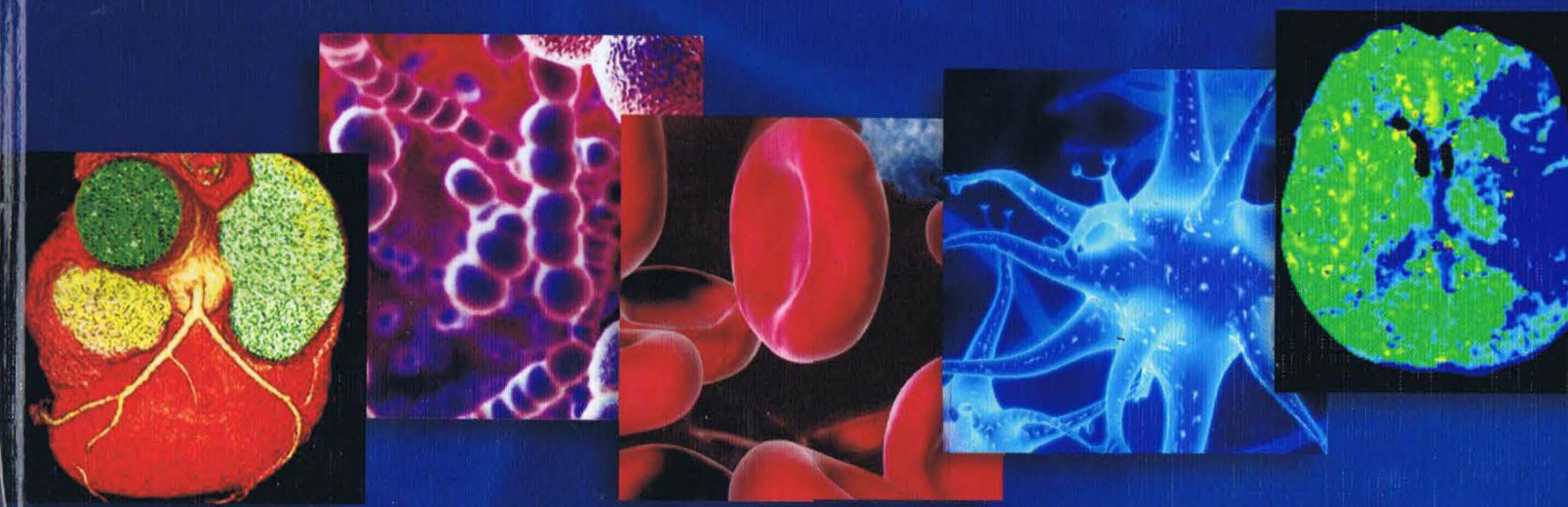
con CD-ROM

17ª Edizione

HARRISON

Principi di MEDICINA INTERNA



Fauci • Braunwald • Kasper • Hauser
Longo • Jameson • Loscalzo

Mc Graw Hill

Volume II

ALGORITMI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI

ALLERGOLOGIA, IMMUNOLOGIA, REUMATOLOGIA

FIG. 311-3 Algoritmo per la diagnosi e il trattamento della rinite 2002

FIG. 313-2 Algoritmo per la diagnosi e la terapia iniziale del LES 2009

FIG. 314-3 Algoritmo per il trattamento medico dell'artrite reumatoide 2022

FIG. 317-1 Algoritmo per la terapia della sindrome di Sjögren 2039

FIG. 318-4 Algoritmo per la diagnosi delle spondiloartropatie 2047

FIG. 319-1 Algoritmo per l'approccio al paziente con sospetta diagnosi di vasculite 2051

FIG. 322-8 Proposta di approccio diagnostico al paziente con possibile sarcoidosi 2069

FIG. 322-9 Trattamento della sarcoidosi acuta 2070

FIG. 322-10 Approccio alla sarcoidosi cronica 2070

FIG. 324-1 Algoritmo per la diagnosi e la tipizzazione dell'amiloidosi 2075

FIG. 325-1 Algoritmo per la diagnosi delle malattie muscoloscheletriche 2079

FIG. 325-2 Algoritmo di inquadramento diagnostico delle patologie muscoloscheletriche più frequenti 2080

FIG. 325-6 Approccio all'uso e all'interpretazione dell'aspirazione del liquido sinoviale e rispettiva analisi 2084

CARDIOLOGIA

FIG. 8-2 Algoritmo composito per la valutazione del rischio cardiaco e la stratificazione dei pazienti da sottoporre a interventi chirurgici non cardiaci 51

FIG. 219-1 Approccio alternativo "primariamente ecocardiografico" alla valutazione di un soffio cardiaco 1346

FIG. 222-11 Algoritmo per la selezione del test da stress iniziale nel paziente con dolore toracico 1368

FIG. 227-4 Algoritmo per il trattamento di pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica con ridotta frazione di eiezione 1411

FIG. 230-1 Strategia di gestione dei pazienti con stenosi mitralica (SM) e sintomi lievi. 1429

FIG. 230-4 Strategia di gestione dei pazienti con insufficienza mitralica cronica grave 1432

FIG. 230-5 Strategia di gestione dei pazienti con stenosi aortica severa. 1435

FIG. 230-6 Strategia di gestione dei pazienti con insufficienza aortica cronica severa 1438

FIG. 237-1 Valutazione del paziente con cardiopatia ischemica nota o sospetta 1476

FIG. 237-2 Algoritmo per il trattamento del paziente con cardiopatia ischemica 1483

FIG. 239-7 Algoritmo per la valutazione della necessità di impiantare un cardiovertitore/defibrillatore (ICD) 1499

GENETICA CLINICA

FIG. 64-3 Algoritmo per la consulenza genetica 415

FIG. 79-6 Algoritmo per l'esecuzione di test genetici in una famiglia con predisposizione al cancro 491

NUTRIZIONE CLINICA

FIG. 73-1 Processo decisionale per l'inizio di un supporto nutrizionale specializzato (SNS) o nutrizione artificiale (NA) 453

FIG. 76-1 Algoritmo per il trattamento di base del paziente con anoressia nervosa o bulimia nervosa 472

EMERGENZE E TERAPIA INTENSIVA

FIG. 216-1 Algoritmo di evacuazione in diversi tipi di incidenti provocati da eventi radiologici 1327

FIG. 216-3 Linee guida generali per il trattamento delle vittime dell'esposizione a radiazioni 1330

FIG. 261-2 Approccio al paziente in stato di shock 1625

FIG. 262-5 Algoritmo per la gestione iniziale dell'ARDS 1633

FIG. 266-2 Trattamento d'emergenza dei pazienti con shock cardiogeno, edema polmonare acuto o entrambi 1653

FIG. 267-3A Algoritmo di trattamento della fibrillazione ventricolare 1662

FIG. 267-3B Algoritmo di trattamento della bradiaritmia/asistolia 1662

FIG. 269-4 Prognosi nei pazienti in coma sopravvissuti 1672

ENDOCRINOLOGIA E METABOLISMO

FIG. 50-2 Algoritmo per la valutazione e la diagnosi differenziale dell'irsutismo 303

FIG. 333-6 Diagnosi e trattamento del prolattinoma 2133

FIG. 333-7 Diagnosi e trattamento del deficit di ormone della crescita (GH) dell'adulto 2137

FIG. 333-9 Trattamento dell'acromegalia 2138

FIG. 333-10 Diagnosi e trattamento della sindrome di Cushing 2141

FIG. 333-11 Diagnosi e trattamento dell'adenoma ipofisario non funzionante 2143

FIG. 336-7 Valutazione dei pazienti con sospetta sindrome di Cushing 2182

FIG. 336-10 Iter diagnostico per la valutazione di pazienti con possibile eccesso di mineralcorticoidi 2187

FIG. 336-12 Diagramma diagnostico in pazienti con sospetta insufficienza surrenale 2190

FIG. 338-11 Screening per la microalbuminuria 2213

FIG. 338-12 Trattamento della dislipidemia nel diabete 2216

FIG. 338-14 Elementi essenziali nel trattamento integrato del diabete di tipo 2 2223

FIG. 338-15 Controllo della glicemia nel diabete di tipo 2 2226

FIG. 339-2 Insufficienza autonomica associata all'ipoglicemia nel diabete mellito 2231

FIG. 339-3 Approccio diagnostico al paziente con ipoglicemia documentata o sospetta 2233

FIG. 340-5 Valutazione della ginecomastia 2243

FIG. 340-6 Valutazione dell'ipogonadismo 2244

FIG. 347-6 Algoritmo per la valutazione dei pazienti con ipercalcemia 2310

FIG. 351-3 Algoritmo per lo screening dell'emocromatosi associata a mutazione di HFE 2353

GASTROENTEROLOGIA ED EPATOLOGIA

FIG. 38-1 Approccio al paziente con disfagia 240

FIG. 40-2 Algoritmo per il trattamento della diarrea acuta 249

FIG. 40-3 Algoritmo per il trattamento della diarrea cronica 252

FIG. 40-4 Algoritmo per il trattamento della stipsi 254

FIG. 42-1 Approccio ai pazienti con sanguinamento acuto dal tratto superiore dell'apparato gastroenterico 259

FIG. 42-2 Algoritmo diagnostico per pazienti con sanguinamento acuto del tratto gastrointestinale inferiore 260

FIG. 43-1 Valutazione del paziente con ittero 262

FIG. 287-12 Approccio alla dispepsia di recente insorgenza 1810

FIG. 295-1 Algoritmo per la valutazione delle alterazioni dei test di funzionalità epatica 1864

FIG. 296-1 Algoritmo per la valutazione del paziente con test epatici cronicamente alterati 1866

FIG. 301-3 Algoritmo terapeutico per l'epatite alcolica 1910

FIG. 302-1 Gestione dell'emorragia ricorrente da varici esofagee 1915

FIG. 302-3 Terapia dell'ascite refrattaria 1916

FIG. 306-1 Approccio al paziente con sospetta pancreatite cronica 1939

EMATOLOGIA E ONCOLOGIA

FIG. 58-17 Classificazione fisiologica delle anemie 316

FIG. 58-18 Approccio diagnostico al paziente con policitemia 363

FIG. 82-2 Algoritmo diagnostico-terapeutico in un paziente neutropenico con febbre 533

FIG. 84-1 Valutazione di un paziente con adenopatia cervicale 543

FIG. 85-2 Algoritmo diagnostico per la valutazione di un nodulo polmonare solitario (SPN) 552

FIG. 86-1 Approccio a un nodulo palpabile della mammella 558

FIG. 86-2 Tecnica della "tripla diagnosi" nel sospetto di cancro mammario 558

FIG. 86-3 Diagnosi e trattamento delle cisti mammarie 558

FIG. 86-4 Approccio alle alterazioni rilevate alla mammografia 559

FIG. 88-1 Approccio terapeutico ai pazienti affetti da carcinoma epatocellulare 576

FIG. 91-2 Valutazione diagnostica di soggetti con disturbi prostatici 589

FIG. 95-2 Algoritmo terapeutico per l'adenocarcinoma e l'adenocarcinoma scarsamente differenziato 609

FIG. 95-3 Algoritmo terapeutico del carcinoma squamocellulare nelle neoplasie a origine sconosciuta 609

FIG. 99-3 Fisiopatologia delle crisi falcemiche 630

FIG. 104-2 Terapia della leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi 672

FIG. 109-2 Valutazione del paziente trombocitopenico 711

FIG. 112-1 Classificazione dei farmaci antitrombotici 726

FIG. 270-2 Trattamento dei pazienti affetti da neoplasie che manifestano dolore rachideo 1682

FIG. 270-4 Trattamento dei pazienti ad alto rischio per sindrome da lisi tumorale 1686

MALATTIE INFETTIVE E HIV/AIDS

FIG. 118-4 Uso diagnostico dell'ecocardiografia transesofagea e transtoracica 780

FIG. 121-3 Trattamento dei pazienti con ascessi intraaddominali mediante drenaggio percutaneo 797

FIG. 122-1 Algoritmo clinico per l'approccio al paziente con diarrea infettiva acquisita in comunità o tossinfezione alimentare 802

FIG. 144-1 Schema della relazione tra colonizzazione del tratto gastrointestinale superiore da parte di *Helicobacter pylori* e l'insorgenza di malattie nei Paesi industrializzati 929

FIG. 144-2 Trattamento dell'infezione da *Helicobacter pylori* 930

FIG. 166-2 Algoritmo per il trattamento delle varie manifestazioni acute e croniche della borreliosi di Lyme 1036

FIG. 182-30 La sindrome acuta da HIV 1142

FIG. 182-34 Algoritmo per la valutazione della diarrea nel paziente con infezione da HIV 1149

FIG. 188-4 Algoritmo per la profilassi postesposizione della rabbia 1196

NEFROLOGIA

FIG. 46-1 Approccio clinico al paziente con iponatriemia 278

FIG. 46-2 Approccio clinico al paziente con ipernatriemia 280

FIG. 46-3 Algoritmo di approccio clinico al paziente con ipokaliemia 282

FIG. 46-4 Algoritmo di approccio clinico al paziente con iperkaliemia 284

FIG. 49-2 Algoritmo per la valutazione e il trattamento dei pazienti con disfunzione erettile 298

FIG. 276-2 Algoritmo per il trattamento del ricevente il trapianto di rene nell'immediato periodo post-trapianto 1728

FIG. 283-1 Approccio diagnostico all'ostruzione delle vie urinarie nell'insufficienza renale di natura indefinita 1775

NEUROLOGIA E PSICHIATRIA

FIG. 363-2 Valutazione di un paziente adulto che ha presentato una crisi epilettica 2424

FIG. 363-3 Terapia farmacologica dello stato di male epilettico tonico-clonico generalizzato negli adulti 2429

FIG. 364-1 Gestione medica dell'ictus e dell'attacco ischemico transitorio 2432

FIG. 366-4 Approcci terapeutici nella MP idiopatica di nuova diagnosi 2472

FIG. 375-4 Algoritmo terapeutico per la sclerosi multipla 2534

FIG. 376-1 Gestione dei pazienti con sospetta infezione del SNC 2537

FIG. 376-2 Fisiopatologia delle complicanze neurologiche delle meningiti batteriche 2539

FIG. 379-1 Approccio alla valutazione di una neuropatia periferica 2566

FIG. 379-2 Approccio diagnostico alla malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) 2578

FIG. 381-2 Trattamento della miastenia gravis 2590

FIG. 386-1 Linee guida per il trattamento dei disturbi depressivi maggiori 2630

PNEUMOLOGIA

FIG. 33-3 Algoritmo per la valutazione del paziente con dispnea 224

FIG. 34-1 Algoritmo per la gestione della tosse di durata superiore a 3 settimane 226

FIG. 34-2 Algoritmo per la valutazione di un'emottisi non massiva 228

FIG. 244-1 Algoritmo per la gestione di un paziente con ipertensione polmonare di natura non determinata 1532

FIG. 244-2 Algoritmo per la scelta del migliore trattamento farmacologico di un paziente con ipertensione arteriosa polmonare 1532

FIG. 246-5 Algoritmo per l'approccio al paziente con ipossiemia arteriosa 1547

FIG. 252-2 Approccio diagnostico alle bronchiectasie 1584

FIG. 256-1 Come decidere se è necessario un approccio diagnostico di imaging nel sospetto di TVP ed EP 1604

FIG. 256-4 Test di imaging per diagnosticare TVP ed EP 1607

FIG. 256-5 Gestione della tromboembolia polmonare acuta 1607

FIG. 257-1 Approccio alla diagnosi dei versamenti pleurici 1610

PRESENTAZIONI SISTEMICHE

FIG. 16-6 Algoritmo di trattamento della lombalgia acuta in soggetti di età pari o superiore a 18 anni 114

FIG. 11-2 Decorsi clinici negli ultimi giorni dei pazienti terminali 79

FIG. 19-1 Approccio al paziente con febbre di origine sconosciuta classica 133

FIG. 21-1 Approccio al paziente con sincope 142

FIG. 23-3 Algoritmo per l'inquadramento iniziale del paziente affetto da ipostenia 149

FIG. 30-4 Algoritmo per l'approccio ai pazienti con deficit uditivo 201

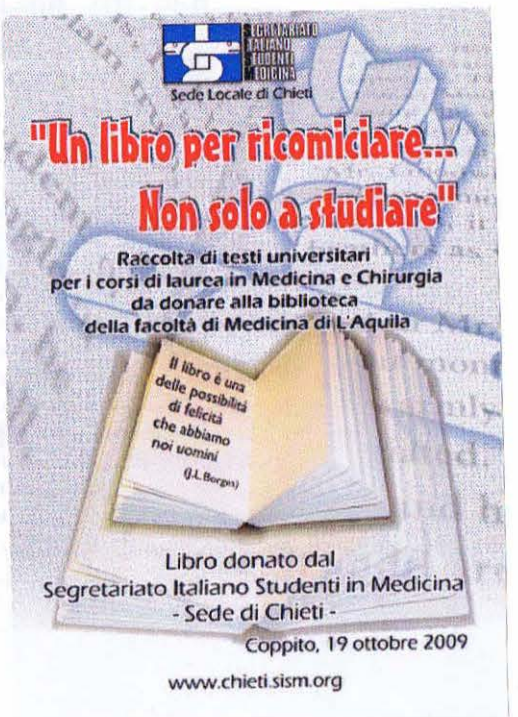
FIG. 57-1 Algoritmo di guida alla diagnosi in un paziente con fotosensibilità 354

Università AQ
BIBLIOTECA
"Carlo Urbani"
WB
115 H22
2009/2
21302

17ª Edizione

HARRISON

Principi di MEDICINA INTERNA



INDICE

Breve riassunto dei capitoli da e1 a e39 XXIII
Autori XXVII
Prefazione XLIII
Presentazione dell'edizione italiana XLVII

PARTE 1 Introduzione alla medicina clinica

1 La pratica della medicina 1
Gli Editors

2 Aspetti globali in medicina 6
Jim Yong Kim, Paul Farmer

3 Il processo decisionale in medicina clinica 16
Daniel B. Mark

4 Screening e prevenzione delle malattie 24
Gary J. Martin

5 Principi di farmacologia clinica 27
Dan M. Roden

6 La salute della donna 39
Andrea Dunaif

7 Malattie di interesse medico in gravidanza 43
Robert L. Barbieri, John T. Repke

8 Valutazione medica del paziente chirurgico 49
Wei C. Lau, Kim A. Eagle

9 Medicina geriatrica 53
Lisa B. Caruso, Rebecca A. Silliman

10 Medicina complementare e alternativa 62
Stephen E. Straus

11 Cure palliative e assistenza ai malati terminali 66
Ezekiel J. Emanuel, Joshua Hauser, Linda L. Emanuel

e1 Sicurezza e qualità dell'assistenza sanitaria e1
David W. Bates

e2 Considerazioni economiche sulla praticità della medicina e7
David Meltzer

e3 Disuguaglianze etniche e razziali in ambito sanitario e11
Joseph R. Betancourt, David Blumenthal

e4 Questioni etiche in medicina clinica e19
Bernard Lo

PARTE 2 Principali manifestazioni e quadri clinici delle malattie

SEZIONE 1 DOLORE

12 Dolore: fisiopatologia e trattamento 81
Howard L. Fields, Joseph B. Martin

13 Dolore toracico 87
Thomas H. Lee

14 Dolore addominale 91
William Silen

15 Cefalea 95
Peter J. Goadsby, Neil H. Raskin

16 Dolore alla schiena e al collo 107
John W. Engstrom

SEZIONE 2 ALTERAZIONI DELLA TEMPERATURA CORPOREA

17 Febbre e ipertermia 117
Charles A. Dinarello, Reuven Porat

18 Febbre ed eruzioni cutanee 121
Elaine T. Kaye, Kenneth M. Kaye

e5 Atlante delle eruzioni cutanee associate a febbre e23
Kenneth M. Kaye, Elaine T. Kaye

19 Febbre di origine sconosciuta 130
Jeffrey A. Gelfand, Michael V. Callahan

20 Ipotermia e congelamento 135
Daniel F. Danzl

SEZIONE 3 DISFUNZIONI DEL SISTEMA NERVOSO

21 Sincope 139
Mark D. Carlson

22 Capogiri e vertigine 144
Robert B. Daroff

23 Paresi e paralisi 147
Michael J. Aminoff

24 Disturbi della marcia e dell'equilibrio 151
Lewis Sudarsky

25 Intorpidimento, formicolii e perdita di sensibilità 154
Michael J. Aminoff, Arthur K. Asbury

26 Confusione e delirium 158
S. Andrew Josephson, Bruce L. Miller

e6 Perdita di memoria e33
Bruce L. Miller, Thomas D. Bird

27 Afasia, amnesia e altri disturbi cerebrali focali 162
M.-Marsel Mesulam

28 Disturbi del sonno 171
Charles A. Czeisler, John W. Winkelman, Gary S. Richardson

SEZIONE 4 ALTERAZIONI DELLA VISIONE, DELL'UDITO, DELL'ODORATO E DELLA FARINGE

29 Malattie dell'occhio 180
Jonathan C. Horton

30 Disturbi dell'odorato, del gusto e dell'udito 196
Anil K. Lalwani

31 Faringite, sinusite, otite e altre infezioni delle vie respiratorie superiori 205
Michael A. Rubin, Ralph Gonzales, Merle A. Sande

32 Manifestazioni orali delle malattie sistemiche 214
Samuel C. Durso

e7 **Atlante delle manifestazioni orali delle malattie** e37
Samuel C. Durso, Janet A. Yellowitz, Jane C. Atkinson

SEZIONE 5 ALTERAZIONI DELLE FUNZIONI RESPIRATORIA E CIRCOLATORIA

33 **Dispnea ed edema polmonare** 221
Richard M. Schwartzstein

34 **Tosse ed emottisi** 225
Steven E. Weinberger, David A. Lipson

35 **Ipossia e cianosi** 229
Eugene Braunwald

36 **Edema** 231
Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo

e8 **Approccio al paziente con soffio cardiaco** e43
Patrick T. O'Gara, Eugene Braunwald

37 **Palpitazioni** 236
Joseph Loscalzo

SEZIONE 6 ALTERAZIONI DELLA FUNZIONE GASTROINTESTINALE

38 **Disfagia** 237
Raj K. Goyal

39 **Nausea, vomito e indigestione** 240
William L. Hasler

40 **Diarrea e stipsi** 245
Michael Camilleri, Joseph A. Murray

41 **Calo ponderale** 255
Carol M. Reife

42 **Sanguinamento gastrointestinale** 257
Loren Laine

43 **Ittero** 261
Daniel S. Pratt, Marshall M. Kaplan

44 **Distensione addominale e ascite** 266
Robert M. Glickman, Roshini Rajapaksa

SEZIONE 7 ALTERAZIONI DELLA FUNZIONE RENALE E DELLE VIE URINARIE

45 **Iperazotemia e alterazioni urinarie** 268
Bradley M. Denker, Barry M. Brenner

e9 **Atlante di biopsie renali e sedimenti urinari** e53
Agnes B. Fogo, Eric G. Neilson

46 **Alterazioni dei liquidi e degli elettroliti** 274
Gary G. Singer, Barry M. Brenner

47 **Ipercalcemia e ipocalcemia** 285
Sundeep Khosla

48 **Acidosi e alcalosi** 287
Thomas D. DuBose, Jr.

SEZIONE 8 ALTERAZIONI DELLA FUNZIONE SESSUALE E DELLA RIPRODUZIONE

49 **Disfunzione sessuale** 296
Kevin T. McVary

50 **Irsutismo e virilizzazione** 301
David A. Ehrmann

51 **Disturbi mestruali e dolore pelvico** 304
Janet E. Hall

SEZIONE 9 ALTERAZIONI DELLA PELLE

52 **Approccio al paziente con malattia cutanea** 308
Thomas J. Lawley, Kim B. Yancey

53 **Eczema, psoriasi, infezioni cutanee, acne e altre affezioni cutanee comuni** 312
Calvin O. McCall, Thomas J. Lawley

54 **Manifestazioni cutanee di malattie sistemiche** 321
Jean L. Bolognia, Irwin M. Braverman

55 **Malattie cutanee immunomediate** 336
Kim B. Yancey, Thomas J. Lawley

56 **Reazioni cutanee da farmaci** 343
Jean-Claude Roujeau, Robert S. Stern, Bruce U. Wintroub

57 **Fotosensibilizzazione e altre reazioni alla luce** 350
David R. Bickers

e10 **Atlante delle manifestazioni cutanee delle malattie sistemiche** e61
Thomas J. Lawley, Stephen F. Templeton

SEZIONE 10 ALTERAZIONI EMATOLOGICHE

58 **Anemia e policitemia** 355
John W. Adamson, Dan L. Longo

59 **Emorragia e trombosi** 363
Barbara A. Konkle

60 **Linfoadenopatia e splenomegalia** 370
Patrick H. Henry, Dan L. Longo

61 **Alterazioni dei granulociti e dei monociti** 375
Steven M. Holland, John I. Gallin

e11 **Atlante di ematologia e analisi dello striscio di sangue periferico** e77
Dan L Longo

PARTE 3 Genetica e malattia

62 **Principi di genetica umana** 385
J. Larry Jameson, Peter Kopp

63 **Malattie cromosomiche** 405
Terry J. Hassold, Stuart Schwartz

64 **Applicazioni della genetica in medicina** 412
Susan Miesfeldt, J. Larry Jameson

65 **Terapia genica nella medicina clinica** 418
Katherine A. High

PARTE 4 Medicina rigenerativa

66 **Biologia delle cellule staminali** 423
Minoru S. H. Ko

67 **Applicazioni della biologia delle cellule staminali in medicina clinica** 425
John A. Kessler

68 **Cellule staminali ematopoietiche** 428
David T. Scadden, Dan L. Longo

69 **Ingegneria dei tessuti** 432
Jennifer Anderson, Joseph P. Vacanti

PARTE 5 Nutrizione

70 **Fabbisogni nutrizionali e valutazione della dieta** 435
Johanna Dwyer

71 **Carenza ed eccesso di vitamine e minerali traccia** 439
Robert M. Russell, Paolo M. Suter

72 **Malnutrizione e valutazione nutrizionale** 447
Douglas C. Heimburger

73 **Terapia nutrizionale enterale e parenterale** 452
Bruce R. Bistrian, David F. Driscoll

74 **Biologia dell'obesità** 459
Jeffrey S. Flier, Eleftheria Maratos-Flier

75 **Valutazione e trattamento dell'obesità** 465
Robert F. Kushner

76 **Disturbi del comportamento alimentare** 470
B. Timothy Walsh

PARTE 6 Oncologia ed ematologia

SEZIONE 1 PATOLOGIE NEOPLASTICHE

77 **Approccio al paziente affetto da cancro** 475
Dan L. Longo

78 **Prevenzione e diagnosi precoce dei tumori** 482
Otis W. Brawley, Barnett S. Kramer

79 **Genetica del cancro** 488
Pat J. Morin, Jeffrey M. Trent, Francis S. Collins, Bert Vogelstein

80 **Biologia della cellula tumorale e angiogenesi** 494
Robert G. Fenton, Dan L. Longo

81 **Principi di terapia antitumorale** 509
Edward A. Sausville, Dan L. Longo

82 **Infezioni nei pazienti affetti da neoplasie** 528
Robert Finberg

83 **Tumori cutanei** 536
Arthur J. Sober, Hensin Tsao, Carl V. Washington

84 **Neoplasie maligne della testa e del collo** 542
Everett E. Vokes

85 **Neoplasie del polmone** 545
John D. Minna, Joan H. Schiller

86 **Carcinoma della mammella** 556
Marc E. Lippman

87 **Neoplasie maligne dell'apparato gastroenterico** 564
Robert J. Mayer

88 **Tumori del fegato e delle vie biliari** 573
Brian I. Carr

89 **Cancro del pancreas** 580
Yu Jo Chua, David Cunningham

90 **Carcinomi della vescica e del rene** 583
Howard I. Scher, Robert J. Motzer

91 **Patologia benigna e maligna della prostata** 587
Howard I. Scher

92 **Cancro del testicolo** 594
Robert J. Motzer, George J. Bosl

93 **Neoplasie maligne ginecologiche** 597
Robert C. Young

94 **Sarcomi dei tessuti molli, sarcomi dell'osso e metastasi ossee** 603
Shreyaskumar R. Patel, Robert S. Benjamin

95 **Neoplasie a sede primitiva ignota** 607
Gauri R. Varadhachary, James L. Abbruzzese

96 **Sindromi paraneoplastiche endocrine/ematologiche** 611
J. Larry Jameson, Bruce E. Johnson

97 **Sindromi neurologiche paraneoplastiche** 616
Josep Dalmau, Myrna R. Rosenfeld

e12 **Timoma** e89
Dan L. Longo

e13 **Conseguenze tardive delle neoplasie maligne e del loro trattamento** e91
Michael C. Perry, Dan L. Longo

SEZIONE 2 ALTERAZIONI DELL'EMOPOIESI

98 **Anemia sideropenica e altre anemie ipoproliferative** 621
John W. Adamson

99 **Emoglobinopatie** 627
Edward J. Benz, Jr.

100 **Anemie megaloblastiche** 636
A. Victor Hoffbrand

101 **Anemie emolitiche e anemie secondarie a emorragia acuta** 644
Lucio Luzzatto

102 **Malattie da insufficienza midollare: anemia aplastica e sindromi mielodisplastiche** 654
Neal S. Young

103 **Policitemia vera e altre malattie mieloproliferative** 663
Jerry L. Spivak

104 **Leucemia mieloide acuta e cronica** 668
Meir Wetzler, John C. Byrd, Clara D. Bloomfield

105 **Neoplasie delle cellule linfatiche** 678
Dan L. Longo

106 **Discrasie plasmacellulari** 691
Nikhil C. Munshi, Dan L. Longo, Kenneth C. Anderson

107 **Biologia e terapia trasfusionale** 698
Jeffery S. Dzieczkowski, Kenneth C. Anderson

108 **Trapianto di cellule emopoietiche** 704
Frederick R. Appelbaum

SEZIONE 3 ALTERAZIONI DELL'EMOSTASI

109 **Alterazioni delle piastrine e della parete vasale** 709
Barbara A. Konkle

110 **Difetti della coagulazione** 716
Valder Arruda, Katherine A. High

111 **Trombosi venosa** 722
F. R. Rosendaal, H. R. Büller

112 **Farmaci antipiastrinici, anticoagulanti e fibrinolitici** 726
Jeffrey I. Weitz

PARTE 7 Malattie infettive

SEZIONE 1 CONSIDERAZIONI GENERALI SULLE MALATTIE INFETTIVE

113 **Introduzione alle malattie infettive: interazioni ospite-agente patogeno** 739
Lawrence C. Madoff, Dennis L. Kasper

114 **Meccanismi molecolari della patogenesi microbica** 743
Gerald B. Pier

115 **Approccio al paziente con infezione acuta febbrile** 750
Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

116 **Principi d'immunizzazione e utilizzo dei vaccini** 756
Gerald T. Keusch, Kenneth J. Bart, Mark Miller

117 **Norme sanitarie per i viaggiatori internazionali** 770
Jay S. Keystone, Phyllis E. Kozarsky

e14 **Diagnosi di laboratorio delle malattie infettive** e97
Alexander J. McAdam, Andrew B. Onderdonk

SEZIONE 2 SINDROMI CLINICHE: INFEZIONI ACQUISITE IN COMUNITÀ

118 **Endocarditi infettive** 776
Adolf W. Karchmer

119 **Infezioni della cute, dei muscoli e dei tessuti molli** 785
Dennis L. Stevens

120 **Osteomielite** 790
Jeffrey Parsonnet

121 **Infezioni e ascessi intraddominali** 794
Miriam J. Baron, Dennis L. Kasper

122 **Malattie infettive acute diarroiche e tossinfezioni alimentari** 800
Joan R. Butterton, Stephen B. Calderwood

123 **Malattia associata a *Clostridium difficile*, compresa la colite pseudomembranosa** 805
Dale N. Gerding, Stuart Johnson

124 **Infezioni trasmissibili sessualmente: inquadramento generale e approccio clinico** 808
King K. Holmes

e15 **Infezioni da ustioni, morsi e graffi** e107
Lawrence C. Madoff, Florencia Pereyra

SEZIONE 3 SINDROMI CLINICHE: INFEZIONI NOSOCOMIALI

125 **Infezioni legate all'assistenza sanitaria** 821
Robert A. Weinstein

126 **Infezioni nel paziente sottoposto a trapianto** 828
Robert Finberg, Joyce Fingeroth

SEZIONE 4 APPROCCIO ALLA TERAPIA DELLE MALATTIE BATTERICHE

127 **Trattamento e profilassi delle infezioni batteriche** 837
Gordon L. Archer, Ronald E. Polk

SEZIONE 5 MALATTIE CAUSATE DA BATTERI GRAM-POSITIVI

128 **Infezioni da pneumococco** 850
Daniel M. Musher

129 **Infezioni stafilococciche** 857
Franklin D. Lowy

130 **Infezioni streptococciche ed enterococciche** 866
Michael R. Wessels

131 **Difterite e altre infezioni causate da *Corynebacteria* e specie correlate** 874
William R. Bishai, John R. Murphy

132 **Infezioni da *Listeria monocytogenes*** 879
Elizabeth L. Hohmann, Daniel A. Portnoy

133 **Tetano** 881
Elias Abrutyn

134 **Botulismo** 884
Elias Abrutyn

135 **Gangrena gassosa e altre infezioni da clostridi** 887
Dennis L. Kasper, Lawrence C. Madoff

SEZIONE 6 MALATTIE CAUSATE DA BATTERI GRAM-NEGATIVI

136 **Infezioni da meningococco** 891
Lee M. Wetzler

137 **Infezioni da gonococco** 898
Sanjay Ram, Peter A. Rice

138 **Infezioni da *Moraxella*** 903
Daniel M. Musher

139 **Infezioni da *Haemophilus*** 905
Timothy F. Murphy

140 **Infezioni da batteri del gruppo HACEK e altri batteri Gram-negativi** 909
Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

141 **Infezioni da *Legionella*** 911
Miguel Sabria, Victor L. Yu

142 **Pertosse e altre infezioni sostenute da *Bordetella*** 915
Scott A. Halperin

143 **Malattie causate da bacilli enterici Gram-negativi** 919
Thomas A. Russo, James R. Johnson

144 **Infezioni da *Helicobacter pylori*** 927
John C. Atherton, Martin J. Blaser

145 **Infezioni da *Pseudomonas* e microrganismi correlati** 931
Reuben Ramphal

146 **Salmonellosi** 937
David A. Pegues, Samuel I. Miller

147 **Shigellosi** 943
Philippe Sansonetti, Jean Bergounioux

148 **Infezioni da *Campylobacter* e specie correlate** 946
Martin J. Blaser

149 **Colera e altre malattie causate da vibrioni** 948
Matthew K. Waldor, Gerald T. Keusch

150 **Brucellosi** 953
Michael J. Corbel, Nicholas J. Beeching

151 **Tularemia** 957
Richard F. Jacobs, Gordon E. Schutze

152 **Peste e altre infezioni da *Yersinia*** 960
David T. Dennis, Grant L. Campbell

153 **Infezioni da *Bartonella*, inclusa la malattia da graffio di gatto** 967
David H. Spach, Emily Darby

154 **Donovanosi** 970
Gavin Hart

SEZIONE 7 INFEZIONI DA BATTERI ETEROGENEI

155 **Nocardiosi** 972
Gregory A. Filice

156 **Actinomicosi** 976
Thomas A. Russo

157 **Infezioni miste da anaerobi** 979
Dennis L. Kasper, Ronit Cohen-Poradosu

SEZIONE 8 MALATTIE DA MICOBATTERI

158 **Tubercolosi** 985
Mario C. Raviglione, Richard J. O'Brien

159 **Lebbra (malattia di Hansen)** 999
Robert H. Gelber

160 **Micobatteri non tubercolari** 1005
C. Fordham von Reyn

161 **Agenti antimicobatterici** 1010
Richard J. Wallace, Jr., David E. Griffith

SEZIONE 9 MALATTIE DA SPIROCHETE

162 **Sifilide** 1016
Sheila A. Lukehart

163 **Treponematosi endemiche** 1023
Sheila A. Lukehart

164 **Leptospirosi** 1026
Peter Speelman, Rudy Hartskeerl

165 **Febbre ricorrente** 1029
David T. Dennis

166 **Borreliosi di Lyme** 1032
Allen C. Steere

SEZIONE 10 MALATTIE DA RICKETTSIE, MICOPLASMI E CLAMIDIE

167 **Malattie da rickettsie** 1036
David H. Walker, J. Sephen Dumler, Thomas Marrie

168 **Infezioni da *Mycoplasma*** 1045
William M. McCormack

169 **Infezioni da *Chlamydia*** 1047
Walter E. Stamm

SEZIONE 11 MALATTIE VIRALI: CONSIDERAZIONI GENERALI

170 **Virologia medica** 1056
Fred Wang, Elliott Kieff

171 **Chemioterapia antivirale (esclusi i farmaci antiretrovirali)** 1063
Lindsey R. Baden, Raphael Dolin

SEZIONE 12 INFEZIONI DA VIRUS A DNA

172 **Infezioni da virus herpes simplex** 1072
Lawrence Corey

173 **Infezioni da virus varicella-zoster** 1078
Richard J. Whitley

174 **Infezioni da virus di Epstein-Barr, compresa la mononucleosi infettiva** 1082
Jeffrey I. Cohen

175 **Infezioni da citomegalovirus e herpes virus umani di tipo 6, 7 e 8** 1085
Martin S. Hirsch

176 **Mollusco contagioso, monkeypox e altri poxvirus (escluso il virus del vaiolo)** 1089
Fred Wang

177 **Infezioni da parvovirus** 1090
Kevin E. Brown

178 **Infezioni da papillomavirus umani** 1093
Richard C. Reichman

SEZIONE 13 INFEZIONI DA VIRUS RESPIRATORI A DNA E A RNA

179 **Infezioni respiratorie virali comuni e sindrome respiratoria acuta grave (SARS)** 1095
Raphael Dolin

180 **Influenza** 1102
Raphael Dolin

SEZIONE 14 INFEZIONI DA VIRUS DELL'IMMUNODEFICIENZA UMANA E DA ALTRI RETROVIRUS UMANI

181 **Retrovirus umani** 1107
Dan L. Longo, Anthony S. Fauci

182 **Sindrome da virus dell'immunodeficienza umana: AIDS e disturbi associati** 1112
Anthony S. Fauci, H. Clifford Lane

SEZIONE 15 INFEZIONI DA VIRUS A RNA

183 **Gastroenteriti virali** 1177
Umesh D. Parashar, Roger I. Glass

184 **Enterovirus e reovirus** 1180
Jeffrey I. Cohen

185 **Morbillo** 1185
Anne Gershon

186 **Rosolia** 1189
Anne Gershon

187 **Parotite epidemica** 1191
Anne Gershon

188 **Rabbia e altre infezioni da rabdovirus** 1193
Alan C. Jackson, Eric C. Johannsen

189 **Infezioni causate da virus trasmessi da artropodi e roditori** 1197
Clarence J. Peters

190 **Filovirus (Marburg ed Ebola)** 1210
Clarence J. Peters

INDICE

SEZIONE 16 INFEZIONI FUNGINE E DA ALGHE

191 **Diagnosi e terapia delle infezioni fungine** 1212
John E. Edwards, Jr.

192 **Istoplasmosi** 1215
Chadi A. Hage, L. Joseph Wheat

193 **Coccidioidomicosi** 1217
Neil M. Ampel

194 **Blastomicosi** 1219
Stanley W. Chapman, Donna C. Sullivan

195 **Criptococcosi** 1221
Arturo Casadevall

196 **Candidosi** 1223
John E. Edwards, Jr.

197 **Aspergillosi** 1226
David W. Denning

198 **Mucormicosi** 1230
Alan M. Sugar

199 **Altre micosi e infezioni da alghe** 1232
Stanley W. Chapman, Donna C. Sullivan

200 **Infezione da *Pneumocystis*** 1236
A. George Smulian, Peter D. Walzer

SEZIONE 17 INFEZIONI DA PROTOZOI ED ELMINTI: CONSIDERAZIONI GENERALI

e16 **Diagnosi di laboratorio delle infezioni parassitarie** e113
Sharon L. Reed, Charles E. Davis

201 **Farmaci utilizzati nel trattamento delle infezioni causate da parassiti** 1238
Thomas A. Moore

e17 **Farmacologia degli agenti per il trattamento delle infezioni parassitarie** e119
Thomas A. Moore

SEZIONE 18 INFEZIONI DA PROTOZOI

202 **Amebiasi e infezioni da amebe free-living** 1244
Sharon L. Reed

203 **Malaria** 1248
Nicholas J. White, Joel G. Breman

204 **Babesiosi** 1262
Jeffrey A. Gelfand, Edouard Vannier

e18 **Atlante di campioni di sangue nella malaria e nella babesiosi** e127
Nicholas J. White, Joel G. Breman

205 **Leishmaniosi** 1264
Barbara L. Herwaldt

206 **Tripanosomiasi** 1268
Louis V. Kirchhoff

207 **Infezione da *Toxoplasma*** 1273
Lloyd H. Kasper

208 **Infezioni intestinali da protozoi e tricomoniasi** 1278
Peter F. Weller

SEZIONE 19 INFEZIONI DA ELMINTI

209 ***Trichinella* e altri nematodi tissutali** 1283
Peter F. Weller

210 **Nematodi intestinali** 1286
Peter F. Weller, Thomas B. Nutman

211 **Filariosi e infezioni correlate** 1290
Thomas B. Nutman, Peter F. Weller

212 **Schistosomiasi e altre infestazioni da trematodi** 1296
Adel A. F. Mahmoud

213 **Cestodi** 1302
A. Clinton White, Jr., Peter F. Weller

PARTE 8 Bioterrorismo e medicina clinica

214 **Bioterrorismo microbico** 1309
H. Clifford Lane, Anthony S. Fauci

215 **Bioterrorismo chimico** 1317
Charles G. Hurst, Jonathan Newmark, James A. Romano, Jr.

216 **Bioterrorismo da radiazioni** 1324
Zelig A. Tochner, Eli Glatstein

PARTE 9 Malattie del sistema cardiovascolare

SEZIONE 1 INTRODUZIONE ALLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

217 **Basi biologiche del sistema cardiovascolare** 1331
Joseph Loscalzo, Peter Libby, Eugene Braunwald

218 **Epidemiologia delle malattie cardiovascolari** 1340
Thomas A. Gaziano, J. Michael Gaziano

219 **Approccio al paziente con possibile malattia cardiovascolare** 1344
Eugene Braunwald

SEZIONE 2 DIAGNOSI DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

220 **Esame obiettivo del sistema cardiovascolare** 1347
Robert A. O'Rourke, Eugene Braunwald

221 **Elettrocardiografia** 1353
Ary L. Goldberger

e19 **Atlante di elettrocardiografia** e131
Ary L. Goldberger

222 **Tecniche non invasive di imaging cardiaco: ecocardiografia, cardiologia nucleare e imaging RM/TC** 1361
Rick A. Nishimura, Raymond J. Gibbons, James F. Glockner, A. Jamil Tajik

e20 **Atlante di imaging cardiologico non invasivo** e149
Rick A. Nishimura, Raymond J. Gibbons, James F. Glocker, A. Jamil Tajik

223 **Angiografia e cateterismo cardiaco diagnostico** 1369
Donald S. Baim

SEZIONE 3 DISTURBI DEL RITMO

224 **Principi di elettrofisiologia** 1374
Gordon F. Tomaselli

225 **Bradiaritmie** 1380
Gordon F. Tomaselli

226 **Tachiaritmie** 1388
Francis Marchlinski

e21 **Atlante delle aritmie cardiache** e159
Ary L. Goldberger

SEZIONE 4 MALATTIE DEL CUORE

227 **Insufficienza cardiaca e cuore polmonare** 1405
Douglas L. Mann

228 **Trapianto cardiaco e circolazione assistita prolungata** 1416
Sharon A. Hunt

229 **Cardiopatie congenite nell'adulto** 1419
John S. Child

230 **Malattie delle valvole cardiache** 1426
Patrick O'Gara, Eugene Braunwald

231 **Miocardiopatie e miocarditi** 1441
Joshua Wynne, Eugene Braunwald

232 **Malattie del pericardio** 1448
Eugene Braunwald

233 **Neoplasie e lesioni cardiache** 1455
Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci

234 **Manifestazioni cardiache di malattie sistemiche** 1458
Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci

SEZIONE 5 MALATTIE VASCOLARI

235 **Patogenesi, prevenzione e trattamento dell'aterosclerosi** 1460
Peter Libby

e22 **Atlante dell'aterosclerosi** e171
Peter Libby

236 **Sindrome metabolica** 1468
Robert H. Eckel

237 **Cardiopatia ischemica** 1472
Elliott M. Antman, Andrew P. Selwyn, Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo

238 **Angina instabile e infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST** 1485
Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald

239 **Infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST** 1490
Elliott M. Antman, Eugene Braunwald

240 **Rivascolarizzazione coronarica percutanea** 1501
Donald S. Baim

e23 **Atlante della rivascolarizzazione percutanea** e173
Donald S. Baim

241 **Ipertensione arteriosa** 1506
Theodore A. Kotchen

242 **Malattie dell'aorta** 1519
Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

243 **Malattie dei vasi periferici** 1524
Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

244 **Ipertensione polmonare** 1531
Stuart Rich

PARTE 10 Malattie dell'apparato respiratorio

SEZIONE 1 DIAGNOSI DELLE MALATTIE RESPIRATORIE

245 **Approccio al paziente con malattie dell'apparato respiratorio** 1539
David A. Lipson, Steven E. Weinberger

246 **Disturbi della funzione respiratoria** 1541
Steven E. Weinberger, Ilene M. Rosen

247 **Procedure diagnostiche nelle malattie respiratorie** 1548
Scott Manaker, Steven E. Weinberger

e24 **Atlante di immagini del torace** e179
Patricia Kritek, John J. Reilly, Jr.

SEZIONE 2 PATOLOGIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

248 **Asma** 1551
Peter J. Barnes

249 **Polmoniti da ipersensibilità e infiltrati polmonari con eosinofilia** 1562
Joel N. Kline, Gary W. Hunninghake

250 **Malattie polmonari da agenti ambientali** 1566
Frank E. Speizer, John R. Balmes

251 **Polmonite** 1573
Lionel A. Mandell, Richard Wunderink

252 **Bronchiectasie e ascesso polmonare** 1582
Gregory Tino, Steven E. Weinberger

253 **Fibrosi cistica** 1585
Richard C. Boucher

254 **Broncopneumopatia cronica ostruttiva** 1588
John J. Reilly Jr., Edwin K. Silverman, Steven D. Shapiro

255 **Pneumopatie interstiziali** 1595
Talmadge E. King, Jr.

256 **Trombosi venosa profonda e tromboembolia polmonare** 1603
Samuel Z. Goldhaber

257 **Malattie della pleura e del mediastino** 1610
Richard W. Light

258 **Disturbi della ventilazione** 1613
Eliot A. Phillipson

259 **Apnea del sonno** 1617
Neil J. Douglas

260 **Trapianto di polmone** 1619
Elbert P. Trulok

PARTE 11 Terapia intensiva

SEZIONE 1 TERAPIA INTENSIVA RESPIRATORIA

261 **Principi di terapia intensiva** 1623
John P. Kress, Jesse B. Hall

262 **Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)** 1629
Bruce D. Levy, Steven D. Shapiro

263 **Ventilazione meccanica** 1633
Edward P. Ingenito

SEZIONE 2 SHOCK E ARRESTO CARDIACO

264 **Approccio al paziente con shock** 1638
Ronald V. Maier

265 **Sepsi e shock settico** 1644
Robert S. Munford

266 **Shock cardiogeno ed edema polmonare** 1651
Judith S. Hochman, David H. Ingbar

267 **Collasso cardiocircolatorio, arresto cardiaco e morte cardiaca improvvisa** 1657
Robert J. Myerburg, Agustin Castellanos

SEZIONE 3 TERAPIA INTENSIVA NEUROLOGICA

268 **Coma** 1663
Allan H. Ropper

269 **Terapia intensiva neurologica, compreso il trattamento dell'encefalopatia ipossico-ischemica e dell'emorragia subaracnoidea** 1669
J. Claude Hemphill III, Wade S. Smith

SEZIONE 4 EMERGENZE ONCOLOGICHE

270 **Emergenze oncologiche** 1678
Rasim Gucalp, Janice P. Dutcher

PARTE 12 Malattie del rene e delle vie urinarie

271 **Biologia cellulare e molecolare del rene** 1689
Alfred L. George, Jr., Eric G. Neilson

272 **Adattamento del rene al danno renale** 1696
Raymond C. Harris, Eric G. Neilson

273 **Insufficienza renale acuta** 1700
Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow

274 **Malattia renale cronica** 1709
Joanne M. Bargman, Karl Skorecki

275 **Dialisi nel trattamento dell'insufficienza renale** 1719
Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow

276 **Trapianto di rene nel trattamento dell'insufficienza renale** 1723
Charles B. Carpenter, Edgar L. Milford, Mohamed H. Sayegh

277 **Malattie glomerulari** 1729
Julia B. Lewis, Eric G. Neilson

278 **Malattia del rene policistico e altre alterazioni tubulari ereditarie** 1744
David J. Salant, Parul S. Patel

279 **Malattie tubulointerstiziali del rene** 1753
Alan S. L. Yu, Barry M. Brenner

280 **Danno renale di origine vascolare** 1757
Kamal F. Badr, Barry M. Brenner

281 **Nefrolitiasi** 1762
John R. Asplin, Fredric L. Coe, Murray J. Favus

282 **Infezioni delle vie urinarie e pielonefrite** 1766
Walter E. Stamm

283 **Ostruzione delle vie urinarie** 1773
Julian L. Seifter, Barry M. Brenner

PARTE 13 Malattie dell'apparato gastrointestinale

SEZIONE 1 ALTERAZIONI DELLE VIE DIGESTIVE

284 **Approccio al paziente con malattia gastrointestinale** 1777
William L. Hasler, Chung Owyang

285 **Endoscopia digestiva** 1782
Louis Michel Wong-Kee-Song, Mark Topazian

e25 **Endoscopia digestiva** e195
Louis Michel Wong-Kee-Song, Mark Topazian

286 **Malattie dell'esofago** 1793
Raj K. Goyal

287 **Ulcera peptica e malattie correlate** 1800
John Del Valle

288 **Disturbi dell'assorbimento** 1817
Henry J. Binder

289 **Malattie infiammatorie intestinali** 1829
Sonia Friedman, Richard S. Blumberg

290 **Sindrome dell'intestino irritabile** 1842
Chung Owyang

291 **Malattia diverticolare e comuni patologie dell'ano-retto** 1846
Susan L. Gearhart

292 **Insufficienza vascolare mesenterica** 1852
Susan L. Gearhart

293 **Ostruzione intestinale acuta** 1855
Susan L. Gearhart, William Silen

294 **Appendicite e peritonite acute** 1857
Susan L. Gearhart, William Silen

SEZIONE 2 MALATTIE DEL FEGATO E DELLE VIE BILIARI

295 **Approccio al paziente con malattia epatica** 1860
Marc Ghany, Jay H. Hoofnagle

296 **Valutazione della funzione del fegato** 1866
Daniel S. Pratt, Marshall M. Kaplan

297 **Iperbilirubinemie** 1869
Allan W. Wolkoff

298 **Epatite virale acuta** 1873
Jules L. Dienstag

299 **Epatiti tossiche e da farmaci** 1889
Jules L. Dienstag

300 **Epatite cronica** 1895
Jules L. Dienstag

301 **Epatopatia alcolica** 1908
Mark E. Mailliard, Michael F. Sorrell

302 **Cirrosi e sue complicanze** 1910
Bruce R. Bacon

e26 **Atlante istologico del fegato** e203
Jules L. Dienstag, Atul K. Bhan

303 **Malattie del fegato genetiche, metaboliche e infiltrative** 1917
Bruce R. Bacon

304 **Trapianto di fegato** 1920
Jules L. Dienstag, Raymond T. Chung

305 **Malattie della colecisti e delle vie biliari** 1927
Norton J. Greenberger, Gustav Paumgartner

SEZIONE 3 MALATTIE DEL PANCREAS

306 **Approccio al paziente con patologia pancreatica** 1937
Phillip P. Toskes, Norton J. Greenberger

307 **Pancreatite acuta e cronica** 1941
Norton J. Greenberger, Phillip P. Toskes

PARTE 14 Malattie del sistema immunitario, del tessuto connettivo e delle articolazioni

SEZIONE 1 SISTEMA IMMUNITARIO NORMALE E PATOLOGICO

308 **Introduzione al sistema immunitario** 1953
Barton F. Haynes, Kelly A. Soderberg, Anthony S. Fauci

309 **Sistema maggiore di istocompatibilità** 1978
Gerald T. Nepom

310 **Immunodeficienze primitive** 1986
Max D. Cooper, Harry W. Schroeder, Jr.

e27 **Immunodeficienze primitive: tabelle supplementari** e207
Max D. Cooper, Harry W. Schroeder, Jr.

SEZIONE 2 MALATTIE DA LESIONI IMMUNO-MEDIATE

311 **Allergia, anafilassi e mastocitosi sistemica** 1994
K. Frank Austen

312 **Autoimmunità e malattie autoimmuni** 2003
Peter E. Lipsky, Betty Diamond

313 **Lupus eritematoso sistemico** 2006
Bevra Hannahs Hahn

314 **Artrite reumatoide** 2015
Peter E. Lipsky

315 **Febbre reumatica acuta** 2023
Jonathan R. Carapetis

316 **Sclerosi sistemica (sclerodermia) e patologie correlate** 2027
John Varga

317 **Sindrome di Sjögren** 2037
Haralampos M. Moutsopoulos

318 **Spondiloartropatie** 2040
Joel D. Taurog

319 **Sindromi vasculitiche** 2049
Carol A. Langford, Anthony S. Fauci

e28 **Atlante di imaging clinico nelle sindromi vasculitiche** e209
Carol A. Langford, Anthony S. Fauci

320 **Sindrome di Behçet** 2061
Haralampos M. Moutsopoulos

321 **Policondrite ricorrente** 2062
Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland

322 **Sarcoidosi** 2064
Robert P. Baughman, Elyse E. Lower

323 **Febbre mediterranea familiare** 2071
Daniel L. Kastner

324 **Amiloidosi** 2073
David C. Seldin, Martha Skinner

SEZIONE 3 MALATTIE DELLE ARTICOLAZIONI E DEI TESSUTI ADIACENTI

325 **Approccio alle malattie articolari e del sistema muscoloscheletrico** 2078
John J. Cush, Peter E. Lipsky

326 **Osteoartrosi** 2086
David T. Felson

327 **Gotta e altre artropatie da cristalli** 2093
H. Ralph Schumacher, Lan X. Chen

328 **Artriti infettive** 2098
Lawrence C. Madoff

329 **Fibromialgia** 2103
Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland

330 **Artrite associata a malattie sistemiche e altre artropatie** 2105
Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland

331 **Disturbi periarticolari degli arti** 2112
Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland

PARTE 15 Endocrinologia e metabolismo

SEZIONE 1 ENDOCRINOLOGIA

332 **Principi di endocrinologia** 2115
J. Larry Jameson

333 **Malattie dell'ipofisi anteriore e dell'ipotalamo** 2123
Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

334 **Malattie della neuroipofisi** 2144
Gary L. Robertson

335 **Malattie della tiroide** 2151
J. Larry Jameson, Anthony P. Weetman

336 **Malattie della corticale surrenale** 2174
Gordon H. Williams, Robert G. Dluhy

337 **Feocromocitoma** 2195
Hartmut P.H. Neumann

338 **Diabete mellito** 2201
Alvin C. Powers

339 **Ipoglicemia** 2229
Philip E. Cryer

340 **Malattie del testicolo e del sistema riproduttivo maschile** 2234
Shalender Bhasin, J. Larry Jameson

341 **Sistema riproduttivo femminile: infertilità e contraccezione** 2248
Janet E. Hall

342 **Transizione menopausale e terapia ormonale postmenopausale** 2257
JoAnn E. Manson, Shari S. Bassuk

343 **Anomalie della differenziazione sessuale** 2262
John C. Achermann, J. Larry Jameson

344 **Tumori endocrini del tratto intestinale e del pancreas** 2269
Robert T. Jensen

345 **Malattie dei sistemi endocrini multipli** 2281
Camilo Jimenez, Robert F. Gagel

SEZIONE 2 ALTERAZIONI DEL METABOLISMO OSSEO E MINERALE

346 **Metabolismo osseo e minerale normale e patologico** 2288
F. Richard Bringhurst, Marie B. Demay, Stephen M. Krane, Henry M. Kronenberg

347 **Malattie delle paratiroidi e altre condizioni ipercalcemiche e ipocalcemiche** 2299
John T. Potts, Jr.

348 **Osteoporosi** 2318
Robert Lindsay, Felicia Cosman

349 **Malattia ossea di Paget e altre displasie ossee** 2330
Murray J. Favus, Tamara J. Vokes

SEZIONE 3 ALTERAZIONI DEL METABOLISMO INTERMEDIO

350 **Alterazioni del metabolismo delle lipoproteine** 2337
Daniel J. Rader, Helen H. Hobbs

351 **Emocromatosi** 2350
Lawrie W. Powell

352 **Porfirie** 2354
Robert J. Desnick, Kenneth H. Astrin

353 **Alterazioni del metabolismo delle purine e delle pirimidine** 2364
Robert L. Wortmann

354 **Malattia di Wilson** 2369
George J. Brewer

355 **Malattie da accumulo lisosomiale** 2371
Robert J. Hopkin, Gregory A. Grabowski

356 **Malattie da accumulo di glicogeno e altre alterazioni ereditarie del metabolismo dei carboidrati** 2376
Yuan-Tsong Chen

357 **Malattie ereditarie del tessuto connettivo** 2381
Darwin J. Prockop, Malwina Czarny-Ratajczak

358 **Disturbi ereditari del metabolismo degli aminoacidi nell'adulto** 2389
Nicola Longo

359 **Difetti ereditari del trasporto di membrana** 2393
Nicola Longo

e29 **Atlante delle manifestazioni cliniche delle malattie metaboliche** e215
J. Larry Jameson

PARTE 16 Malattie neurologiche

SEZIONE 1 DIAGNOSI DELLE MALATTIE NEUROLOGICHE

360 **Meccanismi delle malattie neurologiche** 2397
Stephen L. Hauser, M. Flint Beal

361 **Approccio al paziente con malattia neurologica** 2403
Daniel H. Lowenstein, Joseph B. Martin, Stephen L. Hauser

362 **Diagnosi neuroradiologica delle malattie neurologiche** 2409
William P. Dillon

e30 **Atlante di neuroimaging** e225
Andre Furtado, William P. Dillon

e31 **Tecniche di studio elettrodiagnostiche per le malattie del sistema nervoso: EEG, potenziali evocati ed EMG** e261
Michael J. Aminoff

e32 **Tecnica della puntura lombare** e267
Elizabeth Robbins, Stephen L. Hauser

SEZIONE 2 MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

363 **Crisi epilettiche ed epilessia** 2417
Daniel H. Lowenstein

364 **Malattie cerebrovascolari** 2431
Wade S. Smith, Joey D. English, S. Claiborne Johnston

365 **Demenza** 2453
Thomas D. Bird, Bruce L. Miller

366 **Morbo di Parkinson e altri disturbi extrapiramidali** 2467
Mahlon R. DeLong, Jorge L. Juncos

367 **Disturbi del movimento ipercinetici** 2476
C. Warren Olanow

368 **Disturbi atassici** 2481
Roger N. Rosenberg

369 **Sclerosi laterale amiotrofica e altre malattie del motoneurone** 2488
Robert H. Brown, Jr.

370 **Malattie del sistema nervoso autonomo** 2492
Phillip A. Low, John W. Engstrom

371 **Nevralgia trigeminale, paralisi di Bell e altre patologie dei nervi cranici** 2499
M. Flint Beal, Stephen L. Hauser

372 **Malattie del midollo spinale** 2504
Stephen L. Hauser, Allan H. Ropper

373 **Commozione cerebrale e altri traumi cranici** 2512
Allan H. Ropper

374 **Tumori primitivi e metastatici del sistema nervoso** 2517
Stephen M. Sagar, Mark A. Israel

375 **Sclerosi multipla e altre malattie demielinizzanti** 2526
Stephen L. Hauser, Douglas S. Goodin

376 **Meningite, encefalite, ascesso cerebrale ed empiema** 2536
Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler

377 **Meningiti croniche e ricorrenti** 2555
Walter J. Koroshetz, Morton N. Swartz

378 **Malattie da prioni** 2560
Stanley B. Prusiner, Bruce L. Miller

SEZIONE 3 MALATTIE DEI NERVI E DEI MUSCOLI

379 **Neuropatie periferiche** 2565
Vinay Chaudhry

380 **Sindrome di Guillain-Barré e altre neuropatie immuno-mediate** 2581
Stephen L. Hauser, Arthur K. Asbury

381 **Miastenia gravis e altre patologie della giunzione neuromuscolare** 2586
Daniel B. Drachman

382 **Distrofie muscolari e altre patologie del muscolo** 2592
Robert H. Brown, Jr., Anthony A. Amato, Jerry R. Mendell

383 **Polimiosite, dermatomiosite e miosite da corpi inclusi** 2609
Marinos C. Dalakas

e33 **Argomenti particolari relativi alla consulenza neurologica intraospedaliera** e271
S. Andrew Josephson, Martin A. Samuels

SEZIONE 4 SINDROME DA AFFATICAMENTO CRONICO

384 **Sindrome da affaticamento cronico** 2616
Stephen E. Straus

SEZIONE 5 DISTURBI PSICHIATRICI

385 **Biologia dei disturbi psichiatrici** 2618
Steven E. Hyman, Eric Kandel

386 **Disturbi mentali** 2623
Victor I. Reus

SEZIONE 6 ALCOLISMO E TOSSICODIPENDENZA

387 **Alcol e alcolismo** 2637
Mark A. Schuckit

388 **Oppioidi: abuso e dipendenza** 2642
Marc A. Schuckit

389 **Cocaina e altre droghe comunemente utilizzate** 2645
Jack H. Mendelson, Nancy K. Mello

390 **Dipendenza da nicotina** 2648
David M. Burns

PARTE 17 Intossicazioni, sovradosaggio farmacologico e avvelenamento

e34 **Avvelenamento da metalli pesanti** e277
Howard Hu

e35 **Avvelenamento da farmaci e loro sovradosaggio** e281
Christopher H. Linden, Michael J. Burns, Mark B. Mycyk

391 **Malattie causate da morsi di rettili e da animali marini** 2653
Paul S. Auerbach, Robert L. Norris

392 **Infestazioni da ectoparassiti e morsi e punture di artropodi** 2660
Richard J. Pollack, James H. Maguire

PARTE 18 e-Chapters (International Advisory Editors)

e36 **Biomarker polmonari nella BPCO** e297
Peter J. Barnes

e37 **Malattia di Chagas: progressi nella diagnosi e nel trattamento** e303
Andrei C. Sposito, Jose A. F. Ramires

e38 **La polipillola** e307
K. Srinath Reddy, Nitish Naik, Ambuj Roy

e39 **DNA mitocondriale, caratteri e patologie ereditabili** e311
Karl Skorecki, Hanna Mandel

APPENDICE
Valori di laboratorio di importanza clinica A-1
Alexander Kratz, Michael A. Pesce, Daniel J. Fink

INDICE ANALITICO I-1

BREVE RIASSUNTO DEI CAPITOLI DA e1 A e39

Per il testo completo, vedi il CD-ROM allegato al volume

Capitolo e1 Sicurezza e qualità dell'assistenza sanitaria

Molti interventi hanno dimostrato oggi di migliorare la qualità e la sicurezza delle cure mediche, tanto che meriterebbero un impiego più ampio nella pratica clinica. Altri interventi sono al vaglio e altri ancora vengono sviluppati in parallelo alle nuove tecnologie, come i sistemi di registrazione digitale delle informazioni mediche. Molti interventi richiedono cambiamenti dell'impostazione delle cure – per esempio, muoversi in direzione di un approccio più orientato verso il lavoro in team e assicurarsi che i pazienti siano maggiormente coinvolti nella propria salute. Oggi tutti i pazienti, solventi e non, esigono i migliori standard di sicurezza e qualità, così come esigono in queste aree le migliori performance. Ciò implica il coinvolgimento diretto dei medici curanti, che devono studiare questi ambiti, imparare come possono essere migliorati e conoscere i punti di forza e i limiti della nostra attuale capacità di misurarli.

Capitolo e2 Considerazioni economiche sulla pratica della medicina

I medici devono sviluppare e tenere ben presente il problema e questa consapevolezza si deve riflettere nel loro comportamento professionale. Questo capitolo si occupa delle molteplici cause alla base dell'aumento dei costi delle cure mediche; tra queste hanno un ruolo principale le nuove tecnologie, i modi nei quali le coperture assicurative (comprese Medicare e Medicaid) possono indirizzare la richiesta di prestazioni mediche, l'influenza degli operatori, degli ospedali e delle industrie farmaceutiche e produttrici di strumenti medici sulla fornitura delle prestazioni e le differenti strategie disponibili per il controllo dei costi. Dal momento che la spesa per le cure mediche negli Stati Uniti rappresenta più del 16% del prodotto interno lordo (2005), questo capitolo dovrebbe interessare tutti i medici.

Capitolo e3 Disuguaglianze etniche e razziali in ambito sanitario

Questo capitolo illustra come tali disuguaglianze persistano nonostante i grandi miglioramenti della salute e delle aspettative di vita globali. Con l'ausilio di grafici e diagrammi si documentano la natura, l'entità e le cause delle differenze nell'assistenza medica alle minoranze. Queste cause comprendono fattori sociali, mancanza d'accesso, complessità del sistema sanitario, stereotipizzazione e fattori che dipendono dai pazienti, come la sfiducia. Sono qui raccolte le raccomandazioni chiave per migliorare la situazione, sotto forma di consiglio a tutti gli operatori (per es., essere consapevoli delle disuguaglianze, praticare un'assistenza culturalmente competente, evitare gli stereotipi e lavorare per conquistarsi la fiducia).

Capitolo e4 Questioni etiche in medicina clinica

Questo capitolo si occupa delle linee guida etiche fondamentali, dei pazienti incapaci di prendere decisioni, delle decisioni sulle terapie di sostegno dei parametri vitali, dei conflitti di interesse e della giusta assegnazione delle risorse. Il capitolo aiuta il medico a seguire due principi etici fondamentali, ma spesso in conflitto tra loro: rispettare l'autonomia del paziente e agire nel suo migliore interesse. Al centro della trattazione vi sono anche la valutazione della capacità del paziente di prendere decisioni mediche, la scelta di un sostituto e gli standard per decidere il sostituto, la cura dei pazienti terminali, la volontà di rifiutare la rianimazione e le decisioni su quando interrompere o mantenere le terapie di sostegno dei parametri vitali e il rischio rappresentato da incentivi economici, regali dalle case farmaceutiche, paura di trattare i pazienti con infezione da HIV e le relazioni sugli errori medici. I medici meno esperti acquisiranno una maggior sicurezza nell'affrontare questi problemi complicati e talvolta emotivamente logoranti.

Capitolo e5 Atlante delle eruzioni cutanee associate a febbre

Questo capitolo presenta immagini di alta qualità di una varietà di eruzioni cutanee con eziologia infettiva e comunemente associate a febbre. Anche il medico più abile ed esperto è spesso messo alla prova, dal punto di vista diagnostico, da un paziente che presenta febbre e rash, data l'ampiezza della diagnosi differenziale. Questo atlante aiuterà il medico a restringere rapidamente il campo della diagnosi differenziale, a riconoscere tempestivamente le caratteristiche chiave e a somministrare una terapia appropriata e talvolta salva-vita.

Capitolo e6 Perdita di memoria

Questo capitolo si occupa della formazione della memoria a lungo e a breve termine. La memoria a lungo termine è suddivisa in memoria dichiarativa e non dichiarativa; la prima è ulteriormente distinta in semantica ed episodica. La memoria non dichiarativa è suddivisa in abilità e abitudini (memoria procedurale), priming, condizionamento e apprendimento non associativo. Sono trattati anche tutti i substrati anatomici. La lesione di una qualsiasi delle aree associate causa deficit dell'immagazzinamento, ritenzione e recupero delle informazioni. La memoria a breve termine, o di lavoro, è situata in regioni diverse del cervello e le lesioni che ne distruggono la struttura o la funzione possono essere devastanti. Un test sulla memoria di lavoro può essere effettuato efficacemente al letto del paziente. È probabilmente opportuno che i test per la memoria più dettagliati siano somministrati da un neuropsicologo, da un neuropsichiatra o da un neurologo comportamentale.

Capitolo e7 Atlante delle manifestazioni orali delle malattie

Questo atlante presenta alcune fotografie straordinarie che illustrano molte condizioni orali che indicano la presenza di patologie sia a livello orale sia altrove. L'esame della cavità orale alla ricerca di segni clinici ha un valore significativo, poiché il suo stato di salute è connesso a malattie cardiovascolari e diabete mellito.

Capitolo e8 Approccio al paziente con soffio cardiaco

Questo capitolo fornisce una trattazione completa dei soffi cardiaci (sistolico, diastolico e continuo) rilevati mediante auscultazione, dei loro principali attributi e della risposta alle manovre mediche. Insieme all'anamnesi, al contesto clinico e ai reperti associati, questa informazione permette al medico di effettuare una diagnosi differenziale per stabilire se sia necessario agire urgentemente o se siano opportuni altri esami, come ecocardiografia, ecocardiografia transesofagea, TC o RM cardiaca.

Capitolo e9 Atlante di biopsie renali e sedimenti urinari

Questo capitolo illustra le caratteristiche diagnostiche chiave di malattie renali selezionate, ottenute con l'impiego di microscopia ottica, immunofluorescenza e microscopia elettronica. Sono documentati anche reperti comuni ottenuti dall'analisi delle urine. Il capitolo amplia la conoscenza del medico sui disturbi del rene e del tratto urinario.

Capitolo e10 Atlante delle manifestazioni cutanee delle malattie sistemiche

L'atlante fornisce le immagini di un gruppo selezionato di eruzioni infiammatorie cutanee e condizioni neoplastiche, che illustrano (1) lesioni e malattie comuni della cute, (2) tumore cutaneo non-melanoma, (3) melanoma e lesioni pigmentate, (4) malattie infettive, (5) malattie della cute immunomediate e (6) manifestazioni cutanee di malattie interne. I medici devono spesso decidere se un processo cutaneo sia confinato alla pelle – un puro even-

to dermatologico – o se sia una manifestazione di una malattia interna, correlata alle condizioni mediche complessive del paziente, dato il marcato aumento dei tumori cutanei di tipo sia non-melanoma sia melanoma.

Capitolo e11 Atlante di ematologia e analisi dello striscio di sangue periferico

Questo atlante fornisce molti esempi di strisci di sangue sia normali sia anomali e una guida alla loro interpretazione. Vengono mostrati un normale striscio di sangue periferico, granulociti, monociti, eosinofili, basofili, plasmacellule e midollo emopoietico normali. Gli strisci anomali illustrano, tra gli altri, i difetti riscontrati in condizioni come l'anemia sideropenica, l'anemia falciforme, il cancro metastatico, l'iperplasia eritroide, la leucemia mieloide acuta e linfoblastica, le leucemie croniche mieloide e linfoide, la leucemia a cellule T dell'adulto, il linfoma follicolare e il linfoma di Burkitt.

Capitolo e12 Timoma

Il capitolo inizia con una breve rivisitazione sulla composizione e sulle funzioni del timo ed elenca le diverse anomalie che si possono verificare. Un timoma si sviluppa quando le cellule epiteliali del timo si trasformano in senso neoplastico. È stato notato un legame con la miastenia gravis (MG); circa il 30% dei pazienti con timoma è affetto da MG e i pazienti con MG hanno un'alta incidenza di anomalie timiche. I timomi possono essere associati ad altre condizioni (per es., aplasia delle cellule della serie rossa), ma in modo minore. Sono riportate la stadiazione e la classificazione istologica. Allo stadio precoce, la malattia è trattata mediante resezione chirurgica, con o senza radiazioni dopo l'intervento. Un approccio multimodale viene effettuato negli stadi avanzati: chemioterapia neoadiuvante, seguita da chirurgia, radioterapia e ulteriore chemioterapia di consolidamento.

Capitolo e13 Conseguenze tardive delle neoplasie maligne e del loro trattamento

Questo capitolo si occupa delle conseguenze a lungo termine del trattamento del cancro con esito positivo. Alcuni problemi possono essere correlati al cancro stesso o al normale processo di invecchiamento, ma molti sono provocati dalla terapia, sia essa chirurgica, radioterapia o chemioterapia. Possono essere associati anche problemi psicosociali. Le conseguenze sono trattate in due modi – per sistema d'organo e per tipo di cancro. Al giorno d'oggi è palese che il monitoraggio dei sopravvissuti a un cancro rappresenta una componente critica della loro salute complessiva e che alcuni aspetti del trattamento primario dovrebbero essere modificati, se possibile, per ridurre le conseguenze tardive.

Capitolo e14 Diagnosi di laboratorio delle malattie infettive

Il capitolo documenta l'evoluzione dei metodi utilizzati nei laboratori di microbiologia clinica per rilevare e identificare virus, batteri, funghi e parassiti e per determinare la suscettibilità agli antibiotici dei batteri e dei funghi patogeni. I metodi di determinazione variano dall'identificazione al microscopio, con l'aiuto di una grande varietà di colorazioni, fino a sistemi che rilevano e amplificano i segnali biologici. I metodi di identificazione comprendono sia la classica fenotipizzazione biochimica sia metodi più sofisticati come la gas-cromatografia e i test degli acidi nucleici. L'ampia tabella, che fornisce istruzioni chiare e precise per la raccolta e il trasporto dei campioni al laboratorio per la coltura, è forse più utile ai non specialisti.

Capitolo e15 Infezioni da ustioni, morsi e graffi

Questo capitolo descrive in modo dettagliato le conseguenze di lesioni della cute derivate da morsi e graffi di animali, che permettono l'inoculazione di microrganismi nei tessuti più profondi e suscettibili dell'ospite, e dalle ustioni, che possono provocare una distruzione massiva della cute e disturbi a carico dell'immunità umorale e cellulare. La flora autoctona del paziente e gli organismi presenti in ambiente ospedaliero possono provocare infezioni dei tessuti ustionati e la frequenza di tali infezioni è proporzionale all'entità e alla gravità della lesione. L'immunosoppressione che deriva dalle ustioni gravi espone il paziente anche al rischio di infezioni, così come le manipolazioni necessarie per la cura. Sono descritti in dettaglio i rischi di infezione, sia locali sia sistemici, che possono derivare dalla varietà di microrganismi coinvolti in un morso animale o umano. La sezione sul trattamento si occupa della gestione delle ferite, della terapia antibiotica delle infezioni conclamate e a scopo profilattico e della profilassi di tetano e rabbia.

Capitolo e16 Diagnosi di laboratorio delle infezioni parassitarie

Questo capitolo enfatizza l'importanza dell'anamnesi e dell'epidemiologia. Le tabelle forniscono informazioni chiave su distribuzione geografica, trasmissione, localizzazione anatomica e metodi impiegati per la diagnosi delle infestazioni da platelminti e nematodi e delle infezioni da protozoi. Queste tabelle dovrebbero aiutare il medico a selezionare il fluido corporeo o il sito bioptico appropriato per l'esame microscopico. Altre tabelle forniscono le indicazioni necessarie all'identificazione del parassita nei campioni derivati da specifiche localizzazioni anatomiche. Sono elencati anche i parassiti spesso associati a eosinofilia e i test sierologici e molecolari attualmente disponibili per identificare le infezioni parassitarie.

Capitolo e17 Farmacologia degli agenti per il trattamento delle infezioni parassitarie

Questo capitolo affronta esclusivamente le proprietà farmacologiche degli agenti impiegati nel trattamento delle infezioni provocate da parassiti. Informazioni sui principali effetti tossici di questi agenti, sullo spettro di attività e sulla sicurezza per l'uso in gravidanza e durante l'allattamento sono riportate nel capitolo 201.

Capitolo e18 Atlante di campioni di sangue nella malaria e nella babebiosi

Le illustrazioni di questo capitolo forniscono strisci ematici sia sottili sia spessi con *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*. Lo striscio spesso permette di rilevare la presenza di parassiti a una densità inferiore a 50 per microlitro, con una grande sensibilità; lo striscio sottile è migliore per la classificazione e fornisce utili informazioni prognostiche in caso di malaria grave da *falciparum*. È incluso uno striscio sottile che mostra i trofozoiti della *Babesia*.

Capitolo e19 Atlante di elettrocardiografia

Questo capitolo mostra elettrocardiogrammi a integrazione di quelli riportati nel capitolo 221. Le interpretazioni enfatizzano i reperti di specifico valore didattico.

Capitolo e20 Atlante di imaging cardiologico non invasivo

Questo capitolo presenta una serie di video-clip "in tempo reale," come vengono visti nella pratica clinica, come pure sotto forma di immagini statiche. L'imaging cardiaco non invasivo è essenziale per la diagnosi e la gestione di pazienti con malattia vascolare nota o sospetta. Questo atlante integra il capitolo 222, che descrive i principi e le applicazioni cliniche di queste importanti tecniche.

Capitolo e21 Atlante delle aritmie cardiache

Questo capitolo mostra elettrocardiogrammi a integrazione di quelli riportati nei capitoli 225 e 226. Le interpretazioni enfatizzano i reperti di specifico valore didattico.

Capitolo e22 Atlante dell'aterosclerosi

L'atlante contiene sei video che illustrano alcune delle attuali nozioni sull'aterosclerosi. Gli argomenti trattati comprendono la pressione differenziale, l'instabilità delle placche, rudimenti sulle lipoproteine importanti dal punto di vista clinico, la formazione e le complicanze delle placche aterosclerotiche, i meccanismi di aterogenesi e le alterazioni metaboliche alla base della sindrome metabolica.

Capitolo e23 Atlante della rivascolarizzazione percutanea

L'atlante presenta sette studi su singoli casi che variano dallo shock cardiogeno con ostruzione dell'arteria coronaria principale sinistra, alla sostituzione percutanea della valvola aortica. I casi, che sono illustrati mediante una selezione di elettrocardiogrammi, video di angiogrammi, grafici e TC, forniscono un valido strumento didattico.

Capitolo e24 Atlante di immagini del torace

Questo atlante è una raccolta di radiografie e tomografie toraciche che illustrano i più importanti reperti specifici, classificati come perdite di volume, perdite di parenchima, processi interstiziali, processi alveolari, bronchiectasie, anomalie pleuriche, noduli e masse e anomalie dei vasi polmonari.

Capitolo e25 Endoscopia digestiva

Questo atlante mostra i dati endoscopici di una varietà di infezioni, condizioni infiammatorie, vascolari e neoplastiche. Sono illustrate anche condizioni premaligne come l'esofago di Barrett e poliposi del colon. Al termine del capitolo alcuni video illustrano le modalità di trattamento endoscopico di emorragie gastrointestinali, polipi e calcoli biliari.

Capitolo e26 Atlante istologico del fegato

L'atlante fornisce esempi di caratteristiche morfologiche comuni di disturbi epatici acuti e cronici – alcuni a carico delle aree lobulari, altri dei tratti portali. Si pensa che la biopsia epatica rappresenti il "gold standard" per la valutazione del danno epatico e della fibrosi. Altre caratteristiche istologiche importanti comprendono quelle rinvenute nella steatosi epatica, il danno dei dotti biliari nel tratto portale, l'infiltrazione di plasmacellule e l'infiammazione a carico del sistema venoso portale.

Capitolo e27 Immunodeficienze primitive: tabelle

Le tabelle di questo capitolo si aggiungono alle informazioni fornite dal capitolo 310 ed elencano (1) le immunodeficienze associate o secondarie ad altre condizioni e (2) i geni o i loci genici associati alle immunodeficienze primitive.

Capitolo e28 Atlante di imaging clinico nelle malattie vasculitiche

L'atlante integra le informazioni fornite nel capitolo 319 mediante l'impiego di immagini che illustrano le caratteristiche associate a sindromi vasculitiche come la granulomatosi di Wegener, la sindrome di Churg-Strauss, la poliarterite nodosa, l'arterite a cellule giganti e l'arterite di Takayasu. Le immagini sono principalmente TC e arteriogrammi.

Capitolo e29 Atlante delle manifestazioni cliniche delle malattie metaboliche

L'atlante fornisce una visione generale di malattie metaboliche selezionate, che può essere utilizzata per facilitare l'apprendimento e quindi migliorare la capacità di riconoscere e curare i pazienti affetti da queste patologie. Lo studio delle malattie metaboliche è stato prezioso per i progressi nella comprensione della genetica umana, portando a nuovi approcci terapeutici come i programmi di screening, trapianti di sangue e di organi, terapia genica e terapia enzimatica sostitutiva.

Capitolo e30 Atlante di neuroimaging

Questo atlante illustra 29 casi con lo scopo di assistere il medico che cura pazienti con sintomi neurologici. La maggior parte delle immagini è ottenuta tramite RM; altre tecniche utilizzate sono l'angiografia a RM e convenzionale e la TC. Sono illustrate molte malattie neurologiche, come la tubercolosi del sistema nervoso centrale (SNC), la neurosifilide, l'aspergillosi del SNC, la neurosarcoidosi, la stenosi delle arterie cerebrali medie, le vasculiti del SNC, la malattia di Huntington e la mielite traversa acuta.

Capitolo e31 Tecniche di studio elettrodiagnostiche per le malattie del sistema nervoso: EEG, potenziali evocati ed EMG

Questo capitolo si occupa delle due tecniche principali per l'elettrodiagnosi dei sintomi neurologici: l'elettroencefalogramma (EEG) e l'elettromiogramma (EMG). Vengono anche trattati i potenziali evocati (sensoriali, cognitivi e motori). L'EEG è il metodo più utile per valutare i pazienti con sospetta epilessia, ma è utile anche per la valutazione dello stato di coma e come strumento per lo screening non invasivo delle anomalie strutturali di tipo focale del cervello. L'EMG permette di scoprire disturbi delle unità motorie e di caratterizzarle come neurogene o miopatiche, e i reperti possono fornire una guida per stimare la gravità di un disturbo acuto nervoso o, nelle patologie croniche o degenerative, per accertare se il processo è attivo o progressivo – dato importante per la prognosi. Sono trattati anche gli studi della conduzione nervosa, che completano l'EMG.

Capitolo e32 Tecnica della puntura lombare

Questo capitolo spiega nel dettaglio (mediante illustrazioni) la procedura per la puntura lombare (PL): dalle indicazioni per l'imaging e gli esami di laboratorio prima della PL, all'analgesia, al posizionamento fino alla procedura stessa (compreso come affrontare le complicanze che possono insorgere durante la PL). È presente anche una sezione sulla complicanza principale – la cefalea post-PL – e sulle cause, le terapie e le strategie per evitarla.

Capitolo e33 Argomenti particolari relativi alla consulenza neurologica intraospedaliera

Questo capitolo fornisce una trattazione delle malattie neurologiche e delle sindromi che rappresentano una ragione comune per la consulenza su pazienti ricoverati e che non sono trattate in altre parti di questo testo. Sono descritte dettagliatamente disfunzioni del sistema nervoso centrale (stati di iperperfusione, danno cerebrale post-bypass cardiaco e danno successivo a trapianti d'organo), complicanze neurologiche comuni dei disturbi elettrolitici (iper- e iponatriemia, iperosmolarità, ipo- e iperkaliemia e alterazioni del calcio e del magnesio) e disfunzioni del sistema nervoso periferico (inclusi l'intrappolamento e le neuropatie ostetriche).

Capitolo e34 Avvelenamento da metalli pesanti

Questo capitolo fornisce informazioni specifiche sui quattro principali metalli pesanti che mettono significativamente a rischio la salute in seguito a esposizione occupazionale o ambientale: piombo, mercurio, arsenico e cadmio. Una tabella riporta in modo chiaro e dettagliato le principali fonti, il metabolismo, gli effetti tossici, la diagnosi e la terapia appropriata per l'avvelenamento provocato da questi metalli. Altri metalli trattati, non elencati in tabella, sono rame, selenio, alluminio, cromo, manganese e tallio.

Capitolo e35 Avvelenamento da farmaci e loro sovradosaggio

Questo capitolo fornisce una trattazione esauriente degli effetti avversi dose-dipendenti in seguito a esposizione a sostanze chimiche, farmaci o altri xenobiotici. La sezione sulla diagnosi fornisce una trattazione completa dell'esame obiettivo, delle analisi di laboratorio, degli esami elettrocardiografici e radiologici e delle analisi tossicologiche. La sezione sul trattamento illustra nel dettaglio i principi generali della terapia, le cure di sostegno, la prevenzione dell'assorbimento del veleno, l'aumento dell'eliminazione, la somministrazione di antidoti e la prevenzione nei confronti di una nuova esposizione. Le caratteristiche fisiopatologiche e il trattamento di sindromi tossiche e avvelenamenti specifici sono presentati sotto forma di tabelle.

Capitolo e36 Biomarker polmonari nella BPCO

L'interesse per l'uso di marcatori biologici per comprendere e monitorare l'infiammazione dei tratti respiratori nei pazienti affetti da BPCO si è molto accresciuto. Per biomarker si intende qualsiasi molecola o materiale (cioè cellule e tessuti) che riflette il processo della malattia. Questo capitolo si occupa, tra gli altri argomenti, di biopsie bronchiali, lavaggi broncoalveolari ed esame dell'escreato.

Capitolo e37 Malattia di Chagas: progressi nella diagnosi e nel trattamento

La miocardiopatia di Chagas è la principale complicanza che deriva dall'infezione da *Tripanosoma cruzi*. Questa infezione è correlata alla stretta prossimità tra uomini e triatomine portatrici di *T. cruzi*. Il capitolo tratta la diagnosi di laboratorio e la terapia eziologica e complementare della patologia.

Capitolo e38 La polipillola

Diversi fattori di rischio contribuiscono a causare l'aterosclerosi delle arterie coronarie e alcuni possono essere ridotti da una varietà di farmaci. Questo capitolo discute i vantaggi e gli svantaggi di combinare questi farmaci in un'unica pillola, la cosiddetta polipillola. I vantaggi comprendono la praticità della somministrazione, il fatto che include tutti i farmaci che si pensa possano essere utili per la prevenzione, il basso costo e, probabilmente, un aumento della compliance; gli svantaggi comprendono un possibile sovra-trattamento dei pazienti a basso rischio e un possibile sotto-trattamento dei pazienti ad alto rischio e la presenza di effetti collaterali di uno o più componenti. Gli Autori sottolineano il fatto che il ruolo della polipillola nella prevenzione secondaria e ad alto rischio è ancora speculativo e che è necessario effettuare ulteriori sperimentazioni. Il rischio maggiore legato alla polipillola sembra essere la possibilità che sia il paziente sia il medico abbassino la guardia rispetto al cessare di fumare e al modificare uno stile di vita sedentario e una dieta poco salubre – tecniche di provata efficacia per la modificazione del rischio.

Capitolo e39 DNA mitocondriale, caratteri e patologie ereditabili

La struttura e la funzione del DNA mitocondriale (mtDNA) sono trattate approfonditamente in questo capitolo, che discute il concetto secondo cui il carico totale cumulativo di mutazioni somatiche dell'mtDNA acquisito con l'età può contribuire all'invecchiamento e ai comuni disturbi correlati all'età. Sono incluse anche una visione d'insieme delle caratteristiche cliniche e patologiche delle malattie umane legate all'mtDNA e alla loro presentazione (rafforzata da utili tabelle) e una discussione sul ruolo delle mutazioni a carico del mtDNA, particolarmente nella sindrome metabolica, nel diabete mellito di tipo 2 e nelle sindromi neurodegenerative. Completano la discussione il counseling genetico e il trattamento delle malattie mitocondriali.

Ogni nuova edizione dell'*Harrison* (come da decenni viene familiarmente chiamato il più popolare testo di medicina interna) colpisce sempre il lettore, medico o studente che sia, per il numero di novità, che vanno ben al di là del semplice aggiornamento. Ebbene, la diciassettesima edizione riesce a impressionare e a stupire anche chi l'ha adottato dagli anni '70: prima come studente, poi come docente universitario di medicina interna, ma soprattutto come clinico bisognoso di acquisire e trasmettere a medici e pazienti conoscenze aggiornate. Sempre imitato e mai eguagliato, l'*Harrison* rappresenta per me la fonte primaria di informazioni nel campo sempre più vasto e complesso della medicina interna. Il testo è impressionante per la sua capacità di includere tutto ciò che un internista dovrebbe sapere, ed è un tributo alla centralità di questa disciplina nella medicina clinica. Centralità che sta emergendo imperiosamente in Italia e nel mondo occidentale, in cui la frequentissima presenza di compromissioni multiple di organi e apparati nella persona anziana ammalata ha rivalutato quell'approccio globale e integrato che solo il clinico medico internista può offrire. Ciò che colpisce nella diciassettesima edizione dell'*Harrison* è proprio la capacità di coprire l'enorme scibile internistico, soddisfacendo al tempo stesso sia chi ha bisogno di informazioni semplici e schematiche (come lo studente di medicina), sia il medico più esperto in cerca di maggiori approfondimenti (lo specializzando, ma anche lo specialista affermato e lo stesso docente di medicina interna). Non vi è a mio avviso nessun testo di medicina interna, né in Italia né all'estero, che possa essere utilizzato per attività così diverse come quelle di studiare per un esame universitario, approfondire una malattia di cui si hanno conoscenze limitate, preparare una lezione rivolta a studenti o specializzandi, persino presentare una comunicazione scientifica a un congresso.

Detto tutto ciò come premessa generale, vediamo quali sono le tante novità di questa diciassettesima edizione. Mi ha particolarmente colpito la produzione di un CD-ROM allegato al volume, concepito anche per espandere il contenuto dell'*Harrison* tradizionale senza aumentare la mole e il peso (già cospicui) del volume cartaceo. Qual è il valore aggiunto di questo CD-ROM? Ciò che mi è apparso più utile dei capitoli "elettronici" sono soprattutto gli atlanti, ricchi di immagini di alta qualità e utilità. Qualche esempio? Le manifestazioni cutanee delle malattie internistiche, la morfologia delle cellule del sangue (che pochi studenti ormai studiano sui vetrini), i reperti di endoscopia gastroenterologica, le immagini radiologiche e tomografiche del torace, l'istopatologia del fegato. Particolarmente esteso, e reso digeribile e comprensibile all'internista, è l'atlante "cardiologico", che comprende e spiega elettrocardiogrammi, indagini per immagini e persino le tecniche di rivascolarizzazione, permettendo all'internista di capire queste procedure così largamente praticate dal cardiologo emodinamista. Ma l'*Harrison* elettronico non è pregevole solo per queste tante immagini, che arricchiscono enormemente la già notevole e ben nota qualità dell'iconografia del testo cartaceo (interamente a colori anche in questa diciassettesima edizione). Contiene nuovi capitoli assai sfiziosi su temi più squisitamente "politici" di grande attualità, e non solo negli Stati Uniti: la qualità della prestazione medica, l'economia della salute, le disparità nell'assistenza alle minoranze etniche e gli aspetti etici della medicina clinica.

Se ho enfatizzato il CD-ROM dell'*Harrison*, per la sua novità e la sua attrattività, non posso non ricordare che anche il testo in formato tradizionale contiene alcuni nuovi capitoli particolarmente succosi e attraenti. È stata notevolmente migliorata la sezione sulla genetica, e per la prima volta è presente un capitolo sulla medicina rigenerativa, che tratta semplicemente ma in maniera esauriente questo tema emergente della medicina. È anche tanto nuovo quanto attualissimo il capitolo sull'obesità, mentre quello sulla nutrizione è stato notevolente migliorato.

Se queste sono le novità, per il resto la diciassettesima edizione dell'*Harrison* segue come schema la tradizione, naturalmente con cospicui aggiornamenti nel contenuto. Viene quindi mantenuta la divisione tradizionale: una parte iniziale che include le principali manifestazioni e presentazioni sintomatiche delle diverse malattie, e che serve a introdurre la parte specifica sulle malattie divise per organo o apparato.

Che cosa dire a conclusione? Che la diciassettesima edizione dell'*Harrison* non vi deluderà e che le numerose novità valgono di sicuro l'investimento dell'acquisto e l'onere dell'impegno e del tempo da dedicare alla lettura! Si tratta di un lavoro monumentale, supervisionato da sette editors principali – che costituiscono il fior fiore della medicina clinica americana – e realizzato da ben 530 estensori dei singoli capitoli in grandissima maggioranza americani, con un'autorevole rappresentanza europea, e l'italiano Lucio Luzzatto autore di un ottimo capitolo sulle anemie.

L'opera si conferma decisamente di impronta "americana", in modo particolare per quanto riguarda i capitoli dedicati agli aspetti gestionali, assistenziali ed etici della medicina, non sempre sovrapponibili e applicabili alla realtà italiana ed europea: di sicuro non un limite, ma uno stimolo all'apertura e al confronto con quanto avviene oltre oceano.

Pier Mannuccio Mannucci
Professore di Medicina Interna,
Direttore Dipartimento di Medicina e Specialità Mediche
Università degli Studi di Milano
e IRCCS Fondazione Ospedale Maggiore

SEZIONE 1 INTRODUZIONE ALLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

217 Basi biologiche del sistema cardiovascolare

Joseph Loscalzo, Peter Libby, Eugene Braunwald

IL VASO SANGUIGNO

ULTRASTRUTTURA VASCOLARE

I vasi sanguigni prendono parte all'omeostasi momento per momento e contribuiscono alla fisiopatologia delle malattie, in pratica, di tutti i sistemi organici. Di conseguenza, la comprensione dei principi della biologia vascolare fornisce una base per capire le funzioni normali di ogni sistema d'organo e di molte malattie. I vasi sanguigni più piccoli, i capillari, sono costituiti da un monostrato di cellule endoteliali strettamente sovrapposte ai *periciti*, elementi simili a cellule muscolari lisce presenti lungo le pareti capillari (Fig. 217-1*A*). Diversamente dai vasi di dimensioni maggiori, i periciti non rivestono l'intero microvaso a formare una guaina continua. Vene e arterie presentano tipicamente una struttura trilaminare (Fig. 217-1*B-E*). L'*intima* è costituita da un monostrato di cellule endoteliali che si continuano con quelle dei capillari. Lo strato intermedio, o *tunica media*, è costituito da strati di cellule muscolari lisce; nelle vene, questa tunica può contenere solo pochi strati di cellule muscolari lisce (Fig. 217-1*B*). Lo strato esterno, l'*avventizia*, consiste in una matrice extracellulare più lassa, in cui sono occasionalmente presenti fibroblasti, mastociti e terminazioni nervose. Le arterie di dimensioni maggiori possiedono un loro sistema vascolare rappresentato dai *vasa vasorum*, che nutrono le superfici più esterne della tunica media. L'avventizia di molte vene ha uno spessore superiore all'intima.

Il tono delle arteriole muscolari regola la pressione e il flusso del sangue attraverso i vari letti arteriosi. Queste arterie più piccole sono dotate di una tunica media relativamente spessa, in rapporto all'avventizia (Fig. 217-1*C*). Le arterie muscolari di medie dimensioni possiedono, analogamente, una tunica media rilevante (Fig. 217-1*D*). L'aterosclerosi colpisce comunemente questo tipo di arteria muscolare. Le arterie elastiche più grandi presentano una tunica media molto più strutturata, costituita da bande concentriche di cellule muscolari lisce inframmezzate da strati di matrice extracellulare ricca in elastina, interposti fra strati continui di muscolatura liscia (Fig. 217-1*E*). Le arterie di dimensioni maggiori possiedono una lamina elastica interna chiaramente demarcata che rappresenta la barriera fra intima e media. Una lamina elastica esterna separa la media delle arterie dall'avventizia circostante.

ORIGINE DELLE CELLULE VASCOLARI

L'intima delle arterie umane contiene spesso occasionali cellule muscolari lisce, sotto il monostrato delle cellule endoteliali. L'origine embrionale delle cellule muscolari lisce è differente nei vari tipi di arteria. Alcune cellule muscolari lisce delle arterie della parte superiore del corpo derivano dalla cresta neurale, mentre le arterie della porzione inferiore del corpo generalmente reclutano, durante lo sviluppo, muscolatura liscia da strutture mesodermiche circostanti come i somiti. Recenti studi indicano che il midollo osseo può dare origine sia a cellule endoteliali vascolari sia a cellule muscolari lisce, soprattutto in caso di riparazione di danni o di formazione di lesioni vascolari. In effetti, la capacità del midollo osseo di ricostituire un monostrato endoteliale danneggiato può contribuire al mantenimento dello stato di salute vascolare e può favorire la patologia arteriosa, quando tale meccanismo di riparazione fallisce a causa di stimoli lesionali o dell'età. Le fonti precise delle cellule progenitrici endoteliali e mesenchimali o dei loro precursori staminali sono tuttora oggetto di attive ricerche (Capp. 66-68).

BIOLOGIA DELLE CELLULE VASCOLARI

Cellule endoteliali La cellula chiave dell'intima vascolare, la cellula endoteliale, è dotata di numerose funzioni, in condizioni normali e patologiche. Ovviamente, l'endotelio costituisce l'interfaccia fra i tessuti e il compartimento ematico. Deve, inoltre, regolare in modo selettivo l'entrata di molecole e cellule nei tessuti. La capacità delle cellule endoteliali di fungere da barriera permeabile selettiva viene meno in molte patologie vascolari, incluse aterosclerosi e ipertensione. Tali alterazioni della selettività si verificano anche nell'edema polmonare e in altre situazioni di "perdita di integrità capillare".

Anche l'endotelio prende parte alla regolazione locale del flusso ematico e del calibro vascolare. In condizioni fisiologiche, in vivo, sostanze endogene prodotte da cellule endoteliali, come la prostaciclina, il fattore iperpolarizzante endotelio-derivato e l'ossido nitrico (*nitric oxide*, NO), forniscono uno stimolo vasodilatatore tonico (Tab. 217-1). Un ostacolo alla pro-

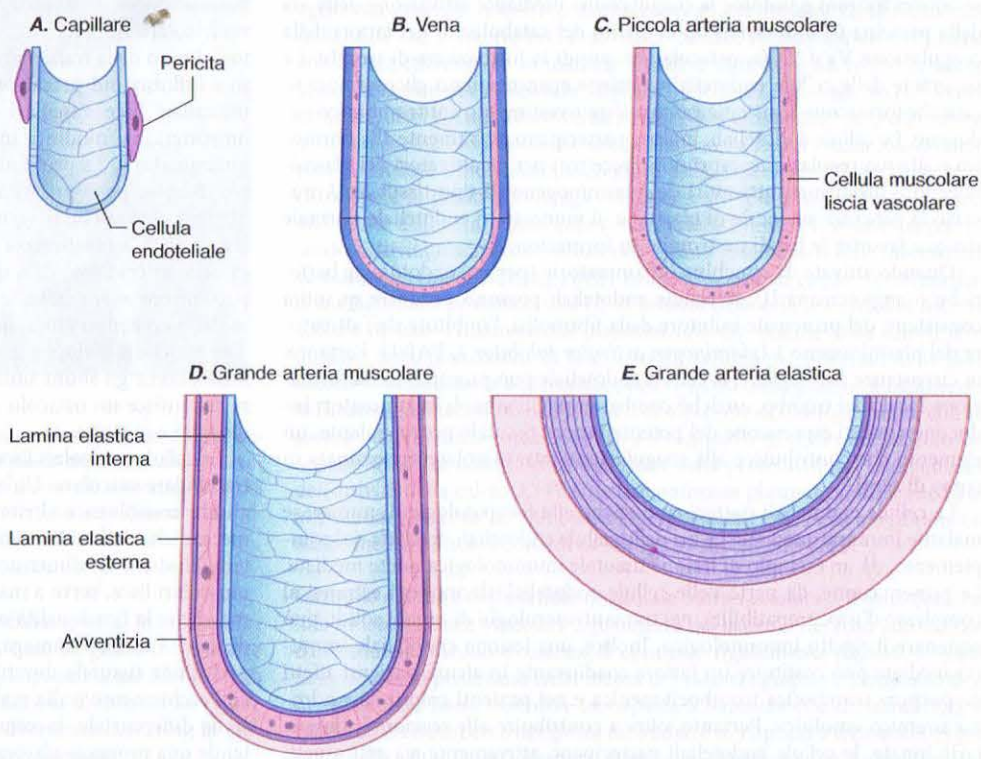


FIGURA 217-1 Schema delle strutture di vari tipi di vasi sanguigni. ***A.*** I capillari sono costituiti da un tubo endoteliale in contatto con una popolazione discontinua di periciti. ***B.*** Le vene presentano tipicamente una media sottile e un'avventizia più spessa. ***C.*** Una piccola arteria muscolare è costituita da una tunica media prevalente. ***D.*** Le arterie muscolari di dimensioni maggiori hanno una media preponderante, con cellule muscolari lisce immerse in una complessa matrice extracellulare. ***E.*** Le arterie elastiche più grandi presentano strati circolari di tessuto elastico alternati ad anelli concentrici di cellule muscolari lisce.

TABELLA 217-1 FUNZIONI ENDOTELIALI IN SALUTE E MALATTIA

Fenotipo omeostatico	Fenotipo disfunzionale
Vasodilatazione	Dilatazione ostacolata, vasocostrizione
Antitrombotica, profibrinolitica	Protrombotica, antifibrinolitica
Antinfiammatoria	Proinfiammatoria
Antiproliferativa	Proproliferativa
Antiossidante	Pro-ossidante

duzione o un eccessivo catabolismo dell'NO compromettono questa funzione vasodilatatrice endotelio-dipendente e possono contribuire a un'esagerata vasocostrizione in varie condizioni patologiche. Al contrario, le cellule endoteliali producono, sotto attenta regolazione, anche potenti sostanze vasocostrittrici, come l'endotelina. La produzione in eccesso di specie reattive dell'ossigeno, come l'anione superossido (O_2^-), da parte di cellule endoteliali o muscolari lisce in situazioni patologiche (per es., eccessiva esposizione all'angiotensina II), sono in grado di favorire lo stress ossidativo locale e inattivare l'NO.

Il monostrato endoteliale contribuisce in maniera cruciale ai processi infiammatori coinvolti nelle normali difese organiche e negli stati patologici. L'endotelio normale resiste al contatto prolungato con i leucociti circolanti; tuttavia, se attivate da prodotti batterici, come endotossine o citochine proinfiammatorie liberate in corso d'infezione o di ferite, le cellule endoteliali esprimono una serie di molecole di adesione che legano varie classi di leucociti. Sembra che le cellule endoteliali reclutino selettivamente classi leucocitarie differenti in differenti condizioni patologiche. La vasta gamma di molecole d'adesione e di chemiochine generate nel corso dei processi batterici acuti tende a reclutare granulociti. Nelle malattie infiammatorie croniche, come la tubercolosi o l'aterosclerosi, le cellule endoteliali esprimono molecole d'adesione che favoriscono il reclutamento di leucociti mononucleati, che si accumulano caratteristicamente in queste condizioni.

Il monostrato endoteliale regola anche, in maniera dinamica, trombosi ed emostasi. L'NO, oltre a essere dotato di proprietà vasodilatatrici, è in grado di limitare l'attivazione e l'aggregazione delle piastrine. Analogamente all'NO, la prostaciclina prodotta dalle cellule endoteliali in condizioni normali non solo fornisce uno stimolo vasodilatatore, ma agisce anche come antagonista dell'attivazione e aggregazione piastrinica. La trombomodulina espressa sulla superficie delle cellule endoteliali lega la trombina a basse concentrazioni e inibisce la coagulazione mediante attivazione della via della proteina C, inducendo un aumento del catabolismo dei fattori della coagulazione Va e VIIIa, ostacolando quindi la formazione di trombi. La superficie delle cellule endoteliali contiene eparan solfato glicosaminoglicani che forniscono al sistema vascolare un rivestimento antitrombinico endogeno. Le cellule endoteliali, inoltre, partecipano attivamente alla fibrinolisi e alla sua regolazione; esprimono recettori per gli attivatori del plasminogeno e producono attivatori del plasminogeno di tipo tissutale. Attraverso la generazione locale di plasmina, il monostrato endoteliale normale riesce a favorire la lisi di un trombo in formazione.

Quando attivate da citochine infiammatorie (per es., endotossine batteriche o angiotensina II), le cellule endoteliali possono produrre quantità consistenti del principale inibitore della fibrinolisi, l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1 (*plaminogen activator inhibitor 1*, PAI-1). Pertanto, in circostanze patologiche, la cellula endoteliale può promuovere la formazione locale del trombo, anziché combatterlo. Gli stimoli infiammatori inducono anche l'espressione del potente fattore tissutale procoagulante, un elemento che contribuisce alla coagulazione intravascolare disseminata in corso di sepsi.

Le cellule endoteliali partecipano anche alla fisiopatologia di numerose malattie immuno-mediate. La lisi delle cellule endoteliali, mediata dal complemento, dà un esempio di lesione tissutale immunologicamente mediata. La presentazione, da parte delle cellule endoteliali di antigeni estranei al complesso d'istocompatibilità, nei trapianti eterologhi di organi solidi, può scatenare il rigetto immunologico. Inoltre, una lesione endoteliale immuno-mediata può costituire un fattore coadiuvante in alcuni pazienti affetti da porpora trombotica trombocitopenica e nei pazienti colpiti da sindrome uremico-emolitica. Pertanto, oltre a contribuire alle reazioni immunitarie innate, le cellule endoteliali partecipano attivamente sia agli aspetti umorali, sia a quelli cellulari della risposta immunitaria.

Le cellule endoteliali sono anche in grado di regolare la crescita delle cellule muscolari lisce sottostanti. Gli eparan solfato glicosaminoglicani, elaborati dalle cellule endoteliali, possono mantenere sotto controllo la proliferazione della muscolatura liscia. Al contrario, quando esposte a vari stimoli lesionali, le cellule endoteliali sono in grado di elaborare fattori di crescita e chemiotattici, come il fattore di crescita derivato dalle piastrine, che promuovono la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari. Una produzione mal regolata di queste molecole di stimolazione della crescita può favorire l'accumulo della muscolatura liscia nelle malattie iperplasiche arteriose, inclusa l'aterosclerosi e la stenosi intrastent.

Valutazione clinica della funzione endoteliale La funzione endoteliale può essere determinata in maniera invasiva e non invasiva. Tipicamente, si basa sulla valutazione di un unico indice del comportamento endoteliale in vivo: la vasodilatazione endotelio-dipendente. Utilizzando agonisti farmacologici o meccanici, l'endotelio viene stimolato a rilasciare acutamente effettori molecolari che alterano il tono della muscolatura liscia sottostante. Secondo la metodica invasiva, la funzione endoteliale può essere determinata con l'uso di agonisti che stimolano il rilascio di NO endoteliale, come gli agonisti colinergici acetilcolina e metacolina. L'approccio tipico comporta la misurazione quantitativa del cambiamento del diametro coronarico in risposta a un'infusione intracoronarica di questi agenti dotati di breve emivita e di azione rapida. Secondo la metodica non invasiva, la funzione endoteliale può essere determinata a livello del circolo dell'avambraccio, esercitando un'occlusione del flusso arterioso brachiale con un manicotto per la misurazione della pressione arteriosa. Dopo di ciò, il manicotto viene sgonfiato e le modificazioni del flusso ematico e del diametro dell'arteria brachiale vengono misurate ecograficamente (Fig. 217-2). Questo approccio si basa sulle alterazioni del rilascio endoteliale di NO dipendenti dalla tensione elastica parietale (*shear stress*), oltre che sull'effetto dell'adenosina liberata (transitoriamente) dal tessuto ischemico dell'avambraccio.

Tipicamente, la modificazione del diametro vascolare individuato grazie a queste tecniche, invasive e non, è intorno al 10%. Nei soggetti con aterosclerosi franca o con fattori di rischio per aterosclerosi (soprattutto ipertensione, ipercolesterolemia, diabete mellito e fumo), tali metodiche possono identificare una disfunzione endoteliale definita da una modificazione inferiore del diametro e, in casi estremi, una cosiddetta risposta vasocostrittrice paradossa dovuta all'effetto diretto degli agonisti colinergici sul tono delle cellule muscolari lisce vascolari.

CELLULA MUSCOLARE LISCIA VASCOLARE

La cellula muscolare liscia vascolare, il tipo cellulare maggiormente rappresentato nella media dei vasi sanguigni, contribuisce anch'essa attivamente alla biopatologia vascolare. La contrazione e il rilasciamento delle cellule muscolari lisce a livello delle arterie muscolari controllano la pressione arteriosa e, di conseguenza, il flusso ematico regionale e il postcarico ventricolare sinistro (vedi oltre). Il tono vasomotorio delle vene, governato dal tono della muscolatura liscia, regola la capacitanza dell'albero venoso e influisce sul precarico di entrambi i ventricoli. Nell'adulto, le cellule muscolari lisce vascolari si moltiplicano raramente; questa quiescenza omeostatica si modifica in condizioni di danno arterioso o di attivazione infiammatoria. La proliferazione e la migrazione delle cellule muscolari lisce arteriose possono contribuire allo sviluppo di stenosi arteriose in corso di aterosclerosi che si verificano sia durante il rimodellamento arteriolare che sostiene e caratterizza l'ipertensione, che durante la risposta iperplasica delle arterie, lese da angioplastica o dall'espansione di uno stent. Nella circolazione polmonare, la migrazione e la proliferazione della muscolatura liscia contribuiscono, in maniera decisiva, alla patologia vascolare polmonare che si sviluppa gradualmente in risposta a stati prolungati di alto flusso, come gli shunt sinistro-destro. Questa malattia vascolare polmonare costituisce un ostacolo rilevante alla cura di molti adulti affetti da cardiopatie congenite.

Le cellule muscolari lisce secernono anche la gran parte della matrice extracellulare vascolare. Un'eccessiva produzione di collagene e glicosaminoglicani contribuisce al rimodellamento e alle alterazioni biologiche e biomeccaniche delle arterie colpite da ipertensione e da aterosclerosi. Nelle arterie elastiche di dimensioni maggiori, l'elastina, sintetizzata dalle cellule muscolari lisce, serve a mantenere non solo la normale struttura arteriosa, ma anche la funzionalità emodinamica. La capacità delle arterie più grandi, come l'aorta, d'immagazzinare l'energia cinetica della sistole favorisce la perfusione tissutale durante la diastole. La rigidità arteriosa associata all'invecchiamento o alla malattia, evidenziata da un ampliamento della pressione differenziale, incrementa il postcarico ventricolare sinistro e sottintende una prognosi sfavorevole.

Analogamente alle cellule endoteliali, le cellule muscolari lisce vascolari non si limitano semplicemente a rispondere a stimoli vasomotori o infiammatori elaborati da altri tipi cellulari, ma fungono esse stesse da sorgente di tali stimoli. Per esempio, se stimolate da endotossine batteriche, sono in grado di elaborare grandi quantità di citochine proinfiammatorie, come l'interleuchina 6, oltre a quantità inferiori di numerosi altri mediato-

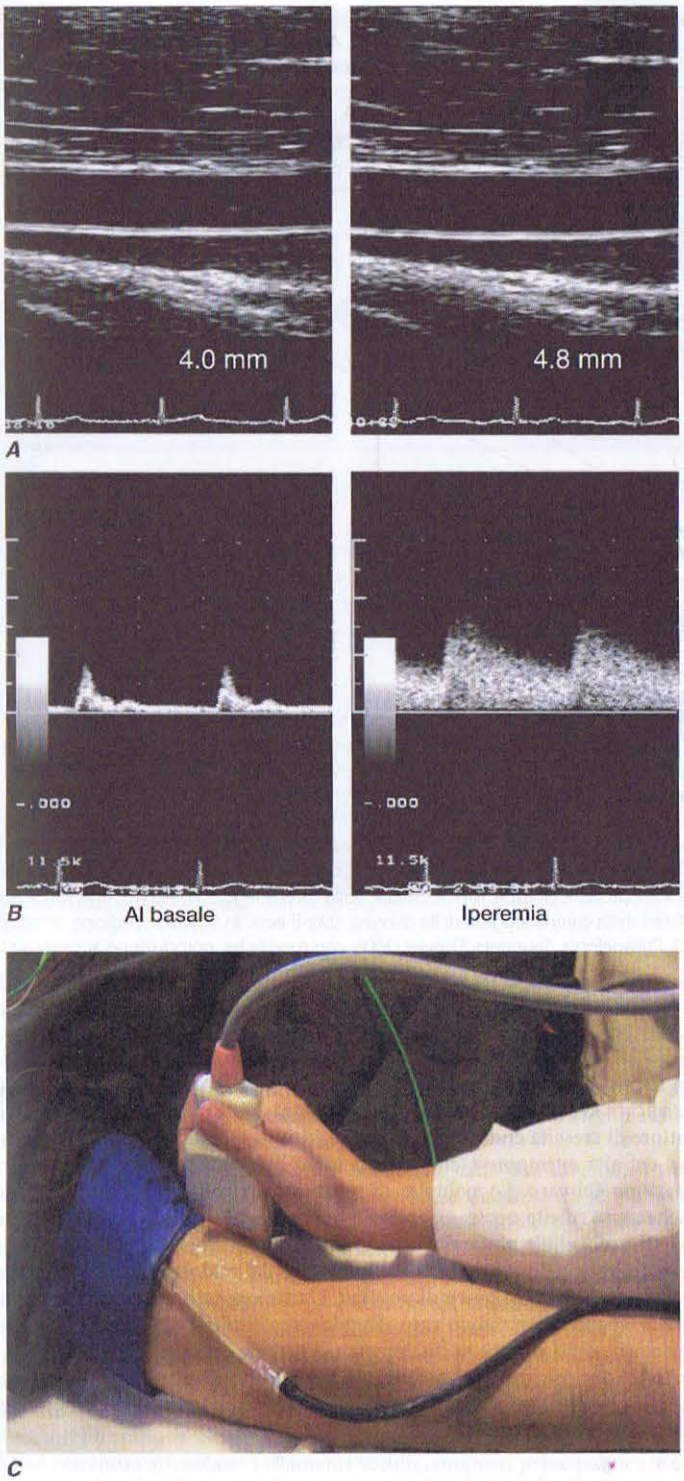


FIGURA 217-2 Valutazione in vivo della funzione endoteliale mediante occlusione e rilascio del manicotto per la misurazione della pressione arteriosa. Dopo sgonfiamento del manicotto, le modificazioni del diametro (***A***) e del flusso ematico (***B***) dell'arteria brachiale vengono monitorati con una sonda a ultrasuoni (***C***). (*Da:* J. Vita, MD, riproduzione autorizzata).

ri proinfiammatori. In seguito ad attivazione infiammatoria, le cellule muscolari lisce arteriose, come quelle endoteliali, sono in grado di produrre mediatori protrombotici, come fattori tissutali, la proteina antifibrinolitica PAI-1 e altre molecole che modulano la trombosi e la fibrinolisi. Le cellule muscolari lisce possono anche elaborare fattori di crescita autocrini, in grado di amplificare le risposte iperplasiche ai danni arteriosi.

Funzioni della cellula muscolare liscia vascolare Una delle principali funzioni delle cellule muscolari lisce vascolari consiste nel mantenere il tono del vaso. Queste cellule si contraggono quando stimolate da un aumento della concentrazione intracellulare di calcio, dovuto all'entrata di calcio attraverso la membrana citoplasmatica e al rilascio dello stesso dalle riserve intracellulari (Fig. 217-3). Nelle cellule muscolari lisce vascolari, i canali del calcio voltaggio-dipendenti di tipo L si aprono con la depolarizzazione della membrana, regolata da pompe ioniche energia-dipendenti come la Na^+,K^+-ATPasi e da canali ionici come i canali del K^+, Ca^{2+}-sensibili. Modificazioni locali della concentrazione intracellulare di calcio ("picchi di calcio") sono la conseguenza dell'ingresso di calcio attraverso il canale del calcio voltaggio-dipendente, e sono causate dall'attivazione coordinata di un gruppo di canali di rilascio del calcio rianodina-sensibili, situati nel reticolo sarcoplasmatico (vedi oltre). I picchi di calcio causano un ulteriore aumento diretto della concentrazione intracellulare di calcio e, indirettamente, aumentano tale concentrazione attivando i canali del cloro. Inoltre, i picchi di calcio riducono la contrattilità mediante attivazione dei canali del K^+ calcio-sensibili ad ampia conduttanza, iperpolarizzando la membrana cellulare e limitando quindi ulteriori aumenti voltaggio-dipendenti del calcio intracellulare.

Anche gli agonisti biochimici aumentano la concentrazione intracellulare di calcio, mediante attivazione recettore-dipendente della fosfolipasi C con idrolisi di fosfatidilinositol 4,5-bifosfato, a generare diacilglicerolo (DAG) e inositolo 1,4,5-trifosfato (IP_3). Questi derivati lipidici di membrana, a loro volta, attivano la proteinchinasi C e incrementano la concentrazione intracellulare di calcio. Inoltre, l'IP_3 si lega al suo recettore specifico, situato nella membrana del reticolo sarcoplasmatico, per aumentare l'efflusso di calcio, da questo pool di riserva, verso il citoplasma.

La contrazione delle cellule muscolari lisce vascolari è principalmente controllata dalla fosforilazione della catena leggera della miosina che, in stato stabile, dipende dall'equilibrio fra l'attività della catena leggera della miosina-chinasi e della catena leggera della miosina-fosfatasi. La chinasi è attivata dal calcio attraverso la formazione di un complesso calcio-calmodulina; con la fosforilazione della catena leggera della miosina da parte di questa chinasi, l'attività della miosina-ATPasi aumenta e viene prolungata la contrazione. La catena leggera della miosina-fosfatasi defosforila la catena leggera della miosina, riducendo l'attività della miosina-ATPasi e la forza contrattile. La fosforilazione della subunità legante la miosina (thr695) della catena leggera della miosina-fosfatasi, da parte della Rho chinasi, inibisce l'attività fosfatasica e induce sensibilizzazione dell'apparato contrattile al calcio. La Rho chinasi stessa viene attivata dalla piccola GTPasi RhoA, stimolata da fattori di scambio della guanosina e inibita da proteine attivanti la GTPasi.

Sia l'AMP ciclico, sia il GMP ciclico provocano rilassamento della muscolatura liscia vascolare, attraverso meccanismi complessi. I β-agonisti che agiscono, attraverso i loro recettori accoppiati alle proteine G, attivano l'adenililciclasi che converte l'ATP ad AMP ciclico; NO e peptide natriuretico atriale, rispettivamente in maniera diretta e attraverso un recettore accoppiato a una proteina G, attivano la guanilil-ciclasi che converte il GTP a GMP ciclico. Questi agenti, a loro volta, attivano rispettivamente la proteinchinasi A e la proteinchinasi G, che inattiva la catena leggera della miosina-chinasi e riduce il tono della muscolatura liscia vascolare. Inoltre, la proteinchinasi G è in grado di interagire direttamente con la subunità della miosina legante il substrato della catena libera della miosina-fosfatasi, incrementando l'attività fosfatasica e riducendo il tono vascolare. Infine, diversi meccanismi governano riduzioni della concentrazione di calcio NO-dipendenti, mediate dalla proteinchinasi G, all'interno delle cellule muscolari lisce vascolari, incluse: l'inattivazione fosforilazione-dipendente della RhoA, la riduzione della formazione di IP_3, la fosforilazione del substrato della GMP ciclico-chinasi associata al recettore dell'IP_3, con conseguente inibizione della funzione del recettore dell'IP_3, la fosforilazione del fosfolambano, che aumenta l'attività della calcio ATPasi, e il sequestro di calcio nel reticolo sarcoplasmatico. In ultimo, la stimolazione della proteinchinasi G-dipendente dell'attività della calcio ATPasi della membrana plasmatica, forse mediante attivazione della Na^+,K^+-ATPasi o l'iperpolarizzazione della membrana cellulare mediante attivazione di canali calcio-dipendenti del K^+.

Controllo del tono della cellula muscolare liscia vascolare Il tono delle cellule muscolari lisce vascolari è governato dal sistema nervoso autonomo e dall'endotelio mediante sistemi di controllo rigidamente regolati. I neuroni autonomici penetrano nella media del vaso sanguigno e modulano il tono muscolare liscio vascolare in risposta a barocettori e chemiocettori situati nell'arco aortico e nei glomi carotidei, e in risposta a termocettori presenti nella cute. Questi elementi regolatori comprendono archi riflessi ad azione rapida modulati da input centrali che rispondono a stimoli sensoriali (olfattivi, visivi, uditivi e tattili), oltre che emozionali. La regolazione autonomica del tono vascolare è mediata da tre categorie di nervi: *simpatici*, i cui principali neurotrasmettitori sono adrenalina e noradrenalina, *parasimpatici*, il cui neurotrasmettitore principale è l'acetilcolina, *e non adrenergici/non colinergici*. Questi ultimi sono costituiti da due sottogruppi: ni-

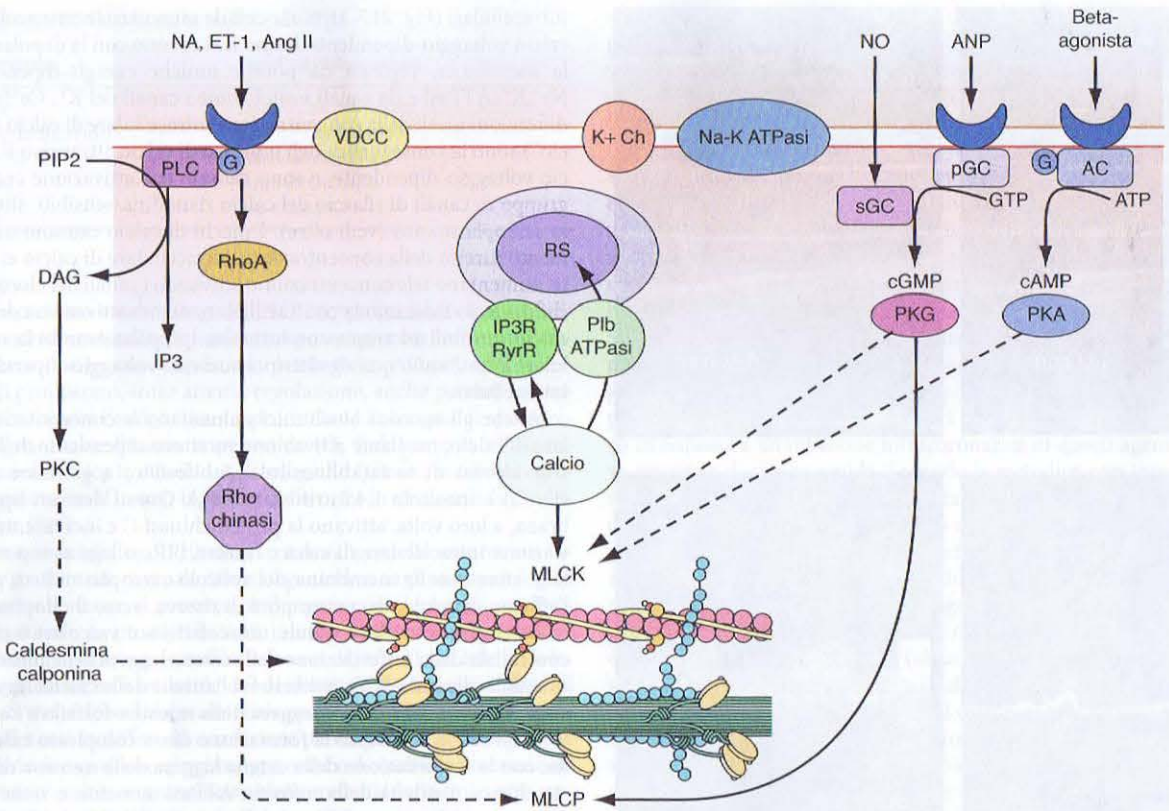


FIGURA 217-3 Regolazione della concentrazione di calcio nella cellula muscolare liscia vascolare e dell'actomiosina ATPasi-dipendente. NA, noradrenalina; ET-1, endotelina-1; Ang II, angiotensina II; PIP_2, fosfatidilinositolo 4,5-bifosfato; PLC, fosfolipasi C; DAG, diacilglicerolo; G, proteina G; VDCC, canale del calcio voltaggio-dipendente; IP_3, inositolo 1,4,5-trifosfato; PKC, proteinchinasi C; RS, reticolo sarcoplasmatico; NO, ossido nitrico; ANP, peptide natriuretico atriale; pGC, guanilil ciclasi particolare; AC, adenilil ciclasi; sGC, guanilil ciclasi solubile; PKG, proteinchinasi G; PKA, proteinchinasi A; MLCK, chinasi della catena leggera della miosina; MLCP, fosfatasi della catena leggera della miosina. (*Da:* B Berk, in *Vascular Medicine*, 3ª ed., p. 23, Philadelphia, Saunders, Elsevier, 2006; con modifiche, riproduzione autorizzata.)

trergico, il cui principale neurotrasmettitore è l'NO, e peptidergico, i cui principali neurotrasmettitori sono la sostanza P, il peptide vasoattivo intestinale, il peptide correlato al gene della calcitonina e l'ATP.

Ciascuno di questi neurotrasmettitori agisce mediante recettori specifici, situati sulla cellula muscolare liscia vascolare, modulando il calcio intracellulare e, di conseguenza, il tono contrattile. La noradrenalina attiva i recettori α, mentre l'adrenalina attiva i recettori α e β (recettori adrenergici); nella maggior parte dei vasi sanguigni, la noradrenalina agisce sui recettori postgiunzionali α_1 nelle grandi arterie, e sui recettori α_2 nelle piccole arterie e nelle arteriole, causando vasocostrizione. La maggior parte dei vasi sanguigni esprime recettori β_2 adrenergici a livello di cellule muscolari lisce e risponde ai β agonisti con il rilasciamento AMP ciclico-dipendente. L'acetilcolina, liberata dai neuroni parasimpatici, si lega ai recettori muscarinici (di cui esistono cinque sottotipi, $M_{1\text{-}5}$) situati sulle cellule muscolari lisce vascolari, inducendo vasorilasciamento. In aggiunta, l'NO stimola i neuroni presinaptici a rilasciare acetilcolina, che è in grado di stimolare la liberazione di NO dall'endotelio. I neuroni nitrergici rilasciano NO prodotto dalla NO-sintasi neuronale, che causa rilasciamento della muscolatura liscia vascolare attraverso i meccanismi dipendenti e indipendenti dal GMP ciclico sopra descritti. I neurotrasmettitori peptidergici sono tutti potenti vasodilatatori, riducendo il tono della muscolatura liscia vascolare mediante azione diretta o mediante rilascio endotelio-dipendente di NO. **La fisiologia molecolare dettagliata del sistema nervoso autonomo è descritta nel capitolo 370.**

L'endotelio modula il tono della muscolatura liscia vascolare attraverso il rilascio diretto di numerosi effettori, tra i quali l'NO, la prostaciclina e il fattore iperpolarizzante di derivazione endoteliale, che causano tutti rilasciamento vascolare, oltre all'endotelina, che invece provoca vasocostrizione. Il rilascio di questi effettori endoteliali è stimolato da mediatori meccanici (tensione elastica di parete, stiramento ciclico ecc.) e biochimici (agonisti purinergici, agonisti muscarinici, agonisti peptidergici); quest'ultimi agiscono tramite recettori endoteliali specifici per ciascuna categoria.

Oltre a questi modulatori paracrini, locali, del tono della muscolatura liscia vascolare, possono influire sul tono anche mediatori circolanti: noradrenalina e adrenalina, vasopressina, angiotensina II, bradichinina e peptidi natriuretici (ANP, BNP, CNP e DNP), come sopra riportato.

RIGENERAZIONE VASCOLARE

In risposta a situazioni quali l'ipossia cronica o l'ischemia tissutale, si può verificare lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni. I fattori di crescita, incluso il fattore di crescita endoteliale vascolare, attivano una cascata di trasmissione, definita *angiogenesi*, che stimola la proliferazione endoteliale e la formazione del vaso. Lo sviluppo di reti vascolari collaterali, nel miocardio ischemico, riflette questo processo e può essere il risultato dell'attivazione selettiva di cellule progenitrici endoteliali, che possono risiedere nella parete del vaso o dirigersi al tessuto ischemico dal midollo osseo in seguito a occlusione o stenosi grave di un vaso. L'arteriogenesi propriamente detta, o lo sviluppo di un nuovo vaso sanguigno costituito da tutti e tre gli strati cellulari, non si verifica normalmente nel sistema cardiovascolare dei mammiferi. Sono attualmente in corso studi sui fattori determinanti molecolari e sulle cellule progenitrici in grado di riassumere lo sviluppo de novo dei vasi sanguigni (Capp. 66-68).

FARMACOGENOMICA VASCOLARE

Nell'ultimo decennio, si sono osservati considerevoli progressi nei tentativi di definire le varietà genetiche alla base delle differenze individuali nelle risposte farmacologiche vascolari. Molti ricercatori si sono concentrati su recettori ed enzimi correlati alla modulazione neuro-ormonale delle funzioni vascolari, come pure sugli enzimi epatici che metabolizzano i farmaci attivi sul tono vascolare. I polimorfismi genetici finora associati alle differenze della risposta vascolare sono spesso, ma non sempre, correlati a differenze funzionali nell'attività o nell'espressione del recettore o enzima d'interesse. Alcuni di questi polimorfismi sembrano espressi in maniera diversa in gruppi etnici specifici, o nei due sessi. Nella **tabella 217-2** è riportato un riassunto dei polimorfismi recentemente identificati che definiscono le differenze farmacogenomiche vascolari.

BASI CELLULARI DELLA CONTRAZIONE CARDIACA

ULTRASTRUTTURA CARDIACA

Circa tre quarti del ventricolo sono costituiti da singole cellule muscolari striate individuali (miociti), aventi normalmente le dimensioni di 60-140 μm

TABELLA 217-2 POLIMORFISMI GENETICI NELLA FUNZIONE VASCOLARE E RISCHIO DI MALATTIA

Gene	Allele polimorfico	Implicazioni cliniche
Recettori α-adrenergici		
α-1A	Arg492Cys	Nessuna
α-1B	Glu9/G1712	Aumento di eventi coronarici
α-2C	A2cDcl3232-325	Differenze etniche nel rischio di ipertensione o di insufficienza cardiaca
Enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)	Polimorfismo inserzione/delezione nell'introne 16	Allele D o genotipo DD – aumentata risposta agli ACE-inibitori; dati inconsistenti per aumento del rischio di cardiopatia aterosclerotica e ipertensione
Recettore dell'Ang II tipo I	1166A → C Ala-Cys	Aumentata risposta ad Ang II e aumentato rischio d'ipertensione associata alla gravidanza
Recettori β-adrenergici		
β-1		
	Ser49Gly	Aumentata FC e rischio di MCD
	Arg389Gly	Incremento dell'insufficienza cardiaca nei neri
β-2		
	Arg16Gly	Ipertensione familiare, aumentato rischio d'obesità
	Glu27Gln	Ipertensione nei soggetti bianchi con diabete tipo II
	Thr164Ile	Ridotta affinità per agonisti e peggiori esiti d'insufficienza cardiaca
Recettore B2-bradichinina	Cys58Thr, Cys412Gly, Thr21Met	Aumentato rischio d'ipertensione in alcuni gruppi etnici
Ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS)	Ripetizione di nucleotidi negli introni 4 e 13, Glu298Asp	Aumentato IM e trombosi venosa
	Thr785Cys	Coronaropatia precoce

Nota: FC, frequenza cardiaca; IM, infarto miocardico; MCD, miocardiopatia dilatativa.
Fonte: derivata da B Schaefer et al: Heart Dis 5:129, 2003.

di lunghezza e 17-25 μm di diametro (Fig. 217-4*A*). Ciascun miocita contiene molteplici fasci bastoncellari, con bande trasversali (miofibrille) che percorrono la cellula in tutta la sua lunghezza e che sono, a loro volta, composti da strutture che si ripetono in serie, i sarcomeri. Il citoplasma fra le miofibrille contiene altri costituenti cellulari, inclusi il nucleo, singolo e situato in posizione centrale, numerosi mitocondri e il reticolo sarcoplasmatico, cioè il sistema di membrane intracellulari.

Il *sarcomero*, l'unità strutturale e funzionale della contrazione, si trova fra due linee dense adiacenti, le bande Z. La distanza fra le bande Z varia con il grado di contrazione o stiramento del muscolo, e va da 1,6 a 2,2 μm. Nell'ambito del sarcomero, si alternano bande chiare e scure, che conferiscono alle fibre miocardiche il loro aspetto striato al microscopio ottico. Al centro del sarcomero vi è una banda densa di lunghezza costante (1,5 μm), la banda A, affiancata da due linee più chiare, le bande I, di lunghezza variabile. Il sarcomero del muscolo cardiaco, come quello del muscolo scheletrico, è formato da due serie di miofilamenti interdigitati. I filamenti spessi, composti principalmente dalla proteina miosina, attraversano la banda A e hanno un diametro di circa 10 nm (100 Å) ed estremità affusolate. I filamenti sottili, composti principalmente da actina, corrono dalla linea Z, attraverso la banda I, fino alla banda A. Hanno un diametro approssimativo di 5 nm (50 Å) e sono lunghi circa 1 μm. Quindi, i filamenti spessi e quelli sottili si sovrappongono solo nell'ambito della banda A (densa), mentre la banda I (chiara) contiene solo filamenti sottili. Al microscopio elettronico, si possono notare ponti che si estendono fra i filamenti spessi e sottili all'interno della banda A; questi ponti contengono le teste di miosina (vedi oltre) legate ai filamenti di actina.

IL PROCESSO CONTRATTILE

Il modello dei filamenti scorrevoli per la contrazione muscolare si basa sull'osservazione fondamentale che sia i filamenti spessi sia quelli sottili, presentano una lunghezza complessiva costante durante la contrazione e il rilassamento. Con l'attivazione, i filamenti di actina vengono spinti ulteriormente all'interno della banda A. Nel processo, la lunghezza della banda A rimane costante, mentre la banda I si accorcia e le linee Z si muovono l'una verso l'altra.

La molecola della *miosina* è una proteina fibrosa asimmetrica complessa con una massa molecolare di circa 500 000 Da; presenta una porzione bastoncellare della lunghezza di circa 150 nm (1500 Å), con una parte globulare (testa) alla sua estremità. Le porzioni globulari della miosina formano i ponti fra le molecole di actina e miosina e sono la sede dell'attività ATPasica. Nel formare il miofilamento spesso, composto da circa 300 molecole di miosina riunite longitudinalmente, i segmenti bastoncellari delle molecole sono orientati in maniera ordinata, polarizzata, con le porzioni globulari rivolte all'esterno, in modo tale che possano interagire con l'actina per generare forza e accorciamento (Fig. 217-4*B*).

L'*actina* ha una massa molecolare di circa 47 000 Da. Il filamento sottile è costituito da una doppia elica formata da due catene di molecole di actina, avvolte assieme su una molecola più grande, la tropomiosina. A intervalli regolari, su questo filamento, si trova un gruppo di proteine regolatrici, le troponine C, I e T (Fig. 217-5). Diversamente dalla miosina, l'actina è priva di attività enzimatica intrinseca, ma si combina reversibilmente con la miosina in presenza di ATP e Ca^{2+}. Lo ione calcio attiva la miosina-ATPasi, che a sua volta scinde l'ATP, fonte energetica per la contrazione (Fig. 217-5). L'attività della miosina-ATPasi determina la velocità di formazione e scissione dei ponti crociati di actomiosina e, di conseguenza, la velocità della contrazione muscolare. Nel muscolo rilassato, la tropomiosina inibisce tale interazione. La *titina* (Fig. 217-4*D*) è una proteina miofibrillare grande e flessibile che connette la miosina alla linea Z. Il suo stiramento contribuisce all'elasticità del cuore.

Durante l'attivazione del miocita cardiaco, il Ca^{2+} si lega alla troponina C, dando luogo a un cambiamento di conformazione della proteina regolatrice tropomiosina; quest'ultima, a sua volta, espone i siti d'interazione dei ponti crociati d'actina (Fig. 217-5). L'interazione ripetitiva, fra le teste di miosina e i filamenti d'actina, è denominata *cross-bridge cycling* e dà come risultato lo scivolamento dell'actina lungo i filamenti di miosina, causando, infine, accorciamento muscolare e/o sviluppo di tensione. La scissione dell'ATP, successivamente, dissocia il ponte crociato di miosina dall'actina. In presenza di ATP (Fig. 217-5), si formano e si spezzano ciclicamente legami fra i filamenti di actina e quelli di miosina, a condizione che sia presente una quantità sufficiente di Ca^{2+}; questi legami cessano quando la concentrazione di Ca^{2+} scende al di sotto di una soglia critica e il complesso troponina-tropomiosina impedisce di nuovo le interazioni fra i ponti crociati di miosina e i filamenti di actina (Fig. 217-6).

Il Ca^{2+} intracitoplasmatico è uno dei principali mediatori dello stato inotropo del cuore. L'azione fondamentale della maggior parte degli agenti che stimolano la contrattilità miocardica (stimoli inotropi positivi), inclusi i glicosidi digitalici e gli agonisti β-adrenergici, consiste nell'innalzare la $[Ca^{2+}]$ in vicinanza dei miofilamenti; questo aumento, a sua volta, innesca il *cross-bridge cycling*. L'aumento del traffico d'impulsi, nei nervi adrenergici cardiaci, stimola la contrattilità miocardica, in seguito al rilascio di noradrenalina dalle terminazioni nervose adrenergiche cardiache. La noradrenalina attiva i β recettori miocardici e, attraverso la proteina legante il guanin-nucleotide G_s-stimolato, attiva l'enzima adenilil-ciclasi, che causa la formazione del secondo messaggero intracellulare AMP ciclico dall'ATP (Fig. 217-6). L'AMP ciclico, a sua volta, attiva la proteinchinasi A (PKA), che fosforila il canale del Ca^{2+} nel sarcolemma miocardico, incrementando l'influsso di Ca^{2+} nel miocita. Le altre funzioni della PKA sono discusse più avanti.

Il *reticolo sarcoplasmatico* (RS) (Fig. 217-7) è una rete complessa di canali intracellulari anastomizzati che avvolge le miofibrille. I suoi tubuli, disposti longitudinalmente e delimitati da membrana, circondano strettamente la superficie di sarcomeri individuali, ma non hanno continuità diretta con l'esterno della cellula. Tuttavia, strettamente correlato al RS, sia dal punto di vista strutturale sia da quello funzionale, è il sistema dei tubuli trasversi, o sistema T, formato da invaginazioni simili a canali del sarcolemma, che si estende nelle fibre miocardiche lungo le linee Z, e cioè all'estremità dei sarcomeri.

ATTIVAZIONE CARDIACA

Nello stato inattivo, la cellula cardiaca è polarizzata elettricamente: la parte interna ha una carica negativa, rispetto all'esterno, con un potenziale transmembrana da –80 a –100 mV (Cap. 224). Il sarcolemma, che in condizioni di riposo è largamente impermeabile al Na^+, è dotato di una pompa attiva

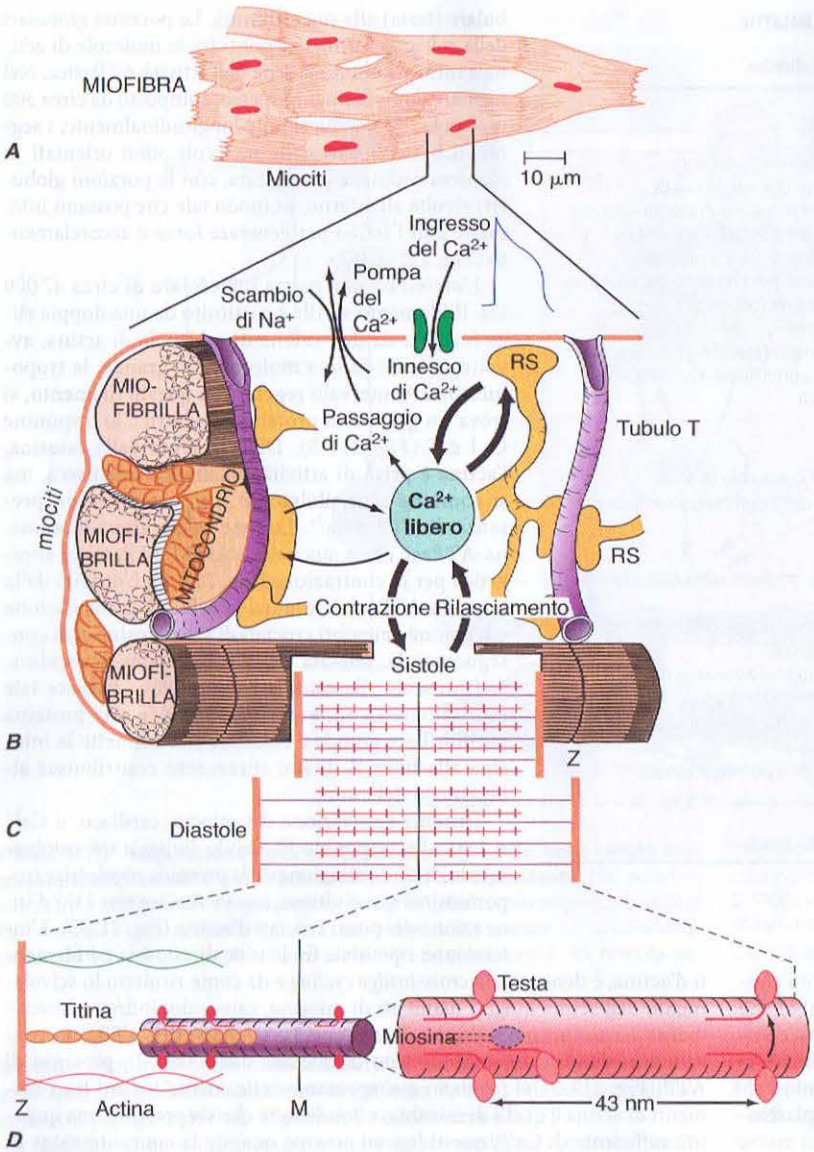


FIGURA 217-4 ***A.*** Ramificazioni miocitarie che formano le miofibre cardiache. ***B.*** Viene illustrato il ruolo cruciale delle modificazioni della concentrazione degli ioni Ca^{2+} nel citosol miocardico. Gli ioni Ca^{2+} sono rappresentati schematicamente mentre penetrano attraverso i canali del calcio, che si aprono in risposta all'onda di depolarizzazione che si diffonde attraverso il sarcolemma. Questi ioni Ca^{2+} "innescano" il rilascio di altro calcio dal reticolo sarcoplasmatico (RS) e iniziano un ciclo di contrazione-rilasciamento. Alla fine, la piccola quantità di Ca^{2+} entrata nella cellula esce prevalentemente attraverso uno scambiatore Na^+/Ca^{2+}, con un ruolo minore esercitato dalla pompa sarcolemmale del Ca^{2+}. La sovrapposizione variabile di actina e miosina è illustrata nella sistole (***B***), quando la concentrazione di Ca^{2+} è massima, e nella diastole (***C***), quando questa è minima. ***D.*** Le teste di miosina, attaccate ai filamenti spessi, interagiscono con i filamenti sottili di actina. (*Da:* LH Hopie, *Heart Physiology*, riproduzione autorizzata. Copyright LH Hopie, 2004.)

per Na^+ e K^+, che richiede energia dall'ATP per estrudere il Na^+ dalla cellula; questa pompa ha un ruolo cruciale nel mantenimento del potenziale a riposo. Pertanto, la concentrazione di K^+ intracellulare è relativamente elevata e la concentrazione di Na^+ è decisamente inferiore, mentre in sede extracellulare, al contrario, la concentrazione di Na^+ è alta e la concentrazione di K^+ è bassa. Allo stesso tempo, in condizioni di riposo, la concentrazione di Ca^{2+} extracellulare è molto più elevata della concentrazione di Ca^{2+} libero intracellulare.

Le quattro fasi del potenziale d'azione sono illustrate nella figura 224-1*B*. Durante il plateau del potenziale d'azione (fase 2), si osserva una corrente lenta diretta verso l'interno attraverso i canali del Ca^{2+} di tipo L nel sarcolemma (Fig. 217-7). La corrente depolarizzante, non solo si estende lungo la superficie della cellula, ma penetra profondamente al suo interno grazie alle ramificazioni del sistema tubulare T. La quantità assoluta di Ca^{2+} che attraversa il sarcolemma e il sistema T è relativamente modesta e di per sé non in grado di determinare la completa attivazione dell'apparato contrattile. Tuttavia, questa corrente di Ca^{2+} innesca il rilascio di quantità molto maggiori di Ca^{2+} dal RS, un processo denominato *rilascio di Ca^{2+} indotto dal Ca^{2+}*. Quest'ultimo è un determinante fondamentale della concentrazione intracitoplasmatica di Ca^{2+}, e quindi della contrattilità miocardica.

Il Ca^{2+} viene liberato dal RS attraverso un canale specifico, un'isoforma cardiaca del recettore rianodinico (RyR2) che controlla la concentrazione intracitoplasmatica del Ca^{2+} e, come nelle cellule muscolari lisce vascolari, provoca le modificazioni locali delle concentrazioni di Ca^{2+} note come *calcium sparks*. Numerose proteine regolatrici, inclusa la *calstabina 2*, inibiscono il RyR2 e, di conseguenza, il rilascio di Ca^{2+} dal RS. La PKA dissocia la calstabina dal RyR2, incrementando la liberazione di Ca^{2+} dal RS e, quindi, la contrattilità miocardica. Livelli plasmatici troppo elevati di catecolamine e il rilascio di noradrenalina, da parte dei neuroni simpatici a livello cardiaco, provocano iperfosforilazione della PKA, causando deplezione di calstabina 2 dal RyR2. Quest'ultimo attinge alle riserve di Ca^{2+} del RS e, di conseguenza, ostacola la contrazione cardiaca, portando a insufficienza cardiaca, oltre a scatenare aritmie ventricolari.

Il Ca^{2+} liberato dal RS si propaga successivamente verso le miofibrille dove, come già descritto, si combina con la troponina C (Fig. 217-6). Reprimendo questa inibizione della contrazione, il Ca^{2+} attiva l'accorciamento dei miofilamenti. Durante la ripolarizzazione, l'attività della pompa del Ca^{2+} nel reticolo sarcoplasmatico, la RS-Ca^{2+} -ATPasi ($SERCA_{2A}$), riaccumula ioni Ca^{2+} contro un gradiente di concentrazione, e gli ioni Ca^{2+} vengono immagazzinati nel reticolo sarcoplasmatico mediante legame con una proteina, la *calsequestrina*. Questo accumulo di Ca^{2+} è un processo che richiede energia (ATP) e riduce la concentrazione citoplasmatica di Ca^{2+} fino a livelli che determinano l'inibizione dell'interazione dell'actina-miosina responsabile della contrazione, portando così a rilasciamento miocardico. Inoltre, nel sarcolemma si verifica uno scambio fra Ca^{2+} e Na^+ (Fig. 217-7), che riduce la concentrazione citoplasmatica di Ca^{2+}. La PKA AMP ciclico-dipendente fosforila il *fosfolambano*, una proteina del RS che, a sua volta, permette l'attivazione della pompa del Ca^{2+}, aumentando quindi la captazione di Ca^{2+} da parte del RS, accelerando la velocità di rilasciamento e procurando al RS quantità più elevate di Ca^{2+}, da liberare nella depolarizzazione successiva, stimolando così la contrazione.

In conclusione, la cooperazione fra membrana cellulare, tubuli trasversi e RS, con la loro capacità di trasmettere il potenziale d'azione e di liberare e successivamente riaccumulare Ca^{2+}, gioca un ruolo fondamentale nella contrazione e rilassamento ritmici del muscolo cardiaco. Alterazioni genetiche o farmacologiche di uno qualsiasi dei componenti, indipendentemente dall'eziologia, possono interferire con queste funzioni.

CONTROLLO DELLA PERFORMANCE E DELLA GITTATA CARDIACA

L'entità dell'accorciamento del muscolo cardiaco, e quindi la gittata sistolica del ventricolo nel cuore integro, dipende da tre fattori principali: 1) la lunghezza del muscolo all'esordio della contrazione, ovvero il precarico, 2) la tensione che il muscolo è chiamato a sviluppare durante la contrazione, cioè il postcarico e, 3) la contrattilità del muscolo, ossia l'entità e la velocità di accorciamento a ogni precarico e postcarico. I principali determinanti di precarico, postcarico e contrattilità sono elencati nella tabella 217-3.

Ruolo della lunghezza muscolare (precarico) Il precarico determina la lunghezza dei sarcomeri all'esordio della contrazione. La lunghezza sarcomerica associata alla contrazione più potente, è di circa 2,2 μm. A questa lunghezza, le due serie di miofilamenti sono configurati in modo tale da offrire l'area più estesa per la loro interazione. La lunghezza del sarcomero regola anche l'entità di attivazione del sistema contrattile, ovvero la sua sensibilità al Ca^{2+}. In base a questo concetto, denominato *attivazione dipendente dalla lunghezza*, anche la sensibilità del miofilamento al Ca^{2+} è massima quando la lunghezza del sarcomero è ottimale.

Il rapporto fra lunghezza iniziale delle fibre muscolari e forza sviluppata è d'importanza cruciale per la funzione del muscolo cardiaco: questa è la base della legge di Starling del cuore, la quale stabilisce che, entro certi limiti, la forza di contrazione ventricolare è in funzione della lunghezza del muscolo cardiaco alla fine della diastole; nel cuore sano, quest'ultima è strettamente correlata al volume ventricolare telediastolico.

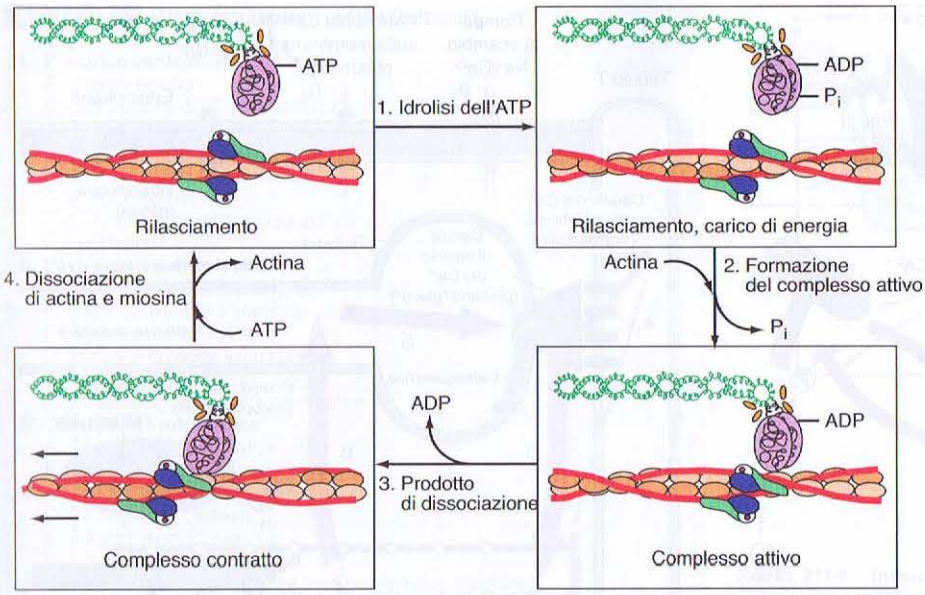


FIGURA 217-5 Quattro fasi della contrazione e del rilasciamento del muscolo cardiaco. Nel muscolo rilasciato (**in alto a sinistra**), l'ATP legato al ponte trasversale miosinico dissocia i filamenti spessi e sottili. **Passggio 1:** l'idrolisi dell'ATP miosinica attraverso il sito dell'ATPasi, sulla testa della miosina, trasferisce l'energia chimica del nucleotide al legame trasversale attivato (**in alto a destra**). Quando la concentrazione citosolica di Ca^{2+} è bassa, come nel muscolo rilassato, la reazione non può procedere perché la tropomiosina e il complesso troponina sui filamenti sottili non permettono ai siti attivi sull'actina di interagire con i legamenti trasversali. Perciò, anche se i legamenti trasversali sono carichi di energia, non possono interagire con l'actina. **Passaggio 2:** quando il legame del Ca^{2+} alla troponina C ha esposto i siti attivi sul filamento sottile, l'actina interagisce con i legamenti trasversali della miosina per formare un complesso attivo (**in basso a destra**), nel quale l'energia derivata dall'ATP è conservata nei legami actinici trasversi, il cui orientamento non si è ancora modificato. **Passaggio 3:** il muscolo si contrae quando l'ADP si dissocia dal legame trasverso. Questa fase porta alla formazione di un complesso rigido a bassa energia (**in basso a sinistra**), nel quale l'energia chimica derivata dall'idrolisi dell'ATP è stata impiegata per effettuare un lavoro meccanico (il movimento da "vogatore" del legame trasverso). **Passaggio 4:** il muscolo ritorna al suo stato di riposo e il ciclo termina quando una nuova molecola di ATP si lega al complesso contratto e dissocia il legame trasverso dal filamento sottile. Questo ciclo prosegue fino a quando il calcio è dissociato dalla troponina C nel filamento sottile, il che causa il ritorno alla condizione di riposo delle proteine contrattili con il legame trasverso carico di energia. ATP, adenosintrifosfato; ATPasi, adenosintrifosfatasi; ADP, adenosindifosfato. (*Da:* AM Katz: Heart failure; Cardiac function and dysfunction, in *Atlas of Heart Disease*, 3ª ed. WS Colucci. Philadelphia, Current Medicine, 2002; riproduzione autorizzata.)

Performance cardiaca La pressione ventricolare telediastolica o "di riempimento" viene, in alcuni casi utilizzata come sinonimo di volume telediastolico. Nel cuore isolato e in preparati cuore-polmone, la gittata sistolica è direttamente proporzionale alla lunghezza telediastolica delle fibre (precarico) e inversamente proporzionale alla resistenza arteriosa (postcarico), e quando il cuore diventa insufficiente – ovvero quando la sua contrattilità diminuisce – la gittata sistolica è progressivamente più scarsa, anche con un volume telediastolico normale, o addirittura elevato. La relazione fra pressione telediastolica ventricolare e lavoro sistolico del ventricolo (curva della funzione ventricolare) fornisce un'utile definizione del livello di contrattilità del cuore nell'organismo integro. Un aumento della contrattilità è accompagnato da uno spostamento verso l'alto e a sinistra della curva della funzione ventricolare (lavoro sistolico più intenso a qualsiasi livello di pressione telediastolica ventricolare, o volume telediastolico inferiore a qualsiasi livello di lavoro sistolico), mentre la depressione della contrattilità è caratterizzata da uno spostamento verso il basso e a destra (Fig. 217-8).

Postcarico ventricolare Nel cuore intatto, come nel muscolo cardiaco isolato, l'entità (e velocità) di accorciamento delle fibre muscolari ventricolari a qualsiasi livello di precarico e di contrattilità miocardica è inversamente proporzionale al postcarico, cioè al carico che si oppone all'accorciamento. Nel cuore intatto, il postcarico può essere definito come la tensione sviluppata nella parete ventricolare durante l'eiezione. Il postcarico è dipendente dalla pressione aortica, come pure dal volume e dallo spessore della cavità ventricolare. La legge di Laplace afferma che la tensione della fibra miocardica è funzione del prodotto tra la pressione ventricolare intracavitaria e il raggio del ventricolo, diviso per lo spessore della parete. Di conseguenza, a ogni livello di pressione aortica, il postcarico supportato da un ventricolo sinistro dilatato è maggiore di quello contrapposto a un ventricolo di dimensioni normali. Al contrario, a parità di pressione aortica e di volume diastolico ventricolare, il postcarico di un ventricolo ipertrofico è inferiore a quello di un ventricolo normale. La pressione aortica, a sua volta, dipende dalle resistenze vascolari periferiche, dalle caratteristiche fisiche dell'albero arterioso e dal volume di sangue che è contenuto nel vaso all'inizio dell'eiezione.

Il postcarico ventricolare ha un'importanza cruciale nella regolazione della performance cardiovascolare (Fig. 217-9). Come già osservato, gli aumenti di precarico e di contrattilità incrementano l'accorciamento delle fibre miocardiche, mentre aumenti del postcarico lo riducono. L'entità dell'accorciamento delle fibre miocardiche e le dimensioni del ventricolo sinistro determinano la gittata sistolica. Un aumento della pressione arteriosa, indotto per esempio da vasocostrizione, aumenta il postcarico, che si oppone all'accorciamento delle fibre miocardiche, riducendo la gittata sistolica.

Quando la contrattilità miocardica è compromessa e il ventricolo si dilata, il postcarico aumenta (legge di Laplace) e limita la gittata cardiaca. Aumenti del postcarico possono anche essere dovuti a influenze nervose e ormonali che si verificano in risposta a una diminuzione della gittata cardiaca. Questo maggiore postcarico può ridurre ulteriormente la gittata cardiaca, incrementando quindi il volume ventricolare e avviando un circolo vizioso, specialmente nei pazienti con cardiopatia ischemica e limitato apporto miocardico di ossigeno. Il trattamento con farmaci vasodilatatori ha effetti opposti: riducendo il postcarico, la gittata cardiaca aumenta (Cap. 227).

In circostanze normali, i vari fattori, precedentemente citati, che influiscono sulla performance cardiaca interagiscono, in modo complesso, al fine di mantenere una gittata cardiaca adeguata alle richieste del metabolismo tissutale (Fig. 217-9); l'interferenza con uno di questi meccanismi può non influenzare la gittata cardiaca. Per esempio, una modesta riduzione della volemia o la perdita del contributo atriale alla contrazione ventricolare, vengono di regola compensate, a riposo, senza che insorga una diminuzione della gittata cardiaca. In questi casi, altri fattori, come l'aumento degli impulsi nervosi simpatici al cuore, della frequenza cardiaca e del tono venoso, fungono da meccanismi compensatori e sostengono la gittata cardiaca in un individuo sano.

Esercizio fisico La risposta integrata all'esercizio fisico illustra le interazioni fra i tre determinanti della gittata sistolica, ovvero precarico, postcarico e contrattilità (Fig. 217-8). L'iperventilazione, l'azione di pompa dei muscoli sotto sforzo e la venocostrizione durante l'esercizio contribuiscono, nell'insieme, ad aumentare il ritorno venoso e, di conseguenza, il riempimento ventricolare e il precarico (Tab. 217-3). Contemporaneamente, l'aumento della stimolazione simpatica del miocardio, l'incremento delle catecolamine circolanti e la tachicardia che si verificano durante lo sforzo si associano all'aumento della contrattilità del miocardio (Fig. 217-8, curve 1 e 2), e insieme incrementano la gittata sistolica e il lavoro sistolico, senza modificazioni, o addirittura con una riduzione della pressione e del volume telediastolici (Fig. 217-8, punti A e B). Nei muscoli in esercizio si verifica vasodilatazione, che tende a controbilanciare l'aumento della pressione arteriosa che altrimenti, secondariamente all'aumento della gittata cardiaca, raggiungerebbe valori cinque volte superiori a quelli basali, durante il massimo sforzo. La vasodilatazione, in questo modo, permette di ottenere un notevole aumento della gittata cardiaca, mantenendo la pressione arteriosa a livelli solo di poco superiori a quelli osservabili durante il riposo.

VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE CARDIACA

Sono numerose le tecniche in grado di valutare le alterazioni della funzione cardiaca nella pratica clinica. In presenza d'insufficienza cardiaca, la gittata cardiaca e la gittata sistolica possono essere ridotte; ma, non di rado, questi parametri sono nei limiti della norma. Un indice un po' più sensibile della funzione cardiaca è la frazione di eiezione, ossia il rapporto tra volume sistolico e volume telediastolico (valore normale = 67 ± 8%), fre-

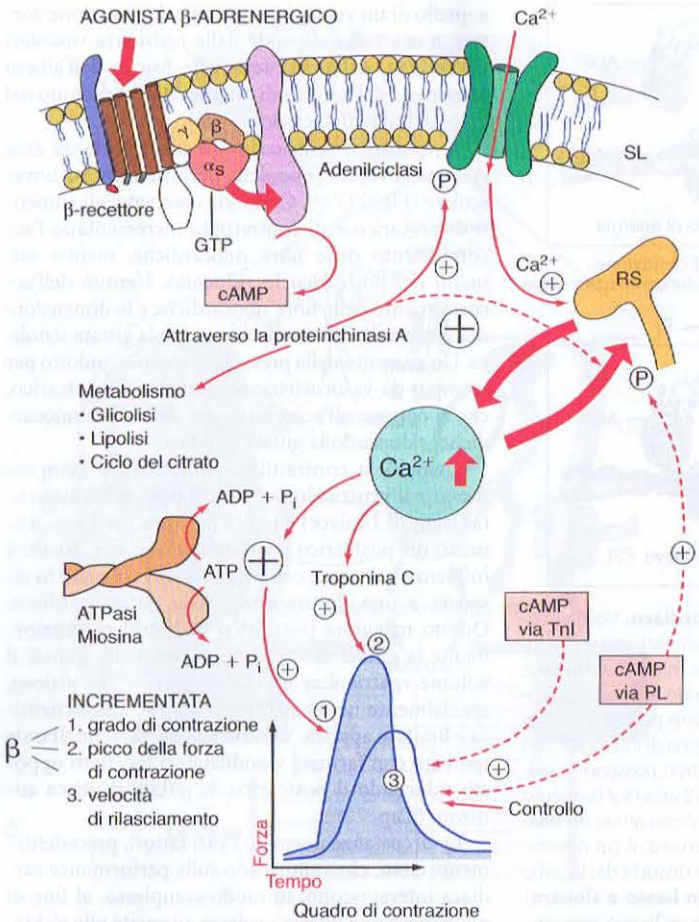


FIGURA 217-6 Sistemi di segnali coinvolti negli effetti inotropo positivo e lusitropo (aumento del rilasciamento) della stimolazione β-adrenergica. Quando gli agonisti β-adrenergici interagiscono con il recettore β, una serie di modificazioni mediate da proteine G induce un'attivazione dell'adenilato ciclasi e la formazione di adenosinmonofosfato ciclico (cAMP). Quest'ultimo, attraverso la proteinchinasi A, stimola il metabolismo (***a sinistra***) e la fosforilazione delle proteine dei canali del Ca^{2+} (***a destra***). Il risultato è una maggiore probabilità di apertura dei canali del Ca^{2+}, che consente l'ingresso di ioni Ca^{2+} attraverso il sarcolemma (SL) dei tubuli T. Questi ioni Ca^{2+} rilasciano altro calcio dal reticolo sarcoplasmatico (RS), con aumento del Ca^{2+} nel citosol e attivazione della troponina C. Gli ioni Ca^{2+} aumentano anche la velocità di scissione dell'adenosintrifosfato (ATP) in adenosindifosfato (ADP) e fosfato inorganico (P_i). L'incremento dell'attività ATPasica della miosina spiega l'aumento della velocità di contrazione, e il conseguente incremento dell'attivazione della troponina C spiega l'aumento del picco della forza di contrazione. Un incremento del rilasciamento è spiegabile dal fatto che il cAMP attiva anche la proteina fosfolambano, situata sulla membrana del RS, che controlla la velocità di captazione del calcio all'interno del RS. Quest'ultimo effetto spiega l'aumentato rilasciamento (effetto lusitropo). P, fosforilazione; PL, fosfolambano; TnI, troponina I. (*Da:* LH Hopie, *Heart Physiology*; con modifiche, riproduzione autorizzata. Copyright LH Hopie, 2004.)

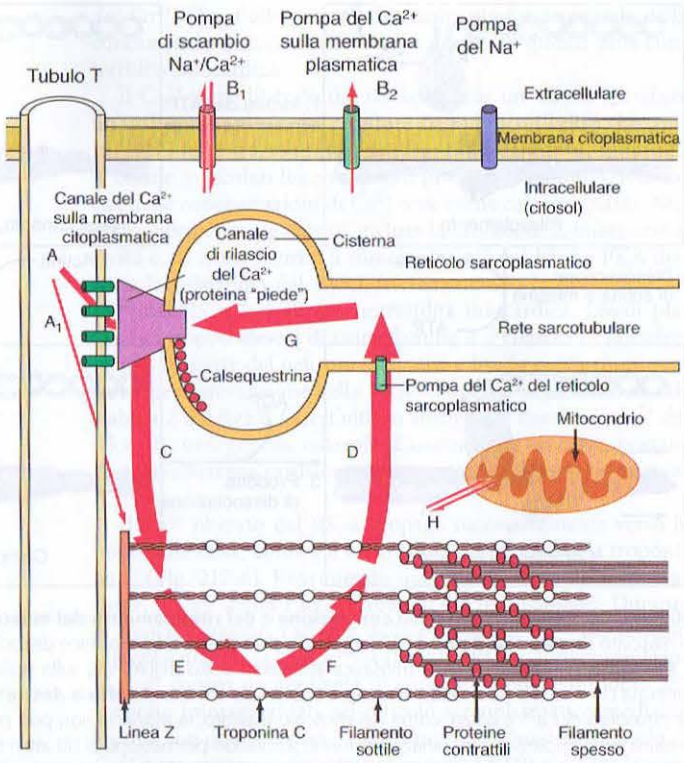


FIGURA 217-7 Flusso di Ca^{2+} e strutture chiave coinvolte nell'accoppiamento eccitazione-contrazione a livello cardiaco. Le frecce indicano la direzione dei flussi di Ca^{2+}. Lo spessore di ogni freccia indica l'entità del flusso di calcio. Due cicli di Ca^{2+} regolano l'accoppiamento eccitazione-contrazione e il rilasciamento. Il ciclo più importante è completamente intracellulare e coinvolge flussi di Ca^{2+} dentro e fuori dal reticolo sarcoplasmatico e l'unione e il rilascio del Ca^{2+} dalla troponina C. Il ciclo minore del Ca^{2+} extracellulare si attiva quando il catione entra ed esce dalla cellula. Il potenziale d'azione apre i canali del Ca^{2+} delle membrane citoplasmatiche per permettere l'entrata passiva di Ca^{2+} nella cellula dal liquido extracellulare (***freccia A***). Solo una piccola quantità di Ca^{2+} che entra nella cellula attiva direttamente le proteine contrattili (***freccia A_1***). Il ciclo extracellulare si completa quando il Ca^{2+} viene di nuovo trasportato attivamente fuori, dal fluido extracellulare, mediante due flussi attraverso la membrana citoplasmatica mediati dallo scambiatore sodio-calcio (***freccia B_1***) e dalla pompa del calcio sulla membrana citoplasmatica (***freccia B_2***). Nel ciclo intracellulare del Ca^{2+}, il rilascio passivo di Ca^{2+} avviene attraverso canali nella cisterna (***freccia C***) e ciò consente di avviare la contrazione; la captazione attiva di Ca^{2+} da parte della pompa del Ca^{2+} a livello della struttura tubulare del sarcolemma (***freccia D***) determina il rilasciamento del cuore. La diffusione di Ca^{2+} nel reticolo sarcoplasmatico (***freccia G***) riporta questo catione alla cisterna, dove viene immagazzinato legato alla calsequestrina e altre proteine leganti il calcio. Il Ca^{2+} rilasciato dal reticolo sarcoplasmatico inizia la sistole quando esso si lega alla troponina C (***freccia E***). La riduzione della concentrazione degli ioni Ca^{2+} del citosol da parte del reticolo sarcoplasmatico causa una dissociazione di questi ioni dalla troponina (***freccia F***) e il rilasciamento del cuore. Gli ioni calcio possono anche muoversi tra i mitocondri e il citoplasma (H). (Adattata da Katz, per gentile concessione.)

quentemente ridotta in caso di insufficienza sistolica, anche se il volume sistolico è normale. In alternativa, una compromissione della funzione sistolica del ventricolo sinistro può essere segnalata da un volume telediastolico ventricolare (valore normale = 75 ± 20 ml/m^2) o da un volume telesistolico (valore normale = 25 ± 7 ml/m^2) elevati in maniera anomala.

Le tecniche non invasive, in particolare l'ecocardiografia, la scintigrafia con radionuclidi e la risonanza magnetica cardiaca (Cap. 222), sono metodiche di grande utilità per la valutazione clinica della funzione miocardica. Esse, infatti, consentono misurazioni del volume telediastolico e telesistolico, della frazione di eiezione e della velocità di accorciamento sistolico permettendo un'analisi del riempimento ventricolare (vedi oltre), così come la stima della contrazione e del rilasciamento locali. Questi ultimi dati sono particolarmente rilevanti nella cardiopatia ischemica, in quanto un infarto miocardico provoca danni miocardici regionali.

Una limitazione dell'utilità di misurare gittata cardiaca, frazione di eiezione e volumi ventricolari per la valutazione della funzione cardiaca è rappresentata dal fatto che queste variabili sono influenzate notevolmente dalle condizioni di carico ventricolare. Infatti, è possibile osservare una riduzione della frazione di eiezione e della gittata cardiaca in pazienti con funzione ventricolare nella norma ma con valori di precarico ridotti, come in caso di ipovolemia, o con valori di postcarico aumentati, come in caso di aumento acuto della pressione arteriosa.

La relazione tra pressione e volume del ventricolo sinistro in fase telesistolica rappresenta un indice di particolare utilità della funzione ventricolare, in quanto non dipende né dal precarico né dal postcarico (Fig. 217-10). A qualsiasi grado di contrattilità miocardica, il volume telesistolico del ventricolo sinistro varia in modo inversamente proporzionale alla pressione telesistolica; una diminuzione della contrattilità corrisponde a un innalzamento del volume telesistolico (indipendentemente dal valore di pressione telesistolica).

FUNZIONE DIASTOLICA

Il riempimento ventricolare è influenzato dall'entità e velocità del rilassamento miocardico, a loro volta determinate dalla velocità di captazione del Ca^{2+} da parte del RS; questa può essere incrementata dall'attivazione adrenergica e ridotta dall'ischemia, che diminuisce la quantità di ATP disponibile per pompare il Ca^{2+} all'interno del reticolo sarcoplasmatico (vedi sopra). Anche la rigidità della parete ventricolare può ostacolare il riempi-

TABELLA 217-3 FATTORI DETERMINANTI LA GITTATA SISTOLICA

- **I. Precarico ventricolare**
  - A. Volume ematico
  - B. Distribuzione del volume ematico
    - 1. Posizione del corpo
    - 2. Pressione intratoracica
    - 3. Pressione intrapericardica
    - 4. Tono venoso
    - 5. Azione di pompa dei muscoli scheletrici
  - C. Contrazione atriale
- **II. Postcarico ventricolare**
  - A. Resistenza vascolare sistemica
  - B. Elasticità dell'albero arterioso
  - C. Volume ematico arterioso
  - D. Tensione di parete ventricolare
    - 1. Raggio ventricolare
    - 2. Spessore della parete ventricolare
- **III. Contrattilità miocardica**[a]
  - A. ↑↓ $[Ca^{2+}]$ intramiocardica
  - B. ↑↓ attività adrenergica cardiaca[b]
  - C. ↑↓ catecolamine circolanti[b]
  - D. ↑↓ frequenza cardiaca[b]
  - E. ↑ agenti inotropi esogeni
  - F. ↓ ischemia miocardica
  - G. ↓ morte cellule miocardiche (necrosi, apoptosi, autofagia)
  - H. ↓ alterazioni delle proteine sarcomeriche e citoscheletriche
    - 1. genetiche
    - 2. sovraccarico emodinamico
  - I. ↓ fibrosi miocardica
  - J. ↓ sovraespressione cronica di neuro-ormoni
  - K. ↓ rimodellamento ventricolare
  - L. ↓ ipertrofia miocardica cronica e/o eccessiva

[a] Le frecce indicano gli effetti direzionali dei fattori determinanti la contrattilità.
[b] Inizialmente la contrattilità aumenta, ma poi risulta depressa.

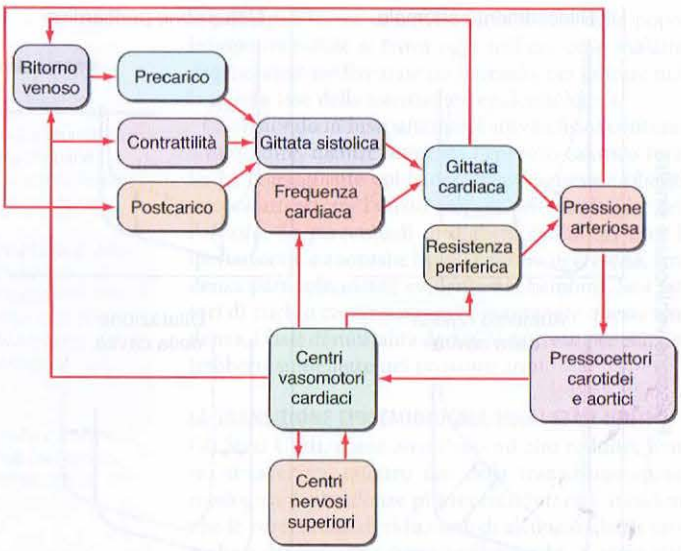


FIGURA 217-9 Interazioni tra precarico, contrattilità e postcarico nella regolazione della gittata sistolica. La gittata sistolica e la frequenza cardiaca determinano la gittata cardiaca che, in associazione con le resistenze vascolari periferiche, determina la pressione arteriosa necessaria per la perfusione tissutale. Anche le caratteristiche del sistema arterioso contribuiscono al postcarico e un incremento di quest'ultimo provoca una riduzione della gittata sistolica. L'interazione di questi componenti con i barocettori dell'arco aortico e carotideo fornisce un meccanismo di feedback verso centri vasomotori cardiaci e bulbari superiori e il sistema nervoso centrale che consente di modulare l'influenza sulla frequenza cardiaca, sulle resistenze vascolari periferiche, sul ritorno venoso e sulla contrattilità. (*Da:* MR Starling, Physiology of myocardial contraction, in *Atlas of Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction*, 3ª ed, WS Colucci e E Braunwald [eds]. Philadelphia: Current Medicine, 2002, pp 19-35.)

mento. La rigidità ventricolare aumenta in caso d'ipertrofia e nelle patologie infiltranti il ventricolo, come l'amiloidosi o per una costrizione estrinseca (per es., compressione pericardica) (Fig. 217-11).

Il riempimento ventricolare può essere valutato mediante misurazione continua della velocità di flusso attraverso la valvola mitrale, utilizzando l'ecocardiografia Doppler. Solitamente, il flusso è più rapido nella protosistole che durante la sistole atriale; in caso di ostacolo lieve o moderato al rilassamento, la velocità di riempimento protodiastolico diminuisce, mentre aumenta quella di riempimento presistolico. In presenza di una grave alterazione al riempimento, il quadro risulta "pseudonormalizzato" e il riempimento protoventricolare diventa più rapido, mentre la pressione atriale sinistra aumenta a causa dell'irrigidimento del ventricolo sinistro.

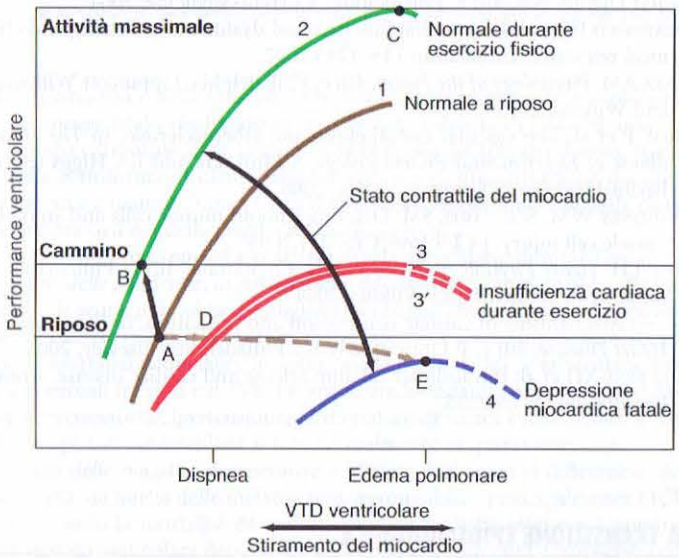


FIGURA 217-8 Interrelazioni fra i fattori che influiscono sul volume telediastolico (VTD) attraverso lo stiramento del miocardio e il suo stato contrattile. In ascisse sono illustrati i livelli di VTD ventricolare che si associano a pressioni di riempimento in grado di determinare dispnea ed edema polmonare. Sull'asse delle ordinate, sono riportati i livelli di funzione ventricolare necessari per il paziente a riposo, durante il cammino e per un esercizio fisico massimale. Le linee tratteggiate rappresentano i segmenti discendenti delle curve di funzione ventricolare, raramente osservabili in vivo, ma che indicano i valori di funzione cardiaca teoricamente prevedibili se la pressione telediastolica potesse raggiungere livelli particolarmente elevati. Per ulteriori spiegazioni, vedi testo. (*Da:* WS Colucci e E Braunwald: Pathophysiology of Heart Failure, in *Braunwald's Heart Disease*, 7ª ed, DP Zipes et al [eds]. Philadelphia: Elsevier, 2005, pp 509-538; con modifiche.)

METABOLISMO CARDIACO

Il cuore richiede un apporto continuo d'energia (sotto forma di ATP) non solo per attuare le sue funzioni di pompa meccanica, ma anche per regolare i movimenti ionici tra le cellule e tra i sarcolemmi e i gradienti di concen-

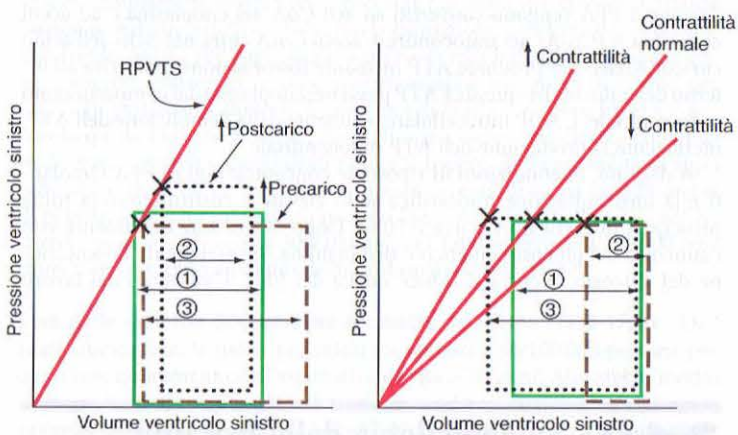


FIGURA 217-10 Le risposte del ventricolo sinistro all'aumento del postcarico, all'aumento del precarico e all'aumento e diminuzione della contrattilità sono illustrate nel diagramma pressione-volume. ***A sinistra:*** effetti dell'aumento di precarico e postcarico sul rapporto pressione-volume. Poiché non vi sono state variazioni della contrattilità, la RPVTS (relazione pressione-volume telesistolici) è immodificata. Aumentando il postcarico, la gittata cardiaca si riduce (1→2); aumentando il precarico, la gittata caridaca aumenta (1→3). ***A destra:*** con l'aumento della contrattilità miocardica e il volume telediastolico ventricolare sinistro costante, la RPVTS si sposta a sinistra della linea normale (volume telesistolico più basso a qualsiasi pressione telesistolica) e la gittata aumenta (1→3). Con contrattilità miocardica ridotta, la RPVTS si sposta a destra; il volume telesistolico aumenta e la gittata sistolica cardiaca si riduce (1→2).

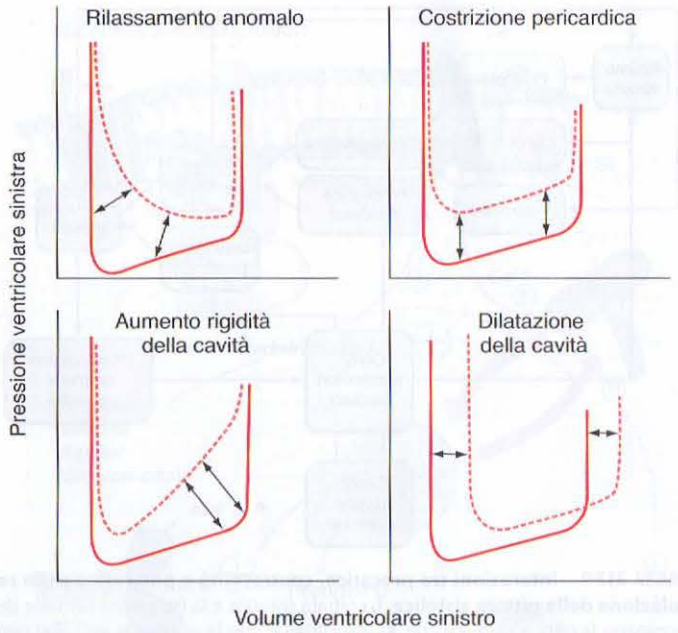


FIGURA 217-11 Meccanismi che determinano disfunzione diastolica espressi nella relazione pressione-volume. È illustrata solo la parte inferiore della curva pressione-volume. La linea continua indica i soggetti normali; la linea tratteggiata rappresenta i pazienti con disfunzione diastolica. (*Da:* JD Carroll et al., *The differential effects of positive inotropic and vasodilator therapy on diastolic properties in patients with congestive cardiomyopathy.* Circulation 74:815, 1986; riproduzione autorizzata.)

trazione. All'interno delle funzioni di pompa, lo sviluppo di tensione, la frequenza di contrazione e il livello di contrattilità miocardica sono i principali fattori determinanti delle esigenze energetiche del cuore: le sue richieste d'ossigeno rappresentano circa il 15% di quelle dell'intero organismo.

La maggior parte della produzione di ATP dipende dall'ossidazione dei substrati [glucosio e acidi grassi liberi (*free fatty acids*, FFA)]. I FFA miocardici derivano da quelli circolanti, ottenuti principalmente dalla lipolisi del tessuto adiposo, mentre il glucosio miocitario deriva sia dal plasma che dalla demolizione intracellulare delle riserve di glicogeno (glicogenolisi). Esiste un rapporto di reciprocità tra l'utilizzo di queste due fonti principali di acetil CoA nel muscolo cardiaco. Il glucosio viene demolito nel citoplasma in un prodotto a tre atomi di carbonio, il piruvato, che passa all'interno dei mitocondri, dove viene metabolizzato a formare un frammento a due atomi di carbonio, l'acetil coenzima A, che subisce il processo di ossidazione. I FFA vengono convertiti ad acil-CoA nel citoplasma e ad acetil coenzima A (Co-A) nei mitocondri. L'acetil Co-A entra nel ciclo dell'acido citrico (Krebs) per produrre ATP mediante fosforilazione ossidativa all'interno dei mitocondri; quindi, l'ATP passa nel citoplasma dal compartimento mitocondriale. L'ADP intracellulare, risultante dalla demolizione dell'ATP, incrementa la produzione dell'ATP mitocondriale.

A digiuno, in condizioni di riposo, le concentrazioni di FFA circolanti e la loro captazione miocardica sono elevate e costituiscono la fonte principale di acetil CoA (circa il 70%). Dopo assunzione di alimenti, con l'aumento del glucosio ematico e dell'insulina, si incrementa l'ossidazione del glucosio, mentre si riduce quella dei FFA. L'aumento del lavoro cardiaco, la somministrazione di agenti inotropi, l'ipossia e le forme lievi d'ischemia sono tutti fattori che accrescono la captazione miocardica e la produzione di glucosio mediante glicogenolisi e accellerano il metabolismo del glucosio a piruvato (glicolisi). Al contrario, la stimolazione β-adrenergica, che si verifica in caso di stress, aumenta i livelli circolanti di FFA e la loro trasformazione a glucosio. Una grave ischemia inibisce l'enzima citoplasmatico piruvato deidrogenasi, e il glucosio, nonostante la scissione di glicogeno e glucosio, viene metabolizzato solo ad acido lattico (glicolisi anaerobia), che non entra nel ciclo dell'acido citrico. La glicolisi anaerobia produce molto meno ATP rispetto al metabolismo aerobio, nel quale il glucosio viene trasformato a piruvato e quindi ossidato a formare CO_2. Concentrazioni elevate di FFA circolanti, che si possono osservare quando la stimolazione adrenergica si sovrappone a una grave ischemia, riducono la fosforilazione ossidativa e provocano anche consumo di ATP; il contenuto miocardico di ATP diminuisce e la contrazione miocardica viene ostacolata. Inoltre, i prodotti della scissione dei FFA possono esercitare azioni tossiche sulle membrane cellulari e avere effetti aritmogeni.

L'energia miocardica viene immagazzinata sotto forma di creatina fosfato (CP), che si trova in equilibrio con l'ATP, fonte immediata di energia. In condizioni di ridotta disponibilità energetica, le riserve di CP si riducono per prime. Ipertrofia e fibrosi cardiaca, tachicardia, aumento della tensione parietale conseguente a dilatazione ventricolare e aumento della concentrazione intracitoplasmatica di Ca^{2+} contribuiscono tutti ad aumentare le richieste energetiche del miocardio. Quando accompagnati da una ridotta riserva di flusso coronarico, come si verifica in caso di ostruzione delle arterie coronarie o di anomalie del microcircolo coronarico, si può osservare uno squilibrio della produzione miocardica di ATP in relazione alle esigenze e l'ischemia conseguente può peggiorare o provocare insufficienza cardiaca.

RIGENERAZIONE DEL TESSUTO CARDIACO

Fino a tempi recenti, il miocardio dei mammiferi era considerato un organo a differenziazione terminale senza possibilità di rigenerazione. Sono state oggi identificate cellule staminali residenti e di derivazione midollare, attualmente in corso di studio come fonti di potenzialità rigenerative per il cuore; queste ricerche offrono l'eccitante possibilità di ricostruire un ventricolo infartuato o insufficiente (Capp. 66 e 67).

BIBLIOGRAFIA

COLUCCI WS, BRAUNWALD E (eds): *Atlas of Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction*, 4th e. Philadelphia, Current Medicine, 2004

DEANFIELD JE et al: Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevance. Circulation 115: 1285,2007

KATZ AM: *Physiology of the Heart*, 4th e. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005

LIBBY P et al: The vascular endothelium and atherosclerosis, in *The Handbook of Experimental Pharmacology*, S Moncada and EA Higgs (eds). Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag, 2006

MAHONEY WM, SCHWARTZ SM: Defining smooth muscle cells and smooth muscle cell injury. J Clin Invest 15: 221,2005

OPIE LH: *Heart Physiology: From Cell to Circulation*, 4th e. Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2004

——: Mechanisms of cardiac contraction and relaxation, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th e, P Libby et al (eds). Philadelphia, Elsevier, 2008

WEHRENS XH et al: Intracellular calcium release and cardiac disease. Annu Rev Physiol 67: 69,2005

218 Epidemiologia delle malattie cardiovascolari

Thomas A. Gaziano, J. Michael Gaziano

Le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano oggi la più comune causa di morte in tutto il mondo. Prima del 1900, al primo posto c'erano le malattie infettive e la denutrizione e le MCV erano responsabili di una percentuale inferiore al 10% di tutti i decessi. Attualmente, le MCV causano circa il 30% degli eventi fatali: quasi il 40% nei Paesi ad alto reddito e intorno al 28% in quelli a reddito medio e basso.

LA TRANSIZIONE EPIDEMIOLOGICA

L'aumento globale delle MCV è il risultato di una trasformazione senza precedenti, avvenuta nel corso del ventesimo secolo, delle cause di morbilità e mortalità. Nota come *transizione epidemiologica*, questa variazione è guidata dai processi d'industrializzazione, urbanizzazione e dai cambiamenti associati degli stili di vita, e si sta verificando in ogni parte del mondo in tutte le razze, gruppi etnici e culture. La transizione è suddivisa in quattro fasi fondamentali: pestilenza e carestia, recessione delle pandemie, malattie degenerative e causate dall'uomo e malattie degenerative tardive. Una quinta fase, caratterizzata da un'epidemia d'inattività e obesità, sta per emergere in alcuni Paesi (Tab. 218-1).

La malnutrizione, le malattie infettive e l'alta mortalità neonatale e infantile, compensata dall'elevato tasso di fertilità, contraddistinguono l'*era*

TABELLA 218-1 LE CINQUE FASI DELLA TRANSIZIONE EPIDEMIOLOGICA

Fase	Descrizione	Decessi correlati alle MCV	Tipo predominante di MCV
Pestilenza e carestia	Predominanza di malnutrizione e malattie infettive come cause di morte; alte percentuali di mortalità neonatale e infantile; bassa aspettativa di vita media	<10%	Cardiopatia reumatica, miocardiopatie causate da infezioni e malnutrizione
Pandemie in recessione	Miglioramenti della nutrizione e della salute pubblica, con conseguente riduzione dei tassi di mortalità correlati a malnutrizione e infezioni; riduzione significativa dei tassi di mortalità neonatale e infantile	10–35%	Valvulopatia reumatica, ipertensione, cardiopatia coronarica, ictus (prevalentemente emorragico)
Malattie degenerative e causate dall'uomo	Aumento dell'apporto calorico e di grassi e riduzione dell'attività fisica, con conseguente insorgenza d'ipertensione e aterosclerosi; con l'aumento dell'aspettativa di vita, la mortalità, dovuta a malattie croniche e non trasmissibili, supera quella da malnutrizione e malattie infettive	35-65%	Cardiopatia coronarica e ictus (ischemico ed emorragico)
Malattie degenerative tardive	MCV e cancro sono le principali cause di morbilità e mortalità; numero inferiore di decessi fra i pazienti affetti ed eventi primari ritardati grazie a cure migliori e a strategie di prevenzione; riduzione della mortalità da MCV corretta per età; le MCV colpiscono individui sempre più anziani	40-50%	Cardiopatia coronarica, ictus, insufficienza cardiaca congestizia
Inattività e obesità	Sovrappeso e obesità aumentano con una velocità preoccupante; incremento di diabete e ipertensione; stabilizzazione della riduzione della percentuale di fumatori; raccomandazioni sull'attività fisica seguite solo da una minoranza della popolazione	Possibile inversione dei cali di mortalità corretti per età	Cardiopatia coronarica, ictus, insufficienza cardiaca congestizia, vascolopatia periferica

Nota: MCV, malattie cardiovascolari.
Fonte: AR Omran: Milbank Mem Fund Q 49:509, 1971; e SJ Olshansky, AB Ault: Milbank Q 64:355, 1986, con modifiche.

della pestilenza e della carestia. Tubercolosi, dissenteria, colera e influenza sono spesso fatali, risultando in un'aspettativa di vita di circa 30 anni. La patologia cardiovascolare, responsabile di meno del 10% dei decessi, si manifesta sottoforma di cardiopatia reumatica e di miocardiopatie dovute a infezioni e a malnutrizione. Circa il 10% della popolazione mondiale rimane tuttora nell'era della pestilenza e della carestia.

Il reddito pro capite e l'aspettativa di vita aumentano durante l'*era di recessione delle pandemie*, in cui la nascita dei sistemi di sanità pubblica, la fornitura di acqua più pulita e il miglioramento dell'alimentazione si uniscono nell'abbassare i decessi dovuti a malattie infettive e a malnutrizione. Cala anche la mortalità neonatale e infantile, ma le morti da MCV aumentano fino a percentuali fra il 10 e il 35%. Le forme predominanti consistono in valvulopatie reumatiche, ipertensione, cardiopatia coronarica e ictus. Quasi il 40% della popolazione mondiale si trova attualmente in questa fase.

L'*era delle malattie degenerative e causate dall'uomo* si differenzia, per mortalità, da quella delle malattie non trasmissibili – principalmente MCV – superando la mortalità da malnutrizione e malattie infettive. L'apporto calorico, in particolare derivato da grassi animali, aumenta. Cardiopatia coronarica e ictus sono prevalenti, e il 35-65% di tutti i decessi può essere imputato a MCV. Tipicamente, il tasso di mortalità da malattia coronarica supera quello dovuto a ictus in un rapporto 2:1 –3:1. Durante questo periodo, l'aspettativa media di vita supera i 50 anni. Il 35% scarso della popolazione mondiale rientra in questa categoria.

Nell'*era delle malattie degenerative tardive*, MCV e cancro rimangono le principali cause di morbilità e mortalità, e le prime sono responsabili del 40-50% di tutti i decessi. Tuttavia, la mortalità da MCV corretta per età si riduce, grazie a strategie preventive, come programmi di cessazione del fumo e controllo efficace della pressione arteriosa; trattamento ospedaliero acuto e progressi tecnologici, come la disponibilità delle tecniche chirurgiche di bypass. Malattia coronarica, ictus e insufficienza cardiaca congestizia sono le principali forme di MCV. Circa il 15% della popolazione mondiale si trova oggi nell'era delle malattie degenerative tardive o ne sta uscendo, per entrare nella quinta fase della transizione epidemiologica.

Nel mondo industrializzato, l'attività fisica continua a diminuire, mentre aumenta l'apporto calorico totale. La conseguente epidemia di sovrappeso e obesità può caratterizzare l'inizio dell'*era dell'inattività e dell'obesità*. Le percentuali di diabete mellito di tipo 2, ipertensione e anomalie lipidiche sono in crescita, tendenza particolarmente evidente nei bambini. Se i fattori di rischio continueranno a mantenere questa tendenza, i tassi di mortalità da MCV, corretti per età, potrebbero aumentare nei prossimi anni.

LA TRANSIZIONE EPIDEMIOLOGICA NEGLI STATI UNITI

Gli Stati Uniti, come altri Paesi ad alto reddito, hanno attraversato quattro fasi della transizione epidemiologica. Le tendenze più recenti, tuttavia, indicano che le percentuali di riduzione di alcune malattie croniche e degenerative stanno rallentando. A causa della mole imponente di dati disponibile, gli Stati Uniti rappresentano un utile punto di riferimento.

L'era della pestilenza e della carestia (prima del 1900)

Le colonie americane si sono costituite nell'era della pestilenza e della carestia: la metà dei Pellegrini originari che giunsero nel 1620 morì per infezioni e malnutrizione entro la primavera seguente. Alla fine dell'800, l'economia degli Stati Uniti era ancora per lo più agricola, e oltre il 60% della popolazione viveva in ambito rurale. Dal 1900, l'aspettativa di vita media era aumentata fino a circa 50 anni. Tuttavia, tubercolosi, polmonite e altre malattie infettive erano ancora responsabili del maggior numero di decessi. Le MCV incidevano per meno del 10% di tutte le cause di morte.

L'era della recessione delle pandemie (1900-1930)

A partire dal 1900, fu creata un'infrastruttura per la salute pubblica: 40 Stati avevano dipartimenti sanitari, in molte delle città più grandi vennero effettuati lavori pubblici per migliorare l'apporto idrico e il trattamento delle acque di scolo, si diffuse l'impiego municipale del cloro per la disinfezione dell'acqua, furono introdotti la pastorizzazione e altri miglioramenti della manipolazione del cibo e la cultura dell'igiene personale fece progressi. Questi cambiamenti portarono a notevoli riduzioni dei tassi di mortalità dovuta a malattie infettive. Tuttavia, la transizione continua da un'economia rurale, basata sull'agricoltura, a un'economia industriale e urbana ebbe numerose conseguenze sui comportamenti e sui fattori di rischio per MCV. In particolare, diminuì il consumo di frutta e verdura fresche e aumentò quello di carne e cereali, dando luogo a diete a più elevato contenuto di grassi animali e carboidrati raffinati. Inoltre, la disponibilità di sigarette di produzione industriale rese queste accessibili a una grande massa di popolazione. Durante questo periodo i tassi di mortalità dovuta a MCV, corretti per età, salirono da 300/100 000, nel 1900, a circa 390/100 000 persone, con un rapido aumento delle cardiopatie coronariche.

L'era delle malattie degenerative e causate dall'uomo (1930-1965)

Durante questa fase, le morti per infezioni scesero a 50/100 000 persona per anno con un aumento dell'aspettativa di vita a 70 anni. Allo stesso modo, il Paese divenne sempre più urbanizzato e industrializzato, determinando notevoli cambiamenti nello stile di vita. Nel 1955, il 55% degli uomini adulti era un fumatore e il consumo di grassi rappresentava il 40% dell'apporto complessivo di calorie. Scarsi livelli di attività fisica, dieta ricca di grassi e incremento dell'abitudine al fumo determinarono un picco della mortalità da MCV.

L'era delle malattie degenerative tardive (1965-)

Verso la metà degli anni' 60 iniziò una diminuzione sostanziale della mortalità per MCV corretta per età. Negli anni '70 e '80, la mortalità da MCV corretta per età scese approssimativamente del 2% l'anno, e la percentuale degli ictus si ridusse del 3% l'anno. Una delle caratteristiche principali di questa fase è il costante innalzamento dell'età al momento del primo evento cardiovascolare. Due progressi significativi sono stati attribuiti alla riduzione delle percentuali

di mortalità da MCV: i nuovi approcci terapeutici e la messa in atto di misure di prevenzione. I trattamenti un tempo considerati all'avanguardia, come l'angioplastica, l'innesto chirurgico di bypass e l'impianto di defibrillatori, rappresentano oggi lo standard delle cure. Anche il trattamento dell'ipertensione e dell'ipercolesterolemia, insieme con l'impiego diffuso dell'acido acetilsalicilico, hanno dato un contributo importante alla riduzione dei decessi dovuti a MCV. Inoltre, i cittadini statunitensi sono stati sottoposti a campagne di sanità pubblica che promuovono modificazioni degli stili di vita efficaci per ridurre la prevalenza di fumo, ipertensione e dislipidemia.

Gli Stati Uniti stanno entrando in una quinta fase? A partire dagli anni '90, il tasso di mortalità standardizzato per età è diminuito, in media, del 2% annuo per le MCV e dell'1% annuo per l'ictus; nel 2003, per tutte le MCV era di 306/100 000 persone. Il rallentamento della riduzione può essere dovuto, in parte, a una frenata nella riduzione dei fattori di rischio, come il fumo, e a un preoccupante aumento di altri fattori di rischio, come obesità e inattività fisica.

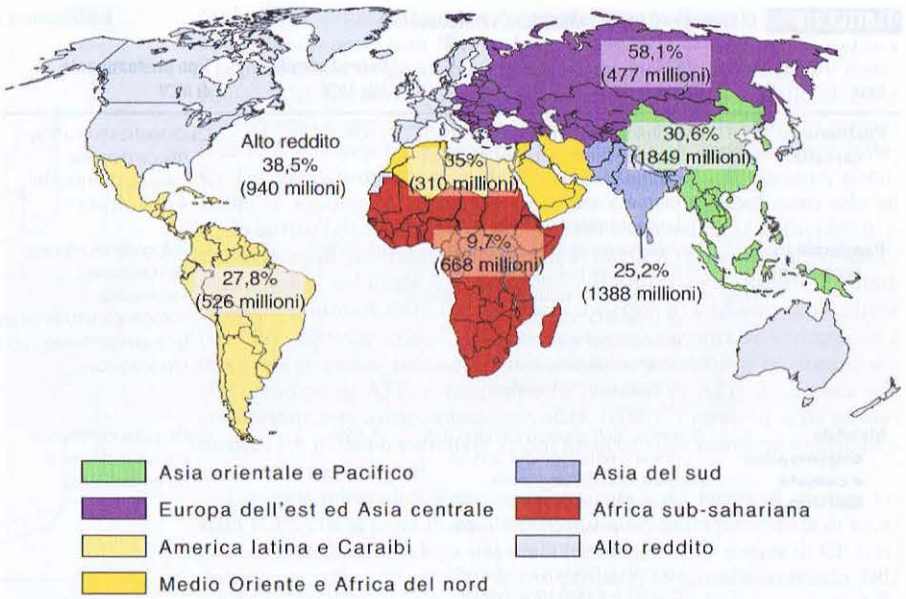


FIGURA 218-1 **Morte di origine cardiovascolare come percentuale di tutti i decessi,** e popolazione totale, in sette regioni economiche del mondo, definite dalla Banca Mondiale. *(Basata su dati tratti da CD Mathers et al: Deaths and Disease Burden by Cause: Global Burden of Disease Estimates for 2001 by World Bank Country Groups. Disease Control Priorities Working Paper 18. Aprile 2004, revisione gennaio 2005.)*

VARIAZIONI ATTUALI SU SCALA MONDIALE

Una transizione epidemiologica molto simile a quella verificatasi negli Stati Uniti sta avvenendo in tutto il mondo, ma le peculiarità locali presentano alcuni aspetti differenti. In termini di sviluppo economico, il mondo può essere suddiviso in due ampie aree: 1) Paesi ad alto reddito e 2) Paesi a basso e medio reddito, che possono ulteriormente essere ripartiti in sei distinte regioni economico/geografiche. Attualmente, l'85% della popolazione mondiale vive in Paesi a basso e medio reddito, e sono questi i Paesi ai primi posti nel carico globale delle MCV (Fig. 218-1). Nel 2001 si sono verificati 3 milioni di decessi per MCV nei Paesi ad alto reddito, mentre nel resto del mondo la mortalità ha raggiunto i 13 milioni.

Paesi ad alto reddito Circa 940 milioni di persone vivono nei Paesi ad alto reddito, dove la principale forma di MCV è la cardiopatia coronarica, con percentuali da due a cinque volte più elevate rispetto all'ictus. I tassi di MCV in Canada, Nuova Zelanda, Australia ed Europa occidentale tendono a essere simili a quelli degli Stati Uniti; tuttavia, nell'Europa occidentale, le percentuali assolute variano di tre volte, con un chiaro gradiente nord/sud. I più alti tassi di mortalità per MCV si osservano dei Pesi nordici, come Finlandia, Irlanda e Scozia, mentre i più bassi sono nell'area mediterranea: Francia, Spagna e Italia. Il Giappone presenta caratteristiche uniche, fra i Paesi ad alto reddito: nell'ultimo secolo, le percentuali di ictus sono drammaticamente aumentate, mentre quelle relative alla cardiopatia coronarica non sono cresciute così nettamente. Questa differenza può avere origine in parte da fattori genetici, ma è più probabile che un ruolo più rilevante sia imputabile alla dieta basata su pesce e vegetali, a basso tenore di grassi e quindi con bassi livelli di colesterolo. È importante osservare che le abitudini alimentari giapponesi stanno subendo notevoli cambiamenti, che si riflettono in un aumento dei livelli di colesterolo.

Paesi a basso e medio reddito La Banca Mondiale distingue i Paesi a basso e medio reddito (reddito nazionale pro capite lordo inferiore a 9200 $ americani) in sei regioni geografiche: Asia dell'est e Paesi del Pacifico, Europa dell'est e Asia centrale, America latina e Caraibi, Medio Oriente e Africa del nord, Asia del sud e Africa sub-sahariana. Sebbene le malattie trasmissibili siano tuttora una causa importante di morte, nei Paesi a basso e medio reddito le MCV stanno emergendo come problema sanitario significativo (Fig. 218-2). Nella maggior parte di questi Paesi, esiste un gradiente urbano/rurale per cardiopatia coronarica, ictus e ipertensione, con tassi più elevati nei centri urbani.

Benché le percentuali relative alle MCV siano in rapido aumento, vi sono importanti differenze fra regioni geografiche e Paesi, e anche all'interno dei Paesi stessi. A questa eterogeneità contribuiscono numerosi fattori. Innanzi tutto, le regioni si trovano in fasi differenti della transizione epidemiologica. In secondo luogo, esistono stili di vita e fattori comportamentali di rischio molto diversi. Terzo, le diversità etniche e razziali possono produrre alterazioni della suscettibilità alle varie forme di MCV. Inoltre, va osservato che per la maggior parte dei Paesi di queste aree geografiche, non vi sono dati precisi sulle cause specifiche di mortalità e la compilazione dei certificati di morte non è la prassi, oltre a non esistere un registro centrale dei decessi.

La regione *est asiatica e pacifica* sembra trovarsi a cavallo fra la seconda e la terza fase della transizione epidemiologica; le vaste popolazioni di Cina, Indonesia e Sri Lanka sono le più rappresentative di questa tendenza. Globalmente, le MCV sono una delle cause principali di morte in Cina ma, come in Giappone, l'ictus (soprattutto emorragico) causa più decessi della cardiopatia coronarica. Anche la Cina sembra avere un gradiente geografico simile a quello dell'Europa occidentale, con percentuali più elevate di malattia coronarica nel nord del Paese. Altri Paesi, come Vietnam e Cambogia, stanno uscendo solo ora dall'era della pestilenza e della carestia.

L'Europa orientale e l'Asia centrale si trovano stabilmente all'apice della terza fase, con le percentuali più elevate del mondo (58%) di decessi da MCV, circa il doppio di quelle dei Paesi ad alto reddito. Esiste, tuttavia, anche una variabilità regionale. In Russia, l'aumento delle MCV ha contribuito al calo dell'aspettativa di vita, soprattutto per gli uomini, dove è scesa da 71,6 anni nel 1986 ai 59 anni attuali. In Polonia, al contrario, nel corso degli anni '90, il tasso di mortalità si è ridotto del 30% per gli uomini e leggermente di più per le donne.

In generale, la regione *latino-americana e caraibica* sembra essere nella terza fase della transizione epidemiologica sebbene, come in altre aree a basso e medio reddito, vi sia un'ampia variabilità geografica, con alcune aree nella seconda fase e altre nella quarta. Attualmente, circa il 28% di tutti i

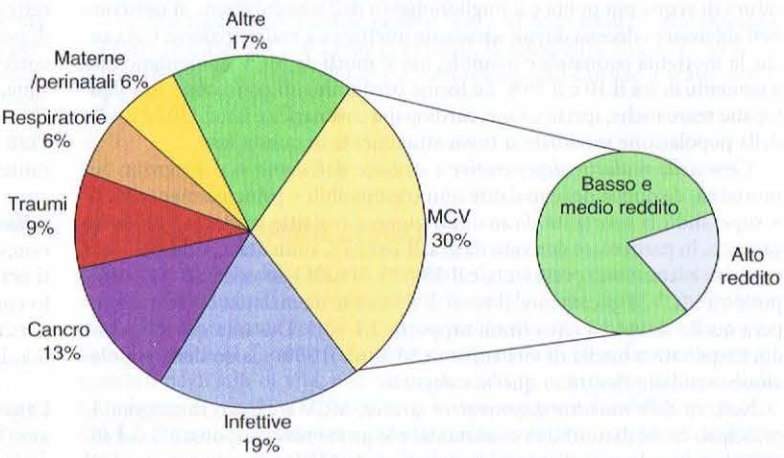


FIGURA 218-2 **Confronto fra MCV e altre cause di morte.** MCV, malattie cardiovascolari. *(Basata su dati tratti da CD Mathers et al: Deaths and Disease Burden by Cause: Global Burden of Disease Estimates for 2001 by World Bank Country Groups. Disease Control Priorities Working Paper 18. Aprile 2004, revisione gennaio 2005.)*

decessi è imputabile alle MCV, con preponderanza della cardiopatia coronarica sull'ictus. Circa un quarto dei cittadini vive in povertà e molti hanno tuttora gravi problemi di malattie infettive e malnutrizione.

La regione *medio-orientale e l'Africa del nord* sembra avvicinarsi alla terza fase della transizione epidemiologica, con percentuali appena inferiori a quelle delle nazioni ad alto reddito. In quest'area, l'aumento della ricchezza economica è stata accompagnata in modo caratteristico dall'urbanizzazione ma, in maniera atipica, da un aumento dei tassi di fertilità con il calo della mortalità neonatale e infantile. La dieta tradizionale, ricca di fibre e povera di grassi e colesterolo, si è rapidamente modificata. Negli ultimi decenni, il consumo giornaliero di grassi è aumentato nella maggior parte di questi Paesi, dal 13,6% in Sudan al 143,3% in Arabia Saudita.

La maggior parte della popolazione dell'*Asia del sud* vive nell'India rurale, un'area che sta vivendo un allarmante incremento delle cardiopatie. Le MCV erano responsabili del 32% dei decessi nel 2000, e l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) stima che il 60% dei pazienti cardiopatici di tutto il mondo saranno indiani entro il 2010. La transizione sembra seguire il modello occidentale, con predominanza della malattia coronarica. Nel 1960, questa rappresentava in India il 4% di tutte le morti da MCV, mentre nel 1990 la percentuale era >50%. Ciò è in parte inaspettato poiché, nelle fasi precoci della transizione epidemiologica, l'ictus tende a costituire un fattore più importante. Questo dato può riflettere inesattezze nelle stime delle cause specifiche di mortalità, o forse, una componente genetica di base. Si è ipotizzato che gli indiani presentino una marcata insensibilità all'insulina, in risposta agli stili di vita occidentali, che può aumentare in maniera differente le percentuali di cardiopatia coronarica rispetto all'ictus. Alcune aree remote, tuttavia, stanno solo ora uscendo dall'era della pestilenza e della carestia, con un tasso di mortalità da MCV <10%. La cardiopatia reumatica rimane tuttora una causa importante di morbilità e mortalità.

L'*Africa sub-sahariana* rimane, per lo più nella prima fase della transizione epidemiologica, con tassi di MCV dimezzati rispetto a quelli delle nazioni ad alto reddito. L'aspettativa di vita è diminuita in media di cinque anni dai primi anni '90, soprattutto a causa dell'infezione da HIV/AIDS e altre malattie croniche, secondo la Banca Mondiale, ed è la più bassa al mondo. Sebbene in questa regione l'infezione da HIV/AIDS rappresenti la causa principale di morte, le MCV sono al terzo posto e al primo nei soggetti di età superiore a 30 anni. L'ipertensione è oggi uno dei principali problemi di salute pubblica e fa sì che l'ictus sia diventato la forma dominante di MCV. La cardiopatia reumatica rimane una causa importante di morbilità e mortalità.

TENDENZE GLOBALI DELLA PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE

Nel 1990, le MCV erano responsabili del 28% dei 50,4 milioni di decessi in tutto il mondo e del 9,7% degli 1,4 miliardi di anni di vita persi per disabilità (*disability-adjusted life years*, DALY). Entro il 2030, quando si ritiene che la popolazione raggiungerà gli 8,2 miliardi, il 32,5% di tutte le morti sarà dovuto a MCV (Tab. 218-2). Di queste, il 14,9% negli uomini e il 13,1% nelle donne saranno causati da cardiopatia coronarica. L'ictus sarà responsabile del 10,4% di tutti i decessi nei maschi e dell'11,8% di quelli nelle femmine.

Nei *Paesi ad alto reddito*, la crescita della popolazione sarà alimentata dall'emigrazione dalle regioni a basso e medio reddito, mentre la popolazione locale si contrarrà, rispetto alla popolazione mondiale. In questi Paesi, proseguirà il modesto declino dei decessi da MCV iniziato nell'ultimo terzo del ventesimo secolo, ma a velocità inferiore. Tuttavia, si prevede di assistere a un aumento della prevalenza di MCV, come pure del numero assoluto di morti, con l'invecchiamento della popolazione.

Percentuali significative della popolazione che vive nei *Paesi a basso e medio reddito* sono entrate nella terza fase della transizione epidemiologica e alcuni stanno entrando nella quarta fase. I cambiamenti demografici hanno un ruolo significativo nelle previsioni future per le MCV in tutto il mondo. Per esempio, fra il 1990 e il 2001, la popolazione dell'Europa dell'est e dell'Asia centrale è aumentata di un milione di persone/anno, mentre per l'Asia del sud l'incremento è stato di 25 milioni/anno.

Le percentuali più elevate di MCV hanno altresì un impatto economico. Anche accettando che non vi sia un aumento dei fattori di rischio, nella maggior parte dei Paesi, in particolare in India e Sudafrica, vi sarà nei prossimi 30 anni un vasto numero di decessi da MCV in soggetti di età fra i 35 e i 64 anni, oltre a un aumento della morbilità correlata a cardiopatie e ictus fra le persone di mezza età. Si stima che in Cina, nel 2030, vi saranno 9 milioni di morti per MCV – erano 2,4 milioni nel 2002 – e la metà di essi avrà dai 35 ai 64 anni.

TABELLA 218-2 STIMA DELLA MORTALITÀ CORRELATA A CARDIOPATIA: 2010-2030

Decessi	Entro il 2010	Entro il 2030
Morti per MCV: numero annuale di decessi	18,1 milioni	24,2 milioni
Morti per MCV: percentuale di tutti i decessi	30,8%	32,5%
Morti per CC: percentuale di maschi	13,1%	14,9%
Morti per CC: percentuale di femmine	13,6%	13,1%
Morti per ictus: percentuale di maschi	9,2%	10,4%
Morti per ictus: percentuale di femmine	11,5%	11,8%

Nota: CC, cardiopatia coronarica; MCV, malattie cardiovascolari.
Fonte: Mackay and Mensah; con modifiche.

TENDENZE REGIONALI DEI FATTORI DI RISCHIO

Come già accennato, la variazione complessiva delle percentuali di MCV è correlata a modificazioni temporali e regionali di comportamenti e fattori di rischio noti. Le analisi ecologiche dei principali fattori di rischio cardiovascolare e della mortalità dimostrano elevate correlazioni fra mortalità attesa e osservata per i tre principali fattori di rischio (fumo, colesterolo sierico e ipertensione) e indicano che molte delle differenze regionali si fondano su variazioni dei fattori di rischio convenzionali.

FATTORI COMPORTAMENTALI DI RISCHIO

Tabacco Ogni anno, vengono prodotti oltre 5,5 trilioni di sigarette: abbastanza da fornire 1000 sigarette a ciascun abitante del pianeta. In tutto il mondo, nel 2000 fumavano 1,2 miliardi di persone, un numero che aumenterà fino a 1,6 miliardi nel 2030. Attualmente, si stima che il tabacco provochi 5 milioni di morti per anno (il 9% di tutti i decessi). Se i pattern odierni proseguiranno, entro il 2030 il carico globale di patologie imputabili al tabacco raggiungerà i 10 milioni di decessi annui. Una caratteristica unica dei Paesi a basso e medio reddito è la facilità di accesso al fumo durante gli stadi precoci della transizione epidemiologica, grazie alla disponibilità di prodotti relativamente economici derivati dal tabacco.

Dieta Con lo sviluppo dei Paesi, l'apporto calorico totale pro capite aumenta. Per quanto riguarda le MCV, un elemento chiave dei cambiamenti alimentari è l'aumento del consumo di grassi animali saturi e grassi vegetali idrogenati, che contengono acidi grassi *trans* aterogeni, insieme con una riduzione del consumo di cibi vegetali e un incremento dei carboidrati semplici. I grassi apportano meno del 20% delle calorie nelle aree rurali di Cina e India, meno del 30% in Giappone e ben oltre il 30% negli Stati Uniti. Il contributo calorico dei grassi sembra diminuire nei Paesi ad alto reddito. Negli Stati Uniti, fra il 1971 e il 2000, la percentuale di calorie derivate da grassi saturi si è ridotta dal 13 all'11%.

Inattività fisica L'aumento della meccanizzazione che accompagna la transizione economica causa uno spostamento dal lavoro basato sull'agricoltura e quindi fisicamente impegnativo a quello, per lo più sedentario, in fabbrica e in ufficio. Negli Stati Uniti, circa un quarto della popolazione non pratica alcuna attività fisica nel tempo libero, e solo il 22% riferisce di impegnarsi in un'attività fisica continuativa per almeno 30 minuti cinque o più giorni la settimana (attuale raccomandazione). Al contrario, in Paesi come la Cina, l'attività fisica è ancora parte integrante della vita quotidiana. Circa il 90% della popolazione urbana ogni giorno va a piedi o in bicicletta al lavoro, a fare la spesa o a scuola.

FATTORI METABOLICI DI RISCHIO

Livelli lipidici Si stima che, in tutto il mondo, i livelli elevati di colesterolo causino il 56% delle cardiopatie ischemiche e il 18% degli ictus, provocando fino a 4,4 milioni di morti ogni anno. Con l'avanzare dei Paesi nella transizione epidemiologica, i livelli plasmatici medi dei lipidi nella popolazione tendono ad aumentare. Le modificazioni sociali e individuali che accompagnano l'urbanizzazione hanno chiaramente un ruolo, dato che i livelli di colesterolo plasmatico tendono a essere più elevati nei cittadini rispetto a coloro che vivono in campagna. Questo spostamento è ampiamente dovuto al consumo di una maggiore quantità di grassi alimentari (soprattutto da prodotti di origine animale e oli vegetali lavorati) e alla ridotta attività fisica. Nei Paesi ad alto reddito, i livelli medi di colesterolo nella popolazione sono generalmente in calo, ma nei Paesi a basso e medio reddito esistono ampie variazioni.

Ipertensione L'innalzamento della pressione arteriosa è un indicatore precoce della transizione epidemiologica. In tutto il mondo, circa il 62% degli ictus e il 49% dei casi di cardiopatia ischemica sono attribuibili a valori di pressione arteriosa subottimali (sistolica >115 mmHg), che si riten-

gono responsabile di oltre 7 milioni di decessi ogni anno. L'aumento della pressione arteriosa media è evidente con l'industrializzazione e lo spostamento dalla campagna alla città. Fra uomini e donne che risiedono in città, in India, per esempio, la prevalenza d'ipertensione è rispettivamente del 25,5% e 29%, mentre è del 14,0% e 10,8% nelle comunità rurali. Uno dei problemi principali, nei Paesi a basso e medio reddito, è l'elevata percentuale di forme non riconosciute, e quindi non curate, d'ipertensione. Ciò può spiegare, almeno in parte, la maggiore incidenza di ictus in questi Paesi, rispetto alla malattia coronarica, negli stadi precoci della transizione. In tutta l'Asia, gli alti tassi d'ipertensione, spesso non diagnosticata, contribuiscono probabilmente all'elevata prevalenza di ictus emorragico in questa regione.

Obesità Benché chiaramente associata all'aumento del rischio di cardiopatia coronarica, gran parte del rischio prodotto dall'obesità può essere mediato da altri fattori di rischio cardiovascolare, inclusi ipertensione, diabete mellito e squilibri del profilo lipidico. Alla metà degli anni '80, il progetto dell'OMS denominato MONICA (*mon*itoring of trends and determinants in *ca*rdiovascular disease) prese in esame 48 popolazioni per i fattori di rischio cardiovascolare. In tutte le popolazioni di sesso maschile tranne una (Cina) e nella maggior parte di quelle femminili, il 50-75% degli adulti tra i 35-64 anni era in sovrappeso od obeso. Inoltre, la prevalenza di obesità estrema (BMI ≥ 40 kg/m^2) si era più che triplicata nell'arco di un decennio, dall'1,3 al 4,9%. In molti dei Paesi a basso e medio reddito, l'obesità sembra coesistere con denutrizione e malnutrizione. Sebbene la prevalenza di obesità, in questi Paesi, sia certamente inferiore rispetto a quella dei Paesi ad alto reddito, sta comunque aumentando. Per esempio, un sondaggio effettuato nel 1998 rivelò che addirittura il 58% delle donne africane che vivono in Sudafrica è sovrappeso od obesa.

Diabete mellito In seguito, o in aggiunta, all'aumento dell'indice di massa corporea e alla riduzione dei livelli di attività fisica, i casi di diabete – prevalentemente di tipo 2 – sono in crescita in tutto il mondo. Nel 2003, 194 milioni di adulti, il 5% della popolazione mondiale, era affetto da diabete, di questi circa i tre quarti residenti in Paesi ad alto reddito. Entro il 2025, si prevede che questo numero aumenti del 72%, fino a 333 milioni, raddoppiando o triplicando in tre delle sei regioni a basso e medio reddito: Medio Oriente e Africa del nord, Asia del sud e Africa sub-sahariana. Sembra esistano chiare suscettibilità genetiche al diabete mellito in vari gruppi razziali ed etnici. Per esempio, gli studi sulle migrazioni indicano che gli asiatici del sud e gli indiani tendono a essere più a rischio rispetto agli europei.

SOMMARIO

Sebbene le percentuali di MCV si stiano riducendo nei Paesi ad alto reddito, stanno aumentando praticamente in tutte le altre regioni del mondo. Le conseguenze di questa epidemia, che si potrebbe prevenire, saranno consistenti a ogni livello: morbilità e mortalità individuale, sofferenza familiare e notevoli costi economici.

Per diminuire l'impatto possono essere usate tre strategie complementari. La prima, rappresentata dal carico globale dei fattori di rischio cardiovascolare, può essere abbassata grazie a misure di sanità pubblica su vasta scala, come campagne nazionali contro il fumo di sigaretta, le diete insalubri e l'inattività fisica. In secondo luogo, è importante identificare sottogruppi di popolazione a rischio più elevato che possono trarre i maggiori benefici da interventi di prevenzione specifici e a basso costo, come lo screening e il trattamento dell'ipertensione e dell'ipercolesterolemia. Interventi semplici ed economici, come la cosiddetta "polipillola", e cioè un regime terapeutico a base di acido acetilsalicilico, statina e agente antipertensivo, devono ancora essere esplorati. In terzo luogo, vanno dedicate risorse agli interventi di prevenzione acuta e secondaria. Per i Paesi in cui le risorse sono limitate, una prima tappa cruciale, per lo sviluppo di un piano complessivo, è una migliore identificazione delle cause specifiche di mortalità e morbilità, come pure della prevalenza dei principali fattori di rischio evitabili.

Nel frattempo, i Paesi ad alto reddito devono continuare a farsi carico della ricerca e dello sviluppo finalizzati alla prevenzione e alle terapie, tenendo presenti i limiti economici di molti Paesi. Il concetto di transizione epidemiologica fornisce strumenti per valutare in che modo modificare il corso dell'epidemia delle MCV. Un efficace trasferimento delle strategie terapeutiche e preventive, a basso costo, potrebbe alterare il decorso naturale di questa epidemia e ridurre, quindi, l'eccessivo carico globale delle forme prevenibili di MCV.

BIBLIOGRAFIA

GAZIANO JM: Global burden of cardiovascular disease, in *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2008

LOPEZ AD et al (eds): *Global Burden of Disease and Risk Factors*. Washington, D.C.: Oxford University Press, 2006

JAMISON DT et al (eds): *Disease Control Priorities in Developing Countries*, 2nd ed. Washington, D.C., Oxford University Press, 2006

LEEDER S et al: *A Race against Time: The Challenge of Cardiovascular Disease in Developing Economies*. New York: Columbia University, 2004

MACKAY J, MENSAH G: *Atlas of Heart Disease and Stroke*. Geneva: World Health Organization, 2004

219 Approccio al paziente con possibile malattia cardiovascolare

Eugene Braunwald

ENTITÀ DEL PROBLEMA

Le malattie cardiovascolari comprendono le patologie più gravi e con maggiore prevalenza nei Paesi sviluppati e costituiscono un problema crescente nei Paesi in via di sviluppo (Cap. 218). Sebbene le percentuali dei decessi per cardiopatia coronarica, negli ultimi quattro decenni negli Stati Uniti, si siano ridotte di due terzi, le malattie cardiovascolari rimangono le cause di morte più comuni, essendo responsabili del 40% di tutti i decessi, quasi un milione ogni anno. Un quarto circa di questi decessi si verifica improvvisamente. La crescente prevalenza dell'obesità (Cap. 74), del diabete mellito di tipo 2 (Cap. 338), e della sindrome metabolica (Cap. 236), ovvero di importanti fattori di rischio dell'aterosclerosi, minaccia di invertire questa tendenza alla riduzione della mortalità da coronaropatia, corretta per l'età.

Per molti anni si è ritenuto che le patologie cardiovascolari fossero più frequenti negli uomini che nelle donne. In realtà la percentuale di decessi dovuti alle malattie cardiovascolari è maggiore nelle donne (43%) che negli uomini (37%). Inoltre, mentre il numero assoluto di decessi dovuti alle patologie cardiovascolari negli uomini è diminuito negli ultimi decenni, nelle donne questo è aumentato. La flogosi e i fattori di rischio sopra menzionati quali il diabete mellito di tipo 2 e l'obesità sembrano avere un ruolo più importante nello sviluppo dell'aterosclerosi coronarica nelle donne che negli uomini. La patologia coronarica è più frequentemente associata a disfunzione del microcircolo coronarico nelle donne che negli uomini, inoltre l'elettrocardiografia da sforzo ha una minore sensibilità nella diagnosi di malattia coronarica dei vasi epicardici nelle donne.

SINTOMI CARDIACI

I sintomi delle malattie cardiache sono più frequentemente prodotti da ischemia miocardica, da alterazioni della fase di contrazione e/o di rilasciamento del miocardio, da ostruzioni al flusso ematico o da anomalie del ritmo o della frequenza cardiaca.

L'ischemia, che è causata da una discrepanza tra l'apporto di ossigeno al cuore e la sua richiesta, si manifesta nella maggior parte dei casi con dolore toracico (Cap. 13), mentre la riduzione della capacità di pompa del cuore porta di solito ad astenia e a un aumento della pressione intravascolare a monte del ventricolo interessato. Questo si traduce in un abnorme accumulo di liquidi a monte del ventricolo e quindi a edemi periferici (Cap. 36), congestione polmonare e dispnea (Cap. 33). L'ostruzione al flusso ematico riscontrabile nella stenosi mitralica può causare sintomi simili a quelli dell'insufficienza cardiaca (Cap. 227). Le aritmie cardiache spesso iniziano improvvisamente così come generalmente si presentano i sintomi risultanti, le palpitazioni (Cap. 37), la dispnea, l'ipotensione e la sincope (Cap. 21), che altrettanto velocemente possono scomparire.

Nonostante la dispnea, il dolore toracico, l'edema e la sincope siano le manifestazioni principali delle cardiopatie, tali manifestazioni sono riscontrabili anche in altre condizioni. La dispnea è riscontrabile in patologie tra loro molto diverse come le patologie polmonari, l'obesità importante e l'ansia (Cap. 33). Allo stesso modo il dolore toracico può avere molte cause, cardiache ed extracardiache, oltre all'ischemia miocardica (Cap. 13). Gli edemi, segno importante dell'insufficienza cardiaca non trattata, o trattata

con una terapia inadeguata, possono essere presenti anche nella patologia renale primitiva e nella cirrosi epatica (Cap. 36). La sincope può essere dovuta, oltre che a gravi aritmie cardiache, anche a numerose patologie neurologiche (Cap. 21). Un attento esame clinico potrà stabilire se sia o meno una cardiopatia la causa di questi sintomi (Cap. 220), in associazione con l'elettrocardiografia a riposo e da sforzo (Cap. 221), l'ecocardiografia, la radiografia del torace e con altre tecniche di imaging del cuore (Cap. 222).

Una funzionalità coronarica o miocardica sufficiente a riposo può non esserlo durante lo sforzo. La comparsa di dolore toracico e/o di dispnea con l'esercizio è caratteristica dei pazienti cardiopatici, mentre il contrario – ovvero la presenza dei sintomi a riposo e la loro scomparsa con l'esercizio – è di raro riscontro in questi pazienti. È quindi importante interrogare i pazienti sul rapporto dei loro sintomi con l'esercizio.

Molti pazienti affetti da patologie cardiovascolari possono essere asintomatici, ma presentare dei reperti obiettivi anomali quali un soffio cardiaco, pressione arteriosa elevata, anomalie all'elettrocardiogramma (ECG) o alterazioni del profilo cardiaco riscontrabili con una radiografia del torace o con altre tecniche di imaging. È importante determinare il rischio di malattia coronarica nei pazienti asintomatici utilizzando sia l'esame clinico che la valutazione dei livelli di colesterolo e delle sue frazioni plasmatiche e, in alcuni pazienti, altri biomarker come la proteina-C reattiva (Cap. 235). Poiché la prima manifestazione di coronaropatia può essere catastrofica (morte improvvisa, infarto acuto del miocardio o ictus in individui precedentemente asintomatici) è d'obbligo identificare coloro che presentano un alto rischio per questi eventi e attuare ulteriori misure diagnostiche e preventive.

DIAGNOSI

Come è stato proposto dalla New York Heart Association, gli elementi di una diagnosi cardiologica completa devono comprendere una valutazione sistematica dei seguenti aspetti::

1. L'*eziologia sottostante*. Si tratta di una malattia congenita, reumatica, ipertensiva o ischemica?
2. Le *alterazioni anatomiche*. Quali cavità risultano dilatate? Sono affette da cardiopatia ipertrofica, dilatativa, o da entrambe? Quali valvole sono coinvolte? Esse presentano un'insufficienza e/o una stenosi? Vi è interessamento pericardico? Vi è stato infarto miocardico?
3. Le *alterazioni fisiopatologiche*. Sono presenti aritmie? Vi sono segni di insufficienza cardiaca o di ischemia miocardica?
4. *Disabilità funzionale*. Quanto intensa è l'attività fisica che induce la comparsa dei sintomi? La classificazione funzionale della New York Heart Association può essere utile per stimare la disabilità funzionale (Tab. 219-1).

Un esempio può servire a sottolineare l'importanza di una diagnosi completa. L'identificazione di ischemia miocardica quale causa di dolore toracico da sforzo è di notevole importanza clinica; questa diagnosi è comunque insufficiente per permettere un approccio terapeutico o una valutazione prognostica sino a che non sia stata identificata la causa della malattia e non sia stata valutata la presenza di altri fattori che possono determinare uno squilibrio tra apporto e richiesta di ossigeno, come gravi forme di anemia, la tireotossicosi o la tachicardia sopraventricolare. Infine, la gravità della disabilità decreterà l'entità e il ritmo dell'analisi diagnostica e influirà notevolmente sulla strategia terapeutica scelta.

L'inquadramento corretto e completo di una condizione fisiopatologica inizia con l'anamnesi e l'esame obiettivo (Cap. 220). In effetti l'esame obiettivo rimane un elemento importantissimo per la diagnosi di un notevole numero di patologie. La valutazione clinica deve quindi essere completata da cinque tipi di esami: 1) ECG (Cap. 221); 2) tecniche di imaging non invasive (radiografia del torace, ecocardiogramma, radionuclidi, tomografia assiale computerizzata e risonanza magnetica; Cap. 222); 3) test ematochimici per valutare il profilo di rischio (per es., livelli lipidici plasmatici e proteina C reattiva; Cap. 235), o la funzionalità cardiaca [per es., il peptide natriuretico cerebrale (*brain natriuretic peptide*, BNP); Cap. 227]; 4) in alcuni casi esami specialistici invasivi come il cateterismo cardiaco o la coronarografia (Cap. 223); 5) test genetici volti a identificare malattie cardiache monogeniche [per es., la miocardiopatia ipertrofica (Cap. 231), la sindrome di Marfan (Cap. 357), e alterazioni dei canali ionici cardiaci che portano a un allungamento dell'intervallo QT e a un aumentato rischio di morte improvvisa (Cap. 226)]. Questi esami stanno diventando sempre più largamente disponibili.

TABELLA 219-1 CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE DELLA NEW YORK HEART ASSOCIATION

Classe I	Classe III
Nessuna limitazione dell'attività fisica	Marcata limitazione dell'attività fisica
Assenza di sintomi durante le attività quotidiane	Sintomi durante attività inferiori rispetto a quelle quotidiane
Classe II	Assenza di sintomi a riposo
Lieve limitazione dell'attività fisica	Classe IV
Sintomi durante le attività quotidiane	Incapacità a svolgere qualsiasi attività senza presentare disturbi
	Sintomi a riposo

The Criteria Committee of the New York Heart Association; con modifiche.

ANAMNESI FAMILIARE

Nel raccogliere l'anamnesi del paziente con malattia cardiovascolare, nota o sospetta, si deve porre particolare attenzione alla storia familiare. La trasmissione mendeliana del deficit di un singolo gene si può avere nella miocardiopatia ipertrofica (Cap. 231), nella sindrome di Marfan (Cap. 357) e nella morte cardiaca improvvisa associata a sindrome del QT lungo (Cap. 226). La malattia coronarica precoce, l'ipertensione essenziale, il diabete mellito di tipo 2 e l'iperlipidemia (i più importanti fattori di rischio per la patologia coronarica) sono invece in genere patologie poligeniche. Sebbene il carattere familiare possa essere meno evidente in queste che nelle patologie monogeniche, è comunque di aiuto nel determinarne il profilo di rischio e la prognosi. La familiarità cardiovascolare può anche essere spiegata, invece che su base genetica, in rapporto a schemi familiari dietetici o comportamentali come l'eccessiva assunzione di sale o calorie o il fumo di sigaretta.

VALUTAZIONE DEL DEFICIT FUNZIONALE

Quando si deve valutare la gravità del danno funzionale in un paziente con cardiopatia, è utile determinare con precisione quale livello di attività determina l'insorgenza dei sintomi. Non è quindi sufficiente affermare che il paziente accusa dispnea. La "mancanza di fiato" che insorge dopo avere salito di corsa due lunghe rampe di scale denota un'insufficienza funzionale assai minore che un sintomo simile insorgente dopo pochi passi in piano. Al tempo stesso va tenuto presente il grado di attività fisica abituale del paziente, sia al lavoro sia nel tempo libero: l'insorgenza di dispnea dopo due piani di scale in un maratoneta in buone condizioni ha un significato molto diverso dall'insorgenza dello stesso sintomo dopo un piano di scale in una persona che conduce vita sedentaria. La raccolta anamnestica deve anche prevedere una dettagliata valutazione del regime terapeutico del paziente; per esempio, la persistenza di edema, la mancanza di fiato e altre manifestazioni di scompenso cardiaco (Cap. 227) in un paziente la cui dieta è rigidamente ristretta per quanto riguarda il contenuto di sodio e che viene trattato con dosi ottimali di diuretici deve essere interpretata in modo molto differente dal reperto di manifestazioni analoghe di scompenso cardiaco in assenza di queste misure. Allo stesso modo, la persistenza di angina pectoris nonostante la terapia ottimale con farmaci antianginosi (Cap. 237), è più grave della sua presenza in un paziente non trattato. Nello sforzo di valutare le modalità di progressione dei sintomi e, quindi, la gravità della malattia sottostante, può essere utile determinare quale particolare esercizio fisico quel paziente era in grado di svolgere 6 mesi o un anno prima dell'osservazione e che, al momento, non è più in grado di compiere.

ELETTROCARDIOGRAMMA

(Vedi anche Cap. 221) Sebbene un ECG debba essere eseguito in ogni paziente con cardiopatia nota o sospetta, se si eccettua l'identificazione delle aritmie, dell'ipertrofia ventricolare e di molti casi di infarto miocardico acuto, esso raramente consente di porre una diagnosi specifica. I limiti di normalità per i reperti elettrocardiografici sono infatti ampi e, inoltre, il tracciato può essere influenzato da molti fattori non cardiaci come l'età, la costituzione fisica e la concentrazione plasmatica degli elettroliti. In assenza di altri reperti patologici, eventuali variazioni elettrocardiografiche non devono essere sopravvalutate.

VALUTAZIONE DI UN PAZIENTE CON SOFFIO CARDIACO

(Fig. 219-1) È spesso possibile identificare facilmente la causa di un soffio cardiaco grazie a una valutazione sistematica delle sue caratteristiche principali: timing, durata, intensità, qualità, frequenza, configurazione, localizzazione, irradiazione e risposta alle manovre. Questa valutazione deve essere condotta alla luce dell'anamnesi, dell'esame obiettivo generale e delle altre componenti dell'esame cardiaco, come descritto nel capitolo 220.

La maggior parte dei soffi cardiaci è mesosistolica e dolce (gradi da I a II/VI). Quando un soffio di questo tipo viene rilevato in un bambino asintomatico o in giovane *senza* altri segni di cardiopatia all'esame clinico, si tratta generalmente di un soffio benigno e non è di solito necessario l'ecocardiogramma. D'altra parte, l'ecocardiografia Doppler e bidimensionale (Cap. 222) sono indicate nei pazienti con marcati soffi sistolici (≥III/VI),

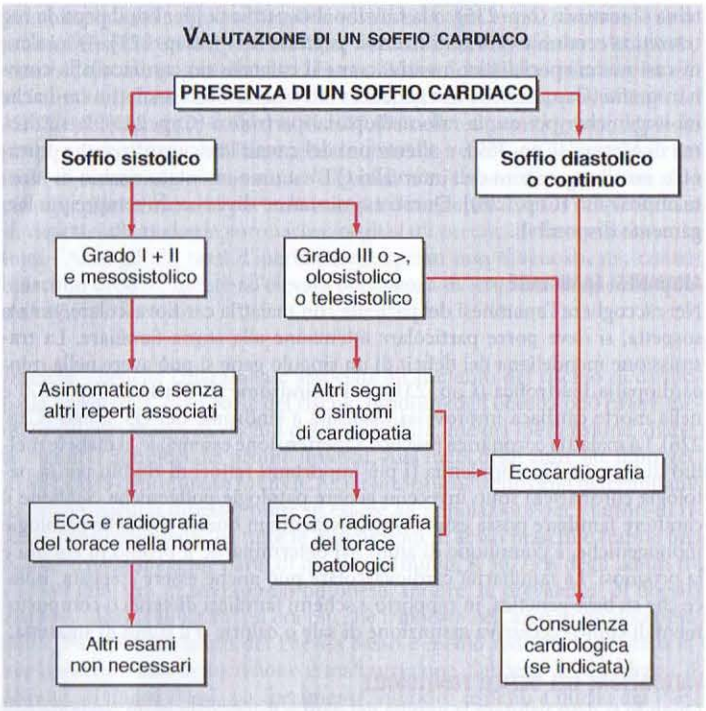


FIGURA 219-1 Approccio alternativo "primariamente ecocardiografico" alla valutazione di un soffio cardiaco, che utilizza anche i risultati dell'elettrocardiogramma (ECG) e della radiografia toracica in pazienti asintomatici con soffi lievi e mesosistolici, in assenza di altri reperti obiettivi. Questo algoritmo è utile per i pazienti di età superiore a 40 anni, nei quali aumenta la prevalenza della malattia coronarica e della stenosi aortica come causa di soffio sistolico. (*Da:* RA O'Rourke, in E Braunwald, L Goldman [eds], *Primary Cardiology*, 2ª ed., Philadelphia, Saunders, 2003.)

particolarmente quelli olo- e telesistolici e nella maggior parte dei pazienti con soffi diastolici e sisto-diastolici.

STORIA NATURALE

I disturbi cardiovascolari spesso si presentano acutamente, come avviene in pazienti asintomatici con aterosclerosi coronarica diffusa che sviluppano un infarto miocardico acuto (Cap. 239), o in pazienti asintomatici con miocardiopatia ipertrofica (Cap. 231), o con prolungamento dell'intervallo QT (Cap. 226), nei quali la prima manifestazione clinica è la sincope o addirittura la morte improvvisa. In entrambi i casi, tuttavia, un medico attento può riconoscere il paziente a rischio per queste complicanze molto prima che esse si manifestino e spesso può adottare misure che le prevengano. Per esempio, un paziente colpito da infarto miocardico acuto sarà stato probabilmente soggetto per molti anni a fattori di rischio per l'aterosclerosi; se questi fossero stati riconosciuti, la loro eliminazione o riduzione avrebbe potuto ritardare se non addirittura prevenire l'infarto. In maniera analoga, un paziente affetto da miocardiopatia ipertrofica può essere affetto da una forma familiare di questo disturbo, e un'attenta anamnesi familiare può far prendere in considerazione l'esecuzione di un esame ecocardiografico e condurre alla diagnosi e all'appropriata terapia della patologia molto prima che si manifestino i sintomi acuti.

D'altra parte, pazienti affetti da valvulopatie o miocardiopatie dilatative idiopatiche possono avere una storia di dispnea e di altre manifestazioni di insufficienza cardiaca cronica lentamente ingravescente, con episodi di deterioramento acuto solo nelle fasi tardive della malattia. È di grande importanza capire la storia naturale delle varie cardiopatie sia per attuare misure diagnostiche e terapeutiche appropriate a ogni fase della malattia, sia per poter formulare una prognosi per il paziente e i suoi familiari.

"TRABOCCHETTI" IN CARDIOLOGIA

L'aumento delle superspecializzazioni della medicina interna e il perfezionamento delle tecniche diagnostiche in cardiologia possono, a volte, essere accompagnate da effetti negativi, così riassumibili:

1. Incapacità da parte del *non cardiologo* di riconoscere le manifestazioni cardiache di una malattia sistemica, come la presenza di stenosi mitralica, di pervietà del forame ovale e/o aritmie atriali transitorie in pazienti con ictus, oppure la presenza di ipertensione polmonare e cuore polmonare in un paziente affetto da sclerodermia o sindrome di Raynaud. I pazienti con queste o altre malattie sistemiche devono essere sottoposti a un attento esame obiettivo al fine di identificare e stimare la gravità del coinvolgimento cardiovascolare in molte patologie non cardiologiche.
2. Incapacità da parte dello *specialista cardiologo* di riconoscere una malattia sistemica in pazienti cardiopatici. Per esempio, in un paziente anziano con scompenso cardiaco di origine oscura e fibrillazione atriale va considerato l'ipertiroidismo. Analogamente, la malattia di Lyme dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con un inspiegabile blocco atrioventricolare intermittente. Un'anomalia cardiovascolare può rappresentare l'elemento principale di molte malattie sistemiche. Un versamento pleurico inspiegato può, per esempio, essere un segno precoce che consente di diagnosticare una neoplasia o la tubercolosi.
3. Ricorso eccessivo agli *esami di laboratorio e strumentali*, in particolar modo alle tecniche invasive, per lo studio del sistema cardiovascolare. Il cateterismo cardiaco e l'arteriografia coronarica (Cap. 223) forniscono precise informazioni diagnostiche in molte circostanze. Per esempio, nei pazienti con cardiopatia ischemica nota o sospetta, consentono di valutare in maniera specifica il quadro anatomico e di intraprendere un piano terapeutico mirato. Bisogna però ricordare che queste costose tecniche diagnostiche specialistiche devono essere considerate *complementari* e non *sostitutive* di un attento esame clinico integrato dalle opportune metodiche non invasive. La coronarografia non dovrebbe essere eseguita in sostituzione di un'attenta anamnesi nei pazienti che presentano un dolore toracico con sospetto di cardiopatia ischemica. Sebbene tale valutazione possa stabilire chiaramente il grado di ostruzione dei vasi coronarici, i risultati talvolta non risolvono il dubbio se la sintomatologia toracica sia attribuibile all'aterosclerosi coronarica e sia stata indicata la rivascolarizzazione.

Nonostante l'enorme valore diagnostico di tali valutazioni in determinate circostanze, esse tuttavia sono associate a un certo rischio, risultano fastidiose, hanno un costo elevato e sottopongono a uno stress notevole. Pertanto i test invasivi dovrebbero essere eseguiti solo se, dopo l'esame obiettivo e i test non invasivi, sono prevedibili risultati in grado di influenzare le scelte terapeutiche.

PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLE MALATTIE

La prevenzione delle cardiopatie, particolarmente delle coronaropatie, è uno dei compiti più importanti dei medici di medicina generale oltre che dei cardiologi. La prevenzione inizia con la valutazione del rischio seguita dall'attenzione alle abitudini di vita, come conseguire un peso ottimale e abbandonare il tabagismo, oltre a un trattamento aggressivo dei fattori di rischio come l'ipertensione arteriosa, l'iperlipidemia e il diabete mellito (Cap. 338).

Dopo che sia stata formulata una diagnosi completa nei pazienti con cardiopatia nota, sono di solito possibili diverse opzioni per il loro trattamento. Alcuni esempi possono illustrare i principi della terapia cardiovascolare:

1. In assenza di segni che indichino una cardiopatia, deve essere formulata una diagnosi chiara e definitiva in questo senso e il paziente *non* deve essere sottoposto a controlli successivi per ulteriori valutazioni. In assenza di segni di malattia, ciò potrebbe infatti portare il paziente a sviluppare ansia e a rivolgere un'inappropriata attenzione verso il sistema cardiovascolare.
2. Se non vi sono segni di malattia, ma il paziente presenta fattori di rischio per lo sviluppo di cardiopatia ischemica (Cap. 237), è necessario elaborare un piano per la riduzione dei fattori di rischio e consigliare rivalutazioni periodiche a intervalli regolari per verificare sia l'osservanza del programma terapeutico sia i risultati.
3. I pazienti asintomatici o con sintomatologia lieve che presentano una valvulopatia dovrebbero essere sottoposti periodicamente, ogni 6-12 mesi, a una valutazione clinica e non invasiva. I segni precoci di un deterioramento della funzione ventricolare possono in questo modo essere rilevati e può essere eventualmente valutata l'opportunità di un cateterismo cardiaco e di un trattamento chirurgico prima dello sviluppo di sintomi inabilitanti, di un danno miocardico irreversibile e dello sviluppo di un eccessivo rischio associato al trattamento chirurgico (Cap. 230).
4. È di importanza cruciale stabilire un chiaro criterio per decidere il tipo di trattamento (medico, angioplastica coronarica, rivascolarizzazione chirurgica) nei pazienti con cardiopatia ischemica (Cap. 237). La rivascolarizzazione meccanica, rappresentata dalle ultime due modalità, sembra essere un approccio impiegato troppo frequentemente negli Stati Uniti e troppo raramente nell'Europa orientale e nei Paesi in via di sviluppo. La sola presenza di angina pectoris e/o la dimostrazione angiografica di una stenosi coronarica critica non dovrebbe far propendere subito per la rivascolarizzazione. Questo approccio andrebbe invece riser-

vato ai pazienti coronaropatici la cui angina non risponde adeguatamente al trattamento medico o a quelle forme in cui tale procedura ha dimostrato di essere in grado di migliorare la prognosi (per es., sindrome coronarica acuta o coronaropatia multivasale associata a disfunzione ventricolare sinistra).

BIBLIOGRAFIA

ABRAMS J: *Synopsis of Cardiac Physical Diagnosis*, 2d ed. Oxford, Butterworth Heinemann, 2001

AMERICAN HEART ASSOCIATION: *Heart Disease and Stroke Statistics, 2006 Update*. Dallas, TX, American Heart Association, *www.americanheart.org*

MORROW DA et al: Chronic coronary artery disease, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008

NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE: *FY 2005 Fact Book*. Bethesda, MD, National Heart, Lung and Blood Institute, 2006

THE CRITERIA COMMITTEE OF THE NEW YORK HEART ASSOCIATION: *Nomenclature and Criteria for Diagnosis*, 9th ed. Boston, Little, Brown, 1994

THE NHLBI-SPONSORED WOMEN'S ISCHEMIA SYNDROME EVALUATION (WISE): Challenging existing paradigms in ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 47(Suppl S):1, 2006

VANDEN BELT J: The history, in *Classic Teachings in Clinical Cardiology: A Tribute to W. Proctor Harvey*, M Chizner (ed). Cedar Grove, NJ, Laennec, 1996, pp 41–54

SEZIONE 2 DIAGNOSI DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

220 Esame obiettivo del sistema cardiovascolare

Robert A. O'Rourke, Eugene Braunwald

Un attento esame obiettivo rappresenta un metodo economico (ma spesso poco utilizzato) per valutare il sistema cardiovascolare, ed è in grado di fornire importanti informazioni e di orientare la scelta delle successive indagini diagnostiche invasive o non invasive. In primo luogo si deve valutare l'aspetto fisico del paziente: si può osservare un atteggiamento affaticato, dovuto a cronica riduzione della portata cardiaca, oppure un aumento della frequenza respiratoria che denuncia congestione del circolo venoso polmonare; la cianosi centrale, spesso associata a dita a bacchetta di tamburo, indica uno shunt cardiaco o extracardiaco destra-sinistra e uno stato di inadeguata ossigenazione del sangue nel circolo polmonare; la cianosi alle estremità distali, con cute fredda e aumento della sudorazione, è invece segno di vasocostrizione nei pazienti con grave insufficienza cardiaca (Cap. 35). Alcuni segni non strettamente inerenti al sistema cardiovascolare possono essere spesso di estrema importanza: per esempio, la diagnosi di endocardite infettiva è molto probabile in un paziente che presenti petecchie, noduli di Osler e lesioni di Janeway (Cap. 118).

La pressione arteriosa deve sempre essere misurata in entrambi gli arti superiori, sia in decubito supino sia in posizione eretta; la frequenza cardiaca va misurata per 30 secondi. L'ipotensione ortostatica e la tachicardia possono indicare riduzione del volume ematico, mentre il riscontro di tachicardia a riposo può rappresentare un segno di grave insufficienza cardiaca o ipovolemia.

ESAME DELLA RETINA

I piccoli vasi dell'organismo possono essere esaminati a livello della retina. Prima di tutto occorre osservare la papilla ottica, alla ricerca di segni di edema e margini sfumati, così come di infossamenti a forma di coppa con contorni netti. Devono essere esclusi una neoformazione vasale, pallore della papilla o atrofia ottica. Successivamente l'esaminatore deve controllare l'arcata temporale superiore, ispezionando attentamente le arterie per evidenziare placche emboliche in corrispondenza di ciascuna biforcazione e osservando gli incroci arterovenosi per visualizzare eventuali oscuramenti delle vene, restringimenti e incurvamenti dei vasi riscontrabili nell'ipertensione arteriosa (Cap. 241).

I microaneurismi diabetici precoci, una manifestazione della patologia microvascolare diabetica, si riconoscono in sede appena temporale rispetto alla fovea, lungo il rafe orizzontale, mentre gli infarti cotonosi si osservano in un'area circolare intorno alla papilla (Fig. 338-9). La retina può, quindi, essere osservata in maniera assai utile per la ricerca di segni di patologia cardiovascolare.

Le variazioni di calibro di un singolo vaso sono più importanti delle valutazioni dei rapporti arterovenosi. Tali modificazioni possono assumere la forma di restringimenti focali, talvolta definiti *beading* (granulazioni), e sono presenti in caso di ipercolesterolemia o di spasmo. Nell'ipertensione grave si osservano retinopatia ipertensiva con emorragie sparse a fiamma, arteriole molto ristrette e macchie cotonose (Fig. 29-7).

Gli emboli retinici hanno un particolare significato cardiovascolare; fra questi, gli emboli piastrinici sono i più comuni e i più evanescenti. Placche colesteroliche di Hollenhorst possono essere identificate a livello delle medesime biforcazioni per mesi o anni dopo la diffusione embolica. Emboli piastrinici, placche di Hollenhorst ed emboli di calcio si osservano generalmente lungo il decorso di un'arteria retinica e la loro comparsa indica che in un paziente si stanno diffondendo emboli dal cuore, dall'aorta, dai grandi vasi o dalle carotidi (Fig. 29-5).

ESAME DELL'ADDOME

È necessario stimare il diametro dell'aorta *addominale*. Una massa pulsatile ed espansibile è indicativa di un aneurisma dell'aorta addominale (Cap. 242). Se l'esaminatore non ispeziona l'area sopra l'ombelico, è possibile che un aneurisma aortico addominale passi inosservato.

Particolari anomalie dell'addome possono essere secondarie a una cardiopatia. La presenza di un fegato ingrossato e molle è comune nei pazienti con insufficienza cardiaca o pericardite costrittiva. Pulsazioni epatiche sistoliche sono frequenti nei pazienti con rigurgito tricuspidale. Una milza palpabile è un segno tardivo nei pazienti con grave scompenso cardiaco, ed è spesso presente anche in soggetti con endocardite infettiva. Un'ascite può comparire a causa della sola insufficienza cardiaca, benché sia divenuta meno comune in seguito all'impiego diffuso della terapia diuretica. Quando l'ascite è sproporzionato rispetto all'edema periferico, deve essere considerata la possibilità diagnostica di una pericardite costrittiva. Quando è presente una fistola arterovenosa, è possibile udire un soffio continuo a livello addominale. La percezione di un soffio sistolico a livello renale in un paziente affetto da ipertensione sistemica può indicare la presenza di stenosi dell'arteria renale.

ESAME DELLE ESTREMITÀ

La valutazione delle estremità superiori e inferiori può fornire importanti informazioni diagnostiche. La palpazione dei polsi venosi periferici alle estremità sia superiori sia inferiori è necessaria per stabilire l'adeguatezza del flusso ematico sistemico e per individuare la presenza di lesioni arteriose occlusive. L'aterosclerosi delle arterie periferiche può indurre claudicatio intermittens a livello dei glutei, dei polpacci, delle coscie o dei piedi. Nelle forme avanzate si osservano gravi danni tissutali alle dita del piede. L'aterosclerosi periferica rappresenta un importante fattore di rischio per cardiopatia ischemica concomitante.

L'indice caviglia-braccio è utile nella valutazione del rischio cardiovascolare. È dato dal rapporto tra la pressione arteriosa sistolica alla caviglia e la maggior pressione sistolica misurata a livello dei due arti superiori. Riflette il grado di patologia occlusiva arteriosa degli arti inferiori, la quale si manifesta con una riduzione della pressione distalmente alle lesioni stenosanti. Può essere utilizzata la pressione dell'arteria tibiale posteriore o quella dell'arteria dorsale del piede. È importante ricordare che queste due pressioni riflettono egualmente lo stato dei segmenti aorto-iliaci e femoro-poplitei, ma di due diverse arterie tibiali; i risultanti indici caviglia-braccio possono quindi essere diversi. Una pressione sistolica al braccio di 120 mmHg e una alla caviglia di 60 mmHg danno un indice caviglia-braccio di 0,5 (60/120). Questo indice è inversamente proporzionale alla gravità della vasculopatia. Un indice <0,9 a riposo è considerato anormale. Valori infe-

riori corrispondono a una crescente gravità della vasculopatia periferica e a una claudicatio invalidante. Un indice <0,3 è correlato a ischemia critica, dolore a riposo e danno tissutale.

La tromboflebite causa spesso dolore (a livello del polpaccio o della coscia) o edema, e quando è presente è necessario anche valutare l'eventuale presenza di embolia polmonare. L'edema è un segno tardivo di scompenso cardiaco, ma può essere secondario a fattori locali, come l'insufficienza venosa cronica, la tromboflebite, o l'asportazione di vene per interventi di bypass coronarico. In questi casi l'edema è spesso unilaterale.

POLSO ARTERIOSO

L'onda normale del polso aortico centrale è caratterizzata da una fase di ascesa relativamente rapida sino a un picco di forma arrotondata (Fig. 220-1); sulla branca ascendente è osservabile l'*incisura anacrota*, corrispondente al momento di massimo flusso aortico, poco prima che sia raggiunta la pressione massima. La branca discendente, assai meno ripida, è interrotta da una netta deflessione verso il basso, sincrona con la chiusura della valvola aortica, detta *incisura dicrota*. Con la trasmissione dell'onda pressoria verso la periferia la branca ascendente dell'onda pressoria diviene più ripida, l'onda anacrota diviene meno apparente e l'incisura viene sostituita da un'onda dicrota, di aspetto più smusso. Come conseguenza di questi effetti, la palpazione di un polso periferico (per es., l'arteria radiale) fornisce di regola meno informazioni dell'esame di un polso arterioso più centrale (per es., l'arteria carotide) per quanto riguarda alterazioni dell'eiezione ventricolare sinistra o della funzione valvolare aortica. Si deve peraltro ricordare che alcuni reperti, quali il polso celere dell'insufficienza aortica o il polso alternante, sono molto più facilmente rilevabili con la palpazione delle arterie periferiche che non di quelle centrali (Fig. 220-2).

Il polso carotideo è generalmente meglio esaminabile con il muscolo sternocleidomastoideo rilasciato e con il capo del paziente leggermente ruotato verso l'esaminatore. Per esaminare il polso arterioso brachiale l'esaminatore può sostenere il gomito rilassato del paziente con la mano destra mentre comprime l'arteria con il pollice. La tecnica che viene normalmente usata per la palpazione di un polso arterioso prevede la compressione del vaso con il pollice o con le altre dita sino a che sia percepito il massimo della pulsazione; l'esaminatore può applicare gradi variabili di pressione, concentrandosi sulle varie fasi dell'onda sfigmica. Questo metodo di palpazione, detto *tripartito*, è particolarmente utile per riconoscere le fase ascendente, il picco sistolico e la curva diastolica del polso arterioso. Nella maggior parte delle persone normali l'onda dicrota non è apprezzabile.

Il polso piccolo e debole (*pulsus parvus*) è frequentemente osservabile nelle condizioni di ridotta gittata sistolica del ventricolo sinistro, bassa pressione differenziale e aumentate resistenze periferiche. Il polso *ipocinetico* può essere dovuto a ipovolemia, insufficienza ventricolare sinistra, a malattie pericardiche restrittive o a stenosi della valvola mitrale. Nella stenosi valvolare aortica si osserva un polso periferico ritardato (*pulsus tardus*), risultante dall'ostacolo meccanico all'eiezione del ventricolo sinistro, spesso

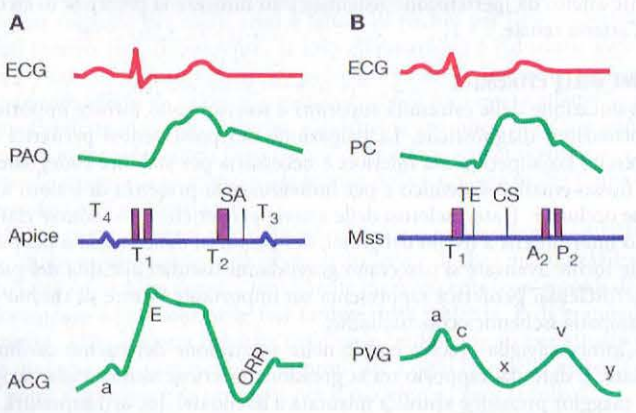


FIGURA 220-1 ***A.*** Rappresentazione schematica dell'elettrocardiogramma, della pressione aortica (PAO), del fonocardiogramma registrato all'apice e dell'apicocardiogramma (ACG). Sul fonocardiogramma, T_1, T_2, T_3 e T_4 rappresentano i toni cardiaci dal primo al quarto, SA rappresenta lo schiocco di apertura della valvola mitrale, che avviene simultaneamente al punto ORR dell'ACG. T_3 è reperibile in coincidenza con la fine dell'onda di riempimento rapido (ORR) dell'ACG, mentre T_4 coincide con l'onda *a* dell'ACG. ***B.*** Registrazione simultanea di elettrocardiogramma, polso carotideo indiretto (PC), fonocardiogramma lungo il margine sternale sinistro (Mss) e polso venoso giugulare indiretto (PVG). TE, tono di eiezione; CS, click sistolico; A_2 e P_2, componenti aortica e polmonare di T_2.

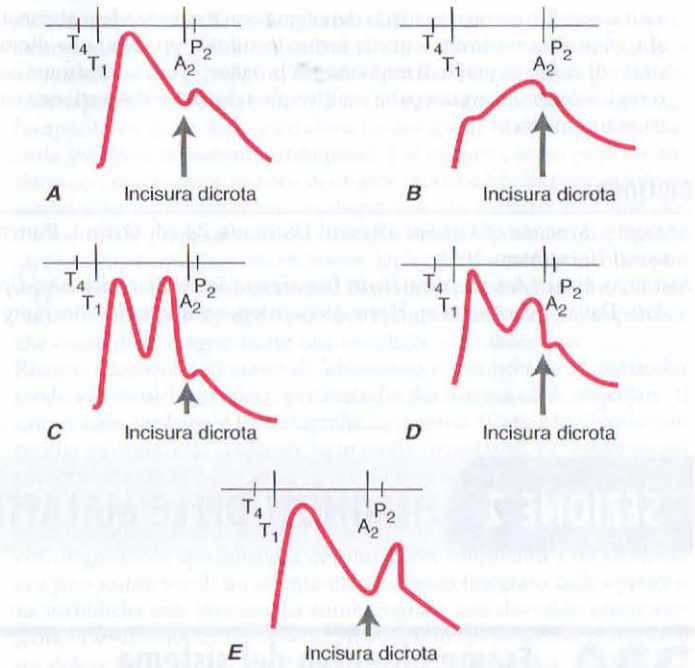


FIGURA 220-2 **Rappresentazione schematica delle diverse forme d'onda del polso carotideo e loro diagnosi differenziale.** Sono indicati anche i toni cardiaci. ***A.*** Normale. A_2, componente aortica del secondo tono cardiaco. T_1, primo tono. T_4, quarto tono. ***B.*** Polso anacroto con una fase ascendente iniziale lenta. Il picco è vicino a T_2. Questi caratteri suggeriscono un'ostruzione fissa all'efflusso ventricolare sinistro come quella presente nella stenosi valvolare aortica. ***C.*** Polso bisferiens con due picchi sistolici dovuti all'onda di percussione e a quella di riflusso. Questo tipo di morfologia del polso carotideo è riscontrabile in pazienti con un'insufficienza valvolare aortica emodinamicamente significativa, oppure una stenosi-insufficienza aortica con predominante insufficienza. È raramente apprezzabile alla palpazione al letto del malato. ***D.*** Nella miocardiopatia ipertrofica ostruttiva la fase ascendente è rapida e seguita da un avvallamento e quindi da un secondo picco positivo ad ascesa più lenta. ***E.*** Il polso dicroto origina da un'onda dicrota accentuata e tende a essere riscontrabile in pazienti con sepsi, grave insufficienza cardiaca, shock ipovolemico, tamponamento cardiaco e sostituzione valvolare aortica. (*Da:* K Chatterjee: Bedside evaluation of the heart: the physical examination, in *Cardiology: An Illustrated Text/Reference*, K Chatterjee, W Parmely [eds]. Philadelphia, JB Lippincott, 1991.)

accompagnato dalla sensazione di un rude fremito sistolico (Fig. 220-2*B*). Per contro, il polso ampio e scoccante o *ipercinetico* è in genere associato ad aumentata gittata sistolica ventricolare sinistra, ampia pressione differenziale e diminuzione delle resistenze vascolari periferiche, come avviene caratteristicamente nel blocco atrioventricolare completo, nell'ipercinesia circolatoria da ansia, anemia, esercizio fisico o febbre e nei pazienti con circolazione arteriosa a rapido svuotamento (pervietà del dotto arterioso, fistola arterovenosa). Anche i pazienti con insufficienza mitralica o difetto interventricolare possono presentare un polso scoccante, in quanto la vigorosa contrazione ventricolare sinistra determina una rapida ascesa dell'onda pressoria del polso periferico, benché la durata della sistole e il volume sistolico pompato dal ventricolo siano in genere diminuiti. Nell'insufficienza aortica il polso ad ascesa rapida, celere, è il risultato dell'aumento del volume sistolico ventricolare sinistro e del conseguente aumento della velocità di eiezione del ventricolo sinistro.

Il *polso bisferiens* (bifido), che è caratterizzato da due picchi sistolici (Fig. 220-2*C*), è un reperto tipico dell'insufficienza aortica (con o senza stenosi concomitante) e della miocardiopatia ipertrofica (Cap. 231). In quest'ultima condizione, la prima fase ascendente dell'onda pressoria, rapida e piena, produce il primo picco sistolico ("onda di percussione") (Fig. 220-2*D*); in seguito vi è una breve diminuzione della pressione a causa dell'improvvisa diminuzione della velocità di eiezione durante la fase intermedia della sistole, quando si può sviluppare una grave ostruzione. L'onda pressoria presenta infine una seconda ascesa più piccola e più lenta ("onda di reflusso"), prodotta dal proseguire dell'eiezione ventricolare e da onde riflesse dalla periferia. Il *polso dicroto* presenta due onde palpabili, una durante la sistole e una durante la diastole (Fig. 220-2*E*); è facilmente rilevabile in pazienti con volume sistolico molto ridotto, particolarmente in quelli con miocardiopatia dilatativa.

Con il termine *polso alternante* si definisce una situazione caratterizzata da una ritmica variabilità di ampiezza dell'onda pressoria, malgrado un

ritmo regolare (vedi Fig. 209-2); è la conseguenza di un'alternanza della forza di contrazione ventricolare sinistra, che in genere è sintomo di grave deficit della funzione ventricolare sinistra ed è di frequente osservazione nei pazienti che presentano anche un terzo tono cardiaco evidente. Il polso alternante può anche essere osservato durante o dopo tachicardia parossistica, o nei primi battiti sinusali successivi a un'extrasistole anche in pazienti senza cardiopatie. Il *polso bigemino* è anch'esso un'alternanza regolare di ampiezza delle onde pressorie, ma è causato da un bigeminismo extrasistolico. Il *polso paradosso* (di Kussmaul) è un'accentuazione della fisiologica riduzione dell'ampiezza del polso arterioso osservabile durante l'inspirazione; nei pazienti con tamponamento cardiaco (Cap. 232), ostruzione delle vie aeree od ostruzione della vena cava superiore, la diminuzione inspiratoria della pressione sistolica frequentemente supera il valore normale di 10 mmHg e il polso periferico può anche scomparire completamente.

La palpazione simultanea dei polsi femorale e radiale, che normalmente sono di fatto coincidenti, è di particolare importanza per escludere la coartazione aortica, nella quale si osservano diminuzione e ritardo dei polsi agli arti inferiori (Cap. 229).

POLSO VENOSO GIUGULARE

I due obiettivi principali dell'osservazione delle vene del collo nel paziente costretto a letto sono l'esame della forma dell'onda del polso venoso e la stima della pressione venosa centrale (PVC). In molti pazienti ciò è ottenibile osservando la vena giugulare interna destra, che meglio si presta per entrambi gli scopi elencati. Di solito la massima pulsazione della vena giugulare interna è osservabile con il tronco inclinato meno di 30°. Nei pazienti con pressione venosa elevata può essere necessario elevare il tronco ulteriormente, a volte anche fino a 90°. La pulsazione della vena giugulare interna si osserva con la muscolatura del collo rilasciata e con una illuminazione tangente alla cute. La palpazione simultanea dell'arteria carotide sinistra aiuta l'esaminatore a decidere quali pulsazioni siano venose e a correlare queste pulsazioni con il ciclo cardiaco.

Il normale polso venoso giugulare (PVG) riflette le variazioni pressorie fasiche nell'atrio destro ed è formato da due o tre onde positive e da due onde negative (Fig. 220-1*B* e 220-3)). L'onda presistolica positiva *a* è determinata dalla distensione venosa dovuta alla contrazione atriale destra e rappresenta l'onda dominante nel PVG, particolarmente durante l'inspirazione. Onde *a* particolarmente ampie indicano che l'atrio destro si contrae contro un aumento delle resistenze, come si verifica nella stenosi della valvola tricuspide (Fig. 220-3) o, più comunemente, per difficoltoso riempimento ventricolare destro (ipertensione polmonare o stenosi polmonare). È possibile osservare onde *a* particolarmente ampie anche durante aritmia, nel caso in cui l'atrio destro si contragga contro una tricuspide chiusa dalla sistole ventricolare. Queste onde *a* "cannone" possono essere osservabili in modo regolare (durante un ritmo giunzionale) o irregolare (nella dissociazione atrioventricolare con tachicardia ventricolare o nel blocco atrioventricolare completo). L'onda *a* è assente nei pazienti con fibrillazione atriale, mentre vi è un aumentato ritardo del polso carotideo rispetto all'onda *a* in caso di blocco atrioventricolare di primo grado.

L'onda *c*, spesso ma non costantemente osservabile nel PVG (Fig. 220-1) è un'onda prodotta dalla protrusione della valvola tricuspide all'interno dell'atrio durante la sistole isometrica del ventricolo destro e dall'impatto sulla vena giugulare dell'adiacente polso arterioso carotideo. La discesa *x* è dovuta alla combinazione del rilasciamento atriale e del movimento verso il basso della valvola tricuspide durante la sistole ventricolare. Nei pazienti con pericardite costrittiva (Fig. 220-3) può essere osservabile una particolare evidenza della deflessione *x* durante la sistole, mentre quest'onda si presenta ridotta nella dilatazione ventricolare destra e spesso è positiva nell'insufficienza tricuspidale. L'onda positiva *v*, che compare nella fase tardiva della sistole, è dovuta al progressivo aumento del volume del sangue nelle vene cave e nell'atrio destro durante la sistole ventricolare, quando la valvola tricuspide è chiusa. Se è presente una modesta insufficienza tricuspidale, l'onda *v* diviene più prominente e, nel caso in cui l'insufficienza tricuspidale sia marcata, la prominenza dell'onda *v* e l'obliterazione della discesa *x* determinano una singola e ampia onda positiva sistolica ("ventricolizzazione"). Dopo che è stato raggiunto il picco dell'onda *v*, la pressione atriale destra diminuisce a causa della diminuita sporgenza della valvola tricuspide dell'atrio destro e, con il diminuire della pressione ventricolare destra, si apre la valvola tricuspide (Fig. 220-3).

Questa discesa, nota come discesa *y* del PVG, è prodotta principalmente dall'apertura della valvola tricuspide e dal conseguente rapido flusso di sangue nel ventricolo destro. Nel caso di grave insufficienza tricuspidale si osserva una rapida e profonda discesa *y* nella fase precoce della diastole. Un polso venoso caratterizzato da una incisura *y* profonda, con rapido ritorno alla linea di base, è osservabile nei pazienti con pericardite costrittiva o con grave insufficienza del cuore destro e pressione venosa elevata. L'osservazione di una discesa *y* lenta nel PVG suggerisce ostruzione al riempimento ventricolare destro, che può essere presente nella stenosi tricuspidale o nel mixoma dell'atrio destro.

Per ottenere una stima accurata della pressione venosa centrale il vaso più facilmente utilizzabile è la giugulare interna destra, usando l'angolo sternale come punto di riferimento, poiché nella maggior parte dei pazienti il centro dell'atrio destro si trova circa 5 cm sotto l'angolo sternale, indipendentemente dalla posizione del corpo. Il paziente sarà esaminato con una elevazione del tronco ottimale per la visualizzazione delle pulsazioni venose. La distanza verticale tra la sommità della colonna venosa oscillante e l'angolo sternale è il parametro che viene misurato e in genere è inferiore a 3 cm (3 cm + 5 cm = 8 cm di sangue). La causa più comune di aumento della PVC è un'elevazione della pressione diastolica ventricolare destra.

Nei pazienti in cui vi sia un sospetto di insufficienza ventricolare destra malgrado una PVC normale a riposo può essere utile il *test del reflusso epatogiugulare*: con la palma della mano posta sopra l'addome del paziente, si applica una pressione continua per 10 secondi o più; normalmente la pressione venosa giugulare non viene significativamente alterata, ma se vi è un'alterata funzione del cuore destro sarà possibile osservare un incremento della pressione venosa. Un test del reflusso addomino-giugulare positivo è più correttamente definito come un incremento del PVG durante una ferma compressione esercitata per 10 secondi o più al centro dell'addome, seguito da una rapida caduta della pressione di 4 cm dopo la cessazione della compressione. La causa più comune di positività di questo test è uno scompenso cardiaco destro secondario a un aumento della pressione di riempimento ventricolare sinistro. La compressione addominale può anche consentire l'osservazione di un PVG tipico di insufficienza tricuspidale in casi nei quali il polso venoso a riposo appariva precedentemente normale. Il *segno di Kussmaul*, ovvero un aumento invece che una diminuzione della PVC durante l'inspirazione, è causato nella maggior parte dei casi da insufficienza cardiaca destra; è un reperto relativamente comune nei pazienti con pericardite costrittiva o con infarto ventricolare destro.

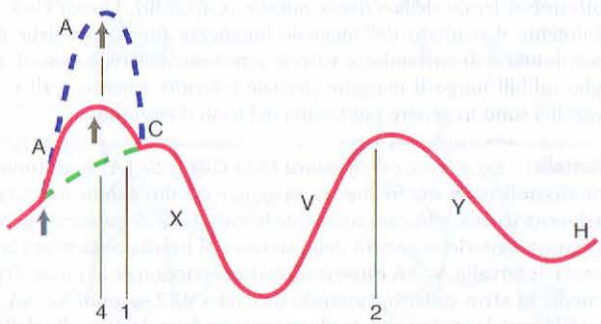


FIGURA 220-3 Polso venoso giugulare. Il profilo normale è indicato dalla linea rossa continua. L'onda A (*a*) è assente nella fibrillazione atriale (linea verde tratteggiata). L'ampiezza dell'onda A aumenta quando l'atrio destro si contrae contro un volume ematico maggiore del normale, un ventricolo destro non compliante o ipertrofico, oppure una valvola tricuspide chiusa o che si sta chiudendo (linea blu tratteggiata). Le frecce indicano l'inizio e il picco dell'onda A. I numeri indicano i toni cardiaci. Il quarto tono coincide con l'apice di un'onda A ampia o gigante. (*Da:* TC Evans et al: *Physical examination, in Cardiology: Fundamentals and Practice*, 2ª ed, ER Giuliani [ed]. St. Louis, Mosby-Year Book, 1991; con autorizzazione della Mayo Foundation.)

PALPAZIONE DEL PRECORDIO

La valutazione palpatoria di sede, ampiezza, durata e direzione dell'itto cardiaco è in genere ottimale se effettuata con i polpastrelli. Il normale itto dell'apice ventricolare sinistro è rilevabile sulla linea emiclaveare sinistra, o leggermente all'interno di questa, nel quarto o quinto spazio intercostale. L'ipertrofia ventricolare sinistra determina un aumento di ampiezza, di durata e spesso di dimensioni del normale itto ventricolare. Questo potrà anche essere rilevabile in posizione anomala più laterale o caudale nel sesto o settimo spazio intercostale, particolarmente nei pazienti con sovraccarico di volume del ventricolo, come avviene nell'insufficienza aortica e nella miocardiopatia dilatativa. L'ipertrofia ventricolare destra determina un itto prolungato in regione parasternale inferiore sinistra, sincrono con l'itto apicale del ventricolo sinistro.

Pulsazioni precordiali anomale possono essere rilevabili durante la sistole in pazienti con dissinergie ventricolari sinistre secondarie a cardiopatia ischemica o a miocardiopatie diffuse di altra natura. Nella maggior parte dei casi sono reperibili in regione precordiale sinistra, uno o due spazi intercostali al di sopra dell'apice del ventricolo sinistro.

Nei pazienti con grave insufficienza mitralica è frequentemente osservabile un itto parasternale sinistro dovuto allo spostamento anteriore del ventricolo destro determinato dall'espansione dell'atrio sinistro allargato. La pulsazione dell'arteria polmonare è spesso visibile e palpabile nel secondo spazio intercostale sinistro. Questa pulsazione denota in genere ipertensione o iperflusso polmonare.

I *fremiti* sono vibrazioni palpabili a bassa frequenza associate ai soffi cardiaci. Il soffio cupo, sistolico, dell'insufficienza mitralica può essere palpato all'apice cardiaco. Il fremito della stenosi aortica si irradia verso la parte destra del collo, mentre quello della stenosi polmonare si irradia più frequentemente verso la parte sinistra. Il fremito dovuto a un difetto interventricolare è in genere apprezzabile nel terzo e quarto spazio intercostale, nei pressi del margine sternale sinistro.

La *percussione* dovrebbe essere eseguita in ogni paziente al fine di identificare la posizione, normale o anomala, di cuore, stomaco e fegato.

AUSCULTAZIONE CARDIACA

Al fine di ottenere il massimo delle informazioni possibili dall'auscultazione cardiaca, il medico deve tenere ben presente i seguenti principi: 1) essa dovrebbe essere eseguita in un ambiente tranquillo al fine di evitare le interferenze determinate dal rumore delle normali attività; 2) per rilevare un tono o un soffio di bassa intensità si deve focalizzare l'attenzione sulla particolare fase del ciclo cardiaco durante la quale è possibile rilevare la presenza di quello specifico evento auscultatorio; 3) l'accurata valutazione temporale di un tono o di un soffio cardiaco deve necessariamente passare attraverso la determinazione della sua correlazione con gli altri eventi del ciclo cardiaco clinicamente rilevabili, quali per esempio il polso arterioso carotideo, il PVG o l'itto apicale.

TONI CARDIACI

I toni cardiaci sono il risultato di vibrazioni determinate dalla brusca accelerazione o decelerazione del sangue all'interno del sistema cardiovascolare. Alcuni studi che si sono avvalsi di registrazioni simultanee ecocardiografiche e fonocardiografiche indicano che il primo e secondo tono cardiaci sono prodotti principalmente dalla chiusura delle valvole atrioventricolari e semilunari e dagli eventi che risultano associati. L'intensità del *primo tono cardiaco* (T_1) è influenzata da: 1) posizione dei lembi mitralici all'inizio della sistole ventricolare; 2) velocità di ascesa dell'onda pressoria ventricolare sinistra; 3) presenza o assenza di alterazioni strutturali della valvola mitrale; 4) quantità di tessuto, aria o liquido tra il cuore e lo stetoscopio. T_1 aumenta di intensità se la diastole è accorciata, come avviene nella tachicardia, se il flusso atrioventricolare è aumentato a causa di una gittata cardiaca elevata o se è protratto a causa di stenosi mitralica, oppure se le contrazioni atriali sono rapidamente seguite da quelle ventricolari a una distanza di tempo insolitamente breve, come dimostrato da un intervallo PR accorciato. Un T_1 aumentato in presenza di stenosi mitralica in genere significa che la valvola è mobile e rimane aperta all'inizio della contrazione isometrica a causa dell'elevata pressione atriale sinistra. La riduzione di intensità di T_1 può essere dovuta a diminuita conduzione di suoni attraverso le strutture toraciche, a lenta ascesa dell'onda pressoria ventricolare sinistra, a un lungo intervallo PR e a un'imperfetta chiusura secondaria a diminuzione della struttura valvolare, come avviene nell'insufficienza mitralica. T_1 può essere ridotto di intensità anche nella stenosi mitralica, se il lembo mitralico anteriore è ipomobile a causa di rigidità o calcificazioni.

Lo sdoppiamento di T_1 in due componenti ad alta frequenza, con un intervallo di 10-30 ms, rappresenta un fenomeno normale (Fig. 220-1*A*). La prima componente di T_1 è generalmente attribuita alla chiusura della valvola mitrale e la seconda a quella della valvola tricuspide. L'ampliamento della separazione delle componenti di T_1 è spesso dovuto a blocco di branca destro completo, con conseguente ritardo dell'inizio dell'aumento di pressione ventricolare destra.

Sdoppiamento del secondo tono cardiaco Lo sdoppiamento del secondo tono cardiaco (T_2) in due componenti distinte, aortica (A_2) e polmonare (P_2), è normalmente rilevabile durante l'inspirazione, quando il maggiore ritorno venoso aumenta il volume di sangue contenuto nel ventricolo destro e di conseguenza il periodo di eiezione, ritardando la chiusura della valvola polmonare. P_2 coincide con l'incisura che caratterizza la curva di pressione arteriosa polmonare, che è separata dal tracciato pressorio ventricolare destro da un intervallo definito "di distensione" (*hangout time*); il valore assoluto di questo intervallo riflette la resistenza al flusso ematico polmonare e l'impedenza caratteristica del letto vascolare polmonare. Questo intervallo è prolungato, con aumento della separazione fisiologica di T_2, in condizioni di sovraccarico di volume ventricolare destro con letto vascolare polmonare distensibile. Nei pazienti con aumento delle resistenze vascolari polmonari, invece, l'intervallo è notevolmente ridotto ed è osservabile una riduzione dello sdoppiamento di T_2. Uno sdoppiamento di T_2 che persiste durante l'espirazione è in genere anomalo quando il paziente è in posizione eretta. Questo sdoppiamento può essere dovuto a numerose condizioni: ritardo di attivazione del ventricolo destro (blocco di branca destro), extrasistoli ventricolari sinistre, presenza di pacemaker nel ventricolo sinistro, prolungamento della contrazione ventricolare destra a causa di un aumento del carico pressorio ventricolare (embolia polmonare o stenosi della polmonare), ritardo della chiusura della valvola polmonare a causa di un sovraccarico del volume ventricolare destro associato a insufficienza ventricolare destra o diminuita impedenza del letto vascolare polmonare e prolungamento dell'intervallo di distensione (difetto del setto interatriale).

Nell'ipertensione polmonare P_2 è aumentato di intensità e lo sdoppiamento di T_2 può essere diminuito, normale o accentuato a seconda della causa dell'ipertensione polmonare, delle resistenze vascolari polmonari e della presenza o assenza di scompenso ventricolare destro. La chiusura precoce della valvola aortica, osservabile nell'insufficienza mitralica o nel difetto del setto interventricolare, può anch'essa determinare uno sdoppiamento di T_2 persistente anche in espirazione. Nei pazienti con ampia comunicazione interatriale, il contributo al riempimento atriale destro determinato dallo shunt sinistro-destro e dal ritorno venoso sistemico varia in maniera reciproca durante le fasi del ciclo respiratorio, tanto che l'afflusso all'atrio rimane quasi costante. Per questa ragione sia il volume sia la durata dell'eiezione ventricolare non aumentano in modo significativo durante l'inspirazione; si può perciò rilevare solo una modesta variazione inspiratoria dello sdoppiamento di T_2. Questo fenomeno, noto come *sdoppiamento fisso* del secondo tono, possiede un valore diagnostico particolarmente importante.

I ritardi di chiusura della valvola aortica, che condizionano la comparsa di P_2 prima di A_2, determinano il cosiddetto "sdoppiamento paradosso" di T_2. In queste condizioni l'intervallo tra le due componenti è massimo durante l'espirazione e si riduce durante l'inspirazione a causa del normale ritardo nella chiusura della valvola polmonare. Le cause più comuni di sdoppiamento paradosso di T_2 sono il blocco di branca sinistra e la ritardata eccitazione del ventricolo sinistro da parte di un battito ectopico ventricolare destro. Il prolungamento meccanico della sistole ventricolare sinistra, che determina l'inversione dello sdoppiamento di T_2, può essere causato da grave ostruzione all'efflusso aortico, da ampio shunt aorta-arteria polmonare, da ipertensione sistolica, da cardiopatia ischemica o da miocardiopatia primitiva con insufficienza ventricolare sinistra. P_2 è normalmente meno intenso di A_2 nel secondo spazio intercostale; qualora P_2 sia più intenso di A_2 in quest'area, si deve pensare a un'ipertensione polmonare, tranne che nei pazienti con difetto del setto interatriale.

Toni sistolici Il *tono da eiezione* è un rumore ad alta frequenza, udibile in fase protosistolica, immediatamente dopo il primo tono cardiaco (Fig. 220-1*B*, ES). Il tono da eiezione è rilevabile in presenza di stenosi delle valvole semilunari, quando è presente lo schiocco di apertura delle valvole aortica e polmonare, nonché in condizioni di dilatazione dell'aorta o dell'arteria polmonare. I *click non da eiezione* o *mesosistolici*, che possono essere accompagnati o meno da soffi telesistolici, denotano spesso prolasso di uno o di entrambi i lembi della valvola mitrale (Cap. 230). Questi click sono probabilmente il risultato dell'ineguale lunghezza funzionale delle corde tendinee di una o di entrambe le valvole atrioventricolare, e sono di regola meglio udibili lungo il margine sternale inferiore sinistro e all'apice. I click sistolici sono in genere più tardivi del tono d'eiezione.

Toni diastolici Lo *schiocco di apertura* (SA) (Fig. 220-1*A*) è un tono breve, protodiastolico, ad alta frequenza, in genere dovuto a stenosi di una valvola atrioventricolare, più comunemente la mitrale. È in genere meglio udibile al margine inferiore sinistro dello sterno e si irradia bene verso la base del cuore. L'intervallo A_2-SA è inversamente proporzionale al valore di pressione media in atrio sinistro, variando da 0,04 a 0,12 secondi. Lo SA della stenosi tricuspidale avviene più tardivamente in diastole di quello della stenosi mitralica ed è spesso mascherato. Il "plop" dato da un mixoma atriale sinistro può avere la stessa tempistica di uno schiocco d'apertura, ma in genere è di bassa frequenza.

Il *terzo tono cardiaco* (T_3) (Fig. 220-1*A*) è un rumore a bassa frequenza prodotto nel ventricolo 0,14-0,16 secondi dopo A_2, al termine del riempimento rapido. Questo tono è frequentemente presente nei bambini in condizioni normali e nei pazienti con alta portata cardiaca. Nei pazienti con più di 40 anni, comunque, la presenza di T_3 deve far pensare a deficit della funzione ventricolare sinistra, scompenso cardiaco, insufficienza di una valvola atrioventricolare o ad altre condizioni che aumentano la frequenza

o il volume telediastolico ventricolare. Un T_3 sinistro è udibile meglio con la parte a campana dello stetoscopio in corrispondenza dell'apice ventricolare, durante l'espirazione e con il paziente in decubito laterale sinistro. Un T_3 destro si ascolta meglio, invece, al margine sternale sinistro o appena sotto il processo xifoideo e aumenta durante l'inspirazione. Spesso il T_3 scompare quando l'insufficienza cardiaca viene trattata. Nei pazienti con pericardite costrittiva è spesso possibile ascoltare un T_3 precoce (0,1-0,12 secondi dopo A_2) e a frequenza più alta del normale (tono pericardico) (Cap. 232); la sua presenza è dipendente dagli effetti costrittivi del pericardio adeso, che interrompe bruscamente il riempimento diastolico.

Il *quarto tono cardiaco* (T_4) è un rumore presistolico a bassa frequenza prodotto nel ventricolo durante il riempimento ventricolare associato a una contrazione atriale efficace; è udibile al meglio utilizzando la campana dello stetoscopio. Questo tono è assente nei pazienti con fibrillazione atriale. T_4 compare quando la diminuita elasticità ventricolare aumenta la resistenza al riempimento ventricolare ed è perciò frequentemente riscontrabile nei pazienti con ipertensione sistemica, stenosi aortica, miocardiopatia ipertrofica, ischemia miocardica e insufficienza mitralica acuta. La maggior parte dei pazienti con infarto miocardico acuto e ritmo sinusale presenta un quarto tono facilmente udibile. Questo tono presenta intensità massima all'apice con il paziente in decubito laterale sinistro e viene accentuato da un modesto esercizio isotonico o isometrico in posizione supina. Un T_4 destro è presente nei pazienti con ipertrofia ventricolare destra (secondaria sia a stenosi polmonare sia a ipertensione polmonare) e si accompagna spesso a un'onda *a* prominente presistolica nel PVG. Il quarto tono accompagna spesso i ritardi di conduzione atrioventricolare, anche in assenza di malattia cardiaca clinicamente evidente. L'incidenza di T_4 aumenta con l'aumentare dell'età; per questo motivo il significato patologico di T_4 in un adulto senza altri segni di cardiopatia rimane controverso.

SOFFI CARDIACI

(Vedi anche **Cap. e8**) La valutazione di un paziente con un soffio cardiaco può variare notevolmente e dipende dall'intensità del soffio, dalla sua comparsa durante il ciclo cardiaco, dalla sua localizzazione e irradiazione e dalle modificazioni in risposta a varie manovre fisiologiche. L'intensità di un soffio viene in genere graduata da I a VI. Un soffio di intensità pari a I è così debole che può essere udibile solo ponendo una particolare attenzione, un soffio di intensità pari a IV è solitamente accompagnato da un fremito, mentre un soffio di intensità pari a VI corrisponde a un soffio udibile con lo stetoscopio allontanato dalla parete toracica. La morfologia di un soffio può essere in crescendo, in decrescendo, in crescendo-decrescendo (a forma di diamante) o a plateau (**Fig. 220-4**). La determinazione temporale di inizio e fine di un soffio è dipendente dalla fase del ciclo cardiaco in cui compare o scompare la differenza di pressione sufficiente a generare la vibrazione .

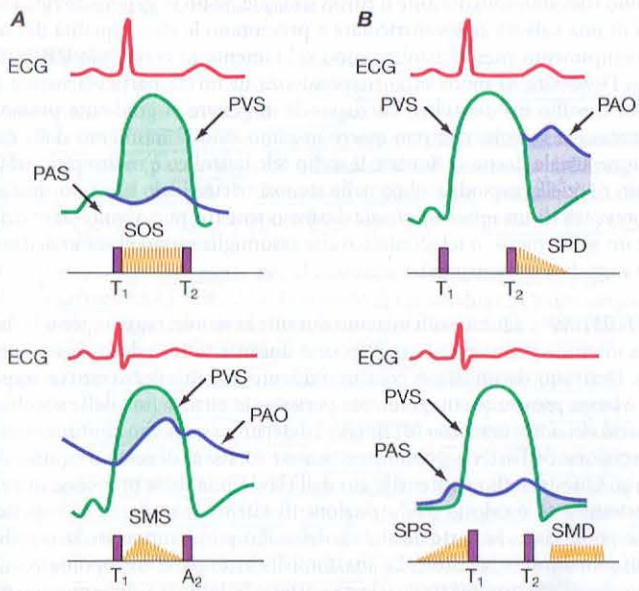


FIGURA 220-4 ***A.*** Rappresentazione schematica di elettrocardiogramma (ECG), pressione aortica (PAO), pressione ventricolare sinistra (PVS) e pressione atriale sinistra (PAS). Le zone ombreggiate evidenziano una differenza di pressione transvalvolare durante la sistole. SOS indica un soffio olosistolico, SMS un soffio mesosistolico. ***B.*** Rappresentazione schematica di ECG, pressione aortica (PAO), pressione ventricolare sinistra (PVS) e pressione atriale sinistra (PAS). Le zone ombreggiate evidenziano una differenza di pressione transvalvolare durante la diastole. SPD, soffio protodiastolico; SPS, soffio protosistolico; SMD, soffio mesodiastolico.

La localizzazione del soffio sulla parete toracica e la sua irradiazione possono essere utili per identificare la struttura cardiaca da cui il soffio origina; per esempio, il soffio della stenosi aortica è in genere di massima intensità a livello del secondo spazio intercostale destro e si irradia verso le carotidi, mentre quello dell'insufficienza mitralica è spesso di massima intensità all'apice cardiaco e si può irradiare al margine sternale sinistro e alla base del cuore, quando è prevalentemente interessato il lembo posteriore della valvola, oppure verso l'ascella e il dorso se l'alterazione anatomica è più grave a carico del lembo anteriore.

Effetti degli interventi fisiologici Le modificazioni delle caratteristiche del soffio durante manovre che modificano l'emodinamica possono permettere al medico di identificare correttamente sede e significato dell'evento rilevato all'auscultazione (**Tab. 220-1**).

Soffi sistolici • ***SOFFI OLOSISTOLICI (PANSISTOLICI)*** I soffi olosistolici sono generati dal passaggio del sangue tra due cavità che presentano un ampio gradiente pressorio durante la sistole, quali il ventricolo sinistro e l'atrio sinistro o il ventricolo sinistro e il ventricolo destro. Questo gradiente pressorio si instaura precocemente durante la contrazione ventricolare sinistra e viene mantenuto quasi fino alla fine del periodo di rilasciamento. Conseguentemente, i soffi olosistolici iniziano prima dell'eiezione aortica e, nell'area di massima intensità, iniziano con T_1 e terminano dopo T_2. I soffi olosistolici sono presenti nell'insufficienza mitralica, tricuspidalica e nei difetti del setto interventricolare.

Il soffio dell'insufficienza tricuspidale associata a ipertensione polmonare è olosistolico e frequentemente aumenta di intensità durante l'inspirazione, elemento quest'ultimo di notevole importanza diagnostica. Comunque, non tutti i pazienti con insufficienza mitralica o tricuspidale o con difetto del setto interventricolare presentano soffi olosistolici. Spesso, un lieve getto di rigurgito valvolare, evidenziato tramite tecniche eco-Doppler con analisi del flusso mediante il colore (color-Doppler) (Cap. 222), non è associato a un soffio percepibile nonostante un'ottimale auscultazione.

SOFFI MESOSISTOLICI I *soffi sistolici da eiezione* o *mesosistolici*, che spesso presentano una morfologia in crescendo-decrescendo, sono generati dal

TABELLA 220-1 EFFETTI DI VARIAZIONI FISIOLOGICHE E DI INTERVENTI FARMACOLOGICI SULL'INTENSITÀ DEI SOFFI E DEI TONI CARDIACI

Respirazione	I soffi sistolici dovuti a insufficienza tricuspidale o al flusso polmonare attraverso una valvola normale o stenotica e i soffi diastolici della stenosi tricuspidale o dell'insufficienza polmonare aumentano, generalmente, durante l'inspirazione, come avviene anche per T_3 e T_4 originati da destra. I soffi e toni sinistri sono generalmente più intensi durante l'espirazione, come nel caso del suono di eiezione polmonare
Manovra di Valsalva	La maggior parte dei soffi diminuisce di lunghezza e intensità. Due eccezioni sono rappresentate dal soffio sistolico della miocardiopatia ipertrofica, che di regola diviene molto più forte, e da quello dovuto a prolasso della valvola mitrale, che diviene più lungo e spesso più intenso. Una volta terminata la manovra di Valsalva, i soffi destri tendono a tornare ai livelli precedenti più velocemente di quelli sinistri
Dopo battito ectopico ventricolare o fibrillazione atriale	I soffi originati in valvole semilunari stenotiche o normali aumentano nel ciclo cardiaco che segue un battito ectopico ventricolare o in quello che segue una pausa durante fibrillazione atriale. Per contro, i soffi sistolici dovuti a insufficienza delle valvole atrioventricolari non cambiano, diminuiscono (disfunzione dei muscoli papillari) o divengono più brevi (prolasso della valvola mitrale)
Variazioni posturali	In posizione eretta la maggior parte dei soffi diminuisce, con due eccezioni rappresentate dal soffio della miocardiopatia ipertrofica, che diviene più forte, e da quello del prolasso della valvola mitrale, che si allunga e diviene più intenso. Con l'accovacciamento (*squatting*) la maggior parte dei soffi diviene più intensa, mentre quelli dovuti a miocardiopatia ipertrofica e prolasso della valvola mitrale divengono meno udibili e spesso scompaiono
Esercizio	I soffi dovuti a flusso attraverso valvole normali od ostruite (per es., stenosi polmonare o stenosi mitralica) divengono più intensi sia con l'esercizio isotonico sia con quello isometrico submassimale. I soffi da insufficienza mitralica, difetto del setto interventricolare o insufficienza aortica aumentano anch'essi con l'esercizio. I soffi da miocardiopatia ipertrofica, invece, spesso diminuiscono durante l'esercizio fisico quando questo è quasi massimale. I toni T_3 e T_4 sinistri sono spesso accentuati durante l'esercizio, particolarmente qualora siano dovuti a cardiopatia ischemica

sangue che attraversa i tratti di efflusso aortico o polmonare (Fig. 220-4). Il soffio ha inizio poco dopo T_1, quando la pressione nel ventricolo aumenta fino ad aprire le valvole semilunari. Con l'aumentare della velocità d'eiezione si ha un aumento del soffio, mentre con il diminuire dell'eiezione esso diminuisce. Il soffio termina prima che la pressione ventricolare diminuisca al punto da permettere la chiusura dei lembi valvolari aortici o polmonari. In presenza di valvole semilunari normali, un'aumentata velocità di flusso (come avviene nei casi di elevata gittata cardiaca), l'eiezione all'interno di un vaso dilatato al di là della valvola oppure l'aumentata trasmissione del suono attraverso una parete toracica sottile possono essere responsabili di questo soffio. La maggior parte dei soffi funzionali benigni è mesosistolica e origina dal tratto di efflusso polmonare. L'ostruzione valvolare o sottovalvolare in uno dei ventricoli può causare la comparsa di un soffio mesosistolico la cui intensità è dipendente dal flusso.

Il soffio secondario a stenosi aortica rappresenta il prototipo dei soffi mesosistolici sinistri. La sede e l'irradiazione di questo soffio sembrano essere influenzate dalla direzione del "getto" ad alta velocità contro la parete della radice aortica. Nella *stenosi valvolare aortica* il soffio è di regola massimo nel secondo spazio intercostale destro, con irradiazione al collo. Il soffio può scomparire lungo lo sterno ed essere nuovamente rilevabile all'apice, dando la falsa impressione che sia presente un'insufficienza mitralica (fenomeno di Gallavardin). Nella miocardiopatia ipertrofica il soffio mesosistolico origina all'interno della cavità ventricolare sinistra ed è in genere massimo al margine sternale inferiore sinistro e all'apice, con irradiazione modesta verso le carotidi. Nel caso in cui la valvola aortica sia immobile (calcifica), il tono di chiusura aortico (A_2) può essere debole o non udibile; in questi casi è difficile determinare la lunghezza e la configurazione del soffio.

L'età del paziente e l'area di massima intensità all'auscultazione aiutano a determinare il significato dei soffi mesosistolici. In un giovane adulto con parete toracica sottile e alta velocità del flusso ematico, un soffio mesosistolico debole o moderato, udibile solo in corrispondenza dell'area polmonare, è in genere privo di significato clinico, mentre un soffio un poco più forte rilevabile a livello dell'area aortica può essere segno di stenosi aortica congenita; nei pazienti anziani, al contrario, i soffi di origine polmonare sono rari, mentre sono frequenti i soffi sistolici aortici, che possono essere dovuti a dilatazione del vaso, a stenosi aortica di grado importante o a deformità non stenosanti della valvola. I soffi mesosistolici aortici e polmonari sono intensificati dall'inalazione di nitrito di amile e durante il ciclo cardiaco che segue un battito ventricolare prematuro, mentre in queste circostanze quelli secondari a insufficienza mitralica rimangono invariati o possono diminuire. Al fine di distinguere con certezza tra un soffio funzionale di notevole intensità e un soffio da stenosi congenita di una valvola semilunare, possono a volte essere necessari l'ecocardiografia o il cateterismo cardiaco.

SOFFI PROTOSISTOLICI Questi soffi iniziano con il primo tono cardiaco e terminano a metà della sistole. Negli *ampi difetti del setto interventricolare con ipertensione polmonare*, lo shunt sinistra-destra verso la fine sistole può essere assente o minimo: per questo motivo il soffio è solo protosistolico. Un soffio simile può essere presente in caso di *difetti molto lievi della muscolatura del setto interventricolare*, poiché lo shunt si riduce con il progredire della sistole. Un soffio protosistolico è anche caratteristico dell'*insufficienza tricuspidale senza ipertensione polmonare*. Questa situazione è frequente nei tossicodipendenti con endocardite settica. Anche nei pazienti con insufficienza mitralica acuta e atrio sinistro poco elastico (onda *v* elevata) è frequente riscontrare un soffio limitato alla protosistole con lo stesso meccanismo (Cap. 230).

SOFFI TELESISTOLICI Questi soffi sono in genere ad alta frequenza, deboli o di moderata intensità, apicali; iniziano in netto ritardo rispetto all'eiezione sistolica, senza mascherare i toni cardiaci. Sono probabilmente da correlarsi a disfunzioni dei muscoli papillari secondarie a infarto o ischemia oppure a dilatazione ventricolare sinistra. Questi soffi possono comparire solo durante episodi anginosi, ma sono abbastanza frequenti nei pazienti con infarto miocardico o con miocardiopatia diffusa. I soffi telesistolici udibili dopo click mesosistolici sono associati a insufficienza mitralica tardiva causata da prolasso della valvola nell'atrio sinistro (Cap. 230).

Soffi diastolici • ***SOFFI PROTODIASTOLICI*** I soffi protodiastolici iniziano con T_2, o immediatamente dopo, in concomitanza con la riduzione della pressione ventricolare al di sotto dei valori di pressione aortica o polmonare rispettivamente. I soffi ad alta frequenza dell'insufficienza aortica e dell'insufficienza polmonare sono in genere in decrescendo, poiché vi è una progressiva riduzione del rigurgito, sia come volume sia come velocità, durante la diastole. I soffi deboli, ad alta frequenza, dell'insufficienza aortica sono difficili da udire, a meno che non vengano ricercati appositamente mediante compressione del diaframma dello stetoscopio sul tratto medio della linea marginosternale sinistra, con il paziente in posizione seduta, piegato in avanti e con il fiato trattenuto al termine dell'espirazione forzata. Il soffio diastolico dell'insufficienza aortica viene aumentato dall'elevazione acuta della pressione arteriosa, come succede con il test di contrattura della mano (*handgrip*).

SOFFI MESODIASTOLICI I soffi mesodiastolici hanno generalmente origine dalle valvole atrioventricolari, insorgono durante la fase iniziale del riempimento ventricolare e sono dovuti a una sproporzione tra dimensione dell'orifizio valvolare e quantità del flusso ematico. Questi soffi possono presentare intensità elevata (grado III/VI), malgrado una stenosi atrioventricolare modesta, qualora il flusso ematico attraverso la valvola sia normale o aumentato. Per contro, il soffio può essere ridotto o anche assente, malgrado una grave stenosi, se vi è una cospicua riduzione della portata cardiaca. Se la stenosi è marcata il soffio diastolico è in genere prolungato; la gravità della stenosi è maggiormente correlata alla durata del soffio che alla sua intensità.

Il soffio mesodiastolico a bassa frequenza della stenosi mitralica segue caratteristicamente lo schiocco di apertura; deve essere ricercato appositamente, ponendo la campana dello stetoscopio in corrispondenza dell'itto apicale, che viene a sua volta localizzato al meglio con il paziente in decubito laterale sinistro. Frequentemente il soffio della stenosi mitralica è presente solo all'apice ventricolare sinistro e può venire aumentato di intensità da un modesto esercizio fisico in posizione supina e dall'inalazione di nitrito di amile. Nella stenosi tricuspidale il soffio mesodiastolico è in genere localizzato in un'area relativamente limitata lungo il margine sternale sinistro e può aumentare di intensità durante l'inspirazione.

Soffi mesodiastolici possono essere generati dalla valvola mitrale in presenza di difetti del setto interventricolare, nella pervietà del dotto arterioso e nell'insufficienza mitralica, o possono trarre origine dalla valvola tricuspide nei difetti del setto interatriale o nell'insufficienza tricuspidale. Questi soffi sono da mettere in relazione con il flusso molto rapido che attraversa una valvola atrioventricolare; di regola seguono un T_3 e hanno tendenza a essere presenti se vi è un importante shunt sinistra-destra o una grave insufficienza della valvola atrioventricolare.

Nell'insufficienza aortica acuta la pressione diastolica ventricolare sinistra può eccedere quella dell'atrio sinistro, determinando quindi un soffio mesodiastolico dovuto a "insufficienza mitralica diastolica". Nella grave insufficienza aortica cronica, invece, è frequentemente presente un soffio che può essere meso- o telediastolico (soffio di Austin-Flint). Sembra che esso origini dal lembo anteriore della valvola mitrale quando il sangue entra nel ventricolo sinistro simultaneamente dall'atrio sinistro e dalla radice aortica.

SOFFI TELEDIASTOLICI I soffi telediastolici o presistolici iniziano durante il periodo di riempimento ventricolare che segue la contrazione atriale e quindi sono rilevabili solo durante il ritmo sinusale. Sono in genere dovuti a stenosi di una valvola atrioventricolare e presentano le stesse qualità dei soffi da riempimento mesodiastolici; sono solitamente in crescendo e raggiungono l'intensità di picco in corrispondenza di un T_1 particolarmente intenso. Il soffio telediastolico corrisponde in genere al gradiente pressorio attraverso la valvola, che può essere minimo sino al momento della contrazione atriale destra o sinistra. Il soffio telediastolico è molto più caratteristico di quello mesodiastolico nella stenosi tricuspidale in ritmo sinusale. La presenza di un *mixoma atriale* destro o sinistro può a volte dare origine a un soffio meso- o telediastolico che assomiglia molto al soffio della stenosi mitralica o tricuspidale.

SOFFI CONTINUI Questi soffi iniziano durante la sistole, raggiungono la massima intensità prima di T_2 e continuano durante tutta la diastole o parte di essa. Derivano da un flusso continuo dovuto a comunicazione tra aree ad alta e bassa pressione con gradiente persistente oltre la fine della sistole. La *pervietà del dotto arterioso (di Botallo)* determina un soffio continuo finché la pressione dell'arteria polmonare rimane molto al di sotto di quella dell'aorta. Questo soffio è intensificato dall'elevazione della pressione arteriosa sistemica ed è ridotto dall'inalazione di nitrito di amile. Se vi è ipertensione polmonare, la parte diastolica del soffio può scomparire lasciando il soffio solo durante la sistole. Le anastomosi chirurgiche aortopolmonari, in particolare l'anastomosi tra succlavia e arteria polmonare, determinano soffi simili a quelli della pervietà del dotto arterioso.

I soffi continui possono essere il risultato di *fistole arterovenose sistemiche*, congenite o acquisite, *fistole arterovenose coronariche*, origine anomala della coronaria sinistra dall'arteria polmonare o *comunicazione tra il seno di Valsalva e la parte destra del cuore*. I soffi associati a *fistole arterovenose polmonari* possono essere continui, anche se più frequentemente sono limitati alla sistole. Soffi continui possono inoltre essere dovuti ad alterazioni delle modalità di flusso in arterie sistemiche (per es., renali) o pol-

monari, nel caso in cui vi sia una notevole differenza pressoria tra i due estremi di un tratto stenotico. Un soffio continuo udibile al dorso può essere presente nella *coartazione dell'aorta*; l'*embolia polmonare* può manifestarsi con soffi continui che originano da vasi parzialmente occlusi.

Il "soffio mammario" è un soffio innocente udibile a livello delle mammelle durante la fine della gravidanza e l'inizio del puerperio: può essere sistolico o continuo. Il murmure venoso cervicale è un soffio continuo, anch'esso innocente, in genere udibile sulla faccia mediale della fossa sovraclaveare destra con il paziente in posizione eretta; esso è in genere più intenso durante la diastole e può essere istantaneamente abolito dalla compressione digitale della vena giugulare interna omolaterale. La trasmissione di questo suono, se particolarmente intenso, verso l'area al di sotto delle clavicole può portare all'errata diagnosi di pervietà del dotto arterioso di Botallo.

Soffio da sfregamento pericardico (Vedi anche Cap. 232) Questo soffio può presentare componenti da sfregamento sistoliche, proto- e telediastoliche e può venire confuso con un soffio o con un rumore di origine extracardiaca se è udibile solo durante la sistole. Il soffio da sfregamento pericardico è in genere meglio udibile con il paziente in posizione eretta e piegato in avanti e può essere accentuato durante l'espirazione.

BIBLIOGRAFIA

BRAUNWALD E, PERLOFF JK: Physical examination of the heart and circulation, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, D Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005

GOSWAMI MJ et al: The history, physical examination and cardiac auscultation, in *Hurst's The Heart Manual of Cardiology*, 11th ed, RA O'Rourke et al (eds). New York, McGraw Hill Medical Publishers, 2006

JAVHAR S: The demise of the physical exam. N Engl J Med 354:548, 2006

MARKEL H: The stethoscope and the art of listening. N Engl J Med 354:551, 2006

O'ROURKE RA: Approach to a patient with a heart murmur, in *Primary Cardiology*, 2d ed, E Braunwald, L Goldman (eds). Philadelphia, Saunders, 2003

PERLOFF JK (ed): *Physical Examination of the Heart and Circulation*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 2000

VLACHOPOULOUS C, O'ROURKE MF: Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. Curr Probl Cardiol 25:297, 2000

221 Elettrocardiografia

Ary L. Goldberger

L'elettrocardiogramma (ECG) consiste nella registrazione grafica dei potenziali elettrici che si generano nel cuore; questi segnali sono rilevati mediante elettrodi metallici applicati sugli arti e sulla parete toracica del paziente e sono in seguito amplificate e registrate con un elettrocardiografo. Le *registrazioni* ECGrafiche mostrano, in realtà, le *differenze* istantanee di potenziale tra i vari elettrodi.

L'utilità clinica dell'ECG è legata alla sua disponibilità immediata come test non invasivo, economico e molto versatile; oltre a diagnosticare aritmie, disturbi della conduzione e ischemia miocardica, l'elettrocardiografia può individuare altre anomalie collegate a disturbi metabolici pericolosi per la vita (per es., iperkaliemia) o una maggiore predisposizione alla morte cardiaca improvvisa (per es., sindromi da allungamento del tratto QT). L'avvento della fibrinolisi coronarica e delle tecniche di rivascolarizzazione percutanea primaria nella terapia precoce dell'infarto miocardico acuto (Cap. 239) ha richiamato l'attenzione in particolare su sensibilità e specificità dei segnali ECGrafici di ischemia miocardica.

ELETTROFISIOLOGIA

(Vedi anche Capp. 225 e 226) La depolarizzazione cardiaca rappresenta l'evento iniziale della contrazione cardiaca. Le correnti elettriche che si diffondono nel miocardio derivano da tre componenti: le cellule cardiache che regolano il ritmo (pacemaker), il tessuto di conduzione specializzato e il muscolo cardiaco stesso. L'ECG, tuttavia, registra solo i potenziali di depolarizzazione (stimolazione) e ripolarizzazione (riposo) generati dal miocardio atriale e ventricolare.

Lo stimolo depolarizzante per il normale battito cardiaco origina nel *nodo senoatriale* (SA) (Fig. 221-1) o *nodo del seno*, dove si trova un gruppo di *cellule pacemaker* dotate di *automatismo*, cioè della capacità di eccitarsi spontaneamente. La prima fase dell'attivazione elettrica del cuore è rappresentata dalla diffusione dell'onda di depolarizzazione negli atri destro e sinistro, seguita dalla contrazione atriale; l'impulso in seguito stimola i tessuti pacemaker e quelli specializzati per la conduzione nelle aree del nodo atrioventricolare (AV) e del fascio di His, che nel loro insieme costituiscono la giunzione AV. Il fascio di His si biforca in due rami principali, il fascio di destra e il fascio di sinistra, che trasmettono rapidamente i fronti dell'onda di depolarizzazione al miocardio dei ventricoli destro e sinistro per mezzo delle fibre di Purkinje. Il fascio sinistro principale si biforca in due rami, il fascicolo sinistro anteriore e il fascicolo sinistro posteriore; l'onda depolarizzante si estende quindi in tutta la parete ventricolare, dall'endocardio all'epicardio, determinando la contrazione del ventricolo.

Le onde di depolarizzazione e ripolarizzazione possiedono una direzione e un'ampiezza, quindi possono essere rappresentate mediante vettori. Attualmente i *vettorcardiogrammi*, che misurano e rappresentano visivamente questi potenziali istantanei, non sono più molto usati nella pratica clinica; comunque, i principi generali dell'analisi vettoriale restano fondamentali per la comprensione dell'origine delle onde nei tracciati ECG normali e patologici. L'analisi vettoriale costituisce un concetto fondamentale dell'elettrocardiografia; l'ECG rappresenta, cioè, la sommatoria spaziale e temporale dei potenziali elettrici che da molteplici fibre miocardiche vengono condotti alla superficie corporea. Questo principio rende conto delle limitazioni intrinseche sia di *sensibilità* dell'ECG (l'attività di alcune zone cardiache può essere cancellata o non essere di intensità sufficiente per essere registrata) sia di *specificità* (la medesima somma vettoriale può derivare sia da un'addizione sia da una sottrazione selettiva di forze in direzioni opposte).

ONDE E INTERVALLI DELL'ECG

Le onde dell'ECG sono definite alfabeticamente a partire dall'onda P, che rappresenta la depolarizzazione atriale (Fig. 221-2). Il complesso QRS rappresenta la depolarizzazione ventricolare, mentre quello ST-T-U (segmento ST, onde T e U) rappresenta la ripolarizzazione ventricolare. Il punto J rappresenta la giunzione tra fine del complesso QRS e inizio del segmento ST; normalmente la ripolarizzazione atriale è di intensità troppo bassa per essere rilevata, ma può essere osservata in alcune condizioni quali pericardite acuta o infarto atriale.

L'andamento delle onde QRS-T dell'ECG di superficie corrisponde in generale alle varie fasi dei *potenziali d'azione* ventricolari ottenuti simultaneamente, ovvero alle registrazioni intracellulari dei potenziali d'azione di singole fibre miocardiche (Cap. 225). Il rapido innalzamento del potenziale d'azione (fase 0) corrisponde all'inizio del complesso QRS. Il plateau (fase 2) corrisponde al segmento isoelettrico ST e la ripolarizzazione

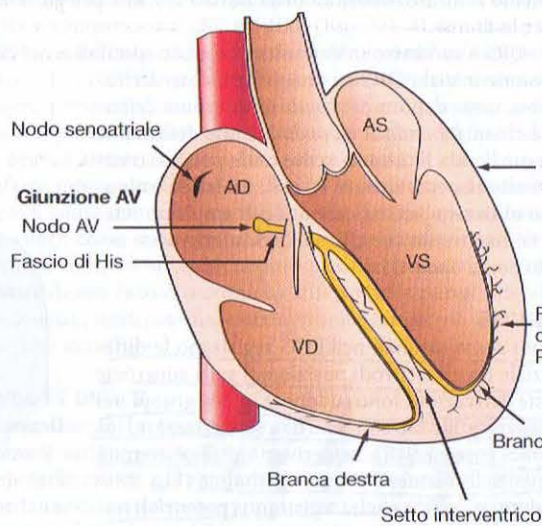


FIGURA 221-1 Rappresentazione schematica del sistema di conduzione cardiaca. AD, atrio destro; AS, atrio sinistro; AV, atrioventricolare; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

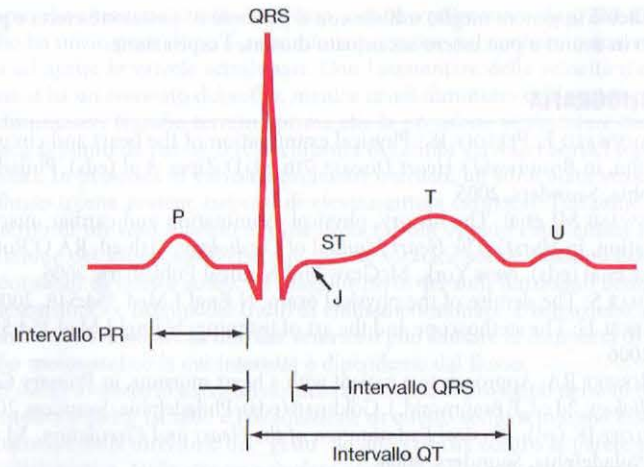


FIGURA 221-2 Forma delle onde e intervalli dell'ECG basale. Non è riportato l'intervallo R-R, cioè il periodo di tempo compreso tra due complessi QRS consecutivi.

attiva (fase 3) all'inizio dell'onda T; i fattori che diminuiscono la pendenza della fase 0 alterando il flusso di Na^+ all'interno della cellula (farmaci quali la flecainide oppure l'iperkaliemia) tendono a prolungare la durata del tratto QRS. Le situazioni che prolungano la durata della fase 2 (assunzione di amiodarone, ipocalcemia) aumentano l'intervallo QT; al contrario, se la ripolarizzazione ventricolare (fase 2) è ridotta in seguito a somministrazione di digitale o in condizioni di ipercalcemia, il segmento ST si accorcia.

L'ECG è normalmente registrato su carta millimetrata. Poiché la velocità della carta per ECGrafici è normalmente pari a 25 mm/s, le divisioni orizzontali più piccole (1 mm) corrispondono a 0,04 s (40 ms), con linee più marcate a intervalli di 0,2 s (200 ms). Verticalmente, il tracciato ECGrafico misura l'ampiezza di una data onda o deflessione (1 mV = 10 mm con la calibrazione standard; i criteri di voltaggio riguardanti l'ipertrofia, definiti in seguito, sono espressi in millimetri). Esistono nell'ECG quattro intervalli principali: R-R, PR, QRS e QT (Fig. 221-2). La frequenza cardiaca (battiti per minuto) può essere facilmente calcolata dall'intervallo tra i battiti (R-R), dividendo il numero delle unità di tempo più lunghe (0,2 s) per 300 o il numero delle unità di tempo più brevi (0,04 s) per 1500. L'intervallo PR (normalmente compreso tra 120 e 200 ms) indica il tempo (normalmente compreso tra 120 e 200 ms) che intercorre tra la depolarizzazione atriale e ventricolare, che comprende il ritardo fisiologico determinato dalla stimolazione delle cellule nell'area di giunzione AV. L'intervallo QRS (di norma 100-110 ms o meno) riflette la durata della depolarizzazione ventricolare. L'intervallo QT comprende il tempo necessario sia per la depolarizzazione sia per la ripolarizzazione ventricolare ed è inversamente proporzionale alla frequenza cardiaca; un intervallo QT correlato alla frequenza ("corretto"), o QT_c, può essere calcolato dalla formula $QT/\sqrt{R\text{-}R}$ e normalmente è pari o inferiore a 0,44 s. (Alcuni Autori posizionano il limite superiore della norma a 0,43 s per gli uomini e a 0,45 s per le donne.)

Il complesso QRS è suddiviso in deflessioni od onde specifiche; nel caso in cui la deflessione iniziale QRS in una determinata derivazione sia negativa, viene denominata *onda Q*. La prima deflessione positiva è chiamata *onda R* e l'*onda S* è una deflessione negativa che segue l'onda R. Le successive onde positive o negative sono definite rispettivamente R′ e S′. Le lettere minuscole (qrs) sono utilizzate per indicare onde di ampiezza relativamente scarsa, mentre un complesso QRS interamente negativo è definito come *onda QS*.

DERIVAZIONI DELL'ECG

Le 12 derivazioni convenzionali nell'ECG registrano le differenze di potenziale tra gli elettrodi posizionati sulla superficie corporea. Queste derivazioni sono suddivise in due gruppi: sei derivazioni localizzate alle estremità (arti) e sei derivazioni localizzate sul torace (precordiali). Le derivazioni alle estremità registrano i potenziali trasmessi sul *piano frontale* (Fig. 221-3*A*), mentre le derivazioni toraciche registrano i potenziali trasmessi sul *piano orizzontale* (Fig. 221-3*B*). Le sei derivazioni agli arti sono ulteriormente suddivise in tre *bipolari* (I, II, III) e tre *unipolari* (aVR, aVL e aVF). Ogni derivazione bipolare misura la differenza di potenziale tra gli elettrodi posti a due estremità: derivazione I = voltaggio braccio sinistro – voltaggio braccio destro; derivazione II = voltaggio gamba sinistra – voltaggio braccio destro; derivazione III = voltaggio gamba sinistra – voltaggio braccio sinistro. Le derivazioni unipolari misurano il voltaggio (V) in un punto relativo a un elettrodo (definito *centrale terminale* o *elettrodo indifferente*) che è caratterizzato da un potenziale praticamente nullo; ne consegue che aVR = braccio destro, aVL = braccio sinistro e aVF = gamba sinistra (piede). La lettera "a" minuscola indica che questi potenziali unipolari vengono aumentati elettricamente del 50%. L'elettrodo posto sull'arto inferiore destro costituisce la "terra" (terminale centrale di Wilson); l'orientamento spaziale e la polarità delle sei derivazioni sul piano frontale sono rappresentati sul diagramma esassiale (Fig. 221-4).

Le sei derivazioni toraciche (Fig. 221-5) sono registrazioni unipolari ottenute mediante elettrodi posti nelle seguenti posizioni: derivazione V_1 = quarto spazio intercostale sulla linea marginosternale destra; derivazione V_2 = quarto spazio intercostale sulla linea marginosternale sinistra; derivazione V_3 = in posizione intermedia tra V_2 e V_4; derivazione V_4 = linea emiclaveare in corrispondenza del quinto spazio intercostale; derivazione V_5 = linea ascellare anteriore allo stesso livello di V_4; derivazione V_6 = linea ascellare media allo stesso livello di V_4 e V_5.

Nell'insieme, gli elettrodi del piano frontale e orizzontale forniscono una rappresentazione tridimensionale dell'attività elettrica cardiaca. Ogni derivazione può essere paragonata a una diversa angolatura fotografica rivolta verso gli stessi eventi, depolarizzazione e ripolarizzazione atriale e ventricolare, da differenti orientamenti spaziali. In particolari circostanze l'ECG tradizionale con 12 derivazioni può essere integrato con ulteriori derivazioni; per esempio, nell'individuare un'ischemia acuta del ventricolo destro possono dimostrarsi utili alcune derivazioni precordiali V_3R e V_4R. Solitamente, nelle registrazioni effettuate con le tecniche di telemetria in pazienti costretti a letto e ambulatoriali (Holter) si utilizzano rispettivamente solo una o due derivazioni modificate. **L'elettrocardiografia intracardiaca e l'analisi elettrofisiologica sono descritte nei capitoli 225 e 226.**

Le derivazioni dell'ECG sono disposte in modo tale da registrare una deflessione positiva (in alto a destra) in una derivazione se l'onda depolarizzante si propaga verso il polo positivo, e una deflessione negativa se l'onda si propaga verso il polo negativo; se l'orientamento medio del vettore di depolarizzazione forma un angolo retto rispetto a un dato asse di derivazione, verrà registrata una lieve deflessione bifasica (in proporzioni uguali, positiva e negativa).

GENESI DELL'ECG NORMALE

ONDA P

Normalmente, il vettore di depolarizzazione atriale è orientato verso il basso e verso il fianco sinistro del soggetto, in quanto riflette la propagazione della depolarizzazione dal nodo del seno prima verso destra e poi verso sinistra nella regione atriale del miocardio. Poiché questo vettore è diretto verso il polo positivo della derivazione II e verso il polo negativo della derivazione aVR, l'onda P normale sarà positiva nella derivazione II e negativa nella derivazione aVR; al contrario, la stimolazione atriale dovuta a un pacemaker ectopico nella zona inferiore dell'atrio o nella regione della giunzione AV può determinare onde P retrograde (negative nella derivazione II e positive nella derivazione aVR). L'onda P normale nella derivazione V_1

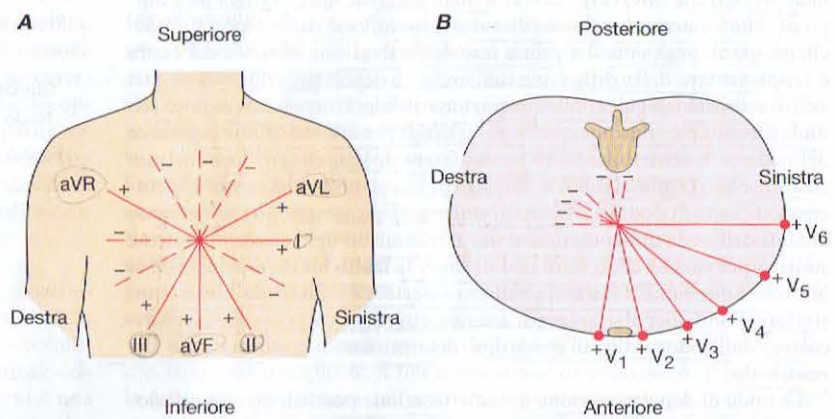


FIGURA 221-3 Le sei derivazioni sul piano frontale (*A*) e le sei derivazioni sul piano orizzontale (*B*) permettono di ottenere una rappresentazione tridimensionale dell'attività elettrica cardiaca.

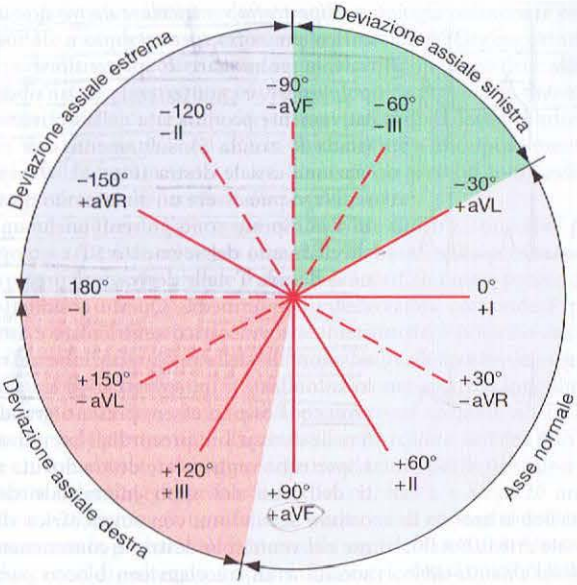


FIGURA 221-4 Le derivazioni sul piano frontale (degli arti) sono rappresentate su un diagramma esassiale; ogni derivazione nell'ECG ha un orientamento spaziale specifico e una polarità. Il polo positivo di ogni asse della derivazione (*linea continua*) e il polo negativo (*linea tratteggiata*) sono rappresentati con la loro inclinazione rispetto al polo positivo della derivazione I (0°). L'asse elettrico medio del complesso QRS è misurato rispetto a questo schema.

può essere bifasica con una componente positiva che riflette la depolarizzazione atriale destra, seguita da una piccola (<1 mm²) componente negativa dovuta alla depolarizzazione dell'atrio sinistro.

COMPLESSO QRS

La normale depolarizzazione ventricolare si propaga come un rapido e continuo fronte di onde di attivazione; tale processo può essere suddiviso in due fasi principali e sequenziali, ciascuna delle quali può essere rappresentabile con un vettore medio (Fig. 221-6). La prima fase consiste nella depolarizzazione del setto interventricolare da sinistra verso destra e anteriormente (vettore 1). La seconda deriva dalla depolarizzazione contemporanea di entrambi i ventricoli ed è normalmente dominata dal ventricolo sinistro, più esteso; quindi, il vettore 2 è diretto posteriormente verso sinistra. Per questo motivo una derivazione precordiale destra (V_1) registrerà questo processo di depolarizzazione bifasica come una lieve deflessione positiva (onda r del setto) seguita da una maggiore deflessione negativa (onda S), mentre una derivazione precordiale sinistra come V_6 registrerà la stessa sequenza con una piccola deflessione negativa (onda q del setto) seguita da una deflessione positiva relativamente grande (onda R). Le derivazioni intermedie mostrano un aumento relativo dell'ampiezza dell'onda R (propagazione normale dell'onda R) e una diminuzione dell'ampiezza dell'onda S procedendo nel torace da destra verso sinistra; la derivazione precordiale in cui le onde R e S hanno circa la stessa ampiezza è definita *zona di transizione* (normalmente V_3 o V_4) (Fig. 221-7).

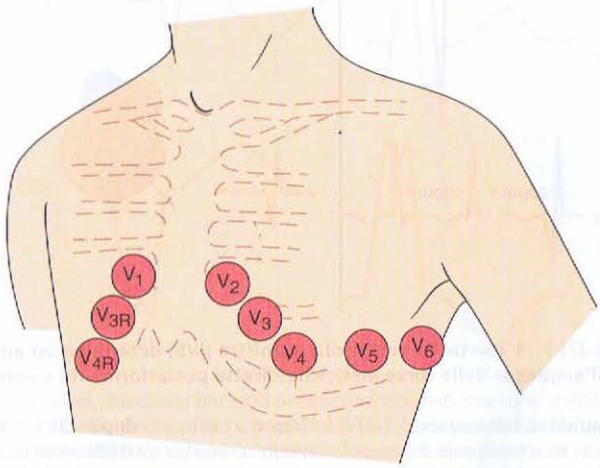


FIGURA 221-5 Le derivazioni sul piano orizzontale (toraciche o precordiali) sono ottenute con gli elettrodi posizionati come indicato nell'immagine.

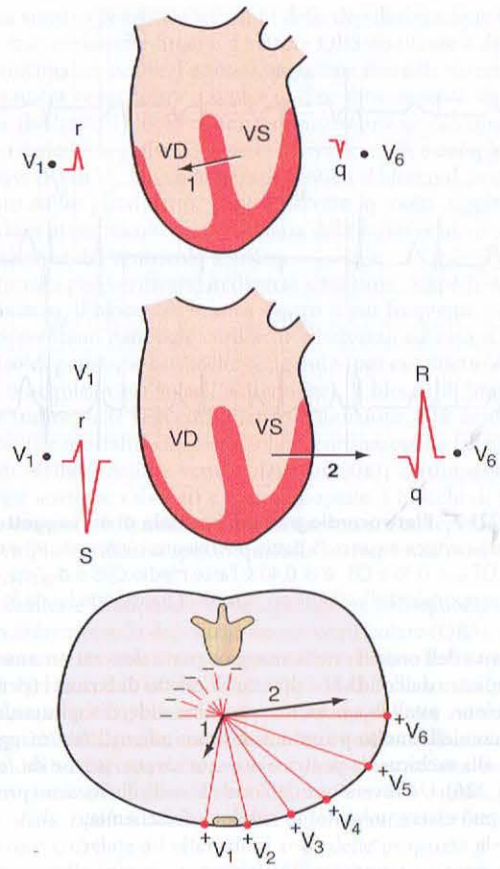


FIGURA 221-6 La depolarizzazione ventricolare può essere suddivisa in due fasi principali, ciascuna rappresentabile con un vettore. *A.* La prima fase (*freccia 1*) indica la depolarizzazione del setto interventricolare che origina dal lato sinistro e si propaga verso destra; questo processo è rappresentato da una piccola onda r "del setto" nella derivazione V_1 e da una piccola onda q del setto nella derivazione V_6. ***B.*** La depolarizzazione contemporanea dei ventricoli destro e sinistro (VD e VS) costituisce la seconda fase; il vettore 2 è orientato posteriormente verso sinistra, confermando la predominanza degli effetti elettrici del VS. ***C.*** I vettori (*frecce*) che indicano queste due fasi sono riportati in calce alle derivazioni sul piano orizzontale. (*Da: Goldberger, 2006.*)

La morfologia del complesso QRS nelle derivazioni degli arti può variare considerevolmente da un soggetto sano all'altro a seconda dell'*asse elettrico* del complesso QRS, che indica l'orientamento medio del vettore QRS rispetto alle sei derivazioni del piano frontale. Normalmente l'asse QRS è compreso tra −30° e +100° (Fig. 221-4). Un asse più negativo di −30° viene definito come *deviazione assiale sinistra*, mentre un asse più positivo di +100° come *deviazione assiale destra*; la prima condizione può essere presente come variante normale, ma più frequentemente è associata a ipertrofia ventricolare sinistra, a blocco del fascicolo anteriore della branca sinistra (blocco fascicolare anteriore sinistro o emiblocco) o a infarto miocardico inferiore. Anche la deviazione assiale destra può verificarsi come una normale variante (in particolare nei bambini o soggetti giovani), come dato errato dovuto all'inversione degli elettrodi posti sul braccio destro e sinistro, oppure in situazioni quali sovraccarico ventricolare destro (acuto o cronico), infarto della parete laterale del ventricolo sinistro, destrocardia, pneumotorace sinistro o blocco fascicolare posteriore sinistro.

ONDA T E ONDA U

Normalmente il vettore medio dell'onda T è orientato approssimativamente come il vettore medio QRS (entro circa 45° sul piano frontale). Poiché la depolarizzazione e la ripolarizzazione sono eventi elettrici opposti, la concordanza del vettore che rappresenta l'onda QRS-T normale indica che la ripolarizzazione deve abitualmente procedere nella direzione inversa rispetto a quella della depolarizzazione (cioè dall'epicardio all'endocardio o dall'apice alla base del cuore). L'onda U normale è una lieve deflessione arrotondata (≤ 1mm) successiva all'onda T, che solitamente presenta la stes-

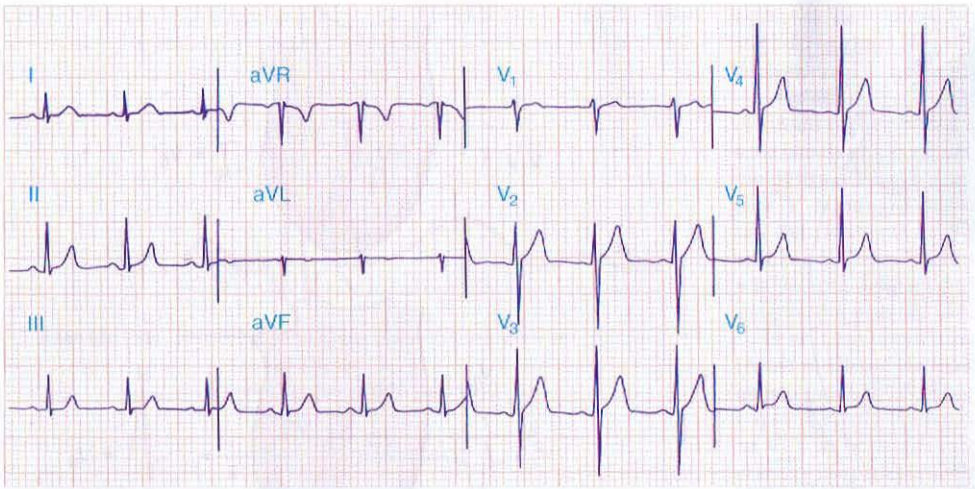


FIGURA 221-7 Elettrocardiogramma normale di un soggetto sano. Il ritmo sinusale è rilevabile quando la frequenza cardiaca è pari a 75 battiti per minuto. L'intervallo PR è di 0,16 s; l'intervallo QRS (durata) è di 0,08 s; l'intervallo QT è di 0,36 s; QT_c è di 0,40 s; l'asse medio QRS è di circa +70°. Le derivazioni precordiali indicano la progressione normale dell'onda R con la zona di transizione (onda R = onda S) nella derivazione V_3.

sa polarità dell'onda T; nella maggior parte dei casi un anomalo aumento dell'ampiezza dell'onda U è dovuto all'effetto di farmaci (per es., dofetilide, amiodarone, sotalolo, chinidina, procainamide, disopiramide) o a ipokaliemia. Le onde U molto pronunciate sono indice di una maggiore predisposizione alla tachicardia ventricolare con caratteristiche da *torsione di punta* (Cap. 226). Un'inversione dell'onda U nelle derivazioni precordiali è anomala e può essere un sintomo subdolo di ischemia.

PRINCIPALI ANOMALIE DELL'ECG

DILATAZIONE E IPERTROFIA CARDIACA

Un sovraccarico atriale destro (acuto o cronico) può condurre a un aumento dell'ampiezza dell'onda P (≥2,5 mm) (Fig. 221-8). Un sovraccarico atriale sinistro determina una tipica onda P bifasica in V_1, con un'ampia componente negativa, o un'onda P allargata (≥120 ms), spesso seghettata in una o più derivazioni periferiche (Fig. 221-8); questo andamento può essere osservato anche nel caso di ritardi della conduzione nell'atrio sinistro in assenza di dilatazione atriale effettiva, definiti più genericamente come *anomalie atriali sinistre*.

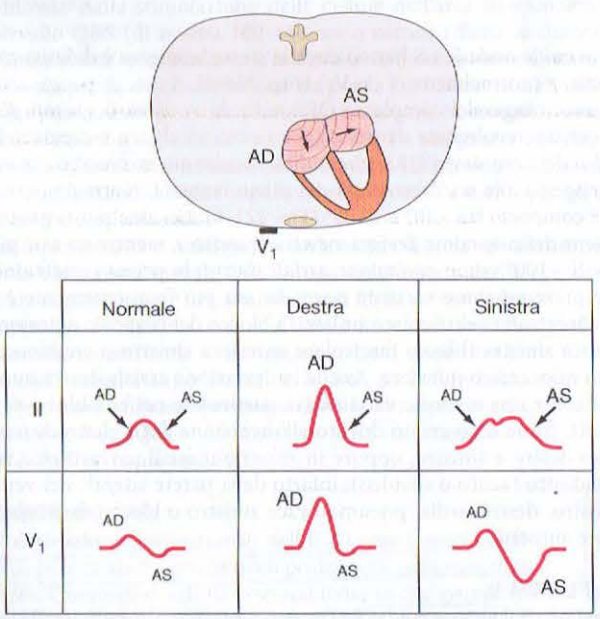


FIGURA 221-8 Il sovraccarico dell'atrio destro (AD) può determinare onde P elevate nelle derivazioni degli arti o precordiali. Le anomalie dell'atrio sinistro (AS) possono provocare onde P allargate e spesso seghettate nelle derivazioni periferiche e un'onda P bifasica nella derivazione V_1, con una componente principale negativa che indica la depolarizzazione ritardata dell'AS. (*Da:* MK Park, WG Guntheroth, *How to Read Pediatric ECGs*, 4ª ed., St. Louis, Mosby/Elsevier, 2006.)

L'*ipertrofia ventricolare destra* dovuta a un carico pressorio, per esempio a stenosi della valvola polmonare o ipertensione arteriosa polmonare, è caratterizzata da un'onda R relativamente pronunciata nella derivazione V_1 (onda R ≥ onda S), solitamente con una deviazione assiale destra (Fig. 221-9); in alternativa vi può essere un andamento qR in V_1 o in V_3R. Spesso sono presenti anche un sottoslivellamento del segmento ST e un'inversione dell'onda T nelle derivazioni precordiali di destra o intermedie. Questo cosiddetto tracciato da sovraccarico ventricolare è attribuito ad anomalie della ripolarizzazione nel muscolo secondarie a un sovraccarico sia acuto sia cronico. Possono essere presenti grandi onde S nelle derivazioni precordiali laterali sinistre. L'ipertrofia ventricolare destra dovuta a difetti dell'ostio del setto interatriale del tipo ostium secundum, con sovraccarico di volume nel ventricolo destro, è comunemente associata a un tracciato con blocco parziale o completo della branca destra, con asse QRS rivolto verso destra.

Il *cuore polmonare acuto*, conseguente a embolia polmonare (Cap. 256), per esempio, può essere associato a un tracciato ECGrafico normale oppure a un certo numero di anomalie; la tachicardia sinusale rappresenta la forma più comune di aritmia, anche se si possono verificare altri tipi di tachiaritmie quali fibrillazione atriale o flutter. L'asse QRS può spostarsi a destra, talvolta insieme al cosiddetto pattern $S_1Q_3T_3$ (predominanza dell'onda S nella derivazione I, dell'onda Q nella derivazione III e dell'inversione dell'onda T nella derivazione III). La dilatazione acuta del ventricolo destro può essere associata anche a uno scarso aumento dell'onda R e a inversione dell'onda T da V_1 a V_4 che simulano un infarto anteriore acuto; può inoltre comparire un disturbo di conduzione della branca destra.

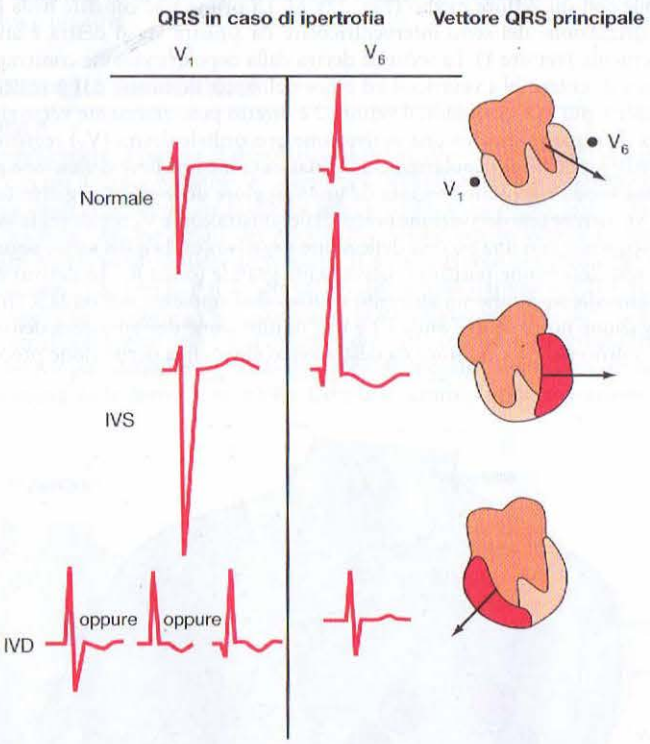


FIGURA 221-9 L'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) determina un aumento dell'ampiezza delle forze elettriche dirette posteriormente verso sinistra. Inoltre, anomalie della ripolarizzazione possono provocare, nelle derivazioni con pattern di "sovraccarico", un'onda R pronunciata, una depressione del segmento ST e un'inversione dell'onda T. L'ipertrofia ventricolare destra (IVD) può spostare il vettore QRS verso destra, evento normalmente associato a un complesso R, RS o qR nella derivazione V_1. Si possono evidenziare inversioni dell'onda T nelle derivazioni precordiali (pattern di "sovraccarico").

Il *cuore polmonare cronico*, dovuto a una patologia polmonare ostruttiva (Cap. 227), non determina solitamente i tracciati ECGrafica caratteristici dell'ipertrofia ventricolare destra sopra descritti; in luogo delle alte onde R precordiali destre, la malattia polmonare cronica provoca in maniera più tipica onde R più piccole nelle derivazioni precordiali destre o intermedie (scarsa propagazione dell'onda R), in parte dovute a uno spostamento verso il basso del diaframma e del cuore. Sono spesso presenti complessi a basso voltaggio dovuti all'iperventilazione polmonare.

Per quanto riguarda l'*ipertrofia ventricolare sinistra*, sono stati proposti numerosi criteri di voltaggio (Fig. 221-9), basati sulla presenza di onde R precordiali sinistre elevate e onde S precordiali destre profonde [per es., SV_1 + (RV_5 o RV_6) >35 mm]. Nelle derivazioni con onde R prominenti (tracciato da sovraccarico ventricolare sinistro) possono anche apparire anomalie della ripolarizzazione (sottoslivellamento del segmento ST con inversione dell'onda T); negli atleti o nei soggetti longilinei con torace scavato possono comunque apparire come variante normale voltaggi precordiali pronunciati. L'ipertrofia ventricolare sinistra può determinare un aumento del voltaggio delle derivazioni periferiche con o senza aumento del voltaggio precordiale (per es., RaVL + SV_3 >20 mm nelle donne e >28 mm negli uomini). La presenza di anomalie dell'atrio sinistro aumenta la probabilità di ipertrofia ventricolare sinistra nei casi ai limiti dei criteri di voltaggio. L'ipertrofia ventricolare sinistra spesso sfocia in un blocco di branca sinistro completo o parziale. La sensibilità dei criteri di voltaggio convenzionali per identificare l'ipertrofia ventricolare sinistra diminuisce nei soggetti obesi e nei fumatori. I risultati ECGrafici che indicano ipertrofia ventricolare sinistra sono un importante marker non invasivo per l'aumentato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare, compresa la morte cardiaca improvvisa; comunque, a causa di falsi positivi o falsi negativi, l'ECG è di utilità limitata nella diagnosi di dilatazione atriale o ventricolare. Informazioni più precise sono fornite dall'ecocardiografia (Cap. 222).

BLOCCHI DI BRANCA

Le alterazioni intrinseche della conduzione nella ramificazione destra o sinistra del fascio di His (disturbi della conduzione intraventricolare) determinano l'allungamento dell'intervallo QRS; si suole affermare che, nel caso di blocchi di branca completi, la durata dell'intervallo QRS è ≥120 ms, mentre nel caso di blocchi incompleti questo intervallo è compreso tra 100 e 120 ms. Normalmente il vettore QRS è orientato verso la regione miocardica in cui si verifica il ritardo della depolarizzazione (Fig. 221-10), perciò, in caso di blocco di branca destro, il risultante vettore QRS è orientato anteriormente e verso destra (tipicamente, rSR′ in V_1 e qRS in V_6). Il blocco di branca sinistro provoca alterazioni della depolarizzazione ventricolare sia nelle fasi iniziali che finali e il vettore QRS risultante è diretto a sinistra e posteriormente; inoltre, l'attivazione settale normale invece di essere diretta da sinistra verso destra si svolge in direzione opposta, da destra a sinistra. Come risultato, il blocco di branca sinistro provoca complessi allargati e nel loro insieme negativi (QS) nella derivazione V_1 e complessi interamente positivi (R) in V_6. Un andamento identico al blocco di branca sinistro, preceduto da un picco netto, viene osservato in molti soggetti portatori di pacemaker al ventricolo destro, a causa del ritardo relativo con cui si verifica l'attivazione del ventricolo sinistro.

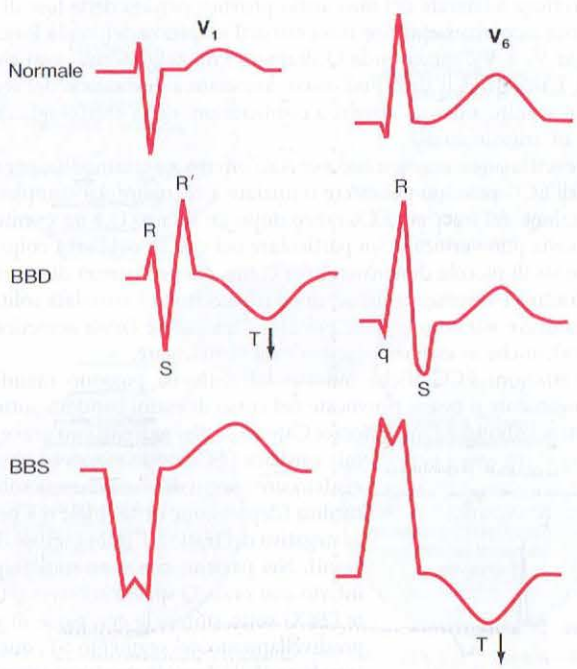


FIGURA 221-10 Confronto fra i complessi QRS-T caratteristici del blocco di branca destro (BBD) e del blocco di branca sinistro (BBS) e il tracciato normale nelle derivazioni V_1 e V_6. Da notare le inversioni secondarie dell'onda T (*frecce*) nelle derivazioni con complesso rSR′ in caso di BBD e nelle derivazioni con un'ampia onda R in caso di BBS.

Il blocco di branca può verificarsi in diverse situazioni. Rispetto al blocco di branca sinistro, il blocco di branca destro è più frequente nei soggetti che non presentano patologie cardiache strutturali ed esso si verifica anche nel caso di patologie cardiache congenite (per es., difetto del setto interatriale) o acquisite (valvolari, ischemiche). Il blocco di branca sinistro è spesso indice delle seguenti quattro condizioni, con aumentato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare: coronaropatia (spesso con compromissione della funzione ventricolare sinistra), cardiopatia ipertensiva, patologie aortiche valvolari e miocardiopatie. I blocchi di branca possono essere cronici e intermittenti e possono essere collegati alla frequenza, per esempio verificarsi spesso quando la frequenza cardiaca supera il valori critici.

I blocchi di branca e le anomalie della conduzione conseguenti a pacemaker non solo influenzano la depolarizzazione ventricolare (QRS), ma sono anche frequentemente associati ad anomalie *secondarie della ripolarizzazione* (ST-T). Nel caso di blocchi di branca, l'onda T ha un andamento caratteristico, con polarità opposta rispetto all'ultima deflessione del complesso QRS (Fig. 221-10); questa discordanza tra i vettori delle onde QRS-T è determinata dall'alterazione della sequenza di ripolarizzazione che si verifica come conseguenza dell'alterata depolarizzazione. Per contro, le anomalie *primarie della ripolarizzazione* sono indipendenti dalle variazioni QRS e sono invece correlate ad alterazioni reali delle proprietà elettriche delle fibre del miocardio (per es., potenziale di membrana a riposo o durata del potenziale d'azione) e non semplicemente a variazioni nella sequenza di ripolarizzazione; ischemia, alterazioni elettrolitiche e farmaci (per es., digitale) sono tutte cause di cambiamenti primari di ST-onda T. Variazioni primarie e secondarie dell'onda T possono coesistere; per esempio, l'inversione dell'onda T nelle derivazioni precordiali destre in caso di blocco di branca sinistro oppure nelle derivazioni precordiali sinistre in caso di blocco di branca destro possono essere un segno importante di una sottostante ischemia o di altre anomalie. La sindrome di Brugada (Cap. 226) simula il blocco di branca destro con sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre.

I blocchi parziali o "emiblocchi" (blocco fascicolare sinistro anteriore o posteriore) generalmente non prolungano la durata del complesso QRS in maniera significativa, ma sono associati piuttosto a spostamenti dell'asse QRS sul piano frontale (rispettivamente verso sinistra o verso destra); combinazioni più complesse dei blocchi fascicolari e di branca possono manifestarsi coinvolgendo i fasci di conduzione destro e sinistro. Esempi di *blocco bifascicolare* comprendono il blocco di branca destro e il blocco fascicolare posteriore sinistro, il blocco di branca destro con blocco fascicolare anteriore sinistro e il blocco completo di branca sinistro. In un individuo asintomatico la comparsa di un blocco bifascicolare cronico è associata a un rischio relativamente basso di peggioramento verso un blocco cardiaco AV di grado elevato, mentre la comparsa ex novo di un blocco bifascicolare associato a infarto acuto anteriore del miocardio comporta un rischio molto più elevato di blocco cardiaco completo. L'alternanza di blocco di branca destro e sinistro sottolinea la presenza di una *patologia trifascicolare*; tuttavia, la presenza di un prolungato intervallo PR e di un blocco bifascicolare non indica necessariamente un coinvolgimento trifascicolare, dato che questa situazione potrebbe verificarsi nel caso di patologia del nodo AV e di blocco bifascicolare. Anche alcuni fattori estrinseci (tossici) che rallentano la conduzione ventricolare, in particolare l'iperkaliemia o determinati farmaci (per es., agenti antiaritmici di classe 1, antidepressivi triciclici, fenotiazine), possono causare un ritardo della conduzione intraventricolare.

L'aumento della durata del complesso QRS non è solo sintomo di un ritardo della conduzione, ma potrebbe essere associato alla *preeccitazione* dei ventricoli, dovuta a un corto circuito delle vie normali, come nella sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW) (Cap. 226) e nelle sindromi a essa correlate; la diagnosi di sindrome di WPW si basa su una triade ECGrafica caratteristica che mostra un ampio complesso QRS associato a un intervallo PR relativamente breve e a uno sdoppiamento della parte iniziale del complesso QRS (onda delta), essendo quest'ultima alterazione dovuta a un'attivazione anomala del miocardio ventricolare. La pre-

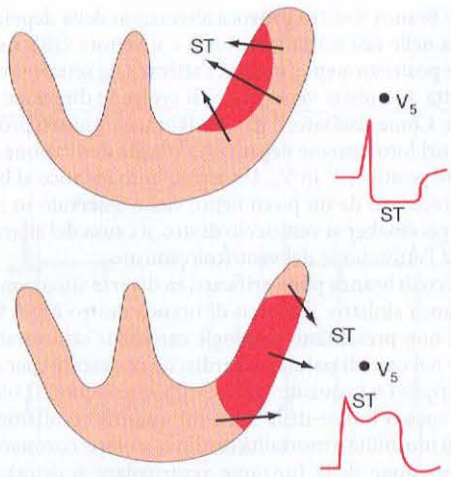


FIGURA 221-11 L'ischemia acuta causa una corrente di lesione. Nell'ischemia subendocardica grave (***A***), il vettore ST risultante sarà diretto verso lo strato più interno del ventricolo interessato e verso la cavità ventricolare; pertanto le derivazioni superiori registreranno un sottoslivellamento del segmento ST. Nel caso di ischemia della parete ventricolare più esterna (***B***) (lesione transmurale o epicardica), il vettore ST sarà diretto verso l'esterno; in quest'ultimo caso le derivazioni superiori registreranno un sopraslivellamento del segmento ST.

senza di un bypass predispone all'insorgenza di tachiaritmie sopraventricolari da rientro.

ISCHEMIA E INFARTO DEL MIOCARDIO

(Vedi anche Cap. 239) L'ECG è la pietra miliare della diagnosi di ischemia acuta o cronica del miocardio, che si basa su alcuni aspetti chiave: la natura del processo reversibile (per es., ischemia) o irreversibile (per es., infarto), la durata (acuta o cronica), l'estensione (transmurale oppure subendocardica), la localizzazione (anteriore o inferoposteriore) e la presenza di altre anomalie (ipertrofia ventricolare, difetti della conduzione).

L'ischemia produce un complesso di effetti nel tempo sulle proprietà elettriche delle cellule cardiache. L'ischemia acuta grave riduce il potenziale di membrana a riposo e la durata del potenziale di azione; queste alterazioni creano una differenza di potenziale tra tessuto normale e zone ischemiche, con conseguente passaggio di flussi di corrente tra queste regioni. Queste correnti di lesione sono rappresentate sul tracciato ECG dalla deviazione del segmento ST (Fig. 221-11). Quando l'ischemia acuta è *transmurale*, il vettore ST è solitamente spostato verso gli strati più esterni (epicardiaci), produce sopraslivellamento del segmento ST e talvolta, nelle fasi iniziali dell'ischemia, alte onde T positive nella zona ischemica, denominate onde T iperacute. Nell'ischemia localizzata principalmente nell'area *subendocardica* il vettore ST si sposta verso la cavità subendocardica e ventricolare, così che le derivazioni superiori (per es., zone anteriori precordiali) mostrano un sottoslivellamento del segmento ST (con sopraslivellamento del segmento ST nella derivazione aVR). Nell'ischemia acuta diversi fattori influenzano l'ampiezza nelle deviazioni del tratto ST; l'ischemia grave si presenta con un marcato sopra- o sottoslivellamento del tratto ST in più derivazioni. Dal punto di vista clinico la suddivisione dell'infarto miocardico acuto in ST sopraslivellato e ST non-sopraslivellato è importante in quanto l'efficacia della terapia di riperfusione acuta è utile solo nel primo tipo.

Le derivazioni ECGrafiche sono più utili nel localizzare le regioni con sopraslivellamento ST piuttosto che le zone di ischemia senza slivellamento ST. Per esempio, un'ischemia acuta della parete anteriore (comprendente le porzioni apicale e laterale) è evidenziata da un sopraslivellamento del tratto ST o da un'aumentata positività dell'onda T in una o più derivazioni precordiali (V_1-V_6) e nelle derivazioni I e aVL. L'ischemia della parete inferiore determina alterazioni nelle derivazioni II, III e aVF. L'ischemia della parete posteriore può essere indirettamente riconosciuta dai sottoslivellamenti *reciproci* del tratto ST nelle derivazioni da V_1 a V_3; in queste derivazioni si manifestano anche marcati sottoslivellamenti del tratto ST nei casi di infarto della parete inferiore, in particolare quando l'infarto si estende alla parete posteriore o laterale. L'ischemia ventricolare destra produce un sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni toraciche destre (Fig. 221-5). Quando il primo segnale di infarto acuto è rappresentato da sopraslivellamenti del segmento ST, questi sono seguiti, nell'arco di ore o giorni, da inversione dell'onda T e da onde Q che si manifestano nella stessa derivazione (le inversioni dell'onda T dovute a ischemia in evoluzione o a ischemia cronica sono associate a un allungamento della ripolarizzazione e spesso a un allungamento del segmento QT). L'ischemia transmurale reversibile, dovuta per esempio a vasospasmo coronarico (angina instabile di Prinzmetal e forse la miocardiopatia tako-tsubo), può provocare sopraslivellamenti transitori del tratto ST senza sviluppo di onde Q; in funzione della gravità e della durata di questo tipo di ischemia, le modificazioni del segmento ST possono risolversi completamente in pochi minuti oppure essere seguite da inversioni dell'onda T che persistono per ore o anche per giorni. I pazienti che accusano dolore ischemico al torace con profonde inversioni dell'onda T in derivazioni precordiali multiple (per es., da V_1 a V_4), associate o meno a innalzamenti degli enzimi cardiaci, presentano una tipica e grave occlusione del ramo discendente anteriore della coronaria di sinistra (Fig. 221-12); al contrario, nei pazienti che presentano un ECG basale con inversioni anomale dell'onda T si può osservare una normalizzazione dell'onda T (pseudo-normalizzazione), durante episodi di ischemia acuta transmurale.

In caso di infarto, le variazioni delle fasi di depolarizzazione (QRS) sono spesso accompagnate da anomalie di ripolarizzazione (ST-T). La necrosi di una zona sufficientemente estesa di tessuto miocardico può condurre alla riduzione di ampiezza dell'onda R o ad anomalie delle onde Q nelle derivazioni anteriori e inferiori (Fig. 221-13). In passato la presenza di onde Q anomale era considerata un segno di infarto miocardico transmurale, mentre si pensava che l'infarto subendocardico non producesse onde Q. Accurati studi di correlazione tra ECG e quadri patologici hanno indicato tuttavia che infarti transmurali possono manifestarsi senza onde Q e che infarti subendocardici (non transmurali) possono alcune volte essere associati a onde Q; per questo motivo gli infarti sono attualmente indicati come "Q" e "non Q". Nella figura 221-14 sono schematicamente riassunte le principali variazioni che si osservano nell'ECG durante la fase acuta della sindrome coronarica. L'infarto che colpisce la zona posteriore o laterale del miocardio provoca perdita della fase di depolarizzazione con conseguente aumento dell'ampiezza dell'onda R nelle derivazioni V_1 e V_2, senza onde Q diagnostiche nelle derivazioni convenzionali. L'infarto dell'atrio può essere associato a deviazione del segmento PR in seguito a danno atriale, a cambiamenti della morfologia dell'onda P o ad aritmie atriali.

Nelle settimane e nei mesi successivi all'infarto, queste modificazioni presenti nell'ECG possono persistere o iniziare a regredire. La completa normalizzazione del tracciato ECGrafico dopo un infarto Q è un evento raro, che tuttavia può verificarsi, in particolare nei casi in cui l'area colpita dall'infarto sia di piccole dimensioni; per contro, la persistenza di un aumento del tratto ST diverse settimane dopo un infarto Q è correlata solitamente a una grave alterazione della motilità della parete (zona acinetica o discinetica), anche in assenza di aneurisma ventricolare.

Le variazioni ECGrafiche indotte dall'ischemia possono manifestarsi spontaneamente o essere provocate nel corso di esami condotti sotto sforzo (elettrocardiografia sotto sforzo; Cap. 237). Nei pazienti con grave ischemia cardiaca l'ECG sotto sforzo è in grado di evidenziare i segni di una ischemia subendocardica (depressione orizzontale o a pendenza negativa del tratto ST in numerose derivazioni). Nei pazienti che sono stati colpiti da infarto con onda Q spesso si osserva, durante l'ECG sotto sforzo, la comparsa di un sopraslivellamento del segmento ST; questa alterazione della fase di ripolarizzazione non indica necessariamente la presenza di un evento ischemico, ma è direttamente correlata a un'alterazione motoria della parete ventricolare. Nei pazienti *non* infartuati, un sopraslivellamento transitorio del segmento ST

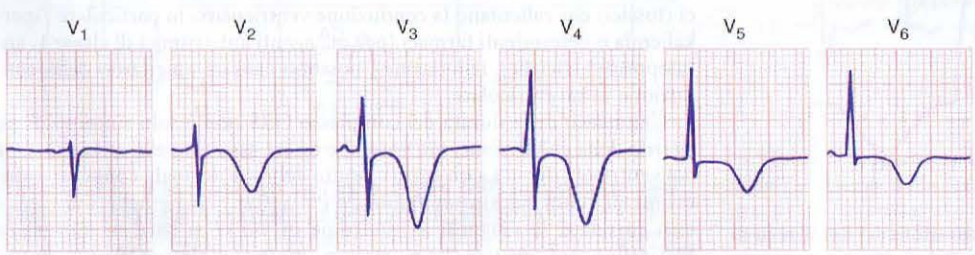


FIGURA 221-12 Una grave ischemia della parete anteriore (in presenza o in assenza di infarto) può causare significative inversioni dell'onda T nelle derivazioni precordiali. Questa situazione, solitamente, è associata a una stenosi di grado elevato del ramo discendente anteriore della coronaria sinistra.

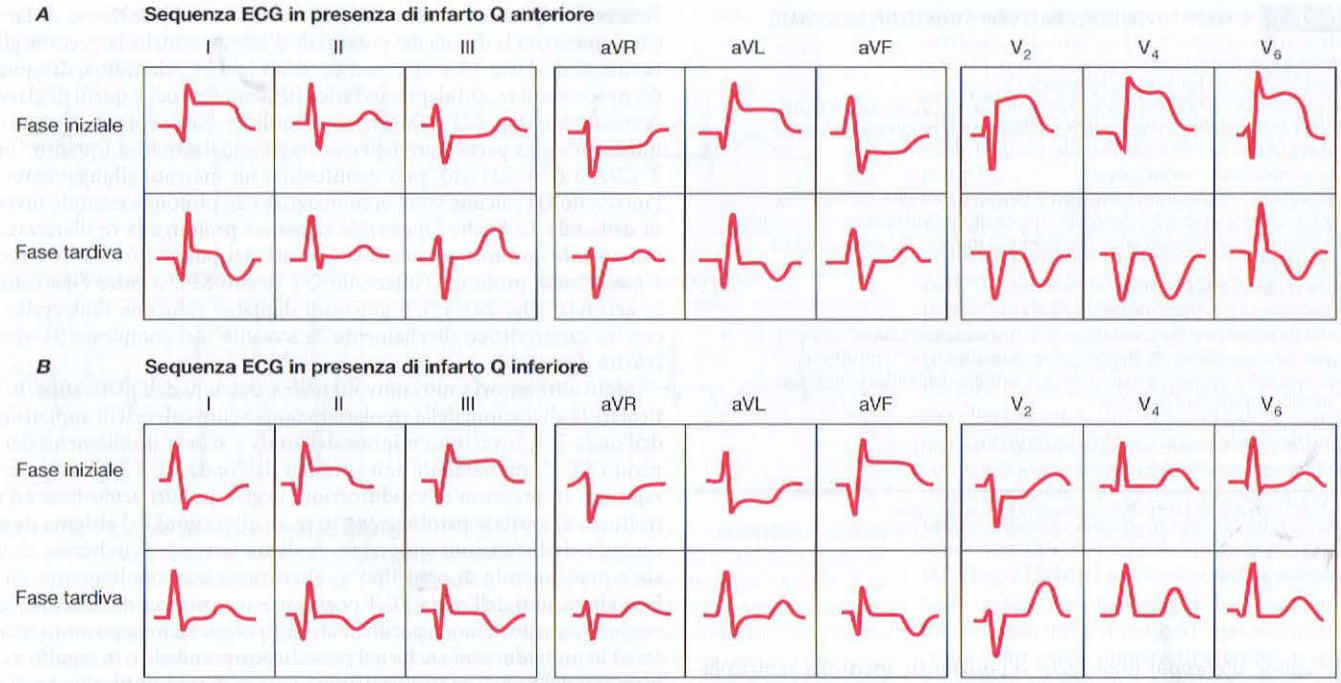


FIGURA 221-13 Variazioni nella sequenza di depolarizzazione e ripolarizzazione registrate durante infarto acuto con onda Q della parete anteriore (***A***) e posteriore (***B***). Nell'infarto anteriore l'elevazione del tratto ST nelle derivazioni I, aVL e precordiali può essere accompagnata da sottoslivellamenti opposti del tratto ST nelle derivazioni II, III e aVF; per contro, l'infarto acuto inferiore (o posteriore) può essere associato a sottoslivellamenti opposti del segmento ST nelle derivazioni da V_1 a V_3. (*Da:* Goldberger, 1999.)

durante l'ECG sotto sforzo è comunque un segno attendibile di ischemia transmurale.

Per la diagnosi di ischemia cardiaca il tracciato ECGrafico presenta molti limiti, sia di sensibilità sia di specificità; sebbene un unico tracciato ECGrafico normale non escluda la possibilità di ischemia o di persino infarto acuto, un tracciato ECGrafico normale registrato *durante* l'infarto acuto è chiaramente anomalo e pertanto un dolore persistente al torace in assenza di variazioni significative dell'ECG dovrebbe indurre subito alla ricerca di altre cause non coronariche (Cap. 13). Per di più, le alterazioni diagnostiche dell'ECG conseguenti a ischemia acuta o in evoluzione possono essere mascherate dalla presenza di un blocco di branca sinistro, da pacemaker ventricolari e da preeccitazione WPW. D'altra parte, i medici possono erroneamente diagnosticare un'ischemia o un infarto sulla base di sopra- o sottoslivellamenti del segmento ST, di inversioni dell'onda T, di onde T positive molto elevate o di onde Q *non* correlate a ischemia cardiaca (quadri di pseudoinfarto). Per esempio, sopraslivellamenti del segmento ST che mimano l'ischemia possono verificarsi nel caso di pericardite acuta, di miocardite o come variante normale (quadro di "ripolarizzazione precoce"), così come in numerose altre condizioni (Tab. 221-1). Analogamente, onde T molto positive non sono solo indice di un evento ischemico iperacuto, ma possono derivare, tra le altre condizioni, da variazioni fisiologiche, da iperkaliemia, da danno cerebrovascolare e da aumentato carico ventricolare sinistro secondario a riflusso mitralico o aortico.

Prolungamenti del segmento ST e onde T molto positive si possono comunemente osservare nelle derivazioni V_1 e V_2 nel caso di blocco di branca sinistro o di ipertrofia ventricolare sinistra, in assenza di ischemia. La diagnosi differenziale delle onde Q (Tab. 221-2) deve quindi prendere in

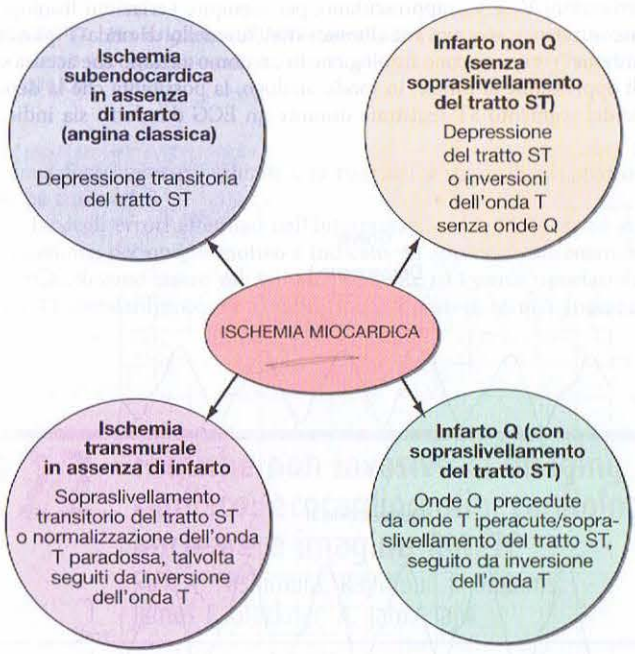


FIGURA 221-14 Variabilità dei tracciati ECG in caso di ischemia del miocardio. L'ECG può anche presentarsi normale o non specificamente alterato; le varie categorie, inoltre, non si escludono a vicenda. Per esempio, un infarto non Q può evolvere a infarto Q, sopraslivellamenti ST possono essere seguiti da infarto non Q oppure depressioni ST e inversioni dell'onda T possono precedere l'infarto Q. (*Da:* Goldberger, 2006.)

TABELLA 221-1 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE ELEVAZIONI DEL SEGMENTO ST

Ischemia/infarto miocardico
Ischemia transmurale non infartuale (quadro di angina di Prinzmetal)
Infarto miocardico acuto
Post-infarto miocardico (quadro di aneurisma ventricolare)
Pericardite acuta
Variante normale (quadro di "ripolarizzazione precoce")
Ipertrofia ventricolare sinistra/blocco di branca sinistra[a]
Altre forme (più rare)
Sindrome di Brugada (quadro simil-blocco di branca destro con sopraslivellamenti del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre)[a]
Farmaci antiaritmici di classe 1C[a]
Cardioversione con defibrillatore-cardiovertitore
Ipercalcemia[a]
Iperkaliemia[a]
Ipotermia (onda J/onda di Osborn)
Lesione miocardica
Miocardite
Tumore che invade il ventricolo sinistro
Trauma ventricolare

[a] Di solito l'elevazione è limitata a V_1-V_2 o V_3.
Fonte: Goldberger, 2006; con modifiche.

TABELLA 221-2 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE ONDE Q (CON ESEMPI SELEZIONATI)

Fattori fisiologici e posizionali
Variazioni fisiologiche "settali" delle onde Q
Variazioni fisiologiche delle onde Q nelle derivazioni V_1, V_2, aVL, III e aVF
Pneumotorace sinistro o destrocardia: perdita della progressione laterale dell'onda R
Danno del miocardio o infiltrazione
Processi acuti: ischemia del miocardio o infarto, miocardite, iperkaliemia
Processi cronici: infarto del miocardio, miocardiopatia idiopatica, miocardite, amiloidosi, tumore, sarcoma, sclerodermia, malattia di Chagas, cisti da echinococco
Ipertrofia ventricolare/dilatazione
Sinistra (scarsa progressione dell'onda R[a])
Destra (progressione inversa dell'onda R[b] o scarsa progressione dell'onda R[a], in particolare in presenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva)
Miocardiopatia ipertrofica (può simulare i sintomi di un infarto anteriore, inferiore, posteriore o laterale)
Anomalie della conduzione
Blocco di branca sinistro (scarsa progressione dell'onda R[a])
Sindrome di Wolff-Parkinson-White

[a] Onde R piccole o assenti a destra nelle derivazioni precordiali medie.
[b] Progressiva riduzione dell'ampiezza dell'onda R nelle derivazioni comprese tra V_1 e quelle precordiali medie o laterali.
Fonte: Goldberger, 2006.

considerazione alterazioni fisiologiche o posizionali, ipertrofia ventricolare, danno miocardico acuto o cronico non coronarico, miocardiopatia ipertrofica e alterazioni della conduzione ventricolare. Molti fattori, tra i quali l'assunzione di digitale, l'ipertrofia ventricolare e l'ipokaliemia, possono causare un sottoslivellamento del segmento ST simile a quella riscontrata nell'ischemia subendocardica; inoltre, una marcata inversione dell'onda T può manifestarsi, tra le altre condizioni, in caso di ipertrofia ventricolare, miocardiopatia, miocardite e danno cerebrovascolare (in particolare emorragie intracraniche).

FATTORI METABOLICI ED EFFETTI FARMACOLOGICI

Molte alterazioni metaboliche e agenti farmacologici alterano l'ECG, determinando in particolare variazioni della ripolarizzazione (ST-T-U) e talvolta prolungamento del complesso QRS; inoltre, alcune alterazioni elettrolitiche potenzialmente fatali possono essere inizialmente diagnosticate e in seguito monitorate con l'ECG. L'*iperkaliemia* produce una serie di cambiamenti (Fig. 221-15) che di solito hanno inizio con un accorciamento e un innalzamento del picco delle onde T; un ulteriore aumento della concentrazione extracellulare di K^+ conduce a disturbi della conduzione AV, diminuzione dell'ampiezza dell'onda P e allargamento dell'intervallo QRS. Un'iperkaliemia grave può provocare arresto cardiaco con un meccanismo di rallentamento di tipo sinusoidale (modello "senza onda") seguito da asistolia. L'*ipokaliemia* (Fig. 221-16) prolunga la ripolarizzazione ventricolare, spesso con onde U marcate; il prolungamento dell'intervallo QT si osserva anche durante la somministrazione di farmaci che aumentano la durata del potenziale d'azione ventricolare, come gli antiaritmici di classe 1A e i farmaci correlati (per es., chinidina, disopiramide, procainamide, antidepressivi triciclici, fenotiazine) e quelli di classe III [amiodarone (Fig. 221-16), sotalolo, ibutilide]. Negli episodi di emorragia intracranica, in particolare nell'emorragia subaracnoidea (quadro "onda-T CVA") (Fig. 221-16), può manifestarsi un marcato allungamento dell'intervallo QT, alcune volte accompagnato da profonde e ampie inversioni dell'onda T. Anche l'*ipotermia* sistemica prolunga la ripolarizzazione, solitamente con una peculiare convessità del punto J (onda di Osborn). L'*ipocalcemia* prolunga l'intervallo QT (tratto ST), mentre l'*ipercalcemia* lo accorcia (Fig. 221-17). I glucosidi digitalici riducono l'intervallo QT, con un caratteristico slivellamento "a scodella" del complesso ST-onda T (*effetto digitalico*).

Molti altri fattori sono coinvolti nelle variazioni dell'ECGrafico, in particolare le alterazioni della ripolarizzazione ventricolare. Gli appiattimenti dell'onda T, le inversioni minime dell'onda T o lievi slivellamenti del segmento ST ("cambiamenti non specifici dell'onda ST-T") possono essere registrati in presenza di modificazioni degli equilibri acido-base ed elettrolitico, di svariate patologie infettive, di alterazioni del sistema nervoso centrale, di disfunzioni endocrine, di alcuni farmaci, di ischemia, di ipossia e praticamente di ogni tipo di alterazione cardiopolmonare. Mentre lievi alterazioni dell'onda ST-T possono essere marker di ischemia, le variazioni transitorie non specifiche della ripolarizzazione possono manifestarsi in individui sani anche nel periodo postprandiale o in seguito a cambiamenti della postura (ortostatismo), in caso di iperventilazione o di sforzo fisico.

ALTERNANZA ELETTRICA

L'alternanza elettrica, cioè un'alterazione del voltaggio da battito a battito del segnale ECGrafico, è un tipo comune di risposta cardiovascolare non lineare dovuta a perturbazioni emodinamiche ed elettrofisiologiche di diversa natura. L'alternanza elettrica totale (P-QRS-T) con tachicardia sinusale è, per esempio, un segno relativamente specifico di versamento pericardico, solitamente associato a tamponamento cardiaco; il meccanismo è dovuto a una torsione periodica del cuore all'interno del versamento, a una frequenza pari alla metà della frequenza cardiaca. L'alternanza della ripolarizzazione (ST-T o onda U) è un segnale di instabilità elettrica e può precedere un episodio di tachiaritmia ventricolare.

INTERPRETAZIONE CLINICA DELL'ECG

Un'accurata analisi dell'ECG richiede attenzione e conoscenza del problema. L'interpretazione dovrebbe sempre essere effettuata considerando l'età, il sesso e le condizioni cliniche del paziente. Le inversioni dell'onda T nelle derivazioni V_1 e V_3 rappresentano, per esempio, variazioni fisiologiche se riscontrate in una giovane donna sana ("modello di onda-T giovanile persistente"), ma non sono fisiologiche in un uomo anziano che accusa senso di oppressione al torace; in modo analogo, la possibilità che la depressione del segmento ST registrata durante un ECG da sforzo sia indice di

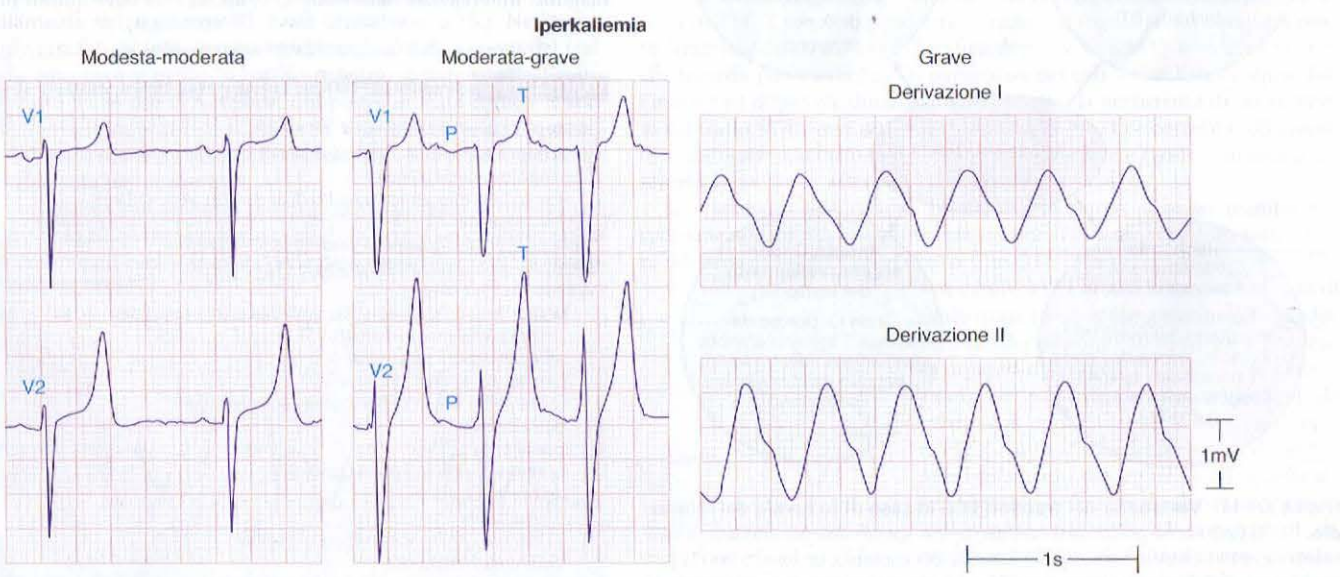


FIGURA 221-15 L'alterazione elettrocardiografica più precoce nell'iperkaliemia è data di solito da onde T "a tenda". Con ulteriori aumenti della potassiemia i complessi QRS si allargano, le onde P diminuiscono di ampiezza e possono scomparire. Infine, compare un aspetto sinusoidale che porta all'asistolia, a meno che non sia instaurata una terapia d'emergenza. (*Da:* Goldberg, 2006.)

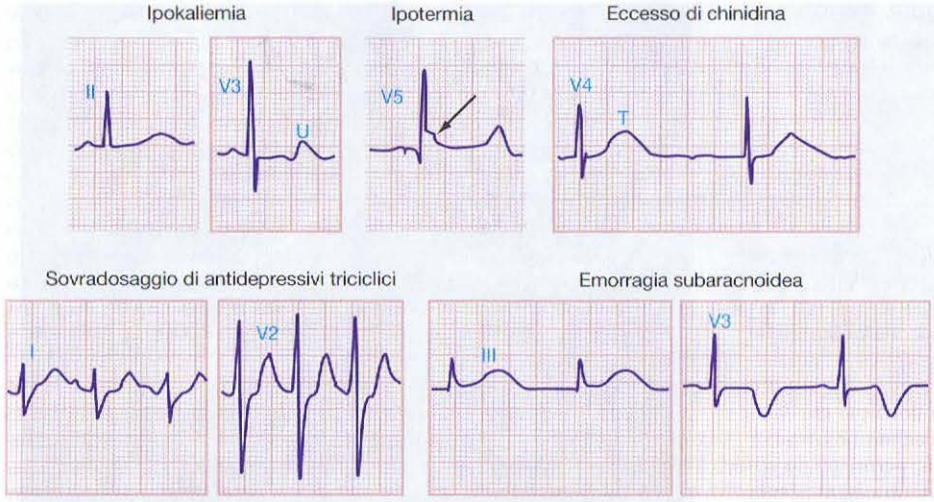


FIGURA 221-16 Alcune situazioni metaboliche, diversi farmaci e altri fattori possono rallentare la ripolarizzazione ventricolare causando un prolungamento dell'intervallo QT o marcate onde U. Un prolungamento della ripolarizzazione, in particolare nel caso di ipokaliemia, alterazioni ereditarie dei canali ionici, o di assunzione di farmaci, aumenta la suscettibilità all'insorgenza di tachicardia ventricolare con torsione di punta (Cap. 226). L'ipotermia sistemica marcata è associata a una chiara "spalla convessa" al punto J (onda di Osborn, *freccia*), dovuta ad alterate caratteristiche dei potenziali d'azione vetricolari. Da notare la presenza di un prolungamento dei complessi QRS e dell'intervallo QT associato a tachicardia sinusale in caso di sovradosaggio di antidepressivi triciclici.

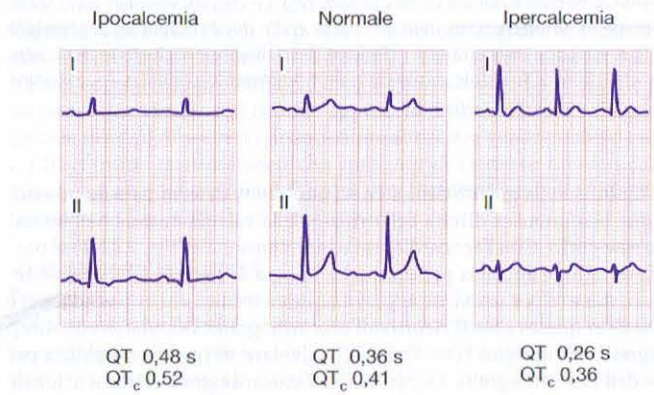


FIGURA 221-17 Prolungamento dell'intervallo Q-T (parte del tratto ST) tipico dell'ipocalcemia. L'ipercalcemia può causare un accorciamento del segmento ST e dell'intervallo QT.

ischemia dovrebbe essere valutata sulla base dell'esistenza di una precedente malattia coronarica.

Molti degli errori effettuati nell'interpretazione dell'ECG sono errori di omissione; per questo motivo è indicato un approccio sistematico. In ogni ECG devono essere valutati attentamente i 14 punti riportati di seguito: 1) standardizzazione (calibrazione) e fattori tecnici (posizionamento della derivazione e artefatti); 2) frequenza cardiaca; 3) ritmo; 4) intervallo PR/conduzione AV; 5) intervallo QRS; 6) intervallo QT/QT_c; 7) asse elettrico QRS medio; 8) onde P; 9) voltaggi QRS; 10) progressione dell'onda R precordiale; 11) onde Q anomale; 12) segmenti ST; 13) onde T; 14) onde U.

Dunque, l'interpretazione del tracciato ECGrafico deve essere effettuata solamente dopo avere analizzato tutti questi punti; inoltre, quando sia opportuno, dovrebbero essere indicate correlazioni o possibilità cliniche importanti. Per esempio, la presenza contemporanea di alterazioni atriali sinistre (dilatazione) e di segni di ipertrofia del ventricolo destro è indice di stenosi mitralica, mentre un basso voltaggio con tachicardia sinusale avvalora l'ipotesi di un tamponamento pericardico o di una broncopneumopatia cronica ostruttiva. Il sovradosaggio di antidepressivi triciclici si manifesta con tachicardia sinusale, accompagnata da alterazioni dello stato mentale e da un prolungamento di QRS e QT (U) (Fig. 221-16). La presenza della triade costituita da onde T a punta (iperkaliemia), QT lungo per un allungamento del tratto ST (ipocalcemia) e ipertrofia ventricolare sinistra (ipertensione arteriosa) suggerisce invece un'insufficienza renale cronica. Fondamentale è il confronto con esami ECGrafici precedenti. **La diagnosi e il trattamento di specifici quadri di aritmia e disturbi della conduzione sono discussi nei capitoli 225 e 226.**

ELETTROCARDIOGRAFIA COMPUTERIZZATA

L'impiego di sistemi ECGrafici computerizzati è ampiamente diffuso. I sistemi digitali consentono l'immagazzinamento e il rapido recupero di migliaia di tracciati ECGrafici. Nonostante i progressivi miglioramenti, tuttavia, l'interpretazione al computer degli ECG ha ancora notevoli limitazioni. Sono più probabili letture incomplete o inaccurate in caso di aritmie e anomalie complesse. L'interpretazione computerizzata (comprese le misurazioni degli intervalli di base dell'ECG), quindi, non dovrebbe essere accettata se non accompagnata da un'attenta revisione da parte del medico.

BIBLIOGRAFIA

ASHLEY EA et al: An evidence-based review of the resting electrocardiogram as a screening technique for heart disease. Prog Cardiovasc Dis 44:55, 2001

GOLDBERGER AL: *Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach*, 7th ed. St. Louis, Mosby/Elsevier, 2006

GUGLIN MF, THATAI D: Common errors in computer electrocardiogram interpretation. Int J Cardiol 106:232, 2006

MIRVIS DM, GOLDBERGER AL: Electrocardiography, in *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008

SURAWICZ B, KNILANS TK: *Chou's Electrocardiography in Clinical Practice*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2001

222 Tecniche non invasive di imaging cardiaco: ecocardiografia, cardiologia nucleare e imaging RM/TC

Rick A. Nishimura, Raymond J. Gibbons, James F. Glockner, A. Jamil Tajik

Negli ultimi decenni le tecniche diagnostiche di imaging hanno notevolmente migliorato la pratica della cardiologia. L'ecocardiografia bidimensionale, mediante l'uso di ultrasuoni, permette di visualizzare il cuore in tempo reale, dando la possibilità di valutazioni istantanee dello stato del miocardio, delle cavità cardiache, delle valvole, del pericardio e dei grandi vasi. L'ecocardiografia Doppler misura la velocità del flusso ematico ed è diventata un'alternativa non invasiva al cateterismo cardiaco per la valutazione emodinamica. L'ecocardiografia transesofagea fornisce immagini ad alta risoluzione delle strutture posteriori del cuore, in particolar modo dell'atrio sinistro, della valvola mitrale e dell'aorta. La cardiologia nucleare si avvale dell'uso di isotopi radioattivi per valutare la perfusione e la funzionalità miocardica e ha contribuito in larga misura alla valutazione del paziente con malattia ischemica. La risonanza magnetica (RM) e la tomografia computerizzata (TC) sono in grado di definire struttura e funzione del cuore con immagini ad alta risoluzione. Tali tecniche sono particolarmente utili per l'esame delle masse cardiache, del pericardio e dei grandi vasi. Oggi, con la RM da stress è possibile valutare sia la funzione ventricolare che la perfusione. Nei pazienti con sospetta coronaropatia sono di crescente utilità sia la TC, che permette di visualizzare calcificazioni coronariche, sia la visualizzazione diretta delle arterie corona-

rie con l'angio-TC. Questo capitolo illustra i concetti basilari dell'imaging cardiaco non invasivo e le indicazioni cliniche per ciascuna tecnica. **Le illustrazioni di questo capitolo sono integrate dalle immagini statiche e dai filmati contenuti nel capitolo e20: "Atlante di imaging cardiologico non invasivo".**

ECOCARDIOGRAFIA

ECOCARDIOGRAFIA BIDIMENSIONALE

Principi basilari L'ecocardiografia bidimensionale è un metodo basato sulla riflessione degli ultrasuoni da parte delle strutture cardiache per fornire immagini del cuore (Tab. 222-1). Nel caso di un ecocardiogramma transtoracico, l'immagine viene ottenuta con un trasduttore manuale posizionato direttamente sulla parete toracica. In alcuni pazienti può essere indicata l'esecuzione di un ecocardiogramma transesofageo, in cui il trasduttore di ultrasuoni viene montato sull'estremità di un endoscopio che viene posizionato nell'esofago e diretto verso le camere cardiache.

Gli attuali strumenti ecocardiografici sono portatili, permettendo così il loro uso al letto del paziente; ciò consente di ottenere immagini istantanee delle strutture cardiache anche in unità intensive o in situazioni critiche. Sono oggi disponibili unità ecocardiografiche "palmari", di peso inferiore a 2,7 kg, che favoriscono l'utilizzo e la trasportatilità dell'ecocardiografo. Queste unità stanno diventando un'essenziale metodica diagnostica iniziale per il paziente critico in pronto soccorso e in altre situazioni d'emergenza.

Una limitazione dell'ecocardiografia bidimensionale con approccio transtoracico è la scarsa qualità delle immagini che si ottengono in alcuni pazienti, particolarmente in quelli con parete toracica di spessore aumentato o grave malattia polmonare. Le onde degli ultrasuoni vengono scarsamente trasmesse attraverso il parenchima polmonare. L'innovazione tecnologica ha reso disponibili mezzi come l'utilizzo della seconda armonica e dei mezzi di contrasto endovenosi (che attraversano la circolazione polmonare) che possono essere utilizzati per migliorare la definizione dei margini endocardici nei pazienti con finestre acustiche insufficienti.

Dimensioni delle cavità e funzione cardiaca L'ecocardiografia bidimensionale rappresenta l'esame ideale per valutare le dimensioni e la funzione del ventricolo sinistro (Fig. 222-1). Operatori esperti sono in grado di ottenere una valutazione qualitativa dei diametri cavitari ventricolari e della funzione sistolica direttamente dalle immagini bidimensionali. L'ecografia bidimensionale è utile nella diagnosi di ipertrofia ventricolare sinistra ed è la modalità di scelta per la diagnosi di miocardiopatia ipertrofica. Attraverso un'analisi visiva possono essere valutate le dimensioni delle altre camere (atrio sinistro e cavità destre).

Anomalie valvolari (Vedi Cap. 230) L'ecocardiografia bidimensionale rappresenta il "gold standard" per la visualizzazione della morfologia e del movimento delle valvole. È possibile determinare spessore e mobilità delle cuspidi, individuare la presenza di calcificazioni e valutare l'aspetto delle strutture sotto- e sopravalvolari. L'ispessimento e la diminuita mobilità delle valvole permettono una diagnosi affidabile di stenosi valvolare. L'ecocardiografia bidimensionale rappresenta il test migliore per la diagnosi della stenosi mitralica, che produce tipiche fusioni e atteggiamenti cupoliformi nella fase diastolica. La gravità della stenosi può essere determinata da una misurazione planimetrica diretta dell'orifizio della valvola mitrale nell'immagine in asse corto. Con l'ecocardiografia bidimensionale (Fig. 222-2) si possono determinare anche la presenza e l'eziologia di stenosi delle valvole semilunari, mentre per stimarne la gravità questa tecnica è meno affidabile; è necessario in questo caso il ricorso all'ecocardiografia Doppler (vedi oltre). La diagnosi di rigurgito (insufficienza) valvolare deve essere stabilita per mezzo dell'ecocardiografia Doppler, ma l'ecocardiografia bidimensionale rappresenta un test prezioso per determinarne l'eziologia oltre che ad avere informazioni sulle sue ripercussioni in termini di dimensioni, forma e funzione ventricolare.

TABELLA 222-1 IMPIEGO CLINICO DELL'ECOCARDIOGRAFIA

Ecocardiografia bidimensionale	**Ecocardiografia Doppler**
Camere cardiache	Stenosi valvolare
Dimensione delle camere	Gradiente
Ipertrofia ventricolare sinistra	Area valvolare
Anomalie della motilità parietale regionale	Insufficienza valvolare
Valvole	Semiquantitativo
Morfologia e mobilità	Pressioni intracardiache
Pericardio	Flusso volumetrico
Versamento	Riempimento diastolico
Tamponamento	Shunt intracardiaci
Masse	**Ecocardiografia transesofagea**
Grandi vasi	Inadeguate immagini transtoraciche
Ecocardiografia da stress	Malattia dell'aorta
Bidimensionale	Endocardite infettiva
Ischemia miocardica	Sorgenti emboliche
Miocardio vitale	Protesi valvolari
Doppler	Intraoperatoria
Malattie valvolari	

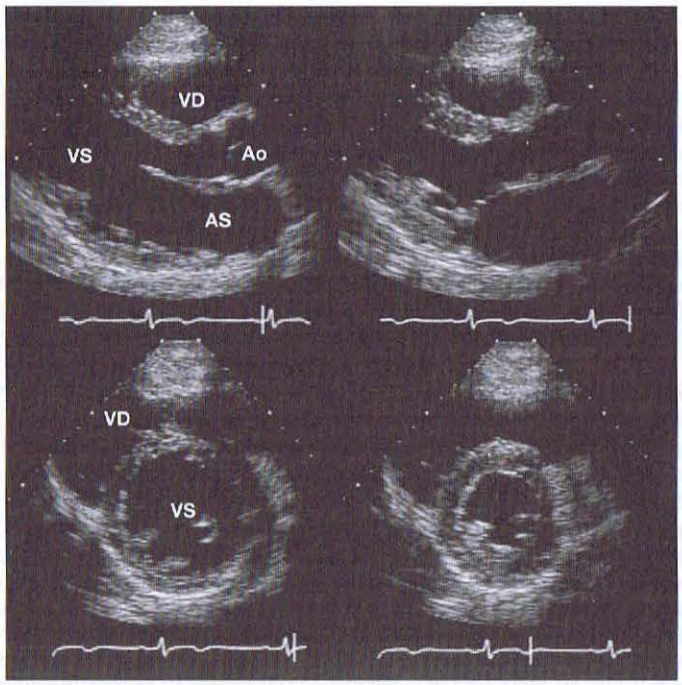


FIGURA 222-1 Ecocardiografia bidimensionale di un paziente con cuore normale. ***In alto:*** parasternale in asse lungo durante diastole (*a sinistra*) e sistole (*a destra*). Durante la sistole si rilevano un ispessimento del miocardio e una riduzione nelle dimensioni del ventricolo sinistro (VS). Le cuspidi valvolari sono sottili e molto aperte. ***In basso:*** parasternale in asse corto durante diastole (*a sinistra*) e sistole (*a destra*) che dimostra una riduzione delle dimensioni cavitarie del ventricolo sinistro durante la sistole, come pure un ispessimento parietale. AS, atrio sinistro; VD, ventricolo destro; Ao, aorta.

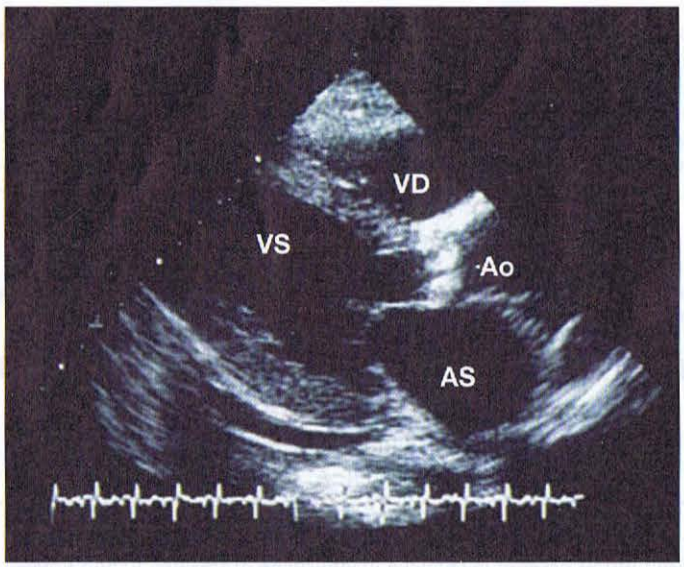


FIGURA 222-2 Fermo immagine di ecocardiografia bidimensionale; proiezione parasternale in asse lungo di un paziente con stenosi aortica. La valvola aortica è calcifica e ha un'apertura ridotta durante la sistole. Ao, aorta; AS, atrio sinistro; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

Malattie del pericardio (Vedi Cap. 232) L'ecocardiografia bidimensionale è il test d'elezione per l'individuazione del versamento pericardico, facilmente visualizzabile come un'immagine nera che circonda il cuore (Fig. 232-4). Nei pazienti emodinamicamente instabili con tamponamento pericardico i tipici reperti ecocardiografici includono una vena cava inferiore dilatata e collasso dell'atrio destro seguito da collasso del ventricolo destro in genere alla base del ventricolo. La pericardiocentesi guidata ecocardiograficamente è ormai diventata pratica comune. Un ecocardiogramma bidimensionale permette di visualizzare direttamente la localizzazione del liquido pericardico in relazione al punto d'ingresso dell'ago.

Masse intracardiache (Vedi Cap. 233) Le masse intracardiache possono venire ben visualizzate mediante ecocardiogramma bidimensionale. Le masse solide appaiono come strutture ecodense che possono essere localizzate all'interno delle camere cardiache o infiltranti il miocardio e il pericardio. Un *trombo nel ventricolo sinistro* appare come una struttura ecodensa, solitamente nella regione apicale e associato ad anomalie della motilità parietale regionale. La conformazione e la mobilità del trombo possono essere predittive di eventi embolici. Le vegetazioni appaiono come ecodensità mobili lineari adese ai lembi valvolari. Il mixoma atriale può essere diagnosticato dalla presenza di una massa mobile ben circoscritta adesa al setto interatriale (Fig. 233-1). Le immagini ad alta risoluzione ottenibili con l'ecocardiografia transesofagea possono talvolta essere d'aiuto nella diagnosi delle masse cardiache, particolarmente quelle con diametro <1 cm.

Malattie dell'aorta (Vedi Cap. 242) L'ecocardiografia bidimensionale può fornire informazioni estremamente utili sulle malattie dell'aorta. L'aorta ascendente prossimale, l'arco e l'aorta discendente distale possono essere ben visualizzati tramite approccio transtoracico. La diagnosi definitiva nei casi di sospetta dissecazione aortica in genere richiede un ecocardiogramma transesofageo che consente di ottenere rapidamente immagini ad alta definizione dell'aorta prossimale ascendente e discendente toracica (Fig. 222-3).

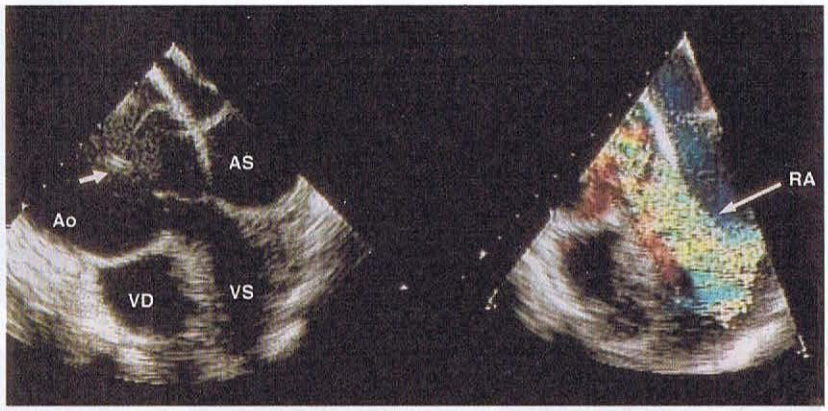


FIGURA 222-3 Ecocardiogramma transesofageo di un paziente con dilatazione aortica, dissecazione dell'aorta e grave rigurgito aortico. La *freccia* indica il lembo intimale che si osserva nell'aorta ascendente dilatata. ***A sinistra:*** visione dall'apice secondo l'asse lungo dell'immagine bidimensionale in bianco e nero durante la diastole. ***A destra:*** immagine *color-flow* che evidenzia un ampio getto a mosaico da rigurgito aortico. Ao, aorta; VD, ventricolo destro; RA, rigurgito aortico, AS, atrio sinistro; VS, ventricolo sinistro.

ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER

Principi di base L'ecocardiografia Doppler utilizza la riflessione degli ultrasuoni da parte dei globuli rossi circolanti per misurare la velocità del flusso sanguigno attraverso le valvole, all'interno delle camere cardiache e attraverso i grandi vasi. Le caratteristiche di flusso normali e anormali possono quindi essere valutate in maniera non invasiva. Le *immagini flussimetriche Doppler a colori* associate alle immagini ecocardiografiche bidimensionali evidenziano le velocità di flusso in tempo reale. I differenti colori indicano la direzione del flusso sanguigno (rosso in direzione del trasduttore e blu in allontanamento dal trasduttore); l'eventuale presenza di colore verde indica turbolenza. Ciò consente di evidenziare la presenza di flussi rigurgitanti e di shunt. La *misurazione Doppler pulsata* permette di calcolare la velocità del flusso sanguigno in uno specifico punto di un'immagine bidimensionale ed evidenzia le velocità sotto forma di spettro usando il tempo come asse *x*. L'*ecocardiografia Doppler continua* permette di misurare l'alta velocità del flusso sanguigno diretto lungo la linea del fascio Doppler, come per esempio nel caso di stenosi valvolare, rigurgito valvolare o shunt intracardiaco. Queste alte velocità possono essere usate per calcolare i gradienti di pressione intracardiaci applicando l'equazione di Bernoulli modificata:

$$\text{Variazione di pressione} = 4 \times (\text{velocità})^2$$

Il gradiente di pressione derivato può essere usato per determinare le pressioni intracardiache e la gravità delle stenosi.

L'*ecocardiografia Doppler tissutale* misura la velocità del miocardio. Quest'ultima è assai inferiore rispetto alla velocità di spostamento degli eritrociti. L'analisi del movimento specifico del miocardio permette di quantificare la contrazione e il rilasciamento delle diverse aree miocardiche.

Gradiente valvolare In presenza di stenosi valvolari vi è un aumento della velocità di flusso sanguigno attraverso la valvola stenotica. Posizionando il fascio Doppler continuo lungo il flusso di sangue si può calcolare la velocità.

Insufficienze valvolari L'insufficienza valvolare può venire diagnosticata mediante ecocardiografia Doppler, evidenziando un anomalo flusso retrogrado attraverso una valvola. Le immagini a colori consentono la visualizzazione di un flusso turbolento ad alta velocità nella cavità prossimale all'insufficienza valvolare (Fig. 222-3). La sensibilità di tale tecnica è elevata ed è in grado di evidenziare rigurgiti lievi e moderati anche in assenza di riscontri auscultatori durante la visita. Le dimensioni e l'estensione del flusso colorato all'interno della camera cardiaca forniscono una stima semiqualitativa della gravità dell'insufficienza.

Pressioni intracardiache Le pressioni intracardiache possono essere calcolate dal picco del segnale Doppler continuo di un rigurgito valvolare. Applicando l'equazione di Bernoulli al picco di velocità, è possibile ottenere il gradiente di pressione tra due camere cardiache. Questo viene comunente applicato in presenza di rigurgito tricuspidale, calcolando in tal modo il gradiente di pressione sistolica tra atrio destro e ventricolo destro. Assumendo un valore standard di pressione dell'atrio destro da aggiungere a questo gradiente, si ottiene il valore di pressione sistolica del ventricolo destro, che indica la pressione sistolica dell'arteria polmonare in assenza di ostruzioni del tratto di efflusso ventricolare destro (Fig. 222-4).

Gittata cardiaca Il volume di un flusso (o il volume d'eiezione e la gittata cardiaca) può essere misurato in maniera affidabile e non invasiva con l'ecocardiografia Doppler. Il flusso viene calcolato come il prodotto dell'area del lume del vaso (o della cavità attraverso cui scorre il sangue) e della velocità del flusso ematico (che viene valutata utilizzando il Doppler continuo). L'integrale tempo-velocità può essere utilizzato per calcolare il flusso pulsatile e questo integrale moltiplicato per la superficie, per esempio quella della radice aortica, dà come risultato il volume d'eiezione, il quale moltiplicato per la frequenza cardiaca dà la gittata cardiaca.

Riempimento diastolico L'ecocardiografia Doppler consente di eseguire una valutazione non invasiva del riempimento ventricolare diastolico. Le curve di velocità transmitralica riflettono i relativi gradienti di pressione tra atrio sinistro e ventricolo sinistro durante il periodo di riempimento diastolico. Esse sono influenzate dal grado di rilasciamento ventricolare, dalle forze di spinta durante il passaggio attraverso la valvola e dalla compliance del ventricolo sinistro. In condizioni patologiche vi è una progressione della disfunzione diastolica che può venire monitorata mediante le curve di velocità del flusso Doppler. Nella fase iniziale della disfunzione diastolica vi è principalmente un alterato rilasciamento con riduzione del flusso transmitralico iniziale e incremento compensatorio del flusso durante la contrazione atriale (Fig. 222-5). Durante la progressione della malattia si verificano un aumento della pressione atriale sinistra e una riduzione della compliance del ventricolo sinistro, che determinano un aumento della velocità iniziale del flusso transmitralico e un accorciamento della decelerazione del flusso in protodiastole; il pattern di riempimento diventa quindi normale e viene detto di *pseudonormalizzazione*. Nei pazienti con disfunzione diastolica più grave e ulteriore elevazione della pressione atriale sinistra, la velocità del flusso protodiastolico aumenta ulteriormente. Questa condizione prende il nome di *pattern di riempimento restrittivo*. L'analisi delle velocità tissutali Doppler del movimento dell'annulus e delle velocità di flusso nelle cavità del cuore destro forniscono ulteriori informazioni sulle proprietà diastoliche.

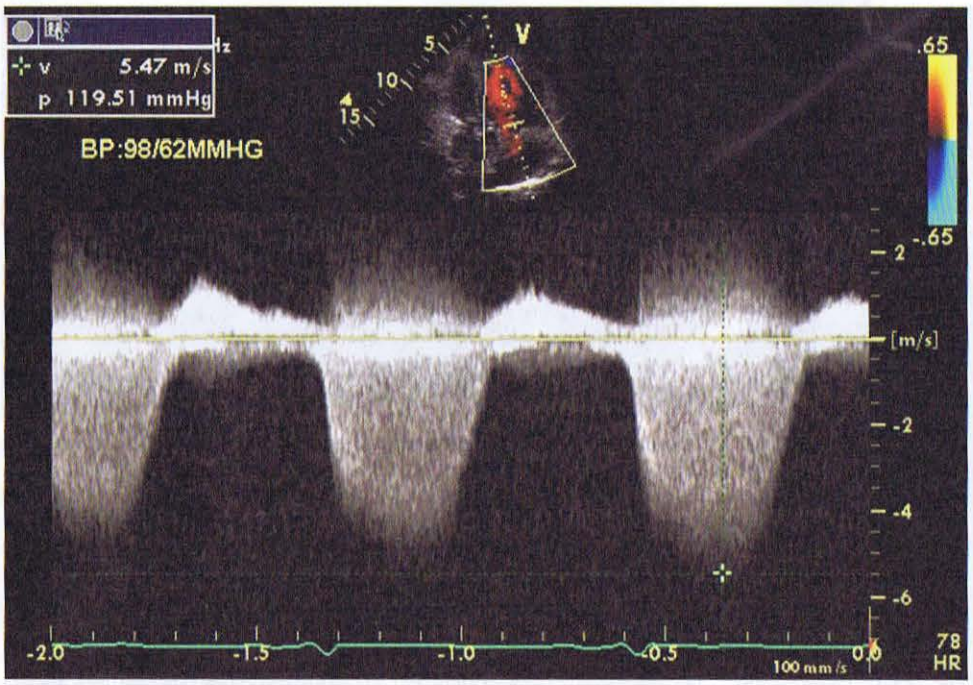


FIGURA 222-4 Ecocardiografia Doppler continua di un'insufficienza tricuspidalica in un paziente con ipertensione polmonare. È presente un aumento della velocità del flusso dal ventricolo destro nell'atrio destro a 5,4 m/s. Utilizzando l'equazione di Bernoulli modificata, il picco del gradiente pressorio tra il ventricolo e l'atrio destro durante la sistole risulta essere di 120 mmHg. Assumendo che la pressione in atrio destro sia di 10 mmHg, la pressione sistolica nel ventricolo destro risulta di 130 mmHg. In assenza di ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo destro, questo indica la presenza di ipertensione polmonare severa con una pressione sistolica nelle arterie polmonari di 130 mmHg.

Cardiopatia congenita (Vedi Cap. 229) L'ecocardiografia Doppler e quella bidimensionale sono molto utili nella valutazione dei pazienti con cardiopatia congenita, soprattutto della stenosi o insufficienza congenita delle valvole cardiache. Il riscontro e la stima semiquantitativa di uno shunt intracardiaco possono essere eseguiti con l'ecocardiografia Doppler e bidimensionale (Fig. 229-1) che consentono di porre l'indicazione alla correzione chirurgica di shunt o condotti anomali.

ECOCARDIOGRAFIA DA STRESS

L'ecocardiogramma bidimensionale e Doppler vengono solitamente eseguiti in condizioni di riposo. Ulteriori informazioni possono però essere ottenute valutando le stesse immagini durante esercizio (test da sforzo) o stress farmacologico. Le indicazioni primarie all'esecuzione di un ecocardiogramma da stress riguardano la conferma di una cardiopatia ischemica sospetta e la stima della sua gravità (vedi oltre).

Prima della comparsa dei sintomi o delle alterazioni elettrocardiografiche si può evidenziare una riduzione della contrattilità sistolica dell'area ischemica, la cosiddetta *anomalia della mobilità parietale regionale*. La comparsa di nuove anomalie della motilità parietale regionale, una riduzione della frazione di eiezione e un aumento del volume telesistolico durante stress sono tutti indici di ischemia miocardica. Il test da sforzo è solitamente eseguito con protocolli di esercizio sul tappeto scorrevole (treadmill) o sul cicloergometro, eseguendo l'ecocardiogramma prima e immediatamente dopo l'esercizio. Nei pazienti che non sono in grado di compiere l'esercizio può essere condotto un test farmacologico mediante infusione di dobutamina, che determina un aumento della richiesta miocardica di ossigeno. L'ecocardiogramma con dobutamina viene anche utilizzato per verificare la vitalità miocardica di pazienti con ridotta funzione sistolica e concomitante coronaropatia.

L'ecocardiografia Doppler può essere eseguita a riposo e durante esercizio in pazienti con valvulopatia al fine di determinare la risposta emodinamica allo stress. In pazienti con bassa gittata e stenosi aortica con gradiente modesto, le modificazioni di gradiente indotte dalla stimolazione con dobutamina sono di importante valore diagnostico e terapeutico.

ECOCARDIOGRAFIA TRANSESOFAGEA

L'esame è indicato in tutti i casi in cui l'approccio transtoracico non abbia fornito immagini di buona qualità. Le malattie dell'aorta, specialmente la dissezione, sono ben valutabili con tale approccio (Fig. 222-3). Una classica indicazione all'esecuzione dell'ecografia transesofagea è la valutazione di una fonte emboligena, come per esempio un trombo atriale, la pervietà del forame ovale e placche ateromasiche aortiche. Possono essere ben visualizzate anche altre masse, soprattutto a livello atriale, come pure la presenza di vegetazioni per la diagnosi di endocardite infettiva. In tali circostanze, l'ecocardiografia transesofagea è usata prima della cardioversione per valutare la presenza di un trombo nell'atrio sinistro o nell'auricola atriale sinistra. Se non sono presenti trombi, la cardioversione può essere praticata con sicurezza in situazioni d'emergenza, a patto che venga effettuato un trattamento anticoagulante a dosaggio pieno prima, durante e dopo il procedimento.

ECOCARDIOGRAFIA D'EMERGENZA

Un importante vantaggio dell'ecocardiografia è la possibilità di ottenere immagini istantanee delle strutture cardiache per un'interpretazione immediata al letto del paziente. Di conseguenza, questa tecnica è divenuta la metodica di imaging ideale nelle emergenze cardiache.

Situazione emodinamica instabile Nei pazienti con situazione emodinamica instabile, l'ecocardiografia è in grado di valutare le dimensioni e la funzione del ventricolo sinistro e del ventricolo destro, così come di individuare la presenza di rigurgito valvolare acuto e di tamponamento pericardico. L'ecocardiografia risulta particolarmente utile nel paziente instabile dal punto di vista emodinamico in seguito a infarto miocardico (Capp. 239 e 266), situazione in cui possono essere diagnosticate complicanze meccaniche acute (per es., rottura dei muscoli papillari, difetto del setto interventricolare, perforazione miocardica con tamponamento e infarto del ventricolo destro); queste condizioni devono essere differenziate da una grave disfunzione sistolica del ventricolo sinistro.

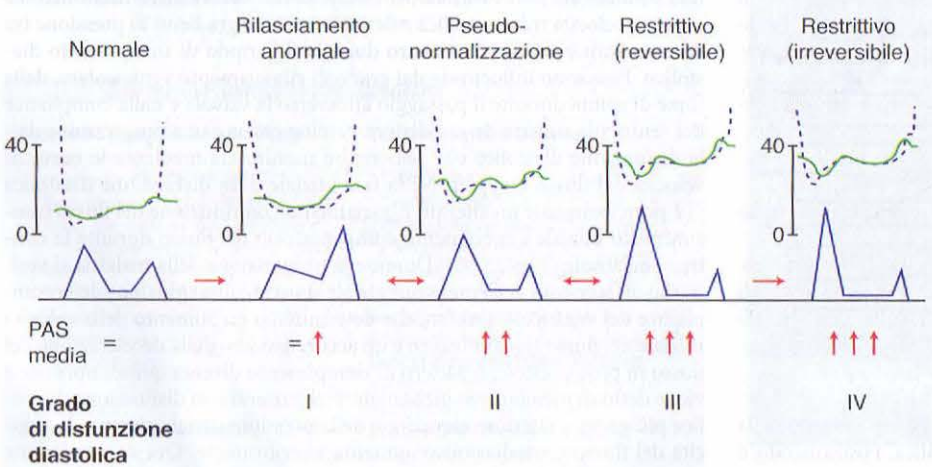


FIGURA 222-5 Diagramma che illustra la progressione della disfunzione diastolica. ***In alto:*** pressioni atriali e ventricolari sinistre. ***Al centro:*** velocità del flusso transmitralico misurata con l'ecocardiografia Doppler. ***In basso:*** grado di disfunzione diastolica. PAS, pressione atriale sinistra.

Dolore toracico (Vedi Cap. 13) L'ecocardiografia può essere utile in pazienti selezionati affetti da sindromi da dolore toracico. Per coloro che presentano un elettrocardiogramma dubbio, il riscontro ecocardiografico di anomalie del movimento parietale regionale può condurre alla diagnosi di ischemia miocardica all'origine del dolore. Grazie all'ecocardiografia possono essere diagnosticate anche altre cause di dolore toracico, come la dissezione acuta o la pericardite con versamento.

CARDIOLOGIA NUCLEARE

PRINCÌPI BASILARI

Tutti gli studi di cardiologia nucleare hanno come presupposto l'iniezione di un isotopo che emette fotoni, generalmente raggi γ, generati dal decadimento radioattivo quando il nucleo di un isotopo passa da un livello di energia superiore a uno inferiore. Le immagini con radionuclidi utilizzano una speciale fotocamera che fotografa questi fotoni.

VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE VENTRICOLARE

L'angiografia con radionuclidi all'equilibrio, nota anche come *valutazione a scansioni multiple*, utilizza albumina o globuli rossi marcati con ^{99m}Tc che sono uniformemente distribuiti nel volume sanguigno. Le immagini a riposo del carico di isotopi all'interno delle camere cardiache vengono ottenute mediante varie scansioni di cicli multipli, in modo da disporre di un numero di conteggi sufficiente per costruire un'immagine. Ciò richiede una frequenza cardiaca ragionevolmente costante senza comparsa di eventi aritmici. Si tratta di un metodo accurato e riproducibile per la valutazione della funzione ventricolare sinistra. Nella maggior parte dei casi viene utilizzata quando l'ecocardiografia è tecnicamente difficile oppure la funzione sistolica ventricolare sinistra necessita di un'accurata valutazione quantitativa.

Anche la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (*single-photon emission computed tomography*, SPECT) può essere utilizzata per determinare la frazione di eiezione e la motilità parietale regionale (di solito dopo stress), mediante sincronizzazione (*gating*) dell'acquisizione delle immagini SPECT della perfusione miocardica con composti marcati con ^{99m}Tc (vedi oltre). Una tecnica automatizzata determina i limiti endocardici della cavità ventricolare sinistra e la frazione di eiezione è calcolata utilizzando un modello geometrico.

VALUTAZIONE DELLA PERFUSIONE MIOCARDICA

(Vedi Cap. 237) Le immagini di perfusione miocardica con tecniche nucleari sono ampiamente utilizzate per la valutazione della cardiopatia ischemica. Viene eseguita un'iniezione di radioisotopi durante stress e a riposo al fine di valutare l'assorbimento regionale miocardico in proporzione al flusso sanguigno regionale. Al massimo sforzo, il flusso sanguigno miocardico aumenta di cinque volte rispetto alle condizioni di riposo. In presenza di una stenosi coronarica netta vi è un'incapacità ad aumentare la perfusione miocardica nel territorio supportato dalla stenosi, creando un flusso differenziale e una distribuzione disomogenea dell'isotopo. Nei pazienti che non sono in grado di compiere un esercizio, vengono utilizzati alcuni farmaci per aumentare il flusso sanguigno e determinare una condizione simile a quella dell'esercizio; a questo scopo vengono utilizzati adenosina o dipiridamolo. In pazienti con patologia broncospastica polmonare, in cui è controindicato l'impiego di adenosina o dipiridamolo, può essere utilizzata la dobutamina, che tuttavia non incrementa il flusso sanguigno nella stessa misura.

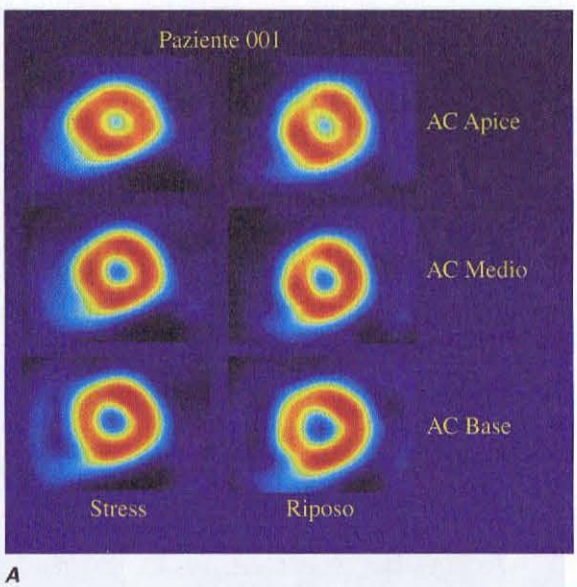
Il ^{201}Tl (tallio) è stato il primo isotopo utilizzato a questo scopo. È stato però in larga parte sostituito dal ^{99m}Tc che ha un'emivita più breve e una maggiore energia fotonica, permettendo quindi la somministrazione di dosaggi maggiori che risultano in immagini di maggiore qualità (Fig. 222-6). I due agenti di perfusione miocardica marcati con il tecnezio più comunemente utilizzati sono la tetrofosmina e il sestamibi. Come il tallio, ambedue si distribuiscono nel miocardio proporzionalmente al flusso ematico e il loro uptake da parte dei miocardiociti necessita di una membrana cellulare integra e di una vitalità dei miocardiociti. Entrambi gli agenti si legano all'interno della cellula in modo quasi irreversibile. In genere, quindi, questi agenti devono essere somministrati due volte, una a riposo e una durante lo stress.

TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI POSITRONI

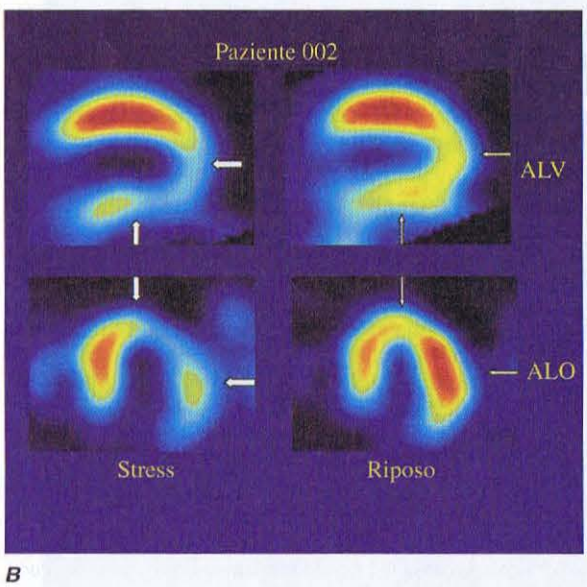
Le basi fisiche della tomografia a emissione di positroni (*positron-emission tomography*, PET) sono differenti rispetto a quelle delle tecniche convenzionali con radionuclidi descritte precedentemente. L'emissione di positroni è un tipo di decadimento beta di un isotopo instabile. In un isotopo instabile un protone si scinde spontaneamente in un neutrone, un neutrino e una particella β^+ (positrone). L'emissione spontanea di positroni da parte di questi nuclei instabili porta alla loro interazione con gli elettroni quando colpiscono un tessuto: questo causa la liberazione di radiazioni gamma (fotoni). Sono queste emissioni gamma che vengono rilevate dalla gammacamera dello scanner PET. L'elevata energia dei fotoni consente una minore dispersione e attenuazione rispetto alle convenzionali tecniche nucleari. L'apparecchiatura ha un maggior costo rispetto alle altre tecniche. Il rubidio-82 è l'emettitore di positroni più comunemente utilizzato dato che è producibile con un generatore e non richiede un ciclotrone nelle vicinanze. Per indurre lo stress farmacologico nella PET sono preferiti l'adenosina, la dobutamina o il dipiridamolo.

L'apparecchio che emette positroni può essere impiegato sia per studiare il flusso sanguigno miocardico che per valutare il metabolismo miocardico. L'azoto-13 ammoniaca, l'ossigeno-15 acqua e il rubidio-82 sono stati tutti impiegati per valutare il flusso sanguigno miocardico. Essi consentono la misurazione dei flussi sanguigni regionali assoluti in contrasto con i flussi relativi ottenuti con ^{201}Tl e ^{99m}Tc sestamibi. Questi vantaggi sono stati finora utilizzati per scopi di ricerca, ma a tutt'oggi non vengono ancora impiegati clinicamente. Il metabolismo miocardico è spesso valutato con fluoro-18 deossiglucosio, il quale permette sia la rilevazione che la quantificazione del glucosio esogeno utilizzato in aree di ipoperfusione miocardica.

L'applicazione clinica della PET meglio studiata è quella della valutazione della vitalità miocardica. Il riscontro di un'aumentata captazione di fluoro deossiglucosio in regioni con ridotta perfusione (*glucose/blood flow mi-*



A



B

FIGURA 222-6 ***A.*** Esame con ^{99m}Tc sestamibi sotto sforzo eseguito in una donna bianca di 71 anni affetta da angina atipica. ***A sinistra:*** immagini da stress. ***A destra:*** immagini a riposo. Le immagini sono normali. La distribuzione del sestamibi è analoga in tutto il miocardio, a riposo e durante sforzo. ***B.*** Esame con sestamibi sotto sforzo eseguito in un uomo di 75 anni con anamnesi positiva per angina tipica. ***A sinistra:*** immagini da stress. ***A destra:*** immagini a riposo. Le immagini ottenute sotto sforzo evidenziano un'ampia anomalia che interessa l'apice e le pareti laterali e inferiori (*frecce spesse*); tale anomalia mostra un miglioramento a riposo (*frecce sottili*). Un'angiografia coronarica successiva ha dimostrato la presenza di una grave coronaropatia coinvolgente tre vasi. AC, asse corto; VS, ventricolo sinistro; ALV, asse lungo verticale; ALO, asse lungo orizzontale.

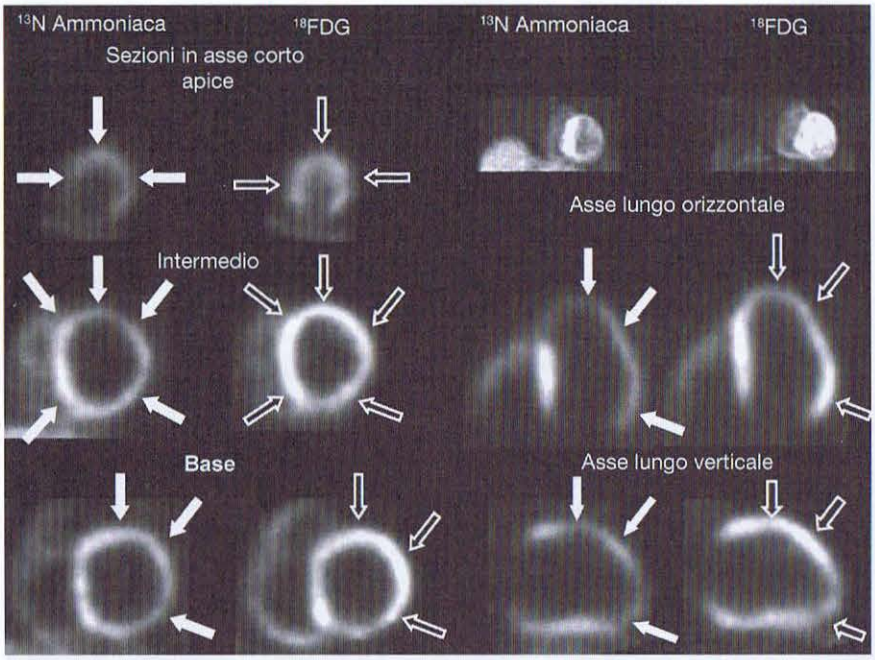


FIGURA 222-7 Tomografia a emissione di positroni (PET). Immagine PET-ammoniaca in asse corto a riposo (***a sinistra***) e utilizzando il fluorodeossiglucosio (FDG) (***a destra***) in una paziente diabetica di 63 anni con dispnea da sforzo, una disfunzione grave del ventricolo sinistro, coronaropatia grave e una difetto regionale fisso rilevabile alla SPECT. L'immagine che utilizza l'ammoniaca mostra un grave difetto di perfusione apicale, settale, anteriore e laterale che migliora con l'immagine con l'FDG. Questo è compatibile con una zona di miocardio ibernato. La paziente ha subito un intervento di bypass aortocoronarico con conseguente significativo miglioramento della funzione ventricolare sinistra.

smatch) indica la presenza di ischemia miocardica, in quanto vi è un preferenziale utilizzo di glucosio, quale substrato metabolico, piuttosto che di acidi grassi o lattati. Questa evidenza identifica regioni con miocardio ischemico o "ibernato" che sono in grado di migliorare la loro funzione dopo rivascolarizzazione (Fig. 222-7).

Studi accurati hanno confermato la capacità della PET di identificare il miocardio ischemico o ibernato nel 10-20% delle aree che sarebbero state classificate come fibrotiche (infartuate) utilizzando composti marcati con ^{201}Tl o ^{99m}Tc. Per tale ragione questa tecnica è generalmente considerata il gold standard per la valutazione della vitalità miocardica. Quando ampie aree di non captazione vengono identificate con l'uso di composti marcati con ^{201}Tl o ^{99m}Tc in pazienti candidati alla rivascolarizzazione coronarica, l'imaging con PET è in grado di indicare se il rischio della rivascolarizzazione sia giustificato dai potenziali vantaggi.

Le limitazioni tecniche dei composti marcati sia con il ^{201}Tl che con il ^{99m}Tc nei pazienti obesi e la crescente prevalenza dell'obesità stanno portando a un sempre maggior impiego della PET per la valutazione della perfusione miocardica.

IMAGING CON RISONANZA MAGNETICA E TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

RISONANZA MAGNETICA

Princìpi di base La RM è una tecnica basata sulle proprietà magnetiche dei nuclei di idrogeno. In presenza di un vasto campo magnetico, è possibile provocare transizioni degli spin nucleari dallo stato di base a stati eccitati; quando i nuclei tornano al loro stato iniziale liberano energia sotto forma di radiazione elettromagnetica, che viene identificata ed elaborata per fornire un'immagine. Nella RM sono frequentemente usati mezzi di contrasto come il gadolinio per produrre angiogrammi in risonanza magnetica (angio-RM). Questi ultimi garantiscono un aumento del contrasto dei tessuti molli, oltre all'opportunità di ottenere rapide immagini angiografiche durante il primo passaggio del contrasto attraverso il sistema vascolare. La RM cardiaca presenta particolari difficoltà a causa del rapido movimento fisiologico del cuore e delle coronarie. Con l'impiego del *triggering* elettrocardiografico, spesso facendo trattenere il respiro al paziente per 10-15 secondi, è possibile ottenere immagini sia statiche sia dinamiche (*cine*). Le immagini cine possono essere acquisite secondo qualsiasi piano, con un contrasto eccellente fra sangue e tessuto miocardico, e possono essere usate per quantificare la frazione di eiezione, i volumi telesistolico e telediastolico e la massa cardiaca con estrema precisione e affidabilità senza dover ricorrere a radiazioni ionizzanti.

Utilità clinica Le potenzialità multiplanari della RM, associate all'eccellente contrasto e alla risoluzione spaziale, sono spesso utili per la definizione delle relazioni anatomiche nei pazienti affetti da cardiopatie congenite complesse (Fig. 231-2). È possibile caratterizzare le masse cardiache e stabilire i loro rapporti con le strutture anatomiche normali. Analogamente, la RM rappresenta spesso l'esame di scelta per determinare se una massa mediastinica o polmonare abbia invaso il pericardio o il cuore. Poiché il pericardio può essere visualizzato interamente su piani multipli, la RM si è dimostrata utile per la caratterizzazione dei versamenti pericardici e dell'ispessimento del pericardio in pazienti con immagini ecocardiografiche dubbie. Sequenze pulsatili specifiche sono state progettate per misurare la velocità del sangue in ogni pixel dell'immagine. In questo modo è possibile determinare accuratamente il flusso attraverso le valvole e all'interno dei vasi. Queste tecniche permettono di valutare la severità delle valvulopatie oltre a quantificare i volumi che attraversano uno shunt.

L'angio-RM è una tecnica standard per la visualizzazione dell'aorta e dei grandi vasi del torace e dell'addome, con risultati sostanzialmente identici a quelli dell'angiografia effettuata mediante catetere (Fig. 222-8). L'angio-RM delle coronarie presenta difficoltà notevolmente maggiori, a causa delle piccole dimensioni di queste arterie e del loro movimento rapido e complesso durante il ciclo cardiaco. Benché siano stati ottenuti risultati promettenti, l'angio-RM coronarica non può ancora essere considerata una tecnica clinica precisa e affidabile.

La RM è una tecnologia promettente per lo studio dei pazienti con nota o sospetta coronaropatia. Possono inoltre essere valutati la funzione ventricolare e la motilità parietale, sia a riposo sia durante l'infusione di agenti inotropi. La valutazione della perfusione miocardica viene effettuata con l'iniezione di un bolo di gadolinio seguita da una scansione continua, che permette di visualizzare il passaggio del mezzo di contrasto attraverso le cavità cardiache e poi nel miocardio. I deficit di perfusione vengono riflessi come regioni di bassa intensità del segnale. Uno stress farmacologico (ottenuto in genere con vasodilatatori) può essere applicato durante lo studio perfusionale per evidenziare eventuali lesioni coronariche fisiologicamente significative. Lo studio della perfusione miocardica con la RM ha una maggiore sensibilità della SPECT nel rilevare ischemia subendocardica, e questo grazie alla sua maggiore risoluzione

FIGURA 222-8 Fermo immagine di un'angio-RM che mostra una grave coartazione dell'aorta discendente con abbondanti circoli collaterali.

spaziale. La vitalità dei miocardiociti può essere studiata scansionando il cuore 10-20 minuti dopo la somministrazione di gadolinio in quanto il tessuto infartuato trattiene il mezzo di contrasto in virtù del suo maggiore volume extracellulare.

Limiti della RM Le controindicazioni assolute comprendono la presenza di pacemaker, defibrillatori interni o clip per aneurismi cerebrali. Una piccola percentuale di pazienti soffre di claustrofobia e non è in grado di sopportare l'esame nell'ambiente relativamente limitato del cilindro magnetico. Tuttavia, sono oggi disponibili apparecchiature per la RM con un tunnel aperto che permette di ovviare a questa problema. L'esame dei pazienti clinicamente instabili è problematico a causa della difficoltà nell'eseguire un attento monitoraggio. Nei pazienti con aritmie significative la qualità delle immagini risulta spesso limitata.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

Principi di base La TC è un esame semplice, rapido, non invasivo che produce immagini con un'ottima risoluzione spaziale e buon contrasto dei tessuti molli. La TC cardiaca ha rappresentato a lungo una sfida tecnica poiché i tempi di acquisizione delle immagini della TC convenzionale erano troppo lunghi per permettere di "catturare" il movimento cardiaco. Lo sviluppo della TC a raggio di elettroni e della TC spirale-multislice ha portato a un miglioramento della definizione temporale e permesso che l'imaging del battito cardiaco divenisse una metodica di routine.

Applicazioni cliniche La TC cardiaca ha numerose applicazioni cliniche. La calcificazione pericardica è un segno importante della presenza di pericardite costrittiva ed è facilmente identificabile mediante TC (Fig. 222-9). La tecnica è utile per la caratterizzazione delle masse cardiache, in particolare quelle contenenti grasso o calcio: la capacità di individuare piccole quantità di grasso con elevata risoluzione spaziale rende la TC una metodica interessante per la valutazione dei pazienti con sospetta displasia aritmogena del ventricolo destro (Cap. 231). Le cine-immagini possono essere utilizzate per valutare la motilità parietale e determinare la frazione di eiezione, i volumi telediastolico e telesistolico e la massa cardiaca.

L'angiografia con TC (angio-TC) si è dimostrata precisa quanto l'angio-RM per l'imaging dell'aorta e dei grandi vasi e sta rapidamente diventando l'esame d'elezione per la valutazione dei pazienti con sospetta embolia polmonare. L'angio-TC è un ottimo strumento per la diagnosi della dissecazione aortica o di ulcere penetranti. È possibile la visualizzazione dell'intero decorso dell'aorta e quindi – oltre alla diagnosi – è possibile utilizzarla per il follow-up dei pazienti con patologie aneurismatiche dell'aorta.

Calcificazioni coronariche Nelle arterie coronarie colpite da aterosclerosi può essere presente calcio, che invece è assente nelle coronarie normali. La TC è una tecnica molto sensibile per l'identificazione delle calcificazioni coronariche e sta assumendo importanza come modalità non invasiva per lo screening e la diagnosi delle coronaropatie. L'entità della calcificazione coronarica (punteggio del calcio coronarico) è correlata alla gravità della malattia coronarica. Tuttavia, nonostante l'elevata sensibilità della TC, la sua specificità è scarsa. L'accuratezza predittiva globale per coronaropatia ostruttiva, confermata angiograficamente, in una popolazione di pazienti con malattia coronarica tipica è simile a quella di altri metodi d'imaging, come per esempio la SPECT. A causa della bassa specificità, la TC non può essere usata per la diagnosi di coronaropatia ostruttiva.

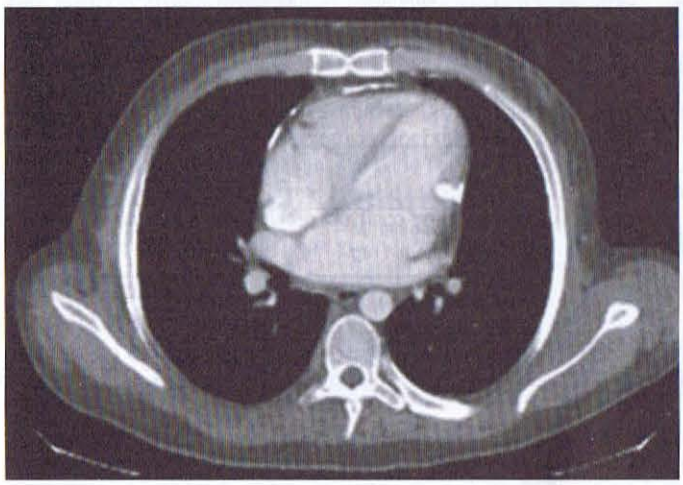


FIGURA 222-9 TC che mostra calcificazioni in un pericardio ispessito in un paziente con pericardite costrittiva. Il calcio è visibile come radiodensità bianche.

Angio-TC con mezzo di contrasto Con l'elevata risoluzione spaziale e temporale dalla TC spirale-multislice è possibile, in pazienti selezionati, una valutazione accurata di stenosi luminali nei rami maggiori delle coronarie. Studi effettuati in centri di grande esperienza hanno dimostrato sia un'elevata sensibilità (>85%), sia specificità (>90%) rispetto al cateterismo cardiaco. L'accuratezza maggiore è stata riscontrata nello studio del tronco comune sinistro, dell'arteria circonflessa sinistra e della parte prossimale della discendente anteriore (Fig. 222-10), e ciò è probabilmente dovuto al rapido movimento dell'arteria destra e della circonflessa. Battiti cardiaci rapidi e irregolari, nonché i movimenti del corpo, limitano l'accuratezza dell'angio-TC.

L'idea di un'angiografia coronarica che non sia invasiva ha sollevato molto interesse per la diffusione dell'utilizzo dell'angio-TC. Tuttavia, al momento, l'unica indicazione maggiore e ben accettata dell'angio-TC per ciò che concerne le coronarie è lo studio di sospette anomalie. Questa tecnica può essere utile anche nei pazienti con sindromi dolorose toraciche – con una probabilità preindagine intermedia di avere una coronaropatia – che non sono in grado di effettuare il test da sforzo oppure che a tale test hanno dato risultati non interpretabili o equivoci.

Limiti della TC I limiti di questo tipo di indagine includono la dipendenza dalle radiazioni ionizzanti (contrariamente alla RM) e la necessità di utilizzare mezzi di contrasto iodati, e ciò risulta problematico in pazienti con insufficienza renale o allergia ai mezzi di contrasto. Mentre la dose di radiazioni per alcune applicazioni è relativamente bassa, con l'aumento della risoluzione spaziale la dose tende ad aumentare e la dose di radiazioni di un'angio-TC coronarica è, in genere, maggiore di quella necessaria per un cateterismo cardiaco diagnostico standard.

SELEZIONE DELLA TECNICA DI IMAGING

CONSIDERAZIONI PRELIMINARI

La scelta della tecnica di imaging ottimale per il singolo paziente deve essere basata sulla problematica maggiore da affrontare, su altri quesiti clinici concomitanti oltre che sull'esperienza del personale e sulle apparecchiature disponibili nella struttura in cui si opera. Devono inoltre essere considerati l'urgenza e il costo, dato che questo può essere alto per talune di queste tecniche (Tab. 222-2).

Dimensioni e funzione del ventricolo sinistro L'ecografia bidimensionale è la tecnica primaria per la valutazione delle dimensioni del ventricolo

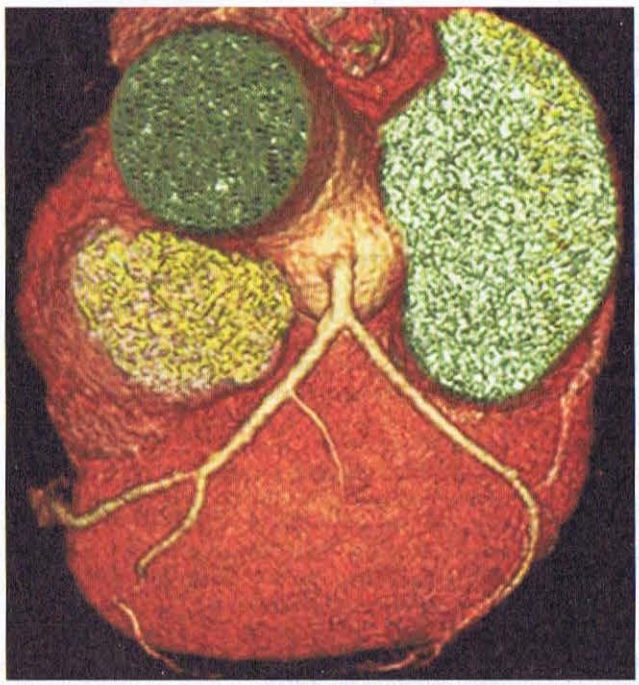


FIGURA 222-10 Ricostruzione tridimensionale di un'angio-TC che mostra una normale arteria coronaria sinistra che nasce dall'aorta e i suoi due rami, l'arteria discendente anteriore sinistra (***a sinistra***) e l'arteria circonflessa sinistra (***a destra***).

TABELLA 222-2 SELEZIONE DELLA TECNICA DI IMAGING

	Ecocardiografia	Nucleare	TC[a]	RM[b]
Funzione/ dimensione del VS	Modalità di scelta iniziale Basso costo, portabilità Apporta informazioni aggiuntive strutturali ed emodinamiche	Disponibile dalla SPECT da stress	Migliore risoluzione Costo più elevato	Migliore risoluzione Costo più elevato
Valvulopatia	Modalità di scelta iniziale Movimenti valvolari Emodinamica Doppler			Visualizzazione dei movimenti valvolari Delineamento di flussi anomali
Patologia pericardica	Versamento pericardico Emodinamica Doppler		Ispessimento pericardico	Ispessimento pericardico
Patologia aortica	Diagnosi rapida con ETE[c] Dissecazione acuta		Immagine dell'intera aorta Aneurisma acuto Dissecazione aortica	Immagine dell'intera aorta Aneurisma aortico Dissecazione cronica
Masse cardiache	ETT – grandi masse intracardiache ETE – masse intracardiache più piccole[c]		Masse extracardiache Masse miocardiche	Masse extracardiache Masse miocardiche

[a] Richiede mezzo di contrasto.
[b] Controindicazioni relative: claustrofobia, oggetti metallici, pacemaker.
[c] Quando non visualizzabili con l'ETT.
Nota: ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica.

sinistro, della sua funzione sistolica e dello spessore parietale. È una tecnica estremamente diffusa, agevole, e permette una visualizzazione istantanea del cuore. Può inoltre fornire informazioni sulla funzione valvolare, sulle pressioni arteriose polmonari e sul riempimento diastolico, tutti dati che possono essere molto utili in un paziente con possibile insufficienza cardiaca. I limiti di questa tecnica sono rappresentati dalla ridotta risoluzione endocardica in alcuni pazienti e dalla non riproducibilità delle misure quantitative.

L'angiografia radionuclidica può produrre delle misure quantitative accurate della funzione ventricolare sinistra, ma non è diffusamente disponibile e non può essere utilizzata nei pazienti con ritmo irregolare. La SPECT è in grado misurare la frazione di eiezione come parte della valutazione da sforzo. La RM e la TC permettono una maggiore qualità di risoluzione dei confini endocardici e sono quindi le modalità più accurate. Tuttavia, hanno un alto costo, non sono portatili e non forniscono contemporaneamente informazioni emodinamiche come invece consente l'ecocardiografia.

Valvulopatie L'ecocardiografia bidimensionale e quella Doppler forniscono sia informazioni emodinamiche sia anatomiche nelle valvulopatie rendendo quindi l'ecografia l'esame di prima scelta. Anche la RM è in grado di visualizzare i movimenti valvolari e determinare eventuali velocità di flusso irregolari attraverso le valvole, ma vi sono meno conferme delle misurazioni emodinamiche quantitative rispetto all'ecocardiografia.

Patologie del pericardio Nei pazienti con sospetto versamento pericardico o tamponamento cardiaco l'esame di prima scelta è l'ecografia per la sua portabilità e per la rapidità con cui è possibile visualizzare le immagini. Nei pazienti con sospetta pericardite costrittiva le tecniche che meglio determinano lo spessore del pericardio sono la TC e la RM. L'analisi emodinamica dell'aumento dell'interazione ventricolare che è riscontrabile nella pericardite costrittiva può essere fatta con l'ecocardiografia Doppler.

Patologia aortica Nei pazienti stabili con sospetto di aneurisma o dissecazione aortica sono tecniche di scelta sia la TC sia la RM. Nel paziente acuto con sospetta dissecazione sono invece da preferire l'ecocardiografia transesofagea o la TC.

Masse cardiache L'ecocardiografia transtoracica bidimensionale è la prima indagine da eseguire per escludere una massa intracardiaca dato che le masse con diametro >1 cm sono in genere ben visualizzate. Le masse di dimensioni minori possono essere visibili con l'ecocardiografia transesofagea. La TC e la RM sono invece ottimali per valutare masse estrinseche al cuore o infiltranti il miocardio.

LA SCELTA DEL TEST DA STRESS PIÙ APPROPRIATO

La scelta del test da stress iniziale deve essere basata sulla valutazione dell'elettrocardiogramma a riposo del paziente, della sua capacità di fare esercizio e in base anche all'esperienza degli operatori e naturalmente alla disponibilità delle attrezzature (Fig. 222-11). Per la valutazione standard della coronaropatia il test elettrocardiografico da sforzo dovrebbe essere la procedura iniziale in pazienti con un elettrocardiogramma interpretabile che sono in grado di fare l'esercizio richiesto per il test stesso. Nel caso siano presenti anomalie elettrocardiografiche a riposo (depressione di ST >1 mm, ipertrofia del ventricolo sinistro, blocco di branca, pacing del ritmo, preeccitazione), o il paziente stia assumendo digossina o sia stato sottoposto in precedenza a un intervento di rivascolarizzazione coronarica, per la valutazione iniziale deve essere utilizzata una tecnica di imaging di tipo nucleare o ecocardiografico. Nei pazienti che non sono in grado di compiere sforzi, dovrebbe essere eseguita una prova da stress farmacologico con imaging.

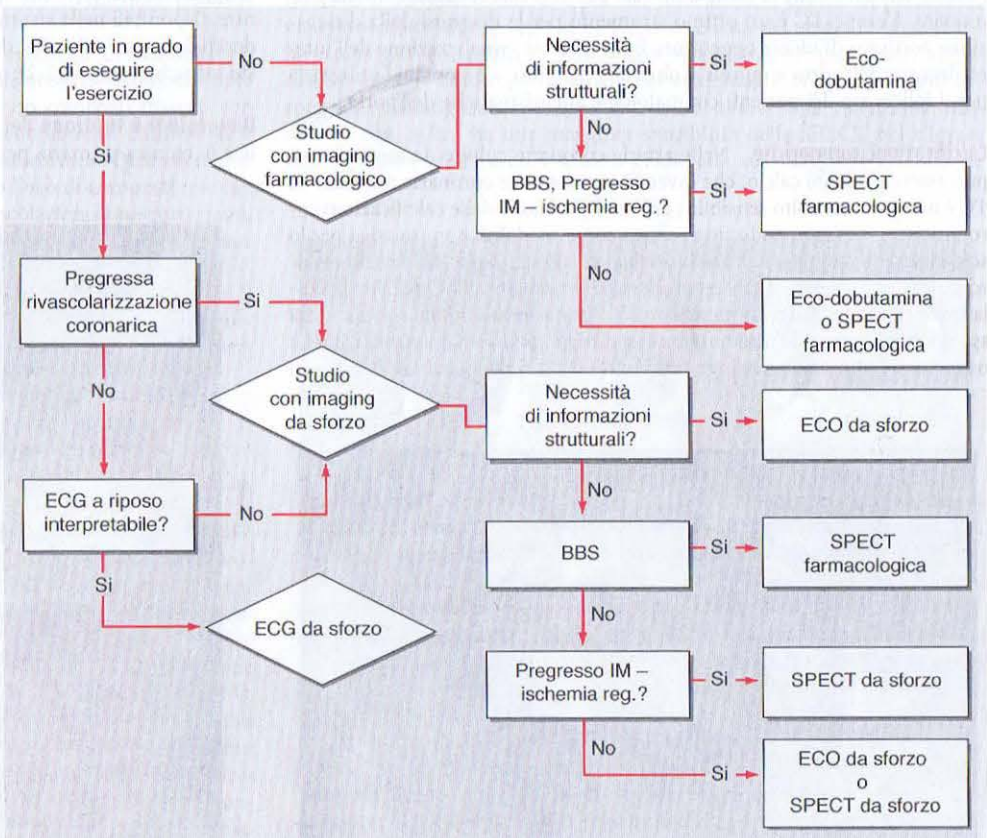


FIGURA 222-11 Algoritmo per la selezione del test da stress iniziale nel paziente con dolore toracico. I pazienti che possono eseguire un esercizio, che non hanno subito interventi di rivascolarizzazione e con un ECG a riposo interpretabile possono essere valutati con l'ECG da sforzo. La tecnica appropriata per lo studio degli altri pazienti dipende da multipli fattori (vedi testo). BBS, blocco di branca sinistro; IM – ischemia reg., infarto miocardico con necessità di individuare ischemia regionale.

Quando risulta adeguato l'impiego di una modalità di imaging, la decisione di eseguire un esame ecocardiografico o nucleare non dipende solo dalla situazione del paziente, ma anche dall'esperienza e dalla tecnologia disponibile nel centro in cui si opera. Sia l'imaging ecocardiografico sia quello nucleare richiedono perizia nell'esecuzione e nell'interpretazione del test, e le informazioni migliori si ottengono utilizzando la tecnica in cui la competenza e l'esperienza sono maggiori. Esistono, comunque, alcune situazioni in cui una tecnica presenta vantaggi rispetto a un'altra.

L'ecocardiografia fornisce informazioni aggiuntive di tipo strutturale. Di conseguenza, se vi è il dubbio di una patologia valvolare, pericardica o aortica concomitante, questa tecnica riesce a fornire informazioni appropriate. Il limite principale dell'ecocardiografia è l'impossibilità di ottenere immagini diagnostiche in tutti i pazienti, soprattutto in quelli affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva o da grave obesità. Se l'ecocardiogramma a riposo mostra una definizione inadeguata di tale movimento, non deve essere eseguito un ecocardiogramma da stress, a meno che non possa essere utilizzato il mezzo di contrasto. Se il paziente è stato precedentemente colpito da infarto ed è necessario stabilire se un'area specifica del miocardio è ischemica, la tecnica da preferire è l'imaging nucleare. Quest'ultimo, con l'impiego di composti marcati con ^{99m}Tc, è il metodo d'elezione per i pazienti obesi o affetti da gravi patologie polmonari. L'imaging nucleare è più sensibile e meno specifico rispetto all'ecocardiografia nell'individuare aree di ischemia miocardica.

I test con imaging possono fornire ulteriori informazioni prognostiche, specialmente quando i risultati di un elettrocardiogramma sotto sforzo sono compresi in una categoria intermedia di rischio. Per quanto riguarda l'imaging nucleare, lo sforzo normale (esercizio fisico) o la scintigrafia della perfusione miocardica sono altamente predittive dell'assenza di una patologia coronarica significativa e di un basso rischio di successiva morte cardiaca. Nel caso dell'ecocardiografia da stress (esercizio fisico o dobutamina), un aumento della frazione di eiezione e una riduzione del volume telesistolico in seguito a un elevato carico di lavoro confermano l'assenza di una malattia coronarica significativa e indicano un basso rischio di successiva morte cardiaca. Per l'imaging nucleare, il riscontro di ampi difetti indotti dallo stress, di difetti multipli di medie dimensioni indotti dallo stress o di un ampio difetto stabile con dilatazione del ventricolo sinistro o aumento della captazione polmonare di ^{201}Tl è indice di rischio elevato. Nel caso dell'ecocardiografia da stress, sono ad alto rischio i pazienti che presentano una caduta della frazione di eiezione, la comparsa di anomalie multiple della motilità parietale regionale o un aumento del volume telesistolico con un basso carico di lavoro. Sono in corso studi per determinare il valore clinico della RM da stress.

BIBLIOGRAFIA

ACHENBACH S, DANIEL WG: Computed tomography of the heart, in P Libby et al (eds): *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, Philadelphia: Elsevier, 2008

CHEITLIN MD et al: ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). Circulation 108:1146, 2003

CONSTANTINE G et al: Role of MRI in clinical cardiology. Lancet 363:2162, 2004

GIBBONS RJ et al: ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). J Am Coll Cardiol 40:1531, 2002

HENDEL RC et al: ACCF Appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: A report of the American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol 48:1475, 2006

KLOCKE FJ et al: ACC/AHA/ASNC Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging-Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). J Am Coll Cardiol 42:1318, 2003

MARWICK TH: Measurement of strain and strain rate by echocardiography: Ready for prime time? J Am Coll Cardiol 47:1313, 2006

PENNELL D: Cardiovascular magnetic resonance, in P Libby et al (eds): *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, Philadelphia: Elsevier, 2008

223 Angiografia e cateterismo cardiaco diagnostico

Donald S. Baim*

Nonostante i progressivi miglioramenti delle tecniche non invasive, il cateterismo cardiaco rimane uno strumento clinico chiave per valutare l'anatomia e la fisiologia del cuore e dei vasi a esso associati. Questa tecnica implica l'inserimento di cateteri (tubi di plastica cavi con un diametro di 2 mm) in un'arteria o in una vena periferica in anestesia locale e il loro passaggio fino all'interno del cuore al fine di misurare le pressioni intracardiache o iniettare mezzo di contrasto radiografico. I risultati di un cateterismo cardiaco diagnostico caratterizzano l'estensione e la gravità di una cardiopatia e possono quindi essere d'aiuto nel determinare la strategia terapeutica più appropriata, medica, chirurgica o percutanea. Mentre la maggior parte dei pazienti affetti da coronaropatia o valvulopatie possono essere gestiti utilizzando solamente esami clinici e tecniche diagnostiche non invasive (per es., test da sforzo, ecocardiografia e risonanza magnetica [RM]), oltre due milioni di pazienti vengono sottoposti ogni anno a cateterismo cardiaco a fini diagnostici, terapeutici o per entrambi. Questo capitolo si focalizza sul cateterismo cardiaco come strumento diagnostico. **Ulteriori tecniche interventistiche via catetere vengono trattate nel capitolo 240.**

PRINCIPI DI BASE

Dato il costo e il rischio, reale per quanto ridotto, del cateterismo cardiaco, questa procedura non è indicata in tutti i casi in cui sia diagnosticata o sospettata una patologia cardiaca. Viene invece riservata a situazioni in cui è necessario confermare la presenza di una condizione sospettata clinicamente, definire la sua severità anatomica e fisiologica, determinare la presenza o l'assenza di importanti condizioni associate. Questa situazione si presenta più comunemente quando un paziente avverte sintomi da disfunzione cardiaca limitanti o ingravescenti (Cap. 227) che possono includere sindromi coronariche acute come l'angina instabile e l'infarto acuto del miocardio (Cap. 238) o quando misurazioni oggettive (come i test da sforzo o l'ecocardiografia) danno reperti (come una positività precoce al test da sforzo o un deterioramento della funzione ventricolare) che indicano un alto rischio di progressione verso un rapido deterioramento funzionale, di infarto miocardico o di altri eventi avversi. In queste circostanze un cateterismo cardiaco diagnostico può non solo identificare la lesione coronarica responsabile del quadro ma, nel 40% circa dei casi, può trasformarsi senza alcuna interruzione in una procedura terapeutica via catetere (intervento coronarico percutaneo [*percutaneous coronary intervention*, PCI]) (Cap. 240) che può correggere la lesione. In alternativa il cateterismo diagnostico può dimostrare lesioni meno gravi per le quali è sufficiente il trattamento medico, oppure lesioni gravi in cui trova maggiore indicazione il trattamento chirurgico (interventi di bypass aorto-coronarici, sostituzione o riparazione valvolare) rispetto a quello percutaneo.

Mentre una volta il cateterismo cardiaco era considerato d'obbligo in tutti i pazienti candidati a un intervento cardiochirurgico, attualmente molti pazienti con cardiopatie congenite o valvulopatie vengono sottoposti a interventi correttivi sulla base di dati clinici ottenuti con tecniche non invasive (per es., ecocardiografia e RM [Cap. 222]) e l'angiografia coronarica diagnostica viene riservata ai pazienti più anziani e a quelli in cui i fattori di rischio o le tecniche non invasive fanno sospettare la presenza di una patologia coronarica prima dell'intervento.

Quando vi è la necessità clinica di studiare le coronarie vi sono poche controindicazioni assolute al cateterismo cardiaco diagnostico nei pazienti che ne comprendono e accettano i rischi. La mortalità nel cateterismo cardiaco in elezione è di circa 1 su 10 000 (0,01%), ma la procedura implica un ridotto (circa 1 su 1000) rischio di stroke, infarto miocardico, tachi- o bra-

* Quando il Dr. Baim scrisse questo capitolo era Professore di Medicina alla Harvard Medical School e Senior Physician al Brigham and Women's Hospital. Da allora ha assunto la carica di Senior Vice-President alla Boston Scientific Co.

diaritmie transitorie e di ematomi o sanguinamenti nel sito di inserimento del catetere. Queste complicazioni sono trattabili in maniera efficace farmacologicamente, con la defibrillazione o con la riparazione vascolare chirurgica, senza sequele a lungo termine. In passato circa l'1% dei pazienti manifestava *reazioni allergiche* al mezzo di contrasto iodato di gravità variabile, dall'orticaria allo shock anafilattico nei pazienti sensibili, ma questi sono divenuti oggi eventi rari con l'utilizzo di mezzi di contrasto non ionici a bassa osmolarità.

Altri pazienti (particolarmente quelli con associata disfunzione renale o proteinuria) possono sviluppare un transitorio deterioramento della funzione renale; la probabilità che questo avvenga può però essere ulteriormente ridotta con un'adeguata preidratazione (50% soluzione fisiologica oppure D_5W con l'aggiunta di 154 mEq/l di bicarbonato di sodio, somministrata a 3 ml/kg nell'ora precedente alla procedura e 1 ml/kg per 6 ore a seguire la procedura, in assenza di insufficienza cardiaca), la somministrazione prima della procedura di *N*-acetilcisteina (Mucomist, 600 mg per os preprocedura e due volte al giorno post-procedura), oppure l'utilizzo di un mezzo di contrasto iso-osmolare (iodixanolo). I nuovi mezzi di contrasto ipo- o iso-osmolari riducono anche il rischio di depressione del miocardio e di altri effetti collaterali (ipotensione, nausea, bradicardia o sensazione marcata di calore che segue l'iniezione del mezzo di contrasto) che erano comuni quando, in passato, venivano utilizzati mezzi di contrasto iperosmolari.

Il cateterismo cardiaco viene in genere eseguito con il paziente a digiuno da 6 ore, cosciente ma leggermente sedato. Il livello desiderato di sedazione può essere ottenuto con la somministrazione preintervento di sedativi come il diazepam per os (Valium, 5-10 mg), oppure con una sedazione endovenosa che mantiene il paziente cosciente con il midazolam (Versed, 1 mg) o con il fentanyl (25-50 μg) seguendo le apposite linee guida. La maggior parte delle procedure elettive viene eseguita in un regime di day-hospital in cui il paziente viene dimesso, dopo 2-4 ore di allettamento post-procedura, con indicazioni riguardo al libero introito di liquidi, il dover evitare l'esercizio fisico intenso e l'automonitoraggio delle eventuali complicanze nel sito di accesso vascolare. Se richiesto da patologie associate, da complicanze, oppure se la procedura è avvenuta durante la notte può essere indicato il ricovero.

Per minimizzare i rischi di sanguinamento dal sito di inserimento del catetere, i pazienti che sono cronicamente scoagulati con il warfarin devono sospendere l'assunzione del farmaco almeno 48 ore prima della procedura, in modo tale che l'INR divenga minore di 2. La somministrazione orale di aspirina (325 mg/die) viene eseguita di routine nei pazienti che subiscono un cateterismo cardiaco diagnostico per sospetta coronaropatia, dato che è richiesto il pretrattamento con aspirina nei casi in cui venga eseguito un intervento terapeutico sulle coronarie. Essendo il cateterismo cardiaco una procedura sterile non è necessaria profilassi antibiotica.

La maggior parte (>95%) dei cateterismi cardiaci viene eseguita con accesso percutaneo femorale, la procedura inizia con l'inserzione di un ago nell'arteria femorale; comune o (per i cateterismi del cuore destro) nella vena femorale. Viene quindi inserita attraverso questo ago una guida flessibile che permette l'inserimento di una guaina di accesso vascolare attraverso la quale possono essere fatti avanzare i cateteri. Questa tecnica di accesso percutaneo può esser adattata ad altri siti di accesso arteriosi come: 1) l'arteria radiale e la brachiale in pazienti con vasculopatia periferica che coinvolge l'aorta addominale e le arterie femorali o iliache oppure in pazienti in cui è richiesta la deambulazione immediatamente dopo la procedura; 2) la vena giugulare interna per il cateterismo del cuore destro in pazienti che richiedono un monitoraggio emodinamico prolungato.

Il cateterismo cardiaco può includere una quantità di diverse misurazioni di pressione e di flusso (emodinamiche) oltre a una quantità di diverse iniezioni di mezzo di contrasto filmate con raggi-X (angiografia) che dipendono dalla natura della problema clinico studiato e dalle informazioni sulla funzione valvolare e ventricolare sinistra ottenute precedentemente con tecniche non invasive. Lo studio emodinamico completo del cuore destro e sinistro viene in genere riservato ai pazienti i cui dati ottenuti con tecniche non invasive sono poco chiari e a quelli che richiedono un monitoraggio intra- e postprocedurale per instabilità emodinamica.

Cateterismo del cuore destro Questa procedura prevede la misurazione delle pressioni della parte destra del cuore. In passato era una componente di routine del cateterismo cardiaco, ma oggi viene eseguita in meno del 25% delle procedure, in genere quando viene sospettata una disfunzione ventricolare significativa destra e/o sinistra, una valvulopatia, una patologia miopericardica o uno shunt intracardiaco. La procedura del cateterismo destro è simile a quella del posizionamento di un catetere di Swan-Ganz al letto del paziente (con la differenza che viene eseguito sotto guida fluoroscopica). Un catetere flottante con palloncino terminale viene inserito in una vena adatta (femorale, brachiale, succlavia o giugulare interna) e viene fatto avanzare in sequenza: nell'atrio destro, nel ventricolo destro, nell'arteria polmonare e nell'arteria polmonare in posizione di incuneamento (*wedge*). La pressione viene misurata in ognuna di queste posizioni e dopo aver registrato la pressione polmonare wedge (che è una stima della pressione atriale sinistra) il palloncino viene sgonfiato in maniera tale che possano essere ottenuti campioni ematici per la misurazione della saturazione dell'ossigeno e quindi la ricerca di shunt intracardiaci e che possa essere stimata la portata cardiaca con il principio di Fick (Tab. 223-1). In alternativa la portata cardiaca può essere misurata con il metodo della termodiluizione, utilizzando un termistore montato sul catetere per misurare le variazioni della temperatura nell'arteria polmonare che seguono l'iniezione di un bolo di 10 ml di soluzione fisiologica a temperatura ambiente nell'atrio destro.

TABELLA 223-1 VALORI NORMALI DEI PARAMETRI EMODINAMICI

Pressioni (mmHg)	
Arteriosa sistemica	
Massima sistolica/telediastolica	100-140/60-90
Media	70-105
Ventricolare sinistra	
Massima sistolica/telediastolica	100-140/3-12
Atriale sinistra (o di incuneamento capillare polmonare)	
Media	2-10
Onda *a*	3-15
Onda *v*	3-15
Arteria polmonare	
Massima sistolica/telediastolica	15-30/4-12
Media	9-18
Ventricolo destro	
Massima sistolica/telediastolica	15-30/2-8
Atrio destro	
Media	2-8
Onda *a*	2-10
Onda *v*	2-10
Resistenze [(dyne × s)/cm^5]	
Resistenze vascolari sistemiche	700-1600
Resistenze vascolari polmonari	20-130
Indice cardiaco (l/min/m^2)	2,6-4,2
Indice del consumo di ossigeno (l/min/m^2)	110-150
Differenza arterovenosa di O_2 (ml/l)	30-50

Cateterismo del cuore sinistro Questa procedura può essere effettuata con accesso dall'arteria femorale, brachiale o radiale. Il catetere viene fatto avanzare sotto guida fluoroscopica fino all'aorta e quindi in senso retrogrado, attraverso la valvola aortica, nel ventricolo sinistro. Nel caso in cui contemporaneamente sia in posizione anche un catetere del cuore destro, sarà possibile ottenere un profilo emodinamico completo misurando le pressioni cardiache destre, sinistre, quelle periferiche e stimando la portata cardiaca con il metodo di Fick o della termodiluizione. Quando è presente una stenosi valvolare la misurazione delle pressioni a monte e a valle della valvola (quindi quella del ventricolo sinistro e dell'aorta ascendente per la stenosi aortica e la pressione capillare polmonare wedge e quella del ventricolo sinistro nella stenosi mitralica) può essere combinata con la misurazione del flusso ottenuta dalla portata cardiaca per poter calcolare l'area dell'orifizio valvolare stenotico.

Un esempio del normale tracciato delle pressioni è visibile nella figura 223-1, mentre il caratteristico tracciato delle pressioni nella stenosi mitralica, con un gradiente pressorio diastolico tra l'atrio sinistro (o la pressione capillare polmonare wedge) e il ventricolo sinistro è visibile nella figura 223-2. Infine, il tracciato pressorio di un'insufficienza mitralica significativa con un'onda *v* marcata nella pressione capillare polmonare wedge che aumenta marcatamente con l'esercizio modesto è visibile nella figura 223-3. La *stenosi aortica* grave determina un gradiente pressorio sistolico tra la cavità ventricolare sinistra e l'aorta ascendente come mostrato nella figura 223-4, mentre l'*insufficienza aortica* severa dà un aumento della pressione differenziale, con una equalizzazione delle pressioni aortica e ventricolare sinistra durante la diastole, come mostrato nella figura 223-5. Patologie della valvola tricuspide o della polmonare producono alterazioni simili delle pressioni cardiache destre, quindi in pazienti con *insufficienza tri-*

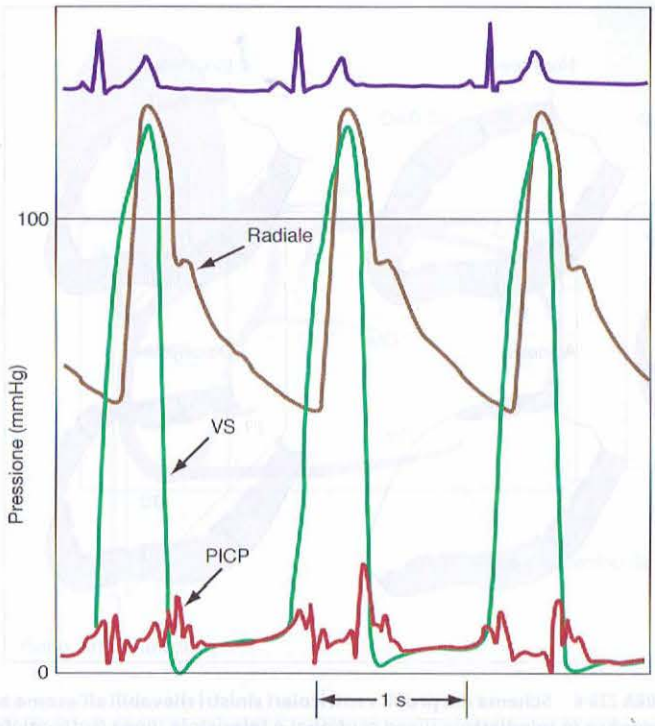


FIGURA 223-1 Tracciati della pressione nel ventricolo sinistro (VS) e nell'arteria radiale, nonché della pressione di incuneamento capillare polmonare (PICP), in un paziente con funzione cardiovascolare nella norma. Si osserva l'assenza di gradienti pressori fra VS e arteria radiale durante la sistole e fra VS e PICP in diastole.

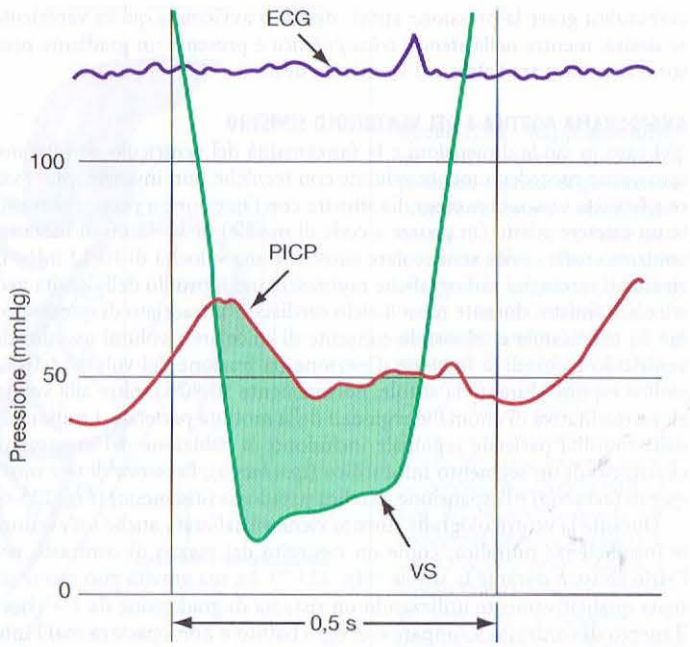


FIGURA 223-2 Tracciati della pressione di incuneamento capillare polmonare (PICP) e della pressione ventricolare sinistra (VS) in una donna di 40 anni con stenosi mitralica associata a ipertensione sistemica e aumento significativo della pressione diastolica nel ventricolo sinistro. [*Da:* BA Carabello, W Grossman, in *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*, 7ª ed., DS Baim (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.]

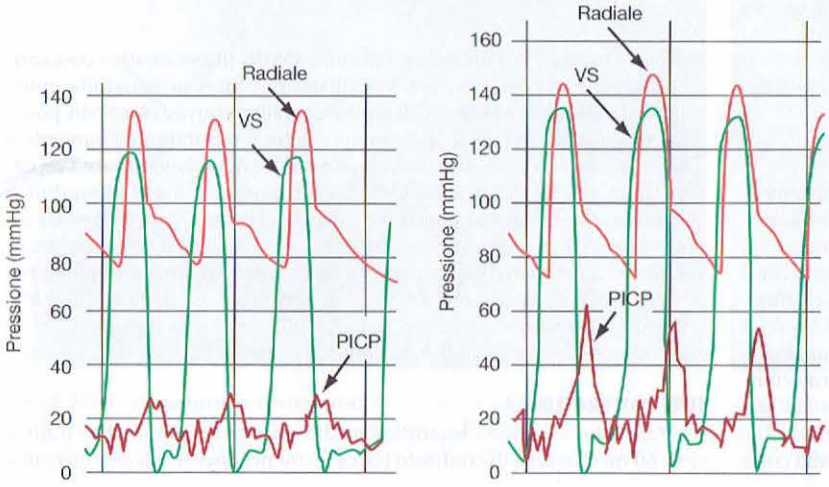


FIGURA 223-3 Reperti emodinamici a riposo e durante sforzo in un soggetto con insufficienza mitralica. Tracciati della pressione nel ventricolo sinistro (VS), della pressione di incuneamento capillare polmonare (PICP) e della pressione nell'arteria radiale, prima dello sforzo (*a sinistra*) e al sesto minuto dello sforzo (eseguito al cicloergometro in posizione supina) (*a destra*). Si osservi l'incremento considerevole della PICP e dell'onda *v*. [*Da:* BA Carabello, W. Grossman, in *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*, 7ª ed., DS Baim (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.]

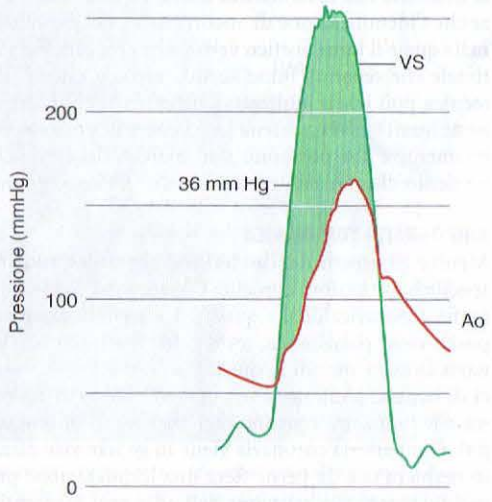


FIGURA 223-4 Stenosi aortica grave. I reperti emodinamici mostrano la pressione del ventricolo sinistro (VS) e aortica (Ao) con un lento aumento sistolico e un importante (96 mmHg) gradiente sistolico (area ombreggiata) che indica una stenosi aortica critica (area valvolare aortica 0,5 cm^2) [*Da:* BA Carabello, W. Grossman, in *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*, 7ª ed., DS Baim (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.]

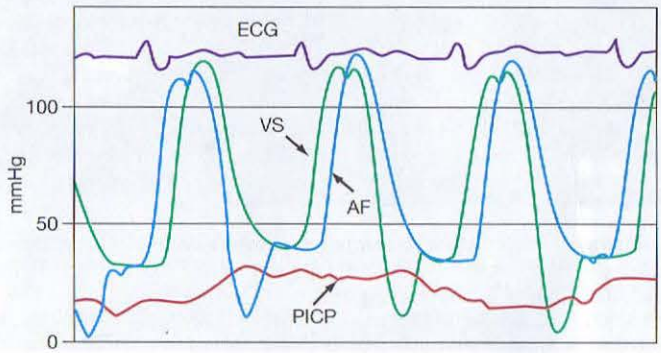


FIGURA 223-5 Insufficienza aortica grave. Si osserva l'equalizzazione diastolica delle pressioni nel ventricolo sinistro (VS) e nell'aorta o arteria femorale (AF); in protodiastole la pressione ventricolare sinistra risulta maggiore della pressione di incuneamento capillare polmonare (PICP), segno della chiusura precoce della valvola mitrale (un reperto tipico nei soggetti con insufficienza aortica grave). [*Da:* BA Carabello, W. Grossman, in *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*, 7ª ed., DS Baim, W Grossman (eds). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.]

cuspidalica grave la pressione atriale destra si avvicina a quella ventricolare destra, mentre nella *stenosi tricuspidalica* è presente un gradiente pressorio diastolico tra l'atrio e il ventricolo destro.

ANGIOGRAFIA AORTICA E DEL VENTRICOLO SINISTRO

Nel caso in cui le dimensioni e la funzionalità del ventricolo sinistro non siano state precedentemente valutate con tecniche non invasive, può essere effettuata una ventricolografia sinistra con l'iniezione a pressione tramite un catetere adatto (in genere a coda di maiale) di 30-45 ml di mezzo di contrasto nella cavità ventricolare sinistra a una velocità di 10-12 ml/s. Le risultanti immagini radiografiche rappresentano il profilo della cavità ventricolare sinistra durante tutto il ciclo cardiaco e il tracciato di questo profilo in telediastole e telesistole consente di calcolare i volumi assoluti dal ventricolo e quindi la frazione d'eiezione (la frazione del volume telediastolico espulso durante la sistole; normalmente 50-80%), oltre alla valutazione qualitativa di anomalie regionali della motilità parietale. Le anomalie della motilità parietale regionale includono: la riduzione del movimento centripeto di un segmento miocardico (*ipocinesia*), l'assenza di tale movimento (*acinesia*) e l'espansione sistolica paradossa (*discinesia*) (Fig. 223-6).

Durante la ventricolografia sinistra viene visualizzata anche un'eventuale insufficienza mitralica, come un rigurgito del mezzo di contrasto nell'atrio sinistro durante la sistole (Fig. 223-7). La sua gravità può essere stimata qualitativamente utilizzando un sistema di gradazione da 1 + (lieve; il mezzo di contrasto scompare con ogni battito e non opacizza mai l'intero atrio sinistro) a 4 + (grave; l'atrio sinistro viene opacizzato completamente con un singolo battito ed è visibile il reflusso del mezzo di contrasto nelle vene polmonari).

L'*aortografia* implica la rapida iniezione di mezzo di contrasto nell'aorta ascendente al fine di rilevare anomalie dell'aorta ascendente e della valvola aortica. Permette inoltre la valutazione qualitativa di alterazioni come l'insufficienza aortica con una scala di gradazione da 1 + a 4 + simile a quella utilizzata nell'insufficienza mitralica (vedi sopra). L'aortografia permette anche l'identificazione di aneurismi aortici e/o di una dissecazione aortica nella quale il lume aortico vero viene compresso dall'esterno dal lembo intimale che separa il lume aortico vero da quello falso (Cap. 242). Questa tecnica può essere utilizzata anche per identificare l'origine aortica di innesti (graft) di vena safena pervi che non possono essere incannulati selettivamente e che non sono stati marcati dal cardiochirurgo con il posizionamento di un marcatore radiopaco alla loro origine aortica.

ANGIOGRAFIA CORONARICA

Mentre gli aspetti del cateterismo sopra descritti trovano applicazione in specifiche situazioni cliniche, l'essenza del moderno cateterismo è l'angiografia coronarica di alta qualità. L'estremità di un catetere dalla forma apposita viene posizionata, sotto guida fluoroscopica, prima nell'arteria coronaria sinistra, quindi in quella destra e infine in eventuali innesti chirurgici di bypass. L'iniezione manuale di mezzo di contrasto ne opacizza il lume e le immagini vengono registrate a 15 frame al secondo (*cine-angiografia*). Ogni arteria coronaria viene in genere visualizzata in varie proiezioni, in maniera tale da permettere una localizzazione precisa di eventuali segmenti stenotici in relazione agli adiacenti segmenti di vaso indenni (Fig. 223-8). Oltre all'identificazione di stenosi coronariche, l'arteriografia coronarica permette di valutare la velocità del flusso coronarico, l'opacizzazione, espressione del riempimento capillare miocardico, i circoli collaterali che perfondono segmenti miocardici irrorati da un vaso occluso, la presenza di anomalie congenite della circolazione coronarica (fistole coronariche) e la pervietà di eventuali precedenti graft di bypass.

Il grado di stenosi viene determinato con una stima visiva della percentuale di riduzione del diametro del segmento lesionato confrontato con un segmento adiacente indenne. La gravità minima di una lesione, che sia in grado di interferire con l'aumento massimale della perfusione del segmento di miocardio irrorato durante lo stress, è una riduzione del diametro di almeno il 50% (Fig. 223-9). Lesioni borderline (quelle che producono una stenosi luminale tra il 40 e il 70%) che non siano legate chiaramente a un'espressione clinica di ischemia miocardica possono essere ulteriormente studiate con: 1) misurazione del gradiente pressorio tra i segmenti prossimale e distale alla stenosi; 2) misurazione dell'aumento del flusso ematico coronarico distale alle stenosi dopo una vasodilatazione massimale indotta utilizzando adenosina; 3) utilizzo dell'ultrasonografia intravascolare con possibilità di visualizzare la placca stenosante, oltre a misurare precisamente il diametro luminale nel punto della lesione borderline. Nonostante i recenti progressi nello sviluppo della tomografia computerizzata (TC) *multislice*, che portano a pensare che questa tecnica in evoluzione (Cap. 222) possa infine sostituire l'angiografia coronarica (Fig. 223-10) nello screening preoperatorio, la coronarografia rimane lo strumento diagnostico migliore per la valutazione dell'*anatomia coronarica*, con una precisione sufficiente a consentire di prendere decisioni riguardo alla terapia da intraprendere in pazienti coronaropatici: chirurgica piuttosto che via catetere o viceversa.

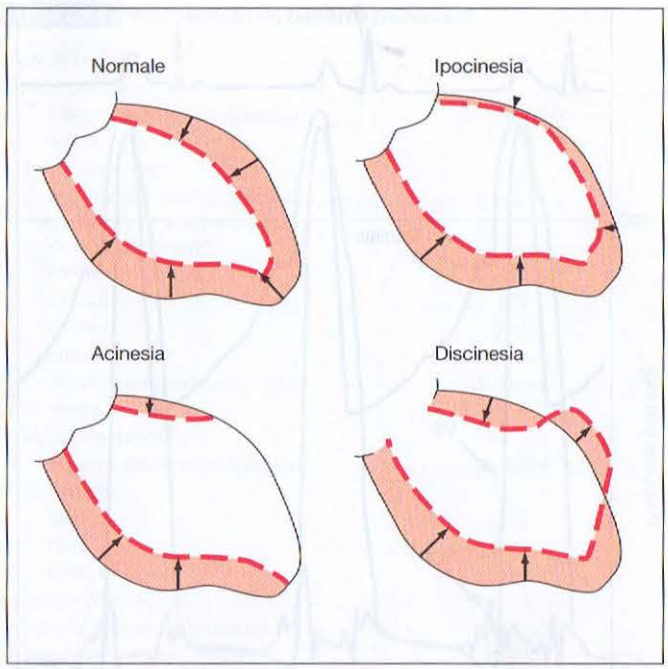


FIGURA 223-6 Schema dei profili ventricolari sinistri rilevabili all'esame angiografico in telediastole (*linea continua*) e telesistole (*linea tratteggiata*), riferiti a varie forme di asinergia parietale regionale in soggetti con coronaropatia. In condizioni normali la cinesi parietale è simmetrica; in presenza di *ipocinesia* si ha un segmento ipocontrattile (in questo caso nella regione anteroapicale). Nei pazienti con *acinesia* il movimento parietale è del tutto assente (in questo caso nella regione anteroapicale), mentre la *discinesia* si caratterizza per il movimento sistolico paradosso di una regione miocardica (in questo caso la parete anteriore).

CURE POSTPROCEDURA

Il cateterismo cardiaco diagnostico medio dura circa 30 minuti e utilizza circa 60 ml di mezzo di contrasto (circa 90 ml nel caso venga effettuata una

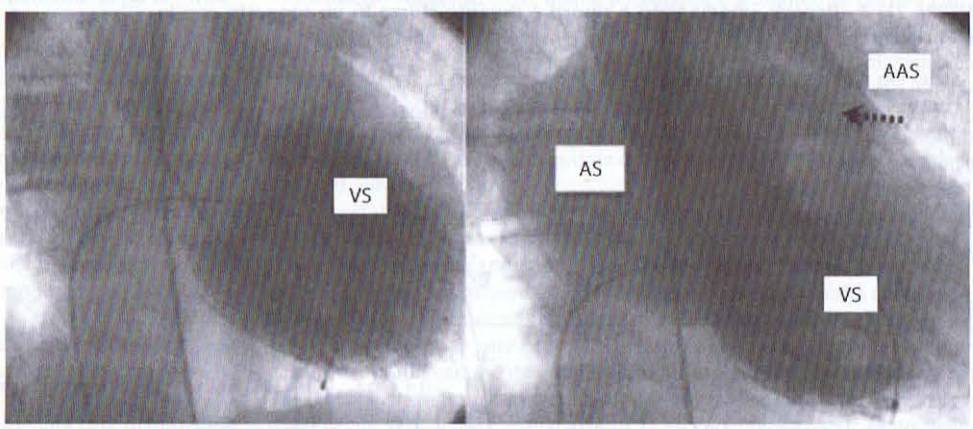


FIGURA 223-7 Ventricolografia sinistra in telediastole (*a sinistra*) e telesistole (*a destra*). La frazione di eiezione ventricolare sinistra è normale, ma i volumi ventricolari calcolati sono aumentati a causa di una grave insufficienza mitralica cronica (notare la densa opacizzazione dell'atrio sinistro – AS e dell'auricola dell'atrio sinistro – AAS (*freccia*) nell'immagine sistolica. [*Da:* BA Carabello, W. Grossman, in *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*, 7ª ed., DS Baim [ed]. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.]

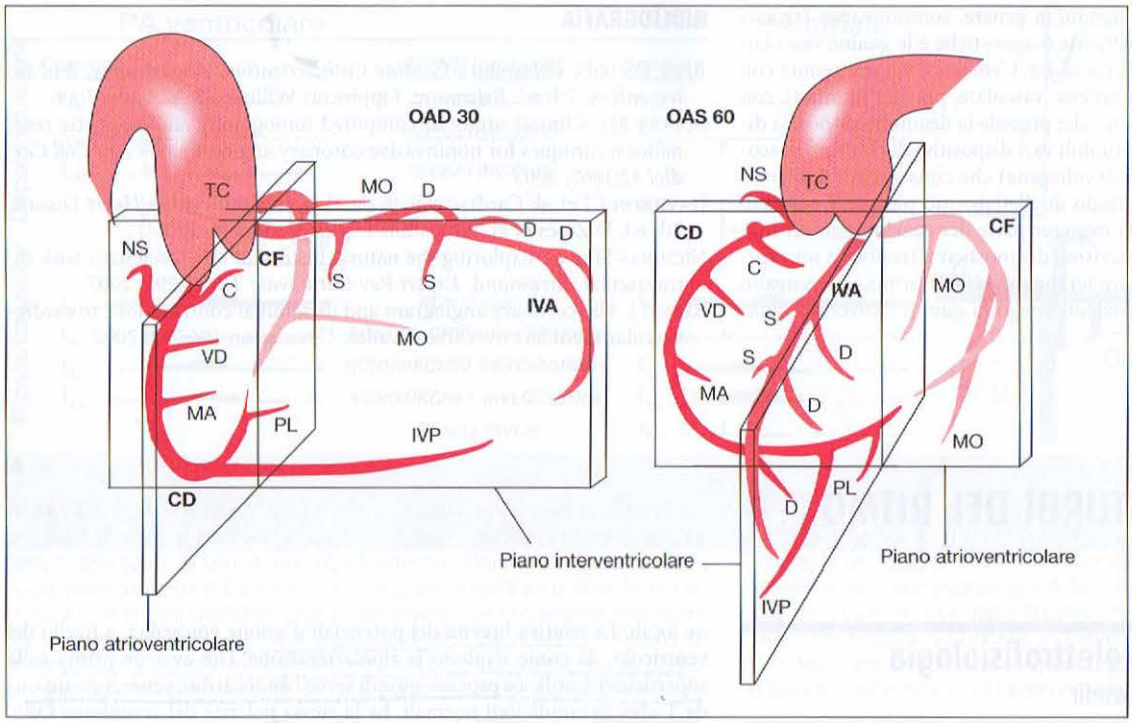
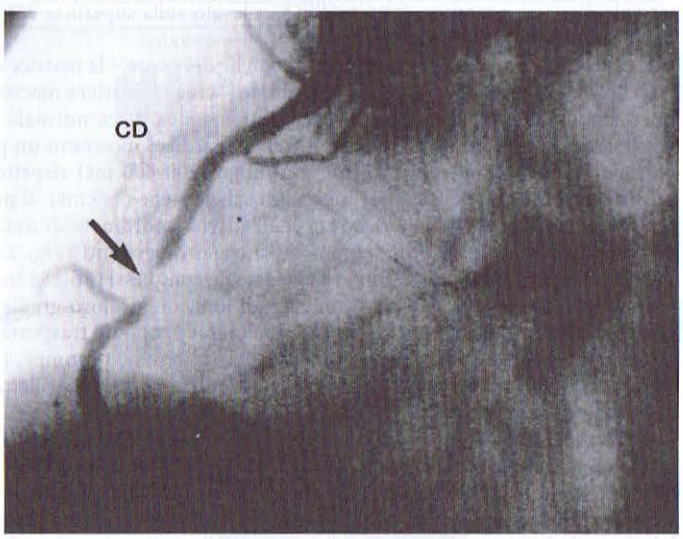


FIGURA 223-8 Rappresentazione dell'anatomia coronarica secondo i piani di proiezione interventricolare e atrioventricolare. TC, tronco comune della coronaria sinistra; IVA, ramo interventricolare anteriore (o discendente anteriore sinistra); D, ramo diagonale; S, ramo settale; CF, ramo circonflesso; MO, ramo marginale ottuso; CD, coronaria destra; C, ramo del cono; NS, ramo del nodo del seno; MA, ramo marginale acuto; IVP, ramo interventricolare posteriore; PL, ramo posterolaterale; VD, ventricolo destro. OAD, proiezione obliqua anteriore destra; OAS, proiezione obliqua anteriore sinistra. [*Da:* BA Carabello, W. Grossman, in *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*, 7ª ed., DS Baim (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.]



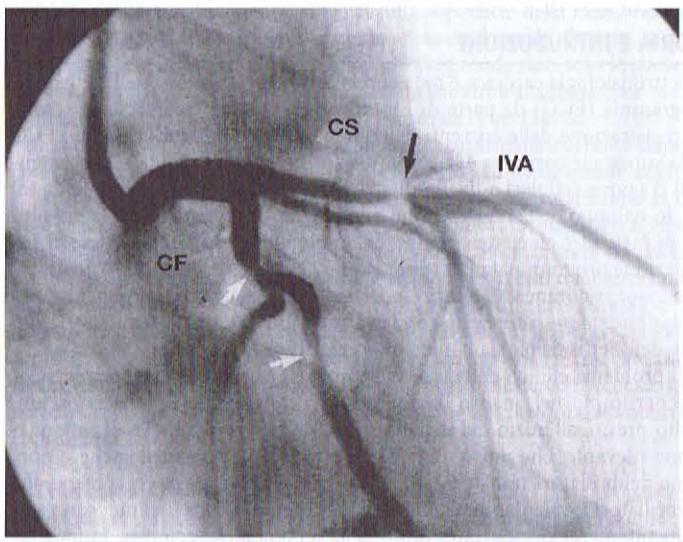
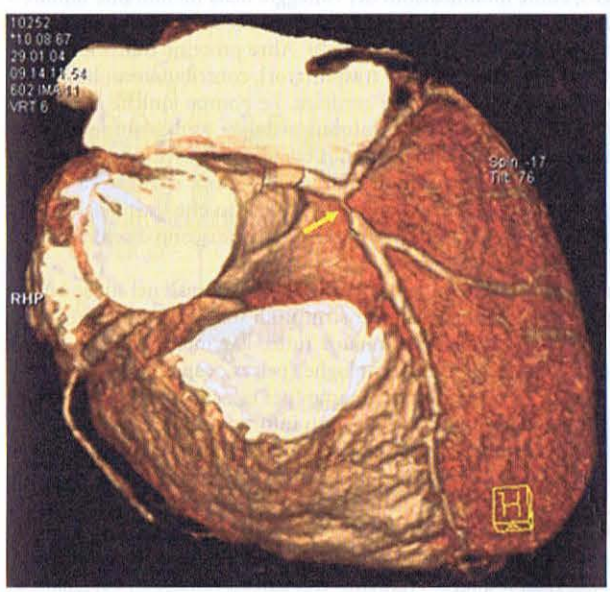


FIGURA 223-9 Angiografia coronarica: *A.* si osserva una stenosi grave (95%) (*freccia*) nella parte media della coronaria destra (CD). ***B.*** si osserva una stenosi serrata nella parte prossimale del ramo interventricolare anteriore (o discendente anteriore sinistra) (IVA) (*freccia nera*), immediatamente a monte dell'origine di un grosso ramo settale. Il ramo circonflesso (CF) presenta due stenosi di media gravità (*frecce bianche*). CS, coronaria sinistra.



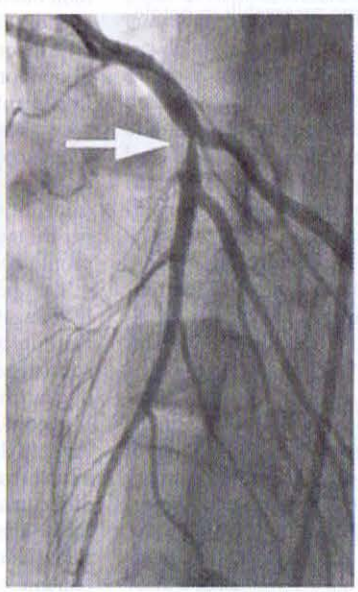


FIGURA 223-10 Confronto tra un'immagine TC 64-slice e un'angiografia coronarica con contrasto in un paziente con una grave stenosi prossimale dell'arteria discendente anteriore sinistra (*freccia*). Questa tecnica potrebbe soppiantare la coronarografia di screening nei pazienti che non hanno indicazioni alla rivascolarizzazione percutanea. (*Immagini fornite da Thomas J. Brady, M. D.*)

ventricolografia sinistra). Non vengono, in genere, somministrati farmaci anticoagulanti per procedure puramente diagnostiche e le guaine vascolari vengono rimosse al termine della procedura. L'emostasi viene ottenuta con la compressione locale, sul sito di accesso vascolare, per 10-15 minuti, con un periodo di allettamento di 2-4 ore che precede la deambulazione e la dimissione. In alternativa, sono disponibili vari dispositivi di chiusura vascolare (suture o clip esterne o tappi di collagene) che consentono, sigillando il sito di accesso vascolare, un periodo di allettamento più breve e quindi una dimissione più precoce. Nella maggior parte dei pazienti con un'anatomia compatibile, tuttavia, il cateterismo diagnostico si trasforma senza alcuna interruzione in una procedura terapeutica (PCI) prima che vengano rimosse le guaine vascolari; tali pazienti vengono quindi ricoverati solitamente per un giorno (Cap. 240).

BIBLIOGRAFIA

BAIM DS (ed): *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*, 7th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006

BUDOFF MJ. Clinical utility of computed tomography and magnetic resonance techniques for noninvasive coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 42:1867, 2003

DAVIDSON CJ et al: Cardiac catheterization, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, D Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005

NICHOLLS SJ et al: Exploring the natural history of atherosclerosis with intravascular ultrasound. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 5:295, 2007

RYAN TJ: The coronary angiogram and its seminal contributions to cardiovascular medicine over five decades. Circulation 106:752, 2002

SEZIONE 3 DISTURBI DEL RITMO

224 Principi di elettrofisiologia

Gordon F. Tomaselli

STORIA E INTRODUZIONE

L'elettrofisiologia cardiaca è nata con la prima registrazione dell'elettrocardiogramma (ECG) da parte di Einthoven, all'inizio del ventesimo secolo. La registrazione delle correnti della membrana cellulare rivelò che l'ECG sulla superficie corporea è la somma, in un tempo determinato, dei potenziali d'azione cellulari a livello di atri e ventricoli. Verso la fine degli anni '60, lo sviluppo della registrazione intracavitaria e in particolare la possibilità di registrare gli elettrogrammi del fascio di His e di eseguire test di stimolazione programmata del cuore, segnò l'esordio dell'elettrofisiologia clinica contemporanea. L'adozione della tecnologia a radiofrequenza per l'ablazione del tessuto cardiaco, nei primi anni '90, ha determinato la nascita dell'elettrofisiologia clinica interventistica.

Il problema clinico della morte improvvisa causata da aritmie ventricolari, per lo più nel quadro di occlusioni coronariche, venne riconosciuto molto presto, all'inizio del diciannovesimo secolo. Si trattava di una questione rilevante, che portò allo sviluppo di terapie farmacologiche e non, come defibrillatori transtoracici, massaggio cardiaco e, più recentemente, defibrillatori impiantabili. Col passare del tempo, nei trial clinici sono stati ripetutamente evidenziati i limiti della terapia farmacologica antiaritmica, cosicché oggi l'ablazione e l'impianto di dispositivi rappresentano la terapia di prima scelta per numerose aritmie cardiache.

Nell'ultimo decennio sono state chiarite le basi genetiche di numerose aritmie ereditarie; ciò ha permesso di comprendere a fondo non solo queste forme rare, ma anche disturbi analoghi del ritmo osservabili in patologie cardiache più comuni.

FISIOLOGIA DESCRITTIVA

L'impulso cardiaco normale viene generato da cellule pacemaker del nodo seno-atriale, situato alla giunzione fra atrio destro e vena cava superiore (vedi Fig. 221-1). Questo impulso viene trasmesso lentamente lungo il tessuto nodale fino alle complesse strutture anatomiche atriali e più rapidamente al nodo atrioventricolare (AV), generando l'onda P dell'ECG (vedi Fig. 221-2). Vi è un modesto ritardo percettibile nella conduzione attraverso il nodo AV, che presenta caratteristiche di eterogeneità dal punto di vista funzionale e anatomico. Il tempo necessario per l'attivazione degli atri e il ritardo del nodo AV sono rappresentati dall'intervallo PR dell'ECG. Nel cuore normale, il nodo AV è l'unica connessione elettrica fra gli atri e i ventricoli. L'impulso elettrico emerge dal nodo AV e viene trasmesso al sistema di His-Purkinje, in particolare al fascio comune di di His, quindi alle branche sinistra e destra e successivamente alla rete di Purkinje, favorendo l'attivazione del muscolo ventricolare. In condizioni normali, i ventricoli sono rapidamente attivati in modo ben definito, modalità determinata dal decorso della rete di Purkinje e che traccia sull'ECG il complesso QRS (vedi Fig. 221-2). Il recupero dell'eccitabilità elettrica si verifica più lentamente ed è regolato dal tempo di attivazione e dalla durata dei potenziali d'azione locali. La relativa brevità dei potenziali d'azione epicardici, a livello del ventricolo, dà come risultato la ripolarizzazione, che avviene prima sulla superficie epicardica e procede quindi verso l'endocardio, generando un'onda T che, in condizioni normali, ha la stessa polarità del complesso QRS. La durata dell'attivazione e del recupero è determinata dalla durata del potenziale d'azione e rappresentata, sull'ECG rilevato sulla superficie corporea, dall'intervallo QT (vedi Fig. 221-2).

Le caratteristiche anatomiche macroscopiche del cuore – la matrice extracellulare e il sistema vascolare intramurale – creano barriere macro- e microanatomiche cruciali sia per l'elettrofisiologia cardiaca normale sia per le aritmie clinicamente rilevanti. I miociti cardiaci mostrano un potenziale d'azione caratteristicamente più lungo (200-400 ms) rispetto a quello dei neuroni o delle cellule muscolari scheletriche (1-5 ms). Il profilo del potenziale d'azione è delineato dall'attività coordinata di molteplici correnti ioniche distinte tempo- e voltaggio-dipendenti (**Fig. 224-1A**). Le correnti, a loro volta, sono trasportate da complessi proteici transmembrana che conducono passivamente gli ioni lungo i loro gradienti elettrochimici, attraverso pori selettivi (canali ionici), oppure trasportano attivamente gli ioni contro il loro gradiente elettrochimico (pompe, trasportatori), oppure ancora scambiano specie ioniche in maniera elettrogena (scambiatori).

I potenziali d'azione del cuore sono distinti su base regionale. La variabilità regionale dei potenziali d'azione cardiaci è la conseguenza di differenze nel numero e tipi di proteine dei canali ionici espresse da differenti tipi cellulari a livello cardiaco. Inoltre, specifiche correnti ioniche sono attive nelle cellule muscolari e pacemaker, e i contributi relativi di queste correnti possono variare, nello stesso tipo cellulare, in regioni diverse del cuore (Fig. 224-1A).

I canali ionici sono glicoproteine transmembrana costituite da subunità multiple complesse, che si aprono e chiudono in risposta a una serie di stimoli biologici, come modificazioni del voltaggio della membrana, unione a ligandi (direttamente al canale o a un recettore accoppiato a una proteina G) e deformazione meccanica (**Fig. 224-2**). Altre proteine transmembrana di tipo ionico, come scambiatori e trasportatori, contribuiscono in maniera rilevante all'eccitabilità cellulare cardiaca. Le pompe ioniche stabiliscono e mantengono attraverso la membrana cellulare i gradienti ionici, che fungono da forza pilota per il flusso della corrente attraverso i canali ionici. I trasportatori o scambiatori che non spostano ioni in maniera elettricamente neutra (per es., lo scambiatore sodio-calcio che trasporta tre Na^+ per un solo Ca^{2+}) sono definiti *elettrogeni*, e contribuiscono direttamente al profilo del potenziale d'azione.

La superfamiglia più abbondante di canali ionici espressi nel cuore è quella voltaggio-dipendente. Diversi temi strutturali sono comuni a tutti i canali ionici voltaggio-dipendenti. Innanzi tutto, l'architettura è modulare, consistendo di quattro subunità omologhe (per es., canali del K^+) oppure di quattro domini omologhi internamente (per es., canali del Na^+ e Ca^{2+}). In secondo luogo, le proteine si avvolgono intorno a un poro centrale delimitato da aminoacidi che mostrano, nell'ambito di una famiglia di canali, una straordinaria conservazione della selettività (per es., i canali del Na^+ di medusa, anguilla, moscerino, frutta e uomo hanno segmenti P estremamente simili). Terzo, la strategia generale per l'attivazione del *gating* (apertura e chiusura in risposta a cambiamenti del voltaggio di membrana) è altamente conservata: il quarto segmento transmembrana (S4), costellato di

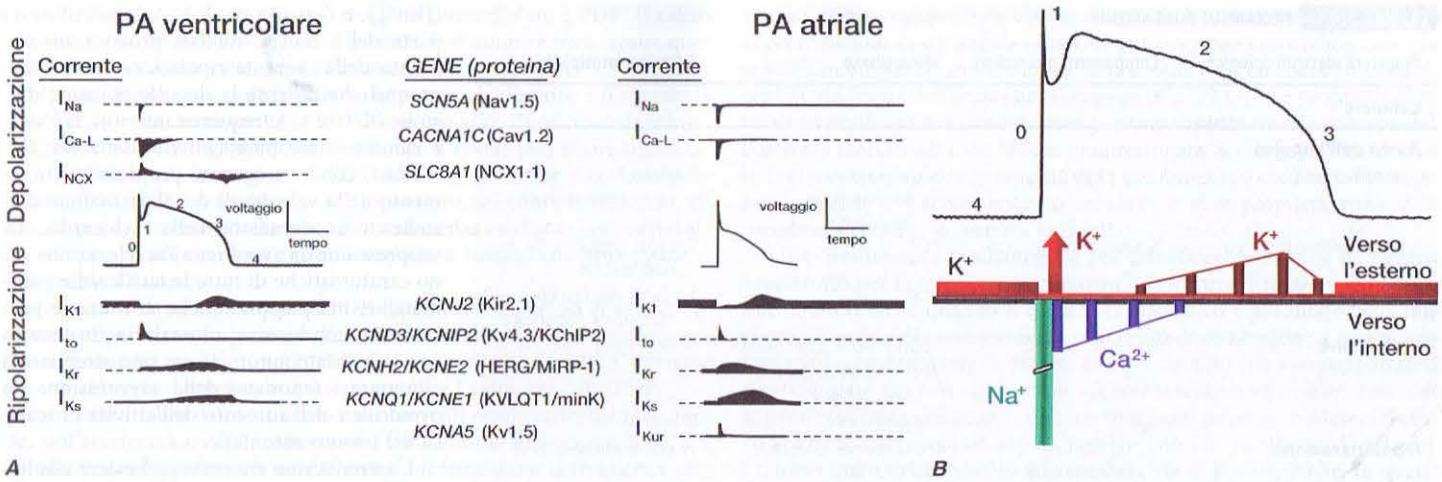
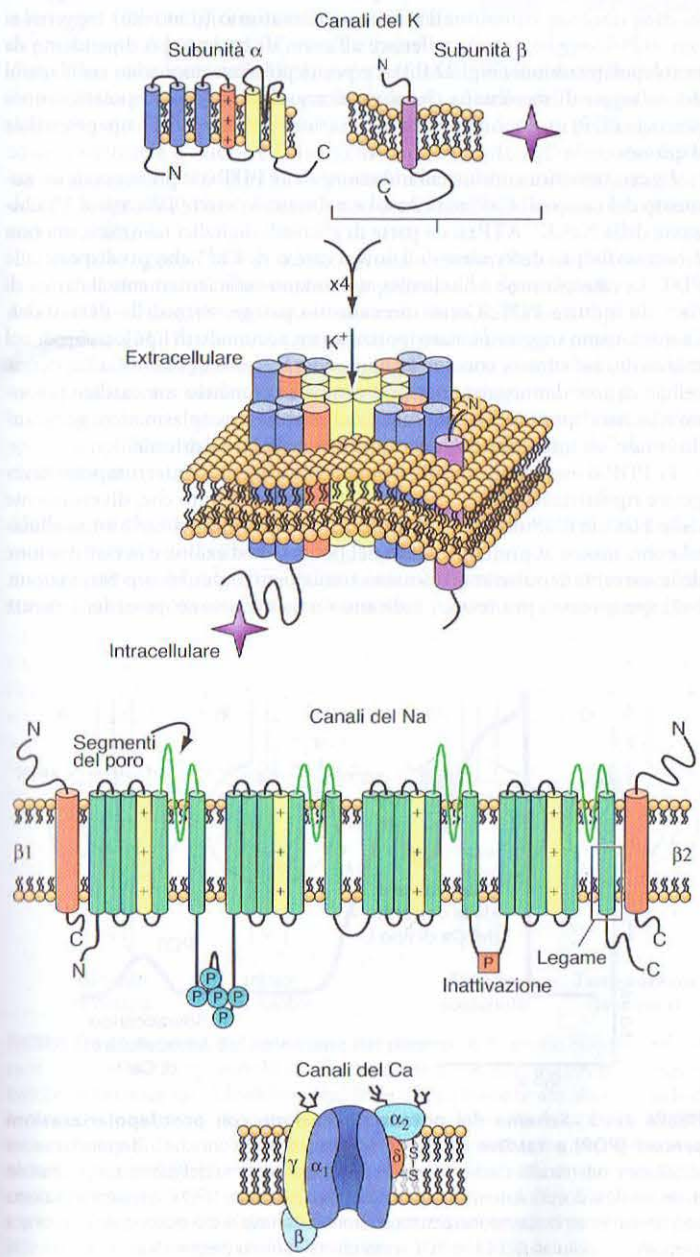


FIGURA 224-1 ***A.*** Potenziali d'azione cellulari atriali e ventricolari. Lo schema dei potenziali d'azione atriali e ventricolari nelle diverse fasi è illustrato nella parte superiore della figura. Le fasi 0-4 sono, rispettivamente, il tratto ascendente rapido, la ripolarizzazione precoce, il plateau, la ripolarizzazione tardiva e la diastole. Le correnti ioniche e i geni che danno origine alle correnti, con uno schema delle traiettorie di queste, sono mostrati al di sopra e al di sotto del potenziale d'azione. Le correnti attive e le loro densità variano nei miociti atriali e ventricolari. ***B.*** Un potenziale d'azione ventricolare con uno schema delle correnti ioniche attive durante le fasi del potenziale d'azione. La corrente del potassio (I_{K1}) è la corrente principale durante la fase 4 e determina il potenziale di membrana a riposo del miocita. La corrente del sodio genera il tratto ascendente del potenziale d'azione (fase 0), l'attivazione di I_{to} con inattivazione della corrente del Na determina la ripolarizzazione precoce (fase 1). Lo stadio di plateau (fase 2) è generato da un equilibrio fra correnti ripolarizzanti del potassio e corrente depolarizzante del calcio. L'inattivazione della corrente del calcio con persistente attivazione delle correnti del potassio (prevalentemente I_{Kr} e I_{Ks}) causa la ripolarizzazione in fase 3.



residui caricati positivamente, si trova sulla superficie della membrana e si muove in risposta alla depolarizzazione, aprendo il canale. Quarto, la maggior parte dei complessi dei canali ionici comprende non solo le proteine che formano il poro (subunità α), ma anche subunità ausiliarie (per es., subunità β) che modificano la funzione del canale (Fig. 224-2).

I canali del Na^+ e Ca^{2+} sono i principali carrier della corrente depolarizzante sia negli atri sia nei ventricoli; l'inattivazione di queste correnti e l'attivazione delle correnti del K^+ ripolarizzanti iperpolarizzano la cellula cardiaca, ristabilendo il potenziale di membrana negativo a riposo (Fig. 224-1B). La *fase di plateau* è un periodo in cui fluisce scarsa corrente e cambiamenti relativamente minori delle correnti depolarizzanti o ripolarizzanti possono avere effetti profondi sulla forma e durata del potenziale d'azione. Mutazioni nelle subunità di queste proteine dei canali producono alterazioni aritmogene dei potenziali d'azione che causano la sindrome del QT lungo e del QT corto, la fibrillazione ventricolare idiopatica, la fibrillazione atriale familiare e alcune alterazioni del sistema di conduzione.

MECCANISMI DELLE ARITMIE CARDIACHE

Le aritmie cardiache sono il risultato di anomalie della generazione dell'impulso, della conduzione o di entrambi. È, tuttavia, difficile stabilire con certezza un meccanismo patogenetico di base per molte aritmie cliniche. La risposta di una tachicardia al *pacing* (inizio, termine, sincronizzazione) viene utilizzata nel laboratorio di elettrofisiologia clinica per formulare la diagnosi di rientro; ancora meno strumenti specifici sono disponibili per diagnosticare le aritmie non rientranti. È chiaro che le modificazioni molecolari del cuore predispongono allo sviluppo di anomalie del ritmo cardiaco. Tuttavia, un approccio esclusivamente molecolare alla comprensione dei meccanismi aritmogeni ha il limite di non tener conto delle proprietà cellulari e di rete del cuore. Un sommario delle alterazioni cellulari e molecolari alla base delle aritmie prototipiche e dei meccanismi ipotetici alla loro base è elencato nella tabella 224-1.

FIGURA 224-2 Topologia e composizione delle subunità dei canali ionici voltaggio-dipendenti. (***In alto***) I canali del potassio sono formati dalla tetramerizzazione di subunità α o da subunità formanti pori e da una o più subunità β; per maggiore chiarezza, sono illustrate solo singole subunità β. (***In basso***) I canali del sodio e del calcio sono composti da subunità α con quattro domini omologhi e una o più subunità secondarie. In tutti i tipi di canali, il loop proteico tra la quinta e la sesta componente della membrana si ripete in ciascun dominio o subunità formando il poro selettivo per lo ione. Nel caso del canale del sodio, il canale è un bersaglio per la fosforilazione, il legante fra il terzo e il quarto dominio omologo è cruciale per l'inattivazione, e la sesta ripetizione delle componenti di membrana nel quarto dominio è importante per il legame con i farmaci antiaritmici anestetici locali.

TABELLA 224-1 MECCANISMI DELLE ARITMIE

Proprietà elettrofisiologica	Componenti molecolari	Meccanismo	Aritmie prototipiche
Cellulare			
Avvio dell'impulso			
Automatismo	I_f, $I_{Ca\text{-}L}$, $I_{Ca\text{-}T}$, I_K, I_{K1}	Soppressione/ accelerazione della fase 4	Bradicardia sinusale, tachicardia sinusale
Automatismo triggered	Sovraccarico di calcio, I_{Ti}	PDT	Tossicità digitalica, TV da riperfusione
	$I_{Ca\text{-}L}$, I_K, I_{Na}	PDP	Torsades des pointes, congenita e acquisita
Eccitazione	I_{Na}	Soppressione della fase 0	FV ischemica
	$I_{K\text{-}ATP}$	Accorciamento del PA, ineccitabilità	
	$I_{Ca\text{-}L}$	Soppressione	Blocco AV
Ripolarizzazione	I_{Na}, $I_{Ca\text{-}L}$, I_K, I_{K1}, omeostasi del Ca^{2+}	Prolungamento del PA, PDP, PDT	TV polimorfiche (IC/FV)
	$I_{Ca\text{-}L}$, canali del K, omeostasi del Ca^{2+}	Accorciamento del PA	Fibrillazione atriale
Multicellulare			
Accoppiamento cellulare	Connessine (Cx43), I_{Na}, $I_{K\text{-}ATP}$	Ridotto accoppiamento	TV/FV ischemica
Struttura tissutale	Matrice extracellulare, collagene	Gap eccitabile e rientro funzionale	TV monomorfica, fibrillazione atriale

Nota: AV, atrioventricolare; FV, fibrillazione ventricolare; IC, insufficienza cardiaca; PA, potenziale d'azione; PDP, postdepolarizzazioni precoci; PDT, postdepolarizzazioni tardive; TV, tachicardia ventricolare.

Alterazioni dell'avvio dell'impulso: automatismo La depolarizzazione diastolica spontanea (fase 4) è alla base della proprietà dell'automatismo (*pacemaking*) caratteristica delle cellule dei nodi senoatriale (SA) e atrioventricolare (AV), del sistema di His Purkinje, del seno coronarico e delle vene polmonari. La depolarizzazione di fase 4 è il risultato dell'azione coordinata di una serie di correnti ioniche, comprese le correnti del K^+ rettificatrici in entrata (I_{K1}) e rettificatrici ritardate (componenti rapida I_{Kr} e lenta I_{Ks}), le correnti del Ca^{2+}, l'ATPasi elettrogena Na^+,K^+, lo scambiatore Na^+-Ca^{2+} e la corrente cosiddetta *funny*, o pacemaker (I_f); tuttavia, l'importanza relativa di queste correnti rimane controversa.

Sia la frequenza della depolarizzazione di fase 4 che, di conseguenza, la frequenza di attivazione delle cellule pacemaker sono regolate dinamicamente. Uno dei fattori più importanti nella modulazione della fase 4 è il tono del sistema nervoso autonomo. L'effetto cronotropo negativo dell'attivazione del sistema nervoso parasimpatico è il risultato del rilascio di acetilcolina che si lega ai recettori muscarinici, liberando subunità βγ della proteina G che attivano una corrente del potassio (I_{KACh}) nelle cellule atriali e nodali. Il conseguente aumento della conduttanza del K^+ si oppone alla depolarizzazione della membrana, rallentando la velocità di crescita della fase 4 del potenziale d'azione. Al contrario, l'aumento del tono del sistema nervoso simpatico incrementa la concentrazione di catecolamine miocardiche, con attivazione sia dei recettori α sia di quelli β. L'effetto della stimolazione β_1-adrenergica predomina nelle cellule pacemaker, determinando un aumento sia della corrente del Ca di tipo L ($I_{Ca\text{-}L}$) sia di quella I_f, aumentando quindi la pendenza della fase 4. L'aumentata attività del sistema nervoso simpatico è in grado di incrementare notevolmente la frequenza di attivazione delle cellule del nodo SA, provocando tachicardia sinusale fino a oltre 200 battiti/min. Al contrario, l'aumentata frequenza di attivazione delle cellule di Purkinje ha maggiori limiti, inducendo raramente tachiaritmie ventricolari superiori a 120 battiti/min.

Il normale automatismo può essere influenzato da numerosi altri fattori associati a cardiopatia. Ipokaliemia e ischemia possono ridurre l'attività della Na^+,K^+-ATPasi, diminuendo quindi la corrente ripolarizzante di background e incrementando la depolarizzazione diastolica di fase 4. Il risultato finale è un aumento dell'attivazione spontanea delle cellule pacemaker. Modesti incrementi del potassio extracellulare possono rendere maggiormente positivo il potenziale diastolico massimo, aumentando di conseguenza anche la frequenza di attivazione delle cellule pacemaker. Un innalzamento più significativo della $[K^+]_0$, tuttavia, rende il cuore non eccitabile depolarizzando il potenziale di membrana.

Un normale o aumentato automatismo dei pacemaker latenti sussidiari provoca ritmi di "scappamento", in un quadro d'insufficienza di pacemaker più dominanti. La soppressione di una cellula pacemaker da parte di un ritmo più veloce porta ad aumento del carico intracellulare di Na^+ ($[Na^+]_i$), e l'estrusione di Na^+ dalla cellula da parte della Na^+,K^+-ATPasi provoca un aumento della corrente ripolarizzante di background che rallenta la depolarizzazione diastolica di fase 4. A frequenze inferiori, la $[Na^+]_i$ è ridotta, come pure l'attività della Na^+,K^+-ATPasi, con conseguente progressivo incremento della velocità di depolarizzazione diastolica e accelerazione della tachicardia. La soppressione da *overdrive* e l'accelerazione sono caratteristiche di tutte le tachicardie automatiche, ma possono anche non essere presenti. La conduzione anomala in un tessuto con aumentato automatismo può attenuare o eliminare i fenomeni della soppressione da *overdrive* e dell'aumento dell'attività di scarica del tessuto automatico.

L'automatismo anomalo può essere alla base di forme di tachicardia atriale, ritmi idioventricolari accelerati e tachicardia ventricolare, in particolare in caso d'ischemia e riperfusione. È stato anche ipotizzato che correnti lesionali, ai margini del miocardio ischemico, possano depolarizzare il tessuto adiacente non ischemico, favorendo la tachicardia ventricolare automatica.

Postdepolarizzazioni e automatismo triggered Il termine automatismo (o attività) *triggered* si riferisce all'avvio di un impulso dipendente da postdepolarizzazioni (Fig. 224-3). Le postdepolarizzazioni sono oscillazioni del voltaggio di membrana che si verificano durante (postdepolarizzazioni precoci, PDP) o dopo (postdepolarizzazioni tardive, PDT) un potenziale d'azione.

La caratteristica comune all'induzione delle PDT è la presenza di un aumento del carico di Ca^{2+} nel citosol e nel reticolo sarcoplasmatico. L'inibizione della Na^+,K^+-ATPasi da parte di glicosidi digitalici favorisce, ma non è necessaria per determinare, il sovraccarico di Ca^{2+} che predispone alle PDT. Le catecolamine e l'ischemia aumentano sufficientemente il carico di Ca^{2+} da indurre PDT. Come meccanismo patogenetico delle PDT e dell'automatismo *triggered* è stato ipotizzato un accumulo di lipofosfolipidi nel miocardio ischemico, con conseguente sovraccarico di Na^+ e Ca^{2+}. Alcune cellule di aree danneggiate o sopravvissute a un infarto miocardico possono rilasciare spontaneamente calcio dal reticolo sarcoplasmatico, generando "onde" di innalzamento del calcio intracellulare e aritmie.

Le PDP si osservano durante il potenziale d'azione e interrompono la regolare ripolarizzazione del miocita. Si è sempre ritenuto che, diversamente dalle PDT, le PDP non dipendessero da un aumento del Ca^{2+} intracellulare e che, invece, il prolungamento del potenziale d'azione e la riattivazione delle correnti depolarizzanti fossero fondamentali per la loro formazione. Dati sperimentali più recenti indicano una correlazione, precedentemente

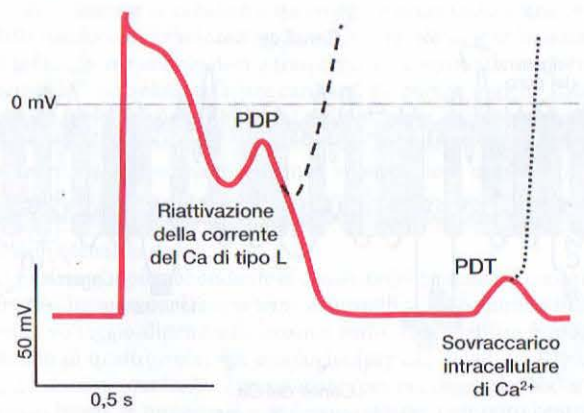


FIGURA 224-3 Schema dei potenziali d'azione con postdepolarizzazioni precoci (PDP) e tardive (PDT) Le postdepolarizzazioni sono depolarizzazioni spontanee nei miociti cardiaci. Le PDP si verificano prima della fine del potenziale d'azione (fasi 2 e 3), interrompendo la ripolarizzazione. I PDT si osservano dopo completamento della ripolarizzazione, durante la fase 4 del potenziale d'azione. I meccanismi cellulari di PDP e PDT sono diversi fra loro (vedi testo).

non riconosciuta, fra sovraccarico di calcio intracellulare e PDP. Il calcio citosolico può aumentare quando il potenziale d'azione è prolungato; questo fenomeno, a sua volta, sembra aumentare la corrente del Ca di tipo L, prolungando ulteriormente la durata del potenziale d'azione e fornendo la corrente *inward* che alimenta le PDP. Il sovraccarico di calcio intracellulare causato dal prolungamento del potenziale d'azione può anche aumentare le probabilità di formazione di PDT. La correlazione fra $[Ca^{2+}]$ intracellulare, PDP e PDT può spiegare la propensione del cuore sovraccarico di calcio (per es., in caso d'ischemia o di insufficienza cardiaca congestizia) allo sviluppo di aritmie, soprattutto se esposto a farmaci che prolungano il potenziale d'azione.

Le aritmie da attività *triggered* PDP-dipendenti mostrano di essere frequenza-dipendenti. In generale, l'ampiezza di una PDP è incrementata a basse frequenze quando i potenziali d'azioni sono più lunghi. Un *pacing* rapido abbrevia il potenziale d'azione e riduce l'ampiezza della PDP, probabilmente a causa di un aumento delle correnti rettificatrici del K^+ e, forse, dell'accelerazione dell'inattivazione Ca^{2+}-indotta delle correnti del Ca di tipo L. Analogamente, le catecolamine incrementano la frequenza cardiaca e riducono la durata del potenziale d'azione e l'ampiezza delle PDP, nonostante il ben noto effetto della stimolazione β-adrenergica sull'aumento della corrente del Ca di tipo L. Una condizione fondamentale alla base dello sviluppo di PDP è rappresentata dal prolungamento del potenziale d'azione e del tratto QT. Ipokaliemia, ipomagnesiemia, bradicardia e, più spesso, alcuni farmaci possono predisporre alla formazione di PDP, invariabilmente nel contesto di un prolungamento del potenziale d'azione. Gli antiaritmici dotati d'azione di classe IA e III (vedi oltre) producono un prolungamento del potenziale d'azione e del QT con intenti terapeutici, ma frequentemente causano aritmie. Certi farmaci non cardiaci, come fenotiazine, antistaminici non sedativi e alcuni antibiotici possono anch'essi prolungare il potenziale d'azione e favorire aritmie *triggered* PDP-mediate. Una riduzione della $[K^+]_0$ può paradossalmente ridurre le correnti di membrana del potassio (in particolare I_{Kr}) a livello del miocita ventricolare, spiegando il motivo per cui l'ipokaliemia induce un prolungamento del potenziale d'azione e l'insorgenza di PDP. Infatti, l'infusione di potassio accorcia l'intervallo QT in pazienti affetti dalla sindrome congenita del QT lungo (SQTL) e in soggetti con prolungamento acquisito farmaco-indotto del QT.

L'attività *triggered* PDP-mediata è probabilmente alla base dell'avvio della caratteristica tachicardia ventricolare polimorfica, detta *torsades des pointes* (torsioni di punta), osservata in pazienti affetti da forme congenite e acquisite di SQTL. Anche una cardiopatia strutturale, come l'ipertrofia e insufficienza cardiaca, può ritardare la ripolarizzazione ventricolare (cosiddetto rimodellamento elettrico) e favorire le aritmie correlate ad anomalie della ripolarizzazione. Queste ultime, in caso d'ipertrofia e insufficienza, sono spesso amplificate dalla concomitanza di terapie farmacologiche o di turbe elettrolitiche.

Conduzione anomala dell'impulso: rientro Il meccanismo aritmico più comune è il rientro. Il rientro è una proprietà delle reti di miociti. Fondamentalmente, è definito come la circolazione di un'onda di attivazione intorno a un ostacolo ineccitabile. Pertanto, i requisiti necessari perché avvenga il rientro sono due vie diverse dal punto di vista elettrofisiologico per la propagazione di un impulso intorno a una regione ineccitabile, cosicché si verifichi un blocco unidirezionale in una delle vie e un'area di tessuto eccitabile sul fronte dell'onda che si propaga (Fig. 224-4). Le proprietà strutturali ed elettrofisiologiche del cuore possono contribuire allo sviluppo dell'ostacolo ineccitabile e del blocco unidirezionale. Sembrano avere un ruolo cruciale la complessa geometria dei fasci muscolari cardiaci e l'eterogeneità spaziale dell'accoppiamento cellulare, o altre proprietà attive della membrana (per es., le correnti ioniche).

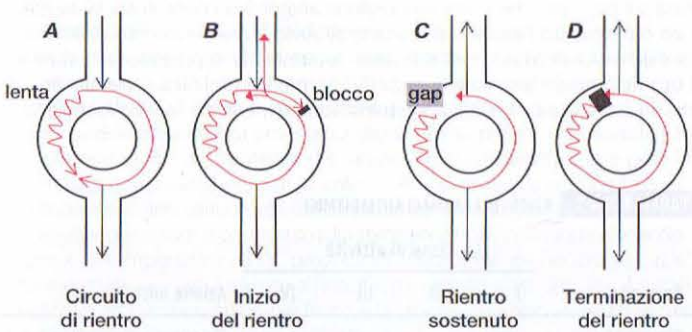


FIGURA 224-4 Schema del fenomeno del rientro. ***A.*** Il circuito comprende due rami, uno dei quali con velocità di conduzione lenta. ***B.*** Un impulso prematuro si blocca nella via rapida e conduce lungo la via lenta, permettendo alla via rapida di recuperare cosicché l'onda di attivazione può rientrare nella via rapida in direzione retrograda. ***C.*** Durante il rientro sostenuto che utilizza tale circuito, esiste un intervallo (gap eccitabile) fra il fronte attivante dell'onda e la coda di recupero. ***D.*** Un meccanismo, per la terminazione del rientro, agisce quando le caratteristiche di conduzione e recupero del circuito si modificano e il fronte attivante dell'onda collide con la coda, estinguendo la tachicardia.

Una caratteristica fondamentale per classificare le aritmie da rientro, soprattutto per la terapia, è la presenza e la misura dell'intervallo eccitabile. Questo esiste quando il circuito tachicardico è più lungo della lunghezza d'onda della tachicardia (λ = velocità di conduzione x periodo refrattario, rappresentante le dimensioni del circuito che può sopportare il rientro), permettendo che stimoli adeguatamente temporizzati resettino la propagazione nel circuito. Aritmie rientranti possono esistere nel cuore, anche in assenza di un gap eccitabile e con una lunghezza d'onda dell'aritmia quasi della stessa lunghezza della via di propagazione. In questo caso, il fronte dell'onda si propaga attraverso un tessuto parzialmente refrattario, senza ostacoli anatomici e senza un gap pienamente eccitabile; si parla di *rientro con circuito principale*, una forma di rientro funzionale (rientro che dipende dalle proprietà funzionali del tessuto). Diversamente dal rientro da gap eccitabile, nel rientro con circuito principale non vi è alcun circuito anatomico fisso e può quindi non essere possibile eliminare la tachicardia mediante pacing o distruzione di una parte del circuito. Inoltre, nel rientro con circuito principale, il circuito tende a essere meno stabile rispetto a quello delle aritmie rientranti da gap eccitabile, con ampie variazioni nella lunghezza del ciclo e propensione all'interruzione della propagazione.

Il rientro da gap eccitabile, anatomicamente determinato, può spiegare numerose tachicardie clinicamente importanti, come il rientro AV, il flutter atriale, la tachicardia ventricolare da rientro di branca e la tachicardia ventricolare nel miocardio cicatriziale. Il flutter atriale costituisce un esempio di aritmia rientrante con un ampio gap eccitabile non sempre dovuto a un substrato anatomico ma a blocco funzionale (che riflette le particolari proprietà della crista terminalis trattata in precedenza). Esistono dati certi che indicano che alcune aritmie, come la fibrillazione atriale e ventricolare, si associano a un'attivazione più complessa del cuore e sono dovute a rientro funzionale.

La patologia strutturale del cuore è associata ad alterazioni della conduzione e della refrattarietà che aumentano il rischio di aritmie da rientro. Un miocardio cronicamente ischemico evidenzia una *down-regulation* della proteina di canale della *gap junction*, la connessina 43, che trasporta la corrente ionica intercellulare. Le zone di confine del miocardio ventricolare infartuato e insufficiente non mostrano solo alterazioni funzionali delle correnti ioniche, ma anche rimodellamento del tessuto e distribuzione anomala delle gap junction. Le modificazioni dell'espressione e della distribuzione dei canali delle gap junction, insieme con le alterazioni tissutali macroscopiche, hanno un ruolo nel rallentamento della conduzione nelle aritmie rientranti che complicano la coronaropatia cronica. Nel processo d'invecchiamento, il miocardio atriale umano evidenzia alterazioni della conduzione, che si manifestano con elettrogrammi atriali altamente frazionati e formano un substrato ideale per il rientro che è alla base dello sviluppo, molto comune, della fibrillazione atriale dell'anziano.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Aritmia cardiaca

La valutazione dei pazienti con sospetta aritmia cardiaca è estremamente individuale; tuttavia, due caratteristiche chiave, l'anamnesi e l'ECG, indirizzano il processo diagnostico e la terapia. I pazienti con aritmia cardiaca presentano un ampio spettro di manifestazioni cliniche, dalle anomalie asintomatiche dell'ECG alla sopravvivenza ad arresto cardiaco. In generale, più gravi sono i sintomi iniziali, più aggressive sono valutazione e terapia. Una perdita di coscienza che si ritiene di origine cardiaca esige tipicamente una ricerca esauriente dell'eziologia e, spesso, richiede un trattamento invasivo e l'uso di vari dispositivi. La presenza di una cardiopatia strutturale e il dato anamnestico di un infarto miocardico impongono un cambiamento dell'approccio al trattamento della sincope o delle aritmie ventricolari. Un'anamnesi familiare positiva per gravi aritmie ventricolari o morte improvvisa prematura influirà sulla valutazione di aritmie presumibilmente ereditarie.

L'esame obiettivo tende a stabilire se vi è una patologia cardiopolmonare associata ad aritmie cardiache specifiche. L'assenza di una malattia cardiopolmonare significativa indica spesso, ma non sempre, la natura benigna del disturbo del ritmo. Al contrario, la presenza di palpitazioni, sincope o quasi-sincope, nel quadro di una patologia cardiaca o polmonare rilevante, ha implicazioni più infauste. Inoltre, l'esame obiettivo può rivelare la presenza di un'aritmia persistente, per esempio fibrillazione atriale.

L'uso avveduto dei test diagnostici non invasivi è un elemento importante nella valutazione dei pazienti con aritmia, e niente è più utile dell'ECG, soprattutto se registrato nel periodo sintomatico. Segnali non comuni ma rilevanti, dal punto di vista diagnostico, di turbe elettrofisiologiche possono essere portati alla luce anche da un ECG a riposo, come le onde delta della sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW), il prolungamento o l'accorciamento dell'intervallo QT, le anomalie precordiali destre del segmento ST nella sindrome di Brugada e le onde epsilon nella displasia aritmogena del ventricolo destro. Alcune varianti delle semplici registrazioni ECG sulla superficie corporea forniscono importanti informazioni sui substrati e sui trigger dell'aritmia. Il monitoraggio Holter con registrazione degli eventi, di tipo continuo o intermittente, registra l'ECG sulla superficie corporea per lunghi periodi, aumentando la possibilità di osservare il ritmo cardiaco quando sono presenti i sintomi. Esistono monitor a lungo termine impiantabili e servizi commerciali di monitoraggio ambulatoriale ECG che permettono l'osservazione telemetrica prolungata, sia a scopo diagnostico che per valutare l'efficacia della terapia.

Le registrazioni a lungo termine permettono di stabilire il comportamento del ritmo cardiaco e le sue modificazioni nel tempo. La variabilità della frequenza cardiaca (VFC) e la variabilità dell'intervallo QT (VQT) permettono di valutare l'influenza del sistema nervoso autonomo sul cuore con metodiche non invasive. La VFC aumenta a causa di fini modificazioni della frequenza sinusale dovute a variazioni dell'impulso simpato-vagale al nodo del seno. Per la VFC sono state determinate le proprietà temporali normali, l'ambito di frequenza e caratteristiche nel dominio temporale del ritmo; una riduzione della VFC e una riduzione della componente spettrale a bassa frequenza sono state messe in relazione con un aumento del tono del sistema nervoso simpatico e con un incremento della mortalità in seguito a infarto miocardico. L'elettrocardiografia *signal-averaged* (SAECG) utilizza tecniche basate sul calcolo della media dei segnali (*signal-averaging*) per amplificare piccoli potenziali, rilevati dall'ECG sulla superficie corporea, correlati a conduzione lenta a livello miocardico. La presenza di questi piccoli potenziali, definiti *potenziali tardivi* a causa della loro collocazione temporale rispetto al complesso QRS, e il prolungamento della durata del QRS filtrato (o *averaged*), sono indicativi di un rallentamento della conduzione ventricolare e sono stati messi in relazione con un aumento del rischio di aritmie ventricolari dopo infarto miocardico. L'elettrocardiografia sotto sforzo è importante per determinare la presenza di ischemia da aumentata richiesta miocardica; recentemente, per valutare il rischio di aritmie ventricolari gravi, è stata usata l'analisi della morfologia dell'intervallo QT sotto sforzo. Alterazioni microscopiche dell'onda T (*T wave alternans*, TWA) a una frequenza cardiaca di poco superiore a 100 battiti/min identificano i pazienti a rischio di aritmie ventricolari. Numerosi altri test per la valutazione della variabilità della morfologia dell'onda T o della durata dell'intervallo QT sono stati usati per determinare la presenza di un'instabilità nella ripolarizzazione del ventricolo, con aumento del rischio di aritmie.

Il tilt test (*head-up tilt*, HUT) è utile per la valutazione di alcuni pazienti con sincope. La risposta fisiologica al test HUT non è del tutto chiara; tuttavia, si verificano una consistente ridistribuzione del volume ematico e un aumento della contrattilità ventricolare. L'eccessiva attivazione di un riflesso centrale in risposta al test HUT provoca in alcuni soggetti una particolare risposta caratterizzata da un aumento iniziale della frequenza cardiaca e successivo calo della pressione arteriosa, seguito da una riduzione della frequenza cardiaca caratteristica dell'ipotensione a mediazione nervosa. Altre reazioni al test HUT possono essere osservate in pazienti con ipotensione ortostatica e insufficienza autonomica. Il test HUT è, per lo più, utilizzato per i pazienti con episodi sincopali ricorrenti, benché possa risultare utile nei pazienti con episodi singoli e lesioni associate, soprattutto in assenza di cardiopatia strutturale. Quando questa è presente, il test HUT può essere indicato nei soggetti colpiti da sincope in cui siano state escluse altre possibili cause (per es., asistolia o tachiaritmie ventricolari). Il test HUT è considerato uno strumento utile per la diagnosi e terapia delle vertigini idiopatiche ricorrenti, della sindrome da affaticamento cronico, degli attacchi ischemici transitori ricorrenti e delle cadute ripetute a eziologia sconosciuta dell'anziano. È importante osservare che il test HUT è relativamente controindicato in presenza di coronaropatia grave con stenosi delle coronarie prossimali, di patologia cerebrovascolare nota, di grave stenosi mitralica e di ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro (per es., stenosi aortica). Il metodo utilizzato per il test HUT è variabile, ma l'angolo d'inclinazione e la durata della postura eretta sono cruciali per l'utilità diagnostica. Per abbreviare il test e aumentarne la specificità si può ricorrere alla stimolazione farmacologica dello stress ortostatico mediante isoproterenolo, nitrati, adenosina ed edrofonio.

L'esecuzione di test elettrofisiologici è fondamentale per comprendere e curare molte aritmie cardiache. In effetti, la maggior parte dei test è di tipo interventistico, permettendo sia la diagnosi sia la terapia. Gli elementi che compongono il test elettrofisiologico sono le misurazioni basali della conduzione a riposo e sotto sforzo (frequenza o farmacologico) e le manovre di pacing o farmacologiche per indurre aritmie. Sono state sviluppate sofisticate mappature elettriche e tecniche cateteree-guidate per facilitare gli interventi terapeutici mediante catetere nel laboratorio di elettrofisiologia.

T ARITMIE CARDIACHE

TERAPIA FARMACOLOGICA ANTIARITMICA L'interazione dei farmaci antiaritmici con i tessuti cardiaci e le conseguenti modificazioni elettrofisiologiche sono fenomeni complessi. Una conoscenza incompleta delle azioni di tali farmaci ha provocato dolorosi passi falsi, con effetti negativi sui pazienti e sviluppo di nuovi agenti farmacologici. Attualmente, i farmaci antiaritmici sono stati relegati a un ruolo secondario nel trattamento della maggior parte delle aritmie cardiache.

Esistono diverse spiegazioni per la complessità d'azione dei farmaci antiaritmici: la somiglianza strutturale dei canali ionici bersaglio, differenze locali dei livelli d'espressione di canali e trasportatori, che cambiano in condizioni patologiche, tempo- e voltaggio-dipendenti dell'azione farmacologica, e infine l'effetto di questi farmaci su bersagli diversi dai canali ionici. Pur riconoscendo i limiti degli schemi usati per classificare gli agenti antiaritmici, può essere utile uno schema per descrivere i principali meccanismi d'azione. Lo schema fu proposto nel 1970 da Vaughan-Williams e successivamente modificato da Singh e Harrison. L'azione antiaritmica è suddivisa nelle seguenti categorie: classe I, effetto anestetico locale dovuto a blocco della corrente del Na^+; classe II, interferenza con l'azione delle catecolamine a livello dei recettori β-adrenergici; classe III, ritardo di ripolarizzazione dovuto a inibizione della corrente del K^+ o attivazione della corrente depolarizzante; classe IV, interferenza con la conduttanza del calcio **(Tab. 224-2)**. I limiti della classificazione di Vaughan-Williams sono rappresentati dall'azione multipla della maggior parte dei farmaci, dalla considerazione importante dell'antagonismo come meccanismo d'azione e dal fatto che numerosi agenti non rientrano in nessuna delle quattro categorie dello schema.

ABLAZIONE TRANSCATETERE L'uso dell'ablazione transcatetere si basa sul principio che esiste una regione anatomica critica in cui viene generato o propagato l'impulso necessario all'avvio e mantenimento delle aritmie cardiache. La distruzione di tale area determina la soppressione dell'aritmia. L'uso dell'energia a radiofrequenza (RF), in medicina clinica, risale alla fine del secolo scorso. La prima ablazione transcatetere mediante fonte d'energia DC (a

TABELLA 224-2 AZIONI DEI FARMACI ANTIARITMICI

Farmaco	Classi di attività I	II	III	IV	Azione mista
Chinidina	++		++		Blocco α-adrenergico
Procainamide	++		++		Blocco gangliare
Flecainide	+++		+		
Propafenone	++	+			
Sotalolo		++	+++		
Dofetilide			+++		
Amiodarone	++	++	+++	+	Blocco α-adrenergico
Ibutilide			+++		Attivatore del canale del Na^+

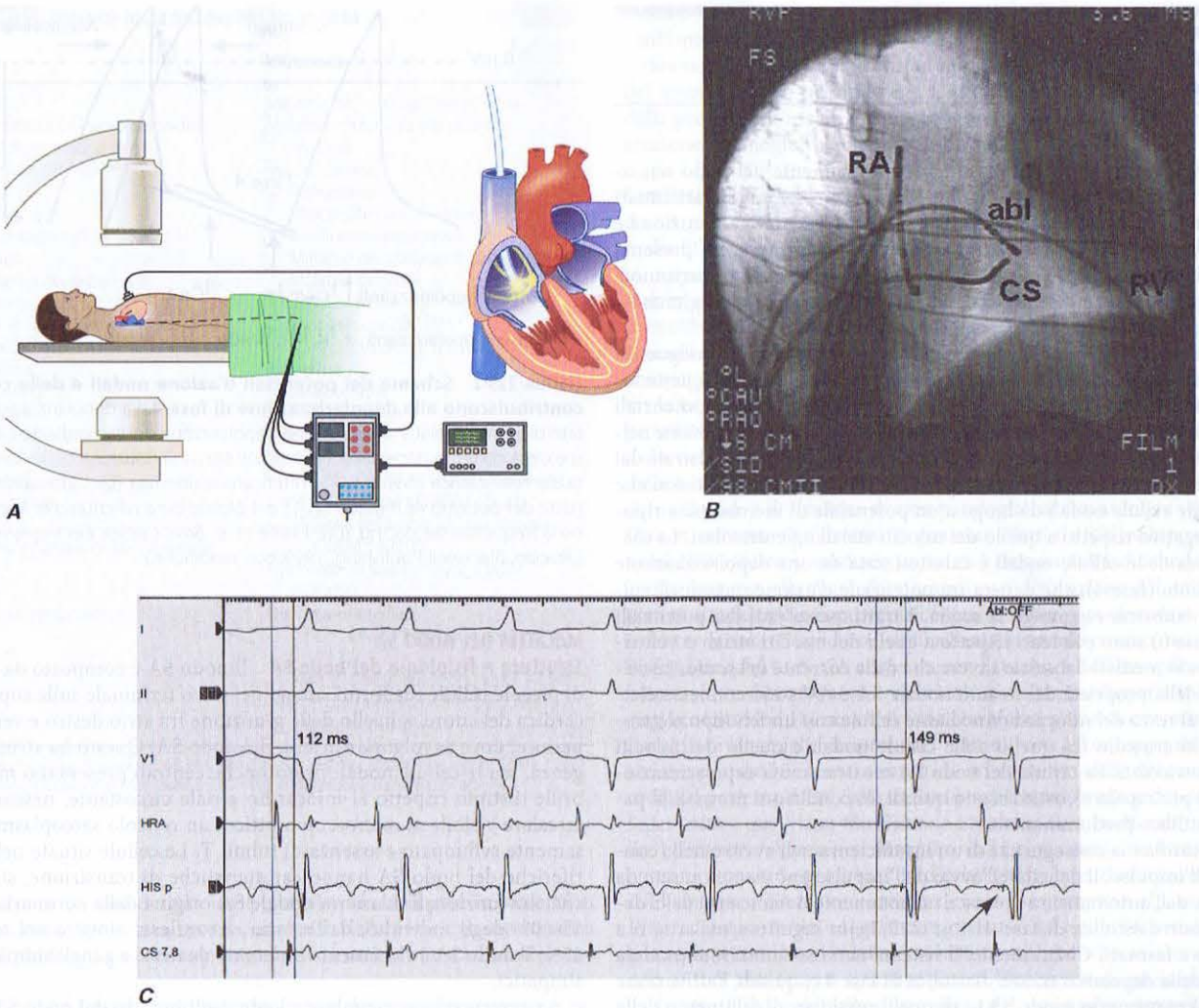


FIGURA 224-5 Ablazione transcatetere delle aritmie cardiache. ***A.*** Schema del sistema di derivazioni e del generatore in un paziente sottoposto ad ablazione transcatetere a radiofrequenza (ATR). Il circuito comprende il catetere posizionato nel cuore e una piastra di dispersione posta sulla superficie corporea (di solito sul dorso). L'immagine mostra un diagramma del cuore con un catetere inserito a livello dell'anello valvolare AV per l'ablazione di una via accessoria. ***B.*** Immagine fluoroscopia obliqua anteriore destra della posizione del catetere per l'ablazione di una via accessoria sul lato sinistro. Un catetere viene inserito sul lato atriale dell'anello della valvola mitralica (abl) mediante puntura trans-settale; altri cateteri sono posizionati nel seno coronarico per registrare elettrogrammi intracardiaci intorno all'annulus mitralico: un catetere circonferenziale nell'atrio destro (RA) e uno nell'apice del ventricolo destro (RV). ***C.*** Registrazioni ECG sulla superficie corporea (I, II, V1) ed elettrogrammi endocardici (HRA, atrio superiore destro; HISp, elettrogramma prossimale del fascio di His; CS 7,8, registrazioni dai poli 7 e 8 di un catetere decapolare posto nel seno coronarico) durante ATR di una via accessoria del lato sinistro in un paziente affetto da sindrome di Wolff-Parkinson-White. Il QRS si assottiglia nel 4° complesso, la freccia indica l'elettrogramma del fascio di His, che diventa evidente con l'eliminazione della pre-eccitazione ventricolare sulla via accessoria.

corrente continua) fu eseguita nei primi anni '80 da Scheinman e collaboratori. Dai primi anni '90, per l'ablazione transcatetere del cuore è stata adottata la RF **(Fig. 224-5)**.

La banda di RF (300-30 000 kHz) viene usata per generare energia in numerose applicazioni biomediche, come coagulazione e cauterizzazione di tessuti. L'energia, a questa frequenza, non stimola il muscolo scheletrico o il cuore e scalda il tessuto con un meccanismo resistivo, in cui l'intensità del calore è proporzionale alla potenza emessa. La densità della potenza nel tessuto cala rapidamente (con la 4ª potenza del raggio o della distanza), come pure la temperatura, generando lesioni di piccolo volume. La potenza applicata, l'energia o la corrente non sono buoni fattori predittivi delle dimensioni della lesione; il miglior predittore è costituito dalla temperatura all'interfaccia elettrodo-tessuto, e le temperature >55°C provocano costantemente necrosi tissutale. La temperatura sale rapidamente all'interfaccia tessuto-elettrodo, ma il riscaldamento in ambito tissutale è più lento e la lesione può non stabilizzarsi per oltre 40 secondi di applicazione dell'energia a RF. Da notare che la temperatura del tessuto può restare elevata per molti secondi dopo la cessazione dell'emissione di energia, causando un'ablazione indesiderata di altre strutture cardiache. In alternativa, fonti energetiche usate più raramente per l'ablazione transcatetere sono le microonde (915 MHz o 2450 MHz), il laser, gli ultrasuoni o il congelamento (crioablazione). Oltre all'energia a RF, nella pratica clinica viene usata la crioablazione, un'alternativa sicura ed efficace, soprattutto in caso di ablazione nell'area del nodo AV. A temperature appena inferiori ai 32°C, il trasporto ionico di membrana viene alterato, causando depolarizzazione delle cellule, ridotta ampiezza e durata del potenziale d'azione e rallentamento della velocità di conduzione con conseguente blocco di conduzione locale; tutti questi fenomeni sono reversibili, se il tessuto viene riscaldato rapidamente. Il raffreddamento tissutale può essere utilizzato per la mappatura e l'ablazione. La criomappatura può confermare la localizzazione di un bersaglio da ablare, come una via accessoria nella sindrome di WPW, o può determinare la sicurezza di un'ablazione intorno al nodo AV mediante monitoraggio della conduzione AV nel corso del raffreddamento. Un altro vantaggio della crioablazione è che, una volta che la punta del catetere si raffredda fino al congelamento, aderisce al tessuto, aumentando la stabilità del catetere indipendentemente dal ritmo o dal *pacing*.

BIBLIOGRAFIA

Akar FG, Tomaselli GF: Genetic basis of cardiac arrhythmias, in *Hurst's The Heart*, 11th ed, V Fuster et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2004

Hille B: *Ion Channels of Excitable Membranes*, 3d ed. Sunderland, MA, Sinauer Associates, Inc, 2001, Chaps 1, 3, 4, 21, 22

Josephson ME: *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*, 3d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002

Saksena S, Camm AJ (eds): *Electrophysiological Disorders of the Heart*. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005

Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 4th ed. Philadelphia, Elsevier, 2004

225 Bradiaritmie

Gordon F. Tomaselli

L'attivazione elettrica del cuore ha origine normalmente nel nodo senoatriale (SA), il pacemaker predominante. Altri pacemaker sussidiari situati nel nodo atrioventricolare (AV), nel sistema specializzato di conduzione e nel muscolo possono avviare l'attivazione elettrica se il nodo SA presenta disfunzioni o è soppresso. Tipicamente, i pacemaker sussidiari scaricano a frequenza inferiore e, in assenza di un incremento adeguato della gittata sistolica, possono dare luogo a ipoperfusione tissutale.

L'attivazione spontanea e la contrazione del cuore sono la conseguenza della funzione pacemaker del tessuto specializzato nell'ambito di queste localizzazioni anatomiche. Come descritto nel capitolo 224, i potenziali d'azione cardiaci sono differenziati regionalmente. I potenziali d'azione nelle cellule isolate dal tessuto nodale sono differenti da quelli registrati dai miociti atriali e ventricolari (Fig. 225-1). L'insieme delle correnti ioniche presenti nelle cellule nodali dà luogo a un potenziale di membrana a riposo meno negativo rispetto a quello dei miociti atriali o ventricolari. La diastole elettrica delle cellule nodali è caratterizzata da una depolarizzazione diastolica lenta (fase 4), che genera un potenziale d'azione quando il voltaggio di membrana raggiunge la soglia. I tratti ascendenti dei potenziali d'azione (fase 0) sono più lenti rispetto a quelli dei miociti atriali o ventricolari, essendo mediati dal calcio invece che dalla corrente del sodio. Le cellule dotate delle proprietà del tessuto nodale SA e AV sono connesse elettricamente al resto del miocardio mediante cellule con un fenotipo elettrofisiologico intermedio fra quello delle cellule nodali e quello dei miociti atriali o ventricolari. Le cellule del nodo SA mostrano una depolarizzazione di fase 4 più rapida e costituiscono quindi, in condizioni normali, il pacemaker cardiaco predominante.

La bradicardia è la conseguenza di un'insufficienza nell'avvio o nella conduzione dell'impulso. Il deficit nell'avvio dell'impulso può essere causato da depressione dell'automatismo dovuta a rallentamento o mancanza della depolarizzazione diastolica di fase 4 (Fig. 225-2), in seguito a malattie o a esposizione a farmaci. Chiaramente, il sistema nervoso autonomo modula la velocità della depolarizzazione diastolica di fase 4 e, quindi, l'attivazione del pacemaker primario (nodo SA) e di quelli sussidiari. Il fallimento della conduzione di un impulso dal tessuto nodale al miocardio atriale o ventricolare può provocare bradicardia in seguito a blocco d'uscita. Le patologie che alterano l'attivazione e la connettività delle cellule (per es., la fibrosi) nel cuore possono limitare o impedire la conduzione dell'impulso.

La disfunzione del nodo SA e il blocco di conduzione AV sono le cause più comuni di bradicardia patologica. La prima può risultare difficile da distinguere dalla bradicardia sinusale fisiologica, soprattutto nei giovani. La disfunzione del nodo SA è più frequente fra la quinta e la sesta decade e va considerata nella diagnosi di pazienti che presentano affaticamento, intolleranza allo sforzo o sincope e bradicardia sinusale. Il blocco AV transitorio è comune nei giovani e si verifica probabilmente a causa dell'elevato tono vagale riscontrato nel 10% circa dei giovani adulti. Una incapacità acquisita e persistente della conduzione AV è decisamente rara nella popolazione adulta sana, avendo un'incidenza stimata di circa 200/milione di persone/anno.

L'applicazione permanente di un pacemaker è l'unica terapia affidabile per la bradicardia sintomatica in assenza di eziologie estrinseche e reversibili, come aumento del tono vagale, ipossia, ipotermia e farmaci (Tab. 225-1). Circa il 50% dei 150 000 pacemaker permanenti impiantati negli Stati Uniti e il 20-30% dei 150 000 impiantati in Europa avevano come indicazione una patologia del nodo SA.

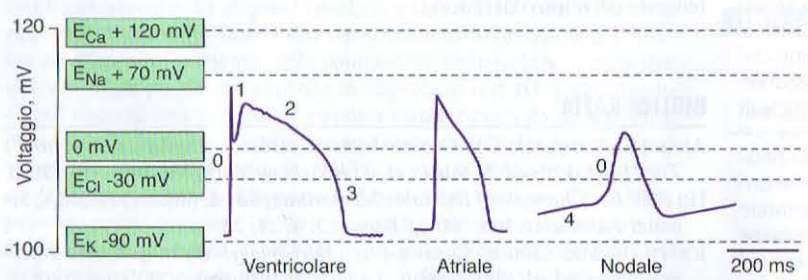


FIGURA 225-1 Profili dei potenziali d'azione registrati in cellule isolate dal tessuto del nodo SA o AV paragonati a quelli di cellule del miocardio atriale o ventricolare. Le cellule nodali mostrano potenziali d'azione a riposo più depolarizzati, tratti ascendenti di fase 0 più lenti e depolarizzazione diastolica di fase 4 più lenta.

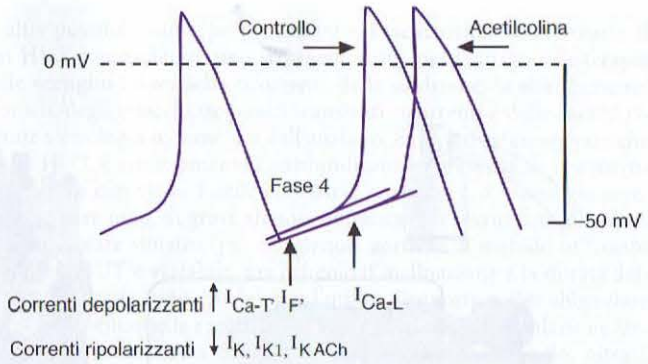


FIGURA 225-2 Schema dei potenziali d'azione nodali e delle correnti che contribuiscono alla depolarizzazione di fase 4. La depolarizzazione è il risultato di aumenti relativi delle correnti depolarizzanti del calcio di tipo L ($I_{Ca\text{-}L}$) e T ($I_{Ca\text{-}T}$) e della corrente pacemaker (I_f), insieme con una riduzione delle correnti del potassio rettificatrice *inward* (I_{K1}) e rettificatrice ritardata (I_K). L'attivazione della corrente del potassio ACh-*gated* (I_{KACh}) e il blocco beta rallentano la fase 4 e riducono la frequenza del pacing. *(Da:* J Jalife et al., *Basic Cardiac Electrophysiology for the Clinician*, Blackwell Publishing, 1999; con modifiche.)

MALATTIA DEL NODO SA

Struttura e fisiologia del nodo SA Il nodo SA è composto da un gruppo di piccole cellule fusiformi situate nel solco terminale sulla superficie epicardica del cuore, a livello della giunzione fra atrio destro e vena cava superiore, dove avvolgono l'arteria del nodo SA. Questo ha struttura eterogenea, ma le cellule nodali prototipiche centrali presentano meno miofibrille distinte rispetto al miocardio atriale circostante, nessun disco intercalare visibile al microscopio ottico, un reticolo sarcoplasmatico scarsamente sviluppato e assenza di tubuli T. Le cellule situate nelle aree periferiche del nodo SA hanno caratteristiche di transizione, sia anatomiche che funzionali. L'arteria nodale SA origina dalla coronaria destra nel 55-60% degli individui, dall'arteria circonflessa sinistra nel restante 40-45%. Il nodo SA è riccamente innervato da nervi e gangli simpatici e parasimpatici.

La propagazione irregolare e lenta degli impulsi dal nodo SA può essere spiegata sulla base dell'elettrofisiologia delle cellule nodali e della struttura del nodo SA stesso. I potenziali d'azione delle cellule nodali SA sono caratterizzati da un potenziale di membrana relativamente depolarizzato (Fig. 225-1) da -40 a -60 mV, lenta salita della fase 0 e depolarizzazione diastolica di fase 4 piuttosto rapida, rispetto ai potenziali d'azione registrati nelle cellule muscolari cardiache. La relativa assenza della corrente rettificatrice verso l'interno (*inward*) del potassio (I_{K1}) è responsabile del potenziale di membrana depolarizzato; il lento tratto ascendente di fase 0 è il risultato dell'assenza della corrente rapida del sodio (I_{Na}) ed è mediato dalla corrente del calcio di tipo L ($I_{Ca\text{-}L}$); la depolarizzazione di fase 4 è la conseguenza dell'attività associata di un certo numero di correnti ioniche. La corrente depolarizzante è prevalentemente fornita da correnti del calcio di tipo L e T ($I_{Ca\text{-}T}$), dalla corrente pacemaker (cosiddetta corrente *funny* o I_f) formata dalla tetramerizzazione di canali nucleotide ciclico-*gated* attivati da iperpolarizzazione, oltre che dallo scambiatore elettrogeno sodio-calcio. Tale corrente depolarizzante è contrastata dalle correnti del potassio rettificatrice tardiva (I_{Kr}) e acetilcolina-*gated* (I_{KACh}). $I_{Ca\text{-}L}$, $I_{Ca\text{-}T}$ e I_f sono modulate dalla stimolazione β-adrenergica, mentre I_{KACh} dalla stimolazione vagale, e ciò spiega la fine sensibilità della depolarizzazione diastolica all'attività del sistema nervoso autonomo. La conduzione lenta nell'ambito del nodo SA è spiegata dall'assenza della I_{Na} e dallo scarso accoppiamento elettrico delle cellule nodali, causato da quantità consistenti di tessuto interstiziale e dalla presenza non molto abbondante di *gap junction*. Lo scarso accoppiamento permette la gradualità delle proprietà elettrofisiologiche del nodo, con silenziamento delle cellule periferiche di transizione da parte dell'accoppiamento elettronico al miocardio atriale.

Eziologia della malattia del nodo SA La disfunzione del nodo SA è stata classificata come intrinseca o estrinseca. La distinzione è importante perché la forma estrinseca è spesso reversibile e dovrebbe generalmente essere corretta prima di considerare la terapia con pacemaker (Tab. 225-1). Le cause più comuni di disfunzione estrinseca del nodo SA sono farmaci e influssi sul sistema nervoso autonomo che sopprimono l'automatismo e/o compromettono la conduzione. Altre cause estrinseche includono ipoti-

TABELLA 225-1 EZIOLOGIA DELLA DISFUNZIONE DEL NODO SA

Estrinseca	Intrinseca
Autonomica	Malattia del nodo del seno (SSS)
Ipersensibilità del seno carotideo	Malattia coronarica (IM acuto e cronico)
Stimolazione vasovagale (cardioinibitoria)	Infiammatoria
Farmaci	Pericardite
Beta-bloccanti	Miocardite (anche virale)
Calcio-antagonisti	Cardiopatia reumatica
Digossina	Malattie del collagene vascolare
Antiaritmici di classe I e III	Malattia di Lyme
Adenosina	Amiloidosi senile
Clonidina (altri simpaticolitici)	Cardiopatie congenite
Litio carbonato	TGA/correzioni di Mustard e Fontan
Cimetidina	Iatrogena
Amitriptilina	Radioterapia
Fenotiazine	Postchirurgica
Narcotici (metadone)	Traumi toracici
Pentamidina	Familiare
Ipotiroidismo	SSS AD, OMIM #163800 (15q24-25)
Apnea da sonno	SSS AR, OMIM #608567 (3p21)
Ipossia	Malattia del nodo SA con miopia, OMIM 182190
Aspirazione endotracheale (manovre vagali)	Sindrome di Kearns-Sayre, OMIM #530000
Ipotermia	Distrofia miotonica
Ipertensione endocranica	Tipo 1, OMIM #160900 (19q13.2-13.3)
	Tipo 2, OMIM #602668 (3q13.3-q24)
	Atassia di Friedreich, OMIM # 229300 (9q13,9p23-p11)

Nota: AD, autosomica dominante; AR, autosomica recessiva; IM, infarto miocardico; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man (banca dati); TGA, trasposizione delle grandi arterie.

roidismo, apnea da sonno e patologie che possono insorgere in pazienti in area critica, come ipotermia, ipossia, aumento della pressione intracranica (risposta di Cushing) e suzione endotracheale, mediante attivazione del nervo vago.

La disfunzione sinusale intrinseca ha natura degenerativa e spesso si caratterizza, sotto l'aspetto anatomo-patologico, per la sostituzione fibrosa del nodo SA o delle sue connessioni all'atrio. La malattia coronarica (*coronary artery disease*, CAD) acuta e cronica può essere associata a disfunzione del nodo SA, benché nel quadro di un infarto miocardico (IM) acuto, tipicamente inferiore, le anomalie siano transitorie. I processi infiammatori possono alterare la funzione del nodo SA, provocando alla fine la sostituzione con tessuto fibroso. Pericarditi, miocarditi e cardiopatie reumatiche sono state correlate a malattia del nodo SA con bradicardia sinusale, arresto sinusale e blocco d'uscita. Anche la cardite associata a lupus eritematoso sistemico (LES), artrite reumatoide (AR) e malattie miste del tessuto connettivo (*mixed connective tissue disorders*, MCTD) può influire sulla struttura e sulla funzione del nodo SA. L'amiloidosi senile è una malattia infiltrativa che colpisce tipicamente i soggetti nella nona decade di vita; la deposizione di proteina amiloide nel miocardio atriale compromette la funzione del nodo SA. Una parte delle disfunzioni del nodo SA è iatrogena e fa seguito alla correzione chirurgica di alcune cardiopatie congenite, in particolare alla riparazione palliativa della trasposizione corretta delle grandi arterie mediante procedura di Mustard.

Sono state descritte rare forme ereditarie di disfunzione del nodo SA, e sono numerose quelle caratterizzate dal punto di vista genetico. La disfunzione del nodo del seno autosomica dominante unita a tachicardia sopraventricolare, cioè la variante tachicardia-bradicardia della sindrome del seno malato (*sick-sinus syndrome*, SSS), è stata correlata a mutazioni del gene della subunità della corrente pacemaker (I_f) *HCN4*, situato sul cromosoma 15. Una forma autosomica recessiva di SSS caratterizzata principalmente da ineccitabilità atriale e assenza di onde P sull'elettrocardiogramma (ECG) è causata da mutazioni del gene del canale del sodio cardiaco, *SCN5A*, sul cromosoma 3. È stata descritta, ma non caratterizzata sotto l'aspetto genetico, una forma di SSS associata a miopia. Diverse malattie neuromuscolari hanno una predilezione per il sistema di conduzione e il nodo SA; fra queste, la sindrome di Kearns-Sayre (oftalmoplegia, degenerazione pigmentosa della retina e miocardiopatia) e la distrofia miotonica.

Sia nel giovane, sia nell'anziano, la SSS è caratterizzata da un aumento del tessuto fibroso nel nodo SA. L'esordio della SSS può essere anticipato dalla presenza di malattie concomitanti, come CAD, diabete mellito, ipertensione, patologie valvolari e miocardiopatie.

Caratteristiche cliniche della malattia del nodo SA La disfunzione del nodo SA può essere completamente asintomatica e manifestarsi con un'anomalia ECGrafica come bradicardia sinusale, arresto sinusale e blocco d'uscita, oppure tachicardia sopraventricolare alternante (di solito fibrillazione atriale) e bradicardia. I sintomi associati alla disfunzione del nodo SA, e in particolare alla sindrome tachicardia-bradicardia, possono essere dovuti sia a bradicardia, sia a tachicardia. Per esempio, la tachicardia può essere accompagnata da palpitazioni, angina pectoris e insufficienza cardiaca, mentre la bradicardia può essere associata a sincope da ipotensione, presincope, affaticamento e astenia. Nel quadro della SSS, la soppressione da *overdrive* del nodo SA può dare luogo a pause prolungate e sincope al termine della tachicardia. In molti casi, la sintomatologia associata alla disfunzione del nodo SA è il risultato di una patologia cardiovascolare concomitante. Una minoranza significativa di pazienti affetti da SSS sviluppa segni e sintomi d'insufficienza cardiaca, correlati a frequenze cardiache lente o veloci.

Da un terzo alla metà dei pazienti con disfunzione del nodo SA va incontro a tachicardia sopraventricolare, di solito sotto forma di fibrillazione o flutter atriale. L'incidenza di fibrillazione atriale cronica nei pazienti con disfunzione del nodo SA aumenta con l'avanzare dell'età, ipertensione, diabete mellito, dilatazione del ventricolo sinistro, cardiopatia valvolare e *pacing* ventricolare. Da notare il fatto che alcuni pazienti sintomatici possono presentare un miglioramento dei sintomi con lo sviluppo di fibrillazione atriale, presumibilmente a causa di un aumento della frequenza cardiaca media. I pazienti affetti dalla variante tachicardia-bradicardia della SSS, analogamente a quelli con fibrillazione atriale, sono a rischio di tromboembolia. I *pazienti che corrono i maggiori rischi*, cioè quelli di età ≥65 anni, o con anamnesi positiva per ictus, cardiopatia valvolare, disfunzione del ventricolo sinistro o dilatazione atriale, devono essere trattati con anticoagulanti. Fino a un quarto dei soggetti con malattia del nodo SA presenta contemporaneamente disturbi della conduzione AV, benché solo una minoranza necessiti di una terapia specifica per un blocco AV di grado elevato.

La storia naturale della disfunzione del nodo SA è caratterizzata da intensità sintomatologica variabile anche nei pazienti che presentano episodi sincopali. I sintomi correlati a disfunzione del nodo SA possono essere significativi, ma la mortalità complessiva non è generalmente modificata, in assenza di altre patologie comorbose. Le caratteristiche della storia naturale devono essere tenute in considerazione nella scelta della terapia.

Elettrocardiogramma nella malattia del nodo SA Le manifestazioni EEGrafiche della disfunzione del nodo SA comprendono bradicardia sinusale, pause sinusali, arresto e blocco sinusale in uscita, tachicardia (nella SSS) e inadeguatezza cronotropa. È spesso difficile differenziare la bradicardia sinusale patologica da quella fisiologica. Per definizione, la bradicardia sinusale è un ritmo guidato dal nodo SA con una frequenza <60 battiti/min; la bradicardia sinusale è molto frequente e tipicamente benigna. Frequenze a riposo <60 battiti/min sono molto comune nei giovani sani e nei soggetti fisicamente allenati. Una frequenza sinusale <40 battiti/min nello stato di veglia, in assenza di un allenamento fisico, è generalmente considerata anomala. Pause sinusali e arresto sinusale possono verificarsi in seguito all'assenza di stimolazione da parte del nodo SA: ciò provoca una pausa con assenza di onde P sull'ECG (Fig. 225-3). Pause sinusali di durata fino a 3 s sono comuni nell'atleta in stato di veglia, e pause della stessa durata o più

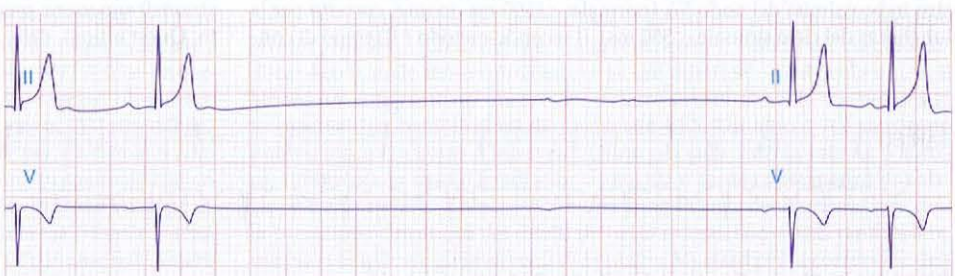


FIGURA 225-3 Rallentamento sinusale e pause sull'ECG. L'ECG qui riportato è registrato durante il sonno in un giovane sano. La frequenza cardiaca prima della pausa è lenta e l'intervallo PR è prolungato. Il reperto è compatibile con una risposta fisiologica a un aumento del tono vagale. Le onde P hanno una morfologia coerente con il ritmo sinusale.

lunghe si possono osservare in soggetti anziani asintomatici. Un deficit intermittente della conduzione dal nodo SA provoca il blocco sinusale in uscita. La gravità di questo può variare in maniera simile a quella del blocco AV (vedi oltre). Il prolungamento della conduzione dal nodo del seno può non essere evidente sull'ECG; il blocco SA di secondo grado causa una conduzione intermittente dal nodo SA e un ritmo atriale regolarmente irregolare.

Il blocco SA di secondo grado tipo I è il risultato del prolungamento progressivo della conduzione dal nodo SA e si manifesta sull'ECG con un graduale allungamento dell'intervallo P-R e un accorciamento dell'intervallo R-R, seguito da una pausa (Fig. 225-4). Nel blocco SA di secondo grado tipo II non vi è alcun cambiamento dell'intervallo P-R prima della pausa. Il blocco SA completo, o di terzo grado, dà luogo ad assenza delle onde P sull'ECG. La sindrome tachicardia-bradicardia si palesa con un'alternanza di bradicardia sinusale e tachiaritmie atriali. Benché si possano osservare tachicardia atriale, flutter e fibrillazione atriale, quest'ultima è la forma più comune di tachicardia. L'inadeguatezza cronotropa è l'incapacità di aumentare appropriatamente la frequenza cardiaca in riposta a esercizio fisico o ad altre forme di stress, ed è descritta in dettaglio più avanti.

Test diagnostici La disfunzione del nodo SA viene per lo più diagnosticata in sede clinica o ECGrafica. Una bradicardia sinusale o la presenza di pause sull'ECG a riposo sono raramente sufficienti per la diagnosi di malattia del nodo SA; in genere, sono necessarie registrazioni a lungo termine e correlazioni sintomatiche. La presenza di sintomi, in assenza di bradiaritmie sinusali, può essere sufficiente a escludere una diagnosi di disfunzione del nodo SA.

La registrazione ECGrafica ha un ruolo cruciale nella diagnosi e terapia della disfunzione del nodo SA. Nonostante i limiti dell'ECG a riposo, la registrazione a lungo termine, mediante Holter o monitoraggio di eventi, permette di correlare i sintomi con il ritmo cardiaco. Molti monitoraggi di eventi attualmente possono essere attivati automaticamente per registrare l'ECG se vengono soddisfatti alcuni criteri programmati di frequenza cardiaca. I monitor ECGrafici impiantabili permettono la registrazione a lungo termine (12-18 mesi) in pazienti particolarmente problematici.

L'incapacità di aumentare la frequenza cardiaca sotto sforzo è definita *inadeguatezza cronotropa*. Si parla, alternativamente, di impossibilità di raggiungere l'85% della frequenza massima prevista al picco dello sforzo, oppure dell'incapacità di ottenere una frequenza cardiaca >100 battiti/min durante esercizio fisico, o ancora di frequenza cardiaca massima sotto sforzo inferiore di almeno due deviazioni standard rispetto a quella della popolazione di controllo della stessa fascia d'età. Il test sotto sforzo può essere utile per discriminare l'inadeguatezza cronotropa dalla bradicardia a riposo e può favorire l'individuazione del meccanismo patogenetico dell'intolleranza allo sforzo.

L'esame del sistema nervoso autonomo è utile nella diagnosi dell'ipersensibilità del seno carotideo; pause >3 s sono compatibili con la diagnosi, ma possono essere presenti anche in anziani asintomatici. Determinando la frequenza cardiaca intrinseca (FCI) è possibile distinguere la disfunzione del nodo SA da rallentamenti della frequenza dovuti a elevato tono vagale. La FCI normale, dopo somministrazione di 0,2 mg/kg di propranololo e 0,04 mg/kg di atropina, è di 117,2 – (0,53 × età) battiti/min; una bassa FCI è indice di malattia del nodo SA.

I test elettrofisiologici possono avere un ruolo nella valutazione dei pazienti con presunta disfunzione del nodo SA e della sincope, soprattutto nel quadro di una cardiopatia organica. In questa situazione, l'esame elettrofisiologico è utilizzato per escludere eziologie più maligne della sincope, come tachiaritmie ventricolari e blocco di conduzione AV. Esistono diverse metodiche invasive per valutare la funzionalità del nodo SA. La prima di queste è il tempo di recupero del nodo del seno (TRNS), definito come la pausa più lunga dopo la cessazione del pacing con *overdrive* dell'atrio destro in prossimità del nodo SA (normale: <1500 ms oppure, corretto per la lunghezza del ciclo sinusale, <550 ms). Il secondo metodo è il tempo di conduzione senoatriale (TCSA), definito come la metà della differenza fra la lunghezza del ciclo sinusale intrinseco e una pausa non compensatoria dopo uno stimolo atriale prematuro (normale: <125 ms). La presenza contemporanea di un TRNS anomalo, un TCSA anomalo e una bassa FCI è un indice sensibile e specifico di malattia intrinseca del nodo SA.

FIGURA 225-4 Blocco d'uscita del nodo SA di Mobitz tipo 1. È illustrato un elettrogramma teorico del nodo SA (SAN EG). Si noti che vi è una sequenza di battiti che produce un ritmo cardiaco regolarmente irregolare. La frequenza EG del nodo SA è costante, con ritardo progressivo in uscita dal nodo e attivazione degli atri, generanti l'onda P. Ciò provoca intervalli P-P lievemente decrescenti e la pausa è minore del doppio della lunghezza del ciclo dell'ultimo intervallo sinusale.

TRATTAMENTO DISFUNZIONE DEL NODO SENOATRIALE

Poiché la disfunzione del nodo SA non è accompagnata da un aumento della mortalità, lo scopo della terapia è di alleviare i sintomi. Una parte essenziale del trattamento consiste nell'escludere cause estrinseche di disfunzione del nodo SA e correlare il ritmo cardiaco con i sintomi. L'impianto di un pacemaker è l'intervento terapeutico di prima scelta nei pazienti affetti da disfunzione sintomatica del nodo SA. Nella valutazione e trattamento dei pazienti con malattia del nodo SA sono importanti le considerazioni farmacologiche. Numerosi farmaci sono in grado di modulare la funzione del nodo SA e rappresentano cause estrinseche di disfunzione (Tab. 225-1). I beta-bloccanti e i calcio-antagonisti aumentano il TRNS in pazienti con disfunzione del nodo SA, mentre i farmaci antiaritmici dotati di attività di classe I e III possono favorire il blocco d'uscita SA. In generale, questi agenti dovrebbero essere sospesi prima di prendere decisioni riguardo alla necessità di pacing permanente nei pazienti con malattia del nodo SA. La terapia farmacologica cronica delle bradiaritmie sinusali è limitata. Alcuni farmaci possono migliorare la funzione del nodo SA; è stato dimostrato, per esempio, che la digitale abbrevia, in questi pazienti, il TRNS. Isoproterenolo e atropina per via endovenosa possono incrementare acutamente la frequenza sinusale. La teofillina è stata usata per aumentare sia acutamente, sia cronicamente, la frequenza cardiaca, ma ha la tendenza ad aumentare la frequenza delle tachiaritmie sopraventricolari, se somministrata a pazienti con sindrome tachicardia-bradicardia; in pazienti con cardiopatia organica, inoltre, aumenta il rischio di aritmie ventricolari potenzialmente gravi. Attualmente, esiste un unico studio randomizzato sulla terapia della disfunzione del nodo SA. Esaminando pazienti con frequenza cardiaca a riposo <50 e >30 battiti/min sottoposti a monitoraggio Holter, i pazienti con pacemaker biventricolare andavano incontro a un numero significativamente inferiore di episodi sincopali e presentavano un miglioramento sintomatico rispetto ai soggetti sottoposti a terapia randomizzata con teofillina o a nessuna terapia.

In alcune circostanze, la bradicardia sinusale non richiede alcuna terapia specifica o solo un supporto temporaneo della frequenza. La bradicardia sinusale è comune nei pazienti con IM acuto inferiore o posteriore e può essere esacerbata dall'attivazione vagale indotta da dolore o da uso di farmaci come la morfina. Un'ischemia dell'arteria del nodo SA si può verificare nelle sindromi coronariche acute, più tipicamente quando è coinvolta la coronaria destra, e anche in caso d'infarto l'effetto sulla funzione del nodo SA è per lo più transitorio.

La bradicardia sinusale è una caratteristica importante dell'ipersensibilità del seno carotideo e dell'ipotensione neuro-mediata associata a sincope vasovagale che risponde alla terapia con pacemaker. L'ipersensibilità carotidea con presincope o sincope ricorrente associata a una componente cardioinibitoria predominante risponde all'impianto di un pacemaker. Diversi studi randomizzati hanno dimostrato che i pazienti con sincope vasovagale refrattaria ai farmaci presentano meno recidive e tempi più lunghi di ricorrenza dei sintomi se sottoposti a pacing permanente.

I dettagli delle modalità di pacing e le indicazioni per il pacing nella disfunzione del nodo SA sono trattati più avanti.

PATOLOGIA DELLA CONDUZIONE ATRIOVENTRICOLARE

Struttura e fisiologia del nodo AV L'asse di conduzione AV è strutturalmente complesso, coinvolgendo gli atri e i ventricoli, oltre al nodo AV. Diversamente dal nodo SA, il nodo AV è una struttura subendocardica che ha origine nella zona di transizione, composta da aggregati di cellule situati nella parte posteriore-inferiore dell'atrio destro. I fasci atrionodali transizionali superiore, mediale e posteriore convergono sul nodo AV compatto. Quest'ultimo, delle dimensioni di circa 1 × 3 × 5 mm, è situato all'apice del triangolo di Koch, che è limitato posteriormente dall'ostio del seno coronarico, anteriormente dall'annulus settale della valvola tricuspide e superiormente dal tendine di Todaro. Il nodo AV compatto prosegue come fascio AV penetrante dove questo attraversa immediatamente il corpo fibroso centrale e si trova in stretta prossimità con gli annulus delle valvole aortica, mitrale e tricuspide; pertanto, è soggetto a lesioni in caso di cardiopatia valvolare o della sua correzione chirurgica. Il fascio AV penetrante continua attraverso l'annulus fibroso ed

emerge nel setto interventricolare in una zona adiacente al setto membranoso, come fascio di His. La branca destra emerge dal fascio AV distale formando una banda che attraversa il ventricolo destro (banda moderatrice). Al contrario, la branca sinistra è costituita da un'ampia lamina subendocardica di tessuto sul lato settale del ventricolo sinistro. La rete delle fibre di Purkinje emerge dalle branche destra e sinistra e si ramifica estesamente sulle superfici endocardiche rispettivamente dei ventricoli destro e sinistro.

L'apporto ematico al fascio AV penetrante è fornito dall'arteria del nodo AV e dal primo ramo settale perforante della coronaria discendente anteriore sinistra. Anche le due branche ricevono un duplice apporto di sangue dai rami perforanti settali della coronaria discendente anteriore sinistra e dai rami della coronaria discendente posteriore. Il nodo AV è abbondantemente innervato da nervi parasimpatici e simpatici postgangliari. Il fascio di His e il sistema di conduzione distale sono influenzati dal tono autonomico solo in misura minima.

Le cellule che compongono il complesso del nodo AV sono eterogenee, presentando variazioni nelle caratteristiche dei potenziali d'azione. Nelle zone di transizione, le cellule evidenziano un fenotipo elettrico intermedio fra quello dei miociti atriali e quello delle cellule del nodo compatto (Fig. 225-1). Le connessioni transizionali atrionodali possono mostrare una *conduzione decrescente*, cioè un rallentamento della conduzione con frequenze di stimolazione progressivamente sempre più rapide. Sono state descritte vie nodali AV rapide e lente, ma è ancora in discussione se questi due tipi di conduzione siano anatomicamente distinti o rappresentino l'eterogeneità funzionale delle diverse regioni del complesso nodo AV. I miociti che compongono il nodo compatto sono depolarizzati (potenziale di membrana a riposo circa −60 mV), presentano potenziali d'azione con scarsa ampiezza, lenta salita della fase 0 (<10 V/s) e della depolarizzazione diastolica di fase 4, resistenza a impulsi elevati e, infine, relativa insensibilità al $[K^+]$ esterno. Il fenotipo del potenziale d'azione è spiegato dall'insieme delle correnti ioniche espresse. Le cellule del nodo AV sono prive di I_{K1} e I_{Na}; $I_{Ca\text{-}L}$ è responsabile della fase 0, mentre la depolarizzazione di fase 4 riflette l'attività composita delle correnti depolarizzanti I_f, $I_{Ca\text{-}L}$, $I_{Ca\text{-}T}$ e I_{NCX} e delle correnti ripolarizzanti I_{Kr} e I_{KACh}. L'accoppiamento elettrico fra le cellule del nodo AV è tenue, a causa dell'espressione relativamente dispersa dei canali delle *gap junction* (prevalentemente la connessina-40) e dell'aumentato volume extracellulare.

Il fascio di His e le branche sono isolate dal miocardio ventricolare. La conduzione più rapida, a livello cardiaco, si osserva in questi tessuti. I potenziali d'azione presentano tratti ascendenti molto rapidi (fase 0), plateau prolungati (fase 2) e modesto automatismo (depolarizzazione di fase 4). Le *gap junction*, per lo più composte da connessina-40, sono abbondanti, ma i fasci sono scarsamente connessi in maniera trasversale al miocardio ventricolare.

Eziologia della patologia della conduzione AV Un blocco della conduzione dall'atrio al ventricolo può verificarsi per diverse ragioni in un certo numero di situazioni cliniche, e il blocco di conduzione AV può essere classificato in vari modi. Le eziologie possono essere funzionali od organiche, in parte simili alle cause intrinseche ed estrinseche della disfunzione del nodo SA. Il blocco può essere classificato, sulla base della gravità, come blocco di primo, secondo, terzo grado o blocco AV completo, oppure, sulla base della localizzazione, nell'ambito del sistema di conduzione AV. Nella **tabella 225-2** sono riassunte le possibili eziologie del blocco di conduzione AV; le forme di origine funzionale (autonomica, metabolica/endocrina e farmacodipendente) tendono a essere reversibili. La maggior parte delle altre cause determina alterazioni strutturali generalmente permanenti, tipicamente fibrose, in segmenti dell'asse di conduzione AV. Un innalzamento del tono vagale durante il sonno o in soggetti ben allenati può essere accompagnato da tutti i gradi del blocco AV. L'ipersensibilità del seno carotideo, la sincope vasovagale e la sindrome da tosse e minzione possono essere associate a rallentamento del nodo AV e blocco della conduzione AV. Anche un certo numero di alterazioni transitorie metaboliche ed endocrine, oltre a vari agenti farmacologici, può provocare blocco di conduzione AV reversibile.

Numerose malattie infettive presentano un'affinità per il sistema di conduzione. La malattia di Lyme coinvolge il cuore in una percentuale che arriva al 50% dei casi; il 10% dei pazienti affetti da cardite di Lyme sviluppa un blocco di conduzione AV che è generalmente reversibile ma richiede la temporanea applicazione di pacing. La malattia di Chagas, comune nell'America latina, e la sifilide possono causare turbe più persistenti della conduzione AV. Alcune malattie autoimmuni e infiltrative possono provocare blocchi AV, come LES, AR, malattia mista del tessuto connettivo, sclerodermia, amiloidosi (primitiva e secondaria), sarcoidosi ed emocromatosi; anche alcune rare neoplasie maligne possono compromettere la conduzione AV.

TABELLA 225-2 EZIOLOGIA DEL BLOCCO ATRIOVENTRICOLARE

Autonomica	
Ipersensibilità del seno carotideo	Vasovagale
Metabolica/endocrina	
Iperkaliemia	Ipotiroidismo
Ipermagnesiemia	Insufficienza surrenalica
Farmaco-correlata	
Beta-bloccanti	Adenosina
Calcio-antagonisti	Antiaritmici (classe I e III)
Digitale	Litio
Infettiva	
Endocardite	Tubercolosi
Malattia di Lyme	Difterite
Malattia di Chagas	Toxoplasmosi
Sifilide	
Ereditaria/congenita	
Cardiopatia congenita	DM facio-scapolo-omerale, OMIM #158900 (4q35)
LES materno	
Sindrome di Kearns-Sayre, OMIM #530000	DM di Emery-Dreifuss, OMIM #310300 (Xq28)
Distrofia miotonica	Blocco cardiaco familiare progressivo, OMIM #113900 (19q13.2-q13.3, 3p21)
Tipo 1, OMIM #160900 (19q13.2-13.3)	
Tipo 2, OMIM #602668 (3q13.3-q24)	
Infiammatoria	
LES	MCTD
Artrite reumatoide	Sclerodermia
Infiltrativa	
Amiloidosi	Emocromatosi
Sarcoidosi	
Neoplastica/traumatica	
Linfoma	Radiazioni
Mesotelioma	Ablazione transcatetere
Melanoma	
Degenerativa	
Malattia di Lev	Malattia di Lenègre
Malattia coronarica	
IM acuto	

Nota: IM, infarto miocardico; LES, lupus eritematoso sistemico; MCTD, patologia mista del tessuto connettivo; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man (banca dati).

La fibrosi progressiva idiopatica del sistema di conduzione è una della cause più comuni e degenerative del blocco di conduzione AV. L'invecchiamento è accompagnato da alterazioni degenerative dell'estremità superiore del setto interventricolare, del corpo fibroso centrale e degli annulus aortico e mitralico, descritte come "sclerosi dello scheletro cardiaco sinistro". Il processo inizia, tipicamente, nella quarta decade di vita e può essere accelerato da aterosclerosi e diabete mellito. Forme rapidamente ingravescenti di blocco cardiaco familiare progressivo sono state identificate in famiglie con mutazioni del gene del canale cardiaco del sodio (*SCN5A*) e di un secondo locus, mappato sul cromosoma 19.

Il blocco di conduzione AV è correlato ad alcune malattie neuromuscolari ereditarie, come la distrofia miotonica con *repeat* di nucleotidi, la sindrome di Kearns-Sayre (una miopatia mitocondriale, Cap. 382) e numerose distrofie muscolari monogeniche. Un blocco AV congenito può essere osservato in caso di anomalie cardiache congenite complesse (Cap. 229), come la trasposizione dei grandi vasi, i difetti del setto interatriale tipo *ostium primum*, i difetti del setto interventricolare, i difetti del cuscino endocardico (canale atrioventricolare) e alcuni difetti tipo ventricolo unico. Il blocco AV congenito nel quadro di un cuore strutturalmente normale è stato osservato in bambini nati da madri con LES. Un blocco AV iatrogeno può verificarsi in corso d'interventi chirurgici sulla valvola mitrale o aortica, raramente in caso d'irradiazione toracica e come conseguenza di ablazione transcatetere. Il blocco AV è una complicanza decisamente rara della correzione chirurgica dei difetti del setto interatriale o interventricolare, ma può complicare gli interventi di Fontan o Mustard per la correzione della trasposizione dei grandi vasi.

La malattia coronarica può provocare blocco AV transitorio o persistente. In un quadro di spasmo coronarico, l'ischemia, in particolare nel territorio di distribuzione della coronaria destra, può indurre blocco AV transitorio. Nell'IM acuto, un blocco AV transitorio si sviluppa nel 10-25%

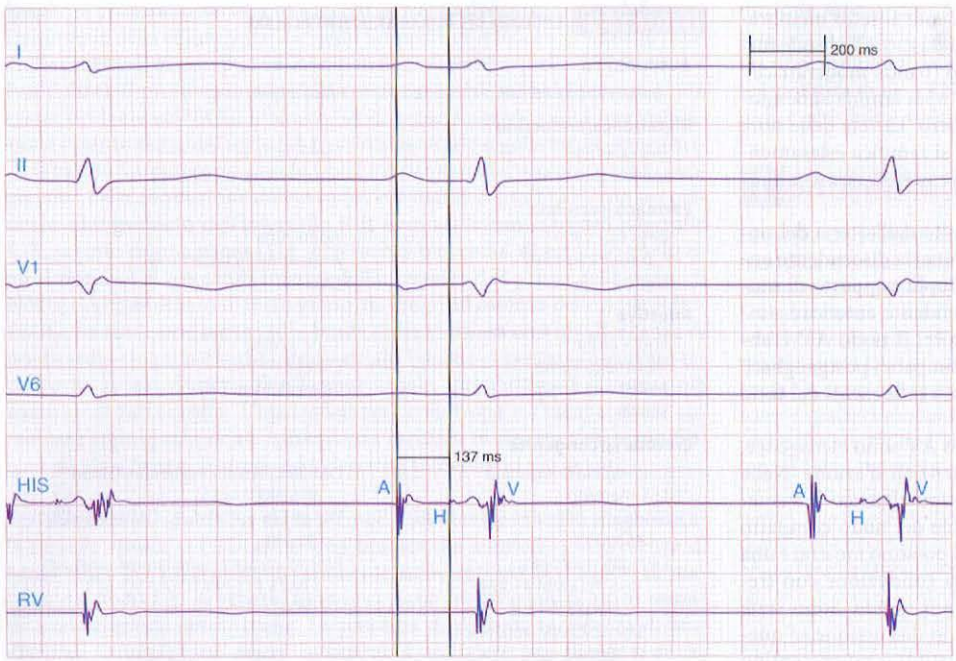


FIGURA 225-5 Blocco AV di primo grado con rallentamento della conduzione nel nodo AV, come indicato dall'intervallo elettrografico prolungato atrio-fascio di His (AH), in questo caso 157 ms. L'intervallo fra il fascio di His e la prima attivazione ventricolare sull'ECG di superficie (HV) è normale. La normalità dell'intervallo HV indica una conduzione normale al di sotto del nodo AV, fino al ventricolo. I e V1 sono derivazioni ECGrafiche di superficie, HIS è la registrazione dell'elettrogramma endocavitario a livello del fascio di His. A, H e V sono designazioni per gli elettrogrammi, rispettivamente, atriale, del fascio di His e ventricolare destro.

dei pazienti; si tratta per lo più di blocco AV di primo o secondo grado, ma si può riscontrare anche blocco cardiaco completo. Il blocco AV di secondo grado o di grado più elevato tende a verificarsi più spesso nell'IM inferiore che in quello anteriore; tuttavia, nell'IM inferiore il blocco è di solito a livello del nodo AV con ritmi di scappamento più stabili e limitati. Al contrario, l'IM anteriore acuto è accompagnato da blocco a livello del complesso nodale AV distale, del fascio di His o delle branche, e dà luogo a ritmi di scappamento instabili, ampi e complessi; la prognosi è più sfavorevole e la mortalità è alta.

Elettrocardiografia ed elettrofisiologia del blocco di conduzione AV Il blocco di conduzione AV viene tipicamente diagnosticato mediante l'ECG: questo definisce la gravità dell'alterazione di conduzione e permette di intuirne la localizzazione. Il blocco di conduzione AV si manifesta come rallentamento nelle forme più lievi e come assenza di conduzione, in maniera intermittente o persistente, nelle varianti più gravi. Il blocco AV di primo grado (intervallo PR >200 ms) è un rallentamento della conduzione attraverso la giunzione AV (Fig. 225-5). Nelle forme tipiche la sede del ritardo si trova nel nodo AV, ma può essere situata anche negli atri, nel fascio di His o nel sistema His-Purkinje; un complesso QRS ampio favorisce la diagnosi di alterata conduzione distale, mentre un complesso QRS stretto ritarda a livello del nodo o, più raramente, nel fascio di His. Nel blocco AV di secondo grado si osserva un'assenza intermittente della conduzione dell'impulso elettrico dall'atrio al ventricolo. Il blocco AV di secondo grado è ulteriormente suddiviso in due sottocategorie: Mobitz tipo 1 o Wenckebach e Mobitz tipo 2. La mancanza periodica di conduzione nel blocco di Mobitz tipo 1 è caratterizzata da un progressivo allungamento dell'intervallo PR, un'abbreviazione dell'intervallo RR e una pausa inferiore al doppio dell'intervallo RR immediatamente precedente. Il complesso ECG dopo la pausa evidenzia un intervallo PR più breve di quello immediatamente precedente (Fig. 225-6). Questo pattern ECGrafico insorge per lo più a causa della conduzione difettosa degli impulsi elettrici a livello del nodo AV.

È importante distinguere il blocco AV di secondo grado di tipo 1 da quello di tipo 2, poiché quest'ultimo ha implicazioni prognostiche più serie. Il blocco AV di secondo grado tipo 2 è caratterizzato da assenza intermittente della conduzione dell'onda P senza alterazioni degli intervalli PR o RR precedenti. Quando il blocco AV è 2:1, può essere difficile differenziare il tipo 1 dal tipo 2. Il blocco tipo 2 si verifica tipicamente nel sistema di conduzione distale o sottohissiano, è spesso associato a ritardi della conduzione intraventricolare (per es., blocco di branca) e ha maggiori probabilità di progredire verso blocchi AV di grado più elevato, rispetto al blocco AV di secondo grado tipo 1. Il blocco AV di secondo grado, in particolare il tipo 2, può essere associato a una serie di onde P non condotte, definite *blocco AV parossistico* (Fig. 225-7), denota una patologia significativa del sistema di conduzione, ed è un'indicazione per il pacing permanente. Un'assenza completa della conduzione dall'atrio al ventricolo è definita blocco AV completo o di terzo grado. Un blocco AV di grado intermedio fra il secondo e il terzo è definito blocco AV di alto grado e, come in caso di blocco cardiaco completo, comporta una patologia avanzata del sistema di conduzione AV. In entrambe le situazioni, il blocco è quasi sempre distale rispetto al nodo AV e la durata del complesso QRS può dare indicazioni utili per determinare il livello del blocco stesso. In assenza di un blocco di branca preesistente, un ritmo di scappamento QRS ampio (Fig. 225-8*B*) comporta un blocco distale nel fascio di His o nelle branche; al contrario, un ritmo QRS ristretto implica un blocco nel nodo AV o nel fascio di His prossimale e un ritmo di scappamento che ha origine nella giunzione AV (Fig. 225-8*A*). I ritmi di scappamento QRS ristretti sono tipicamente più rapidi e più stabili rispetto ai ritmi di scappamento QRS ampi e vengono generati in sede più prossimale nel sistema di conduzione AV.

Esami diagnostici Nella valutazione del blocco AV, i test diagnostici hanno lo scopo di determinare il livello del blocco, soprattutto nei pazienti asintomatici, poiché la prognosi e la terapia dipendono dal fatto che il blocco sia all'interno del nodo AV o sotto di esso. Manovre vagali, massaggio del seno carotideo, esercizio fisico e somministrazione di farmaci come atropina o isoproterenolo possono fornire informazioni per la diagnosi. A causa delle differenze d'innervazione del nodo AV e del sistema di conduzione infranodale, la stimolazione vagale e il massaggio del seno carotideo rallentano la conduzione nel seno AV, ma non hanno alcun effetto sul tessuto infranodale e possono addirittura migliorare la conduzione, grazie a una ridotta velocità di attivazione dei tessuti distali. Al contrario, atropina, isoproterenolo ed esercizio fisico migliorano la conduzione attraverso il nodo AV e ostacolano la conduzione infranodale. Nei pazienti con blocco cardiaco completo congenito e un complesso QRS ristretto, lo sforzo aumenta tipicamente la frequenza cardiaca; al contrario, i soggetti con blocco cardiaco completo acquisito non rispondono all'esercizio fisico con un'accelerazione della frequenza.

Una valutazione diagnostica aggiuntiva, comprendente esami elettrofisiologici, può essere indicata per i pazienti che presentano sincope e sospetto blocco AV di alto grado. Ciò è particolarmente importante se i test non invasivi non rivelano la causa della sincope, oppure se il paziente ha una cardiopatia organica con tachiaritmie ventricolari alla base dei sintomi. L'esame elettrofisiologico fornisce informazioni più precise sulla localizzazione del blocco di conduzione AV in condizioni di stress farmacologico e sotto sforzo. La registrazione dell'elettrogramma del fascio di His

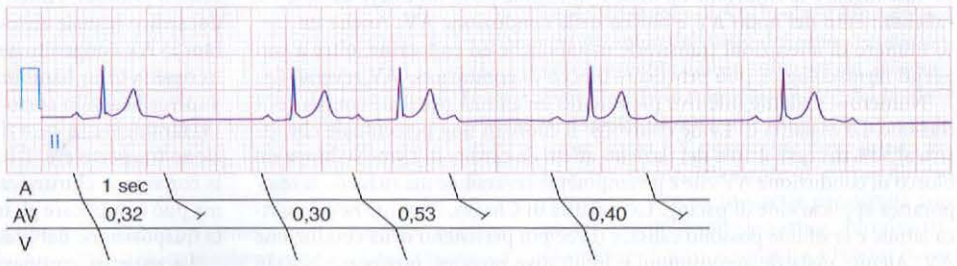


FIGURA 225-6 Blocco AV di secondo grado di Mobitz tipo 1. L'intervallo PR si prolunga prima della pausa, come mostrato nel diagramma a scala. Il pattern ECGrafico è il risultato del rallentamento della conduzione nel nodo AV.

FIGURA 225-7 Blocco AV parossistico. Onde P multiple non condotte in seguito a un periodo di bradicardia sinusale con intervallo PR normale. Questo quadro indica una patologia significativa del sistema di conduzione, e richiede l'impianto di un pacemaker permanente.

mediante un catetere posizionato al margine superiore dell'annulus tricuspidale dà informazioni su tutti i livelli dell'asse di conduzione AV. Un elettrogramma adeguatamente registrato evidenzia l'attività atriale locale, l'elettrogramma di His e l'attivazione ventricolare locale; quando monitorato simultaneamente ai tracciati ECGrafici della superficie corporea, è possibile determinare i tempi di conduzione interatriali, nodali AV e infranodali (Fig. 225-5).

L'*intervallo PA*, cioè il periodo che intercorre fra l'esordio dell'onda P sull'ECG di superficie e la comparsa della deflessione atriale sul catetere a livello del fascio di His, è un indice del tempo di conduzione intra-atriale e dovrebbe essere ≤50 ms. Il tempo trascorso fra la deflessione più rapida dell'elettrogramma atriale nella registrazione del fascio di His e l'elettrogramma di His (*intervallo AH*) rappresenta la conduzione attraverso il nodo AV e in condizioni normali è <130 ms. Infine, il periodo dall'elettrogramma di His all'esordio del complesso QRS sull'ECG di superficie (*intervallo HV*) rappresenta la durata della conduzione attraverso il sistema His-Purkinje ed è normalmente ≤55 ms. Lo stress prodotto dal pacing può svelare la presenza di una conduzione AV anomala. Il blocco AV di secondo grado di tipo Mobitz I durante pacing atriale a frequenza elevata è un fenomeno normale; tuttavia, quando si verifica con lunghezze del ciclo atriale >500 ms (<120 battiti/min) in assenza di un tono vagale elevato, è anormale. Tipicamente, il blocco AV di secondo grado tipo 1 è associato a un prolungamento dell'intervallo AH che rappresenta un rallentamento della conduzione e blocco del nodo AV. Un blocco al di sotto del nodo con prolungamento dell'intervallo HV, o un elettrogramma del fascio di His privo di attivazione ventricolare (Fig. 225-9), è anomalo tranne nel caso venga indotto da pacing atriale ad alta frequenza o con extrastimoli o brevi intervalli di accoppiamento.

Il blocco AV di primo grado è, nella sua forma classica, intranodale ed è accompagnato da prolungamento dell'intervallo AH. Spesso, questo è dovuto all'effetto di farmaci (beta-bloccanti, calcio-antagonisti, digitale) o all'aumento del tono vagale. L'atropina può essere usata per ridurre il tono vagale; tuttavia, se il prolungamento di AH e il blocco AV durante pacing a bassa frequenza persistono, è probabile che sia presente una patologia intrinseca del nodo AV. Il blocco AV di secondo grado di Mobitz tipo 1 è di solito intranodale, mentre quello di tipo 2 è infranodale, spesso a livello del sistema His-Purkinje. Quando è presente una conduzione 2:1, è spesso difficile determinare il tipo del blocco AV di secondo grado; tuttavia, il riscontro di un elettrogramma del fascio di His dopo ciascun elettrogramma atriale indica che il blocco si sta verificando nel sistema di conduzione distale.

Se la registrazione intracardiaca, durante uno studio elettrofisiologico, rivela la presenza di un blocco della conduzione His-Purkinje, vi è un rischio maggiore di progressione verso gradi più elevati di blocco ed è generalmente indicato il pacing. Nel quadro di un blocco di branca, l'intervallo HV può rivelare la funzionalità della branca non bloccata e la prognosi per lo sviluppo di un blocco di conduzione AV più avanzato. Un prolungamento dell'intervallo HV in pazienti con blocco di branca asintomatico è associato a un maggior rischio di sviluppo di un blocco AV di grado più elevato. Il rischio aumenta quando il prolungamento dell'intervallo HV diventa più ampio, cosicché nei pazienti con un intervallo HV >100 ms l'incidenza annuale di blocco AV completo si avvicina al 10%, con necessità di pacing. Nei pazienti con blocco cardiaco completo acquisito, anche se intermittente, l'esame elettrofisiologico dà scarse indicazioni ed è quasi sempre indicato l'impianto di un pacemaker.

BLOCCO DI CONDUZIONE ATRIOVENTRICOLARE

Il pacing artificiale, temporaneo o permanente, è il trattamento migliore per i pazienti con malattia sintomatica del sistema di conduzione AV. Tuttavia, in ciascun paziente è essenziale escludere le cause reversibili di blocco AV e valutare la necessità di un supporto temporaneo alla frequenza cardiaca, in base alle condizioni emodinamiche. La correzione degli squilibri elettrolitici e dell'ischemia, l'inibizione di un tono vagale eccessivo e la sospensione di farmaci dotati di attività bloccante il nodo AV sono tutte misure che possono aumentare la frequenza cardiaca. Se il blocco si trova nel nodo AV può essere utile un trattamento farmacologico aggiuntivo con atropina o isoproterenolo. Poiché la maggior parte delle terapie farmacologiche richiede un certo lasso di tempo per diventare efficace, può essere necessario un pacing temporaneo. La tecnica più veloce consiste nell'uso di un pacing transcutaneo, ponendo le placche anteriormente sopra l'apice cardiaco (catodo) e posteriormente fra la colonna vertebrale e la scapola o sopra l'altezza del capezzolo destro (anodo). In fase acuta, il pacing transcutaneo è altamente efficace, ma la sua durata è limitata dal disagio del paziente e dalla difficoltà nel catturare il ventricolo a causa di modificazioni dell'impedenza dei cateteri. Se un paziente richiede un supporto pacemaker che duri più di alcuni minuti, è meglio istituire un pacing temporaneo transvenoso. I cateteri per il pacing temporaneo possono essere posizionati nel sistema venoso giugulare o nella succlavia e fatti avanzare fino al ventricolo destro così da permettere, se necessario, un pacing temporaneo stabile per parecchi giorni. Nella maggior parte dei casi, in assenza di una rapida risoluzione, un blocco di conduzione distale rispetto al nodo AV richiede l'impianto di un pacemaker permanente.

PACEMAKER PERMANENTI

Nomenclatura e complicanze Il principale intervento terapeutico per la disfunzione del nodo SA e per il blocco di conduzione AV è il pacing permanente. Sin dalla prima attuazione di questo metodo negli anni Cinquanta, il notevole progresso tecnologico ha portato a miniaturizzazione, aumento della longevità dei generatori d'impulsi, miglioramento degli elettrocateteri e incremento della funzionalità. Per una migliore comprensione della terapia delle bradicardie mediante pacemaker, è importante acquisire familiarità con le nozioni fondamentali del pacing. Le modalità e le funzioni dei pacemaker vengono definite con un codice a cinque lettere. La prima lettera indica

FIGURA 225-8 Blocco AV di grado elevato. ***A.*** Onde P multiple non condotte con un ritmo di scappamento del complesso QRS stretto regolare probabilmente originante dalla giunzione AV. ***B.*** Ampio scappamento del complesso QRS e PVC singolo. In entrambi i casi non vi è una relazione temporale costante fra le onde P e i complessi QRS.

FIGURA 225-9 Blocco AV di grado elevato sotto il fascio di His. L'intervallo AH è normale e non cambia prima del blocco. Vengono registrati elettrogrammi atriali e del fascio di His indicativi di un blocco al di sotto della giunzione AV distale. I, II, III e V1 sono derivazioni ECGrafiche di superficie. HISp, HISd e RVA sono le registrazioni elettriche HIS prossimale, HIS distale e apicale ventricolare destra. A, H e V rappresentano gli elettrogrammi atriale, di His e ventricolare sulla registrazione del fascio di His. (Per gentile concessione del Dr. Joseph Marine; riproduzione autorizzata.)

la camera (o le camere) che viene stimolata (O, nessuna; A, atrio; V, ventricolo; D, doppia – bicamerale; S, singola – monocamerale); la seconda lettera è la camera (o le camere) in cui avviene il *sensing* (rilevazione) (O, nessuna; A, atrio; V, ventricolo; D, doppia – bicamerale; S, singola – monocamerale); la terza è la risposta a un evento rilevato (O, nessuna; I, inibizione; T, stimolazione [*triggered*]; D, inibizione + stimolazione); la quarta lettera si riferisce alla programmabilità o risposta in frequenza (R, modulazione di frequenza [*rate responsive*]); la quinta identifica le funzioni antitachicardiche, se presenti (O, nessuna; P, pacing antitachicardico; S, shock; D, pacing + shock). Quasi tutti i moderni pacemaker sono multiprogrammabili e hanno la possibilità di modulare la frequenza usando uno o più sensori che rilevano attività fisica o movimento, ventilazione-minuto o intervallo QT. Le modalità più comuni di programmazione dei pacemaker impiantabili mono- e bicamerali sono, rispettivamente, VVIR e DDDR, benché nei moderni pacemaker sia possibile programmare modalità multiple.

I pacemaker sono altamente affidabili; tuttavia, sono soggetti a una serie di complicanze correlate all'impianto e alla funzione elettronica. Negli adulti, i pacemaker permanenti vengono per lo più installati raggiungendo il cuore attraverso il sistema venoso succlavia-vena cava superiore. Complicanze acute rare, ma possibili, dei pacemaker transvenosi consistono in infezioni, ematoma, pneumotorace, perforazione cardiaca, stimolazione diaframmatica o del nervo frenico e dislocazione dei cateteri. I limiti della terapia cronica con pacemaker sono rappresentati da infezioni, erosioni, malfunzionamento dei cateteri e anomalie conseguenti a programmazione inadeguata o a interazioni con la funzione elettrica cardiaca nativa del paziente. Una rotazione del generatore d'impulsi del pacemaker nella sua tasca sottocutanea, intenzionale o involontaria, spesso definita "sindrome del twiddler" (*twiddle* = rigirare fra le dita, giocherellare), può avvolgere i cateteri intorno al generatore e provocare dislocazione con deficit di sensing o di pacing. Le piccole dimensioni e il peso limitato dei pacemaker attuali rendono rara questa complicanza.

Un problema comune è la sindrome da pacemaker, caratterizzata da una costellazione di segni e sintomi associati a qualsiasi modalità di pacing che non riesca a mantenere o ripristinare la sincronia AV. I sintomi consistono in pulsazioni giugulari, affaticamento, palpitazioni, tosse, confusione, dispnea da sforzo, vertigini e sincope, e possono essere associati a innalzamento della pressione venosa giugulare, onde A giganti (cosiddette *canon A waves*) e segni di insufficienza cardiaca congestizia, come edema, rantoli e terzo tono cardiaco. Spesso, durante pacing ventricolare, si verifica un calo sostanziale della pressione arteriosa. Il trattamento della sindrome da pacemaker comporta modificazioni delle modalità di pacing, fino a ripristino della sincronia AV.

Terapia con pacemaker della disfunzione del nodo SA Nella malattia del nodo SA, il pacing è indicato per alleviare i sintomi della bradicardia. Le linee guida pubblicate congiuntamente da AHA/ACC/HRS tratteggiano le indicazioni all'uso di pacemaker e le suddividono in categorie sulla base dei livelli di evidenza. Le patologie inserite nella classe I sono quelle per cui vi sono prove, o esiste consenso d'opinione, che la terapia è utile ed efficace. Nelle condizioni della classe II vi sono evidenze controverse o divergenze d'opinioni sull'efficacia di una procedura o trattamento; nella classe IIa vi sono patologie per le quali il peso dell'evidenza o delle opinioni è favorevole al trattamento, mentre nella classe IIb l'efficacia è meno ben definita sulla base di prove o del parere di esperti. Nelle condizioni della classe III, prove e opinioni indicano che la terapia non è né efficace né utile e può essere dannosa.

Le indicazioni della classe I per il pacing nella disfunzione del nodo SA comprendono la bradicardia sintomatica documentata, la disfunzione del nodo del seno causata da una farmacoterapia a lungo termine per la quale non esiste alternativa, o l'inadeguatezza cronotropa sintomatica. Le indicazioni della classe IIa comprendono quelle sopra riportate, la disfunzione sinusale sospetta ma non documentata, e la sincope di origine sconosciuta in presenza di anomalie maggiori della disfunzione del nodo SA. I soggetti lievemente sintomatici con frequenza cardiaca costantemente <40 battiti/min costituiscono la classe IIb per l'indicazione al pacing. Il pacing non è indicato nei pazienti con disfunzione del nodo SA che non presentano sintomi e nei soggetti in cui la bradicardia è provocata da farmaci non indispensabili (Tab. 225-3).

Esistono opinioni discordanti sulla modalità di pacing da impiegare nella malattia del nodo SA. Sono stati effettuati numerosi studi randomizzati in singolo cieco, ma non vi sono trial che dimostrino un miglioramento del-

TABELLA 225-3 RIASSUNTO DELLE LINEE GUIDA PER L'IMPIANTO DI PACEMAKER NELLA DISFUNZIONE DEL NODO SA

Classe I
1. Disfunzione del nodo SA con bradicardia sintomatica o pause sinusali
2. Disfunzione sintomatica del nodo SA in seguito a terapia farmacologica a lungo termine per la quale non esistono alternative accettabili
3. Inadeguatezza cronotropa sintomatica

Classe IIa
1. Disfunzione del nodo SA con frequenza cardiaca <40 battiti/minuto senza una correlazione chiara e costante fra bradicardia e sintomi
2. Disfunzione del nodo SA con frequenza cardiaca <40 battiti/minuto in seguito a terapia farmacologica a lungo termine per la quale non esistono alternative accettabili, senza una correlazione chiara e costante fra bradicardia e sintomi
3. Sincope di origine sconosciuta quando durante lo studio elettrofisiologico si scoprono o si provocano anomalie maggiori della funzione del nodo SA

Classe IIb
1. Pazienti con sintomi lievi e frequenza cardiaca cronica in stato di veglia <40 battiti/minuto

Classe III
1. Disfunzione del nodo SA in pazienti asintomatici, anche se con frequenza cardiaca <40 battiti/minuto
2. Disfunzione del nodo SA in cui i sintomi suggestivi per bradicardia non sono associati a bassa frequenza cardiaca
3. Disfunzione del nodo SA con bradicardia sintomatica dovuta a una terapia farmacologica non essenziale

Fonte: Modificata da Gregoratos et al, 1997, e Gregoratos et al, 2002.

la mortalità in caso di pacing sincrono AV, rispetto a pacing monocamerale, nella malattia del nodo SA. In alcuni di questi studi, l'incidenza di fibrillazione atriale e di eventi tromboembolici era ridotta grazie al pacing sincrono AV. Nei trial concepiti per paragonare il pacing monocamerale a quello bicamerale mediante protocollo incrociato, condotto su pazienti con pacemaker bicamerali, era comune programmare un pacing sincrono AV a causa del manifestarsi della sindrome da pacemaker. Le modalità di pacing che preservano la sincronia AV sembrano portare a una riduzione dell'incidenza di fibrillazione atriale e a miglioramento della qualità della vita. A causa della bassa, ma ben definita, incidenza di patologia della conduzione AV, i pazienti affetti da disfunzione del nodo SA sono di solito sottoposti a impianto di pacemaker bicamerale.

Terapia con pacemaker nell'ipersensibilità del nodo carotideo e nella sincope vasovagale L'ipersensibilità del seno carotideo, se accompagnata da una componente cardioinibitoria significativa, risponde bene al pacing. In questa situazione, è necessario solo un pacing intermittente e spesso è sufficiente un pacing ventricolare monocamerale. Il meccanismo patogenetico della sincope vasovagale non è del tutto noto, ma sembra coinvolgere la stimolazione di meccanocettori cardiaci con conseguente attivazione di centri nervosi che mediano l'attivazione vagale e l'attenuazione del tono nervoso simpatico. Sono stati eseguiti numerosi trial clinici randomizzati in pazienti con sincope vasovagale farmaco-resistente, ed è stata dimostrata una riduzione della frequenza delle recidive di sincope nei pazienti sottoposti a pacing.

Pacemaker nella patologia della conduzione AV Non esistono trial randomizzati che valutino l'efficacia del pacing in pazienti con blocco AV, poiché non vi sono alternative terapeutiche affidabili e il blocco AV di grado elevato è potenzialmente letale. Le linee guida di consenso per il pacing nel blocco di conduzione AV acquisito dell'adulto forniscono uno schema generale delle situazioni in cui il pacing è indicato (Tab. 225-4). Il pacemaker dovrebbe essere impiantato in ciascun paziente con bradicardia sintomatica e blocco AV irreversibile di secondo o terzo grado, indipendentemente dalla causa o dal livello del blocco nel sistema di conduzione. I sintomi possono essere direttamente correlati alla bradicardia e alla bassa gittata cardiaca o all'insufficienza cardiaca ingravescente, all'angina o all'intolleranza nei confronti di un farmaco necessario. Nei pazienti con blocco AV, il pacing deve essere personalizzato; va preso in considerazione nei pazienti con blocco cardiaco completo acquisito, soprattutto in caso di dilatazione cardiaca, nella disfunzione del ventricolo sinistro e in caso di frequenza cardiaca in stato di veglia ≤40 battiti/min. I pazienti che presentano blocco AV di secondo grado asintomatico di qualsiasi tipo devono essere candidati al pacing se viene dimostrato che il blocco è situato in sede intra- o sottohissiana, o è associato a complessi QRS ampi. Il pacing può essere indicato nei pazienti asintomatici in circostanze particolari; nei soggetti con blocco AV di primo grado e marcato allungamento dell'intervallo PR e disfunzione ventricolare sinistra nei quali l'accorciamento dell'intervallo AV induce un miglioramento emodinamico, e nel quadro di forme più lievi di ritardo della conduzione AV (blocco AV di primo grado, ritardo di conduzione intraventricolare), in soggetti con malattie neuromuscolari che hanno una predilezione per il sistema di conduzione, come la distrofia miotonica e altre distrofie muscolari e la sindrome di Kearns-Sayre.

TABELLA 225-4 RIASSUNTO DELLE LINEE GUIDA PER L'IMPIANTO DI PACEMAKER NEL BLOCCO AV ACQUISITO

Classe I
1. Blocco AV di terzo grado o di alto grado a qualsiasi livello anatomico associato a:
   a. Bradicardia sintomatica
   b. Farmacoterapia necessaria che provoca bradicardia sintomatica
   c. Periodi di asistolia >3 s o ritmo di scappamento <40 battiti/minuto in stato di veglia
   d. Blocco AV postoperatorio di cui non si prevede la risoluzione
   e. Ablazione transcatetere della giunzione AV
   f. Malattie neuromuscolari come distrofia miotonica, sindrome di Kearns-Sayre, distrofia di Erb e atrofia muscolare peroneale, indipendentemente dalla presenza di sintomi
2. Blocco AV di secondo grado con bradicardia sintomatica
3. Blocco AV di secondo grado tipo II con complesso QRS ampio, con o senza sintomi

Classe IIa
1. Blocco AV di terzo grado asintomatico indipendentemente dal livello del blocco
2. Blocco AV di secondo grado tipo II asintomatico con complesso QRS stretto
3. Blocco AV di secondo grado tipo II con blocco all'interno o al di sotto del fascio di His rilevato allo studio elettrofisiologico
4. Blocco AV di primo o secondo grado con sintomi simili alla sindrome da pacemaker

Classe IIb
1. Blocco AV prolungato di primo grado (intervallo PR >300 ms) in pazienti con disfunzione del ventricolo sinistro nei quali un accorciamento del ritardo AV migliorerebbe l'emodinamica
2. Malattie neuromuscolari come distrofia miotonica, sindrome di Kearns-Sayre, distrofia di Erb e atrofia muscolare peroneale con blocco AV di qualsiasi grado, indipendentemente dalla presenza di sintomi

Classe III
1. Blocco AV di primo grado asintomatico
2. Blocco AV di secondo grado tipo I asintomatico a livello del nodo AV
3. Blocco AV di cui si prevede la risoluzione o la cui ricorrenza è improbabile (malattia di Lyme, intossicazione da farmaci)

Fonte: Modificata da Gregoratos et al, 1997, e Gregoratos et al, 2002.

TABELLA 225-5 RIASSUNTO DELLE LINEE GUIDA PER L'IMPIANTO DI PACEMAKER NEL BLOCCO DI CONDUZIONE AV IN CORSO D'INFARTO MIOCARDICO ACUTO (IMA)

Classe I
1. Blocco AV di secondo grado persistente nel sistema His-Purkinje con blocco di branca bilaterale o blocco di terzo grado all'interno o al di sotto del fascio di His dopo IMA
2. Blocco AV infranodale avanzato transitorio (di secondo o terzo grado) e blocco di branca associato. Se la sede del blocco è incerta, può essere necessario uno studio elettrofisiologico
3. Blocco AV di secondo o terzo grado persistente e sintomatico

Classe IIb
1. Blocco AV di secondo o terzo grado persistente a livello del nodo AV

Classe III
1. Blocco AV transitorio in assenza di difetti della conduzione intraventricolare
2. Blocco AV transitorio in presenza di blocco fascicolare anteriore sinistro isolato
3. Blocco fascicolare anteriore sinistro acquisito in assenza di blocco AV
4. Blocco AV di primo grado persistente in presenza di blocco di branca di vecchia data o non databile

Fonte: Modificata da Gregoratos et al, 1997.

Terapia con pacemaker nell'infarto miocardico Il blocco AV in corso di IM acuto è spesso transitorio, soprattutto in caso d'infarto inferiore. Le circostanze in cui il pacing è indicato sono il blocco AV di secondo o terzo grado, in particolare se sintomatico, e il blocco transitorio di secondo o terzo grado associato a blocco di branca (Tab. 225-5). Il pacing non è generalmente indicato nel blocco AV transitorio in assenza di ritardi di conduzione intraventricolare, o in presenza di blocco fascicolare o di blocco AV di primo grado che si sviluppi nel quadro di un blocco di branca preesistente. Anche i blocchi fascicolari che si manifestano nell'IM acuto in assenza di altre forme di blocco AV non richiedono pacing (Tab. 225-5 e Tab. 225-6).

Le forme distali di blocco di conduzione AV possono richiedere l'impianto di pacemaker in determinate situazioni cliniche. I pazienti con blocco bifascicolare o trifascicolare e presenza di sintomi, in particolare sincope non attribuibile ad altre cause, dovrebbero essere sottoposti a impianto

TABELLA 225-6 INDICAZIONI ALL'IMPIANTO DI PACEMAKER NEL BLOCCO BIFASCICOLARE O TRIFASCICOLARE CRONICO

Classe I
1. Blocco AV di terzo grado intermittente
2. Blocco AV di secondo grado tipo 2
3. Blocco di branca alternante

Classe IIa
1. Sincope la cui origine da blocco AV non è dimostrata quando sono state escluse altre cause (per es., tachicardia ventricolare)
2. Riscontro accidentale allo studio elettrofisiologico di un intervallo HV notevolmente prolungato (>100 ms) in pazienti asintomatici
3. Riscontro accidentale allo studio elettrofisiologico di blocco sottohissiano non fisiologico indotto da pacing

Classe IIb
1. Malattie neuromuscolari come distrofia miotonica, sindrome di Kearns-Sayre, distrofia di Erb e atrofia muscolare peroneale con blocco fascicolare di qualsiasi grado indipendentemente dalla presenza di sintomi, poiché si può verificare una progressione imprevedibile della patologia della conduzione AV

Classe III
1. Blocco fascicolare senza blocco AV o sintomi
2. Blocco fascicolare con blocco AV di primo grado senza sintomi

Fonte: Modificata da Gregoratos et al, 1997, e Gregoratos et al, 2002.

di pacemaker. Questo è indicato anche nei soggetti asintomatici con blocco bi- o trifascicolare che vanno incontro a blocco AV di terzo grado, di secondo grado tipo 2 o blocco di branca alternante. Nei pazienti con blocco fascicolare sottoposti a studio elettrofisiologico, un intervallo HV notevolmente prolungato o un blocco sotto il fascio di His con lunga durata del ciclo possono pure costituire un'indicazione per il pacing permanente. Anche i pazienti con blocco fascicolare affetti dalle malattie neuromuscolari precedentemente citate dovrebbero essere sottoposti a impianto di pacemaker (Tab. 225-6).

Selezione della modalità di pacing In generale, una modalità di pacing che mantenga la sincronia AV riduce l'insorgenza di complicanze come la sindrome da pacemaker e la tachicardia mediata da pacemaker. Ciò è particolarmente vero nei soggetti più giovani, mentre l'importanza del pacing bicamerale, soprattutto nell'anziano, non è ben definita. Numerosi studi non sono stati in grado di dimostrare una differenza di mortalità in pazienti anziani con blocco AV trattati con pacing monocamerale (VVI) rispetto a pazienti della stessa fascia d'età trattati con pacing bicamerale (DDD). In alcuni di questi studi, in cui la modalità di pacing era randomizzata, grazie al pacing fisiologico il rischio di fibrillazione atriale cronica e di ictus diminuiva. Nei pazienti con ritmo sinusale e blocco AV, l'aumento molto modesto di rischio con l'impianto di un pacemaker bicamerale sembra comunque essere giustificato dalla possibilità di evitare le eventuali complicanze del pacing monocamerale.

BIBLIOGRAFIA

BHARATI S et al: Sinus node dysfunction, in *Electrophysiological Disorders of the Heart*, S Saksena, AJ Camm (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005

, Chap. 12

GOLDSCHLAGER N et al: Atrioventricular block, in *Electrophysiological Disorders of the Heart*, S Saksena, AJ Camm (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, Chap. 13

GREGORATOS G et al: ACC/AHA Guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: Executive summary. Circulation 97:1325, 1997

——— et al: ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: Summary article. Circulation 106:2145, 2002

JOSEPHSON ME: *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*, 3d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002

VIJAYARAMAN P, ELLENBOGEN KA: Bradyarrhythmias and pacemakers, in *Hurst's The Heart*, 12th ed, V Fuster et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, Chap. 40

226 Tachiaritmie

Francis Marchlinski

Il termine si riferisce tipicamente a battiti prematuri isolati (depolarizzazioni) o a forme non sostenute e sostenute di tachicardia che hanno origine da foci miocardici o da circuiti di rientro. La definizione standard di tachicardia è un ritmo che produce una frequenza ventricolare >100 battiti/min. Questa definizione presenta alcuni limiti, poiché le frequenze atriali possono superare i 100 battiti/min nonostante la frequenza ventricolare sia più lenta. Inoltre, le frequenze ventricolari possono superare la frequenza sinusale di base e rimanere al di sotto dei 100 battiti/min, rappresentando comunque un'importante risposta "tachicardica", come si osserva nel caso di ritmi ventricolari accelerati.

SINTOMI DELLE TACHIARITMIE

Le tachiaritmie provocano classicamente sintomi come palpitazioni o accelerazione del polso. Nel caso dei battiti prematuri, il paziente può avvertire la mancanza di una pulsazione o una pausa, e perfino percepire un rallentamento della frequenza cardiaca. Nel caso di ritmi caotici e rapidi o di tachiaritmie che hanno origine nell'atrio e vengono condotte in modo variabile ai ventricoli verrà sentita un'irregolarità più intensa del polso. Nelle tachiaritmie molto rapide si può verificare una compromissione emodinamica, come pure vertigini o sincope causate da una riduzione della gittata cardiaca o affanno dovuto a un marcato aumento delle pressioni di riempimento cardiaco. Occasionalmente, il paziente può presentare un malessere toracico che simula i sintomi di un'ischemia miocardica. La patologia cardiaca di base determina la gravità dei sintomi a ogni livello di frequenza cardiaca. Anche pazienti con funzione sistolica normale del ventricolo sinistro (VS) possono manifestare sintomi gravi se la compliance diastolica è condizionata da ipertrofia od ostruzione valvolare. Il collasso emodinamico, con sviluppo di fibrillazione ventricolare (FV), può causare morte cardiaca improvvisa (Cap. 267). Quest'ultima rimane una delle principali cause di decesso nella popolazione adulta; ciò sottolinea l'importanza della prevenzione e del trattamento delle tachiaritmie.

TEST DIAGNOSTICI NELLA VALUTAZIONE DELLE TACHIARITMIE

Nei pazienti che manifestano sintomi non potenzialmente letali, come palpitazioni o vertigini, è essenziale la conferma elettrocardiografica (ECG) di un'aritmia quando si presentano recidive. Solo per i soggetti con sintomi quotidiani va preso in considerazione un monitoraggio Holter delle 24 ore. Nel caso di sintomi intermittenti di durata prolungata, è possibile usare un registratore di eventi attivato dal paziente, per ottenere le informazioni ECG senza necessità di un collegamento continuo degli elettrodi al torace del paziente. Per documentare episodi di breve durata e l'esordio dell'aritmia si può usare un monitor attivato dal paziente con cicli di memoria registrati continuativamente (*loop recorder*). Questa è la tecnica di monitoraggio preferibile per i pazienti sintomatici con eventi aritmici meno frequenti, ma richiede una registrazione ECG continua. I soggetti che presentano sintomi infrequenti e gravi che non possono essere identificati mediante il monitoraggio ECG intermittente possono essere sottoposti all'impianto di un monitor ECG con *loop* di memoria, che garantisce periodi più estesi di monitoraggio e identificazione automatica delle aritmie (Fig. 226-1).

Nei pazienti che presentano sintomi più gravi, come sincope, il monitoraggio ambulatoriale può risultare insufficiente. Nei casi in cui è presente una cardiopatia strutturale e sincope e vi è il sospetto di una tachicardia ventricolare, è necessario il ricovero ospedaliero, con esecuzione di test diagnostici elettrofisiologici e probabile impianto di un dispositivo impiantabile (*implantable cardioverter/defibrillator*, ICD). L'ECG a 12 derivazioni registrato durante il ritmo sinusale deve essere attentamente valutato, nei pazienti privi di cardiopatia organica, alla ricerca di sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni V_1 e V_2 (sindrome di Brugada), di alterazioni dell'intervallo QT (sindromi del QT lungo e del QT breve), oppure di brevità dell'intervallo PR e presenza di onde delta (sindrome di Wolff-Parkinson-White WPW]). Questi pattern ECG identificano un substrato aritmogeno che può causare sintomi intermittenti potenzialmente letali e richiede ulteriori valutazioni e trattamenti. Le singole sindromi sono trattate in dettaglio più avanti.

Il monitoraggio delle tachiaritmie asintomatiche è indicato in varie situazioni specifiche. Nei pazienti con sospetta miocardiopatia tachicardia-indotta, caratterizzata da dilatazione cavitaria e depressione della funzione sistolica, è essenziale documentare che l'aritmia è sotto controllo. Il monitoraggio dei complessi prematuri ventricolari asintomatici e della tachicardia ventricolare non sostenuta può essere utile per stratificare il rischio di morte cardiaca improvvisa nei pazienti con funzione ridotta del VS in seguito a infarto miocardico. Infine, nei pazienti con fibrillazione atriale asintomatica, le strategie terapeutiche anticoagulanti dipendono da un'accurata valutazione della presenza di questa aritmia. La durata del monitoraggio delle aritmie asintomatiche può variare; la transizione da

FIGURA 226-1 Conclusione spontanea della fibrillazione atriale all'avverarsi di un episodio sincopale identificato dalla registrazione ECG con *loop* di memoria.

un monitoraggio Holter delle 24 ore a periodi di registrazione più prolungati con tecnologie in grado di individuare automaticamente le aritmie migliora l'affidabilità delle informazioni utilizzate nel processo decisionale.

Una registrazione ECG a 12 derivazioni nel corso della tachicardia può rappresentare un importante strumento diagnostico per identificare il meccanismo e l'origine di una tachicardia, non acquisiti mediante un ECG a una o due derivazioni. L'ECG a 12 derivazioni della tachiaritmia deve essere registrato e conservato, ove possibile, come parte integrante della cartella clinica. Per i pazienti in cui le aritmie sono provocate dall'esercizio fisico, un test da sforzo può fornire l'opportunità di ottenere registrazioni ECG a 12 derivazioni dell'aritmia e può ovviare alla necessità di un monitoraggio più prolungato.

Molte tachiaritmie sopraventricolari parossistiche non si associano a un rischio significativo di cardiopatia strutturale, e non è di solito necessaria una valutazione della funzionalità cardiaca né la ricerca di una cardiopatia ischemica, a meno che non siano presenti sintomi gravi o caratteristici. Tuttavia, l'esame delle dimensioni delle camere cardiache e delle funzioni valvolari è indispensabile nei soggetti con tachicardie atriali (TA) focali o macrorientranti, con flutter atriale o fibrillazione atriale. Nei pazienti con tachicardia ventricolare, una valutazione ecocardiografica delle dimensioni e funzioni del VS e del ventricolo destro (VD) dovrebbe rappresentare la norma. Una tachicardia ventricolare che si verifichi nel quadro di una ridotta funzionalità del VS deve far sorgere il sospetto di un'arteriopatia coronarica avanzata. La presenza di tachicardia ventricolare polimorfica in assenza di prolungamento del tratto QT dovrebbe sempre far pensare a un processo ischemico potenzialmente instabile, che necessita di correzione per gestire in modo appropriato la tachicardia ventricolare.

MECCANISMI PATOGENETICI DELLE TACHIARITMIE

Le tachicardie sono causate da anomalie della formazione dell'impulso e/o della sua propagazione (Fig. 226-2).

Anomalie della formazione dell'impulso Un aumento dell'automatismo provoca, normalmente, incremento della frequenza sinusale e tachicardia sinusale (Fig. 226-2*A*). L'automatismo anomalo è dovuto a un aumento della pendenza della depolarizzazione di fase 4 o a una riduzione della soglia di depolarizzazione del potenziale d'azione in un'area miocardica diversa dal nodo del seno. Si ritiene che l'automatismo anomalo sia responsabile della maggior parte dei complessi prematuri atriali e ventricolari e di alcune TA. Il pacing non provoca l'insorgenza di ritmi automatici. Più raramente, la formazione anomala dell'impulso è causata dallo sviluppo di attività *triggered*. Quest'ultima è correlata a postdepolarizzazioni cellulari che si verificano alla fine del potenziale d'azione, durante la fase 3, e sono definite *postdepolarizzazioni precoci*, oppure avvengono dopo il potenziale d'azione, durante la fase 4, e in questo caso si indicano come *postdepolarizzazioni tardive*. Le postdepolarizzazioni sono ascrivibili a un aumento dell'accumulo di calcio intracellulare. Se raggiungono un'ampiezza sufficiente, può avverarsi una depolarizzazione miocardica ripetuta e una risposta tachicardica. Le postdepolarizzazioni precoci possono essere responsabili dei complessi prematuri ventricolari che innescano l'aritmia ventricolare polimorfica nota come *torsades des pointes* (TDP) (pag. 1436). Si ritiene che le postdepolarizzazioni tardive siano responsabili delle tachiaritmie atriali, giunzionali e fascicolari causate dall'intossicazione da digossina; inoltre, sembra siano alla base della tachicardia ventricolare catecolamine-sensibile che si origina nel tratto di efflusso. Diversamente dalle tachicardie automatiche, le tachicardie dovute ad attività triggered (Fig. 226-2*B*) possono spesso essere provocate con manovre di pacing.

Anomalie della propagazione dell'impulso Il rientro è dovuto a disomogeneità della conduzione miocardica e/o delle proprietà di recupero. La presenza di un blocco unidirezionale con conduzione lenta per permettere il recupero retrogrado del miocardio bloccato consente la formazione di un circuito che, se perpetuato, può sostenere una tachicardia (Fig. 226-2*C*). Queste disomogeneità sono in qualche modo intrinseche ma ridotte al minimo in un normale ciclo di attivazione/recupero del miocardio. Le difformità possono essere enfatizzate dalla presenza di vie accessorie, come si verifica nella sindrome di WPW, oppure nelle anomalie generalizzate e geneticamente determinate dei canali ionici miocardici, come la sindrome del QT lungo (SQTL), oppure ancora per l'interruzione dei pattern miocardici normali di attivazione a causa dello sviluppo di fibrosi.

Il rientro sembra rappresentare il meccanismo fisiopatologico alla base della maggior parte delle tachicardie sopraventricolari sostenute e delle tachicardie ventricolari. In generale, il rientro può dipendere da un circuito fisso, dal punto di vista anatomico, costituito da barriere anatomiche naturali della conduzione come la cresta terminale, cioè la cresta verticale sulla parete interna dell'atrio destro che separa il seno della vena cava e l'atrio posteriore non trabecolato dal resto dell'atrio destro, trabecolato, situato lateralmente alla struttura, e/o fibrosi estesa creata da una patologia miocardica sottostante. Questa forma di rientro sembra essere più stabile e dà luogo a una tachicardia di aspetto ripetitivo e uniforme, spesso monomorfico. Altre forme di rientro sembrano più di tipo funzionale e dipendono maggiormente da alterazioni dinamiche delle proprietà elettrofisiologiche del miocardio. Queste tachicardie tendono a essere più instabili e possono dare origine a tachicardie di aspetto polimorfico. Due esempi classici di rientro principalmente funzionale sono la FV da ischemia miocardica acuta e la tachicardia ventricolare polimorfica nei pazienti con anomalie geneticamente determinate dei canali ionici, come la sindrome di Brugada, la SQTL o la tachicardia ventricolare polimorfica catecolaminergica (pag. 1441).

TACHIARITMIE SOPRAVENTRICOLARI

COMPLESSI PREMATURI ATRIALI

I complessi prematuri atriali (CPA) rappresentano l'aritmia più comune riscontrata durante il monitoraggio ECG esteso. Spesso l'incidenza di CPA

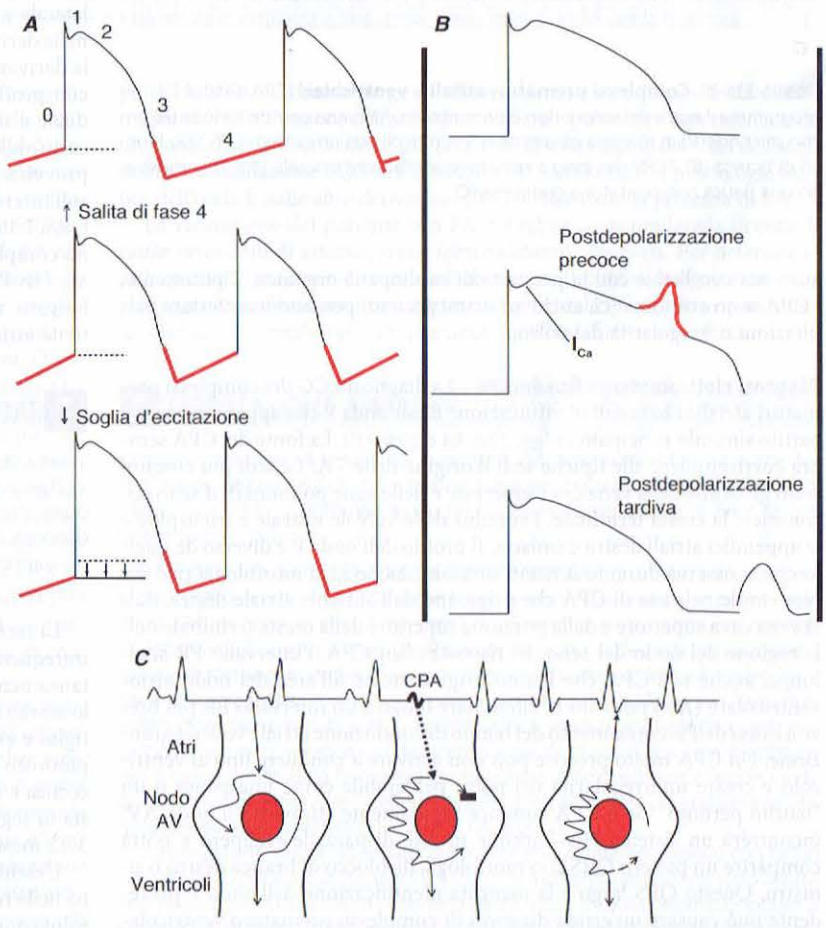


FIGURA 226-2 Rappresentazione schematica dei differenti meccanismi aritmici. *A.* Automatismo anomalo dovuto a un aumento della salita di fase 4 del potenziale d'azione o a una riduzione della soglia per la fase 0. ***B.*** Attività triggered dovuta a postdepolarizzazioni precoci (PDP) durante la fase 3 del potenziale d'azione a causa di alterazioni delle correnti di plateau, o a postdepolarizzazioni tardive (PDT) durante la fase 4 del potenziale d'azione a causa di accumulo intracellulare di calcio. ***C.*** Rientro con meccanismo di base di due vie che abbiano proprietà elettrofisiologiche eterogenee che permettono il blocco della conduzione in una via e la sua propagazione lenta nell'altra, lasciando un ritardo sufficiente a far sì che il sito bloccato abbia il tempo di recuperare e permettere il rientro o la tachicardia con movimento circolare. È illustrato lo schema tipico del rientro nel nodo AV. (AV, atrioventricolare; CPA, complesso prematuro atriale).

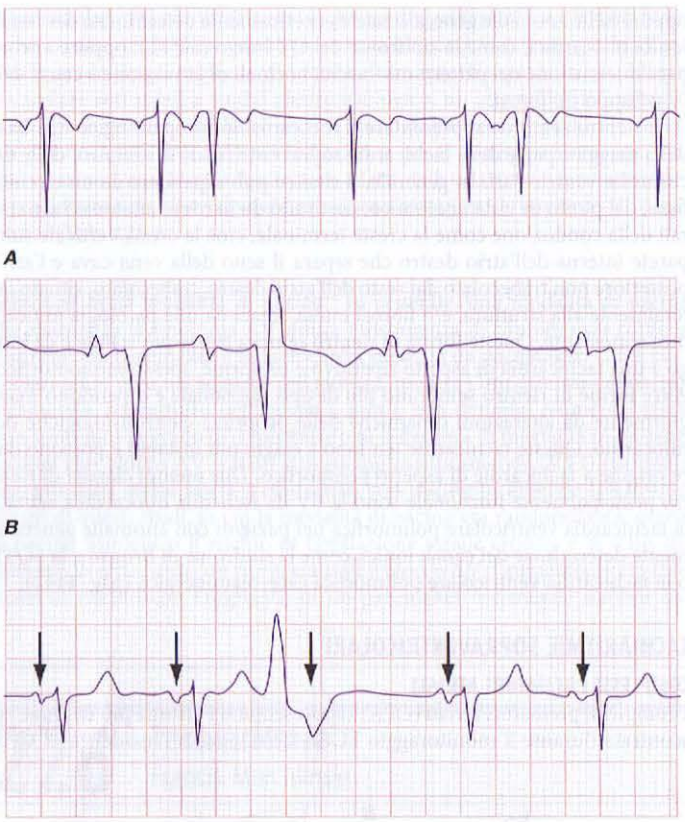


FIGURA 226-3 Complessi prematuri atriali e ventricolari (CPA, CPV). Il CPA riprogramma il nodo del seno e non è presente alcuna pausa compensatoria (***A***) anche se condotto in maniera aberrante nei ventricoli con un pattern QRS tipo blocco di branca (***B***). I CPV tendono a non resettare l'attività sinusale (*frecce*) e mostrano una pausa compensatoria completa (***C***).

aumenta con l'età e con la presenza di cardiopatia organica. Tipicamente, i CPA sono asintomatici, anche se alcuni pazienti possono manifestare palpitazioni o irregolarità del polso.

Diagnosi elettrocardiografica dei CPA La diagnosi ECG dei complessi prematuri atriali si basa sull'identificazione di un'onda P che appare prima del battito sinusale anticipato (Figg. 226-3*A* e 226-3*B*). La fonte del CPA sembra corrispondere alle tipiche sedi d'origine delle TA. Le sedi più comuni sono gli orifizi della vena cava superiore e delle vene polmonari, il seno coronarico, la cresta terminale, l'annulus delle valvole mitrale e tricuspide e le appendici atriali destra e sinistra. Il profilo dell'onda P è diverso da quello che si osserva durante il ritmo sinusale, anche se la morfologia può essere simile nel caso di CPA che originano dall'auricola atriale destra, dalla vena cava superiore e dalla porzione superiore della cresta terminale nella regione del nodo del seno. In risposta a un CPA, l'intervallo PR si allunga, anche se i CPA che hanno origine vicino all'area del nodo atrioventricolare (AV) possono in effetti dare luogo a un intervallo PR più breve a causa dell'accorciamento del tempo di conduzione atriale verso la giunzione. Un CPA molto precoce può non arrivare a condurre fino al ventricolo e creare un'irregolarità del polso percepibile come una pausa o un "battito perduto". Se il CPA conduce rapidamente attraverso il nodo AV, incontrerà un sistema His-Purkinje in fase di parziale recupero e potrà comparire un pattern QRS con morfologia da blocco di branca destro o sinistro. Questo QRS largo e la mancata identificazione dell'onda P precedente può causare un'errata diagnosi di complesso prematuro ventricolare (CPV). I CPA hanno la caratteristica di riprogrammare il nodo del seno. La somma risultante dell'intervallo RR pre- e post-CPA è inferiore a due intervalli PP sinusali.

T COMPLESSI PREMATURI ATRIALI

Raramente i CPA richiedono un intervento terapeutico. Per i pazienti estremamente sintomatici che non rispondono a spiegazioni e rassicurazioni, si può tentare di sopprimere i CPA con agenti farmacologici. Un focolaio ripetitivo può anche essere affrontato con l'ablazione transcatetere. I beta-bloccanti rappresentano tipicamente la prima opzione terapeutica, ma possono esacerbare i sintomi se insieme ai CPA si verifica un blocco AV e di conseguenza l'irregolarità del polso diventa più intensa. L'impiego di antiaritmici di classe IC può eliminare i CPA, ma va evitato se è presente una cardiopatia organica.

COMPLESSI PREMATURI GIUNZIONALI

Sono estremamente rari. I complessi hanno origine dal nodo AV e dalla regione del fascio di His, e possono provocare attivazione atriale retrograda con un'onda P che distorce le porzioni iniziali o terminali del complesso QRS, producendo pseudo-onde Q o S a livello delle derivazioni II, III e aVF. Le extrasistoli originate nel fascio di His che non conducono al ventricolo e inoltre bloccano gli atri possono provocare, sull'ECG di superficie, un prolungamento inspiegabile del tratto PR, che non segue una tipica periodicità di Wenckebach: in pratica, un prolungamento graduale del tratto PR culminante in un'attività atriale che non riesce a condurre ai ventricoli. Le registrazioni intracardiache sono spesso in grado d'identificare una depolarizzazione di His, individuando quindi l'origine del complesso nella giunzione AV. I pazienti sintomatici possono essere trattati, tipicamente, con beta-bloccanti oppure, in assenza di cardiopatia strutturale, con antiaritmici di classe IC.

TACHICARDIA SINUSALE

La *tachicardia sinusale fisiologica* rappresenta una risposta normale o appropriata a uno stress fisiologico, come si verifica con esercizio fisico, ansia o febbre. Anche alcune condizioni patologiche, come tireotossicosi, anemia o ipotensione, possono provocare tachicardia sinusale. È importante distinguere la tachicardia sinusale dalle altre tachicardie sopraventricolari. La tachicardia sinusale fa assumere all'onda P una forma che riflette la sua origine dal nodo del seno, localizzato sulla superficie superolaterale e posteriore dell'atrio destro. L'onda P appare rivolta verso l'alto nelle derivazioni II, III e aVF, mentre è negativa nella derivazione VR. Nella derivazione V_1, la morfologia dell'onda P è caratteristicamente bifasica, con profilo positivo/negativo. L'esordio della tachicardia sinusale è graduale e in risposta alla pressione sul seno carotideo si può verificare un certo rallentamento, modesto e transitorio, ma non un'interruzione improvvisa. È importante osservare che la diagnosi non deve essere basata sull'intervallo PR o sulla presenza di un'onda P prima di ciascun complesso QRS. L'intervallo PR e la presenza di proprietà di conduzione AV 1:1 sono completamente determinati dalla conduzione del nodo AV e del sistema His-Purkinje e, pertanto, l'intervallo PR può essere notevolmente allungato, mentre la tachicardia sinusale rimane come meccanismo dell'attività atriale.

T TACHICARDIA SINUSALE FISIOLOGICA

Il trattamento della tachicardia sinusale fisiologica è diretto alla patologia di base che causa la risposta tachicardica. Raramente, si usano i beta-bloccanti per ridurre al minimo la risposta tachicardica, se questa è ritenuta potenzialmente dannosa, come può accadere in un paziente con cardiopatia ischemica e sintomi anginosi correlati alla frequenza cardiaca.

La *tachicardia sinusale inappropriata* rappresenta una patologia medica infrequente ma importante, nella quale la frequenza cardiaca aumenta spontaneamente o in misura sproporzionata rispetto all'entità dello stress o dello sforzo fisiologico. La tachicardia sinusale è spesso accompagnata da vertigini e anche da sincope franca e da palpitazioni; la sindrome può essere piuttosto invalidante. Sono comuni anche sintomi come dolore toracico, cefalea e malessere gastrointestinale. In molti casi, la sindrome si manifesta in seguito a una malattia virale e può risolversi spontaneamente entro 3-12 mesi, facendo pensare a una disautonomia postvirale.

L'esclusione di una diagnosi di tachicardia atriale automatica che origina nella regione del nodo del seno può presentare difficoltà e richiedere una valutazione elettrofisiologica invasiva. Spesso viene formulata una diagnosi errata di disturbo d'ansia con tachicardia sinusale fisiologica.

T TACHICARDIA SINUSALE INAPPROPRIATA

Spesso i sintomi vengono ridotti al minimo dal mantenimento di un aumentato stato d'idratazione, dal carico salino e da un'attenta titolazione dei beta-bloccanti fino al dosaggio massimo tollerato, in somministrazioni separate. Nel caso di pazienti gravemente sintomatici che risultano intolleranti ai beta-bloccanti o non rispondono alla terapia, può essere efficace l'ablazione transcatetere volta a modificare il nodo del seno. Poiché dopo l'ablazione il tasso di recidive è ele-

vato, e spesso è necessario un pacing atriale, questo intervento rimane un'opzione terapeutica di seconda scelta.

FIBRILLAZIONE ATRIALE

(Fig. 226-4) La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia sostenuta più comune. È caratterizzata da attivazione atriale irregolare, rapida e disorganizzata; anche la risposta ventricolare all'attivazione atriale rapida è irregolare. Nel paziente non trattato, anche la frequenza ventricolare tende a essere rapida ed è interamente dipendente dalle proprietà di conduzione della giunzione AV. Benché nelle forme tipiche la frequenza sia compresa fra 120 e 160 battiti/min, in alcuni pazienti può superare i 200 battiti/min. In altri soggetti, a causa di un aumento del tono vagale o delle proprietà intrinseche di conduzione del nodo AV, la risposta ventricolare è <100 battiti/min e, occasionalmente, anche profondamente lenta. Il meccanismo d'insorgenza e mantenimento della FA, benché tuttora oggetto di controversie, sembra rappresentare un'interazione complessa fra gli impulsi responsabili dell'avvio e il complesso substrato anatomico che favorisce il mantenimento di piccole onde multiple di (micro) rientro. Sembra che gli impulsi abbiano origine prevalentemente nella muscolatura atrializzata che penetra nelle vene polmonari e rappresentino un automatismo anomalo focale o un'attivazione triggered modulata in qualche modo da influssi autonomici. Forme sostenute di microrientro, innescanti l'aritmia, sono state documentate anche intorno all'orifizio delle vene polmonari; è stata dimostrata anche la presenza di automatismi venosi non polmonari. Il ruolo di questi triggers nel mantenimento delle tachicardie può essere significativo e può spiegare il successo delle procedure d'isolamento delle vene polmonari nell'eliminazione di forme più croniche o persistenti di FA.

FIGURA 226-4 Tachicardie sopraventricolari con frequenze ventricolari irregolari. Sono illustrate fibrillazione atriale (***A***), flutter atriale (***B***), tachicardia atriale (***C***) e tachicardia atriale multifocale; ***D***). Le caratteristiche dell'attività atriale (morfologia e frequenza) forniscono gli indizi per la diagnosi.

La FA è comune nella popolazione adulta, mentre è estremamente rara nei bambini, a meno che non sia presente una cardiopatia strutturale o un'altra aritmia che scatena la FA, come la tachicardia ventricolare sostenuta parossistica nei soggetti affetti da sindrome di WPW. L'incidenza di FA aumenta con l'età, cosicché oltre il 5% della popolazione di età superiore a 70 anni ha esperienza dell'aritmia. Poiché molti pazienti con FA sono asintomatici, si ritiene che l'incidenza globale, soprattutto negli anziani, possa essere più che doppia rispetto alle percentuali riportate in precedenza. Occasionalmente la FA ha un'eziologia ben definita, come ipertiroidismo acuto, un episodio vagotonico acuto o intossicazione acuta da alcol. La FA acuta è particolarmente frequente durante la fase acuta o di prima convalescenza in seguito a interventi chirurgici maggiori vascolari, addominali e toracici, in cui i meccanismi autonomici e/o l'irritazione meccanica diretta sono in grado di potenziare l'aritmia. La FA può anche essere innescata da altre tachicardie sopraventricolari (pag. 1433), come la tachicardia rientrante del nodo AV; la loro eliminazione può prevenire la ricorrenza di FA.

L'importanza clinica della FA è correlata a: 1) perdita della contrattilità atriale; 2) risposta ventricolare rapida inappropriata; 3) perdita di contrattilità e svuotamento dell'appendice atriale con rischio di formazione di coaguli e conseguenti eventi tromboembolici.

I sintomi della FA sono estremamente variabili. Molti pazienti sono asintomatici e non presentano conseguenze emodinamiche evidenti. Altri soggetti hanno solo minime palpitazioni o percepiscono irregolarità del polso; molti altri, invece, hanno palpitazioni intense. L'effetto emodinamico può essere drammatico, in base alle esigenze di contrattilità atriale normale e di risposta ventricolare. In alcuni pazienti l'ipotensione, la congestione polmonare e i sintomi anginosi possono essere gravi. Nei pazienti che presentano disfunzione diastolica del VS che si verifica in caso d'ipertensione, miocardiopatia ipertrofica e valvulopatia aortica ostruttiva, i sintomi possono essere ancora più intensi, soprattutto se la frequenza ventricolare non permette un adeguato riempimento del ventricolo. L'intolleranza allo sforzo e la facilità di affaticamento sono caratteristiche di uno scarso controllo della frequenza durante l'esercizio fisico. Occasionalmente, l'unica manifestazione della FA è rappresentata da intense vertigini o sincope associate alla pausa che intercorre fra il termine della FA e la ripresa del ritmo sinusale (Fig. 226-1).

L'ECG è caratterizzato dall'assenza di attività atriale organizzata e da una risposta ventricolare irregolarmente irregolare. Saltuariamente, per identificare l'attivazione atriale continua e caotica è necessario registrare nello stesso momento molteplici derivazioni ECG. Spesso, la derivazione V_1 può avere l'aspetto di un'attività atriale organizzata che simula il flutter atriale. Ciò si verifica perché la cresta terminale funge da efficace barriera anatomica alla conduzione elettrica e l'attivazione dell'atrio destro laterale può essere rappresentata da un fronte d'onda d'attivazione più uniforme che ha origine dal tetto dell'atrio destro. La valutazione ECG dell'intervallo PP (<200 ms) e la morfologia caotica dell'onda P nelle altre derivazioni ECG confermano la presenza di FA.

La valutazione del paziente con FA dovrebbe comprendere la ricerca di cause reversibili di aritmia, come ipertiroidismo o anemia. Per determinare l'eventuale presenza di una cardiopatia strutturale va eseguito un ecocardiogramma. Va identificata e trattata l'eventuale ipertensione persistente o labile, e va migliorato il trattamento dell'insufficienza cardiaca.

T FIBRILLAZIONE ATRIALE

Il trattamento della FA deve tener conto della situazione clinica in cui si manifesta l'aritmia, la cronicità della FA, lo stato della terapia anticoagulante, i fattori di rischio per ictus, la sintomatologia, l'impatto emodinamico della FA e la frequenza ventricolare.

CONTROLLO ACUTO DELLA FREQUENZA In assenza di una compromissione emodinamica che richieda una cardioversione urgente per porre fine alla FA, gli obiettivi iniziali della terapia consistono in: 1) stabilire un controllo della frequenza ventricolare; 2) affrontare il problema dell'anticoagulazione e avviare il trattamento endovenoso con eparina se la durata della FA supera le 12 ore e sono presenti fattori di rischio per ictus (**Tab. 226-1**). Nella FA la frequenza ventricolare viene tenuta sotto controllo efficacemente da beta-bloccanti e/o calcio-antagonisti, verapamil o diltiazem. La via di somministrazione e il dosaggio saranno dettati dalla frequenza ventricolare e dalle condizioni cliniche. La digossina può incrementare gli effetti benefici degli altri agenti, ma raramente viene usata da sola, soprattutto in caso di FA acuta.

La *terapia anticoagulante* è particolarmente importante nei pazienti con fattori noti di rischio per ictus associati a FA. I fattori di rischio più importanti sono anamnesi positiva per ictus, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica, oppure la presenza di stenosi mitralica reumatica. Altri fattori di rischio ben identificati sono l'età superiore a 65 anni, anamnesi positiva per insufficienza cardiaca congestizia, diabete mellito, ipertensione, disfunzione del VS e segni evidenti di dilatazione atria-

TABELLA 226-1 FATTORI DI RISCHIO PER ICTUS NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Anamnesi positiva per ictus o attacco ischemico transitorio	Età >75 anni
Stenosi mitralica	Insufficienza cardiaca congestizia
Ipertensione	Disfunzione del ventricolo sinistro
Diabete mellito	Marcata dilatazione atriale sinistra (>5 cm)
	Eco-contrasto spontaneo

TABELLA 226-2 AGENTI ANTIARITMICI DI USO COMUNE – RANGE DI DOSAGGIO PER VIA ENDOVENOSA/INDICAZIONE PRIMARIA

Farmaco	Attacco	Mantenimento	Indicazione primaria	Classe[a]
Adenosina	6-18 mg (bolo rapido)	N/A	Arresto della TSV rientrante con interessamento del nodo AV	–
Amiodarone	15 mg/min per 10 min, 1 mg/min per 6 ore	0,5-1 mg/min	FA, FLA, TSV, TV/FV	III
Digossina	0,25 mg ogni 2 ore fino a 1,0 mg totale	0,125-0,25 mg/die	FA/FLA, controllo della frequenza	–
Diltiazem	0,25 mg/kg in 3-5 min (max 20 mg)	5-15 mg/ora	TSV, FA/FLA, controllo della frequenza	IV
Esmololo	500 µg/kg in 1 min	50 µg/kg/min	FA/FLA, controllo della frequenza	II
Ibutilide	1 mg in 10 min se >60 kg	N/A	Arresto di FA/FLA	III
Lidocaina	1-3 mg/kg a 20-50 mg/min	1-4 mg/min	TV	IB
Metoprololo	5 mg in 3-5 min per 3 somministrazioni	1,25-5 mg ogni 6 ore	TSV, FA, controllo della frequenza; TV indotta da sforzo; QT lungo	II
Procainamide	15 mg/kg in 60 min	1-4 mg/min	Conversione/prevenzione di FA/TV	IA
Chinidina	6-10 mg/kg a 0,3-0,5 mg/kg per min	N/A	Conversione/prevenzione di FA/TV	IA
Verapamil	5-10 mg in 3-5 min	2,5-10 mg/ora	TSV, FA, controllo della frequenza	IV

[a]Classificazione dei farmaci antiaritmici: Classe I, agenti che bloccano principalmente la corrente verso l'interno del sodio; i farmaci di classe IA prolungano inoltre la durata del potenziale d'azione; classe II, agenti antisimpatici; classe III, agenti che prolungano principalmente la durata del potenziale d'azione; classe IV, agenti calcio-antagonisti.
Nota: AV, atrioventricolare; FA, fibrillazione atriale; FLA, flutter atriale; FV, fibrillazione ventricolare; TSV, tachicardia sopraventricolare; TV, tachicardia ventricolare.

le sinistra (>5 cm). La terapia anticoagulante cronica con warfarin (obiettivo di INR fra 2,0 e 3,0) è raccomandata nei pazienti con FA parossistica persistente o frequente e di lunga durata e fattori di rischio. Se i pazienti non sono stati adeguatamente scoagulati e la FA dura oltre 24-48 ore, si può eseguire un ecocardiogramma transesofageo (ETE) per escludere la presenza di un trombo atriale sinistro che potrebbe dislocarsi durante i tentativi di ripristino del ritmo sinusale mediante terapia farmacologica o non farmacologica. Il trattamento anticoagulante deve essere istituito contemporaneamente alla ETE e proseguito per almeno un mese dopo il ritorno al ritmo sinusale, se la FA è stata prolungata o di durata sconosciuta. L'eparina viene mantenuta di routine fino a che l'INR è di 1,8, con la somministrazione di warfarin dopo ETE. Per i pazienti che non necessitano di cardioversione precoce, la terapia coagulante va proseguita per almeno 3 settimane in cui l'INR rimane >1,8 in almeno due misurazioni diverse, prima della cardioversione.

Può essere necessario *interrompere immediatamente la FA*, sulla base dei parametri clinici e/o dello stato emodinamico. Deve essere documentato uno stato di scoagulazione adeguato, come sopra descritto, a meno che i sintomi e le condizioni cliniche non esigano un intervento urgente. La cardioversione transtoracica diretta in corso di anestesia di breve durata è un metodo affidabile per porre fine alla FA. I tassi di conversione sono superiori al 90% se si usa uno shock bifasico a 200 J, somministrato in maniera sincrona al complesso QRS, mentre la terapia farmacologica è meno efficace. La somministrazione orale e/o endovenosa di amiodarone o procainamide ha risultati modesti. La somministrazione endovenosa acuta di ibutilide sembra un po' più efficace e può essere usata in pazienti selezionati per facilitare l'azione della cardioversione a corrente continua (**Tabb. 226-2** e **226-3**).

Una *terapia farmacologica per mantenere il ritmo sinusale* può essere istituita una volta ristabilito il ritmo, oppure prima della cardioversione (Tab. 226-3). Un singolo episodio di FA può non richiedere alcun intervento, o solo un breve ciclo di terapia beta-bloccante. Per prevenire la FA ricorrente che non risponde ai beta-bloccanti può essere necessaria una terapia antiaritmica, soprattutto se la FA è associata a frequenze rapide e/o a sintomi significativi. La scelta degli antiaritmici deve essere dettata principalmente dalla presenza o assenza di malattia coronarica, depressione della funzione VS non imputabile a una miocardiopatia indotta da tachicardia reversibile, e/o di grave ipertensione con segni di marcata ipertrofia del VS. La presenza di una cardiopatia organica significativa restringe il campo terapeutico all'uso di sotalolo, amiodarone o dofetilide. Una funzione gravemente depressa del VS può precludere la terapia con sotalolo, o imporre bassi dosaggi. Nella maggior parte dei casi la somministrazione di sotalolo e dofetilide deve essere iniziata in ospedale, a causa dei rischi di prolungamento del tratto QT e di tachicardia ventricolare polimorfica.

Nei pazienti senza segni di cardiopatia strutturale o ipertensiva senza segni di grave ipertrofia, sembrano ben tollerati gli antiaritmici di classe IC come flecainide o propafenone, che non presentano rischi proaritmici significativi. È importante riconoscere che nessun farmaco è uniformemente efficace, e durante il follow-up a lungo termine è prevedibile la recidiva di aritmie in oltre la metà dei pazienti, indipendentemente dal tipo e dal numero di farmaci somministrati. È inoltre importante osservare che, benché il mantenimento del ritmo sinusale migliori la sopravvivenza a lungo termine, la sopravvivenza dei soggetti randomizzati al mantenimento farmacologico del ritmo sinusale non era superiore a quella dei pazienti trattati con controllo della frequenza e terapia anticoagulante (trial AFFIRM e RACE). I trial AFFIRM e RACE paragonavano il numero di eventi riguardanti sopravvivenza ed eventi tromboembolici nei pazienti con FA e fattori di rischio per ictus, utilizzando le due strategie terapeutiche. Si ritiene che gli esiti sfavorevoli correlati alla terapia farmacologica volta al mantenimento del ritmo sinusale fossero dovuti principalmente alla frequente inefficacia di tale terapia e a un'aumentata incidenza di FA asintomatica. Molti dei farmaci usati per il controllo del ritmo, inclusi sotalolo, amiodarone, propafenone e flecaini-

TABELLA 226-3 ANTIARITMICI DI USO COMUNE – DOSAGGIO ORALE CRONICO/INDICAZIONI PRIMARIE

Farmaco	Dosaggio orale, mg, mantenimento	Emivita, ore	Vie principali di metabolismo/eliminazione	Indicazione più comune	Classe[a]
Acebutololo	200-400 mg q12h	6-7	Renale/epatica	FA controllo della frequenza/TSV QT lungo/TV TEVD	II
Amiodarone	100-400 qd	40-55 d	Epatica	Prevenzione FA/TV	III
Atenololo	25-100 mg/d	6-9	Renale	FA controllo della frequenza/TSV QT lungo/TV TEVD	II
Digossina	0,125-0,5 qd	38-48	Renale	FA controllo della frequenza	–
Diltiazem	30-60 q6h	3-4,5	Epatica	FA controllo della frequenza/TSV	IV
Disopiramide	100-300 q6-8h	4-10	Renale 50%/epatica	Prevenzione FA/TSV	Ia
Dofetilide	125-500 q12h	10	Renale	Prevenzione FA	III
Flecainide	50-200 q12h	7-22	Renale 75%/epatica	Prevenzione FA/TSV/TV	Ic
Metoprololo	25-100 q6h	3-8	Epatica	FA controllo della frequenza/TSV QT lungo/TV TEVD	II
Mexiletina	150-300 q8-12h	10-14	Epatica	Prevenzione TV	Ib
Moricizina	100-400 q8h	3-13	Epatica 60%/renale	Prevenzione FA	Ic
Nadololo	40-240 mg/d	10-24	Renale	Come metoprololo	II
Procainamide	250-500 q3-6h	3-5	Epatica/renale	Prevenzione FA/TSV/TV	Ia
Propafenone	150-300 q8h	2-8	Epatica	Prevenzione FA/TSV/TV	Ic
Chinidina	300-600 q6h	6-8	Epatica 75%/renale	Prevenzione FA/TSV/TV	Ia
Sotalolo	80-160 q12h	12	Renale	Prevenzione FA/TV	III
Verapamil	80-120 q6-8h	4,5-12	Epatica/renale	FA controllo della frequenza/TV TEVD TV VS idiopatica	IV

[a]Classificazione dei farmaci antiaritmici: Classe I, agenti che bloccano principalmente la corrente verso l'interno del sodio; i farmaci di classe IA prolungano inoltre la durata del potenziale d'azione; classe II, agenti antisimpatici; classe III, agenti che prolungano principalmente la durata del potenziale d'azione; classe IV = agenti calcio-antagonisti.
Nota: FA, fibrillazione atriale; TEVD, tratto di efflusso ventricolare destro; TSV, tachicardia sopraventricolare; TV, tachicardia ventricolare; VS, ventricolare sinistra.

TABELLA 226-4 COMUNE TOSSICITÀ NON ARITMICA DEGLI ANTIARITMICI USATI PIÙ FREQUENTEMENTE

Farmaco	Comune tossicità non aritmica
Amiodarone	Tremore, neuropatia periferica, flogosi polmonare, ipotiroidismo e ipertiroidismo, fotosensibilità
Adenosina	Tosse, rossore
Digossina	Anoressia, nausea, vomito, alterazioni visive
Disopiramide	Effetti anticolinergici, ridotta contrattilità miocardica
Dofetilide	Nausea
Flecainide	Vertigini, nausea, cefalea, ridotta contrattilità miocardica
Ibutilide	Nausea
Lidocaina	Vertigini, confusione, delirio, crisi epilettiche, coma
Mexiletina	Atassia, tremore, disturbi della marcia, rash, nausea
Moricizina	Alterazioni dell'umore, tremore, perdita di lucidità mentale, nausea
Procainamide	Sindrome simil-lupus eritematoso (più comune in acetilatori lenti), anoressia, nausea, neutropenia
Propafenone	Turbe del gusto, dispepsia, nausea, vomito
Chinidina	Diarrea, nausea, vomito, cinconismo, trombocitopenia
Sotalolo	Ipotensione, broncospasmo

de, favoriscono il rallentamento della conduzione del nodo AV. L'assenza di sintomi induce spesso a sospendere la terapia anticoagulante, e la FA asintomatica in assenza di scoagulazione aumenta il rischio di ictus. L'intenzione di sospendere gli anticoagulanti deve sempre, perciò, essere accompagnata da un periodo prolungato di monitoraggio ECG per documentare l'eventuale presenza di FA asintomatica. Se si considera seriamente l'idea di sospendere la terapia anticoagulante, è anche raccomandabile che i pazienti partecipino al monitoraggio, imparando a rilevare le proprie pulsazioni due volte al giorno e a identificarne la regolarità.

È chiaro che, per ridurre il rischio di complicazioni farmaco-indotte durante il trattamento della FA, è cruciale un'approfondita conoscenza del farmaco che si intende usare: dosaggio, metabolismo, effetti collaterali comuni e interazioni farmacologiche importanti. Queste informazioni sono riassunte nelle tabelle 226-2, 226-3, **226-4** e **226-5** e servono come punto di partenza per una rassegna più completa. Quando si usano agenti antiaritmici che rallentano la conduzione atriale, occorre considerare seriamente l'aggiunta di un beta-bloccante o di un calcio-antagonista (verapamil o diltiazem) al regime terapeutico. Questo aiuta a evitare una risposta ventricolare rapida se la farmacoterapia causa una conversione della FA a FA "lenta" **(Fig. 226-5)**.

CONTROLLO CRONICO DELLA FREQUENZA È un'opzione terapeutica nei pazienti asintomatici o sintomatici a causa della tachicardia. Il controllo della frequenza è spesso difficile da ottenere nei soggetti con FA parossistica. Nei pazienti affetti da forme più persistenti di FA, è possibile tenere sotto controllo la frequenza con beta-bloccanti, calcio-antagonisti, diltiazem o verapamil e/o digossina. L'uso di associazioni di farmaci può evitare alcuni degli effetti collaterali più comuni osservati in caso di monoterapia ad alte dosi. Occorrerebbe documentare l'adeguatezza del controllo della frequenza nel ridurre il rischio di miocardiopatia tachicardia-indotta. In caso di FA persistente, frequenze >80 battiti/min a riposo o 100 battiti/min con un'attività fisica molto modesta indicano che il controllo della frequenza è inadeguato; vanno prese in considerazione l'attuazione di lunghi periodi di monitoraggio ECG e la valutazione della frequenza cardiaca durante sforzo.

Nei pazienti con sintomi derivanti da un controllo inadeguato della frequenza con la terapia farmacologica o peggioramento della funzione VS dovuto alla tachicardia persistente, è possibile eseguire un'ablazione del fascio di His/giunzione AV. L'ablazione va accompagnata dall'impianto di un pacemaker con sensore di attività per mantenere la frequenza cardiaca in un range fisiologico. Le recenti segnalazioni del fatto che il pacing del VD può talvolta deprimere lievemente la funzione del VS devono essere tenute in considerazione nell'individuare i possibili candidati alla strategia terapeutica di ablazione e pacing. Talvolta, per minimizzare l'entità della desincronizzazione che si può verificare con il solo pacing apicale del VD, può essere impiegato il pacing biventricolare. Le opzioni terapeutiche per il controllo della frequenza devono essere, in tutti i casi, associate a terapia anticoagulante cronica. Sono attualmente in corso trial che valutano l'eliminazione del rischio embolico mediante asportazione chirurgica o isolamento dell'appendice atriale sinistra o mediante inserimento endovascolare di un dispositivo per l'occlusione dell'appendice; questi studi potranno fornire altre opzioni di trattamento, così da eliminare la necessità della scoagulazione cronica.

TABELLA 226-5 MANIFESTAZIONI PROARITMICHE DEGLI ANTIARITMICI USATI PIÙ FREQUENTEMENTE

Farmaco	Comune tossicità proaritmica
Amiodarone	Bradicardia sinusale, blocco AV, aumento della soglia di defibrillazione Raramente: QT lungo e torsades des pointes; conduzione ventricolare 1:1 con flutter atriale
Adenosina	Pause importanti con tutte le aritmie, fibrillazione atriale
Digossina	Blocco AV di alto grado, tachicardia fascicolare, ritmo giunzionale accelerato, tachicardia atriale
Disopiramide	QT lungo e torsades des pointes, risposta ventricolare 1:1 a flutter atriale; rischio maggiore per alcune tachicardie ventricolari in pazienti con cardiopatia strutturale
Dofetilide	QT lungo e torsades des pointes
Flecainide	Risposta ventricolare 1:1 a flutter atriale; rischio maggiore per alcune tachicardie ventricolari in pazienti con cardiopatia strutturale; bradicardia sinusale
Ibutilide	QT lungo e torsades des pointes
Procainamide	QT lungo e torsades des pointes; risposta ventricolare 1:1 a flutter atriale; rischio maggiore per alcune tachicardie ventricolari in pazienti con cardiopatia strutturale
Propafenone	Risposta ventricolare 1:1 a flutter atriale; rischio maggiore per alcune tachicardie ventricolari in pazienti con cardiopatia strutturale; bradicardia sinusale
Chinidina	QT lungo e torsades des pointes, risposta ventricolare 1:1 a flutter atriale; rischio maggiore per alcune tachicardie ventricolari in pazienti con cardiopatia strutturale
Sotalolo	QT lungo e torsades des pointes; bradicardia sinusale

Nota: AV, atrioventricolare.

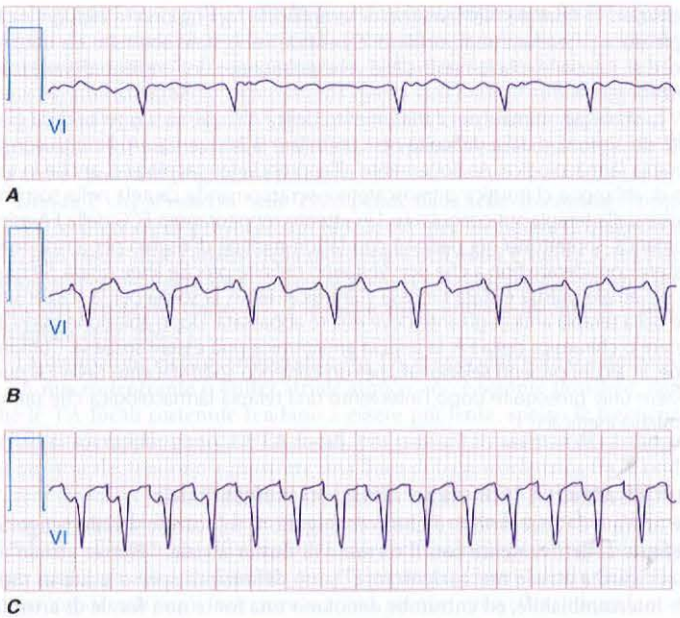


FIGURA 226-5 Transizione da fibrillazione atriale (***A***) a flutter atriale "lento" durante terapia farmacologica antiaritmica. ***B.*** Con l'esercizio fisico si ha una risposta ventricolare rapida con conduzione atrioventricolare 1:1, che provoca (***C***) sintomi di vertigini.

TERAPIA ABLATIVA TRANSCATETERE E CHIRURGICA PER LA PREVENZIONE DELLA FA RICORRENTE Una strategia ottimale di ablazione non è ancora stata definita, tuttavia la maggior parte delle procedure include tecniche che isolano i lembi muscolari atriali che penetrano nelle vene polmonari; questi lembi sono stati identificati come la fonte della maggioranza degli stimoli responsabili dell'avvio della FA. La terapia ablativa è attualmente considerata un'alternativa alla terapia farmacologica nei pazienti con FA sintomatica ricorrente. Si prevede l'eliminazione della FA nel 50-80% dei pazienti mediante la procedura con ablazione transcatetere, in base alla cronicità della FA; molti pazienti sembrano inoltre rispondere a farmaci precedentemente inefficaci.

La terapia ablativa transcatetere è promettente anche per i pazienti con forme più persistenti di FA e per quelli che presentano grave dilatazione atriale. Se la sua efficacia sarà confermata da ulteriori studi, potrebbe diventare anche un'alternativa importante all'ablazione del fascio di His e all'inserimento di pacemaker. I rischi correlati alla procedura di ablazione transcatetere dell'atrio sinistro, benché scarsi (globalmente 2-4%), comprendono stenosi delle vene polmonari, fistola atrio-esofagea, eventi embolici sistemici e perforazione/tamponamento.

L'ablazione chirurgica della FA viene tipicamente eseguita nel corso di interventi sulle valvole cardiache o sulle coronarie e più raramente come procedura a sé. La procedura Cox-Maze è stata concepita per interrompere tutti i circuiti di macrorientro che potrebbero in teoria svilupparsi negli atri, così da precludere la

possibilità di fibrillare. Nel tentativo di semplificare l'operazione, le incisioni multiple della procedura tradizionale di Cox-Maze sono state sostituite da tratti lineari di ablazione e isolamento delle vene polmonari con l'impiego di varie fonti d'energia.

La strategia ottimale per il trattamento della FA è spesso suggerita dalla gravità dei sintomi e dalla difficoltà nel controllare la frequenza e/o il ritmo con la terapia farmacologica. Analogamente all'approccio farmacologico, anche in caso di ablazione chirurgica o transcatetere si raccomanda cautela nella sospensione della terapia anticoagulante. Un attento monitoraggio ECG della FA asintomatica, soprattutto nei pazienti con fattori multipli di rischio per ictus, deve essere considerato fino a che non verranno definite precise linee guida. Se l'auricola atriale sinistra è stata rimossa chirurgicamente, la soglia per la sospensione della terapia anticoagulante deve essere abbassata. Dopo ablazione transcatetere o chirurgica della FA, la terapia antiaritmica può essere sospesa. Comunque, in alcuni pazienti selezionati, per un controllo soddisfacente della FA può essere utile proseguire dopo l'intervento una terapia farmacologica che prima risultava inefficace.

FLUTTER ATRIALE E TACHICARDIE ATRIALI MACRORIENTRANTI

Le aritmie da macrorientro che coinvolgono il miocardio atriale vengono definite collettivamente con il termine di flutter atriale. "Flutter atriale" e "tachicardia atriale macrorientrante" sono definizioni spesso usate in modo intercambiabile, ed entrambe denotano una fonte non focale di aritmia atriale. Il circuito di flutter tipico, il più comune, ruota in senso orario o antiorario nell'atrio destro, intorno all'annulus della valvola tricuspide. Il limite posteriore del circuito del flutter atriale è definito dalla cresta terminale, dalla cresta di Eustachio e dalle vene cave inferiore e superiore. Il flutter atriale destro antiorario rappresenta circa l'80% di tutti i flutter atriali con attivazione diretta in senso superiore del setto interatriale, che produce l'aspetto a sega delle onde P nelle derivazioni ECG II, III e aVF. La rotazione in senso orario dello stesso circuito atriale destro provoca onde P prevalentemente positive nelle derivazioni II, III e aVF (Fig. 226-4). Può anche svilupparsi un flutter atriale destro macrorientrante, anche se è molto meno comune. Questo tipo di aritmia può far seguito a procedure d'ablazione chirurgiche o transcatetere che creano ampie barriere anatomiche o favoriscono il rallentamento della conduzione atriale sinistra, soprattutto intorno all'annulus della mitrale. Un flutter atriale atipico o una tachicardia atriale macrorientrante possono svilupparsi anche intorno a incisioni create durante interventi chirurgici per cardiopatie valvolari o congenite, oppure in vaste aree di fibrosi atriale o intorno a esse.

Il flutter atriale destro classico presenta una frequenza atriale di 260-300 battiti/min, con una risposta ventricolare che tende a essere 2:1 o, tipicamente, 130-150 battiti/min. Nel quadro di una patologia grave della conduzione atriale e con una terapia farmacologica antiaritmica, la frequenza atriale può rallentare fino a <200 battiti/min. In questa situazione, può verificarsi una risposta ventricolare rapida 1:1, soprattutto sotto sforzo, che provoca effetti emodinamici negativi (Fig. 226-5). Il flutter atriale atipico o la tachicardia atriale macrorientrante correlata a incisioni chirurgiche precedenti e a fibrosi atriale mostra una minore prevedibilità in termini di frequenza atriale e presenta frequenze più lente che si sovrappongono a quelle identificate con le tachicardie atriali focali (pag. 1432).

Poiché la derivazione V_1 viene monitorizzata frequentemente nel paziente ricoverato, una FA grossolana può essere diagnosticata erroneamente come flutter atriale. Ciò si verifica perché in entrambi i casi la cresta terminale dell'atrio destro può fungere da efficace barriera anatomica. La parete libera dell'atrio destro, la cui depolarizzazione elettrica è meglio espressa sulla superficie corporea dalla derivazione V_1, può mostrare un fronte d'onda di attivazione atriale uniforme in entrambe le situazioni. Il timing dell'attivazione atriale è molto più rapido nella FA ed evidenzia sempre intervalli atriali variabili, con alcuni intervalli fra onde P ben definite <200 ms (Fig. 226-6). Un'analisi delle altre derivazioni ECG documenta la depolarizzazione atriale disorganizzata caratteristica della FA. Spesso, FA e flutter atriale possono alternarsi nello stesso soggetto; più raramente, si possono manifestare FA in un atrio e flutter nell'altro, rendendo la distinzione più difficile.

T FLUTTER ATRIALE

A causa della frequenza ventricolare rapida anticipata, associata con il flutter atriale, e della mancata risposta alla terapia farmacologica volta al rallentamento della frequenza ventricolare, i pazienti vengono spesso sottoposti a cardioversione a corrente continua. L'attività organizzata del flutter atriale può spesso essere interrotta mediante cardioversione esterna a bassa energia a 50-100 J. Il rischio di eventi tromboembolici associati a flutter atriale tipico è elevato, e deve essere instaurata una terapia anticoagulante analogamente a quanto riportato per i pazienti con FA (pag. 1428).

I soggetti asintomatici con flutter atriale possono andare incontro a sintomi d'insufficienza cardiaca, con grave disfunzione del VS tachicardia-indotta. In tutti i pazienti bisogna sforzarsi di tenere sotto controllo la frequenza ventricolare mediante farmaci o di ripristinare il ritmo sinusale. Può essere difficile normalizzare la frequenza con calcio-antagonisti (diltiazem o verapamil), beta-bloccanti e/o digossina. Anche un rallentamento ventricolare di grado più elevato, come una risposta AV 4:1, può essere transitorio e viene spesso superato con l'attività o uno stress emotivo. A causa della frequenza ventricolare tipicamente più rapida, il flutter atriale tende a essere meno tollerato rispetto alla FA.

In pazienti selezionati ad alto rischio per anestesia, è appropriato un tentativo di cardioversione farmacologica con procainamide, amiodarone o ibutilide. La terapia farmacologica antiaritmica può anche aumentare l'efficacia della cardioversione elettrica e successivamente favorire il mantenimento del ritmo sinusale. I tassi di recidiva di flutter atriale con la terapia farmacologica, entro un anno, superano l'80%.

I pazienti che presentano flutter atriale ricorrente sembrano rispondere bene alla terapia ablativa transcatetere. Per il flutter atriale destro tipico, una linea di ablazione dell'istmo dall'annulus tricuspidale fino all'orifizio della vena cava inferiore può eliminare definitivamente il flutter, con una percentuale attesa di successo superiore al 90% nella maggior parte dei centri specializzati. Nei pazienti con tachicardia atriale macrorientrante o flutter atriale coinvolgente incisioni chirurgiche pregresse o in aree di fibrosi atriale, è necessaria una mappa dettagliata del circuito aritmico, al fine di attuare la migliore strategia possibile per interrompere il circuito. In pazienti selezionati con FA e flutter atriale tipico, la terapia farmacologica può essere utile per prevenire la FA ma non il flutter. In questi soggetti, una terapia ibrida con antiaritmici associati ad ablazione dell'istmo atriale destro può ottenere un buon controllo della FA e del flutter atriale.

TACHICARDIA ATRIALE MULTIFOCALE

La tachicardia atriale multifocale (TAM) è la tipica tachicardia dei pazienti affetti da una pneumopatia significativa. Il ritmo atriale è caratterizzato da almeno tre distinte morfologie dell'onda P e spesso da almeno tre differenti intervalli PR, e le frequenze atriali e ventricolari associate sono tipicamente fra i 100 e i 150 battiti/min. La presenza di una linea di base isoelettrica differenzia questa aritmia dalla FA (Fig. 226-4). L'assenza di qualsiasi ritmo sinusale distingue la TAM dal ritmo sinusale normale con frequenti CPA multifocali, benché tale distinzione possa essere opinabile, dato che questi processi definiscono un continuum elettrofisiologico.

T TACHICARDIA ATRIALE MULTIFOCALE

La terapia della TAM deve essere volta a curare la malattia di base, che tipicamente, anche se non invariabilmente, è rappresentata da una pneumopatia cronica ostruttiva o restrittiva. Il trattamento con un calcio-antagonista, come vera-

FIGURA 226-6 Flutter atriale/fibrillazione atriale. Fibrillazione atriale grossolana (***A***) in contrasto con flutter atriale organizzato (***B***).

pamil, può anche dare un certo beneficio. L'uso prudente di flecainide o propafenone può ridurre le aritmie atriali. I pazienti dovrebbero essere esaminati per individuare un'eventuale disfunzione ventricolare significativa o una patologia coronarica, prima di somministrare questi agenti. Anche una terapia con amiodarone a basse dosi può controllare l'aritmia e ridurre al minimo il rischio di tossicità polmonare osservato con l'uso di questo farmaco.

TACHICARDIE ATRIALI FOCALI

I due meccanismi patogenetici delle tachicardie atriali (TA) possono essere differenziati in base a osservazioni effettuate all'inizio della tachicardia e alla risposta all'adenosina. Le *tachicardie atriali automatiche* iniziano con un periodo di "riscaldamento" che copre i primi 3-10 complessi e, allo stesso modo, rallentano in frequenza prima di terminare. Possono rispondere all'adenosina non solo mostrando segni di blocco AV, ma anche con un rallentamento graduale del ritmo atriale. L'avvio delle TA automatiche può essere frequentemente provocato mediante infusione di isoproterenolo. La prima onda P della tachicardia presenta la stessa morfologia delle onde rimanenti. Alcune TA possono essere scatenate o provocate da pacing atriale con *burst*, ma non sono avviate dalla stimolazione atriale programmata.

Al contrario, le prove a sostegno di una TA rientrante focale includono l'avvio della tachicardia con la stimolazione atriale programmata o battiti prematuri spontanei. L'onda P che dà inizio alla tachicardia presenta caratteristicamente una morfologia diversa da quella dell'onda P durante la TA sostenuta. In risposta all'adenosina, le TA rientranti mostrano blocco AV ma, tipicamente, non rallentano o si arrestano. La maggior parte delle TA focali, in assenza di cardiopatia strutturale, ha origine da sedi anatomiche specifiche. Queste sembrano associate a rilievi anatomici, come la cresta terminale, l'annulus valvolare o il limbo della fossa ovale. Le TA sembrano originare anche dai lembi muscolari delle vene toraciche cardiache, cioè la vena cava superiore, il seno coronarico e le vene polmonari. Come indicato, la stimolazione ripetitiva di questi foci sembra costituire il meccanismo scatenante della FA nella maggior parte dei pazienti.

È importante differenziare le TA focali dalle tachicardie rientranti che comprendono il nodo AV nel circuito (Fig. 226-7). La distinzione primaria è correlata alla persistenza della TA in presenza di un blocco AV che si verifica spontaneamente o è provocato da massaggio del seno carotideo o da somministrazione di adenosina (Fig. 226-4). Durante la TA, l'attività atriale guida i ventricoli e tutte le modificazioni dell'intervallo PP accompagnati da alterazioni degli intervalli RR; inoltre, la relazione V-A cambia quando si modifica la frequenza atriale. Nella TA, l'onda P ha una morfologia caratteristicamente differente da quella dell'onda P sinusale e, a meno che non vi sia un ritardo significativo nella conduzione del nodo AV, l'intervallo PR è più breve dell'intervallo RP quando esiste una relazione 1:1 fra atri e ventricoli (Fig. 226-7).

L'onda P che si osserva nelle TA dipende dalla sede anatomica d'origine. Oltre a tentare di provocare un blocco AV per formulare la diagnosi di TA, può essere utile l'analisi della morfologia dell'onda P sull'ECG a 12 derivazioni per escludere un rientro dal nodo AV, tachicardie rientranti mediate dal bypass del tratto AV, e la tachicardia sinusale fisiologica o inappropriata (Fig. 226-7).

La distinzione elettrocardiografica fra TA microrientrante o automatica e TA macrorientrante o flutter atriale atipico non è sempre possibile. Benché le TA focali sostenute tendano a essere più lente, spesso le frequenze atriali si sovrappongono. Le TA focali, più comuni in assenza di cardiopatia strutturale, tendono a mostrare una linea di base isoelettrica fra le onde P, mentre le TA macrorientranti rappresentano un'attivazione atriale continua e spesso la linea di base isoelettrica fra le onde P è assente. Nei pazienti che all'anamnesi riferiscono un intervento chirurgico atriale, deve essere sospettato un meccanismo macrorientrante. Queste distinzioni sono meno importanti per il trattamento acuto, mentre sono rilevanti per le strategie di ablazione e la prognosi (pag. 1431).

TACHICARDIA ATRIALE

Il trattamento farmacologico della TA viene generalmente affrontato in maniera simile a quello della FA e del flutter atriale. La somministrazione acuta per via endovenosa di procainamide o amiodarone può porre fine alla tachicardia. Le forme che non rispondono alla terapia farmacologica possono essere risolte con la cardioversione elettrica. Nei casi tipici, non è necessario un trattamento anticoagulante prima della terapia, a meno che non vi siano segni di grave dilatazione atriale, diametro atriale sinistro >5 cm con rischio elevato di FA, e/o anamnesi positiva per FA parossistica concomitante. La maggior parte delle TA focali è facilmente curabile con la terapia ablativa transcatetere. Nei pazienti che non rispondono alla terapia medica o sono riluttanti ad assumere farmaci cronicamente, deve essere considerata

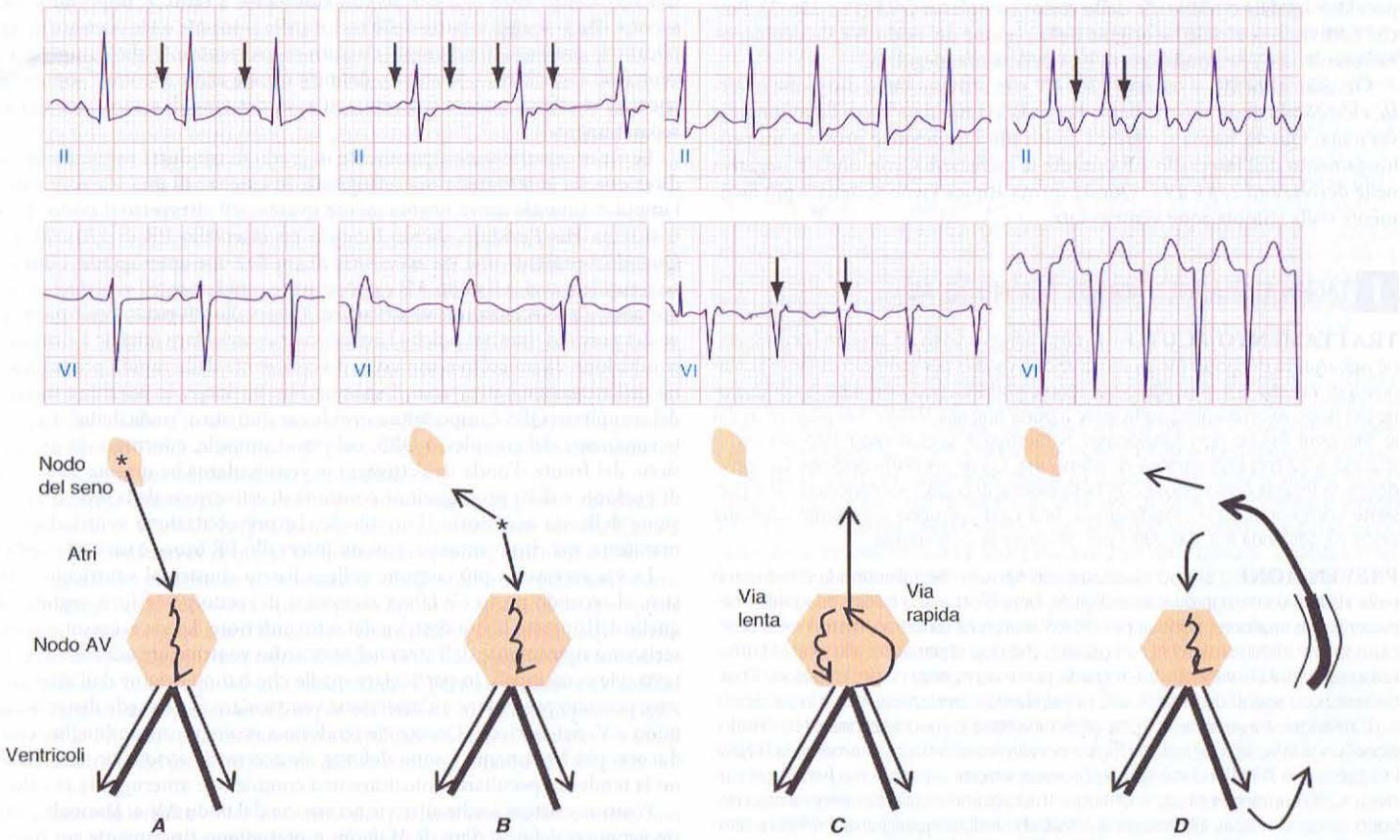


FIGURA 226-7 Pattern di attivazione atriale e ventricolare e rapporto caratteristico fra onda P e complesso QRS nelle derivazioni II e V_1 durante le tachicardie sopraventricolari regolari. ***A.*** Tachicardia sinusale. ***B.*** Tachicardia atriale dalla sommità degli atri. ***C.*** Rientro nodale atrioventricolare. ***D.*** Tachicardia sopraventricolare ortodromica mediata da via accessoria.

questa opzione, che prevede la guarigione nel 90% dei casi. Una localizzazione para-hissiana della TA e/o un focolaio situato nell'atrio sinistro possono aumentare moderatamente il rischio connesso alla procedura e, per questo motivo, deve essere prima fatto ogni sforzo possibile per determinare la probabile regione d'origine della TA, sulla base di un'analisi morfologica dell'onda P sull'ECG a 12 derivazioni.

TACHICARDIE DEL NODO AV

Tachicardia rientrante del nodo AV (TRNAV) La tachicardia rientrante del nodo AV (TRNAV) è la tachicardia sopraventricolare regolare parossistica più comune. Si osserva più spesso nelle donne e si manifesta tipicamente nel secondo-quarto decennio di vita. In generale, poiché la TRNAV tende a verificarsi in assenza di cardiopatia strutturale, è di solito ben tollerata. In presenza d'ipertensione o di altre forme di cardiopatia organica che limitino il riempimento ventricolare, può presentarsi ipotensione o sincope.

La TRNAV si sviluppa per la presenza di due vie elettrofisiologiche distinte per la conduzione nel complesso sincizio di fibre muscolari che compone il nodo AV. La via rapida localizzata nella parte più alta del nodo ha un periodo refrattario più lungo, mentre la via più bassa, nella regione del nodo AV, conduce più lentamente ma ha un periodo refrattario più breve. In seguito alle disomogeneità di conduzione e refrattarietà, si può sviluppare un circuito rientrante in risposta a una stimolazione prematura. Benché la conduzione si propaghi lungo entrambe le vie nel corso del ritmo sinusale, si manifesta solo la conduzione lungo la via rapida e, di conseguenza, l'intervallo PR è normale. I CPA che si verificano in un intervallo critico d'accoppiamento vengono bloccati nella via rapida, a causa del periodo refrattario più lungo, e sono condotti lentamente lungo la via lenta. Quando si presenta un rallentamento sufficiente della conduzione, la via rapida bloccata può recuperare l'eccitabilità con conseguente attivazione atriale, così da completare il circuito. L'attivazione ripetitiva verso il basso (via lenta) e verso l'alto (via rapida) dà luogo alla tipica tachicardia rientrante del nodo AV (Fig. 226-7).

REPERTI ECG NELLA TRNAV Il CPA che dà il via alla TRNAV è caratteristicamente seguito da un lungo intervallo PR, coerente con la conduzione lungo la via lenta. La TRNAV si manifesta tipicamente con una tachicardia con complessi QRS stretti e frequenze fra i 120 e i 250 battiti/min. Il pattern QRS-P associato alla TRNAV tipica è peculiare, con attivazione simultanea degli atri e dei ventricoli dal circuito di rientro del nodo AV. L'onda P è frequentemente inclusa nel complesso QRS e non è visibile o distorce la porzione iniziale o terminale dello stesso complesso QRS (Fig. 226-7). Poiché l'attivazione atriale ha origine nella regione del nodo AV, la depolarizzazione atriale retrograda creerà una deflessione negativa.

Occasionalmente, si osserva TRNAV con attivazione in direzione inversa, cioè conduzione verso il basso lungo la via rapida e verso l'alto lungo la via lenta. Questa forma si verifica molto più raramente e provoca un prolungamento dell'intervallo RP durante la tachicardia, con onda P negativa nelle derivazioni 2, 3 e aVF. Questa forma atipica viene scatenata più facilmente dalla stimolazione ventricolare.

T TACHICARDIA RIENTRANTE DEL NODO AV

TRATTAMENTO ACUTO Il trattamento è volto ad alterare la conduzione nell'ambito del nodo AV. La stimolazione vagale, per esempio durante la manovra di Valsalva e il massaggio del seno carotideo, può rallentare la conduzione del nodo AV in maniera sufficiente a porre fine alla TRNAV. Nei pazienti in cui le manovre fisiche non funzionano, l'obiettivo è spesso raggiunto somministrando 6-12 mg endovenosa di adenosina. Come seconda opzione va considerata la terapia endovenosa con beta-bloccanti o calcio-antagonisti. Se è presente compromissione emodinamica, una cardioversione a corrente continua sincrona dell'onda R a 100-200 J può risolvere la tachiaritmia.

PREVENZIONE Si può effettuare con farmaci che rallentino la conduzione nella via lenta anterograda, come digitale, beta-bloccanti o calcio-antagonisti. Nei pazienti con anamnesi positiva per TRNAV scatenata da sforzo, l'uso di beta-bloccanti spesso elimina i sintomi. Nei pazienti che non rispondono alla terapia farmacologica diretta alla via lenta anterograda, può essere preso in considerazione il trattamento con agenti di classe IA o IC per alterare la conduzione lungo la via rapida.

L'ablazione transcatetere, volta all'eliminazione o modificazione della conduzione lungo la via lenta, è molto efficace per eliminare permanentemente la TRNAV. I soggetti con TRNAV ricorrente che provoca sintomi significativi o frequenza cardiaca >200 battiti/min e i pazienti riluttanti ad assumere cronicamente farmaci devono essere candidati alla terapia ablativa, che induce guarigione nel 95% e oltre dei casi. Con questa procedura, il rischio di blocco AV con necessità di pacemaker permanente è inferiore all'1%, e può essere ulteriormente ridotto mediante tecniche di crioablazione quando la via lenta è molto vicina al nodo AV compatto.

Tachicardie giunzionali AV Possono verificarsi nel quadro di un aumento del normale automatismo, di un automatismo anomalo o di attività triggered. Queste tachicardie possono o meno essere associate a conduzione retrograda agli atri, e le onde P possono apparire dissociate o provocare conduzione intermittente e attivazione precoce della giunzione. Possono rappresentare un aumento del tono adrenergico o un effetto farmacologico in pazienti con disfunzione del nodo del seno o in seguito ad ablazione chirurgica o transcatetere. L'aritmia può anche costituire un segno d'intossicazione da digossina. In questo caso, la manifestazione più comune è l'improvvisa regolarizzazione della risposta alla FA. Una tachicardia giunzionale dovuta a intossicazione da digossina tipicamente non mostra conduzione retrograda. L'attività sinusale può apparire dissociata o dare luogo a battiti intermittenti di cattura con un lungo intervallo PR. Se la frequenza è >50 battiti/min e <100 battiti/min, si applica il termine di *ritmo giunzionale accelerato*. Occasionalmente, ritmi automatici vengono simulati da una TRNAV che non riesce a condurre all'atrio. Gli eventi che scatenano l'esordio della tachicardia possono fornire un indizio per la diagnosi. Se la tachicardia inizia senza un battito prematuro atriale, con accelerazione graduale della frequenza, è probabile che vi sia un focolaio automatico.

T TACHICARDIE GIUNZIONALI AV

Il trattamento delle tachicardie giunzionali automatiche/triggered è volto a ridurre la stimolazione adrenergica e a contrastare l'intossicazione da digossina, se presente. La terapia con digossina va sospesa, nel caso di sospetta intossicazione, somministrando frammenti di anticorpi digossina-specifici che agiscono rapidamente, se la tachicardia sta provocando una sintomatologia significativa e va risolta velocemente. La tachicardia giunzionale dovuta ad automatismo anomalo può essere trattata farmacologicamente con beta-bloccanti; è possibile anche tentare una terapia con farmaci di classe IA o IC. Per una tachicardia giunzionale automatica incessante, è possibile eseguire un'ablazione transcatetere, che però è associata a un aumento del rischio di blocco AV.

TACHICARDIE ASSOCIATE A VIE ACCESSORIE

Le tachicardie che coinvolgono vie accessorie fra atri e ventricoli si manifestano comunemente con un complesso QRS normale e con un intervallo RP breve o lungo. Devono essere prese in considerazione nella diagnosi differenziale di altre tachicardie con complesso stretto. È importante osservare che la maggior parte delle tachicardie associate a vie accessorie implicano la presenza di un ampio circuito macrorientrante che comprende i ventricoli (Fig. 226-7). Pertanto, definire queste aritmie come "sopraventricolari" è effettivamente scorretto, ed esse meritano di essere considerate separatamente.

Le vie accessorie sono tipicamente in grado di condurre rapidamente in direzione sia anterograda, sia retrograda. In assenza di una via accessoria, l'impulso sinusale attiva normalmente i ventricoli attraverso il nodo AV e il sistema His-Purkinje, dando luogo a un intervallo PR di 120-200 ms. Quando è presente una via accessoria di conduzione anterograda, l'impulso sinusale scavalca il nodo AV e può attivare rapidamente i ventricoli, dando luogo a pre-eccitazione ventricolare; l'intervallo PR risultante è più breve del previsto. Inoltre, poiché l'attivazione ventricolare iniziale è dovuta a conduzione da muscolo a muscolo, diversamente dalla rapida propagazione dell'attivazione attraverso il sistema His-Purkinje, la porzione iniziale del complesso QRS è imperfetta e crea la caratteristica "onda delta". La parte rimanente del complesso QRS, nel ritmo sinusale, è formata da una fusione del fronte d'onda dell'attivazione ventricolare che origina dalla rete di Purkinje e dalla propagazione continua di attivazione dalla sede d'inserzione della via accessoria (Fig. 226-8). La pre-eccitazione ventricolare si manifesta, nel ritmo sinusale, con un intervallo PR breve e un'onda delta.

La via accessoria più comune collega l'atrio sinistro al ventricolo sinistro; al secondo posto c'è la via accessoria del setto posteriore, seguita da quelle della parete libera destra e del setto anteriore. Le vie accessorie si inseriscono tipicamente dall'atrio nel miocardio ventricolare adiacente. Tuttavia, vie occasionali, in particolare quelle che hanno origine dall'atrio destro, possono presentare un'inserzione ventricolare in una sede distante dal nodo AV, nei fascicoli. Queste vie tendono a essere piuttosto lunghe, conducono più lentamente e sono definite *vie accessorie atriofascicolari*. Hanno la tendenza peculiare a mostrare una conduzione anterograda in calo.

Possono esistere anche altre vie accessorie dal nodo AV ai fascicoli: queste vengono definite *fibre di Mahaim* e presentano tipicamente un intervallo PR normale con un'onda delta.

I pazienti con pre-eccitazione manifesta e sindrome di WPW sono tipicamente soggetti sia a tachicardie macrorientranti, sia a una risposta rapi-

FIGURA 226-8 ***A.*** Tracciato del ritmo sinusale delle derivazioni V_1-V_3 che mostra segni di sindrome di Wolff-Parkinson-White con intervallo PR breve e onda delta. ***B.*** Durante la fibrillazione atriale, si osserva conduzione rapida ai ventricoli che provoca tachicardia a complessi QRS larghi con marcata irregolarità della risposta ventricolare e della morfologia del complesso QRS.

da alla FA (Fig. 226-8). La tachicardia macrorientrante più comunemente associata alla sindrome di WPW è definita *rientro AV ortodromico*. L'attivazione ventricolare si verifica attraverso il nodo AV e il sistema di His-Purkinje. Quindi, la conduzione torna o rientra agli atri lungo la via accessoria. Il circuito rientrante si sviluppa a causa della disomogeneità di conduzione e della refrattarietà a livello della via accessoria e del nodo AV normale.

Caratteristicamente, la via accessoria presenta una conduzione più rapida, ma un periodo refrattario più lungo rispetto alla via del nodo AV. Le vie accessorie tipiche non mostrano segni di conduzione anterograda in decremento. Un CPA può causare un blocco nella via accessoria e condurre in maniera sufficientemente lenta o calante attraverso il nodo AV per permettere un recupero retrogrado dell'attivazione della via accessoria e, in seguito, degli atri (Fig. 226-7). Questa attivazione retrograda degli atri attraverso la via accessoria è definita *battito eco* (*echo beat*). Se il pattern si ripete, si sviluppa una tachicardia. Raramente, il circuito rientrante può essere invertito, cosicché l'impulso raggiunge il ventricolo lungo la via accessoria e conduce in senso retrogrado attraverso gli atri mediante il sistema His-Purkinje e il nodo AV; in questo caso si parla di *rientro AV antidromico* e/o *macrorientro pre-eccitato*, in cui l'intera attivazione del ventricolo ha origine dalla sede d'inserzione della via accessoria. Benché infrequenti, è importante riconoscere le tachicardie sopraventricolari antidromiche. Il pattern ECG durante la tachicardia simula una tachicardia ventricolare originante dalla sede d'inserzione ventricolare della via accessoria. La presenza di un grado simile o inferiore di pre-eccitazione manifesta nel ritmo sinusale fornisce un valido indizio per la diagnosi.

La seconda aritmia più comune, e potenzialmente più grave, associata alla sindrome di WPW, è la fibrillazione atriale a conduzione rapida. Circa il 50% dei pazienti con evidenza di vie accessorie è predisposto a episodi di FA. Nei soggetti che presentano conduzione anterograda rapida dagli atri ai ventricoli lungo la via accessoria, questa può condurre rapidamente in risposta alla FA, dando origine a una frequenza ventricolare più rapida di quella che si avrebbe normalmente attraverso il nodo AV. Le frequenze ventricolari rapide possono causare problemi emodinamici e perfino scatenare la fibrillazione ventricolare. Nei pazienti con pre-eccitazione manifesta, il pattern QRS durante la FA può apparire bizzarro e cambiare di battito in battito, a causa della variabilità del grado di fusione dall'attivazione al nodo AV (Fig. 226-8).

Vie accessorie occulte Nel 50% circa dei pazienti con vie accessorie, non vi è conduzione anterograda lungo di esse; tuttavia, la conduzione retrograda è conservata. Di conseguenza, la via accessoria non è palese nel ritmo sinusale e lo è solo durante la tachicardia sostenuta. La presenza di una via accessoria occulta è suggerita dal timing e dal pattern dell'attivazione atriale durante la tachicardia: tipicamente, l'onda P fa seguito all'attivazione ventricolare con un breve intervallo RP (Fig. 226-7). Poiché molte vie accessorie connettono il ventricolo sinistro all'atrio sinistro, il pattern di attivazione atriale nel corso della tachicardia spesso produce onde P negative nelle derivazioni I e aVL. Il circuito tachicardico e, quindi, la sua manifestazione ECG durante la tachicardia ortodromica sono identici sia nei pazienti che presentano pre-eccitazione palese nel ritmo sinusale, sia in quelli che hanno vie accessorie occulte. Questi ultimi, benché soggetti a episodi di FA, non corrono il rischio di sviluppare una risposta ventricolare rapida alla FA.

Occasionalmente, le vie accessorie conducono in maniera estremamente lenta in direzione retrograda, dando luogo a conduzione retrograda più lunga e a sviluppo di un lungo intervallo RP nel corso della tachicardia (*tachicardia con RP lungo*). Per la presenza di questa conduzione drammaticamente rallentata, non è necessario un ulteriore rallentamento della conduzione causato da complessi prematuri atriali perché si presenti la tachicardia. Questi pazienti sono più soggetti a episodi frequenti di tachicardia e possono manifestare tachicardie "incessanti" e miocardiopatia del VS tachicardia-indotta. La diagnosi corretta di una tachicardia con RP lungo può essere suggerita dal pattern d'inizio e dalla morfologia dell'onda P. Spesso, comunque, per confermare la diagnosi è necessaria un'analisi elettrofisiologica.

TACHICARDIE MEDIATE DA VIE ACCESSORIE

Il trattamento acuto delle tachicardie ortodromiche macrorientranti mediate da vie accessorie è simile a quello del rientro nodale AV ed è volto ad alterare la conduzione nel nodo AV. La stimolazione vagale con la manovra di Valsalva e la pressione sul seno carotideo possono indurre un rallentamento nodale AV sufficiente a porre fine alla tachicardia da rientro AV (TRAV). La terapia farmacologica di prima scelta consiste nella somministrazione endovenosa di 6-12 mg di adenosina; possono anche risultare efficaci, sempre per via endovenosa, calcio-antagonisti, verapamil o diltiazem o beta-bloccanti. Nei pazienti che manifestano pre-eccitazione e FA, la terapia dovrebbe tendere alla prevenzione di una risposta rapida ventricolare. In situazioni di pericolo di vita, per arrestare la FA può essere utilizzata la cardioversione. In circostanze meno rischiose la procainamide, alla dose di 15 mg/kg somministrata per via endovenosa nell'arco di 20-30 minuti, rallenta la risposta ventricolare e può organizzare e terminare la FA; è anche possibile usare ibutilide. Durante la FA si può verificare una conduzione rapida lungo il nodo AV, come pure lungo la via accessoria. È necessaria cautela nel tentare di rallentare la conduzione nodale AV con l'uso di digossina o verapamil: se somministrati per via endovenosa, questi farmaci possono in effetti causare un aumento acuto della frequenza lungo il nodo AV, con rischio di sviluppo di FV. Sembra che la digossina abbrevi direttamente il periodo refrattario della via accessoria, aumentando così la frequenza ventricolare. Il verapamil sembra ridurre indirettamente il periodo refrattario, causando vasodilatazione e un aumento riflesso del tono simpatico.

La somministrazione cronica per via orale di beta-bloccanti e/o verapamil o diltiazem può essere usata per prevenire le tachicardie rientranti sopraventricolari ricorrenti associate a vie accessorie. Nei soggetti con evidenza di FA e risposta ventricolare rapida e in coloro che presentano recidive di tachicardia sopraventricolare durante trattamento con farmaci bloccanti il nodo AV, va sicuramente presa in considerazione la somministrazione di antiaritmici di classe IA o IC, come chinidina, flecainide o propafenone, che rallentano la conduzione e aumentano la refrattarietà della via accessoria.

I pazienti con anamnesi positiva per episodi sintomatici ricorrenti di tachicardia sopraventricolare (TSV), TSV incessante e frequenza cardiaca >200 battiti/min con TSV, devono essere candidati all'ablazione transcatetere, come pure i soggetti che presentano conduzione anterograda rapida documentata lungo la via accessoria o potenzialità di conduzione rapida. La terapia ablativa transcatetere ha successo nel 95% e oltre dei pazienti con sindrome di WPW comprovata, e sembra efficace indipendentemente dall'età. Il rischio di questa procedura è basso e condizionato principalmente dalla localizzazione della via accessoria. L'ablazione delle vie accessorie para-hissiane è accompagnata dal rischio di blocco cardiaco, mentre l'ablazione dell'atrio sinistro è associata a un rischio basso ma ben definito di fenomeni tromboembolici. Questi rischi vanno soppesati, confrontandoli con le complicanze potenzialmente gravi di problemi emodinamici, con il rischio di FV e con la gravità dei sintomi in presenza di tachicardie mediate da vie accessorie.

I soggetti che mostrano segni di pre-eccitazione ventricolare in assenza di qualsiasi indizio precedente di aritmia meritano un'attenzione particolare. La prima manifestazione di aritmia può essere una TSV rapida o, benché il rischio sia scarso (<1%), una risposta rapida potenzialmente letale alla FA. I pazienti che mostrano pre-eccitazione intermittente durante il monitoraggio ECG o una perdita improvvisa della conduzione delle vie accessorie durante il test da sforzo corrono un rischio limitato di risposta rapida potenzialmente letale alla FA. Tutti gli altri pazienti dovrebbero essere informati sui rischi che corrono e sulle opzioni terapeutiche, in previsione di un evento aritmico.

COMPLESSI PREMATURI VENTRICOLARI (CPV)

L'origine dei battiti prematuri ventricolari in sedi lontane dalle fibre di Purkinje provoca un'attivazione ventricolare lenta e un complesso QRS largo, tipicamente della durata di >140 ms. I CPV sono comuni e aumentano con l'età e con la presenza di cardiopatia strutturale; possono verificarsi con una certa periodicità, che oggi è inserita nel lessico dell'elettrocardiografia. I CPV possono presentare pattern *bigemini*, in cui ogni battito sinusale è seguito da un CPV, o *trigemini*, in cui due battiti sinusali sono seguiti da un CPV. Possono avere morfologie differenti e sono quindi definiti *multiformi*. Due CPV successivi sono denominati *paia* o *coppie*. Tre o più CPV consecutivi vengono definiti *TV* se la frequenza è >100 battiti/min. Se i CPV ripetitivi terminano spontaneamente e durano più di tre battiti, l'aritmia è denominata *TV non sostenuta*.

Anche i CPA con conduzione ventricolare aberrante possono creare un complesso QRS largo e precoce. L'onda P prematura può occasionalmente essere difficile da distinguere, quando cade sull'onda T precedente, e per formulare la diagnosi sono necessari altri indizi. Il QRS di un CPV non sembra seguire un pattern tipico del blocco di branca destro o sinistro, dato che la morfologia del QRS è associata a conduzione atriale aberrante e può essere piuttosto bizzarra. Talvolta, i CPV possono avere origine dalla rete di Purkinje dei ventricoli: in questo caso, il pattern QRS simula un'aberrazione. Può essere necessaria una registrazione ECG a 12 derivazioni del CPV per identificare sottili segni morfologici del complesso QRS che ne confermano l'origine ventricolare. Più comunemente, i CPV sono associati a una "pausa pienamente compensatoria"; in pratica, il periodo fra l'ultimo QRS prima del CPV e il complesso QRS successivo è il doppio della frequenza sinusale (Fig. 226-3). Il CPV tipico non conduce all'atrio. Se lo fa, allora può non essere abbastanza precoce da resettare il nodo del seno. Di conseguenza, si origina un'attività sinusale e il fronte d'onda anterogrado dal nodo del seno può incontrare un certo ritardo nel nodo AV o nel sistema His-Purkinje dovuto al fronte d'onda del CPV bloccato, oppure può collidere con il fronte d'onda atriale retrogrado. L'attività sinusale proseguirà indisturbata, causando un ritardo nei confronti del prossimo complesso QRS (Fig. 226-3). Occasionalmente, il CPV può verificarsi abbastanza precocemente e condurre in senso retrogrado all'atrio per resettare il nodo del seno; la pausa risultante sarà inferiore a quella compensatoria. I CPV che non riescono a influire sull'impulso sinusale in arrivo sono definiti *CPV interpolati*. Un focolaio ventricolare che si attiva ripetitivamente a intervalli fissi può produrre CPV accoppiati in maniera variabile, in base alla frequenza sinusale. Questo tipo di focolaio è definito *focolaio parasistolico*, perché la sua attivazione non sembra modulata dall'attività sinusale e dal complesso QRS soggetto a conduzione. L'ectopia ventricolare si verificherà a intervalli fissi o a multipli di questi. La variabilità di accoppiamento del complesso QRS di base e la presenza di un intervallo fisso fra complessi di origine ventricolare forniscono le informazioni diagnostiche necessarie per identificare un focolaio parasistolico.

T COMPLESSI PREMATURI VENTRICOLARI

La soglia per il trattamento dei CPV è elevata, e il trattamento è principalmente volto a eliminare sintomi gravi associati a palpitazioni. CPV di frequenza sufficiente possono causare una miocardiopatia reversibile. Una funzione depressa del VS, nel quadro di bigeminismo ventricolare e/o di TV non sostenuta frequente, dovrebbe far sospettare una miocardiopatia che è reversibile controllando l'aritmia ventricolare. In assenza di cardiopatia strutturale, i CPV non sembrano avere significato prognostico. Nei pazienti con cardiopatia strutturale, frequenti CPV e salve di TV non sostenuta hanno significato prognostico e possono comportare un aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa. Tuttavia, nessuno studio ha fornito prove che la soppressione dei CPV mediante farmaci antiaritmici riduca il rischio di morte cardiaca improvvisa nei pazienti affetti da cardiopatia strutturale grave. Infatti, le terapie che rallentano la conduzione miocardica e/o aumentano la dispersione o la refrattarietà possono aumentare il rischio di aritmie potenzialmente letali (prolungamento farmaco-indotto del QT e TDP-*torsades des pointes*), nonostante la loro efficacia nell'eliminare i CPV.

RITMO IDIOVENTRICOLARE ACCELERATO

Il termine ritmo idioventricolare accelerato (RIVA) si riferisce a un ritmo caratterizzato da tre o più complessi a frequenza >40 battiti/min e <120 battiti/min. Si ritiene che il meccanismo aritmico che causa il RIVA sia un automatismo anomalo. Per definizione, vi è sovrapposizione fra RIVA e TV "lenta"; entrambi i ritmi possono manifestare frequenze fra i 90 e i 120 battiti/min. Poiché il RIVA tende a essere benigno, con implicazioni terapeutiche differenti, è opportuno tentare di distinguerlo dalla TV "lenta". Il RIVA presenta caratteristicamente esordio ed esaurimento graduali, e maggiore variabilità di lunghezza del ciclo. È tipicamente un'aritmia breve e autolimitante. Si può osservare in assenza di una cardiopatia strutturale, ma è spesso presente nei quadri clinici dell'infarto miocardico acuto, dell'intossicazione da cocaina, della miocardite acuta, dell'intossicazione da digossina e nel periodo successivo a un intervento cardochirurgico. Possono esistere forme sostenute di RIVA, soprattutto nell'infarto miocardico acuto e in fase postoperatoria. Nel RIVA sostenuto, può verificarsi una compromissione emodinamica a causa della perdita di sincronia AV. I pazienti con infarto del ventricolo destro correlato a occlusione della coronaria destra prossimale sono i più suscettibili a bradiaritmie e alle conseguenze emodinamiche del RIVA. In questi soggetti, l'accelerazione della frequenza atriale, mediante cauta somministrazione di atropina o pacing atriale, può costituire un'importante opzione terapeutica.

TACHICARDIA VENTRICOLARE

La tachicardia ventricolare (TV) ha origine al di sotto del fascio di His alla frequenza >100 battiti/min; nella maggior parte dei casi, la frequenza è >120 battiti/min. È possibile osservare una TV sostenuta a frequenze <120 battiti/min e anche <100 battiti/min, soprattutto contemporaneamente alla somministrazione di antiaritmici che possono rallentare il battito. A causa della sovrapposizione delle frequenze con il RIVA, le caratteristiche ECG dell'aritmia e le circostanze cliniche possono talvolta essere utilizzate per distinguere le due forme di tachicardia. La TV sostenuta lenta ha minori probabilità di evidenziare un marcato "riscaldamento" della frequenza e le notevoli oscillazioni della lunghezza del ciclo che si osservano nel RIVA, e si verifica più facilmente in un quadro d'infarto cronico o di miocardiopatia, mentre è più rara nell'infarto acuto o nella miocardite. Ovviamente, possono esistere sovrapposizioni consistenti. Nelle forme tipiche, la TV lenta si avvia con una stimolazione programmata e rappresenta un ampio circuito macrorientrante in un miocardio con patologia cronica, in grado di sostenere una conduzione marcatamente lenta.

Durante la TV, il complesso QRS può essere uniforme (monomorfico) o può variare da battito a battito (polimorfico). La TV polimorfica nei pazienti che mostrano un intervallo QT lungo nel ritmo di base è tipicamente definita *TDP (torsades des pointes)*. La TV polimorfica associata a prolungamento del QT oscilla notevolmente intorno alla linea di base nella maggior parte delle derivazioni ECG esaminate, simulando il pattern di "torsione delle punte" (Fig. 226-9).

La TV monomorfica suggerisce la presenza di un focolaio tachicardico stabile in assenza di cardiopatia strutturale, o un substrato anatomico fisso che può fornire la base per un circuito TV rientrante stabile quando è presente una malattia strutturale. La TV monomorfica tende a rappresentare un fenomeno riproducibile e ricorrente e può essere indotta dal pacing e dalla stimolazione ventricolare programmata. Al contrario, la TV polimorfica suggerisce un processo più dinamico e/o instabile e, per la sua stessa natura, è meno riproducibile. La TV polimorfica può essere causata da ischemia acuta, miocardite o alterazioni dinamiche dell'intervallo QT e aumento della dispersione della refrattarietà ventricolare. Le TV polimorfiche non possono essere innescate in modo attendibile dal pacing o dalla stimolazione programmata.

Una durata di 30 secondi è spesso considerata la soglia per distinguere la TV sostenuta da quella non sostenuta. Anche una TV emodinamicamente instabile, che richiede di essere interrotta prima di 30 secondi o una TV che viene interrotta mediante terapia con un defibrillatore impiantabile è classificata tipicamente come sostenuta. Il flutter ventricolare appare come un'assenza di onde sull'ECG e presenta una frequenza >250 battiti/min. Una frequenza rapida, insieme con forme sinusali dell'aritmia, rende im-

FIGURA 226-9 Ritmo sinusale con intervallo QT lungo e aritmia ventricolare polimorfica con *torsades des pointes*. Nel ritmo sinusale è presente una ben visibile alternanza dell'onda T.

possibile identificare i complessi QRS. Quando si somministrano farmaci antiaritmici, è possibile osservare un aspetto sinusoidale del complesso QRS, anche a frequenze di 200 battiti/min. La fibrillazione ventricolare (FV) è caratterizzata da attivazione ventricolare completamente disorganizzata visibile sull'ECG di superficie. Aritmie ventricolari polimorfiche, flutter ventricolare e FV provocano sempre collasso emodinamico, se lasciate proseguire. La stabilità emodinamica di una TV monomorfica dipende dalla presenza e gravità della cardiopatia strutturale di base, dalla localizzazione della sede d'origine dell'aritmia e dalla frequenza cardiaca.

È importante distinguere la TV monomorfica dalla TSV con conduzione ventricolare aberrante dovuta a blocco di branca destra o sinistra.

Il tracciato ECG a 12 derivazioni sinusale o di base fornisce importanti informazioni che aiutano a formulare la diagnosi corretta di una tachicardia con complessi larghi. La presenza di complessi QRS aberranti che coincidono esattamente con quelli del ritmo a complessi larghi avvalora la diagnosi di TSV. Un pattern QRS da blocco di branca destro o sinistro che non coincide con il QRS e/o che è di durata più lunga rispetto al QRS nel corso della tachicardia a complessi larghi conferma la diagnosi di TV. La maggior parte dei pazienti con TV è affetta da cardiopatia strutturale e mostra segni di un infarto miocardico pregresso con onda Q durante il ritmo sinusale. Esistono importanti eccezioni a questa regola (pag. 1438). Infine, la presenza di un pattern QRS pre-eccitato sull'ECG a 12 derivazioni durante il ritmo sinusale indica che il ritmo a complessi larghi rappresenta un'aritmia atriale, come flutter atriale o TA focale, con conduzione rapida lungo una via accessoria o tachicardia macrorientrante antidromica (Fig. 226-8). Se l'aritmia è irregolare, con variabilità dei complessi QRS, va considerata l'ipotesi diagnostica di una FA con pre-eccitazione ventricolare.

Con l'eccezione di alcune tachicardie idiopatiche del tratto d'efflusso, la maggior parte delle TV non risponde alla stimolazione vagale provocata da massaggio del seno carotideo, manovra di Valsalva o somministrazione di adenosina. La somministrazione endovenosa di verapamil e/o adenosina non è consigliata come test diagnostico. Il verapamil è causa di collasso emodinamico, se somministrato a pazienti con cardiopatia strutturale e TV.

I pazienti con TV mostrano spesso disaccoppiamento AV. All'esame obiettivo, il riscontro di onde *a* giganti intermittenti e variabilità del primo tono cardiaco è compatibile con la dissociazione AV, caratteristicamente indicata dalla presenza di cattura sinusale o battiti di fusione. Una conduzione ventricolo-atriale 1:1 non esclude una diagnosi di TV.

Durante la tachicardia, caratteristiche aggiuntive sull'ECG a 12 derivazioni sono: 1) la presenza di una durata del QRS >140 ms in assenza di terapia farmacologica; 2) un QRS sull'asse del piano frontale superiore e spostato a destra; 3) un complesso QRS bizzarro che non simula il pattern QRS caratteristico associato a blocco di branca destro o sinistro; 4) una scarsa definizione della porzione iniziale del QRS (Fig. 226-10). Nella tabella 226-6 è riportato un utile sommario dei criteri ECG sviluppati sulle caratteristiche descritte della TV.

TABELLA 226-6 SEGNI ECG A SOSTEGNO DELLA DIAGNOSI DI TACHICARDIA VENTRICOLARE

Dissociazione AV (cattura atriale, battiti di fusione)
Durata QRS >140 ms per morfologia V_1 tipo BBD; V_1 >160 ms per morfologia V_1 tipo BBS
Asse del piano frontale da −90° a 180°
Attivazione ritardata durante la fase iniziale del complesso QRS
Pattern BBS – onda R in V_1, V_2 >40 ms
Pattern BBD – da esordio dell'onda R al nadir dell'onda S >100 ms
Pattern QRS bizzarro che non simula il tipico complesso QRS da BBD o BBS
Concordanza del complesso QRS in tutte le derivazioni precordiali
RS o S dominante in V_6 per TV BBD
Onda Q in V_6 con pattern QRS tipo BBS
R monofasica o QR bifasica o R/S in V_1 con pattern BBD

Nota: AV, atrioventricolare; BBD/BBS, blocco di branca destro/sinistro.

TACHICARDIA/FIBRILLAZIONE VENTRICOLARE

La TV polimorfica sostenuta, il flutter ventricolare e la FV portano tutti a collasso emodinamico immediato. È pertanto necessaria la defibrillazione asincrona d'emergenza, con scariche monofasiche ad almeno 200 J o bifasiche a 100 J. La scarica deve essere somministrata in maniera asincrona per evitare ritardi correlati al *sensing* del complesso QRS. Se l'aritmia persiste, per aumentare le possibilità di rianimazione sono essenziali le scariche ripetute con emissione massima di energia da parte del defibrillatore. Dovrebbe essere somministrata per via endovenosa lidocaina e/o amiodarone, senza però rinviare ripetuti tentativi di defibrillazione.

Per ogni ritmo monomorfico a complessi larghi che dà origine a compromissione emodinamica, è necessaria una rapida scarica sincrona sull'onda R. Se le condizioni emodinamiche lo permettono, è meglio sedare il paziente. Per i pazienti che presentano una tachicardia a complessi larghi ben tollerata, deve essere formulata una diagnosi basandosi su rigorosi criteri ECG (Tab. 226-6). Il trattamento farmacologico della TV monomorfica difficilmente risulta efficace (<30%). Possono essere utilizzati per via endovenosa procainamide, lidocaina o amiodarone. Se l'aritmia persiste, è indicata la cardioversione sincrona sull'onda R, dopo sedazione. Pazienti selezionati con tachicardia focale del tratto d'efflusso (pag. 1438), che mostrano TV triggered o automatica, possono rispondere alla somministrazione endovenosa di beta-bloccanti. La TV idiopatica del VS (vedi pag. 1438) sembra rispondere unicamente alla somministrazione endovenosa di verapamil.

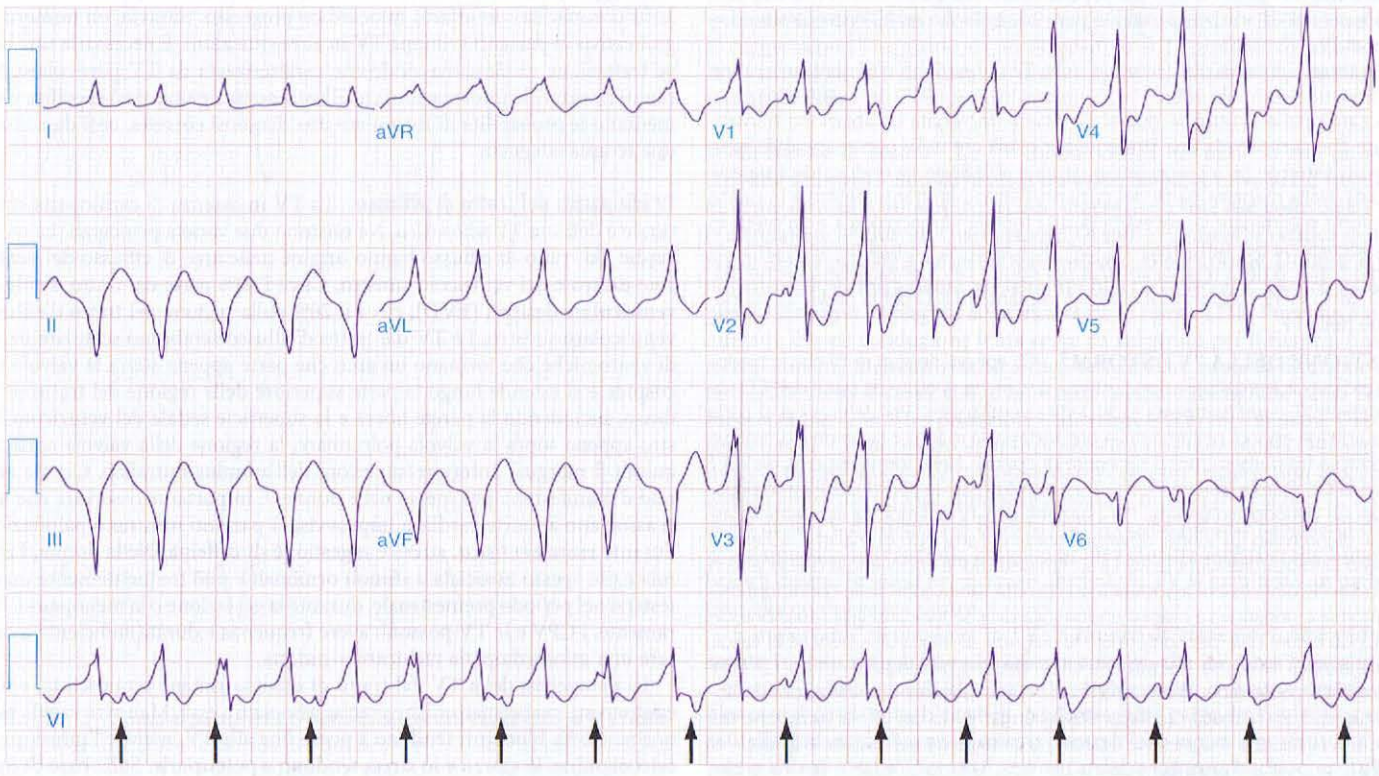


FIGURA 226-10 Tachicardia ventricolare. ECG che mostra dissociazione AV (le frecce indicano le onde P), QRS largo >200 ms, asse sul piano frontale superiore, scarsa definizione della porzione iniziale del QRS e onda S larga in V_6: tutti indizi che portano alla diagnosi di tachicardia ventricolare.

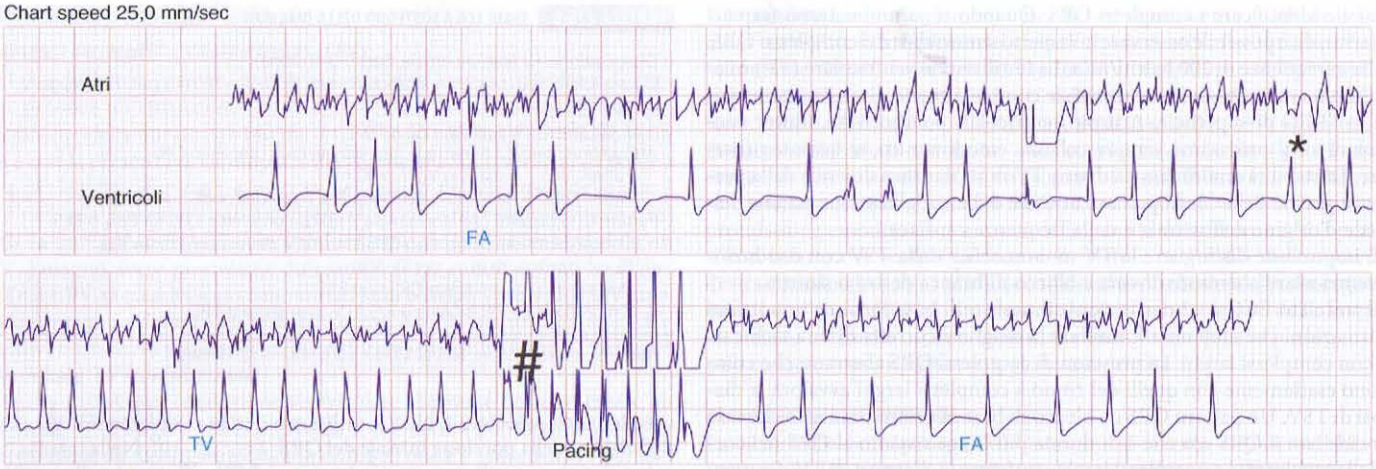


FIGURA 226-11 Tachicardia ventricolare (TV) (*) in corso di fibrillazione atriale interrotta da pacing (#) da parte di un defibrillatore impiantabile (ICD) registrato nella memoria dell'ICD. L'elettrogramma atriale mostra le onde fibrillatorie caratteristiche nel tracciato. L'elettrogramma ventricolare mostra una risposta irregolare coerente con fibrillazione atriale all'inizio del tracciato. La morfologia dell'elettrogramma ventricolare cambia improvvisamente (*) e diventa regolare, coerentemente con la diagnosi di TV. Il pacing accelera transitoriamente la frequenza e interrompe la TV rapida. Il paziente non si è reso conto dell'evento potenzialmente letale. Questa terapia deve essere attuata precocemente, nel corso di aventi aritmici, per evitare le conseguenze negative di episodi ricorrenti di TV e gli effetti avversi di farmaci antiaritmici.

Nei pazienti con cardiopatia strutturale, la TV è oggi trattata quasi sempre mediante impianto di un ICD per gestire e prevenire le recidive di TV. L'ICD fornisce un rapido pacing e una terapia con scariche che curano efficacemente la maggior parte delle TV **(Fig. 226-11)**.

La prevenzione della TV è tuttora importante, e oltre il 50% dei pazienti con anamnesi positiva per TV e trattamento con ICD può necessitare di una terapia farmacologica antiaritmica aggiuntiva per evitare le recidive e gestire le aritmie atriali. A causa della presenza dell'ICD, vi è una maggiore flessibilità nella scelta del farmaco antiaritmico. L'uso di sotalolo o amiodarone rappresenta la prima opzione per i pazienti con anamnesi positiva per cardiopatia strutturale e TV potenzialmente letale monomorfica o polimorfica non causata da sindrome del QT lungo. È importante osservare che il sotalolo è stato messo in relazione con una riduzione della soglia di defibrillazione, che riflette la quantità di energia necessaria per porre fine alla FV. L'amiodarone può essere meglio tollerato nei pazienti che presentano condizioni emodinamiche e pressione sistolica migliori. Il rischio tossico dell'amiodarone deve essere soppesato nei confronti della facilità d'impiego e dell'efficacia generale. La terapia con farmaci antiaritmici come chinidina, procainamide o propafenone, che non si possono normalmente usare in pazienti con cardiopatia strutturale per il rischio pro-aritmico, può essere presa in considerazione per i pazienti con un ICD ed episodi ricorrenti di TV.

La terapia ablativa transcatetere della TV nei pazienti che non presentano cardiopatia strutturale induce la guarigione in oltre il 90% dei casi. Nei pazienti con cardiopatia strutturale dovrebbe essere impiegata un'ablazione transcatetere che comprenda una strategia per eliminare la TV non mappabile/rapida e un sistema che incorpori mappatura e ablazione sia endocardica sia epicardica. Nella maggior parte dei pazienti, l'ablazione transcatetere è in grado di ridurre o eliminare la necessità di una terapia farmacologica e va presa in considerazione per tutti i pazienti con TV ricorrente. È attualmente in corso di studio l'utilizzo della terapia ablativa per ridurre l'incidenza delle scariche dell'ICD per la TV nei pazienti sottoposti a impianto di ICD per la prevenzione primaria della TV.

GESTIONE DELLA "VT STORM" Gli episodi ripetuti di TV che richiedono cardioversione/defibrillazione esterna o scariche ripetute da parte dell'ICD sono definiti *VT storm* (tempesta tachicardica ventricolare). Per definizione, si parla di più di due episodi nell'arco di 24 ore; tuttavia, la maggior parte dei pazienti va incontro a un numero molto superiore di episodi. Nella forma estrema della *VT storm*, la tachicardia diviene incessante e non è possibile ripristinare il ritmo di base per un periodo prolungato. Per i pazienti con TV polimorfica ricorrente in assenza di intervallo QT lungo, dovrebbe sorgere il sospetto di malattia ischemica attiva o di miocardite fulminante. La somministrazione endovenosa di lidocaina o amiodarone deve essere associata a una pronta valutazione delle condizioni dell'anatomia coronarica. La biopsia endomiocardica, se indicata dalla situazione clinica, può essere utile per confermare la diagnosi di miocardite, benché la validità diagnostica sia scarsa. Nei pazienti che mostrano prolungamento del QT e TV polimorfica pausa-dipendente ricorrente, vanno presi in considerazione la sospensione di un farmaco che favorisce l'allungamento del QT, la correzione dei deficit di potassio o magnesio e il pacing d'emergenza per evitare le pause. Per la *VT storm* polimorfica va considerata una terapia beta-bloccante per via endovenosa. Nel caso sia possibile confermare la diagnosi di sindrome TV polimorfica, occorre impiegare una strategia particolare di trattamento. Per esempio, nel trattamento della sindrome di Brugada possono essere usati chinidina o isoproterenolo (pag. 1442). La contropulsazione con pallone intra-aortico o l'angioplastica coronarica acuta possono essere necessari per bloccare una TV polimorfica scatenata da ischemia acuta. In pazienti selezionati che presentano un CPV trigger per la TV polimorfica, è possibile puntare all'ablazione del CPV per evitare le recidive di TV.

Nei pazienti con TV monomorfica ricorrente, la somministrazione endovenosa acuta di lidocaina, procainamide o amiodarone può evitare le recidive. L'uso di tale terapia è empirico, e la risposta clinica non è assicurata. Procainamide e amiodarone hanno maggiori probabilità di rallentare la tachicardia e renderla emodinamicamente tollerabile. Sfortunatamente i farmaci antiaritmici, soprattutto quelli che rallentano la conduzione (per es., amiodarone e procainamide), favoriscono anche la ricorrenza di TV o danno addirittura luogo a TV incessante. L'ablazione transcatetere è in grado di eliminare la TV ricorrente frequente o incessante e le scariche troppo frequenti dell'ICD.

SINDROMI CON TV PARTICOLARI

La maggior parte delle aritmie ventricolari si verifica nel quadro di una malattia coronarica con infarto miocardico pregresso; tuttavia, un numero significativo di pazienti sviluppa TV in altre situazioni. È necessaria una breve trattazione di ciascuna sindrome caratterizzata da TV particolare. Saranno riportate le informazioni che illustrano una patogenesi specifica e aumentano le probabilità di formulare una diagnosi corretta, così da istituire una terapia adeguata.

TV idiopatica del tratto di efflusso La TV in assenza di cardiopatia strutturale è definita *TV idiopatica*. Ne esistono due varietà principali. Le tachicardie dal tratto di efflusso hanno origine nelle aree di efflusso del ventricolo destro e del ventricolo sinistro. Circa l'80% parte dal tratto d'efflusso ventricolare destro (TEVD), circa il 20% dalla regione del tratto d'efflusso ventricolare sinistro. Le TV dal tratto d'efflusso sembrano scaturire da sedi anatomiche che formano un arco che parte appena sopra la valvola tricuspide e si estende lungo la parte superiore della regione del tratto di efflusso, includendo la parete libera e la superficie settale del ventricolo destro appena sopra la valvola polmonare, la regione della valvola aortica e quindi il margine anteriore/superiore dell'annulus mitralico. Queste aritmie si manifestano più spesso nelle donne. È importante osservare che *non* si associano a morte cardiaca improvvisa. I pazienti mostrano palpitazioni durante esercizio fisico, stress e ingestione di caffeina. Nelle donne, l'aritmia è più spesso associata a stimoli ormonali e può frequentemente manifestarsi nel periodo premestruale, durante la gestazione o la menopausa. Raramente, i CPV e le TV possono avere frequenza e durata sufficiente a causare una miocardiopatia tachicardia-indotta.

La patogenesi della TV dal tratto di efflusso rimane sconosciuta, e non esistono anomalie anatomiche precise associate a essa. Manovre vagali, adenosina e beta-bloccanti tendono a porre fine alle TV, mentre l'infusione di catecolamine, lo sforzo e lo stress tendono a potenziarle. Sulla base di queste osservazioni, il meccanismo dell'aritmia consiste molto probabilmente in un'attività triggered calcio-dipendente. Dati preliminari indicano che, al-

meno in alcuni pazienti, una mutazione somatica della proteina G inibitoria (Gα I2) può fungere da base genetica della TV. Diversamente dalla TV in pazienti con malattia coronarica, le TV dal tratto di efflusso sono difficilmente innescate dalla stimolazione programmata, ma possono essere scatenate da pacing atriale o ventricolare a scariche rapide, soprattutto se accoppiate all'infusione d'isoproterenolo.

La TV dal tratto di efflusso produce tipicamente ampie onde R monofasiche nelle derivazioni inferiori del piano frontale II, III e aVF, e si manifestano con salve non sostenute di TV e/o frequenti battiti prematuri. Sono comuni le oscillazioni della lunghezza del ciclo durante la tachicardia. Poiché la maggior parte delle TV ha origine nel TEVD, tipicamente la TV mostra un pattern da blocco di branca sinistro nella derivazione V_1 (vettore QRS negativo) (Fig. 226-12). La TV dal tratto di efflusso che origina nel ventricolo sinistro, in particolare quella che parte dall'annulus mitralico, presenta un pattern da blocco di branca destro nella derivazione V_1 (vettore QRS positivo).

TACHICARDIA VENTRICOLARE IDIOPATICA DAL TRATTO DI EFFLUSSO

La terapia medica acuta della TV idiopatica dal tratto di efflusso è raramente necessaria, poiché questa tachicardia è emodinamicamente ben tollerata e tipicamente non sostenuta. Spesso viene interrotta dalla somministrazione endovenosa di beta-bloccanti. La terapia cronica con beta-bloccanti o calcio-antagonisti evita frequentemente le recidive. Sembra che l'aritmia risponda anche al trattamento con agenti di classe IA o IC o con sotalolo. Nei pazienti riluttanti ad assumere farmaci a lungo termine o che presentano sintomi persistenti nonostante la terapia farmacologica, è stata utilizzata con successo (>90%) l'ablazione transcatetere. A causa dell'assenza di cardiopatia strutturale e della natura focale di queste aritmie, il pattern ECG a 12 derivazioni durante la TV può essere utile per localizzare la sede d'origine dell'aritmia, facilitando l'ablazione. L'efficacia della terapia viene valutata mediante test al treadmill e/o monitoraggio ECG, e lo studio elettrofisiologico viene effettuato solo quando la diagnosi è dubbia, oppure per eseguire l'ablazione transcatetere.

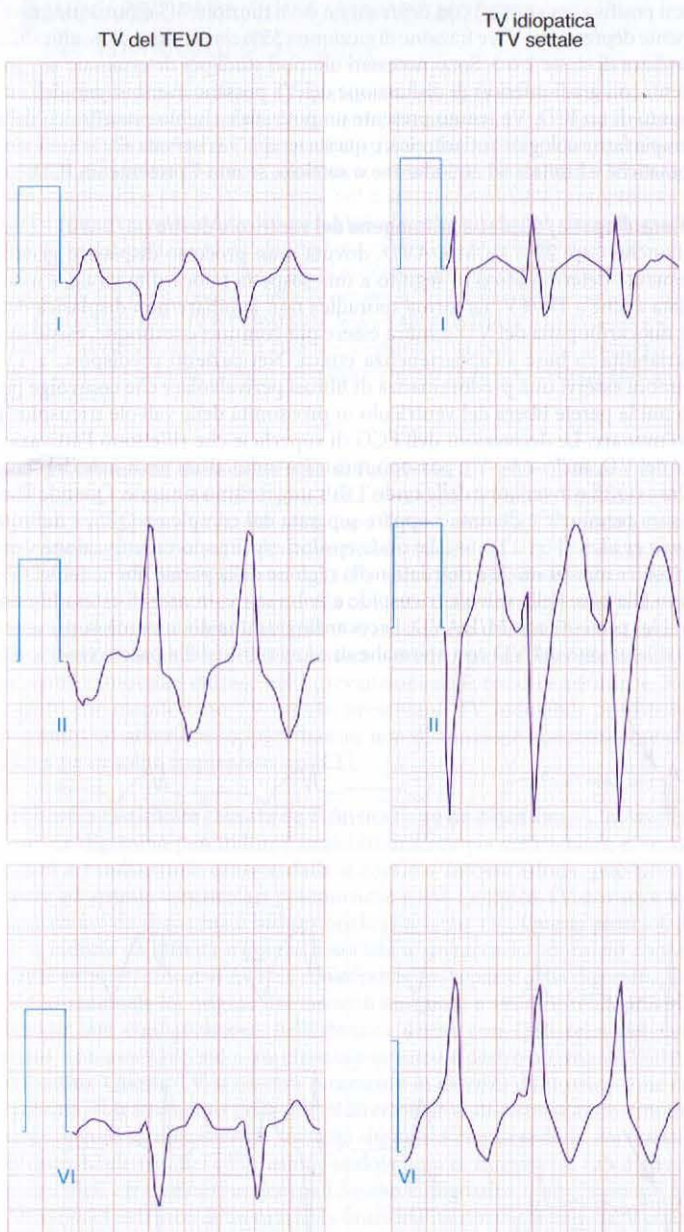


FIGURA 226-12 Comuni pattern ECG della tachicardia ventricolare (TV) idiopatica. TV del tratto di efflusso ventricolare destro (TEVD) con pattern QRS tipico da blocco di branca in V_1 e asse del piano frontale diretto inferiormente, e TV del setto ventricolare sinistro dal setto inferiore con un pattern QRS stretto da blocco di branca in V_1 e asse QRS del piano frontale deviato a sinistra.

TV idiopatica del VS settale/fascicolare Al secondo posto per frequenza, tra le TV idiopatiche, vi è una TV legata anatomicamente al sistema di Purkinje nel ventricolo sinistro. Sembra che il meccanismo aritmico sia un macrorientro coinvolgente fibre a risposta lenta calcio-dipendente che fanno parte della rete di Purkinje, benché siano state osservate anche tachicardie automatiche. Una morfologia sull'ECG a 12 derivazioni della TV mostra un pattern da blocco di branca destra stretto e un asse superiore deviato a sinistra o un asse inferiore deviato a destra, a seconda se la TV ha origine dai fascicoli posteriori o anteriori (Fig. 226-12). La TV idiopatica settale del VS ha la peculiarità di essere soppressa dal verapamil. Sono stati usati anche beta-bloccanti con un certo successo, come terapia primaria o aggiuntiva. L'ablazione transcatetere è una terapia molto efficace per la TV resistente ai farmaci o per i pazienti riluttanti ad assumere farmaci quotidianamente, ed elimina efficacemente la TV in oltre il 90% dei pazienti.

TV associata a miocardiopatia dilatativa del VS Nei soggetti con miocardiopatia dilatativa non ischemica possono verificarsi TV monomorfiche o polimorfiche (Cap. 231). Benché il processo miopatico possa essere diffuso, sembra vi sia una predisposizione allo sviluppo di fibrosi intorno alle regioni valvolari mitralica e aortica. La maggior parte delle TV sostenute uniformi possono essere correlate a queste aree di fibrosi. La terapia farmacologica è di solito inefficace nel prevenire la TV, e trial empirici con sotalolo o amiodarone vengono generalmente avviati solo per episodi ricorrenti di TV dopo impianto di ICD. La TV associata a miocardiopatia dilatativa non ischemica sembra essere meno trattabile con l'ablazione transcatetere dall'endocardio; spesso, la TV ha origine da aree epicardiche di fibrosi e l'accesso del catetere all'epicardio può essere ottenuto mediante una puntura pericardica percutanea per migliorare la percentuale di successo delle tecniche d'ablazione. Nei pazienti con anamnesi positiva per disfunzione miocardica dovuta a miocardiopatia non ischemica, con frazione di eiezione ventricolare sinistra <30%, alcuni dati suggeriscono l'impianto di un dispositivo ICD profilattico, allo scopo di ridurre il rischio di morte cardiaca improvvisa dovuta al primo episodio di TV/FV.

TV da rientro di branca La TV monomorfica nei pazienti con miocardiopatia idiopatica non ischemica o miocardiopatia valvolare è frequentemente dovuta a un ampio circuito macrorientrante che coinvolge i vari elementi delle fibre di His-Purkinje. Di solito l'aritmia si verifica in presenza di una patologia sottostante del sistema His-Purkinje. Durante il ritmo sinusale, è tipicamente presente un blocco di branca sinistro incompleto e il tempo impiegato ad attraversare le fibre di His-Purkinje è prolungato; questa conduzione lenta serve da substrato per il rientro. Caratteristicamente, il circuito tachicardico ventricolare ruota in direzione anterograda verso il basso, lungo la branca destra, e retrograda verso l'alto, lungo i fascicoli sinistro posteriore o anteriore e la branca sinistra. Di conseguenza, la TV da rientro di branca presenta una morfologia QRS che simula il pacing apicale ventricolare destro con un pattern tipo blocco di branca sinistro e un asse superiore deviato a sinistra (Fig. 226-13). Il circuito della TV da rientro di branca può occasionalmente ruotare in direzione opposta, anterograda lungo la branca sinistra e retrograda lungo la branca destra; in quest'ultimo caso, durante la TV si manifesta un pattern tipo blocco di branca destro.

È importante riconoscere la TV da rientro di branca perché è prontamente trattabile mediante una terapia ablativa che ha come bersaglio un elemento del sistema di His-Purkinje, tipicamente la branca destra, per bloccare il circuito tachicardico. Nella maggior parte dei pazienti, a causa della presenza di una funzione ventricolare sinistra gravemente depressa e di un rischio elevato di morte cardiaca improvvisa, la terapia ablativa viene associata a un ICD. Più raramente, il rientro di branca può verificarsi in assenza di una cardiopatia strutturale o nel quadro della ma-

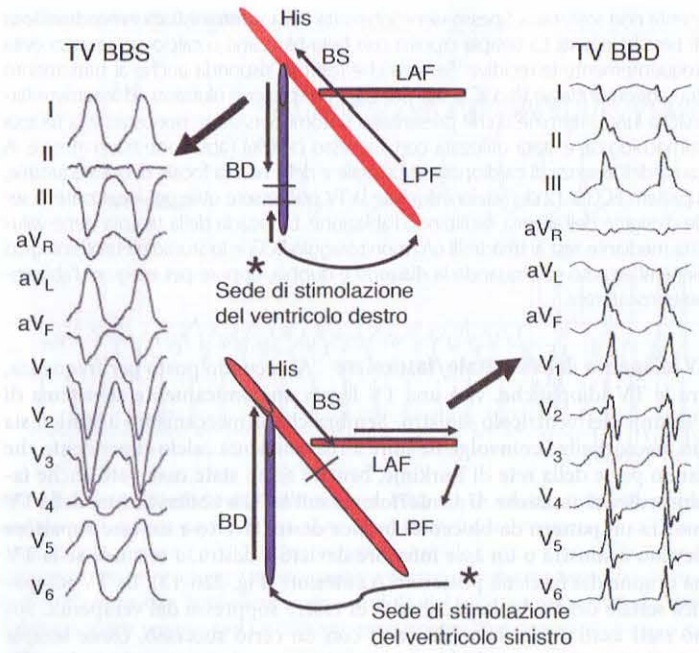


FIGURA 226-13 Tachicardia ventricolare (TV) rientrante con blocco di branca che mostra morfologie QRS tipiche quando la tachicardia ventricolare (TV) è avviata con la stimolazione dal ventricolo destro (pattern TV da blocco di branca sinistro [BBS]) o dal ventricolo sinistro (pattern TV da blocco di branca destro [BBD]) e schema per il circuito che coinvolge le fibre di His-Purkinje.

lattia coronarica. L'uso di una terapia aggiuntiva con ICD è condizionato dalla capacità di eliminare efficacemente la TV e dalla gravità della disfunzione del VS.

TV associata a miocardiopatia ipertrofica (Vedi anche Cap. 231) La TV/FV è stata messa in relazione anche con la miocardiopatia ipertrofica. Nei pazienti con miocardiopatia ipertrofica e anamnesi positiva per TV/FV sostenuta, sincope di origine sconosciuta, anamnesi familiare fortemente positiva per morte cardiaca improvvisa, spessore del setto interventricolare >30 mm o TV spontanea non sostenuta, il rischio di morte cardiaca improvvisa è elevato ed è di solito indicato l'impianto di un ICD. Amiodarone, sotalolo e beta-bloccanti sono stati usati per il controllo della TV ricorrente. L'esperienza con la terapia ablativa è limitata a causa della scarsa frequenza di tolleranza emodinamica della TV. In queste circostanze, sembrano promettenti le procedure d'ablazione che hanno come bersaglio il substrato della TV/FV e colpiscono aree a basso voltaggio

TABELLA 226-7 MALATTIE INFILTRATIVE/INFIAMMATORIE E NEUROMUSCOLARI ASSOCIATE AD AUMENTO DEL RISCHIO DI ARITMIE

Sarcoidosi[a]	Distrofia muscolare di Emery-Dreyfuss[a]
Malattia di Chagas[a]	Distrofia muscolare dei cingoli[a]
Amiloidosi[a]	Distrofia muscolare di Duchenne
Malattia di Fabry	Distrofia muscolare di Becker
Emocromatosi	Sindrome di Kearns-Sayre[a]
Distrofia muscolare miotonica[a]	Atassia di Friedreich

[a]Alta frequenza osservata di aritmie ventricolari.

che indicano la presenza di aree di fibrosi. In pazienti con miocardiopatia ipertrofica è stata osservata la sindrome di WPW associata a mutazioni del gene *PRKAG2*.

TV associata ad altre miocardiopatie infiltrative e a malattie neuromuscolari Un aumento del rischio aritmico è stato identificato quando si ha interessamento cardiaco nel corso di varie malattie infiltrative e patologie neuromuscolari (Tab. 226-7). Molti pazienti manifestano turbe della conduzione AV e possono richiedere l'inserimento di un pacemaker permanente. La decisione d'impiantare un dispositivo ICD deve seguire le linee guida attualmente stabilite per i soggetti con miocardiopatia non ischemica, che comprendono anamnesi positiva per sincope con depressione della funzione VS o funzione gravemente depressa del VS, e frazione di eiezione <35% con sintomi di insufficienza cardiaca di classe 2 o 3. Sono necessari ulteriori studi per determinare se i pazienti con gradi inferiori di disfunzione del VS possano aver bisogno dell'impianto di un ICD. Va tenuto presente un potenziale rischio proaritmico della terapia farmacologica antiaritmica, e questa terapia va riservata alle aritmie sintomatiche e limitata ad amiodarone o sotalolo, se non è presente un ICD.

Miocardiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro (M/DAVD) (Vedi anche Cap. 231) La M/DAVD, dovuta a un processo displasico geneticamente determinato o in seguito a una sospetta miocardite virale, è associata anche a TV/FV. La forma sporadica non familiare/non displasica della miocardiopatia del VD sembra essere più comune; comunque, esiste una variabilità in base all'appartenenza etnica. Nei pazienti predisposti a TV, sembra esservi una predominanza di fibrosi perivalvolare che coinvolge per lo più la parete libera del ventricolo in prossimità delle valvole tricuspide e polmonare. Le derivazioni dell'ECG di superficie che riflettono l'attivazione del VD, incluse V_1-V_3, possono mostrare un'incisura terminale del complesso QRS e inversione delle onde T durante il ritmo sinusale. Quando l'incisura terminale è distinta e appare separata dal complesso QRS, è definita *onda epsilon* (Fig. 226-14). Le onde epsilon esprimono un'attivazione ventricolare marcatamente ritardata nella regione della parete libera del VD vicino alla base delle valvole tricuspide e polmonare, in aree di estesa fibrosi.

Nei pazienti con M/DAVD, l'ecocardiogramma documenta la presenza di dilatazione del VD con anomalie di movimento della parete ventricola-

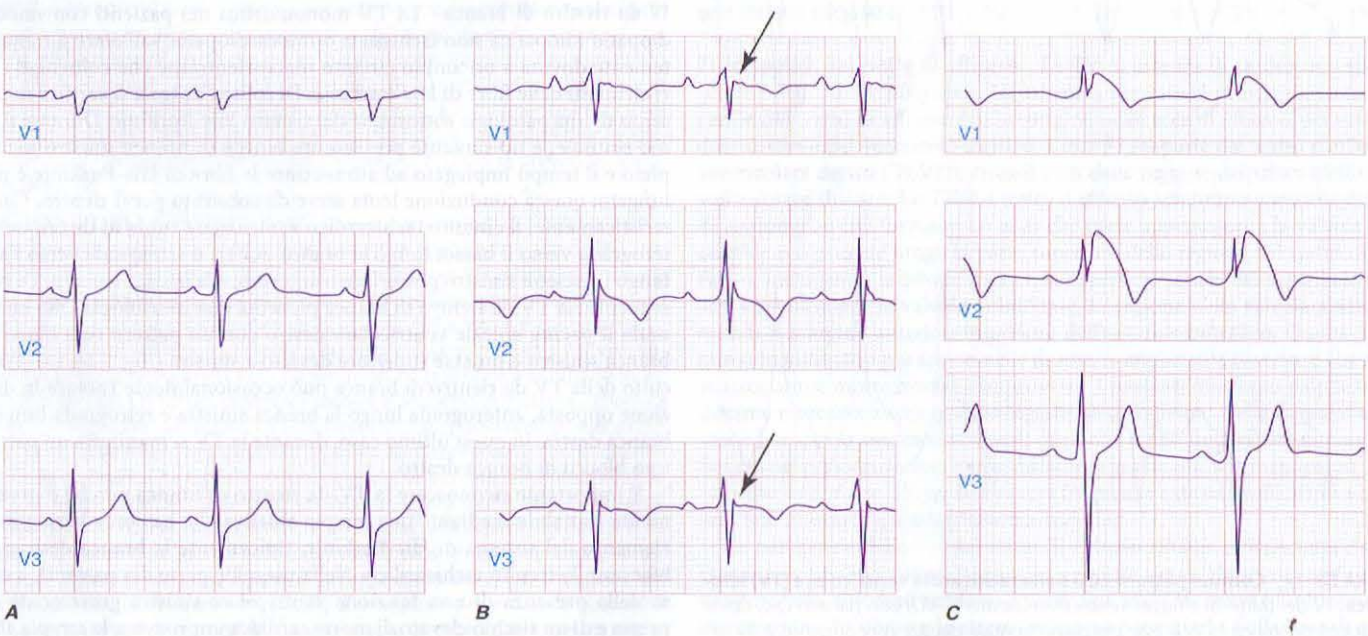


FIGURA 226-14 Derivazioni da V_1 a V_3 nel ritmo sinusale di un soggetto normale (***A***); di un paziente con miocardiopatia aritmogena del ventricolo destro che mostra onde epsilon (*freccia*) e inversione dell'onda T (***B***); infine, di un paziente affetto da sindrome di Brugada con innalzamento del segmento ST in V_1 e V_2 (***C***).

re e formazione di aneurisma apicale ventricolare destro. La risonanza magnetica (RM) può evidenziare sostituzione adiposa del ventricolo, assottigliamento della parete libera del VD con aumento della fibrosi e anomalie associate della parete libera. A causa della presenza di estese aree adipose che normalmente ricoprono l'epicardio nella regione del VD, occorre essere cauti per non sopravvalutare la RM nel tentativo di formulare la diagnosi. I pazienti tendono a presentare TV con morfologie molteplici. La TV presenta tipicamente un pattern QRS tipo blocco di branca sinistro in V_1 e tende ad avere una scarsa progressione dell'onda R da V_1 a V_6, compatibile con un'origine nella parete libera del VD. Le aree di basso voltaggio elettrografico, identificate durante la mappatura del ritmo sinusale endocardico mediante catetere in VD, possono essere utili per confermare la diagnosi. È importante osservare che la biopsia endocardica può non individuare la presenza di sostituzione adiposa o fibrosi, a meno che non sia orientata alla parete libera alla base del VD. Le forme familiari di questa sindrome sono state correlate a numerose mutazioni delle proteine desmosomiche. Una forma genetica distinta di questa sindrome, la malattia di Naxos, è caratterizzata da displasia aritmogena del VD accompagnata da cheratosi palmare-plantare e capigliatura lanuginosa, ed è associata a un rischio elevato di morte cardiaca improvvisa negli adolescenti e nei giovani adulti.

T MIOCARDIOPATIA/DISPLASIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO

La soglia per l'impianto di un ICD nei pazienti con diagnosi certa di M/DAVD è bassa. Un ICD viene impiantato, tipicamente, nei pazienti che si ritengono correre un rischio persistente di TV, in quelli che hanno avuto TV rapide spontanee o inducibili, e in coloro che mostrano miocardiopatia concomitante del VS. Le opzioni terapeutiche per la TV ricorrente nei pazienti con M/DAVD comprendono l'uso dell'agente antiaritmico sotalolo. I beta-bloccanti fungono da utile terapia aggiuntiva, se associati ad altri farmaci antiaritmici. La terapia ablativa transcatetere diretta contro le aritmie ventricolari sostenute mappabili è pure notevolmente efficace per il controllo della TV ricorrente. In pazienti selezionati con morfologie multiple della TV e TV instabile, lesioni ablative lineari a livello endocardico e, se necessario, epicardico, definite mediante mappatura con voltaggio bipolare catetere-guidata, offrono un miglioramento significativo degli episodi ricorrenti di TV.

TV dopo correzione della tetralogia di Fallot La TV può verificarsi anche in seguito a correzione chirurgica della tetralogia di Fallot. Tipicamente, i pazienti sviluppano TV molti anni dopo l'intervento. La TV tende a comparire in soggetti con segni di disfunzione sistolica del VD. Il meccanismo patogenetico e la localizzazione della TV sono tipicamente costituiti da un circuito macrorientrante intorno alla cicatrice della ventricolotomia destra verso l'annulus valvolare. L'ablazione transcatetere che crea lesioni lineari che si estendono dall'annulus polmonare o tricuspidale fino alla cicatrice da ventricolotomia è efficace nella prevenzione delle recidive aritmiche. Nei soggetti che manifestano TV rapida, presentano TV inducibile persistente in seguito ad ablazione, oppure hanno una disfunzione concomitante del VS, viene di solito impiantato un ICD.

Tachicardia fascicolare causata da intossicazione da digossina L'intossicazione da digossina può indurre aumento dell'ectopia ventricolare e, se associata a bradiaritmie causate dalla medesima intossicazione, può predisporre ad aritmie ventricolari polimorfiche e FV. La tipica TV dovuta a intossicazione da digossina è bidirezionale (Fig. 226-15). Questa particolare TV è indotta da attività *triggered* associata a sovraccarico di calcio conseguente all'inibizione dell'ATPasi sodio/potassio da parte della digossina. La TV bidirezionale ha origine dai fascicoli anteriore e posteriore di sinistra, creando una configurazione della branca destra con QRS relativamente stretto, con asse QRS sul piano frontale sinistro e destro alternante battito per battito. Questa TV si osserva raramente in assenza d'intossicazione da digossina. Il trattamento della TV bidirezionale o di altre aritmie emodinamicamente significative da tossicità digitalica comprende la correzione dei disturbi elettrolitici e l'infusione endovenosa di frammenti Fab digossina-specifici. I frammenti anticorpali legano la digossina e ne eliminano gli effetti tossici nell'arco di un'ora; se la funzionalità renale è normale, il complesso viene secreto con le urine.

ANOMALIE GENETICAMENTE DETERMINATE CHE PREDISPONGONO ALLE ARITMIE VENTRICOLARI POLIMORFICHE

I difetti dei canali ionici che interessano la depolarizzazione e la ripolarizzazione cardiache possono predisporre a TV polimorfica potenzialmente letale e a morte cardiaca improvvisa. Questi difetti spesso provocano la comparsa di aspetti ECG particolari, durante il ritmo sinusale, utili per la diagnosi.

FIGURA 226-15 **Tachicardia fascicolare bidirezionale da intossicazione da digossina.**

Sindrome del QT lungo (SQTL) La forma congenita della SQTL è caratterizzata da difetti dei canali ionici cardiaci responsabili della ripolarizzazione. I difetti che incrementano le correnti verso l'interno di sodio o calcio o inibiscono le correnti verso l'esterno del potassio durante la fase di plateau del potenziale d'azione allungano la durata di questo e, di conseguenza, dell'intervallo QT. Delle otto mutazioni genetiche finora identificate, cinque interessano le subunità α o β dei tre diversi canali del potassio coinvolti nella ripolarizzazione (Tab. 226-8). Poiché molti pazienti con prolungamento del QT non presentano una delle mutazioni note, si prevede che verranno identificate altre anomalie genetiche che colpiscono la funzione dei canali di ripolarizzazione.

Si ritiene che le aritmie ventricolari vengano innescate da postdepolarizzazioni precoci potenziate da accumulo intracellulare di calcio a causa del prolungamento del plateau del potenziale d'azione. L'eterogeneità della ripolarizzazione miocardica collegata a un intervallo QT più lungo predispone ad aritmie ventricolari polimorfiche, come risposta agli stimoli (Fig. 226-9).

Nella maggior parte dei pazienti affetti da SQTL, l'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca secondo la formula di Bazette va da 400 a 460 ms negli uomini e da 400 a 480 ms nelle donne. Un marcato allungamento dell'intervallo QT, fino a oltre 500 ms, è chiaramente associato a un rischio più elevato di aritmia nei pazienti con SQTL. Molte persone affette possono presentare intervalli QT che hanno durata normale in maniera intermittente o non riescono ad accorciarsi adeguatamente durante lo sforzo. Alcuni soggetti manifestano la sindrome solo quando esposti a un farmaco, come il sotalolo, che altera la funzione dei canali.

TABELLA 226-8 DISTURBI ARITMICI EREDITARI – "CHANNELOPATIE" CON ALTO RISCHIO DI ARITMIE VENTRICOLARI

Malattia	Gene	Proteina/canale coinvolto
LQT1	*KCNQ1*	Canale I_{Ks}, subunità α
LQT2	*KCNH2 (HERG)*	Canale I_{Kr}, subunità α
LQT3	*SCN5A*	Canale I_{Na}, subunità α
LQT4	*ANK2*	Ankirina-B
LQT5	*KCNE1*	Canale I_{Ks}, subunità β
LQT6	*KCNE2*	Canale I_{Kr}, subunità β
LQT7	*KCNJ2*	Canale I_{K1}, subunità α
LQT8	*CACNA1C*	Canale I_{Ca}, subunità α
Jervell LN1	*KCNQ1*	Canale I_{Ks}, subunità β
Jervell LN2	*KCNE1*	Canale I_{Kr}, subunità β
Sindrome di Brugada	*SCN5A*	Canale I_{Na}
TV catecolaminergica	*Ry R2*	Recettore della rianodina, recettore calsequestron
SQT1	*KCNH2 (HERG)*	Canale I_{Kr}, subunità α
SQT2	*KCNQ1 (KvLQT1)*	Canale I_{Ks}, subunità α
SQT3	*KCNJ2*	Canale I_{K1}

Nota: LQT, intervallo QT lungo; SQT, intervallo QT breve.

Il genotipo correlato alla SQTL sembra influire sulla prognosi; la sua identificazione sembra utile per perfezionare la gestione clinica. Le prime tre designazioni genotipiche delle mutazioni identificate, LQT1, LQT2 e LQT3 (LQT, *long QT*), sono responsabili di oltre il 99% dei pazienti con SQTL clinicamente rilevante. Le caratteristiche dell'ECG di superficie possono essere utili per distinguere i tre genotipi più comuni, ma il test genetico permette la diagnosi definitiva.

LQT1 rappresenta l'anomalia genotipica più comune. I pazienti con LQT1 non riescono ad abbreviare o prolungare l'intervallo QT durante l'esercizio fisico. L'onda T, in questi soggetti, tende a essere ampia e comprende la maggior parte dell'intervallo QT prolungato. Gli stimoli che più spesso potenziano le aritmie cardiache nei pazienti con LQT1 sono gli sforzi fisici; al secondo posto gli stress emotivi.

Oltre l'80% dei maschi affetti presenta il primo evento cardiaco entro i 20 anni d'età, per cui in questi soggetti l'attività sportiva agonistica e il nuoto vanno evitati. I pazienti tendono a rispondere alla terapia beta-bloccante. I pazienti con due alleli LQT1 hanno la sindrome di Jervell e Lange-Neilsen, caratterizzata da un intervallo QT più lungo, sordità e prognosi peggiore per quanto riguarda l'aritmia.

LQT2 è la seconda anomalia genotipica più comune. L'onda T tende a presentare un'incisura e ad avere un aspetto bifido. Nelle persone con LQT2, il fattore scatenante più frequente è lo stress emotivo, seguito dal sonno o da stimoli uditivi. Nonostante la possibilità di manifestazione durante il sonno, i pazienti rispondono tipicamente alla terapia con beta-bloccanti.

LQT3 è dovuta a una mutazione del gene che codifica il canale cardiaco del sodio localizzato sul cromosoma 3. Si verifica un prolungamento del potenziale d'azione a causa della mancata inattivazione di questo canale. I pazienti con LQT3 presentano onde T tardive, con picco bifasico, oppure con picco asimmetrico. Gli eventi aritmici tendono a essere più pericolosi per la sopravvivenza, e quindi la prognosi di questa forma è la peggiore; nei maschi è ancora più sfavorevole. La maggior parte degli eventi si verifica durante il sonno, indicando un rischio molto elevato quando la frequenza cardiaca è più lenta. I beta-bloccanti non sono raccomandati, e l'esercizio fisico non subisce limitazioni.

T SINDROME DEL QT LUNGO

L'istituzione di una terapia con ICD va assolutamente presa in considerazione in tutti i pazienti con SQTL che hanno manifestato aritmie potenzialmente letali. Ciò vale anche per le persone colpite da sincope con una diagnosi confermata, basata su criteri ECG inequivocabili o su positività del test genetico. Una prevenzione primaria, con impianto profilattico di ICD, va considerata nei soggetti maschi con LQT3 e in tutti i pazienti con prolungamento marcato del QT (>500 ms), soprattutto se accompagnato da anamnesi familiare positiva per morte cardiaca improvvisa. Futuri studi epidemiologici potranno fornire linee guida più sicure per classificare ulteriormente i pazienti, sulla base di fattori di rischio quali età, sesso, anamnesi aritmica e caratteristiche genetiche. In tutti i pazienti con diagnosi sospetta o confermata di SQTL, devono essere evitati i farmaci che prolungano l'intervallo QT. Per un elenco aggiornato, vedi *www.qtdrug.org*.

SQTL acquisita Alcuni soggetti con una predisposizione genetica, correlata a quelle che sembrano essere mutazioni sporadiche e/o polimorfismi di singoli nucleotidi, possono andare incontro a marcato prolungamento del QT in risposta a farmaci che alterano le correnti ripolarizzanti. Il prolungamento del QT e la tachicardia ventricolare polimorfica associata si osservano più spesso nelle donne e possono costituire una manifestazione di SQTL subclinica. L'allungamento farmaco-indotto del QT e la tachicardia ventricolare polimorfica associata sono spesso potenziati dalla comparsa di ipokaliemia e bradicardia. Il farmaco blocca tipicamente il canale del potassio I_{Kr} (Tab. 226-5). Poiché la maggior parte degli effetti farmacologici è dose-dipendente, importanti interazioni farmacologiche che alterano il metabolismo e/o alterazioni della cinetica di eliminazione a causa di disfunzione epatica o renale spesso contribuiscono all'insorgenza delle aritmie.

T SINDROME DEL QT LUNGO ACQUISITA

Il trattamento acuto della SQTL acquisita è diretto a eliminare la terapia farmacologica causale, a correggere le anomalie metaboliche mediante infusione di magnesio e/o potassio e a prevenire le aritmie pausa-dipendenti mediante pacing temporaneo o cauta infusione di isoproterenolo. Possono anche essere utilizzati antiaritmici di classe IB (per es., lidocaina), che non causano prolungamento del QT, benché spesso risultino inefficaci. È importante una terapia di sostegno per attenuare l'ansia ed evitare il dolore determinato dalle defibrillazioni per le TV sostenute, oltre agli sforzi per favorire l'eliminazione del farmaco.

Sindrome del QT breve Un aumento della funzione delle correnti ripolarizzanti può dare origine ad accorciamento della refrattarietà atriale e ventricolare, con marcata abbreviazione del QT sull'ECG di superficie (Tab. 226-8). L'onda T tende a essere alta e appuntita. Per confermare la diagnosi di questa rara sindrome è necessaria la presenza di un intervallo QT <320 ms. Sono state identificate mutazioni dei geni *HERG, KvLQT1* e *KCNJ2*. I pazienti affetti sono predisposti sia a FA, sia a FV. È raccomandato l'impianto di un ICD. Il conteggio doppio di QRS e onde T può indurre scariche ICD inappropriate. Per allungare l'intervallo QT e ridurre l'ampiezza dell'onda T è stata usata una terapia farmacologica a base di chinidina, attualmente in corso di studio per la valutazione dell'efficacia a lungo termine nella prevenzione delle aritmie.

Sindrome di Brugada Le mutazioni del gene *SCN5A* che provocano diminuzione della corrente del sodio verso l'interno, nella regione epicardica del tratto di efflusso ventricolare destro, sembrano responsabili della sindrome di Brugada (Tab. 226-8). Una perdita della parte superiore "dome" del potenziale d'azione nell'epicardio del VD, causata dalla corrente del potassio verso l'esterno I_{To}, non contrastata, causa un drammatico accorciamento del potenziale d'azione. L'ampia differenza di potenziale fra l'endocardio normale e l'epicardio rapidamente depolarizzato della zona di efflusso VD dà origine a un innalzamento del segmento ST nelle derivazioni V_1-V_3, durante il ritmo sinusale, e predispone a rientro locale e ad aritmie ventricolari potenzialmente letali in assenza di cardiopatia strutturale (Fig. 226-14). Benché identificata in entrambi i sessi e in tutte le razze, la sindrome aritmica è più comune nei giovani maschi asiatici e si ritiene responsabile della sindrome da morte notturna improvvisa e imprevista precedentemente descritta negli uomini del sud-est asiatico.

T SINDROME DI BRUGADA

I pazienti non traggono beneficio dalla terapia con beta-bloccanti. I farmaci che bloccano i canali del sodio, come procainide e flecainide, possono esacerbare la sindrome e vengono usati come test per identificare la presenza dell'anomalia nei familiari che presentano un'espressione più limitata dell'anomalia genetica. Questa prova farmacologica può risultare importante anche per una maggiore certezza diagnostica e per stabilire la causa probabile di una sincope non chiara, quando l'ECG di superficie non dà informazioni sicure. Il trattamento acuto della TV ricorrente sembra beneficiare della somministrazione di isoproterenolo o chinidina, benché l'efficacia di questa terapia richieda ulteriori studi. Il trattamento con ICD, per la gestione delle recidive, è raccomandato per tutti i pazienti in cui sono stati documentati episodi aritmici. I familiari devono essere sottoposti a screening per la presenza dell'anomalia. Un'anamnesi positiva per sincope, l'innalzamento spontaneo del segmento ST e la possibilità di indurre TV mediante stimolazione programmata possono identificare i familiari a rischio di morte cardiaca improvvisa che necessitano di terapia profilattica con ICD.

TV polimorfica catecolaminergica Nei pazienti affetti da TV catecolaminergica è stata identificata una mutazione del canale miocardico di rilascio della rianodina, che effettivamente provoca una "perdita" di calcio dal reticolo sarcoplasmatico (Tab. 226-8). L'accumulo intracellulare di calcio potenzia le postdepolarizzazioni tardive e l'attività *triggered*. I pazienti possono manifestare TV bidirezionale, TV polimorfica non sostenuta o FV ricorrente. Sono state descritte sia una forma familiare autosomica dominante, sia forme sporadiche. Recentemente, è stata identificata anche una variante autosomica recessiva associata a una mutazione della proteina che tampona il calcio nel reticolo sarcoplasmatico, la calsequestrina. Le aritmie sono scatenate da esercizio fisico e da stress emotivo (Fig. 226-16); è necessario limitare gli sforzi. È stato raccomandato il trattamento con beta-bloccanti e l'impianto di ICD. Per prevenire scariche inappropriate per TV dovute a rilascio di catecolamine endogene è fondamentale un'adeguata programmazione del dispositivo ICD.

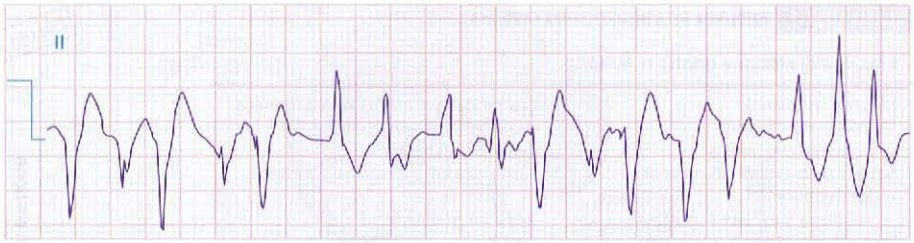


FIGURA 226-16 Tachicardia ventricolare polimorfica catecolaminergica osservata durante un test da sforzo.

BIBLIOGRAFIA

CAPPATO R et al: Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. Circulation 111(9):1100, 2005

DELACRETAZ E: Clinical practice. Supraventricular tachycardia. N Engl J Med 354(10):1039, 2006

FUSTER V et al: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Circulation 114:e257, 2006

HAISSAGUERRE M et al: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 339(10):659, 1998

JOSEPHSON ME: *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*, 3d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002

KEATING MJ, SANGUINETTI MC: Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmia. Cell 104:569, 2001

MARCHLINSKI FE et al: Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablative therapy for ventricular tachycardia in setting of right ventricular cardiomyopathy. Circulation 110(16):2293, 2004

—— et al: Ventricular tachycardia/ventricular fibrillation ablation in the setting of ischemic heart disease. J Cardiovasc Electrophysiol 16(1):59, 2005

MILLER JM, ZIPES DP: Therapy for cardiac arrhythmias, in *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th ed. DP Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005, pp 712–756

PAGE RL: Medical management of atrial fibrillation: Future directions. Heart Rhythm 4:580, 2007

PRIORI SG et al: Clinical and molecular characterization of patients with the catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation 106:69, 2002

—— et al: Risk stratification in the long QT syndrome. N Engl J Med 348;1866, 2003

RODEN DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med 350:1013, 2004

TAYLOR FC et al: Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. BMJ 322:321, 2001

VAN GELDER IC et al: Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med 347(23):1834, 2002

WELLENS HJ: Contemporary management of atrial flutter. Circulation 106:649, 2002

WYSE DG et al: AFFIRM: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 347:1825, 2002

ZIPES DP et al: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Circulation 114:e385, 2006

SEZIONE 4 MALATTIE DEL CUORE

227 Insufficienza cardiaca e cuore polmonare

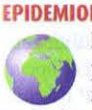
Douglas L. Mann

INSUFFICIENZA CARDIACA

DEFINIZIONE

L'insufficienza cardiaca (IC) è una sindrome che insorge nei pazienti che, a causa di alterazioni ereditate o acquisite della struttura e/o della funzione cardiaca, sviluppano una costellazione di sintomi clinici (dispnea e astenia) e segni (edema e rantoli) che portano a frequenti ricoveri in ospedale, a una riduzione della qualità di vita e a una minore aspettativa di vita.

EPIDEMIOLOGIA



L'IC è un problema mondiale crescente, con più di 20 milioni di persone interessate. La prevalenza totale dell'IC nella popolazione adulta nei Paesi sviluppati è del 2%. Questa prevalenza segue un andamento esponenziale, aumentando con l'età, e colpisce il 6-10% della popolazione di età superiore a 65 anni. Nonostante l'incidenza relativa dell'IC sia più bassa nelle donne rispetto agli uomini, le donne costituiscono almeno la metà dei casi a causa della loro maggiore aspettativa di vita. In Nord America e in Europa il rischio di sviluppare IC nel corso della vita è approssimativamente di uno su cinque per una persona di 40 anni. Si ritiene che la prevalenza complessiva dell'IC aumenterà, in parte perché le attuali terapie per le patologie cardiache, quali l'infarto miocardico (IM), le patologie valvolari cardiache e le aritmie, consentono una più lunga sopravvivenza dei pazienti. Si sa molto poco della prevalenza e del rischio di sviluppare IC nelle nazioni in via di sviluppo a causa della carenza di studi in questi Paesi. Sebbene una volta si pensasse che l'IC si manifestasse primariamente in un contesto di ridotta frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro (VS), studi epidemiologici hanno dimostrato che circa la metà dei pazienti che sviluppano IC ha una FE normale o preservata (FE ≥40-50%). Di conseguenza, i pazienti con IC adesso sono suddivisi in due ampi gruppi: 1) IC con FE ridotta (comunemente definito come *scompenso sistolico*) o 2) IC con FE preservata (comunemente definito come *scompenso diastolico*).

EZIOLOGIA

Come mostrato nella tabella 227-1, ogni condizione che porti a un'alterazione della struttura del VS o della sua funzione può predisporre il paziente a sviluppare IC. Nonostante l'eziologia dell'IC in pazienti aventi una FE preservata differisca da coloro che hanno una FE depressa, ci sono considerevoli punti in comune tra le eziologie di queste due condizioni. Nei Paesi industrializzati, la malattia coronarica (*coronary artery disease*, CAD) è divenuta la causa predominante in uomini e donne di IC, di cui è responsabile per il 60-75% dei casi. L'ipertensione contribuisce a sua volta allo sviluppo della malattia nel 75% dei pazienti, la maggior parte dei quali soffre

TABELLA 227-1 EZIOLOGIA DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA

Frazione di eiezione ridotta (<40%)	
Malattia coronarica	Miocardiopatia dilatativa non ischemica
Infarto miocardico[a]	Malattie familiari/genetiche
Ischemia miocardica[a]	Malattie infiltrative[a]
Sovraccarico cronico di pressione	Danno indotto da farmaci/sostanze tossiche
Ipertensione[a]	Malattie metaboliche[a]
Patologia valvolare ostruttiva[a]	Virale
Sovraccarico cronico di volume	Malattia di Chagas
Patologia da insufficienza valvolare	Disturbi della frequenza e del ritmo
Shunt intracardiaco (sinistra-destra)	Bradiaritmie croniche
Shunt extracardiaco	Tachiaritmie croniche
Frazione di eiezione preservata (>40-50%)	
Ipertrofia patologica	Miocardiopatia restrittiva
Primitiva (miocardiopatie ipertrofiche)	Patologie infiltrative (amiloidosi, sarcoidosi)
Secondaria (ipertensione)	Malattie da accumulo (emocromatosi)
Invecchiamento	Fibrosi
	Malattie endomiocardiche
Cardiopatia polmonare	
Cuore polmonare	
Vasculopatie polmonari	
Stati a elevata gittata	
Disturbi metabolici	Eccessiva richiesta di flusso sanguigno
Tireotossicosi	Shunt artero-venoso sistemico
Disturbi nutrizionali (beri-beri)	Anemia cronica

[a] Indica le patologie che possono anche portare a insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata.

di CAD. Sia l'ipertensione che la CAD interagiscono nell'aumentare il rischio di IC, così come il diabete mellito.

Nel 20-30% dei casi di IC con FE depressa, le basi esatte dell'eziologia non sono note. Ci si riferisce a questi pazienti come affetti da una miocardiopatia non ischemica, dilatativa o idiopatica (Cap. 231). Anche precedenti infezioni virali o l'esposizione a tossine (per es., alcoliche o chemioterapeutiche) possono causare una miocardiopatia dilatativa. Inoltre, sta diventando sempre più chiaro che un grande numero di casi di miocardiopatia dilatativa è secondario a specifici difetti genetici, soprattutto a livello del citoscheletro. La maggior parte delle forme familiari di miocardiopatia dilatativa è ereditata in modo autosomico dominante. Sono state finora identificate mutazioni di geni codificanti per proteine citoscheletriche (desmina, miosina cardiaca, vinculina) e per proteine della membrana nucleare (lamina). La miocardiopatia dilatativa è inoltre associata alle distrofie muscolari di Duchenne, di Becker e dei cingoli superiori o inferiori. Le condizioni che comportano un'elevata gittata cardiaca (per es., fistola arterovenosa, anemia) sono raramente responsabili dello sviluppo di IC in un cuore normale. In ogni caso, in presenza di sottostante malattia strutturale cardiaca, queste condizioni possono portare a IC conclamata.

CONSIDERAZIONI GLOBALI

Le cardiopatie reumatiche restano la principale causa di IC in Africa e Asia, specialmente nei giovani. L'ipertensione è un'importante causa di IC nelle popolazioni africane e afro-americane. La malattia di Chagas è tutt'oggi una delle principali cause in Sud America. Non deve sorprendere che l'anemia sia un frequente fattore concomitante in molti Paesi in via di sviluppo. Con l'avanzare dello sviluppo socioeconomico, l'epidemiologia dell'IC sta diventando simile a quella dell'Europa occidentale e del Nord America, in cui emerge la CAD come la principale causa singola di IC. Il contributo del diabete mellito allo sviluppo di IC non è ancora stato pienamente compreso; ciononostante, il diabete accelera l'aterosclerosi ed è spesso associato a ipertensione.

PROGNOSI

Nonostante i numerosi progressi recenti nella valutazione e nella gestione dell'IC, lo sviluppo di IC sintomatica comporta ancora una prognosi sfavorevole. Studi basati su comunità indicano che il 30-40% dei pazienti muore entro un anno dalla diagnosi e il 60-70% entro 5 anni, soprattutto per il peggioramento dell'IC o per eventi improvvisi (probabilmente a causa di

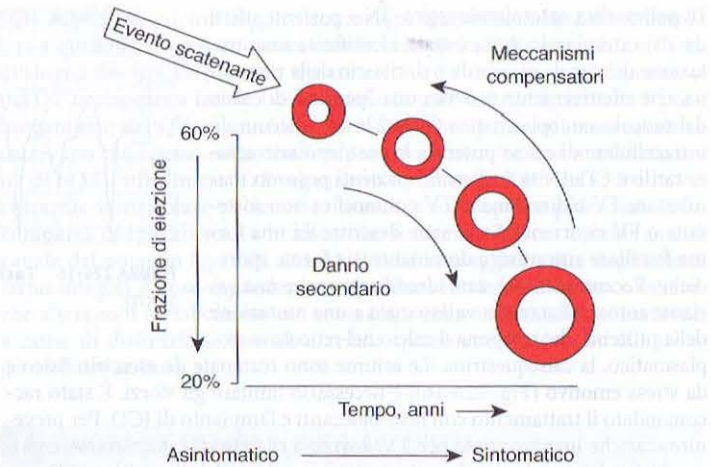


FIGURA 227-1 Patogenesi dell'insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione ridotta. L'insufficienza cardiaca inizia dopo che un evento scatenante produce un iniziale declino della capacità di pompa del cuore. In seguito a questo calo iniziale, si attivano vari meccanismi compensatori, che includono il sistema nervoso adrenergico, il sistema renina-angiotensina-aldosterone e il sistema delle citochine. Nel breve termine, questi sistemi sono in grado di ripristinare la funzione cardiovascolare a un range omeostatico normale, con il risultato che il paziente permane asintomatico. Comunque, col passare del tempo l'attivazione prolungata di questi sistemi può portare a a un danno secondario dell'organo bersaglio, con peggioramento del rimodellamento ventricolare sinistro e conseguente scompenso cardiaco. (*Da:* D Mann, *Circulation* 100:999, 1999.)

aritmie ventricolari). È difficile predire la prognosi in ogni individuo; tuttavia i pazienti che presentano sintomi a riposo (classe IV NYHA [New York Heart Association]), hanno un tasso di mortalità annuale del 30-70%, mentre pazienti in cui i sintomi compaiono in seguito ad attività moderata (classe II NYHA), hanno un tasso di mortalità annuale del 5-10%. Lo stato funzionale è quindi un importante fattore prognostico predittivo (vedi Tab. 272-2).

PATOGENESI

Nella figura 227-1 è rappresentato uno schema concettuale generale per considerare lo sviluppo e la progressione dell'IC con una FE ridotta. Come mostrato, l'IC può essere visto come una patologia progressiva che ha inizio con un evento scatenante (*index event*) che danneggia il muscolo cardiaco, con conseguente perdita del funzionamento dei miociti o, in alternativa, distrugge la capacità del miocardio di generare forza, impedendo quindi una normale contrazione del cuore. Questo fattore scatenante può insorgere improvvisamente, come nel caso di IM; può avere un esordio graduale o insidioso, come nel caso di un sovraccarico emodinamico di pressione o volume; o può essere ereditario, come nel caso di molte miocardiopatie genetiche. A prescindere dalla natura dell'evento scatenante, la peculiarità comune a tutte queste cause è che, in qualche modo, producono un calo della capacità di pompa del cuore. In molti casi i pazienti permangono asintomatici o paucisintomatici in seguito alla riduzione iniziale della capacità di pompa del cuore, o sviluppano sintomi solo dopo che tale disfunzione si è mantenuta per un certo periodo. Perciò, se inserita in questa struttura concettuale, la disfunzione ventricolare sinistra è necessaria, ma non sufficiente, per lo sviluppo di IC.

La ragione precisa per cui alcuni pazienti con disfunzione ventricolare sinistra possono rimanere asintomatici non è certa; tuttavia, una possibile spiegazione è che si attivi una serie di meccanismi compensatori in seguito alla disfunzione ventricolare e/o al danno cardiaco, e questi sembrano in grado di sostenere e regolare la funzionalità del VS per un periodo che può durare mesi o anni. L'elenco dei meccanismi compensatori che sono stati descritti finora include: 1) l'attivazione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone (RAA) e del sistema nervoso adrenergico, che sono responsabili del mantenimento della gittata cardiaca attraverso l'aumento della ritenzione di sali e acqua (Fig. 227-2), e 2) l'aumento della contrattilità cardiaca. Inoltre, si attiva una famiglia di molecole vasodilatatrici, tra cui i peptidi natriuretici atriale e cerebrale (*atrial natriuretic peptide*, ANP e *brain natriuretic peptide*, BNP), prostaglandine (PGE_2 e PGI_2) e ossido nitrico (*nitric oxide*, NO), che compensano l'eccessiva vasocostrizione periferica. Fattori genetici, sesso, età o ambiente possono influenzare questi meccanismi compensatori, che sono in grado di modulare la funzione del VS all'interno di un range fisiologico/omeostatico, così che la capacità funzionale del

soggetto sia preservata o solo minimamente ridotta. Perciò i pazienti possono rimanere asintomatici o paucisintomatici per un periodo di anni. In ogni caso, a un certo punto essi diventano francamente sintomatici, e da ciò deriva un impressionante aumento di morbilità e mortalità. Sebbene i meccanismi esatti responsabili di questa transizione non siano conosciuti, come sarà discusso più avanti, la transizione a IC sintomatica si accompagna a un'aumentata attivazione di sistemi neurormonali, adrenergici e citochine che portano a una serie di cambiamenti adattativi nel miocardio, ai quali ci si riferisce collettivamente con il termine di *rimodellamento del ventricolo sinistro*.

Diversamente dalla nostra comprensione della patogenesi dell'IC con riduzione della FE, la nostra conoscenza dei meccanismi che contribuiscono allo sviluppo di IC con FE preservata è ancora in evoluzione. Si riteneva che la disfunzione diastolica (vedi oltre) fosse il solo meccanismo responsabile dello sviluppo d'IC con FE preservata tuttavia, studi di comunità suggeriscono che possano essere importanti anche altri meccanismi, quali un aumento della rigidità vascolare e ventricolare (*ventricolo-vascolare*).

MECCANISMI DI BASE DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA

Il rimodellamento del ventricolo sinistro si sviluppa in risposta a una serie di complessi eventi che avvengono a livello cellulare e molecolare. Queste alterazioni includono: 1) ipertrofia dei miociti, 2) alterazioni nelle proprietà contrattili dei miociti, 3) perdita progressiva di miociti per necrosi, apoptosi e morte cellulare autofagica, 4) desensibilizzazione beta-adrenergica, 5) funzione energetica e metabolismo miocardico anormali, e 6) riorganizzazione della matrice extracellulare con perdita della struttura collagenica organizzata che circonda i miociti e conseguente rimpiazzo con una matrice interstiziale di collagene che non è in grado di fornire un adeguato supporto strutturale ai miociti. Gli stimoli biologici alla base di questi profondi cambiamenti includono lo stiramento meccanico dei miociti, i neurormoni circolanti (per es., noradrenalina, angiotensina II), citochine infiammatorie (per es., fattore di necrosi tumorale [*tumor necrosis factor*, TNF]), altri peptidi e fattori di crescita (per es., endotelina), e specie reattive dell'ossigeno (per es., superossido, NO). Sebbene ci si riferisca all'insieme di queste molecole come *neurormoni*, questa terminologia storica è talvolta fuorviante in quanto i neurormoni classici, quali la noradrenalina e l'angiotensina II, possono anche essere sintetizzati direttamente nel miocardio e quindi possono agire sia in modo autocrino, che in modo paracrino. Ciononostante, il concetto centrale è che una prolungata sovraespressione di queste molecole biologicamente attive contribuisce alla progressione dell'IC in virtù degli effetti deleteri che essi esercitano sul cuore e sulla circolazione. Infatti, questa analisi fornisce il razionale clinico per l'utilizzo di agenti farmacologici che antagonizzano tali sistemi (per es., ACE-inibitori e beta-bloccanti) nel trattamento dei pazienti con IC.

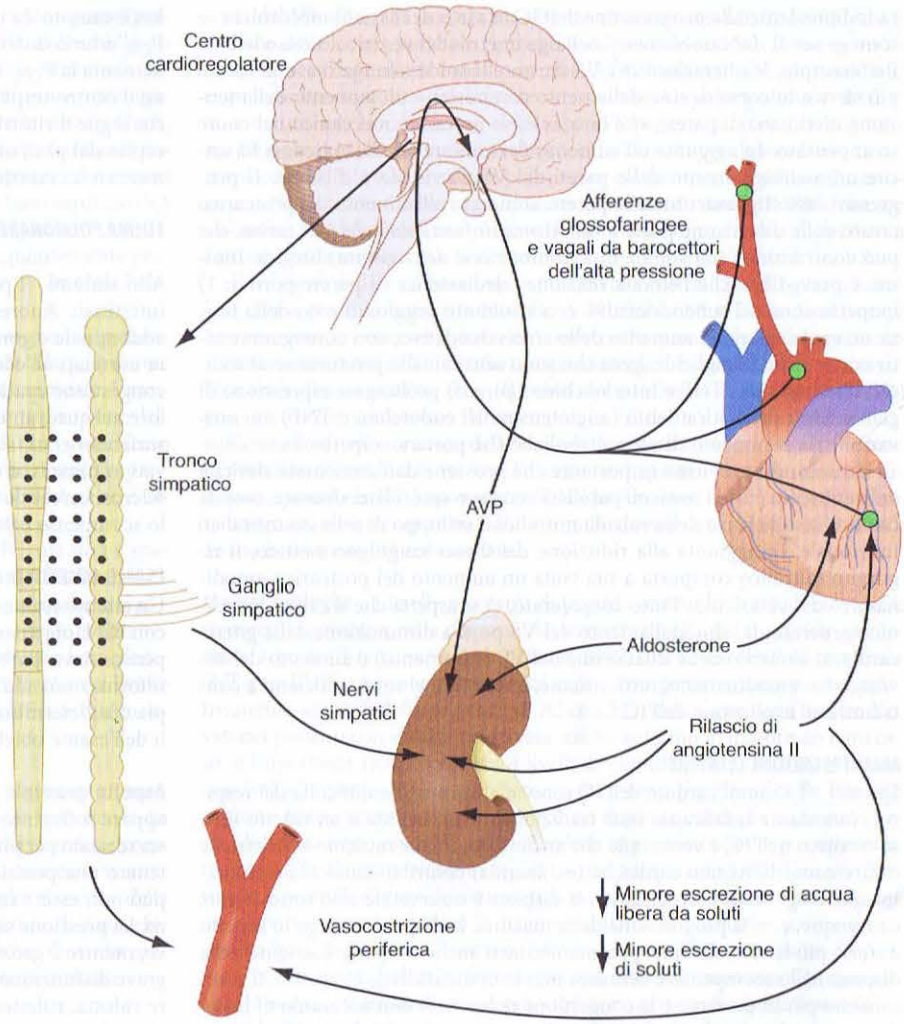


FIGURA 227-2 Attivazione dei sistemi neurormonali nell'insufficienza cardiaca. La riduzione della gittata cardiaca nei pazienti con insufficienza cardiaca comporta un minor stimolo per i barocettori ad alta pressione (cerchi) nel ventricolo sinistro, nel seno carotideo e nell'arco aortico. Questo porta alla generazione di segnali afferenti al sistema nervoso centrale (SNC) che stimolano i centri cardioregolatori nel cervello, che stimolano il rilascio di arginina vasopressina (AVP) dall'ipofisi posteriore. L'AVP (od ormone antidiuretico, ADH) è un potente vasocostrittore che aumenta la permeabilità dei dotti collettori renali, portando al riassorbimento di acqua libera. Questi segnali afferenti al SNC attivano inoltre le vie del sistema nervoso simpatico efferente che innervano cuore, reni, vasi periferici e muscoli scheletrici. La stimolazione simpatica del rene porta a un rilascio di renina, con un conseguente aumento dei livelli circolanti di angiotensina II e di aldosterone. L'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone promuove la ritenzione di acqua e sali e porta a costrizione dei vasi periferici, ipertrofia dei miociti, morte cellulare miocitaria e fibrosi miocardica. Mentre questi meccanismi neurormonali facilitano l'adattamento a breve termine preservando la pressione arteriosa e quindi la perfusione degli organi vitali, si ritiene che questi stessi meccanismi neurormonali contribuiscano alle alterazioni organiche terminali nel cuore e nella circolazione e all'eccessiva ritenzione idrosalina nell'insufficienza cardiaca avanzata. (*Da*: E Braunwald: Pathophysiology of heart failure, in *Braunwald's Heart Disease*, 7ª ed, D Zipes et al [eds]. Philadelphia, Elsevier Saunders, pp 509-538,2005; e adattata da Schrier RW, Abraham WT: N Engl J Med 341:577,1999.)

Disfunzione sistolica Per capire come i cambiamenti che avvengono nei miociti cardiaci scompensati contribuiscano a deprimere la funzione sistolica del VS nell'IC, è istruttivo per prima cosa rivedere la biologia delle cellule muscolari cardiache (Cap. 217). Un'attivazione neurormonale prolungata comporta alterazioni trascrizionali e post-trascrizionali nei geni e nelle proteine che regolano l'accoppiamento eccitazione-contrazione e le interazioni crociate (vedi Fig. 217-7). Nell'insieme, questi cambiamenti ostacolano la capacità dei miociti di contrarsi e perciò contribuiscono alla riduzione della funzione sistolica del VS osservata nei pazienti con IC.

Disfunzione diastolica Il rilasciamento miocardico è un processo ATP-dipendente che è regolato dall'assorbimento di calcio citoplasmatico nel reticolo sarcoplasmatico (RS) da parte della Ca^{2+} adenosina trifosfatasi del reticolo sarcoplasmatico (*sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} adenosine triphosphatase*, SERCA2A) e all'estrusione di calcio dalle pompe sarcolemmatiche (vedi Fig. 217-7). Di conseguenza, riduzioni nella concentrazione dell'ATP, come avviene nell'ischemia, possono interferire con questi processi e portare a un rallentamento nel rilasciamento miocardico. In alternativa, se il riempimento del VS è ritardato a causa della riduzione della sua compliance (per es., per ipertrofia o fibrosi), le pressioni di riempimento del ventricolo sinistro rimangono analogamente elevate al termine della diastole (vedi Fig. 217-11). Un aumento nella frequenza cardiaca accorcia in modo sproporzionato il tempo di riempimento diastolico, fatto che può portare a elevate pressioni di riempimento, in particolare in un ventricolo non dilatabile. Elevate pressioni di riempimento telediastolico del VS comportano un aumento della pressione nei capillari polmonari, contribuendo alla dispnea che accusano i pazienti con disfunzione diastolica. È importante osservare che nei pazienti con IC la disfunzione diastolica può avvenire da sola o in combinazione con disfunzione sistolica.

Rimodellamento del ventricolo sinistro Il termine *rimodellamento ventricolare* si riferisce alle variazioni di massa, volume, forma del VS e composizione del cuore in seguito a danno cardiaco e/o a condizioni anomale di carico emodinamico. Il rimodellamento del VS può contribuire in manie-

ra indipendente alla progressione dell'IC in virtù dei carichi meccanici che sono generati dai cambiamenti nella geometria del ventricolo rimodellato. Per esempio, le alterazioni del VS da un ellissoide allungato a una forma più sferica in corso di rimodellamento comportano un aumento della tensione meridiana di parete, che crea *ex novo* un carico meccanico nel cuore scompensato. In aggiunta all'aumento del volume telediastolico, si ha anche un assottigliamento delle pareti del VS che inizia a dilatarsi. Il progressivo assottigliamento della parete, sommato all'aumento del postcarico creato dalla dilatazione porta a un *mismatch funzionale del postcarico*, che può contribuire a sua volta a una diminuzione della gittata sistolica. Inoltre, è prevedibile che l'elevata tensione telediastolica di parete porti a: 1) ipoperfusione del subendocardio, con risultante peggioramento della funzione ventricolare, 2) aumento dello stress ossidativo, con conseguente attivazione delle famiglie dei geni che sono sensibili alla produzione di radicali liberi (per es., TNF e interleuchina 1β), e 3) prolungata espressione di geni attivati dallo stiramento (angiotensina II, endotelina e TNF) e/o attivazione da stiramento di vie metaboliche che portano a ipertrofia.

Un secondo problema importante che proviene dall'aumentata sfericità del ventricolo è che i muscoli papillari vengono spinti lateralmente, così da causare insufficienza della valvola mitralica e sviluppo di reflusso mitralico funzionale. In aggiunta alla riduzione del flusso sanguigno eiettato, il rigurgito mitralico comporta a sua volta un aumento del postcarico emodinamico del ventricolo. Tutto considerato, ci si aspetta che il carico meccanico generato dal rimodellamento del VS porti a diminuzione della gittata cardiaca, aumento della dilatazione del VS (stiramento) e aumento del sovraccarico emodinamico; tutti insieme, questi fattori sono sufficienti a contribuire all'evoluzione dell'IC.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Sintomi I sintomi cardine dell'IC sono affaticamento e difficoltà del respiro. Nonostante la fatica sia stata tradizionalmente ascritta a un ridotto flusso cardiaco nell'IC, è verosimile che anche le anomalie muscolo-scheletriche e altre comorbilità non cardiache (es. anemia) contribuiscano alla sintomatologia. Negli stadi precoci di IC, la dispnea è osservabile solo sotto sforzo; comunque, con la progressione della malattia, la dispnea insorge in seguito a sforzi più lievi e, alla fine, può manifestarsi anche a riposo. L'origine della dispnea nello scompenso è verosimilmente multifattoriale (Cap. 33). Il meccanismo più importante è la congestione polmonare con accumulo di liquidi interstiziali o intra-alveolari, che attivano i recettori J juxtacapillari, che a loro volta stimolano la respirazione rapida e superficiale caratteristica della dispnea cardiaca. Altri fattori che contribuiscono alla dispnea sotto sforzo includono la riduzione della compliance polmonare, l'aumento delle resistenze delle vie aeree, l'affaticamento dei muscoli respiratori e/o del diaframma e l'anemia. La dispnea può diventare meno frequente con l'insorgenza di scompenso del ventricolo destro (VD) e di insufficienza tricuspidale.

ORTOPNEA L'ortopnea, che è definita come dispnea che insorge in posizione sdraiata, è solitamente una manifestazione tardiva dell'IC rispetto alla dispnea da sforzo. Essa è il risultato della ridistribuzione dei liquidi dalla circolazione splancnica e dalle estremità inferiori alla circolazione centrale quando il paziente è sdraiato, con un conseguente aumento della pressione capillare polmonare. La tosse notturna è una frequente manifestazione di questo processo e un sintomo frequentemente trascurato di IC. L'ortopnea è generalmente alleviata dalla posizione seduta o dall'utilizzo di più cuscini durante la notte. Sebbene la dispnea sia un sintomo relativamente specifico di scompenso, può essere presente anche in pazienti con obesità addominale o ascite e in pazienti con patologie polmonari in cui la meccanica polmonare sia favorita dalla posizione eretta.

DISPNEA PAROSSISTICA NOTTURNA (DPN) Questo termine si riferisce a episodi acuti di grave mancanza del respiro e tosse che avvengono generalmente di notte e svegliano il paziente, di solito dopo 1-3 ore di sonno. La DPN può manifestarsi con tosse e ansimi, probabilmente a causa dell'aumento della pressione nelle arterie bronchiali che comporta alla compressione delle vie aeree e che, insieme all'edema interstiziale polmonare, porta all'aumento delle resistenze al flusso di aria. Mentre l'ortopnea può essere alleviata dalla posizione seduta sul bordo del letto con le gambe penzolanti, i pazienti con DPN spesso soffrono di tosse e affanno anche dopo che hanno assunto tale posizione. L'*asma cardiaca* è strettamente correlata alla DPN, è caratterizzata da affanno secondario a broncospasmo e deve essere differenziata dall'asma primaria e dalle altre cause polmonari di affanno.

RESPIRO DI CHEYNE-STOKES Anche definito respirazione periodica o respirazione ciclica, il respiro di Cheyne-Stokes è comune nell'IC avanzata ed è solitamente associato a una bassa gittata cardiaca. Il respiro di Cheyne-Stokes è causato da una diminuita sensibilità dei centri della respirazione alla P_{CO_2} arteriosa. Vi è una fase di apnea, durante la quale la Po_2 diminuisce e aumenta la P_{CO_2}. Questi cambiamenti nei gas del sangue arterioso stimolano il centro respiratorio depresso, portando a iperventilazione e ipocapnia, cui segue il ritorno dell'apnea. Il respiro di Cheyne-Stokes può essere percepito dal paziente o dai suoi familiari come una grave dispnea o una momentanea cessazione del respiro.

EDEMA POLMONARE ACUTO Vedi Cap. 266.

Altri sintomi I pazienti con IC possono anche presentare sintomi gastrointestinali. Anoressia, nausea e senso di sazietà precoce associati a dolore addominale e gonfiore vengono lamentati frequentemente e possono essere correlati all'edema delle pareti intestinali e/o a congestione epatica. La congestione epatica e lo stiramento della sua capsula possono indurre dolore nel quadrante destro-superiore. Sintomi cerebrali, quali confusione, disorientamento, sonnolenza e alterazioni dell'umore possono essere osservati in pazienti con IC grave, in particolare in pazienti anziani con arteriosclerosi cerebrale e perfusione cerebrale ridotta. La nicturia è comune nello scompenso e può contribuire all'insonnia.

ESAME OBIETTIVO

Un attento esame obiettivo è sempre necessario nella valutazione di pazienti con IC. L'obiettivo dell'esame è aiutare a comprendere la causa dello scompenso, come pure determinare la gravità della sindrome. L'ottenimento di informazioni addizionali circa il profilo emodinamico, la risposta alla terapia e la determinazione della prognosi sono importanti finalità addizionali dell'esame obiettivo.

Aspetto generale e segni vitali Nell'IC lieve o moderata, il paziente non appare sofferente a riposo, tranne per la sensazione di disagio quando resta sdraiato per più di alcuni minuti. Nell'IC più grave, il paziente deve mantenere una posizione seduta verticale, può avere un respiro difficoltoso e può non essere in grado di finire una frase a causa della brevità del respiro. La pressione sanguigna sistolica può essere normale o elevata nell'IC lieve, mentre è generalmente ridotta nello scompenso avanzato a causa della grave disfunzione ventricolare sinistra. La pressione differenziale può essere ridotta, riflettendo la diminuzione della gittata sistolica. La tachicardia sinusale è un segno non specifico causato dall'aumentata attività adrenergica. La vasocostrizione periferica porta a un raffreddamento delle estremità periferiche e alla cianosi delle labbra e del letto delle unghie, anch'essa causata da un'eccessiva attività adrenergica.

Vene giugulari (Vedi anche Cap. 220) L'esame delle vene giugulari fornisce una stima della pressione dell'atrio destro. La pressione venosa giugulare è meglio apprezzata con il paziente sdraiato, con la testa sollevata a 45°. La pressione venosa giugulare dovrebbe essere quantificata in centimetri di acqua (normale ≤8 cm) stimando l'altezza della colonna di sangue al di sopra dell'angolo sternale in cm e aggiungendo in seguito 5 cm. Nei primi stadi dell'IC, la pressione venosa può essere normale a riposo, ma diventa eccessivamente elevata esercitando una pressione prolungata (circa 1 minuto) sull'addome (reflusso addomino-giugulare positivo). Onde *v* giganti indicano la presenza di reflusso tricuspidale.

Obiettività polmonare Crepitii polmonari (rantoli o crepitazioni) derivano dalla trasudazione di fluidi dallo spazio intravascolare agli alveoli. Nei pazienti con edema polmonare, possono essere sentiti chiaramente rantoli in entrambi i campi polmonari e possono essere accompagnati da affanno espiratorio (asma cardiaca). Quando sono presenti in pazienti senza patologie polmonari concomitanti, i rantoli sono specifici per l'IC. Fondamentalmente, i rantoli sono spesso assenti in pazienti con IC cronica, anche quando le pressioni di riempimento del VS sono elevate, a causa dell'aumentato drenaggio linfatico del fluido alveolare. Il versamento pleurico è conseguente a un'elevazione della pressione capillare pleurica cui segue la trasudazione di fluidi all'interno delle cavità pleuriche. Dal momento che le vene pleuriche drenano sia nelle vene sistemiche sia nelle polmonari, il versamento pleurico avviene più comunemente in concomitanza con uno scompenso biventricolare. Sebbene i versamenti pleurici siano spesso bilaterali nell'IC, quando sono unilaterali si presentano più frequentemente nello spazio pleurico destro.

Obiettività cardiaca L'obiettività cardiaca, sebbene sia essenziale, spesso non fornisce informazioni utili riguardo la gravità dell'IC. Se è presente cardiomegalia, il punto di massima pulsazione (*point of maximal impulse*, PMI) è solitamente dislocato sotto il quinto spazio intercostale e/o lateralmente

alla linea mesoclaveare, e l'itto è palpabile su due interspazi. Una grave ipertrofia del VS comporta un itto prolungato. In alcuni pazienti è udibile un terzo tono cardiaco (S_3), palpabile all'apice. I soggetti con un ventricolo destro dilatato o ipertrofico possono avere un impulso sostenuto e prolungato sulla linea parasternale sinistra che si estende per tutta la sistole. Un S_3 (o *galoppo protodiastolico*) è più comunemente presente in pazienti con sovraccarico di volume che soffrono di tachicardia e tachipnea, ed è spesso segno di grave compromissione emodinamica. Un quarto tono cardiaco (S_4) non è un segno specifico di IC, ma è spesso presente in pazienti con disfunzione diastolica. In soggetti con IC avanzata sono frequentemente presenti i soffi da insufficienza mitralica o tricuspidale.

Addome ed estremità L'epatomegalia è un importante segno nei pazienti con IC. Se presente, il fegato ingrossato è spesso dolente alla palpazione e può pulsare durante la sistole se è presente un rigurgito tricuspidale. L'ascite, segno tardivo, compare come conseguenza dell'aumentata pressione delle vene epatiche e delle vene che drenano il peritoneo. L'ittero, anch'esso un reperto tardivo dell'IC, consegue alla riduzione della funzionalità epatica secondaria alla congestione del fegato e all'ipossia epatocellulare ed è associato ad aumento della bilirubina sia diretta che indiretta.

L'edema periferico è una manifestazione cardine dell'IC, ma non è specifica e solitamente è assente in quei pazienti che sono stati trattati in modo adeguato con diuretici. Gli edemi periferici sono generalmente simmetrici e declivi, si presenta prevalentemente a livello delle caviglie e della regione pretibiale nei pazienti deambulanti. Nei pazienti costretti a letto, l'edema può essere rilevabile nella regione sacrale (*edema presacrale*) e a livello dello scroto. Edemi di lunga durata possono essere associati a indurimento e pigmentazione della cute.

Cachessia cardiaca In caso di IC cronica grave, è possibile osservare un marcato calo ponderale e cachessia. Sebbene il meccanismo patogenetico della cachessia non sia de tutto chiarito, è verosimilmente multifattoriale, e comprende innalzamento del metabolismo basale, anoressia, nausea e vomito dovuti a epatomegalia congestizia e a gonfiore addominale, aumento della concentrazione di citochine circolanti quali il TNF e riduzione dell'assorbimento intestinale dovuto a congestione delle vene enteriche. Quando presente, la cachessia comporta una prognosi complessivamente infausta.

DIAGNOSI

La diagnosi di IC è relativamente chiara quando il paziente presenta i classici segni e sintomi dell'IC; comunque, questi non sono né specifici, né sensibili. Di conseguenza, la chiave per porre diagnosi è avere un alto indice di sospetto, in particolare per i pazienti a rischio elevato. Quando questi pazienti si presentano con segni e sintomi di IC, dovrebbero essere eseguiti ulteriori esami di laboratorio.

Esami di laboratorio di routine Ai pazienti con IC di nuova insorgenza e a quelli con IC cronica e scompenso acuto va prescritto un emocromo completo, gli elettroliti, azoto ureico ematico, creatinina sierica, enzimi epatici e analisi delle urine. In pazienti selezionati deve essere valutata la presenza di diabete mellito (glicemia a digiuno o test di tolleranza orale al glucosio), dislipidemia (quadro lipidico a digiuno) e anomalie tiroidee (livello degli ormoni stimolanti la tiroide).

Elettrocardiogramma (ECG) Un ECG di routine a 12 derivazioni è sempre raccomandato. Il ruolo fondamentale dell'ECG è quello di valutare il ritmo cardiaco, determinare la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra o di un precedente IM (presenza o assenza di onde Q), come pure definire la durata del QRS per accertare se il paziente potrà trarre beneficio da una terapia (re) sincronizzante (vedi oltre). Un ECG normale esclude verosimilmente una disfunzione sistolica del VS.

Radiografia del torace Questo esame fornisce informazioni utili riguardo le dimensioni e la forma cardiaca, così come lo stato della circolazione polmonare, e può identificare cause non cardiache dei sintomi del paziente. Sebbene i pazienti con IC acuta mostrino segni di ipertensione polmonare, edema interstiziale e/o edema polmonare, la maggioranza dei pazienti con IC cronica non ha segni. L'assenza di questi reperti in pazienti con IC cronica riflette l'aumentata capacità del sistema linfatico di rimuovere i fluidi interstiziali e/o polmonari.

Valutazione della funzione del VS Le tecniche di imaging cardiaco non invasivo (Cap. 222) sono essenziali ai fini di diagnosi, valutazione e gestione dell'IC. Il test più utile è l'ecocardiogramma Doppler bidimensionale, che è in grado di fornire una stima semiquantitativa delle dimensioni e delle funzioni del VS, oltre alla presenza o assenza di anomalie della motilità valvolare e/o della cinesi parietale (indicativi di precedente IM). Il riscontro di dilatazione atriale sinistra e di ipertrofia del VS, insieme alle anormalità di riempimento diastolico del VS, rilevato tramite Doppler pulsato e tissutale, sono utili per la valutazione dell'IC con FE preservata. L'ecocardiogramma Doppler bidimensionale è inoltre fondamentale per determinare la dimensione del VD e le pressioni polmonari, elementi critici nella valutazione e nella gestione del cuore polmonare (vedi oltre). Anche la RM fornisce un'analisi esaustiva dell'anatomia e della funzione cardiaca e rappresenta l'attuale *gold standard* per la determinazione di massa e volume del VS.

Il migliore indice di funzione ventricolare sinistra è la FE (gittata sistolica divisa per il volume telediastolico). Poiché la FE è facile da misurare con test non invasivi ed è di facile concettualizzazione, ha guadagnato un vasto consenso tra i clinici. Sfortunatamente, la FE ha dei limiti come indice reale di contrattilità, dal momento che è influenzata da alterazioni del precarico e del postcarico. Per esempio, la FE del VS è aumentata nell'insufficienza mitralica a causa dell'eiezione di sangue nell'atrio sinistro a bassa pressione. Ciononostante, con l'eccezione di quanto precedentemente discusso, quando la FE è normale (≥50%), la funzione sistolica è solitamente adeguata, mentre, quando la FE è significativamente ridotta (<30-40%), anche la contrattilità è diminuita.

Marker biologici I livelli circolanti di peptide natriuretico atriale sono utili strumenti aggiuntivi nella diagnosi dei soggetti con IC. Sia il peptide natriuretico tipo-B (*B-type natriuretic peptide*, BNP) che il pro-BNP N-terminale (NT-pro-BNP), che sono rilasciati dal cuore scompensato, sono marker relativamente sensibili della presenza di IC con FE ridotta; essi sono inoltre elevati nei pazienti con una FE preservata, anche se in modo minore. In ogni caso, è importante riconoscere che i livelli di peptide natriuretico aumentano con l'età e in presenza di insufficienza renale, sono più elevati nelle donne e possono essere aumentati nello scompenso destro, qualunque sia la sua causa. I livelli possono essere falsamente ridotti in pazienti obesi e possono normalizzarsi in alcuni pazienti in seguito a una terapia adeguata. Una concentrazione normale di peptide natriuretico in un soggetto non trattato è di estrema importanza per escludere la diagnosi di IC. Altri biomarker, come la troponina T e I, la proteina C-reattiva, i recettori per il TNF e l'acido urico, possono essere elevati nell'IC e forniscono importanti informazioni prognostiche. Misurazioni seriali di uno o più marker possono infine indirizzare la terapia dell'IC, anche se non sono attualmente raccomandate per questo scopo.

Test da sforzo I test da sforzo su tapis roulant o cyclette non rappresentano test di routine per i pazienti con IC, ma sono entrambi utili per determinare la necessità di trapianto cardiaco in pazienti con IC avanzata (Cap. 228). Un picco di assorbimento di ossigeno (V_{O_2}) <14 ml/kg per minuto è associato a una prognosi sfavorevole. È stato dimostrato che pazienti con una V_{O_2} <14 ml/kg per minuto, in generale, hanno una sopravvivenza migliore con il trapianto che con la terapia farmacologica.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

L'IC somiglia, ma deve essere distinta, da: 1) situazioni in cui si ha congestione circolatoria secondaria ad anomala ritenzione di acqua e sali, ma in cui non c'è alterazione della struttura o funzione cardiaca (per es., insufficienza renale) e 2) da cause non cardiache di edema polmonare (per es., sindrome da sofferenza respiratoria acuta). Nella maggior parte dei pazienti che si presentano con i segni e sintomi classici dell'IC, la diagnosi è relativamente chiara. In ogni caso, anche i clinici esperti hanno difficoltà nel distinguere la dispnea cardiaca da quella di origine polmonare (Cap. 33). In questo caso possono essere molto utili i test di imaging non invasivi, i biomarker, i test di funzionalità polmonare e la radiografia del torace. Livelli molto bassi di BNP o NT-pro-BNP possono essere utili nell'escludere cause cardiache di dispnea. Edemi alle caviglie possono esseri secondari a vene varicose, obesità, patologie renali o effetti gravitazionali. Quando l'IC si sviluppa in pazienti con una FE preservata, può essere difficile determinarne il contributo relativo alla dispnea che insorge in corso di patologie polmonari croniche e/od obesità.

TRATTAMENTO INSUFFICIENZA CARDIACA

L'IC può essere vista come un continuum che è costituito da quattro gradi intercorrelati. Lo *stadio A* comprende i pazienti ad alto rischio di sviluppare IC ma che non hanno malattie cardiache strutturali né sintomi di IC (per es., pazienti con diabete mellito o ipertensione). Lo *stadio B* comprende i pazienti che hanno malattie cardiache strutturali ma non presentano sintomi di IC (per es., pazienti con un precedente IM e disfunzione asintomatica del VS). Lo *stadio C* comprende i pazienti che hanno una malattia cardiaca strutturale e che hanno sviluppato sintomi di IC (per es., pazienti con pregresso IM con dispnea e affan-

TABELLA 227-2 CLASSIFICAZIONE DELLA NEW YORK HEART ASSOCIATION

Capacità funzionale	Valutazione obiettiva
Classe I	Pazienti con malattia cardiaca ma senza conseguenti limitazioni dell'attività fisica. L'attività fisica ordinaria non è causa di affaticamento ingiustificato, palpitazioni, dispnea o dolore anginoso.
Classe II	Pazienti con malattia cardiaca che provoca minime limitazioni all'attività fisica. Stanno bene a riposo. L'attività fisica ordinaria provoca affaticamento, palpitazioni, dispnea o dolore anginoso.
Classe III	Pazienti con malattia cardiaca che provoca marcate limitazioni all'attività fisica. Stanno bene a riposo. Sforzi inferiori all'ordinario causano affaticamento, palpitazioni, dispnea o dolore anginoso.
Classe IV	Pazienti con malattia cardiaca che provoca incapacità di eseguire ogni attività fisica senza disagio. I sintomi dell'insufficienza cardiaca o della sindrome anginosa possono essere presenti anche a riposo. Se si inizia una qualsiasi attività fisica, la sintomatologia aumenta.

Fonte: Adattata da New York Heart Association, Inc., *Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis*, 6th ed. Boston, Little Brown, 1964, p. 114.

no). Lo *stadio D* include i pazienti con IC refrattaria che necessitano di interventi particolari (per es., pazienti con IC refrattaria che sono in attesa di trapianto di cuore). In questo continuum, dovrebbe essere fatto ogni tentativo per prevenire l'IC, non solo trattando le cause di IC prevenibili (per es., ipertensione), ma anche trattando i pazienti in stadio B e C con farmaci che rallentino la progressione della malattia (per es., ACE-inibitori e beta-bloccanti) e gestendo i sintomi dei pazienti in stadio D.

DEFINIRE UNA STRATEGIA TERAPEUTICA APPROPRIATA PER L'IC CRONICA Una volta che i pazienti hanno sviluppato una patologia cardiaca strutturale, la terapia dipende dalla classificazione funzionale NYHA **(Tab. 227-2)**. Nonostante questo sistema sia notoriamente soggettivo e abbia un'ampia variabilità che dipende dall'osservatore, esso è perdurato nel tempo e continua a essere ampiamente applicato per i pazienti con IC. Per i soggetti che hanno sviluppato una disfunzione sistolica del VS ma che permangono asintomatici (classe I), l'obiettivo dovrebbe essere di rallentare la progressione della malattia bloccando il sistema neurormonale che induce rimodellamento cardiaco (vedi oltre). Per coloro che hanno sviluppato sintomi (classe II-IV), l'obiettivo primario dovrebbe essere di limitare la ritenzione dei fluidi, diminuire le disabilità e ridurre il rischio di un'ulteriore progressione della malattia e di morte. Questi obiettivi in genere richiedono una strategia terapeutica che combini diuretici (per controllare la ritenzione di acqua e sali) con interventi neurormonali (per minimizzare il rimodellamento ventricolare).

GESTIONE DELL'IC CON RIDOTTA FRAZIONE DI EIEZIONE (<40%) **Misure generali** I clinici devono effettuare test di screening e trattare comorbilità come ipertensione, CAD, diabete mellito, anemia e alterazioni della respirazione nel sonno, dal momento che queste condizioni tendono a esacerbare l'IC. I pazienti scompensati dovrebbero essere spinti a smettere di fumare e a limitare il consumo di alcol a non più di due drink standard al giorno negli uomini e a non più di uno al giorno nelle donne. I soggetti che si sospetta abbiano una miocardiopatia indotta dall'alcol dovrebbero astenersi subito e indefinitamente dall'assunzione di alcol. Vanno evitati l'esposizione a temperature estreme e l'esercizio fisico intenso. Alcuni farmaci peggiorano l'IC e dovrebbero anch'essi essere evitati **(Tab. 227-3)**. Per esempio, i farmaci antinfiammatori non steroidei, inclusi gli inibitori della ciclo-ossigenasi 2, non sono consigliati in pazienti con IC cronica poiché aumentano marcatamente il rischio di insufficienza renale e la ritenzione idrica in presenza di una funzionalità renale ridotta o di terapia con ACE-inibitori. I pazienti dovrebbero essere vaccinati contro l'influenza e lo pneumococco al fine di prevenire le infezioni respiratorie. È ugualmente importante informare il paziente e la sua famiglia sull'importanza di una dieta appropriata, così come sull'importanza della compliance alla terapia medica. Si è visto che è utile una supervisione della cura dei pazienti esterni da parte di infermieri specializzati o di assistenti medici e/o in cliniche specializzate per l'IC, in particolare nei pazienti con scompenso avanzato.

TABELLA 227-3 FATTORI CHE POSSONO SCATENARE SCOMPENSO ACUTO IN PAZIENTI CON INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA

- Abusi alimentari
- Ischemia/infarto miocardico
- Aritmie (bradicardiche o tachicardiche)
- Sospensione della terapia dell'IC
- Infezioni
- Anemia
- Avvio di terapie mediche che peggiorano l'IC
  - Calcio-antagonisti (verapamil, diltiazem)
  - Beta-bloccanti
  - Farmaci antinfiammatori non steroidei
  - Agenti antiaritmici (tutti i farmaci di classe I, sotalolo [classe III])
  - Anticorpi anti-TNF
- Consumo di alcol
- Gravidanza
- Ipertensione ingravescente
- Insufficienza valvolare acuta

Nota: IC, insufficienza cardiaca; TNF, fattore di necrosi tumorale.

Attività Sebbene nell'IC non siano raccomandati sforzi fisici intensi, è stato dimostrato che un modesto esercizio fisico continuativo è benefico nei pazienti con scompenso di classe I-III NYHA. Per i pazienti normovolemici, un esercizio regolare isotonico come camminare o andare su una cyclette, se tollerato, dovrebbe essere incoraggiato. Alcuni trial sull'allenamento allo sforzo hanno portato a risultati incoraggianti, con riduzione dei sintomi, aumentata resistenza all'esercizio e miglioramento nella qualità e durata di vita. I benefici della perdita di peso ottenuti riducendo l'introito calorico non sono stati ancora chiaramente dimostrati, anche se probabili.

Dieta La restrizione dietetica di sodio (2-3 g/die) è raccomandata in tutti i pazienti con IC e FE sia preservata che depressa. Ulteriori restrizioni (<2 g/die) possono essere prese in considerazione nell'IC moderata e grave. Riduzioni dell'assunzione idrica non sono in genere necessarie a meno che il paziente non sviluppi iponatremia (<130 mEq/l), che può instaurarsi in seguito all'attivazione del sistema renina-angiotensina, all'eccessiva escrezione di ormone antidiuretico o alla perdita di sali in eccesso d'acqua per uso di diuretici. La restrizione idrica (<2 l/die) dovrebbe essere consigliata nei pazienti iponatriemici o per coloro nei quali è difficile controllare la ritenzione di acqua nonostante le elevate dosi di diuretici e la riduzione dell'assunzione di sodio con la dieta. Un'integrazione calorica è raccomandata per i pazienti con IC avanzata e perdita di peso non intenzionale o debolezza muscolare (cachessia cardiaca); tuttavia, per questi soggetti non sono raccomandati gli steroidi anabolizzanti a causa dei potenziali problemi di ritenzione idrica. L'uso di integratori dietetici ("nutriceutici") dovrebbe essere evitato nel trattamento dell'IC sintomatica per l'assenza di vantaggi documentati e le potenziali interazioni significative (avverse) con le terapie collaudate dell'IC.

Diuretici Molte delle manifestazioni cliniche dell'IC moderata o grave derivano da un'eccessiva ritenzione di sali e acqua che conduce all'espansione della volemia e a sintomi congestizi. I diuretici **(Tab. 227-4)** sono gli unici agenti farmacologici in grado di controllare adeguatamente la ritenzione di fluidi nelle forme avanzate e dovrebbero essere utilizzati per ripristinare e mantenere una normale volemia nei pazienti con sintomi congestizi (dispnea, ortopnea, edema) o con segni di elevate pressioni di riempimento (rantoli, distensione venosa giugulare o edemi periferici). Furosemide, torsemide e bumetanide agiscono sull'ansa di Henle (*diuretici dell'ansa*) inibendo in modo reversibile il riassorbimento di Na^+, K^+ e Cl^- nella porzione ascendente dell'ansa di Henle; tiazide e metolazone riducono il riassorbimento di Na^+ e Cl^- nella prima metà del tubulo convoluto distale; i diuretici a risparmio di potassio, come lo spironolattone, agiscono a livello del dotto collettore.

Sebbene tutti i diuretici aumentino l'escrezione di sodio e il volume urinario, essi differiscono per la loro efficacia e per le proprietà farmacologiche. Mentre i diuretici dell'ansa aumentano l'escrezione frazionale di sodio del 20-25%, i diuretici tiazidici l'aumentano solo del 5-10% e tendono a perdere efficacia nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave (creatinina >2,5 mg/dl). Quindi i diuretici dell'ansa sono in genere richiesti per ripristinare la normale volemia nei pazienti con IC. I diuretici dovrebbero essere inizialmente somministrati a basse dosi (Tab. 227-4) e poi attentamente titolati a dosaggi crescenti per alleggerire i segni e sintomi del sovraccarico di fluidi, nel tentativo di ottenere il "peso asciutto" del paziente. Ciò richiede tipicamente molteplici aggiustamenti del dosaggio per diversi giorni e talvolta settimane nei pazienti con grave sovraccarico idrico. La somministrazione endovenosa di diuretici può rendersi necessaria per risolvere una congestione in modo acuto e può essere fatta in sicurezza nel paziente ambulatoriale. Una volta che è stata attenuata la congestione, il trattamento con diuretici dovrebbe essere continuato per prevenire le recidive di ritenzione idrosalina.

La refrattarietà alla terapia diuretica può essere dovuta alla non compliance del paziente, a un effetto diretto dell'uso cronico di diuretici sul rene, o alla progressione dell'IC sottostante. L'aggiunta di tiazide o metolazone, una o due volte al giorno, ai diuretici dell'ansa può essere presa in considerazione nei pazienti con ritenzione idrica persistente nonostante le dosi elevate di diuretici dell'ansa. Il metolazone è generalmente più potente e ha una maggiore durata d'azione rispetto ai tiazidici, in questo contesto così come nei pazienti con insufficienza renale cronica. In ogni caso, l'uso cronico giornaliero, specialmente del metolazone, dovrebbe essere evitato, se appena possibile, a causa delle possibili alterazioni degli elettroliti e della deplezione di volume. L'ultrafiltrazione e la dialisi possono essere usate in caso di ritenzione idrica refrattaria che non risponde ad alte dosi di diuretici ed è stato dimostrato essere utile nel breve periodo.

TABELLA 227-4 FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA (FE<40%)

	Dose di inizio	Dose massima
Diuretici		
Furosemide	20-40 mg/die o bid	400 mg/die[a]
Torsemide	10-20 mg/die o bid	200 mg/die[a]
Bumetanide	0,5-1,0 mg/die o bid	10 mg/die[a]
Idroclorotiazide	25 mg/die	100 mg/die[a]
Metolazone	2,5-5,0 mg/die o bid	20 mg/die[a]
ACE-inibitori		
Captopril	6,25 mg tid	50 mg tid
Enalapril	2,5 mg bid	10 mg bid
Lisinopril	2,5-5,0 mg/die	20-35 mg/die
Ramipril	1,25-2,5 mg bid	2,5-5 mg bid
Trandolapril	0,5 mg/die	4 mg/die
Bloccanti dei recettori dell'angiotensina		
Valsartan	40 mg bid	160 mg bid
Candesartan	4 mg/die	32 mg/die
Irbesartan	75 mg/die	300 mg/die[b]
Losartan	12,5 mg/die	50 mg/die
Beta-bloccanti		
Carvedilolo	3,125 mg bid	25-50 mg bid
Bisoprololo	1,25 mg/die	10 mg/die
Metoprololo succinato CR	12,5-25 mg/die	Dose ottimale 200 mg/die
Terapie aggiuntive		
Spironolattone	12,5-25 mg/die	25-50 mg/die
Eplerenone	25 mg/die	50 mg/die
Combinazione di idralazina/isosorbide dinitrato	10-25 mg/10 mg tid	75 mg/40 mg tid
Dose fissa di idralazina/isosorbide dinitrato	37,5 mg/20 mg (una compressa) tid	75 mg/40 mg (due compresse) tid
Digossina	0,125 mg/die	≤0,375 mg/die[b]

[a]La concentrazione della dose deve essere aumentata fino a che non vengono ridotti i sintomi congestizi del paziente.
[b]La dose ottimale non è stata stabilita.

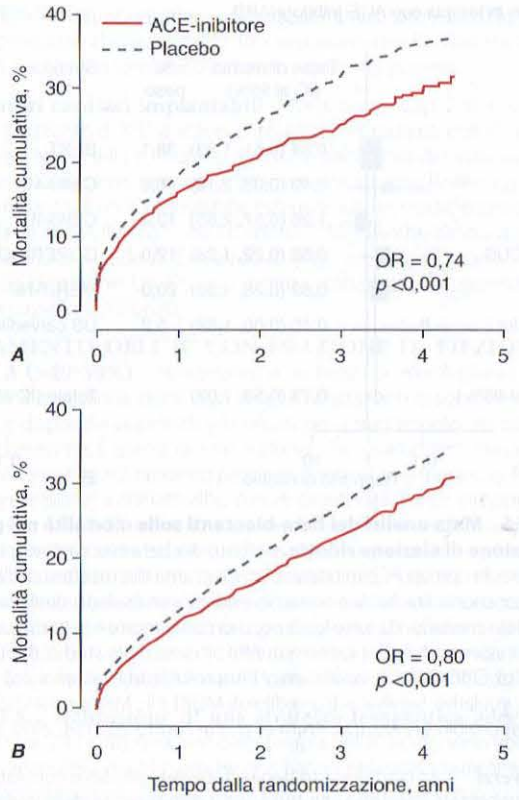


FIGURA 227-3 Meta-analisi degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta. ***A.*** Curve di Kaplan-Meier per la mortalità di 5966 pazienti affetti da insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione trattati con ACE-inibitori in seguito a infarto miocardico acuto (tre sperimentazioni). ***B.*** Curve di Kaplan-Meier per la mortalità di 12 763 pazienti con ridotta frazione di eiezione trattati con un ACE-inibitore in cinque sperimentazioni cliniche, che includono trial postinfartuali. Il beneficio degli ACE-inibitori è stato osservato precocemente e persisteva a lungo termine. (*Da:* Flather et al., *Lancet* 355:1575, 2000; con modifiche.)

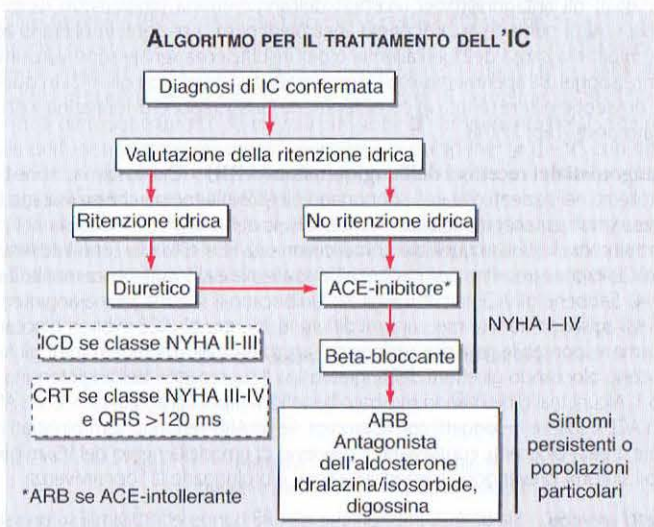


FIGURA 227-4 Algoritmo per il trattamento di pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica con ridotta frazione di eiezione. Dopo che è stata posta la diagnosi clinica di insufficienza cardiaca, è importante trattare la ritenzione idrica del paziente prima di iniziare la terapia con un ACE-inibitore (o un ARB se il paziente è ACE-intollerante). I beta-bloccanti dovrebbero essere iniziati dopo che la ritenzione idrica è stata trattata e/o l'ACE-inibitore è stato titolato al dosaggio massimo. Se il paziente resta sintomatico, possono essere aggiunti come "terapia triplice" un ARB, un antagonista dell'aldosterone o la digossina. La combinazione a dosi fisse di idralazina/isosorbide dinitrato dovrebbe essere aggiunta all'ACE-inibitore e al beta-bloccante nei pazienti afroamericani con insufficienza cardiaca di classe NYHA II-IV. In pazienti selezionati, in aggiunta alla terapia farmacologica, dovrebbe essere considerata una terapia con dispositivi. ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, bloccante dei recettori dell'angiotensina; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; IC, insufficienza cardiaca; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; NYHA, New York Heart Association.

Effetti avversi I diuretici hanno la potenzialità di provocare deplezione di volume e di elettroliti, così come di peggiorare l'azotemia. Inoltre, essi possono portare a un deterioramento dell'attivazione neurormonale e alla progressione della malattia. Uno degli effetti indesiderati più importanti della diuresi è l'alterazione dell'omeostasi del potassio (ipokaliemia o iperkaliemia), che aumenta il rischio di aritmie potenzialmente letali. In generale, sia i diuretici dell'ansa che i tiazidici portano a ipokaliemia, mentre spironolattone, eplerenone e triamterene possono portare a iperkaliemia.

PREVENZIONE DELLA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA (Tab. 227-4) I farmaci che interferiscono con l'eccessiva attivazione del sistema RAA e del sistema nervoso adrenergico possono alleviare i sintomi di IC con FE ridotta stabilizzando e/o contrastando il rimodellamento cardiaco. Riguardo ciò, gli ACE-inibitori e i beta-bloccanti si sono distinti come la pietra miliare della terapia moderna dell'IC con ridotta FE.

ACE-inibitori Vi sono prove incontestabili del fatto che gli ACE-inibitori dovrebbero essere usati sia nei pazienti sintomatici che in quelli asintomatici (**Figg. 227-3** e **227-4**) con una ridotta FE (<40%). Gli ACE-inibitori interferiscono con il sistema renina-angiotensina inibendo l'enzima responsabile della conversione dell'angiotensina I in angiotensina II. Tuttavia, poiché gli ACE-inibitori inibiscono anche la chinasi II, essi possono condurre a una *upregulation* della bradichinina, che può a sua volta incrementare gli effetti benefici della soppressione dell'angiotensina. Gli ACE-inibitori stabilizzano il rimodellamento del VS, migliorano la sintomatologia, riducono l'ospedalizzazione e prolungano la vita. Dal momento che la ritenzione idrica può attenuare gli effetti degli ACE-inibitori, prima di iniziare la terapia con questi farmaci è preferibile ottimizzare la dose di diuretici. In ogni caso, potrebbe essere necessario inizialmente ridurre la dose di diuretici, per evitare un'ipotensione sintomatica. La terapia con ACE-inibitori dovrebbe essere avviata a basse dosi, con un progressivo incremento se queste sono state ben tollerate. Il dosaggio degli ACE-inibitori va aumentato finché è simili a quello che si è dimostrato efficace nei trial clinici (Tab. 227-4). Dosi più elevate sono più efficaci rispetto a dosi più basse nella prevenzione dell'ospedalizzazione.

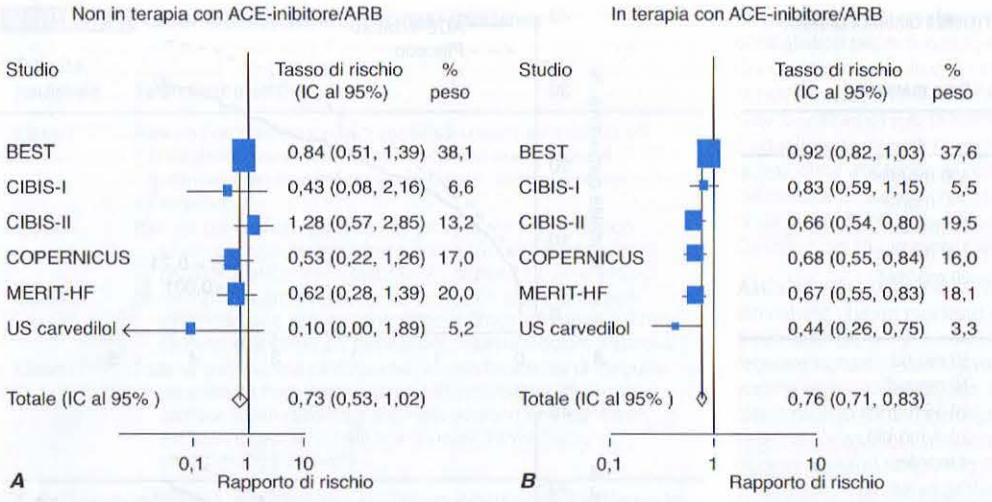


FIGURA 227-5 Meta-analisi dei beta-bloccanti sulla mortalità nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta. L'effetto dei beta-bloccanti vs. placebo in pazienti che non erano (***A***) o erano (***B***) in terapia con un ACE-inibitore o un bloccante dei recettori dell'angiotensina (ARB) all'inizio dello studio, in sei sperimentazioni cliniche. Si è messo in evidenza un risultato simile nella terapia con beta-bloccanti rispetto agli endpoint della mortalità da tutte le cause, così come morte e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca sia in presenza, sia in assenza di ACE-inibitori o di ARB all'inizio dello studio. BEST, Beta-blocker Evaluation of Survival Trial – (bucindololo); CIBIS, Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (bisoprololo); COPERNICUS, Carvedilol prOsPEctive RaNdomized Cumulative Survival – (carvedilolo); MERIT-HF, Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure (metoprololo CR/XL). (*Da:* Krum et al., *Eur Heart J* 26:2154, 2005; con modifiche.)

Effetti avversi La maggior parte degli effetti indesiderati è correlata alla soppressione del sistema renina-angiotensina. La diminuzione della pressione sanguigna e il lieve aumento dell'azotemia che può instaurarsi all'inizio della terapia sono generalmente ben tollerati e non richiedono una diminuzione delle dosi degli ACE-inibitori. In ogni caso, se l'ipotensione è accompagnata da vertigini o se l'insufficienza renale diventa grave, potrebbe essere necessario ridurre la dose dell'inibitore. La ritenzione di potassio può anch'essa diventare problematica se il paziente assume integratori di potassio o un diuretico risparmiatore di potassio.

Gli effetti avversi degli ACE-inibitori legati al rafforzamento delle chinine consistono in tosse non produttiva (10-15% dei pazienti) e angioedema (1% dei pazienti). Nei soggetti che non tollerano gli ACE-inibitori per queste cause, sono consigliati gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina (*angiotensin receptor blockers*, ARB) per la terapia di prima linea (vedi oltre). I pazienti intolleranti agli ACE-inibitori a causa dell'iperkaliemia o dell'insufficienza renale sono verosimilmente soggetti a sperimentare gli stessi effetti collaterali con gli ARB. In questi casi dovrebbe essere tenuta in considerazione l'associazione di idralazina e di un nitrato orale (Tab. 227-4).

Antagonisti dei recettori dell'angiotensina (ARB) Questi farmaci sono ben tollerati nei pazienti che non sopportano gli ACE-inibitori perché provocano loro tosse, rash cutanei e angioedema. Gli ARB dovrebbero venire usati sia nei pazienti sintomatici che in quelli asintomatici con una FE <40% che sono intolleranti agli ACE-inibitori per altre ragioni oltre all'iperkaliemia e all'insufficienza renale (Tab. 227-4). Sebbene gli ACE-inibitori e gli ARB inibiscano il sistema renina-angiotensina, essi agiscono tramite meccanismi differenti. Mentre gli ACE-inibitori bloccano l'enzima responsabile della conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, gli ARB agiscono bloccando gli effetti dell'angiotensina II sui recettori dell'angiotensina di tipo 1. Alcuni trial clinici hanno mostrato benefici terapeutici aggiungendo un ARB a un ACE-inibitore in soggetti con IC cronica. Se gli ARB vengono somministrati insieme a beta-bloccanti, contrastano il processo di rimodellamento del VS, migliorano i sintomi, prevengono l'ospedalizzazione e prolungano la sopravvivenza.

Effetti avversi Sia gli ACE-inibitori che gli ARB hanno effetti simili su pressione arteriosa, funzione renale e potassio. Perciò i problemi dell'ipotensione sintomatica, azotemia e iperkaliemia sono simili per entrambi questi farmaci.

Beta-bloccanti La terapia beta-bloccante rappresenta un passo avanti nel trattamento dei pazienti con una FE ridotta **(Fig. 227-5)**. Questi farmaci interferiscono con gli effetti dannosi di un'attivazione continuativa del sistema nervoso adrenergico grazie all'antagonismo competitivo con uno o più recettori adrenergici ($alfa_1$, $beta_1$ e $beta_2$). Sebbene ci sia un certo numero di effetti benefici bloccando tutti e tre i recettori, la maggior parte degli effetti nocivi dell'attivazione adrenergica è mediata da recettori $beta_1$. Quando vengono somministrati insieme agli ACE-inibitori, i beta-bloccanti contrastano il processo del rimodellamento del VS, migliorano la sintomatologia, prevengono l'ospedalizzazione e aumentano la sopravvivenza. Perciò i beta-bloccanti sono indicati nei pazienti con IC sintomatica o asintomatica e FE ridotta <40%.

Come gli ACE-inibitori, i beta-bloccanti dovrebbero essere iniziati a basse dosi (Tab. 227-4), seguite da un graduale incremento se le dosi più basse sono state ben tollerate. La dose dei beta-bloccanti dovrebbe essere aumentata finché non viene raggiunta la quantità che si è dimostrata efficace dei trial clinici (Tab. 227-4). Tuttavia, al contrario degli ACE-inibitori che possono essere titolati al dosaggio massimo in modo relativamente rapido, la titolazione dei beta-bloccanti dovrebbe procedere al massimo a intervalli di due settimane per volta, poiché l'inizio e/o l'incremento del dosaggio di questi farmaci potrebbe portare a un peggioramento della ritenzione idrica conseguente alla cessazione del supporto adrenergico al cuore e alla circolazione. Quindi, è importante ottimizzare la dose di diuretici prima di iniziare la terapia con i beta-bloccanti. Se si instaura un peggioramento della ritenzione idrica, è probabile che ciò accada entro 3-5 giorni dall'inizio della terapia, e che si manifesti con un aumento del peso corporeo e/o un peggioramento della sintomatologia. L'aumento della ritenzione idrica di solito viene gestito aumentando la dose di diuretici. In alcuni pazienti è necessario inoltre ridurre la quantità di beta-bloccanti.

Contrariamente alle prime segnalazioni, l'insieme dei risultati delle sperimentazioni cliniche suggerisce che la terapia con beta-bloccanti è ben tollerata dalla maggioranza (≥85%) dei pazienti con IC, includendo coloro che hanno comorbilità quali diabete mellito, pneumopatia cronica ostruttiva e patologia vascolare periferica. Ciononostante, permane un gruppo di pazienti (10-15%) che restano intolleranti ai beta-bloccanti a causa del peggioramento della ritenzione idrica o dell'ipotensione sintomatica o della bradicardia.

Effetti avversi Gli effetti indesiderati dell'uso dei beta-bloccanti sono in genere legati alle complicazioni prevedibili che derivano dalle interferenze con il sistema nervoso adrenergico. Queste reazioni avvengono generalmente entro diversi giorni dell'inizio della terapia e rispondono spesso all'aggiustamento di farmaci impiegati contemporaneamente, come sopra descritto. La terapia con beta-bloccanti può portare a bradicardia e/o esacerbare un blocco atrioventricolare. Di conseguenza, le dosi di beta-bloccanti dovrebbero essere ridotte se la frequenza cardiaca scende a <50 battiti/min e/o se si sviluppano un blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado o un'ipotensione sintomatica. I beta-bloccanti sono sconsigliati nei pazienti che soffrono di asma con broncospasmo attivo. I beta-bloccanti che inibiscono anche i recettori $alfa_1$ possono portare a effetti collaterali vasodilatatori.

Antagonisti dell'aldosterone Nonostante siano classificati come diuretici risparmiatori di potassio, le sostanze che bloccano gli effetti dell'aldosterone (spironolattone o eplerenone) hanno effetti benefici indipendenti dall'azione di queste sostanze sul bilancio del sodio. Sebbene gli ACE-inibitori possano ridurre transitoriamente la secrezione di aldosterone, con una terapia cronica l'aldosterone torna rapidamente a livelli simili a quelli precedenti alla somministrazione di ACE-inibitori. Di conseguenza, è raccomandata l'assunzione di un antagonista dell'aldosterone per quei pazienti con IC di classe NYHA IV o III (classe IV precedente) che hanno una FE ridotta (<35%) e che ricevono la terapia standard, che comprende diuretici, ACE-inibitori e beta-bloccanti. La dose degli antagonisti dell'aldosterone dovrebbe essere aumentata finché non viene raggiunta la quantità dimostratasi efficace nelle sperimentazioni cliniche (Tab. 227-4).

Effetti avversi Il problema principale dell'uso degli antagonisti dell'aldosterone è lo sviluppo di iperkaliemia potenzialmente letale, più frequente nei pazienti che assumono integratori di potassio o che hanno un'insufficienza renale sottostante. Gli antagonisti dell'aldosterone sono sconsigliati quando la creatinina sierica è >2,5 mg/dl (oppure la clearance della creatinina è <30 ml/min), o quando il potassio serico è >5,0 mmol/l. Ginecomastia dolorosa può svilupparsi nel 10-15% dei pazienti che fanno uso di spironolattone, che in questo caso può essere sostituito con eplerenone.

SOTTOGRUPPI PARTICOLARI La combinazione di idralazina e isosorbide dinitrato (Tab. 227-4) è raccomandata come parte della terapia standard in aggiunta ai beta-bloccanti e agli ACE-inibitori per gli afroamericani con IC di classe NYHA II-IV. Sebbene non siano conosciuti gli esatti meccanismi per gli effetti di questa associazione, si ritiene che questi siano secondari agli effetti benefici del NO sulla circolazione periferica. Studi recenti suggeriscono che la combinazione di idralazina e isosorbide dinitrato possa essere più efficace nei pazienti che hanno marcatori genotipici varianti (polimorfismi) nei geni che codificano per l'ossido nitrico sintasi endoteliale (NOS3) e per l'aldosterone sintasi.

TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CHE RIMANGONO SINTOMATICI Come evidenziato precedentemente, un ACE-inibitore (o un ARB) più

un beta-bloccante dovrebbero costituire la base della terapia standard per i pazienti affetti da IC con FE ridotta. Una terapia farmacologica addizionale dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti che hanno sintomi persistenti o un progressivo peggioramento nonostante la terapia ottimale con ACE-inibitori e beta-bloccanti. Sostanze che possono essere considerate parte della terapia aggiuntiva includono ARB, spironolattone, la combinazione di idralazina e isosorbide dinitrato, o digitale. La scelta ottimale di farmaci aggiuntivi nella terapia, per migliorare ulteriormente la prognosi, non è ancora ben definita. Perciò, la scelta del farmaco specifico sarà influenzata da considerazioni cliniche, quali la funzionalità renale, la concentrazione di potassio sierico, la pressione sanguigna e la razza. La triplice combinazione di un ACE-inibitore, un ARB e un antagonista dell'aldosterone dovrebbe essere usata con cautela a causa dell'elevato rischio di iperkaliemia.

La *digossina* è raccomandata per i pazienti con disfunzione sistolica del VS sintomatica che hanno una concomitante fibrillazione atriale, e dovrebbe essere presa in considerazione nei soggetti che mostrano segni e sintomi di IC con la terapia standard, che include ACE-inibitori e beta-bloccanti. La terapia con digossina è comunemente iniziata e mantenuta a dosi di 0,125-0,25 mg/die. Per la maggioranza dei pazienti, la dose dovrebbe essere di 0,125 mg/die, e il livello sierico di digossina dovrebbe essere <1,0 ng/ml, specialmente nei soggetti anziani, nei pazienti con ridotta funzione renale e in quelli longilinei con una ridotta massa corporea. Dosi (e concentrazioni sieriche) maggiori sembrano essere meno benefiche. Non c'è indicazione all'uso di dosi di carico di digossina per iniziare la terapia nei pazienti con IC.

TERAPIA ANTICOAGULANTE E ANTIPIASTRINICA I pazienti con IC sono maggiormente a rischio di eventi tromboembolici venosi e arteriosi. Nei trial clinici sull'IC, il tasso di ictus oscilla tra l'1,3 e il 2,4% l'anno. Si pensa che una ridotta funzione ventricolare sinistra promuova una relativa stasi ematica nelle camere cardiache dilatate, con un maggior rischio di formazione di trombi. Il trattamento con warfarin (obiettivo *international normalized ratio* [INR] 2,0-3,0) è raccomandato per i pazienti con IC e fibrillazione atriale parossistica o cronica, o con una storia di embolia polmonare o sistemica, che include ictus o attacchi ischemici transitori. I pazienti con miocardiopatia ischemica sintomatica o asintomatica e recente IM esteso anteriore o IM recente con un trombo documentato in VS dovrebbero venire trattati con warfarin (obiettivo INR 2,0-3,0) per i tre mesi successivi all'IM, a meno che non vi siano controindicazioni all'uso.

L'acido acetilsalicilico è consigliato in pazienti affetti da IC con cardiopatia ischemica per la prevenzione di IM e morte. In ogni caso, dosi più basse di acido acetilsalicilico (75 o 81 mg) sono preferibili per il problema di un peggioramento dell'IC a dosi maggiori.

TRATTAMENTO DELLE ARITMIE CARDIACHE (Vedi anche Cap. 226) Nel 15-30% dei pazienti con IC è presente fibrillazione atriale, frequente causa di IC. La maggior parte degli agenti antiaritmici, con l'eccezione di amiodarone e dofetilide, ha effetti inotropi negativi e ha effetti proaritmici. L'amiodarone è un antiaritmico di classe III che ha effetti inotropi negativi e/o proaritmici scarsi o nulli ed è efficace contro la maggior parte delle aritmie sopraventricolari. L'amiodarone è il farmaco di prima scelta per ripristinare e mantenere il ritmo sinusale e può migliorare il successo della cardioversione elettrica nei pazienti con IC. L'amiodarone aumenta i livelli di fenitoina e digossina, oltre a prolungare l'INR nei pazienti che assumono warfarin. Perciò è spesso necessario ridurre il dosaggio di questi farmaci del 50% quando viene iniziata la terapia con amiodarone. Il rischio di eventi avversi, quali ipertiroidismo, ipotiroidismo, fibrosi polmonare ed epatite, è relativamente basso, in particolare quando vengono somministrate dosi più basse di amiodarone (100-200 mg/die).

I defibrillatori cardiaci impiantabili (ICD, vedi oltre) sono molto efficaci nel trattamento delle recidive di tachicardia ventricolare sostenuta e/o fibrillazione ventricolare in pazienti con IC con aritmie ricorrenti e/o sincope cardiaca, e possono essere usati come terapia a sé stante o in combinazione con amiodarone e/o un beta-bloccante (Cap. 226). Non esiste una regola per trattare le aritmie ventricolari con un agente antiaritmico senza un ICD.

DISPOSITIVI TERAPEUTICI **Risincronizzazione cardiaca** Approssimativamente un terzo dei pazienti con FE ridotta e IC sintomatica (classe NYHA III-IV) presenta un QRS di durata >120 ms. Questo reperto all'ECG di conduzione anomala inter- o intraventricolare è stato usato per identificare i pazienti con contrazione ventricolare asincrona. Le conseguenze meccaniche dell'asincronia ventricolare comprendono un riempimento ventricolare subottimale, una riduzione della contrattilità del VS, durata prolungata (e quindi maggiore gravità) del rigurgito mitralico e movimento paradosso della parete settale. Il *pacing biventricolare*, anche chiamato *terapia di risincronizzazione cardiaca* (*cardiac resynchronization therapy*, CRT), stimola entrambi i ventricoli in modo quasi simultaneo, migliorando quindi il coordinamento della contrazione ventricolare e riducendo la gravità dell'insufficienza mitralica. Quando la CRT è aggiunta alla terapia medica ottimale in pazienti in ritmo sinusale, si ha una significativa diminuzione della mortalità e dell'ospedalizzazione, un'inversione del rimodellamento del VS, così come una migliore qualità di vita e resistenza agli sforzi. Di conseguenza, la CRT è raccomandata per i pazienti in ritmo sinusale con una FE <35% e un QRS >120 ms e per coloro che permangono sintomatici (classe NYHA III-IV) nonostante una terapia medica adeguata. Non sono ancora stati dimostrati i benefici della CRT nei pazienti con fibrillazione atriale, anche se dati preliminari sembrano dare una conferma positiva.

Defibrillatori cardiaci impiantabili (Vedi anche Cap. 226) È stato dimostrato che l'impianto di ICD a scopo profilattico nei pazienti con IC lieve e moderata (classe NYHA II-III) è in grado di ridurre l'incidenza di morte cardiaca improvvisa nei pazienti con miocardiopatia ischemica e non ischemica. Di conseguenza, l'impianto di un ICD dovrebbe essere tenuto in considerazione per i pazienti di classe NYHA II-III con una FE ridotta <30-35% che hanno già una terapia adeguata, che include ACE-inibitori (o ARB), un beta-bloccante e un antagonista dell'aldosterone. Un ICD può essere combinato a un pacemaker biventricolare in pazienti selezionati.

TRATTAMENTO DELL'IC CON FRAZIONE DI EIEZIONE PRESERVATA (>40-50%) Nonostante la ricchezza di informazioni riguardo alla valutazione e gestione dell'IC con una FE ridotta, non ci sono terapie farmacologiche o dispositivi approvati e/o testati per il trattamento dei pazienti con IC con FE preservata. È quindi raccomandabile che i trattamenti iniziali siano focalizzati, ove possibile, sul processo patologico sottostante (per es., ischemia miocardica, ipertensione) associato all'IC con FE preservata. Fattori precipitanti, quali la tachicardia o la fibrillazione atriale, dovrebbero essere trattati quanto più velocemente possibile attraverso il controllo della frequenza e il ripristino del ritmo sinusale quando opportuno. La dispnea può essere trattata riducendo la volemia totale (restrizione dietetica del sodio e diuretici), diminuendo il volume sanguigno centrale (nitrati) o indebolendo l'attivazione neurormonale con ACE-inibitori, ARB e/o beta-bloccanti. Il trattamento con diuretici e nitrati dovrebbe essere iniziato a basse dosi per evitare l'ipotensione e l'affaticamento.

IC ACUTA **Definizione di una strategia terapeutica adeguata** Gli obiettivi terapeutici nella gestione della terapia dell'IC acuta sono volti a: 1) stabilizzare le alterazioni emodinamiche che hanno provocato i sintomi responsabili dell'ospedalizzazione, 2) identificare e trattare i fattori reversibili che precipitano lo scompenso, e 3) ripristinare un efficace regime medico ambulatoriale che prevenga la progressione della malattia e le ricadute. Nella maggior parte dei casi ciò richiede l'ospedalizzazione, spesso in un reparto di terapia intensiva. Dovrebbe essere fatto ogni sforzo per identificare le cause precipitanti, quali infezioni, aritmie, errori dietetici, embolie polmonari, endocarditi infettive, ischemie/infarti occulti del miocardio, stress ambientale o emotivo (Tab. 227-3), dal momento che la rimozione di questi fattori è fondamentale per il successo della terapia.

I due principali determinanti emodinamici dell'IC acuta sono un'elevata pressione di riempimento del VS e una ridotta gittata cardiaca. Frequentemente la riduzione della gittata cardiaca si accompagna a un aumento della resistenza vascolare sistemica (RVS) come risultato dell'eccessiva attivazione neurormonale. Dato che queste alterazioni emodinamiche possono verificarsi singolarmente o insieme, i pazienti con IC acuta in genere presentano uno dei quattro profili emodinamici di base (**Fig. 227-6**): normale pressione di riempimento del VS con normale perfusione (profilo A), elevata pressione di riempimento del VS con normale perfusione (profilo B), elevata pressione di riempimento del VS con ridotta perfusione (profilo C) e normale o bassa pressione di riempimento del VS con ridotta perfusione tissutale (profilo L).

Di conseguenza, l'approccio terapeutico al trattamento dei pazienti con IC acuta dovrebbe riflettere la situazione emodinamica del paziente. L'obiettivo dovrebbe essere, qualora possibile, riportare il paziente a un normale profilo emo-

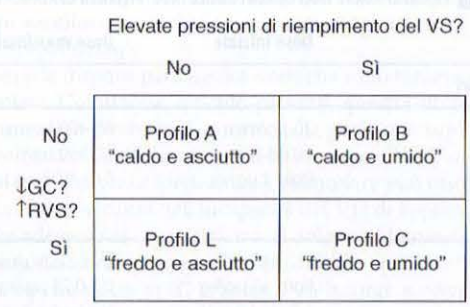


FIGURA 227-6 **Profili emodinamici in pazienti con insufficienza cardiaca acuta.** La maggior parte dei pazienti può essere classificata in uno dei quattro profili emodinamici eseguendo una breve visita al letto, che include esame delle vene del collo, obiettività polmonare e delle estremità periferiche. Informazioni emodinamiche più precise possono essere ottenute tramite monitoraggio emodinamico invasivo, in particolare se il paziente è gravemente compromesso o se la presentazione clinica non è chiara. Questa classificazione emodinamica rappresenta un'utile guida per determinare le terapie iniziali ottimali per il trattamento dell'insufficienza cardiaca acuta. GC, gittata cardiaca, RVS, resistenze vascolari sistemiche; VS, ventricolo sinistro. (*Da:* Grady et al., *Circulation* 102:2443, 2000; con modifiche.)

dinamico (profilo A). In molte situazioni la presentazione emodinamica del soggetto può essere intuita dall'esame obiettivo. Per esempio, pazienti con elevate pressioni di riempimento del VS possono presentare segni di ritenzione idrica (rantoli, tensione delle vene del collo, edemi periferici) e ci si riferisce a essi con il termine "wet" (umidi), mentre i soggetti con ridotta gittata cardiaca ed elevata RVS hanno in genere una ridotta perfusione tissutale che si manifesta tramite estremità fredde e ci si riferisce a essi con il termine di "cold" (freddi). Tuttavia, va sottolineato che i pazienti con IC cronica possono anche non presentare rantoli o edemi periferici evidenti al momento dell'insorgenza dello scompenso acuto, il che può portare alla sottostima delle elevate pressioni di riempimento. In questi pazienti può essere indicato un monitoraggio emodinamico invasivo.

Pazienti che non presentano congestione e che hanno una normale perfusione tissutale, sono definiti rispettivamente "dry" (asciutti) e "warm" (caldi). Quando soggetti con IC acuta si presentano in ospedale con il profilo A, i loro sintomi sono spesso dovuti ad altre cause rispetto all'IC (per es., patologie polmonari o epatiche o ischemia miocardica transitoria). Più frequentemente, comunque, pazienti con IC acuta presentano sintomi congestizi ("warm and wet", profilo B), in cui il trattamento è finalizzato alla riduzione delle elevate pressioni di riempimento con diuretici e vasodilatatori. Il profilo B comprende la maggior parte dei pazienti con edema polmonare acuto. **Il trattamento di questa patologia potenzialmente letale è descritto nel capitolo 266.**

I pazienti possono anche presentare congestione, RVS significativamente elevata e riduzione della gittata cardiaca ("cold and wet", profilo C). In questi casi, la gittata cardiaca può essere aumentata e la pressione di riempimento del VS ridotta utilizzando vasodilatatori per via endovenosa. Agenti inotropi con azione vasodilatatoria per via endovenosa (dobutamina, dopamina a basse dosi, milrinone; **Tab. 227-5**) aumentano la gittata cardiaca stimolando la contrattilità miocardica e alleggerendo funzionalmente il cuore.

I pazienti che presentano il profilo L ("cold and dry") dovrebbero essere valutati attentamente tramite cateterizzazione cardiaca destra per la presenza di un aumento occulto delle pressioni di riempimento del VS. Se queste pressioni sono basse (pressione d'incuneamento dei capillari polmonari, *pulmonary capillary wedge pressure* [PCWP] <12 mmHg), dovrebbe essere considerato un cauto tentativo di infusione di fluidi. L'obiettivo di ulteriori terapie dipende dalla situazione clinica. La terapia per raggiungere gli obiettivi precedentemente citati potrebbe non essere possibile in alcuni pazienti, in particolare se essi hanno una disfunzione del VD sproporzionata o se sviluppano una sindrome cardio-renale, in cui con una diuresi aggressiva si ha deterioramento della funzione renale. Il peggioramento della funzione renale avviene nel 25% circa dei pazienti ricoverati per IC ed è associato a una degenza prolungata in ospedale e a una mortalità più elevata dopo la dimissione.

Trattamento farmacologico dell'IC acuta (Tab. 227-5)

Vasodilatatori Dopo i diuretici, i vasodilatatori per via endovenosa sono i farmaci più utili per il trattamento dell'IC acuta. Grazie alla stimolazione della guanilil-ciclasi all'interno delle cellule muscolari lisce, nitroglicerina, nitroprussiato e nesiritide esercitano effetti dilatatori sui vasi arteriosi di resistenza e venosi di capacitanza, con conseguente abbassamento della pressione di riempimento del VS, riduzione del rigurgito mitralico e miglioramento della gittata cardiaca, senza aumentare la frequenza cardiaca o causare aritmie.

La *nitroglicerina* endovenosa in genere si inizia a 20 µg/min e si aumenta di 20 µg fino a che i sintomi migliorano o la PCWP si riduce a 16 mmHg senza diminuire la pressione sistolica sotto gli 80 mmHg. Il più comune effetto collaterale dei nitrati endovenosi od orali è la cefalea, che, se lieve, può essere trattata con analgesici e spesso si risolve con una terapia continuata.

Il *nitroprussiato* si inizia in genere con 10 µg/min e si aumenta di 10-20 µg ogni 10-20 min in base alla tolleranza, con gli stessi obiettivi emodinamici descritti in precedenza. La rapidità degli effetti e della fine di questi, con un'emivita approssimativa di 2 min, facilita la precoce stabilizzazione dei livelli ottimali di vasodilatazione nell'unità di terapia intensiva. La maggiore limitazione del nitroprussiato coincide con gli effetti collaterali del cianuro, che si manifestano prevalentemente con sintomi gastrointestinali e del sistema nervoso centrale. Il cianuro ha maggiori probabilità di accumularsi nei pazienti con perfusione epatica gravemente ridotta e con diminuita funzione epatica a causa della bassa gittata cardiaca, e l'accumulo si sviluppa più facilmente nei pazienti che ricevono >250 µg/min per oltre 48 ore. La sospetta intossicazione da cianuro viene trattata diminuendo o infondendo in modo discontinuo il nitroprussiato. L'uso a lungo termine (>48 ore) sia di nitroprussiato che di nitroglicerina è associato a tolleranza emodinamica.

La *nesiritide*, il vasodilatatore più nuovo, è una forma ricombinante del peptide natriuretico cerebrale (*brain-type natriuretic peptide*, BNP), che è un peptide endogeno secreto principalmente dal VS in risposta all'aumento della tensione di parete. La nesiritide viene somministrata come bolo (2 µg/kg) seguito da una infusione a dosaggio fisso (0,01-0,03 µg/kg/min). La nesiritide abbassa efficacemente le pressioni di riempimento del VS e migliora i sintomi durante il trattamento dell'IC acuta. La cefalea è un effetto collaterale meno comune con la nesiritide rispetto alla nitroglicerina. Sebbene sia chiamato *peptide natriuretico*, la nesiritide non è stata associata a un aumento della diuresi se usata da sola nelle sperimentazioni cliniche. Sembra, in ogni caso, potenziare gli effetti dei diuretici concomitanti così che può essere leggermente abbassata la dose totale necessaria di diuretico.

L'ipotensione è il principale effetto collaterale di tutti e tre gli agenti vasodilatatori, anche se in misura minore con la nesiritide. L'ipotensione è frequentemente associata a bradicardia, in particolare quando si fa uso di nitroglicerina. Tutti e tre i farmaci possono causare vasodilatazione arteriosa polmonare, che può portare a un peggioramento dell'ipossia nei pazienti con sottostanti anomalie del rapporto ventilazione-perfusione.

Agenti inotropi Gli agenti inotropi positivi hanno effetti benefici diretti grazie alla stimolazione della contrattilità cardiaca, così come grazie all'induzione di vasodilatazione periferica. Collettivamente, questi effetti emodinamici portano a un miglioramento della gittata cardiaca e a una caduta delle pressioni di riempimento ventricolari.

La *dobutamina*, che è l'agente inotropo più comunemente utilizzato nel trattamento dell'IC acuta, esercita i suoi effetti stimolando i recettori $beta_1$ e $beta_2$, con minori effetti sui recettori $alfa_1$. La dobutamina viene somministrata con infusione continua, con una velocità iniziale di 1-2 µg/kg al minuto. Dosi più alte (>5 µg/kg al minuto) sono frequentemente necessarie per l'ipoperfusione grave; comunque, i benefici di un aumento del dosaggio sopra i 10 µg/kg al minuto sono scarsi. Il paziente mantenuto in infusione cronica per >72 ore in genere sviluppa tachifilassi e richiede dosi sempre maggiori.

Il *milrinone* è un inibitore della fosfodiesterasi III che porta a un aumento del cAMP impendendone la degradazione. Il milrinone agisce sinergicamente agli agonisti beta-adrenergici provocando un ulteriore aumento della gittata cardiaca rispetto al farmaco da solo e può inoltre essere più efficace della dobutamina nell'incrementare la gittata cardiaca in presenza di beta-bloccanti. Il milrinone può venire somministrato come bolo alla dose di 0,5 µg/kg al minuto, seguito da infusione continua di 0,1-0,75 µg/kg al minuto. Poiché il milrinone è un vasodilatatore più efficace rispetto alla dobutamina, provoca una maggiore riduzione della pressione di riempimento del VS, anche se presenta un rischio di ipotensione più elevato.

L'uso di inotropi a breve termine ha effetti emodinamici positivi; tuttavia, queste sostanze sono più inclini a provocare tachiaritmie ed eventi ischemici rispetto ai vasodilatatori. Quindi gli inotropi sono usati in modo più appropriato in situazioni cliniche in cui i vasodilatatori e i diuretici non sono di aiuto, come nei pazienti con ridotta perfusione sistemica e/o shock cardiogeno, nei pazienti che richiedono un sostegno emodinamico di breve durata in seguito a IM o intervento chirurgico e in pazienti in attesa di trapianto cardiaco o come cura palliativa in pazienti con IC avanzata. Se il soggetto necessita di inotropi endovenosi per tempi maggiori, dovrebbe essere tenuto in forte considerazione l'uso di un ICD per salvaguardarsi dagli effetti proaritmici di questi farmaci.

Vasocostrittori I vasocostrittori sono usati come supporto per la pressione sanguigna sistemica nei pazienti con IC. Dei tre farmaci più comunemente usati (Tab. 227-5), la dopamina è generalmente la terapia di prima scelta nelle situazioni in cui è necessario un modesto sostegno inotropo e pressorio. La dopamina è una catecolamina endogena che stimola i recettori $beta_1$, $alfa_1$ e i recettori dopaminergici (DA_1 e DA_2) nel cuore e nella circolazione. Gli effetti della dopamina sono dose-dipendenti. Basse dosi di dopamina (<2 µg/kg al minuto) stimolano i recettori DA_1 e DA_2 e causano vasodilatazione della circolazione splancnica e renale. Dosi moderate (2-4 µg/kg al minuto) stimolano i recettori $beta_1$ e causano un aumento della gittata cardiaca con scarse o nulle variazioni della frequenza cardiaca o della RVS. A dosi maggiori (≥5 µg/kg al minuto) gli effetti della dopamina sui recettori $alfa_1$ soverchiano i recettori dopaminergici e si verifica vasocostrizione, portando a un aumento della RVS, delle pressioni di riempimento del VS e della frequenza cardiaca.

TABELLA 227-5 FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA ACUTA

	Dose iniziale	Dose massimale
Vasodilatatori		
Nitroglicerina	20 µg/min	40-400 µg/min
Nitroprussiato	10 µg/min	30-350 µg/min
Nesiritide	Bolo 2 µg/kg	0,01-0,03 µg/kg/min[a]
Inotropi		
Dobutamina	1-2 µg/kg/min	2-10 µg/kg/min[b]
Milrinone	Bolo 50 µg/kg	0,1-0,75 µg/kg/min[b]
Dopamina	1-2 µg/kg/min	2-4 µg/kg/min[b]
Levosimendan	Bolo 12 µg/kg	0,1-0,2 µg/kg/min[c]
Vasocostrittori		
Dopamina per ipotensione	5 µg/kg/min	5-15 µg/kg/min
Adrenalina	0,5 µg/kg/min	50 µg/kg/min
Fenilefrina	0,3 µg/kg/min	3 µg/kg/min
Vasopressina	0,05 unità/min	0,1-0,4 unità/min

[a]Di solito <4 µg/kg al min.
[b]Gli inotropi hanno anche proprietà vasodilatatrici.
[c]Approvato al di fuori degli Stati Uniti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca acuta.

La dopamina causa anche il rilascio di noradrenalina dalle terminazioni nervose, che stimolano esse stesse i recettori alfa$_1$ e beta$_1$, aumentando quindi la pressione sanguigna. La dopamina è il trattamento più efficace per i pazienti con IC che hanno una ridotta gittata cardiaca e una scarsa perfusione tissutale (profilo C). Un importante supporto aggiuntivo inotropo e pressorio è costituito da adrenalina, noradrenalina e vasopressina (Tab. 227-5); tuttavia, l'uso prolungato di queste sostanze può portare a insufficienza renale ed epatica e può causare gangrena degli arti. In conclusione, questi agenti non dovrebbero essere somministrati se non in vere situazioni di emergenza.

Interventi meccanici e chirurgici Se il trattamento farmacologico non è efficace nello stabilizzare il paziente con IC refrattaria, interventi meccanici e chirurgici possono sostenere efficacemente la circolazione. Questi includono la contropulsazione aortica, dispositivi di assistenza ventricolare e trapianto cardiaco (Cap. 228).

Pianificazione della dimissione dall'ospedale L'educazione del paziente dovrebbe avere luogo durante l'intera ospedalizzazione, con focus specifico sullo stato idrosalino e sul peso corporeo giornaliero, oltre al protocollo terapeutico. Mentre la maggioranza dei pazienti ricoverati con IC può essere stabilizzata e riportata a una buona funzionalità con un regime orale volto a mantenere la stabilità, il 30-50% dei pazienti dimessi con diagnosi di IC torna in ospedale entro 3-6 mesi. Sebbene vi siano molteplici ragioni per il nuovo ricovero, la più comune è forse l'assenza di criteri adeguati per la dimissione. Questi dovrebbero comprendere almeno 24 ore di stabilità dell'idratazione, della pressione sanguigna e della funzione renale con il regime orale pianificato per casa. I pazienti non dovrebbero presentare dispnea o ipotensione sintomatica mentre sono a riposo, si lavano o camminano in reparto.

CUORE POLMONARE

DEFINIZIONE

Il cuore polmonare, in genere chiamato *cardiopatia polmonare*, è definito come la dilatazione e l'ipertrofia del ventricolo destro (VD) in risposta a malattie del circolo vascolare polmonare e/o del parenchima polmonare. Storicamente, questa definizione esclude le cardiopatie congenite e le malattie in cui lo scompenso cardiaco destro è secondario a disfunzioni del cuore sinistro.

EZIOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA

Il cuore polmonare si sviluppa in risposta ad alterazioni acute o croniche del sistema vascolare polmonare e/o del parenchima polmonare che sono in grado di causare ipertensione polmonare. La reale prevalenza del cuore polmonare è difficile da accertare per due ragioni. Primo, non tutti i casi di malattia polmonare cronica sviluppano cuore polmonare e, in secondo luogo, la nostra capacità di diagnosticare ipertensione polmonare e cuore polmonare tramite l'esame obiettivo di routine e i test di laboratorio è relativamente poco sensibile. In ogni caso, i recenti progressi nell'imaging dell'eco-Doppler bidimensionale e nei biomarker (BNP) rende più facile la ricerca e il riconoscimento del cuore polmonare.

Una volta che i pazienti con pneumopatia o vasculopatia polmonare cronica sviluppano cuore polmonare, la prognosi peggiora. Nonostante la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e le bronchiti croniche siano responsabili di circa il 50% dei casi di cuore polmonare in America del nord (Cap. 254), ogni patologia che riguardi la vascolarizzazione polmonare (Cap. 244) o il parenchima può portare a cuore polmonare. Nella tabella 227-6 è riportata una lista delle malattie più comuni che possono indurre cuore polmonare. Al contrario della BPCO, l'aumento della pressione arteriosa polmonare sembra essere sostanzialmente maggiore nelle patologie polmonari interstiziali (Cap. 255), in cui si ha una correlazione inversa tra la pressione arteriosa polmonare e la capacità di diffusione del monossido di carbonio, così come la sopravvivenza dei pazienti. Le alterazioni del respiro durante il sonno, un tempo ritenute uno dei principali meccanismi patogenetici del cuore polmonare, sono raramente l'unica causa d'ipertensione polmonare e scompenso del VD. Nell'apnea ostruttiva da sonno, è necessaria la combinazione di BPCO e iposiemia diurna per causare ipertensione polmonare sostenuta (Cap. 259).

FISIOPATOLOGIA E MECCANISMI DI BASE

Nonostante molte patologie possano portare a cuore polmonare, il meccanismo fisiopatologico più comune in ogni caso è un'ipertensione polmonare sufficiente a portare a dilatazione del VD, con o senza lo sviluppo di concomitante ipertrofia ventricolare destra. Le conseguenze sistemiche del cuore polmonare sono correlate ad alterazioni della gittata cardiaca, oltre che dell'omeostasi di sali e acqua. Anatomicamente, il VD è una camera dilatabile, a parete sottile, più adatta a sopportare carichi di volume rispetto a carichi di pressione. Perciò, il carico pressorio continuato imposto dall'ipertensione polmonare e dall'aumento della resistenza vascolare polmonare causa scompenso ventricolare destro.

TABELLA 227-6 EZIOLOGIA DEL CUORE POLMONARE CRONICO

Patologie che portano a vasocostrizione ipossica
Bronchite cronica
Pneumopatia cronica ostruttiva
Fibrosi cistica
Ipoventilazione cronica
Obesità
Malattie neuromuscolari
Alterazioni della parete toracica
Soggiorno ad alta quota
Patologie che causano occlusione del letto vascolare polmonare
Tromboembolia polmonare ricorrente
Ipertensione polmonare primitiva
Malattia veno-occlusiva
Collagenovasculopatie
Malattie polmonari indotte da farmaci
Patologie che portano a malattia parenchimale
Bronchite cronica
Pneumopatia cronica ostruttiva
Bronchiectasie
Fibrosi cistica
Pneumoconiosi
Sarcoidosi
Fibrosi polmonare idiopatica

La risposta del VD all'ipertensione polmonare dipende da quanto il sovraccarico pressorio è acuto e grave. Il cuore polmonare acuto insorge spesso in seguito a stimoli improvvisi e gravi (per es., embolia polmonare massiva), con dilatazione e scompenso ma senza ipertrofia del VD (Cap. 256). Il cuore polmonare cronico, tuttavia, è associato a un'ipertensione a evoluzione più lenta e progressiva che provoca dilatazione e ipertrofia del VD. La gravità dell'ipertensione arteriosa polmonare e l'insorgenza di scompenso destro sono influenzate da molteplici fattori che si manifestano in modo intermittente, quali l'ipossia secondaria ad alterazioni degli scambi gassosi, ipercapnia e acidosi, così come alterazioni del sovraccarico di volume del VD che sono influenzate da esercizio fisico, frequenza cardiaca, policitemia o aumentata ritenzione idrosalina per un calo della gittata cardiaca (Fig. 227-2). **I più comuni meccanismi che portano a ipertensione polmonare, incluse vasocostrizione, attivazione della cascata della coagulazione e obliterazione dei vasi polmonari, sono trattati nel capitolo 244.**

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Sintomi I sintomi del cuore polmonare cronico sono in genere correlati alla malattia polmonare di base. La dispnea, il sintomo più comune, è di solito il risultato di un aumentato lavoro respiratorio secondario ad alterazioni del ritorno elastico del polmone (malattia polmonare fibrosante) o ad alterazioni dei meccanismi respiratori (per es., iperinsufflazione nella BPCO); in entrambi i casi l'aumentato drive respiratorio ipossico può indurre un aggravamento. L'ipossia che si verifica nelle malattie polmonari è il risultato della ridotta permeabilità delle membrane capillari, del disaccoppiamento ventilazione-perfusione e, occasionalmente, di shunt intracardiaci o intrapolmonari.

L'ortopnea e la dispnea parossistica notturna sono raramente sintomi di IC destra isolata. Comunque, quando presenti, questi sintomi di solito riflettono l'aumentato lavoro respiratorio nella posizione supina che deriva dalla compromissione dell'elevazione del diaframma. Nei pazienti affetti da cuore polmonare con grave ipertensione polmonare può insorgere sincope da tosse o da sforzo, a causa dell'incapacità del VD di apportare una quantità di sangue adeguata al cuore sinistro. Il dolore addominale e l'ascite che si manifestano nel cuore polmonare sono simili a quelli dello scompenso cardiaco destro che sfocia in IC cronica. Può insorgere edema delle estremità inferiori secondariamente ad attivazione neurormonale, a elevate pressioni di riempimento del VD o ad aumentati livelli di CO_2 e ipossia, con vasodilatazione periferica e formazione di edemi. **I sintomi di cuore polmonare acuto con embolia polmonare sono descritti nel capitolo 256.**

Segni Molti dei segni che si manifestano nel cuore polmonare sono presenti anche in pazienti con IC con ridotta FE: tachipnea, elevate pressioni venose giugulari, epatomegalia ed edemi delle estremità inferiori. Questi pazienti possono avere onde *v* prominenti nel polso venoso giugulare come conseguenza dell'insufficienza tricuspidale. Altri segni cardiovascolari comprendono un fremito del VD palpabile lungo il margine sternale

sinistro o in epigastrio. Un click di eiezione polmonare sistolico può essere auscultato alla sinistra della parte superiore dello sterno. L'aumento d'intensità del murmure olosistolico dell'insufficienza tricuspidale durante l'inspirazione ("segno di Carvallo") può andare perduto con il peggioramento dello scompenso del VD. La cianosi è un reperto tardivo nel cuore polmonare ed è secondaria a una bassa gittata cardiaca con vasocostrizione periferica e disaccoppiamento del rapporto ventilazione-perfusione nel polmone.

DIAGNOSI

La causa più comune di insufficienza cardiaca destra non è una patologia parenchimale o vascolare polmonare, ma è lo scompenso cardiaco sinistro. Perciò, è importante valutare un'eventuale insufficienza diastolica o sistolica del VS. Nell'ipertensione polmonare grave, l'ECG mostra una P polmonare, deviazione assiale destra e ipertrofia del VD. L'esame radiografico del torace può presentare ingrossamento dell'arteria polmonare principale, dei vasi ilari e dell'arteria polmonare destra discendente. La TC spirale del torace è utile nella diagnosi di malattia tromboembolica acuta; tuttavia, la scintigrafia con misura del rapporto ventilazione-perfusione polmonare resta affidabile nella maggioranza dei centri per porre la diagnosi di *malattia tromboembolica cronica* (Cap. 256). Una TC ad alta risoluzione del torace è lo strumento più accurato per la diagnosi di enfisema e di pneumopatia interstiziale.

L'ecocardiografia bidimensionale è utile per misurazione lo spessore del VD e le sue dimensioni, così come per valutare l'anatomia delle valvole tricuspide e polmonare. Il setto interventricolare può muoversi in modo paradosso durante la sistole in presenza d'ipertensione polmonare. Come osservato, l'ecocardiografia Doppler può essere usata per determinare le pressioni arteriose polmonari. Anche la RM è utile per definire struttura e funzione del VD, in particolare nei pazienti in cui l'imaging con ecocardiografia bidimensionale è reso difficoltoso dalla presenza di grave pneumopatia. Il cateterismo cardiaco destro è utile per confermare la diagnosi d'ipertensione polmonare e per escludere che lo scompenso cardiaco destro sia dovuto a elevate pressioni cardiache sinistre (misurate come PCWP). I livelli di BNP e di BNP N-terminale sono elevati nei pazienti con cuore polmonare secondario a stiramento del VD e possono essere drammaticamente elevati nell'embolia polmonare acuta.

T CUORE POLMONARE

L'obiettivo primario del trattamento del cuore polmonare consiste nel curare la patologia polmonare sottostante, dal momento che ciò porterà a diminuire le resistenze vascolari polmonari e ad alleviare il sovraccarico pressorio sul VD. La maggioranza delle patologie polmonari che portano a cuore polmonare cronico è in uno stato molto avanzato e, perciò, meno passibile di trattamento. I principi terapeutici generali includono la diminuzione del lavoro respiratorio grazie a ventilazione meccanica non invasiva, impiego di broncodilatatori e steroidi, oltre al trattamento di ogni infezione sottostante (Capp. 254, 255). Un'adeguata ossigenazione (saturazione dell'ossigeno ≥90-92%) diminuirà anch'essa le resistenze vascolari polmonari e ridurrà le esigenze del VD. I pazienti dovrebbero venire trasfusi se anemici e dovrebbe essere eseguita una flebotomia per ridurre la pressione arteriosa polmonare se l'ematocrito è superiore al 65%.

I diuretici sono efficaci nel trattamento dello scompenso del VD e le indicazioni al loro uso sono simili a quelle per l'IC cronica. Un rischio dell'uso cronico dei diuretici è che questi possono portare ad alcalosi da contrazione e a peggioramento dell'ipercapnia. L'utilità della digossina nel trattamento del cuore polmonare è dubbia, e il farmaco può portare ad aritmie in un contesto d'ipossia tissutale e acidosi. Di conseguenza, se viene somministrata digossina, dovrebbe essere data a basse dosi e monitorata attentamente. **Il trattamento del cuore polmonare acuto che insorge in seguito a embolia polmonare è descritto nel capitolo 256. Il trattamento dell'ipertensione polmonare è trattato nel capitolo 244.**

BIBLIOGRAFIA

ASHRAFIAN H et al: Metabolic mechanisms in heart failure. Circulation 116:434, 2007

BARDY GH et al: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 352:225, 2005

CHAPMAN HA: Disorders of lung matrix remodeling. J Clin Invest 113:148, 2004

CLELAND JG et al: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 352:1539, 2005

FRIEDRICH EB, BOHM M: Management of end stage heart failure. Heart 93:626, 2007

KESSLER R et al: "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 164:219, 2001

MANN DL, BRISTOW MR: Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. Circulation 111:2837, 2005

MAZHARI R, HARE JM: Advances in cell-based therapy for structural heart disease. Prog Cardiovasc Dis 49:387, 2007

MOSTERD A, HOES AW: Clinical epidemiology of heart failure. Heart 93:1137, 2007

PENGO V et al: Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 350:2257, 2004

228 Trapianto cardiaco e circolazione assistita prolungata

Sharon A. Hunt

Lo scompenso cardiaco avanzato o terminale è oggi una sequela frequente dello scompenso cardiaco cronico, poiché una serie di misure palliative che vengono utilizzate negli stadi iniziali della malattia e la prevenzione della morte improvvisa associata a disturbi cardiaci risultano sempre più efficaci e utilizzati nella pratica clinica (Cap. 227). Nel caso di pazienti con diagnosi d'insufficienza cardiaca terminale o refrattaria, il medico deve decidere se suggerire di accompagnare con compassione il paziente verso il termine della sua vita, oppure prescrivere misure straordinarie che possano prolungarla. Questa seconda ipotesi potrebbe rappresentare un'opzione ragionevole per un paziente relativamente giovane e senza gravi patologie concomitanti. Le attuali scelte terapeutiche sono limitate al trapianto cardiaco (con possibilità di un'assistenza cardiaca meccanica come "ponte" verso il trapianto), ma l'opzione di un supporto meccanico permanente della circolazione non è lontano nel tempo.

TRAPIANTO CARDIACO

Le tecniche chirurgiche per il trapianto cardiaco ortotopico furono concepite negli anni '60 e portate nella pratica clinica nel 1967. La procedura non ottenne un'ampia diffusione clinica fino all'introduzione della "moderna" e più efficace immunosoppressione, nei primi anni '80. Dopo gli anni '90 la richiesta di organi cardiaci trapiantabili ha raggiunto, e poi superato, la disponibilità di donatori e si è stabilizzata a circa 4000 trapianti cardiaci all'anno nel mondo, come indicato dai dati dell'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Di conseguenza, il numero di trapianti cardiaci negli Stati Uniti è rimasto stabile a circa 2200 per anno, ma l'attività mondiale, riportata da questo registro, è in qualche misura diminuita. Questo apparente declino nel numero di trapianti potrebbe essere dovuto al fatto che la comunicazione al registro della ISHLT è obbligatoria per legge negli Stati Uniti, ma non altrove, e alcuni Paesi hanno impostato un loro proprio database.

TECNICA CHIRURGICA

Il cuore del donatore e quello del ricevente sono rimossi tramite operazioni praticamente identiche, con incisioni eseguite attraverso gli atri e il setto interatriale a livello mesoatriale (lasciando in sede la parte posteriore degli atri) e attraverso i grandi vasi, appena sopra le valvole semilunari. Il cuore del donatore è generalmente "raccolto" in modo anatomicamente identico da un diverso team chirurgico e trasportato dall'ospedale del donatore in un contenitore con soluzione salina ghiacciata; quindi viene rianastomizzato nel torace del ricevente in posizione anatomica ortotopica o normale. L'unica modifica apportata nella tecnica chirurgica, dalla prima descrizione di questo metodo, è stata una tendenza negli ultimi anni a spostare l'anastomosi atriale destra indietro, fino al livello della vena cava superiore e inferiore, in modo da preservare meglio la geometria atriale destra e prevenire le aritmie atriali. Questo metodo d'impianto lascia il ricevente con un cuore chirurgicamente denervato, che non risponde ad alcuno stimolo simpatico o parasimpatico diretto, ma conserva la capacità di risposta alle catecolamine circolanti. Gli adattamenti fisiologici del cuore denervato alle necessità correlate all'esercizio sono atipiche, ma comunque abbastanza adeguate per condurre un'attività fisica normale.

SISTEMA DI ASSEGNAZIONE DEL DONATORE

Negli Stati Uniti l'assegnazione degli organi del donatore è gestita sotto la supervisione della United Network for Organ Sharing (UNOS), un'organizzazione privata sotto il controllo del governo federale. Gli Stati Uniti sono divisi geograficamente in 11 regioni per l'assegnazione dei cuori disponibili. L'assegnazione di cuori dei donatori all'interno di ogni regione è decisa secondo un sistema di priorità che tiene in considerazione: 1) la gravità della malattia; 2) la distanza geografica dal donatore; 3) il tempo di attesa del paziente nell'apposita lista. Un limite fisiologico di circa 3 ore di tempo ischemico ("fuori dal corpo") per i cuori preclude l'utilizzo di cuori disponibili in tutto il territorio nazionale. Questo sistema di assegnazione è rivisto ogni anno ed è modificabile da input provenienti da diverse parti, che includono le famiglie dei donatori e i professionisti del trapianto.

Al momento attuale, la priorità più alta viene assegnata, in base alla gravità della malattia, ai pazienti che richiedono ospedalizzazione presso il centro trapianti per un supporto inotropo endovenoso e monitoraggio emodinamico mediante catetere in arteria polmonare o ai pazienti che necessitano di supporti meccanici per la circolazione [per es., contropulsazione aortica (*intra-aortic balloon pump*, IABP), dispositivi di assistenza ventricolare destra o sinistra (*right/left ventricular assist device*, RVAD/LVAD), ossigenazione extracorporea (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) o ventilazione meccanica]. La seconda priorità più alta viene data ai pazienti che richiedono un supporto inotropo continuo, ma senza posizionamento di catetere in arteria polmonare. Tutti gli altri pazienti hanno una priorità che dipende dal loro tempo in lista d'attesa e l'abbinamento è ottenuto solamente in base alla compatibilità del gruppo sanguigno AB0 e alle dimensioni corporee, sebbene alcuni pazienti "presensibilizzati", che hanno anticorpi anti-HLA preesistenti (in genere donne pluripare o pazienti con pregresse trasfusioni multiple) vengano sottoposti ad abbinamento incrociato prospettico con il donatore.

INDICAZIONI/CONTROINDICAZIONI

L'insufficienza cardiaca è una causa di morte sempre più frequente, specie negli anziani. La maggior parte dei pazienti che raggiungono quello che è stato recentemente definito "stadio D", o scompenso cardiaco refrattario terminale, è trattata appropriatamente con cure palliative. Un sottogruppo di tali pazienti, più giovane e senza significative patologie concomitanti, può essere considerato candidato ideale al trapianto cardiaco. I criteri esatti variano nei diversi centri, ma generalmente prendono in considerazione l'età fisiologica del paziente e l'esistenza di altre patologie associate, quali disturbi vascolari o cerebrovascolari, obesità, diabete, neoplasie o infezioni croniche.

RISULTATI

Un registro redatto dall'ISHLT ha calcolato le percentuali mondiali e quelle relative ai soli Stati Uniti riguardanti la sopravvivenza dopo trapianto cardiaco a partire dal 1982. L'aggiornamento più recente evidenzia una sopravvivenza dell'83 e del 76%, rispettivamente, a 1 e a 3 anni dal trapianto, e una "emivita" post-trapianto di 9,3 anni (Fig. 228-1). La qualità di vita di questi soggetti è di solito eccellente, con ben oltre il 90% di pazienti registrati in grado di ritornare ad attività normali e senza restrizioni dopo il trapianto.

IMMUNOSOPPRESSIONE

I protocolli terapeutici impiegati per sopprimere la normale risposta immune a un innesto eterologo di organo solido variano da centro a centro e sono in uno stadio di costante evoluzione, dovuta all'introduzione di sostanze più efficaci, con minori effetti collaterali e minore tossicità. Attualmente gli schemi usati non sono specifici e causano una generale iporeattività agli antigeni estranei piuttosto che un'iporeattività specifica verso il donatore, con conseguente (e non desiderata) suscettibilità alle infezioni e alle neoplasie maligne. La maggior parte dei programmi di trapianto cardiaco impiega un regime di tre farmaci: un inibitore della calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), un inibitore della proliferazione o differenziazione dei linfociti T (azatioprina, mofetil micofenolato o sirolimus) e almeno un breve trattamento iniziale con glucocorticoidi. Molti programmi prevedono anche un iniziale trattamento d'induzione con anticorpi monoclonali o policlonali anti-linfociti T nel periodo perioperatorio per diminuire la frequenza o la gravità del rigetto precoce post-trapianto. Più recentemente sono stati introdotti anticorpi monoclonali (daclizumab e basiliximab) che bloccano il recettore per l'interleuchina 2 e possono prevenire il rigetto del trapianto senza un'ulteriore immunosoppressione globale.

La diagnosi di rigetto dell'innesto eterologo cardiaco viene solitamente eseguita tramite biopsia endomiocardica, praticata per ragioni di controllo preventivo o in seguito a un peggioramento clinico. Nella maggior parte dei programmi, un monitoraggio bioptico viene effettuato su base regolare per il primo anno successivo all'intervento e, in molti programmi, per i primi 5 anni. La terapia consiste nell'aumento dell'immunosoppressione, la cui intensità e la cui durata sono determinate dalla gravità del rigetto.

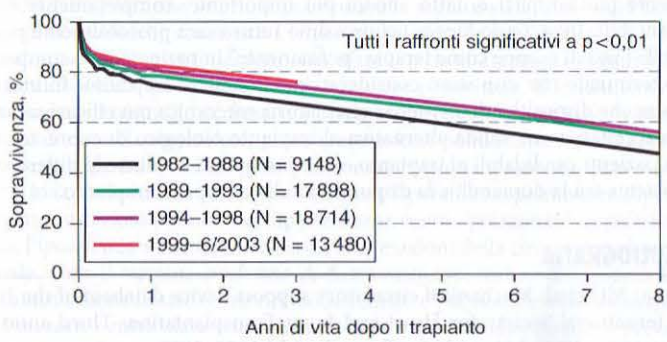


FIGURA 228-1 Trapianto cardiaco nell'adulto. Calcolo attuariale Kaplan-Meier della sopravvivenza dei trapianti cardiaci effettuati tra il 1982 e il 2003 in relazione all'epoca del trapianto. (*J Heart Lung Transplant 24:945. 2005.* Per gentile concessione dell'*International Society for Heart and Lung Transplantation.*)

PROBLEMATICHE A LUNGO TERMINE NELLA GESTIONE POST-TRAPIANTO

Un numero sempre maggiore di pazienti sopravvive per anni dopo il trapianto e costituisce una popolazione con problematiche di gestione a lungo termine.

Malattia coronarica del cuore trapiantato Pur avendo a disposizione cuori di donatori giovani, è possibile che i riceventi sviluppino una malattia coronarica. Si tratta generalmente di un processo diffuso, concentrico e longitudinale, molto diverso dalla "classica" malattia coronarica aterosclerotica, che è più focale e spesso eccentrica. L'eziologia di base più probabile è un danno dell'endotelio vascolare di tipo primariamente immunologico, ma una varietà di fattori di rischio ne influenzano l'esistenza e la progressione, inclusi fattori non immunologici come dislipidemia, diabete e infezione da citomegalovirus. È auspicabile che nuove e migliori modalità immunosoppressive possano ridurre l'incidenza e l'impatto di queste devastanti complicanze, che al momento sono la causa della maggior parte dei decessi tardivi post-trapianto. È stata dimostrata una minore incidenza ed estensione a breve termine dell'ispessimento intimale coronarico con l'utilizzo di nuovi agenti immunosoppressivi, come mofetil micofenolato e gli inibitori mTOR (*mammalian target of rapamycin*) sirolimus ed everolimus; in casi aneddotici, l'utilizzo di sirolimus si associava con una certa regressione della malattia. Anche l'utilizzo di statine ha mostrato un'associazione con la riduzione dell'incidenza di questa vasculopatia e attualmente tali farmaci sono utilizzati nei trapiantati quasi universalmente, a meno di controindicazioni. Le cure palliative mediante interventi percutanei sono probabilmente sicure ed efficaci nel breve termine, sebbene la malattia spesso progredisca inevitabilmente. A causa della denervazione del cuore, i pazienti raramente soffrono di angina pectoris, anche negli stadi avanzati della malattia.

Il ritrapianto è l'unica terapia definitiva per la malattia coronarica del cuore trapiantato, ma la bassa percentuale di sopravvivenza dopo questo intervento e la scarsità di cuori di donatori rende difficile decidere di sottoporre a un secondo trapianto un singolo paziente, anche dal punto di vista etico.

Neoplasie maligne La maggiore incidenza di neoplasie maligne è una conseguenza ben nota di ogni programma di immunosoppressione cronica, e il trapianto d'organo non fa eccezione. Tra le più frequenti complicanze post-trapianto vi sono le malattie linfoproliferative, che in molti casi sembrano derivare da infezioni da virus di Epstein-Barr. Una terapia efficace consiste nella riduzione dell'immunosopressione (chiaramente una "lama a doppio taglio") e nell'utilizzo di agenti antivirali e delle tradizionali chemio- e radioterapia. Recentemente si è dimostrata molto promettente una terapia antilifocitaria specifica (CD20). Nei trapiantati si sviluppano anche, con maggiore frequenza, tumori cutanei maligni (carcinomi sia a cellule basali sia a cellule squamose), che possono presentare un decorso molto aggressivo. È poco chiaro l'effetto della riduzione della terapia immunosopressiva nel trattamento di tali tumori.

Infezioni L'impiego delle terapie immunosoppressive non specifiche attualmente disponibili per prevenire il rigetto dell'innesto eterologo causa naturalmente un'aumentata suscettibilità alle complicanze infettive nei ri-

ceventi. Nonostante l'incidenza sia diminuita da quando è stata introdotta la ciclosporina, le infezioni dovute a microrganismi atipici e opportunisti rimangono la principale causa di morte nei primi anni dopo il trapianto e restano una minaccia per il paziente cronicamente immunosoppresso per tutta la vita. L'efficacia della terapia dipende da un'attenta sorveglianza dei primi segni e sintomi di un'infezione opportunistica e da un approccio estremamente aggressivo per ottenere una diagnosi specifica, oltre che dalla perizia nel riconoscere le più comuni manifestazioni cliniche delle infezioni da citomegalovirus, *Aspergillus* e altri agenti infettivi opportunisti.

CIRCOLAZIONE ASSISTITA PROLUNGATA

L'era moderna del supporto circolatorio meccanico può essere fatta risalire al 1953, quando per la prima volta venne usato in clinica un bypass cardiopolmonare che rese possibili brevi periodi di supporto circolatorio per permettere operazioni a cuore aperto. In seguito sono stati sviluppati diversi tipi di pompe extracorporee per fornire supporto circolatorio per brevi intervalli di tempo. L'uso di un dispositivo meccanico a sostegno della circolazione per più di qualche ora ebbe un lento inizio negli anni '80 quando, con molto clamore, furono presentati i cuori artificiali, che però non ottennero i risultati sperati nel trattamento della malattia cardiaca terminale. Successivamente l'evoluzione tecnologica si è indirizzata verso l'assistenza meccanica al ventricolo scompensato (piuttosto che alla sua sostituzione), benché siano oggi di nuovo in corso trial clinici preliminari su versioni più moderne di cuori totalmente artificiali.

Sebbene inizialmente concepiti come alternative al trapianto cardiaco biologico, i dispositivi di assistenza al ventricolo sinistro furono introdotti (e sono ancora prevalentemente impiegati) come "ponti" temporanei verso il trapianto cardiaco in candidati che iniziano a non rispondere alla terapia medica, prima che sia disponibile il cuore di un donatore. La Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha approvato diversi dispositivi che sono al momento diffusamente utilizzati. Quelli impiantabili sono compatibili con la dimissione dall'ospedale e offrono al paziente la possibilità di vivere l'attesa di un cuore tra le mura domestiche. Per quanto questa terapia "ponte" riscuota successo nel singolo paziente, non è tuttavia sufficiente a ridurre il problema della scarsità di cuori disponibili; il fine ultimo della ricerca in questo campo, quindi, rimane quello di provvedere a una ragionevole alternativa alla sostituzione biologica del cuore – una soluzione che sia ampiamente e facilmente disponibile a un costo contenuto.

DISPOSITIVI DISPONIBILI

Negli Stati Uniti vi sono attualmente tre dispositivi approvati dalla FDA che vengono utilizzati come ponte verso il trapianto. Sono disponibili altri dispositivi approvati per un supporto a breve termine dello shock postcardiochirurgico, che non saranno qui considerati. Nessuno è tuttavia totalmente impiantabile e, per la necessità di connessioni transcutanee, tutti comportano problemi di complicanze infettive. Allo stesso modo, tutti hanno una certa tendenza a provocare complicanze tromboemboliche ed esiste sempre la possibilità di un guasto meccanico, comune a ogni macchina fabbricata dall'uomo.

Il Thoratec (Thoratec Corp., Pleasanton, CA) è una pompa extracorporea che preleva il sangue attraverso un'ampia cannula posizionata nell'apice ventricolare sinistro e lo spinge attraverso una cannula di uscita inserita nell'aorta ascendente. La pompa stessa è applicata in posizione paracorporea sull'addome ed è collegata a un quadro di comando su un carrello, che consente una deambulazione limitata. La natura extracorporea del dispositivo ne permette l'impiego anche in persone di piccola corporatura, per le quali le pompe intracorporee sarebbero troppo grandi.

Anche il Novacor (WorldHeart Inc., Oakland, CA) preleva il sangue dall'apice ventricolare sinistro attraverso una cannula e lo spinge nell'aorta ascendente tramite una seconda cannula. La pompa è posizionata in una tasca creata chirurgicamente nella fascia peritoneale dell'addome. La linea di connessione alla batteria viene inserita sottocute e di solito esteriorizzata a livello del quadrante superiore destro dell'addome.

Il dispositivo HeartMate (Thoratec Corp., Pleasanton, CA) utilizza una configurazione identica a quella del Novacor (Fig. 228-2); le differenze riguardano i materiali usati e la tendenza a complicanze tromboemboliche. Entrambi i dispositivi permettono la dimissione del paziente e l'attesa del trapianto fuori dall'ospedale.

I dispositivi più moderni, attualmente in corso di studi clinici, comprendono alcune pompe di flusso assiale, che hanno fondamentalmente le stesse connessioni al sistema circolatorio, ma sono considerevolmente più piccole, hanno meno parti in movimento dei precedenti dispositivi e consentono un flusso sanguigno non pulsatile. Tutte le attuali pompe a flusso assiale richiedono comunque connessioni transcutanee.

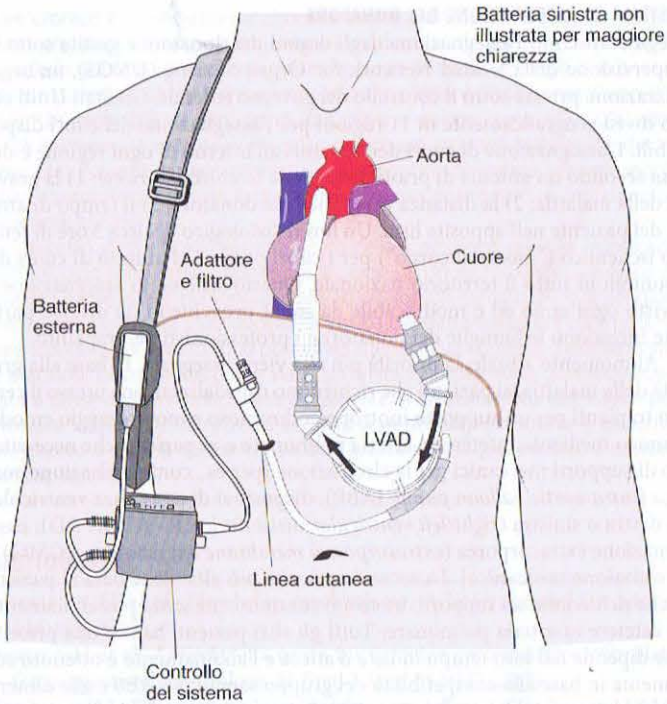


FIGURA 228-2 Schema del dispositivo di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) HeartMate. *(Per gentile concessione della Thoratec Corp., Pleasanton, CA.)*

RISULTATI

L'uso di questi dispositivi negli Stati Uniti è limitato prevalentemente a pazienti affetti da shock chirurgico post-operatorio e a quelli che sono in attesa di trapianto. I risultati in fase di attesa di trapianto sono decisamente buoni, con quasi il 75% dei pazienti più giovani trapiantati dopo un anno e con un eccellente tasso di sopravvivenza post-trapianto.

La pubblicazione dello studio REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in the Treatment of Heart Failure) nel 2001 ha documentato un qualche miglioramento della sopravvivenza in pazienti non candidati al trapianto, con malattia cardiaca allo stadio terminale, trattati con HeartMate LVAD (sebbene con un alto tasso di complicanze, specialmente neurologiche) rispetto alla terapia medica continua; ciò ha portato a un rinnovato interesse nell'utilizzo dei dispositivi come sostituti permanenti e non biologici della funzione cardiaca e la FDA ha approvato un dispositivo per quest'indicazione. A sua volta, l'ISHLT ha dato il via, nel 2002, a un registro della circolazione meccanica supportata (Mechanical Circulatory Support database). Questo database raccoglie dati su base volontaria provenienti da 60 centri internazionali e, nella sua pubblicazione più recente, contiene informazioni su 655 pazienti. Solo il 12% di questi aveva un dispositivo impiantato con l'intenzione della permanenza, o "destinazione", d'uso, con tassi di sopravvivenza del 65% solamente a 6 mesi e del 34% a 1 anno.

OBIETTIVI

Si possono prevedere sviluppi futuri in due direzioni. Innanzi tutto, le pompe di nuova generazione saranno probabilmente più piccole, meccanicamente più semplici e, fatto ancora più importante, completamente impiantabili. In secondo luogo, nel prossimo futuro sarà probabilmente possibile l'uso di pompe come terapia "permanente" in pazienti con scompenso terminale che non sono considerati candidabili al trapianto. Infine, si spera che dispositivi di assistenza circolatoria meccanica più efficaci saranno accettati come valida alternativa al trapianto biologico di cuore anche da pazienti candidabili al trapianto, e aiutino quindi a ridurre la differenza esistente tra la domanda e la disponibilità di cuori per il trapianto.

BIBLIOGRAFIA

DENG MC et al: Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Third annual report—2005. J Heart Lung Transplant 24:1182, 2005

GARNIER JL et al: Treatment of post-transplant lymphomas with anti-B-cell monoclonal antibodies. Recent Results Cancer Res 159:113, 2002

GRAY NA JR, SELZMAN CH: Current status of the total artificial heart. Am Heart J 152:4, 2006

HUNT SA et al: ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). Available at *http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure//index.pdf*

229 Cardiopatie congenite nell'adulto

John S. Child

L'1% circa di tutti i nati vivi risulta affetto da cardiopatie congenite, con un'incidenza di circa il 4% nei figli di donne esse stesse affette da cardiopatie congenite. Un numero sostanziale di neonati e di bambini affetti, attualmente stimato essere più dell'85%, raggiunge l'età adulta grazie al successo della terapia medica e chirurgica o per un'ottimale adattamento alla loro particolare fisiologia cardiovascolare. Negli Stati Uniti si contano attualmente più di 800 000 adulti con cardiopatie congenite operate o non operate; tale numero supera oggi quello dei bambini affetti da cardiopatie congenite.

EZIOLOGIA

Le cardiopatie congenite sono in genere la conseguenza di un'aberrazione nello sviluppo embrionale di una struttura normale, oppure dell'arresto dello sviluppo di tale struttura in epoca embrionale o fetale. Numerosi fattori di ordine genetico e ambientale influiscono sulla comparsa delle malformazioni in oggetto, ma meno del 10% di tutte le cardiopatie congenite è riconducibile ad anomalie cromosomiche o a mutazioni di singoli geni.

In alcuni casi la diagnosi di una malformazione cardiaca nell'ambito delle manifestazioni tipiche delle sindromi di Down, di Turner e da trisomia 13-15 (D_1) o 17-18 (E) può essere posta in seguito al riscontro di anomalie cromosomiche in cellule fetali ottenute tramite amniocentesi o biopsia dei villi coriali. Anche l'individuazione in tali cellule delle alterazioni enzimatiche associate alla sindrome di Hurler, all'omocistinuria o alla malattia da accumulo di glicogeno di tipo II consente talora di prevedere con ragionevole certezza la presenza di malformazioni cardiache nel feto.

FISIOPATOLOGIA

Le alterazioni anatomofisiologiche a livello cardiovascolare secondarie alle varie cardiopatie congenite non hanno natura statica, bensì dinamica, con una progressione continua dalla vita prenatale all'età adulta. Malformazioni benigne, o comunque tali da sfuggire alla diagnosi in età infantile, assumono talora rilevanza clinica nell'adulto; per esempio, una valvola aortica bicuspide congenita normofunzionante può andare incontro a calcificazioni e ispessimenti che, nel lungo periodo, esitano nell'insorgenza di stenosi aortica significativa; uno shunt sinistro-destro secondario a un difetto interatriale talora non dà luogo a forme di insufficienza cardiaca o ipertensione polmonare, prima dei 40-50 anni.

Ipertensione polmonare Lo stato del letto vascolare polmonare è spesso il principale elemento determinante le manifestazioni cliniche e il decorso di una data lesione e la possibilità di ricorrere alla terapia chirurgica. L'aumento della pressione arteriosa polmonare fa seguito all'aumento del flusso ematico e/o delle resistenze a livello polmonare, le quali a loro volta dipendono da incrementi del tono vascolare e/o da alterazioni strutturali di natura obliterativa a carico del letto vascolare polmonare. È fondamentale confrontare e quantificare flusso e resistenze nel circolo sistemico e in quello polmonare di soggetti con grave ipertensione polmonare. Non si conosce l'eziologia della vasculopatia polmonare ostruttiva, sebbene siano stati presi in considerazione come possibili cause l'iperafflusso polmonare, l'ipertensione arteriosa polmonare, l'ipertensione venosa polmonare, la policitemia, l'ipossiemia sistemica, l'acidosi e le alterazioni della circolazione bronchiale. Con il termine *sindrome di Eisenmenger* si indica la presenza di un'ampia comunicazione fra circolo sistemico e polmonare a livello aorto-polmonare, ventricolare o atriale, associata a shunt bidirezionali o prevalentemente destro-sinistro secondari all'aumento delle resistenze vascolari e a ipertensione polmonare. Sia i vasodilatatori arteriosi polmonari che il trapianto di polmone singolo associato alla riparazione del difetto intracardiaco e il trapianto cuore-polmoni sembrano poter migliorare i sintomi (vedi Capp. 228 e 260).

MANCINI D et al: Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. Circulation 108:48, 2003

TAYLOR DO et al: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second official adult heart transplant report—2005. J Heart Lung Transplant 224:945, 2005

Eritrocitosi L'ipossiemia cronica nelle cardiopatie cianogene congenite dà luogo a *eritrocitosi* dovuta ad aumentata produzione di eritropoietina (vedi Cap. 35). Il termine "policitemia", comunemente utilizzato, rappresenta una denominazione impropria poiché il numero dei leucociti risulta nella norma e la conta delle piastrine è normale o diminuita. I pazienti cianotici con eritrocitosi possono presentare un ematocrito compensato o scompensato. L'eritrocitosi compensata, in cui l'equilibrio del ferro non è alterato, raramente si manifesta con sintomi di iperviscosità quando l'ematocrito è inferiore al 65% e soltanto occasionalmente con un ematocrito >70%. In questa situazione di rado risulta necessario ricorrere al salasso. Al contrario, nei pazienti con eritrocitosi scompensata l'ematocrito è instabile e si osservano ricorrenti sintomi legati all'iperviscosità. Il salasso terapeutico, un'arma a doppio taglio, comporta un temporaneo miglioramento della sintomatologia, ma limita l'apporto d'ossigeno ai tessuti, induce un'instabilità dell'ematocrito e aggiunge al quadro clinico la deplezione marziale. I sintomi da carenza di ferro non sono normalmente differenziabili da quelli dovuti all'iperviscosità; i sintomi progressivi in seguito a salassi ripetuti sono solitamente attribuibili a deplezione dei depositi di ferro con microcitosi ipocromica. La deplezione di ferro comporta la formazione di un gran numero di eritrociti di piccole dimensioni (microciti), ipocromici e in grado di trasportare ossigeno in misura minore del normale. Poiché questi microciti sono meno deformabili nel microcircolo e la loro quantità è notevole in rapporto al volume plasmatico, ne risulta una viscosità assai superiore rispetto a un ematocrito equivalente, ma con un numero inferiore di cellule, di dimensioni maggiori, ricche di ferro e deformabili. Come tale, l'eritrocitosi con deplezione di ferro dà luogo a sintomi dovuti a ridotta cessione di ossigeno a livello tissutale.

Nelle cardiopatie congenite cianogene l'emostasi risulta alterata a causa dell'aumento del volume ematico e della congestione capillare, di anomalie della funzionalità piastrinica, di maggiore reattività all'aspirina o ad altri agenti antinfiammatori non steroidei e di anomalie dei sistemi di coagulazione intrinseco ed estrinseco. L'impiego di contraccettivi orali in donne affette da cardiopatie cianogene è spesso controindicato a causa dell'aumentato rischio di trombosi vascolare.

Il rischio di ictus è maggiore nei bambini di età inferiore ai 4 anni affetti da cardiopatie cianogene e carenza di ferro, spesso aggravate da disidratazione. Al contrario, negli adulti con cardiopatie congenite cianogene il rischio di ictus non sembra aumentare, a meno che non si ricorra sconsideratamente ed eccessivamente al salasso o si somministrino aspirina o anticoagulanti in maniera inappropriata o vi sia la presenza di aritmie atriali o endocardite infettiva.

In tutti i pazienti affetti da cardiopatie cianogene congenite con eritrocitosi possono manifestarsi sintomi di iperviscosità se la disidratazione determina una riduzione del volume plasmatico. Il salasso, qualora sia necessario per controllare i sintomi di un'iperviscosità non dovuta a disidratazione o a carenza di ferro, consiste semplicemente nella rimozione di 500 ml di sangue nell'arco di 45 minuti e nella reintegrazione del volume ematico con soluzione salina isotonica. È controindicato il salasso acuto senza ripristino della volemia. La somministrazione di ferro in caso di eritrocitosi scompensata con carenza di ferro dà luogo a un miglioramento sintomatologico, ma deve essere effettuata gradualmente in modo da evitare un improvviso ed eccessivo aumento dell'ematocrito con conseguente iperviscosità.

Gravidanza Le alterazioni fisiologiche caratteristiche della gravidanza normale (vedi Cap. 7) possono dar luogo a una sintomatologia e a riscontri obiettivi erroneamente attribuibili a cardiopatie. La donna in gravidanza è maggiormente a rischio nel caso presenti malformazioni cardiovascolari associate a vasculopatie polmonari e a ipertensione polmonare (per es., fisiologia di Eisenmenger o stenosi mitralica) o a ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro (per es., stenosi aortica), ma è anche a rischio di morte se è affetta da una qualsiasi malformazione che possa causare un'insufficienza cardiaca o un'aritmia rilevante dal punto di vista emodinamico. Il feto è maggiormente a rischio qualora la madre sia affetta da cianosi, scompenso cardiaco o ipertensione polmonare. Le donne con coartazione aortica o sindrome di Marfan sono a rischio di dissezione aortica. Pazienti affette

da cardiopatia cianotica, ipertensione polmonare o sindrome di Marfan associata a dilatazione della radice aortica dovrebbero evitare la gravidanza; pazienti con lesioni correggibili dovrebbero essere messe al corrente dei rischi che una gravidanza intrapresa con una malformazione non corretta comporta e quindi consigliate a intraprenderla solo successivamente all'intervento correttivo. L'effetto della gravidanza nelle pazienti dopo l'operazione dipende dalle conseguenze dell'intervento di correzione, comprese la presenza e l'entità di eventuali postumi o complicanze. La contraccezione è un argomento importante da affrontare con queste pazienti. Nelle pazienti in cui la gravidanza costituisce un'effettiva controindicazione, sarebbe opportuno prendere in considerazione la chiusura delle tube.

ENDOCARDITE INFETTIVA

(Vedi anche Cap. 118) La profilassi antibiotica è indicata di routine nella maggior parte dei soggetti con cardiopatie congenite, che siano stati operati o meno, in tutti i casi di interventi odontoiatrici oppure a livello del tratto gastrointestinale o delle vie urogenitali, nonché di procedure diagnostiche particolari (proctosigmoidoscopia, cistoscopia). Il profilo clinico e batteriologico dell'endocardite infettiva nei pazienti affetti da cardiopatie cianogene congenite ha subìto variazioni in seguito allo sviluppo della chirurgia intracardiaca e dei dispositivi protesici. I due fattori che predispongono maggiormente all'endocardite infettiva sono un substrato cardiovascolare suscettibile e la presenza di una fonte di setticemia. La profilassi include procedure chemioterapiche (antimicrobiche) e non chemioterapiche (igieniche). È opportuno porre la massima attenzione all'igiene dentale e cutanea.

ESERCIZIO FISICO

I consigli da fornire al paziente sull'eventuale pratica di attività sportive ed esercizio fisico dipendono dalla natura e dalla gravità della lesione cardiovascolare congenita. I pazienti che presentano lesioni caratterizzate da ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro di gravità maggiore di moderata, così come i soggetti affetti da vasculopatie polmonari, sono a rischio di sincope e di morte improvvisa. Nella tetralogia di Fallot non corretta chirurgicamente la diminuzione delle resistenze vascolari sistemiche indotta dall'esercizio fisico, a causa dell'ostruzione all'efflusso ventricolare destro, determina aumento dello shunt destro-sinistro, aumento dell'ipossiemia e peggioramento della sensazione soggettiva di difficoltà respiratoria dovuto alla risposta del centro respiratorio alle variazioni della concentrazione dei gas ematici e del pH.

DIFETTI CARDIACI SPECIFICI

Le tabelle 229-1, 229-2 e 229-3 classificano le cardiopatie congenite come semplici, intermedie e complesse. L'obiettivo di queste tabelle è indicare quando sia necessaria una consulenza cardiologica oppure ricorrere a cure specialistiche specifiche. I pazienti con malformazioni cardiache complesse (che spesso vengono definite dal nome delle procedure chirurgiche effettuate su pazienti con cardiopatie congenite complesse) devono essere sempre seguiti in collegamento con un centro di riferimento per le cardiopatie congenite dell'adulto. Le malformazioni intermedie devono essere seguite da un cardiologo con una visita iniziale e follow-up periodici, mentre le malformazioni semplici possono essere gestite da un medico internista preparato anche se, in alcuni casi, è consigliabile la consulenza cardiologica.

TABELLA 229-1 CARDIOPATIE CONGENITE COMPLESSE DELL'ADULTO

Cardiopatie congenite cianogene (tutte le forme)
Sindrome di Eisenmenger
Anomalia di Ebstein
Tetralogia di Fallot o atresia polmonare (tutte le forme)
Trasposizione dei grossi vasi
Ventricolo unico; atresia mitralica o tricuspidalica
Ventricolo sinistro a doppia uscita
Tronco arterioso persistente
Intervento di Fontan o di Rastelli

TABELLA 229-2 CARDIOPATIE CONGENITE DI COMPLESSITÀ INTERMEDIA

Difetti interatriali del tipo ostium primum o seno venoso
Parziale o totale ritorno venoso polmonare anomalo
Difetto del canale atrioventricolare (parziale o completo)
Difetti interventricolari complicati (per esempio, valvole AV assenti o anomale con associate lesioni ostruttive o insufficienza aortica)
Coartazione aortica
Stenosi polmonare (da moderata a severa)
Ostruzione infundibolare significativa all'efflusso del ventricolo sinistro
Insufficienza polmonare (da moderata a severa)
Dotto arterioso pervio (da moderato a grande)
Fistola/aneurisma del seno di Valsalva
Stenosi aortica sopra- o sottovalvolare

TABELLA 229-3 CARDIOPATIE CONGENITE SEMPLICI

Alterazioni native
Patologia valvolare aortica congenita non complicata
Patologia mitralica congenita lieve (quindi eccetto mitrale a paracadute, fissurazione di un lembo)
Difetto interatriale piccolo non complicato
Difetto interventricolare piccolo non complicato
Stenosi polmonare lieve
Esiti di correzioni
Dotto arterioso precedentemente legato od occluso
Difetti interatriali tipo seno venoso e ostium secundum riparati senza reliquati
Difetti interventricolari riparati senza reliquati

CARDIOPATIE CONGENITE NON CIANOGENE CON SHUNT SINISTRO-DESTRO

Difetti del setto interatriale Si tratta di malformazioni congenite comuni, che possono essere riscontrate per la prima volta in età adulta. Sono più frequenti nelle donne. I difetti del setto interatriale (DIA) del tipo *seno venoso* interessano la porzione superiore del setto interatriale, in prossimità dello sbocco della vena cava superiore nell'atrio destro, e si associano spesso a ritorno venoso polmonare anomalo (delle vene polmonari destre nella vena cava superiore e nell'atrio destro). I DIA del tipo *ostium primum* sono situati in prossimità delle valvole atrioventricolari, ciascuna delle quali può essere deformata e insufficiente. I difetti i questo tipo si associano in modo particolare alla sindrome di Down (trisomia 21), per quanto quest'ultima si caratterizzi in genere per la presenza di malformazioni più complesse (canale atrioventricolare con valvola atrioventricolare unica e difetto posteriore della porzione basale del setto interventricolare). La forma più frequente di DIA è di tipo *ostium secundum*, ove il difetto interessa la regione della fossa ovale all'altezza della porzione media del setto; è bene non confondere tale malformazione con il cosiddetto *forame ovale pervio*. In condizioni normali, nei primi giorni dopo la nascita, alla chiusura funzionale del forame ovale fa seguito l'obliterazione anatomica dello stesso, ma non è raro il riscontro di una "pervietà residua" anche in soggetti normali; il DIA, viceversa, comporta l'assenza vera e propria di una porzione del setto, per cui sussiste una pervietà sia anatomica che funzionale.

L'entità dello shunt sinistro-destro a livello di un DIA dipende dalle dimensioni del difetto, dalle proprietà diastoliche dei due ventricoli e dall'impedenza relativa nel circolo sistemico e in quello polmonare. Lo shunt sinistro-destro dà luogo a sovraccarico diastolico del ventricolo destro con iperafflusso polmonare.

I pazienti portatori di DIA di solito restano asintomatici nei primi anni di vita, anche se talora si rileva un certo ritardo nello sviluppo fisico associato a una maggiore frequenza di infezioni a carico delle vie respiratorie; in molti pazienti più anziani si osservano sintomi cardiorespiratori. A partire dai 40 anni non è rara l'insorgenza di aritmie atriali, ipertensione arteriosa polmonare, shunt bidirezionale e poi sinistro-destro e, infine, scompenso cardiaco. Nei pazienti sottoposti a condizioni di ipossia cronica presenti ad altitudini elevate si osserva una maggiore incidenza di ipertensione polmonare precoce; in alcuni pazienti più anziani l'entità dello shunt sinistro-destro aumenta al ridursi della compliance ventricolare sinistra, secondariamente a ipertensione sistemica e/o coronaropatia ingravescenti.

ESAME OBIETTIVO All'esame obiettivo si apprezza in genere un itto ventricolare destro accentuato e, alla palpazione, l'onda sfigmica dell'arteria polmonare. Il primo tono cardiaco risulta normale o sdoppiato, con accentuazione del rumore di chiusura della tricuspide; in presenza di aumento del flusso transpolmonare si rileva un soffio mesosistolico da eiezione a livello della valvola polmonare. Tipico è lo sdoppiamento ampio del secondo tono, relativamente fisso rispetto al ciclo respiratorio; un soffio mesodiastolico a rullio, di intensità massima all'altezza del quarto spazio intercostale e nell'area marginosternale sinistra, segnala l'aumento del flusso transtricuspidale. Nei pazienti con DIA del tipo ostium primum, il reperto di un fremito apicale associato a soffio olosistolico indica la compresenza di un rigurgito mitralico o tricuspidale, oppure di un difetto del setto interventricolare.

I reperti obiettivi risultano alterati se, in seguito a un aumento delle resistenze polmonari, si riduce l'entità dello shunt sinistro-destro; in casi del

genere il rumore di efflusso polmonare e di afflusso tricuspidale presentano intensità ridotta, mentre si accentuano la componente polmonare del secondo tono e il rumore da eiezione sistolica. Talora si apprezza la fusione delle due componenti del secondo tono, con insorgenza di un soffio diastolico da rigurgito polmonare; cianosi e ippocratismo digitale si associano alla comparsa di uno shunt sinistro-destro.

Nei pazienti adulti con fibrillazione atriale e DIA i reperti dell'esame obiettivo si prestano a essere confusi con quelli tipici della stenosi mitralica associata a ipertensione polmonare, in quanto il soffio da rigurgito tricuspidale diastolico e lo sdoppiamento ampio del secondo tono vengono talora scambiati, rispettivamente, per il soffio diastolico da stenosi mitralica e per lo "schiocco di apertura" della mitrale.

ELETTROCARDIOGRAMMA (ECG) Nei pazienti con DIA tipo ostium secundum l'ECG mostra in genere una deviazione assiale destra e un aspetto rSr′ nelle derivazioni precordiali destre, secondari a dilatazione del tratto d'efflusso del ventricolo destro. Nei difetti di tipo seno venoso possono essere presenti un segnapassi atriale ectopico o un blocco cardiaco di primo grado. I difetti di tipo ostium primum sono invece associati a una deviazione assiale sinistra e a una rotazione in senso antiorario dell'ansa del QRS sul piano frontale. Alle varie forme di DIA si accompagnano forme di ipertrofia ventricolare e atriale destra di entità variabile, in rapporto al valore assunto dalla pressione in arteria polmonare. Alla *radiografia del torace* si osservano dilatazione delle sezioni destre nonché dell'arteria polmonare e dei suoi rami, con segni di iperafflusso polmonare.

ECOCARDIOGRAMMA L'ecocardiografia evidenzia la dilatazione delle arterie polmonari, del ventricolo destro e dell'atrio destro con una motilità anomala (paradossa) del setto interventricolare in presenza di un significativo sovraccarico di volume del ventricolo destro. Il difetto interatriale può essere visualizzato direttamente con l'ecografia bidimensionale, il color-Doppler o l'ecocontrasto. In molti centri lo studio con l'ecocardiografia bidimensionale associata all'ecocolor-Doppler ha soppiantato il cateterismo cardiaco. L'ecocardiografia transesofagea è indicata in caso di ambiguità dei reperti ottenuti mediante l'ecocardiogramma transtoracico, situazione che spesso si verifica in presenza di difetti del seno venoso, oppure durante la chiusura via catetere del difetto (Fig. 229-1). Il ricorso al cateterismo è indicato solo qualora sussistano incongruenze nei reperti clinici, oppure se si sospetta la presenza di ipertensione polmonare significativa o di altre cardiopatie associate, oppure di coronaropatia.

T DIFETTI DEL SETTO INTERATRIALE

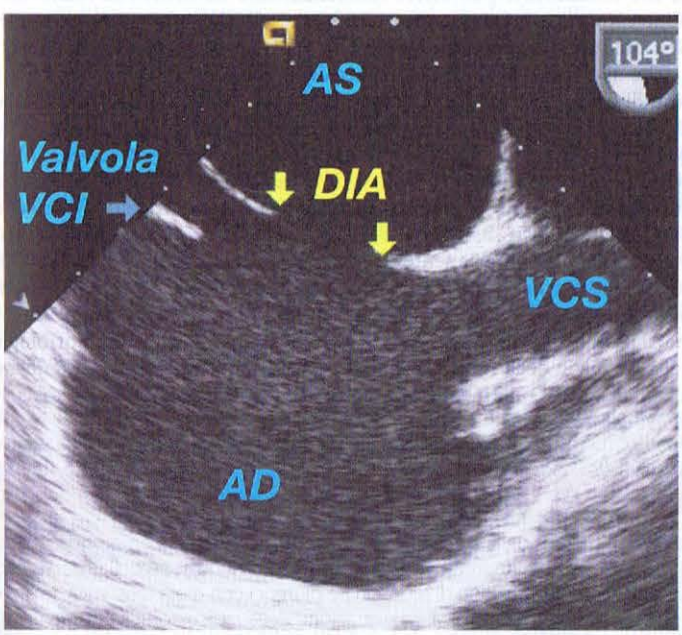
La riparazione chirurgica, solitamente eseguita con un patch di pericardio o di materiale protesico, o la chiusura per via percutanea transcatetere nel caso in cui il difetto presenti dimensioni e forma adatti, sono indicate in tutti i pazienti con difetto del setto interatriale tipo ostium secundum non complicato in cui vi sia un significativo shunt sinistro-destro, cioè con rapporto tra flusso polmonare e sistemico >2:1. Eccellenti risultati possono essere ottenuti, con un basso rischio, anche in pazienti di età superiore a 40 anni, purché non sussista ipertensione polmonare severa. Nei pazienti con DIA tipo ostium primum si deve spesso intervenire anche su fissurazioni o deformazioni di lembi valvolari oppure su forme di insufficienza valvolare. La terapia chirurgica non è indicata nei pazienti con DIA di piccole dimensioni e shunt sinistro-destro non significativi, né in presenza di grave vasculopatia polmonare non associata a importanti shunt sinistro-destro.

Nei pazienti con DIA del tipo seno venoso e ostium secundum il decesso sopravviene di rado prima dei 50 anni; nel quinto e sesto decennio di vita l'incidenza di sintomatologia ingravescente, spesso seguita da grave debilitazione generale, aumenta in misura significativa. La terapia medica comprende: trattamento tempestivo di eventuali infezioni delle vie respiratorie, somministrazione di antiaritmici nei pazienti affetti da fibrillazione atriale o tachicardie sopraventricolari e presidi standard per la terapia di ipertensione, coronaropatia o scompenso cardiaco (vedi Cap. 227), qualora insorgano queste complicanze. Il rischio di endocardite infettiva è ridotto, a eccezione dei casi in cui insorgono complicanze legate a rigurgito valvolare e nei pazienti recentemente sottoposti a interventi riparativi con innesto di un patch o di un dispositivo (vedi Cap. 118).

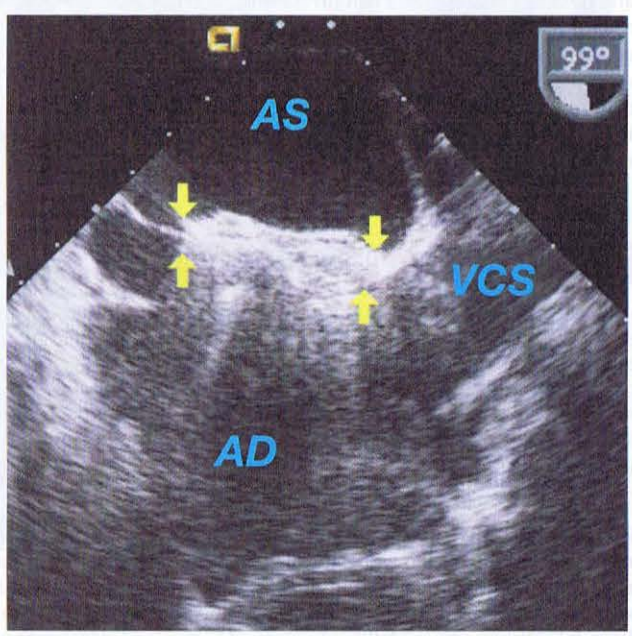
Difetti del setto interventricolare I difetti del setto interventricolare (DIV) compaiono in forma isolata oppure nell'ambito di malformazioni più complesse. Di solito il difetto è unico e interessa la pars membranosa del setto; l'alterazione funzionale dipende in misura primaria dalle dimensioni del DIV e dalle condizioni del letto vascolare polmonare. La diagnosi di DIV viene posta in età adulta solo per i difetti di minori dimensioni; in genere i pazienti con ampi DIV isolati giungono all'osservazione medica nei primi anni di vita.

La storia naturale dei DIV presenta una notevole variabilità: si va dalla chiusura spontanea del difetto all'insorgenza di scompenso cardiaco congestizio e al decesso del paziente in età infantile. È possibile lo sviluppo di ostruzione vascolare polmonare, ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo destro, insufficienza aortica ed endocardite infettiva. La chiusura spontanea è più comune nei pazienti nati con piccoli difetti e nella maggior parte dei pazienti si verifica nella prima infanzia.

I pazienti con ampi DIV e ipertensione polmonare hanno un rischio più elevato di sviluppare ostruzione vascolare polmonare. Ne deriva l'opportunità di ricorrere tempestivamente alla terapia chirurgica nei soggetti con ampi DIV, prima che la vasculopatia polmonare divenga irreversibile. Nei pazienti con grave ostruzione polmonare (sindrome di Eisenmenger) il quadro sintomatico in età adulta comprende dispnea da sforzo, dolore toracico, episodi sincopali ed emottisi. Lo shunt sinistro-destro esita nell'insorgenza di cianosi, ippocratismo digitale ed eritrocitosi. In tutti i pazienti un fattore prognostico di importanza primaria è il grado di aumento delle re-



A



B

FIGURA 229-1 Difetto interatriale tipo ostium secundum. Ecocardiogramma transesofageo di un difetto interatriale tipo ostium secundum e sua chiusura via catetere. ***A.*** Il difetto interatriale (DIA) tra l'atrio sinistro (AS) e l'atrio destro (AD). ***B.*** Un dispositivo (*device*) posizionato con un catetere percutaneo chiude il difetto. VCI, vena cava inferiore; VCS, vena cava superiore.

sistenze vascolari polmonari in fase preoperatoria: se le resistenze polmonari risultano pari a un terzo o meno delle resistenze sistemiche, in genere non si osserva la progressione della vasculopatia polmonare in fase postoperatoria. Se invece le resistenze polmonari sono già significativamente aumentate prima dell'intervento, è facile osservare una progressione o una stabilizzazione delle resistenze polmonari dopo l'intervento.

Nel 5-10% circa dei pazienti con shunt sinistro-destro di entità mediograve insorge ostruzione all'efflusso ventricolare destro; col tempo, man mano che le manifestazioni legate alla stenosi sottovalvolare progrediscono, il quadro clinico dei pazienti nei quali il DIV rimane di dimensioni notevoli tende a ricordare quello della tetralogia di Fallot cianogena.

Nel 5% circa dei casi si osserva insufficienza valvolare aortica secondaria a ipoplasia cuspidale o prolasso delle cuspidi attraverso il DIV; l'insufficienza tende a complicare il quadro clinico, del quale rappresenta spesso l'elemento dominante.

L'esame *ecocardiografico* bidimensionale associato al color-Doppler permette in genere di definire numero e sede dei DIV, nonché eventuali patologie concomitanti e la fisiologia emodinamica dei difetti. In alcuni casi lo studio emodinamico e quello angiografico permettono di valutare le condizioni del letto vascolare polmonare, precisando singoli aspetti della cardiopatia.

T DIFETTI DEL SETTO INTERVENTRICOLARE

La terapia chirurgica non è indicata nei pazienti con pressioni arteriose polmonari nella norma e shunt di ridotta entità (rapporto flusso sistemico/flusso polmonare minore di 1,5-2:1), mentre è bene farvi ricorso in presenza di shunt sinistro-destro medio-gravi con un rapporto tra il flusso sistemico e quello polmonare superiore a 1,5:1 o 2:1, purché non si abbiano incrementi abnormi delle resistenze polmonari.

Dotto arterioso pervio (di Botallo) Il dotto arterioso è un vaso che origina dalla biforcazione dell'arteria polmonare congiungendosi all'aorta in sede immediatamente distale rispetto all'arteria succlavia sinistra. Nel feto esso è pervio, mentre dopo la nascita si chiude nel giro di pochi giorni. Il flusso nel dotto dipende dai valori di pressione e resistenza nel circolo sistemico e polmonare, nonché dall'area trasversale e dalla lunghezza dello stesso. In molti pazienti adulti la pervietà del dotto arterioso non comporta alterazioni dei valori pressori a livello polmonare, per cui si rileva un gradiente aortopolmonare che persiste per l'intera durata del ciclo cardiaco (associandosi a un flusso di shunt analogo) e che spiega il tipico fremito unito a un soffio continuo "a locomotiva" con accentuazione telesistolica nell'area marginosternale sinistra superiore. In soggetti adulti che alla nascita presentavano uno shunt sinistro-destro consistente a livello del dotto, si osserva in genere la comparsa di ostruzione vascolare polmonare (sindrome di Eisenmenger) con ipertensione polmonare, inversione dello shunt (destro-sinistro) e cianosi. La comparsa di vasculopatia polmonare grave esita nell'inversione del flusso a livello del dotto arterioso, con passaggio di sangue non ossigenato nell'aorta discendente: per tale motivo si osservano cianosi e ippocratismo digitale a livello delle dita dei piedi, ma non delle mani (*cianosi differenziale*). Nell'adulto il decesso consegue fondamentalmente a scompenso cardiaco ed endocardite infettiva; talora forme particolarmente gravi di ostruzione polmonare danno luogo a dilatazione aneurismatica con formazione di depositi calcifici e rottura del dotto.

T DOTTO ARTERIOSO PERVIO (DI BOTALLO)

In assenza di vasculopatia polmonare grave e shunt sinistro-destro prevalente è bene ricorrere alla legatura o alla resezione chirurgica del dotto arterioso. La chiusura transcatetere, con utilizzo di dispositivi a spirale, bottone, tappo e ombrello, è divenuta d'uso comune nei casi in cui la morfologia del difetto sia appropriata. L'intervento va rimandato di diversi mesi nei pazienti sottoposti a terapia per endocardite infettiva, in cui il dotto appare spesso edematoso e fragile.

Malformazioni con shunt fra aorta ascendente e cuore destro Tre sono le malformazioni più spesso associate alla presenza di shunt fra aorta ascendente e cuore destro: aneurisma congenito di un seno di Valsalva con fistola, fistola arterovenosa coronarica e origine anomala della coronaria sinistra dal tronco comune della polmonare. L'*aneurisma di un seno aortico di Valsalva*, in particolare del seno coronarico destro, consegue alla separazione o alla mancata fusione della tunica media aortica e dell'annulus della valvola aortica; la rottura dell'aneurisma si verifica in genere nel terzo o quarto decennio di vita. La fistola aortocardiaca di solito mette in comunicazione la cuspide coronarica destra e il ventricolo destro, ma se la patologia interessa anche la cuspide non coronarica la comunicazione avviene fra aorta e atrio destro. Alla rottura si associa la brusca comparsa di dolore toracico, polso battente, soffio continuo con accentuazione diastolica e sovraccarico cardiaco di volume; la diagnosi trova conferma nei reperti dell'esame ecocardiografico bidimensionale e Doppler. Il cateterismo permette di quantificare l'entità dello shunt sinistro-destro, mentre l'aortografia toracica consente di visualizzare la fistola. La terapia medica mira alla regressione di scompenso, aritmie o endocardite; in sede chirurgica si provvede all'aneurismectomia e alla ricostituzione della continuità aortocardiaca tramite sutura diretta oppure con l'innesto di una protesi.

La *fistola arterovenosa coronarica*, un'anomalia poco frequente, consiste nella presenza di comunicazione fra una coronaria e una cavità cardiaca, in genere seno coronarico, atrio o ventricolo destro. Lo shunt associato è in genere di piccola entità, per cui non si osserva compromissione della perfusione miocardica ma, se questo è di grande entità, è possibile che si verifichi una sindrome da "furto" coronarico con ischemia miocardica e possibile angina o aritmie ventricolari. Le potenziali complicanze includono l'endocardite infettiva, la formazione di trombi con occlusione o embolizzazione e infarto miocardico, la rottura di una fistola aneurismatica e raramente ipertensione polmonare e scompenso cardiaco congestizio. Il reperto di un soffio continuo, intenso e localizzato in sede superficiale, nell'area marginosternale inferiore o media, impone una valutazione più accurata di pazienti spesso asintomatici; l'esame eco-Doppler consente di visualizzare lo sbocco della fistola. Se quest'ultima ha origine in sede prossimale, le tecniche bidimensionali ne permettono spesso la visualizzazione. L'angiografia (cateterismo classico, angio-TC o angio-RM) permette di definire sede e caratteristiche anatomiche della fistola, eventualmente obliterabile tramite sutura o transcatetere.

La terza malformazione associata a uno shunt fra radice aortica e cuore destro è l'*origine anomala della coronaria sinistra dal tronco comune dell'arteria polmonare*. Generalmente il soggetto muore entro il primo anno di vita a seguito di infarto miocardico e fibrosi, ma il 20% raggiunge l'adolescenza o l'età adulta senza necessità di interventi chirurgici. La diagnosi di origine anomala della coronaria sinistra trova conferma nel reperto elettrocardiografico di infarto miocardico anterolaterale. La terapia chirurgica nei soggetti adulti comporta l'impianto di un bypass coronarico di mammaria interna o di safena.

CARDIOPATIE CONGENITE NON CIANOGENE SENZA SHUNT

Stenosi aortica congenita Le malformazioni responsabili di ostruzione a carico dell'efflusso ventricolare sinistro sono rappresentate dalla stenosi aortica valvolare congenita, dalla stenosi subaortica, dalla stenosi aortica sopravalvolare e dalla miocardiopatia ipertrofica ostruttiva (Cap. 231).

STENOSI AORTICA VALVOLARE Le valvole aortiche bicuspidi sono più frequenti negli uomini che nelle donne. La valvola aorta bicuspide congenita, che inizialmente può essere funzionalmente normale, è la malformazione cardiaca più frequente e può sfuggire alla diagnosi in età giovanile. Nell'adulto può essere tuttavia difficile distinguerla dalle valvulopatie acquisite di origine reumatica e calcifica degenerativa, dato che le valvole bicuspidi possono divenire col tempo stenotiche o insufficienti o essere sito di un'endocardite infettiva. In termini emodinamici la rigidità delle cuspidi valvolari ne comporta alla lunga l'ispessimento, seguito dalla formazione di depositi calcifici; le forme di ostruzione emodinamicamente significative danno luogo a ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro con dilatazione dell'aorta ascendente. L'aorta ascendente è spesso dilatata (condizione definita erroneamente dilatazione "post-stenotica"); ciò è dovuto ad alterazioni istologiche della tonaca media aortica simili a quelle presenti nella sindrome di Marfan e può determinare una dissezione aortica. La diagnosi è confermata dall'ecocardiografia che può evidenziare la morfologia della valvola e della radice aortica oltre che valutare il grado di stenosi o insufficienza. **Le manifestazioni cliniche ed emodinamiche sono discusse nel capitolo 230.**

T STENOSI VALVOLARE AORTICA

La terapia medica della stenosi valvolare aortica congenita comprende la profilassi dell'endocardite infettiva e, nei pazienti con riduzione della riserva cardiaca, la somministrazione di digossina e diuretici con dieta iposodica, in attesa della correzione chirurgica. La dilatazione della radice aortica può richiedere la somministrazione di β-bloccanti. Qualora la stenosi assuma particolare gravità, è bene evitare sforzi fisici sostenuti anche in assenza di sintomatologia; nei pazienti con forme più lievi di ostruzione è probabilmente opportuno vietare la partecipazione a sport competitivi. La sostituzione della valvola è in-

dicata in soggetti adulti asintomatici con grave ostruzione, per esempio nei pazienti con un'area valvolare aortica inferiore a 0,45 cm^2/m^2, con sintomi secondari di disfunzione del ventricolo sinistro o di ischemia miocardica o con evidenza emodinamica di disfunzione ventricolare sinistra. Nei bambini o adolescenti asintomatici (o giovani adulti) affetti da stenosi aortica severa e in assenza di calcificazioni valvolari, è generalmente utile una valvuloplastica con palloncino (Cap. 240). Se il ricorso alla terapia chirurgica risulta precluso dalla compresenza di altre patologie (neoplasie maligne, insufficienza renale o epatica), la valvuloplastica con palloncino consente spesso un miglioramento nel breve periodo. Questa procedura può essere effettuata provvisoriamente, in attesa della sostituzione della valvola aortica, nei pazienti con grave insufficienza cardiaca.

STENOSI AORTICA SOTTOVALVOLARE La forma più comune di stenosi aortica sottovalvolare è la cosiddetta *stenosi sottovalvolare ipertrofica idiopatica*, definita più correttamente con il termine *miocardiopatia ipertrofica*, che interessa circa un terzo di questi pazienti alla nascita (vedi Cap. 231). La forma *discreta* della stenosi sottovalvolare è dovuta a un diaframma membranoso o a un anello fibromuscolare situati nel tratto d'efflusso del ventricolo sinistro in sede immediatamente inferiore alla valvola aortica. Il getto di sangue ad alta velocità determinato dalla stenosi sottovalvolare colpisce il versante inferiore della valvola e spesso ne causa una progressiva fibrosi, rendendola insufficiente. L'ecocardiografia documenta l'anatomia dell'ostruzione sottovalvolare; il color-Doppler individua la presenza di flusso turbolento prossimalmente alla valvola e può permettere di quantificare il gradiente pressorio oltre alla gravità di un'eventuale insufficienza. La terapia consiste nell'asportazione chirurgica del diaframma o dell'anello fibromuscolare.

STENOSI AORTICA SOPRAVALVOLARE Questa patologia comporta la presenza di una stenosi localizzata o diffusa a carico dell'aorta ascendente, originantesi immediatamente a valle degli orifizi coronarici, all'altezza del margine superiore dei seni di Valsalva. A differenza di altre forme di stenosi aortica, in questo caso le coronarie sono soggette a elevate pressioni sistoliche del ventricolo sinistro, sono spesso dilatate e tortuose e suscettibili di aterosclerosi precoce. In molti pazienti alla base di tale anomalia è presente un deficit genetico, localizzato sulla stessa subunità cromosomica dell'elastina sul cromosoma 7.

Coartazione dell'aorta L'aorta può presentare segni di stenosi o coartazione in qualsiasi punto del proprio decorso, ma la sede più frequente è costituita dalla porzione distale rispetto all'origine dell'arteria succlavia sinistra, in prossimità del legamento arterioso. La coartazione dell'aorta interessa circa il 7% dei soggetti con cardiopatie congenite, è più comune tra maschi ed è più frequente nei pazienti con disgenesia gonadica (per esempio, sindrome di Turner). Le manifestazioni cliniche dipendono dalla sede e dall'estensione della patologia, nonché dalla presenza di altre malformazioni cardiache, la più comune delle quali è la valvola aortica bicuspide. La presenza di dilatazione arteriosa aneurismatica del circolo di Willis può coinvolgere fino al 10% dei pazienti e comporta un rischio elevato di rottura con morte del paziente.

Nella maggior parte dei bambini e negli adulti in giovane età la coartazione isolata dell'aorta, in genere, non dà luogo a sintomatologia; talora si osservano cefalea, epistassi, estremità fredde e claudicatio da sforzo, nel qual caso l'esame obiettivo rileva la presenza di un soffio cardiaco o di ipertensione a livello degli arti superiori, con assenza, riduzione o ritardo del polso arterioso femorale. Spesso alla palpazione si apprezza la presenza di ampi circoli collaterali pulsatili negli spazi intercostali anteriori, a livello ascellare o nell'area interscapolare; in alcuni casi, arti superiori e regione toracica presentano uno sviluppo maggiore di quello degli arti inferiori. Un soffio mesodiastolico, che si avverte nello spazio interscapolare sinistro, tende a divenire continuo se la riduzione del lume vascolare dà luogo a un flusso ad alta velocità nell'area di coartazione, che persiste per l'intero ciclo cardiaco. Il riscontro di altri soffi, sistolici o continui, all'altezza della parete toracica laterale riflette verosimilmente l'aumento del flusso in circoli collaterali dilatati e tortuosi. All'ECG si osservano segni di ipertrofia ventricolare sinistra; la radiografia del torace evidenzia talora la dilatazione dell'arteria succlavia sinistra al margine superiore sinistro del mediastino, associata a dilatazione dell'aorta ascendente. Pressoché patognomonica è la visualizzazione del cosiddetto "segno del 3" (presenza di un'incisura nell'aorta all'altezza della coartazione con dilatazione pre- e post-stenotica del vaso). La presenza di intaccature nella 3ª e 9ª costola, dovute all'erosione da parte di vasi collaterali dilatati, è un importante segno radiografico (Figg. 229-2 e 229-3). L'ecocardiografia bidimensionale, attraverso le finestre para- e soprasternali, è in grado di identificare il sito e la lunghezza della coartazione, mentre il color-Doppler può quantificare il gradiente pressorio. L'ecocardiografia transesofagea, la RM e la TC tridimensionale permettono di visualizzare la lunghezza e l'entità dell'ostruzione oltre alle arterie collaterali associate (Figg. 229-2 e 229-3). Nell'adulto il cateterismo ha indicazione primaria per valutare le arterie coronarie e intervenire terapeuticamente via catetere (angioplastica e posizionamento di uno stent a livello della coartazione).

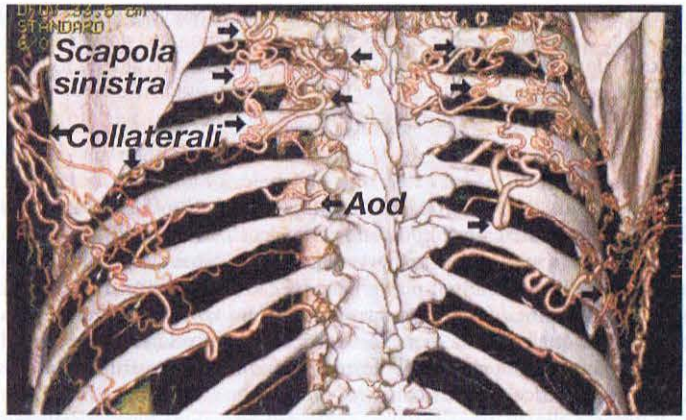


FIGURA 229-2 Coartazione aortica. Visione posteriore di un'angio-TC tridimensionale che mostra estesi circoli collaterali (*sinistra*) sotto le coste e nella regione periscapolare responsabili dell'intaccatura delle coste visibile alla radiografia del torace. Aod, aorta discendente.

Le principali complicanze di una grave ipertensione aortica prossimale includono: aneurismi ed emorragie cerebrali, dissezione e rottura aortica, aterosclerosi precoce delle coronarie e scompenso ventricolare sinistro. La coartazione può inoltre divenire sede di un'endocardite infettiva che, in alternativa, può svilupparsi su una valvola aortica bicuspide associata.

TRATTAMENTO DELLA COARTAZIONE DELL'AORTA

La terapia è in genere chirurgica nonostante per molti pazienti sia disponibile anche l'alternativa di un cateterismo percutaneo, con il posizionamento di uno stent in seguito alla dilatazione della coartazione. La presenza di ipertensione arteriosa postoperatoria tardiva, in assenza di coartazione residua sembra essere

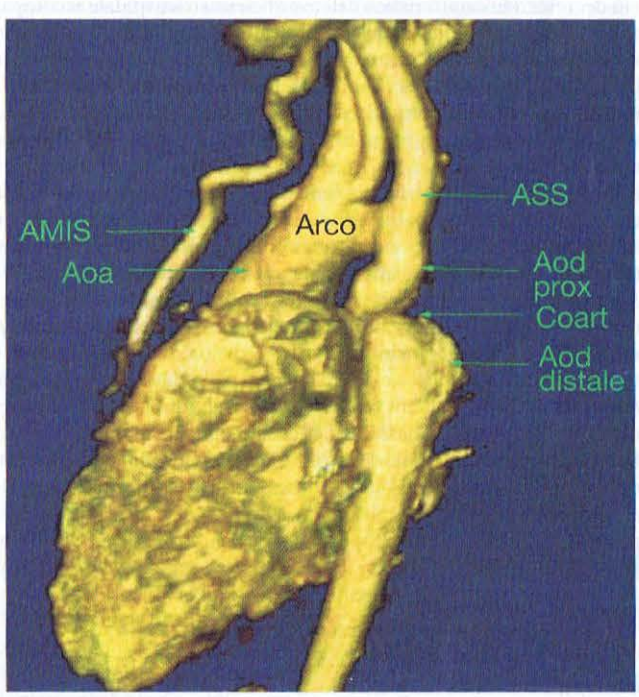


FIGURA 229-3 Coartazione aortica. Ricostruzione tridimensionale di un'angio-RM: la coartazione (Coart) dell'aorta è visibile nella tipica localizzazione "adulta" nell'aorta discendente (Aod) immediatamente a valle dell'origine dell'arteria succlavia sinistra dilatata (ASS). È presente un aneurisma post-coartazione che è dovuto in parte alla debolezza intrinseca della tonaca media dell'aorta. L'arteria mammaria interna sinistra è dilatata (AMIS). Aoa, aorta ascendente; prox, prossimale.

correlata alla durata dell'ipertensione preoperatoria. È importante un follow-up con valutazione della pressione arteriosa sia a riposo che sotto sforzo e in molti pazienti l'unico reliquato è un'ipertensione sistolica isolata da sforzo, dovuta in parte alla vasculopatia diffusa. È comunque necessario eseguire una RM o TC di alta qualità nel follow-up di tutti i pazienti operati o nei quali sia stato posizionato uno stent.

Stenosi polmonare con setto interventricolare integro Le ostruzioni all'efflusso ventricolare destro possono essere localizzate in sede sopravalvolare, valvolare o sottovalvolare, oppure interessare più regioni. Stenosi multiple a carico delle porzioni periferiche delle arterie polmonari caratterizzano l'*embriopatia da rosolia* e si associano talora tanto alla forma ereditaria quanto a quella isolata di stenosi aortica sopravalvolare. La stenosi valvolare polmonare rappresenta la forma più frequente di ostruzione isolata all'efflusso ventricolare destro.

Il decorso clinico dipende dalla gravità dell'ostruzione più che dalla sede di quest'ultima. In presenza di una normale portata cardiaca, il riscontro in sistole di un gradiente pressorio transvalvolare massimo compreso fra 50 e 80 mmHg segnala una stenosi moderata, mentre valori maggiori o minori dell'intervallo suddetto corrispondono, rispettivamente, a forme gravi o lievi della patologia. I pazienti con stenosi polmonare lieve sono in genere asintomatici e la patologia risulta progredire in misura minima; nei pazienti con forme più significative di stenosi polmonare quest'ultima invece tende a essere ingravescente. La sintomatologia varia con il grado di ostruzione; nei pazienti più anziani si osservano talora affaticamento, dispnea, insufficienza ventricolare destra ed episodi sincopali, secondariamente alla presenza di stenosi modesta o grave che impedisce l'aumento della portata cardiaca durante sforzo. Nei pazienti con ostruzione grave la pressione sistolica nel ventricolo destro supera spesso quella ventricolare sinistra, dato che il setto interventricolare è integro. Nelle forme medio-gravi di stenosi si ascolta il prolungamento dell'eiezione ventricolare destra, mentre il rumore di chiusura della valvola polmonare è ritardato e ha un'intensità ridotta. L'ipertrofia del ventricolo destro ne riduce la compliance, per cui occorre una contrazione più vigorosa dell'atrio destro per aumentare il riempimento ventricolare, un fenomeno segnalato dal riscontro di un quarto tono cardiaco e dalla presenza di onde *a* prominenti nel tracciato del polso venoso giugulare, a cui talora si associano pulsazioni presistoliche del fegato.

La diagnosi trova conferma nel riscontro di sollevamento del precordio nell'area parasternale sinistra, associato a un soffio sistolico da eiezione in crescendo-decrescendo e a un fremito nell'area marginosternale superiore sinistra , tipicamente preceduti da un rumore da eiezione sistolica se l'ostruzione è a una valvola polmonare mobile e non displasica. Il soffio olosistolico in decrescendo caratteristico dell'insufficienza tricuspidale accompagna talora la stenosi polmonare grave, soprattutto in presenza di insufficienza cardiaca congestizia. Il riscontro di cianosi segnala l'esistenza di shunt a livello di un forame ovale pervio o di un DIA; nei soggetti con stenosi sopravalvolare o arteriosa polmonare in sede periferica, il soffio è continuo o sistolico, risulta meglio apprezzabile nell'area della stenosi e si irradia ai campi polmonari periferici.

Nei casi lievi l'ECG è normale, mentre le stenosi moderate o severe sono associate a ipertrofia ventricolare destra. La radiografia del torace mostra, nelle stenosi polmonari lievi e moderate, un'ombra cardiaca di normali dimensioni con una normale vascolarizzazione polmonare. Nella stenosi valvolare polmonare la dilatazione dell'arteria polmonare principale e di sinistra è dovuta in parte al getto di sangue ad alta velocità generato dalla stenosi e in parte alla debolezza tissutale intrinseca. Nelle ostruzioni severe è in genere evidente un'ipertrofia ventricolare destra. Stenosi polmonare grave, insufficienza ventricolare destra e/o shunt venoarteriosi a livello atriale si associano spesso a ipoperfusione polmonare. L'esame ecocardiografico bidimensionale permette di visualizzare l'anatomia della valvola polmonare, mentre l'esame Doppler consente di quantificare il gradiente pressorio a livello del tratto di efflusso.

T STENOSI POLMONARE

Solitamente è efficace il ricorso alla valvuloplastica con pallone (vedi Cap. 223), ma anche la correzione chirurgica diretta non comporta rischi eccessivi. Stenosi multiple a carico delle arterie polmonari periferiche in genere non sono passibili di terapia chirurgica, mentre è possibile intervenire chirurgicamente o mediante angioplastica con palloncino e stenting se la stenosi interessa solo un ramo prossimale dell'arteria polmonare o la sua biforcazione.

CARDIOPATIE CONGENITE COMPLESSE

Tetralogia di Fallot Le quattro componenti della tetralogia di Fallot sono il difetto del setto interventricolare, l'ostruzione all'efflusso ventricolare destro, la posizione a cavaliere dell'aorta rispetto al DIV e l'ipertrofia ventricolare destra dovuta all'esposizione del ventricolo destro alla pressione aortica attraverso l'ampio DIV (Fig. 229-4).

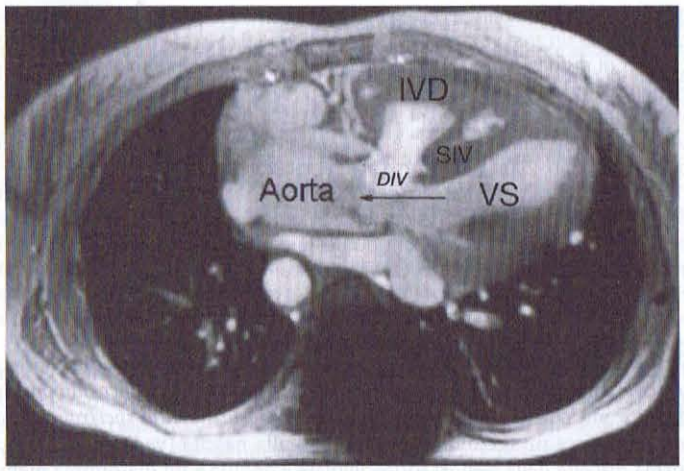


FIGURA 229-4 Tetralogia di Fallot. Fermo immagine mesosistolico di angio-RM che mostra un DIV malallineato, con l'aorta posta a cavaliere del DIV. VS, ventricolo sinistro; IVD, ipertrofia ventricolare destra, SIV, setto interventricolare.

Il quadro clinico dipende dalla gravità dell'ostruzione all'efflusso ventricolare destro. L'ipoplasia del tratto di efflusso del ventricolo destro varia in misura notevole; si va da forme lievi all'assenza completa (atresia polmonare). Talora si osserva la coesistenza di stenosi valvolare polmonare e ostruzione sopravalvolare e arteriosa polmonare a livello periferico; più raro è il riscontro di atresia unilaterale a carico di un'arteria polmonare (in genere la sinistra). Nel 25% circa dei pazienti con tetralogia, l'arco aortico e l'aorta discendente sono posizionati a destra.

Il rapporto fra la resistenza al flusso ventricolo-aortico e la resistenza al flusso nei vasi polmonari contribuisce in misura significativa alla definizione del quadro clinico ed emodinamico. Particolare importanza riveste in tale ambito la gravità dell'ostruzione all'efflusso ventricolare destro. Se l'ostruzione è grave, si osserva un calo marcato del flusso polmonare con passaggio di un volume consistente di sangue venoso sistemico, povero di ossigeno, dalle sezioni destre alle sinistre attraverso il DIV. Al fenomeno fanno seguito cianosi e policitemia e il quadro clinico appare dominato dalle conseguenze tipiche di una grave ipossiemia sistemica. In molti lattanti e bambini l'ostruzione è lieve, ma ingravescente.

All'elettrocardiogramma si riscontrano in genere segni di ipertrofia ventricolare destra; la radiografia del torace mostra tipicamente un cuore "a scarpa" (*coeur en sabot*) di dimensioni normali, con ventricolo destro prominente e presenza di una concavità nella regione del cono polmonare. Tipica è anche la riduzione della vascolarizzazione polmonare; talora arco aortico e radice aortica sono localizzati a destra. L'esame ecografico bidimensionale permette di visualizzare il mancato allineamento di DIV, l'aorta a cavaliere del difetto e la sede e gravità della stenosi polmonare. Quest'ultima può essere sottovalvolare (fissa o dinamica) o localizzata all'arteria polmonare o a uno dei suoi rami principali. L'angiografia selettiva con iniezione di contrasto nel ventricolo destro consente un'accurata valutazione anatomica del tratto di efflusso ventricolare destro, della valvola e dell'annulus polmonari, così come del calibro dei rami principali dell'arteria polmonare; l'esame coronarografico definisce anatomia e decorso dei vasi coronarici. In centri di alto livello queste alterazioni sono spesso ben dimostrabili negli adulti utilizzando l'angio-TC o l'angio-RM con una ricostruzione tridimensionale.

T TETRALOGIA DI FALLOT

Per una serie di motivi solo una minima parte degli adulti affetti da tetralogia di Fallot non ha subito alcun tipo di intervento chirurgico in passato. Il re-intervento negli adulti vede la sua causa più comune in un'insufficienza polmonare severa. Persiste tuttavia il problema della funzione ventricolare a lungo termine. Eventuali aritmie ventricolari o atriali possono necessitare di terapia medica o di uno studio elettrofisiologico con ablazione. In pazienti selezionati può essere necessaria una procedura interventistica (angioplastica e posizionamento di stent per stenosi di rami dell'arteria polmonare). La radice aortica ha un difetto tissutale della tonaca media che ne determina in genere la dilatazione, e questa è associata a insufficienza aortica. Nonostante la riparazione chirurgica permane il rischio di endocardite infettiva.

Trasposizione completa dei grandi vasi Questa condizione viene comunemente detta *destro- o D-trasposizione dei grandi vasi*. L'aorta origina dal ventricolo destro, anteriormente e a destra; l'arteria polmonare invece origina dal ventricolo sinistro, posteriormente e verso sinistra. Vengono così a crearsi due circoli separati e paralleli ma, affinché sia possibile la vita extrauterina, è necessaria una qualche comunicazione tra i due circoli. Generalmente si associa una comunicazione interatriale; nei due terzi dei casi si rileva la pervietà del dotto arterioso e in un terzo circa dei casi è presente anche un DIV. La trasposizione dei grossi vasi risulta più comune nei soggetti maschili e rappresenta il 10% circa di tutte le cardiopatie congenite cianogene.

Il decorso dipende dal grado di ipossia tissutale, dalla capacità dei ventricoli di tollerare condizioni di sovraccarico in presenza di diminuita ossigenazione del sangue coronarico, dalla natura delle malformazioni cardiovascolari associate e dalle condizioni del letto vascolare polmonare. Entro la terza decade di vita il 30% circa dei pazienti avrà sviluppato una diminuzione della funzione sistolica del ventricolo destro e un'insufficienza tricuspidalica ingravescente che può portare a scompenso cardiaco congestizio. Gravi alterazioni morfologiche a carico del letto vascolare compaiono a 1-2 anni dalla nascita nella maggior parte dei pazienti che presentano ampi DIV associati o dotto arterioso pervio, in assenza di ostruzioni all'efflusso ventricolare sinistro.

TRASPOSIZIONE DEI GRANDI VASI

La procedura più semplice per garantire un aumento della commistione intracardiaca di sangue venoso sistemico e polmonare è rappresentata dalla creazione o dall'ampliamento, mediante catetere a palloncino, catetere a lama o intervento chirurgico, di una comunicazione tra i due atri del neonato. La creazione di un'anastomosi fra aorta e arteria polmonare è indicata nei pazienti con grave ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro e ipoperfusione polmonare. In sede intracardiaca si può intervenire modificando il ritorno venoso (scambio intra-atriale, per es., con tecnica di Mustard o Senning) in modo da dirigere il sangue venoso sistemico verso la valvola mitrale, quindi nel ventricolo sinistro e nell'arteria polmonare, mentre il sangue venoso polmonare è deviato attraverso la valvola tricuspide e il ventricolo destro verso l'aorta. La sopravvivenza a lungo termine dopo queste correzioni chirurgiche è buona ma circa la metà dei pazienti, nei 30 anni che seguono alla chirurgia di *switch* atriale, sviluppa aritmie (flutter atriale) o difetti di conduzione (malattia del nodo del seno). Altre gravi complicanze a lungo termine includono: progressiva disfunzione del ventricolo destro subaortico sistemico, insufficienza tricuspidale, aritmie ventricolari, arresto cardiaco e morte improvvisa tardiva. Molti chirurghi, attualmente, preferiscono correggere la malformazione in età infantile, impiantando le due coronarie sull'aorta spostata posteriormente ed eseguendo poi la resezione di aorta e arteria polmonare, le quali vengono quindi anastomizzate con i ventricoli in forma incrociata (*switch* arterioso). Nei pazienti con DIV e grave ostruzione a carico del tratto di efflusso ventricolare sinistro si ricorre a un deflettore di flusso (bypass) ventricolare intracardiaco, con impianto di un condotto protesico extracardiaco che sostituisce l'arteria polmonare (intervento di Rastelli).

Ventricolo singolo Si tratta di un gruppo di malformazioni complesse in cui entrambe le valvole atrioventricolari, o una valvola atrioventricolare comune, si aprono su una singola cavità ventricolare. Tra le anomalie associate si annoverano anomali rapporti di posizione delle grosse arterie, stenosi polmonare valvolare o sottovalvolare e stenosi subaortica.

La sopravvivenza fino all'età adulta dipende dalla presenza di un flusso polmonare relativamente normale, normali resistenze polmonari e buona funzione ventricolare. Questi pazienti, attentamente selezionati, vengono generalmente sottoposti a varianti dell'intervento di Fontan, che consistono nella creazione di una o più vie di collegamento tra vene sistemiche e arterie polmonari.

Atresia tricuspidale L'atresia della valvola tricuspide si associa, quasi senza eccezioni, alla presenza di una comunicazione interatriale e, spesso, all'ipoplasia di ventricolo destro e arteria polmonare. Il quadro clinico è di solito dominato da condizioni di cianosi grave secondaria alla commistione obbligata del sangue venoso sistemico e polmonare nel ventricolo sinistro; all'ECG si rilevano tipicamente dilatazione atriale destra, deviazione assiale sinistra e ipertrofia ventricolare sinistra.

Nel tentativo di garantire la sopravvivenza del paziente fino al secondo o al terzo decennio di vita, si ricorre alla settostomia atriale e a interventi palliativi volti ad aumentare la perfusione polmonare, spesso tramite la creazione di anastomosi fra arteria polmonare e circolo arterioso o venoso sistemico. Nei pazienti con resistenze arteriose polmonari nella norma o inferiori al normale e funzione ventricolare sinistra conservata è talora utile l'intervento di correzione di Fontan (connessione atrio-polmonare o cavo-polmonare totale).

Anomalia di Ebstein È caratterizzata dallo spostamento verso il basso della valvola tricuspide all'interno del ventricolo destro, dovuto a una connessione anomala dei lembi valvolari: il tessuto della valvola tricuspide risulta inoltre displasico e ciò comporta rigurgito tricuspidale. L'anomalia di posizione dell'orifizio tricuspidale dà origine a una sorta di porzione "atrializzata" del ventricolo destro, situata tra l'anello atrioventricolare e l'origine della valvola, che crea una continuità con la cavità atriale destra. Spesso il ventricolo destro è ipoplasico. Per quanto le manifestazioni cliniche siano variabili, alcuni pazienti giungono all'osservazione medica a causa di: 1) cianosi progressiva secondaria a shunt atriale destro-sinistro; 2) sintomatologia dovuta al rigurgito tricuspidale e insufficienza ventricolare destra; 3) tachiaritmie atriali parossistiche in presenza o meno di fasci accessori atrioventricolari (sindrome di Wolff-Parkinson-White). Reperti diagnostici all'esame ecocardiografico bidimensionale sono l'anomala posizione della tricuspide rispetto al piano della valvola mitrale e la dislocazione apicale abnormemente aumentata del lembo settale della valvola; per la diagnosi e la quantificazione dell'insufficienza tricuspidale si ricorre alle tecniche Doppler. La terapia chirurgica prevede l'impianto di una protesi in posizione tricuspidale (se i lembi appaiono uniformemente adesi), oppure la correzione della valvola nativa.

Trasposizione anatomicamente corretta dei grandi vasi Si tratta di una malformazione caratterizzata fondamentalmente dalla trasposizione di aorta ascendente e tronco comune della polmonare, con inversione dei due ventricoli. Si realizza in tal modo il passaggio di sangue venoso sistemico povero di ossigeno dall'atrio destro al ventricolo sinistro (attraverso la mitrale) e, quindi, nel tronco comune della polmonare; viceversa, il sangue venoso polmonare ossigenato passa dall'atrio sinistro al ventricolo destro (attraverso la tricuspide), raggiungendo quindi l'aorta. In sostanza, la trasposizione risulta corretta in termini funzionali. Quadro clinico, decorso e prognosi dipendono dalla natura e gravità di eventuali malformazioni cardiache coesistenti e dallo sviluppo di una disfunzione del ventricolo destro. Un terzo dei pazienti può inoltre sviluppare una progressiva disfunzione del ventricolo destro o un'insufficienza tricuspidale entro i 30 anni di età. Sono comuni le anomalie di tipo Ebstein della valvola atrioventricolare tricuspide di sinistra. Possono inoltre coesistere un DIV o una "stenosi polmonare" dovuta all'ostruzione all'efflusso del ventricolo subpolmonare sul lato destro (anatomicamente sinistro). Il blocco senoatriale completo ha un'incidenza del 2-10% a decade. La diagnosi della malformazione e delle anomalie associate può essere fatta con l'ecocardiografia bidimensionale e il color-Doppler.

Malposizioni del cuore Si parla di malposizioni del cuore quando l'apice cardiaco si trova a destra nel torace (*destrocardia*) o all'altezza della linea mediana (*mesocardia*), oppure qualora il cuore occupi la normale sede anatomica ma vi siano anomalie nella posizione degli altri visceri (*levocardia isolata*). Una definizione accurata del quadro anatomico complessivo richiede la conoscenza della posizione occupata dai visceri addominali e della ramificazione. Se la destrocardia non si associa a situs inversus, se il sito dei visceri appare indeterminato o se sussiste levocardia isolata, si osservano di solito altre malformazioni congenite, spesso di tipo complesso. La cosiddetta destrocardia speculare compare invece in pazienti con situs inversus totale; in questo caso, tuttavia, solitamente non si rilevano alterazioni a carico dell'anatomia cardiaca.

MALFORMAZIONI CARDIACHE CORRETTE CHIRURGICAMENTE

Grazie agli enormi progressi compiuti dalle tecniche di chirurgia cardiovascolare negli ultimi 50 anni, è andato aumentando il numero dei pazienti adulti sottoposti in età pediatrica o infantile alla correzione di malformazioni cardiache congenite. L'approccio a questi pazienti è spesso difficile per la notevole diversità delle manifestazioni residue o conseguenti alla terapia chirurgica sul piano anatomico, emodinamico ed elettrofisiologico.

È fondamentale che il medico conosca i dettagli anatomici della malformazione, la tecnica di intervento utilizzata e le eventuali condizioni residue (corrette in misura parziale o non corrette), le sequele (condizioni causate dall'intervento) e le possibili complicanze. Fatta eccezione per la legatura e la resezione di un dotto arterioso pervio non associato ad altre patologie, la quasi totalità degli interventi correttivi comporta anomalie cardiovascolari residue o secondarie di entità estremamente variabile. L'ecografia transesofagea intraoperatoria è estremamente utile nell'evidenziare lesioni non identificate in precedenza, nel monitoraggio degli interventi di correzione e nel verificare l'esito dell'intervento. Un follow-up postoperatorio a lungo

termine è comunque indicato, anche se l'intervento dà risultati più che soddisfacenti sul piano clinico.

Gli interventi che interessano le cavità atriali (chiusura di un DIA, correzione di un ritorno venoso polmonare anomalo totale o parziale, interventi di switch venoso, secondo Mustard o Senning, in soggetti con trasposizione completa dei grossi vasi) danno luogo talora a disfunzione del nodo senoatriale o atrioventricolare, oppure ad aritmie atriali (particolarmente flutter atriale). Anche gli interventi sui ventricoli possono alterare il quadro elettrofisiologico e talvolta determinano un blocco cardiaco completo, nel qual caso si impone il ricorso a un pacemaker permanente al fine di evitare il rischio di morte improvvisa. In aggiunta, in alcuni casi si osservano complicanze tardive a carico della funzione valvolare; ne è un esempio la stenosi progressiva di una valvola aortica bicuspide inizialmente normofunzionante in pazienti sottoposti a correzione chirurgica per coartazione dell'aorta. In casi del genere non è rara la comparsa di endocardite infettiva a carico della valvola. Dopo correzione di un DIA del tipo ostium primum si osserva in alcuni pazienti la comparsa di insufficienza della valvola mitrale fissurata; il riscontro di insufficienza polmonare lieve è frequente nei pazienti con tetralogia di Fallot corretta chirurgicamente. In genere tale insufficienza è ben tollerata; se residuano stenosi significative delle arterie polmonari a livello periferico, tuttavia, l'insufficienza valvolare polmonare assume spesso estrema gravità e può dar luogo a scompenso ventricolare destro con insufficienza tricuspidale. Quest'ultima compare anche se l'intervento chirurgico non ha adeguatamente ridotto l'ostruzione a carico del tratto di efflusso ventricolare destro. In molti pazienti la correzione solo parziale di una patologia ostruttiva, oppure la presenza di rigurgiti o shunt residui, tende a provocare o accelerare la comparsa di una sintomatologia suggestiva di disfunzione miocardica. In molti casi, inoltre, in particolare nei soggetti con stato di cianosi persistente da vari anni prima dell'intervento, la compromissione della funzione ventricolare è dovuta alla malformazione di base.

Infine, occorre menzionare le complicanze associate all'impianto di protesi valvolari, patch o condotti protesici: endocardite infettiva, formazioni trombotiche, degenerazione e calcificazione premature dei materiali protesici. In molti pazienti si rende necessario l'impiego di condotti extracardiaci per garantire il ripristino di normali condizioni di circolo e, spesso, per assicurare la perfusione polmonare; tali condotti si associano al rischio di ostruzione e, qualora si tratti di condotti con valvole artificiali, non è raro il riscontro di calcificazioni e ispessimenti a carico della valvola.

BIBLIOGRAFIA

ATTIE F et al: Surgical treatment for secundum atrial septal defects in patients >40 years old. A randomized clinical trial. J Am Coll Cardiol 38:2035, 2001

BASHORE T: Adult congenital heart disease: Right venticular outflow tract lesions. Circulation 115:1933, 2007

CHILD JS: Transthoracic and transesophageal echocardiographic imaging: Anatomic and hemodynamic assessment, in *Congenital Heart Disease in Adults*, 2d ed, JK Perloff, JS Child (eds), Philadelphia, Saunders, 1998

FEDAK PWM et al: Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. Circulation 106:900, 2002

LEWIN MB, OTTO CM: The bicuspid aortic valve: Adverse outcomes from infancy to old age. Circulation 111:832, 2005

MARSHALL AC, LOCK JE: Leaving neverland: A randomized trial for coarctation shows pediatric interventional cardiology is growing up. Circulation 111:3347, 2005

SALEHIAN O et al: Improvements in cardiac form and function after transcatheter closure of secundum atrial septal defects. J Am Coll Cardiol 45:499, 2005

WARNES CA: The adult with congenital heart disease: born to be bad? J Am Coll Cardiol 46:1, 2005

———: Bicuspid aortic valve and coarctation: Two villains part of a diffuse problem. Heart 89:965, 2003

WEBB G et al: Congenital heart disease, in: *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th ed, Zipes D et al (eds), Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005

WU JC, CHILD JS: Common congenital heart disorders in adults. Curr Probl Cardiol 29:641, 2004

230 Malattie delle valvole cardiache

Patrick O'Gara, Eugene Braunwald

Il ruolo dell'esame obiettivo nell'inquadramento dei pazienti affetti da patologie delle valvole cardiache viene preso in esame anche nei capitoli e8 e 220; quello dell'elettrocardiografia (ECG) nel capitolo 221; quello dell'ecocardiografia e delle altre tecniche non invasive nel capitolo 222; quello del cateterismo cardiaco e dell'angiografia nel capitolo 223.

STENOSI MITRALICA

EZIOLOGIA E ANATOMIA PATOLOGICA

La prima causa di stenosi mitralica (SM) è la febbre reumatica (Tab. 230-1). Le altre cause meno comuni di ostruzione all'efflusso atriale sinistro comprendono: la stenosi congenita della valvola mitrale, il cor triatriatum, la calcificazione dell'anello valvolare con estensione ai lembi valvolari, il lupus eritematoso sistemico, l'artrite reumatoide, il mixoma atriale sinistro e l'endocardite infettiva con grandi vegetazioni. Una SM pura o predominante è presente in circa il 40% dei pazienti con cardite reumatica e una storia di febbre reumatica (vedi Cap. 315). In altri pazienti con cardite reumatica gradi minori di SM possono essere associati a insufficienza mitralica e patologia valvolare aortica. Con la riduzione dell'incidenza della febbre reumatica acuta, particolarmente nei climi temperati e nei Paesi industrializzati, l'incidenza della SM si è considerevolmente ridotta nelle ultime decadi. Rimane tuttavia un problema notevole nei Paesi in via di sviluppo, particolarmente nei climi tropicali o subtropicali (vedi pag.1440).

Nella SM reumatica i lembi valvolari sono diffusamente ispessiti da tessuto fibroso e/o da depositi di calcio. Le commissure valvolari si fondono, le corde tendinee si fondono e si accorciano, le cuspidi valvolari divengono rigide. Queste alterazioni a loro volta determinano una riduzione del diametro dell'apice dell'imbuto formato dalla valvola ("a bocca di pesce"). Nonostante il danno valvolare iniziale sia di origine reumatica, le alterazioni successive possono essere dovute a processi non specifici causati dai pattern di flusso anomali indotti dall'iniziale deformità valvolare. La calcificazione della valvola stenotica immobilizza i lembi valvolari e riduce ulteriormente l'orifizio valvolare. Formazioni trombotiche e la conseguente embolizzazione arteriosa possono essere causate dalla valvola calcifica in sé, ma nei pazienti con fibrillazione atriale la trombosi ha sede più frequentemente in un atrio sinistro dilatato, particolarmente nella sua auricola.

FISIOPATOLOGIA

In un adulto sano l'orifizio valvolare mitralico è di 4-6 cm^2. In presenza di un'ostruzione significativa, quindi quando l'area dell'orifizio valvolare è inferiore a 2 cm^2 circa, il sangue può passare dall'atrio sinistro nel ventricolo sinistro solamente in presenza di un gradiente pressorio atrioventricolare elevato in modo anomalo (vedi Fig. 223-2): è questo il segno emodinamico caratteristico della SM. Quando l'apertura della valvola è ridotta a <1 cm^2, condizione spesso indicata come SM serrata, per mantenere una portata cardiaca normale è necessaria una pressione atriale sinistra di ~25 mmHg. Le elevate pressioni venosa e arteriosa polmonare di incuneamento riducono la compliance polmonare contribuendo allo sviluppo di una dispnea da sforzo. Il primo episodio di dispnea di solito viene precipitato da eventi clinici che provocano l'incremento del flusso transmitralico, il che determina un ulteriore aumento della pressione atriale sinistra (vedi oltre).

Per valutare emodinamicamente l'importanza dell'ostruzione è essenziale misurare sia il gradiente pressorio transvalvolare sia la velocità del flusso (vedi Cap. 223). Quest'ultima non dipende soltanto dalla portata, ma anche dalla frequenza; un incremento nella frequenza cardiaca riduce proporzionalmente più la durata della diastole che quella della sistole e quindi diminuisce il tempo disponibile al sangue per passare attraverso l'orifizio mitralico. Quindi, per ogni dato valore di portata cardiaca la tachicardia, compresa quella derivante da fibrillazione atriale, aumenta il gradiente transvalvolare ed eleva ulteriormente la pressione atriale sinistra. Considerazioni analoghe sono applicabili alla fisiopatologia della stenosi tricuspidale.

Nella SM isolata, la pressione diastolica nel ventricolo sinistro e la frazione di eiezione sono normali. Nel caso di una stenosi mitralica pura in ritmo sinusale, in genere l'aumento della pressione atriale sinistra e polmonare di cuneo è elevato e la morfologia della curva pressoria di incuneamento mostra un'aumentata contrazione atriale (onda *a*) e una progressiva lenta discesa della pressione dopo l'apertura della valvola mitrale (discesa *y*) (vedi Fig. 223-2). Nella stenosi mitralica serrata e quando le resistenze vascolari polmonari sono aumentate in maniera significativa, la pressione arterio-

TABELLA 230-1 PRINCIPALI CAUSE DELLE PATOLOGIE VALVOLARI CARDIACHE

Lesione valvolare	Eziologia
Stenosi mitralica	Febbre reumatica Congenita Severa calcificazione dell'anello mitralico LES; AR
Insufficienza mitralica	Acuta Endocardite Rottura di muscolo papillare (post-IM) Trauma Rottura di corda tendinea/flail di un lembo (PVM, EI) Cronica Mixomatosa (PVM) Febbre reumatica Endocardite (guarita) Calcificazione dell'anello mitralico Congenita (fissurazione, canale AV) MCIO con movimento sistolico anteriore del lembo mitralico anteriore Ischemica (rimodellamento VS) Miocardiopatia dilatativa
Stenosi aortica	Congenita (bicuspide, unicuspide) Degenerativa calcifica Febbre reumatica
Insufficienza aortica	Valvolare Congenita (bicuspide) Endocardite Febbre reumatica Mixomatosa (prolasso) Trauma Sifilide Spondilite anchilosante Patologia della radice aortica Dissezione aortica Degenerazione cistica della media Sindrome di Marfan Valvola aortica bicuspide Aneurisma familiare non sindromico Aortite Ipertensione arteriosa
Stenosi tricuspidalica	Reumatica Congenita
Insufficienza tricuspidalica	Primaria Reumatica Endocardite Mixomatosa (PVT) Carcinoide Congenita (di Ebstein) Trauma Rottura di muscolo papillare (post-IM) Secondaria Dilatazione del VD e dell'anello valvolare tricuspidalico Multiple cause di dilatazione del VD (ipertensione polmonare di lunga data) Pacing cronico apicale del VD
Stenosi polmonare	Congenita Carcinoide
Insufficienza polmonare	Patologia valvolare Congenita Post-valvulotomia Endocardite Dilatazione dell'anello valvolare Ipertensione polmonare Dilatazione idiopatica Sindrome di Marfan

Nota: AR, artrite reumatoide; AV, atrioventricolare; EI, endocardite infettiva; IM, infarto miocardico; LES, lupus eritematoso sistemico; MCIO, miocardiopatia ipertrofica ostruttiva; PVM, prolasso valvolare mitralico; PVT, prolasso valvolare tricuspidalico; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

sa polmonare è elevata anche quando il paziente è a riposo e durante l'esercizio si verificano ulteriori aumenti, che spesso causano incrementi secondari della pressione e del volume telediastolici del ventricolo destro.

Portata cardiaca Nei pazienti con SM moderata (area valvolare mitralica tra 1,0 e 1,5 cm^2) la portata cardiaca è normale o quasi a riposo, ma aumenta in maniera minore del normale durante l'esercizio. Nei pazienti con SM severa (area valvolare <1,0 cm^2) e particolarmente in quelli in cui le resistenze vascolari polmonari sono marcatamente elevate, la portata cardiaca è minore del normale a riposo e può non aumentare o addirittura diminuire con lo sforzo.

Ipertensione polmonare Il grado di impegno clinico ed emodinamico di questi pazienti è significativamente condizionato dal livello della pressione nell'arteria polmonare. L'ipertensione polmonare è determinata da: 1) trasmissione retrograda passiva delle elevate pressioni nell'atrio sinistro; 2) vasocostrizione delle arteriole polmonari, che è presumibilmente innescata dall'ipertensione atriale sinistra e delle vene polmonari (ipertensione polmonare reattiva); 3) edema interstiziale nella parete dei piccoli vasi polmonari; 4) modificazioni obliterative del letto vascolare polmonare. La risultante ipertensione polmonare determina dilatazione del ventricolo destro con comparsa di insufficienza tricuspidale e insufficienza polmonare e, quindi, di insufficienza cardiaca destra.

SINTOMI

Nei climi temperati, il periodo di latenza tra la cardite reumatica (nelle sempre più rare circostanze in cui ne è possibile il riscontro anamnestico) e lo sviluppo dei sintomi dovuti a SM è in genere di due decenni: la maggior parte dei pazienti inizia a presentare disabilità nella quarta decade di vita. Studi effettuati prima che venisse sviluppata la tecnica di valvuloplastica mitralica hanno evidenziato che una volta che un paziente con stenosi mitralica diviene gravemente sintomatico, se non viene sottoposto a intervento presenta una progressione continua della malattia fino alla morte, che in genere avviene dopo 2-5 anni.

Nei pazienti nei quali l'orifizio mitralico è sufficientemente grande da consentire un normale flusso di sangue con un'elevazione lieve della pressione dell'atrio sinistro, un aumento marcato di questa pressione con conseguente tosse e dispnea può essere determinato da variazioni improvvise della frequenza cardiaca, della volemia o della portata cardiaca, come accade nell'esercizio strenuo, nell'eccitazione, nella febbre, nell'anemia severa, nella fibrillazione atriale parossistica e in altre tachicardie, nei rapporti sessuali, nella gravidanza e nella tireotossicosi. Con la progressione della SM, sono sufficienti stress minori a precipitare la dispnea, il paziente diventa sempre più limitato nello svolgere le attività quotidiane e si sviluppano ortopnea e dispnea parossistica notturna. Lo sviluppo di fibrillazione atriale cronica indica in genere un punto di svolta nella storia clinica del paziente ed è in genere associata a un aumento della velocità di progressione dei sintomi.

L'*emottisi* (vedi Cap. 34) è dovuta alla rottura di vasi venosi di connessione polmonare-bronchiale secondaria all'ipertensione venosa polmonare. Si presenta più frequentemente in pazienti che hanno pressioni dell'atrio sinistro elevate senza un aumento marcato delle resistenze vascolari polmonari e non è quasi mai fatale. Nei pazienti con insufficienza ventricolare destra le *embolie polmonari ricorrenti* e gli infarti polmonari rappresentano una causa di morbilità e di mortalità importante (vedi Cap. 256). Le stenosi mitraliche non correttamente trattate sono frequentemente complicate, particolarmente durante i mesi invernali, da *infezioni polmonari* come bronchiti, broncopolmoniti e polmoniti lobari. Nella stenosi mitralica pura l'*endocardite infettiva* (vedi Cap. 118) è invece rara.

Modificazioni polmonari Nella SM, oltre alle già menzionate alterazioni del circolo polmonare, si osserva spesso un ispessimento fibroso delle pareti alveolari e dei capillari polmonari. La capacità vitale, la capacità polmonare totale e la captazione di ossigeno per unità di ventilazione risultano ridotte (vedi Cap. 246) e nei pazienti affetti da forme gravi di SM quest'ultimo parametro non aumenta durante l'esercizio fisico. Durante l'esercizio la compliance polmonare subisce una brusca riduzione, mentre la pressione capillare polmonare aumenta.

Trombi ed emboli Nei pazienti con stenosi mitralica si possono formare *trombi* nell'atrio sinistro, in particolare a livello dell'auricola che in genere è dilatata. Alla trombosi può conseguire *embolia* sistemica, con un'incidenza del 10-20%. Ciò accade frequentemente nei pazienti che presentano una fibrillazione atriale, nei pazienti anziani e in quelli con gittata cardiaca ridotta. L'embolizzazione sistemica può tuttavia rappresentare il sintomo d'esordio in pazienti con SM lieve altrimenti asintomatici.

ESAME OBIETTIVO

(Vedi anche Capp. e8 e 220)

Ispezione e palpazione Nei pazienti che presentano una stenosi mitralica estremamente grave si osserva un arrossamento malare con colorito della pelle rosa-bluastro. Nei pazienti in ritmo sinusale che presentano ipertensione polmonare grave o una stenosi tricuspidale associata, il polso venoso giugulare è caratterizzato da un'onda *a* prominente dovuta a una sistole atriale destra vigorosa. La pressione arteriosa sistemica in genere è normale o lievemente diminuita. Lungo il margine sternale sinistro si apprezza un impulso dovuto alla dilatazione del ventricolo destro. Spesso si avverte un fremito diastolico a livello dell'apice cardiaco, soprattutto con il paziente in decubito laterale sinistro.

Auscultazione Il primo tono (T_1) è generalmente accentuato e lievemente ritardato. La componente polmonare del secondo tono (P_2) spesso è accentuata e le due componenti del secondo tono (T_2) sono sdoppiate. Lo schiocco di apertura della valvola mitrale si apprezza più facilmente in espirazione all'apice cardiaco o appena medialmente a esso. In genere segue il tono di chiusura della valvola aortica (A_2) con un intervallo di 0,05-0,12 s. La lunghezza dell'intervallo tra A_2 e schiocco di apertura è inversamente proporzionale alla gravità della SM. Lo schiocco di apertura di solito è seguito da un rullio diastolico a bassa frequenza che viene auscultato meglio all'apice cardiaco con il paziente in decubito laterale sinistro (vedi Fig. 220-4*B*) e che può essere meglio evidenziato facendo eseguire dell'esercizio fisico moderato subito prima dell'auscultazione (per es., alcuni rapidi passaggi dalla posizione seduta a quella in piedi). In genere la durata del soffio è correlata alla gravità della stenosi con portata cardiaca conservata. Nei pazienti in ritmo sinusale il soffio spesso riappare o si accentua durante la sistole atriale (accentuazione presistolica). Nei pazienti con stenosi mitralica pura spesso si apprezza un soffio sistolico dolce (di grado I o II-VI) all'apice o lungo il margine sternale sinistro, che non sempre è correlato alla presenza di una insufficienza mitralica. I pazienti con SM e insufficienza ventricolare destra presentano epatomegalia ed edemi declivi, ascite e versamento pleurico che frequentemente interessa il cavo pleurico destro.

Lesioni associate In caso di ipertensione polmonare cospicua è ausculta-bile un forte soffio olosistolico da insufficienza tricuspidale funzionale lungo il margine sternale sinistro. Questo soffio è tipicamente accentuato dall'inspirazione e diminuisce durante l'espirazione forzata (segno di Carvallo). Quando la portata cardiaca è marcatamente ridotta i tipici reperti auscultatori, incluso rullio diastolico, possono essere assenti (SM silente), ma possono ripresentarsi con il ripristino del compenso. Il *soffio di Graham Steell* dell'insufficienza polmonare è un soffio diastolico ad alta frequenza in decrescendo, udibile lungo il margine sternale sinistro, che ha origine dalla dilatazione dell'anello della valvola polmonare in pazienti con patologia della mitrale e ipertensione polmonare severa. Questo soffio può essere indistinguibile da quello più comune da insufficienza aortica, ma può aumentare d'intensità in inspirazione ed essere accompagnato da un forte P_2.

ESAMI STRUMENTALI

Elettrocardiogramma Nella SM con ritmo sinusale sono evidenti i segni di dilatazione atriale sinistra (vedi Fig. 221-8). In caso di ipertensione polmonare severa o di stenosi tricuspidale con dilatazione atriale destra, le onde P presentano voltaggi aumentati e a punta nella derivazione II e sono positive in V_1. I pazienti possono presentare un QRS normale; comunque, in caso di ipertensione polmonare severa si osservano deviazione assiale destra e ipertrofia ventricolare destra.

Ecocardiogramma (Vedi anche Cap. 222) L'ecocardiografia transtoracica bidimensionale con color-Doppler fornisce informazioni fondamentali che includono: la stima del picco e del gradiente transvalvolare medio, l'area dell'orifizio valvolare mitralico, la presenza e la gravità di un'eventuale insufficienza mitralica associata, l'entità della restrizione dei lembi valvolari e il loro spessore, il grado di distorsione dell'apparato sottovalvolare e la compatibilità anatomica per un intervento di valvulotomia mitralica percutanea con palloncino (vedi oltre). L'ecocardiografia transtoracica fornisce inoltre le dimensioni delle camere cardiache, una stima della funzione del ventricolo sinistro, della pressione dell'arteria polmonare e può individuare e quantificare la gravità di lesioni valvolari associate. L'ecocardiografia transesofagea è in grado di fornire immagini di qualità superiore e dovrebbe essere impiegata quando l'ecocardiografia transtoracica non sia di ausilio nella scelta della terapia; è particolarmente indicata per escludere la presenza di trombi nell'atrio sinistro prima della valvulotomia percutanea.

Quadro radiologico Le modificazioni radiologiche più precoci sono rappresentate dalla rettilineizzazione del margine superiore sinistro del cuore, dalla prominenza del tronco dell'arteria polmonare, dalla dilatazione delle vene lobari polmonari superiori e dalla dislocazione posteriore dell'esofago da parte dell'atrio sinistro dilatato. Le strie B di Kerley sono linee sottili, dense, radiopache e orizzontali che si osservano a livello dei campi polmonari inferiori e medi e che rappresentano il risultato della distensione dei setti interlobulari e dei dotti linfatici associata all'edema interstiziale; compaiono quando la pressione atriale sinistra supera approssimativamente i 20 mmHg.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Come nella SM, anche in caso di insufficienza mitralica si può auscultare un evidente soffio diastolico all'apice, dovuto all'aumentato flusso, ma in genere questo soffio inizia leggermente più tardi di quello caratteristico della SM e spesso il sospetto diagnostico è confermato dai segni obiettivi, radiologici ed elettrocardiografici di ingrandimento ventricolare sinistro. Un soffio pansistolico apicale di intensità almeno di grado III/VI e un T_3 depongono per una significativa insufficienza mitralica associata. Allo stesso modo, il soffio apicale mesodiastolico associato a un'insufficienza aortica severa (*soffio di Austin Flint)* può essere scambiato per una SM, ma può essere distinto perché non presenta l'accentuazione presistolica. La stenosi tricuspidale, che si presenta raramente in assenza di SM, può mascherare molti dei caratteri clinici di quest'ultima oppure può essere clinicamente silente.

Un *difetto interatriale* (vedi Cap. 229) può essere confuso con una SM; in entrambe le condizioni vi è evidenza clinica, elettrocardiografica e radiologica di dilatazione ventricolare destra e di iperafflusso polmonare. Comunque, la mancanza di una dilatazione atriale sinistra e delle strie B di Kerley, così come la dimostrazione di uno sdoppiamento fisso di T_2, devono orientare verso il difetto del setto interatriale.

Il *mixoma atriale sinistro* (vedi Cap. 233) può ostacolare lo svuotamento atriale sinistro e provocare dispnea, un soffio diastolico e modificazioni emodinamiche simili a quelle della SM. Tuttavia, i pazienti con mixoma atriale sinistro spesso presentano un quadro clinico indicativo di malattia sistemica, con calo ponderale, febbre, anemia, embolia sistemica e un aumento delle IgG sieriche e dell'interleuchina 6 (IL-6). Il quadro auscultatorio frequentemente si modifica cambiando la posizione del paziente. Il riscontro ecocardiografico (ecocardiografia transtoracica) di una massa ecoriflettente nell'atrio sinistro consente la diagnosi.

CATETERISMO CARDIACO

Il cateterismo del cuore destro e sinistro è utile per chiarire il quadro in presenza di una discrepanza tra reperti clinici ed ecografia transtoracica, che non può essere risolta dall'ecografia transesofagea o dalla RM cardiaca. La crescente esperienza con la RM cardiaca per la valutazione di pazienti affetti da valvulopatie potrebbe far diminuire in futuro i casi in cui è necessario ricorrere al cateterismo. È utile anche nella valutazione di lesioni associate come la stenosi aortica e l'insufficienza aortica. Il ricorso al cateterismo, quale ausilio per la definizione dell'opportunità di intervenire chirurgicamente, in genere non è necessario nei pazienti giovani con reperti tipici di ostruzione grave all'esame obiettivo ed ecocardiografico transtoracico. Nei pazienti più anziani (maschi sopra i 45 anni e donne sopra i 55 anni) e nei giovani che presentano fattori di rischio coronarico, specialmente nei soggetti con test da sforzo positivo per ischemia miocardica, l'angiografia coronarica è solitamente consigliabile prima di intervenire chirurgicamente per selezionare i pazienti con ostruzione coronarica critica che devono essere sottoposti a rivascolarizzazione nello stesso momento dell'intervento. In alcuni centri viene utilizzata l'angio-TC (vedi Cap. 222) per lo screening preoperatorio nei pazienti valvulopatici per valutare l'esistenza di una concomitante coronaropatia. Il cateterismo cardiaco e la ventricolografia sinistra sono indicati anche se rimangono dubbi dopo l'ecografia transtoracica e transesofagea, nei pazienti che hanno subìto una valvulotomia percutanea o un intervento chirurgico sulla valvola e hanno in seguito sviluppato nuovamente sintomi importanti.

T STENOSI MITRALICA

(Fig. 230-1)

La profilassi con penicillina delle infezioni da streptococco β-emolitico di gruppo A (vedi Cap. 315) è importante in tutti i pazienti a rischio con SM **(Tab. 230-2)**. Le indicazioni alla profilassi dell'endocardite batterica sono state recentemente modificate. Nei pazienti sintomatici si ottiene in genere un miglioramento con una restrizione dell'apporto sodico e una dose di mantenimento di diuretici per via orale. I glicosidi digitalici generalmente non danno beneficio ai pazienti con SM e ritmo sinusale, ma sono utili nel diminuire la frequenza della risposta ventricolare nei pazienti con fibrillazione atriale. A questo fine sono utili anche i β-bloccanti e i calcioantagonisti non-diidropiridinici (come il verapamil e il diltiazem). Tutti i pazienti con SM e fibrillazione atriale o con una storia di tromboembolie devono essere trattati con il warfarin a un dosaggio tale da mantenere l'INR compreso tra 2 e 3. È più controverso invece l'utilizzo della terapia anticoagulante nei pazienti in ritmo sinusale con un atrio sinistro dilatato (dimensioni massime >5,5 cm) con o senza eco-contrasto spontaneo.

Se la fibrillazione atriale è di insorgenza relativamente recente e la SM non è severa al punto da richiedere una valvulotomia percutanea o una commissurotomia chirurgica, è indicata la cardioversione farmacologica o elettrica. La cardioversione viene in genere programmata dopo 3 settimane di trattamento anticoagulante con un INR nel range terapeutico. Se tuttavia la cardioversione fosse indicata più urgentemente, prima della procedura è necessario escludere la presenza di trombi nell'atrio sinistro tramite ecografia transesofagea e anticoagulare il paziente con eparina per via endovenosa. Tuttavia, nei pazienti con SM severa, particolarmente in quelli in cui l'atrio sinistro è molto dilatato o la fibrillazione atriale è presente da più di un anno, la cardioversione a ritmo sinusale ha raramente successo, e anche se il ritmo sinusale viene ripristinato in genere non è duraturo.

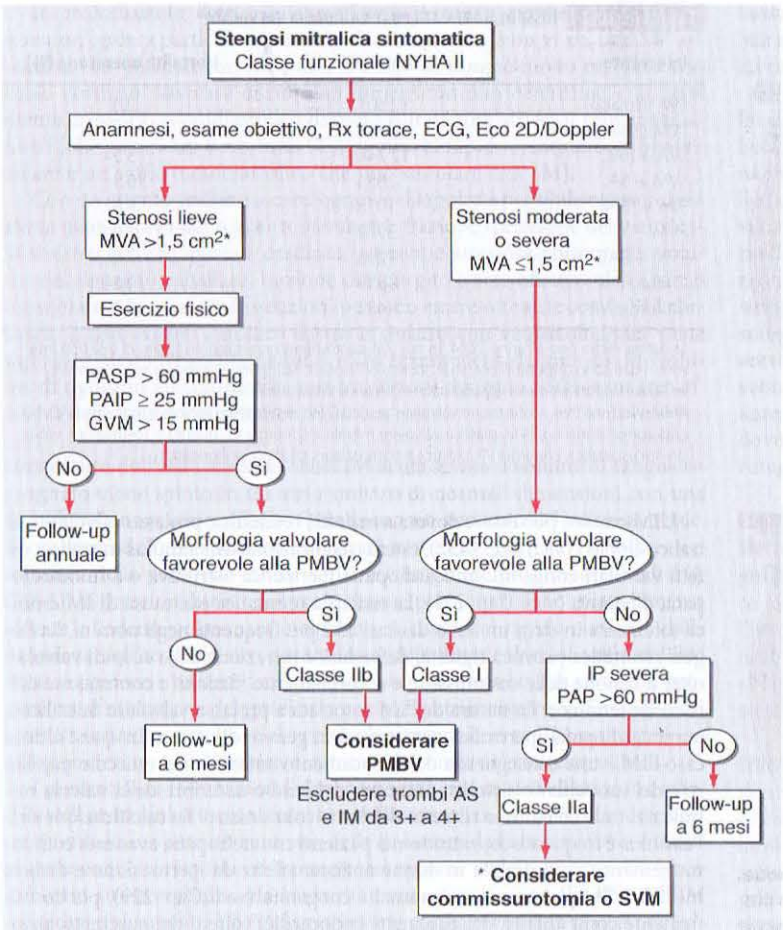


FIGURA 230-1 Strategia di gestione dei pazienti con stenosi mitralica (SM) e sintomi lievi. *È controverso se i pazienti con SM severa (AVM <1,0 cm^2) e ipertensione polmonare severa (PASP >60 mmHg) debbano subire una valvulotomia percutanea con palloncino (PMBV) o una sostituzione valvolare (SVM) per prevenire un'insufficienza ventricolare destra. ECG, elettrocardiogramma; Eco 2D/Doppler, ecocardiografia bidimensionale o color-Doppler; AVM, area valvolare mitralica; PAP, pressione arteriosa polmonare; PASP, pressione arteriosa sistolica polmonare; PAIP, pressione arteriosa polmonare di cuneo; GVM, gradiente transvalvolare mitralico medio; IP, ipertensione polmonare; AS, atrio sinistro; IM, insufficienza mitralica. (*Da:* Bonow et al.)

VALVULOTOMIA MITRALICA A meno della presenza di controindicazioni, la valvulotomia è indicata nella SM isolata sintomatica (classe funzionale NYHA [New York Heart Association] II-IV) con un'area valvolare <~1,0 cm^2/m^2 di superficie corporea oppure <1,5 cm^2 negli adulti di corporatura normale. La valvulotomia mitralica può essere eseguita con due tecniche: percutanea con palloncino (PMBV, *percutaneous mitral balloon valvotomy*) o chirurgica. Nella PMBV (**Figg. 230-2** e **230-3**) il catetere viene posizionato nell'atrio sinistro con una puntura transettale e un singolo palloncino viene spinto attraverso la valvola e quindi gonfiato a livello dell'orifizio valvolare. I pazienti ideali hanno dei lembi valvolari relativamente duttili, con poche o assenti calcificazioni commissurali. Le strutture sottovalvolari, inoltre, non dovrebbero essere troppo fibrotiche o ispessite, né dovrebbero essere presenti trombi atriali sinistri. I risultati a breve e a lungo termine di questa procedura in pazienti selezionati sono simili a quelli ottenibili con la valvulotomia chirurgica, ma con una minore morbilità e una minore mortalità periprocedurale. La sopravvivenza libera da eventi nei pazienti giovani (<45 anni) con valvole malleabili è ottima e raggiunge l'80-90% a 3-7 anni. La PBMV è divenuta quindi la tecnica di scelta quando può essere eseguita da un operatore esperto in un grande centro.

L'ecocardiografia transtoracica è utile nell'identificare i pazienti candidabili alla procedura percutanea, mentre l'ecografia transesofagea viene utilizzata di routine per escludere trombi nell'atrio sinistro. È stato sviluppato uno "score ecocardiografico" come aiuto nel guidare l'iter terapeutico. Questo punteggio tiene conto del grado di ispessimento, di calcificazione e di mobilità dei lembi valvolari, oltre al grado di ispessimento delle strutture sottovalvolari. Uno score basso indica una maggiore probabilità di successo della procedura percutanea.

Nei pazienti in cui la PBMV non è possibile o non ha avuto successo e nei molti pazienti che presentano ristenosi è necessario prendere in considerazione una valvulotomia a cielo aperto con bypass cardiopolmonare. Oltre ad aprire le commissure valvolari è importante liberare i muscoli papillari e le corde tendinee, rimuovere le calcificazioni per migliorare la funzione valvolare e gli eventuali trombi atriali. La mortalità perioperatoria è del 2% circa.

Il successo di una valvulotomia è definito dal dimezzamento del gradiente transvalvolare mitralico medio e da un raddoppio dell'area valvolare mitralica. La valvulotomia, sia transcatetere che chirurgica, determina un miglioramento dei sintomi, della situazione emodinamica e della sopravvivenza. Tuttavia non vi sono evidenze che la procedura migliori la prognosi dei pazienti con lieve sintomatologia, a meno che essi sviluppino ipertensione polmonare grave durante sforzo. Quindi, a meno che non si verifichi un'embolia sistemica ricorrente o si instauri una grave ipertensione polmonare (pressione polmonare arteriosa sistolica >50 mmHg a riposo o >60 mmHg sotto sforzo), la valvulotomia non è raccomandata nei pazienti completamente asintomatici e/o affetti da una SM lieve (area valvolare mitralica >1,5 cm^2). Quando vi è solo un lieve miglioramento dei sintomi dopo valvulotomia, ciò indica che la procedura non è stata efficace, che ha indotto insufficienza mitralica o che era presente un'altra valvulopatia o miocardiopatia. Circa metà di tutti i pazienti sottoposti a valvulotomia mitralica chirurgica necessita di un nuovo intervento a distanza di una decina d'anni. Pazienti gravide con stenosi mitralica dovrebbero essere sottoposte a valvulotomia mitralica solo in caso di congestione polmonare scarsamente sensibile alla terapia medica. La PMBV è la strategia migliore in questo contesto e viene effettuata con l'ausilio dell'ecografia transesofagea e una minima o assente esposizione ai raggi x.

Nei pazienti con SM e significativa insufficienza mitralica associata, quelli con valvola particolarmente danneggiata da precedente procedura transcatetere od operatoria, o quelli con valvola giudicata funzionalmente non migliorabile dal chirurgo, è necessario procedere alla sostituzione della valvola. Attualmente tale intervento viene effettuato conservando l'attacco delle corde tendinee per favorire il recupero funzionale del ventricolo sinistro. La mortalità perioperatoria della sostituzione valvolare varia con l'età, la funzione del ventricolo sinistro e la presenza di coronaropatia o di altre patologie associate. Questa in media è del 5%, ma è minore nei pazienti giovani e può raggiungere il doppio in pazienti anziani con comorbilità (**Tab. 230-3**). Data l'esistenza di complicanze a lungo termine della sostituzione della valvola mitrale (vedi pag. 1440), i pazienti in cui la valutazione preoperatoria indichi la necessità di sostituzione valvolare devono essere operati solamente se affetti da SM severa (area valvolare mitralica <1,0 cm^2) e in classe NYHA III, quindi sintomatici durante le normali attività quotidiane nonostante una terapia medica ottimale. La sopravvivenza totale a 10 anni dei sopravvissuti alla chirurgia è del 70% circa. La prognosi a lungo termine è peggiore nei pazienti più anziani e in quelli che preoperatoriamente presentavano una grave compromissione funzionale o una marcata diminuzione della portata cardiaca. Ulteriori fattori prognostici negativi sono l'ipertensione polmonare e la disfunzione del ventricolo destro.

TABELLA 230-2 TERAPIA MEDICA DELLE VALVULOPATIE

Lesione	Controllo dei sintomi	Storia naturale
Stenosi mitralica	Beta-bloccanti, calcioantagonisti non-diidropiridinici o digossina per il controllo della frequenza nella FA; cardioversione per FA di nuova insorgenza e SC; diuretici per SC	Warfarin nella FA o tromboembolia; PNC per profilassi della MR
Insufficienza mitralica	Diuretici per SC	Warfarin nella FA o tromboembolia
	Vasodilatatori per IM acuta	Vasodilatatori per l'IAS
Stenosi aortica	Diuretici per SC	Nessuna terapia provata
Insufficienza aortica	Diuretici e vasodilatatori per SC	Vasodilatatori per l'IAS

Nota: La profilassi antibiotica è raccomandata secondo le linee guida correnti dell'American Heart Association. Nei pazienti con queste patologie valvolari la profilassi è indicata con un'anamnesi di endocardite infettiva. Lo SC costituisce un'indicazione al trattamento percutaneo o chirurgico e le raccomandazioni qui riportate sono da ritenersi riferite alla terapia a breve termine, prima della correzione definitiva delle lesioni valvolari. Nei pazienti le cui comorbilità impediscono la terapia chirurgica, la terapia medica qui riportata può essere continuata secondo le linee guida disponibili per la terapia dello SC. Vedi testo.
Abbreviazioni: FA, fibrillazione atriale; SC, scompenso cardiaco; IAS, ipertensione arteriosa sistemica; PNC, penicillina; MR, malattia reumatica.
Fonte: NA Boon, P Bloomfield: The medical management of valvular heart disease. *Heart* 87:395, 2002; con modifiche; riproduzione autorizzata.

INSUFFICIENZA MITRALICA

EZIOLOGIA

L'insufficienza mitralica (IM) può dipendere da un'anormalità o da una patologia che colpisce una o più delle cinque componenti dell'apparato valvolare mitralico (lembi valvolari, annulus, corde tendinee, muscoli papilla-

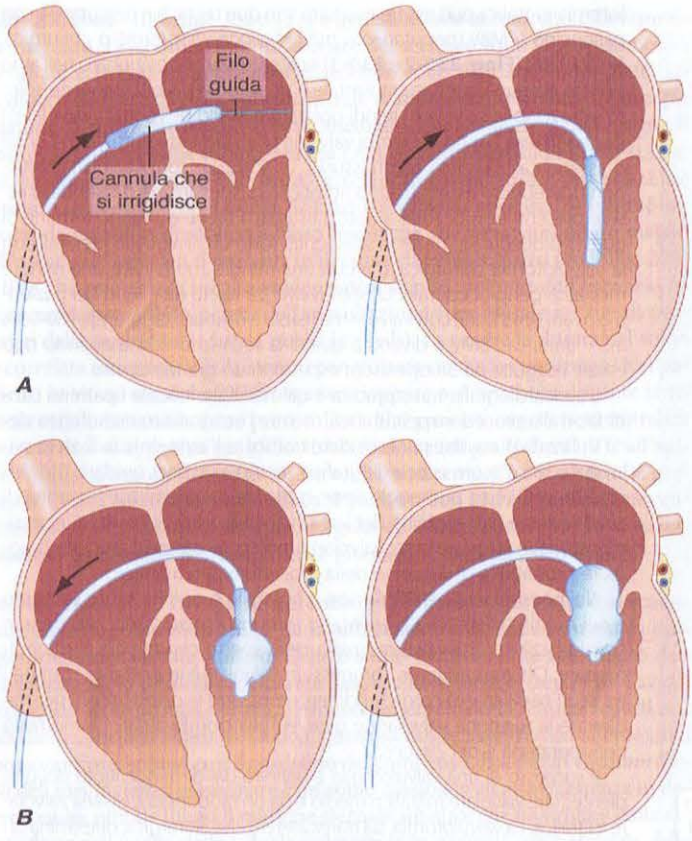


FIGURA 230-2 Tecnica della valvulotomia mitralica con pallocino di Inoue. ***A.*** Dopo la puntura transettale il catetere con palloncino sgonfio viene fatto passare attraverso il setto interatriale, nell'atrio sinistro e attraverso la valvola mitrale nel ventricolo sinistro. ***B.*** Il palloncino viene quindi gonfiato parzialmente nell'orifizio valvolare mitralico.

ri e miocardio sottostante) (Tab. 230-1). L'IM acuta può verificarsi nel contesto di un infarto miocardico acuto con rottura di un muscolo papillare (vedi Cap. 239), in seguito a un trauma toracico o in corso di endocardite infettiva. Nell'IM acuta è coinvolto molto più frequentemente il muscolo papillare posteromediale di quello anterolaterale a causa della sua unica fonte di vascolarizzazione. Un'IM acuta transitoria può verificarsi durante episodi di ischemia attiva e attacchi di angina pectoris. Nei pazienti con degenerazione mixomatosa dell'apparato valvolare la rottura di una corda tendinea può causare il "peggioramento acuto di un'IM cronica".

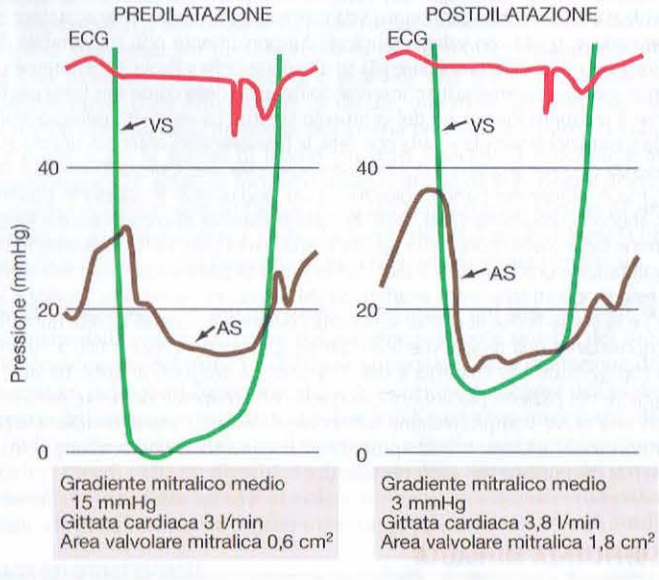


FIGURA 230-3 Pressione rilevata simultaneamente nell'atrio sinistro (AS) e nel ventricolo sinistro (VS) prima e dopo una valvulotomia percutanea (PMBV) in un paziente con stenosi mitralica severa. (Per gentile concessione di Raymond G. McKay.)

TABELLA 230-3 TASSI DI MORTALITÀ POST-CHIRURGIA VALVOLARE[a]

Intervento	Numero	Mortalità operatoria (%)
SVA (isolata)	12501	2,8
SVM (isolata)	3788	5,3
SVA + BAC	12748	5,2
SVM + BAC	2683	10,3
SVA + SVM	1018	8,8
PVM	3982	1,0
PVM + BAC	4293	7,0
Chirurgia VT	4358	9,6
Chirurgia VP	432	5,2

[a] I dati si riferiscono all'anno 2004, in cui 594 centri hanno riportato un totale di 232050 interventi. I dati sono disponibili presso la Society of Thoracic Surgeons all'indirizzo *http://www.sts.org/sections/stsnationaldatabase/publications/executive/article.html*.
Abbreviazioni: SVA, sostituzione valvolare aortica; SVM, sostituzione valvolare mitralica; BAC, bypass aortocoronarico; PVM, plastica valvolare mitralica; chirurgia VT, plastica e sostituzione valvolare tricuspidalica; chirurgia VP, plastica e sostituzione valvolare polmonare.

L'IM cronica può essere dovuta a malattia reumatica, prolasso valvolare mitralico (PVM) (vedi pag. 1432), estesa calcificazione dell'annulus mitralico, difetti valvolari congeniti, miocardiopatia ipertrofica ostruttiva o a miocardiopatia dilatativa (vedi Cap. 231). La malattia reumatica è la causa di IM cronica solamente in circa un terzo dei casi ed è più frequente negli uomini. La flogosi reumatica provoca rigidità, deformità e retrazione delle cuspidi valvolari oltre a fusione delle commissure e accorciamento, fusione e contrazione delle corde tendinee. La natura dell'IM associata a prolasso valvolare mitralico e a miocardiopatia ipertrofica ostruttiva è in genere dinamica. In quest'ultimo caso l'IM è una conseguenza del dislocamento anteriore del muscolo papillare e del movimento sistolico anteriore del lembo anteriore della valvola mitrale nel tratto d'efflusso ristretto del ventricolo sinistro. La calcificazione dell'annulus è frequente soprattutto nei pazienti con nefropatia avanzata ed è comunemente riscontrabile in donne anziane affette da ipertensione e diabete mellito. L'IM può essere un'anomalia congenita (vedi Cap. 229), più comunemente come difetto dei cuscinetti endocardici (difetti dei cuscinetti atrioventricolari). Ai difetti interatriali di tipo ostium primum si associa una fissurazione del lembo mitralico anteriore. L'IM cronica è spesso secondaria a ischemia e può essere una conseguenza del rimodellamento ventricolare, della dislocazione di muscoli papillari o di "impastamento" dei lembi valvolari, ma anche di fibrosi di un muscolo papillare in pazienti con infarti miocardici guariti e cardiopatia ischemica. Meccanismi simili di dilatazione dell'anello valvolare e rimodellamento ventricolare contribuiscono alla genesi dell'IM, che è una costante delle miocardiopatie dilatative non-ischemiche quando il diametro telediastolico del ventricolo sinistro raggiunge i 6 cm.

Indipendentemente dall'eziologia, l'insufficienza mitralica cronica grave tende a essere progressiva, poiché la dilatazione atriale sinistra provoca lo sviluppo di tensioni anomale a carico del lembo posteriore mitralico che viene spinto lontano dall'orifizio valvolare, provocando un ulteriore deterioramento dell'apparato valvolare. Analogamente, la dilatazione del ventricolo sinistro provoca un ulteriore incremento del rigurgito valvolare, il che a sua volta determina un ulteriore ingrandimento dell'atrio sinistro e del ventricolo sinistro, che causa la rottura di corde tendinee e un circolo vizioso, da cui l'aforisma: "l'insufficienza mitralica aggrava l'insufficienza mitralica".

FISIOPATOLOGIA

Nell'insufficienza mitralica le resistenze allo svuotamento del ventricolo sinistro (postcarico) si riducono. Come conseguenza, il ventricolo sinistro durante la fase sistolica invia sangue anche nell'atrio sinistro; la riduzione volumetrica del ventricolo durante la sistole provoca una brusca diminuzione della tensione parietale. Il meccanismo di compenso iniziale dell'insufficienza mitralica consiste in un maggiore svuotamento sistolico del ventricolo sinistro. Con l'aggravarsi dell'insufficienza mitralica, si osserva con il tempo un progressivo incremento del volume telediastolico del ventricolo, accompagnato da un deterioramento della funzione contrattile ventricolare. Questo aumento nel volume del ventricolo sinistro è spesso accompagnato da una riduzione della portata cardiaca anterograda; la compliance del ventricolo sinistro è però spesso aumentata e di conseguenza la pressione diastolica ventricolare non aumenta fino alle fasi avanzate della malattia. L'entità del rigurgito varia direttamente in funzione della pressione ventricolare sistolica sinistra e della dimensione dell'orifizio rigurgitante; quest'ultima, come già detto, viene a sua volta notevolmente influenzata dal grado di dilatazione del ventricolo sinistro e dell'annulus mitralico. Poiché la frazione di eiezione aumenta nell'insufficienza mitralica grave in presenza di una normale funzione del ventricolo sinistro, anche una modesta riduzione di questo parametro (<60%) riflette una disfunzione significativa.

In protodiastole, l'atrio sinistro disteso si svuota rapidamente e determina un'onda *y* particolarmente ripida, sempre che non vi sia una SM associata. Nei pazienti con IM pura, il flusso di sangue molto rapido attraverso l'orifizio valvolare di normali dimensioni può determinare un gradiente pressorio protodiastolico di breve durata tra l'atrio e il ventricolo sinistri [che genera un terzo tono (T_3) dovuto al rapido riempimento ventricolare e un soffio mesodiastolico che può simulare una SM].

Con un attento esame ecocardiografico-Doppler è possibile ottenere una stima quantitativa dei seguenti parametri: frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (FEVS), portata cardiaca, pressione arteriosa polmonare, volume del rigurgito valvolare, frazione di rigurgito e area effettiva dell'orifizio rigurgitante. Le stesse informazioni possono essere ottenute con la RM cardiaca. Il cateterismo cardiaco destro e sinistro con ventricolografia viene utilizzato meno frequentemente. Un'IM severa viene definita da: un volume di rigurgito >60 ml/battito, una frazione di rigurgito >50% e un'area effettiva dell'orifizio rigurgitante >0,40 cm^2.

Compliance dell'atrio sinistro Nell'IM acuta severa il volume di sangue rigurgitato viene spinto in un atrio sinistro di normali dimensioni con una compliance normale o ridotta. Quindi con un aumento del volume atriale, le pressioni dell'atrio sinistro aumentano in modo marcato. L'onda *v* nel tracciato della pressione atriale sinistra è in genere prominente (vedi Fig. 223-3), le pressioni atriali sinistre e venose polmonari sono marcatamente elevate e l'edema polmonare è comune. A causa del rapido aumento della pressione dell'atrio sinistro durante la sistole ventricolare, il soffio dell'IM acuta è precoce e ha una configurazione in decrescendo che riflette la progressiva diminuzione del gradiente pressorio atrio sinistro-ventricolo sinistro. La funzione sistolica del ventricolo sinistro con un'IM acuta può essere conservata, iperdinamica o ridotta a seconda del contesto clinico.

I pazienti con IM cronica d'altra parte sviluppano una dilatazione marcata dell'atrio sinistro e un aumento della compliance atriale che determina un minimo o assente aumento delle pressioni dell'atrio sinistro e venose polmonari in risposta ad aumenti del volume atriale sinistro. L'onda *v* dell'atrio sinistro risulta relativamente meno prominente. Il soffio dell'IM cronica è tipicamente olosistolico e ha una configurazione a plateau che riflette il gradiente atrio sinistro-ventricolo sinistro quasi costante. Questi pazienti lamentano in genere astenia severa secondaria alla ridotta portata cardiaca mentre i sintomi da congestione polmonare sono, almeno inizialmente, meno prominenti. La fibrillazione atriale è presente quasi invariabilmente con una dilatazione significativa dell'atrio sinistro.

I pazienti con caratteristiche cliniche ed emodinamiche che li collocano in una posizione intermedia tra quelle dei due gruppi descritti sopra rappresentano l'evenienza di gran lunga più comune.

SINTOMI

I pazienti con IM cronica isolata lieve o moderata sono in genere asintomatici. Questa forma di sovraccarico di volume del ventricolo sinistro è ben tollerata. I sintomi più comuni della forma cronica severa sono astenia, dispnea da sforzo e ortopnea. Le palpitazioni sono comuni e possono indicare l'inizio della fibrillazione atriale. Lo scompenso cardiaco destro con epatomegalia dolente, ascite, edemi pretibiali, vene giugulari turgide e insufficienza tricuspidalica secondaria si verifica nei pazienti con concomitante vasculopatia polmonare e ipertensione polmonare marcata. D'altro canto l'edema polmonare acuto è comune nei pazienti con IM acuta severa.

ESAME OBIETTIVO

Nei pazienti con IM cronica severa la pressione arteriosa è in genere normale, ma l'onda del polso arterioso può avere un brusco crescendo. Un fremito sistolico è spesso palpabile all'apice cardiaco, il ventricolo sinistro è iperdinamico con un impulso sistolico brusco e un'onda di riempimento rapido palpabile (T_3), l'itto puntale è spesso spostato lateralmente.

Nei pazienti con IM acuta severa la pressione arteriosa può risultare ridotta con un'onda del polso stretta, la pressione venosa giugulare e l'onda del polso possono essere normali oppure aumentate ed esagerate rispettivamente, l'itto puntale non è spostato e i segni di congestione polmonare sono prominenti.

Auscultazione Il primo tono (T_1) è in genere assente, poco udibile o coperto dal soffio olosistolico dell'IM cronica. Nei pazienti con IM severa la valvola aortica può chiudersi prematuramente dando uno sdoppiamento allargato ma fisiologico del T_2. Un T_3 a bassa frequenza è riscontrabile 0,12-0,17 s dopo la chiusura della valvola aortica, quindi al completamento della fase di riempimento rapido del ventricolo sinistro, e si ritiene sia causato dall'improvvisa messa in tensione di muscoli papillari, corde tendinee e lembi valvolari. Può essere seguito da un soffio mesodiastolico rullante a bassa frequenza, anche in assenza di SM. Un quarto tono (T_4) è spesso udibile nei pazienti con IM *acuta* severa in ritmo sinusale. Non è in genere riscontrabile un soffio presistolico nell'IM isolata.

Nell'IM cronica severa il reperto auscultatorio più caratteristico è un soffio sistolico di intensità di grado almeno pari a III/VI. In genere è olosistolico (vedi Fig. 220-4) ma, come è stato già detto, è in decrescendo e termina in meso- o in telesistole nei pazienti con IM acuta severa. Il soffio sistolico dell'IM cronica è meglio udibile all'apice e si irradia all'ascella. Tuttavia, nei pazienti con rottura delle corde tendinee o coinvolgimento primario del lembo mitralico posteriore, con prolasso o flail di questo, il getto del rigurgito è eccentrico, diretto anteriormente, e colpisce la parete dell'atrio sinistro adiacente alla radice aortica. In questa situazione il soffio è trasmesso alla base del cuore e può essere confuso con il soffio della stenosi aortica. Nei pazienti con rottura delle corde tendinee il soffio può avere un suono pigolante, "da gabbiano", mentre il flail di un lembo valvolare può dare al soffio una qualità "musicale". Il soffio sistolico dell'IM cronica non dovuta a un PVM viene intensificato dall'esercizio fisico isometrico, ma si riduce con la manovra di Valsalva.

ESAMI STRUMENTALI

Elettrocardiogramma Nei pazienti in ritmo sinusale sono caratteristici i segni di dilatazione atriale sinistra, mentre in caso di ipertensione polmonare associata sono evidenti anche i segni di dilatazione atriale destra. Nell'insufficienza mitralica cronica grave con dilatazione atriale sinistra significativa, la fibrillazione atriale è frequente. In molti pazienti non si rilevano chiari segni elettrocardiografici di dilatazione ventricolare, mentre in altri sono presenti segni di ipertrofia ventricolare sinistra.

Ecocardiogramma L'ecocardiogramma transtoracico con color-Doppler è indicato nella valutazione del meccanismo dell'IM e della sua gravità emodinamica. La funzione ventricolare sinistra può essere valutata con il calcolo dei volumi telediastolico e telesistolico ventricolari e della frazione di eiezione. Possono essere inoltre studiate la struttura dei lembi valvolari, la funzione e l'integrità delle corde tendinee, le dimensioni dell'atrio e del ventricolo sinistro, la presenza di calcificazioni anulari oltre alla funzione sistolica regionale e globale del ventricolo sinistro. Il color-Doppler identifica il getto di rigurgito nell'atrio sinistro, l'intensità del segnale del Doppler-continuo, il contorno del flusso venoso polmonare, il picco precoce di velocità del flusso transmitralico e la misura quantitativa del volume del rigurgito, la frazione di rigurgito e l'area dell'orifizio rigurgitante. Possono inoltre essere stimate le pressioni arteriose polmonari dalla velocità del getto dell'insufficienza tricuspidalica. L'ecocardiogramma transtoracico è indicato anche per seguire il decorso dei pazienti con IM cronica e valutare rapidamente qualsiasi cambiamento clinico.

Quadro radiologico Nell'IM cronica le camere dominanti sono l'atrio sinistro e il ventricolo sinistro; in caso di insufficienza mitralica cronica il ventricolo sinistro può essere così dilatato da costituire il margine destro del profilo cardiaco. Talvolta si osservano congestione venosa polmonare, edema interstiziale e linee B di Kerley. Nei pazienti che presentano una insufficienza cronica di lunga data associata a stenosi, sono frequenti evidenti calcificazioni a carico dei lembi valvolari mitralici. Le calcificazioni dell'annulus mitralico possono essere visibili soprattutto nella proiezione laterale del torace. I pazienti con IM acuta severa possono avere un edema polmonare asimmetrico se il getto di sangue rigurgitato è diretto prevalentemente verso l'orifizio di una vena polmonare di un lobo superiore.

T INSUFFICIENZA MITRALICA

(Fig. 230-4)

TERAPIA MEDICA (Tab. 230-2) La gestione dell'IM cronica severa dipende in una certa misura dalla sua causa. Il warfarin deve essere impiegato quando insorge fibrillazione atriale, con l'obiettivo di mantenere l'INR tra 2 e 3. La cardioversione va presa in considerazione sulla base del contesto clinico e delle dimensioni dell'atrio sinistro. Al contrario della condizione acuta, non esistono importanti studi a lungo termine che sostengano l'utilizzo di vasodilatatori nella terapia dell'IM cronica severa isolata in *assenza di ipertensione arteriosa sistemica*. La gravità di un'IM nel contesto di una miocardiopatia dilatativa ischemica o non-ischemica può diminuire con un trattamento aggressivo dello scompenso cardiaco che preveda l'utilizzo di diuretici, beta-bloccanti, ACE-inibitori e digitale. I pazienti asintomatici con IM severa, ritmo sinusale e normale dimensione e funzione sistolica del ventricolo sinistro devono evitare l'esercizio fisico di tipo isometrico.

I pazienti con IM acuta severa richiedono una stabilizzazione urgente e la preparazione al trattamento chirurgico. Nei pazienti con rottura acuta di muscolo papillare post-infarto miocardico o altre forme di IM acuta severa possono esse-

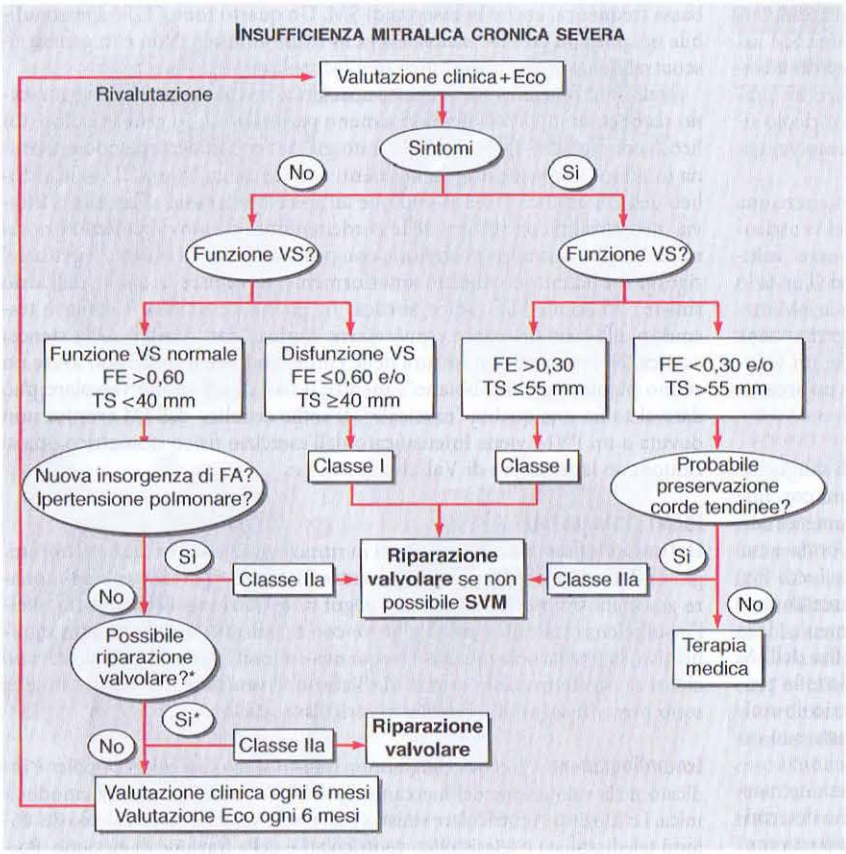


FIGURA 230-4 Strategia di gestione dei pazienti con insufficienza mitralica cronica severa. *La riparazione valvolare mitralica può essere eseguita in pazienti asintomatici con una normale funzione del ventricolo sinistro (VS) se eseguita da un'équipe chirurgica esperta e se la probabilità di successo della riparazione valvolare è >90%. Eco, ecocardiografia; TS, diametro telesistolico del ventricolo sinistro; FA, fibrillazione atriale; FE, frazione d'eiezione; SVM, sostituzione valvolare mitralica. (*Da:* Bonow et al.)

re necessari diuretici, vasodilatatori per via endovenosa (particolarmente il nitroprussiato di sodio) e la contropulsazione aortica.

TERAPIA CHIRURGICA Nella selezione dei pazienti con IM cronica severa da destinare al trattamento chirurgico vanno valutati da una parte i rischi chirurgici immediati e a lungo termine, dall'altra l'andamento naturale della patologia, spesso lentamente progressiva. Questi rischi sono significativamente minori nella riparazione valvolare primaria rispetto alla sostituzione valvolare (Tab. 230-3). L'intervento prevede in genere la ricostruzione valvolare utilizzando una varietà di tecniche di valvuloplastica unitamente all'inserzione di un anello di annuloplastica. La riparazione valvolare risparmia al paziente le complicanze a lungo termine della sostituzione valvolare, che sono di tipo emorragico e tromboembolico nel caso delle protesi meccaniche e di esaurimento protesico con necessità di una nuova sostituzione nel caso delle protesi biologiche (pag. 1440). Inoltre, mantenendo l'integrità dei muscoli papillari, delle corde tendinee e dell'apparato sottovalvolare, la valvuloplastica riesce a conservare maggiormente la funzione ventricolare sinistra.

L'indicazione alla chirurgia per l'IM cronica severa è la comparsa di sintomi, particolarmente se è possibile fare ricorso alla riparazione valvolare (Fig. 230-4). Altre indicazioni alla riparazione valvolare mitralica precoce includono la fibrillazione atriale di recente insorgenza e l'ipertensione polmonare, definita come una pressione arteriosa polmonare >50 mmHg a riposo oppure >60 mmHg sotto esercizio. Nei pazienti con IM cronica severa asintomatica il trattamento chirurgico è indicato in presenza di disfunzione progressiva del ventricolo sinistro, quindi una diminuzione della frazione di eiezione sotto il 60% e/o un diametro telesistolico della cavità ventricolare >40 mm. Queste indicazioni aggressive alla chirurgia si basano sugli ottimi risultati ottenuti con la riparazione valvolare, particolarmente nei pazienti con degenerazione mixomatosa della valvola. Infatti, una valvuloplastica primaria eseguita da un chirurgo esperto, in pazienti con meno di 75 anni, con una funzione ventricolare sinistra normale e senza coronaropatia associata, è gravata da meno dell'1% di mortalità perioperatoria. La riparazione valvolare è possibile nel 95% dei pazienti con patologia valvolare mixomatosa. La durata è ottima, l'incidenza di reintervento per fallimento della riparazione primaria è di circa l'1% per anno nei 10 anni successivi alla chirurgia. Nei pazienti con fibrillazione atriale viene spesso eseguita la procedura di Maze o un'ablazione a radiofrequenza, anche nell'atrio sinistro a livello degli ostii delle vene polmonari, al fine di ridurre il rischio di recidiva della fibrillazione.

Nei pazienti con una significativa disfunzione ventricolare (FE <30%) i rischi della chirurgia aumentano, il recupero della funzione ventricolare sinistra è incompleto e la sopravvivenza a lungo termine è ridotta. Tuttavia il trattamento conservativo è scarsamente efficace in questi pazienti, quindi la terapia chirurgica può essere indicata; nelle fasi più avanzate della malattia il miglioramento clinico ed emodinamico che segue il trattamento chirurgico può essere eccezionale, particolarmente se è associata una coronaropatia severa e viene eseguito un bypass aortocoronarico. Nonostante la maggior parte dei pazienti che sopravvive all'intervento mostri grandi miglioramenti, spesso residua un certo grado di disfunzione miocardica, testimoniata da un'ulteriore diminuzione della frazione di eiezione.

I pazienti con IM acuta severa possono spesso essere stabilizzati con una terapia medica appropriata, ma la correzione chirurgica rimane necessaria, in emergenza, nel caso di rottura del muscolo papillare ed entro giorni o settimane nella maggior parte delle altre condizioni cliniche.

Quando viene presa in considerazione la terapia chirurgica, il cateterismo cardiaco destro e sinistro con ventricolografia *può* essere utile per confermare la presenza di una IM severa nei pazienti in cui vi sia discrepanza tra i reperti clinici e quelli dell'ecografia transtoracica che non può essere risolta con l'ecografia transesofagea o la RM cardiaca. La coronarografia individua i pazienti che necessitano di una concomitante rivascolarizzazione coronarica.

PROLASSO DELLA VALVOLA MITRALE

Il prolasso della valvola mitrale (PVM) viene indicato anche come *sindrome del click-soffio sistolico, sindrome di Barlow, sindrome della valvola basculante* e *sindrome del lembo mitralico ridondante*. È una sindrome frequente, con un quadro clinico molto variabile che è il risultato di diverse alterazioni che interessano l'apparato valvolare mitralico. Tra queste la più importante è la presenza di tessuto ridondante dei lembi mitralici, caratteristico della degenerazione mixomatosa dovuta a un aumento della concentrazione di mucopolisaccaridi acidi.

L'eziologia resta sconosciuta nella maggior parte dei pazienti, anche se il prolasso mitralico potrebbe essere dovuto a una malattia del collagene di natura genetica. Al microscopio elettronico si è infatti osservata una frammentazione del collagene e si ritiene che un'anomala produzione del collagene di tipo III sia implicata nell'eziologia di questa sindrome.

Il PVM è di frequente riscontro nei pazienti affetti da malattie ereditarie del tessuto connettivo, come la sindrome di Marfan (vedi Cap. 357), l'osteogenesi imperfetta e la sindrome di Ehler-Danlos.

Il prolasso mitralico a volte è associato a deformazioni scheletriche simili a quelle che si osservano nella sindrome di Marfan, che comprendono nella maggior parte dei pazienti con PVM il palato ogivale e le malformazioni del torace o della colonna vertebrale.

Nella maggior parte dei pazienti la degenerazione mixomatosa interessa solo i lembi valvolari mitralici (o, meno comunemente, la valvola tricuspide o aortica), mentre non sono presenti le altre manifestazioni cliniche o anatomopatologiche della malattia; in genere il lembo posteriore è il più colpito e l'annulus valvolare mitralico spesso è molto dilatato; in molti pazienti un allungamento o rottura delle corde tendinee causa o contribuisce al rigurgito.

Un prolasso della mitrale può comparire anche come sequela di febbre reumatica acuta, nella cardiopatia ischemica e in varie miocardiopatie; inoltre, è presente anche nel 20% dei pazienti con difetto del setto interatriale del tipo ostium secundum.

Il prolasso della valvola mitrale può determinare una sollecitazione anomala dei muscoli papillari che è causa di malfunzionamento e ischemia di questi muscoli e del miocardio ventricolare circostante; lo sviluppo di insufficienza mitralica può anche essere favorito dalla rottura delle corde tendinee e da una progressiva dilatazione dell'annulus che, determinando un aumento della tensione sul già alterato apparato valvolare, crea un circolo vizioso. Le modificazioni dell'elettrocardiogramma (vedi oltre) e le aritmie ventricolari sembrano essere il risultato di disfunzioni regionali della cinesi ventricolare correlate all'aumentata sollecitazione dei muscoli papillari.

CARATTERISTICHE CLINICHE

Il PVM è più comune nelle donne e interessa con maggiore frequenza la fascia d'età tra i 15 e i 30 anni. Il decorso clinico è spesso benigno. Il PVM può essere anche osservato in soggetti più anziani (>50 anni), spesso maschi, nei quali l'insufficienza mitralica è molto spesso grave e richiede un trattamento chirurgico. In alcuni gruppi familiari si osserva un aumento della frequenza del prolasso mitralico che orienta verso un meccanismo ereditario di tipo autosomico dominante. La condizione di prolasso della val-

vola mitrale è di gravità variabile: si va dal caso in cui sono presenti un click e un murmure sistolico e un leggero prolasso del lembo posteriore della valvola mitrale al caso più grave in cui si osserva marcata insufficienza mitralica dovuta a rottura delle corde e prolasso di entrambi i lembi. In molti pazienti questa condizione patologica evolve nell'arco di anni o decenni. In altri peggiora molto rapidamente in seguito alla rottura di una corda tendinea o a endocardite infettiva.

La maggior parte dei pazienti è asintomatica e rimane tale per tutta la vita. Tuttavia, nel Nord America il PVM è attualmente la causa più comune di IM severa isolata che richiede un trattamento chirurgico. Sono state riportate in letteratura alcune aritmie associate, tra cui le più comuni sono le extrasistoli ventricolari e le tachicardie parossistiche sopraventricolari e ventricolari oltre alla fribillazione atriale, che possono causare palpitazioni, lipotimie e sincopi. La morte improvvisa è una complicanza molto rara e si verifica in genere in paziente con IM severa e funzione ventricolare sinistra depressa. Sembra che i pazienti con *flail* di un lembo valvolare abbiano un maggiore rischio di morte improvvisa. Molti pazienti presentano dolori toracici di difficile valutazione; spesso sono sottosternali, prolungati, poco correlati all'esercizio e raramente ricordano i dolori anginosi. Sono stati riportati anche attacchi ischemici transitori (*transient ischemic attacks*, TIA) secondari al distacco di emboli dalla valvola mitrale causato dalle alterazioni dell'endotelio: non è stata però ancora stabilita una relazione causale. L'endocardite infettiva può colpire i pazienti con IM e/o ispessimento dei lembi valvolari.

Auscultazione Il riscontro obiettivo più frequente è quello di un click mesotelesistolico (non di eiezione) che si manifesta circa 0,14 s o più dopo il primo tono, dovuto al rapido tendersi delle corde tendinee allungate o al lembo prolassante che raggiunge la sua massima escursione; si possono auscultare click sistolici multipli, spesso seguiti da un soffio telesistolico in crescendo-decrescendo che a volte assume caratteristiche musicali o a "grido di gabbiano" ed è meglio apprezzato all'apice. Il click e il soffio divengono più precoci quando il paziente è in ortostatismo o durante lo sforzo della manovra di Valsalva, che provoca riduzione del volume ventricolare sinistro, aumentando il prolasso. Al contrario, l'esercizio isometrico o l'accovacciamento, provocando l'aumento del volume telediastolico del ventricolo sinistro, diminuiscono il prolasso valvolare e ritardano il complesso click-soffio telesistolico, che si allontana da T_1 e che può anche scomparire. In alcuni pazienti il click mesosistolico non è accompagnato dal soffio, mentre in altri si apprezza il soffio ma non il click. In alcuni pazienti si apprezzano entrambi i suoni in differenti momenti.

ESAMI STRUMENTALI

L'*elettrocardiogramma* è normale nella maggior parte dei casi, ma può mostrare un'onda T difasica o invertita nelle derivazioni II, III e aVF; talvolta si osserva la presenza di extrasistoli sopraventricolari o ventricolari. L'*ecocardiografia transtoracica* riveste particolare utilità in quanto consente di visualizzare il prolasso dei lembi mitralici. Una definizione ecocardiografica di prolasso mitralico è la seguente: dislocazione sistolica (in proiezione parasternale asse lungo) delle cuspidi valvolari della mitrale di almeno 2 mm verso l'atrio sinistro superiormente al piano passante per l'annulus mitralico. L'ispessimento dei lembi valvolari individua un sottogruppo di pazienti a rischio per endocardite infettiva e insufficienza mitralica grave. Il color-Doppler e il Doppler continuo sono utili nel rilevare e nel valutare l'IM associata. L'ecografia transesofagea è indicata quando sono richieste informazioni più accurate e viene utilizzata ruotinariamente come guida intraoperatoria nella riparazione valvolare. La ventricolografia sinistra è raramente necessaria, ma può documentare anche il prolasso del lembo valvolare posteriore e a volte di entrambi i lembi.

TRATTAMENTO PROLASSO DELLA VALVOLA MITRALE

La profilassi dell'endocardite infettiva è indicata solamente nei pazienti con una storia di endocardite. I beta-bloccanti possono, in alcuni casi, alleviare i dolori toracici e controllare le palpitazioni. Se il paziente è sintomatico da IM severa, è indicata la riparazione valvolare (raramente la sostituzione) (Fig. 230-4). Nei pazienti affetti da attacchi ischemici transitori vanno utilizzati farmaci antiaggreganti e, se questi non sono efficaci, va presa in considerazione una terapia anticoagulante (per es., il warfarin).

STENOSI AORTICA

Questa valvulopatia interessa il 25% di tutti i pazienti con lesioni valvolari. Circa l'80% dei pazienti adulti con stenosi aortica valvolare sintomatica è di sesso maschile.

EZIOLOGIA

(Tab. 230-1) La stenosi aortica può essere provocata da calcificazioni degenerative delle cuspidi aortiche; può essere congenita o secondaria a malattia reumatica. La *stenosi aortica calcifica degenerativa* (denominata anche stenosi aortica senile o sclerocalcifica) rappresenta la più comune causa di stenosi aortica negli adulti del Nord America e dell'Europa occidentale. Circa il 30% dei soggetti di oltre 65 anni di età evidenzia una sclerosi valvolare aortica, molti presentano un rumore sistolico da stenosi aortica ma senza ostruzione, mentre circa il 2% mostra una franca stenosi valvolare. La sclerosi valvolare aortica è definita ecocardiograficamente come un ispessimento o calcificazione delle cuspidi valvolari con un picco di velocità del flusso transaortico all'eco-Doppler ≤2,5 m/s. La sclerosi aortica sembra essere un marcatore di aumentato rischio di eventi coronarici. L'esame istologico di queste valvole sclerotiche spesso evidenzia alterazioni simili a quelle riscontrabili nell'aterosclerosi e nella flogosi vascolare. È interessante notare che tutti i fattori di rischio per l'aterosclerosi, quali età, sesso maschile, fumo, diabete mellito, ipertensione, nefropatia cronica, aumento del colesterolo LDL, riduzione del colesterolo HDL e aumento della proteina-C-reattiva, rappresentano fattori di rischio anche per la calcificazione della valvola aortica.

La *stenosi aortica congenita* (vedi Cap. 229) può aggravarsi con sviluppo di fibrosi e calcificazioni. In altri pazienti la valvola è congenitamente alterata, generalmente bicuspide, ma senza stenosi significativa fino all'adolescenza. La sua morfologia anomala la rende però particolarmente suscettibile agli stress emodinamici, con successivo sviluppo di calcificazioni, di ispessimento e di rigidità dei lembi e, infine, riduzione dell'area valvolare.

La *malattia reumatica dei lembi valvolari aortici* determina una fusione commissurale che provoca a volte la formazione di una valvola bicuspide. Questa conformazione la rende ancora più suscettibile agli stress emodinamici e può provocarne la fibrosi, la calcificazione e l'ulteriore restringimento. Quando l'ostruzione del tratto di efflusso ventricolare provoca sintomi importanti, di solito la valvola si è trasformata in una struttura calcifica rigida nella quale è difficile, o persino impossibile, riconoscere la valvulopatia primitiva (congenita o reumatica). La stenosi aortica reumatica è suggerita dalla presenza in anamnesi di febbri reumatiche; è quasi sempre associata a un coinvolgimento reumatico anche della valvola mitrale e, spesso, a insufficienza aortica.

ALTRE FORME DI OSTRUZIONE DEL TRATTO DI EFFLUSSO VENTRICOLARE SINISTRO

Oltre alla stenosi aortica valvolare, vi sono almeno altri tre tipi di lesioni responsabili di ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro: *la miocardiopatia ipertrofica ostruttiva* (vedi Cap. 231), la *stenosi aortica sotto-valvolare congenita* e la *stenosi aortica sopravalvolare* (vedi Cap. 229). Le cause di ostruzione all'efflusso del ventricolo sinistro possono essere differenziate con l'esame obiettivo e i reperti dell'ecocardiografia-Doppler.

FISIOPATOLOGIA

La caratteristica emodinamica principale è costituita dall'ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro, che determina un gradiente pressorio tra ventricolo sinistro e aorta. In condizioni sperimentali una brusca ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro determina una dilatazione del ventricolo e una riduzione della portata cardiaca. Tuttavia, in alcuni pazienti l'ostruzione è già presente alla nascita e/o aumenta gradualmente nel corso del tempo, consentendo il mantenimento di una normale portata cardiaca attraverso lo sviluppo di un meccanismo compensatorio, rappresentato da una ipertrofia ventricolare sinistra concentrica, che tende a ridurre a valori normali lo stress sistolico sviluppato dal miocardio. Inizialmente questo è un meccanismo adattativo che ha il fine di ridurre lo stress sistolico sviluppato dal miocardio secondo la legge di Laplace ($S = Pr/h$, dove S = stress parietale sistolico, P = pressione, r = raggio e h = spessore parietale). Per anni può essere presente un elevato gradiente pressorio transvalvolare aortico senza che la portata cardiaca sia ridotta o che il ventricolo sinistro sia dilatato; a lungo termine però l'ipertrofia eccessiva diviene maladattativa e si assiste a un declino della funzione ventricolare sinistra.

Un gradiente sistolico medio >40 mmHg con una portata cardiaca normale o un'area effettiva dell'orifizio aortico <~1,0 cm^2 (oppure <~0,6 cm^2/m^2 di superficie corporea in un adulto di normali dimensioni) – quindi circa meno di un terzo dell'orifizio valvolare normale – è generalmente considerato espressione di un'ostruzione severa all'efflusso del ventricolo sinistro (vedi Fig. 223-4). L'aumento della pressione telediastolica ventricolare, osservato nella maggior parte dei pazienti con stenosi grave, indica la presenza di una ridotta compliance della parete ventricolare ipertrofica. Mentre nella maggior parte dei pazienti con stenosi aortica grave la portata cardiaca a riposo è entro i limiti normali, durante l'esercizio fisico non riesce ad aumentare come accade fisiologicamente. La perdita di una funzione di pompa atriale sincrona e vigorosa che si verifica in caso di fibril-

lazione atriale o di dissociazione atrioventricolare può provocare una rapida progressione dei sintomi. Nelle fasi terminali della malattia la portata e il gradiente sistolico tra ventricolo sinistro e aorta diminuiscono, mentre aumentano la pressione atriale media sinistra, la pressione arteriosa polmonare e la pressione ventricolare destra.

L'aumento della massa muscolare miocardica dovuto all'ipertrofia del ventricolo sinistro fa sì che aumentino le richieste miocardiche di ossigeno. Inoltre, anche in assenza di una coronaropatia, vi può essere un'interferenza con il flusso coronarico in quanto la pressione che comprime le arterie coronarie supera la pressione di perfusione coronarica e ciò causa spesso ischemia, specie a livello subendocardico sia in presenza che in assenza di una patologia coronarica.

SINTOMI

La stenosi aortica assume raramente rilevanza clinica fino a quando l'area valvolare non si riduce ad almeno 1,0 cm^2. Anche i pazienti con stenosi aortica grave in genere sono asintomatici per lungo tempo grazie ai meccanismi di compenso del ventricolo sinistro ipertrofico, che è in grado di sviluppare una elevata pressione intraventricolare.

Nella maggior parte dei pazienti con stenosi aortica pura o prevalente si può avere un progressivo aumento dell'ostruzione, senza comparsa di sintomi, fino al sesto od ottavo decennio di vita. I tre sintomi principali sono: dispnea da sforzo, angina pectoris, sincope. Spesso l'anamnesi è caratterizzata da sintomi di difficile inquadramento, come astenia ingravescente e dispnea nonostante una graduale riduzione dell'attività fisica. La *dispnea* è dovuta all'incremento della pressione capillare polmonare provocato dall'aumento della pressione telediastolica del ventricolo sinistro, secondario a sua volta alla sua ridotta compliance. In genere l'*angina pectoris* compare più tardivamente e riflette la discrepanza tra le aumentate richieste miocardiche di ossigeno e la ridotta perfusione; l'aumento delle richieste di ossigeno è dovuto all'aumento della massa miocardica e della pressione intraventricolare, mentre la diminuita disponibilità di ossigeno è dovuta alla frequente presenza di coronaropatia e alla compressione dei vasi coronarici da parte del miocardio ipertrofico. Quindi, nella stenosi aortica l'angina pectoris non è sempre associata alla presenza di una coronaropatia organica. La *sincope da sforzo* è provocata dall'ipotensione arteriosa dovuta alla vasodilatazione che si verifica nei muscoli che stanno sostenendo l'esercizio e alla contemporanea inadeguata vasocostrizione dei muscoli a riposo, da una situazione di portata cardiaca non aumentabile, oppure dalla rapida riduzione della portata provocata da un'aritmia.

Poiché la portata cardiaca a riposo è in genere normale fino agli stadi più avanzati, di solito l'astenia, la cianosi periferica, la cachessia e le altre manifestazioni di bassa portata sono caratteristiche solo delle fasi terminali della malattia. Anche i sintomi di insufficienza ventricolare sinistra come l'ortopnea, la dispnea parossistica notturna e l'edema polmonare sono caratteristici delle fasi più avanzate della malattia, mentre il riscontro di una ipertensione polmonare grave, di insufficienza ventricolare destra e di ipertensione venosa sistemica con epatomegalia, fibrillazione atriale e insufficienza tricuspidale sono rilievi caratteristici delle fasi preterminali.

In caso di coesistenza di stenosi aortica e stenosi mitralica, la diminuzione della portata cardiaca indotta dalla stenosi mitralica determina una riduzione del gradiente pressorio transvalvolare aortico che può mascherare molti dei segni clinici caratteristici della stenosi aortica.

ESAME OBIETTIVO

Il ritmo è generalmente regolare, mentre in alcuni casi la comparsa di fibrillazione atriale può suggerire la possibilità di associazione con una valvulopatia mitralica. In genere la pressione arteriosa sistemica è nei limiti della norma. Nelle fasi terminali, quando si riduce la portata cardiaca, la pressione sistolica cade e la pressione differenziale diminuisce. Il polso arterioso periferico aumenta lentamente fino a raggiungere un picco sostenuto ritardato (pulsus parvus et tardus) (vedi Fig. 220-2). Nelle persone anziane l'indurimento della parete arteriosa può mascherare questi importanti segni obiettivi. In molti pazienti è presente un'onda *a* prominente nel polso venoso giugulare a causa della ridotta distensibilità della cavità ventricolare destra provocata dall'estroflessione del setto interventricolare ipertrofico.

L'itto del ventricolo sinistro è in genere spostato lateralmente. In genere si può apprezzare un doppio impulso apicale, particolarmente quando il paziente è in decubito laterale sinistro. Solitamente si rileva un fremito sistolico alla base del cuore, a livello del giugulo e lungo le arterie carotidi.

Auscultazione Nei bambini e negli adolescenti con stenosi aortica valvolare non calcifica si apprezza spesso un soffio eiettivo protosistolico: in genere questo scompare quando la valvola diviene calcifica e rigida. Quando la stenosi aortica diviene grave, la sistole ventricolare sinistra può essere così prolungata da determinare il ritardo del tono di chiusura valvolare aortico che non precede più quello polmonare, ma può fondersi a esso oppure seguirlo, il che provoca il cosiddetto sdoppiamento paradosso del secondo tono (vedi Cap. 220). Il tono di chiusura della valvola aortica si apprezza più facilmente in pazienti con stenosi aortica e lembi valvolari mobili, mentre la presenza di calcificazioni ne diminuisce l'intensità. Nella maggior parte dei pazienti con stenosi aortica significativa si apprezza frequentemente un quarto tono all'apice, che riflette l'aumentata pressione telediastolica del ventricolo sinistro; in genere la presenza di un terzo tono sta a indicare un ventricolo sinistro dilatato.

Il soffio caratteristico della stenosi aortica è un soffio sistolico (meso) che inizia appena dopo il primo tono, aumenta di intensità e raggiunge il picco verso la metà del periodo eiettivo, diminuendo progressivamente subito dopo, per terminare appena prima della chiusura della valvola aortica (vedi Fig. 220-4). Il soffio di solito è a bassa frequenza, rude, di forte intensità e si apprezza meglio a livello del secondo spazio intercostale destro. In genere si irradia al giugulo e ai vasi del collo. A volte il soffio viene trasmesso verso il basso e l'apice e può essere confuso con il soffio sistolico caratteristico dell'insufficienza mitralica (effetto Gallavardin). In quasi tutti i pazienti che presentano un'ostruzione grave e una portata cardiaca conservata, il soffio è almeno di grado III/VI. Nei pazienti con ostruzione lieve o in quelli con stenosi aortica grave associata a insufficienza cardiaca, nei quali la portata cardiaca e la velocità del flusso transvalvolare sono ridotte, il soffio può essere di breve durata e di intensità ridotta.

ESAMI STRUMENTALI

Elettrocardiogramma Nella maggior parte dei pazienti affetti da stenosi aortica grave il principale riscontro è rappresentato da ipertrofia ventricolare sinistra (vedi Fig. 221-9). Nelle fasi più avanzate della malattia, nelle derivazioni I e aVL e nelle precordiali sinistre si osservano una depressione del tratto ST e l'inversione dell'onda T (sovraccarico ventricolare sinistro). Non è stata tuttavia dimostrata una stretta correlazione tra il quadro elettrocardiografico e l'impegno emodinamico dell'ostruzione: l'assenza di segni elettrocardiografici di impegno ventricolare sinistro non esclude la presenza di ostruzione grave.

Ecocardiogramma L'ecocardiografia dimostra la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e, nei pazienti con calcificazioni valvolari (per es., molti pazienti adulti con stenosi aortica sintomatica), echi multipli, lucenti e ispessiti dalla valvola (vedi Fig. 222-2). L'eccentricità delle cuspidi valvolari aortiche è un segno caratteristico dell'aorta bicuspide. L'ecografia transesofagea evidenzia in modo ottimale l'orifizio ostruito. L'ecocardiogramma transesofageo in genere visualizza molto bene l'orifizio ostruito, ma non è necessario routinariamente per una caratterizzazione adeguata. Il gradiente e l'area valvolare aortica possono essere stimati mediante misurazione Doppler della velocità di flusso transaortico. La stenosi aortica severa viene definita da un'area valvolare <1,0 cm^2, la forma moderata da un'area di 1,0-1,5 cm^2 e quella lieve da un'area di 1,5-2,0 cm^2. Una dilatazione del ventricolo sinistro e un ridotto accorciamento sistolico riflettono un'alterazione della funzione ventricolare sinistra.

L'ecocardiografia è utile per identificare eventuali valvulopatie coesistenti come la SM o l'insufficienza aortica che a volte si associano alla stenosi aortica, nonché per differenziare la stenosi aortica valvolare dalle altre forme di ostruzione all'efflusso del ventricolo sinistro e per misurare la radice aortica. Una dilatazione aneurismatica (spessore massimo >4,5 cm) della radice aortica o dell'aorta ascendente può essere presente in più del 20% dei pazienti con valvola aortica bicuspide, indipendentemente dalla gravità della lesione valvolare. L'ecografia da stress con dobutamina è utile nella valutazione dei pazienti con stenosi aortica severa e concomitante disfunzione sistolica severa del ventricolo sinistro (FE <35%).

Quadro radiologico La radiografia del torace può mostrare un leggero o nessun ingrandimento globale dell'ombra cardiaca per molti anni. L'ipertrofia senza dilatazione può dare un arrotondamento dell'apice cardiaco nella proiezione anteroposteriore e una certa dislocazione in senso posteriore nella proiezione laterale; la stenosi aortica severa è spesso associata a una dilatazione poststenotica dell'aorta ascendente. Come è stato detto precedentemente, però, la dilatazione aortica può essere un processo indipendente ed essere mediato dallo stesso genere di alterazioni strutturali riscontrabili nella sindrome di Marfan. La calcificazione aortica è, in genere, prontamente visibile all'esame fluoroscopico e all'ecocardiografia; l'assenza di calcificazioni valvolari in un adulto tende a far ritenere che *non* sia presente una stenosi aortica severa. Negli stadi più tardivi della malattia, alla radiografia del torace vi è sempre una maggiore evidenza di dilatazione del ventricolo sinistro, congestione polmonare, dilatazione dell'atrio sinistro, dell'arteria polmonare e della parte destra del cuore.

Cateterismo Il cateterismo cardiaco destro e sinistro per una valutazione invasiva della stenosi aortica non viene effettuato frequentemente, ma può risultare utile in caso di discrepanza tra i reperti clinici ed ecocardiografici. Vi sono inoltre preoccupazioni per la possibilità che tentativi di attraversamento della valvola stenotica per la misurazione delle pressioni ventricolari sinistre possono essere associati a un rischio di embolizzazione cerebrale. Il cateterismo risulta utile anche in tre distinte categorie di pazienti: 1) *pazienti con valvulopatie multiple*, nei quali deve essere definito il ruolo di ciascuna alterazione valvolare al fine di pianificare un trattamento interventistico definitivo; 2) *pazienti giovani asintomatici con stenosi aortica non calcifica congenita*, al fine di definire con precisione l'entità dell'ostruzione all'efflusso del ventricolo sinistro dato che il trattamento chirurgico (che in genere non richiede la sostituzione valvolare) o la valvulotomia percutanea con palloncino possono essere indicati anche in assenza di sintomi; inoltre un'eventuale valvulotomia può seguire immediatamente un cateterismo sinistro; e 3) *pazienti nei quali si sospetta che l'ostruzione all'efflusso possa non essere valvolare* ma piuttosto sopra- o sottovalvolare.

La coronarografia è indicata per ricercare un'eventuale coronaropatia nei pazienti di età superiore ai 45 anni portatori di stenosi aortica severa candidati a un trattamento di tipo interventistico. L'incidenza di coronaropatia significativa che richiede un bypass aortocoronarico in concomitanza con la sostituzione valvolare aortica supera il 50% nei pazienti adulti.

STORIA NATURALE

Nella maggior parte dei pazienti affetti da stenosi aortica grave, il decesso si verifica durante il settimo od ottavo decennio di vita. Un'analisi dei dati clinici ottenuti dopo l'esame autoptico, eseguita prima che la terapia chirurgica divenisse diffusamente disponibile, ha permesso di calcolare l'intervallo medio tra l'insorgenza dei vari sintomi e il decesso: angina pectoris, 3 anni; sincope, 3 anni; dispnea, 2 anni; insufficienza cardiaca congestizia, da 1,5 a 2 anni. Inoltre, in più dell'80% dei pazienti deceduti per stenosi aortica i sintomi erano comparsi meno di 4 anni prima del decesso. Tra gli adulti deceduti a causa di stenosi aortica valvolare, la morte improvvisa, che si suppone essere stata dovuta ad aritmie, si era verificata nel 10-20% dei casi. Tuttavia la maggior parte delle morti improvvise si è verificata in pazienti che erano stati sintomatici precedentemente; la morte improvvisa è quindi rara tra gli adulti asintomatici con stenosi aortica severa (<1% l'anno). La stenosi aortica ostruttiva calcifica è una patologia progressiva con una riduzione annua media dell'area valvolare di 0,1 cm^2/anno e un aumento medio del gradiente medio transaortico di 7 mmHg/anno.

T STENOSI AORTICA

(Tab. 230-2; **Fig. 230-5**)

TERAPIA MEDICA Nei pazienti con stenosi aortica severa (<1,0 cm^2) l'attività fisica strenua va evitata, anche durante la fase asintomatica. È necessaria attenzione al fine di evitare la disidratazione e l'ipovolemia e proteggere il paziente da una significativa riduzione della portata cardiaca. I farmaci utilizzati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa e della coronaropatia, inclusi i beta-bloccanti e gli ACE-inibitori, sono generalmente sicuri nei pazienti asintomatici con una funzione sistolica del ventricolo sinistro conservata. La nitroglicerina è utile nel far recedere l'angina pectoris. Studi retrospettivi hanno dimostrato che pazienti con stenosi aortica degenerativa calcifica trattati con inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine) hanno mostrato una progressione più lenta della calcificazione dei lembi valvolari e della riduzione dell'area valvolare rispetto ai pazienti non trattati. Uno studio clinico randomizzato prospettico in cui era stata utilizzata atorvastatina ad alte dosi non ha evidenziato alcun beneficio quantificabile, mentre uno studio più recente in cui è stata utilizzata rosuvastatina ha dimostrato un effetto benefico. Il ruolo delle statine dovrà quindi essere meglio definito da ulteriori studi.

TERAPIA CHIRURGICA I pazienti asintomatici con stenosi aortica calcifica e ostruzione severa vanno seguiti attentamente per identificare l'insorgenza di sintomi e con controlli ecocardiografici seriati per individuare il deterioramento della funzione ventricolare sinistra. Il trattamento chirurgico è indicato nei pazienti con forma severa (area valvolare <1,0 cm^2 oppure <0,6 cm^2/m^2 di superficie corporea) sintomatica e in quelli con una disfunzione ventricolare sinistra (FE <50%), oltre a quelli con una radice aortica dilatata o aneurismatica (diametro massimo >4,5 cm o aumento annuo >0,5 cm/anno) in cui è indicato anche se sono asintomatici. In pazienti che non presentano scompenso cardiaco la mortalità operatoria è del 3% circa (Tab. 230-3). È prudente procrastinare l'intervento nei pazienti con stenosi aortica severa calcifica che sono realmente asintomatici con una funzione del ventricolo sinistro normale, quindi una FE >50%, in quanto possono continuare a stare bene per anni. Tuttavia, alcuni sostengono la necessità di sostituzione valvolare aortica nei pazienti con valvola severamente calcifica e una rapida progressione dell'ostruzione. Nei pazienti asintomatici, il rischio di mortalità chirurgica è maggiore di quello di morte improvvisa. In molti centri vengono utilizzati test da sforzo per valutare oggettivamente la capacità funzionale dei pazienti asintomatici con una storia clinica ambigua. Fino a un terzo dei pazienti mostra segni di riduzione della capacità funzionale con l'esercizio e, in questi casi va considerata la sostituzione valvolare. La sostituzione valvolare aortica viene effettuata nei pazienti asintomatici con stenosi moderata o severa che hanno in programma l'impianto di bypass aortocoronarici. La sostituzione valvolare viene effettuata di routine anche nei pazienti con stenosi moderata che vengono sottoposti a interventi di ricostruzione della radice aortica o di impianto di bypass.

L'intervento dovrebbe, se possibile, essere eseguito prima che si sviluppi un manifesto scompenso del ventricolo sinistro poiché, in questo stadio tardivo, il gradiente transvalvolare diminuisce con il diminuire della FE e della portata cardiaca (stenosi cardiaca a basso gradiente e bassa portata). In questi pazienti il rischio operatorio è elevato (15-20%) e possono persistere segni di patologia miocardica anche quando l'intervento è tecnicamente riuscito. Inoltre, la sopravvivenza a lungo termine è inversamente proporzionale alla disfunzione ventricolare sinistra preoperatoria. Ciononostante, data la prognosi peggiore di questi pazienti se trattati con la sola terapia medica, non vi è scelta se non quella di consigliare il trattamento chirurgico, particolarmente in quei pazienti in cui è dimostrabile una riserva contrattile all'ecocardiografia da stress con dobutamina (definita come un aumento >20% del volume d'eiezione dopo la somministrazione di dobutamina). Nei pazienti in cui coesistono stenosi aortica severa e coronaropatia, la soluzione della stenosi e la rivascolarizzazione con bypass aortocoronarico può portare a un miglioramento clinico ed emodinamico eccellente (Tab. 230-3).

Poiché la maggior parte dei pazienti con stenosi aortica calcifica ha un'età avanzata, prima dell'intervento devono essere attentamente valutate le funzioni epatica, renale e polmonare, che condizionano notevolmente la mortalità perioperatoria. L'età da sola non è una controindicazione alla sostituzione valvolare. La sopravvivenza a 10 anni dall'intervento di sostituzione aortica è dell'ordine del 60%. Dopo 10 anni circa il 30% delle valvole biologiche presenta segni di alterata funzione che ne rendono necessaria la ri-sostituzione, e una percentuale approssimativa-

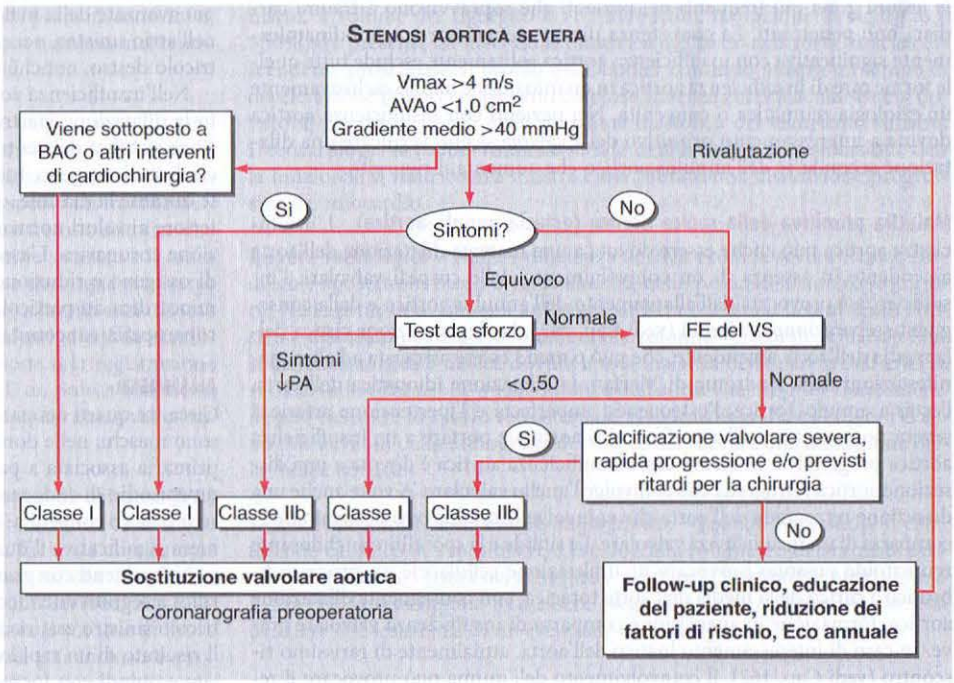


FIGURA 230-5 Strategia di gestione dei pazienti con stenosi aortica severa. La coronorografia preoperatoria deve essere eseguita di routine se indicata da età, sintomi o fattori di rischio coronarici. Il cateterismo cardiaco può essere utile anche in caso di discrepanza tra i reperti clinici e quelli ecocardiografici. AVAo, area valvolare aortica; BAC, bypass aortocoronarico; Eco, ecocardiogramma; FE, frazione d'eiezione; PA, pressione arteriosa; Vmax, velocità massima del flusso transvalvolare misurata con l'eco-Doppler; VS, ventricolo sinistro. (*Da:* Bonow et al. Modificata da CM Otto, *J Am Coll Cardiol*, 47:2141, 2006.)

mente uguale di pazienti con protesi meccaniche sviluppa complicanze emorragiche significative come conseguenza del trattamento con anticoagulanti (pag. 1440).

VALVULOPLASTICA AORTICA PERCUTANEA CON PALLONCINO Questa procedura rappresenta al momento un'alternativa alla terapia chirurgica soltanto nei bambini e negli adulti in giovane età con stenosi aortica congenita. Non viene comunemente presa in considerazione in pazienti adulti con stenosi aortica calcifica severa a causa di un tasso molto alto di ri-stenosi e di un alto rischio di complicanze ma, in alcuni casi, è stata utilizzata con successo come ponte all'intervento di sostituzione valvolare in pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra e shock, che non avrebbero tollerato la chirurgia.

INSUFFICIENZA AORTICA

EZIOLOGIA

(Tab. 230-1) L'insufficienza aortica può essere causata da una valvulopatia primitiva o da una malattia primitiva della radice aortica.

Valvulopatia primitiva In circa due terzi dei pazienti l'insufficienza aortica è di origine reumatica, con ispessimento, deformazione e accorciamento delle cuspidi valvolari aortiche che impediscono la corretta chiusura della valvola durante la diastole e l'apertura durante la sistole. Un'eziologia reumatica è molto meno comune in pazienti con insufficienza aortica isolata senza un'associata valvulopatia mitralica. Pazienti con valvola aortica bicuspide congenita possono sviluppare un'insufficienza aortica predominante. Fenestrazioni congenite della valvola aortica in alcuni casi producono insufficienza aortica lieve. La stenosi sottovalvolare membranosa spesso porta a ispessimento e fibrosi dei lembi valvolari con una insufficienza aortica secondaria. Il prolasso di una cuspide aortica, che determina un'insufficienza aortica cronica progressiva, si presenta in circa il 15% dei pazienti con un difetto interventricolare (vedi Cap. 229), ma può presentarsi anche come fenomeno isolato oppure come conseguenza di una degenerazione mixomatosa che a volte è associata al coinvolgimento della valvola mitrale (pag. 1432) e/o della tricuspide.

L'insufficienza aortica può essere dovuta a endocardite infettiva che si sviluppa su una valvola precedentemente colpita da malattia reumatica, congenitamente deformata, oppure, raramente, su una valvola normale, e può portare alla perforazione o erosione di uno o più lembi valvolari. I lembi valvolari possono andare incontro a fibrosi e retrazione anche in corso di sifilide o spondilite anchilosante, contribuendo ulteriormente all'insufficienza aortica che deriva primariamente dalla dilatazione della radice aortica. Nonostante la rottura traumatica e l'avulsione della valvola aortica siano cause poco comuni di insufficienza aortica acuta, queste rappresentano le lesioni gravi più frequenti nei pazienti che sopravvivono a traumi cardiaci non penetranti. La coesistenza di una stenosi aortica emodinamicamente significativa con insufficienza aortica solitamente esclude tutte quelle forme rare di insufficienza aortica in quanto queste hanno esclusivamente un'eziologia reumatica o congenita. Nei pazienti con insufficienza aortica dovuta a interessamento primitivo della valvola si può verificare una dilatazione secondaria dell'annulus aortico che aumenta il rigurgito.

Malattia primitiva della radice aortica (ectasia annulo-aortica) L'insufficienza aortica può anche essere dovuta a una marcata dilatazione dell'aorta ascendente in assenza di un coinvolgimento delle cuspidi valvolari; l'insufficienza è provocata dall'allargamento dell'annulus aortico e dalla conseguente separazione dei lembi (vedi Cap. 242). La degenerazione cistica della media dell'aorta ascendente, che può o meno essere associata ad altre manifestazioni della sindrome di Marfan, la dilatazione idiopatica dell'aorta, l'ectasia annulo-aortica, l'osteogenesi imperfecta e l'ipertensione arteriosa severa possono tutte dilatare l'annulus aortico e portare a un'insufficienza aortica progressiva. In alcuni casi l'insufficienza aortica è dovuta a una dissezione aortica retrograda che coinvolge l'anello valvolare. A volte anche una dissezione retrograda dell'aorta che coinvolge l'annulus può determinare la comparsa di un'insufficienza valvolare. La sifilide e la spondilite anchilosante reumatoide possono provocare un'infiltrazione cellulare e un processo fibrotico a carico della media dell'aorta toracica, con conseguente dilatazione aortica, formazione di aneurismi e comparsa di insufficienza valvolare grave. In caso di interessamento luetico dell'aorta, attualmente di rarissimo riscontro (vedi Cap. 162), il coinvolgimento dell'intima può provocare il restringimento degli osti coronarici e determinare ischemia miocardica.

FISIOPATOLOGIA

Il volume totale di sangue del ventricolo sinistro (che corrisponde alla gittata anterograda più il volume di sangue che rigurgita nel ventricolo sinistro) è aumentato nei pazienti con insufficienza aortica. In quelli con insufficienza aortica da ampia apertura (pura), il volume rigurgitante può essere della stessa entità della gittata anterograda. A differenza dell'insufficienza mitralica, nella quale una frazione della gittata sistolica viene spinta in atrio sinistro a bassa pressione, nell'insufficienza aortica tutto il volume di sangue espulso dal ventricolo sinistro in sistole deve essere spinto in una camera ad alta pressione, l'aorta. Il principale meccanismo di compenso dell'insufficienza aortica è rappresentato dall'aumento del volume telediastolico (aumento del precarico). La dilatazione e l'ipertrofia eccentrica del ventricolo sinistro consentono a questa camera di espellere un maggior volume di sangue senza che ciò richieda un aumento dell'accorciamento relativo delle singole miofibrille. Quindi, un paziente con insufficienza aortica grave può presentare una gittata sistolica effettiva normale e una normale frazione di eiezione (gittata sistolica totale [anterograda e retrograda]/volume telediastolico) associate a un volume e a una pressione telediastoliche del ventricolo sinistro aumentate. D'altra parte, secondo la legge di Laplace, la dilatazione del ventricolo sinistro aumenta la tensione sistolica di parete richiesta per sviluppare un determinato valore di pressione sistolica. Nell'insufficienza aortica cronica sono quindi aumentati sia il precarico che il postcarico del ventricolo sinistro. Alla fine questi sistemi di compenso, tuttavia, perdono di efficacia. Quando la funzione ventricolare sinistra si deteriora, il volume telediastolico, la frazione di eiezione e la gittata anterograda diminuiscono. Spesso il deterioramento della funzione ventricolare sinistra precede la comparsa dei sintomi. Nell'insufficienza aortica cronica spesso si osserva un ispessimento considerevole della parete ventricolare sinistra; all'autopsia il cuore di questi pazienti è spesso di dimensioni enormi e a volte supera i 1000 g di peso.

Nel corso della diastole il gradiente pressorio tra aorta e ventricolo sinistro, responsabile del flusso di rigurgito, si riduce progressivamente (vedi Fig. 223-5), il che spiega il caratteristico soffio in decrescendo. A volte, nei pazienti con insufficienza aortica cronica grave, le pressioni nell'aorta e nel ventricolo sinistro tendono a equilibrarsi verso la telediastole, soprattutto quando la frequenza cardiaca è rallentata. Nei pazienti con insufficienza aortica acuta severa il ventricolo sinistro non è in grado di sopportare il sovraccarico di volume rigurgitato. La compliance del ventricolo sinistro è normale o ridotta e la pressione diastolica del ventricolo sinistro aumenta rapidamente, in alcuni casi più di 40 mmHg. Verso la fine della diastole la pressione del ventricolo sinistro può eccedere quella dell'atrio sinistro e questo gradiente pressorio inverso determina la chiusura anticipata della valvola mitrale.

Nei pazienti che presentano un'insufficienza aortica cronica grave, di solito la portata cardiaca è normale o solo lievemente ridotta a riposo, ma essa non aumenta fisiologicamente durante l'esercizio fisico. Segni precoci di insufficienza ventricolare sinistra sono rappresentati dalla riduzione dell'accorciamento frazionale sistolico e della frazione di eiezione. Nelle fasi più avanzate della malattia si può osservare un incremento delle pressioni nell'atrio sinistro, nei capillari polmonari, nell'arteria polmonare e nel ventricolo destro, nonché una riduzione della portata anterograda a riposo.

Nell'insufficienza aortica si può verificare *ischemia miocardica* in quanto la dilatazione ipertrofica del ventricolo sinistro e l'aumento della pressione sistolica del ventricolo stesso tendono ad aumentare il consumo miocardico di ossigeno. Inoltre, la circolazione coronarica avviene in gran parte durante la diastole, quando la pressione arteriosa di questi pazienti è inferiore ai valori normali, il che riduce ulteriormente la pressione di perfusione coronarica. L'associazione di incremento del fabbisogno miocardico di ossigeno e riduzione della perfusione coronarica può causare ischemia miocardica, in particolare del subendocardio, anche in assenza di una coronaropatia concomitante.

ANAMNESI

Circa tre quarti dei pazienti con insufficienza aortica pura o predominante sono maschi; nelle donne è invece più frequente un'insufficienza valvolare primaria associata a patologia mitralica. A volte l'anamnesi orienta verso un episodio di endocardite infettiva sovrapposta a una valvulopatia aortica reumatica o congenita; spesso l'episodio infettivo precipita o aggrava in maniera significativa il quadro sintomatologico preesistente.

Nei pazienti con *grave insufficienza aortica acuta*, come quella che si verifica a seguito di endocardite infettiva, dissezione aortica o trauma, il ventricolo sinistro esaurisce rapidamente i suoi meccanismi di compenso, con il risultato di un rapido incremento della pressione telediastolica ventricolare e quindi con incremento delle pressioni nell'atrio sinistro e nei capillari polmonari. Possono svilupparsi rapidamente condizioni patologiche come l'edema polmonare e/o lo shock cardiogeno.

Gli individui affetti da *grave insufficienza aortica cronica*, possono rimanere asintomatici per periodi di 10-15 anni. Tuttavia, un sintomo precoce può essere rappresentato da una spiacevole percezione del battito cardiaco, soprattutto a riposo in posizione supina. La tachicardia sinusale provocata

dall'esercizio fisico o da emozioni e i battiti ectopici ventricolari possono determinare fastidiose palpitazioni e cefalea pulsante. Questi sintomi possono durare per molti anni prima della comparsa della dispnea da sforzo, che di solito è il primo sintomo connesso alla riduzione della riserva cardiaca. Compaiono poi ortopnea, dispnea parossistica notturna e sudorazione profusa. Anche nei pazienti giovani sono di frequente riscontro precordialgie non necessariamente dovute a coronaropatia. Si possono osservare crisi di angina a riposo o sotto sforzo; l'angina notturna da decubito è un sintomo particolarmente fastidioso ed è frequentemente accompagnata da intensa sudorazione. Gli episodi anginosi possono essere prolungati e spesso non rispondono alla nitroglicerina sublinguale. Le fasi più avanzate della malattia sono caratterizzate dalla tendenza alla ritenzione idrica e all'epatomegalia con edema della caviglia e ascite.

ESAME OBIETTIVO

Il paziente con insufficienza aortica grave presenta chiari segni della malattia, consistenti in pulsazione di tutto il corpo, movimento pulsatorio della testa che accompagna ogni sistole e arterie pulsanti. L'esame obiettivo deve essere volto all'individuazione di cause predisponenti come la sindrome di Marfan, la spondilite anchilosante e i difetti del setto interventricolare.

Polso arterioso Sono caratteristici dell'insufficienza aortica pura un rapido incremento del polso arterioso, detto per questo "polso celere o collassante", che collassa rapidamente quando la pressione arteriosa scende rapidamente in telesistole e protodiastole (polso di Corrigan), nonché un tipico alternarsi di iperemia e pallore del letto ungueale quando viene applicata una pressione all'estremità dell'unghia (polso capillare di Quincke). Sulle arterie femorali si può ascoltare un tono detto "a colpo di pistola" (segno di Traube); inoltre, sempre a livello dell'arteria femorale, esercitando una lieve compressione del vaso con lo stetoscopio si può apprezzare un soffio denominato "va e vieni" (segno di Duroziez).

La pressione differenziale è aumentata: la sistolica a volte raggiunge i 300 mmHg, mentre la diastolica si riduce. La misurazione della pressione arteriosa diastolica con lo sfigmomanometro può essere resa imprecisa dal fatto che spesso i toni sono percepibili anche con la cuffia dello sfigmomanometro completamente sgonfia. Comunque, il livello di pressione registrato nel momento in cui i toni di Korotkoff si smorzano (fase IV) corrisponde generalmente abbastanza bene alla vera pressione diastolica intraarteriosa. Con la progressione della malattia e l'aumento della pressione telediastolica del ventricolo sinistro, può aumentare anche la pressione arteriosa diastolica dato che la pressione aortica diastolica non può scendere al di sotto della pressione telediastolica del ventricolo sinistro. Per lo stesso motivo l'insufficienza aortica acuta severa può essere associata a un aumento solo leggero della pressione arteriosa differenziale. Questi pazienti sono invariabilmente tachicardici dato che la frequenza cardiaca aumenta nel tentativo di preservare la portata cardiaca.

Palpazione Nei pazienti con insufficienza aortica cronica severa l'itto del ventricolo sinistro è dislocato lateralmente e inferiormente. Sono evidenti le espansioni sistoliche con le successive retrazioni diastoliche dell'apice. Lungo il margine sternale sinistro si può apprezzare spesso un fremito diastolico e a livello dell'incisura soprasternale si rileva un fremito sistolico che viene trasmesso lungo le arterie carotidi. Questo fremito sistolico e il soffio che lo accompagna sono dovuti all'aumento del flusso di sangue attraverso l'orifizio aortico e non sono necessariamente dovuti alla presenza di una stenosi aortica associata. Nella maggior parte dei pazienti affetti da insufficienza aortica, pura o associata a stenosi, la palpazione o la registrazione dei polsi arteriosi carotidei dimostrano la presenza di un pulsus bisferiens, caratterizzato dalla presenza di due onde sistoliche separate da un vallo (vedi Fig. 220-2*D*).

Auscultazione Nell'insufficienza aortica grave il tono di chiusura (A_2) della valvola aortica è di solito assente. È comune il riscontro di un terzo e a volte anche di un quarto tono. Il soffio dell'insufficienza aortica cronica è un soffio diastolico in calando ad alta frequenza, che di solito si ascolta meglio a livello del terzo spazio intercostale sinistro (vedi Fig. 220-4*B*). Nei pazienti che presentano un'insufficienza lieve il soffio è di breve durata, ma con l'aggravarsi dell'insufficienza diviene più intenso e prolungato fino a divenire olodiastolico. Quando il soffio è lieve, può essere apprezzato meglio con il diaframma dello stetoscopio e il paziente in posizione seduta e rivolta verso l'avanti, in espirazione forzata. Nei pazienti con insufficienza valvolare aortica primitiva, il soffio diastolico di solito è meglio percepibile lungo il margine sternale sinistro; quando invece viene percepito meglio lungo il margine sternale destro, il reperto è indicativo di insufficienza aortica secondaria a dilatazione aneurismatica dell'aorta ascendente. Un soffio diastolico con caratteristiche musicali orienta verso l'eversione di una cuspide aortica che vibra nel flusso di sangue rigurgitante.

Nell'insufficienza aortica isolata si apprezza frequentemente anche un soffio eiettivo mesosistolico a livello della base del cuore che viene trasmesso al giugulo e ai vasi del collo. Questo soffio può essere di tonalità molto alta anche in assenza di un'ostruzione organica significativa. Nei pazienti con insufficienza aortica si apprezza spesso un terzo soffio, il cosiddetto *soffio di Austin Flint*, un rullio mesodiastolico a bassa frequenza, probabilmente provocato dalle vibrazioni del lembo anteriore della mitrale investito dal flusso rigurgitante dall'aorta. Questo soffio, tuttavia, non sembra essere associato a un'ostruzione significativa della valvola mitrale. Le caratteristiche auscultatorie dell'insufficienza aortica sono accentuate dall'esercizio isometrico (per es., *handgrip*), che aumenta le resistenze sistemiche.

Nell'*insufficienza aortica acuta grave* l'aumento della pressione telediastolica ventricolare sinistra può determinare una chiusura precoce della valvola mitrale e in questi casi si apprezzano un tono mesodiastolico, un primo tono lieve o addirittura assente, una pressione differenziale non particolarmente aumentata e un breve soffio diastolico.

ESAMI STRUMENTALI

Elettrocardiogramma Nei pazienti con insufficienza aortica cronica grave l'elettrocardiogramma dimostra evidenti segni di ipertrofia ventricolare sinistra (vedi Cap. 221). Questi pazienti presentano frequentemente, inoltre, una depressione del tratto ST e un'inversione dell'onda T nelle derivazioni I, aVL, V_5, V_6 ("sovraccarico ventricolare sinistro"). La comparsa di una deviazione assiale sinistra e di un allargamento del QRS denota una miocardiopatia diffusa, che in genere è associata a fibrosi disseminata ed è un segno prognosticamente sfavorevole.

Ecocardiogramma L'esame ecocardiografico evidenzia una cinesi normale o aumentata della parete posteriore finché la contrattilità miocardica non diminuisce. Si possono inoltre osservare una caratteristica vibrazione (fluttering) ad alta frequenza del lembo anteriore della mitrale, prodotta dall'impatto del getto rigurgitante dall'aorta, nonché l'eventuale dilatazione dell'annulus aortico o la dissezione aortica o della radice (Fig. 222-3). Nei pazienti con valvulopatia primitiva a volte si apprezzano l'ispessimento della valvola aortica e l'incompleta chiusura dei lembi. Anche le tecniche ecocolor-Doppler di imaging del flusso sono molto sensibili nella diagnosi di insufficienza aortica e l'ecocardiografia Doppler è utile nel definirne la gravità. Nell'insufficienza aortica severa il diametro del getto centrale di rigurgito è maggiore del 65% del diametro del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro, il volume del rigurgito è >60 ml/battito, la frazione di rigurgito è >50% ed è presente un'inversione diastolica del flusso nell'aorta toracica discendente prossimale. Il profilo del Doppler continuo mostra un tempo di decelerazione rapido nei pazienti con insufficienza aortica acuta severa, dovuto al rapido aumento della pressione diastolica del ventricolo sinistro. L'ecocardiografia bidimensionale seriale risulta utile nella valutazione della funzionalità ventricolare sinistra e nel rilevare una disfunzione progressiva del miocardio.

Quadro radiologico Nell'insufficienza aortica cronica severa l'apice cardiaco è spostato in basso e verso sinistra nella proiezione anteroposteriore. Nelle proiezioni obliqua anteriore sinistra e laterale il ventricolo sinistro è dislocato posteriormente fino alla colonna vertebrale. Quando l'insufficienza aortica è invece dovuta a una malattia della parete dell'arteria, si osserva la dilatazione aneurismatica dell'aorta che, in proiezione laterale, può riempire lo spazio retrosternale. L'ecocardiografia e l'angio-TC sono più sensibili della radiografia del torace nel rilevare una dilatazione della radice aortica.

Cateterismo cardiaco ed esame angiografico Quando necessario, il cateterismo cardiaco destro, sinistro e l'aortografia con mezzo di contrasto possono confermare l'entità del rigurgito e valutare la funzione ventricolare sinistra. La coronarografia può essere eseguita preoperatoriamente per evidenziare la coesistenza di un'eventuale coronaropatia.

TRATTAMENTO INSUFFICIENZA AORTICA

(Fig. 230-6)

INSUFFICIENZA AORTICA ACUTA I pazienti con insufficienza aortica acuta severa possono rispondere ai diuretici e ai vasodilatatori per via endovenosa (nitroprussiato di sodio), ma la loro stabilità clinica è di breve durata ed è ne-

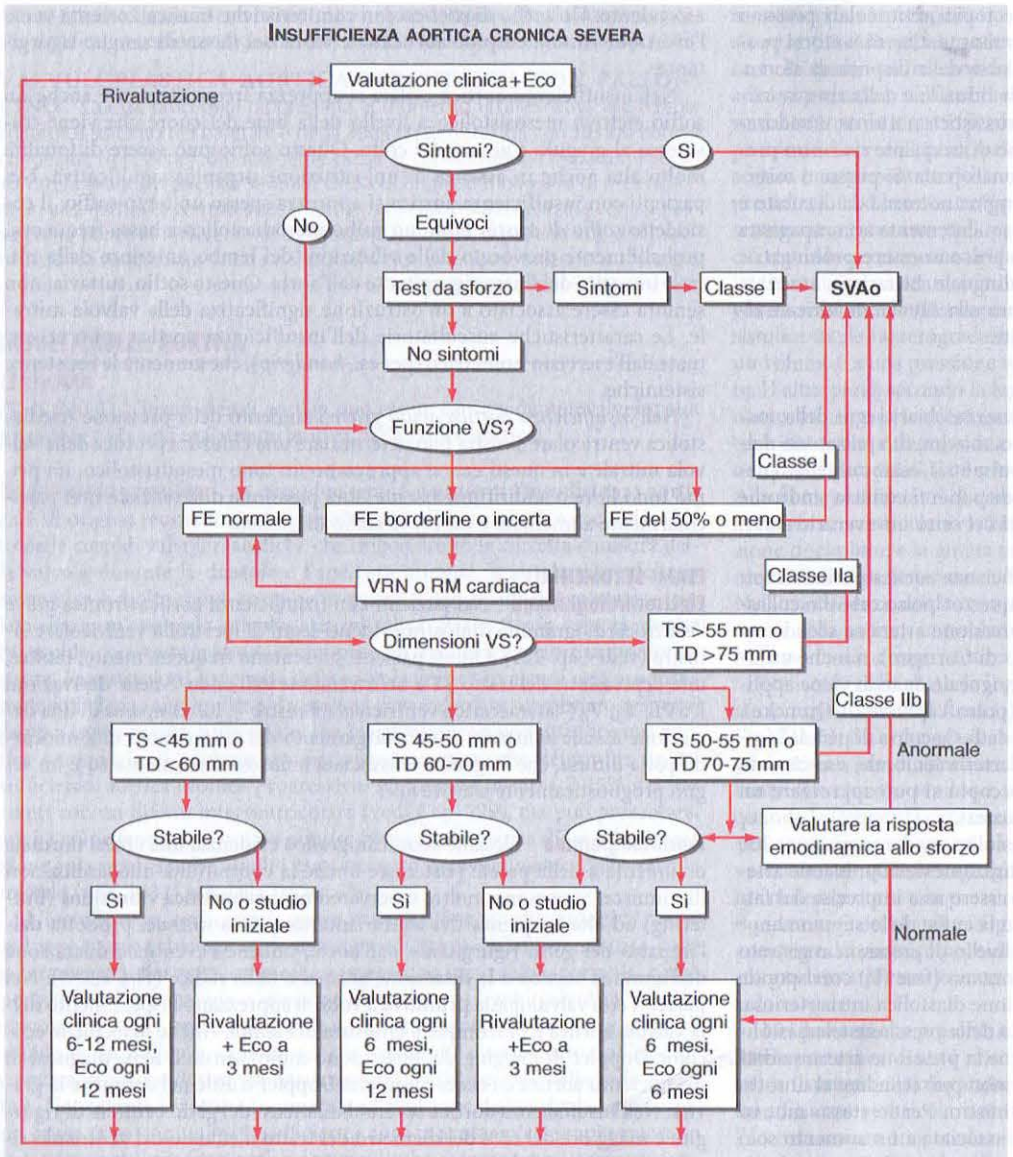


FIGURA 230-6 Strategia di gestione dei pazienti con insufficienza aortica cronica severa. La coronarografia preoperatoria deve essere di routine se indicata da età, sintomi o fattori di rischio coronarici. Il cateterismo cardiaco può essere utile anche in caso di discrepanza tra i reperti clinici ed ecocardiografici. Il termine "stabile" si riferisce alla stabilità dei rilievi ecocardiografici. In alcuni centri, per i controlli di follow-up seriati, vengono utilizzati la ventricolografia con radionuclidi (VRN) oppure la risonanza magnetica (RM) cardiaca al posto dell'ecocardiografia (Eco) per valutare i volumi e la funzione del ventricolo sinistro. FE, frazione di eiezione; SVAo, sostituzione valvolare aortica; TD, diametro telediastolico; TS, diametro telesistolico; VS, ventricolo sinistro. (*Da:* Bonow et al., con modifiche.)

cessario un trattamento chirurgico urgente. La contropulsazione aortica è controindicata. Vanno inoltre evitati i beta-bloccanti al fine di non ridurre ulteriormente la portata e la frequenza cardiaca: la riduzione di quest'ultima allunga proporzionalmente la diastole e quindi la durata del rigurgito. La terapia di scelta è chirurgica.

INSUFFICIENZA AORTICA CRONICA La sintomatologia precoce di dispnea e intolleranza allo sforzo risponde al trattamento con diuretici, ma possono essere utili anche i vasodilatatori (ACE-inibitori, calcio-antagonisti diidropiridinici e idralazina). La chirurgia può quindi essere eseguita in condizioni più controllate. È più controverso invece l'utilizzo di vasodilatatori per prolungare la fase di compenso dell'insufficienza aortica severa prima dell'esordio dei sintomi o lo sviluppo di una disfunzione ventricolare sinistra. È invece ampio il consenso degli esperti riguardo alla necessità di controllare la pressione arteriosa sistolica (obiettivo <140 mmHg) nei pazienti con insufficienza aortica cronica e i vasodilatatori sono un'ottima prima scelta come agenti antipertensivi. È spesso difficile ottenere un controllo adeguato in questi pazienti a causa dell'aumentato volume d'eiezione. Le aritmie cardiache e le infezioni sistemiche sono mal tollerate e devono essere trattate prontamente e con energia. La nitroglicerina e i nitrati a lunga durata d'azione sono utili, anche se non si sono dimostrati così efficaci come nel caso dei pazienti affetti da coronaropatia o da stenosi aortica. I pazienti con aortite sifilitica devono essere trattati con un ciclo completo di terapia penicillinica (vedi Cap. 162). I beta-bloccanti possono essere utili nei pazienti giovani con sindrome di Marfan e un'insufficienza aortica solamente lieve o assente, per controllare la velocità di dilatazione della radice aortica. I pazienti con insufficienza aortica severa devono evitare l'esercizio fisico isometrico.

TERAPIA CHIRURGICA Nel valutare l'indicazione e il momento più opportuno per intervenire chirurgicamente vanno tenuti in considerazione due punti: 1) i pazienti con insufficienza aortica cronica severa diventano in genere sintomatici solo *dopo* che si è sviluppata una disfunzione miocardica; 2) quando è eseguito con eccessivo ritardo (definito come >1 anno dall'esordio dei sintomi o della disfunzione miocardica), il trattamento chirurgico non ripristina la normale funzione del ventricolo sinistro. Quindi è necessario sottoporre questi pazienti a un attento follow-up clinico con opportuni esami non invasivi, preferibilmente con ecocardiografia a intervalli di 6 mesi. Ciò consente di sottoporre il paziente a intervento chirurgico nel momento più opportuno, ovvero *dopo* la comparsa dei primi sintomi di disfunzione ventricolare sinistra, ma *prima* della comparsa di sintomi gravi. L'intervento può essere differito fino a quando il paziente resta asintomatico e mantiene una funzione ventricolare sinistra normale.

La sostituzione valvolare aortica è indicata nei pazienti con insufficienza aortica severa sintomatici, indipendentemente dalla funzione del ventricolo sinistro. In generale, l'intervento è indicato nei pazienti asintomatici con forma severa e una progressiva disfunzione ventricolare sinistra definita da una FE del ventricolo sinistro <50%, un diametro telesistolico >55 mm, un volume telesistolico >55 ml/m^2 oppure un diametro diastolico del ventricolo sinistro >75 mm. Dimensioni minori possono essere poste come limite in pazienti di statura più piccola. I pazienti con insufficienza aortica severa che non hanno indicazione alla chirurgia devono essere seguiti con controlli clinici ed ecocardiografici ogni 3-12 mesi.

Le opzioni di trattamento chirurgico della valvola e della radice aortica si sono molto ampliate nell'ultimo decennio. In genere nei pazienti che presentano un'insufficienza aortica di origine reumatica e nella maggior parte dei pazienti con altre forme di insufficienza è necessario sostituire la valvola aortica con una protesi meccanica o biologica. L'intervento primario di valvuloplastica è raramente possibile quando, per esempio, un lembo viene perforato nel corso di un episodio di endocardite infettiva, oppure quando viene distaccato dall'annulus aortico a causa di un trauma toracico. Quando l'insufficienza aortica è dovuta a una dilatazione aneurismatica dell'annulus e dell'aorta ascendente, è possibile ridurre l'insufficienza restringendo l'annulus o effettuando l'escissione di una porzione della radice aortica, senza sostituire la valvola. La conservazione dei lembi valvolari nativi è possibile in circa il 50% dei pazienti con insufficienza aortica acuta nel contesto di una dissezione aortica di tipo A. In altre condizioni, tuttavia, l'insufficienza valvolare viene risolta mediante la sostituzione della valvola aortica e l'escissione della dilatazione aneurismatica, che viene sostituita da un graft protesico. Questa procedura eccezionale è gravata da un più alto rischio rispetto alla semplice sostituzione valvolare aortica.

Come nel caso di portatori di altre valvulopatie, il rischio operatorio della sostituzione valvolare e la mortalità dopo l'intervento dipendono ampiamente dallo stadio della malattia e dalle condizioni del ventricolo sinistro al momento dell'intervento. La mortalità intraoperatoria per sostituzione valvolare aortica isolata è del 3% circa (Tab. 230-3). Tuttavia i pazienti con una marcata dilatazione e una prolungata disfunzione ventricolare sinistra evidenziano una mortalità operatoria del 10% circa e una mortalità tardiva di circa il 5% per anno a causa dello scompenso ventricolare sinistro, nonostante una buona riuscita dell'intervento chirurgico. Ciò nonostante, a causa della prognosi negativa associata alla terapia farmacologica, anche nei pazienti con insufficienza ventricolare sinistra dovrebbe essere preso in considerazione l'intervento chirurgico.

L'insufficienza aortica acuta grave richiede un intervento chirurgico immediato che può salvare la vita del paziente.

STENOSI TRICUSPIDALE

La stenosi tricuspidale ha una prevalenza molto più ridotta della stenosi mitralica in Nord America e in Europa occidentale, ha in genere un'eziologia reumatica ed è più comune tra le donne rispetto agli uomini. Non compare come una lesione isolata ed è spesso associata a stenosi mitralica. Nel 5-10% dei pazienti affetti da stenosi mitralica grave si osserva una stenosi tricuspidale emodinamicamente significativa; la stenosi tricuspidale è frequentemente associata a un certo grado di insufficienza. Cause non reumatiche di stenosi tricuspidale sono rare.

FISIOPATOLOGIA

Nella stenosi tricuspidale è presente un gradiente pressorio diastolico tra l'atrio e il ventricolo di destra, che aumenta nelle fasi inspiratorie e si riduce durante le fasi espiratorie. Un gradiente diastolico medio di 4 mmHg di solito è sufficiente a elevare la pressione atriale destra media al punto tale da provocare congestione venosa sistemica, con epatomegalia, ascite ed edemi, se l'apporto alimentare di sodio non è stato ridotto e non vengono somministrati diuretici. Nei pazienti in ritmo sinusale l'onda atriale destra *a* è estremamente elevata e può essere di dimensioni tali da avvicinarsi a quelle della pressione sistolica ventricolare destra; la parte discendente della *y* è prolungata. La portata cardiaca a riposo di solito è diminuita e non aumenta nel corso dell'esercizio fisico. La bassa portata è responsabile del riscontro di pressioni atriali sinistre, polmonari e ventricolari destre normali o solo lievemente aumentate, anche in presenza di stenosi mitralica. La presenza di una stenosi tricuspidale, quindi, può rendere meno evidenti le caratteristiche della stenosi mitralica che spesso si associa a questa valvulopatia.

SINTOMI

Giacché la comparsa della stenosi mitralica precede quella della stenosi tricuspidale, la maggior parte dei pazienti presenta inizialmente segni di congestione polmonare. Il miglioramento spontaneo di questo quadro sintomatologico deve orientare verso la comparsa di una stenosi tricuspidale. In questi pazienti è caratteristica la discrepanza tra i sintomi (lieve dispnea) e il quadro obiettivo di epatomegalia, ascite ed edemi. Nella stenosi tricuspidale e/o nell'insufficienza tricuspidale sono tuttavia comuni l'astenia secondaria alla bassa portata cardiaca e i disturbi dovuti agli edemi ricorrenti, all'ascite e all'epatomegalia. In qualche caso il sospetto diagnostico di stenosi tricuspidale insorge solo quando si rileva che i segni di insufficienza ventricolare destra persistono dopo una valvulotomia mitralica.

ESAME OBIETTIVO

Poiché la stenosi tricuspidale di solito è associata ad altre valvulopatie più comuni, la diagnosi non viene posta a meno che non sia specificamente considerata e ricercata. Una stenosi tricuspidale grave è associata a marcata congestione epatica, che spesso provoca cirrosi, ittero, segni di malnutrizione, gravi edemi e ascite. Oltre all'epatomegalia congestizia, in caso di valvulopatia tricuspidale grave può esservi splenomegalia. Le vene giugulari sono turgide e i pazienti in ritmo sinusale presentano onde *a* giganti. Le onde *v* sono meno elevate e poiché l'ostruzione tricuspidale impedisce uno svuotamento dell'atrio destro nel corso della diastole, è presente un'onda *y* discendente lenta. Nei pazienti in ritmo sinusale può essere evidente una pulsazione presistolica del fegato dilatato.

All'auscultazione occasionalmente si apprezza un tono di apertura della valvola tricuspide circa 0,06 s dopo il tono di chiusura della valvola polmonare. Il soffio diastolico della stenosi tricuspidale condivide molte caratteristiche con il soffio diastolico della stenosi mitralica; dal momento che la stenosi tricuspidale è quasi sempre associata alla stenosi mitralica, le due valvulopatie possono essere confuse e la valvulopatia meno comune può essere misconosciuta. Comunque, il soffio tricuspidale in genere è meglio apprezzato lungo il margine inferiore sinistro dello sterno e a livello del processo xifoideo, e nei pazienti in ritmo sinusale solitamente la componente presistolica del soffio è più forte. Il soffio diastolico aumenta nel corso dell'inspirazione e si riduce durante l'espirazione, in particolare nel corso della manovra di Valsalva, quando il flusso tricuspidale è ridotto.

ESAMI STRUMENTALI

Le caratteristiche elettrocardiografiche della dilatazione atriale destra (vedi Fig. 221-8) includono onde P alte e simmetriche nella derivazione II e onde P elevate e positive nella derivazione V_1. L'*assenza* di evidenze elettrocardiografiche di ipertrofia ventricolare destra in un paziente con insufficienza ventricolare destra e con stenosi mitralica deve sempre far pensare a un vizio tricuspidale associato. Nei pazienti con stenosi mitralica e tricuspidale la radiografia del torace dimostra una particolare prominenza dell'atrio destro e della vena cava superiore, senza un'importante dilatazione dell'arteria polmonare e con minore evidenza di congestione vascolare polmonare rispetto ai pazienti con valvulopatia mitralica pura. All'esame ecocardiografico la valvola tricuspide si presenta, in genere, ispessita e assume atteggiamenti cupoliformi diastolici. Il gradiente transvalvolare può essere valutato con l'ecocardiografia-Doppler. L'ecografia transtoracica fornisce informazioni anche sulla struttura della valvola mitrale, sulla funzionalità ventricolare sinistra, su funzione e dimensioni del ventricolo destro e sulla pressione dell'arteria polmonare.

TRATTAMENTO STENOSI TRICUSPIDALE

In genere i pazienti con stenosi tricuspidale presentano una marcata congestione venosa sistemica; nel periodo preoperatorio sono importanti una dieta priva di sodio, riposo a letto e terapia diuretica. Questo periodo preparatorio può ridurre la congestione epatica e quindi migliorare la funzione del fegato, riducendo i rischi connessi all'intervento, particolarmente l'emorragia. Nei pazienti che presentano una stenosi tricuspidale moderata o grave, con gradiente pressorio diastolico medio superiore approssimativamente a 4 mmHg e area valvolare tricuspidale inferiore a 1,5-2,0 cm^2, è indicato l'intervento sulla tricuspide contemporaneamente alla valvulotomia mitralica o alla sostituzione della valvola mitrale. La stenosi tricuspidale è quasi sempre associata a una significativa insufficienza tricuspidale. L'intervento chirurgico può produrre un significativo miglioramento della funzione valvolare tricuspidale. Se non può essere eseguita una valvuloplastica, la tricuspide deve essere sostituita con una protesi, preferibilmente biologica. Le valvole protesiche meccaniche in sede tricuspidale hanno una maggiore probabilità di complicanze tromboemboliche che non nelle altre sedi.

INSUFFICIENZA TRICUSPIDALE

Nella maggior parte dei casi l'insufficienza tricuspidale è funzionale ed è secondaria a una marcata dilatazione dell'annulus tricuspidale. L'insufficienza tricuspidale funzionale può complicare un ingrandimento ventricolare destro di qualsiasi natura, compresi i casi di infarto della parete inferiore con interessamento del ventricolo destro. È comunemente riscontrabile nelle fasi tardive dello scompenso cardiaco con ipertensione polmonare severa (pressione arteriosa polmonare sistolica >55 mmHg) a eziologia reumatica o da cardiopatia congenita, oltre che nella cardiopatia ischemica e nella miocardiopatia dilatativa. È in parte reversibile, a condizione che venga ridotta l'ipertensione polmonare. La malattia reumatica può produrre un'insufficienza tricuspidale organica (primaria) spesso associata alla stenosi tricuspidale. Meno frequentemente si osservano casi di insufficienza tricuspidale legata a malformazioni congenite della valvola tricuspide, come nei difetti del canale atrioventricolare o nella malformazione di Ebstein (vedi Cap. 229). L'insufficienza tricuspidale si può sviluppare a lungo termine anche nei pazienti con pacing cronico apicale del ventricolo destro.

Come nel caso della stenosi tricuspidale, le caratteristiche cliniche dell'insufficienza consistono essenzialmente nella congestione venosa sistemica e nella riduzione della portata cardiaca. Nei pazienti con ipertensione polmonare la comparsa di insufficienza tricuspidale determina una riduzione della portata e una conseguente riduzione dei sintomi di congestione polmonare; contemporaneamente peggiorano i segni clinici dell'insufficienza ventricolare destra. Le vene del collo si distendono, compaiono onde *v* prominenti e onde *y* rapidamente decrescenti, epatomegalia marcata, ascite, versamento pleurico, edemi, pulsazioni sistoliche del fegato e reflusso epatogiugulare. I segni caratteristici dell'insufficienza tricuspidale consistono in una pulsazione ventricolare destra lungo la regione parasternale sinistra e in un soffio olosistolico a livello del margine inferiore sinistro dello sterno, che in genere si intensifica nel corso dell'inspirazione e si riduce durante l'espirazione o la manovra di Valsalva (segno di Carvallo). Di solito i pazienti presentano fibrillazione atriale.

L'elettrocardiogramma solitamente mostra i segni caratteristici della lesione responsabile della dilatazione del ventricolo destro a cui consegue l'insufficienza tricuspidale (per es., infarto miocardico inferiore o grave ipertrofia ventricolare destra). L'ecocardiografia può essere utile nel dimostrare la dilatazione del ventricolo destro e nel visualizzare lembi tricuspidalici fibrotici, dislocati, prolassanti o un loro flail. L'eco-color-Doppler può porre la diagnosi di insufficienza tricuspidale oltre a stimarne la gravità (vedi Fig. 222-4). L'insufficienza tricuspidale severa è associata a un'inversione sistolica del flusso della vena epatica. Il Doppler continuo consente inoltre di stimare la pressione arteriosa polmonare. La radiografia del torace evidenzia in genere una dilatazione dell'atrio e del ventricolo destro.

Nei pazienti con insufficienza tricuspidale grave, in genere la portata cardiaca è significativamente ridotta e la curva di pressione atriale destra può non presentare la *x* discendente durante la protosistole, mentre si osserva una prominente onda *c-v* con una ripida *y* discendente. La pressio-

ne media nell'atrio destro e la pressione telediastolica ventricolare destra sono elevate.

T INSUFFICIENZA TRICUSPIDALE

In genere l'insufficienza tricuspidale isolata senza ipertensione polmonare, come quella conseguente a endocardite batterica o a trauma, è ben tollerata e non richiede l'intervento chirurgico. Peraltro, anche l'escissione totale di una valvola tricuspide infetta può essere ben tollerata per molti anni se la pressione arteriosa polmonare è normale. Il trattamento dell'insufficienza cardiaca in genere riduce la gravità dell'insufficienza tricuspidale funzionale inducendo una diminuzione delle dimensioni dell'annulus tricuspidale. Nei pazienti con valvulopatia mitralica e insufficienza tricuspidale dovuta a ipertensione polmonare e a dilatazione ventricolare destra, la correzione chirurgica della valvulopatia mitralica determina in genere una graduale riduzione o la scomparsa dell'insufficienza tricuspidale, senza un intervento diretto su questa valvola. Comunque, la ripresa funzionale può essere più rapida se nel corso della sostituzione valvolare mitralica (in particolare se è presente una dilatazione misurabile dell'annulus della valvola tricuspide) viene effettuata una annuloplastica tricuspidale oppure, nei rari casi di valvulopatia tricuspidale grave, la sostituzione della valvola tricuspide (Tab. 230-3). Nell'insufficienza tricuspidale severa con coinvolgimento primario della valvola possono essere necessarie la valvuloplastica o la sostituzione valvolare.

VALVULOPATIE POLMONARI

La valvola polmonare è colpita dalla malattia reumatica con minore frequenza rispetto a tutte le altre valvole ed è raramente sede di endocardite infettiva. La più comune anomalia acquisita che interessa questa valvola è l'insufficienza secondaria alla dilatazione dell'anello valvolare polmonare provocata dall'ipertensione polmonare. Questa insufficienza determina la comparsa del *soffio di Graham Steell*, un soffio diastolico ad alta frequenza in decrescendo che si apprezza lungo il margine sinistro dello sterno e che è difficile da differenziare dal soffio molto più comune dell'insufficienza aortica. L'insufficienza polmonare ha un modesto significato emodinamico; infatti la rimozione chirurgica della valvola polmonare o la sua distruzione in seguito a endocardite batterica non causano insufficienza cardiaca, a meno che non sia presente una grave ipertensione polmonare.

È opportuno ricordare che la *sindrome da carcinoide* può causare una stenosi o un'insufficienza della valvola polmonare. Un'insufficienza polmonare è riscontrabile in tutti i pazienti che sono stati sottoposti in età pediatrica al trattamento chirurgico per tetralogia di Fallot con ricostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo destro. **La stenosi polmonare congenita è discussa nel capitolo 229.**

SOSTITUZIONE VALVOLARE

I risultati della sostituzione di qualsiasi valvola dipendono essenzialmente dai seguenti fattori: 1) la funzione miocardica e le condizioni cliniche del paziente al momento dell'operazione; 2) le capacità tecniche dell'équipe chirurgica e la qualità del trattamento postoperatorio; 3) le caratteristiche emodinamiche di durata e di trombogenicità della protesi. La mortalità operatoria aumenta in caso di età avanzata, malattie concomitanti (per es., patologie polmonari e renali, patologie non valvolari che richiedono un intervento chirurgico, diabete mellito), elevato grado di impegno funzionale preoperatorio e ipertensione polmonare. Le complicanze tardive della sostituzione valvolare comprendono il distacco della protesi, le tromboembolie, il sanguinamento dovuto alla terapia anticoagulante, il deterioramento strutturale della protesi e l'endocardite infettiva.

Le considerazioni circa la scelta tra una protesi meccanica e una biologica sono simili per la mitrale, per l'aorta e per il trattamento di stenosi, rigurgiti e lesioni miste. Tutti i pazienti che sono stati sottoposti a sostituzione valvolare con una protesi meccanica sono a rischio di complicanze tromboemboliche e devono essere sottoposti permanentemente a trattamento anticoagulante, che tuttavia espone al rischio di emorragie. Il vantaggio più importante delle valvole di tessuto biologico sulle protesi meccaniche è rappresentato dalla virtuale assenza di complicanze tromboemboliche 3 mesi dopo l'impianto; in effetti, con l'eccezione dei pazienti in fibrillazione atriale cronica, sono stati documentati pochi casi di embolia legati all'uso di queste protesi. Il principale svantaggio delle protesi biologiche è rappresentato dal loro deterioramento meccanico, la cui incidenza è inversamente proporzionale all'età del paziente. Da ciò consegue la necessità di sostituire le protesi nell'arco di 10 anni nel 30% dei casi ed entro 15 anni nel 50% dei pazienti. Il tasso di deterioramento strutturale è maggiore per le bioprotesi mitraliche che per quelle aortiche. Si ritiene che questo fenomeno sia legato alle maggiori pressioni di chiusura a cui sono esposte le protesi mitraliche.

Tradizionalmente, nei pazienti di età inferiore a 65 anni che si riteneva avrebbero seguito regolarmente una terapia anticoagulante, era ritenuta preferibile una protesi meccanica. Le bioprotesi erano indicate nei pazienti più anziani (>65 anni) che non avevano altre indicazioni all'anticoagulazione (per es., la fibrillazione atriale). Tuttavia, studi di cardiochirurgia più recenti eseguiti negli Stati Uniti e basati sul database della Society of Thoracic Surgeons dimostrano una chiara e progressiva tendenza a favorire l'impianto di bioprotesi in pazienti più giovani (<65 anni). I motivi che stanno alla base di questa tendenza includono la maggiore durabilità della nuova generazione di bioprotesi, il minor rischio al momento del reintervento, i rischi del trattamento anticoagulante a lungo termine e la preferenza dei pazienti di evitare una terapia anticoagulante. La preferenza del paziente è un fattore che va tenuto in considerazione nella scelta del tipo di protesi valvolare. La protesi meccanica è una scelta ragionevole come sostituzione aortica o mitralica, in pazienti con meno di 65 anni e privi di controindicazioni all'anticoagulazione. È tuttavia un'opzione in pazienti con meno di 65 anni che compiono questa scelta in considerazione del loro stile di vita e che comprendono pienamente la probabile necessità di un nuovo intervento negli anni futuri.

Le protesi biologiche rimangono la scelta migliore nei pazienti con più di 65 anni sia nella posizione mitralica che in quella aortica. Le bioprotesi sono inoltre indicate nelle donne che prevedono future gravidanze, oltre che nei pazienti che rifiutano di assumere una terapia anticoagulante e quelli in cui questa è controindicata. Le tipologie di bioprotesi includono le valvole xenograft (valvole aortiche porcine, pericardio bovino montato criopreservato), le valvole aortiche omograft ottenute da cadaveri, e gli autograft di valvola polmonare trapiantati in posizione aortica. La sostituzione tipo omograft è preferibile nelle sostituzioni aortiche dovute a endocardite infettiva complicata.

Nei pazienti senza controindicazioni all'anticoagulazione, particolarmente quelli di età inferiore a 65 anni, la protesi meccanica è una scelta ragionevole. Attualmente molti chirurghi scelgono protesi di tipo St. Jude. Si tratta di una protesi a doppio disco basculante, utilizzabile in sede sia aortica sia mitralica, che presenta caratteristiche emodinamiche favorevoli ed è probabilmente associata a minore trombogenicità.

IL PESO GLOBALE DELLE PATOLOGIE DELLE VALVOLE CARDIACHE

La patologia primitiva delle valvole cardiache si situa, nella scala delle maggiori minacce alla salute pubblica, a un livello decisamente inferiore rispetto alla coronaropatia, all'ictus, al diabete mellito, all'obesità e all'ipertensione arteriosa. Rimane tuttavia una causa significativa di morbilità e di mortalità. La principale causa di patologie valvolari nei Paesi in via di sviluppo è la malattia reumatica (vedi Cap. 315). La sua prevalenza va da un minimo di 1/100 000 bambini in età scolare in Costa Rica fino a 150/100 000 in Cina. La cardite reumatica è responsabile del 12-65% dei ricoveri ospedalieri correlati a malattie cardiovascolari e del 2-10% delle dimissioni dall'ospedale in alcuni Paesi in via di sviluppo. I tassi di prevalenza e di mortalità variano tra le comunità, anche all'interno dello stesso Paese, in funzione dell'affollamento, della disponibilità di risorse mediche e dei programmi di diagnosi e trattamento della faringite da streptococco β-emolitico di gruppo A. Nelle aree povere del mondo e in quelle con clima tropicale e subtropicale (particolarmente nel subcontinente indiano, in America centrale e nel Medio-Oriente), la valvulopatia reumatica ha una progressione più rapida che nei Paesi industrializzati e causa frequentemente sintomi in pazienti con meno di 20 anni d'età. Questa storia naturale accelerata potrebbe essere dovuta a ripetute infezioni da parte di ceppi più virulenti di streptococchi reumatogeni.

La stenosi tricuspidale è una lesione valvolare relativamente poco comune in Nord America e in Europa occidentale, mentre è più frequente nei climi tropicali e subtropicali, particolarmente in Asia e in America Latina.

Nell'anno 2000 il tasso di mortalità mondiale per la malattia reumatica si approssimava a 5,5/100 000 della popolazione (n = 332 000) con il tasso maggiore riportato nel Sud-Est asiatico. Nonostante siano stati riportati recentemente focolai isolati di infezione streptococcica nel Nord America, le malattie delle valvole cardiache nei Paesi industrializzati sono attualmente dominate dai processi degenerativi e infiammatori che portano a ispessimento, calcificazione e disfunzione valvolare. La prevalenza delle valvulopatie aumenta con l'età. Una patologia importante delle valvole del cuore sinistro può colpire fino al 12-13% degli adulti con più di 75 anni.

L'incidenza dell'endocardite infettiva è cresciuta con l'aumento dell'età media della popolazione, il maggior impiego di graft vascolari e di disposi-

tivi intracardiaci, l'emergenza di microrganismi più virulenti multiresistenti e la crescente epidemia di diabete mellito. L'endocardite infettiva è divenuta una causa più frequente di insufficienza valvolare acuta.

Fino all'1-2% della popolazione è portatore di una valvola aortica bicuspide e un numero crescente di pazienti sopravvissuti a cardiopatie congenite durante l'infanzia presenta una disfunzione valvolare in età più avanzata. Negli ultimi anni si è assistito a un miglioramento significativo dei risultati della terapia chirurgica con un progressivo perfezionamento di tecniche relativamente meno invasive. La riparazione e la sostituzione valvolare percutanea sono attualmente oggetto di intensa ricerca clinica.

BIBLIOGRAFIA

BONOW RO et al: ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary. Circulation 114:450, 2006

COATS L, BONHOEFFER P: New percutaneous treatments for valve disease. Heart 93:639, 2007

ENRIQUEZ-SARANO M, TAJIK AJ: Aortic regurgitation. N Engl J Med 351:1539, 2004

HARA H et al: Percutaneous balloon aortic valvuloplasty revisited: Time for a renaissance? Circulation 115:e334, 2007

NKOMO VT et al: Burden of valvular heart diseases: A population-based study. Lancet 368:1005, 2006

OTTO CM (ed): *Valvular Heart Disease*, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 2003

——, BONOW RO: Valvular heart disease, in P Libby et al (eds): *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 2008

PELLIKKA PA et al: Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. Circulation 111:3290, 2005

QUERE JP et al: Influence of left ventricular preoperative contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. Circulation 113:1738, 2006

ROSENHEK R et al: Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. Circulation 113:2238, 2006

SOCIETY OF THORACIC SURGEONS: STS Adult Cardiovascular National Surgery Database—Fall 2005 executive summary. Available online at *http://www.sts.org/documents/pdf/STSExecutiveSummaryFall2005.pdf*

——: STS national database risk calculator. Available online at *http://www.sts.org/sections/stsnationaldatabase/riskcalculator/*

WILSON W et al: Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Published April 2007, online at *http://circ.ahajournals.org*

WORLD HEALTH ORGANIZATION: WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. Geneva, Switzerland, WHO technical report series: 923, 2001

231 Miocardiopatie e miocarditi

Joshua Wynne, Eugene Braunwald

Le miocardiopatie sono un gruppo di malattie che colpiscono primariamente il muscolo cardiaco e *non* rappresentano la conseguenza di anomalie congenite o acquisite valvolari, ipertensive, coronariche o pericardiche. La fibrosi miocardica diffusa che accompagna le cicatrici miocardiche multiple prodotte da infarti miocardici può compromettere la funzione del ventricolo sinistro (VS), e viene frequentemente definita *miocardiopatia ischemica*. L'uso comune di questo termine dovrebbe essere evitato: il termine *miocardiopatia* va riservato a una patologia che coinvolge *primariamente* il miocardio.

TABELLA 231-1 CLASSIFICAZIONE DELLE MIOCARDIOPATIE

Interessamento miocardico primitivo
Idiopatica (D,R,I)
Familiare (D,R,I)
Malattia endomiocardica eosinofila (R)
Fibrosi endomiocardica (R)
Interessamento miocardico secondario
Infettive (D)
Miocardite virale
Miocardite batterica
Miocardite fungina
Miocardite da protozoi
Miocardite da metazoi
Da spirochete
Da rickettsie
Metaboliche (D)
Malattie familiari da accumulo (D,R)
Malattia da accumulo di glicogeno
Mucopolisaccaridosi
Emocromatosi
Malattia di Fabry
Da deficit (D)
Elettroliti
Nutrizione
Patologie del tessuto connettivo (D)
Lupus eritematoso sistemico
Poliarterite nodosa
Artrite reumatoide
Sclerosi sistemica progressiva
Dermatomiosite
Infiltrazione e granulomi (R,D)
Amiloidosi
Sarcoidosi
Neoplasie maligne
Neuromuscolari (D)
Distrofia muscolare
Distrofia miotonica
Atassia di Friedreich (I,D)
Reazioni da ipersensibilità e tossiche (D)
Alcol
Radiazioni
Farmaci
Cardiopatia peripartum (D)

Note: La principale manifestazione clinica di ciascun gruppo eziologico è indicata dalla lettera D per la miocardiopatia dilatativa, R per la restrittiva e I per l'ipertrofica.
Fonte: Adattata dal rapporto WHO/ISFC sulla definizione e classificazione delle miocardiopatie, 1980 e 1995.

Si distinguono due forme fondamentali di miocardiopatia: 1) un tipo primitivo, che consiste in una malattia del muscolo cardiaco coinvolgente prevalentemente il miocardio e/o di origine sconosciuta, e 2) un tipo secondario, che consiste in una patologia miocardica di eziologia nota o associata a una malattia sistemica come l'amiloidosi o l'alcolismo cronico (Tab. 231-1). In molti casi non è possibile giungere a una diagnosi eziologica specifica, e quindi è spesso preferibile classificare le miocardiopatie nell'ambito di tre tipi morfologici (dilatativa, restrittiva e ipertrofica), sulla base delle differenze nella fisiopatologia e nella presentazione clinica (Fig. 231-1; Tabb. 231-2 e 231-3). In alcuni pazienti, due di queste forme possono essere presenti contemporaneamente o in sequenza. È importante valutare, inoltre, se la particolare miocardiopatia in oggetto, sia essa primitiva o secondaria, ha una base genetica.

MIOCARDIOPATIA DILATATIVA

Circa un caso su tre di insufficienza cardiaca congestizia (ICC; Cap. 227) è dovuto a miocardiopatia dilatativa (MCD). La funzione sistolica di pompa

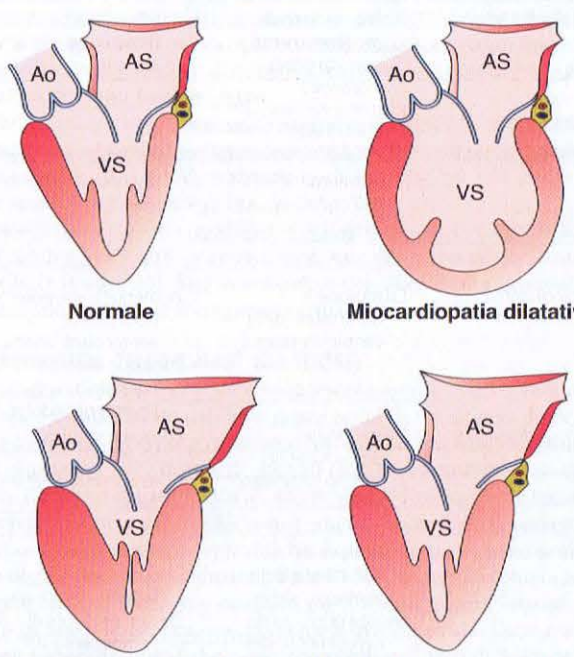


FIGURA 231-1 Disegno che mette a confronto le classi morfologiche delle miocardiopatie. Ao, aorta; AS, atrio sinistro; VS, ventricolo sinistro. (*Da:* BF Waller, *J Am Soc Echocardiogr* 1:4, 1988.)

UNIVERSITÀ BIBLIOTECA FACOLTÀ DI MEDICINA L'AQUILA

TABELLA 231-2 CLASSIFICAZIONE CLINICA DELLE MIOCARDIOPATIE

Dilatativa: ingrandimento ventricolare sinistro e/o destro, funzione sistolica compromessa, insufficienza cardiaca congestizia, aritmie, emboli
Restrittiva: cicatrizzazione endomiocardica o infiltrazione miocardica con conseguente limitazione del riempimento ventricolare sinistro e/o destro
Ipertrofica: ipertrofia sproporzionata del ventricolo sinistro, tipicamente coinvolgente il setto più della parete libera, con o senza un gradiente pressorio; di solito, cavità ventricolare sinistra non dilatata

del VS e/o quella del ventricolo destro (VD) sono compromesse, con conseguente dilatazione cardiaca progressiva (rimodellamento). I sintomi d'insufficienza cardiaca (IC) compaiono, tipicamente, solo dopo che il rimodellamento è progredito per un certo periodo di tempo (mesi o anche anni).

Benché in molti casi non vi siano cause evidenti, la MCD è familiare oppure rappresenta l'esito finale di un danno miocardico prodotto da una varietà di agenti infettivi, metabolici o tossici, noti o sconosciuti. La MCD può essere la conseguenza tardiva di una miocardite virale acuta (vedi oltre), probabilmente mediata in parte da un meccanismo immunologico. La MCD può manifestarsi a qualsiasi età, tuttavia diventa per lo più clinicamente palese nella terza o nella quarta decade. Forme reversibili di MCD possono essere osservate in caso di abuso d'alcol (vedi oltre), gravidanza (vedi oltre), patologia tiroidea, uso di cocaina (vedi oltre) e tachicardia cronica non compensata.

CONSIDERAZIONI GENETICHE Da un quinto a un terzo dei pazienti è affetto da forme familiari di MCD. Sono state descritte mutazioni in oltre 20 geni, a trasmissione autosomica dominante. Le più comuni sono mutazioni dei geni che codificano proteine sarcomeriche, come actina α-cardiaca, β- e α-miosina, catena pesante dell'α-tropomiosina e troponine T, I e C. Si ritiene che le proteine anomale causino disfunzione contrattile compromettendo la produzione e/o la trasmissione della forza.

I pazienti affetti da MCD di origine genetica possono anche presentare miopatie scheletriche, in particolare distrofia muscolare di Duchenne e di Emery-Dreyfuss (vedi oltre). Anche le mutazioni del gene che codifica la proteina della membrana nucleare lamina A/C vengono trasmesse in maniera autosomica dominante; esse sono responsabili dello sviluppo di MCD associata a disturbo della conduzione atrioventricolare (AV) e ad altre turbe elettrofisiologiche che possono causare morte cardiaca improvvisa. Una patologia autosomica recessiva X-linked causata dal gene della distrofina si verifica nei giovani maschi ed è caratterizzata da un decorso rapidamente ingravescente; in alcune forme di MCD sono anche state segnalate mutazioni dei geni mitocondriali.

CARATTERISTICHE CLINICHE

I sintomi di ICC sinistra e destra di solito si sviluppano gradualmente (Cap. 227). Alcuni pazienti presentano dilatazione VS per mesi o addirittura anni, prima di diventare sintomatici. Può essere avvertito un vago dolore toracico, ma la tipica angina pectoris è rara e suggerisce la presenza di cardiopatia ischemica. Possono verificarsi episodi sincopali, a causa delle aritmie, ed embolia sistemica, spesso derivante da un trombo ventricolare.

ESAME OBIETTIVO

Si osservano gradi variabili di ingrandimento cardiaco e reperti di ICC (Cap. 227). Nei pazienti con malattia avanzata, la pressione differenziale è limitata e la pressione venosa giugulare è elevata. Sono comuni un terzo e un quarto tono cardiaci, e può verificarsi insufficienza mitralica o tricuspidale.

ESAMI DI LABORATORIO

La radiografia toracica mostra ingrandimento del profilo cardiaco dovuto a dilatazione del VS, benché sia spesso osservabile cardiomegalia generalizzata. I campi polmonari possono mostrare ridistribuzione vascolare e interstiziale o, nei casi più avanzati, edema alveolare. L'elettrocardiogramma (ECG) mostra spesso tachicardia sinusale o fibrillazione atriale, aritmie ventricolari, anomalie dell'atrio sinistro, basso voltaggio, anomalie diffuse non specifiche del tratto ST e dell'onda T e, talvolta, difetti di conduzione intraventricolare e/o AV. Ecocardiografia, tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM) cardiaca evidenziano dilatazione del VS con pareti normali, minimamente ispessite o assottigliate e disfunzione sistolica. I livelli circolanti di peptide natriuretico cerebrale (*brain natriuretic peptide*, BNP) sono generalmente elevati.

Vengono spesso eseguiti cateterismo cardiaco e angiografia coronarica per escludere una cardiopatia ischemica, e il monitoraggio emodinamico al letto del paziente può essere utile nel trattamento di pazienti selezionati in condizioni di scompenso acuto. L'angiografia rivela un ventricolo sinistro dilatato, diffusamente ipocinetico, spesso con un certo grado di insufficienza mitralica. La TC cardiaca può differenziare la MCD dalla malattia coronarica prossimale e, quindi, ridurre la necessità di attuare procedure invasive. La biopsia endomiocardica transvenosa non è di solito necessaria nella MCD idiopatica o familiare; tuttavia, può risultare utile per riconoscere le miocardiopatie secondarie come l'amiloidosi e la miocardite acuta (vedi oltre).

TABELLA 231-3 VALUTAZIONI DI LABORATORIO NELLE MIOCARDIOPATIE

	Dilatativa	Restrittiva	Ipertrofica
Radiografia del torace	Profilo cardiaco da moderatamente a marcatamente ingrandito Ipertensione venosa polmonare	Profilo cardiaco lievemente ingrandito	Profilo cardiaco da lievemente a moderatamente ingrandito
Elettrocardiogramma	Anomalie del segmento ST e dell'onda T	Basso voltaggio, difetti di conduzione	Anomalie del segmento ST e dell'onda T Ipertrofia del ventricolo sinistro Onde Q anomale
Ecocardiogramma	Dilatazione e disfunzione del ventricolo sinistro	Aumentato spessore della parete ventricolare sinistra Funzione sistolica normale o lievemente ridotta	Ipertrofia settale asimmetrica Movimento anteriore sistolico della mitrale
Studi con radionuclidi	Dilatazione e disfunzione del ventricolo sinistro (VGR)	Funzione sistolica normale o lievemente ridotta (VGR)	Funzione sistolica vigorosa (VGR) Difetto di perfusione (^{201}Tl o tecnezio sestamibi)
Cateterismo cardiaco	Dilatazione e disfunzione del ventricolo sinistro Elevate pressioni di riempimento del lato sinistro e spesso del lato destro Ridotta gittata cardiaca	Funzione sistolica normale o lievemente ridotta Elevate pressioni di riempimento del lato sinistro e destro	Funzione sistolica vigorosa Ostruzione dinamica del tratto d'efflusso ventricolare sinistro Elevate pressioni di riempimento del lato sinistro e destro

Nota: ^{201}Tl, tallio 201; VGR, ventricolografia con radionuclidi.

T MIOCARDIOPATIA DILATATIVA

Nella maggior parte dei casi il decorso è inesorabilmente progressivo e soprattutto i pazienti di età superiore a 55 anni muoiono entro 4 anni dall'esordio dei sintomi. I soggetti di origine africana hanno maggiori probabilità di soffrire di una forma rapidamente ingravescente di ICC rispetto ai caucasici. Un miglioramento spontaneo o una stabilizzazione si osservano in un quarto circa dei pazienti. Il decesso è causato da IC progressiva o da tachiaritmia o bradiaritmia ventricolare; vi è una costante minaccia di morte cardiaca improvvisa. Un problema concreto è rappresentato dalla possibilità di embolia sistemica, e va presa in considerazione la terapia anticoagulante. È indicata la terapia standard dell'IC, descritta nel capitolo 227. Il consumo di alcol va evitato, a causa dei suoi effetti cardiotossici (vedi oltre), come pure l'assunzione di calcio-antagonisti e di antinfiammatori non steroidei. È preferibile non somministrare antiaritmici, per il rischio proaritmico. È opportuno attuare una terapia di risincronizzazione cardiaca e inserimento di un cardiovertitore-defibrillatore impiantabile (*implantable cardioverter defibrillator*, ICD), nella MCD, così come nell'IC da altre eziologie. Nei pazienti con malattia avanzata che sono refrattari ad altre terapie, va considerato il trapianto cardiaco (Cap. 228).

MIOCARDIOPATIA ALCOLICA

Le persone che consumano grandi quantità (>90 g/die) di alcol per molti anni possono manifestare un quadro clinico simile a quello della MCD idiopatica o familiare. Il rischio di andare incontro a miocardiopatia è in parte determinato geneticamente. Un polimorfismo del gene che codifica l'enzima metaboliz-

zante l'alcol, cioè l'alcol deidrogenasi (*ALDH2*2*), come pure la forma DD del gene dell'enzima di conversione dell'angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE), aumentano la predisposizione allo sviluppo di miocardiopatia alcolica. La prognosi è infausta nei pazienti affetti da miocardiopatia alcolica avanzata e grave ICC, in particolare se questi pazienti continuano a bere: meno di un quarto sopravvive oltre 3 anni. Il trattamento consiste nell'astinenza dall'alcol, che può arrestare la progressione o addirittura invertire il decorso della malattia.

Una seconda manifestazione della cardiotossicità alcolica si può osservare in individui senza IC conclamata ed è caratterizzata da tachiaritmie ricorrenti sopraventricolari o ventricolari. Definita "sindrome cardiaca da vacanze" (*holiday heart syndrome*), compare tipicamente dopo un'ubriacatura; si osserva più frequentemente fibrillazione atriale, seguita da flutter atriale e da frequenti depolarizzazioni premature ventricolari.

Diversamente dagli effetti cardiaci avversi del consumo eccessivo di alcol, l'assunzione moderata (20-30 g/die) sembra esercitare attività cardioprotettiva: innalza il colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (*high density lipoprotein*, HDL) ed è associata a una ridotta incidenza di cardiopatia ischemica, ictus ischemico e sindrome metabolica.

MIOCARDIOPATIA PERIPARTUM

(Vedi anche Cap. 7) Dilatazione cardiaca e ICC possono svilupparsi durante il terzo trimestre di gravidanza o entro 6 mesi dal parto. La causa è sconosciuta, benché siano stati ritenuti responsabili una miocardite infiammatoria, l'attivazione immunitaria e l'ipertensione gestazionale. La paziente che va incontro a miocardiopatia peripartum è tipicamente multipara, di origine africana e di età superiore a 30 anni, anche se lo spettro di soggetti colpiti può essere più vasto. I sintomi, segni e trattamento sono simili a quelli dei pazienti affetti da MCD idiopatica. La terapia può includere l'impianto di un ICD o il trapianto cardiaco, se vengono soddisfatti i criteri per tali interventi. Il tasso di mortalità è intorno al 10%.

La prognosi è condizionata dal fatto che le dimensioni del cuore tornino nella norma dopo il primo episodio di ICC. Se ciò si verifica, possono talvolta essere tollerate gravidanze successive, anche se con maggior rischio di ICC ricorrente; se il cuore rimane ingrossato e/o la frazione di eiezione (FE) resta ridotta dopo 6 mesi, la prognosi è sfavorevole e ulteriori gravidanze spesso provocano un danno miocardico aggiuntivo e infine ICC refrattaria. Le pazienti che si riprendono dalla miocardiopatia peripartum devono essere sconsigliate dall'affrontare nuove gravidanze, soprattutto se persiste una disfunzione del VS.

MALATTIE NEUROMUSCOLARI

(Vedi anche Cap. 382) L'interessamento cardiaco è comune in molte distrofie muscolari. Nella *distrofia muscolare progressiva di Duchenne*, le mutazioni di un gene che codifica una proteina strutturale cardiaca (*distrofina*) causano morte dei miociti. Il coinvolgimento miocardico è indicato più frequentemente da un pattern ECG distintivo e unico, caratterizzato da alte onde R nelle derivazioni precordiali destre con un rapporto R/S >1, spesso associato a onde Q profonde nelle derivazioni periferiche e del precordio laterale. Si osserva spesso un'ampia varietà di aritmie sopraventricolari e ventricolari. Si può sviluppare un'IC rapidamente progressiva, nonostante lunghi periodi di apparente stabilità circolatoria.

La *distrofia miotonica* è caratterizzata da varie anomalie ECG, specialmente disturbi della formazione dell'impulso e della conduzione AV, ma altri segni evidenti di cardiopatia sono rari. A causa di queste anomalie, esistono rischi concreti di sincope e morte cardiaca improvvisa. Nei pazienti idonei, può risultare efficace l'inserimento di un ICD e/o di un pacemaker permanente.

FARMACI

Il miocardio può essere danneggiato da una serie di agenti farmacologici in maniera acuta, con un pattern infiammatorio (miocardite, vedi oltre), oppure cronica, con esiti simili alla MCD. Alcune sostanze provocano solo anomalie ECG, mentre altre possono scatenare una ICC fulminante e causare la morte del paziente.

I derivati dell'antraciclina, in particolare la doxorubicina (adriamicina) sono potenti antineoplastici. Disfunzione sistolica e aritmie ventricolari si verificano in maniera dose-dipendente con dosaggi >450 mg/m^2 e sono frequenti con dosaggi >550 mg/m^2. Lo sviluppo di queste complicazioni sembra correlato a danneggiamento della membrana mitocondriale interna e a interferenza con la sintesi di adenosina trifosfato. Questo sviluppo è correlato non solo al dosaggio del farmaco, ma anche alla presenza o assenza di diversi fattori di rischio, che comprendono irradiazione cardiaca, cardiopatia sottostante, ipertensione e trattamento concomitante con ciclofosfamide. A qualsiasi dose di doxorubicina, i portatori di questi fattori di rischio hanno maggiori probabilità di andare incontro a IC. La cardiotossicità da doxorubicina può manifestarsi acutamente, ma più spesso si sviluppa in media tre mesi dopo l'ultima somministrazione. In altri casi, può comparire disfunzione contrattile tardiva anni dopo la terapia con doxorubicina.

Misurando il livello cardiaco di troponina cardiaca e monitorando la funzione VS mediante ventricolografia con radionuclidi o ecocardiografia, di solito associata a test da sforzo, è possibile documentare il deterioramento preclinico della funzione VS e aggiustare opportunamente il dosaggio. Inoltre, il monitoraggio può permettere di proseguire la somministrazione di doxorubicina anche in pazienti ad alto rischio d'IC. Il rischio cardiotossico è stato ridotto cercando di modificare lo schema di dosaggio, mediante somministrazione più lenta del farmaco, insieme con l'uso selettivo di agenti potenzialmente cardioprotettivi come il chelante del ferro dexrazoxone. Alcuni pazienti hanno mostrato recupero della funzione cardiaca con un trattamento aggressivo a base di ACE-inibitori.

Il farmaco *trastuzumab* (Herceptin), usato nella terapia del carcinoma della mammella, causa miocardiopatia nel 7% dei pazienti se utilizzato in monoterapia e con una frequenza quattro volte superiore se associato a doxorubicina. La *ciclofosfamide* ad alte dosi può causare ICC acutamente o entro 2 settimane dalla somministrazione; un caratteristico aspetto istopatologico è rappresentato da edema e necrosi emorragica del miocardio. È stata segnalata disfunzione del VS anche in seguito a somministrazione di *imatinib mesilato* (Gleevec), un inibitore del non-recettore della tirosinchinasi usato nel trattamento della leucemia mieloide cronica.

Alterazioni ECG e aritmie possono far seguito al trattamento con antidepressivi triciclici, fenotiazine, emetina, litio e vari propellenti aerosol. L'*abuso di cocaina* (Cap. 389) è accompagnato da varie complicazioni cardiache potenzialmente letali, inclusa morte cardiaca improvvisa, miocardite, MCD e infarto miocardico acuto (conseguente a spasmo e/o trombosi delle coronarie in presenza o assenza di arteriopatia coronarica sottostante). Per contrastare le forme di cardiotossicità indotte da cocaina sono stati usati nitrati, calcio-antagonisti, antiaggreganti piastrinici e benzodiazepine.

MIOCARDIOPATIA/DISPLASIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO (M/DAVD)

La M/DAVD è una miocardiopatia familiare caratterizzata da progressiva sostituzione fibroadiposa del ventricolo destro e, in misura minore, del miocardio del VS. Viene per lo più ereditata con modalità autosomica dominante ed è causata da mutazioni multiple di diversi geni che codificano proteine costituenti i desmosomi, strutture che mantengono i normali contatti fra le cellule. È stato ipotizzato che la presenza di anomalie desmosomiche provochi distacco dei miociti, con conseguente apoptosi e sostituzione fibroadiposa. La mutazione più comune fra i geni delle proteine desmosomiche si trova nel gene della placofilina-2 (*PKP-2*). Sono state descritte anche mutazioni nel gene del recettore della rianodina cardiaca (*RyR2*) e in altri geni.

Alla visita clinica, i pazienti possono presentare insufficienza del VD con distensione venosa giugulare, epatomegalia ed edemi. Le manifestazioni cliniche si sviluppano di solito nella seconda decade e comprendono tachiaritmie ventricolari e vari gradi d'insufficienza del VD; entrambe queste complicazioni possono risultare fatali.

L'ECG mostra tipicamente prolungamento del QRS localizzato alle derivazioni precordiali di destra e tachicardia ventricolare da tipo blocco di branca sinistro. TC e RM evidenziano dilatazione del VD, aneurisma del VD e sostituzione adiposa (Fig. 231-2).

Possono essere utili la proibizione dell'attività sportiva agonistica e la terapia con beta-bloccanti o amiodarone; talvolta è necessario l'inserimento di un ICD (Cap. 226). Se l'insufficienza del VD diventa intrattabile, può rendersi indispensabile il trapianto cardiaco (Cap. 228).

MIOCARDIOPATIA "TAKO-TSUBO" (DA STRESS)

Nota anche come *sindrome da rigonfiamento apicale*, questa rara patologia cardiaca è caratterizzata dall'insorgenza acuta di un intenso dolore toracico preceduta da un evento emotivo o fisico estremamente stressante. Si verifica più spesso nelle donne di età >50 anni ed è accompagnata da un sopraslivellamento del segmento ST e/o profonde inversioni dell'onda T nelle derivazioni precordiali. All'esame angiografico non si osserva alcuna ostruzione delle coronarie epicardiche. È presente grave acinesia della porzione distale del VS con riduzione della FE. Le troponine sono di solito lievemente elevate. L'imaging cardiaco mostra tipicamente "rigonfiamento" del VS in fase telesistolica, specialmente a livello apicale. Tutte queste alterazioni, spesso drammatiche, sono reversibili nell'arco di 3-7 giorni e non provocano a lungo termine disfunzione cardiaca o disabilità.

Il meccanismo responsabile della miocardiopatia tako-tsubo non è chiaro, benché si tratti probabilmente delle conseguenze di una scarica adrenergica comprendente catecolamine circolanti, che agiscono sui vasi coro-

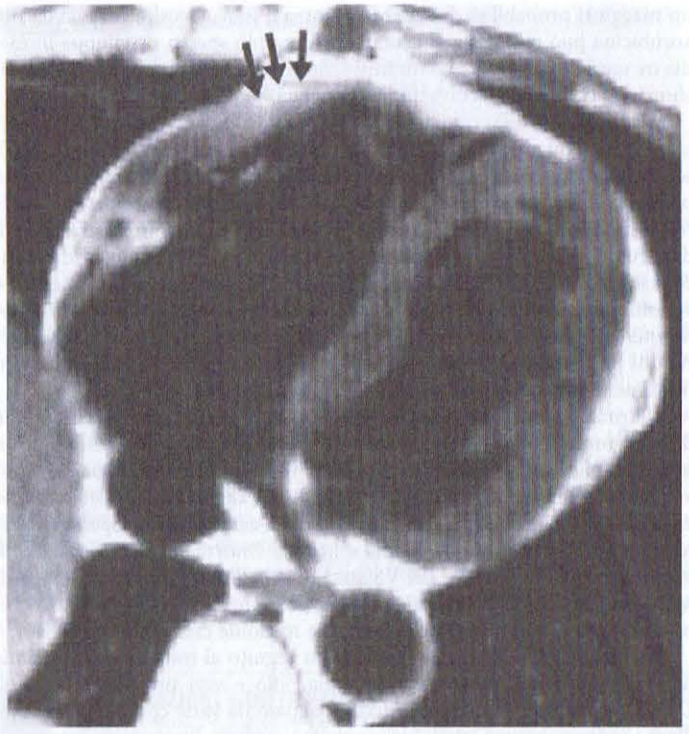


FIGURA 231-2 **RM cardiaca che evidenzia ingrandimento del ventricolo destro (VD),** *a sinistra*, e sostituzione adiposa del miocardio del VD (*frecce nere*) in un paziente con displasia aritmogena del VD. (*Da:* S Sen-Chowdhry et al., *Am J Med* 117:685, 2004; riproduzione autorizzata.)

narici epicardici e/o sul microcircolo coronarico. Nella terapia vengono usati beta-bloccanti, ma non vi sono prove definitive della loro efficacia.

VENTRICOLO SINISTRO NON COMPATTO

Si tratta di una rara miocardiopatia congenita recentemente caratterizzata, che può manifestarsi a qualsiasi età con sintomi di ICC, tromboembolia o aritmie ventricolari. È il risultato dell'arresto della normale embriogenesi, con persistenza dei profondi recessi e sinusoidi miocardici che caratterizzano il cuore embrionale. I sinusoidi e la rete spugnosa delle fibre miocardiche in condizioni normali vanno incontro a organizzazione e diventano compatti nelle fasi precoci della vita embrionale; se ciò non si verifica, insorge questa patologia, diagnosticata all'esame ecocardiografico. Si osservano profonde trabecolazioni multiple nel miocardio, che comunicano con la cavità ventricolare e sono accompagnate da disfunzione contrattile del VS. Si attua la terapia standard dell'ICC, insieme con trattamento anticoagulante cronico.

MIOCARDIOPATIA IPERTROFICA

La miocardiopatia ipertrofica (MCI) è caratterizzata da ipertrofia del VS, senza dilatazione della cavità, in assenza di una causa evidente come ipertensione o stenosi aortica. Nella popolazione generale, si osserva in circa 1 persona su 500. Due sono le caratteristiche della MCI che hanno soprattutto attirato l'attenzione: 1) l'ipertrofia asimmetrica del VS, spesso con predilezione per il setto interventricolare, e 2) un gradiente pressorio dinamico nel tratto d'efflusso del VS, correlato al restringimento dell'area subaortica. Circa un terzo dei pazienti affetti da MCI presenta un gradiente pressorio a riposo nel tratto d'efflusso e un altro terzo in seguito a test provocativi. L'anomalia fisiopatologica ubiquitaria consiste nella disfunzione *diastolica*, che può essere individuata mediante esame Doppler tissutale e dà origine a elevate pressioni telediastoliche nel VS, nonostante questo sia iperdinamico e non dilatato.

Il pattern ipertrofico della MCI è peculiare e di solito differisce da quello dell'ipertrofia secondaria caratteristico dell'ipertensione o della stenosi aortica. Molti pazienti presentano importanti variazioni regionali nell'entità dell'ipertrofia in porzioni differenti del ventricolo sinistro, e nella maggior parte dei casi lo spessore del setto interventricolare è esageratamente aumentato rispetto alla parete libera. Altri soggetti possono evidenziare ipertrofia simmetrica, mentre altri ancora mostrano ostruzione cavitaria mesoventricolare e coinvolgimento sproporzionato dell'apice o della parete libera del VS. Nelle porzioni esageratamente ipertrofiche del ventricolo sinistro, i miociti sono disposti in modo bizzarro e caotico, con disorganizzazione dell'architettura miofibrillare, insieme con gradi variabili di fibrosi miocardica e ispessimento delle piccole arterie coronarie intramurali.

CONSIDERAZIONI GENETICHE Circa la metà dei pazienti affetti da MCI ha un'anamnesi familiare positiva, compatibile con trasmissione autosomica dominante. Sono state identificate oltre 400 mutazioni di 11 geni differenti che codificano proteine di sarcomeri, responsabili di circa il 60% dei casi. Le più comuni sono le mutazioni del gene della catena pesante della β-miosina cardiaca sul cromosoma 14. Altre mutazioni interessano le catene pesanti dell'α-miosina, le troponine cardiache C, I e T, la proteina C cardiaca legante la miosina, l'actina, le catene leggere della miosina e la titina. Alcune mutazioni comportano una prognosi più sfavorevole. Molti casi sporadici di MCI rappresentano probabilmente mutazioni spontanee. Gli studi ecocardiografici hanno confermato che dall'età di 20 anni, quando generalmente l'espressione è ormai completa, circa la metà dei parenti di primo grado di pazienti con MCI familiare presenta segni della malattia. Tuttavia, in molti di questi parenti l'ipertrofia è di lieve entità, non è presente un gradiente pressorio nel tratto d'efflusso e i sintomi non sono evidenti. Poiché le caratteristiche ipertrofiche possono non essere manifeste durante l'infanzia, un singolo ecocardiogramma normale in un bambino non esclude la presenza della malattia. Uno screening ecocardiografico dei parenti di primo grado di età compresa fra i 12 e i 20 anni dovrebbe essere eseguito ogni 12-24 mesi, a meno che la diagnosi sia confermata o esclusa mediante test genetico.

Test genetico Non è ancora disponibile come esame di routine, tuttavia permette una conferma diagnostica definitiva di MCI a eziologia genetica, identificando una mutazione in un gene che codifica una proteina sarcomerica. Il test genetico può identificare i familiari che rischiano di andare incontro a MCI e che, quindi, devono essere sottoposti a screening ecocardiografico e follow-up. È anche in grado di escludere la presenza della malattia nei familiari.

CARATTERISTICHE CLINICHE

Il decorso clinico della MCI è estremamente variabile. Molti pazienti sono asintomatici o presentano sintomi lievi e possono essere parenti di persone con malattia nota. Sfortunatamente, la prima manifestazione clinica può essere la morte cardiaca improvvisa, spesso in bambini e giovani durante o dopo uno sforzo fisico. In effetti, la MCI è la più comune causa di morte cardiaca improvvisa nei giovani atleti. Nei soggetti sintomatici, il disturbo più frequente è la dispnea, per lo più dovuta a disfunzione ventricolare diastolica, che ostacola il riempimento del ventricolo e causa pressioni diastoliche elevate nel VS, nell'atrio sinistro e nei capillari polmonari. Altri sintomi consistono in sincope, angina pectoris e affaticamento. I sintomi non sono strettamente correlati alla presenza o all'entità di un gradiente pressorio nel tratto d'efflusso.

ESAME OBIETTIVO

La maggior parte dei pazienti evidenzia un impulso precordiale apicale doppio o triplo e un quarto tono cardiaco. Coloro che presentano gradienti pressori intraventricolari possono avere un polso arterioso che aumenta rapidamente. Il segno caratteristico della MCI ostruttiva è un soffio sistolico tipicamente aspro, a diamante, che inizia di solito ben dopo il primo tono cardiaco. Il soffio si percepisce meglio al margine sternale sinistro inferiore, come pure all'apice, dove è spesso più olosistolico e di qualità soffiante, causato senza dubbio dal rigurgito mitralico che accompagna abitualmente la MCI ostruttiva.

EMODINAMICA

Diversamente dall'ostruzione prodotta da un orifizio fisso ristretto, come una stenosi aortica valvolare, il gradiente pressorio della MCI, quando presente, è dinamico e può cambiare da un esame all'altro e perfino da battito a battito. Sembra che l'ostruzione sia la conseguenza del restringimento del tratto d'efflusso del VS indotto dal movimento sistolico anteriore (MSA) della valvola mitrale contro il setto ipertrofico.

Sono tre i meccanismi di base coinvolti nella produzione e intensificazione dell'ostruzione intraventricolare dinamica: 1) aumentata contrattilità del VS, 2) ridotto precarico ventricolare, e 3) diminuzione dell'impedenza e della pressione aortica (postcarico). Gli interventi che aumentano la contrattilità miocardica, come l'esercizio fisico e le amine simpaticomimetiche, e quelli che riducono il precarico ventricolare, come la fase di tensione della manovra di Valsalva, l'assunzione repentina della posizione eretta o la nitroglicerina, riducono il volume telediastolico del VS e, di conseguenza, possono causare un aumento del gradiente e il soffio. Al contrario, l'innalzamento della pressione arteriosa in posizione accovacciata, mediante stretta di mano prolungata, l'aumento del ritorno venoso alzando passivamente le gambe e

l'espansione del volume ematico (per es., in gravidanza), sono tutti fattori che incrementano il volume ventricolare e migliorano il gradiente e il soffio.

ESAMI DI LABORATORIO

L'ECG evidenzia comunemente ipertrofia del VS e diffuse onte Q ampie e profonde. Queste ultime suggeriscono un vecchio infarto miocardico, ma in effetti esprimono una grave ipertrofia del setto. Molti pazienti mostrano aritmie, sia atriali (tachicardia sopraventricolare o fibrillazione atriale) sia ventricolari (tachicardia ventricolare), durante il monitoraggio Holter. La *radiografia del torace* può apparire normale, benché sia frequente un ingrandimento da lieve a moderato del profilo cardiaco.

Il perno della diagnosi è costituito dall'*ecocardiogramma*, che evidenzia ipertrofia del VS, spesso con un setto ≥1,3 volte lo spessore della parete libera ventricolare posteriore. Il setto può mostrare un insolito aspetto "a vetro smerigliato", probabilmente correlato alla fibrosi miocardica. Nei pazienti con gradiente pressorio si osserva un MSA della valvola mitrale, spesso accompagnato da rigurgito. Nei casi tipici di MCI, la cavità del VS è piccola e presenta un movimento vigoroso della parete posteriore, ma una ridotta escursione del setto. Una forma poco comune di miocardiopatia, caratterizzata da ipertrofia apicale, è associata a onde T giganti negative e a una cavità del VS "a forma di vanga"; di solito il decorso clinico è benigno. La RM cardiaca è superiore all'ecocardiografia nel permettere misurazioni accurate dell'ipertrofia regionale e nell'identificare le sedi locali di fibrosi.

Il cateterismo cardiaco non è necessario per la diagnosi di MCI; comunque, le due caratteristiche *emodinamiche* salienti sono un'elevata pressione del VS, a causa della ridotta dilatabilità, e in alcuni pazienti un gradiente pressorio sistolico, di solito fra il corpo del VS e la regione subaortica. Quando il gradiente non è presente, può essere indotto in alcuni pazienti con manovre provocative, come infusione di isoproterenolo, inalazione di nitrito d'amile, la manovra di Valsalva, oppure una contrazione prematura ventricolare.

TRATTAMENTO MIOCARDIOPATIA IPERTROFICA

La morte cardiaca improvvisa si verifica spesso durante o subito dopo uno sforzo fisico; pertanto, lo sport a livello agonistico e le attività molto intense devono essere proibite. Va evitata la disidratazione e i diuretici vanno usati con cautela. I beta-bloccanti migliorano angina pectoris e sincope in un terzo-metà dei pazienti. Benché i gradienti pressori intraventricolari a riposo restino generalmente invariati, questi farmaci possono limitare l'aumento del gradiente che si verifica durante l'esercizio fisico. Non sembra che i beta-bloccanti offrano alcuna protezione nei confronti della morte cardiaca improvvisa. L'amiodarone è apparentemente efficace nel ridurre la frequenza delle aritmie sopraventricolari, come pure di quelle ventricolari potenzialmente letali, e dati sporadici indicano che può abbassare il rischio di morte cardiaca improvvisa. I calcio-antagonisti non diidropiridinici (verapamil e diltiazem) possono ridurre la rigidità del ventricolo sinistro, abbassare le pressioni diastoliche elevate, aumentare la tolleranza allo sforzo e, in alcuni casi, ridurre l'entità dei gradienti pressori nel tratto d'efflusso ventricolare. La disopiramide è stata utilizzata in alcuni pazienti per ridurre la contrattilità del VS e il gradiente pressorio d'efflusso; inoltre, può ridurre i sintomi.

È preferibile evitare digitale, diuretici, nitrati, calcio-antagonisti diidropiridinici, vasodilatatori e agonisti β-adrenergici, soprattutto in pazienti con gradienti pressori noti nel tratto d'efflusso del VS. L'ingestione di alcol può provocare una vasodilatazione sufficiente a esacerbare un gradiente pressorio in efflusso.

La fibrillazione atriale è scarsamente tollerata, e bisogna fare il possibile per ripristinare e quindi mantenere il ritmo sinusale. Il rallentamento della frequenza cardiaca con l'uso di un beta-bloccante o l'ablazione del nodo AV e l'inserimento di un pacemaker possono essere indicati quando non è possibile sostenere il ritmo sinusale.

La miotomia/miectomia chirurgica del setto ipertrofico abolisce, di solito, l'ostruzione intraventricolare e procura un miglioramento sintomatico duraturo in circa tre quarti dei soggetti gravemente sintomatici con ampi gradienti pressori che non rispondono al trattamento medico. Anche un infarto del setto interventricolare indotto da iniezioni di etanolo nell'arteria settale (ablazione settale alcolica) è in grado di ridurre l'ostruzione e migliorare i sintomi. Tuttavia, la procedura dovrebbe essere eseguita solo da esperti.

Nei pazienti con profilo ad alto rischio per morte cardiaca improvvisa (vedi oltre) va considerato l'inserimento di un ICD.

PROGNOSI

La storia naturale della MCI è variabile, benché molti pazienti non evidenzino mai manifestazioni cliniche. La fibrillazione atriale è comune nelle fasi avanzate della malattia; spesso, il suo esordio causa la comparsa o l'aggravamento dei sintomi. In una percentuale <10% dei pazienti insorge endocardite infettiva; tuttavia, la profilassi è attualmente raccomandata solo nei soggetti che hanno già avuto un episodio precedente di endocardite infettiva. La progressione della MCI verso la dilatazione e la disfunzione ventricolare (MCD), con assottigliamento della parete e scomparsa di un gradiente pressorio in efflusso preesistente (cosiddetta MCI *burnt out*), si verifica nel 5-10% dei pazienti e può essere associata a ICC refrattaria, con necessità di trapianto cardiaco.

La principale causa di mortalità è la morte cardiaca improvvisa, che può intervenire nei pazienti asintomatici o interrompere nei soggetti sintomatici un decorso peraltro stabile. I pazienti che corrono un rischio più elevato di morte cardiaca improvvisa sono quelli con anamnesi positiva per rianimazione, sincope ricorrente, tachicardia ventricolare evidenziata dal monitoraggio ambulatoriale o dallo studio elettrofisiologico, marcata ipertrofia ventricolare (spessore del setto interventricolare >30 mm), mancato innalzamento della pressione arteriosa durante esercizio fisico, anamnesi familiare positiva per morte cardiaca improvvisa e presenza di alcune mutazioni genetiche.

MIOCARDIOPATIE METABOLICHE EREDITARIE CON IPERTROFIA DEL VENTRICOLO SINISTRO

Malattia cardiaca di Danon Questa patologia X-linked è causata da mutazioni in una proteina di membrana associata ai lisosomi (*lysosome-associated membrane protein*, LAMP2). È caratterizzata da ingrandimento dei miociti ventricolari con inclusioni positive al PAS (*periodic acid Schiff*). I pazienti manifestano nell'infanzia ICC e gravi aritmie. L'ECG evidenzia marcata ipertrofia del VS e pre-eccitazione ventricolare.

Miocardiopatia da accumulo di glicogeno (Vedi anche Cap. 356) Questa patologia, caratterizzata recentemente, è causata da una mutazione nella subunità regolatrice γ_2 (*PRKAG2*) della proteinchinasi attivata dall'adenosina monofosfato (*adenosine monophosphate-activated protein kinase*, AMPK). È caratterizzata da ipertrofia ventricolare simile a quella associata nelle miocardiopatie ipertrofiche e da ingrossamento miocitario con vacuoli che assumono la colorazione per il glicogeno.

Malattia di Fabry (Vedi anche Cap. 355) Questa malattia da accumulo lisosomiale, a trasmissione autosomica recessiva X-linked, è causata da un deficit di α-galattoside A lisosomiale e porta ad accumulo di glicosfingolipidi a livello cardiaco, con ipertrofia ventricolare simile a quella della MCI. A causa della grave compromissione del riempimento ventricolare, viene talvolta classificata come miocardiopatia restrittiva (vedi oltre). Può essere accompagnata da anomalie della conduzione AV e tachiaritmie ventricolari. La RM cardiaca è utile per confermare la diagnosi. Il trattamento consiste nella terapia enzimatica sostitutiva con agalsidasi β.

Atassia di Friedreich (Vedi anche Cap. 382) Si tratta di una malattia degenerativa spino-cerebellare autosomica recessiva causata da livelli insufficienti di fratassina, una proteina coinvolta nel metabolismo mitocondriale del ferro. Circa la metà dei pazienti manifesta sintomi cardiaci. L'ECG evidenzia nella maggior parte dei casi anomalie del segmento ST e dell'onda T. L'ecocardiografia e gli altri studi d'imaging (TC, RM cardiaca) mostrano di solito ipertrofia simmetrica del VS o ipertrofia del setto interventricolare asimmetrica rispetto alla parete libera. Nell'atassia di Friedreich, l'aspetto morfologico macroscopico del cuore può essere simile a quello della MCI (vedi sopra), tuttavia manca la disorganizzazione miocitaria.

MIOCARDIOPATIA RESTRITTIVA

Il segno distintivo delle miocardiopatie restrittive (MCR) è l'anomalia della funzione diastolica (Cap. 217); le pareti ventricolari sono eccessivamente rigide e ostacolano il riempimento ventricolare. Nelle fasi avanzate, è compromessa anche la funzione sistolica. Sono responsabili della patologia fibrosi miocardica, ipertrofia o infiltrazione dovuta a varie cause. L'interessamento miocardico da parte di sostanza *amiloide* è una causa comune di miocardiopatia restrittiva secondaria, benché fenomeni restrittivi si osservino anche nel cuore trapiantato, nell'emocromatosi, nell'accumulo di glicogeno, nella fibrosi endomiocardica, nella sarcoidosi, nella malattia ipereosinofila e nella sclerodermia, oppure in seguito a irradiazione del mediastino, o ancora nell'infiltrazione neoplastica e nella fibrosi miocardica di varia origine. In molte di queste patologie, soprattutto in quelle con consistente interessamento endocardico concomitante, la parziale obliterazione della cavità ventricolare da parte di tessuto fibroso e da trombi contribuisce all'abnorme aumento della resistenza al riempimento ventricolare. In questi soggetti sono frequenti le complicanze tromboemboliche.

CARATTERISTICHE CLINICHE

L'impossibilità di riempimento dei ventricoli limita la gittata cardiaca e fa innalzare le pressioni di riempimento; pertanto, sono in genere dominanti

l'intolleranza allo sforzo e la dispnea. In seguito alla persistenza di un'elevata pressione venosa sistemica, questi pazienti presentano comunemente edemi declivi, ascite e fegato ingrossato, dolente e spesso pulsante. La pressione venosa giugulare è alta e non scende in maniera normale (o può salire) durante l'inspirazione (segno di Kussmaul). I toni cardiaci possono essere distanti, ed è frequente la presenza di un terzo e quarto tono. Diversamente dalla pericardite costrittiva (Cap. 232), che per molti aspetti è simile alla MCR, l'impulso apicale è di solito facilmente palpabile ed è più spesso presente insufficienza mitralica.

ESAMI DI LABORATORIO

Nei pazienti affetti da miocardiopatie infiltrative, spesso l'ECG evidenzia basso voltaggio, anomalie del segmento ST e dell'onda T e varie aritmie. All'esame radiografico è assente la calcificazione pericardica, che si osserva nella pericardite costrittiva. Ecocardiografia, TC e RM cardiaca mostrano tipicamente pareti del VS simmetricamente ispessite, con volumi ventricolari e funzione sistolica normali o lievemente ridotti; gli atri sono generalmente dilatati. L'ecocardiografia Doppler mostra una caratteristica disfunzione diastolica. Il cateterismo cardiaco evidenzia una ridotta gittata cardiaca, innalzamento delle pressioni telediastoliche del VD e del VS e configurazione tipo *dip-and-plateau* della porzione diastolica dei polsi differenziali ventricolari, simile a quella della pericardite costrittiva.

La diagnosi differenziale fra MCR e pericardite costrittiva (Cap. 232) è importante per il fatto che la seconda è spesso guaribile con l'intervento chirurgico. Per distinguere le due patologie sono utili la biopsia endomiocardica transvenosa del VD (che rivela l'infiltrazione miocardica o la fibrosi nella MCR) e la TC o RM cardiaca (che evidenzia un ispessimento pericardico nella pericardite costrittiva, ma non nella MCR).

T MIOCARDIOPATIA RESTRITTIVA

Il trattamento è generalmente deludente, tranne nel caso dell'emocromatosi (vedi oltre) e della malattia di Fabry (vedi sopra). È spesso raccomandata la terapia anticoagulante cronica, per ridurre il rischio di emboli a partenza dal cuore.

MALATTIA ENDOMIOCARDICA EOSINOFILA

Chiamata anche *endocardite di Löffler* ed *endocardite fibroplastica*, questa patologia si osserva nei climi temperati. Sembra si tratti di una sottocategoria della sindrome ipereosinofila (Cap. 249), nella quale il cuore è prevalentemente coinvolto e apparentemente il danno cardiaco è la conseguenza degli effetti tossici di proteine eosinofile. Tipicamente, l'endocardio di uno o entrambi i ventricoli è marcatamente ispessito, con interessamento del miocardio sottostante. L'imaging cardiaco rivela ispessimento ventricolare, soprattutto a livello della parete posterobasale del VS. All'ecocardiografia Doppler è spesso visibile un rigurgito mitralico. In entrambi i ventricoli possono svilupparsi grossi trombi murali, che compromettono le dimensioni della cavità ventricolare e fungono da sorgente di emboli polmonari e sistemici. Sono abitualmente presenti epato-splenomegalia e infiltrazione eosinofila localizzata di altri organi. La terapia di solito comprende l'uso di diuretici, agenti riducenti il postcarico e anticoagulanti. Sembra che la somministrazione di glucocorticoidi e idrossiurea migliori la sopravvivenza. Il trattamento chirurgico, con resezione del tessuto fibrotico e riparazione o sostituzione della mitrale, può essere utile in pazienti selezionati.

AMILOIDOSI CARDIACA

(Vedi anche Cap. 324) L'interessamento del cuore è la causa di morte più frequente nell'*amiloidosi primitiva* (AL) e nell'*amiloidosi ereditaria* (ATTR), con deposizione di amiloide nell'interstizio cardiaco. All'esame anatomopatologico macroscopico, il cuore appare duro, gommoso e non dilatabile, con un aspetto cereo. Nella forma secondaria un interessamento cardiaco clinicamente significativo è raro. Depositi focali di amiloide nel cuore di persone anziane (*amiloidosi cardiaca senile*), benché comuni, sono di solito insignificanti dal punto di vista clinico.

Si osservano quattro presentazioni cliniche, da sole o combinate fra loro: 1) disfunzione diastolica, 2) disfunzione sistolica, 3) aritmie e turbe della conduzione, e 4) ipotensione ortostatica. L'ecocardiogramma bidimensionale può essere utile per confermare la diagnosi di amiloidosi e può evidenziare un ispessimento della parete miocardica con un aspetto "macchiettato", diffusamente iperecogeno. La RM cardiaca mostra tipicamente un incremento tardivo della captazione del gadolinio a livello subendocardico. L'agoaspirato del grasso periombelicale o la biopsia del miocardio o di altri organi permettono di formulare una diagnosi ante mortem in oltre tre quarti dei casi.

La chemioterapia, spesso effettuata con agenti alchilanti come melphalan, insieme con glucocorticoidi, sembra aver migliorato la sopravvivenza in alcuni casi. In pazienti selezionati, può essere utile il trapianto cardiaco, spesso associato a trapianto di midollo osseo o trapianto di fegato o rene per l'amiloidosi ereditaria. Tuttavia, la prognosi complessiva è sfavorevole, soprattutto nella forma primitiva con interessamento cardiaco avanzato.

ALTRE MIOCARDIOPATIE RESTRITTIVE

La *miocardiopatia da sovraccarico di ferro* (emocromatosi) (Cap. 351) è spesso la conseguenza di trasfusioni multiple o di una emoglobinopatia, per lo più beta-talassemia; la forma familiare (autosomica recessiva) deve essere sospettata se si verifica miocardiopatia in presenza di diabete mellito, cirrosi epatica e aumento della pigmentazione cutanea. La diagnosi può essere confermata dalla biopsia endomiocardica. La RM cardiaca mostra un segnale ridotto in T2* con l'aumento dei livelli di ferro. La flebotomia può dare un certo beneficio se effettuata nelle fasi precoci della malattia. La somministrazione sottocutanea continua di desferoxamina o di altri chelanti del ferro può ridurre i depositi corporei di ferro e dare luogo a miglioramento clinico.

La *sarcoidosi* miocardica (Cap. 322) è generalmente associata ad altre manifestazioni sistemiche. Può presentare aspetti clinici restrittivi e congestizi, poiché l'infiltrazione cardiaca da parte dei granulomi sarcoidi dà origine non solo ad aumento della rigidità del miocardio, ma anche a riduzione della funzione contrattile sistolica. È stata segnalata una varietà di aritmie, incluso blocco AV di grado elevato. Una manifestazione comune della sarcoidosi sistemica è il sovraccarico del VD dovuto a ipertensione polmonare, in seguito a coinvolgimento del parenchima polmonare. Molti pazienti vengono trattati empiricamente con glucocorticoidi.

La *sindrome carcinoide* (Cap. 230) dà origine a fibrosi endocardica e/o a insufficienza della valvola tricuspide e/o polmonare; lesioni morfologicamente analoghe sono state osservate con l'impiego degli agenti anoressizzanti fenfluramina e fentermina.

MIOCARDITE

La miocardite, cioè un'infiammazione cardiaca, è per lo più la conseguenza di un processo infettivo, frequentemente complicato da fenomeni autoimmunitari. La miocardite può anche essere dovuta a ipersensibilità a farmaci (più spesso antidepressivi triciclici, antibiotici e antipsicotici) o può essere causata da irradiazione o da agenti chimici o fisici. Benché quasi tutti gli agenti infettivi siano in grado di provocare miocardite (Tab. 231-1), negli Stati Uniti le forme clinicamente significative di miocardite sono causate per lo più da virus, in particolare Coxsackie B, adenovirus, virus dell'epatite C e HIV. La miocardite virale sintomatica può essere secondaria a una continua replicazione virale e/o ad attivazione autoimmunitaria in seguito a infezione virale.

CARATTERISTICHE CLINICHE

I pazienti affetti da miocardite virale possono riferire una precedente malattia febbrile delle vie respiratorie superiori o una sindrome simil-influenzale, e possono presentare segni di naso-faringite o tonsillite virale. Lo spettro clinico va da uno stato asintomatico, con la presenza di miocardite suggerita solo da reperti ECG transitori di anomalie del segmento ST e dell'onda T, a una patologia fulminante caratterizzata da aritmie, ICC acuta e morte precoce. In alcuni pazienti, la miocardite simula una sindrome coronarica acuta (Cap. 238), con dolore toracico, alterazioni ECG e livelli sierici elevati di troponina, ma si verifica tipicamente in pazienti più giovani di quelli soggetti ad aterosclerosi coronarica.

L'*esame obiettivo* è spesso normale, anche se nei casi più gravi si può auscultare un primo tono cardiaco attenuato, insieme con un terzo tono e un soffio da insufficienza mitralica. Uno sfregamento pericardico può essere percepito in pazienti con associata pericardite. Possono risultare utili, clinicamente, l'isolamento del virus da feci, lavaggio faringeo o altri fluidi corporei, e le alterazioni in titoli anticorpali specifici. La biopsia endomiocardica, eseguita in una fase precoce della malattia, può mostrare infiltrati monocellulari e necrosi di miociti adiacenti. La RM cardiaca spesso evidenzia intensificazione del contrasto (Cap. 222) ed è utile per identificare sedi che probabilmente mostreranno le tipiche alterazioni istologiche nella biopsia, come pure per monitorare l'attività della malattia.

La miocardite virale è molto spesso autolimitante e priva di conseguenze; tuttavia, un coinvolgimento grave può recidivare. La miocardite virale acuta, specialmente se accompagnata da grave disfunzione del VS (FE del VS <35%), può sfociare in una forma cronica e in MCD.

T MIOCARDITE

L'esercizio fisico può essere deleterio nei pazienti affetti da miocardite acuta, e l'attività intensa va proibita fino a che l'ECG e la funzione del VS sono tornati nella norma. I pazienti che sviluppano ICC dovrebbero essere curati con i provvedimenti abituali (Cap. 227). Le aritmie sono comuni e occasionalmente difficili da gestire. Sono stati descritti decessi attribuiti a ICC, tachiaritmie e blocco AV; l'ECG va monitorato durante la malattia acuta e nei pazienti che presentano aritmie.

I pazienti con miocardite fulminante possono necessitare di supporto cardiopolmonare meccanico o di trapianto cardiaco; tuttavia, la maggioranza di loro sopravvive, e molti evidenziano un sostanziale recupero della funzione ventricolare sinistra.

MIOCARDITE NEI PAZIENTI CON HIV ✳

(Vedi anche Cap. 182) Molti pazienti HIV-positivi hanno un interessamento cardiaco subclinico, con versamento pericardico, ingrossamento della cavità di destra, aritmie e coinvolgimento neoplastico. Nel 10% dei soggetti si osservano manifestazioni cliniche palesi. Il reperto più comune è la disfunzione del VS, che in alcuni casi sembra dovuta a infezione del miocardico da parte del virus stesso. In altri pazienti, il cuore è colpito da una delle infezioni opportunistiche comuni nella HIV-AIDS, come la toxoplasmosi, oppure vi è coinvolgimento cardiaco neoplastico, intossicazione da farmaci anti-HIV. Nella miocardite da HIV l'ICC può rispondere, almeno transitoriamente, alla terapia standard anti-HIV.

MIOCARDITE BATTERICA ✳

L'interessamento del cuore da parte di batteri non è frequente, ma quando si verifica è generalmente una complicanza dell'endocardite infettiva (Cap. 118), in cui la formazione di ascessi coinvolge gli anelli valvolari e il setto interventricolare.

La *miocardite difterica* si sviluppa in oltre un quarto dei pazienti affetti da difterite (Cap. 131); è una delle complicazioni più serie e la causa più comune di morte in seguito a questa infezione. Il danno cardiaco è dovuto alla liberazione di una tossina che inibisce la sintesi proteica e porta a dilatazione, flaccidità e ipocontrattilità del cuore. Anche il sistema di conduzione è frequentemente coinvolto. Nei casi tipici, dopo la prima settimana di malattia compaiono cardiomegalia e ICC. È cruciale una immediata terapia con l'antitossina; è anche indicata, benché meno urgente, una terapia antibiotica.

MIOCARDITE A CELLULE GIGANTI ✳

Questa rara miocardite a eziologia sconosciuta è caratterizzata da ICC rapidamente progressiva e tachiaritmia ventricolare, e si verifica per lo più nella terza o quarta decade di vita; circa i due terzi dei pazienti muoiono nell'arco di un anno. All'esame necroscopico, gli aspetti distintivi includono ingrossamento cardiaco, trombi ventricolari, aree serpiginose di necrosi visibili microscopicamente in entrambi i ventricoli ed evidenza microscopica di cellule giganti nell'ambito di un esteso infiltrato infiammatorio. L'eziologia della miocardite a cellule giganti non è stata identificata, benché sembri probabile una causa autoimmune. Il trattamento immunosoppressivo può essere utile in alcuni casi, mentre spesso si rende necessario il trapianto cardiaco.

CARDITE DI LYME ✳

(Vedi anche Cap. 166) La malattia di Lyme è causata da una spirocheta trasmessa da zecche ed è soprattutto comune nelle regioni del nord-est, dell'ovest e della costa del Pacifico degli Stati Uniti durante i mesi estivi. Durante la fase acuta della malattia, circa il 10% dei pazienti sviluppa un interessamento cardiaco sintomatico. Le anomalie di conduzione AV sono le manifestazioni più comuni e possono causare sincope. Una miopericardite concomitante non è rara, e si può osservare una lieve disfunzione asintomatica del VS.

Ceftriaxone o penicillina per via endovenosa sono indicati in tutte le forme di malattia di Lyme tranne quelle più lievi, in cui vanno somministrate amoxicillina o doxiciclina per via orale. Il ricovero ospedaliero con monitoraggio ECG è indicato per i pazienti con blocco AV di secondo o terzo grado. Per un blocco AV sintomatico può essere necessario un pacemaker temporaneo, mentre il pacing permanente è raramente richiesto. Spesso vengono somministrati glucocorticoidi, tuttavia la loro efficacia nel contrastare il blocco AV è dubbia. Le manifestazioni cardiache a lungo termine della malattia di Lyme sono infrequenti.

CONSIDERAZIONI GENERALI

MALATTIA DI CHAGAS CARDIACA

(Vedi anche Capp. 206 ed e37) La malattia di Chagas, causata dal protozoo *Trypanosoma cruzi* e trasmessa da un insetto ematofago vettore, il *Triatoma infestans*, provoca un'estesa miocardite che tipicamente diventa evidente anni dopo l'infezione iniziale. È una delle più comuni cause di cardiopatia osservate nell'America Centrale e del Sud; nelle aree endemiche rurali, può essere colpito il 20-75% della popolazione. Si stima che ne siano affette circa 18 milioni di persone, con 200000 nuovi casi ogni anno. Negli Stati Uniti si osserva un numero crescente di casi, favorito dalla migrazione dalle aree endemiche; raramente, la malattia è stata trasmessa mediante trasfusioni e donazione d'organi.

L'1% circa degli individui affetti presenta una patologia acuta, che può comprendere una miocardite acuta che si risolve generalmente nell'arco di 2-3 mesi. Dopo un periodo di quiescenza, asintomatico, la cosiddetta *fase indeterminata*, approssimativamente un terzo delle persone infette sviluppa un danno miocardico cronico. Le manifestazioni cardiache sono provocate da una combinazione fra l'infezione da parte del parassita e reazioni autoimmunitarie. L'interessamento cardiaco nella malattia cronica è ampiamente variabile, da forme asintomatiche a IC cardiaca grave che coinvolge il VS, e talvolta il VD, e/o blocco AV. Questa patologia, più frequente nei maschi, è caratterizzata da dilatazione di diverse camere cardiache, fibrosi e assottigliamento della parete ventricolare, formazione di aneurismi nel VS (Fig. 231-3) e trombi murali. La sopravvivenza è scarsa nei pazienti che vanno incontro a ICC manifesta. Il decesso è causato da ICC intrattabile o morte cardiaca improvvisa secondaria a un'aritmia, mentre una minoranza muore per fenomeni embolici.

L'ECG presenta anomalie nella maggior parte dei pazienti e, nei casi tipici, è caratterizzato da basso voltaggio, blocco di branca destro ed emiblocco anteriore sinistro, con possibile evoluzione a blocco AV completo. La radiografia del torace può mostrare ingrandimento del VS. L'ecocardiografia può rivelare ipocinesi della parete posteriore del VS e un movimento settale relativamente conservato. Le aritmie ventricolari sono comuni e si osservano con il monitoraggio Holter, specialmente durante e dopo sforzo.

T CARDIOPATIA DI CHAGAS

La terapia è volta al miglioramento dell'ICC e delle tachiaritmie ventricolari; per queste ultime, sembra particolarmente efficace l'amiodarone per via orale. La progressiva patologia del sistema di conduzione e il blocco AV possono richiedere l'impianto di un pacemaker. La terapia anticoagulante riduce il rischio di tromboembolia. La terapia medica è spesso insoddisfacente o non disponibile, specialmente nelle aree rurali più povere; tuttavia, una strategia più promettente per le aree endemiche consiste nell'uso d'insetticidi al fine di eliminare il vettore.

MIOCARDIOPATIE IN AFRICA

Fibrosi endomiocardica Si tratta di una malattia progressiva che si manifesta come MCR. Colpisce più frequentemente i bambini e i giovani residen-

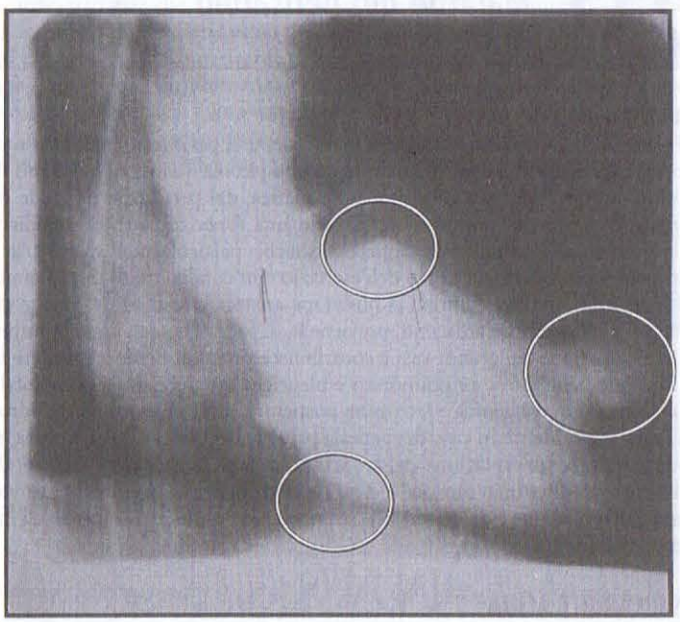


FIGURA 231-3 Ventricolografia sinistra di una paziente di 55 anni con malattia di Chagas. Si possono osservare multipli aneurismi ventricolari sinistri in sede inferobasale, anteriore e inferiore. (*Da:* P Venegoni, HS Bathia: *Circulation* 96:1363, 1997.)

ti nell'Africa tropicale e sub-tropicale, in particolare in Uganda e Nigeria, come pure nell'Asia tropicale e nell'America del Sud. È correlata e simile alla malattia endomiocardica ipereosinofila (vedi sopra), benché l'eosinofilia sia meno grave e il decorso più cronico nella fibrosi endomiocardica. Quest'ultima è una causa frequente di ICC in Africa, essendo responsabile di un quarto dei decessi da cardiopatia. La malattia è caratterizzata da grave fibrosi dell'endocardio, con interessamento della porzione d'influsso del ventricolo destro o del sinistro, o di entrambi. Spesso la fibrosi endomiocardica coinvolge le valvole AV, provocando insufficienza valvolare. L'apice dei ventricoli può essere obliterato da una massa di tessuto fibroso e trombotico.

Il quadro clinico dipende da quale ventricolo e valvola AV presenta il coinvolgimento maggiore; l'interessamento del lato sinistro dà origine a sintomi di congestione polmonare, mentre una patologia prevalente del lato destro ha le caratteristiche della congestione venosa sistemica. Il trattamento medico è spesso deludente; in alcuni pazienti, l'escissione chirurgica dell'endocardio fibrotico e la sostituzione della valvola AV interessata ha prodotto un sostanziale miglioramento sintomatico.

Miocardiopatia dilatativa La MCD è una comune causa d'insufficienza cardiaca in Africa, ed è stata evidenziata addirittura nella metà dei pazienti ricoverati con ICC. L'eziologia è multifattoriale. È stato segnalato che le infezioni da *Toxoplasma gondii* e da virus *Coxsackie B* sono comuni nei pazienti affetti da MCD in Nigeria, mentre una causa comune in Camerun sembra essere la *tripanosomiasi africana*. L'eccessiva ingestione di alcol è considerata la causa o un importante fattore coadiuvante in quasi la metà dei casi di MCD; in alcuni di questi pazienti può essere presente anche un grave deficit di tiamina.

La *miocardiopatia peripartum* è di gran lunga più comune in Africa che in America del Nord o in Europa; è segnalata un'incidenza particolarmente elevata in Nigeria. I fattori patogenetici coinvolti comprendono le precarie condizioni socioeconomiche, l'alto numero di parti, l'allattamento prolungato, l'eccessiva assunzione di sale con la dieta e il deficit di selenio.

MIOCARDIOPATIE IN ASIA

Il deficit di tiamina (vitamina B_1; Cap. 71) è comune nei Paesi asiatici, specialmente in Cina, dove il riso brillato, carente in tiamina, è uno dei componenti principali della dieta e la farina non è arricchita in tiamina, come accade in occidente. Comunque, in occidente il deficit di tiamina si può osservare in pazienti con gravi forme di alcolismo.

La cosiddetta *cardiopatia da beri-beri umido* è un'importante manifestazione clinica della carenza grave di tiamina. È caratterizzata da insufficienza cardiaca secondaria ad alta gittata cardiaca causata da vasodilatazione arteriolare; è accompagnata da tachicardia, ampia pressione differenziale, terzo tono cardiaco e calore alle estremità. I reperti ECG comprendono riduzione del voltaggio, anomalie diffuse dell'onda T e prolungamento dell'intervallo QT. Alla radiografia del torace, il cuore appare diffusamente ingrandito, con congestione polmonare. La risposta alla tiamina è di solito straordinaria, ma vanno somministrati anche diuretici.

Anche il deficit di selenio (Cap. 71) è molto comune in Cina. Può causare la *malattia di Keshan*, una miocardiopatia dilatativa con cardiomegalia, aritmie ventricolari e insufficienza cardiaca.

BIBLIOGRAFIA

CORRADO D, THIENE G: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Clinical impact of molecular genetic studies. Circulation 113:1634, 2006

DUTRA WO et al: The clinical immunology of human Chagas disease. Trends Parasitol 21:581, 2005

FALK RH: Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. Circulation 112:2047, 2005

HO CY, SEIDMAN CE: A contemporary approach to hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 113:e858, 2006

LUCAS DL et al: Alcohol and the cardiovascular system. J Am Coll Cardiol 45:1916, 2005

MAGNANI JW, DEC GW: Myocarditis: Current trends in diagnosis and treatment. Circulation 113:876, 2006

MARON BJ et al: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement. Circulation 113:1807, 2006

MCCROHON JA et al: Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. Circulation 108:54, 2003

RASSI A JR et al: Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. N Engl J Med 355:799, 2006

SEIDMAN CE et al: Genetic factors in myocardial disease, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008

SLIWA K et al: Epidemiology and etiology of cardiomyopathy in Africa. Circulation 112:3577, 2005

—— et al: Peripartum cardiomyopathy. Lancet 368:687, 2006

SUDANO I et al: Cardiovascular disease in HIV infection. Am Heart J 151:1147, 2006

WEIFORD BC et al: Noncompaction of the ventricular myocardium. Circulation 109:2965, 2004

232 Malattie del pericardio

Eugene Braunwald

FUNZIONI DEL PERICARDIO

Il pericardio è un sacco costituito da due strati: il pericardio viscerale, una membrana sierosa, il quale è separato da una piccola quantità (15-50 ml) di fluido, prodotto per ultrafiltrazione plasmatica, dal pericardio parietale fibroso. Il pericardio normale, esercitando una forza restrittiva, impedisce l'improvvisa dilatazione delle camere cardiache, particolarmente dell'atrio e del ventricolo destro, nel corso dell'esercizio o in condizioni di ipervolemia. Il pericardio, inoltre, delimita la posizione anatomica del cuore, riduce gli attriti con le strutture adiacenti, previene la dislocazione dell'organo, impedisce la torsione dei grandi vasi e contribuisce probabilmente a ritardare la diffusione delle infezioni polmonari e pleuriche al cuore. L'agenesia totale del pericardio, congenita o iatrogena postichirurgica, non produce sindromi cliniche evidenti. In caso di agenesia parziale del pericardio di sinistra, si può verificare un'erniazione del tronco polmonare e dell'atrio sinistro all'interno del difetto; in rari casi è stata descritta la morte improvvisa provocata dall'erniazione e dal successivo strangolamento dell'atrio sinistro all'interno del difetto.

PERICARDITE ACUTA

Può essere utile classificare i vari tipi di pericardite da un punto di vista clinico ed eziologico (Tab. 232-1), poiché rappresentano le affezioni più comuni del pericardio. Il quadro clinico della pericardite acuta è caratterizzato da dolore, rumore di sfregamento pericardico, modificazioni elettrocardiografiche, versamento pericardico con possibile tamponamento cardiaco e comparsa di polso paradosso.

Il *dolore toracico* (vedi Cap. 13) rappresenta un sintomo importante, ma non sempre presente; è abituale nelle forme infettive e nelle pericarditi di eziologia autoimmune o da ipersensibilità, mentre manca o è molto modesto nelle forme tubercolare, da radiazioni, neoplastica e uremica. In genere il dolore della pericardite acuta è molto intenso; è localizzato alla zona retrosternale e precordiale sinistra e si irradia al collo, agli arti e alla spalla sinistra. Spesso è di tipo pleurico, secondario a una pleurite concomitante, e viene esacerbato dall'inspirazione, dalla tosse e dalle modificazioni della postura, mentre a volte può assumere le caratteristiche del dolore dell'ischemia miocardica e divenire costrittivo, irradiato a una o entrambe le braccia; in questi casi è frequente una diagnosi errata di infarto miocardico acuto. Il dolore pericardico può essere caratteristicamente mitigato dalla posizione seduta con il tronco inclinato in avanti, mentre è aggravato dalla posizione supina. La diagnosi differenziale tra infarto miocardico acuto e pericardite acuta comporta ulteriori problemi se quest'ultima si associa a un aumento dei marker sierici di danno miocardico, come la creatina chinasi e la troponina, verosimilmente dovuto all'interessamento dell'epicardio (epimiocardite) e conseguente necrosi miocitica. Si tratta però, quando si verificano, di incrementi modesti, a fronte di un sopraslivellamento marcato del tratto ST nel tracciato elettrocardiografico. Questa dissociazione risulta utile al fine della diagnosi differenziale tra le due patologie.

I *rumori da sfregamento pericardici*, udibili in circa l'85% dei pazienti, possono avere fino a tre componenti per ciclo cardiaco e sono rumori ad alta frequenza descritti come raschianti o graffianti (vedi Cap. 220). A volte possono essere apprezzabili solamente quando il diaframma del fonendoscopio viene applicato con una moderata pressione sulla parete to-

TABELLA 232-1 CLASSIFICAZIONE DELLE PERICARDITI

Classificazione clinica

I. Pericardite acuta (<6 settimane)
  A. Fibrinosa
  B. Sierosa (o ematica)
II. Pericardite subacuta (da 6 settimane a 6 mesi)
  A. Sierosa-costrittiva
  B. Costrittiva
III. Pericardite cronica (>6 mesi)
  A. Costrittiva
  B. Sierosa
  C. Adesiva (non costrittiva)

Classificazione eziologica

I. Pericardite infettiva
  A. Virale (coxsackievirus A e B, echovirus, parotite, adenovirus, epatite, HIV)
  B. Da piogeni (pneumococco, streptococco, stafilococco, *Neisseria*, *Legionella*)
  C. Tubercolare
  D. Micotica (istoplasmosi, coccidioidomicosi, *Candida*, blastomicosi)
  E. Altre infezioni (sifilide, da protozoi, parassitosi)
II. Pericardite non infettiva
  A. Infarto miocardico acuto
  B. Uremia
  C. Neoplasie
    1. Neoplasie primitive (benigne o maligne, mesotelioma)
    2. Metastasi pericardiche (carcinomi di polmone e mammella, linfoma, leucemia)
  D. Mixedema
  E. Ipercolesterolemia
  F. Chilopericardio
  G. Traumi
    1. Traumi penetranti della cassa toracica
    2. Traumi non penetranti
  H. Dissezione aortica (con rottura nel sacco pericardico)
  I. Da terapia radiante
  J. Febbre mediterranea familiare
  K. Pericardite familiare
    1. Nanismo di Mulibrey[a]
  L. Idiopatica acuta
  M. Malattia di Whipple
  N. Sarcoidosi
III. Pericardite presumibilmente correlata a ipersensibilità o a malattie autoimmunitarie
  A. Malattia reumatica
  B. Collagenopatie (lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, spondilite anchilosante, sclerodermia, febbre reumatica acuta, granulomatosi di Wegener)
  C. Da farmaci (procainamide, idralazina, fenitoina, isoniazide, minoxidil, anticoagulanti, metisergide)
  D. Successiva a danno miocardico
    1. Postinfartuale (sindrome di Dressler)
    2. Postpericardiotomica
    3. Posttraumatica

[a] Si tratta di una sindrome autosomica recessiva caratterizzata da nanismo, ipotonia muscolare, epatomegalia, alterazioni oculari, ingrandimento dei ventricoli cerebrali, ritardo mentale, ipertrofia ventricolare e pericardite costrittiva cronica.

racica a livello del margine sternale inferiore sinistro. In genere sono meglio udibili a fine espirazione, con il paziente seduto e inclinato in avanti. Lo sfregamento è spesso incostante e può scomparire nel giro di qualche ora solo per riapparire il giorno seguente. Uno sfregamento pericardico è udibile durante tutto il ciclo respiratorio, mentre lo sfregamento pleurico scompare con l'apnea.

L'*elettrocardiogramma* (ECG) in corso di pericardite acuta senza versamento evidenzia in genere alterazioni secondarie alla flogosi acuta subepicardica (Fig. 232-1) e tipicamente mostra un'evoluzione in quattro stadi. Nel primo stadio è presente un'elevazione diffusa del segmento ST, spesso con una concavità superiore, riscontrabile in due o tre derivazioni periferiche e in V_2-V_6, con depressioni reciproche solamente in aVR e a volte in V_1, oltre a una depressione del segmento PR. In genere non vi sono alterazioni significative del complesso QRS. Nel secondo stadio, dopo alcuni giorni, il segmento ST torna alla normalità e solo allora o in seguito si ha un'inversione delle onde T (terzo stadio). Infine settimane o mesi dopo l'esordio della pericardite acuta l'ECG torna alla normalità (quarto stadio). Nell'infarto miocardico acuto, invece, il sopralivellamento del tratto ST ha forma convessa e la depressione reciproca è solitamente più evidente; si osservano alterazioni significative del complesso QRS, in particolare con comparsa di onde Q, incisure e decurtazione delle onde R e inversione dell'onda T che *precedono* di qualche ora il ritorno del tratto ST alla linea isoelettrica. Nella diagnosi differenziale tra pericardite acuta e infarto miocardico è utile la ripetizione a intervalli regolari dell'ECG. Nell'infarto del miocardio le alterazioni del tratto ST scompaiono nell'arco di alcune ore.

Una variante rispetto alla norma è rappresentata dal quadro elettrocardiografico di ripolarizzazione precoce che può essere associato ad ampi sopraslivellamenti del tratto ST nelle derivazioni precordiali sinistre. Nella ripolarizzazione precoce le onde T in generale sono tuttavia di ampio voltaggio e il rapporto ST/T è inferiore a 0,25, mentre nella pericardite acuta questo rapporto è più elevato. Nella pericardite è inoltre di comune riscontro una depressione del segmento PR (al di sotto del segmento TP) che è indice di un interessamento atriale. In caso di versamento pericardico, il voltaggio del complesso QRS è ridotto; a volte si osservano battiti ectopici o fibrillazione atriale.

VERSAMENTO PERICARDICO

Il versamento pericardico di solito compare in associazione con uno dei segni o dei sintomi di pericardite appena descritti ed è caratterizzato da un ingrandimento dell'ombra cardiaca; assume una particolare rilevanza clinica quando si sviluppa in un breve periodo di tempo, dato che può portare al tamponamento cardiaco (vedi oltre). La diagnosi differenziale con una cardiomegalia può essere difficile, ma i toni cardiaci tendono a essere parafonici quando è presente un versamento pericardico. I rumori di sfregamento possono scomparire, come pure può scomparire l'itto, anche se talvolta resta palpabile lungo il margine sinistro dell'ottusità dell'aia cardiaca. La base del polmone può subire una compressione da parte del liquido pericardico; ciò dà luogo al *segno di Ewart*, ossia alla presenza di un'area di ipofonesi e aumentato fremito vocale tattile sotto l'angolo scapolare sinistro. La radiografia del torace può dimostrare un aspetto "a fiasco" dell'ombra cardiaca o essere del tutto normale (Fig. 232-2). La presenza di versamento pericardico è comune dopo interventi cardiochirurgici o infarto miocardico.

Diagnosi L'*ecocardiografia* (vedi Cap. 222) rappresenta la metodica diagnostica di scelta in quanto si è dimostrata sensibile, specifica, semplice, non invasiva ed eseguibile al letto del malato; permette inoltre di identificare la presenza di un eventuale tamponamento cardiaco (vedi oltre) (Fig. 232-3). In caso di piccoli versamenti l'ecocardiografia bidimensionale transtoracica dimostra uno spazio ecoprivo tra il pericardio posteriore e la parete posteriore del ventricolo sinistro, mentre in caso di versamenti maggiori si osserva uno spazio analogo tra la parete anteriore del ventricolo destro e il pericardio parietale che è in rapporto con la parete toracica anteriore. In caso di ampi versamenti pericardici il cuore si contrae muovendosi liberamente nel contesto del sacco pericardico; questo movimento caratteristico può essere associato con un'alternanza elettrica. L'ecocardiografia consente una più precisa localizzazione e una valutazione quantitativa del versamento.

La diagnosi di versamento o ispessimento pericardico può essere confermata dalla tomografia computerizzata (TC) e dalla risonanza magnetica

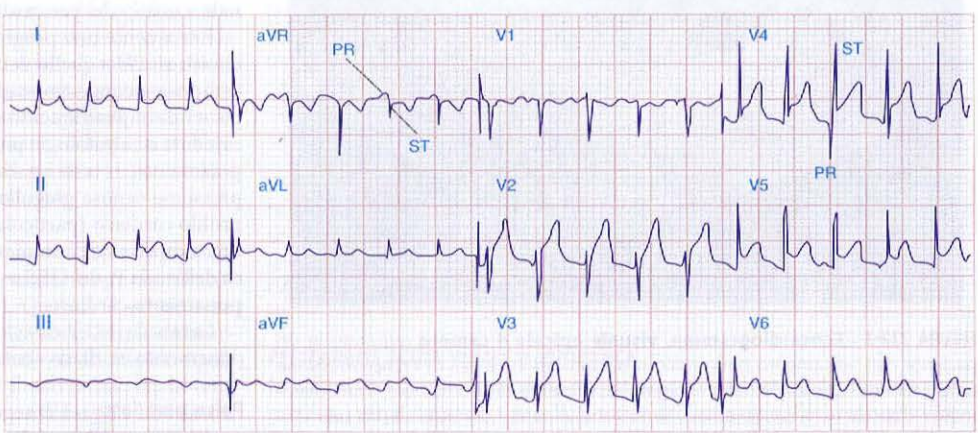


FIGURA 232-1 La pericardite acuta spesso produce un'elevazione diffusa del segmento ST (in questo caso in I, II, aVF e V_2-V_6), dovuta a una corrente di lesione ventricolare. Si noti anche la caratteristica deviazione del segmento PR (di polarità opposta rispetto alla deviazione di ST), dovuta a una concomitante corrente di lesione atriale.

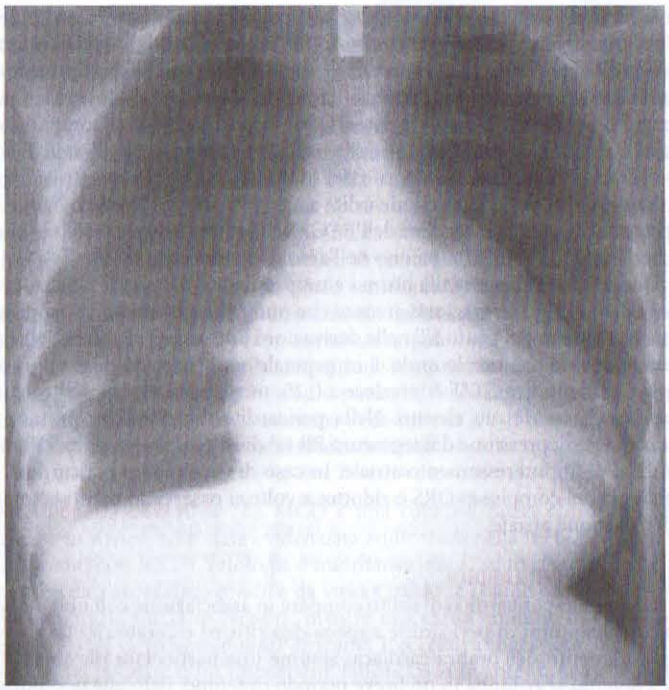


FIGURA 232-2 Radiografia del torace di un paziente con versamento pericardico che evidenzia la tipica immagine cardiaca "a fiasco". Si osserva, inoltre, un versamento pleurico destro. [*Da:* SS Kabbani, M LeWinter, in MH Crawford et al. (eds), *Cardiology*, London, Mosby, 2001.]

(RM) (Fig. 232-4); talvolta queste tecniche possono risultare superiori all'ecocardiografia nell'identificazione di versamenti pericardici localizzati, ispessimento pericardico o presenza di masse pericardiche.

TAMPONAMENTO CARDIACO

Il tamponamento cardiaco è provocato da un versamento pericardico di entità tale da determinare un'ostruzione all'afflusso di sangue ai ventricoli. Si tratta di una grave complicanza che può essere fatale se l'intervento terapeutico non è tempestivo. Le tre cause più comuni di tamponamento

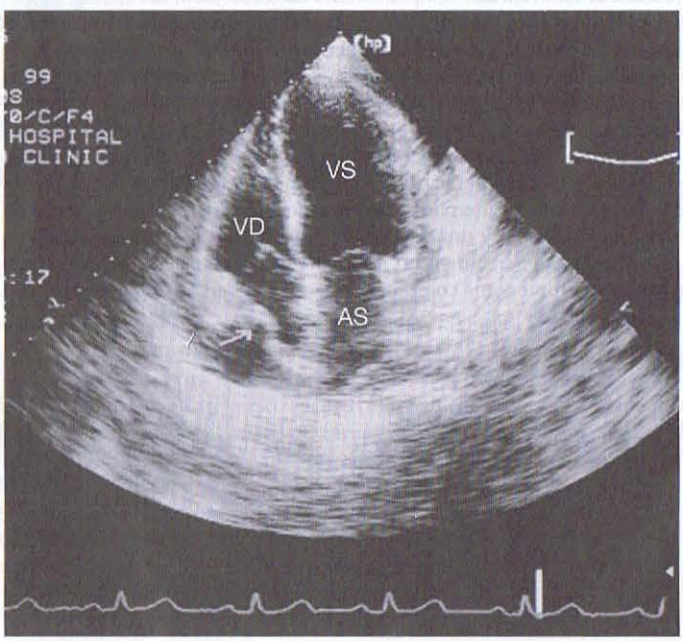


FIGURA 232-3 Ecocardiogramma, visuale apicale 4 camere registrato in un paziente con versamento pericardico moderato ed evidenza di compromissione emodinamica. Questo fermo immagine rappresenta la protosistole, immediatamente dopo la contrazione atriale. Si noti che la parete dell'atrio destro presenta una convessità verso l'interno (*freccia*), a indicare che l'elevata pressione intrapericardica è divenuta maggiore di quella dell'atrio destro. AS, atrio sinistro; VS, ventricolo sinistro; VD, ventricolo destro. [*Da:* WF Amstrong, Echocardiograaphy, in DP Zipes (ed.) *Braunwald's Heart Disease*, 7ª ed., Philadelphia, Elsevier, 2005.]

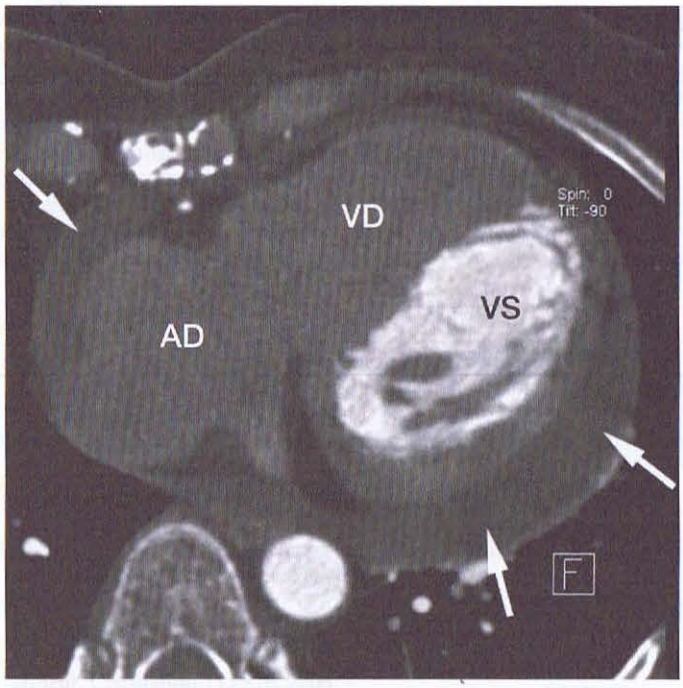


FIGURA 232-4 Versamento pericardico cronico in una paziente di 54 anni affetta da morbo di Hodgkin, visualizzato in una TC-64 slice. La freccia indica il versamento pericardico (VS, ventricolo sinistro; VD, ventricolo destro; AD, atrio destro). A causa del momento della scansione in relazione all'iniezione del mezzo di contrasto, solamente il sangue del ventricolo sinistro è evidenziato dal contrasto, da cui deriva la lieve attenuazione delle camere del cuore destro. (Per gentile concessione di Stephan Achenbach, MD)

cardiaco sono le malattie neoplastiche, la pericardite idiopatica e il versamento pericardico secondario a insufficienza renale. Il tamponamento può rappresentare anche la conseguenza di un sanguinamento nello spazio pericardico in seguito a interventi chirurgici, traumi (compresa la perforazione cardiaca durante cateterismo cardiaco, rivascolarizzazione coronarica percutanea o inserimento di elettrocateteri di un pacemaker), tubercolosi ed emopericardio; quest'ultimo può insorgere quando un paziente affetto da una forma di pericardite viene sottoposto a trattamento con anticoagulanti.

Le tre principali caratteristiche del tamponamento cardiaco sono: ipotensione, toni cardiaci ipofonici o addirittura assenti, turgore delle vene giugulari con un'onda pressoria discendente *x* prominente associata a una *y* assente (*triade di Beck*). Coesistono una limitazione al riempimento ventricolare e una riduzione della portata cardiaca. La quantità di liquido necessaria per determinare questa grave complicanza può essere anche inferiore a 200 ml quando il fluido si accumula rapidamente o è maggiore di 200 ml nelle effusioni che si formano lentamente e il pericardio ha la possibilità di distendersi e di adattarsi all'aumento di volume. La quantità di liquido necessaria per provocare il tamponamento è direttamente proporzionale allo spessore del miocardio ventricolare e inversamente proporzionale a quello del pericardio parietale.

È frequente una progressione del tamponamento più lenta, con quadro clinico simile a quello dell'insufficienza cardiaca, caratterizzato da dispnea, ortopnea e congestione epatica. È una diagnosi che richiede un'ottima capacità di inquadramento clinico perché nella maggior parte dei casi non è evidente una patologia pericardica; è quindi importante sospettare un tamponamento in tutti i pazienti che presentano ipotensione e aumento della pressione venosa giugulare. Un ingrandimento altrimenti inspiegabile del profilo cardiaco (particolarmente nel tamponamento subacuto o cronico), una riduzione dell'ampiezza dei complessi QRS oppure *alternanza elettrica* dell'onda P, del QRS o delle onde T devono tutti porre il sospetto di tamponamento cardiaco.

La tabella 232-2 elenca i caratteri che permettono di differenziare il tamponamento cardiaco acuto dalla pericardite costrittiva.

Polso paradosso Un segno importante, caratteristico del tamponamento cardiaco, è rappresentato da una riduzione inspiratoria della pressione arteriosa sistolica maggiore del normale valore di 10 mmHg. In caso di tamponamento grave si osserva la riduzione o la scomparsa dei polsi arteriosi periferici nel corso dell'inspirazione, ma di solito per apprezzare questo se-

TABELLA 232-2 DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA TAMPONAMENTO CARDIACO, PERICARDITE COSTRITTIVA E ALTRI DISTURBI CLINICI SIMILI

Caratteristiche	Tamponamento	Pericardite costrittiva	Miocardiopatia restrittiva	Infarto miocardico ventricolare destro
Esame obiettivo				
Polso paradosso	Frequente	Solitamente assente	Raro	Raro
Polso venoso giugulare				
Aumento del collasso *y*	Assente	Solitamente presente	Raro	Raro
Aumento del collasso *x*	Presente	Solitamente presente	Presente	Raro
Segno di Kussmaul	Assente	Presente	Assente	Presente
Terzo tono cardiaco	Assente	Assente	Raro	Può essere presente
Schiocco pericardico	Assente	Spesso presente	Assente	Assente
Elettrocardiogramma				
Basso voltaggio	Può essere presente	Può essere presente	Può essere presente	Assente
Alternanza elettrica	Può essere presente	Assente	Assente	Assente
Ecocardiografia				
Ispessimento pericardico	Assente	Presente	Assente	Assente
Calcificazione pericardica	Assente	Spesso presente	Assente	Assente
Versamento pericardico	Presente	Assente	Assente	Assente
Dimensioni del ventricolo destro	Solitamente ridotte	Solitamente normali	Solitamente normali	Superiori alla norma
Spessore del miocardio	Normale	Normale	Solitamente aumentato	Normale
Collasso atriale destro e collasso diastolico del ventricolo destro	Presenti	Assenti	Assenti	Assenti
Aumento della velocità del flusso mitralico in protodiastole	Assente	Presente	Presente	Può essere presente
Eccessive variazioni respiratorie della velocità di flusso	Presenti	Presenti	Assenti	Assenti
Tomografia computerizzata/risonanza magnetica				
Ispessimento/calcificazione del pericardio	Assente	Presente	Assente	Assente
Cateterismo cardiaco				
Equalizzazione delle pressioni diastoliche	Solitamente presente	Solitamente presente	Solitamente assente	Assente o presente
Utilità della biopsia cardiaca	No	No	In alcuni casi	No

Fonte: GM Brockington et al., *Cardiol Clin* 8:645, 1990; riproduzione autorizzata.

gno è necessario misurare la pressione sistolica con lo sfigmomanometro durante lente inspirazioni.

Poiché i ventricoli presentano un rivestimento aderente e incomprimibile, ossia il sacco pericardico, nel tamponamento cardiaco l'aumento del volume del ventricolo destro che si verifica durante l'inspirazione determina una compressione del ventricolo sinistro con notevole riduzione del suo volume, a cui contribuisce la contemporanea sporgenza del setto interventricolare verso sinistra. Quindi, nel tamponamento cardiaco l'aumento inspiratorio del volume ventricolare destro causa un'esagerata riduzione del volume ventricolare sinistro. La dispnea può peggiorare le fluttuazioni della pressione intratoracica, che a loro volta esacerbano il meccanismo appena descritto. L'infarto ventricolare destro (vedi Cap. 239) può simulare un tamponamento cardiaco, con ipotensione, valori elevati di pressione venosa giugulare, assenza della *y* discendente nel polso venoso giugulare e talvolta polso paradosso. Nella tabella 232-2 vengono riportate le principali differenze tra queste due condizioni cliniche.

Il polso paradosso, segno caratteristico del tamponamento cardiaco, si osserva anche in un terzo dei pazienti affetti da pericardite costrittiva (vedi oltre). È importante sottolineare il fatto che questo segno non è patognomonico di malattie del pericardio, ma può essere rilevato in vari tipi di shock ipovolemico, di broncopneumopatia cronica ostruttiva e di embolia polmonare.

Si parla di *tamponamento a bassa pressione* in quelle condizioni in cui la pressione intrapericardica aumenta dai suoi valori normali subatmosferici fino a livelli di 5-10 mmHg; in alcuni casi la pressione venosa centrale è lievemente elevata o normale, mentre quella arteriosa è normale e non vi è polso paradosso. I pazienti in genere sono asintomatici o lamentano lieve astenia e dispnea. L'ecocardiografia consente la diagnosi e la pericardiocentesi migliora il quadro emodinamico e quello clinico.

Diagnosi Il trattamento immediato del tamponamento cardiaco può salvare la vita e pertanto risulta necessario eseguire rapidamente un esame ecocardiografico per stabilire la diagnosi (Fig. 232-2). Quando il versamento pericardico causa tamponamento, all'esame Doppler si evidenzia un marcato aumento della velocità del flusso attraverso le valvole tricuspide e polmonare durante l'inspirazione, mentre si riduce il flusso attraverso la vena polmonare e le valvole mitrale e aortica. Spesso la cavità ventricolare destra ha un diametro ridotto e vi è un collasso telediastolico della parete libera del ventricolo destro e dell'atrio destro. Per porre la diagnosi di versamento o emorragia localizzati come causa di tamponamento pericardico può essere necessario eseguire un ecocardiogramma transesofageo.

TAMPONAMENTO CARDIACO

Il paziente con pericardite dev'essere tenuto sotto costante osservazione a causa del rischio rappresentato dal possibile sviluppo di un versamento. In caso di versamento già in atto, è opportuno procedere al ricovero ospedaliero e al monitoraggio delle pressioni venosa e arteriosa e della frequenza cardiaca; inoltre, devono essere eseguiti frequentemente ecocardiogrammi di controllo.

PERICARDIOCENTESI Se compaiono le manifestazioni cliniche del tamponamento cardiaco deve essere eseguita una pericardiocentesi eco-guidata utilizzando un approccio apicale, parasternale o, più comunemente, sub-xifoideo, in quanto la riduzione dell'elevata pressione intrapericardica può salvare la vita al paziente. Può essere somministrata soluzione fisiologica per via endovenosa durante la preparazione del paziente alla procedura. Prima di rimuovere il versamento va misurata la pressione intrapericardica e la cavità deve essere drenata nel modo più completo possibile. In caso di necessità si può lasciare un piccolo catetere nello spazio pericardico per drenare il liquido eventualmente riaccumulatosi. Il drenaggio chirurgico mediante una minitoracotomia (subxifoidea) può essere necessario in caso di tamponamento ricorrente se devono essere rimossi versamenti localizzati e/o se si rende necessario prelevare un campione bioptico di tessuto per la diagnosi.

Il liquido ottenuto con una pericardiocentesi ha spesso le caratteristiche fisiche di un essudato. Tracce ematiche nel versamento sono generalmente dovute a neoplasie (negli Stati Uniti) e alla tubercolosi (nei Paesi in via di sviluppo), ma possono essere presenti anche nei versamenti associati a malattia reumatica, post-traumi cardiaci oppure post-infarto miocardico, oltre che nella pericardite associata a insufficienza renale o alla dialisi. Un versamento cardiaco con le caratteristiche di un trasudato può essere presente nello scompenso cardiaco.

Il fluido pericardico va analizzato alla ricerca di emazie e leucociti; vanno inoltre effettuati gli studi citologici per la ricerca di cellule neoplastiche e le indagini microscopiche e colturali. La presenza di DNA del bacillo di Koch può essere accertata tramite la PCR. La diagnosi di pericardite tubercolare è però sostenuta fortemente anche da elevati livelli di attività della adenosin deaminidasi (>30 U/l) (vedi Cap. 158).

PERICARDITE ACUTA VIRALE O IDIOPATICA

In alcuni casi di questa comune malattia, sono stati isolati dal liquido pericardico i virus coxsackie A o B, il virus dell'influenza, l'echovirus, i virus della parotite, dell'herpes simplex e della varicella, l'adenovirus, il cytomegalovirus, l'HIVe il virus di Epstein-Barr. In altri casi la pericardite acuta si è manifestata in associazione con malattie di eziologia virale nota ed è stata verosimilmente provocata dallo stesso agente infettivo. Molto spesso

compare dopo un'infezione respiratoria, ma in molti pazienti non si notano particolari associazioni e i tentativi di isolamento diretto dei virus, così come gli studi sierologici, sono negativi. Il versamento pericardico è una comune manifestazione cardiaca dell'infezione da HIV; è in genere secondario a infezione (spesso da micobatteri) o a neoplasie, la più frequente delle quali è il linfoma. In corso di AIDS conclamato il versamento pericardico è associato a una ridotta sopravvivenza (vedi Cap. 182).

Il più delle volte non viene individuata una causa virale e, in questi casi, risulta quindi appropriato il termine *pericardite acuta idiopatica*. La pericardite acuta virale o idiopatica colpisce tutte le età, ma è più comune nei giovani adulti ed è spesso associata a versamento pleurico e a polmonite. La comparsa quasi contemporanea della febbre e di precordialgie a distanza di 10-12 giorni da un'infezione verosimilmente virale costituisce un elemento importante per la diagnosi differenziale tra pericardite acuta e infarto miocardico, in cui il dolore precede la febbre. I sintomi generali sono solitamente di entità lieve o moderata e spesso si apprezza un rumore da sfregamento pericardico. In genere la malattia ha una durata di qualche giorno fino a un massimo di 4 settimane, ma in un quarto circa dei casi si verificano recidive. Le alterazioni elettrocardiografiche del tratto ST solitamente scompaiono dopo una o più settimane, mentre onde T anomale possono persistere per molti anni ed essere quindi fonte di confusione in soggetti che non presentano una chiara storia di pericardite.

Pleurite e polmonite sono frequentemente associate alla pericardite. Un modesto versamento pericardico è comune e sia il tamponamento cardiaco che la pericardite costrittiva sono possibili complicanze. Circa un quarto dei pazienti con pericardite acuta idiopatica presenta una recidiva, un numero minore presenta recidive multiple.

T PERICARDITE ACUTA IDIOPATICA

L'utilizzo di immunoglobuline è risultato efficace nelle pericarditi da adenovirus, CMV e parvovirus; lo stesso vale per l'utilizzo dell'interferone α nella pericardite da virus coxsackie B. Nella pericardite acuta idiopatica non esiste una terapia specifica, ma è consigliato il riposo a letto ed eventualmente un trattamento antinfiammatorio con aspirina (2-4 mg/die). Se questa risulta inefficace, spesso un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) come l'ibuprofene (400-800 mg/die) o la colchicina (0,6 mg due volte/die) risultano efficaci. I corticosteroidi (per es., prednisone 40-80 mg/die) in genere eliminano le manifestazioni cliniche della patologia acuta e possono risultare utili nei pazienti in cui sia stata esclusa una pericardite purulenta batterica e in quelli in cui la pericardite è secondaria a patologie connettivali o a insufficienza renale (vedi oltre). Vanno evitati gli anticoagulanti dato che potrebbero portare a un'emorragia nel sacco pericardico e a un tamponamento cardiaco.

Dopo che il paziente sia rimasto asintomatico e apiretico per circa una settimana, la dose di FANS va gradualmente ridotta. La colchicina può prevenire le recidive, ma se queste sono frequenti e disabilitanti e continuano a verificarsi per oltre 2 anni dall'episodio iniziale e non vengono controllate da boli di alte dosi di corticosteroidi, va presa in considerazione la pericardiectomia.

Sindrome postpericardiotomica La pericardite acuta può presentarsi in una moltitudine di circostanze che hanno un carattere in comune, ovvero un pregresso trauma miocardico che abbia determinato la presenza di sangue nel sacco pericardico. La sindrome può svilupparsi in seguito a interventi cardiochirurgici (sindrome postpericardiotomica), dopo traumi cardiaci penetranti o contusivi (vedi Cap. 233), oppure dopo una perforazione cardiaca da catetere. Raramente può svilupparsi in seguito a un infarto miocardico acuto.

Il quadro clinico può essere scambiato per quello di una pericardite virale acuta o di una forma idiopatica acuta. Il sintomo principale è il dolore, che in genere compare 1-4 settimane dopo la lesione cardiaca (1-3 giorni dopo infarto miocardico) ma a volte a distanza di mesi. Sono frequenti le recidive che possono verificarsi anche dopo 2 o più anni dalla lesione. Altri segni caratteristici sono un'iperpiressia fino a 40 °C, segni di pericardite, di pleurite e di polmonite, che in genere si risolvono in 1-2 settimane. La pericardite rappresenta la lesione più frequente e in genere è di tipo fibrinoso; può determinare un versamento pericardico che spesso è sieroematico e in rari casi provoca tamponamento. È di riscontro frequente una leucocitosi accompagnata da un aumento della VES e da modificazioni elettrocardiografiche tipiche della pericardite acuta.

Non è del tutto chiaro il meccanismo fisiopatologico responsabile di questa sindrome, ma sembra verosimile che essa sia il risultato di una reazione di ipersensibilità verso antigeni che hanno origine dal tessuto miocardico lesionato e/o dal pericardio. Spesso sono presenti in circolo autoanticorpi antisarcolemma miocardico o antifibrille, ma il loro ruolo rimane da definire. Anche le infezioni virali possono essere implicate e spesso nei pazienti che sviluppano questa sindrome dopo un intervento cardiochirurgico si osserva un incremento del titolo anticorpale verso alcuni virus.

Spesso l'unico trattamento efficace è quello con acido acetilsalicilico e analgesici. Il trattamento del versamento pericardico o del tamponamento è gia stato discusso. Quando la malattia è particolarmente attiva e presenta frequenti recidive, la terapia con FANS, colchicina o corticosteroidi in genere è efficace.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Data l'assenza di test specifici, la diagnosi differenziale della *pericardite idiopatica acuta* è essenzialmente basata sul criterio di esclusione; devono quindi essere prese in considerazione tutte le malattie che possono essere associate a una pericardite acuta. Un errore diagnostico comune è quello di confondere una pericardite acuta virale o idiopatica con un infarto miocardico acuto o viceversa. La pericardite acuta fibrinosa associata all'infarto miocardico acuto (vedi Cap. 239) è caratterizzata dalla comparsa di febbre, dolore e rumori di sfregamento nel corso dei primi 4 giorni successivi all'infarto miocardico. La diagnosi è facilitata dal riscontro, nell'infarto miocardico, delle caratteristiche anomalie elettrocardiografiche (comparsa di onde Q, breve sopraslivellamento del tratto ST con alterazioni speculari e precoci modificazioni delle onde T) e dalla valutazione dell'entità dell'aumento degli enzimi miocardici nel siero.

Spesso la pericardite della sindrome postpericardiotomica viene confusa con la pericardite idiopatica, dalla quale può essere differenziata essenzialmente per la successione degli eventi. Quando si manifesta a poche settimane di distanza da un infarto, o da un trauma del torace, da un intervento chirurgico o da una perforazione cardiaca, è giustificato ritenere verosimile l'associazione causale tra i due eventi. In caso di infarto miocardico silente o di mancato rilievo del trauma toracico, può essere impossibile l'inquadramento eziologico della pericardite.

È importante differenziare le *pericarditi da malattie vascolari del collagene* dalle forme idiopatiche acute. La principale diagnosi differenziale riguarda la pericardite dovuta a lupus eritematoso sistemico (LES; vedi Cap. 313) o iatrogeno (procainamide o idralazina). Nelle pericarditi dovute a malattie vascolari del collagene è spesso presente dolore. Tuttavia la pericardite si manifesta con un versamento asintomatico che raramente determina tamponamento cardiaco. Quando la pericardite si manifesta in assenza di altri segni della patologia sottostante, la diagnosi di LES può essere suggerita da un aumento nel titolo degli anticorpi antinucleo. La pericardite acuta è anche una complicanza occasionale dell'*artrite reumatoide*, della *sclerodermia* e della *poliarterite nodosa*, in questi casi sono in genere evidenti altri segni e sintomi di queste patologie. In queste malattie è frequente il riscontro di un versamento pericardico che non provoca sintomi. È importante escludere l'assunzione di procainamide, idralazina, isoniazide, cromolino e minoxidil, dal momento che questi farmaci possono essere responsabili di pericardite acuta. Nella *malattia reumatica* in genere la pericardite è associata a una grave pancardite e sono presenti soffi cardiaci (vedi Cap. 315).

La *pericardite purulenta* è in genere secondaria a interventi chirurgici cardiotoracici, a estensione di un processo infettivo dai polmoni o dalle cavità pleuriche, a rottura dell'esofago nel sacco pericardico, a rottura di un ascesso anulare in corso di endocardite infettiva, oppure può essere dovuta a una setticemia che complica una pericardite asettica. È accompagnata da febbre, brividi, setticemia ed evidenza di un'infezione localizzata altrove, e ha in genere una prognosi negativa. La diagnosi viene posta con l'esame del liquido pericardico. La pericardite acuta può inoltre complicare le infezioni virali, batteriche, micobatteriche e micotiche in corso di infezione da HIV.

La *pericardite da insufficienza renale* (vedi Cap. 274) si verifica in circa un terzo dei pazienti con uremia cronica (*pericardite uremica*), ed è stata riscontrata anche in pazienti sottoposti a terapia dialitica cronica con livelli ematici normali di creatinina e urea; in quest'ultimo caso viene detta *pericardite dialisi-associata*. Questi due tipi di pericardite possono essere di tipo fibrinoso e sono in genere associati a versamenti che possono essere ematici. I rumori di sfregamento pericardico sono un reperto comune, ma il dolore è in genere lieve o assente. Il trattamento con farmaci antinfiammatori e l'intensificazione del trattamento dialitico sono in genere adeguati. In alcuni casi si verifica un tamponamento cardiaco ed è necessaria una pericardiocentesi evacuativa. Nei casi in cui la pericardite da insufficienza renale sia ricorrente o persistente, va creata una finestra pericardica e può essere necessaria la pericardiectomia.

La *pericardite neoplastica* è provocata dall'estensione o invasione di tumori primitivi o metastasi (soprattutto carcinomi polmonari e della mammella, melanomi, leucemie e linfomi) al pericardio; il dolore, le aritmie atriali e il tamponamento cardiaco sono complicanze che si verificano oc-

casionalmente. La diagnosi viene posta con l'esame citologico del liquido pericardico o con la biopsia pericardica. L'*irradiazione mediastinica* a seguito di neoplasie può causare pericardite dopo l'eradicazione del tumore. La pericardite acuta può essere raramente provocata da sifilide, infezioni fungine (istoplasmosi, blastomicosi, aspergillosi e candidosi) e parassitosi (amebiasi, toxoplasmosi, echinococcosi, trichinosi).

VERSAMENTO PERICARDICO CRONICO

Il versamento pericardico cronico si osserva non infrequentemente in pazienti che non presentano una storia antecedente di pericardite acuta. Il versamento in genere non determina sintomi importanti e può essere un riscontro occasionale a una radiografia del torace richiesta nell'ambito dello studio di un paziente che presenta sintomi di una malattia diversa. La tubercolosi è una causa comune (vedi Cap. 158).

Altre cause Il *mixedema* può essere responsabile di un versamento pericardico cronico, che a volte è importante, ma raramente provoca un tamponamento cardiaco. L'ombra cardiaca appare notevolmente ingrandita e l'ecocardiogramma permette di distinguere la cardiomegalia del versamento pericardico. La diagnosi di mixedema può essere confermata dai test di funzione tiroidea (vedi Cap. 335). Il versamento pericardico dovuto a mixedema risponde alla terapia sostitutiva con ormone tiroideo.

Altre cause di versamento pericardico cronico sono rappresentate da neoplasie, LES, artrite reumatoide, infezioni fungine, radioterapia, infezioni piogene e chilopericardio.

L'aspirazione e l'analisi del liquido pericardico sono spesso utili per porre la diagnosi. Il liquido pericardico va analizzato come descritto a pag. 1451. In caso di versamenti ematici, le cause più frequenti sono le neoplasie, la tubercolosi, l'insufficienza renale o un lento gemizio ematico provocato da un aneurisma aortico. La pericardiocentesi può risolvere versamenti anche voluminosi, ma in caso di recidiva si deve ricorrere alla pericardiectomia. L'infusione intrapericardica di agenti sclerosanti o antineoplastici (per es., bleomicina) può essere utile per prevenire il riaccumulo di liquido.

PERICARDITE COSTRITTIVA CRONICA

Questa malattia è provocata dagli esiti cicatriziali di una pericardite fibrinosa o sierofibrinosa acuta o dal riassorbimento di un versamento pericardico cronico, che determinano l'obliterazione della cavità pericardica, con formazione di tessuto di granulazione che lentamente si trasforma in un tessuto cicatriziale che avvolge il cuore e interferisce con il riempimento dei ventricoli. Nei Paesi in via di sviluppo, dove l'infezione ha un'elevata prevalenza, una percentuale elevata di casi ha un'eziologia tubercolare, ma ematici in Nord America questa è attualmente una causa infrequente. La pericardite costrittiva cronica può fare seguito a una pericardite acuta recidivante virale o idiopatica, a un trauma con trombi organizzati, a interventi cardiochirurgici di qualsiasi genere, a irradiazione mediastinica, a infezioni purulente, a istoplasmosi, a neoplasie (particolarmente a carcinomi della mammella, del polmone e linfomi), artrite reumatoide, LES e insufficienza renale cronica con uremia in pazienti sottoposti a dialisi cronica. In molti casi l'eziologia resta sconosciuta e si deve presumere che l'evento iniziale sia stato una pericardite acuta virale o idiopatica, asintomatica o dimenticata.

L'alterazione fisiopatologica principale nei pazienti con pericardite costrittiva cronica è l'ostacolo al riempimento ventricolare da parte di un pericardio rigido e ispessito o di un versamento teso. Tuttavia, nella pericardite costrittiva il riempimento ventricolare non risulta ostacolato in protodiastole, mentre si riduce bruscamente al raggiungimento del limite elastico del pericardio; nel tamponamento cardiaco, invece, la compromissione del riempimento ventricolare persiste per l'intera diastole. In entrambe le condizioni la gittata sistolica è ridotta e le pressioni telediastoliche di entrambi i ventricoli, così come quelle medie atriali e polmonari e quella venosa centrale, sono elevate e presentano pressoché gli stessi valori, con differenze tra una e l'altra inferiori a 5 mmHg. Nonostante queste alterazioni emodinamiche, nella pericardite costrittiva cronica la funzione miocardica può essere normale o solo leggermente ridotta. Tuttavia il processo fibrotico può estendersi al miocardio causando fibrosi e atrofia, e la congestione venosa può quindi essere secondaria agli effetti combinati delle alterazioni pericardiche e miocardiche.

Nella pericardite costrittiva i profili pressori di entrambi gli atri assumono un aspetto a M, con prominenti *x* e *y* discendenti; la *y* discendente, assente o diminuita nel tamponamento cardiaco, è la deflessione più prominente nella pericardite costrittiva e riflette il riempimento rapido precoce dei ventricoli. La *y* discendente viene interrotta da un rapido aumento della pressione atriale in protodiastole quando il riempimento ventricolare viene ostacolato dal pericardio che non si distende. Anche il polso venoso giugulare presenta questi aspetti caratteristici, che possono essere riconosciuti all'ispezione diretta. Nella pericardite costrittiva la curva pressoria ventricolare presenta il caratteristico aspetto a "radice quadrata" nel corso della diastole. Queste alterazioni emodinamiche, anche se caratteristiche, non sono patognomoniche della pericardite costrittiva e possono essere osservate anche nelle miocardiopatie restrittive (vedi Cap. 231) (Tab. 232-2).

MANIFESTAZIONI CLINICHE ED ESAMI STRUMENTALI

Debolezza, affaticamento, aumento ponderale e della circonferenza addominale, disturbi addominali, addome protrudente ed edema sono riscontri comuni. I pazienti hanno un aspetto da malattia cronica e nei casi più avanzati possono essere presenti anasarca, atrofia dei muscoli scheletrici e cachessia. Nella pericardite costrittiva cronica la dispnea è evidente sotto sforzo; spesso si osserva anche una lieve ortopnea. Non si osservano quasi mai episodi di insufficienza ventricolare sinistra (edema polmonare acuto). Il turgore giugulare è evidente e non recede anche dopo intensi trattamenti diuretici e la pressione venosa non si riduce nel corso dell'inspirazione (*segno di Kussmaul*). Quest'ultimo è frequente nella pericardite cronica, ma può essere presente anche nella stenosi della tricuspide, nell'infarto ventricolare destro e nella miocardiopatia restrittiva.

La pressione differenziale è normale o ridotta. In un terzo dei casi è presente polso paradosso (vedi pag. 1450). L'epatomegalia congestizia è sempre evidente e in genere si accompagna a un deterioramento della funzione epatica causando ittero; è comune il riscontro di ascite, che in genere è più grave degli edemi periferici. L'itto puntale è ridotto e può essere presente una retrazione sistolica (*segno di Broadbent*). I toni cardiaci possono essere distanti e spesso si apprezza chiaramente all'apice cardiaco un terzo tono precoce, il cosiddetto "schiocco pericardico" che compare 0,9-0,12 s dopo la chiusura della valvola aortica, ed è dovuto alla brusca cessazione del riempimento ventricolare. Può essere presente anche un soffio sistolico da insufficienza tricuspidalica.

L'*ECG* spesso presenta una riduzione dei voltaggi dei complessi QRS oltre a un appiattimento o a un'inversione delle onde T. In circa un terzo dei pazienti è presente fibrillazione atriale. La *radiografia del torace* mostra un profilo cardiaco normale o leggermente ingrandito; la calcificazione pericardica è più comune nella pericardite tubercolare.

L'assenza dei consueti segni di cardiopatia (soffi e cardiomegalia), associata a epatomegalia e segni di disfunzione epatica con ittero e ascite intrattabile, a volte indirizza verso la diagnosi errata di cirrosi epatica: è sufficiente ispezionare con attenzione le giugulari in tutti i pazienti con ascite ed epatomegalia per evitare questo grave errore. Se con un quadro clinico simile a quello della cirrosi si riscontra un chiaro turgore giugulare, è indispensabile la ricerca accurata di calcificazioni pericardiche con la TC (Fig. 222-8) o la RM, allo scopo di identificare una cardiopatia che può essere trattabile.

L'*ecocardiogramma* bidimensionale transtoracico rivela tipicamente un pericardio ispessito, una dilatazione della vena cava inferiore e delle vene sovraepatiche, oltre a un brusco arresto del riempimento ventricolare in protodiastole con funzione sistolica ventricolare normale e un appiattimento della parete posteriore del ventricolo sinistro. Può essere presente una dilatazione atriale, particolarmente nei pazienti con una fisiologia costrittiva di lunga durata. La velocità di flusso transvalvolare valutata con l'eco-Doppler ha un pattern caratteristico. Durante l'inspirazione si ha una esagerata riduzione della velocità di flusso ematico nelle vene polmonari e attraverso la valvola aortica con una dislocazione verso sinistra del setto interventricolare; durante l'espirazione accade l'opposto. Il flusso diastolico dalla vena cava nell'atrio destro e attraverso la valvola tricuspide aumenta in modo esagerato durante l'inspirazione e diminuisce con l'espirazione (**Fig. 232-5**). Tuttavia l'ecocardiogramma non è in grado di escludere definitivamente la diagnosi di pericardite costrittiva. La TC e la RM cardiaca (**Fig. 232-6**) sono più accurate dell'ecocardiografia nello stabilire la presenza di un ispessimento pericardico o nell'escluderlo. Si ricordi comunque che ispessimento o calcificazioni a livello pericardico non implicano necessariamente la presenza di pericardite costrittiva, dato che in alcuni casi non si associano a una compromissione significativa del riempimento ventricolare.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Come la pericardite costrittiva cronica, il cuore polmonare (vedi Cap. 227) può essere associato a grave ipertensione venosa sistemica senza segni di congestione polmonare; solitamente il cuore non è dilatato e può essere presente un polso paradosso. Tuttavia in presenza di cuore polmonare si rileva in genere una pneumopatia parenchimale avanzata e la pressione venosa *cade* durante l'inspirazione (il segno di Kussmaul, cioè, è negativo). An-

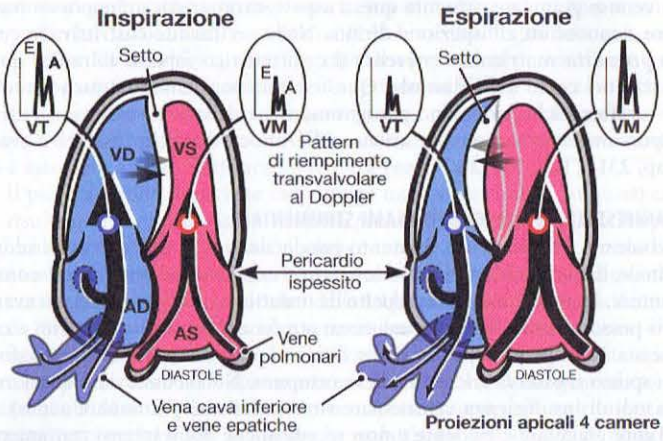


FIGURA 232-5 Pericardite costrittiva. Schema Doppler delle variazioni fasiche con l'inspirazione e l'espirazione nel flusso attraverso la valvola mitrale (VM) e la tricuspide (VT). Le interazioni delle fasi di riempimento ventricolare possono essere valutate con il Doppler-pulsato del flusso transmitralico e transtricuspidalico. (Per gentile concessione di Bernard E. Bulwer, MD.)

che la *stenosi tricuspidale* (vedi Cap. 230) può simulare il quadro di una pericardite costrittiva, con epatomegalia, splenomegalia, distensione venosa e ascite. Tuttavia, anche nella stenosi della tricuspide, come nella stenosi mitralica, vi sono soffi caratteristici. Nella stenosi della tricuspide possono non essere presenti un polso paradosso e una profonda *y* discendente al polso venoso giugulare, il che consente di differenziare tale condizione dalla pericardite cronica costrittiva.

Giacché la pericardite costrittiva può essere curata chirurgicamente, è molto importante differenziarla dalle miocardiopatie restrittive (vedi Cap. 231), che sono caratterizzate da un'alterazione fisiopatologica analoga (ostacolo al riempimento ventricolare). In molti di questi pazienti l'esame ecocardiografico evidenzia un ispessimento della parete ventricolare (Tab. 232-2). Queste miocardiopatie presentano caratteristiche cliniche diverse dalla pericardite costrittiva: un itto ben definito, una cardiomegalia cospicua, ortopnea significativa con episodi di insufficienza ventricolare sinistra, segni di ipertrofia ventricolare sinistra, ritmo di galoppo (invece che un click pericardico), blocchi di branca e in alcuni casi onde Q patologiche all'elettrocardiogramma. I reperti ecocardiografici caratteristici sono utili nella diagnosi differenziale della pericardite costrittiva cronica (vedi sopra). La TC (in genere con mezzo di contrasto) e la RM cardiaca sono fondamentali per distinguere la pericardite costrittiva cronica dalla miocardiopatia restrittiva: nella seconda, infatti, le pareti ventricolari sono ipertrofiche, mentre nella prima il pericardio è ispessito e in alcuni casi calcifico. Quando un paziente affetto da scompenso cardiaco congestizio progressivo, disabilitante e non responsivo alla terapia, presenta un qualsiasi carattere della cardiopatia costrittiva vanno eseguiti un ecocardiogramma per valutare gli effetti respiratori sul flusso transvalvolare, e TC e RM al fine di individuare o escludere una pericardite costrittiva, dato che questa in genere è trattabile.

T PERICARDITE COSTRITTIVA

La resezione pericardica è l'unico trattamento definitivo nella pericardite costrittiva, ma la restrizione dell'apporto dietetico di sodio e i diuretici sono utili nella preparazione all'intervento. Nei pazienti di età superiore a 50 anni va eseguita una coronarografia preoperatoria per escludere una coronaropatia concomitante. I benefici derivati dalla pericardiectomia sono in genere progressivi nell'arco di alcuni mesi. I rischi connessi a un intervento del genere dipendono dalla profondità dei depositi calcifici a livello miocardico, dalla gravità dell'atrofia miocardica, dalla presenza di una compromissione secondaria della funzione epatica e/o renale e dalle condizioni cliniche generali del paziente. La mortalità intraoperatoria è nell'ordine del 5-10%; essendo maggiore nei pazienti con malattia più grave o in stadio più avanzato, ne deriva che il ricorso alla terapia chirurgica è più indicato in fase relativamente precoce.

Pericardite subacuta sierosa costrittiva Questa forma è caratterizzata dall'associazione di un importante versamento pericardico e di una costrizione cardiaca prodotta da un significativo ispessimento dei foglietti pericardici; il quadro clinico assomma quindi le caratteristiche del versamento pericardico, che può provocare una compressione cardiaca, e quelle della costrizione pericardica. In genere è causata dalla tubercolosi (vedi oltre) oppure da attacchi recidivanti di pericardite idiopatica acuta, da terapie radianti o traumi, insufficienza renale, neoplasie e sclerodermia. Solitamente si osserva cardiomegalia con polso paradosso e curva di pressione atriale e venogiugulare caratterizzata da prominenza della *x* discendente (in assenza di evidente collasso di *y*). Dopo la pericardiocentesi il quadro clinico può variare da quello tipico del tamponamento cardiaco a quello della pericardite costrittiva, con la comparsa di un aspetto a "radice quadrata" della curva pressoria ventricolare e di una prominenza della *y* discendente nei tracciati del polso venoso giugulare e della pressione atriale. Inoltre, la pressione intrapericardica e la pressione venosa centrale possono ridursi, ma non fino ai valori normali. La diagnosi può essere posta mediante pericardiocentesi seguita da una biopsia pericardica. Nella maggior parte dei pazienti questa pericardite evolve verso la forma costrittiva della malattia. La terapia chirurgica è in genere efficace e consiste nell'ampia escissione di entrambi i foglietti pericardici.

Patologia pericardica tubercolare Questa infezione cronica è una causa comune di versamento pericardico cronico anche se in misura minore negli Stati Uniti rispetto ad Africa, Asia, Medio Oriente e altri Paesi in via di sviluppo dove la tubercolosi attiva è endemica (vedi Cap. 158). Il quadro clinico è quello di una patologia cronica sistemica in un paziente con versamento pericardico. È importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti con tubercolosi nota, infezione da HIV, febbre, dolore toracico, calo ponderale e ingrandimento del profilo cardiaco di origine indeterminata. Dato che il trattamento è piuttosto efficace, non riconoscere un versamento pericardico tubercolare può avere gravi conseguenze. Se l'eziologia del versamento pericardico cronico rimane oscura nonostante un'analisi dettagliata del fluido pericardico (vedi sopra), va eseguito un prelievo bioptico preferibilmente tramite una minitoracotomia. Se viene a mancare l'evidenza definitiva dell'eziologia tubercolare, ma il campione presenta granulomi con necrosi caseosa, è comunque indicata la terapia antitubercolare.

Se il campione bioptico mostra evidenza di un ispessimento pericardico è indicata l'esecuzione di una pericardiectomia al fine di prevenire lo sviluppo di una costrizione, una seria complicanza della tubercolosi che si verifica in circa la metà dei pazienti con versamento pericardico tubercolare nonostante il trattamento chemioterapico e con corticosteroidi. La costrizione cardiaca tubercolare va trattata chirurgicamente con un trattamento chemioterapico antitubercolare in atto. Molti pazienti sviluppano una pericardite subacuta sierosa costrittiva.

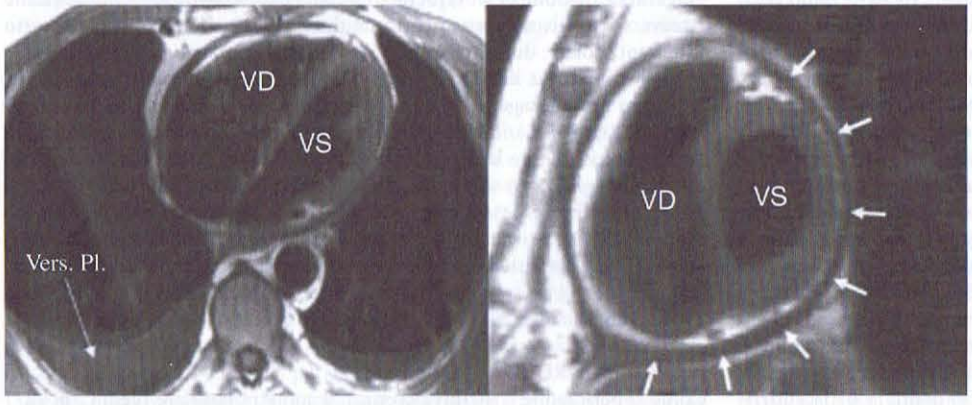


FIGURA 232-6 Risonanza magnetica cardiaca in un paziente con pericardite costrittiva. Sulla destra la proiezione basale in asse corto dei ventricoli mostra il pericardio ispessito che circonda il cuore (*frecce*). Sulla sinistra la proiezione transassiale mostra nuovamente il pericardio ispessito particolarmente sul cuore destro, ma anche un versamento pleurico (Vers. pl.). VS, ventricolo sinistro; VD, ventricolo destro. [*Da:* D Pennell: Cardiovascular magnetic resonance, in DP Zipes et al. (eds), *Braunwald's Heart Disease*, 7ª ed. Philadelphia, Elsevier, 2005.]

ALTRE MALATTIE DEL PERICARDIO

Le *cisti pericardiche* causano deformazioni arrotondate o lobulate del profilo cardiaco che interessano frequentemente l'angolo cardiofrenico destro. Non provocano sintomi, ma sono importanti per quanto riguarda la diagnosi differenziale con i tumori, gli aneurismi ventricolari o la cardiomegalia massiva. I *tumori* del pe-

ricardio sono in genere secondari a neoplasie maligne che originano nel mediastino o lo invadono, e comprendendono carcinomi bronchiali e mammari, linfomi e melanomi. Il tumore *primitivo* più comune è il mesotelioma. Il quadro clinico caratteristico nei casi di tumore pericardico maligno è quello di un versamento pericardico, spesso ematico, che si sviluppa con lentezza. A volte è necessario ricorrere all'esplorazione chirurgica per stabilire la diagnosi definitiva e procedere al trattamento con intento curativo o, più frequentemente, per istituire una terapia palliativa.

BIBLIOGRAFIA

AXEL L: Assessment of pericardial disease by magnetic resonance and computed tomography. J Magn Reson Imaging 19:816, 2004

HOIT BD: Management of effusive and constrictive pericardial heart disease. Circulation 105:2939, 2002

LANGE RA, HILLIS LD: Acute pericarditis. N Engl J Med 351:2195, 2004

LEWINTER M, KABBANI S: Pericardial diseases, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, D Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008

MAISCH B et al: Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary: the Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 25:587, 2004

MAYOSI BM et al: Tuberculous pericarditis. Circulation 112:3608, 2005

RAJAGOPALAN N et al: Comparison of new Doppler echocardiographic methods to differentiate constrictive pericardial heart disease and restrictive cardiomyopathy. Am J Cardiol 87:86, 2001

233 Neoplasie e lesioni cardiache

Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci

TUMORI DEL CUORE

TUMORI PRIMITIVI

I tumori primitivi del cuore sono rari. Dal punto di vista istologico circa tre quarti sono benigni, più della metà dei quali sono mixomi. I tumori maligni, nella maggior parte dei casi sarcomi, costituiscono, invece, il 25% dei tumori cardiaci primitivi (Tab. 233-1). Poiché tutti i tumori cardiaci, indipendentemente dalla tipologia istologica, possono potenzialmente essere letali, e dal momento che molti sono, oggi giorno, trattabili per via chirurgica, è necessario che la diagnosi sia fatta il più presto possibile.

Quadro clinico I tumori cardiaci si possono presentare con un ampio spettro di manifestazioni cardiache e non-cardiache, che dipendono in larga parte dalla localizzazione e dalla grandezza del tumore. Molte manifestazioni presentano peculiarità atipiche che sono proprie delle più comuni forme di malattie cardiache, come per esempio dolore toracico, sincope, scompenso cardiaco, soffi, aritmia, disturbi di conduzione e versamento pericardico con o senza tamponamento. Tali tumori possono inoltre manifestarsi sotto forma di fenomeni embolici e sintomi costituzionali.

Mixoma I mixomi rappresentano il tipo più comune di tumore cardiaco primitivo e costituiscono circa il 30-50% di tutte le neoplasie cardiache rilevabili all'autopsia e circa il 75% dei tumori cardiaci trattati chirurgicamente. Interessano tutte le fasce d'età, con maggiore frequenza dalla terza alla sesta decade e con una predilezione per il sesso femminile. I mixomi sono per il 90% circa sporadici, mentre i restanti sono ereditari a trasmissione autosomica dominante. La forma ereditaria spesso si presenta come parte di una sindrome complessa (complesso di Carney) che comprende: 1) mixomi (cardiaci, cutanei e/o mammari); 2) pigmentazione cutanea a chiazze (lentiggini e/o nevi pigmentati); 3) iperattività endocrina (noduli surrenali associati o meno alla sindrome di Cushing, tumori testicolari e/o adenomi ipofisari associati a gigantismo o acromegalia). Sono state individuate precise sindromi cliniche: la *sindrome NAME* (*n*evi pigmentati, mixoma *a*triale, neurofibroma *m*ixoide, *e*felidi) e la *sindrome LAMB* (*l*entiggini, *m*ixoma *a*triale, nevi *b*lu) sebbene questi rappresentino probabilmente dei sottoinsiemi del complesso di Carney, la cui base genetica non è stata completamente chiarita. In ogni caso i pazienti presentano frequentemente mutazioni nel gene oncosoppressore *PRKAR1A*, che codifica per la subunità regolatrice di tipo I-α della proteinchinasi A.

TABELLA 233-1 INCIDENZA RELATIVA DEI TUMORI CARDIACI PRIMITIVI

Tipo	Numero	%
Benigni	199	58,0
Mixoma	114	33,2
Rabdomioma	20	5,8
Fibroma	20	5,8
Emangioma	17	5,0
Tumori del nodo atrioventricolare	10	2,9
A cellule granulari	4	1,2
Lipoma	2	0,6
Paraganglioma	2	0,6
Amartoma miocitico	2	0,6
Miocardiopatia istiocitoide	2	0,6
Pseudotumore infiammatorio	2	0,6
Altri tumori benigni	4	1,2
Maligni	144	42,0
Sarcoma	137	39,9
Linfoma	7	2,1

Fonte: A Burke, R Virmani, *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Heart and Great Vessels*, Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology 1996, p. 231; con modifiche.

Dal punto di vista anatomopatologico i mixomi sono strutture gelatinose costituite da cellule mixomatose immerse in una struttura ricca di glicosaminoglicani. Molti sono peduncolati su un asse fibrovascolare e presentano un diametro medio di circa 4-8 cm. La maggior parte dei mixomi sporadici è localizzata negli atri, in particolare nel sinistro, originando a livello del setto interatriale in prossimità della fossa ovale. A differenza dei mixomi sporadici, i mixomi ereditari o associati a sindromi tumorali tendono a colpire i soggetti più giovani e sono spesso multipli. Oltre a ciò, possono essere localizzati a livello ventricolare e ricorrere con maggiore probabilità dopo una prima asportazione.

I mixomi si manifestano spesso con segni e sintomi di ostruzione, più frequentemente con un quadro clinico simile a quello di una valvulopatia mitralica o di una stenosi, dovuto a prolasso tumorale nell'orifizio mitralico o a insufficienza conseguente a una lesione valvolare indotta da tumore. I mixomi ventricolari possono causare un'ostruzione all'efflusso simile a quella causata dalle stenosi subaortiche o sottopolmonari. I sintomi e i segni dei mixomi possono manifestarsi all'improvviso o essere correlati alla posizione, in base all'affetto della gravità sulla posizione del tumore. Un caratteristico suono a bassa frequenza, denominato "tumor plop", può essere riconosciuto all'auscultazione, durante la proto- o mesodiastole, e si ritiene sia una conseguenza dell'impatto della massa tumorale contro la valvola mitralica o la parete ventricolare. I mixomi possono anche presentarsi con emboli periferici o polmonari o sotto forma di sintomi costituzionali, quali febbre, calo ponderale, cachessia, malessere, artralgie, eruzione cutanea, ippocratismo digitale, fenomeno di Raynaud, ipergammaglobulinemia, anemia, policitemia, leucocitosi, aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES), trombocitopenia o trombocitosi. È frequente la mancata diagnosi di questa neoplasia, che viene inquadrata come endocardite, collagenopatia o sindrome paraneoplastica.

L'ecocardiografia bidimensionale transtoracica o transesofagea è estremamente utile nella diagnosi di mixoma cardiaco e consente di identificare la sede del tumore, i rapporti con le pareti cardiache e le sue dimensioni, elementi estremamente importanti per l'intervento chirurgico (Fig. 233-1). La tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM) permettono di acquisire utili informazioni in merito alle dimensioni, alla morfologia e alle caratteristiche di superficie del tumore (Fig. 233-2).

Il cateterismo cardiaco e l'angiografia erano in passato praticati di routine prima della rimozione chirurgica del tumore; attualmente, però, non sono più considerati necessari, qualora sia possibile ottenere una sufficiente documentazione non invasiva e si possa escludere il rischio di coronaropatia. Inoltre, il cateterismo della camera cardiaca dalla quale il tumore si origina comporta il rischio di embolizzazione tumorale. Poiché i mixomi possono comparire su base ereditaria, è indicato lo screening ecocardiografico dei parenti di primo grado, soprattutto se il paziente è giovane o presenta tumori multipli o altri segni di sindrome da mixoma.

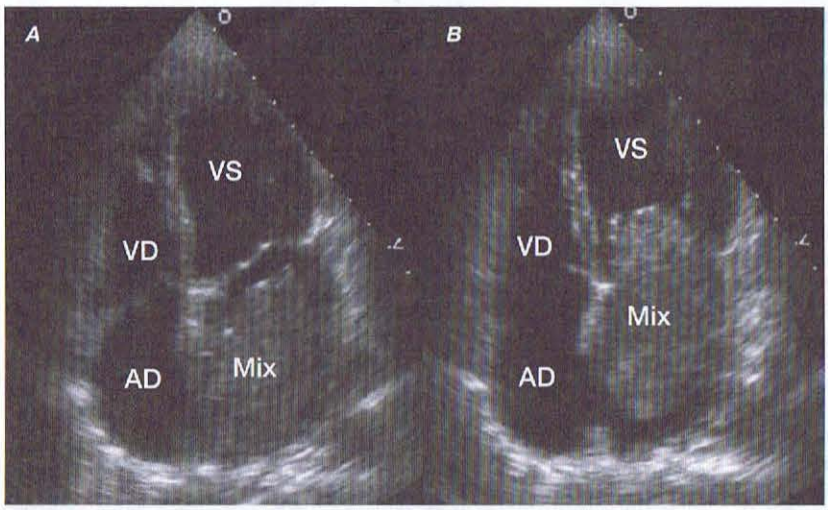


FIGURA 233-1 Ecocardiogramma transtoracico che mostra un grande mixoma atriale. Il mixoma (Mix) riempie l'intero atrio sinistro in sistole (***A***) e prolassa attraverso la valvola mitrale e nel ventricolo sinistro (VS) durante la diastole (***B***). AD, atrio destro; VD, ventricolo destro. (Per gentile concessione del Dr. Michael Tsang.)

TUMORE PRIMITIVO

L'intervento chirurgico di escissione mediante bypass cardiopolmonare risulta indicato indipendentemente dalle dimensioni del tumore ed è solitamente risolutivo. Il mixoma si ripresenta nel 12-22% circa dei casi di origine familiare e in circa l'1-2% dei casi sporadici; eventuali recidive del tumore sono dovute probabilmente a lesioni multifocali nel primo caso e a escissione incompleta nel secondo.

Altri tumori benigni I *lipomi* cardiaci, anche se relativamente comuni, rappresentano in genere dei riscontri autoptici occasionali; tuttavia possono raggiungere dimensioni di 15 cm e provocare sintomi dovuti a interferenze meccaniche con la funzione cardiaca, aritmie o disturbi di conduzione, oppure determinare anomalie del profilo cardiaco alla radiografia del torace. I *fibroelastomi papillari* sono i tumori più comuni alle valvole cardiache. Sebbene siano di solito clinicamente silenti, possono causare disfunzioni valvolari e dar vita a emboli distali, risultanti in attacchi ischemici transitori, ictus o infarto miocardico. Per tale motivo, questi tumori dovrebbero essere rimossi chirurgicamente anche quando asintomatici. I *rabdomiomi* e i *fibromi* sono le neoplasie cardiache più comuni nei neonati e nei bambini e di solito interessano i ventricoli, dove possono provocare ostruzione meccanica al flusso sanguigno, simulando, pertanto, stenosi valvolare, scompenso cardiaco congestizio, miocardiopatia restrittiva o ipertrofica, o pericardite costrittiva. I rabdomiomi, probabilmente formazioni amartomatose, sono nel 90% dei casi multipli e risultano fortemente associati alla sclerosi tuberosa. Questi tumori hanno una tendenza a regredire completamente o parzialmente: solo quelli che causano ostruzione richiedono la resezione chirurgica. I fibromi sono di solito singoli e spesso calcificati, tendono a crescere e a causare sintomi ostruttivi, e dovrebbero essere asportati chirurgicamente. I *mesoteliomi* e gli *emangiomi* sono piccoli tumori, spesso a sede intramiocardica, che possono provocare disturbi della conduzione atrioventricolare e anche morte improvvisa, per la loro tendenza a localizzarsi nella regione del nodo atrioventricolare. Altri tumori benigni interessanti il cuore comprendono il *teratoma*, il *chemodectoma*, il *neurilemmoma*, il *mioblastoma a cellule granulari* e le *cisti broncogene*.

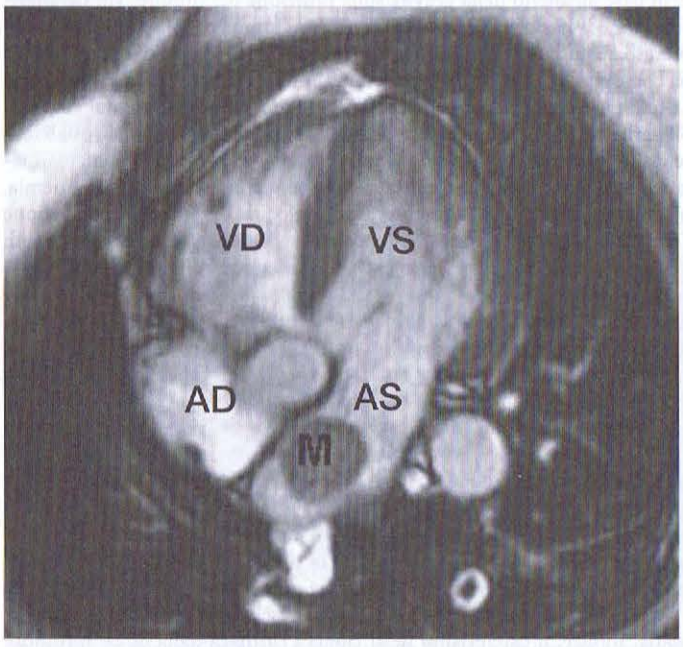


FIGURA 233-2 RM cardiaca che mostra una massa arrotondata (M) all'interno dell'atrio sinistro (AS). La valutazione anatomopatologica al momento dell'intervento ha mostrato che si trattava di un mixoma atriale. VS, ventricolo sinistro; AD, atrio destro; VD, ventricolo destro.

Sarcomi I sarcomi cardiaci possono essere di diverso tipo istologico, ma in genere presentano un decorso clinico caratterizzato da un rapido deterioramento che provoca la morte del paziente nel corso di settimane o di mesi dall'inizio dei sintomi, come risultato della compromissione emodinamica, dell'invasione locale o delle metastasi a distanza. In genere i sarcomi interessano le sezioni destre del cuore e, a causa del loro rapido accrescimento, provocano l'invasione dello spazio pericardico e l'ostruzione delle camere cardiache o delle vene cave. Talvolta, tuttavia, possono essere localizzati a sinistra del cuore ed essere scambiati per mixomi.

SARCOMI

Questi tumori, quando si manifestano clinicamente, spesso presentano una disseminazione tale da non essere più suscettibili di intervento chirurgico. Nonostante i tentativi di terapia chirurgica palliativa, di radioterapia e di chemioterapia, la prognosi globale dei sarcomi cardiaci è sfavorevole: l'unica eccezione sembra essere rappresentata dai linfosarcomi, che possono rispondere bene a una combinazione di chemioterapia e radioterapia.

METASTASI CARDIACHE DI ALTRI TUMORI

Le metastasi cardiache sono molto più comuni dei tumori cardiaci primitivi e, considerati i successi terapeutici che consentono di prolungare la vita dei pazienti colpiti da varie forme di neoplasie maligne, è verosimile un incremento della loro incidenza. Anche se tutti i tumori maligni possono provocare metastasi cardiache, con una frequenza che varia dall'1 al 20% di tutte le patologie tumorali, l'incidenza è particolarmente elevata nel melanoma e, in misura leggermente inferiore, nelle leucemie e nei linfomi. In termini di numeri assoluti, però, sono più frequenti le metastasi da carcinoma mammario e del polmone, il che riflette semplicemente la preponderante incidenza di questi due tipi di tumore. In caso di neoplasia con metastasi diffuse, si osservano quasi sempre metastasi cardiache, soprattutto se la neoplasia primitiva ha sede nella cavità toracica; in rari casi le metastasi cardiache rappresentano la prima manifestazione di un processo neoplastico extratoracico.

Le metastasi cardiache possono svilupparsi attraverso il torrente circolatorio, i linfatici e per interessamento diretto; in genere sono rappresentate da piccoli noduli di consistenza aumentata o da un'infiltrazione diffusa (soprattutto nel caso dei sarcomi o nelle neoplasie ematologiche). Sono coinvolti, in ordine di frequenza decrescente, il pericardio, il miocardio e, raramente, l'endocardio o le valvole.

Le metastasi cardiache sono clinicamente manifeste solo nel 10% dei casi e raramente sono causa di morte. Nella maggior parte dei casi esse compaiono quando una neoplasia maligna è già evidente. Le metastasi cardiache sintomatiche possono causare un gran numero di manifestazioni cliniche, quali dispnea, segni di pericardite acuta e tamponamento cardiaco, tachiaritmia ectopica, arresto cardiaco, insufficienza cardiaca congestizia e cardiomegalia alla radiografia del torace. Come nel caso dei tumori cardiaci primitivi, il quadro clinico riflette la localizzazione e le dimensioni del tumore piuttosto che le caratteristiche istologiche. Molti di questi segni e sintomi possono anche derivare da miocardite, pericardite o miocardiopatia indotta da radioterapia o chemioterapia.

I referti elettrocardiografici (ECG) sono aspecifici. Alla radiografia del torace, l'ombra cardiaca si presenta molto spesso normale, ma in alcuni casi può risultare allargata o mostrare un profilo insolito. L'ecocardiografia è utile per identificare versamenti pericardici e per visualizzare metastasi più am-

pie, sebbene la TC e la scintigrafia radionuclide con gallio o tallio può più chiaramente definire la massa tumorale. La RM cardiaca offre immagini di alta qualità e ha un ruolo centrale nella valutazione diagnostica delle metastasi e neoplasie cardiache in generale. La pericardiocentesi può consentire una diagnosi citologica specifica nei pazienti con versamenti pericardici maligni. L'angiografia, invece, è raramente necessaria, anche se può delineare singole lesioni.

T METASTASI CARDIACHE

La maggior parte dei pazienti con metastasi cardiache è interessata da tumori ampiamente diffusi e quindi la terapia generalmente consiste nel trattamento della neoplasia primitiva. Un versamento pericardico maligno va drenato tramite pericardiocentesi. La concomitante instillazione di un agente sclerosante (per es., tetraciclina) può ritardare o prevenire il riaccumulo del versamento, mentre la creazione di una finestra pericardica consente il drenaggio del versamento verso lo spazio pleurico.

LESIONI TRAUMATICHE DEL CUORE

Le lesioni traumatiche al cuore possono essere causate sia da lesioni penetranti che non penetranti. Le *lesioni penetranti* molto spesso sono causate da colpi di arma da fuoco o tagli di coltello, e il punto d'ingresso è di solito ovvio. Le *lesioni non penetranti* molto spesso sono dovute a incidenti automobilistici, causate da una rapida decelerazione o dall'impatto del torace contro il volante dell'automobile e possono essere associate a gravi lesioni cardiache anche in assenza di segni esterni di lesione toracica.

Le *contusioni miocardiche* sono le più comuni forme di lesione cardiaca non penetrante e possono inizialmente non essere diagnosticate nei pazienti che hanno subìto un trauma, poiché l'attenzione clinica viene diretta verso altre lesioni più evidenti. La necrosi miocardica può verificarsi come conseguenza diretta della lesione o a seguito della lacerazione coronarica o della trombosi. La contusione miocardica è patologicamente simile all'infarto miocardico e può essere associata ad aritmie atriali o ventricolari, a disturbi di conduzione, come il blocco di branca, o a un quadro elettrocardiografico simile a quello dell'infarto o della pericardite. Perciò in un paziente che ha subìto una lesione, è importante considerare la contusione come causa di altrimenti inspiegabili alterazioni elettrocardiografiche. I livelli sierici di creatinchinasi MB (CK-MB) sono elevati nel 20% circa dei pazienti che hanno subìto una lesione toracica, ma possono essere falsamente elevati in presenza di gravi lesioni muscoloscheletriche. I livelli di troponina cardiaca rappresentano un indicatore diagnostico più specifico per identificare lesioni cardiache in questo contesto. L'ecocardiografia è utile per individuare sequele strutturali e funzionali di contusioni, incluse anomalie del movimento parietale, versamento pericardico, disfunzione valvolare e rottura ventricolare. Sebbene la scintigrafia risulti utile nell'individuare la contusione miocardica, il suo ruolo è limitato, data la possibilità di utilizzare l'ecocardiografia.

La rottura delle valvole cardiache o delle strutture di supporto, più comunemente della valvola tricuspide o mitrale, conduce a un'insufficienza valvolare acuta. Questa complicanza è di solito preannunciata dallo sviluppo di un intenso soffio che può essere associato a scompenso cardiaco rapidamente progressivo, il quale, a sua volta, può essere diagnosticato dall'ecocardiografia transtoracica o transesofagea.

La più grave conseguenza derivante da un trauma non penetrante è la rottura del miocardio che può essere causa di emopericardio, tamponamento cardiaco (rottura della parete libera) o shunt intracardiaco (rottura del setto ventricolare). Sebbene generalmente fatale, fino al 40% dei pazienti con rottura del cuore vengono mantenuti in vita abbastanza a lungo da consentire il raggiungimento di un centro specialistico. L'emopericardio può anche verificarsi in seguito alla lacerazione di un vaso pericardico o di un'arteria coronarica. Inoltre un versamento pericardico si può sviluppare nel corso di settimane o anche mesi, in seguito a una lesione toracica da urto, come manifestazione della sindrome da lesione post-cardiaca, che somiglia alla sindrome post-pericardiotomica (vedi Cap. 232).

Le lesioni non penetranti al torace, apparentemente non gravi, possono causare fibrillazione ventricolare anche in assenza di evidenti segni di lesione. Questa sindrome, nota come *commotio cordis*, si verifica molto spesso in adolescenti nel corso dell'attività sportiva (per es., baseball, hockey, calcio e lacrosse) e probabilmente deriva da un impatto alla parete toracica, al di sopra del cuore, durante la fase suscettibile della ripolarizzazione appena prima del picco dell'onda T. Naturalmente la sopravvivenza dipende dalla rapidità della defibrillazione.

Un improvviso trauma emotivo o fisiologico può causare una miocardiopatia transitoria, caratterizzata da disfunzione della parte media e dell'apice del ventricolo sinistro con funzione iperdinamica alla base ventricolare. Questa sindrome, nota come *sindrome di Tako-Tsubo* o *sindrome da deformazione a palla dell'apice* è più comune nelle donne e di solito si presenta con dolori al torace, sopraslivellamento anteriore del segmento ST, enzimi cardiaci leggermente elevati nonostante l'assenza di significativa coronaropatia epicardica. La fisiopatologia di questa sindrome è probabilmente legata all'eccesso di catecolamine e al vasospasmo coronarico. La prognosi è favorevole e la risoluzione completa e spontanea della disfunzione ventricolare si verifica di solito nel corso di alcune settimane.

La rottura dell'aorta, appena al di sopra della valvola aortica o a livello del legamento arterioso, è una comune conseguenza di lesioni toraciche non penetranti, oltre a essere la più comune lesione della decelerazione vascolare. La presentazione clinica è simile a quella della dissezione aortica (vedi Cap. 242). Possono essere presenti un incremento della pressione arteriosa e dell'ampiezza del polso a livello degli arti superiori e una riduzione di questi parametri a livello degli arti inferiori; la radiografia del torace può evidenziare un allargamento del mediastino. A volte la rottura dell'aorta è limitata all'avventizia, che causa un falso o pseudoaneurisma, la cui diagnosi può avvenire anche mesi o anni dopo la lesione.

Le *lesioni cardiache penetranti* prodotte da coltelli o proiettili di solito provocano un rapido deterioramento clinico e, frequentemente, la morte a causa dell'emopericardio/tamponamento pericardico o della forte emorragia. Nonostante ciò, circa la metà di questi pazienti può sopravvivere quanto basta per raggiungere un centro specialistico se si procede a un'immediata rianimazione. La prognosi in questi pazienti è connessa al meccanismo della lesione, alla loro condizione clinica al momento della manifestazione e alle specifiche camere cardiache coinvolte. La perforazione iatrogena cardiaca o arterocoronarica, una complicanza che può verificarsi durante il posizionamento dei cateteri venosi centrali o intracardiaci o durante l'impianto di pacemaker o stent intracoronarici, è associata a una prognosi migliore rispetto alle altre forme di lesione cardiaca penetrante. La lacerazione di un grande vaso in seguito a lesione penetrante comporta di solito sviluppo di emotorace e, raramente, di emopericardio. La formazione di ematoma locale può comprimere i vasi maggiori e produrre sintomi ischemici, e fistole atrioventricolari che possono svilupparsi, provocando a volte scompensi cardiaci ad alta portata.

Occasionalmente, i pazienti che sopravvivono a lesioni cardiache penetranti possono successivamente presentare nuovamente un soffio al cuore o scompensi cardiaci a causa del rigurgito mitrale o di uno shunt intracardiaco (per es., anomalia al setto ventricolare o atriale, fistola aortopolmonare o arterovenosa coronarica), che possono non essere stati diagnosticati al momento dell'incidente o perché sviluppatisi successivamente. Per questa ragione, i pazienti che subiscono tali lesioni devono essere esaminati attentamente molte settimane dopo l'incidente e in particolar modo, se si sospetta una complicanza meccanica, è utile ricorrere all'ecocardiografia o al cateterismo cardiaco.

T LESIONI TRAUMATICHE DEL CUORE

Il trattamento di una contusione miocardica non complicata è simile a quello dell'infarto miocardico, anche se la terapia anticoagulante è controindicata, e dovrebbe includere il monitoraggio per il controllo delle aritmie e delle complicanze meccaniche come la rottura del cuore (vedi Cap. 239). Lo scompenso miocardico acuto causato da lacerazione valvolare di solito richiede un intervento chirurgico d'urgenza. Una toracotomia immediata deve essere eseguita nella maggior parte dei casi di lesioni penetranti o se vi è evidenza di tamponamento cardiaco e/o shock, indipendentemente dal tipo di trauma. La pericardiocentesi può essere d'aiuto nei pazienti con tamponamento, ma di solito è solo una manovra temporanea in attesa dell'intervento chirurgico. L'emorragia pericardica spesso conduce a costrizione (vedi Cap. 232), che deve essere trattata mediante decorticazione.

BIBLIOGRAFIA

MATTOX KL: Traumatic heart disease, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, DP Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005

PRETRE R, CHILCOTT M: Blunt trauma to the heart and great vessels. N Engl J Med 336:626, 1997

REYMAN K: Cardiac myxomas. N Engl J Med 333:1610, 1995

RHEE PM et al: Penetrating cardiac injuries: A population-based study. J Trauma 45:366, 1998

SABATINE M, SCHOEN F: Primary tumors of the heart, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, DP Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005

SIMMERS TA et al: Traumatic papillary muscle rupture. Ann Thorac Surg 72:257, 2001
SYBRANDY KC et al: Diagnosing cardiac contusion: Old wisdom and new insights. Heart 89:485, 2003
TYBURSKI JG et al: Factors affecting prognosis with penetrating wounds of the heart. J Trauma 48:587, 2000
VAUGHAN CJ et al: Tumors and the heart: Molecular genetic advances. Curr Opin Cardiol 16:195, 2001

234 Manifestazioni cardiache di malattie sistemiche

Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci

Le più comuni malattie sistemiche associate alle manifestazioni cardiache sono riassunte nella tabella 234-1.

DIABETE MELLITO

(Vedi anche Cap. 338) Il diabete mellito, insulino- e non insulino-dipendente, è un fattore di rischio indipendente per la malattia coronarica (MC; vedi Cap. 235), in quanto è responsabile da solo del 14-50% dei nuovi casi di malattie cardiovascolari. La coronaropatia rappresenta, inoltre, la principale causa di mortalità nei soggetti adulti affetti da diabete mellito. Nei pazienti diabetici, invece, la sua incidenza è correlata alla durata del diabete e al livello di controllo della glicemia; la sua patogenesi comporta disfunzione endoteliale, un aumento della perossidazione lipoproteica e dell'infiammazione, uno stato protrombotico e alterazioni metaboliche associate.

I pazienti diabetici non solo sono più soggetti a infarto miocardico, ma possono essere colpiti da un numero maggiore di manifestazioni della MC; inoltre l'infarto tende a essere più esteso e l'insorgenza di complicanze postinfartuali, quali insufficienza cardiaca, shock e morte, è più probabile rispetto ai non diabetici. Un aspetto di notevole importanza è che i diabetici sono più soggetti ad avere sintomi ischemici atipici, per cui nausea, dispnea, edema polmonare, aritmie, arresto cardiaco o sincope potrebbero essere considerati come sintomi dell'angina. Inoltre, l'"ischemia silente", conseguente a disfunzioni del sistema nervoso autonomo, è più comune nei diabetici e spiega fino al 50% degli episodi ischemici. Per questo motivo, la soglia per sospettare la diagnosi di coronaropatia nei pazienti diabetici dev'essere bassa. Il trattamento dei diabetici affetti da MC deve includere la gestione aggressiva dei fattori di rischio (vedi Cap. 338). La terapia farmacologica e la rivascolarizzazione sono simili nei diabetici e non diabetici, a eccezione del fatto che i primi presentano una maggiore morbilità e mortalità legata alla rivascolarizzazione, un elevato rischio di ristenosi dopo l'intervento coronarico percutaneo (*percutaneous coronary intervention*, PCI) e probabilmente rispondono meglio a un intervento di bypass chirurgico rispetto al PCI in presenza di malattie coronariche multivasali.

I pazienti con diabete mellito possono presentare anche alterate funzioni sistoliche e diastoliche ventricolari sinistre, che riflettono concomitanti malattie coronariche epicardiache, ipertensione, malattie microvascolari coronariche, disfunzione endoteliale, ipertrofia ventricolare e disfunzioni autonome. Una miocardiopatia restrittiva può essere associata a un anomalo rilasciamento miocardico accompagnato da un aumento delle pressioni di riempimento ventricolare. Dal punto di vista istologico, si osserva fibrosi interstiziale e le arterie intramurali possono manifestare un ispessimento dell'intima, con deposizione di sostanza ialina e alterazioni infiammatorie. Nei soggetti diabetici il rischio di insufficienza cardiaca risulta maggiore, e ciò probabilmente contribuisce alla loro eccessiva morbilità e mortalità cardiovascolare. Sembra che l'insulino-terapia possa determinare un miglioramento delle disfunzioni miocardiche derivanti dal diabete.

MALNUTRIZIONE E CARENZA VITAMINICA

Malnutrizione (Vedi anche Cap. 72) Nei soggetti in cui l'assunzione di proteine e calorie è gravemente carente, il cuore può assumere un aspetto assottigliato, biancastro e ipocinetico con evidenza di atrofia delle miofibrille ed edema interstiziale. La pressione sistolica, la portata e la pressione differenziale sono ridotte. Si osserva frequentemente un edema generalizzato dovuto a una serie di fattori, come la riduzione della pressione oncotica e una disfunzione miocardica. Tali stati profondi di malnutrizione proteica e calorica, denominati rispettivamente *kwashiorkor* e *marasma*, sono più comuni nei Paesi in via di sviluppo. Peraltro, anche nei Paesi industrializzati possono verificarsi significative malattie cardiache dovute a deficit nutrizionale, particolarmente nei pazienti con patologie croniche come AIDS, anoressia nervosa o grave insufficienza cardiaca, nei quali l'ipoperfusione del tratto gastrointestinale e la congestione venosa sono responsabili di anoressia e malassorbimento. La chirurgia a cuore aperto pone dei rischi maggiori nei pazienti malnutriti, i quali potrebbero trarre benefici dalla nutrizione intensiva preoperatoria.

TABELLA 234-1 COMUNI MALATTIE SISTEMICHE E MANIFESTAZIONI CARDIACHE ASSOCIATE

Malattia sistemica	Comuni manifestazioni cardiache	Capitolo
Diabete mellito	MC, angina atipica, MCP, SCC sistolico o diastolico	338
Deficit nutrizionale di proteine e calorie	MCP dilatativa, SCC	72
Carenza di tiamina	Scompenso della gittata cardiaca, MCP dilatativa	71
Iperomocisteinemia	Aterosclerosi precoce	71
Obesità	MCP, SCC sistolico o diastolico	74
Ipertiroidismo	Palpitazioni, TSV, fibrillazione atriale, ipertensione	335
Ipotiroidismo	Ipotensione, bradicardia, MCP dilatativa, SCC, versamento pericardico	335
Carcinoide maligno	Malattia valvolare tricuspidale e polmonare, scompenso cardiaco destro	344
Feocromocitoma	Ipertensione, palpitazioni, SCC	337
Acromegalia	Scompenso cardiaco sistolico e diastolico	333
Artrite reumatoide	Pericardite, versamenti pericardici, arteriti coronariche, miocardite, valvulite	314
Artropatie sieronegative	Aortite, scompenso aortico o mitralico, anomalie di conduzione	318
Lupus eritematoso sistemico	Pericardite, endocardite di Libman-Sacks, miocardite, trombosi arteriosa e venosa	313
HIV	Miocardite, MCP dilatativa, versamento pericardico	182
Amiloidosi	SCC, MCP restrittiva, rigurgito valvolare, versamento pericardico	324
Sarcoidosi	SCC, MCP dilatativa o restrittiva, aritmie ventricolari, arresto cardiaco	322
Emocromatosi	SCC, aritmie, arresto cardiaco	351
Sindrome di Marfan	Aneurisma e dissezione aortica, insufficienza aortica, prolasso della valvola mitrale	357
Sindrome di Ehlers-Danlos	Aneurismi aortici e coronarici, prolasso della valvola tricuspide e mitrale	357

Nota: MC, malattia coronarica; MCP, miocardiopatia; SCC, scompenso cardiaco congestizio; TSV, tachicardia sopraventricolare.

Deficit di tiamina (Beriberi) (Vedi anche Cap. 71) Una malnutrizione generalizzata è spesso associata a una carenza di tiamina, sebbene questa ipovitaminosi possa verificarsi anche con un'assunzione adeguata di proteine e calorie, soprattutto in Estremo Oriente, dove il riso raffinato carente di tiamina è uno dei principali componenti nutrizionali. Nei Paesi occidentali, dove è molto diffuso l'impiego di farina arricchita da tiamina, il deficit clinico di questa vitamina si osserva principalmente negli alcolisti, negli anoressici e nei pazienti sottoposti a chemioterapia. Non di meno, quando le riserve di tiamina vengono misurate usando l'effetto della tiamina-pirofosfato (*thiamine-pyriphosphate effect*, TPPE), il deficit si riscontra nel 20-90% dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica. Questa carenza sembra dipendere sia da un ridotto apporto dietetico sia da un aumento dell'escrezione urinaria di tiamina indotta dai diuretici. La somministrazione acuta di tiamina in questi pazienti determina un aumento della frazione di eiezione ventricolare sinistra e l'eliminazione di sali e acqua.

Clinicamente, i pazienti con carenza di tiamina presentano di solito una malnutrizione generalizzata, neuropatia periferica, glossite e anemia. La classica sindrome cardiovascolare è caratterizzata da uno scompenso cardiaco ad alta gittata, tachicardia e spesso da elevate pressioni di riempimento ventricolare sinistre e destre. L'aumento della portata cardiaca è dovuto

principalmente a una depressione del tono vasomotore che provoca la riduzione delle resistenze vascolari sistemiche, il cui preciso meccanismo non è chiaro. L'esame cardiaco rivela un'ampia pressione differenziale, tachicardia, un terzo tono e frequentemente un soffio sistolico all'apice. L'ECG può evidenziare una diminuzione dei voltaggi, un prolungamento dell'intervallo QT e anomalie dell'onda T. La radiografia del torace generalmente evidenzia cardiomegalia e segni di scompenso cardiaco congestizio (SCC). La risposta al trattamento con tiamina è spesso eccellente, con un aumento delle resistenze vascolari sistemiche, una riduzione della gittata cardiaca, la risoluzione della congestione polmonare e una riduzione delle dimensioni del cuore, spesso nell'arco di 12-48 ore. Sebbene la risposta alla somministrazione di inotropi e diuretici possa risultare inefficace prima della terapia a base di tiamina, questi agenti possono essere importanti *dopo* la sua somministrazione, dato che il ventricolo sinistro può non essere ancora in grado di adattarsi all'incrementato carico di lavoro provocato dall'aumento del tono vascolare.

Deficit di vitamina B_6, B_{12} e di folato (Vedi anche Cap. 7) Le vitamine B_6, B_{12} e il folato sono cofattori del metabolismo dell'omocisteina. La loro carenza contribuisce probabilmente a scatenare la maggior parte dei casi di iperomocisteinemia, un'alterazione associata ad aumentato rischio di aterosclerosi. L'impiego supplementare di queste vitamine ha ridotto l'incidenza di iperomocisteinemia negli Stati Uniti. In ogni caso, il beneficio clinico cardiovascolare della normalizzazione degli elevati livelli di omocisteina resta ancora oggi da dimostrare.

OBESITÀ

(Vedi anche Cap. 74) L'obesità grave, specialmente quella addominale, è associata a un aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare, e sebbene non possa essere considerata di per sé una malattia, comporta un aumento della prevalenza di ipertensione, intolleranza al glucosio e malattia coronarica aterosclerotica. Inoltre, i pazienti obesi presentano una specifica anomalia cardiovascolare caratterizzata da un incremento del volume sanguigno totale e centrale, della gittata cardiaca e della pressione di riempimento del ventricolo sinistro. L'incremento della gittata sembra dovuto alle necessità metaboliche del tessuto adiposo in eccesso. La pressione di riempimento del ventricolo sinistro è spesso, a riposo, ai limiti massimi della norma e raggiunge valori patologici nel corso dell'esercizio fisico. Il cronico sovraccarico del volume determina la comparsa di ipertrofia cardiaca eccentrica con dilatazione cardiaca e alterazione della funzione ventricolare. Dal punto di vista anatomopatologico, si osservano ipertrofie ventricolari sinistre e, in alcuni casi, anche destre e una generalizzata cardiomegalia. Questi pazienti possono anche presentare congestione polmonare, edema periferico e intolleranza all'esercizio fisico; in ogni caso, nei grandi obesi il riconoscimento di questi segni può essere molto difficile.

Il calo ponderale sembra essere la terapia più efficace, avendo come risultato la riduzione del volume sanguigno e la normalizzazione della gittata cardiaca. In ogni caso, un calo di peso troppo rapido può essere pericoloso, in quanto può indurre aritmie cardiache o essere causa di morte improvvisa a seguito di uno squilibrio elettrolitico. Il trattamento con ACE-inibitori, la restrizione dell'apporto di sodio e la somministrazione di diuretici possono essere utili per controllare i sintomi di scompenso cardiaco. Questo tipo di cardiopatia dev'essere distinto dalla cosiddetta sindrome di Pickwick (vedi Cap. 258), che può presentare molti aspetti cardiovascolari tipici delle cardiopatie secondarie, ma, in aggiunta, è caratterizzata da altre manifestazioni come l'apnea centrale, l'ipossia, l'ipertensione polmonare e il cuore polmonare.

MALATTIE DELLA TIROIDE

(Vedi anche Cap. 335) L'ormone tiroideo esercita una grande influenza sul sistema cardiovascolare attraverso una serie di meccanismi diretti e indiretti; per questo motivo non deve sorprendere che l'ipotiroidismo e l'ipertiroidismo provochino significative alterazioni cardiovascolari. L'ormone tiroideo determina un aumento dell'intero metabolismo corporeo e del consumo di ossigeno e quindi un indiretto aumento del carico di lavoro del cuore. Inoltre, l'ormone tiroideo esercita effetti diretti inotropi, cronotropi e dromotropi, che sono simili a quelli che si osservano con la stimolazione adrenergica (per es., tachicardia, aumento della portata); essi sono influenzati, almeno parzialmente, da effetti sia trascrizionali che non-trascrizionali dell'ormone tiroideo su miosina, ATPasi calcio-attivante, Na^+, K^+-ATPasi, e sui recettori β-adrenergici miocardici.

Ipertiroidismo Le comuni manifestazioni cardiovascolari di ipertiroidismo includono palpitazioni, ipertensione sistolica e astenia. La tachicardia sinusale è presente nel 40% circa dei pazienti, mentre la fibrillazione atriale nel 15% circa. L'esame obiettivo può rilevare un precordio iperdinamico, un'elevata pressione differenziale, aumentata intensità del primo tono e della componente polmonare del secondo tono, e la presenza di un terzo tono. Un'aumentata incidenza di prolasso valvolare mitralico è stata riscontrata nei pazienti affetti da ipertiroidismo, nel qual caso un soffio mesosistolico può essere apprezzato sul margine sinistro dello sterno, a volte accompagnato da un click da eiezione sistolica. Uno sfregamento sistolico pleuropericardico (detto *sfregamento di Means-Lerman*) può essere auscultato a livello del secondo spazio intercostale sinistro durante l'espirazione, probabilmente provocato dal movimento iperdinamico del pericardio.

I pazienti ipertiroidei più anziani possono presentare solo manifestazioni cardiovascolari di tireotossicosi, come la tachicardia sinusale, la fibrillazione atriale e l'ipertensione, che in genere non rispondono alla terapia fino a quando l'ipertiroidismo non è compensato. L'angina pectoris e l'insufficienza cardiaca congestizia non sono solitamente collegate all'ipertiroidismo, a meno che non sia presente una cardiopatia sottostante; in tal caso, i sintomi spesso si risolvono con il trattamento dell'ipertiroidismo.

Ipotiroidismo Le manifestazioni cardiache dell'ipotiroidismo includono una riduzione di portata cardiaca, gittata sistolica, frequenza cardiaca, pressione arteriosa e differenziale. In un terzo circa dei pazienti si sviluppano dei versamenti pericardici, che solo raramente provocano un tamponamento, come conseguenza di un aumento della permeabilità capillare. Altri segni clinici includono cardiomegalia, bradicardia, polsi arteriosi piccoli, toni cardiaci lontani ed effusioni pleuriche. Sebbene i segni e i sintomi del mixedema possano simulare quelli dello SCC, in assenza di altre patologie cardiache è rara la comparsa di scompenso cardiaco. L'elettrocardiogramma (ECG) generalmente rivela bradicardia sinusale a basso voltaggio, aumento dell'intervallo QT, riduzione del voltaggio dell'onda P, aumento del tempo di conduzione atrioventricolare, disturbi di conduzione intraventricolare e alterazioni aspecifiche del tratto ST e dell'onda T. La radiografia del torace può evidenziare cardiomegalia, spesso con tipica configurazione "a fiasco", versamento pleurico e, in alcuni casi, segni di insufficienza cardiaca congestizia. Dal punto di vista anatomopatologico il cuore appare pallido e dilatato, e spesso mostra un aumento miofibrillare, perdita delle striature e fibrosi interstiziale.

I pazienti affetti da ipotiroidismo spesso presentano un elevato tasso di colesterolo e trigliceridi, che causa una prematura coronaropatia aterosclerotica. Prima del trattamento con l'ormone tiroideo, i pazienti con ipotiroidismo generalmente non presentano angina pectoris, probabilmente a causa delle basse richieste metaboliche determinate dalla loro condizione. In ogni caso, l'angina e l'infarto miocardico possono presentarsi nel corso della terapia sostitutiva con ormone tiroideo, specialmente nei pazienti anziani con malattie cardiache sottostanti. Per questo motivo, è necessario attivare la terapia sostitutiva con estrema attenzione, iniziando con dosi basse e proseguendo con incrementi graduali.

CARCINOIDE MALIGNO

(Vedi anche Cap. 344) I carcinoidi molto spesso originano nell'intestino tenue e sintetizzano una grande varietà di amine vasoattive (per es., serotonina), chinine, indoli e prostaglandine, tutte sostanze che sono ritenute responsabili della diarrea, dei fenomeni vasomotori cutanei e della pressione arteriosa instabile, e che caratterizzano la sindrome da carcinoide. La metà dei pazienti con sindrome da carcinoide presenta complicanze cardiache, che di solito si manifestano come alterazioni delle sezioni destre del cuore. Questi pazienti presentano metastasi epatiche che consentono alle sostanze vasoattive di aggirare il metabolismo epatico. Il coinvolgimento del lato sinistro del cuore è raro ed è indice di carcinoidi polmonari o di uno shunt intracardiaco. Dal punto di vista anatomopatologico le lesioni da carcinoidi si presentano sotto forma di placche fibrose, caratterizzate da cellule muscolari lisce avvolte da uno stroma di mucopolisaccaridi e di collagene. Esse si sviluppano nelle valvole cardiache dove causano disfunzioni valvolari, così come sull'endotelio a livello delle camere cardiache e dei grandi vasi.

La cardiopatia da carcinoide molto spesso si presenta come insufficienza tricuspidale e/o stenosi polmonare. In alcuni casi può verificarsi un aumento della portata cardiaca, presumibilmente provocata da una riduzione delle resistenze vascolari sistemiche dovuta alle sostanze vasoattive rilasciate dal tumore. Il trattamento con alcuni tipi di somatostatina (per es., l'octreotide) o con l'interferone-α migliora i sintomi e la sopravvivenza nei pazienti affetti da malattie cardiache da carcinoidi, ma non sembra migliorare le alterazioni valvolari. In alcuni pazienti gravemente sintomatici, è indicata la sostituzione valvolare. Nei pazienti con sindrome da carcinoide può verificarsi uno spasmo coronarico, presumibilmente dovuto a una sostanza vasoattiva circolante.

FEOCROMOCITOMA

(Vedi anche Cap. 337) Oltre a causare ipertensione labile o persistente, gli elevati livelli di catecolamine circolanti prodotti dal feocromocitoma posso-

no determinare anche un danno diretto al miocardio. Nel 50% dei pazienti che decedono a causa di feocromocitoma si osservano necrosi miocardiaca focale e infiltrazione cellulare infiammatoria, che possono contribuire allo sviluppo di quadri clinici caratterizzati da grave scompenso ventricolare sinistro ed edema polmonare. Inoltre, l'associata ipertensione provoca ipertrofia ventricolare sinistra. La disfunzione ventricolare sinistra e lo scompenso cardiaco congestizio si possono risolvere con la rimozione del tumore.

ACROMEGALIA

(Vedi anche Cap. 333) L'esposizione eccessiva del cuore all'ormone della crescita può causare uno scompenso cardiaco congestizio dovuto a elevata gittata cardiaca, disfunzione diastolica da ipertrofia ventricolare (con aumento delle dimensioni della camera del ventricolo sinistro o ispessimento parietale) o disfunzione sistolica globale. In circa un terzo dei pazienti con acromegalia si sviluppa ipertensione, ed è caratterizzata dalla soppressione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone e dall'aumento del sodio corporeo e del volume plasmatico. Varie manifestazioni di malattie cardiache si osservano in circa un terzo dei pazienti con acromegalia e sono associate a un raddoppio del rischio di morte per malattia cardiaca.

ARTRITE REUMATOIDE E COLLAGENOPATIE VASCOLARI

Artrite reumatoide (Vedi anche Cap. 314) L'artrite reumatoide può essere associata ad alterazioni infiammatorie in alcune o tutte le strutture cardiache, sebbene la pericardite sia la patologia cardiaca più comune. I versamenti pericardici possono essere evidenziati mediante ecocardiografia nel 10-50% dei pazienti con artrite reumatoide, particolarmente in quelli con noduli sottocutanei. Tuttavia, solo una piccola parte di questi pazienti presenta un quadro clinico caratterizzato da pericardite sintomatica che, quando presente, segue un decorso benigno, che solo occasionalmente evolve verso il tamponamento cardiaco o la pericardite costrittiva. Il liquido pericardico è generalmente di tipo essudativo, con ridotta concentrazione di complemento e di glucosio e aumentata concentrazione di colesterolo. L'arterite coronarica con infiammazione dell'intima ed edema è presente nel 20% dei casi, ma solo raramente provoca angina pectoris o infarto miocardico. L'infiammazione e la formazione di granulomi può colpire le valvole cardiache, molto spesso la mitrale e l'aortica, e può causare un rigurgito clinicamente significativo dovuto a deformazione valvolare. In ogni caso, la miocardite non è comune e raramente causa disfunzione cardiaca.

L'approccio terapeutico deve mirare al trattamento dell'artrite reumatoide sottostante e richiede l'impiego di glucocorticoidi. In caso di tamponamento è necessario ricorrere urgentemente alla pericardiocentesi, mentre nei casi di costrizione pericardica è di solito richiesta la pericardioectomia.

Artropatie sieronegative (Vedi anche Cap. 318) Le artropatie sieronegative, come la spondilite anchilosante, l'artrite reattiva, l'artrite psoriasica, e quelle dovute a colite ulcerosa ed enterite regionale, sono tutte fortemente associate alla presenza dell'antigene di istocompatibilità HLA-B27 e possono essere accompagnate da pancardite e aortite prossimale. L'infiammazione aortica è di solito limitata alla radice aortica, ma può estendersi fino a coinvolgere la valvola aortica, la valvola mitrale e il miocardio ventricolare, portando a rigurgito aortico e mitralico, alterazioni di conduzione e disfunzione ventricolare. Il 10% dei pazienti presenta una significativa insufficienza aortica, mentre un terzo presenta disturbi di conduzione; entrambe le alterazioni sono più comuni nei soggetti con coinvolgimento delle articolazioni periferiche e una malattia di lunga durata. Può essere necessario un intervento di sostituzione valvolare aortica o l'impianto di uno stimolatore cardiaco (pacemaker). A volte il rigurgito aortico compare prima dell'artrite, e per questo motivo la diagnosi di artrite sieronegativa non dovrebbe essere ignorata nei giovani pazienti di sesso maschile che presentino un rigurgito aortico isolato.

Lupus eritematoso sistemico (LES) (Vedi anche Cap. 313) Una significativa percentuale di pazienti con LES presenta manifestazioni cardiache. In questa sindrome la pericardite è comune; si verifica, infatti, in circa i due terzi dei pazienti, generalmente con un decorso benigno, sebbene raramente possa provocare un tamponamento o evolvere verso una pericardite costrittiva. Le caratteristiche lesioni endocardiache del LES sono lesioni verrucose alle valvole, condizione nota come *endocardite di Libman Sacks*; sono molto spesso localizzate al lato sinistro delle valvole cardiache, particolarmente sulla superficie ventricolare del cuspide posteriore mitrale, e sono costitute quasi interamente da fibrina. Queste lesioni possono dar vita a emboli o diventare infette, ma raramente causano rigurgiti valvolari emodinamicamente importanti. La miocardite è generalmente parallela all'attività della malattia e, sebbene istologicamente comune, raramente è causa di scompenso cardiaco clinico, a meno che non sia associata a ipertensione. Può svilupparsi arterite delle arterie coronariche epicardiche, ma raramente causa ischemia miocardica. Si osserva, in ogni caso, un'elevata incidenza di aterosclerosi coronarica, ma probabilmente è dovuta più a fattori di rischio associati e all'uso di glucocorticoide che al LES in sé. I pazienti con sindrome di anticorpi antifosfolipidi possono avere una più elevata incidenza di anomalie cardiovascolari, inclusi il rigurgito valvolare, la trombosi venosa e arteriosa, l'ictus prematuro, l'infarto miocardico, l'ipertensione polmonare e la miocardiopatia.

BIBLIOGRAFIA

BRUCE IN: "Not only...but also": Factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. Rheumatology 44:1492, 2005

FOX DJ, KHATTAR RS: Carcinoid heart disease: Presentation, diagnosis, and management. Heart 90:1224, 2004

GRUNDY SM et al: Prevention Conference VI: Diabetes and cardiovascular disease, executive summary. Circulation 105:2231, 2002

HOFFMAN GS: Rheumatic diseases and the heart, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, DP Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005

KENCHAIAH S et al: Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 347:305, 2002

KLEIN I, OJAMAA K: Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 344:501, 2001

SEZIONE 5 MALATTIE VASCOLARI

235 Patogenesi, prevenzione e trattamento dell'aterosclerosi

Peter Libby

PATOGENESI

L'aterosclerosi rappresenta la principale causa di mortalità e disabilità nei Paesi sviluppati. Recenti previsioni stimano inoltre che entro il 2020 le malattie cardiovascolari, e in particolare l'aterosclerosi, diventeranno le patologie più diffuse al mondo. Nonostante sia ormai ben conosciuta, alcuni dei suoi aspetti fondamentali restano ancora poco chiari o ignoti. Per quanto i fattori di rischio generali o sistemici che conferiscono una predisposizione allo sviluppo di questa malattia siano molteplici, essa colpisce di preferenza alcune regioni con manifestazioni cliniche diverse a seconda del letto vascolare colpito. L'aterosclerosi delle arterie coronarie determina solitamente angina pectoris (vedi Cap. 237) e infarto miocardico (vedi Cap. 239). L'aterosclerosi delle arterie che alimentano il sistema nervoso centrale provoca di frequente ischemia cerebrale transitoria e ictus (vedi Cap. 364). Se colpisce la circolazione periferica, l'aterosclerosi può determinare claudicatio intermittens e gangrena e danneggiare la funzionalità degli arti. Il coinvolgimento del circolo splancnico può dare origine a ischemia mesenterica. L'aterosclerosi può interessare il rene sia direttamente (determinando, per es., stenosi dell'arteria renale) sia indirettamente come sede di eventi ateroembolici (vedi Cap. 242).

Perfino nell'ambito di un dato letto arterioso, le stenosi causate dall'aterosclerosi tendono a colpire una zona localizzata, solitamente in certe regioni predisposte. Nel circolo coronarico, per esempio, il segmento prossimale della coronaria sinistra discendente anteriore presenta una particolare predisposizione allo sviluppo di malattia occlusiva aterosclerotica. Allo stesso modo, l'aterosclerosi colpisce preferenzialmente le porzioni prossimali delle arterie renali e, nel circolo cerebrovascolare, la bifor-

cazione carotidea. Infatti, le lesioni aterosclerotiche spesso si formano in corrispondenza dei punti di ramificazione delle arterie, regioni in cui il flusso ematico è turbolento. Non tutte le manifestazioni aterosclerotiche derivano da stenosi e da occlusioni. Spesso nell'aorta possono svilupparsi ectasie e aneurismi (vedi Cap. 247). Oltre alle stenosi focali e flusso-limitanti, l'aterosclerosi intimale non occlusiva ricorre diffusamente anche nelle arterie affette, come dimostrato dall'ecografia intravascolare e dagli studi autoptici.

L'aterogenesi nell'uomo è un processo che dura molti decenni. Tuttavia, la crescita delle placche aterosclerotiche è un processo discontinuo e non lineare, con periodi di relativa quiescenza alternati a episodi di rapida evoluzione. Dopo un periodo "silente", solitamente prolungato, l'aterosclerosi può divenire clinicamente manifesta. Le sue espressioni cliniche possono essere *croniche*, come nel caso di angina pectoris da sforzo stabile o di claudicatio intermittens prevedibile e riproducibile. D'altro canto, un evento clinico *acuto* molto più grave, come un infarto miocardico o un episodio cerebrovascolare, può essere la prima manifestazione dell'aterosclerosi. In altri casi non compaiono mai manifestazioni cliniche di patologie a carico delle arterie, anche se all'autopsia viene dimostrata la presenza di aterosclerosi diffusa.

PROCESSI INIZIALI DELL'ATEROSCLEROSI

Un'analisi integrata dei risultati di studi sperimentali e clinici sull'aterosclerosi suggerisce che le "strie lipidiche" rappresentino la lesione iniziale dell'aterosclerosi. La formazione di queste lesioni precoci dell'aterosclerosi sembra molto spesso derivare da accumuli locali di lipoproteine in alcune regioni dell'intima. L'accumulo di lipoproteine può non essere una semplice conseguenza dell'aumentata permeabilità o della presenza di fissurazioni nello strato endoteliale (Fig. 235-1). Piuttosto, queste lipoproteine possono accumularsi nell'intima delle arterie in quanto si legano ai costituenti della matrice extracellulare, prolungando la permanenza delle particelle ricche di lipidi nella parete delle arterie. Le lipoproteine che si accumulano nello spazio extracellulare dell'intima arteriosa spesso si associano a molecole di glicosaminoglicani della matrice extracellulare arteriosa e tale interazione può rallentare l'uscita di queste particelle ricche di grassi dall'intima. Le lipoproteine presenti nello spazio extracellulare dell'intima, in particolare quelle legate alle macromolecole della matrice, possono subire alterazioni ossidative. Un numero sempre maggiore di prove sperimentali depone per un ruolo patogenico dei prodotti di lipoproteine ossidate nell'aterogenesi. Le lipoproteine catturate dagli antiossidanti plasmatici nello spazio extracellulare dell'intima diventano particolarmente suscettibili a modificazioni ossidative, dando origine alla formazione di idroperossidi, lisofosfolipidi, ossisteroli e prodotti aldeidici derivanti dalla rottura di acidi grassi e fosfolipidi. Le modificazioni della porzione apoproteica possono includere rotture della catena peptidica, come anche la derivatizzazione di alcuni residui aminoacidici. La produzione locale di acido ipocloroso da parte delle molecole di mieloperossidasi, associata a cellule infiammatorie all'interno della placca, dà origine a composti clorinati, come i radicali clorotirosilici. Esistono molte evidenze che indicano la presenza di tali prodotti di ossidazione nelle lesioni aterosclerotiche.

Reclutamento dei leucociti L'accumulo di leucociti caratterizza la formazione di iniziali lesioni aterosclerotiche (Fig. 235-1) così, sin dal suo sviluppo, l'aterogenesi comporta elementi di infiammazione, un processo che attualmente fornisce un tema unificante nella patogenesi di questa malattia. I vari tipi di cellule infiammatorie, tipicamente riscontrate nell'ateroma in via di sviluppo, includono macrofagi derivati da monociti e linfociti. Al reclutamento dei leucociti nella stria lipidica partecipa verosimilmente un certo numero di molecole di adesione o di recettori per leucociti espressi sulla superficie di cellule endoteliali dell'arteria. Costituenti delle lipoproteine a bassa densità (*low-density lipoprotein*, LDL) modificate dall'ossidazione possono aumentare l'espressione delle molecole di adesione leucocitaria. Questo esempio illustra come l'accumulo di lipoproteine nella tonaca intima dell'arteria possa collegarsi meccanicisticamente con il reclutamento dei leucociti, un evento chiave nella formazione della lesione.

Le forze di flusso laminari, come quelle presenti nella maggior parte delle zone delle arterie normali, possono anche inibire l'espressione delle molecole di adesione dei leucociti. Le zone in cui solitamente si formano le lesioni aterosclerotiche (per es., i punti di ramificazione) spesso sono caratterizzate da flusso laminare turbolento. Inoltre, le forze di flusso laminari pulsanti, normalmente presenti nel flusso ematico, incrementano la produzione di ossido nitrico da parte delle cellule endoteliali. Questa molecola, oltre alle ben note proprietà vasodilatatrici, può agire, ai bassi livelli normalmente prodotti dall'endotelio dell'arteria, come autacoide antinfiammatorio locale, per esempio limitando l'espressione locale delle molecole di adesione. L'esposizione delle cellule endoteliali al flusso laminare aumenta la trascrizione del Kruppel-like factor 2 (KLF2) e riduce l'espressione di una proteina interagente con la tioredossina (Txnip), inibendo l'attività di quest'ultima. Il KLF2 aumenta l'attività dell'ossido nitrico sintetasi endoteliale, mentre i livelli diminuiti di Txnip stimolano la funzione della tireodissina dell'antiossidante endogeno. Il flusso laminare stimola anche le cellule endoteliali a produrre superossido dismutasi, un enzima antiossidante. Questi esempi mostrano come le forze emodinamiche possano influenzare gli eventi cellulari, che sono alla base dello sviluppo della lesione aterosclerotica, e forniscono una potenziale spiegazione del perché le lesioni aterosclerotiche tendono a localizzarsi nelle aree in cui si verificano dei disturbi al flusso laminare.

Una volta catturati sulla superficie della cellula endoteliale dell'arteria da recettori di adesione, i monociti e i linfociti penetrano lo strato endoteliale e si insediano nella tonaca intima. Oltre che a opera dei costituenti delle lipoproteine modificate, la modulazione dell'espressione delle molecole di

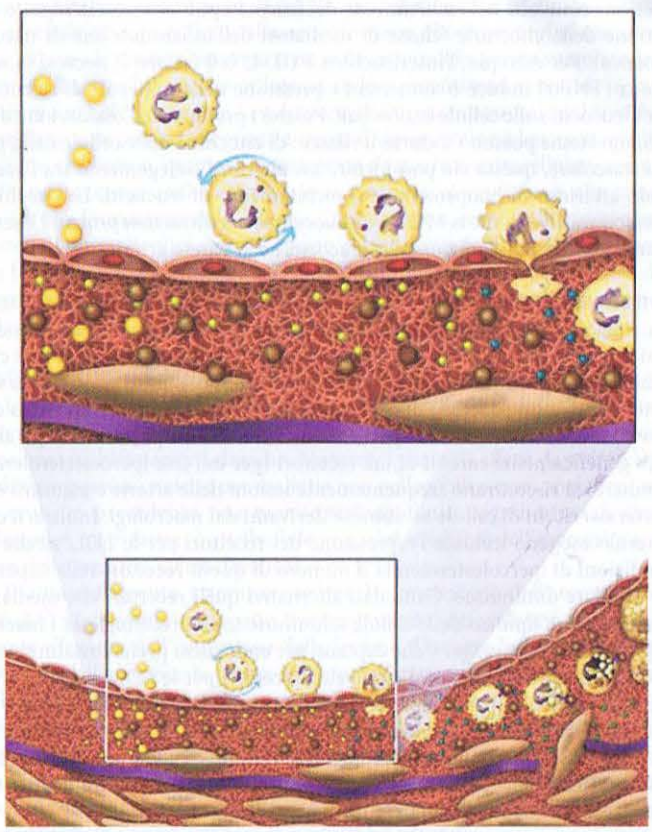


FIGURA 235-1 Visione trasversale di un'arteria che descrive le fasi di sviluppo di un ateroma da sinistra verso destra. *Il riquadro superiore* mostra in dettaglio l'area evidenziata nell'immagine sottostante. Lo strato monocellulare endoteliale sottostante l'intima è in contatto con il sangue. L'ipercolesterolemia favorisce l'accumulo di particelle LDL (sfere chiare) nell'intima. Le lipoproteine si associano con i costituenti della matrice extracellure, in particolare i proteoglicani. Il sequestro all'interno dell'intima separa le proteine da alcuni antiossidanti plasmatici e favorisce le modificazioni ossidative. Queste lipoproteine modificate (sfere più scure) possono scatenare una risposta infiammatoria locale, responsabile di segnalare gli stadi successivi della formazione della lesione. L'aumento dell'espressione delle diverse molecole di adesione per i leucociti dà inizio al reclutamento di monociti nel sito in cui si sta formando la lesione arteriosa.

Una volta aderiti, alcuni globuli bianchi migrano nell'intima. La migrazione diretta di leucociti dipende probabilmente da fattori chemioattrattivi, tra cui le stesse lipoproteine modificate e le citochine chemioattrattive descritte dalle sfere più piccole, quali la chemochina, proteina macrofagica chemioattrattiva 1, prodotta dalle cellule della parete vascolare in risposta alle lipoproteine modificate. I leucociti che si trovano nella stria lipidica in evoluzione possono dividersi e mostrare un'espressione aumentata dei recettori per le lipoproteine modificate (recettori "spazzini"). Questi fagociti mononucleari si infarciscono di lipidi e si trasformano in cellule schiumose, caratterizzate da un citoplasma pieno di gocce lipidiche. Man mano che la stria lipidica si trasforma in una lesione aterosclerotica più complessa, le cellule muscolari lisce migrano dalla media (*parte inferiore del riquadro in basso*) attraverso la membrana elastica interna (*linea ondulata continua*) e si accumulano all'interno dell'intima ispessita, sotto la matrice extracellulare che forma la base per la progressione della lesione (*riquadro in basso, a destra*).

adesione coinvolte nel reclutamento dei leucociti può avvenire in seguito all'azione delle citochine (classe di mediatori dell'infiammazione di natura proteica). Per esempio, l'interleuchina 1 (IL-1) o il fattore di necrosi tumorale α (TNFα) induce o aumenta l'espressione delle molecole di adesione per i leucociti sulle cellule endoteliali. Poiché i prodotti dell'ossidazione delle lipoproteine possono indurre il rilascio di citochina dalle cellule della parete vascolare, questa via può fornire un ulteriore collegamento tra l'accumulo arterioso di lipoproteine e il reclutamento di leucociti. Le citochine chemoattrattive, come la MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein 1*), sembrano favorire la migrazione dei leucociti nella parete arteriosa.

Formazione di cellule schiumose Una volta insediatisi nella tonaca intima, i fagociti mononucleati si differenziano in macrofagi e successivamente si trasformano in cellule schiumose ricche di lipidi, una conversione che richiede la captazione di lipoproteine mediante endocitosi mediata da recettori. In questo processo di captazione si potrebbe supporre un ruolo del ben noto recettore "classico" per le LDL. Tuttavia, nei pazienti e negli animali geneticamente carenti di tali recettori (per es., con ipercolesterolemia familiare) si riscontrano frequentemente lesioni delle arterie e xantomi extrarteriosi ricchi di cellule schiumose derivanti dai macrofagi. Inoltre, il colesterolo esogeno inibisce l'espressione dei recettori per le LDL, sicché in condizioni di ipercolesterolemia il numero di questi recettori sulla superficie cellulare diminuisce. Candidati alternativi quali recettori che mediano l'infarcimento lipidico delle cellule schiumose sono i recettori per i macrofagi "spazzini" (*scavenger*), che captano per endocitosi preferenzialmente le lipoproteine modificate, così come altri recettori per le LDL ossidate o per le β-lipoproteine a bassissima densità (*beta very low density lipoprotein*, β-VLDL). L'adesione dei monociti all'endotelio, la migrazione verso l'intima e la loro trasformazione in macrofagi ricchi di lipidi sono passi chiave per la formazione della stria lipidica, che rappresenta il precursore delle placche aterosclerotiche pienamente formate.

EVOLUZIONE E COMPLICANZE DELL'ATEROMA

Sebbene la stria lipidica, in genere, preceda lo sviluppo di una placca aterosclerotica in stadio più avanzato, non tutte evolvono fino a formare un ateroma complesso. I fagociti mononucleati possono contribuire a liberare dalle lipoproteine la lesione in fase di sviluppo, infarcendosi di lipidi provenienti dallo spazio extracellulare. Alcuni macrofagi ricchi di lipidi possono allontanarsi dalla parete arteriosa in modo da liberare l'arteria dai lipidi. L'accumulo di lipidi (e di conseguenza la tendenza alla formazione di ateromi) si verifica se nell'arteria entrano più lipidi di quanti non ne escano attraverso la via dei fagociti mononucleati o altre vie.

Il sovraccarico lipidico locale nella lesione in fase di evoluzione può essere attribuito al trasferimento di lipidi a opera dei fagociti. Un altro meccanismo – il trasporto inverso del colesterolo mediato dalle lipoproteine ad alta densità (*high density lipoprotein*, HDL) – può rappresentare una via indipendente per la rimozione dei lipidi dall'ateroma. Questo trasferimento di colesterolo dalla cellula alla particella HDL coinvolge molecole specializzate della superficie cellulare come l'*ATP binding cassette* (ABC) *transporter*. L'*ABCA1*, ossia il gene mutato nella malattia di Tangier, una condizione caratterizzata da livelli molto bassi di HDL, trasferisce il colesterolo dalle cellule alle nascenti particelle LDL e l'ABCG1 alle particelle HDL. Il "trasporto inverso di colesterolo" mediato da questi trasportatori di ABC consente alle HDL caricate di colesterolo di distribuirlo alle cellule epatiche legandosi al recettore "spazzino" B1 o ad altri recettori. Il fegato può trasformare lo sterolo in acidi biliari che possono essere eliminati. Questa via di esportazione dalle cellule schiumose macrofage alle cellule periferiche, come gli epatociti, spiega parte dell'azione antiaterogenica delle HDL. (Proprietà antinfiammatorie e antiossidanti possono anche contribuire agli effetti ateroprotettivi delle HDL.) I macrofagi, pertanto, possono svolgere un ruolo di vitale importanza nell'equilibrio del metabolismo dei lipidi nella parete arteriosa durante il processo di aterogenesi.

Durante l'espansione della lesione intimale alcune cellule schiumose muoiono, verosimilmente per *apoptosi* (morte cellulare programmata). La morte dei fagociti mononucleati ha come conseguenza la formazione di un nucleo (*core*) *necrotico* ricco di lipidi, caratteristico delle placche aterosclerotiche.

I macrofagi, caricati di lipoproteine modificate, possono elaborare citochine e fattori di crescita responsabili di alcuni degli eventi cellulari che complicano la lesione. Mentre l'accumulo di macrofagi ricchi di lipidi caratterizza la stria lipidica, la formazione di tessuto fibroso formato da matrice extracellulare è tipica delle lesioni aterosclerotiche più avanzate. La cellula muscolare liscia sintetizza la maggior parte della matrice extracellulare della lesione aterosclerotica complessa. Un numero di fattori in via di sviluppo o citochine elaborate da fagociti mononucleati può stimolare la proliferazione della cellula muscolare liscia e la produzione della matrice extracellulare. Le citochine presenti nella placca, tra cui IL-1 e TNFα, possono indurre la produzione locale di fattori di crescita, tra cui il fattore di crescita di derivazione piastrinica (*platelet-derived growth factor*, PDGF), i fattori di crescita fibroblastici e altri, che possono contribuire all'evoluzione e alla complicazione della placca. Altre citochine, in particolare l'interferone γ (IFNγ), sintetizzato dalle cellule T attivate presenti nelle lesioni, sono in grado di limitare la sintesi di forme interstiziali di collagene da parte delle cellule muscolari lisce. Questi esempi spiegano come l'aterogenesi dipenda da un complesso equilibrio tra mediatori che determina le caratteristiche di particolari lesioni.

L'arrivo di cellule muscolari lisce, che elaborano la matrice extracellulare, probabilmente rappresenta una fase di transizione critica, in quanto si forma una lesione fibrolipidica che va a sostituire il semplice accumulo di cellule schiumose derivanti da macrofagi. Per esempio, il PDGF elaborato dalle piastrine, dai macrofagi e dalle cellule endoteliali attivate può stimolare la migrazione delle cellule muscolari lisce, normalmente presenti nella tonaca media nell'intima. Tali fattori di crescita e le citochine prodotte localmente possono stimolare la proliferazione sia delle cellule muscolari lisce presenti nell'intima, sia di quelle migrate dalla tonaca media. Tra i vari mediatori, il fattore β di crescita trasformante (*transforming growth factor* β, TGFβ) stimola intensamente la produzione di collagene interstiziale da parte delle cellule muscolari lisce. Questi mediatori possono derivare non solo dalle cellule vasali circostanti (via "paracrina") ma anche, in alcuni casi, dalle stesse cellule che rispondono allo stimolo del fattore (via "autocrina"). Nel loro insieme, tali alterazioni delle cellule muscolari lisce, di cui questi mediatori locali sono espressione, possono accelerare la trasformazione della stria lipidica in una lesione più ricca di cellule muscolari lisce fibrose e di matrice extracellulare.

Oltre ai mediatori prodotti localmente, all'evoluzione e complicazione dell'ateroma contribuiscono probabilmente segnali correlati alla coagulazione del sangue e alla trombosi. Questo coinvolgimento giustifica l'uso del termine *aterotrombosi* per descrivere gli inestricabili legami tra aterosclerosi e trombosi. La formazione della stria lipidica inizia al di sotto di un endotelio morfologicamente intatto. Tuttavia, nelle strie lipidiche in uno stadio avanzato, possono verificarsi rotture microscopiche dell'endotelio. In corrispondenza di queste zone di denudazione limitata dell'endotelio, si possono formare microtrombi ricchi di piastrine imputabili all'esposizione della matrice extracellulare trombogenica della membrana di base sottostante. Le piastrine attivate rilasciano numerosi fattori che promuovono la risposta fibrotica, ossia il PDGF e il TGFβ. Proprio la trombina genera la fibrina, non solo nel corso della coagulazione, ma anche attraverso recettori attivati dalle proteasi, che possono alterare la migrazione della muscolatura liscia, la proliferazione e la produzione della matrice extracellulare. Molti microtrombi murali arteriosi si dissolvono senza dar luogo a manifestazioni cliniche, attraverso un processo di fibrinolisi locale, riassorbimento e riparazione dell'endotelio; inoltre possono portare a una progressione della lesione, stimolando queste funzioni fibrinolitiche delle cellule muscolari lisce (Fig. 235-2*D*).

Microvasi Man mano che le lesioni aterosclerotiche avanzano, si sviluppano in abbondanza plessi di microvasi in connessione con i vasa vasorum dell'arteria. Queste nuove reti microvascolari possono contribuire in molti modi a complicare le lesioni. I vasi di questo circolo forniscono un'ampia superficie per il passaggio dei leucociti e possono fungere da "porta" attraverso la quale i globuli bianchi entrano ed escono dall'ateroma avanzato. Da questi microvasi possono anche originare emorragie intraplacca. Analogamente ai neovasi che si formano nella retina dei pazienti diabetici, i microvasi della placca possono essere fragili e soggetti a rottura, con conseguente emorragia focale. Questo sanguinamento vasale provocherebbe trombosi *in situ* e produzione di trombina a partire dalla protrombina. Oltre al tipico ruolo nella coagulazione, la trombina, come già detto, è in grado di modulare molti aspetti della funzionalità della cellula vasale. Le placche aterosclerotiche spesso contengono fibrina ed emosiderina, a indicare che gli episodi di emorragia intraplacca contribuiscono al suo processo di complicazione.

CALCIFICAZIONE Man mano che le placche aterosclerotiche avanzano, si verifica in esse un accumulo di *calcio*. Di solito le proteine presenti nel tessuto osseo si localizzano anche nelle lesioni aterosclerotiche, dove si riscontra, per esempio, osteocalcina, osteopontina e proteine morfogenetiche del tessuto osseo. In effetti, la mineralizzazione della placca aterosclerotica ricalca molti aspetti della formazione dell'osso.

Evoluzione della placca Sebbene la ricerca sull'aterosclerosi abbia tradizionalmente focalizzato la sua attenzione principalmente sulla proliferazione del-

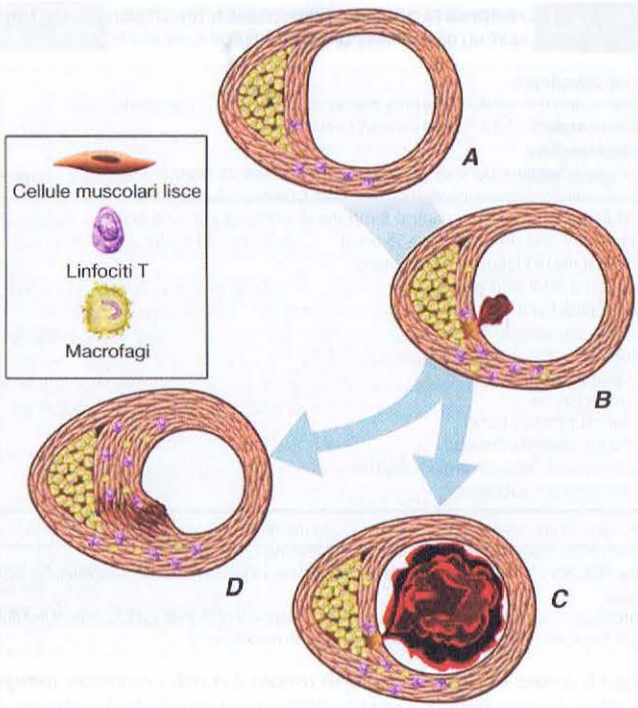


FIGURA 235-2 Rottura della placca, trombosi e cicatrizzazione. *A.* Rimodellamento dell'arteria durante l'aterogenesi. Inizialmente, spesso l'ateroma cresce senza invadere il lume del vaso. L'allargamento compensatorio dell'arteria in questa fase costituisce uno dei motivi per cui alla coronarografia si tende a sottostimare il grado di aterosclerosi. ***B.*** La rottura della lamina fibromuscolare della placca causa trombosi. Una rottura fisica della placca aterosclerotica determina solitamente trombosi arteriosa poiché permette ai fattori della coagulazione di entrare in contatto con il collagene trombogenico nella matrice extracellulare dell'arteria e con i fattori tissutali prodotti dalle cellule schiumose derivanti dai macrofagi nel "core" lipidico della lesione. In questo modo una zona di rottura della placca funge da nucleo per la formazione del trombo. La parete dell'arteria normale mette in atto vari meccanismi fibrinolitici e antitrombotici per resistere alla trombosi e per dissolvere i coaguli che cominciano a formarsi *in situ*. Tra le molecole antitrombotiche o trombolitiche si annoverano la trombomodulina, gli attivatori tissutali del plasminogeno e urochinasi-simili, nonché i proteoglicani eparansolfato, prostaciclina e ossido nitrico. ***C.*** Quando i meccanismi fibrinolitici endogeni vengono sopraffatti, il coagulo può propagarsi e determinare occlusione dell'arteria. Le conseguenze dipendono dall'entità del circolo collaterale. In un paziente con malattia coronarica occlusiva multivasale cronica, spesso si è formato un circolo collaterale. In tali circostanze, grazie al flusso del circolo collaterale, perfino un'occlusione arteriosa totale può non determinare infarto miocardico o può causare un infarto inaspettatamente modesto o un infarto senza sopraslivellamento del tratto ST. In un paziente con patologia meno avanzata e senza lesioni stenotiche significative che forniscano uno stimolo alla formazione di un circolo collaterale, un'improvvisa rottura della placca e l'occlusione dell'arteria producono un infarto con sopraslivellamento del tratto ST. Sono questi i pazienti che possono andare incontro a infarto miocardico o morte improvvisa come prima manifestazione dell'aterosclerosi. In alcuni casi il trombo può andare incontro a lisi od organizzarsi in un trombo murale senza occludere il vaso. Condizioni di questo tipo possono essere silenti dal punto di vista clinico. ***D.*** La conseguente fibrosi indotta dalla trombina e la cicatrizzazione determinano una risposta fibroproliferativa che può condurre a una lesione maggiormente fibrotica, che può a sua volta produrre una placca eccentrica che causa stenosi significativa dal punto di vista emodinamico. In tal modo, un trombo murale non occlusivo, anche se clinicamente silente o responsabile di angina instabile piuttosto che di infarto miocardico, è in grado di provocare una risposta di cicatrizzazione che può favorire la fibrosi della lesione o il restringimento del lume. Questa sequenza di eventi può trasformare un ateroma instabile con una lamina fibrosa sottile, che tende alla rottura, in una placca fibrotica più stabile con una lamina fibrosa rinforzata. L'angioplastica di una lesione coronarica instabile può stabilizzare le lesioni con un meccanismo analogo, producendo una ferita seguita da cicatrizzazione.

le cellule muscolari lisce, come nel caso dei macrofagi, tali cellule possono andare incontro ad apoptosi nella placca aterosclerotica. In realtà, gli ateromi complessi hanno spesso un carattere principalmente fibroso e mancano dell'aspetto ipercellulare tipico delle lesioni in stadio meno avanzato. Questa relativa carenza di cellule muscolari lisce negli ateromi avanzati può derivare dalla predominanza di mediatori citostatici come il TGFβ e l'IFNγ (che possono inibire la proliferazione di cellule muscolari lisce) e anche dall'apoptosi di cellule muscolari lisce. Alcune delle stesse citochine proinfiammatorie che attivano le funzioni aterogeniche delle cellule della parete vascolare, possono anche sensibilizzare le cellule ad andare incontro ad apoptosi.

Per concludere, durante l'evoluzione della placca aterosclerotica vi è un equilibrio complesso tra entrata e uscita di lipoproteine e leucociti, proliferazione cellulare e apoptosi, produzione di matrice extracellulare e rimodellamento, come anche calcificazione e neovascolarizzazione, che contribuisce alla formazione della lesione. Questi diversi eventi cellulari vengono scatenati da molteplici segnali, spesso contrastanti fra loro. I collegamenti tra fattori di rischio aterogenici, l'alterato comportamento delle cellule della parete vascolare e l'infiltrazione dei leucociti sono sempre più considerati alla base della complessa patogenesi di queste lesioni.

SINDROMI CLINICHE DELL'ATEROSCLEROSI

Le lesioni aterosclerotiche sono diffuse nelle popolazioni di tutti i Paesi occidentali. La maggior parte degli ateromi è asintomatica e molti non causano mai manifestazioni cliniche. Numerosi pazienti affetti da aterosclerosi diffusa possono morire per malattie non collegabili a essa, senza mai avere avuto in precedenza una manifestazione clinica significativa di aterosclerosi. A quali fattori è attribuibile una tale variabilità dell'espressione clinica della malattia aterosclerotica?

Il rimodellamento arterioso durante la formazione dell'ateroma (Fig. 235-2*A*) rappresenta un aspetto frequentemente sottovalutato, ma clinicamente rilevante dell'evoluzione della lesione. Durante le fasi iniziali dello sviluppo dell'ateroma, la placca solitamente cresce nella direzione opposta al lume. I vasi colpiti da aterogenesi tendono ad aumentare di diametro, un tipo di rimodellamento vasale noto come *dilatazione compensatoria*. Fino a quando la placca non copre più del 40% circa della circonferenza della lamina elastica interna, essa non inizia a invadere il lume dell'arteria. Dunque, per la maggior parte della sua evoluzione, l'ateroma non determina una stenosi che possa limitare la perfusione tissutale.

Le stenosi che limitano il flusso si formano solitamente in una fase tardiva dell'evoluzione della placca. Molte di queste placche causano sindromi stabili come l'angina pectoris da sforzo o la claudicatio intermittens. Nel circolo coronarico o in altri distretti, perfino le occlusioni totali dovute all'ateroma non conducono inevitabilmente all'infarto. Lo stimolo ipossico derivante da attacchi ischemici ripetuti induce normalmente la formazione, nel miocardio, di vasi collaterali che consentono di mitigare le conseguenze di un'occlusione acuta di un'arteria coronaria epicardica. D'altro canto, molte lesioni che determinano sindromi aterosclerotiche acute o instabili, soprattutto nel circolo coronarico, possono derivare da placche aterosclerotiche che non producono una stenosi che limita il flusso. Tali lesioni possono apparire, alle angiografie tradizionali, come irregolarità di minima entità del lume vasale e spesso non rispondono ai criteri convenzionali per la "significatività" in arteriografia. L'instabilità di queste stenosi non occlusive può costituire uno dei motivi per cui l'infarto miocardico è la prima manifestazione della coronoropatia in almeno un terzo dei casi e spiegare perché l'anamnesi di questi pazienti non include episodi di angina pectoris, sindrome solitamente provocata da stenosi che limitano il flusso.

Instabilità e rottura della placca Gli studi istopatologici approfondiscono in modo particolare gli aspetti microanatomici che sono alla base dell'"instabilità" delle placche non propriamente stenotiche. Ne è responsabile solitamente l'erosione superficiale dell'endotelio, oppure la rottura o fissurazione dell'involucro della placca, processi da cui possono originare trombi. Il trombo può poi determinare un episodio di angina pectoris instabile o, se occlusivo e relativamente persistente, un infarto miocardico acuto (Fig. 235-2*B*). Nel caso dell'ateroma carotideo, un'ulcerazione più profonda che funga da fulcro per la formazione di trombi piastrinici può essere alla base di attacchi ischemici transitori.

La rottura della lamina fibromuscolare della placca (Fig. 235-2*C*) consente ai fattori ematici della coagulazione di entrare in contatto con il fattore tissutale, una proteina procoagulante, altamente trombogenica, espressa dalle cellule schiumose derivanti dai macrofagi nel "core" ricco di lipidi della placca. Se il trombo risultante è di tipo non occlusivo o transitorio, la rottura della placca può essere asintomatica o dar luogo a sintomi ischemici episodici quali l'angina a riposo. I trombi occlusivi persistenti danno spesso origine a infarto miocardico, soprattutto in assenza di un circolo collaterale ben sviluppato che può portare flusso ematico nella zona colpita. Episodi ripetuti di rottura e cicatrizzazione della placca rappresentano uno dei possibili meccanismi con cui le strie lipidiche possono evolvere in lesioni fibrose maggiormente complesse (Fig. 235-2*D*). Il processo di cicatrizzazione nelle arterie, come nel caso di ferite cutanee, comporta la deposizione di nuova matrice extracellulare e il processo di fibrosi.

Non tutti gli ateromi hanno la stessa predisposizione alla rottura. In seguito a studi anatomopatologici su lesioni che avevano causato un infarto miocardico acuto sono emersi molti aspetti caratteristici. Placche che avevano causato trombosi fatali avevano tendenzialmente una sottile lamina fibromuscolare, un nucleo lipidico relativamente ampio e un elevato contenuto di macrofagi. Studi morfometrici di tali lesioni "responsabili" dimostrano come nel sito di rottura della placca vi sia una preponderanza di macrofagi e di linfociti T e una relativa carenza, invece, di cellule muscolari lisce. Le cellule che si concentrano in corrispondenza delle zone di rottura della placca esprimono marcatori dell'attivazione infiammatoria. La presenza dell'antigene del trapianto, o di istocompatibilità, HLA-DR fornisce un opportuno strumento di misura del grado di infiammazione delle cellule dell'ateroma. Nelle arterie normali le cellule a riposo raramente esprimono questo tipo di antigene del trapianto. Tuttavia, nelle arterie coronariche umane, in corrispondenza del sito di rottura della placca, i macrofagi e le cellule muscolari lisce producono questo marker di superficie cellulare inducibile. Dunque, la presenza di macrofagi e di cellule T positive per l'HLA-DR indica che nei siti di rottura della placca è in corso una risposta infiammatoria. Inoltre, i pazienti con aterosclerosi attiva e sindrome coronarica acuta presentano vari segni di infiammazione disseminata. Per esempio, le placche aterosclerotiche e anche le cellule microvascolari dell'endotelio originate dalla lesione "responsabile" possono esibire marcatori di attivazione, come l'HLA-DR.

I mediatori dell'infiammazione sono effettivamente in grado di modulare i processi responsabili dell'integrità della lamina fibromuscolare della placca e, di conseguenza, la propensione alla sua rottura. La citochina IFNγ prodotta dalle cellule T, per esempio, rinvenuta nelle placche aterosclerotiche e necessaria per l'induzione dell'HLA-DR presente nelle zone di rottura, è in grado di inibire la crescita e la sintesi del collagene nelle cellule muscolari lisce, come precedentemente discusso. Le citochine derivate dai macrofagi attivati e dalle cellule lesionali T possono stimolare l'espressione di geni che codificano per enzimi proteolitici che possono degradare la matrice extracellulare della lamina fibromuscolare della placca. In questo modo, i mediatori dell'infiammazione possono da un lato ridurre la sintesi del collagene richiesta per il mantenimento e la riparazione del lamina fibromuscolare, e dall'altro innescare la degradazione di macromolecole della matrice extracellulare; questi processi tendono a indebolire la lamina fibromuscolare e ad aumentarne la vulnerabilità per quanto riguarda la rottura. Rispetto alle placche con queste caratteristiche di vulnerabilità, le placche caratterizzate da matrice extracellulare densa e lamina fibromuscolare piuttosto spessa e prive di un vero e proprio nucleo lipidico sembrano generalmente resistenti alla rottura e difficilmente sono causa di trombosi.

Le caratteristiche biologiche della placca aterosclerotica e il grado di protrusione nel lume vasale influenzano le manifestazioni cliniche della patologia. L'aumentata conoscenza della biologia della placca permette un approfondimento dei vari meccanismi con cui l'aterosclerosi può manifestarsi dal punto di vista clinico e una maggiore comprensione delle ragioni per cui la patologia può restare silente o mantenersi stabile per periodi prolungati ed essere esacerbata successivamente da complicanze acute. La maggiore comprensione dell'aterogenesi ci consente di capire meglio i meccanismi che la legano ai fattori di rischio discussi qui di seguito, indica i modi in cui le attuali terapie possono migliorare i risultati, e infine suggerisce anche nuovi obiettivi per gli interventi futuri.

PREVENZIONE E TRATTAMENTO

IL CONCETTO DI FATTORI DI RISCHIO ATEROSCLEROTICO

Lo studio sistematico dei fattori di rischio per l'aterosclerosi è emerso da una serie di risultati sperimentali così come da studi trasversali e longitudinali condotti sull'uomo. Il Framingham Heart Study, uno studio prospettico di comunità, ha fornito un forte sostegno al concetto secondo cui l'ipercolesterolemia, l'ipertensione e altri fattori sono correlati al rischio cardiovascolare. Analoghi studi osservazionali condotti a livello mondiale hanno rinforzato il concetto di "fattori di rischio" per la patologia cardiovascolare.

Da un punto di vista pratico, i fattori di rischio cardiovascolari emersi da tali studi si suddividono in due categorie: quelli modificabili mediante cambiamento dello stile di vita e/o dalla farmacoterapia e quelli immutabili quali l'età e il sesso. Il peso delle prove a sostegno dei diversi fattori di rischio è variabile. Per esempio, l'ipercolesterolemia e l'ipertensione sono indubbiamente fattori predittivi di rischio coronarico, mentre rimane controverso il ruolo di altri fattori di rischio, denominati non tradizionali, come i livelli di omocisteina, lipoproteina (a) [Lp(a)] o di infezione; così come non è sicuro il ruolo di alcuni biomarcatori, come la proteina C reattiva (PCR). La **tabella 235-1** elenca i fattori di rischio riconosciuti dall'attuale National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel III (ATP III). Nei paragrafi che seguono vengono discussi alcuni di questi fattori di rischio e gli approcci alla loro modificazione.

TABELLA 235-1 PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO (ESCLUSO IL COLESTEROLO LDL) CHE MODIFICANO GLI OBIETTIVI DEL COLESTEROLO LDL

Fumo di sigaretta
Ipertensione (PA ≥140/90 mmHg o assunzione di farmaci antipertensivi)
Basso colesterolo HDL[a] (<1,0 mmol/l [<40 mg/dl])
Diabete mellito
Anamnesi familiare positiva per cardiopatia coronarica prematura
Malattia coronarica in parenti maschi di primo grado <55 anni
Malattia coronarica in parenti femmine di primo grado <65 anni
Età (uomini ≥45 anni; donne ≥55 anni)
Fattori di rischio legati allo stile di vita
Obesità (BMI ≥30 kg/m^2)
Inattività fisica
Dieta aterogena
Fattori di rischio emergenti
Lipoproteina (a)
Omocisteina
Fattori protrombotici
Fattori proinfiammatori
Alterazioni della glicemia a digiuno
Aterogenesi subclinica

[a] Un valore di colesterolo HDL ≥1,6 mmol/l (≥60 mg/dl) è considerato un fattore di rischio "negativo": la sua presenza rimuove un fattore di rischio dal conteggio totale.

Nota: BMI, indice di massa corporea; HDL, lipoproteine ad alta densità; LDL, lipoproteine a bassa densità.

Fonte: Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), *JAMA* 285:2486, 2001; con modifiche.

Dislipidemie Le anomalie nelle lipoproteine plasmatiche e i disordini nel metabolismo lipidico sono tra i fattori di rischio per l'aterosclerosi più stabilmente definiti e meglio compresi. Nel capitolo 350 sono descritte le classi lipoproteiche e viene riportata una discussione dettagliata sul metabolismo lipoproteico. Le attuali linee guida ATP III raccomandano lo screening lipidico in tutti gli adulti di età superiore a 20 anni. Lo screening dovrebbe includere un profilo lipidico a digiuno (colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo LDL e colesterolo HDL), da ripetere ogni 5 anni.

Le linee guida ATP III si sforzano di adeguare l'intensità del trattamento al rischio individuale. Una stima quantitativa del rischio colloca gli individui in una delle tre categorie di trattamento (**Tab. 235-2**). Il primo passo nell'applicazione di queste linee guida consiste nel calcolare i fattori di rischio di un individuo (Tab. 235-1). I soggetti con meno di due fattori di rischio rientrano nella categoria più bassa relativa all'intensità del trattamento (obiettivo di LDL <4,1 mmol/l [<160 mg/dl]). In coloro che presentano due o più fattori di rischio, il passaggio successivo comporta un semplice calcolo per stimare il rischio di sviluppare una malattia coronarica in 10 anni (Tab. 235-2): l'algoritmo e un calcolatore di rischio sono scaricabili dal sito internet *http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/*. I soggetti con un rischio decennale ≤20% si collocano nella categoria intermedia (obiettivo LDL <3,4 mmol/l [<130 mg/dl]). Coloro che hanno un rischio di malattia coronarica, calcolato a 10 anni, superiore al 20% e che presentano segni di aterosclerosi definita o diabete (attualmente considerato un rischio equivalente di malattia coronarica), rientrano nel gruppo di trattamento più intensivo (obiettivo LDL <2,6 mmol/l [<100 mg/dl]). I membri dell'ATP III hanno recentemente consigliato un valore di 1,8 mmol/l (70 mg/dl) come obiettivo per un rischio molto alto e come obiettivo opzionale per i pazienti ad alto rischio sulla base di dati clinici recenti (Tab. 235-2).

Il primo provvedimento per raggiungere l'obiettivo LDL comporta modificazioni terapeutiche dello stile di vita, comprendenti diete specifiche e raccomandazioni di esercizio fisico, definite dalle linee guida. Secondo i criteri ATP III, coloro che presentano livelli di colesterolo LDL superiori di 0,8 mmol/l (>30 mg/dl) rispetto all'obiettivo del loro gruppo di rischio, sono candidati alla terapia farmacologica. Nei pazienti con trigliceridi superiori a 2,6 mmol/l (>200 mg/dl), le linee guida ATP III specificano un secondo obiettivo terapeutico, il "colesterolo non-HDL" (semplicemente, il livello di colesterolo HDL sottratto dal colesterolo totale). La soglia per la decisione terapeutica per il colesterolo non HDL è di 0,8 mmol/l (30 mg/dl) superiore a quella per il colesterolo LDL.

Attualmente una consistente e crescente mole di dati clinici conferma l'efficacia di un trattamento aggressivo della dislipidemia. L'aggiunta della terapia farmacologica ai provvedimenti dietetici e alle altre misure non farmacologiche riduce il rischio cardiovascolare nei pazienti con aterosclerosi coronarica definita, come pure nei soggetti che non hanno precedentemente mai sofferto di eventi coronarici (**Fig. 235-3**). Poiché nelle linee gui-

TABELLA 235-2 OBIETTIVI DEL COLESTEROLO LDL, SOGLIE PER LA MODIFICAZIONE TERAPEUTICA DELLO STILE DI VITA E TERAPIA FARMACOLOGICA IN DIVERSE CATEGORIE A RISCHIO

	Livello di LDL, mmol/l (mg/dl)		
Categoria a rischio	**Obiettivo**	**Avviare modificazioni terapeutiche dello stile di vita**	**Considerare la terapia farmacologica**
Molto alto SCA o MC senza DM o FRC multipli	<1,8 (<70)	≥1,8 (≥70)	≥1,8 (≥70)
Alto MC o equivalenti di rischio per MC (rischio decennale>20%) Se LDL <2,6 (<100)	<2,6 (<100) (obiettivo opzionale: <1,8 [<70]) <1,8 (<70)	≥2,6 (≥100)	≥2,6 (≥100) (farmaci opzionali <2,6 [<100])
Moderatamente alto 2+ fattori di rischio (rischio a 10 anni, 10-20%)	<2,6 (<100)	≥3,4 (≥130)	≥3,4 (≥130) (farmaci opzionali tra 2,6-3,3 [100-129])
Moderato 2+ fattori di rischio (rischio <10%)	<3,4 (<130)	≥3,4 (≥130)	≥4,1 (≥160)
Più basso 0-1 fattore di rischio	<4,1 (<160)	≥4,1 (≥160)	≥4,9 (≥190)

Nota: DM, diabete mellito; FRC, fattori di rischio coronarici; LDL, lipoproteine a bassa densità; MC, malattia coronarica; SCA, sindrome coronarica acuta.
Fonte: S. Grundy et al., *Circulation* 110:227, 2004; con modifiche.

da spesso mancano i dati più recenti degli studi clinici in essere, il medico può prendere le decisioni terapeutiche adatte a singoli pazienti sulla base del suo giudizio clinico.

Non sembra che le terapie ipolipemizzanti esercitino i loro effetti positivi sugli eventi cardiovascolari causando una marcata "regressione" delle lesioni coronariche ostruttive. Studi sull'efficacia delle terapie ipolipemizzanti, effettuati con monitoraggio angiografico, hanno evidenziato al massimo una modesta diminuzione delle stenosi coronariche per tutta la durata dello studio. Ciò nonostante, i medesimi studi hanno dimostrato in maniera convincente riduzioni sostanziali degli eventi coronarici. Questi risultati indicano che i meccanismi vantaggiosi della riduzione lipidica non necessitano di un'attenuazione considerevole delle stenosi fisse; piuttosto, il loro effetto positivo può derivare dalla "stabilizzazione" delle lesioni aterosclerotiche, senza maggiori effetti sull'entità della stenosi. Tale stabilizzazione delle lesioni, con l'attesa relativa riduzione degli eventi coronarici, può far seguito alla fuoriuscita di lipidi o all'interessamento di altri fattori che influenzano favorevolmente la biologia dell'aterogenesi, discussi altrove. Inoltre, poiché le lesioni di grandi dimensioni possono protrudere verso l'esterno anziché verso il lume, la riduzione del volume di queste placche potrebbe non risultare evidente all'esame angiografico. L'effetto benefico dell'abbassamento del colesterolo LDL mediante terapia con inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine), osservato in molti gruppi a rischio, può dipendere non solo dagli effetti salutari sul profilo lipidico, ma anche dalla modulazione diretta della biologia della placca indipendentemente dall'abbassamento lipidico.

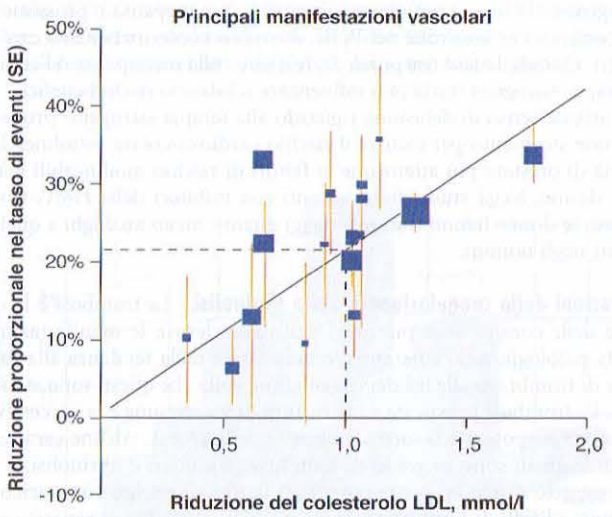


FIGURA 235-3 L'abbassamento dei lipidi riduce gli eventi coronarici. Come indicato in questo grafico, da un compendio di studi clinici con le statine è emerso che la riduzione dei principali eventi cardiovascolari è in funzione del livello delle lipoproteine a bassa densità (LDL). (*Da:* CTT Collaborators, *Lancet* 366:1267, 2005). Sono stati aggiunti gli studi: The Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA), Treating to New Targets (TNT) e Incremental Decrease in Endpoints trough Aggressive Lipid Lowering (IDEAL).

Una nuova categoria di medicinali ipolipemizzanti riduce l'assorbimento di colesterolo dal piccolo intestino prossimale avendo come obiettivo un trasportatore del colesterolo dell'enterocita, denominato proteina Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). L'inibitore ezetimibe NPC1L1 può fornire un utile aiuto alle terapie attuali per raggiungere gli obiettivi di LDL; in ogni caso, nessuna prova di sperimentazione clinica ha ancora dimostrato che l'ezetimibe influenzi positivamente gli esiti delle coronaropatie.

Poiché il meccanismo mediante il quale i livelli elevati di LDL favoriscono l'aterosclerosi implica alterazioni ossidative, molti studi hanno indagato sulla possibilità che la terapia a base di vitamine antiossidanti possa ridurre le manifestazioni di malattie coronariche. Studi clinici rigorosi e ben monitorati non sono tuttavia riusciti a dimostrare che la terapia vitaminica antiossidante migliori gli esiti delle coronaropatie. Di conseguenza, le evidenze attuali *non* sostengono l'uso di vitamine antiossidanti per questa indicazione.

L'uso clinico di strategie farmacologiche efficaci per la riduzione di LDL ha marcatamente ridotto le manifestazioni cardiovascolari, anche se il loro utilizzo ottimale negli studi clinici è risultato prevenire solo una minoranza di questi end-point. Per questo motivo, è stata rivolta maggiore attenzione ad altri aspetti del profilo lipidico, potenziali cause delle malattie cardiovascolari, che persistono nonostante l'aggressivo abbassamento di LDL. In realtà, nell'era "post-statine", i pazienti con livelli di LDL pari o al di sotto dell'obiettivo frequentemente presentano sindromi coronariche acute. Bassi livelli di HDL restano un problema rilevante nei pazienti con malattie arterocoronariche. I livelli di HDL nel sangue variano inversamente a quelli dei trigliceridi, e il ruolo indipendente di questi ultimi come fattore di rischio cardiovascolare continua a non essere chiaro. Per questi motivi, un approccio che tenga conto dell'aumento di HDL è divenuto preminente nella gestione dei disordini lipidici. Il calo ponderale e l'esercizio fisico possono determinare aumento dei livelli di HDL; l'acido nicotinico in particolare, in combinazione con le statine, può determinare un aumento significativo. Alcuni dati degli studi clinici sostengono l'efficacia dell'acido nicotinico nella riduzione del rischio cardiovascolare. In ogni caso, il flushing e il prurito provocato da questa sostanza restano difficili da accettare per il paziente, anche con un adattamento del dosaggio. L'identificazione di un ricettore della superficie cellulare per l'acido nicotinico può velocizzare la comprensione del suo meccanismo d'azione e spronare lo sviluppo di nuovi approcci per l'aumento dell'HDL.

Gli agonisti di recettori nucleari che aumentano i livelli di HDL aprono una nuova potenziale strada per la riduzione del rischio cardiovascolare. Effettivamente, gli agonisti PPAR-α (*peroxisome proliferator-activated receptor α*) aumentano il livello di HDL (mediante la riduzione della trascrizione dell'apolipoproteina AI) e abbassano il livello dei trigliceridi (mediante la riduzione della trascrizione dell'apolipoproteina CIII, un inibitore della lipoproteina lipasi, aumentando di conseguenza il catabolismo delle lipoproteine ricche di trigliceridi). Dagli studi condotti sugli effetti cardiovascolari derivanti dall'utilizzo di agonisti PPRA-α e -γ sono emersi risultati contraddittori. Altri agenti in corso di valutazione clinica sembrano in grado di aumentare i livelli di HDL, inibendo la proteina di trasporto del colesterolo esterificato. Gli studi clinici attualmente in corso valuteranno l'efficacia di questa strategia per aumentare i livelli di HDL e per migliorare, dunque, gli esiti della patologia in questi pazienti.

Ipertensione (Vedi anche Cap. 241) Una grande mole di dati epidemiologici avvalora l'esistenza di una correlazione tra l'ipertensione e il rischio aterosclerotico. Oltre a ciò, molti dati clinici hanno mostrato che il trattamento farmacologico dell'ipertensione può ridurre il rischio di ictus, di scompenso cardiaco e di manifestazioni coronariche.

Diabete mellito, resistenza all'insulina e sindrome metabolica (Vedi anche Cap. 338) La maggior parte dei pazienti con diabete mellito muore a causa di aterosclerosi e delle sue complicanze. Nella popolazione statuni-

tense, l'invecchiamento e la crescente obesità sono alla base dell'attuale epidemia di diabete mellito di tipo 2. Il profilo lipoproteico anormale associato all'insulino-resistenza, noto come *dislipidemia diabetica*, è responsabile di una parte dell'elevato rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2. Anche se i pazienti diabetici hanno spesso livelli di colesterolo LDL vicini alla media, le particelle di LDL tendono a essere più piccole e dense e quindi più aterogene. Altre peculiarità della dislipidemia diabetica includono bassi livelli di HDL ed elevati livelli di trigliceridi. Obesità, insulino-resistenza e dislipidemia sono spesso accompagnate anche da ipertensione. In effetti, le linee guida ATP III attualmente riconoscono questo gruppo di fattori di rischio e forniscono criteri per la diagnosi della cosiddetta "sindrome metabolica" (Tab. 235-3). Nonostante esistano delle legittime preoccupazioni riguardo al fatto se l'insieme dei componenti conferisca maggiori rischi rispetto alla presenza di un singolo componente, il concetto di sindrome metabolica ha una considerevole utilità clinica.

Gli obiettivi dell'intervento terapeutico in questi pazienti comprendono un approccio alle cause di base, incluse obesità e scarsa attività fisica, mediante cambiamenti dello stile di vita. Le linee guida ATP III offrono un programma esplicito e graduale per attuare tali cambiamenti, che dovrebbero essere accompagnati dal trattamento dei vari fattori di rischio. Stabilire che uno stretto controllo della glicemia consente di ridurre il rischio delle complicanze macrovascolari del diabete si è dimostrato molto più difficile che confermare gli effetti benefici sulle complicanze microvascolari, come la retinopatia o la nefropatia. In assenza di prove sicure che lo stretto controllo glicemico riduca il rischio coronarico nei pazienti diabetici di tipo 2, in questa popolazione assume un'importanza ancora maggiore l'attenzione verso altri aspetti del rischio. A questo riguardo, numerosi studi clinici, compreso il recente Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), rivolto esclusivamente alla popolazione diabetica, hanno dimostrato un beneficio inequivocabile della terapia con inibitori della HMG-CoA reduttasi nei pazienti diabetici, a tutti i livelli di colesterolo LDL. Il Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT) ha dimostrato che il gemfibrozil, un agonista PPAR-α, è stato in grado di ridurre l'incidenza di malattia coronarica e ictus in un campione di uomini, molti dei quali presentavano peculiarità della sindrome metabolica. Il recente studio Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) non ha raggiunto l'end-point primario di riduzione del tasso di mortalità per coronaropatia o infarto miocardico non letale, e ha dimostrato all'end-point composito una significativa riduzione di tutti gli eventi cardiovascolari. Uno studio cardiovascolare condotto su pazienti diabetici trattati con pioglitazone, un agonista di PPAR-α, similmente, non ha raggiunto il suo end-point primario multiplo, ma ha dimostrato una significativa riduzione in un end-point composito secondario di tutte le cause di mortalità, degli infarti miocardiaci letali e non letali e dell'ictus. Considerato il consistente beneficio che la popolazione diabetica trae dal trattamento con statine, e i risultati equivoci con gli agonisti PPAR, l'attuale posizione dell'American Diabetes Association – che prevede che le statine debbano essere prese in considerazione per le persone con diabete di età superiore a 40 anni, con un livello di colesterolo totale superiore a 135 – sembra ampiamente giustificata. Tra gli agenti ipoglicemici orali, la metformina sembra essere quella più efficace nella riduzione delle manifestazioni cardiovascolari.

Sembra che i pazienti diabetici traggano particolare giovamento da strategie antipertensive che bloccano l'attività dell'angiotensina II. Pertanto, il regime antipertensivo per i pazienti affetti da sindrome metabolica dovrebbe includere inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) o bloccanti recettoriali dell'angiotensina, quando possibile. Per la maggior parte di questi individui è necessario più di un agente antipertensivo per raggiungere l'obiettivo di pressione arteriosa attualmente prescritto dall'American Diabetes Association, cioè 130/80 mmHg.

TABELLA 235-3 IDENTIFICAZIONE CLINICA DELLA SINDROME METABOLICA – TRE FATTORI DI RISCHIO

Fattore di rischio	Livello di definizione
Obesità addominale[a]	
Uomini (circonferenza vita)[b]	>102 cm (>40 in.)
Donne	>88 cm (>35 in.)
Trigliceridi	>1,7 mmol/l (>150 mg/dl)
Colesterolo HDL	
Uomini	<1,0 mmol/l (<40 mg/dl)
Donne	<1,3 mmol/l (<50 mg/dl)
Pressione arteriosa	≥130/≥85 mmHg
Glicemia a digiuno	>6,1 mmol/l (>110 mg/dl)

[a] Sovrappeso e obesità sono associati a resistenza all'insulina e a sindrome metabolica. Tuttavia, la presenza di obesità addominale è correlata in maniera più stretta ai fattori di rischio metabolici, rispetto a un alto indice di massa corporea (*body-mass index*, BMI). Di conseguenza, per identificare la componente relativa al BMI della sindrome metabolica, viene raccomandata la semplice misurazione della circonferenza al punto vita.

[b] Alcuni soggetti di sesso maschile possono sviluppare molteplici fattori di rischio metabolico, mentre la circonferenza vita è aumentata solo marginalmente, per esempio fino a 94-102 cm. In tali pazienti può esservi un notevole contributo genetico all'insulino-resistenza; essi potrebbero trarre vantaggio da modificazioni dello stile di vita, analogamente agli uomini con aumenti palesi della circonferenza vita.

Sesso maschile/stato postmenopausale Decenni di studi osservazionali hanno confermato un più elevato rischio coronarico negli uomini rispetto alle donne nel periodo premenopausa. Dopo la menopausa, tuttavia, si osserva nelle donne un'accelerazione del rischio. Almeno una parte dell'apparente protezione contro la malattia coronarica nelle donne in premenopausa deriva dai livelli relativamente elevati di colesterolo HDL, rispetto a quelli maschili. Dopo la menopausa, i valori di HDL scendono, parallelamente all'aumento del rischio coronarico. La terapia estrogenica abbassa il colesterolo LDL e innalza l'HDL, modificazioni queste che dovrebbero ridurre il rischio coronarico.

Molteplici studi osservazionali e sperimentali hanno confermato che la terapia estrogenica potrebbe abbassare il rischio coronarico. Tuttavia, numerosi trial clinici recenti non sono riusciti a dimostrare un netto beneficio degli estrogeni, combinati con progestinici, sugli eventi coronarici. Nell'Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), donne in condizione postmenopausale, sopravvissute a infarto miocardico acuto, sono state randomizzate a terapia con un'associazione estrogeno-progestinica o a placebo. Questo studio non ha dimostrato una riduzione globale delle recidive coronariche nel gruppo trattato. In realtà, nelle prime fasi dello studio, durato 5 anni, nelle donne sottoposte a terapia è stata rilevata una tendenza verso un effettivo aumento degli eventi vascolari. Il follow-up esteso di questa coorte non ha rivelato veri e propri vantaggi nel gruppo trattato. In un gruppo di donne appartenenti allo studio Women's Health Initiative (WHI), sottoposto a una terapia analoga con estrogeni e progesterone, tale trattamento fu interrotto a causa di un piccolo, ma significativo, rischio di eventi cardiovascolari, ictus e cancro della mammella. Il braccio dello studio WHI condotto in donne senza utero e che prevedeva l'estrogeno senza progesterone è stato interrotto precocemente a causa di un aumento di ictus, e al tempo stesso non è riuscito a fornire alcuna protezione, nell'arco di 7 anni, per quanto riguarda l'infarto miocardico o la morte per malattia coronarica. L'eccesso di eventi cardiovascolari in queste sperimentazioni può essere una conseguenza dell'aumento degli episodi tromboembolici (vedi Cap. 342). I medici dovrebbero collaborare con le donne per fornire informazioni e valutare il piccolo, ma evidente, rischio derivante da estrogeni più progestinici, paragonato ai vantaggi sui sintomi postmenopausali e sull'osteoporosi, tenendo presenti anche le preferenze personali. Analisi successive *ad hoc* di studi osservazionali suggeriscono che la terapia a base di estrogeni nelle donne più giovani di quelle in menopausa o prossime a essa, o nelle donne coinvolte nel WHI, dovrebbe conferire benefici cardiovascolari. Quindi, la fase temporale in relazione alla menopausa o l'età in cui la terapia estrogena inizia può influenzare il bilancio rischi/benefici.

L'attuale senso di delusione riguardo alla terapia estrogeno-progestinica come strumento per ridurre il rischio cardiovascolare sottolinea la necessità di prestare più attenzione ai fattori di rischio modificabili già noti nelle donne. Negli studi clinici recenti con inibitori della HMG-CoA riduttasi, le donne hanno tratto vantaggi quanto meno analoghi a quelli osservati negli uomini.

Alterazioni della coagulazione o della fibrinolisi La trombosi è la causa finale delle complicanze più gravi dell'aterosclerosi: le manifestazioni di questa patologia sono chiaramente influenzate dalla tendenza alla formazione di trombi e/o alla lisi dei coaguli, una volta che questi sono stati prodotti. La trombosi provocata dalla rottura di un ateroma e la successiva cicatrizzazione possono favorire la crescita della placca. Alcune caratteristiche individuali sono in grado di influire su trombosi e fibrinolisi, e sono state oggetto di studio come potenziali fattori di rischio coronarico. Per esempio, i livelli di fibrinogeno sono correlati al rischio coronarico e forniscono informazioni sulla porzione di rischio indipendente dal profilo lipoproteico. Elevati valori di fibrinogeno potrebbero favorire la trombosi. Il fibrinogeno, che è un reagente di fase acuta, potrebbe anche fungere da marker infiammatorio.

La stabilità di un trombo arterioso dipende dall'equilibrio fra fattori fibrinolitici, come la plasmina, e inibitori del sistema fibrinolitico, come l'inibitore dell'attivatore del plasmino (*plasminogen activator inhibitor*, PAI) 1.

Tuttavia, non è ancora stato dimostrato che i livelli plasmatici di attivatore del plasminogeno tissutale e di PAI-1 forniscano informazioni aggiuntive a quelle desunte dal profilo lipidico, utili per la definizione del rischio cardiovascolare. La Lp(a) (vedi Cap. 350) può modulare la fibrinolisi e, benché i soggetti con elevati valori di Lp(a) presentino un maggior rischio di andare incontro a malattia coronarica, i livelli di Lp(a) non possiedono un significativo potere predittivo del rischio nella popolazione generale.

L'acido acetilsalicilico (aspirina) riduce gli eventi coronarici in numerosi contesti. Nel capitolo 237 è trattato il suo impiego nella terapia della cardiopatia ischemica stabile, nel capitolo 238 sono riportate le raccomandazioni per l'uso nelle sindromi coronariche acute e nel capitolo 364 è descritto il suo ruolo nella prevenzione delle recidive di ictus ischemico. Nella prevenzione primaria, un insieme di dati ottenuti da studi clinici dimostra che il trattamento con acido acetilsalicilico a basso dosaggio (da 81 mg/die a 325 mg ogni due giorni) è in grado di ridurre il rischio di primo infarto miocardico negli uomini. Sebbene il recente Women's Health Study abbia dimostrato che l'acido acetilsalicilico (100 mg a giorni alterni) riduce gli ictus del 17%, esso non previene l'infarto miocardico nelle donne. Le attuali linee guida dell'American Heart Association (AHA) raccomandano l'uso di basse dosi di acido acetilsalicilico (75-160 mg/die) nelle donne con elevato rischio cardiovascolare (rischio decennale superiore al 20%), così come per gli uomini con un rischio decennale di coronaropatie superiore al 10%, e per tutti i soggetti con malattie cardiovascolari definite che non presentano controindicazioni e che, dunque, tollerano tale sostanza.

Omocisteina Numerose segnalazioni della letteratura scientifica indicano una relazione fra iperomocisteinemia ed eventi coronarici. Diverse mutazioni degli enzimi coinvolti nell'accumulo di omocisteina sono correlate a trombosi e, secondo alcuni studi, a rischio coronarico. Analisi prospettiche non hanno dimostrato una concreta utilità dell'iperomocisteinemia nella stratificazione del rischio coronarico, e non esistono dati da studi clinici che provino che un abbassamento dei livelli di omocisteina riduca gli eventi coronarici. L'integrazione della dieta americana con acido folico, attuata per diminuire i difetti del canale neurale, ha abbassato i livelli di omocisteina nella popolazione generale. La misurazione di tali livelli dovrebbe essere riservata ai soggetti con aterosclerosi giovanile o sproporzionata per i fattori di rischio stabiliti. I medici che consigliano il consumo di integratori contenenti acido folico dovrebbero tenere presente che tale terapia potrebbe mascherare forme di anemia perniciosa.

Infiammazione Una grande mole di dati clinici dimostra che i marker infiammatori sono correlati al rischio coronarico. Per esempio, i livelli plasmatici di proteina C reattiva (PCR), valutati mediante un test ad alta sensibilità, sono in grado di predire in maniera prospettica il rischio di infarto miocardico. I livelli di PCR sono correlati anche all'evoluzione clinica dei pazienti colpiti da sindromi coronariche acute. Diversamente da parecchi altri nuovi fattori di rischio, la PCR aggiunge informazioni a quelle derivate da fattori di rischio stabiliti, come quelli inclusi nel punteggio di Framingham (Fig. 235-4). Livelli elevati del reagente di fase acuta PCR potrebbero riflettere, semplicemente, l'evoluzione del processo infiammatorio, piuttosto che un ruolo eziologico diretto della PCR nella malattia coronarica.

L'aumento dei reagenti di fase acuta, come fibrinogeno o PCR, potrebbe essere espressione del carico aterosclerotico globale e/o di processi infiammatori extravasali in grado di potenziare l'aterosclerosi o le sue complicanze. Con ogni probabilità, entrambi i fattori, lesionali ed extravascolari, contribuiscono all'innalzamento dei marker infiammatori nei pazienti a rischio di eventi coronarici. Il tessuto adiposo viscerale rilascia citochine proinfiammatorie, responsabili della produzione di PCR, che possono rappresentare un maggiore stimolo extravascolare all'elevazione di marcatori infiammatori nei soggetti obesi o in sovrappeso. In realtà, i livelli di PCR aumentano con l'indice di massa corporea, mentre il calo ponderale riduce i livelli di PCR. Anche gli agenti infettivi potrebbero fornire stimoli infiammatori legati al rischio cardiovascolare. Comunque i risultati di recenti sperimentazioni cliniche randomizzate non sostengono l'uso di antibiotici per ridurre il rischio di malattie coronariche.

I dati suggeriscono che la terapia basata su un abbassamento dei lipidi riduce le manifestazioni coronariche in parte riducendo gli aspetti infiammatori della patogenesi dell'aterosclerosi. Una specifica analisi dello studio Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT), condotta su pazienti stabilizzatisi dopo una sindrome coronarica acuta, ha dimostrato che i soggetti che raggiungevano valori di LDL e PCR sotto la mediana presentavano minori manifestazioni cardiovascolari ricorrenti rispetto a quelli che si collocavano sotto solo uno di questi parametri (Fig. 235-5). Quelli con LDL e PCR sopra la mediana presentavano un maggior numero di eventi. L'effetto antinfiammatorio delle statine non sembra correlato con l'abbassamento di LDL, poiché queste due variabili sono scarsamente correlate nei singoli soggetti nelle numerose sperimentazioni cliniche.

Modificazioni dello stile di vita La prevenzione dell'aterosclerosi rappresenta una sfida a lungo termine per tutti gli operatori sanitari e per la politica sanitaria pubblica. Sia i singoli professionisti sia le organizzazioni assistenziali dovrebbero sforzarsi di aiutare i pazienti a rendere ottimale il loro profilo dei fattori di rischio, molto prima che la malattia aterosclerotica diventi manifesta. L'attuale incremento della quota di rischio cardiovascolare nei giovani e in certe minoranze etniche rappresenta un serio problema per la Sanità pubblica.

Il piano d'assistenza per tutti i pazienti seguiti dagli specialisti in medicina interna dovrebbe comprendere provvedimenti per valutare e ridurre al minimo il rischio cardiovascolare. I medici devono informare i pazienti riguardo ai rischi sanitari dell'uso di tabacco e aiutarli a smettere di fumare. Analogamente, dovrebbero consigliare a tutti i pazienti abitudini alimentari corrette e una costante attività fisica per il mantenimento del peso ideale. Sia il National Institutes che l'AHA raccomandano almeno 30 minuti giornalieri di attività fisica moderata. L'obesità, in particolare il modello maschile di accumulo di grasso centripeto o viscerale, può contribuire alla sindrome metabolica (Tab. 235-3). I medici dovrebbero esortare i loro pazienti ad assumersi la responsabilità dei comportamenti relativi ai fattori di rischio modificabili per lo sviluppo di patologia aterosclerotica in età prematura. Una consulenza scrupolosa e le istruzioni fornite al paziente possono evitare la necessità di misure farmacologiche atte a ridurre il rischio coronarico.

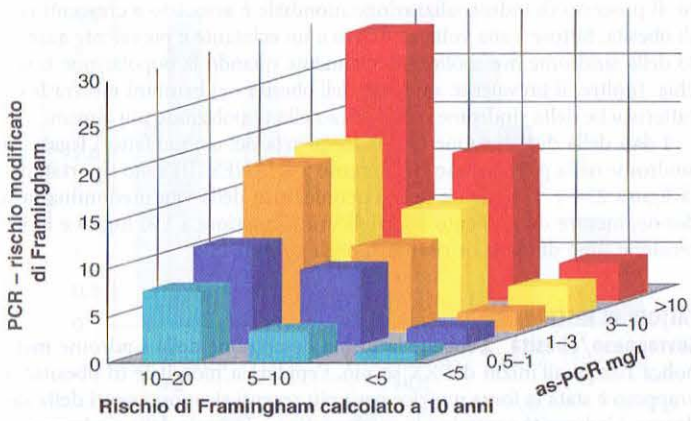


FIGURA 235-4 Il livello di proteina C reattiva (PCR) aggiunge valore predittivo al calcolo del rischio secondo Framingham. as-PCR, misurazione ad alta sensibilità della proteina C reattiva. (*Da:* PM Ridker et al., *Circulation* 109:2818, 2004; con modifiche).

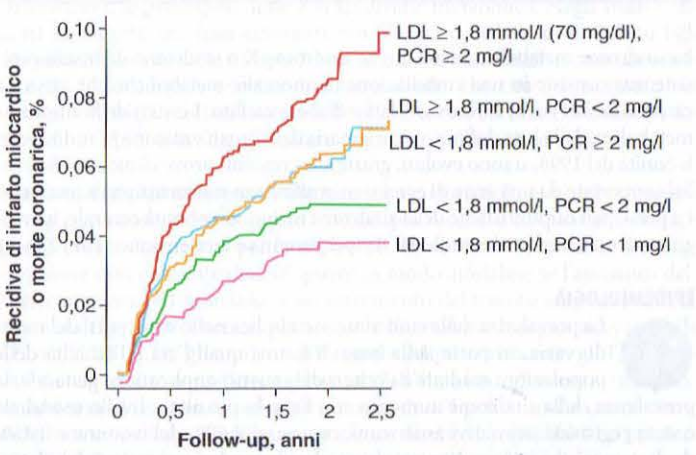


FIGURA 235-5 Prove che sia la riduzione di LDL che l'attività antinfiammatoria contribuiscono all'efficacia della terapia con statina nei soggetti sopravvissuti alla sindrome coronarica acuta. PCR, proteina C reattiva. IM, infarto miocardico. (*Da:* PM Ridker et al., *N Engl J Med* 352:20, 2005; con modifiche).

Elementi di valutazione del rischio L'aumento progressivo dei marker di rischio coronarico può indurre perplessità nel medico. I marker valutati nel sangue periferico comprendono le frazioni di diverse grandezze di particelle LDL e, tra gli altri, le concentrazioni di omocisteina, Lp(a), fibrinogeno, PCR, PAI-1, mieloperossidasi e, tra gli altri, fosfolipasi A_2 associata a lipoproteina. In generale, questi test specialistici non aggiungono molto alle informazioni ottenute grazie a un'accurata anamnesi e all'esame obiettivo, insieme alla valutazione del profilo lipoproteico plasmatico e della glicemia a digiuno. La misurazione altamente sensibile della PCR rappresenta un'eccezione a questa regola, in virtù della sua significatività come fattore predittivo di rischio, della sua riproducibilità semplice e standardizzata, della sua relativa stabilità individuale nel tempo e, soprattutto, della sua capacità di fornire informazioni aggiuntive rispetto a valutazioni standard come i componenti del calcolo del rischio secondo Framingham (Fig. 235-4). Data l'utilità della misurazione ad alta sensibilità della PCR come fattore predittivo per una serie di importanti conseguenze cardiovascolari, questo semplice test ematico potrà dimostrarsi efficace, in futuro, per indirizzare la terapia, in particolare per quanto riguarda la prevenzione primaria. Le linee guida attuali, comunque, consigliano l'impiego del test solo nei soggetti a rischio intermedio di eventi coronarici (10-20% di rischio a 10 anni). Le sperimentazioni cliniche in corso si propongono di verificare l'ipotesi secondo cui i livelli di PCR potrebbero influenzare la terapia. I risultati, come quelli emersi dal PROVE-IT (Fig. 235-5), suggeriscono che la PCR possa rivelarsi un valido obiettivo della terapia, un'affermazione che richiede maggiori indagini prima della generale adozione nella pratica clinica.

Analoghe perplessità riguardano l'impiego di stime radiografiche specifiche per valutare la presenza e l'entità di calcificazioni coronariche (angio-CT). I dati raccolti indicano che la quantità di calcio presente, determinata con tecniche come la TC a fascio elettronico, è correlata al rischio coronarico; a ogni modo, l'utilità di usare la valutazione del contenuto coronarico di calcio come orientamento per la terapia resta da dimostrare, in particolare nei soggetti asintomatici. Anche se la TC multidetettore fornisce visivamente immagini suggestive delle arterie coronariche epicardiche, richiede, ancora, un rigoroso esame per essere considerata un marcatore di rischio cardiovascolare o una guida per la terapia. Un uso inappropriato di tali modalità di imaging potrebbe favorire un eccesso di procedure diagnostiche e terapeutiche invasive. Per l'applicazione su vasta scala di tali modalità di screening occorre attendere una dimostrazione dei benefici clinici derivanti dalla loro applicazione.

I progressi nella genetica umana fanno ben sperare per quanto riguarda la predizione del rischio e l'individualizzazione della terapia cardiovascolare. Molti studi hanno identificato polimorfismi singoli di nucleotidi nei geni candidati come predittori di rischio cardiovascolare. La validazione di tali marcatori genetici di rischio e di reattività ai farmaci ha condotto tuttavia, spesso, a risultati deludenti. L'avvento di una tecnologia che consenta attività di screening relativamente rapide e non eccessivamente costose, associato a potenti strumenti bioinformatici, dovrebbe spronare, in futuro, le analisi aplotipiche, le identificazioni parziali di rischio e i genotipi di risposta terapeutica.

APPLICAZIONE DELLE CONOSCENZE DISPONIBILI: CAMBIARE IL COMPORTAMENTO DEL MEDICO E DEL PAZIENTE

Quantunque le percentuali di decessi coronarici corrette per l'età siano in diminuzione, la mortalità cardiovascolare sta aumentando a causa dell'invecchiamento globale della popolazione. La tendenza generale è verso un incremento della patologia aterosclerotica. Permangono sfide enormi riguardo alla traduzione nella pratica delle attuali conoscenze di base. Il medico deve imparare come indurre le persone ad adottare uno stile di vita salutare e impiegare gli strumenti farmacologici disponibili, sempre più potenti, in maniera il più possibile economica ed efficace. Gli ostacoli al miglioramento dei metodi attuali, basati su prove di efficacia, di prevenzione e trattamento dell'aterosclerosi sono costituiti da fattori economici e culturali, dall'insufficiente consapevolezza dei medici e dalla scarsa aderenza dei pazienti alle raccomandazioni. Gli obiettivi futuri, nel campo del trattamento dell'aterosclerosi, dovrebbero comprendere l'applicazione delle attuali conoscenze alla gestione dei fattori di rischio e, quando opportuno, all'utilizzo di una terapia farmacologica.

BIBLIOGRAFIA

BAIGENT C et al: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 366:1267, 2005

BERLINER JA, WATSON AD: A role for oxidized phospholipids in atherosclerosis. N Engl J Med 353:9, 2005

GRODSTEIN F et al: Hormone therapy and coronary artery disease: The role of time since menopause and age at hormone initiation. J Women's Health 15:35, 2006

GRUNDY SM et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 110:227, 2004

——— et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. Circulation 112:2735, 2005

LIBBY P: The vascular endothelium and atherosclerosis, in *The Handbook of Experimental Pharmacology*, S Moncada, EA Higgs (eds), Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag, 2006

———, RIDKER PM: Inflammation and atherothrombosis: From population biology and bench research to clinical practice. J Am Coll Cardiol 48(9 Suppl):A33–46, 2006

———, THEROUX P: Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation 111:3481, 2005

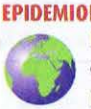
MILLER DT et al: Atherosclerosis: The path from genomics to therapeutics. J Am Coll Cardiol 49:1589, 2007

236 Sindrome metabolica

Robert H. Eckel

La sindrome metabolica (detta anche sindrome X o sindrome da insulino-resistenza) consiste in una costellazione di anomalie metaboliche che possono causare elevati rischi cardiovascolari e diabete mellito. I criteri della sindrome metabolica, dalla loro definizione originaria dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 1998, si sono evoluti, grazie alle crescenti prove cliniche e alle analisi supportate da una serie di *consensus conferences* e associazioni scientifiche. Le principali caratteristiche della sindrome includono obesità centrale, ipertrigliceridemia, basso colesterolo HDL, iperglicemia e ipertensione (Tab. 236-1).

EPIDEMIOLOGIA



La prevalenza della sindrome metabolica nelle varie parti del mondo varia, in parte sulla base di fattori quali l'età e l'etnicità delle popolazioni studiate e i criteri diagnostici applicati. In generale, la prevalenza della sindrome aumenta con l'età: la più alta a livello mondiale è stata registrata nei nativi americani, con quasi il 60% delle donne e il 45% degli uomini tra i 45 e i 49 anni di età che rispondono ai criteri del National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP:ATPIII). Negli Stati Uniti, la sindrome metabolica è meno comune negli uomini afroamericani, ma più frequente nelle donne ispanoamericane. Secondo i dati della National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III, sempre negli Stati Uniti, la prevalenza della sindrome in relazione al fattore età è del 34% negli uomini e del 35% nelle donne. In Francia, la fascia di età che va dai 30 ai 64 anni presenta una prevalenza della sindrome inferiore al 10%, senza distinzioni di genere, sebbene il 17,5% di coloro che ne sono affetti si collochino nella fascia che va dai 60 ai 64 anni. Il processo di industrializzazione mondiale è associato a crescenti tassi di obesità, fattore a sua volta associato a un eclatante e prevalente aumento della sindrome metabolica, specialmente quando la popolazione invecchia. Inoltre, il prevalente aumento dell'obesità nei bambini mostra le caratteristiche della sindrome metabolica nella popolazione più giovane.

I dati della distribuzione e della frequenza dei cinque fattori legati alla sindrome nella popolazione statunitense (NHANES III) sono riportati nella figura 236-1. L'aumento della circonferenza della vita predomina nelle donne, mentre un aumento dei trigliceridi superiore a 150 mg/dl e l'ipertensione sono di maggior riscontro negli uomini.

FATTORI DI RISCHIO

Sovrappeso/obesità Sebbene la prima descrizione della sindrome metabolica risalga all'inizio del XX secolo, l'epidemia mondiale di obesità/sovrappeso è stata la forza motrice per i più recenti riconoscimenti della sindrome. L'adiposità centrale è la caratteristica principale della sindrome e la sua prevalenza sembra dovuta alla forte relazione tra la circonferenza della vita e l'aumento dell'adiposità. In ogni caso, nonostante l'importanza dell'obesità, anche i pazienti che hanno un peso normale possono essere insulino-resistenti e presentare la sindrome.

TABELLA 236-1 CRITERI DIAGNOSTICI NCEP:ATP III (2001) E IDF PER LA SINDROME METABOLICA

NCEP:ATP III 2001	Criteri IDF per l'adiposità centrale[a]		
Tre o più dei seguenti:	**Circonferenza vita**		
Obesità centrale: circonferenza vita >102 cm (M); >88 cm (F)	**Uomini**	**Donne**	**Etnia**
Ipertrigliceridemia: trigliceridi ≥150 mg/dl o terapia specifica	≥94 cm	≥80 cm	Europoide, africana sub-sahariana, orientale e mediorientale
Ridotti livelli di colesterolo HDL: <40 mg/dl e <50 mg/dl, rispettivamente, o terapia specifica	≥90 cm	≥80 cm	Sud-asiatica, cinese ed etnie del Sud e Centro America
Ipertensione: pressione sanguigna ≥130 mmHg (sistolica) o ≥85 mmHg (diastolica) o terapia specifica	≥85 cm	≥90 cm	Giapponese
Glicemia plasmatica a digiuno: ≥100 mg/dl o terapia specifica o precedente diagnosi di diabete di tipo 2	**Due o più dei seguenti:**		
	Trigliceridi a digiuno: >150 mg/dl, o terapia specifica		
	Colesterolo HDL: <40 mg/dl e 50 mg/dl rispettivamente per gli uomini e per le donne, o terapia specifica		
	Pressione sanguigna: >130 (sistolica) o >85 mmHg (diastolica) o diagnosi precedente o terapia specifica		
	Glicemia plasmatica a digiuno: ≥100 mg/dl o diagnosi precedente di diabete di tipo 2		

[a] In quest'analisi sono stati usati i seguenti valori soglia per la misura della circonferenza vita: uomini bianchi, ≥94 cm; uomini afroamericani, ≥94 cm; uomini messicani-americani, ≥90 cm; donne bianche, ≥80 cm; donne afroamericane, ≥80 cm; donne messicane-americane, ≥80 cm. Per i partecipanti la cui designazione era "altra etnia – incluso multietnico", sono stati usati i valori soglia in passato utilizzati per gli europoidi (≥94 cm per gli uomini e ≥80 cm per le donne) e per i sud-asiatici (≥90 cm per gli uomini e ≥80 cm per le donne). Per i soggetti che sono stati denominati come "altri ispanici", sono stati usati i valori soglia IDF per le etnie del Sud e Centro America.

Abbreviazioni: HDL, lipoproteine ad alta densità; IDF, International Diabetes Foundation; NCEP:ATP III, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.

Stile di vita sedentario L'inattività fisica è un fattore predisponente alla manifestazione di malattie cardiovascolari e di mortalità collegata. Molti fattori tipici della sindrome metabolica sono associati a uno stile di vita sedentario, compresi: l'aumento del tessuto adiposo (prevalentemente centrale); la riduzione del colesterolo HDL; e una tendenza a presentare un aumento dei trigliceridi, della pressione sanguigna e del glucosio nei soggetti geneticamente predisposti. Rispetto agli individui che guardano la televisione o usano il computer meno di 1 ora al giorno, i soggetti che hanno questi comportamenti per più di 4 ore al giorno presentano un rischio doppio di ammalarsi di sindrome metabolica.

Invecchiamento La sindrome metabolica colpisce il 44% della popolazione statunitense di età superiore ai 50 anni, con una maggiore percentuale di donne affette da tale patologia rispetto agli uomini. L'incidenza della sindrome in relazione al fattore età è stata riscontrata nella maggior parte delle popolazioni al mondo.

Diabete mellito Il diabete mellito è incluso nei criteri che definiscono la sindrome metabolica elaborati dal National Cholesterol Education Program (NCEP) e dall'International Diabetes Foundation (IDF). È stato verificato che la maggior parte dei pazienti (circa il 75%) con diabete di tipo 2 o alterata tolleranza al glucosio (*impaired glucose tolerance*, IGT) presenta la sindrome metabolica. La presenza della sindrome metabolica in queste popolazioni è connessa alla più elevata prevalenza di malattie cardiovascolari rispetto ai pazienti con diabete di tipo 2 o IGT che non presentano la sindrome.

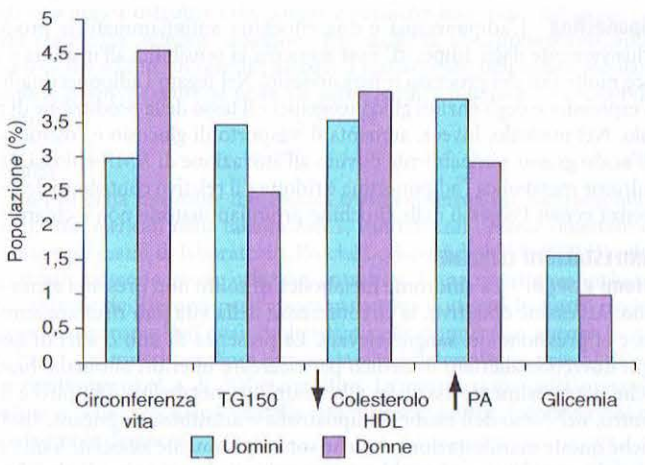


FIGURA 236-1 Prevalenza dei fattori della sindrome metabolica, elaborazione del NHANES III. NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; TG, trigliceridi; HDL, lipoproteine ad alta densità; PA, pressione arteriosa. (*Da:* ES Ford et al, *JAMA* 287:356, 2002; riproduzione autorizzata.)

Coronaropatia La prevalenza approssimativa della sindrome metabolica nei pazienti con cardiopatia coronarica è del 50%, con una prevalenza del 37% nei pazienti con malattie coronariche precoci (≤45 anni), in particolare nelle donne. Con un'appropriata riabilitazione cardiologica e con opportuni cambiamenti nello stile di vita (per es., l'alimentazione, l'attività fisica, la riduzione del peso, e in alcuni casi, il trattamento farmacologico), l'incidenza della sindrome può essere ridotta.

Lipodistrofia I disordini lipodistrofici sono generalmente associati alla sindrome metabolica. Sia le forme genetiche (quali la lipodistrofia congenita di Berardinelli-Seip e quella familiare-parziale di Dunnigan) che acquisite (quali la lipodistrofia HIV-correlata nei pazienti sottoposti a terapia attiva antiretrovirale) di lipodistrofia possono dare vita a una forte insulino-resistenza e a molti dei componenti tipici della sindrome metabolica.

EZIOLOGIA

Insulino-resistenza L'ipotesi più diffusa e accettata per spiegare la fisiopatologia della sindrome metabolica è l'insulino-resistenza, causata da un'anomalia non chiara nel meccanismo d'azione dell'insulina (vedi Cap. 338). Lo sviluppo di insulino-resistenza è annunciato da iperinsulinemia postprandiale, seguita da iperinsulinemia a digiuno e, infine, da iperglicemia.

Il maggiore contributo iniziale allo sviluppo dell'insulino-resistenza è una sovrabbondanza di acidi grassi in circolazione (Fig. 236-2). Gli acidi grassi liberi (*free fatty acid*, FFA) legati all'albumina plasmatica sono derivati principalmente dai depositi di trigliceridi nel tessuto adiposo rilasciati dalla lipasi ormone-sensibile. Gli acidi grassi sono anche derivati dalla lipolisi delle lipoproteine ricche di trigliceridi nei tessuti a opera della lipoproteina lipasi. L'insulina media sia l'antilipolisi che la stimolazione della lipoproteina lipasi nel tessuto adiposo. Assume grande importanza il fatto che l'inibizione della lipolisi nel tessuto adiposo è la via più sensibile dell'azione insulinica. Quindi, quando l'insulino-resistenza si sviluppa, l'aumentata lipolisi produce più acidi grassi, che diminuiscono ulteriormente l'effetto antilipolitico dell'insulina. Gli eccessi di acidi grassi incrementano la disponibilità di substrato e creano insulino-resistenza modificando il segnale a valle. Inoltre, gli acidi grassi alterano l'assorbimento di glucosio mediato dall'insulina e si accumulano sotto forma di trigliceridi sia nel muscolo cardiaco che scheletrico, mentre nel fegato si riscontrano un aumento nella produzione di glucosio e un accumulo di trigliceridi

L'ipotesi di "stress ossidativo" fornisce una teoria unificante per l'invecchiamento e la predisposizione alla sindrome metabolica. Negli studi condotti su soggetti insulino-resistenti con obesità o diabete di tipo 2, su figli dei pazienti con diabete di tipo 2 e su anziani, è stato identificato un difetto nella fosforilazione ossidativa mitocondriale, che causa l'accumulo nel muscolo di trigliceridi di molecole lipidiche a essi correlate. Pertanto l'accumulo di lipidi a livello muscolare è associato all'insulino-resistenza.

Aumento della circonferenza della vita La misura della circonferenza della vita è una componente importante dei più recenti e frequentemente applicati criteri diagnostici per la sindrome metabolica. Tuttavia, la sola misurazione non consente di distinguere in modo affidabile se l'aumento della circonferenza è imputabile a un incremento del tessuto adiposo sottocutaneo o del grasso viscerale; per una tale distinzione bisogna ricorrere alla TC o alla RM. Con gli aumenti nel tessuto adiposo viscerale, gli FFA derivati da tale tessuto sono diretti al fegato. Dall'altro lato, gli aumenti nel grasso addominale sottocutaneo rilasciano prodotti lipolitici nella circolazione sistemica ed evitano effetti maggiormente diretti sul metabolismo epatico. Negli asiatici e negli indo-asiatici gli aumenti nel tessuto adiposo viscerale versus quello sottocutaneo, associati agli aumenti della circonferenza della vita, possono spiegare la maggiore prevalenza della sindrome in queste popolazioni, rispetto agli uomini afroamericani nei quali il grasso sottocutaneo predomina. È anche possibile che il grasso viscerale funzioni da mar-

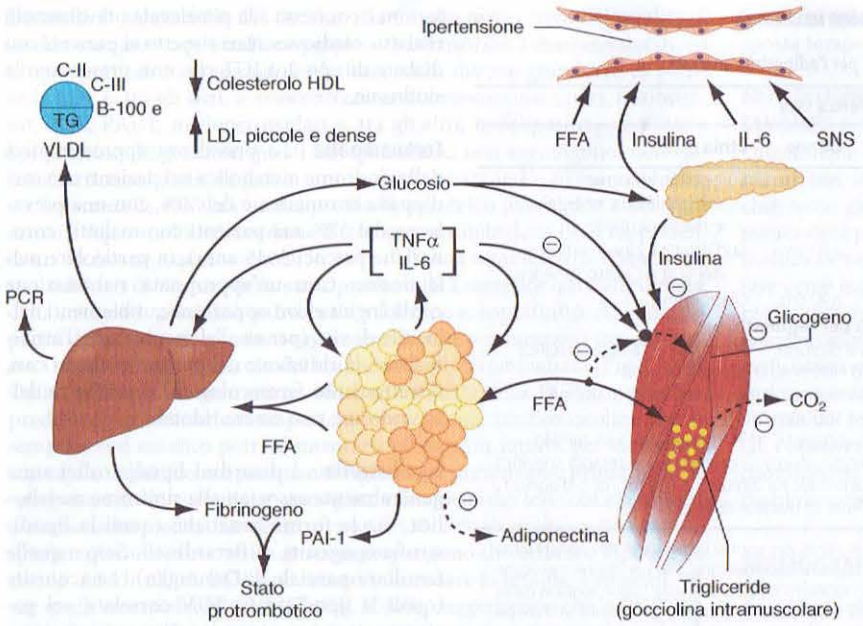


FIGURA 236-2 Fisiopatologia della sindrome metabolica. Gli acidi grassi liberi (FFA) sono rilasciati in abbondanza da una massa estesa di tessuto adiposo. Nel fegato, gli FFA determinano un aumento della produzione di glucosio, trigliceridi e secrezione di lipoproteine a bassissima densità (VLDL). Tra le anomalie lipidiche/lipoproteiche associate vi sono una riduzione del colesterolo con lipoproteine ad alta densità (HDL) e un'aumentata concentrazione di lipoproteine a bassa densità. Gli FFA riducono anche la sensibilità dell'insulina nel muscolo inibendo l'assorbimento di glucosio mediato dall'insulina. Tra i difetti associati si osservano una riduzione nella divisione del glucosio in glicogeno e un aumentato accumulo di lipidi in trigliceridi (TG). L'aumentata circolazione di glucosio, e, in parte, di acidi grassi liberi, incrementa la secrezione di insulina da parte del pancreas, causando iperinsulinemia. Quest'ultima può causare un migliore riassorbimento del sodio, un aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico e contribuire all'ipertensione, a causa degli elevati livelli di circolazione di acidi grassi liberi. Lo stato proinfiammatorio sovraimposto contribuisce all'insulino-resistenza prodotta dall'eccesso di acidi grassi liberi. L'elevata secrezione di interleuchina-6 (IL-6) e del fattore di necrosi tumorale α (TNFα) prodotti dagli adipociti e dai macrofagi derivati dai monociti causa una maggiore insulino-resistenza e lipolisi dei depositi di trigliceridi del tessuto adiposo verso gli FFA circolanti. L'IL-6 e altre citochine incrementano anche la produzione del glucosio epatico, la produzione di VLDL da parte del fegato e l'insulino-resistenza nel tessuto muscolare. Le citochine e gli FFA, invece, aumentano la produzione epatica di fibrinogeno e la produzione adipocita dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1), che causa uno stato trombotico. Maggiori livelli di citochine circolanti stimolano anche la produzione epatica di proteina C reattiva (PCR). La ridotta produzione di adiponectina antinfiammatoria e insulino-sintetizzante è ugualmente associata alla sindrome metabolica (*Da*: Eckel et al.; riproduzione autorizzata da Elsevier.)

catore, ma non da fonte, per l'eccesso di acido grasso libero postprandiale nell'obesità.

Dislipidemia (Vedi anche Cap. 350) In generale, il flusso di FFA verso il fegato è associato a un aumento della produzione di apo-B, lipoproteine a bassissima densità ricche di trigliceridi (*very low density lipoproteins*, VLDL). L'effetto dell'insulina su questo processo è complesso, ma l'ipertrigliceridemia è un eccellente marcatore della condizione di insulino-resistenza.

L'altra grande alterazione lipoproteica nella sindrome metabolica è la *riduzione del colesterolo HDL*, che è una conseguenza dei cambiamenti nella composizione e nel metabolismo HDL. In presenza di ipertrigliceridemia, una diminuzione nel contenuto di colesterolo HDL è una conseguenza della riduzione di colesterolo esterificato nel nucleo lipoproteico associata ad alterazioni mediate dalla proteina che trasporta il colesterolo esterificato nei trigliceridi, che rendono la particella piccola e densa. Questa mutazione nella composizione della lipoproteina causa anche un aumento della clearance di HDL dalla circolazione. Le relazioni di queste alterazioni nel colesterolo HDL con la resistenza all'insulina sono probabilmente indirette, dato che si verificano in concomitanza con i cambiamenti nel metabolismo delle lipoproteine arricchite di trigliceridi.

Oltre alle HDL, anche le LDL possono essere modificate nella loro composizione. Con trigliceridi a digiuno superiori a 2,0 mM (circa 180 mg/dl), c'è quasi sempre una predominanza di particelle di LDL piccole e dense. Queste possono essere tossiche per l'endotelio e, quindi, passare attraverso la membrana di base endoteliale e aderire ai glicosaminoglicani. Oltre a ciò, si presentano anche più suscettibili all'ossidazione e sono selettivamente legate ai recettori "spazzini" (*scavenger*) sui macrofagi derivati dai monociti. I soggetti con elevate particelle di LDL piccole e dense e ipertrigliceridemia esibiscono anche un contenuto elevato di colesterolo di subfrazione VLDL1 e VLDL2. Questa particella VLDL, relativamente ricca di colesterolo, può anche contribuire al rischio aterogenico nei pazienti con sindrome metabolica.

Intolleranza al glucosio (Vedi anche Cap. 338) L'azione non corretta dell'insulina porta a un'alterazione nella produzione di glucosio da parte del fegato e del rene, a una riduzione dell'immissione di glucosio e a un'alterazione del metabolismo nei tessuti sensibili all'insulina, per esempio il tessuto muscolare e adiposo. La relazione tra alterata glicemia a digiuno (*impaired fasting glucose*, IFG), alterata tolleranza al glucosio (*impaired glucose tolerance*, IGT) e insulino-resistenza è ben supportata dagli studi sull'uomo, sui primati non umani e sui roditori. Per compensare i difetti dell'azione dell'insulina, la secrezione e/o la clearance dell'insulina devono essere modificate per sostenere l'euglicemia. Infine, questo meccanismo compensatorio decade, di solito a causa di difetti nella secrezione dell'insulina, e si assiste all'evoluzione di IFG e/o IGT verso il diabete mellito.

Ipertensione La relazione tra insulino-resistenza e ipertensione è ben definita. Paradossalmente, in condizioni fisiologiche normali, l'insulina funziona da vasodilatatore con effetti secondari sul riassorbimento del sodio nel rene. Tuttavia, in condizioni di insulino-resistenza, il suo effetto vasodilatatorio viene a mancare, mentre resta preservato l'effetto del rene sul riassorbimento del sodio. Il riassorbimento del sodio è maggiore nei pazienti caucasici con sindrome metabolica, ma non negli africani e negli asiatici. L'insulina aumenta anche l'attività del sistema nervoso simpatico, un effetto che può anche essere preservato nell'ambito della resistenza all'insulina. Infine, l'insulino-resistenza è caratterizzata da un'alterazione specifica nella via di segnalazione del fosfatidilinositolo-3 chinasi. Nell'endotelio, ciò può causare uno squilibrio tra la produzione di ossido nitrico e la secrezione di endotelina-1, che porta a una diminuzione del flusso sanguigno. Sebbene questi meccanismi siano di notevole interesse, quando l'azione dell'insulina è valutata da livelli di insulina a digiuno, o dal modello di valutazione omeostatico (*Homeostasis Model Assessment*, HOMA), l'insulino-resistenza risulta contribuire solo limitatamente all'aumentata prevalenza dell'ipertensione nella sindrome metabolica.

Citochine proinfiammatorie Gli aumenti di citochine proinfiammatorie, come l'interleuchina (IL) 1, IL-6, IL-18, la resistina, il fattore di necrosi tumorale alfa (TNFα) e la proteina C reattiva (PCR), sono indice di una sovrapproduzione da parte della massa di tessuto adiposo aumentata (Fig. 236-2). I macrofagi derivati dal tessuto adiposo possono essere la fonte principale delle citochine proinfiammatorie localmente e nella circolazione sistemica. Non è chiaro, comunque, quanto l'insulino-resistenza sia influenzata dagli effetti paracrini e quanto dagli effetti endocrini di queste citochine.

Adiponectina L'adiponectina è una citochina antinfiammatoria prodotta esclusivamente dagli adipociti. Essa aumenta la sensibilità all'insulina e inibisce molte fasi del processo infiammatorio. Nel fegato l'adiponectina limita l'espressione degli enzimi gluconeogenici e il tasso della produzione di glucosio. Nel muscolo, invece, aumenta il trasporto di glucosio e l'ossidazione dell'acido grasso, parzialmente dovuto all'attivazione di AMP-chinasi. Nella sindrome metabolica l'adiponectina è ridotta e il relativo contributo della sua carenza versus l'eccesso delle citochine proinfiammatorie non è chiaro.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Sintomi e segni La sindrome metabolica di solito non presenta alcun sintomo. All'esame obiettivo, la circonferenza della vita può risultare aumentata e la pressione del sangue elevata. La presenza di uno o altri di questi segni dovrebbe allertare il medico per ricercare ulteriori anomalie biochimiche potenzialmente associate alla sindrome metabolica. Più raro è il riscontro, nel corso dell'esame, di lipoatrofia e acanthosis nigricans. Inoltre, poiché queste manifestazioni cliniche sono tipicamente associate a una grave insulino-resistenza, dovrebbe essere valutata la presenza di altri fattori tipici della sindrome metabolica.

Malattie associate • ***MALATTIA CARDIOVASCOLARE*** Il relativo rischio di esordio di una nuova malattia cardiovascolare nei pazienti che presentano

la sindrome metabolica, in assenza di diabete, si colloca in media tra 1,5 e 3 volte. Nel follow-up durato 8 anni del Framingham Offspring Study (FOS), che ha coinvolto uomini e donne di età media, il rischio attribuibile ai pazienti affetti da tale sindrome di sviluppare malattie cardiovascolari è risultato del 34% per gli uomini e del 16% per le donne. Nello stesso studio, il rischio di malattie cardiovascolari è risultato maggiore nei pazienti con sindrome metabolica rispetto a quelli affetti solo da diabete (19% versus 7%), soprattutto nelle donne (27% versus 5%). Inoltre, sembra che i pazienti con sindrome metabolica abbiano anche un maggiore rischio di ammalarsi di patologie vascolari periferiche.

DIABETE DI TIPO 2 Complessivamente, il rischio che i pazienti affetti da sindrome metabolica presentino anche il diabete di tipo 2 è maggiore di 3-5 volte. Nel follow-up di 8 anni dello studio FOS, riguardante uomini e donne di età media, il rischio attribuibile alla popolazione di sviluppare il diabete di tipo 2 è risultato del 62% per gli uomini e del 47% per le donne.

Altre condizioni associate Oltre alle caratteristiche esplicitamente associate alla sindrome metabolica, l'insulino-resistenza è accompagnata da altre alterazioni metaboliche. Queste includono aumento di: apo-lipoproteine B e C III, acido urico, fattori protrombotici (fibrinogeno, inibitori dell'attivatore del plasminogeno o PAI-1), viscosità da siero, dimetilarginina asimmetrica, omocisteina, conta dei globuli bianchi, citochine proinfiammatorie, PCR, microalbuminuria, steatosi epatica non alcolica, sindrome dell'ovaio policistico e apnea ostruttiva del sonno.

STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA (Vedi anche Cap. 303) Il fegato grasso è relativamente comune. Tuttavia, in caso di steatosi epatica non alcolica si verificano un accumulo e un'infiammazione dei trigliceridi. Negli Stati Uniti e nei Paesi occidentali tale malattia si osserva nel 2-3% della popolazione e poiché la prevalenza del sovrappeso/obesità e della sindrome metabolica è in aumento, la steatoepatite non alcolica potrebbe diventare una delle cause più frequenti di epatopatia terminale e di carcinoma epatocellulare.

IPERURICEMIA (Vedi anche Cap. 353) L'iperuricemia è causata da difetti nell'azione dell'insulina sul riassorbimento dell'acido urico da parte del tubulo renale. L'aumento nella dimetilarginina asimmetrica, un inbitore endogeno di ossido nitrico sintasi, dipende, invece, da una disfunzione dell'endotelio. Nella condizione di insulino-resistenza anche la microalbuminuria può essere causata da un'alterata fisiopatologia endoteliale.

SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO (Vedi anche Cap. 341) La sindrome dell'ovaio policistico è strettamente associata alla sindrome metabolica, con una prevalenza del 40-50%. Nelle pazienti affette da policistosi ovarica la probabilità di comparsa della sindrome metabolica è superiore di 2-4 volte rispetto alle donne che non presentano tale patologia.

APNEA OSTRUTTIVA DEL SONNO (Vedi anche Cap. 28) L'apnea ostruttiva del sonno è comunemente associata all'obesità, all'ipertensione, all'aumentata circolazione di citochine, all'IGT e all'insulino-resistenza. Di fronte a tali associazioni, non sorprende la presenza anche della sindrome metabolica. Inoltre, quando i marcatori dell'insulino-resistenza sono confrontati nei pazienti con apnea ostruttiva del sonno e verifiche incrociate del peso, l'insulino-resistenza sembra maggiore nei soggetti che presentano apnea ostruttiva del sonno. In questi pazienti il trattamento dell'apnea mediante pressione positiva continua nelle vie aeree sembra migliorare la sensibilità all'insulina.

DIAGNOSI

La diagnosi della sindrome metabolica trova conferma nel soddisfacimento dei criteri elencati nella tabella 236-1, valutati con l'esame obiettivo del paziente e gli esami di laboratorio. Poiché i criteri del NCEP:ATP III e IDF sono simili, possono essere utilizzati entrambi. L'anamnesi deve includere la valutazione dei sintomi per l'apnea ostruttiva notturna in tutti i pazienti e per la sindrome dell'ovaio policistico nelle donne non ancora in menopausa. L'anamnesi familiare può aiutare nel determinare i rischi di malattie cardiovascolari o di diabete mellito. La misurazione della pressione arteriosa e della circonferenza della vita fornisce, invece, informazioni necessarie per la diagnosi.

Esami di laboratorio Il dosaggio del profilo lipidico e della glicemia a digiuno è necessario per determinare la presenza di una sindrome metabolica. Il dosaggio di ulteriori marcatori associati all'insulino-resistenza deve essere programmato su base individuale: tra questi apoB, PCR ad alta sensibilità, fibrinogeno, acido urico, microalbuminuria e test di funzionalità epatica. Uno studio del sonno deve essere eseguito se sono presenti i sintomi di apnea ostruttiva. Se la presenza di una sindrome da ovaio policistico è sospettata sulla base di manifestazioni cliniche è necessario dosare testosterone, ormone luteinizzante e ormone follicolo-stimolante.

TRATTAMENTO SINDROME METABOLICA

STILE DI VITA (Vedi anche Cap. 75) L'obesità è la forza motrice alla base della sindrome metabolica. La riduzione del peso è pertanto l'approccio principale da utilizzare per combattere tale patologia. Con tale riduzione, il miglioramento nella sensibilità all'insulina è spesso accompagnato da modificazioni favorevoli in varie altre componenti legate alla sindrome. In generale, le raccomandazioni sulla perdita di peso includono una riduzione dell'apporto calorico, un aumento dell'attività fisica e modifiche comportamentali. Per perdere peso, la riduzione delle calorie è il fattore più importante, mentre l'aumento dell'attività fisica serve a non far riprendere i chili persi. Alcuni dati suggeriscono che l'aggiunta dell'esercizio fisico alla riduzione dell'apporto calorico può favorire una maggiore perdita di peso dal deposito viscerale. In ogni caso, la tendenza a riprendere il peso perduto sottolinea il bisogno di adottare dei cambiamenti comportamentali che devono durare nel tempo.

Dieta Prima di prescrivere una dieta per perdere peso, è importante sottolineare il fatto che ci vuole molto tempo per ottenere risultati su una massa grassa estesa, per cui la sua correzione non può avvenire velocemente. Se consideriamo che 3500 kcal circa corrispondono a poco meno di 0,50 kg di grasso, la riduzione di 500 kcal al giorno equivale a una riduzione di peso di mezzo chilo a settimana. Le diete basate sulla restrizione di carboidrati di solito forniscono una perdita iniziale di peso rapida; tuttavia, dopo un anno, tale perdita è di solito sempre la stessa. Ciò significa che non è tanto importante il tipo di dieta, quanto la costanza con cui la si pratica. Inoltre, suscitano una certa preoccupazione le diete arricchite di grassi saturi, soprattutto per i pazienti a rischio di malattie cardiovascolari. Per questo motivo, per favorire dei benefici salutari complessivi dovrebbe essere promossa una dieta di alta qualità – e cioè arricchita di frutta, verdura, cereali interi, carne magra bianca e pesce.

Attività fisica Prima di consigliare l'attività fisica a un paziente affetto da sindrome metabolica, è opportuno assicurarsi che tale attività non gli causi alcun danno. Alcuni pazienti ad alto rischio devono essere sottoposti a formali valutazioni cardiovascolari prima di far loro intraprendere un programma di attività fisica. Per il soggetto inattivo, vanno incoraggiati graduali aumenti nell'esercizio fisico per aumentare la sua costanza ed evitare danni. Anche se l'incremento di attività fisica porta a una riduzione modesta del peso, ugualmente per raggiungere tale obiettivo è necessario un impegno giornaliero di almeno 60-90 minuti. Anche se gli adulti obesi o in sovrappeso non sono in grado di sostenere tali livelli di attività, traggono ugualmente un significativo beneficio fisico con un'attività sportiva giornaliera, di intensità moderata, di almeno 30 minuti. Il valore calorico di 30 minuti di una serie di attività può essere visualizzato sul seguente sito internet: *http//www.americanheart.org/presenter. jtml? identifier = 3040364*. Un altro aspetto importante è che anche alcune attività di routine – come il giardinaggio, il camminare e la pulizia della casa – richiedono un moderato dispendio calorico. Perciò, l'attività fisica non deve essere definita solo in termini di esercizio formale come la corsa, il nuoto o il tennis.

Obesità (Vedi anche Cap. 75) In alcuni pazienti con sindrome metabolica, le scelte di trattamento devono andare oltre l'intervento nel cambiamento dello stile di vita. I farmaci per la riduzione del peso si dividono in due grandi gruppi: i soppressori dell'appetito e gli inibitori di assorbimento. I soppressori dell'appetito approvati dalla Food and Drug Administration includono la fentermina (solo per un uso a breve termine, 3 mesi) e la sibutramina. L'orlistat inibisce l'assorbimento del grasso di circa il 30% ed è abbastanza efficace se paragonato al placebo (circa il 5% di perdita di peso); è stato anche dimostrato che questo farmaco riduce l'incidenza del diabete, un effetto che è risultato particolarmente evidente nei pazienti con valori basali di IGT.

La chirurgia bariatrica è un'alternativa per i pazienti con sindrome metabolica che hanno un indice di massa corporea superiore a 40 kg/m^2 o superiore a 35 kg/m^2 con morbilità. Il bypass gastrico ha risultati significativi sulla perdita di peso e sul miglioramento delle caratteristiche della sindrome metabolica. Attualmente, comunque, non è ancora stato confermato un beneficio in termini di sopravvivenza.

COLESTEROLO LDL (Vedi anche Cap. 350) La ragione per cui le linee guida NCEP:ATP III hanno sviluppato dei criteri per la diagnosi di sindrome metabolica è da ricercare, oltre che nel controllo del colesterolo LDL, nell'individuazione e riduzione del rischio di malattia cardiovascolare. L'assunto di partenza delle linee guida esplicitava che gli obiettivi del colesterolo LDL erano già stati raggiunti, essendo stata dimostrata una riduzione lineare degli eventi cardiovascolari a fronte di un progressivo abbassamento del colesterolo LDL. Per i pazienti affetti sia da sindrome metabolica che da diabete, il colesterolo LDL dovrebbe essere ridotto a 100 mg/dl, e forse ancora di più nei pazienti che hanno un'anamnesi di eventi cardiovascolari. Per i pazienti che presentano la sindrome metabolica sen-

za diabete, il calcolo del rischio con il punteggio di Framingham può predire un rischio cardiovascolare di 10 anni che supera il 20%; in questi soggetti il colesterolo LDL dovrebbe essere ridotto a meno di 100 mg/dl, mentre con un rischio decennale inferiore al 20% l'obiettivo del colesterolo LDL è inferiore a 130 mg/dl.

Le diete che si basano su una diminuzione di grassi saturi (<7% di calorie), grassi trans (il meno possibile) e colesterolo (<200 mg al giorno) devono essere attuate gradualmente. Se il colesterolo LDL resta sopra l'obiettivo, allora l'intervento farmacologico è necessario. Le statine (inibitori della HMG-CoA reduttasi), responsabili del 20-60% dell'abbassamento del colesterolo LDL, sono generalmente la prima scelta di intervento farmacologico. Un dato importante è che per ogni dose doppia di statina si ha una riduzione aggiuntiva di colesterolo LDL di solo il 6% circa. Gli effetti collaterali sono rari, e includono un aumento delle transaminasi epatiche e/o miopatia. L'ezetimibe, un inibitore dell'assorbimento di colesterolo, è ben tollerato e dovrebbe rappresentare la seconda scelta; questo farmaco riduce generalmente il colesterolo LDL del 15-20%. La colestiramina e il colestipolo, sequestratori dell'acido biliare, sono più efficaci dell'ezetimibe, ma vanno usati con cautela nei pazienti con sindrome metabolica, poiché spesso determinano un aumento di trigliceridi. In linea generale i sequestratori biliari non dovrebbero essere somministrati se i trigliceridi a digiuno sono superiori a 200 mg/dl: tra gli effetti collaterali emergono i sintomi gastrointestinali (palatabilità, rigonfiamento, eruttazione, stipsi e irritazione anale). L'acido nicotinico ha una modesta capacità di abbassare i livelli di colesterolo LDL (<20%), mentre i fibrati sono più utili per ottenere tale effetto, soprattutto quando sia il colesterolo LDL sia i non-trigliceridi sono elevati. Il fenofibrato può essere più efficace del gemfibrozil in questo gruppo di pazienti.

TRIGLICERIDI Le linee guida NCEP:ATP III si sono focalizzate più sul colesterolo non-HDL che sui trigliceridi. Tuttavia un valore di trigliceridi a digiuno inferiore a 150 mg/dl è raccomandato. In generale, il valore dei trigliceridi a digiuno dipende dalla quantità di riduzione di peso raggiunta. Una riduzione di peso superiore al 10% è necessaria per determinare una diminuzione dei trigliceridi a digiuno.

I fibrati (gemfibrozil o fenofibrato) sono la prima opzione e di solito consentono di ottenere un abbassamento dei trigliceridi a digiuno del 35-50%. La concomitante somministrazione di farmaci metabolizzati dal sistema del citocromo P450 3A4 (comprese alcune statine) aumenta sensibilmente il rischio di miopatia. In questi casi l'utilizzo di fenofibrato può essere preferibile al gemfibrozol. Nel Veterans Affair HDL Intervention Trial (VA-HIT) è stato somministrato il gemfibrozil a uomini con coronaropatia certa e livelli di colesterolo HDL inferiori a 40 mg/dl. Una manifestazione di malattia coronarica e un beneficio sulla mortalità sono stati riscontrati soprattutto nei pazienti con iperinsulinemia e/o diabete, molti dei quali affetti in passato da sindrome metabolica. Un aspetto importante è che l'entità dell'abbassamento dei trigliceridi nel VA-HIT non ha prodotto alcun beneficio. Invece, anche con livelli di colesterolo LDL inalterati, una diminuzione nel numero di particelle LDL è risultata efficace. Tuttavia successivi studi clinici non hanno dimostrato chiaramente se i fibrati riducono il rischio cardiovascolare a seguito dell'abbassamento dei trigliceridi.

Altri farmaci che abbassano i trigliceridi sono le statine, l'acido nicotinico ed elevate dosi di omega-3. Quando si sceglie una statina per questo scopo, la dose dev'essere alta per le statine "meno potenti" (lovastatina, pravastatina, fluvostatina) e intermedia per quelle "più potenti" (simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina). L'effetto dell'acido nicotinico sui trigliceridi a digiuno dipende dalla dose ed è inferiore di quello dei fibrati (di circa il 20-40%). Nei pazienti con sindrome metabolica e diabete, l'acido nicotinico può aumentare il glucosio a digiuno. Le preparazioni di omega-3, che contengono elevate dosi di acidc docosaesaenoico ed eicosapentaenoico (circa 3,5-4,5 g al giorno), abbassano i trigliceridi a digiuno di circa il 40%; non si verifica alcuna interazione con i fibrati o le statine, e il solo effetto collaterale principale è un'eruttazione dal sapore di pesce, che può essere parzialmente evitata ingerendo il nutraceutico dopo averlo conservato nel freezer. Mancano studi clinici sull'efficacia dell'acido nicotinico o di dosi elevate di omega-3 nei pazienti con sindrome metabolica.

COLESTEROLO HDL Oltre alla riduzione del peso, sono pochissimi i composti che modificano il profilo lipidico e aumentano il colesterolo HDL. Le statine, i fibrati e i sequestratori di acido biliare hanno degli effetti limitati (5-10%) mentre nessun effetto si registra con l'utilizzo di ezetimibe e omega-3. L'acido nicotinico è attualmente l'unico farmaco disponibile con probabili proprietà di innalzamento del colesterolo HDL. La risposta dipende dalla dose e può aumentare il colesterolo HDL di circa il 30% al di sopra dei valori basali. Non ci sono molte prove, attualmente, che l'aumento di HDL influisca positivamente sulle manifestazioni cardiovascolari indipendentemente dall'abbassamento del colesterolo LDL, soprattutto nei pazienti con sindrome metabolica.

PRESSIONE SANGUIGNA (Vedi anche Cap. 241) La relazione diretta tra la pressione arteriosa e tutte le cause di mortalità è stata ben definita, includendo i pazienti con ipertensione (>140/90) a confronto con quelli con preipertensione (>120/80 ma <140/90) e con i soggetti con normale pressione arteriosa (<120/80). Nei pazienti con sindrome metabolica senza diabete, la migliore scelta per la prima terapia antipertensiva dovrebbe di solito essere un ACE-inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina II, poiché queste due classi di farmaci sembrano ridurre l'incidenza di un nuovo sviluppo di diabete di tipo 2. In tutti i pazienti che presentano ipertensione, si dovrebbe incoraggiare una dieta basata su un'assunzione limitata di sodio e arricchita di frutta, verdura e prodotti a basso contenuto di grassi. La misurazione della pressione, anche a domicilio, può essere d'aiuto per tenere sotto controllo eventuali sbalzi.

ALTERATA GLICEMIA A DIGIUNO (IFG) (Vedi anche Cap. 338) Nei pazienti con sindrome metabolica e diabete di tipo 2, il controllo continuo della glicemia può favorevolmente modificare i trigliceridi a digiuno e/o il colesterolo HDL. Nei soggetti con IFG senza una diagnosi di diabete, è stato dimostrato che un intervento sullo stile di vita che includa una riduzione del peso, una diminuita assunzione di grassi e un aumento dell'attività fisica riduce l'incidenza del diabete di tipo 2. È stato inoltre dimostrato che la metformina riduce l'incidenza del diabete, sebbene il suo effetto non sia paragonabile a quello derivante da un intervento sullo stile di vita.

INSULINO-RESISTENZA (Vedi anche Cap. 338) Molte classi di farmaci (biguanidi o tiazolidinedioni [TZD]) aumentano la sensibilità all'insulina. Se l'insulino-resistenza è il principale meccanismo fisiopatologico della sindrome metabolica, ne deriva che i farmaci rappresentativi in queste classi dovrebbero ridurre la sua prevalenza. Sia la metformina che il tiazolidinedione migliorano l'azione dell'insulina nel fegato e deprimono la produzione di glucosio endogeno. I TZD, e non la metformina, migliorano l'assorbimento del glucosio mediato dall'insulina nel tessuto muscolare e in quello adiposo. I benefici di entrambe queste classi di farmaci sono sempre stati riscontrati nei pazienti con steatosi epatica non-alcolica e sindrome dell'ovaio policistico, ed è stato dimostrato che riducono i marker dell'infiammazione e le LDL piccole e dense. In generale, gli effetti benefici dei TZD sembrano superiori a quelli della metformina.

BIBLIOGRAFIA

ALBERTI KG et al: The IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. Lancet 366:1059, 2005

ECKEL RH et al: The metabolic syndrome. Lancet 365:1415, 2005

EXPERT PANEL ON DETECTION EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486, 2001

FORD ES: Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. Diabetes Care 28:2745, 2005

GRUNDY SM et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific statement. Circulation 112:2735, 2005

———: Metabolic syndrome: Connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. J Am Coll Cardiol 47(6):1093, 2006

KAHN R et al: The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 28:2289, 2005

237 Cardiopatia ischemica

Elliott M. Antman, Andrew P. Selwyn, Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo

La *cardiopatia ischemica* è una patologia cardiaca caratterizzata da un inadeguato apporto di sangue e ossigeno a una porzione del miocardio, che di solito si verifica quando c'è uno squilibrio tra l'apporto e la richiesta di ossigeno. La più comune causa di cardiopatia ischemica è la malattia aterosclerotica di un'arteria coronaria epicardica (o di arterie) sufficiente a causare un'inadeguata perfusione del miocardio rifornito dall'arteria coronaria coinvolta.

EPIDEMIOLOGIA

La cardiopatia ischemica è una delle principali cause di mortalità e disabilità e a essa è associata una maggiore spesa sanitaria rispetto ad altre patologie diffuse nei Paesi industrializzati. Negli Stati Uniti, la cardiopatia ischemica è la malattia cronica più invalidante per la vita di un individuo comune; in particolare, ne sono affette 13 milioni di persone, più di 6 milioni soffrono di angina pectoris e più di 7 milioni han-

no avuto un infarto miocardico. Una dieta ricca di grassi e calorie, il fumo e una vita sedentaria si associano alla comparsa di cardiopatia ischemica (vedi Cap. 235). Sia negli Stati Uniti che nell'Europa Occidentale, tale patologia è in aumento nelle classi meno abbienti rispetto alle classi agiate (che stanno adottando stili di vita più salutari), sebbene la prevenzione primaria abbia consentito di ritardare la comparsa della malattia in tutte le classi sociali.

L'obesità, l'insulino-resistenza e il diabete mellito di tipo 2 stanno aumentando e rappresentano i fattori di rischio potenziali per lo sviluppo di cardiopatia ischemica. Con l'urbanizzazione nei Paesi in via di sviluppo, anche in queste zone si sta verificando un aumento della prevalenza dei fattori di rischio per la cardiopatia ischemica, tanto che attualmente tale patologia si sta manifestando maggiormente nei Paesi a basso e medio reddito. I gruppi che sembrano essere particolarmente colpiti sono gli uomini dei Paesi sud-asiatici, specialmente dell'India. In ogni caso, considerata la proiezione di elevati incrementi della cardiopatia ischemica in tutto il mondo, tale patologia sembra destinata a divenire la principale causa di morte al mondo entro il 2020.

FISIOPATOLOGIA

Per la comprensione della fisiopatologia dell'ischemia miocardica ha un'importanza determinante il concetto di richiesta e apporto di sangue e ossigeno al miocardio. In condizioni normali, a ogni determinata richiesta di O_2, il miocardio viene rifornito con sangue ricco di ossigeno per prevenire l'ipoperfusione di miociti e il successivo sviluppo di ischemia e infarto. I principali fattori che determinano la richiesta di ossigeno da parte del miocardio (*myocardial oxygen demand*, MVO_2) sono la frequenza cardiaca, la contrazione miocardica e la tensione parietale del miocardio (stress). Un adeguato apporto di ossigeno al miocardio richiede una soddisfacente capacità di trasporto di ossigeno da parte del sangue (determinato dai livelli di ossigeno inspirati, dalla funzione polmonare, e dalla concentrazione e funzione dell'emoglobina) e un adeguato livello di circolazione coronarica. Il sangue scorre attraverso le arterie coronarie secondo un flusso fasico, in particolare durante la fase di diastole. Circa il 75% delle resistenze della circolazione coronarica si verifica attraverso tre gruppi di arterie: 1) nelle grandi arterie epicardie (Resistenza 1 = R_1); 2) nelle prearteriole (R_2); 3) nelle arteriole e capillari intramiocardici (R_3). In assenza di significative ostruzioni aterosclerotiche che limitano il flusso, R_1 è di poca rilevanza; il principale determinante delle resistenze coronariche è rappresentato da R_2 e R_3.

La normale circolazione coronarica è influenzata e controllata dalle richieste di O_2 da parte del cuore. Questo bisogno è soddisfatto dalla capacità del letto vascolare coronarico di variare considerevolmente la sua resistenza (e, perciò, il flusso sanguigno), mentre il miocardio estrae una percentuale alta e relativamente fissa di ossigeno. Normalmente i vasi di resistenza intramiocardica presentano un'enorme capacità di dilatazione (diminuzione di R_2 e R_3). Per esempio, il diverso fabbisogno di ossigeno da parte del cuore, nel corso dell'esercizio fisico o in caso di stress emotivo, influisce sulla resistenza vascolare coronarica e in questa maniera regola l'apporto di ossigeno e substrato al miocardio (*regolazione metabolica*). I vasi di resistenza coronarici si adattano anche alle alterazioni fisiologiche della pressione sanguigna al fine di mantenere la circolazione coronarica a livelli appropriati secondo i bisogni del miocardio (*autoregolazione*).

Restringendo il lume delle arterie coronarie, l'aterosclerosi limita gli appropriati aumenti della perfusione quando la richiesta di flusso è maggiore, come avviene durante l'attività fisica o l'eccitazione. Quando la riduzione luminale è significativa, la perfusione miocardica, in condizioni basali, si riduce. Il flusso coronarico può anche essere ridotto da spasmo (vedi oltre, "Angina variante di Prinzmetal" nel Cap. 238), trombi arteriosi e, raramente, da emboli coronarici, così come dal restringimento dell'ostio dovuto all'aortite. Anomalie congenite, come l'origine anomala del ramo discendente anteriore della coronaria sinistra dall'arteria polmonare, possono causare ischemia miocardica e infarto in età infantile, ma sono estremamente rare in età adulta.

L'ischemia miocardica può anche verificarsi se le richieste di ossigeno da parte del miocardio sono estremamente aumentate e quando il flusso coronarico può essere limitato, come accade nel caso di grave ipotrofia ventricolare sinistra causata da stenosi aortica. In questo caso può presentarsi con angina che non è distinguibile da quella causata dall'aterosclerosi coronarica largamente dovuta a ischemia subendocardica (vedi Cap. 230). Una riduzione della capacità di trasporto di ossigeno da parte del sangue, come si osserva nell'anemia grave o in presenza di carbossiemoglobina, raramente può determinare ischemia miocardica di per sé, ma può ridurre la soglia ischemica nei pazienti con coronaropatia ostruttiva di entità moderata.

Frequentemente possono coesistere due o più cause di ischemia, come un'aumentata richiesta di ossigeno dovuta a ipertrofia ventricolare sinistra secondaria a ipertensione e una riduzione nella fornitura di ossigeno dovuta ad aterosclerosi coronarica e anemia. L'ischemia può anche essere causata da un restringimento anomalo o da una marcata riduzione della capacità di dilatazione dei vasi di resistenza coronarica. Quando questa condizione causa l'angina, si parla di *angina microvascolare*.

ATEROSCLEROSI CORONARICA

L'aterosclerosi ha sede principalmente nelle arterie coronarie epicardiche. I principali fattori di rischio per tale patologia [elevato livello plasmatico di lipoproteine a bassa densità (*low-density lipoprotein*, LDL), basso livello plasmatico di lipoproteine ad alta densità (*high-density lipoprotein*, HDL), fumo di sigaretta, ipertensione e diabete mellito] influenzano le normali funzioni dell'endotelio vascolare. Queste funzioni comprendono il controllo locale del tono vasale, il mantenimento di una superficie antitrombotica, un'alterazione della capacità di adesione delle cellule infiammatorie e la diapedesi. La perdita di queste difese determina un'inappropriata vasocostrizione, formazione di trombi all'interno del lume e un'anomala interazione con i globuli rossi, in particolare i monociti e le piastrine. L'interazione con i monociti, inoltre, determina delle raccolte subintimali di grasso, cellule muscolari lisce, fibroblasti e matrice intercellulare (per es., le placche aterosclerotiche), che si sviluppano in maniera irregolare in differenti tratti dell'albero coronarico epicardico e determinano eventualmente delle riduzioni segmentali nell'area trasversale.

C'è una predilezione da parte delle placche aterosclerotiche a svilupparsi laddove si verificano delle elevate turbolenze nel flusso coronarico, per esempio nei punti di diramazione delle arterie epicardiche. Quando la stenosi riduce il diametro dell'arteria epicardica del 50%, non è più possibile un pieno incremento del flusso per rispondere alle aumentate richieste miocardiche. Quando il diametro è ridotto di circa l'80%, il flusso sanguigno a riposo può essere ridotto, e un ulteriore restringimento nell'area dell'orifizio stenotico del lume può ridurre la circolazione coronarica drammaticamente e causare ischemia miocardica.

Il restringimento aterosclerotico segmentale delle arterie coronarie epicardiche è causato più comunemente dalla formazione di placche, soggette a rottura o erosione della "barriera" che separa la placca dal flusso sanguigno. In seguito all'esposizione del contenuto della placca al sangue, vengono messi in moto due processi importanti e correlati: 1) le piastrine si attivano e si aggregano; 2) la cascata coagulativa si attiva, favorendo il deposito di segmenti di fibrina. Un trombo composto da aggregati piastrinici e ponti di fibrina blocca i globuli rossi e può ridurre la circolazione coronarica, provocando manifestazioni cliniche di ischemia miocardica.

La localizzazione dell'ostruzione influenza l'entità dell'area del miocardio colpita da ischemia e determina la gravità delle manifestazioni cliniche. Ne deriva che le ostruzioni critiche nei vasi, come quelle che si verificano nell'arteria coronaria principale di sinistra o in quella discendente anteriore prossimale di sinistra, sono particolarmente pericolose. Gravi stenosi coronariche e ischemia miocardica sono frequentemente accompagnate dallo sviluppo di vasi collaterali, specialmente quando il restringimento aumenta gradualmente. Quando ben sviluppati, tali vasi possono, da soli, fornire un flusso sanguigno sufficiente a sostenere la perfusione del miocardio a riposo, ma non durante le condizioni di aumentata richiesta.

Con il progressivo peggioramento di una stenosi nel segmento prossimale dell'arteria epicardica, i vasi di resistenza distali (quando funzionano normalmente) si dilatano per ridurre la resistenza vascolare e mantenere il flusso coronarico. Un gradiente di pressione si sviluppa lungo le stenosi prossimali, determinando la caduta della pressione poststenotica. Quando i vasi di resistenza sono dilatati al massimo, la circolazione miocardica diventa dipendente dalla pressione dell'arteria coronaria distale all'ostruzione. In queste circostanze, l'ischemia si manifesta clinicamente con angina e a livello elettrocardiografico con la deviazione del tratto ST; può essere scatenata dagli aumenti della richiesta miocardica di ossigeno causata da attività fisica, stress emotivo e/o tachicardia. Per concludere, anche i cambiamenti nel calibro dell'arteria coronaria stenotica, dovuti a fenomeni vasomotori fisiologici, a perdita del controllo endoteliale della dilatazione (come accade con il diabete mellito), a spasmi patologici (angina di Prinzmetal), o a piccoli aggregati piastrinici possono alterare l'equilibrio critico tra l'apporto e la richiesta di ossigeno e quindi causare ischemia miocardica.

EFFETTI DELL'ISCHEMIA

Durante gli episodi di inadeguata perfusione causata dall'aterosclerosi coronarica, la tensione di ossigeno del tessuto miocardico si riduce e ciò può

determinare disturbi transitori delle funzioni meccaniche, biochimiche ed elettriche del miocardio. L'aterosclerosi coronarica è un processo focale che di solito causa un'ischemia non uniforme. Disturbi regionali della contrattilità ventricolare provocano acinesia segmentale o, in casi gravi, estroflessioni della parete (discinesia), che possono fortemente ridurre le funzioni della pompa miocardica.

L'improvviso sviluppo di grave ischemia, quando si verifica con occlusione totale o parziale della coronaria, è accompagnato da una quasi istantanea perdita della normale contrazione e rilassamento del muscolo cardiaco. La relativamente scarsa perfusione del sub-endocardio causa una più intensa ischemia in questa porzione della parete (rispetto alla regione subepicardica). L'ischemia di ampie porzioni del ventricolo causa un'insufficienza ventricolare sinistra transitoria, e se è coinvolto l'apparato muscolo-papillare, può verificarsi rigurgito mitrale. Quando l'ischemia è transitoria, può essere associata all'angina pectoris, quando invece è prolungata può condurre a necrosi miocardica e lasciare il segno con o senza il quadro clinico dell'infarto miocardico acuto (vedi Cap. 239).

Un ampio spettro di anomalie della struttura, della funzione e del metabolismo cellulare è alla base di questi disturbi meccanici durante l'ischemia. In situazioni di normalità il miocardio metabolizza gli acidi grassi e il glucosio in anidride carbonica e acqua. In caso di anossia grave, gli acidi grassi non possono essere ossidati e il glucosio viene trasformato in lattato; il pH intracellulare si riduce, così come le riserve miocardiche di fosfato ad alta energia, come l'adenosina trifosfato (ATP) e la creatina fosfato. L'alterazione funzionale della membrana cellulare provoca la fuoriuscita di potassio e l'assorbimento di sodio da parte dei miociti. La gravità e la durata dello squilibrio tra apporto e richiesta di ossigeno al miocardio determinano la reversibilità del danno (da 0 a 20 minuti per occlusione totale in assenza di fenomeni collaterali) o l'irreversibilità, con seguente necrosi miocardica (oltre i 20 minuti).

L'ischemia determina anche cambiamenti caratteristici all'elettrocardiogramma (ECG), come anomalie di ripolarizzazione, come dimostrato dall'inversione di onde T e, quando più gravi, dallo slivellamento del tratto ST (vedi Cap. 221). L'inversione transitoria dell'onda T riflette probabilmente un'ischemia transmurale, intramiocardica; il sottoslivellamento transitorio del tratto ST riflette spesso un'ischemia subendocardica; infine il sopraslivellamento del tratto ST si ritiene sia causato da una più grave ischemia transmurale. Un'altra importante conseguenza dell'ischemia miocardica è l'instabilità elettrica, che può determinare isolati battiti ventricolari prematuri, tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare (vedi Cap. 226). La maggior parte dei pazienti, che muoiono improvvisamente di cardiopatia ischemica, decede per una tachiaritmia ventricolare indotta da ischemia (vedi Cap. 267).

CARDIOPATIA ISCHEMICA ASINTOMATICA E SINTOMATICA

Gli studi autoptici eseguiti nei Paesi occidentali su vittime di incidenti stradali o su militari hanno rivelato che l'aterosclerosi coronarica spesso inizia a svilupparsi prima dei 20 anni ed è diffusa anche tra gli adulti asintomatici nel corso della vita. I test ergometrici eseguiti su persone asintomatiche possono dimostrare la presenza di un'ischemia miocardica silente, come nel caso di modificazioni elettrocardiografiche indotte da sforzo non accompagnate da angina pectoris; la coronarografia in questi soggetti può rilevare la presenza di placche coronariche e di ostruzioni precedentemente non identificate (vedi Cap. 223). Gli studi autoptici condotti su pazienti con tali ostruzioni, che non presentavano in vita alcuna manifestazione clinica di ischemia miocardica, spesso mostrano cicatrici macroscopiche secondarie all'infarto miocardico in regioni perfuse da arterie coronarie alterate, con o senza circolazione collaterale. Secondo gli studi condotti, l'infarto miocardico acuto (IMA) può non essere diagnosticato dal medico in circa il 25% dei pazienti, che sopravvivono a esso, pur esibendo la stessa prognosi negativa di quelli che presentano il classico quadro clinico di IMA (vedi Cap. 239). La morte improvvisa può non essere preannunciata e ciò è una comune manifestazione clinica di cardiopatia ischemica (vedi Cap. 267).

I pazienti con cardiopatia ischemica possono anche presentare cardiomegalia e scompenso cardiaco secondario ai danni del miocardio ventricolare sinistro che può non aver determinato alcun sintomo prima dello sviluppo dell'insufficienza cardiaca; questa condizione è nota come *miocardiopatia ischemica*. A differenza della fase asintomatica della cardiopatia ischemica, la fase sintomatica è caratterizzata da dolore toracico dovuto all'angina pectoris o all'IMA (vedi Cap. 239). Una volta entrato nella fase sintomatica, il paziente può manifestare un decorso stabile o progressivo, ritornare allo stadio asintomatico, o morire improvvisamente.

ANGINA PECTORIS STABILE

Questa sindrome clinica episodica è dovuta all'ischemia miocardica transitoria. I maschi costituiscono circa il 70% di tutti i pazienti con angina pectoris e una percentuale persino maggiore di essi ha un'età inferiore ai 50 anni. **Le varie malattie che causano l'ischemia miocardica, così come le numerose forme di dolore con le quali possono essere confuse, sono discusse nel capitolo 13.**

ANAMNESI

Il tipico paziente affetto da angina è un uomo di oltre 50 anni o una donna di oltre 60 anni che lamenta disturbi al torace, di solito descritti come senso di pesantezza, pressione, oppressione, soffocamento e solo raramente come dolore franco. Quando al paziente si chiede di localizzare il punto in cui avverte tale sensazione, pone abitualmente la mano sullo sterno, a volte con il pugno chiuso, per indicare un disturbo sottosternale schiacciante e centrale (segno di Levine). L'angina ha di solito un andamento crescente e decrescente, dura di solito dai 2 ai 5 minuti e si può irradiare sia alla spalla che a entrambe le braccia (specialmente le superfici ulnari dell'avambraccio e della mano). Può anche diffondersi o irradiarsi fino al dorso, alla regione interscapolare, alla base del collo, alla mascella, ai denti e all'epigastrio. L'angina è raramente localizzata sotto l'ombelico e sopra la mandibola. Nell'esaminare il paziente con disturbi al torace è rilevante ricordare che il disturbo ischemico miocardico non si irradia ai muscoli trapezoidali, e che tale modello di espansione è più tipico della pericardite.

Sebbene gli episodi di angina siano tipicamente causati dallo sforzo (per es., esercizio fisico, fretta o attività sessuale) o da emozioni (per es., stress, rabbia, spavento o frustrazione) e cessano con il riposo, possono anche verificarsi in questa fase (vedi Cap. 238) e, in modo particolare, mentre si è in posizione supina (angina da decubito). Il paziente può essere risvegliato di notte dal tipico dolore al torace e dalla dispnea. L'angina notturna può essere dovuta a tachicardia episodica, diminuita ossigenazione a causa di cambiamenti nella respirazione durante il sonno o da un aumento del volume di sangue intratoracico che si verifica a riposo; quest'ultimo causa un ingrossamento del cuore (volume telediastolico), della tensione parietale e della richiesta di ossigeno miocardico, determinando ischemia e scompenso transitorio ventricolare sinistro.

La soglia per la comparsa di angina pectoris può variare nelle ore della giornata e in rapporto allo stato emotivo del paziente. Molti soggetti presentano una soglia fissa per l'angina, che insorge in maniera prevedibile a un certo livello di attività, come per esempio quando si salgono due rampe di scale a passo normale. In questi pazienti, la stenosi coronarica e l'apporto di ossigeno al miocardio sono fissi, e l'ischemia viene scatenata da un aumento della richiesta di ossigeno da parte del miocardio; in questo caso si parla di *angina da sforzo stabile*. In altri pazienti, la soglia per l'angina può variare considerevolmente nell'ambito della stessa giornata e da un giorno all'altro. In questi casi le variazioni dell'apporto di ossigeno al miocardio, dovute principalmente ai cambiamenti del tono vascolare coronarico, possono giocare un ruolo importante per la definizione del tipo di angina. Un paziente può riferire sintomi dopo sforzi di modesta entità al mattino (come una breve passeggiata o il radersi), e a mezzogiorno può essere capace di compiere sforzi maggiori senza sintomi. L'angina può essere anche scatenata da attività inconsuete, come un pasto pesante o l'esposizione al freddo o dalla combinazione di tali eventi.

L'angina da sforzo migliora diminuendo o interrompendo le attività in 1-5 minuti, e anche più rapidamente a riposo e dopo assunzione di nitroglicerina sublinguale (vedi oltre). In realtà, la diagnosi di angina è dubbia se non ci sono risposte alla combinazione di queste misure; la sua gravità può essere riassunta dalla classificazione funzionale della Canadian Cardiac Society (Tab. 237-1). L'impatto dell'angina da sforzo sulla capacità funzionale del paziente è descritto dalla classificazione NYHA (New York Heart Association) (Tab. 237-1).

Un dolore al torace tagliente e repentino o un dolore prolungato e lieve, localizzato nella regione sottomammaria sinistra sono raramente dovuti a ischemia miocardica. Comunque, specialmente nelle donne e nei diabetici, l'angina pectoris può essere localizzata in aree atipiche e non risultare strettamente correlata ai fattori scatenanti. Inoltre, il sintomo può peggiorare e diminuire nel corso di giorni, settimane o mesi. La sua ricorrenza può essere stagionale, più frequente durante l'inverno nei Paesi con clima temperato. Gli "equivalenti" anginosi sono sintomi di ischemia miocardica diversi dall'angina. Questi includono dispnea, nausea, affaticamento e debolezza, e sono più frequenti negli anziani e nei pazienti diabetici.

L'interrogazione sistematica del paziente in cui si sospetta la cardiopatia ischemica è importante al fine di scoprire le caratteristiche di una sindrome instabile associata a un aumento del rischio, come per esempio l'angina che si verifica con meno sforzo che nel passato o che si presenta a riposo o che risveglia il paziente dal sonno. Poiché l'aterosclerosi coronarica è spesso accompagnata da simili lesioni a livello di altre arterie, il paziente con angina dovrebbe essere interrogato ed esaminato per individuare arteriopatie periferiche (claudicatio intermittens; vedi Cap. 243), ictus o attac-

TABELLA 237-1 CLASSIFICAZIONE DELLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Classe	Classificazione funzionale della New York Heart Association	Classificazione funzionale della Canadian Cardiovascular Society
I	Pazienti con cardiopatia, ma *senza limitazioni* all'attività fisica. L'attività ordinaria non causa eccessivo affaticamento, palpitazioni, dispnea o dolore anginoso	La normale attività fisica, come il camminare o il salire le scale, *non causa angina*. Questa si presenta con uno sforzo rapido, prolungato ed estenuante al lavoro o nelle attività ricreative
II	Pazienti con cardiopatia che causa una *lieve limitazione* delle attività fisica. Tali soggetti non presentano problemi a riposo. L'attività fisica ordinaria causa affaticamento, palpitazioni, dispnea o dolore anginoso	*Lieve limitazione* della normale attività. Camminare, salire le scale rapidamente, camminare in salita, camminare o salire le scale dopo i pasti, al freddo, o sotto stress emotivo o solo durante le prime ore dopo il risveglio. Camminare più di due isolati sullo stesso livello e salire più di una rampa di scale a una velocità normale e in condizioni normali
III	Pazienti con cardiopatia che causa una *marcata limitazione* dell'esercizio fisico. I sintomi dell'insufficienza cardiaca o dell'angina possono presentarsi anche a riposo. Se una qualsiasi attività fisica è intrapresa, il disturbo aumenta	*Limitazioni marcate* della normale attività fisica. Camminare uno o due isolati sullo stesso livello e salire più di una rampa di scale in condizioni normali
IV	Pazienti con cardiopatia che determina *incapacità* di svolgere ogni forma di attività fisica senza sintomi. Alcuni di questi sintomi di scompenso e di angina possono essere presenti anche a riposo. Se si inizia una qualsiasi attività fisica, tali sintomi aumentano	*Incapacità* di svolgere qualsiasi attività fisica senza dolore – la sindrome anginosa è presente anche a riposo

Fonte: L. Goldman et al., *Circulation* 64:1227, 1981; con modifiche, riproduzione autorizzata.

chi ischemici transitori (vedi Cap. 364). È anche importante evidenziare un'anamnesi familiare di cardiopatia ischemica prematura (al disotto dei 45 anni nei parenti maschi di primo grado e al di sotto dei 50 anni nelle femmine) e la presenza di diabete mellito, iperlipidemia, ipertensione, fumo di sigaretta e altri fattori di rischio per l'aterosclerosi coronarica (Cap. 235). L'anamnesi dell'angina pectoris tipica suggerisce la diagnosi di cardiopatia ischemica fino a che non è provato diversamente. Nei pazienti con angina atipica (vedi Cap. 13), la coesistenza di età avanzata, sesso maschile, condizione di postmenopausa e fattori di rischio per l'aterosclerosi aumentano la probabilità di coronaropatia emodinamicamente rilevante.

ESAME OBIETTIVO

L'esame obiettivo è spesso normale nei pazienti con angina stabile quando sono asintomatici, ma può evidenziare la presenza di malattia aterosclerotica ad altri livelli, come per esempio un aneurisma dell'aorta addominale, soffi carotidei, una riduzione dei polsi arteriosi agli arti inferiori o rilevare la presenza di fattori di rischio per l'aterosclerosi, come xantelasmi e xantomi (vedi Cap. 235). L'esame del fondo oculare può evidenziare un aumento del riflesso della luce e incroci arterovenosi che sono un segno di ipertensione. Inoltre, ci possono essere segni evidenti di anemia, tireopatia e tracce di nicotina sulle punta delle dita, dovute al fumo di sigaretta. La palpazione consente di identificare segni di cardiomegalia e contrazioni anomale del cuore (acinesia o discinesia ventricolare sinistra).

L'auscultazione può evidenziare soffi arteriosi, un terzo e/o quarto tono del cuore e se un precedente episodio di ischemia acuta o un precedente infarto hanno compromesso la funzione del muscolo papillare, un soffio sistolico apicale dovuto a rigurgito mitrale. Questi segni rivelabili mediante auscultazione sono meglio identificati quando il paziente è in decubito laterale sinistro. La stenosi aortica, l'insufficienza aortica (vedi Cap. 230), l'ipertensione polmonare (vedi Cap. 244) e la miocardiopatia ipertrofica (vedi Cap. 231) devono essere escluse, dato che questi disturbi possono causare angina anche in assenza di aterosclerosi coronarica. Nel corso di un attacco anginoso l'esame obiettivo può essere utile dal momento che l'ischemia può provocare uno scompenso ventricolare sinistro transitorio con comparsa di un terzo e/o quarto tono, di un impulso apicale discinetico, di rigurgito mitrale, e persino di edema polmonare. La dolorabilità della parete toracica, la presenza di dolore in seguito a pressione con dito o con palpazione del torace fa ipotizzare che tale sintomatologia non sia dovuta a ischemia miocardica.

ESAMI DI LABORATORIO

Sebbene la diagnosi di cardiopatia ischemica possa essere posta con una certa sicurezza attraverso l'esame clinico, può essere utile una serie di semplici test di laboratorio. L'urina dev'essere esaminata per evidenziare la presenza di diabete mellito ed eventuali nefropatie (compresa la microalbuminuria), poiché queste condizioni accelerano l'aterosclerosi. Similmente, l'esame del sangue deve includere le misurazioni di lipidi (colesterolo totale, LDL, HDL, e trigliceridi), glucosio, creatinina, ematocrito, e se richiesto in base all'esame clinico, la funzione tiroidea. La radiografia del torace è importante, in quanto può mostrare le conseguenze prodotte dalla cardiopatia ischemica, e cioè cardiomegalia, aneurisma ventricolare o segni di scompenso cardiaco. Queste manifestazioni possono avvalorare la diagnosi della cardiopatia ischemica e sono importanti per stabilire il grado del danno cardiaco.

ELETTROCARDIOGRAMMA

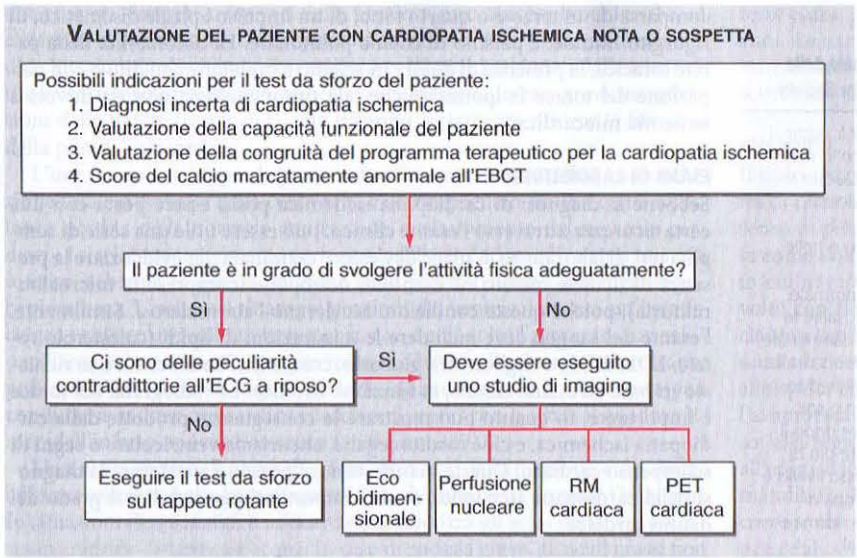
La registrazione di un ECG a 12 derivazioni a riposo può essere normale nei pazienti con angina pectoris tipica, ma può anche mostrare segni di un precedente infarto miocardico (vedi Cap. 221). Sono caratteristiche della cardiopatia ischemica alcune anomalie della ripolarizzazione, per esempio modificazioni del tratto ST e dell'onda T, segni di ipertrofia ventricolare sinistra e disturbi di conduzione intraventricolari. Questi segni non sono tuttavia specifici poiché possono comparire anche in malattie del pericardio, del miocardio e nelle valvulopatie, così come per quanto concerne le modificazioni dell'onda T e del tratto ST, nel caso di sindrome ansiosa, di cambiamento di postura, trattamenti farmacologici o malattie dell'esofago. Sono invece più specifiche le modificazioni dinamiche del tratto ST e dell'onda T che accompagnano gli episodi di angina pectoris e che scompaiono subito dopo.

TEST DA SFORZO

Elettrocardiografia La più comune procedura usata per porre la diagnosi e valutare la prognosi di cardiopatia ischemica consiste nella registrazione di un ECG a 12 derivazioni prima, durante e dopo una prova di sforzo e di solito su un tappeto ruotante (Fig. 237-1). Il test consiste nell'incremento progressivo di un carico di lavoro standardizzato (Tab. 237-2), mentre i sintomi e la pressione arteriosa del paziente vengono monitorati all'ECG. La performance è di solito limitata dai sintomi, e il test viene interrotto quando compaiono dolori al torace, dispnea, pseudovertigini, grave affaticamento, sottoslivellamento del tratto ST maggiore a 0,2 mV (2mm), un abbassamento della pressione sistolica superiore a 10 mmHg o lo sviluppo di una tachiaritmia ventricolare. Questo test cerca di scoprire le limitazioni nella capacità di esercizio, di evidenziare segni tipici di ischemia miocardica all'ECG e di stabilire le relazioni con il dolore toracico. La risposta ischemica del segmento ST è generalmente definita come sottoslivellamento piatto e discendente del tratto ST superiore a 0,1 mV sotto la linea di base (per es., il tratto PR) di durata superiore a 0,08 secondi (Fig. 237-1). I mutamenti ascendenti o giunzionali del tratto ST non sono considerati tipici dell'ischemia e perciò non costituiscono un test positivo. Anche le anomalie dell'onda T, i disturbi di conduzione e le aritmie ventricolari che si sviluppano durante il test non sono considerati rilevanti elementi diagnostici, sebbene siano importanti; lo stesso vale per un test ergometrico negativo in cui non è raggiunta la frequenza cardiaca desiderata (85% della frequenza cardiaca massima per età e sesso).

Quando si interpretano i test ergometrici, si deve considerare che nei pazienti o nel campione oggetto di studio ci possano essere casi di coronaropatia (probabilità pretest). Considerati nel loro insieme, dei risultati falsi-positivi o falsi-negativi si registrano in un terzo dei casi. Tuttavia, un risultato positivo indica che la probabilità di coronaropatia è del 98% nei maschi di età superiore ai 50 anni che presentano tipica angina pectoris e che sviluppano dolore al torace durante l'esecuzione del test. La percentuale si riduce se il paziente presenta dolore atipico o assenza di sintomi a riposo e/o nel corso del test.

L'incidenza di test falsi-positivi è significativamente elevata nei pazienti con basse probabilità di cardiopatia ischemica, come nei maschi asintomatici al di sotto dei 40 anni o nelle donne in premenopausa con nessun fattore di rischio di aterosclerosi prematura. Risulta elevata anche nei pazienti che assumono farmaci cardioattivi, come digitale e antiaritmici, o in quelli con disturbi di conduzione intraventricolare, anomalie del tratto ST e onda T a



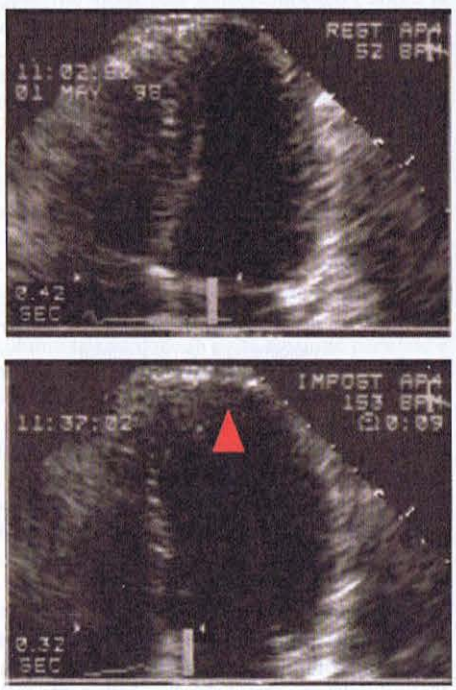


FIGURA 237-1 Valutazione del paziente con cardiopatia ischemica nota o sospetta. Nella parte iniziale della figura si può osservare un algoritmo per l'identificazione dei pazienti che dovrebbero essere sottoposti a test da sforzo e per determinare in quali soggetti è adeguato solo un test da sforzo con tappeto rotante monitorato mediante ECG. Uno studio di imaging specializzato è necessario se il paziente non è in grado di svolgere l'esercizio fisico adeguatamente (ricorso al farmaco) o se emergono delle caratteristiche contraddittorie all'ECG a riposo (per intensificare la circolazione coronarica può essere usato un esercizio con sintomi limitati sul tappeto rotante). Nella parte finale della figura sono riportati degli esempi dei dati ottenuti con il monitoraggio all'ECG e procedure di imaging specializzate. EBCT, tomografia a fascio di elettroni; ECG, elettrocardiogramma; RM, risonanza magnetica; PET, tomografia a emissione di positroni; Eco, ecocardiografia.

A. Derivazioni V_4 a riposo (*in alto*) e dopo 4 minuti e mezzo di esercizio (*in basso*). Si può osservare un sottoslivellamento orizzontale del tratto ST, che indica positività al test per l'ischemia. (*Da:* BR Chaitman, in E Braunwald et al. [eds]: *Heart Disease*, 6ª ed., Philadelphia, Saunders, 2001; con modifiche.)

B. Un 45enne attivo che pratica jogging, che inizia ad avvertire una classica pressione al torace nell'area sottosternale, si è sottoposto a un ecocardiogramma da sforzo. Con l'esercizio la frequenza cardiaca del paziente è aumentata da 52 a 153 bpm. La camera ventricolare sinistra si è dilatata con lo sforzo, e le porzioni settali e apicali sono diventate da acinetiche a discinetiche (*freccia rossa*). Questi riscontri sono fortemente indicativi di un flusso limitato da stenosi nell'arteria coronaria discendente anteriore prossimale di sinistra, confermato dalla coronarografia. (*Da:* SD Solomon, in E Braunwald et al. [eds]: *Primary Cardiology*, 2ª ed., Philadelphia, Saunders, 2003; con modifiche.)

(*Segue*)

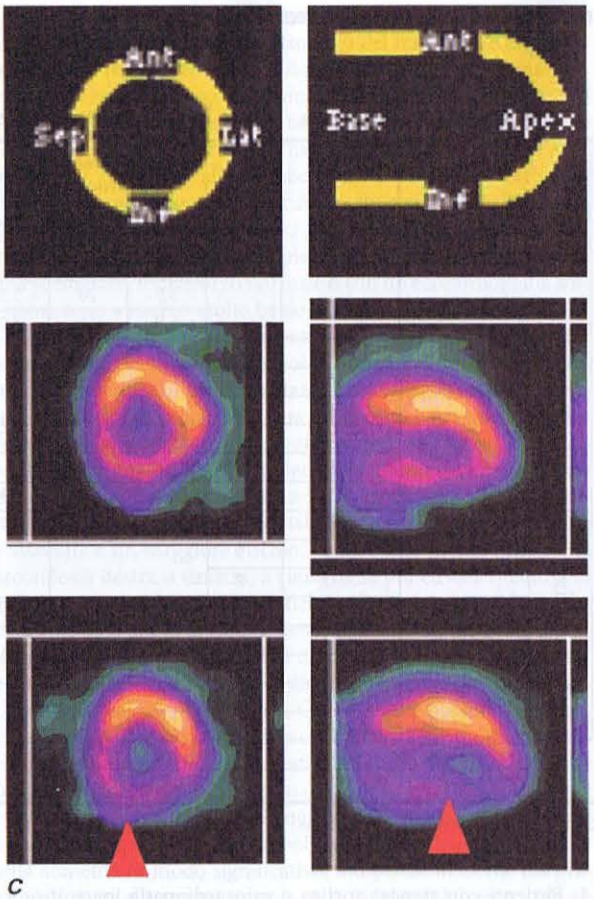
riposo, ipertrofia ventricolare o livelli sierici di potassio anormali. Una patologia ostruttiva, limitata alla coronaria circonflessa può dare luogo a un test da sforzo falso negativo, poiché la porzione laterale del cuore, perfusa da questo vaso, non viene ben rappresentata dall'ECG a 12 derivazioni. Poiché la sensibilità totale dell'ECG da sforzo è solo del 75%, un risultato negativo non esclude la coronaropatia, per quanto renda la probabilità di coronaropatia trivasale o di quella del vaso principale sinistro estremamente improbabile.

Il medico dovrebbe essere presente nel corso di tutto il test, durante il quale è importante che sia misurata la durata totale dell'esercizio, i tempi relativi all'esordio delle alterazioni ischemiche del tratto ST e quelli relativi al dolore toracico, il carico di lavoro esterno (generalmente espresso come la fase dell'esercizio) e il lavoro cardiaco interno, cioè il prodotto tra la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa. È anche importante valutare la profondità del sottoslivellamento ST e il tempo necessario di recupero di queste alterazioni elettrocardiografiche. Poiché i rischi della valutazione ergometrica sono ridotti, ma reali – una complicanza fatale e due non fatali ogni 10 000 test – è necessaria la disponibilità di strumenti per attuare la rianimazione nel caso insorgesse qualche problema. Prove da sforzo modificate (limitate dalla frequenza cardiaca più che dai sintomi) possono essere effettuate senza alcun rischio sui pazienti a distanza di 6 giorni da un IM non complicato (Tab. 237-2). Tra le controindicazioni del test da sforzo vi sono l'angina a riposo entro 48 ore, l'instabilità del ritmo, la stenosi aortica grave, la miocardite acuta, l'ipertensione polmonare grave e l'endocardite infettiva attiva.

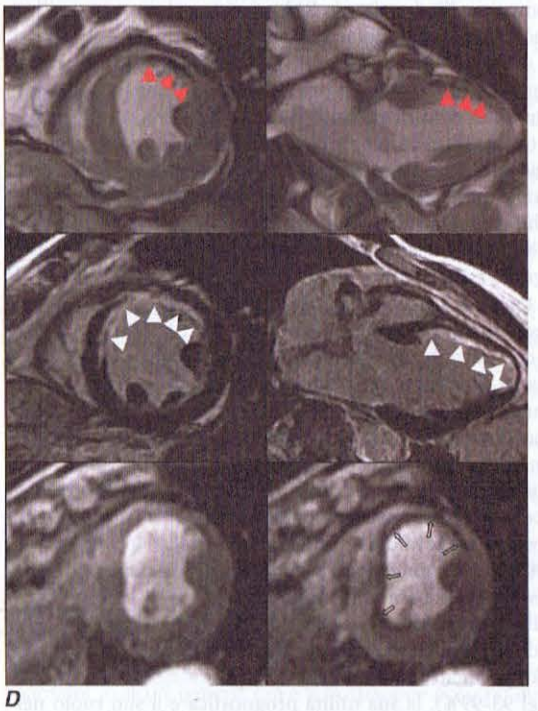
La normale risposta allo sforzo include progressivi aumenti della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna. Un mancato incremento della pressione o una riduzione con segni di ischemia nel corso del test è un importante segno prognostico negativo, poiché può essere indice di una disfunzione globale del ventricolo sinistro indotta da ischemia. Lo sviluppo di angina e/o di grave sottoslivellamento del tratto ST (>0,2 mV) a un basso carico di lavoro, ossia prima di aver completato la seconda fase del protocollo di Bruce, e/o di sottoslivellamento ST che persiste per più di 5 minuti dopo la fine del test, aumenta la specificità del test e indica una grave ischemia e un elevato rischio di episodi futuri avversi.

Imaging cardiaco (Vedi anche Cap. 222) Quando l'ECG a riposo presenta delle alterazioni (come la sindrome di Wolff-Parkinson-White, sottoslivellamento del tratto ST a riposo superiore a 1 mm, blocco di branca sinistro, ritmo ventricolare da pacemaker), le informazioni fornite da un test ergometrico possono essere integrate da una scintigrafia sotto sforzo dopo la somministrazione per via endovenosa di tallio 201 o tecnezio 99m (^{99m}Tc) sestamibi nel corso dell'esercizio fisico (o stress farmacologico); dati recenti suggeriscono la PET (con test da sforzo o stress farmacologico) con ammonia N-13 o rubidio 82, come tecnica alternativa per la valutazione della perfusione. Le immagini ottenute subito dopo la cessazione dell'esercizio per rilevare un'ischemia regionale sono paragonate con quelle ottenute a riposo per confermare un'ischemia reversibile, e le zone in cui si rileva una persistente assenza di assorbimento delimitano l'infarto.

Una percentuale significativa di pazienti che necessitano di test non invasivi per l'identificazione dell'ischemia miocardica e per la valutazione dell'elevato rischio di cardiopatia coronarica non è in grado di effettuare un adeguato esercizio fisico a causa di disturbi della circolazione periferica, di malattie muscoloscheletriche, di dispnea da sforzo o a causa di cattive condizioni fisiche. In queste circostanze al posto dell'esercizio fisico sono impiegati dei farmaci per via endovenosa. Per esempio, il dipiridamolo o l'adenosina possono essere somministrati per creare una sorta di "furto" coronarico, per aumentare temporaneamente il flusso nei tratti sani della cir-



C

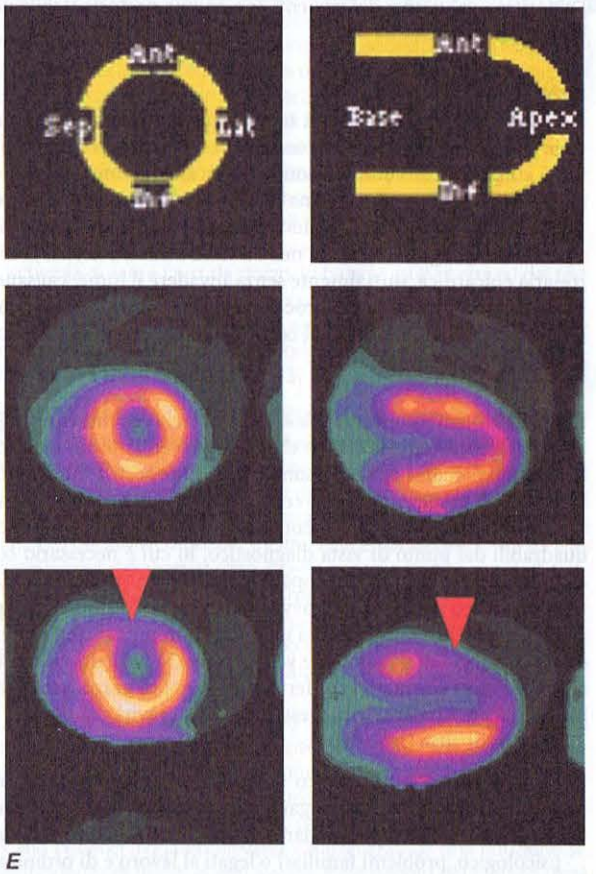


D

FIGURA 237-1 *(Continua)* **C.** SPECT (tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli) della perfusione miocardica a riposo e sotto sforzo, ottenuta con sestamibi ^{99m}Tc, in un paziente con dolore al torace e dispnea durante l'esercizio. Le immagini mostrano un difetto di perfusione di media e di grave entità durante sforzo che coinvolge le pareti inferiori basali e infralaterali, con evidenza di quasi completa reversibilità, compatibile con una moderata ischemia nel territorio dell'arteria coronaria destra (*frecce rosse*). (Immagini fornite dal Dr. Marcello Di Carli, Nuclear Medicine Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

D. Paziente con un precedente infarto e con una storia di dolore al torace ricorrente. All'inquadratura della RM cardiaca è stata riscontrata un'ampia area di acinesia anteriore (evidenziata dalle frecce nelle immagini in alto a destra e sinistra; solo immagini sistoliche). Quest'area di acinesia è indicata dalla presenza di un tardivo accumulo di gadolinio-DPTA compatibile con un ampio infarto miocardico transmurale (evidenziato dalle frecce nelle immagini centrali di destra e sinistra). Le immagini del primo passaggio di perfusione a riposo (*in basso, a sinistra*) e dopo stimolo prodotto dalla vasodilatazione indotta dall'adenosina (*in basso, a destra*) rilevano un'anomalia di perfusione reversibile che si estende fino al setto inferiore. Al paziente è stata riscontrata l'occlusione della coronaria discendente anteriore prossimale di sinistra con ampie formazioni collaterali. Questo caso illustra l'utilità delle differenti modalità diagnostiche in una valutazione alla RM cardiaca nel caratterizzare l'ischemia e l'infarto miocardico. DTPA, acido dietilenetriamino pentacetico. (Immagini fornite dal Dr. Raymond Kwong, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

E. Immagini PET di perfusione miocardica a riposo o sotto sforzo ottenute con rubidio-82 in un paziente con dolore toracico durante l'esercizio. Le immagini mostrano un ampio e grave difetto di perfusione sotto sforzo che coinvolge le pareti anteriori medie e apicali, anterolaterale, anterosettale e l'apice del ventricolo sinistro, che mostra completa reversibilità compatibile con un'estesa e grave ischemia nel territorio dell'arteria coronaria discendente anteriore media di sinistra (*frecce rosse*). (Immagini fornite dal Dr. Marcello Di Carli, Nuclear Medicine Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)



E

colazione coronarica ai danni dei tratti non sani. In alternativa, una infusione maggiore di dobutamina può essere somministrata per aumentare l'MVO_2. Una varietà di modalità di imaging può essere associata a questi agenti che causano uno stress farmacologico (Fig. 237-1). Lo sviluppo di un difetto di perfusione transitoria con un tracciante come il tallio radioattivo o il ^{99m}Tc sestamibi è usato per individuare l'ischemia miocardica.

L'ecocardiografia bidimensionale può valutare anomalie della cinesi parietale globale e regionale del ventricolo sinistro dovuta a IM o a ischemia persistente. L'ecocardiografia sotto sforzo (tramite esercizio fisico o somministrazione di dobutamina) può evidenziare la comparsa di zone di acinesi o discinesi assenti in condizioni di riposo. L'ecocardiografia sotto sforzo, come anche la scintigrafia miocardica perfusoria da sforzo è più sensi-

bile dell'elettrocardiografia da sforzo nella diagnosi di cardiopatia ischemica. La valutazione della risonanza magnetica (RM) cardiaca sotto sforzo si sta sviluppando sempre più come alternativa al radionuclide, alla PET o all'ecocardiografia da sforzo. La RM cardiaca da sforzo eseguita con l'infusione di dobutamina può essere usata per valutare le anomalie della cinesi parietale che accompagna l'ischemia e la RM miocardica perfusoria può essere usata per fornire una completa valutazione del ventricolo con immagini multiassiali. Il monitoraggio ambulatoriale dell'ECG può evidenziare ischemia miocardica ed episodi di sottoslivellamento del tratto ST. Allo scopo di valutare la funzionalità ventricolare sinistra nei pazienti con angina stabile cronica e nei pazienti con pregresso IM, onde Q patologiche o evidenza clinica di insufficienza cardiaca, dovrebbe essere eseguita un'ecocardiografia o un'angiografia radioisotopica.

Col passare del tempo le placche aterosclerotiche si calcificano progressivamente e tale fenomeno aumenta, generalmente, con l'avanzare degli anni. Per questo motivo, sono stati sviluppati dei metodi per rilevare il calcio coronarico, al fine di misurare la presenza dell'aterosclerosi coronarica. Questi metodi comprendono l'applicazione della tomografia computerizzata (TC) che raggiunge una rapida acquisizione delle immagini (ultraveloce o a fasci di elettroni e multidetettore). Il calcio coronarico rilevato da queste tecniche di imaging è quantificato comunemente utilizzando il punteggio di Agatston, che si basa sulla localizzazione e sulla densità della calcificazione. Sebbene l'accuratezza diagnostica di questa metodologia sia alta (sensibilità del 90-94%; specificità del 95-97%; valore predittivo negativo del 93-99%), la sua utilità prognostica e il suo ruolo nell'algoritmo valutativo dei pazienti con angina pectoris stabile non sono ancora stati definiti.

TABELLA 237-2 RELAZIONE DEI METs NELLE FASI DEI VARI PROTOCOLLI DI TEST

Classe funzionale NYHA	Stato clinico	Dispendio di O_2 ml/kg/min	METs	Protocolli su tappeto rotante			
				Stadi di 3 min di Bruce modificati		Stadi di 3 min di Bruce	
				MPH	%GR	MPH	%GR
	Sano, dipendente da età, attività			6,0	22	6,0	22
				5,5	20	5,5	20
				5,0	18	5,0	18
Normale e I		56,0	16				
		52,5	15				
		49,0	14				
		45,5	13	4,2	16	4,2	16
		42,0	12				
		38,5	11	3,4	14	3,4	14
	Sano sedentario	35,0	10				
		31,5	9				
		28,0	8				
	Limitato	24,5	7	2,5	12	2,5	12
II		21,0	6				
	Sintomatico	17,5	5	1,7	10	1,7	10
III		14,0	4				
		10,5	3	1,7	5		
		7,0	2	1,7	0		
IV		3,5	1				

Fonte: GF Fletcher et al., *Circulation* 104:1694, 2001; con modifiche.

CORONAROGRAFIA

(Vedi anche Cap. 223) Questa tecnica diagnostica delinea il lume delle arterie coronariche e può essere usata per confermare o escludere gravi ostruzioni coronariche. Tuttavia, non fornisce alcuna informazione relativa alla parete arteriosa e, pertanto, una grave aterosclerosi che non invade il lume può non essere rilevata. Di rilievo è che le placche aterosclerotiche, di solito crescono progressivamente nella tonaca intima e media di un'arteria coronaria epicardica, inizialmente senza invadere il lume, causando un'estroflessione della parete – un processo noto come rimodellamento negativo (vedi Cap. 235). In seguito nel corso della malattia, l'ulteriore crescita causa il restringimento del lume.

Indicazioni La coronarografia è indicata nei seguenti casi: 1) pazienti con angina pectoris cronica stabile che sono gravemente sintomatici nonostante la terapia medica e che possono essere sottoposti a intervento di rivascolarizzazione, come l'intervento coronarico percutaneo o l'impianto di bypass aortocoronarico; 2) pazienti con sintomi problematici e difficilmente inquadrabili dal punto di vista diagnostico, in cui è necessario confermare o escludere la diagnosi di cardiopatia ischemica; 3) pazienti con angina pectoris sospetta o accertata, sopravvissuti a un arresto cardiaco; 4) pazienti con angina o evidenze di ischemia a un esame non invasivo ed evidenze cliniche o di laboratorio di disfunzione ventricolare; 5) pazienti giudicati ad alto rischio di eventi coronarici confermati da segni di grave ischemia ai test non invasivi, a prescindere dalla presenza o dalla gravità dei sintomi (vedi oltre).

Esempi di altre indicazioni:

1. Pazienti con dolore toracico indicativo di angina pectoris, ma con una valutazione ergometrica negativa o non diagnostica, che richiedono una diagnosi definitiva per guidare il trattamento medico, alleviare lo stress psicologico, problemi familiari o legati al lavoro e di ordine assicurativo.
2. Pazienti ricoverati ripetutamente in ospedale per una sospetta sindrome coronarica acuta (vedi Capp. 238 e 239), ma nei quali tale diagnosi non è stata definita e nei quali dovrebbe essere determinata la presenza o assenza di coronaropatia.
3. Pazienti il cui lavoro coinvolge la sicurezza di altri soggetti (per es., piloti, vigili del fuoco, poliziotti) che hanno dei sintomi di difficile inquadramento, test non invasivi positivi o sospetti, e in cui ci sono ragionevoli dubbi circa lo stato delle arterie coronariche.
4. Pazienti con stenosi aortica o miocardiopatia ipertrofica e angina, nei quali il dolore toracico può essere dovuto a una cardiopatia ischemica.
5. Pazienti maschi di età superiore ai 45 anni e donne di età superiore ai 55, che stanno per sottoporsi a un intervento cardiaco, come la riparazione o sostituzione valvolare, e che possono presentare o meno evidenze cliniche di ischemia miocardica.
6. Pazienti che hanno subìto un infarto miocardico e che sono ad alto rischio di reinfarto, a causa di recidive di angina, insufficienza cardiaca, ectopie ventricolari frequenti o segni di ischemia all'esame ergometrico.
7. Pazienti con angina pectoris, indipendentemente dalla gravità del quadro clinico, nei quali i test non invasivi evidenzino un elevato rischio di manifestazioni coronariche.
8. Pazienti nei quali si sospetti la presenza di spasmo coronarico o di altre cause non aterosclerotiche di ischemia miocardica (per es., anomalie delle arterie coronariche, malattia di Kawasaki).

Le alternative non invasive alla coronarografia diagnostica includono l'angiografia TC e la RM cardiaca (vedi Cap. 222). Anche se queste nuove tecniche di imaging possono fornire informazioni circa le lesioni ostruttive nelle coronarie epicardiche, il loro ruolo nella pratica clinica non è stato ancora definito esattamente. Gli aspetti rilevanti, da evidenziare, circa il loro uso, includono la più elevata esposizione alle radiazioni con la TC rispetto alla tradizionale arteriografia e i limiti della RM cardiaca dovuti al movimento del cuore durante il ciclo cardiaco, soprattutto a elevate frequenze.

PROGNOSI

Nei pazienti con cardiopatia ischemica nota, le principali variabili prognostiche sono rappresentate dall'età, dalle condizioni funzionali del ventricolo sinistro, dalla sede e dall'entità del restringimento coronarico e dalla gravità o attività dell'ischemia miocardica. L'angina di insorgenza recente, l'angina instabile (vedi Cap. 238), l'angina postinfarto miocardico precoce, l'angina refrattaria alla terapia medica o che si accompagna a sintomi di insufficienza cardiaca congestizia si associano a un rischio maggiore di eventi coronarici; lo stesso dicasi in presenza di segni obiettivi di scompenso cardiaco, episodi di edema polmonare, terzo tono transitorio o rigurgito mitrale, cardiomegalia o riduzione della frazione di eiezione (<0,40) rilevabili all'ecocardiografia o all'esame radioisotopico (o radiologico).

Ancor più importanti per la prognosi sono i reperti qui di seguito descritti, evidenziabili con esami non invasivi, che indicano un rischio elevato di eventi coronarici: incapacità di compiere l'esercizio richiesto per 6 minuti, per esempio fase II del test da sforzo (protocollo di Bruce); un test sotto sforzo inequivocabilmente positivo che evidenzia l'insorgenza di ischemia miocardica in se-

guito a bassi carichi di lavoro (sottoslivellamento del tratto ST ≥0,l mV prima del completamento della fase II; sottoslivellamento del tratto ST ≥0,2 mV in tutte le fasi; sottoslivellamento del tratto ST osservabile per oltre 5 minuti dopo la cessazione dell'esercizio; una riduzione della pressione sistolica >10 mmHg durante l'esercizio; insorgenza di tachiaritmie ventricolari durante l'esercizio); sviluppo di difetti di perfusione estesi o multipli, o aumento della captazione polmonare alla scintigrafia radioisotopica di perfusione sotto sforzo; riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra durante l'esercizio nel corso della ventricolografia radioisotopica o durante l'ecografia sotto sforzo. Al contrario, i pazienti in grado di completare la fase III del protocollo di Bruce, con una scintigrafia sotto sforzo normale o con un'ecocardiografia sotto sforzo negativa, sono a rischio molto basso di futuri eventi coronarici.

Durante il cateterismo cardiaco, l'aumento della pressione telediastolica del ventricolo sinistro e dei volumi ventricolari, nonché il calo della frazione di eiezione, rappresentano i più importanti indici diagnostici di disfunzione ventricolare sinistra e comportano una prognosi sfavorevole. I pazienti con dolore toracico, ma con funzione ventricolare sinistra normale e coronarie normali hanno una prognosi eccellente. Le lesioni ostruttive del ramo principale (>50% del diametro del lume) o di quello discendente anteriore dell'arteria coronaria sinistra, prossimali all'origine della prima arteria settale sono associate a un maggiore rischio, rispetto alle lesioni dell'arteria coronaria circonflessa destra o sinistra, a causa della più elevata quantità di miocardio a rischio. Le placche aterosclerotiche nelle arterie epicardiche che presentano fissurazioni o difetti di riempimento indicano un aumento del rischio. Queste lesioni vanno incontro a fasi di attività cellulare infiammatoria, degenerativa, disfunzione endoteliale, anomala vasomotricità, aggregazione piastrinica, fissurazione o emorragia. Questi fattori possono provocare un temporaneo peggioramento della stenosi e causare un'anomala reattività vascolare che può esacerbare le manifestazioni dell'ischemia. La recente comparsa della sintomatologia, lo sviluppo di una grave forma di ischemia durante le prove da sforzo (vedi sopra) e l'angina pectoris instabile (vedi Cap. 238) riflettono episodi di rapida progressione delle lesioni coronariche.

La mortalità aumenta in modo significativo, indipendentemente dal grado di ostruzione dovuto alla coronaropatia, se la funzione del ventricolo sinistro è compromessa; d'altra parte, per ogni dato livello di compromissione della funzione ventricolare sinistra, la prognosi è influenzata in modo significativo dall'estensione del miocardio perfuso da vasi con lesioni critiche. È, quindi, utile evidenziare tutti gli aspetti riguardanti l'avvenuta compromissione miocardica (segni di IM rilevabili all'ECG, ecocardiografia, scintigrafia o ventricolografia sinistra), la funzionalità ventricolare sinistra residua (frazione di eiezione e alterazioni della cinesi parietale) e il rischio di danni derivanti da futuri eventi coronarici (estensione della coronaropatia e gravità dell'ischemia valutate mediante test sotto sforzo non invasivi). Maggiore è l'estensione della necrosi miocardica, minore è la capacità del cuore di sopportare ulteriori danneggiamenti: in questo caso la prognosi risulta ancora più sfavorevole. I segni sopraelencati di compromissione, unitamente al rischio di un danneggiamento futuro, vanno considerati indicatori di rischio.

Maggiori sono il numero e la gravità dei fattori di rischio per l'aterosclerosi coronarica (età avanzata [>75 anni], diabete, obesità patologica, vasculopatia periferica e/o malattia cerebrovascolare, precedente infarto miocardico), peggiore è la prognosi dell'angina. Prove evidenti mostrano che i livelli elevati di proteina C reattiva nel plasma, estesa calcificazione coronarica alla TC a fascio di elettroni (vedi sopra), e un elevato ispessimento intimale carotideo all'esame ecografico rappresentano un elevato rischio di eventi coronarici.

ANGINA PECTORIS STABILE

Ciascun paziente deve essere valutato individualmente tenendo presenti le aspettative e gli obiettivi, il controllo della sintomatologia e la prevenzione di complicanze cliniche come l'infarto miocardico e la morte improvvisa aritmica. Al fine di stabilire gli obiettivi del trattamento è necessario valutare attentamente il grado di compromissione funzionale e gli stress fisici ed emotivi che possono scatenare l'angina. Il programma terapeutico dovrebbe contemplare le seguenti componenti: 1) spiegazione del problema e rassicurazioni circa la capacità di formulare un intervento terapeutico; 2) individuazione e trattamento delle condizioni patologiche aggravanti; 3) raccomandazioni per l'adeguamento dell'attività fisica, a seconda delle necessità; 4) trattamento dei fattori di rischio in modo da diminuire l'insorgenza di eventi coronarici sfavorevoli; 5) terapia farmacologica per l'angina; 6) valutazione dell'eventualità di rivascolarizzazione.

SPIEGAZIONI E RASSICURAZIONI È necessario che i pazienti con cardiopatia ischemica comprendano a fondo la loro condizione e capiscano che è possibile avere una vita lunga e attiva, anche se soffrono di angina pectoris o sono stati colpiti da infarto miocardico acuto. Per incoraggiare questi pazienti a riprendere o a mantenere le loro attività, così come a ritornare a lavorare, può essere di grande aiuto il portare come esempio i risultati di studi clinici che mostrano come soggetti con il loro medesimo problema hanno continuato le normali attività. Un programma pianificato di riabilitazione può motivare i pazienti a perdere peso, migliorare la resistenza fisica e controllare con più fiducia i fattori di rischio.

IDENTIFICAZIONE E TRATTAMENTO DELLE CONDIZIONI PATOLOGICHE AGGRAVANTI Alcune condizioni possono alimentare la richiesta o ridurre l'apporto di ossigeno al miocardio e quindi scatenare o esacerbare l'angina nei pazienti con cardiopatia ischemica. La valvulopatia aortica e la miocardiopatia ipertrofica possono causare angina o contribuire alla sua comparsa, e dovrebbero essere escluse o curate. L'obesità, l'ipertensione e l'ipertiroidismo possono essere trattati efficacemente al fine di ridurre la frequenza e la gravità degli episodi anginosi. La diminuzione dell'apporto di ossigeno al miocardio può essere dovuta alla ridotta ossigenazione del sangue arterioso (come nelle malattie polmonari o in presenza di carbossiemoglobina derivante dal fumo di sigarette o sigari) o alla diminuita capacità di trasporto dell'ossigeno (come nell'anemia). La correzione di queste anomalie, se presenti, può ridurre o persino eliminare l'angina.

ADEGUAMENTO DELL'ATTIVITÀ FISICA L'ischemia miocardica è causata da una discrepanza tra la richiesta d'ossigeno da parte del miocardio e l'inadeguata perfusione. La maggior parte dei pazienti può essere aiutata a comprendere questo concetto, per poi programmare razionalmente le proprie attività. Molte attività che normalmente evocano l'angina pectoris possono essere svolte senza che si manifestino sintomi, semplicemente riducendo la velocità di esecuzione. I pazienti devono essere in grado di apprezzare le variazioni diurne della loro tolleranza a determinate attività e dovrebbero ridurre le richieste di energia al mattino, immediatamente dopo i pasti e in caso di condizioni climatiche sfavorevoli o basse temperature ambientali.

In alcuni casi, può essere necessario suggerire un cambiamento di attività lavorativa o di residenza per evitare gli stress fisici; comunque, con l'eccezione rappresentata da chi svolge lavori manuali, la maggior parte dei pazienti con cardiopatia ischemica può continuare a svolgere senza problemi la propria attività lavorativa, impiegando semplicemente più tempo nell'esecuzione delle singole mansioni. In alcuni pazienti l'ira e la frustrazione possono essere i fattori più importanti nello scatenare l'ischemia miocardica. Se questi stress emotivi non possono essere evitati, può essere utile un programma di educazione al controllo dello stress. Allo scopo di pianificare un programma di addestramento fisico specifico può essere utile sottoporre il paziente a un test di attività fisica su tappeto rotante per determinare la frequenza cardiaca approssimativa alla quale si sviluppano modificazioni elettrocardiografiche ischemiche o sintomi.

Un buon condizionamento fisico solitamente migliora la resistenza all'esercizio nei pazienti con angina e comporta un notevole beneficio psicologico. A ciascun paziente dev'essere consigliato un regolare programma di esercizi fisici che rientrino nei limiti della soglia di sviluppo dell'angina pectoris e che non inducano un aumento del ritmo cardiaco superiore all'80% di quello associato alla comparsa di ischemia durante i test da sforzo. In base ai risultati emersi dai test da sforzo, può essere calcolato il numero di equivalenti metabolici (METs) spesi all'insorgere dell'ischemia (Tab. 237-2) e può essere formulata una prescrizione dell'attività fisica per consentire le attività quotidiane che cadranno sotto la soglia per lo sviluppo dell'ischemia **(Tab. 237-3)**.

TRATTAMENTO DEI FATTORI DI RISCHIO Un'*anamnesi familiare* positiva per cardiopatia ischemica prematura rappresenta un indice importante di aumentato rischio e dovrebbe indurre a ricercare fattori di fischio trattabili come l'iperlipidemia, l'ipertensione e il diabete mellito. L'*obesità* rappresenta un ostacolo per il trattamento degli altri fattori di rischio e determina un aumento del rischio di eventi coronarici. Inoltre, essa è spesso associata ad altri tre fattori di rischio, quali il diabete mellito, l'ipertensione e l'iperlipidemia. Il trattamento dell'obesità e di questi fattori di rischio associati costituisce un'importante componente di un qualsiasi programma terapeutico. I capisaldi della terapia della cardiopatia ischemica cronica sono costituiti da una dieta povera di acidi grassi saturi e *trans*-insaturi e da un apporto calorico adeguato per raggiungere un peso corporeo ottimale.

Il *fumo di sigaretta* accelera il processo di aterosclerosi in entrambi i sessi e a tutte le età e aumenta il rischio di trombosi, instabilità della placca, infarto miocardico e morte (vedi Cap. 235). Inoltre, dal momento che incrementa la richiesta di ossigeno da parte del miocardio e riduce l'apporto di ossigeno, costituisce un fattore aggravante per l'angina. È stato dimostrato che se si smette di fumare si verificano benefici alquanto rilevanti, caratterizzati da una riduzione significativa dell'incidenza di questi eventi avversi. Il messaggio del medico deve essere chiaro, forte e sostenuto da programmi per la realizzazione e il controllo dell'astinenza (vedi Cap. 390). L'*ipertensione* (vedi Cap. 241) è associata a un aumento del rischio di eventi clinici sfavorevoli derivanti sia dall'aterosclerosi coronarica che dall'ictus. Inoltre, l'ipertrofia ventricolare sinistra, derivante da un'ipertensione sostenuta, aggrava l'ischemia. È dimostrato che una terapia a lungo termine ed efficace dell'ipertensione può ridurre l'incidenza di eventi coronarici. Il *diabete mellito* (vedi Cap. 338) accelera il processo di aterosclerosi coronarica e periferica e risulta spesso associato a dislipidemie e ad aumenti del ri-

TABELLA 237-3 RICHIESTE DI EQUIVALENTI METABOLICI (METs) PER ALCUNE ATTIVITÀ ORDINARIE

Meno di 3 METs	3-5 METs	5-7 METs	7-9 METs	Più di 9 METs
Autocura				
Lavarsi/radersi Vestirsi Svolgere lavori domestici leggeri Lavoro d'ufficio Guidare l'auto	Pulire i vetri Rastrellare Rasare il prato con tagliaerba elettrico Fare/disfare i letti Portare oggetti (7-14 kg)	Semplici lavori in giardino Tagliare il prato a mano Portare oggetti (14-28 kg)	Spalare pesantemente Portare oggetti (28-40 kg)	Portare pesi ai piani superori (oggetti pesanti più di 40 kg) Salire le scale (velocemente) Spalare la neve pesante
Attività lavorativa				
Sedentaria (impiegati) Lavoro d'ufficio In piedi (commessi)	Sistemare scaffali (oggetti leggeri) Lieve saldatura/carpenteria	Carpenteria (esteriore) Scavare Segare legna	Scavare fossi (piccone e pala)	Lavori pesanti
Attività ricreativa				
Golf (cart) Lavoro a maglia	Ballare (sociale) Golf (camminare) Praticare la vela Tennis (doppio)	Tennis (singolo) Sciare (in discesa) Fare pacchi Basketball Pescare	Andare in canoa Scalare la montagna	Squash Sci alpinistico Basket attivo
Condizionamento fisico				
Camminare (3 km/h) Cyclette Esercizi calistenici molto lievi	Livello di andatura (5-6,5 km/h) Livello di andatura in bicicletta (9,5-13 km/h) Leggeri esercizi calistenici	Livello di andatura (7-8 km/h) Andare in bicicletta (14,5-16 km/h) Nuotare, nuoto a rana	Livello di jogging (8 km/h) Nuoto (stile libero) Esercizi al vogatore Esercizi calistenici pesanti Andare in bicicletta (19 km/h)	Correre (>9,5 km/h) Andare in bicicletta (>21 km/h) Arrampicarsi con la fune Camminare in salita (8 km/h)

Fonte: WL Haskell, Rehabilitation of the coronary patient, in NK Wenger, HK Hellerstein (eds), *Design and Implementation of Cardiac Conditioning Program*. New York, Churchill Livingstone, 1978; con modifiche.

schio di angina, infarto miocardico e improvvisa morte coronarica. È essenziale un controllo accurato della dislipidemia (obiettivo del colesterolo LDL <70 mg/dl) e dell'ipertensione (obiettivo della PA 120/80 o meno), che sono frequentemente riscontrate nei pazienti diabetici, come descritto di seguito.

DISLIPIDEMIA Il trattamento della dislipidemia assume un'importanza cruciale quando gli obiettivi sono: risoluzione a lungo termine dell'angina; diminuzione della necessità di interventi di rivascolarizzazione e riduzione dell'infarto miocardico e della mortalità. Il controllo dei lipidi può essere raggiunto attraverso la combinazione di una dieta povera di acidi grassi saturi e *trans*-insaturi, attività fisica e perdita di peso. Spesso è richiesta una terapia con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine), che possono ridurre il colesterolo LDL (25-50%), innalzare il colesterolo HDL (5-9%) e ridurre i trigliceridi (5-30%). Niacina e fibrati possono essere utilizzati per aumentare il colesterolo HDL e abbassare i trigliceridi (vedi Capp. 235 e 350). Studi controllati sul trattamento ipolipemizzante hanno dimostrato un uguale beneficio in maschi, femmine, anziani, diabetici e fumatori.

La compliance associata ai trattamenti sopra elencati è generalmente limitata, e il medico coscienzioso non deve sottovalutare i grandi sforzi richiesti per fronteggiare questa sfida. Negli Stati Uniti, a meno della metà dei pazienti dimessi dall'ospedale con accertata coronaropatia viene prescritta una terapia per la dislipidemia. Considerato che tale trattamento determina maggiori benefici, i medici devono garantirlo, monitorare le eventuali complicanze ed eseguire dei controlli periodici.

RIDUZIONE DEL RISCHIO NELLA DONNA CON CARDIOPATIA ISCHEMICA L'incidenza della cardiopatia ischemica clinica nelle donne in premenopausa è molto bassa. In seguito, con la menopausa, aumentano i fattori di rischio aterogenici (per es., aumento di LDL, diminuzione di HDL) e la frequenza degli eventi coronarici clinici si avvicina ai livelli osservati negli uomini. Bisogna anche tener conto che le donne non hanno smesso di fumare nella stessa misura degli uomini. Il diabete mellito, più comune nelle donne, incide enormemente sull'insorgenza di cardiopatia ischemica e amplifica gli effetti deleteri di ipertensione, iperlipidemia e fumo. Il cateterismo cardiaco e la rivascolarizzazione coronarica spesso vengono effettuati più limitatamente nelle donne rispetto agli uomini, vengono eseguiti nella fase tardiva e più grave della malattia. Quando la riduzione del colesterolo, la somministrazione di β-bloccanti dopo IM e l'impianto di bypass aortocoronarico vengono effettuati in gruppi di pazienti selezionati danno luogo anche nelle donne allo stesso miglioramento delle condizioni che si osserva negli uomini.

TERAPIA FARMACOLOGICA I farmaci più comunemente impiegati nella terapia dell'angina pectoris sono elencati nelle tabelle 237-4, 237-5 e 237-6. La terapia farmacologica per la cardiopatia ischemica ha lo scopo di ridurre la frequenza degli episodi di angina e diminuire l'aumento improvviso della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa del paziente sotto sforzo, consentendogli di compiere le attività giornaliere senza avvicinarsi alla soglia di frequenza cardiaca e pressione arteriosa, che può scatenare l'ischemia. La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico è anche usata per ridurre gli eventi trombotici che possono verificarsi con la destabilizzazione delle placche aterosclerotiche.

Nitrati I nitrati organici sono una delle classi di farmaci più preziose nel trattamento dell'angina pectoris, in uso da più di 125 anni **(Tab. 237-4)**. Il loro principale meccanismo di azione comprende una venodilatazione sistemica con concomitante riduzione del volume e della pressione telediastolica ventricolare sinistra, riducendo, pertanto, la tensione parietale miocardica e le richieste metaboliche di ossigeno, nonché dilatando i vasi coronarici epicardici e incrementando il flusso sanguigno nei vasi collaterali. I nitrati organici, se metabolizzati, rilasciano ossido nitrico (NO) che si lega al guanililato ciclasi nelle cellule muscolari lisce vasali, causando un aumento della guanosina monofosfato ciclica, che a sua volta determina un rilassamento della muscolatura liscia vasale.

L'assorbimento di questi farmaci avviene più rapidamente e completamente attraverso le membrane mucose. Per questa ragione, la nitroglicerina viene somministrata principalmente per via sublinguale, con compresse da 0,4 o 0,6 mg. È necessario istruire i pazienti con angina circa l'impiego di questo farmaco, che può essere utilizzato sia per alleviare l'angina sia a scopo preventivo, circa 5 minuti prima di uno sforzo che potrebbe indurre una crisi ischemica. In ogni caso il valore dell'uso del farmaco a scopo profilattico non può essere troppo accentuato. La cefalea e le fastidiose sensazioni di pulsazione alla testa sono gli effetti collaterali più comuni della nitroglicerina; fortunatamente solo in rari casi questi sintomi non sono tollerabili alle dosi necessarie per prevenire o per risolvere un attacco di angina. Sono stati segnalati anche capogiri indotti dalla postura.

TABELLA 237-4 NITROGLICERINA E NITRATI PER PAZIENTI AFFETTI DA CARDIOPATIA ISCHEMICA

Composto	Via di somministrazione	Dose consigliata	Durata dell'effetto
Nitroglicerina	Compressa sublinguale	da 0,3-0,6 mg a 1,5 mg	Circa 10 min
	Spray	0,4 mg in base al bisogno	Circa 10 min
	Unguento	2% 15 x 15 cm 7,5-40 mg	Effetto fino a 7 ore
	Transdermica	0,2-0,8 mg/h ogni 12 ore	8-12 ore durante la terapia intermittente
	Rilascio sostenuto orale	2,5-13 mg	4-8 ore
	Endovenosa	5-200 µg/min	circa 7-8 ore
Isosorbide dinitrato	Sublinguale	2,5-10 mg	Fino a 60 min
	Orale	5-80 mg, 2-3 volte al giorno	Fino a 8 ore
	Spray	1,25 mg al giorno	2-3 min
	Masticabile	5 mg	2-2,5 ore
	Rilascio lento orale	40 mg 1-2 al giorno	Fino a 8 ore
	Endovenosa	1,25-5 mg/h	Tolleranza di 7-8 ore
	Unguento	100 mg/24h	Non efficace
Isosorbide mononitrato	Orale	20 mg due volte al giorno 60-240 mg una volta al giorno	12-24 ore
Tetranitrato di pentaeritritolo	Sublinguale	10 mg in base al bisogno	Non noto

Fonte: RJ Gibbons et al.; con modifiche.

La nitroglicerina si deteriora con l'esposizione all'aria, all'umidità e alla luce del sole; perciò se non produce né risoluzione del dolore, né una lieve sensazione di formicolio nel punto di assorbimento sublinguale, è probabile che la preparazione sia inattiva e in questo caso è necessario che il paziente si procuri un nuovo preparato. Se nell'arco di 2-3 minuti, con il paziente a riposo, il dolore non si attenua dopo aver preso fino a 3 compresse di nitroglicerina, si dovrebbe consultare un medico o presentarsi immediatamente in un pronto soccorso per la valutazione di una probabile angina instabile o di infarto miocardico acuto (vedi Cap. 239).

I nitrati aumentano la tolleranza allo sforzo nei pazienti con angina cronica e riducono l'ischemia nei pazienti con angina instabile o con angina variante di Prinzmetal (vedi Cap. 238). La registrazione degli episodi anginosi e del consumo di nitroglicerina può essere utile per identificare eventuali modificazioni della frequenza, della gravità o della soglia dei disturbi, che possono rappresentare l'inizio di una angina pectoris instabile e/o preavviso di un infarto miocardico imminente.

Nitrati a lunga durata d'azione Nessuno dei nitrati a lunga durata d'azione è tanto efficace quanto la nitroglicerina sublinguale nella risoluzione degli episodi anginosi. Questi preparati di nitrato organico possono essere inghiottiti, masticati o somministrati come cerotti o pasta per via transdermica (Tab. 237-4). Essi possono fornire livelli plasmatici efficaci fino a 24 ore, ma la risposta terapeutica è estremamente variabile. Devono essere provate preparazioni e/o somministrazioni differenti, durante il giorno, esclusivamente nel tentativo di prevenire i disturbi ed evitare gli effetti collaterali, come cefalee e vertigini. La titolazione della dose individuale è importante per prevenire effetti indesiderati.

Le preparazioni più utili sono quelle a base di isosorbide dinitrato (compresse da 10-60 mg due o tre volte al giorno) o mononitrato (da 30-120 mg al giorno), unguento di nitroglicerina (da 1,3-5 cm quattro volte al giorno) o i cerotti transdermici a rilascio sostenuto (da 5-25 mg/die). L'assuefazione, con relativa perdita dell'efficacia farmacologica, si sviluppa entro 12-24 ore di esposizione continua a tutti i nitrati a lunga durata d'azione. Il meccanismo di sviluppo dell'assuefazione al nitrato non è completamente chiaro, ma ipotesi avanzate includono un'inadeguata deplezione dei gruppi sulfidrilici richiesti per la biotrasformazione in NO, l'inibizione della deidrogenasi aldeide mitocondriale (responsabile della formazione di NO), l'attivazione neuroormonale di meccanismi di controregolazione con vasocostrizione e ritenzione di liquidi, e la produzione di radicali liberi dell'ossigeno che rendono inattivo l'ossido nitrico e aumentano la sensibilità della muscolatura liscia vascolare nei confronti dei vasocostrittori circolanti.

Allo scopo di minimizzare gli effetti della tolleranza, sarebbe opportuno utilizzare la dose minima efficace e interrompere la somministrazione del farmaco per almeno 8 ore tutti i giorni, in modo da ristabilire una risposta efficace.

Bloccanti β-adrenergici Questi farmaci rappresentano un'importante componente del trattamento farmacologico dell'angina pectoris. Agiscono provocando una riduzione delle richieste miocardiche di ossigeno e riducendo l'incremento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e della contrattilità miocardica indotte dall'attività adrenergica. I β-bloccanti riducono queste variabili in particolare nel corso dell'esercizio fisico, mentre provocano soltanto piccole riduzioni a riposo. I farmaci β-bloccanti a lunga durata d'azione o le formulazioni a rilascio sostenuto offrono il vantaggio di una sola somministrazione al giorno (**Tab. 237-5**). Questi farmaci oltre a risolvere l'episodio anginoso o l'ischemia, sono anche in grado di ridurre la mortalità e la probabilità di recidiva di infarto se somministrati a pazienti recentemente colpiti da infarto miocardico; inoltre, esercitano un moderato effetto antipertensivo.

Controindicazioni relative al loro uso comprendono asma e ostruzione reversibile delle vie aeree in pazienti con pneumopatie croniche, disturbi di conduzione atrioventricolare, bradicardia grave, fenomeno di Raynaud e anamnesi clinica di depressione. Gli effetti collaterali sono astenia, ridotta tolleranza allo sforzo, incubi, impotenza, estremità fredde, claudicatio intermittens, bradicardia (talvolta grave), alterazione della conduzione atrioventricolare, insufficienza ventricolare sinistra, asma bronchiale, peggioramento della claudicatio e intensificazione dell'ipoglicemia prodotta dai farmaci ipoglicemizzanti orali e dall'insulina. Se compaiono e persistono questi effetti collaterali, è necessario ridurre la dose del farmaco o interrompere la terapia. Poiché l'interruzione improvvisa può intensificare l'ischemia, le dosi dovrebbero essere ridotte nel giro di 2 settimane.

I β-bloccanti con relativa specificità del recettore β_1, come il metoprololo e l'atenololo, sono da preferire nei pazienti con ostruzione bronchiale moderata e nei soggetti con diabete mellito che richiedono insulina.

TABELLA 237-5 PROPRIETÀ DEI BETA-BLOCCANTI UTILIZZATI NELLA TERAPIA DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA

Farmaci	Selettività	Attività parziale dell'agonista	Dose consigliata per l'angina
Acebutololo	β_1	Sì	200-600 mg due volte al giorno
Atenololo	β_1	No	50-200 mg/die
Betaxololo	β_1	No	10-20 mg/die
Bisoprololo	β_1	No	10 mg/die
Esmololo (endovenoso)[a]	β_1	No	50-300 μg/kg al min
Labetalolo[b]	Nessuna	Sì	200-600 mg due volte al giorno
Metoprololo	β_1	No	50-200 mg due volte al giorno
Nadololo	Nessuna	No	40-80 mg/die
Pindololo	Nessuna	Sì	2,5-7,5 mg tre volte al giorno
Propranololo	Nessuna	No	80-120 mg due volte al giorno
Timololo	Nessuna	No	10 mg due volte al giorno

Nota: La presente lista di β-bloccanti che possono essere utilizzati per curare pazienti affetti da angina pectoris è proposta in ordine alfabetico. Gli agenti per i quali esiste una maggiore esperienza clinica sono l'atenololo, il metoprololo e il propranololo. È preferibile usare una formula a rilascio sostenuto che può essere assunta una volta al giorno per migliorare la compliance del paziente alla terapia.

[a] L'esmololo è un β-bloccante ad azione ultrarapida somministrato con un'infusione continua per via endovenosa. La sua rapida azione fa dell'esmololo un farmaco molto utilizzato nei pazienti con relative controindicazioni ai β-bloccanti.

[b] Il labetololo è un composto di bloccanti alfa e beta.

Fonte: RJ Gibbons et al.; con modifiche.

Calcio-antagonisti Questi farmaci (**Tab. 237-6**) sono vasodilatatori coronarici che determinano una riduzione, variabile e dose-dipendente, della domanda di ossigeno del miocardio, della contrattilità cardiaca e della pressione arteriosa. Questi effetti farmacologici combinati sono vantaggiosi e rendono questi agenti efficaci quanto i β-bloccanti nel trattamento dell'angina pectoris. I calcio-antagonisti vanno utilizzati qualora i β-bloccanti siano controindicati, scarsamente tollerati o inefficaci. Il verapamil e il diltiazem possono provocare disturbi sintomatici della conduzione cardiaca e bradiaritmia; inoltre, possono, esercitare un'azione inotropa negativa e molto probabilmente peggiorare un'insufficienza ventricolare sinistra, in particolare quando usati in pazienti che presentano una disfunzione ventricolare sinistra, che assumono contemporaneamente anche β-bloccanti. Anche se si possono ottenere effetti terapeutici utili con l'impiego combinato di calcio-antagonisti, β-bloccanti e nitrati, è essenzia-

TABELLA 237-6 CALCIO-ANTAGONISTI UTILIZZATI NELLA TERAPIA DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA

Farmaci	Dose consigliata	Durata d'azione	Effetti collaterali
Diidropiridine			
Amlopidina	5-10 mg/die	Lunga	Mal di testa, edema
Felodipina	5-10 mg/die	Lunga	Mal di testa, edema
Israpidina	2,5-10 mg due volte al giorno	Media	Mal di testa, astenia
Nicardipina	20-40 mg tre volte al giorno	Breve	Mal di testa, vertigine, rossore, edema
Nifedipina	Rilascio immediato:[a] 30-90 mg/die per os Rilascio lento: 30-180 mg per os	Breve	Ipotensione, vertigine, rossore, nausea, stipsi, edema
Nisoldipina	20-40 mg/die	Breve	Ipotensione, vertigine, rossore, nausea, stipsi, edema
Non-diidropiridine			
Diltiazem	Rilascio immediato: 30-80 mg quattro volte al giorno Rilascio lento: 120-320 mg/die	Breve Lunga	Ipotensione, vertigine, rossore, bradicardia, edema
Verapamil	Rilascio immediato: 80-160 mg tre volte al giorno Rilascio lento: 120-480 mg/die	Breve Lunga	Ipotensione, sopraslivellamento miocardico, scompenso cardiaco, edema, bradicardia

Nota: La presente lista di calcio-antagonisti usata per curare pazienti con angina pectoris è divisa in due grandi gruppi, le diidropiridine e le non-diidropiridine, ed è riportata in ordine alfabetico in ogni gruppo. Tra le diidropiridine, i maggiori riscontri clinici sono stati ottenuti con l'amlopidina e la nifedipina. Dopo l'iniziale periodo di titolazione con una formula a breve durata d'azione, è preferibile passare a una formula a rilascio sostenuto, che può essere assunta una volta al giorno e migliora la compliance del paziente alla terapia.

[a] Può essere associata a un elevato rischio di mortalità se somministrato nel corso dell'infarto miocardico acuto.

Fonte: RJ Gibbons et al., con modifiche.

le individualizzare attentamente il dosaggio di queste associazioni. L'angina instabile di Prinzmetal risponde particolarmente bene ai calcio-antagonisti (soprattutto ai membri della classe delle diidropiridine), integrati, se necessario, ai nitrati (vedi Cap. 238).

Il verapamil non dovrebbe, di solito, essere associato ai β-bloccanti a causa degli effetti combinati e indesiderati sulla frequenza cardiaca e sulla contrattilità miocardica. Il diltiazem può essere somministrato in associazione con i β-bloccanti nei pazienti con funzione ventricolare normale e nessun disturbo di conduzione. L'amlodipina e i β-bloccanti esercitano azioni complementari sull'apporto ematico coronarico e sulla richiesta di ossigeno del miocardio. Infatti, mentre la prima diminuisce la pressione arteriosa e dilata le coronarie, i β-bloccanti rallentano la frequenza cardiaca e riducono la contrattilità miocardica. L'amlodipina e gli altri calcio-antagonisti diidropiridinici di seconda generazione (nicardipina, isradipina, nifedipina a lunga durata d'azione e felodipina) sono vasodilatatori potenti e utili nel trattamento simultaneo dell'angina e dell'ipertensione. La somministrazione di diidropiridine a breve durata d'azione dovrebbe essere evitata, in quanto sussiste il rischio di accelerare l'insorgenza dell'infarto, soprattutto in assenza di β-bloccanti.

Scelta tra β-bloccanti e calcio-antagonisti nella terapia iniziale È stato dimostrato che i β-bloccanti, al contrario dei calcio-antagonisti, determinano un miglioramento dell'aspettativa di vita in seguito a infarto miocardico (vedi Capp. 238 e 239), e pertanto sono da preferirsi in caso di cardiopatia ischemica cronica. Tuttavia, i calcio-antagonisti sono indicati nei seguenti casi: 1) inadeguata risposta alla combinazione di β-bloccanti e nitrati; molti pazienti traggono un miglior beneficio dalla combinazione di un β-bloccante e un calcio-antagonista diidropiridinico; 2) reazioni avverse ai β-bloccanti come depressione, disturbi sessuali e affaticamento; 3) angina e anamnesi di asma o broncopolmonite cronica ostruttiva; 4) sindrome del nodo del seno o disturbi significativi della conduzione atrioventricolare; 5) angina di Prinzmetal; 6) arteriopatia periferica sintomatica.

Farmaci antipiastrinici L'acido acetilsalicilico (ASA) è un inibitore irreversibile dell'attività della cicloossigenasi piastrinica e di conseguenza inibisce l'attivazione delle piastrine. Si è osservato che la somministrazione per via orale a lungo termine di 75-325 mg al giorno riduce l'insorgenza di coronaropatia nei soggetti adulti asintomatici di sesso maschile, nei pazienti affetti da angina stabile cronica e in quelli che presentano o che sono sopravvissuti ad angina instabile e IM. Quando l'acido acetilsalicilico è usato a lungo termine, si verifica un aumento di emorragie dose-dipendente. È, allora, preferibile usare una formulazione gastroresistente alla dose di 75-162 mg al giorno. La somministrazione di questo farmaco dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti affetti da cardiopatia ischemica, in assenza di emorragia gastrointestinale, reazione allergica o dispepsia. Il clopidogrel (dose da carico di 300-600 mg, seguita da dose di mantenimento di 75 mg/die) è un farmaco somministrabile per via orale che blocca l'aggregazione piastrinica mediata dal recettore ADP; apporta gli stessi benefici dell'ASA nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica stabile e può essere sostituito all'ASA, se quest'ultimo determina l'insorgenza degli effetti collaterali menzionati precedentemente. Il clopidogrel combinato con l'ASA riduce il tasso di mortalità e le manifestazioni di ischemia coronarica nei pazienti con sindrome coronarica acuta (vedi Cap. 238), così come riduce il rischio di formazione di trombi nei pazienti che si sottopongono all'impianto di uno stent in un'arteria coronaria (vedi Cap. 240). (Al fine di ridurre il rischio di emorragia gastrointestinale, è raccomandabile che un inibitore della pompa protonica sia prescritto per quei pazienti in trattamento combinato con clopidogrel e acido acetilsalicilico.) Anche se la terapia combinata di clopidogrel e ASA è raccomandata per almeno un anno nei pazienti con sindrome coronarica acuta e in seguito all'impianto di uno stent a rilascio di farmaco, gli studi non hanno dimostrato alcun beneficio dall'aggiunta del clopidrogel all'ASA nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica.

ALTRE TERAPIE Gli ACE-inibitori sono ampiamente utilizzati nel trattamento dei soggetti sopravvissuti a un infarto miocardico, nei pazienti con ipertensione o con cardiopatia ischemica cronica, compresa l'angina pectoris, e in quelli ad alto rischio di malattia vascolare, come i soggetti diabetici. I benefici degli ACE-inibitori sono più evidenti nei pazienti con cardiopatia ischemica ad alto rischio, soprattutto se sono presenti il diabete mellito o una disfunzione ventricolare sinistra, e in quelli che non hanno raggiunto un controllo adeguato della pressione sanguigna e del colesterolo LDL con la somministrazione di β-bloccanti e statine. In ogni caso nei pazienti con cardiopatia ischemica con normale funzione ventricolare sinistra e in quelli che hanno raggiunto il controllo della pressione arteriosa e gli obiettivi LDL con altre terapie, la somministrazione di routine degli ACE-inibitori non riduce le manifestazioni di cardiopatia ischemica e quindi non risulta efficace dal punto di vista dei costi.

Nonostante il trattamento con nitrati, β-bloccanti o calcio-antagonisti, alcuni pazienti con cardiopatia ischemica continuano a soffrire di angina, per questo è attualmente disponibile una terapia aggiuntiva per alleviare i sintomi. L'uso della ranolazina, un derivato della piperazina, è stato approvato nel gennaio 2006 per i pazienti con angina cronica che continuano a essere sintomatici nonostante una terapia medica standard. Il meccanismo dell'effetto antianginoso della ranolazina non è stato fermamente definito, ma la teoria predominante è che il farmaco inibisca la corrente interna del sodio (I_{Na}). I benefici derivanti dall'inibizione dell'I_{Na} includono un limitato sovraccarico del Na dei miociti ischemici e la prevenzione del sovraccarico di Ca^{2+} per mezzo dello scambiatore Na^+-Ca^{2+}. Prevenire il sovraccarico di Ca^{2+} limita la tensione diastolica e indebolisce la riduzione del flusso coronarico che deriva dalla compressione delle arteriole intramiocardiche. Una dose di 500-1000 mg per via orale due volte al giorno è di solito ben tollerata. La ranolazina è controindicata nei pazienti con alterazioni epatiche, prolungamento dell'intervallo QT_c, anche associato ai farmaci, e quando i pazienti stanno assumendo farmaci che inibiscono il sistema metabolico CYP3A (per es., ketoconazolo, diltiazem, verapamil, antibiotici macrolidi, inibitori della proteasi HIV o succo di pompelmo in quantità eccessiva).

L'impiego di farmaci antinfiammatori non-steroidei (FANS) nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica può essere associato a un lieve aumento del rischio di IM e della mortalità. Per questo motivo dovrebbe essere in genere evitato nei pazienti affetti da tale patologia. Se utilizzati per eliminare i sintomi, è consigliabile somministrarli insieme all'acido acetilsalicilico e cercare di usare la più bassa dose di FANS richiesta per il più breve tempo possibile.

Un'altra classe di farmaci da considerare sono gli attivatori del canale di potassio. Questi agenti aprono i canali sensibili all'ATP nei miociti, causando l'iperpolarizzazione della membrana cellulare e una riduzione di ioni di calcio intracellulari liberi. Il farmaco principale in questa classe è il nicorandil, che è di solito somministrato a una dose di 20 mg due volte al giorno per via orale per prevenire l'angina. (Il nicorandil non è disponibile negli Stati Uniti, ma è utilizzato in molti altri Paesi). Un'assuefazione all'effetto anginoso del nicorandil si può sviluppare in seguito alla sua somministrazione a lungo termine, ma non c'è tolleranza crociata con i nitrati organici.

Angina e scompenso cardiaco Un'insufficienza ventricolare sinistra transitoria associata ad angina può essere ben controllata ricorrendo alla somministrazione di nitrati. Nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio, l'aumento della tensione parietale del ventricolo sinistro comporta un aumento della richiesta di ossigeno da parte del miocardio. Il trattamento dello scompenso cardiaco congestizio con la somministrazione di ACE-inibitori, diuretici e digossina (vedi Cap. 227) riduce le dimensioni cardiache, la tensione parietale e il fabbisogno di ossigeno a livello miocardico, che aiuta a controllare l'angina e l'ischemia. Se i sintomi e i segni dell'insufficienza cardiaca sono controllati, deve essere compiuto un tentativo per introdurre i β-bloccanti, non solo per controllare l'angina, ma perché studi clinici hanno dimostrato una significativa riduzione della mortalità dovuta a insufficienza cardiaca. Un test sull'azione del β-bloccante esmololo, con una durata d'azione molto breve, somministrato per via endovenosa, è utile per definire la sicurezza del β-bloccante nel singolo paziente. L'angina notturna può spesso essere eliminata attraverso il trattamento dello scompenso cardiaco. Particolare utilità rivestono i nitroderivati, che possono simultaneamente migliorare i disturbi emodinamici dello scompenso cardiaco congestizio grazie all'azione vasodilatatrice, riducendo il precarico, e alleviare l'angina, prevenendo o annullando l'ischemia miocardica. La coesistenza di scompenso cardiaco congestizio e angina nei pazienti con cardiopatia ischemica si associa in genere a una prognosi sfavorevole e giustifica il ricorso al cateterismo cardiaco e alla rivascolarizzazione coronarica.

RIVASCOLARIZZAZIONE CORONARICA

Per quanto nel caso dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica la terapia medica sia di estrema rilevanza, come descritto in precedenza, molti pazienti traggono giovamento dagli interventi di rivascolarizzazione coronarica. Queste procedure devono essere utilizzate in associazione con la terapia medica, ma non sostituiscono la continua necessità di modificare i fattori di rischio. Un algoritmo per integrare la terapia medica e le alternative di rivascolarizzazione nei pazienti con cardiopatia ischemica è sintetizzato nella figura 237-2.

INTERVENTO CORONARICO PERCUTANEO

(Vedi anche Cap. 240) L'intervento coronarico percutaneo (*percutaneous coronary intervention*, PCI), che consiste di solito nella dilatazione con un palloncino associato dal posizionamento di uno stent nell'arteria coronaria lesionata, è una metodica ampiamente diffusa per rivascolarizzare il miocardio nei pazienti che presentano una cardiopatia ischemica sintomatica e che hanno stenosi alle arterie coronarie epicardiche. I pazienti che presentano stenosi del tronco comune della coronaria sinistra e quelli con cardiopatia ischemica trivasale (specialmente se affetti da diabete e/o con disfunzione ventricolare sinistra) che richiedono un'azione di rivascolarizzazione, sono i candidati ideali per l'innesto di bypass aortocoronarici, mentre i pazienti con sintomi e manifestazioni di ischemia a causa di stenosi a carico di uno o due vasi ed eventualmente, in determinati casi, i pazienti con malattia trivasale, sono candidati ideali per il PCI, che offre molti vantaggi rispetto alla chirurgia.

Indicazioni e selezione dei pazienti L'indicazione clinica più comune al PCI è l'angina pectoris refrattaria alla terapia medica, associata a evidenza di ischemia durante test da sforzo. Il PCI risulta più efficace della terapia farmacolo-

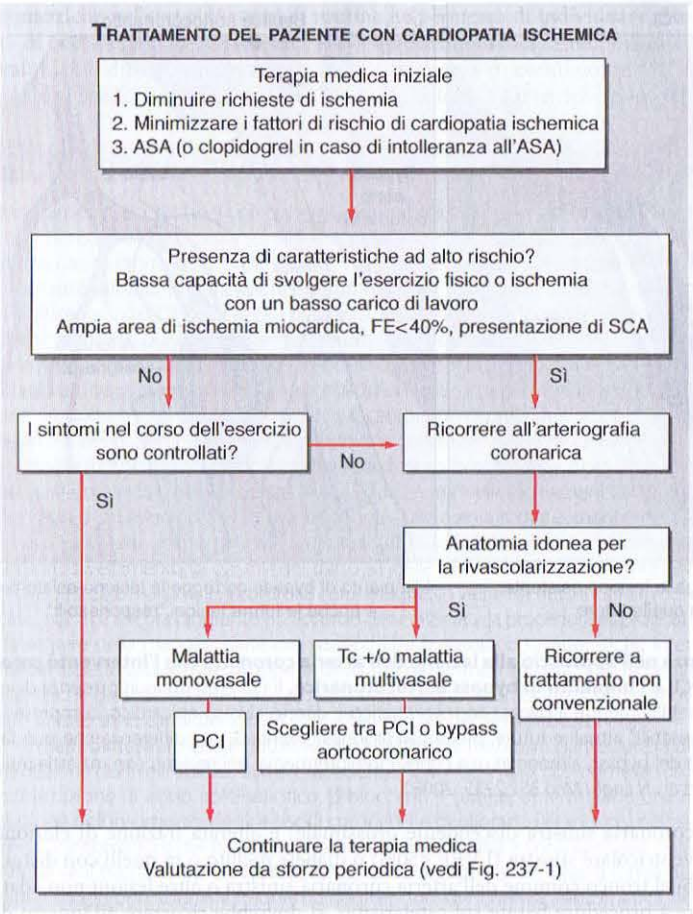


FIGURA 237-2 Algoritmo per il trattamento del paziente con cardiopatia ischemica. Tutti i pazienti dovrebbero ricevere gli elementi centrali della terapia medica elencati all'inizio dell'algoritmo. Se sono presenti caratteristiche ad alto rischio, emergenti dalla storia clinica, dai dati espressi dal test da sforzo e dall'imaging, il paziente deve essere indirizzato all'arteriografia coronarica. In base al numero e alla localizzazione dei vasi malati e in base alla sua idoneità o meno alla rivascolarizzazione, il paziente va sottoposto a intervento coronarico percutaneo (PCI), a intervento chirurgico di bypass aortocoronarico, o a una terapia non convenzionale. Vedi il testo per ulteriori dettagli. ASA, acido acetilsalicilico; FE, frazione di eiezione; SCA, sindrome coronarica acuta; Tc, tronco comune.

gica nella cura dell'angina. Se è dimostrato che il PCI è in grado di migliorare la prognosi dei pazienti con angina instabile e infarto miocardico, deve essere ancora determinato il valore di questa procedura nel ridurre la possibilità di morte coronarica e infarto miocardico in pazienti con angina stabile cronica. Il PCI viene anche impiegato in caso di stenosi nelle arterie coronarie native, così come in caso di bypass nei pazienti che presentano angina ricorrente dopo un intervento di rivascolarizzazione chirurgica.

Rischi Quando le stenosi coronariche sono circoscritte e simmetriche, si può effettuare la dilatazione di due o tre vasi in sequenza. Tuttavia, è indispensabile valutare l'estensione dell'intervento caso per caso, allo scopo di evitare un rischio eccessivo di complicanze solitamente dovute a dissezione o trombosi con occlusione del vaso e quindi ischemia non controllabile e insufficienza ventricolare (vedi Cap. 240). Acido acetilsalicilico o clopidogrel per via orale e un'antitrombina sono somministrati per ridurre la formazione di trombi coronarici. La stenosi del tronco comune della coronaria sinistra è generalmente considerata come una controindicazione al PCI; tali pazienti, pertanto, dovrebbero essere trattati con il bypass aortocoronarico. In casi rari, il PCI potrebbe essere preso in considerazione anche nei pazienti con elevati rischi chirurgici, ma tale procedura deve essere praticata da un operatore molto esperto. Inoltre, è importante considerare che esistono differenze nell'uso di questo approccio a livello internazionale.

Efficacia La percentuale di successo, cioè un'adeguata dilatazione (aumento del diametro luminale >20% e ostruzione residua <50%) con risoluzione dell'angina, è raggiunta nel 95% dei casi. La ristenosi dei vasi dilatati si verifica in circa il 20% dei casi entro 6 mesi dal PCI con stent metallico "nudo" e nel 10% dei casi si osserva la ricomparsa di angina entro 6 mesi dall'intervento. La ristenosi è più frequente nei pazienti con diabete mellito, arterie di piccolo calibro, incompleta dilatazione della stenosi, vasi occlusi, ostruzione dei graft venosi, dilatazione del ramo discendente anteriore della coronaria sinistra e presenza di trombi a livello della stenosi. Nei graft venosi ammalati, un successo procedurale è stato raggiunto attraverso l'uso di dispositivi o filtri che prevengono l'embolizzazione, l'ischemia e l'infarto.

Nella pratica clinica è comune la somministrazione di acido acetilsalicilico per tutta la vita e di clopidogrel per 1-3 mesi dopo l'impianto di uno stent di metallo "nudo". Sebbene l'acido acetilsalicilico e il clopidogrel possano aiutare a prevenire la trombosi coronarica durante e immediatamente dopo il PCI con stent, non esistono dati che dimostrino che queste terapie riducano la frequenza di ristenosi. L'uso di stent a rilascio locale di farmaci antiproliferativi, come la rapamicina o il paclitaxel, può ridurre le ristenosi intrastent quasi completamente e quelle ai bordi dello stent fino al 3-7%. Questi progressi nel PCI, in particolare la disponibilità di stent medicati, sono alla base dell'ampia diffusione di questa tecnica di rivascolarizzazione nei pazienti con cardiopatia ischemica. È importante notare che la guarigione ritardata dell'endotelio, nella zona in cui è impiantato lo stent a rilascio di farmaco, estende il periodo nel corso del quale il paziente è a rischio di trombosi subacuta di stent. Le attuali raccomandazioni sono di somministrare acido acetilsalicilico per sempre e clopidogrel una volta al giorno per almeno un anno in seguito all'impianto di uno stent medicato. Quando si verifica una situazione in cui è auspicabile interrompere temporaneamente la terapia antipiastrinica, il quadro clinico va rivalutato assieme all'operatore che ha eseguito il PCI al fine di definire un programma coordinato per minimizzare i rischi di successivi trombi di stent. Un elemento centrale in questa pianificazione è la sospensione della terapia antipiastrinica per il periodo di tempo più breve accettabile.

Un PCI riuscito determina la risoluzione dell'angina in oltre il 95% dei casi ed è stata dimostrata la sua maggiore efficacia rispetto a una terapia farmacologica per più di 2 anni. Più della metà dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica sintomatica che necessitano di rivascolarizzazione può essere trattata inizialmente con intervento coronarico percutaneo. Il PCI efficace è meno invasivo e costoso di un bypass aortocoronarico, e di solito richiede solo 1-2 giorni di degenza e permette un notevole risparmio nei costi iniziali di assistenza di questi pazienti; consente anche una più rapida ripresa dell'attività lavorativa e di una vita attiva. Tuttavia, il vantaggio economico si riduce notevolmente nel tempo a causa delle maggiori necessità di follow-up e di ripetizione della procedura.

INTERVENTO DI BYPASS AORTOCORONARICO

L'anastomosi di una o di entrambe le arterie mammarie interne o dell'arteria radiale alla coronaria distalmente alla lesione ostruttiva rappresenta la procedura attualmente preferita. Per le ostruzioni che non possono essere bypassate utilizzando un'arteria, viene impiegato un tratto di vena (solitamente la safena) per formare una connessione tra l'aorta e l'arteria coronaria, distalmente al punto della lesione ostruttiva. Sebbene alcune indicazioni all'intervento di bypass aortocoronarico siano controverse, le seguenti sono indiscutibili:

1. L'intervento è relativamente sicuro, con una mortalità inferiore all'1% quando è svolto da un gruppo chirurgico con esperienza, su pazienti non affetti da gravi malattie concomitanti e con funzione ventricolare sinistra normale.
2. La mortalità intraoperatoria e postoperatoria aumenta in rapporto al grado di disfunzione ventricolare, alla presenza di patologie concomitanti, all'età superiore agli 80 anni e all'inesperienza del chirurgo. L'efficacia e i rischi dei bypass aortocoronarici variano notevolmente in base alla selezione dei casi e all'abilità ed esperienza dell'équipe chirurgica.
3. Nel corso del primo anno postoperatorio si osserva un'occlusione dei bypass venosi nel 10-20% dei pazienti; di circa il 2% per anno nel corso dei successivi 5-7 anni e del 4% annuo successivamente. La pervietà del bypass a lungo termine è migliore nel caso di impianti di arteria mammaria interna o di arteria radiale rispetto a quelli di vena safena. Nei pazienti che presentano ostruzioni del ramo discendente anteriore della coronaria sinistra, la sopravvivenza migliora quando il bypass coronarico coinvolge l'arteria mammaria interna piuttosto che la vena safena. La pervietà del bypass e i risultati vengono migliorati da un accurato trattamento dei fattori di rischio, in particolare della dislipidemia.
4. Dopo una rivascolarizzazione completa si ha una risoluzione completa o comunque significativa dell'angina in circa il 90% dei pazienti. Anche se in genere questo risultato è associato alla pervietà del bypass e alla restaurazione del flusso sanguigno, la risoluzione del dolore può anche essere dovuta a un infarto del segmento ischemico o all'effetto placebo. Entro 3 anni si ha una recidiva dell'angina in circa un quarto dei pazienti, ma raramente si tratta di forme gravi.

5. L'intervento può determinare un aumento della sopravvivenza sia nei pazienti che presentano una stenosi al tronco comune, sia in quelli con malattia trivasale o bivasale associata a un'ostruzione significativa della coronaria discendente anteriore prossimale sinistra. Il beneficio in termini di sopravvivenza è maggiore nei pazienti con compromissione della funzionalità ventricolare sinistra (frazione di eiezione <50%). La sopravvivenza *può* essere migliorata anche nei seguenti casi: 1) pazienti con coronaropatia ostruttiva sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso o a tachicardia ventricolare sostenuta; 2) pazienti sottoposti in precedenza a intervento di bypass aortocoronarico e con stenosi multiple a carico degli innesti di safena, in particolare di un innesto che rifornisce l'arteria coronaria discendente anteriore sinistra; 3) pazienti con stenosi ricorrenti dopo PCI e che risultano ad alto rischio ai test non invasivi.
6. Il bypass aortocoronarico mini-invasivo, mediante minitoracotomia e/o chirurgia a cuore battente, può ridurre la morbilità e i tempi di convalescenza in determinati pazienti, ma non sembra ridurre significativamente il rischio di alterazioni neurocognitive postoperatorie.

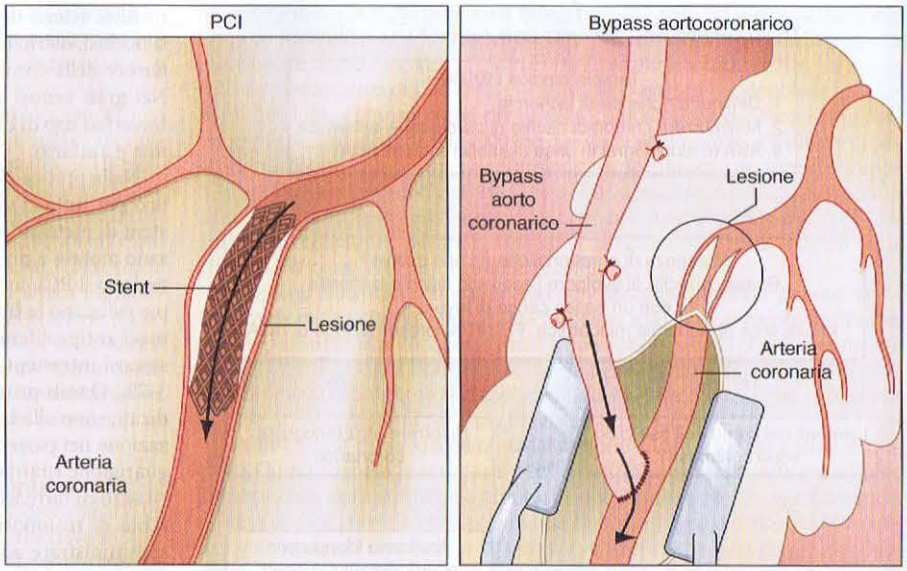


FIGURA 237-3 Differenze nell'approccio alla lesione dell'arteria coronaria con l'intervento coronarico percutaneo (PCI) e l'impianto di bypass aortocoronarico. Il PCI è eseguito in presenza di lesione o lesioni "responsabili", mentre il bypass aortocoronarico è diretto al vaso epicardico, comprese la lesione o lesioni "responsabili" attuali e future, prossimali all'innesto venoso, una differenza che può far optare per la superiorità del bypass, almeno in una condizione intermedia, nei pazienti con malattia multivasale. (*Da:* BJ Gersh et al., *N Engl J Med* 352:2235, 2005.)

In genere le indicazioni all'intervento di bypass aortocoronarico sono basate sulla gravità dei sintomi, sull'anatomia delle coronarie e sulla funzione ventricolare. Il candidato ideale è un paziente di sesso maschile, di età inferiore a 80 anni che non presenta altre malattie associate, che ha un'angina che crea problemi, non adeguatamente controllata dalla terapia medica o che non la tollera, che desidera condurre una vita più attiva e presenta due o tre stenosi gravi alle arterie coronarie epicardiche, con evidenza obiettiva di ischemia miocardica come causa del dolore toracico. In questi pazienti si può prevedere con certezza un netto miglioramento sintomatologico. L'insufficienza cardiaca congestizia e/o la disfunzione ventricolare sinistra, l'età avanzata (>80 anni), il reintervento, l'urgente necessità di intervento chirurgico e la presenza di diabete mellito sono tutti fattori associati a una più elevata mortalità preoperatoria.

La disfunzione ventricolare sinistra può essere dovuta alla presenza di segmenti non contrattili e ipocontrattili, che sono vitali ma perennemente ischemici (miocardio ibernato). Come conseguenza della riduzione cronica del flusso coronarico, questi segmenti sottoregolano la loro contrattilità. Tale condizione può essere rilevata mediante scintigrafia con radioisotopi per lo studio della perfusione e del metabolismo miocardico, PET, RM cardiaca o scintigrafia con tallio 201; oppure attraverso il ripristino della funzionalità locale in seguito a somministrazione di un basso dosaggio di dobutamina. In questi pazienti la rivascolarizzazione può migliorare la circolazione miocardica, ripristinare la funzionalità e aumentare la sopravvivenza.

Criteri di scelta tra PCI e rivascolarizzazione mediante bypass aortocoronarico

Numerosi studi clinici randomizzati hanno confrontato il PCI e l'intervento di bypass aortocoronarico in pazienti affetti da coronaropatia multivasale idonei dal punto di vista tecnico a entrambe le procedure. Le recidive di angina che necessitano di un'ulteriore coronarografia e di un ulteriore intervento di rivascolarizzazione risultano maggiori nel gruppo sottoposto a PCI. Tale condizione è causata da una ristenosi nel segmento stentato (questo problema può essere eliminato utilizzando stent a rilascio di farmaci) e dallo sviluppo di ulteriori stenosi in una porzione senza stent della vascolatura coronarica. È stato dimostrato che il PCI con stent si focalizza sulle lesioni "responsabili", mentre un impianto di bypass pone rimedio non solo al vaso interessato, ma fornisce anche una via di perfusione qualora si sviluppino lesioni native prossimali all'anastomosi dell'impianto al vaso nativo (Fig. 237-3).

Il confronto dei tassi di mortalità tra pazienti trattati con bypass aortocoronarico vs quelli trattati con PCI è un problema complesso. Inizialmente c'è un maggiore rischio di mortalità con il bypass aortocoronarico, ma considerato a lungo termine, per esempio 5 anni, la mortalità è minore con tale procedura rispetto al PCI.

In base ai dati disponibili, attualmente è raccomandabile che i pazienti con un livello accettabile di angina, nonostante una terapia farmacologica ottimale, siano considerati per la rivascolarizzazione coronarica. Ai pazienti con malattia mono- o bivasale con normali funzioni ventricolari sinistre e lesioni anatomicamente idonee è di solito consigliato il PCI (vedi Cap. 240). Al contrario, nei pazienti con malattia trivasale (o bivasale che include la coronaria sinistra discendente prossimale) e alterata frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF <50%) o diabete mellito o in quelli con disturbi al tronco comune dell'arteria coronaria sinistra o altre lesioni non adatte a procedure basate sul cateterismo, si dovrebbe ricorrere all'innesto di bypass aortocoronarico come metodica iniziale di rivascolarizzazione

TERAPIE NON CONVENZIONALI PER LA CARDIOPATIA ISCHEMICA

Occasionalmente i medici possono trovarsi di fronte a un paziente con persistente angina disabilitante, per il quale, nonostante la terapia farmacologica tollerata al massimo, non è possibile la rivascolarizzazione (per es., piccoli vasi diffusamente malati non conformi per l'impianto di stent od obiettivi accettabili per l'impianto di bypass). In tali circostanze deve essere considerato un trattamento atipico.

Una *contropulsazione esterna potenziata* utilizza delle cuffie pressurizzate poste alle estremità più basse del corpo, allo scopo di aumentare la pressione diastolica e diminuire la sistolica per ridurre il lavoro cardiaco e il consumo di ossigeno, incrementando contemporaneamente la circolazione coronarica. Gli studi clinici hanno dimostrato che l'applicazione regolare migliora l'angina, la capacità di esercizio fisico e la perfusione miocardica locale.

Ulteriori soluzioni comprendono la *rivascolarizzazione transmiocardica con laser* (per aumentare i canali intramiocardici del flusso sanguigno) e gli attuali approcci sperimentali della terapia genica e delle cellule staminali.

ISCHEMIA ASINTOMATICA (SILENTE)

La coronaropatia ostruttiva, l'infarto miocardico acuto e l'ischemia miocardica transitoria sono frequentemente asintomatici. Il monitoraggio continuo all'ECG eseguito a livello ambulatoriale evidenzia nella maggior parte dei pazienti con angina stabile cronica tipica segni obiettivi di ischemia miocardica (sottoslivellamento del segmento ST) nel corso di episodi di dolore toracico mentre il paziente non si trova in ospedale, ma molti di questi pazienti hanno ancor più frequenti episodi di ischemia asintomatica. Inoltre, esiste un ampio (ma ancora sconosciuto) numero di soggetti totalmente asintomatici con grave aterosclerosi coronarica che presenta modificazioni del tratto ST durante l'esercizio fisico. Alcuni di questi pazienti mostrano una soglia più elevata al dolore indotto elettricamente, in altri si riscontrano livelli più alti di endorfina, e altri ancora possono essere affetti da diabete con disfunzione del sistema autonomo.

L'insorgenza di frequenti episodi di ischemia (sintomatica e non) durante la vita quotidiana sembra indicare un aumento della probabilità di eventi coronarici avversi (morte o infarto miocardico). Inoltre, i pazienti con ischemia asintomatica dopo infarto miocardico presentano un rischio molto più elevato rispetto al resto della popolazione per quanto riguarda la probabilità di un secondo evento coronarico. L'impiego esteso delle valutazioni er-

gometriche nel corso di esami di routine ha permesso di individuare alcuni di questi casi di coronaropatia totalmente asintomatica. Studi longitudinali hanno dimostrato un aumento della frequenza di eventi coronarici in pazienti asintomatici che presentavano valutazioni ergometriche positive.

T ISCHEMIA ASINTOMATICA

Il trattamento dei pazienti con ischemia asintomatica deve essere individualizzato. Pertanto, il medico deve considerare le seguenti variabili: 1) il grado di positività del test ergometrico, in particolare lo stadio del test in cui compaiono segni di ischemia all'ECG, le dimensioni e il numero delle zone ischemiche del miocardio all'imaging e le modificazioni della frazione di eiezione del ventricolo sinistro che si verificano durante l'ischemia e/o durante l'esercizio, evidenziabili mediante ventricolografia radioisotopica o ecocardiografia; 2) le derivazioni ECG che mostrano un riscontro positivo, con modificazioni precordiali anteriori associate a una prognosi meno favorevole rispetto ai cambiamenti nelle derivazioni inferiori; 3) l'età del paziente, la sua professione e le condizioni mediche generali.

Molti sarebbero d'accordo che un pilota d'aereo asintomatico di 45 anni, che presenti un sottoslivellamento del tratto ST di 0,4 mV nelle derivazioni da V_1 a V_4 nel corso di un esercizio medio, si sottoponga a una coronarografia, mentre nel caso di un soggetto asintomatico e sedentario di *75* anni, in pensione, che presenta un sottoslivellamento di 0,1 mV del tratto ST nelle derivazioni II e III durante una prova da sforzo massimale, il controllo coronarografico viene ritenuto inutile. In ogni caso, non si è ancora raggiunto un accordo generale circa la procedura appropriata da seguire nella maggior parte dei pazienti che presentano caratteristiche intermedie rispetto ai due estremi appena descritti. I pazienti asintomatici con ischemia silente che presentano una coronaropatia trivasale e un'alterata funzione ventricolare sinistra sono candidati idonei a un intervento di bypass aortocoronarico.

È stato dimostrato che il trattamento dei fattori di rischio, in particolare la diminuzione dei livelli lipidici, come precedentemente descritto, così come la somministrazione di acido acetilsalicilico, β-bloccanti e statine, determinano una riduzione dell'insorgenza degli episodi coronarici e migliorano la prognosi nei pazienti asintomatici e nei pazienti sintomatici con ischemia e coronaropatia nota. Anche se il trattamento con β-bloccanti, calcio-antagonisti e nitrati a lunga durata d'azione può ridurre la frequenza degli episodi di ischemia asintomatica, nei pazienti che non hanno precedenti di infarto miocardico non è stata ancora dimostrata l'utilità di questo approccio terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

ANTMAN EM et al: Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update for clinicians: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 115:1634, 2007; *http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/115/12/1634*

BHATT DL et al: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 354:1706, 2006

CHAITMAN BR: Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. Circulation 113:2462, 2006

CLEEMAN JI et al: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486, 2001

DEFEYTER PJ et al: Bypass surgery versus stenting for the treatment of multivessel disease in patients with unstable angina compared with stable angina. Circulation 105:2367, 2002

GIBBONS RJ et al: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina), 2002. *http://acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/stable/update_index.htm*

GOLDSCHMIDT-CLERMONT PJ et al: Atherosclerosis 2005: Recent discoveries and novel hypotheses. Circulation 112:3348, 2005

KIM MC et al: Refractory angina pectoris. Mechanism and therapeutic options. J Am Coll Cardiol 39:923, 2002

LEE TH et al: Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. N Engl J Med 344:1840, 2001

MORROW D et al: Chronic ischemic heart disease, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, D Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005

OPIE LH et al: Controversies in stable coronary artery disease. Lancet 367:69, 2006

PRETRE R et al: Choice of revascularization strategy for patients with coronary artery disease. JAMA 285:992, 2001

SMITH SC JR et al: ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). American College of Cardiology web site. *http://acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/percutaneous/update/index.pdf*

VAN DEN BRAND MJBM et al: The effect of completeness of revascularization on event-free survival at one year in the ARTS trial. J Am Coll Cardiol 39:559, 2002

238 Angina instabile e infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST

Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald

I pazienti con cardiopatia ischemica si dividono in due grandi gruppi: quelli con malattia coronarica cronica, che più comunemente si presentano con angina stabile (vedi Cap. 237) e quelli con sindromi coronariche acute (SCA). Il secondo gruppo, a sua volta, è costituito da pazienti colpiti da infarto miocardico acuto (IMA) con evidenza di sopraslivellamento del tratto ST all'elettrocardiogramma (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI; vedi Cap. 239), e da pazienti con angina instabile e con infarto miocardico (AI/IMA) senza sopraslivellamento del tratto ST (*non-ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI; vedi Fig. 239-1). Ogni anno negli Stati Uniti vengono ricoverati circa 1,4 milioni di pazienti con AI/NSTEMI, rispetto ai 300 000 pazienti con STEMI. La relativa incidenza di AI/NSTEMI rispetto a STEMI sembra essere in aumento. Circa la metà dei pazienti con AI/NSTEMI sono donne, mentre più del 75% dei pazienti con STEMI sono uomini.

DEFINIZIONE

La diagnosi di AI è basata principalmente sulla presentazione clinica. L'angina *stabile* è caratterizzata da un senso di peso al torace o al braccio che raramente è descritto come dolore, ma è associato in modo riproducibile allo sforzo fisico o allo stress ed è alleviato, entro 5-10 minuti, dal riposo e/o dalla somministrazione sublinguale di nitroglicerina (vedi Capp. 13 e 227). L'AI viene definita come un'angina pectoris o un disturbo ischemico equivalente con almeno una delle seguenti tre caratteristiche: 1) compare a riposo (o con un minimo sforzo) e di solito dura oltre 10 minuti; 2) è intensa e di recente insorgenza (cioè entro le 4-6 settimane precedenti); e/o 3) si verifica seguendo un pattern in crescendo (distintamente più grave, prolungata o frequente di quanto accadeva in precedenza). La diagnosi di NSTEMI viene stabilita se un paziente con le caratteristiche cliniche di AI presenta segni di necrosi miocardica evidenziati dall'aumento degli enzimi di danno miocardico.

FISIOPATOLOGIA

L'AI/NSTEMI è più comunemente causata da una riduzione dell'apporto di ossigeno e/o da un aumento della richiesta miocardica di ossigeno causata da una placca aterosclerotica con vari gradi di ostruzione. Sono stati identificati quattro processi fisiopatologici che possono contribuire allo sviluppo di AI/NSTEMI: 1) rottura o erosione della placca in presenza di trombi non occlusivi, che sono ritenuti la causa più comune (NSTEMI può verificarsi con embolizzazione a valle di aggregati piastrinici e/o detriti aterosclerotici); 2) ostruzione dinamica (per es., spasmo coronarico, come nell'angina variante di Prinzmetal [pag. 1489]); 3) ostruzione meccanica progressiva (per es., aterosclerosi coronarica in stato di rapida progressione o ristenosi successiva a un intervento di rivascolarizzazione coronarica percutanea); 4) AI secondaria correlata alla maggiore richiesta di ossigeno del miocardio e/o a un minore apporto (per es., tachicardia, anemia). Molti pazienti presentano più di una di queste condizioni contemporaneamente.

Tra i pazienti con AI/NSTEMI valutati mediante angiografia, circa il 5% ha una stenosi del tronco comune, il 15% soffre di una malattia coronarica trivasale, il 30% presenta una malattia coronarica di due vasi, il 40% è affetto da malattia coronarica di un singolo vaso e il 10% non presenta stenosi coronariche critiche; alcuni pazienti di quest'ultimo gruppo hanno un'angina variante di Prinzmetal (vedi oltre). La "lesione responsabile" può mostrare all'angiografia una stenosi eccentrica con bordi dentellati o sporgenti e un colletto stretto. L'angioscopia può rilevare trombi "bianchi" (ricchi

di piastrine), a differenza dei trombi "rossi" riscontrati più frequentemente nei pazienti colpiti da STEMI. I pazienti con AI/NSTEMI presentano spesso placche multiple vulnerabili alla fissurazione.

PRESENTAZIONE CLINICA

Anamnesi ed esame obiettivo La caratteristica clinica dell'AI/NSTEMI è il dolore toracico, tipicamente localizzato nella regione sottosternale o talvolta all'epigastrio, che frequentemente si irradia al collo, alla spalla sinistra e al braccio sinistro (vedi Cap. 13). Tale disturbo è di solito abbastanza intenso da essere considerato doloroso. Possono anche osservarsi "equivalenti" anginosi quali dispnea o malessere epigastrico che sembrano ricorrere più frequentemente nelle donne. Segni e sintomi sono simili a quelli dei pazienti con angina stabile (vedi Cap. 237) e possono non essere significativi. Se il paziente presenta una vasta area d'ischemia miocardica oppure un ampio NSTEMI, i reperti obiettivi possono includere diaforesi, cute fredda e pallida, tachicardia sinusale, un terzo e/o un quarto tono cardiaco, rantoli alle basi polmonari e talvolta ipotensione, ovvero riscontri simili a quelli presenti in un grave STEMI.

Elettrocardiogramma Nell'AI si verifica un sottoslivellamento, o un transitorio sopraslivellamento, del segmento ST e/o l'inversione dell'onda T in una percentuale di pazienti che varia dal 30 al 50% a seconda della gravità della sintomatologia clinica. Nei pazienti con le caratteristiche cliniche dell'AI, la presenza di una nuova alterazione del tratto ST all'elettrocardiogramma (ECG), anche se solo di 0,05 mV, rappresenta un importante fattore prognostico negativo. Le modificazioni dell'onda T sono indicatori d'ischemia sensibili ma poco specifici, tranne nel caso di una profonda inversione dell'onda T (>0,3 mV) di nuova insorgenza.

Enzimi di danno miocardico I pazienti con AI che presentano livelli elevati degli enzimi di danno miocardico, come CK-MB e troponina (un marker molto più specifico e sensibile di necrosi miocardica) hanno un rischio maggiore di morte o di recidiva infartuale. Livelli plasmatici elevati di questi marker distinguono i pazienti con NSTEMI da quelli con AI. Esiste una relazione diretta tra il grado di aumento della troponina e la mortalità. Tuttavia, in pazienti *senza* una chiara storia clinica d'ischemia miocardica, lievi incrementi della troponina possono essere causati anche da insufficienza cardiaca congestizia, miocardite o embolia polmonare, o possono essere falsi positivi. Perciò, in pazienti con anamnesi *dubbia*, lievi aumenti dei valori di troponina possono non essere diagnostici di SCA.

VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

(Vedi anche Cap. 12) Negli Stati Uniti ogni anno circa 6-7 milioni di persone si presentano al pronto soccorso accusando dolore toracico o altri sintomi che possono essere riconducibili a una SCA. Tale sindrome viene diagnosticata in circa il 20-25% di questi pazienti. Il primo passo nella valutazione dei pazienti con possibile AI/NSTEMI consiste nel determinare la *probabilità* che una malattia coronarica sia la causa dei sintomi. Le linee guida stilate dall'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) includono, tra i fattori associati a un'alta probabilità di SCA, una storia clinica tipica di dolore ischemico, un'anamnesi di manifesta malattia coronarica evidenziata all'angiografia, un precedente infarto miocardico, lo scompenso cardiaco (insufficienza cardiaca), alterazioni elettrocardiografiche di nuova insorgenza o un aumento dei livelli plasmatici degli enzimi di danno miocardico. I fattori associati a una probabilità intermedia di SCA, in pazienti con caratteristiche tipiche di questa condizione, ma senza i sopraccitati fattori ad alto rischio, sono: età superiore a 70 anni, sesso maschile, diabete mellito, vasculopatia periferica o cerebrovascolare nota e precedenti alterazioni elettrocardiografiche.

Percorsi diagnostici I quattro principali strumenti diagnostici utilizzati nella diagnosi di AI/NSTEMI presso i reparti di pronto soccorso sono: anamnesi, ECG, enzimi di danno miocardico e test da sforzo. Gli obiettivi sono: 1) riconoscere o escludere l'infarto miocardico (mediante il dosaggio degli enzimi di danno miocardico); 2) valutare la presenza di ischemia a riposo (presenza di dolore toracico a riposo, esecuzione di elettrocardiogrammi continui o in serie); 3) valutare la possibilità di una malattia coronarica significativa (tramite test da sforzo o dopo stimolazione farmacologica). Il tipico percorso diagnostico inizia con la determinazione della possibilità che i sintomi del paziente siano dovuti a un'ischemia. I pazienti con bassa probabilità di ischemia sono di solito gestiti secondo un percorso critico nel reparto di pronto soccorso (che in alcuni centri è coordinato da una specifica "unità di dolore toracico" [Fig. 238-1]). La valutazione di tali pazienti include un monitoraggio clinico del disturbo ischemico ricorrente, elettrocardiogrammi in serie e dosaggi degli enzimi

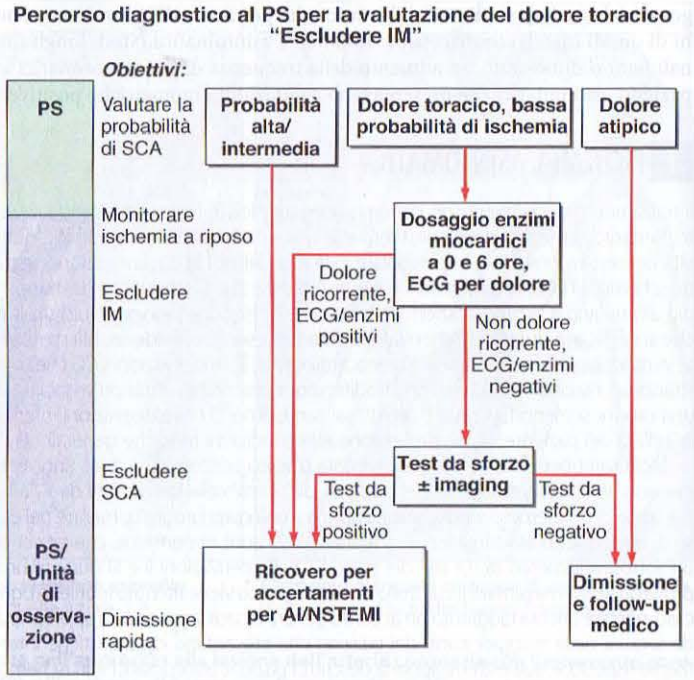


FIGURA 238-1 Valutazione diagnostica dei pazienti che si presentano al pronto soccorso (PS) con sospetta AI/NSTEMI. Il primo passo consiste nello stabilire la probabilità di sindrome coronarica acuta (SCA). I pazienti a rischio *intermedio/elevato* vengono ricoverati. Quelli con dolore toracico chiaramente atipico vengono rimandati a casa. I pazienti con *bassa* probabilità d'ischemia sono inseriti nel percorso diagnostico e vengono tenuti nell'unità di osservazione per un periodo di 6 ore; ECG a 12 derivazioni vengono eseguiti se il paziente presenta dolore toracico ricorrente. Gli enzimi cardiaci (per es., troponina e CK-MB) vengono dosati all'ingresso e dopo 6 ore. Se il paziente sviluppa dolore ricorrente, presenta alterazioni del tratto ST o dell'onda T o enzimi cardiaci positivi, viene ricoverato e trattato per AI/NSTEMI. Se il paziente ha enzimi negativi senza dolore ricorrente, viene eseguito un test da sforzo su tappeto scorrevole (*treadmill*), con esami di imaging riservati ai pazienti con anomalie elettrocardiografiche basali (per es., blocco di branca sinistro o ipertrofia ventricolare sinistra). Se positivo, il soggetto viene ricoverato; se negativo, viene dimesso e indirizzato all'osservazione del suo medico di base. IM, infarto miocardico. (*Da:* CP Cannon, E Braunwald, in E Braunwald et al. [eds], *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6ª ed., Philadelphia, Saunders, 2001.)

cardiaci, eseguiti di solito al momento dell'arrivo del paziente e dopo 4-6 e 12 ore. Se si osservano incrementi degli enzimi cardiaci (solitamente CK-MB e/o troponina) e alterazioni elettrocardiografiche, il paziente viene ricoverato. Se il paziente rimane senza dolore e gli enzimi sono negativi, può essere sottoposto a un test da sforzo. Tale prova può essere effettuata anche 6 ore dopo l'arrivo del paziente al pronto soccorso o, per i pazienti esterni, entro 72 ore. Nella maggior parte dei pazienti viene eseguito un test da sforzo standard su tappeto scorrevole (*treadmill*), ma nei pazienti con anomalie stabili dell'ECG (per es., blocco di branca sinistro) si impiegano tecniche di imaging a perfusione o ecocardiografiche. I pazienti che non possono camminare vengono sottoposti a una prova da stress farmacologico. L'evidenza di una perfusione miocardica normale, ottenuta mediante l'esecuzione di una scintigrafia con sestamibi o con tallio può ridurre i ricoveri inutili, escludendo l'ischemia acuta. L'angio-TC è usata, invece, con elevata frequenza per escludere malattie coronariche ostruttive (vedi Cap. 222).

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO E PROGNOSI

I pazienti con documentata AI/NSTEMI mostrano un ampio spettro di rischio precoce di mortalità (30 giorni), che va dall'1 al 10%, e una percentuale di rischio per infarto o recidiva d'infarto del 3-10%. La valutazione del "rischio globale" può essere compiuta grazie a sistemi di assegnazione di un punteggio di rischio clinico, come quello sviluppato nello studio Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), che comprende sette fattori indipendenti di rischio: età superiore o uguale a 65 anni, tre o più fattori di rischio per malattia coronarica, coronaropatia diagnosticata mediante cateterismo, sviluppo di AI/NSTEMI durante il trattamento con acido acetilsalicilico, più di due episodi di angina entro le 24 ore precedenti, slivellamento del tratto ST superiore o uguale a 0,5 mm e aumento di uno dei marcatori cardiaci (Fig. 238-2). Altri fattori di rischio comprendono il diabete mellito, la disfunzio-

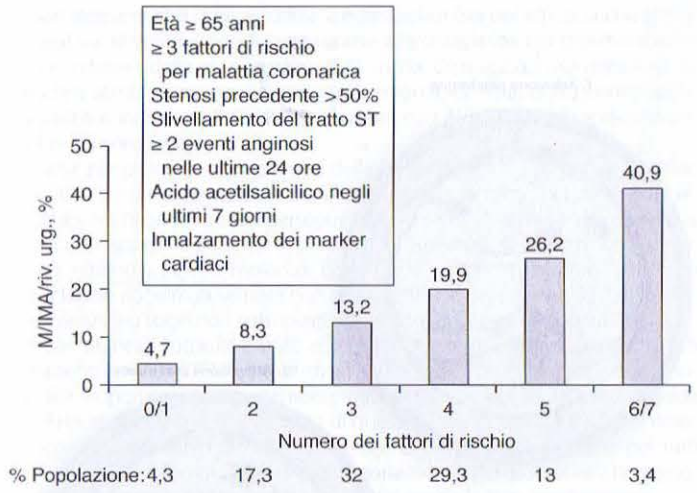


FIGURA 238-2 Punteggio di rischio dello studio TIMI per AI/NSTEMI. Si tratta di un semplice ma completo punteggio di stratificazione del rischio clinico per identificare il rischio di morte (M), infarto miocardico acuto (IMA) o rivascolarizzazione urgente (riv. urg.) a 14 giorni. (*Da:* Antman et al.; con modifiche.)

ne ventricolare sinistra ed elevati livelli di creatinina, peptidi natriuretici atriali e proteina C reattiva.

La valutazione del rischio precoce (specialmente utilizzando la troponina, le modificazioni del segmento ST e/o il sistema di punteggio del rischio globale) è utile sia per prevedere il rischio di eventi cardiaci ricorrenti, sia per identificare i pazienti che trarrebbero i maggiori benefici dai farmaci antitrombotici più potenti dell'eparina non frazionata, come l'eparina a basso peso molecolare e gli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa, o da una strategia invasiva precoce. Per esempio, nello studio TACTIS-TIMI 18, una strategia invasiva precoce si associava a una riduzione del 40% degli eventi cardiaci ricorrenti in pazienti con un livello di troponina positivo, mentre non è stato osservato alcun beneficio in pazienti con un livello negativo di troponina.

La proteina C reattiva, un marcatore dell'infiammazione cardiovascolare, e il peptide natriuretico di tipo B, un marcatore di elevata tensione della parete miocardica, sono indipendentemente correlati ad aumentata mortalità (e in alcuni studi, a ricorrenti eventi coronarici) nei pazienti che presentano AI/NSTEMI. Strategie che utilizzano molteplici indicatori stanno suscitando grande interesse, sia per definire in modo più completo i meccanismi fisiopatologici coinvolti in ciascun paziente, sia per stratificare meglio il rischio.

TERAPIA ANGINA INSTABILE E INFARTO MIOCARDICO SENZA SOPRASLIVELLAMENTO DEL TRATTO ST

TERAPIA MEDICA I pazienti con AI/NSTEMI devono essere messi a riposo a letto con monitoraggio elettrocardiografico continuo del ritmo cardiaco e delle alterazioni del tratto ST. La deambulazione è permessa se il paziente non mostra alcuna recidiva di ischemia (malessere o modificazioni all'ECG) e se in un periodo di tempo che va dalle 12 alle 24 ore gli enzimi di necrosi miocardica non si positivizzano. La terapia medica comporta un trattamento anti-ischemico associato a un trattamento antitrombotico.

TERAPIA ANTI-ISCHEMICA (Tab. 238-1) Il trattamento iniziale dovrebbe includere nitrati, β-bloccanti e riposo assoluto a letto al fine di procurare sollievo e prevenire eventuali recidive di dolore toracico.

TABELLA 238-1 FARMACI DI COMUNE UTILIZZO NEL TRATTAMENTO MEDICO INTENSIVO DEI PAZIENTI CON AI/IMA SENZA SOPRASLIVELLAMENTO DEL TRATTO ST

Classe farmacologica	Condizione clinica	Controindicazioni[a]	Dose
Nitrati	Somministrare per via endovenosa quando i sintomi non sono del tutto scomparsi dopo tre somministrazioni sublinguali di nitroglicerina e l'inizio della terapia con β-bloccanti	Ipotensione Pazienti che assumono sildenafil o inibitori PDE-5	5-10 μg/min in infusione continua Fino a un massimo di 75-100 μg/min in base al controllo dei sintomi o alla comparsa di effetti collaterali (cefalea o ipotensione con pressione arteriosa sistolica <90 mmHg, o riduzione della pressione arteriosa media di partenza maggiore del 30% in presenza di ipertensione significativa) Nitrati per via sublinguale, orale o transdermica sono alternative accettabili in pazienti senza sintomi presenti o refrattari
β-bloccanti[b]	Angina instabile	Intervallo PR (ECG) >0,24 s Blocco atriovantricolare di 2° o 3° grado Frequenza cardiaca <60 battiti/min Pressione arteriosa <90 mmHg Shock Disfunzione ventricolare sinistra con scompenso cardiaco Broncopneumopatia reattiva grave	Metoprololo[c] 5 mg in infusione e.v. lenta (1-2 min) da ripetere ogni 5 min per una dose totale iniziale di 15 mg, seguita dopo 1-2 ore da una dose orale di 25-50 mg ogni 6 ore Se si desidera una terapia molto conservativa, la dose iniziale può essere ridotta a 1-2 mg Esmololo[c] Dose iniziale di mantenimento di 0,1 mg/kg/min e.v. Titolazione mediante incrementi di 0,05 mg/kg/min ogni 10-15 min in assenza di ipotensione fino al raggiungimento della risposta terapeutica, allo sviluppo di effetti collaterali o al raggiungimento della dose massima di 0,20 mg/kg/min Una dose di carico facoltativa di 0,5 mg/kg può essere somministrata lentamente (2-5 min) per via e.v. per ottenere un più rapido effetto
Calcio-antagonisti	Pazienti i cui sintomi sono ancora presenti dopo dosi adeguate di nitrati o β-bloccanti, o pazienti che non tollerano dosi adeguate di uno o entrambi questi farmaci, oppure pazienti con angina variante	Edema polmonare Evidenza di disfunzione ventricolare sinistra (per diltiazem o verapamil)	Dipende dal farmaco specifico
Morfina solfato	Pazienti i cui sintomi sono ancora presenti dopo tre dosi sublinguali di nitroglicerina o β-bloccanti, o con sintomi recidivanti anche in presenza di un'adeguata terapia antischemica	Ipotensione Depressione respiratoria Confusione Obnubilamento	2-5 mg per via e.v. Può essere ripetuta ogni 5-30 min quando occorre ridurre i sintomi e mantenere il paziente tranquillo

[a] L'allergia o una precedente intolleranza al farmaco rappresenta una controindicazione per tutte le categorie di farmaci citate in questa tabella.

[b] La scelta del farmaco specifico non è importante quanto la certezza che la terapia sia somministrata ai pazienti appropriati. Se vi sono dubbi riguardo a un'intolleranza al farmaco a causa della presenza di una malattia polmonare (specialmente asma), disfunzione ventricolare sinistra o rischio di ipotensione o marcata bradicardia, la scelta iniziale dovrebbe favorire sostanze a breve durata d'azione, come il propranololo o il metoprololo, oppure l'esmololo, che ha una durata d'azione brevissima. La presenza di lievi segni di broncostenosi e/o un'anamnesi positiva per broncopneumopatia cronica ostruttiva devono indurre a utilizzare dosi ridotte di farmaci a breve durata d'azione (per es., 2,5 mg e.v. o 12,5 mg per os di metoprololo o 25 μg/kg/min di esmololo, come dosi iniziali) piuttosto che evitare la terapia β-bloccante.

[c] Metoprololo ed esmololo sono solo due dei numerosi β-bloccanti che possono essere utilizzati.

Nota: alcune delle raccomandazioni presenti in questa tabella suggeriscono l'uso di farmaci per scopi differenti o in dosi diverse da quelle stabilite dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti. Tali raccomandazioni sono state elaborate tenendo in considerazione i dubbi riguardanti le indicazioni non approvate e sono basate su risultati di studi clinici recenti od opinioni di esperti.

Abbreviazioni: e.v., per via endovenosa; ECG, elettrocardiogramma.

Fonte: E. Braunwald et al., *Circulation* 90:613-622, 1994; con modifiche.

TABELLA 238-2 USO CLINICO DELLA TERAPIA ANTITROMBOTICA

Terapia antiaggregante orale	
Acido acetilsalicilico	Dose iniziale di 162-325 mg in formulazione senza protezione gastrica, seguita da 75-162 mg/die in formulazione con o senza protezione gastrica
Clopidogrel	Dose di carico di 300 mg seguita da 75 mg/die
Terapia antiaggregante endovenosa	
Abciximab	Bolo di 0,25 mg/kg seguito dall'infusione di 0,125 µg/kg/min (dose massima 10 µg/min) per 12-24 ore
Eptifibatide	Bolo di 180 µg/kg seguito dall'infusione di 2 µg/kg/min per 72-96 ore
Tirofiban	0,4 µg/kg/min per 30 min, seguiti dall'infusione di 0,1 µg/kg/min per 48-96 ore
Eparine[a]	
Eparina non frazionata	Bolo di 60-70 U/kg e.v. (massimo 5000 U) seguito dall'infusione di 12-15 U/kg/h (dose iniziale massima di 1000 U/h), titolata per raggiungere un valore di PTT
Enoxaparina	1 mg/kg s.c. ogni 12 ore; la prima dose può essere preceduta da un bolo e.v. di 30 mg: regolazione renale di 1 mg/kg una volta al giorno se la Cl creatinina <30 cc/min
Fondaparinux	2,5 mg s.c. ogni giorno
Bivalirudina	Un bolo iniziale e.v. di 0,1 mg/kg e un'infusione di 0,25 mg/kg/h. Prima del PCI è stato somministrato un ulteriore bolo e.v. di 0,5 mg/kg e l'infusione è stata aumentata a 1,75 mg/kg/h

[a] Esistono altre eparine a basso peso molecolare oltre a quelle elencate.
Nota: e.v., per via endovenosa; s.c., per via sottocutanea; PTT, tempo parziale di tromboplastina.
Fonte: E Braunwald et al., *J Am Coll Cardiol* 36:970-1056, 2000; con modifiche.

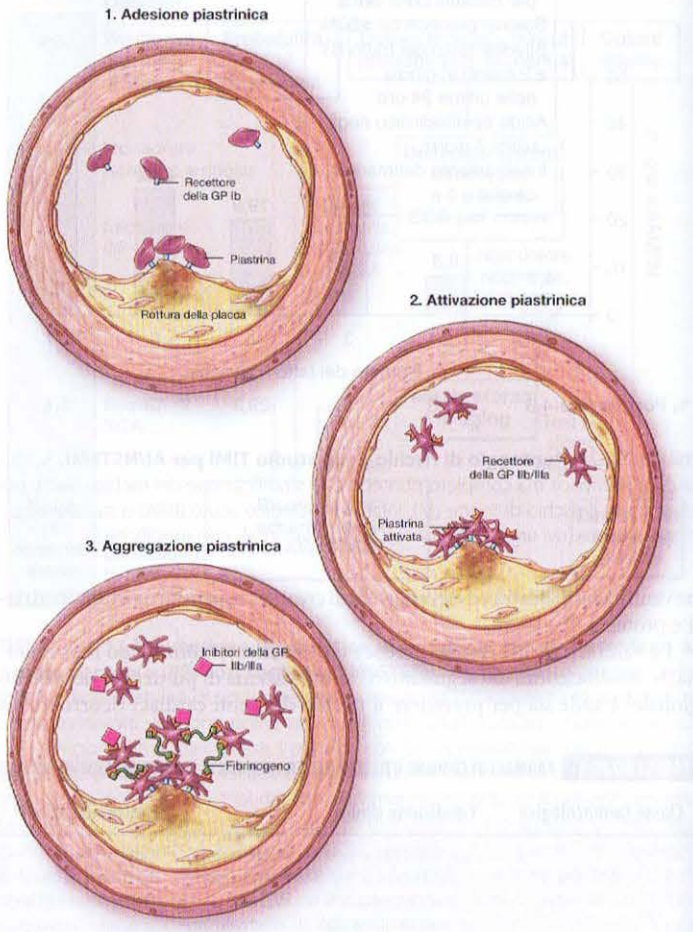


FIGURA 238-3 Le piastrine iniziano il processo trombotico in corrispondenza di una rottura di placca con l'endotelio denudato. *L'adesione piastrinica* si verifica attraverso il recettore per la GP Ib in associazione con il fattore di von Willebrand (**1**). A ciò fa seguito l'*attivazione piastrinica* (**2**) che comporta un cambiamento di forma delle piastrine, la degranulazione dei granuli densi e di quelli alfa, l'espressione dei recettori per le GP IIb/IIIa sulla membrana piastrinica e la loro attivazione in modo che possano legare il fibrinogeno. Il passo finale è l'*aggregazione piastrinica* (**3**) in cui il fibrinogeno (o il fattore di von Willebrand) si lega ai recettori GP IIb/IIIa attivati. L'acido acetilsalicilico e il clopidogrel determinano una riduzione dell'attivazione piastrinica, mentre gli inibitori delle GP IIb/IIIa inibiscono il passaggio finale dell'aggregazione piastrinica. (*Da:* CP Cannon, E Braunwald, in E Braunwald [eds], *A textbook of Cardiovascular Medicine*, 6ª ed., Philadelphia, Saunders, 2001; con modifiche.)

Nitrati I nitrati dovrebbero inizialmente essere somministrati per via sublinguale o spray orale (0,3-0,6 mg) se il paziente ha dolore ischemico. Se il dolore persiste dopo tre dosi somministrate ogni 5 minuti, si raccomanda l'infusione endovenosa di nitroglicerina (5-10 µg/min impiegando un sistema di infusione appropriato). La velocità d'infusione può essere aumentata di 10 µg/min ogni 3-5 minuti fino a quando i sintomi siano scomparsi o la pressione arteriosa sistolica sia scesa al di sotto di 100 mmHg. I nitrati sotto forma di cerotto o per via orale (vedi Cap. 237) possono essere impiegati una volta che il dolore è scomparso o possono sostituire la nitroglicerina endovenosa qualora il paziente rimanga senza dolore per 12-24 ore. Le uniche controindicazioni assolute all'uso dei nitrati sono l'ipotensione o l'uso di sildenafil, o altri farmaci simili, nel corso delle 24 ore precedenti.

Blocco β-adrenergico Questi farmaci rappresentano l'altro pilastro fondamentale del trattamento anti-ischemico. Si raccomanda la somministrazione di un β-bloccante per via endovenosa seguito da un β-bloccante per via orale fino a raggiungere una frequenza cardiaca di 50-60 battiti al minuto. I calcio-antagonisti bradicardizzanti (per es., verapamil o diltiazem) sono indicati nei pazienti che presentano sintomi persistenti o ricorrenti dopo un trattamento con nitrati e β-bloccanti a dosaggi massimali, nonché in quelli con controindicazioni alla terapia β-bloccante. La terapia medica aggiuntiva include gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e gli inibitori dell'HMG-CoA riduttasi (statine) per la prevenzione secondaria a lungo termine.

Se il dolore persiste nonostante la somministrazione di nitroglicerina endovenosa e β-bloccanti, si può somministrare morfina solfato per via endovenosa, da 1 a 5 mg ogni 5-30 minuti, secondo necessità.

TERAPIA ANTITROMBOTICA (Tab. 238-2) Questa è l'altra componente fondamentale del trattamento dell'AI/NSTEMI. Il trattamento deve iniziare con la somministrazione di acido acetilsalicilico, inibitore della cicloossigenasi piastrinica **(Fig. 238-3)**. La dose iniziale è di 325 mg/die, con dosi più basse (da 75 a 162 mg/die) raccomandate nella terapia a lungo termine. La "resistenza all'acido acetilsalicilico" è stata riscontrata, in studi di ricerca, nel 5-10% dei pazienti e più frequentemente nei soggetti trattati con dosi più basse di acido acetilsalicilico. Le linee guida disponibili non sono chiare circa la valutazione e il trattamento, ma l'uso di dosi più elevate di acido acetilsalicilico e/o tienopiridina (clopidogrel) sembra essere indicato in questa situazione.

Lo studio CURE ha dimostrato che la tienopiridina clopidogrel, che blocca il recettore piastrinico dell'adenosina $P2Y_{12}$, è in grado (in combinazione con l'acido acetilsalicilico) di determinare una relativa riduzione del 20% di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus, rispetto all'acido acetilsalicilico da solo, nei pazienti sia a basso che ad alto rischio di AI/NSTEMI. Tuttavia l'assunzione di clopidogrel è associata a un moderato aumento (valore assoluto 1%) di emorragie gravi, che sono più comuni nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico di bypass coronarico. Nel corso di tre studi è stato osservato che il pretrattamento con clopidogrel (una dose iniziale di 300 o 600 mg, seguita da 75 mg/die) riduce gli eventi avversi associati o successivi agli interventi di angioplastica coronarica; inoltre, le "PCI Guidelines" (vedi Cap. 240) hanno assegnato a questo farmaco una raccomandazione di Classe I, Grado A. La combinazione di clopidogrel e acido acetilsalicilico ha ottenuto buoni risultati anche nel trattamento a lungo termine (circa 1 anno) sia nei pazienti trattati con metodi tradizionali sia in quelli sottoposti ad angioplastica percutanea. Questa combinazione è raccomandata per tutti i pazienti affetti da AI/NSTEMI che non presentano un eccessivo rischio di emorragia.

Per la terapia anticoagulante si possono aggiungere all'acido acetilsalicilico e al clopidogrel altre quattro opzioni. L'eparina non frazionata è il perno della terapia. Numerosi studi hanno dimostrato la superiorità dell'enoxaparina, un'eparina a basso peso molecolare (*low molecular weight heparin*, LMWH), rispetto all'eparina non frazionata, nel ridurre gli eventi cardiaci ricorrenti specialmente nei pazienti trattati con metodi tradizionali. Il fondaparinux, un inibitore del fattore Xa, è equivalente come efficacia precoce all'enoxaparina, anche se sembra possa portare maggiori benefici, in quanto presenta un rischio minore di emorragia grave. In ogni caso, l'eparina non frazionata, l'enoxaparina o un inibitore diretto della trombina, come la bivalirudina, dovrebbero essere usati durante il cateterismo cardiaco o l'angioplastica coronarica. Dati pre-

liminari indicano che la bivalirudina è equivalente (sia per efficacia che per sicurezza) sia all'eparina non frazionata che all'enoxaparina nei pazienti trattati con un inibitore della glicoproteina (GP) IIb/IIIa. Oltre a ciò, l'uso della sola bivalirudina sembra causare meno episodi emorragici rispetto alla combinazione eparina e inibitore GP IIb/IIIa nei pazienti con AI/NSTEMI sottoposti ad angioplastica coronarica.

Anche per gli inibitori endovenosi della GP IIb/IIIa è stato osservato un effetto positivo nel trattamento dell'AI/NSTEMI. Per il trattamento dei pazienti ad alto rischio, nei quali si intenda perseguire una terapia invasiva (cioè iniziando la terapia non appena il paziente si presenta in ospedale), si sono dimostrati efficaci gli inibitori a piccole molecole eptifibatide e tirofiban, mentre l'anticorpo monoclonale abciximab sembra non essere efficace nei pazienti trattati in modo conservativo (cioè non sottoposti ad angiografia coronarica o ad angioplastica percutanea). Tuttavia, è stato osservato un effetto positivo dell'abciximab nei pazienti con AI/NSTEMI sottoposti ad angioplastica percutanea e in quelli positivi alla troponina precedentemente trattati con clopidogrel. Le linee guida ACC/AHA suggeriscono che l'utilizzo di questi agenti può iniziare già nel pronto soccorso o nel corso dell'intervento coronarico percutaneo. Come per tutti gli antitrombotici, l'emorragia è il più importante effetto collaterale che possono avere i farmaci antiaggreganti, e in special modo la loro combinazione.

STRATEGIA INVASIVA E STRATEGIA CONSERVATIVA Numerosi studi clinici hanno evidenziato gli effetti benefici di una strategia precocemente invasiva nei pazienti ad alto rischio, per esempio quelli con molteplici fattori di rischio clinici, alterazioni del tratto ST e/o positività per gli enzimi di danno miocardico **(Tab. 238-3)**. In tale strategia, dopo il trattamento con farmaci antischemici e antitrombotici, viene effettuata una coronarografia entro 48 ore circa dal ricovero, seguita da rivascolarizzazione coronarica (mediante angioplastica percutanea o bypass chirurgico aortocoronarico) a seconda dell'anatomia coronarica.

Nei pazienti a basso rischio i risultati della strategia invasiva sono simili a quelli della strategia conservativa, che consiste nell'utilizzo di farmaci anti-ischemici e antitrombotici seguito da un'"attenta sorveglianza", con esecuzione della coronarografia solo nel caso in cui si verifichino dolore a riposo o alterazioni del tratto ST, oppure se compare ischemia durante la prova da sforzo.

TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE

Il momento della dimissione dall'ospedale è un "momento educativo" per il paziente con AI/IMA senza slivellamento di ST, durante il quale il medico può riconsiderare e ottimizzare il regime terapeutico. La modificazione dei fattori di rischio riveste un ruolo chiave e il medico dovrebbe discutere con il paziente l'importanza di smettere di fumare, di raggiungere il peso ottimale seguendo una dieta appropriata, di compiere dell'esercizio fisico quotidiano e di tenere sotto controllo la pressione arteriosa, la glicemia (per i pazienti diabetici) e i lipidi ematici, come raccomandato per i pazienti con angina cronica stabile (vedi Cap. 237).

Vi sono evidenze a favore di un beneficio della terapia a lungo termine per cinque classi di farmaci, che hanno come bersaglio differenti componenti del processo aterotrombotico. I β-bloccanti costituiscono una terapia antischemica appropriata e possono ridurre i fattori scatenanti dell'infarto miocardico. Statine (a dosi elevate, per es., l'atorvastatina 80 mg/die) e ACE-inibitori sono raccomandati per la stabilizzazione a lungo termine delle placche aterosclerotiche. La terapia antiaggregante, che attualmente è rappresentata dalla combinazione di acido acetilsalicilico e clopidogrel per un periodo di almeno 9-12 mesi, mantenendo in seguito solo l'acido acetilsalicilico, previene o riduce la gravità di eventuali trombosi che potrebbero far seguito alla rottura di una placca. Perciò, l'approccio multifattoriale alla terapia medica a lungo termine è volto a prevenire i vari fattori coinvolti nel processo aterotrombotico. Questa terapia dovrebbe essere iniziata quanto prima possibile, per esempio entro una settimana dall'evento.

Studi osservazionali hanno dimostrato che i pazienti ad alto rischio con AI/NSTEMI, come le donne, gli anziani e le minoranze etniche, sono sottoposti raramente a terapie farmacologiche testate e interventistiche, e questo causa dei risultati clinici scadenti e una qualità della vita più insoddisfacente.

TABELLA 238-3 RACCOMANDAZIONI DI CLASSE I PER L'USO DI UNA STRATEGIA INVASIVA PRECOCE[a]

Indicazioni di Classe I (livello di evidenza: A)
Angina ricorrente a riposo o per sforzi lievi
Elevati livelli di troponina T o I
Sottoslivellamento ST di nuova insorgenza
Angina/ischemia di recente insorgenza con sintomi di scompenso cardiaco, rantoli, insufficienza mitralica
Test da sforzo positivo
Frazione d'eiezione <0,40
Riduzione della pressione arteriosa
Tachicardia ventricolare sostenuta
Rivascolarizzazione coronarica percutanea nei 6 mesi precedenti; precedente bypass coronarico

[a] Presenza di un qualsiasi fattore di alto rischio.
Fonte: E Braunwald et al., *Circulation* 106:1893, 2002.

ANGINA VARIANTE DI PRINZMETAL

Nel 1959 Prinzmetal e i suoi collaboratori descrissero una sindrome caratterizzata da dolore ischemico a riposo (che si manifesta solo raramente sotto sforzo), associata a un transitorio sopraslivellamento del tratto ST. Tale sindrome è dovuta allo spasmo focale di un'arteria coronaria epicardica, con conseguente ischemia miocardica grave. Quantunque spesso si pensi che lo spasmo avvenga in arterie senza stenosi, molti pazienti con questo tipo di angina presentano spasmi in prossimità di placche ateromatose. L'esatta causa dello spasmo non è ben definita, ma potrebbe essere ricondotta a un'ipercontrattilità della muscolatura liscia vascolare dovuta a mitogeni vasocostrittori, leucotrieni o serotonina. In alcuni pazienti lo spasmo coronarico rappresenta la manifestazione di un disturbo vasospastico sistemico ed è associato a emicrania, fenomeno di Raynaud oppure ad asma indotto da acido acetilsalicilico.

Manifestazioni cliniche e riscontri angiografici I pazienti con angina variante sono generalmente più giovani e presentano meno fattori di rischio coronarico (a eccezione del fumo di sigaretta) rispetto ai pazienti con AI dovuta ad aterosclerosi coronarica. Il dolore anginoso è spesso molto acuto e di solito non rappresenta l'evoluzione di un'angina stabile cronica. L'esame cardiaco è generalmente normale in assenza di ischemia.

La diagnosi clinica di angina variante è basata sull'evidenza di un *sopraslivellamento* transitorio del tratto ST con dolore a riposo. Molti pazienti possono presentare anche multipli episodi asintomatici di sopraslivellamento del tratto ST (*ischemia silente*). Lievi aumenti di CK-MB e troponina possono osservarsi in pazienti con attacchi prolungati di angina variante. Il test da sforzo ha un valore limitato perché può evidenziare sopraslivellamento, sottoslivellamento o nessun cambiamento del tratto ST.

L'elemento diagnostico distintivo dell'angina di Prinzmental è la dimostrazione, all'angiografia coronarica, di uno spasmo coronarico transitorio. Le placche aterosclerotiche che di solito non causano ostruzioni critiche, si presentano, nella maggior parte dei pazienti, in almeno un'arteria coronarica prossimale e in questi casi lo spasmo si verifica generalmente entro 1 cm dalla placca. Lo spasmo focale è più comune nella coronaria destra e può verificarsi in uno o più punti dell'arteria o in più arterie simultaneamente. Sono state utilizzate l'ergonovina, l'acetilcolina, altre sostanze vasocostrittive e l'iperventilazione per provocare e dimostrare una stenosi focale coronarica e quindi confermare la diagnosi. Anche l'iperventilazione è stata usata per provocare angina a riposo, sopraslivellamento del tratto ST e spasmo coronarico durante l'arteriografia coronarica.

T ANGINA VARIANTE DI PRINZMETAL

I nitrati e i calcio-antagonisti sono i principali farmaci utilizzati nei pazienti con angina variante. La nitroglicerina endovenosa o sublinguale spesso fa cessare prontamente gli episodi di angina variante e i nitrati a lungo termine sono utili per prevenire le recidive. I calcio-antagonisti sono estremamente efficaci nel prevenire lo spasmo coronarico dell'angina variante e dovrebbero essere somministrati alla massima dose tollerata. Percentuali di efficacia simili sono state riscontrate per i vari tipi di calcio-antagonisti. Anche la prazosina, un bloccante selettivo α-adrenergico, si è dimostrata utile in alcuni pazienti, mentre l'acido acetilsalicilico può aumentare la gravità degli episodi ischemici. La risposta ai β-bloccanti è variabile. La rivascolarizzazione coronarica può essere utile nei pazienti con angina variante che presentano anche distinte lesioni ostruttive prossimali.

Prognosi Molti pazienti con angina di Prinzmetal attraversano una fase acuta e attiva, con frequenti episodi di angina ed eventi cardiaci nei primi 6 mesi dopo la presentazione clinica. La sopravvivenza a 5 anni è eccellente (circa 90-95%). I pazienti senza evidenza di ostruzioni o con lieve stenosi coronarica tendono ad avere un decorso più benigno rispetto a quelli con lesioni ostruttive gravi. Un infarto miocardico non fatale si verifica in una percentuale che giunge fino al 20% dei pazienti in 5 anni. I pazienti con angina variante che sviluppano un'aritmia importante durante gli episodi

spontanei di dolore hanno un rischio più elevato di morte cardiaca improvvisa. Nella maggior parte dei pazienti che sopravvivono a un infarto o al periodo iniziale di 3-6 mesi con frequenti episodi, le condizioni si stabilizzano e col tempo si registra una tendenza alla diminuzione dei sintomi e degli eventi cardiaci.

BIBLIOGRAFIA

ANTMAN EM et al: The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 284:835, 2000

BRAUNWALD E et al: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Unstable Angina). URL: *http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/unstable/update_index.htm*

CANNON CP, BRAUNWALD E: Unstable angina, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008

——— et al: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 350:1495, 2004

CLOPIDOGREL IN UNSTABLE ANGINA TO PREVENT RECURRENT EVENTS TRIAL INVESTIGATORS: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 345:494, 2001

GIUGLIANO RP, BRAUNWALD E: The year in non-ST segment elevation acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol (in press)

KASTRATI A et al: Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: The ISAR-REACT 2 randomized trial. JAMA 295:1531, 2006

MEHTA SR et al: Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: A collaborative meta-analysis of randomized trials. JAMA 293:2908, 2005

YUSUF S et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 354:1464, 2006

239 Infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST

Elliott M. Antman, Eugene Braunwald

L'infarto miocardico acuto (IMA) rappresenta una delle diagnosi più comuni nei pazienti ospedalizzati nel mondo occidentale. Negli Stati Uniti, circa 650000 persone ogni anno vanno incontro a un nuovo IMA e circa 450000 a una recidiva. La mortalità precoce (30 giorni) per IMA è intorno al 30% e più della metà di questi decessi si verifica prima che il soggetto colpito raggiunga l'ospedale. Sebbene il tasso di mortalità dopo il ricovero per IMA sia diminuito di circa il 30% negli ultimi due decenni, circa un paziente ogni 25 sopravvissuto all'ospedalizzazione muore entro un anno dall'IMA. La mortalità è circa quattro volte più alta nei pazienti anziani (di età superiore ai 75 anni) rispetto a quelli più giovani.

Quando i pazienti affetti da una prolungata sintomatologia ischemica a riposo vengono visitati per la prima volta, l'ipotesi diagnostica che per prima va presa in considerazione è che soffrono di sindrome coronarica acuta (Fig. 239-1). L'elettrocardiogramma a 12 derivazioni è uno strumento diagnostico e di triage con un ruolo chiave, poiché è il fulcro del percorso decisionale per il trattamento. Consente di distinguere tra i pazienti con e senza sopraslivellamento del tratto ST. I biomarcatori cardiaci sierici sono misurati per distinguere l'angina instabile dall'infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) e per valutare l'entità di un infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). Questo capitolo si focalizza sulla valutazione e il trattamento dei pazienti con IM con sopraslivellamento del tratto ST, mentre il capitolo 238 tratta l'angina instabile (AI) e l'infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST.

FISIOPATOLOGIA: RUOLO DELLA ROTTURA ACUTA DI PLACCA

Di solito un IMA con sopraslivellamento ST si verifica quando il flusso di sangue coronarico si riduce bruscamente dopo occlusione trombotica di un'arteria coronarica già affetta da un processo aterosclerotico. Generalmente le stenosi coronariche di grado severo che si sviluppano lentamente non provocano IMA con sopraslivellamento ST a causa dello sviluppo, con il passare del tempo, di una ricca rete di vasi collaterali. Ciò si verifica, invece, quando un trombo arterioso coronarico si forma rapidamente a livello di una zona di danno vascolare. Tale danno è prodotto e favorito da diversi fattori, quali fumo di sigaretta, ipertensione, depositi di lipidi. Nella maggior parte dei casi, l'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST avviene quando si rompe la superficie della placca aterosclerotica (esponendo il suo contenuto al sangue) e si creano le condizioni (locali e sistemiche) che favoriscono la trombogenesi. Un trombo murale si forma a livello della sede di rottura della placca, determinando l'occlusione dell'arteria coronarica coinvolta. Studi istologici indicano che le placche coronariche che tendono a rompersi sono quelle con una parte centrale (*core*) ricca di lipidi e un sottile rivestimento fibroso ("cappuccio") (vedi Cap. 235). Dopo l'iniziale formazione di un monostrato piastrinico in sede di rottura di placca, diversi agonisti (collagene, ADP, adrenalina, serotonina) promuovono l'attivazione piastrinica. Dopo tale stimolazione piastrinica a opera degli agonisti, si osservano produzione e rilascio di trombossano A_2 (un potente vasocostrittore locale), un'ulteriore attivazione piastrinica e una potenziale resistenza alla trombolisi.

Oltre alla formazione di trombossano A_2, l'attivazione piastrinica da parte degli agonisti promuove un cambiamento di conformazione nel recettore per la glicoproteina IIb/IIIa (vedi Cap. 109). Una volta attivato, questo recettore sviluppa un'elevata affinità per sequenze aminoacidiche di proteine d'adesione solubili (le integrine) quale il fibrinogeno. Poiché esso è una molecola multivalente, può legarsi a due differenti piastrine simultaneamente, provocando legami crociati e aggregazione piastrinica.

La cascata coagulatoria viene attivata dall'esposizione di un fattore tissutale delle cellule endoteliali danneggiate nel sito di rottura della placca. Vengono attivati fattori VII e X, causando la conversione della protrombina in trombina, che a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina (vedi Cap. 110). Sia la trombina in fase fluida sia quella legata al coagulo partecipano a una reazione di autoamplificazione che conduce a un'ulteriore attivazione della cascata coagulatoria. L'arteria coronarica colpita viene così a essere occlusa da un trombo che contiene aggregati piastrinici e filamenti di fibrina.

In rari casi, l'IMA con sopraslivellamento ST può essere dovuto a occlusione di un'arteria coronarica causata da un embolo coronarico, da anomalie congenite, da uno spasmo coronarico e da un'ampia varietà di malattie sistemiche, in particolare quelle infiammatorie. L'entità del danno

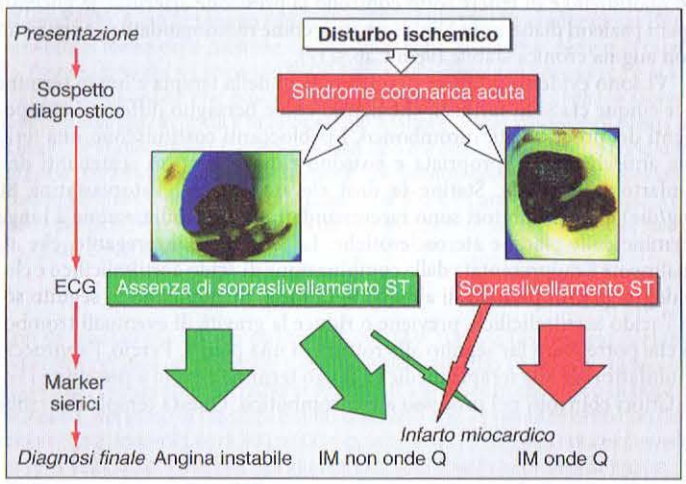


FIGURA 239-1 Sindromi coronariche acute. In seguito alla rottura di una placca vulnerabile, i pazienti vanno incontro a sintomatologia ischemica, risultante dalla riduzione del flusso attraverso la coronaria epicardica colpita. La riduzione del flusso può essere causata da un trombo completamente ostruente (***a destra***) o da un trombo subostruente (***a sinistra***). I pazienti con sintomatologia ischemica possono presentarsi con o senza sopraslivellamento del tratto ST. Fra i pazienti con sopraslivellamento del tratto ST, la maggior parte (*freccia rossa grande*) sviluppa alla fine un IM a onde Q, mentre una minoranza (*freccia rossa piccola*) un IM non Q. I pazienti che non presentano un sopraslivellamento del tratto ST possono soffrire sia di angina instabile, sia di un IM senza sopraslivellamento del tratto ST (*freccia verde grande*), distinzione che viene compiuta in base alla presenza o all'assenza di un marker cardiaco sierico come la CK-MB o la troponina cardiaca. La maggior parte di coloro che presentano un IM senza sopraslivellamento ST sviluppa un IM non Q all'ECG, mentre solo una minoranza è colpita da IM a onde Q (*freccia verde piccola*) (*Da:* CW Hamm et al., *Lancet* 358:1533, 2001; e MJ Davies, *Heart* 83:361, 2000; con modifiche. Riproduzione autorizzata da BMJ Publishing Group.)

miocardico causato dall'occlusione coronarica dipende: 1) dal territorio irrorato dal vaso occluso; 2) dal fatto che il vaso sia o non sia totalmente occluso; 3) dalla durata dell'occlusione coronarica; 4) dalla quantità di sangue fornita dai vasi collaterali del territorio colpito; 5) dalla richiesta d'ossigeno dell'area miocardica resa improvvisamente ischemica; 6) da fattori congeniti che possono produrre una precoce lisi spontanea del trombo; 7) dall'adeguatezza della perfusione miocardica nella zona infartuata quando viene ripristinato il flusso a livello dell'arteria coronaria epicardica occlusa.

I pazienti ad aumentato rischio di IMA con sovraslivellamento ST comprendono coloro che presentano numerosi fattori di rischio coronarico (vedi Cap. 235) e quelli con angina instabile (AI) o con angina variante di Prinzmetal (vedi Cap. 238). Condizioni patologiche di base meno comuni che predispongono i pazienti a un IMA con sovraslivellamento ST comprendono ipercoagulabilità, collagenopatie, abuso di cocaina e presenza di trombi o masse intracardiache, che possono produrre emboli coronarici.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

In circa la metà dei casi l'IMA con sopraslivellamento ST è preceduto da un fattore precipitante, uno sforzo fisico intenso, uno stress emotivo o una patologia medica o chirurgica. Sebbene l'IMA con sopraslivellamento ST possa verificarsi in ogni momento del giorno o della notte, sono state osservate variazioni circadiane con una distribuzione preferenziale degli eventi il mattino, entro alcune ore dal risveglio.

Il *dolore* è il sintomo di presentazione più comune presente nei pazienti con IMA con sopraslivellamento ST. Il dolore è profondo e viscerale; gli aggettivi comunemente utilizzati per descriverlo sono *pesante, a morsa, opprimente*, sebbene occasionalmente sia descritto come una pugnalata o come un bruciore (vedi Cap. 13). È simile, come caratteristiche, al dolore dell'angina pectoris (vedi Cap. 236), ma comunemente si verifica a riposo, è più intenso e dura più a lungo. Di solito il dolore è localizzato a livello della parte centrale del torace e/o dell'epigastrio e occasionalmente s'irradia alle braccia. Zone d'irradiazione meno comuni comprendono l'addome, la schiena, la mandibola e il collo. La frequente localizzazione subxifoidea ed epigastrica e il rifiuto del paziente di considerare la possibilità di un attacco cardiaco sono i principali responsabili della frequente impressione errata d'indigestione. Il dolore dell'IMA con sopraslivellamento ST può irradiarsi verso l'alto fino alla regione occipitale, ma mai al di sotto dell'ombelico. Spesso è accompagnato da astenia, sudorazione, nausea, vomito, ansia e da un senso incombente di morte. Il dolore può insorgere quando il paziente è a riposo, ma se inizia durante uno sforzo generalmente non scompare con la cessazione dell'attività, a differenza dell'angina pectoris.

Il dolore dell'IMA con sopraslivellamento ST può simulare quello di una pericardite acuta (vedi Cap. 232), di un'embolia polmonare (vedi Cap. 256), di una dissezione aortica acuta (vedi Cap. 242), di una costocondrite e di un disturbo gastrointestinale. Pertanto, occorre sempre prendere in considerazione tali condizioni morbose nella diagnosi differenziale. L'irradiazione del dolore al muscolo trapezio non è presente nei pazienti con IMA con sopraslivellamento ST e può essere un'utile caratteristica distintiva che suggerisce la diagnosi di pericardite. Tuttavia, *il dolore non è presente in modo uniforme nei pazienti con IMA con sopraslivellamento ST*. La proporzione di IMA con sopraslivellamento ST silenti è maggiore nei pazienti con diabete mellito e aumenta con l'età. Nell'anziano l'IMA con sopraslivellamento ST può presentarsi come un'improvvisa dispnea, che può progredire fino all'edema polmonare. Altri tipi d'esordio meno comuni, con o senza dolore, comprendono perdita di coscienza, stato confusionale, sensazione d'astenia profonda, comparsa di un'aritmia, evidenza di un'embolia periferica, o anche solo un'inspiegabile caduta pressoria.

ESAME OBIETTIVO

La maggior parte dei pazienti è ansiosa e agitata e, nel vano tentativo di alleviare il dolore, si muove nel letto, cambiando posizione e stirandosi. Sono di riscontro comune il pallore associato a sudorazione e le estremità fredde. La combinazione di dolore toracico retrosternale persistente per più di 30 minuti e sudorazione è fortemente suggestiva di un IMA con sopraslivellamento ST. Sebbene molti pazienti abbiano una frequenza cardiaca e una pressione arteriosa normali nelle prime ore dell'IMA con sopraslivellamento ST, circa un quarto dei pazienti con infarto anteriore presenta manifestazioni d'iperattività simpatica (tachicardia e/o ipertensione) e circa la metà di quelli con infarto inferiore ha segni d'iperattività parasimpatica (bradicardia e/o ipotensione).

L'area cardiaca è di solito normale e l'impulso apicale può essere difficile da palpare. In pazienti con infarto della parete anteriore si può sviluppare, entro i primi giorni, un'anomala pulsazione sistolica, causata da un movimento paradosso del miocardio infartuato, nell'area periapicale, che può poi scomparire. Altri segni obiettivi di disfunzione ventricolare comprendono un quarto (T_4) e un terzo (T_3) tono, la diminuzione d'intensità del primo tono e uno sdoppiamento paradosso del secondo (vedi Cap. 220). Può essere presente un transitorio soffio sistolico apicale meso- o telesistolico dovuto a disfunzione dell'apparato valvolare mitralico. In molti pazienti affetti da IMA con sopraslivellamento ST transmurale si può udire, in un momento variabile nel corso della malattia, uno sfregamento pericardico. Il polso carotideo è spesso d'ampiezza ridotta, riflettendo una diminuzione della gittata sistolica. Durante la prima settimana dopo un IMA con sopraslivellamento ST si possono osservare aumenti della temperatura corporea fino a 38 °C. La pressione arteriosa è variabile; nella maggior parte dei pazienti con infarto transmurale, la pressione sistolica si riduce di circa 10-15 mmHg rispetto alla condizione preinfartuale.

ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI

L'infarto miocardico (IM) tradizionalmente progredisce attraverso i seguenti stadi temporali: 1) acuto (dalle prime ore fino al settimo giorno); 2) fase di guarigione (dal settimo al ventottesimo giorno); 3) fase di cicatrizzazione (oltre il 29° giorno). Per valutare i risultati dei test diagnostici per l'IMA con sopraslivellamento ST, deve essere tenuta in considerazione la fase temporale del processo infartuale. I test di laboratorio che servono a confermare la diagnosi possono essere suddivisi in quattro gruppi: 1) ECG; 2) marker sierologici di danno miocardico; 3) imaging cardiaco; 4) indici non specifici di necrosi tissutale e infiammatoria.

ELETTROCARDIOGRAMMA

Le manifestazioni elettrocardiografiche dell'IMA con sopraslivellamento ST sono descritte nel capitolo 221. Durante lo stadio iniziale l'occlusione totale di un'arteria epicardica produce sopraslivellamento del tratto ST. La maggior parte dei pazienti che presentano un iniziale sopraslivellamento ST sviluppa successivamente onde Q all'ECG (Fig. 239-1, vedi anche Fig. 221-13). In ogni caso, le onde Q nelle aree sovrastanti la zona colpita dall'infarto possono variare di dimensione e sembrare solo transitoriamente dipendenti dallo stato di riperfusione del miocardio ischemico e dal ripristino dei potenziali di membrana nel corso del tempo. Un'esigua percentuale di pazienti che inizialmente presentano un sopraslivellamento del tratto ST non svilupperà onde Q se il trombo non è totalmente occlusivo, l'ostruzione è transitoria, o se è presente una ricca rete di vasi collaterali. Tra i pazienti che presentano disturbi ischemici, *senza* sopraslivellamento del tratto ST, se viene riscontrata la positività di un marcatore di necrosi (vedi oltre), viene posta la diagnosi IMA senza sopraslivellamento del tratto ST (Fig. 239-1). Una minoranza di pazienti che inizialmente non presentano sopraslivellamento del tratto ST tende a sviluppare un IM a onde Q. In passato si pensava che si fosse in presenza di un IM transmurale se all'ECG si osservavano onde Q o perdita delle onde R, e di un IM non-transmurale se l'ECG mostrava soltanto cambiamenti transitori del tratto ST e dell'onda T. Tuttavia, le correlazioni patologico-elettrocardiografiche sono lontane dall'essere perfette e termini come *IM a onda Q, IM non-a-onda Q, IM-transmurale* e *IM non-trasmurale* sono stati sostituiti dalla seguente nomenclatura: infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) e infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (*non-ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) (Fig. 239-1).

MARKER CARDIACI SIERICI

Determinate proteine, denominate marker cardiaci sierici, sono rilasciate nel sangue dal tessuto muscolare cardiaco necrotico dopo un IMA con sopraslivellamento ST. La velocità di rilascio delle proteine specifiche dipende dalla loro localizzazione intracellulare, dal peso molecolare e dal flusso ematico e linfatico locali. I marcatori cardiaci sierici sono individuabili nel sangue periferico una volta che i vasi linfatici cardiaci riescono a superare l'interstizio della zona colpita dall'infarto, determinandone la fuoriuscita dalla circolazione venosa. L'andamento temporale del rilascio delle proteine riveste importanza diagnostica, ma allo stesso tempo le strategie di riperfusione urgente obbligano a prendere una decisione (basata ampiamente su una combinazione di riscontri clinici ed elettrocardiografici) prima che i risultati degli esami ematochimici vengano forniti dal laboratorio. Sono ora disponibili test sierologici per gli enzimi cardiaci che si possono eseguire su sangue intero al letto del paziente e che possono così facilitare le decisioni terapeutiche, particolarmente per i pazienti con ECG non diagnostici.

Le *troponine miocardio-specifiche T* (*TnT*) e *I* (*TnI*) hanno sequenze aminoacidiche differenti da quelle di origine muscoloscheletrica. Tali differenze hanno permesso lo sviluppo di test quantitativi per il loro dosaggio con anticorpi monoclonali altamente specifici. Poiché la TnT e TnI non sono normalmente presenti nel sangue dei soggetti sani, ma possono aumentare

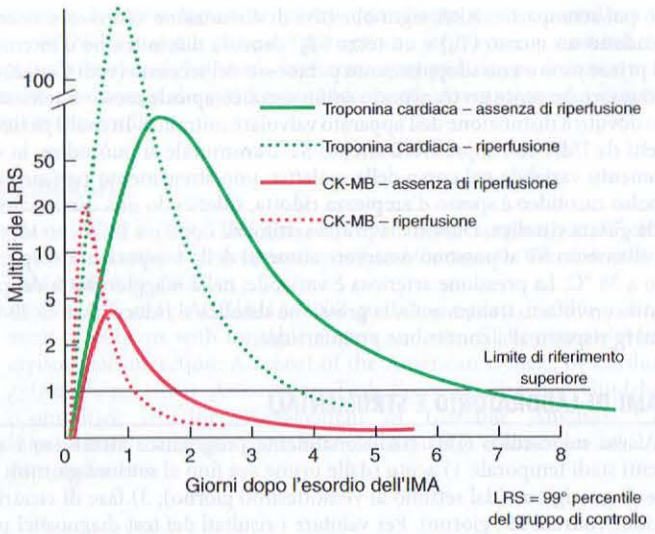


FIGURA 239-2 I marker cardiaci solitamente utilizzati per valutare i pazienti con IMA con sopraslivellamento del tratto ST includono l'isoenzima MB della CK (CK-MB) e le troponine cardiaco-specifiche. La linea orizzontale nera mostra il limite di riferimento superiore (LRS) per i marker cardiaci nel laboratorio di chimica clinica. La cinetica di rilascio della CK-MB e quella delle troponine cardiache nei pazienti non sottoposti a rivascolarizzazione sono indicate dalle linee continue verde e rossa come multipli del LRS. Quando i pazienti con IMA con sopraslivellamento ST vanno incontro a rivascolarizzazione, come indicato dalle linee tratteggiate verde e rossa, gli enzimi cardiaci si positivizzano più precocemente, raggiungono un più alto valore di picco, ma diminuiscono più rapidamente, con il risultato di una minore area sottesa alla curva e di una riduzione dell'area infartuale (*Da:* JS Alpert et al., *J Am Coll Cardiol* 36:959, 2000; AH Wu et al., *Clin Chem* 45:1104, 1999; con modifiche.)

dopo un IMA con sopraslivellamento del tratto ST fino a valori di oltre 20 volte i limiti superiori alla norma (il valore più alto riscontrato nel 99% di un campione di popolazione senza precedenti di IM), la loro misurazione ha una considerevole utilità diagnostica, e per tale motivo sono attualmente i marcatori sierici preferiti per l'identificazione dell'IM (Fig. 239-2). Le troponine cardiache sono particolarmente preziose quando c'è il sospetto clinico di lesione muscoloscheletrica o di un piccolo IM che presenta valori al di sotto dei limiti soglia di CK e CK-MB; sono, per tale motivo, di particolare importanza per distinguere l'angina instabile dall'IM senza sopraslivellamento del tratto ST. I livelli di TnT e TnI possono restare elevati per 7-10 giorni dopo un IMA con sopraslivellamento del tratto ST.

La creatin fosfochinasi (CK) aumenta entro 4-8 ore e generalmente torna ai livelli normali dopo 48-72 ore (Fig. 239-2). Un'importante limitazione della misurazione della CK totale è la sua mancanza di specificità per l'IMA con sopraslivellamento ST, poiché la CK può essere elevata anche a seguito di malattia o traumi muscoloscheletrici, compresi quelli da iniezione intramuscolare. L'isoenzima MB della CK ha il vantaggio, rispetto alla CK totale, di non essere presente in concentrazioni significative nei tessuti extracardiaci ed è pertanto considerevolmente più specifico. Tuttavia, interventi di cardiochirurgia, miocarditi e cardioversione elettrica determinano spesso un aumento dei livelli sierici dell'isoenzima MB. Un rapporto massa CK-MB/attività CK ≥2,5 suggerisce, pur non essendo diagnostico, un'origine miocardica piuttosto che muscoloscheletrica del rialzo della CK-MB. Molti ospedali utilizzano le troponine, invece della CK-MB, come marker sierologico cardiaco per la diagnosi di IMA con sopraslivellamento ST, sebbene la misurazione di ciascuno di questi marcatori rimanga clinicamente accettabile. *Non* conviene, dal punto di vista economico, misurare ogni volta in ciascun paziente sia una troponina miocardio-specifica sia la CK-MB.

Mentre è noto da tempo che la quantità totale di proteina rilasciata è correlata alle dimensioni dell'infarto, il picco della concentrazione proteica ha solo una debole correlazione. La ricanalizzazione di un'occlusione arteriosa coronarica (spontanea, meccanica o farmacologica) nelle prime ore dopo un IMA con sopraslivellamento ST si associa a un picco più precoce e più alto (8-12 ore dopo la riperfusione) degli enzimi cardiaci sierici (Fig. 239-2) a causa di un rapido ripristino del flusso dall'interstizio della zona colpita da infarto, che supera la capacità di trasporto linfatica.

La *reazione non specifica* al danno miocardico è caratterizzata da una leucocitosi polimorfonucleata, che compare entro poche ore dall'inizio del dolore e persiste per 3-7 giorni; spesso la conta dei globuli bianchi raggiunge livelli di 12000-15000/μl. La velocità di eritrosedimentazione aumenta più lentamente della conta dei globuli bianchi e raggiunge il picco durante la prima settimana, rimanendo talvolta elevata per 1-2 settimane.

IMAGING CARDIACO

All'esame *ecocardiografico bidimensionale* si osservano quasi sempre anomalie della cinesi parietale (vedi Cap. 222). Sebbene tale esame non sia in grado di differenziare un IMA con sopraslivellamento ST da una vecchia cicatrice miocardica o da un'ischemia acuta grave, la facilità e la sicurezza della procedura rendono il suo impiego un interessante strumento di screening nell'ambito del pronto soccorso. Quando l'ECG non è diagnostico di IMA con sovraslivellamento di ST, la precoce osservazione della presenza o assenza di alterazioni della cinesi parietale all'ecocardiogramma può aiutare a decidere, per esempio, se un paziente debba ricevere una terapia riperfusoria (per es., fibrinolisi o un intervento coronarico percutaneo). La stima ecocardiografica della funzione del ventricolo sinistro (VS) è utile per la prognosi; il riscontro di una ridotta funzione serve da indicazione per una terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). L'ecocardiogramma può anche identificare la presenza di un infarto ventricolare destro, di un aneurisma ventricolare, di un versamento pericardico e di un trombo ventricolare sinistro. L'ecocardiogramma Doppler è utile per valutare e quantificare un difetto del setto interventricolare e un'insufficienza mitralica, due gravi complicanze dell'IMA con sopraslivellamento ST (vedi oltre).

Diverse *tecniche di imaging con radioisotopi* (vedi Cap. 222) sono disponibili per valutare i pazienti con sospetto IMA con sopraslivellamento ST. Tuttavia, tali metodiche sono meno utilizzate dell'ecocardiografia, poiché sono più indaginose e in molte situazioni cliniche mancano di sensibilità e specificità. La scintigrafia miocardica con ^{201}tallio o ^{99m}tecnezio-sestamibi, che sono distribuiti in proporzione al flusso miocardico e concentrati dal miocardio vitale (vedi Cap. 237), rivela un difetto ("zona fredda") nella maggior parte dei pazienti durante le prime ore successive a un infarto transmurale. Tuttavia, sebbene la scintigrafia sia estremamente sensibile, non è in grado di distinguere gli infarti acuti dalle lesioni croniche e pertanto non è specifica per la diagnosi di IM *acuto*. La ventricolografia con radioisotopi, eseguita con globuli rossi marcati con ^{99m}tecnezio, mostra con frequenza alterazioni della cinesi parietale e riduzione della frazione d'eiezione ventricolare nei pazienti con IMA con sopraslivellamento ST. Tale tecnica non è specifica, dal momento che molte anomalie cardiache diverse dall'IM possono alterare il ventricologramma radioisotopico, mentre riveste un certo valore nella valutazione delle conseguenze emodinamiche dell'infarto e nella diagnosi d'infarto del ventricolo destro in presenza di ridotta frazione d'eiezione del ventricolo destro.

L'infarto miocardico può essere identificato accuratamente mediante risonanza magnetica cardiaca ad alta risoluzione (vedi Cap. 222), che utilizza un agente di imaging standard (gadolinio), che rilascia le immagini con un ritardo di 10 minuti. Quando una piccola quantità di gadolinio entra nel miocardio normale, dove ci sono miociti strettamente compattati, pur non filtrando nella regione intracellulare estesa all'infarto, compare un segnale luminoso nelle arie colpite dall'infarto, in assoluto contrasto con le aree nere di miocardio normale.

TRATTAMENTO INIZIALE

ASSISTENZA PREOSPEDALIERA

La prognosi di un IMA con sopraslivellamento ST è in buona parte legata al verificarsi di due classi generali di complicanze: 1) complicanze elettriche (aritmie); 2) complicanze meccaniche ("insufficienza di pompa"). La maggior parte dei decessi causati da IMA con sopraslivellamento ST in ambiente extraospedaliero è legata all'insorgere di una fibrillazione ventricolare. La maggioranza dei decessi dovuti a fibrillazione ventricolare si verifica entro le prime 24 ore dall'esordio dei sintomi, e di questi circa la metà si verifica nella prima ora. Pertanto, gli elementi più importanti del trattamento preospedaliero dei pazienti con sospetto IMA con sopraslivellamento ST includono: 1) il riconoscimento dei sintomi da parte del paziente e una pronta richiesta di assistenza medica; 2) il rapido arrivo di un team medico d'urgenza in grado di eseguire manovre di rianimazione, inclusa la defibrillazione; 3) il rapido trasporto del paziente a un ospedale con personale medico e paramedico esperto nel trattare aritmie ed eseguire un supporto cardiaco avanzato; 4) la rapida esecuzione di una terapia di riperfusione (Fig. 239-3). Il ritardo maggiore si verifica di solito non nel trasporto all'ospedale, ma piuttosto tra l'insorgenza del dolore e la decisione del paziente di attivare il soccorso medico. Tale ritardo può essere ridotto al meglio attraverso l'educazione dei cittadini, da parte di operatori sanitari professionisti, sul significato del dolore toracico e sull'importanza di una rapi-

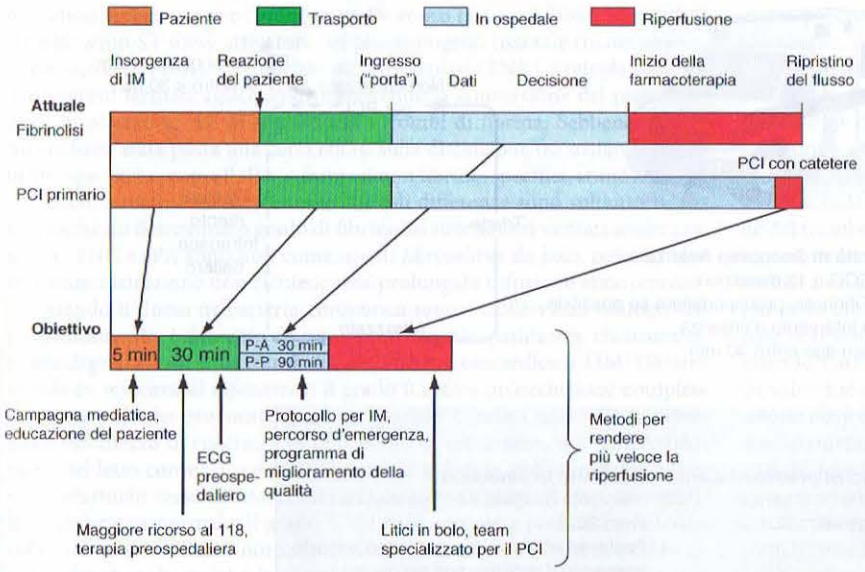


FIGURA 239-3 Principali componenti del ritardo tra l'esordio dei sintomi di un IMA con sopraslivellamento ST e il ripristino del flusso nell'arteria responsabile dell'infarto. In sequenza, da sinistra a destra, sono illustrati il tempo impiegato dal paziente per riconoscere i sintomi e chiamare l'assistenza medica, il trasporto all'ospedale, il processo decisionale intraospedaliero, l'attuazione delle strategie di rivascolarizzazione e il ripristino del flusso una volta che queste sono state avviate. Il tempo occorrente per iniziare la terapia fibrinolitica costituisce il cosiddetto tempo "porta-ago" (P-A); questo è seguito dal tempo richiesto per il ripristino farmacologico del flusso. Per trasportare il paziente in sala di emodinamica per un intervento di angioplastica percutanea (*percutaneous coronary intervention*, PCI) è necessario un tempo maggiore, denominato tempo "porta-palloncino" (P-P), ma in seguito a PCI il ripristino di flusso nell'arteria epicardica responsabile dell'infarto è immediato. In basso, nella figura, sono indicati vari metodi per rendere più veloci i tempi di riperfusione, insieme agli obiettivi di ciascun intervallo temporale per i vari componenti del ritardo (*Da:* CP Cannon et al., *J Thromb Thrombol* 1:27, 1994; con modifiche.)

da richiesta di soccorso medico. I controlli periodici dei pazienti che hanno avuto o sono a rischio di cardiopatia ischemica sono importanti "momenti di insegnamento" per il personale medico, utili per riesaminare con il paziente i sintomi di IMA con sopraslivellamento del tratto ST e valutare un piano di azione appropriato.

Sempre di più, monitoraggio e trattamento sono eseguiti in ambulanza da personale addestrato, accorciando ulteriormente i tempi tra l'esordio dell'infarto e il trattamento adeguato. Le linee guida generali per l'avvio della fibrinolisi in ambiente preospedaliero comprendono la possibilità di trasmettere un ECG a 12 derivazioni per confermare la diagnosi, la presenza in ambulanza di personale paramedico, l'addestramento del personale paramedico all'interpretazione dell'ECG e del trattamento di un IMA con sopraslivellamento ST e un collegamento con un presidio medico che possa autorizzare l'inizio del trattamento sul campo.

TRATTAMENTO IN PRONTO SOCCORSO

Nel pronto soccorso, gli obiettivi del trattamento dei pazienti con sospetto IMA con sopraslivellamento ST includono il controllo del dolore cardiaco, una rapida identificazione dei pazienti candidati alla terapia di riperfusione d'urgenza, il *triage* dei pazienti a basso rischio verso un'appropriata destinazione ospedaliera e l'evitare dimissioni inappropriate di pazienti con IMA con sopraslivellamento ST. Molte fasi del trattamento dell'IMA con sopraslivellamento ST vengono iniziate in pronto soccorso e poi proseguite durante la fase di ricovero ospedaliero.

L'*acido acetilsalicilico* è essenziale per il trattamento dei pazienti con sospetto IMA con sopraslivellamento ST ed è efficace per tutto lo spettro delle sindromi coronariche acute (Fig. 239-1). Mediante la somministrazione, in pronto soccorso, di una compressa da masticare da 160-325 mg si ottiene una rapida inibizione della ciclossigenasi piastrinica seguita dalla riduzione dei livelli di trombossano A_2. Tale misura terapeutica dovrebbe essere seguita dalla somministrazione orale giornaliera di 75-162 mg di acido acetilsalicilico.

Nei pazienti in cui la saturazione d'ossigeno risulta normale, il beneficio clinico dell'apporto supplementare d'ossigeno è limitato, se non nullo, e pertanto tale procedura è inutile. Tuttavia, in presenza d'ipossiemia occorre somministrare ossigeno per via nasale o tramite maschera facciale (2-4 l/minuto) per le prime 6-12 ore dopo l'infarto; i pazienti dovrebbero essere rivalutati successivamente per determinare la necessità di proseguire tale trattamento.

CONTROLLO DEL DOLORE

La *nitroglicerina* sublinguale può essere somministrata con sicurezza alla maggior parte dei pazienti con IMA con sopraslivellamento ST. Si possono somministrare fino a tre dosi da 0,4 mg a intervalli di circa 5 minuti. Oltre a diminuire o abolire il dolore toracico, la nitroglicerina può ridurre la richiesta di ossigeno (riducendo il precarico) e aumentare la disponibilità di ossigeno a livello miocardico (dilatando i vasi coronarici dell'area infartuata o i vasi collaterali). Nei pazienti in cui vi sia stata un'iniziale risposta favorevole alla somministrazione di nitroglicerina sublinguale seguita da una ricomparsa del dolore toracico, in particolare se accompagnata da altri segni d'ischemia in atto, quali un'ulteriore alterazione del tratto ST o dell'onda T, bisogna considerare l'utilizzo di nitroglicerina per via endovenosa. La terapia con nitrati è controindicata nei pazienti che hanno una pressione arteriosa sistolica bassa (<90 mmHg) o in cui vi sia un sospetto di infarto del ventricolo destro (segni ECG d'infarto inferiore, pressione venosa giugulare elevata, obiettività polmonare nella norma e ipotensione). I nitrati non dovrebbero essere somministrati a pazienti che hanno assunto, nelle 24 ore precedenti, il sildenafil, un inibitore della fosfodiesterasi-5 utilizzato per la disfunzione erettile, perché può potenziare gli effetti ipotensivi dei nitrati. Può talvolta verificarsi una reazione idiosincrasica ai nitrati, consistente in un'improvvisa grave ipotensione, che di solito viene prontamente risolta dalla somministrazione rapida di atropina per via endovenosa.

La *morfina* è un analgesico molto efficace per il dolore associato all'IMA con sopraslivellamento ST. Tuttavia, può ridurre la vasocostrizione arteriolare e venosa simpatico-mediata e di conseguenza il risultante sequestro venoso può ridurre la gittata sistolica e la pressione arteriosa. Questi disturbi emodinamici di solito rispondono prontamente al sollevamento delle gambe, ma in alcuni pazienti è necessaria un'espansione della volemia mediante infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Il paziente può presentare sudorazione e nausea, ma di solito questi sintomi sono transitori e lasciano il posto a un senso di benessere nel momento in cui il dolore si risolve. La morfina possiede anche un effetto vagotonico e può causare bradicardia o un blocco atrioventricolare di grado elevato, in particolare in pazienti con infarto postero-inferiore. Questi effetti collaterali rispondono generalmente alla somministrazione di atropina (0,5 mg per via endovenosa). Abitualmente la morfina si somministra a piccole dosi (2-4 mg) in boli endovenosi ripetuti (ogni 5 minuti) piuttosto che in grandi quantità per via sottocutanea, poiché l'assorbimento attraverso questa via di somministrazione è imprevedibile.

Anche i *β-bloccanti* per via endovenosa sono utili nel controllo del dolore dell'IMA con sopraslivellamento ST. Queste sostanze controllano efficacemente il dolore in alcuni pazienti, verosimilmente riducendo la richiesta miocardica d'ossigeno e quindi l'ischemia. Ancora più importante è l'esistenza di dati che i β-bloccanti per via endovenosa riducono i rischi di nuovo infarto e di fibrillazione ventricolare (vedi oltre, "β-bloccanti"). Uno schema terapeutico comunemente utilizzato consiste in metoprololo, 5 mg ogni 2-5 minuti per un totale di tre somministrazioni, a patto che il paziente abbia una frequenza cardiaca superiore a 60 battiti/minuto, una pressione sistolica superiore a 100 mmHg, un intervallo PR inferiore a 0,24 secondi e rantoli polmonari udibili, in altezza, per non più di 10 cm dal diaframma. Quindici minuti dopo l'ultima dose endovenosa, si passa alla somministrazione orale di 50 mg ogni 6 ore per le successive 48 ore, seguita da 100 mg ogni 12 ore.

A differenza dei β-bloccanti, i calcio-antagonisti sono di scarsa utilità nella condizione acuta e vi sono anzi evidenze che le diidropiridine a breve durata d'azione possano essere associate a un aumento del rischio di mortalità.

STRATEGIE DI TRATTAMENTO

Lo strumento primario per lo screening e le decisioni di triage è l'ECG iniziale a 12 derivazioni. Quando è presente un sopraslivellamento del tratto ST di almeno 2 mm in due derivazioni precordiali contigue e di 1 mm in due derivazioni periferiche, il paziente dovrebbe essere considerato candidato alla *terapia di riperfusione* (Fig. 239-4). Il processo di selezione dei pazienti per la fibrinolisi, piuttosto che per un intervento primario di riperfusione per via percutanea (angioplastica con o senza inserimento di stent; vedi Cap. 240) è discusso di seguito. In assenza di sopraslivellamento del tratto ST, la fibrinolisi non è d'aiuto ed esistono anzi evidenze che possa essere dannosa.

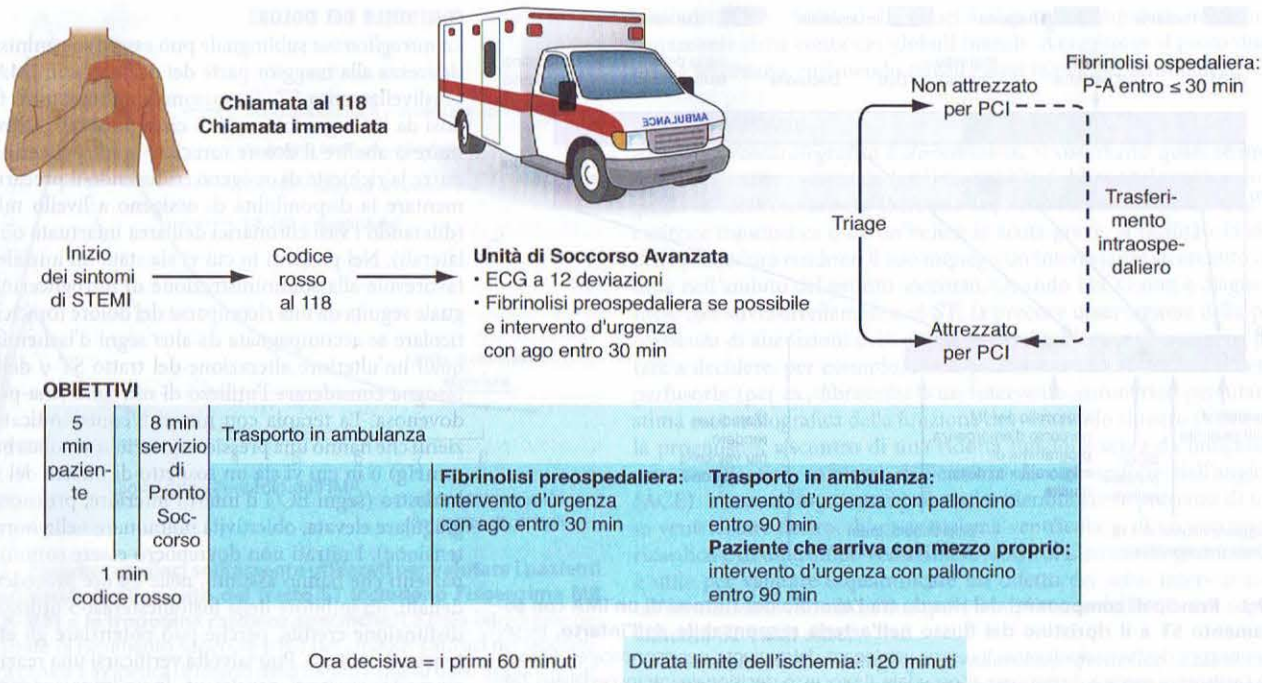


FIGURA 239-4 Modalità relative al trasporto dei pazienti con IMA con sopraslivellamento del tratto ST e iniziale trattamento di riperfusione. Pazienti trasportati dal servizio di emergenza medica dopo la chiamata al 118: la riperfusione nei pazienti con IMA con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) può essere perseguita per via farmacologica (mediante fibrinolisi) o mediante catetere (intervento di angioplastica percutanea [PCI]). Il miglioramento di queste strategie si basa sulle modalità di trasporto del paziente e sulla capacità dell'ospedale di destinazione. Il tempo di trasporto in ospedale varia a seconda dei casi, ma l'obiettivo è che il tempo ischemico totale non sia superiore a 120 minuti. Ci sono tre possibilità: 1) se il team medico del pronto soccorso è in grado di eseguire la terapia fibrinolitica e il paziente è candidato a riceverla, allora la fibrinolisi preospedaliera dovrebbe iniziare entro 30 minuti dall'arrivo dell'ambulanza; 2) se il personale medico e paramedico del pronto soccorso non è in grado di praticare la fibrinolisi preospedaliera, e il paziente è trasportato in una struttura che non ha la possibilità di eseguire il PCI, il tempo P-A ("porta-ago") non deve superare i 30 minuti per i pazienti che richiedono un trattamento di fibrinolisi; 3) se il pronto soccorso non è in grado di attuare la fibrinolisi preospedaliera e il paziente è trasportato in un ospedale attrezzato per il PCI, il tempo P-P ("porta-palloncino") non deve superare i 90 minuti. *Trasferimento intraospedaliero*: è anche opportuno considerare il trasferimento di emergenza intraospedaliero del paziente in una struttura attrezzata per il PCI per la rivascolarizzazione meccanica se: 1) c'è controindicazione alla fibrinolisi; 2) il PCI può essere attuato immediatamente (entro 90 minuti dall'arrivo del paziente in ospedale o entro 60 minuti da quando la terapia di fibrinolisi con un agente fibrino-specifico avrebbe potuto essere attuata in ospedale); 3) la fibrinolisi è stata eseguita, ma non ha avuto successo (per es., "PCI di salvataggio"). Se l'ischemia si ripete, si può optare per un trasferimento secondario intraospedaliero non di emergenza. *Paziente che arriva con mezzi propri*: è una modalità sconsigliata. Se il paziente giunge in un ospedale non attrezzato per PCI, l'intervallo di tempo P-A non dovrebbe superare i 30 minuti. Se, invece, il paziente arriva in una struttura ospedaliera che ha la possibilità di eseguire il PCI, l'intervallo di tempo P-P per l'angioplastica nell'arteria occlusa non dovrebbe superare i 90 minuti. Le modalità di trattamento e il tempo raccomandato dopo l'arrivo in ospedale sono gli stessi. [*Da:* Antman et al., ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction); riproduzione autorizzata. Disponibile sul seguente link: *www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index.pdf*.]

RIDUZIONE DELL'AREA INFARTUALE

La quantità di miocardio che diviene necrotica in seguito a un'occlusione coronarica è determinata da fattori diversi, oltre che dalla sede dell'occlusione. Mentre la zona centrale dell'infarto contiene tessuto necrotico, che è irrimediabilmente perso, il destino del tessuto ischemico limitrofo può essere migliorato dal tempestivo recupero della perfusione coronarica, dalla riduzione della richiesta miocardica d'ossigeno, dalla prevenzione dell'accumulo di metaboliti tossici e dalla riduzione degli effetti dei mediatori del danno da riperfusione (per es., il sovraccarico di calcio e i radicali liberi dell'ossigeno). Fino a un terzo dei pazienti colpiti da IMA con sopraslivellamento ST può andare incontro a riperfusione spontanea dell'arteria coronarica occlusa entro 24 ore, con un miglior processo di guarigione del tessuto infartuato. La riperfusione, sia farmacologica (mediante fibrinolisi) sia indotta da intervento per via percutanea, accelera il recupero della coronaria occlusa responsabile dell'infarto in quei pazienti in cui si sarebbe verificata una fibrinolisi spontanea più tardi e aumenta notevolmente il numero di pazienti in cui si raggiunge il recupero di flusso nell'arteria responsabile dell'infarto. Un tempestivo recupero di flusso nell'arteria epicardica colpita, associato a un miglioramento della perfusione della zona di miocardio a valle dell'infarto, determina una limitazione dell'area infartuale. La protezione del miocardio ischemico, attraverso il mantenimento di un equilibrio ottimale tra richiesta e offerta d'ossigeno del miocardio tramite il controllo del dolore, il trattamento dello scompenso cardiaco congestizio (SCC), la riduzione della tachicardia e dell'ipertensione, estende la "finestra" temporale per il salvataggio del miocardio mediante strategie di rivascolarizzazione.

I glucocorticoidi e i farmaci antinfiammatori non steroidei, a eccezione dell'acido acetilsalicilico, devono essere evitati in corso di IMA con sopraslivellamento ST; infatti, possono alterare il processo di cicatrizzazione infartuale e aumentare il rischio di rottura del miocardio e il loro impiego può determinare una maggiore estensione della cicatrice infartuale. Inoltre, possono aumentare le resistenze vascolari coronariche, riducendo pertanto, potenzialmente, il flusso al miocardio ischemico.

Intervento di rivascolarizzazione per via percutanea (Vedi anche Cap. 240) L'intervento di rivascolarizzazione coronarica per via percutanea, consistente di solito in angioplastica e/o inserimento di stent senza precedente terapia fibrinolitica, denominato PCI (*percutaneous coronary intervention*) *primario*, è efficace nel ristabilire la perfusione in caso d'IMA con sopraslivellamento ST, quando è effettuato in situazione d'emergenza nelle prime ore dopo l'infarto. Ha il vantaggio di essere applicabile a pazienti che presentano controindicazioni alla terapia fibrinolitica, ma sono comunque considerati candidati alla riperfusione. Sembra essere più efficace della fibrinolisi nel rendere pervie le arterie coronariche occluse e, *quando è eseguito da operatori esperti (≥75 PCI [non necessariamente primari] all'anno) in centri medici specializzati (≥36 PCI primari all'anno)*, si associa a una migliore prognosi clinica, sia a breve sia a lungo termine. In confronto alla fibrinolisi, il PCI primario viene generalmente preferito quando la diagnosi è dubbia, quando è presente uno shock cardiogeno, quando il rischio di sanguinamento è aumentato o quando i sintomi sono presenti da almeno 2-3 ore e il coagulo è quindi più maturo e meno facilmente lisato dai farmaci fibrinolitici. Tuttavia, il PCI è costoso in termini di personale e attrezzature, e la sua applicabilità è limitata alla possibilità di attuazione 24 ore su 24 soltanto in una minoranza di ospedali.

Fibrinolisi Qualora non vi siano controindicazioni (vedi oltre), la terapia fibrinolitica dovrebbe idealmente essere avviata entro 30 minuti dall'accesso ospedaliero [cioè, un tempo "porta-ago" (P-A) ≤30 minuti]. L'obiettivo principale della fibrinolisi è un rapido ripristino della completa pervietà coronarica. Le sostanze fibrinolitiche approvate dalla Food and Drug Admi-

nistration americana per l'impiego endovenoso in corso d'IMA con sopraslivellamento ST sono: attivatore del plasminogeno tissutale (*tissue plasminogen activator*, tPA), streptochinasi, tenecteplasi (TNK) e reteplasi (rPA). Tutti questi farmaci agiscono pruomovendo la conversione del plasminogeno in plasmina, che in seguito lisa i trombi di fibrina. Sebbene inizialmente fosse stata posta una certa enfasi sulla distinzione tra sostanze più fibrino-specifiche, come il tPA, e farmaci non fibrino-specifici, come la streptochinasi, attualmente si riconosce che tali differenze sono soltanto relative, poiché un determinato grado di fibrinolisi sistemica si verifica anche con il tPA. TNK e rPA sono noti come *agenti fibrinolitici da bolo*, poiché la loro somministrazione non richiede una prolungata infusione endovenosa.

Quando il flusso nell'arteria coronarica responsabile viene valutato angiograficamente, è descritto da una semplice scala qualitativa, chiamata sistema di gradazione della trombolisi nell'infarto miocardico o TIMI (*thrombolysis in myocardial infarction*): il grado 0 indica un'occlusione completa dell'arteria che ha provocato l'infarto; il grado 1 indica una certa penetrazione del mezzo di contrasto oltre il punto di ostruzione, ma senza perfusione del letto coronarico distale; il grado 2 indica la perfusione dell'intero vaso infartuato verso il letto distale, ma con flusso ritardato rispetto a quello di un'arteria normale; il grado 3 indica la completa perfusione del vaso infartuato con un flusso normale. Il flusso di grado 3 è l'obiettivo della terapia riperfusoria, poiché la riperfusione completa dell'arteria coronarica che ha provocato l'infarto si associa a risultati molto migliori in termini di riduzione dell'area infartuale, di conservazione della funzione ventricolare sinistra e di tassi di mortalità ridotti a breve e a lungo termine. Nuovi metodi di valutazione angiografica dell'efficacia della fibrinolisi includono il conteggio dei fotogrammi della pellicola richiesti al mezzo di contrasto per scorrere dall'origine dell'arteria responsabile dell'infarto fino a un punto stabilito nel letto vascolare distale (*conta dei fotogrammi TIMI* o *TIMI frame*) e la determinazione della velocità di entrata e uscita del mezzo di contrasto dal microcircolo all'area di miocardio infartuato (*grado di perfusione miocardica TIMI*). Questi metodi hanno una correlazione anche più stretta con gli esiti dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST, rispetto al più comune grado di flusso TIMI comunemente utilizzato.

La terapia fibrinolitica può ridurre il rischio relativo di morte intraospedaliera fino al 50% se somministrata entro le prime ore dall'esordio dei sintomi di un IMA con sopraslivellamento ST; gran parte di tale beneficio è mantenuto per almeno 10 anni. Se usata in modo appropriato, la terapia fibrinolitica sembra poter ridurre l'area infartuata, limitare la disfunzione sistolica sinistra e diminuire l'incidenza di complicanze gravi come rottura del setto, shock cardiogeno e aritmie ventricolari maligne. Poiché il miocardio può essere salvato soltanto prima di essere danneggiato irreversibilmente, la tempistica della terapia riperfusoria, mediante fibrinolisi o PCI, è di estrema importanza per ottenere il massimo beneficio. Mentre il limite temporale superiore dipende da fattori specifici per ciascun paziente, è chiaro che "ogni minuto conta" e che i pazienti trattati entro 1-3 ore dall'inizio dei sintomi hanno di solito i maggiori benefici. Sebbene la riduzione della mortalità sia più modesta, la terapia risulta efficace per molti pazienti a 3-6 ore dall'inizio dell'infarto e qualche beneficio sembra possibile fino a 12 ore, specialmente se il dolore toracico è ancora presente e il tratto ST rimane sopraslivellato. Rispetto al PCI per il trattamento dell'IMA con sopraslivellamento ST (PCI primario), la fibrinolisi è generalmente la strategia di riperfusione preferita per i pazienti che si presentano nella prima ora dall'inizio dei sintomi, nel caso vi siano problemi logistici per il trasporto del paziente in un centro provvisto di emodinamica (un operatore e un team esperti, con prestazioni di tempo "porta-palloncino" inferiori a 2 ore) o se è previsto un ritardo di almeno un'ora tra il momento in cui la fibrinolisi potrebbe essere iniziata e l'esecuzione di un PCI. Sebbene i pazienti di età inferiore a 75 anni ottengano una maggiore riduzione relativa del tasso di mortalità con la terapia fibrinolitica rispetto a quelli più anziani, il tasso di mortalità *assoluto* (15-25%) più alto di quest'ultimo gruppo dà luogo a riduzioni analoghe della mortalità in entrambi i gruppi d'età.

Il tPA e gli altri attivatori del plasminogeno relativamente fibrino-specifici, rPA e TNK, sono più efficaci della streptochinasi per ripristinare una completa riperfusione – cioè un flusso coronarico di grado TIMI 3 – e hanno anche un piccolo vantaggio nel migliorare la sopravvivenza. Il dosaggio di tPA attualmente raccomandato consiste di un bolo di 15 mg seguito da 50 mg per via endovenosa infusi in 30 minuti, seguiti da 35 mg nei successivi 60 minuti. La streptochinasi viene somministrata a un dosaggio di 1,5 milioni di unità (MU) per infusione endovenosa in 1 ora. L'rPA viene somministrato con uno schema di doppio bolo che consiste in un bolo di 10 MU iniettato in 2-3 minuti, seguito da un secondo bolo di 10 MU 30 minuti più tardi. Il TNK viene somministrato in una singola dose, proporzionale al peso, di 0,53 mg/kg in bolo per via endovenosa in 10 secondi. Oltre alle sostanze fibrinolitiche discusse in precedenza, la riperfusione farmacologica prevede tipicamente l'utilizzo di altri farmaci antipiastrinici e antitrombotici, di cui si parlerà in seguito.

Uno schema farmacologico di riperfusione alternativo consiste nell'associazione di un inibitore della glicoproteina IIb/IIIa per via endovenosa e di una dose ridotta di fibrinolitico. In confronto ai farmaci fibrinolitici che prevedono un'infusione prolungata (per es., il tPA), questo schema incrementa la velocità e l'estensione della fibrinolisi, inibendo l'aggregazione piastrinica, indebolendo la struttura del coagulo e permettendo la penetrazione del trombolitico negli strati più profondi dello stesso. Tuttavia, tale combinazione ha un'efficacia simile a quella di un fibrinolitico in bolo ed è associata a un aumento del rischio di emorragia, specialmente in pazienti con più di 75 anni d'età. Pertanto gli schemi di terapie di riperfusione combinate non sono raccomandati per un uso di routine. Attualmente si sta valutando l'utilizzo degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, somministrati da soli (cioé senza alcun trombolitico), come terapia farmacologica preparatoria nei pazienti con IMA con sopraslivellamento di ST che vengono immediatamente indirizzati al PCI (questa strategia sperimentale è denominata *PCI facilitato*). Un'altra strategia sperimentale, proposta ma non ancora rigorosamente valutata, è un approccio farmacoinvasivo, nel corso del quale i pazienti con IMA con sopraslivellamento del tratto ST sono prima trattati con uno schema farmacologico di riperfusione, quindi sottoposti ad angiografia di routine e dopo 12-24 ore a PCI, per minimizzare il rischio di eseguire l'intervento di angioplastica percutanea mentre sono ancora presenti gli effetti dell'agente litico.

Controindicazioni e complicanze Le controindicazioni assolute all'impiego di farmaci fibrinolitici comprendono un precedente episodio di emorragia cerebrovascolare, un ictus non emorragico o altri eventi cerebrovascolari nell'ultimo anno, la presenza d'ipertensione grave (pressione sistolica >180 mmHg e/o diastolica >110 mmHg), il sospetto di una dissezione aortica e un sanguinamento interno in atto (a eccezione delle mestruazioni). Sebbene l'età avanzata sia associata a un aumento delle complicanze emorragiche, il beneficio della terapia fibrinolitica nell'anziano sembra giustificare il suo impiego, se non sono presenti controindicazioni e se la quantità di miocardio a rischio è importante.

Controindicazioni relative alla terapia fibrinolitica, che richiedono una valutazione del rapporto rischi-benefici, includono una terapia anticoagulante in atto (INR ≥2), una procedura invasiva o chirurgica recente (<2 settimane) o manovre di rianimazione cardiopolmonare prolungate (>10 minuti), una diatesi emorragica nota, la gravidanza, una condizione oftalmica emorragica (per es., la retinopatia diabetica emorragica), la malattia peptica ulcerosa attiva e una storia d'ipertensione grave, anche se attualmente sotto controllo. A causa del rischio di reazioni allergiche, non bisognerebbe somministrare la streptochinasi ai pazienti che l'abbiano già assunta in un periodo precedente compreso tra i 5 giorni e i 2 anni.

Reazioni allergiche alla streptochinasi si verificano nel 2% circa dei pazienti. Sebbene nel 4-10% dei soggetti trattati la streptochinasi possa indurre un grado minore d'ipotensione, in caso di reazione allergica importante può verificarsi, sebbene raramente, un'ipotensione grave.

L'*emorragia* è la più frequente e potenzialmente la più grave delle complicanze. Poiché gli episodi di sanguinamento tali da richiedere emotrasfusioni sono più comuni quando i pazienti trattati con terapia trombolitica vengono sottoposti a procedure invasive, interventi su vene e arterie devono essere evitati se non strettamente necessari. L'ictus emorragico rappresenta la complicanza più grave e si verifica nello 0,5-0,9% dei pazienti trattati. Tale incidenza aumenta con l'avanzare dell'età, tanto che i pazienti di oltre 70 anni hanno un'incidenza doppia di emorragia intracranica rispetto a quelli di età inferiore a 65 anni. Ampi studi hanno indicato che l'incidenza di emorragia intracranica è lievemente maggiore nei pazienti trattati con tPA o rPA rispetto a quelli trattati con streptochinasi.

Dopo la terapia fibrinolitica devono essere eseguiti cateterismo cardiaco e angiografia coronarica, se vi è evidenza di: 1) mancata riperfusione (dolore toracico persistente e tratto ST sopraslivellato dopo 90 minuti dall'inizio del trattamento), nel qual caso deve essere considerata l'esecuzione di un *PCI di salvataggio*; 2) una riocclusione dell'arteria coronarica (rielevazione del tratto ST e/o dolore toracico recidivante) o sviluppo di un'ischemia ricorrente (per es., angina ricorrente nella fase precoce di ospedalizzazione o test da sforzo positivo prima della dimissione), caso in cui si potrebbe considerare un *PCI urgente*. È controverso se l'esecuzione di un'angiografia di routine post-PCI anche nei pazienti asintomatici, dopo somministrazione di terapia fibrinolitica, sia di qualche beneficio, ma tale approccio potrebbe avere un suo vantaggio, dati i numerosi progressi tecnologici dei laboratori di emodinamica, garantiti da un aumento del numero di operatori esperti. L'intervento di bypass aortocoronarico dovrebbe essere riservato ai pazienti in cui l'anatomia coronarica non permetta l'esecu-

zione di un PCI, ma nei quali la rivascolarizzazione si dimostra consigliabile vista l'estensione del miocardio a rischio o l'ischemia ricorrente.

TRATTAMENTO NELLA FASE OSPEDALIERA

UNITÀ DI TERAPIA INTENSIVA CORONARICA

Queste unità sono normalmente equipaggiate con un sistema che permette il monitoraggio continuo del ritmo cardiaco di ogni paziente e il monitoraggio emodinamico in pazienti selezionati. Sono di solito disponibili anche defibrillatori, respiratori, pacemaker transtoracici non invasivi e apparecchiature adeguate all'introduzione dei cateteri per l'elettrostimolazione o per il monitoraggio emodinamico. Altrettanto importante è la presenza di un gruppo d'infermieri altamente addestrati, in grado di riconoscere le aritmie, di adeguare i dosaggi dei farmaci antiaritmici, vasoattivi e anticoagulanti, nonché di praticare le manovre di rianimazione cardiopolmonare, incluso l'utilizzo del defibrillatore quando necessario.

I pazienti dovrebbero essere ammessi in unità coronarica nelle fasi precoci di malattia, quando ci si aspetta che possano trarre beneficio dall'utilizzo di attrezzature e assistenza qualificate. La disponibilità al di fuori dell'unità coronarica di monitoraggio elettrocardiografico e di personale addestrato ha reso possibile il ricovero di pazienti a rischio più basso (per es., quelli senza compromissione emodinamica e senza aritmie attive) in unità di cura semi-intensive.

La durata della permanenza in unità coronarica è dettata dall'evoluzione della necessità di terapia intensiva. Se è stato escluso un IMA con sopraslivellamento ST e i sintomi sono stati controllati con terapia orale, i pazienti possono essere trasferiti dall'unità coronarica. Anche i pazienti con diagnosi di IMA con sopraslivellamento ST confermata, ma considerati a basso rischio (nessun infarto pregresso né dolore toracico persistente, assenza di scompenso cardiaco congestizio, d'ipotensione o di aritmie cardiache), possono essere trasferiti con sicurezza al di fuori dall'unità coronarica entro 24 ore.

Attività I fattori che aumentano il lavoro del cuore nelle fasi iniziali dell'infarto possono aumentare l'entità dello stesso. Pertanto, i pazienti colpiti da IMA con sopraslivellamento ST devono essere tenuti a letto per le prime 12 ore. Tuttavia, in assenza di complicanze, i pazienti devono essere incoraggiati a riprendere la postura eretta, sotto sorveglianza, sedendosi dapprima sul letto con le gambe a penzoloni e quindi su una sedia entro le prime 24 ore. Tale pratica è psicologicamente benefica e di solito si traduce in una riduzione della pressione d'incuneamento capillare polmonare. In assenza d'ipotensione o di altre complicanze, i pazienti già dal secondo o terzo giorno possono camminare nella loro stanza, aumentando progressivamente lo sforzo. Possono anche fare una doccia o un bagno. Al terzo giorno dopo l'infarto i pazienti possono camminare per tratti fino a 185 metri almeno tre volte al giorno.

Dieta A causa del rischio di vomito e di aspirazione presente nella fase iniziale dell'infarto, i pazienti devono rimanere a digiuno o tenuti a dieta idrica per le prime 4-12 ore. La tipica dieta di un'unità coronarica dovrebbe limitare la quantità di grassi al 30% o meno dell'apporto calorico totale e avere un contenuto di colesterolo inferiore o uguale a 300 mg al giorno. I carboidrati complessi dovrebbero fornire circa il 50-55% delle calorie totali. Le porzioni non devono essere eccessivamente grandi e il menù deve essere arricchito con alimenti ricchi di potassio, magnesio e fibre, ma a basso tenore di sodio. Il diabete mellito e l'ipertrigliceridemia sono trattati mediante restrizione dei dolciumi.

Alvo Il riposo a letto e l'effetto dei narcotici utilizzati come antidolorifici comportano spesso costipazione. Si raccomandano l'utilizzo di una comoda al letto piuttosto che una padella, una dieta ricca di fibre e l'assunzione abituale di un emolliente fecale, quali il dioctil-sulfosuccinato sodico (200 mg/die). Se i pazienti rimangono costipati nonostante tali misure, si può somministrare un lassativo. Contrariamente a quanto si pensava in passato, è possibile praticare con cautela e garbo l'esplorazione rettale in sicurezza nei pazienti affetti da IMA con sopraslivellamento ST.

Sedazione Molti pazienti richiedono sedazione durante il ricovero ospedaliero, in modo da tollerare con più tranquillità questo periodo d'inattività forzata. Di solito sono efficaci il diazepam (5 mg), l'oxazepam (15-30 mg) o il lorazepam (0,5-2 mg), assunti tre o quattro volte al giorno. Una dose aggiuntiva delle sostanze soprammenzionate può essere somministrata anche di sera, in modo da assicurare un sonno adeguato. Durante i primi giorni in unità coronarica deve essere posta particolare attenzione a questo problema, in quanto il sonno del paziente può essere disturbato dallo stato di sorveglianza continua. Tuttavia, la sedazione non può sostituire un ambiente rassicurante e quieto. Molti farmaci utilizzati in unità coronarica, quali atropina, bloccanti H_2 e narcotici, possono indurre delirium, particolarmente negli anziani. Tale effetto non deve essere confuso con uno stato di agitazione ed è saggio rivedere la terapia medica del paziente prima di prescrivere ulteriori somministrazioni di ansiolitici.

FARMACOTERAPIA

AGENTI ANTITROMBOTICI

L'impiego di una terapia antipiastrinica e antitrombinica nella fase iniziale di un IMA con sopraslivellamento ST si basa su numerose evidenze di laboratorio e cliniche, che confermano un ruolo importante della trombosi nella patogenesi di questa condizione. L'obiettivo primario del trattamento con sostanze antipiastriniche e antitrombiniche è ristabilire e mantenere la pervietà dell'arteria responsabile dell'infarto in congiunzione con la strategia di riperfusione. Uno degli obiettivi secondari è ridurre la tendenza del paziente alla trombosi e quindi la possibilità che si sviluppi un trombo murale o una trombosi venosa profonda, condizioni che potenzialmente predispongono a embolia polmonare. La capacità di raggiungere tali scopi da parte della terapia antipiastrinica e antitrombinica determina in parte la sua efficacia nel ridurre il rischio di morte in caso d'IMA con sopraslivellamento ST.

Come già osservato in precedenza (vedi sopra, "Trattamento in pronto soccorso"), l'acido acetilsalicilico è il farmaco antipiastrinico di scelta nell'IMA con sopraslivellamento ST. L'evidenza più chiara del beneficio di tale terapia (principalmente con acido acetilsalicilico) nell'IMA con sopraslivellamento ST si trova in un'ampia metanalisi pubblicata dall'Antiplatelet Trialists' Collaboration. Sono stati raggruppati i dati di circa 20 000 pazienti con IMA, arruolati in quindici studi randomizzati, che hanno evidenziato una riduzione relativa del 27% della mortalità, dal 14,2% nei pazienti di controllo al 10,4% nei pazienti sottoposti a terapia antipiastrinica.

Gli inibitori del recettore dell'ADP $P2Y_{12}$ prevengono l'attivazione e l'aggregazione di piastrine. L'aggiunta dell'inibitore $P2Y_{12}$ clopidogrel al trattamento precedente con acido acetilsalicilico, nei pazienti con IMA con sopraslivellamento del tratto ST riduce il rischio di eventi clinici (morte, reinfarto, ictus); inoltre, nei pazienti che ricevono la terapia fibrinolitica, è stato dimostrato che previene la riocclusione dell'arteria già resa pervia con successo (Fig. 239-5). Oltre a ciò gli inibitori del recettore della glicoproteina IIb/IIIa sembrano utili per prevenire le complicanze trombotiche nei pazienti con IMA con sopraslivellamento ST che si sottopongono a PCI.

Il farmaco antitrombinico di scelta usato nella pratica clinica è l'eparina non frazionata (ENF). I dati disponibili mostrano che quando l'ENF è aggiunta alla terapia con acido acetilsalicilico e a un farmaco trombolitico non fibrino-specifico, come la streptochinasi, si osserva un miglioramento dei tassi di mortalità (circa 5 vite salvate su 1000 pazienti trattati). Sembra che la somministrazione immediata di ENF per via endovenosa in aggiunta all'acido acetilsalicilico e a una sostanza fibrinolitica relativamente fibrino-specifica (tPA, rPA o TNK) aiuti a favorire la trombolisi e a ripristinare e mantenere la pervietà dell'arteria responsabile dell'infarto. Tale effetto viene raggiunto a costo di un piccolo aumento del rischio di sanguinamento. La dose raccomandata di ENF è un bolo iniziale di 60 U/kg (dose massima 4000 U), seguito da un'infusione iniziale di 12 U/kg all'ora (dose massima 1000 U/ora). Il tempo di tromboplastina parziale attivata durante la terapia di mantenimento dovrebbe essere compreso tra 1,5 e 2 volte il valore di controllo.

Un'alternativa alla terapia anticoagulante con ENF per i pazienti con IMA con sopraslivellamento ST è rappresentata dalle eparine a basso peso molecolare (EBPM); queste sono prodotte mediante depolimerizzazione enzimatica o chimica per produrre catene saccaridiche di varia lunghezza, ma con peso molecolare medio di circa 5000 Dalton. I vantaggi dell'EBPM includono un'elevata biodisponibilità che consente la somministrazione sottocutanea, un'affidabile anticoagulazione senza monitoraggio e una maggiore attività anti-Xa/IIa. È stato dimostrato che l'enoxaparina riduce significativamente gli endpoint compositi di mortalità/reinfarto non fatale (Fig. 239-6) e di mortalità/reinfarto non fatale/rivascolarizzazione urgente rispetto all'ENF nei pazienti con IMA con sopraslivellamento ST che ricevono la terapia fibrinolitica. Sebbene il trattamento con l'enoxaparina sia associato a più elevati tassi di emorragia grave, un netto beneficio clinico – un endpoint composito che associa efficacia e sicurezza – favorisce fortemente l'enoxaparina rispetto all'ENF.

I pazienti che presentano localizzazione anteriore dell'infarto, grave disfunzione ventricolare sinistra, scompenso cardiaco, anamnesi positiva per embolia, evidenza di un trombo murale all'ecocardiografia bidimensionale o fibrillazione atriale corrono rischi maggiori di tromboembolia polmonare e sistemica. Tali individui dovrebbero ricevere dosaggi terapeutici massimali della terapia antitrombinica (ENF o EBPM) durante il ricovero ospedaliero, seguiti da almeno tre mesi di terapia con warfarin.

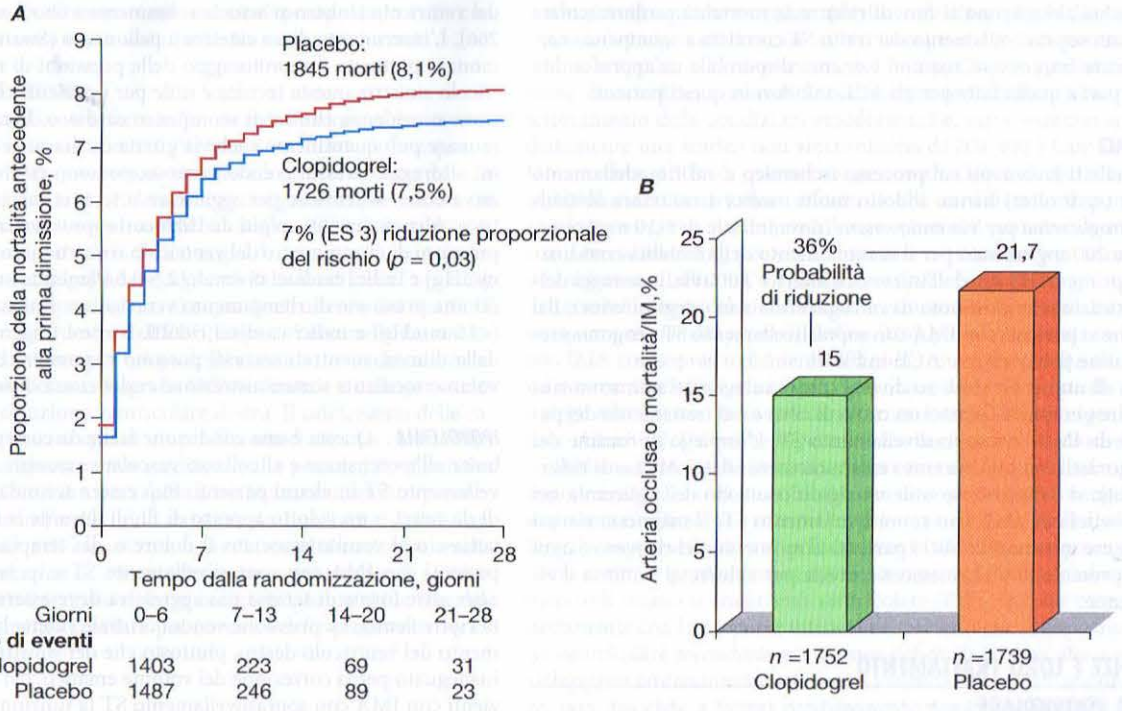


FIGURA 239-5 ***A.*** Effetto dell'aggiunta di clopidrogel sulla mortalità ospedaliera dopo IMA con sopraslivellamento ST. Queste curve, che rappresentano la manifestazione degli eventi in rapporto al tempo, mostrano una riduzione della mortalità dello 0,6% nel gruppo che ha ricevuto clopidogrel più acido acetilsalicilico (n = 22 961) rispetto a quello che ha ricevuto placebo più acido acetilsalicilico (n = 22 891), come emerso nello studio COMIT. (*Da:* ZM Chen et al., *Lancet* 366:1607, 2005.) ***B.*** Effetti dell'aggiunta di clopidogrel nei pazienti con IMA con sopraslivellamento ST sottoposti a fibrinolisi. I pazienti del gruppo clopidogrel (n = 1752) hanno mostrato una riduzione del 36% di mortalità, reinfarto o di occlusione dell'arteria responsabile dell'infarto rispetto al gruppo placebo (n = 1739), come emerso nello studio CLARITY-TIMI 28 (p <0,001). (*Da:* Sabatine MS et al., *New Engl Med* 352:1179, 2005.)

BETA-BLOCCANTI

I benefici dei β-bloccanti nei pazienti con IMA con sopraslivellamento ST possono essere suddivisi in due categorie: quelli che si verificano immediatamente, quando il farmaco viene somministrato in fase acuta, e quelli che derivano a lungo termine, quando il farmaco viene impiegato per la prevenzione secondaria dopo un infarto. La somministrazione endovenosa acuta di β-bloccanti migliora la relazione apporto-esigenza d'ossigeno del miocardio, riduce il dolore e l'area infartuale e diminuisce l'incidenza delle aritmie ventricolari maggiori. Nei pazienti sottoposti a fibrinolisi subito dopo l'inizio del dolore toracico non si è osservata alcuna ulteriore riduzione della mortalità con i β-bloccanti, ma risultano ridotti ischemia ricorrente e reinfarto.

Pertanto, la terapia β-bloccante dopo IMA con sopraslivellamento ST è utile per la maggior parte dei pazienti (inclusi quelli trattati con un ACE-inibitore), tranne quelli in cui è specificamente controindicata (pazienti con insufficienza cardiaca o con funzione ventricolare sinistra gravemente compromessa, blocchi atrioventricolari, ipotensione ortostatica o storia di asma) e forse nei casi con eccellente prognosi a lungo termine (definita come un tasso di mortalità atteso <1% l'anno, pazienti di età <55 anni, con funzione ventricolare normale, nessun complesso ventricolare ectopico e senza dolore) ne diminuisce marcatamente ogni potenziale beneficio.

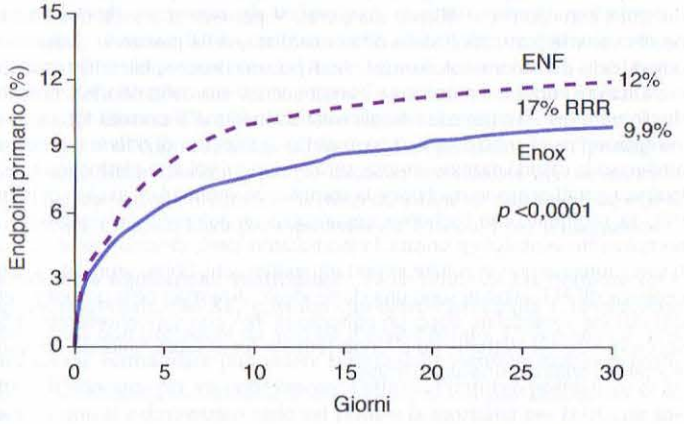


FIGURA 239-6 **L'enoxaparina ha un effetto migliore rispetto all'eparina non frazionata nei pazienti con IMA con sopraslivellamento del tratto ST che ricevono fibrinolisi.** Nello studio ExTRACT-TIMI 25 i pazienti trattati con l'eparina a basso peso molecolare, l'enoxaparina (Enox), aggiunta a un farmaco fibrinolitico e all'acido acetilsalicilico (n = 10 256), presentavano una significativa riduzione dell'endpoint composito di mortalità o reinfarto non fatale rispetto ai pazienti trattati con eparina non frazionata (ENF) in combinazione con un fibrinolitico più acido acetilsalicilico (n = 10 223). RRR, rischio di riduzione relativo. (*Da:* FM Antman et al., *New Engl Med* 354:1477, 2006.)

INIBITORI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE

Gli enzimi di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) riducono la mortalità dopo IMA con sopraslivellamento ST e i benefici riguardanti la mortalità si aggiungono a quelli legati all'utilizzo di acido acetilsalicilico e β-bloccanti. Il massimo vantaggio si osserva in pazienti ad alto rischio (gli anziani o quelli con infarto anteriore, pregresso infarto e/o funzione ventricolare sinistra globalmente depressa), ma alcune evidenze suggeriscono che vi sia un beneficio a breve termine nella prescrizione di ACE-inibitori, in modo non selettivo, a tutti i pazienti con IMA con sopraslivellamento ST emodinamicamente stabili (cioè quelli con pressione sistolica >100 mmHg). Il meccanismo d'azione implica una riduzione del rimodellamento ventricolare successivo all'infarto (vedi oltre, "Disfunzione ventricolare"), con successiva riduzione nel rischio di scompenso cardiaco congestizio. Nei pazienti trattati cronicamente con ACE-inibitori dopo l'infarto si può osservare anche una minore incidenza di infarto ricorrente.

Prima della dimissione, dovrebbe essere valutata la funzione ventricolare sinistra con uno studio di imaging. Gli ACE-inibitori dovrebbero essere assunti a tempo indefinito dai pazienti che hanno uno scompenso cardiaco congestizio clinicamente evidente, da quelli in cui uno studio di imaging mostri una riduzione della funzione globale del ventricolo sinistro o importanti anomalie della cinesi parietale regionale, nonché dai soggetti ipertesi.

I bloccanti recettoriali dell'angiotensina dovrebbero essere somministrati ai pazienti con IMA con sopraslivellamento ST che sono intolleranti agli ACE-inibitori e che presentano segni clinici e radiologici di scompenso cardiaco. Il blocco a lungo termine dell'aldosterone dev'essere prescritto ai pazienti con IMA con sopraslivellamento ST senza significativa disfunzione renale (creatinina >2,5 mg/dl negli uomini e >2,0 mg/dl nelle donne), o iperkaliemia (potassio >5,0 mEq/l) che stanno già assumendo dosi terapeutiche di un ACE-inibitore, una frazione di eiezione del ventricolo sinistro inferiore al 40%, e con scompenso cardiaco sintomatico o diabete mellito. È stata sperimentata una terapia multifarmacologica per inibire il sistema reni-

na-angiotensina-aldosterone al fine di ridurre la mortalità cardiovascolare dopo IMA con sopraslivellamento del tratto ST correlata a scompenso cardiaco o a morte improvvisa, ma non è ancora disponibile un'approfondita valutazione pari a quella fatta per gli ACE-inibitori in questi pazienti.

ALTRI FARMACI

In passato, effetti favorevoli sul processo ischemico e sul rimodellamento ventricolare (vedi oltre) hanno indotto molti medici a utilizzare abitualmente la *nitroglicerina per via endovenosa* (dose iniziale di 5-10 mg/minuto, poi fino a 200 mg/minuto per il mantenimento della stabilità emodinamica) nelle prime 24-48 ore dall'inizio dell'infarto. Tuttavia, i vantaggi della somministrazione endovenosa di nitroglicerina sono oggi inferiori, dal momento che ai pazienti con IMA con sopraslivellamento ST vengono prescritti di routine β-bloccanti e ACE-inibitori.

I risultati di numerosi studi su diversi calcio-antagonisti non sono riusciti a stabilire per questi farmaci un ruolo di rilievo nel trattamento dei pazienti affetti da IMA con sopraslivellamento ST. L'impiego di routine dei calcio-antagonisti non può pertanto essere raccomandato. Al fine di ridurre la mortalità, si è dimostrato utile un rigido controllo della glicemia nei pazienti diabetici con IMA con sopraslivellamento ST. Il magnesio sierico dovrebbe essere misurato in tutti i pazienti al momento del ricovero e ogni alterazione presente dovrebbe essere corretta per ridurre al minimo il rischio di aritmie.

COMPLICANZE E LORO TRATTAMENTO

DISFUNZIONE VENTRICOLARE

In seguito a un IMA con sopraslivellamento ST, il ventricolo sinistro va incontro a una serie di cambiamenti di forma, dimensione e spessore, sia nei segmenti infartuati sia in quelli non colpiti. Tale processo viene denominato *rimodellamento ventricolare* e generalmente precede lo sviluppo di uno scompenso cardiaco congestizio clinicamente evidente nei mesi o negli anni successivi all'infarto. In fase acuta, tale fenomeno è causato dall'ingrandimento della zona infartuata, dovuto ad allungamento delle fibre muscolari, distruzione delle normali cellule miocardiche e perdita di tessuto nella regione necrotica, che portano a uno spropositato assottigliamento e allungamento dell'area infartuata. Più tardi si allungano anche i segmenti non infartuati. L'ingrandimento globale delle camere cardiache che ne risulta è correlato alla grandezza e alla localizzazione dell'infarto, con dilatazione maggiore in seguito a un infarto della parete anteriore e apicale del ventricolo sinistro e conseguente compromissione emodinamica più marcata, più frequente incidenza di scompenso cardiaco e prognosi peggiore. La dilatazione progressiva e le sue conseguenze cliniche possono essere ridotte con una terapia a base di ACE-inibitori o altri vasodilatatori (per es., nitrati). Gli ACE-inibitori e i bloccanti recettoriali dell'angiotensina dovrebbero essere prescritti ai pazienti con frazione di eiezione inferiore al 40%, indipendentemente dalla presenza di insufficienza cardiaca in atto (vedi sopra, "Inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone").

VALUTAZIONE EMODINAMICA

Il deficit di pompa è la prima causa di morte intraospedaliera dovuta a IMA con sopraslivellamento ST. L'estensione della necrosi ischemica risulta ben correlata con il grado di deficit di pompa e con la mortalità, sia precoce (entro i 10 giorni dall'infarto) sia tardiva. I segni clinici più comuni sono i rantoli polmonari e la presenza di un terzo e quarto tono. La congestione polmonare si osserva anche alla radiografia del torace. Un aumento delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro e un'aumentata pressione nell'arteria polmonare sono i riscontri emodinamici caratteristici, che possono essere causati da una riduzione della *compliance* ventricolare (scompenso diastolico) e/o dalla riduzione della gittata sistolica, con dilatazione cardiaca secondaria (scompenso sistolico) (vedi Cap. 227).

Una classificazione originariamente proposta da Killip divide i pazienti in quattro gruppi: classe I, nessun segno di congestione venosa o polmonare; classe II, scompenso cardiaco moderato evidenziato da rantoli alle basi polmonari, terzo tono, tachipnea o segni di scompenso destro quali congestione venosa periferica ed epatica; classe III, grave scompenso cardiaco, edema polmonare; classe IV, shock con pressione arteriosa sistolica inferiore a 90 mmHg ed evidenza di vasocostrizione periferica, cianosi periferica, confusione mentale e oliguria. Quando tale classificazione fu proposta, nel 1967, la mortalità intraospedaliera attesa per i pazienti in queste classi era la seguente: classe I, 0-5%; classe II, 10-20%; classe III, 35-45%; classe IV, 85-95%. I progressi terapeutici hanno portato a una notevole riduzione di mortalità in ciascuna classe, di circa un terzo-metà.

L'evidenza emodinamica di una funzione ventricolare sinistra anomala si manifesta quando è gravemente compromessa la contrattilità del 20-25% del ventricolo sinistro. Un infarto con estensione superiore o uguale al 40% del ventricolo sinistro si associa solitamente a shock cardiogeno (vedi Cap. 266). L'inserimento di un catetere a palloncino (Swan-Ganz) in arteria polmonare permette il monitoraggio delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro; questa tecnica è utile per i pazienti che presentano ipotensione o evidenza clinica di scompenso cardiaco. Il catetere in arteria polmonare può quantificare anche la gittata cardiaca. Se si aggiunge anche un monitoraggio pressorio endoarterioso, possono essere calcolate le resistenze vascolari sistemiche per aggiustare la terapia vasopressoria e vasodilatatrice. Alcuni pazienti colpiti da IMA con sopraslivellamento ST presentano pressioni di riempimento del ventricolo sinistro marcatamente elevate (>22 mmHg) e indici cardiaci normali (2,6-3,6 l/[minuto/m^2]), mentre altri hanno una pressione di riempimento ventricolare sinistra relativamente bassa (<15 mmHg) e indici cardiaci ridotti. I primi traggono di solito beneficio dalla diuresi, mentre i secondi possono rispondere bene all'espansione di volume mediante somministrazione endovenosa di soluzioni colloidali.

IPOVOLEMIA Questa è una condizione facile da correggere, che può contribuire all'ipotensione e al collasso vascolare associati all'IMA con sopraslivellamento ST in alcuni pazienti. Può essere secondaria all'uso precedente di diuretici, a un ridotto apporto di fluidi durante la fase iniziale della malattia e/o al vomito associato al dolore o alla terapia. Di conseguenza, nei pazienti con IMA con sopraslivellamento ST e ipotensione, prima di iniziare altre forme di terapia più aggressiva deve essere identificata e corretta l'ipovolemia. La pressione venosa centrale riflette la pressione di riempimento del ventricolo destro, piuttosto che del sinistro, ed è un riferimento inadeguato per la correzione del volume ematico, dal momento che nei pazienti con IMA con sopraslivellamento ST la funzione ventricolare sinistra è quasi sempre molto più compromessa di quella destra. Le pressioni ottimali di riempimento ventricolare sinistro o d'incuneamento capillare polmonare variano considerevolmente tra i pazienti. Il livello ideale per ciascun paziente (generalmente circa 20 mmHg) si raggiunge con una cauta somministrazione di liquidi associata a un attento monitoraggio dell'ossigenazione e della gittata cardiaca. Alla fine, la gittata cardiaca raggiunge il suo plateau e ulteriori aumenti della pressione di riempimento ventricolare sinistro determinano soltanto un aumento dei sintomi di congestione, oltre a una riduzione dell'ossigenazione sistemica, senza aumentare la pressione arteriosa.

SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO

La terapia dello scompenso cardiaco congestizio associato all'IMA con sopraslivellamento ST è simile a quella dello scompenso cardiaco acuto secondario ad altre forme di malattie (evitare l'ipossiemia, diuresi, riduzione del postcarico, supporto inotropo) (vedi Cap. 227), a eccezione della somministrazione di digitale, che offre scarsi benefici ai pazienti affetti da IMA con sopraslivellamento ST. Al contrario, i diuretici sono estremamente efficaci in quanto diminuiscono la congestione polmonare in presenza di scompenso cardiaco di tipo sistolico e/o diastolico. Dopo la somministrazione endovenosa di furosemide o di altri diuretici dell'ansa, la pressione di riempimento del ventricolo sinistro si riduce e l'ortopnea e la dispnea migliorano. Tali farmaci, tuttavia, devono essere somministrati con cautela, in quanto alla diuresi imponente si associa una riduzione del volume plasmatico, della gittata cardiaca, della pressione sistemica e, quindi, della perfusione coronarica. I nitrati possono essere utilizzati in varie formulazioni per ridurre il precarico e i sintomi legati alla congestione. L'isosorbide dinitrato per via orale e la nitroglicerina sotto forma di pomata topica o per via endovenosa hanno il vantaggio, rispetto ai diuretici, di ridurre il precarico attraverso la vasodilatazione venosa, senza ridurre il volume plasmatico totale. Inoltre, i nitrati possono migliorare la compliance ventricolare in caso di ischemia, dal momento che l'ischemia stessa causa un aumento della pressione di riempimento ventricolare sinistra. I vasodilatatori, però, devono essere utilizzati con cautela al fine di evitare importanti ipotensioni. Come segnalato in precedenza, gli ACE-inibitori sono una classe ideale di farmaci nella gestione della disfunzione ventricolare dopo un episodio di IMA con sopraslivellamento ST, specialmente nel trattamento a lungo termine (vedi sopra, "Inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone").

SHOCK CARDIOGENO

La riperfusione immediata, i tentativi per ridurre l'entità dell'infarto e il pronto trattamento dell'ischemia acuta e delle altre complicanze dell'infarto sembrano avere ridotto l'incidenza di shock cardiogeno dal 20 al 7% circa. Solo il 10% dei pazienti con questa condizione ne è già affetto all'ingresso in ospedale, mentre il 90% lo sviluppa durante il ricovero. Tipicamente, i pazienti che sviluppano shock cardiogeno hanno un'importante coronaropatia multivasale con evidenza di necrosi "da rosicchiamento" (*piecemeal*) che si estende al di fuori della zona infartuata principale. **La valutazione e il trattamento**

dello shock cardiogeno e dell'importante deficit di pompa dopo IMA con sopraslivellamento ST sono discussi in dettaglio nel capitolo 266.

INFARTO VENTRICOLARE DESTRO

Circa un terzo dei pazienti con infarto inferiore mostra almeno un interessamento minore del ventricolo destro. Pazienti con infarto infero-posteriore del ventricolo sinistro presentano occasionalmente anche un infarto ventricolare destro molto esteso e raramente alcuni pazienti presentano un infarto limitato prevalentemente al ventricolo destro. Gli infarti ventricolari destri clinicamente significativi danno segni di scompenso ventricolare destro (distensione venosa giugulare, segno di Kussmaul [vedi Cap. 220], epatomegalia) con o senza ipotensione. Il sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre dell'ECG, in particolare nella derivazione V_4R, è frequentemente presente nei pazienti con infarto ventricolare destro nelle prime 24 ore. L'ecocardiografia bidimensionale è utile per caratterizzare il grado di disfunzione ventricolare destra. Il cateterismo delle camere cardiache destre mostra spesso un profilo emodinamico caratteristico che assomiglia al tamponamento cardiaco o alla pericardite costrittiva (onda atriale destra "y" con discesa rapida e un'incisura diastolica precoce e plateau [*dip and plateau*] nelle onde atriali destre cardiache) (vedi Cap. 232). La terapia consiste nell'incrementare il volume plasmatico per mantenere un adeguato precarico del ventricolo destro e nel tentare di aumentare la performance del ventricolo sinistro con conseguente riduzione della pressione d'incuneamento capillare polmonare e delle pressioni arteriose polmonari.

ARITMIE

(Vedi anche Capp. 225 e 226) L'incidenza delle aritmie dopo IMA con sopraslivellamento ST è più alta nei pazienti visitati immediatamente dopo l'esordio dei sintomi. I meccanismi responsabili delle aritmie correlate a infarto includono squilibrio del sistema nervoso autonomo, disturbi elettrolitici e ischemia e rallentamento della conduzione nelle zone di miocardio ischemico. Un'aritmia viene in genere gestita efficacemente se al momento del suo esordio sono presenti personale addestrato ed equipaggiamento adeguato. Dal momento che molti decessi dovuti alle aritmie avvengono durante le prime ore dopo l'infarto, l'efficacia del trattamento è in relazione diretta con la tempestività di arrivo dei pazienti all'osservazione medica. Il pronto trattamento delle aritmie rappresenta un significativo progresso nel trattamento dell'IMA con sopraslivellamento ST.

Battiti prematuri ventricolari L'extrasistolia ventricolare sporadica è presente in quasi tutti i pazienti con IMA con sopraslivellamento ST e non necessita di terapia. Sebbene in passato extrasistoli frequenti multifocali e precoci (le cosiddette aritmie d'avvertimento) venissero abitualmente trattate con farmaci antiaritmici, al fine di ridurre l'evenienza di tachicardia ventricolare e di fibrillazione ventricolare, la terapia farmacologica è riservata esclusivamente ai pazienti che presentano aritmie ventricolari sostenute. Una profilassi antiaritmica (con lidocaina endovenosa somministrata precocemente o più tardi con farmaci per via orale) è controindicata per i battiti prematuri ventricolari in assenza di tachiaritmie ventricolari clinicamente rilevanti, in quanto tale terapia può, in effetti, aumentare il numero dei decessi. I farmaci β-bloccanti sono efficaci nell'abolire l'attività ectopica ventricolare nei pazienti con IMA con sopraslivellamento ST e nella prevenzione della fibrillazione ventricolare. Come descritto in precedenza (vedi sopra, "β-bloccanti"), questi devono essere utilizzati di routine in tutti i pazienti privi di controindicazioni. Inoltre, l'ipopotassiemia e l'ipomagnesiemia sono fattori di rischio per fibrillazione ventricolare nei pazienti con IMA con sopraslivellamento ST; la concentrazione sierica dovrebbe essere corretta a 4,5 mmol/l circa per il potassio e a 2 mmol/l per il magnesio.

Tachicardia e fibrillazione ventricolare Nelle prime 24 ore dopo un IMA con sopraslivellamento ST, possono insorgere tachicardia e fibrillazione ventricolari non precedute da aritmie d'avvertimento. L'evenienza di una fibrillazione ventricolare può essere ridotta dalla somministrazione profilattica di lidocaina per via endovenosa. Tuttavia, l'impiego profilattico di lidocaina non si è dimostrato utile nel ridurre la mortalità per IMA con sopraslivellamento ST. Infatti, oltre a causare possibili complicanze non cardiache, la lidocaina può predisporre a un rischio eccessivo di bradicardia e asistolia. Per tali motivi, e grazie anche a un più precoce trattamento dell'ischemia, a un sempre più frequente utilizzo dei β-bloccanti e all'indiscutibile successo della cardioversione o defibrillazione elettrica, la profilassi farmacologica antiaritmica *non è più raccomandata.*

Una tachicardia ventricolare sostenuta emodinamicamente ben tollerata dovrebbe essere trattata con un regime endovenoso di amiodarone (bolo di 150 mg in 10 min, seguito da infusione di 1 mg/min per 6 ore e poi 0,5 mg/min), oppure procainamide (bolo di 15 mg/kg in 20-30 min; infusione di 1-4 mg/min); nel caso non si ottenga una pronta remissione, si dovrebbe utilizzare la cardioversione (vedi Cap. 226). Ai pazienti con fibrillazione ventricolare, o quando la tachicardia ventricolare determina un deterioramento delle condizioni emodinamiche, viene somministrata immediatamente una scarica non sincronizzata di 200-300 J (con shock monofasico e circa il 50% di queste energie con shock bifasico). La tachicardia o la fibrillazione ventricolari refrattarie alla cardioversione potrebbero rispondere meglio a questa procedura dopo che il paziente sia stato trattato con adrenalina (1 mg per via endovenosa o 10 ml per via intracardiaca di una soluzione 1:10 000), o amiodarone (bolo di 75-150 mg).

Le aritmie ventricolari, compresa la rara forma di tachicardia ventricolare nota come *torsione di punta* (vedi Cap. 226), possono presentarsi, nei pazienti con IMA con sopraslivellamento ST, come una conseguenza di altri problemi concomitanti (per es., ipossia, ipopotassemia o altri disturbi elettrolitici) o degli effetti tossici della somministrazione di un farmaco (per es., digossina o chinidina). Dovrebbero pertanto essere ricercate tali cause secondarie.

Sebbene la mortalità intraospedaliera di questi pazienti sia aumentata, la sopravvivenza a lungo termine è buona nei pazienti che vengono dimessi dopo una fibrillazione ventricolare *primaria*, ovvero fibrillazione ventricolare che rappresenta una risposta primaria all'ischemia acuta e non è associata a fattori predisponenti quali scompenso cardiocircolatorio, shock, blocco di branca o aneurisma ventricolare. Tale risultato contrasta invece nettamente con la prognosi infausta dei pazienti che sviluppano fibrillazione ventricolare *secondaria* a un grave deficit di pompa. Per i pazienti che sviluppano tardivamente tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare, non associate a fattori predisponenti, durante il ricovero in ospedale (cioè dopo le prime 48 ore), il tasso di mortalità è aumentato sia in ospedale sia durante il follow-up a lungo termine. In tali pazienti dovrebbe essere considerata l'opportunità di studi elettrofisiologici e dell'impianto di un defibrillatore-cardiovertitore (vedi Cap. 226). Un problema più ambizioso è la prevenzione di morte cardiaca improvvisa in seguito a una fibrillazione ventricolare tardiva dopo IM con sopraslivellamento del tratto ST in pazienti che non hanno esibito una tachiaritmia ventricolare sostenuta nel corso dell'ospedalizzazione. Un algoritmo per la selezione dei pazienti in cui è giustificato l'impianto profilattico di un defibrillatore-cardiovertitore è presentato nella **figura 239-7.**

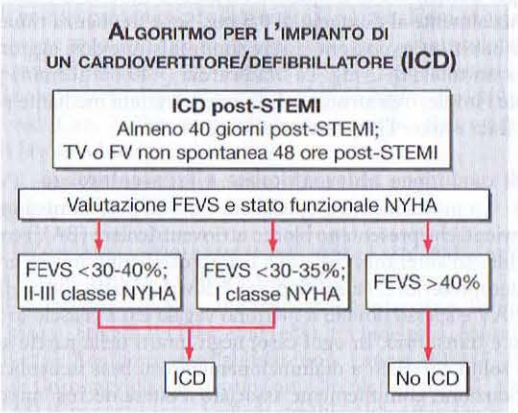


FIGURA 239-7 Algoritmo per la valutazione della necessità di impiantare un cardiovertitore/defibrillatore (ICD). Il percorso gestionale appropriato si basa sulla misurazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro e sulla valutazione della classe funzionale NYHA. I pazienti che presentano, dopo almeno 40 giorni dall'IMA con sopraslivellamento ST (STEMI) una depressione della funzione ventricolare sinistra, sono candidati all'impianto di un cardiovertitore/defibrillatore impiantabile (*implantable cardioverter/defibrillator*, ICD), se la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS) è <30-40% e rientrano nella classe NYHA II-III, o se la FEVS è <30-35% e rientrano nella classe funzionale NYHA I. I pazienti con funzione ventricolare sinistra preservata (FEVS >40%) non sono candidati all'impianto di ICD indipendentemente dalla classe funzionale NYHA. Tutti i pazienti post-IMA con sopraslivellamento del tratto ST devono essere trattati con la terapia medica. TV, tachicardia ventricolare; FV, fibrillazione ventricolare. (Dati contenuti in: Zipes DP, Camm AJ et al., ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines [Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular arrythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death]. *J Am Coll Cardiol* 48:1064, 2006; con modifiche.)

Ritmo idioventricolare accelerato Il ritmo idioventricolare accelerato (RIA, o "tachicardia ventricolare lenta") è un ritmo di origine ventricolare con una frequenza di 60-100 battiti/min, che si osserva nel 25% dei pazienti affetti da IMA con sopraslivellamento ST. Si rileva spesso in modo transitorio in corso di terapia fibrinolitica quando è in atto la riperfusione. La maggior parte dei RIA non richiede trattamento se il paziente è monitorato con attenzione, dal momento che il ritmo raramente degenera in aritmie più pericolose e, nel caso in cui ciò si verificasse, può essere trattato prontamente con farmaci che aumentano la frequenza del ritmo sinusale, come l'atropina.

Aritmie sopraventricolari La tachicardia sinusale è la più comune delle aritmie sopraventricolari. Nel caso sia secondaria ad altre cause (quali anemia, febbre, insufficienza cardiaca o squilibrio metabolico), queste dovrebbero essere trattate per prime. Tuttavia, se alla base della tachicardia vi è un tono simpatico eccessivo (per es., come parte di uno stato iperdinamico), allora è indicato il trattamento con un β-bloccante. Altre aritmie frequenti in questo gruppo sono il flutter atriale e la fibrillazione atriale, spesso secondarie a insufficienza ventricolare sinistra. In genere la digossina rappresenta il trattamento di prima scelta per le aritmie sopraventricolari in caso di scompenso cardiaco. Se non è presente uno scompenso, si possono utilizzare β-bloccanti, verapamil o diltiazem come alternative per controllare la risposta ventricolare, dal momento che possono essere utili anche per il controllo dell'ischemia. Se il ritmo anormale persiste oltre le 2 ore, con una frequenza ventricolare superiore a 120 battiti/min, o se la tachicardia induce scompenso cardiaco, shock o ischemia (che si manifesta come angina ricorrente o alterazioni dell'ECG), viene raccomandato l'utilizzo della defibrillazione elettrica (100-200 J) in forma di onda monofasica sincronizzata.

I ritmi giunzionali accelerati hanno diverse cause, ma si osservano più frequentemente in caso d'infarto in sede inferoposteriore. Deve essere esclusa una tossicità digitalica. In alcuni pazienti con funzione di pompa ventricolare sinistra gravemente compromessa, la perdita di un timing adeguato della contrazione atriale risulta in una marcata riduzione della gittata cardiaca. In questi casi è indicata l'elettrostimolazione (*pacing*) temporanea dell'atrio destro o del seno coronarico.

Bradicardia sinusale Il trattamento della bradicardia sinusale è indicato se è alla base di una compromissione emodinamica. L'atropina è il farmaco più utile per aumentare la frequenza cardiaca e deve essere somministrata in vena inizialmente al dosaggio di 0,5 mg. Se la frequenza rimane inferiore a 50-60 battiti/min, possono essere somministrate dosi aggiuntive di 0,2 mg, fino a un totale di 2 mg. La bradicardia (<40 battiti/min) persistente nonostante l'impiego di atropina deve essere trattata mediante pacing ventricolare. È da evitare l'isoproterenolo.

Disturbi di conduzione atrioventricolare e intraventricolare (Vedi anche Cap. 225) La mortalità intraospedaliera e quella post-dimissione sono più alte nei pazienti che presentano blocco atrioventricolare (BAV) completo associato a infarto anteriore, rispetto a coloro che hanno invece un BAV con infarto inferoposteriore. Tale differenza è dovuta al fatto che negli infarti inferiori il BAV è spesso dovuto a ipertono vagale e/o a rilascio di adenosina, e pertanto è transitorio. In ogni caso, negli infarti della parete anteriore, il BAV è di solito correlato a malfunzionamento su base ischemica del sistema di conduzione, comunemente associato a estesa necrosi miocardica.

L'elettrostimolazione temporanea costituisce un mezzo efficace per aumentare la frequenza cardiaca nei pazienti bradicardici a causa di un BAV. Tuttavia, l'accelerazione della frequenza cardiaca può avere soltanto un impatto limitato sulla prognosi dei pazienti con infarto miocardico in sede anteriore associato a BAV, per i quali l'estensione infartuale è il fattore prognostico decisivo. Il pacing deve comunque essere effettuato, se può offrire un vantaggio emodinamico. L'elettrostimolazione temporanea sembra efficace nei pazienti con infarto inferoposteriore che presentano un BAV completo associato a scompenso cardiaco, ipotensione, bradicardia marcata o attività ectopica ventricolare significativa. Un sottogruppo di tali pazienti, quelli con infarto miocardico del ventricolo destro, spesso risponde scarsamente al pacing ventricolare, a causa della perdita del contributo atriale al riempimento ventricolare. Tali pazienti potrebbero richiedere un'elettrostimolazione atrioventricolare sequenziale bicamerale.

Un'elettrostimolazione temporanea esterna non invasiva con modalità a richiesta (*demand*), con elettrodi posizionati sul torace, dev'essere presa in considerazione nei pazienti con bradicardia sinusale (frequenza inferiore a 50 battiti/min) che non rispondono alla terapia medica, con BAV di secondo grado Mobitz II, BAV di terzo grado o blocco di branca bilaterale (per es., blocco di branca destro associato a emiblocco anteriore sinistro). Studi retrospettivi indicano che l'elettrostimolazione temporanea permanente riduce il rischio a lungo termine di morte improvvisa dovuta alle bradiaritmie in quei rari pazienti che sviluppano blocco bifascicolare persistente e BAV di terzo grado transitori durante la fase acuta dell'infarto miocardico.

ALTRE COMPLICANZE

Dolore toracico ricorrente Un'angina residua si sviluppa nel 25% dei pazienti ospedalizzati per IMA con sopraslivellamento ST. La percentuale è ancora più alta nei pazienti sottoposti con successo a fibrinolisi. Dal momento che la presenza di ischemia ricorrente o persistente spesso anticipa un'estensione dell'infarto originale o un reinfarto in una nuova zona miocardica ed è associata a un raddoppio del rischio dopo IMA con sopraslivellamento ST, i pazienti con questi sintomi devono essere sottoposti a un'arteriografia coronarica e a rivascolarizzazione meccanica. La somministrazione ripetuta di un farmaco fibrinolitico rappresenta un'alternativa alla rivascolarizzazione meccanica precoce.

Pericardite (Vedi anche Cap. 232) Sfregamenti pericardici e/o dolore di tipo pericardico si possono riscontrare frequentemente nei pazienti affetti da IMA con sopraslivellamento ST a interessamento epicardico. Tale complicanza è di solito trattata con acido acetilsalicilico (650 mg quattro volte/die). È importante diagnosticare accuratamente il dolore pericarditico, poiché il mancato riconoscimento può portare a un'errata diagnosi di dolore ischemico e/o di estensione dell'infarto, con conseguente uso improprio di anticoagulanti, nitrati e β-bloccanti, o di procedure come la coronarografia. Sotto il profilo diagnostico può essere utile l'irradiazione del dolore al muscolo trapezio, tipico della pericardite ma raro nelle sindromi ischemiche. Gli anticoagulanti potrebbero in teoria causare tamponamento in presenza di pericardite acuta (che causa dolore o sfregamento pericardico persistente), quindi non dovrebbero essere utilizzati salvo che non vi siano importanti indicazioni.

Tromboembolia Nel 10% dei casi di IMA con sopraslivellamento ST si può osservare un fenomeno tromboembolico clinicamente evidente, ma lesioni emboliche si riscontrano nel 20% degli esami autoptici: ciò indica che la tromboembolia è spesso clinicamente silente. Si ritiene che la tromboembolia contribuisca in modo consistente al decesso nel 25% dei pazienti colpiti da IMA con sopraslivellamento ST che muoiono dopo il ricovero in ospedale. Gli emboli arteriosi originano da trombi murali nel ventricolo sinistro, mentre la maggior parte degli emboli polmonari proviene dalle vene degli arti inferiori.

La tromboembolia è più tipicamente associata a infarti di notevole estensione (specialmente anteriori), a scompenso cardiaco congestizio e a trombi murali del ventricolo sinistro scoperti mediante ecocardiografia. La possibilità di un'embolia arteriosa a partenza da un coagulo ventricolare nella sede di un infarto è scarsa ma reale. L'ecocardiogramma bidimensionale mostra trombi del ventricolo sinistro in un terzo circa dei pazienti con infarto della parete anteriore, ma soltanto in pochi pazienti con infarto inferiore o posteriore. L'embolia arteriosa rappresenta spesso una complicanza maggiore, come l'emiparesi quando è coinvolta la circolazione cerebrale, o l'ipertensione nel caso sia compromessa la circolazione renale. Quando con l'ecocardiografia o con altre tecniche è stato dimostrato chiaramente un trombo parietale, o quando si riscontra un'estesa area di alterazione della cinesi regionale parietale, anche in assenza di trombi murali visibili, deve essere intrapresa una terapia anticoagulante sistemica (in assenza di controindicazioni), poiché grazie a tale terapia l'incidenza di complicanze emboliche appare molto ridotta. La corretta durata del trattamento è ignota, anche se appare prudente continuare la terapia per 3-6 mesi.

Aneurisma ventricolare sinistro Il termine *aneurisma ventricolare* è di solito utilizzato per descrivere una *discinesia* o un movimento paradosso di espansione parietale del ventricolo. Nei pazienti con aneurisma ventricolare le fibre miocardiche che funzionano normalmente devono accorciarsi di più, per preservare la gittata sistolica e la gittata cardiaca; se non sono in grado di farlo, la funzione ventricolare globale ne risente. Gli aneurismi veri sono composti da tessuto cicatriziale e non predispongono, né sono associati, a rottura cardiaca.

Le complicanze dovute alla presenza di un aneurisma ventricolare sinistro di solito non compaiono per settimane o mesi dopo un IMA con sopraslivellamento ST; esse consistono in scompenso cardiaco congestizio, embolia arteriosa e aritmie ventricolari. Gli aneurismi apicali sono i più comuni e i più facili da riscontrare all'esame clinico. Il dato obiettivo di maggiore valore è la presenza di un impulso apicale doppio, diffuso o fuori sede. Gli aneurismi ventricolari sono facilmente visibili all'ecocardiogramma bidimensionale, che può anche rivelare la presenza di un trombo murale al loro interno.

Raramente, la rottura miocardica può essere contenuta nell'area del pericardio locale, insieme con il trombo in fase di organizzazione e l'ematoma. Con il passare del tempo, questo *pseudoaneurisma* si espande, mantenendo la comunicazione con la cavità ventricolare sinistra attraverso uno stretto colletto. Dato l'elevato rischio di rottura spontanea, lo pseudoaneurisma deve essere riparato chirurgicamente quando riconosciuto.

STRATIFICAZIONE E GESTIONE DEL RISCHIO NEL PERIODO POST-INFARTO

Sono stati identificati numerosi fattori clinici e di laboratorio associati a un aumento del rischio cardiovascolare dopo convalescenza da IMA con sopraslivellamento ST. Alcuni dei fattori più importanti includono: persistenza di ischemia (spontanea o provocata), frazione d'eiezione ventricolare sinistra depressa (<40%), rantoli sopra le basi polmonari all'esame obiettivo o congestione vascolare alla radiografia del torace e aritmie ventricolari sintomatiche. Altri fattori associati a un aumento del rischio sono: anamnesi positiva per precedenti episodi infartuali, età superiore a 75 anni, diabete mellito, tachicardia sinusale prolungata, ipotensione, alterazioni del tratto ST all'ECG basale non accompagnate da angina ("ischemia silente"), positività di potenziali tardivi all'ECG ad alta amplificazione (*signal-averaged*), non pervietà della coronaria responsabile dell'infarto (dimostrata mediante angiografia), BAV avanzato persistente o comparsa di una nuova anomalia di conduzione intraventricolare all'ECG. La terapia deve essere personalizzata sulla base dell'importanza relativa del fattore (o dei fattori) di rischio.

L'obiettivo della prevenzione del reinfarto o della morte dopo convalescenza da un IMA con sopraslivellamento ST ha condotto a strategie di valutazione del rischio post-infarto. Nei pazienti stabili, un test ergometrico submassimale eseguito prima della dimissione può essere utile per individuare la presenza d'ischemia residua e di ectopia ventricolare e per programmare un piano di riabilitazione fisica da seguire nella prima fase della convalescenza. Alternativamente, o in aggiunta, a 4-6 settimane dall'infarto può essere eseguito un test ergometrico massimale (limitato dai sintomi). È inoltre necessaria, in genere, una valutazione della funzione ventricolare sinistra. Il riconoscimento ecocardiografico, o mediante ventricolografia con radionuclidi, di una frazione d'eiezione ventricolare sinistra depressa permette l'identificazione dei pazienti ai quali dovrebbero essere somministrati ACE-inibitori. Dovrebbero essere considerati ad alto rischio per recidiva d'infarto o per morte aritmica i pazienti nei quali è possibile indurre angina per carichi di lavoro relativamente bassi, quelli con importanti difetti di perfusione alla scintigrafia o con una frazione d'eiezione depressa, quelli con ischemia dimostrabile e quelli in cui sia possibile scatenare aritmie ventricolari sintomatiche con l'esercizio (Fig. 239-7). A questi pazienti viene consigliato un cateterismo cardiaco con angiografia coronarica e/o una valutazione elettrofisiologica.

Il test ergometrico permette anche di formulare un programma di attività fisica adeguata per ogni paziente: questa potrà essere molto più vigorosa per coloro che tollerano lo sforzo senza manifestare i segni sopra descritti. Inoltre, il test ergometrico prima della dimissione fornisce un importante beneficio psicologico, rinforzando la fiducia del paziente mediante dimostrazione di una ragionevole tolleranza allo sforzo.

In molti centri viene iniziato in ospedale, e continuato dopo la dimissione, un programma di riabilitazione cardiaca basato su esercizi fisici progressivi. Idealmente, in tale programma dovrebbe essere inclusa anche una parte educativa che informi il paziente sulla malattia e sui suoi fattori di rischio.

La durata abituale del ricovero ospedaliero per IMA con sopraslivellamento ST non complicato è di circa 5 giorni. La parte restante della convalescenza può essere trascorsa a domicilio. Durante le prime 1-2 settimane, il paziente deve essere incoraggiato ad aumentare l'attività, camminando in casa o fuori, in caso di bel tempo. Nello stesso periodo potrà essere ripresa anche la normale attività sessuale. Dopo 2 settimane il medico dovrà stabilire l'attività fisica più indicata per il paziente in base alla sua tolleranza all'esercizio. La maggior parte dei pazienti è in grado di tornare al lavoro entro 2-4 settimane.

PREVENZIONE SECONDARIA

Il miglioramento dei dati di morbilità e di mortalità dopo IMA con sopraslivellamento ST è in parte dovuto a varie misure di prevenzione secondaria. Il trattamento cronico con farmaci antiaggreganti e antipiastrinici (di solito acido acetilsalicilico) dopo un IMA con sopraslivellamento ST è associato a una riduzione del 25% dl rischio di recidiva infartuale, ictus o mortalità cardiovascolare (36 eventi in meno ogni 1000 pazienti trattati). Un farmaco antipiastrinico alternativo, che può essere somministrato come prevenzione secondaria a coloro che presentano intolleranza all'acido acetilsalicilico, è il clopidogrel (75 mg per via orale/die). Gli ACE-inibitori o i bloccanti recettoriali dell'angiotensina devono essere assunti indefinitamente dai pazienti che presentano un'insufficienza cardiaca clinicamente evidente, una riduzione moderata della funzione sistolica globale o un'alterazione rilevante della cinetica parietale, al fine di prevenire il rimodellamento ventricolare tardivo ed eventi ischemici ricorrenti.

L'impiego abituale di β-bloccanti orali per almeno 2 anni dopo un IMA con sopraslivellamento ST è supportato da studi ben condotti, controllati con placebo.

Alcune evidenze indicano che l'impiego di warfarin diminuisce il rischio di mortalità tardiva e l'incidenza di reinfarto dopo IMA con sopraslivellamento ST. La maggior parte dei medici prescrive acido acetilsalicilico a tutti i pazienti che non presentano controindicazioni e aggiunge warfarin in caso di aumentato rischio di embolia (vedi sopra, "Tromboembolia"). Numerosi studi confermano che, nei pazienti di età inferiore a 75 anni, un basso dosaggio di acido acetilsalicilico (75-81 mg/die) in combinazione con warfarin somministrato in modo da ottenere un INR >2 è più efficace dell'acido acetilsalicilico da solo per la prevenzione delle recidive infartuali e degli eventi embolici cerebrali. Tuttavia, l'aumentato rischio di sanguinamento e l'elevata frequenza di abbandono del warfarin hanno limitato il gradimento clinico di tale combinazione. C'è un elevato rischio di emorragia quando il warfarin è aggiunto alla doppia terapia antiaggregante (acido acetilsalicilico e clopidogrel). In ogni caso i pazienti a cui è stato impiantato uno stent e che presentano un'indicazione alla terapia anticoagulante devono ricevere la doppia terapia antiaggregante, associata al warfarin. Oltre a ciò, devono assumere un inibitore di pompa protonica per diminuire il rischio di emorragia gastrointestinale e tenere regolarmente sotto controllo i livelli di emoglobina ed eseguire gli esami del sangue in combinazione con la terapia antitrombotica.

Infine devono essere discussi con il paziente i fattori di rischio per *l'aterosclerosi* (vedi Cap. 217) e, se possibile, asumere le misure adeguate per modificarli favorevolmente.

BIBLIOGRAFIA

AMERICAN HEART ASSOCIATION: *Heart and Stroke Facts: 2005 Statistical Supplement*. Dallas, American Heart Association, 2006

ANTMAN EM, BRAUNWALD E: Acute myocardial infarction, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008

BOERSMA E et al: Acute myocardial infarction. Lancet 361:847, 2003

FALK E et al: Coronary plaque disruption. Circulation 92:657, 1995

MICHAELS AD, GOLDSCHLAGER N: Risk stratification after acute myocardial infarction in the reperfusion era. Prog Cardiovasc Dis 42:273, 2000

MONTALESCOT G et al: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J Med 344:1895, 2001

240 Rivascolarizzazione coronarica percutanea

Donald S. Baim*

L'introduzione nel 1977 dell'angioplastica coronarica transluminale percutanea (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA) mediante catetere, ideata da Andrea Gruntzig, rappresentò un'alternativa al bypass chirurgico nella rivascolarizzazione dei vasi coronarici in pazienti selezionati. Tuttavia, i limiti della strumentazione iniziale resero questa tecnica applicabile solo in meno del 10% di tutti i candidati alla rivascolarizzazione coronarica. Dal 1990, i progressivi miglioramenti della strumentazione hanno portato a risultati migliori, all'ampliamento delle indicazioni e a una crescita eccezionale del numero annuale di PTCA (fino a circa 300 000 negli Stati Uniti), quasi raggiungendo il numero di rivascolarizzazioni coronariche eseguite con interventi chirurgici di bypass. Nuovi dispositivi interventistici, quali l'aterectomia (rimozione di placca), gli stent (supporto alla pervietà luminale) e i *drug-eluting stent* (gli stent medicati) furono introdotti successivamente, migliorando ulteriormente il successo della procedura in acuto, la sicurezza e la durata a lungo termine della rivascolarizzazione coronarica percutanea (*percutaneous coronary intervention*, PCI). Attualmente, vengono effettuate più di 1 milione di

* Nel periodo nel quale si è occupato della stesura di questo capitolo, il Dr. Baim era Professore di Medicina alla Harvard Medical School e Senior Physician al Brigham and Women's Hospital. Da allora ha assunto la carica di Chief Medical and Scientific Officer alla Boston Scientific Co.

procedure all'anno, superando del doppio il numero di interventi di bypass coronarico. Il ruolo dominante della PTCA nel trattamento della coronaropatia ha portato alla creazione di una disciplina distinta all'interno del campo delle malattie cardiovascolari, nota come *cardiologia interventistica*, con specifici requisiti di formazione e di certificazione per gli operatori, che si basano su tirocinio, esperienza continua e superamento di un esame scritto.

Tutti gli interventi basati sull'uso di cateteri derivano dal cateterismo cardiaco diagnostico (vedi Cap. 223), in cui i cateteri vengono introdotti nel circolo arterioso con un ago e fatti avanzare fino al cuore sotto guida fluoroscopica e usati per la misurazione di pressione e per l'iniezione di mezzi liquidi di contrasto radiopachi. Le procedure interventistiche differiscono in quanto il catetere, posizionato nell'ostio di un'arteria coronaria ostruita, è poi usato per far avanzare una sonda flessibile e manovrabile (diametro <0,4 mm) lungo il vaso, nella cavità coronarica arteriosa, attraverso il restringimento e al di là del vaso coronarico. La sonda, dunque, funge da" binario" lungo il quale i palloncini da angioplastica, o altri dispositivi terapeutici, possono avanzare ed essere impiegati per allargare i segmenti ristretti dell'arteria coronaria. Dato che il PCI è eseguito in anestesia locale e richiede solo un giorno di ricovero in ospedale, il ricorso a tale tecnica in pazienti idonei può diminuire sensibilmente i tempi dell'ospedalizzazione e i costi rispetto alla chirurgia coronarica con bypass.

Anche se tutti i tipi di restringimenti coronarici sono perfettamente operabili con interventi basati su catetere, il PCI è il trattamento d'elezione per la maggior parte dei pazienti con coronaropatia sintomatica. Decidere quali pazienti debbano essere sottoposti a rivascolarizzazione (come alternativa al trattamento medico prolungato) e selezionare quelli da sottopore a intervento mediante catetere anziché alla rivascolarizzazione chirurgica, richiede una conoscenza dettagliata delle caratteristiche cliniche e angiografiche della malattia coronarica, nonché una sicura capacità dell'operatore nelle varie tecniche interventistiche. Le restanti restrizioni anatomiche si correlano al trattamento di malattie diffuse, occlusioni croniche totali e lesioni di biforcazioni, ma anche queste sfide dipendono dal miglioramento dei dispositivi e delle tecniche interventistiche. Decidere tra PCI e bypass chirurgico richiede, dunque, una valutazione dell'anatomia coronarica del singolo paziente e delle possibilità tecnologiche disponibili a fronte di tutti i fattori che possono limitare la potenziale completezza della rivascolarizzazione chirurgica o che ne aumentano i rischi (età avanzata, insufficienza ventricolare sinistra e problemi medici concomitanti). Sia i pazienti che i medici devono essere consapevoli che sebbene l'intervento mediante catetere venga fatto in anestesia locale e abbia un minore tasso di mortalità elettiva rispetto al bypass chirurgico (0,4-1,0% versus 1-3%), esso rimane ancora una tecnica invasiva i cui rischi e benefici devono essere ponderati attentamente per ogni singolo paziente.

INDICAZIONI

L'indicazione principale al PCI è la presenza di uno o più stenosi coronariche ritenute responsabili della sindrome clinica e che necessitano di rivascolarizzazione. Deve essere valutata la possibilità di trattamento con tecnica mediante catetere e preso in considerazione il rapporto rischi/benefici che deve essere favorevole rispetto ai risultati ottenibili con bypass chirurgico. Per la maggior parte dei pazienti con angina stabile, l'obiettivo principale, della rivascolarizzazione chirurgica o di quella mediante catetere, è la scomparsa dell'angina piuttosto che un aumento della sopravvivenza. Nei pazienti con coronaropatia multivasale, specialmente quelli con una ridotta funzionalità del ventricolo sinistro o con diabete, ci può anche essere un vantaggio di sopravvivenza rispetto alla rivascolarizzazione chirurgica. Gli studi randomizzati di pazienti con malattia multivasale, nei quali erano applicabili sia l'angioplastica con palloncino sia l'opzione chirurgica, hanno suggerito che le due procedure essenzialmente si equivalgono in termini di mortalità intraospedaliera a 3 anni (eccetto per pazienti con diabete mellito, in cui il trattamento chirurgico sembra offrire una maggiore sopravvivenza a 5-7 anni rispetto al PCI). Questi studi, tuttavia, dimostrano che una percentuale fino al 20% dei pazienti che vengono sottoposti all'angioplastica con palloncino necessita di un secondo intervento di rivascolarizzazione per trattare un nuovo restringimento nel punto del trattamento iniziale (ristenosi). I recenti progressi introdotti nelle tecniche di PCI (specialmente lo stent medicato) hanno drasticamente ridotto l'incidenza di reintervento per trattare la ristenosi al <5% e hanno reso la durata di assenza di sintomi ottenibile con PCI quasi identica a quella della chirurgia in pazienti anatomicamente idonei. Anche i pazienti con lesioni all'ostio o al tratto medio del tronco comune e una quasi normale funzionalità ventricolare sinistra presentano, con l'utilizzo di stent medicati, tassi di eventi a 1 anno inferiori al 3%, sebbene l'intervento di bypass sia ancora la modalità di rivascolarizzazione preferita per i pazienti senza fattori di aumentato rischio chirurgico.

Le attuali indicazioni cliniche al PCI coprono l'intero spettro della cardiopatia ischemica, dai pazienti con ischemia silente a quelli con angina instabile o infarto miocardico acuto (IMA). Le indicazioni dettagliate sono riassunte nelle recenti linee guida ACC/AHA (la discussione che segue è pertanto prevalentemente concettuale). Una chiara indicazione al PCI è l'*angina stabile cronica*, che persiste nonostante la terapia medica antianginosa ed è causata da lesioni anatomicamente idonee (vedi Cap. 237). Se sono presenti lesioni multiple gravi, queste possono essere trattate, in linea generale, durante un'unica procedura. Nei pazienti affetti da *sindromi coronariche acute*, i benefici del PCI includono una diminuzione di mortalità e di IMA. Nei casi di *angina instabile* e *infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST* (*non-ST-elevation MI*, NSTEMI) (vedi Cap. 238), gli studi recenti che impiegano gli inibitori dei recettori piastrinici IIb/IIIa e gli stenting coronarici hanno dimostrato una riduzione della mortalità o IMA a 6 mesi superiore al 20%, con una parallela riduzione di ricoveri ospedalieri rispetto a una strategia conservativa in cui il PCI era eseguito esclusivamente sulla base di risultati di una prova da sforzo fortemente positiva. In pazienti con *infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST* (*ST-elevation MI*, STEMI) (vedi Cap. 239), gli studi che hanno confrontato la trombolisi all'angioplastica primaria hanno regolarmente dimostrato una mortalità inferiore (5,0 versus 7,0%, $p = 0,0002$), meno reinfarti non fatali (3,0% versus 7,0%, $p = 0,0003$) e meno ictus emorragici (0,05% versus 1%, $p = 0,0001$) con l'angioplastica primaria (PTCA o stenting). Le attuali linee-guida del PCI raccomandano perciò che in primo luogo la procedura venga effettuata in pazienti con STEMI che si presentano non oltre 12 ore dai sintomi iniziali, che sia effettuato tempestivamente [entro 90 minuti, cioè il tempo che va dal "contatto col medico al palloncino" o dalla "porta al palloncino" (*door-to-balloon*)] e da operatori abili nella procedura e che possono intervenire in un laboratorio di emodinamica ben attrezzato.

Con l'ampliamento delle indicazioni cliniche, sono aumentate anche le potenzialità anatomiche del PCI. In linea generale, grazie all'introduzione di dispositivi interventistici più moderni, il PCI ha progredito ben oltre il trattamento delle lesioni prossimali, distinte, subtotali, concentriche e non-calcifiche. Le lesioni calcifiche, complesse o diffuse rispondono bene all'impianto dello stent coronarico, a volte dopo un pretrattamento con aterectomia rotazionale. Anche le coronarie totalmente e cronicamente occluse possono essere attraversate e dilatate efficacemente e, se trattate con gli stent medicati, hanno un tasso di pervietà a lungo termine del 90%. Oltre alle lesioni nell'albero coronarico nativo, possono essere dilatate con successo anche le ostruzioni dei graft innestati di vena safena per trattare l'angina ricorrente post-bypass. In questi casi vengono utilizzati dispositivi di protezione embolica distale per ridurre l'incidenza di IMA periprocedurale causato dalla tendenza dei residui ateroembolici a essere liberati durante lo stenting di tali lesioni.

TECNICHE ATTUALI

Sebbene l'angioplastica convenzionale con palloncino (PTCA) offrisse versatilità anatomica e risultati accettabili a breve e a lungo termine, essa presentava un'efficacia limitata in alcuni tipi di lesioni anatomiche (per es., lesioni eccentriche calcifiche, ostiali, contenenti trombi o biforcazioni). È stata anche associata a problemi di ritorno elastico (Fig. 240-1), di dissezione

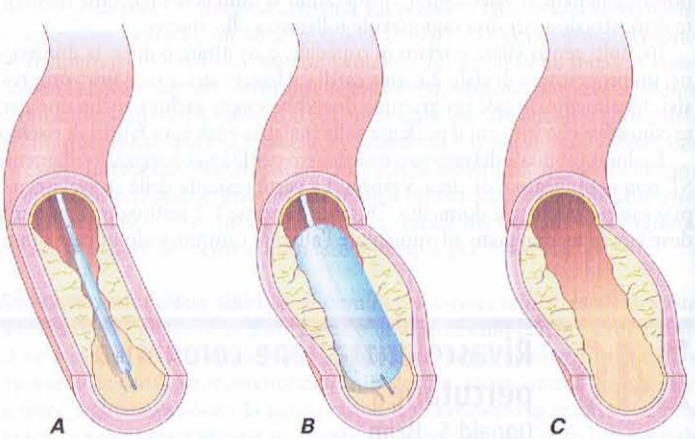


FIGURA 240-1 Meccanismo di angioplastica proposto. *A.* Palloncino sgonfio posizionato attraverso la zona stenosata. ***B.*** L'insufflazione del palloncino sul catetere all'interno del segmento stenosato causa la frantumazione della placca intimale, lo stiramento della media e dell'avventizia e l'espansione del diametro esterno del vaso. ***C.*** A seguito dello sgonfiaggio del palloncino si verifica un parziale ritorno elastico della parete vasale, che lascia una stenosi residuale del 30%; la frantumazione della placca locale dovrebbe essere evidente all'angiografia dalla sfumatura dei contorni del lume. [*Da:* JT Willerson (ed.), *Treatment of Heart Diseases*, New York, Gower Medical, 1992.]

FIGURA 240-2 Meccanismi di ristenosi. La sezione obliqua della lesione stenotica nell'arteria discendente sinistra anteriore 5 mesi dopo l'angioplastica coronarica iniziale mostra la placca aterosclerotica originale (AS), la frantumazione dello strato mediale indotta dalla procedura originale (*stellina*) e la proliferazione dei tessuti fibrocellulari (FC) che costituisce la lesione ristenotica. Nella ristenosi da stent, il meccanismo è rappresentato unicamente da tale proliferazione, mentre negli interventi senza stent, come l'angioplastica con palloncino, si osserva frequentemente anche una componente dovuta al restringimento del diametro complessivo del vaso (rimodellamento negativo) della zona trattata. (*Da*: PW Serruys, et al., *Am J Cardiol* 54: 482, 1984.)

intimale (che portano alla chiusura brusca dei segmenti dilatati nel 3% dei casi e che richiedono un bypass chirurgico d'emergenza), e di ristenosi del 30-40% dei segmenti dilatati entro 6 mesi da un intervento inizialmente efficace, dovuti alla combinazione di iperplasia neointimale esagerata e soprattutto a contrazioni del vaso coronarico in risposta alla lesione procedurale (Fig. 240-2). Tali problemi stimolarono lo sviluppo di nuove tecniche non basate sull'impiego del palloncino che entrarono nella pratica clinica di routine durante i primi anni '90. L'introduzione degli stent (vedi oltre) ha aumentato il successo della procedura acuta al 98% e ha ridotto l'incidenza della chirurgia d'emergenza allo 0,1% e della ristenosi al 15-20%. L'incidenza della ristenosi è stata ulteriormente ridotta al 5% con l'introduzione degli stent medicati nel 2003. Parallelamente, i progressi del trattamento farmacologico aggiuntivo (soprattutto l'uso acuto di inibitori dei recettori della glicoproteina piatrinica IIb/IIIa e delle tienopiridine a lungo termine, per es., il clopidogrel) hanno favorito alcuni miglioramenti significativi nella sicurezza delle procedure. In larga parte, i costanti miglioramenti dei risultati del PCI negli ultimi 30 anni, e la conseguente crescita dell'importanza della procedura fino a diventare la modalità di rivascolarizzazione coronarica dominante, sono connessi ai miglioramenti dei dispositivi e della farmacologia aggiuntiva.

Stent Gli stent sono delle protesi metalliche tubolari che vengono inserite nel tratto danneggiato del vaso in forma non espansa e vengono poi distese mediante insufflazione di un palloncino. In questo modo vengono superati due dei principali limiti della dilatazione da palloncino – la dissezione locale della placca e la retrazione elastica della parete del vaso – assicurando un lume vasale di aspetto normale. Dal 1994, quando i primi due modelli di stent espandibili furono approvati dalla U.S. Food and Drug Administration (FDA), sono stati sviluppati numerosi stent di seconda e terza generazione, caratterizzati da un più agevole avanzamento in lesioni tortuose e distali (Fig. 240-3). Inizialmente, gli stent metallici erano inclini all'occlusione trombotica acuta (<24 h) o subacuta (1-14 giorni, con un picco a 6 giorni), aspetto che fu migliorato con una maggiore attenzione nelle manovre di espansione iniziale dello stent e con l'impiego di una duplice terapia antiaggregante piastrinica [aspirina a tempo indeterminato più inibitori del recettore piastrinico P_2Y_{12} (ticlopidina o clopidogrel) per 2-4 settimane]. Oltre a controllare le complicanze relative alla brusca chiusura del vaso, il fatto che lo stenting fornisca una più ampia area luminale in fase acuta rispetto all'angioplastica con palloncino, ha da solo ridotto l'incidenza delle ristenosi successive. Quando si verifica la ristenosi nell'ambito dello stent, conseguente a eccessiva iperplasia neointimale all'interno dello stent stesso, essa può essere trattata con la dilatazione del palloncino seguita da radiazione locale β o γ somministrata via catetere (per es., brachiterapia); ciò consente di bloccare un'ulteriore ricrescita neointimale. Nonostante i limiti della trombosi subacuta dello stent e la restenosi intra-stent, i maggiori miglioramenti nei risultati portano a preferire l'impianto di stent nella rivascolarizzazione coronarica mediante catetere, impiantando uno o più stent nell'85% di tutti gli interventi.

Dal 2004, il concetto di usare lo stent come piattaforma per il rilascio locale di farmaci al fine di modulare favorevolmente il processo di guarigione neointimale è entrato nella pratica clinica (Fig. 240-4). È stata studiata un'ampia varietà di agenti citostatici, citotossici e antinfiammatori e antiproliferativi, ma attualmente gli stent medicati utilizzano sirolimus (o suoi derivati) o paclitaxel, rilasciati da polimeri rivestiti applicati alla superficie degli stent. Il *sirolimus* è un agente naturale e immunosoppressivo che blocca la proliferazione delle cellule nella fase G_1 ed è stato dimostrato che riduce l'indice di fallimento del vaso target (*target-vessel failure*, TVF) (rivascolarizzazione del vaso trattato, morte o IMA) all'8,6% versus il 21,0% degli stent metallici nudi. *Paclitaxel* è un inibitore di microtubuli che ad alte concentrazioni riesce a bloccare la divisione delle cellule nella fase M, ma a più basse concentrazioni può avere effetti citostatici G_1, antimigratori e antinfiammatori sulle cellule della muscolatura liscia. È stato inoltre dimostrato che esso riduce l'incidenza a 12 mesi di ischemia nei vasi bersaglio post-rivascolarizzazione al 7,1% rispetto al 17% degli stent metallici nudi.

Gli studi e i registri successivi con entrambi gli stent a rilascio di farmaci hanno supportato il loro uso in vasi di diversa grandezza e con lesioni di differente lunghezza, con ostruzioni totali, graft venosi e anche in pazienti con diabete, con tassi di rivascolarizzazione delle lesioni target generalmente tra il 4 e il 6%. Questi risultati hanno portato la durata della PCI a corrispondere a quella del bypass chirurgico (Fig. 240-5). Una conseguenza della ridotta iperplasia neointimale con gli stent medicati è tuttavia la vulnerabilità a una trombosi tardiva da stent, che si può verificare a 3 anni dall'impianto, e forse anche più. Rientra pertanto nella pratica standard pro-

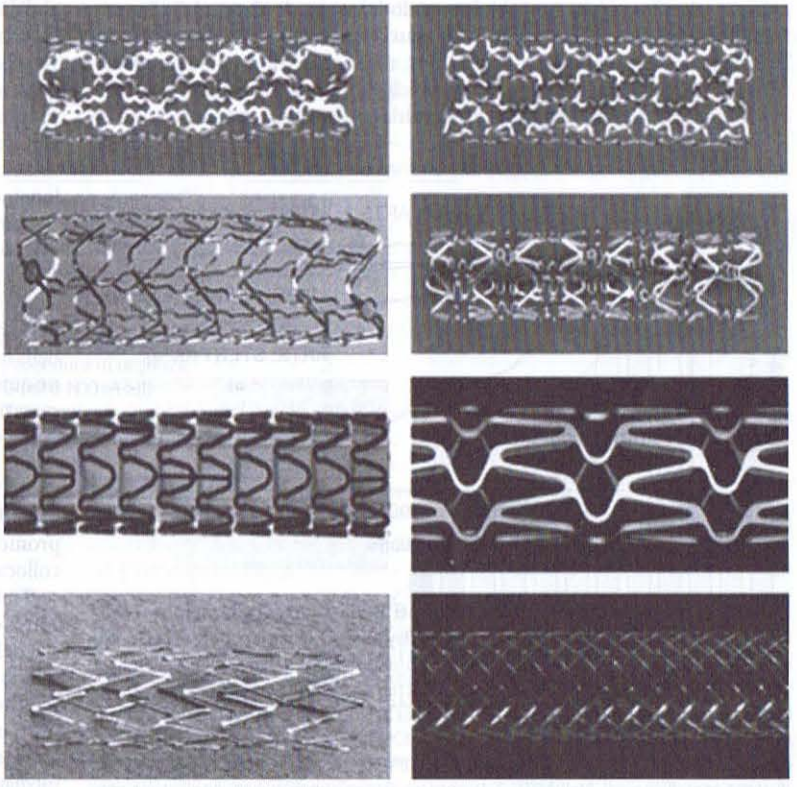


FIGURA 240-3 Esempi di vari modelli di stent coronarici. Ciascun modello è presentato nella sua forma espansa. [*Da:* GW Stone. In D Baim (ed.), *Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*, 7ª ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006; con modifiche.]

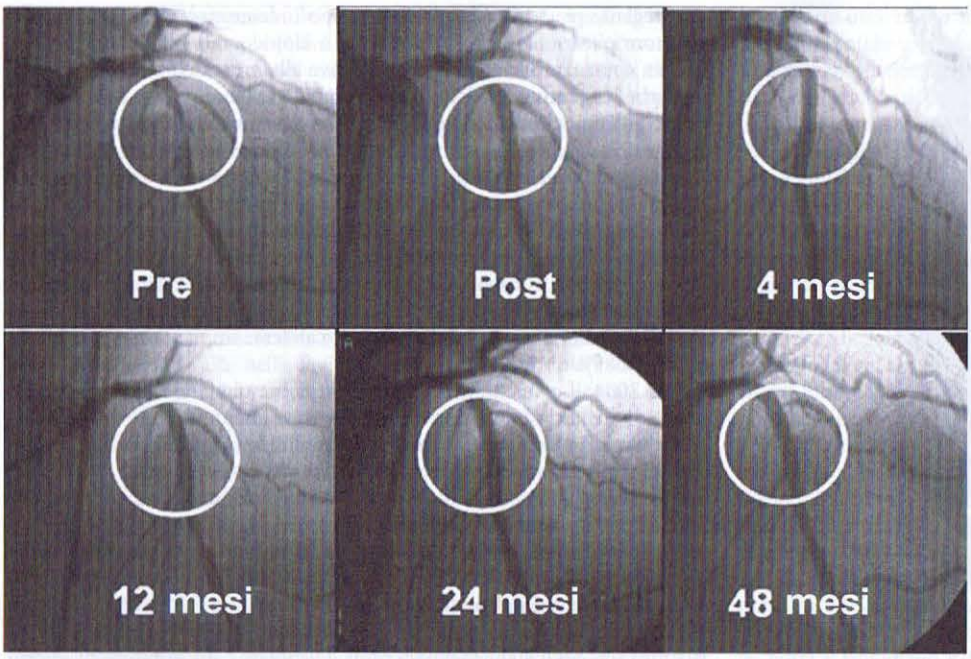


FIGURA 240-4 Risultati a lungo termine in uno dei primi pazienti in cui è stato impiantato lo stent a rilascio di sirolimus nelle prime esperienze a San Paolo. Una stenosi di alto grado nell'arteria discendente anteriore prossimale sinistra è allargata con l'impianto di un unico stent a rilascio di sirolimus. L'angiografia seriale mostra la pervietà del vaso con una perdita tardiva minimale in un periodo di 4 anni. [*Da:* GW Stone, in D Baim (ed), *Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*, 7ª ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.]

lungare la doppia terapia antiaggregante piastrinica (aspirina e clopidogrel) di almeno 12 mesi dopo l'impianto di un stent medicato per ridurre il pur minimo rischio (0,2-0,6% all'anno) di queste potenziali serie complicanze. Anche se il rischio di una trombosi tardiva da stent deve comunque essere sempre tenuto presente, la terapia antiaggregante piastrinica deve essere interrotta in presenza di sanguinamento o in previsione di una procedura chirurgica non cardiaca nel primo anno dopo l'impianto dello stent medicato.

Altre tecniche di PCI Mentre sia l'angioplastica con palloncino sia l'impianto di stent allargano il lume vasale comprimendo la placca, i *cateteri da ateroctomia* allargano il lume rimuovendo la massa di placca dalla lesione trattata. Negli anni '90 sono stati sviluppati diversi dispositivi meccanici per l'esecuzione dell'aterectomia direzionale, rotazionale, a estrazione e laser. Sebbene ciascuno presenti proprie specifiche applicazioni, la maggiore difficoltà tecnica e le complicanze procedurali associate all'aterectomia rispetto

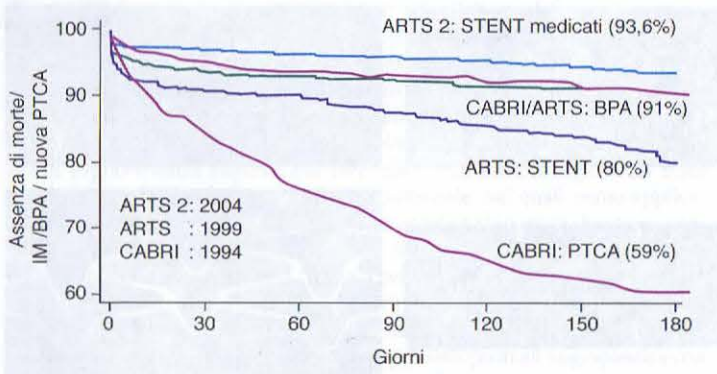


FIGURA 240-5 Miglioramento dei risultati della rivascolarizzazione coronarica percutanea (PCI) in confronto al bypass chirurgico dell'arteria coronarica (BPA). In una serie di studi relativi al decennio 1994-2004, la sopravvivenza a 180 giorni senza eventi del bypass chirurgico è rimasta al 91%. Tale percentuale era marcatamente superiore a quella all'angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA) nello studio CABRI (32% la differenza assoluta) a causa degli effetti di ristenosi. Nello studio ARTS, tale differenza si è ridotta all'11% con l'uso di stent metallici nudi. Nell'ARTS 2, la sopravvivenza senza eventi degli stent medicati era effettivamente superiore a quella del bypass del 2,6%. Sebbene i gruppi di pazienti non fossero esattamente comparabili, il miglioramento significativo nelle rivascolarizzazioni ripetute con gli stent a rilascio di farmaco fa propendere la bilancia a favore della PCI. (Per gentile concessione del Prof. Patrick Serruys.)

allo stenting hanno relegato tali dispositivi a un ruolo secondario (uso accessorio <5% durante le attuali procedure di PCI). Vari dispositivi della *trombectomia* possono essere utili quando sono presenti ampie trombosi intracoronariche (Fig. 240-6), sebbene il loro uso di routine nel PCI dell'infarto del miocardio acuto non abbia mostrato alcun beneficio nella risoluzione del tratto ST o nella dimensione finale dell'infarto miocardico, e in uno studio il loro utilizzo sia stato associato a un aumento di eventi avversi. I *dispositivi di protezione embolica* (filtri distali o dispositivi per l'occlusione/aspirazione) possono essere proficuamente utilizzati nel trattamento dei graft di vena safena oppure di altre lesioni propense alla liberazione di residui che possono compromettere la microcircolazione miocardica distale. Peraltro, studi sull'uso di routine della protezione embolica distale nello STEMI non ha mostrato alcun miglioramento nel recupero del miocardio.

PROCEDURA DEL PCI

La procedura inizia con l'inserzione percutanea di una guaina arteriosa e l'angiografia coronarica (vedi Cap. 223). Vengono identificate le lesioni bersaglio dell'intervento e pianificati la sequenza di trattamento e la strategia. L'anticoagulazione si ottiene iniettando eparina non frazionata (50-70 UI/kg, tempo di coagulazione attivato di 250-300 s [leggermente inferiore se viene utilizzato in concomitanza un inibitore glicoproteico IIb/IIIa]) o un inibitore diretto della trombina, come la bivalirudina. Il pretrattamento con aspirina (325 mg/die) precede l'inizio della procedura, mentre il carico di clopidogrel (300-600 mg/die) viene somministrato appena prima dell'intervento programmato o altrimenti alla sua conclusione. Un catetere guida, che può avere lo stesso diametro esterno di 6 F (2 mm) di quello usato per l'angiografia diagnostica coronarica, ma con un lume interno più grande per consentire il passaggio del palloncino e dello stent, viene posizionato nell'ostio dell'arteria coronaria interessata. Sotto controllo fluoroscopico, viene fatto avanzare una filo guida manovrabile di 0,4 mm attraverso la zona stenosata, al di là del vaso distale, onde consentire l'avanzamento di un palloncino predilatante, che è di circa 0,5 mm più piccolo del calibro normale stimato del vaso bersaglio. Il palloncino viene gonfiato con il liquido di contrasto radiografico a una pressione tale (generalmente 6-16 atm) da consentire di identificare qualsiasi deformità al contorno del palloncino e, in tal modo, di rilevare parzialmente la stenosi.

Se la lesione è seriamente calcificata, la semplice predilatazione con palloncino può risultare insufficiente e può essere necessario il ricorso all'aterectomia rotazionale per rimuovere la calcificazione superficiale luminale e migliorare la compliance della lesione. Il filo guida viene lasciato nell'area stenosata mentre il palloncino predilatante viene rimosso e viene fatto avanzare e posizionato uno stent medicato, di dimensioni e lunghezza adeguate per coprire il segmento malato più un margine di 5 mm su entrambi i lati della lesione. Il palloncino dell'angioplastica sul quale è montato lo stent viene quindi gonfiato a 14-16 atm per distendere lo stent medesimo che, se necessario, può essere ulteriormente espanso ad alta pressione con un palloncino post-dilatazione. Prima di trattare altre significative lesioni va accertata con un'angiografia (e a volte con ecografia intravascolare) la qualità del risultato. Le lesioni localizzate sulle biforcazioni possono essere trattate collocando uno stent medicato nel vaso principale e "liberando" il ramo compromesso con la dilatazione del palloncino o con varie altre strategie per collocare gli stent medicati nel vaso principale e nella branca laterale.

Tipicamente, l'intervento di PCI può richiedere 60-90 minuti e utilizzare 150-250 ml di contrasto radiografico, a seconda del numero e della complessità delle lesioni da trattare. Alla fine della procedura, non è necessaria alcuna ulteriore terapia antitrombotica (eparina o bivalirudina), anche se quella con recettori inibitori IIb/IIIa può continuare per 18 ore. L'introduttore intraarterioso può essere rimosso con una pressione manuale non appena lo stato di anticoagulazione diminuisce (generalmente 2-4 ore dopo la procedura) o immediatamente con l'aiuto di un dispositivo che sigilla l'entrata vascolare (uno dei molteplici tappi di collagene, suture o clip esterne). Il paziente viene trasferito in reparto e viene tenuto sotto osservazione per una notte intera, quindi viene dimesso il giorno seguente e sottoposto a duplice terapia antiaggregante piastrinica. Prima della dimissione, sono previste l'esecuzione di un elet-

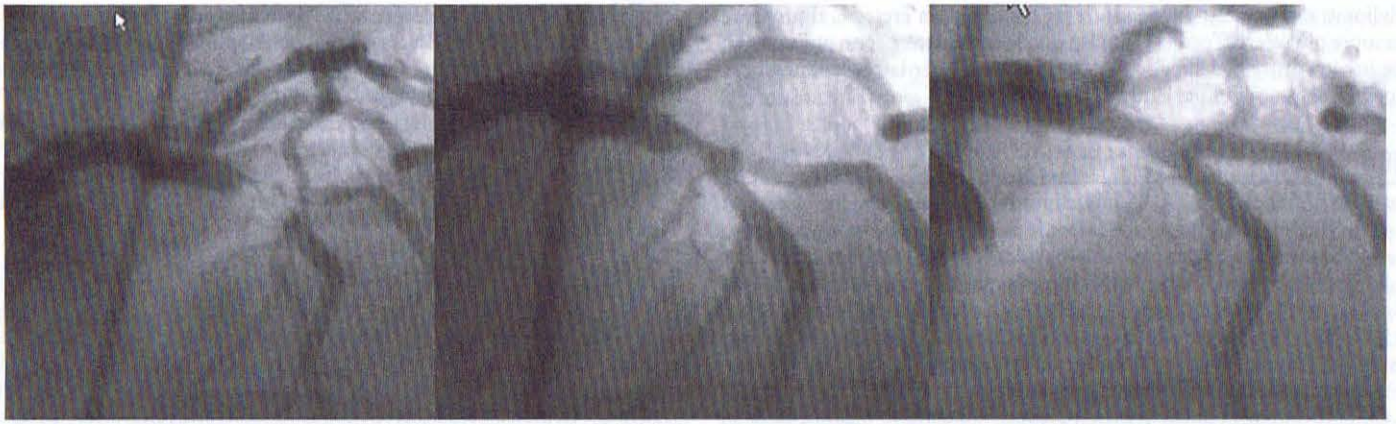


FIGURA 240-6 Diagnosi e trattamento di un infarto acuto alla parete anteriore del miocardio. In questo paziente il difetto di riempimento subocclusivo dell'arteria discendente anteriore sinistra (***sinistra***) è stato rimosso dalla trombectomia che ha evidenziato la lesione sottostante (***centro***). Tale lesione è stata trattata con stent a livello della biforcazione nell'arteria discendente anteriore sinistra e del ramo diagonale coinvolto (***destra***).

trocardiogramma e una valutazione dei marcatori sierici (frazione CK-MB) per monitorare l'insorgenza di necrosi miocardica periprocedurale non-Q. Un'elevazione di CK-MB cinque volte superiore rispetto ai limiti normali di laboratorio si registra nel 3-5% delle procedure; questo dato va tenuto presente, anche se generalmente non richiede cambiamenti nella successiva condotta terapeutica. Maggiori elevazioni o isorgenza di alterazioni ECG, specialmente se *in itinere*, o di dolori al petto ricorrenti postprocedurali, suggeriscono una complicanza procedurale come la chiusura del vaso o la perdita di un ramo laterale all'interno del segmento stenosato e possono indurre a ripetere l'angiografia coronarica diagnostica per valutare, escludere o trattare tali complicanze.

Al momento della dimissione dall'ospedale, al paziente, che di solito può tornare alle normali attività lavorative dopo 2-3 giorni, viene ribadita la necessità di continuare la duplice terapia antiaggregante piastrinica. Generalmente, in assenza di dolori toracici ricorrenti e suggestivi di un'ischemia miocardica, non necessita alcun follw-up specifico sui risultati dell'intervento, ma è cruciale modificare qualsiasi fattore di rischio coronarico esistente (di solito viene prevista l'ottimizzazione del profilo lipidico). La principale causa di eventi ricorrenti nei 5 anni successivi a intervento riuscito di PCI con stent è, effettivamente, la progressione della malattia a un'altra zona coronarica (sprovvista di stent).

Gravi complicanze dell'attuale tecnica di PCI sono rare, con una mortalità inferiore allo 0,3% per le procedure programmate (Fig. 240-7). Poiché l'intervento si effettua in situazioni complesse (malattie multivasali, lesioni a livello delle biforcazioni o su graft venosi o lesioni principali sinistre non protette) in pazienti con sindromi coronariche in fase acuta o funzione ventricolare di base marcatamente ridotta, la media di mortalità dell'intervento di PCI rimane ferma all'1-1,5%. L'occlusione improvvisa del vaso che richiede una chirurgia d'emergenza si è ridotta allo 0,1%, ma le linee guida correnti richiedono ancora che il PCI elettivo venga eseguito in centri specialistici dotati di chirurgia cardiaca. La perforazione di un'arteria coronarico era una complicanza estremamente rara nell'angioplastica convenzionale con palloncino, ma può verificarsi fino all'1% dei pazienti sottoposti a procedure di aterectomia aggressiva e può essere osservata anche con lo stenting. Anche piccole perforazioni del vaso distale con la sonda dell'angioplastica possono essere causa di un significativo emopericardio, che richiede un'urgente pericardiocentesi in pazienti sottoposti a una aggressiva terapia anticoagulante e antiaggregante piastrinica. Gli operatori dovrebbero essere esperti nella gestione di tali perforazioni ricorrendo tempestivamente all'uso di palloncini tampone, all'impianto di spirali embolizzanti vascolari per le perforazioni dei piccoli rami e al posizionamento di stent rivestiti di membrana per la perforazione dei vasi maggiori. Infine, gli interventi con catetere sono soggetti a tutte le complicanze del cateterismo diagnostico, comprese le complicanze del punto d'accesso, ictus e nefropatia da contrasto nei pazienti sensibili. Per la maggior parte dei pazienti, tuttavia, la rivascolarizzazione coronarica con catetere si presenta come una sicura ed efficace alternativa alla rivascolarizzazione chirurgica.

INTERVENTI NON CORONARICI

Poiché l'aterosclerosi è una malattia sistemica (per es., non è limitata alle arterie coronarie), essa sta diventando sempre di più frequente riscontro nel corso di interventi percutanei analoghi da eseguirsi nelle arterie carotidee, renali e degli arti inferiori. Tali procedure possono essere combinate con il PCI se clinicamente indicate. Gli interventi con catetere possono essere anche effettuati per trattare difetti cardiaci strutturali (per es., difetto del setto atriale, foramen ovale pervio) o cardiopatie valvolari. La valvuloplastica con palloncino è attualmente il trattamento di scelta per la stenosi reumatica mitrale (vedi Cap. 230). Varie altre tecniche mediante catetere sono allo studio per la riparazione percutanea di valvole affette da insufficienza mitralica e per la sostituzione percutanea di valvole aortiche in presenza di stenosi aortiche gravi in pazienti ad altissimo rischio per la sostituzione chirurgica di valvole aortiche.

RIASSUNTO

Negli ultimi 30 anni si è assistito allo sviluppo di nuove tecniche (come l'impianto di stent) e di nuovi regimi farmacologici, nonché al perfezionamento nella pratica della "medicina basata sull'evidenza", permettendo alla rivascolarizzazione mediante catetere (PCI) di sviluppare, a partire da una curiosità procedurale, ciò che oggi è la modalità dominante di rivascolarizzazione coronarica. Siccome nel breve e nel lungo termine i risultati sono

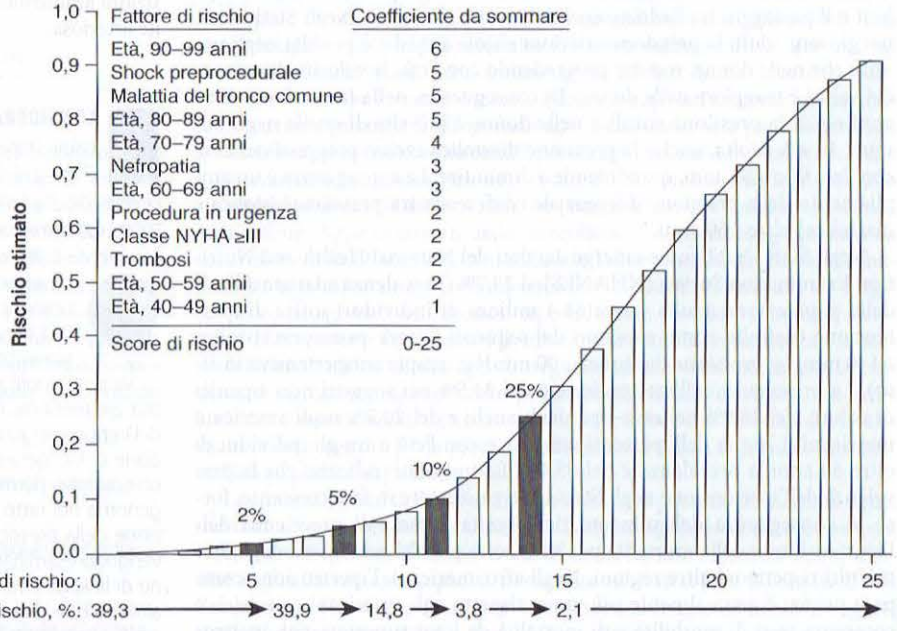


FIGURA 240-7 Score del rischio di mortalità della Mayo Clinic. Questo score assegna un punteggio per ciascuna delle variabili cliniche indicate in modo da permettere di leggere il rischio di mortalità stimato che corrisponde al totale della somma dei punti sulla curva e il suo valore sull'asse verticale. Il 2% dei pazienti con uno score totale superiore a 14 ha una mortalità procedurale attesa del 25%.

migliorati e il numero di procedure ha continuato a crescere, il progresso è sempre più celere. Tecniche simili a quelle con catetere sono utilizzate anche in altri distretti della circolazione arteriosa e per la correzione di cardiopatie strutturali in pazienti selezionati.

BIBLIOGRAFIA

ANTMAN EM et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). J Am Coll Cardiol 44:671, 2004

BAIM DS: Percutaneous balloon angioplasty and general coronary intervention, in *Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*, 7th ed, D Baim (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006

HIRSH AT et al: ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric and abdominal aortic): Executive summary. Circulation 113, 1474, 2006

KEELEY EC et al: Should patients with acute myocardial infraction be transferred to a tertiary center for primary angioplasty or receive it at qualified hospitals in the community? The case for emergency transfer for primary percutaneous coronary intervention. Circulation 112:3520, 2005

MORENO R et al: Drug-eluting stent thrombosis: Results from a pooled analysis including 10 randomized studies. J Am Coll Cardiol 45:954, 2005

RESNIC F et al: Percutaneous coronary and valvular intervention, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2008 (in press)

SERRUYS PW et al: Coronary-artery stents. N Engl J Med 354: 483, 2006

SMITH SC et al: ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention—summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). Circulation 113: 156, 2006

WHITE CJ: Catheter-based therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. Circulation 113:1464, 2006

YADAV JS et al: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Eng J Med 351:1493, 2004

241 Ipertensione arteriosa

Theodore A. Kotchen

L'ipertensione raddoppia il rischio di malattie cardiovascolari, quali la malattia coronarica, l'insufficienza cardiaca congestizia, l'ictus ischemico ed emorragico, l'insufficienza renale e le arteriopatie periferiche. È spesso associata ad altri fattori di rischio cardiovascolare. Il rischio di tali malattie aumenta sommando i fattori di rischio. Sebbene la terapia antipertensiva indubbiamente riduca i rischi di malattia cardiovascolare e renale, un numero notevole di individui ipertesi non è curato adeguatamente o non lo è affatto.

EPIDEMIOLOGIA

I livelli della pressione arteriosa, il loro aumento correlato all'età e la prevalenza dell'ipertensione variano da Paese a Paese e tra le diverse popolazioni all'interno di uno stesso Paese. L'ipertensione è presente in tutte le popolazioni, tranne che in un numero esiguo di individui che vive in società primitive e culturalmente isolate. È stato stimato che l'ipertensione è causa del 6% della mortalità nel mondo. Nelle società industrializzate, la pressione arteriosa cresce in maniera regolare durante le prime due decadi; nei bambini e negli adolescenti, la pressione arteriosa è associata all'accrescimento e alla maturità. La pressione arteriosa "segue" nel tempo i bambini e il passaggio tra l'adolescenza e la prima gioventù. Negli Stati Uniti, nei giovani adulti la pressione arteriosa sistolica media è più alta negli uomini che nelle donne, mentre progredendo con l'età, la velocità di crescita dei valori è maggiore nelle donne. Di conseguenza, nella fascia di età di 60 anni e più, la pressione sistolica nelle donne è più alta di quella negli uomini. In età adulta, anche la pressione diastolica cresce progressivamente con l'età fino a 55 anni, quindi tende a diminuire. La conseguenza è un ampliamento della pressione diferenziale (differenza tra pressione sistolica e diastolica) oltre i 60 anni.

Negli Stati Uniti, come emerge dai dati del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), il 28,7% (prevalenza adattata all'età) della popolazione adulta (circa 58,4 milioni di individui) soffre di ipertensione (definita come ciascuno dei seguenti fattori: pressione sistolica ≥140 mmHg; pressione diastolica ≥90 mmHg; terapia antipertensiva in atto). La prevalenza dell'ipertensione è del 33,5% nei soggetti non-ispanici di colore, del 28,9% nei non-ispanici bianchi e del 20,7% negli americani messicani. L'entità dell'ipertensione cresce con l'età e tra gli individui di oltre 60 anni la prevalenza è del 65,4%. Recenti dati indicano che la prevalenza dell'ipertensione negli Stati Uniti può essere in fase crescente, forse in conseguenza dell'aumento dell'obesità. I tassi di prevalenza dell'ipertensione e della mortalità per ictus sono più alti nel sud-est degli Stati Uniti rispetto ad altre regioni. Negli afroamericani, l'ipertensione compare prima, è generalmente più grave rispetto agli americani caucasici, e comporta tassi di morbilità e di mortalità da ictus superiori, con ipertrofia del ventricolo sinistro, insufficienza cardiaca congestizia e nefropatia all'ultimo stadio.

Fattori sia ambientali sia genetici possono contribuire alle variazioni regionali e razziali della pressione arteriosa e alla diffusione dell'ipertensione. Studi sulle società soggette ad "acculturazione" e su migranti da un minore grado di urbanizzazione a uno maggiore suggeriscono una forte influenza ambientale sulla pressione arteriosa. Obesità e aumento del peso sono fattori di rischio significativi e indipendenti. È stato stimato che il 60% degli ipertesi è in sovrappeso >20%. Tra le popolazioni, la diffusione dell'ipertensione è correlata all'uso di NaCl nella dieta e l'aumento della pressione arteriosa, correlato all'età, può essere ulteriormente incrementato da un elevato apporto di NaCl. Anche un'alimentazione povera di calcio e potassio può aumentare il rischio di ipertensione. Altri fattori ambientali che possono contribuire all'ipertensione sono l'uso di alcol, lo stress psicologico e una scarsa attività fisica.

Studi su gemelli adottati o che vivono nella propria famiglia documentano una significativa componente ereditaria nei livelli di pressione arteriosa e nell'ipertensione. Studi sulle famiglie controllati per la presenza di fattori ambientali comuni indicano che l'ereditarietà dei caratteri della pressione arteriosa è dell'ordine del 15-35%. Negli studi sui gemelli, la percentuale di ereditarietà della pressione arteriosa è del 60% circa negli uomini e del 30-40% nelle donne. L'ipertensione prima dei 55 anni si osserva 3,8 volte più frequentemente nei soggetti con un'anamnesi familiare positiva di ipertensione. Nonostante siano state identificate le eziologie genetiche specifiche di cause relativamente rare di ipertensione, ciò non è avvenuto per la maggior parte dei pazienti affetti da ipertensione. Per la maggior parte degli individui, è probabile che l'ipertensione rappresenti un disordine poligenico in cui un singolo gene o una combinazione di geni operano in concerto con le esposizioni ambientali per contribuire solo con un modesto effetto sulla pressione arteriosa.

CONSIDERAZIONI GENETICHE Nonostante siano state identificate variabili genetiche specifiche per rare forme mendeliane di ipertensione (Tab. 241-5), tali varianti non sono applicabili all'ampia maggioranza (>98%) dei pazienti con questo disturbo. I livelli della pressione arteriosa riflettono i contributi della suscettibilità di molti geni che interagiscono tra loro e con l'ambiente esterno.

L'ipertensione essenziale è un disordine poligenico, e diversi pazienti possono presentare differenti sottoinsiemi di geni che determinano una pressione arteriosa elevata e fenotipi dissimili associati all'ipertensione, come per esempio, obesità, dislipidemia, resistenza all'insulina.

Varie strategie sono state utilizzate per identificare geni correlati a una specifica ipertensione. I modelli animali (compresi ratti allevati selettivamente e ratti del ceppo congenito) forniscono un approccio molto interessante per la valutazione di loci genetici e geni associati all'ipertensione. Le strategie di mappatura comparativa permettono l'identificazione di regioni genomiche sinteniche tra il genoma del ratto e quello umano che possono essere coinvolte nella regolazione della pressione arteriosa. In studi di linkage, i marker polimorfici genetici vengono esaminati a distanze regolari lungo ciascun cromosoma. L'informazione di linkage è raccolta famiglia per famiglia, e l'unità minima familiare include almeno due parenti, spesso un paio di fratelli. Finora, le scansioni del genoma per l'ipertensione hanno portato a risultati insoddisfacenti. In studi complementari di associazione, alleli diversi (o combinazioni di alleli a diversi loci) di determinati geni o regioni di cromosomi vengono comparati in pazienti ipertesi e soggetti normotesi di controllo. Le evidenze attuali indicano che i geni che codificano le componenti del sistema renina-angiotensina-aldosterone e i polimorfi-

smi dell'angiotensina e dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) possono essere correlati all'ipertensione e alla sensibilità della pressione arteriosa sensibile all'assunzione di NaCl. Si ritiene che anche il gene alfa-adducin sia associato all'aumento dell'assorbimento tubulare renale di sodio e le varianti di questo gene possono essere anche correlate all'ipertensione e alla sensibilità al sale da cucina della pressione arteriosa. Altri geni forse coinvolti nello sviluppo dell'ipertensione comprendono i geni che codificano il recettore AT_1, l'aldosterone sintasi e il β_2-adrenorecettore.

Dati preliminari indicano che potrebbero esserci anche determinanti genetici di danno all'organo bersaglio associabili all'ipertensione. Studi su famiglie mettono in luce l'ereditarietà significativa della massa ventricolare sinistra e si osserva una considerevole variazione individuale nelle risposte del cuore all'ipertensione. Studi sulla familiarità e le variazioni nei geni candidati connessi a danno renale indicano che anche i fattori genetici possono contribuire alla nefropatia ipertensiva. Specifiche varianti geniche sono state collegate a cardiopatia coronarica e all'ictus.

In futuro, è possibile che l'analisi del DNA possa predire il rischio individuale di sviluppare ipertensione e il danno all'organo bersaglio e consenta di identificare i pazienti che meglio rispondono a determinate classi di agenti antipertensivi. Tuttavia, fatta eccezione per le malattie ipertensive rare, monogeniche, restano da confermare le varianti geniche correlate all'ipertensione e gli stadi intermedi con cui queste varianti influenzano la pressione arteriosa.

MECCANISMI DELL'IPERTENSIONE

Per comprendere la patogenesi e le possibilità di trattamento dei disordini ipertensivi, è utile capire i fattori coinvolti nella regolazione della pressione arteriosa normale e aumentata. La gittata cardiaca e la resistenza periferica sono due fattori determinanti la pressione arteriosa (Fig. 241-1). La gittata cardiaca è determinata dalla gittata sistolica e dalla frequenza cardiaca; la gittata sistolica è correlata alla contrattilità miocardica e alla dimensione del compartimento vascolare. Le resistenze periferiche sono determinate dai cambi funzionali e anatomici nelle arterie piccole (diametro del lume 100-400 μm) e nelle arteriole.

VOLUME INTRAVASCOLARE

Il volume vascolare è un determinante primario della pressione arteriosa su un asse temporale lungo. Sebbene il fluido extracellulare sia composto da spazi vascolari e interstiziali, in generale, le alterazioni nel volume totale del fluido extracellulare sono associabili a cambi proporzionali del volume del sangue. Il sodio è uno ione extracellulare predominante ed è un determinante primario del volume di fluido extracellulare. Quando la quantità di NaCl supera la capacità del rene di espellere il sodio, il volume vascolare inizialmente si espande e aumenta anche la gittata cardiaca. Tuttavia, molti letti vascolari (compresi rene e cervello) hanno la capacità di autoregolare il flusso ematico, e se il flusso di sangue deve essere mantenuto costante rispetto all'incremento della pressione arteriosa, la resistenza nell'ambito di quel letto deve aumentare, poiché:

$$\text{Flusso di sangue} = \frac{\text{pressione nel letto vascolare}}{\text{resistenza vascolare}}$$

L'aumento iniziale della pressione arteriosa in risposta all'espansione del volume vascolare è connesso all'incremento della gittata cardiaca; tuttavia, nel tempo, le resistenze periferiche aumentano e la gittata cardiaca si normalizza. L'effetto del sodio sulla pressione arteriosa è correlato alla scorta di sodio con cloruro; i sali di sodio senza cloruro hanno effetti irrisori o nulli sulla pressione arteriosa. Poiché la pressione arteriosa aumenta in risposta a un'elevata assunzione di NaCl, l'espulsione urinaria di sodio cresce, mantenendo l'equilibrio del sodio a scapito di un aumento della pressione arteriosa. Il meccanismo per questo fenomeno di "natriuresi pressoria" può coinvolgere una lieve crescita del tasso di filtrazione glomerulare,

FIGURA 241-1 Determinanti della pressione arteriosa.

una ridotta capacità di assorbimento da parte dei tubuli renali e possibili fattori ormonali, come il fattore natriuretico atriale. Ai soggetti con un'alterata capacità di espellere sodio, è richiesto un maggiore incremento della pressione arteriosa per raggiungere il fenomeno di natriuresi e l'equilibrio del sodio.

L'ipertensione NaCl-dipendente può essere la conseguenza di una ridotta capacità del rene di espellere il sodio, dovuta a una nefropatia intrinseca o a una ridotta produzione di ormone sodio-ritentivo (mineralcorticoide) provocando un aumento del riassorbimento tubulare renale di sodio. Il riassorbimento tubulare renale di sodio può anche essere aumentato da una maggiore attività nervosa simpatica diretta al rene. In ciascuna di queste situazioni, può essere richiesta una pressione arteriosa più elevata per raggiungere l'equilibrio del sodio, determinando in tal modo il fenomeno di natriuresi pressoria. Viceversa, i disordini sodio-disperdenti (*salt-wasting*) sono associati a bassi livelli di pressione arteriosa. La nefropatia allo stadio finale è un esempio estremo di ipertensione volume-dipendente. In circa l'80% di questi pazienti, il volume vascolare e l'ipertensione possono essere controllati con un'adeguata dialisi; nel restante 20% il meccanismo dell'ipertensione è correlato a un'aumentata attività del sistema renina-angiotensina ed è probabilmente responsivo al blocco farmacologico della renina-angiotensina.

SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Il sistema nervoso autonomo mantiene l'omeostasi cardiovascolare regolando la pressione, il volume e i chemorecettori. I riflessi adrenergici modulano la pressione arteriosa nel breve periodo, mentre la funzione adrenergica, assieme ai fattori ormonali e quelli connessi al volume, contribuisce alla regolazione della pressione arteriosa nel lungo periodo. Le tre catecolamine endogene sono la noradrenalina, l'adrenalina e la dopamina; tutte e tre giocano ruoli importanti nella regolazione cardiovascolare tonica e fasica. I neuroni adrenergici sintetizzano la noradrenalina e la dopamina (precursore della noradrenalina), che vengono immagazzinati in vescicole all'interno del neurone. Quando il neurone è stimolato, questi neurotrasmettitori sono liberati in uno spazio sinaptico e nei siti recettoriali sui tessuti target. Successivamente, il trasmettitore è metabolizzato o ripreso nel neurone con un processo attivo di riassorbimento. L'adrenalina è sottoposta a sintesi nella midollare del surrene e rilasciata in circolazione su stimolazione surrenale.

Le attività dei recettori adrenergici sono mediate da proteine regolatrici guanosina nucleotide-leganti (proteine G) e da concentrazioni intracellulari di secondi messaggeri a valle. Oltre all'affinità e alla densità del recettore, la capacità di risposta fisiologica alle catecolamine può anche essere alterata dall'efficienza dell'aggancio recettore-effettore a un punto "distale" del recettore legante. I siti recettoriali sono relativamente specifici sia per la sostanza trasmittente sia per la risposta che l'occupazione del sito recettoriale determina. Noradrenalina e adrenalina sono agonisti per tutti i sottotipi di recettori adrenergici, anche se con affinità variabili. In base alla loro fisiologia e farmacologia, i recettori adrenergici sono stati suddivisi in due tipi principali: α e β, a loro volta ulteriormente differenziati in recettori α_1, α_2, β_1 e β_2. Recenti studi sulla clonazione molecolare hanno identificato diversi altri sottotipi. I recettori α sono occupati e attivati più avidamente dalla noradrenalina rispetto all'adrenalina, e il contrario vale per i recettori β. I recettori α_1 si trovano nelle cellule postsinaptiche nella muscolatura liscia e determinano la vasocostrizione. I recettori α_2 si trovano nelle membrane sinaptiche delle terminazioni nervose postganglioniche e sintetizzano noradrenalina. Appena attivati dalle catecolamine, i recettori α_2 agiscono da controllori di feedback negativo, inibendo l'ulteriore rilascio di noradrenalina. Diverse classi di agenti antipertensivi inibiscono i recettori α_1 o agiscono come agonisti dei recettori α_2 e riducono l'*outflow* simpatico sistemico. L'attivazione dei recettori β_1 miocardici stimola la frequenza e la forza della contrazione cardiaca e, conseguentemente, aumenta la gittata cardiaca. L'attivazione del recettore β_1 stimola il rilascio di renina dal rene. Un'altra classe di agenti antipertensivi agisce inibendo i recettori β_1. L'attivazione del recettore β_2 da parte dell'adrenalina rilascia il muscolo vascolare liscio e genera vasodilatazione.

Le concentrazioni delle catecolamine circolanti possono influenzare il numero di adrenorecettori in vari tessuti. La sottoregolazione di recettori può essere la conseguenza di elevati livelli di catecolamine e fornisce una spiegazione sulla decrescente capacità di risposta alle catecolamine, o tachifilassi. Per esempio, l'ipotensione ortostatica è osservata frequentemente in soggetti affetti da feocromocitoma, dovuta forse alla mancanza di vasocostrizione noradrenalina-indotta con l'assunzione di una postura eretta. Viceversa, con la cronica riduzione delle sostanze neurotrasmettitrici, gli adrenorecettori possono crescere in numero o essere sovraregolati, e ciò comporta un'aumentata capacità di risposta al neurotrasmettitore. La somministrazione cro-

nica di agenti che bloccano i recettori adrenergici può comportare una sovraregolazione e la sospensione improvvisa da questi agenti può generare una condizione di ipersensibilità temporanea a stimoli del sistema simpatico; per esempio, la clonidina è un agente antipertensivo agonista di α_2, che agisce centralmente e che inibisce l'*outflow* simpatico. L'ipertensione *rebound* può verificarsi a seguito di brusca interruzione della terapia con clonidina, probabilmente come conseguenza della sovraregolazione dei recettori α_1.

Diversi sono i riflessi che modulano la pressione arteriosa basale minuto per minuto. Il baroriflesso arterioso è mediato da terminazioni nervose sensoriali sensibili allo stiramento che si trovano nei seni carotidei e nell'arco aortico. La frequenza degli stimoli di questi barorecettori aumenta con la pressione arteriosa e l'effetto netto è una diminuzione dell'*outflow* simpatico, che comporta un abbassamento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. Questo è un meccanismo primario per un rapido *buffering* delle fluttazioni della pressione arteriosa che può verificarsi durante cambiamenti posturali, per stress comportamentale o fisiologico e per variazione acuta del volume del sangue. Tuttavia, l'attività del baroriflesso diminuisce o si adatta all'elevato aumento della pressione arteriosa in modo da resettare i barorecettori a pressioni più alte. I pazienti con neuropatia autonoma e alterata funzione del baroriflesso possono avere valori di pressione arteriosa estremamente labili, con puntate difficili da controllare.

Il feocromocitoma è l'esempio più ovvio di ipertensione correlato all'incremento di produzione di catecolamine, in questo caso da un tumore. La pressione arteriosa può essere ridotta con l'escissione chirurgica del tumore o con un trattamento farmacologico con un recettore antagonista α_1 o con un inibitore di tirosina idrossilasi, il passaggio tasso-limitante nella biosintesi di catecolamine. L'aumentata attività simpatica può contribuire alle altre forme di ipertensione. I farmaci che bloccano il sistema nervoso simpatico sono potenti agenti antipertensivi, che indicano che il sistema nervoso simpatico gioca un ruolo permissivo, sebbene forse non di causa, nel mantenimento di una pressione arteriosa elevata.

RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone contribuisce in prima istanza alla regolazione della pressione arteriosa, attraverso le proprietà vasocostrittrici dell'angiotensina II e le proprietà sodio-ritentive dell'aldosterone. La renina è un aspartato proteasi che è sintetizzata come un precursore enzimaticamente inattivo, la prorenina. La maggior parte della renina nella circolazione è sintetizzata nel segmento dell'arteriola renale afferente (cellule iuxtaglomerulari), che si congiunge ai glomeruli e in un gruppo di cellule sensorie localizzate all'estremità distale dell'ansa di Henle, la macula densa. La prorenina può essere secreta direttamente nella circolazione o può essere attivata all'interno delle cellule di secrezione e rilasciata come renina attiva. Sebbene il plasma umano contenga da due a cinque volte più prorenina che renina, non ci sono prove che la prorenina contribuisca all'attività fisiologica di questo sistema. Ci sono tre stimoli primari per la secrezione della renina: 1) diminuzione del trasporto di NaCl nella parte spessa l'ascendente dell'ansa di Henle (meccanismo macula densa), 2) diminuzione della pressione o della tensione all'interno dell'arteriola renale afferente (meccanismo barorecettore), e 3) stimolazione del sistema nervoso simpatico delle cellule renina-secernenti via adrenorecettore β_1. Viceversa, la secrezione di renina è inibita dall'aumentato trasporto di NaCl nella parte ascendente dell'ansa di Henle, dall'aumentata tensione all'interno dell'arteriola afferente renale e dall'azione bloccante del recettore β_1. Inoltre, la secrezione di renina può essere modulata da un numero di fattori umorali, quali l'angiotensina II. Quest'ultima inibisce direttamente la secrezione di renina a causa di recettori dell'angiotensina II tipo 1 sulle cellule iuxtaglomerulari, e la secrezione di renina aumenta in risposta al blocco farmacologico dell'ACE o dei recettori dell'angiotensina II.

Una volta in circolo, la renina attiva agisce su un substrato, l'angiotensinogeno, per formare un decapeptide inattivo, l'angiotensina I (Fig. 241-2). Un enzima convertitore, localizzato principalmente ma non esclusivamente nella circolazione polmonare, converte l'angiotensina I nell'octapeptide attivo, l'angiotensina II, con rilascio del dipeptide C-terminale istidina-leucina. Lo stesso enzima convertitore genera una serie di altri peptidi, compreso (e in tal modo rendendolo inattivo) il vasodilatatore bradichinina. Agendo principalmente attraverso i recettori dell'angiotensina II tipo 1 (AT_1), situati sulle membrane cellulari, l'angiotensina II è una potente sostanza pressoria, il fattore trofico primario per la secrezione dell'aldosterone dalla zona glomerulare surrenale e un potente mitogeno che stimola la crescita della muscolatura liscia vascolare e dei miociti. Indipendentemente dai suoi effetti emodinamici, l'angiotensina II può giocare un ruolo nella patogenesi dell'aterosclerosi attraverso un'azione diretta cellulare sulla parete vasale. È stato identificato un recettore dell'angiotensina II di tipo 2 (AT_2), ampiamente distribuito nel

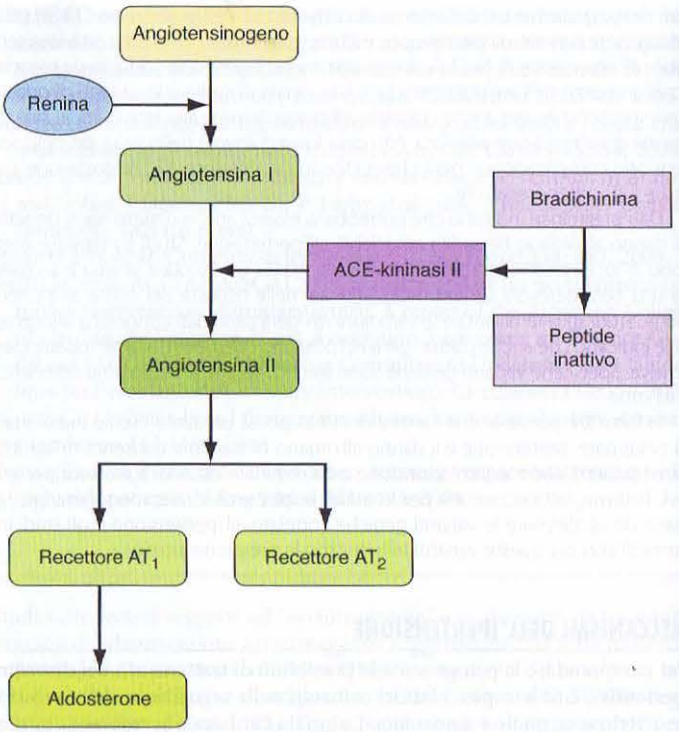


FIGURA 241-2 **Asse renina-angiotensina-aldosterone.**

rene e con effetti funzionali opposti rispetto al recettore AT_1. Il recettore AT_2 determina vasodilatazione, escrezione di sodio e inibizione della crescita cellulare e della formazione della matrice. Evidenze sperimentali suggeriscono che il recettore AT_2 migliora il rimodellamento vascolare, stimolando l'apoptosi delle cellule della muscolatura liscia, e contribuisce alla regolazione del tasso di filtrazione glomerulare. Il blocco del recettore AT_1 induce una maggiore attività nel recettore AT_2. A tutt'oggi, il recettore AT_2 ha un ruolo funzionale meno definito rispetto al recettore AT_1.

I tumori renina-secernenti sono chiari esempi di ipertensione renina-dipendente. Nel rene, questi includono gli emangiopericitomi benigni dell'apparato iuxtaglomerulare e, raramente, i carcinomi renali, compresi i tumori di Wilms. Sono stati descritti anche carcinomi renina-producenti nei polmoni, nel fegato, nel pancreas, nel colon e nel surrene. In questi casi, oltre all'escissione e/o all'ablazione del tumore, il trattamento dell'ipertensione include anche terapie finalizzate all'inibizione della produzione o dell'azione dell'angiotensina II. L'ipertensione nefrovascolare è un'altra forma di ipertensione mediata dalla renina. L'ostruzione dell'arteria renale determina la diminuzione della pressione di perfusione renale, stimolando in tal modo la secrezione di renina. Nel tempo, in conseguenza del danno renale secondario, tale forma di ipertensione può diventare meno dipendente dalla renina.

L'angiotensinogeno, la renina e l'angiotensina II sono sintetizzati anche localmente in molti tessuti, quali il cervello, l'ipofisi, l'aorta, le arterie, il cuore, le ghiandole surrenali, i reni, gli adipociti, i leucociti, le ovaie, i testicoli, l'utero, la milza e la cute. L'angiotensina II tissutale può essere formata dall'attività enzimatica della renina o da altre proteasi, per esempio, la tonina, la chimasi e le catepsine. Oltre alla regolazione locale del flusso ematico, l'angiotensina II nei tessuti è un mitogeno che stimola la crescita e contribuisce al modellamento e alla riparazione. Un eccesso di angiotensina II tissutale può contribuire all'aterosclerosi, all'ipertrofia cardiaca e all'insufficienza renale e, conseguentemente, può essere un target della terapia farmacologica per prevenire il danno dell'organo bersaglio.

L'angiotensina II è il primo fattore trofico che regola la sintesi e la secrezione dell'aldosterone a livello della zona glomerulare della corteccia surrenale. La sintesi dell'aldosterone dipende anche dal potassio e la secrezione dell'aldosterone può essere ridotta in soggetti con deplezione di potassio. Sebbene gli innalzamenti acuti dei livelli dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) aumentino la secrezione di aldosterone, l'ACTH non rappresenta un importante fattore trofico per la regolazione cronica dell'aldosterone.

L'aldosterone è un potente mineralcorticoide che aumenta il riassorbimento di sodio attraverso l'azione sui canali epiteliali del sodio amiloride-sensibili (*epithelial sodium channels*, ENaC) espressi sulla superficie apicale

delle cellule principali del dotto collettore corticale renale (vedi Cap. 271). La neutralità elettrica è mantenuta scambiando sodio per potassio e ioni idrogeni. Di conseguenza, l'aumentata secrezione dell'aldosterone può mutarsi in ipokaliemia e in alcalosi. Poiché la secrezione di potassio può inibire la sintesi dell'aldosterone, da un punto di vista clinico l'ipokaliemia dovrebbe essere corretta prima della valutazione dell'iperaldosteronismo del paziente.

I recettori mineralcorticoidi sono espressi anche nel colon, nelle ghiandole salivari e in quelle sudoripare. Anche il cortisolo si lega a questi recettori, ma normalmente funziona come un mineralcorticoide meno potente rispetto all'aldosterone, perché viene convertito in cortisone dall'enzima 11 β-idrossisteroide deidrogenasi tipo 2. Il cortisone non ha affinità per il recettore mineralcorticoide. L'aldosteronismo primario è un tipico esempio di ipertensione mediata da mineralcorticoide: in questo disordine, la sintesi e il rilascio dell'aldosterone surrenale sono indipendenti dalla renina-angiotensina, e il rilascio della renina è soppresso dall'espansione del volume che ne deriva.

L'aldosterone determina effetti anche su target non epiteliali. Indipendentemente da un potenziale effetto sulla pressione arteriosa, l'aldosterone può giocare un ruolo anche nell'ipertrofia cardiaca e nell'insufficienza cardiaca congestizia. L'aldosterone agisce attraverso i recettori mineralcorticoidi all'interno del miocardio per favorire la formazione della matrice extracellulare e l'accumulo di collagene. In modelli animali, alti livelli di aldosterone circolante stimolano la fibrosi cardiaca e l'ipertrofia del ventricolo sinistro, e lo spironolattone (un antagonista dell'aldosterone) previene la fibrosi miocardiaca indotta dall'aldosterone. Quadri anatomopatologici di alterata geometria ventricolare sinistra sono stati associati anche ad aumentata concentrazione plasmatica di aldosterone in pazienti con ipertensione essenziale, come anche in pazienti con aldosteronismo primario. Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, basse dosi di spironolattone riducono del 30% il rischio di una progressiva insufficienza cardiaca e morte improvvisa per cause cardiache. A causa dell'effetto renale emodinamico, alti livelli di aldosterone possono causare anche iperfiltrazione glomerulare e albuminuria. Tali effetti renali sono reversibili contrastando, con adrenalectomia o spironolattone, gli effetti derivanti dall'eccesso di aldosterone.

Un'aumentata attività dell'asse renina-angiotensina-aldosterone non è invariabilmente associata a ipertensione. In risposta a uno scarso introito alimentare di NaCl o alla contrazione del volume, la pressione arteriosa e il volume omeostatico possono essere mantenuti da un'aumentata attività dell'asse renina-angiotensina-aldosterone. Anche negli stati edematosi, come l'insufficienza cardiaca congestizia e le malattie del fegato, si osserva un aldosteronismo secondario (per es., aumento di aldosterone da aumentata renina-angiotensina), ma non l'ipertensione.

MECCANISMI VASCOLARI

Anche il diametro vascolare e la compliance delle arterie di resistenza sono dei determinanti importanti della pressione arteriosa. La resistenza al flusso varia inversamente con il quarto potere del raggio e, conseguentemente, piccole diminuzioni della dimensione del lume aumentano significativamente la resistenza. Nei soggetti ipertesi, cambiamenti strutturali, meccanici o funzionali possono ridurre il diametro del lume delle piccole arterie e delle arteriole. Il rimodellamento si riferisce alle alterazioni geometriche nella parete vasale senza cambiamento del volume del vaso. Il rimodellamento vascolare ipertrofico (aumentato numero di cellule, aumentata dimensione delle cellule e aumentato accumulo della matrice intercellulare) e quello eutrofico (nessun cambiamento nella quantità di materiale nella parete vasale) generano una diminuzione della dimensione del lume e ciò contribuisce all'aumento delle resistenze periferiche. Anche l'apoptosi, un basso grado di infiammazione e la fibrosi vascolare contribuiscono al rimodellamento. Il diametro del lume è connesso anche all'elasticità del vaso. I vasi con un alto grado di elasticità possono accettare un aumento di volume con un cambio di pressione relativamente piccolo, mentre in un sistema vascolare semirigido, un piccolo incremento nel volume induce un aumento della pressione relativamente significativo.

I pazienti ipertesi hanno arterie più rigide e quelli aterosclerotici possono presentare pressioni arteriose sistoliche particolarmente elevate e ampie pressioni differenziali conseguenti alla ridotta compliance vascolare causata dai cambiamenti strutturali intervenuti nella parete vascolare. Dati recenti suggeriscono che la rigidità delle arterie ha un valore predittivo indipendente per gli eventi cardiovascolari. A livello clinico, sono disponibili alcuni strumenti per la valutazione del grado di rigidità o di compliance delle arterie, tra cui gli ultrasuoni e la risonanza magnetica.

Il trasporto di ioni dalle cellule muscolari lisce vascolari può contribuire alle alterazioni del tono vascolare e alla crescita vascolare associata all'ipertensione; entrambe sono modulate da pH intracellulare (pH_i). Tre sono i meccanismi di trasporto degli ioni che partecipano alla regolazione del pH_i: 1) scambio Na^+-H^+; 2) scambio HCO_3^--Cl^- Na^+-dipendente e 3) scambio catione-indipendente HCO_3^--Cl^-. Sulla base della misurazione dei tipi cellulari, più accessibili rispetto alla muscolatura liscia vascolare (per es., leucociti, eritrociti, piastrine, muscolo scheletrico), l'attività di scambio di Na^+-H^+ risulta aumentata nell'ipertensione, e ciò può comportare l'aumento del tono vascolare con due meccanismi. Primo, un maggiore ingresso di sodio può comportare un aumento del tono vascolare, con l'attivazione dello scambio di Na^+-Ca^{2+}, e in tal modo causare un aumento del calcio intracellulare; secondo, l'aumentato pH_i migliora la sensibilità dell'apparato contrattile al calcio, determinando un aumento della contrattilità per una data concentrazione di calcio intracellulare. Inoltre, l'aumentato scambio Na^+-H^+ potrebbe stimolare la crescita delle cellule della muscolatura liscia vascolari aumentando la sensibilità ai mitogeni.

Anche la funzione endoteliale vascolare modula il tono vascolare. L'endotelio sintetizza e rilascia uno spettro di sostanze vasoattive, compreso l'ossido nitrico, un potente vasodilatatore. La vasodilatazione endotelio-dipendente si presenta alterata nei pazienti ipertesi. Tale alterazione viene generalmente valutata con un sistema ecografico ad alta risoluzione come la misura della vasodilatazione mediata del flusso nell'arteria brachiale. In alternativa, la vasodilatazione endotelio-dipendente può essere valutata mediante pletismografia con occlusione venosa in risposta a infusione intra-arteriosa di un vasodilatatore endotelio-dipendente.

Attualmente, non è chiaro se questi stati ipertensivi correlati ad alterazioni vascolari di trasporto di ioni o di funzioni endoteliali siano alterazioni primarie o conseguenze secondarie dell'elevata pressione arteriosa. Un numero limitato di evidenze suggerisce che la compliance vascolare e la vasodilatazione endotelio-dipendente possono essere migliorate dall'attività aerobica, dalla perdita di peso e dall'uso di agenti antipertensivi. Resta da definire se questi interventi influenzano la struttura arteriosa e la rigidità attraverso un meccanismo indipendente dalla pressione arteriosa, o se differenti classi di agenti antipertensivi agiscono in maniera preferenziale sulla funzione e sulla struttura vascolare.

CONSEGUENZE PATOLOGICHE DELL'IPERTENSIONE

L'ipertensione è un fattore di rischio per tutte le manifestazioni cliniche di aterosclerosi. È altresì un fattore di predisposizione indipendente per insufficienza cardiaca, arteriopatia coronarica, ictus, nefropatia e arteriopatia periferica.

CUORE

La cardiopatia è la più comune causa di morte nei pazienti ipertesi. La cardiopatia ipertensiva è la conseguenza degli adattamenti strutturali e funzionali che generano ipertrofia ventricolare sinistra, disfunzione diastolica, insufficienza cardiaca congestizia, alterazioni del flusso ematico dovute a malattie aterosclerotiche coronariche arteriose e microvascolari, e aritmie cardiache.

Fattori sia genetici che emodinamici contribuiscono all'ipertrofia del ventricolo sinistro. Clinicamente, l'ipertrofia può essere diagnosticata mediante elettrocardiogramma, sebbene l'ecocardiografia fornisca una misura più sensibile dello spessore della parete ventricolare sinistra. Soggetti con ipertrofia ventricolare sinistra hanno un rischio maggiore di cardiopatia coronarica, ictus, insufficienza cardiaca congestizia e morte improvvisa. Un controllo aggressivo dell'ipertensione può far regredire o risolvere l'ipertrofia del ventricolo sinistro e ridurre il rischio di eventi cardiovascolari. Non è chiaro se differenti classi di agenti ipertensivi abbiano, indipendentemente dal loro effetto sull'abbassamento della pressione arteriosa, un impatto aggiuntivo nella riduzione della massa del ventricolo sinistro.

Alterazioni della funzione diastolica, che vanno dalla cardiopatia asintomatica a quella conclamata, sono comuni nei soggetti ipertesi. I pazienti con insufficienza cardiaca diastolica conservano una frazione di eiezione inalterata, che rispecchia la funzione sistolica. Approssimativamente un terzo dei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia ha una normale funzione sistolica, ma un'alterata funzione diastolica. La disfunzione diastolica è una conseguenza iniziale della cardiopatia correlata all'ipertensione ed è accentuata dall'ipertrofia del ventricolo sinistro e dall'ischemia. Clinicamente, la valutazione più accurata della funzione diastolica è fatta mediante cateterismo cardiaco; tuttavia, trattandosi di una procedura invasiva non è generalmente indicata a tale scopo; in alternativa, si può ricorrere ad altre metodiche non invasive, come l'ecocardiografia e l'angiografia con radionuclidi.

CERVELLO

L'ipertensione è un importante fattore di rischio di infarto cerebrale e di emorragia. Approssimativamente l'85% dei casi di ictus è dovuto a infarto

e la restante parte a emorragia intracerebrale o subaracnoidea. L'incidenza dell'ictus cresce progressivamente con l'incremento dei livelli della pressione arteriosa, particolarmente quella sistolica negli individui oltre i 65 anni. Il trattamento dell'ipertensione diminuisce in maniera significativa l'incidenza di ictus, sia ischemici sia emorragici.

L'ipertensione, in una popolazione anziana, è anche associata a un'alterata cognizione: studi longitudinali hanno messo in evidenza un'associazione tra l'ipertensione di mezza età e il declino cognitivo nell'età avanzata. Il deficit cognitivo e la demenza connessi all'ipertensione possono essere la conseguenza di un infarto singolo causato dall'occlusione di un vaso più grande "strategico" o da infarti lacunari multipli dovuti a occlusioni di piccoli vasi che causano un'ischemia di materia bianca subcorticale. Molti studi clinici suggeriscono un effetto benefico della terapia antipertensiva sulle funzioni cognitive, sebbene ciò sia ancora in fase di sperimentazione.

Il flusso ematico cerebrale resta inalterato in un ampio range di pressioni arteriose (pressione arteriosa media di 50-150 mmHg) attraverso un processo definito *autoregolazione* del flusso ematico. Nei pazienti affetti dalla sindrome clinica di ipertensione maligna, l'encefalopatia è correlata alla perdita dell'autoregolazione del flusso ematico cerebrale al limite pressorio più alto, cui conseguono vasodilatazione e ipoperfusione. Segni e sintomi di encefalopatia ipertensiva possono includere cefalea severa, nausea, vomito (spesso a getto), segni neurologici focali e alterazioni dello status mentale. Se non trattata, l'encefalopatia ipertensiva può degenerare in stupor, coma, convulsioni e morte entro poche ore. È importante distinguere l'encefalopatia ipertensiva da altre sindromi neurologiche associabili all'ipertensione, quali per esempio l'ischemia cerebrale, l'ictus emorragico o trombotico, le crisi epilettiche, le lesioni di massa, lo pseudotumor cerebri, il delirium tremens, la meningite, la porfiria acuta intermittente, le lesioni chimiche o traumatiche al cervello e l'encefalopatia uremica.

RENE

La nefropatia primaria è la più comune eziologia dell'ipertensione secondaria. Al contrario, l'ipertensione è un fattore di rischio di lesione renale e di nefropatia allo stadio terminale (ESRD). L'aumentato rischio associato alla pressione arteriosa elevata è graduale, continuo e presente sull'intera distribuzione della pressione arteriosa sopra il livello ottimale. Il rischio renale sembra essere più strettamente connesso alla pressione sistolica che a quella diastolica e gli uomini di colore sono a rischio maggiore rispetto ai bianchi di sviluppare ESRD a qualsiasi livello di pressione arteriosa.

Le lesioni vascolari renali aterosclerotiche e quelle connesse all'ipertensione influenzano principalmente le arteriole preglomerulari, causando cambiamenti ischemici nelle strutture glomerulari e postglomerulari. La lesione glomerulare può anche essere una conseguenza del danno diretto dei capillari glomerulari dovuto all'iperperfusione. La patologia glomerulare progredisce e diventa glomerulosclerosi e, in seguito, i tubuli renali possono divenire ischemici e gradualmente atrofici. La lesione renale associata all'ipertensione maligna consiste nella necrosi fibrinoide delle arteriole afferenti; talvolta si estendono ai glomeruli e possono trasformarsi in necrosi focale del peduncolo glomerulare.

Clinicamente, la macroalbuminuria (un rapporto albumina/creatinina urinarie >300 mg/g) o la microalbuminuria (rapporto albumina/creatinina urinarie 30-300 mg/g) sono i primi marker del danno renale. Anche questi sono fattori di rischio per la progressione di nefropatie e per le malattie cardiovascolari.

ARTERIE PERIFERICHE

Oltre a contribuire alla patogenesi dell'ipertensione, i vasi sanguigni possono essere un organo bersaglio della malattia aterosclerotica secondaria a una persistente elevazione della pressione arteriosa. I soggetti ipertesi affetti da arteriopatia agli arti inferiori sono esposti a un rischio maggiore di futuro sviluppo di malattie cardiovascolari. Sebbene i pazienti con lesioni stenotiche agli arti inferiori possano essere asintomatici, la claudicatio intermittens è il sintomo classico dell'arteriopatia periferica. Essa è caratterizzata da dolore a livello dei polpacci o delle natiche durante la marcia, che si risolve con il riposo. L'indice caviglia-brachiale è un utile approccio per la valutazione dell'arteriopatia periferica ed è definito come il rapporto di valutazione non invasiva della pressione sistolica dalla caviglia al braccio. Un indice caviglia-brachiale <0,90 è ritenuto diagnostico di arteriopatia periferica ed è associato a oltre il 50% di stenosi in almeno un vaso maggiore dell'arto inferiore. Molteplici studi suggeriscono che un indice caviglia-brachiale <0,80 è associato a pressione arteriosa elevata, in particolare quella sistolica.

DEFINIZIONE DI IPERTENSIONE

Da un punto di vista epidemiologico, non c'è un livello ovvio di pressione arteriosa che possa definire l'ipertensione. Negli adulti si osserva un continuo e crescente rischio di malattia cardiovascolare e di nefropatia sia sulla base dei livelli della pressione arteriosa sistolica che di quelli della pressione diastolica. Il Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), cui hanno partecipato oltre 350 000 uomini, ha evidenziato una continua e graduale influenza sia della pressione diastolica, sia di quella sistolica sulla mortalità da cardiopatia coronarica, anche considerando valori della pressione sistolica di 120 mmHg. Similmente, i risultati di una meta-analisi, comprendente quasi un milione di partecipanti, hanno indicato che la mortalità da cardiopatia ischemica, ictus e da altre cause vascolari è direttamente connessa a un'elevata pressione arteriosa, partendo da valori di 115/75 mmHg, senza evidenze di una soglia. Il rischio di malattie cardiovascolari raddoppia ogni 20 mmHg in più nella sistolica e ogni 10 mmHg in più in quella diastolica. Nei soggetti più anziani, la pressione sistolica e la pressione differenziale sono potenti fattori predittivi di cardiopatia rispetto alla pressione diastolica.

Clinicamente, l'ipertensione potrebbe essere definita come quel livello di pressione arteriosa al quale l'istituzione di una terapia riduce morbilità e mortalità. I criteri clinici attuali per la definizione dell'ipertensione sono generalmente fondati sulla media di due o più misurazioni della pressione arteriosa in paziente seduto nel corso di due o più visite ambulatoriali. Una recente classificazione raccomanda i criteri di pressione arteriosa per definire la pressione normale, la preipertensione, l'ipertensione (stadi I e II) e l'ipertensione sistolica isolata, comunemente ricorrente nelle persone anziane (Tab. 241-1). Nei bambini e negli adolescenti, l'ipertensione è generalmente definita come pressione sistolica e/o diastolica costantemente oltre il 95° percentile per età, sesso e altezza. Le prèssioni arteriose tra il 90° e il 95° percentile sono considerate preipertensive e rappresentano un'indicazione a modificare lo stile di vita.

I valori delle misurazioni domiciliari della pressione arteriosa e del monitoraggio ambulatoriale nelle 24 ore sono generalmente più bassi di quelli rilevati clinicamente. Il monitoraggio ambulatoriale della pressione permette una valutazione più completa del rischio vascolare dell'ipertensione rispetto a un ristretto numero di letture eseguite nello studio, in quanto fornisce una serie di valori registrati nel corso di un giorno e una notte interi. Sempre più evidenze suggeriscono che le misurazioni domiciliari, compresa la registrazione nelle 24 ore, predicono in maniera più affidabile il danno dell'organo bersaglio rispetto a occasionali misurazioni eseguite nello studio medico. La pressione arteriosa tende a essere più alta, rispetto alle altre ore del giorno, nelle prime ore del mattino, subito dopo una passeggiata. L'infarto miocardico e l'ictus sono molto più frequenti nelle prime ore della giornata. Durante la notte le pressioni arteriose sono generalmente il 10-20% più basse di quelle diurne e un'attenuata "caduta" della pressione durante la notte è associata a un aumentato rischio di malattie cardiovascolari. Una circadianità nelle variazioni della pressione arteriosa notte/giorno si osserva in molte condizioni cliniche, quali l'apnea da sonno e la neuropatia autonoma, e in certe popolazioni, come gli afroamericani. I criteri raccomandati per una diagnosi di ipertensione corrispondono in media ai seguenti valori: da svegli ≥135/85 mmHg e da addormentati ≥120/75 mmHg. Questi livelli si avvicinano a una pressione clinica di 140/90 mmHg.

Il 15-20% circa dei pazienti con ipertensione allo stadio 1 (come definito nella Tab. 241-1), basata su misurazioni eseguite in studio, ha valori ambulatoriali medi <135/85 mmHg. Tale fenomeno, la cosiddetta "ipertensione da camice bianco", può anche essere associato a un aumento del rischio di danno all'organo target (per es., ipertrofia ventricolare sinistra, aterosclerosi carotidea, soprattutto morbilità cardiovascolare), tuttavia in misura inferiore rispetto a individui con elevate letture in studio e ambulatoriali. Gli individui con "ipertensione da camice bianco" hanno anche un maggior rischio di sviluppare un'ipertensione sostenuta.

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

A seconda dei metodi di accertamento, in circa l'80-95% dei pazienti ipertesi viene diagnosticata un'ipertensione "essenziale" (anche detta ipertensione pri-

TABELLA 241-1 CLASSIFICAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

Classificazione della pressione arteriosa	Sistolica, mmHg	Diastolica, mmHg
Normale	<120	*e* <80
Preipertensione	120-139	*o* 80-89
Ipertensione di stadio 1	140-159	*o* 90-99
Ipertensione di stadio 2	≥160	*o* ≥100
Ipertensione sistolica isolata	≥140	*e* <90

Fonte: Chobanian et al., con modifiche.

TABELLA 241-2 IPERTENSIONE SISTOLICA CON AMPIA PRESSIONE DIFFERENZIALE

1. Ridotta compliance vascolare (arterosclerosi)
2. Aumentata gittata cardiaca
   a. Rigurgito aortico
   b. Tireotossicosi
   c. Sindrome ipercinetica cardiaca
   d. Febbre
   e. Fistola arterovenosa
   f. Dotto arterioso pervio

maria o idiopatica). Nei restanti casi, nel 5-20% dei soggetti si può individuare una sottostante patologia specifica che causa l'innalzamento della pressione arteriosa (Tabb. 241-2 e 241-3). In soggetti affetti da ipertensione secondaria è spesso più evidente lo specifico meccanismo alla base di tale aumento.

IPERTENSIONE ESSENZIALE

L'ipertensione essenziale tende a essere familiare ed è probabile che sia la conseguenza di un'interazione tra fattori ambientali e genetici. La prevalenza dell'ipertensione essenziale cresce con l'età; gli individui con una pressione relativamente elevata in età giovane sono maggiormente esposti al rischio di sviluppare l'ipertensione successivamente. È probabile che l'ipertensione essenziale rappresenti uno spettro di disordini con varie diverse patologie sottostanti. Nella maggior parte dei soggetti con ipertensione accertata, le resistenze periferiche sono aumentate e la gittata cardiaca è normale o diminuita. Tuttavia, nei pazienti giovani con ipertensione lieve o labile, la gittata cardiaca può essere aumentata e le resistenze periferiche normali.

L'analisi della correlazione tra attività reninica plasmatica e l'escrezione di sodio nelle 24 ore evidenzia in circa il 10-15% dei pazienti ipertesi un'elevata attività reninica plasmatica, mentre risulta bassa nel 25%. I pazienti con un'alta attività reninica possono avere una forma di ipertensione vasocostrittrice, mentre quelli con bassa attività reninica un'ipertensione volume-associata. L'incongruente associazione tra aldosterone e pressione arteriosa è più evidente negli afroamericani, e in questa popolazione l'attività reninica plasmatica tende a essere bassa. Ciò aumenta la possibilità che crescite impercettibili di aldosterone possano contribuire all'ipertensione almeno in alcuni gruppi di pazienti che non presentano aldosteronismo primario conclamato. Inoltre, lo spironolattone, un antagonista dell'aldosterone, può essere un agente antipertensivo particolarmente efficace per alcuni pazienti con ipertensione essenziale, compresi quelli con ipertensione "farmaco-resistente".

SINDROME METABOLICA

(Vedi anche Cap. 236) L'ipertensione e la dislipidemia si verificano frequentemente insieme e in associazione a resistenza all'assorbimento di glucosio stimolato dall'insulina. Questo insieme di fattori di rischio è spesso, ma non invariabilmente, associato all'obesità, particolarmente quella addominale. La resistenza all'insulina è associata anche a squilibrio sfavorevole nella produzione di mediatori dell'endotelio, che regola l'aggregazione piastrinica, la coagulazione, la fibrinolisi e il tono vasale. Quando questi fattori di rischio si sommano, i rischi di cardiopatia coronarica, ictus, diabete e di mortalità da malattie cardiovascolari aumentano ulteriormente.

In relazione alle caratteristiche degli studi sulle popolazioni e sulle metodologie per la definizione della resistenza all'insulina, circa il 25-50% dei soggetti non obesi, ipertesi non diabetici, è resistente all'insulina. Un quadro che comprenda resistenza all'insulina, ipertensione e dislipidemia viene designato come *sindrome metabolica*. Come in un gruppo, i parenti di primo grado di pazienti con ipertensione essenziale sono anche resistenti all'insulina, e l'iperinsulinemia (marker surrogato di resistenza all'insulina) è un predittore di eventuale sviluppo di ipertensione e malattie cardiovascolari. Sebbene la sindrome metabolica possa essere in parte ereditata come condizione poligenica, l'espressione della sindrome è modificata dai fattori ambientali, come il grado di attività fisica e la dieta. La sensibilità all'insulina cresce e la pressione arteriosa diminuisce in risposta alla perdita di peso. La presenza di fattori di rischio per malattie cardiovascolari consente di classificare gli individui e ha delle implicazioni importanti nella valutazione e nel trattamento dell'ipertensione. La valutazione sia dei pazienti ipertesi sia degli individui che rischiano di divenire ipertesi deve tener conto del rischio globale di cardiopatia. Allo stesso modo, l'introduzione di strategie atte a modificare lo stile di vita e di terapie farmacologiche dovrebbe concentrarsi sul rischio globale, evitando di focalizzare l'attenzione solo sull'ipertensione.

TABELLA 241-3 CAUSE SECONDARIE DI IPERTENSIONE SISTOLICA E DIASTOLICA

Cause renali	Malattie parenchimali, cisti al rene (compresa la malattia policistica renale), neoplasie renali (compresi tumori renina-secernenti), uropatia ostruttiva
Cause nefrovascolari	Arterosclerosi, displasia fibromuscolare
Cause surrenaliche	Aldosteronismo primario, sindrome di Cushing, deficit di 17α-idrossilasi, deficit di 11β-idrossilasi, deficit di 11-idrossisteroide deidrogenasi (liquirizia), feocromocitoma
Coartazione aortica	
Apnea ostruttiva notturna	
Preeclampsia/eclampsia	
Cause neurogene	Dolore psicogeno, sindrome diencefalica, disautonomia familiare, polineuriti (porfiria, saturnismo), aumentata pressione intracranica acuta, sezione acuta del midollo spinale
Cause endocrine miste	Ipotiroidismo, ipertiroidismo, ipercalcemia, acromegalia
Farmaci	Elevati dosaggi di estrogeni, steroidi surrenalici, decongestionanti, soppressori dell'appetito, ciclosporina, antidepressivi triciclici, inibitori di monaminoossidasi, eritropoietina, agenti antinfiammatori non-steroidei, cocaina
Forme mendeliane di ipertensione	Vedi Tab. 241-4

MALATTIE DEL PARENCHIMA RENALE

Di fatto tutte le patologie del rene possono causare ipertensione (Tab. 241-3). L'insufficienza renale è la causa più comune di ipertensione secondaria. L'ipertensione è presente in oltre l'80% dei pazienti affetti da insufficienza renale cronica. In generale, l'ipertensione è più grave nelle malattie glomerulari che nelle malattie interstiziali, come la pielonefrite cronica. Viceversa, l'ipertensione può causare nefrosclerosi; e in qualche caso può essere difficile stabilire quale sia il disordine iniziale, se l'ipertensione o l'insufficienza renale. La proteinuria >1000 mg/die e un sedimento urinario attivo sono indicativi di insufficienza renale primaria. In entrambi i casi, gli obiettivi sono: controllare la pressione arteriosa e rallentare il tasso di progressione della disfunzione renale.

Ipertensione nefrovascolare L'ipertensione dovuta all'ostruzione di un'arteria renale, l'ipertensione nefrovascolare, è una forma di ipertensione potenzialmente curabile. Il meccanismo di ipertensione è di solito connesso all'attivazione del sistema renina-angiotensina. Due gruppi di pazienti sono a rischio: i pazienti aterosclerotici più anziani, nei quali una placca ostruisce l'arteria renale (generalmente all'origine), e i pazienti con displasia fibromuscolare. Sebbene la displasia fibromuscolare possa verificarsi a ogni età, essa ha una forte predilezione per le giovani donne caucasiche. La prevalenza nelle donne è otto volte superiore che negli uomini. Ci sono diverse varianti istologiche di displasia fibromuscolare, quali la fibroplasia mediale, la fibroplasia perimediale, l'iperplasia mediale e la fibroplasia intimale. La fibroplasia mediale è la variante più comune e rende conto di circa due terzi dei pazienti. Le lesioni della displasia fibromuscolare sono frequentemente bilaterali e, contrariamente alla malattia nefrovascolare aterosclerotica, tendono a colpire maggiormente le porzioni distali dell'arteria renale.

Oltre all'età e al sesso dei pazienti, altri vari indizi ricavati dall'anamnesi e dall'esame obiettivo aiutano a diagnosticare un'ipertensione nefrovascolare. I pazienti devono essere innanzitutto valutati sulla base della presenza di una vasculopatia aterosclerotica. Sebbene la risposta alla terapia antipertensiva non escluda la diagnosi, condizioni quali un'ipertensione severa o refrattaria, la recente perdita di controllo dell'ipertensione o la recente comparsa di ipertensione moderatamente grave, e un inspiegato peggioramento della funzione renale o un peggioramento renale associabile alla somministrazione di un ACE-inibitore, sembrano aumentare la possibilità di ipertensione nefrovascolare. Il 50% circa dei pazienti con ipertensione nefrovascolare presenta un soffio addominale o al fianco; è più probabile che tale soffio sia emodinamicamente significativo laddove si lateralizzi o si estenda dalla sistole fino alla diastole.

Se la pressione arteriosa è adeguatamente tenuta sotto controllo con un regime antipertensivo semplice e la funzione renale resta stabile, può essere poco giustificato proseguire la valutazione per la ricerca di una stenosi arteriosa renale, in particolare in un paziente anziano con aterosclerosi e condizioni di morbilità. I pazienti con un'ipertensione di lunga durata, con insufficienza renale avanzata o diabete mellito hanno meno probabilità di

trarre benefici da un eventuale intervento renale vascolare. La terapia medica più efficace include un ACE-inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina II; tuttavia, questi agenti diminuiscono il tasso di filtrazione glomerulare nel rene stenotico a causa della dilatazione renale arteriolare afferente. In presenza di stenosi renale arteriosa bilaterale o di stenosi renale arteriosa a un unico rene, una insufficienza renale progressiva può essere indotta dall'uso di questi agenti. È importante sottolineare che l'insufficienza renale è in genere reversibile a seguito della sospensione del farmaco che l'ha determinata.

Se si sospetta una stenosi dell'arteria renale e se la condizione clinica del paziente consente un intervento come l'angioplastica percutanea transluminale renale, l'impianto di un'endoprotesi vascolare (stent) o la rivascolarizzazione chirurgica renale, il passo successivo nella valutazione dovrebbe essere uno studio di imaging. Come test di screening, si può valutare il flusso ematico renale con una scintigrafia con [^{131}I]-ortoiodioippurato (OIH) o rilevare la percentuale di filtrazione glomerulare mediante scintigrafia con [^{99m}Tc]-acido pentaacetico dietilenetriamina (DTPA), prima e dopo una singola dose di captopril (o un altro ACE-inibitore). Gli studi positivi sono compatibili con i seguenti riscontri: 1) diminuzione del relativo assorbimento del rene coinvolto, che contribuisce in misura <40% alla funzione totale del rene; 2) ritardo di assorbimento sul lato colpito; o 3) ritardo di wash out sul lato colpito. In pazienti con una funzione renale conservata, o quasi, un normale renogramma con captopril esclude una stenosi all'arteria renale funzionalmente significativa; tuttavia la sua utilità è limitata in pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina <20 ml/min) o con stenosi bilaterale all'arteria renale. Se la scintigrafia è positiva sono indicati ulteriori studi di imaging. L'eco-Doppler delle arterie renali fornisce stime attendibili sulla velocità del flusso ematico renale e consente di seguire la lesione nel tempo. Gli studi positivi sono in genere confermati dall'angiografia, mentre risultati falsi-negativi si hanno frequentemente, in particolare nei pazienti obesi. L'angiografia con risonanza magnetica con contrasto di gadolinio offre immagini chiare dell'arteria renale prossimale, ma può non evidenziare le lesioni distali. Un vantaggio è l'opportunità di visualizzare con l'imaging le arterie renali utilizzando un agente non nefrotossico. L'arteriografia con contrasto resta il "gold standard" per la valutazione e l'individuazione delle lesioni arteriose renali. I potenziali rischi per il rene includono la nefrotossicità, in particolare in pazienti con diabete mellito o insufficienza renale preesistente.

In quasi il 50% dei pazienti con aterosclerosi si osserva un qualche grado di ostruzione delle arterie renali; vari sono gli approcci per la valutazione della significatività funzionale di tali lesioni al fine di prevedere gli effetti di una correzione vascolare sul controllo della pressione arteriosa e sulla funzione del rene. Ciascun approccio ha gradi differenti di sensibilità e di specificità e i test presi singolarmente non sono sufficientemente attendibili nella determinazione della relazione causale tra la lesione dell'arteria renale e l'ipertensione. Nell'angiografia, la presenza di vasi collaterali al rene ischemico indica una lesione funzionalmente significativa. Un rapporto tra le concentrazioni di renina a livello delle vene renali che mostri una lateralizzazione (rapporto >1,5 del lato colpito/lato contralaterale) ha un valore predittivo del 90% per una lesione potenzialmente responsiva all'intervento di riparazione vascolare; tuttavia, l'incidenza di falsi-negativi in relazione al controllo della pressione arteriosa è del 50-60%. La misurazione del gradiente pressorio attraverso una lesione delle arterie renali non predice in maniera attendibile la risposta alla correzione vascolare.

Nell'analisi finale, la decisione tra correzione e terapia medica, nonché la scelta del tipo di procedura per la correzione, dovrebbero essere individualizzate per ciascun paziente. I pazienti con malattia fibromuscolare hanno risultati più favorevoli rispetto ai pazienti con lesioni aterosclerotiche, presumibilmente a causa della loro giovane età, della durata inferiore dell'ipertensione e della minore malattia sistemica. Dato il basso rapporto rischio/beneficio e l'alta percentuale di successo (miglioramento o cura dell'ipertensione nel 90% dei pazienti e la percentuale di ristenosi nel 10%) l'angioplastica percutanea transluminale renale è il trattamento iniziale di scelta per questi pazienti. La rivascolarizzazione chirurgica può essere intrapresa nel caso in cui l'angioplastica percutanea transluminale renale fallisca o in presenza di lesione a livello di biforcazioni. Nei pazienti aterosclerotici, la correzione vascolare dev'essere presa in considerazione se la pressione arteriosa non può essere adeguatamente controllata con la terapia medica o se la funzione renale si è ridotta. La chirurgia può essere l'approccio iniziale preferito per i pazienti aterosclerotici più giovani senza condizioni di comorbilità; tuttavia, per la maggior parte dei pazienti aterosclerotici, a seconda della localizzazione della lesione, l'approccio iniziale può essere l'angioplastica percutanea transluminale renale e/o lo stenting. La rivascolarizzazione chirurgica può essere indicata se questi approcci falliscono, se la lesione vascolare non è gestibile con l'angioplastica percutanea transluminale renale o lo stenting, o se è rischiesto un intervento chirurgico a livello aortico, per esempio per riparare un aneurisma.

ALDOSTERONISMO PRIMARIO

L'eccessiva produzione di aldosterone, dovuta all'aldosteronismo primario, è una forma potenzialmente curabile di ipertensione. Nei pazienti affetti da aldosteronismo primario, la maggiore produzione di aldosterone è indipendente dal sistema renina-angiotensina; le conseguenze sono la ritenzione del sodio, l'ipertensione, l'ipokaliemia e una ridotta attività reninica plasmatica. La prevalenza riportata di questi disordini varia dal 2% al 15% circa dei soggetti ipertesi. In parte, tale differenza è correlata all'intensità dello screening e al criterio di diagnosi.

L'anamnesi e l'esame obiettivo forniscono minime informazioni ai fini della diagnosi. In genere, l'età, al momento della diagnosi, è tra la terza e la quinta decade. L'ipertensione si presenta di solito da lieve a moderata, ma di tanto in tanto può essere grave; l'aldosteronismo primario dovrebbe essere preso in considerazione in tutti i pazienti con ipertensione refrattaria. L'ipertensione in questi casi può essere riconducibile all'intolleranza al glucosio. La maggior parte dei pazienti è asintomatica, sebbene, raramente, come conseguenza dell'alcalosi ipokaliemica si possano riscontrare poliuria, polidipsia, parestesia o debolezza muscolare. Il più semplice test di screening è la misurazione della concentrazione di potassio sierico. Nel soggetto iperteso con ipokaliemia non provocata (per es., non correlata a diuretici, vomito o diarrea), la prevalenza dell'aldosteronismo primario si avvicina al 40-50%. Nei pazienti che assumono diuretici, anche il potassio sierico <3,1 mmol/l (<3,1 mEq/l) aumenta la possibilità dell'aldosteronismo primario; tuttavia, il potassio sierico è un test di screening non specifico e non sensibile. Nella quadro iniziale, il potassio sierico è normale nel 25% circa dei pazienti nei quali successivamente viene riscontrato un adenoma aldosterone-secernente; percentuali superiori di pazienti con altre eziologie di aldosteronismo primario non sono ipokaliemiche. Inoltre, l'ipertensione ipokaliemica può essere una conseguenza dell'aldosteronimo secondario, di altri disordini ipertensivi indotti da mineralcorticoidi e glucocorticoidi, e del feocromocitoma.

Il rapporto tra aldosterone plasmatico (*plasma aldosterone*, PA) e attività reninica plasmatica (*plasma renin acrtivity*, PRA) è un utile test di screening. Queste misurazioni vanno ottenute preferibilmente in ambulatorio e al mattino. Un rapporto PA/PRA ≥20 e una concentrazione plasmatica di aldosterone >30:1 associati a una concentrazione di aldosterone plasmatico >555 pmol/l (>20 ng/dl) hanno una sensibilità del 90% e una specificità del 91% per un adenoma che produce aldosterone. In una casistica della Mayo Clinic, nel 90% di pazienti ipertesi con un rapporto PA/PRA ≥415 pmol/l (≥15 ng/dl) è stato successivamente confermato chirurgicamente un adenoma aldosterone-secernente. Ci sono, tuttavia, vari indizi cui prestare attenzione nell'interpretazione di tale rapporto. Il limite estremo di un rapporto "alto" dipende dal laboratorio e dalla metodologia di analisi. Sebbene alcuni agenti antipertensivi possano influenzare il rapporto PA/PRA (per es., gli antagonisti dell'aldosterone, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina e gli ACE-inibitori possono aumentare la renina; gli antagonisti dell'aldosterone possono aumentare l'aldosterone), esso è ritenuto un test di screening utile nelle misurazioni ottenute in pazienti che assumono regolarmente una terapia antipertensiva. Un alto rapporto in assenza di un elevato livello plasmatico di aldosterone è considerevolmente meno specifico per l'aldosteronismo primario, poiché molti pazienti con ipertensione essenziale presentano livelli bassi di renina in questa condizione, in particolare gli afroamericani e i pazienti più anziani. Nei pazienti con insufficienza renale, il rapporto potrebbe essere elevato anche a causa di una diminuita clearance dell'aldosterone. Nei pazienti con un elevato rapporto PA/PRA, la diagnosi di aldosteronismo primario può essere confermata dalla mancata soppressione dell'aldosterone plasmatico a <277 pmol/l (>10 ng/dl) dopo infusione endovenosa di 2 l di soluzione fisiologica isotonica nell'arco di 4 ore.

Numerose anomalie surrenali possono sfociare nella sindrome dell'aldosteronismo primario, e un trattamento adeguato dipende dalla specifica eziologia. Il 60-70% di questi pazienti ha un adenoma surrenale aldosterone-secernente; il tumore è quasi sempre unilaterale e generalmente presenta un diametro di oltre 3 cm. Nei restanti casi, la maggior parte dei pazienti ha un'iperplasia surrenocorticale bilaterale (iperaldosteronismo idiopatico). Di rado, l'aldosteronismo primario può essere causato da un carcinoma surrenale o da una neoplasia maligna ectopica, per esempio l'arrenoblastoma ovarico. La maggior parte dei carcinomi aldosterone-producenti, diversamente dagli adenomi surrenali e dalle iperplasie, produce in eccesso, oltre che l'aldosterone, numerosi altri steroidi surrenali. Le differenze funzionali nella secrezione di ormoni sono di aiuto nella diagnosi differenziale. La biosintesi dell'aldosterone è maggiormente reponsiva all'ACTH nei pazienti con adenoma e all'an-

giotensina nei pazienti con iperplasia. Di conseguenza, i pazienti con adenoma tendono ad avere livelli di aldosterone plasmatico più alti nelle prime ore del giorno, che diminuiscono nel corso della giornata, riflettendo il ritmo della normale risposta posturale dell'asse renina-angiotensina-aldosterone.

La TC o la RM renale dovrebbero essere previste per tutti i pazienti con diagnosi di aldosteronismo primario. La TC ad alta risoluzione può identificare tumori piccoli fino a 0,3 cm ed è positiva per un tumore surrenalico nel 90% dei casi. Se TC o RM non confermano la diagnosi, l'adenoma può essere evidenziato mediante scintigrafia surrenalica con 6β- [I^{131}] iodomethyl-19-norcholesterol dopo soppressione con desametasone (0,5 mg ogni 6 ore per 7 giorni); tuttavia, questa tecnica ha una ridotta sensibilità per gli adenomi di oltre 1 cm. Quando i risultati degli studi funzionali e anatomici sono inconcludenti, dovrebbero essere raccolte campionature venose bilaterali del surrene per l'aldosterone e per i livelli di cortisolo in risposta alla stimolazione dell'ACTH. Un rapporto aldosterone omolaterale/contralaterale >10, con livelli di cortisolo simmetrici stimolati dall'ACTH, è diagnostico per un adenoma aldosterone-secernente.

Generalmente l'ipertensione risponde alla chirurgia nei pazienti con adenoma, ma non in pazienti con iperplasia surrenale bilaterale. La surrenalectomia unilaterale, spesso eseguita per via laparoscopica, è risolutiva nel 40-70% dei pazienti con adenoma; la chirurgia richiede preventivo controllo della pressione arteriosa e correzione dell'ipokaliemia. Un ipoaldosteronismo temporaneo può verificarsi fino a 3 mesi dopo l'intervento, con conseguente iperkaliemia. Durante questo periodo è necessario monitorare il potassio e, se necessario, l'iperkaliemia va trattata con diuretici potassiodisperdenti e fludrocortisone. I pazienti con iperplasia bilaterale devono essere trattati con terapia medica. Il regime farmacologico per questi pazienti, come anche per i pazienti con un adenoma non sufficientemente candidabile all'intervento chirurgico, deve includere un antagonista dell'aldosterone e, se necessario, altri diuretici risparmiatori di potassio.

L'iperaldosteronismo glucocorticoide-correggibile è un raro disordine autosomico dominante monogenico, caratterizzato da ipertensione da moderata a grave, che spesso si manifesta a un'età precoce. L'ipokaliemia è generalmente blanda o assente. Normalmente, l'angiotensina II stimola la produzione di aldosterone da una zona glomerulare surrenale, mentre l'ACTH stimola la produzione di cortisolo nella zona fasciculata. Nei pazienti con iperaldosteronismo glucocorticoide-correggibile, a causa del gene chimerico sul cromosoma 8, anche l'ACTH regola la secrezione di aldosterone dalla zona fasciculata. Ne consegue una sovrapproduzione nella zona fasciculata di steroidi dell'aldosterone e ibridi (18-idrossicortisolo e 18-oxocortisolo) dovuta all'ossidazione di cortisolo. La diagnosi può essere fatta valutando i livelli urinari di questi steroidi ibridi, che sono da venti a trenta volte rispetto alla norma, o con il test genetico diretto. Da un punto di vista terapeutico, la soppressione dell'ACTH con glucocorticoidi a basse dosi corregge l'iperaldosteronismo, l'ipertensione e l'ipokaliemia. Anche lo spironolattone rappresenta una scelta terapeutica.

SINDROME DI CUSHING

(Vedi anche Cap. 336) L'ipertensione si manifesta nel 75-80% dei pazienti affetti da sindrome di Cushing. Il meccanismo dell'ipertensione può essere correlato alla stimolazione dei recettori mineralcorticoidi da parte del cortisolo e a un'aumentata secrezione di altri steroidi surrenalici. Se sospettato clinicamente, nei pazienti che non presentano glucocorticosteroidi esogeni, si può effettuare lo screening in laboratorio misurando il tasso di escrezione urinaria senza cortisolo nelle 24 ore o mediante test di soppressione del desametasone durante l'intera notte. Dati recenti indicano che il cortisolo nella saliva delle ultime ore della notte è un attendibile e sensibile test di screening. È richiesta un'ulteriore valutazione per confermare la diagnosi e identificare la specifica eziologia della sindrome di Cushing. Una terapia adeguata dipende dall'eziologia.

FEOCROMOCITOMA

(Vedi anche Cap. 337) I tumori secernenti catecolamine sono localizzati nella midollare del surrene (feocromocitoma) o nel tessuto paragangliare extrasurrenalico e sono responsabili dell'ipertensione nello 0,05% circa dei pazienti. Il 20% circa dei casi di feocromocitoma è di natura familiare a ereditarietà autosomica dominante. Il feocromocitoma familiare può essere associato a neoplasia endocrina multipla (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) di tipo 2A e 2B (Tab. 241-4). Se non diagnosticato, il feocromocitoma può avere conseguenze cardiovascolari letali. Le manifestazioni cliniche, compresa l'ipertensione, sono in primo luogo connesse all'aumento di catecolamine circolanti, sebbene alcuni di questi tumori possano secernere numerose altre sostanze vasoattive. In un'esigua percentuale di pazienti, l'adrenalina è la catecolamina predominante secreta dal tumore; questi pazienti possono presentare ipotensione anziché ipertensione. Il sospetto diagnostico si basa su sintomi e/o sull'associazione del feocromocitoma con altri disordini (Tab. 241-4). Gli esami di laboratorio consistono nella misurazione delle catecolamine urinarie e plasmatiche. È disponibile anche lo screening genetico per valutare i pazienti e i parenti con sospetto feocromocitoma occulto associato a una sindrome familiare. L'escissione chirurgica è il trattamento definitivo del feocromocitoma ed è risolutivo nel 90% circa dei pazienti in cura.

ALTRE CAUSE DI IPERTENSIONE

L'ipertensione dovuta all'*apnea ostruttiva notturna* viene diagnosticata con sempre maggiore frequenza (vedi Cap. 259). A prescindere dall'obesità, l'ipertensione si verifica in oltre il 50% degli individui con apnea ostruttiva notturna, che rappresenta una grave evoluzione della sindrome da alterazioni respiratorie legate al sonno. La gravità dell'ipertensione è correlata alla gravità dell'apnea nel sonno. Il 70% circa dei pazienti con apnea ostruttiva notturna è obeso. L'ipertensione correlata all'apnea ostruttiva notturna dev'essere presa in considerazione nei pazienti con ipertensione resistente ai farmaci e nei soggetti che russano. La diagnosi può essere confermata dalla polisomnografia. Nei pazienti obesi, la perdita di peso può alleviare o risolvere l'apnea notturna e l'ipertensione correlata. Un rimedio effi-

TABELLA 241-4 RARE FORME MENDELIANE DI IPERTENSIONE

Malattia	Fenotipo	Causa genetica
Iperaldosteronismo glucocorticoide-correggibile	Autosomico dominante Assenza o lieve ipokaliemia	Gene chimerico 11β-idrossilasi/aldosterone sul cromosoma 8
Deficit di 17α-idrossilasi	Autosomico recessivo Uomini: pseudoermafroditismo Donne: amenorrea primaria, assenza di caratteristiche secondarie sessuali	Mutazioni casuali del gene *CYP17* sul cromosoma 10
Deficit di 11β-idrossilasi	Autosomico recessivo Mascolinizzazione	Mutazioni del gene *CYP11B1* sul cromosoma 8q21-q22
Deficit di 11β-idrossisteroide deidrogenasi (sindrome evidente di eccesso di mineralcorticoide)	Autosomico recessivo Ipokaliemia, renina bassa, aldosterone basso	Mutazioni nel gene 11β-idrossisteroide deidrogenasi
Sindrome di Liddle	Autosomico dominante Ipokaliemia, renina bassa, aldosterone basso	Mutazione delle sottounità dei geni epiteliali del canale del sodio *SCNN1B* e *SCCNN1C*
Pseudoipoaldosteronismo di tipo II (sindrome di Gordon)	Autosomico dominante Ipokaliemia, tasso di filtrazione glomerulare normale	Linkage ai cromosomi 1q31-q42 e 17p11-q21
Accentuata ipertensione in gravidanza	Autosomico dominante Grave ipertensione all'inizio della gravidanza	Mutazione missenso con sostituzione di leucina con serina al codone 810 (MR_{L810})
Rene policistico	Autosomico dominante Grandi cisti renali, insufficienza renale, cisti epatiche, aneurismi cerebrali, valvulopatie	Mutazione nel gene *PKD1* sul cromosoma 16 e *PKD2* sul cromosoma 4
Feocromocitoma	Autosomico dominante	
	a) Neoplasia endocrina multipla, tipo 2A Carcinoma tiroideo midollare, iperparatiroidismo	a) Mutazioni nel protooncogene RET
	b) Neoplasia multipla endocrina, tipo 2B Carcinoma tiroideo midollare, neuromi mucosali, nervi corneali inspessiti, ganglioneuromatosi alimentare, habitus marfanoide	b) Mutazioni nel protooncogene RET
	c) Malattia di von Hippel-Lindau Angiomi retinici, emangioblastomi cerebrali e midollari, carcinoma della cellula renale	c) Mutazioni nel gene soppressore tumorale VHL
	d) Neurofibromatosi di tipo 1 Neurofibromi multipli, macchie cutanee caffè-latte	d) Mutazioni nel gene soppressore tumorale NF1

cace può essere anche l'utlizzo di pressione positiva continua delle vie aeree somministrata durante il sonno; i pazienti con un'evidente ipertensione resistente ai farmaci possono rispondere meglio a questa metodica rispetto agli agenti antipertensivi.

La *coartazione dell'aorta* è la più comune causa di ipertensione cardiovascolare congenita (vedi Cap. 229). L'incidenza è di 1-8 casi ogni 1000 nascite. È in genere sporadica, ma si verifica nel 35% dei bambini affetti da sindrome di Turner. Anche quando la lesione anatomica viene corretta chirurgicamente nell'infanzia, fino al 30% dei pazienti sviluppa successivamente ipertensione ed è a rischio di malattia arteriosa coronarica accelerata ed eventi cerebrovascolari. I pazienti che presentano lesioni meno gravi possono giungere fino all'età adulta senza una diagnosi. I reperti obiettivi sono diagnostici e includono polsi femorali diminuiti e ritardati e un gradiente pressorio sistolico tra il braccio destro e gli arti inferiori e, a seconda della localizzazione del coartazione, tra il braccio destro e quello sinistro. Può essere udibile un soffio sistolico a livello delle aree interscapolari posteriori sinistre. La diagnosi può essere confermata dalla radiografia del torace e dall'ecocardiogramma transesofageo. Le scelte terapeutiche includono la riparazione chirurgica o l'angioplastica con palloncino, con o senza l'impianto di uno stent intravascolare. In seguito, molti pazienti non hanno un'aspettativa di vita normale, ma presentano una persistente ipertensione con morte dovuta a cardiopatia ischemica, emorragia cerebrale o aneurisma aortico.

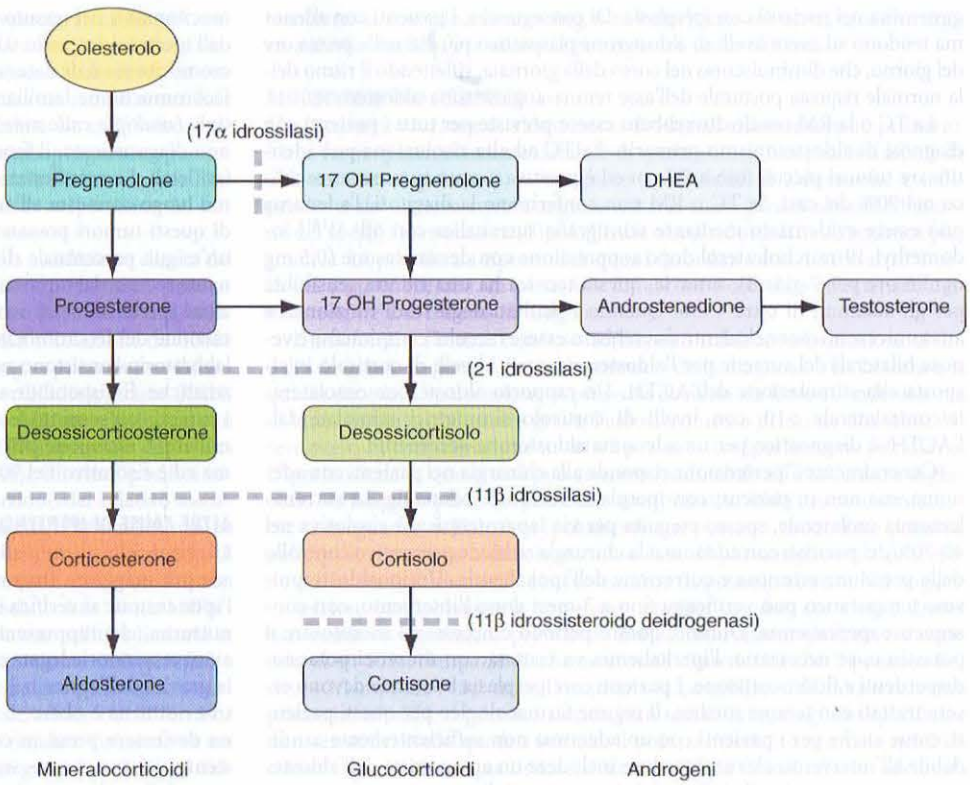


FIGURA 241-3 **Difetti enzimatici del surrene.**

L'ipertensione è determinata anche da altre differenti patologie endocrine, quali le *malattie tiroidee* e l'*acromegalia*. L'ipertensione diastolica lieve può essere una conseguenza dell'ipotiroidismo, mentre l'ipertiroidismo può causare ipertensione sistolica. L'*ipercalcemia* di qualsiasi eziologia (la più comune è l'iperparatiroidismo primario) può essere causa di ipertensione. L'ipertensione può anche essere correlata all'assunzione di numerosi *farmaci* da prescrizione o da banco.

IPERTENSIONE MONOGENICA

È stata identificata una serie di rare forme di ipertensione monogenica (Tab. 241-4). Questi disordini possono essere diagnosticati sulla base dei loro caratteristici fenotipi e in molti casi la diagnosi può essere confermata da esami genetici. Numerosi difetti genetici di natura congenita nella biosintesi steroidea surrenalica e nel metabolismo comportano ipertensione indotta da mineralcorticoidi e ipokaliemia. Nei pazienti con deficit di 17α-idrossilasi la sintesi di ormoni sessuali e cortisolo è diminuita (Fig. 241-3); di conseguenza, questi individui non maturano sessualmente: gli uomini possono presentare pseudoermafroditismo e le donne un'amenorrea primaria e assenza di caratteri sessuali secondari. Dato che il feedback negativo indotto dal cortisolo sulla produzione di ACTH ipofisiaria è ridotto, aumenta la sintesi degli steroidi surrenalici stimolata dall'ACTH prossimale al blocco enzimatico. L'ipertensione e l'ipokaliemia sono conseguenza dell'aumentata sintesi di mineralcorticoidi prossimali al blocco enzimatico, in particolare il desossicorticosterone. L'aumentata produzione di steroidi, e quindi l'ipertensione, può essere corretta con glucocorticoidi a baso dosaggio. Un deficit di 11β-idrossilasi evolve in sindrome surrenogenitale con ritenzione di sale; questa evenienza si verifica in un caso ogni 100 000 nascite. Questo difetto enzimatico determina una ridotta sintesi di cortisolo, un'aumentata sintesi di mineralcorticoidi (per es., desossicorticosterone) e uno shunt della biosintesi steroidea nel *pathway* androgeno. Nelle forme più gravi, la sindrome può presentarsi nei primi anni di vita, compreso il periodo neonatale, nelle donne con virilizzazione e genitali ambigui e negli uomini con ingrossamento del pene; nei bambini più grandi si manifesta con pubertà precoce e bassa statura. Acne, irsutismo e irregolarità mestruali possono essere le caratteristiche di presentazione quando il disordine è riconosciuto per la prima volta nell'adolescenza e nella prima età adulta. L'ipertensione è meno comune nelle forme tardive. I pazienti con deficit di 11β-idrossisteroide deidrogenasi hanno un'alterata capacità di metabolizzare il cortisolo nel suo metabolita inattivo, il cortisone, e l'ipertensione è correlata all'attivazione dei recettori mineralcorticoidi dal cortisolo. Questo difetto può essere ereditato o acquisito; in quest'ultimo caso è dovuto all'acido glicirrizico contenuto nella liquirizia. Questa stessa sostanza era presente in passato in svariate marche di tabacco da masticare. Il difetto nella sindrome di Liddle (vedi Capp. 46 e 336) è causato dall'attivazione di canali di sodio epiteliali sensibili all'amiloride (ENaC) sul tubulo distale renale, che comporta un eccessivo riassorbimento di sodio; la sindrome migliora con l'amiloride. L'ipertensione accentuata dalla gravidanza (vedi Cap. 7) è dovuta all'attivazione da parte del progesterone del recettore mineralcorticoide. Nel 20% circa dei casi il feocromocitoma è familiare e può essere ricondotto a fenotipi distintivi.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Ipertensione

ANAMNESI La valutazione iniziale del paziente iperteso deve includere l'anamnesi completa e l'esame obiettivo per confermare la diagnosi di ipertensione, la valutazione degli altri fattori di rischio di malattia cardiovascolare, il vaglio di cause secondarie di ipertensione, l'identificazione delle conseguenze cardiovascolari dell'ipertensione e di altre comorbilità, la valutazione della pressione arteriosa correlata allo stile di vita del paziente e la decisione sul potenziale di intervento.

La maggior parte dei pazienti ipertesi non presenta sintomi specifici riferibili all'aumento della pressione arteriosa. Sebbene il mal di testa sia comunemente ritenuto come un sintomo di pressione arteriosa elevata, generalmente si manifesta solo in pazienti con ipertensione grave. Tipicamente, la "cefalea da ipertensione" colpisce al mattino ed è localizzata nella regione occipitale. Altri sintomi non specifici, che possono essere ricondotti a pressione arteriosa elevata, includono vertigini, palpitazioni, facile affaticabilità e impotenza. Quando i sintomi sono presenti, essi sono in genere associabili a malattie cardiovascolari ipertensive o manifestazioni di ipertensione secondaria. La tabella 241-5 riporta un elenco delle caratteristiche salienti che dovrebbero essere raccolte per ottenere un'anamnesi completa da un paziente iperteso.

MISURAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA Una misurazione attendibile della pressione arteriosa dipende dall'attenzione ai dettagli della tecnica e dalle condizioni della misurazione. A causa delle recenti regolamentazioni mirate a evitare l'uso di mercurio per la sua potenziale tossicità, la maggior parte delle misurazioni negli studi medici è fatta con strumenti aneroidi. La precisione degli strumenti automatici per

TABELLA 241-5 DATI ANAMNESTICI IMPORTANTI

Durata dell'ipertensione
Precedenti terapie: risposte ed effetti collaterali
Anamnesi familiare dell'ipertensione e malattia cardiovascolare
Anamnesi psicosociale e alimentare
Altri fattori di rischio: variazioni di peso, dislipidemia, fumo, diabete, inattività fisica
Segni di ipertensione secondaria: pregressa malattia renale; cambiamento nell'aspetto; debolezza muscolare; brevi periodi di sudorazione, palpitazioni, tremore; disturbi del sonno, russamento; sonnolenza diurna; sintomi di ipo- o ipertiroidismo; uso di agenti che possono aumentare la pressione arteriosa
Segni di danno all'organo bersaglio: pregresso attacco ischemico transitorio (TIA), ictus, cecità temporanea; angina, infarto miocardico, insufficienza cardiaca congestizia; funzioni sessuali;
Altre comorbilità

Nota: TIA, *transient ischemic attack.*

la misurazione della pressione arteriosa dovrebbe essere confermata. Prima della misurazione, il soggetto deve rimanere seduto e calmo per 5 minuti, in un ambiente tranquillo con una temperatura della stanza confortevole. Il centro del bracciale dev'essere all'altezza del cuore e l'ampiezza del bracciale dev'essere uguale almeno al 40% della circonferenza del braccio; la lunghezza del manicotto deve avvolgere almeno l'80% della circonferenza del braccio. È importante prestare attenzione alla posizione del manicotto, alla posizione dello stetoscopio e al grado di deflazione del bracciale (2 mmHg/s). La pressione sistolica è la prima di almeno due "emissioni" regolari dei suoni di Korotkoff, e la pressione diastolica è il punto in cui l'ultimo suono regolare di Korotkoff è udito. Nella pratica odierna, la diagnosi di ipertensione è generalmente basata sulle misurazioni eseguite su paziente seduto nello studio medico.

I monitor attualmente disponibili in laboratorio sono completamente automatizzati, usano la tecnica oscillometrica e tipicamente sono programmati a rilevare letture ogni 15-30 min. Il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa non è, tuttavia, abitualmente usato nella pratica clinica ed è generalmente riservato ai pazienti con sospetta "ipertensione da camice bianco". Il Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) ha raccomandato il monitoraggio ambulatoriale anche nel trattamento dell'ipertensione resistente, dell'ipotensione sintomatica, dell'insufficienza autonomica e dell'ipertensione episodica.

ESAME OBIETTIVO Dev'essere valutato l'aspetto fisico del paziente, compresi peso e altezza. All'esame iniziale, la pressione arteriosa dev'essere misurata a entrambi gli arti superiori e, preferibilmente, in decubito supino e in posizione seduta ed eretta per valutare l'ipotensione ortostatica. Anche se il polso femorale è normale alla palpazione, la pressione arteriosa dev'essere misurata almeno una volta agli arti inferiori nei pazienti in cui l'ipertensione è esordita prima dei 30 anni di età. Dev'essere registrata anche la frequenza cardiaca. I soggetti ipertesi hanno un'aumentata prevalenza di fibrillazione atriale. Il collo dev'essere palpato per valutare l'eventuale ingrossamento della ghiandola tiroidea e devono essere ricercati eventuali segni di ipo- e ipertiroidismo. L'esame dei vasi sanguigni può fornire indizi relativi a una sottostante vasculopatia e deve includere l'esame del fondo oculare, l'auscultazione di eventuali soffi sopra la carotide e le arterie femorali e la palpazione dei polsi femorali e pedidi. La retina è l'unico tessuto in cui le arterie e le arteriole possono essere esaminate direttamente. Con l'aumento della gravità dell'ipertensione e dell'aterosclerosi, si osservano progressivi cambiamenti del fundus, che includono un aumento dei riflessi arteriolari alla luce, incroci arterovenosi, emorragie ed essudati e, in pazienti con ipertensione maligna, edema della papilla. L'esame del cuore può rivelare un secondo tono cardiaco aumentato dovuto alla chiusura della valvola aortica e la presenza di T_4, dovuta alla contrazione atriale contro una ridotta elasticità del ventricolo sinistro. L'ipertrofia ventricolare sinistra può essere identificata da un impulso apicale ampliato, elevato e spostato lateralmente. Un soffio addominale, particolarmente lateralizzato e che si estende dalla sistole fino alla diastole, aumenta la possibilità di ipertensione nefrovascolare. I reni dei pazienti con malattia policistica renale possono essere palpabili in addome. L'esame clinico deve anche comprendere la valutazione dei segni di insufficienza cardiaca congestizia e un esame neurologico.

TABELLA 241-6 PRINCIPALI TEST DI LABORATORIO PER LA VALUTAZIONE INIZIALE

Sistema	Test
Renale	Esame microscopico delle urine, secrezione di albumina, azotemia e/o creatininemia
Endocrino	Sodio, potassio, calcio, TSH sierici (?)
Metabolico	Glicemia a digiuno, colesterolo totale, HDL e LDL (spesso derivato), trigliceridi
Altro	Ematocrito, elettrocardiogramma

Nota: HDL/LDL, lipoproteine ad alta/bassa densità; TSH, ormone stimolante la tiroide.

TEST DI LABORATORIO La tabella 241-6 elenca i test di laboratorio raccomandati nella valutazione preliminare dei pazienti ipertesi. Dopo la somministrazione di un nuovo agente antipertensivo, è necessario ripetere la valutazione della funzione renale, misurare i livelli degli elettroliti sierici, della glicemia a digiuno e dei lipidi; deve quindi seguire un controllo annuale, o più frequentemente se clinicamente indicato. È opportuno eseguire esami di laboratorio più approfonditi in pazienti con evidente ipertensione resistente ai farmaci o quando la valutazione clinica suggerisca una forma secondaria di ipertensione.

TRATTAMENTO IPERTENSIONE

MODIFICHE DELLO STILE DI VITA Adottare degli stili di vita che influenzino positivamente la pressione arteriosa ha implicazioni sia sulla prevenzione sia sul trattamento dell'ipertensione. Le modifiche dello stile di vita sono raccomandate agli individui con preipertensione e come adiuvante alla terapia farmacologica agli individui ipertesi. Questi interventi dovrebbero mirare soprattutto a ridurre il rischio di malattie cardiovascolari. Sebbene l'impatto delle modifiche dello stile di vita sulla pressione arteriosa sia più evidente nei pazienti ipertesi, in uno studio a breve termine è stato dimostrato che la perdita di peso e la riduzione di NaCl nella dieta hanno un ruolo anche nella prevenzione dell'ipertensione. Negli individui ipertesi, anche se queste modifiche non producono una riduzione della pressione arteriosa sufficiente a evitare la terapia farmacologica, il numero di medicinali o i dosaggi richiesti per il controllo della pressione arteriosa possono essere ridotti. Le modifiche dell'alimentazione che abbassano efficacemente la pressione arteriosa sono: perdita del peso corporeo, riduzione della quantità di NaCl, aumento di potassio, moderazione nel consumo di alcol e adozione di un modello salutare di alimentazione **(Tab. 241-7)**.

La prevenzione e il trattamento dell'obesità sono importanti per la riduzione della pressione arteriosa e del rischio di malattie cardiovascolari. In studi a breve termine, anche una modesta perdita del peso può portare a un abbassamento della pressione arteriosa e a un aumento della sensibilità all'insulina. Sono state osservate riduzioni medie della pressione arteriosa di 6,3/3,1 mmHg con una riduzione media del peso corporeo di 9,2 kg. L'attività fisica regolare favorisce la perdita di peso, diminuisce la pressione arteriosa e riduce il rischio globale di malattie cardiovascolari. La pressione arteriosa può essere abbassata da 30 minuti di regolare attività fisica di intensità moderata, come una passeggiata a passo spedito 6-7 giorni a settimana, o da un'attività fisica di esercizi più intensa e meno frequente.

C'è una variabilità individuale nella sensibilità della pressione arteriosa al NaCl, che può avere basi genetiche. Sulla base dei risultati di meta-analisi sull'abbassamento della pressione arteriosa, limitando l'apporto giornaliero di NaCl a 4,4-7,4 g (75-125 mEq) si ottiene una riduzione della pressione di 3,7-4,9/0,9-2,9 mmHg nei soggetti ipertesi e minore in soggetti normotesi. Le diete povere di potassio, calcio e magnesio sono associate a pressioni arteriose più elevate e a una maggiore prevalenza dell'ipertensione. Il rapporto urinario sodio/potassio è maggiormente correlato alla pressione arteriosa rispetto al so-

TABELLA 241-7 MODIFICHE DELLO STILE DI VITA NEL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE

Perdita di peso	Raggiungere e mantenere un indice di massa corporea <25 kg/m^2
Riduzione del sale nella dieta	<6 g NaCl/die
Seguire la dieta DASH[a]	Dieta ricca di frutta, vegetali e alimenti a basso contenuto di grassi; ridurre i grassi saturi e totali
Moderazione dell'uso di alcol	Ridurre l'assunzione di bevande alcoliche a meno di 2 bicchieri al giorno per gli uomini e a meno di 1 bicchiere al giorno per le donne
Attività fisica	Attività aerobica rogolare, per esempio una passeggiata di 30 minuti al giorno

[a] Dietary Approaches to Stop Hypertension (studio).

dio o al potassio da soli. Il supplemento di potassio e di calcio ha irrilevanti, modesti effetti antipertensivi; a prescindere dalla pressione arteriosa, il supplemento di potassio può essere associato a ridotta mortalità da ictus. L'uso di alcol in soggetti che consumano tre o più bicchieri al giorno (un bicchiere standard contiene circa 14 g di etanolo) è connesso a valori più elevati di pressione arteriosa, mentre una riduzione del consumo di alcol è associata a una diminuzione della pressione arteriosa. I meccanismi attraverso i quali le assunzioni alimentari di potassio, calcio o alcol influenzano la pressione arteriosa non sono stati definiti.

Lo studio DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) ha dimostrato in maniera convincente che una dieta della durata di 8 settimane a base di frutta, verdura e prodotti latto-caseari magri abbassano la pressione arteriosa in soggetti con pressione arteriosa alta-normale o ipertensione lieve. La riduzione della quota giornaliera di NaCl a <6 g (100 mEq) ha potenziato l'effetto della dieta sulla pressione arteriosa. La frutta e la verdura sono fonti ricche di potassio, di magnesio e fibre e i prodotti latto-caseari sono un'importante fonte di calcio.

TERAPIA FARMACOLOGICA La terapia farmacologica è consigliata nei soggetti con pressione arteriosa ≥140/90 mmHg. Il grado di beneficio derivato dagli agenti antipertensivi è correlato all'entità della riduzione della pressione arteriosa. L'abbassamento della pressione sistolica di 10-12 mmHg e di quella diastolica di 5-6 mmHg riduce il rischio relativo di ictus del 35-40% e del 12-16% di cardiopatia coronarica fino a 5 anni dall'inizio del trattamento. Il rischio di insufficienza cardiaca è ridotto di oltre il 50%. C'è una variabilità considerevole nelle risposte soggettive alle differenti classi di agenti antipertensivi e l'entità della risposta a ogni singolo agente può essere limitata dall'attivazione di meccanismi controregolatori che si oppongono all'effetto ipotensivo dell'agente. La scelta del farmaco antipertensivo e di una combinazione dev'essere fatta tenendo presenti l'età, la gravità dell'ipertensione, gli altri fattori di rischio di malattie cardiovascolari, le condizioni di morbilità e le considerazioni pratiche legate al costo, agli effetti collaterali e alla frequenza del dosaggio **(Tab. 241-8)**.

Diuretici Basse dosi di diuretici tiazidici sono spesso usate come agenti di prima linea, da soli o combinati con altri farmaci antipertensivi. I tiazidici inibiscono la pompa Na^+/Cl^- nel tubulo distale contorto e da ciò deriva un aumento dell'espulsione di sodio. A lungo termine, essi possono agire come vasodilatatori. I tiazidici sono sicuri, efficaci ed economici e riducono gli eventi clinici. Il loro effetto nell'abbassamento della pressione arteriosa può essere potenziato se associati a beta-bloccanti, ACE-inibitori o bloccanti dei recettori dell'angiotensina. Per contro, l'aggiunta di un diuretico ai bloccanti del canale del calcio è meno efficace. Le dosi abituali di idroclorotiazide oscilla dai 6,25 ai 50 mg/die. A causa dell'aumentata incidenza di effetti collaterali metabolici (ipokaliemia, resistenza all'insulina, colesterolo elevato) in genere non sono raccomandate dosi più alte. Due diuretici risparmiatori di potassio, l'amiloride e il triamterene, agiscono inibendo i canali di sodio epiteliali nel nefrone distale. Questi agenti sono antipertensivi deboli, ma possono essere usati in combinazione con tiazidici per proteggere dall'ipokaliemia. Il principale obiettivo farmacologico per i diuretici dell'ansa è il cotrasportatore Na^+-K^+-$2Cl^-$ nella parte ascendente dell'ansa di Henle. I diuretici dell'ansa sono in genere riservati ai pazienti ipertesi con ridotti tassi di filtrazione glomerulare [confermati da livelli sierici di creatinina >220 µmol/l (>2,5 mg/dl)], insufficienza cardiaca congestizia o con ritenzione di sodio ed edema per altre ragioni, per esempio il trattamento con un potente vasodilatatore come il minoxidil.

Bloccanti del sistema renina-angiotensina Gli ACE-inibitori riducono la produzione di angiotensina II, aumentano il livello di bradichinina e riducono l'attività del sistema nervoso simpatico. I bloccanti dei recettori dell'angiotensina II agiscono mediante un blocco selettivo dei recettori AT_1, e l'effetto dell'angiotensina II sui recettori AT_2 non bloccati può aumentare l'effetto ipotensivo. Entrambe le classi di agenti sono farmaci antipertensivi efficaci che possono essere usati in monoterapia o combinati con diuretici, calcioantagonisti e agenti alfa-bloccanti. Gli effetti collaterali degli ACE-inibitori e dei bloccanti dei recettori dell'angiotensina comprendono insufficienza renale dovuta a dilatazione ar-

TABELLA 241-8 ESEMPI DI FARMACI ORALI USATI NEL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE

Classi di farmaci	Esempi	Dose[a] giornaliera totale usuale (frequenza del dosaggio/die)	Altre indicazioni	Controindicazioni/ avvertimenti
Diuretici				
Tiazidici	Idroclorotiazide	6,25-50 mg (1-2)		Diabete, dislipidemia, iperuricemia, gotta, ipokaliemia
	Clortalidone	25-50 mg (1)		
Diuretici dell'ansa	Furosemide	40-80 mg (2-3)	Insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale	Diabete, dislipidemia, iperuricemia, gotta, ipokaliemia
	Acido etacrinico	50-100 mg (2-3)		
Antagonisti dell'aldosterone	Spironolattone	25-100 mg (1-2)	Insufficienza cardiaca congestizia, aldosteronismo primario	Insufficienza renale, iperkaliemia
	Eplerenone	50-100 mg (1-2)		
Diuretici risparmiatori di potassio	Amiloride	5-10 mg (1-2)		Insufficienza renale, iperkaliemia
	Triamterene	50-100 mg (1-2)		
Beta-bloccanti				Asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva, blocco cardiaco di 2° o 3° grado, sindrome del nodo al seno
Cardioselettivi	Atenololo	25-100 mg (1)	Angina, insufficienza cardiaca congestizia, post-IMA, tachicardia sinusale, tachiaritmie ventricolari	
	Metoprololo	25-100 mg (1-2)		
Non-selettivi	Propranololo	40-160 mg (2)		
	Propranololo LA	60-180 (1)		
Combinati alfa/beta	Labetalolo	200-800 mg (2)	(?) Post-IM, insufficienza cardiaca congestizia	
	Carvedilolo	12,5-50 (2)		
Alfa-antagonisti				
Selettivi	Prazosina	2-20 mg (2-3)	Prostatismo	
	Doxazosina	1-16 mg (1)		
	Terazosina	1-10 mg (1-2)		
Non-selettivi	Fenossibenzamina	20-120 mg (2-3)	Feocromocitoma	
Simpaticolitici ad azione centrale	Clonidina	0,1-0,6 mg (2)		
	Clonidina cerotto	0,1-0,3 mg (1/settimana)		
	Metildopa	250-1000 mg (2)		
	Reserpina	0,05-0,25mg (1)		
	Guanfacina	0,5-2 mg (1)		
ACE-inibitori	Captopril	25-200 mg (2)	Post-IM, insufficienza cardiaca congestizia, nefropatia	Insufficienza renale, stenosi bilaterale delle arterie renali, gravidanza, iperkaliemia
	Lisinopril	10-40 mg (1)		
	Ramipril	2,5-20 mg (1-2)		
Antagonisti dell'angiotensina II	Losartan	25-100 mg (1-2)	Insufficienza cardiaca congestizia, nefropatia diabetica, tosse da ACE-inibitori	Insufficienza renale, stenosi bilaterale delle arterie renali, gravidanza, iperkaliemia
	Valsartan	80-320 mg (1)		
	Candesartan	2-32 mg (1-2)		
Calcio-antagonisti				Insufficienza cardiaca, blocco cardiaco di 2° o 3° grado
Diidropiridinici	Nifedipina (a lunga durata)	30-60 mg (1)	Angina	
Non-diidropiridinici	Verapamil (a lunga durata)	120-360 mg (1-2)	Post-IM, tachicardia sopraventricolare, angina	
	Diltiazem (a lunga durata)	180-420 mg (1)		
Vasodilatatori diretti	Idralazina	25-100 mg (2)		Coronaropatia arteriosa grave
	Minoxidil	2,5-80 mg (1-2)		

[a] All'inizio della terapia, possono essere preferibili basi dosi per pazienti anziani e per combinazioni selezionate di agenti antipertensivi.
Nota: ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; IM, infarto miocardico.

teriolare renale efferente in presenza di una lesione stenotica all'arteria renale. Altre condizioni di predisposizione all'insufficienza renale indotta da questi agenti comprendono disidratazione, insufficienza cardiaca congestizia e l'uso di farmaci antinfiammatori non steriodei. La tosse secca si manifesta in circa il 15% dei pazienti e l'angioedema si sviluppa in meno dell'1% dei pazienti che assumono ACE-inibitori. L'angioedema si riscontra molto comunemente in soggetti di origine asiatica e più comunemente negli afroamericani rispetto ai caucasici. L'iperkaliemia dovuta all'ipoaldosteronismo è un effetto collaterale sporadico sia degli ACE-inibitori sia dei bloccanti dei recettori dell'angiotensina.

Antagonisti dell'aldosterone Lo spironolattone è un antagonista non selettivo dell'aldosterone che può essere usato solo o in combinazione con un diuretico tiazidico. Esso può essere particolarmente efficace in pazienti con ipertensione essenziale con renina bassa, ipertensione resistente e aldosteronismo primario. Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, lo spironolattone a basse dosi riduce la mortalità e il numero di ricoveri per insufficienza cardiaca se assunto in aggiunta alla terapia convenzionale con ACE-inibitori, digossina e diuretici dell'ansa. Poché lo spironolattone si lega al progesterone e ai recettori androgeni, gli effetti collaterali possono comprendere ginecomastia, impotenza e alterazioni mestruali. Questi effetti collaterali sono elusi da un nuovo agente, l'eplerenone, che è un antagonista selettivo dell'aldosterone. L'eplerenone è stato recentemente approvato negli Stati Uniti per il trattamento dell'ipertensione.

Beta-bloccanti I bloccanti dei recettori β-adrenergici abbassano la pressione arteriosa diminuendo la gittata cardiaca in seguito a riduzione della frequenza cardiaca e della contrattilità. Altri meccanismi proposti attraverso i quali i beta-bloccanti abbassano la pressione arteriosa comprendono un effetto sul sistema nervoso centrale e l'inibizione del rilascio della renina. I beta-bloccanti sono particolarmente efficaci nei pazienti ipertesi con tachicardia e la loro efficacia ipotensiva è migliorata da co-somministrazione con un diuretico. In dosi più basse, alcuni beta-bloccanti inibiscono selettivamente i recettori cardiaci β_1 e hanno una minore influenza sui recettori β_2 e sulle cellule della muscolatura liscia bronchiale e vascolare; tuttavia, sembra non esserci differenza nelle potenzialità antipertensive dei beta-bloccanti cardioselettivi e non-selettivi. Alcuni beta-bloccanti hanno un'attività intrinseca simpaticomimetica e non è certo se ciò rappresenti un vantaggio globale o uno svantaggio nella terapia cardiaca. I beta-bloccanti senza attività intrinseca simpaticomimetica abbassano il tasso di morte improvvisa, soprattutto la mortalità e l'infarto miocardico ricorrente. Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, i beta-bloccanti hanno mostrato di ridurre il rischio di ospedalizzazione e mortalità. Il carvedilolo e il labetalolo bloccano i recettori sia β- che α-adrenergici periferici. I potenziali vantaggi del blocco combinato β- e α-adrenergico nel trattamento dell'ipertensione non sono ancora stati definiti.

Bloccanti α-adrenergici Gli antagonisti selettivi degli α-adrenorecettori postsinaptici abbassano la pressione arteriosa diminuendo le resistenze vascolari periferiche. Sono agenti antipertensivi efficaci sia in monoterapia sia se usati in combinazione con altri agenti. Tuttavia, in studi clinici di pazienti ipertesi, l'α-bloccaggio non ha mostrato di ridurre la morbilità e la mortalità o di fornire la stessa protezione delle altri classi di antipertensivi contro l'insufficienza cardiaca congestizia. Questi agenti sono efficaci anche nel trattamento dei sintomi del tratto urinario inferiore in uomini affetti da ipertrofia prostatica. Gli antagonisti non selettivi dei recettori α-adrenergici si legano ai recettori postsinaptici e presinaptici e sono usati principalmente nel trattamento di pazienti con feocromocitoma.

Agenti simpaticolitici Gli agonisti simpatici α_2, che agiscono centralmente, riducono le resistenze periferiche inibendo l'attività simpatica. Essi possono essere particolarmente utili nei pazienti con neuropatia autonomica che presentano ampie alterazioni nella pressione arteriosa dovute alla denervazione dei barorecettori. Gli svantaggi comprendono sonnolenza, secchezza delle fauci e ipertensione in caso di sospensione acuta della terapia. I simpaticolitici periferici abbassano le resistenze periferiche e la costrizione delle vene in seguito a deplezione di noradrenalina nelle terminazioni nervose. Nonostante siano agenti antipertensivi potenzialmente efficaci, la loro utilità è limitata dall'ipotensione ortostatica, dalla disfunzione sessuale e da numerose interazioni tra farmaci.

Bloccanti del canale del calcio I calcio-antagonisti riducono la resistenza vascolare attraverso il blocco del canale-L, che riduce il calcio intracellulare e inibisce la vasocostrizione. Si tratta di un gruppo eterogeneo di agenti che comprende farmaci nelle seguenti tre classi: fenilalchilaminici (verapamil), benzotiazepine (diltiazem) e 1,4-diidropiridine (nifedipina-simili). Usati da soli e in combinazione con altri agenti (ACE-inibitori, beta-bloccanti, bloccanti α_1-adrenergici) i calcioantagonisti abbassano la pressione arteriosa in maniera efficace; tuttavia, non è chiaro se aggiungendo un diuretico a un bloccante del calcio si determini un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa. Gli effetti collaterali correlati all'uso di diidropiridine, quali flushing, mal di testa ed edema, derivano dalla loro azione come dilatatori arteriolari; l'edema è dovuto in questi casi a un aumento nei gradienti della pressione transcapillare, non alla ritenzione di sale o idrica.

Vasodilatatori diretti Questi agenti diminuiscono le resistenze periferiche e, nello stesso tempo, attivano meccanismi che mantengono la pressione arteriosa, soprattutto il sistema nervoso simpatico, il sistema renina-angiotensina-aldosterone e la ritenzione di sodio. Di solito, non sono considerati agenti di prima linea, ma sono estremamente efficaci se aggiunti alla combinazione che comprende un diuretico e un beta-bloccante. L'idralazina è un potente vasodilatatore diretto che agisce come antiossidante e potenzia l'ossido nitrico, mentre il minoxidil è un farmaco particolarmente potente, usato generalmente nei pazienti con insufficienza renale che non rispondono a tutti gli altri farmaci. L'idralazina può indurre una sindrome simil-lupus, mentre gli effetti collaterali del minoxidil comprendono ipertricosi ed effusione pericardiaca.

CONFRONTO TRA ANTIPERTENSIVI Riunendo i risultati derivanti da una serie di studi clinici, le meta-analisi sull'efficacia delle differenti classi di agenti antipertensivi suggeriscono effetti essenzialmente equivalenti sull'abbassamento della pressione arteriosa delle seguenti sei maggiori classi di farmaci antipertensivi quando usati in monoterapia: diuretici tiazidici, beta-bloccanti, ACE-inibitori, bloccanti dei recettori dell'angiotensina, calcio-antagonisti e bloccanti α_2. In media, le dosi standard della maggior parte degli antipertensivi riducono la pressione arteriosa di 8-10/4-7 mmHg; tuttavia, possono esserci differenze nella capacità di risposta al farmaco. I pazienti giovani possono essere più reattivi ai diuretici e ai calcio-antagonisti. Esiste una limitata correlazione tra renina plasmatica e risposta della pressione arteriosa. I pazienti con ipertensione a renina alta possono essere più reattivi agli ACE-inibitori e ai bloccanti dei recettori dell'angiotensina II rispetto alle altre classi di agenti; i pazienti con ipertensione a renina bassa sono invece molto più reattivi ai diuretici e ai calcio-antagonisti. Gli afroamericani ipertesi tendono ad avere bassi livelli di renina e, per un controllo ottimale della pressione arteriosa, possono aver bisogno di dosi più elevate di ACE-inibitori e di bloccanti dei recettori dell'angiotensina II rispetto ai bianchi, anche se tale differenza scompare quando questi agenti sono combinati con i diuretici. Anche i beta-bloccanti sembrano meno efficaci dei diuretici tiazidici negli afroamericani rispetto ai non-afroamericani.

Diversi studi clinici hanno valutato la possibilità che differenti classi di agenti antipertensivi abbiano effetti protettivi cardiovascolari e renali non totalmente collegati alla loro capacità di abbassare la pressione arteriosa. Gli ACE-inibitori possono avere particolari vantaggi, al di là di quella del controllo della pressione arteriosa, nella riduzione degli eventi cardiovascolari e renali. Questi farmaci e i bloccanti dei recettori dell'angiotensina II diminuiscono la proteinuria e ritardano il grado di progressione dell'insufficienza renale sia in nefropatie diabetiche sia in quelle non diabetiche. L'effetto reno-protettivo di questi agenti, comparato agi altri farmaci antipertensivi, è meno evidente a livelli pressori più bassi. Sia in soggetti ipertesi che normotesi, gli ACE-inibitori migliorano la sintomatologia e riducono i rischi di morte da insufficienza cardiaca congestizia, la morbilità e la mortalità in pazienti con pregresso infarto miocardico. Benefici simili sulla morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia sono stati osservati anche con l'uso dei bloccanti dei recettori dell'angiotensina II. Gli ACE-inibitori forniscono una protezione coronarica migliore dei bloccanti dei canali del calcio, mentre i bloccanti del canale del calcio forniscono una maggiore protezione contro gli ictus rispetto agli ACE-inibitori o ai beta-bloccanti.

Nella maggior parte dei pazienti con ipertensione e insufficienza cardiaca dovuta a disfunzioni sistoliche e/o diastoliche è consigliato, per migliorare la sopravvivenza, l'uso di diuretici, di ACE-inibitori o di antagonisti dei recettori di angiotensina II e di beta-bloccanti. Sebbene il target della pressione arteriosa ottimale nei pazienti con insufficienza cardiaca non sia stato stabilito, un obiettivo ragionevole è la pressione arteriosa più bassa che non è associabile ad evidenza di ipoperfusione.

Una recente analisi ha confrontato i risultati di 15 studi clinici di grande portata sugli effetti del trattamento antipertensivo con differenti classi di agenti sulla morbilità cardiovascolare e la mortalità. In 13 di questi studi, l'incidenza degli eventi cardiovascolari era simile tra i gruppi di trattamento e nei restanti due studi la differenza era solo marginalmente significativa. È possibile che le differenze tra i gruppi correlate ai farmaci negli eventi cardiovascolari siano minimizzate in questi studi su ampia scala a causa di abbandoni da parte dei pazienti, di perdite non programmate dei pazienti e del potere statistico insufficiente a individuare le differenze nei sottogruppi. Cionondimeno, è chiaro che i massimi effetti protettivi cardiovascolari e renali della terapia antipertensiva sono correlati a un adeguato controllo dell'ipertensione.

VALORI PRESSORI TARGET DELLA TERAPIA ANTIPERTENSIVA In base ai dati di studi clinici, la massima protezione nei confronti di endpoint cardiovascolari combinati viene ottenuta con valori <135-140 mmHg per la pressione sistolica e 80-85 mmHg per la pressione diastolica; tuttavia nei soggetti studiati il trattamento non ha ridotto il rischio di malattia cardiovascolare ai livelli dei soggetti non ipertesi. Per per il controllo della pressione arteriosa in pazienti con diabete, cardiopatia coronarica, nefropatia cronica o con altri fattori di rischio di malattia cardiovascolare possono essere appropriati valori pressori target più aggressivi (per es., pressione arteriosa clinica o misura nello studio medico >130/80 mmHg). Nei pazienti diabetici, il controllo efficace della pressione arteriosa riduce il rischio di eventi cardiovascolari e la morte, nonché il rischio di malattie microvascolari (nefropatia, retinopatia). La riduzione del rischio è maggiore negli individui diabetici che in quelli non-diabetici.

Per raggiungere i valori pressori raccomandati, la maggior parte dei soggetti ipertesi dovrà essere sottoposto a trattamento con più di un farmaco; nei pazienti con diabete e insufficienza renale spesso sono richiesti tre o più farmaci. Per la maggior parte degli agenti antipertensivi, metà della dose standard determina una diminuzione della pressione arteriosa di solo il 20% circa in meno rispetto alla dose standard. Un'adeguata combinazione di farmaci a queste dosi più basse può avere effetti additivi o quasi additivi sulla pressione arteriosa, con una minore incidenza degli effetti collaterali.

Nonostante le preoccupazioni teoriche relative alla diminuzione del flusso arterioso cerebrale, coronarico e renale con una terapia antipertensiva eccessivamente aggressiva, gli studi clinici non hanno riscontrato evidenze del fenomeno della "curva J": per esempio, nelle riduzioni della pressione arteriosa ottenute nella pratica clinica, *non* appare esserci una soglia inferiore per l'aumento del rischio cardiovascolare. Anche tra i pazienti con ipertensione sistolica isolata, un ulteriore abbassamento della pressione diastolica non provoca conseguenze dannose. Tuttavia, è disponibile una relativamente esigua quantità di informazioni sul rapporto rischio/beneficio della terapia antipertensiva nei soggetti oltre gli 80 anni; e, in questa popolazione, può essere appropriata una graduale riduzione della pressione arteriosa a un livello di controllo target meno aggressivo.

Il termine *ipertensione resistente* si riferisce ai pazienti con valori di pressione persistentemente >140/90 mmHg nonostante l'assunzione di tre o più agenti antipertensivi, compreso un diuretico, combinati ragionevolmente e a dosi piene. L'ipertensione resistente o difficile da controllare è più comune nei pazienti di oltre 60 anni che nei pazienti più giovani. L'ipertensione resistente può essere correlata alla "pseudoresistenza" (elevate pressioni arteriose nello studio medico e basse pressioni arteriose a casa), alla non aderenza alla terapia, alle cause identificabili di ipertensione (comprese obesità ed eccessiva assunzione di alcol) e all'uso di una serie di farmaci prescritti o non prescritti (Tab. 241-3). Di rado, nei pazienti anziani, la pseudoipertensione può essere ricondotta all'impossibilità di misurare accuratamente la pressione arteriosa a causa di arterie gravemente sclerotizzate. Questa condizione è suggerita se il polso radiale rimane palpabile nonostante l'occlusione dell'arteria brachiale con il bracciale (manovra di Osler). L'effettiva pressione arteriosa può essere determinata con misurazione diretta intraarteriosa. La valutazione dei pazienti con ipertensione resistente può includere il monitoraggio della pressione arteriosa domiciliare per determinare se le pressioni arteriose rilevate nell'ambulatorio medico sono rappresentative della pressione arteriosa usuale. Se non emerge nessun'altra spiegazione per la resistenza all'ipertensione deve essere eseguita una valutazione più approfondita per la ricerca di una forma di ipertensione secondaria.

EMERGENZE IPERTENSIVE Probabilmente grazie al diffuso impiego della terapia antipertensiva, negli Stati Uniti si registra una diminuzione del numero di pazienti con pressione arteriosa a "livello di crisi". La maggior parte dei pazienti che presenta un'ipertensione grave è cronicamente iperteso e, in assenza di danno acuto all'organo target, un abbassamento precipitoso della pressione arteriosa può essere associato a una significativa morbilità e dovrebbe pertanto essere evitato. La chiave di un trattamento efficace dell'ipertensione grave è distinguere tra crisi ipertensiva e urgenza ipertensiva. Il grado del danno dell'organo target, piuttosto che soltanto il livello della pressione arteriosa, determina la rapidità con cui la pressione arteriosa dev'essere abbassata. Le **tabelle 241-9** e **241-10** riportano un elenco delle emergenze connesse all'ipertensione e le reltive terapie consigliate.

L'*ipertensione maligna* è una sindrome associata a un brusco aumento della pressione arteriosa in un paziente già iperteso o correlata all'improvviso sviluppo di ipertensione in un individuo precedentemente normoteso. Il livello assoluto della pressione arteriosa non è tanto importante quanto la sua velocità di crescita. Dal punto di vista anatomopatologico, la sindrome è associata a vasculite necrotizzante diffusa, trombi arteriolari e depositi di fibrina nelle pareti arteriolari; la necrosi fibrinoide è stata osservata nelle arteriole di rene, cervello, retina e altri organi. Clinicamente, la sindrome si manifesta con retinopatia progressiva (spasmo arteriolare, emorragie, essudato e papilledema), deterioramento della funzione renale con proteinuria, anemia emolitica microangiopatica ed encepalopatia. In questi pazienti, l'anamnesi remota dovrebbe includere domande relative all'uso di inibitori della monoaminoossidasi e abuso di droghe (per es., cocaina, amfetamine).

Sebbene la pressione arteriosa debba essere abbassata rapidamente nei pazienti con encefalopatia ipertensiva, esistono dei rischi correlati a una terapia eccessivamente aggressiva. Nei soggetti ipertesi, i limiti più alti e più bassi di autoregolazione del flusso arterioso cerebrale si spostano ai livelli più alti della pressione arteriosa, e un rapido abbassamento della pressione arteriosa, al di sotto del limite minimo dell'autoregolazione, può provocare ischemia cerebrale o infarto in conseguenza della diminuzione del flusso cerebrale. I flussi di sangue coronarici e renali possono anche diminuire con una terapia acuta eccessivamente aggressiva. L'obiettivo iniziale della terapia è ridurre la pressione arteriosa media di un valore non superiore al 25% in un lasso di tempo compreso fra pochi minuti e 2 ore o a valori di pressione arteriosa compresi in un range di 160/100-110 mmHg. Ciò può essere ottenuto mediante somministrazione per via endovenosa di nitroprussiato, un vasodilatatore a rapida azione, che permette di controllare la pressione arteriosa minuto per minuto. Anche il labetalolo e la nicardipina per via parenterale sono efficaci agenti per il trattamento dell'encefalopatia ipertensiva.

Nei pazienti con ipertensione maligna che non presentano encefalopatia o qualche altro evento drammatico, è preferibile ridurre la pressione arteriosa nell'arco di ore o più, piuttosto che entro pochi minuti. Tale obiettivo può essere efficacemente raggiunto inizialmente con dosaggi frequenti di agenti orali ad azione rapida, come il captopril, la clonidina o il labetalolo.

Gli innalzamenti acuti transitori della pressione arteriosa, che durano da giorni a settimane, si verificano spesso a seguito di ictus emorragici o trombotici. L'autoregolazione del flusso arterioso cerebrale è alterata nel tessuto ischemico cerebrale, e possono essere necessari valori di pressione arteriosa più elevati per mantenere il flusso arterioso cerebrale. Sebbene gli obiettivi specifici per il controllo della pressione arteriosa non siano stati definiti per i pazienti con manifestazioni acute cerebrovascolari, l'abbassamento repentino della pressione arteriosa deve essere evitato. Con l'aumentata disponibilità di metodiche perfezionate per la misurazione del flusso sanguigno cerebrale (mediante tecnologia TC), sono in corso studi per valutare gli effetti delle differenti classi di agenti antipertensivi sulla pressione arteriosa e sul flusso arterioso cerebrale a seguito di ictus acuto. Attualmente, in assenza di altri indicazioni per la terapia acuta, per i pazienti con infarto cerebrale che non sono candidati alla terapia trombolitica, una linea guida raccomandata è istituire una terapia antipertensiva solo in presenza di una pressione sistolica >220 mmHg o di una pressione diastolica >130 mmHg. Se deve essere intrapresa la terapia trombolitica, i valori consigliati sono <185 mmHg per la pressione sistolica e <110 mmHg per la pressione diastolica. Nei pazienti con ictus emorragico, le linee guida suggerite per la terapia antipertensiva iniziale sono una pressione sistolica >180 mmHg o una pressione diastolica >130 mmHg. La gestione dell'ipertensione dopo un'emorragia subaracnoidea è controversa. Una cauta riduzione della pressione arteriosa è indicata se i valori medi sono >130 mmHg.

Una crisi adrenergica dovuta a eccesso di catecolamine può essere correlata, oltre al feocromocitoma, a overdose di cocaina o amfetamina, astinenza da clonidina, lesioni acute del midollo spinale o a un'interazione di composti conte-

TABELLA 241-9 FARMACI PARENTERALI PER IL TRATTAMENTO DI SPECIFICHE EMERGENZE IPERTENSIVE

Encefalopatia ipertensiva	Nitroprussiato, nicardipina, labetalolo
Ipertensione maligna (quando è indicata la terapia per via endovenosa)	Labetalolo, nicardipina, nitroprussiato, enalaprilato
Ictus	Nicardipina, labetalolo, nitroprussiato
Infarto miocardico/angina instabile	Nitroglicerina, nicardipina, labetalolo, esmololo
Insufficienza acuta del ventricolo sinistro	Nitroglicerina, enalaprilato, diuretici dell'ansa
Dissezione aortica	Nitroprussiato, esmololo, labetalolo
Crisi adrenergica	Fentolamina, nitroprussiato
Ipertensione postoperatoria	Nitroglicerina, nitroprussiato, labetalolo, nicardipina
Preeclampsia/eclampsia di gravidanza	Idralazina, labetalolo, nicapirdine

Fonte: DG Vidt, in S Oparil, MA Weber (eds): *Hypertension*, 2ª ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005; con modifiche.

TABELLA 241-10 DOSI USUALI DI AGENTI ANTIPERTENSIVI INTRAVENOSI USATI NELLE EMERGENZE IPERTENSIVE

Agente antipertensivo	Dose endovenosa
Nitroprussiato	Dose iniziale 0,3 (µg/kg)/min; di solito 2-4 (µg/kg)/min; massimo 10 (µg/kg)/min in 10 min
Nicardipina	Dose iniziale 5 mg/h; titolare di 2,5 mg/h a intervalli di 5-15 min; massimo 15 mg/h
Labetalolo	2 mg/min fino a 300 mg o 20 mg in 2 min, poi 40-80 mg a intervalli di 10 min fino a 300 mg totali
Enalaprilato	Di solito 0,625-1,25 mg in 5 min ogni 6-8 h, massimo 5 mg/dose
Esmololo	Dose iniziale 80-500 µg/min in 1 min, poi 50-300 (µg/kg)/min
Fentolamina	Bolo da 5-15 mg
Nitroglicerina	Dose iniziale 5 µg/min, poi titolare di 5 µg/min a intervalli di 3-5 min; in assenza di risposta a 20 µg/min, si può aumentare la dose di 10-20 µg/min
Idralazina	10-50 mg a intervalli di 30 min

[a] È necessario il monitoraggio costante della pressione arteriosa. Iniziare con le dosi più basse; le dosi successive e gli intervalli di somministrazione devono essere aggiustate in base alla risposta della pressione arteriosa e alla durata d'azione degli specifici agenti.

nenti tiramina con inibitori della monoaminoossidasi. Questi pazienti possono essere trattati con fentolamina o nitroprussiato.

Il trattamento dell'ipertensione nei pazienti con dissezione aortica acuta è discusso nel capitolo 242 e il trattamento dell'ipertensione in gravidanza nel capitolo 7.

BIBLIOGRAFIA

ADROGUE JH, MADIAS NE: Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. N Engl J Med 356:1966, 2007

ALLHAT COLLABORATIVE RESEARCH GROUP: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 288:2981, 2002

APPEL LJ et al: Dietary approaches to prevent and treat hypertension: A scientific statement from the American Heart Association. Hypertension 47:296, 2006

BATH PMW, SPRIGGS N: Control of blood pressure after stroke. Hypertension 48:203, 2006

BLOOD PRESSURE LOWERING TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATION: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet 355:1955, 2000

CASAS JP et al: Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: Systematic review and meta-analysis. Lancet 366:2026, 2005

CHOBANIAN AV et al: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. JAMA 289:2560, 2003

HAAJAR IM, KOTCHEN TA: Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. JAMA 290:199, 2003

LAW MR et al: Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: Analysis of 354 randomised trials. BMJ 326:1427, 2003

LIU W et al: Genome scan meta-analysis for hypertension. Am J Hypertens 17:1100, 2004

MANCIA G: Role of outcome trials in providing information on antihypertensive treatment: Importance and limitations. Am J Hypertens 19:1, 2006

MOSER M, SETANO JF: Resistant or difficult-to-control hypertension. N Engl J Med 355:385, 2006

PICKERING TG et al: Ambulatory blood-pressure monitoring. N Engl J Med 3554:2368, 2006

STAESSEN JA et al: Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: A quantitative overview updated until 1 March 2003. J Hypertens 21:1055, 2003

WU J et al: A summary of the effects of antihypertensive medications on measured blood pressure. Am J Hypertens 18:935, 2005

242 Malattie dell'aorta

Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

L'aorta è il condotto attraverso il quale il sangue espulso dal ventricolo sinistro raggiunge il letto arterioso sistemico. Nell'adulto presenta un diametro di circa 3 cm all'origine e nella parte ascendente, di 2,5 cm nella porzione toracica discendente e di 1,8-2 cm nell'addome. La parete aortica è formata da: una tonaca intima sottile composta dall'endotelio, dal tessuto connettivo sottoendoteliale e dalla lamina elastica interna; una tonaca media più spessa che contiene cellule muscolari lisce e matrice extracellulare; una tonaca avventizia, composta principalmente da tessuto connettivo, la quale comprende i vasa vasorum e i nervi vascularis. Oltre a fungere da condotto vascolare, le proprietà viscoelastiche e di compliance che caratterizzano l'aorta ne fanno una sorta di serbatoio elastico: durante la sistole, infatti, l'aorta si distende per permettere la conservazione di parte della gittata sistolica e dell'energia elastica, mentre durante la diastole il ritorno elastico consente la prosecuzione del flusso in direzione dei distretti periferici. Essendo continuamente esposta a pressioni elevate e a deformazioni di stiramento, l'aorta è particolarmente soggetta a lesioni o patologie secondarie a traumi meccanici (Tab. 242-1). L'aorta è anche più predisposta a rottura rispetto agli altri vasi, soprattutto in seguito allo sviluppo di dilatazioni aneurismatiche, poiché la tensione a cui viene sottoposta la parete, in accordo con la legge di Laplace, aumenta con l'aumentare del diametro.

ANEURISMI AORTICI

Si definisce *aneurisma* la dilatazione patologica di un segmento vascolare. Gli *aneurismi veri* interessano tutti i tre strati che compongono la parete vascolare e in questo si distinguono dagli *pseudoaneurismi*, in cui si osserva la distruzione di intima e media con presenza della sola avventizia (talora associata a un trombo perivascolare) nell'area di dilatazione. Gli aneurismi si distinguono anche in rapporto alle caratteristiche macroscopiche: *aneurismi fusiformi*, estesi lungo l'intera circonferenza del vaso, causa di diffusa dilatazione dell'arteria, *aneurismi sacciformi*, che interessano solo una parte della circonferenza del vaso e danno quindi luogo a una sorta di estroflessione della sua parete. Gli aneurismi aortici vengono anche classificati in base alla loro localizzazione, cioè in addominali o toracici. Gli aneurismi dell'aorta toracica discendente sono solitamente contigui ad aneurismi infradiaframmatici e sono denominati *aneurismi aortici toracoaddominali*.

EZIOLOGIA

Gli aneurismi aortici sono dovuti a condizioni che portano alla degenerazione o a produzione anomala delle componenti strutturali della parete aortica: l'elastina e il collagene. Le cause di aneurisma aortico possono essere classificate a grandi linee in patologie degenerative, patologie ereditarie o dello sviluppo, infezioni, vasculiti e traumi (Tab. 242-1). La flogosi, la proteolisi e lo stress murale biomeccanico contribuiscono ai processi degenerativi che caratterizzano la maggior parte degli aneurismi dell'aorta discendente toracica e addominale. Questi processi sono mediati da linfociti T e B, macrofagi, citochine infiammatorie e metalloproteasi della matrice che degradano l'elastina e il collagene e alterano la forza tensiva della parete aortica e la sua capacità di assecondare la dilatazione pulsatile. L'istopatologia associata dimostra la distruzione dell'elastina e del collagene, la diminuzione delle fibre muscolari lisce vascolari, la crescita di neovasi e la flo-

TABELLA 242-1 MALATTIE DELL'AORTA: EZIOLOGIA E FATTORI ASSOCIATI

- Aneurisma aortico
  - Degenerativo/aterosclerotico
    - Età avanzata
    - Fumo di sigaretta
    - Sesso maschile
    - Familiarità
  - Necrosi cistica della media
    - Sindrome di Marfan
    - Sindrome di Ehlers-Danlos tipo IV
    - Eziologia familiare
    - Valvola aortica bicuspide
  - Dissezione aortica cronica
  - Infettivo (vedi oltre)
  - Traumatico
- Sindromi aortiche acute (dissezione aortica acuta, ematoma intramurale e ulcera aterosclerotica penetrante)
  - Aterosclerosi
  - Necrosi cistica della media (vedi sopra)
  - Ipertensione
  - Vasculite (vedi oltre)
  - Gravidanza
  - Trauma
- Occlusione aortica
  - Aterosclerosi
  - Tromboembolia
- Aortite
  - Vasculitica
    - Arterite di Takayasu
    - Arterite a cellule giganti
  - Reumatica
    - Spondiloartropatie associate a HLA-B27
    - Sindrome di Behçet
    - Sindrome di Cogan
  - Fibrosi retroperitoneale idiopatica
  - Infettiva
    - Sifilide
    - Tubercolosi
  - Micotica (da *Salmonella*, stafilococchi, streptococchi o fungina)

gosi. I fattori associati agli aneurismi aortici degenerativi includono: il fumo di sigaretta, l'età avanzata, l'ipercolesterolemia, il sesso maschile e la familiarità per gli aneurismi aortici.

La più comune condizione patologica associata agli aneurismi aortici degenerativi è l'*aterosclerosi*. Molti pazienti con aneurismi aortici hanno coesistenti fattori di rischio per l'aterosclerosi (vedi Cap. 235) oltre ad aterosclerosi di altri vasi.

Necrosi cistica della media è il termine utilizzato per descrivere la degenerazione del collagene e delle fibre elastiche nella tonaca media dell'aorta, come anche la perdita delle cellule della media, sostituite da sostanza mucoide. Solitamente la necrosi cistica della media interessa l'aorta prossimale, comporta fragilità e dilatazione circonferenziale e determina lo sviluppo di aneurismi fusiformi a carico dell'aorta ascendente e dei seni di Valsalva. Questa condizione ha una prevalenza maggiore tra i pazienti con sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos tipo IV (vedi Cap. 357), ipertensione, valvola aortica bicuspide congenita e sindromi con aneurismi aortici toracici familiari. A volte si presenta come condizione isolata in pazienti senza alcuna altra patologia apparente.

Nel 20% dei pazienti gli aneurismi aortici presentano una distribuzione di tipo familiare, il che suggerisce che la malattia abbia una base ereditaria. Mutazioni di geni codificanti per la fibrillina-1 e per il pro-collagene di tipo III sono state implicate rispettivamente nelle sindromi di Marfan e di Ehlers-Danlos tipo IV. L'analisi di linkage ha identificato i loci localizzati sui cromosomi 5q13-14, 11q23, 3-q24 e 3p24-25 in svariate famiglie, ma gli alleli specifici non sono stati descritti.

Le cause infettive degli aneurismi aortici includono la sifilide, la tubercolosi e altre infezioni batteriche. La *sifilide* (vedi Cap. 162) è una causa relativamente poco comune di aneurisma aortico. La peri- e mesoaortite sifilitica danneggia le fibre elastiche portando a un ispessimento e indebolimento della parete aortica. Circa il 90% degli aneurismi da sifilide è localizzato nell'aorta ascendente o nell'arco aortico. Gli *aneurismi da tubercolosi* (vedi Cap. 158) interessano di preferenza l'aorta toracica e derivano dall'estensione diretta del processo infettivo dai nodi linfatici ilari, dagli ascessi contigui o dall'insediamento batterico. La perdita di elasticità della parete aortica è dovuta alla distruzione granulomatosa della tonaca media. L'*aneurisma di origine micotica* è una condizione rara che si sviluppa come conseguenza di infezioni aortiche da stafilococco, streptococco o *Salmonella* o altre infezioni batteriche o fungine, solitamente in corrispondenza di una placca ateromasica. Questi aneurismi sono solitamente sacciformi. Le colture ematiche risultano generalmente positive e rivelano la natura dell'agente infettivo.

Le vasculiti associate ad aneurismi aortici includono l'arterite di Takayasu e l'arterite a cellule giganti, che possono causare aneurismi dell'arco aortico e dell'aorta toracica discendente. Le spondiloartropatie, come la spondilite anchilosante, l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica, la policondrite ricorrente e la sindrome di Reiter, sono associate alla dilatazione dell'aorta ascendente. La malattia di Behçet (vedi Cap. 320) conduce alla formazione di aneurismi dell'aorta toracica e addominale. Gli *aneurismi di origine traumatica* possono svilupparsi in seguito a traumi toracici penetranti o non penetranti e interessano più frequentemente l'aorta toracica discendente, inferiormente al sito di inserzione del legamento arterioso. Le dissezioni aortiche croniche sono associate a un indebolimento della parete aortica che può portare allo sviluppo di una dilatazione aneurismatica.

ANEURISMI AORTICI TORACICI

Le manifestazioni cliniche e la storia naturale degli aneurismi dell'aorta toracica dipendono dalla loro localizzazione. La causa più comune di aneurismi dell'aorta toracica ascendente è rappresentata dalla necrosi cistica della media, mentre gli aneurismi dell'arco aortico e dell'aorta toracica discendente sono solitamente associati ad aterosclerosi. La velocità media di crescita di un aneurisma toracico è di 0,1-0,2 cm all'anno. La crescita media degli aneurismi dell'aorta toracica è di 0,1-0,2 cm/anno. Gli aneurismi associati alla sindrome di Marfan o a dissezione aortica possono espandersi a una velocità maggiore. Il rischio di rottura dell'aneurisma è correlato alle dimensioni e alla presenza di sintomi e va da 2-3% per anno per gli aneurismi dell'aorta toracica con un diametro <4 cm fino al 7% per anno per quelli con un diametro >6 cm. La maggior parte degli aneurismi aortici toracici è asintomatica, tuttavia la compressione o l'erosione dei tessuti adiacenti possono causare sintomi come dolore toracico, dispnea, tosse, raucedine e disfagia. La dilatazione di un aneurisma dell'aorta ascendente può causare insufficienza cardiaca congestizia come conseguenza del rigurgito aortico; la compressione della vena cava superiore può produrre congestione della testa, del collo e degli arti superiori.

La radiografia toracica può costituire il primo esame che suggerisce la diagnosi di aneurisma aortico toracico (Fig. 242-1). Questo esame evidenzia l'ampiezza dell'ombra mediastinica e lo spostamento o la compressione della trachea o del bronco principale sinistro. L'ecografia bidimensionale, in particolare l'ecocardiografia transesofagea, consente la valutazione del ramo prossimale dell'aorta ascendente e del ramo toracico dell'aorta discendente. La tomografia computerizzata (TC) con mezzo di contrasto, la risonanza magnetica (RM) e l'aortografia invasiva convenzionale sono tecniche sensibili e specifiche che permettono la valutazione degli aneurismi aortici toracici e il coinvolgimento delle sue diramazioni (Fig. 242-2). Nei pazienti asintomatici, nei quali gli aneurismi sono di dimensioni troppo piccole per giustificare un intervento chirurgico, è opportuno effettuare, almeno ogni 6-12 mesi, una TC o una RM con mezzo di contrasto per monitorarne l'espansione. L'aortografia con contrasto è spesso necessaria in fase perioperatoria per valutare l'estensione dell'aneurisma e il coinvolgimento dei rami aortici.

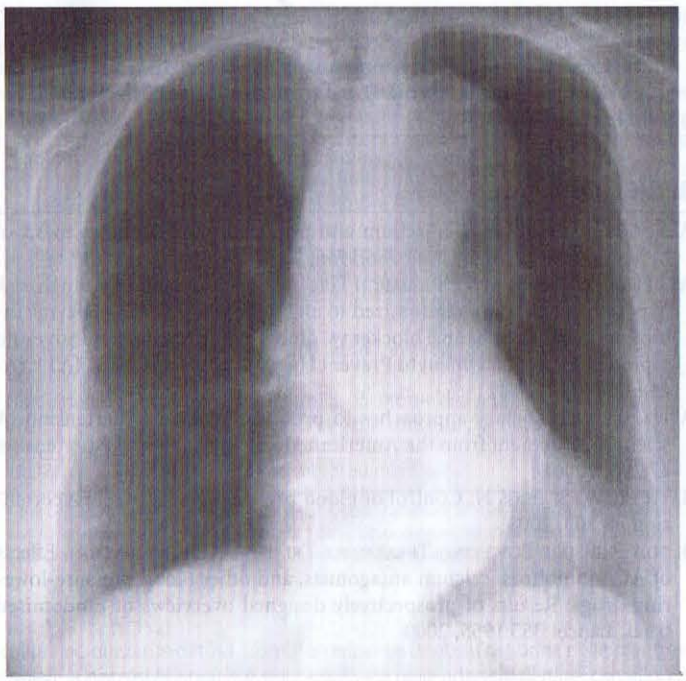


FIGURA 242-1 Radiografia del torace di un paziente con aneurisma dell'aorta toracica.

TRATTAMENTO ANEURISMI AORTICI TORACICI

I pazienti con aneurismi aortici toracici, in particolare quelli affetti da sindrome di Marfan con dilatazione conclamata della radice dell'aorta, devono seguire

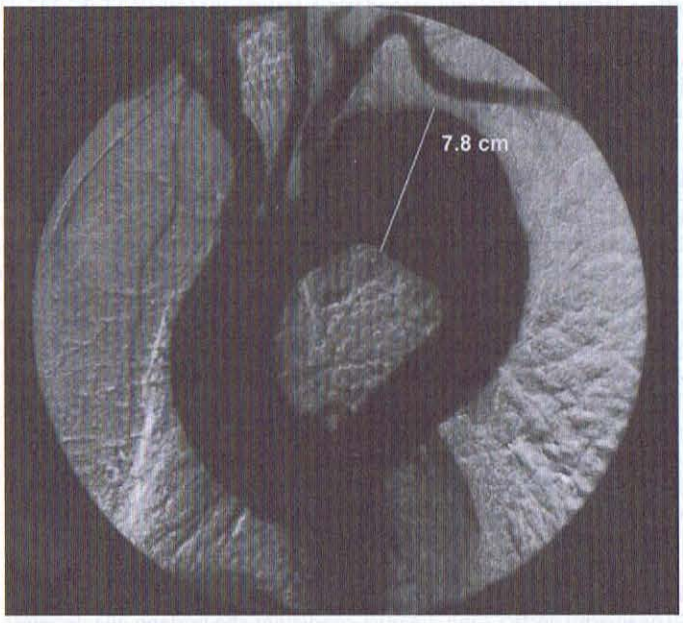


FIGURA 242-2 Aortografia che evidenzia un ampio aneurisma fusiforme dell'aorta toracica discendente.

una terapia a lungo termine con β-bloccanti e, se necessario, una concomitante terapia antipertensiva. Va presa in considerazione l'opportunità di un intervento correttivo con impianto di bypass protesico in pazienti con aneurismi aortici toracici sintomatici e in quelli che presentano un diametro aortico superiore a 5,5-6 cm o in cui questo sia aumentato di più di 1 cm all'anno. Nei pazienti con sindrome di Marfan o valvola aortica bicuspide può essere indicato l'intervento chirurgico in caso di aneurismi aortici toracici di diametro superiore a 5 cm.

ANEURISMI AORTICI ADDOMINALI

L'incidenza degli aneurismi aortici addominali è maggiore negli uomini che nelle donne e aumenta con l'età. Gli aneurismi aortici addominali >4 cm possono colpire l'1-2% degli uomini di età superiore a 50 anni. Almeno il 90% di tutti gli aneurismi aortici addominali di diametro >4 cm è associato ad aterosclerosi e la maggior parte è localizzata inferiormente alle arterie renali. La prognosi è correlata sia alle dimensioni sia alla gravità della concomitante coronaropatia o vasculopatia cerebrale. Il rischio di rottura dell'aneurisma aumenta in relazione alle sue dimensioni. Il rischio di rottura a 5 anni per un aneurisma di diametro inferiore a 5 cm è dell'1-2%, mentre nel caso di aneurismi di diametro superiore a 5 cm varia tra il 20 e il 40%. La formazione di trombi murali all'interno dell'aneurisma può predisporre all'embolia periferica.

L'aneurisma aortico addominale è solitamente asintomatico e viene diagnosticato nel corso di un esame obiettivo di routine, per il riscontro di una massa palpabile, pulsatile, espansibile e non dolente, oppure casualmente durante esami radiografici o ecografici eseguiti per altri motivi. Tuttavia, gli aneurismi aortici addominali in fase di espansione possono provocare insorgenza di dolore. Alcuni pazienti lamentano forti pulsazioni addominali, altri dolori al torace, dolori lombosacrali o allo scroto. Il dolore associato all'aneurisma segnala in genere l'imminente rottura e rappresenta una situazione di emergenza. Più spesso, la rottura acuta si verifica in assenza di sintomi premonitori e questa complicanza è sempre potenzialmente letale. In rari casi si verificano perdite ematiche dall'aneurisma, associate a dolore intenso e debolezza, mentre la rottura dell'aneurisma comporta dolore acuto e ipotensione e impone l'immediato ricorso all'intervento chirurgico.

La radiografia addominale può evidenziare il margine calcifico dell'aneurisma. Tuttavia, circa il 25% degli aneurismi non presenta calcificazioni e non può essere visualizzato con una radiografia convenzionale. L'ecografia addominale consente la valutazione seriale delle dimensioni dell'aneurisma aortico addominale e può rilevare trombi murali; risulta utile nella selezione dei pazienti a rischio di sviluppo di aneurismi aortici, come quelli i cui fratelli ne sono colpiti, i soggetti con aterosclerosi periferica o con aneurismi di arterie periferiche. In un ampio studio lo screening ultrasonografico eseguito su maschi di età compresa tra 65 e 74 anni è risultato associato a una riduzione del 42% del rischio di morte correlato agli aneurismi. La TC con mezzo di contrasto e la RM sono indagini non invasive e accurate che permettono la determinazione della localizzazione e della dimensione degli aneurismi aortici addominali oltre a consentire di programmare la riparazione endovascolare o chirurgica a cielo aperto (Fig. 242-3). L'aortografia con mezzo di contrasto viene utilizzata generalmente per la valutazione dei pazienti con aneurisma, ma comporta un piccolo rischio di complicanze quali emorragie, reazioni allergiche e ateroembolia. Tuttavia, dato che la presenza di trombi murali può ridurre la dimensione del lume, con l'aortografia si può sottostimare il diametro di un aneurisma.

T ANEURISMI AORTICI ADDOMINALI

La riparazione chirurgica dell'aneurisma con l'inserimento di un bypass protesico è indicata nei pazienti con aneurismi aortici addominali in rapida espansione o sintomatici, indipendentemente dalle dimensioni. Nel caso di aneurismi asintomatici, si prende in considerazione l'intervento chirurgico se il diametro è superiore a 5,5 cm. In studi clinici randomizzati non si è osservata alcuna variazione nei valori di mortalità a lungo termine (5-8 anni) tra i pazienti con aneurismi <5,5 cm seguiti con le tecniche ecografiche e quelli sottoposti a riparazione elettiva dell'aneurisma. Quindi, il follow-up seriale non invasivo di aneurismi di piccole dimensioni (<5 cm) rappresenta un'alternativa all'intervento chirurgico immediato. L'innesto percutaneo di uno stent endovasale (Fig. 242-3) per il trattamento di aneurismi aortici addominali intrarenali è una tecnica attualmente attuabile in pazienti selezionati: è associata a una minore morbilità a breve termine, ma a una mortalità a lungo termine comparabile a quella dei pazienti sottoposti a ricostruzione chirurgica a cielo aperto.

Nei pazienti candidati alla terapia chirurgica è fondamentale un'accurata valutazione generale e cardiaca preoperatoria (seguita dal trattamento di eventuali patologie concomitanti). Rappresentano un rischio aggiuntivo per l'intervento chirurgico la presenza di malattia coronarica, l'insufficienza cardiaca congestizia, le malattie polmonari, il diabete e l'età avanzata. I β-bloccanti diminuiscono la morbilità e la mortalità cardiovascolare perioperatoria. Con un'accurata valutazione cardiologica preoperatoria e un'assistenza postoperatoria adeguata, la mortalità correlata all'intervento è di circa l'1-2%. In seguito a rottura acuta dell'aneurisma, la mortalità relativa all'intervento d'urgenza generalmente supera il 45-50%. La riparazione endovascolare con posizionamento di endoprotesi è un approccio emergente ma, allo stato attuale, è ancora associata a una mortalità del 40% circa.

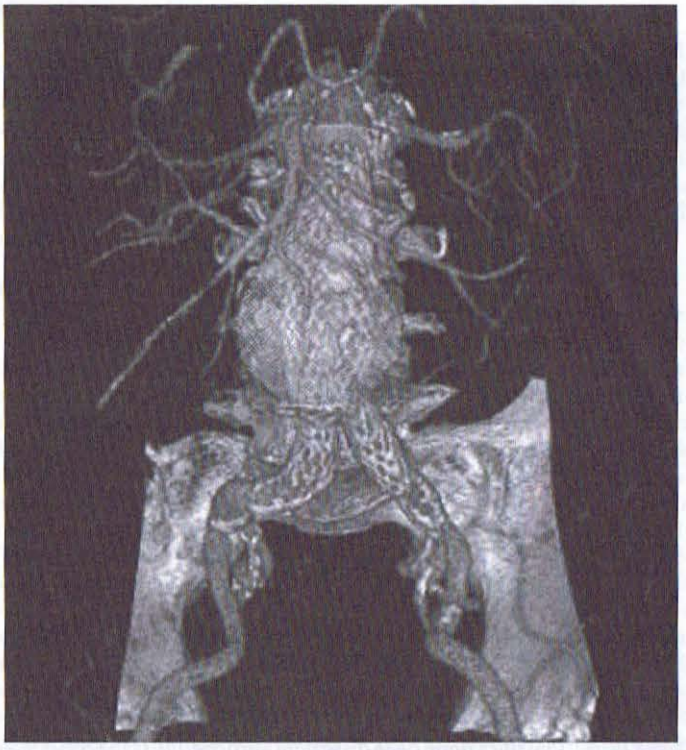


FIGURA 242-3 **Angio-TC** che evidenzia un aneurisma fusiforme dell'aorta addominale trattato con il posizionamento di stent alla biforcazione.

SINDROMI AORTICHE ACUTE

Le quattro maggiori sindromi aortiche acute includono: la rottura aortica (trattata sopra), la dissezione aortica, l'ematoma intramurale e l'ulcera aterosclerotica penetrante. La dissezione dell'aorta fa seguito alla lacerazione circonferenziale o, meno frequentemente, trasversale dell'intima, in genere all'altezza della parete laterale destra dell'aorta ascendente, dove è massimo l'attrito idraulico. Un'altra sede frequentemente interessata da fenomeni di dissezione è l'aorta toracica discendente, al di sotto del legamento arterioso. L'evento iniziale è rappresentato da un'emorragia all'interno della media, che determina dissezione e rottura dell'intima, o da una lacerazione primitiva dell'intima con dissezione secondaria della media. Il flusso sanguigno pulsante approfondisce la dissezione lungo le lamine elastiche del vaso, creando un falso lume; di solito la dissezione si propaga in senso distale lungo l'aorta discendente e i rami principali di quest'ultima, ma in alcuni casi interessa la porzione prossimale del vaso. La propagazione distale può essere limitata da una placca aterosclerotica. In alcuni casi si verifica, distalmente, una seconda lacerazione intimale che permette al sangue di tornare dal falso lume a quello vero.

Vi sono almeno due importanti varianti anatomopatologiche e radiologiche della dissezione aortica: l'ematoma intramurale senza flap intimale e l'ulcera aterosclerotica penetrante. L'ematoma intramurale acuto si ritiene abbia origine dalla rottura dei vasa vasorum con conseguente emorragia all'interno della parete aortica. Nella maggior parte dei casi questi si verificano nell'aorta toracica discendente. Gli ematomi intramurali acuti possono progredire a dissezione e rottura. Le ulcere aterosclerotiche penetranti sono causate dall'erosione di una placca fino alla tonaca media aortica, sono in genere localizzate e non sono caratterizzate da una propagazione estesa. Esse vengono principalmente riscontrate nelle porzioni media e distale dell'aorta toracica discendente e sono associate a un'estesa patologia aterosclerotica. L'ulcera può determinare un'erosione che si spinge oltre la lamina elastica interna (dando origine a un ematoma mediale) e può progredire fino alla formazione di un falso aneurisma o alla rottura.

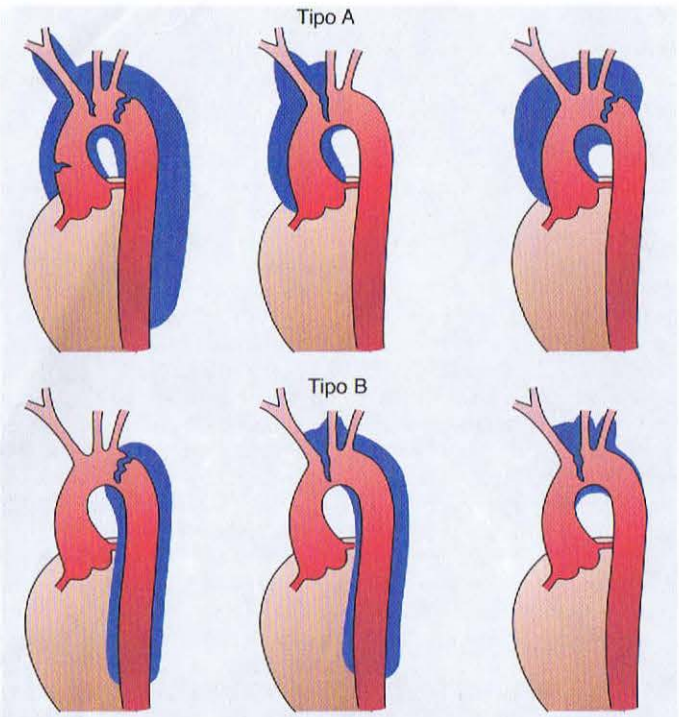


FIGURA 242-4 Classificazione delle dissezioni aortiche. Classificazione di Stanford: *in alto*, tipo A a carico dell'aorta ascendente, con sede di origine ed estensione distale variabili; *in basso*, tipo B a carico dell'arco aortico e/o dell'aorta discendente, senza interessamento dell'aorta ascendente. Classificazione di DeBakey: tipo I, estesa dall'aorta ascendente all'aorta discendente (*in alto a sinistra*); tipo II, limitata all'aorta ascendente o all'arco aortico, senza interessamento dell'aorta discendente (*in alto al centro* e *in alto a destra*); tipo III, a carico della sola aorta discendente (*in basso a sinistra*). (*Da:* DC Miller, in RM Doroghazi, EE Slater [eds], *Aortic Dissection*. New York, McGraw-Hill, 1983; riproduzione autorizzata.)

Sono stati sviluppati svariati schemi classificativi per le dissezioni dell'aorta toracica. DeBakey e collaboratori hanno proposto la seguente classificazione: tipo I, con lacerazione dell'intima a livello dell'aorta ascendente, ma con coinvolgimento anche dell'aorta discendente; tipo II, con dissezione limitata all'aorta ascendente; tipo III, con lacerazione dell'intima localizzata nell'aorta discendente e propagazione distale della dissezione (Fig. 242-4). Un'altra classificazione (di Stanford) suddivide le dissezioni in due tipi: tipo A, dissezione a carico dell'aorta ascendente o dissezione prossimale; tipo B, dissezione limitata all'aorta discendente (dissezione distale). Dal punto di vista terapeutico, la classificazione della dissezione aortica e degli ematomi intramurali nei tipi A e B è caratterizzata da una maggiore praticità e risulta più utile, dal momento che i tipi I e II di DeBakey vengono trattati in maniera analoga.

I fattori di rischio comprendono ipertensione sistemica (rilevabile nel 70% dei pazienti) e necrosi cistica della media; la dissezione dell'aorta rappresenta la principale causa di morbilità e mortalità nei pazienti affetti dalla sindrome di Marfan (vedi Cap. 357) e dalla sindrome di Ehlers-Danlos. L'incidenza risulta aumentata anche nei pazienti con aortite infiammatoria (per es., arterite di Takayasu e arterite a cellule giganti), nei soggetti con valvulopatia aortica congenita (per es., valvola bicuspide), in presenza di coartazione dell'aorta e di un pregresso episodio di trauma aortico. Inoltre il rischio di dissezione è aumentato nelle donne (peraltro sane) durante il terzo trimestre di gravidanza.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il picco di incidenza di dissezione aortica si osserva nella sesta o settima decade di vita. I maschi risultano maggiormente colpiti rispetto alle femmine, con un rapporto di 2:1. La sintomatologia consegue alla lacerazione dell'intima, alla presenza di un ematoma che provoca dissezione, all'occlusione arteriosa e alla compressione dei tessuti circostanti. La dissezione aortica dà luogo all'improvvisa comparsa di dolore (vedi Cap. 13), che spesso il paziente descrive come intenso e lancinante, associata a sudorazione profusa. Il dolore può essere localizzato alla regione toracica anteriore o posteriore (spesso nell'area interscapolare) e tipicamente migra con il propagarsi della dissezione. Il quadro sintomatico comprende inoltre episodi sincopali, dispnea e astenia. I principali reperti obiettivi sono ipertensione o ipotensione, assenza del polso, insufficienza aortica, edema polmonare e manifestazioni neurologiche secondarie a ostruzione carotidea (emiplegia, emianestesia) o a ischemia midollare (paraplegia). In alcuni pazienti si osservano ischemia intestinale, ematuria e ischemia miocardica. Si tratta di alterazioni che riflettono l'occlusione provocata dalla dissezione a livello dei vasi arteriosi di maggior calibro. Altre possibili manifestazioni conseguono alla compressione di strutture adiacenti (per es., gangli cervicali superiori, vena cava superiore, bronchi, esofago) da parte della dissezione che determina dilatazione dell'aneurisma: sindrome di Horner, sindrome della vena cava superiore, raucedine, disfagia, segni di ostruzione delle vie aeree. In presenza di dissezione di tipo A a estensione retrograda, si osservano talora emopericardio e tamponamento cardiaco. Un'altra complicanza importante e frequente (che interessa più del 50% dei casi) della dissezione aortica è rappresentata dall'insufficienza aortica acuta, che può verificarsi come conseguenza di una lacerazione circonferenziale che si estende alla base dell'aorta o del danneggiamento dell'annulus fibrosus da parte dell'ematoma dissecante. Tra i segni di insufficienza aortica vi sono il polso celere e schioccante, la presenza di un soffio diastolico che spesso si irradia a destra dello sterno e la comparsa di segni di insufficienza cardiaca congestizia. Le manifestazioni cliniche dipendono dalla gravità del rigurgito.

Se la dissezione interessa l'aorta ascendente, alla radiografia del torace si rileva spesso una dilatazione della regione mediastinica superiore; in alcuni casi si associa un versamento pleurico (in genere sinistro). Questo versamento è di natura sieroematica e non è indicativo di rottura a meno che non sia associato a ipotensione e a una improvvisa riduzione dell'ematocrito. Se la dissezione è localizzata all'altezza dell'aorta discendente, la radiografia del torace mostra egualmente la dilatazione della regione mediastinica e spesso il diametro dell'aorta discendente risulta maggiore di quello dell'aorta ascendente. L'elettrocardiogramma permette di escludere la presenza di ischemia miocardica acuta, a meno che la dissezione interessi anche un'arteria coronaria (destra o, meno frequentemente, sinistra).

La diagnosi definitiva di dissezione viene posta ricorrendo all'aortografia o mediante tecniche non invasive come l'ecocardiografia, la TC o la RM. L'aortografia è usata meno comunemente grazie all'accuratezza di queste tecniche non invasive. L'ecocardiografia transtoracica è caratterizzata da semplicità e rapidità di esecuzione e da una sensibilità globale del 60-85% per la dissezione aortica. Per la diagnosi delle dissezioni prossimali dell'aorta ascendente questa indagine ha una sensibilità superiore all'80%, mentre risulta meno valida per l'individuazione di dissezioni dell'arco aortico e dell'aorta toracica discendente. L'ecocardiografia transesofagea richiede personale altamente qualificato e collaborazione da parte del paziente, è molto sensibile per la diagnosi di dissezione dell'aorta toracica ascendente e discendente (ma non dell'arco aortico) ed è caratterizzata da un grado di sensibilità del 98% e di specificità del 90%. L'ecocardiogramma fornisce inoltre informazioni circa la presenza e la gravità di un eventuale rigurgito aortico o versamento pericardico. La TC e la RM sono dotate di elevata accuratezza nell'individuazione di invaginazioni intimali e nella valutazione dell'estensione della dissezione e del coinvolgimento delle arterie maggiori; in entrambi i casi specificità e sensibilità superano il 90%. Queste tecniche si dimostrano utili nell'identificazione di emorragie intramurali e ulcere penetranti. Con la RM è possibile anche effettuare una valutazione del flusso ematico, parametro utile per distinguere la dissezione anterograda da quella retrograda. L'utilità relativa dell'ecocardiografia transesofagea, della TC e della RM dipende dalla disponibilità e dalla perizia del personale sanitario e anche dalla stabilità delle condizioni emodinamiche del paziente, in quanto la TC e la RM sono meno consigliabili in caso di condizioni di instabilità clinica.

T DISSEZIONE AORTICA

È necessario avviare una terapia medica adeguata non appena si sospetti la diagnosi, istituendo un monitoraggio emodinamico in un reparto di terapia intensiva. Tranne che in presenza di ipotensione, la terapia deve mirare a ridurre la contrattilità miocardica e la pressione arteriosa sistemica e, quindi, le sollecitazioni a carico della parete aortica. In caso di dissezione acuta, sempre che non vi siano controindicazioni, dovrebbero essere somministrati per via parenterale farmaci β-bloccanti come il propranololo, il metoprololo o l'esmololo (quest'ultimo caratterizzato da una breve durata d'azione), fino a raggiungere una frequenza cardiaca di circa 60 battiti al minuto. In aggiunta, si deve procedere all'infusione di nitroprussiato di sodio per ridurre la pressione sistolica a valori inferiori o uguali a 120 mmHg. Anche il labetalolo (un farmaco dotato di proprietà α- e β-bloccanti) si è aggiunto ai farmaci utilizzabili per via parenterale nella terapia acuta della dissezione.

Nel caso non possano essere utilizzati il nitroprussiato o i β-bloccanti, si può ricorrere alla somministrazione endovenosa dei calcio-antagonisti verapamil e diltiazem. In aggiunta al β-bloccante può essere presa in considerazione la somministrazione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-

inibitore), come l'enalaprilato. I vasodilatatori diretti come il diazossido e l'idralazina sono controindicati in quanto tendono ad aumentare l'attrito idraulico e possono estendere l'area di dissezione.

La correzione chirurgica d'urgenza è la terapia d'elezione per la dissezione acuta dell'aorta ascendente e gli ematomi intramurali (tipo A) e per la dissezione di tipo B associata a complicanze, incluse quelle caratterizzate da propagazione, compromissione dei rami principali dell'aorta, rottura incombente o dolore persistente. L'intervento chirurgico prevede l'escissione del lembo intimale, l'obliterazione del falso lume e l'innesto di bypass. Se la valvola aortica risulta gravemente danneggiata, viene utilizzato un impianto composito valvola-bypass. La mortalità ospedaliera totale in seguito a intervento chirurgico per dissezione aortica è dell'ordine del 15-25%. Morbilità e mortalità perioperatorie sono dovute principalmente a infarto miocardico, paraplegia, insufficienza renale, tamponamento, emorragia e sepsi. I dati sull'utilizzo di impianti di stent endovascolari in pazienti selezionati con dissezione di tipo B sono incoraggianti. Anche altre tecniche transcatetere, come la fenestrazione dei lembi intimali e l'impianto di stent in vasi colpiti da stenosi per aumentare il flusso negli organi compromessi, sono oggetto di studio in pazienti selezionati. In presenza di dissezione distale dell'aorta non associata a complicanze e stabile e di ematomi intramurali (tipo B), la terapia medica è la più indicata. La mortalità intraospedaliera dei pazienti con dissezione di tipo B trattati farmacologicamente è del 10-20%. La terapia a lungo termine dei pazienti con dissezione aortica ed ematomi intramurali (con o senza chirurgia) consiste nel controllo dell'ipertensione e nella riduzione della contrattilità cardiaca, ottenibili mediante impiego di β-bloccanti e altri agenti antipertensivi, come per esempio gli ACE-inibitori o i calcio-antagonisti. I pazienti con dissezione cronica di tipo B ed ematomi intramurali devono essere seguiti in regime ambulatoriale e sottoposti a controlli mediante TC con mezzo di contrasto o RM ogni 6-12 mesi per valutare la progressione o l'espansione della patologia. I pazienti affetti da sindrome di Marfan sono ad alto rischio per le complicanze che possono insorgere in seguito alla dissezione. La prognosi a lungo termine dei pazienti con dissezione dell'aorta sottoposti a trattamento è generalmente buona se viene effettuato un accurato follow-up; il tasso di sopravvivenza a 10 anni è di circa il 60%.

MALATTIE OCCLUSIVE DELL'AORTA

AORTOPATIA OCCLUSIVA CRONICA DI ORIGINE ATEROSCLEROTICA

L'aterosclerosi può interessare l'aorta toracica e addominale. La patologia occlusiva dell'aorta determinata dall'aterosclerosi è solitamente limitata alla porzione distale dell'aorta addominale, inferiormente alle arterie renali; spesso risultano interessate le arterie iliache (vedi Cap. 243). La claudicatio interessa tipicamente la regione lombosacrale, le natiche e le cosce, e nei maschi si associa talora a impotenza (sindrome di Leriche). La gravità della sintomatologia dipende dall'esistenza di circoli collaterali adeguati; se la perfusione garantita da questi ultimi è sufficiente, in alcuni casi l'occlusione (anche completa) dell'aorta addominale non dà luogo a sintomi di ischemia. All'esame obiettivo si rileva l'assenza bilaterale dei polsi a livello femorale e di altre sedi distali, con soffio auscultabile a livello addominale (di solito nell'area periombelicale) e delle arterie femorali comuni; altri reperti tipici sono atrofia della cute, alopecia e ipotermia degli arti inferiori. Negli stadi ischemici avanzati si osservano arrossamento o pallore cutaneo, rispettivamente con l'arto in posizione declive oppure sollevato.

Per la diagnosi definitiva sono in genere sufficienti i reperti dell'esame obiettivo e di test non invasivi come la determinazione della pressione negli arti inferiori, il calcolo della velocità di flusso con tecnica Doppler, la registrazione dei volumi del polso e l'ultrasonografia duplex (bidimensionale). Per una definizione più accurata del quadro anatomico si ricorre alla TC, alla RM o all'aortografia addominale, soprattutto in previsione di interventi di rivascolarizzazione. Nei pazienti con sintomi debilitanti, limitanti le attività quotidiane, o ischemia periferica critica è indicato il trattamento chirurgico o endovascolare via catetere.

OCCLUSIONE ACUTA

L'occlusione acuta della porzione distale dell'aorta addominale costituisce un'emergenza medica, in quanto può comportare, se il trattamento non viene intrapreso prontamente, l'amputazione degli arti inferiori. In genere è dovuta a un embolo occlusivo proveniente dal cuore; più di rado si osservano casi di occlusione acuta secondari a trombosi locale in una porzione dell'aorta già gravemente stenotica, oppure a rottura di una placca aterosclerotica con emorragia locale.

Il quadro clinico è costituito dalla comparsa di ischemia acuta degli arti inferiori; in genere sono presenti dolore a riposo, ipotermia e pallore della cute degli arti inferiori, con assenza bilaterale dei polsi distali. L'aortografia, la RM o la TC permettono di porre la diagnosi definitiva. Sul piano terapeutico è indicato il ricorso d'urgenza alla trombectomia o a tecniche di rivascolarizzazione.

AORTITE

L'aortite, termine con cui viene indicata una patologia infiammatoria dell'aorta, può essere dovuta a una vasculite dei grandi vasi come l'arterite di Takayasu, l'arterite a cellule giganti, le spondiloartropatie reumatiche e correlate all'HLA-B27, la sindrome di Behçet, le vasculiti ANCA-associate, la sindrome di Cogan, l'infezione sifilitica, tubercolare o da *Salmonella*, oppure può essere associata a fibrosi retroperitoneale. L'aortite può essere causa di dilatazione aneurismatica, insufficienza aortica, occlusione dell'aorta o di una delle sue principali diramazioni o di sindrome aortica acuta.

ARTERITE DI TAKAYASU

Questa malattia infiammatoria spesso colpisce l'aorta ascendente e l'arco aortico, determinando un'ostruzione dell'aorta e dei suoi principali rami arteriosi. L'arterite di Takayasu viene anche indicata con il termine *malattia senza polso*, in quanto spesso si osserva l'occlusione dei vasi arteriosi principali che originano dall'aorta. In alcuni casi risultano interessate anche l'aorta discendente e l'aorta addominale, con occlusione di vasi importanti quali le arterie renali. Sul piano anatomopatologico si tratta di una panarterite caratterizzata dalla presenza di cellule mononucleate e alcune cellule giganti, associata a marcata iperplasia dell'intima, ispessimento della media e dell'avventizia e, nelle forme croniche, occlusione fibrotica. La patologia presenta una maggiore prevalenza nelle donne giovani di origine asiatica, ma può colpire anche donne di altre aree geografiche e altre etnie, così come soggetti giovani di sesso maschile. Nella fase acuta si osservano iperpiressia, stato di prostrazione generalizzata, calo ponderale e altri sintomi sistemici; non è raro il riscontro di un aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES) e della proteina C reattiva. Allo stadio cronico la patologia, che ha un andamento remittente-recidivante, si associa a sintomi dovuti all'occlusione di rami arteriosi di grosso calibro: claudicatio degli arti superiori, ischemia cerebrale, episodi sincopali. Trattandosi di una patologia a evoluzione continua, per la quale non esiste alcun trattamento terapeutico definitivo, la prognosi è in genere sfavorevole; in alcuni pazienti sembra utile la somministrazione di glucocorticoidi e farmaci immunosoppressori durante la fase acuta. In alcuni casi caratterizzati da una stenosi critica può essere necessario ricorrere al bypass chirurgico o all'intervento endovascolare.

ARTERITE A CELLULE GIGANTI

(Vedi anche Cap. 319) Questa vasculite colpisce soggetti anziani e, in maggior percentuale, le donne rispetto agli uomini; sono coinvolte prevalentemente arterie di medio-grosso calibro. Si osservano lesioni granulomatose focali a carico dell'intera parete arteriosa. In alcuni casi si associa una polimialgia reumatica. Fra le principali complicanze vi sono l'ostruzione di arterie di medio calibro (per es., arterie temporali e oftalmiche) e dei rami principali dell'aorta, nonché l'insorgenza di aortite e insufficienza aortica. La somministrazione tempestiva di glucocorticoidi ad alte dosi si dimostra spesso utile.

AORTITE REUMATICA

Artrite reumatoide (vedi Cap. 314), spondilite anchilosante (vedi Cap. 318), artrite psoriasica (vedi Cap. 318), sindrome di Reiter (vedi Cap. 318), policondrite recidivante e malattie infiammatorie intestinali possono associarsi a forme di aortite a carico dell'aorta ascendente. Le lesioni infiammatorie interessano in genere l'intera aorta ascendente e talora si estendono ai seni di Valsalva, alla valvola mitrale e alle regioni miocardiche adiacenti. Sul piano clinico si osservano aneurismi dell'aorta, insufficienza aortica valvolare e anomalie del sistema di conduzione cardiaco.

AORTITE SIFILITICA

L'aortite infettiva può essere dovuta all'invasione diretta della parete aortica da parte di batteri come stafilococchi, streptococchi, salmonelle o funghi. Questi agenti causano l'aortite infettando l'aorta a livello delle placche ateromasiche. Le proteasi batteriche degradano il collagene causando la formazione di un aneurisma sacciforme, detto aneurisma micotico. Gli aneurismi micotici hanno una preferenza per l'aorta addominale soprarenale. I caratteri anatomopatologici della parete includono: infiltrati flogistici acuti e cronici, ascessi, emorragie e necrosi. Gli aneurismi micotici colpiscono caratteristicamente gli anziani e sono tre volte più frequenti negli uomini che nelle donne. I pazienti possono presentare febbre, sepsi e dolore toracico, lombare o addominale; in alcuni casi all'anamnesi patologica recente risulta un pregresso episodio diarroico. Nella maggior parte dei pazienti le emocolture sono positive. Nel porre la diagnosi di aneurisma micotico sono utili sia la TC che la RM. Il trattamento prevede una terapia antibiotica e la rimozione chirurgica del tratto d'aorta colpito, oltre alla rivascolarizzazione degli arti inferiori con innesti posizionati sul tessuto non colpito.

L'aortite sifilitica è una manifestazione tardiva dell'infezione luetica (vedi Cap. 162) che in genere colpisce l'aorta ascendente prossimale, partico-

larmente la radice aortica cui fanno seguito la dilatazione e la formazione di un aneurisma. In alcuni casi l'aortite sifilitica interessa l'arco aortico o l'aorta discendente. Gli aneurismi possono essere di tipo fusiforme o sacciforme e in genere non danno luogo a sintomatologia, che però fa talora seguito alla compressione e all'erosione di strutture anatomiche adiacenti; esiste inoltre il rischio di rottura dell'aneurisma.

La lesione iniziale è costituita da un'endoarterite obliterante a carico dei vasa vasorum, fondamentalmente a livello dell'avventizia; si tratta di una risposta infiammatoria all'invasione dell'avventizia da parte delle spirochete. Quando queste ultime raggiungono la tonaca media (in genere attraverso la rete linfatica dei vasa vasorum), anch'essa va incontro a una distruzione progressiva che, con la perdita di collagene e tessuto elastico, esita nella dilatazione dell'aorta, seguita dalla formazione di residui cicatriziali e successivamente calcifici. Alla radiografia del torace si rileva tipicamente una calcificazione lineare dell'aorta ascendente.

La diagnosi di solito viene posta incidentalmente nel corso di un esame radiografico del torace eseguito a 15-30 anni di distanza dall'infezione iniziale. In alcuni pazienti si osservano sintomi secondari a insufficienza aortica, stenosi degli osti coronarici, compressione di strutture anatomiche adiacenti (per es., esofago) da parte dell'aneurisma o rottura di quest'ultimo; l'esame sierologico permette di porre la diagnosi definitiva (RPR [*rapid plasmin reagin*] o anticorpi fluorescenti antitreponema). Per la terapia si ricorre alla somministrazione di penicillina e all'aneurismectomia con aortoplastica.

BIBLIOGRAFIA

ASHTON HA et al: The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: A randomized controlled trial. The Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Lancet 360:1531, 2002

BARIL DT et al: Surgery insight: Advances in endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 4:206, 2007

BLANKENSTEIJN JD et al: Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med 352:2398, 2005

CREAGER MA et al (eds): *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, 1st ed. Philadelphia, Saunders, 2006

FLEMING C et al: Screening for abdominal aortic aneurysm: A best-evidence systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 142:203, 2005

GRECO C et al: Outcomes of endovascular treatment of ruptured abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg 43:453, 2006

HAGAN PG et al: The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): New insights into an old disease. JAMA 283:897, 2000

HIRSCH AT et al: ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). Circulation 113:e463, 2006

ISSELBACHER EM: Thoracic and abdominal aortic aneurysms. Circulation 111:816, 2005

LEDERLE FA et al: Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. The Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Group. N Engl J Med 346:1437, 2002

UNITED KINGDOM SMALL ANEURYSM TRIAL PARTICIPANTS: Long-term outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med 346:1445, 2002

TSAI TT et al: Acute aortic syndromes. Circulation 112:3802, 2005

243 Malattie dei vasi periferici

Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

ARTERIOPATIE

ARTERIOPATIA PERIFERICA

L'arteriopatia periferica è definita una sindrome clinica caratterizzata da stenosi od occlusione dell'aorta o delle arterie degli arti inferiori. L'aterosclerosi è la prima causa di arteriopatia periferica nei soggetti con più di 40 anni. Altre cause includono la trombosi, l'embolia, la vasculite, la displasia fibromuscolare, le aderenze, la malattia cistica avventiziale e i traumi. La più alta prevalenza di arteriopatia aterosclerotica si verifica nella sesta e settima decade di vita. Come nei pazienti con aterosclerosi dei vasi coronarici e cerebrali, c'è un maggiore rischio di sviluppo di arteriopatia periferica nei fumatori e nei soggetti con diabete mellito, ipercolesterolemia, ipertensione e iperomocisteinemia.

Anatomia patologica (Vedi anche Cap. 235) Le lesioni segmentali responsabili di stenosi od occlusioni vascolari si localizzano in genere nei vasi di medio-grosso calibro. I reperti anatomopatologici caratteristici sono placche aterosclerotiche associate a depositi calcifici, assottigliamento della media, distruzione irregolare del tessuto muscolare e delle fibre elastiche, frammentazione della lamina elastica interna e trombi costituiti da piastrine e fibrina. Le sedi principali di interessamento sono l'aorta addominale e le arterie iliache (30% dei pazienti sintomatici), le arterie femorali e poplitee (80-90%) e i segmenti vascolari più distali, comprese le arterie tibiali e peroniere (40-50%). Le lesioni aterosclerotiche si collocano in via preferenziale nei punti di biforcazione dell'albero arterioso oppure ove sussistono turbolenze di flusso, deformazioni da stiramento a livello della parete o lesioni dell'intima. L'interessamento dei vasi distali è frequente soprattutto nei soggetti anziani e nei pazienti con diabete mellito.

Valutazione clinica Meno del 50% dei pazienti con arteriopatia periferica è sintomatico, sebbene in molti di questi soggetti la deambulazione sia rallentata o compromessa. Sul piano *sintomatologico* si osserva spesso claudicatio intermittens, variamente definita come un dolore più o meno intenso associato a crampi, perdita di sensibilità o affaticamento a livello della muscolatura dell'arto; il fenomeno compare durante sforzo e regredisce a riposo. La sede della claudicatio è distale rispetto alla sede dell'occlusione: per esempio, nei soggetti con patologie aortoiliache risultano interessate le natiche, le articolazioni del bacino e la coscia, mentre nei soggetti con patologie femoropoplitee la claudicatio interessa i muscoli del polpaccio. I sintomi compaiono generalmente a livello degli arti inferiori, in quanto è maggiore l'incidenza di patologie ostruttive in tale sede. In presenza di gravi arteriopatie occlusive nelle quali il flusso di sangue non riesce a soddisfare i bisogni nutrizionali basali dei tessuti, può svilupparsi un'ischemia critica degli arti. Il paziente lamenta dolore a riposo o perdita di sensibilità a livello del piede e non di rado la sintomatologia si manifesta nelle ore notturne, quando l'arto si trova in una posizione orizzontale, per poi regredire con il passaggio alla stazione eretta. La persistenza del dolore in condizioni di riposo segnala un grave stato ischemico.

I principali *reperti obiettivi* nei soggetti con arteriopatia periferica comprendono la riduzione o la scomparsa dei polsi arteriosi distali rispetto all'ostruzione, il riscontro di soffi nell'area di stenosi e la presenza di atrofia muscolare; alle forme più gravi della patologia si associano non di rado alopecia, ispessimenti ungueali, aspetto lucente dell'epidermide, ipotermia cutanea, pallore e cianosi. Nei pazienti con ischemia critica degli arti si osservano ulcere o gangrena. Il sollevamento degli arti inferiori associato alla flessione ripetuta dei muscoli del polpaccio si accompagna al pallore della cute nella regione plantare, mentre con l'arto in posizione declive si osserva spesso un arrossamento della cute secondario a iperemia reattiva. L'intervallo di tempo necessario per la comparsa di tale arrossamento o per il riempimento delle vene dei piedi, dopo il passaggio alla posizione declive, dipende dalla gravità dello stato ischemico e dalla presenza di circoli collaterali. In soggetti con ischemia grave si osservano talora edemi periferici dovuti alla frequente abitudine di tenere gli arti inferiori in posizione declive. L'insorgenza di una neuropatia ischemica può dar luogo a perdita di sensibilità e iporiflessia.

Esami non invasivi La diagnosi di arteriopatia periferica occlusiva viene posta in genere sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, ma per una valutazione maggiormente accurata è bene ricorrere a metodiche non invasive. La pressione arteriosa può essere registrata in maniera non invasiva negli arti inferiori posizionando un bracciale sfigmomanometrico alle caviglie e utilizzando un dispositivo Doppler per auscultare o registrare il flusso sanguigno delle arterie dorsale del piede e posteriore tibiale. In condizioni normali la pressione negli arti inferiori e superiori presenta valori assai vicini e in taluni casi la pressione a livello della caviglia risulta di poco maggiore rispetto a quella del braccio, per l'intervento di fenomeni di riflessione dell'onda sfigmica. In presenza di stenosi emodinamicamente significativa si osserva invece un calo della pressione arteriosa a livello degli arti inferiori. Pertanto, il rapporto delle pressioni arteriose alla caviglia e al braccio (definito come *indice caviglia-braccio* o ABI) è >1,0 nei soggetti normali e <1,0 nei pazienti con arteriopatia periferica; un rapporto <0,5 è indice di grave ischemia.

Altri test non invasivi includono misurazioni della pressione nei vari segmenti arteriosi, la registrazione del volume del polso, l'analisi del flusso di velocità delle onde Doppler, l'eco-Doppler (che combina le immagini B-mode e l'esame Doppler dell'impulso d'onda), l'ossimetria transcutanea e il test da sforzo (di solito su tappeto rotante). Il posizionamento di bracciali pneumatici consente la valutazione della pressione sistolica a livello degli arti inferiori. Il riscontro di gradienti pressori tra bracciali sequenziali fornisce la prova della presenza e della localizzazione di una stenosi emodinamicamente significativa. In presenza di arteriopatia significativa ogni onda sfigmica provoca uno spostamento di sangue sempre minore a ogni impulso, e il profilo di velocità Doppler si appiattisce di conseguenza. L'eco-Doppler è utile per evidenziare e rilevare lesioni stenotiche nelle arterie native e negli innesti di bypass.

Il test da sforzo su tappeto rotante consente una valutazione obiettiva della compromissione funzionale. Un calo dell'ABI immediatamente dopo l'esercizio fornisce un ulteriore sostegno per la diagnosi di arteriopatia occlusiva nei pazienti con sintomi e reperti obiettivi ambigui.

L'angiografia con risonanza magnetica (angio-RM), l'angiografia tomografica computerizzata (angio-TC) e l'esame angiografico convenzionale con mezzo di contrasto non sono indicati come test diagnostici di routine, ma divengono obbligatori prima di una potenziale rivascolarizzazione. Ciascuno di questi test consente di definire l'anatomia vascolare nella pianificazione delle procedure di rivascolarizzazione con catetere e chirurgia.

Prognosi La storia naturale dei pazienti con arteriopatie periferiche è influenzata in primo luogo dall'entità delle coesistenti coronaropatia e vasculopatia cerebrale. Da un terzo alla metà dei pazienti con arteriopatia periferica sintomatica ha una diagnosi di coronaropatia confermata dal quadro clinico e dai reperti elettrocardiografici e oltre la metà ha una coronaropatia significativa documentata dall'angiografia coronarica. I pazienti con arteriopatia periferica hanno un tasso di mortalità a 5 anni del 15-30% e un rischio di morte per cardiopatia coronarica aumentato da 2 a 6 volte. La mortalità è più alta nei soggetti con grave arteriopatia. La probabilità di una progressione sintomatica dell'arteriopatia risulta inferiore al rischio di coronaropatia letale. Il 75-80% circa dei pazienti non diabetici affetti da forme medio-lievi di claudicatio presenta un quadro sintomatico sostanzialmente stabile Un peggioramento è probabile che si verifichi nei restanti pazienti, con circa l'1-2% che alla fine sviluppa un'ischemia critica degli arti. Il 25-30% dei pazienti con ischemia critica degli arti sopravvive e va incontro ad amputazione entro un anno. La prognosi risulta maggiormente sfavorevole nei pazienti che non si astengono dal fumo o che sono affetti da diabete mellito.

T ARTERIOPATIA PERIFERICA

Il trattamento dei pazienti con arteriopatia periferica deve mirare a ridurre il rischio di eventi cardiovascolari correlati, come l'infarto miocardico e la morte, migliorare la sintomatologia agli arti, prevenire la progressione dell'ischemia critica degli arti e preservare l'incolumità degli arti. Intervenire sui fattori di rischio e l'utilizzo di terapie con antiaggreganti piastrinici aiutano a migliorare i risultati cardiovascolari. A questo riguardo sembra ormai superfluo enfatizzare l'importanza della sospensione del fumo di sigaretta. Al raggiungimento di questi obiettivi deve contribuire attivamente il medico curante. Counseling associato a terapia farmacologica, per esempio un cerotto alla nicotina, bupropione o vareniclina, aumentano i tassi di abbandono del fumo e riducono la recidive. Nei pazienti ipertesi è importante controllare la pressione arteriosa. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con arteriopatia periferica sintomatica. I β-bloccanti adrenergici non aggravano la claudicatio e possono essere usati per trattare l'ipertensione, specialmente nei pazienti con coesistente coronaropatia. Il trattamento dell'ipercolesterolemia con statine è raccomandato per ridurre il rischio di infarto miocardico, ictus e morte. Il National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel considera l'arteriopatia periferica come una cardiopatia coronarica equivalente e raccomanda il trattamento per ridurre il colesterolo LDL a meno di 100 mg/dl. Gli antiaggreganti piastrinici, in particolare l'acido acetilsalicilico, riducono il rischio di episodi cardiovascolari sfavorevoli in pazienti affetti da arteriopatia periferica. Il clopidogrel, farmaco che inibisce l'aggregazione piastrinica attraverso il suo effetto sul legame ADP-dipendente tra le piastrine e il fibrinogeno, sembra più efficace dell'acido acetilsalicilico nel ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare nei pazienti con arteriopatia periferica. Non ci sono sufficienti prove di efficacia per sostenere l'uso di routine di una doppia terapia antiaggregante piastrinica con aspirina e clopidogrel nei pazienti con arteriopatia periferica. L'anticoagulante warfarin non è indicato per migliorare i risultati nei pazienti con forme croniche.

Le terapie per la claudicatio intermittens e l'ischemia critica degli arti prevedono misure di supporto, farmaci, interventi non chirurgici e chirurgici. Nell'ambito delle misure generali di supporto riveste particolare importanza l'igiene scrupolosa dei piedi, che devono essere mantenuti puliti evitando la secchezza dell'epidermide attraverso l'uso di creme emollienti. Si consiglia inoltre di utilizzare scarpe comode e adeguatamente rinforzate per ridurre il rischio di traumi; sono altresì da evitare le calze elastiche che riducono la perfusione a livello cutaneo. Nei pazienti con ischemia critica agli arti si ottiene spesso un miglioramento della pressione di perfusione e, quindi, la regressione parziale delle manifestazioni dolorose a riposo tenendo sollevato il materasso dalla parte della testa e ponendo una coperta sui piedi.

I pazienti con claudicatio dovrebbero essere incoraggiati a intraprendere un'attività fisica regolare, da aumentare gradualmente. Una serie di esercizi sotto supervisione di 30-45 minuti per sessione, da eseguire da tre a cinque volte a settimana per almeno 12 settimane, allunga la distanza che il paziente riesce a percorrere. Questi pazienti devono essere sollecitati a camminare sino alla soglia della claudicatio, quindi a fermarsi e riprendere a camminare quando i sintomi siano regrediti. Gli approcci farmacologici si sono dimostrati di minore efficacia rispetto a quanto osservato per le coronaropatie (vedi Cap. 237); in particolare, scarsa utilità rivestono nel complesso i vasodilatatori. Durante l'esercizio si osserva vasodilatazione in aree distali rispetto ai segmenti stenotici, per cui si riduce la pressione di perfusione, spesso a livelli inferiori a quelli generati nei tessuti interstiziali dal lavoro muscolare. Calcio-antagonisti, α-bloccanti, papaverina e altri vasodilatatori non si sono dimostrati efficaci in soggetti con arteriopatie occlusive.

Il cilostazolo, un inibitore della fosfodiesterasi con proprietà vasodilatatorie e antiaggreganti piastriniche, aumenta la distanza da claudicatio del 40-60% e migliora la qualità della vita. Il meccanismo di azione riconducibile ai suoi effetti benefici non è noto. La pentossifillina, un derivato sostituto della xantina, è stato segnalato diminuire la viscosità ematica e aumentare la flessibilità dei globuli rossi, incrementando in tal modo il flusso sanguigno al microcircolo e migliorando l'ossigenazione tissutale. Anche se alcuni studi placebo-controllati hanno dimostrato che la pentossifillina aumenta la durata degli esercizi nei pazienti con claudicatio, la sua efficacia non è stata confermata in tutti gli studi clinici. Le statine e la propionil-L carnitina, un farmaco che influenza la funzione metabolica del muscolo scheletrico, sembrano promettenti, negli studi clinici iniziali, per il trattamento della claudicatio intermittens.

Secondo molti studi, la somministrazione parenterale a lungo termine di prostaglandine vasodilatatrici riduce il dolore e facilita la guarigione di ulcere nei pazienti con ischemia critica degli arti. Studi clinici sui fattori di crescita angiogenetici sono attualmente in corso. Il trasferimento intramuscolare del gene del DNA che codifica per il fattore di crescita endoteliale vascolare, il fattore di crescita dei fibroblasti basici, il fattore di crescita degli epatociti, o fattore-1α ipossia-inducibile, come anche l'impianto delle cellule progenitrici endoteliali, sembrano favorire la crescita di vasi sanguigni collaterali in pazienti con ischemia critica degli arti. I risultati di alcuni studi sono stati negativi e altri incoraggianti. L'esito delle ricerche in corso chiarirà ulteriormente il potenziale ruolo dell'angiogenesi terapeutica nell'arteriopatia periferica.

Rivascolarizzazione Le procedure di rivascolarizzazione, compresi gli interventi chirurgici e quelli mediante catetere, sono solitamente indicati per pazienti con sintomi di claudicatio intermittens disabilitanti, progressivi o gravi malgrado la terapia medica, e per quelli con ischemia critica degli arti. RM, TC o la tradizionale angiografia con mezzo di contrasto devono essere eseguite per valutare l'anatomia vascolare in pazienti per i quali sia stata programmata la rivascolarizzazione. Gli interventi non chirurgici includono l'angiografia percutanea transluminale (*percutaneous transluminal angiography*, PTA), l'impianto di stent, e l'aterectomia (vedi Cap. 240). La PTA e lo stenting dell'arteria iliaca sono associati a un più alto grado di successo rispetto alle stesse procedure eseguite nelle arterie femorali e poplitee. Il 90-95% circa delle PTA iliache ha un risultato positivo, con un tasso di pervietà a 3 anni del 75%; tale percentuale aumenta se nell'arteria iliaca viene posizionato uno stent. I tassi di successo iniziale della PTA femoropoplitea e lo stenting sono approssivamente dell'80% con tasso di pervietà a 3 anni del 60%. I tassi di pervietà sono influenzati dalla gravità delle stenosi prima del trattamento; la prognosi delle lesioni occlusive è peggiore di quelle non occlusive. Il ruolo degli stent medicati nell'arteriopatia periferica è al momento poco chiaro.

Esistono vari approcci chirurgici per la terapia delle patologie aortoiliache e femoropoplitee; la scelta dipende dalla sede e dall'estensione dell'ostruzione, così come dalle condizioni mediche generali del singolo paziente. Per le patologie aortoiliache si può ricorrere al bypass aorto-bifemorale, ascellare-femorale o femoro-femorale, nonché all'endoarteriectomia aortoiliaca; generalmente si esegue un bypass aorto-bifemorale servendosi di innesti congiunti di dacron. La pervietà del bypass a breve termine si avvicina al 99% e a 5 e 10 anni supera, rispettivamente, il 90% e l'80%. Le principali complicanze sono rappresentate da infarto miocardico o cerebrale, infezione del bypass, embolie periferiche e disfunzioni sessuali secondarie a interruzione dell'innervazione autonomica a livello della pelvi. La mortalità intraoperatoria risulta compresa tra l'1 e il 3%, soprattutto a causa della concomitante cardiopatia ischemica.

In presenza di patologia femoropoplitea gli approcci chirurgici possibili sono l'impianto di un bypass di safena autologa in situ e invertito, oppure di un bypass in politetrafluoroetilene (PTFE) o in altri materiali sintetici, nonché la tromboendoarteriectomia. La mortalità intraoperatoria risulta compresa fra l'1 e il 3%;

la pervietà nel lungo periodo dipende dal tipo di bypass utilizzato, dalla sede dell'anastomosi distale e dalla pervietà dei vasi a valle di quest'ultima. Nel caso di bypass femoropoplíteo di safena, la pervietà a 1 anno si avvicina al 90%, mentre a 5 anni è pari al 70-80%. Per i bypass infrapoplitei di safena la pervietà a 5 anni è del 60-70%; viceversa, la pervietà a 5 anni di bypass infrapoplitei in PTFE non supera il 30%. Il ricorso alla simpaticectomia lombare, da sola o associata a interventi di rivascolarizzazione aortofemorale, non incontra attualmente il favore riscosso in passato.

Una valutazione cardiologica preoperatoria può consentire l'individuazione dei soggetti maggiormente predisposti allo sviluppo perioperatorio di cardiopatie acute. I pazienti con angina, precedenti infarti miocardici, ectopia ventricolare o insufficienza cardiaca sono tra quelli a maggior rischio. Alcuni esami non invasivi, come la prova da sforzo su tappeto scorrevole (se realizzabile), la scintigrafia di perfusione con adenosina, l'ecografia dopo stimolazione con dobutamina e il monitoraggio elettrocardiografico Holter, permettono una buona valutazione del rischio cardiologico (vedi Cap. 240). Qualora si riscontrino anomalie, sarà necessario sottoporre il paziente a controlli più frequenti e istituire una terapia aggiuntiva con farmaci anti-ischemici. I β-bloccanti riducono il rischio di complicanze cardiovascolari postoperatorie. L'angiografia coronarica e la rivascolarizzazione arteriosa coronarica non sono indicate in molti pazienti sottoposti a chirurgia vascolare periferica, ma il cateterismo cardiaco può essere utile nei pazienti con angina instabile e angina refrattaria alla terapia medica, come pure in coloro con sospetta coronaropatia del tronco comune o malattia trivasale.

DISPLASIA FIBROMUSCOLARE

Si tratta di una patologia iperplasica, più frequente nelle donne, che colpisce le arterie di medio e piccolo calibro. Generalmente interessa le arterie renali e le carotidi, ma può colpire anche le arterie degli arti, le iliache e la succlavia. La classificazione istologica distingue una fibroplasia intimale, una displasia mediale e una iperplasia avventiziale. La displasia mediale è suddivisa in fibroplasia mediale, fibroplasia perimediale e iperplasia mediale. La fibroplasia mediale è il tipo più comune ed è caratterizzata dall'alternanza di aree di media assottigliata e creste fibromuscolari. La lamina elastica interna è solitamente preservata. Le arterie iliache sono le arterie degli arti che con più probabilità sono affette da displasia fibromuscolare. L'identificazione angiografica è resa possibile dalla presenza di una sorta di "collana" formata da creste fibromuscolari ispessite contigue a porzioni sottili e meno coinvolte della parete arteriosa. In caso di interessamento dei vasi degli arti, le manifestazioni cliniche sono simili a quelle dell'aterosclerosi e comprendono la claudicatio e il dolore a riposo. L'angioplastica transluminale percutanea e le tecniche chirurgiche di rivascolarizzazione si sono dimostrate efficaci nei pazienti con sintomi debilitanti o a rischio di perdita dell'arto.

TROMBOANGIOITE OBLITERANTE

La tromboangioite obliterante (o malattia di Buerger) è una vasculopatia occlusiva di origine infiammatoria a carico delle arterie e vene di medio e piccolo calibro nelle regioni distali degli arti inferiori e superiori. In alcuni casi sono interessati anche i vasi cerebrali, splancnici e coronarici. La patologia compare con maggiore frequenza nei maschi di età inferiore a 40 anni; la prevalenza è elevata nei pazienti di origine asiatica e nei discendenti di famiglie originarie dall'Europa orientale. L'eziologia non è nota, ma esiste un'associazione ben precisa con il fumo di sigaretta.

Nelle fasi iniziali si rileva la presenza di un infiltrato di leucociti polimorfonucleati nella parete di vene e arterie di medio e piccolo calibro; la lamina elastica interna si mantiene integra e talora si osservano trombi infiammatori nel lume vascolare. Con il progredire della patologia i neutrofili vengono sostituiti da cellule mononucleate, fibroblasti e cellule giganti; nelle fasi avanzate si osservano tipicamente fibrosi perivascolare, trombi organizzati e fenomeni di ricanalizzazione.

I reperti clinici della tromboangioite obliterante comprendono spesso una triade di manifestazioni caratteristiche: claudicatio dell'arto interessato, fenomeno di Raynaud e tromboflebite migrante superficiale. La claudicatio colpisce in genere solo la porzione inferiore del polpaccio e il piede, oppure gli avambracci e le mani, dato che la patologia interessa prevalentemente i vasi distali. In presenza di grave ischemia digitale si osservano distrofia ungueale, ulcerazioni e gangrena a livello delle ultime falangi delle dita delle mani o dei piedi. L'esame obiettivo evidenzia la normalità dei polsi brachiale e popliteo con assenza o riduzione dei polsi radiale, ulnare e/o tibiale; l'arteriografia permette spesso di giungere alla diagnosi definitiva. Tipico è il riscontro di lesioni segmentali coniche e lisce a carico dei vasi distali, associate a circoli collaterali nelle aree di occlusione. Rara è la presenza di aterosclerosi in sede prossimale. La diagnosi trova conferma nei reperti bioptici e anatomopatologici.

Non esistono approcci terapeutici specifici, se non l'astensione assoluta dall'uso di tabacco. La prognosi è maggiormente sfavorevole nei soggetti che continuano a fumare, ma non si ottengono risultati eclatanti neppure dopo astensione dal fumo di sigaretta. In pazienti selezionati si può ricorrere all'impianto di bypass arteriosi nei vasi di maggior calibro, tenendo conto della sintomatologia complessiva e della gravità delle manifestazioni ischemiche. È utile in alcuni casi la terapia antibiotica, mentre non rivestono particolare efficacia gli anticoagulanti e i glucocorticoidi. In assenza di risultati di rilievo si rende spesso necessaria l'amputazione dell'arto interessato.

VASCULITI

Altre vasculiti possono interessare le arterie che riforniscono di sangue gli arti superiori e inferiori. **L'arterite di Takayasu e l'arterite a cellule giganti (arterite temporale) sono descritte nel capitolo 319.**

OCCLUSIONE ARTERIOSA ACUTA

L'occlusione acuta di un'arteria comporta la brusca interruzione della perfusione diretta all'arto; la gravità dell'ischemia risultante e il rischio di perdita d'arto dipendono dalla sede e dall'estensione dell'occlusione, nonché dalla presenza e successiva formazione di circoli collaterali adeguati. L'occlusione arteriosa acuta riconosce due eziologie primarie: embolia e trombosi in situ.

Gli emboli arteriosi originano prevalentemente a livello cardiaco, dall'aorta e dai grossi vasi. Le principali condizioni associate a fenomeni tromboembolici sono: fibrillazione atriale (cronica e parossistica), infarto miocardico acuto, aneurismi ventricolari, miocardiopatie, endocardite infettiva e non infettiva, trombi associati a protesi valvolari, mixomi atriali. La comparsa di embolie distali fa seguito talora anche a focolai aterosclerotici in sede prossimale e alla presenza di aneurismi dell'aorta e dei grossi vasi; più rara è l'occlusione arteriosa secondaria a trombi venosi penetrati nel circolo sistemico attraverso un forame ovale pervio o altre comunicazioni intracardiache. Gli emboli arteriosi tendono ad arrestarsi nei punti di biforcazione, dove il calibro del vaso è minore; a livello degli arti inferiori gli emboli si arrestano generalmente nell'arteria femorale o, in ordine di frequenza, nell'arteria iliaca, nell'aorta e nelle arterie poplitea e tibioperoniera.

La trombosi arteriosa acuta in situ colpisce di solito vasi aterosclerotici all'altezza di una placca o di un aneurisma, nonché bypass arteriosi; anche eventi traumatici a carico di un vaso arterioso danno luogo talora alla formazione acuta di un trombo endoarterioso. L'occlusione di un vaso rappresenta inoltre una possibile complicanza del cateterismo arterioso; più raro appare l'intervento di altri fattori eziologici: sindrome da compressione dell'outlet toracico superiore (seguita dall'occlusione dell'arteria succlavia) o intrappolamento dell'arteria poplitea secondario a posizionamento anomalo del capo mediale del muscolo gastrocnemio. Alla trombosi arteriosa acuta si associano inoltre policitemia e ipercoagulabilità (vedi Capp. 103 e 112).

Manifestazioni cliniche La sintomatologia rilevabile in presenza di occlusione arteriosa acuta dipende dalla sede, dalla durata e dalla gravità dell'ostruzione vascolare. Spesso a livello dell'arto colpito si osserva la comparsa di dolore intenso, parestesie, perdita di sensibilità e ipotermia entro un'ora dall'evento acuto; in presenza di grave ischemia persistente si ha la paralisi totale dell'arto. All'esame obiettivo si rilevano assenza dei polsi distali rispetto all'occlusione, cianosi o pallore cutaneo, aspetto a chiazze dell'epidermide, ipotermia cutanea, irrigidimento muscolare, perdita di sensibilità, astenia e/o assenza dei riflessi tendinei profondi. Se l'occlusione arteriosa acuta si associa alla presenza di circoli collaterali adeguati (un'eventualità frequente nel caso di occlusioni a carico di bypass chirurgici), sintomatologia e reperti obiettivi assumono spesso minore gravità; il paziente segnala una riduzione improvvisa della distanza percorribile senza che insorga claudicatio, oppure la comparsa di dolore non intenso associato a parestesie. La cute appare pallida e ipotermica, ma le funzioni sensitive e motorie risultano in genere conservate. La diagnosi di occlusione arteriosa acuta viene posta solitamente in rapporto al quadro clinico complessivo; utile è il ricorso all'esame arteriografico, che consente di confermare la diagnosi e di definire sede ed estensione dell'occlusione.

T OCCLUSIONE ARTERIOSA ACUTA

Una volta posta la diagnosi è necessario somministrare anticoagulanti (eparina per via endovenosa) per impedire la propagazione del trombo. In presenza di ischemia grave insorta di recente, soprattutto se esiste il rischio di perdita dell'arto, si impone il ricorso tempestivo a misure utili al ripristino della normale perfusione. La tromboembolectomia, endovascolare o chirurgica, o interventi di bypass arterioso permettono di ripristinare in modo rapido la perfusione a livello dell'arto ischemico e sono particolarmente indicati se l'occlusione interessa un vaso prossimale di grosso calibro.

La trombolisi intraarteriosa con attivatore del plasminogeno tissutale ricombinante o urochinasi riveste notevole utilità qualora l'occlusione acuta consegua a fenomeni di trombosi in un vaso già interessato da processi aterosclerotici oppure in un bypass arterioso; il ricorso alla trombolisi è probabilmente indicato

anche se il quadro clinico complessivo sconsiglia nel singolo paziente il ricorso a procedure chirurgiche, oppure se l'occlusione interessa vasi distali di minor calibro, quindi non accessibili per via chirurgica. Qualunque sia il farmaco trombolitico utilizzato, è necessario prestare la massima attenzione all'eventuale comparsa di complicanze emorragiche. Un altro approccio endovascolare per la rimozione del trombo è la trombectomia meccanica percutanea, che sfrutta dispositivi che utilizzano forze idrodinamiche o cestelli rotanti per frammentare e rimuovere il coagulo. Questi possono essere usati da soli, ma sono solitamente combinati alla trombolisi farmacologica.

Se non sussistono rischi immediati di perdita dell'arto, è indicato un approccio più conservativo; il paziente viene tenuto in osservazione e si provvede a somministrare anticoagulanti per impedire recidive emboliche e ridurre il rischio di propagazione del trombo (eparina per via endovenosa seguita da warfarin per via orale). Le dosi consigliate sono analoghe a quelle utilizzate nella terapia della trombosi venosa profonda (vedi oltre). In presenza di emboli associati a endocardite infettiva, protesi valvolari o mixomi atriali, si impone spesso il ricorso alla terapia chirurgica.

ATEROEMBOLIA

Si tratta di un tipo particolare di occlusione arteriosa acuta secondaria alla formazione di emboli di materiale fibrinico, piastrine e particelle di colesterolo provenienti da placche aterosclerotiche prossimali o da lesioni aneurismatiche. Le voluminose placche ateromasiche che protrudono nell'aorta rappresentano una fonte di emboli che possono causare ictus, insufficienza renale e anche ischemia degli arti. Non di rado un episodio ateroembolico si verifica dopo procedimenti invasivi intraarteriosi. Poiché gli emboli tendono a ostruire i vasi di piccolo calibro a livello muscolare e cutaneo, i polsi distali restano in genere apprezzabili alla palpazione. Il paziente lamenta l'improvvisa comparsa di dolore e tumefazione nell'area interessata dall'embolia. L'occlusione dei vasi digitali esita talora nell'insorgenza di ischemia, seguita dalla cosiddetta sindrome dell'"alluce blu"; possono svilupparsi necrosi digitale e gangrena (Fig. 243-1). Nelle regioni in cui si localizzano gli emboli si osserva spesso dolorabilità localizzata, pallore cutaneo e livedo reticularis (vedi oltre); alla biopsia cutanea o muscolare si rilevano talora cristalli di colesterolo.

L'ischemia secondaria a episodi ateroembolici è notoriamente refrattaria a qualsiasi forma di trattamento; in genere né gli interventi di rivascolarizzazione chirurgica né la terapia trombolitica hanno particolare efficacia, a causa della molteplicità degli emboli, della natura composita che li caratterizza e della sede distale di interessamento. Alcuni studi sembrano indicare che gli antiaggreganti piastrinici consentono la prevenzione degli episodi ateroembolici. Talvolta è indicato il ricorso alla terapia chirurgica per rimuovere o aggirare il vaso o l'aneurisma aterosclerotico responsabile degli episodi ateroembolici.

SINDROME DA COMPRESSIONE DELL'OUTLET TORACICO

Si indica con tale denominazione un quadro sintomatico secondario alla compressione del fascio neurovascolare nel punto di emergenza dalla gabbia toracica, in sede giugulare e scapolare. Anomalie costali a livello cervicale, anomalie del muscolo scaleno anteriore, la vicinanza della clavicola alla prima costa o l'impianto anomalo del muscolo piccolo pettorale possono provocare la compressione dell'arteria succlavia e del plesso brachiale nel punto in cui tali strutture emergono dal torace per raggiungere l'arto. A seconda delle strutture interessate, la sindrome dell'outlet toracico può essere distinta nelle forme arteriose, venose e neurogeniche. I pazienti con sindrome della compressione toracica neurogenica possono sviluppare dolore, debolezza e parestesie a spalle e braccia. I pazienti con compressione arteriosa presentano claudicatio, fenomeno di Raynaud, perdita di tessuto ischemico e gangrena. La compressione venosa può causare trombosi delle vene subclaveari e ascellari; questo evento è spesso associato allo sforzo e si riferisce alla *sindrome di Paget-Schroetter*.

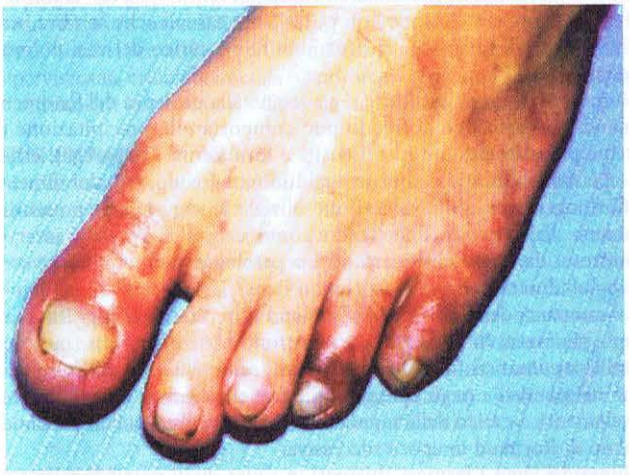


FIGURA 243-1 **Ateroembolia** causa di discromia cianotica e necrosi delle dita dei piedi (sindrome dell'alluce blu).

APPROCCIO AL PAZIENTE: Sindrome da compressione dell'outlet toracico

L'esame del paziente con sindrome dell'outlet toracico è spesso nella norma, a meno che non vengano eseguite delle manovre stimolatorie. Occasionalmente, i polsi distali sono ridotti o assenti e possono essere evidenti cianosi digitale e ischemia. Iperestesia può essere presente nella fossa sopraclavicolare. Nei pazienti con trombosi venosa ascellare-succlavia, l'arto colpito è tipicamente edematoso. Le vene collaterali dilatate possono essere evidenti intorno alla spalla e all'arto superiore.

Alcune manovre che supportano la diagnosi di sindrome dell'outlet toracico possono essere usate per indurre i sintomi, causare soffi delle arterie subclaveari e diminuzione delle pulsazioni del braccio. Queste manovre includono il test di abduzione e rotazione esterna (in cui il braccio colpito viene abdotto a 90° e la spalla è ruotata esternamente); la manovra scalena (estensione del collo e rotazione della testa al lato dei sintomi); la manovra costoclavicolare (rotazione posteriore delle spalle); e la manovra di iperabduzione (sollevamento del braccio a 180°). Una radiografia del torace indicherà la presenza di costole cervicali. Eco-Doppler, RM e angiografia con mezzo di contrasto possono essere effettuate durante le manovre stimolatorie per evidenziare la compressione dello sbocco toracico dell'arteria subclaveare. Ecografia duplex e venografia con risonanza magnetica o con mezzo di contrasto sono utili per diagnosticare la trombosi venosa ascellare-succlavia. Test neurofisiologici come l'elettromiografia, gli studi sulla conduzione nervosa e i potenziali evocati somatosensoriali possono essere alterati se è coinvolto il plesso brachiale, ma la diagnosi di sindrome neurogenica dell'outlet toracico non è necessariamente esclusa se questi test risultano nella norma a causa della loro bassa sensibilità.

TERAPIA SINDROME DA COMPRESSIONE DELL'OUTLET TORACICO

L'approccio è in genere di tipo conservativo; il paziente deve evitare le posizioni associate alla comparsa della sintomatologia. In molti casi sono utili esercizi per il cingolo scapolare. Il ricorso alla terapia chirurgica (asportazione della prima costa, resezione dello scaleno anteriore) è indicato in presenza di sintomi importanti o ischemia grave.

FISTOLE ARTEROVENOSE

La fistola arterovenosa è una comunicazione anomala fra un vaso arterioso e uno venoso, con mancato passaggio del sangue attraverso il circolo capillare; può essere congenita oppure acquisita. Le fistole arterovenose congenite conseguono alla persistenza di vasi embrionali indifferenziati; talora vi si associano manifestazioni cutanee caratteristiche. Possono localizzarsi in qualsiasi regione del corpo e spesso agli arti. Le fistole arterovenose acquisite hanno origine iatrogena, ovvero vengono create per consentire l'accesso vascolare per l'emodialisi, o conseguono a lesioni penetranti (ferite da arma da fuoco o da arma bianca), oppure rappresentano una complicanza del cateterismo arterioso o di interventi chirurgici. Più rare sono le fistole arterovenose conseguenti a rottura di un aneurisma arterioso in un vaso venoso.

Il quadro clinico dipende dalla sede e dalle dimensioni della fistola. Spesso si apprezza una massa pulsatile associata a un soffio e a un fremito sistodiastolici. Se la fistola sussiste da tempo, si osservano le alterazioni caratteristiche dell'insufficienza venosa cronica: edemi periferici, ampie e tortuose varici superficiali, pigmentazione cutanea da stasi venosa; tali alterazioni dipendono dall'aumento della pressione venosa. Nelle porzioni distali dell'arto interessato si rilevano spesso segni di ischemia; la cute risulta più calda all'altezza della fistola. Se quest'ultima presenta dimensioni particolarmente notevoli, si rileva un aumento della portata cardiaca con conseguente cardiomegalia e insufficienza cardiaca ad alta portata (vedi Cap. 227).

Diagnosi Spesso la diagnosi viene posta sulla base del solo esame obiettivo; comprimendo una fistola di grosse dimensioni si può indurre bradicardia riflessa (segno di Nicoladoni-Branham). L'eco-Doppler può rilevare una fistola arterovenosa, in particolare quella che riguarda l'arteria e la vena femorale al sito di accesso del catetere. La tomografia computerizzata e l'angiografia convenzionale possono confermare la diagnosi e sono utili nel dimostrare il sito e le dimensioni della fistola arterovenosa.

T FISTOLE ARTEROVENOSE

La gestione delle fistole arterovenose prevede il ricorso ad approcci chirurgici, radioterapia o all'embolizzazione della fistola. Le fistole arterovenose congenite comportano spesso maggiori problemi sul piano terapeutico, in quanto sono frequentemente numerose ed estese; inoltre, dopo legatura delle più importanti, ne compaiono non di rado di nuove in sedi diverse. In molti casi l'approccio migliore è di tipo conservativo, consigliando al paziente l'uso di calze elastiche per ridurre le conseguenze dell'ipertensione venosa. Talora si ricorre all'obliterazione della fistola tramite embolizzazione con materiali autologhi (tessuto adiposo o miociti) o con agenti emostatici (spugne di gelatina, microsfere di silicone). Le fistole arterovenose acquisite in genere sono passibili di terapia chirurgica; quest'ultima consiste nella resezione o asportazione della fistola, associate eventualmente all'impiego di innesti in materiale autologo o sintetico per garantire la continuità del vaso arterioso e di quello venoso.

FENOMENO DI RAYNAUD

Il fenomeno di Raynaud si caratterizza per la comparsa di episodi di ischemia digitale secondo una sequenza ben precisa di manifestazioni cliniche: pallore, cianosi e quindi arrossamento della cute dopo esposizione al freddo seguita da riscaldamento. In alcuni casi anche stress emotivi possono precipitare episodi del tipo descritto. Le modificazioni del colorito cutaneo sono in genere nette e interessano unicamente le dita delle mani o dei piedi; di solito si osserva il pallore di un dito o di più dita quando il paziente si trova in un ambiente freddo oppure tocca un oggetto freddo. Il pallore corrisponde alla fase ischemica del fenomeno e consegue a fenomeni di vasospasmo delle arterie digitali; durante la fase ischemica si ha dilatazione venulare e capillare, con comparsa di cianosi dovuta alla presenza di sangue scarsamente ossigenato. Sensazione di freddo, perdita di sensibilità o parestesie digitali si associano spesso alle fasi descritte sopra.

Con il riscaldamento dell'arto si osserva la risoluzione del vasospasmo digitale, seguita da un notevole aumento del flusso a livello delle arteriole e dei capillari dilatati: si tratta della cosiddetta "iperemia reattiva", responsabile del marcato arrossamento cutaneo. Oltre all'arrossamento e a una sensazione di calore, il paziente non di rado lamenta una pulsazione dolorosa a livello delle dita durante la fase iperemica. La sequenza trifasica descritta sopra è tipica del fenomeno di Raynaud, ma in alcuni casi si osservano solo pallore e cianosi oppure compare unicamente cianosi.

Fisiopatologia Secondo l'ipotesi avanzata originariamente da Raynaud, gli episodi di ischemia digitale secondari a esposizione al freddo sarebbero dovuti a un'esagerata vasocostrizione simpatica riflessa. A sostegno di tale ipotesi vi è il fatto che i farmaci antiadrenergici, come pure gli interventi di simpatectomia, riducono frequenza e gravità degli episodi in oggetto. Secondo un'altra ipotesi, in questi pazienti è maggiore la sensibilità vascolare digitale al freddo o ai normali stimoli simpatici; è inoltre possibile che la normale vasocostrizione simpatica riflessa venga a sovrapporsi a una vasculopatia locale, oppure che sussista un'iperattività dei neuroeffettori adrenergici.

Nell'ambito delle manifestazioni connesse al fenomeno di Raynaud, si distingue in linea di massima fra una forma idiopatica (detta *malattia di Raynaud*) e una forma secondaria associata ad altre condizioni patologiche o a fattori vasospastici riconosciuti (Tab. 243-1).

Malattia di Raynaud Rientrano in questa categoria tutti i casi in cui è possibile escludere un'eziologia secondaria del fenomeno di Raynaud (pari a oltre il 50% del totale); l'incidenza nelle donne risulta cinque volte superiore rispetto ai maschi e l'esordio è fra i 20 e i 40 anni. La patologia interessa più frequentemente le dita delle mani, in una prima fase limitandosi a una o due falangi; successivamente gli episodi giungono a interessare il dito nella sua interezza e possono colpire tutte le cinque dita. Nel 40% dei pazienti risultano colpite anche le dita dei piedi; generalmente si osservano fenomeni di vasospasmo a carico di queste ultime in pazienti che già presentano sintomi a livello delle dita delle mani, ma in alcuni casi l'interessamento del piede compare in forma isolata. Più di rado la patologia colpisce i lobi auricolari e la punta del naso. Il fenomeno di Raynaud è rilevabile con una certa frequenza in pazienti già affetti da emicrania o angina instabile e tale associazione sembra indicare l'intervento di un fattore predisponente comune.

All'esame obiettivo spesso non si riscontrano alterazioni di rilievo; i polsi radiale, ulnare e pedidio sono nella norma. Negli intervalli fra i singoli episodi è frequente il riscontro di ipotermia e ipersudorazione digitale; nel 10% dei casi si osservano ispessimento e irrigidimento dei tessuti sottocutanei (*sclerodattilia*). Il ricorso all'esame angiografico per scopi diagnostici non è indicato.

In linea di massima, il fenomeno di Raynaud sembra dar luogo a manifestazioni di minore entità nei pazienti affetti da malattia di Raynaud; meno dell'1% di questi pazienti va infatti incontro alla perdita, anche solo parziale, di un dito. Una volta posta la diagnosi si osserva la regressione spontanea della patologia nel 15% circa dei casi, mentre nel 30% dei casi la malattia progredisce.

Forme secondarie del fenomeno di Raynaud Nell'80-90% dei pazienti affetti da sclerosi sistemica (sclerodermia) si rileva la presenza del fenomeno di Raynaud, che nel 30% dei casi costituisce la manifestazione di esordio della patologia (vedi Cap. 316) e talora l'unica rilevabile nel corso di vari anni. È probabile che vi contribuiscano anomalie dei vasi digitali. In alcuni casi si osserva l'insorgenza di ulcerazioni ischemiche delle ultime falangi, che evolvono verso la gangrena e l'autoamputazione. Il fenomeno di Raynaud è presente anche in circa il 20% dei pazienti con lupus eritematoso sistemico (vedi Cap. 313); talora si osserva la comparsa di ischemia digitale persistente, seguita dallo sviluppo di ulcerazioni o gangrena. Nelle forme più gravi si rileva l'occlusione del microcircolo, in seguito a un'endoarterite proliferativa. Dermatomiosite o polimiosite (vedi Cap. 383) si associano nel 30% dei casi al fenomeno di Raynaud, che compare spesso anche in presenza di artrite reumatoide, verosimilmente in seguito a proliferazione intimale rilevabile nelle arterie digitali.

Nei maschi di età superiore ai 50 anni l'aterosclerosi periferica costituisce frequentemente la causa del fenomeno di Raynaud; più rara risulta l'associazione con la tromboangioite obliterante, da tenere comunque presente nei maschi giovani, soprattutto se fumatori. La comparsa di pallore cutaneo dopo esposizione al freddo interessa talora solo un dito o due dita dell'arto colpito dalla patologia di base. In alcuni casi si osserva il fenomeno di Raynaud secondariamente all'occlusione acuta di arterie di medio o grosso calibro da parte di trombi o emboli; anche l'embolizzazione di materiali ateroembolici può dar luogo a ischemia digitale, che spesso interessa solo un dito o due dita e non va quindi confusa con il fenomeno di Raynaud. Nella sindrome dell'outlet toracico la comparsa del fenomeno di Raynaud consegue alla riduzione della pressione intravascolare, alla stimolazione di fibre simpatiche del plesso brachiale o alla combinazione di entrambi i fattori. Il fenomeno di Raynaud, infine, non è raro nei pazienti con ipertensione polmonare primitiva (vedi Cap. 244): si tratta senza dubbio di un'associazione non puramente casuale, che sembra indicare l'intervento di un'anomalia neuroumorale a carico dei vasi polmonari e digitali.

Numerose discrasie ematiche si associano alla presenza del fenomeno di Raynaud. L'esposizione al freddo può comportare la precipitazione delle proteine plasmatiche, con iperviscosità e formazione di aggregati eritrocitari e piastrinici, nei pazienti con agglutinine a freddo, crioglobulinemia o criofibrinogenemia; nella valutazione iniziale di soggetti che presentino il fenomeno di Raynaud è bene tenere conto anche del possibile intervento di sindromi da iperviscosità associate a patologie mieloproliferative e alla macroglobulinemia di Waldenström.

La comparsa del fenomeno di Raynaud non è rara nei soggetti che utilizzano strumenti di lavoro che trasmettono forti vibrazioni (motoseghe, martelli pneumatici); la patologia sembra presentare maggiore incidenza anche nei pianisti e negli operatori alle tastiere. Lesioni da folgorazione o congelamento a carico delle mani danno luogo talora alla comparsa del fenomeno di Raynaud in epoca successiva.

Numerosi sono i farmaci chiamati in causa quali possibili responsabili di questo fenomeno: derivati dell'ergot, metisergide, β-bloccanti e vari agenti utilizzati in chemioterapia (bleomicina, vinblastina, cisplatino).

TABELLA 243-1 CLASSIFICAZIONE DEL FENOMENO DI RAYNAUD

Forme idiopatiche o primitive: malattia di Raynaud
Forme secondarie
Vasculopatie da malattie del collagene: sclerodermia, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, dermatomiosite, polimiosite
Arteriopatie occlusive: aterosclerosi obliterante, tromboangioite obliterante, occlusione arteriosa acuta, sindrome dell'outlet toracico
Ipertensione polmonare
Disturbi neurologici: malattia dei dischi intervertebrali, siringomielia, tumori del midollo spinale, ictus, poliomielite, sindrome del tunnel carpale
Discrasie ematiche: agglutinine a freddo, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, patologie mieloproliferative, macroglobulinemia di Waldenström
Eventi traumatici: lesioni da vibrazioni, sindrome della mano da martello pneumatico, folgorazioni, congelamento, dattilografia, attività pianistica
Terapia farmacologica: derivati dell'ergot, metisergide, β-bloccanti, bleomicina, vinblastina, cisplatino

T FENOMENO DI RAYNAUD

Nella maggior parte dei pazienti gli episodi sono di lieve entità e infrequenti; in casi del genere è sufficiente rassicurare il soggetto invitandolo a coprirsi adeguatamente e a evitare, quando possibile, l'esposizione al freddo. Le mani vanno protette in modo particolare, ma anche tronco, testa e piedi devono essere ben coperti per evitare l'insorgenza di vasocostrizione riflessa. L'uso di tabacco è controindicato.

I calcio-antagonisti diidropiridinici, come la nifedipina, l'isradipina, la felodipina e l'amlodipina, aumentano la frequenza e la gravità del fenomeno di Raynaud. Il diltiazem può essere preso in considerazione, ma è meno efficace. La prazosina, un antagonista α_1-adrenergico postsinaptico, è stata usata con risposte favorevoli; anche la doxazosina e la terazosina possono essere efficaci. Altri agenti simpatolitici, come la metildopa, la guanetidina e la fenossibenzamina, possono essere utili in alcuni pazienti, così come il gliceril trinitrato topico. La simpatectomia digitale è utile in alcuni pazienti che non rispondono alla terapia medica.

ACROCIANOSI

L'acrocianosi si associa a vasocostrizione arteriosa con dilatazione secondaria di capillari e venule, seguita da cianosi persistente delle mani e, più di rado, dei piedi. La cianosi tende ad aumentare dopo esposizione al freddo. L'acrocianosi può essere classificata come primaria o secondaria a una sottostante patologia. La patologia colpisce con frequenza notevolmente maggiore le donne e insorge di solito prima dei 30 anni. In linea di massima il paziente è asintomatico, ma si reca dal medico per chiarire l'origine delle manifestazioni cutanee. La prognosi è favorevole e sono assenti dolore, ulcere e gangrene. All'esame obiettivo i polsi si presentano normali, mentre si rilevano cianosi periferica e ipersudorazione palmare. *Non* compaiono distrofie o ulcerazioni cutanee. La diagnosi differenziale rispetto al fenomeno di Raynaud si fonda sulla persistenza della cianosi, che non ha quindi natura episodica, sul fatto che l'area discromica si estende in direzione prossimale a partire dalle dita e sull'assenza della fase di pallore cutaneo. La normalità del polso consente di escludere fenomeni ischemici secondari ad arteriopatie occlusive, né si osservano cianosi centrale o riduzione della saturazione di ossigeno nel sangue arterioso. È necessario rassicurare il paziente, consigliandogli di coprirsi adeguatamente e di evitare l'esposizione al freddo. Non è indicato il ricorso alla terapia farmacologica.

L'acrocianosi secondaria può essere dovuta a: ipossiemia, malattie del tessuto connettivo, ateroembolia, anticorpi antifosfolipidi, agglutinine fredde o crioglobuline. È associata all'anoressia nervosa e alla sindrome della tachicardia ortostatica. Il trattamento deve mirare alla cura della sottostante patologia.

LIVEDO RETICULARIS

Si tratta di una patologia caratterizzata dalla presenza di aree localizzate a livello degli arti in cui la cute mostra una serie di chiazze o un vero e proprio reticolo di colore rosso-bluastro; l'aspetto chiazzato tende a prevalere dopo esposizione al freddo. Ci sono delle forme primarie e secondarie di livedo reticularis. La forma primaria, o idiopatica, può essere benigna o associata a ulcerazioni. La forma benigna ricorre molto più frequentemente nelle donne che negli uomini, e la più comune età di esordio è la terza decade. I pazienti affetti dalla forma benigna sono solitamente asintomatici e si rivolgono al medico solo per motivi estetici. Questi pazienti devono essere rassicurati e consigliati a evitare gli ambienti freddi. Non è indicato nessun trattamento farmacologico. La livedo reticularis primaria con ulcerazione è anche chiamata *atrophie blanche en plaque*. Le ulcere sono dolorose e possono richiedere mesi per guarire. La livedo reticularis secondaria può verificarsi in presenza di ateroembolia (vedi sopra), lupus eritematoso sistemico e altre vasculiti, anticorpi anticardiolipinici, iperviscosità, crioblobulinemia e sindrome di Sneddon (ictus ischemico e livelo reticularis). In rari casi si sviluppano ulcerazioni cutanee.

PERNIOSI (DERMATITE DA GELONI)

Si tratta di una vasculite associata a esposizione al freddo; sono state descritte alcune forme acute. In pratica compaiono eritemi sollevati a livello della parte inferiore delle gambe e in corrispondenza dei piedi, associati a prurito e bruciore, che talora vanno incontro a ulcerazione. L'esame istopatologico dimostra la presenza di un'angioite caratterizzata dalla proliferazione dell'intima e da un infiltrato perivascolare di leucociti mono- e polimorfonucleati; nei tessuti sottocutanei si osservano talora cellule giganti. Il paziente deve evitare l'esposizione al freddo e, qualora siano presenti ulcere, queste vanno mantenute pulite proteggendole con garze sterili. In alcuni casi è utile la somministrazione di simpaticolitici.

ERITROMELALGIA

È una condizione patologica caratterizzata dalla comparsa di bruciore ed eritemi a livello degli arti; colpisce più spesso i piedi che le mani e i maschi più delle femmine. L'eritromelalgia può manifestarsi a qualsiasi età, anche se più spesso si sviluppa nell'età media. Può essere primaria (detta anche eritermalgia) o secondaria. Le cause più comuni dell'eritromelalgia secondaria sono le patologie mieloproliferative come la policitemia vera e la trombocitemia essenziale. Le cause meno comuni includono alcuni farmaci come i bloccanti del canale del calcio, la bromocriptina e l'ergolide; le neuropatie; le malattie del tessuto connettivo, come il lupus eritematoso sistemico; e le sindromi paraneoplastiche. Il soggetto lamenta la comparsa di dolore a livello degli arti, di tipo urente, scatenato dall'esposizione al caldo e più intenso se l'arto è in posizione declive. La sintomatologia regredisce applicando un getto di aria fredda sull'area interessata oppure immergendo l'arto in acqua fredda, nonché tenendolo sollevato. La diagnosi differenziale rispetto all'ischemia secondaria ad arteriopatie occlusive o neuropatie periferiche si fonda sulla presenza dei polsi periferici e sulla normalità del quadro neurologico. Non esistono trattamenti specifici, anche se l'acido acetilsalicilico è utile per la terapia delle forme secondarie a patologie mieloproliferative. Nelle forme secondarie è bene intervenire sulle condizioni patologiche associate.

CONGELAMENTO

La lesione tissutale consegue in questo caso all'esposizione a una temperatura ambientale molto bassa o al contatto con un oggetto estremamente freddo. L'effetto lesivo deriva sia dal congelamento sia dalla vasocostrizione. Il congelamento generalmente interessa le regioni distali degli arti o le aree più esposte del viso, come orecchie, naso, mento e guance. Un congelamento superficiale coinvolge la cute e il tessuto sottocutaneo. I pazienti accusano dolore o parestesie e la cute appare biancastra e cerea. Dopo il riscaldamento delle parti colpite, compaiono cianosi ed eritema, piaghe e arrossamenti, edema e vescicole superficiali. Il congelamento profondo interessa muscoli, nervi e i vasi sanguigni più profondi; può dar luogo a edema delle estremità, comparsa di vescicole e bolle, necrosi tissutale e gangrena.

Il trattamento iniziale consiste nel riscaldamento, che viene ottenuto mediante immersione della regione colpita in acqua calda (40-44 °C). Massaggi, applicazione di acqua ghiacciata ed esposizione a temperature estreme sono controindicati. L'area interessata deve essere lavata con acqua e sapone ed eventualmente fasciata con bende sterili e antisettiche. Durante il riscaldamento è spesso necessaria la somministrazione di analgesici. L'impiego di antibiotici è previsto in caso di infezione. Dopo la risoluzione delle lesioni, l'estremità colpita può presentare un'aumentata sensibilità al freddo.

ALTERAZIONI DELLE VENE E DEI VASI LINFATICI

MALATTIE DELLE VENE

Le vene degli arti sono distinguibili, grosso modo, in superficiali e profonde. A livello degli arti inferiori il sistema venoso superficiale è costituito dalle safene e dai vasi loro tributari; le vene profonde seguono il decorso dei rami arteriosi principali. Esistono poi le cosiddette vene perforanti, che provvedono alla connessione fra il sistema superficiale e quello profondo. Tutti i vasi venosi principali sono provvisti di valvole bicuspidi che servono a dirigere il flusso sanguigno in sede centrale.

Trombosi venosa La presenza di trombi in una vena superficiale o profonda e la risposta flogistica associata a livello della parete vascolare costituiscono il quadro della *trombosi venosa* (o *tromboflebite*). Inizialmente il trombo è formato soprattutto da piastrine e fibrina, alle quali si aggiungono poi eritrociti che tendono a far propagare il trombo nella direzione del flusso sanguigno. La flogosi rilevabile a carico della parete vascolare può avere entità trascurabile oppure associarsi a infiltrati granulocitari, distruzione dell'endotelio ed edema.

I fattori che predispongono alla trombosi venosa sono stati descritti originariamente da Virchow nel 1856: stasi venosa, lesioni vascolari, ipercoagulabilità. Esistono quindi numerosi quadri clinici associati a un aumento del rischio di trombosi venosa (Tab. 243-2). La patologia interessa spesso oltre il 50% dei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia ortopedica, soprattutto all'anca o al ginocchio, nonché il 10-40% dei pazienti sottoposti a interventi toracici o addominali. La prevalenza della trombosi venosa profonda risulta particolarmente elevata in presenza di neoplasie a carico di pancreas, polmoni, apparato urogenitale, stomaco e mammella. Circa il 10-20% dei pazienti con trombosi venosa profonda idiopatica ha un tumore o va incontro, in seguito, allo sviluppo di una neoplasia; non esiste accordo sull'opportunità di sottoporre tali soggetti a procedimenti diagnostici intensivi al fine di ricercare il tumore occulto.

Il rischio di trombosi aumenta anche dopo eventi traumatici come la frattura della colonna vertebrale, della pelvi, del femore e della tibia. L'immobilizzazione forzata, indipendentemente dalla patologia di base, costituisce uno dei principali fattori in grado di favorire la comparsa di trom-

TABELLA 243-2 CONDIZIONI ASSOCIATE AD AUMENTO DEL RISCHIO DI TROMBOSI VENOSA

Interventi chirurgici
Ortopedici, toracici, addominali; procedure urogenitali
Neoplasie
Pancreas, polmone, ovaio, testicoli, vie urinarie, mammella, stomaco
Eventi traumatici
Fratture della colonna vertebrale, della pelvi, del femore, della tibia; traumi del midollo spinale
Immobilizzazione prolungata
Infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca congestizia, ictus, convalescenza postoperatoria
Gravidanza
Estrogeni
Terapia sostitutiva o contraccezione
Modulatori selettivi degli estrogeni in terapia sostitutiva
Ipercoagulabilità
Resistenza alla proteina C attivata, mutazioni della protrombina o del gene 20210A, deficit di antitrombina III, di proteina C o di proteina S; anticorpi anticardiolipina; patologie mieloproliferative; disfibrinogenemia; coagulazione intravascolare disseminata
Venulite
Tromboangioite obliterante, malattia di Behçet, omocistinuria
Anamnesi positiva per trombosi venosa profonda

bosi venosa. Da ciò dipende la sua incidenza relativamente elevata nei pazienti colpiti da infarto miocardico acuto o insufficienza cardiaca congestizia. La gravidanza (specialmente nel terzo trimestre e nel mese successivo al parto) e l'uso di contraccettivi orali, terapia sostitutiva ormonale in postmenopausa o modulatori selettivi del recettore degli estrogeni. Una serie di patologie che determinano ipercoagulabilità sistemica può causare trombosi venosa. Tra queste ricordiamo la resistenza alla proteina C attivata (fattore V di Leiden), le mutazioni del gene G20210A della protrombina, il deficit di antitrombina III, proteina C e proteina S, la sindrome antifosfolipidi, il lupus eritematoso sistemico, le patologie mieloproliferative, la disfibrinogenemia e la coagulazione intravascolare disseminata. Altre possibili cause sono rappresentate dalla venulite tipica della tromboangioite obliterante, della malattia di Behçet e dell'omocistinuria.

Trombosi venosa profonda Vedi Cap. 256.

Trombosi venosa superficiale La trombosi delle vene safene o dei loro rami tributari (trombosi venosa superficiale) non si associa al rischio di embolie polmonari o insufficienza venosa cronica. Generalmente fa seguito a procedure di cateterismo venoso o a infusioni endovena, può interessare varici venose e si associa talora a trombosi venosa profonda. Il riscontro di trombosi venosa superficiale migrante caratterizza spesso i pazienti affetti da un carcinoma o da una vasculite (per es., tromboangioite obliterante). La diagnosi differenziale rispetto alla trombosi venosa profonda non comporta problemi particolari; il paziente lamenta la presenza di dolore nell'area interessata dai fenomeni trombotici e all'esame obiettivo si apprezzano arrossamento, calore e un cordone dolente lungo il decorso di una vena superficiale. In alcuni casi l'edema e l'arrossamento coinvolgono anche aree circostanti.

TROMBOSI VENOSA SUPERFICIALE

La terapia contempla fondamentalmente il ricorso a misure di supporto generale; il paziente deve osservare un periodo di riposo assoluto, tenendo l'arto sollevato e applicandovi impacchi caldi. Gli antinfiammatori non steroidei sono utili quali analgesici, ma tendono a mascherare un'eventuale propagazione del trombo. Qualora si osservi trombosi della vena grande safena a livello della coscia, propagantesi in direzione della giunzione safenofemorale, è opportuno somministrare anticoagulanti per impedire al trombo di raggiungere il sistema venoso profondo e, quindi, di determinare l'insorgenza di embolia polmonare.

Vene varicose Le vene varicose si presentano come vene superficiali dilatate e dal decorso tortuoso, la cui comparsa fa seguito ad anomalie strutturali e funzionali delle valvole appartenenti alle vene safene, ad anomalie intrinseche alla parete venosa, a elevata pressione intraluminale oppure, seppur raramente, alla presenza di fistole arterovenose. Si è soliti distinguere fra varici primitive e varici secondarie. Le varici venose primitive originano nel sistema venoso superficiale e presentano un'incidenza più che doppia nelle donne; nel 50% dei pazienti l'anamnesi familiare è positiva per la presenza di varici venose. Le varici venose secondarie conseguono all'insufficienza di vene profonde e vasi perforanti, oppure a occlusione venosa profonda seguita dalla dilatazione di vene superficiali che fungono da circolo collaterale.

Il paziente spesso si preoccupa delle conseguenze estetiche della patologia. La sintomatologia consiste nella presenza di un dolore sordo o di un senso di compressione a livello degli arti inferiori dopo periodi prolungati di stazione eretta, che recede con il sollevamento dell'arto. Il soggetto sente le gambe "pesanti", e talora compaiono forme lievi di edema alle caviglie; varici venose particolarmente estese possono dar luogo a ulcerazioni cutanee in prossimità della caviglia. In alcuni casi si osservano episodi ripetuti di trombosi venosa superficiale, mentre è rara la rottura di una varice seguita da emorragia. La semplice ispezione dell'arto in posizione declive di solito è sufficiente per confermare la presenza di varici venose.

L'approccio terapeutico è, in linea di massima, di tipo conservativo; non di rado la sintomatologia regredisce tenendo periodicamente sollevati gli arti, evitando di assumere a lungo la stazione eretta e ricorrendo all'uso di calze elastiche, che permettono di controbilanciare la pressione idrostatica presente nei vasi venosi. In pazienti selezionati, che presentano sintomi persistenti e ricorrenti episodi di trombosi venose superficiali, e/o sviluppano ulcerazioni della cute, vanno prese in considerazione le procedure ablative, quali la scleroterapia, la radiofrequenza endovenosa o l'ablazione laser, e la chirurgia. La terapia ablativa può essere indicata anche per ragioni estetiche. In presenza di piccole varici sintomatiche è talora indicata la scleroterapia, che consiste nell'iniezione nella varice di un agente sclerosante, seguita dall'applicazione di una fasciatura compressiva. La somministrazione di radiofrequenza percutanea, per via endovenosa, o l'energia laser possono essere usate per il trattamento della grande vena safena incompetente. La terapia chirurgica solitamente comprende la legatura e lo stripping delle vene safene più grandi e più piccole.

Insufficienza venosa cronica L'insufficienza venosa cronica può essere causata da trombosi venosa profonda e/o da forme di insufficienza valvolare. In presenza di trombosi venosa profonda si osservano talora l'ispessimento e l'irrigidimento delle cuspidi delle valvole venose, che di conseguenza non sono più in grado di impedire il reflusso del sangue; la parete vascolare si ispessisce e il vaso diviene rigido. Dopo un episodio di trombosi si verifica spesso un processo di ricanalizzazione, ma nelle vene prossimali di maggior calibro l'ostruzione spesso ha carattere persistente. Forme di insufficienza valvolare secondaria interessano anche valvole in sede distale, in quanto l'aumento della pressione dilata i vasi venosi e allontana le cuspidi valvolari. Sono stati descritti casi di insufficienza valvolare primitiva a livello di vene profonde, non associati a precedenti episodi di trombosi. Il paziente spesso lamenta un dolore sordo che si accentua dopo periodi prolungati di stazione eretta e recede con il sollevamento dell'arto. All'esame obiettivo si rileva l'aumentata circonferenza dell'arto interessato, associata a edemi e varici venose superficiali, nonché a eritemi, dermatite e iperpigmentazione lungo la parte distale dell'arto stesso; in prossimità dei malleoli, mediale e laterale, compaiono talora ulcerazioni cutanee. Non sono rari gli episodi di cellulite recidivante. È bene consigliare al paziente di non rimanere a lungo in piedi o seduto; utile è il sollevamento frequente dell'arto. Nelle ore diurne si dovranno indossare calze elastiche a compressione graduata. Il rispetto di tali prescrizioni deve essere particolarmente scrupoloso qualora insorgano ulcere cutanee. Queste ultime devono essere trattate con applicazioni di bendaggi *wet-to-dry* o con medicazioni occlusive imbevute di idrocolloidi. Le bende compressive disponibili in commercio alla colla di ossido di zinco, calamina, glicerina e gelatina devono essere applicate e sostituite settimanalmente fino alla guarigione. In presenza di ulcere recidivanti ed edemi importanti è indicata la resezione chirurgica dei vasi venosi comunicanti affetti dalla patologia. La chirurgia endoscopica sottofasciale perforante è una metodica minimamente invasiva utilizzata per legare le vene comunicanti incompetenti. Più di rado si ricorre alla valvuloplastica e al bypass delle occlusioni venose.

MALATTIE DEI VASI LINFATICI

I capillari linfatici sono condotti a fondo cieco costituiti da un unico strato di cellule endoteliali; la membrana basale di tali capillari, spesso assente o caratterizzata da ampie fenestrazioni, permette un più facile accesso a proteine e particelle presenti nell'interstizio. I capillari linfatici confluiscono in vasi di calibro maggiore, le cui pareti contengono cellule muscolari lisce e che sono quindi caratterizzati da vasomotilità. I vasi linfatici di medio e piccolo calibro, a loro volta confluiscono in vasi di calibro progressivamente maggiore che drenano nel dotto toracico. La circolazione linfatica contribuisce all'assorbimento dei liquidi interstiziali e alla risposta dell'organismo alle infezioni.

Linfedema Il linfedema può avere natura primitiva o secondaria (Tab. 243-3); la prevalenza di linfedema primitivo è pari a circa 1 caso per 10000 individui. Il linfedema primitivo si associa ad agenesia, ipoplasia od ostruzione dei vasi linfatici; compare spesso in pazienti con sindrome di Turner, sindrome di Klinefelter, sindrome di Noonan, sindrome xantoungueale, lin-

foangectasia intestinale o linfoangiomiomatosi. Le femmine sono colpite più spesso dei maschi. Si distinguono tre forme cliniche: il linfedema congenito, che insorge in epoca neonatale; il linfedema precoce, che insorge con la pubertà; il linfedema tardivo, la cui insorgenza si verifica in genere dopo i 35 anni. Le forme ereditarie di linfedema congenito (malattia di Milroy) e linfedema precoce (malattia di Meige) presentano verosimilmente una trasmissione autosomica dominante a penetranza variabile; più rare sono le forme caratterizzate da trasmissione autosomica recessiva o legata al sesso.

Il linfedema secondario è una condizione patologica dovuta a lesioni od ostruzioni di vasi linfatici precedentemente normali (Tab. 243-3). Episodi ricorrenti di linfangite batterica, in genere secondari a infezioni streptococciche, sono una causa molto frequente di linfedema. A livello mondiale l'eziologia più comune del linfedema secondario è senza dubbio la filariosi (vedi Cap. 211); l'ostruzione dei vasi linfatici può comunque far seguito anche a neoplasie prostatiche o linfomi. La terapia chirurgica o radiante del carcinoma della mammella dà luogo talora a linfedema degli arti superiori. Più raro risulta l'intervento di altri fattori eziologici: tubercolosi, dermatite da contatto, linfogranuloma venereo, artrite reumatoide, gravidanza e forme fittizie secondarie all'applicazione di lacci emostatici.

Il linfedema generalmente non si associa alla presenza di dolore, anche se spesso il paziente lamenta una sensazione cronica di pesantezza alle gambe; non di rado la preoccupazione primaria è di ordine estetico. Il linfedema degli arti inferiori interessa inizialmente il piede per poi estendersi gradualmente all'intero arto. Nelle fasi iniziali l'edema è molle e cede facilmente alla pressione; nello stadio cronico della patologia l'arto presenta un aspetto legnoso, con indurimento e fibrosi tissutale, e spesso non cede alla pressione. L'arto perde la normale conformazione e le dita del piede appaiono squadrate. La diagnosi differenziale del linfedema comprende la trombosi venosa profonda e l'insufficienza venosa cronica; in quest'ultima condizione l'edema presenta minore consistenza e spesso si osservano dermatite da stasi venosa, iperpigmentazione e varici venose superficiali.

Nella valutazione dei pazienti affetti da linfedema è indicato il ricorso a procedure diagnostiche utili a definirne l'eziologia; l'ecografia addominale e pelvica e la tomografia computerizzata consentono di visualizzare eventuali lesioni ostruttive (per es., neoplasie). La risonanza magnetica può evidenziare la presenza di edema nel compartimento epifasciale e identificare linfonodi e vasi linfatici dilatati. Linfoscintigrafia e linfoangiografia sono indicate solo di rado, ma entrambe sono utili per confermare la diagnosi o per definire la natura (primitiva o secondaria) del linfedema. La linfoscintigrafia comporta l'iniezione di una soluzione colloidale contenente tecnezio marcato con radioisotopi nel tessuto sottocutaneo dell'arto colpito, in sede distale rispetto all'area affetta; la linfoangiografia prevede l'incannulamento di un vaso linfatico distale, seguito dall'iniezione di mezzo di contrasto. In presenza di linfedema primitivo si riscontrano assenza, ipoplasia o ectasia dei vasi linfatici; nel linfedema secondario questi vasi si presentano in genere dilatati ed è possibile definire la sede dell'ostruzione.

TABELLA 243-3 CAUSE DI LINFEDEMA

Primitivo	Secondario
Congenito (compresa la malattia di Milroy)	Linfangite recidivante
Linfedema precoce (compresa la malattia di Meige)	Filariosi
Linfedema tardivo	Tubercolosi
	Neoplasie
	Interventi chirurgici
	Terapia radiante

TRATTAMENTO LINFEDEMA

In presenza di linfedema degli arti inferiori è indispensabile che il paziente curi con particolare attenzione l'igiene dei piedi; l'epidermide va mantenuta pulita e per evitare che si secchi è bene usare creme emollienti. La profilassi antibiotica si dimostra spesso utile e tutte le micosi impongono un approccio terapeutico aggressivo. Occorre incoraggiare il paziente a seguire un programma di attività fisica regolare; tenendo l'arto periodicamente sollevato si potrà ridurre l'entità dell'edema. La fisioterapia, comprensiva di massaggi che facilitano il drenaggio linfatico, può risultare molto utile. È indicato anche l'uso di calze elastiche a contenimento graduato, che riducono l'entità del linfedema che si instaura durante la stazione eretta. In alcuni casi si può fare ricorso all'applicazione di dispositivi per la compressione pneumatica intermittente da utilizzare a domicilio. I diuretici sono controindicati in quanto si associano al rischio di deplezione del volume intravascolare e anomalie metaboliche. Sono state sviluppate tecniche di microchirurgia con creazione di anastomosi linfovenose che permettono la ricanalizzazione del flusso linfatico in direzione del sistema venoso.

BIBLIOGRAFIA

CREAGER MA et al (eds): *Vascular Medicine*. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006

FAXON DP et al: Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Executive summary: Atherosclerotic Vascular Disease Conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. Circulation 109:2595, 2004

GOLOMB BA et al: Peripheral arterial disease: Morbidity and mortality implications. Circulation 114:688, 2006

HANKEY GJ et al: Medical treatment of peripheral arterial disease. JAMA 295:547, 2006

HIRSCH AT et al: ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). J Am Coll Cardiol 47:1239, 2006

MCDERMOTT MM et al: The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: The Walking and Leg Circulation Study. Ann Intern Med 136:873, 2002

OLIN JW: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). N Engl J Med 343:864, 2000

ROCKSON SG: Lymphedema. Current Treat Options Cardiovasc Med 8:129, 2006

WHITE C: Clinical practice. Intermittent claudication. N Engl J Med 356:1241, 2007

WIGLEY FM: Clinical practice. Raynaud's phenomenon. N Engl J Med 347:1001, 2002

244 Ipertensione polmonare

Stuart Rich

L'*ipertensione polmonare*, un aumento anomalo della pressione arteriosa polmonare, può essere causata da insufficienza cardiaca sinistra, malattia parenchimale polmonare o vascolare, tromboembolia o da una combinazione di questi fattori. In ogni caso, che sia dovuta a una malattia cardiaca, polmonare o vascolare, l'ipertensione polmonare è di solito caratteristica di una malattia in stadio avanzato. Poiché le cause di ipertensione polmonare sono così varie, prima di iniziare il trattamento è essenziale definirne chiaramente i meccanismi eziologici.

Il termine cuore polmonare (*cor pulmonale*) (vedi Cap. 227) è usato per indicare un ingrandimento del ventricolo destro secondario a una malattia cardiaca o polmonare di base. L'ipertensione polmonare è la causa più comune di cuore polmonare. Le fasi avanzate di cuore polmonare si associano allo sviluppo di scompenso (insufficienza) ventricolare destro.

FISIOPATOLOGIA

Il ventricolo destro risponde a un aumento delle resistenze vascolari polmonari aumentando la propria pressione sistolica, così da preservare la gittata cardiaca. Nel tempo, si osservano cambiamenti cronici nella circolazione polmonare che determinano un progressivo rimodellamento vascolare, il quale può sostenere o favorire l'ipertensione polmonare anche quando il fattore scatenante viene rimosso.

La capacità del ventricolo destro di adattarsi alle aumentate resistenze vascolari è influenzata da diversi fattori, incluse l'età e la rapidità di sviluppo dell'ipertensione polmonare. Per esempio, una tromboembolia polmonare acuta imponente può causare shock e scompenso del ventricolo destro, mentre una malattia tromboembolica cronica di uguale gravità può causare solo una lieve intolleranza allo sforzo. La coesistenza di ipossiemia dovuta a una malattia polmonare o di ischemia miocardica dovuta a una malattia coronarica può ridurre la capacità di compenso del ventricolo. Diversi studi sostengono che l'insufficienza del ventricolo destro si verifica nell'ipertensione polmonare quando il miocardio del ventricolo destro diventa ischemico a causa di eccessive richieste e di un inadeguato flusso coronarico al ventricolo destro. L'esordio clinico dello scompenso ventrico-

lare destro, che solitamente si manifesta con edema periferico, si associa a una prognosi sfavorevole.

DIAGNOSI

Il sintomo più comune attribuibile all'ipertensione polmonare è la dispnea da sforzo. Altri sintomi frequenti sono astenia, angina pectoris, che può riflettere un'ischemia del ventricolo destro, sincope, pre-sincope ed edemi periferici.

L'esame obiettivo evidenzia tipicamente un aumento della pressione venosa giugulare, un polso carotideo di ampiezza ridotta e un impulso palpabile del ventricolo destro. La maggior parte dei pazienti presenta un aumento della componente polmonare del secondo tono, un quarto tono udibile nel lato destro del cuore e rigurgito tricuspidale (vedi Cap. 220). Negli stadi più avanzati della malattia, tendono a verificarsi cianosi periferica e/o edemi declivi.

Esami di laboratorio (Fig. 244-1) La radiografia del torace evidenzia generalmente un aumento di calibro delle arterie polmonari centrali. La valutazione dei campi polmonari può rilevare o meno altre patologie. L'elettrocardiogramma mostra solitamente deviazione a destra dell'asse cardiaco e ipertrofia ventricolare sinistra. L'ecocardiogramma rileva frequentemente un ingrandimento del ventricolo destro e dell'atrio destro, una riduzione delle dimensioni della cavità ventricolare destra e un jet di rigurgito tricuspidale che può essere utilizzato per stimare la pressione sistolica del ventricolo destro. Le prove di funzionalità polmonare sono utili per documentare una sottostante patologia ostruttiva delle vie aeree, mentre la TC ad alta risoluzione è preferibile per diagnosticare una pneumopatia restrittiva. L'ipossiemia e un'anomala capacità di diffusione del monossido di carbonio sono riscontri comuni di ipertensione polmonare dovuta a varie cause. I pazienti con ipertensione polmonare tromboembolica hanno quasi sempre una scintigrafia polmonare perfusoria alterata (vedi Cap. 256). Comunque, diffusi difetti di riempimento, di natura non segmentale, si riscontrano spesso nell'ipertensione polmonare di lunga durata in assenza di tromboembolia. I test di laboratorio dovrebbero includere la ricerca degli anticorpi antinucleo e del virus HIV. A causa dell'elevata frequenza di anomalie tiroidee in pazienti con ipertensione polmonare idiopatica, si raccomanda di valutare periodicamente anche i livelli dell'ormone tireotropo.

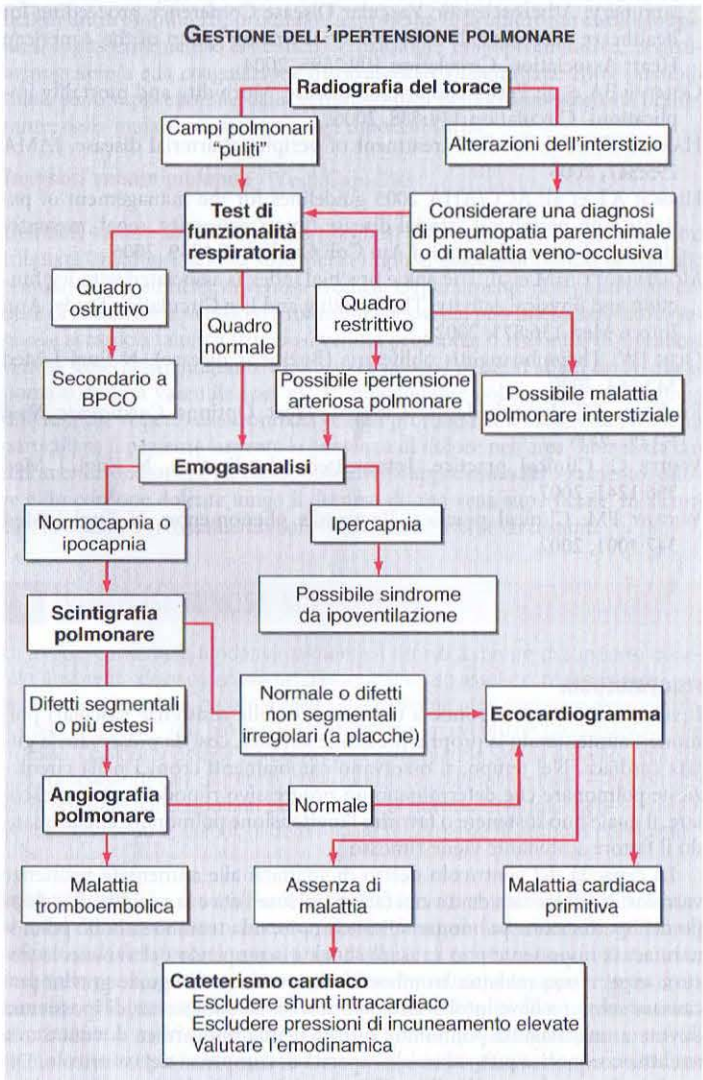


FIGURA 244-1 Algoritmo per la gestione di un paziente con ipertensione polmonare di natura non determinata. BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva. (*Da:* Rich; con modifiche, riproduzione autorizzata.)

Cateterismo cardiaco Questo esame è essenziale per un'accurata misurazione della pressione arteriosa polmonare, della gittata cardiaca e della pressione di riempimento del ventricolo sinistro, oltre che per escludere la presenza di un sottostante shunt cardiaco. Va posta particolare attenzione a misurare le pressioni solo di fine espirazione. Viene inoltre raccomandato che, durante il cateterismo cardiaco, i pazienti con ipertensione arteriosa polmonare siano sottoposti a un test farmacologico con un vasodilatatore polmonare a breve durata d'azione per determinare il livello della reattività vasodilatatrice polmonare (Fig. 244-2). L'ossido nitrico per via inalatoria, l'adenosina e l'epoprostenolo per via endovenosa sembrano avere effetti simili nella riduzione acuta della pressione arteriosa polmonare. L'ossido nitrico viene somministrato, per via inalatoria, a dosi comprese tra 10 e 20 parti per milione. L'adenosina è somministrata alla dose di 50 μg/kg al minuto, aumentando la dose ogni 2 minuti fino all'insorgenza di effetti collaterali. L'epoprostenolo è somministrato a dosi di 2 ng/kg al minuto, aumentate ogni 30 minuti fino alla comparsa di effetti collaterali. I pazienti che rispondono positivamente possono essere solitamente trattati con calcio-antagonisti e hanno una prognosi più favorevole.

IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE

Le cause di ipertensione arteriosa polmonare sono numerose (Tab. 244-1). Le caratteristiche più comuni dal punto di vista istopatologico sono ipertrofia mediale, fibrosi intimale eccentrica e concentrica, trombi ricanalizzati che appaiono come reti fibrose e lesioni plessiformi.

BIOPATOLOGIA

Alla base dell'ipertensione arteriosa polmonare vengono descritte alcune anomalie nelle vie molecolari che regolano le cellule endoteliali vascolari polmonari e quelle della muscolatura liscia . Queste includono l'inibizione dei canali del potassio voltaggio-dipendenti, le mutazioni nel recettore del-

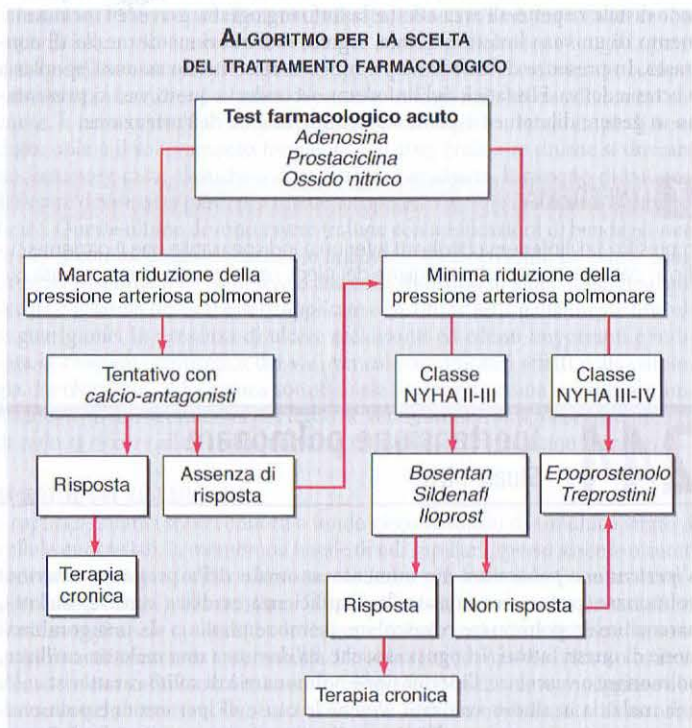


FIGURA 244-2 Algoritmo per la scelta del migliore trattamento farmacologico di un paziente con ipertensione arteriosa polmonare. Una marcata riduzione della pressione in arteria polmonare da test farmacologico acuto è per definizione un abbassamento della pressione arteriosa polmonare media di >10 mmHg con valori finali <40 mmHg. (*Da:* Rich; con modifiche, riproduzione autorizzata.)

TABELLA 244-1 CLASSIFICAZIONE CLINICA DELL'IPERTENSIONE POLMONARE

1. **Ipertensione arteriosa polmonare (IAP)**
   - 1.1. Idiopatica (in passato primitiva)
   - 1.2. Familiare
   - 1.3. Associata a:
     - 1.3.1. Malattie del collagene vascolare
     - 1.3.2. Shunt congenito sistemico-polmonare
     - 1.3.3. Ipertensione portale
     - 1.3.4. Infezione da HIV
     - 1.3.5. Farmaci e tossine
     - 1.3.6. Altro (disturbi tiroidei, glicogenosi, malattia di Gaucher, teleangectasia ereditaria emorragica, emoglobinopatie, disturbi mieloproliferativi, splenectomia)
   - 1.4. Associata a significativa compromissione venosa o capillare
     - 1.4.1. Pneumopatia veno-occlusiva
     - 1.4.2. Emangiomatosi dei capillari polmonari
   - 1.5. Ipertensione polmonare persistente del neonato
2. **Ipertensione polmonare associata a cardiopatia sinistra**
   - 2.1. Cardiopatia atriale o ventricolare sinistra
   - 2.2. Cardiopatia valvolare sinistra
3. **Ipertensione polmonare associata a pneumopatie e/o ipossiemia**
   - 3.1. Pneumopatia ostruttiva cronica
   - 3.2. Pneumopatia interstiziale
   - 3.3. Sindrome dell'apnea da sonno
   - 3.4. Disordini di ipoventilazione alveolare
   - 3.5. Esposizione cronica ad altitudini
   - 3.6. Sviluppo di anomalie
4. **Ipertensione polmonare da malattia trombotica cronica e/o malattia embolica**
   - 4.1. Ostruzione tromboembolica delle arterie polmonari prossimali
   - 4.2. Ostruzione tromboembolica delle arterie polmonari distali
   - 4.3. Embolia polmonare non trombotica (tumore, parassiti, corpi estranei)
5. **Miscellanea**
   - Sarcoidosi, istiocitosi X, linfangiomiomatosi, compressione dei vasi polmonari (adenopatia, tumore, fibrosi mediastinica)

Fonte: G Simonneau et al., Clinical Classification of Polmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43:5S, 2004.

la proteina 2 morfogenesi ossea, un maggiore assorbimento di serotonina nelle cellule con muscolatura liscia, un'aumentata espressione di angiopoietina nelle cellule con muscolatura liscia e un'eccessiva deposizione di trombina dovuta a uno stato pro-coagulante. Ne sembra conseguire una perdita dell'apoptosi delle cellule della muscolatura liscia, con conseguente loro proliferazione ed emergenza di cellule endoteliali resistenti all'apoptosi che possono obliterare il lume vascolare.

IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE IDIOPATICA

L'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (IAPI), già nota come ipertensione polmonare primitiva, non è comune, con un'incidenza stimata di due casi su un milione. Vi è una forte predominanza femminile e nella maggior parte dei casi l'esordio è nella quarta-quinta decade di vita, sebbene il range di età in cui la malattia può comparire spazi dall'infanzia fino a oltre 60 anni.

Si registrano fino al 20% di casi di IAPI familiare, caratterizzati da trasmissione autosomica dominante, da variabilità del periodo d'esordio e da penetranza incompleta. Le caratteristiche cliniche e anatomopatologiche dell'IPAI sporadica e di quella familiare sono identiche. Mutazioni germinative eterozigoti che coinvolgono il gene che codifica per il recettore proteico morfogenetico osseo di tipo 2 (*bone morphogenetic protein receptor 2*, BMPR 2), un membro della superfamiglia dei fattori di crescita trasformante β (TGFβ) sono state riconosciute come base eziologica di molti casi di IPAI familiare. La superfamiglia TGFβ è composta da proteine multifunzionali che determinano diverse reazioni cellulari che veicolano e attivano i recettori di serina/treonina chinasi. La scarsa penetranza di geni suggerisce che altri fattori di rischio o anomalie sono fondamentali per manifestare la malattia clinica. Le mutazioni germinali nel gene chinasi simil-activina e nel gene endoglina, che sono state collegate alla teleangectasia emorragica ereditaria, sono state descritte come coesistenti in alcuni pazienti con IAPI familiare (Fig. 244-3).

STORIA NATURALE

La storia naturale dell'IPAI è incerta, e poiché il sintomo predominante è la dispnea, che può avere un esordio insidioso, la malattia è tipicamente diagnosticata in una fase avanzata del decorso. Prima che venissero introdotte le attuali terapie, la sopravvivenza media era di 2 o 3 anni dal momento della diagnosi. La classe funzionale rimane un importante fattore predittivo di sopravvivenza; i pazienti che appartengono alla classe funzionale IV della New York Heart Association (NYHA) presentano una sopravvivenza media inferiore a 6 mesi. La causa di morte è di solito lo scompenso ventricolare destro, che si manifesta con progressiva ipossiemia, tachicardia, ipotensione ed edema.

T IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE

L'ipertensione arteriosa polmonare comprende una varietà di condizioni che includono la forma idiopatica come riportato nella tabella 244-1. Le autorità sanitarie hanno approvato alcuni trattamenti per l'ipertensione arteriosa polmonare (vedi oltre) senza fare una distinzione tra i differenti tipi. Tuttavia, i medici devono essere consapevoli che l'efficacia e gli effetti collaterali di questi farmaci possono non essere gli stessi in tutti i tipi di ipertensione arteriosa polmonare (Fig. 244-4). Poiché la pressione dell'arteria polmonare nell'ipertensione arteriosa polmonare aumenta marcatamente con l'esercizio, i pazienti dovrebbero essere dissuasi dal partecipare ad attività che richiedano uno sforzo fisico intenso. La terapia diuretica attenua gli edemi periferici e può essere utile nel ridurre il sovraccarico di volume del ventricolo destro in presenza di insufficienza tricuspidale. La valutazione della saturazione d'ossigeno a riposo e sotto sforzo è molto utile, poiché un apporto supplementare di ossigeno aiuta ad alleviare la dispnea e l'ischemia del ventricolo destro nei pazienti in cui la saturazione arteriosa di O_2 è ridotta. La terapia anticoagulante è indicata in tutti i pazienti con ipertensione arteriosa polmonare sulla base di studi retrospettivi e prospettici che dimostrano che il warfarin aumenta in questi casi la sopravvivenza. La dose di warfarin è generalmente titolata per raggiungere un valore di INR tra 2 e 3.

CALCIO-ANTAGONISTI I pazienti che presentano sostanziali riduzioni della pressione arteriosa polmonare in risposta a vasodilatatori ad azione rapida al momento del cateterismo cardiaco (un calo della pressione arteriosa polmonare media >10mmHg e una pressione finale media <40mmHg), devono essere trattati inizialmente con calcio-antagonisti. Tipicamente, è necessario l'impiego di dosi elevate (per es., nifedipina 240 mg/die, o amlodipina 20 mg/die). I pazienti che rispondono positivamente al trattamento presentano di solito un'evidente diminuzione della pressione arteriosa polmonare e delle resistenze vascolari polmonari, che si associa a miglioramento di sintomi, a regressione dell'ipertrofia del ventricolo destro e ad aumento della sopravvivenza che supera i 20 anni. Tuttavia, meno del 20% dei pazienti risponde ai calcio-antagonisti nel lungo termine. Questi farmaci possono essere particolarmente pericolosi se somministrati a pa-

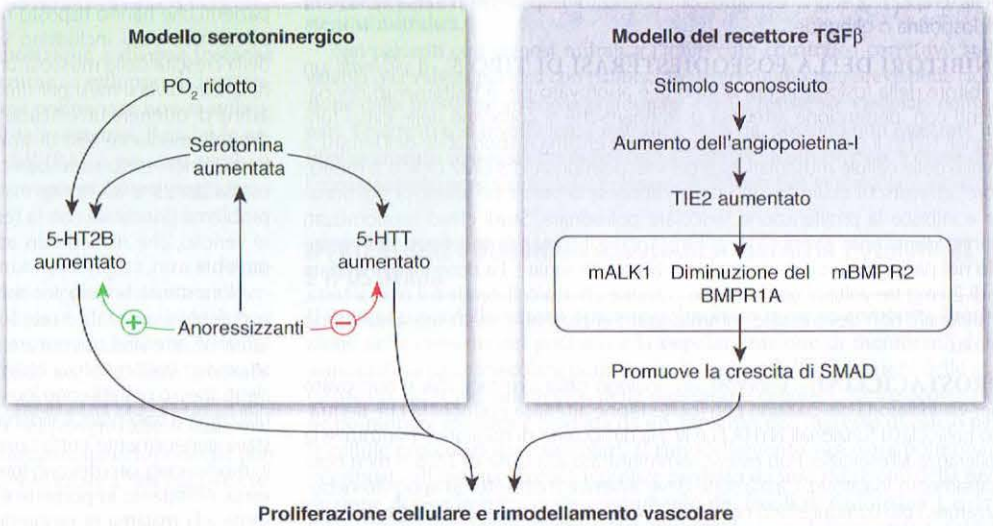


FIGURA 244-3 Modello dei meccanismi che scatenano l'ipertensione arteriosa polmonare. Stimoli esterni, come ipossia e sostanze anoressizzanti, possono stimolare un modello serotoninergico il quale, di concerto con gli stimoli esterni, coinvolgendo il modello del recettore TGFβ, può produrre ipertensione arteriosa polmonare. 5-HT2B, recettore della serotonina; 5-HTT, trasportatore della serotonina; TGFβ, fattore di crescita trasformante β; TIE2, recettore dell'angiopoietina-1; BMPR1A, recettore della proteina-1A della morfogenesi ossea; mBMPR2, forma mutante del recettore della proteina 2 della morfogenesi ossea; mALK1, *activin-receptor-like kinase*. (*Da:* Farber e Loscalzo; riproduzione autorizzata.)

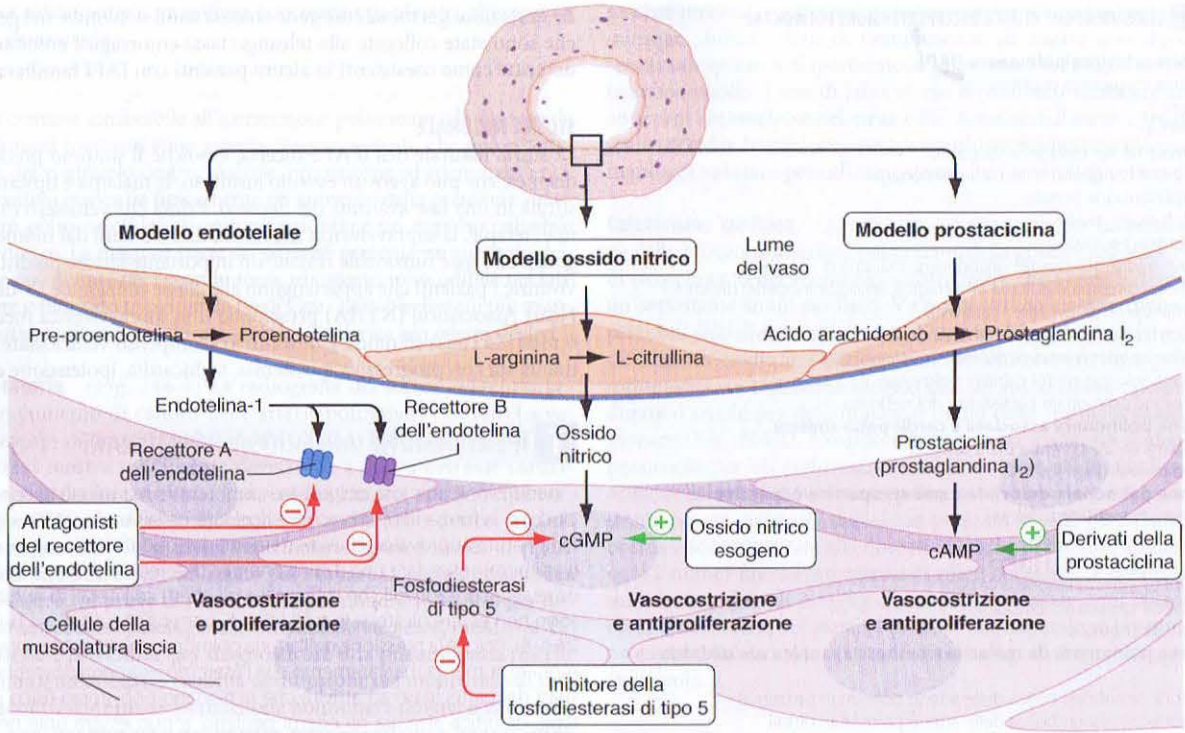


FIGURA 244-4 Terapie finalizzate sui multipli fattori della crescita che sembrano essere coinvolti nell'ipertensione arteriosa polmonare. Non è noto se trattare questi aspetti contemporaneamente possa condurre a risultati migliori. (*Da:* Humbert et al., riproduzione autorizzata.)

zienti che non rispondono alla terapia, poiché possono indurre ipotensione, ipossiemia, tachicardia e peggioramento dello scompenso cardiaco destro. Questi farmaci non sono stati approvati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti.

ANTAGONISTI RECETTORIALI DELL'ENDOTELINA L'antagonista recettoriale dell'endotelina non selettivo *bosentan* è un farmaco per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare approvato per i pazienti che si collocano nelle classi funzionali III e IV NYHA. Uno studio randomizzato ha dimostrato che il bosentan migliora i sintomi e la tolleranza all'esercizio come indicato da un aumento della percorrenza al test del cammino di 6 minuti. La terapia iniziale prevede la somministrazione di 62,5 mg due volte al giorno per il primo mese, con successivo aumento fino a 125 mg sempre due volte al giorno. A causa dell'alta incidenza, associata all'uso del farmaco, di alterazioni degli indici di funzionalità epatica, principalmente un rialzo delle transaminasi, si raccomanda di controllare mensilmente la funzionalità epatica per tutta la durata della terapia. Il bosentan è inoltre controindicato nei pazienti in trattamento con ciclosporina o gliburide.

INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI DI TIPO 5 Il *sildenafil*, un inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5, è approvato per il trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare che si collocano nelle classi funzionali NYHA II e III. La 5-fosfodiesterasi è un enzima responsabile dell'idrolisi, a livello delle cellule muscolari lisce dei vasi polmonari, del GMP ciclico, il mediatore attraverso il quale l'ossido nitrico abbassa la pressione arteriosa polmonare e inibisce la proliferazione vascolare polmonare. Studi clinici randomizzati hanno dimostrato che il sildenafil migliora i sintomi e la tolleranza dell'esercizio nel paziente con ipertensione arteriosa polmonare. La dose raccomandata è di 20 mg tre volte al giorno. Il più comune effetto collaterale è il mal di testa. Il sildenafil non deve essere somministrato ai pazienti che stanno assumendo nitrati.

PROSTACICLINE L'*iloprost*, un analogo della prostaciclina, è approvato per via inalatoria nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare che rientrano nelle classi funzionali NYHA III e IV. Ha dimostrato di migliorare i sintomi e la tolleranza all'esercizio. Può essere somministrato alla dose di 2,5 o 5 mcg ogni trattamento inalatorio. L'inalazione deve avvenire mediante un apposito nebulizzatore. I più comuni effetti collaterali sono il raffreddore e la tosse. A causa della breve emivita (<30 min) è raccomandato ripetere il trattamento spesso, fino a intervalli di 2 ore.

L'*epoprostenolo* è approvato per il trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare che rientrano nelle classi funzionali NYHA III e IV. Studi clinici hanno dimostrato un miglioramento dei sintomi, della tolleranza all'esercizio e della sopravvivenza anche in assenza di reazioni endodinamiche acute al test dei farmaci. Il farmaco può essere somministrato solo per via endovenosa e richiede il posizionamento di un catetere venoso centrale permanente e l'infusione attraverso un sistema a pompa ambulatoriale. I principali effetti collaterali sono rappresentati da vampate di rossore al volto, dolore mandibolare e diarrea, di solito tollerati dalla maggior parte dei pazienti.

Il *treprostilin*, un analogo dell'epoprostenolo, è approvato nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare che si collocano nelle classi funzionali NYHA III e IV. Questo farmaco ha una lunga emivita rispetto all'epoprostenolo (4 ore), è stabile a temperatura ambiente, e può essere somministrato per via endovenosa o sottocutanea attraverso una piccola pompa di infusione che è stata originariamente progettata per l'insulina. I test clinici hanno dimostrato un miglioramento nei sintomi e nella capacità di esercizio. Il problema principale con la somministrazione sottocutanea è il dolore locale al sito di infusione, che ha portato molti pazienti a sospendere la terapia. Gli effetti collaterali sono simili a quelli riscontrati con l'epoprostenolo.

Le prostaclicine endovenose hanno la massima efficacia quando usate nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, e sono spesso efficaci nei pazienti che hanno risposto negativamente a tutti gli altri trattamenti. Le proprietà favorevoli includono vasodilatazione, inibizione piastrinica, inibizione della crescita della muscolatura liscia vascolare, effetti inotropi. In genere sono necessari diversi mesi per titolare la dose dell'epoprostenolo o del treprostilin al fine di ottenere un'efficacia clinica ottimale, che può essere determinata dai sintomi, mediante test di sforzo e cateterizzazione. Le dosi ottimali di questi farmaci non sono state ben definite, ma la dose abituale dell'epoprostenolo oscilla dai 25 ai 40 ng/kg/min, e per il treprostilin dai 50 ai 100 ng/kg/min. Il problema principale con la terapia endovenosa è l'infezione relativa al catetere venoso, che richiede un attento monitoraggio e scrupolosità da parte del paziente.

Nonostante la maggior parte degli studi clinici si sia focalizzata sui pazienti con sintomi avanzati, è raccomandato che ogni paziente con diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare sia sottoposto al trattamento (Fig. 244-2). Anche se nessun trattamento si è dimostrato superiore alla terapia di prima linea, i pazienti spesso preferiscono iniziare con una terapia orale o inalata. Negli studi che utilizzano il bosentan, il sildenafil e l'iloprost, il pieno beneficio clinico si manifestava generalmente entro i primi 2 mesi di terapia. Pazienti che non migliorano in modo adeguato devono interrompere il trattamento e iniziare una terapia diversa. Altrettanto importante è il fatto che ritardare una terapia più efficace consente alla malattia di progredire divenendo meno reattiva. L'uso di questi farmaci in combinazione è diventato comune, ma non ci sono studi clinici randomizzati che avvalorino il vantaggio di queste associazioni.

TRAPIANTO POLMONARE (Vedi anche Cap. 260) Il trapianto polmonare è considerato un possibile trattamento per i pazienti che durante la terapia con prostaciclina per via endovenosa continuano a manifestare uno scompenso cardiaco destro. Risultati accettabili sono stati raggiunti con il trapianto

cuore-polmoni e con quello polmonare mono- o bilaterale. Spesso la disponibilità di organi influenza la scelta della procedura.

PATOLOGIE ASSOCIATE ALL'IPERTENSIONE POLMONARE

COLLAGENOPATIE VASCOLARI

Tutte le patologie del collagene vascolare possono essere associate a ipertensione arteriosa polmonare. Tale complicanza si osserva comunemente nella sindrome CREST (calcinosi, fenomeno di Raynaud, esofagite, sclerodattilia e teleangectasia) e nella sclerodermia (vedi Cap. 316), meno frequentemente nel lupus eritematoso sistemico (vedi Cap. 313), nella sindrome di Sjögren (vedi Cap. 317), nella dermatomiosite, nella polimiosite (vedi Cap. 319) e nell'artrite reumatoide (vedi Cap. 314). È riscontro comune che questi pazienti presentino alcuni elementi di una concomitante fibrosi polmonare interstiziale, nonostante possano non essere evidenti alla radiografia del torace, alla TC o ai test di funzionalità respiratoria. Di conseguenza, tali pazienti tendono a manifestare ipossiemia come caratteristica clinica rilevante, insieme agli altri classici reperti dell'ipertensione polmonare.

Il trattamento è identico a quello dei pazienti con IPAI (vedi sopra), ma risulta meno efficace. Il trattamento dell'ipertensione polmonare, comunque, non influenza la storia naturale della collagenopatia di base.

SHUNT CONGENITI SISTEMICO-POLMONARI

È riscontro comune che ampi shunt cardiaci post-tricuspidali (per es., difetto del setto interventricolare, dotto arterioso pervio) producano una grave ipertensione polmonare (vedi Cap. 229) che tuttavia, seppure in misura minore, può verificarsi anche in presenza di shunt pre-tricuspidali (per es., difetto del setto interatriale, drenaggio venoso polmonare anomalo). In pazienti con shunt non corretti, il quadro clinico comprende aspetti associati allo shunt destro-sinistro, come ipossiemia e cianosi periferica, che peggiorano marcatamente sotto sforzo (vedi Cap. 35). L'ipertensione arteriosa polmonare può manifestarsi dopo anni o anche decenni dalla correzione chirurgica di queste lesioni, nel qual caso non vi sarà uno shunt destro-sinistro associato. Tali pazienti hanno sintomi d'esordio analoghi a quelli con IPAI, ma tendono a presentare una maggiore sopravvivenza a lungo termine. Il trattamento è simile a quello dell'IPAI.

IPERTENSIONE PORTALE

L'ipertensione portale è associata a ipertensione arteriosa polmonare, ma il meccanismo patogenetico rimane sconosciuto. Pazienti con cirrosi avanzata possono presentare uno stato ad alta gittata cardiaca associato a segni d'ipertensione polmonare con scompenso cardiaco destro. Quindi, una gittata cardiaca normale può effettivamente riflettere una grave disfunzione del ventricolo destro. L'eziologia dell'ascite e degli edemi declivi può essere difficile da stabilire in questi pazienti, poiché può essere sia cardiaca sia epatica. Pazienti con ipertensione polmonare lieve che presentavano una risposta favorevole all'epoprostenolo sono stati sottoposti con successo a trapianto di fegato, con miglioramento della malattia vascolare polmonare.

ANORESSIZZANTI

È stata osservata una relazione causale tra esposizione a diverse sostanze anoressizzanti, tra cui l'aminorex e le fenfluramine, e sviluppo di ipertensione arteriosa polmonare. Spesso l'ipertensione polmonare non si svilupperà fino ad anni dopo l'ultima assunzione di tali sostanze. Benché le caratteristiche cliniche siano identiche a quelle dell'IPAI, i pazienti sembrano rispondere meno alla terapia medica e hanno una prognosi peggiore.

MALATTIA POLMONARE VENO-OCCLUSIVA

La malattia polmonare veno-occlusiva è un'entità patologica rara e distinta, presente in meno del 10% dei pazienti a cui viene diagnosticata un'ipertensione polmonare di origine sconosciuta. Dal punto di vista istologico, si manifesta con un'ampia proliferazione intimale e fibrosi delle vene e venule intrapolmonari, che occasionalmente si estende anche al letto arteriolare. L'ostruzione venosa polmonare spiega l'aumento della pressione di incuneamento capillare polmonare che si osserva nei pazienti affetti dalla malattia in fase avanzata. Tali pazienti possono sviluppare un'ortopnea che può simulare uno scompenso ventricolare sinistro. Non esiste a tutt'oggi una terapia ben stabilita per tale condizione.

EMANGIOMATOSI CAPILLARE POLMONARE

L'emangiomatosi capillare polmonare è una forma estremamente rara di ipertensione polmonare. Istologicamente è caratterizzata dalla presenza di vasi sanguigni a parete sottile che infiltrano l'interstizio polmonare e le pareti delle arterie e delle vene polmonari. I sintomi di presentazione sono di solito quelli dell'IPAI, ma spesso la manifestazione clinica principale è l'emottisi. La diagnosi può essere confermata mediante angiografia polmonare. Il decorso clinico è di solito caratterizzato da un progressivo deterioramento che conduce a ipertensione polmonare grave, scompenso cardiaco destro e quindi alla morte. Non esiste alcuna terapia.

IPERTENSIONE VENOSA POLMONARE

L'ipertensione venosa polmonare è il risultato di un'aumentata resistenza al flusso venoso polmonare. Spesso è associata a disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, a malattie che colpiscono il pericardio o le valvole mitrale o aortica, o a patologie rare come il cor triatriatum, il mixoma atriale sinistro, la compressione estrinseca delle vene polmonari centrali da mediastinite fibrosante e la malattia veno-occlusiva polmonare. L'ipertensione venosa polmonare colpisce vene e venule polmonari, determinando una trasformazione arteriosa della lamina elastica esterna, un'ipertrofia mediale e una fibrosi eccentrica focale dell'intima. Le lesioni microcircolatorie includono congestione capillare, edema alveolare focale e dilatazione dei vasi linfatici interstiziali. Sebbene tali lesioni siano potenzialmente reversibili, la loro regressione può durare anni dal momento in cui viene rimossa la causa sottostante. In alcuni pazienti l'ipertensione venosa polmonare scatena una vasocostrizione reattiva nell'albero arterioso polmonare e può causare alterazioni proliferative dell'intima e della media, che possono indurre marcati aumenti della pressione arteriosa polmonare. Clinicamente ciò può causare confusione, in quanto la condizione patologica assume l'aspetto di due processi patologici distinti che si verificano simultaneamente. La distinzione, tuttavia, è importante, in quanto i trattamenti che sono efficaci per l'ipertensione arteriosa polmonare possono portare un peggioramento nei pazienti con ipertensione venosa polmonare

DISFUNZIONE DIASTOLICA VENTRICOLARE SINISTRA

L'ipertensione polmonare secondaria a scompenso diastolico ventricolare sinistro è comune, ma spesso non viene riconosciuta (vedi Cap. 230). Può verificarsi con o senza insufficienza sistolica del ventricolo sinistro. Le cause più comuni sono la cardiopatia ipertensiva, la malattia coronarica, la riduzione della compliance ventricolare sinistra dovuta all'età, al diabete e all'ipossiemia. I sintomi principali sono l'ortopnea e la dispnea parossistica notturna. Molti pazienti rispondono bene a una riduzione della pressione telediastolica del ventricolo sinistro.

VALVULOPATIA MITRALICA

La stenosi e l'insufficienza mitralica rappresentano cause importanti di ipertensione polmonare (vedi Cap. 230). I pazienti presentano spesso una vasocostrizione polmonare sovrapposta che provoca un marcato aumento delle pressioni arteriose polmonari. All'ecocardiogramma è solitamente possibile osservare anomalie evidenti, tra cui l'ispessimento dei lembi mitralici con ridotta mobilità o un'insufficienza mitralica grave, documentata dall'ecocardiografia Doppler (vedi Cap. 222). Al cateterismo cardiaco, il riscontro di un gradiente pressorio tra pressione di incuneamento capillare polmonare e pressione telediastolica del ventricolo sinistro è diagnostico di stenosi mitralica.

Nei pazienti con stenosi mitralica l'intervento chirurgico correttivo sulla valvola o la valvuloplastica con palloncino determinano una prevedibile riduzione della pressione arteriosa polmonare e delle resistenze vascolari polmonari. I pazienti con insufficienza mitralica, tuttavia, possono non mostrare un miglioramento così marcato in risposta all'intervento chirurgico, a causa dell'innalzamento persistente della pressione telediastolica ventricolare sinistra.

IPERTENSIONE POLMONARE ASSOCIATA A MALATTIA POLMONARE E IPOSSIEMIA

Il meccanismo della vasocostrizione polmonare ipossica comporta l'inibizione delle correnti del potassio e la depolarizzazione di membrana della muscolatura liscia vascolare polmonare, in risposta alle alterazioni dello stato ossido-riduttivo sulfidrilico delle membrane cellulari. La vasocostrizione polmonare ipossica è mediata da un aumento dell'ingresso di calcio nelle cellule muscolari lisce vascolari. Il rimodellamento vascolare polmonare in risposta all'ipossia cronica è inoltre mediato da una riduzione della produzione di ossido nitrico, da un aumento dei livelli di endotelina 1 e dall'aumentata espressione dei fattori di crescita derivati dalle piastrine, del fattore di crescita dell'endotelio vascolare e dell'angiotensina II. L'ipossia cronica si associa a una "muscolarizzazione" delle arteriole, con effetti minimi a livello dell'intima; quando ciò si verifica come entità isolata, le alterazioni prodotte sono potenzialmente reversibili.

Sebbene l'ipossia cronica sia una causa riconosciuta di ipertensione polmonare, raramente determina un aumento della pressione arteriosa pol-

monare media superiore a 40 mmHg. La policitemia in risposta all'ipossiemia è un riscontro tipico. L'ipossia si può riscontrare anche insieme ad altre cause di ipertensione polmonare associate ad alterazioni più estese del letto vascolare. Clinicamente l'ipossia tende a esercitare un ulteriore effetto negativo. Nei pazienti con ipossia cronica che hanno un marcato aumento delle pressioni polmonari dovrebbero essere prese in considerazione altre cause di ipertensione polmonare.

BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) in stadio avanzato è una causa frequente di ipertensione polmonare (vedi Cap. 254). Quest'ultima è stata attribuita a molteplici fattori, fra i quali vasocostrizione polmonare ipossica, acidosi, ipercapnia, effetti meccanici dell'aumentato volume del parenchima polmonare sui vasi, perdita dei piccoli vasi del letto vascolare e presenza di aree di distruzione enfisematosa del polmone.

La presenza di ipertensione polmonare nei pazienti con BPCO si associa a una prognosi peggiore. L'unica terapia efficace è la somministrazione di ossigeno. Numerosi e importanti studi clinici hanno documentato che la terapia continuativa con ossigeno attenua in parte la vasocostrizione polmonare e l'ischemia cronica a livello dei letti vascolari polmonari sistemici, migliorando la sopravvivenza. L'ossigenoterapia a lungo termine è indicata se la concentrazione di ossigeno arterioso a riposo è inferiore a 55 mmHg.

PNEUMOPATIE INTERSTIZIALI

L'ipertensione polmonare dovuta a malattie polmonari interstiziali si associa spesso all'obliterazione del letto vascolare polmonare secondaria a distruzione e a fibrosi del parenchima polmonare (vedi Cap. 255) Inoltre, l'ipossiemia e la vasculopatia polmonare sono fattori aggravanti. Un gran numero di pazienti ha una fibrosi polmonare a eziologia sconosciuta. La pneumopatia interstiziale si associa spesso alle collagenopatie. Un numero consistente di pazienti presenta fibrosi polmonare di eziologia sconosciuta. I pazienti hanno solitamente un'età superiore a 50 anni e riferiscono un esordio subdolo, con dispnea ingravescente e tosse per un periodo che varia da mesi ad anni. È insolito che la media della pressione arteriosa polmonare superi i 40 mmHg. Nessuno dei trattamenti medici disponibili per l'ipertensione arteriosa polmonare si è dimostrato efficace in questi pazienti, e il loro uso può peggiorare l'ipossiemia.

DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO

L'incidenza dell'ipertensione polmonare nello scenario dell'*apnea ostruttiva del sonno*, una condizione assai comune (vedi Cap. 259), sembra essere <20% ed è generalmente in forma lieve. Alcuni pazienti, tuttavia, presentano una forma grave di ipertensione polmonare, congiuntamente a un'apnea notturna, che può o non può essere collegata. È consigliabile che l'apnea da sonno e l'ipertensione arteriosa polmonare siano trattate come problemi coesistenti.

IPOVENTILAZIONE ALVEOLARE

L'ipertensione polmonare può svilupparsi in pazienti con ipoventilazione cronica e ipossia secondarie a malformazioni toracovertebrali. I sintomi progrediscono lentamente e in relazione al livello di ipossiemia (vedi Cap. 258). Nei pazienti in stadio avanzato sono state utilizzate con successo la ventilazione a pressione positiva intermittente e la somministrazione di ossigeno.

L'ipertensione polmonare secondaria a ipossiemia può essere presente anche in pazienti con malattie neuromuscolari, come conseguenza di una debolezza generalizzata dei muscoli respiratori, così come nei pazienti con paralisi diaframmatica. Quest'ultima è di solito la conseguenza di un trauma a livello del nervo frenico. Una paralisi diaframmatica bilaterale non traumatica può non essere diagnosticata finché non compaiono insufficienza respiratoria o ipertensione polmonare.

IPERTENSIONE POLMONARE DOVUTA A MALATTIA TROMBOEMBOLICA

TROMBOEMBOLIA POLMONARE ACUTA

Vedi Cap. 256.

IPERTENSIONE POLMONARE TROMBOEMBOLICA CRONICA

I pazienti con tromboembolia polmonare acuta trattati adeguatamente con una terapia anticoagulante orale a base di warfarin di solito non sviluppano un'ipertensione polmonare cronica. Tuttavia, in un piccolo gruppo di pazienti vi può essere un'incompleta fibrinolisi del tromboembolo, che conduce a organizzazione e ricanalizzazione incomplete, con conseguente ostruzione cronica del letto vascolare polmonare. L'entità dell'ipertensione polmonare da tromboembolia cronica è stata ben caratterizzata e spesso simula l'ipertensione arteriosa polmonare. In molti di questi pazienti, l'iniziale evento tromboembolico non era stato riconosciuto o trattato. Molti di questi pazienti hanno disordini trombofilici soggiacenti, come il lupus anticoagulante/sindrome degli anticorpi anticardiolipina, la mutazione dei geni protrombinici, il fattore V di Leiden (vedi Cap. 111).

Diagnosi L'esame obiettivo evidenzia i reperti tipici dell'ipertensione polmonare, ma può comprendere anche soffi udibili a livello dei campi polmonari, che hanno origine dal flusso sanguigno attraverso i vasi parzialmente occlusi. La scintigrafia polmonare perfusoria o la tomografia computerizzata spirale con mezzo di contrasto rilevano di solito la presenza di tromboemboli. Tuttavia, per determinare la localizzazione precisa e l'estensione della tromboembolia, e quindi stabilire la potenziale operabilità, è necessario eseguire un'angiografia polmonare.

TERAPIA IPERTENSIONE POLMONARE CRONICA E TROMBOEMBOLIA

La tromboendoarterectomia polmonare è il trattamento chirurgico d'elezione nei pazienti i cui trombi siano accessibili alla rimozione chirurgica. La mortalità intraoperatoria è abbastanza elevata, intorno al 12% nei centri specializzati. Coloro che sopravvivono all'intervento e che ottengono un buon risultato possono aspettarsi un miglioramento della classe funzionale e della tolleranza allo sforzo fisico. La terapia anticoagulante con warfarin per tutta la vita è assolutamente raccomandata. La terapia trombolitica è raramente d'aiuto in pazienti con ipertensione polmonare tromboembolica cronica e può anzi esporli a un aumentato rischio di sanguinamento senza benefici effettivi. I pazienti che non sono operabili hanno una prognosi infausta.

ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI

Le anomalie del sistema cardiovascolare sono uno degli aspetti prominenti nello spettro clinico dell'anemia a cellule falciformi (o drepanocitica), che comprende anche l'ipertensione polmonare. L'eziologia è multifattoriale e include l'emolisi, l'alterata biodisponibilità dell'ossido di azoto, l'ipossiemia, la tromboembolia, l'alta gittata cardiaca cronica e la malattia epatica cronica. A prescindere dal(i) meccanismo(i), la presenza dell'ipertensione polmonare nei pazienti con anemia drepanocitica è associata a un alto grado di morbilità e mortalità. L'utilizzo di una terapia specifica per l'anemia drepanocitica sembra ridurre la morbilità. L'uso di farmaci per curare l'ipertensione polmonare è in fase di sperimentazione clinica, ma la loro efficacia è tuttora sconosciuta.

ALTRE PATOLOGIE CHE COINVOLGONO DIRETTAMENTE I VASI POLMONARI

SARCOIDOSI

La sarcoidosi può causare una grave ipertensione polmonare, come risultato di un grave e cronico coinvolgimento fibrocistico del parenchima polmonare (vedi Cap. 322). Di conseguenza, i pazienti con sarcoidosi che presentino dispnea ingravescente e caratteristiche tipiche dell'ipertensione polmonare devono essere sottoposti a un'attenta valutazione. Esiste un sottogruppo di pazienti affetti da sarcoidosi che presenta una forma grave di ipertensione polmonare, ritenuta espressione di un coinvolgimento diretto dei vasi polmonari. Molti di questi pazienti rispondono positivamente alla somministrazione endovenosa di epoprostenolo.

SCHISTOSOMIASI

Pur essendo una malattia estremamente rara nel Nord America, la schistosomiasi è una delle cause più comuni di ipertensione polmonare nel mondo. Lo sviluppo di ipertensione polmonare si verifica quasi sempre in una situazione di patologia epatosplenica e di ipertensione portale. Le uova di schistosoma possono embolizzare dal fegato ai polmoni, dove danno luogo a una reazione vascolare polmonare di tipo infiammatorio e ad alterazioni croniche. La diagnosi è confermata dal riscontro, piuttosto difficoltoso, delle uova del parassita nelle urine o nelle feci dei pazienti sintomatici. L'efficacia delle terapie per l'ipertensione polmonare in questi pazienti non è nota.

INFEZIONE DA HIV

Il meccanismo attraverso cui l'infezione da HIV produce l'ipertensione polmonare non è noto (vedi Cap. 182). Sebbene sia insolito che l'infezione da HIV provochi l'ipertensione polmonare, il marcato aumento a livello mon-

diale nella diffusione dell'infezione da HIV potrebbe avere un significativo impatto sulla frequenza che queste due entità hanno quando si manifestano in combinazione. La valutazione e i trattamenti sono identici a quelli per l'IAPI. Il trattamento per l'infezione da HIV non sembra influenzare la gravità o la storia naturale alla base dell'ipertensione polmonare.

BIBLIOGRAFIA

DILLER GP, GATZOULIS MA: Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. Circulation 115:1039, 2007

FARBER HW, LOSCALZO J: Pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 351:1655, 2004

GALIE N, RUBIN LJ (eds): Pulmonary arterial hypertension. Epidemiology, pathobiology, assessment and therapy. J Amer Coll Cardiol 43:supplement S, 2004

HUMBERT M et al: Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 351:1425, 2004

PENALOZA D, ARIAS-STELLA J: The heart and pulmonary circulation at high altitudes: Healthy highlanders and chronic mountain sickness. Circulation 115:1132, 2007

RAVIPATI G et al: Type 5 phosphodiesterase inhibitors in the treatment of erectile dysfunction and cardiovascular disease. Cardiol Rev 15:76, 2007

RICH S, MCLAUGHLIN VV: Pulmonary hypertension, in *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine,* 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2008

RICHTER A et al: Impaired transforming growth factor-beta signaling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 170:1340, 2004

SITBON O et al: Long term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 111:3105, 2005

SEZIONE 1 DIAGNOSI DELLE MALATTIE RESPIRATORIE

245 Approccio al paziente con malattie dell'apparato respiratorio

David A. Lipson, Steven E. Weinberger

I pazienti con patologie dell'apparato respiratorio giungono all'osservazione del medico per la presenza di sintomi, di segni radiologici o di entrambi. Questi segni o sintomi conducono spesso a ipotizzare una serie di possibilità diagnostiche; la diagnosi differenziale viene quindi perfezionata sulla base di informazioni addizionali fornite dall'esame obiettivo, dalle prove di funzionalità respiratoria, da ulteriori esami radiologici e dalla broncoscopia. Questo capitolo tratterà l'approccio al paziente con patologia respiratoria sulla base delle principali modalità di presentazione clinica; mediante l'anamnesi, l'esame obiettivo e la radiografia del torace. **Le prove di funzionalità respiratoria e gli altri studi diagnostici saranno discussi rispettivamente nel capitolo 246 e nel capitolo 247.**

PRESENTAZIONE CLINICA

Anamnesi La dispnea (difficoltà di respiro) e la tosse sono sintomi frequentemente accusati dal paziente con malattie respiratorie al momento della visita. Sintomi meno comuni sono l'emottisi (emissione di sangue con i colpi di tosse) e il dolore toracico, spesso di tipo pleuritico.

DISPNEA (vedi anche Cap. 33) Quando si valuta un paziente con dispnea, la prima cosa da chiarire è in quanto tempo si è manifestato il sintomo. I pazienti precedentemente in buona salute che sviluppano *acutamente* difficoltà di respiro (nell'arco di minuti o giorni) possono presentare una malattia acuta delle vie aeree sia superiori sia intratoraciche (per es., edema laringeo o asma acuta, rispettivamente), del parenchima polmonare (edema polmonare acuto cardiogeno o non cardiogeno o un processo infettivo acuto quale la polmonite batterica), dello spazio pleurico (uno pneumotorace), o della vascolarizzazione polmonare (un'embolia polmonare). Una presentazione *di tipo subacuto* (in un periodo di giorni o settimane) suggerisce una riacutizzazione di una patologia delle vie aeree preesistente (asma; bronchite cronica), un'infezione parenchimale a lenta progressione (polmonite da *Pneumocystis jiroveci* in pazienti con AIDS; polmoniti micobatteriche o fungine); un processo polmonare non infettivo che evolve a un ritmo relativamente lento (granulomatosi di Wegener; polmonite eosinofila; bronchiolite obliterante con polmonite organizzativa criptogenica ecc.), patologie neuromuscolari (sindrome di Guillan-Barré, miastenia gravis), malattie della pleura (versamento pleurico di varia origine) o cardiopatie croniche (insufficienza cardiaca congestizia). Una presentazione *di tipo cronico* (in un periodo di mesi o anni) è spesso suggestiva di broncopneumopatia cronica ostruttiva, interstiziopatia polmonare cronica o cardiopatia cronica. Le malattie croniche che interessano le vie aeree (la broncopneumopatia cronica ostruttiva e anche l'asma) sono caratterizzate dall'alternanza di periodi di riacutizzazione e di remissione della sintomatologia. Di solito questi pazienti attraversano periodi in cui la dispnea è tale da limitare pesantemente le loro attività quotidiane, alternati ad altri in cui la sintomatologia è limitata o assente. Al contrario, molte malattie del parenchima polmonare sono caratterizzate da lenta ma inesorabile progressione. I sintomi respiratori cronici possono inoltre essere multifattoriali in origine, poiché i pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica possono anche presentare una concomitante malattia cardiaca.

ALTRI SINTOMI RESPIRATORI La presenza di *tosse* (Cap. 34) è indicativa di una malattia polmonare in atto, anche se di per sé non è utile nella diagnostica differenziale. La presenza di espettorato, in associazione con la tosse, è suggestiva di una patologia delle vie aeree e si riscontra nell'asma bronchiale, nella bronchite cronica e nelle bronchiectasie.

L'*emottisi* (Cap. 34) può conseguire a patologie delle vie aeree, del parenchima polmonare o dei vasi. Le malattie delle vie aeree possono essere di natura infiammatoria (bronchite acuta o cronica; bronchiectasie; fibrosi cistica) o neoplastica (carcinoma bronchiale o carcinoidi bronchiali). Le malattie parenchimali in grado di causare emottisi possono essere sia localizzate (polmonite, ascesso polmonare, tubercolosi o infezione da *Aspergillus*) sia diffuse (sindrome di Goodpasture, emosiderosi polmonare idiopatica). Le patologie vascolari potenzialmente associate a emottisi includono la tromboembolia polmonare e le malformazioni arterovenose polmonari.

Il *dolore toracico* (Cap. 13) prodotto dalle patologie dell'apparato respiratorio è in genere secondario all'interessamento della pleura parietale. Di conseguenza si accentua caratteristicamente con gli atti del respiro e viene spesso definito pleuritico. Ne sono esempi le patologie primitive della pleura, di natura infiammatoria o neoplastica, nonché le patologie parenchimali polmonari che si estendono fino alla superficie pleurica, come per esempio la polmonite o l'infarto polmonare.

ULTERIORI INFORMAZIONI ANAMNESTICHE Il medico dovrebbe indagare accuratamente sull'esistenza di eventuali fattori di rischio correlati alle patologie respiratorie, in modo da garantire una raccolta completa dei dati anamnestici. L'esistenza di una storia, sia presente che passata, di esposizione al fumo di tabacco, specie di sigaretta, dovrebbe essere indagata in tutti i pazienti. È necessario chiedere con precisione la durata dell'esposizione al fumo (anni), l'intensità (cioè il numero di sigarette al giorno) e, nel caso in cui il paziente abbia smesso di fumare, l'intervallo di tempo trascorso dal momento dell'interruzione. Infatti, negli ex fumatori il rischio di sviluppare un carcinoma polmonare diminuisce progressivamente nel decennio successivo alla cessazione del fumo, così come l'importante deterioramento funzionale tipico dei fumatori (superiore a quello normalmente osservato con l'età). Anche se la broncopneumopatia cronica ostruttiva e le neoplasie rappresentano le due principali complicanze respiratorie dell'abitudine al fumo, altre patologie (come lo pneumotorace spontaneo, la bronchiolite respiratoria/pneumopatia interstiziale, l'istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans e le emorragie polmonari nella sindrome di Goodpasture) sono correlate al fumo di sigaretta. È molto importante ricercare anche una significativa esposizione al fumo passivo, sia nell'ambiente domestico che in quello lavorativo, poiché anche questa può rappresentare sia un fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasie sia un fattore irritante per le vie aeree.

Il paziente potrebbe essere stato esposto ad altre sostanze inalate che agiscono per tossicità sia diretta sia mediata da meccanismi immunitari (Capp. 249 e 250). Tali esposizioni possono realizzarsi durante le ore lavorative, ma anche durante il tempo libero; è quindi estremamente importante raccogliere una dettagliata anamnesi lavorativa e personale, non trascurando possibili esposizioni dannose correlate a particolari hobby o all'ambiente domestico. Tra i più importanti agenti inalati vi sono le polveri inorganiche che sono associate alla comparsa di pneumoconiosi (fibre di asbesto, polveri di silicio) e gli antigeni organici correlati alle polmoniti da ipersensibilità (soprattutto antigeni derivati da muffe o proteine animali). L'asma, che è più frequente nelle donne, va spesso incontro a episodi di riacutizzazione in seguito all'esposizione ad allergeni ambientali (provenienti da acari della polvere, da forfora di animali domestici e scarafaggi e da pollini nell'ambiente esterno) o può essere causata da un'esposizione lavorativa (diisocianati). È possibile risalire alla esposizione di particolare agenti infettivi sulla base del possibile contatto con individui portatori di talune infezioni respiratorie (specialmente la tubercolosi), ovvero del soggiorno in aree con particolari endemie (istoplasmosi, coccidioidomicosi, blastomicosi).

È necessario accertare, inoltre, la pregressa presenza di malattie non respiratorie concomitanti e valutare le loro eventuali terapie e i fattori di rischio associati, dal momento che possono predisporre all'insorgenza di complicanze respiratorie infettive e non. Gli esempi più frequenti sono rappresentati dalle patologie reumatiche sistemiche con interessamento del parenchima polmonare o della pleura (Cap. 314), dalle neoplasie che metastatiz-

zano ai polmoni, dalle alterazioni dei meccanismi di difesa immunitaria e dalle infezioni secondarie che si realizzano in corso di deficit di immunoglobuline o di neoplasie ematologiche. Di grande rilevanza è anche la ricerca di fattori di rischio per l'AIDS, non solo perché il polmone è la sede più comune delle infezioni che definiscono la presenza di AIDS conclamato, ma anche perché può essere coinvolto dalle complicanze non infettive dell'AIDS (Cap. 182). Una terapia per patologie non respiratorie può essere associata a complicanze a carico dell'apparato respiratorio, sia per una compromissione dei meccanismi di difesa dell'ospite (farmaci immunosoppressori, chemioterapia antineoplastica) con conseguenti infezioni, sia per un'azione diretta sul parenchima polmonare (chemioterapia antineoplastica, terapia radiante o trattamento con altri farmaci come l'amiodarone) o sulle vie aeree (agenti beta-bloccanti che causano ostruzione delle vie aeree, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina che causano tosse) (Cap. 249).

L'anamnesi familiare è particolarmente importante nella valutazione di patologie a componente genetica, come la fibrosi cistica, il deficit di α_1-antitripsina, l'ipertensione polmonare, la fibrosi polmonare e l'asma.

Esame obiettivo I principi generali dell'ispezione, palpazione, percussione e auscultazione sono applicabili all'esame dell'apparato respiratorio. Tuttavia l'esame obiettivo dovrebbe essere diretto non solo ad accertare la presenza di anomalie dei polmoni e del torace, ma anche a riconoscere altri reperti che possono suggerire indirettamente la presenza di una malattia polmonare.

L'*ispezione* valuta la frequenza e il tipo di respirazione, nonché la simmetria e l'espansibilità degli emitoraci. Una respirazione particolarmente frequente, faticosa e associata all'impegno dei muscoli respiratori accessori indica, in genere, un incremento della richiesta respiratoria o un aumento del lavoro respiratorio. L'espansione asimmetrica del torace può essere determinata da un processo che colpisce un solo polmone, come l'ostruzione di un bronco di grosso calibro, una patologia pleurica o parenchimale unilaterale, oppure la paralisi unilaterale del nervo frenico. Tra le anomalie della gabbia toracica valutabili ispettivamente vanno ricordate la cifoscoliosi e la spondilite anchilosante, che possono alterare la compliance della gabbia toracica aumentando il lavoro respiratorio e causando, quindi, dispnea.

La *palpazione* consente di valutare la simmetria dell'espansione toracica, confermando in genere i reperti ispettivi. Le vibrazioni prodotte dal suono della voce vengono trasmesse alla parete toracica e possono essere apprezzate dalla mano dell'esaminatore che può, in tal modo, valutare la presenza, l'assenza e la simmetria del fremito vocale tattile. La trasmissione delle vibrazioni è ridotta o assente in presenza di liquido pleurico interposto tra i polmoni e la parete toracica o di ostruzioni endobronchiali che alterino la trasmissione dei suoni. Al contrario, la presenza di un'area di consolidamento polmonare migliora la trasmissione delle vibrazioni alla parete toracica sovrastante. La palpazione può anche consentire di individuare aree di dolorabilità focale, come si osserva per esempio nella costocondrite o in caso di frattura costale.

La *percussione* valuta la relativa ottusità o risonanza del tessuto sottostante la parete toracica. Il normale suono evocato alla percussione è chiamato suono chiaro polmonare. La presenza di un'area di consolidamento polmonare o di un versamento pleurico determina una riduzione dell'intensità del suono, che diventa ottuso, mentre la presenza di aria nel cavo pleurico produce un suono timpanico.

All'*auscultazione* l'esaminatore deve valutare la qualità e l'intensità del rumore respiratorio e verificare la presenza di rumori aggiunti o accidentali. Il normale rumore respiratorio, auscultabile allo stetoscopio alla periferia del polmone, viene definito *murmure vescicolare* e viene percepito più chiaramente e per una durata maggiore durante l'inspirazione. Nei casi in cui la trasmissione dei suoni sia ostacolata dalla presenza di un'ostruzione endobronchiale, oppure di aria o di liquido nel cavo pleurico, i suoni respiratori risultano indeboliti o assenti. In presenza di un consolidamento polmonare la trasmissione del suono è aumentata, i rumori di *respiro bronchiale* sono apprezzabili all'auscultazione diversi qualitativamente e più pronunciati nella fase espiratoria. La trasmissione dei suoni può essere valutata, inoltre, auscultando le parole pronunciate o bisbigliate: gli addensamenti polmonari ne migliorano la percezione realizzando, rispettivamente, la *broncofonia* e la *pettoriloquia sussurrata*. Il riscontro di una particolare risonanza della voce trasmessa, che assume un timbro nasale o belante, costituisce il reperto di *egofonia*.

I principali rumori aggiunti (patologici) sono rappresentati dai rumori crepitanti (rantoli), dai sibili e dai ronchi. I *rantoli crepitanti* sono rumori discontinui, tipicamente inspiratori, che si producono quando gli alveoli e le piccole vie aeree si aprono o si chiudono durante la respirazione e in genere sono associati alla presenza di interstiziopatie polmonari, di microatelettasie o di liquido all'interno degli alveoli. I *sibili*, che sono generalmente più evidenti durante l'espirazione, riflettono l'oscillazione della parete delle vie aeree in presenza di una limitazione al flusso dell'aria (quale si determina per broncospasmo, edema o collasso delle vie aeree, ostruzione endoluminale da secrezioni o neoplasie). Il termine *ronchi* viene applicato a suoni che si producono in presenza di liquido nel lume delle vie aeree; l'interazione tra il liquido e l'aria in movimento genera un suono vibratorio a bassa tonalità. Altri rumori aggiunti sono gli sfregamenti pleurici e lo stridore. Il timbro crepitante dello *sfregamento pleurico* segnala la presenza di un'infiammazione dei foglietti pleurici che sfregano l'uno contro l'altro durante le fasi respiratorie. Lo *stridore*, che è apprezzabile prevalentemente durante l'inspirazione, si genera per il passaggio dell'aria attraverso un restringimento delle vie aeree superiori, come avviene nel "croup" infantile.

Nella **tabella 245-1** sono riassunti i reperti obiettivi riscontrabili nelle più comuni patologie dell'apparato respiratorio.

Come accennato, è d'obbligo procedere, nei pazienti con patologie dell'apparato respiratorio, a un *meticoloso esame obiettivo generale*. Si dovrebbero ricercare linfoadenopatie cervicali o sovraclavicolari. Nei pazienti con ritenzione acuta di anidride carbonica e ipossiemia è possibile il riscontro di disturbi dello stato di coscienza, fino al coma. Macchie scure sulle dita possono essere rivelatrici di una spiccata abitudine al fumo. Nei pazienti con polmonite da aspirazione o ascesso polmonare possono essere presenti infezioni dentarie e/o gengivali.

La presenza di ippocratismo digitale può essere riscontrata in corso di carcinoma polmonare, interstiziopatie e infezioni croniche, come bronchiectasie, ascessi polmonari o empiemi pleurici. Le dita a bacchetta di tamburo sono osservabili, inoltre, nelle cardiopatie congenite associate a shunt destra-sinistra e in una grande varietà di patologie infettive o infiammatorie croniche, come le malattie infiammatorie intestinali e l'endocardite. Numerose malattie sistemiche, come il lupus eritematoso sistemico, la sclerodermia e l'artrite reumatoide, possono presentare complicanze polmonari, sebbene le manifestazioni cliniche e i reperti obiettivi più rilevanti non siano in genere primitivamente correlati all'apparato respiratorio. Per contro, in patologie che colpiscono principalmente il polmone, come la sarcoidosi, si osservano reperti obiettivi non correlati all'apparato respiratorio, quali segni oculari (uveite, granuloma congiuntivale) o cutanei (eritema nodoso, granuloma cutaneo).

RADIOGRAFIA DEL TORACE

La radiografia del torace è un esame molto importante nella valutazione di pazienti che lamentano sintomi respiratori e in alcuni casi può fornire la

TABELLA 245-1 REPERTI OBIETTIVI TORACICI IN ALCUNE CONDIZIONI CLINICHE COMUNI

Condizione	Percussione	Fremito vocale tattile	Rumori respiratori	Trasmissione della voce	Rumori aggiunti
Normale	Suono chiaro polmonare	Normale	Murmure vescicolare	Normale	Assenti
Area di consolidamento o atelettasia (con bronco pervio)	Ottusità	Aumentato	Soffio bronchiale	Broncofonia, pettoriloquia sussurrata, egofonia	Rantoli crepitanti
Area di consolidamento o atelettasia (con bronco ostruito)	Ottusità	Ridotto	Ridotti	Ridotta	Assenti
Asma bronchiale	Suono chiaro polmonare	Normale	Murmure vescicolare	Normale	Sibili
Interstiziopatia	Suono chiaro polmonare	Normale	Murmure vescicolare	Normale	Rantoli crepitanti
Enfisema	Iperfonesi	Ridotto	Ridotti	Ridotta	Assenti o sibili
Pneumotorace	Iperfonesi	Ridotto	Ridotti	Ridotta	Assenti
Versamento pleurico	Ottusità	Ridotto	Ridotti[a]	Ridotta[a]	Assenti o sfregamenti pleurici

[a] Talvolta il collasso del polmone sottostante può aumentare la trasmissione dei suoni.
Fonte: Weinberger; autorizzata con modifiche.

dimostrazione iniziale della presenza di una patologia respiratoria in pazienti del tutto asintomatici. Forse l'esempio più comune è rappresentato dal riscontro di uno o più noduli o masse polmonari in soggetti che hanno eseguito l'esame per motivi occasionali.

In genere il quadro radiologico indirizza verso un certo numero di possibilità diagnostiche (Cap. e24). Una zona di opacizzazione localizzata del parenchima polmonare può essere definita come nodulo (generalmente <3 cm di diametro), massa (generalmente ≥3 cm di diametro) o infiltrato. Una malattia diffusa con aumento dell'opacizzazione è di solito caratterizzata da un quadro di tipo alveolare, interstiziale o nodulare. Viceversa, le ipertrasparenze possono essere localizzate (cisti e bolle) o diffuse, come si verifica nell'enfisema polmonare. La radiografia del torace, inoltre, è particolarmente utile nella valutazione delle patologie della pleura, soprattutto di quelle che si manifestano con la presenza di aria o di liquido nel cavo pleurico. Un'alterazione dell'immagine ilare e/o mediastinica può suggerire la presenza di una massa o di una linfoadenopatia.

Nella tabella 245-2 sono riassunte le diagnosi più rappresentative suggerite da alcuni comuni quadri radiologici e un atlante delle radiografie del torace e altre immagini toraciche possono essere trovate nel capitolo e24.

Valutazione diagnostica addizionale Per una valutazione più approfondita delle lesioni radiologiche, viene eseguita sempre più frequentemente la tomografia computerizzata (TC) del torace (vedi Figg. 247-1, 247-2, 255-1, 255-2, 262-3). Tale metodica è più sensibile dell'esame radiologico standard nell'identificazione di tenui alterazioni e può, in alcune patologie, suggerire la diagnosi sulla base di particolari aspetti. **Ulteriori informazioni sull'impiego di altre metodiche, come la risonanza magnetica (RM), la scintigrafia, l'ecografia e l'angiografia, sono fornite nel capitolo 247.**

La presenza di un'alterazione della funzione polmonare secondaria a una patologia respiratoria può essere valutata obiettivamente con le prove di funzionalità respiratoria, mentre gli effetti sugli scambi gassosi possono essere studiati con l'emogasanalisi arteriosa e l'ossimetria (Cap. 246). Nell'ambito delle prove di funzionalità respiratoria, la misurazione dei flussi espiratori forzati consente di accertare la presenza di un disturbo funzionale di tipo ostruttivo compatibile con malattie che alterano la struttura o la funzionalità delle vie aeree, come l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva. La misurazione dei volumi polmonari permette di identificare i disturbi funzionali di tipo restrittivo, osservabili nelle patologie del parenchima polmonare o della pompa respiratoria e nei processi occupanti spazio a carico della pleura. La broncoscopia può essere utile, in alcuni casi, per la visualizzazione diretta di alterazioni delle vie aeree o per la raccolta di campioni bioptici sia nelle vie aeree sia nel parenchima polmonare (Cap. 247).

INTEGRAZIONE DELLE MODALITÀ DI PRESENTAZIONE CLINICA CON GLI STUDI DIAGNOSTICI

I pazienti che accusano sintomi di pertinenza dell'apparato respiratorio ma presentano una radiografia del torace normale spesso sono affetti da una patologia delle vie aeree, come l'asma o la broncopneumopatia cronica ostruttiva. È necessario ricordare, tuttavia, che quest'ultima condizione può essere associata alla presenza di anomalie radiologiche, come l'appiattimento degli emidiaframmi un aumento negli spazi aerei retrosternali e l'attenuazione del disegno vascolare. Altre patologie dell'apparato respiratorio in cui l'esame radiologico è normale sono rappresentate dalle alterazioni della pompa respiratoria (sia della gabbia toracica sia dell'apparato neuromuscolare che controlla i movimenti della gabbia toracica) o della circolazione polmonare e, occasionalmente, dalle interstiziopatie. Le patologie ostruttive con esame radiologico normale o relativamente normale sono spesso caratterizzate da reperti obiettivi e funzionali tipici di queste condizioni patologiche. Analogamente, in caso di patologie della pompa respiratoria o di interstiziopatie, la diagnosi può essere suggerita da particolari reperti obiettivi o dal riscontro di un deficit ventilatorio di tipo restrittivo alle prove di funzionalità respiratoria.

TABELLA 245-2 PRINCIPALI DIAGNOSI CORRELATE AI PIÙ COMUNI QUADRI RADIOLOGICI

Addensamento solitario circoscritto: nodulo (<3 cm) o massa (≥3 cm)
Neoplasia primitiva o metastatica
Infezione localizzata (ascesso batterico, infezione micobatterica o fungina)
Granulomatosi di Wegener (uno o più noduli)
Nodulo reumatoide (uno o più noduli)
Malformazione vascolare
Cisti broncogenica
Area di opacizzazione localizzata (infiltrato)
Polmonite (batterica, atipica, micobatterica o fungina)
Neoplasia
Polmonite da radiazioni
Bronchiolite obliterante con polmonite
Granulomatosi broncocentrica
Infarto polmonare
Patologie interstiziali diffuse
Fibrosi polmonare idiopatica
Fibrosi polmonare secondaria a patologia reumatica sistemica
Sarcoidosi
Pneumopatia da farmaci
Pneumoconiosi
Polmonite da ipersensibilità
Infezioni (*Pneumocystis*, polmonite virale)
Istiocistosi a cellule di Langerhans
Patologie alveolari diffuse
Edema polmonare cardiaco
Sindrome da distress respiratorio acuto
Emorragia alveolare diffusa
Infezioni (*Pneumocystis*, polmoniti virali o batteriche)
Sarcoidosi
Patologie nodulari diffuse
Neoplasia metastatica
Diffusione per via ematica di un processo infettivo (batterico, micobatterico, fungino)
Pneumoconiosi
Istiocistosi a cellule di Langerhans

Quando alla presenza di sintomi respiratori si associa quella di alterazioni radiologiche, si tratta in genere di patologie del polmone o della pleura. Sia le malattie polmonari parenchimali (diffuse o localizzate), sia la presenza di aria o di liquido nel cavo pleurico (rispettivamente nel pneumotorace e nel versamento pleurico) sono chiaramente visualizzabili alla radiografia del torace.

Il riscontro di lesioni radiologiche in assenza di sintomi respiratori indica la presenza di patologie localizzate che interessano le vie aeree o il parenchima polmonare. La presenza di uno o più noduli o masse è fortemente suggestivo di una neoplasia maligna, ma può anche rappresentare la manifestazione di un processo infettivo in atto o pregresso. Noduli multipli che coinvolgono soltanto un lobo suggeriscono un'eziologia infettiva piuttosto che una neoplasia, poiché la malattia metastatica non avrebbe una predilezione per una sola area del polmone. Anche i pazienti con malattie parenchimali diffuse visibili radiologicamente possono, talvolta, essere completamente asintomatici, come si verifica per esempio nella sarcoidosi polmonare.

BIBLIOGRAFIA

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS: Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 129: 1S, 2006

GOODMAN L: *Felson's Principles of Chest Roentgenology. A Programmed Text*, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 1999

LEBLOND RF et al: *DeGowin & DeGowin's Diagnostic Examination*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2004

WEINBERGER SE: *Principles of Pulmonary Medicine*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2004

246 Disturbi della funzione respiratoria

Steven E. Weinberger, Ilene M. Rosen

Il sistema respiratorio comprende i polmoni, componenti del sistema nervoso centrale, la gabbia toracica (con il diaframma e i muscoli intercostali) e il circolo polmonare. Il sistema nervoso centrale regola l'attività dei muscoli della gabbia toracica, che fungono da pompa del sistema respiratorio. Dal momento che queste componenti del sistema respiratorio agiscono insieme per garantire un efficace scambio di gas, il malfunzionamento di un singolo elemento o l'alterazione delle relazioni tra gli elementi possono portare a un'anomala funzione. In questo capitolo vengono trattati i tre principali aspetti dell'alterata funzione respiratoria: 1) disturbi della funzione ventilatoria; 2) disturbi del circolo polmonare; 3) disturbi dello scambio gassoso. **Le alterazioni legate al controllo nervoso centrale della ventilazione sono ulteriormente discusse nel capitolo 258.**

La ventilazione rappresenta il processo mediante il quale i polmoni veicolano aria agli alveoli. Le valutazioni della funzione respiratoria secondo le comuni procedure diagnostiche consistono nella quantificazione del volume d'aria presente nei polmoni in determinate circostanze e nella definizione del tasso al quale l'aria può essere emessa dai polmoni. Le due misure di volume polmonare impiegate comunemente nella diagnostica respiratoria sono: 1) la capacità polmonare totale (CPT); 2) il volume residuo (VR). La prima è data dal volume di gas presente nei polmoni dopo un'inspirazione massimale, mentre la seconda è rappresentata dal volume di gas che permane nei polmoni dopo un'espirazione massimale. Il volume di gas emesso dai polmoni compreso tra la CPT e il VR viene chiamato *capacità vitale* (CV) (Fig. 246-1).

Le comuni valutazioni cliniche del flusso aereo sono effettuate mediante manovre in cui il soggetto inspira fino alla CPT e quindi procede a un'espirazione forzata fino al VR. Con una registrazione volume-tempo, cioè uno spirogramma, ottenuto durante questa manovra di espirazione forzata, si ricavano tre determinazioni: (*spirogramma*): 1) il volume di gas emesso durante il primo secondo di espirazione (volume espiratorio forzato in un secondo, *forced expiratory volume*, FEV_1); 2) il volume totale emesso (capacità vitale forzata o CVF); 3) l'indice di flusso espiratorio medio al 50% della capacità vitale (flusso espiratorio forzato dal 25 al 75% della capacità vitale, $FEF_{25-75\%}$, chiamato anche flusso mesoespiratorio massimale, *maximal midexpiratory flow rate*, MMFR) (Fig. 246-2).

CARATTERISTICHE FISIOLOGICHE

I polmoni sono strutture elastiche, con fibre collagene ed elastiche che resistono all'espansione. Affinché i polmoni normali possano contenere aria, devono essere distesi o da una pressione interna positiva, cioè all'interno delle vie aeree e degli spazi alveolari, o da una pressione esterna negativa, cioè all'esterno del polmone. La relazione tra il volume di aria contenuta nei polmoni e la pressione di distensione (*pressione transmurale* o P_{TP}) definiti come pressione alveolare meno pressione pleurica è descritta dalla curva pressione-volume dei polmoni (Fig. 246-3*A*).

Anche la gabbia toracica è una struttura elastica, con proprietà simili a quelle di una molla espansibile e comprimibile. La relazione che intercorre tra il volume racchiuso dalla gabbia toracica e la pressione di distensione per la gabbia toracica è illustrata dalla curva pressione-volume per la gabbia toracica (Fig. 246-3*B*). Affinché la gabbia toracica possa assumere un volume diverso da quello di riposo, devono essere modificate le pressioni interna o esterna che agiscono su di essa.

Alla capacità funzionale residua (CFR), definita come il volume d'aria presente nei polmoni alla fine di una espirazione normale, la tendenza al collasso, da parte dei polmoni, viene antagonizzata dalla tendenza uguale e opposta della gabbia toracica nell'espansione (Fig. 246-3*C*). Affinché i polmoni e la parete toracica possano raggiungere un volume diverso da quello di riposo o CFR, si possono modificare passivamente le pressioni che agiscono su queste strutture, per esempio con un ventilatore meccanico che fornisca una pressione positiva alle vie aeree e agli alveoli, oppure i muscoli respiratori possono opporsi attivamente alla tendenza dei polmoni e della gabbia toracica a ritornare alla CFR. Durante l'inalazione fino a volumi superiori alla CFR, i muscoli inspiratori devono contrastare attivamente la tendenza del sistema respiratorio a ridurre il volume di nuovo alla CFR. Durante l'espirazione attiva al di sotto della CFR, l'attività dei muscoli espiratori deve contrastare la tendenza del sistema respiratorio ad aumentare il volume di nuovo fino alla CFR.

Alla CPT, la forza esercitata dai muscoli inspiratori per espandere i polmoni è bilanciata dalla spinta elastica verso l'interno dei polmoni stessi. Di conseguenza, i principali fattori che determinano CPT sono la rigidità dei polmoni e la forza della muscolatura inspiratoria. Se i polmoni diventano più rigidi – ossia meno complianti e con aumento del ritorno elastico – la CPT è diminuita. Se i polmoni diventano meno rigidi (più complianti e con riduzione del ritorno elastico) la CPT è aumentata. Se i muscoli inspirato-

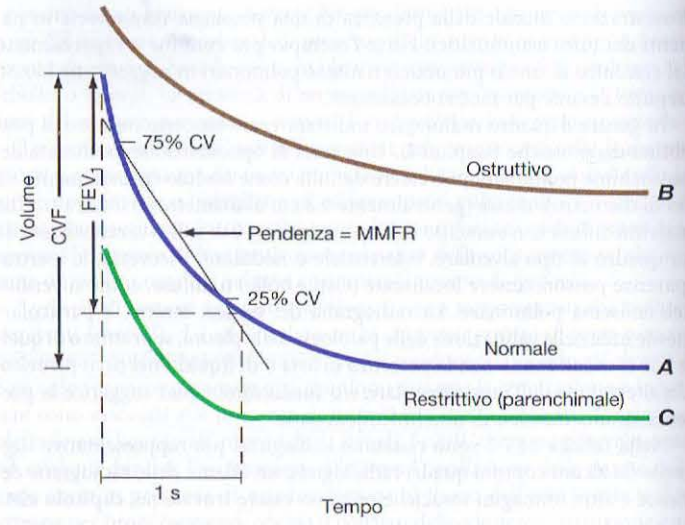


FIGURA 246-2 Tracciati spirografici di un'espirazione forzata, in cui il tracciato normale (***A***) viene posto a confronto con quelli relativi alla patologia ostruttiva (***B***) e restrittiva parenchimale (***C***). La determinazione della capacità vitale forzata (CVF), del volume espiratorio forzato in un secondo (FEV_1) e dell'indice di flusso mesoespiratorio massimale (MMFR) si riferisce unicamente al tracciato normale. Dal momento che la spirometria non consente di valutare il volume di partenza assoluto, le curve sono posizionate artificialmente in modo da illustrare i volumi polmonari di partenza relativi alle diverse condizioni.

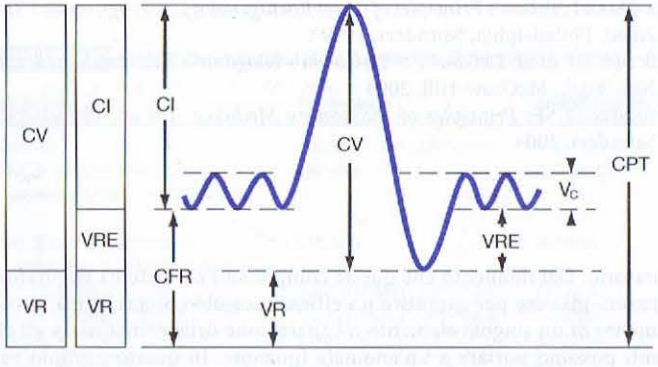


FIGURA 246-1 Volumi polmonari, raffigurati mediante diagramma a blocchi (*a sinistra*) e tracciato spirografico (*a destra*). CPT, capacità polmonare totale; CFR, capacità funzionale residua; CI, capacità inspiratoria; CV, capacità vitale; V_C, volume corrente; VR, volume residuo; VRE, volume di riserva espiratoria. (*Da:* Weinberger; riproduzione autorizzata.)

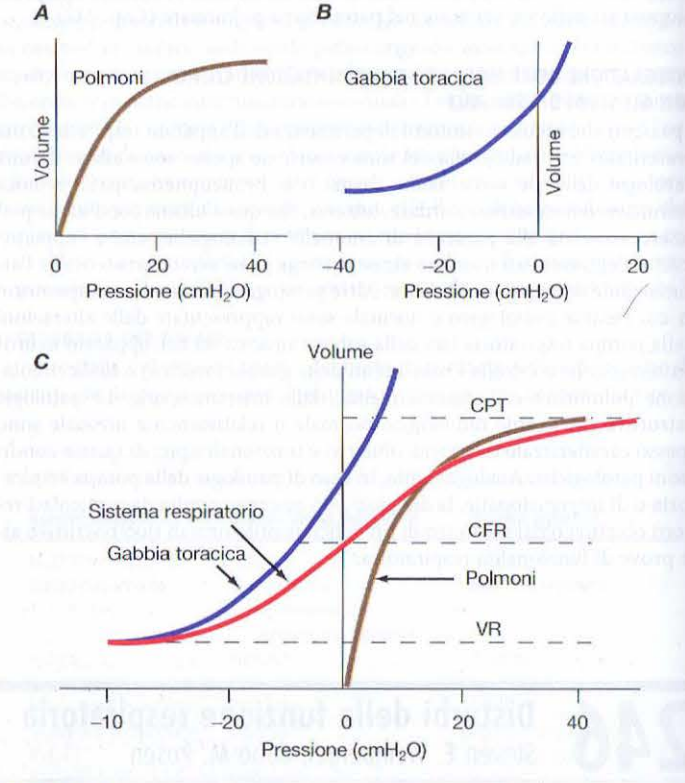


FIGURA 246-3 Curve pressione-volume. *A.* Curva pressione-volume dei polmoni. ***B.*** Curva pressione-volume della gabbia toracica. ***C.*** Curva pressione-volume del sistema respiratorio, formata dalle due curve sovrapposte dei polmoni e della gabbia toracica. VR, volume residuo; CFR, capacità funzionale residua; CPT, capacità polmonare totale. (*Da:* Weinberger; riproduzione autorizzata.)

ri sono notevolmente indeboliti, si riduce la loro capacità di contrastare la spinta elastica verso l'interno dei polmoni e, quindi, si riduce la CPT.

Al VR, la forza massimale esercitata dai muscoli espiratori per ridurre ulteriormente il volume polmonare è controbilanciata principalmente dalla spinta verso l'esterno della gabbia toracica, che diviene estremamente rigida a bassi volumi polmonari. Sono due i fattori che influenzano il volume di gas presente nei polmoni al VR: il primo è rappresentato dalla capacità del soggetto di compiere uno sforzo espiratorio prolungato, capacità correlata alla forza dei muscoli e alla possibilità di contrastare gli stimoli sensitivi provenienti dalla gabbia toracica; il secondo è la capacità dei polmoni di svuotarsi fino a un piccolo volume. Nei polmoni normali, alla riduzione della P_{TP} corrisponde una diminuzione del volume polmonare. Nei polmoni affetti da patologie delle vie aeree, quando si riduce la P_{TP} la limitazione del flusso o l'occlusione delle vie aeree possono ridurre la quantità di gas che viene espirata. Di conseguenza, sia l'indebolimento dei muscoli della gabbia toracica che le patologie intrinseche delle vie aeree possono portare a un aumento del VR misurato.

Le determinazioni dinamiche della funzione respiratoria si ottengono facendo inspirare il soggetto fino alla CPT ed effettuando poi una manovra di espirazione forzata fino a VR. Se un soggetto compie una serie di manovre espiratorie di questo tipo esercitando un'attività muscolare sempre maggiore, il flusso espiratorio aumenterà fino a quando verrà raggiunto un determinato livello di sforzo. Oltre questo livello, lo sforzo aggiuntivo a un dato volume polmonare non produrrà un incremento nel flusso espiratorio forzato: questo fenomeno è conosciuto come *indipendenza dallo sforzo* del flusso espiratorio forzato. I meccanismi fisiologici che determinano la velocità del flusso durante questa fase sforzo-indipendente del flusso espiratorio forzato sono la pressione di ritorno elastico del polmone, la resistenza al flusso delle vie aeree tra la zona alveolare e la sede fisica di limitazione del flusso e la compliance della parete bronchiale a monte della sede di limitazione al flusso. I processi fisici che riducono le proprietà elastiche, che aumentano la resistenza al flusso aereo o che incrementano la compliance delle pareti delle vie aeree riducono il livello di flusso che è possibile raggiungere a un dato volume polmonare. Al contrario, i processi che aumentano le proprietà elastiche, che riducono la resistenza o irrigidiscono le pareti delle vie aeree aumentano il livello di flusso che si può raggiungere a un dato volume polmonare.

MISURAZIONE DELLA FUNZIONE VENTILATORIA

La funzione ventilatoria è misurata in condizioni statiche per la determinazione dei volumi polmonari e in condizioni dinamiche per la determinazione del flusso espiratorio forzato. La CV, il volume di riserva espiratoria (VRE) e la capacità inspiratoria (CI) (Fig. 246-1) sono misurati facendo respirare il paziente in uno spirometro, uno strumento in grado di misurare il volume di gas espirato o inspirato mentre registra il volume in funzione del tempo. Gli altri volumi, precisamente il VR, la CFR e la CPT, non possono essere misurati in questo modo perché comprendono il volume di gas contenuto nei polmoni anche dopo una espirazione massimale. Per la determinazione di questi volumi si ricorre a una di queste due tecniche: la diluizione con elio e la pletismografia corporea. Nel metodo di diluizione con elio, il soggetto respira ripetutamente da un serbatoio contenente un volume noto di gas con tracce di elio. L'elio viene diluito dal gas già presente nei polmoni e solo una minima quantità viene assorbita nel circolo polmonare. Conoscendo il volume del serbatoio e le concentrazioni iniziali e finali di elio, si può calcolare il volume di gas contenuto nei polmoni. Con il metodo di diluizione con elio, il volume di gas presente nei polmoni può essere sottostimato se sono presenti spazi aerei a comunicazione lenta, come le bolle. In questa condizione, la misurazione dei volumi polmonari può essere condotta più accuratamente impiegando un pletismografo corporeo, una cabina a tenuta d'aria in cui il paziente siede respirando velocemente e superficialmente contro un boccaglio chiuso. Poiché non esiste flusso aereo verso il pletismografo o dal pletismografo, le modificazioni pressorie endotoraciche nel corso della respirazione affannosa provocano la compressione e la rarefazione del gas contenuto nel polmone e contemporaneamente la compressione e la rarefazione del gas contenuto nel pletismografo. Misurando le variazioni pressorie nel pletismografo e nel boccaglio, si può calcolare con la legge di Boyle il volume di gas presente nel torace.

I volumi polmonari e le misurazioni effettuate durante l'espirazione forzata vengono interpretati confrontando i valori misurati con i valori attesi in base all'età, all'altezza, al sesso e all'etnia del paziente (vedi Appendice, Tab. 14). Dal momento che si riscontra una certa variabilità tra i soggetti normali, vengono considerati nella norma valori compresi tra l'80 e il 120% del valore teorico. Inoltre, per definire la normalità, si usano i percentili calcolati. In particolare, si considerano al di sotto del limite inferiore di normalità i valori di singole misurazioni che si collochino al di sotto del quinto percentile.

Il quadro ostruttivo viene determinato da una riduzione del rapporto FEV/CV (indice di Tiffenau) dove la CV è definita grossolanamente da CVF, CVL (capacità vitale lenta) o CVI (capacità vitale inspiratoria). Sebbene un rapporto < 0,7 sia tipicamente considerato patologico, bisogna consoderare che il valore normale del rapporto varia con l'età. Storicamente, la CUF era il denominatore standard del rapporto, e per la gran parte dei soggetti la CVF, la CVL e la CVI sono molto simili come valori. Tuttavia, in soggetti con ostruzione delle vie aeree la CVL o la CVI possono essere di valore più elevato rispetto a CVF. Il $FEV_{25-75\%}$ costituisce spesso una misura più sensibile dell'ostruzione precoce del flusso aereo, soprattutto nelle vie aeree di minor calibro. Il $FEV_{25-75\%}$, tuttavia, è meno specifico e deve essere interpretato con cautela se il paziente presenta polmoni abnormemente piccoli (basse CPT e CV). In questa situazione, durante l'espirazione forzata viene emesso un volume di gas minore e il $FEV_{25-75\%}$ può sembrare anormale se confrontato al valore atteso in base all'età, all'altezza, alla razza e al sesso del paziente, sebbene sia normale per le dimensioni dei polmoni del paziente.

È inoltre consuetudine rapportare il flusso espiratorio al volume polmonare (anziché al tempo): la *curva flusso-volume* che ne risulta è utile in quanto il livello di flusso è strettamente correlato ai volumi polmonari (Fig. 246-4). Inoltre, dalla curva flusso-volume si possono calcolare i valori spirometrici menzionati in precedenza. Di solito i valori di flusso nel corso di uno sforzo inspiratorio massimale effettuato il più rapidamente possibile vengono anche registrati, trasformando la curva flusso-volume in un'ansa definita *loop flusso-volume*. Alla CPT, prima dell'inizio del flusso espiratorio, il flusso è 0. Durante l'espirazione forzata si raggiunge rapidamente un alto valore di picco. Mentre continua l'espirazione e il volume polmonare si avvicina al VR, il flusso decresce progressivamente in funzione del volume polmonare stesso, con relazione pressoché lineare nei soggetti con funzione polmonare normale. Nel corso di un'inspirazione massimale da VR a CPT, il flusso inspiratorio è massimo a metà dell'inspirazione, così che la parte inspiratoria dell'ansa risulta a forma di U o di sella. I valori di flusso raggiunti durante l'espirazione massimale possono essere analizzati sia quantitativamente, paragonando il livello di flusso a specifici volumi polmonari con i valori teorici, sia qualitativamente, studiando la forma della parte discendente della curva espiratoria.

La determinazione della forza dei muscoli respiratori è un'ulteriore componente della valutazione complessiva di alcuni pazienti con deficit della funzionalità respiratoria. Quando un paziente espira al massimo fino a VR e poi tenta di inspirare in modo massimale contro le vie aeree occluse, la pressione che può essere sviluppata viene detta *massima pressione inspiratoria* (MPI). D'altro canto, quando un paziente inspira al massimo fino a CPT e poi tenta di espirare con la massima forza contro le vie aeree occlu-

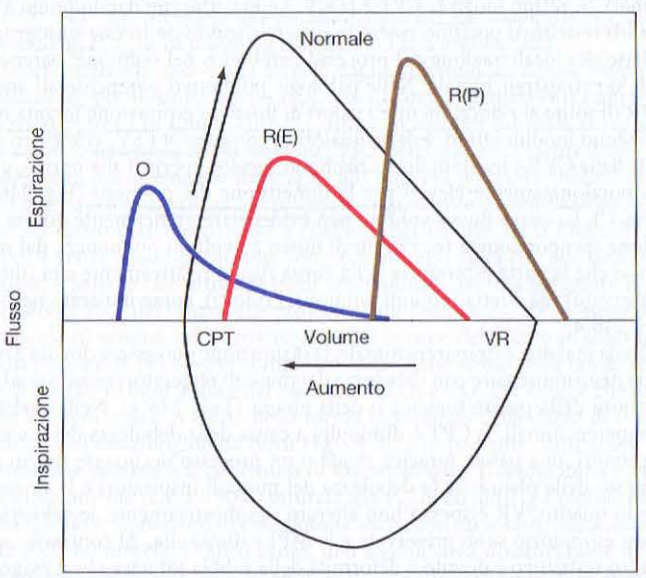


FIGURA 246-4 Curve flusso-volume in diverse condizioni: O, malattia ostruttiva; R(P), malattia restrittiva parenchimale; R(E), malattia restrittiva extraparenchimale con limitazioni all'inspirazione e all'espirazione. L'espirazione forzata è rappresentata in tutte queste condizioni; l'inspirazione forzata solo per la curva di normalità. CPT, capacità polmonare totale; VR, volume residuo. Per convenzione, l'aumento del volume polmonare viene illustrato in direzione destra-sinistra sull'asse delle ascisse. La freccia posta a lato della curva normale indica la direzione dell'espirazione da CPT a VR.

TABELLA 246-1 ALTERAZIONI DELLA FUNZIONE VENTILATORIA

	CPT	VR	CV	FEV1/CV	MPI
Ostruttiva	da N a ↑	↑	↓ o N	↓	N
Restrittiva					
Polmonare parenchimale	↓	↓	↓	da N a ↑	N
Extraparenchimale					
Debolezza neuromuscolare	↓	Variabile[a]	↓	Variabile[a]	↓
Anomalia della parete toracica	↓	Variabile[b]	↓	N	N

[a] Dipende dalla forza dei muscoli espiratori.
[b] Dipende da specifiche alterazioni della parete toracica.
Abbreviazioni: N, normale; per le altre abbreviazioni vedi il testo.

se, la pressione che viene sviluppata è detta *massima pressione espiratoria* (MPE). In un adeguato contesto clinico, questi studi possono fornire utili informazioni riguardo all'anormalità dei volumi polmonari e circa la possibilità che la debolezza dei muscoli respiratori possa costituirne la causa.

QUADRI DI ALTERAZIONE FUNZIONALE

I due principali modelli di alterazione della funzione ventilatoria, in base alla misurazione dei volumi polmonari statici e alla spirometria, sono il restrittivo e l'ostruttivo. Il *quadro ostruttivo* si contraddistingue per la riduzione dei flussi espiratori. In caso di malattia conclamata, si riducono sia il rapporto FEV_1/CV sia il $FEF_{25-75\%}$ (Fig. 246-2, curva *B*). La parte espiratoria della curva flusso-volume mostra la riduzione dei valori di flusso a ogni volume polmonare considerato. La mancata uniformità di svuotamento delle vie aeree si riflette in una configurazione a insenatura (concava verso l'alto) della parte discendente della curva durante l'espirazione (Fig. 246-4). In caso di patologia ostruttiva precoce, che inizia nelle vie aeree di piccolo calibro, il rapporto FEV_1/CV può essere normale; le sole anomalie che si riscontrano con i test di funzionalità polmonare eseguiti di routine possono essere una depressione del $FEF_{25-75\%}$ e un'anomala configurazione (ad arco) della parte terminale della curva flusso-volume in espirazione forzata.

Nelle patologie *ostruttive* la CPT è normale o aumentata. Quando si impiegano, nella determinazione dei volumi polmonari, i test di diluizione con elio, il volume rilevato può risultare minore rispetto a quello reale se l'elio non è ben distribuito a tutte le regioni del polmone. Il volume residuo aumenta per effetto del restringimento delle vie aeree durante l'espirazione e aumenta anche il rapporto VR/CPT. Spesso nelle patologie ostruttive la CV si riduce a causa del netto incremento del VR associato a lievi modificazioni della CPT.

Il carattere distintivo del *quadro restrittivo* è la riduzione dei volumi polmonari, in primo luogo la CPT e la CV. Le malattie che danno luogo a un quadro restrittivo possono essere in generale suddivise in due sottogruppi in base alla localizzazione del processo patologico nel polmone: parenchimale o extraparenchimale. Nelle patologie polmonari parenchimali anche il VR di solito si riduce, mentre i valori di flusso in espirazione forzata non subiscono modificazioni. Infatti, qualora si consideri il FEV_1 come percentuale della CVF, i livelli di flusso risultano spesso superiori alla norma, cioè sproporzionatamente elevati per la dimensione dei polmoni (Fig. 246-2, curva *C*). La curva flusso-volume può evidenziare graficamente questa relazione sproporzionata tra i livelli di flusso e i volumi polmonari, dal momento che la parte espiratoria della curva risulta relativamente alta (flusso conservato) ma stretta (volumi polmonari ridotti), come illustrato nella figura 246-4.

Nella malattia extraparenchimale, la disfunzione può essere dovuta a malattia neuromuscolare con debolezza dei muscoli respiratori associata ad alterazioni della parete toracica o della pleura (Tab. 246-1). Nelle malattie extraparenchimali, la CPT è diminuita a causa della debolezza dei muscoli inspiratori, una parete toracica rigida o un processo occupante spazio nel contesto della pleura. Se la debolezza dei muscoli inspiratori è la causa di questo quadro, VR è spesso non alterato significativamente, le velocità di flusso espiratorio sono preservate e la MPI è diminuita. Al contrario, se il quadro restrittivo è dovuto a deformità della gabbia toracica che è esageratamente rigida a volumi al di sotto della CFR, la capacità di espirare a normale VR è anche limitata. Di conseguenza, VR è spesso elevato, diversamente a quanto osservato nelle altre categorie restrittive.

CORRELAZIONI CLINICHE

Nella tabella 246-1 sono riassunte le tipiche alterazioni della funzione ventilatoria evidenziate nei test di funzionalità polmonare. Queste informazioni possono essere utili per la diagnosi, come sottolineato nella tabella 246-2.

DISTURBI DEL CIRCOLO POLMONARE

CARATTERISTICHE FISIOLOGICHE

L'albero vascolare polmonare deve accogliere l'intera gittata cardiaca di destra, circa 5 l/min in un soggetto adulto normale a riposo. I vasi del sistema arterioso polmonare, con pareti relativamente sottili, oppongono una resistenza modesta al flusso e sono in grado di contenere questo notevole volume di sangue con una pressione di perfusione inferiore rispetto a quella del circolo sistemico. La normale pressione arteriosa polmonare media (15 mmHg) è nettamente inferiore alla normale pressione aortica media (circa 95 mmHg). Il flusso polmonare regionale di sangue dipende dalla geometria vascolare e da forze idrostatiche. Nella stazione eretta la perfusione è minima agli apici e massima alle basi polmonari. Quando aumenta la gittata cardiaca, come nel corso di un esercizio fisico, il sistema vascolare polmonare è in grado di reclutare vasi precedentemente non perfusi e di distendere vasi subperfusi. Di conseguenza, il sistema vascolare polmonare è capace di fare fronte a un aumento del flusso con una riduzione della resistenza vascolare polmonare, in modo tale che l'incremento della pressione arteriosa polmonare media rimanga contenuto anche quando la gittata cardiaca raggiunge valori pari a 3-4 volte i livelli normali.

METODI DI MISURAZIONE

La valutazione della funzione circolatoria nel sistema vascolare polmonare si basa sulla misurazione delle pressioni vascolari polmonari e della gittata cardiaca. Clinicamente queste determinazioni vengono di solito effettuate nei reparti di terapia intensiva attrezzati per eseguire un monitoraggio invasivo e il cateterismo cardiaco. Con un catetere arterioso polmonare flusso-diretto (di Swan-Ganz) si possono misurare direttamente la pressione arteriosa polmonare e quella di incuneamento capillare polmonare e si può ricavare la gittata cardiaca con il metodo della termodiluizione. È inoltre possibile calcolare la resistenza vascolare polmonare in base all'equazione:

$$RVP = 80(PAP - PICP)/GC$$

dove RVP = resistenza vascolare polmonare (dyn · s/cm^5); PAP = pressione arteriosa polmonare media (mmHg); PICP = pressione di incuneamento capillare polmonare (mmHg); GC = gittata cardiaca (l/min).

Il valore normale della resistenza vascolare polmonare è di circa 50-150 dyn · s/cm^5.

MECCANISMI DI ALTERAZIONE FUNZIONALE (Vedi anche Cap. 244)

In condizioni patologiche la resistenza vascolare polmonare può aumentare in seguito a diversi meccanismi. La vasocostrizione arteriosa e arteriolare polmonare rappresenta la principale risposta all'ipossia alveolare. La resistenza vascolare polmonare aumenta anche in presenza di trombi intraluminali o di proliferazione della muscolatura liscia delle pareti va-

TABELLA 246-2 COMUNI AFFEZIONI RESPIRATORIE SUDDIVISE PER CATEGORIE DIAGNOSTICHE

- **Ostruttive**
  - Asma bronchiale
  - Broncopneumopatia cronica ostruttiva (bronchite cronica, enfisema polmonare)
  - Bronchiectasia
  - Fibrosi cistica
  - Bronchiolite
- **Restrittive-parenchimali**
  - Sarcoidosi
  - Fibrosi polmonare idiopatica
  - Pneumoconiosi
  - Malattia polmonare interstiziale indotta da farmaci o da radiazioni
- **Restrittive-extraparenchimali**
  - Neuromuscolare
    - Debolezza/paralisi del diaframma
    - Miastenia gravis
    - Sindrome di Guillain-Barré
    - Distrofie muscolari
    - Lesione del midollo cervicale
  - Gabbia toracica
    - Cifoscoliosi
    - Obesità
    - Spondilite anchilosante

scolari che portino alla riduzione dell'area di sezione trasversale del lume. Se vengono distrutti i vasi polmonari di piccolo calibro, per fibrosi o per perdita delle pareti alveolari (come nella broncopneumopatia cronica ostruttiva), l'area totale della sezione trasversale del letto vascolare polmonare si riduce e quindi aumenta la resistenza vascolare polmonare. Quando la resistenza vascolare polmonare è elevata, la pressione arteriosa polmonare aumenta per mantenere normale la gittata cardiaca; viceversa, se la pressione arteriosa polmonare non aumenta, la gittata cardiaca si riduce.

CORRELAZIONI CLINICHE

I disturbi della funzione del sistema vascolare polmonare conseguenti a cardiopatie primitive, congenite o dovute a condizioni che elevano la pressione atriale sinistra, come la stenosi mitralica, vanno oltre gli obiettivi di questo capitolo e vengono trattati rispettivamente nei capitoli 229 e 230. L'attenzione sarà invece focalizzata sulle alterazioni della funzione del sistema vascolare polmonare determinate da patologie che coinvolgono in prima istanza il sistema respiratorio, compresi gli stessi vasi polmonari.

Tutte le patologie del sistema respiratorio che causano ipossiemia sono potenzialmente in grado di aumentare la resistenza vascolare polmonare, dato che l'ipossia alveolare rappresenta un potente stimolo alla vasocostrizione polmonare. Tanto più prolungato e intenso è lo stimolo ipossico, tanto più probabile sarà l'aumento della resistenza vascolare polmonare e l'ipertensione polmonare. In pratica, i pazienti con ipossiemia da patologie polmonari ostruttive croniche, da patologie polmonari interstiziali, da patologie della gabbia toracica e da sindrome di Pickwick sono particolarmente predisposti allo sviluppo di ipertensione polmonare. Se per di più compaiono modificazioni strutturali della vascolarizzazione polmonare secondarie al processo di base, la possibilità di sviluppare ipertensione polmonare risulterà ancora maggiore.

In caso di patologie che coinvolgano in prima istanza i vasi polmonari, la riduzione dell'area del letto vascolare polmonare è la principale responsabile dell'aumento della resistenza vascolare polmonare, mentre l'ipossiemia riveste generalmente un ruolo meno importante. Nell'embolia polmonare ricorrente alcuni rami del sistema arterioso polmonare risultano occlusi da trombi intraluminali che originano nel circolo venoso sistemico. Nell'ipertensione polmonare primitiva (Cap. 244) o nella patologia vascolare polmonare secondaria a sclerodermia le piccole arterie e le arteriole polmonari sono interessate da un processo obliterativo generalizzato che ne riduce il calibro fino all'occlusione. La resistenza vascolare polmonare aumenta, portando spesso a una significativa ipertensione polmonare.

DISTURBI DELLO SCAMBIO GASSOSO

CARATTERISTICHE FISIOLOGICHE

Le principali funzioni del sistema respiratorio sono l'eliminazione dell'appropriata quantità di CO_2 dal sangue che entra nel circolo polmonare e la cessione di un'appropriata quantità di O_2 al sangue che lascia il circolo polmonare. Affinché queste funzioni possano essere svolte correttamente, occorrono un'adeguata disponibilità di aria agli alveoli per la cessione di O_2 e la rimozione della CO_2 (ventilazione), un'adeguata circolazione di sangue attraverso il letto polmonare (perfusione), un adeguato scambio di gas tra gli alveoli e i capillari polmonari (diffusione) e un adeguato contatto tra i gas alveolari e il sangue dei capillari polmonari (rapporto ventilazione-perfusione).

Un soggetto normale a riposo inspira approssimativamente 12-16 volte al minuto e ogni atto inspiratorio ha un volume corrente di circa 500 ml. Una parte (circa il 30%) dell'aria inspirata in ogni respiro non raggiunge gli alveoli, ma rimane nelle vie aeree del polmone. Questa componente di ogni atto respiratorio, che di solito non è disponibile per lo scambio gassoso, è chiamata *componente dello spazio morto anatomico*. Il rimanente 70% raggiunge la zona alveolare, si mescola rapidamente al gas presente negli alveoli e può quindi prendere parte allo scambio gassoso. In pratica, se la ventilazione totale al minuto è di circa 7 litri, 2 l/min costituiscono la ventilazione dello spazio morto e 5 l/min la ventilazione alveolare. In certe condizioni patologiche alcuni alveoli sono ventilati ma non perfusi, perdendo così un'ulteriore quota di ventilazione oltre a quella dello spazio morto anatomico. Se la ventilazione totale dello spazio morto è aumentata ma la ventilazione totale al minuto rimane invariata, si deve produrre corrispondentemente una riduzione nella ventilazione alveolare.

Lo scambio gassoso dipende più dalla ventilazione alveolare che dalla ventilazione totale al minuto, come sottolineato di seguito. La pressione parziale della CO_2 nel sangue arterioso (Pa_{CO_2}) è direttamente proporzionale alla quantità di CO_2 prodotta al minuto ($\dot{V}_{CO_2}$) e inversamente proporzionale alla ventilazione alveolare ($\dot{V}A$), secondo la relazione:

$$Pa_{CO_2} = 0{,}863 \times \dot{V}_{CO_2}/\dot{V}A$$

dove $\dot{V}_{CO_2}$ è espresso in ml/min, $\dot{V}A$ in l/min e Pa_{CO_2} in mmHg. A $\dot{V}_{CO_2}$ fisso, quando aumenta la ventilazione alveolare la Pa_{CO_2} si riduce, mentre quando la ventilazione alveolare diminuisce la Pa_{CO_2} aumenta. Il mantenimento di normali livelli di O_2 negli alveoli (e quindi nel sangue arterioso) dipende anche dalla disponibilità di un'adeguata ventilazione alveolare per reintegrare l'O_2 alveolare. Questo principio risulterà più chiaro dall'equazione del gas alveolare riportata di seguito.

Diffusione dell'ossigeno e dell'anidride carbonica Sia l'O_2 che la CO_2 diffondono rapidamente secondo i rispettivi gradienti di concentrazione attraverso la parete alveolare e l'endotelio capillare polmonare. In condizioni normali questo processo è rapido e si giunge al completo equilibrio dei gas entro un terzo del tempo di transito degli eritrociti attraverso il letto capillare polmonare. Persino negli stati patologici in cui si determinano alterazioni nella diffusione dei gas, è improbabile che queste raggiungano livelli di gravità tali da non consentire il raggiungimento di uno stato di equilibrio per l'O_2 e la CO_2. Di conseguenza, le anomalie di diffusione difficilmente causano ipossiemia arteriosa a riposo. Se si riduce il tempo di transito degli eritrociti nel circolo polmonare (come durante l'esercizio fisico), e la diffusione risulta alterata, allora la limitata diffusione dei gas può contribuire all'ipossiemia. Spesso con i test sotto sforzo è possibile dimostrare le anomalie fisiologicamente significative dovute all'alterata diffusione. Anche se le limitazioni alla diffusione raramente contribuiscono in modo determinante all'ipossiemia a riposo, le misurazioni cliniche del parametro noto come *capacità di diffusione* (vedi oltre) possono essere utili come indice dell'integrità della membrana alveolo-capillare.

Rapporto ventilazione-perfusione Oltre che dai livelli assoluti di ventilazione alveolare e di perfusione del polmone, lo scambio gassoso dipende in modo determinante da un corretto rapporto tra ventilazione e perfusione. Lo spettro dei possibili rapporti ventilazione-perfusione ($\dot{V}/\dot{Q}$) in un'unità alveolo-capillare va da zero, in cui la ventilazione è del tutto assente e l'unità si comporta come uno shunt, all'infinito, in cui manca completamente la perfusione e l'unità si comporta come uno spazio morto. La P_{O_2} e la P_{CO_2} del sangue che lascia ogni unità alveolo-capillare dipendono dalla pressione dei gas (sangue e aria) che entrano in quell'unità e dal rapporto $\dot{V}/\dot{Q}$ di quella particolare unità. A uno dei due estremi, quando un'unità alveolo-capillare ha un rapporto $\dot{V}/\dot{Q} = 0$ e si comporta come uno shunt, il sangue che lascia quell'unità ha la composizione del sangue venoso misto che entra nei capillari polmonari, cioè la $P\bar{v}_{O_2}$ è di circa 40 mmHg e la $P\bar{v}_{CO_2}$ è di circa 46 mmHg. All'altro estremo, quando un'unità alveolo-capillare ha un alto rapporto $\dot{V}/\dot{Q}$, essa si comporta quasi come uno spazio morto e la piccola quantità di sangue che lascia l'unità ha pressioni parziali di O_2 e di CO_2 prossime alla composizione del gas inspirato (P_{O_2} circa 150 mmHg, P_{CO_2} circa 0 mmHg respirando l'aria ambientale).

Teoricamente tutte le unità alveolo-capillari hanno un uguale rapporto ventilazione-perfusione, cioè un rapporto di circa 1 quando entrambi i valori sono espressi in l/min. Tuttavia, anche in soggetti normali, si registra una certa disomogeneità del rapporto $\dot{V}/\dot{Q}$ perché normalmente esiste un gradiente di flusso ematico dagli apici alle basi dei polmoni. Inoltre, dagli apici alle basi è presente anche un analogo gradiente di ventilazione, sebbene sia meno marcato rispetto a quello di perfusione. Di conseguenza, i rapporti ventilazione-perfusione sono più alti agli apici che alle basi polmonari. Il sangue che proviene dagli apici, quindi, ha una maggiore P_{O_2} e una minore P_{CO_2} del sangue che proviene dalle basi. Le P_{O_2} e P_{CO_2} nette della miscela di sangue che proviene da tutte le aree del polmone sono una media ponderata dei singoli componenti, che tiene conto della quota relativa di sangue di ogni unità e del *contenuto* in O_2 e CO_2 del sangue che proviene da ogni unità. A causa della forma sigmoidale della curva di dissociazione dell'ossiemoglobina (vedi Fig. 99-2), è importante distinguere tra la pressione parziale e il contenuto di O_2 nel sangue. L'emoglobina è quasi completamente (circa il 90%) saturata alla P_{O_2} di 60 mmHg e piccole quote di O_2 sono trasportate dall'emoglobina anche con un sostanziale aumento della P_{O_2} >60 mmHg. D'altro canto, una significativa desaturazione di O_2 dell'emoglobina si manifesta quando la P_{O_2} scende al di sotto di 60 mmHg e verso la branca discendente della curva. Ne consegue che il sangue proveniente dalle regioni del polmone con un alto rapporto $\dot{V}/\dot{Q}$ e un'elevata P_{O_2} ha soltanto un piccolo aumento del contenuto di O_2 e non può compensare per il sangue proveniente dalle regioni a basso rapporto $\dot{V}/\dot{Q}$ e a bassa PO_2, che presentano un ridotto contenuto di O_2. Sebbene la disomogeneità del rapporto $\dot{V}/\dot{Q}$ possa influire sulla P_{CO_2}, questo effetto risulta meno marcato ed è spesso compensato dall'aumento della ventilazione totale al minuto.

Gas arteriosi Le misure degli scambi gassosi più comunemente utilizzate sono le pressioni parziali di O_2 e di CO_2 nel sangue arterioso, ossia la Pa_{O_2} e la Pa_{CO_2}, rispettivamente. Queste pressioni parziali non misurano direttamente la quantità di O_2 e di CO_2 nel sangue, ma piuttosto la pressione iniziale per il gas nel sangue. La quantità effettiva o il contenuto di ciascuno di questi gas nel sangue dipende dalla sua solubilità nel plasma e dalla capacità di ciascun componente del sangue di reagire o di legare il gas in questione. Dal momento che l'emoglobina è in grado di legare notevoli quantità di O_2, l'ossiemoglobina rappresenta la forma principale di trasporto di questo gas nel sangue. Il contenuto reale di O_2 nel sangue dipende, pertanto, sia dalla concentrazione di emoglobina che dalla Pa_{O_2}. La Pa_{O_2} determina quale percentuale di emoglobina è saturata con O_2, sulla base della posizione nella curva di dissociazione dell'ossiemoglobina. Si può determinare il contenuto di O_2 del sangue normale (37 °C, pH 7,4) sommando la quota di O_2 disciolto nel plasma alla quota legata dall'emoglobina, secondo l'equazione:

$$\text{Contenuto di } O_2 = 1{,}34 \times (\text{emoglobina}) \times \text{saturazione} + 0{,}0031 \times P_{O_2}$$

poiché ogni grammo di emoglobina è in grado di trasportare 1,34 ml di O_2 quando pienamente saturato e la quantità di O_2 che può essere disciolta nel plasma è proporzionale alla P_{O_2}, con 0,0031 ml di O_2 disciolti per decilitro di sangue per mmHg P_{O_2}. Nel sangue arterioso, la quantità di O_2 trasportata disciolta nel plasma (circa 0,3 ml O_2 per decilitro di sangue) è trascurabile rispetto alla quantità legata all'emoglobina (circa 20 ml di O_2 per decilitro di sangue).

Generalmente la P_{O_2} viene utilizzata per valutare l'effetto di una malattia respiratoria sull'ossigenazione del sangue arterioso. La determinazione della saturazione arteriosa in O_2 mediante ossimetria è, inoltre, particolarmente importante in casi clinici selezionati, come per esempio nei pazienti esposti al monossido di carbonio. Il monossido di carbonio tende a spiazzare l'O_2 dall'emoglobina, così che una parte dell'emoglobina non risulta più disponibile per legare l'O_2. In questa circostanza, la saturazione di monossido di carbonio è alta e la saturazione di O_2 è bassa, anche se la pressione di inizio per l'O_2 per legare l'emoglobina, espressa dalla PO_2 è normale. La misura della saturazione di O_2 è inoltre importante per la determinazione del contenuto di O_2 quando il sangue venoso misto è campionato da un catetere arterioso polmonare per calcolare la gittata cardiaca con la tecnica di Fick. Nel sangue venoso misto, la P_{O_2} è normalmente circa 40 mmHg, ma piccole variazioni nella P_{O_2} possono riflettere relativamente ampie variazioni nella saturazione di O_2.

Un utile calcolo nella valutazione dell'ossigenazione è la differenza alveolo-arteriosa di O_2 ($P_{A_{O_2}} - Pa_{O_2}$), comunemente definite *gradiente alveolo-arterioso di* O_2 (o gradiante A-a). Questo calcolo tiene in considerazione il fatto che la P_{O_2} alveolare, e quindi arteriosa, è ritenuta variare in base ai livelli di ventilazione alveolare, espressi dalla P_{CO_2} arteriosa. Quando un paziente iperventila e ha una bassa P_{CO_2}, nel sangue arterioso e nel gas alveolare la P_{O_2} alveolare e arteriosa aumenterà; di contro, l'ipoventilazione e l'alta P_{CO_2} si accompagnano a una diminuzione della P_{O_2} alveolare e arteriosa. Queste variazioni della P_{O_2} arteriosa sono indipendenti dalle alterazioni nel transfer di O_2 a livello alveolo-capillare e riflettono soltanto la dipendenza della P_{O_2} alveolare sul livello di ventilazione alveolare.

Per determinare la differenza alveolo-arteriosa di O_2, deve dapprima essere calcolata la P_{O_2} alveolare ($P_{A_{O_2}}$). L'equazione più comunemente utilizzata a questo scopo, una forma semplificata dell'equazione dei gas alveolari, è

$$P_{A_{O_2}} = F_{I_{O_2}} \times (P_B - P_{H_2O}) - Pa_{CO_2}/R$$

dove $F_{I_{O_2}}$ = concentrazione frazionata dell'O_2 inspirato (circa 0,21 respirando l'aria ambientale); P_B = pressione barometrica (circa 760 mmHg a livello del mare); P_{H_2O} = pressione del vapore acqueo (47 mmHg quando l'aria è del tutto satura a 37 °C); R = quoziente respiratorio (la quota di CO_2 prodotta in base al consumo di O_2, di solito stimata 0,8). Se, per un paziente che respira aria a livello del mare, si sostituiscono nell'equazione i precedenti valori, l'equazione diviene:

$$P_{A_{O_2}} = 150 - 1{,}25\ Pa_{CO_2}$$

La differenza alveolo-arteriosa di O_2 può pertanto essere calcolata sottraendo la Pa_{O_2} misurata dalla Pa_{O_2} calcolata. In una persona giovane sana che respira in aria ambiente la $Pa_{O_2} - Pa_{O_2}$ è normalmente <15 mmHg; questo valore aumenta con l'età e può raggiungere i 30 mmHg negli anziani.

L'eliminazione della CO_2 è misurata dalla pressione parziale di CO_2 nel sangue arterioso, ossia Pa_{CO_2}. Una maggiore conoscenza dei meccanismi e della cronicità dei livelli anormali di P_{CO_2} richiede inoltre la misura del pH e/o bicarbonati (HCO_3^-), poiché la P_{CO_2} e lo stato acido-base del paziente sono strettamente correlati (Cap. 48).

Ossimetria transcutanea Poiché la misurazione della Pa_{O_2} richiede una puntura arteriosa, non rappresenta una procedura adeguata per l'impiego di routine in ambito ambulatoriale, né quando sono necessarie misurazioni frequenti nel paziente ricoverato. Inoltre, poiché fornisce dati intermittenti piuttosto che continui riguardo all'ossigenazione del paziente, essa non costituisce uno strumento ideale per lo stretto monitoraggio dei pazienti instabili. Un metodo alternativo per valutare l'ossigenazione, l'ossimetria transcutanea, è disponibile in molti centri clinici. L'ossimetro transcutaneo misura la saturazione di ossigeno (invece della Pa_{O_2}) usando un dispositivo solitamente posizionato come una molletta sul dito del paziente. Lo strumento misura l'assorbimento della luce a due lunghezze d'onda da parte dell'emoglobina presente nel sangue arterioso cutaneo. A causa del diverso assorbimento delle due lunghezze d'onda di luce dell'emoglobina ossigenata e non ossigenata, la percentuale di emoglobina saturata con ossigeno, ossia la Sa_{O_2}, può essere calcolata e mostrata immediatamente.

Sebbene il pulsossimetro sia ampiamente utilizzato nella valutazione non invasive e nel monitoraggio dell'ossigenazione, esso è legato a diversi problemi potenziali. Intanto, il medico deve essere a conoscenza della relazione tra saturazione di ossigeno e la tensione come mostrato dalla curva di dissociazione dell'emoglobina (vedi Fig. 99-2). Poiché la curva diventa relativamente piatta al di sopra di P_{O_2} arteriosa di 60 mmHg (corrispondenti a Sa_{O_2} = 90%), l'ossimetro è poco sensibile alle variazioni di Pa_{O_2} al sopra questo livello. Inoltre, la posizione della curva, e pertanto la specifica relazione tra Pa_{O_2} e Sa_{O_2}, può variare in relazione a fattori quali la temperatura, il pH e la concentrazione eritrocitaria di 2,3 bifosfoglicerato (2,3-BPG). In secondo luogo, quando la perfusione cutanea è bassa, per esempio in caso di ridotta portata cardiaca o di assunzione di vasocostrittori, il segnale proveniente dall'ossimetro può essere meno attendibile o perfino non ottenibile. In terzo luogo, altre forme di emoglobina, come la carbossiemoglobina e la metaemoglobina, non sono distinguibili quando viene usata luce di due sole lunghezze d'onda. I valori di Sa_{O_2} riportati dall'ossimetro non sono attendibili in presenza di quantità significative di una di queste due forme di emoglobina. Al contrario, lo strumento usato per misurare la saturazione di ossigeno in campioni di sangue arterioso, chiamato ossimetro al CO, usa luce di almeno quattro lunghezze d'onda diverse ed è in grado di distinguere l'ossiemoglobina, l'emoglobina ridotta, la carbossiemoglobina e la metaemoglobina. Infine, il medico dovrebbe ricordare che l'obiettivo spesso utilizzato di SaO_2 >90% non indica nulla riguardo l'eliminazione di CO_2 e quindi non assicura un livello clinicamente accettabile di P_{CO_2}.

Capacità di diffusione La capacità di un gas di attraversare per diffusione la membrana alveolo-capillare viene solitamente valutata come capacità di diffusione del monossido di carbonio ($D_{L_{CO}}$). In questo test viene inalata una piccola concentrazione di monossido di carbonio (0,3%) con un singolo atto respiratorio, seguito da un'apnea di circa 10 secondi. Durante l'apnea, il monossido di carbonio viene diluito dal gas già presente negli alveoli e successivamente legato dall'emoglobina, dal momento che gli eritrociti passano attraverso il sistema capillare polmonare. La concentrazione di monossido di carbonio è quindi misurata nel gas espirato dopo che il respiro viene trattenuto e la DL_{CO} è calcolata come la quantità di monossido di carbonio assorbita per minuto per mmHg di gradiente pressorio dagli alveoli ai capillari polmonari. Il valore ottenuto per la $D_{L_{CO}}$ dipende dalla superficie alveolo-capillare disponibile per lo scambio gassoso e dal volume ematico dei capillari polmonari. Inoltre, la misurazione è influenzata dallo spessore della membrana alveolo-capillare, dal grado di disomogeneità nel rapporto $\dot{V}/\dot{Q}$ e dai livelli di emoglobina del paziente. Il valore di $D_{L_{CO}}$, corretto idealmente per l'emoglobina, potrà quindi essere confrontato con un valore teorico che si basa sull'età, sull'altezza e sul sesso del paziente o sul volume alveolare (V_A) a cui si è registrato il valore. In alternativa, la $D_{L_{CO}}$ può essere divisa per il (V_A) e il risultato ($D_{L_{CO}}/V_A$) può essere confrontato con il valore teorico.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Alterazioni della funzionalità respiratoria

GAS ARTERIOSI L'ipossiemia costituisce una manifestazione tipica di molte patologie che interessano i polmoni o altre parti del sistema respiratorio. Spesso il migliore inquadramento dell'ampio problema clinico dell'ipossiemia si ottiene considerando i meccanismi patogenetici di base. I quattro meccanismi base, e non mutualmente esclusivi, di ipossiemia sono 1) una diminuzione della P_{O_2} inspirata, 2) l'ipoventilazione, 3) lo shunt e 4) le alterazioni del rapporto $\dot{V}/\dot{Q}$. Un quinto potenziale meccanismo di ipossiemia, dovuto alla diminuita diffusione, si pre-

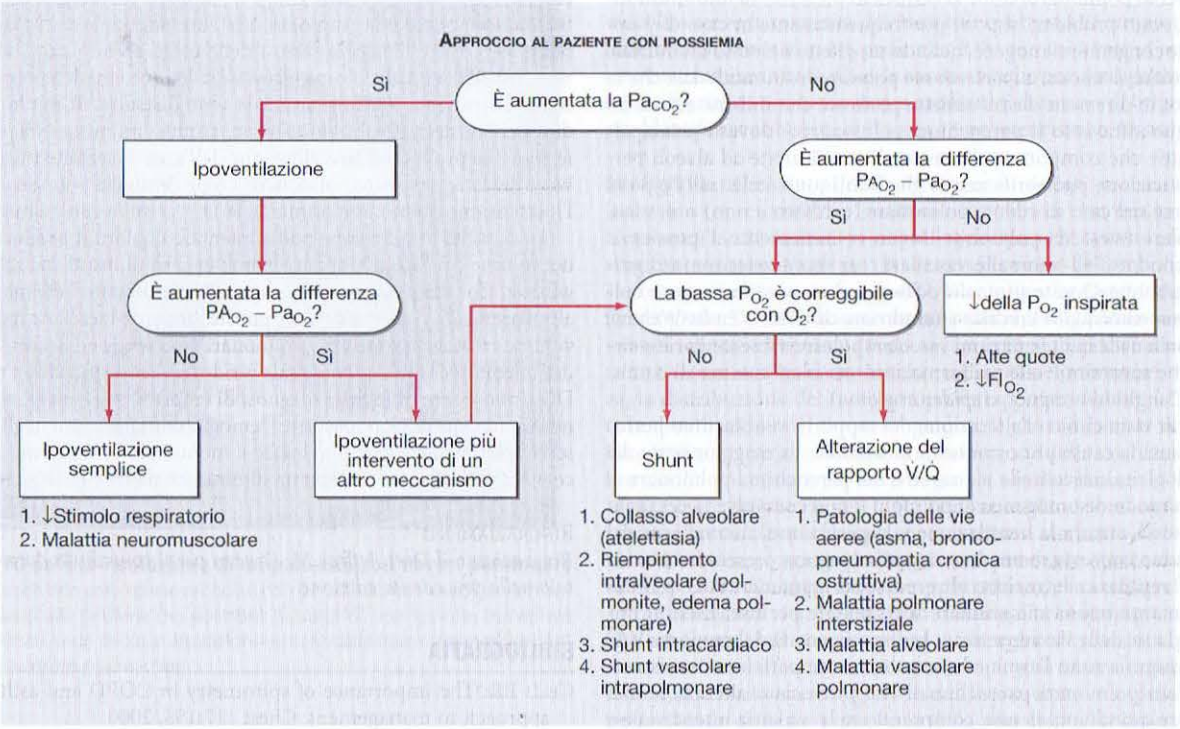


FIGURA 246-5 Algoritmo per l'approccio al paziente con ipossiemia arteriosa (Pa_{O_2} <80 mmHg). La differenza $PA_{O_2} - Pa_{O_2}$ è di solito <15 mmHg nei soggetti di età pari o inferiore a 30 anni e aumenta di circa 3 mmHg ogni decennio oltre i 30 anni.

senta soltanto in determinate circostanze cliniche e non è in genere compreso tra le categorie generali di ipossiemia. La determinazione del meccanismo sottostante di ipossiemia dipende dalla misura della Pa_{CO_2}, dal calcolo della $PA_{O_2} - Pa_{O_2}$ e dalla conoscenza della risposta alla somministrazione di O_2. L'algoritmo che riassume l'approccio al paziente ipossiemico è presentato nella **figura 246-5**. Vedi anche capitolo 35.

Una riduzione della P_{O_2} inspirata e l'ipoventilazione causano entrambe ipossiemia abbassando i livelli di PA_{O_2}, e quindi di Pa_{O_2}. In ciascun caso, lo scambio dei gas a livello alveolo-capillare si verifica normalmente e $PA_{O_2} - Pa_{O_2}$ non è aumentato. L'ipossiemia conseguente alla riduzione della P_{O_2} inspirata può essere diagnosticata conoscendo la condizione clinica. La riduzione della P_{O_2} inspirata può essere dovuta al fatto che il paziente si trova ad alte quote, in cui la pressione barometrica è bassa o, assai meno comunemente, al fatto che il paziente respira una miscela di gas in cui la percentuale di O_2 è inferiore al 21%. Il segno distintivo dell'ipoventilazione come causa di ipossiemia è rappresentato dall'aumento della Pa_{CO_2}. Ciò si associa a un aumento della PA_{CO_2} e a una riduzione della PA_{O_2}. Quando l'ipossiemia è dovuta solamente a una bassa P_{O_2} inspirata o all'ipoventilazione alveolare, $PA_{O_2} - Pa_{O_2}$ è normale. Se $PA_{O_2} - Pa_{O_2}$ e Pa_{CO_2} sono entrambi elevati, allora un meccanismo aggiuntivo, quale l'alterazione del rapporto V̇/Q̇ o lo shunt, contribuisce all'ipossiemia.

Lo shunt costituisce una causa di ipossiemia quando il sangue desaturato evita l'ossigenazione a livello alveolo-capillare. Ciò si verifica in presenza di un'alterazione strutturale che consente al sangue desaturato di aggirare il sito normale di scambio gassoso o quando manca la ventilazione di alveoli peraltro perfusi. Lo shunt si associa a un aumento della differenza $PA_{O_2} - Pa_{O_2}$. Quando lo shunt rappresenta un importante fattore contribuente all'ipossiemia, la diminuita PaO_2 è relativamente refrattaria al miglioramento tramite somministrazione di O_2.

Infine, la maggiore categoria clinica di ipossiemia è l'alterazione del rapporto V̇/Q̇. In corso di alterazione del rapporto V̇/Q̇, le regioni a basso rapporto V̇/Q̇ contribuiscono al sangue con alta P_{O_2} e un basso contenuto di O_2. Le corrispondenti regioni con alti rapporti di V̇/Q̇ contribuiscono al sangue con bassa P_{O_2}. Tuttavia, poiché il sangue è già quasi completamente saturato a livelli normali di P_{O_2}, un aumento della P_{O_2} a valori alti non migliora significativamente la saturazione o il contenuto di O_2 e quindi non può compensare per la riduzione della saturazione o del contenuto di O_2 nel sangue che proviene dalle regioni con un basso rapporto V̇/Q̇. Quando l'alterazione del rapporto V̇/Q̇ è la causa primaria di ipossiemia, $PA_{O_2} - Pa_{O_2}$ è elevato e la P_{CO_2} in genere è normale. La somministrazione di O_2 corregge l'ipossiemia aumentando la P_{O_2} nel sangue che proviene dalle regioni con un basso rapporto V̇/Q̇; questa risposta distingue l'ipossiemia dovuta ad alterazioni del rapporto V̇/Q̇ da quella dovuta a uno shunt vero.

Il meccanismo fondamentale sottostante tutte le cause di ipercapnia è la ventilazione alveolare inadeguata per la quantità di CO_2 prodotta. Ciò è concettualmente utile per caratterizzare ulteriormente la ritenzione di CO_2, sulla base di un esame più dettagliato dei potenziali fattori contribuenti. Questi includono: 1) aumento della produzione di CO_2; 2) riduzione dello stimolo ventilatorio ("non vuole respirare"); 3) malfunzionamento della pompa respiratoria o l'aumento della resistenza al flusso aereo, che rendono molto più difficile mantenere un'adeguata ventilazione ("non può respirare"); 4) inefficienza degli scambi gassosi (aumento dello spazio morto o alterazione del rapporto V̇/Q̇), che necessita di un incremento compensatorio della ventilazione globale al minuto. In pratica, più di un meccanismo è generalmente responsabile dell'ipercapnia, dal momento che l'aumento della ventilazione al minuto è in grado di compensare l'aumento di produzione della CO_2 e l'inefficacia degli scambi gassosi.

CAPACITÀ DI DIFFUSIONE Sebbene le anomalie della diffusione siano raramente responsabili di ipossiemia, la determinazione della capacità di diffusione viene spesso utilizzata come indice dell'integrità funzionale della membrana alveolo-capillare, comprendendo anche il letto capillare polmonare. Le patologie che coinvolgono esclusivamente le vie aeree non riducono la D_{LCO}, mentre le malattie che coinvolgono le pareti alveolari o il letto capillare polmonare influenzano la D_{LCO}. Anche se la D_{LCO} rappresenta un parametro utile per stabilire la presenza o meno di una malattia a carico del letto alveolo-capillare, il riscontro di valori alterati di D_{LCO} non implica necessariamente che la limitata diffusione sia la causa dell'ipossiemia in un determinato paziente.

CORRELAZIONI CLINICHE

Conoscendo i meccanismi che stanno alla base dell'ipossiemia, è possibile procedere a utili correlazioni cliniche (Fig. 246-5). La riduzione della P_{O_2} dell'aria inspirata contribuisce all'ipossiemia sia nel caso di alte quote, sia nel caso in cui la concentrazione di O_2 sia inferiore al 21%. Quest'ultima evenienza si verifica qualora a un paziente sottoposto ad anestesia si somministri inavvertitamente una miscela di gas il cui contenuto di O_2 sia inferiore al 21%, oppure se l'O_2 viene consumato dall'aria ambientale, come può accadere durante l'inalazione del fumo di un incendio. La principale caratteristica dell'ipoventilazione come causa di ipossiemia è l'aumento della P_{CO_2} arteriosa. **Le correlazioni cliniche dell'ipoventilazione sono ulteriormente discusse nel capitolo 258.**

Come causa di ipossiemia, lo shunt può riflettere la situazione in cui il sangue passa dal settore destro a quello sinistro del cuore senza neppure

entrare nel circolo polmonare, come si verifica in presenza di uno shunt intracardiaco. Questo problema si pone più frequentemente in caso di patologie cardiache congenite cianogene, quando un difetto del setto interatriale o interventricolare si associa a ipertensione polmonare, in modo tale che lo shunt si verifica in direzione destra-sinistra piuttosto che sinistra-destra. Lo shunt di sangue attraverso il parenchima polmonare è dovuto principalmente a malattie che comportano l'assenza di ventilazione ad alveoli perfusi. Questa situazione può verificarsi se gli alveoli sono atelettasici o pieni di liquido, come nel caso di edema polmonare (cardiaco e non) o di essudazione alveolare estesa da polmonite. Meno comunemente, l'ipossiemia può essere ricondotta ad anomalie vascolari con shunt arterovenoso nell'ambito del polmone. Queste anomalie possono essere ereditarie, come nella teleangectasia emorragica ereditaria (sindrome di Osler-Rendu-Weber), o acquisite, come nelle malformazioni vascolari polmonari secondarie a cirrosi epatica, che sono simili alle malformazioni vascolari cutanee di comune riscontro ("angiomi a ragno" o *spider angioma*).

Dal punto di vista clinico l'alterazione del rapporto ventilazione-perfusione rappresenta la causa più comune di ipossiemia. La maggior parte dei processi patologici a carico delle vie aeree o del parenchima polmonare si distribuisce in modo disomogeneo ai polmoni e non coinvolge necessariamente nella stessa misura la ventilazione e la perfusione. Alcune aree del polmone possono conservare una buona perfusione ma presentare una riduzione della ventilazione, mentre altre possono mantenere una ventilazione relativamente buona ma risultare scarsamente perfuse. Esempi importanti di malattie delle vie aeree in cui la disomogeneità del rapporto $\dot{V}/\dot{Q}$ è causa di ipossiemia sono l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva. Le affezioni polmonari parenchimali che provocano alterazione del rapporto $\dot{V}/\dot{Q}$, e quindi ipossiemia, comprendono la malattia interstiziale e la polmonite.

Sotto il profilo clinico le alterazioni nell'eliminazione della CO_2 variano dall'eccessiva ventilazione con ipocapnia all'inadeguato smaltimento della CO_2 con ipercapnia. **Questi problemi clinici sono ulteriormente discussi nel capitolo 258.**

Capacità di diffusione La misurazione della D_{LCO} può risultare utile per stabilire se la malattia colpisce il letto alveolo-capillare o la vascolarizzazione polmonare. In pratica, sono tre le affezioni che risultano principalmente correlate alla riduzione della D_{LCO}: la patologia polmonare interstiziale, l'enfisema polmonare e la patologia vascolare polmonare. In caso di patologia polmonare interstiziale, la fibrosi delle unità alveolo-capillari riduce sia la superficie del letto alveolo-capillare sia il volume ematico polmonare. In presenza di enfisema le pareti alveolari sono distrutte, in modo tale che l'area di superficie del letto alveolo-capillare risulta diminuita. Nei pazienti con affezioni che provocano una riduzione dell'area di sezione trasversa e del volume del letto vascolare polmonare, come l'embolia polmonare ricorrente o l'ipertensione polmonare primaria, la D_{LCO} risulta generalmente diminuita.

La capacità di diffusione può aumentare qualora si produca un aumento del volume ematico polmonare, come in caso di insufficienza cardiaca congestizia. Comunque, una volta che si sia manifestato l'edema interstiziale e alveolare, la D_{LCO} dipende dalle opposte influenze esercitate dall'aumento del volume ematico nei capillari polmonari (che tende ad accrescere la D_{LCO}) e dall'edema polmonare (che tende a ridurla). Il reperto di un aumento della D_{LCO} può essere utile nella diagnosi di emorragia alveolare, come si verifica nella sindrome di Goodpasture. L'emoglobina contenuta negli eritrociti presenti nel lume alveolare può legare il monossido di carbonio, così che la sua concentrazione nell'aria espirata diminuisce mentre la D_{LCO} aumenta.

RINGRAZIAMENTI

Ringraziamo il Dott. Jeffrey M. Drazen per il contributo dato a questo capitolo nella precedente edizione.

BIBLIOGRAFIA

CELLI BR: The importance of spirometry in COPD and asthma: Effect on approach to management. Chest 117:15S, 2000

CHUPP GL (ed): Pulmonary function testing. Clin Chest Med 22:599, 2001

PELLEGRINO R et al: Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 26:948, 2005

ROSE BD, POST T: *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2000

SCHWARTZSTEIN RM, PARKER MJ: *Respiratory Physiology: A Clinical Approach*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006

WEINBERGER SE: *Principles of Pulmonary Medicine*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2004

247 Procedure diagnostiche nelle malattie respiratorie

Scott Manaker, Steven E. Weinberger

Le procedure diagnostiche disponibili per lo studio della patologia polmonare sospetta o accertata comprendono la diagnostica per immagini e le tecniche finalizzate all'acquisizione di frammenti tissutali, alcuni delle quali prevedono la visualizzazione diretta di parte dell'apparato respiratorio. **I metodi impiegati per caratterizzare le alterazioni funzionali conseguenti ai diversi processi morbosi, come le prove di funzionalità respiratoria e la misurazione degli scambi gassosi, sono trattati nel capitolo 246.**

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Radiografia convenzionale La radiografia convenzionale del torace, che viene generalmente eseguita sia in proiezione postero-anteriore che laterale, è parte integrante della valutazione diagnostica del parenchima polmonare, della pleura e, in misura minore, delle vie aeree e del mediastino (vedi **Cap. e24**). I radiogrammi in decubito laterale sono spesso utili per chiarire se alterazioni pleuriche siano ascrivibili a raccolte liquide fluttuanti; i radiogrammi apicali in lordosi possono visualizzare lesioni degli apici polmonari meglio dei radiogrammi in proiezione postero-anteriore. Lo strumento portatile, che è spesso utilizzato per i pazienti con malattia acuta che non possono essere trasportati in un'unità di radiologia o non possono mantenere la posizione eretta per le scansioni anteroposteriore e laterale, generalmente consente di ottenere una singola radiografia in direzione anteroposteriore. I quadri radiologici più comuni e le relative correlazioni cliniche sono discussi nel **capitolo e24**.

Tomografia computerizzata La tomografia computerizzata (TC) offre diversi vantaggi rispetto a una radiografia convenzionale del torace (**Figg. 247-1** e **247-2**; vedi anche Figg. 255-3, 255-4 e 262-4). In primo luogo, la disponibilità di immagini in sezione trasversale permette di distinguere fra densità che potrebbero sovrapporsi l'una all'altra nella semplice radiografia; secondariamente, la TC è decisamente superiore, rispetto alla diagnostica radiologica standard, nella definizione della densità tissutale, nella individuazione di sottili differenze di densità fra strutture adiacenti e nella valutazione delle dimensioni delle lesioni. Di conseguenza, la TC è di particolare ausilio nello studio delle patologie dell'ilo e del mediastino (che spesso è poco visualizzabile con la classica radiografia), nell'identificazione e caratterizzazione delle lesioni adiacenti alla gabbia toracica e alla colonna vertebrale (incluse le patologie pleuriche) e nella identificazione di aree della densità del grasso o calcifiche nel contesto di lesioni nodulari (Fig. 247-1).

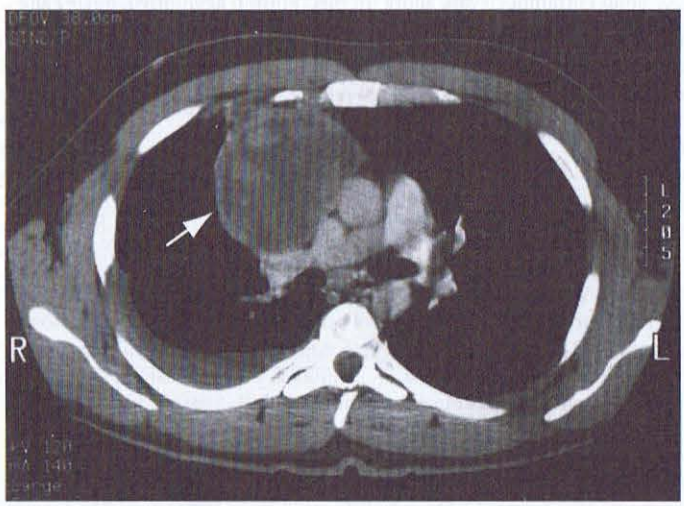


FIGURA 247-1 Immagine ottenuta mediante TC che evidenzia una massa mediastinica con densità disomogenea (*freccia*). La TC appare superiore alla radiografia convenzionale per la visualizzazione di lesioni mediastiniche e dei loro rapporti con le strutture vascolari adiacenti.

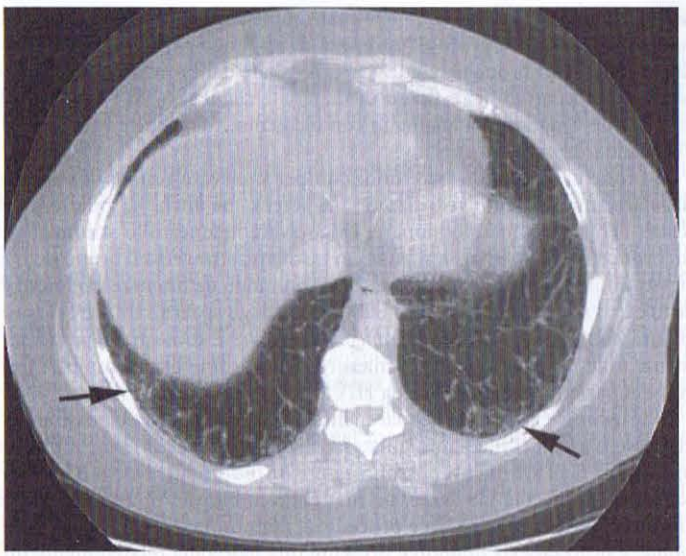


FIGURA 247-2 TC ad alta risoluzione di un paziente con fibrosi polmonare idiopatica. Si osservano aree sparse reticolari con densità aumentata (*frecce*), maggiormente evidenti alla periferia dei polmoni. Si tratta di una sezione trasversale delle basi polmonari, sede in cui le alterazioni causate dalla fibrosi polmonare idiopatica tendono a essere più marcate.

La sua utilità nello studio della patologia mediastinica ha fatto della TC uno strumento importantissimo nella stadiazione del carcinoma polmonare (Cap. 85), dal momento che lo studio del coinvolgimento dei linfonodi mediastinici è di importanza critica per una corretta stadiazione della malattia. L'impiego aggiuntivo del mezzo di contrasto, inoltre, consente di discriminare le strutture vascolari da quelle non vascolari ed è di particolare importanza nella distinzione fra linfonodi o altre masse solide e strutture vascolari, soprattutto nel mediastino.

La TC spirale (elicoidale) permette, durante una singola manovra di apnea volontaria, l'acquisizione di dati continui da volumi polmonari più ampi di quelli ottenibili con la TC convenzionale. Mediante l'angio-TC, in cui viene iniettato un mezzo di contrasto e le immagini sono acquisite rapidamente con scansioni a spirale, possono essere evidenziati emboli polmonari sia nelle arterie polmonari segmentali sia in quelle di calibro maggiore. Con la TC ad alta risoluzione (*high resolution computed tomography*, HRCT) è possibile ottenere scansioni trasversali di spessore compreso tra 1 e 2 mm, in luogo degli usuali 7-10 mm; inoltre, le immagini vengono ricostruite utilizzando algoritmi ad alta risoluzione spaziale. I dettagli che possono essere ottenuti con la HRCT permettono una migliore identificazione di lesioni anche minime del parenchima polmonare e delle vie aeree, come bronchiectasie, enfisema polmonare e malattie diffuse del parenchima polmonare (Fig. 247-2). Alcuni quadri caratteristici sono stati identificati per molte malattie interstiziali polmonari, come la linfangite carcinomatosa, la fibrosi polmonare idiopatica, la sarcoidosi, il granuloma eosinofilo. Tuttavia, non è ancora chiaro in quali condizioni tali aspetti radiologici possano evitare l'esecuzione di prelievi di tessuto polmonare.

I recenti progressi nel processamento delle immagini delle scansioni elicoidali hanno fornito l'opportunità di mostrare immagini nelle visioni e nei piani diversi da quelli trasversali tradizionali, comprese le sofisticate ricostruzioni tridimensionali per produrre immagini (la cosiddetta *broncoscopia virtuale*) che mimano la visualizzazione diretta attraverso il broncoscopio.

Risonanza magnetica Il ruolo della risonanza magnetica (RM) nello studio delle malattie dell'apparato respiratorio è meno definito di quello della TC. Infatti, dal momento che la RM fornisce, generalmente, immagini meno dettagliate del parenchima polmonare e una bassa risoluzione spaziale, la sua utilità nella valutazione della patologia del parenchima polmonare è attualmente limitata. Nella RM, tuttavia, vi è la possibilità di ricostruire le immagini su piani sagittali, coronali e trasversali, il che rende questo esame più adatto per lo studio di alterazioni localizzate in prossimità degli apici polmonari, della colonna vertebrale e della giunzione toraco-addominale. Nella RM le immagini dipendono dalle caratteristiche del tessuto oltre che dalla sua densità, diversamente dalla TC. Pertanto, in circostanze specifiche le immagini RM possono suggerire la natura del tessuto alterato meglio di quelle della TC che dipendono dalla densità del tessuto. Infine, la RM è particolarmente adatta per la valutazione della patologia cardiovascolare intratoracica e per distinguere le strutture vascolari da quelle non vascolari senza la necessità del mezzo di contrasto. Il sangue circolante, infatti, non produce alcun segnale alla RM, per cui i vasi vi appaiono come strutture tubulari vuote. Queste caratteristiche peculiari possono essere utili per chiarire se anomalie ilari o mediastiniche siano di origine vascolare e per identificare le lesioni dell'aorta come aneurismi o dissezioni.

Scintigrafia Gli isotopi radioattivi somministrati per via endovenosa o inalatoria consentono di visualizzare il polmone con una gamma camera. In passato, la valutazione scintigrafica di tipo ventilatorio-perfusionale era eseguita comunemente per la determinazione dell'embolia polmonare. Tuttavia, con i progressi della TC, la scintigrafia è stata soppiantata dall'angiografia TC nei pazienti con sospetta embolia polmonare. Dopo essere stati iniettati per via endovenosa, i macroaggregati di albumina marcata con tecnezio 99m si depositano nei capillari polmonari; di conseguenza, la distribuzione del radioisotopo intrappolato nel letto capillare riflette la distribuzione del flusso sanguigno. Il gas radioattivo xenon viene invece utilizzato per dimostrare la distribuzione della ventilazione. La tromboembolia polmonare produce in genere un'alterazione del rapporto ventilazione-perfusione in una o più regioni, ossia vi sono regioni in cui esiste un difetto della perfusione che interessa il territorio di distribuzione di un vaso, non accompagnato da un corrispondente difetto della ventilazione (Cap. 256). Un'altra comune applicazione della scintigrafia con radioisotopi si realizza nei pazienti con funzionalità respiratoria compromessa che sono candidati a un intervento chirurgico di resezione pomonare. La distribuzione dell'isotopo, o degli isotopi, può essere impiegata per analizzare la distribuzione regionale del flusso ematico e della ventilazione, permettendo al medico una stima del grado di funzionalità polmonare postoperatoria.

Tomografia a emissione di positroni La tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET) è sempre più utilizzata per identificare le lesioni maligne nel polmone in base all'aumento della captazione e del metabolismo del glucosio. La tecnica prevede l'iniezione di un analogo del glucosio radiomercato, il ^{18}F-fluoro-2-deossiglucosio (FDG), che è captato dalle cellule maligne metabolicamente attive. L'FDG è trattenuto all'interno delle cellule dopo fosforilazione e la fluorina 18 instabile decade, con emissione di positroni che possono essere individuati da una particolare camera PET o da una gamma-camera adattata per i nuclidi che emettono positroni. Questa tecnica è impiegata nella valutazione dei noduli polmonari e come ausilio nella stadiazione del cancro polmonare mediante l'identificazione di linfonodi mediastinici coinvolti dal processo neoplastico.

Angiografia polmonare Il circolo arterioso polmonare può essere visualizzato mediante l'angiografia polmonare, durante la quale un mezzo di contrasto radiopaco viene iniettato attraverso un catetere inserito nell'arteria polmonare. Quando tale metodica viene eseguita in casi di embolia polmonare, essa mette in evidenza le conseguenze della presenza di un coagulo intravascolare – il difetto nel lume di un vaso (difetto di riempimento), oppure una brusca interruzione del vaso stesso (*cutoff*). Altre indicazioni meno comuni dell'angiografia polmonare comprendono la visualizzazione di una sospetta malformazione arterovenosa e lo studio della possibile invasione vascolare da parte di un processo neoplastico. Tuttavia, grazie ai vantaggi della TC, l'angiografia polmonare tradizionale è sempre più sostituita dall'angio-TC. Quest'ultima permette una rapida acquisizione delle immagini con un procedimento meno invasivo, poiché il mezzo di contrasto viene iniettato per via endovenosa piuttosto che nell'arteria polmonare.

Ecografia Essendo l'energia degli ultrasuoni rapidamente dissipata nell'aria, le immagini a ultrasuoni non sono utili per lo studio del parenchima polmonare. Tuttavia, l'ecografia è utile nella dimostrazione e nella localizzazione dei versamenti pleurici ed è spesso impiegata come guida per l'inserimento dell'ago nella sede più idonea al prelievo di campioni di liquido (cioè per la toracentesi). L'ecografia endobronchiale, nella quale la sonda è introdotta attraverso il broncoscopio, sta diventando un valido aiuto alla broncoscopia, consentendo l'identificazione e la localizzazione di lesioni adiacenti la parete bronchiale o del mediastino.

TECNICHE PER OTTENERE CAMPIONI DI MATERIALE BIOLOGICO

Raccolta dell'escreato L'escreato può essere raccolto sia tramite spontanea espettorazione che dopo l'inalazione di aerosol irritanti, come una soluzione salina ipertonica. Quest'ultimo metodo, definito espettorato indotto, è comunemente utilizzato per la raccolta di espettorato a scopo diagnostico nei casi in cui l'espettorato non viene emesso spontaneamente o quando si ritiene in questo modo vi sia una maggiore probabilità di ottenere deter-

minati riscontri. La conoscenza dell'aspetto e delle caratteristiche dell'espettorato è particolarmente utile qualora l'interesse sia concentrato particolarmente sulla colorazione di Gram e sull'esame colturale. Infatti, l'escreato è costituito principalmente da secrezioni provenienti dall'albero tracheobronchiale più che dalle alte vie aeree. Il riscontro di macrofagi alveolari e di altre cellule infiammatorie indica che il campione ha origine dai segmenti più distali dell'albero respiratorio, mentre la presenza di cellule squamose epiteliali in un campione di espettorato segnala una contaminazione con secrezioni provenienti dalle vie aeree superiori.

Accanto alla esecuzione della colorazione di Gram e delle colture per i comuni patogeni batterici, l'escreato può essere analizzato per lo studio di una varietà di altri patogeni, come per esempio la colorazione e l'esame colturale per micobatteri o funghi, le colture virali e la colorazione per *Pneumocystis jiroveci*. Per esempio, nel caso specifico di un campione di escreato raccolto per la dimostrazione di una polmonite da *P. jiroveci* in un paziente con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il campione dovrebbe essere raccolto per induzione (e non per espettorazione spontanea), e si dovrebbe impiegare una tecnica di colorazione con immunofluorescenza per la dimostrazione del microrganismo. La colorazione per l'esame citologico dell'espettorato finalizzata alla ricerca di cellule neoplastiche, con la classica colorazione di Papanicolaou, consente una valutazione non invasiva nei casi di sospetto carcinoma polmonare. Le colorazioni tradizionali e l'esame colturale sono oggi affiancate, in alcuni casi, da tecniche immunologiche e da metodiche di biologia molecolare, come la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) e le sonde di DNA.

Agoaspirazione percutanea È possibile introdurre un ago in una lesione polmonare, attraverso la parete toracica, allo scopo di aspirare materiale sia per l'analisi microbiologica che per l'esame citologico. La procedura è generalmente condotta sotto guida TC per monitorare il posizionamento dell'ago e assicurare la sua localizzazione nell'ambito della lesione. Il basso rischio potenziale di tale procedura (sanguinamento intrapolmonare o formazione di pneumotorace con collasso del polmone) in mani esperte è generalmente accettabile in virtù delle informazioni ottenute. Tuttavia, un limite della tecnica è fornito da errori di campionamento dovuti alle piccole dimensioni del tessuto campionato. Pertanto, i reperti diversi da quelli diagnostici citologici e microbiologici sono di scarso significato clinico.

Toracentesi Il prelievo di liquido pleurico mediante toracentesi può essere effettuato a scopo diagnostico (più comunemente) o, in caso di grandi raccolte, per alleviare la dispnea. I campioni prelevati a scopo diagnostico, mediante agoaspirato effettuato alla cieca o sotto guida ecografica, possono essere utilizzati per esami microbiologici o citologici. L'esame della composizione cellulare e biochimica (glucosio, proteine, lattico deidrogenasi) del liquido pleurico ottenuto permette di classificare il versamento come essudatizio o trasudatizio (Cap. 257).

Broncoscopia La broncoscopia è un esame che permette una visualizzazione diretta dell'albero tracheobronchiale. Sebbene la broncoscopia sia attualmente praticata, quasi esclusivamente, mediante strumenti flessibili a fibre ottiche, la broncoscopia con broncoscopio rigido, normalmente eseguita in camera operatoria su pazienti in anestesia generale, ha ancora un ruolo in alcune circostanze particolari, principalmente per la presenza di un canale per aspirazione più grande e per la possibilità di ventilare il paziente attraverso il canale del broncoscopio stesso. Tali circostanze comprendono il recupero di corpi estranei e l'aspirazione di emorragie massive, per le quali il piccolo canale di aspirazione del broncoscopio flessibile può risultare insufficiente.

BRONCOSCOPIA CON BRONCOSCOPIO FLESSIBILE A FIBRE OTTICHE Si tratta di un esame eseguibile in ambulatorio, che di solito viene effettuato su pazienti svegli, sebbene sedati. Il broncoscopio può essere inserito tramite la bocca o il naso, attraverso le corde vocali, nella trachea. La flessibilità del sistema a fibre ottiche permette la visualizzazione, virtualmente, di tutte le porzioni dell'albero tracheobronchiale fino a livello dei bronchi subsegmentari. In questo modo il broncoscopista è in grado di visualizzare patologie endobronchiali come tumori, granulomi, bronchiti, corpi estranei e sedi di sanguinamento. Campioni bioptici di lesioni delle vie aeree possono essere prelevati mediante lavaggio, "brushing" o biopsia. Il lavaggio consiste nell'instillazione di soluzione salina sterile, attraverso il canale del broncoscopio, sulla superficie della lesione. Una parte del liquido è prelevata mediante aspirazione tramite lo stesso broncoscopio e il materiale recuperato può essere analizzato per lo studio citologico (citologia) o batteriologico (colorazioni convenzionali ed esami colturali). Il brushing o la biopsia della superficie della lesione sono effettuati impiegando una piccola spazzola o una pinza bioptica poste all'estremità di un lungo cavo che viene introdotto nell'albero bronchiale attraverso il canale del broncoscopio. Queste tecniche consentono il recupero di materiale cellulare o di frammenti di tessuto che vengono poi analizzati con tecniche citologiche e istopatologiche standard.

Il broncoscopio può essere utilizzato per prelevare campioni non solo dalle aree direttamente visualizzate (vie aeree), ma anche da porzioni più distali del parenchima polmonare. Dopo avere incuneato lo strumento in un bronco subsegmentario, si possono instillare, attraverso il broncoscopio stesso, aliquote di soluzione salina sterile, in modo da ottenere campioni di cellule e di microrganismi provenienti anche dagli spazi alveolari. Tale procedura, denominata *lavaggio broncoalveolare*, si è dimostrata particolarmente utile per l'isolamento di microrganismi, come per esempio *P. jiroveci* nei pazienti con infezione da HIV.

Il brushing e la biopsia del parenchima polmonare distale possono anche essere eseguiti mediante gli stessi strumenti utilizzati per le biopsie bronchiali. Tali strumenti possono essere introdotti attraverso il broncoscopio nelle piccole vie aeree, permettendo la biopsia di aree di tessuto alveolare peribronchiale. Tale procedura, denominata *biopsia transbronchiale*, è utilizzata sia quando è presente una patologia relativamente diffusa sia quando sono presenti lesioni localizzate di grandezza adeguata. Con l'ausilio di una guida fluoroscopica, il broncoscopista non solo è in grado di capire se e quando lo strumento è posizionato nella sede di lesione, ma anche di valutare la distanza di questo dalla superficie pleurica. Infatti, se la pinza bioptica è troppo vicina alla superficie pleurica esiste il rischio di danneggiare la pleura viscerale causando uno pneumotorace. Altra importante complicanza della biopsia transbronchiale è l'emorragia polmonare. Tuttavia, l'incidenza di tali complicanze è piuttosto bassa.

Un'altra procedura consiste nell'uso di un ago bioptico che viene fatto passare attraverso il broncoscopio per il prelievo di tessuti adiacenti alla trachea o ai grossi bronchi. L'ago, introdotto attraverso la parete delle vie aeree, consente di aspirare, da masse solide o linfonodali, materiale cellulare che viene poi solitamente analizzato per la ricerca di cellule neoplastiche. Tale procedura può facilitare la stadiazione del carcinoma polmonare (identificando il coinvolgimento dei linfonodi mediastinici) e, in alcuni casi, può evitare l'uso di metodiche più invasive. Altre nuove tecniche, non ancora ampiamente disponibili, comprendono la broncoscopia a fluorescenza (per identificare precoci lesioni maligne endobronchiali) e l'ecografia endobronchiale (per identificare e localizzare malattie peribronchiali e mediastiniche).

Il broncoscopio può essere un mezzo terapeutico oltre che diagnostico. Per esempio, un corpo estraneo aspirato può essere asportato mediante uno strumento inserito nel broncoscopio e un sanguinamento può essere arrestato utilizzando un catetere gonfiabile introdotto nel broncoscopio in maniera analoga. Tecniche di intervento più recenti comprendono metodiche per l'ottenimento e il mantenimento della pervietà delle vie aeree quando queste risultano parzialmente o totalmente occluse, in particolare a causa della presenza di un tumore. Tali tecniche includono la laserterapia, la crioterapia, la coagulazione con argon plasma, l'eletrocauteterizzazione e il posizionamento di stent.

Chirurgia toracica video-assistita I progressi della tecnologia video hanno permesso lo sviluppo dei toracoscopi e della chirurgia toracica video-assistita (*video-assisted thoracic surgery*, VATS) per la diagnosi e il trattamento di patologie pleuriche e parenchimali. Questa procedura consiste nell'introdurre, attraverso un trequarti inserito nella pleura, un toracoscopio rigido fornito di una lente all'estremità distale. In tal modo si visualizzano, su un monitor, immagini di alta qualità che consentono all'operatore di muovere gli strumenti chirurgici inseriti nello spazio pleurico, attraverso piccole incisioni intercostali. Con questi strumenti l'operatore può eseguire biopsie mirate di lesioni pleuriche dopo averle visualizzate direttamente. In aggiunta, tale procedura è oggi abitualmente impiegata per eseguire biopsie del parenchima polmonare periferico o per rimuovere formazioni nodulari periferiche, sia a scopo diagnostico che terapeutico. Essendo tale procedura molto meno invasiva della tradizionale toracotomia nell'esecuzione delle biopsie polmonari, questa tecnica ha largamente soppiantato le biopsie a cielo aperto.

Toracotomia Sebbene sia sempre più frequentemente sostituita dalla VATS, la toracotomia resta un'alternativa per il prelievo, a scopo diagnostico, di frammenti di tessuto polmonare. La toracotomia permette di ottenere grandi quantità di materiale e può essere utilizzata per eseguire biopsie o rimuovere lesioni troppo profonde o troppo vicine a strutture vitali per essere trattate con la VATS. La scelta tra VATS e toracotomia necessi-

ta di una valutazione caso per caso e l'indicazione dell'una o dell'altra tecnica è legata alla crescente esperienza nell'uso della VATS.

Mediastinoscopia e mediastinotomia La biopsia è spesso una procedura fondamentale nella diagnostica delle masse solide o delle linfoadenomegalie mediastiniche. Sebbene la TC e la PET siano utili per definire le dimensioni e la natura dei linfonodi mediastinici, rivestendo un ruolo importante nella corretta stadiazione del cancro polmonare, la conferma istopatologica dell'invasione neoplastica linfonodale richiede la biopsia. Le due principali procedure utilizzate per ottenere campioni da masse o da linfonodi mediastinici sono la mediastinoscopia (con approccio sovrasternale) e la mediastinotomia (con approccio parasternale). Entrambe le procedure sono in genere eseguite in anestesia generale e da chirurghi specializzati. Nel caso della mediastinoscopia sovrasternale, il mediastinoscopio rigido viene introdotto a livello della incisura giugulare dello sterno e fatto passare, anteriormente alla trachea, nel mediastino. Il tessuto viene prelevato con una pinza bioptica introdotta nel mediastinoscopio stesso. In questa maniera è possibile prelevare tessuti provenienti da masse o da linfonodi paratracheali o pretracheali. I linfonodi paratracheali di sinistra e quelli aortopolmonari non sono accessibili attraverso questa via e vengono comunemente prelevati mediante un accesso parasternale con mediastinotomia (tecnica di Chamberlain). Con tale approccio viene praticata una incisione parasternale destra o sinistra, con dissezione direttamente sotto la massa o il linfonodo da cui deve essere prelevato il campione per l'esame istopatologico.

BIBLIOGRAFIA

DETTERBECK FC et al: Seeking a home for a PET. Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses. Chest 125:2294, 2300, 2004

DE WEVER W et al: Multidetector CT-generated virtual bronchoscopy: An illustrated review of the potential clinical indications. Eur Respir J 23:776, 2004

ERNST A et al: Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians. Chest 123:1693, 2003

FELLER-KOPMAN D et al: Autofluorescence bronchoscopy and endobronchial ultrasound: A practical review. Ann Thorac Surg 80:2395, 2005

LIN J, IANNETTONI MD: The role of thoracoscopy in the management of lung cancer. Surgical Oncol 12:195, 2003

PATEL S, KAZEROONI EA: Helical CT for the evaluation of acute pulmonary embolism. AJR Am J Roentgenol 185:135, 2005

WEINBERGER SE: *Principles of Pulmonary Medicine*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2004

SEZIONE 2 PATOLOGIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

248 Asma

Peter J. Barnes

L'asma è una sindrome caratterizzata da ostruzione delle vie aeree che varia marcatamente, sia spontaneamente sia dopo terapia. Gli asmatici sviluppano una particolare forma di infiammazione delle vie aeree che le rende più responsive a un'ampia gamma di stimoli rispetto ai non asmatici, conducendo a un'eccessiva broncocostrizione con conseguente riduzione del flusso aereo e sintomatologia caratterizzata da respiro sibilante e dispnea. La riduzione del calibro delle vie aeree è in genere reversibile, ma in alcuni pazienti con asma cronica vi può essere una condizione di ostruzione bronchiale irreversibile. La crescente prevalenza di asma e i costi notevoli a carico del paziente, nonché del sistema sanitario, hanno condotto allo sviluppo di intense attività di ricerca sui meccanismi e sul trattamento di tale patologia.

PREVALENZA

L'asma è una delle più diffuse malattie croniche e attualmente interessa circa 300 milioni di persone nel mondo. Nelle nazioni sviluppate, la prevalenza di asma è aumentata negli ultimi 30 anni e oggi sembra essersi stabilizzata, con prevalenze del 10-12% negli adulti e del 15% dei bambini. Nei Paesi in via di sviluppo, dove la prevalenza di asma è stata inferiore, si assiste a una crescente incidenza che sembra associarsi all'aumento dell'urbanizzazione. La prevalenza di atopia e di altre malattie allergiche è parimenti aumentata, suggerendo che i motivi di tale incremento siano di natura sistemica piuttosto che confinati a livello polmonare. Questa osservazione epidemiologica suggerisce la presenza di una percentuale di individui nella popolazione generale con predisposizione genetica nei confronti dell'asma. La maggior parte dei pazienti con asma dei Paesi sviluppati è atopica, con sensibilizzazione allergica al *Dermatophagoides pteronyssinus* e altri allergeni ambientali.

L'asma è sia comune sia frequentemente complicata dagli effetti del fumo nei polmoni; pertanto, è difficile stabilire con certezza la storia naturale della malattia negli adulti. L'asma può presentarsi a qualsiasi età, con un picco a 3 anni. Nell'infanzia, il sesso maschile è doppiamente rappresentato rispetto al sesso femminile, ma negli adulti tale rapporto si normalizza. Il detto comune secondo il quale l'asma scompare dopo l'adolescenza è vero soltanto in parte. Studi a lungo termine che hanno valutato i bambini fino al raggiungimento dell'età di 40 anni suggeriscono che molti soggetti con asma diventano asintomatici con l'adolescenza, ma che l'asma può ricomparire in alcuni nell'età adulta, particolarmente nei bambini con sintomi persistenti e asma severa. Gli asmatici adulti, compresi coloro in cui l'asma compare in età adulta, raramente diventano asintomatici in maniera permanente. La gravità dell'asma non varia significativamente in un dato paziente; i soggetti con asma lieve raramente progrediscono verso forme più gravi, mentre quelli con asma grave in genere hanno tale forma già all'esordio.

La mortalità per asma non è frequente ed è in continua diminuzione nei Paesi sviluppati nell'ultimo decennio. Un aumento della mortalità per asma osservato in diverse nazioni durante gli anni Sessanta è stato associato all'aumentato utilizzo di β_2-adrenergici a breve durata d'azione (come terapia sintomatica), ma vi è adesso crescente evidenza che un impiego più diffuso di corticosteroidi per via inalatoria (*inhaled corticosteroids*, ICS) nei pazienti con asma persistente sia responsabile della diminuzione nella mortalità negli anni recenti. I principali fattori di rischio di mortalità per asma sono la malattia scarsamente controllata con frequente uso di broncodilatatori, la mancanza di una terapia corticosteroidea e la storia di precedenti ricoveri in ambiente ospedaliero per attacchi di asma quasi fatali.

Si è dimostrato difficile concordare su una definizione di asma, ma vi è generale accordo sulla descrizione della sindrome clinica e sulle alterazioni anatomopatologiche della malattia. Finché i meccanismi eziologici della malattia non saranno pienamente conosciuti, sarà difficile fornire una definizione accurata.

EZIOLOGIA

L'asma è una malattia eterogenea in cui fattori genetici e ambientali si intersecano. Sono stati chiamati in causa diversi fattori di rischio (Tab. 248-1).

ATOPIA

L'atopia è il principale fattore di rischio per l'asma e i soggetti non atopici hanno un rischio molto basso di sviluppare asma. I pazienti con asma generalmente soffrono di altre condizioni atopiche, quali la rinite allergica, che può essere rinvenuta nell'80% degli asmatici, e la dermatite atopica (eczema). L'atopia può presentarsi nel 40-50% della popolazione dei Paesi sviluppati, dei quali soltanto una percentuale svilupperà l'asma. Questa osservazione suggerisce che altri fattori ambientali o genetici predispongano allo sviluppo di asma negli individui atopici. Gli allergeni che inducono sensibilizzazione sono normalmente proteine che hanno un'attività proteasica. I più comuni allergeni derivano da acari della polvere, forfora di cane o gatto, blatte, pollini di erba o alberi e roditori (nei lavoratori di laboratorio). L'atopia è dovuta alla produzione, geneticamente determinata, di anticorpi specifici della classe IgE, con molti soggetti che riportano una storia familiare di allergie.

TABELLA 248-1 FATTORI DI RISCHIO E SCATENANTI COINVOLTI NELL'ASMA

Fattori endogeni	Fattori ambientali
Predisposizione genetica	Allergeni indoor
Atopia	Allergeni outdoor
Ipereattività delle vie aeree	Fattori sensibilizzanti occupazionali
Sesso	Fumo passivo
Etnia?	Infezioni respiratorie
	Obesità?
	Infezioni virali precoci

Fattori scatenanti
Allergeni
Infezioni virali delle prime vie aeree
Attività fisica e iperventilazione
Aria fredda
Biossido di zolfo
Farmaci (beta-bloccanti, acido acetilsalicilico)
Stress
Fattori irritanti (profumi della casa, esalazioni della vernice)

ASMA INTRINSECO

Una parte dei pazienti asmatici (circa il 10%) ha un risultato negativo al prick test per i comuni aeroallergeni e una concentrazione sierica normale delle IgE. Questi pazienti, con asma intrinseco o non atopico, normalmente mostrano un esordio tardivo della patologia (*adult onset asthma*). Frequentemente hanno anche polipi nasali e possono essere intolleranti all'acido acetilsalicilico. Essi hanno di solito un asma ben più grave e di maggiore durata. Poco è ancora compreso in merito al meccanismo, ma l'immunopatologia nelle biopsie bronchiali e nell'espettorato sembra essere identica a quanto identificato nell'asma atopica. C'è una recente dimostrazione di un'aumentata produzione locale di IgE nelle vie aeree, suggerendo che ci potrebbero essere comuni meccanismi IgE-mediati.

INFEZIONI

Anche se le infezioni virali sono comunemente considerate fattori scatenanti le riacutizzazioni asmatiche, è incerto se esse giocano un ruolo dal punto di vista eziologico. C'è un'associazione tra l'infezione del virus respiratorio sinciziale nell'infanzia e lo sviluppo dell'asma, ma la specifica patogenesi è difficile da chiarire, considerando che questa infezione è molto comune nell'età pediatrica. Recentemente, batteri atipici come *Mycoplasma* e *Chlamydia* sono stati implicati nel meccanismo dell'asma severo, ma l'evidenza di una chiara correlazione non è molto convincente.

CONSIDERAZIONI GENETICHE La familiarità dell'asma e l'alto grado di concordanza tra gemelli monozigoti indicano una predisposizione genetica alla patologia. Tuttavia, se i geni che predispongono all'asma sono simili o sono diversi da quelli che predispongono all'atopia ancora non è chiaro. Ultimamente sembra che differenti geni possano contribuire specificatamente all'asma e ci sono sempre maggiori dimostrazioni che la gravità dell'asma è anche geneticamente determinata. Screening genetici con analisi del classico legame e polimorfismi dei singoli nucleotidi indicano che l'asma è una malattia poligenica in cui ogni gene identificato ha un ruolo limitato non essendo replicato in alcune popolazioni. Questa osservazione suggerisce che l'interazione di molti geni è importante e che questi possono differire nelle diverse popolazioni. Le più importanti scoperte sono state le associazioni tra i polimorfismi dei geni sul cromosoma 5q incluse le cellule T helper (T_H2) e le interleuchine (IL) -4, IL-5, IL-9 e IL-13 che sono associate all'atopia. Vi è una crescente evidenza di una complessa interazione tra i polimorfismi genetici e i fattori ambientali, che richiederà studi condotti su un'ampia popolazione per chiarire questo legame. Nuovi geni sono stati associati all'asma, tra questi ADAM-33, DPP-10 e GRPA. Essi sono stati identificati attraverso il *positional cloning*. Polimorfismi genetici possono essere importanti nell'influenzare la risposta alla terapia per l'asma. Per esempio, la variante Arg-Gly-16 nei recettori β_2 è associata a una ridotta risposta ai β_2 agonisti e le ripetizioni di una sequenza di riconoscimento Sp1 nella regione promoter della 5 lipossigenasi possono influenzare la risposta agli antileucotrieni.

FATTORI AMBIENTALI

È probabile che nei primi anni di vita i fattori ambientali possano condizionare gli individui atopici che diventeranno asmatici. L'aumentata prevalenza dell'asma, particolarmente nei Paesi sviluppati, negli ultimi decenni mostra anche l'importanza dei meccanismi ambientali che interagiscono con una predisposizione genetica.

Ipotesi igienica L'osservazione che la sensibilizzazione allergica e l'asma erano meno comuni nei bambini con fratelli più grandi suggerì per prima che i più bassi livelli d'infezione possono essere un fattore che aumenta il rischio di asma nelle società ricche. L'"ipotesi igienica" propone che la mancanza di infezione nella prima infanzia preserva le cellule T_H2 alla nascita, mentre l'esposizione a infezioni e a endotossine comporta uno spostamento verso una predominante risposta protettiva T_H1. I bambini cresciuti nelle fattorie ed esposti a elevate concentrazioni di endotossine verosimilmente sono meno a rischio di sviluppare una sensibilizzazione allergica rispetto ai bambini cresciuti nelle fattorie. Le infezioni parassitarie intestinali possono anche essere associate a un ridotto rischio di asma. Per quanto vi sia un considerevole sostegno da parte dell'epidemiologia all'ipotesi dell'igiene, non è possibile dimostrare, nello stesso arco di tempo, un parallelo aumento delle patologie guidate da un meccanismo T_H1, come per esempio il diabete mellito.

Dieta Il ruolo dei fattori dietetici è controverso. Studi osservazionali hanno dimostrato che diete povere di antiossidanti, per esempio vitamina C e vitamina A, magnesio, selenio e acidi grassi polinsaturi omega-3 (olio di pesce), o una dieta ricca di sodio e di grassi polinsaturi omega 6 sono associate a un aumentato rischio di asma. Comunque, studi interventistici non hanno supportato l'importante ruolo di questi regimi dietetici. L'obesità è anche un fattore indipendente di rischio per l'asma, in particolare nelle donne, ma i meccanismi sono ancora sconosciuti.

Inquinamento dell'aria Non c'è dubbio che gli inquinanti ambientali, come il biossido di zolfo, l'ozono e i particolati dei motori diesel possono scatenare un attacco asmatico, ma il ruolo dei differenti agenti inquinanti nell'eziologia della patologia è meno chiaro. La più importante prova contro un possibile ruolo di primo piano dell'inquinamento atmosferico è che l'asma non ha una maggiore prevalenza nelle città con un alto tasso di inquinamento dovuto al traffico rispetto alle aeree rurali con più bassi livelli di inquinamento. L'asma ha una più bassa prevalenza nella Germania dell'Est rispetto alla Germania dell'Ovest a dispetto di più alti livelli di inquinamento dell'aria. Dalla riunificazione queste differenze si sono ridotte, considerando che la Germania dell'Est ha migliorato le proprie condizioni economiche. L'inquinamento degli ambienti interni potrebbe essere più importante con esposizione agli ossidi di nitrogeno attraverso i fornelli da cucina e l'esposizione al fumo passivo di sigaretta. C'è qualche evidenza che il fumo materno sia un fattore di rischio per l'asma, ma è difficile dissociare questo dall'aumentato rischio di infezioni respiratorie.

Allergeni Gli allergeni inalati sono comuni fattori scatenanti dei sintomi asmatici e sono anche coinvolti nella sensibilizzazione allergica. L'esposizione agli acari della polvere domestici nella prima infanzia è un fattore di rischio per la sensibilizzazione allergica e per l'asma, ma evitare completamente il contatto con gli allergeni non ha mostrato alcun risultato nel ridurre il rischio di sviluppare l'asma. L'aumento degli acari della polvere in case scarsamente areate dotate di moquette e con riscaldamento centralizzato ha comportato un'aumentata prevalenza dell'asma nei Paesi ricchi. Animali domestici, e in particolare i gatti, sono stati associati alla sensibilizzazione allergica, ma una precoce esposizione a essi nell'ambiente domestico potrebbe svolgere un ruolo protettivo attraverso l'induzione della tolleranza.

Esposizione occupazionale L'asma occupazionale è relativamente comune e riguarda più del 10% dei giovani adulti. Sono stati identificati più di 200 agenti sensibilizzanti. Agenti chimici come il diisocianato toluene e l'anidride trimellitica possono indurre una sensibilizzazione indipendente dall'atopia. I soggetti possono essere anche esposti ad allergeni nel luogo di lavoro, come per esempio allergeni piccoli di animali per coloro che lavorano in laboratorio e per i fornai l'amilasi fungina nella farina bianca.

ALTRI FATTORI

Altri fattori sono considerati implicati nell'eziologia dell'asma, inclusi la più bassa età della madre, la durata dell'allattamento al seno, la prematurità, il basso peso alla nascita e la sedentarietà, ma questi contribuiscono in modo improbabile al recente aumento globale della prevalenza dell'asma. C'è anche un'associazione con l'assunzione di paracetamolo, che rimane comunque inspiegata.

PATOGENESI

L'asma è caratterizzato da una specifica infiammazione cronica della mucosa delle basse vie aeree. Uno dei principali obiettivi del trattamento è ridurre questa infiammazione.

ANATOMIA PATOLOGICA

La patologia dell'asma è stata compresa esaminando i polmoni durante autopsie in pazienti deceduti a causa dell'asma e da biopsie bronchiali in pazienti con asma moderata. La mucosa delle vie aeree è infiltrata da eosinofili attivati e da linfociti T e si osserva l'attivazione dei mastociti della mucosa. Il grado dell'infiammazione è scarsamente correlato alla severità della patologia ed essa può essere osservata in pazienti atopici senza una sintomatologia asmatica. L'infiammazione è ridotta con il trattamento con ICS. Un aspetto specifico è l'ispessimento della membrana basale dovuta a deposizione del collagene a livello subepiteliale. Questo reperto è stato anche riscontrato in pazienti con bronchite eosinofila che presentavano tosse ma non erano asmatici. Pertanto, esso potrebbe essere probabilmente un marker dell'infiammazione eosinofila nelle vie aeree, dal momento che gli eosinofili rilasciano fattori fibrogenici. L'epitelio spesso si sfalda con ridotti punti di connessione con le pareti delle vie aeree e con un aumentato numero di cellule epiteliali nel lume. La parete delle vie aeree può essere ispessita ed edematosa, soprattutto nei casi di asma fatale. Un altro reperto frequente nei casi di asma fatale è l'ostruzione del lume delle vie aeree a opera di un tappo di glicoproteine del muco secrete dalle cellule caliciformi e da proteine plasmatiche per trasudazione dei vasi bronchiali (Fig. 248-1). Sono anche presenti vasodilatazione e un aumentato numero di vasi (angiogenesi). Osservazioni dirette al broncoscopio indicano che le vie aeree possono presentare una riduzione del proprio calibro, apparire arrossate ed edematose. La patologia dell'asma è sorprendentemente omogenea nei differenti tipi di asma, includendo l'asma atopico, non atopico, occupazionale, quello indotto dall'acido acetilsalicilico e quello pediatrico. Queste modificazioni patologiche sono identificate in tutte le vie aeree, ma non riguardano il parenchima polmonare. L'infiammazione delle piccole vie aeree è stata identificata in particolare nei pazienti con asma grave. Il coinvolgimento delle vie aeree potrebbe essere irregolare e questo è in linea con i reperti broncografici di un restringimento discontinuo delle vie aeree.

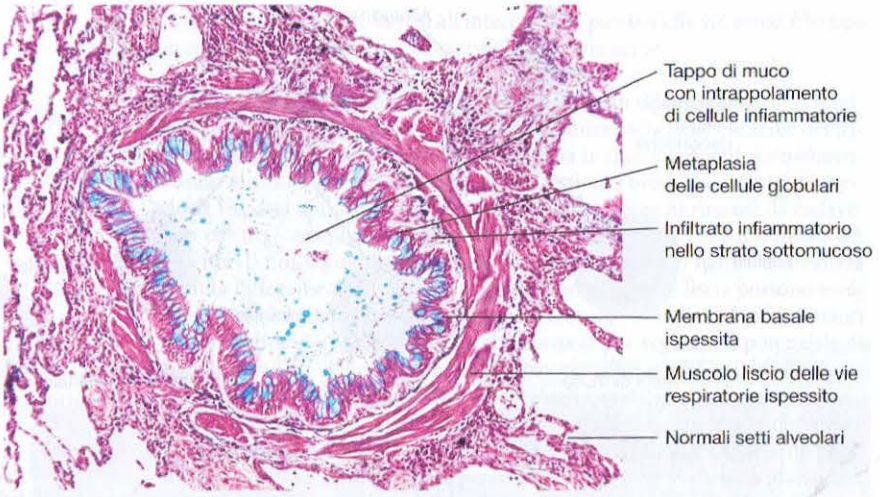


FIGURA 248-1 Istopatologia di una piccola via aerea nell'asma fatale. Il lume è occluso da un tappo di muco, vi è la metaplasia delle cellule globulari e la parete delle vie aeree è ispessita, con un incremento dello spessore della membrana basale e delle cellule muscolari lisce delle vie respiratorie. (Per gentile concessione del dottor I. Hogg, University of British Colombia).

INFIAMMAZIONE

Vi è una condizione flogistica nella mucosa delle vie aeree, dalla trachea ai bronchioli terminali, ma prevalentemente nei bronchi (vie aeree cartilaginee). Un autorevole lavoro di ricerca ha identificato i componenti cellulari principali dell'infiammazione, ma rimane incerto come le cellule infiammatorie possano interagire fra di loro e come l'infiammazione si traduca nella sintomatologia asmatica (Fig. 248-2). Vi è prova che un pattern specifico dell'infiammazione delle vie aeree nell'asma è associato a ipereattività bronchiale (*airway hyperresponsiveness*, AHR), la fisiologica anormalità dell'asma che si correla con l'ostruzione reversibile delle vie aeree. Il modello dell'infiammazione nell'asma è caratteristico delle patologie allergiche, con simili cellule infiammatorie osservate nella mucosa nasale in corso di rinite. Comunque, un aspetto specifico dell'infiammazione è stato descritto nell'asma intrinseco, anche se potrebbe riflettere una produzione di IgE locale piuttosto che sistemica. Anche se gran parte dell'attenzione è stata focalizzata sui cambiamenti infiammatori acuti, c'è una situazione cronica con un'infiammazione persistente per molti anni nella maggior parte dei pazienti. Il meccanismo responsabile di questa condizione infiammatoria cronica nell'asma è ancora poco compreso. Durante uno stato infiammatorio cronico vi sono sovrapposti episodi infiammatori acuti che corrispondono all'esacerbazioni dell'asma. Molte sono le cellule infiammatorie di cui si conosce il coinvolgimento nella patogenesi dell'asma senza poter identificare alcun citotipo chiave (Fig. 248-3).

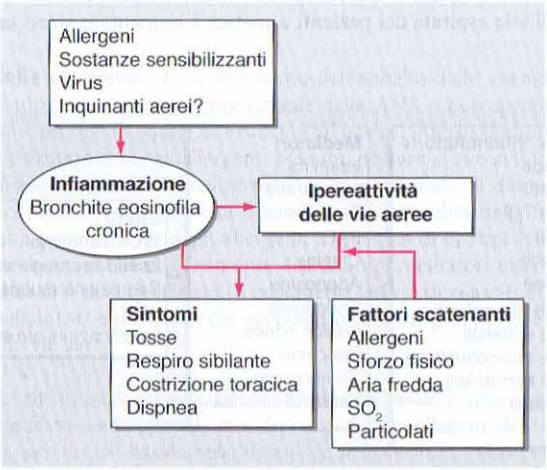


FIGURA 248-2 Infiammazione delle vie aeree dei pazienti asmatici che conduce a ipereattività bronchiale e a sintomi.

Mastociti I mastociti sono determinanti nella prima fase delle risposte broncocostrittrici acute ad allergeni e ad altri stimoli che agiscono indirettamente, come per esempio l'esercizio fisico, l'iperventilazione (attraverso cambiamenti dell'osmolarità o termici) e la nebbia. Nelle biopsie dei pazienti asmatici, i mastociti sono localizzati nello strato della muscolatura liscia delle vie aeree; queste cellule non sono presenti nei soggetti sani o nei pazienti con tosse eosinofila. I mastociti sono attivati da allergeni con meccanismi IgE mediati e il legame tra IgE specifiche e i mastociti rende queste cellule molto più sensibili all'attivazione. L'importanza delle IgE nella fisiopatologia dell'asma è stata evidenziata da studi clinici con anticorpi anti-IgE umanizzati che inibiscono gli effetti IgE mediati, riducono la sintomatologia asmatica e prevengono le riacutizzazioni. Ci sono comunque incertezze in merito al ruolo dei mastociti nelle condizioni infiammatorie allergiche croniche. I mastociti rilasciano alcuni mediatori broncocostrittori, inclusi l'istamina e i cisteinil-leucotrieni, ma anche alcune citochine, chemochine, fattori di crescita e neurotropine.

Macrofagi e cellule dendritiche I macrofagi, che derivano dai monociti circolanti plasmatici, possono raggiungere le vie aeree nell'asma e possono essere attivati da allergeni attraverso recettori IgE a bassa affinità (FcεRII). I macrofagi hanno la capacità di iniziare un tipo di risposta infiammatoria attraverso il rilascio di uno specifico pattern di citochine. Queste cellule rilasciano anche mediatori antinfiammatori come l'IL-10 e perciò il loro ruolo nell'asma è incerto. Le cellule dendritiche sono cellule similmacrofagiche specializzate, localizzate nell'epitelio delle vie aeree, e sono le più importanti cellule presentanti l'antigene. Le cellule dendritiche raccolgono gli allergeni, li processano in frammenti peptidici e migrano verso i linfonodi locali. Qui le cellule dendritiche presentano i peptici allergenici a linfociti T per poter indurre la produzione di cellule T specifiche per l'allergene. Le cellule dendritiche immature nel tratto respiratorio promuovono la differenziazione verso le cellule T_H2 e richiedono citochine come l'IL-12 e il TNFα, al fine di promuovere la risposta T_H1 normalmente preponderante.

Eosinofili L'infiltrazione eosinofila è un aspetto caratteristico delle vie aeree nell'asma. L'inalazione di allergeni si traduce in un marcato aumento degli eosinofili attivati nelle vie aeree durante la reazione ritardata. Gli eo-

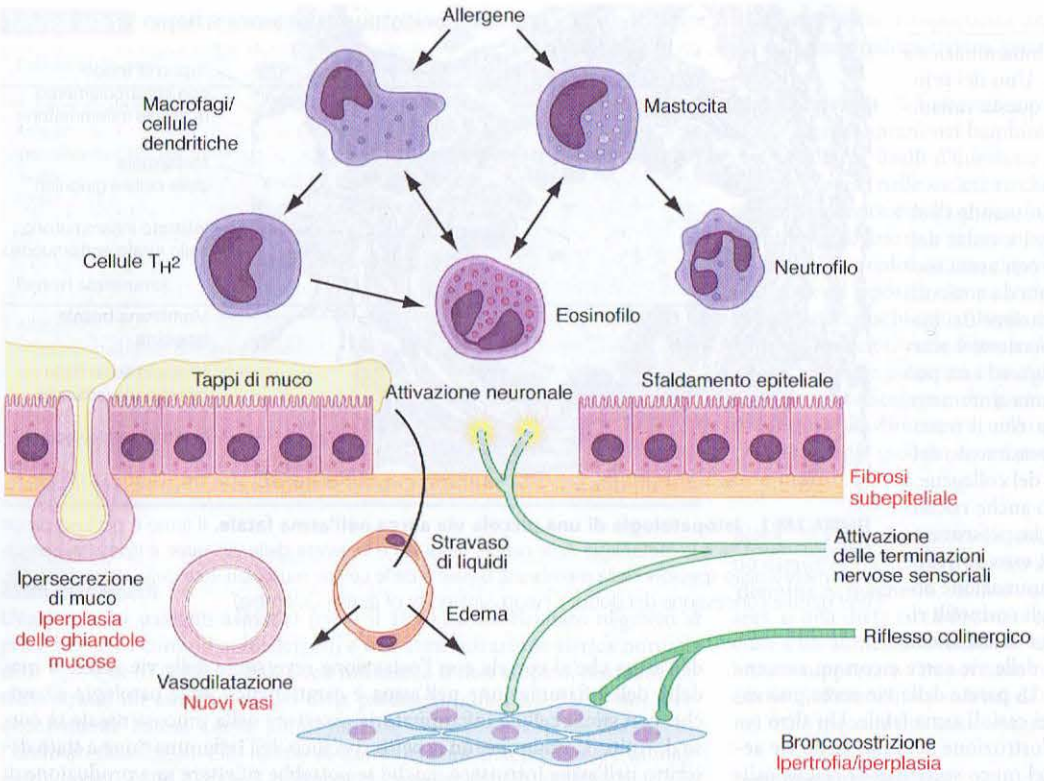


FIGURA 248-3 **La fisiopatologia dell'asma è complessa,** con la partecipazione di diverse cellule infiammatorie, determinando effetti infiammatori acuti e cronici nelle vie aeree.

sinofili sono collegati allo sviluppo dell'ipereattività delle vie aeree attraverso il rilascio di proteine basiche e di radicali liberi dell'ossigeno. Il reclutamento degli eosinofili comporta l'adesione degli eosinofili alle cellule endoteliali nella circolazione polmonare per mezzo di molecole di adesione, la migrazione nella sottomucosa sotto la direzione delle chemochine, la loro successiva attivazione e la prolungata sopravvivenza. Gli anticorpi che bloccano l'IL-5 causano una cospicua e prolungata riduzione degli eosinofili sia nel sangue sia nell'espettorato, ma essi non sono associati a una ridotta AHR o sintomatologia asmatica. Per tale motivo ci s'interroga su quale possa essere il ruolo degli eosinofili nell'asma. Inoltre, l'infiammazione eosinofila è anche riscontrata in pazienti con tosse cronica che non hanno le manifestazioni cliniche dell'asma o dell'AHR. Vi sono sempre più prove che suggeriscono che gli eosinofili possono essere più importanti nel rilascio dei fattori di crescita coinvolti nel *remodelling* delle vie aeree rispetto all'AHR.

Neutrofili Un elevato numero di neutrofili attivati è stato osservato nell'espettorato e nelle vie aeree di alcuni pazienti con asma di grado severo e durante riacutizzazioni, anche se c'è un gruppo di pazienti affetti da asma lieve o moderato con una predominanza degli eosinofili. Il ruolo dei neutrofili nell'asma che non risponde agli effetti antinfiammatori dei corticosteroidi rimane attualmente sconosciuto.

Linfociti T I linfociti T giocano un ruolo molto importante nel coordinare la risposta infiammatoria nell'asma attraverso il rilascio di uno specifico pattern di citochine. Ciò si traduce nel reclutamento e nella sopravvivenza degli eosinofili e nella presenza di una popolazione mastocitaria nelle vie aeree. Il sistema immune non attivato e il sistema immune degli asmatici propendono verso il fenotipo T_H2, mentre nei soggetti sani le cellule T_H1 predominano. Attraverso il rilascio dell'IL-5, le cellule T_H2 sono associate all'infiammazione eosinofila e attraverso il rilascio di IL-4 e IL-13 sono associate a un'aumentata formazione di IgE. Di recente, biopsie bronchiali hanno dimostrato una preponderanza dei linfociti T CD4+ *natural killer* che esprimono alti livelli di IL-4. Le cellule T di regolazione giocano un importante ruolo nel determinare l'espressione di altre cellule T. C'è la dimostrazione di una riduzione in uno specifico gruppo di cellule T regolatrici (CD4+ CD25+) nell'asma che si associa a un aumento delle cellule T_H2.

Cellule strutturali Le cellule di sostegno delle vie aeree, che includono le cellule epiteliali, i fibroblasti e le cellule della muscolatura liscia, sono un importante fonte di mediatori di infiammazione, come le citochine e i mediatori lipidici nell'asma. Poiché le cellule strutturali sono superiori per numero rispetto alle cellule infiammatorie, possono diventare la maggiore fonte di mediatori conducendo all'infiammazione cronica nelle vie aeree degli asmatici. Inoltre, le cellule epiteliali possono avere un ruolo chiave nel tradurre segnali ambientali inalati in una risposta infiammatoria e sono probabilmente il bersaglio più importante per i corticosteroidi per via inalatoria.

MEDIATORI INFIAMMATORI

Molti mediatori infiammatori sono coinvolti nell'asma e possono avere una varietà di effetti sulle vie aeree tali da poter giustificare le caratteristiche patologiche dell'asma (Fig. 248-4). Mediatori come l'istamina, le prostaglandine e i cistenil-leucotrieni inducono una contrazione della muscolatura liscia delle vie aeree, aumentano la permeabilità vasale e la produzione di muco nelle vie aeree e richiamano altre cellule infiammatorie. Poiché ogni mediatore ha molti effetti, il ruolo dei singoli mediatori nella fisiopatologia dell'asma non è ancora chiaro. Anche se la molteplicità dei mediatori rende poco probabile che prevenendo la sintesi o l'azione del singolo mediatore si possa avere un maggiore impatto nel controllo dei sintomi, recenti studi clinici con antileucotrieni suggeriscono che i cistenil-leucotrieni hanno un importante effetto dal punto di vista clinico.

Citochine Molte citochine regolano l'infiammazione cronica dell'asma. Le citochine T_H2 IL-4, IL-5 e IL-13 mediano l'infiammazione allergica, mentre citochine pronfiammatorie come TNFα e IL-1β amplificano la risposta infiammatoria e hanno un ruolo nell'asma grave. La linfopoietina stromale timica è una citochina rilasciata dalle cellule epiteliali degli asmatici che conduce al rilascio delle chemochine, che selettivamente attraggono le cellule T_H2. Alcune citochine, come per esempio IL-10 e IL-12, sono antinfiammatorie e possono presentarsi in modo ridotto nell'asma.

Chemochine Le chemochine sono coinvolte nel richiamare cellule infiammatorie dalla circolazione bronchiale verso le vie aeree. L'eotaxina (CCL11) è specificatamente richiamata dagli eosinofili per mezzo di CCR3 ed è espressa dalle cellule epiteliali degli asmatici, mentre CCL17 (TARC) e CCL22 (MDC) sono espresse dalle cellule epiteliali e attraggono le cellule T_H2 per mezzo di CCR4 (Fig. 248-5).

Stress ossidativo C'è un aumentato stress ossidativo nell'asma dal momento che le cellule infiammatorie attivate, per esempio i macrofagi e gli eosinofili, producono le specie reattive dell'ossigeno. Evidenza di un maggiore stress ossidativo nell'asma è fornita dall'aumentata concentrazione dell'8-isoprostano (un prodotto dell'ossidazione dell'acido arachidonico) nel condensato esalato e dell'etano (un prodotto della perossidazione lipidica) nell'aria espirata dei pazienti asmatici. L'aumentato stress ossidativo

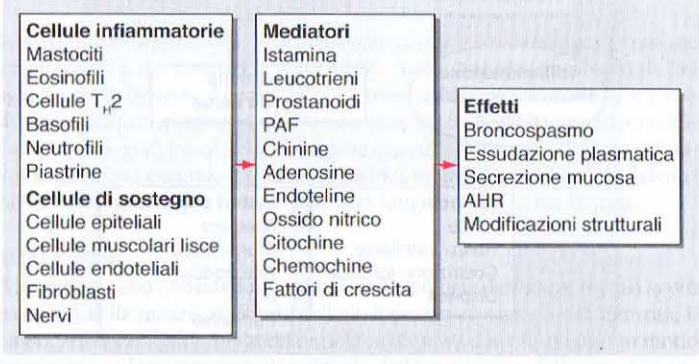


FIGURA 248-4 **Cellule e mediatori diversi** sono coinvolti nell'asma, determinando diversi effetti sulle vie aeree.

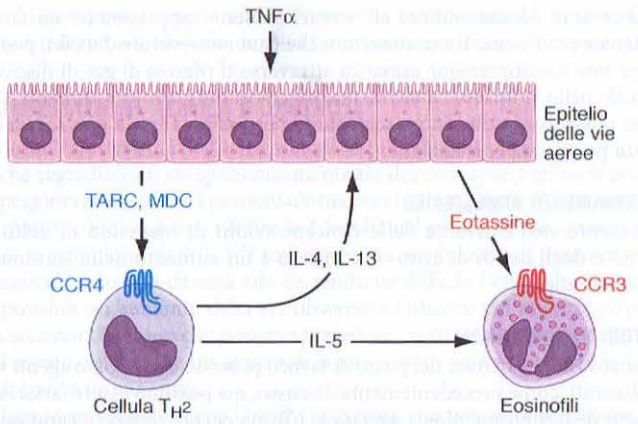


FIGURA 248-5 Chemochine nell'asma. Il fattore di crescita tumorale α (TNFα) e altri fattori scatenanti delle cellule epiteliali delle vie aeree sono in grado di indurre il rilascio delle chemochine derivate dal timo e chemochine regolate dall'attivazione (TARC, CCL17) e chemochine derivate dai macrofagi (MDC, CCL22) dalle cellule epiteliali, che richiamano le cellule T_H2 mediante l'attivazione dei loro recettori CCR4. Queste promuovono l'infiammazione eosinofila direttamente attraverso il rilascio di interleuchina 5 (IL-5) e indirettamente attraverso il rilascio di IL-4 e IL-13, che induce la formazione di eotaxina (CCL11) nelle cellule epiteliali delle vie aeree.

è collegato alla gravità della malattia, potendo amplificare la risposta infiammatoria e potendo ridurre la responsività ai corticosteroidi.

Ossido nitrico L'ossido nitrico (NO) è prodotto da diverse cellule nelle vie aeree attraverso l'NO sintetasi e in particolare dalle cellule epiteliali delle vie aeree e dai macrofagi. La concentrazione di NO nell'aria espirata dei pazienti con asma è più alta rispetto ai soggetti sani ed è legata all'infiammazione eosinofila. Un aumento della concentrazione dell'NO può contribuire alla vasodilatazione bronchiale osservata nell'asma. L'NO esalato è sempre più utilizzato in questi ultimi anni nella diagnosi e nel monitoraggio dell'infiammazione asmatica, anche se non è impiegato routinariamente nella pratica clinica.

Fattori di trascrizione I fattori di trascrizione proinfiammatori come il fattore nucleare κB (NFκB) e la proteina attivatrice (AP-1) sono attivati nelle vie aeree dei pazienti asmatici e partecipano all'espressione di diversi geni proinfiammatori. Vi sono altri fattori di trascrizione più specifici che sono coinvolti e tra questi si ricordano il fattore nucleare delle cellule T attivate e il GATA-3 che regola l'espressione delle citochine T_H2 nelle cellule T.

EFFETTI DELL'INFIAMMAZIONE

La risposta infiammatoria cronica ha diversi effetti sulle cellule bersaglio delle vie aeree, determinando le caratteristiche modificazioni fisiopatologiche associate all'asma. L'asma può essere considerata come una patologia in cui contemporaneamente si ha un'infiammazione continua e un processo di riparazione. Importanti progressi sono stati compiuti nella comprensione di questi cambiamenti, ma al di là di nuove ipotesi la relazione tra il processo infiammatorio cronico e i sintomi asmatici è spesso non chiara.

Epitelio delle vie aeree Lo sfaldamento dell'epitelio delle vie aeree può essere un'importante componente causale della AHR e può spiegare perché meccanismi diversi, quali esposizione all'ozono, infezioni virali, insulti chimici ed esposizione ad allergeni, possono portare al suo sviluppo. Infatti, tutti questi stimoli inducono sfaldamento epiteliale. Il danno epiteliale può contribuire alla AHR in diversi modi: 1) perdita della funzione barriera con penetrazione degli allergeni; 2) perdita di enzimi (come endopeptidasi neutra) che normalmente degradano i mediatori infiammatori, 3) perdita di fattori di rilascio (il cosiddetto fattore di rilascio di derivazione epiteliale); 4) esposizione dei nervi sensoriali, che può portare a effetti riflessi sulle vie aeree.

Fibrosi In tutti i pazienti asmatici la membrana basale è apparentemente ispessita da fibrosi subepiteliale con deposizione di collagene di III e V tipo sotto la membrana basale vera. Essa è associata a infiltrazione eosinofila presumibilmente attraverso il rilascio di mediatori profibrotici, come per esempio il TGFβ. Stress meccanici possono alterare il fenotipo delle cellule epiteliali delle vie aeree in una condizione profibrotica. Nei pazienti con asma severo c'è anche fibrosi all'interno della parete delle vie aeree. Ciò può contribuire all'ostruzione irreversibile delle vie aeree.

Muscolatura liscia delle vie aeree C'è ancora un dibattito aperto in merito al ruolo delle modificazioni nella muscolatura liscia nelle vie aeree dei pazienti asmatici. *In vitro* la muscolatura liscia in questi soggetti normalmente non mostra alcuna aumentata risposta a stimoli broncocostrittori. Una ridotta risposta ai β agonisti è stata osservata nei bronchi rimossi da cadaveri o chirurgicamente in soggetti asmatici. Considerando che il numero dei recettori β non è ridotto, ciò suggerisce che i recettori β hanno una ridotta affinità di legame. Queste alterazioni della muscolatura liscia possono essere secondarie al processo infiammatorio cronico. I mediatori infiammatori possono modulare i canali ionici che servono per regolare il potenziale di membrana delle cellule del muscolo liscio, perciò si modifica il livello di eccitabilità di queste cellule. Nelle vie aeree degli asmatici ci sono anche un'ipertrofia e un'iperplasia specifica della muscolatura liscia che è presumibilmente il risultato della stimolazione delle cellule della muscolatura liscia da parte di vari fattori di crescita, come per esempio il fattore di crescita piastrinico o l'endotelina 1, rilasciata dalle cellule epiteliali o infiammatorie.

Risposte vascolari C'è un aumentato afflusso ematico nella mucosa dei soggetti asmatici. La circolazione bronchiale può giocare un ruolo determinante nella regolazione del calibro delle vie aeree, dal momento che un aumento del volume vascolare può contribuire al restringimento delle vie aeree. Un aumentato flusso ematico nelle vie aeree può essere importante nel rimuovere mediatori infiammatori dalle vie aeree e può giocare un ruolo nello sviluppo dell'asma indotto dall'esercizio. C'è un aumento del numero dei vasi nelle vie aeree degli asmatici come risultato dell'angiogenesi in risposta a fattori di crescita, e in particolare al fattore di crescita vascolare-endoteliale. Nelle venule postcapillari si osserva una trasudazione microvascolare in risposta ai mediatori infiammatori, determinando un edema delle vie aeree ed essudazione plasmatica nel lume delle vie aeree.

Ipersecrezione mucosa Un'aumentata secrezione mucosa contribuisce alla formazione di tappi di muco vischioso che occludono le vie aeree degli asmatici, e in particolare nei casi di asma fatale. C'è evidenza di iperplasia delle ghiandole sottomucose che sono localizzate presso le vie aeree di maggiore diametro. Aumentano inoltre le cellule mucipare. IL-4 e IL-13 inducono l'ipersecrezione di muco, in modelli sperimentali di asma.

Effetti nervosi Varie alterazioni nel controllo del sistema nervoso autonomo possono contribuire all'AHR nell'asma, ma queste sembrano essere probabilmente secondarie alla malattia rispetto a essere i difetti primari. La via colinergica attraverso il rilascio di acetilcolina agisce sui recettori muscarinici, causa broncocostrizione e può essere attivata di riflesso nell'asma. I mediatori infiammatori possono attivare i nervi sensitivi determinando un riflesso di broncocostrizione colinergica o rilasciando neuropeptidi infiammatori. I prodotti infiammatori possono inoltre sensibilizzare le terminazioni nervose sensitive nell'epitelio delle vie aeree, in modo che i nervi diventano iperalgesici. Neurotropine che sono rilasciate da cellule di vari tipi nei tessuti periferici possono causare proliferazione e sensibilizzazione dei nervi sensoriali delle vie aeree. I nervi delle vie aeree possono anche rilasciare neurotrasmettitori, come per esempio la sostanza P, che hanno effetti antinfiammatori.

RIMODELLAMENTO DELLE VIE AEREE

Alcune modificazioni nella struttura delle vie aeree sono state caratteristicamente identificate nell'asma. Esse possono condurre a un'irreversibile riduzione del calibro delle vie aeree. Studi di popolazione hanno mostrato una maggiore riduzione della funzionalità respiratoria nel tempo rispetto ai soggetti sani. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti asmatici mantiene una normale o subnormale funzionale polmonare durante tutta la vita se la patologia è appropriatamente trattata. Questa osservazione suggerisce che un rapido declino della funzionalità respiratoria si presenta in una minoranza dei pazienti e proprio in questi la patologia è di grado severo. Vi è un dibattito aperto in merito alla possibilità che gli ICS possano ridurre il declino della funzione respiratoria. Le modificazioni strutturali tipiche consistono nell'aumento del muscolo liscio bronchiale, nella fibrosi, nell'angiogenesi e nell'iperplasia di ghiandole mucose.

FATTORI SCATENANTI

Alcuni stimoli inducono la riduzione del calibro delle vie aeree, il respiro sibilante e la dispnea nei pazienti asmatici. Se in precedenza si riteneva che questi dovessero essere evitati, ora sono espressione di uno scarso controllo e indicano la necessità di incrementare la terapia di controllo.

ALLERGENI

Gli allergeni inalanti sono in grado di attivare i mastociti mediante il legame delle IgE, conducendo direttamente all'immediato rilascio di mediatori broncocostrittori che si evidenzia da un'immediata risposta modificabile dopo somministrazione di broncodilatatori. Spesso il test di broncoprovocazione con allergeni sperimentali è seguito da una risposta ritardata in concomitanza della comparsa dell'edema delle vie aeree e di una risposta infiammatoria acuta con un aumento degli eosinofili e dei neutrofili, non reversibile particolarmente con i broncodilatatori. Il più comune allergene che scatena la sintomatologia asmatica è *Dermatophagoides* spp. L'esposizione ambientale induce una sintomatologia cronica di basso grado che è presente tutto l'anno. Gli allergeni perenni derivano da gatti e da altri animali domestici come gli scarafaggi. Altri allergeni, inclusi graminacee, ambrosia, pollini di alberi e spore fungine, sono stagionali. I pollini normalmente causano rinite allergica piuttosto che asma, ma nei temporali il polline delle graminacee è rilasciato nell'aria e può indurre severe esacerbazioni dell'asma (asma da temporale).

INFEZIONI VIRALI

Le infezioni virali delle vie aeree superiori, come il rinovirus, il virus respiratorio sinciziale e il coronavirus, sono i fattori che più frequentemente determinano severe riacutizzazioni. Il meccanismo per il quale questi virus causano riacutizzazioni non è ben compreso, pur osservando un aumento della flogosi delle vie aeree con un incremento degli eosinofili e dei neutrofili. C'è dimostrazione di una ridotta produzione degli interferoni di I tipo da parte delle cellule epiteliali nei pazienti asmatici. Il risultato è un'aumentata suscettibilità a queste infezioni virali e una maggiore risposta infiammatoria.

FARMACI

Alcuni farmaci possono scatenare un attacco asmatico. I beta-bloccanti normalmente peggiorano l'asma e il loro impiego può essere fatale. I meccanismi non sono ancora chiari, ma sono mediati da un'aumentata broncocostrizione colinergica. Tutti i beta-bloccanti devono essere evitati e anche i bloccanti β_2 selettivi o quelli a uso topico (per es., collirio a base di timololo) potrebbero essere pericolosi. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina sono teoricamente nocivi poiché inibiscono la catena a delle chinine che sono broncocostrittrici. Comunque, raramente peggiorano l'asma e la caratteristica tosse non è più frequente negli asmatici rispetto ai non asmatici. L'acido acetilsalicilico può esacerbare l'asma in alcuni pazienti (l'asma indotta all'acido acetilsalicilico è discusso oltre nel paragrafo "Specifiche considerazioni").

SFORZO FISICO

Lo sforzo fisico è un comune fattore scatenante dell'asma e in particolare nei bambini. Il meccanismo è legato all'iperventilazione, che determina un'aumentata osmolarità del fluido che riveste le vie aeree e scatena il rilascio di mediatori da parte dei mastociti provocando broncocostrizione. L'asma indotto dall'esercizio fisico (*exercise-induced asthma*, EIA) tipicamente comincia dopo lo sforzo e regredisce spontaneamente entro circa 30 minuti. L'EIA peggiora con i climi freddi e asciutti rispetto a quelli caldi o umidi. È quindi particolarmente più frequente in sport come la corsa campestre con basse temperature, sci di fondo e hockey su ghiaccio rispetto al nuoto. Può essere prevenuta attraverso la somministrazione di un β_2-agonista e di antileucotrieni, ma la migliore prevenzione è rappresentata dal trattamento regolare con glucocorticosteroidi inalatori che riducono la popolazione dei mastociti responsabili di questa risposta.

FATTORI FISICI

L'aria fredda e l'iperventilazione possono scatenare un attacco asmatico attraverso lo stesso meccanismo dell'esercizio. Una risata può essere anche un fattore scatenante. Molti pazienti riportano un peggioramento dell'asma nel clima caldo e con i cambiamenti climatici. Alcuni soggetti asmatici peggiorano quando esposti a odori o profumi forti, comunque il meccanismo di questa risposta è incerto.

ALIMENTAZIONE

Vi è una scarsa dimostrazione che le reazioni allergiche a cibi possano indurre un incremento della sintomatologia asmatica, malgrado la convinzione di molti pazienti che i loro sintomi sono innescati da particolari componenti degli alimenti. Diete di esclusione sono generalmente inutili nel ridurre la frequenza degli episodi. Alcuni cibi, come i frutti di mare e le noci, possono indurre reazioni anafilattiche che possono comportare respiro sibilante. I pazienti con asma indotto da acido acetilsalicilico possono beneficiare di una dieta priva di salicilato, ma vi sono delle difficoltà a metterla in atto. Alcuni additivi alimentari possono rappresentare un fattore scatenate per l'asma. Il metabisolfito, che è un conservante dei cibi, può indurre una riacutizzazione asmatica attraverso il rilascio di gas di disossido di zolfo nello stomaco. La tartrazina, un colorante giallo per alimenti, si ritiene possa essere un fattore scatenante per l'asma, ma c'è una scarsa evidenza per questa correlazione.

INQUINAMENTO ATMOSFERICO

L'aumento nell'ambiente delle concentrazioni di bisossido di zolfo, di ozono e degli ossidi di azoto è associato a un aumento della sintomatologia asmatica.

FATTORI OCCUPAZIONALI

Alcune sostanze trovate nel posto di lavoro possono agire come agenti sensibilizzanti, come precedentemente discusso, ma possono essere fattori scatenanti della sintomatologia asmatica. L'asma occupazionale è caratteristicamente associato alla comparsa dei sintomi nel posto di lavoro con regressione durante i fine settimana o durante le ferie. Se il paziente è allontanato dall'esposizione entro i primi 6 mesi dalla comparsa della sintomatologia, si assiste a una completa guarigione. Sintomi che perdurano nel tempo possono condurre a modificazioni irreversibili delle vie aeree e quindi una precoce identificazione e l'allontanamento sono determinanti.

FATTORI ORMONALI

Alcune donne presentano in fase premestruale un peggioramento dell'asma che a volte può diventare di grado severo. I meccanismi non sono stati ancora completamente compresi, ma sembrano essere legati a una riduzione del progesterone e nei casi più gravi il miglioramento si può ottenere attraverso la somministrazione di alte dosi di progesterone e fattori di rilascio delle gonadotropine. La tireotossicosi e l'ipotiroidismo possono peggiorare l'asma, anche se il meccanismo di base non è noto.

REFLUSSO GASTROESOFAGEO

Il reflusso gastroesofageo è comune nei pazienti asmatici ed è aumentato dai broncodilatatori. Il reflusso acido può peggiorare il riflesso di broncocostrizione, mentre raramente causa sintomatologia asmatica. Inoltre, nella maggior parte dei pazienti la terapia contro il reflusso non è in grado di ridurre la sintomatologia asmatica.

STRESS

Molti asmatici riferiscono un peggioramento dei sintomi con lo stress. Non c'è dubbio che fattori psicologici possano indurre broncocostrizione attraverso il riflesso colinergico. Paradossalmente, stress particolarmente intensi, come il lutto, comunemente non peggiorano l'asma e, anzi, possono migliorarne la sintomatologia.

FISIOPATOLOGIA

La riduzione del flusso aereo è prevalentemente dovuta a broncocostrizione, ma possono anche contribuire l'edema delle vie aeree, la congestione vascolare e l'occlusione delle vie aeree a opera di essudato. Ciò determina una riduzione del volume espiratorio forzato in 1 secondo (*forced expiratory volume in 1 s*, FEV_1) del rapporto FEV_1/capacità vitale forzata (*forced vital capacity*, FVC) e del picco di flusso espiratorio (*peak expiratory flow*, PEF), come del resto un aumento della resistenza delle vie aeree. Una precoce chiusura delle vie aeree periferiche determina un'iperinflazione dei polmoni (*air trapping*), un aumento del volume residuo, soprattutto durante le riacutizzazioni. Nei casi di asma più grave, la ridotta ventilazione e l'iperaflusso nel circolo polmonare determinano un disomogeneo rapporto tra ventilazione e perfusione e un'iperemia bronchiale. L'insufficienza respiratoria è davvero rara anche in pazienti con asma severo e la Pa_{CO2} arteriosa tende a essere ridotta a causa dell'iperventilazione.

IPEREATTIVITÀ DELLE VIE AEREE

L'ipereattività delle vie aere è una specifica anormalità fisiologica dell'asma ed è rappresentata da un'eccessiva risposta broncocostrittrice a diversi fattori scatenanti che non avrebbero alcun effetto sulle vie aeree dei soggetti sani. L'aumento dell'AHR è correlato alla frequenza della sintomatologia asmatica, perciò un importante obiettivo della terapia è ridurre l'AHR. L'aumentata risposta broncocostrittrice è vista *direttamente* attraverso broncocostrittori, come l'istamina o la metacolina, che inducono una contrazione delle cellule muscolari lisce, ma è osservata anche caratteristicamente attraverso molti stimoli *indiretti* che rilasciano broncocostrittori dai mastociti o che attivano riflessi neurosensoriali. La maggior parte dei fattori che innescano una riacutizzazione sembra agire indirettamente, inclusi gli allergeni, l'esercizio

fisico, l'iperventilazione, la nebbia (attraverso l'attivazione dei mastociti), le polveri irritanti e il biossido di zolfo (attraverso un riflesso colinergico).

MANIFESTAZIONE CLINICA E DIAGNOSI

I sintomi caratteristici dell'asma sono il respiro sibilante, la dispnea e la tosse, che regrediscono sia spontaneamente sia dopo terapia. I sintomi possono peggiorare di notte e i pazienti abitualmente si svegliano nelle prime ore del mattino. Essi possono riferire la difficoltà nel percepire che i propri polmoni si riempiono di aria. C'è un'aumentata produzione di muco in alcuni pazienti, con una densità tale da renderne difficile l'espettorazione. Sono possibili un aumento della ventilazione e l'utilizzo dei muscoli respiratori accessori. Sintomi che possono precedere un attacco sono il prurito sotto il mento, un fastidio tra le scapole o un senso di paura inspiegabile (senso di morte imminente).

Tipici segni obiettivi sono i ronchi inspiratori con maggiore percezione durante l'espirazione e presenti su tutti i campi polmonari. Inoltre, ci può essere iperinsufflazione. Alcuni pazienti, tipicamente i bambini, possono presentare una tosse non produttiva (tosse come equivalente asmatico). Possono non essere presenti alterazioni dell'esame obiettivo quando l'asma è sotto controllo.

DIAGNOSI

La diagnosi dell'asma è normalmente evidente dai sintomi e dall'ostruzione delle vie aeree variabile e reversibile, ma normalmente confermata da misurazioni oggettive della funzionalità respiratoria.

Test di funzionalità respiratoria Una semplice spirometria conferma la riduzione del flusso aereo con riduzione del FEV_1, del rapporto FEV_1/FVC e del PEF. La reversibilità è dimostrata attraverso un aumento nel FEV_1 del 12% o di 200 ml, 15 minuti dopo l'inalazione di un β_2-agonista a breve durata d'azione o in alcuni pazienti dopo 2 o 4 settimane di terapia con corticosteroidi per via orale (prednisone o prednisolone 30-40 mg/die). Le misurazioni del PEF eseguite 2 volte al giorno possono confermare le variazioni diurne nell'ostruzione al flusso aereo. Le curve flusso-volume dimostrano un ridotto picco e un ridotto flusso espiratorio massimale. Inoltre, i test di funzionalità respiratoria sono raramente necessari, ma la pletismografia corporea dimostra un aumento della resistenza delle vie aeree e può mostrare un aumento della capacità polmonare totale e del volume residuo. La diffusione dei gas è generalmente nella norma, ma ci può essere una lieve riduzione del transfer gassoso in alcuni pazienti.

Ipereattività bronchiale Un aumento dell'AHR è normalmente misurato attraverso il test di broncoprovocazione alla metacolina o all'istamina calcolando la concentrazione che provoca una riduzione del FEV_1 del 20% (PC_{20}). Questo è raramente utile nella pratica clinica, ma può essere utilizzato nella diagnosi differenziale della tosse cronica e quando la diagnosi è dubbia dinanzi a test di funzionalità respiratoria nella norma. Occasionalmente la prova da sforzo è eseguita al fine di dimostrare la broncocostrizione dopo sforzo se c'è appunto una predominante storia di EIA. Un test di broncoprovocazione con allergeni è raramente necessario e dovrebbe essere eseguito soltanto da uno specialista se devono essere identificati specifici agenti presenti nel posto di lavoro.

Test ematologici Esami ematochimici non sono abitualmente utili. In alcuni pazienti si può misurare la concentrazione sierica delle IgE totali e delle IgE specifiche verso aero-allergeni (RAST).

Diagnostica per immagini La radiografia del torace è abitualmente nella norma, ma potrebbe mostrare polmoni iperinsufflati nei pazienti più gravi. Durante le riacutizzazioni ci può essere evidenza di uno pneumotorace. L'opacità polmonare normalmente indica una polmonite o infiltrati eosinofili in pazienti con aspergillosi broncopolmonare. La TC ad alta risoluzione può mostrare aree di bronchiectasie in pazienti con asma di grado severo e ci può essere un ispessimento delle pareti bronchiali, ma queste modificazioni non sono diagnostiche per asma.

Prove allergiche cutanee I prick test per i comuni aeroallergeni sono positivi nei casi di asma allergico, mentre sono negativi nei casi di asma intrinseco, ma non sono di aiuto nella diagnosi. Le risposte positive a questo test possono essere utili nel persuadere i pazienti ad adottare misure che evitano l'esposizione all'allergene.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Abitualmente non è difficile differenziare l'asma da altre condizioni che causano respiro sibilante e dispnea. L'ostruzione delle vie aeree superiori a opera di un tumore o di un edema laringeo può simulare un asma grave, ma i pazienti tipicamente si presentano con uno stridore localizzato nelle vie aeree di diametro maggiore. La diagnosi è confermata da una curva flusso-volume, che mostra una riduzione nei flussi inspiratori ed espiratori, e dalla broncoscopia, che dimostra il sito del restringimento delle vie aeree superiori. Un persistente respiro sibilante in una specifica area del torace può indicare un'ostruzione endobronchiale da corpo estraneo. Un'insufficienza del ventricolo sinistro può simulare il respiro sibilante dell'asma, ma i rantoli crepitanti basali presenti sono in contrasto con la diagnosi di asma.

La polmonite eosinofila e le vasculiti sistemiche, incluse la sindrome di Churg-Strauss e la poliarterite nodosa, possono essere associate a respiro sibilante. La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è abitualmente facile da differenziare dall'asma, dal momento che i sintomi mostrano una minore variabilità, non regrediscono completamente e mostrano una minore (o no) reversibilità ai broncodilatatori. Circa il 10% dei pazienti con BPCO presenta aspetti della patologia asmatica con un aumento degli eosinofili nell'espettorato e una risposta ai corticosteroidi orali; questi pazienti probabilmente hanno entrambe le patologie contemporaneamente.

TABELLA 248-2 OBIETTIVI DELLA TERAPIA DELL'ASMA

Ridurre (idealmente assenza) i sintomi cronici, inclusi i sintomi notturni
Minor numero delle riacutizzazioni
Evitare il ricorso al pronto soccorso
Ridurre al minimo (idealmente assenza) l'utilizzo dei β_2-agonisti al bisogno
Nessuna limitazione delle attività, inclusa l'attività fisica
Variazione circadiana del PEF <20%
PEF (vicino al) normale
Minimi effetti avversi (o nessuno) alle medicine

Nota: PEF, picco di flusso espiratorio.

T ASMA

Il trattamento dell'asma è semplice e la maggior parte dei pazienti viene trattata dai medici internisti con terapie efficaci e sicure. Gli obiettivi terapeutici sono diversi **(Tab. 248-2)**. Grande importanza è stata data alla terapia farmacologica, sebbene siano stati utilizzati diversi approcci non farmacologici. I principali farmaci per l'asma possono essere distinti in *broncodilatatori*, i quali determinano una rapida remissione dei sintomi principalmente attraverso il rilasciamento della muscolatura liscia respiratoria, e in *farmaci di controllo*, i quali inibiscono il sottostante processo infiammatorio.

TERAPIA BRONCODILATATORIA I farmaci broncodilatatori agiscono principalmente sulla muscolatura liscia respiratoria riducendo la broncocostrizione dell'asma. Ciò determina una rapida remissione dei sintomi, ma uno scarso o nessun effetto sul processo infiammatorio sottostante. I broncodilatatori non sono sufficienti nel controllo dell'asma nei pazienti con sintomi persistenti. Attualmente vengono utilizzate tre classi di broncodilatatori: agonisti β_2-adrenergici, anticolinergici e teofillina; di questi, i β_2-agonisti sono di gran lunga i più efficaci.

β_2-agonisti I β_2-agonisti attivano i recettori β_2-adrenergici, i quali sono ampiamente espressi nelle vie respiratorie. I recettori β_2 si legano all'adenilato ciclasi attraverso una proteina G stimolatoria, portando a un incremento intracellulare di AMP-ciclico, il quale determina il rilasciamento delle cellule muscolari lisce e inibisce le cellule infiammatorie.

Modalità d'azione L'azione primaria dei β_2-agonisti è il rilasciamento delle cellule muscolari lisce delle vie respiratorie, dove essi agiscono come antagonisti funzionali, risolvendo e prevenendo la contrazione delle cellule muscolari lisce respiratorie meglio conosciute come broncocostrittrici. Questa proprietà spiega probabilmente il perché dell'elevata efficacia nell'asma come broncodilatatori. Vi sono anche effetti aggiuntivi non broncodilatatori che potrebbero essere clinicamente utili, tra i quali l'inibizione del rilascio dei mediatori da parte dei mastociti, la riduzione dell'essudato plasmatico e l'inibizione dell'attivazione dei nervi sensoriali **(Tab. 248-3)**. Le cellule infiammatorie esprimono un picco-

TABELLA 248-3 EFFETTI DEGLI AGONISTI β-ADRENERGICI SULLE VIE AEREE

Rilasciamento delle cellule muscolari lisce delle vie aeree (vie aeree prossimali e distali)
Inibizione del rilascio dei mediatori dei mastociti
Inibizione dell'essudato plasmatico e dell'edema delle vie aeree
Incremento della clearance mucociliare
Incremento della secrezione mucosa
Riduzione della tosse
Nessun effetto sull'infiammazione cronica

lo numero di recettori β_2, ma vi è una rapida *down-regulation* con l'attivazione dei β_2-agonisti, cosicché, al contrario dei corticosteroidi, non vi sono effetti sulle cellule infiammatorie delle vie aeree e non vi è riduzione dell'AHR.

Usi clinici I β_2-agonisti vengono solitamente somministrati per via inalatoria allo scopo di ridurre gli effetti collaterali. I β_2-agonisti (*short acting β_2-agonists*, SABA) a breve durata d'azione, come l'albuterolo e la terbutalina, hanno una durata d'azione di 3-6 ore. Essi determinano una rapida broncodilatazione e vengono utilizzati necessariamente per la remissione dei sintomi. L'aumentato impiego dei SABA indica che l'asma non è controllato. Essi sono anche utili nella prevenzione dell'EIA se assunti prima di uno sforzo. I SABA vengono utilizzati ad alte dosi attraverso un nebulizzatore o attraverso un dispositivo MDI (*metered dose inhaler*) con spaziatore. I β_2-agonisti a lunga durata d'azione (*long acting β_2-agonists*, LABA) includono salmeterolo e formeterolo, entrambi hanno una durata d'azione di oltre 12 ore e vengono somministrati due volte al giorno. I LABA hanno soppiantato l'impiego regolare dei SABA, sebbene i LABA non dovrebbero essere somministrati in assenza di terapia con ICS, in quanto non controllano il sottostante processo infiammatorio. Tra l'altro, i LABA migliorano il controllo dell'asma e riducono le riacutizzazioni quando aggiunti agli ICS e permettono un controllo dell'asma a dosi inferiori di corticosteroidi. Questa osservazione ha portato a un ampio utilizzo di un'associazione fissa di dispositivi inalatori che contengono un corticosteroide e un LABA, il quale migliora notevolmente il controllo dell'asma.

Effetti collaterali Le reazioni avverse non costituiscono solitamente un problema quando i β_2-agonisti sono assunti per via inalatoria. I più comuni effetti collaterali sono tremore muscolare e palpitazioni, che sono stati osservati più frequentemente nei pazienti anziani. Vi è una leggera riduzione del potassio plasmatico dovuta a un aumentato *uptake* da parte delle cellule muscolari scheletriche, ma ciò non rappresenta solitamente un problema di carattere clinico.

Tolleranza La tolleranza è un potenziale problema con alcuni agonisti somministrati cronicamente, ma mentre vi è una *down-regulation* dei recettori β_2 questo non riduce la risposta broncodilatatoria, poiché vi è un'ampia riserva di recettori nelle cellule muscolari lisce delle vie respiratorie. Al contrario, i mastociti diventano rapidamente tolleranti, sebbene la loro tolleranza possa essere prevenuta con la contemporanea somministrazione di ICS.

Sicurezza La sicurezza dei β_2-agonisti è un aspetto importante. Vi è un legame tra la mortalità dell'asma e la quantità di SABA utilizzati. Studi accurati dimostrano che l'aumentato impiego dei SABA al bisogno riflette lo scarso controllo dell'asma, fattore di rischio di mortalità per asma. Un lieve incremento della mortalità è stato associato all'utilizzo dei LABA in relazione a un mancato impiego di ICS contemporaneamente, poiché la terapia con i LABA non agisce sulla sottostante infiammazione. Ciò mette in evidenza l'importanza di utilizzare sempre un ICS quando vengono somministrati i LABA, pertanto è assai più conveniente utilizzare un dispositivo inalatorio con un'associazione.

Anticolinergici Gli antagonisti dei recettori muscarinici, come l'ipratropio bromuro, prevengono la secrezione mucosa e la broncocostrizione indotte dal sistema nervoso colinergico. Essi sono molto meno efficaci dei β_2-agonisti nella terapia dell'asma, poiché inibiscono soltanto la componente colinergica riflessa della broncocostrizione, mentre i β_2-agonisti prevengono tutti i meccanismi broncocostrittori. Perciò gli anticolinergici vengono utilizzati soltanto come broncodilatatori aggiuntivi nei pazienti con asma non controllato con altri farmaci inalatori. Alte dosi potrebbero essere somministrate con un nebulizzatore nel trattamento acuto dell'asma severo, ma dovrebbero essere assunte dopo aver trattato il paziente con β_2-agonisti dal momento che gli anticolinergici hanno una più lenta riposta broncodilatatrice.

Gi effetti collaterali non costituiscono solitamente un problema, poiché vi è uno scarso o assente assorbimento sistemico. Il più frequente effetto collaterale è la bocca secca; nei pazienti anziani si possono osservare ritenzione urinaria e glaucoma.

Teofillina La teofillina era ampiamente prescritta come broncodilatatore per via orale diversi anni fa, soprattutto a causa del suo basso costo. Attualmente è meno utilizzata, sia per gli effetti collaterali che sono comuni sia perché i β_2-agonisti inalatori sono molto più efficaci come broncodilatatori. L'effetto broncodilatatore è dovuto all'inibizione delle fosfodiesterasi nelle cellule muscolari lisce delle vie respiratorie, che determinano un aumento dell'AMP ciclico. Allo stesso modo, però, il dosaggio richiesto per la broncodilatazione causa effetti collaterali mediati principalmente dall'inibizione della fosfodiesterasi. Vi è una crescente consapevolezza che la teofillina a dosaggi più bassi ha effetti antinfiammatori e che sono verosimilmente mediati da differenti meccanismi molecolari. Emerge, inoltre, che la teofillina attiva l'enzima nucleare istone deacetilasi-2, che è determinante nell'interrompere l'attivazione di geni infiammatori.

Usi clinici La teofillina per via orale viene solitamente somministrata come preparazione a lento rilascio una o due volte al giorno, poiché ciò permette di avere concentrazioni plasmatiche più stabili rispetto alle vecchie compresse. Potrebbe essere utilizzata come un broncodilatatore aggiuntivo nei pazienti con asma grave quando sono richieste concentrazioni plasmatiche di 10-20 mg/l, sebbene tali concentrazioni siano spesso associate a effetti collaterali. Basse dosi di teofillina determinano concentrazioni plasmatiche di 5-10 mg/l, hanno effetti aggiuntivi sugli ICS e sono particolarmente utili nei pazienti con asma grave. Infatti, in questi pazienti la sospensione della teofillina può portare un deterioramento nel controllo dell'asma. Il farmaco è ben tollerato a basse dosi. L'aminofillina intravenosa (un sale solubile di teofillina) è stata utilizzata per il trattamento dell'asma grave, ma attualmente è stato ampiamente integrato con i SABA inalatori, i quali sono molto più efficaci e hanno minori effetti collaterali. L'aminofillina viene occasionalmente somministrata (per infusione intravenosa lenta) nei pazienti con gravi riacutizzazioni e che sono refrattari alle alte dosi dei SABA.

Effetti collaterali La teofillina per via orale è ben assorbita e ampiamente inattivata nel fegato. Gli effetti collaterali sono in rapporto alle concentrazioni plasmatiche; la valutazione della concentrazione plasmatica della teofillina potrebbe essere utile nel determinare la dose corretta. I più comuni effetti collaterali – nausea, vomito e cefalea– sono dovuti all'inibizione della fosfodiesterasi. Possono comparire anche aumento della diuresi e palpitazioni e ad alte concentrazioni aritmie cardiache, crisi epilettiche e la morte possono presentarsi attraverso l'antagonismo del recettore per l'adenosina. Gli effetti collaterali della teofillina sono relativi alle concentrazioni plasmatiche e sono raramente osservati a concentrazioni plasmatiche inferiori a 10 mg/l. La teofillina è metabolizzata nel fegato dal CYP450 e la concentrazione plasmatica potrebbe essere incrementata dai farmaci che bloccano il CYP450, come l'eritromicina e l'allopurinolo. Altri farmaci possono inoltre ridurre la clearance con altri meccanismi, portando a un incremento delle concentrazioni plasmatiche **(Tab. 248-4)**.

TERAPIE DI CONTROLLO **Corticosteroidi inalatori** Gli ICS sono di gran lunga i più efficaci farmaci di controllo dell'asma e il loro precoce utilizzo ha rivoluzionato la terapia dell'asma.

Modalità d'azione Gli ICS sono i farmaci antinfiammatori più efficaci utilizzati nella terapia dell'asma, in quanto riducono il numero di cellule infiammatorie e la loro attivazione nelle vie aeree. Gli ICS riducono gli eosinofili nelle vie aeree e nell'espettorato, il numero dei linfociti T attivati e le mastcellule nella mucosa delle vie aeree. Tali effetti possono essere i responsabili della riduzione dell'AHR osservata nella terapia cronica con ICS.

Il meccanismo molecolare d'azione dei corticosteroidi determina diversi effetti sul processo infiammatorio. Il principale effetto dei corticosteroidi è il blocco della trascrizione di diversi geni attivati, i quali codificano per proteine infiammatorie, quali le citochine, le chemochine, le molecole di adesione e gli enzimi infiammatori. Tale effetto coinvolge diversi meccanismi, inclusa l'inibizione dei fattori di trascrizione NFκB e AP-1, ma un importante meccanismo è il reclutamento nel complesso genico infiammatorio dell'istone deacetilasi-2, il quale inibisce l'istone acetilasi associato all'incrementata trascrizione genica. I corticosteroidi, inoltre, attivano i geni antinfiammatori, come la proteina *mitogen-activated protein* MAP chinasi e la fosfatasi 1, e aumentano l'espressione dei recettori β_2. La maggior parte degli effetti metabolici ed endocrini dei corticosteroidi è inoltre mediata dall'attivazione della trascrizione.

Usi clinici Gli ICS sono i farmaci di controllo di gran lunga più efficaci nel trattamento dell'asma e sono vantaggiosi nel trattare l'asma di qualsiasi grado ed età. Gli ICS sono solitamente somministrati due volte al giorno, ma talvolta potrebbero essere efficacemente somministrati una sola volta al giorno nei pazienti con una lieve sintomatologia. Gli ICS migliorano rapidamente i sintomi dell'asma e la funzionalità respiratoria migliora in alcuni giorni. Essi sono efficaci nel prevenire i sintomi dell'asma, come anche l'EIA e le riacutizzazioni notturne, ma anche nel prevenire gravi riacutizzazioni. Gli ICS riducono l'AHR, ma per il miglioramento ottimale potrebbero essere richiesti diversi mesi di terapia. Il trattamento precoce con ICS sembra prevenire i cambiamenti irreversibili della funzionalità delle vie aeree che si presentano nell'asma cronica. La sospensione degli ICS determina un lento peggioramento del controllo dell'asma, indicando che

TABELLA 248-4 FATTORI CHE INFLUENZANO LA CLEARANCE DELLA TEOFILLINA

Incremento della clearance
Induzione enzimatica (rifampicina, fenobarbitale, etanolo)
Fumo (tabacco, marijuana)
Dieta iperproteica, con pochi carboidrati
Carne arrostita
Infanzia
Riduzione della clearance
Inibizione enzimatica (cimetidina, eritromicina, ciprofloxacina, allopurinolo, zileuton, zafirlukast)
Insufficienza cardiaca congestizia
Epatopatia
Polmonite
Infezione virale e vaccinazione
Dieta a elevato contenuto di carboidrati
Età avanzata

essi riducono l'infiammazione e la sintomatologia, ma che non curano la patologia di base. Gli ICS attualmente vengono somministrati come farmaci di prima linea nei pazienti con asma persistente, ma se essi non controllano i sintomi a basse dosi solitamente si aggiunge un LABA come passo successivo.

Effetti collaterali Gli effetti collaterali locali includono raucedine (disfonia) e candidosi orale, che potrebbero essere ridotti con l'utilizzo di un distanziatore ad ampio volume. Sono stati osservati anche effetti collaterali sistemici da assorbimento polmonare, sebbene molti studi abbiano dimostrato che gli ICS causano effetti sistemici minimi **(Fig. 248-6)**. Ai più alti dosaggi consigliati ci potrebbe essere la soppressione delle concentrazioni plasmatiche e urinarie di cortisolo, ma non vi è una chiara evidenza che il trattamento a lungo termine porti a un deficit di crescita nei bambini o a osteoporosi negli adulti. Inoltre, l'efficace controllo dell'asma con ICS diminuisce la quantità di corticosteroidi orali necessari e perciò riduce l'esposizione sistemica agli ICS.

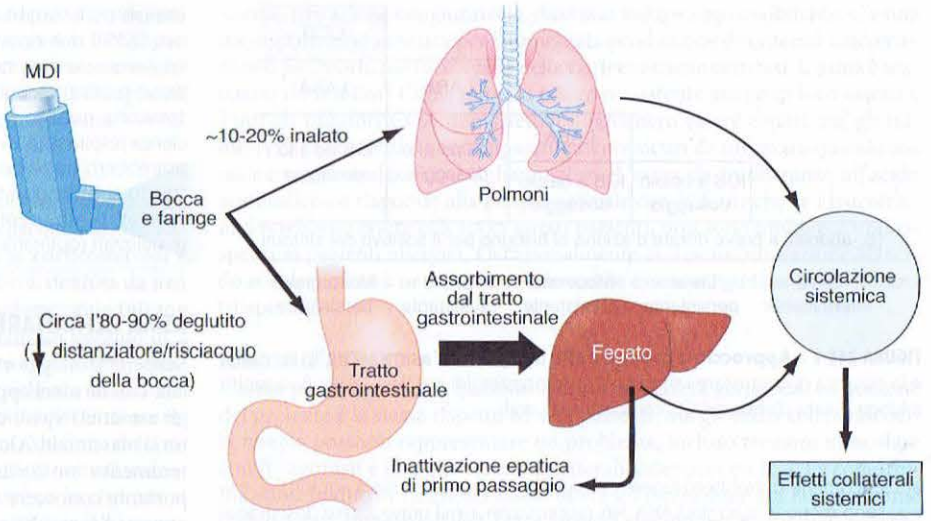


FIGURA 248-6 Farmacocinetica dei corticosteroidi inalatori.

Corticosteroidi sistemici I corticosteroidi vengono somministrati per via intravenosa (idrocortisone e metilprednisolone) per il trattamento dell'asma acuto grave, sebbene recentemente diversi studi mostrano che i corticosteroidi assunti per via orale sono efficaci e più facili da somministrare. Una cura con corticosteroidi orali (solitamente prednisone o prednisolone 30-45 mg per 5-10 giorni) è usata per il trattamento delle riacutizzazioni dell'asma; non è necessaria una riduzione della dose. Circa l'1% dei pazienti con asma potrebbe necessitare di un trattamento di mantenimento con corticosteroidi orali; deve essere stabilita la più bassa dose necessaria per il mantenimento. Gli effetti collaterali sistemici, inclusi obesità del tronco, ematomi, osteoporosi, diabete, ipertensione, ulcera gastrica, miopatia prossimale, depressione e cataratta, potrebbero rappresentare problemi più seri e le terapie risparmiatrici di steroidi potrebbero essere prese in considerazione se gli effetti collaterali costituiscono un problema significativo. Se i pazienti necessitano di una terapia di mantenimento con corticosteroidi orali, è importante monitorare la densità ossea, così che il trattamento preventivo con bifosfonati o con estrogeni nelle donne in postmenopausa potrebbe essere iniziato se la densità ossea è bassa. Il triamcinolone acetonide per via intramuscolare è un farmaco utilizzato nei pazienti non-complianti, ma la miopatia prossimale è il principale problema di questa terapia.

Antileucotrieni I cisteinil-leucotrieni sono potenti broncocostrittori che causano un'imbibizione degli spazi extravascolari e un incremento dell'infiammazione eosinofila mediante l'attivazione dei recettori cys-LT_1. Tali mediatori dell'infiammazione vengono prodotti principalmente dalle mastcellule e, in minor misura, dagli eosinofili nell'asma. Gli antileucotrieni, come montelukast e zafirlukast, bloccano i recettori cys-LT_1 e determinano modesti benefici clinici nell'asma. Essi sono meno efficaci rispetto agli ICS nel controllare l'asma e hanno minori effetti sull'infiammazione delle vie aeree, ma sono utili come terapia aggiuntiva in alcuni pazienti non controllati con basse dosi di corticosteroidi inalatori (sebbene siano meno efficaci dei LABA). Questi farmaci vengono somministrati per via orale una o due volte al giorno e sono ben tollerati. Alcuni pazienti mostrano una migliore risposta agli antileucotrieni rispetto ad altri, ma ciò non è stato attribuito con certezza ad alcune differenze genomiche nella via dei leucotrieni.

Cromoni Il sodio cromoglicato e il nedocromile sodico sono farmaci che controllano l'asma e che sembrano inibire i mastociti e l'attivazione nervosa sensoriale; sono quindi efficaci nel bloccare l'asma indotta da fattori scatenanti come l'EIA e sintomi indotti da allergeni dal biossido di zolfo. I cromoni inducono relativamente un momentaneo beneficio nel controllo a lungo termine dell'asma dovuto alla loro breve durata d'azione (almeno quattro inalazioni al giorno). Essi sono molto sicuri e, sebbene siano utilizzati frequentemente nel trattamento dell'asma pediatrica, attualmente si preferisce utilizzare basse dosi di ICS poiché tali farmaci sono molto più efficaci e hanno un profilo sicuro dimostrato.

Terapie per risparmio di steroidi I diversi trattamenti immunomodulatori sono stati messi in atto per ridurre la dose di corticosteroidi orali necessaria per pazienti con asma grave che accusano gravi effetti collaterali con tale terapia. Metotrexato, ciclosporina, azatioprina, oro e gammaglobuline intravenose sono utilizzati come terapia per risparmio di steroidi da sospensione tiroidea, ma nessuno di questi trattamenti ha un beneficio a lungo termine e ciascuno di essi è associato a un rischio relativamente elevato di effetti collaterali.

Anti-IgE Omalizumab è un anticorpo bloccante che neutralizza le IgE circolanti senza legarsi ai siti di legame cellulari per le IgE, pertanto esso inibisce le reazioni IgE-mediate. Si è dimostrato che tale trattamento riduce il numero delle riacutizzazioni nei pazienti con asma grave e potrebbe migliorare il controllo dell'asma. Comunque, il trattamento è molto costoso ed è solo applicabile per un numero ristretto di pazienti che non controllano l'asma con dosi massimali di farmaci inalatori e hanno una concentrazione di IgE plasmatiche entro uno specifico range. I pazienti dovrebbero essere sottoposti a 3-4 mesi di terapia per poter manifestare miglioramenti oggettivi. Omalizumab viene solitamente somministrato con un'iniezione sottocutanea ogni 2-4 settimane e sembra non avere significativi effetti collaterali.

Immunoterapia L'immunoterapia specifica eseguita iniettando estratti di pollini o di acari della polvere di casa non è stata molto efficace nel controllare l'asma e può causare anafilassi. Gli effetti collaterali possono essere ridotti dalla somministrazione sublinguale. L'immunoterapia non viene citata tra le principali linee guida per il trattamento dell'asma per la mancanza di evidenza dell'efficacia clinica.

Terapie alternative I trattamenti non farmacologici, tra i quali l'ipnosi, l'agopuntura, la chiropratica, il controllo del respiro, lo yoga e la speleoterapia, sono popolari tra alcuni pazienti. Inoltre, gli studi con gruppo placebo di controllo hanno mostrato che ognuno di questi trattamenti è privo di efficacia e non può essere consigliato. Comunque, tali trattamenti non sono nocivi e potrebbero essere utilizzati insieme alla terapia convenzionale.

Terapie future Si è rivelato molto difficile scoprire nuove terapie farmacologiche, in particolare poiché l'attuale terapia con corticosteroidi e β_2-agonisti è particolarmente efficace nella maggior parte dei pazienti. C'è comunque il bisogno di sviluppare nuove terapie per i pazienti con asma refrattario ai trattamenti e che manifestano effetti collaterali con i corticosteroidi sistemici. Gli antagonisti dei mediatori specifici hanno uno scarso o nessun beneficio nell'asma, eccetto gli antileucotrieni, che hanno uno scarso effetto presumibilmente poiché molti mediatori sono coinvolti. Gli antagonisti dei recettori delle chemochine, in particolare il CCR3, sono in fase di sviluppo e potrebbero essere molto più efficaci. I nuovi trattamenti antinfiammatori attualmente in fase di sperimentazione clinica includono gli inibitori della fosfodiesterasi-4, NFκB, p38 MAP chinasi e fosfoinositide-3 chinasi. Comunque, tali farmaci che agiscono sul segnale di trasduzione comune a diverse cellule verosimilmente presentano seri effetti collaterali, richiedendo quindi come via di somministrazione la via inalatoria. L'immunoterapia con frammenti peptidici di cellule T e frammenti di allergeni o di DNA è ancora oggetto di studio. Si stanno inoltre valutando i prodotti batterici, come gli oligonucleotidi CpG che stimolano l'immunità T_H1 o le cellule T di regolazione.

TRATTAMENTO DELL'ASMA CRONICO Diversi sono gli obiettivi della terapia cronica nell'asma (Tab. 248-2). È importante formulare la diagnosi su basi oggettive avvalendosi della spirometria o della misurazione del PEF a domicilio. I fattori scatenanti che peggiorano il controllo dell'asma, come gli allergeni o gli agenti presenti sul luogo di lavoro, dovrebbero essere evitati, mentre gli stimoli come l'esercizio e la nebbia, che determinano la comparsa di sintomi transitori, forniscono l'indicazione che una terapia maggiormente di controllo è necessaria.

Terapia a gradini Per i pazienti con asma lieve e intermittente l'unica terapia necessaria è quella con i β_2-agonisti a breve durata d'azione **(Fig. 248-7)**. Comunque, l'uso di un farmaco al bisogno per più di tre volte a settimana indica la necessità di una regolare terapia di controllo. Il trattamento di scelta per tutti i pazienti è un ICS somministrato due volte al giorno. Solitamente si inizia con una dose intermedia [per es., 200 microgrammi di beclometasone dipropionato (BDP) o un equivalente] per poi ridurre la dose se i sintomi vengono controllati per oltre tre mesi. Se i sintomi non vengono controllati, dovrebbe essere aggiunto un LABA più efficacemente utilizzando un'associazione somministrata per via inalatoria. La dose del farmaco di controllo è dipendente da quante volte il paziente ha la necessità di praticare la terapia al bisogno. Basse dosi di teofillina o di un

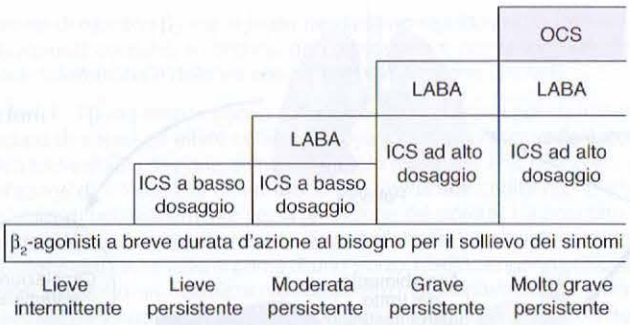


FIGURA 248-7 Approccio a gradini della terapia dell'asma secondo la gravità e la capacità di controllare i sintomi. ICS, corticosteroidi inalatori; LABA, β_2-agonisti a lunga durata d'azione; OCS, corticosteroidi orali.

antileucotriene potrebbero essere considerate come una terapia aggiuntiva, ma essi sono meno efficaci dei LABA. Nei pazienti con asma grave, basse dosi di teofillina per via orale possono essere utili e quando c'è un'ostruzione irreversibile delle vie aeree si potrebbe provare con il tiotropio bromide, un anticolinergico a lunga durata d'azione. Se l'asma non è controllato nonostante la massima dose raccomandata di terapia inalatoria, è importante verificare la compliance e la tecnica inalatoria. In questi pazienti la terapia di mantenimento con un corticosteroide orale potrebbe essere necessaria, somministrandola alla più bassa dose di mantenimento. Occasionalmente omalizumab potrebbe essere utilizzato nell'asma dipendente dagli steroidi e non ben controllato. Una volta che l'asma è controllato, è importante ridurre lentamente la terapia allo scopo di ottenere la dose ottimale per il controllo della sintomatologia.

Educazione del paziente I pazienti con asma necessitano di comprendere qual è l'utilizzo dei farmaci e la differenza tra le terapie sintomatiche e quelle di mantenimento. La consapevolezza può migliorare la compliance, in particolare con gli ICS. Tutti i pazienti dovrebbero apprendere l'utilizzo corretto degli inalatori, in particolare essi dovrebbero imparare a riconoscere un peggioramento e come passare al gradino successivo di terapia. Gli opuscoli informativi hanno dimostrato di ridurre le ospedalizzazioni e la morbilità negli adulti e nei bambini e sono particolarmente raccomandati nei pazienti con una patologia instabile e che hanno frequenti riacutizzazioni.

ASMA ACUTO GRAVE

Le riacutizzazioni asmatiche sono temute dai pazienti e potrebbero essere una minaccia per la vita. Uno dei principali obiettivi della terapia di mantenimento è pertanto prevenire le riacutizzazioni; a tale proposito, gli ICS e la combinazione di diversi farmaci inalatori sono molto efficaci.

CARATTERISTICHE CLINICHE

I pazienti sono consapevoli di un ingravescente senso di difficoltà del respiro, di respiro sibilante, di dispnea e che non regrediscono, o regrediscono scarsamente, dopo terapia con il dispositivo inalatore al bisogno. Nelle riacutizzazioni gravi i pazienti potrebbero essere così dispnoici al punto da non essere più capaci di completare frasi e da diventare cianotici. L'esame obiettivo normalmente mostra un incremento della ventilazione, iperinflazione e tachicardia. Potrebbe essere presente il polso paradosso, ma questo è raramente un utile segno clinico. C'è un significativo crollo dei parametri spirometrici e del PEF. I gas arteriosi mostrano ipossia e la Pa_{CO2} è solitamente bassa per l'iperventilazione. Una normale o elevata Pa_{CO2} indica un'incombente insufficienza respiratoria e richiede immediatamente monitoraggio e terapia. Una radiografia del torace non è solitamente diagnostica, ma può mostrare una polmonite o uno pneumotorace.

T ASMA ACUTO GRAVE

Un'elevata concentrazione di ossigeno dovrebbe essere somministrata con la maschera faciale per ottenere una saturazione di ossigeno >90%. Il fondamento della terapia si basa su elevate dosi di β_2-agonisti inalatori a breve durata d'azione somministrati con un nebulizzatore o per via di un MDI con uno spaziatore. Ai pazienti con un'incombente insufficienza respiratoria possono essere somministrati per via endovenosa β_2-agonisti. Se non vi è una soddisfacente risposta ai β_2-agonisti, potrebbe essere aggiunto un anticolinergico inalatorio per i suoi ulteriori effetti. In pazienti che sono refrattari alle terapie inalatorie, potrebbe essere efficace una lenta infusione di aminofillina, ma è importante monitorare i livelli nel sangue soprattutto se i pazienti sono stati trattati con teofillina per os. Il magnesio solfato somministrato per via endovenosa o con un nebulizzatore si è inoltre dimostrato efficace se aggiunto agli agonisti β_2-inalatori ed è relativamente ben tollerato ma non consigliato routinariamente. L'intubazione profilattica potrebbe essere indicata per un'imminente insufficienza respiratoria, quando la Pa_{CO2} è normale o aumentata. Per i pazienti con insufficienza respiratoria, è necessario intubare e iniziare la ventilazione. Questi pazienti potrebbero trarre beneficio da un anestetico, come alotano, se non hanno risposto ai broncodilatatori convenzionali. I sedativi non dovrebbero essere mai utilizzati, poiché deprimono la ventilazione. Gli antibiotici non dovrebbero essere utilizzati routinariamente, salvo che non vi siano segni di polmonite.

ASMA REFRATTARIO

Sebbene la maggior parte dei pazienti con asma venga facilmente controllata con farmaci appropriati, un esiguo numero di pazienti (circa il 5% degli asmatici) viene controllato con difficoltà nonostante una terapia inalatoria massimale. Alcuni di questi pazienti richiederanno una terapia di mantenimento con corticosteroidi orali. Nel trattamento di questi pazienti è importante conoscere e correggere tutti quei meccanismi che potrebbero aggravare l'asma. Vi sono due esempi maggiori di asma difficile: alcuni pazienti presentano sintomi persistenti e una scarsa funzionalità respiratoria, nonostante una terapia appropriata, mentre altri hanno una funzionalità respiratoria normale o nei limiti di norma, ma intervallata da gravi riacutizzazioni (talvolta minacciose per la vita).

MECCANISMI

La causa più frequente di uno scarso controllo dell'asma è l'inadeguata aderenza alla terapia, e in particolare con l'ICS. L'aderenza alla terapia con l'ICS potrebbe essere scarsa poiché i pazienti non avvertono alcun immediato beneficio clinico o possono essere preoccupati dagli effetti collaterali. L'adesione agli ICS è difficile da monitorare, poiché non si possono effettuare idonee misurazioni plasmatiche. L'adesione alla terapia potrebbe migliorare somministrando gli ICS in combinazione con un LABA, il quale allevia la sintomatologia. La compliance alla terapia con corticosteroidi orali potrebbe essere valutata attraverso la soppressione del cortisolo plasmatico e attraverso la concentrazione plasmatica prevista di prednisone/prednisolone. Vi sono diversi fattori che potrebbero rendere più difficile il controllo dell'asma, come l'esposizione a elevate concentrazioni ambientali di allergeni o di agenti occupazionali non identificati. Una grave rinosinusite può rendere molto più difficile il controllo dell'asma; la patologia delle vie aeree sottostante dovrebbe essere trattata accuratamente. Il reflusso gastroesofageo è frequente tra i soggetti asmatici a causa della terapia broncodilatatoria, ma vi è una ridotta evidenza che esso sia un fattore significativo per il peggioramento dell'asma e il trattamento del reflusso non è solitamente efficace nel migliorare i sintomi dell'asma. Alcuni pazienti potrebbero avere un'infezione cronica da *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae* e trovare beneficio dalla terapia antibiotica con macrolidi. Farmaci come i bloccanti beta-adrenergici, l'acido acetilsalicilico e altri inibitori della ciclossigenasi possono aggravare l'asma. Alcune donne presentano nel periodo premestruale un grave peggioramento dell'asma, la quale non risponde ai corticosteroidi e richiede un trattamento con progesterone o con fattori di rilascio delle gonadotropine. Poche sono le malattie sistemiche che rendono più difficile il controllo dell'asma, ma l'iper- e l'ipotiroidismo potrebbero accentuare la sintomatologia asmatica e dovrebbero essere identificati, se sospettati.

Si conosce relativamente poco in merito all'asma refrattario, poiché gli studi bioptici sono molto più complessi in questi pazienti. Alcuni mostrano un tipico pattern eosinofilo dell'infiammazione, mentre altri hanno un predominante pattern neutrofilo. Vi potrebbero essere un incremento delle cellule T_H1 e dei linfociti CD8 a confronto con l'asma lieve e un'aumentata espressione del TNFα. Modificazioni strutturali nelle vie aeree, come la fibrosi, l'angiogenesi e l'ispessimento delle cellule muscolari lisce sono state osservate più frequentemente in questi pazienti.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Alcuni pazienti che apparentemente presentano un asma difficile da controllare hanno anche una disfunzione delle corde vocali che si evidenzia come respiro sibilante o stridore. Questo sintomo è considerato una sindrome da conversione isterica per richiamare attenzione e può condurre a un incremento delle dosi impiegate nella terapia asmatica, con pazienti che assumono elevate dosi di corticosteroidi orali. Potrebbe essere diagnosticata per la discrepanza caratteristica fra i test di espirazione forzata, come il FEV_1 e il PEF, e la resistenza respiratoria relativamente normale. L'osservazione diretta con il laringoscopio può confermare l'adduzione delle corde vocali durante la comparsa dei sintomi. Tale condizione è solitamente difficile da

trattare, ma è importante che i pazienti si svezzino dai corticosteroidi orali e inalatori. La logopedia è talvolta efficace. Alcuni pazienti con BPCO potrebbero essere diagnosticati come asmatici e presentare una scarsa risposta ai corticosteroidi e ai broncodilatatori, ma tale situazione è complicata dal fatto che alcuni pazienti con BPCO sono affetti anche da asma.

ASMA RESISTENTE AI CORTICOSTEROIDI

Pochi pazienti con asma mostrano una scarsa risposta alla terapia steroidea e possono avere diverse anomalie molecolari che indeboliscono l'azione antinfiammatoria dei corticosteroidi. La totale resistenza ai corticosteroidi è estremamente rara e colpisce meno di 1 paziente su 1000. È definita da una mancata risposta a elevate dosi di prednisone/prednisolone orale (40 mg per più di due settimane) idealmente da confrontatre con un periodo di 2 settimane di pretrattamento con placebo. Più frequente è la ridotta sensibilità ai corticosteroidi qualora il controllo dell'asma richieda corticosteroidi orali (asma dipendente dai corticosteroidi). In tutti i pazienti aventi una scarsa sensibilità ai corticosteroidi sono presenti una riduzione della risposta dei monociti circolanti e dei linfociti verso gli effetti antinfiammatori dei corticosteroidi *in vitro* e un ridotto pallore cutaneo in risposta ai corticosteroidi topici. Sono stati descritti diversi meccanismi, inclusi un eccesso del fattore di trascrizione AP-1, un incremento della forma tronca del recettore dei glucocorticoidi GR-β, un anormale quadro dell'acetilazione dell'istone in risposta ai corticosteroidi, un deficit nella produzione dell'IL-10 e la riduzione dell'attività dell'istone deacetilasi (come nella BPCO). Queste osservazioni suggeriscono che vi sono verosimilmente meccanismi eterogenei alla base della resistenza ai corticosteroidi; se questi meccanismi siano geneticamente determinati non è stato ancora stabilito con certezza.

"BRITTLE" ASMA

Alcuni pazienti presentano irregolari variazioni della funzionalità polmonare nonostante l'assunzione di una terapia appropriata. Alcuni manifestano una persistente variabilità e potrebbero richiedere corticosteroidi orali o, talvolta, un'infusione continua di β_2-agonisti (tipo 1 di asma "brittle"), mentre altri hanno generalmente una funzionalità polmonare normale ai limiti di norma che crolla rapidamente e imprevedibilmente e potrebbe portare alla morte (tipo 2 di asma "brittle"). Questi ultimi sono difficili da trattare perché non rispondono bene ai corticosteroidi e il peggioramento dell'asma non si risolve con broncodilatatori inalatori. La terapia più efficace è l'adrenalina sottocutanea, la quale suggerisce che il peggioramento è verosimilmente una reazione anafilattica localizzata alle vie aeree con edema. In alcuni di questi pazienti ci potrebbe essere un'allergia a specifici alimenti. Questi pazienti dovrebbero essere in grado di autosomministrarsi l'adrenalina e dovrebbero portare sempre con sé un "avviso medico".

T ASMA REFRATTARIO

Per definizione l'asma refrattario è difficile da controllare. È importante verificare l'adeguamento alla terapia e correggere l'impiego di inalatori, identificare ed eliminare i fattori scatenanti. Basse dosi di teofillina potrebbero essere utili in alcuni pazienti e con la sospensione della teofillina è stato riscontrato un peggioramento in molti pazienti. La maggior parte di questi pazienti necessiterà di una terapia di mantenimento con corticosteroidi orali e la dose più bassa che ottiene un soddisfacente controllo dei sintomi dovrebbe essere determinata attraverso un'accurata titolazione. Le terapie per il risparmio di steroide sono raramente efficaci. In alcuni pazienti con asma allergica, omalizumab è efficace, in particolare quando vi sono frequenti riacutizzazioni. C'è l'evidenza che la terapia anti-TNF potrebbe essere efficace, ma ciò è controverso e il farmaco è molto costoso. Una parte minoritaria dei pazienti può beneficiare di un'infusione di β_2-agonisti. Nuove terapie sono necessarie per questi pazienti, che al momento attuale hanno un elevato costo dal punto della spesa sanitaria.

CONSIDERAZIONI PARTICOLARI

Anche se l'asma è normalmente agevole da trattare, ci sono alcune situazioni che possono richiedere esami aggiuntivi e una diversa terapia.

ASMA DA INTOLLERANZA ALL'ACIDO ACETILSALICILICO

Un piccola parte (circa l'1%) degli asmatici peggiora con l'assunzione dell'acido acetilsalicilico o di altri inibitori della COX, anche se ciò si verifica più frequentemente in pazienti con asma severo e con frequenti ricoveri ospedalieri. L'asma da intolleranza all'acido acetilsalicilico è un sottotipo ben definito di asma, che normalmente è preceduto da rinite perenne e poliposi nasale in pazienti non atopici con un inizio tardivo della patologia. L'acido acetilsalicilico anche a basse dosi caratteristicamente provoca rinorrea, irritazione congiuntivale, *flushes* al volto e respiro sibilante. C'è una predisposizione genetica per l'aumentata produzione di cisteinil-leucotrieni con polimorfismo funzionale della cis-leucotriene sintetasi. L'asma è scatenato da inibitori COX, ma può essere persistente anche in loro assenza. Tutti gli inibitori COX non selettivi dovrebbero essere evitati, ma gli inibitori COX-2 selettivi sono apparentemente sicuri da utilizzare quando sono necessari analgesici antinfiammatori. L'asma da intolleranza all'acido acetilsalicilico risponde alla terapia abituale con ICS. Anche se i leucotrieni dovrebbero essere efficaci in questi pazienti, non sono molto più utili rispetto ai pazienti allergici. Occasionalmente la desensibilizzazione all'acido acetilsalicilico è necessaria, ma dovrebbe essere eseguita soltanto in centri speciali.

ASMA NELL'ANZIANO

L'asma può comparire a qualsiasi età, anche nell'età geriatrica. La gestione del paziente è la stessa rispetto ad altri pazienti, ma gli effetti collaterali della terapia possono rappresentare un problema, incluso tremore muscolare con β_2-agonisti e maggiori effetti collaterali sistemici con ICS. Le comorbilità sono frequenti in questa fascia di età e l'interazione tra farmaci come β_2-bloccanti, inibitori della COX e farmaci che influenzano il metabolismo della teofillina deve essere valutata. La BPCO è molto più frequente nel paziente anziano e può coesistere con l'asma. L'assunzione di corticosteroidi per via orale può essere estremamente utile nel documentare la risposta della patologia allo steroide.

GRAVIDANZA

Circa un terzo delle pazienti asmatiche in gravidanza migliora durante la gestazione, un terzo peggiora e un terzo non presenta modificazioni. È importante mantenere un buon controllo della patologia, dal momento che uno scarso controllo potrebbe avere effetti avversi sullo sviluppo fetale. L'aderenza alla terapia può rappresentare un problema per quanto riguarda gli effetti dei farmaci utilizzati per l'asma sullo sviluppo fetale. I farmaci che sono stati utilizzati per molti anni nella terapia per l'asma si sono dimostrati sicuri e privi di un potenziale teratogeno. Questi farmaci includono i β_2-agonisti a breve durata d'azione, gli ICS e la teofillina; c'è una minore consapevolezza in merito a nuove classi di farmaci come per esempio i LABA, gli antileucotrieni e gli anti-IgE. Se è necessario utilizzare corticosteroide orale, è meglio usare il prednisone rispetto al prednisolone, poiché non può essere convertito dal fegato fetale in prednisolone attivo. In tal modo si protegge il feto dagli effetti sistemici dei corticosteroidi. Non c'è alcuna controindicazione all'allattamento al seno per pazienti che fanno uso di questi farmaci.

FUMO DI SIGARETTA

Circa il 20% degli asmatici fuma, il che potrebbe influire negativamente sull'asma in vari modi. Gli asmatici fumatori hanno una patologia più grave, più frequenti ricoveri, un più rapido declino della funzionalità respiratoria e un più alto rischio di morte rispetto agli asmatici non fumatori. C'è dimostrazione che il fumo interferisce con le proprietà antinfiammatorie dei corticosteroidi, richiedendo più alte dosi per il controllo dell'asma. La sospensione del fumo migliora la funzionalità respiratoria e si riduce la steroide-resistenza; pertanto, strategie finalizzate alla sospensione dell'abitudine tabagica dovranno essere vigorosamente adottate. Alcuni pazienti riferiscono un temporaneo peggioramento dell'asma quando hanno appena smesso di fumare e ciò potrebbe essere dovuto alla perdita dell'effetto broncodilatatore dell'ossido nitrico presente nel fumo di sigaretta.

CHIRURGIA

Se l'asma è ben controllato, non ci sono controindicazioni all'anestesia generale e all'intubazione. I pazienti trattati con corticosteroidi orali avranno una soppressione adrenergica e dovrebbero essere trattati con un aumento della dose di corticosteroide orale immediatamente prima dell'intervento chirurgico. I pazienti con un FEV_1 <80% rispetto ai limiti di norma dovrebbero ricevere un aumento dei corticosteroidi orali prima dell'intervento. Alte dosi di mantenimento dei corticosteroidi possono rappresentare una controindicazione alla chirurgia, poiché aumenta il rischio di infezioni e di emorragie ritardate della ferita.

ASPERGILLOSI BRONCOPOLMONARE

L'aspergillosi broncopolmonare (BPA) è poco comune e deriva da una reazione allergica polmonare all'inalazione di spore da *Aspergillus fumigatus* e, occasionalmente, di altre specie di *Aspergillus*. Un prick test cutaneo per *A. fumigatus* è sempre positivo, mentre le precipitine sieriche sono basse o assenti. Caratteristicamente, vi sono infiltrati eosinofili polmonari fugaci, soprattutto nei lobi superiori. Quando le vie aeree vengono ostruite da tap-

pi di muco ricchi di eosinofili, i pazienti possono tossire ed emettere tappi mucosi brunastri e avere emottisi. La BPA può causare bronchiectasie, soprattutto a carico delle vie aeree centrali, quando non sia controllata con steroidi. L'asma è controllato con ICS, ma in presenza di peggioramento sintomatologico e comparsa di infiltrati polmonari è necessario trattare il paziente con steroidi orali. Il trattamento con antifungino orale, itraconazolo, è utile nel prevenire le riacutizzazioni.

BIBLIOGRAFIA

ASHER MI et al: Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 368:733, 2006

BARNES PJ: New drugs for asthma. Nat Rev Drug Discov 3:831, 2004

——, ADCOCK IM: How do corticosteroids work in asthma? Ann Intern Med 139:359, 2003

——— et al: *Asthma and COPD*. London, Academic Press, 2002

——— et al: Inflammatory mediators of asthma: An update. Pharmacol Rev 50:515, 1998

BUSSE WW, LEMANSKE RF: Asthma. N Engl J Med 344:350, 2001

COOKSON W, MOFFATT M: Making sense of asthma genes. N Engl J Med 351:1794, 2004

EDER W et al: The asthma epidemic. N Engl J Med 355:2226, 2006

HEANEY LG, ROBINSON DS: Severe asthma treatment: Need for characterising patients. Lancet 365:974, 2005

MAPP CE et al: Occupational asthma. Am J Respir Crit Care Med 172:280, 2005

O'BYRNE PM, PARAMESWARAN K: Pharmacological management of mild or moderate persistent asthma. Lancet 368:794, 2006

SZCZEKLIK A, STEVENSON DD: Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and management. J Allergy Clin Immunol 111:913, 2003

WENZEL SE: Asthma: Defining of the persistent adult phenotypes. Lancet 368:804, 2006

249 Polmoniti da ipersensibilità e infiltrati polmonari con eosinofilia

Joel N. Kline, Gary W. Hunninghake

POLMONITI DA IPERSENSIBILITÀ

Descritta per la prima volta nel 1874, la polmonite da ipersensibilità (PI), o alveolite allergica estrinseca, è una patologia infiammatoria del polmone che coinvolge le pareti alveolari e le vie aeree terminali. È indotta da una ripetuta inalazione di una varietà di agenti organici da parte di un ospite suscettibile. I fattori responsabili dell'espressione della PI comprendono sia quelli correlati all'ospite (suscettibilità) che gli agenti scatenanti. Le cause della PI sono tipicamente indicate con denominazioni descrittive che si riferiscono al rischio professionale associato alla malattia; "polmone del contadino" è, infatti, il termine più comunemente utilizzato per indicare la PI dovuta all'inalazione degli antigeni presenti nel grano ammuffito, come actinomiceti termofili, *Micropolyspora faeni* e varie specie di *Aspergillus*. La frequenza delle PI è sconosciuta, ma essa varia con l'esposizione ambientale e con l'antigene coinvolto.

EZIOLOGIA

I vari agenti causali delle PI sono elencati nella tabella 249-1. Negli Stati Uniti i tipi più comuni di PI sono il "polmone del contadino", il "polmone dell'allevatore di uccelli" e il "polmone del chimico". Nel *polmone del contadino* l'inalazione di proteine come batteri termofili e spore fungine presenti nelle lettiere e nel mangime ammuffiti è generalmente responsabile dello sviluppo della PI. Questi antigeni sono probabilmente responsabili anche dell'eziologia del *polmone del coltivatore di funghi* (il terreno di crescita ammuffito è la sorgente delle proteine) e della bagassosi (la sorgente è la canna da zucchero ammuffita). Il *polmone dell'allevatore di uccelli* (e i relativi disturbi quali febbre da anitra, polmone degli allevatori di tacchini e polmone da lettiera per le colombe) è la risposta all'inalazione di proteine di uccelli derivanti da piume e deiezioni. Il *polmone del chimico* costituisce un esempio di come semplici composti chimici, come gli isocianati, possano causare malattie di tipo immunologico.

PATOGENESI

La dimostrazione della presenza, nella maggior parte dei pazienti affetti da polmone del contadino, di anticorpi precipitabili contro estratti di fieno ammuffito condusse all'iniziale conclusione che, nel caso della PI, ci si trovasse di fronte a una reazione mediata da immunocomplessi. Ricerche successive condotte sulle diverse PI nell'uomo e in modelli animali hanno dimostrato l'importanza dell'ipersensibilità cellulo-mediata. La reazione precoce (acuta) è caratterizzata da un aumento dei leucociti polimorfonucleati negli alveoli e nelle vie aeree di piccolo calibro. A questa lesione iniziale fa seguito un afflusso di monociti verso l'interno del polmone e la formazione di granulomi; quest'ultimo tipo di lesione sembra costituire una tipica reazione da ipersensibilità ritardata (mediata da cellule T) all'inalazione ripetuta di antigene e di agenti attivi adiuvanti. Studi su modelli animali suggeriscono che la malattia sia una risposta immunitaria T_H1- mediata ad antigeni, con interferone γ, intereuchina (IL) 12 e possibilmente IL-18 contribuenti all'espressione di malattia. Molto probabilmente, diverse citochine [comprese anche IL-1β, il fattore di crescita trasformante (TGF)-β, il fattore di necrosi tumorale (TNF) α e altri] interagiscono per promuovere la PI; la loro fonte comprende sia i macrofagi alveolari sia i linfociti T polmonari. Diverse osservazioni avvalorano una predisposizione genetica nello sviluppo della PI; alcuni polimorfismi della regione del promoter del TNFα conferiscono un'aumentata suscettibilità alla malattia degli allevatori di piccioni.

Il richiamo e l'accumulo di cellule infiammatorie nel polmone può essere dovuto a uno o più dei seguenti meccanismi: induzione delle molecole di adesione selectine-L ed E, sintesi da parte delle cellule dendritiche di chemochine CC 1 (DC-CK-1/CCL18) e aumentata espressione di CXCR3/CXCL10 da parte dei linfociti CD4+ e CD8+. Gli aumentati livelli di proteina Fas e FasL nel polmone (che ci si aspetta sopprimano l'infiammazione inducendo l'apoptosi delle cellule T) sono bilanciati dall'aumentata espressione del gene Bcl-xL antiapoptotico inducibile, che risulta in un generale ridotto livello di apoptosi dei linfociti polmonari nei pazienti con PI.

Il lavaggio broncoalveolare (*bronchoalveolar lavage*, BAL) in pazienti con PI dimostra costantemente un aumento dei linfociti T nel liquido (un reperto che si osserva anche nei pazienti con altre alterazioni granulomatose polmonari). Nei pazienti con recente o continua esposizione ad antigeni si può rilevare un aumento dei leucociti polimorfonucleati nel lavaggio alveolare; questo è stato associato a fibrosi polmonare. Un ruolo del danno ossidativo è stato proposto per la PI. È stato riportato che diversi indici di stress ossidativo sono aumentati durante le riesacerbazioni di PI e sono ridotti dal trattamento con i corticosteroidi.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il quadro clinico è quello di una polmonite interstiziale, sebbene possa variare da paziente a paziente e sia correlato alla frequenza e all'intensità dell'esposizione all'agente casuale e, forse, ad altri fattori dipendenti dall'ospite. Il tipo di presentazione può essere acuto, subacuto o cronico. Nella forma *acuta* si possono manifestare, da 6 a 8 ore dopo l'esposizione all'antigene, sintomi quali tosse, febbre, brividi, malessere e dispnea, che solitamente scompaiono entro qualche giorno se cessa l'esposizione all'antigene. La forma *subacuta* spesso si manifesta insidiosamente in un periodo di settimane: sono presenti tosse e dispnea ed è possibile una progressione verso la cianosi e una grave dispnea, tale da richiedere il ricovero. In alcuni pazienti è possibile che una forma acuta si trasformi nel tempo in una forma subacuta, specie quando persiste l'esposizione all'antigene. Nella maggior parte dei casi acuti o subacuti, i sintomi, i segni e le altre manifestazioni delle PI scompaiono entro pochi giorni, settimane o mesi, purché cessi l'inalazione dell'agente causale. Nei soggetti esposti a un'inalazione persistente dell'antigene, la malattia può progredire verso la forma cronica, ma la frequenza di questo fenomeno non è certa.

La forma *cronica* può risultare clinicamente non distinguibile dalla fibrosi polmonare e può essere ricondotta a un ampio numero di cause. L'esame obiettivo può evidenziare ippocratismo digitale. Questa condizione può peggiorare in modo progressivo fino a condurre alla dipendenza dall'integrazione con O_2, all'ipertensione polmonare e all'insufficienza respiratoria. La fibrosi polmonare è una manifestazione clinica di PI con il più elevato valore predittivo di mortalità. Una forma subdola e progressiva della malattia può essere caratterizzata da tosse e dispnea da sforzo in assenza di una precedente storia di malattia acuta o subacuta. Questo tipo di inizio graduale è frequente in caso di esposizione a basse concentrazioni di antigene.

TABELLA 249-1 ESEMPI DI POLMONITI DA IPERSENSIBILITÀ

Malattia	Antigene	Sorgente dell'antigene
Bagassosi	Actinomiceti termofili[a]	Bagassa "ammuffita" (canna da zucchero)
Farmaci vari	Amiodarone, bleomicina, efavirenz, idralazina, idrossiurea, isoniazide, metotrexato, paclitaxel, penicillina, procarbazina, propanololo, sulfasalazina	Farmaci
Licoperdonosi	Vescia di *Lycoperdon*	Spore di vescia
Malattia dei boscaioli	Specie di *Penicillum*	Querce e aceri
Malattia dei decoratori del legno	Specie di *Rhizopus, Mucor*	Ritagli di legno contaminato
Malattia dei lavoratori del tabacco	Specie di *Aspergillus*	Muffa sul tabacco
Malattia da tetti di paglia	*Saccharomonospora viridis*	Piante e foglie essiccate
Polmone da acqua di vasca	Sconosciuto	Rubinetto contaminato
Polmone dell'allevatore di uccelli[b]	Proteine di pappagalli, piccioni, polli, tacchini	Deiezioni o piume di uccelli
Polmone di chi annusa estratti di ipofisi	Proteine animali	Estratti ipofisari eterologhi
Polmone del chimico[b]	Isocianati	Schiume, vernici, lacche, colate di poliuretano
Polmone da cibo marino	Sconosciuto	Cibo a base di pesce
Polmone del coltivatore di funghi	Actinomiceti termofili[a], *Hypsizigus marmoreus* e altri	Derivati dei funghi
Polmone del contadino[b]	Actinomiceti termofili[a]	Fieno, foraggio, grano ammuffito
Polmone dei falegnami	Polvere di legno, *Alternaria*	Polveri di quercia, cedro, pino e mogano
Polmone da fertilizzanti	*Aspergillus*	Fertilizzanti
Polmone dei lavatori del formaggio	*Penicillum casei*	Formaggio ammuffito
Polmone dei lavoratori del caffè	Polvere di chicchi di caffè	Chicchi di caffè
Polmone dei lavoratori del malto	*Aspergillus fumigatus* o *A. clavatus*	Orzo ammuffito
Polmone dei lavoratori del pesce	Polvere di farina di pesce	Farina di pesce
Polmone dei lavoratori di salsicce	*Penicillium nalgiovense*	Muffa delle salsicce essicate
Polmone dei lavoratori di sostanze detergenti	Enzimi del *Bacillus subtilis* (subtlisine)	Detergenti
Polmone del mugnaio	*Sitophilus granarius* (calandra del grano)	Farina di frumento infestata
Polmone del pellicciaio	Forfore animali	Pelli animali
Polmone da sauna	Specie di *Aureobasidium* e altri	Acque contaminate
Polmone degli scortecciatori d'acero	*Crytostroma corticale*	Corteccia d'acero
Polmone dei setacciatori di patate	Actinomiceti termofili[a], *Aspergillus*	Fieno ammuffito attorno alle patate
Polmone da umidificatori o da condizionatori d'aria (polmoniti da ventilazione)	*Aureobasidium pullulans, Candida albicans* o altri microrganismi	Acqua contaminata negli umidificatori e nei condizionatori d'aria
Polmone delle vasche bollenti	Specie di *Cladosporium*	Muffa sui soffitti, acque contaminate
Polmone dei viticoltori	*Botrytis cinerea*	Muffa sull'uva
Polmonite da ipersensibilità delle case estive giapponesi	*Trichosporon cutaneum, asahii e mucoides*	Polvere di casa? Deiezioni di uccelli
Polmonite da ipersensibilità da *Cephalosporium*	Cantine contaminate (scarichi fognari)	*Cephalosporium*
Polmonite da ipersensibilità familiare	*Bacillus subtilis*	Polvere di legno contaminato sulle pareti
Polmonite da ipersensibilità da *Streptomyces albus*	*Streptomyces albus*	Concime contaminato
Polmonite da ipersensibilità dei tecnici di laboratorio	Urina di ratto maschio	Ratti da laboratorio
Sequoiosi	Specie di *Aureobasidium, Graphium*	Segatura di sequoia
Suberosi	Muffa della polvere di sughero	Polvere di sughero

[a] Gli actinomiceti termofili comprendono le seguenti specie: *Micropolyspora faeni, Thermoactinomyces vulgaris, T. saccharii, T. viridis, T. candidus.*
[b] Forme di polmonite da ipersensibilità di più frequente riscontro negli Stati Uniti.

DIAGNOSI

La malattia, in tutte le sua forme, può essere associata a un aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES), della proteina C reattiva, del fattore reumatoide e delle immunoglobuline sieriche. Dopo un'esposizione acuta all'antigene sono frequentemente presenti neutrofilia e linfopenia, mentre l'eosinofilia non è caratteristica. La presenza di anticorpi antinucleo è rara e non sembra comunque rivestire un'importanza patogenetica. La ricerca delle *precipitine sieriche* contro gli agenti sospetti, come quelli elencati nella tabella 249-1, costituisce una parte importante dell'iter diagnostico e dovrebbe essere effettuata in tutti i pazienti con interstiziopatia polmonare, soprattutto in presenza di un'anamnesi indicativa di una qualche esposizione ad agenti sospetti. La presenza di precipitine indica un'esposizione all'antigene causale sufficiente a determinare una risposta immunologica. La diagnosi di PI, tuttavia, non dipende unicamente dalla positività per le precipitine, dato che esse si riscontrano anche nel siero di numerosi soggetti esposti ai relativi antigeni, ma che non mostrano nessun'altra evidenza di PI. Risultati falsi negativi possono essere imputati alla scarsa qualità o alla scelta inopportuna degli antigeni. Può risultare talvolta utile prelevare gli antigeni direttamente dalla fonte sospetta.

Nella PI non esiste un quadro radiologico del torace che possa essere considerato specifico o caratteristico; la radiografia può risultare normale anche nei casi sintomatici. La fase acuta o subacuta può comportare infiltrati a margini mal definiti, a zolle o diffusi, ma anche distinti e nodulari. Nella fase cronica si rileva di norma un quadro di diffusa infiltrazione reticolonodulare e, col progredire della malattia, si può eventualmente sviluppare un quadro a "nido d'ape". Non si rileva una particolare distribuzione o un quadro caratteristico per le PI, ma spesso si evidenzia un risparmio apicale, fatto che suggerisce che la gravità della malattia sia correlata al carico antigenico inalato. Tra gli aspetti rari riscontrabili in questa patologia vanno ricordati i versamenti o gli ispessimenti pleurici e l'adenopatia ilare. La tomografia computerizzata (TC) ad alta risoluzione è diventata la procedura radiologica di scelta nella PI e vi è accordo sui tipici quadri che la caratterizzano. Sebbene le caratteristiche patognomoniche non siano state identificate, la PI acuta può presentarsi con opacità alveolari confluenti. Nella malattia subacuta, noduli centrolobulari e alterazioni a vetro smerigliato predominano nei lobi inferiori e le scansioni in espirazione possono dimostrare intrappolamento di aria: questo quadro è più comune negli individui la cui l'esposizione ad antigeni è continua rispetto a coloro in cui si è attivata la rimozione dell'esposizione agli antigeni. Nella PI cronica, l'enfisema irregolarmente diffuso è osservato più spesso della fibrosi interstiziale; le opacità lineari subpleuriche e il polmone ad alveare sono comuni e queste alterazioni possono essere rinvenute su tutto il polmone. L'adenopatia ilare o mediastinica non si associa a PI e la sua presenza non ha alcun significato diagnostico (Fig. 249-1).

In tutte le forme di PI, ai *test di funzionalità polmonare* si può individuare un quadro restrittivo od ostruttivo, con diminuzione dei volumi polmonari, ridotta capacità di diffusione, diminuita compliance e ipossiemia da sforzo. È anche possibile riscontrare un'ipossiemia a riposo. In fase acuta sono stati talvolta rilevati broncospasmo e iperreattività bronchiale. Dopo l'allontanamento dell'antigene le alterazioni della funzionalità polmonare in genere scompaiono, ma possono aggravarsi gradualmente o manifestarsi rapidamente dopo un'esposizione acuta o subacuta.

In alcuni centri si utilizza il *lavaggio broncoalveolare* (BAL) come ausilio diagnostico. Una marcata alveolite linfocitica è praticamente sempre presente, sebbene non sia considerata patognomonica. I linfociti presentano caratteristicamente un rapporto helper/suppressor diminuito e risultano attivati. Neutrofilia alveolare è presente in fase acuta, ma tende a scomparire

FIGURA 249-1 Tomografia computerizzata del torace in un caso di polmonite da ipersensibilità acuta, in cui si evidenziano bilateralmente aree sparse con aspetto a vetro smerigliato e infiltrati nodulari. (Per gentile concessione di JS Wilson.)

in assenza di un'esposizione ricorrente. La mastocitosi broncolaveolare può risultare proporzionale alla gravità della malattia.

La *biopsia polmonare*, attuata mediante broncoscopia flessibile, procedure tecniche a cielo aperto o toracoscopia, può anch'essa costituire un ausilio diagnostico. Le alterazioni istologiche, per quanto caratteristiche, possono non essere patognomoniche (Fig. 249-2). Se la biopsia è eseguita durante una fase attiva della malattia, i riscontri tipici sono rappresentati da un infiltrato alveolo-interstiziale costituito da plasmacellule, linfociti, eosinofili e neutrofili occasionali, in genere accompagnati da granulomi molli peribronchiali non caseosi. Può essere presente una fibrosi interstiziale, di solito modesta, negli stadi iniziali della malattia. In circa la metà dei casi è presente un certo grado di bronchiolite. In rari casi è possibile osservare una bronchiolite obliterante con polmonite che va incontro a organizzazione (BOOP) (Cap. 255). La triade composta da bronchiolite a cellule mononucleate, infiltrati interstiziali di linfociti e plasmacellule e granulomi parenchimali isolati, non necrotizzanti e distribuiti casualmente, in assenza di coinvolgimento delle pareti dei vasi, è indicativa ma non specifica di PI.

Una *regola di predizione* per la diagnosi clinica di PI è stata sviluppata dal gruppo di Studio Internazionale per la PI. Sei predittori significativi di PI (esposizione a un antigene noto, anticorpi predittivi positivi verso un antigene, ricorrente comparsa di sintomi, rantoli crepitanti inspiratori, sintomi che si sviluppano 4-8 ore dopo l'esposizione e perdita di peso) sono stati retrospettivamente valutati e quindi validati in una coorte distinta. Questo paradigma diagnostico ha un alto valore predittivo nella diagnosi di HP, senza la necessità di test invasivi. Nei casi in cui solo una parte dei criteri è soddisfatta, la diagnosi è stabilita in modo meno chiaro. È chiaro, tuttavia, che la diagnosi di PI è posta da 1) sintomi suggestivi, esame obiettivo, test di funzionalità respiratoria e test radiologici, 2) una storia di esposizione a un antigene riconosciuto e 3), idealmente, l'identificazione dell'anticorpo nei confronti di tale antigene. In alcuni casi, il BAL e la biopsia polmonare possono essere necessari. Lo strumento più importante nella diagnosi di PI continua a essere un alto indice di sospetto.

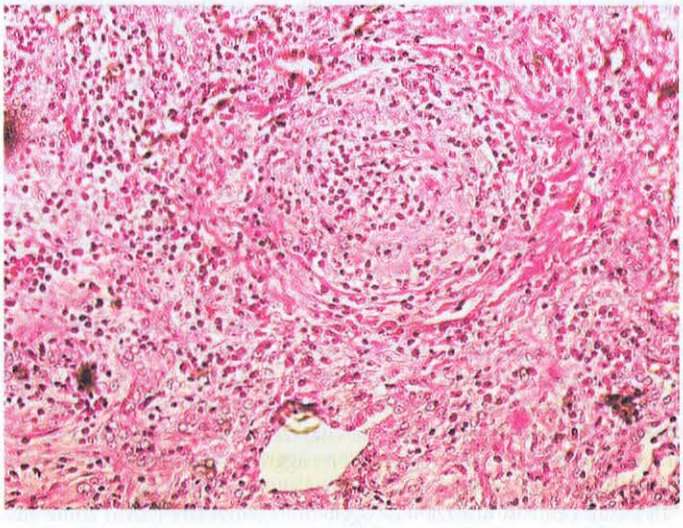


FIGURA 249-2 Biopsia polmonare a cielo aperto in un caso di polmonite acuta da ipersensibilità. Sono visibili granulomi molli non necrotizzanti e ispessimento dell'interstizio associato a una risposta infiammatoria interstiziale. (Per gentile concessione di B DeYoung.)

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La PI cronica può risultare spesso difficile da distinguere da un certo numero di altre pneumopatie interstiziali (Cap. 255). Un'anamnesi negativa per l'assunzione dei farmaci sospetti e l'assenza dei sintomi di una malattia sistemica sono solitamente sufficienti per escludere una patologia polmonare da farmaci o una collagenopatia vascolare. Con il BAL spesso si evidenzia una predominanza di neutrofili nel caso di fibrosi idiopatica polmonare e un incremento dei linfociti CD4+ nel caso di sarcoidosi. La diagnosi di sarcoidosi è suggerita anche da un coinvolgimento linfonodale ilare/paratracheale o dal riscontro di manifestazioni multisistemiche. In alcuni casi, per differenziare la PI da altre malattie interstiziali può rendersi necessaria la biopsia polmonare. La patologia polmonare della PI acuta o subacuta può ricordare clinicamente altri disturbi che presentano una sintomatologia sistemica associata a infiltrati polmonari ricorrenti, come le micosi broncopolmonari allergiche e altre polmoniti eosinofile. L'analisi del DNA per gruppi di geni dalle biopsie polmonari di pazienti con fibrosi polmonare ha mostrato un profilo di espressione genica significativamente differente tra PI e fibrosi polmonare idiopatica. Le biopsie da PI esprimevano cellule T e altri geni correlati all'infiammazione, mentre i pazienti con fibrosi polmonare idiopatica avevano una maggiore espressione di geni associati al rimodellamento polmonare, soprattutto i geni epiteliali e miofibroblasti. Sebbene tale reperto possa essere correlato allo stadio di malattia in cui le alterazioni erano state diagnosticate, queste possono suggerire che tali analisi potranno essere clinicamente utili in futuro.

La polmonite eosinofila si associa spesso all'asma ed è caratterizzata da eosinofilia periferica, che non è, invece, tipica della PI. L'aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA) rappresenta l'esempio più comune di micosi allergica che colpisce il sistema broncopolmonare e, talvolta, può essere confusa con la PI per la presenza di anticorpi precipitanti contro l'*A. fumigatus*. L'ABPA è associata all'asma allergico (atopico). La PI acuta può essere confusa con la *sindrome tossica da polveri organiche* (*organic dust toxic syndrome*, ODTS), una patologia più frequente della PI. L'ODTS si manifesta in seguito all'esposizione massiva a polveri organiche ed è caratterizzata da febbre transitoria e mialgia, in presenza o meno di dispnea e tosse. Le precipitine sieriche sono assenti e l'esame radiologico del torace è nella norma. Ciò risulta importante in quanto l'ODTS è un disturbo a risoluzione spontanea che non determina sequele a lungo termine, mentre l'esposizione continua all'antigene nella PI può portare a un danno permanente. L'esposizione massiva a fieno ammuffito immagazzinato in silos può dare origine a una sindrome denominata *micotossicosi polmonare*, caratterizzata da brividi, tosse e presenza di infiltrati polmonari entro poche ore dall'esposizione. L'insorgenza della sindrome non richiede alcuna sensibilizzazione precedente e nel siero non sono presenti precipitine contro *Aspergillus*, che è l'agente eziologico sospetto.

T POLMONITI DA IPERSENSIBILITÀ

Poiché l'efficacia della terapia dipende in gran parte dall'allontanamento dell'antigene, è estremamente importante identificare l'agente causale e la sua origine. Ciò è generalmente possibile eseguendo un'accurata anamnesi relativa a esposizioni professionali o ambientali e compiendo, ove possibile, una visita negli ambienti in cui vive il paziente. Il modo più semplice per evitare il contatto con l'agente consiste nell'allontanare il paziente dall'ambiente incriminato o, in alternativa, allontanare l'antigene dall'ambiente. Questo tipo di soluzione non può essere accettato facilmente quando comporta un cambiamento importante nello stile di vita del soggetto. In numerosi casi, tuttavia, è possibile allontanare facilmente la sorgente incriminata, come nel caso di uccelli domestici o di umidificatori. Le maschere antipolline, i respiratori individuali antipolvere, i caschi a flusso d'aria e i caschi ventilati con una sorgente d'aria pulita rappresentano, in ordine crescente di efficienza, i possibili mezzi di purificazione dell'aria inspirata. Nel caso in cui i sintomi si ripresentino o l'alterazione funzionale peggiori nonostante questi provvedimenti, si dovranno applicare metodi più efficaci per evitare il contatto con l'antigene. La forma cronica rappresenta tipicamente il risultato di un'esposizione ricorrente a bas-

si livelli, prolungata per mesi o per anni; in questi casi la patologia polmonare può essere già parzialmente o completamente irreversibile e si dovrebbe consigliare di evitare assolutamente qualunque possibile contatto con l'agente causale.

I casi di PI *acuta* o ricorrente in genere guariscono senza che sia necessario somministrare glucocorticoidi. La PI *subacuta* può comportare una grave sintomatologia e un'alterazione funzionale significativa e può continuare ad aggravarsi per diversi giorni nonostante il ricovero ospedaliero. In questi casi è indicata una rapida diagnosi e l'inizio precoce di una terapia con glucocorticoidi. Si somministra prednisone alla dose di 1 mg/kg/die per 7-14 giorni, quindi si diminuisce progressivamente la dose in un periodo di 2-6 settimane in base alle condizioni cliniche del paziente. I soggetti con PI *cronica* possono guarire progressivamente senza altro provvedimento terapeutico che il controllo dell'ambiente. In numerosi casi, tuttavia, un ciclo di prednisone può risultare utile per ottenere la massima reversibilità della patologia polmonare. Dopo la terapia iniziale con prednisone (1 mg/kg/die per 2-4 settimane), la dose viene gradualmente diminuita fino al dosaggio minimo in grado di mantenere un'adeguata funzionalità polmonare. In numerosi pazienti una terapia a lungo termine non è né indicata né necessaria se non si verifica un'ulteriore esposizione all'antigene. Gli studi condotti finora non hanno dimostrato alcun effetto della terapia con glucocorticoidi sulla prognosi a lungo termine del polmone del contadino.

INFILTRATI POLMONARI CON EOSINOFILIA

Il gruppo di malattie definite "infiltrati polmonari con eosinofilia" o "polmoniti eosinofile" (PE) è costituito da sindromi distinte caratterizzate da infiltrati polmonari eosinofili e, generalmente, da eosinofilia periferica. Dopo l'iniziale descrizione a opera di Loeffler di una sindrome transitoria e benigna, a eziologia ignota, caratterizzata da infiltrati polmonari migranti ed eosinofilia periferica, questo gruppo di malattie si è ampliato fino a comprendere altri disturbi a eziologia nota e ignota (Tab. 249-2). Queste condizioni patologiche possono essere considerate malattie polmonari immunologicamente mediate, ma non vanno confuse con la PI (alveolite allergica estrinseca), nella quale non si osserva eosinofilia periferica.

Quando una polmonite eosinofila è associata ad asma bronchiale, è importante stabilire se esiste una condizione di asma atopico e sia presente una reattività cutanea nei confronti di *Aspergillus* o di altri importanti antigeni fungini. In questo caso, andrebbero ricercati altri criteri per la diagnosi di aspergillosi broncopolmonare allergica (*allergic bronchopulmonary aspergillosis*, ABPA) (Tab. 249-3) o di altre varietà più rare di micosi broncopolmonari allergiche, quali quelle causate da *Penicillum*, *Candida*, *Curvularia* o *Helminthosporium* spp. L'*A. fumigatus* è il microrganismo più frequentemente in causa nella ABPA, sebbene possano essere coinvolte altre specie di *Aspergillus*. La radiologia del torace può dimostrare infiltrati ricorrenti o temporanei, oppure suggerire la presenza di bronchiectasie prossimali. La TC ad alta risoluzione è una tecnica sensibile e non invasiva che può risultare molto utile nell'individuare questo tipo di bronchiectasie. Nella ABPA l'asma bronchiale dipende probabilmente da una ipersensibilità mediata dalle IgE, mentre si ritiene che le bronchiectasie siano causate dalla deposizione di complessi immuni nelle vie aeree prossimali. Il trattamento adeguato di questa condizione prevede solitamente l'uso a lungo termine di glucocorticoidi per via sistemica.

TABELLA 249-2 INFILTRATI POLMONARI CON EOSINOFILIA

A eziologia nota
Micosi broncopolmonari allergiche
Infestazioni da parassiti
Reazioni da farmaci
Sindrome eosinofilia-mialgia
Idiopatiche
Sindrome di Loeffler
Polmonite eosinofila acuta
Polmonite eosinofila cronica
Granulomatosi allergica di Churg-Strauss
Sindrome da ipereosinofilia

TABELLA 249-3 CARATTERISTICHE DIAGNOSTICHE DELLA BRONCOPOLMONITE ALLERGICA DA *ASPERGILLUS*

Principali criteri diagnostici
Asma bronchiale
Infiltrati polmonari
Eosinofilia periferica (>1000/μl)
Cutireazione positiva all'*A. fumigatus*
Precipitine sieriche contro *A. fumigatus*
Alti tassi di IgE sieriche
Bronchiectasie centrali
Altri criteri diagnostici
Anamnesi positiva per presenza di zaffi color "fumo di Londra" nell'espettorato
Colture dell'espettorato positive per *A. fumigatus*
Elevati livelli di anticorpi specifici per *A. fumigatus* appartenenti alla classe delle IgE (e delle IgG)

Una storia di viaggio o l'evidenza di recente immigrazione dovrebbero richiamare l'attenzione sui disordini associati a parassiti. L'*eosinofilia tropicale* è di solito dovuta a un'infezione da filaria; tuttavia, si possono osservare polmoniti eosinofile causate da altri parassiti quali *Ascaris*, *Ancylostoma*, *Toxocara* e *Strongyloides stercoralis*. L'eosinofilia tropicale da *Wuchereria bancrofti* o *W. malayi* si presenta più comunemente nel sud asiatico, in Africa e nel Sudamerica ed è trattata con successo con il dietilcarbamazile. Anche nei casi di viaggio all'estero noto, l'identificazione dell'agente causale non è sempre possibile, come mostrato dai 18 casi (2 letali) di polmonite eosinofila acuta riscontrati tra il personale militare americano dislocato in Iraq.

Negli Stati Uniti, le *polmoniti eosinofile indotte da farmaci* sono la causa più comune di infiltrati polmonari eosinofili. Esempio classico le reazioni acute alla nitrofurantoina, che possono insorgere da 2 a 10 giorni dopo l'inizio della somministrazione, con tosse secca, febbre, brividi e dispnea; si può anche sviluppare un versamento pleurico ricco di eosinofili, accompagnato da infiltrati polmonari distinti o diffusi. Altri farmaci che possono causare polmoniti eosinofile sono le sulfonamidi, la penicillina, la clorpropamide, i tiazidici, gli antidepressivi triciclici, l'idralazina, i sali d'oro, l'isoniazide, l'indometacina e altri. Uno studio recente ha identificato la terapia con anticorpi monoclonali anti-TNFα quale causa di PE. La terapia consiste nella sospensione del farmaco incriminato e, se necessario, nell'uso di glucocorticoidi.

Nel gruppo delle polmoniti idiopatiche eosinofile sono comprese numerose malattie di varia gravità. La *sindrome di Loeffler* è una polmonite eosinofila acuta e benigna caratterizzata da infiltrati polmonari migranti, con sintomatologia clinica modesta. In alcuni casi queste caratteristiche potrebbero essere secondarie a parassitosi o a farmaci. La *polmonite acuta eosinofila* è una malattia febbrile acuta, di origine sconosciuta, della durata inferiore a 7 giorni, con ipossiemia grave e infiltrati polmonari, in assenza di anamnesi positiva per asma. La *polmonite eosinofila cronica* si presenta con un significativo corteo sintomatologico rappresentato da febbre, brividi, sudorazione notturna, tosse, anoressia e calo ponderale che durano da diverse settimane a mesi. La radiologia del torace rileva spesso la presenza di infiltrati. In alcuni casi è presente asma bronchiale di tipo intrinseco o non allergico. Spesso è possibile osservare l'improvvisa scomparsa dei sintomi e degli infiltrati entro 48 ore dall'inizio della terapia con glucocorticoidi.

La *sindrome ipereosinofila* è caratterizzata dalla presenza di >1500 eosinofili per microlitro di sangue periferico per 6 mesi o più, in assenza di segni di parassitosi, allergie o altre cause note di eosinofilia; sono presenti i segni e i sintomi di una disfunzione multisistemica. L'eosinofilia del midollo e del sangue, con infiltrazione tissutale da parte di eosinofili relativamente maturi, rappresenta un riscontro costante. Può essere presente un coinvolgimento cardiaco, caratterizzato da valvulopatia tricuspidale, fibrosi endomiocardica e miocardiopatia restrittiva biventricolare (Cap. 231). Altri organi generalmente coinvolti sono il polmone, il fegato, la milza, la cute e il sistema nervoso. La terapia consiste nella somministrazione di glucocorticoidi e/o idrossiurea, a cui si associa il trattamento richiesto dall'alterazione cardiaca, spesso responsabile di gran parte della mortalità e della morbilità associate a questa sindrome. L'eosinofilia polmonare è stata anche associata al linfoma a cellule T ed è stata riportata in seguito a *trapianto polmonare* e di *midollo osseo*.

QUADRO COMPLESSIVO DI POLMONITE DA IPERSENSIBILITÀ E INFILTRATI POLMONARI CON EOSINOFILIA

La PI ha maggiore prevalenza al di fuori degli Stati Uniti che all'interno e lo spettro di risposte all'antigene è in qualche modo diverso. Internazionalmente, il polmone dell'allevatore di uccelli è la forma più comune di PI. Piuttosto che essere associate alle esposizioni note, le pratiche di crescita di uccelli, sottolineate dall'emergente rischio dell'influenza aviaria, hanno condotto all'importante esposizione dei lavoratori coinvolti nella gestione del pollame. Ciò aumenta enormemente l'esposizione ad anti-

geni, in confronto ai lavoratori americani, e potenzia il rischio di PI. È importante sottolineare che essa è la più comune causa di PI pediatrica ed è stata riportata nei soggetti di età pari a 4 anni, presentandosi in forma di tosse cronica.

Il polmone del contadino, una delle prime cause descritte di PI, ha oggi una maggiore prevalenza al di fuori degli Stati Uniti, ma sembra diminuire in tutto il mondo. Ciò avviene probabilmente in seguito alle modificazioni delle pratiche di agricoltura; l'aumentato uso di barriere impermeabili nei magazzini del fieno ha ridotto la proliferazione dei batteri temofilici, e quindi la PI.

In alcuni casi, le manifestazioni internazionali di PI richiamano quelle della malattia negli Stati Uniti. Molte nazioni industrializzate hanno sempre più riportato PI dovuta a micobatteri e *Pseudomonas* nei liquidi di lavori metallici contaminati; la prevalenza di questi contaminanti ambientali dipende fortemente dalle pratiche di igiene in ambiente di lavoro. Alcune forme di PI sono quasi esclusivamente geograficamente limitate; un esempio di ciò è la polmonite da ipersensibilità di tipo estivo in Giappone. Allo stesso modo, la polmonite dei lavoratori del sughero (suberosi) causata dall'esposizione al sughero contaminato è quasi esclusivamente osservata in Spagna e in Europa meridionale, in virtù della presenza di industrie del sughero. Tuttavia, uno degli antigeni causali (*Chrysonilia sitophila*) è anche descritta come antigene di malattie polmonari associate alla lavorazione del legno in Canada. In Spagna, la canapa, appartenente alla famiglia delle graminacee, è utilizzata come fibra per la cucitura di tappeti, ceste e corde; è anche incorporata nei pannelli tradizionali da costruzione. In entrambi gli usi, è stata associata a PI (probabilmente in seguito a contaminazione da *A. fumigatus*), ancora una volta con limiti geografici in base all'utilizzo del prodotto, sebbene non del sottostante antigene fungino.

L'esposizione a funghi esotici è maggiore in Asia che negli Stati Uniti ed è stata recentemente associata a casi di PI.

Gli infiltrati polmonari con eosinofilia sono inoltre un problema sanitario maggiore a livello internazionale che statunitense. In questo caso, l'infestazione da parassiti è di gran lunga più comune della malattia polmonare indotta da farmaci, ma le manifestazioni sono simili.

BIBLIOGRAFIA

ALLEN JN: Drug-induced eosinophilic lung disease. Clin Chest Med 25:77, 2004

BECKETT W et al: Hypersensitivity pneumonitis associated with environmental mycobacteria. Environ Health Perspect 113: 767, 2005

COORAY JH, ISMAIL MM: Re-examination of the diagnostic criteria of tropical pulmonary eosinophilia. Respir Med 93:655, 1999

FINK JN et al: Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med 171: 792, 2005

LACASSE Y et al: Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med 168: 962, 2003

SELMAN M et al: Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med, 173:188, 2006

SHORR AF et al: Acute eosinophilic pneumonia among U.S. military personnel deployed in or near Iraq. JAMA 292: 2997, 2004

SILVA CI et al: Hypersensitivity pneumonitis: Spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. Am J Roentgenol 188:334, 2007

ZACHARISEN MC et al: The long-term outcome in acute, subacute, and chronic forms of pigeon breeder's disease hypersensitivity pneumonitis. Ann Allergy Asthma Immunol 88:175, 2002

250 Malattie polmonari da agenti ambientali

Frank E. Speizer, John R. Balmes

Scopo di questo capitolo è fornire le basi per valutare le patologie polmonari attribuibili a cause ambientali od occupazionali. Questa valutazione è di estrema importanza poiché l'allontanamento del paziente da un ambiente nocivo è spesso l'unico modo per prevenire un ulteriore aggravamento significativo o per migliorare il quadro clinico. Inoltre, l'identificazione di una malattia associata all'ambiente in un singolo paziente può condurre a strategie preventive primarie che coinvolgono altre persone esposte in modo simile che non hanno ancora sviluppato la malattia.

L'entità del problema è ignota, anche se non v'è dubbio che molti individui sono esposti al rischio di gravi pneumopatie come risultato delle esposizioni occupazionali o ambientali. Per esempio, per la popolazione di età superiore a 15 anni è stato stimato che il 15-20% della comparsa di asma e di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è dovuto a fattori occupazionali.

ANAMNESI ED ESAME OBIETTIVO

La storia del paziente è essenziale per stabilire una possibile causa da lavoro o ambientale in genere. L'indagine sui processi lavorativi specifici dovrebbe includere domande riguardanti le sostanze contaminanti presenti, la disponibilità e l'uso di mezzi di protezione respiratoria personali, le dimensioni e la ventilazione degli ambienti lavorativi e se altri lavoratori lamentano sintomi analoghi. L'associazione temporale tra esposizione lavorativa e sintomi può fornire indicazioni sulla malattia correlata all'ambiente di lavoro. In aggiunta, al paziente vanno chieste notizie sulle fonti alternative di esposizione a potenziali agenti tossici, comprese attività ricreative, caratteristiche domestiche, esposizione a fumo passivo e vicinanza a traffico veicolare o industrie. Vanno inoltre considerate le esposizioni a breve o lungo termine a potenziali agenti tossici nel lontano passato.

Molti lavoratori sono consapevoli dei potenziali rischi nel loro ambiente di lavoro e molti stati richiedono che i lavoratori siano informati sulle esposizioni potenzialmente pericolose. Queste richieste comprendono la fornitura di informazioni specifiche sugli agenti potenzialmente rischiosi nei prodotti utilizzati (Material Safety Data Sheets) e l'addestramento sull'equipaggiamento di protezione personale e sulle procedure di controllo ambientale. Appositi cartelli devono avvertire il lavoratore del pericolo connesso a certe sostanze; inoltre, indumenti di protezione, armadi per gli effetti personali e docce dovrebbero essere considerati dotazioni essenziali dell'ambiente lavorativo. Comunque, l'introduzione di nuovi processi e/o nuovi composti chimici può cambiare il rischio in modo significativo, senza che nessuno si accorga del cambiamento, a eccezione, spesso, del lavoratore direttamente interessato. Una visita all'ambiente lavorativo può essere molto utile per un medico che segue regolarmente pazienti di una determinata industria. In alternativa, i medici possono richiedere ispezioni da parte di apposite autorità statali.

L'esame obiettivo di pazienti con malattie polmonari da cause ambientali può aiutare a determinare la natura e la gravità del danno polmonare. Sfortunatamente, questi reperti non permettono, da soli, di identificare la causa del danno; altre informazioni sono quindi necessarie per giungere a una diagnosi eziologica.

TEST DI FUNZIONALITÀ POLMONARE E RADIOGRAFIA DEL TORACE

Molte polveri minerali provocano alterazioni della meccanica respiratoria e dei volumi polmonari di tipo restrittivo (Cap. 246). In maniera simile, l'esposizione a una varietà di polveri organiche o agenti chimici può esitare in asma occupazionale o BPCO. La misura delle variazioni nel volume espiratorio massimo (FEV_1) prima e dopo un turno di lavoro può essere utilizzata per determinare una risposta broncocostrittiva o infiammatoria acuta. Per esempio, una riduzione acuta del FEV_1 nel corso del primo turno di lavoro settimanale è una caratteristica dei lavoratori delle fibre di cotone con bissinosi (un'alterazione delle vie aeree in senso ostruttivo con caratteristiche di asma e bronchite cronica).

La radiografia del torace è utile per determinare e monitorare la risposta polmonare a polveri minerali, alcuni metalli e polveri organiche capaci di indurre polmonite da ipersensibilità. L'International Labour Organisation (ILO) International Classification of Radiographs of Pneumoconioses classifica le radiografie toraciche in base alla natura e alle dimensioni delle opacità osservate e all'estensione del coinvolgimento del parenchima. In generale, piccole opacità rotondeggianti sono osservate nella silicosi o nelle pneumoconiosi dei lavoratori del carbone e piccole opacità lineari si osservano nell'asbestosi. La diffusione di tali opacità è classificata sulla base di uno schema a 12 punti. Sebbene utile a fini epidemiologici e per esaminare molti di lavoratori, il sistema ILO può essere problematico quando applicato alla radiografia del torace del singolo lavoratore. Con la polvere che causa opacità rotondeggianti, il grado di coinvolgimento alla radiografia del torace può essere esteso, mentre la funzione respiratoria può essere solo minimamente compromessa. Al contrario, nelle pneumoconiosi che causano opacità lineari irregolari come quelle osservate nell'asbestosi, la radiografia può indurre a una sottostima della severità del coinvolgimento fino alle fasi avanzate della malattia. Per il singolo individuo con una storia di esposizione, la TC convenzionale e quella ad alta risoluzione (*high-resolution CT*, HRCT) hanno migliorato la sensibilità nell'identificare anomalie pa-

renchimali diffuse del polmone, così come ispessimenti pleurici caratteristici dell'esposizione all'asbesto.

Altre procedure che possono essere d'aiuto nell'identificare il ruolo delle esposizioni ambientali nel causare malattie polmonari comprendono la valutazione delle concentrazioni dei metalli pesanti nelle urine (il camdio nei lavoratori delle batterie); il test cutaneo o il dosaggio delle IgE specifiche per la valutazione dell'ipersensibilità di tipo immediato verso agenti capaci di indurre asma occupazionale (antigeni della farina nei panettieri); dosaggio degli anticorpi precipitanti verso specifiche IgG per gli agenti capaci di causare polmonite da ipersensibilità (antigeni del piccione negli allevatori di uccelli); o valutazione di risposte immunologiche specifiche cellulo-mediate (test di proliferazione dei linfociti al berillio nei lavoratori nucleari o test cutaneo alla tubercolina nel personale sanitario). Talvolta, possono essere necessarie una broncoscopia per ottenere liquido di lavaggio broncoalveolare e la biopsia transbronchiale di tessuto polmonare per la diagnosi eziologica (malattia cronica da berillio). Raramente, la chirurgia toracoscopica videoassistita può rendersi necessaria per ottenere un campione ampio di tessuto polmonare, al fine di determinare la diagnosi specifica di malattia polmonare associata all'ambiente (polmonite da ipersensibilità o polmonite a cellule giganti dovuta a esposizione al cobalto).

VALUTAZIONE DEL GRADO DI ESPOSIZIONE

Se sono disponibili dati affidabili ottenuti con prelievi di campioni ambientali, questi possono essere utilizzati per valutare l'esposizione del paziente. Poiché molte pneumopatie croniche sono dovute a esposizioni prolungate negli anni, le misurazioni ambientali recenti andranno integrate con informazioni sulle condizioni passate, al fine di stimare l'esposizione precedente.

Nelle situazioni in cui l'esposizione individuale ad agenti specifici – sia in ambiente di lavoro sia in ambiente inquinato – sia stata determinata, le caratteristiche chimiche e fisiche di questi agenti influenzano sia la dose inalata sia la sede di deposizione nel tratto respiratorio. I gas solubili in acqua come l'ammonio o il biossido di zolfo sono assorbiti nel liquido di superficie delle vie aeree superiori e prossimali e quindi tendono a produrre risposte irritative e broncocostrittrici. Al contrario, il biossido di azoto e il fosgene, che sono meno solubili, possono penetrare nei bronchioli e negli alveoli in quantità sufficienti per produrre polmonite chimica acuta che può mettere a rischio la vita stessa del paziente (sindrome da distress respiratorio acuto con edema polmonare non cardiogeno).

Vanno inoltre considerate le dimensioni delle particelle dei contaminanti dell'aria. Le particelle di diametro >10-15 μm, a causa della loro velocità di deposito nell'aria, non penetrano al di sotto delle vie aeree superiori. Le particelle di diametro <10 μm si depositano al di sotto della laringe e sono principalmente prodotte dalla combustione del petrolio o processi industriali ad alte temperature che risultano in prodotti di condensazione da gas, fumi o vapori. Queste particelle si dividono in tre gruppi in base alle dimensioni e alla fonte da cui hanno origine. Quelle da 2,5 a 10 μm ("frazione grossa") contengono elementi cristallini come silice, alluminio e ferro e si depositano in genere nelle parti alte delle vie aeree. Sebbene queste particelle respirabili più grandi siano predominanti per quanto concerne la massa totale di un campione ambientale, le particelle più numerose, che corrispondono all'area della superficie su cui potenziali agenti tossici si possono depositare ed essere trasportati nelle vie aeree minori, hanno un diametro inferiore a 2,5 μm (frazione fine o frazione di accumulo). Le particelle più piccole, minori di 0,1 μm, costituiscono la frazione ultrafine e rappresentano gran parte delle particelle che tendono a restare sospese nell'aria e si depositano nel polmone solo casualmente, quando vengono a contatto con le pareti alveolari. Oltre alle dimensioni delle particelle e alla solubilità dei gas, la composizione chimica, le caratteristiche meccaniche, immunologiche e infettive del materiale inalato determinano in gran parte la natura delle patologie osservate nei soggetti esposti.

ESPOSIZIONE DA LAVORO E PNEUMOPATIE

Nella tabella 250-1 sono riportate le principali categorie di esposizione nell'ambiente lavorativo e le malattie associate a esposizioni croniche nelle relative industrie.

ASBESTOSI

Asbesto è un termine generico per indicare diversi silicati come crisolite, amosite, antofillite e crocidolite. In aggiunta ai lavoratori coinvolti nella produzione dei prodotti di asbesto (miniere, stoccaggi e processamento), molti lavoratori nelle costruzioni delle navi o di palazzi, soprattutto gli assemblatori di tubi e di oggetti di metallo, sono esposti per motivi lavorativi perché l'asbesto è ampiamente utilizzato per le sue proprietà di isolante termico ed elettrico. L'asbesto, inoltre, è un componente di tessuti ignifughi, materiali plastici, cemento, piastrelle e materiali d'attrito per freni e frizioni.

L'esposizione all'asbesto non è limitata a coloro che lo manipolano direttamente. I casi di malattie correlate all'asbesto sono stati rinvenuti in individui con sola esposizione occasionale, come il pittore o l'elettricista che hanno lavorato a contatto con i lavoratori del rivestimento delle navi. Le esposizioni da comunità risultano dall'uso di miniere contenenti asbesto o di scariche di fabbriche, superfici stradali o materiale da campi da gioco. Infine, l'esposizione può manifestarsi dall'alterazione dell'asbesto presente naturalmente (per es., dall'aumentato sviluppo residenziale ai piedi delle colline della Sierra Mountains in California).

L'asbesto fu impiegato per la prima volta su vasta scala negli anni Trenta. A partire dal 1975 è stato in gran parte sostituito da fibre minerali ar-

TABELLA 250-1 CATEGORIE DI ESPOSIZIONE OCCUPAZIONALE E CONDIZIONI RESPIRATORIE ASSOCIATE

Esposizioni occupazionali	Natura delle risposte respiratorie	Commento
Polveri inorganiche		
Asbesto: scavi nelle miniere, processamento, costruzioni, riparazioni di navi	Fibrosi (asbestosi), malattia pleurica, tumore, mesotelioma	Virtualmente tutte le nuove miniere e costruzioni con asbesto nelle nazioni in via di sviluppo
Silice: scavi nelle miniere, taglio delle pietre, lavorazione della sabbia, scavi	Fibrosi (silicosi), PMF, tumore, silicotubercolosi, BPCO	Protezione migliorata negli Stati Uniti, rischio persistente nelle nazioni in via di sviluppo
Polvere di carbone: scavi nelle miniere	Fibrosi (pneumoconiosi dei lavoratori del carbone), PMF, BPCO	Rischio crollato negli Stati Uniti, in aumento dove aprono nuove miniere
Berillio: processi di lavorazione di leghe nelle industrie ad alta tecnologia	Polmonite acuta, malattia granulomatosa cronica, tumore polmonare (altamente sospetto)	Il rischio persiste nelle industrie ad alta tecnologia
Altri metalli: alluminio, cromo, cobalto, nichel, titanio, tungsteno, o metalli "duri" (contenenti cobalto)	Ampia varietà di condizioni dalla polmonite acuta al tumore polmonare e all'asma	Nuove malattie compaiono con i nuovi processi di sviluppo
Polveri organiche		
Polvere di cotone: separazione, processamento	Bissinosi (una sindrome simile all'asma), bronchite cronica, BPCO	Rischio in aumento nelle nazioni in via di sviluppo con crollo negli Stati Uniti giacché i lavori si spostano oltreoceano
Polvere di grano: agenti da sollevamento, lavoratori dei pontili, mulini, panifici	Asma, bronchite cronica, BPCO	Il rischio si sposta verso la forza lavoro migrante
Altre polveri agricole: spore fungine, prodotti vegetali, frammenti di insetti, forfora di animali, feci di uccelli e di roditori, endotossine, microrganismi, pollini	Polmonite da ipersensibilità (polmone del contadino), asma, bronchite cronica	Importante nella forza lavoro migrante, ma anche risultante da esposizioni domestiche
Agenti chimici tossici: ampia varietà di industrie, vedi tabella 250-2	Bronchite cronica, BPCO, polmonite da ipersensibilità, pneumoconiosi e tumore	Ridotto rischio con pericoli riconosciuti; rischio in aumento per le nazioni in via di sviluppo dove le pratiche di lavoro controllato sono meno rigide
Altri agenti respiratori ambientali (provati o altamente sospetti): uranio o derivati del radon, fumo di tabacco ambientale, idrocarburi policiclici, petrolio, scarichi di diesel, fumi da fusione, prodotti del legno e della lavorazione finale del legno	Le stime variano da circa il 3% al 10% di tutti i tumori polmonari; in aggiunta, bronchite cronica, BPCO e fibrosi	Importanti esposizioni domestiche, nei Paesi in via di sviluppo la malattia si sviluppa maggiormente nelle donne rispetto agli uomini

tificiali, come la fibra di vetro o le scorie di lana, ma continua a essere ampiamente utilizzato nei Paesi in via di sviluppo. Nonostante la presenza di leggi attuali che obbligano a un adeguato apprendimento ciascun lavoratore potenzialmente esposto all'asbesto, l'esposizione continua tra i lavoratori delle demolizioni non adeguatamente addestrati e protetti. Le patologie più importanti da esposizione all'asbesto sono la fibrosi polmonare e pleurica e i tumori dell'apparato respiratorio, della pleura e, raramente, del peritoneo.

L'*asbestosi* è una pneumopatia fibrotica interstiziale diffusa che dipende direttamente dal grado e dalla durata dell'esposizione. La malattia richiama altre forme di fibrosi interstiziale diffusa (Cap. 255). In genere, l'esposizione moderata o grave si è verificata per almeno 10 anni prima che la malattia si sia manifestata e può presentarsi in seguito a esposizioni a qualsiasi tipo di fibra asbestiforme.

Gli studi fisiologici rivelano un quadro di tipo restrittivo con una diminuzione sia dei volumi polmonari sia della capacità di diffusione. Vi può inoltre essere evidenza di modesta ostruzione bronchiale (dovuta a fibrosi peribronchiolare).

Le lesioni fibrotiche sono il risultato finale del danno ossidativo dovuto alla produzione di specie reattive dell'ossigeno dai metalli di transizione sulla superficie delle fibre così come da cellule impegnate nella fagocitosi.

Diagnosi La radiografia del torace può identificare alcuni segni dell'esposizione all'amianto, oltre alle lesioni specifiche. Un'esposizione pregressa è indicata da placche pleuriche, caratterizzate da ispessimenti o calcificazioni lungo la pleura parietale, in particolare sui campi polmonari inferiori, sul diaframma e sui margini cardiaci. In assenza di altre manifestazioni, le placche pleuriche indicano solo l'esposizione, ma non necessariamente un danno polmonare. Si possono avere versamenti pleurici benigni. Il liquido è tipicamente un essudato sieroso o ematico. Spesso i versamenti sono lentamente progressivi o possono risolversi spontaneamente. La diagnosi radiologica di asbestosi si basa sulla presenza di opacità irregolari o lineari, generalmente evidenti dapprima nei campi polmonari inferiori e poi diffuse a quelli superiori, quando la malattia progredisce. In alcuni casi si può notare un'area cardiaca mal definita o un aspetto a "vetro smerigliato" dei campi polmonari. Nei casi in cui le alterazioni radiografiche sono meno ovvie, l'HRCT può mostrare alterazioni distinte di strie lineari subpleuriche di 5-10 mm in lunghezza che appaiono parallele alla superficie pleurica (Fig. 250-1).

Non è disponibile attualmente alcun trattamento specifico per i pazienti affetti da asbestosi e la terapia di supporto è la stessa che si attua in corso di fibrosi interstiziali diffuse dovute ad altre cause. In generale, i casi recentemente diagnosticati sono la conseguenza di esposizioni in anni precedenti, anche se il paziente ha lasciato l'industria implicata. Dal momento che il paziente può ottenere un risarcimento entro uno specifico arco di tempo dopo che sia stata posta la diagnosi di malattia correlata all'asbesto, il medico dovrebbe assicurarsi di informare il paziente in tempo utile. Può accadere che il medico abbia ragione di sospettare un'esposizione in corso in base alla descrizione del lavoro del paziente o a dati di controllo recenti. Tale paziente deve indossare un'appropriata maschera protettiva respiratoria in base alle regolamentazioni federali. Esposizioni casuali, non occupazionali, a fonti non riconosciute di materiale contenente asbesto – per es., nelle pareti delle scuole o altri edifici – non rappresentano virtualmente un rischio di asbestosi.

Il *tumore polmonare* (Cap. 85) è il più frequente tumore associato all'esposizione all'asbesto. L'aumento della frequenza dei tumori polmonari (tutti i tipi istologici) nei lavoratori dell'asbesto si associa a un periodo minimo di latenza di 15-19 anni tra la prima esposizione e lo sviluppo di malattia. Le persone con più esposizione sono a maggiore rischio di malattia. Inoltre, vi è un effetto sinergico di fumo ed esposizione ad asbesto superiore a quanto atteso dalla sommatoria degli effetti dei singoli fattori. L'utilizzo dell'HRCT in questi soggetti a rischio per scoprire un tumore polmonare negli stadi precoci è attualmente oggetto di studio.

I *mesoteliomi* (Cap. 257) sia pleurici sia peritoneali sono inoltre associati a esposizione all'asbesto. Rispetto ai tumori polmonari, questi tumori non sembrano associarsi al fumo. Esposizioni all'asbesto relativamente brevi ≤1-2 anni o meno, per periodi fino a 40 anni nel passato, sono state associate allo sviluppo di mesotelioma (un'osservazione che enfatizza l'importanza di raccogliere un'attenta storia di esposizione ambientale), anche se il rischio di mesotelioma è molto minore di quello di tumore polmonare tra i lavoratori esposti all'asbesto; circa 2000 casi/anno sono stati riportati negli Stati Uniti all'inizio del 21° secolo.

Anche se circa il 50% dei mesoteliomi metastatizza, il tumore è generalmente invasivo localmente e questo è spesso la causa di morte. La maggior parte dei pazienti si presenta con versamenti che possono mascherare la presenza del tumore pleurico. A differenza di versamenti da altre cause, non si ha spostamento del mediastino verso l'emitorace controlaterale per la presenza di alterazioni restrittive nella parete toracica. La diagnosi differenziale va posta con un adenocarcinoma polmonare estesosi perifericamente o con un adenocarcinoma metastatizzato alla pleura da foci extratoracici. Sebbene l'esame citologico del liquido pleurico possa suggerire la diagnosi, la biopsia del tessuto pleurico, in genere con chirurgia toracica videoassistita e colorazione immunoistochimica, è generalmente richiesta. Non esiste una terapia efficace.

Poiché gli studi epidemiologici hanno mostrato che >80% dei mesoteliomi può associarsi a esposizione all'asbesto, un mesotelioma documentato in un paziente con esposizione occupazionale o ambientale all'asbesto può essere rimborsabile.

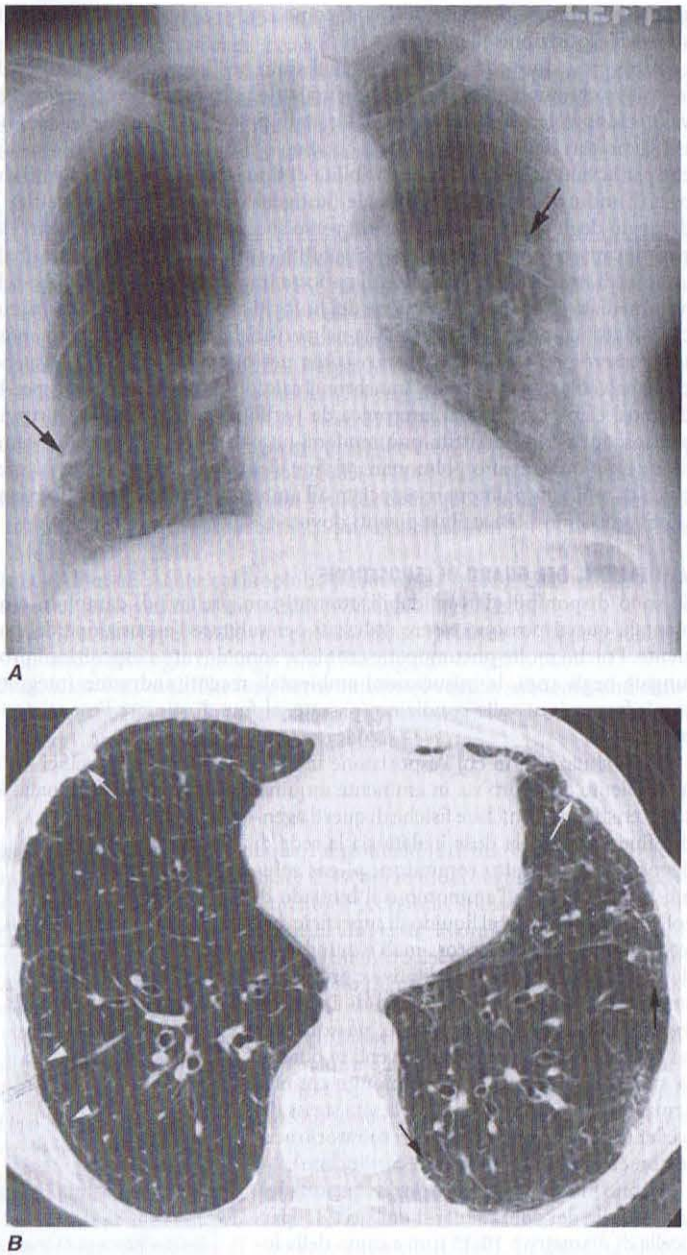


FIGURA 250-1 Asbestosi. ***A.*** Radiografia del torace frontale che mostra placche pleuriche calcificate bilaterali consistenti con malattia pleurica correlata all'asbesto. Anomalie lineari e reticolari scarsamente definite sono osservate nei lobi inferiori bilateralmente. ***B.*** TC assiale ad alta risoluzione del torace ottenuta lungo le basi polmonari che mostra reticolazione subpleurica bilaterale (*frecce nere*), che rappresenta la malattia fibrotica del polmone dovuta all'asbestosi. Le linee subpleuriche sono inoltre presenti (*testa di freccia*), caratteristiche, ma non specifiche, di asbestosi. Le placche pleuriche calcificate che rappresentano la malattia pleurica associata all'asbesto (*frecce bianche*) sono inoltre evidenti.

SILICOSI

Nonostante l'adeguamento tecnico dell'equipaggiamento protettivo esistente, la *silice libera* (SiO_2), o cristalli di quarzo, rappresenta ancora un rischio occupazionale importante. Le principali esposizioni lavorative com-

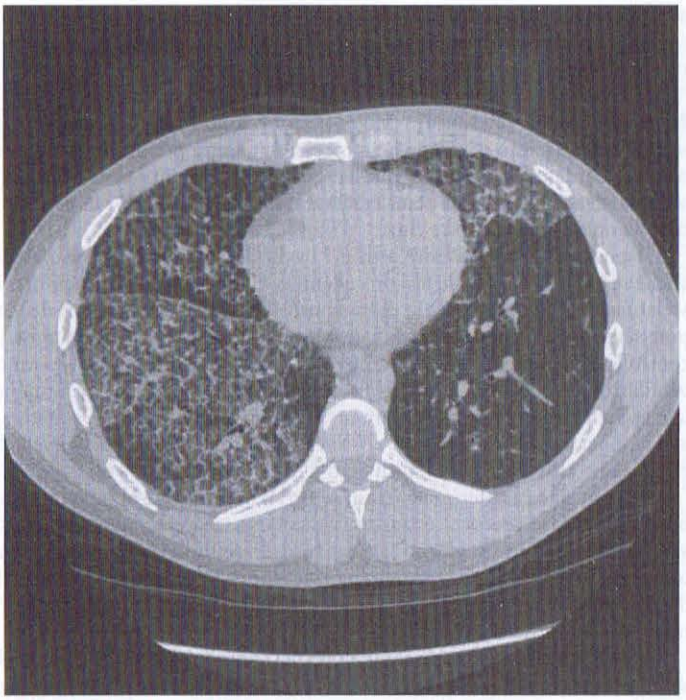


FIGURA 250-2 Silicosi acuta. Tc ad alta risoluzione mostra piccolu noduli multipli compatibili con silicosi, ma anche lesioni a "vetro smerigliato" diffuse con setti intralobulari e intralobari ispessiti che risultano in un'immagine poligonale. Questo quadro è definito "pavimentazione matta" (*crazy paving*).

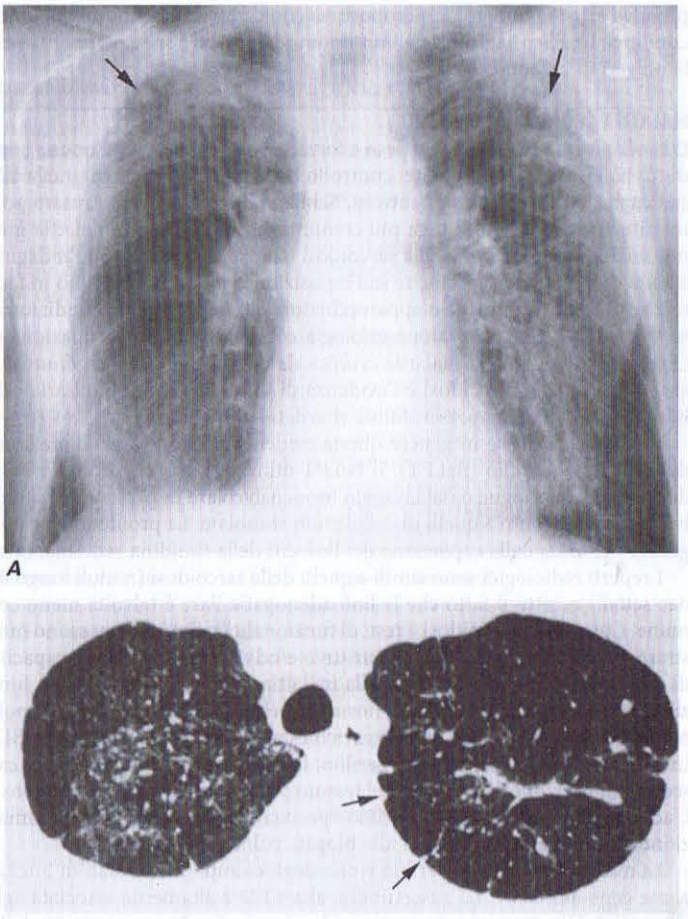


FIGURA 250-3 Silicosi cronica. *A.* Radiografia del torace frontale in un paziente con silicosi che mostra noduli scarsamente definiti di dimensioni variabili (*frecce*) che predominano nei lobi superiori. ***B.*** TC assiale del torace ottenuta lungo gli apici polmonari che mostra numerosi piccoli noduli, più pronunciati nel lobo superiore destro. Alcuni noduli sono localizzati in sede subpleurica (*frecce*).

prendono: le miniere, le operazioni del taglio della pietra, il lavoro in industrie abrasive, come per la lavorazione della pietra, la sabbia, il vetro, il cemento; il lavoro delle fondamenta; la lavorazione della polvere di silice; gli scavi, soprattutto di granito. Molto spesso, la fibrosi polmonare dovuta a esposizione a silice (silicosi) si manifesta in maniera dose-risposta dopo molti anni di esposizione.

I lavoratori fortemente esposti nelle miniere di sabbia in spazi confinati, nelle gallerie di rocce con alto contenuto di quarzo (15-25%), o nella creazione di saponi abrasivi possono sviluppare una silicosi acuta con esposizione entro 10 mesi. Le caratteristiche cliniche e anatomopatologiche della silicosi acuta sono simili a quelle della proteinosi alveolare polmonare (Cap. 255). La radiografia del torace può mostrare infiltrazione miliare profusa o consolidamento e vi è un quadro caratteristico di HRCT noto come "pavimentazione matta" (*crazy paving*) (Fig. 250-2). La malattia può essere molto grave e progressiva, nonostante la sospensione dell'esposizione. Il lavaggio dell'intero polmone può fornire un sollievo sintomatico e rallentare la progressione.

Con esposizioni a lungo termine, meno intense, piccole opacità rotondeggianti nei lobi superiori possono apparire alla radiografia del torace dopo 15-20 anni di esposizione (*silicosi semplice*). La calcificazione dei linfonodi può presentarsi in circa il 20% dei casi e produce un caratteristico quadro a "guscio d'uovo". I noduli silicotici possono essere identificati più facilmente alla HRCT (Fig. 250-3). La fibrosi nodulare può essere progressiva in assenza di ulteriore esposizione, con coalescenza e formazione di conglomerati non segmentali di masse irregolari con diametro >1 cm (*silicosi complicata*). Queste masse possono diventare abbastanza estese e quando ciò avviene si applica il termine *fibrosi massiva progressiva* (*progressive massive fibrosis*, PMF). Una compromissione funzionale significativa con componenti sia ostruttive sia restrittive può associarsi a questa forma di silicosi.

Poiché la silice è citotossica per i macrofagi alveolari, i pazienti con silicosi sono a maggiore rischio di acquisire infezioni polmonari che coinvolgono queste cellule come difesa primaria (*Mycobacterium tuberculosis*, micobatteri atipici e funghi). A causa dell'aumentato rischio di tubercolosi attiva, il trattamento raccomandato della tubercolosi latente in questi pazienti è più lungo. Altre potenziali complicanze cliniche della silicosi sono i disordini autoimmuni del connettivo come l'artrite reumatoide e la sclerodermia. In aggiunta, vi sono sufficienti dati epidemiologici che fanno sì che l'International Agency for Research on Cancer elenchi la silice come probabile carcinogeno polmonare.

Silicati meno pericolosi sono il silicato di alluminio, il caolino, la mica, la terra di diatomee, il gel di silice, la steatite e le polveri di marmo e di cemento. L'insorgenza di fibrosi nei lavoratori esposti a queste polveri sembra essere dovuta al loro contenuto di silice libera oppure, nel caso che non ne contengano, alle dosi molto elevate a cui i soggetti sono esposti.

Altri silicati, come la *polvere di talco*, possono essere contaminati con asbesto e/o silice libera. Fibrosi e/o tumore polmonare o pleurico sono stati associati all'esposizione cronica al talco commerciale.

PNEUMOCONIOSI DEI MINATORI DI CARBONE (CWP)

La *polvere di carbone* è responsabile della pneumoconiosi dei minatori di carbone, che ha un'enorme rilevanza sociale, economica e medica in tutti i paesi ricchi di miniere di carbone. Evidenze radiologiche di questa patologia si osservano nel 10% di tutti i minatori, con percentuali che raggiungono il 50% in quelli addetti allo scavo dell'antracite da più di 20 anni. La prevalenza della malattia è minore negli addetti alle miniere di carbone bituminoso, come avviene nella parte occidentale degli Stati Uniti.

Con prolungate esposizioni alla polvere di carbone (per es., 15-20 anni), piccole opacità rotondeggianti simili a quelle della silicosi possono svilupparsi. Come nella silicosi, la presenza di questi noduli (*pneumoconiosi dei minatori di carbone semplice*) non si associa in genere alla compromissione polmonare. La maggior parte della sintomatologia associata alla pneumoconiosi dei minatori di carbone semplice sembra essere dovuta agli effetti della polvere di carbone sullo sviluppo di bronchite cronica e BPCO (Cap. 254). Gli effetti della polvere di carbone sono additivi a quelli del fumo di sigarette.

La *pneumoconiosi dei minatori di carbone complicata* è caratterizzata dalla comparsa alla radiografia di noduli di diametro variabile da 1 cm fino alle dimensioni di un lobo intero, generalmente limitati alla metà superiore del polmone. Come nella silicosi, questa condizione può progredire verso la PMF che si accompagna a deficit severo della funzione polmonare e si associa a mortalità prematura.

La *sindrome di Caplan* (Cap. 314), descritta per la prima volta nei minatori del carbone ma in seguito rinvenuta nei pazienti con silicosi, com-

prende l'artrite reumatoide sieropositiva con caratteristici noduli pneumoconiotici. La silice ha proprietà immunomodulanti ed è spesso presente nelle polveri di carbone.

MALATTIA CRONICA DA BERILLIO

Il *berillio* è un metallo a basso peso e forza tensile, possiede una buona conduttività elettrica ed è utile nel controllo delle reazioni nucleari grazie alla sua capacità di inattivare i neutroni. Sebbene il berillio possa causare polmonite acuta, è di gran lunga più comunemente associato a malattia granulomatosa cronica simile alla sarcoidosi (Cap. 322). La mancata indagine diretta con domande specifiche sull'esposizione lavorativa a berillio in fabbriche di leghe, ceramiche o apparecchiature elettroniche, può condizionare la perdita della correlazione eziologia con l'esposizione occupazionale. Quello che distingue la malattia cronica da berillio (*chronic beryllium disease*, CBD) dalla sarcoidosi è l'evidenza di una risposta immunitaria cellulo mediata (per es., ipersensibilità ritardata) al berillio.

Il test che fornisce in genere questa evidenza è il test di proliferazione dei linfociti al berillio (BeLPT). Il BeLPT utilizza la proliferazione *in vitro* dei linfociti dal sangue o dal lavaggio broncoalveolare in presenza di sali di berillio in confronto a quelli di cellule non stimolate. La proliferazione è in genere misurata dalla captazione dei linfociti della timidina radiomarcata.

I reperti radiologici sono simili a quelli della sarcoidosi (noduli lungo linee settali) eccetto il fatto che la linfoadenopatia ilare è talvolta meno comune. Come nella sarcoidosi, i testi di funzionalità polmonare possono mostrare deficit ventilatori di tipo restrittivo e/od ostruttivo e ridotta capacità di diffusione. Nelle fasi precoci della malattia, sia la radiografia sia la funzione respiratoria possono essere normali. La broncoscopia con biopsia polmonare transbronchiale è in genere richiesta per porre la diagnosi di CBD. In un soggetto sensibilizzato al berillio, la presenza di granulomi non caseosi o infiltrazione di monociti nel tessuto polmonare stabilisce la diagnosi. L'accumulo di cellule CD4+ berillio-specifiche si presenta nell'infiammazione granulomatosa osservata alla biopsia polmonare.

La malattia cronica da berillio è uno degli esempi più studiati di interazione gene-ambiente. La suscettibilità alla CBD è altamente associata agli alleli HLA-DP che possiedono un acido glutamnico in posizione 69 della catena β. Vi è inoltre evidenza di un polimorfismo in posizione 308 di una regione promotrice del fattore di crescita tumorale α interessato nel mediare la gravità della risposta immunitaria nei pazienti con CBD.

Altri metalli, compresi alluminio e titanio, sono stati raramente associati a reazione simil-sarcoide nel tessuto polmonare. L'esposizione a polveri contenenti tungsteno, anche noto come metallo pesante, può indurre polmonite interstiziale a cellule giganti. Il cobalto è un costituente del tungsteno ed è il probabile agente eziologico sia della polmonite interstiziale sia dell'asma occupazionale che può manifestarsi. Le più comuni esposizioni a tungsteno si presentano in strumenti e coloranti, lame di seghe e pezzi di metallo. La lavorazione dei diamanti può inoltre comprendere esposizione a polveri di cobalto. Lo stesso polimorfismo Glu69 della HLA-DP della catena β che conferisce l'aumentato rischio di CBD sembra anche aumentare il rischio di polmonite interstiziale a cellule giganti indotta da cobalto.

Nei pazienti con malattia polmonare interstiziale bisognerebbe sempre indagare sull'esposizione ai fumi o polveri di metalli. Soprattutto quando la sarcoidosi sembra essere la diagnosi, bisognerebbe sempre considerare la CBD.

ALTRE POLVERI INORGANICHE

La maggior parte delle polveri inorganiche trattate finora è responsabile della formazione di lesioni maculose o fibrotiche dell'interstizio polmonare. Un altro gruppo di polveri organiche e inorganiche (vedi Tab. 250-1), come pure alcune di quelle discusse sopra, è associato alla comparsa di ipersecrezione mucosa cronica (bronchite cronica), con o senza riduzione dei flussi espiratori. Il fumo di sigaretta è la causa principale di tali condizioni e quando si valuta la componente causale della malattia relativa a esposizione occupazionale o ambientale bisogna sempre tenere presente il ruolo del fumo di sigaretta. La maggior parte degli studi suggerisce un effetto additivo tra esposizione alle polveri e fumo di sigaretta e l'effetto risulta simile a quello del solo fumo di sigaretta, indicando così che le piccole vie aeree potrebbero essere la sede iniziale della risposta patologica nei casi di esposizione prolungata che può indurre bronchite cronica e BPCO.

POLVERI ORGANICHE

Alcune malattie specifiche legate alle polveri organiche sono discusse in dettaglio nei capitoli sull'asma (Cap. 248) e sulla polmonite da ipersensibilità (Cap. 249). I nomi di molte di queste patologie derivano dalla situazione in cui si riscontrano più di frequente (polmone del contadino, malattia dell'addetto alla lavorazione del malto o dei funghi). Spesso la relazione temporale tra esposizione e insorgenza della malattia costituisce l'elemento essenziale per la diagnosi. Qui di seguito saranno discussi tre tipi di attività lavorative che rappresentano la maggior parte delle cause di malattie derivanti da polveri organiche.

Polvere di cotone (bissinosi) Molte persone sono esposte occupazionalmente a cotone, lino o canapa nei processi di filatura per produrre cotone, tessuti e cordami. Anche se in questa sede verrà preso in esame solo il cotone, la stessa sindrome è stata osservata, in grado minore, in seguito a esposizione a lino, canapa e iuta.

L'esposizione può avvenire a tutti i livelli del processo di manifattura, anche se è più intensa nelle fasi precedenti la filatura (sparpagliamento, miscelatura e cardatura). Rischio di bissinosi si associa sia alle polveri del cotone sia ai livelli di endotossine in ambiente di lavoro. I recenti tentativi di controllare i livelli di inquinamento da polveri mediante cappe aspiranti, ventilazione e umidificazione hanno avuto notevole successo. Comunque, le maschere protettive sono ancora necessarie per evitare che gli addetti ad alcune operazioni siano esposti a polvere di cotone che eccede i livelli di esposizione attuali permessi negli Stati Uniti.

La bissinosi è caratterizzata da un senso di oppressione al torace, prima occasionale (fase precoce) e poi continuo (fase tardiva), che si manifesta verso la fine del primo giorno lavorativo della settimana ("oppressione al torace del lunedì"). Studi epidemiologici hanno dimostrato che fino all'80% degli addetti alla cardatura può avere una riduzione significativa del FEV_1 nel corso del turno del lunedì.

Inizialmente i sintomi non compaiono nel corso dei successivi giorni della settimana; comunque, nel 10-25% dei lavoratori il quadro clinico può aggravarsi con sintomi che ricorrono o persistono durante tutta la settimana. Dopo più di 10 anni di esposizione, i soggetti con sintomi ricorrenti sono più inclini a sviluppare un quadro ostruttivo ai test di funzionalità polmonare. Le lesioni più gravi si osservano in genere nei fumatori.

La riduzione dell'esposizione alla polvere è di primaria importanza per il trattamento della bissinosi; tutti i soggetti con sintomi persistenti o con funzionalità polmonare significativamente ridotta dovrebbero essere trasferiti in reparti a rischio minore. La sorveglianza regolare della funzione polmonare nei lavoratori delle fibre di cotone utilizzando la spirometria prima e dopo il turno di lavoro è richiesta dall'Occupational Safety and Health Administration (OSHA) del governo statunitense.

Polvere di cereali Le stime del numero di persone esposte negli Stati Uniti variano, almeno 500 000 persone sono addette alla mietitura dei cereali e circa 2 milioni di contadini sono potenzialmente a rischio. La malattia ostruttiva delle vie aeree nei lavoratori esposti alle polveri di grano è praticamente identica a quella dei fumatori di sigarette: tosse persistente, ipersecrezione mucosa, sibili e dispnea sotto sforzo e diminuzione del FEV_1 e del rapporto FEV_1/CVF (Cap. 246).

La concentrazione di polvere nelle mietitrici di cereali varia molto, ma sembra essere superiore a 10000 $\mu g/m^3$ e un terzo circa delle particelle ha dimensioni tali per cui possono essere inspirate. Gli effetti dell'esposizione a polveri di cereali sono additivi con quelli del fumo di sigaretta, tanto che circa il 50% dei lavoratori che fumano accusa sintomi. Fra gli addetti non fumatori, circa un quarto ha ipersecrezione mucosa, un numero cinque volte maggiore di quello che si riscontra in soggetti non fumatori e non esposti. I lavoratori fumatori esposti a polveri di grano hanno più probabilità di sviluppare deficit ostruttivi della funzione respiratoria. Come nella bissinosi, l'endotossina può svolgere un ruolo nella bronchite cronica o BPCO indotta dalle polveri di grano.

Polmone del contadino Questa sindrome è causata dall'esposizione a fieno ammuffito che contiene spore di un actinomicete termofilo che causa una polmonite da ipersensibilità (Cap. 249). Le stime dell'incidenza di questa patologia negli Stati Uniti non sono molto attendibili; tra i contadini inglesi essa varia dall'1 al 5%. La prevalenza della malattia varia in base alla piovosità del luogo, che condiziona la velocità di crescita dei funghi, nonché ai metodi usati per rivoltare e ammassare il fieno.

Il paziente con polmone del contadino acuto si presenta, 4-8 ore dopo l'esposizione, con febbre, brividi, malessere, tosse e dispnea, senza sibili. L'anamnesi positiva per l'esposizione al fieno è necessaria per differenziare questo quadro da quelli, analoghi, associati a influenza o polmonite. Nella forma cronica, una storia di attacchi ripetuti dopo esposizioni simili è utile per distinguere questa da altre cause di fibrosi che interessano il parenchima polmonare in modo non omogeneo, come per esempio la sarcoidosi.

Una grande varietà di altre polveri organiche è responsabile di polmoniti da ipersensibilità (Cap. 249). Nei pazienti con polmonite da ipersensibilità la definizione eziologica e l'individuazione della sorgente dell'antigene necessitano di un'attenta indagine sull'esposizione occupazionale, ambientale e da hobby.

TABELLA 250-2 SELEZIONE DELLE PIÙ COMUNI SOSTANZE CHIMICHE TOSSICHE PER IL POLMONE

Agenti	Tipi di esposizione	Effetti acuti da esposizione grave o accidentale	Effetti cronici da esposizione a livelli relativamente bassi
Acido solfidrico	Sottoprodotto di molte lavorazioni industriali, lavorazione e depositi di olii e di altri derivati del petrolio	Aumento della frequenza respiratoria seguito da arresto cardiocircolatorio, acidosi lattica, edema polmonare, morte	Irritazione congiuntivale, bronchite cronica, polmonite ricorrente
Acroleina e altre aldeidi	Prodotti della combustione della plastica e legno, fumo di tabacco	Irritanti delle membrane mucose, diminuzione della funzione respiratoria	Mutageni in animali, non dati su umani
Alogeni e sali acidi (Cl, Br, F)	Candeggiatura nell'industria della pasta del legno, della carta e tessile; manifattura di sostanze chimiche; gomma sintetica, plastiche, disinfettanti, carburanti per missili, benzine	Irritazione delle mucose, edema polmonare; possibile riduzione della capacità vitale forzata 1-2 anni dopo l'esposizione	Secchezza delle mucose, epistassi, fluorosi dentaria, tracheobronchite
Ammoniaca	Refrigerazione, raffinazione del petrolio, manifattura di fertilizzanti, esplosivi, plastiche e altre sostanze chimiche	Come per i fumi acidi	Bronchite cronica
Anidridi	Manifattura degli esteri delle resine, poliesteri, resine e adesivi termoattivati	Irritazione nasale, tosse	Asma, bronchite cronica, polmonite da ipersensibilità
Biossido di azoto	Riempimento di silos, incisione di metalli, esplosivi, carburanti per missili, saldatura, sottoprodotto della combustione di combustibili di origine fossile	Tosse, dispnea, edema polmonare anche dopo 4-12 ore; possibili conseguenze di un'esposizione acuta: bronchiolite obliterante in 2-6 settimane	Enfisema nell'animale, bronchite cronica associata a ridotta funzionalità respiratoria in bambini sottoposti cronicamente a esposizione residenziale (?); significato clinico sconosciuto
Biossido di zolfo	Manifattura dell'acido solforico, candeggianti, copertura di metalli non ferrosi, conservazione di cibi, refrigeranti, combustione di combustibili di origine fossile, lavorazione della pasta del legno	Irritazione delle mucose, epistassi	Bronchite cronica (?)
Fumi di cadmio	Fusione, riparazione, produzione di batterie	Irritanti delle membrane mucose, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)	BPCO
Formaldeide	Manifattura di resine, pellami, gomma, metalli e legnami; tecnici di laboratorio, imbalsamatori; emissioni da schiume poliuretaniche isolanti	Come per i fumi acidi	Tumori in una specie animale, ma nessun dato nell'uomo
Fosgene	Composti organici, metallurgia, volatilizzazione di composti contenenti cloro	Comparsa tardiva di bronchiolite e di edema polmonare	Bronchite cronica
Fumi acidi; H_2SO_4, HNO_3	Manifattura di fertilizzanti, composti organici clorurati, coloranti, esplosivi, prodotti della gomma, incisione di metalli, plastiche	Irritazione delle mucose, seguita da polmonite chimica in 2-3 giorni	Bronchiti e sospetta lieve riduzione della funzione respiratoria in bambini sottoposti cronicamente ad alti livelli di esposizione residenziale; significato clinico sconosciuto
Isocianati (TDI, HDI, MDI)	Produzione di schiume poliuretaniche, materie plastiche, adesivi, vernici	Irritazione delle mucose, dispnea, tosse, sibili, edema polmonare	Irritazione delle prime vie aeree, tosse, asma, alveolite allergica
Ozono	Saldatura ad arco, sbiancatura della farina, disinfezione, emissioni da apparecchi di copiatura, inquinante ambientale di origine fotochimica	Irritazione delle mucose, emottisi ed edema polmonare, transitoria riduzione della funzione polmonare in bambini e adulti e aumentata ospedalizzazione con esposizione allo smog estivo	Irritazione oculare cronica e modesto eccesso di mortalità cardiopolmonare nei soggetti suscettibili

AGENTI CHIMICI TOSSICI

L'esposizione del polmone ad agenti chimici tossici generalmente avviene sotto forma di vapori o di gas. Una causa frequente di incidente è l'intrappolamento della vittima in uno spazio ristretto dove la sostanza ha raggiunto concentrazioni tossiche. Oltre ai danni specifici della sostanza chimica, l'anossia prolungata sarà causa di sofferenza per il paziente e ha un ruolo cruciale nel determinare la prognosi.

Nella **tabella 250-2** è elencata una serie di agenti chimici che possono provocare reazioni polmonari acute, talvolta letali. Tutte queste sostanze, come dimostrano studi in animali da esperimento, recano danno alle vie aeree inferiori e distruggono la struttura alveolare, sia per esposizione acuta che cronica. Alcuni composti possono essere prodotti e immessi nell'ambiente in seguito a reazioni veloci (vedi oltre).

I vigili del fuoco e le vittime di incendi sono esposti al rischio di *inalazione di fumi*, una causa importante di insufficienza cardiorespiratoria acuta. L'inalazione di fumi, più delle ustioni, è responsabile dei decessi durante gli incendi. L'avvelenamento da monossido di carbonio, che produce un'ipossia marcata, può essere letale **(Cap. e35)**. L'uso diffuso di prodotti chimici (plastiche, poliuretani) che, bruciati, producono diverse sostanze tossiche (tra cui cianuro e acido idrocloridico) è una causa frequente di intossicazione delle vittime di incendi, da considerare quando si valuta il paziente. I soggetti colpiti possono andare incontro a vari gradi di infiammazione e/o sviluppare edema polmonare.

L'esposizione ad alcuni reagenti altamente reattivi, a basso peso molecolare utilizzati nella manifattura di polimeri sintetici, pitture e verniciature (*diisocianati* nei poliuretani; *amine aromatiche* e *acido anidride* nelle epossie) sono associati ad alto rischio di asma occupazionale. Sebbene l'asma occupazionale si manifesti clinicamente come se vi sia una sensibilizzazione, vi è scarsa evidenza di un coinvolgimento mediato da anticorpi IgE. Reazioni simili a polmonite da ipersensibilità sono inoltre state descritte nei lavoratori esposti ai diisocianati e acido anidride.

Gli idrocarburi fluorurati, come il teflon, che non reagiscono a temperature normali, vanno incontro a volatizzazione in seguito al riscaldamento. Gli agenti inalati causano una sindrome caratteristica, con febbre, brividi, malessere e talora lievi sibili, denominata *febbre da fumi di polimeri*. Una simile sindrome tipo infuenza autolimitante – *febbre dei fumi di metallo* – risulta dall'esposizione acuta a fumi contenenti polveri di ossido di zinco. La sindrome può iniziare diverse ore dopo il lavoro e si risolve entro 24 ore, solo per ritornare con esposizioni ripetute. La fusione elettrica di leghe è l'esposizione più comune che conduce a febbre dei fumi di metalli.

Altri due agenti sono stati recentemente associati a malattia polmonare interstiziale potenzialmente grave. L'esposizione professionale al nylon è stata mostrata indurre una bronchiolite linfocitica e i lavoratori esposti al diacetil utilizzato per fornire il gusto del "burro" nella produzione dei popcorn nel microonde hanno sviluppato una bronchiolite obliterante (Cap. 255).

Disastro delle torri gemelle Una conseguenza dell'attacco al World Trade Center (WTC) l'11 settembre del 2001 è stata un'esposizione relativamente importante di molti vigili del fuoco e altri soccorritori alla polvere generata dal crollo dei grattacieli. Il monitoraggio ambientale e la caratterizzazione chimica della polvere del WTC hanno rivelato un'ampia varietà di costituenti potenzialmente tossici, sebbene la maggior parte della polvere fosse cemento polverizzato. Probabilmente a causa dell'alta alcalinità della polvere del WTC, tosse significativa, sibili e produzione di muco si sono sviluppati tra i vigili del fuoco e i soccorritori. Nuove sindromi di tosse e sibili si sono manifestate tra i residenti. Studi longitudinali iniziali di controllo a distanza sui vigili del fuoco di New York suggeriscono che maggiori esposizioni alla polvere del WTC si associano ad accelerato declino della funzione respiratoria.

CARCINOGENI RESPIRATORI AMBIENTALI

In aggiunta all'esposizione all'asbesto, altre esposizioni occupazionali associate a carcinogeni respiratori dimostrati o sospetti comprendono quel-

le all'acrilonitrile, composti dell'arsenico, berillio, bis (clorometil) etere, cromo (esavalente), formaldeide (nasale), olio di isopropile (seni nasali), gas di mostarde, i vari prodotti usati per estrarre nickel puro, idrocarburi poliaromatici (emissioni da forni da cucina e diesel), fumo passivo, silice (sia nelle miniere sia nella lavorazione), talco (possibile contaminazione da asbesto sia nelle miniere sia negli stoccaggi), cloruro di vinile (sarcomi), legno (solo tumore nasale) e uranio. L'alta prevalenza di tumori nei lavoratori delle miniere di uranio suggerisce che vi possa essere un ampio numero di soggetti a rischio perché esposti a quantità simili di radiazioni. Questo problema riguarda non solo gli addetti alla lavorazione dell'uranio, fino al suo uso nelle centrali nucleari e in armamenti, ma anche i minatori esposti alle emissioni di radon gassoso all'interno delle gallerie.

VALUTAZIONE DELL'INVALIDITÀ

I pazienti con malattia polmonare possono avere difficoltà nel continuare a lavorare negli ambienti usuali a causa dei sintomi respiratori. Tali pazienti frequentemente cercano l'assistenza dei loro medici per ottenere compensi per la perdita di guadagno. L'invalidità è il termine usato per descrivere la diminuita capacità lavorativa dovuta alle conseguenze di una condizione clinica. I medici sono in genere capaci di definire la disfunzione fisiologica, o *compromissione*, ma la valutazione dell'invalidità coinvolge anche fattori non medici come il livello di istruzione e la possibilità di assunzione di un individuo. Lo schema di punteggio dell'invalidità differisce dal punteggio delle agenzie addette alla compensazione. Per esempio, la Social Security Administration americana richiede che un individuo sia incapace di lavorare (ossia invalidità *totale*) prima di ricevere il sussidio. Molti sistemi di compensazione dei lavoratori statali consentono il pagamento per l'invalidità parziale. Nello schema della Social Security non è eseguita alcuna determinazione della causa, mentre la correlazione con il lavoro deve essere stabilita nei sistemi di compensazione dei lavoratori.

Più frequentemente la necessità di una valutazione dell'invalidità deriva dalla segnalazione di "mancanza di fiato" da parte del paziente. È importante ricordare che la dispnea può risultare da malattie cardiache, ematologiche o neuromuscolari in aggiunta a malattie respiratorie. Per l'invalidità respiratoria, i test di funzionalità respiratoria a riposo (spirometria e capacità di diffusione) sono utilizzati come valutazione iniziale e il test da sforzo cardiopolmonare (per valutare il consumo massimo di ossigeno) viene utilizzato se i risultati delle prove a riposo non correlano con i sintomi del paziente. Il test alla metacolina (per valutare la reattività bronchiale) può essere utile nei pazienti con asma che hanno una spirometria normale quando valutati. Alcune agenzie di compensazione (per es., la Social Security) hanno abolito gli schemi di classificazione dell'invalidità basati sui risultati delle prove di funzionalità respiratoria. Quando non è eliminato alcuno schema specifico, andrebbe usato il Guidelines of American Medical Association.

La valutazione dell'associazione con l'attività lavorativa richiede una raccolta anamnestica dettagliata, come discusso precedentemente in questo capitolo. Occasionalmente, come in alcuni casi di asma occupazionale, può essere richiesta la ricerca dell'agente responsabile nell'ambiente di lavoro con misure ripetute della funzione respiratoria.

PROBLEMI GENERALI DI NOCIVITÀ AMBIENTALE

INQUINAMENTO ATMOSFERICO

Nel 1971 il governo degli Stati Uniti stabilì i limiti massimi di concentrazione nell'aria di alcune sostanze inquinanti, riconosciute come responsabili dell'aumento delle patologie croniche cardiorespiratorie. Questi limiti, definiti dall'Environmental Protection Agency (EPA) per proteggere la salute pubblica con un certo margine di sicurezza, sono stati fissati per il biossido di zolfo, per il particolato, per il biossido di azoto, per l'ozono, per il piombo e per il monossido di carbonio. Gli standard per ciascuno di tali contaminanti sono aggiornati regolarmente attraverso un processo di attenta revisione condotto dall'EPA. (Per i dettagli sugli standard attuali – *http:/www.epa.gov/air/criteria.html*).

Gli agenti inquinanti hanno origini stabili (complessi industriali) e mobili (autoveicoli) e non sono mai presenti singolarmente. Per esempio, agenti riducenti come il biossido di zolfo e il materiale corpuscolato derivante da ciminiere possono reagire nell'aria e produrre solfati acidi e aerosol che vengono trasportati anche per lunghe distanze nell'atmosfera. Gli agenti ossidanti, come gli ossidi di azoto e gli ossidanti contenuti nei gas di scarico delle automobili, possono reagire con la luce del sole e produrre ozono. Concentrazioni elevate di ozono e di solfati nell'atmosfera si registrano attualmente, prevalentemente durante i mesi estivi, in tutti gli Stati Uniti, mentre in passato questo sembrava essere un problema limitato agli Stati sudoccidentali. Gli effetti acuti e cronici dell'esposizione a questi agenti sono stati anch'essi confermati in ampi studi sulla popolazione.

I sintomi e i quadri patologici associati all'inquinamento dell'aria assomigliano a quelli comunemente associati al fumo di sigaretta. Inoltre, i disturbi respiratori della prima infanzia sono stati associati all'esposizione cronica a concentrazioni non molto elevate di gas e di particelle inalabili correlate al traffico. Diversi studi su popolazione a intervalli ripetuti tra città hanno dimostrato un eccesso di ospedalizzazioni cardiopolmonari e mortalità. In aggiunta, studi di coorte che confrontano città con alti livelli di esposizione a particolato con città meno inquinate suggeriscono un eccesso di morbilità e mortalità da cause cardiorespiratorie nei residenti delle prime. Queste osservazioni hanno indotto criteri di controllo più stringati dell'aria per il particolato così come la grande enfasi sull'inquinamento mira a incoraggiare i soggetti con compromissione cardiopolmonare a rimanere a casa durante gli episodi di elevato inquinamento.

ESPOSIZIONE IN AMBIENTI CHIUSI

Il fumo di sigaretta ambientale (Cap. 390), il radon, il fumo della legna e altri agenti biologici generati in ambienti interni vanno considerati. Numerosi studi hanno dimostrato che il carico di particolato presente in un ambiente domestico è direttamente proporzionale al numero di fumatori che vivono nella casa. Una serie di studi ha segnalato aumento della prevalenza di patologie respiratorie e diminuzione della funzionalità respiratoria, misurata con test spirometrici, nei figli di genitori fumatori. Recenti metanalisi per tumore polmonare e malattie cardiopolmonari confrontando i dati dai principali studi su esposizione ambientale al fumo di sigaretta suggeriscono un aumento del rischio relativo per ciascuna condizione di circa il 25%, anche dopo aggiustamento per i principali fattori confondenti.

Il *gas radon* viene considerato un fattore di rischio per il carcinoma del polmone. Il principale prodotto del radon (radon 222) è un gas che deriva dal decadimento dell'uranio 238 e il suo immediato precursore è il radio 226. La quantità di gas radon che viene emessa dipende dalla maggiore o minore presenza di radio nei materiali terrestri. All'aperto le concentrazioni sono insignificanti, mentre i livelli negli ambienti chiusi dipendono dalla ventilazione e dalle dimensioni dello spazio in cui viene emesso il gas. Negli Stati Uniti, livelli che si associano a un aumento del rischio di carcinoma del polmone possono essere registrati nel 10% delle abitazioni. Se poi nell'ambiente domestico si aggiunge il fumo, il problema diventa potenzialmente maggiore dal momento che la dimensione molecolare delle particelle di radon permette loro di attaccarsi rapidamente alle particelle di fumo che vengono inalate. Fortunatamente sono disponibili tecniche che consentono di valutare e ridurre il livello di esposizione.

Altre esposizioni ambientali in luoghi chiusi che risultano associate a un aumento del rischio di atopia e asma comprendono quelle a specifici agenti biologici come l'antigene degli scarafaggi, gli acari della polvere e gli allergeni da animali domestici. Tra gli agenti chimici che agiscono in ambienti chiusi vi sono la formaldeide, i profumi e le particelle di lattice. Le reazioni non specifiche associate alla cosiddetta "sindrome degli edifici chiusi" (*tight-building syndrome*), in cui non sembra essere coinvolto alcun agente particolare, comprendono vari sintomi, tra cui quelli respiratori, che regrediscono solo se il soggetto evita di entrare nell'edificio in questione. Non è stata ancora definita né quantificata l'importanza di particolari odori o altri stimoli sensoriali nello scatenare reazioni fisiche o fisiologiche potenzialmente disabilitanti e, inoltre, le conseguenze a lungo termine di tali esposizioni ambientali non sono note.

VIA DI PENETRAZIONE

Il polmone è la principale via di entrata nell'organismo per molti agenti tossici che colpiscono altri organi o apparati. Per esempio, attraverso il polmone penetrano il benzene (midollo osseo), il bisolfuro di carbonio (sistema nervoso e apparato cardiovascolare), il cadmio (rene) e il mercurio (rene, sistema nervoso centrale). Quindi, in ogni malattia di origine poco chiara è importante considerare la possibilità di inalazione di agenti nocivi presenti nell'ambiente. Ciò fornisce talvolta l'indizio necessario per identificare una causa specifica di una malattia che verrebbe altrimenti classificata come "idiopatica".

Considerazioni globali L'esposizione in ambienti interni a *fumi da biomasse* (legno, fertilizzanti, residui di raccolti, carbone) è stimata essere responsabile del 2,7% della disabilità su scala mondiale aggiustata per anni di vita (*disability adjusted life-years*, DALY) persi, dovuta a infezioni acute del tratto respiratorio inferiore nei bambini e nella BPCO e tumori polmonari nelle donne. Questo aumento della malattia pone l'esposizione negli ambienti interni al fumo delle biomasse quale secondo rischio ambientale per scarsa salute, appena dietro le acque inquinate, l'igiene e la pulizia ed è circa 3,5 volte maggiore della crescita attribuita all'inquinamento ambientale esterno.

Più della metà della popolazione mondiale usa prodotti di biomasse per cucinare, riscaldare o cuocere. Ciò avviene prevalentemente nelle aree rurali dei Paesi in via di sviluppo. Poiché molte famiglie bruciano prodotti di biomasse in forni aperti, che sono altamente inefficaci, e in case con scadente ventilazione, le donne e i bambini sono esposti giornalmente ad alti livelli di fumo. In queste case, livelli medi nelle 24 ore di particolato fine, un componente del fumo delle biomasse, sono stati riportati 2-30 volte maggiori degli standard del National Ambient Air Quality Standards dall'EPA americana.

Studi epidemiologici hanno costantemente mostrato associazioni tra esposizione a fumi di biomasse e bronchite cronica o BPCO con un rischio aumentato da 3 a 10 volte e correlato con la durata di esposizione. In aggiunta alle comuni esposizioni occupazionali a fumo di biomasse nelle donne nelle nazioni in via di sviluppo, gli uomini di queste regioni possono anche essere esposti per motivi occupazionali. A causa dell'aumentata migrazione negli Stati Uniti dai Paesi in via di sviluppo, i medici devono essere consapevoli degli effetti respiratori cronici dell'esposizione ai fumi delle biomasse, che possono anche comprendere malattie polmonari interstiziali (Fig. 250-4).

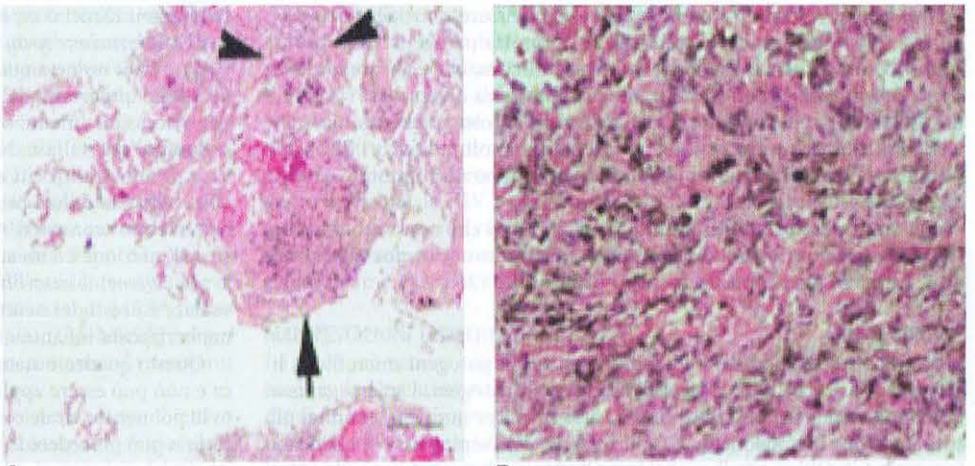


FIGURA 250-4 Caratteristiche istopatologiche della malattia interstiziale polmonare indotta dal fumo delle biomasse. *A.* Il pigmento di antracite si è accumulato lungo i setti alveolari (*teste di freccia*) e all'interno della macula di polvere pigmentata (*freccia singola*). ***B.*** Foto ad alto potere d'ingrandimento che contiene un insieme di fibroblasti e macrofagi con particelle di carbone.

BIBLIOGRAFIA

BALMES JR et al: ATS Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. Am J Respir Crit Care Med 167:787, 2003

CASTRANOVA V, VALLYATHAN V: Silicosis and coal workers' pneumoconiosis. Environ Health Perspect 108 (Suppl 4):675, 2000

CHEN TM et al: Outdoor air pollution: Overview and historical perspective. Am J Med Sci 333:230, 2007

DIAZ JV et al: A case of wood smoke–related pulmonary disease. Environ Health Perspect 114:759, 2006

D'MANNETJE A et al: Exposure-response analysis and risk assessment for silica and silicosis mortality in a pooled analysis of six cohorts. Occup Environ Med 59:723, 2002

EKICI A et al: Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. Environ Res 99: 93, 2005

FONTENOT AP, MAIER LA: Genetic susceptibility and immune-mediated destruction in beryllium-induced disease. Trends Immunol 26:543, 2005

KUSAKA Y et al (eds): *International Classification of HRCT for Occupational and Environmental Respiratory Diseases*. Tokyo, New York, Springer, 2005, 145

LANDRIGAN PJ et al. Health and environmental consequences of the World Trade Center disaster. Environ Health Perspect 112:731, 2004

NEWMAN LS et al: Beryllium sensitization progresses to chronic beryllium disease: A longitudinal study of disease risk. Am J Respir Crit Care Med 171:54, 2005

O'REILLY KM et al: Asbestos-related lung disease. Am Fam Physician 75:683, 2007

POPE CA III et al: Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: Epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. Circulation 109:71, 2004

251 Polmonite

Lionel A. Mandell, Richard Wunderink

DEFINIZIONE

La polmonite è un'infezione del parenchima polmonare. Nonostante sia una causa importante di morbilità e mortalità, la polmonite spesso viene sottovalutata e non riceve una diagnosi corretta e un trattamento adeguato. In passato la polmonite era tipicamente classificata come acquisita in comunità, acquisita in ospedale o associata ai ventilatori. Negli ultimi due decenni, tuttavia, i pazienti che si presentavano in ospedale venivano spesso trovati infetti di patogeni multiresistenti ai farmaci (*multidrug-resistant*, MDR) precedentemente associati alla polmonite acquisita in ospedale. Tra i fattori responsabili di questo fenomeno bisogna includere lo sviluppo e la diffusione dell'utilizzo di potenti antibiotici orali, un precoce trasferimento dei pazienti che non necessitano più delle cure ospedaliere per malattie acute al loro domicilio o varie strutture per patologie meno acute, un maggiore uso per i pazienti ambulatoriali di terapia antibiotica ev, un generale invecchiamento della popolazione e terapie immunomodulatorie più estensive. Il potenziale coinvolgimento di questi patogeni MDR ha portato a una revisione del sistema di classificazione, in cui l'infezione è classificata sia come polmonite acquisita in comunità (*community-acquired pneumonia*, CAP), sia come polmonite associata all'ambito sanitario (*health care-associated pneumonia*, HCAP), con sottocategorie della HCAP che includono la polmonite acquisita in ospedale (*hospital-acquired pneumonia*, HAP) e la polmonite associata ai ventilatori (*ventilator-associated pneumonia*, VAP). Le condizioni associate alla HCAP e i probabili patogeni sono elencati nella tabella 251-1.

Anche se il nuovo sistema di classificazione è stato d'aiuto nel delineare le strategie antibiotiche empiriche, ciò ha comunque degli svantaggi. Per esempio, non tutti i patogeni MDR sono associati a tutti i fattori di rischio (Tab. 251-1). Pertanto, questo sistema rappresenta un elenco di fat-

TABELLA 251-1 CONDIZIONI CLINICHE ASSOCIATE ALLA POLMONITE ACQUISITA IN AMBIENTE SANITARIO E PROBABILI PATOGENI

	Patogeno			
Condizione	**MRSA**	***Pseudomonas aeruginosa***	***Acinetobacter* spp.**	**MDR *Enterobacteriaceae***
Ospedalizzazione per ≥48 h	X	X	X	X
Ospedalizzazione per ≥2 giorni nei 3 mesi precedenti	X	X	X	X
Residenza in case di cura o in altri luoghi di assistenza	X	X	X	X
Terapia antibiotica nei 3 mesi precedenti		X		X
Dialisi cronica	X			
Terapia di infusione eseguita a domicilio	X			
Cura della ferita eseguita a domicilio	X			
Membro della famiglia con infezione da MDR	X			X

Nota: MDR, resistente-multifarmaco; MRSA, *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.

tori di rischio multipli e ogni paziente deve essere considerato individualmente. Per esempio, il rischio di infezione da patogeni MDR per un soggetto con demenza che si trova in casa di cura, che è in grado di vestirsi, camminare e mangiare da solo, è abbastanza diverso dal rischio di un paziente in uno stato cronico vegetativo con una tracheotomia e che viene nutrito per mezzo di cateteri percutanei. Inoltre, i fattori di rischio per infezione da MDR non precludono lo sviluppo di polmonite causata da patogeni CAP comuni.

Questo capitolo tratta la polmonite nei pazienti che non sono considerati immunocompromessi. **La polmonite negli immunocompromessi viene discussa in altri capitoli, inclusi i capitoli 82, 126 e 182.**

FISIOPATOLOGIA

La polmonite è il risultato della proliferazione di patogeni microbici a livello alveolare e della risposta dell'ospite a tali patogeni. I microrganismi riescono a penetrare nel tratto respiratorio inferiore in diversi modi; il più comune è per aspirazione dall'orofaringe. Piccole aspirazioni si verificano frequentemente durante il sonno (soprattutto negli anziani) e nei pazienti con livelli ridotti di coscienza. Molti patogeni vengono inalati come goccioline contaminate. Raramente la polmonite si presenta con diffusione ematogena (per es., da un'endocardite della tricuspide) o attraverso estensione contigua da uno spazio pleurico o mediastinico infetto.

I fattori meccanici sono di fondamentale importanza nella difesa dell'ospite. I peli e i turbinati delle narici bloccano le particelle inalate più grandi prima che queste raggiungano il tratto respiratorio inferiore e l'architettura dei bronchi dell'albero tracheobronchiale intrappola le particelle sulla parete delle vie aeree, dove la clearance mucociliare e i fattori antibatterici eliminano o distruggono il potenziale patogeno. Il riflesso del soffocamento e il meccanismo della tosse offrono una protezione critica dall'aspirazione. Inoltre, la flora normale che aderisce alla mucosa dell'orofaringe, i cui componenti sono marcatamente costanti, previene lo sviluppo di batteri patogeni e quindi diminuisce il rischio di polmonite causata da questi batteri più virulenti.

Quando queste barriere vengono superate o quando i microrganismi sono abbastanza piccoli da essere inalati a livello alveolare, i macrofagi alveolari residenti sono estremamente efficienti nell'eliminazione dei patogeni. I macrofagi sono assistiti da proteine locali (per es., le proteine del surfattante A e D) che hanno proprietà intrinseche di opsonizzazione o attività batterica o antivirale. Una volta fagocitati i patogeni – anche se non vengono uccisi dai macrofagi – vengono eliminati sia attraverso trasporto mucociliare sia per via linfatica e non rappresentano più un rischio di infezione. Soltanto quando la capacità dei macrofagi alveolari di fagocitare o uccidere i microrganismi è superata, la polmonite diventa manifesta. In questo caso, i macrofagi alveolari iniziano la risposta infiammatoria per sostenere le difese del tratto respiratorio inferiore. La risposta infiammatoria dell'ospite, piuttosto che la proliferazione di microrganismi, innesca il quadro clinico della polmonite. Il rilascio di mediatori infiammatori come l'interleuchina (IL)1 e il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) causa la febbre. Le chemochine come IL-8 e il fattore stimolante le colonie granulocitarie stimola il rilascio di neutrofili e la loro attrazione al polmone, producendo sia leucocitosi periferica sia secrezioni purulente. I mediatori infiammatori rilasciati dai macrofagi e i neutrofili nuovamente reclutati creano uno stravaso capillare alveolare equivalente a quella vista nella sindrome acuta da distress respiratorio (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS), anche se nella polmonite questa perdita è localizzata (almeno inizialmente). Anche gli eritrociti possono attraversare la membrana alveolocapillare, con conseguente emottisi. Lo stravaso capillare causa inoltre infiltrati radiografici e rumori udibili all'auscultazione e ipossiemia come conseguenza del riempimento alveolare. Inoltre, alcuni patogeni batterici sembrano interferire con la vasocostrizione ipossica, che dovrebbe normalmente verificarsi con gli alveoli ripieni di liquido e questa interferenza può causare un'ipossiemia grave. Un aumento del *drive* respiratorio nella sindrome da risposta infiammatoria sistemica (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) porta all'alcalosi respiratoria. Una diminuzione della compliance a causa dello stravaso capillare, ipossiemia, aumento del *drive* respiratorio, aumento delle secrezioni e qualche volta broncospasmo legato a infezione conducono tutti quanti alla dispnea. Se le alterazioni della meccanica polmonare causate dalla riduzione del volume e della compliance del polmone e lo shunt intrapolmonare del sangue sono abbastanza gravi, può subentrare la morte del paziente.

ANATOMIA PATOLOGICA

La polmonite classica evolve attraverso una serie di alterazioni patologiche. La fase iniziale è quella dell'*edema*, con la presenza di essudato proteico – e spesso di batteri – negli alveoli. Questa fase è scarsamente evidente tramite esami clinici o autopsia, perché è immediatamente seguita da una fase di *epatizzazione rossa*. La presenza di eritrociti nell'essudato cellulare alveolare dà il nome a questa seconda fase, ma sono presenti anche neutrofili e sono importanti dal punto di vista della difesa dell'ospite. I batteri vengono occasionalmente osservati nella coltura di campioni alveolari raccolti durante questa fase. Nella terza fase, *epatizzazione grigia*, non vi è stravaso di nuovi eritrociti e quelli già presenti sono stati lisati e degradati. Il neutrofilo è la cellula predominante, il deposito di fibrina è abbondante e i batteri sono scomparsi. Questa fase corrisponde a un contenimento efficace dell'infezione e a un aumento dello scambio dei gas. Nella fase finale, della *risoluzione*, il macrofago è il tipo di cellula dominante nello spazio alveolare e i resti dei neutrofili, batteri e fibrina sono stati eliminati, così come la risposta infiammatoria.

Questo quadro è stato descritto meglio per la polmonite pneumococcica e non può essere applicato alle polmoniti di tutte le eziologie, soprattutto la polmonite virale o da *Pneumocystis*. Nella VAP, la bronchiolite respiratoria può precedere lo sviluppo di un infiltrato visibile alla radiografia. A causa del meccanismo di microaspirazione, un quadro di broncopolmonite è più comune nelle polmoniti nosocomiali, mentre un aspetto lobare è più comune nella CAP batterica. Nonostante l'evidenza radiografica, la polmonite virale e quella da *Pneumocystis* rappresentano processi alveolari piuttosto che interstiziali.

POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITÀ

EZIOLOGIA

La lunga lista di potenziali agenti eziologici della CAP include batteri, funghi, virus e protozoi. Tra i patogeni identificati di recente bisogna includere hantavirus, metapneumovirus e coronavirus responsabili della sindrome respiratoria acuta grave (*severe acute respiratory syndrome*, SARS) e delle varietà acquisite in comunità di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA). La maggior parte dei casi di CAP è tuttavia causata da un numero relativamente esiguo di patogeni (Tab. 251-2). Anche se la polmonite da *Streptococcus* è la più comune, altri organismi possono anche essere presi in considerazione alla luce dei fattori di rischio del paziente e della gravità della malattia. Nella maggior parte dei casi è più utile pensare alle cause potenziali come patogeni batterici "tipici" o come organismi "atipici". La prima categoria include la polmonite da *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e (in alcuni pazienti) *S. aureus* e bacilli Gram-negativi come la polmonite da *Klebsiella pneumoniae* e da *Pseudomonas aeruginosa*. Gli organismi "atipici" includono polmonite da *Mycoplasma pneumoniae*, la polmonite da *Chlamydophila pneumoniae* e *Legionella* spp. e anche virus respiratori, come il virus influenzale, gli adenovirus e i virus respiratori sinciziali (*respiratory syncytial viruses*, RSV). I dati suggeriscono che un virus può essere responsabile fino al 18% dei casi di CAP che necessitano di un ricovero. Gli organismi atipici non possono essere sottoposti a coltura su terreni tradizionali e non possono essere visti secondo la colorazione di Gram. La frequenza e l'importanza dei patogeni atipici come *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* nei pazienti ambulatoriali e *Legionella* nei pazienti ospedalizzati hanno delle implicazioni significative nella pianificazione della terapia. Questi organismi sono intrinsecamente resistenti a tutti gli agenti β lattamici e devono essere trattati con un macrolide, un fluorochinolone o una tetraciclina. In circa il 10-15% dei casi di CAP polimicrobiche, l'eziologia spesso comprende una combinazione di patogeni tipici e atipici.

Gli anaerobi svolgono un ruolo significativo soltanto quando si verifica un episodio di aspirazione da giorni a settimane prima della presentazione

TABELLA 251-2 CAUSE MICROBICHE DELLA POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITÀ, IN BASE ALLA SEDE DELLE CURE

	Pazienti ospedalizzati	
Pazienti ambulatoriali	**Non-UTI**	**UTI**
Streptococcus pneumoniae	*S. pneumoniae*	*S. pneumoniae*
Mycoplasma pneumoniae	*M. pneumoniae*	*Staphylococcus aureus*
Halmophilus ingenonzae	*Chlamydophila pneumoniae*	*Legionella* spp.
C. pneumoniae	*H. influenzae*	Bacilli Gram-negativi
Virus respiratori[a]	*Legionella* spp.	*H. influenzae*
	Virus respiratori[a]	

Nota: I patogeni sono elencati in ordine di frequenza discendente. UTI, reparto di terapia intensiva.

[a] Virus influenzali A e B, adenovirus, virus sinciziali respiratori, virus parainfluenzali.

della polmonite. La combinazione di vie aeree non protette (per es., in pazienti con overdose di alcool o droga o epilessia) e gengiviti importanti costituisce il fattore di rischio maggiore. Le polmoniti anaerobiche sono spesso complicate dalla formazione di ascesso ed empiema di entità significativa o versamenti parapneumonici.

È risaputo che la polmonite da *S. aureus* complica l'infezione influenzale. Tuttavia, recentemente, ceppi di MRSA sono stati riportati quali cause primarie della CAP. Mentre tale entità è ancora relativamente sconosciuta, i medici devono essere consapevoli delle sue conseguenze potenzialmente gravi, come la polmonite necrotizzante. Due importanti sviluppi hanno portato a questo problema: la diffusione di MRSA dall'ambiente ospedaliero alla comunità e l'emergere di ceppi geneticamente distinti di MRSA in comunità. I nuovi ceppi di MRSA acquisiti in comunità (CA-MRSA) hanno infettato individui sani che non hanno avuto alcun contatto con ambienti ospedalieri.

Sfortunatamente, nonostante un'attenta anamnesi e un esame obiettivo che comprende gli esami radiografici di routine, è solitamente impossibile predire il patogeno in un caso di CAP con certezza; in più della metà dei casi, l'eziologia specifica non viene mai determinata. Ciò nonostante, è importante considerare i fattori epidemiologici e di rischio che potrebbero suggerire alcuni patogeni (Tab. 251-3).

EPIDEMIOLOGIA

Negli Stati Uniti, circa l'80% dei 4 milioni di casi di CAP che si verificano ogni anno viene trattato su base ambulatoriale e circa il 20% viene curato in ospedale. La CAP causa più di 600 000 ospedalizzazioni, 64 milioni di giorni di attività limitata e 45 000 morti ogni anno. Il costo totale annuale associato alla CAP è stimato a 9-10 miliardi di $ (U.S.). I tassi di incidenza sono più alti alle età estreme. Anche se la cifra annuale totale negli Stati Uniti è 12 casi per 1000 persone, la cifra è 12-18 per 1000 tra bambini di età <4 anni e 20 per 1000 tra individui di età >60 anni.

I fattori di rischio per la CAP in generale e per la polmonite pneumococcica in particolare hanno implicazioni per i regimi di trattamento. I fattori di rischio per la CAP includono alcolismo, asma, immunosoppressione, l'istituzionalizzazione e un'età ≥70 anni contro i 60-69 anni. I fattori di rischio per la polmonite da pneumococco includono demenza, epilessia, insufficienza cardiaca, malattie celebrovascolari, alcolismo, fumo di sigaretta, broncopneumopatia cronica ostruttiva e infezione da HIV. L'infezione da CA-MRSA è più probabile nei nativi americani, nei giovani senza fissa dimora, negli uomini che hanno rapporti sessuali omosessuali, nei carcerati, nelle reclute, nei bambini che frequentano l'asilo nido e negli atleti come i lottatori. Le Enterobacteriaceae tendono a colpire i pazienti recentemente ospedalizzati e/o che ricevono terapie antibiotiche o che hanno comorbilità come alcolismo, insufficienza cardiaca, o insufficienza renale. *P. aeruginosa* può anche interessare questi pazienti e quelli con gravi malattie strutturali polmonari. I fattori di rischio per le infezioni da *Legionella* includono diabete, malignità ematologiche, cancro, malattia renale grave, infezione da HIV, fumo di sigaretta, sesso maschile e un recente soggiorno in hotel o una crociera. (Molti di questi fattori di rischio riclassificherebbero adesso come HCAP alcuni casi che erano precedentemente considerati come CAP).

TABELLA 251-3 FATTORI EPIDEMIOLOGICI CHE SUGGERISCONO POSSIBILI CAUSE DI POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITÀ

Fattore	Patogeni possibili
Alcolismo	*Streptococcus pneumoniae*, anaerobi orali, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Mycobacterium tuberculosis*
BPCO e/o fumo di sigaretta	*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella* spp., *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydophila pneumoniae*
Malattia strutturale del polmone (per es., bronchiectasia)	*P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*
Demenza, infarto, diminuzione del livello di coscienza	Anaerobi orali, batteri enterici Gram-negativi
Ascesso polmonare	CA-MRSA, anaerobi orali, funghi endemici, *M. tuberculosis*, micobatteri atipici
Viaggio nell'Ohio o nelle valli dei fiumi di Saint Lawrence	*Histoplasma capsulatum*
Viaggio negli Stati Uniti sud occidentali	Hantavirus, *Coccidioides* spp.
Viaggio in Asia sud-orientale	*Burkholderia pseudomallei*, virus da influenza aviaria
Soggiorno in hotel o su una nave da crociera nelle 2 settimane precedenti	*Legionella* spp.
Sede locale di influenza	Virus da influenza, *S. pneumoniae*, *S. aureus*
Esposizione a pipistrelli o uccelli	*H. capsulatum*
Esposizione a uccelli	*Chlamydophila psittaci*
Esposizione a conigli	*Francisella tularensis*
Esposizione a pecore, capre o gatte gravide	*Coxiella burnetii*

Nota: BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; CA-MRSA *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente acquisito in comunità.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La CAP può variare con decorso da indolente a fulminante nella presentazione e da lieve a mortale in termini di gravità. I vari segni e sintomi, che dipendono dalla progressione e dalla gravità dell'infezione, includono manifestazioni sia sistemiche sia limitate al polmone e alle sue strutture associate. Alla luce dei meccanismi biologici della malattia, molte di queste manifestazioni sono attese.

Il paziente è frequentemente in uno stato febbrile, con risposta tachicardica e brividi e/o sudorazione e tosse che è sia non produttiva sia produttiva di espettorato mucoso, purulento o striato di sangue. In base alla gravità dell'infezione, il paziente può essere in grado di esprimere frasi compiute o essere molto dispnoico. Se la pleura è coinvolta, il paziente può anche accusare dolore toracico. Fino al 20% dei pazienti può avere sintomi gastrointestinali come nausea, vomito e/o diarrea. Altri sintomi possono includere facile faticabilità, cefalea, mialgie e artralgie.

I risultati all'esame obiettivo variano con il grado di consolidamento polmonare e la presenza o assenza di significativo versamento pleurico. Un aumento della frequenza respiratoria e l'uso di muscoli accessori alla respirazione sono comuni. Alla palpazione si può rilevare la diminuzione o l'aumento di fremito vocale tattile e il riscontro allà percussione può variare da ipofonesi fino a ottusità, riflettendo il soggiacente consolidamento polmonare o versamento pleurico rispettivamente. All'auscultazione si possono sentire rantoli, soffio bronchiale e possibilmente crepitii pleurici. La presentazione clinica può non essere così ovvia nell'anziano, che può mostrare uno stato confusionario di nuova insorgenza o un peggioramento dello stesso, e poche altre manifestazioni. I pazienti gravemente malati che hanno shock settico a causa della CAP sono ipotesi e possono mostrare evidenza di insufficienza d'organo.

DIAGNOSI

Di fronte a un caso di possibile CAP, il medico deve porsi due domande: si tratta di polmonite e, se così è, qual è la sua eziologia? Alla prima domanda si può rispondere soltanto con metodi clinici e radiografici, mentre la seconda richiede l'aiuto di tecniche di laboratorio.

Diagnosi clinica La diagnosi differenziale include malattie sia infettive sia non infettive come bronchite acuta, esacerbazioni acute di bronchite cronica, insufficienza cardiaca, embolia polmonare e polmonite da radiazioni. L'importanza di un'attenta anamnesi non può che essere enfatizzata. Per esempio, le malattie cardiache note possono suggerire il peggioramento di un edema polmonare, mentre un carcinoma sottostante può suggerire una lesione polmonare dovuta a radiazioni. Le indicazioni epidemiologiche, come recenti viaggi in aree con patogeni endemici noti, possono allertare il medico verso possibilità specifiche (Tab. 251-3).

Sfortunatamente, la sensibilità e la specificità dei risultati ricavati dall'esame clinico non sono ideali, con una media rispettivamente del 58% e del 67%. Pertanto, risulta spesso necessaria la radiografia al torace, che può essere d'aiuto nella differenziazione della CAP dalle altre condizioni. Gli accertamenti radiografici sono di prima linea e possono includere i fattori di rischio per un aumento della gravità (per es., cavitazione o coinvolgimento multilobare). Occasionalmente, i reperti radiografici suggeriscono una diagnosi eziologica. Per esempio, gli pneumatoceli suggeriscono un'infezione da *S. aureus* e una lesione cavitaria al lobo superiore è sospetta per tubercolosi. La TC è raramente necessaria, ma può essere di grande aiuto in un paziente con sospetto di polmonite postostruttiva causata da un tumore o da un corpo estraneo. Per i casi gestiti su base ambulatoriale, la valutazione clinica e radiologica è tutto ciò che viene fatto prima che il trattamento sia iniziato, dal momento che la maggior parte dei risultati dei test di laboratorio non è disponibile abbastanza presto da influenzare la gestione iniziale. Tuttavia, in alcuni casi (per es., infezione da virus influenzale) la disponibilità dei test diagnostici e l'accesso a specifici farmaci per il trattamento e la prevenzione possono essere molto importanti.

Diagnosi eziologica L'eziologia della polmonite solitamente non può essere determinata sulla base della presentazione clinica: il medico deve in-

vece basarsi sugli esami di laboratorio. Escludendo il 2% dei pazienti con CAP che sono ammessi all'Unità di Terapia Intensiva (UTI), non esiste alcun dato in grado di mostrare che il trattamento diretto a un patogeno specifico è statisticamente superiore alla terapia empirica. Ci si può quindi interrogare sui vantaggi della valutazione di un'eziologia microbica soprattutto alla luce dei costi dei test diagnostici. Tuttavia, può essere elencata una serie di ragioni per cui una diagnosi eziologica debba essere ricercata. L'identificazione di un patogeno non sospetto consente di restringere il regime empirico iniziale, che diminuisce la pressione di selezione degli antibiotici e può ridurre il rischio di resistenza. I patogeni con importanti implicazioni sulla sicurezza pubblica, come *Mycobacterium tuberculosis* e il virus influenzale, possono essere rinvenuti in alcuni casi. Infine, senza esame colturale e dati di sensibilità, l'andamento della resistenza non può essere seguito in modo accurato e i regimi terapeutici empirici appropriati sono difficili da stabilirsi.

COLORAZIONE DI GRAM E COLTURA DELL'ESPETTORATO Lo scopo principale della colorazione di Gram è assicurare che un campione sia adatto per l'esame colturale. A ogni modo, la colorazione può anche essere d'aiuto nell'identificare alcuni patogeni (per es., *S. pneumoniae*, *S. aureus* e batteri Gram-negativi) dal loro caratteristico aspetto. Per essere idoneo alla coltura un campione di espettorato deve avere >25 neutrofili e <10 cellule epiteliali squamose per campo a basso potere risolutivo. La sensibilità e la specificità della colorazione di Gram dell'espettorato sono altamente variabili; anche in casi di polmonite batterica da pneumococco provata, il prodotto di colture positive dai campioni di espettorato è ≤50%.

Alcuni pazienti, in particolar modo i soggetti anziani, possono non essere in grado di produrre un campione adeguato di espettorato. Altri possono avere già cominciato un ciclo di antibiotici, che può interferire con i risultati nel momento in cui il viene ottenuto il campione. L'incapacità a produrre espettorato può essere una conseguenza della disidratazione e la correzione di questa condizione può causare un aumento nella produzione di espettorato e un infiltrato più evidente alla radiografia al torace. Per i pazienti ammessi all'UTI e intubati, un aspirato da manovra aspiratoria profonda o un campione di lavaggio broncoalveolare dovrebbero essere inviati al laboratorio di microbiologia il più presto possibile. Dal momento che le eziologie nella CAP grave sono in qualche modo diverse da quelle delle forme più lievi (Tab. 251-2), il maggiore beneficio della colorazione e della coltura delle secrezioni respiratorie è di allertare il medico su patogeni non sospetti e/o resistenti e/o di permettere variazioni adeguate della terapia. Anche altre colorazioni ed esami colturali possono essere utili. Per tubercolosi sospetta o infezione fungina, sono disponibili colorazioni specifiche. Le colture del liquido pleurico ottenute dai versamenti >1 cm alla ragiografia del torace in decubito laterale possono anche essere di aiuto.

EMOCOLTURE Il prodotto derivato dall'esame colturale del sangue, persino quello ottenuto prima della terapia antibiotica, è deludentemente basso. Soltanto circa il 5-14% delle emocolture dei pazienti ospedalizzati con CAP sono positive e il patogeno più frequentemente isolato è *S. pneumoniae*. Dal momento che tutti i regimi empirici raccomandano una copertura antipneumococcica, un'emocoltura positiva per questo patogeno ha poco, se non alcuno, effetto sul risultato clinico. Tuttavia, i dati sulla sensibilità possono consentire un passaggio da un regime a più ampio spettro (per es., un fluorochinolone o un β lattamico più un macrolide) alla penicillina nei casi adeguati. A causa del basso risultato e della mancanza di impatto significativo sull'esito, le emocolture non sono più considerate obbligatorie per tutti i pazienti con CAP ospedalizzati. Alcuni pazienti ad alto rischio – inclusi quelli con neutropenia causata dalla polmonite, asplenia o deficit del complemento; malattia cronica del fegato; o CAP grave – dovrebbero essere sottoposti a emocoltura.

TEST DELL'ANTIGENE Due test disponibili in commercio individuano gli antigeni di pneumococco e alcuni di *Legionella* nelle urine. Il test per *Legionella pneumophila* individua soltanto il sierogruppo 1, ma questo sierogruppo racchiude la maggior parte dei casi di malattia dei legionari acquisita in comunità. La sensibilità e la specificità del test per la ricerca dell'antigene urinario di *Legionella* sono pari al 90% e al 99% rispettivamente. Il test per la ricerca dell'antigene urinario dello pneumococco è anche abbastanza sensibile e specifico (80% e >90% rispettivamente). Anche se si possono ottenere risultati falsi positivi con i campioni di bambini colonizzati, il test è solitamente affidabile. Entrambi i test possono individuare la presenza di antigeni anche dopo l'inizio di un'adeguata terapia antibiotica e dopo settimane di malattia. Altri test per la ricerca di antigeni includono un test rapido per il virus dell'influenza e per gli anticorpi fluorescenti diretti, test per il virus dell'influenza e l'RSV, anche se il test per l'RSV è scarsamente sensibile.

REAZIONE A CATENA DELLA POLIMERASI I test per la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) sono disponibili per diversi patogeni inclusi *L. pneumophila* e micobatteri. Inoltre, una PRC multipla può individuare l'acido nucleico di *Legionella* spp., di *M. pneumoniae* e di *C. pneumoniae*. Tuttavia, l'impiego di questi test della PCR è solitamente limitato a studi destinati alla ricerca.

SIEROLOGIA Un aumento di quattro volte del titolo di campioni di siero di anticorpi IgM tra fase acuta e convalescente viene solitamente considerato diagnostico di infezione con il patogeno in questione. In passato, i test sierologici venivano utilizzati per aiutare a identificare i patogeni atipici così come alcuni microrganismi tipici, ma relativamente rari come *Coxiella burnetii*. Tuttavia, recentemente hanno perso il loro prestigio a causa del tempo necessario per ottenere un risultato finale per il campione della fase convalescente.

T POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITÀ

LUOGO DELLA CURA La decisione di ricoverare un paziente con CAP deve tenere in considerazione il fenomeno della diminuzione delle risorse destinate alle cure sanitarie e la crescita dei costi per le terapie. Il costo della gestione dei pazienti ospedalizzati supera quello del trattamento dei pazienti ambulatoriali nell'ordine di 20 volte e la maggior parte delle spese è relativa alla CAP. Alcuni pazienti possono chiaramente essere gestiti a domicilio e altri richiedono chiaramente un trattamento in ospedale, ma la scelta è talvolta difficile. Gli strumenti che servono a valutare in modo oggettivo il rischio di risultati avversi, inclusi malattie gravi e morte, possono minimizzare i ricoveri ospedalieri non necessari e aiutare a identificare i pazienti che possono trarre beneficio da un ricovero in ospedale. Esistono attualmente due tipi di criteri: l'Indice di Gravità della Polmonite (*Pneumonia Severity Index*, PSI), un modello prognostico utilizzato per identificare pazienti a basso rischio di morte; il criterio CURB 65, un punteggio variabile in base alla gravità della malattia.

Per determinare il PSI, viene attribuito un punteggio a 20 variabili, incluse l'età, le malattie coesistenti e le alterazioni all'esame obiettivo e ai test di laboratorio. Sulla base del punteggio finale, i pazienti vengono assegnati a una delle cinque classi con le seguenti percentuali di mortalità: classe 1, 0,1%; classe 2, 0,6%; classe 3, 2,8%, classe 4, 8,2%; classe 5, 29,2%. Gli studi clinici hanno dimostrato che l'impiego routinario del PSI ha come conseguenza percentuali inferiori di ricoveri per i pazienti in classe 1 e 2. I pazienti in classe 4 e 5 dovrebbero essere ricoverati in ospedale, mentre per quelli in classe 3 l'ideale sarebbe un ricovero finalizzato all'osservazione finché non viene presa un'ulteriore decisione.

Il criterio CURB-65 include cinque variabili: confusione (C); urea >7 mmol/l (U); frequenza respiratoria ≥30/min (R); pressione del sangue, sistolica ≤90 mm Hg o diastolica ≤60 mm Hg (B); età ≥65 anni (65). I pazienti con punteggio pari a 0, tra i quali il tasso di mortalità a 30 giorni è pari a 1,5%, possono essere curati al di fuori dell'ospedale. Con un punteggio di 2, il tasso di mortalità a 30 giorni è 9,2% e i pazienti dovrebbero essere ricoverati. Tra i pazienti con punteggi ≥3, i tassi di mortalità a 30 giorni sono in totale del 22%; questi pazienti necessitano di ammissione a un'UTI.

A oggi, è difficile dire quale sia lo strumento di valutazione superiore. Il PSI è meno pratico in un ambiente come quello del pronto soccorso a causa della necessità di stabilire le 20 variabili. Sebbene i criteri CURB 65 siano facili da ricordare, non sono stati studiati in modo approfondito. Qualsiasi sistema venga impiegato, questi criteri oggettivi devono essere sempre ponderati con attenta considerazione dei fattori attribuibili al singolo individuo, incluse la capacità di rispettare un regime antibiotico orale e la disponibilità di risorse per il paziente al di fuori dell'ospedale.

RESISTENZA La resistenza antimicrobica è un problema significativo che minaccia di diminuire il nostro armamentario terapeutico. Un utilizzo scorretto degli antibiotici causa un aumento della pressione della selezione antibiotica, che può colpire la resistenza localmente o anche estesamente attraverso disseminazione clonale. Per la CAP, i maggiori problemi di resistenza sono attualmente quelli che coinvolgono *S. pneumoniae* e CA-MRSA.

S. pneumoniae In generale, la resistenza allo pneumococco è acquisita 1) attraverso incorporazione diretta del DNA e rimodellamento risultante da un contatto con batteri commensali nel cavo orale strettamente correlati, 2) da un processo di trasformazione naturale, 3) dalla mutazione di alcuni geni.

I ceppi di pneumococco sono classificati come sensibili alla penicillina se la concentrazione inibente minima (*minimal inhibitory concentration*, MIC) è ≤0,06 μg/ml, come intermedi se la MIC è 0,1-1 μg/ml, resistenti se la MIC è ≥2 μg/ml. Le varietà resistenti ai farmaci da tre o più classi antimicrobiche con differenti meccanismi d'azione sono considerate ceppi MDR. La resistenza pneumococcica ai farmaci β-lattamici è dovuta soltanto alla presenza di proteine con bassa affinità di legame con le penicilline. La propensione per la resistenza pneumococcica alla penicillina che si associa a una suscettibilità ridotta agli altri farmaci,

come macrolidi, tetracicline e trimetoprim-sulfametoassazolo (TMP-SMX) è oggetto di preoccupazione. Negli Stati Uniti, il 58,9% degli isolati pneumococcici resistenti alla penicillina ricavati dalle emocolture è anche resistente ai macrolidi. La penicillina è un agente appropriato per il trattamento di infezioni pneumococciche causate da ceppi con MIC di ≤1 μg/ml. Per le infezioni causate da varietà pneumococciche con MIC per la penicillina di 2-4 μg/ml, i dati sono conflittuali; alcuni studi suggeriscono che non vi è alcun aumento nel fallimento del trattamento con penicillina, mentre altri suggeriscono aumenti nelle percentuali di casi di morte o complicazioni. Per varietà di *S. pneumoniae* con livelli intermedi di resistenza, dovrebbero essere impiegate maggiori dosi del farmaco. I fattori di rischio per l'infezione pneumococcica resistente al farmaco includono recente terapia antibiotica, un'età <2 anni o >65 anni, soggiorni in case di cura, recente ricovero ospedaliero e infezione da HIV. Fortunatamente la resistenza alla penicillina sembra che stia raggiungendo una stabilità.

Di contro, la resistenza ai macrolidi sta aumentando attraverso diversi meccanismi, inclusi modificazione del sito d'azione e la presenza di una pompa di efflusso. La modificazione del sito d'azione è causata da mutazione ribosomiale del 23S rRNA codificato dal gene *ermB* e ha come conseguenza una resistenza ai macrolidi, lincosamidi e agli antibiotici del tipo B di streptogramina. Questo fenotipo MLSB viene associato ad alti livelli di resistenza, con tipiche MIC ≥64 μg/ml. Negli Stati Uniti il meccanismo di efflusso codificato dal gene *mef* (fenotipo M) viene solitamente associato a una resistenza di basso livello (MIC, 1-32 μg/ml). Questi due meccanismi ammontano a circa il 45% e il 65% rispettivamente di pneumococco isolato resistente negli Stati Uniti. Alcuni isolati di pneumococco con geni sia *erm* sia *mef* sono stati identificati, ma l'esatto significato di questo risultato è sconosciuto. La resistenza di alto livello ai macrolidi è più comune in Europa, mentre la resistenza di livello più basso sembra predominare in America settentrionale.

Sono stati riportati casi di resistenza pneumococcica ai fluorochinoloni (per es., ciprofloxacina e levofloxacina). Possono verificarsi cambiamenti in uno o entrambi i siti d'azione (topoisomerasi II e IV); i cambiamenti in questi due siti solitamente sono legate a mutazioni nei geni *gyrA* e *parC*, rispettivamente. L'aumento del numero di isolati di pneumococco che, anche se suscettibili ai fluorochinoloni, hanno già una mutazione in uno dei due siti d'azione è di fondamentale importanza. È molto più probabile che questi microrganismi vadano incontro a una mutazione di secondo grado che li renderà pienamente resistenti al fluorochinolone. Inoltre, una pompa di efflusso può svolgere un ruolo nella resistenza pneumococcica ai fluorochinoloni.

CA-MRSA La CAP dovuta a MRSA può essere causata da un'infezione dai classici ceppi acquisiti in ospedale o dalle varietà identificate più di recente acquisite in comunità, genotipicamente e fenotipicamente distinte. La maggior parte delle infezioni dai ceppi prima descritti è stata acquisita sia direttamente sia indirettamente attraverso contatto con strutture sanitarie e, anche se classificate come HAP in passato, verrebbero oggi riclassificate come HCAP. In alcuni ospedali i ceppi CA-MRSA stanno sostituendo le classiche varietà acquisite in ospedale – un andamento che suggerisce che i ceppi più recenti possono essere più resistenti.

La resistenza di *S. aureus* alla meticillina è determinata dal gene *mecA*, che codifica per la resistenza a tutti i farmaci β-lattamici. Sono stati descritti almeno cinque tipi di *Staphylococcal chromosomal cassette* mec (*SCCmec*). La varietà tipica acquisita in ospedale solitamente ha il tipo II o III, mentre la CA-MRSA ha un elemento del tipo IV SCC*mec*. Gli isolati di CA-MRSA tendono a essere meno resistenti dei ceppi più vecchi acquisiti in ospedale e sono spesso suscettibili a TMP-SMX, a clindamicina e a tetraciclina in aggiunta a vancomicina e a linezolid. Tuttavia, le varietà CA-MRSA possono anche trasportare geni per superantigeni, come le enterotossine B e C la leucocidina Panteon-Valentine, una citossina che può creare pori citolitici nei neutrofili polimorfonucleari, nei monociti e nei macrofagi.

Bacilli Gram-negativi Una discussione dettagliata sulla resistenza dei bacilli Gram-negativi va oltre gli intenti di questo capitolo (vedi Cap. 143). La resistenza al fluorochinolone tra gli isolati di *Escherichia coli* da comunità sembra essere in crescita. *Enterobacter* spp. è tipicamente resistente alle cefalosporine; i farmaci di scelta contro questi batteri sono i fluorochinoloni e i carbapenemi. Allo stesso modo, quando le infezioni dovute a batteri che producono β-lattame ad ampio-spettro sono documentate o sospettate, dovrebbe essere utilizzato un fluorochinolone o un carbapeneme; queste varietà MDR hanno più probabilità di essere coinvolte nella HCAP.

TRATTAMENTO ANTIBIOTICO INIZIALE

Poiché il medico raramente conosce l'eziologia della CAP all'inizio del trattamento, la terapia iniziale è solitamente empirica e viene stabilita per coprire i patogeni più probabili (**Tab. 251-4**). In tutti i casi, un trattamento antibiotico dovrebbe essere iniziato il più rapidamente possibile.

Le linee guida per il trattamento della CAP negli Stati Uniti (riassunte nella Tab. 251-4) rappresentano delle decisioni congiunte provenienti dalla Infectious Diseases Society of America (IDSA) e dall'American Thoracic Society (ATS); le linee guida canadesi derivano dalla Canadian Infectious Disease Society e dalla Canadian Thoracic Society. In queste linee guida viene sempre indicata una copertura per lo pneumococco e per i patogeni atipici. Di contro, le linee guida di alcuni Paesi europei non sempre includono una copertura per gli atipici basandosi sui dati epidemiologici locali. L'approccio statunitense – canadese è supportato da dati retrospettivi di quasi 13 000 pazienti >65 anni di età. La copertura dei patogeni atipici fornita da un macrolide o da un fluorochinolone è stata associata a una riduzione significativa dei tassi di mortalità confrontati con quelli con una copertura soltanto con β-lattamico.

TABELLA 251-4 TRATTAMENTO ANTIBIOTICO EMPIRICO DELLA POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITÀ

Pazienti ambulatoriali

Precedentemente in salute e senza avere assunto alcun antibiotico nei 3 mesi precedenti
- Un macrolide [claritromicina (500 mg per os due volte al giorno) o azitromicina (500 mg per os una volta al giorno, dopo 250 mg una volta al giorno)] ***o***
- Doxiciclina (100 mg per os due volte al giorno)

Comorbilità o antibiotici negli ultimi 3 mesi: selezionare un'alternativa da una classe differente
- Un fluorochinolone respiratorio [moxifloxacina (400 mg per os una volta al giorno), gemifloxacina (320 mg per os una volta al giorno), levoflaxicina (750 mg per os una volta al giorno)] ***o***
- Un β-lattamico [preferibilmente: un'alta dose di amoxicillina (1 g tre volte al giorno) o amoxicillina/clavulanato (2 g due volte al giorno); alternative: ceftriaxone (1-2 g ev una volta al giorno), cefpodoxime (200 mg per os due volte al giorno), cefuroxime (500 mg per os due volte al giorno) *più* un macrolide[a]

Nelle regioni con un'alta percentuale di resistenza macrolide pneumococcica[b] "di alto livello", considerare le alternative elencate sotto per i pazienti con comorbilità

Pazienti ospedalizzati non-UTI
- Un fluorochinolone respiratorio [moxifloxacina (400 mg per os o ev una volta al giorno)], gemifloxacina (320 mg per os una volta al giorno), levofloxacina (750 mg per os o ev una volta al giorno)
- Un β-lattamico[c] [cefotaxime (1-2 g ev ogni otto ore), ceftriaxone (1-2 giorni ev una volta al giorno), ampicillina (1-2 giorni ev ogni 4-6 ore), ertapenem (1 g ev una volta al giorno nei pazienti selezionati)] ***più*** un macrolide[d] [claritromicina orale o azitromicina (come elencato sopra per pazienti precedentemente in salute) o azitromicina ev (1 g una volta al giorno, poi 500 mg una volta al giorno)]

Pazienti opedalizzati UTI
- Un β-lattamico[e] e [cefotaxime (1-2 g ev ogni 8 ore), ceftriaxone (2 g una volta al giorno), ampicillina-sulbactam (2 g ev ogni 8 ore)] ***più***
- Azitromicina o un fluorochinolone (come elencato sopra per i pazienti opedalizzati non-UTI)

Problemi speciali

Se rischio *Pseudomonas*
- Un antipneumococcico, β-lattamico antipseudomonas [piperallicina/tazobactam (4,5 g ev ogni 6 ore, cefepime (1-2 g ev ogni 12 ore), imipenem (500 mg ev ogni 6 ore), meropeneme (1 g ev ogni 8 ore)] *più* o ciprofloxacina (400 mg ev ogni 12 ore), o levofloxacina (750 mg ev una volta al giorno)
- Il suddetto β-lattamico più un aminoglicoside [amikacina (15 mg/kg una volta al giorno) o tobramicina (1,7 mg/kg una volta al giorno) e azitromicina]
- Il suddetto β-lattamico[f] *più* un aminoglicoside *più* un fluorochinolone antipneumococcico

Se rischio CA-MRSA
- Aggiungere linezolid (600 mg ev ogni 12 ore) o vancomicina (1 g ev ogni 12 ore)

Nota: CA-MRSA, *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente acquisito in comunità; UTI, reparto di terapia intensiva.

[a] Doxiciclina (100 mg per os due volte al giorno) è un'alternativa al macrolide.

[b] MIC >16 μg/ml nel 25% degli isolati.

[c] Un fluorochinolone respiratorio dovrebbe essere utilizzato per i pazienti allergici alla penicillina.

[d] Doxiciclina (100 mg ev ogni 12 ore) è un'alternativa al macrolide.

[e] Per i pazienti allergici alla penicillina, utilizzare un fluorochinolone respiratorio e aztreonam (2 g ev ogni 8 ore).

[f] Per i pazienti allergici alla penicillina sostituire aztreonam.

La terapia con un macrolide o un fluorochinolone nell'arco dei tre mesi precedenti è associata a una maggiore probabilità di infezione con ceppi di *S. pneumoniae* resistente al macrolide o al fluorochinolone. Per questo motivo dovrebbe essere impiegato un regime a base di fluorochinolone per i pazienti ai quali è stato di recente somministrato un macrolide e viceversa (Tab. 251-4). La telitromicina, un chetolide derivato dalla classe dei macrolidi, differisce da questi perché si lega più avidamente ai batteri e a due siti piuttosto che a uno. Questo farmaco è attivo contro gli pneumococchi resistenti alle penicilline, i macrolidi e i fluorochinoloni. Il suo ruolo futuro nella gestione della CAP nel paziente ambulatoriale dipenderà dalla valutazione della sua sicurezza da parte della Food and Drug Administration.

Una volta che gli agenti eziologici e le suscettibilità sono noti, la terapia può essere variata per mirare a specifici patogeni. Tuttavia, questa decisione non è sempre semplice. Se le emocolture danno come risultato uno *S. pneumoniae* sensibile alla penicillina dopo due giorni di trattamento con un macrolide più un β lattamico o un fluorochinolone, la terapia dovrebbe essere sostituita con la penicillina? La sola penicillina non sarebbe efficace nel po-

tenziale 15% dei casi con co-infezione da patogeni atipici. Non esiste un approccio standard. Alcuni esperti argomenterebbero che la copertura pneumococcica derivata da una sostituzione con la penicillina è adeguata, mentre altri opterebbero per una copertura continuata sia dello pneumococco sia dei patogeni atipici. Un compromesso sarebbe quello di continuare la copertura per gli atipici o con un macrolide o con un fluorochinolone per pochi giorni in più e poi completare il ciclo del trattamento soltanto con penicillina. In ogni caso, devono essere presi in considerazione la specificità di ogni singolo paziente e i fattori di rischio.

Anche la gestione della polmonite pneumococcica batterica è controversa. I dati di studi non randomizzati suggeriscono che la terapia di combinazione (per es., con un macrolide e un β-lattamico) è associata a un tasso di mortalità inferiore rispetto alla monoterapia, soprattutto nei pazienti gravemente malati. La ragione esatta di questo fenomeno è sconosciuta, ma le spiegazioni includono una possibile co-infezione da atipici o effetti immunomodulatori dei macrolidi.

Per i pazienti con CAP ammessi all'UTI, il rischio di infezione da *P. aeruginosa* o CA-MRSA è maggiore e dovrebbe essere presa in considerazione la copertura quando un paziente ha fattori di rischio o una colorazione di Gram sospetta per quei patogeni (Tab. 251-4). I maggiori fattori di rischio per l'infezione da *P. aeruginosa* sono le malattie strutturali del polmone (per es., la bronchiettasia) e il recente trattamento con antibiotici o glucocorticoidi. Se vi è un sospetto di infezione CA-MRSA, sarebbe necessario aggiungere al regime empirico iniziale linezolid o vancomicina.

Anche se i pazienti ospedalizzati hanno ricevuto un trattamento iniziale del IV tipo, alcuni farmaci – in particolare i fluorochinoloni – vengono assorbiti molto bene e possono essere somministrati oralmente sin dall'inizio ai pazienti selezionati. Con i pazienti inizialmente curati con il trattamento IV, è appropriato un passaggio a un trattamento orale se il paziente può ingerire e assorbire i farmaci, è emodinamicamente stabile e mostra un miglioramento clinico.

La durata del trattamento per la CAP ha recentemente generato notevole interesse. I pazienti venivano solitamente trattati per 10-14 giorni, ma i recenti studi con il fluorochinolone e con la telitromicina suggeriscono che un ciclo di 5 giorni è sufficiente per CAP non complicate. Un ciclo più lungo viene richiesto per pazienti con batteriemia, infezione metastatica, o infezione con patogeni particolarmente virulenti, come *P. aeruginosa* o CA-MRSA. Dovrebbe anche essere presa in considerazione una terapia a lungo termine se il trattamento iniziale risulta inefficace e nella maggior parte dei casi di CAP grave. I dati degli studi con azitromicina, che suggeriscono 3-5 giorni di trattamento per i pazienti ambulatoriali con CAP, non possono essere estrapolati ad altri farmaci a causa della vita media estremamente lunga dell'azitromicina.

I pazienti possono essere dimessi dall'ospedale non appena clinicamente stabili e in assenza di problemi clinici attivi che richiedono continue cure ospedaliere. Il luogo in cui si risiede dopo la dimissione (in una casa di cura, a domicilio con la famiglia, a domicilio da soli) è una valutazione importante, soprattutto per i pazienti anziani.

CONSIDERAZIONI GENERALI Nella discussione relativa alla CAP o alla HAP, oltre a un'adeguata terapia antimicrobica, è importante tenere in considerazione alcune questioni di carattere generale. Adeguata idratazione, ossigenoterapia per ipossemia e ventilazione assistita sono critici per il successo della terapia. I pazienti con CAP grave che rimangono ipotesi nonostante il ripristino di liquidi possono avere insufficienza surrenale e possono rispondere al trattamento con glucocorticoide. La terapia immunomodulatoria nella forma della drotrecogina alfa (attivata) dovrebbe essere presa in considerazione per i pazienti con CAP con persistente shock settico e punteggio APACHE II ≥25, in particolar modo se l'infezione è causata da *S. pneumoniae*.

Assenza di miglioramento I pazienti che rispondono lentamente alla terapia dovrebbero essere rivalutati a circa 3 giorni (prima se la loro condizione sta peggiorando piuttosto che semplicemente non migliorando) e si dovrebbero considerare diversi scenari: 1) si tratta di una condizione non-infettiva? 2) si tratta di un'infezione, si sta agendo nei confronti del patogeno resposabile? 3) si tratta di una superinfezione con un patogeno nosocomiale? Numerose condizioni non infettive possono imitare la polmonite, incluso edema polmonare, embolia polmonare, carcinoma polmonare, radiazione e polmonite da ipersensibilità e malattia del tessuto connettivo che coinvolge i polmoni. Se il paziente ha la CAP e il trattamento è mirato al patogeno corretto, la mancanza di risposta può essere spiegata in diversi modi. Il patogeno può essere resistente al farmaco selezionato o un elemento misconosciuto (per es., ascesso polmonare o empiema) può bloccare l'accesso degli antibiotici al patogeno. In alternativa, il paziente potrebbe assumere il farmaco sbagliato o il farmaco corretto a una dose o a una frequenza di somministrazione errate. È anche possibile che la CAP sia la corretta diagnosi, ma che un patogeno differente (per es., *M. tuberculosis* o un fungo) sia la causa. Inoltre, le superinfezioni nosocomiali – sia polmonari sia extrapolmonari – sono possibili spiegazioni della persistenza. In tutti i casi di ritardo della risposta o di deterioramento della condizione, il paziente deve essere attentamente rivalutato e studi appropriati devono essere condotti in proposito. Questi studi possono includere diverse procedure come la TC e la broncoscopia.

Complicazioni Come in altre infezioni gravi, alcune complicazioni della CAP grave includono insufficienza respiratoria, shock e insufficienza multiorgano, diatesi emorragica ed esacerbazione delle malattie coesistenti. Tre condizioni particolarmente degne di nota sono: infezione metastatica, ascesso al polmone e versamenti pleurici complicati. L'infezione metastatica (per es., l'ascesso al cervello o l'endocardite), anche se inusuale, merita immediata attenzione da parte del medico, con una gestione dettagliata e un trattamento adeguato. L'ascesso polmonare può verificarsi in associazione con aspirazione o in associazione a infezione causata da un singolo patogeno della CAP, come la CA-MRSA, lo *P. aeruginosa* o raramente lo *S. pneumoniae*. La polmonite da aspirazione è tipicamente un'infezione polimicrobica mista che coinvolge sia gli aerobi sia gli anaerobi. Nell'uno o nell'altro caso, dovrebbe essere stabilito il drenaggio e dovrebbero essere somministrati gli antibiotici che coprono i patogeni noti o sospetti. Un versamento pleurico significativo dovrebbe essere esaminato per intenti sia diagnostici sia terapeutici. Se il liquido ha un pH <7, un livello di glucosio <2,2 mmol/l e una concentrazione di lattato deidrogenasi >1000 UI/l o se i batteri sono evidenti o posti in coltura, il liquido dovrebbe essere drenato; solitamente è necessario un drenaggio toracico.

Follow-up Febbre e leucocitosi solitamente si risolvono nell'arco di 2-4 giorni, rispettivamente; in altri casi i pazienti con la CAP sono in buone condizioni generali, ma i reperti obiettivi possono persistere più a lungo. Le anomalie radiografiche al torace si risolvono più lentamente e possono richiedere 4-12 settimane per scomparire, con una velocità di scomparsa che dipende dall'età del paziente e dalla malattia polmonare sottostante. Per un paziente la cui condizione sta migliorando e che (se ospedalizzato) è stato dimesso, un follow-up radiografico può essere fatto a distanza di circa 4-6 settimane. Se viene documentata una ricaduta o recidiva, in particolar modo nello stesso segmento di polmone, deve essere presa in considerazione la possibilità di una neoplasia sottostante.

PROGNOSI

La prognosi della CAP dipende dall'età del paziente, dalle comorbilità e dalla sede in cui il trattamento è effettuato (paziente ospedalizzato o ambulatoriale). I pazienti giovani senza comorbilità rispondono bene alle cure e solitamente si riprendono del tutto dopo circa 2 settimane. I pazienti di età maggiore e quelli con comorbilità possono necessitare di diverse settimane in più di ricovero. La percentuale totale di mortalità per il gruppo di pazienti ambulatoriali è <1%. Per i pazienti che necessitano di ospedalizzazione, la percentuale totale di mortalità è stimata al 10%, con circa il 50% di morti direttamente attribuibili alla polmonite.

PREVENZIONE

La misura preventiva maggiore è la vaccinazione. Le raccomandazioni dell'Advisory Committee on Immunization Practices dovrebbero essere seguite per i vaccini dell'influenza e dello pneumococco. In caso di attacco di influenza, i pazienti non protetti a rischio di complicazioni dovrebbero essere immediatamente vaccinati e sottoposti a chemioprofilassi con oseltamivir o zanamivir per 2 settimane – finché i livelli degli anticorpi indotti dal vaccino sono sufficientemente elevati. A causa di un aumento del rischio di infezione da pneumococco, anche tra i pazienti senza malattia polmonare ostruttiva i fumatori dovrebbero essere fortemente incoraggiati a smettere di fumare.

POLMONITE ASSOCIATA ALL'AMBIENTE SANITARIO (HCAP)

POLMONITE ASSOCIATA AI VENTILATORI (VAP)

La maggior parte delle ricerche sulla VAP si è concentrata sulla malattia in ambiente ospedaliero. A ogni modo, le informazioni e i principi basati su questa ricerca possono essere applicati anche alla HCAP non associata all'utilizzo del ventilatore. Il principale razionale per la nuova definizione di *HCAP* è che i patogeni e le strategie di trattamento sono più simili a quelli della HAP piuttosto che a quelli della semplice CAP. La differenza maggiore tra VAP e HCAP/HAP – e la principale somiglianza tra VAP e CAP – è il ritorno alla dipendenza dall'espettorato per una diagnosi microbiologica, che è ulteriormente complicata dalla frequente colonizzazione di patogeni tra i pazienti in ospedale o altri ambienti associati alle cure sanitarie.

Eziologia I potenziali agenti eziologici della VAP includono patogeni batterici sia non-MDR sia MDR (Tab. 251-5). Il gruppo non-MDR è quasi identico ai patogeni trovati nella CAP (Tab. 251-2); non è affatto sorprendente il fatto che tali patogeni predominano se la VAP si sviluppa nei primi 5-7 giorni di ricovero in ospedale. A ogni modo, se i pazienti hanno altri fattori di rischio per la HCAP, anche i patogeni MDR sono da tenere in considerazione durante i primi giorni di ricovero. La relativa frequenza dei patogeni MDR individuali può variare significativamente da ospedale a ospedale e anche tra diversi reparti di terapia intensiva all'interno della stes-

TABELLA 251-5 CAUSE MICROBIOLOGICHE DELLA POLMONITE ASSOCIATA AL VENTILATORE

Patogeni non-MDR	Patogeni MDR
Streptococcus pneumoniae	*Pseudomonas aeruginosa*
Altro *Streptococcus* spp.	MRSA
Haemophilus influenzae	*Acinetobacter* spp.
MSSA	Enterobacteriaceae antibiotico-resistente
Enterobacteriaceae antibiotico-sensibili	*Enterobacter* spp.
Escherichia coli	Varietà ESBL-positive
Klebsiella pneumoniae	*Klebsiella* spp.
Proteus spp.	*Legionella pneumophila*
Enterobacter spp.	*Burkholderia cepacia*
Serratia marcescens	*Aspergillus* spp.

Nota: ESBL, β-lattamasi ad ampio spettro; MDR, resistente multifarmaco; MRSA, *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente; MSSA, *S. aureus* sensibile alla meticillina.

sa istituzione. Molti ospedali hanno problemi con *P. aeruginosa* e MRSA, ma altri patogeni MRSA sono spesso specifici per un singolo istituto.

I patogeni fungini e virali meno comunemente causano la VAP, mentre più frequentemente colpiscono gravemente i pazienti immunocompromessi. Raramente i virus da comunità causano miniepidemie, solitamente quando vengono introdotti da lavoratori malati provenienti dall'ambito sanitario.

Epidemiologia La polmonite è una complicanza comune tra i pazienti che necessitano di ventilazione meccanica. Le stime di prevalenza variano tra 6 e 52 casi per 100 pazienti, in base alla popolazione studiata. Per ogni singolo giorno trascorso in UTI, una media del 10% dei pazienti contrarrà la polmonite – la VAP nella stragrande maggioranza dei casi. La frequenza della diagnosi non è stabile, ma varia con la durata della ventilazione meccanica, con i rapporti di rischio più alti nei primi 5 giorni e un plateau nei casi addizionali (1% al giorno) dopo circa 2 settimane. Tuttavia, la percentuale cumulativa tra i pazienti che rimangono ventilati per 30 giorni è del 70%. Queste percentuali spesso non riflettono la ricorrenza della VAP nello stesso paziente. Una volta che il paziente ventilato viene trasferito in una struttura in cui riceve assistenza continua o a domicilio, l'incidenza della polmonite crolla significativamente, soprattutto in assenza di altri fattori di rischio per la polmonite.

Tre fattori sono critici nella patogenesi della VAP: la colonizzazione della faringe da microrganismi patogeni, l'aspirazione di questi microrganismi dall'orofaringe al tratto respiratorio inferiore e la compromissione dei normali meccanismi di difesa dell'ospite. La maggior parte dei fattori di rischio e le corrispondenti strategie di prevenzione riguardano ciascuno di questi fattori (Tab. 251-6).

Il fattore di rischio più ovvio è il catetere endotracheale (TE), che aggira i normali fattori meccanici che prevengono l'aspirazione. Mentre la presenza di un TE permette di prevenire l'aspirazione di grossi volumi, la microaspirazione è in realtà accentuata dalle secrezioni risucchiate. Il TE e la concomitante necessità di aspirazione possono danneggiare la mucosa tracheale, facilitando in questo modo la colonizzazione tracheale. Inoltre, i batteri patogeni possono formare un biofilm di glicocalice sulla superficie del TE che li protegge sia dagli antibiotici sia dalle difese dell'ospite. I batteri possono inoltre essere rimossi durante l'aspirazione e possono rinoculare la trachea, o piccoli frammenti di glicocalice possono embolizzare le vie aeree distali, trasportando con sé i batteri.

In un'alta percentuale di pazienti criticamente malati, la normale flora orofaringea è sostituita da microrganismi patogeni. I più importanti fattori di rischio sono: pressione della selezione antibiotica, infezione crociata da altri pazienti infetti/colonizzati, apparecchiature infette e malnutrizione.

In che modo le difese del tratto respiratorio inferiore vengano sopraffatte rimane poco chiaro. Quasi tutti i pazienti intubati fanno esperienza della microaspirazione e sono almeno transitoriamente colonizzati con batteri patogeni. Tuttavia, soltanto un terzo circa dei pazienti colonizzati sviluppa la VAP. I pazienti gravemente malati con sepsi e trauma sembrano entrare in uno stato di immunoparalisi per diversi giorni dopo il loro ingresso in UTI – un periodo che corrisponde al rischio maggiore di sviluppo della VAP. Il meccanismo di questa immunosoppressione non è chiaro, anche se sono stati suggeriti diversi fattori. L'iperglicemia colpisce la funzione neutrofila e recenti studi suggeriscono che mantenere la glicemia entro la norma con insulina esogena può apportare degli effetti benefici, inclusa una diminuzione del rischio di infezione. Anche frequenti trasfusioni, soprattutto di globuli rossi privi di leucociti, possono agire positivamente sulla risposta immune.

TABELLA 251-6 MECCANISMI PATOGENETICI E CORRISPONDENTI STRATEGIE DI PREVENZIONE PER LA POLMONITE ASSOCIATA AI VENTILATORI

Meccanismi patogenetici	Strategia di prevenzione
Colonizzazione orofaringea con batteri patogeni	
Eliminazione della flora normale	Evitare cicli prolungati di antibiotici
Aspirazione orofaringea di ampio volume durante il periodo dell'intubazione	Brevi cicli di antibiotici profilattici per pazienti comatosi[a]
Reflusso gastroesofageo	Nutrizione enterale postpilorica[b]; evitare alti residui gastrici, agenti procinetici
Sovracrescita di batteri nello stomaco	Evitare sanguinamento gastrointestinale dovuto ad agenti profilattici che fanno aumentare il pH[b]; gastrico; decontaminazione selettiva del tratto digestivo con antibiotici non assorbibili[b]
Infezione crociata da altri pazienti colonizzati	Lavare le mani soprattutto con prodotti per le mani a base di alcool; sensibilizzazione al controllo dell'infezione[a]; isolamento; adeguata pulizia delle attrezzature riutilizzabili
Aspirazione di ampi volumi	Intubazione endotracheale; evitare l'assunzione di sedativi; decompressione dell'ostruzione del piccolo intestino
Microaspirazione attorno al tubo endotracheale	
Intubazione endotracheale	Ventilazione non invasiva[a]
Durata di ventilazione prolungata	Risveglio quotidiano dalla sedazione[a], protocolli di svezzamento[a]
Alterazione della deglutizione	Tracheotomia percutanea precoce[a]
Secrezioni concentrate sul tubo endotracheale	Schienale del letto sollevato[a], continue aspirazioni di secrezioni subglottiche con tubo endotracheale specializzato[a]; evitare la reintubazione; minimizzazione della sedazione e del trasporto del paziente
Difese dell'ospite alterate nel tratto respiratorio inferiore	Stretto controllo glicemico[a]; abbassamento della soglia di trasfusione dell'emoglobina; formula di nutrizione entrale specializzata

[a] Strategie che si sono dimostrate efficaci almeno in uno studio randomizzato controllato.
[b] Strategie con studi randomizzati negativi o risultati conflittuali.

Manifestazioni cliniche Le manifestazioni cliniche della VAP sono generalmente le stesse di tutte le altre forme di polmonite: febbre, leucocitosi, aumento delle secrezioni respiratorie e consolidamento polmonare all'esame obiettivo, insieme a nuovi o mutati infiltrati radiografici. La frequenza di radiografie anomale al torace prima dell'insorgenza della polmonite nei pazienti intubati e le limitazioni delle tecniche radiografiche portatili rendono più difficile l'interpretazione delle radiografie rispetto a quelle dei pazienti che non sono intubati. Altre caratteristiche cliniche possono includere tachipnea, tachicardia, peggioramento dell'ossigenazione e aumento della ventilazione minima.

Diagnosi Una singola serie di criteri non consente di diagnosticare correttamente la polmonite in pazienti ventilati. L'incapacità a identificare tali pazienti compromette gli sforzi compiuti per prevenire e trattare la VAP e richiama anche in causa la questione delle stime dell'impatto della VAP sui tassi di mortalità.

L'applicazione di criteri clinici esita in una consistente sovradiagnosi di VAP, soprattutto a causa dei tre risultati più comuni dei pazienti a rischio: 1) colonizzazione della trachea con batteri patogeni in pazienti con TE, 2) multiple cause alternative di infiltrati radiografici in pazienti ventilati meccanicamente, 3) alta frequenza di altre fonti di febbre in paziente criticamente malati. La diagnosi differenziale della VAP include un numero di entità, come edema polmonare atipico, contusione polmonare e/o emorragia, polmonite da ipersensibilità, ARDS, embolia polmonare. I risultati clinici nei pazienti ventilati con febbre e/o leucocitosi possono avere cause alternative, incluse diarrea associata all'assunzione di antibiotici, sinusite, infezione del tratto urinario, pancreatite e febbre da farmaco. Vengono spesso documentate delle condizioni che mimano la polmonite nei pazienti in cui la VAP è stata esclusa attraverso accurate tecniche diagnostiche. La maggior parte di queste diagnosi alternative non richiede trattamento antibiotico; richiede antibiotici diversi da quelli utilizzati per trattare la VAP; o ri-

chiede un ulteriore intervento come drenaggio chirurgico o rimozione del catetere per una gestione ottimale.

Tale dilemma sulla diagnosi ha portato a discussioni e controversie. Il dubbio maggiore è se un approccio del tipo quantitativo-colturale come mezzo per eliminare le diagnosi cliniche falso-positive sia superiore all'approccio clinico valorizzato dai principi appresi dagli studi quantitativo-colturali. Le recenti linee guida IDSA/ATS per la HCAP suggeriscono che entrambi gli approcci sono clinicamente validi.

APPROCCIO QUANTITATIVO-COLTURALE L'essenza dell'approccio quantitativo-colturale è di discriminare tra colonizzazione e vera infezione determinando la crescita batterica. Maggiormente il campione diagnostico è distale nell'albero respiratorio, più specifici sono i risultati e quindi più bassa è la soglia di crescita necessaria per diagnosticare la polmonite ed escludere la colonizzazione. Per esempio, un quantitativo di aspirato endotracheale produce dei campioni prossimali e la soglia diagnostica è 10^6 cfu/ml. Il metodo con spazzole protette, di contro, ottiene campioni distali e ha una soglia di 10^3 cfu/ml. Al contrario, la sensibilità diminuisce man mano che vengono ottenute secrezioni maggiori soprattutto quando raccolte alla cieca (per es., attraverso una tecnica diversa dalla broncoscopia). Test aggiuntivi che possono aumentare le probabilità diagnostiche includono la colorazione di Gram, le conte differenziali delle cellule e la rilevazione di elevati livelli locali di proteine in risposta all'infezione.

Diversi studi hanno condotto un confronto tra coorti di pazienti gestiti attraverso vari metodi quantitativo-colturali. Sebbene questi studi documentassero problemi di relativa sensibilità e specificità, i risultati non erano significativamente differenti per i vari gruppi di pazienti. Le linee guida IDSA/ATS hanno suggerito che tutti questi metodi sono adeguati e che la scelta dipende dalla disponibilità e dalle competenze locali.

Il tallone di Achille dell'approccio quantitativo è l'effetto della terapia antibiotica. Con microrganismi sensibili, una singola dose antibiotica può ridurre le conte della colonia sotto la soglia diagnostica. Le variazioni recenti nella terapia antibiotica sono le più significative. Dopo ≥3 giorni di terapia antibiotica consistente per un'altra infezione precedente il sospetto di polmonite, l'accuratezza dei test diagnostici non viene inficiata. Di contro, le conte della colonia al di sopra della soglia diagnostica durante la terapia antibiotica suggeriscono che gli attuali antibiotici sono inefficaci. Anche una risposta normale dell'ospite può essere sufficiente per ridurre le conte quantitativo-colturali al di sotto della soglia diagnostica al momento della raccolta dei campioni. In breve, una competenza nelle tecniche quantitative-colturali è cruciale, con un campione ottenuto non appena sorge il sospetto di polmonite e prima che la terapia antibiotica venga iniziata o modificata.

In uno studio comparativo tra l'approccio clinico e quello quantitativo, l'utilizzo di colture quantitative dava come risultato un uso notevolmente inferiore di antibiotici a distanza di 14 giorni dall'arruolamento nello studio e tassi inferiori di mortalità e di mortalità corretti per severità di malattia a 28 giorni. Inoltre, venivano trovati più sedi alternativi di infezione nei pazienti randomizzati per la strategia quantitativo-colturale. Un aspetto critico di questo studio era che il trattamento antibiotico era iniziato soltanto nei pazienti il cui campione respiratorio sottoposto a colorazione di Gram era positivo o chi mostrava segni di instabilità emodinamica. Meno della metà dei pazienti nel gruppo della broncoscopia era trattato per la polmonite e soltanto di un terzo i microrganismi venivano posti in coltura.

APPROCCIO CLINICO La mancanza di specificità di una diagnosi clinica della VAP ha portato a degli sforzi per migliorare i criteri diagnostici. Il Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) è stato sviluppato dando peso ai vari criteri clinici solitamente impiegati per la diagnosi della VAP (Tab. 251-7). L'utilizzo del CPIS permette la selezione di pazienti a basso rischio che possono avere bisogno soltanto di un breve ciclo di terapia antibiotica o di nessun trattamento. Inoltre, gli studi hanno dimostrato che l'assenza di batteri negli aspirati endotracheali sottoposti a colorazione di Gram rende la polmonite una causa improbabile di febbre o di infiltrati polmonari. Questi risultati, insieme alla maggiore consapevolezza delle diagnosi alternative possibili nei pazienti con VAP sospetta, possono prevenire un trattamento inadeguato per questa malattia. Inoltre, i dati mostrano che l'assenza di un patogeno MDR nelle colture dell'aspirato tracheale elimina il bisogno di copertura MDR quando la terapia antibiotica è ristretta. Poiché le spiegazioni più probabili per il beneficio sulla mortalità dell'esame quantitativo colturale broncoscopico sono la diminuita pressione di selezione antibiotica (che riduce il rischio di successiva infezione con i patogeni MDR) e l'identificazione di fonti alternative di infezione, un approccio diagnostico clinico che incorpora tali principi può esitare in risultati analoghi.

TABELLA 251-7 PUNTEGGIO CLINICO PER INFEZIONE POLMONARE (CPIS)

Criterio	Punteggio
Febbre (°C)	
≥38,5 ma ≤38,9	1
>39 o <36	2
Leucocitosi	
<4000 o >11 000/μl	1
Bande >50%	1 (addizionale)
Ossigenazione (mmHg)	
Pa_{O2}/FI_{O2} <250 e assenza di ARDS	2
Radiografia al torace	
Infiltrato localizzato	2
Infiltrato compatto o diffuso	1
Progressione dell'infiltrato (assenza di ARDS o CHF)	2
Aspirato tracheale	
Crescita moderata o elevata	1
Stessa morfologia alla colorazione di Gram	1 (addizionale)
Punteggio massimo[a]	12

[a] La progressione dell'infiltrato non è nota e i risultati della coltura dell'aspirato tracheale sono spesso non disponibili al momento della diagnosi originale; così il punteggio massimo è inizialmente 8-10.
Nota: ARDS, sindrome da distress respiratorio acuto; CHF, insufficienza cardiaca congestizia.

T POLMONITE ASSOCIATA AI VENTILATORI

Molti studi hanno dimostrato tassi di mortalità più alti con terapie antibiotiche empiriche inappropriate. La chiave per una gestione antibiotica adeguata della VAP è un apprezzamento dei quadri di resistenza dei patogeni più probabili in ciascun paziente.

RESISTENZA Qualora non sussista rischio di infezione con patogeni MDR (Tab. 251-1), la VAP potrebbe essere trattata con gli stessi antibiotici utilizzati per la CAP grave. Tuttavia, la pressione della selezione antibiotica porta al frequente coinvolgimento dei patogeni MDR selezionando o isolati farmacoresistenti di comuni patogeni (MRSA ed enterobacteriaceae ESBL positivi) o per patogeni intrinsecamente resistenti (*P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp.). Un uso frequente di farmaci β-lattamici, soprattutto cefalosporine, sembra essere il maggiore fattore di rischio per infezione con varietà positive alla MRSA e all'ESBL.

P. aeruginosa ha dimostrato la capacità di sviluppare resistenza verso tutti gli antibiotici utilizzati ordinariamente. Sfortunatamente, anche se inizialmente sensibili, gli isolati di *P. aeruginosa* hanno anche mostrato una propensione a sviluppare resistenza durante il trattamento. Occasionalmente, la derepressione dei geni di resistenza può essere la causa della selezione di cloni resistenti all'interno di un ampio inoculo batterico associato alla maggior parte delle polmoniti. *Acinetobacter, Strenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia* sono intrinsecamente resistenti a molti dei regimi antibiotici empirici elencati nella **tabella 251-8**. La VAP causata da questi patogeni emerge du-

TABELLA 251-8 TRATTAMENTO ANTIBIOTICO EMPIRICO DELLA POLMONITE ASSOCIATA ALL'AMBIENTE SANITARIO

Pazienti senza fattori di rischio per patogeni MDR

Ceftriaxone (2 g ev ogni 24 ore) ***o***
Moxifloxacina (400 mg ev ogni 24 ore), ciprofloxacina (400 mg ev ogni 8 ore), o levofloxacina (750 mg ev ogni 24 ore) ***o***
Ampicillina/sulbactam (3 g ev ogni 6 ore) ***o***
Ertapenem (1 g ev ogni 24 ore)

Pazienti con fattori di rischio per patogeni con MDR

1. Un β-lattamico:
Ceftazidime (2 g ev ogni 8 ore) o cefepime (2g ev ogni 8-12 ore) ***o***
Piperacillina/tazobactam (4,5 g ev ogni 6 ore), imipenem (500 mg ev ogni 6 ore o 1 g ev ogni 8 ore), o meropenem (1 g ev ogni 8 ore) ***più***
2. Un secondo agente attivo contro i patogeni batterici Gram-negativi:
Gentamicina o tobramicina (7 mg/kg ev ogni 24 ore) o amitacina (20 mg/kg ev ogni 24 ore) ***o***
Ciprofloxacina (400 mg ev ogni 8 ore) o levofloxacina (750 mg ev ogni 24 ore) ***più***
3. Un agente attivo contro i patogeni batterici Gram-positivi:
Linezolid (600 mg ev ogni 12 ore) ***o***
Vancomicina (15 mg/kg, fino a 1 g ev, ogni 12 ore)

Nota: MDR, resistente-multifarmaco.

rante il trattamento di altre infezioni e la resistenza è sempre evidente alla diagnosi iniziale.

TERAPIA EMPIRICA Le opzioni raccomandate per la terapia empirica sono elencate nella tabella 251-8. Il trattamento dovrebbe essere iniziato una volta che sono stati ottenuti i campioni diagnostici. Il fattore maggiore nella selezione degli agenti è la presenza di fattori di rischio per patogeni MDR. La scelta tra le varie opzioni elencate dipende dai modelli locali di resistenza e dalla precedente esposizione antibiotica del paziente.

La maggior parte dei pazienti *senza* fattori di rischio per infezione da MDR può essere trattata con un singolo agente. La differenza maggiore dalla CAP è l'incidenza marcatamente inferiore dei patogeni atipici nella VAP; l'eccezione è rappresentata da *Legionella*, che può essere un patogeno nosocomiale, soprattutto quando ci sono deficienze dei rifornimenti di acqua potabile dell'ospedale.

La raccomandazione tipica per i pazienti *con* fattori di rischio per infezioni da MDR riguarda tre antibiotici: due diretti verso *P. aeruginosa* e uno verso MRSA. La scelta di un agente β-lattamico fornisce la più grande variabilità nella copertura, tuttavia l'impiego di agenti a spettro più ampio – un carbapenemico – rappresenta ancora una terapia iniziale inappropriata nel 10-15% dei casi.

TRATTAMENTO SPECIFICO Una volta che la diagnosi eziologica viene posta, la terapia empirica ad ampio spettro può essere modificata per essere rivolta specificatamente al patogeno noto. Per i pazienti con fattori di rischio di MDR, i regimi antibiotici possono essere ridotti a un singolo agente in più della metà dei casi e a una combinazione di due farmaci in più di un quarto. Soltanto una minoranza di casi richiede un'intero ciclo con tre farmaci. Una coltura negativa dell'aspirato tracheale o una crescita sotto la soglia per le colture quantitative, soprattutto se il campione era ottenuto prima dell'assunzione di antibiotici, suggerisce fortemente la sospensione degli antibiotici. L'identificazione di altre sedi sospette o confermate di infezione può richiedere il prosieguo della terapia antibiotica, ma la gamma dei patogeni (e le corrispondenti scelte antibiotiche) può essere differente da quelle per la VAP. Se il CPIS diminuisce nei primi tre giorni, bisognerebbe sospendere gli antibiotici dopo 8 giorni. Un ciclo di 8 giorni di terapia è efficace come un ciclo di 2 settimane ed è associato a un'emergenza meno frequente di ceppi antibioticoresistenti.

La controversia maggiore relativamente alla terapia specifica per la VAP riguarda il bisogno di continuare un trattamento di combinazione dell'infezione da *Pseudomonas*. Nessuno studio randomizzato controllato ha dimostrato i benefici della terapia di combinazione con un β-lattamico e un aminoglicoside, né le analisi di sottogruppi in altri studi hanno trovato un beneficio alla sopravvivenza con un regime di tal genere. Le alte percentuali inaccettabili di fallimenti clinici o morte per VAP causata da *P. aeruginosa*, nonostante la terapia di combinazione (vedi "Assenza di miglioramento" sotto) indicano che sono necessari regimi migliori – inclusi, forse, gli antibiotici assunti attraverso aerosol.

La VAP causata dalla MRSA è associata a una percentuale del 40% di insuccesso clinico quando trattata con vancomicina a una dose tradizionale. Una soluzione proposta è l'impiego di un trattamento individualizzato con una dose alta, ma il rapporto rischio/beneficio di questo approccio non è noto. Linezolid sembra essere più efficace della dose tradizionale di vancomicina soprattutto nei pazienti con insufficienza renale.

ASSENZA DI MIGLIORAMENTO Il fallimento del trattamento non è insolito nella VAP, soprattutto in quella causata da patogeni MDR. In aggiunta alla percentuale del 40% di fallimento per infezione MRSA trattata con vancomicina, la VAP dovuta a *Pseudomonas* ha una percentuale di fallimento del 50%, qualsiasi sia il regime. Le cause del fallimento clinico variano con i patogeni e gli antibiotici. Una terapia inadeguata può solitamente essere minimizzata dall'uso di un regime raccomandato a base di tre farmaci (Tab. 251-8). Tuttavia, l'emergenza della resistenza al β-lattamico durante la terapia è un problema importante, soprattutto nell'infezione con *Pseudomonas* ed *Enterobacter* spp. La VAP ricorrente causata dallo stesso patogeno è possibile perché il biofilm sul TE permette la reintroduzione dei microrganismi. A ogni modo, gli studi sulla VAP causata da *Pseudomonas* mostrano che circa la metà dei casi ricorrenti è causata da un nuovo ceppo. Livelli locali inadeguati di vancomicina sono la causa probabile di fallimento del trattamento della VAP dovuta a MRSA.

Il fallimento del trattamento è molto difficile da diagnosticare. Polmonite dovuta a una nuova superinfezione, presenza di infezione extrapolmonare e tossicità dei farmaci devono essere tenute in considerazione nella diagnosi differenziale del fallimento del trattamento. Un CPIS periodico sembra seguire l'andamento della risposta clinica in modo accurato, mentre colture quantitative ripetute possono chiarire la risposta microbiologica. Un valore di CPIS persistentemente elevato o crescente a partire da 3 giorni di terapia è probabile che indichi il fallimento. La componente più sensibile del CPIS è il miglioramento dell'ossigenazione.

COMPLICAZIONI Oltre alla morte, la complicazione maggiore della VAP è il prolungamento della ventilazione meccanica, con corrispondenti aumenti nella durata della permanenza presso l'UTI e in ospedale. Nella maggior parte degli studi, è comune una settimana in più di ventilazione meccanica a causa della VAP. La spesa ulteriore di questa complicazione giustifica gli sforzi costosi e aggressivi per la prevenzione.

In casi rari, alcuni tipi di polmonite necrotizzante (per es., quella causata da *P. aeruginosa*) causano un'emorragia polmonare significativa. Più frequentemente, infezioni necrotizzanti hanno come conseguenza complicazioni a lungo termine di bronchiectasie e cicatrizzazione polmonare che portano a polmoniti ricorrenti. Le complicanze a lungo termine della polmonite sono sottovalutate. La polmonite risulta in uno stato catabolico in un paziente già a rischio dal punto di vista nutrizionale. La perdita del tono muscolare e uno stato di debilitazione generale da un episodio di VAP spesso richiedono una riabilitazione prolungata e, negli anziani, comunemente causano una inabilità a tornare alla funzione indipendente e il bisogno di ricevere assistenza preso una casa di cura.

FOLLOW-UP Il miglioramento clinico, qualora si verifichi, è solitamente evidente nell'arco di 48-72 ore dall'inizio del trattamento antimicrobico. Poiché i risultati alla radiografia al torace spesso peggiorano all'inizio del trattamento, sono meno utili dei criteri clinici come indicatori della risposta clinica nella polmonite grave. Anche se non vi sono regole rigide e ben salde che governano la frequenza del follow-up della radiografia al torace nei pazienti gravemente affetti da polmonite, sembra adeguato valutare la risposta del paziente ogni pochi giorni. Quando il paziente migliora sostanzialmente, e si ristabilisce, non sono necessarie radiografie al torace per alcune settimane.

Prognosi La VAP è associata a una mortalità significativa. Sono stati riportati dei tassi crudi di mortalità del 50-70%, ma il reale problema è rappresentato dalla mortalità attribuibile. Molti pazienti con la VAP hanno malattie sottostanti che causerebbero un decesso anche se la VAP non sopraggiungesse. La mortalità attribuibile supera il 25% nello studio per coorti appaiate. I pazienti che sviluppavano la VAP avevano almeno il doppio delle probabilità di decesso rispetto a quelli che non la sviluppavano. Qualcuna delle variabili nei dati riportati è chiaramente correlata al tipo di paziente e all'UTI studiata. La VAP nei pazienti con trauma non è associata a una mortalità attribuibile, possibilmente perché molti dei pazienti erano in buone condizioni generali prima del trauma. Tuttavia, anche il patogeno causale svolge un ruolo importante. I patogeni MDR sono associati a mortalità attribuibili notevolmente più grandi dei patogeni non-MDR. La polmonite causata da alcuni patogeni (per es., *S. maltophilia*) è semplicemente un indice per un paziente il cui sistema immunitario è così compromesso che il decesso è quasi inevitabile.

Prevenzione (Tab. 251-6) A causa dell'importanza del TE come fattore di rischio per la VAP, l'intervento preventivo più importante è quello di evitare l'intubazione endotracheale o almeno di ridurre al minimo la sua durata. L'utilizzo riuscito di ventilazione non invasiva attraverso maschera nasale o facciale evita molti problemi associati ai TE. Anche le strategie che minimizzano la durata della ventilazione sono state altamente efficaci nel prevenire la VAP.

Purtroppo un compromesso nei rischi è qualche volta richiesto. I tentativi aggressivi di estubare precocemente possono avere come conseguenza una reintubazione, che pone un rischio per la VAP. Una continua e pesante somministrazione di sedativi aumenta il rischio, ma anche un'autoestubazione a causa di scarso utilizzo di sedativi è un rischio. Il compromesso è probabilmente meglio illustrato dalla terapia antibiotica. Una profilassi di un breve ciclo antibiotico può diminuire il rischio di VAP nei pazienti comatosi che richiedono intubazione e i dati suggeriscono che gli antibiotici diminuiscono le percentuali di VAP in generale. Tuttavia, il beneficio maggiore sembra essere una diminuzione dell'incidenza di insorgenza precoce della VAP che è solitamente causata dai microrganismi non-MDR meno patogeni. Di contro, i cicli prolungati di antibiotici aumentano in modo consistente il rischio di VAP causata da patogeni MDR più letali. Nonostante la sua virulenza e la associata mortalità, la VAP causata da *Pseudomonas* è rara tra i pazienti che non sono stati recentemente sottoposti a cure antibiotiche.

Un'altra strategia per evitare la VAP consiste nel minimizzare la quantità di microaspirazione concentrata intorno al TE cuffiato. Semplicemente sollevando la testa dal letto (30° in alto orizzontalmente, ma preferibilmente 45°) le percentuali di VAP diminuiscono. In particolar modo, TE modificati che consentono la rimozione delle secrezioni al di sopra della cuffia possono prevenire le VAP. Il rapporto rischio/beneficio del trasporto del paziente al di fuori dell'UTI per sottoporlo a procedure o test diagnostici dovrebbe essere attentamente considerato, dal momento che le percentuali di VAP aumentano tra i pazienti trasportati.

L'enfasi relativa all'evitare gli agenti che aumentano il pH gastrico e alla decontaminazione orofaringea è diminuita in seguito ai risultati equivoci e conflittuali degli studi clinici più recenti. Anche il ruolo della patogenesi della VAP che è svolto dalla sovracrescita delle componenti batteriche della flora intestinale è stato minimizzato. MRSA e *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. non-fermentanti normalmente non fanno parte della flora in-

testinale, ma risiedono principalmente nel naso e sulla cute rispettivamente. Pertanto, un'enfasi sul controllo della sovracrescita della flora intestinale può essere rilevante soltanto in alcune popolazioni, soprattutto nei soggetti riceventi un trapianto di fegato che sono stati sottoposti a procedure intraddominali maggiori o che hanno un'ostruzione dell'intestino.

Nelle improvvise diffusioni di VAP dovute a patogeni specifici, dovrebbe essere investigata la possibilità di un crollo dei provvedimenti di controllo dell'infezione (in particolar modo la contaminazione di attrezzi riutilizzabili). Anche alte percentuali di patogeni che sono già comuni in una particolare UTI possono essere il risultato di un'infezione crociata. La sensibilizzazione e dei promemoria relativi al bisogno di pratiche consistenti di controllo delle infezioni possono minimizzare questo rischio.

POLMONITE ACQUISITA IN OSPEDALE

Anche se è stata significativamente meno studiata rispetto alla VAP, la HAP nei pazienti non intubati, sia dentro sia fuori l'UTI, è simile alla VAP. Le differenze principali riguardano la maggiore frequenza di patogeni non-MDR e una migliore immunità dell'ospite nei pazienti non intubati. La frequenza più bassa dei patogeni MDR consente una monoterapia in una proporzione maggiore per i casi di HAP piuttosto che di VAP.

Gli unici patogeni che possono essere più comuni nella popolazione non-VAP sono gli anaerobi. Un rischio maggiore di macroaspirazione per i pazienti non intubati e le tensioni di ossigeno minori nel tratto respiratorio inferiore di questi pazienti aumentano la probabilità di un ruolo per gli anaerobi. Come per la gestione della CAP, una terapia specifica mirata agli anaerobi probabilmente non è indicata a meno che non vi sia un'importante aspirazione.

La diagnosi è ancora più difficile per la HAP nei pazienti non intubati che per la VAP. I campioni del tratto respiratorio inferiore adatti alla coltura sono notevolmente difficili da ottenere dai pazienti non intubati. Molte delle malattie sottostanti che predispongono un paziente alla HAP sono anche associate all'incapacità di tossire in modo adeguato. Dal momento che le colture del sangue sono poco frequentemente positive (<15% dei casi), la maggior parte dei pazienti con HAP non dispone di dati di coltura sui quali è possibile basare le modifiche antibiotiche. Pertanto, la riduzione della terapia è meno probabile nei pazienti con fattori di rischio per patogeni MDR. Nonostante tali difficoltà, le migliori difese dell'ospite nei pazienti non-UTI risultano in tassi di mortalità inferiori rispetto a quelli documentati per la VAP. Inoltre, il rischio di fallimento della cura antibiotica è più basso nella HAP.

BIBLIOGRAFIA

AMERICAN THORACIC SOCIETY/INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 171:388, 2005

CHASTRE J, FAGON JY: Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 165:867, 2002

FAGON JY et al: Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. Ann Intern Med 132:621, 2000

FINE MJ et al: A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 336:243, 1997

LIM WS et al: Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: An international derivation and validation study. Thorax 58:377, 2003

MANDELL LA et al: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 44(Suppl 2):S27, 2007

SINGH N et al: Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. Am J Respir Crit Care Med 162:505, 2000

VANDERKOOI OG et al: Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. Clin Infect Dis 40:1288, 2005

252 Bronchiectasie e ascesso polmonare

Gregory Tino, Steven E. Weinberger

BRONCHIECTASIE

DEFINIZIONE

La bronchiectasia è una dilatazione anormale e permanente dei bronchi che può essere focale, se coinvolge le vie aeree di una limitata regione di parenchima polmonare, oppure diffusa, se coinvolge le vie aeree in modo più ampio. Studi recenti hanno stimato circa 110 000 pazienti con bronchiectasie negli Stati Uniti. È un disordine che tipicamente coinvolge individui più anziani: circa due terzi dei pazienti sono donne.

ANATOMIA PATOLOGICA

Nella bronchiectasia la dilatazione delle vie aeree si associa ad alterazioni infiammatorie e distruttive della parete delle vie aeree di media dimensione, spesso a livello dei bronchi segmentari o subsegmentari. L'infiammazione delle vie aeree è primariamente mediata dai neutrofili e risulta in un'aumentata produzione di enzimi quali l'elastasi e le metalloproteasi della matrice. I normali componenti strutturali della parete, che comprendono cartilagine, muscolo e tessuto elastico, sono distrutti e possono essere sostituiti da tessuto fibroso. Le vie aeree dilatate spesso contengono accumuli di materiale denso, purulento, mentre le vie aeree più periferiche sono spesso occluse da secrezioni o obliterate e sostituite da tessuto fibroso; ulteriori aspetti microscopici comprendono infiammazione e fibrosi bronchiale e peribronchiale, ulcerazione della parete bronchiale, metaplasia squamosa e iperplasia delle ghiandole mucose. Il parenchima polmonare normalmente ventilato dalle vie aeree colpite è alterato, con varie combinazioni di fibrosi, enfisema, broncopolmonite e atelettasia. Come risultato dell'infiammazione, la vascolarizzazione delle pareti bronchiali aumenta, con conseguente dilatazione delle arterie bronchiali e anastomosi tra le circolazioni arteriose bronchiale e polmonare.

Sono stati descritti tre diversi quadri di bronchectasie. Nelle *bronchiectasie cilindriche* i bronchi coinvolti appaiono uniformemente dilatati e terminano bruscamente, al punto che le vie aeree più piccole sono ostruite dalle secrezioni. Nelle *bronchiectasie varicose* i bronchi affetti hanno un quadro di dilatazione irregolare simile a vene varicose; nelle *bronchiectasie sacciformi (cistiche)*, infine, i bronchi hanno un aspetto a palloncino in periferia, terminando in sacchi a fondo cieco senza strutture bronchiali riconoscibili distalmente ai sacchi.

EZIOLOGIA E PATOGENESI

La bronchiectasia è una conseguenza dell'infiammazione e della distruzione delle componenti strutturali della parete bronchiale. La causa più comune di infiammazione è un'infezione. Microrganismi quali *Pseudomonas aeruginosa* e *Haemophilus influenzae* producono pigmenti, proteasi e altre tossine che danneggiano l'epitelio respiratorio e alterano la clearance mucociliare. La risposta infiammatoria dell'ospite, sebbene da un lato esplichi un ruolo protettivo, induce anche danno epiteliale, soprattutto in seguito all'effetto dei mediatori rilasciati dai neutrofili. Quando la protezione contro le infezioni è compromessa, le vie aeree dilatate divengono più suscettibili alla colonizzazione e alla crescita dei batteri: ne può perciò derivare un circolo autoperpetuantesi, con infiammazione che causa danno alle vie aeree, ridotta clearance dei microrganismi e ulteriore infezione che completa il ciclo inducendo una maggiore infiammazione.

Cause infettive L'adenovirus e il virus dell'influenza sono i principali virus responsabili di bronchiectasie quando si verifica il coinvolgimento del tratto respiratorio inferiore. Le infezioni batteriche virulente, soprattutto da parte di microrganismi potenzialmente necrotizzanti, quali *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* e gli anaerobi, rimangono importanti cause di bronchiectasia quando il trattamento antibiotico di una polmonite non venga eseguito o venga significativamente ritardato. L'infezione da *Bordetella pertussis*, soprattutto nell'infanzia, è stata inoltre classicamente associata a malattia delle vie aeree suppurativa cronica. Bronchiectasie probabilmente dovute anche a infezioni batteriche ricorrenti, sono state rilevate in soggetti infettati dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV). La tubercolosi, una delle cause principali di bronchiectasie in tutto il mondo, può indurre dilatazione nelle vie aeree mediante un effetto necrotizzante sul parenchima polmonare e sulle vie aeree, e indirettamente come conseguenza dell'ostruzione delle vie aeree da broncostenosi o compressione estrinseca da linfonodi. Micobatteri non tubercolari vengono frequentemente isolati all'esame colturale nei pazienti con bronchiectasie, di solito come infezioni secondarie o come microrganismi colonizzanti. Tuttavia, bisogna tenere presente che questi microrganismi, in particolare quelli appartenenti a *Mycobacterium avium complex*, possono essere patogeni primari associati allo sviluppo e/o al peggioramento delle brochiectasie.

Gli alterati meccanismi di difesa sono spesso coinvolti nella predisposizione a infezioni ricorrenti. La principale causa di alterazione localizzata delle difese dell'ospite è l'ostruzione endobronchiale: batteri e secrezioni non possono essere eliminati adeguatamente dalla via aerea ostruita, che sviluppa un'infezione cronica o ricorrente. Neoplasie endobronchiali a lenta crescita, come i carcinoidi, possono essere associate a bronchiectasie. L'aspirazione di corpi estranei è, soprattutto nei bambini, un'altra importante causa di ostruzione endobronchiale. L'ostruzione delle vie aeree può derivare anche da broncostenosi, da secrezioni accumulate o da compressione estrinseca da parte di linfonodi ingranditi.

Un'alterazione generalizzata dei meccanismi di difesa polmonare si verifica in caso di deficit di immunoglobuline, malattia ciliare primaria o fibrosi cistica. Pertanto, infezioni e bronchiectasie sono spesso più diffuse. In caso di panipogammaglobulinemia, la meglio caratterizzata tra le patologie delle immunoglobuline associate a infezione ricorrente e bronchiectasie, i pazienti hanno spesso anche una storia di infezioni della cute o dei seni paranasali. In un piccolo numero di pazienti con bronchiectasie è stato riscontrato un deficit selettivo di una sottoclasse di IgG, in particolare le IgG2.

I disordini primari associati alla disfunzione ciliare, definiti *discinesia ciliare* primaria, sono responsabili del 5-10% dei casi di bronchiectasie. La discinesia ciliare primaria è ereditata in maniera autosomica recessiva. Numerosi difetti sono raggruppati entro questa categoria, comprese le alterazioni strutturali dei bracci di dineina, dei raggi e dei microtubuli: le mutazioni nelle catene pesanti e intermedie di dineina sono state descritte in un esiguo numero di pazienti; le ciglia divengono discinetiche, la loro azione propulsiva coordinata è diminuita e la clearance batterica è ridotta. Gli effetti clinici comprendono infezioni del tratto respiratorio superiore e inferiore, come sinusite, otite media e bronchiectasie; poiché anche la normale mobilità spermatica dipende da un'adeguata funzione ciliare, i maschi sono generalmente sterili (Cap. 340). In aggiunta, poiché la rotazione viscerale durante lo sviluppo dipende dall'appropriata motilità ciliare, il posizionamento degli organi normalmente lateralizzati diventa casuale. Circa metà dei pazienti con discinesia ciliare primitiva è compresa nel sottogruppo della *sindrome di Kartagener*, in cui il situs viscerum inversus accompagna le bronchiectasie e le sinusiti.

Nella fibrosi cistica (Cap. 253) le tenaci secrezioni bronchiali si associano ad alterata clearance mucociliare, con conseguente colonizzazione e infezione ricorrente da parte di vari microrganismi, particolarmente ceppi mucoidi di *P. aeruginosa*, ma anche *S. aureus*, *H. influenzae*, *Escherichia coli* e *Burkholderia cepacia*.

Cause non infettive Alcuni casi di bronchiectasia sono associati all'esposizione a sostanze tossiche che stimolano un'intensa risposta infiammatoria; ne sono esempi l'inalazione di gas tossici come l'ammoniaca, nonché l'aspirazione dei contenuti gastrici acidi, benché l'ultimo caso sia spesso complicato anche dall'aspirazione di batteri. Anche una risposta immunitaria delle vie aeree può innescare infiammazione, alterazioni distruttive e dilatazione dei bronchi e questo meccanismo presumibilmente riveste un ruolo importante nello sviluppo delle bronchiectasie in caso di aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA), che è dovuta almeno in parte a una risposta immunitaria al microrganismo *Aspergillus* che ha colonizzato le vie aeree (Cap. 249).

Nel *deficit di α_1-antitripsina* la comune complicanza respiratoria è il precoce sviluppo di enfisema panacinare, ma gli individui affetti possono occasionalmente presentare bronchiectasie, mentre nella *sindrome delle unghie gialle*, dovuta a ipoplasia dei linfatici, la triade di linfedema, versamento pleurico e colorazione giallastra delle unghie è accompagnata da bronchiectasie in circa il 40% dei pazienti.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

I pazienti presentano caratteristicamente tosse persistente o ricorrente e produzione di espettorato purulento. Le ripetute infezioni purulente del tratto respiratorio dovrebbero sollevare il sospetto clinico di bronchiectasie. L'emottisi si presenta nel 50-70% dei casi e può essere dovuta a sanguinamento da mucosa delle vie aeree infiammata e friabile (Cap. 34). Un'emorragia più significativa, anche massiva, è spesso conseguenza del sanguinamento delle arterie bronchiali ipertrofiche. Possono inoltre presentarsi sintomi sistemici come astenia, dimagrimento e mialgie.

Quando un episodio infettivo specifico dà inizio alla bronchiectasia, i pazienti possono riferire una grave polmonite seguita da tosse cronica e produzione di espettorato; in alternativa, pazienti che non presentano un drammatico evento scatenante spesso riferiscono un esordio insidioso della sintomatologia. In alcuni casi i pazienti sono asintomatici o hanno una tosse non produttiva, che spesso si associa a bronchiectasie "secche" di un lobo superiore. Dispnea o sibili generalmente riflettono o bronchiectasie diffuse o una sottostante broncopneumopatia cronica ostruttiva. Con le riacutizzazioni dell'infezione, la quantità di espettorato aumenta e diventa più purulenta e spesso striata di sangue; i sintomi sistemici, compresa la febbre, possono inoltre essere prominenti.

L'*esame obiettivo* del torace nella regione soprastante un'area di bronchiectasia è spesso abbastanza variabile; si può percepire qualsiasi combinazione di rantoli, ronchi e sibili che riflettono la presenza di vie aeree danneggiate contenenti secrezioni abbondanti. Come in altri tipi di infezione cronica intratoracica, può essere presente ippocratismo digitale; i pazienti con malattia grave e diffusa, soprattutto quelli con ipossiemia cronica, possono presentare anche cuore polmonare e insufficienza ventricolare destra.

ESAMI STRUMENTALI E DI LABORATORIO

Anche se la radiografia del torace è importante nella valutazione di una sospetta bronchiectasia, i reperti sono spesso non specifici e talvolta la radiografia può essere normale in caso di malattia lieve. In alternativa, nei pazienti con bronchiectasie sacculari si possono osservare spazi cistici evidenti, con o senza livelli idroaerei, corrispondenti alle vie aeree dilatate; queste ultime possono essere, nei pazienti con grave interstiziopatia polmonare, difficili da distinguere dagli spazi aerei dilatati dovuti a enfisema bolloso o da settori di polmone a nido d'ape. Altri reperti sono dovuti alle vie aeree dilatate con pareti ispessite che derivano dall'infiammazione peribronchiale. Queste vie aeree dilatate sono spesso ammassate insieme, parallelamente fra di loro; viste longitudinalmente, esse appaiono come "immagini a binario", mentre quando sono osservate in sezione trasversale danno origine a "immagini ad anello". Poiché le vie aeree dilatate possono essere piene di secrezioni, il lume può apparire opaco invece che radiotrasparente, dando origine a una struttura tubulare opaca o tubulare ramificata.

La TC e soprattutto le immagini ad alta risoluzione di spessore tra 1 e 1,5 mm forniscono un'eccellente visione delle vie aeree dilatate (Fig. 252-1). Di conseguenza, essa è attualmente la tecnica principale per l'identificazione o la conferma della diagnosi di bronchiectasie.

All'esame dell'espettorato spesso si rileva un'abbondanza di neutrofili e la colonizzazione o l'infezione da parte di vari possibili microrganismi. Un'appropriata colorazione e un'adeguata coltura dell'espettorato consentono spesso di scegliere la terapia antibiotica più indicata.

Quando la bronchiectasia è focale, la broncoscopia a fibre ottiche può rilevare un'ostruzione endobronchiale sottostante. In altri casi il coinvolgimento del lobo superiore può essere suggestivo o di tubercolosi o di ABPA. In caso di malattia più diffusa, la misurazione dei livelli di cloro nel sudore (fibrosi cistica), la valutazione strutturale o funzionale delle ciglia nasali o bronchiali o dello sperma (discinesia ciliare primitiva) e la determinazione quantitativa delle immunoglobuline possono fornire una spiegazione per le ricorrenti infezioni delle vie aeree.

Le prove di funzionalità respiratoria possono dimostrare ostruzione delle vie aeree come conseguenza delle diffuse bronchiectasie o dell'associata broncopneumopatia cronica ostruttiva. L'iperreattività bronchiale, evidenziata dalla stimolazione con metacolina, nonché un certo grado di reversibilità dell'ostruzione del flusso aereo con i broncodilatatori per via inalatoria sono, per ragioni non ben definite, relativamente comuni.

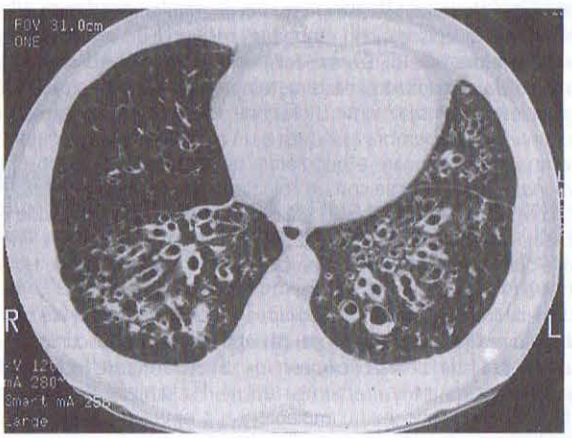


FIGURA 252-1 Immagine TC ad alta risoluzione in cui si evidenzia la presenza di bronchiectasie. Si rilevano vie aeree dilatate in entrambi i lobi inferiori e nella lingula. Se osservate in sezione trasversale, le vie aeree dilatate presentano un aspetto ad anello. (*Da:* SE Weinberger, *Principles of Pulmunary Medicine*, 4ª ed., Philadelphia, Saunders, 2004; riproduzione autorizzata.)

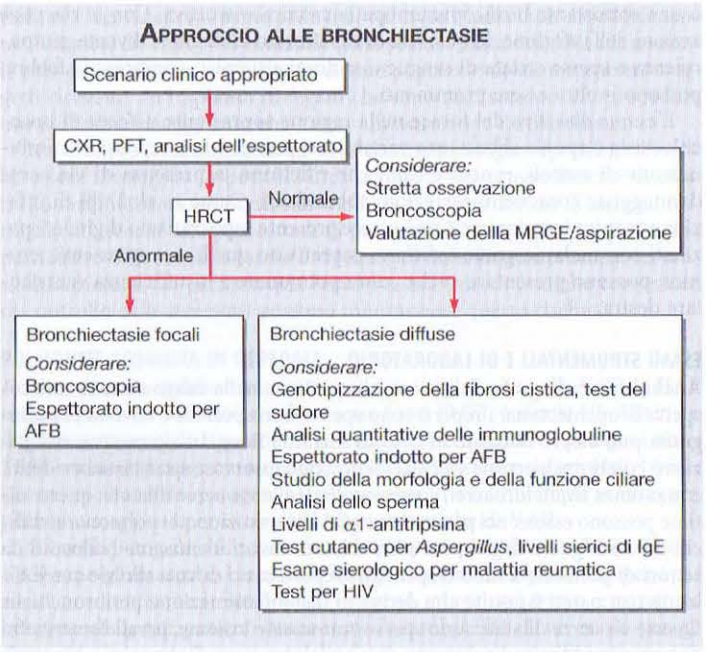


FIGURA 252-2 Approccio diagnostico alle bronchiectasie. AFB, bacilli acido-alcol resistenti; CXR, radiografia del torace; MRGE, malattia da reflusso gastro esofageo; HRCT, tomografia computerizzata ad alta risoluzione; PFT, test di funzionalità polmonare.

La figura 252-2 illustra un approccio diagnostico basato sul sospetto clinico e sui reperti radiografici. Poiché la diagnosi differenziale della bronchiectasia focale verso diffusa è diversa, la distribuzione radiografica della malattia può servire come punto di inizio del processo diagnostico. Questo algoritmo non dovrebbe implicare che tutti gli studi vengano ottenuti in tutti i pazienti con bronchiectasie. Piuttosto, il processo dovrebbe essere dettato da un'attenta valutazione dello scenario clinico. In un paziente con bronchiectasia focale, per esempio, la documentazione di una precedente polmonite nella stessa sede può essere sufficiente. La valutazione di un deficit delle immunoglobuline e della fibrosi cistica dovrebbe essere considerata nei giovani pazienti con bronchiectasie e malattia sino-polmonare.

BRONCHIECTASIE

La terapia ha diversi obiettivi principali: 1) trattamento dell'infezione, particolarmente durante le riacutizzazioni; 2) miglioramento del trasporto delle secrezioni tracheobronchiali; 3) riduzione della flogosi; 4) trattamento del problema sottostante identificabile.

Gli antibiotici sono la pietra miliare del trattamento delle bronchiectasie. Per pazienti con riacutizzazioni infrequenti, caratterizzate da un aumento della quantità e del carattere purulento dell'espettorato, gli antibiotici vengono solitamente utilizzati durante gli episodi acuti. Sebbene la scelta di un antibiotico andrebbe guidata dalla colorazione di Gram e dalla coltura dell'espettorato, la copertura empirica (per es., con amoxicillina, trimetoprim-sulfametossazolo, o levofloxacina), è spesso eseguita inizialmente. L'infezione da *P. aeruginosa* è particolarmente preoccupante, poiché sembra associarsi a un maggiore tasso di deterioramento della funzione polmonare e peggiorata qualità di vita. Quando è presente *Pseudomonas*, la terapia orale con un chinolone o la terapia parenterale con un aminoglicoside, carbapenemico, o cefalosporina di terza generazione è appropriata, basata sui risultati di sensibilità agli antibiotici. Non esistono linee guida certe sulla durata della terapia, ma un ciclo di 10-14 giorni o più è tipicamente somministrato.

Una varietà di metodi meccanici e di apparecchi accompagnati da posture appropriate può facilitare il drenaggio nei pazienti con secrezioni copiose. Sebbene comunemente utilizzate e probabilmente di beneficio, queste tecniche di pulizia delle vie aeree sono state scarsamente studiate e la loro efficacia non è provata. Agenti farmacologici sono inoltre impiegati per promuovere l'igiene broncopolmonare. Gli agenti mucolitici per sciogliere le secrezioni e permettere un migliore trasporto sono oggetto di controversie. Le DNasi ricombinanti aerosolizzate, che diminuiscono la viscosità dell'espettorato rompendo il DNA rilasciato dai neutrofili, hanno dimostrato di migliorare la funzione polmonare nella fibrosi cistica, ma possono essere deleterie e dovrebbero essere evitate nelle bronchiectasie non associate a fibrosi cistica. Nei pazienti con iperreattività delle vie aeree e ostruzione reversibile del flusso aereo sono particolarmente utili i broncodilatatori usati per migliorare l'ostruzione e favorire la clearance delle secrezioni.

Sebbene in passato la terapia chirurgica fosse usuale, la terapia antibiotica più efficace e la terapia di supporto hanno in larga misura sostituito l'approccio chirurgico; tuttavia, quando la bronchiectasia è localizzata e la morbilità è consistente, malgrado una terapia medica adeguata, andrebbe presa in considerazione la resezione chirurgica della regione polmonare coinvolta.

Quando un'emottisi massiva, che spesso ha origine dalla circolazione bronchiale ipertrofica, non si risolve con la terapia conservativa, che comprende riposo e antibiotici, le opzioni terapeutiche sono la resezione chirurgica o l'embolizzazione delle arterie bronchiali; sebbene la resezione possa essere efficace se la malattia è localizzata, in caso di forme diffuse è preferibile l'embolizzazione (Cap. 34).

ASCESSO POLMONARE

L'ascesso polmonare è definito come necrosi parenchimale polmonare e cavitazione risultante dall'infezione. Lo sviluppo di un ascesso polmonare implica un'alta carica di microrganismi, così come un'inadeguata clearence microbica dalle vie aeree. L'aspirazione è la causa più comune; i fattori che determinano un aumentato rischio di aspirazione comprendono la dismotilità esofagea, i disordini neurologici e le condizioni neurologiche che causano disfunzione bulbare. Altre condizioni predisponenti per l'ascesso polmonare sono la malattia periodontale e l'alcolismo.

MICROBIOLOGIA

I batteri anaerobi sono i microrganismi causali più comuni per l'ascesso polmonare. I batteri aerobi o facoltativi come *S. aureus, Klebsiella pneumoniae, Nocardia* spp. e i microorganismi Gram-negativi, così come i patogeni non batterici come i funghi e i parassiti possono inoltre causare la formazione di ascessi. Nell'ospite immunocompromesso i batteri aerobi e i patogeni opportunisti possono predominare. Gli isolati multipli sono più comunemente osservati in tutti i pazienti quando le colture anaerobiche e aerobiche sono eseguite.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

I sintomi dell'ascesso polmonare sono tipici dell'infezione polmonare in generale e possono comprendere tosse, produzione di espettorato purulento, dolore toracico pleuritico, febbre ed emottisi. Nelle infezioni da anaerobi, il decorso clinico può evolvere per un periodo esteso di tempo e alcuni pazienti possono essere asintomatici. Le presentazioni più acute sono tipiche di infezione da batteri aerobi.

L'esame obiettivo è spesso non rilevatore. Ronchi o evidenza di consolidamento possono essere presenti. Il respiro fetido e la scarsa igiene dentale possono essere indizi diagnostici. Il clubbing o l'osteoartropatia polmonare ipertrofica possono presentarsi nei casi cronici.

La radiografia del torace classicamente rivela una o due cavità a parete spessa nelle aeree declivi del polmone, particolarmente i lobi superiori e i segmenti posteriori dei lobi inferiori (Fig. 252-3). Un livello idroaereo è spesso presente. La TC del torace è d'aiuto nel definire le dimensioni e la

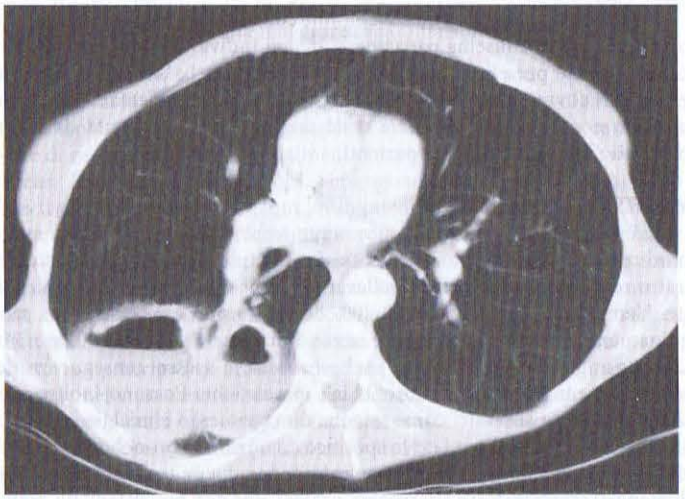


FIGURA 252-3 Immagine TC in un paziente con ascesso polmonare da anaerobi. Si evidenziano due lesioni cavitarie contigue a pareti spesse con livelli idroaerei site nel lobo inferiore destro. (*Da:* WT Miller Jr, *Diagnostic Thoracic Imaging*. New York, McGraw-Hill, 2006; riproduzione autorizzata).

sede dell'ascesso, così come per valutare la presenza di altre cavità o di malattia pleurica. Le lesioni cavitarie nelle regioni non declivi come il lobo medio destro o i segmenti anteriori dei lobi superiori dovrebbero far pensare ad altre eziologie, comprese le neoplasie.

Gli esami di laboratorio possono rivelare leucocitosi, anemia e un'elevata velocità di eritrosedimentazione.

DIAGNOSI

La diagnosi di ascesso polmonare è basata sui sintomi clinici, sull'identificazione di condizioni predisponenti e sui reperti radiografici del torace. La diagnosi differenziale comprende l'infezione da micobatteri, il sequestro polmonare, la neoplasia, l'infarto polmonare e una bolla infetta.

L'identificazione di un microrganismo causale è un obiettivo ideale ma difficile. I batteri anaerobi sono particolarmente difficili da isolare. La coltura del sangue e dell'espettorato e, quando appropriata, la coltura del liquido pleurico dovrebbero essere ottenute dai pazienti con ascesso polmonare. Il ruolo della broncoscopia con il lavaggio broncoalveolare o lo spazzolamento per la diagnosi o il drenaggio dell'ascesso polmonare è controverso. Il risultato relativamente basso, soprattutto negli ascessi polmonari da anaerobi, dovrebbe essere bilanciato contro il rischio di rottura di una cavità ascessuale con disseminazione nelle vie aeree. La broncoscopia è forse la più utile per escludere l'ostruzione delle vie aeree, l'infezione da micobatteri, o la neoplasia. Altri metodi meno comunemente utilizzati per il campionamento microbiologico sono l'aspirazione transtracheale o transtoracica.

TRATTAMENTO ASCESSO POLMONARE

Per molti anni la penicillina è stata la base della terapia antibiotica empirica per l'ascesso polmonare. A causa dell'emergenza di microrganismi producenti β-lattamasi, la clindamicina (150-300 mg ogni 6 ore) è oggi la terapia standard. Altri agenti, come i carbapenemi e le combinazioni di β-lattamici/inibitori delle β-lattamasi, possono essere utili in casi selezionati. Il metronidazolo da solo si associa a un alto tasso di fallimento. Quando possibile, la scelta dell'antibiotico dovrebbe essere guidata dai risultati microbiologici.

La durata del trattamento degli ascessi polmonari è oggetto di controversie. Sono in genere utilizzate 4-6 settimane di terapia antibiotica, sebbene alcuni esperti suggeriscano un ciclo più prolungato. Il fallimento terapeutico suggerisce la possibilità di un'eziologia non infettiva.

Sebbene la chirurgia abbia avuto un ruolo limitato nel trattamento nell'era antibiotica, le indicazioni comprendono l'emottisi refrattaria, la risposta inadeguata alla terapia medica, o la necessità di una diagnosi istologica quando vi è il sospetto di un'eziologia non infettiva.

In generale, gli esiti per i pazienti con ascesso polmonare classico da anaerobi sono favorevoli, con una percentuale di guarigione del 90-95%. Tassi di mortalità più elevati sono stati riportati nei pazienti immunocompromessi, quelli con comorbilità significative e infezioni da *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *K. pneumoniae*.

BIBLIOGRAFIA

BARKER AF: Bronchiectasis. N Engl J Med 346:1383, 2002

MANSHARAMANI N et al: Lung abscess in adults: Clinical comparison of immunocompromised to non-immunocompromised patients. Respir Med 96:178, 2002

MANSHARAMANI N, KOZIEL H: Chronic lung sepsis: Lung abscess, bronchiectasis, and empyema. Curr Opin Pulm Med 9:181, 2003

NOONE PG et al: Primary ciliary dyskinesia: Diagnostic and phenotypic features. Am J Respir Crit Care Med 169:459, 2004

PASTEUR MC et al: An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 162:1277, 2000

ROSEN MJ: Chronic cough due to bronchiectasis. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 129:122S, 2006

SCHEINBERG P, SHORE E: A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. Chest 127:1420, 2005

WEYCKER D et al: Prevalence and economic burden of bronchiectasis. Clin Pulm Med 12:205, 2005

WILLS P, GREENSTONE M: Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev 2:CD002996, 2006

253 Fibrosi cistica

Richard C. Boucher

La fibrosi cistica (FC) è un difetto monogenico che si manifesta come una malattia multisistemica. I primi segni e sintomi si manifestano tipicamente nell'infanzia, ma circa il 5% dei pazienti negli Stati Uniti viene diagnosticato in età adulta. Grazie al miglioramento della terapia, oltre il 41% dei pazienti oggi è adulto (≥18 anni) e il 13% ha superato l'età di 30 anni. La sopravvivenza mediana è >41 anni per i pazienti con FC. Pertanto, la FC non è più solo una malattia pediatrica e gli internisti devono essere preparati a riconoscere e trattare le tante complicanze. Questa malattia è caratterizzata da un'infezione cronica delle vie aeree che porta a lungo andare alla comparsa di bronchiectasie e bronchiolectasie, da insufficienza pancreatica esocrina e disturbi intestinali, da alterato funzionamento delle ghiandole sudoripare e da anomalie urogenitali.

PATOGENESI

CONSIDERAZIONI GENETICHE La FC è una malattia autosomica recessiva che risulta da mutazioni nel gene che codifica per la proteina di regolazione della conduttanza di membrana (CFTR) localizzata nel cromosoma 7. Le mutazioni del gene CFTR rientrano nelle 4 classi maggiori, come descritto nella **figura 253-1**. Le mutazioni di classe I-III sono considerate "gravi" in base all'insufficienza pancreatica e agli alti livelli di NaCl nel sudore (vedi oltre). Le mutazioni di classe IV possono essere "lievi", ossia associate a normale funzionalità pancreatica e livelli di NaCl nel sudore normali/intermedi. Le mutazioni di classe I che codificano per interruzioni premature dei codoni sono importanti da identificare, poiché possono in futuro essere trattate con agenti che promuovono la rilettura delle interruzioni di codone con produzione di CFTR funzionale.

La prevalenza della FC varia nelle diverse etnie: viene diagnosticata in circa 1 su 3000 nati vivi nelle popolazioni caucasiche dell'America settentrionale e dell'Europa settentrionale, in 1 su 17000 nati vivi nella popolazione afroamericana e in 1 su 90000 nati vivi nella popolazione asiatica delle Hawaii. La mutazione più comune del gene FC (circa il 70% dei cromosomi FC) è una delezione 3-bp (una mutazione di classe III) che risulta in assenza di fenilalanina alla posizione aminoacidica 508 (ΔF_{508}) del prodotto proteico del gene FC, conosciuto come CFTR. La maggioranza (>1400) delle mutazioni relativamente non comuni (<2% ciascuna) identificate nel gene FC rende difficile l'impiego delle tecnologie diagnostiche di DNA per identificare gli eterozigoti nella popolazione.

PROTEINA CFTR

La proteina CFTR è costituita da una singola catena polipeptidica di 1480 aminoacidi e sembra funzionare sia come un canale per il Cl^- regolato dall'AMP ciclico, sia – come indicato dal nome stesso – come un regolatore di altri canali ionici. Negli epiteli normali la CFTR, nella sua forma definitiva, si trova nella membrana plasmatica. Gli studi biochimici indicano che la mutazione ΔF_{508} conduce a processamento improprio e degradazione intracellulare della proteina CFTR. Pertanto, l'assenza di CFTR nella membrana plasmatica è centrale nella fisiopatologia molecolare della mutazione ΔF_{508} e altre mutazioni di classe I-II. Tuttavia, le mutazioni di classe III-IV producono proteine CFTR che sono pienamente processate ma non funzionali o solo parzialmente funzionali nella membrana plasmatica.

DISFUNZIONE EPITELIALE

Gli epiteli colpiti dalla FC presentano, nel loro stato originale, funzioni diverse: alcuni sono deputati all'assorbimento di liquidi (come l'epitelio delle vie aeree e quello intestinale distale), altri a quello di sali ma non di liquidi (come l'epitelio dell'intestino prossimale e dei dotti sudoripari), altri ancora sono preposti alla secrezione di liquidi (come l'epitelio dei dotti pancreatici). Data la diversità delle attività native, non è sorprendente che la FC produca effetti organo specifici sul trasporto di elettroliti e di acqua. Tuttavia, il concetto unificante è che tutti i tessuti coinvolti esprimono una funzione del trasporto ionico anormale.

FISIOPATOLOGIA ORGANO-SPECIFICA

Polmone L'alterazione fondamentale biofisica dell'epitelio delle vie aeree specifica della FC è l'aumento della differenza di potenziale (*potential difference*, PD) elettrico transepiteliale. Il PD transepiteliale riflette sia la ve-

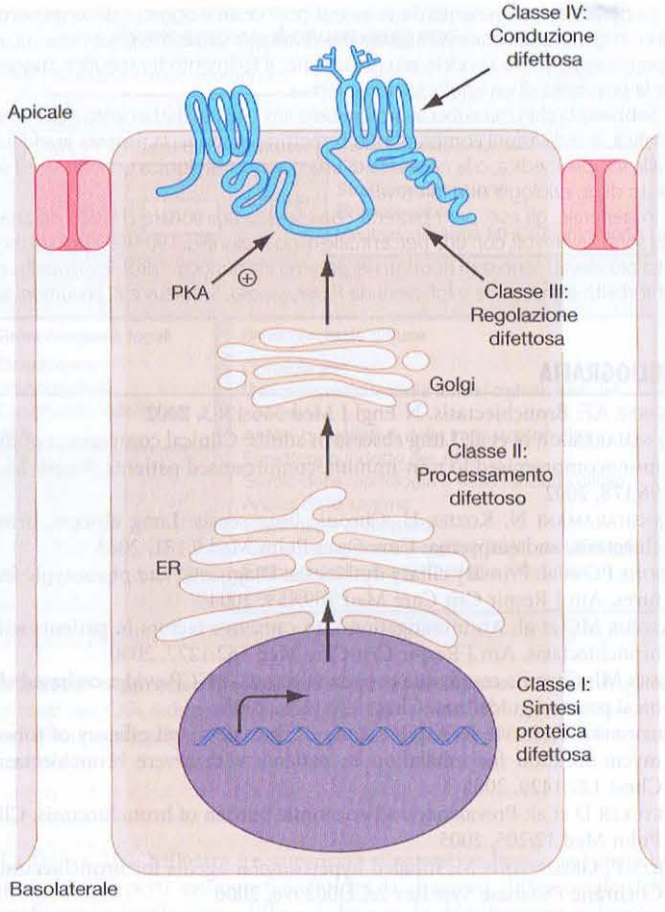


FIGURA 253-1 Schema che descrive le classi di mutazioni genetiche nel gene CFTR e gli effetti sulla funzione della proteina CFTR. Da notare che la mutazione ΔF_{508} è una mutazione di classe II e, come le mutazioni di classe I, ci si aspetta che non produca proteina CFTR matura nella membrana apicale che regola la conduttanza transmembrana della fibrosi cistica CFTR.

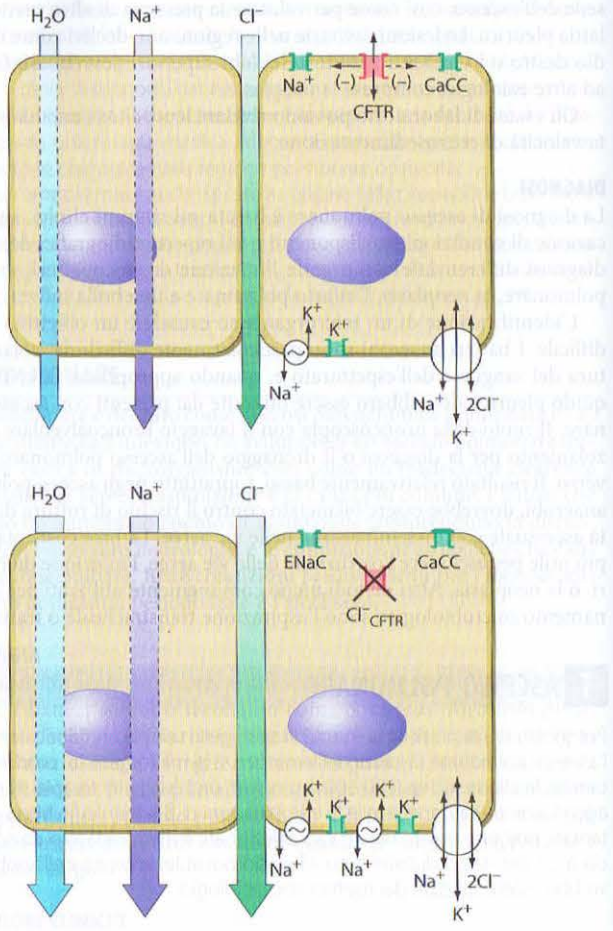


FIGURA 253-2 Confronto fra le caratteristiche del trasporto degli ioni negli epiteli delle vie aeree normali (*in alto*) e nella FC (*in basso*). I vettori indicano il percorso e l'entità del trasporto degli ioni Na^+ e Cl^- che è accompagnato dal flusso di acqua determinato osmoticamente. La normale modalità di trasporto degli ioni è caratterizzata dall'assorbimento del sodio dal lume attraverso un canale del sodio sensibile all'amiloride. Tale processo risulta accelerato nella FC. La capacità di dare inizio alla secrezione di Cl^- (AMPc-mediata) è ridotta negli epiteli delle vie aeree in corso di FC, a causa dell'assenza e/o del malfunzionamento della CFTR-canale del cloro. L'aumentato assorbimento di Na^+ riflette l'assenza degli effetti inibitori della CFTR sui canali del sodio.

locità di trasporto ionico attivo sia la resistenza epiteliale al flusso di ioni. L'epitelio delle vie aeree nella FC esprime alterazioni sia nell'assorbimento attivo di Na^+ sia nella secrezione attiva di Cl^- (Fig. 253-2). Il difetto secretorio di Cl^- riflette l'assenza di chinasi dipendente dall'AMP ciclico e del trasporto di Cl^- regolato dalla proteina chinasi C mediato dal CFTR stesso. Un'osservazione importante è che vi è anche un canale del Cl^- attivato da Ca^{2+} molecolarmente distinto (CaCC) espresso nella membrana apicale. Questo canale può sostituire il CFTR in relazione alla secrezione di Cl^- e può essere un potenziale bersaglio terapeutico.

La regolazione anormale dell'assorbimento di Na^+ è una caratteristica chiave dell'epitelio delle vie aeree nella FC. Questa anomalia riflette una seconda funzione del CFTR, la sua funzione quale inibitore tonico del canale del Na^+ epiteliale. I meccanismi molecolari che mediano questa attività del CFTR rimangono ignoti.

La clearance di muco è il principale meccanismo di difesa innato delle vie aeree contro le infezioni da germi inalati. Le vie aeree normali variano la velocità di assorbimento di Na^+ e di secrezione di Cl^- per regolare il volume di liquido (acqua), ossia "l'idratazione" della superficie delle vie aeree per un'efficiente clearance del muco.

L'ipotesi centrale della fisiopatologia delle vie aeree nella FC è che la regolazione dell'assorbimento di Na^+ e l'inabilità di secernere Cl^- attraverso il CFTR riduce il volume di liquido sulla superficie delle vie aeree, ossia esse sono "disidratate". Sia l'ispessimento del muco sia la deplezione del liquido periciliare conducono all'adesione del muco sulla superficie delle vie aeree. L'adesione del muco conduce a un'incapacità di eliminare il muco dalle vie aeree tramite sia le ciglia sia meccanismi dipendenti dal flusso aereo (tosse). L'assenza di una stretta corrispondenza tra classe di mutazione genica e severità della malattia polmonare suggerisce un ruolo importante per i geni modificanti e interazioni gene-ambiente.

L'infezione che caratterizza le vie aeree nella FC coinvolge lo strato di muco piuttosto che lo strato epiteliale o l'invasione della parete bronchiale. Nella FC, la predisposizione delle vie aeree alle infezioni croniche da *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* è in relazione all'incapacità di eliminare il muco. Recentemente è stato dimostrato che la tensione di O_2 è molto bassa nel muco della FC e che gli adattamenti all'ipossia sono importanti determinanti della fisiologia dei batteri nel polmone della FC. Infatti, sia il ristagno di muco sia l'ipossia del muco possono contribuire alla propensione di *Pseudomonas* a svilupparsi in colonie nel biofilm nel contesto di placche di muco adese alla superficie delle vie aeree nella FC.

Apparato gastrointestinale Gli effetti gastrointestinali della FC sono svariati. Nel pancreas esocrino l'assenza del canale del Cl^- della CFTR nella membrana apicale degli epiteli pancreatici duttali altera la funzione di uno scambiatore Cl^--HCO_3^- della membrana apicale nel portare a termine la secrezione del bicarbonato e del Na^+ (con un processo passivo) nel dotto; il deficit di secrezione di $Na^+HCO_3^-$ e dell'acqua porta alla ritenzione di enzimi nel pancreas e, alla fine, conduce alla distruzione pressoché totale del tessuto pancreatico. Nella FC l'epitelio intestinale, a causa della mancata secrezione di Cl^- e acqua, non è in grado di rimuovere le mucine e le altre macromolecole secrete dalle cripte intestinali. La diminuita secrezione mediata da CFTR di liquido può essere esacerbata dall'eccessivo assorbimento di liquido, che riflette alterazioni della regolazione mediata da CFTR dell'assorbimento di Na^+ (sia mediato dai canali del Na^+ sia possibilmente da altri trasportatori di Na^+, per es., gli scambi Na^+-H^+). Entrambe le disfunzioni conducono a una disidratazione del contenuto del lume intestinale e a ostruzione sia dell'intestino tenue che dell'intestino crasso. Nel sistema epatobiliare l'alterata secrezione epatica duttale di sali (Cl^-) e acqua causa ritenzione della secrezione biliare, cirrosi biliare focale e proliferazione dei dotti biliari in circa 25-30% dei pazienti con FC. L'incapacità dell'epitelio della colecisti, in corso di FC, di

secernere sali e acqua, può indurre la comparsa di colecistite cronica e colelitiasi.

Ghiandole sudoripare I pazienti con FC secernono una quantità di sudore pressoché normale nella porzione acinare della ghiandola sudoripara, ma non sono in grado di riassorbire NaCl dal sudore durante il passaggio di questo lungo il dotto ghiandolare, data l'incapacità delle cellule dell'epitelio duttale di riassorbire il Cl^-. Questa alterazione funzionale delle ghiandole sudoripare è specificatamente determinata studiando il sudore raccolto dall'avambraccio dopo ionoforesi con agonisti colinergici.

CARATTERISTICHE CLINICHE

La maggior parte dei pazienti con FC si presenta con i segni e i sintomi della malattia nell'infanzia; all'incirca il 20% dei pazienti presenta ostruzione gastrointestinale, detta *ileo da meconio*, entro le prime 24 ore di vita, mentre altre modalità comuni di presentazione, entro il primo o i primi 2 anni di vita, comprendono sintomi a carico dell'apparato respiratorio, soprattutto tosse persistente e/o infiltrati polmonari ricorrenti e ritardo dell'accrescimento. In una percentuale significativa di pazienti (circa il 5%), tuttavia, la diagnosi viene posta dopo i 18 anni di età.

APPARATO RESPIRATORIO

Il coinvolgimento del tratto superiore dell'apparato respiratorio si osserva praticamente in tutti i pazienti con FC; la sinusite cronica è comune nell'infanzia e conduce a ostruzione nasale e rinorrea. La comparsa di polipi nasali è frequente (circa il 25% dei casi) e spesso richiede il trattamento con steroide topico o chirurgico.

Il primo sintomo dell'interessamento del tratto respiratorio inferiore è la tosse, che con il passare del tempo diventa persistente e si accompagna a un'espettorazione vischiosa e purulenta, spesso di colore verdastro. Inevitabilmente, i periodi di stabilità clinica sono intervallati dalle "riacutizzazioni", caratterizzate da aumento della tosse e del volume dell'espettorato, da calo ponderale, da febbricola e da una diminuzione della funzione respiratoria. Con il passare degli anni le riacutizzazioni divengono sempre più frequenti e il recupero della funzione polmonare sempre meno completo, con una inevitabile progressione verso l'insufficienza respiratoria.

I pazienti con FC mostrano una caratteristica microbiologia dell'espettorato; *Haemophilus influenzae* e *S. aureus* sono spesso i primi microrganismi isolati da secrezioni polmonari al momento della diagnosi di FC. *P. aeruginosa*, spesso mucoide e resistente agli antibiotici, è tipicamente isolato, più tardivamente, da secrezioni del tratto respiratorio inferiore. *Burkolderia* (precedentemente *Pseudomonas cepacia*) è anche rinvenuta nell'espettorato di FC ed è patogena. La disseminazione da paziente a paziente di alcuni ceppi di questo microrganismo obbliga a uno stretto controllo dell'infezione in ospedale. Altri agenti Gram-negativi rinvenuti nell'espettorato della FC comprendono *Alcaligenes xylosoxidans*, *B. gladioli* e occasionalmente forme mucoidi di *Proteus*, *Escherichia coli* e *Klebsiella*. Fino al 50% dei pazienti con FC presenta nell'espettorato *Aspergillus fumigatus* e fino nel 10% di questi pazienti si evidenzia la sindrome di aspergillosi broncopolmonare allergica. *Mycobacterium tuberculosis* è di raro riscontro nei pazienti con FC. Nel 10-20% dei pazienti adulti con FC l'espettorato è positivo per micobatteri non tubercolari e, in alcuni pazienti, tali micobatteri causano malattia.

La prima alterazione della funzione polmonare che si osserva nei bambini con FC è l'aumento del rapporto tra il volume residuo e la capacità polmonare totale; ciò suggerisce che la prima alterazione funzionale nella FC sia una malattia delle piccole vie aeree. Quando il processo patologico progredisce, si osservano modificazioni reversibili e irreversibili della capacità vitale forzata e del FEV_1 (volume espiratorio forzato in 1 secondo); la componente reversibile riflette l'accumulo di secrezioni intraluminali e/o l'iperreattività delle vie aeree, il che si verifica nel 40-60% dei pazienti, mentre la componente irreversibile riflette la distruzione cronica della parete delle vie aeree e la bronchiolite.

L'alterazione più precoce visibile alla radiografia del torace è l'iperinsufflazione, che riflette l'ostruzione delle piccole vie aeree; in uno stadio più avanzato si osservano segni di accumulo luminale di muco, di ispessimento delle pareti bronchiali e, infine, di bronchiectasie (ombre ad anello). Per ragioni tuttora sconosciute, il lobo superiore destro mostra le alterazioni più precoci e gravi.

L'interessamento polmonare nella FC si associa a molte complicanze intercorrenti; sono comuni lo pneumotorace (>10% dei pazienti) e, nei pazienti con FC con malattia polmonare avanzata, l'emissione di piccole quantità di sangue con l'espettorato. L'emottisi massiva costituisce un rischio mortale. Nelle fasi avanzate di malattia compare l'ippocratismo digitale in quasi tutti i pazienti con FC. Come eventi terminali, aspetti rilevanti nella FC sono l'insufficienza respiratoria e il cuore polmonare.

APPARATO GASTROINTESTINALE

La sindrome da ileo da meconio nei neonati si presenta con distensione addominale, alvo chiuso alle feci e vomito. Un addome in bianco è spesso diagnostico con presenza di piccoli livelli idroaerei intestinali, un aspetto granulare che rappresenta il meconio, e un colon di piccole dimensioni. Nei bambini e nei giovani adulti si sviluppa una sindrome detta *sindrome da ileo da meconio equivalente* o da *ostruzione intestinale distale*; la sindrome, che si manifesta con dolore al quadrante inferiore destro, perdita di appetito, occasionalmente vomito e, spesso, presenza di una massa palpabile, può essere confusa con un'appendicite, la cui frequenza non è aumentata nei pazienti con FC.

L'insufficienza pancreatica esocrina è presente in >90% dei pazienti con FC. L'insufficiente rilascio di enzimi pancreatici dà origine al tipico quadro di malassorbimento proteico e lipidico con frequente emissione di feci abbondanti e maleodoranti. Si osservano inoltre segni e sintomi di malassorbimento delle vitamine liposolubili, come le vitamine E e K. Le cellule beta-pancreatiche sono risparmiate nelle fasi precoci, ma la loro funzione diminuisce con l'età. Questo effetto, più la resistenza all'insulina indotta dalla flogosi, causano iperglicemia con necessità di somministrare insulina in >15% dei pazienti più anziani con FC (>35 anni d'età).

APPARATO GENITOURINARIO

Un inizio ritardato della pubertà è comune sia nei maschi che nelle femmine con FC; il quadro di sviluppo ritardato è verosimilmente secondario agli effetti della malattia polmonare cronica e quello di una funzione riproduttiva endocrina alterata secondaria alla nutrizione inadeguata. Più del 95% dei maschi affetti da FC presenta azoospermia, legata all'obliterazione dei vasi deferenti dovuta a un'alterata secrezione di liquidi. Il 20% circa delle femmine affette da FC è sterile a causa degli effetti della malattia polmonare cronica sul ciclo mestruale, della presenza di muco cervicale spesso e tenace che blocca la migrazione degli spermatozoi e, forse, di alterazioni del trasporto dei liquidi a livello della parete delle tube uterine e dell'utero. La maggior parte delle gravidanze conduce a neonati sani e le donne con FC sono in grado di allattare normalmente.

DIAGNOSI

La diagnosi di FC si basa sulla combinazione di criteri clinici e funzione CFTR anormale, come dimostrato dal test del sudore, dalle misurazioni nasali di PD e dall'analisi delle mutazioni CFTR. Gli elevati livelli di Cl^- nel sudore sono quasi patognomonici di FC. I valori delle concentrazioni di Cl^- (e del Na^+) nel sudore variano con l'età, ma negli adulti tipicamente una concentrazione di Cl^- di >70 mEq/l discrimina tra pazienti con FC e pazienti con altra patologia polmonare. L'analisi del DNA delle mutazioni più comuni può identificare una mutazione in più del 90% dei pazienti affetti. La misura di PD nasale può documentare una disfunzione CFTR se il test del sudore al Cl^- è normale o al limite e due mutazioni FC non sono identificate. L'analisi del DNA è eseguita routinariamente nei pazienti con FC perché sono state identificate interazioni genotipo-fenotipo e si sono sviluppati trattamenti per specifiche classi di mutazione.

L'1-2% dei pazienti con sindrome clinica di FC presenta nel sudore valori di Cl^- normali; nella maggior parte di questi pazienti la PD transepiteliale nasale è aumentata e si colloca nell'ambito di valori diagnostici per FC e gli acini delle ghiandole sudoripare non rispondono all'iniezione di agonisti β-adrenergici. Una singola mutazione del gene CFTR, 3884 + 10 kb C → T è associata alla maggior parte dei pazienti con FC con normali livelli di Cl^- nel sudore.

T FIBROSI CISTICA

I principali obiettivi della terapia della FC sono quelli di promuovere la clearance delle secrezioni, controllare le infezioni polmonari, fornire un'alimentazione adeguata e prevenire l'ostruzione intestinale. In futuro, le terapie che ristabiliscano il processamento del mutante CFTR o la terapia genica potranno essere i trattamenti di scelta.

MALATTIA POLMONARE Più del 95% dei pazienti con FC muore per complicazioni conseguenti a infezioni polmonari. Teoricamente, l'aumento della clearance del muco adeso dovrebbe sia trattare sia prevenire la progressione della malattia polmonare nella FC, mentre gli antibiotici riducono principalmente lo sviluppo batterico nel polmone della FC.

Le tecniche tradizionali per l'eliminazione delle secrezioni polmonari sono gli esercizi del respiro, le valvole ondeggianti e la percussione toracica. L'uso regolare di tali manovre è efficace nel preservare la funzione polmonare. Un vantaggio importante è stata la dimostrazione dell'efficacia della soluzione ipertonica

inalata (7%) nel ristabilire la clearance del muco e la funzione respiratoria negli studi a breve termine e la sua efficacia nel ridurre le riacutizzazioni negli studi a lungo termine (1 anno). La soluzione ipertonica è sicura ma può indurre broncocostrizione in alcuni pazienti, che può essere prevenuta dalla somministrazione di broncodilatatori. Sono in corso studi per stabilire se la soluzione ipertonica inalata debba essere la terapia di base per tutti i pazienti con FC.

I farmaci che aumentano l'eliminazione del muco sono in uso e in via di sviluppo. Un'importante aggiunta alla clearance del muco può essere la DNAsi ricombinante umana, che degrada il DNA concentrato nell'espettorato, aumenta il flusso aereo nella somministrazione a breve termine e il tempo tra le riacutizzazioni polmonari. La maggior parte dei pazienti riceve un ciclo di terapia con DNAsi per diversi mesi per testare l'efficacia. Gli studi clinici su farmaci in sperimentazione che mirano a ristabilire il contenuto di sali e acqua delle secrezioni sono in corso ma questi farmaci non sono ancora disponibili per un uso clinico.

Gli antibiotici sono utilizzati per trattare le infezioni respiratorie e il loro impiego è guidato dai risultati dell'esame colturale dell'espettorato. Andrebbe sottolineato, tuttavia, che poiché l'esame colturale microbiologico eseguito di routine in ospedale si svolge in condizioni che non rispecchiano quelle del polmone nella FC quali l'ipossia, l'efficacia clinica spesso non correla con la valutazione della sensibilità. A causa dell'aumento della clearance dell'intero organismo e del volume di distribuzione degli antibiotici nel paziente con FC, le dosi richieste sono maggiori nei pazienti affetti da questa patologia.

L'intervento precoce con antibiotici nei neonati con infezioni può eradicare *P. aeruginosa* per periodi prolungati. Nei pazienti più adulti con infezione stabilita, la soppressione della crescita batterica è l'obiettivo terapeutico. Azitromicina (250 mg al giorno o 500 mg tre volte la settimana) è spesso utilizzata cronicamente, sebbene non sia chiaro se la sua azione sia antimicrobica o antinfiammatoria. Sono inoltre impiegati gli aminoglicosidi inalati, per esempio tobramicina 300 mg bid a intervalli mensili alternati. "Le riacutizzazioni lievi", definite dall'aumento della tosse e della produzione di muco, sono trattate con aggiunta di antibiotici orali. Gli agenti orali utilizzati per trattare *Staphylococcus* comprendono una penicillina semisintetica o una cefalosporina. La ciprofloxacina orale può ridurre la carica batterica di *Pseudomonas* e controllare i sintomi, ma la sua utilità clinica può essere limitata dalla rapida emergenza di microrganismi resistenti. Pertanto, è spesso utilizzata con un antibiotico inalatorio, per esempio tobramicina o colistina (75 mg bid). Le riacutizzazioni più gravi, o quelle associate ad a batteri resistenti agli antibiotici orali, richiedono antibiotici per via endovenosa. La terapia per via endovenosa è eseguita sia in ospedale sia in ambiente ambulatoriale. Di solito per il trattamento delle infezioni da *P. aeruginosa* si utilizzano due farmaci, con diverso meccanismo d'azione (per es., una cefalosporina e un aminoglicoside) allo scopo di evitare lo sviluppo di microrganismi resistenti. Il dosaggio farmacologico deve essere monitorato in modo che i livelli di picco di gentamicina e tobramicina restino nell'ambito di 10 μg/ml e i valori minimi non siano inferiori a 2 μg/ml. Gli antibiotici diretti verso *Staphylococcus* e/o *H. influenzae* possono essere aggiunti in base ai risultati delle colture.

Gli agonisti β-adrenergici per via inalatoria possono essere utili per controllare l'ostruzione delle vie aeree, ma un beneficio a lungo termine non è stato ancora dimostrato. I glucocorticoidi per via orale possono ridurre l'infiammazione delle vie aeree, ma il loro impiego per lungo tempo è limitato dagli effetti collaterali; tuttavia, possono essere utili nel trattamento dell'aspergillosi broncopolmonare allergica.

Il danno cronico alla parete delle vie aeree è dovuto in gran parte all'azione destruente degli enzimi liberati dalle cellule infiammatorie. Terapie specifiche con antiproteasi non sono state sviluppate. Tuttavia, un sottogruppo di adolescenti con FC può beneficiare da terapia a lungo termine ad alte dosi di antinfiammatori non steroidei (ibuprofene).

Una serie di complicanze polmonari richiede l'intervento acuto. L'atelettasia richiede trattamento con soluzione ipertonica inalatoria, fisioterapia respiratoria e antibiotici. Si possono osservare pneumotoraci coinvolgenti < 10% del polmone che però richiedono l'utilizzazione di drenaggi toracici per espandere il polmone malato collassato. Emottisi di piccola entità richiedono tipicamente il trattamento dell'infezione polmonare e la valutazione dello stato della coagulazione e della vitamina K. Per emottisi massive andrebbe eseguita l'embolizzazione dell'arteria bronchiale. Le complicanze più gravi della FC sono l'insufficienza respiratoria e il cuore polmonare e la più efficace terapia convenzionale per queste condizioni consiste in un energico trattamento medico della malattia polmonare e in un supplemento di O_2. In effetti, l'unica terapia efficace per l'insufficienza respiratoria nella FC è il trapianto polmonare (Cap. 260); la sopravvivenza a 2 anni nei soggetti sottoposti a trapianto di polmone supera il 60% e le morti derivano principalmente da rigetto del trapianto, che spesso si manifesta con bronchiolite obliterante. I polmoni trapiantati non sviluppano un fenotipo FC-specifico.

MALATTIA GASTROINTESTINALE Il mantenimento di un'alimentazione adeguata è un fattore critico per la salute dei pazienti con FC e la maggior parte (>90%) dei pazienti con FC trae giovamento dalla reintegrazione di enzimi pancreatici con capsule che contengono generalmente tra 4000 e 20000 unità di lipasi. La dose di enzimi (classicamente non più di 2500 unità/kg per pasto, per evitare il rischio di colonpatia fibrosante) andrebbe regolata sulla base del peso, della sintomatologia addominale e delle caratteristiche delle feci. È necessaria inoltre un'integrazione di vitamine liposolubili, in particolare di vitamina E e K. L'iperglicemia diviene più spesso manifesta nell'età adulta e richiede tipicamente una terapia insulinica.

Per il trattamento dell'ostruzione acuta dovuta alla sindrome dell'ostruzione intestinale distale, viene utilizzato il megalodiatrizoato o un altro mezzo di contrasto ipertonico somministrato per clisma a livello dell'ileo terminale. Per il controllo dei sintomi, la regolazione degli enzimi pancreatici e l'utilizzo delle soluzioni saline contenenti agenti osmoticamente attivi, quali il propileneglicole, sono raccomandati. La persistenza dei sintomi può suggerire la comparsa di una neoplasia gastrointestinale, che viene riscontrata con maggiore frequenza nei pazienti con FC. La malattia epatica colestatica si manifesta in circa l'8% dei pazienti con FC. Il trattamento con acido urodesossicolico è iniziato tipicamente se vi è un aumento della fosfatasi alcalina e della gammaglutamil-transferasi (GGT) (x 3 rispetto alla norma), ma questo trattamento non ha dimostrato di influenzare il decorso della malattia epatica. La malattia epatica in stadio terminale si presenta in circa il 5% dei pazienti con FC e può essere trattata con il trapianto.

ALTRE COMPLICANZE D'ORGANO La deidratazione dovuta alla perdita di sali indotta dal calore dai dotti del sudore si presenta più facilmente nei pazienti con FC. I pazienti con FC hanno inoltre un'aumentata incidenza di osteoartropatia, calcoli renali e osteoporosi, particolarmente dopo trapianto.

FATTORI PSICOSOCIALI La FC pone una tensione tremenda sui pazienti e la depressione è comune. Le assicurazioni sanitarie, le possibilità di carriera e le aspettative di vita divengono problemi imponenti; pertanto, è di rilevanza cruciale fornire un'assistenza psicosociale ai pazienti con FC.

BIBLIOGRAFIA

DAVIS PB: Cystic fibrosis since 1938. Am J Respir Crit Care Med 173:475, 2006

GROMAN JD et al: Phenotypic and genetic characterization of patients with features of "nonclassic" forms of cystic fibrosis. J Pediatr 146:675, 2006

GUGGINO WB, STANTON BA: New insights into cystic fibrosis: molecular switches that regulate CFTR. Nat Rev Mol Cell Biol 7:426, 2006

PRINCE AS: Biofilms, antimicrobial resistance, and airway infection. N Engl J Med 347:1110, 2002

ROWE SM et al: Cystic fibrosis. N Engl J Med 352:1992, 2005

WORLITSCH D et al: Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway pseudomonas infections of cystic fibrosis patients. J Clin Invest 109:317, 2002

254 Broncopneumopatia cronica ostruttiva

John J. Reilly, Jr., Edwin K. Silverman, Steven D. Shapiro

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è stata definita dalla Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) con uno sforzo collaborativo internazionale per migliorare la conoscenza, la diagnosi e il trattamento di questa patologia, come una condizione caratterizzata da limitazione al flusso aereo non completamente reversibile (*http://www.goldcopd.com/*). La BPCO comprende l'*enfisema*, una condizione anatomicamente definita caratterizzata da distruzione e allargamento degli alveoli polmonari; la *bronchite cronica*, un quadro clinico caratterizzato da tosse cronica ed espettorato, e la *malattia delle piccole vie aeree*, condizione in cui i piccoli bronchioli sono di calibro ridotto. La BPCO è presente solo se si manifesta limitazione cronica al flusso aereo; la bronchite cronica *senza* limitazione cronica al flusso aereo non è inclusa nella definizione di BPCO.

La BPCO è la quarta causa di mortalità e affligge più di 16 milioni di persone negli Stati Uniti. La BPCO è anche una malattia di emergente importanza per la salute pubblica mondiale. Le stime GOLD suggeriscono che la BPCO passerà dalla sesta alla terza causa più comune di morte nel mondo nel 2020.

FATTORI DI RISCHIO

FUMO DI SIGARETTA

Nel 1964, l'Advisory Committee to the Surgeon General degli Stati Uniti ha stabilito che il fumo di sigaretta rappresentava il maggiore fattore di rischio

di mortalità per bronchite cronica ed enfisema. In seguito, studi longitudinali hanno dimostrato un accelerato declino del volume di aria espirata nel primo secondo di un'espirazione forzata (FEV_1), con andamento dose-risposta, rispetto all'intensità del fumo di sigaretta, tipicamente espresso come *pack-years* o pacchetti-anno (numero medio di pacchetti di sigarette fumate al giorno moltiplicato per il numero totale di anni di fumo). Tale relazione dose-risposta tra la ridotta funzione respiratoria e l'intensità del fumo di sigaretta spiega la più alta prevalenza di BPCO nell'età avanzata. Le maggiori percentuali di fumo tra soggetti di sesso maschile sono la più plausibile spiegazione della maggiore prevalenza di BPCO tra i maschi; tuttavia, la prevalenza della BPCO tra le donne è in aumento, poiché il distacco tra sessi nell'abitudine al fumo è diminuito negli ultimi 50 anni.

Sebbene la correlazione causale tra fumo di sigaretta e sviluppo della BPCO sia stata indiscutibilmente provata, esiste una considerabile variabilità nella risposta al fumo. Benché i *pack-years* siano il principale fattore predittivo del FEV_1 (Fig. 254-1), solo il 15% della variabilità del FEV_1 è spiegata dai *pack-years*. Questa osservazione suggerisce che fattori ambientali e/o genetici contribuiscano all'influenza del fumo sullo sviluppo dell'ostruzione bronchiale.

Sebbene il fumo di sigaro o di pipa possa anch'esso essere associato allo sviluppo di BPCO, le evidenze a sostegno di tale osservazione sono minori, verosimilmente a causa della minore dose di prodotti del tabacco inalati con il fumo di sigaro e di pipa.

IPERREATTIVITÀ BRONCHIALE E BPCO

La tendenza a una sproporzionata broncocostrizione in risposta a una varietà di stimoli esterni, incluse la metacolina e l'istamina, è una della caratteristiche peculiari dell'asma (Cap. 248). Tuttavia, molti pazienti con BPCO condividono questa condizione di iperreattività bronchiale. La significativa sovrapposizione tra individui con asma e con BPCO in termini di iperreattività bronchiale, ostruzione bronchiale e sintomi respiratori ha condotto alla formulazione dell'ipotesi olandese. Questa suggerisce che l'asma, la bronchite cronica e l'enfisema siano varianti della stessa malattia, che viene modulata da fattori ambientali e genetici, conducendo a queste entità patologicamente distinte. L'ipotesi inglese sostiene invece che l'asma e la BPCO siano due malattie fondamentalmente diverse: l'asma viene definita come una patologia ampiamente a sfondo allergico, mentre la BPCO risulta dall'infiammazione e dal danno indotti dal fumo. La conferma dell'ipotesi olandese o di quella inglese attende l'identificazione dei fattori genetici predisponenti nell'asma e nella BPCO e l'accertamento dell'interazione tra i fattori genetici postulati e i fattori di rischio ambientali.

Gli studi longitudinali che hanno confrontato l'iperreattività bronchiale all'inizio dello studio con il conseguente declino della funzione polmonare hanno dimostrato che l'aumentata reattività bronchiale è un significativo fattore predittivo del declino funzionale. Pertanto, l'iperreattività bronchiale può considerarsi un fattore di rischio per BPCO.

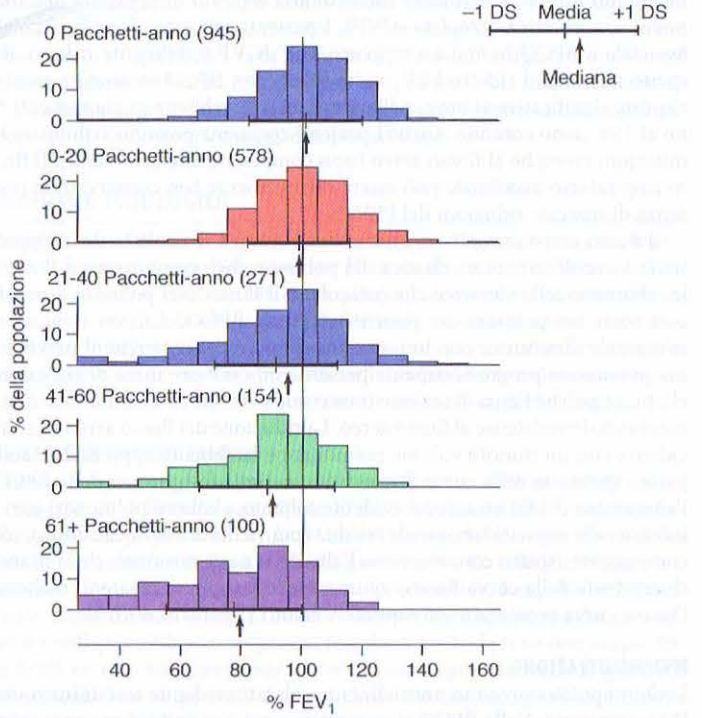


FIGURA 254-1 Distribuzione dei valori del volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV_1) in un campione della popolazione generale, stratificato per pacchetti-anno di fumo (pack-years). Sono mostrate le medie, le mediane e le deviazioni standard (±1) per ciascun gruppo di fumatori. Sebbene sia presente una relazione dose-risposta tra l'intensità del fumo e il FEV_1, si è osservata una marcata variabilità tra soggetti con storia di fumo simile. (*Da:* R Burrows et al., *Am Rev Respir Dis* 1977, 115:95; riproduzione autorizzata.)

INFEZIONI RESPIRATORIE

Le infezioni sono state studiate quali potenziali fattori di rischio per lo sviluppo e la progressione della BPCO negli adulti; anche le infezioni respiratorie dell'infanzia sono state valutate quali potenziali fattori predisponenti l'eventuale sviluppo di BPCO. L'impatto delle infezioni respiratorie dell'adulto sul declino della funzione polmonare è controverso, ma riduzioni significative a lungo termine della funzione polmonare tipicamente non si verificano in seguito a episodi di bronchite o polmonite. L'influenza dell'effetto di infezioni respiratorie dell'infanzia sul successivo sviluppo di BPCO è difficile da stabilire a causa della carenza di sufficienti dati longitudinali. Pertanto, sebbene le infezioni respiratorie siano cause importanti di riacutizzazione della BPCO, l'associazione delle infezioni respiratorie dell'infanzia o dell'adulto con lo sviluppo e la progressione della BPCO deve essere ancora dimostrata.

ESPOSIZIONI OCCUPAZIONALI

L'aumento dei sintomi respiratori e dell'ostruzione bronchiale è stato attribuito anche all'esposizione lavorativa a polveri. Diverse specifiche esposizioni occupazionali, incluse le particelle di carbone o di oro delle miniere e le polveri dell'industria tessile, sono stati proposte quali fattori di rischio per l'ostruzione bronchiale cronica. Tuttavia, sebbene anche i non fumatori impegnati in tali occupazioni sviluppino una riduzione del FEV_1, l'importanza dell'esposizione alle polveri come fattore di rischio per la BPCO, indipendentemente dal fumo di sigarette, non è certa. Tra i lavoratori esposti al cadmio, il FEV_1, il FEV_1/CVF e la DL_{CO} risultano significativamente ridotti (CVF, capacità vitale forzata; DL_{CO}, capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio; Cap. 246), parallelamente all'ostruzione bronchiale e all'enfisema. Sebbene diverse polveri e specifici fumi occupazionali siano probabilmente fattori di rischio per la BPCO, l'intensità di tali effetti sembra essere sostanzialmente meno importante rispetto a quella del fumo di sigaretta.

INQUINAMENTO AMBIENTALE

Alcuni ricercatori hanno riportato un aumento dei sintomi respiratori in soggetti che vivono in ambiente urbano rispetto alle aree rurali, che può essere associato al maggiore inquinamento delle zone urbane. Tuttavia, la correlazione tra inquinamento ambientale e ostruzione bronchiale cronica rimane non dimostrata. Esposizioni prolungate al fumo prodotto dalla combustione di biomasse – un modo comune di cucinare in alcune nazioni – sembra inoltre essere un fattore di rischio importante per BPCO tra le donne in tali Paesi. Tuttavia, nella maggior parte delle popolazioni l'inquinamento ambientale è un fattore di rischio per BPCO molto meno importante del fumo di sigaretta.

ESPOSIZIONE PASSIVA AL FUMO DI SIGARETTA

L'esposizione dei bambini al fumo materno induce una riduzione significativa della crescita polmonare. L'esposizione al fumo in gravidanza contribuisce, inoltre, a una riduzione significativa della funzione polmonare postnatale. Sebbene il fumo passivo sia stato associato alle riduzioni della funzione polmonare, l'importanza di questo fattore di rischio nello sviluppo di una grave compromissione della funzione polmonare nella BPCO rimane incerta.

CONSIDERAZIONI GENETICHE Sebbene il fumo di sigaretta sia considerato il principale fattore di rischio ambientale per lo sviluppo di BPCO, la comparsa di ostruzione bronchiale nei fumatori è altamente variabile. Il grave deficit di α_1-antitripsina (α_1AT) è un fattore di rischio genetico dimostrato; vi sono dati emergenti sull'esistenza di altri fattori di rischio genetici.

DEFICIT DI α_1 ANTITRIPSINA Sono state descritte diverse varianti del locus dell'inibitore della proteasi (PI o SERPINA1) che codifica per l'α_1-antitripsina. Il comune allele M si associa a normali livelli di α_1AT. L'allele S, associato a livelli di α_1AT lievemente ridotti, e l'allele Z, associato a livelli di α_1AT marcatamente ridotti, si presentano con frequenze superiori all'1% nella maggior parte

delle popolazioni caucasiche. Raramente vengono ereditati gli alleli null, che conducono alla totale assenza di α_1AT attraverso un corredo eterogeneo di mutazioni. Individui con due alleli Z o un allele Z e un allele null vengono definiti Pi^Z, che è la forma più comune di deficit grave di α_1AT.

Sebbene soltanto l'1-2% dei pazienti con BPCO abbia un deficit grave di α_1AT come causa contribuente di BPCO, questi pazienti dimostrano che i fattori genetici possono avere una profonda influenza sulla suscettibilità di sviluppare BPCO. I soggetti Pi^Z spesso sviluppano BPCO precocemente, ma l'errore sistematico nelle serie pubblicate di individui Pi^Z – che hanno in genere incluso molti soggetti Pi^Z che erano testati per deficit di α_1AT perché presentavano BPCO – significa che la percentuale di individui Pi^Z che svilupperanno BPCO e la distribuzione dell'età d'esordio per lo sviluppo di BPCO nei soggetti Pi^Z rimangono sconosciute. Negli Stati Uniti circa 1 soggetto ogni 3000 eredita un deficit grave di α_1AT, ma solo una minoranza di questi individui è stata identificata. Il test di laboratorio più utilizzato per l'identificazione del deficit di α_1AT è la determinazione immunologica di α_1AT nel siero (vedi "Esami di laboratorio").

Una quota significativa della variabilità della funzione polmonare tra i soggetti Pi^Z è attribuibile al fumo di sigaretta; i fumatori con deficit grave di α_1AT sono più predisposti alla comparsa precoce della BPCO. Tuttavia, lo sviluppo della BPCO negli individui Pi^Z, persino tra i fumatori o gli ex fumatori, non è certo. Tra gli individui Pi^Z non fumatori è stata riscontrata una notevole variabilità nello sviluppo di ostruzione bronchiale. Altri fattori genetici e/o ambientali molto probabilmente contribuiscono a questa variabilità.

Un trattamento specifico con supplementazione di α_1AT mediante infusione endovenosa settimanale è disponibile per i casi gravi di deficit di α_1AT (vedi oltre, "Terapia").

Il rischio di malattia polmonare negli individui Pi^{MZ} eterozigoti, che presentano livelli di α_1AT intermedi (circa il 60% dei livelli di Pi^{MM}) è controverso. Sebbene precedenti studi di sorveglianza sulla popolazione generale non abbiano tipicamente dimostrato un'aumentata incidenza di ostruzione bronchiale nei soggetti Pi^{MZ} rispetto a quelli Pi^{MM}, studi caso-controllo che hanno messo a confronto pazienti con BPCO e soggetti sani hanno generalmente rilevato un eccesso di genotipi Pi^{MZ} nel gruppo dei BPCO. Recentemente, diversi vasti studi di popolazione hanno suggerito che i soggetti Pi^{MZ} hanno un rischio leggermente superiore di sviluppare ostruzione bronchiale, ma rimane incerto se tutti gli individui Pi^{MZ} presentino un rischio maggiore di BPCO dovuto ad altri fattori genetici o ambientali.

ALTRI FATTORI DI RISCHIO GENETICI Studi basati sulle misure di funzionalità respiratoria eseguiti su campioni di popolazione generale hanno suggerito che fattori genetici diversi dal tipo PI influenzino la variabilità della funzione respiratoria. Inoltre, è stata dimostrata un'aggregazione familiare di ostruzione bronchiale in famiglie di pazienti con BPCO.

Studi di associazione hanno confrontato la distribuzione di possibili varianti genetiche coinvolte nello sviluppo della BPCO nei pazienti e nei controlli sani. Tuttavia, i risultati sono stati abbastanza inconsistenti e nessun determinante genetico di BPCO oltre il deficit severo di α_1AT è stato definitivamente provato utilizzando tale approccio. Recenti analisi di aggregazione genomica in famiglie di soggetti con precoce insorgenza di BPCO hanno dimostrato l'esistenza di un'associazione tra fenotipi spirometrici e diverse regioni cromosomiche, ma gli specifici determinanti genetici in queste regioni devono ancora essere identificati.

STORIA NATURALE

Gli effetti del fumo di sigaretta sulla funzione polmonare sembrano dipendere dall'intensità dell'esposizione al fumo, dal periodo di esposizione durante la crescita e dalla funzione respiratoria dell'individuo; altri fattori ambientali possono avere effetti simili. Benché alcuni individui possano presentare rapidi declini della funzione respiratoria, la maggior parte dei soggetti segue un andamento regolare, con aumento della funzione polmonare nell'infanzia e nell'adolescenza, seguito da un graduale declino con l'invecchiamento. Gli individui sembrano spostarsi nel rispettivo quartile di funzione respiratoria in base ai fattori ambientali e genetici. Il rischio di mortalità da BPCO è strettamente associato ai bassi livelli di FEV_1. La descrizione grafica della storia naturale della BPCO è mostrata, con diverse curve in funzione dei livelli di FEV_1, nella figura 254-2. La morte o la disabilità da BPCO può conseguire a un precoce declino dopo una normale fase di crescita (curva C), a un normale declino funzionale respiratorio dopo ridotta crescita (curva B), o a un declino accelerato in seguito a una fase normale di crescita (curva D). La velocità di declino della funzione polmonare può essere modificata da cambiamenti nelle esposizioni ambientali (per es., la cessazione del fumo). La cessazione del fumo in età precoce fornisce un maggiore effetto benefico della cessazione dopo che si è già prodotta una marcata riduzione della funzione polmonare. I fattori genetici probabilmente contribuiscono al livello di funzione polmonare raggiunto durante la crescita, alla velocità del declino in risposta al fumo e, potenzialmente, ad altri fattori ambientali.

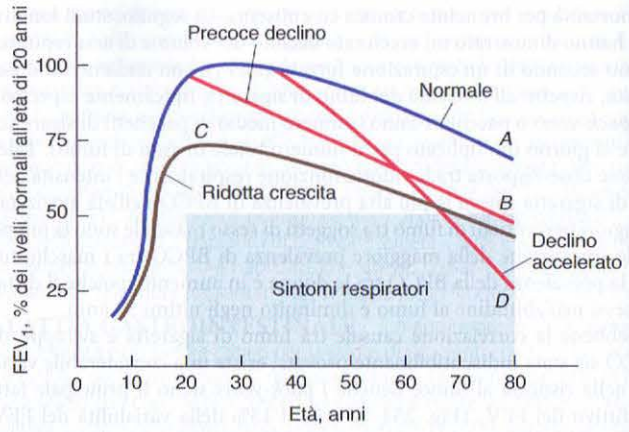


FIGURA 254-2 Curve ipotetiche di andamento del FEV_1 nel corso della vita. Il normale andamento di crescita e declino con l'età è illustrato dalla curva *A*. Un FEV_1 significativamente ridotto (<65% del valore atteso all'età di 20 anni) può presentarsi dopo un normale declino a seguito di una ridotta fase di crescita della funzione polmonare (curva *C*). Dopo un precoce declino a seguito di una fase di crescita normale (curva *B*), oppure dopo un declino accelerato dopo una crescita normale (curva *D*). (*Da:* B Rijcken, *Doctoral dissertation*, p 133, University of Groningen, 1991; riproduzione autorizzata.)

FISIOPATOLOGIA

La persistente riduzione dei flussi espiratori forzati è la caratteristica più tipica della BPCO. Si riscontrano inoltre aumenti del volume residuo e del rapporto tra volume residuo e capacità polmonare totale, una distribuzione non uniforme della ventilazione e alterazioni del rapporto tra ventilazione e perfusione.

OSTRUZIONE BRONCHIALE

La limitazione al flusso aereo, meglio nota come ostruzione bronchiale, è tipicamente determinata dalla spirometria, che comprende manovre espiratorie forzate dopo che il soggetto ha inspirato fino alla capacità polmonare totale (vedi Fig. 246-4). I classici parametri ottenuti alla spirometria includono il FEV_1 e il volume totale di aria espirato in seguito a una manovra spirometrica completa (CVF). I pazienti con ostruzione bronchiale associata a BPCO hanno un rapporto FEV_1/CVF stabilmente ridotto. Rispetto all'asma, il ridotto FEV_1 nei pazienti con BPCO raramente mostra risposte significative al broncodilatatore inalato, sebbene miglioramenti fino al 15% siano comuni. Anche i pazienti con asma possono sviluppare limitazioni croniche al flusso aereo (non completamente reversibili). Il flusso inspiratorio massimale può essere relativamente ben conservato in presenza di marcate riduzioni del FEV_1.

Il flusso aereo durante un'espirazione forzata è il risultato del rapporto tra le forze di retrazione elastica del polmone che promuovono il flusso e le resistenze delle vie aeree che ostacolano il flusso. Nei polmoni normali, così come nei polmoni dei pazienti affetti da BPCO, il flusso espiratorio massimale diminuisce con lo svuotamento polmonare perché il parenchima polmonare progressivamente presenta una minore forza di retrazione elastica e poiché l'area di sezione trasversale delle vie aeree diminuisce, aumentando le resistenze al flusso aereo. La riduzione del flusso aereo in coincidenza con un minore volume polmonare è facilmente apprezzabile sulla parte espiratoria della curva flusso-volume. Nelle fasi precoci della BPCO, l'alterazione del flusso aereo è evidente soltanto a volumi polmonari pari o inferiori alla capacità funzionale residua (più vicina al volume residuo), con conseguente aspetto concavo verso l'alto della parte terminale della branca discendente della curva flusso-volume. Nelle fasi più avanzate di malattia, l'intera curva presenta flussi espiratori ridotti rispetto al normale.

IPERINSUFFLAZIONE

I volumi polmonari sono normalmente valutati mediante test di funzionalità respiratoria. Nella BPCO si riscontra spesso una condizione nota come "intrappolamento d'aria" (aumento del volume residuo e del rapporto tra volume residuo e capacità polmonare totale) con progressiva iperinsufflazione (aumentata capacità polmonare totale) nelle fasi avanzate della malattia. L'iperinsufflazione del torace durante il respiro tranquillo mantiene il flusso aereo espiratorio massimale, poiché con l'aumento del volume polmonare la pressione di ritorno elastica aumenta e le vie aeree si distendono, con conseguente riduzione delle resistenze.

L'iperinsufflazione contribuisce a compensare l'ostruzione bronchiale. Tuttavia, l'iperinsufflazione può spingere il diaframma verso una posizione di appiattimento con conseguenze negative. Innanzitutto, diminuendo la zona di apposizione tra diaframma e parete addominale, la pressione positiva addominale durante l'inspirazione non può essere applicata efficacemente alla parete toracica, riducendo i movimenti della gabbia toracica e ostacolando l'inspirazione. Inoltre, poiché le fibre muscolari del diaframma appiattito sono accorciate rispetto a quelle di una normale cupola diaframmatica, esse sono meno efficaci nel generare una pressione inspiratoria. Infine, il diaframma appiattito (con aumentato raggio di curvatura, r) deve generare una tensione maggiore (t) per sviluppare la necessaria pressione transpolmonare (p) richiesta per mantenere il respiro a volume corrente. Ciò avviene secondo la legge di Laplace, $p = 2t/r$. Inoltre, giacché la gabbia toracica è distesa oltre il normale volume di riposo, durante il respiro a volume corrente i muscoli inspiratori devono produrre un lavoro per vincere la resistenza della gabbia toracica verso la successiva insufflazione, invece di essere sostenuti dalla parete toracica che tende a raggiungere la propria posizione di riposo verso l'esterno.

SCAMBI GASSOSI

Sebbene vi sia una considerevole variabilità nella correlazione tra FEV_1 e altre alterazioni fisiologiche nella BPCO, è possibile trarre alcune generalizzazioni. La Pa_{O_2} in genere rimane entro valori normali finché il FEV_1 diminuisce al di sotto del 50% del valore atteso, e anche un valore di FEV_1 molto più basso può associarsi a normale Pa_{O_2}, quanto meno a riposo. Un aumento della Pa_{CO_2} non è comune finché il FEV_1 non diminuisce al di sotto del 25% del valore atteso e anche allora può non verificarsi. L'ipertensione polmonare sufficientemente grave da causare cuore polmonare e insufficienza ventricolare destra dovuta alla BPCO si presenta solo negli individui con marcate riduzioni del FEV_1 (<25% del valore atteso) insieme a ipossiemia cronica (Pa_{O_2} <55mmHg), sebbene possano precocemente verificarsi aumenti della pressione polmonare arteriosa, soprattutto dopo esercizio (Cap. 244).

La ventilazione non uniforme e l'alterato rapporto ventilazione/perfusione sono caratteristiche della BPCO che riflettono la natura eterogenea della malattia nell'ambito delle vie aeree e del parenchima. La rimozione dell'azoto respirando una miscela di ossigeno al 100% è ritardata a causa delle regioni scarsamente ventilate e il profilo della curva di rimozione dell'azoto è suggestivo della presenza di multipli compartimenti parenchimali con differenti velocità di svuotamento a causa di differenze regionali della compliance e della resistenza delle vie aeree. L'alterazione del rapporto ventilazione/perfusione rende conto essenzialmente di tutte le alterazioni della Pa_{O_2} che si verificano nella BPCO; i fenomeni di shunt sono minimi. Questo dato spiega l'efficacia di modesti aumenti dell'ossigeno inspirato nel trattare l'ipossiemia nella BPCO e, pertanto, la necessità di considerare altre patologie quando l'ipossiemia è difficile da correggere con modesti aumenti di ossigeno supplementare in pazienti con BPCO.

ANATOMIA PATOLOGICA

L'esposizione al fumo di sigaretta può coinvolgere le grandi vie aeree, le piccole vie aeree (≤ 2 mm di diametro) e gli spazi alveolari. Le alterazioni delle grandi vie aeree causano tosse e produzione di espettorato, mentre le alterazioni delle piccole vie aeree e degli alveoli sono responsabili delle modificazioni fisiopatologiche. L'enfisema e le alterazioni anatomopatologiche delle piccole vie aeree sono presenti nella maggior parte dei pazienti con BPCO ma il loro contributo all'ostruzione varia da soggetto a soggetto.

VIE AEREE DI GROSSO CALIBRO

Il fumo di sigaretta spesso determina ingrandimento delle ghiandole mucose e iperplasia delle cellule mucipare. Queste alterazioni sono proporzionali alla tosse e alla produzione di muco che definiscono la bronchite cronica, ma non sono correlate alla limitazione al flusso aereo. Le cellule mucipare aumentano non solo di numero, ma anche in estensione lungo l'albero bronchiale. I bronchi vanno inoltre incontro a metaplasia squamosa, che non soltanto predispone alla carcinogenesi, ma altera anche la funzione mucociliare. Sebbene non sia prominente come nell'asma, può riscontrarsi ipertrofia del muscolo liscio e iperreattività bronchiale che conducono alla limitazione al flusso aereo. L'afflusso di neutrofili è stato associato alla presenza di espettorato purulento nelle infezioni del tratto respiratorio superiore che coinvolgono i pazienti con BPCO. Indipendentemente dall'attività proteolitica, l'elastasi neutrofila è tra i più potenti agenti stimolanti la secrezione identificati.

VIE AEREE DI PICCOLO CALIBRO

La sede principale dell'aumentata resistenza al flusso aereo negli individui con BPCO è rappresentata dalle vie aeree di calibro inferiore a 2 mm. Le alterazioni cellulari caratteristiche includono la metaplasia delle cellule mucipare e la sostituzione delle cellule di Clara secernenti surfattante con cellule infiammatorie mononucleate infiltranti e mucosecernenti. Può inoltre riscontrarsi ipertrofia del muscolo liscio. Queste alterazioni possono causare restringimento del lume bronchiale dovuto a eccesso di muco, edema e infiltrati cellulari. La riduzione del surfattante può aumentare la tensione superficiale nell'interfaccia aria-tessuto, predisponendo all'ostruzione bronchiale e al collasso. La fibrosi della parete può causare ostruzione bronchiale direttamente o, come nell'asma, indurre iperreattività. La bronchiolite respiratoria con cellule infiammatorie mononucleate del distretto distale può causare distruzione proteolitica delle fibre elastiche dei bronchioli respiratori e dei dotti alveolari, dove le fibre sono concentrate come anelli intorno agli ingressi alveolari.

Poiché la pervietà delle piccole vie aeree è mantenuta dal parenchima polmonare circostante che esercita una trazione radiale sui bronchioli nei punti di attacco dei setti alveolari, nella BPCO la distruzione degli attacchi bronchiolari come risultato dell'alterazione della matrice extracellulare può causare distorsione delle vie aeree e ostruzione. Sebbene il significato degli attacchi alveolari non sia chiaro, l'ipotesi secondo la quale la riduzione degli attacchi alveolari induce ostruzione delle piccole vie aeree è convincente, poiché evidenzia la correlazione meccanicistica tra perdita di pressione elastica e aumentata resistenza al flusso nelle piccole vie aeree.

PARENCHIMA POLMONARE

L'enfisema è caratterizzato dalla distruzione degli spazi deputati agli scambi gassosi, quali i bronchioli respiratori, i dotti alveolari e gli alveoli. Le loro pareti vengono perforate e in seguito occluse, con fusione dei piccoli spazi aerei in spazi molto più grandi e anormali. I macrofagi si accumulano nei bronchioli respiratori dei giovani fumatori. Il liquido di lavaggio broncoalveolare di tali individui contiene una quantità di macrofagi cinque volte maggiore rispetto a quella dei non fumatori. Nel liquido di lavaggio dei fumatori, i macrofagi costituiscono più del 95% della conta cellulare totale e i neutrofili, di fatto assenti nei non fumatori, rappresentano l'1-2% delle cellule. I linfociti T, particolarmente CD8+, risultano aumentati negli spazi alveolari dei fumatori.

L'enfisema viene classificato in distinti tipi patologici, i più comuni dei quali sono il centroacinare (centrolobulare) e il panacinare (panlobulare). L'*enfisema centroacinare*, il tipo più frequentemente associato al fumo di sigarette, è caratterizzato da spazi alveolari allargati in associazione (inizialmente) con i bronchioli respiratori. L'enfisema centroacinare è più diffuso nei lobi superiori e nei segmenti superiori dei lobi inferiori ed è quasi sempre focale. L'*enfisema panacinare* si riferisce ad anomali allargamenti degli spazi alveolari distribuiti regolarmente nel contesto e lungo i distretti acinari. L'enfisema panacinare si osserva generalmente nei pazienti con deficit dell'α_1AT e predilige i lobi inferiori. Le distinzioni tra enfisema centroacinare e panacinare sono interessanti e possono avere diversi meccanismi patogenetici. Tuttavia, l'enfisema connesso al fumo è in genere misto, particolarmente nelle fasi avanzate, e tali classificazioni anatomopatologiche non sono d'aiuto nella cura dei pazienti con BPCO.

PATOGENESI

La limitazione al flusso aereo, l'alterazione principale nella BPCO, può essere la conseguenza sia dell'ostruzione delle piccole vie aeree sia dell'enfisema, come discusso in precedenza. Le alterazioni anatomopatologiche che contribuiscono all'ostruzione delle piccole vie aeree sono state discusse precedentemente, ma la loro importanza relativa non è nota. La fibrosi che circonda le piccole vie aeree sembra essere un fattore preponderante. I meccanismi che conducono all'accumulo di collagene intorno alle vie aeree a dispetto dell'attività collagenasica rimangono un enigma. Sebbene apparentemente contraddittori, vi sono diversi meccanismi potenziali per cui una proteasi può predisporre alla fibrosi, comprese l'attivazione proteolitica del fattore di crescita trasformante β (TGFβ) e la degradazione della proteina legante il fattore di crescita simil-insulina (IGF) con rilascio di IGF che è un profibrotizzante. Soprattutto grazie alla disponibilità di modelli animali adatti si sa molto di più sui meccanismi coinvolti nell'enfisema che nell'ostruzione delle piccole vie aeree.

La patogenesi dell'enfisema può essere distinta in quattro eventi correlati tra loro (Fig. 254-3): 1) l'esposizione cronica al fumo di sigarette può indurre al reclutamento delle cellule infiammatorie all'interno degli spazi aerei terminali del polmone; 2) queste cellule infiammatorie rilasciano proteasi elastolitiche che danneggiano la matrice extracellulare del polmone; 3) la perdita degli attacchi tra cellule di matrice conduce all'apoptosi delle cellule strutturale del polmone; 4) la riparazione incompleta dell'elastina e forse delle altre componenti della matrice extracellulare risulta in un allargamento degli spazi aerei che definisce l'enfisema polmonare.

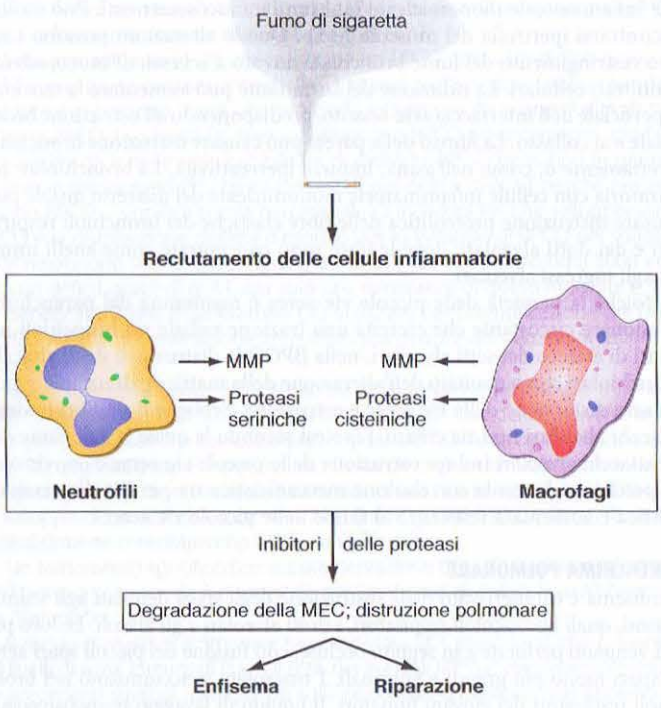


FIGURA 254-3 Patogenesi dell'enfisema. Dopo un'esposizione prolungata al fumo di sigaretta, cellule infiammatorie vengono reclutate a livello polmonare; queste rilasciano proteasi in eccesso rispetto agli inibitori e, se i processi di riparazione sono anormali, si determinano distruzione e allargamento degli spazi alveolari o enfisema. MMP, metalloproteinasi della matrice; MEC, matrice extracellulare.

L'ipotesi elastasi: antielastasi L'elastina, il principale componente delle fibre elastiche, è un componente altamente stabile della matrice extracellulare cruciale per l'integrità sia delle piccole vie aeree sia del parenchima polmonare. L'ipotesi elastasi: antielastasi proposta a metà degli anni Sessanta afferma che il bilancio di enzimi degradanti elastina e i loro inibitori determina la suscettibilità del polmone alla distruzione risultando nell'allargamento degli spazi aerei. Questa ipotesi si è basata sull'osservazione clinica che i pazienti con deficit genetico di α_1AT, l'inibitore della proteasi sierica elastasi neutrofila, erano ad aumentato rischio di enfisema e che l'instillazione di elastasi, compresa l'elastasi neutrofila, in animali da esperimento induce l'enfisema. A oggi, l'ipotesi elastasi: antielastasi è il meccanismo prevalente per lo sviluppo di enfisema. Tuttavia, una rete complessa di cellule infiammatorie e proteasi aggiuntive che contribuiscono all'enfisema è stata successivamente identificata.

Infiammazione e proteolisi della matrice extracellulare I macrofagi controllano gli spazi aerei inferiori in condizioni normali. Dopo esposizione agli ossidanti dal fumo di sigaretta, l'istone deacetilasi-2 è inattivata, spostando il bilancio verso la cromatina acetilata o libera, esponendo i siti del fattore nucleare κB e risultando nella trascrizione della metalloproteasi-9 della matrice, delle citochine proinfiammatorie interleuchina-8 (IL-8) e del fattore di necrosi tumorale α (TNFα); ciò conduce al reclutamento dei neutrofili. Le cellule T CD8+ sono inoltre reclutate in risposta al fumo di sigaretta e rilasciano la proteina 10 inducente interferone (IP-10, CXCL-7) che a sua volta induce la produzione di elastasi macrofagica da parte dei macrofagi [metalloproteasi-12 della matrice (MMP-12)]. Le metalloproteasi di matrice e le proteasi di serina, la più importante delle quali è l'elastasi neutrofila, agiscono insieme degradando l'inibitore delle altre e conducendo a distruzione polmonare. I prodotti di distruzione proteolitica dell'elastina funzionano inoltre come chemochina dei macrofagi, alimentando questo circolo distruttivo a feedback positivo.

La concomitante perdita di ciglia indotta dal fumo di sigaretta predispone all'infezione batterica con neutrofilia. Sorprendentemente, nelle fasi finali della malattia polmonare, molto tempo dopo la cessazione del fumo, rimane una risposta infiammatoria eccessiva, suggerendo che i meccanismi infiammatori indotti dal fumo di sigaretta che innescano la malattia differiscano da quelli che sostengono l'infiammazione dopo la cessazione del fumo.

Il ricambio di collagene nella BPCO è complesso. Le tre collagenasi (MMP-1, MMP-8 e MMP-13) che iniziano la rimozione del collagene interstiziale sono anche indotte sia nelle cellule infiammatorie sia in quelle strutturali nella BPCO. Mentre il collagene è distrutto poiché le unità alveolari sono obliterate, si assiste in generale a un netto aumento del contenuto di collagene nel polmone con BPCO, con accumulo prominente nella sottomucosa delle vie aeree.

Morte cellulare L'aumento degli spazi aerei con perdita di unità alveolari implica ovviamente la scomparsa sia di cellule sia di matrice extracellulare. In passato si riteneva che le proteasi prodotte dalle cellule infiammatorie degradassero la matrice extracellulare polmonare come evento primario, con conseguente perdita di cellule ancorate che conduce all'apoptosi. I modelli animali hanno utilizzato la morte delle cellule endoteliali ed epiteliali come mezzo per ottenere un allargamento transitorio degli spazi aerei. Che l'apoptosi sia un evento primario o secondario nella BPCO è ancora da definire.

Riparazione inefficace La capacità del polmone dell'adulto di riparare gli alveoli danneggiati risulta limitata. Non è chiaro se il processo di formazione dei setti responsabile dell'angiogenesi durante lo sviluppo del polmone possa essere ripristinato. Nei modelli animali, il trattamento con acido retinoico tutto *trans* determina una parziale riparazione. Inoltre, la resezione polmonare determina crescita compensatoria del polmone rimanente nei modelli animali. In aggiunta al ristabilimento della cellularità in seguito a un insulto, appare difficile per un adulto ripristinare completamente un'appropriata matrice extracellulare, in particolare le fibre elastiche funzionali.

PRESENTAZIONE CLINICA

ANAMNESI

I tre sintomi più comuni della BPCO sono la tosse, l'espettorato e la dispnea da sforzo. Molti pazienti presentano questi sintomi per mesi o anni prima di ricorrere alle cure del medico. Sebbene lo sviluppo di ostruzione bronchiale sia un processo graduale, molti pazienti attribuiscono a un evento acuto o a una riesacerbazione l'inizio della malattia. Tuttavia, un'attenta anamnesi rivela in genere la presenza di sintomi prima dell'esordio acuto. Lo sviluppo di dispnea da sforzo, spesso descritto come un aumento dello sforzo richiesto per respirare, fame d'aria o soffocamento può essere insidioso. Il modo migliore per evidenziarlo è un'attenta raccolta anamnestica focalizzata sulle tipiche attività fisiche e su come il paziente ha modificato i comportamenti in relazione ai sintomi. Le attività che comprendono un intenso lavoro delle braccia, particolarmente a livello delle spalle o sopra le spalle, sono particolarmente difficili per il paziente con BPCO. Al contrario, le attività che permettono al paziente di piegare le braccia e utilizzare i muscoli accessori della respirazione sono meglio tollerate. Esempi di tali attività comprendono spingere i carrelli della spesa, camminare su tappeto scorrevole o spingere una sedia a rotelle. Con il peggioramento della BPCO, la principale caratteristica diventa la dispnea da sforzo, con progressiva riduzione della capacità di svolgere attività professionali e non. Negli stadi più avanzati, i pazienti sono dispnoici anche mentre svolgono attività quotidiane.

L'aumento della frequenza delle riacutizzazioni si accompagna al peggioramento dell'ostruzione bronchiale (descritto più avanti). I pazienti possono anche sviluppare ipossiemia e richiedere ossigeno supplementare.

ESAME OBIETTIVO

Nelle fasi precoci della BPCO, i pazienti possono presentare un esame obiettivo del tutto nella norma. I fumatori possono presentare segni attribuibili al fumo attivo, quali odore di fumo o macchie di nicotina sulle dita. Nei pazienti con malattia in fase avanzata l'esame obiettivo evidenzia un prolungamento della fase espiratoria e sibili espiratori. In aggiunta, si riscontrano segni di iperinsufflazione, quali torace a botte e aumento dei volumi polmonari con scarse escursioni diaframmatiche valutate alla percussione. Nei pazienti con grave ostruzione bronchiale si può inoltre rilevare l'utilizzo dei muscoli accessori; questi soggetti si siedono nella classica posizione del "tripode" per facilitare l'azione dei muscoli sternocleidomastoidei, scaleni e intercostali. I pazienti possono sviluppare cianosi, visibile alle labbra e alle unghie.

Sebbene l'insegnamento tradizionale sia che i pazienti con prevalente enfisema chiamati "pink puffer" siano magri e non cianotici a riposo e facciano uso prevalente dei muscoli accessori e i pazienti con bronchite cronica siano con maggiore probabilità in sovrappeso e cianotici ("blue bloaters"), le attuali evidenze dimostrano che la maggior parte dei pazienti presenta elementi sia di bronchite sia di enfisema e che l'esame obiettivo non consente realmente di differenziare le due condizioni.

La malattia in fase avanzata può accompagnarsi a fenomeni di denutrizione, con diffusa perdita di tessuto adiposo sottocutaneo. Questa sindrome è stata associata sia a inadeguato apporto di cibo sia a elevati livelli di citochine infiammatorie (TNFα). Il dimagrimento è un fattore prognostico negativo indipendente nella BPCO. In alcuni pazienti con malattia avanzata si osservano movimenti paradossi verso l'interno della gabbia toracica in inspirazione (segno di Hoover), risultato dell'alterazione del vettore della contrazione diaframmatica sulla gabbia toracica in conseguenza dell'iperinsufflazione cronica.

I segni di insufficienza cardiaca destra, chiamata *cuore polmonare*, sono diventati relativamente infrequenti dopo l'introduzione dell'ossigenoterapia.

Le dita a bacchetta di tamburo non rappresentano un segno di BPCO e tale riscontro deve indurre il medico a intraprendere la ricerca delle cause, con la consapevolezza che la spiegazione più probabile è, in questo contesto, lo sviluppo di un cancro polmonare.

TABELLA 254-1 CRITERI GOLD PER LA STIMA DELLA MALATTIA

Stadio GOLD	Severità	Sintomi	Spirometria
0	A rischio	Tosse cronica, produzione di espettorato	Normale
I	Lieve	Con o senza tosse cronica o produzione di espettorato	FEV_1/CVF <0,7 e FEV_1 ≥80% del valore atteso
IIA	Moderata	Con o senza tosse cronica o produzione di espettorato	FEV_1/CVF <0,7 e 50% ≤FEV_1 <80% del valore atteso
III	Grave	Con o senza tosse cronica o produzione di espettorato	FEV_1/CVF <0,7 e 30% ≤FEV_1 <50% del valore atteso
IV	Molto grave	Con o senza tosse cronica o produzione di espettorato	FEV_1/CVF <0,7 e FEV_1 <30% del valore atteso *oppure* FEV_1 <50% del valore atteso con insufficienza respiratoria o segni di scompenso cardiaco destro

Abbreviazioni: CVF, capacità vitale forzata; FEV_1, volume espiratorio forzato in un secondo; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).
Fonte: da Pauwels et al.

ESAMI DI LABORATORIO

La caratteristica della BPCO è l'ostruzione bronchiale (vedi sopra). I test di funzionalità polmonare mostrano ostruzione bronchiale con riduzione del FEV_1 (volume respiratorio forzato in un secondo) e del rapporto FEV_1/CVF (capacità vitale forzata) (Cap. 246). Con il peggioramento della malattia, i volumi polmonari possono aumentare, con aumento della capacità polmonare totale, della capacità funzionale residua e del volume residuo. Nei pazienti con enfisema, la capacità di diffusione può essere ridotta, riflettendo la distruzione parenchimale caratteristica della malattia. Il grado di ostruzione bronchiale è un fattore prognostico importante della BPCO ed è alla base della classificazione GOLD (Tab. 254-1). Più recentemente è stato dimostrato che un indice multifattoriale che incorpora l'ostruzione bronchiale, la capacità di esercizio fisico, la dispnea e l'indice di massa corporea sia un migliore fattore predittivo di mortalità rispetto alla sola funzione respiratoria.

Se da un lato i gas nel sangue arterioso e l'ossimetria non sono sensibili (vedi sopra), possono comunque dimostrare l'ipossiemia a riposo o dopo sforzo. L'analisi del sangue arterioso fornisce informazioni aggiuntive sulla ventilazione alveolare e sull'equilibrio acido-base se si misura la P_{CO_2} arteriosa e il pH. La variazione del pH in rapporto alla P_{CO_2} è di 0,08 unità/10 mmHg acutamente e di 0,03 unità/10 mmHg nelle fasi croniche. La conoscenza del pH arterioso permette pertanto la classificazione dell'insufficienza respiratoria, definita come P_{CO_2} >45 mmHg, in acuta e cronica. L'emogasanalisi arteriosa è una componente importante della valutazione dei pazienti che presentano sintomi di riacutizzazione. Un ematocrito elevato suggerisce la presenza di ipossiemia cronica, così come la presenza di segni di ipertrofia ventricolare destra.

Gli esami radiografici possono essere d'ausilio nella classificazione del tipo di BPCO. Le bolle evidenti, la scarsità di segni parenchimali o l'ipertrasparenza suggeriscono la presenza di enfisema. L'aumento dei volumi polmonari e l'appiattimento del diaframma suggeriscono la presenza di iperinsufflazione, ma non forniscono informazioni sulla cronicità delle alterazioni. La tomografia computerizzata (TC) è attualmente l'esame principale per stabilire la presenza di enfisema nei soggetti viventi (Fig. 254-4). Dal punto di vista pratico, la TC ha scarsa influenza sulla terapia della BPCO, tranne che nei soggetti in cui si prende in considerazione l'intervento chirurgico (vedi oltre).

Le recenti linee guida hanno suggerito il test per il deficit di α_1AT in tutti i soggetti con BPCO o asma con ostruzione bronchiale cronica. La misura dei livelli sierici di α_1AT è un test iniziale ragionevole. Nei pazienti con bassi livelli di α_1AT, la diagnosi definitiva di deficit di α_1AT richiede la determinazione del tipo di PI. Ciò viene generalmente ottenuto mediante focalizzazione isoelettrica del siero, che riflette il genotipo al locus PI per i comuni alleli e per molti degli alleli rari. La genotipizzazione molecolare può essere eseguita per i comuni alleli PI (M, S e Z).

T BPCO

BPCO IN FASE STABILE Soltanto tre tipi di intervento – la cessazione del fumo, l'ossigenoterapia nei pazienti cronicamente ipossiemici e l'intervento di riduzione di volume polmonare nei pazienti selezionati con enfisema – si sono dimostrati in grado di influenzare la storia naturale di pazienti con BPCO. Vi è attualmente evidenza suggestiva, ma non definitiva, che la somministrazione dei glucocorticoidi inalatori possa modificare la mortalità (ma non la funzione polmonare). Tutte le altre terapie attuali sono volte a migliorare i sintomi e diminuire la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni. L'istituzione di queste terapie dovrebbe essere preceduta da una valutazione dei sintomi, dei rischi potenziali, dei costi e dei benefici. Ciò dovrebbe essere seguito da una valutazione della risposta alla terapia per decidere se continuarla o meno.

TERAPIA FARMACOLOGICA Cessazione del fumo (Vedi anche Cap. 390). È stato dimostrato che i fumatori di età media che abbandonino l'abitudine al fumo presentano un rallentamento significativo della velocità di declino della funzione polmonare, con ritorno a variazioni annuali simili a quelle dei pazienti non fumatori. Pertanto, tutti i pazienti con BPCO andrebbero fortemente incoraggiati a smettere di fumare e informati sui benefici della cessazione del fumo. Una crescente mole di evidenze dimostra che l'associazione della terapia farmacologica con gli approcci di supporto tradizionali migliora considerevolmente le probabilità di successo della cessazione del fumo. Vi sono due principali approcci farmacologici al problema: il bupropione, originariamente impiegato quale farmaco antidepressivo, e la terapia di sostituzione della nicotina. Quest'ultima è disponibile sotto forma di gomme da masticare, cerotti transdermici, inalatori e spray nasali. Le linee guida statunitensi raccomandano che

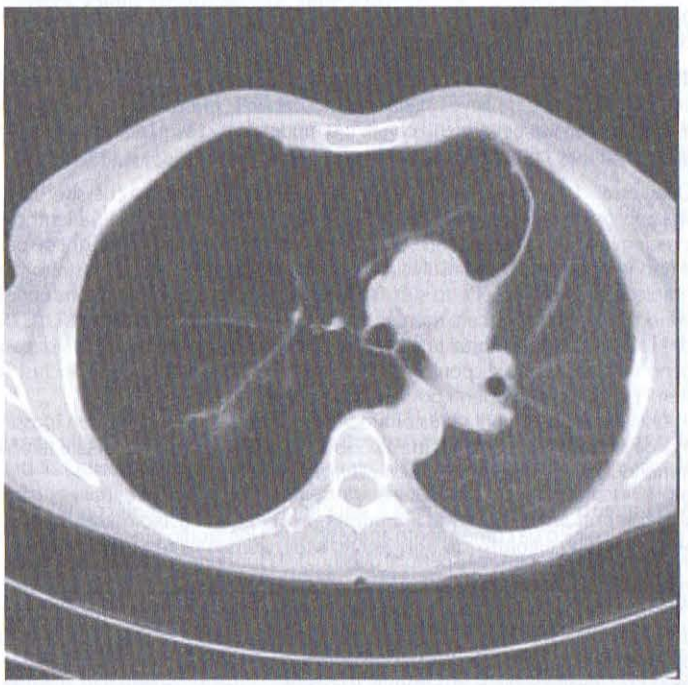


FIGURA 254-4 TC del torace in un paziente con BPCO sottoposto a trapianto singolo di polmone a sinistra. Da notare i ridotti marcatori parenchimali nel polmone destro (*lato sinistro della figura*) in confronto al polmone sinistro, che rappresentano la distruzione enfisematosa del polmone e lo spostamento mediastinico a sinistra, indicativo di iperinsufflazione.

a tutti i fumatori che vogliono smettere di fumare venga fornito un supporto farmacologico, in assenza di controindicazioni al trattamento.

Broncodilatatori In generale, i broncodilatatori vengono utilizzati per fornire un beneficio sintomatico nei pazienti con BPCO. La via inalatoria è preferita per la somministrazione del farmaco, poiché l'incidenza degli effetti collaterali è più bassa di quella riscontrata con la somministrazione parenterale.

Anticolinergici Sebbene la somministrazione regolare di ipratropio bromuro non sembri influenzare la velocità di declino della funzione respiratoria, esso migliora i sintomi e determina un miglioramento acuto del FEV_1. Il tiotropio, un anticolinergico a lunga durata d'azione, si è dimostrato in grado di migliorare i sintomi e di ridurre le riacutizzazioni.

β-agonisti Questi farmaci inducono un miglioramento sintomatico. I principali effetti collaterali sono tremori e tachicardia. I β-agonisti a lunga durata d'azione somministrati per inalazione, come il salmeterolo, hanno benefici sovrapponibili a quelli dell'ipratropio. Il loro impiego risulta più conveniente di quello degli agenti a breve durata d'azione. L'aggiunta di un β-agonista alla terapia anticolinergica inalatoria si è dimostrato in grado di fornire un beneficio aggiuntivo. Una recente segnalazione sull'asma suggerisce che tali pazienti, particolarmente gli afroamericani, che usano un β-agonista a lunga durata d'azione senza un concomitante corticosteroide inalatorio hanno un rischio aumentato di morte da cause respiratorie. L'applicabilità di tali dati ai pazienti con BPCO non è chiara.

Glucocorticoidi per inalazione Numerosi studi clinici non sono stati in grado di dimostrare un effetto benefico dell'utilizzo regolare di corticosteroidi per inalazione sul tasso di declino della funzione polmonare valutata con il FEV_1. I pazienti studiati includevano quelli con ostruzione bronchiale da lieve a grave e i fumatori o ex fumatori. I pazienti con risposta acuta significativa al β-agonista inalatorio erano esclusi da questi studi. I glucocorticoidi per inalazione si sono dimostrati in grado di ridurre la frequenza di riacutizzazioni del 25-30%, ma il loro utilizzo è stato associato ad aumentata incidenza di candidosi orofaringea e maggiore riduzione della densità ossea. Alcune analisi suggeriscono che i glucocorticoidi per inalazione riducano le riacutizzazioni del 25%. Una metanalisi più recente suggerisce che essi possono anche ridurre la mortalità del 25%. Conclusioni definitive riguardo benefici sulla mortalità si attendono dai risultati di studi prospettici in corso. Un trattamento con glucocorticoidi per inalazione andrebbe istituito nei pazienti con frequenti riacutizzazioni (2 o più all'anno) e in quelli che presentano una significativa risposta acuta alla somministrazione di broncodilatatori per inalazione.

Corticosteroidi orali L'utilizzo cronico di corticosteroidi orali non è raccomandato nella BPCO a causa di uno sfavorevole rapporto costo/beneficio. Inoltre, si associa a significativi effetti collaterali, inclusi osteoporosi, aumento ponderale, cataratta, intolleranza al glucosio e aumentato rischio di infezioni. Uno studio recente ha dimostrato che i pazienti che sospendevano gradualmente l'utilizzo cronico di basse dosi di prednisone (circa 10 mg/die) non presentavano alcun peggioramento per quanto concerne la frequenza delle riacutizzazioni, la qualità della vita o la funzione polmonare. In media, i pazienti perdevano circa 4,5 kg alla sospensione degli steroidi.

Teofillina La teofillina induce modesti miglioramenti dei flussi espiratori e della capacità vitale e un lieve miglioramento dei livelli di ossigeno arterioso e di anidride carbonica nei pazienti con BPCO moderata o grave. La nausea è un effetto collaterale comune; sono stati inoltre riportati tachicardia e tremori.

Ossigeno La somministrazione di ossigeno è l'unica terapia che si è dimostrata in grado di ridurre la mortalità nei pazienti con BPCO. Per i pazienti con ipossiemia a riposo (saturazione di O_2 a riposo <88% o <90% con segni di ipertensione polmonare o di insufficienza cardiaca destra), è stato dimostrato che l'impiego di O_2 ha un effetto significativo sulla mortalità. I pazienti che soddisfano tali criteri dovrebbero sottoporsi a somministrazione continua di O_2, poiché il beneficio sulla mortalità è proporzionale al numero di ore/giorno di ossigeno utilizzato. Sono disponibili diversi sistemi di somministrazione, inclusi sistemi portatili che i pazienti possono trasportare all'esterno.

Ossigeno supplementare è comunemente prescritto ai pazienti con ipossiemia da sforzo o ipossiemia notturna. Sebbene le basi fisiologiche di tale terapia sembrino solide, i benefici non sono sufficientemente provati.

Altri agenti La *N*-acetilcisteina è stata impiegata nei pazienti con BPCO sia come mucolitico sia come agente antiossidante. Uno studio prospettico non ha mostrato alcun beneficio rispetto al declino della funzione respiratoria o alla prevenzione delle riacutizzazioni. Il trattamento specifico consistente nella somministrazione di α_1AT per via endovenosa è disponibile per i pazienti con deficit grave di α_1AT. Nonostante le procedure di sterilizzazione per questi prodotti di derivazione ematica e la mancanza di casi riportati di infezione virale da tale terapia, alcuni medici raccomandano la vaccinazione verso l'epatite B prima di iniziare la terapia. Sebbene l'efficacia biochimica della terapia di sostituzione con α_1AT sia stata dimostrata, uno studio clinico randomizzato controllato con terapia di sostituzione con α_1AT non ha mai confermato l'efficacia di tale terapia nel rallentare il declino della funzione respiratoria. L'eligibilità per la terapia di sostituzione con α_1AT richiede livelli sierici di α_1AT <11 μM (circa 50 mg/dl). Tipicamente, i soggetti Pi^z si qualificano, sebbene altri rari tipi associati a deficit grave (per es., null-null) siano anch'essi elegibili. Poiché solo una percentuale di individui con deficit grave di α_1AT svilupperà la BPCO, la terapia di sostituzione con α_1AT non è raccomandata nei soggetti con deficit grave di α_1AT e normale funzione respiratoria e TC del torace.

TERAPIE NON FARMACOLOGICHE **Cure mediche generali** I pazienti con BPCO andrebbero sottoposti annualmente a vaccinazione antinfluenzale. Il vaccino pneumococcico polivalente è anch'esso raccomandato, sebbene le prove di efficacia in tale popolazione non siano definitive.

Riabilitazione polmonare La riabilitazione si riferisce a programmi di trattamento che comprendono l'informazione e il ricondizionamento cardiovascolare. Nella BPCO la riabilitazione respiratoria si è dimostrata in grado di migliorare la qualità di vita, la dispnea e la tolleranza all'esercizio fisico. È inoltre risultata utile per ridurre l'incidenza di ospedalizzazione in un periodo da 6 a 12 mesi.

Riduzione chirurgica del volume polmonare L'intervento di riduzione chirurgica del volume polmonare (*lung volume reduction surgery*, LVRS) nei pazienti con enfisema è stato introdotto per la prima volta con scarso successo negli anni Cinquanta e reintrodotto negli anni Novanta. L'intervento può essere eseguito sia mediante sternotomia mediana sia con approccio toracoscopico. I pazienti sono esclusi se presentano una malattia pleurica significativa, una pressione sistolica dell'arteria polmonare >45 mmHg, decondizionamento estremo, insufficienza cardiaca congestizia o altre gravi patologie concomitanti. Dati recenti dimostrano che i pazienti con FEV_1 inferiore al 20% del valore atteso ed enfisema diffuso alla TC, o DL_{CO} inferiore al 20% del valore atteso hanno una mortalità più elevata dopo la procedura e quindi non sono candidati alla LVRS.

Il National Emphysema Treatment Trial ha dimostrato che la LVRS riduce la mortalità e migliora la sintomatologia in alcuni pazienti con enfisema. La distribuzione anatomica dell'enfisema e la tolleranza all'esercizio in seguito alla riabilitazione sono caratteristiche prognostiche importanti. I pazienti con enfisema predominante ai lobi superiori e bassa tolleranza all'esercizio in seguito alla riabilitazione sono tra coloro che traggono maggiore beneficio dalla LVRS.

Trapianto polmonare (Vedi anche Cap. 260). La BPCO è l'indicazione principale al trapianto polmonare (Fig. 254-4). Secondo le raccomandazioni internazionali, i candidati dovrebbero avere un'età inferiore a 65 anni, presentare un'invalidità grave nonostante la terapia ottimale ed essere esenti da comorbilità quali malattie epatiche, renali o cardiache. A differenza della LVRS, la distribuzione anatomica dell'enfisema e la presenza di ipertensione polmonare non rappresentano controindicazioni al trapianto polmonare. Un problema ancora irrisolto è se sia più indicato il trapianto singolo o doppio.

RIACUTIZZAZIONE DELLA BPCO Le riacutizzazioni sono una caratteristica predominante della storia naturale della BPCO. Le riacutizzazioni sono comunemente definite come episodi di aumentata dispnea e tosse con alterazioni della quantità e delle caratteristiche dell'espettorato. Possono essere accompagnate da altri segni di malattia, quali febbre, mialgie e faringodinia. La qualità di vita del paziente è maggiormente correlata alla frequenza delle riacutizzazioni che al grado di ostruzione bronchiale. Analisi di farmacoeconomia hanno dimostrato che più del 70% delle spese associate alla BPCO deve essere attribuita alle visite d'emergenza e alle cure ospedaliere; ciò si traduce in più di 10 miliardi di dollari ogni anno negli Stati Uniti. La frequenza delle riacutizzazioni aumenta parallelamente alla gravità dell'ostruzione bronchiale; i pazienti con BPCO di grado moderato o grave (stadio III e IV GOLD; Tab. 254-1) presentano 1-3 episodi all'anno.

L'approccio al paziente con riacutizzazione comprende una valutazione della gravità della malattia, sia per quanto concerne la componente acuta sia per quella cronica, il tentativo di identificare il fattore scatenante la riacutizzazione e l'istituzione della terapia.

Fattori scatenanti e strategie per ridurre la frequenza delle riacutizzazioni Una varietà di stimoli può indurre l'infiammazione delle vie aeree e l'aumento dei sintomi caratteristici delle riacutizzazioni della BPCO. Le infezioni batteriche rivestono un ruolo nella maggior parte delle riacutizzazioni. Infezioni respiratorie virali sono presenti in circa un terzo delle riacutizzazioni. In un numero significativo anche se minore di casi (20-35%) non si riesce a identificare alcun agente scatenante.

Nonostante il frequente coinvolgimento delle infezioni batteriche, terapie antibiotiche croniche o "a rotazione" non sono indicate nei pazienti con BPCO. Ciò è in contrasto con l'evidente efficacia nei pazienti con bronchiectasie. Nei pazienti con bronchiectasie dovute a fibrosi cistica, gli antibiotici hanno dimostrato di ridurre la frequenza dei ricoveri.

Il ruolo della terapia antinfiammatoria nel ridurre la frequenza delle riacutizzazioni non è stato ancora adeguatamente studiato. L'utilizzo cronico dei glucocorticoidi orali non è raccomandato. In alcuni studi clinici, i glucocorticoidi per via inalatoria si sono dimostrati in grado di ridurre la frequenza di riacutizzazioni del 25-30%. L'impiego di questi farmaci andrebbe consigliato ai pazienti con frequenti riacutizzazioni e a coloro che presentano una componente asmatica, ovvero che mostrano una risposta significativa o un importante miglioramento sintomatico dopo la somministrazione di un broncodilatatore.

Valutazione del paziente Il medico dovrebbe mirare a stabilire la gravità della riacutizzazione, così come la gravità della preesistente BPCO. Più grave è una delle due componenti, più probabile è la necessità di ricovero ospedaliero. L'anamnesi dovrebbe includere la quantificazione del grado di dispnea, informandosi sull'insorgenza di dispnea in seguito alle normali attività o ad attività particolari. Al paziente andrebbero chieste informazioni circa febbre, alterazioni dell'espettorato, contatti con persone malate e sintomi associati quali nausea, vomito, diarrea, mialgie e brividi. Anche informazioni circa la frequenza e la gravità di precedenti riacutizzazioni possono essere d'ausilio.

L'esame obiettivo deve includere la valutazione del grado di compromissione del paziente. Un'attenzione particolare va riservata alla presenza di tachicardia e/o tachipnea, all'utilizzo dei muscoli accessori, ai segni di cianosi periorale e periferica, alla capacità di formulare frasi complete e allo stato mentale del paziente. L'esame toracico deve stabilire la presenza o l'assenza di segni focali, l'entità del passaggio dell'aria, la presenza di sibili, di asimmetrie (che possono suggerire l'ostruzione di grandi vie aeree o uno pneumotorace che simula una riacutizzazione) e di movimenti paradossi della parete addominale.

I pazienti con BPCO grave e dispnea moderata o grave, così come quelli con segni focali, dovrebbero essere sottoposti a esame radiografico. Circa il 25% delle radiografie, in queste condizioni, risulterà patologica, con riscontro soprattutto di polmonite o cardiopatia congestizia. I pazienti con BPCO in stadio avanzato, quelli con storia di ipercapnia, i soggetti con alterazioni dello stato mentale (confusione, sonnolenza) e quelli con dispnea intensa dovrebbero essere sottoposti a emogasanalisi. La presenza di ipercapnia, definita come P_{CO_2} >45 mmHg, ha implicazioni importanti per il trattamento (vedi oltre). Rispetto alla sua utilità nella gestione degli attacchi d'asma, la valutazione quantitativa della funzione polmonare non si è dimostrata d'ausilio nella diagnosi e nel trattamento della riacutizzazione della BPCO.

Non esistono linee guida definitive riguardo al trattamento ospedaliero delle riacutizzazioni. I pazienti con acidosi respiratoria e ipercapnia, ipossiemia significativa o grave malattia di base, così come i soggetti le cui condizioni di vita non assicurano una corretta attuazione della terapia dovrebbero essere ricoverati in ospedale.

RIACUTIZZAZIONE **Broncodilatatori** Tipicamente i pazienti sono trattati con un β-agonista per via inalatoria, spesso con l'aggiunta di un anticolinergico. Questi farmaci possono essere somministrati separatamente o in associazione e la frequenza di somministrazione dipende dalla gravità della riacutizzazione. I pazienti sono spesso trattati inizialmente mediante aerosol, poiché tale trattamento è spesso più agevole per i pazienti anziani o con grave compromissione respiratoria. È stato tuttavia dimostrato che l'impiego di aerosol dosati è efficace se accompagnato dall'educazione del paziente e del personale infermieristico alla corretta somministrazione. Tale approccio presenta vantaggi economici significativi e permette inoltre un facile passaggio al regime ambulatoriale. Può essere considerata l'aggiunta di metilxantine (come la teofillina) a questo regime, sebbene manchino dimostrazioni convincenti dell'efficacia. Se questi agenti vengono aggiunti alla terapia, andrebbero monitorati i livelli sierici nel tentativo di minimizzare gli effetti collaterali.

Antibiotici I pazienti con BPCO sono frequentemente colonizzati da potenziali patogeni respiratori ed è pertanto difficile identificare in modo conclusivo la specie batterica specifica responsabile di un determinato evento patologico. I batteri frequentemente implicati nelle riacutizzazioni della BPCO comprendono *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. In aggiunta, *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae* vengono isolati nel 5-10% dei casi di riacutizzazione. La scelta dell'antibiotico deve basarsi sugli spettri locali di sensibilità dei comuni patogeni agli antibiotici, così come sulle condizioni cliniche del paziente. La maggior parte dei medici somministra antibiotici ai pazienti con riacutizzazione moderata o grave, anche in assenza di dati che riconducano a uno specifico patogeno.

Glucocorticoidi Nei pazienti ricoverati, l'utilizzo dei glucocorticoidi si è dimostrato in grado di ridurre la durata del ricovero e le probabilità di una successiva riacutizzazione per un periodo fino a 6 mesi. Uno studio ha dimostrato che una terapia con glucocorticoidi della durata di 2 settimane determina un beneficio indistinguibile da quello apportato dalla stessa terapia prolungata per 8 settimane. Le linee guida GOLD raccomandano 30-40 mg di prednisone orale o di un suo equivalente per un periodo di 10-14 giorni. L'iperglicemia, particolarmente nei pazienti con precedente diagnosi di diabete, è la complicanza acuta più frequente del trattamento con glucocorticoidi.

Ossigeno L'ossigeno va somministrato al fine di mantenere la saturazione arteriosa uguale o superiore al 90%. Lo stimolo ipossico svolge un ruolo minore nei pazienti con BPCO. Gli studi hanno dimostrato che nei pazienti con ipercapnia acuta o cronica la somministrazione di ossigeno non riduce la ventilazione minuto. In alcuni casi aumenta in misura modesta la P_{CO_2} arteriosa, principalmente a causa dell'alterazione del rapporto ventilazione/perfusione. Ciò non dovrebbe scoraggiare i medici dal somministrare ossigeno quando necessario a correggere l'ipossiemia.

Supporto ventilatorio meccanico La ventilazione non invasiva a pressione positiva (*noninvasive positive pressure ventilation*, NIPPV) nei pazienti con insufficienza respiratoria (definita come P_{CO_2} >45 mmHg) determina una riduzione significativa della mortalità, del ricorso all'intubazione, delle complicanze della terapia e della durata del ricovero. Le controindicazioni alla NIPPV includono: instabilità cardiovascolare, stato mentale compromesso o incapacità di cooperare, abbondanti secrezioni o incapacità di eliminare le secrezioni, anomalie craniofacciali o traumi che ostacolano il posizionamento della maschera, obesità estrema e ustioni estese.

La ventilazione meccanica invasiva (convenzionale) mediante un tubo endotracheale è indicata nei pazienti con compromissione respiratoria grave nonostante la terapia, ipossiemia pericolosa per la vita, grave ipercapnia e/o acidosi, stato mentale gravemente compromesso, arresto respiratorio, instabilità emodinamica o altre complicanze. L'obiettivo della ventilazione meccanica è quello di correggere le condizioni sopracitate. Tra i fattori da considerare durante il supporto ventilatorio meccanico vi sono la necessità di fornire un tempo espiratorio sufficiente nei casi di grave ostruzione bronchiale e la presenza di auto-PEEP (pressione positiva di fine espirazione), che può costringere il paziente a generare uno sforzo respiratorio intenso per iniziare il respiro durante la modalità di respiro assistita. La mortalità dei pazienti che richiedono un supporto ventilatorio meccanico varia dal 17 al 30%. Nei pazienti di età superiore a 65 anni ricoverati presso un reparto di terapia intensiva, la mortalità raddoppia nell'arco dell'anno successivo fino a raggiungere il 60%, indipendentemente dal fatto che sia stata attuata o meno la ventilazione meccanica.

BIBLIOGRAFIA

AMERICAN THORACIC SOCIETY/EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY TASK FORCE: Standards for the diagnosis and management of patients with COPD [Internet]. Version 1.2. New York: American Thoracic Society; 2004 [updated 2005 September 8]. Available from: *http://www-test.thoracic.org/copd/*

FIORE MC et al: *Treating Tobacco Use and Dependence*, Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, June 2000

ITO K et al: Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 352:1967, 2005

MANNINO DM, BUIST AS: Global burden of COPD: Risk factors, prevalence, and future trends. Lancet 370:765, 2007

RABE KF et al: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 176:532, 2007

—— et al: Update in chronic obstructive pulmonary disease 2006. Am J Respir Crit Care Med 175:1222, 2007

SIN DD et al: Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 60:992, 2005

WISE RA, TASHKIN DP: Optimizing treatment of chronic obstructive pulmonary disease: An assessment of current therapies. Am J Med 120:S4, 2007

255 Pneumopatie interstiziali

Talmadge E. King, Jr.

I pazienti affetti da pneumopatie interstiziali (*interstitial lung diseases*, ILD), o interstiziopatie, giungono all'attenzione del medico soprattutto per la presenza di dispnea progressiva da sforzo o persistente e di tosse non produttiva; possono essere presenti emottisi, respiro sibilante e dolore al torace. Spesso l'identificazione di opacità interstiziali, rilevate mediante radiografia del torace, indirizza l'approccio diagnostico verso una patologia del gruppo delle ILD.

Le ILD rappresentano un ampio spettro di malattie che interessano sia il parenchima polmonare, gli alveoli, l'epitelio alveolare, l'endotelio capillare e gli spazi compresi fra queste strutture, sia i tessuti perivascolari e linfatici. Questo gruppo eterogeneo di condizioni patologiche viene classificato insieme in quanto presenta molti aspetti clinici similari, come i quadri sintomatologico, fisiologico e radiografico. Attualmente non esiste un completo accordo su come gestire questo tipo di patologie che, spesso, sono associate a morbilità e mortalità elevate.

Le ILD sono difficili da classificare, dal momento che più di 200 malattie diverse sono caratterizzate da un coinvolgimento del parenchima polmonare, sia primitivo sia come parte significativa di un processo multisistemico, come le malattie del tessuto connettivo (*connective tissue diseases*, CTD). Un approccio utile alla classificazione è distinguere le ILD in due gruppi sulla base del principale quadro istopatologico sottostante: 1) quelle associate a predominante infiammazione e fibrosi; 2) quelle in cui predomina la reazione granulomatosa in aree interstiziali o vascolari (Tab. 255-1). Ognuno di questi gruppi può essere ulteriormente suddiviso sulla base della causa

TABELLA 255-1 PRINCIPALI CATEGORIE DI PNEUMOPATIE INFIAMMATORIE E ALVEOLARI

Reazione polmonare: alveolite, flogosi interstiziale e fibrosi	
Eziologia nota	
Asbesto	Radiazioni
Fumi, gas	Polmonite da aspirazione
Farmaci (antibiotici, amiodarone, sali d'oro) e chemioterapici	Fase di guarigione della sindrome da distress respiratorio dell'adulto
Eziologia ignota	
Polmoniti interstiziali idiopatiche	Proteinosi alveolare polmonare
Fibrosi polmonare idiopatica (polmonite interstiziale usuale)	Malattie infiltrative linfocitarie (polmonite interstiziale linfocitaria associata a collagenopatie)
Polmonite interstiziale desquamativa	Polmonite eosinofila
Bronchiolite respiratoria associata a patologie interstiziali polmonari	Linfangioleiomiomatosi
Polmonite interstiziale acuta (danno alveolare diffuso)	Amiloidosi
Polmonite organizzativa cronicizzante (bronchiolite obliterante con polmonite organizzativa)	Malattie ereditarie
Polmonite interstiziale non specifica	Sclerosi tuberosa, neurofibromatosi, malattia di Niemann-Pick, malattia di Gaucher, sindrome di Hermansky-Pudlak
Malattie del tessuto connettivo	Malattie gastrointestinali o epatiche (malattia di Crohn, cirrosi biliare primitiva, epatite cronica attiva, colite ulcerosa)
Lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, spondilite anchilosante, sclerosi sistemica, sindrome di Sjögren, polimiosite-dermatosite	Malattia del trapianto contro l'ospite (*graft vs host disease*) (trapianto di midollo osseo; trapianto di organi)
Sindromi emorragiche polmonari	
Sindrome di Goodpasture, emosiderosi polmonare idiopatica, capillarite polmonare isolata	
Reazione polmonare: granulomatosi	
Eziologia nota	
Polmonite da ipersensibilità (polveri organiche)	Polveri inorganiche: silice, berillio
Eziologia ignota	
Sarcoidosi	Granulomatosi broncocentrica
Granulomatosi a cellule di Langerhans (granuloma eosinofilo del polmone)	Granulomatosi linfomatoide
Vasculiti granulomatose	
Granulomatosi di Wegener, granulomatosi allergica di Churg-Strauss	

nota o ignota. Nel decorso di ogni ILD può manifestarsi una fase acuta, mentre è di solito presente una fase cronica. Raramente alcune ILD sono ricorrenti con intervalli di malattia subclinica.

La sarcoidosi (Cap. 322), la fibrosi polmonare idiopatica e la fibrosi polmonare associata a CTD (Capp. 313-319) rappresentano le ILD più comuni a eziologia ignota. Tra le ILD a eziologia nota, il gruppo più ampio è costituito da quelle conseguenti all'esposizione professionale o ambientale, in particolare all'inalazione di polveri inorganiche organiche, nonché di vari fumi o gas (vedi Capp. 249 e 250) (Tab. 255-2). La diagnosi clinica di molte forme di ILD è resa possibile da un'accurata anamnesi ambientale e occupazionale. Per quanto riguarda le altre forme, l'esame istologico, generalmente tramite toracoscopia o biopsia polmonare a cielo aperto, è essenziale per la conferma della diagnosi. La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (*high-resolution computed tomography*, HRCT) migliora l'accuratezza diagnostica poiché l'esperienza con la correlazione tra istologia e radiologia si è perfezionata.

PATOGENESI

Le ILD sono malattie di tipo non maligno la cui eziologia non è riconducibile ad agenti infettivi identificabili. Le circostanze che portano dalla lesione alla fibrosi non sono ancora conosciute. Sebbene esistano diversi agenti scatenanti, le risposte immunopatogenetiche del parenchima polmonare sono limitate e i meccanismi di riparazione presentano caratteristiche comuni (Fig. 255-1).

Come già detto, sono due le principali tipologie istopatologiche evidenziate nei pazienti affetti da ILD: il tipo granulomatoso e quello in cui predominano l'infiammazione e la fibrosi.

TABELLA 255-2 FREQUENZA RELATIVA STIMATA DELLE MALATTIE POLMONARI INTERSTIZIALI

Diagnosi	Frequenza relativa, %
Polmoniti interstiziali idiopatiche	40
Fibrosi polmonare idiopatica	55
Polmonite interstiziale non specifica	25
Bronchiolite respiratoria-ILD e polmonite interstiziale desquamativa	15
Polmonite organizzativa criptogenetica	3
Polmonite interstiziale acuta	<1
Occupazionale e ambientale	26
Sarcoidosi	10
Malattie del connettivo	9
Farmaci e radiazioni	1
Sindromi emorragiche polmonari	<1
Altro	13

Fonte: DB Coultas, R Hubbard, in JP Lynch III (ed): *Lung Biology in Health and Disease*, New York, Marcel Dekker, 2004; and S Garantziotos et al: J Clin Invest 114:319; 2004.

Malattie polmonari granulomatose Il processo è caratterizzato dall'accumulo di linfociti T, macrofagi e cellule epitelioidi organizzate in strutture distinte (granulomi) a livello del parenchima polmonare. Le lesioni granulomatose possono evolvere verso la fibrosi. Molti pazienti affetti da malattia polmonare granulomatosa non mostrano una grave disfunzione polmonare o, se sintomatici, migliorano in seguito al trattamento. Nella diagnosi vanno prese in considerazione, in particolare, la sarcoidosi (Cap. 322) e la polmonite da ipersensibilità (Cap. 249).

Infiammazione e fibrosi Il danno iniziale è rappresentato da una lesione a livello della superficie epiteliale che determina infiammazione negli spazi aerei e nelle pareti alveolari (Fig. 255-2). Se la malattia diventa cronica, il processo infiammatorio si estende al vicino interstizio e ai vasi conducendo, alla fine, fibrosi interstiziale. I quadri istopatologici importanti che si osservano nelle ILD includono: la polmonite interstiziale usuale (UIP), la polmonite interstiziale non specifica, la bronchiolite respiratoria, la polmonite organizzativa (bronchiolite obliterante con polmonite organizzativa, BOOP), un danno alveolare diffuso (acuto o organizzativo), la polmonite interstiziale desquamativa e la polmonite interstiziale linfocitaria. Lo sviluppo irreversibile di tessuto cicatriziale (fibrosi) a livello delle pareti alveolari, delle vie aeree o dei vasi è la conseguenza più temuta di tutte queste condizioni patologiche in quanto rappresenta spesso un fenomeno di

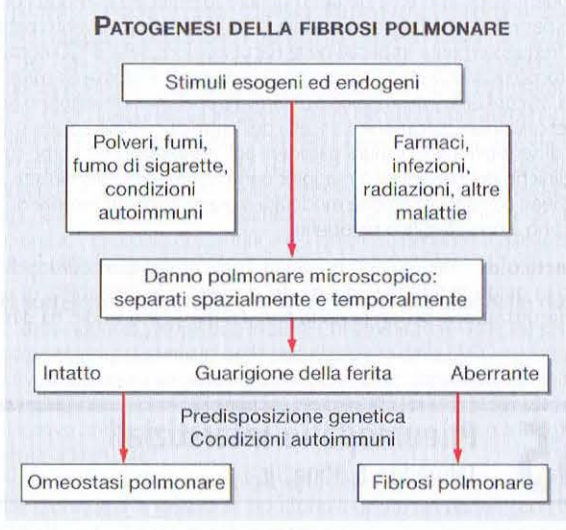


FIGURA 255-1 Meccanismo proposto per la patogenesi della fibrosi polmonare. Il polmone è naturalmente esposto a insulti ripetuti da una varietà di stimoli esogeni ed endogeni. Diversi fattori sistemici e locali (per es., fibroblasti, fibrociti circolanti, chemochine, fattori di crescita e fattori della coagulazione) contribuiscono alla guarigione tissutale e alla ripresa funzionale. La disregolazione di questa intricata rete mediante predisposizione genetica, condizioni autoimmuni, o malattie sovraimposte può condurre a un'aberrante risposta in termini di guarigione che risulta in fibrosi polmonare. Alternativamente, l'eccessivo insulto al polmone può sovrastare anche meccanismi riparativi intatti e condurre a fibrosi polmonare (*Da:* S Garantziotis, et al., *J Clin Invest* 114:319; 2004).

tipo progressivo che porta a perdita significativa della funzionalità ventilatoria e a compromissione dello scambio dei gas.

Anamnesi • ***DURATA DELLA MALATTIA*** L'*insorgenza acuta* (da giorni a settimane), sebbene non frequente, si verifica in concomitanza con allergia (farmaci, funghi, elminti), polmonite interstiziale idiopatica acuta (AIP), polmonite eosinofila e polmonite da ipersensibilità. Queste condizioni possono essere confuse con polmoniti atipiche a causa delle diffuse opacità alveolari rilevate alla radiografia del torace. L'*insorgenza subacuta* (da settimane a mesi) può verificarsi in tutti i tipi di ILD, ma risulta particolarmente frequente nella sarcoidosi, nelle ILD indotte da farmaci, nelle sindromi alveolari emorragiche, nella polmonite organizzativa criptogenetica (COP) e nella polmonite immunologica acuta che complica il lupus eritematoso sistemico (LES) o la polimiosite. Nella maggior parte delle ILD i sintomi e i segni clinici appaiono *cronici* (da mesi ad anni). Alcuni esempi includono la fibrosi polmonare idiopatica (IPF), la sarcoidosi, l'istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans, conosciuta anche come granulomatosi a cellule di Langerhans, granuloma eosinofilo o istiocitosi X), la pneumoconiosi e le CTD. Le *forme episodiche* sono poco frequenti e includono la polmonite eosinofila, la polmonite da ipersensibilità, la COP, le vasculiti, l'emorragia polmonare e la sindrome di Churg-Strauss.

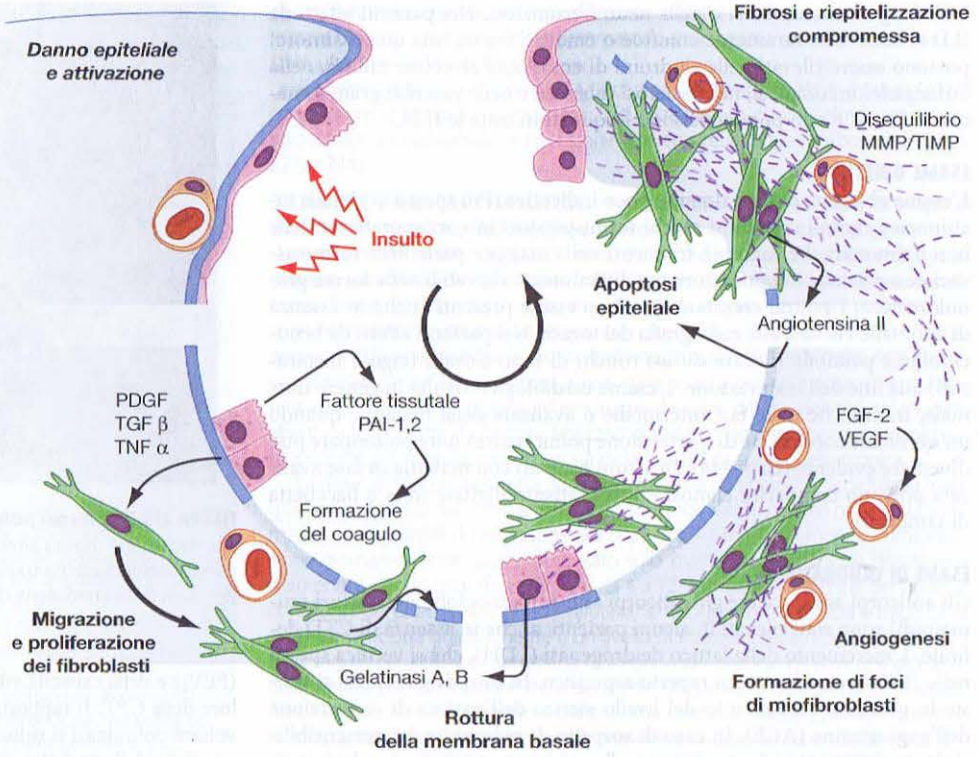


FIGURA 255-2 Basi cellulari per la patogenesi della malattia polmonare interstiziale. Multipli microdanni e cellule epiteliali alveolari attivate (*in alto a sinistra*), che a loro volta inducono un ambiente antifibrinolitico negli spazi alveolari, potenziano la formazione di coaguli. Le cellule epiteliali alveolari producono gelatinasi che possono aumentare la distruzione della membrana basale e permettere la migrazione dei fibroblasti e la loro differenziazione in miofibroblasti (*in basso a sinistra*). I fattori angiogenici inducono neovascolarizzazione. Sia i miofibroblasti intra-alveolari che interstiziali secernono proteine di matrice extracellulare, principalmente collagene. Un disequilibrio tra collagenasi interstiziali e inibitori tissutali delle metalloproeasi provoca la progressiva deposizione di matrice extracellulare (*in alto a destra*). I segnali responsabili dell'apoptosi dei miofibroblasti sembrano essere assenti o ritardati nella polmonite interstiziale usuale, aumentando la sopravvivenza cellulare. I miofibroblasdti producono angiotensinogeno che come l'angiotensina II provoca la morte delle cellule epiteliali alveolari, compromettendo ulteriormente la riepitelizzazione. FGF-2, fattore di crescita dei fibroblasti 2; MMP, metalloproteasi; PAI-1, PAI-2, inibitore dell'attivatore del palsminogeno I, 2; PDGF, fattore di crescita di derivazione piastrinica; TIMP, inibitori tissutali delle metalloproteasi; TNFα, fattore di necrosi tumorale α; TGFβ, fattore di crescita trasformante β; VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare. (*Da:* M Selman, et al., *Ann Intern Med*; 134:136, 2001; riproduzione autorizzata).

ETÀ La maggior parte dei pazienti affetti da sarcoidosi, da ILD associate a CTD, da linfangioleiomiomatosi (LAM), da istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans e da forme ereditarie di IDL (fibrosi polmonare idiopatica familiare, malattia di Gaucher, sindrome di Hermansky-Pudlak) ha un età compresa fra i 20 e i 40 anni. Molti pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica sono ultracinquantenni.

SESSO La linfangioleiomiomatosi e il coinvolgimento polmonare nella sclerosi tuberosa si presentano esclusivamente nelle donne in premenopausa. Anche le ILD della sindrome di Hermansky-Pudlak e delle CTD sono più frequenti nelle donne; un'eccezione è costituita dalle ILD dell'artrite reumatoide, più comuni negli uomini. A causa dell'esposizione professionale, anche le pneumoconiosi sono più frequenti nel sesso maschile.

ANAMNESI FAMILIARE Associazioni familiari (con carattere autosomico dominante) sono state identificate nella sclerosi tuberosa e nella neurofibromatosi. Un quadro autosomico recessivo di ereditarietà è presente nella malattia di Niemann-Pick, nella malattia di Gaucher e nella sindrome Hermansky-Pudlak. Aggregati familiari vengono identificati con sempre maggiore frequenza nella sarcoidosi. La fibrosi polmonare familiare è stata associata a mutazioni del gene per la proteina C del surfattante ed è caratterizzata da diversi quadri di polmonite interstiziale, comprese la polmonite interstiziale non specifica, la polmonite interstiziale desquamativa e la polmonite interstiziale usuale.

FUMO I pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica sono o sono stati fumatori nel 66-75% dei casi. I pazienti affetti da istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans, polmonite interstiziale cronica desquamativa (DIP), sindrome di Goodpasture, bronchiolite respiratoria e proteinosi alveolare sono quasi sempre fumatori o ex fumatori.

ANAMNESI PROFESSIONALE E AMBIENTALE Deve essere compilata una lista, in stretto ordine cronologico, delle professioni del paziente, includendo incarichi specifici ed esposizioni conosciute. Nella polmonite da ipersensibilità (vedi Fig. 249-1) i sintomi respiratori, la febbre, i brividi e le alterazioni radiologiche sono spesso correlabili nel tempo a hobby (malattia degli allevatori di piccioni) o all'ambiente di lavoro (polmone del contadino) (Cap. 249). La sintomatologia può regredire o scomparire dopo che il paziente abbandona il luogo dell'esposizione per vari giorni; allo stesso modo, i sintomi possono ricomparire quando il paziente torna sul luogo dell'esposizione.

ALTRI FATTORI ANAMNESTICI IMPORTANTI Poiché alcune infezioni parassitarie possono causare polmonite eosinofila, è necessario tenere in considerazione, nei pazienti con ILD diagnosticate o sospette, eventuali viaggi precedenti. I fattori di rischio per l'infezione da HIV dovrebbero essere presi in considerazione in tutti i pazienti affetti da ILD, in quanto diverse patologie possono manifestarsi al momento dell'esordio o durante il decorso clinico: (infezione da HIV, bronchiolite obliterante con polmonite cronica (BPCO), polmonite interstiziale acuta, polmonite interstiziale linfocitaria o emorragia alveolare diffusa ecc.).

SINTOMI E SEGNI RESPIRATORI

La dispnea è un sintomo importante presente frequentemente nei pazienti affetti da ILD, in modo particolare nei soggetti con polmonite idiopatica interstiziale, polmonite da ipersensibilità, polmonite organizzativa criptogenetica, sarcoidosi, polmonite eosinofila e istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans. Alcuni soggetti, specialmente quelli affetti da sarcoidosi, silicosi, istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans, polmonite da ipersensibilità, polmonite lipoidea o linfangite carcinomatosa, possono presentare radiologicamente estese malattie parenchimali in assenza di dispnea significativa, particolarmente in uno stadio precoce della malattia. Il respiro sibilante rappresenta una manifestazione non frequente delle ILD, che tuttavia è stata segnalata nei pazienti affetti da polmonite eosinofila cronica, sindrome di Churg-Strauss, bronchiolite respiratoria e sarcoidosi. Il dolore toracico di entità clinica significativa non è frequente nelle ILD; tuttavia, un fastidio retrosternale è spesso associato alla sarcoidosi. Un improvviso peggioramento della dispnea, specialmente se associato a dolore acuto al torace, può indicare un pneumotorace spontaneo che si verifica, in genere, nell'istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans, nella sclerosi tuberosa, nel-

la linfangioleiomiomatosi e nella neurofibromatosi. Nei pazienti affetti da ILD si osservano raramente emoftoe o emottisi franca, ma questi sintomi possono essere rilevati nelle sindromi di emorragia alveolare diffusa, nella linfangioleiomiomatosi, nella sclerosi tuberosa e nelle vasculiti granulomatose. Astenia e calo ponderale sono frequenti in tutte le ILD.

ESAME OBIETTIVO

L'esame obiettivo è generalmente poco indicativo. Più spesso evidenzia tachipnea e rantoli crepitanti secchi teleinspiratori in corrispondenza delle basi polmonari che sono più frequenti nella maggior parte delle forme associate a processi infiammatori, ma difficilmente rilevabili nelle forme granulomatose. I rantoli crepitanti possono essere presenti anche in assenza di anomalie rilevate alla radiografia del torace. Nei pazienti affetti da bronchiolite è possibile rilevare diffusi ronchi di tono elevato (cigolii inspiratori) alla fine dell'inspirazione. L'esame cardiologico risulta in genere normale, tranne che nelle fasi intermedie o avanzate della malattia, quando un'eventuale condizione di ipertensione polmonare e cuore polmonare può diventare evidente (Cap. 244). In alcuni pazienti con malattia in fase avanzata possono comparire cianosi e ippocratismo digitale (dita a bacchetta di tamburo).

ESAMI DI LABORATORIO

Gli anticorpi antinucleo e gli anticorpi anti-immunoglobuline (fattori reumatoidi) sono stati rilevati in alcuni pazienti, anche in assenza di CTD definite. L'incremento della lattico deidrogenasi (LDH), che si verifica spesso nelle ILD, è considerato un reperto aspecifico. In caso di sarcoidosi si assiste in genere a un aumento del livello sierico dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). In caso di sospetto di polmonite da ipersensibilità, le precipitine sieriche confermano l'esposizione, anche se non hanno rilevanza diagnostica. Anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili o anti-membrana basale possono essere utili nel sospetto di vasculite. L'esame elettrocardiografico è in genere normale, a meno che sia presente ipertensione polmonare; in questo caso si rilevano una deviazione a destra dell'asse elettrico o una condizione di ipertrofia ventricolare destra o di dilatazione o ipertrofia atriale destra. L'esame ecocardiografico conferma, nel caso di ipertensione polmonare, una dilatazione ventricolare destra e/o ipertrofia.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Esame radiografico del torace Il sospetto iniziale di ILD si fonda sulle radiografie del torace che evidenziano, generalmente, alterazioni reticolari bibasali. Possono essere presenti, inoltre, un'alterazione nodulare o una forma mista alveolare e un ispessimento della trama reticolare. Si rilevano, in alcuni casi, opacità nodulari con predilezione per le zone polmonari superiori (sarcoidosi, istiocitosi polmonare a cellule di Langerhaus, polmonite cronica da ipersensibilità, silicosi, berilliosi, artrite reumatoide [forma nodulare necrobiotica], spondilite anchilosante). La radiografia del torace presenta una scarsa correlazione con la fase clinica o istopatologica della malattia. L'alterazione radiografica "ad alveare" o "a nido d'api" è associata al rilevamento di piccoli spazi cistici e di fibrosi progressiva e, se presente, è indicativa di una prognosi infausta. Nella maggior parte dei casi la radiografia del torace non è specifica e in genere non permette una diagnosi certa.

Tomografia computerizzata Le scansioni TC ad alta risoluzione sono più indicative rispetto alla semplice radiografia del torace per quanto riguarda il rilevamento precoce e la conferma di ILD sospette (Fig. 255-3). Questa tecnica permette, inoltre, una migliore valutazione dell'entità e della distribuzione della malattia e risulta particolarmente utile nello studio di soggetti che presentano un normale esame radiografico del torace. L'esistenza di una patologia concomitante, per esempio adenopatia mediastinica, carcinoma o enfisema, è spesso ben evidenziata dalla TC ad alta risoluzione. In un appropriato inquadramento clinico questa tecnica può essere sufficiente per evitare la necessità di una biopsia polmonare in caso di fibrosi polmonare idiopatica, sarcoidosi, polmonite da ipersensibilità, asbestosi, carcinoma linfangitico e istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans. Qualora sia richiesta una biopsia polmonare, le immagini TC ad alta risoluzione sono utili per determinare l'area più idonea da cui prelevare i campioni bioptici.

TEST DI FUNZIONALITÀ POLMONARE

Spirometria e volumi polmonari La misurazione della funzionalità polmonare riveste una notevole importanza nella valutazione dell'entità del coinvolgimento polmonare nei pazienti con IDL. Nella maggior parte delle forme di IDL si osserva una disfunzione di tipo restrittivo con riduzione della capacità polmonare totale (CPT), della capacità funzionale residua e del volume residuo (Cap. 246). La diminuzione del volume espiratorio forzato in 1 secondo

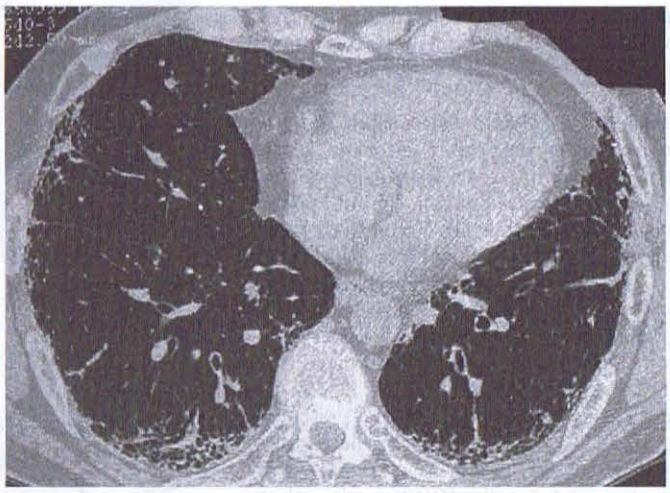


FIGURA 255-3 Fibrosi polmonare idiopatica. La tomografia computerizzata ad alta risoluzione mostra alterazioni reticolari bibasilari, in predominanza periferiche, con bronchiectasie da trazione e polmone ad alveare. La biopsia polmonare evidenziava le caratteristiche tipiche della polmonite interstiziale usuale.

(FEV_1) e della capacità vitale forzata (CVF) è correlata alla riduzione del valore della CPT. Il rapporto FEV_1/CVF è, in genere, normale o aumentato. I volumi polmonari si riducono man mano che la rigidità aumenta con la progressione della malattia. Alcune forme (in bassa percentuale sarcoidosi e polmonite da ipersensibilità, mentre con maggiore frequenza sclerosi tuberosa e linfangioleiomiomatosi) determinano opacità interstiziali rilevabili radiologicamente e limitazioni di tipo ostruttivo alla valutazione della funzionalità polmonare. Gli studi sulla funzione polmonare si sono dimostrati in grado di possedere un ruolo prognostico nei pazienti con polmoniti interstiziali idiopatiche, particolarmente la IPF o la polmonite interstiziale non specifica (NSIP).

Capacità di diffusione Nella maggior parte delle ILD la riduzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio (D_{LCO}), sebbene frequente, è considerata un dato non specifico. Questa diminuzione è in parte dovuta all'occlusione dell'unità capillare alveolare, ma soprattutto allo squilibrio tra ventilazione e perfusione ($\dot{V}/\dot{Q}$). Aree polmonari che presentano una riduzione della compliance dovuta a fibrosi o a infiltrazione cellulare possono ricevere una scarsa ventilazione pur mantenendo un flusso ematico adeguato; lo squilibrio tra ventilazione e perfusione agisce, in queste aree, come una vera e propria miscelazione venosa. La gravità della riduzione della D_{LCO} non è considerata indicativa della fase della malattia.

Emogasanalisi L'emogasanalisi a riposo può risultare normale o evidenziare ipossiemia (conseguente allo squilibrio tra ventilazione e perfusione) e alcalosi respiratoria. Il riscontro di un valore normale della pressione arteriosa dell'ossigeno a riposo (o della saturazione mediante ossimetria) non esclude una grave ipossiemia durante l'esercizio fisico o il sonno. La ritenzione di CO_2 è rara e si manifesta generalmente nelle fasi terminali della malattia.

TEST DA SFORZO CARDIOPOLMONARE

La valutazione sotto sforzo con misurazione dei gas arteriosi per rilevare anomalie nello scambio dei gas risulta utile in quanto l'ipossiemia a riposo non è sempre presente e l'ipossiemia grave indotta dall'esercizio può non essere rilevata. La desaturazione arteriosa dell'ossigeno, la mancata riduzione dello spazio morto durante l'esercizio (per es., un elevato rapporto V_D/V_T [Cap. 246]) e un aumento eccessivo del numero di atti respiratori con raggiungimento di un volume corrente minore di quanto atteso, forniscono informazioni utili sulle anomalie fisiopatologiche e sull'entità della malattia. La determinazione seriale dello scambio gassoso a riposo e sotto sforzo è un metodo eccellente per seguire la progressione della malattia e gli effetti del trattamento, in particolare nei pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica. Sempre più, il test del cammino dei 6 minuti è uilizzato per ottenere una stima globale della capacità di esercizio submassimale nei pazienti con ILD. La distanza percorsa e il livello di desaturazione dell'ossigeno tendono a correlare con la funzione respiratoria di base del paziente.

BRONCOSCOPIA A FIBRE OTTICHE E LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE

Nel caso di alcune malattie (sarcoidosi, polmonite da ipersensibilità, sindrome da emorragia alveolare diffusiva, cancro, proteinosi alveolare polmonare), l'analisi delle cellule del liquido di lavaggio broncoalveolare (*bronchoal-*

TABELLA 255-3 VALORE DIAGNOSTICO DEL LIQUIDO DI LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE NELLA MALATTIA POLMONARE INTERSTIZIALE

Condizione	Lavaggio broncoalveolare
Sarcoidosi	Linfocitosi; rapporto CD4:CD8 >3,5 nella maggior parte specifico per diagnosi
Polmonite da ipersensibilità	Marcata linfocitosi (>50%)
Polmonite organizzativa	Macrofagi schiumosi; caratteristico quadro misto di aumentate cellule; riduzione del rapporto CD4:CD8
Malattia polmonare eosinofila	Eosinofili >25%
Emorragia alveolare diffusa	Macrofagi infarciti di emosiderina e globuli rossi
Danno alveolare diffuso, tossicità da farmaci	Pneumociti di tipo II atipici iperplastici
Infezioni da opportunisti	*Pneumocystis carinii*, funghi, cellule trasformate da citomegalovirus
Carcinomatosi linfangitica, carcinoma a cellule alveolari, linfoma polmonare	Cellule maligne
Proteinosi alveolare	Macrofagi schiumosi ad aspetto lattescente e materiale lipoproteinaceo intralveolare (positività alla colorazione di acido periodico-Schiff)
Polmonite lipoide	Globuli grassi nei macrofagi
Istiocitosi a cellule di Langerhans polmonare	Aumento delle cellule di Langerhans CD1+ Microscopia elettronica che mostra i granuli di Birbeck nei macrofagi del lavaggio (costosa e difficile da eseguire)
Malattia polmonare associata all'asbesto	Particelle di polvere, corpi ferruginosi
Berilliosi	Test di trasformazione linfocitaria positivo per il berillio
Silicosi	Particelle di polvere alla microscopia a luce polarizzata
Lipoidosi	Accumulo di specifici lipopigmenti nei macrofagi alveolari

veolar lavage, BAL) può essere utile nella diagnosi differenziale dei vari tipi di ILD (Tab. 255-3). Il ruolo del lavaggio broncoalveolare nella valutazione dello stadio e nella determinazione della progressione della malattia o della risposta al trattamento non è completamente chiaro; l'utilità di questo esame nella definizione e nella gestione clinica rimane, infatti, ancora da verificare.

ESAME TISSUTALE E CELLULARE

La biopsia polmonare rappresenta la metodica più efficace per confermare la diagnosi e per valutare l'evoluzione della malattia. I risultati possono evidenziare un processo più facilmente curabile di quanto precedentemente ritenuto, in particolare nel caso di polmonite cronica da ipersensibilità, polmonite organizzativa criptogenica, ILD associate a bronchiolite respiratoria o sarcoidosi. La biopsia dovrebbe essere eseguita prima di iniziare il trattamento. Una diagnosi definitiva evita la confusione e lo stato di ansia che possono insorgere nel corso del trattamento nel caso in cui il paziente non risponda alla terapia o soffra di gravi effetti collaterali imputabili alla stessa.

La broncoscopia a fibre ottiche con prelievi bioptici polmonari transbronchiali multipli (da 4 a 8 biopsie) costituisce spesso la procedura iniziale ottimale, specialmente in caso di sospetto di sarcoidosi, carcinomatosi linfangitica, polmonite eosinofila, sindrome di Goodpasture o infezione. Qualora non sia possibile una diagnosi attraverso la biopsia transbronchiale, sono indicate la biopsia polmonare chirurgica mediante chirurgia toracica video-assistita o la toracotomia a cielo aperto. Dovrebbero essere prelevate porzioni adeguate da diverse zone, generalmente dai due lobi. Le controindicazioni relative alla biopsia polmonare includono malattia cardiovascolare grave, parenchima polmonare ad alveare e altre alterazioni radiologiche indicative della fase terminale della malattia, grave disfunzione polmonare o altri rischi operatori maggiori, specialmente nel caso di pazienti anziani.

PNEUMOPATIA INTERSTIZIALE

Sebbene il decorso delle ILD sia variabile, la progressione è frequente e spesso insidiosa. È necessario, quindi, considerare accuratamente tutte le possibilità terapeutiche. Poiché il trattamento farmacologico non è in grado di far regredire il processo fibrotico, gli obiettivi terapeutici principali sono volti alla rimozione permanente dell'agente eziologico (se conosciuto) e all'eliminazione, con una terapia d'attacco, del processo infiammatorio sia acuto sia cronico, limitando così un ulteriore danno polmonare.

L'ipossiemia (Pa_{O_2} <55 mmHg) a riposo e/o sotto sforzo deve essere trattata con la somministrazione di ossigeno. Nei pazienti con cuore polmonare possono risultare occasionalmente necessarie la terapia diuretica e la flebotomia (Capp. 227 e 244).

TERAPIA FARMACOLOGICA I glucocorticoidi rappresentano la terapia di base per l'eliminazione dell'alveolite presente nelle ILD, nonostante la percentuale di successo sia limitata. Finora non sono stati condotti studi clinici controllati con placebo sull'utilizzo dei glucocorticoidi in queste patologie: non esistono, perciò, prove dirette del fatto che gli steroidi migliorino la sopravvivenza dei pazienti in cui sono normalmente utilizzati. La terapia con glucocorticoidi è raccomandata nei pazienti con ILD sintomatiche associate, polmonite eosinofila, polmonite organizzativa criptogenetica, CTD, sarcoidosi, esposizione acuta a polveri inorganiche, polmonite acuta dovuta a radiazione ed emorragia alveolare diffusa, nonché nei soggetti affetti da ILD indotte da farmaci. Nel caso di malattia dovuta a polveri organiche, i glucocorticoidi sono raccomandati sia nella fase acuta sia in quella cronica.

La dose ottimale e la corretta durata della terapia con glucocorticoidi della maggior parte delle ILD non sono ancora note. Una modalità frequente prevede la somministrazione iniziale di prednisone alla dose di 0,5-1 mg/kg in monosomministrazione giornaliera orale (dosaggio basato sulla massa magra). Questo dosaggio è mantenuto per un periodo compreso da 4 a 12 settimane, al termine del quale le condizioni del paziente vengono rivalutate. Se il soggetto si stabilizza o migliora, la dose viene ridotta gradualmente a un livello di mantenimento compreso fra 0,25 e 0,5 mg/kg per altre 4-12 settimane (a seconda del decorso clinico); una rapida riduzione e/o una diminuzione della durata del trattamento possono portare a recidive. Nel caso in cui le condizioni del paziente continuino a peggiorare nonostante il trattamento con glucocorticoidi, è possibile associare un secondo farmaco (vedi oltre) abbassando il dosaggio del prednisone o mantenendolo a 0,25 mg/kg/die.

Fibrosi polmonare idiopatica, vasculiti e altre ILD sono state, inoltre, trattate con ciclofosfamide e azatioprina (da 1 a 2 mg/kg di massa magra al giorno), in associazione o meno con i glucocorticoidi, con un successo variabile. Una risposta oggettiva richiede, in genere, un periodo di trattamento compreso tra 8 e 12 settimane. Nei casi in cui questi farmaci non avevano portato ad alcun miglioramento o non erano stati ben tollerati, sono stati impiegati altri agenti terapeutici quali metotrexato, colchicina, penicillamina e ciclosporina, il cui ruolo nel trattamento delle ILD è tuttavia ancora da verificare.

Poiché molti casi di ILD si dimostrano cronici e irreversibili nonostante le terapie sopra descritte, il trapianto polmonare deve essere sempre tenuto in considerazione (Cap. 260).

FORME PRINCIPALI DI PNEUMOPATIA INTERSTIZIALE

FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

La fibrosi polmonare idiopatica è la più comune forma di polmonite interstiziale idiopatica. La distinzione da altre forme di fibrosi polmonare è un passo importante nella valutazione di tutti i pazienti che si presentano con ILD. La fibrosi polmonare idiopatica è caratterizzata da una scarsa risposta alla terapia e da prognosi sfavorevole.

Manifestazioni cliniche All'esame obiettivo possono essere rilevati dispnea da sforzo, tosse secca e rantoli crepitanti inspiratori associati o meno a dita a bacchetta di tamburo. La TC ad alta risoluzione mostra, in genere, opacità reticolari a chiazze subpleuriche, soprattutto alle basi, generalmente associate a bronchiectasie e bronchiolectasie, a bronchiectasie da trazione e polmone ad alveare (Fig. 255-3). Quadri atipici che possono suggerire una diagnosi alternativa includono: estese alterazioni a vetro smerigliato, opacità nodulari, predominanza delle zone alte o medie e linfoadenopatia ilare o mediastinica prominente. I test di funzionalità polmonare evidenziano spesso una disfunzione di tipo restrittivo, una riduzione della D_{LCO} e uno stato di ipossiemia arteriosa esacerbata o innescata dall'esercizio fisico.

Reperti istologici La conferma su base istologica della presenza della polmonite interstiziale usuale (UIP) risulta essenziale per confermarne la diagnosi. Le biopsie transbronchiali non sono di aiuto per diagnosticare la UIP e, in genere, è richiesta la biopsia chirurgica. La caratteristica istologica e il principale criterio diagnostico per la diagnosi di UIP consistono in un aspetto eterogeneo, a basso ingrandimento, con un'alternanza di aree polmonari normali, di infiammazione interstiziale, di aggregati di fibroblasti proliferanti, di fibrosi densa del collagene e di alterazioni ad alveare. Queste alterazioni istologiche coinvolgono il parenchima periferico subpleurico in maniera più grave. L'infiammazione interstiziale si presenta generalmente "a chiazze" ed è costituita da un infiltrato linfoplasmacellulare a livello dei setti alveolari, associato a iperplasia dei pneumociti di tipo 2. Le aree fibrotiche sono principalmente costituite da collagene denso, sebbene sia sta-

ta rilevata la presenza frequente di focolai di fibroblasti sparsi in fase di proliferazione. L'entità della proliferazione fibroblastica è considerata un indice predittivo della progressione della malattia. Le aree di polmone ad alveare sono costituite da spazi aerei cistici, fibrotici, frequentemente rivestiti da epitelio bronchiale e ripieni di mucina. A livello delle aree fibrotiche e delle alterazioni ad alveare è generalmente rilevabile un'iperplasia della muscolatura liscia. Caratteristiche simili a quelle della UIP possono essere evidenziate nei casi di CTD, pneumoconiosi (asbestosi), lesioni da radiazioni, alcune malattie polmonari indotte da farmaci (nitrofurantoina), aspirazione cronica, sarcoidosi, polmonite cronica da ipersensibilità, polmonite eosinofila cronicizzante e istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans. Comunemente, altre caratteristiche istopatologiche sono presenti in tali situazioni, permettendo così la separazione di tali lesioni dal quadro tipo UIP. Di conseguenza, il termine UIP è utilizzato per quei pazienti in cui la lesione è idiopatica e non associata a un'altra condizione.

I pazienti con IPF possono mostrare un deterioramento acuto secondario a infezioni, embolia polmonare, pneumotorace, o insufficienza cardiaca. Comunemente, questi pazienti mostrano inoltre un'accelerata fase di rapido declino clinico che si associa a una prognosi scarsa (nota come riacutizzazione di IPF). Queste riacutizzazioni sono caratterizzate da peggioramento della dispnea entro pochi giorni fino a 4 settimane; sviluppo di nuove opacità radiologiche diffuse; peggioramento dell'ipossiemia; assenza di polmonite infettiva, insufficienza cardiaca, e sepsi. La percentuale di tali riacutizzazioni varia dal 10 al 57%, apparentemente in base alla durata del follow-up. Durante questi episodi, il quadro istopatologico di danno alveolare diffuso si ritrova spesso nello sfondo di una UIP.

FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

Nessuna terapia si è rivelata efficace nel trattamento delle riacutizzazioni di IPF. Spesso la ventilazione meccanica è richiesta, ma non è in genere efficace, con un tasso di mortalità ospedaliera fino a tre quarti dei pazienti. In quelli che sopravvivono, la recidiva acuta è comune e in genere è fatale.

Il trapianto del polmone dovrebbe essere tenuto in considerazione nei pazienti che, nonostante una gestione terapeutica ottimale, presentino un peggioramento progressivo della malattia, sempre che rispondano ai criteri di idoneità (Cap. 260).

POLMONITE INTERSTIZIALE NON SPECIFICA (NSIP)

Questa condizione identifica un sottogruppo di polmoniti interstiziali idiopatiche che possono essere distinte clinicamente e istologicamente da UIP, polmonite interstiziale desquamativa (DIP), AIP e BOOP idiopatica. È importante notare che molti casi con tale quadro istopatologico si presentano nel contesto di una alterazione sottostante, come una malattia del connettivo, una ILD indotta da farmaci, o una polmonite da ipersensibilità cronica. La NSIP idiopatica è un processo restrittivo subacuto con una presentazione simile alla IPF, ma in genere in età più giovane, più comunemente nelle donne che non hanno mai fumato. Si associa spesso a una malattia febbrile. L'HRCT mostra opacità a vetro smerigliato subpleuriche bilaterali, spesso associate a perdita di volume dei lobi inferiori (Fig. 255-4). Aree diffuse di consolidamento aereo e anomalie reticolari possono essere presenti, ma il polmone ad alveare è poco comune. La principale caratteristica istopatologica della NSIP è l'uniformità del coinvolgimento interstiziale lungo tutta la sezione bioptica, e questo può essere in maniera predominante cellulare o fibrosante. Vi è minore eterogeneità temporale e spaziale che nella UIP e non si rinviene o si osserva poco polmone ad alveare. La variante cellulare è rara. Al contrario dei pazienti con IPF (UIP), la maggior parte dei pazienti con NSIP ha una buona prognosi (i tassi di mortalità a 5 anni sono stimati <15%) e la maggioranza mostra miglioramento dopo trattamento con glucocorticodi, spesso utilizzati in associazione con azatioprina.

POLMONITE INTERSTIZIALE ACUTA (AIP, SINDROME DI HAMMAN-RICH)

Questa polmonite è una forma rara e fulminante di lesione polmonare caratterizzata istologicamente da danno alveolare diffuso rilevabile alla biopsia polmonare. La maggior parte dei pazienti ha un'età superiore ai 40 anni. La polmonite interstiziale acuta si presenta con caratteristiche simili alla sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS; Cap. 262) e probabilmente appartiene al sottogruppo della ARDS idiopatica. L'insorgenza della malattia, in un individuo precedentemente sano, è di solito rapida. Generalmente i segni prodromici della malattia si osservano da 7 a 14 giorni prima dell'esordio, con frequenti episodi di febbre, tosse e dispnea. La radiografia del torace mostra opacità diffuse e bilaterali degli spazi aerei e la TC ad alta risoluzione evidenzia zone bilaterali, a chiazze e simmetriche, con aspetto a vetro smerigliato. Possono essere presenti, inoltre, aree di consolidamento a distribuzione prevalentemente subpleurica. La diagnosi di polmonite interstiziale acuta, che deve essere confermata dalla biopsia polmonare, si basa sulla presenza di una sindrome clinica tipo ARDS idiopatica e sulla conferma anatomopatologica di un danno alveolare diffuso di tipo organizzativo. La maggior parte dei pazienti presenta uno stato di ipossiemia variabile da moderata a grave con insufficienza respiratoria; per questo motivo è spesso richiesta la ventilazione meccanica. La percentuale di mortalità è elevata (>60%) e la maggior parte dei pazienti muore entro 6 mesi dalla prima manifestazione; sono state anche riportate recidive. I pazienti che recuperano, tuttavia, mostrano spesso un sostanziale miglioramento della funzionalità polmonare. Il trattamento principale si basa su una terapia di supporto ma, al momento attuale, non è ancora chiaro se i glucocorticoidi siano realmente efficaci.

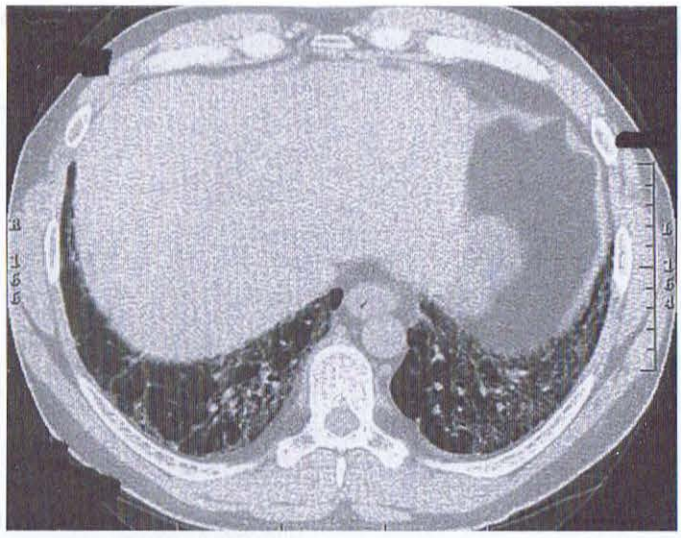


FIGURA 255-4 Polmonite interstiziale non specifica. La TC ad alta risoluzione attraverso la parte inferiore del polmone mostra perdita di volume con notevoli alterazioni a vetro smerigliato, anomalie reticolari e bronchiectasie da trazione. Vi è un risparmio del polmone nell'area immediatamente adiacente alla pleura. L'esame istologico evidenziava, in questo caso, un'associazione di flogosi e lieve fibrosi.

POLMONITE ORGANIZZATIVA CRIPTOGENETICA

Conosciuta anche come bronchiolite obliterante con polmonite cronica idiopatica (BOOP), la polmonite organizzativa criptogenica (COP) è una sindrome clinica a eziologia sconosciuta. Questa malattia si manifesta generalmente tra la quinta e la sesta decade di vita e i sintomi possono simulare quelli dell'influenza, con tosse, febbre, malessere, affaticamento e calo ponderale. Rantoli crepitanti inspiratori sono spesso rilevabili all'esame obiettivo. La funzionalità polmonare è in genere ridotta e caratterizzata da un quadro di tipo restrittivo e ipossiemia arteriosa. I quadri radiologici sono caratteristici ed evidenziano opacità bilaterali, a chiazze o diffuse a livello alveolare, in presenza di volumi polmonari normali. Opacità polmonari ricorrenti e migranti sono frequenti. La TC ad alta risoluzione mostra aree di consolidamento degli spazi aerei, opacità a vetro smerigliato, piccole opacità nodulari, ispessimento e dilatazione della parete bronchiale. Queste alterazioni si osservano più frequentemente a livello periferico e nella zona polmonare inferiore. La biopsia polmonare evidenzia tessuto di granulazione nelle piccole vie aeree, nei dotti alveolari e negli spazi aerei, con infiammazione cronica perialveolare. La terapia con glucocorticoidi conduce a un recupero clinico nei due terzi dei pazienti; in alcuni, tuttavia, nonostante l'uso di questi farmaci, si ha un decorso rapidamente progressivo con esito fatale.

Focolai di polmonite organizzativa ("tipo bronchiolite obliterante con polmonite cronica") costituiscono una reazione non specifica a una lesione polmonare adiacente ad altri processi patologici o sono una componente di altre patologie polmonari primitive (criptococcosi, granulomatosi di Wegener, linfoma, polmonite da ipersensibilità e polmonite eosinofila). I medici, quindi, sono tenuti a riesaminare attentamente i pazienti affetti da questa lesione istopatologica per valutare tutte le possibilità.

ILD ASSOCIATA AL FUMO DI SIGARETTE

Polmonite interstiziale desquamativa (DIP) Costituisce una patologia clinica distinta, rilevata esclusivamente nei fumatori di sigarette. La sua caratteristica istologica consiste nell'accumulo di macrofagi negli spazi intral-

veolari con minima fibrosi interstiziale. Il picco di incidenza della malattia si verifica tra i 40 e i 50 anni. La maggior parte dei pazienti presenta dispnea e tosse. La valutazione della funzionalità polmonare evidenzia un quadro di tipo restrittivo, caratterizzato da D_{LCO} ridotta e ipossiemia arteriosa. Alla radiografia del torace e alla TC ad alta risoluzione si rilevano, in genere, opacità offuscate diffuse. La diagnosi precoce di questa malattia è importante in quanto la prognosi è migliore (sopravvivenza a 10 anni nel 70% circa dei casi), con migliore risposta all'interruzione del fumo e all'impiego di glucocorticoidi, rispetto alla più comune fibrosi polmonare idiopatica.

ILD associata a bronchiolite respiratoria La ILD associata a bronchiolite respiratoria (RB-ILD) è considerata un sottotipo di DIP ed è caratterizzata dall'accumulo di macrofagi negli alveoli peribronchiali. La presentazione clinica è simile alla DIP. I ronchi sono spesso uditi all'esame obiettivo e si presentano durante tutta l'inspirazione; talvolta continuano in espirazione. Il processo è meglio osservato alla scansione HRCT del polmone che mostra ispessimento della parete bronchiale, noduli centrolobulari, opacità a vetro smerigliato ed enfisema con intrappolamento d'aria. La RB-ILD sembra risolversi nella maggior parte dei pazienti in seguito soltanto alla cessazione del fumo.

Istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans È una malattia rara che colpisce diffusamente i polmoni di fumatori di età compresa tra i 20 e i 40 anni. La presentazione clinica varia da forme del tutto asintomatiche ad altre rapidamente progressive. Le manifestazioni cliniche più comuni al primo esame sono tosse, dispnea, dolore toracico, calo ponderale e febbre. Lo pneumotorace si manifesta approssimativamente nel 25% dei soggetti, mentre l'emottisi e il diabete insipido costituiscono manifestazioni rare. I reperti radiografici variano a seconda dello stadio della malattia. L'istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans è caratterizzata dall'associazione di noduli mal definiti o stellati (da 2 a 10 mm di diametro), opacità reticolo-nodulari, cisti a forma bizzarra nelle zone superiori, senza alterazione dei volumi polmonari e con risparmio degli angoli costofrenici. La TC ad alta risoluzione in grado di rilevare un'associazione tra i noduli e le cisti con bordi sottili, è di fatto diagnostica. La disfunzionalità polmonare più frequente consiste in una marcata riduzione della D_{LCO}, sebbene possano essere presenti vari gradi di malattia restrittiva, limitazione al flusso d'aria e ridotta capacità respiratoria sotto sforzo. Il caratteristico aspetto istopatologico dell'istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans è la presenza di lesioni sclerotiche nodulari che contengono cellule di Langerhans accompagnate da infiltrati cellulari misti. Le lesioni nodulari sono scarsamente definite e sono distribuite in modo bronchiolocentrico con circostante parenchima polmonare intatto. Con la progressione della malattia, la fibrosi progredisce e convolge il tessuto polmonare adiacente conducendo ad aumento degli spazi alveolari pericicatriziali, che rende conto delle alterazioni cistiche concomitanti. L'astensione dal fumo è la terapia di scelta e porta a un miglioramento in un terzo dei casi. La maggior parte dei pazienti affetti da questa malattia presenta una forma persistente e progressiva. La morte dovuta a insufficienza respiratoria si verifica in circa il 10% dei soggetti.

PNEUMOPATIE INTERSTIZIALI ASSOCIATE AD ALTERAZIONI DEL TESSUTO CONNETTIVO

Nei pazienti affetti da ILD dovrebbero essere sempre ricercate evidenze cliniche indicative di alterazioni del tessuto connettivo (CTD), quali dolore muscoloscheletrico, astenia, affaticabilità, febbre, dolore o gonfiore articolare, fotosensibilità, fenomeno di Raynaud, pleurite, secchezza oculare e secchezza delle fauci. Le CTD vengono in genere diagnosticate con difficoltà in quanto le manifestazioni polmonari occasionalmente precedono, di mesi o di anni, quelle sistemiche più caratteristiche. La forma più comune di interessamento polmonare è un quadro interstiziale cronico simile a quello riscontrabile nella fibrosi polmonare idiopatica. La comprensione della precisa natura del coinvolgimento polmonare nella maggior parte delle CTD è, tuttavia, resa difficile dall'elevata incidenza di interessamento polmonare dovuto a complicanze quali disfunzione esofagea (predisposizione all'aspirazione e a infezioni secondarie) e debolezza della muscolatura respiratoria (atelectasia e infezioni secondarie), nonché agli effetti della terapia (infezioni opportunistiche) e alla presenza di neoformazioni maligne associate.

Sclerosi sistemica progressiva (Vedi anche Cap. 316) Evidenze cliniche di ILD sono presenti in circa la metà dei pazienti affetti da sclerosi sistemica progressiva, mentre quelle di tipo anatomopatologico lo sono nel 75% dei casi. I test di funzionalità polmonare mostrano un quadro di tipo restrittivo e una riduzione della capacità di diffusione, spesso prima che esiti clinici o radiografici della malattia polmonare si manifestino. La vasculite polmonare, da sola o associata a fibrosi polmonare, a pleurite o a polmonite da aspirazione recidivante, è ostinatamente resistente alle terapie attualmente disponibili.

Artrite reumatoide (Vedi anche Cap. 314) Le ILD associate ad artrite reumatoide si presentano con maggiore frequenza negli individui di sesso maschile. Le alterazioni polmonari associate all'artrite reumatoide comprendono pleuriti con o senza versamento, ILD fino nel 20% dei casi, noduli necrobiotici (noduli reumatoidi non pneumoconiotici intrapolmonari) con o senza cavità, sindrome di Caplan (pneumoconiosi reumatoide), ipertensione polmonare secondaria a vasculite polmonare reumatoide, bronchiolite obliterante con polmonite cronica e ostruzione delle vie aeree superiori dovuta ad artrite crico-aritenoidea.

Lupus eritematoso sistemico (Vedi anche Cap. 313) Nel lupus eritematoso sistemico (LES) si riscontra frequentemente un coinvolgimento polmonare con o senza versamento pleurico. Altre complicanze polmonari includono atelectasia, disfunzione diaframmatica con riduzione dei volumi polmonari, vasculopatia polmonare, emorragia polmonare, edema polmonare uremico, polmoniti infettive e bronchiolite obliterante con polmonite cronica. La polmonite acuta da lupus, caratterizzata da capillarite polmonare che porta a emorragia alveolare, viene riscontrata frequentemente, mentre ILD croniche e progressive si manifestano di rado. È importante escludere le infezioni polmonari. In molti pazienti affetti da LES i test di funzionalità polmonare, in particolare la D_{LCO}, rilevano anomalie, sebbene il coinvolgimento pleuropolmonare possa non essere clinicamente evidente.

Polimiosite e dermatomiosite (Vedi anche Cap. 383) Nel 10% dei pazienti affetti da queste patologie si riscontra ILD. A livello radiografico si rilevano opacità reticolari o nodulari diffuse, con o senza componente alveolare, soprattutto alle basi polmonari. Le ILD risultano più frequenti nel sottogruppo di pazienti con anticorpi anti-Jo-1 diretti contro l'istidil-tRNA sintetasi. Esse si associano comunemente a debolezza della muscolatura respiratoria, il che contribuisce allo sviluppo di polmonite da aspirazione. Una malattia a rapida progressione, caratterizzata da danno alveolare diffuso può portare a insufficienza respiratoria.

Sindrome di Sjögren (Vedi anche Cap. 317) Il generale stato di secchezza e la diminuzione delle secrezioni delle vie aeree provocano raucedine, tosse e bronchite. I pazienti affetti da questa sindrome presentano un'associazione di polmonite interstiziale linfocitaria, linfoma, pseudolinfoma, bronchiolite e bronchiolite obliterante. È spesso necessaria una biopsia polmonare per formulare una diagnosi precisa. I glucocorticoidi sono stati impiegati, con un certo successo nel trattamento delle ILD associate alla sindrome di Sjögren.

PNEUMOPATIE INTERSTIZIALI INDOTTE DA FARMACI

Molte classi di farmaci sono potenzialmente in grado di indurre ILD diffuse che si manifestano generalmente con dispnea da sforzo e tosse non produttiva. Al fine di identificare la malattia indotta da farmaci è necessario che il paziente fornisca un elenco dettagliato dei farmaci assunti, inclusi quelli da banco, le gocce nasali oleose o i prodotti a base di petrolio (olio minerale). Nella maggior parte dei casi la patogenesi è sconosciuta, sebbene sia probabile una combinazione di effetti tossici diretti del farmaco (o di un suo metabolita) ed eventi infiammatori e immunologici indiretti. L'insorgenza della malattia può essere rapida e fulminante o insidiosa e della durata di settimane o mesi; possono, infatti, passare molti anni dall'inizio della terapia prima che il processo si sviluppi (amiodarone) o la pneumopatia può manifestarsi settimane o mesi dopo l'interruzione della terapia (carmustina). L'entità e la gravità della malattia sono in genere correlate al dosaggio utilizzato. Il trattamento consiste nell'interruzione dell'assunzione di qualsiasi farmaco che possa risultare dannoso e in un'adeguata terapia di supporto.

POLMONITE EOSINOFILA

(Vedi Cap. 249).

PROTEINOSI ALVEOLARE POLMONARE

Anche se in senso stretto non fa parte di queste malattie, la proteinosi alveolare polmonare risulta simile alle ILD e, per questo motivo, è considerata affine a queste patologie. È stato supposto che una ridotta funzionalità dei macrofagi, in particolare un difetto della capacità di elaborare il surfattante, possa svolgere un ruolo fondamentale nella patogenesi della proteinosi alveolare polmonare. Questa malattia diffusa è caratterizzata dall'accumulo negli spazi aerei distali di un materiale amorfo, PAS-positivo, lipoproteico, senza evidenza di infiammazione e con strutture settali con-

servate. Topi mutanti privi del gene che codifica per il fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF) mostrano accumuli simili di surfattante e di apoproteina del surfattante negli spazi alveolari. La ricostruzione dell'epitelio respiratorio dei topi knockout con l'integrazione del gene codificante per questo fattore, inoltre, corregge completamente la condizione di proteinosi alveolare. I dati ottenuti dal lavaggio broncoalveolare dei pazienti evidenziano che la PAP è una malattia autoimmune con anticorpi neutralizzanti di Tipo IgG contro il GM-CSF. Questi risultati indicano che la neutralizzazione dell'attività del GM-CSF attraverso l'anticorpo determina una ridotta funzionalità dei macrofagi alveolari, riducendo così la clearance del surfattante. Vi sono tre distinte classi di proteinosi alveolare polmonare: acquisita (<90% dei casi), congenita e secondaria. La *forma congenita* è trasmessa in maniera autosomica recessiva ed è causata da omozigosi per la mutazione (12lins2) nel gene *SP-B*, che determina a un mRNA instabile di SP-B, ridotti livelli proteici e *alterazioni secondarie del processamento di SP-C*. La *forma secondaria* è rara tra gli adulti ed è causata da intolleranza proteica lisinurica, silicosi acuta e altre sindromi da inalazione, sindromi da immunodeficienza e neoplasie (quasi esclusivamente di origine ematologica) e patologie emopoietiche.

L'età tipica di comparsa della malattia, predominante nel sesso maschile, varia dai 30 ai 50 anni. La manifestazione clinica è, in genere, insidiosa e caratterizzata da dispnea da sforzo progressiva, astenia, calo ponderale e febbricola. La tosse, non produttiva, è spesso presente, ma occasionalmente l'espettorato può risultare "corposo" e gelatinoso. Sono frequenti policitemia, ipergammaglobulinemia e aumento dei livelli di LDH; sono, inoltre, rilevabili livelli sierici marcatamente elevati di proteine A e D nel surfattante polmonare. Dal punto di vista radiografico si riscontrano opacità bilaterali simmetriche localizzate centralmente nei campi medi e inferiori con distribuzione ad "ala di pipistrello". La TC ad alta risoluzione mostra opacità a vetro smerigliato e ispessimento delle strutture intralobari e dei setti interlobulari. Il lavaggio dei polmoni mediante un tubo endotracheale a doppio lume migliora le condizioni respiratorie e limita il peggioramento progressivo dell'ossigenazione arteriosa, apportando benefici anche a lungo termine.

LINFANGIOLEIOMIOMATOSI POLMONARE

La linfangioleiomiomatosi polmonare costituisce una rara condizione che colpisce donne in premenopausa e che dovrebbe essere ricercata in giovani donne con enfisema, pneumotorace recidivante o versamento pleurico chiloso. Questa patologia è spesso scambiata per asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva. Dal punto di vista anatomopatologico la linfangioleiomiomatosi è caratterizzata dalla proliferazione delle cellule muscolari lisce dell'interstizio e dalla formazione di cisti; le cellule muscolari lisce immature reagiscono con l'anticorpo monoclonale HMB45, che riconosce una glicoproteina di 100 kD (gp 100) identificata originariamente nelle cellule melanocitiche umane. La razza caucasica è colpita molto più frequentemente delle altre. La malattia peggiora durante la gravidanza e si attenua in seguito a ovariectomia. La sintomatologia polmonare è dominata da dispnea, tosse e dolore toracico; la presenza di emottisi è da considerarsi pericolosa per la vita. Nel 50% dei pazienti si sviluppa pneumotorace spontaneo che può essere bilaterale e richiedere la pleurodesi. Il meningioma e l'angiomiolipoma renale (amartoma), alterazioni tipiche nel disturbo genetico della sclerosi tuberosa, sono comuni anche nei pazienti con linfangioleiomiomatosi polmonare. Altre possibili complicanze sono costituite da chilotorace, chiloperitoneo (ascite chilosa), chiluria e chilopericardio. La valutazione della funzionalità polmonare evidenzia un quadro di tipo ostruttivo od ostruttivo-restrittivo misto; lo scambio gassoso è spesso anormale. La TC ad alta risoluzione mostra cisti con bordi sottili circondate da zone polmonari normali, senza preferenze zonali. La progressione è comune, con una sopravvivenza mediana di 8-10 anni dalla diagnosi. Sono stati utilizzati progesterone (10 mg/die) e analoghi dell'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante. L'ooforectomia non è più raccomandata e i farmaci contenenti estrogeni dovrebbero essere sospesi. Il trapianto polmonare costituisce l'unica speranza di cura, sebbene vi sia la possibilità di recidiva nel polmone trapiantato.

PNEUMOPATIE INTERSTIZIALI ASSOCIATE A EMORRAGIA ALVEOLARE DIFFUSA

Lesioni delle arteriole, delle venule e dei capillari dei setti alveolari (parete alveolare o interstiziale) possono determinare emottisi conseguenti a distruzione della membrana basale alveolocapillare. Ciò dà origine a emorragie negli spazi alveolari, caratteristica peculiare della emorragia alveolare diffusa (DAH). La capillarite polmonare, caratterizzata da infiltrazione neutrofila dei setti alveolari, può portare a necrosi di queste strutture, a perdita dell'integrità strutturale dei capillari e a fuoriuscita di globuli rossi nello spazio alveolare; talvolta si rilevano necrosi fibrinoide dell'interstizio e sangue nello spazio alveolare. Si possono, inoltre, verificare emorragie polmonari lievi (emorragia alveolare diffusa senza infiammazione delle strutture alveolari).

L'insorgenza clinica risulta spesso improvvisa, con tosse, febbre e dispnea. Nella fase precoce della malattia può essere evidente una grave sofferenza respiratoria che richiede la ventilazione assistita. Sebbene l'emottisi sia frequente, essa può non presentarsi in un terzo dei casi in fase precoce. La diagnosi, nei pazienti che non presentano emottisi, si basa sul rilevamento di nuove opacità alveolari, sulla riduzione dei livelli emoglobinici e sull'analisi del liquido di lavaggio broncoalveolare, che contiene sangue. La radiografia del torace risulta aspecifica e, nella maggior parte dei casi, evidenzia nuove opacità alveolari a chiazze o diffuse. Episodi recidivanti di emorragia alveolare diffusa possono condurre a fibrosi polmonare con conseguente comparsa di opacità interstiziali nei radiogrammi toracici. Sono spesso presenti leucocitosi elevata e caduta dell'ematocrito. Può essere, inoltre, rilevata una riduzione della funzionalità renale causata da glomerulonefrite focale segmentale necrotizzante, con quadro istologico "a semilune".

Nel corso di questa patologia si manifestano diversi gradi di ipossiemia, spesso così gravi da richiedere la ventilazione di supporto. La D_{LCO} può risultare aumentata come conseguenza dell'incremento dei valori emoglobinici nel distretto alveolare. La valutazione del tessuto renale e di quello polmonare con tecniche di immunofluorescenza rileva l'assenza di immunocomplessi nella granulomatosi di Wegener, nella glomerulonefrite pauciimmune poliangitica microscopica e nella capillarite polmonare isolata. Un quadro di tipo granulare è stato rilevato nelle CTD, in particolare nel LES, mentre nella sindrome di Goodpasture è stata evidenziata una caratteristica deposizione lineare; nella porpora di Schönlein-Henoch è presente deposizione granulare di immunocomplessi contenenti IgA.

La terapia di prima scelta per le emorragie alveolari diffuse associate a vasculiti sistemiche, a CTD, a sindrome di Goodpasture e a capillariti polmonari isolate è rappresentata dal metilprednisolone per via endovenosa alla dose di 0,5-2 g/die in più somministrazioni per 5 giorni al massimo, con successiva riduzione graduale seguita da terapia di mantenimento orale. Il trattamento precoce è importante, in particolare in caso di insufficienza renale, in quanto assicura una migliore possibilità di preservare i reni. La decisione di iniziare una terapia immunosoppressiva in fase acuta (ciclofosfamide o azatioprina) dipende in maniera sostanziale dalla gravità della malattia.

Sindrome di Goodpasture Nella maggior parte dei pazienti si verificano emorragie polmonari e glomerulonefrite e sono sempre presenti autoanticorpi diretti contro la membrana basale sia del glomerulo renale sia dell'alveolo polmonare. Questa sindrome può manifestarsi e decorrere come una emorragia alveolare diffusa anche senza glomerulonefrite; in questo caso gli anticorpi circolanti diretti contro la membrana basale sono spesso assenti e l'unico modo per giungere alla diagnosi è la dimostrazione di un quadro di immunofluorescenza lineare nel tessuto polmonare. L'esame istologico può evidenziare una lieve emorragia o una emorragia alveolare diffusa associata a capillarite. La plasmaferesi è stata raccomandata come terapia aggiuntiva.

MALATTIE EREDITARIE ASSOCIATE A PNEUMOPATIE INTERSTIZIALI

Infiltrati polmonari e sintomi respiratori tipici delle ILD possono manifestarsi nei membri di una stessa famiglia e in diversi disturbi ereditari, come le facomatosi, la sclerosi tuberosa e le neurofibromatosi (Cap. 374), nonché nelle malattie da accumulo lisosomiale come la malattia di Niemann-Pick e la malattia di Gaucher (Cap. 355). La sindrome di Hermansky-Pudlak è una patologia autosomica recessiva in cui possono comparire colite granulomatosa e ILD. È caratterizzata da albinismo oculocutaneo, diatesi emorragica per disfunzione piastrinica e accumulo di materiale lipofuscinico cromolipidico nelle cellule del sistema reticoloendoteliale. Alla biopsia polmonare si osserva un quadro fibrotico, ma i macrofagi alveolari possono presentare un citoplasma ricco di corpi inclusi simil-ceroidei.

PNEUMOPATIE INTERSTIZIALI ASSOCIATE A REAZIONI GRANULOMATOSE DEL PARENCHIMA POLMONARE O DELLE STRUTTURE VASCOLARI

L'inalazione di polveri organiche, che causa polmoniti da ipersensibilità, o di particelle inorganiche come la silice, che innescano una reazione infiammatoria granulomatosa che porta a una ILD, determinano malattie a eziologia nota (Tab. 255-1) trattate nei capitoli 249 e 250. La sarcoidosi (Cap. 322) è la più importante tra le malattie granulomatose a eziologia ignota di cui una ILD costituisce un elemento significativo.

Vasculite granulomatosa (Vedi anche Cap. 319) Le vasculiti granulomatose sono caratterizzate da angioite polmonare (infiammazione e necrosi dei vasi sanguigni) associata a una reazione granulomatosa (infiltrati di lin-

fociti, plasmacellule, cellule epitelioidi o istiociti, con o senza cellule multinucleate giganti e talvolta con necrosi tissutale). I polmoni sono quasi sempre coinvolti, sebbene questa malattia possa interessare qualsiasi altro organo. La granulomatosi di Wegener, le angioiti allergiche e la granulomatosi (o sindrome) di Churg-Strauss coinvolgono principalmente il polmone, ma sono anche associate a vasculiti di tipo sistemico. Le vasculiti granulomatose solitamente limitate al polmone includono la granulomatosi sarcoidea necrotizzante, l'angioite e le granulomatosi linfocitiche benigne. Infezioni di tipo granulomatoso e angioite polmonare da materiale irritante embolico (talco) costituiscono importanti cause note di vasculite polmonare.

MALATTIE INFILTRATIVE LINFOCITARIE

Questo gruppo di patologie si caratterizza per la presenza di un infiltrato linfocitario e plasmacellulare a carico del parenchima polmonare, con comportamento benigno o di linfoma a basso grado di malignità. In queste malattie è compresa la linfoadenopatia angioimmunoblastica con disproteinemia, un raro disturbo linfoproliferativo caratterizzato da linfoadenopatia diffusa, febbre, epatosplenomegalia, anemia emolitica e, talvolta, ILD.

Polmonite interstiziale linfocitaria Questa rara forma di ILD si manifesta in soggetti adulti, alcuni dei quali affetti da malattia autoimmune o disproteinemia. È stata segnalata in pazienti affetti da sindrome di Sjögren e nell'infezione da HIV.

Granulomatosi linfomatoide Questo disturbo multisistemico a eziologia ignota è un linfoma angiocentrico maligno (a cellule T) caratterizzato da un infiltrato linfoide polimorfo, da angioite e da granulomatosi. Sebbene possa teoricamente interessare qualsiasi organo, è tipico il coinvolgimento del polmone, della cute e del sistema nervoso centrale.

GRANULOMATOSI BRONCOCENTRICA

Piuttosto che rappresentare una specifica entità clinica, con la definizione "granulomatosi broncocentrica" si indica una condizione istologica che descrive un'infrequente risposta patologica aspecifica nei confronti di varie affezioni delle vie aeree. È stato rilevato che, in pazienti asmatici, la granulomatosi broncocentrica è causata dalla reazione di ipersensibilità all'*Aspergillus* o ad altri funghi. Circa la metà dei pazienti descritti è affetta da asma cronico con sibili respiratori ed eosinofilia. Negli asmatici la granulomatosi broncocentrica rappresenta probabilmente una manifestazione patologica dell'aspergillosi broncopolmonare allergica o di un'altra allergia micotica. Nei pazienti non asmatici questa patologia è stata associata all'artrite reumatoide e a varie infezioni o infestazioni, tra cui tubercolosi, echinococcosi, istoplasmosi, coccidioidomicosi e nocardiosi. L'esame radiologico del torace rileva lesioni nodulari irregolari con margini mal definiti, generalmente unilaterali e isolate, con predominanza nel lobo superiore. I glucocorticoidi rappresentano il trattamento di scelta, spesso con risultati eccellenti, sebbene talvolta si osservino recidive in seguito alla riduzione o all'interruzione della terapia.

CONSIDERAZIONI GENERALI

Esistono dati epidemiologici limitati che descrivono la prevalenza o l'incidenza di ILD nella popolazione generale. Tranne poche eccezioni, per esempio la sarcoidosi, alcune esposizioni occupazionali e ambientali, non sembra esservi alcuna differenza nella prevalenza o incidenza di ILD tra le varie popolazioni. Per la sarcoidosi, vi sono importanti differenze ambientali, razziali e genetiche (Cap. 322).

BIBLIOGRAFIA

AMERICAN THORACIC SOCIETY/EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY: Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 161:646, 2000

———: International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 165:277, 2002

EL-ZAMMAR OA, KATZENSTEIN AL: Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: A review. Histopathology 50:289, 2007

FREEMER M, KING TE JR: Connective tissue disease, in *Interstitial Lung Diseases*, 4th ed, MI Schwarz, TE King, Jr (eds). Hamilton, Ontario, BC Decker, 2003, pp 535–598

KING TE JR: Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 172:268, 2005

MARTINEZ FJ: Idiopathic interstitial pneumonias: Usual interstitial pneumonia versus nonspecific interstitial pneumonia. Proc Am Thorac Soc 3:81, 2006

SELMAN M et al: Idiopathic pulmonary fibrosis: Prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. Ann Intern Med 134:136, 2001

SEYMOUR JF, PRESNEILL JJ: Pulmonary alveolar proteinosis: Progress in the first 44 years. Am J Respir Crit Care Med 166:215, 2002

WALTER N et al: Current perspectives on the treatment of pulmonary fibrosis. Proc Am Thorac Soc 3:330, 2006

256 Trombosi venosa profonda e tromboembolia polmonare

Samuel Z. Goldhaber

EPIDEMIOLOGIA

Una rivoluzione silenziosa si è verificata nel campo della tromboembolia venosa (TEV), che comprende la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP). La TEV non è più una malattia orfana. Il suo impatto negativo sulla salute pubblica è stato riconosciuto negli Stati Uniti dal National Quality Forum, dalla Joint Commission for Accreditation of Hospitals, dal National Comprehensive Cancer Network e dal Surgeon General's Office. Le campagne di utilità sociale hanno istruito la gente comune sulla definizione e sulle conseguenze mediche della TVP e dell'EP, così come sui fattori di rischio e sui campanelli d'allarme. I decessi legati alla TEV negli Stati Uniti sono stimate a 300 000 l'anno: il 7% è rappresentato da casi di TEV diagnosticata e trattata, il 34% da EP fulminante e il 59% da EP non diagnosticata. Circa i due terzi dei casi di TEV sintomatica sono stati contratti in ospedale, i restanti sono acquisiti in comunità. I residenti in strutture sanitarie sono a maggiore rischio. Le stime più recenti di pazienti ospedalizzati a rischio di TEV negli Stati Uniti registrano un totale di 13,4 milioni (M) di pazienti ogni anno: 5,8 M sono pazienti chirurgici a rischio medio-alto e 7,6 M sono pazienti medici con comorbilità come infarto, cancro, ictus. Questi nuovi dati danno un fondamento logico alla necessità di cambiare il paradigma della profilassi da volontaria a obbligatoria con linee guida per prevenire la TEV tra i pazienti ospedalizzati.

La TEV è anche uno dei maggiori problemi di salute a livello europeo, con una stima di 370 000 decessi legati all'EP ogni anno, secondo una combinazione di dati raccolti in Francia, Germania, Spagna, Italia, Svezia e Regno Unito. Il costo diretto stimato per le cure associate a TEV in Europa supera i 3 miliardi di euro l'anno.

Sebbene TVP ed EP siano incluse in un'unica malattia, la TEV, vi sono importanti differenze. La TVP ha una frequenza tre volte maggiore rispetto all'EP. Il maggiore evento avverso di TVP in assenza di EP è lo sviluppo di *sindrome postflebitica*, che si verifica in più della metà dei pazienti con TVP. La sindrome postflebitica è una conseguenza tardiva della TVP, che è causata da un danno permanente alle valvole venose della gamba, che perdono la loro funzionalità e causano essudazione anomala del liquido interstiziale dal sistema venoso. Può non essere clinicamente manifesta se non dopo diversi anni dopo la TVP iniziale. Non esiste una terapia medica efficace per tale condizione, che disabilita e compromette la qualità di vita. La maggior parte dei pazienti descrive rigonfiamento cronico all'anca e gonfiore e dolore al polpaccio soprattutto dopo essere stati a lungo in posizione eretta. Nella sua forma più grave, la sindrome postflebitica causa ulcerazione della cute soprattutto nel malleolo mediale della gamba. L'EP può essere fatale o può causare ipertensione polmonare tromboembolica cronica, con dispnea a riposo o sotto lieve sforzo. I pazienti con EP hanno più probabilità di soffrire di TEV ricorrente rispetto ai pazienti con TVP soltanto.

Fattori genetici e acquisiti contribuiscono alla comparsa di TEV. Le due mutazioni genetiche dominanti autosomiche più comuni sono le mutazioni dei geni codificanti per il fattore V di Leiden e la protrombina (Cap. 59). Tuttavia, soltano una minoranza di pazienti con TEV ha fattori di predisposizione genetica identificabili. La maggior parte dei pazienti con fattori di predisposizione genetica non sviluppa un'evidenza clinica di trombosi. Le predisposizioni acquisite includono lunghi viaggi aerei, obesità, fumo di sigarette, contraccettivi orali, gravidanza, cura ormonale sostitutiva postmenopausa, interventi chirurgici, traumi, condizioni mediche quali sindrome da anticorpo antifosfolipide, cancro, ipertensione sistemica arteriosa, malattia polmonare cronica ostruttiva. La trombofilia contribuisce al rischio di trombosi venosa, spesso a causa di un fattore di rischio ereditato in combinazione con una predisposizione acquisita.

Embolizzazione Quando i trombi venosi dislocano dal loro sito di formazione, embolizzano al circolo arterioso polmonare o, paradossalmente, al circolo arterioso attraverso un ampio forame ovale o difetto settale atriale. Circa la metà dei pazienti con trombosi venosa pelvica o TVP prossimale nella gamba sviluppa EP, che è solitamente asintomatica. I trombi venosi isolati al polpaccio pongono un rischio di EP notevolmente inferiore, ma rappresentano la maggiore fonte di embolia paradossale. Questi piccoli trombi possono attraversare un piccolo forame ovale o un difetto settale atriale, più grande, da trombi più prossimali alla gamba. Con un impiego più diffuso dell'inserimento cronico di cateteri venosi centrali per iperalimentazione e chemioterapia e di un inserimento più frequente di pacemaker permanenti e defibrillatori cardiaci interni, la trombosi venosa alle estremità superiori sta diventando un problema più comune. Tali trombi raramente embolizzano e causano EP.

Fisiologia Le più comuni anomalie dello scambio gassoso sono l'ipossiemia (diminuzione di P_{O_2} arteriosa) e un aumento del gradiente di ossigeno alveolare-arterioso che rappresenta l'inefficienza del transfer di ossigeno nei polmoni. Gli spazi morti anatomici aumentano perché il gas respirato non entra nelle unità di scambio dei gas del polmone. Gli spazi morti fisiologici aumentano perché la ventilazione alle unità di scambio dei gas supera il flusso sanguigno venoso attraverso i capillari polmonari.

Altre anomalie fisiopatologiche includono:

1. *Aumento della resistenza vascolare polmonare* a causa di ostruzione vascolare o secrezione piastrinica di agenti neuroumorali vasocostrittori come la serotonina. Il rilascio di mediatori vasoattivi può produrre un'alterazione del rapporto ventilazione-perfusione nei siti distanti dall'embolo, pertanto rendendo conto della discrepanza tra una piccola EP e un ampio gradiente di ossigeno alveolo-arterioso.
2. *Alterazione dello scambio gassoso* a causa di un aumento dello spazio morto alveolare da ostruzione alveolare, ipossiemia da ipoventilazione alveolare relativa alla perfusione nel polmone non ostruito, shunt da destra a sinistra e insufficiente passaggio di monossido di carbonio dovuto alla perdita di superficie dello scambio gassoso.
3. *Iperventilazione alveolare* a causa di stimolazione di riflesso di ricettori irritanti.
4. *Maggiore resistenza polmonare* a causa di costrizione delle vie aeree distali.
5. *Minore compliance polmonare* a causa di edema polmonare, emorragia polmonare, o perdita di surfactante.

Disfunzione del (VD) ventricolo destro Una progressiva disfunzione del cuore destro è la causa comune di morte per EP. Nell'International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER), la presenza di disfunzione del VD attraverso ecocardiografia di pazienti con EP che si presentavano con pressione sistolica del sangue >90 mmHg era associata a un raddoppiamento di 3 mesi del tasso di mortalità. Man mano che la resistenza vascolare polmonare aumenta, la tensione della parete del VD aumenta e causa un'ulteriore dilatazione e disfunzione del VD. La contrazione del VD continua anche dopo che il ventricolo sinistro (VS) comincia a rilassarsi a fine-sistole. Di conseguenza, il setto intraventricolare si rigonfia e comprime il ventricolo sinistro intrinsecamente normale. Si sviluppa un'insufficienza diastolica del VD, attribuibile allo spostamento settale, e dà come risultato una ridotta distensione del VS e un riempimento insufficiente del VS durante la diastole. Un aumento della tensione della parete del VD comprime anche l'arteria coronaria destra, diminuisce la perfusione subendocardica, limita il rifornimento di ossigeno al miocardio e può precipitare in un'ischemia del miocardio e in infarto del VD. Un sottoriempimento del VS può condurre a un crollo della produzione cardiaca ventricolare sinistra e della pressione arteriosa sistemica, provocando quindi un'ischemia del miocardio a causa di una perfusione dell'arteria coronaria compromessa. Infine, possono seguire collasso circolatorio e morte.

DIAGNOSI

Valutazione clinica La diagnosi rappresenta una sfida perché i sintomi e i segni sono non specifici. La TEV imita altre malattie e l'EP è conosciuta come "La Grande Ingannatrice".

Per i pazienti che hanno TVP, la storia più frequente è un crampo al polpaccio inferiore che persiste per diversi giorni e diventa sempre meno sopportabile man mano che passa il tempo. Per i pazienti che hanno l'EP, la storia più frequente è dispnea inspiegabile.

Quando si valutano pazienti con possibili TVP, il compito iniziale è stabilire se la probabilità clinica di TVP è bassa. Quando si valuta una possibile EP, il compito iniziale è stabilire se la probabilità clinica è alta. I pazienti con una probabilità di TVP bassa o con una probabilità di EP non alta (per es., bassa/moderata) possono sottoporsi a valutazione diagnostica iniziale soltanto con test del D-dimero (vedi oltre) senza test di imaging obbligatori (Fig. 256-1).

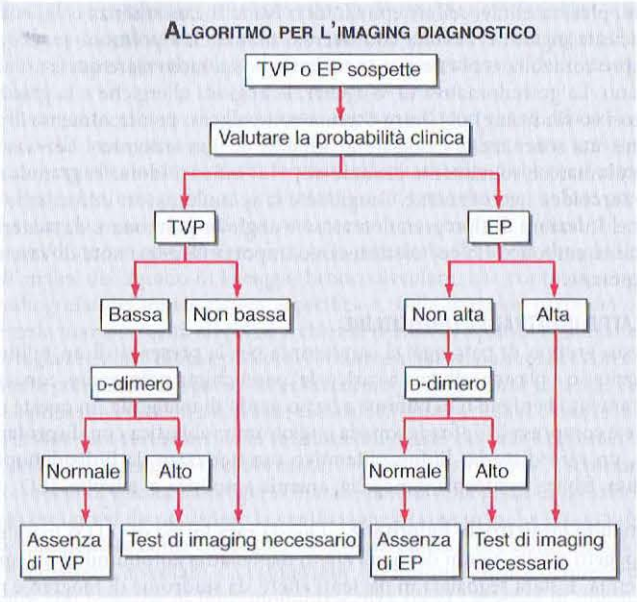


FIGURA 256-1 Come decidere se è necessario un approccio diagnostico di imaging. Per la valutazione della probabilità clinica, vedi tabella 256-1.

I metodi di punteggio sono utili per valutare la probabilità clinica di TVP ed EP (Tab. 256-1).

Sindromi cliniche La diagnosi differenziale è critica perché non tutti i dolori alle gambe dono dovuti a TVP e non tutte le dispnee sono dovute a EP (Tab. 256-2). Un intenso improvviso fastidio alla gamba suggerisce una rottura della cisti di Baker. Freddo e brividi solitamente lasciano presagire cellulite piuttosto che TVP, anche se la TVP può essere presente in concomitanza. I segni fisici, se tutti presenti, possono consistere semplicemente in un dolore in seguito a una lieve palpazione nel polpaccio inferiore. La TVP massiva è più facile da riconoscere. Il paziente presenta un notevole gonfiore alla coscia e alla palpazione dell'area inguinale e della vena femorale comune. Nei casi estremi, possono non essere in grado di camminare e possono avere bisogno del bastone, delle stampelle o del girello.

Se la gamba è diffusamente edematosa, la TVP è poco probabile. Molto più comune è un'esacerbazione acuta d'insufficienza venosa dovuta a sin-

TABELLA 256-1 REGOLE PER LA DECISIONE CLINICA

Bassa probabilità clinica di TVP se il punteggio equivale a zero o è inferiore

Variabile clinica	Punteggio
Cancro attivo	1
Paralisi, paresi o recente ingessatura	1
Costretto a letto >3 giorni; intervento chirurgico maggiore <12 settimane	1
Gonfiore lungo le vene profonde	1
Gonfiore di tutta la gamba	1
Gonfiore unilaterale al polpaccio >3 cm	1
Edema	1
Vene superficiali collaterali non varicose	1
Diagnosi alternativa almeno di probabilità pari a quella di TVP	−2

Alta probabilità clinica di EP se il punteggio supera 4

Variabili cliniche	Punteggio
Segni e sintomi di TVP	3
Diagnosi alternativa meno probabile di EP	3
Frequenza cardiaca >100/min	1,5
Immobilizzazione >3 giorni; intervento chirurgico nell'arco di 4 settimane	1,5
Precedente EP o TVP	1,5
Emottisi	1
Cancro	1

TABELLA 256-2 DIAGNOSI DIFFERENZIALE

TVP
Rottura della cisti di Baker
Cellulite
Sindrome postflebitica/insufficienza venosa
EP
Polmonite, asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva
Insufficienza cardiaca congestizia
Pericardite
Pleurite: "sindrome virale", costocondrite, dolori muscoloscheletrici
Frattura alle coste, pneumotorace
Sindrome coronarica acuta
Ansia

TABELLA 256-3 ECOGRAFIA DELLE VENE PROFONDE DELLA GAMBA

Criteri per stabilire la diagnosi di TVP acuta
Perdita di compressibilità delle vene (criterio principale)
Le vene non "ammiccano" alla scansione trasversa quando vengono leggermente compresse
Incapacità ad apporre delle pareti della vena a causa di distensione passiva
Visualizzazione diretta del trombo
Omogeneo
Bassa ecogenicità
Dinamiche anomale di flusso Doppler
Risposta normale: la compressione del polpaccio aumenta il segnale del flusso Doppler e conferma la pervietà della vena prossimale e distale al Doppler
Risposta anormale: il flusso diminuisce piuttosto che aumentare con la compressione del polpaccio

drome postflebitica. La trombosi venosa dell'estremità superiore può presentarsi con asimmetria nella fossa sopraclavicolare o nella circonferenza delle braccia. Un rigonfiamento prominente della vena superficiale può essere evidente sulla parete anteriore del torace.

I pazienti con *EP massiva* presentano ipotensione arteriosa sistemica e solitamente hanno una tromboembolia anatomicamente diffusa. Quelli con *EP da moderata a grave* hanno ipocinesi del VD all'ecocardiografia, ma pressione arteriosa sistemica normale. I pazienti con *EP da lieve a moderata* hanno sia una normale funzione del cuore destro sia una normale pressione arteriosa sistemica. Hanno un eccellente prognosi con un'adeguata anticoagulazione.

La presenza di *infarto polmonare* solitamente indica una lieve EP, ma estremamente dolorosa, perché localizzata perifericamente, vicino l'innervazione dei nervi pleurali. Il dolore pleuritico al torace è più comune con piccoli emboli periferici. Tuttavia, embolie polmonari più centrali e gravi possono verificarsi in concomitanza con infarto polmonare periferico.

L'*EP non trombotica* può essere facilmente osservata. Possibili eziologie includono embolia grassa dopo traumi lievi e frattura delle ossa lunghe, tumore, embolia, midollo osseo o embolia da aria. Embolia del cemento o embolia dei frammenti ossei possono verificarsi dopo una sostituzione totale dell'anca o del ginocchio. Coloro i quali fanno uso di sostanze stupefacenti possono iniettarsi un'ampia gamma di sostanze come peli, talco o cotone. L'*embolia da liquido amniotico* si verifica quando le membrane fetali perdono o gocciolano al margine placentare. L'edema polmonare in questa sindrome è probabilmente dovuto a una perdita capillare alveolare.

La dispnea è il sintomo più frequente di EP e la tachipnea è il suo segno più frequente. Mentre dispnea, sincope, ipotensione o cianosi indicano un'EP massiva, dolore pleurico, tosse o emottisi spesso suggeriscono una lieve embolia posizionata distalmente in prossimità della pleura. Attraverso esame fisico, i giovani e gli individui precedentemente in salute appaiono ansiosi, ma per il resto in buona forma, anche con un'embolia polmonare anatomicamente diffusa. Possono soltanto avere dispnea con un lieve sforzo. Spesso non presentano i segni classici come tachicardia, febbre bassa, distensione della vena del collo, una componente polmonare accentuata del battito cardiaco. Talvolta si presenta bradicardia.

Alcuni pazienti hanno EP occulta e un'evidente malattia coesistente come polmonite o insufficienza cardiaca. In tali circostanze, la ripresa clinica spesso non si verifica a discapito di un trattamento medico tradizionale delle malattie concomitanti. Questa situazione può servire come indizio clinico alla possibile coesistenza di EP.

Modalità diagnostiche non di imaging I test non di imaging sono utilizzati nel miglior modo in combinazione con probabilità clinica di TVP o EP (Fig. 256-1).

TEST EMATOLOGICI *I livelli di* D*-dimero nel plasma determinati con test immunoenzimatico (ELISA)* aumentano in presenza di TVP o EP a causa della rottura della fibrina da parte della plasmina. L'elevazione di D-dimero indica la presenza di trombolisi endogena sebbene spesso clinicamente non efficace. La sensibilità del test D-dimero è maggiore dell'80% per la TVP (inclusa la TVP localizzata al polpaccio) e maggiore del 95% per l'EP. Il D-dimero è meno sensibile per la TVP piuttosto che per l'EP perché la misura del trombo nella TVP è più piccola. Il test del D-dimero è un utile test di esclusione. È normale (<500 ng/ml) in più del 95% dei pazienti senza EP. Nei pazienti con scarso sospetto clinico di TVP, è normale in più del 90% dei pazienti senza TVP.

Il test del D-dimero non è specifico. I livelli aumentano nei pazienti con infarto del miocardio, polmonite, sepsi, cancro, stato postoperatorio e secondo o terzo trimestre di gravidanza. Pertanto, raramente svolge un utile ruolo tra i pazienti ospedalizzati perché i livelli di D-dimero sono spesso elevati a causa di alcune malattie sistemiche.

Contrariamente agli insegnamenti classici, i gas del sangue arterioso mancano di utilità diagnostica per l'EP, anche se sia la P_{O_2} sia la P_{CO_2} spesso diminuiscono. Tra i pazienti sospetti di EP, né la P_{O_2} arteriosa in aria ambiente né il calcolo del gradiente alveolo-arterioso di O_2 possono differenziare in modo affidabile i pazienti che di fatto hanno EP all'angiografia.

ELEVATI INDICI CARDIACI I livelli di troponina aumentano in caso di microinfarto del VD. Lo stiramento miocardico spesso determina un aumento del peptide nautriuretico cerebrale o del peptide natriuretico NT-procerebrale. Degli elevati indici cardiaci predicono un aumento della possibilità di maggiori complicazioni e di mortalità per EP.

ELETTROCARDIOGRAMMA L'anomalia più citata, insieme alla tachicardia sinusale, è il segno S1Q3T3: onda S in I, onda Q in III e un'onda T invertita in III (Cap. 221). Questo dato è relativamente specifico, ma non è sensibile. Forse l'anomalia più frequente è un'inversione dell'onda T da V_1 a V_4.

Modalità di imaging non invasive • ***ECOGRAFIA VENOSA*** L'ecografia del sistema venoso profondo (Tab. 256-3) dipende dalla compressibilità della vena come criterio principale per la TVP. Quando una vena normale viene raffigurata in una sezione trasversa, collassa immediatamente con una lieve pressione manuale del trasduttore a ultrasuoni. Ciò da l'illusione di un "ammiccamento". Con una TVP grave, la vena perde la sua compressibilità a causa di una distensione passiva per effetto del trombo. La diagnosi di TVP grave è ancora più sicura quando il trombo è direttamente visualizzato. Esso appare omogeneo e ha bassa ecogenicità (Fig. 256-2). La vena stessa spesso appare leggermente dilatata e i canali collaterali possono essere assenti.

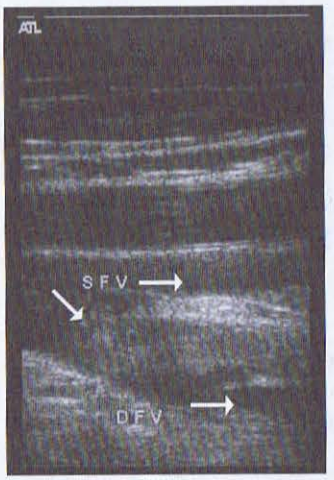


FIGURA 256-2 TVP acuta all'esame ecografico venoso. La vena non è comprimibile e il trombo (*freccia inferiore sinistra*) è visualizzato direttamente nel sistema venoso profondo. DFV, vena femorale profonda; SFV, vena femorale superficiale (che è una vena profonda, nonostante la terminologia "superficiale"). (Dalla raccolta personale del dottor Samuel Z. Goldhaber; con autorizzazione.)

Le dinamiche del flusso venoso possono essere esaminate con tecniche di Doppler imaging. Normalmente, la compressione manuale del polpaccio causa un aumento del modello di flusso al Doppler. La perdita della variazione respiratoria normale è causata da TVP ostruttiva o da qualsiasi altro processo ostruttivo all'interno delle pelvi. A causa del fatto che TVP ed EP sono strettamente correlate e sono entrambe trattate con terapie di antocoagulazione (vedi oltre), la conferma della TVP è un surrogato idoneo per l'EP. Di contro, un'ecografia venosa normale non esclude l'EP. La maggior parte dei pazienti con EP non ha evidenza di TVP all'imaging, probabilmente perché il coagulo ha già embolizzato al polmone o è nelle vene pelviche, dove l'ecografia è solitamente inadeguata. Nei pazienti senza TVP, l'ecografia può identificare altre cause per il dolore alla gamba come una cisti di Baker (conosciuta anche come cisti sinoviale o popliteale) o un ematoma. Per i pazienti con ecografia insufficiente o non diagnostica si consigliano modalità di imaging alternative per la TVP come la TC o la RM.

RADIOGRAFIA DEL TORACE Spesso, in caso di EP i pazienti dispnoici hanno una radiografia al torace normale o quasi normale. Le anomalie più note includono oligoemia focale (segno di Westermark), densità cuneiforme periferica (gobba di Hampton) o una dilatazione dell'arteria polmonare destra discendente (segno di Palla).

TC DEL TORACE La tomografia computerizzata (TC) del torace con contrasto endovenoso è il principale test di imaging per la diagnosi di EP (Fig. 256-3). La TC spirale multistrato acquisisce tutte le immagini del torace con una risoluzione ≤1 mm mentre si trattiene brevemente il respiro. Tale modalità di scansione TC può cogliere l'immagine di piccoli emboli periferici. Branche di sesto ordine possono essere visualizzate con una risoluzione superiore all'angiografia di contrasto invasiva convenzionale. La scansione TC ottiene anche eccellenti immagini del VD e del VS e può essere utilizzata sia per la classificazione del rischio sia come strumento di diagnosi. Nei pazienti con EP, l'allargamento del VD alla TC del torace indica una probabilità di morte cinque volte superiore nell'arco dei 30 giorni successivi rispetto ai pazienti con dimensione normale del VD alla TC del torace. Quando la scansione è proseguita sotto il torace fino al ginocchio, la TVP pelvica e prossimale alla gamba possono essere diagnosticate attraverso scansione TC. Nei pazienti senza EP, le immagini del parenchima polmonare possono stabilire diagnosi alternative non evidenti alla radiografia del torace, che spiegano la presenza di sintomi e segni come polmonite, enfisema, fibrosi polmonare, massa polmonare o patologia aortica. Fra l'altro, a volte viene diagnosticato un cancro asintomatico ai primi stadi della sua evoluzione.

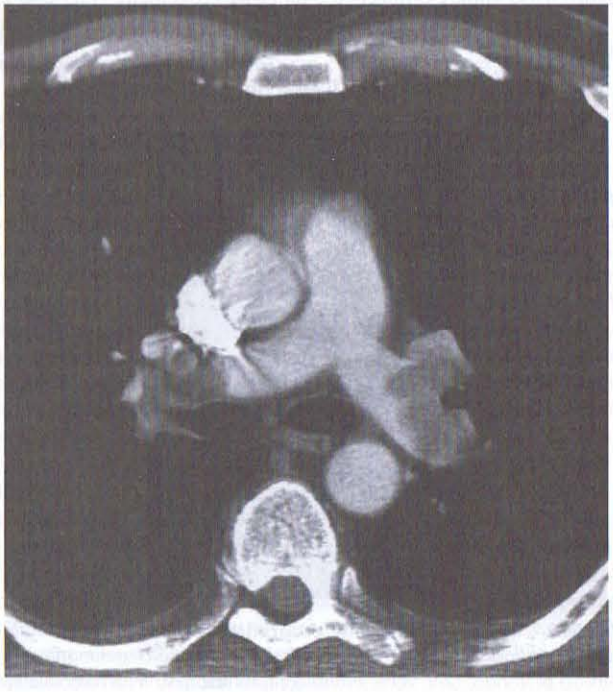


FIGURA 256-3 EP prossimale bilaterale massiva alla TC del torace in seguito a prostatectomia radicale.

SCANSIONE POLMONARE La scintigrafia polmonare rappresenta oggi un test di secondo livello per l'EP. Viene utilizzata soprattutto per i pazienti che non tollerano il contrasto endovenoso. Piccoli aggregati particolati di albumina marcata con radionuclidi gamma-emittenti vengono iniettati per via endovenosa e vengono trattenuti nel letto capillare polmonare. Il difetto di perfusione alla scintigrafia indica flusso sanguigno assente o in diminuzione, possibilmente a causa dell'EP. Le scintigrafie ventilatorie polmonari ottenute tramite gas inalati radiomarcati come xenon e krypton aumentano la specificità della scintigrafia di perfusione. Scintigrafie ventilatorie anomale indicano polmoni anomali non ventilati, fornendo dunque possibili spiegazioni per i difetti di perfusione diversi dall'EP acuta come l'asma o la malattia polmonare cronica ostruttiva. Una scintigrafia ad alta probabilità di EP è definita come avente due o più difetti di perfusione segmentale in presenza di ventilazione normale.

La diagnosi di EP è molto improbabile in pazienti con scintigrafie normali e quasi normali, ma è e certa quasi al 90% in pazienti con scintigrafie ad alta probabilità. Sfortunatamente la maggior parte dei pazienti ha scansioni non diagnostiche e meno della metà dei pazienti con EP angiograficamente confermata ha una scintigrafia ad alta probabilità. Il 40% dei pazienti con alto sospetto clinico di EP e scintigrafie "a bassa probabilità" presenta l'EP all'angiografia.

RISONANZA MAGNETICA (CON MEZZO DI CONTRASTO) Quando l'ecografia è equivoca, la venografia RM rappresenta un'eccellente modalità di imaging per diagnosticare la TVP. La RM utilizza un agente di contrasto a base di gadolinio, che, diversamente dagli agenti di contrasto iodinati utilizzati nella venografia e o nell'angiografia a TC, non è nefrotossico. La RM dovrebbe essere presa in considerazione per sospetti di TVP ed EP in pazienti con insufficienza renale o con allergia ai mezzi di contrasto. La RM polmonare è in grado di individuare l'EP prossimale diffusa, ma non è affidabile per l'EP meno diffusa segmentale e subsegmentale.

ECOCARDIOGRAFIA L'ecocardiografia *non* è uno strumento affidabile di imaging diagnostico per l'EP, perché la maggior parte dei pazienti con EP hanno ecocardiogrammi normali. Tuttavia, l'ecocardiografia è uno strumento diagnostico utile per rilevare condizioni che possono somigliare all'EP, come infarto miocardico acuto, tamponamento pericardico o dissezione aortica.

L'ecocardiografia transtoracica raramente riesce a cogliere direttamente l'immagine del trombo. Il segno indiretto maggiormente noto di EP all'ecocardiografia transtoracica è il segno di McConnell, ipocinesia della parete libera del VD con normale movimento dell'apice del VS.

L'ecocardiografia transesofagea dovrebbe essere presa in considerazione quando le apparecchiature per la scansione a TC non sono disponibili o quando un paziente presenta insufficienza renale o grave allergia al contrasto che preclude la somministrazione di mezzi di contrasto al posto di premedicazione con steroidi ad alta dose. Questa modalità di imaging può direttamente visualizzare un'EP prossimale diffusa.

Modalità diagnostiche invasive • ***ANGIOGRAFIA POLMONARE*** La TC del torace con mezzo di contrasto (vedi sopra) ha virtualmente sostituito l'angiografia polmonare invasiva come test diagnostico. Il test diagnostico invasivo tramite catetere è riservato ai pazienti con esame del torace clinicamente non soddisfacente o a quelli che devono essere sottoposti a intervento di trombolisi o embolectomia. Una diagnosi definitiva di EP dipende dalla visualizzazione di un difetto di riempimento intraluminare in più di una proiezione. Tra i segni secondari di EP bisogna includere occlusione inaspettata (cut-off) dei vasi, oligoemia o avascolarizzazione segmentale, fase arteriosa prolungata con lento riempimento o tortuoso restringimento dei vasi periferici.

FLEBOGRAFIA CON MEZZO DI CONTRASTO L'ecografia venosa ha virtualmente sostituito la flebografia con mezzo di contrasto come test diagnostico per sospetto di TVP.

Approccio diagnostico integrato Un approccio diagnostico integrato (Fig. 256-1) ottimizza il lavoro di rilevamento di sospetto di TVP ed EP (Fig. 256-4).

TROMBOSI VENOSA PROFONDA

TERAPIA PRIMARIA CONTRO PREVENZIONE SECONDARIA

La *terapia primaria* consiste nello scioglimento del coagulo con trombolisi o rimozione dell'EP attraverso tromboelectomia. L'anticoagulazione con eparina

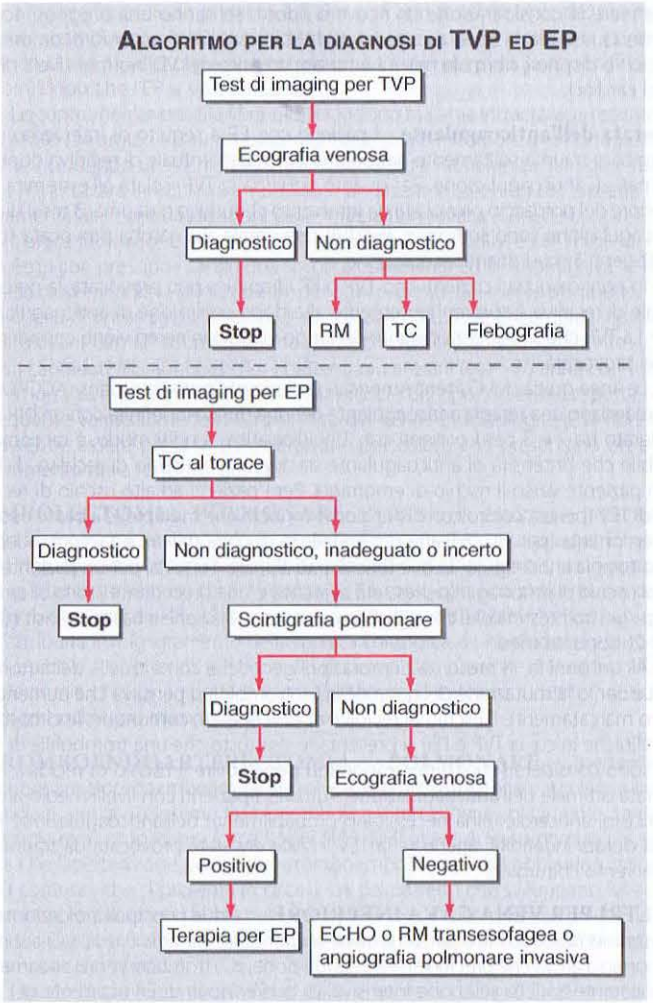


FIGURA 256-4 Test di imaging per diagnosticare TVP ed EP.

e warfarin o la collocazione di un filtro per la vena cava inferiore rappresenta un mezzo di *prevenzione secondaria* per EP ricorrente piuttosto che una terapia primaria.

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO Una stratificazione rapida e accurata del rischio è critica nel determinare la strategia ottimale di trattamento. La presenza di instabilità emodinamica, disfunzione del VD o aumento del livello di troponina a causa di microinfarto del VD possono identificare i pazienti ad alto rischio. La rilevazione di ipocinesia del VD all'ecocardiografia è l'approccio maggiormente impiegato per la stratificazione del rischio. Tuttavia, la dilatazione del VD alla TC del torace predice anche un aumento del tasso di mortalità per EP. La combinazione di disfunzione del VD più indici elevati come la troponina tende verso una prognosi notevolmente minacciosa.

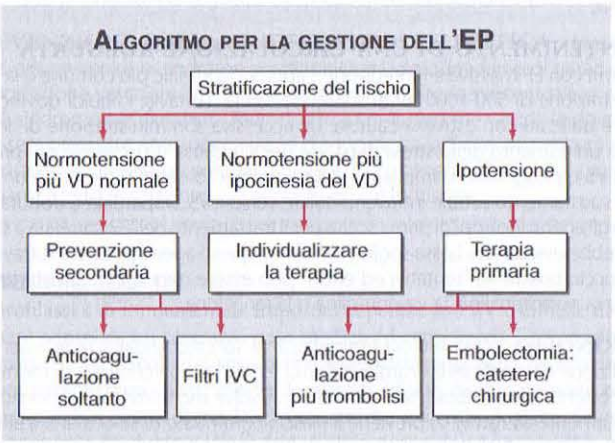


FIGURA 256-5 Gestione della tromboembolia polmonare acuta. IVC, vena cava inferiore; VD, ventricolo destro.

TABELLA 256-4 ANTICOAGULAZIONE DI TEV

Anticoagulazione parenterale immediata
Eparina non frazionata, bolo e infusione continua, per raggiungere aPTT 2-3 volte il limite superiore del normale laboratorio, o
Enoxaparina 1 mg/kg due volte al giorno con funzione renale normale, o
Tinzaparina 175 unità/kg una volta al giorno con funzione renale normale, o
Fondaparinux in base al peso corporeo una volta al giorno; correggere in caso di funzione renale compromessa
Warfarin anticoagulante
La dose iniziale è 5-10 mg
Dosare in base all'INR, il valore desiderato è tra 2 e 3
Anticoagulazione parentale continua per un minimo di 5 giorni e fino a 2 valori di INR sequenziali, almeno separati di un giorno, nei valori desiderati

La terapia primaria dovrebbe essere riservata ai pazienti ad alto rischio di un risultato clinico avverso. Quando la funzione del VD resta normale in un paziente emodinamicamente stabile, un buon risultato clinico è altamente probabile con l'anticoagulazione da sola **(Fig. 256-5)**.

TEMBOLIA POLMONARE MASSIVA

ANTICOAGULAZIONE L'anticoagulazione è il fondamento per un trattamento di successo di TVP ed EP **(Tab. 256-4)**. Un'anticoagulazione immediatamente efficace è iniziata con farmaci parenterali: eparina non frazionata (*unfractionated heparin*, UFH), eparina a basso peso molecolare (*low molecular weight heparin*, LMWH) o fondaparinux. Questi farmaci parenterali (vedi oltre) sono continuati come transizione o "ponte" per stabilire un'anticoagulazione a lungo termine con antagonista della vitamina K (esclusivamente warfarin negli Stati Uniti). La prima dose di warfarin può essere somministrata diverse ore dopo il ponte anticoagulante se sono utilizzate LMWH o fondaparinux. Altrimenti, con UFH deve prima essere documentato un aPTT terapeutico. Warfarin necessita di 5-7 giorni per raggiungere un effetto terapeutico; durante questo periodo gli agenti parenterali e orali si sovrappongono. Dopo 5-7 giorni di anticoagulazione, il trombo residuo comincia a diventare endotelializzato nella vena o nell'arteria polmonare. Tuttavia, gli anticoagulanti non dissolvono direttamente il trombo che già esiste.

Eparina non frazionata L'eparina non frazionata (UFH) anticoagula bloccando e accelerando l'attività dell'antitrombina III, prevenendo la formazione di altri trombi e permettendo a meccanismi fibrinolitici endogeni di sciogliere il coagulo che si è già formato. L'UFH viene dosata per raggiungere un tempo di tromboplastina parziale attivato desiderato (aPTT), che è 2-3 volte il limite superiore del normale da laboratorio. Questo è solitamente equivalente a un aPTT di 60-80 s. Per l'UFH, un tipico bolo intravenoso è 5000-10 000 unità seguito da una continua infusione di 1000-1500 unità/h. I nomogrammi in base al peso del paziente possono aiutare ad aggiustare la dose di eparina. Il nomogramma più comune utilizza un bolo iniziale di 80 unità/kg, seguito da un tasso di infusione iniziale di 18 unità/kg per ora.

Il vantaggio maggiore dell'UFH è la sua breve emivita. La sua attività anticoagulante si annulla dopo diverse ore. Questo risulta particolarmente utile nei soggetti che devono subire procedure invasive chirurgiche come l'embolectomia.

Lo svantaggio maggiore dell'UFH consiste nel fatto che raggiungere il livello desiderato di aPPT può essere difficile e può richiedere diversi campioni di sangue e correzioni di eparina ogni 4-6 ore. Inoltre, utilizzando l'UFH i pazienti rischiano di sviluppare trombocitopenia indotta da eparina.

Eparina a basso peso molecolare Questi frammenti di UFH si legano meno alle proteine del plasma e alle cellule endoteliali e di conseguenza hanno maggiore biodisponibilità, una risposta alla dose più predicibile ed emivita maggiore rispetto all'UFH. Non è necessario alcun monitoraggio o correzione della dose, a meno che il paziente non sia notevolmente obeso o soffra di insufficienza renale.

Enoxaparina 1 mg/kg due volte al giorno e *tinzaparina* 175 unità/kg una volta al giorno hanno ricevuto l'approvazione del Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento di pazienti che presentano TVP. La dose corretta in base al peso deve essere aggiustata diminuendola nell'insufficienza renale, perché LMWH è eliminato per via renale.

Fondaparinux Fondaparinux, un pentasaccaride anti-Xa, viene somministrato attraverso iniezione subcutanea una volta al giorno ed è stato approvato dall'FDA nel trattamento della TVP e dell'EP. Non viene richiesto alcun monitoraggio di laboratorio. I pazienti che pesano <50 kg ricevono 5 mg, i pazienti che pesano da 50 a 100 kg ricevono 7,5 kg e i pazienti che pesano >100 kg ricevono 10 mg. La dose deve essere corretta per difetto nei pazienti con disfunzione renale perché il farmaco è eliminato per via renale.

Warfarin L'antagonista della vitamina K previene l'attivazione della carbossilazione dei fattori di coagulazione II, VII, IX e X. Affinché il warfarin abbia pieno effetto sono necessari 5 giorni, anche se il tempo di protrombina, utilizzato per monitorare, si eleva più rapidamente. Se il warfarin è iniziato come monoterapia durante una malattia trombotica acuta, un'esacerbazione paradossale di ipercoagulabilità può aumentare la possibilità di trombosi piuttosto che prevenirla. Sovrapponendo UFH, LMWH, o fondaparinux con warfarin per almeno 5 giorni si può contrastare l'effetto procoagulante precoce di warfarin da solo.

Dosaggio In un adulto di età media, warfarin viene solitamente iniziato con una dose di 5 mg. Dosi da 7,5 o 10 mg possono essere utilizzate in pazienti obesi o giovani alti e robusti che sono per il resto in salute. I pazienti che sono denutriti o ai quali sono stati somministrati cicli prolungati di antibiotici sono probabilmente carenti di vitamina K e dovrebbero ricevere una dose iniziale inferiore di warfarin, come 2,5 mg. Il tempo di protrombina è standardizzato con l'INR che valuta l'effetto anticoagulante di warfarin (Cap. 59). L'INR desiderato è solitamente 2,5, con un range di 2-3.

La dose di warfarin viene tarata per raggiungere l'INR desiderato. È difficile raggiungere la giusta dose perché centinaia di interazioni farmaco-farmaco e farmaco-cibo hanno effetti sul metabolismo di warfarin. Inoltre, variabili come l'avanzare dell'età e comorbilità come malattie sistemiche, malassorbimento e diarrea riducono la richiesta di dosaggio di warfarin.

Non è stato stabilito alcun nomogramma affidabile per predire come i pazienti individuali risponderanno a warfarin. Alla luce di ciò il dosaggio viene corretto sulla base di "supposizioni". I laboratori centralizzati di anticoagulazione hanno migliorato l'efficacia e la sicurezza del dosaggio di warfarin. Sulla base di metanalisi di studi finalizzati a condurre un confronto tra cure ambulatoriali di anticoagulazione contro automonitoraggio, è emerso che i pazienti hanno dei benefici se possono automonitorare il loro INR da casa mediante prelievo di sangue capillare da un dito. Il sottogruppo con i migliori risultati impara anche ad autocorreggere le dosi di warfarin.

La farmacogenomica può rappresentare la strada da seguire per il dosaggio razionale di warfarin. Una recente scoperta consiste nel fatto che cinque polimorfismi del gene recettore della vitamina K spiegano il 25% della varianza nel dosaggio di warfarin. Questi polimorfismi possono stratificare i pazienti in gruppi di warfarin a bassa, media e alta dose. Un ulteriore 10% di varianza di dosaggio può essere spiegato dalle varianti alleliche del citocromo P450 enzima 2C9. Queste mutazioni diminuiscono il dosaggio di warfarin perché compromettono il metabolismo dell'S enantiomero di warfarin. In futuro, se sarà possibile un rapido miglioramento dei test genetici, warfarin potrebbe essere dosato secondo specifici profili farmaco genomici.

Complicanze degli anticoagulanti Il più importante effetto collaterale dell'anticoagulazione è l'emorragia. Per emorragie mortali o emorragie intracraniche causate da eparina o da LMWH, può essere somministrato solfato di protamina. Non esiste un antidoto specifico per emorragia causata da fondaparinux.

L'emorragia causata da warfarin viene solitamente gestita con crioprecipitato o con plasma fresco congelato (solitamente 2-4 unità) per raggiungere una rapida emostasi. Il fattore VIIa di coagulazione umano ricombinante (rFVIIa), approvato dall'FDA per l'emorragia negli emofilici, è diffusamente impiegato per gestire casi di emorragie catastrofiche causate da warfarin. La dose ottimale sembra essere 40 μg/kg. Il rischio maggiore di questa terapia è una tromboembolia di ripercussione. Per le emorragie minori o per gestire un INR eccessivamente alto in assenza di emorragia, può essere somministrata una piccola dose di 2,5 mg di vitamina K per via orale.

La trombocitopenia eparina-indotta (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) e l'osteopenia sono molto meno comuni con LMWH che con UFH. La trombosi causata da HIT dovrebbe essere gestita con un inibitore diretto della trombina: argatroban per i pazienti con insufficienza renale o lepirudin per i pazienti con insufficienza epatica. In caso di intervento coronarico percutaneo, occorre somministrare bivalirudin.

Il più comune effetto collaterale di warfarin al di là dell'emorragia è l'alopecia. Una rara complicanza è una necrosi della pelle indotta da warfarin, che può essere correlata alla riduzione di vitamina C warfarin-indotta.

Durante la gravidanza, si dovrebbe evitare di somministrare warfarin se possibile, a causa dell'embriopatia da warfarin, che è più comune dalla sesta alla dodicesima settimana di gestazione. Tuttavia, le donne possono assumere warfarin dopo il parto e allattare tranquillamente. Il warfarin può essere assunto con sicurezza nel secondo trimestre di gravidanza.

Durata delle ospedalizzazioni I pazienti con TVP grave che hanno un buon sostegno familiare, supporto sociale, residenza permanente, accesso telefonico e nessuna alterazione della facoltà di parlare o all'udito possono spesso essere gestiti come pazienti ambulatoriali. Essi stessi o un membro della famiglia o l'assistente possono somministrare un anticoagulante per via parenterale. Il dosaggio di warfarin può essere adattato in base all'INR e aggiustato su basi ambulatoriali.

Per i pazienti con EP acuta che solitamente necessitano 5-7 giorni di ricovero in ospedale per eparina endovenosa come "passaggio" a warfarin, si può prendere in considerazione un ricovero ridotto se hanno una prognosi eccellente. Questi ultimi sono caratterizzati da stabilità clinica, assenza di dolore toracico o dispnea, normale misura e funzionamento del VD, normali livelli di indici cardiaci.

Durata dell'anticoagulante I pazienti con EP a seguito di intervento chirurgico o trauma solitamente hanno una bassa percentuale di recidiva dopo 3-6 mesi di anticoagulazione. Per quanto riguarda la TVP isolata all'estremità superiore del polpaccio provocata da intervento chirurgico o trauma, 3 mesi di anticoagulazione sono sufficienti. Per TVP prossimale alla gamba provocata sono sufficienti 6 mesi di anticoagulazione.

In ogni caso, tra i pazienti con TVP o EP idiopatica non provocata, la percentuale di recidiva è sorprendentemente alta dopo cessazione di anticoagulazione. La TVP che si presenta durante un lungo viaggio in aereo viene considerata non provocata.

Le linee guida del Current American College of Chest Physicians (ACCP) raccomandano una terapia anticoagulante per una durata indefinita con un INR desiderato tra 2 e 3 per i pazienti con TEV idiopatica. A ogni modo, è raccomandabile che l'intensità di anticoagulante sia adattata al rischio di recidiva di TEV del paziente verso il rischio di emorragia. Per i pazienti ad alto rischio di recidiva di TEV (per es., coloro con disfunzioni trombolitiche multiple) e a basso rischio di emorragia (per es., giovane età e assenza di comorbilità), è raccomandabile una terapia anticoagulante di intensità tradizionale. Tuttavia, per un paziente ad alto rischio di emorragia (per es., età avanzata e una precedente storia di emorragia gastrointestinale) è consigliabile un'anticoagulazione a bassa intensità (INR 1,5-2) dopo sei mesi.

Alcuni anni fa, la presenza di mutazioni genetiche come quella del fattore V di Leiden o la mutazione del gene della protrombina si pensava che aumentassero marcatamente il rischio di recidiva di TEV. Adesso, comunque, le circostanze cliniche in cui la TVP e l'EP si presentano piuttosto che una trombofilia di base sono considerati molto più importanti per stabilire il rischio di recidiva e la durata ottimale dell'anticoagulazione. Tuttavia, i pazienti con livelli medio-alti di anticorpi anticardiolipina necessitano probabilmente dell'anticoagulazione per una durata indefinita, anche se la TEV iniziale era stata provocata da trauma o intervento chirurgico.

FILTRI PER VENA CAVA INFERIORE Le due principali indicazioni per l'inserimento di un filtro per vena cava inferiore (*inferior vena caval*, IVC) sono 1) emorragia attiva che preclude l'anticoagulazione, e 2) trombosi venosa ricorrente nonostante anticoagulazione intensiva. La prevenzione di EP ricorrente nei pazienti con insufficienza al cuore destro che non sono candidati a fibrinolisi o profilassi di pazienti ad alto rischio è rappresentata da indicazioni "meno pressanti" per il posizionamento del filtro. Il filtro di per sé può non funzionare, permettendo il passaggio di coaguli da piccola a media dimensione. Dei trombi di grandi dimensioni possono embolizzare alle arterie collaterali attraverso vene collaterali che si sviluppano. La complicanza più comune è rappresentata dalla trombosi cavale con gonfiore notevole a entrambe le gambe.

Paradossalmente, fornendo una sede per la formazione del coagulo, i filtri raddoppiano la percentuale di TVP nei due anni successivi alla loro collocazione. Pertanto, anche se clinicamente sicuri, i pazienti ai quali vengono impiantati filtri IVC dovrebbero ricevere anche una terapia concomitante di anticoagulazione.

Dei filtri momentanei possono adesso essere impiantati in pazienti con una disordine di emorragia temporanea o nei pazienti ad alto rischio temporaneo di EP come gli individui che si sottopongono a intervento bariatrico con una precedente storia di EP perioperatoria. I filtri possono essere tolti diversi mesi dopo l'inserimento, a meno che non si formi un trombo che rimane intrappolato nel filtro. Il filtro rimovibile diventa permanente se rimane collocato o, se per ragioni tecniche come una rapida endotelizzazione, non può essere rimosso.

MANTENIMENTO DI UNA CIRCOLAZIONE ADEGUATA Per i pazienti con EP massiva e ipotensione, l'approccio iniziale più comune è la somministrazione di 500-1000 ml di soluzione salina. Tuttavia, i liquidi dovrebbero essere utilizzati con estrema cautela. Un'eccessiva somministrazione di liquido causa un aumento dello stress di parete del VD, causa un'ischemia più profonda al VS e peggiora la compliance e il riempimento del VD, causando un ulteriore spostamento settale intraventricolare verso il VS. Dopamina e dobutamina sono gli agenti inotropi di prima scelta per il trattamento dell'EP correlata a shock. Dovrebbe esserci una bassa soglia per iniziare questi agenti pressori. Tuttavia, un approccio basato su "tentativi ed errori" può essere necessario con altri agenti come la noradrenalina, la vasopressina o la fenilefrina.

FIBRINOLISI Una terapia fibrinolitica di successo ribalta rapidamente la condizione di insufficienza cardiaca destra e riduce la percentuale di morte e di EP ricorrente. La trombolisi solitamente 1) dissolve molti trombi polmonari anatomicamente ostruttivi; 2) previene il rilascio continuato di serotonina e altri fattori neuroumorali che aggravano l'ipertensione polmonare; e 3) dissolve molte fonti di trombi nelle vene pelviche o profonde della gamba, diminuendo di conseguenza la probabilità di EP ricorrente.

Il regime fibrinolitico preferito è 100 mg di attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (tPA) somministrato per infusione endovenosa periferica continua per più di 2 ore. I pazienti sembrano rispondere alla fibrinolisi fino a 14 giorni dopo che l'EP si sia verificata.

Le controindicazioni alla fibrinolisi includono malattia intracranica, recente intervento chirurgico o trauma. La percentuale totale maggiore di emorragia è del 10%, includendo un rischio dell'1-3% di emorragia intracranica. Il miglior modo per minimizzare il rischio di emorragia è un attento screening dei pazienti relativamente alle controindicazioni della terapia fibrinolitica (Cap. 239).

L'unica indicazione approvata dalla FDA per la fibrinolisi è l'EP massiva. Per i pazienti con pressione sanguigna sistolica conservata ed EP submassiva, le linee guida raccomandano la valutazione per ogni paziente del rischio trombotico verso quello di emorragia. Chi scrive è d'accordo con queste linee guida. I pazienti più giovani con EP submassiva ma senza comorbilità sono solitamente eccellenti candidati alla fibrinolisi. Per i pazienti più anziani (età >70 anni) con rischio di emorragia intracranica è adatto un approccio del tipo "osserva e aspetta", con frequente valutazione della funzionalità del VD all'ecocardiografia; la fibrinolisi dovrebbe essere presa in considerazione per coloro che presentano un deterioramento della funzione del VD.

EMBOLECTOMIA POLMONARE Il rischio di emorragia intracranica con fibrinolisi ha sancito la rinascita dell'embolectomia chirurgica per EP acuta. Al Brigham and Women's Hospital, 47 pazienti con EP massiva si sono sottoposti a intervento chirurgico di urgenza in 53 mesi, con una percentuale di sopravvivenza pari al 94%. L'alta percentuale del tasso di sopravvivenza può essere attribuita al miglioramento della tecnica chirurgica, a una diagnosi e a un triage rapido e a un'attenta selezione del paziente. Una possibile alternativa all'embolectomia chirugica aperta è l'embolectomia via catetere. I cateteri di nuova generazione sono in continuo sviluppo.

TROMBOENDOARTERECTOMIA POLMONARE L'ipertensione polmonare tromboembolica cronica è causata da ostruzione vascolare a livello capillare, senza occlusione tromboembolica diretta. Viene solitamente considerata una rara complicanza (circa 1 ogni 500) di EP grave. Adesso, comunque, sembra che l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica abbia uno sviluppo più comune, che si presenta in circa il 4% dei pazienti che sviluppano EP acuta. Pertanto, i pazienti con EP dovrebbero essere seguiti per essere sicuri che se dovesse insorgere un'iniziale ipertensione polmonare, essa si riduca nel tempo (solitamente 6 settimane).

I pazienti gravemente invalidati dalla dispnea a causa di ipertensione polmonare cronica tromboembolica dovrebbero essere presi in considerazione per una tromboendoarterectomia, che, se effettuata con successo, può notevolmente ridurre, e talvolta perfino curare, l'ipertensione polmonare (Cap. 244). L'operazione richiede sternotomia mediana, bypass cardiopolmonare, ipotermia profonda e periodi di arresto circolatorio ipotermico. Il materiale tromboembolico fibrotico viene raccolto con un forcipe e viene dissezionato circonferenzialmente dalla parete dei vasi. Il tasso di mortalità nei centri ad alta esperienza è approssimativamente del 5%. Le due complicanze più comuni sono 1) il "furto polmonare", in cui il sangue scorre dalle aree precedentemente perfuse verso aree nuovamente rivascolarizzate del polmone; e 2) l'edema polmonare da riperfusione.

SUPPORTO EMOTIVO Molti pazienti con TEV appaiono in salute e in forma. Possono sentirsi angosciati dalla paura di possibili implicazioni genetiche di EP e TVP. Spesso si sentono sopraffatti quando viene consigliato loro di continuare la terapia anticoagulante per tutta la vita. Molti pazienti in cui l'anticoagulazione viene cessata dopo 3-6 mesi di terapia si sentono vulnerabili nei confronti di una recidiva di TVP. Possono essere riluttanti a sospendere il warfarin. I gruppi di supporto sono utili. Le risposte alle domande più frequentemente poste da questi pazienti sono state pubblicate nel seguente sito: *http://web.mit.edu/karen/www/faq.html*.

PREVENZIONE DELLA SINDROME POSTFLEBITICA La sola terapia per prevenire la sindrome postflebitica è l'uso quotidiano di gambaletti a compressione vascolare 30-40 mmHg. Essi dimezzano la percentuale di sviluppo di sindrome postflebitica. Queste calze a compressione vascolare dovrebbero essere prescritte non appena viene diagnosticata la TVP e dovrebbero essere indossate con attenzione per massimizzare il loro beneficio. Quando i pazienti si sdraiano a letto le calze non dovrebbero essere indossate.

PREVENZIONE DELLA TEV

La profilassi è di fondamentale importanza perché la TEV è difficile da individuare e implica un eccessivo peso medico ed economico. I provvedimenti meccanici e farmacologici spesso si rivelano fruttuosi nella prevenzione di questa complicanza (Tab. 256-5). I pazienti ad alto rischio possono ricevere una combinazione di modalità meccaniche e farmacologiche. Le calze a compressione graduata e i macchinari di compressione pneumatica possono fungere da complemento alla somministrazione di una mini-dose di eparina non frazionata (5000 unità per via subcutanea due volte o preferibilmente tre volte al giorno), eparina a basso peso molecolare, un pentasaccaride (2,5 mg di fondaparinux al giorno), o warfarin. Dei sistemi di memoria computerizzati possono aumentare l'utilizzo delle misure preventive e al Brigham and Women's Hospital hanno ridotto la percentuale di TEV sintomatica di oltre il 40%. I pazienti che sono stati sottoposti a sostituzione totale dell'anca, sostituzione totale del ginocchio o intervento chirurgico per cancro traggono benefici da una profilassi farmacologica estesa per un totale di 4-6 settimane.

TABELLA 256-5 PREVENZIONE DELLA TROMBOEMBOLIA VENOSA

Condizione	Strategia di profilassi
Intervento chirurgico generale ad alto rischio	Mini-UFH + GCS o LMWH + GCS
Intervento chirurgico al torace	Mini-UFH + IPC
Intervento chirurgico per cancro, incluso intervento chirurgico per cancro ginecologico	LMWH, da valutare1 mese di profilassi
Sostituzione totale dell'anca, sostituzione totale del ginocchio, intervento chirurgico per frattura all'anca	LMWH, fondaparinux (un pentasaccaride) 2,5 mg sc, una volta al giorno o (eccetto per sostituzione totale del ginocchio) warfarin (INR desiderato 2,5)
Neurochirurgia	GCS + IPC
Neurochirurgia per tumore al cervello	Mini-UFH o LMWH + IPC + ecografia venosa prima della dimissione
Intervento chirurgico ginecologico benigno	Mini-UFH + GCS
Pazienti con malattie non chirurgiche	Mini-UFH o LMWH
Controindicazioni all'anticoagulazione	GCS + IPC
Lungo viaggio aereo	LMWH per pazienti a rischio molto alto

Nota: Mini-UFH, monodose di eparina non frazionata, 5000 unità, due (meno efficace) o tre volte al giorno (più efficace); LMWH, eparina a basso peso molecolare, tipicamente negli Stati Uniti, enoxaparina, 40 mg una volta al giorno, o dalteparina, 2500 o 5000 unità una volta al giorno; IPC, macchinari a compressione pneumatica intermittente; GCS, calze a compressione graduata, solitamente 10-18 mmHg.

BIBLIOGRAFIA

BLAIVAS M: Ultrasound in the detection of venous thromboembolism. Crit Care Med 35:S224, 2007

FIUMARA K et al: Predictors of Major Hemorrhage Following Fibrinolysis for Acute Pulmonary Embolism. Am J Cardiol 97:127, 2006

GEERTS WH et al: Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126:338S, 2004

HILL J, TREASURE T: Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients having surgery: Summary of NICE guidance. BMJ 334:1053, 2007

KUCHER N et al: Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. N Engl J Med 352:969, 2005

——— et al: Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. Arch Intern Med 165:1777, 2005

——— et al: Percutaneous catheter thrombectomy device for acute pulmonary embolism: in vitro and in vivo testing. Radiology 236:852, 2005

KUCHER N, GOLDHABER SZ: Management of massive pulmonary embolism. Circulation 112:e28, 2005

LEACCHE M et al: Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: Results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. J Thorac Cardiovasc Surg 129:1018, 2005

RIDKER P et al: Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 348:1425, 2003

RIEDER MJ et al: Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. N Engl J Med 352:2285, 2005

SEGAL JB et al: Management of venous thromboembolism: A systematic review for a practice guideline. Ann Intern Med 146:211, 2007

WELLS PS et al: Does this patient have deep vein thrombosis? JAMA 295:199, 2006

WRITING GROUP FOR THE CHRISTOPHER INVESTIGATORS: Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. JAMA 295:172, 2006

257 Malattie della pleura e del mediastino

Richard W. Light

MALATTIE DELLA PLEURA

VERSAMENTO PLEURICO

Lo spazio pleurico è posto tra il polmone e la parete toracica e, in condizioni normali, contiene un sottilissimo strato di liquido che funge da sistema di accoppiamento fra il polmone e la parete toracica. Si parla di versamento pleurico quando nello spazio pleurico vi è una quantità di liquido eccessiva rispetto a quella fisiologicamente presente.

Eziologia Il liquido pleurico si accumula quando la quantità prodotta supera quella riassorbita. Normalmente il liquido pleurico giunge nello spazio pleurico dai capillari della pleura parietale e viene rimosso tramite i linfatici situati anch'essi nella pleura parietale. Il liquido può anche pervenire allo spazio pleurico dagli spazi interstiziali del polmone tramite la pleura viscerale, oppure dalla cavità peritoneale attraverso piccole lacune del diaframma. I linfatici sono in grado di assorbire una quantità di liquido 20 volte superiore a quella che si forma in condizioni di normalità. Quindi, un versamento pleurico può svilupparsi come conseguenza di un'eccessiva formazione di liquido pleurico (dalla pleura parietale, dagli spazi interstiziali del polmone o dalla cavità peritoneale) o di una ridotta rimozione di liquido da parte dei linfatici.

Approccio diagnostico Quando si riscontra un versamento pleurico, in primo luogo è necessario determinarne la causa (Fig. 257-1). Il primo passo diagnostico consiste nello stabilire se si tratta di un essudato o di un trasudato. Un *versamento pleurico trasudatizio* si ha in caso di alterazione dei *fattori sistemici* che influenzano la formazione o il riassorbimento del liquido pleurico. Negli Stati Uniti le principali cause di versamento pleurico trasudatizio sono l'insufficienza ventricolare sinistra, e la cirrosi epatica. Un *versamento pleurico essudatizio* si determina, invece, in presenza di alterazioni dei *meccanismi locali* che regolano la formazione e il riassorbimento di liquido nello spazio pleurico. Le cause più importanti di versamento pleurico essudatizio sono la polmonite batterica, le neoplasie maligne, le infezioni virali e l'embolia polmonare. La principale ragione di questa distinzione è che nel caso di versamenti essudatizi è indicata l'esecuzione di ulteriori procedure diagnostiche allo scopo di chiarire la causa della patologia locale.

La distinzione tra versamenti pleurici trasudatizi ed essudatizi si attua determinando la concentrazione della latticodeidrogenasi (LDH) e delle proteine nel liquido pleurico. I versamenti pleurici essudatizi soddisfano almeno uno dei criteri che seguono, mentre le effusioni pleuriche trasudatizie non ne soddisfano alcuno:

1. proteine del liquido pleurico/proteine siriche >0,5;
2. LDH del liquido pleurico/LDH sierica >0,6;
3. LDH del liquido pleurico superiore di più due terzi del limite superiore dei valori normali dell'LDH sierica.

I criteri sopraddescritti portano a identificare erroneamente il 25% dei versamenti trasudatizi come essudatizi. Se uno o più dei criteri per i versamenti essudatizi sono soddisfatti, e si sospetta una condizione che comporta la produzione di trasudato, è opportuno misurare la differenza fra i livelli di proteine nel siero e nel liquido pleurico. Se questo gradiente supera i 31 g/l (3,1 mg/dl) l'assegnazione alla categoria essudatizia sulla base dei criteri prima citati può essere ignorata, perché quasi tutti i pazienti di questo tipo presentano un versamento pleurico tradusatizio.

Se si riscontra la presenza di un versamento pleurico essudatizio, il liquido pleurico prelevato va osservato, descritto e sottoposto ai seguenti esami: determinazione della concentrazione di glucosio e amilasi, conta degli eritrociti e dei leucociti (con formula), esami microbiologici e citologici.

Versamento da insufficienza cardiaca La causa più comune di versamento pleurico è lo scompenso cardiaco congestizio con insufficienza ventricolare sinistra. Il versamento si verifica in quanto parte del liquido presente in eccesso negli spazi interstiziali polmonari fuoriesce attraverso la pleura viscerale. Ciò fa sì che venga superata la capacità dei linfatici della pleura parietale di rimuovere il liquido. I versamenti pleurici destri sono più comuni di quelli sinistri nell'insufficienza cardiaca. È consigliabile l'esecuzione di una toracentesi diagnostica se il versamento non è bilaterale e di dimensioni paragonabili o se il paziente presenta dolore toracico di tipo pleuritico, al fine di verificare se si tratta effettivamente di un versamento pleurico trasudatizio. Se il quadro è tipico, la terapia migliore consiste nella somministrazione di diuretici. Se il versamento persiste, si deve procedere all'esecuzione di una toracentesi diagnostica. Un valore di peptide natriuretico procerebrale N-terminale (NT-proBNP) del liquido pleurico >1500 pg/ml è virtualmente diagnostico di versamento secondario a insufficienza cardiaca congestizia.

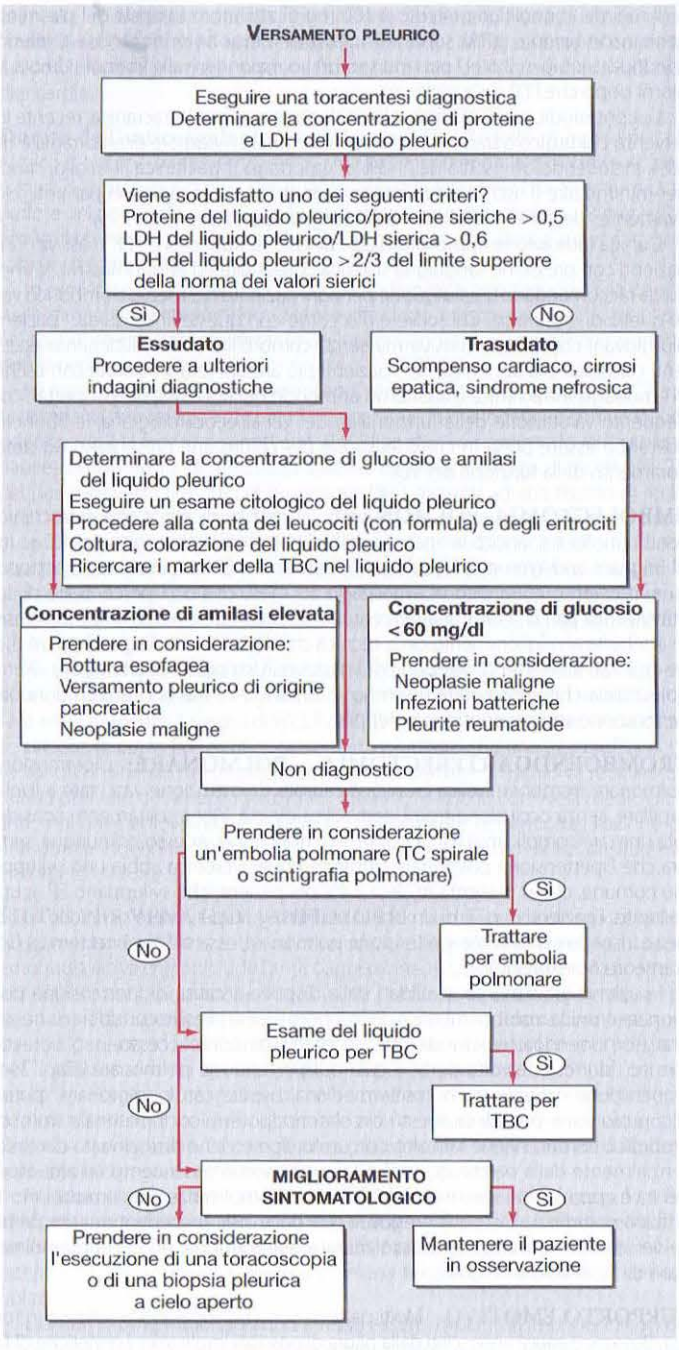


FIGURA 257-1 Approccio alla diagnosi dei versamenti pleurici. LDH, lattico deidrogenasi; TBC, tubercolosi; TC, tomografia computerizzata.

Idrotorace di origine epatica Un versamento pleurico si verifica in circa il 5% dei pazienti con cirrosi e ascite. Il meccanismo principale consiste nel passaggio diretto, attraverso piccole lacune diaframmatiche, di liquido peritoneale nello spazio pleurico. Il versamento è solitamente situato a destra e spesso è sufficientemente cospicuo da causare una dispnea grave.

Versamento parapneumonico I versamenti parapneumonici sono associati alla presenza di polmoniti batteriche, ascessi polmonari o bronchiectasie e sono probabilmente la causa più frequente di versamento pleurico di tipo essudatizio negli Stati Uniti. L'*empiema pleurico* consiste in un versamento grossolanamente purulento.

I pazienti con polmonite da batteri aerobi e versamento pleurico si presentano con una malattia febbrile acuta caratterizzata da dolore toracico, emissione di espettorato e leucocitosi. Nei pazienti con infezione da anaerobi l'esordio è subacuto e la malattia è caratterizzata da calo ponderale, leucocitosi elevata, lieve anemia e dalla presenza, all'anamnesi, di fattori predisponenti alla polmonite da aspirazione.

La possibilità di un versamento parapneumonico dovrebbe essere presa in considerazione ogni qual volta viene diagnosticata una polmonite batterica. La presenza di una raccolta liquida nel cavo pleurico può essere dimostrata con l'esecuzione di una radiografia in decubito laterale, di TC o ecografia. Se lo strato di liquido che separa il polmone dalla parete toracica ha uno spessore superiore ai 10 mm, è opportuno effettuare una toracentesi terapeutica. I fattori che indicano la necessità di una procedura più invasiva della toracentesi (in ordine crescente d'importanza) comprendono:

1. raccolta pleurica saccata;
2. pH del liquido pleurico inferiore a 7,2 o;
3. concentrazione di glucosio nel liquido pleurico inferiore a 3,3 mmol/l (60 mg/dl);
4. positività del liquido pleurico alla colorazione di Gram o alla coltura;
5. presenza di pus abbondante nello spazio pleurico.

Se il liquido si riforma dopo la toracentesi evacuativa e se qualcuna delle caratteristiche sopraelencate è presente, dovrebbe essere eseguita una nuova toracentesi. Se il versamento ricompare una seconda volta, va eseguita la toracotomia in presenza di fattori prognostici negativi. Se il liquido non può essere totalmente rimosso alla toracentesi terapeutica, va presa in considerazione l'ipotesi di inserimento di un catetere toracico e l'instillazione di un fibrinolitico (streptochinasi, 250000 unità o l'esecuzione della toracoscopia con la rottura delle adesioni. La decorticazione va considerata qualora questi interventi risultassero inefficaci.

Versamento secondario a neoplasia maligna I versamenti pleurici maligni secondari a patologie metastatiche sono il secondo tipo più comune di versamento pleurico essudatizio. Tre tumori causano circa il 75% di tutti i versamenti pleurici maligni: carcinoma del polmone, carcinoma della mammella e linfomi. La maggior parte dei pazienti accusa una dispnea che è spesso sproporzionata rispetto alle dimensioni del versamento. Il liquido pleurico è di tipo essudatizio e la concentrazione di glucosio può essere ridotta se la pressione del tumore sullo spazio pleurico è elevata.

La diagnosi viene generalmente effettuata mediante esame citologico del liquido pleurico. Se l'esame citologico iniziale è negativo, la toracoscopia rappresenta il passo successivo in caso di forte sospetto di neoplasia. In corso di toracoscopia, deve essere eseguita una procedura quale l'abrasione pleurica per indurre una pleurodesi. Se non è possibile eseguire la toracoscopia, è necessario procedere alla biopsia della pleura.

La terapia dei pazienti con versamento pleurico maligno è soprattutto sintomatica, poiché la presenza di un versamento indica che la malattia è disseminata e la maggior parte delle neoplasie maligne associate a versamento pleurico non è trattabile con la chemioterapia. L'unico sintomo attribuibile al versamento in sé è la dispnea. Se le condizioni di vita del paziente sono compromesse dalla presenza di dispnea e se la dispnea viene alleviata dalla toracentesi terapeutica, dovrebbe essere preso in considerazione uno dei seguenti procedimenti: 1) posizionamento di un piccolo catetere a permanenza; 2) posizionamento di un tubo di drenaggio seguito dall'instillazione di un agente sclerosante come doxiciclina (500 mg).

Mesotelioma I mesoteliomi maligni sono tumori primitivi delle cellule mesoteliali che delimitano le cavità pleuriche. La maggior parte dei casi di mesotelioma maligno è collegata all'esposizione all'asbesto. I pazienti con mesotelioma accusano dolore toracico e dispnea. La radiografia del torace rileva la presenza di versamento pleurico, ispessimento pleurico diffuso ed emotorace organizzato. Solitamente per porre la diagnosi sono necessarie una toracoscopia o una biopsia pleurica a cielo aperto. Si consiglia di trattare il dolore toracico con oppiacei e la dispnea mediante somministrazione di ossigeno e/o oppiacei.

Versamento secondario a embolia polmonare La possibilità più frequentemente trascurata nella diagnostica differenziale del versamento pleurico è rappresentata dall'embolia polmonare. La dispnea è il sintomo più comune. In questi casi il liquido pleurico è generalmente essudatizio. La diagnosi viene solitamente posta sulla base di una TC spirale o un'arteriografia polmonare (Cap. 256). La terapia è quella dell'embolia polmonare. Se il versamento pleurico aumenta nel corso della terapia, si deve pensare a una recidiva embolica o un'altra complicanza, quale un emotorace o un'infezione pleurica.

Pleurite tubercolare (Vedi anche Cap. 158) In molte aree geografiche la causa più comune di versamento pleurico essudatizio è la tubercolosi (TBC), benché negli Stati Uniti il versamento pleurico sia relativamente raro. Si ritiene che i versamenti pleurici tubercolari siano solitamente associati a tubercolosi primitiva e principalmente dovuti al verificarsi, nello spazio pleurico, di una reazione di ipersensibilità alla proteina tubercolare. I pazienti con pleurite tubercolare accusano febbre, calo ponderale, dispnea e/o dolore toracico di tipo pleuritico. Il versamento è un essudato, con predominanza di piccoli linfociti. La diagnosi viene posta mediante dimostrazione di elevati livelli dei marker della TBC nel liquido pleurico (adenosina deaminasi >40 UI/l, interferone γ >140 pg/ml, o reazione a catena della polimerasi (PCR) positiva per DNA tubercolare). In alternativa, la diagnosi può essere stabilita mediante coltura del liquido pleurico, biopsia pleurica o toracoscopia. Il trattamento raccomandato per la tubercolosi pleurica e polmonare è identico (Cap. 158).

Versamento secondario a infezioni virali Le infezioni virali sono probabilmente responsabili di una considerevole percentuale di versamenti pleurici essudatizi di origine ignota. Secondo molte casistiche, nel 20% circa dei versamenti essudatizi non viene posta una diagnosi eziologica e tali versamenti si risolvono spontaneamente senza esiti a lungo termine. Questi dati suggeriscono che spesso è inutile procedere con accanimento all'esecuzione di esami diagnostici invasivi, soprattutto se si rileva che il paziente sta migliorando dal punto di vista clinico.

AIDS (Vedi anche Cap. 182) I versamenti pleurici sono rari nei pazienti affetti da AIDS. La causa più comune è il sarcoma di Kaposi, seguito dai versamenti parapneumonici. Altre cause frequenti sono la tubercolosi, la criptococcosi e versamento primario da linfoma. I versamenti pleurici sono molto rari in caso di infezione da *Pneumocystis carinii*.

Chilotorace Il chilotorace ha luogo quando si rompe il dotto toracico e si verifica il passaggio di chilo nello spazio pleurico. La causa più comune di chilotorace è un trauma, ma esso può essere dovuto anche alla presenza di tumori mediastinici. Il sintomo principale è la dispnea e la radiografia del torace dimostra la presenza di un versamento pleurico di grandi dimensioni. La toracentesi evidenzia un liquido di aspetto lattescente in cui la concentrazione di trigliceridi di solito supera i 110 mg/dl. I pazienti con chilotorace e senza evidenza anamnestica di trauma dovrebbero essere sottoposti a una linfangiografia e a tomografia computerizzata (TC) del mediastino per valutare i linfonodi mediastinici. Il trattamento di scelta per la maggior parte dei chilotoraci è l'inserimento di un drenaggio toracico più somministrazione di octreotide. Se questi trattamenti falliscono, andrebbe creato uno shunt pleuroperitoneale, a meno che il paziente presenti ascite chilosa. I pazienti con chilotorace non dovrebbero essere sottoposti a drenaggio prolungato, in quanto ciò dà luogo a segni e sintomi di malnutrizione e a deficit immunitari.

Emotorace Quando una toracentesi diagnostica dà esito a liquido pleurico emorragico, si deve valutare l'ematocrito del liquido pleurico. Se l'ematocrito è più della metà di quello del sangue periferico, il paziente presenta un emotorace. Nella maggior parte dei casi l'emotorace consegue a un trauma; altre cause comprendono la rottura di un vaso sanguigno o la presenza di una neoplasia. La maggior parte dei pazienti con emotorace va trattata mediante l'introduzione di un tubo di drenaggio con toracostomia. Ciò permette la quantificazione continua del sanguinamento. Se l'emorragia origina da una lacerazione della pleura, è probabile che la giustapposizione delle due superifici pleuriche arresti l'emorragia. Qualora l'emorragia pleurica superi i 200 ml/ora, si deve prendere in considerazione l'esecuzione di una toracoscopia o di una toracotomia.

Altre cause di versamento pleurico Esistono molte altre cause di versamento pleurico (Tab. 257-1). Gli aspetti clinici chiave di alcune di queste condizioni sono i seguenti: se la concentrazione di amilasi del liquido pleurico è elevata, è probabile una diagnosi di rottura esofagea o di patologia pancreatica. Se il paziente ha febbre, il liquido pleurico è ricco di polimorfonucleati e non vi sono alterazioni polmonari parenchimali, dovrebbe essere preso in considerazione un ascesso intraddominale. La diagnosi di versamento pleurico da asbesto è una diagnosi di esclusione. I tumori ovarici benigni, così come la sindrome da iperstimolazione ovarica, possono dare origine ad ascite e a versamento pleurico (sindrome di Meigs). Diversi farmaci possono causare un versamento pleurico e, in questi casi, il liquido pleurico è solitamente ricco di eosinofili. Versamenti pleurici compaiono comunemente in seguito a interventi di bypass sulle arterie coronarie. I versamenti che si manifestano entro le prime settimane sono tipicamente a sinistra ed emorragici, con un gran numero di eosinofili, e rispondono a una o due toracentesi terapeutiche. I versamenti che si verificano dopo le pri-

TABELLA 257-1 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEI VERSAMENTI PLEURICI

Versamenti pluerici trasudatizi

1. Insufficienza cardiaca congestizia
2. Cirrosi epatica
3. Embolia polmonare
4. Sindrome nefrosica
5. Dialisi peritoneale
6. Ostruzione della vena cava superiore
7. Mixedema
8. Urinotorace

Versamenti pluerici essudatizi

1. Malattie neoplastiche
   a. Metastasi
   b. Mesotelioma
2. Patologie infettive
   a. Infezioni batteriche
   b. Tubercolosi
   c. Infezioni micotiche
   d. Infezioni virali
   e. Infezioni parassitarie
3. Embolia polmonare
4. Patologie gastrointestinali
   a. Perforazione dell'esofago
   b. Patologie pancreatiche
   c. Ascessi intraddominali
   d. Ernia diaframmatica
   e. In seguito a interventi chirurgici addominali
   f. Scleroterapia di varici esofagee
   g. In seguito a trapianto di fegato
5. Malattie del collagene
   a. Pleurite reumatoide
   b. Lupus eritematoso sistemico
   c. Lupus indotto da farmaci
   d. Linfoadenopatia immunoblastica
   e. Sindrome di Sjögren
   f. Granulomatosi di Wegener
   g. Sindrome di Churg-Strauss
6. Post-bypass coronarico
7. Esposizione all'asbesto
8. Sarcoidosi
9. Uremia
10. Sindrome di Meigs
11. "Sindrome delle unghie gialle"
12. Affezioni pleuriche da farmaci
    a. Nitrofurantoina
    b. Dantrolene
    c. Metisergide
    d. Bromocriptina
    e. Procarbazina
    f. Amiodarone
13. "Polmone incarcerato"
14. Terapia radiante
15. Ustioni elettriche
16. Emotorace
17. Lesioni iatrogene
18. Sindrome da iperstimolazione ovarica
19. Malattie del pericardio
20. Chilotorace

me settimane sono tipicamente a sinistra e di colore giallo limpido, con predominanza di piccoli linfociti, e tendono a riformarsi. Altri interventi medici che inducono versamento pleurico comprendono la chirurgia addominale, la terapia radiante, il trapianto epatico, polmonare o cardiaco e l'inserimento intravascolare di un catetere centrale.

PNEUMOTORACE

Lo pneumotorace consiste nella presenza di aria nello spazio pleurico. Lo *pneumotorace spontaneo* si verifica in assenza di un precedente trauma toracico. Lo *pneumotorace* è *spontaneo primitivo* quando si verifica in un individuo senza patologie polmonari sottostanti, mentre è detto *spontaneo secondario* quando è presente una malattia polmonare sottostante. Lo *pneumotorace traumatico* consegue a lesioni toraciche penetranti o non penetranti. Lo *pneumotorace iperteso* è caratterizzato dalla presenza di una pressione pleurica positiva per tutta la durata del ciclo respiratorio.

Pneumotorace spontaneo primitivo Questa patologia è solitamente dovuta alla rottura di bolle apicali. Queste bolle sono piccoli spazi cistici, il cui diametro raramente supera 1-2 cm, che giacciono all'interno o immediatamente al di sotto della pleura viscerale. La patologia si osserva più frequentemente in individui alti e magri, quasi sempre fumatori; questo dato suggerisce che, in realtà, alla base dello pneumotorace vi sia una patologia polmonare subclinica. Nel 50% circa dei casi si verifica una recidiva. La terapia consigliata in caso di pneumotorace spontaneo primitivo consiste nella semplice aspirazione. Se il polmone non si espande con l'aspirazione, o se il paziente presenta uno pneumotorace ricorrente, è indicata la toracoscopia con sutura delle bolle e abrasione pleurica. Sia la toracoscopia sia la toracotomia con abrasione pleurica prevengono le recidive, con una percentuale di successo che sfiora il 100%.

Pneumotorace secondario La maggior parte dei casi di pneumotorace secondario è dovuta a broncopneumopatia cronica ostruttiva, ma questa patologia può essere associata praticamente a tutte le malattie polmonari. Nei pazienti affetti da una pneumopatia lo pneumotorace è più pericoloso a causa della mancanza di un'adeguata riserva polmonare. Quasi tutti i pazienti con pneumotorace secondario andrebbero trattati con drenaggio toracostomico. La maggior parte andrebbe inoltre trattata con toracoscopia o toracotomia con la chiusura delle bolle e l'abrasione pleurica. Se il paziente non è un buon candidato all'intervento chirurgico o rifiuta l'intervento, andrebbe tentata la pleurodesi mediante iniezione intrapleurica di un agente sclerosante come la doxiciclina.

Pneumotorace traumatico Lo pneumotorace traumatico può derivare da traumi toracici penetranti e non penetranti. Il trattamento consiste nella toracostomia con introduzione di un tubo di drenaggio, tranne che nei casi di piccole raccolte aeree. Se è presente uno emopneumotorace, un tubo di drenaggio toracico andrebbe posizionato nella parte superiore dell'emitorace per far fuoriuscire l'aria e un altro nella parte inferiore dell'emitorace per drenare il sangue. Lo pneumotorace iatrogeno è una varietà di pneumotorace traumatico che sta divenendo sempre più frequente. Le cause principali sono le agoaspirazioni transtoraciche, le toracentesi e l'inserimento di cateteri in vene centrali. La maggior parte può essere trattata con ossigeno o aspirazione, ma se questi non hanno successo andrebbe inserito un drenaggio per via toracostomica.

Pneumotorace iperteso Lo pneumotorace iperteso si verifica solitamente durante la ventilazione meccanica o le manovre di rianimazione. La pressione pleurica positiva mette a rischio la vita del paziente, sia perché la ventilazione ne risulta gravemente compromessa, sia in quanto la pressione positiva si trasmette al mediastino con conseguente riduzione del ritorno venoso al cuore e diminuzione della portata cardiaca.

Il rilievo di una ventilazione difficoltosa durante la rianimazione o di alte pressioni di picco inspiratorie durante la ventilazione meccanica è fortemente suggestivo di pneumotorace iperteso. La diagnosi è posta mediante esame obiettivo, che mostra un emitorace ingrandito in assenza di rumori respiratori, suono timpanico alla percussione e spostamento del mediastino controlateralmente. Lo pneumotorace iperteso rappresenta un'emergenza medica. Se la pressione all'interno della cavità pleurica non viene prontamente ridotta, è probabile che il paziente muoia per l'inadeguata portata cardiaca e la marcata ipossiemia. Si deve quindi procedere all'introduzione nello spazio pleurico di un ago di calibro sufficiente attraverso il secondo spazio intercostale. Se dall'ago fuoriescono grandi quantità di gas, la diagnosi è confermata. L'ago dovrebbe essere lasciato in sede fino a quando possa essere inserito un tubo di drenaggio.

MALATTIE DEL MEDIASTINO

Il mediastino è la porzione mediana del torace interposta tra i sacchi pleurici. Si divide in tre compartimenti. Il *mediastino anteriore* si estende dallo sterno, anteriormente, al pericardio e ai vasi brachiocefalici posteriormente. Contiene la ghiandola timica, i linfonodi mediastinici anteriori e le arterie e le vene mammarie interne. Il *mediastino medio* è situato tra il mediastino anteriore e quello posteriore e comprende il cuore, l'aorta ascendente e l'arco dell'aorta, le vene cave, le arterie e le vene brachiocefaliche, i nervi frenici, la trachea, i bronchi principali e i linfonodi a essi contigui, le arterie e le vene polmonari. Il *mediastino posteriore* è compreso tra il pericardio e la trachea anteriormente e la colonna vertebrale posteriormente. Contiene l'aorta toracica discendente, l'esofago, il dotto toracico, le vene azygos ed emiazygos e il gruppo dei linfonodi mediastinici posteriori.

MASSE MEDIASTINICHE

La prima tappa nella valutazione di una massa mediastinica è quella di individuare la sede della lesione, dal momento che ciascuna delle tre logge mediastiniche è associata alla presenza di patologie caratteristiche. Le lesioni più comunemente riscontrabili nel mediastino anteriore sono i timomi, i linfomi, le neoplasie teratomatose e le masse tiroidee. Le masse più frequenti nel mediastino medio sono le masse vascolari, le linfoadenomegalie di origine neoplastica o granulomatosa e le cisti pleuropericardiche o broncogene. Nel mediastino posteriore si ritrovano più frequentemente i tumori neurogeni, i meningoceli, i mielomeningoceli, le cisti gastroenteriche e i diverticoli esofagei.

La TC è la metodica per immagini più utile nella valutazione delle masse mediastiniche ed è la sola che dovrebbe essere utilizzata nella maggior parte dei casi. Gli esami radiologici con pasto baritato del tratto gastrointestinale sono indicati in molti pazienti con lesioni mediastiniche posteriori, dal momento che ernie, diverticoli e acalasia vengono facilmente individuati con questa metodica. La scintigrafia con iodio 131 consente, con una buona attendibilità, di formulare la diagnosi di gozzo intratoracico.

Nei pazienti con masse delle logge mediastiniche anteriore e media è possibile giungere a una diagnosi precisa ricorrendo alla mediastinoscopia o alla mediastinotomia anteriore. Una diagnosi può essere stabilita senza toracotomia con la biopsia mediante aspirazione con ago sottile per via percutanea o biopsia ecoguidata endoscopica transesofagea o endobronchiale

di una massa mediastinica nella maggior parte dei casi. Le vie alternative per stabilire una diagnosi sono la toracoscopia videoassistita, la mediastinoscopia o la mediastinotomia. In molti casi, inoltre, può essere impiegata con successo la toracoscopia video-assistita che consente non solo di diagnosticare, ma anche di asportare, la lesione.

MEDIASTINITE ACUTA

La maggior parte dei casi di mediastinite acuta è dovuta a perforazione dell'esofago o si verifica dopo sternotomia mediana in corso di interventi di cardiochirurgia. I pazienti in cui si è verificata una rottura esofagea presentano un quadro clinico acuto con dolore toracico e dispnea dovuti all'infezione mediastinica. La rottura esofagea può avvenire spontaneamente o come complicanza di un'esofagoscopia o dell'inserimento di una sonda di Blakemore. La terapia più appropriata consiste nell'esplorazione chirurgica del mediastino con riparazione della lesione esofagea e drenaggio della cavità pleurica e del mediastino.

L'incidenza di mediastinite in seguito a sternotomia mediana è dello 0,4-5%. I pazienti presentano, per lo più, una perdita di secrezioni dall'incisione chirurgica. Altre modalità di esordio comprendono uno stato setticemico o l'ingrandimento del mediastino. La diagnosi viene solitamente posta mediante l'agoaspirazione mediastinica. La terapia consiste nel drenaggio, nell'esecuzione di un'accurata toilette chirurgica e nell'antibioticoterapia per via parenterale, ma la mortalità supera il 20%.

MEDIASTINITE CRONICA

La flogosi cronica del mediastino può esitare in una mediastinite granulomatosa (infiammazione granulomatosa dei linfonodi mediastinici) o in una fibrosi mediastinica. La maggior parte dei casi di mediastinite cronica è dovuta a tubercolosi o istoplasmosi; altre possibili cause sono la sarcoidosi, la silicosi e varie infezioni micotiche. I pazienti con mediastinite granulomatosa sono solitamente asintomatici, mentre quelli affetti da mediastinite fibrosante presentano generalmente segni di compressione di strutture mediastiniche, come la sindrome della vena cava superiore, ostruzione delle grandi vie aeree, paralisi del nervo frenico o del laringeo ricorrente, oppure ostruzione dell'arteria polmonare o delle vene polmonari prossimali. Nella maggior parte dei casi è necessaria l'esplorazione chirurgica del mediastino per distinguere una mediastinite benigna da processi maligni. Diversamente da quanto si osserva nella tubercolosi mediastinica, per la quale l'istituzione della terapia antitubercolare è di indubbia utilità, nessuna terapia medica o chirurgica si è dimostrata efficace nel trattamento della fibrosi mediastinica.

PNEUMOMEDIASTINO

In questa condizione vi è presenza di aria nel tessuto interstiziale mediastinico. Le tre cause principali sono: 1) rottura alveolare con ingresso di aria nel mediastino; 2) perforazione o rottura dell'esofago, della trachea o dei bronchi principali; 3) ingresso di aria nel mediastino a partire dal collo o dall'addome. Nei casi tipici il paziente avverte un intenso dolore retrosternale con o senza irradiazione al collo e alle braccia. All'esame obiettivo solitamente si rilevano la presenza di enfisema sottocutaneo a livello all'incisura sternale e il *segno di Hamman*, che consiste in un rumore crepitante, sincrono con il battito cardiaco, che si ascolta meglio quando il paziente viene posto in decubito laterale sinistro. La diagnosi viene confermata dalla radiografia del torace. Di solito non è necessario alcun trattamento, ma l'aria mediastinica viene riassorbita più rapidamente se al paziente viene fatta respirare una miscela gassosa ricca di ossigeno. L'agoaspirazione può evidenziare l'eventuale presenza di compressione a carico delle strutture mediastiniche.

BIBLIOGRAFIA

LIGHT RW: *Pleural Diseases*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006

———: Pleural effusion. N Engl J Med 346:1971, 2002

PORCEL JM: The use of probrain natriuretic peptide in pleural fluid for the diagnosis of pleural effusions resulting from heart failure. Curr Opin Pulm Med 11:329, 2005

RAHMAN NM et al: Investigating suspected malignant pleural effusion. BMJ 334:206, 2007

TREMBLAY A et al: Single-center experience with 250 tunnelled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. Chest 129:362, 2006

VILMANN P et al: Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration biopsy: A combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. Endoscopy 37:833, 2005

258 Disturbi della ventilazione

Eliot A. Phillipson

IPOVENTILAZIONE

DEFINIZIONE ED EZIOLOGIA

L'ipoventilazione alveolare esiste per definizione quando la P_{CO_2} arteriosa (Pa_{CO_2}) aumenta al di sopra del valore normale di 37-43 mmHg, ma nelle sindromi ventilatorie clinicamente importanti la Pa_{CO_2} è generalmente nel range di 50-80 mmHg. I disordini di ipoventilazione possono essere acuti o cronici. Questo capitolo tratta le sindromi di ipoventilazione cronica. **I disturbi acuti, che costituiscono emergenze in grado di mettere a repentaglio la vita, sono discussi nel capitolo 262.**

L'ipoventilazione cronica può essere la conseguenza di numerose malattie (**Tab. 258-1**), sebbene in tutti i casi il meccanismo implicato includa un difetto nel sistema di controllo metabolico respiratorio, nel sistema respiratorio neuromuscolare o nell'apparato di ventilazione. I disturbi associati a un impulso respiratorio alterato, i difetti del sistema respiratorio neuromuscolare, alcuni disturbi che coinvolgono la gabbia toracica (per es., l'obesità) e l'ostruzione delle vie aree superiori generano un aumento di Pa_{CO_2}, nonostante i polmoni siano normali, in seguito a una riduzione del volume ventilatorio/minuto complessivo e quindi della ventilazione alveolare. Al contrario, la maggior parte delle affezioni della parete toracica e i disturbi delle vie respiratorie inferiori e dei polmoni possono causare un aumento della Pa_{CO_2} a prescindere dalla presenza di un volume ventilatorio/minuto normale o persino aumentato, a causa del grave squilibrio tra ventilazione e perfusione che genera un'ipoventilazione alveolare netta.

Numerose sindromi da ipoventilazione sono dovute a disturbi combinati di due elementi del sistema respiratorio. Per esempio, i pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva possono presentare ipoventilazione non solo a causa di meccanismi ventilatori alterati, ma anche in se-

TABELLA 258-1 SINDROMI DA IPOVENTILAZIONE CRONICA

Meccanismo	Sede del difetto	Patologia
Impulso respiratorio alterato	Chemocettori periferici e centrali	Disfunzione e trauma del corpo carotideo Ipossia prolungata Alcalosi metabolica
	Neuroni respiratori del tronco encefalico	Poliomielite bulbare, encefalite Infarto del tronco encefalico, emorragia, trauma Demielinizzazione del tronco encefalico, degenerazione Somministrazione cronica di farmaci Ipotiroidismo Sindrome da ipoventilazione alveolare primitiva
Sistema respiratorio neuromuscolare difettoso	Midollo spinale e nervi periferici	Grave trauma cerebrale Poliomielite Malattia del motoneurone Neuropatia periferica
	Muscoli respiratori	Miastenia gravis Distrofia muscolare Miopatia cronica
Apparato ventilatorio alterato	Gabbia toracica	Cifoscoliosi Fibrotorace Toracoplastica Spondilite anchilosante Ipoventilazione da obesità
	Vie aeree e polmonari	Stenosi laringea e tracheale Apnea ostruttiva durante il sonno Fibrosi cistica Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Fonte: EA Phillipson, AS Slutsky in JF Murray, JA Nadel (eds), *Textbook of Respiratory Medicine*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 2000; riproduzione autorizzata.

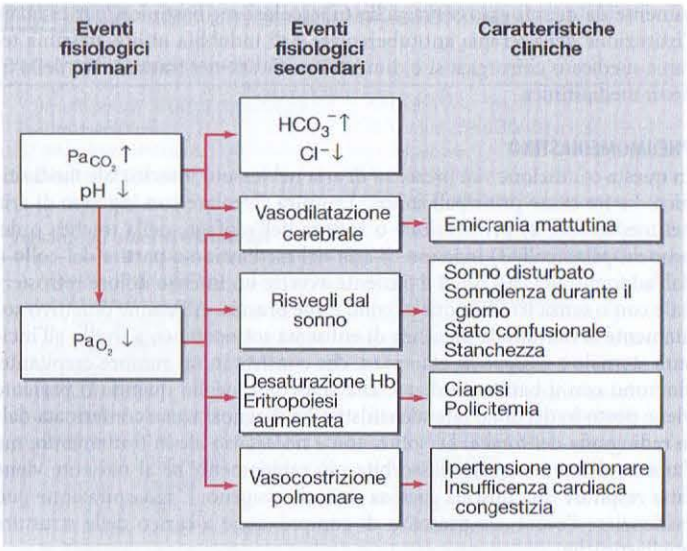


FIGURA 258-1 Caratteristiche fisiologiche e cliniche dell'ipoventilazione alveolare. Hb, emoglobina. Pa_{CO_2}, P_{CO_2} arteriosa; Pa_{O_2}, P_{O_2} arteriosa. [*Da:* EA Phillipson, AS Slutsky, in JF Murray, JA Nadel (eds), *Textbook of Respiratory Medicine*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 2000.]

guito a un ridotto stimolo respiratorio centrale che può essere dovuto a un'alcalosi metabolica coesistente o presentarsi quale conseguenza dell'alcalosi metabolica (correlata a terapia diuretica e steroidea).

CARATTERISTICHE FISIOLOGICHE E CLINICHE

A prescindere dalla causa, il tratto distintivo di tutte le sindromi da ipoventilazione alveolare è costituito da un aumento della P_{CO_2} alveolare ($P_{A_{CO_2}}$) e quindi della Pa_{CO_2} (Fig. 258-1). L'acidosi respiratoria risultante conduce, in ultima analisi, a un aumento compensatorio della concentrazione di HCO_3 plasmatico e a una diminuzione della concentrazione di Cl^-. L'aumento della $P_{A_{CO_2}}$ produce obbligatoriamente una diminuzione della $P_{A_{O_2}}$ che risulta nell'ipossiemia. Se grave, l'ipossiemia si manifesta clinicamente sotto forma di cianosi e può stimolare l'eritropoiesi e indurre una policitemia secondaria. Inoltre, la combinazione dell'ipossiemia cronica e dell'ipercapnia può indurre vasocostrizione polmonare e portare infine all'ipertensione polmonare, all'ipertrofia del ventricolo destro e all'insufficienza cardiaca congestizia. I disturbi dei gas del sangue arterioso appaiono particolarmente marcati durante il sonno a causa dell'ulteriore riduzione dello stimolo respiratorio. La conseguente maggiore ipercapnia notturna può causare una vasodilatazione cerebrale e portare a emicrania mattutina; anche la qualità del sonno può essere gravemente danneggiata, con conseguente stanchezza al mattino, associata a sonnolenza durante il giorno, confusione mentale e deficit intellettivo. Altre caratteristiche cliniche associate alle sindromi da ipoventilazione sono da ricondurre alla specifica malattia di base (Tab. 258-1).

DIAGNOSI

L'analisi del paziente affetto da ipoventilazione cronica comprende numerosi esami di laboratorio che generalmente consentono di localizzare il disturbo individuandolo nel sistema di controllo respiratorio metabolico, nel sistema neuromuscolare o nell'apparato ventilatorio (Fig. 258-2). I difetti nel sistema di controllo influenzano le risposte agli stimoli chimici (comprese le risposte ventilatorie) e alla pressione di occlusione, così come le risposte elettromiografiche (EMG) diaframmatiche. Generalmente, durante il sonno l'ipoventilazione è più pronunciata e l'apnea centrale e l'ipopnea sono frequenti. Tuttavia, poiché il sistema di controllo respiratorio comportamentale (anatomicamente distinto dal sistema di controllo metabolico), il sistema neuromuscolare e l'apparato ventilatorio sono intatti, questi pazienti possono normalmente iniziare un'iperventilazione volontaria, generare pressioni muscolari inspiratorie ed espiratorie normali (rispettivamente PI_{max} e PE_{max}) per contrastare un'occlusione delle vie aeree, generare volumi e flussi polmonari normali a una spirometria di routine, avere resistenza e distensibilità polmonari nella norma e presentare una normale differenza tra P_{O_2} alveolare e arteriosa [P_{O_2}(A–a)] normale.

I pazienti che presentano difetti nel sistema respiratorio neuromuscolare mostrano risposte alterate agli stimoli chimici; inoltre, non riescono a generare un'iperventilazione volontaria o una pressione muscolare respiratoria statica normale, né volumi o flussi polmonari normali. Tuttavia, per lo meno nelle prime fasi della malattia, la resistenza e la distensibilità del sistema respiratorio e la differenza di ossigeno alveolare arterioso sono normali.

Contrariamente ai pazienti affetti da disturbi del sistema di controllo respiratorio o di quello neuromuscolare, i pazienti con disturbi alla gabbia toracica, ai polmoni e alle vie aeree generalmente presentano anomalie della resistenza e della distensibilità del sistema respiratorio e un'ampia P_{O_2}(A–a). A causa del meccanismo di respirazione alterato, gli esami spirometrici di routine forniscono risultati anomali e lo stesso accade per la risposta ventilatoria agli stimoli chimici. Tuttavia, dato che il sistema neuromuscolare è intatto, gli esami che non sono influenzati dalla resistenza e dalla distensibilità generalmente sono normali, compresi gli esami sulla forza muscolare respiratoria e quelli sul controllo respiratorio che non includono le vie aeree.

T IPOVENTILAZIONE

Il trattamento dell'ipoventilazione cronica deve essere impostato individualmente in base al disturbo particolare del paziente, alle circostanze e alle neces-

Sede del difetto	Risposta CO_2, ipossia: Ventil.	P.1	EMGdi	Studi del sonno	Iperventilazione volontaria	PI_{max} PE_{max}	Flusso e volume	Resistenza, compliance	P_{O_2} (A-a)
Sistema di controllo metabolico (chemocettori, neuroni del tronco cerebrale)	↓	↓	↓	↑ Ipoventilazione, apnea centrale	N	N	N	N	N
Sistema respiratorio neuromuscolare (motoneuroni del tronco cerebrale, midollo spinale, nervi e muscoli dell'apparato respiratorio)	↓	↓	↓	↑ Ipoventilazione, apnea centrale	↓	↓	↓	N	N
Apparato ventilatorio (parete toracica, polmoni, vie aeree)	↓	N	N	Variabile	↓	N	Alterati	Alterate	↑

FIGURA 258-2 Schema dei risultati di analisi di laboratorio in caso di sindromi di ipoventilazione alveolare basati sulla sede del difetto. P.1, pressione orale generata dopo 0,1 secondi di inspirazione con una via aerea occlusa; EMGdi, elettromiogramma diaframmatico; N, normale; PI_{max}, PE_{max}, pressione inspiratoria o espiratoria massima che può essere generata in presenza di occlusione di una via aerea; P_{O_2} (A–a), differenza della P_{O_2} alveolare-arteriosa. Difetti nel sistema di controllo metabolico danneggiano lo stimolo respiratorio centrale in risposta agli stimoli chimici (CO_2 o ipossia); quindi le risposte di EMGdi, P.1 e volume ventilatorio/minuto sono ridotte e l'ipoventilazione durante il sonno peggiora. Al contrario, gli esami sul controllo respiratorio volontario, sulla forza muscolare, sui meccanismi polmonari e sullo scambio gassoso [P_{O_2} (A–a)] sono normali. I difetti nel sistema respiratorio neuromuscolare danneggiano la forza muscolare, quindi tutti gli esami dipendenti dall'attività muscolare (volontaria o in risposta agli stimoli metabolici) sono anormali, ma la resistenza e la distensibilità polmonare e lo scambio gassoso sono normali. I difetti dell'apparato ventilatorio generalmente danneggiano lo scambio gassoso. Dal momento che vengono alterate anche la resistenza e la distensibilità polmonare, tutti gli esami dipendenti dalla ventilazione (volontaria o dipendente da stimoli chimici) sono alterati; al contrario, gli esami sull'attività o la forza muscolare, che non coinvolgono il flusso di aria (cioè P.1, EMGdi, PI_{max}, PE_{max}), sono normali. (*Da:* Phillipson e Duffin.)

sità e dovrebbe comprendere misure volte a contrastare la malattia sottostante. Una contemporanea alcalosi metabolica dovrebbe essere corretta, compresi i livelli di HCO_3^- troppo alti per il grado di ipercapnia cronica. La somministrazione di ossigeno è utile per attenuare l'ipossiemia, la policitemia e l'ipertensione polmonare, ma può aggravare la ritenzione di CO_2 e i sintomi neurologici associati. Per questa ragione, una somministrazione di ossigeno deve essere prescritta con grande cautela e i risultati devono essere monitorati attentamente. Gli agenti farmacologici che stimolano la respirazione come il progesterone e le metilxantine sono d'aiuto in alcuni pazienti, ma i risultati sono in genere deludenti.

La maggior parte dei pazienti con ipoventilazione cronica associata a riduzione dello stimolo respiratorio o a malattia neuromuscolare necessita, per un trattamento efficace, della ventilazione meccanica assistita. Quando l'ipoventilazione è grave, può essere richiesto un trattamento continuo nelle 24 ore, sebbene in molti pazienti la sola assistenza ventilatoria durante il sonno produca importanti miglioramenti clinici ed emogasanalitici diurni. Per i pazienti affetti da un impulso respiratorio ridotto ma con motoneuroni respiratori inferiori, nervo frenico e muscoli respiratori intatti, una regolazione diaframmatica per mezzo dell'impianto di un elettrodo frenico può dimostrarsi molto efficace. Tuttavia, la regolazione elettrofrenica è controindicata per i pazienti che presentano difetti ai nervi e ai muscoli respiratori. Tali pazienti, generalmente, possono essere curati con successo per mezzo o di una ventilazione a pressione negativa intermittente all'interno di una corazza o di una ventilazione a pressione positiva intermittente tramite tracheostomia o maschera nasale. La ventilazione a pressione positiva tramite maschera nasale costituisce il metodo migliore per i pazienti che necessitano di assistenza ventilatoria unicamente durante il sonno, dato che elimina la necessità di una tracheostomia ed evita il problema di un'occlusione delle vie aeree superiori che potrebbe insorgere con un ventilatore a pressione negativa. Anche l'ipoventilazione collegata a disturbi restrittivi della parete toracica (Tab. 258-1) può essere trattata con successo per mezzo della ventilazione notturna intermittente a pressione positiva tramite maschera nasale o tracheostomia.

SINDROMI DA IPOVENTILAZIONE

IPOVENTILAZIONE ALVEOLARE PRIMITIVA

L'ipoventilazione alveolare primitiva costituisce un disturbo che trae origine da una causa ignota, caratterizzato da ipercapnia e ipossiemia cronica in assenza di una malattia neuromuscolare identificabile o di un danno ventilatorio meccanico. Si pensa che il disturbo derivi da un difetto nel sistema di controllo respiratorio metabolico, ma su questi pazienti sono stati condotti solo pochi studi neuropatologici. Studi su animali indicano che i fattori genetici rivestono un ruolo importante nella patogenesi dell'ipoventilazione e, nell'uomo, sono stati descritti casi familiari. L'ipoventilazione alveolare primitiva isolata è relativamente rara e, sebbene si presenti in tutte le fasce di età, la maggior parte dei casi riportati riguarda individui maschi con età compresa tra i 20 e i 50 anni. Il disturbo tipicamente si sviluppa in maniera insidiosa e spesso viene notato quando a una somministrazione standard di sedativi o anestetici fa seguito una grave depressione respiratoria. Con l'aumentare del livello di ipoventilazione, il paziente sviluppa letargia, affaticamento, sonnolenza durante il giorno, sonno disturbato ed emicranie mattutine; sono possibili anche cianosi, policitemia, ipertensione polmonare e insufficienza cardiaca congestizia (Fig. 258-1). Nonostante la presenza di forti alterazioni nell'equilibrio gassoso arterioso, la dispnea è rara, probabilmente a causa di un danno della chemoricezione e dell'impulso ventilatorio. Se non curata, l'ipoventilazione alveolare primitiva generalmente progredisce per un periodo che si estende da alcuni mesi ad alcuni anni e infine porta alla morte.

Il rilievo diagnostico chiave nell'ipoventilazione alveolare primitiva è un'acidosi respiratoria cronica in assenza di debolezza muscolare respiratoria o di danneggiamento dei meccanismi ventilatori (Fig. 258-2). Dal momento che i pazienti possono iniziare un'iperventilazione volontaria e ridurre la Pa_{CO_2} a livelli normali o addirittura tipici dell'ipocapnia, l'ipercapnia può risultare difficilmente dimostrabile in un singolo campione di sangue arterioso, anche se la presenza di elevati livelli plasmatici di HCO_3^- dovrebbe attirare l'attenzione sul problema cronico di base. Benché la meccanica ventilatoria e la forza muscolare respiratoria appaiano normali, le risposte ventilatorie agli stimoli chimici sono ridotte o assenti (Fig. 258-2) e il tempo di apnea può risultare notevolmente prolungato senza che compaia una sensazione di dispnea.

I pazienti affetti da questa patologia mantengono da svegli una respirazione ritmica, sebbene il livello della ventilazione sia inferiore al normale. Durante il sonno, tuttavia, quando la respirazione dipende in maniera critica dal sistema di controllo metabolico, si verifica tipicamente un ulteriore deterioramento della ventilazione con episodi frequenti di ipopnea o apnea di origine centrale.

L'ipoventilazione alveolare primitiva deve essere distinta dalle altre sindromi da ipoventilazione centrale derivanti da malattie neurologiche dei chemocettori o del tronco cerebrale (Tab. 258-1). Questa distinzione richiede un esame neurologico attento alla ricerca di possibili disturbi del sistema autonomo o del tronco cerebrale. Disturbi respiratori neuromuscolari non riconosciuti, particolarmente quelli in grado di generare debolezza diaframmatica, vengono spesso diagnosticati erroneamente come ipoventilazione alveolare primitiva. Tuttavia, è possibile sospettare la presenza di simili disturbi su base clinica (vedi oltre) e questi possono essere confermati rilevando un'iperventilazione volontaria ridotta, unitamente alla diminuzione di PI_{max} e PE_{max}.

I pazienti affetti da ipoventilazione alveolare primitiva dovrebbero essere allertati di non utilizzare sedativi che potrebbero indurre un'insufficienza respiratoria acuta.

Alcuni pazienti affetti da ipoventilazione alveolare primitiva rispondono positivamente ai farmaci stimolanti la respirazione e all'ossigeno. Tuttavia, la maggioranza alla fine richiede un'assistenza ventilatoria. Sono stati ottenuti miglioramenti eccellenti a lungo termine con la regolazione diaframmatica effettuata tramite stimolazione elettrofrenica e con la ventilazione meccanica a pressione positiva o negativa. La somministrazione di un simile trattamento unicamente durante il sonno si è dimostrata sufficiente nella maggioranza dei casi.

DISTURBI NEUROMUSCOLARI RESPIRATORI

Numerosi disturbi del midollo spinale, dei nervi periferici respiratori e dei muscoli respiratori portano a una sindrome da ipoventilazione cronica (Tab. 258-1). L'ipoventilazione generalmente si sviluppa gradualmente nel corso di un periodo di tempo che si estende da alcuni mesi fino ad alcuni anni e spesso viene notata per la prima volta quando un aumento relativamente insignificante del carico ventilatorio meccanico (per es., una lieve ostruzione delle vie aeree) produce una grave insufficienza respiratoria. In alcuni di questi disturbi (per es., la malattia del motoneurone, la miastenia gravis e la distrofia muscolare) il coinvolgimento dei nervi o dei muscoli respiratori generalmente costituisce una caratteristica tardiva di una malattia più diffusa. In altri disturbi respiratori questo coinvolgimento può costituire una caratteristica precoce o persino isolata, per cui spesso non viene sospettata la presenza di un problema sottostante. In questa categoria rientrano la sindrome post-polio (una forma di insufficienza respiratoria cronica che si sviluppa dai 20 ai 30 anni dopo guarigione dalla poliomielite), la miopatia associata al deficit di maltasi acida dell'adulto e la paralisi diaframmatica idiopatica.

Normalmente i disturbi respiratori neuromuscolari non causano un'ipoventilazione cronica a meno che non vi sia una debolezza significativa del diaframma. I tratti distintivi della debolezza diaframmatica bilaterale includono l'ortopnea, il movimento paradosso dell'addome in posizione supina e il movimento paradosso diaframmatico sotto fluoroscopia. Tuttavia, l'assenza di queste caratteristiche non esclude la debolezza diaframmatica. Importanti caratteristiche di laboratorio sono una caduta nella capacità vitale forzata in posizione supina rispetto alla postura eretta, un rapido deterioramento della ventilazione durante manovre di ventilazione volontaria massima, una ridotta PI_{max} e PE_{max} (Fig. 258-2). Indagini più sofisticate evidenziano: pressioni transdiaframmatiche ridotte o assenti, calcolate in base a una misurazione simultanea delle pressioni gastrica ed esofagea; risposte EMG diaframmatiche ridotte (registrate tramite un elettrodo esofageo) alla stimolazione percutanea del nervo frenico; marcata ipopnea e desaturazione dell'ossigeno arterioso durante la fase REM del sonno, caratterizzata da un rapido movimento degli occhi, mentre normalmente è presente un'inibizione fisiologica di tutti i muscoli respiratori non diaframmatici e la respirazione diventa strettamente dipendente dall'attività diaframmatica.

Il trattamento dell'ipoventilazione alveolare cronica dovuta a malattia respiratoria neuromuscolare implica la terapia del disturbo di base, qualora ciò sia possibile, e un'assistenza ventilatoria meccanica, come è stato descritto per la sindrome da ipoventilazione alveolare primaria. Tuttavia, la regolazione elettrofrenica del ritmo diaframmatico è controindicata in queste malattie, a meno che non siano presenti lesioni del midollo spinale cervicale alto con motoneuroni frenici e nervi intatti.

SINDROME DI IPOVENTILAZIONE DA OBESITÀ

L'obesità marcata costituisce un carico meccanico per il sistema respiratorio, dato che il peso sulla cassa toracica e sull'addome contribuisce a ridurre l'elasticità della parete toracica. Di conseguenza, la capacità funzionale residua (cioè il volume polmonare a fine espirazione) è ridotta, in particolare quando il soggetto si trova in posizione sdraiata. Una conseguenza importante di una respirazione a un basso volume polmonare è che alcune vie aeree, in particolare quelle che si trovano alla base dei polmoni, possono essere chiuse durante parte o persino in tutta la fase di ogni atto respiratorio, con conseguente ipoventilazione delle basi polmonari associata ad aumento della $P_{O_2}(A-a)$. Ciò nonostante, nella maggior parte dei soggetti obesi l'impulso respiratorio centrale aumenta in maniera sufficiente a conser-

vare una Pa_{CO_2} normale. Tuttavia, una piccola percentuale dei soggetti obesi sviluppa ipercapnia cronica, ipossiemia e in alcuni casi policitemia, ipertensione polmonare e insufficienza cardiaca destra. Alcuni studi hanno dimostrato che topi geneticamente obesi che presentano un deficit di leptina vanno incontro a ipoventilazione cronica che regredisce in seguito all'infusione di leptina. Nell'uomo con sindrome di ipoventilazione da obesità, i livelli sierici di leptina sono elevati, suggerendo che la resistenza alla leptina possa rivestire un ruolo nella patogenesi di tale patologia.

In molti di questi pazienti l'apnea ostruttiva durante il sonno (Cap. 259) costituisce un tratto significativo e, anche in coloro che non presentano questa sindrome, l'ipoventilazione indotta dal sonno costituisce un elemento importante del disturbo e contribuisce alla sua progressione. Nella maggior parte dei pazienti si rileva una riduzione dell'impulso respiratorio centrale, che può essere intrinseca o acquisita; inoltre, molti presentano un'ostruzione delle vie aeree da lieve a moderata, generalmente correlata al fumo. Sulla base di queste considerazioni, molte misure terapeutiche possono essere utili: perdita di peso, abbandono del fumo, eliminazione dell'apnea ostruttiva durante il sonno, stimolazione dell'impulso respiratorio con farmaci come il progesterone.

IPERVENTILAZIONE E SINDROMI CORRELATE

DEFINIZIONE ED EZIOLOGIA

L'iperventilazione alveolare esiste quando la Pa_{CO_2} diminuisce al di sotto del valore normale di 37-43 mmHg. L'iperventilazione non è sinonimo di iperpnea, che si riferisce a un aumento del volume minuto di ventilazione senza riferimenti alla Pa_{CO_2}. Sebbene l'iperventilazione sia frequentemente associata alla dispnea, questi pazienti non lamentano necessariamente respiro affannoso; analogamente, i pazienti che presentano dispnea non devono necessariamente presentare anche iperventilazione.

Numerose entità patologiche sono associate alla sindrome da iperventilazione alveolare (Tab. 258-2), ma in tutte il meccanismo che ne è alla base implica un incremento dell'impulso (*drive*) respiratorio, mediato dai sistemi di controllo della respirazione sia di ordine comportamentale che metabolico (Fig. 258-3). Quindi, l'ipossiemia aumenta la ventilazione stimolando i chemocettori periferici, mentre numerosi disturbi polmonari e l'insufficienza cardiaca congestizia incrementano la ventilazione stimolando i recettori vagali afferenti nei polmoni e nelle vie aeree. Una gittata cardiaca ridotta e l'ipotensione stimolano i chemocettori periferici e inibiscono i barocettori, che a loro volta aumentano la ventilazione. L'acidosi metabolica, un potente stimolo respiratorio, eccita sia i chemocettori periferici sia quelli centrali e accresce la sensibilità dei chemocettori periferici all'ipossiemia coesistente. Anche l'insufficienza epatica può generare iperventilazione, presumibilmente quale conseguenza di stimoli metabolici che agiscono sui chemocettori periferici e centrali.

Si pensa che numerosi disturbi neurologici stimolino la ventilazione per mezzo del sistema di controllo respiratorio comportamentale. In questa categoria rientrano l'ipoventilazione psichica o da ansia e l'insufficienza cerebrovascolare grave, che possono interferire con l'influenza inibitoria normalmente esercitata dalle strutture corticali sui neuroni respiratori del tronco encefalico. Talvolta i disturbi del mesencefalo e dell'ipotalamo inducono iperventilazione ed è pensabile che anche la febbre e la sepsi possano causare iperventilazione per mezzo di effetti su queste strutture. L'iperventilazione è prodotta, inoltre, da numerosi farmaci che stimolano i chemocettori centrali o periferici o che esercitano un'azione diretta sui neuroni respiratori del tronco cerebrale. L'iperventilazione cronica costituisce una caratteristica normale della gravidanza e trae origine dagli effetti del progesterone e degli altri ormoni che agiscono sui neuroni respiratori.

TABELLA 258-2 SINDROMI DI IPERVENTILAZIONE

1. Ipossiemia
   a. Elevate altitudini
   b. Malattia polmonare
   c. Shunt cardiaci
2. Disordini polmonari
   a. Polmonite
   b. Polmonite interstiziale, fibrosi, edema
   c. Emboli polmonari, malattia vascolare
   d. Asma bronchiale
   e. Pneumotorace
   f. Disordini della parete toracica
3. Disordini cardiovascolari
   a. Insufficienza cardiaca congestizia
   b. Ipotensione
4. Disordini metabolici
   a. Acidosi (diabetica, renale, lattica)
   b. Insufficienza epatica
5. Disordini neurologici e psicogeni
   a. Iperventilazione psicogeni o ansiosa
   b. Infezioni del sistema nervoso centrale, tumori
6. Indotte da farmaci
   a. Salicilati
   b. Derivati delle metilxantine
   c. Agonisti β-adrenergici
   d. Progesterone
7. Miscellanee
   a. Febbre, sepsi
   b. Dolore
   c. Gravidanza

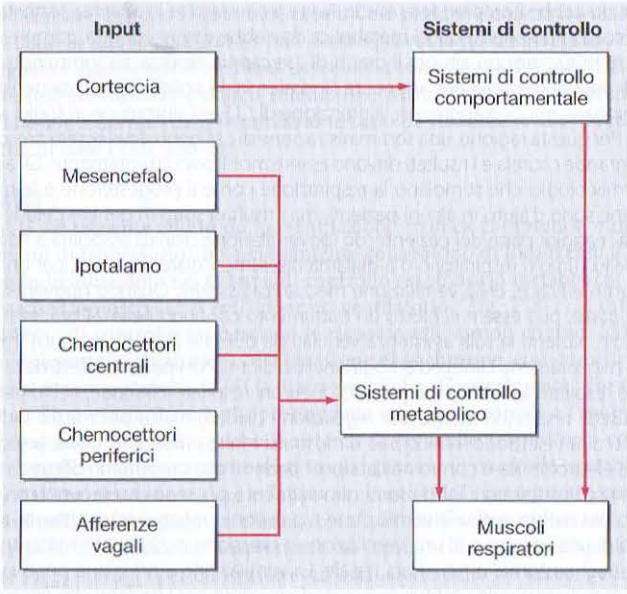


FIGURA 258-3 Diagramma schematico dei meccanismi coinvolti nella iperventilazione alveolare. [*Da:* EA Phillipson, AS Slutsky, in JF Murray, JA Nadel (eds), *Textbook of Respiratory Medicine*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 2000.]

CARATTERISTICHE FISIOLOGICHE E CLINICHE

Dal momento che l'iperventilazione è associata ad aumento dell'impulso respiratorio, dello sforzo muscolare e del volume ventilatorio minuto, il sintomo più frequentemente associato all'iperventilazione è la dispnea. Tuttavia, esiste una considerevole discrepanza tra il grado di iperventilazione valutato in base alla Pa_{CO_2} e il grado di dispnea associata. Da un punto di vista fisiologico, l'iperventilazione rappresenta un vantaggio per il paziente ipossiemico, dal momento che l'ipocapnia alveolare è associata a un incremento della P_{O_2} alveolare e arteriosa. Tuttavia, l'iperventilazione può anche determinare effetti dannosi. In particolare, l'alcalemia associata all'ipercapnia può causare sintomi neurologici quali vertigini soggettive, alterazioni visive, sincope e convulsioni (secondarie alla vasocostrizione cerebrale), parestesie, spasmi carpopedalici e tetanie (secondari a riduzione del calcio sierico libero) e debolezza muscolare (secondaria all'ipofosfatemia) può inoltre associarsi ad attacchi di panico e l'alcalosi grave può indurre aritmie cardiache ed evidenza di ischemia miocardica. I pazienti con alcalosi respiratoria primitiva sono maggiormente predisposti all'insorgenza di respirazione periodica e di apnea durante il sonno di tipo centrale (Cap. 259).

DIAGNOSI

Nella maggior parte dei pazienti con sindrome da iperventilazione la causa è chiaramente identificabile sulla base dell'anamnesi, dell'esame obiettivo e della conoscenza dei disturbi coesistenti (Tab. 258-2). Nei pazienti in cui la causa non è clinicamente evidente, la ricerca deve iniziare con l'analisi del livello gassoso del sangue arterioso, in modo da stabilire la presenza di iperventilazione alveolare (Pa_{CO_2} ridotta) e la sua gravità. Di uguale importanza è la determinazione del pH arterioso, che generalmente consente di classificare il disturbo quale alcalosi respiratoria primitiva (pH elevato) o acidosi metabolica elevata (pH ridotto). Sono inoltre importanti la Pa_{O_2} e il calcolo della P_{O_2} (A–a), poiché un'ampia differenza di ossigeno alveolare-arterioso suggerisce una malattia polmonare come causa sottostante. Il rilevamento di un livello ridotto di HCO_3^- nel plasma stabilisce la natura cronica del disturbo e indica una causa organica. Le misurazioni della ventilazione e della P_{CO_2} arteriosa o percutanea durante il sonno sono molto utili in caso di sospetta iperventilazione psichica, dal momento che questi pazienti non presentano iperventilazione durante il sonno.

Le malattie che più frequentemente danno luogo a iperventilazione inspiegata sono quelle vascolari polmonari (in particolare la tromboembolia cronica o ricorrente) e l'iperventilazione psichica o da ansia. L'iperventilazione dovuta a malattia vascolare polmonare è associata a dispnea da sforzo, a una differenza di P_{O_2}(A–a) elevata e alla conservazione dell'iperventilazione durante l'esercizio. Al contrario, i pazienti con iperventilazione psichica tipicamente accusano dispnea a riposo e non durante un esercizio leggero, unitamente al bisogno di sospirare frequentemente. Questi pa-

zienti, inoltre, tendono maggiormente ad accusare vertigini, sudorazione, palpitazioni e parestesie. Durante un esercizio leggero o moderato l'iperventilazione tende a scomparire e la $P_{O_2}(A-a)$ è normale, mentre la frequenza e la gittata cardiaca possono risultare aumentate in relazione al tasso metabolico.

T IPERVENTILAZIONE

L'iperventilazione alveolare lieve generalmente comporta conseguenze cliniche minori e quindi viene trattata per mezzo di una terapia mirata alla cura della causa di base. Nei rari casi in cui si ritiene che l'alcalemia induca in modo significativo vasocostrizione cerebrale, parestesie, tetania o disturbi cardiaci, l'inalazione acuta di basse concentrazioni di CO_2 può dimostrarsi di grande utilità. Per i pazienti con iperventilazione psichica invalidante, una spiegazione e rassicurazioni circa la natura dei sintomi possono essere sufficienti. Altri individui traggono beneficio dai β-bloccanti o da un programma di esercizi. Può essere indicata anche una cura specifica per l'ansia.

259 Apnea del sonno

Neil J. Douglas

APNEA OSTRUTTIVA DEL SONNO

La sindrome da apnea/ipopnea ostruttiva del sonno (*obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome*, OSAHS) è una delle più importanti condizioni mediche identificate negli ultimi cinquant'anni. È una delle cause principali di morbilità, una causa significativa di mortalità nel mondo e la più comune causa di sonnolenza diurna. L'apnea centrale del sonno è un problema clinico meno comune. **Altri disordini del sonno sono discussi nel capitolo 28.**

DEFINIZIONE

L'OSAHS può essere definita dalla coesistenza di un'eccessiva sonnolenza diurna inspiegata con almeno cinque eventi di ostruzione (apnea o ipopnea) per ora di sonno (Tab. 259-1). Tale soglia di eventi va ridefinita negli anziani. Le *apnee* sono definite negli adulti come pause del respiro che durano ≥10 secondi e le ipopnee come eventi ≥10 secondi dove il respiro è conservato ma la ventilazione è ridotta di almeno il 50% rispetto alla base durante il sonno. Come sindrome, l'OSAHS è l'associazione di un quadro clinico con specifiche anormalie al test; i soggetti asintomatici con respiro anormale durante il sonno non dovrebbero essere classificati come aventi OSAHS.

MECCANISMO DELL'OSTRUZIONE

Le apnee e le ipopnee sono causate dal collasso della via aerea in ispirazione durante il sonno. Ciò avviene perché i muscoli dilatatori delle vie aeree superiori – come tutti i muscoli striati – normalmente si rilassano durante il sonno. Nei pazienti con OSAHS, i muscoli dilatatori non riescono più a opporsi con successo alla pressione negativa all'interno delle vie aeree durante l'inspirazione. Il difetto primario non è a carico dei muscoli delle vie aeree superiori, che funzionano normalmente nei pazienti con OSAHS quando svegli. Questi pazienti hanno vie aeree superiori già ristrette durante la veglia, ma quando sono svegli i loro muscoli dilatatori delle vie aeree hanno un'attività maggiore del normale, che assicura la pervietà delle vie aeree. Tuttavia, quando dormono, il tono muscolare decresce e le vie aeree si restringono; il russamento può cominciare prima che le vie aeree si occludano e si manifesti l'apnea. Le apnee e le ipopnee terminano quando il soggetto si sveglia brevemente. Questo risveglio è talvolta così sfumato da non essere osservato all'elettroencefalogramma, ma può essere scoperto da un'accelerazione del battito cardiaco, da un aumento della pressione arteriosa, o da un aumento del tono simpatico. I risvegli risultano in risposta al tono dei muscoli dilatatori delle vie aeree superiori e quindi la pervietà delle vie aeree è ristabilita.

I fattori che predispongono all'OSAHS restringendo il faringe comprendono l'obesità – circa il 50% ha un indice di massa corporea (*body mass index*, BMI) >30 kg/m^2 nelle popolazioni occidentali – e un accorciamento della mandibola e/o della mascella. Questa alterazione del profilo della mandibola può essere sfumato e può essere familiare. L'ipotiroidismo e l'acromegalia predispongono all'OSAHS restringendo le vie aeree superiori con infiltrazione dei tessuti. Altri fattori predisponenti per OSAHS sono il sesso maschile e l'età media (40-65 anni), la distrofia miotonica, la sindrome di Ehlers Danlos e forse anche il fumo.

TABELLA 259-1 INDICATORI CLINICI NEL PAZIENTE CON SONNOLENZA

	OSAHS	Narcolessia	IHS
Età di inizio (anni)	35-60	10-30	10-30
Cataplessia	No	Sì	No
Sonno notturno			
Durata	Normale	Normale	Lunga
Risvegli	Occasionale	Frequenti	Rara
Russamento	Sì, rumoroso	Occasionale	Occasionale
Senso di ubriacatura mattutina	Occasionale	Occasionale	Comune
Episodi di sonnolenza diurna			
Frequenza	In genere pochi	Molti	Pochi
Fase del giorno	Pomeriggio/sera	Pomeriggio/sera	Mattina
Durata	<1 ora	<1 ora	>1 ora

Nota: Caratteristiche che suggeriscono sindrome dell'apnea/ipopnea ostruttiva del sonno (OSAHS), narcolessia, o ipersonnolenza idiopatica (IHS).

EPIDEMIOLOGIA

In generale, la frequenza di OSAHS oscilla tra l'1 e il 4% della popolazione maschile di media età; nelle donne è meno comune di circa la metà. La sindrome si presenta inoltre nei bambini – in genere associata a ingrossamento delle tonsille e delle adenoidi – e negli anziani, sebbene la frequenza sia leggermente più bassa in età avanzata. Il respiro irregolare durante il sonno senza sonnolenza diurna è molto più comune, presentandosi forse in circa un quarto della popolazione maschile di media età. Tuttavia, poiché questi individui sono asintomatici, essi non hanno OSAHS e non vi è attualmente evidenza che tali eventi siano dannosi.

CARATTERISTICHE CLINICHE

Gli studi di trattamento randomizzato controllato hanno dimostrato che l'OSAHS causa sonnolenza diurna, compromissione della vigilanza, delle capacità cognitive e della guida, depressione, disturbi del sonno e ipertensione. La sonnolenza diurna può variare da modesta a irrefrenabile e gli attacchi di sonno possono essere indistinguibili da quelli in narcolessia (Cap. 28). La sonnolenza può inficiare l'attività lavorativa e può danneggiare le relazioni interpersonali e la socializzazione. La sonnolenza è pericolosa quando si guida, con un rischio di incidenti stradali o nelle manovre strumentali da tre a sei volte maggiore. Gli esperimenti con soggetti normali ripetutamente svegliati durante il sonno indicano che la sonnolenza risulta, almeno in parte, dalla frammentazione del sonno ripetuta associata a irregolarità del respiro. Il possibile contributo dall'ipossiemia ricorrente richiede ulteriore valutazione.

Altri sintomi comprendono difficoltà di concentrazione, sonno notturno non riposante, soffocamenti notturni, nicturia e diminuzione della libido. I compagni riportano russamento notturno rumoroso in tutte le posture, che può essere interrotto dal silenzio delle apnee. I compagni spesso offrono una valutazione marcatamente diversa dell'entità della sonnolenza.

Eventi cardiovascolari e cerebrovascolari L'OSAHS aumenta la pressione arteriosa media nelle 24 ore. L'aumento è maggiore nei soggetti con ipossiemia

BIBLIOGRAFIA

ANNANE D et al: Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. Cochrane Database Sys Rev 2:CD001941, 2000

FANBURG BL, SICILIAN L (eds): Respiratory dysfunction in neuromuscular disease. Clin Chest Med 15:607, 1994

LAFFEY JG, KAVANAGH BP: Hypocapnia. N Engl J Med 347:43, 2002

O'DONNELL CP et al: Leptin prevents respiratory depression in obesity. Am J Respir Crit Care Med 159:1477, 1999

OLSON AL, ZWILLICH C: The obesity hypoventilation syndrome. Am J Med 118:948, 2005

PHILLIPSON EA, DUFFIN J: Hypoventilation and hyperventilation syndromes, in *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*, 4th ed, RJ Mason et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005, pp 2069–2091

PHIPPS PR: Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. Thorax 57:75, 2002

TANKERSLEY CG et al: Genetic control of differential baseline breathing pattern. J Appl Physiol 82:874, 1997

notturna ricorrente, è di almeno 4-5 mmHg e può essere di 10 mmHg negli individui con desaturazioni dell'ossigeno arterioso >20% per ora di sonno. Questo incremento risulta probabilmente dalla combinazione di picchi della pressione arteriosa che si accompagnano a ogni risveglio che termina ogni apnea o ipopnea e dall'associato aumento del tono simpatico nelle 24 ore.

I dati epidemiologici nella popolazione normale indicano che questo incremento nella pressione arteriosa aumenterebbe il rischio di infarto miocardico di circa il 20% e ictus del 40%. Non vi sono studi controllati randomizzati a lungo termine che indicano se ciò è vero nei pazienti con OSAHS – e tali studi non sarebbero eticamente difendibili –, mentre studi osservazionali suggeriscono un aumento del rischio di infarto miocardico e di ictus nei pazienti con OSAHS non trattata. In aggiunta, studi epidemiologici suggeriscono, ma non confermano, un aumento del rischio vascolare nei soggetti normali con incrementi delle apnee e ipoapnee durante il sonno. I pazienti con recente ictus hanno un'alta frequenza di apnee e ipoapnee durante il sonno. Queste sembrano di gran lunga la conseguenza, e non la causa, dell'ictus e declinano nell'arco di settimane dopo l'evento vascolare. Non vi è evidenza che trattare le apnee e le ipoapnee migliori gli esiti dell'ictus.

Si è dibattuto per decenni se l'OSAHS è una forma adulta della sindrome della morte improvvisa del neonato. Sebbene i primi studi non abbiano dimostrato un aumento nelle morti improvvise notturne nell'OSAHS, un ampio studio recente ha riportato un eccesso di morti notturne nei pazienti con precedente riscontro di apnee e ipoapnee durante il sonno.

Diabete mellito L'associazione di OSAHS e diabete mellito non è soltanto dovuta all'obesità comune alle due condizioni. Recenti dati suggeriscono che l'aumento delle apnee e delle ipopnee durante il sonno è associato alla resistenza all'insulina indipendentemente dall'obesità. In aggiunta, studi non controllati suggeriscono che l'OSAHS può peggiorare il diabete e che il trattamento dell'OSAHS nei pazienti con diabete diminuisce le richieste di insulina.

Fegato La disfunzione epatica è stata inoltre associata a respiro irregolare durante il sonno. I soggetti che bevono bevande non alcoliche con apnee e ipopnee durante il sonno sono stati trovati con aumentati enzimi epatici e maggiore steatosi e fibrosi alla biopsia epatica, indipendentemente dal peso corporeo.

Rischio anestetico I pazienti con OSAHS hanno un aumentato rischio perioperatorio poiché le loro vie aeree superiori possono ostruirsi durante il periodo di ripresa o come conseguenza della sedazione. I pazienti nei quali gli anestesisti hanno difficoltà a intubare hanno molto più probabilmente irregolarità del respiro durante il sonno. Gli anestesisti dovrebbero pertanto raccogliere la storia sul sonno nei pazienti preoperatori e attuare le opportune precauzioni con coloro che possono avere l'OSAHS. Ciò dovrebbe comprendere l'invio dei pazienti sospetti per o aventi OSAHS per valutazione e alcuni interventi elettivi possono essere posticipati finché l'OSAHS non venga trattata.

Diagnosi differenziale (Vedi anche Cap. 28) Le cause di sonnolenza che vanno distinte comprendono (Tab. 259-1):

- *Sonno insufficiente*: questo può in genere essere diagnosticato dall'anamnesi.
- *Turni di lavoro*: questa è la causa maggiore di sonnolenza, soprattutto nei soggetti sopra i 40 anni con turni lavorativi alternati o notturni.
- *Cause psicologiche/psichiatriche*: la depressione è la causa principale di sonnolenza.
- *Farmaci*: i farmaci sia stimolanti sia sedativi possono indurre sonnolenza.
- *Narcolessia*: circa 50 volte meno comune dell'OSAHS, la narcolessia è in genere evidente dall'infanzia o adolescenza ed è associata alla cataplessia.
- *Ipersonnolenza idiopatica*: questa è una condizione patologica caratterizzata da lunga durata del sonno e sonnolenza.
- *Sindromi da alterazioni di fase*: il ritardo di fase e le meno comuni sindromi da avanzamento di fase sono caratterizzati da sonnolenza a un caratteristico momento del giorno.

A chi riferirsi per la diagnosi Nei soggetti con disturbi del sonno inspiegati facilmente e rettificati considerando la sopracitata diagnosi differenziale dovrebbero essere inviati a uno specialista del sonno. Le linee guida che chi scrive utilizza per i pazienti con disturbi del sonno comprendono quelli con un *Epworth Sleepiness Score* >11 (Tab. 259-2) e quelli per i quali la sonnolenza durante il lavoro o la guida pongono problemi. Tuttavia, l'*Epworth Sleepiness Score* non è una perfetta misura per valutare la sonnolenza disturbante, poiché molti soggetti la cui vita è afflitta da frequenti episodi di sonnolenza ma che non si lamentano mai otterranno un *Epworth Sleepiness Score* correttamente basso. Il paziente e il suo partner spesso danno punteggi diversi alla sonnolenza del paziente e in questi casi dovrebbe essere utilizzato il maggiore dei due punteggi.

TABELLA 259-2 EPWORTH SLEEPINESS SCORE

Quanto spesso è probabile che ti addormenti nelle seguenti condizioni, rispetto al semplice sentirsi stanchi? Ciò si riferisce al tuo normale stile di vita negli ultimi tempi. Anche se non hai svolto alcune di queste attività di recente, cerca di immaginare come ti avrebbero condizionato. Utilizza la seguente scala per scegliere il *numero più appropriato* per ciascuna situazione:

0 = *nessuna* probabilità di addormentarsi
1 = *modesta* probabilità di addormentarsi
2 = *moderata* probabilità di addormentarsi
3 = *elevata* probabilità di addormentarsi

Stare seduto e leggere	
Guardare la televisione	
Stare seduto, inattivo in luoghi pubblici (per es., a teatro o in riunione)	
Passeggero in automobile per un'ora senza interruzione	
Disteso per riposare nel pomeriggio quando le circostanze lo permettono	
Stare seduto e parlare con qualcuno	
Stare tranquillamente seduto dopo pranzo senza alcool	
In automobile, fermi per alcuni minuti nel traffico	
TOTALE	

Fonte: MW Johns: Sleep 14:540, 1991.

Diagnosi L'OSAHS è una condizione che richiede un trattamento a vita e la diagnosi va posta o esclusa con certezza, quando possibile, da uno specialista. Ciò induce a ottenere una buona anamnesi sul sonno dal paziente e dal partner, compreso l'ottenimento, da parte di entrambi, di questionari completi sul sonno, compreso l'*Epworth Sleepiness Score* sulla sonnolenza (Tab. 259-2). L'esame obiettivo dovrebbe comprendere la valutazione dell'obesità, della struttura della mandibola, delle vie aeree superiori, della pressione arteriosa e delle possibili cause predisponenti, compresi l'ipotiroidismo e l'acromegalia (vedi oltre).

Nei soggetti con appropriate caratteristiche cliniche, i test diagnostici devono dimostrare le frequenti pause del respiro durante il sonno. Ciò può essere un esame polisonnografico completo con registrazione dei segnali multipli respiratori e neurofisiologici durante il sonno (Cap. 28). In maniera crescente, soprattutto al di fuori degli Stati Uniti, la maggior parte dei test diagnostici è rappresentata da "studi limitati" – registrazione di quadri di respirazione e ossigenazione durante la notte senza registrazione neurofisiologica. In mani esperte, questi approcci producono buoni esiti e sono vantaggiosi in termini di costi. È sensato utilizzare questi studi del sonno limitati come test diagnostici di primo livello e quindi consentire che i pazienti diagnosticati positivamente procedano al trattamento. Tuttavia, oggi un approccio ragionevole per i pazienti con disturbi del sonno ma studi limitati negativi è quello di eseguire la polisonnografia per escludere o confermare l'OSAHS.

TRATTAMENTO DELL'APNEA OSTRUTTIVA DEL SONNO

CHI TRATTARE Vi è evidenza da importanti studi randomizzati controllati (*randomized controlled trials*, RCT) che il trattamento migliora i sintomi, la sonnolenza, la guida, le capacità cognitive, l'umore, la qualità di vita e la pressione sanguigna nei pazienti con un *Epworth Sleepiness Score* >11, sonnolenza alla guida o al lavoro e >15 apnee + ipopnee per ora di sonno. Per i soggetti con simile grado di sonnolenza e 5-15 eventi per ora di sonno, gli RCT mostrano miglioramento dei sintomi, compresa la sonnolenza soggettiva, con minore evidenza di beneficio in termini di capacità cognitive e qualità di vita. Non vi è evidenza di miglioramento della pressione arteriosa in questo gruppo, né evidenza che trattando i soggetti non sonnolenti si migliorano i loro sintomi, la funzione, o la pressione arteriosa. Pertanto, il trattamento non è indicato per questo ampio gruppo.

COME TRATTARE A tutti i pazienti diagnosticati con OSAHS e ai loro partner andrebbero spiegate la loro condizione e le conseguenze di questa. Ciò dovrebbe essere accompagnato da informazioni scritte o basate su Internet e da una discussione sulle implicazioni delle regolamentazioni locali riguardo la guida. Le modifiche dei comportamenti andrebbero discusse e ciò spesso comprende la perdita di peso e talvolta la limitazione nel consumo di alcol per ridurre l'apporto calorico e perché l'alcol diminuisce acutamente il tono dei muscoli dilatatori delle alte vie respiratorie, predisponendo così alla limitazione al flusso aereo. I farmaci sedativi, che alterano anch'essi il tono muscolare, dovrebbero essere sospesi con cautela.

Pressione positiva continua delle vie aeree La terapia con pressione positiva continua delle vie aeree (*continuous positive airway pressure*, CPAP) agisce tenendo le vie aeree aperte durante il sonno, in genere con pressioni di 5-20 cmHg. Negli studi controllati con placebo e randomizzati la CPAP si è dimostrata in gra-

do di migliorare il respiro durante il sonno, la qualità del sonno, la sonnolenza, la pressione arteriosa, la vigilanza, le capacità cognitive e quelle di guida, così come l'umore e la qualità di vita nei pazienti affetti da OSAHS. Tuttavia, questa è una terapia imposta e occorrerebbe attenzione per spiegare al paziente e al partner la necessità del trattamento e applicare la CPAP a tutti ii pazienti in maniera intensiva, fornendo l'accesso al supporto telefonico e a visite di controllo regolari. La fase iniziale dovrebbe comprendere l'identificazione della maschera adatta nella scelta dei diversi prodotti e la prova del sistema per almeno 30 minuti durante il giorno, per preparare il paziente al trattamento notturno. Un tentativo notturno monitorato di CPAP è eseguito per identificare la pressione richiesta per mantenere pervie le vie aeree del paziente. Lo sviluppo di apparecchi di CPAP a pressione variabile può rendere non necessaria la prova notturna in laboratorio, ma il trattamento deve comunque essere iniziato in ambiente di supporto. Pertanto, i pazienti possono essere trattati con apparecchi di CPAP a pressione fissa regolati a una determinata pressione o con apparecchi CPAP intelligenti, autoregolanti. Il principale effetto collaterale della CPAP è la secchezza delle vie aeree che può essere risolta utilizzando un umidificatore riscaldato integrato. L'impiego della CPAP, così come di tutte le altre terapie, è imperfetto, ma circa il 94% dei pazienti con OSAHS grave utilizza ancora tale terapia dopo 5 anni.

Apparecchi di riposizionamento mandibolare Anche noti come strumenti orali, gli apparecchi di riposizionamento mandibolare (*mandibular repositioning splint*, MRS) agiscono trattenendo in avanti la mandibola inferiore e la lingua, allargando così la via aerea. Negli RCT, gli MRS si sono dimostrati in grado di migliorare il respiro dei pazienti con OSAHS durante il sonno, la sonnolenza diurna e la pressione arteriosa. Poiché vi sono molti strumenti di forma diversa con efficacia relativa sconosciuta, questi risultati non possono essere generalizzati a tutti gli MRS. Le considerazioni dei pazienti sull'utilizzo a lungo termine di tali strumenti suggerisce elevate percentuali di interruzione.

Intervento chirurgico Quattro forme di intervento hanno un ruolo nell'OSAHS, sebbene debba essere sempre ricordato che questi pazienti hanno un alto rischio perioperatorio. La chirurgia bariatrica può essere curativa negli obesi patologici. La tonsillectomia può essere altamente efficace nei bambini, ma raramente negli adulti. La tracheostomia è curativa, ma raramente utilizzata per l'elevata morbilità; nondimeno, non dovrebbe essere trascurata nei casi più avanzati. La chirurgia di avanzamento della mandibola – particolarmente l'osteotomia maxillo-mandibolare – è efficace nei pazienti con retrognazia (dislocamento posteriore della mandibola) e andrebbe soprattutto considerata nei soggetti giovani e magri. Non vi è evidenza significativa che la chirurgia faringea, compresa l'uvulopalatofaringoplastica (mediante tecniche con bisturi, laser, o termiche) sia di ausilio nell'OSAHS.

Farmaci Sfortunatamente, nessun farmaco è clinicamente utile nella prevenzione o nella riduzione delle apnee e delle ipopnee. Un miglioramento marginale della sonnolenza nei pazienti che rimangono sonnolenti nonostante la CPAP può essere indotto da modafinil, ma il valore clinico è discutibile e il costo significativo.

SCELTA DEL TRATTAMENTO La CPAP e gli MRS sono le due terapie maggiormente utilizzate e basate sull'evidenza. Il confronto diretto negli RCT mostra esiti migliori con la CPAP in termini di apnee e ipopnee, ossigenazione notturna, sintomi, qualità di vita, umore e vigilanza. L'aderenza alla CPAP è in genere migliore che per gli MRS e vi è evidenza che la CPAP migliora la guida, mentre non esistono questi dati per gli MRS. Pertanto, la CPAP è la terapia di scelta. Comunque, gli MRS rappresentano la terapia di seconda scelta basata sull'evidenza nei soggetti in cui la CPAP fallisce. Nei pazienti più giovani e magri, andrebbe considerato il dislocamento in avanti della mandibola.

RISORSE SANITARIE I pazienti con OSAHS non trattata utilizzano molto le risorse sanitarie e sono guidatori pericolosi; essi, inoltre, lavorano al di sotto delle loro potenzialità. Il trattamento dell'OSAHS con CPAP è vantaggioso in termini di costi, riducendo le spese del sistema sanitario riguardo la malattia e gli incidenti associati.

APNEA CENTRALE DEL SONNO

Le apnee centrali del sonno (*central sleep apneas*, CSA) sono pause respiratorie causate dalla mancanza dello sforzo respiratorio. Queste si presentano occasionalmente nei soggetti normali, particolarmente nella fase iniziale del sonno e nel sonno REM, e aumentano transitoriamente in seguito ad ascese in altitudine. Le CSA ricorrenti sono più comunemente rinvenute in presenza di insufficienza cardiaca o malattia neurologica, soprattutto ictus. La sindrome centrale del sonno è rara e può essere classificata sulla base della P_{CO_2} arteriosa.

La CSA ipercapnica si manifesta insieme alla diminuzione del drive ventilatorio nella maledizione di Ondine (ipoventilazione alveolare centrale). I pazienti con CSA spontanea normocapnica hanno una P_{CO_2} arteriosa normale o bassa durante la veglia, con improvvise risposte ventilatorie all'ipercapnia. Questa associazione risulta nell'instabilità del controllo ventilatorio, con i soggetti che respirano vicini o al di sotto della soglia apnoica per la P_{CO_2} durante il sonno; questa tendenza apnoica consiste in cicli di iperventilazione indotta dei risvegli, che inducono ulteriore ipocapnia.

CARATTERISTICHE CLINICHE

I pazienti possono presentare insonnia, che è relativamente non comune nell'OSAHS. Può manifestarsi sonnolenza diurna.

INDAGINI

Molte apnee precedentemente classificate come centrali a causa dell'assenza dei movimenti toracoaddominali sono in realtà ostruttive e l'identificazione dei movimenti è particolarmente difficile nei soggetti fortemente obesi. La CSA può essere identificata con certezza soltanto se la pressione esofagea o l'elettromiografia dei muscoli respiratori sono registrate e mostrate essere assenti durante gli eventi.

TRATTAMENTO APNEA CENTRALE DEL SONNO

Nei pazienti con sottostante insufficienza cardiaca, questa andrebbe trattata in maniera appropriata. La CPAP può migliorare gli esiti, ma è difficile da iniziare e non si è dimostrata in grado di migliorare la sopravvivenza. I pazienti con CSA spontanea normocapnica possono essere trattati con successo con acetazolamide. In una minoranza di pazienti, la CPAP è efficace, forse perché in alcuni pazienti con OSAHS il collasso faringeo innesca l'inibizione riflessa della respirazione e tali episodi sono prevenuti dalla CPAP. L'ossigenoterapia e la ventilazione a pressione positiva nasale possono inoltre essere tentate.

BIBLIOGRAFIA

DOUGLAS NJ: *Clinicians' Guide to Sleep Medicine*. London, Arnold, 2002

——: Home diagnosis of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Sleep Med Rev 7:53, 2003

ECKERT DJ et al: Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. Chest 131:595, 2007

ENGLEMAN HM et al: Randomized crossover trial of two treatments for sleep apnea/hypopnea syndrome: Continuous positive airway pressure and mandibular repositioning splint. Am J Respir Crit Care Med 165:855, 2002

MARIN JM et al: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: An observational study. Lancet 365:1046, 2005

PACK AL et al: Risk factors for excessive sleepiness in older adults. Ann Neurol 59:893, 2006

SUNDARAM S et al: Surgery for obstructive sleep apnoea. Cochrane Database Syst Rev 2005, CD001004

WHITELAW WA et al: Clinical usefulness of home oximetry compared with polysomnography for assessment of sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 171:188, 2005

YAGGI HK et al: Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. N Engl J Med 353:2034, 2005

260 Trapianto di polmone

Elbert P. Trulok

Il trapianto di polmone è un'opzione terapeutica per pazienti con malattie polmonari prevalentemente non maligne in fase terminale. Dopo una fase iniziale di rapido sviluppo dal 1990 al 1995, l'attività è lentamente cresciuta fino a circa 1700 trapianti per anno in tutto il mondo. La domanda di trapianti eccede la disponibilità di organi da donatori, e la lista d'attesa è spesso lunga. L'identificazione della finestra di opportunità per il trapianto nel decorso clinico di varie malattie polmonari è cruciale perché i decessi nella fase di attesa non sono un evento raro. Tuttavia nei soggetti riceventi appropriatamente selezionati, il trapianto prolunga la sopravvivenza e migliora la qualità di vita, ma si associa anche a significativa morbilità e mortalità.

INDICAZIONI

Le indicazioni per il trapianto di polmone coprono tutta la gamma di malattie polmonari (Tab. 260-1). La distribuzione riflette la prevalenza e la

TABELLA 260-1 INDICAZIONI PER IL TRAPIANTO DEL POLMONE NELL'ADULTO (1995-2004)

Diagnosi	Trapianto di polmone singolo (n = 6731)		Trapianto di polmone bilaterale (n = 6276)		Totale (n = 13007)	
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	3541	52,6%	1462	23,3%	5003	38,5%
Fibrosi polmonare idiopatica	1618	24,0%	639	10,0%	2257	17,4%
Fibrosi cistica	151	2,2%	2002	31,9%	2153	16,6%
Enfisema da deficit dell'α_1-antitripsina	554	8,2%	571	9,1%	1125	8,6%
Ipertensione polmonare primaria	79	1,2%	436	6,9%	515	4,0%
Sarcoidosi	157	2,3%	166	2,6%	323	2,5%
Bronchiectasie	45	0,7%	309	4,9%	354	2,7%
Sindrome di Eisenmenger	13	0,2%	118	1,9%	131	1,0%
Linfangioleiomiomatosi	55	0,8%	83	1,3%	138	1,0%
Ritrapianto	129	1,9%	104	1,7%	233	1,8%
Altre	389	5,8%	386	6,2%	775	6,0%

Fonte: Trulock et al., con modifiche.

storia naturale della malattia, e le più comuni indicazioni sono la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), la fibrosi polmonare idiopatica, la fibrosi cistica, l'enfisema da deficit di α_1-antitripsina e l'ipertensione polmonare primitiva. La voce "Altre" nella tabella 260-1 comprende le malattie polmonari molto meno prevalenti.

SELEZIONE DEL RICEVENTE

Il trapianto dev'essere considerato quando le altre opzioni terapeutiche siano state esaurite e quando la prognosi del paziente migliorerà con la procedura. I tassi di sopravvivenza dopo trapianto possono essere confrontati con gli indici predittivi della malattia di fondo, ma anche il decorso clinico specifico del paziente deve essere incluso nella valutazione. In ogni caso, la sopravvivenza stimata dopo il trapianto dovrebbe superare l'aspettativa di vita senza tale procedura. Per molti pazienti la qualità di vita è il motivo principale per il trapianto, e anche se la prospettiva di un miglioramento della sopravvivenza in base alla qualità di vita è spesso attraente, il vantaggio in termini di sopravvivenza potrebbe essere marginale.

Le linee guida specifiche per l'esecuzione del trapianto sono elencate nella **tabella 260-2**, e vanno intese volte a identificare i pazienti che possono trarre beneficio dal trapianto. I candidati al trapianto di polmone sono valutati per ogni comorbilità che potrebbe negativamente influenzare il risultato. I candidati adatti devono avere una malattia polmonare clinicamente e funzionalmente grave, ma essere tuttavia in ragionevole buono stato di salute. Il limite superiore di età è di circa 65 anni nella maggior parte dei centri.

TABELLA 260-2 LINEE GUIDA SPECIFICHE PER PATOLOGIA PER LA SELEZIONE DEI CANDIDATI AL TRAPIANTO POLMONARE

BPCO ed enfisema da deficit dell'α_1-antitripsina
- FEV_1 <25% del valore normale predetto (post-broncodilatatore)
- Pa_{CO_2} ≥55 mmHg
- Ipertensione arteriosa polmonare (pressione dell'arteria polmonare media >25 mmHg)

Fibrosi cistica/bronchiectasie
- FEV_1 <30% del valore normale predetto
- Pa_{CO_2} >50 mmHg
- Pa_{O_2} <50 mmHg (in aria ambiente)
- Ipertensione arteriosa polmonare
- Decorso clinico avverso nonostante il trattamento medico ottimale
  - Aumento dei ricoveri
  - Emottisi ricorrente massiva
  - FEV_1 in rapida diminuzione

Fibrosi polmonare idiopatica
- VC o TLC <60-70% del valore normale predetto
- DL_{CO} <50-60% del valore normale predetto
- Ipertensione arteriosa polmonare
- Ipossiemia (Pa_{O_2} <60 mmHg o Sp_{O_2} <90%) a riposo o durante sforzo (in aria ambiente)
- Malattia progressiva nonostante terapia farmacologica

Ipertensione polmonare primaria
- Classe funzionale III o IV della New York Heart Association nonostante terapia medica ottimale
- Profilo emodinamico non soddisfacente
  - Pressione atriale destra >15 mmHg
  - Pressione media dell'arteria polmonare >55 mmHg
  - Indice cardiaco <2 (l/min)/m^2

Abbreviazioni: VC, capacità vitale; TLC, capacità polmonare totale; FEV_1, volume espiratorio forzato nel primo secondo; DL_{CO}, capacità di diffusione per il monossido di carbonio; Pa_{O_2} e Pa_{CO_2}, pressione parziale di ossigeno e di anidride carbonica, rispettivamente, nel sangue arterioso; Sp_{O_2}, saturazione di ossigeno al pulsiossimetro.
Fonte: International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates. *Am J Crit Care Med* 158:335, 1998; con modifiche.

Le tipiche condizioni che concorrono a escludere il trapianto di polmone comprendono: l'infezione da HIV, l'antigenemia nell'epatite cronica B o l'epatite C cronica attiva, una neoplasia non trattata, l'abitudine al fumo di sigaretta, la dipendenza o l'abuso di droghe o alcol, un'infezione polmonare o non polmonare non controllata o non trattabile, il decondizionamento fisico irreversibile, la mancata aderenza al trattamento medico, e qualsiasi malattia significativa a carico di un organo vitale diverso dal polmone. Altri problemi che potrebbero aumentare il rischio di complicanze o essere aggravati dal regime medico posttrapianto costituiscono controindicazioni relative. Alcuni problemi tipici sono l'insufficienza respiratoria dipendente dal ventilatore, precedenti procedure chirurgiche toraciche, osteoporosi, ipertensione sistemica, diabete mellito, obesità o cachessia, problemi psicosociali. L'infezione cronica da *Pseudomonas* spp. resistenti agli antibiotici, alcune specie di *Burkholderia*, *Aspergillus* o micobatteri non tubercolari sono un problema tipico in alcuni pazienti con fibrosi cistica o altre malattie che hanno una componente di bronchiectasia o bronchite cronica. Il potenziale impatto di questi e molti altri fattori deve essere valutato nel contesto clinico per determinare se il singolo individuo è candidato al trapianto.

LISTA D'ATTESA E ALLOCAZIONE D'ORGANO

Le direttive per l'allocazione d'organo sono influenzate da fattori etici, medici, geografici e politici, e i sistemi variano da nazione a nazione. A prescindere dal sistema, i potenziali riceventi vengono inseriti in una lista d'attesa e devono essere raggruppati per compatibilità di gruppo sanguigno e, in alcune latitudini, per dimensioni polmonari al donatore. Negli Stati Uniti è stato sviluppato nel 2005 un algoritmo di priorità per l'allocazione d'organo. La priorità è determinata sulla base di un punteggio di allocazione di polmone che valuta sia il rischio di morte del paziente in lista d'attesa sia la probabilità di sopravivenza dopo il trapianto. Il tipo e la gravità della malattia polmonare influenzano il punteggio di allocazione; i paramentri rilevanti devono essere aggiornati periodicamente, ma possono essere rivisti ogni volta che cambiano le condizioni del paziente. Tuttavia questo sistema di priorità non diminuisce l'importanza della tempestività di intervento.

L'impatto dello schema di priorità di allocazione sulle misure chiave che determinano la prognosi non è stato ancora analizzato; tuttavia, questa informazione sarà presto disponibile e può determinare un ulteriore affinamento del sistema di allocazione. Nel precedente sistema, il tempo mediano per il trapianto era 1104 giorni per i pazienti che erano stati registrati nella lista d'attesa nel 1998. Circa il 10% dei pazienti in lista d'attesa sono morti prima del trapianto, ma il tasso di mortalità nella fase di attesa era molto più alto per i pazienti con fibrosi polmonare idiopatica, ipertensione polmonare primitiva o fibrosi cistica rispetto a quelli con BPCO o enfisema da deficit di α_1-antitripsina.

PROCEDURE DI TRAPIANTO

Il trapianto bilaterale è obbligatorio per le bronchiectasie perché il rischio di disseminazione dell'infezione dal restante polmone esclude la possibilità di trapianto singolo. Il trapianto cuore-polmoni è obbligatorio per la sindrome di Eisenmerger con anomalie complesse che non possono essere facilmente trattate in sede di solo trapianto di polmone e per concomitante

malattia polmonare e cardiaca in fase terminale. Peraltro, il trapianto cardiaco non è necessario nel caso di cuore polmonare in quanto la funzione polmonare destra si ripristina quando il postcarico vascolare polmonare è normalizzato dal trapianto di polmone.

Il trapianto di polmone singolo o bilaterale è un'alternativa accettabile per altre malattie, a meno di situazioni particolari. Il trapianto bilaterale fornisce una maggiore riserva funzionale respiratoria come arma contro le complicanze, e viene sempre più utilizzato per molte indicazioni. Nei soggetti riceventi con BPCO ed enfisema da deficit di α_1-antitripsina la sopravvivenza è significativamente migliorata dopo trapianto bilaterale, ma non vi è stata una differenza significativa nella sopravvivenza tra le due procedure per altre malattie.

Il trapianto lobare da donatore vivente ha un ruolo limitato nel trapianto polmonare dell'adulto. È stato eseguito principalmente negli adolescenti o nei giovani con fibrosi cistica. Un lobo inferiore destro ottenuto da un donatore vivente e un lobo inferiore sinistro ottenuto da un altro sono stati impiantati per rimpiazzare i polmoni destro e sinistro ottenuto, rispettivamente, del ricevente. Poiché un lobo deve rimpiazzare un intero polmone, le considerazioni sulle dimensioni del donatore e del ricevente sono cruciali. I risultati sono stati sovrapponibili a quelli del trapianto da donatori deceduti. Nei donatori sono state riscontrate le comuni comorbilità associate a una lobectomia, anche se non è stato riportato alcun decesso. A causa di considerazioni etiche, questo approccio è in genere limitato a pazienti che difficilmente sopravviveranno in attesa di un donatore cadavere.

GESTIONE DEL POSTTRAPIANTO

La terapia di induzione con una globulina antilinfocita o un antagonista del recettore dell'interleuchina 2 è impiegata in alcuni centri, mentre la norma è un regime immunosoppressivo di mantenimento a tre farmaci, comprendente un inibitore della calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), un antagonista della sintesi delle purine (azatioprina o mofetil micofenolato) e il prednisone. In seguito, altri farmaci come il sirolimus possono essere introdotti nel regime di mantenimento per vari motivi. La profilassi della polmonite da *Pneumocystis jiroveci* è standard, e la profilassi contro l'infezione da citomegalovirus (CMV) è prescritta in molti protocolli. La dose di ciclosporina o tacrolimus è adattata in base ai livelli di monitoraggio ematico; entrambi sono metabolizzati dal sistema del citocromo p450 epatico, e le interazioni con farmaci che influenzano questo sistema possono alterare significativamente la clearance e i livelli ematici di questi immunosoppressori chiave.

Una gestione di routine va istituita per monitorare l'organo trapiantato, regolare la terapia immunosoppressiva e valutare immediatamente i problemi o le complicanze. Le tecniche comprendono il periodico contatto con il responsabile dell'équipe infermieristica dedicata al trapianto, visite mediche di controllo, radiografie del torace, test ematologici, spirometria e broncoscopia. La funzione respiratoria migliora rapidamente e quindi si stabilizza entro 3-6 mesi dal trapianto. In seguito, il coefficiente di variazione nelle misure spirometriche è minimo, mentre un declino costante del 10-15% o più evidenzia un problema potenzialmente significativo.

PROGNOSI

Sopravvivenza I principali registri pubblicano annualmente i dati di sopravvivenza (Tab. 260-3) e altri risultati. Questi dati sono accessibili via internet (*www.ishlt.org*; *www.ustraspant.org*).

Le principali fonti sulla mortalità perioperatoria comprendono le complicanze tecniche dell'intervento, la reazione avversa primaria e le infezioni. Il rigetto acuto e l'infezione da CMV sono problemi comuni nel primo anno, ma nessuno dei due eventi è in genere fatale. Dopo il primo anno, il rigetto cronico e le infezioni non da CMV sono la principale causa di morte.

TABELLA 260-3 SOPRAVVIVENZA DEI SOGGETTI TRAPIANTATI IN BASE ALLA DIAGNOSI PRETRAPIANTO (1994-2003)

		Tasso di sopravvivenza				
Diagnosi	***n***	**3 mesi**	**1 anno**	**3 anni**	**5 anni**	**10 anni**
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	4888	90	81	63	48	19
Enfisema da deficit dell'α_1-antitripsina	1127	86	76	60	51	31
Fibrosi cistica	1934	88	81	65	54	32
Fibrosi polmonare idiopatica	2058	81	69	54	42	15
Ipertensione polmonare primaria	553	73	65	56	46	26

Fonte: Trulock et al.

Funzione Al di là della malattia, un trapianto eseguito con successo ristabilisce in maniera impressionante la funzione cardiorespiratoria. Dopo trapianto bilaterale, i tradizionali test di funzionalità respiratoria sono tipicamente normali; dopo trapianto polmonare singolo, l'altro polmone malato contribuisce tipicamente a una modesta anormalità. I test da sforzo tradizionali in genere evidenziano un certo grado di compromissione a livello di sforzo massimale e di consumo massimale di ossigeno, ma pochi soggetti trapiantati riportano una limitazione delle attività.

Qualità di vita Sia la qualità di vita complessiva che quella associata alla salute risultano migliorate. Con i profili multidimensionali, i miglioramenti si estendono lungo molti domini e sono sostenuti longitudinalmente, a meno di comparsa di rigetto cronico o altre complicanze. Altri problemi che peggiorano la qualità di vita sono la disfunzione renale e gli effetti collaterali dei farmaci.

Costi Il costo del trapianto dipende dal sistema di cure sanitarie, dalle politiche di sanità pubblica e da fattori economici che variano da Paese a Paese. Negli anni '90 i costi di ospedalizzazione per i trapianti riportati da due centri negli Stati Uniti erano di circa 160 000 dollari. In uno di questi centri, il costo medio per le cure del posttrapianto era di 132 000 dollari nel primo anno e di 54 000 negli anni seguenti. La distribuzione dei costi dopo trapianto polmonare è stata stimata da un centro nel Regno Unito: 57% per l'assistenza comprendente medicazioni, visite cliniche ed esami; 17% per gli episodi di rigetto; e 26% per le complicanze da infezioni.

Complicanze Il trapianto polmonare può essere complicato da una serie di problemi. Oltre quelli che sono specifici per il trapianto, gli effetti collaterali e la tossicità da farmaci immunosoppressivi possono causare nuovi problemi medici o aggravare condizioni preesistenti (Tab. 260-4).

Reazione all'organo trapiantato Il principale problema nell'immediato posttrapianto è un danno polmonare acuto, ovvero una manifestazione degli insulti relativi al processo di trapianto; è nota anche come *edema da riperfusione*, *risposta da reimpianto* e *danno da ischemia-riperfusione*. Le principali caratteristiche cliniche sono infiltrati polmonari diffusi e iposiemia entro 72 ore dal trapianto, ma la gravità è variabile. L'ostruzione venosa polmonare e il rigetto iperacuto possono produrre un quadro simile; devono anche essere esclusi l'edema polmonare cardiogeno e la polmonite. Il trattamento prevede il tradizionale regime di supporto per il

TABELLA 260-4 POTENZIALI COMPLICANZE MAGGIORI DEL TRAPIANTO DI POLMONE E DELL'IMMUNOSOPPRESSIONE POSTTRAPIANTO

Categoria	Complicanze
Organo trapiantato	Reazione acuta nei confronti dell'organo trapiantato; deiscenza dell'anastomosi o stenosi; danno ischemico delle vie aeree con broncostenosi o broncomalacia; rigetto; infezioni
Toracico	Danno del nervo frenico – disfunzione diaframmatica; danno del nervo laringeo ricorrente – disfunzione delle corde vocali; danno dei gangli cervicali – sindrome di Horner; chilotorace; pneumotorace; versamento pleurico
Cardiovascolare	Embolia gassosa; pericardite postoperatoria; tromboembolia venosa; aritmie sopraventricolari; ipertensione sistemica
Gastrointestinale	Esofagite (soprattutto da *Candida* o CMV); gastroparesi; reflusso gastroesofageo; diarrea da tossine di *C. difficile* o colite pseudomembranosa
Epatobiliare	Epatite (specialmente da CMV o indotta da farmaci)
Renale	Nefropatia da inibitore della calcineurina; sindrome uremico-emolitica (microangiopatia trombotica)
Neurologico	Tremori; convulsioni; leucoencefalopatia posteriore reversibile; cefalea
Muscoloscheletrico	Miopatia da steroidi; rabdomiolisi (ciclosporina + terapia con inibitore della reduttasi HMG-CoA); osteoporosi; necrosi avascolare
Metabolico	Obesità; diabete mellito; iperlipidemia; iperammoniemia idiopatica
Ematologico	Anemia; leucopenia; trombocitopenia; microangiopatia trombotica
Oncologico	Malattie linfoproliferative e linfoma; tumori cutanei; altre neoplasie

danno polmonare acuto, ma in casi gravi si sono utilizzate con successo l'inalazione di ossido nitrico e l'ossigenazione extracorporea di membrana. La maggior parte dei soggetti trapiantati guarisce, ma la reazione all'organo trapiantato grave è una delle principali cause di precoce morbilità e mortalità.

Complicanze bronchiali Il supporto ematico delle vie aeree al polmone del donatore è alterato e la rivascolarizzazione bronchiale non è diffusamente praticata. Di conseguenza, quando il polmone è impiantato nel ricevente, il bronco è dipendente dal flusso ematico bronchiale retrogrado attraverso la circolazione polmonare ed è vulnerabile all'ischemia.

La prevalenza delle complicanze bronchiali maggiori – deiscenza, stenosi e broncomalacia – è stimata dal 4 al 20%, ma la mortalità associata è risultata molto bassa. L'aspirazione broncoscopica o la dilatazione sono sufficienti nella maggior parte dei casi, ma è spesso necessario il posizionamento di una protesi se la stenosi o la broncomalacia evolvono.

Rigetto acuto È una risposta immunologica al riconoscimento alloantigenico, caratterizzata da infiammazione linfocitica arteriolare e bronchiolare. Con gli attuali regimi immunosoppressivi, circa il 50% dei soggetti trapiantati ha almeno un episodio di rigetto acuto nel primo anno. Il rigetto acuto può essere clinicamente silente, o manifestarsi con sintomi o segni non specifici che possono comprendere tosse, febbricola, dispnea, ipossiemia, rantoli inspiratori, infiltrati interstiziali e declino della funzione respiratoria; tuttavia, l'impressione clinica non è affidabile. La diagnosi dev'essere confermata mediante biopsia transbronchiale, per la cui valutazione si utilizza uno schema classificativo patologico standardizzato per il rigetto. Il trattamento comprende in genere un breve ciclo di terapia steroidea ad alte dosi e aggiustamento della terapia immunosoppressiva di mantenimento, ma un approccio più aggressivo può essere necessario per gli episodi persistenti o ricorrenti.

Rigetto cronico Questa complicanza è il principale fattore che ostacola il miglioramento dei tassi di sopravvivenza a medio termine ed è la fonte di una sostanziale morbilità a causa del suo impatto sulla funzione polmonare e sulla qualità di vita. La patogenesi è tuttora sconosciuta, ma sia l'infiammazione alloimmunitaria che i meccanismi fibroproliferativi non alloimmunitari sono probabilmente importanti.

Clinicamente, il rigetto cronico è una forma di reazione avversa che è sinonimo di sindrome della bronchiolite obliterante. Questa sindrome è caratterizzata fisiologicamente da limitazione al flusso aereo e istologicamente da bronchiolite obliterante. Le biopsie transbronchiali sono relativamente poco sensibili per evidenziare la bronchiolite obliterante, per cui la diagnosi è in genere basata sul decremento sostenuto (≥20%) del FEV_1. Un minore declino di FEV_1 (≥10%) o una riduzione del $FEF_{25-75\%}$ può presagire la sindrome della bronchiolite obliterante.

La prevalenza della sindrome della bronchiolite obliterante è di circa il 50% entro 5 anni dal trapianto. Sia un pregresso rigetto acuto che una bronchiolite linfocitica sono fattori di rischio per una successiva sindrome della bronchiolite obliterante; la polmonite da CMV è stata implicata in maniera inconsistente. La bronchiolite obliterante è generalmente trattata aumentando l'immunosoppressione. Sebbene la terapia immunosoppressiva possa stabilizzare la funzione respiratoria, i risultati complessivi del trattamento sono stati deludenti, probabilmente perché il processo fibroproliferativo è già avvenuto. Un nuovo trapianto può costituire un'opzione nei pazienti ambulatoriali senza altre compicanze, ma in molti casi il rischio è proibitivo.

Infezioni Il polmone trapiantato è soprattutto suscettibile a infezioni, e l'infezione ha rappresentato una delle principali cause di morte. Oltre alla ridotta risposta immunitaria prodotta dai farmaci immunosoppressivi, sono alterate le altre forme di difesa normali: il riflesso della tosse è diminuito e la clearance mucociliare è compromessa nel polmone trapiantato. Lo spettro di infezioni comprende sia patogeni opportunisti che non opportunisti.

La bronchite batterica o la polmonite possono manifestarsi in qualsiasi momento, ma sono quasi sempre presenti nel periodo postoperatorio. In seguito, gli episodi di bronchite sono abbastanza comuni, soprattutto nei trapiantati con sindrome della bronchiolite obliterante, e *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente sono gli agenti responsabili.

Nelle infezioni virali CMV è l'agente causale più frequente. Sebbene possano manifestarsi gastroenterite, colite ed epatite, la viremia da CMV e la polmonite da CMV sono le principali malattie. La maggior parte degli episodi si presenta nei primi 6 mesi, e il trattamento con ganciclovir è efficace, a meno dello sviluppo di resistenza in seguito a ripetute esposizioni. Anche altri virus acquisiti in comunità, come quello influenzale e parainfluenzale e il virus respiratorio sinciziale, contribuiscono alle complicanze respiratorie. Le specie di *Aspergillus* hanno rappresentato l'infezione fungina più problematica.

Altre complicanze Altre potenziali complicanze sono riassunte nella tabella 260-4, e molte di queste sono correlate agli effetti collaterali o alla tossicità dei farmaci immunosoppressivi. Il trattamento della maggior parte di questi problemi medici generali è guidato dalla pratica clinica quotidiana, ma il complesso quadro del trapianto impone una stretta collaborazione e una buona comunicazione tra gli operatori sanitari.

RINGRAZIAMENTI

Il Dr. G. Alexander Patterson e il Dr. Joel D. Cooper sono stati coautori di questo capitolo nella 16ª edizione. Parte del materiale è stato riportato in questa edizione.

BIBLIOGRAFIA

ESTENNE M et al: Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: An update of the diagnostic criteria. J Heart Lung Transplant 21:297, 2002

KOTLOFF RM, AHYA VN: Medical complications of lung transplantation. Eur Respir J 23:334; 2004

LANDE JD et al: Novel insights into lung transplant rejection by microarray analysis. Proc Am Thorac Soc 4:44, 2007

TRULOCK EP et al: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report—2005. J Heart Lung Transplant 24:956, 2005

SEZIONE 1 TERAPIA INTENSIVA RESPIRATORIA

261 Principi di terapia intensiva

John P. Kress, Jesse B. Hall

Il trattamento del paziente critico richiede la piena comprensione della fisiopatologia ed è mirato inizialmente alla rianimazione del paziente in condizioni di estremo deterioramento fisiologico. La rianimazione è spesso rapida e nelle fasi iniziali può essere realizzata senza la conoscenza dettagliata dei preesistenti problemi medici dei pazienti. Durante la fase di stabilizzazione, il rianimatore cerca di ottenere, ove possibile, informazioni anamnestiche utili per integrare la valutazione in tempo reale delle condizioni fisiologiche del paziente. Il rianimatore ha a disposizione numerosi strumenti per effettuare valutazioni fisiopatologiche accurate e contenere danni d'organo permanenti consentendo – una volta stabilizzato il paziente – la diagnosi e il trattamento di patologie sottostanti. Indubbiamente, nelle unità di terapia intensiva sono comuni interventi invasivi come la ventilazione meccanica, la dialisi e strumenti diagnostici come i cateteri venosi centrali. La consapevolezza dei rischi e dei benefici di tali interventi aggressivi e spesso invasivi è essenziale per assicurare un risultato ottimale per il paziente. Tuttavia, i medici di terapia intensiva devono riconoscere quando le possibilità di recupero del paziente sono remote o impossibili e adoperarsi per consigliare e confortare i pazienti morenti e i loro congiunti. I medici di terapia intensiva devono rivedere gli obiettivi terapeutici dalla rianimazione fino alle cure necessarie a confortare il paziente quando la risoluzione della malattia esistente non è possibile.

VALUTAZIONE DELLA GRAVITÀ DI MALATTIA

La classificazione della patologia in gradi di severità è pratica comune nelle unità di terapia intensiva (UTI). Negli ultimi 20 anni sono stati messi a punto e validati numerosi sistemi di punteggio della gravità della malattia. Sebbene sia stata confermata la validità di questi sistemi come strumenti per individuare in modo accurato popolazioni omogenee di pazienti critici, ne resta tuttavia incerto il valore prognostico.

Tali sistemi di punteggio standardizzati consentono un valido confronto fra gruppi di pazienti arruolati in studi clinici. Per essere sicuri della reale efficacia di un trattamento, è necessario partire dal presupposto che i diversi gruppi di pazienti arruolati negli studi presentino lo stesso grado di severità della malattia. I sistemi di punteggio sono utili anche per l'organizzazione ospedaliera, in quanto possono guidare la collocazione di risorse quali il personale infermieristico e ausiliario. Infine, i sistemi di valutazione per punteggio della gravità di malattia possono essere utilizzati per il controllo di qualità dell'UTI nel tempo. La validazione dei sistemi di punteggio si è basata sulla premessa che l'età più avanzata, la presenza di malattie croniche e le alterazioni sempre più gravi delle normali condizioni fisiologiche sono di per sé associate a un aumento di mortalità. Tutti gli attuali sistemi di punteggio di gravità sono derivati da pazienti che sono stati già ricoverati in UTI. Non vi sono sistemi di punteggio prestabiliti capaci di indirizzare le decisioni del clinico sui criteri di ammissione in UTI.

Attualmente i sistemi di punteggio maggiormente utilizzati sono il sistema per la valutazione delle alterazioni fisiopatologiche acute e croniche o APACHE (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*), il modello probabilistico per la determinazione della mortalità o MPM (*Mortality Probability Model*) e il sistema di punteggio semplificato per le alterazioni fisiologiche acute SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*). Tutti questi sistemi sono stati concepiti per predire i risultati di malattie critiche e per essere usati mediante parametri comuni. Essi condividono variabili quali l'età, i segni vitali, gli indici di funzionalità respiratoria, renale e neurologica e la presenza di patologie croniche preesistenti.

SISTEMA DI PUNTEGGIO APACHE II

L'APACHE II è il sistema di punteggio maggiormente utilizzato negli Stati Uniti. L'età, la modalità di ricovero in UTI (dopo chirurgia d'elezione, non chirurgica o dopo chirurgia d'emergenza), la presenza di patologie preesistenti e 12 variabili fisiologiche (di ciascuna delle quali viene rilevato il valore maggiormente alterato rispetto al *range* di normalità nelle prime 24 ore dal ricovero in UTI) sono i parametri utilizzati per il punteggio. La mortalità ospedaliera prevista deriva da una formula che prende in considerazione nel punteggio APACHE II la necessità di chirurgia d'urgenza e una categoria diagnostica pesata in rapporto con una specifica malattia (Tab. 261-1). La relazione tra il punteggio di APACHE II e mortalità viene illustrata nella figura 261-1. Recentemente è stato messo a punto il sistema di punteggio APACHE III. Quest'ultimo è simile al precedente APACHE II, in quanto basato sull'età, sulle alterazioni fisiologiche e sulle comorbilità croniche preesistenti, ma è più ampio il database da cui è stato ricavato il punteggio.

SISTEMI DI PUNTEGGIO SAPS E MPM

Il sistema di punteggio SAPS II, usato più frequentemente in Europa, è derivato da un metodo analogo a quello del sistema APACHE. Questo sistema di punteggio non è correlato a una specifica malattia ma tiene conto di tre malattie (AIDS, metastasi tumorali e neoplasie ematologiche). Il MPM può essere usato per calcolare la diretta probabilità di morte di pazienti ricoverati in UTI.

Il limite dei sistemi di punteggio è la loro incapacità di predire la sopravvivenza di singoli pazienti. Di conseguenza non se ne può al momento raccomandare l'uso per guidare il trattamento e le decisioni cliniche. Piuttosto, tali strumenti possono servire a integrare decisioni cliniche prese al letto del paziente.

SHOCK (Vedi anche Cap. 264)

VALUTAZIONE INIZIALE

Lo shock è una condizione che frequentemente causa il ricovero in UTI o che si verifica durante il ricovero in terapia intensiva. Si definisce shock una condizione caratterizzata da ipoperfusione tissutale sistemica. Le manifestazioni cliniche dello shock comprendono: riduzione della pressione arteriosa media, tachicardia, tachipnea, ipotermia delle estremità, alterazione acuta dello stato di coscienza e oliguria. L'ipotensione è spesso, ma non sempre, presente. Il risultato finale dell'ipoperfusione multiorgano è l'ipossia tissutale che si manifesta clinicamente con acidosi lattica. Dal momento che la pressione arteriosa media è il prodotto della gittata cardiaca (GC) per le resistenze vascolari periferiche (RVP), riduzioni della pressione arteriosa possono essere dovute a riduzioni della GC e/o delle RVP. Di conseguenza, nella valutazione clinica del paziente in stato di shock la prima cosa da considerare è l'efficienza della GC. Questa considerazione dovrebbe far parte di una valutazione al letto del paziente compiuta quanto prima possibile dal clinico, una volta che sia stata contemplata la presenza di shock (Fig. 261-2). L'evidenza clinica di una *diminuita* GC include un basso valore della pressione al polso, un indice correlato con la gittata sistolica e le estremità fredde con ritardato riempimento capillare. Segni di un'*aumentata* GC sono: elevata pressione differenziale (in particolare con ridotta pressione diastolica), estremità calde con polsi pieni e rapido riempimento capillare. Se un paziente ipoteso presenta segni clinici di aumentata GC, si può dedurre che l'ipotensione è il risultato di una diminuzione delle RVP.

In pazienti ipotesi con segni clinici di ridotta GC è indicata una valutazione dei volumi intravascolare e cardiaco. La riduzione dei suddetti volumi è compatibile con un evento emorragico o altre perdite di volume (per es., vomito, diarrea, poliuria). La pressione venosa giugulare è spesso ridotta, mentre la variazione della pressione differenziale aumenta in funzione della respirazione. In un paziente ipoteso con una condizione di aumentato volume intravascolare e disfunzione cardiaca è possibile apprezzare un ritmo di galoppo S_3 e/o S_4 durante l'esame cardiaco, un aumento della pressione venosa giugulare (PVG), edema delle estremità e crepitii all'auscultazione polmonare. La radiografia del torace può mostrare cardiomegalia, allargamento del peduncolo vascolare, strie B di Kerley e segni di edema polmonare. Talvolta sono presenti anche dolore toracico e alterazioni elettrocardiografiche compatibili con ischemia (Cap. 266).

Nel paziente ipoteso con evidenza clinica di aumentata GC devono essere ricercate le cause della riduzione delle RVP. La causa più comune di

TABELLA 261-1 CALCOLO DEL PUNTEGGIO APACHE II[a]

Punteggio delle alterazioni fisiologiche acute

Punteggio	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura rettale, °C	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
Pressione arteriosa media, mmHg	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Frequenza cardiaca	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Frequenza respiratoria	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
pH arterioso	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Ossigenazione									
Se FI_{O_2} >0.5, utilizzare (A-a) D_{O_2}	≥500	350-499	200-349		<200				
Se FI_{O_2} ≤0,5, utilizzare Pa_{O_2}					>70	61-70		55-60	<55
Sodio sierico, mEq/l	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Potassio sierico, mEq/l	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina sierica, mg/dl	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Ematocrito	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
GB, 10^3/ml	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1

Scala del coma di Glasgow[b,c]

Apertura degli occhi	Risposta verbale (paziente non intubato)	Risposta verbale (paziente intubato)	Risposta motoria
4 – Spontanea	5 – Orientato	5 – Sembra in grado di parlare	6 – A comando verbale
3 – Stimoli verbali	4 – Eloquio confuso	3 – Capacità di parlare discutibile	5 – Localizzazione del dolore
2 – Stimoli dolorosi	3 – Utilizzo di parole inappropriate	1 – Assenza di risposta	4 – Retrazione al dolore
1 – Nessuna risposta	2 – Suoni incomprensibili		3 – Decorticato
	1 – Nessuna risposta		2 – Decerebrato
			1 – Assenza di risposta

Punti assegnati all'età e alle patologie croniche come parte del punteggio APACHE II

Età, anni	Punteggio
<45	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

Stato di salute (anamnesi per patologie croniche)[d]

Nessuna	0
Ricovero dopo chirurgia d'elezione	2
Ricovero dopo chirurgia d'emergenza o per ragioni diverse dalla chirurgia d'elezione	5

[a] Il punteggio APACHE II è la somma del punteggio delle alterazioni fisiologiche acute (segni vitali, ossigenazione, valori di laboratorio), della scala del coma di Glasgow, dell'età e dei punti relativi alle condizioni croniche. Si utilizzano i valori peggiori delle prime 24 ore in UTI.
[b] Punteggio del coma Glasgow (*Glasgow Coma Score*, GCS) = punteggio dato all'apertura degli occhi + punteggio dato alla risposta verbale (paziente intubato o non intubato) + punteggio dato alla risposta motoria.
[c] Per la componente GCS del punteggio delle alterazioni fisiologiche acute sottrarre GCS da 15 per ottenere i punti assegnati.
[d] Patologie croniche: fegato, cirrosi con ipertensione portale o encefalopatia; sistema cardiovascolare, angina di classe IV (a riposo o da sforzi lievi); polmoni, ipossiemia o ipercapnia croniche, policitemia, dipendenza da ventilatore; rene, emodialisi o dialisi peritoneale; sistema immunitario, ospite immunocompromesso.
(A – a) D_{O2}, differenza alveolo-arteriosa in ossigeno; GB, globuli bianchi.

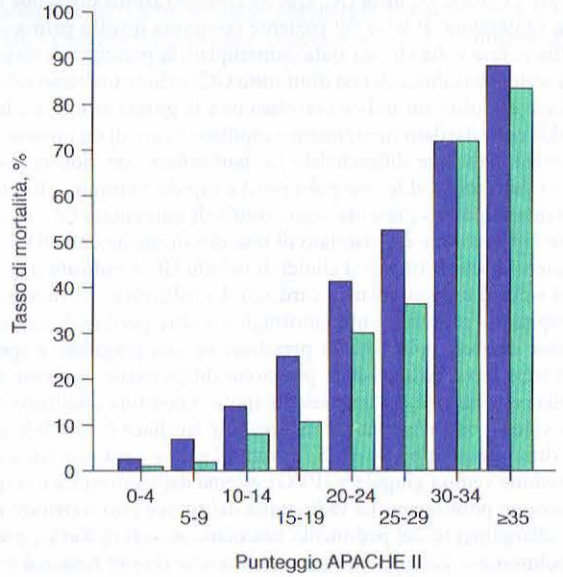


FIGURA 261-1 Curva di sopravvivenza APACHE II. Blu, pazienti non sottoposti a intervento chirurgico; verde, pazienti sottoposti a intervento chirurgico.

ipotensione con alta gittata cardiaca è la sepsi (Cap. 265). Altre cause comprendono l'insufficienza epatica, la pancreatite di grado severo, le ustioni o altri traumi che inducono una sindrome da risposta infiammatoria sistemica o SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*), l'anafilassi, la tireotossicosi e gli *shunt* artero-venosi periferici. In conclusione, i tre più comuni tipi di shock sono lo shock ipovolemico, lo shock cardiogeno e lo shock ad alta gittata cardiaca (GC) con diminuite resistenze vascolari sistemiche (RVS) (ipotensione iperdinamica). Certamente, questi tipi di shock possono sovrapporsi e apparire simultaneamente (per es., shock settico e shock ipovolemico, shock settico e shock cardiogeno).

La valutazione iniziale del paziente in stato di shock deve avvenire in pochi minuti. Sulla base della valutazione iniziale deve essere instaurata una precoce e aggressiva rianimazione, perché dati recenti suggeriscono che negli shock settico e cardiogeno la tempestività del trattamento sembra migliorare la sopravvivenza (vedi oltre). Se la valutazione clinica iniziale sortisce risultati dubbi o tali da indurre una scorretta interpretazione, possono essere utili indagini strumentali quali l'ecocardiografia e/o il cateterismo venoso centrale o dell'arteria polmonare. Lo scopo della rianimazione precoce è ristabilire un'adeguata perfusione dei tessuti al fine di prevenire o limitare danni terminali d'organo.

VENTILAZIONE MECCANICA ASSISTITA (Vedi anche Cap. 263)

La rianimazione dei pazienti in stato di shock dovrebbe seguire i criteri della rianimazione cardiopolmonare avanzata. Poiché tali pazienti presen-

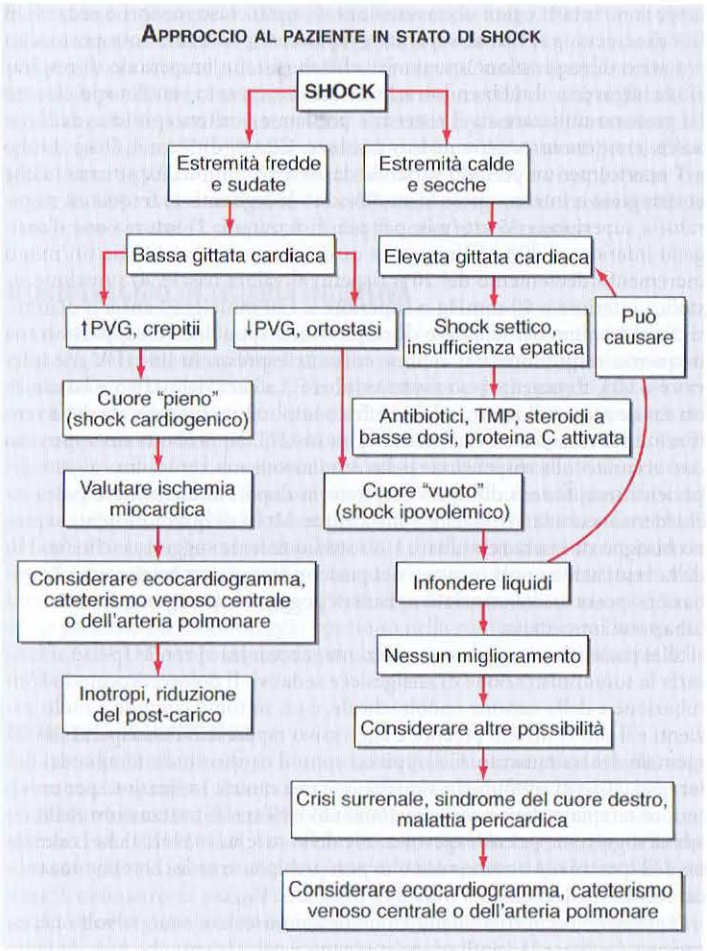


FIGURA 261-2 Approccio al paziente in stato di shock. PVG, polso venoso giugulare; TMP, terapia mirata precoce.

tano spesso ottundimento del sensorio, è fondamentale la valutazione della pervietà delle vie aeree. L'intubazione endotracheale e la ventilazione meccanica sono spesso necessarie nella fase iniziale della rianimazione del paziente in stato di shock per il trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta ipossiemica e dell'insufficienza ventilatoria. Un'insufficienza respiratoria acuta ipossiemica può insorgere in pazienti con shock cardiogeno e edema polmonare (Cap. 266) e anche in quelli in shock settico con polmonite o con sindrome da distress respiratorio acuto (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) (Cap. 265). L'insufficienza ventilatoria è la conseguenza di un carico di lavoro eccessivo sull'apparato respiratorio, che può essere rappresentato da un'acidosi metabolica acuta (spesso lattica) o da una ridotta *compliance* polmonare (polmoni "rigidi") dovuta all'edema polmonare. L'inadeguata perfusione dei muscoli respiratori nello shock rappresenta un'altra indicazione di ventilazione meccanica e intubazione precoce. In condizioni fisiologiche i muscoli respiratori ricevono una percentuale molto bassa di GC. Nei pazienti in stato di shock con insufficienza respiratoria dovuta alle condizioni di cui sopra, la percentuale di GC destinata ai muscoli respiratori subisce un drastico incremento, di almeno 10 volte il valore normale. La produzione di acido lattico dovuta alla ridotta attività dei muscoli respiratori contribuisce ad aumentare ulteriormente il lavoro respiratorio.

La ventilazione meccanica risparmia al paziente il lavoro respiratorio e consente la ridistribuzione di una quota di GC ad altri organi vitali, con conseguente miglioramento dell'acidosi lattica. I segni clinici di affaticamento dei muscoli respiratori comprendono l'incapacità di terminare le frasi, l'utilizzo dei muscoli accessori della respirazione, l'attività paradossa dei muscoli addominali, la tachipnea estrema (>40 atti/min) e una riduzione della frequenza respiratoria nonostante uno stimolo (*drive*) crescente alla respirazione. L'obiettivo principale della ventilazione meccanica nel paziente in stato di shock è sostenere la maggior parte del lavoro respiratorio riducendo al minimo il lavoro dei muscoli respiratori. Una delle complicanze della ventilazione meccanica è rappresentata dal peggioramento del quadro pressorio con ulteriore riduzione della pressione arteriosa media. Le cause dell'ipotensione sono il ridotto ritorno venoso associato alla ventilazione a pressione positiva, la ridotta secrezione di catecolamine endogene che consegue al superamento dello stress da insufficienza respiratoria e l'impiego di sedativi allo scopo di facilitare l'intubazione (per es., barbiturici, benzodiazepine, oppioidi). Di conseguenza, l'ipotensione dovrebbe essere prevenuta dopo l'intubazione endotracheale e la ventilazione a pressione positiva. Molti di questi pazienti hanno una componente di ipovolemia che può rispondere alla somministrazione endovenosa di liquidi. La figura 261-2 riassume il percorso diagnostico e il trattamento di differenti tipi di shock. **Per ulteriori discussioni sulle diverse forme di shock si rimanda ai capitoli 264, 265 e 266.**

INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

L'insufficienza respiratoria è una delle cause più frequenti di ricovero in UTI. In alcuni centri, oltre il 75% dei pazienti necessita di ventilazione meccanica durante il ricovero. L'insufficienza respiratoria può essere distinta schematicamente in quattro tipi sulla base delle alterazioni fisiopatologiche della funzione respiratoria.

Insufficienza respiratoria di tipo I o acuta ipossiemica Questa forma è causata dall'inondamento alveolare con conseguente alterazione del fisiologico rapporto ventilazione/perfusione. L'inondamento alveolare può essere la conseguenza di edema polmonare, polmonite o emorragia alveolare. L'edema polmonare può essere a sua volta suddiviso in una forma causata da elevata pressione intravascolare, come nell'insufficienza cardiaca e nel sovraccarico di volume intravascolare, e in una forma causata da un danno polmonare acuto ("edema polmonare a bassa pressione"; Cap. 266) La ARDS (Cap. 262) è la conseguenza di un danno polmonare di grado estremo. Questa sindrome è caratterizzata da edema alveolare bilaterale diffuso evidenziato dalla radiografia del torace, assenza di ipertensione atriale sinistra e marcato *shunt* fisiologico (Fig. 262-2), in un contesto clinico nel quale è noto che si può manifestare questa sindrome. Esso include la sepsi, l'aspirazione gastrica, la polmonite, l'annegamento, numerose trasfusioni di sangue e la pancreatite. La mortalità da ARDS si è ridotta grazie ai recenti progressi nelle strategie di ventilazione, passando da tassi del 50-70% all'attuale 30% riportato in diverse casistiche (vedi oltre).

Per molti anni vi è stato il sospetto che la ventilazione meccanica peggiorasse il danno polmonare in pazienti con ARDS in parte a causa del ciclico fenomeno di collasso e riapertura degli alveoli. Come mostrato nella figura 261-3, la relazione pressione-volume del polmone nella ARDS non è lineare e il collasso alveolare può avvenire a volumi polmonari molto bassi. Studi su animali hanno suggerito l'ipotesi che lo stiramento e l'iperdistensione degli alveoli danneggiati durante la ventilazione meccanica possano perpetuare il danno. Il problema dell'iperdistensione alveolare denominata "*volutrauma*" *da ventilatore* ha portato a uno studio multicentrico prospettico, randomizzato, con lo scopo di confrontare, in pazienti con danno polmonare acuto e ARDS, la ventilazione meccanica tradizionale a elevato volume corrente (12 ml/kg di peso corporeo ideale) con una ventilazione a basso volume corrente (6 ml/kg di peso corporeo ideale). Questo studio ha mostrato una drastica riduzione di mortalità nel gruppo a basso volume corrente (mortalità per elevato volume corrente: 39,8%; mortalità

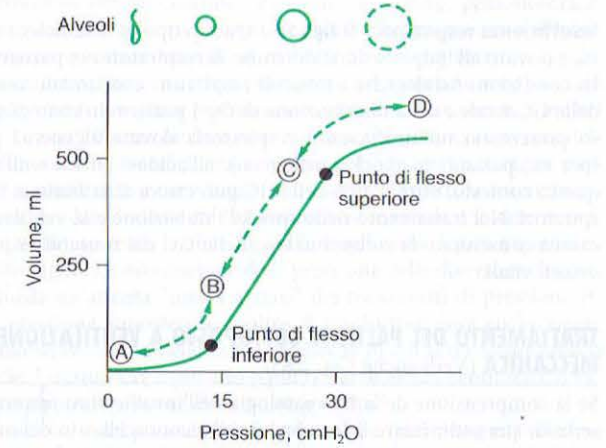


FIGURA 261-3 Relazione pressione-volume dei polmoni in un paziente con sindrome da distress respiratorio acuto. Al punto di flesso inferiore gli alveoli collassati cominciano ad aprirsi e la compliance polmonare cambia. Al punto di flesso superiore gli alveoli diventano iperdistesi. La forma e la dimensione degli alveoli sono illustrate in alto.

per basso volume: 31%) e ha confermato che la modalità di gestione della ventilazione meccanica ha un ruolo nella prognosi di questi pazienti. Inoltre, nel danno polmonare acuto e nella ARDS, la somministrazione endovenosa di liquidi secondo una strategia definita "conservativa" (mantenimento di bassi valori di pressione venosa centrale [PVC] o di bassa pressione d'incuneamento capillare polmonare [*pulmonary capillary wedge pressure*, PCWP]) è associata a un minor numero di giorni di ventilazione, se paragonata alla somministrazione di volume definita "libera" (mantenimento di relativamente alti valori di PVC o di PCWP).

Insufficienza respiratoria di tipo II Questo tipo di insufficienza respiratoria insorge come conseguenza di una ridotta ventilazione alveolare e comporta l'incapacità di eliminare l'anidride carbonica. I meccanismi che portano all'insufficienza respiratoria di tipo II sono dovuti ad alterazione dello stimolo respiratorio centrale ("drive"), a una riduzione della forza dei muscoli respiratori e all'aumento del carico di lavoro del sistema respiratorio. La cause di ridotto stimolo respiratorio centrale comprendono l'overdose da oppiacei, le lesioni del tronco encefalico, le alterazioni respiratorie durante il sonno e l'ipotiroidismo. Le alterazioni neuromuscolari comprendono alterazioni della trasmissione neuromuscolare (per es., miastenia gravis, sindrome di Guillain-Barré, sclerosi laterale amiotrofica, lesioni del nervo frenico) e alterazioni dei muscoli respiratori (per es., miopatie, squilibri elettrolitici, astenia).

L'incremento del carico dell'apparato respiratorio può essere dovuto a un aumento delle resistenze delle vie aeree (per es., da broncospasmo), a una riduzione della compliance polmonare (per es., edema alveolare, atelettasia, pressione positiva di fine espirazione intrinseca o auto-PEEP [*positive end-expiratory pressure*], vedi oltre) o della parete toracica (per es., pneumotorace, versamento pleurico, distensione addominale) e a condizioni dovute all'aumentata richiesta di ventilazione/minuto (per es., embolia polmonare con aumento dello spazio morto, sepsi).

Il cardine della terapia dell'insufficienza respiratoria di tipo II è la rimozione dei fattori causali dell'insufficienza ventilatoria. La ventilazione a pressione positiva non invasiva per mezzo di un ventilatore meccanico con maschera facciale o nasale stretta è spesso sufficiente a stabilizzare i pazienti con insufficienza respiratoria di questo tipo e consente di evitare l'intubazione endotracheale. Questo approccio si è rivelato efficace nel trattamento di pazienti con esacerbazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva. La ventilazione non invasiva è stata utilizzata meno frequentemente in altri tipi di insufficienza respiratoria di tipo II, ma se ne può tuttavia tentare l'impiego in assenza di controindicazioni (instabilità emodinamica, inadeguata protezione delle vie aeree, arresto respiratorio).

Insufficienza respiratoria di tipo III Questa forma di insufficienza respiratoria è la conseguenza di atelettasie polmonari ed è chiamata anche insufficienza respiratoria perioperatoria per l'elevata frequenza di atelettasie nel periodo perioperatorio. Dopo l'anestesia generale la riduzione della capacità funzionale residua causa il collasso di unità polmonari dipendenti. Tali atelettasie possono essere trattate tramite cambiamenti di posizione, riabilitazione respiratoria, ortostatismo e controllo aggressivo del dolore da ferita chirurgica e/o addominale. La ventilazione a pressione positiva non invasiva può essere altresì impiegata per il trattamento di atelettasie regionali.

Insufficienza respiratoria di tipo IV Questo tipo di insufficienza respiratoria è dovuto all'ipoperfusione dei muscoli respiratori nei pazienti in shock. In condizioni fisiologiche i muscoli respiratori consumano meno del 5% della GC totale e della distribuzione di O_2. I pazienti in stato di shock spesso presentano un'insufficienza respiratoria dovuta all'edema polmonare (per es., pazienti in shock cardiogeno), all'acidosi lattica e all'anemia. In questo contesto, oltre il 40% della GC può essere distribuito ai muscoli respiratori. Nel trattamento dello shock l'intubazione e la ventilazione meccanica consentono la ridistribuzione della GC dai muscoli respiratori agli organi vitali.

TRATTAMENTO DEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A VENTILAZIONE MECCANICA (Vedi anche Cap. 263)

Se la comprensione della fisiopatologia dell'insufficienza respiratoria è essenziale per ottimizzare il trattamento, il riconoscimento del momento in cui il paziente è pronto a respirare autonomamente è altrettanto importante. Numerosi studi hanno dimostrato che tentativi quotidiani di respirazione spontanea aiutano a identificare i pazienti pronti a essere estubati. Tutti i pazienti intubati dovrebbero essere sottoposti a uno screening quotidiano della funzionalità respiratoria. Se il livello di ossigenazione è stabile (cioè $Pa_{O_2}/FI_{O_2} > 200$ e PEEP ≤ 5 cmH_2O), i riflessi della tosse e delle vie aeree sono intatti e non vi è assunzione di agenti vasopressori o sedativi, il test di screening si ritiene superato e il paziente può essere sottoposto a un tentativo di respirazione spontanea, che consiste in un periodo di respirazione attraverso il tubo endotracheale senza supporto ventilatorio esterno (si possono utilizzare sia il sistema a pressione positiva continua delle vie aeree [*continuous positive airway pressure*, CPAP] di 5 cmH_2O sia il tubo a T aperto) per un periodo variabile da 30 a 120 minuti. Le situazioni che costringono a interrompere lo studio sono le seguenti: 1) frequenza respiratoria superiore a 35 atti/min per più di 5 minuti; 2) saturazione d'ossigeno inferiore al 90%; 3) frequenza cardiaca superiore a 140 battiti/min o incremento/decremento del 20% rispetto al valore basale; 4) pressione sistolica inferiore a 90 mmHg o superiore a 180 mmHg; 5) ansia o diaforesi. Se al termine del tentativo di respirazione spontanea il rapporto tra la frequenza respiratoria e il volume corrente espresso in litri (f/V_T) è inferiore a 105, il paziente può essere estubato. La cura del paziente basata su un simile protocollo può avere un effetto importante sulla durata della ventilazione meccanica e della permanenza in UTI. Nonostante un approccio così accurato, alla sospensione della ventilazione meccanica fino al 10% dei pazienti manifesterà difficoltà respiratoria dopo l'estubazione e potrà richiedere ancora la ventilazione meccanica. Molti di questi pazienti avranno bisogno di essere reintubati. Uno studio recente suggerisce che l'uso di della ventilazione non invasiva nei pazienti in cui non ha successo l'estubazione possa essere associato a risultati peggiori se paragonato a una reintubazione immediata.

Nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica si rende spesso necessaria la somministrazione di analgesici e sedativi. Il dolore, evocato dall'intubazione e dalla suzione endotracheale, è un sintomo comune a molti pazienti e il suo controllo precoce e aggressivo rappresenta un aspetto fondamentale del trattamento. Gli oppiacei sono il cardine della terapia del dolore nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica. Indicazioni per un'ulteriore terapia sedativa sono: trattamento dell'ansia; trattamento della dispnea soggettiva; psicosi; agevolazione delle cure infermieristiche; riduzione dell'iperattività autonomica che può precipitare un'ischemia miocardica; riduzione del consumo totale di ossigeno (V_{O_2}).

Farmaci bloccanti la trasmissione neuromuscolare sono talvolta necessari per facilitare la ventilazione meccanica nei pazienti che non raggiungono una sincronia con il ventilatore, nonostante una sedazione ottimale. Poiché l'impiego di tali farmaci è associato a una miopatia nota come *sindrome postparalitica*, che causa una marcata e prolungata astenia, essi devono essere utilizzati solo in caso di estrema necessità e come ultima risorsa terapeutica. Gli agenti bloccanti la trasmissione neuromuscolare causano una paralisi farmacologica senza alterazione dello stato mentale, rendendo necessario il concomitante impiego di sedativi allo scopo di ottenere un'amnesia farmacologica.

L'amnesia farmacologia può essere ottenuta con benzodiazepine come il lorazepam o il midazolam, oppure con la somministrazione endovenosa dell'anestetico propofol. Oltre all'indicazione rappresentata dalla paralisi farmacologica, vi sono pochi dati a favore dell'utilità dell'amnesia farmacologica in tutti i pazienti sottoposti a intubazione endotracheale e ventilazione meccanica. Infatti, quando somministrati per periodi prolungati, i sedativi e gli oppiacei possono causare fenomeni di accumulo in pazienti critici a causa della compromissione delle funzioni epatica e renale. Un protocollo per la sedazione dei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica, che comprende la sospensione quotidiana dell'infusione di sedativi, si è dimostrato efficace nel prevenire un eccessivo accumulo di farmaco e nel ridurre la durata della ventilazione stessa e del ricovero in UTI.

INSUFFICIENZA ORGANICA MULTISISTEMICA

La sindrome dell'insufficienza organica multisistemica è un problema comune nel paziente critico. Tale sindrome è caratterizzata dalla contemporanea disfunzione fisiologica e/o insufficienza di due o più organi ed è una complicanza di condizioni quali la sepsi grave, lo shock, le infiammazioni di grado severo come la pancreatite e il trauma. La constatazione che l'insufficienza organica multisistemica è evenienza frequente in UTI dimostra la capacità attuale di stabilizzare e gestire la singola insufficienza d'organo. La capacità di trattare aggressivamente l'insufficienza del singolo organo (per es., la ventilazione meccanica per l'insufficienza respiratoria e la dialisi per l'insufficienza renale acuta) ha ridotto considerevolmente la mortalità precoce nel paziente critico. Infatti, la mortalità più elevata non si ha tanto nelle prime fasi della rianimazione, quanto nelle fasi più tardive del ricovero nelle UTI, quando la condizione patologica iniziale è stata stabilizzata.

Sebbene si discuta ancora oggi sulla definizione delle singole insufficienze d'organo, i criteri per definire l'insufficienza organica multisistemica appaiono più chiari. In primo luogo, l'insufficienza d'organo comunque defini-

ta deve essere presente da oltre 24 ore; in secondo luogo, il rischio di mortalità aumenta in base al numero degli organi coinvolti; in terzo luogo, la prognosi è correlata alla durata dell'insufficienza. Queste considerazioni sono valide per diverse situazioni critiche (per es., mediche e chirurgiche). La sindrome da risposta infiammatoria sistemica (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) è una condizione che comunemente porta all'insufficienza organica multisistemica. Anche se l'infezione è una causa comune di SIRS, cause scatenanti "sterili" come pancreatite, traumi e ustioni sono spesso evocate per spiegare l'insufficienza multiorganica.

MONITORAGGIO IN TERAPIA INTENSIVA

In considerazione dell'elevata incidenza di insufficienza respiratoria e circolatoria nel paziente critico, il monitoraggio dei sistemi respiratorio e cardiovascolare è la regola nelle UTI. La valutazione degli scambi gassosi viene effettuata di routine. Lo "standard ideale" rimane l'emogasanalisi del sangue arterioso, dove pH, pressione parziale di O_2 e CO_2 e saturazione di O_2 vengono misurati direttamente. L'emogasanalisi consente di determinare direttamente le due funzioni principali dei polmoni: ossigenazione del sangue arterioso ed eliminazione della CO_2. È importante ricordare che il pH ematico – che ha un effetto importante sullo stimolo alla respirazione – può essere determinato solo su sangue arterioso. Nonostante sia di solito sicuro, il prelievo di sangue arterioso può essere doloroso e non consente pertanto un monitoraggio continuo nella routine clinica. Dati questi limiti, nelle UTI è spesso impiegato un monitoraggio non invasivo della funzione respiratoria.

OSSIMETRIA TRANSCUTANEA

È il metodo di monitoraggio non invasivo della funzione respiratoria maggiormente impiegato. Questa tecnica si basa sulla differenza nelle proprietà di assorbimento dell'emoglobina ossigenata e non ossigenata. Alla lunghezza d'onda di 660 nm, l'ossiemoglobina riflette la luce meglio della desossiemoglobina, mentre accade l'inverso nello spettro degli infrarossi (940 nm). L'ossimetro fa passare le due lunghezze d'onda della luce attraverso un dito e ne registra le relative intensità di trasmissione. Ciò consente di ricavare la percentuale relativa di ossiemoglobina. Poiché la pulsazione arteriosa causa cambiamenti fasici nell'intensità della luce trasmessa, l'ossimetro è programmato per rilevare solo luce di intensità alternante. Questo consente di distinguere fra la saturazione arteriosa e quella venosa di O_2.

Meccanica respiratoria Può essere misurata durante la ventilazione meccanica (vedi Cap. 263). Quando vengono impiegati "modelli" di ventilazione a volume controllato, le pressioni delle vie aeree che ne conseguono possono essere facilmente misurate. Il picco di pressione delle vie aeree è determinato da due variabili – le resistenze delle vie aeree e la *compliance* del sistema respiratorio. Alla fine dell'inspirazione il flusso inspiratorio può venire temporaneamente interrotto. Questa pausa di fine inspirazione (*pressione di plateau*) è una misura statica, determinata solo dalla compliance del sistema respiratorio e non dalle resistenze delle vie aeree. Quindi, durante la ventilazione a volume controllato, la differenza tra la pressione di picco (resistenza delle vie aeree più compliance del sistema respiratorio) e la pressione di plateau delle vie aeree (solo compliance del sistema respiratorio) fornisce una determinazione quantitativa delle resistenze delle vie aeree. Di conseguenza, durante la ventilazione a volume controllato i pazienti che presentano un aumento delle resistenze delle vie aeree (per es., gli asmatici) avranno un incremento della pressione di picco e un gradiente fra le pressioni di picco e di plateau marcatamente elevato (tipicamente > 15 cmH_2O). La *compliance* del sistema respiratorio viene definita dalla variazione dell'unità di volume diviso la variazione dell'unità di pressione del sistema respiratorio.

Il sistema respiratorio può essere diviso ulteriormente in due componenti: i polmoni e la parete toracica. Normalmente la compliance del sistema respiratorio è più o meno 100 ml per cmH_2O. Processi fisiopatologici come versamenti pleurici, pneumotorace o aumento della circonferenza addominale da ascite od obesità riducono la compliance della parete toracica. La compliance polmonare può essere ridotta da polmonite, edema polmonare di qualsiasi eziologia o dall'auto-PEEP. Di conseguenza, i pazienti con anormalità della compliance del sistema respiratorio (polmoni e/o parete toracica) solitamente hanno elevate pressioni di picco e di plateau ma un normale gradiente tra la pressione di picco e la pressione di plateau. L'auto-PEEP si verifica quando gli alveoli non hanno il tempo di svuotarsi prima del ciclo inspiratorio successivo. Poiché gli alveoli non si sono svuotati completamente, la pressione alveolare di fine espirazione resta positiva (capacità funzionale residua). Questo fenomeno s'instaura più comunemente per il restringimento delle vie aeree distali in processi patologici come l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva. L'auto-PEEP, causata dalla sovradistensione alveolare, può comportare una diminuita compliance polmonare, testimoniata dall'abnorme aumento della pressione di plateau delle vie aeree. I ventilatori meccanici moderni consentono di visualizzare la pressione e il flusso a ogni atto respiratorio e di rilevare fenomeni quali l'asincronia paziente-ventilatore, l'ostruzione delle vie aeree e l'auto-PEEP (Fig. 261-4).

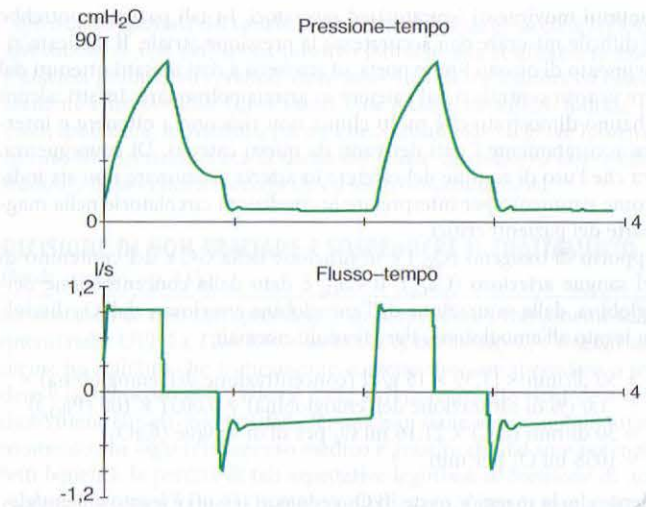


FIGURA 261-4 Aumento della resistenza delle vie aeree con auto-PEEP. La curva in alto (pressione delle vie aeree in funzione del tempo) mostra una marcata differenza tra la pressione di picco (80 cmH_2O) e la pressione di plateau (20 cmH_2O). La curva in basso (flusso in funzione del tempo) mostra il flusso durante l'espirazione (indicata dalla curva di flusso nella porzione negativa delle ascisse) che persiste fino alla successiva fase inspiratoria.

STATO DEL CIRCOLO

Nelle UTI sono comunemente impiegati sistemi di monitoraggio che rilevano lo stato circolatorio dei pazienti critici. Uno dei più utilizzati è il catetere arterioso polmonare, noto anche come catetere cardiaco destro o di Swan-Ganz. Questo tipo di catetere fu inizialmente ideato come strumento per guidare la terapia dell'infarto miocardio acuto, ma è attualmente utilizzato nelle UTI per la valutazione e il trattamento di numerose altre condizioni come l'ARDS, lo shock settico, lo scompenso cardiaco congestizio e l'insufficienza renale acuta. Tuttavia, non è mai stata dimostrata una riduzione della mortalità e della morbilità associata all'impiego di questo presidio. Infatti, malgrado i numerosi studi prospettici, non sono stati osservati effetti vantaggiosi sulla mortalità o sulla morbilità con l'uso del catetere in arteria polmonare in ogni circostanza.

I cateteri polmonari arteriosi sono sistemi di monitoraggio invasivi che possono portare a numerose complicanze. Dal momento che il catetere è introdotto attraverso una vena centrale, sono possibili tutte le complicanze del cateterismo venoso centrale: infezioni da catetere, pneumotorace, puntura arteriosa con o senza incannulamento, sanguinamento, embolizzazione gassosa, trombosi venosa ed embolizzazione del catetere. Anche l'introduzione del catetere in arteria polmonare presenta una serie di rischi quali aritmie, arresto cardiaco, perforazione cardiaca e frammentazione del palloncino. Le complicanze tardive sono l'infarto polmonare, la rottura dell'arteria polmonare e l'insufficienza valvolare polmonare. La maggior parte di queste complicanze è comunque rara. Indubbiamente, la scorretta interpretazione dei dati derivati dal catetere venoso centrale e in arteria polmonare potrebbe essere tra le più comuni "complicanze" legate a questo tipo di monitoraggio. La misurazione della pressione nelle diverse cavità cardiache richiede un'attenta "messa a zero" dei trasduttori di pressione rispetto alla pressione atmosferica. Inoltre, il trasduttore deve anche essere collocato allo stesso livello delle cavità cardiache di cui si sta misurando la pressione. Se il trasduttore è più alto o più basso di alcuni centimetri, il valore registrato potrebbe essere abbastanza inesatto.

La misurazione della pressione atriale dovrebbe essere eseguita alla fine dell'espirazione quando non vi è flusso aereo in entrata o uscita del torace. È durante questo periodo, con i polmoni a capacità funzionale residua (cessazione di flusso d'aria), che il flusso d'aria in entrata e in uscita del torace non può alterare la misura della pressione atriale. Molti pazienti affetti da malattie gravi con patologie respiratorie potrebbero non arrivare mai a un punto in cui si arresta il flusso d'aria in entrata e uscita dal torace a causa

dei continui movimenti ispiratori ed espiratori. In tali pazienti, potrebbe essere difficile misurare con accuratezza la pressione atriale. Il mancato riconoscimento di questo limite porta ad attenersi a dati inesatti ottenuti dal catetere venoso centrale o dal catetere in arteria polmonare. Infatti, alcuni studi hanno dimostrato che molti clinici non riescono a ottenere e interpretare accuratamente i dati derivanti da questi cateteri. Di conseguenza, sembra che l'uso di routine del catetere in arteria polmonare non sia indicato come strumento per interpretare le condizioni circolatorie nella maggior parte dei pazienti critici.

L'apporto di ossigeno (Q_{O_2}) è in funzione della GC e del contenuto di O_2 nel sangue arterioso (Ca_{O_2}). Il Ca_{O_2} è dato dalla concentrazione dell'emoglobina, dalla saturazione dell'emoglobina arteriosa e dall'O_2 disciolto non legato all'emoglobina. Per gli adulti normali:

$$Q_{O_2} = 50 \text{ dl/min} \times [1{,}39 \times 15 \text{ g/dl (concentrazione dell'emoglobina)} \times 1{,}0 \text{ (\% di saturazione dell'emoglobina)} + 0{,}0031 \times 100 \ (Pa_{O_2})]$$
$$= 50 \text{ dl/min (GC)} \times 21{,}16 \text{ ml } O_2 \text{ per dl di sangue } (CaO_2)$$
$$= 1058 \text{ ml } O_2 \text{ per min.}$$

È evidente che la maggior parte di O_2 ceduto ai tessuti è legato all'emoglobina e che l'O_2 disciolto (Pa_{O_2}) contribuisce molto poco al contenuto di O_2 nel sangue arterioso o alla cessione di O_2. Normalmente, il contenuto di O_2 nel sangue venoso misto ($C\bar{v}_{O_2}$) è 15,95 ml O_2 per dl di sangue, poiché il sangue venoso misto è saturato al 75%. Quindi, la normale estrazione tessutale di O_2 è $Ca_{O_2} - C\bar{v}_{O_2}/Ca_{O_2}$ (21,16 – 15,95/21,16), che è circa il 25%. Il catetere in arteria polmonare permette la misura dell'apporto e dell'estrazione di O_2.

La saturazione venosa mista di O_2 consente la determinazione della perfusione tissutale complessiva. Una ridotta saturazione venosa mista di O_2 può essere causata da un'inadeguata GC, da una ridotta concentrazione di emoglobina e/o da una ridotta saturazione arteriosa di O_2. Un consumo di O_2 (V_{O_2}) abnormemente alto potrebbe portare anche a una ridotta saturazione venosa mista di O_2 se l'apporto di O_2 non viene contestualmente aumentato. Un abnorme aumento di V_{O_2} da parte dei tessuti periferici può essere dovuto a numerose cause come febbre, agitazione, brivido o tireotossicosi.

PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE NEL PAZIENTE CRITICO

Sepsi nelle unità di terapia intensiva (Vedi anche Cap. 265) La sepsi è un problema importante nella cura dei pazienti critici. È la prima causa di morte nelle UTI non coronariche negli Stati Uniti. Le stime attuali indicano che oltre 750000 pazienti ne sono colpiti ogni anno e che questa cifra è destinata ad aumentare a causa dell'invecchiamento della popolazione e del conseguente maggior numero di individui esposti alle infezioni.

Molti interventi terapeutici nelle UTI sono invasivi e predispongono i pazienti al rischio di complicanze infettive. Questi interventi comprendono l'intubazione endotracheale e il posizionamento di cateteri vascolari permanenti, di sondini nasogastrici per la nutrizione enterale, di cateteri vescicali transuretrali e di altri cateteri posizionati in cavità sterili (per es., drenaggi toracici, drenaggi intraddominali percutanei). Il rischio di infezione aumenta in funzione del tempo di permanenza di tali presidi. Per esempio, la polmonite da ventilatore è strettamente correlata alla durata dell'intubazione e della ventilazione meccanica. Ne deriva che la rimozione tempestiva di presidi invasivi non appena ne viene meno l'utilità rappresenta un cardine della prevenzione. È importante ricordare che i microrganismi farmaco-resistenti sono di regola presenti nelle UTI.

Un aspetto importante della cura del paziente critico è il controllo delle infezioni. Misure semplici come il lavaggio delle mani sono efficaci ma poco utilizzate. L'isolamento di pazienti che presentano colonizzazione o infezione da organismi resistenti rappresenta un'altra strategia preventiva frequente. Altre strategie adottate con efficacia variabile sono l'impiego di cateteri medicati con antibiotici o di tubi endotracheali con speciali fori di suzione posizionati al di sopra della cuffia per ridurre il ristagno e l'aspirazione delle secrezioni orali. Programmi di sorveglianza dell'adesione ai protocolli di prevenzione come quelli qui descritti contribuiscono a ridurre l'incidenza di infezioni nosocomiali.

Trombosi venose profonde Tutti i pazienti nelle UTI sono ad alto rischio di trombosi venosa profonda (TVP) in considerazione della loro predisposizione all'immobilità. Di conseguenza, tutti i pazienti ricoverati nelle UTI dovrebbero ricevere una qualche forma di profilassi. Le forme più comuni di profilassi sono rappresentate dalla somministrazione sottocutanea di eparina a basse dosi o da iniezioni di eparina a basso peso molecolare e dai dispositivi di compressione intermittente per gli arti inferiori. Studi osservazionali hanno riportato un'allarmante incidenza di TVP, nonostante le suddette misure di profilassi. La profilassi con eparina può causare una trombocitopenia indotta da eparina – un'altra complicanza nosocomiale piuttosto frequente nel paziente critico.

Le eparine a basso peso molecolare, come l'enoxaparina, sono più efficaci rispetto all'eparina non frazionata nella profilassi della TVP in pazienti ad alto rischio, come quelli sottoposti a chirurgia ortopedica, e presentano una minore incidenza di trombocitopenia da eparina. Il fondaparinux, un inibitore selettivo del fattore Xa, è ancora più efficace dell'enoxaparina nei pazienti ortopedici ad alto rischio.

Ulcere da stress La profilassi delle ulcere da stress è comune nella maggior parte delle UTI. Di solito vengono somministrati gli H_2-antagonisti. Dati recenti indicano che i pazienti ad alto rischio come quelli con coagulopatia da shock o quelli con insufficienza respiratoria che richiedono la ventilazione meccanica traggono beneficio dal trattamento profilattico.

Nutrizione e controllo glicemico Si tratta di fattori importanti nei pazienti critici, potendo essere associati a insufficienza respiratoria, ritardata guarigione delle ferite e alterata risposta immunitaria. La nutrizione enterale precoce è utile, sebbene manchino dati che attestino che essa sia in grado, da sola, di migliorare la prognosi. La nutrizione enterale è preferibile, ove possibile, a quella parenterale, essendo quest'ultima associata a numerose complicanze quali iperglicemia, steatosi epatica, colestasi e sepsi. Oltre a questo, la nutrizione enterale può prevenire la traslocazione batterica attraverso la mucosa intestinale. Una attenta e accurata terapia insulinica intesa a normalizzare i livelli di glucosio può comportare un miglioramento della sopravvivenza dei pazienti nelle UTI.

Sindrome da debolezza acquisita in unità di terapia intensiva È una complicanza che appare frequentemente in pazienti che sopravvivono a malattie gravi. È particolarmente comune in quelli con SIRS e/o sepsi. Dopo una settimana circa di permanenza nelle UTI sono state descritte più comunemente sia neuropatie sia miopatie. I meccanismi causali della sindrome da debolezza acquisita sono poco noti. Una terapia insulinica accurata può ridurre questa polineuropatia, ma, a parte questa, non sono state descritte altre misure preventive nei confronti di questa complicanza.

Anemia È di evenienza frequente nei pazienti con malattie croniche. Alcuni studi hanno dimostrato che molti pazienti nelle UTI sono anemici e la maggior parte soffre di anemia da infiammazione cronica. I prelievi ematici contribuiscono in modo significativo all'anemia in questi pazienti. Studi recenti hanno dimostrato che i livelli di eritropoietina sono ridotti nella maggior parte dei pazienti ricoverati nelle UTI e che la somministrazione di eritropoietina esogena è in grado di ridurre il fabbisogno trasfusionale. Il livello di emoglobina al di sotto del quale è necessario trasfondere il paziente critico ha rappresentato a lungo motivo di controversia. Un importante studio multicentrico che includeva pazienti provenienti da diverse UTI ha modificato il concetto tradizionale secondo cui in tali pazienti sarebbe necessario mantenere un valore minimo di emoglobina di 10 g/dl. Il fatto che la trasfusione di globuli rossi venga associata a danno della funzione immunitaria, ad aumentato rischio di infezioni, a danno acuto polmonare e a sovraccarico di volume può rendere conto dei risultati di questo studio. Nella gestione del paziente critico in assenza di emorragia in atto è preferibile un regime trasfusionale conservativo.

Insufficienza renale acuta (Vedi anche Cap. 273) È una complicanza frequente nel paziente critico. La causa più comune è la necrosi tubulare acuta, di solito provocata dall'ipoperfusione e/o da agenti nefrotossici. Al momento non esistono farmaci in grado di prevenire il danno renale in condizioni critiche. Uno studio recente ha dimostrato in modo convincente che la dopamina a basse dosi *non* è efficace nel proteggere i reni dal danno acuto.

DISFUNZIONI NEUROLOGICHE NEI PAZIENTI CRITICI

La disfunzione neurologica è comune nei pazienti critici.

Delirio (Vedi anche Capp. 26 e 268) Questa condizione è caratterizzata da: 1) insorgenza acuta di cambiamenti o fluttuazioni dello stato mentale; 2) deficit d'attenzione; 3) pensiero disorganizzato; 4) alterato stato di coscienza (cioè coscienza non vigile). È stato osservato che il delirio compare in oltre l'80% dei pazienti nelle UTI. È attualmente disponibile un test rapido per la valutazione del delirio in pazienti critici – il Metodo di valutazione dello stato confusionale (*Confusion Assessment Method*, CAM), che è stato validato. Il test consiste nel rispondere a semplici domande ed eseguire compiti elementari e può essere espletato dal personale infermieristico al letto del paziente in 2 minuti circa. La diagnosi differenziale del delirio com-

prende numerose condizioni, tra cui infezioni (compresa la sepsi), effetti di farmaci (soprattutto sedativi e analgesici) o della loro sospensione, squilibri metabolici/elettrolitici, patologie cerebrali (per es., ictus, emorragia cerebrale), convulsioni, ipossia, crisi ipertensive, shock e deficienze vitaminiche (in particolare di tiamina).

Danno cerebrale anossico (Vedi anche Cap. 269) È una frequente complicanza dell'arresto cardiaco e conduce spesso a danno cerebrale grave e permanente in pazienti rianimati. Il raffreddamento attivo dei pazienti dopo arresto cardiaco sembra migliorare gli esiti neurologici. Di conseguenza, tutti i pazienti che giungono nelle UTI dopo arresto circolatorio da fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare senza polso dovrebbero essere sottoposti a raffreddamento attivo con coperte raffreddanti e se necessario impacchi di ghiaccio, allo scopo di ottenere una temperatura corporea centrale di 32-34 °C.

Ictus (Vedi anche Cap. 364) Questa condizione rappresenta una comune emergenza neurologica. Il trattamento dell'ipertensione deve essere attento e graduale, poiché riduzioni brusche della pressione arteriosa si associano a peggioramento del danno ischemico. L'ictus ischemico risponde positivamente al trattamento con attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) se la terapia viene iniziata entro 3 ore dalla comparsa dei sintomi. Tuttavia, nonostante il miglioramento neurologico, la mortalità totale non è diversa nei pazienti trattati con tPA o placebo e l'incidenza di emorragia cerebrale è significativamente maggiore nel primo gruppo. Non è stato osservato alcun beneficio quando l'tPA viene somministrato dopo 3 ore dalla comparsa dei sintomi. L'eparina non si è dimostrata efficace nel migliorare la prognosi di pazienti con ictus ischemico.

Emorragia subaracnoidea (Vedi anche Cap. 364) Un'emorragia subaracnoidea può essere secondaria a rottura di aneurisma ed è spesso complicata da vasospasmo cerebrale, risanguinamento e idrocefalo. Il vasospasmo può essere dimostrato tramite Doppler transcranico o angiografia cerebrale e viene trattato di solito con il calcioantagonista nimodipina e la somministrazione endovenosa di liquidi e farmaci vasoattivi come la fenilefrina, per aumentare la pressione arteriosa. L'infusione endovenosa di liquidi e i farmaci vasoattivi (terapia ipertensiva ipervolemica) hanno l'obiettivo di trattare il vasospasmo cerebrale. Il *clipping* neurochirurgico precoce degli aneurismi è raccomandato dalla maggior parte dei clinici per prevenire il risanguinamento. L'idrocefalo, da sospettare in caso di deterioramento dello stato di coscienza, può rendere necessario il drenaggio ventricolare.

Stato di male epilettico (Vedi anche Cap. 368) Convulsioni ricorrenti o continue rappresentano un'emergenza medica. La cessazione delle convulsioni è necessaria per prevenire danni neurologici irreversibili. Il lorazepam è la benzodiazepina più efficace nel trattamento dello stato di male epilettico ed è il farmaco di scelta per il controllo acuto delle convulsioni. La contemporanea somministrazione di fenitoina o fosfenitoina è raccomandata a causa della breve emivita del lorazepam. Altri farmaci, come gabapentin, carbamazepina e fenobarbital, andrebbero riservati ai pazienti con controindicazioni alla somministrazione di fenitoina (per es., allergia o gravidanza) o ai casi di convulsioni refrattarie alla fenitoina.

Morte cerebrale (Vedi anche Cap. 269) Sebbene il paziente critico muoia di solito a causa di una cessazione irreversibile delle funzioni circolatoria e respiratoria, una diagnosi di morte può essere posta anche in caso di cessazione delle funzioni dell'encefalo e del tronco encefalico, pur rimanendo artificialmente vitali le funzioni cardiocircolatoria e respiratoria. I criteri per stabilire la morte cerebrale sono l'assenza di funzioni cerebrali (risposta assente a tutti gli stimoli esterni) e del tronco encefalico (pupille non reattive alla luce, assenza di movimenti oculari in risposta alla rotazione del capo o all'irrigazione del canale auricolare con acqua ghiacciata [riflessi oculovestibolari], test dell'apnea positivo [stimolo alla respirazione assente]). L'assenza di funzioni cerebrali deve avere una causa stabilita ed essere permanente e irreversibile (deve essere cioè escluso un effetto indotto da farmaci, ipotermia, ipossiemia, paralisi neuromuscolare o grave ipotensione). In caso di incertezza circa la causa del coma, dovrebbero essere effettuati studi del flusso ematico cerebrale ed elettroencefalografici.

DECISIONE DI NON TRATTARE E SOSPENDERE IL TRATTAMENTO

(Vedi anche Cap. 11)

Le decisioni di non intraprendere e di sospendere i trattamenti sono frequenti nelle UTI. La *Task Force on Ethics of the Society of Critical Care Medicine* ha stabilito che è eticamente corretto non intraprendere o sospendere il trattamento se il paziente o chi lo rappresenta lo richiede o se il medico ritiene che gli obiettivi della terapia non siano raggiungibili. Infatti, dal momento che ogni trattamento medico è giustificato dai suoi potenziali effetti benefici, la perdita di tali aspettative legittima la decisione di non iniziarlo o di sospenderlo. Da questo punto di vista, l'atto di sospendere i trattamenti è simile a quello di non intraprenderli. Dalla *task force* è emerso anche l'aspetto legato al rispetto della volontà del paziente informato riguardo agli interventi di rianimazione. È implicito che i pazienti devono essere informati in modo accurato e completo sul tipo di cura proposto e sui risultati attesi e ciò è responsabilità dei medici e del personale sanitario.

Nel caso in cui il paziente o chi lo rappresenta richieda un intervento ritenuto superfluo dal medico responsabile, quest'ultimo non è eticamente obbligato a intraprenderlo. In tale evenienza è consigliabile affidare le cure del paziente a un altro medico. I medici e i sanitari delle UTI dovrebbero riunirsi regolarmente con i pazienti e/o i loro familiari o rappresentanti per discutere la prognosi e informarli di eventuali decisioni di non iniziare o interrompere i trattamenti. Nel momento in cui una decisione di questo tipo viene presa dai medici, andrebbe comunicata al paziente e/o a chi lo rappresenta e la priorità deve essere data alla terapia del dolore e dell'ansia. I farmaci maggiormente impiegati per raggiungere questo obiettivo sono gli oppiacei e le benzodiazepine.

BIBLIOGRAFIA

ABRAHAM E et al: Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. N Engl J Med 353:1332, 2005

COOK DJ et al: Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: Prevalence, incidence, and risk factors. Crit Care Med 33:1565, 2005

ESTEBAN A et al: Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. N Engl J Med 350:2452, 2004

SHAH MR et al: Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: Meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA 294:1664, 2005

TASK FORCE ON ETHICS OF THE SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE: Consensus report on the ethics of forgoing life-sustaining treatments in the critically ill. Crit Care Med 18:1424, 1990

THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 342:1301, 2000

THE HYPOTHERMIA AFTER CARDIAC ARREST STUDY GROUP: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med 346:549, 2002

THE NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS) CLINICAL TRIALS NETWORK: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med 354:2564, 2006

VAN DEN BERGHE G et al: Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 354:449, 2006

262 Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)

Bruce D. Levy, Steven D. Shapiro

La sindrome da distress respiratorio acuto (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS), in passato definita anche "sindrome da distress respiratorio dell'adulto", è caratterizzata da dispnea a rapida insorgenza, ipossiemia e infiltrati polmonari diffusi che conducono all'insufficienza respiratoria. L'ARDS è dovuta a lesioni polmonari diffuse che possono essere causate da numerose condizioni mediche e chirurgiche. Tali lesioni possono essere dirette, come nell'inalazione di sostanze tossiche, o indirette come nella sepsi (Tab. 262-1). Le caratteristiche cliniche della ARDS sono elencate nella **tabella 262-2**. Con il termine di "danno polmonare acuto" si intende una condizione di minore gravità che può però evolvere in ARDS (Tab. 262-2). Il rapporto tra pressione arteriosa di O_2 e frazione inspirata di O_2 (in mmHg) (Pa_{O_2}/FI_{O_2}) <200 mmHg è caratteristico dei pazienti con ARDS, mentre un rapporto Pa_{O_2}/FI_{O_2} tra 200 e 300 mmHg identifica pazienti con danno acu-

TABELLA 262-1 CONDIZIONI CLINICHE FREQUENTEMENTE ASSOCIATE AD ARDS

Danno polmonare diretto	Danno polmonare indiretto
Polmonite	Sepsi
Aspirazione di contenuto gastrico	Trauma grave
Contusione polmonare	Fratture ossee multiple
Quasi annegamento	*Volet* costale
Danno da inalazione di sostanze tossiche	Trauma cranico
	Ustioni
	Trasfusioni multiple
	Overdose da narcotici
	Pancreatite
	Post-bypass cardiopolmonare

to polmonare (*acute lung injury*, ALI) che possono trarre beneficio da una terapia aggressiva.

Le incidenze annuali di ALI e ARDS sono stimate intorno a 80/100 000 e 60/100 000, rispettivamente. Circa il 10% dei pazienti ricoverati nelle unità di terapia intensiva presenta insufficienza respiratoria acuta e il 20% circa rientra nei criteri di diagnosi di ALI o ARDS.

EZIOLOGIA

Sebbene numerose patologie mediche e chirurgiche siano potenziali cause di danno polmonare acuto e ARDS, la maggior parte dei casi (>80%) è conseguente a un numero limitato di condizioni che comprendono la sindrome da sepsi grave e/o polmonite batterica (40-50% circa), i traumi, le trasfusioni multiple, l'aspirazione del contenuto gastrico e l'*overdose* da farmaci. Fra i traumi, la contusione polmonare, le fratture ossee multiple e le lesioni della parete toracica/*volet* costale sono le condizioni chirurgiche più frequentemente associate ad ARDS, mentre i traumi cranici, il quasi annegamento, l'inalazione di sostanze tossiche e le ustioni sono rari. Il rischio che si sviluppi ARDS aumenta nei pazienti che presentano più di una condizione medica o chirurgica predisponente: per esempio, il rischio di ARDS aumenta dal 25% nei pazienti con trauma grave al 56% di quelli con trauma e sepsi.

È stato dimostrato che numerose altre variabili cliniche, come l'età avanzata, l'abuso cronico di alcolici, l'acidosi metabolica e la gravità della malattia critica, sono associate allo sviluppo di ARDS. I pazienti traumatizzati con un punteggio APACHE II (sistema per la valutazione delle alterazioni fisiopatologiche acute e croniche) uguale o superiore a 16 (Cap. 261) hanno un rischio di sviluppare l'ARDS aumentato di 2,5 volte, mentre in quelli che hanno un punteggio superiore a 20 l'incidenza di ARDS è tre volte maggiore di quelli con punteggio APACHE II uguale o inferiore a 9.

CARATTERISTICHE CLINICHE E FISIOPATOLOGIA

La storia naturale della ARDS si sviluppa in tre fasi – essudativa, proliferativa e fibrotica – ognuna delle quali con caratteristiche cliniche e patologiche peculiari (Fig. 262-1).

Fase essudativa (Fig. 262-2) In questa fase le cellule endoteliali dei capillari alveolari e gli pneumociti di tipo I (cellule epiteliali alveolari) risultano danneggiati con conseguente perdita di integrità della barriera alveolare e stravaso di liquidi e macromolecole. Il liquido edematoso, ricco di proteine, si accumula nell'interstizio e negli spazi alveolari. Concentrazioni polmonari significative di citochine (per es., interleuchina 1, interleuchina 8 e fattore di necrosi tumorale α) e mediatori lipidici (per es., leucotriene B_4) sono presenti durante la fase acuta. In risposta ai mediatori

TABELLA 262-2 CRITERI DIAGNOSTICI PER IL DANNO POLMONARE ACUTO E L'ARDS

Ossigenazione	Modalità d'insorgenza	Radiografia del torace	Assenza di ipertensione atriale sinistra
ALI: Pa_{O_2}/FI_{O_2} ≤300 mmHg	Acuta	Infiltrati alveolari o interstiziali bilaterali	PICP ≤18 mmHg o nessuna evidenza clinica di incremento della pressione atriale sinistra
ARDS: Pa_{O_2}/FI_{O_2} ≤200 mmHg			

Nota: ALI, danno polmonare acuto; ARDS, sindrome da distress respiratorio acuto; FI_{O_2}, percentuale di O_2 inspirato; Pa_{O_2}, pressione parziale di O_2 arteriosa; PICP, pressione d'incuneamento capillare polmonare.

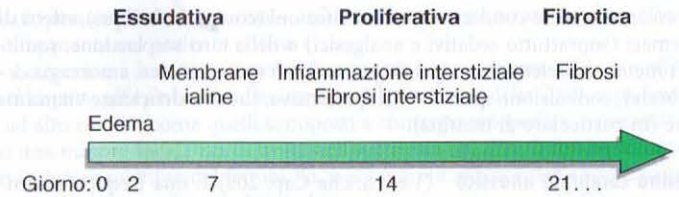


FIGURA 262-1 Diagramma che illustra i tempi di evoluzione e risoluzione dell'ARDS. La fase essudativa si caratterizza per l'edema alveolare precoce e l'infiltrazione leucocitaria prevalentemente neutrofila dei polmoni, con successiva formazione di membrane ialine derivate dal diffuso danno alveolare. Dopo 7 giorni vi è il passaggio alla fase proliferativa, caratterizzata da infiammazione prevalentemente interstiziale e precoci alterazioni fibrotiche. Circa 3 settimane dopo il danno polmonare iniziale, la maggior parte dei pazienti va incontro a un recupero, mentre alcuni entrano nella fase fibrotica caratterizzata da marcata fibrosi e formazione di bolle.

proinfiammatori, i leucociti (soprattutto neutrofili) migrano nell'interstizio polmonare e negli alveoli. Inoltre, macromolecole proteiche plasmatiche si aggregano con detriti cellulari e surfattante polmonare inattivato all'interno degli spazi aerei a formare spirali di membrane ialine. Nella fase iniziale dell'ARDS si assiste anche a un danno vascolare polmonare con obliterazione del lume da parte di microtrombi e proliferazione di fibrocellule (Fig. 262-3).

L'edema alveolare interessa prevalentemente le aree *declivi* del polmone, causando riduzione della ventilazione e atelettasia. Il collasso di estese regioni riduce marcatamente la *compliance* del polmone; questo porta a un fenomeno di *shunt* intrapolmonare e ipossiemia con conseguente aumento del lavoro respiratorio e dispnea. La alterazioni fisiopatologiche che avvengono negli spazi alveolari sono aggravate dall'occlusione microvascolare che causa riduzioni del flusso arterioso in aree ventilate del polmone, aumento dello spazio morto e ipertensione polmonare. Pertanto, oltre all'ipossiemia grave, anche l'ipercapnia secondaria all'incremento dello spazio morto polmonare è una caratteristica predominante dell'ARDS.

La fase essudativa si estende per i primi 7 giorni dopo l'esposizione al fattore precipitante, durante i quali il paziente sviluppa i primi sintomi respiratori. Anche se di solito i sintomi si presentano nelle prime 12-36 ore dalla lesione iniziale, talvolta possono insorgere con un ritardo di 5-7 giorni. La dispnea si presenta come una sensazione di respiro rapido e superficiale e di fame d'aria. La tachipnea e l'aumento del lavoro respiratorio portano spesso all'affaticamento respiratorio e poi all'insufficienza. I dati di laboratorio sono di solito aspecifici e riflettono principalmente condizioni cliniche sottostanti. I radiogrammi del torace mostrano generalmente opacità alveolari e interstiziali che interessano almeno tre quarti dei campi pol-

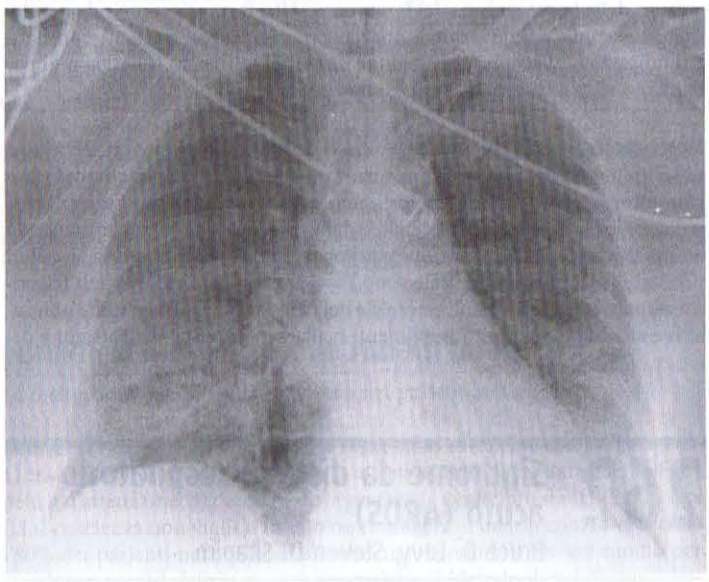


FIGURA 262-2 Radiogramma in proiezione anteroposteriore rappresentativo della fase essudativa dell'ARDS, che mostra infiltrati alveolari e interstiziali diffusi che possono risultare difficilmente distinguibili da un quadro di insufficienza ventricolare sinistra.

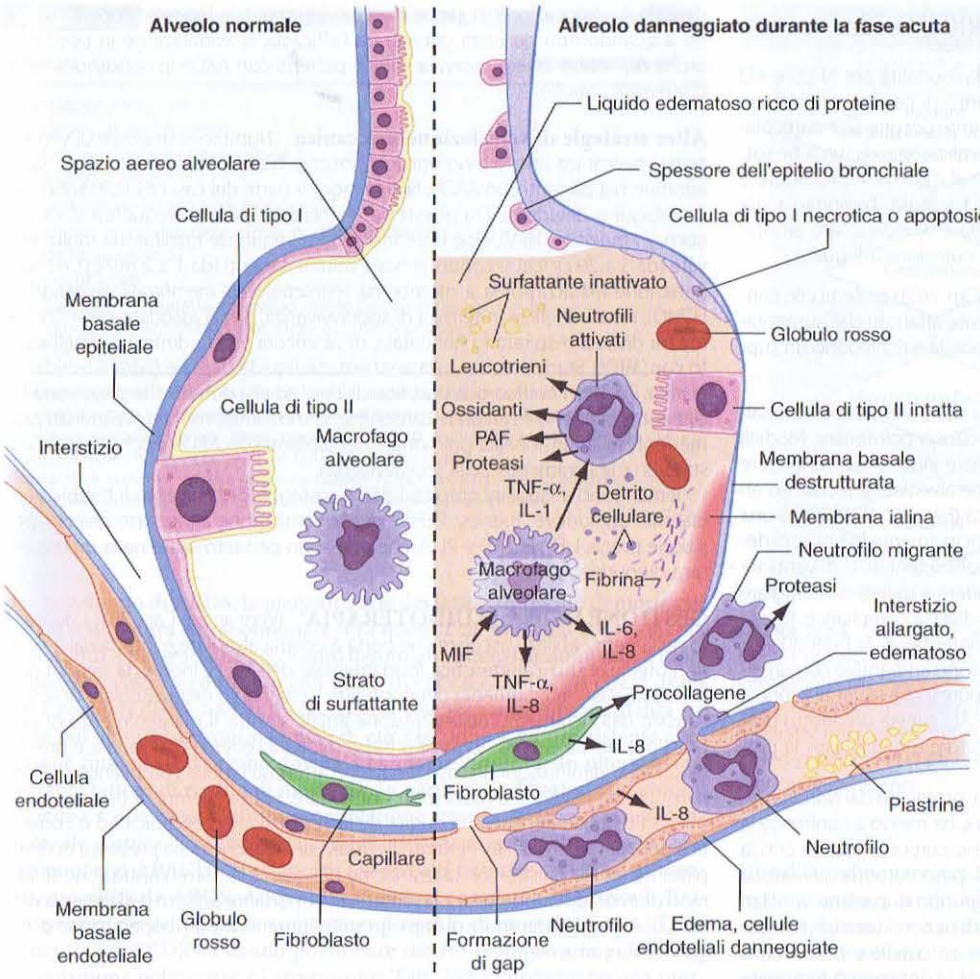


FIGURA 262-3 Alveolo normale (a sinistra) e alveolo danneggiato (a destra) nella fase acuta del danno polmonare acuto e della sindrome da distress respiratorio acuto. Nella fase acuta della sindrome (a destra) vi è un ispessimento delle cellule epiteliali sia bronchiali sia alveolari, con formazione di membrane ialine ricche di proteine sulla membrana basale destrutturata. I neutrofili si mostrano aderenti all'endotelio capillare danneggiato e marginati all'interstizio nello spazio aereo che è pieno di liquido edematoso ricco di proteine. Nello spazio aereo, un macrofago alveolare secerne citochine, interleuchine (IL) 1, 6, 8 e 10 e fattore di necrosi tumorale α (TFN-α), che agiscono localmente per stimolare la chemiotassi e attivare i neutrofili. I macrofagi secernono anche altri citochine, comprese le IL 1, 6 e 10. L'IL-1 può anche stimolare la produzione da parte dei fibroblasti della matrice extracellulare. I neutrofili possono rilasciare sostanze ossidanti, proteasi, leucotrieni e altre molecole proinfiammatorie come il fattore attivante le piastrine (PAF). Un certo numero di mediatori antinfiammatori è anche presente nello spazio alveolare, come l'antagonista recettoriale dell'IL-1, il recettore solubile del fattore di necrosi tumorale, gli autoanticorpi contro l'IL-8 e citochine come l'IL-10 e l'IL-11 (non indicate). L'afflusso di liquido edematoso ricco di proteine nell'alveolo porta all'inattivazione del surfattante. L'acronimo MIF indica il fattore di inibizione macrofagica. (*Da*: Ware e Matthay; riproduzione autorizzata.)

monari (Fig. 262-2). Quantunque caratteristici di ARDS e di ALI, tali reperti radiologici non sono specifici e possono essere indistinguibili da quelli dell'edema polmonare cardiogeno (Cap. 266). Diversamente da quest'ultimo, raramente i radiogrammi del torace nella ARDS mostrano cardiomegalia, versamento pleurico o ridistribuzione vascolare polmonare. La TC nella ARDS evidenzia una diffusa eterogeneità del coinvolgimento polmonare (Fig. 262-4).

Dal momento che le caratteristiche precoci di ARDS e ALI sono aspecifiche, deve essere effettuata una diagnostica differenziale. Le più comuni patologie da considerare nella diagnosi differenziale con l'ARDS sono l'edema polmonare cardiogeno, la polmonite diffusa e l'emorragia alveolare. Quadri meno frequenti sono le patologie polmonari interstiziali acute [per es., la polmonite acuta interstiziale (Cap. 255)], il danno immunologico acuto [per es., la polmonite da ipersensibilità (Cap. 249)], il danno da tossine (per es., la polmonite attinica) e l'edema polmonare neurogeno.

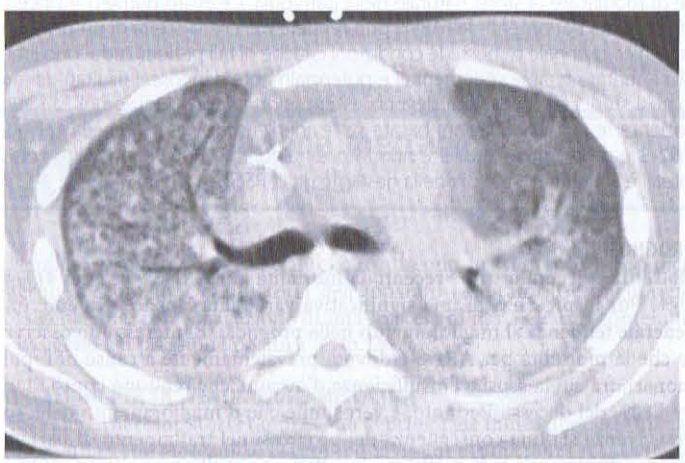


FIGURA 262-4 Immagine TC del torace durante la fase essudativa dell'ARDS, in cui predominano l'edema alveolare e l'atelettasia nelle aree polmonari declivi.

Fase proliferativa Questa fase dell'ARDS copre di solito il periodo che va dal giorno 7 al giorno 21. Durante questa fase la maggior parte dei pazienti va incontro a rapido recupero e viene liberata dal ventilatore meccanico. Nonostante questo miglioramento, molti presentano ancora dispnea, tachipnea e ipossiemia. Alcuni pazienti sviluppano in questo periodo lesioni polmonari progressive e alterazioni precoci caratteristiche della fibrosi polmonare. Dal punto di vista istologico sono spesso evidenti i primi segni di risoluzione, rappresentati dall'inizio del processo riparativo polmonare, dall'organizzazione degli essudati e dal passaggio da un infiltrato polmonare prevalentemente neutrofilo a uno prevalentemente linfocitario. Come parte del processo di riparazione si assiste a una proliferazione di pneumociti di tipo II lungo le membrane alveolari basali. Queste cellule epiteliali specializzate sintetizzano nuovo surfattante polmonare e si differenziano in pneumociti di tipo I. La presenza del peptide alveolare procollagene di tipo III, un marcatore di fibrosi polmonare, si associa a un decorso clinico protratto e a un'aumentata mortalità da ARDS.

Fase fibrotica Mentre molti pazienti con ARDS vanno incontro a un recupero della funzione polmonare nell'arco di 3-4 settimane, alcuni entrano in una fase fibrotica che richiede la ventilazione meccanica e/o l'ossigenoterapia a lungo termine. Sotto il profilo istologico, l'edema alveolare e gli essudati infiammatori delle fasi iniziali lasciano il posto a una diffusa fibrosi duttale e interstiziale. Il marcato sovvertimento dell'architettura acinare porta a cambiamenti simili a quelli dell'enfisema con ampie bolle. La proliferazione fibrosa intimale del microcircolo polmonare determina una progressiva occlusione del lume dei vasi e ipertensione polmonare. Le conseguenze fisiologiche comprendono un aumentato rischio di pneumotorace, una riduzione della compliance polmonare e un aumento dello spazio morto polmonare. I pazienti in questa fase presentano un marcato incremento della morbilità e l'evidenza istologica di fibrosi alla biopsia polmonare, in qualunque fase dell'ARDS, è correlata a un incremento della mortalità.

T SINDROME DA DISTRESS RESPIRATORIO ACUTO

PRINCIPI GENERALI Le recenti riduzioni della mortalità per ARDS e ALI sono il risultato dei progressi compiuti nel trattamento di pazienti critici (Cap. 261). Pertanto, nel trattamento di questo tipo di paziente occorre fare particolare attenzione a: 1) riconoscere e trattare le condizioni mediche o chirurgiche sottostanti (per es., sepsi, aspirazione, trauma); 2) ridurre al minimo le procedure e le loro complicanze; 3) prevenire la tromboembolia venosa, l'emorragia gastrointestinale e le infezioni da catetere venoso centrale; 4) individuare prontamente le infezioni nosocomiali; 5) provvedere a una nutrizione adeguata.

VENTILAZIONE MECCANICA (Vedi anche Cap. 263) I pazienti che rientrano nei criteri clinici della ARDS sono frequentemente affaticati dall'aumentato lavoro dei muscoli respiratori e dalla progressiva ipossia e richiedono un supporto meccanico della ventilazione.

Danno polmonare da ventilatore Nonostante il suo potenziale effetto salvavita, la ventilazione meccanica può aggravare un danno polmonare. Modelli sperimentali hanno dimostrato che il danno polmonare indotto dal ventilatore è mediato da due processi: la ripetuta iperdistensione alveolare e il collasso alveolare ricorrente. Come evidenziato dalla TC toracica (Fig. 262-4), l'ARDS è una condizione patologica eterogenea che coinvolge principalmente le porzioni declivi del polmone, con relativo risparmio di altre regioni. Il tentativo di ventilare completamente le regioni addensate può iperdistendere e quindi danneggiare le regioni polmonari ancora "sane" a causa della loro diversa compliance. Il danno da ventilatore è stato dimostrato in modelli sperimentali di ALI nei quali la ventilazione a elevato volume corrente causava un danno aggiuntivo con un effetto di tipo sinergico. Questi risultati suggerirono l'ipotesi che la ventilazione a basso volume corrente in pazienti affetti da ARDS o ALI avesse un effetto protettivo nei confronti del danno polmonare da ventilatore e migliorasse la prognosi clinica.

Uno studio controllato randomizzato su larga scala, promosso dai *National Institutes of Health* e condotto dal gruppo ARDS Network, ha messo a confronto la ventilazione a basso volume corrente (6 ml/kg di peso corporeo ideale) con la ventilazione a volume corrente standard (12 ml/kg di peso corporeo ideale). La mortalità è risultata significativamente inferiore nel gruppo di pazienti ventilati con basso volume corrente (31%) rispetto al gruppo di pazienti ventilati con volume corrente convenzionale (40%). Questo miglioramento della sopravvivenza rappresenta a oggi il miglior risultato mai raggiunto da un intervento terapeutico nell'ARDS.

Prevenzione del collasso alveolare Nell'ARDS la presenza di liquido negli alveoli e nell'interstizio e la perdita di surfattante può provocare una marcata riduzione della compliance polmonare. Senza un incremento della pressione di fine espirazione, gli alveoli tendono a collabire in questa fase, compromettendo l'ossigenazione. Nella maggior parte delle situazioni cliniche viene impostata empiricamente una pressione positiva di fine espirazione (*positive end-expiratory pressure*, PEEP) per minimizzare la $F_{I_{O_2}}$ e ottenere la massima Pa_{O_2}. Nella maggior parte dei ventilatori meccanici moderni è possibile costruire una curva pressione-volume statica per il sistema respiratorio. Il punto di flesso inferiore della curva rappresenta l'apertura degli alveoli (o "reclutamento"). La pressione a questo punto, di solito 12-15 mmHg nell'ARDS, è teoricamente una "PEEP ottimale" per il reclutamento alveolare. Si è ipotizzato che una titolazione della PEEP al punto di flesso inferiore della curva pressione-volume statica mantenga gli alveoli aperti migliorando l'ossigenazione e proteggendo dal danno polmonare. Il gruppo di ricercatori dell'*ARDS Network* ha confrontato valori progressivamente maggiori di PEEP (8,3-13,2 cmH_2O) in oltre 500 pazienti con ARDS ventilati a bassi volumi correnti (6 ml/kg di peso corporeo). Non è stata osservata alcuna differenza significativa di mortalità, numero di giorni senza ventilatore o durata di permanenza in unità di terapia intensiva. Fino a quando ulteriori dati non saranno disponibili sull'utilità clinica di alti valori di PEEP è consigliabile impostare la PEEP i modo da ottimizzare la Pa_{O_2} alla più bassa $F_{I_{O_2}}$ (Cap. 263).

L'ossigenazione può essere migliorata anche aumentando la pressione media delle vie aeree con la "ventilazione a rapporto inverso". In questo tipo di ventilazione la durata dell'inspirazione (I) è aumentata in modo da essere maggiore di quella dell'espirazione (*E*) (*I:E* >1:1). La riduzione della durata dell'espirazione fa sì che l'iperinflazione dinamica porti a un aumento della pressione di fine espirazione simile alla PEEP determinata dal ventilatore. Questo modello di ventilazione ha il vantaggio di migliorare l'ossigenazione con pressioni di picco minori rispetto alla ventilazione convenzionale. Anche se la ventilazione a rapporto invertito può migliorare l'ossigenazione e portare la $F_{I_{O_2}} \leq 0{,}6$ per evitare una possibile tossicità dell'ossigeno, non è stato dimostrato alcun beneficio sulla riduzione della mortalità nell'ARDS.

In alcuni studi randomizzati la ventilazione meccanica in posizione prona ha migliorato l'ossigenazione arteriosa, ma i suoi effetti sulla sopravvivenza e su altri importanti aspetti clinici rimangono incerti. Inoltre, a meno che l'équipe di terapia intensiva non abbia esperienza sulla posizione prona del paziente critico, il riposizionamento presenta alcuni rischi, quali l'estubazione accidentale, la dislocazione di cateteri venosi centrali e le lesioni ortopediche. Fino a quando non ne verrà dimostrata l'efficacia, la ventilazione in posizione prona dovrebbe essere riservata solo ai pazienti con ARDS in condizioni maggiormente critiche.

Altre strategie di ventilazione meccanica Numerose strategie di ventilazione meccanica che si avvalgono di strumentazione specialistica sono state adottate nei pazienti con ARDS. Nella maggior parte dei casi i risultati sono stati ambigui o deludenti. Fra queste, la ventilazione ad alta frequenza (*high frequency ventilation*, HFV), cioè la ventilazione a frequenze respiratorie molto elevate (da 5 a 20 cicli al secondo) e bassi volumi correnti (da 1 a 2 ml/kg), e l'ossigenazione extracorporea a membrana (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO), il cui beneficio in termini di sopravvivenza, ormai assodato nella sindrome da distress respiratorio neonatale, deve ancora essere dimostrato nell'adulto con ARDS. Studi in corso sulla ventilazione liquida parziale (*partial liquid ventilation*, PLV) con perfluorocarburi, liquidi inerti ad alta densità che dissolvono facilmente l'ossigeno e l'anidride carbonica, hanno fornito risultati preliminari promettenti sulla funzionalità polmonare dei pazienti con ARDS, anche se non vi è stato un miglioramento della sopravvivenza.

Rimangono ancora incompleti i dati a sostegno dell'efficacia di terapie ventilatorie "aggiuntive" (per es., PEEP elevata, ventilazione a rapporto inverso, posizione prona, HFV, ECMO e PLV), che non sono pertanto usate nella pratica clinica di routine.

GESTIONE DELLA FLUIDOTERAPIA (Vedi anche Cap. 261) L'aumento della permeabilità vascolare che porta a edema alveolare e interstiziale, ricco di proteine, è una caratteristica fondamentale dell'ARDS. Inoltre, la perdita dell'integrità vascolare aumenta ulteriormente il passaggio extravascolare di acqua causato dall'incremento della pressione atriale sinistra. Il mantenimento di una pressione atriale sinistra normale o bassa migliora l'edema polmonare e previene ulteriori diminuzioni dell'ossigenazione arteriosa e della compliance polmonare; inoltre, migliora la meccanica polmonare, riduce i tempi di ricovero nelle unità di terapia intensiva e la durata della ventilazione meccanica ed è correlata a una minore mortalità. Pertanto, tentativi di riduzione delle pressioni di riempimento atriale sinistro con la restrizione di liquidi e la somministrazione di farmaci diuretici dovrebbero rappresentare un importante aspetto della terapia dell'ARDS, avendo come limite di impiego solo l'ipotensione e l'ipoperfusione di organi critici come i reni.

GLUCOCORTICOIDI I polmoni dei pazienti con ARDS sono ricchi di mediatori dell'infiammazione e di leucociti. Sono stati compiuti numerosi tentativi terapeutici con glucocorticoidi, sia nella fase precoce sia in quella tardiva dell'ARDS, per contrastare questo deleterio processo infiammatorio, ma solo pochi studi hanno riportato qualche beneficio. Le evidenze attuali non concordano sull'uso dei glucocorticoidi nei pazienti con ARDS. Tuttavia, il gruppo dell'*ARDS Network* sta conducendo attualmente uno studio su larga scala sull'uso dei glucocorticoidi nell'ultima fase dell'ARDS.

ALTRE TERAPIE Gli studi clinici sulla terapia di sostituzione del surfattante sono stati deludenti. Analogamente, nonostante numerosi studi clinici randomizzati sull'impiego dell'ossido nitrico per via inalatoria nell'ARDS ne abbiano provato l'efficacia nel migliorare l'ossigenazione, non è stato osservato alcun miglioramento nella sopravvivenza o nella durata della ventilazione meccanica. Di conseguenza, l'uso dell'ossido nitrico non è attualmente raccomandato nell'ARDS.

RACCOMANDAZIONI La maggior parte degli studi clinici che si proponevano di migliorare la prognosi dei pazienti con ARDS si è dimostrata incapace di modificare la storia naturale della patologia. L'elevato numero e l'incerta efficacia dei trattamenti dell'ARDS può rendere difficile la scelta di un piano terapeutico razionale e spesso le condizioni critiche di tali pazienti inducono i medici a tentare terapie sperimentali e potenzialmente dannose. I risultati dei numerosi studi clinici condotti devono essere adottati con giudizio nel "singolo" paziente; le raccomandazioni basate sull'evidenza sono elencate nella **tabella 262-3** e nella **figura 262-5** è riportato un algoritmo riguardante gli obiettivi iniziali e i limiti della terapia nella gestione dell'ARDS.

PROGNOSI

Mortalità Secondo stime recenti, la mortalità per ARDS varia dal 41% al 65%. Pur in presenza di una significativa variabilità, appare evidente una generale tendenza al miglioramento nella prognosi. È interessante osservare che la mortalità per ARDS è dovuta prevalentemente a cause non polmonari, fra cui la sepsi e l'insufficienza d'organo, che rendono conto di oltre l'80% dei decessi. Pertanto, è verosimile che il miglioramento della sopravvivenza sia una conseguenza dei progressi nel trattamento di pazienti con sepsi/infezione e di quelli con insufficienza multiorgano (Cap. 261).

Con lo scopo di fornire delle indicazioni prognostiche, sono stati identificati numerosi fattori di rischio di mortalità. Come per i fattori di rischio

TABELLA 262-3 RACCOMANDAZIONI BASATE SU PROVE DI EFFICACIA PER LA TERAPIA DELL'ARDS

Terapia	Raccomandazione[a]
Ventilazione meccanica:	
Basso volume corrente	A
PEEP elevata o "polmone aperto"	C
Posizione prona	C
Ventilazione ad alta frequenza e ECMO	D
Riduzione al minimo delle pressioni di riempimento dell'atrio sinistro	B
Glucocorticoidi	C
Sostituzione del surfattante, ossido nitrico per via inalatoria, altra terapia antinfiammatoria (per es., chetoconazolo, PGE_1, FANS)	D

[a] **A**, terapia raccomandata sulla base di una forte evidenza clinica ricavata da studi clinici randomizzati; **B**, terapia raccomandata sulla base di dati clinici di supporto ma limitati; **C**, evidenza imprecisata: raccomandata solo come terapia alternativa; **D**, non raccomandata, sulla base di evidenze cliniche che depongono contro l'efficacia del trattamento.
Nota: PEEP, pressione positiva di fine espirazione; ECMO, ossigenazione extracorporea a membrana; PGE_1 prostaglandina E_1, FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei.

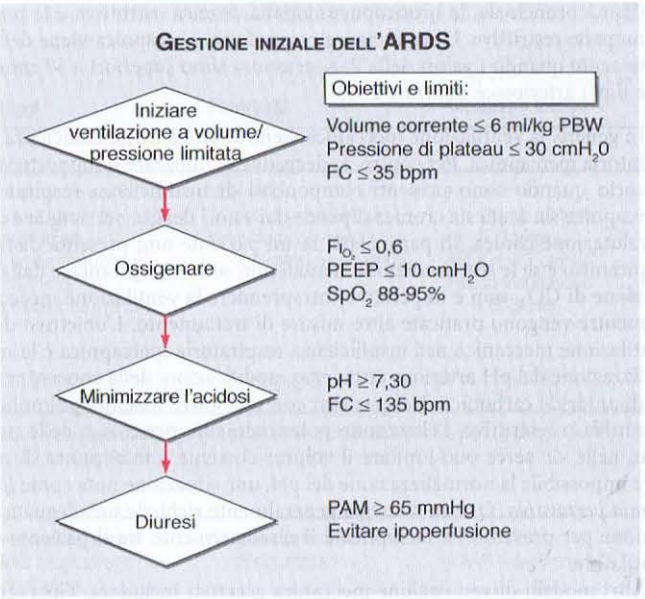


FIGURA 262-5 Algoritmo per la gestione iniziale dell'ARDS. Gli studi clinici hanno fornito obbiettivi terapeutici basati sull'evidenza per un approccio graduale alla ventilazione meccanica iniziale, all'ossigenazione, alla correzione dell'acidosi e alla diuresi nei pazienti gravi con ARDS. FC, frequenza cardiaca; F_{IO_2}, percentuale di O_2 inspirato; PAM, pressione arteriosa media; PBW (*predicted body weight*), peso corporeo previsto; PEEP, pressione positiva di fine espirazione; SpO_2, saturazione periferica dell'ossigeno.

per lo sviluppo di ARDS, la maggior parte dei fattori di rischio di morte per ARDS è di natura extrapolmonare. Fra questi l'età avanzata è uno dei più importanti. I pazienti di età >75 anni hanno un sostanziale aumento di mortalità (60% circa) a confronto con quelli di età <45 anni (20% circa). Inoltre, i pazienti di età >60 anni con ARDS e sepsi hanno una mortalità tre volte più alta in confronto a quelli di età <60 anni. Una preesistente alterazione funzionale d'organo dovuta a patologia cronica è un ulteriore importante fattore di rischio di mortalità. In particolare, l'epatopatia cronica, la cirrosi, l'alcolismo, l'immunosoppressione cronica, la sepsi, l'insufficienza renale cronica, l'insufficienza di qualsiasi organo extrapolmonare ed elevati punteggi APACHE II (Cap. 261) sono tutti fattori associati ad aumentata mortalità da ARDS. Anche diversi fattori correlati a condizioni cliniche presentate dal paziente aumentano il rischio di mortalità per ARDS. I pazienti con ARDS da danno polmonare diretto (compresa la polmonite, la contusione polmonare e l'aspirazione; Tab. 262-1) presentano una mortalità quasi doppia rispetto a quelli con danno polmonare indiretto, mentre i pazienti chirurgici e traumatizzati con ARDS, soprattutto quelli senza lesioni polmonari dirette, hanno un tasso di sopravvivenza migliore di altri pazienti con ARDS.

Il livello di ipossiemia e gli indicatori di gravità del danno polmonare, come il livello di PEEP impiegato nella ventilazione meccanica, la compliance respiratoria, l'estensione degli infiltrati alveolari alla radiografia toracica e il punteggio relativo al danno polmonare (un insieme di tutte le precedenti variabili) hanno uno scarso valore come fattori di rischio di mortalità. Tuttavia, dati recenti suggeriscono che un precoce (entro 24 ore dalla presentazione del quadro) incremento dello spazio morto è predittivo di aumentata mortalità da ARDS.

Recupero funzionale nei sopravvissuti da ARDS Sebbene i pazienti con ARDS rimangano a lungo in insufficienza respiratoria e la loro sopravvivenza dipenda dalla ventilazione meccanica, la maggior parte va incontro a un recupero funzionale polmonare pressoché completo, a testimonianza delle potenzialità di recupero del polmone. Il recupero di una piena funzionalità polmonare avviene di solito entro 6 mesi. Un anno dopo l'estubazione endotracheale, oltre un terzo dei sopravvissuti all'ARDS presenta valori spirometrici e capacità di diffusione nella norma. La maggior parte dei restanti pazienti ha solo modeste anomalie della funzionalità polmonare. A differenza di ciò che accade per il rischio di mortalità, il recupero della funzionalità polmonare è strettamente correlato all'estensione del danno polmonare nella fase precoce dell'ARDS. Una bassa compliance respiratoria statica, la necessità di elevati livelli di PEEP, una maggiore durata della ventilazione meccanica ed elevati punteggi relativi al danno polmonare sono tutti associati a un peggiore recupero della funzionalità polmonare. Nel trattamento dei pazienti sopravvissuti all'ARDS è importante considerare la possibilità di un notevole carico di sintomi emotivi e respiratori; è inoltre significativa l'incidenza di depressione e di disturbo da stress post-traumatico.

BIBLIOGRAFIA

FAN EDM et al: Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. JAMA 294:2889, 2005

TOMASHEFSKI JF JR.: Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 21:435, 2000

WARE LB, MATTHAY MA: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 342:1334, 2000

263 Ventilazione meccanica

Edward P. Ingenito

I ventilatori sono pompe speciali che forniscono un supporto meccanico esterno alla funzione ventilatoria dell'apparato respiratorio e migliorano l'ossigenazione con l'erogazione di una miscela di gas a elevato contenuto di ossigeno e a pressione positiva (Cap. 261).

INDICAZIONI PER LA VENTILAZIONE MECCANICA

L'insufficienza respiratoria rappresenta la principale indicazione per iniziare la ventilazione meccanica. Esistono due tipi di insufficienza respiratoria.

1. *Insufficienza respiratoria ipossiemica*, più frequentemente causata da patologie come polmonite, edema polmonare, emorragia polmonare e sindrome da insufficienza respiratoria, che causano una alterazione del rapporto ventilazione/perfusione ($\dot{V}/\dot{Q}$). L'insufficienza respiratoria è definita ipossica quando la saturazione arteriosa di O_2 (Sa_{O_2}) è <90% nonostante una frazione di O_2 inspirato (F_{IO_2}) >0,6. L'obiettivo della terapia ventilatoria, in questo contesto, è di fornire una adeguata saturazione arteriosa di O_2 (Sa_{O_2}) associando la somministrazione di O_2 supplementare a specifiche modalità di ventilazione che migliorino il rapporto $\dot{V}/\dot{Q}$ e riducano lo *shunt*.
2. *Insufficienza respiratoria ipercapnica*, derivante da condizioni che causano o una diminuzione della ventilazione/minuto o un aumento dello spazio morto fisiologico, così che la ventilazione alveolare risulta inadeguata alle richieste metaboliche. Tra le più comuni condizioni cliniche associate a insufficienza respiratoria ipercapnica sono da ricordare le malattie neuromuscolari, quali la miastenia gravis, la poliradicolopatia ascendente e le miopatie, come pure quelle malattie che causano affaticamento dei muscoli respiratori per l'aumentato carico di lavoro, come

l'asma bronchiale, la broncopneumopatia cronica ostruttiva e le pneumopatie restrittive. L'insufficienza respiratoria ipercapnica viene definita *acuta* quando i valori della P_{CO_2} arteriosa sono superiori a 50 mmHg e il pH arterioso è inferiore a 7,3.

In genere, la ventilazione meccanica viene adottata nell'insufficienza respiratoria ipercapnica. Per contro, la decisione di utilizzare il supporto ventilatorio quando sono presenti componenti di insufficienza respiratoria ipercapnica sia acuta sia cronica dipende dai valori dei gas nel sangue e dalla valutazione clinica. In particolare, se un paziente non presenta distress respiratorio e se le sue condizioni mentali non sono compromesse dalla ritenzione di CO_2, non è imperativo intraprendere la ventilazione meccanica mentre vengono praticate altre misure di trattamento. L'obiettivo della ventilazione meccanica nell'insufficienza respiratoria ipercapnica è la normalizzazione del pH arterioso attraverso modificazioni della concentrazione di anidride carbonica. Nei pazienti con una grave malattia polmonare, ostruttiva o restrittiva, l'elevazione potenzialmente pericolosa delle pressioni nelle vie aeree può limitare il volume corrente fino al punto di rendere impossibile la normalizzazione del pH, una situazione nota come *ipercapnia permissiva*. Questa strategia generalmente richiede un'adeguata sedazione per prevenire la tachipnea e il disadattamento tra il paziente e il ventilatore.

Altri modelli di ventilazione meccanica accettati includono l'iperventilazione controllata per ridurre il flusso ematico cerebrale nei pazienti con aumento della pressione intracranica (PIC) o per migliorare l'emodinamica polmonare in quelli con ipertensione polmonare. La ventilazione meccanica è stata usata anche per ridurre il lavoro della respirazione e diminuire il precarico e il postcarico cardiaci in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o ischemia miocardica. Il supporto ventilatorio è anche spesso utilizzato, in aggiunta all'intubazione endotracheale, per prevenire l'aspirazione del contenuto gastrico nei pazienti sottoposti a lavanda gastrica in caso di sospetto abuso di farmaci o durante l'esecuzione di una gastroduodenoscopia. Nel paziente in condizioni cliniche critiche, l'intubazione e la ventilazione meccanica sono indicate prima dell'esecuzione di esami diagnostici o di studi terapeutici qualora vi sia la possibilità che durante queste manovre diagnostiche si verifichi un'insufficienza respiratoria.

ASPETTI FISIOLOGICI DELLA VENTILAZIONE MECCANICA

I ventilatori meccanici erogano nelle vie aeree miscele di gas riscaldati e umidificati secondo diversi schemi di volume, pressione e tempo. Il ventilatore funge da fonte di energia per l'inspirazione e si sostituisce ai muscoli del diaframma e della parete toracica. L'espirazione è passiva; al termine dell'inspirazione, il circuito interno del ventilatore ventila le vie aeree a pressione atmosferica o a un livello predeterminato di pressione positiva di fine espirazione (*positive end-expiratory pressure*, PEEP).

La PEEP aiuta a mantenere la pervietà degli alveoli e delle piccole vie aeree in presenza di fattori destabilizzanti e migliora il rapporto ventilazione/perfusione con la risoluzione dell'atelettasia. I livelli di PEEP tra 0 e 10 cmH_2O sono generalmente sicuri ed efficaci; livelli più alti possono essere usati con cautela nella gestione dell'ipossemia refrattaria grave che non risponde a incrementi di FI_{O_2} fino a 0,6, ma aumentano il rischio di barotrauma e ipotensione.

La ventilazione a pressione positiva influenza il sistema cardiovascolare tramite la trasmissione delle pressioni intratoraciche al cuore e ai grandi vasi. L'inizio della ventilazione a pressione positiva diminuisce sia il precarico sia il postcarico, mentre la sospensione fa aumentare ambedue questi parametri. Il potenziale impatto clinico di questi effetti deve essere considerato quando si modifica il supporto ventilatorio in pazienti emodinamicamente instabili.

ALLESTIMENTO E MANTENIMENTO DI UNA VIA AEREA

Per consentire ai ventilatori a pressione positiva di far giungere ai polmoni, in modo controllato, gas condizionato a pressioni maggiori di quella atmosferica, è spesso necessario impiegare un tubo endotracheale. Se durante l'intubazione è necessario indurre una paralisi neuromuscolare, l'uso di farmaci il cui meccanismo d'azione consiste nella depolarizzazione a livello della giunzione neuromuscolare, come la succinilcolina cloruro, dovrebbe essere evitato nei pazienti con insufficienza renale, sindrome da lisi tumorale, sindromi da schiacciamento, condizioni cliniche associate a elevati livelli sierici di potassio o sindromi da distrofia muscolare. I derivati dell'oppio e le benzodiazepine possono avere un effetto deleterio sulle condizioni emodinamiche nei pazienti con funzionalità cardiaca depressa o ridotta resistenza vascolare sistemica. La morfina può promuovere il rilascio di istamina da parte dei mastociti tissutali e può aggravare il broncospasmo negli asmatici; il fentanil, il sulfentanil e l'alfentanil costituiscono alternative accettabili alla morfina. La chetamina può aumentare la pressione arteriosa sistemica come anche la PIC ed è stata associata a fenomeni allucinatori; dovrebbe essere usata con cautela in pazienti con crisi ipertensive, PIC aumentata o disturbi psichiatrici all'anamnesi. Sono stati usati anche farmaci più recenti come l'etomidate e il propofol sia per l'induzione sia per il mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati. Essi hanno azione più breve e l'etomidate ha minori effetti emodinamici avversi, ma ambedue i farmaci sono significativamente più costosi rispetto a farmaci più vecchi.

Sebbene non siano ancora state fornite linee guida definitive sull'esecuzione della tracheostomia nel paziente sottoposto a ventilazione meccanica, nella pratica clinica vanno presi in considerazione per tale procedura i pazienti in cui la terapia ventilatoria si protrarrà presumibilmente per più di 3 settimane. Sebbene la tracheostomia non riduca in maniera significativa l'incidenza di traumi laringei o stenosi tracheali, si ritiene che possa condurre a un miglioramento delle condizioni generali del paziente e della capacità di partecipare alle attività di preparazione alla riabilitazione.

OPERATIVITÀ DEL VENTILATORE MECCANICO

Terminologia Il "mode" specifica le modalità con cui un determinato stimolo (*trigger*) dà inizio alla ventilazione assistita, il tipo di ciclo del ventilatore e le modalità di interruzione; i tipi di ventilazione meccanica comunemente impiegati sono elencati nella **tabella 263-1**. Il *trigger*, costituito da un impulso inspiratorio o da un segnale a tempo, definisce lo stimolo che il ventilatore deve avvertire per dare inizio a un ciclo respiratorio assistito. Il termine *ciclo* si riferisce ai fattori che determinano il termine di un'inspirazione. Per esempio, nella ventilazione a ciclo di volume l'inspirazione termina quando al paziente viene erogato uno specifico volume corrente. Altri tipi di cicli comprendono il ciclo di pressione, il ciclo di tempo e il ciclo di flusso. I *fattori limitanti* sono valori determinati dall'operatore, come la pressione delle vie aeree, che sono controllati da trasduttori interni al circuito del ventilatore per tutta la durata del ciclo respiratorio; se vengono superati i valori prefissati, il flusso inspiratorio viene immediatamente interrotto e il circuito del ventilatore viene ventilato a pressione atmosferica o alla PEEP prefissata.

VENTILAZIONE A CONTROLLO ASSISTITO In questo tipo di ventilazione (*assist control mode ventilation*, ACMV) il ciclo inspiratorio viene innescato dallo sforzo inspiratorio del paziente o, se nessuno sforzo da parte del paziente viene registrato nell'arco di un certo periodo di tempo, da un segnale del timer all'interno del ventilatore. Ogni erogazione fornita, sia essa innescata dal paziente o avviata dal timer dell'erogatore, è costituita dal volume corrente prefissato dall'operatore. La frequenza respiratoria è determinata dal paziente o dalla frequenza di sicurezza fissata dall'operatore, a seconda di quale delle due frequenze sia maggiore (**Fig. 263-1*A***). La ACMV è la modalità generalmente utilizzata per iniziare la ventilazione meccanica, in quanto assicura un volume di ventilazione/minuto di sicurezza in assenza di un *drive* respiratorio integro e consente la sincronizzazione del ciclo del ventilatore con lo sforzo inspiratorio del paziente.

Durante l'uso della ACMV possono insorgere problemi in pazienti con tachipnea dovuta a fattori non respiratori o non metabolici come ansia, dolore o irritazione delle vie aeree. Si può sviluppare un'alcalosi respiratoria che può scatenare mioclonie o crisi convulsive. Si può verificare, inoltre, un'iperinsufflazione dinamica (la cosiddetta auto-PEEP) se la meccanica respiratoria del paziente è tale da non permettere una completa desufflazione tra un ciclo inspiratorio e l'altro. L'auto-PEEP può limitare il ritorno venoso e ridurre la portata cardiaca. La ACMV non è indicata per lo svezzamento del paziente dal supporto respiratorio meccanico, in quanto fornisce un'assistenza ventilatoria completa a ogni atto respiratorio iniziato dal paziente.

VENTILAZIONE SINCRONIZZATA INTERMITTENTE FORZATA Questa tecnica di ventilazione (*synchronized intermittent mandatory ventilation*, SIMV) differisce dalla ACMV principalmente perché, tra i respiri erogati dal ventilatore, è consentito al paziente di respirare spontaneamente, cioè senza l'aiuto del ventilatore stesso. Comunque, a una frequenza determinata dall'operatore, i respiri forzati vengono erogati in sincronia agli sforzi inspiratori del paziente. Se il paziente non inizia a respirare, il ventilatore eroga un respiro a volume corrente prefissato e riaggiusta il timer interno per il successivo ciclo inspiratorio (Fig. 263-1*B*). La SIMV differisce dalla ACMV in quanto il ventilatore controlla solo il numero prefissato di respiri.

La SIMV consente ai pazienti con impulso (*drive*) respiratorio integro di utilizzare i muscoli inspiratori tra un respiro assistito e l'altro, il che la rende un'utile tecnica di ventilazione sia per sostenere la ventilazione sia per svezzare i pazienti intubati. La SIMV può essere difficile da utilizzare in pa-

TABELLA 263-1 CARATTERISTICHE CLINICHE DEI TIPI DI VENTILAZIONE MECCANICA DI USO COMUNE

Variabili indipendenti (predeterminate dall'operatore)	Variabili dipendenti (controllate dall'operatore)	*Trigger*/fattore limitante il ciclo	Vantaggi	Svantaggi	Condizioni iniziali
Ventilazione a controllo assistito (ACMV)[a]					
FI_{O_2} Volume corrente Frequenza del ventilatore Livello di PEEP Tipo di flusso inspiratorio Picco di flusso inspiratorio Limite di pressione	Picco di pressione nelle vie aeree, Pa_{O_2}, Pa_{CO_2} Pressione media nelle vie aeree Rapporto I/E	Paziente/timer Limite di pressione	Timer di sicurezza Sincronia paziente-ventilatore Il paziente controlla il volume di ventilazione/minuto	Non utile per lo svezzamento Pericolo potenziale di alcalosi respiratoria	$FI_{O_2} = 1^b$ V_t = 10-15 ml/kg[a] f = 12-15/min PEEP = 0-5 cmH_2O Flusso inspiratorio = 60 l/min
Ventilazione sincronizzata intermittente forzata (SIMV)[a]					
Come per la ACMV	Come per la ACMV	Come per la ACMV	Timer di sicurezza utile per lo svezzamento	Potenziale asincronia	Come per la ACMV[a]
Pressione positiva continua delle vie respiratorie (CPAP)					
FI_{O_2} Livello di CPAP	Volume corrente Velocità e tipo di flusso Pressione nelle vie aeree Pa_{O_2}, Pa_{CO_2}, rapporto I/E	Nessun trigger Limite di pressione	Consente il ripristino della respirazione spontanea Utile nel prevenire le atelettasie	Nessun dispositivo di sicurezza	FI_{O_2} = 0,5-1[b] CPAP = 5-15 cmH_2O
Ventilazione a pressione controllata (PCV)[a]					
FI_{O_2}	Volume corrente	Timer/paziente	Possibile regolazione delle pressioni del sistema	Richiede intensa sedazione	$FI_{O_2} = 1^b$ PC = 20-40 cmH_2O[a]
Livello di pressione inspiratoria	Velocità e tipo di flusso	Timer/limite di pressione	Utile per il trattamento dei barotraumi		
Frequenza del ventilatore Livello di PEEP Limite di pressione Rapporto I/E	Volume di ventilazione/minuto; Pa_{O_2}, Pa_{CO_2}		Timer di sicurezza	Non utile per lo svezzamento	PEEP = 5-10 cmH_2O f = 12-15/min I/E = 0,7/1 - 4/1
Ventilazione a supporto di pressione (PSV)					
FI_{O_2}	Come per la PCV + rapporto I/E	Flusso inspiratorio	Assicura la sincronia	Timer di sicurezza assente	FI_{O_2} = 0,5-1[b] PS = 10-30 cmH_2O
Livello di pressione inspiratoria		Limite di pressione	Utile per lo svezzamento		Livello impiegato solitamente: 5 cmH_2O
PEEP Limite di pressione					PEEP = 0-5 cmH_2O

[a] La ventilazione a polmone aperto (*open lung ventilation*, OLV) prevede l'impiego di una delle modalità specifiche con volume corrente (o pressioni applicate) per raggiungere 5-6 ml/kg, e le pressioni positive di fine espirazione raggiungono il massimo reclutamento alveolare.

[b] Di solito la FI_{O_2} (percentuale di O_2 inspirato) viene inizialmente regolata a 1, a meno che non vi sia un'indicazione clinica specifica per ridurla, come una precedente chemioterapia con bleomicina. Una volta che sia stata documentata un'ossigenazione adeguata mediante una emogasanalisi, la FI_{O_2} deve essere diminuita con decrementi di 0,1-0,2, in base a come viene tollerata, finché non è ottenuto il valore più basso di FI_{O_2} richiesto per una Sa_{O_2} del 90%.

Abbreviazioni: f, frequenza; I/E, inspirazione/espirazione; PEEP, pressione positiva di fine espirazione; per i modi di ventilazione vedi testo.

zienti tachipnoici perché questi soggetti possono cercare di espirare durante il ciclo inspiratorio programmato dal ventilatore. Quando ciò si verifica, la pressione nelle vie aeree può superare il limite di pressione inspiratoria, il respiro erogato dal ventilatore viene interrotto e il volume di ventilazione/minuto può scendere al di sotto di quello programmato dall'operatore. In queste condizioni, se la tachipnea si verifica in risposta a un'acidosi respiratoria o metabolica, l'impiego della ACMV al posto della SIMV è in grado di aumentare il volume di ventilazione/minuto e normalizzare il pH, mentre il processo patologico sottostante viene sottoposto a ulteriore valutazione e trattamento.

PRESSIONE POSITIVA CONTINUA DELLE VIE RESPIRATORIE Questa tecnica (*continuous positive airway pressure*, CPAP) non rappresenta un supporto ventilatorio vero e proprio, dal momento che la ventilazione dipende dagli sforzi respiratori spontanei del paziente. Il ventilatore eroga aria umidificata al circuito di ventilazione a ogni inspirazione e porta il circuito a una pressione costante, determinata dall'operatore, che può variare da 0 a 20 cmH_2O (Fig. 263-1*C*). La CPAP è utilizzata per valutare la possibilità di estubare pazienti che sono stati adeguatamente svezzati e che richiedono un lieve supporto ventilatorio, nonché nei pazienti con funzionalità respiratoria preservata che necessitano del tubo endotracheale a protezione delle vie aeree.

VENTILAZIONE A PRESSIONE CONTROLLATA Questa modalità di ventilazione (*pressure control ventilation*, PCV) ha un *trigger* a tempo, un ciclo di tempo e un limite di pressione. Durante la fase inspiratoria, il flusso aereo viene erogato con una determinata pressione all'apertura delle vie aeree per la durata dell'inspirazione (Fig. 263-2*A*). Poiché la pressione inspiratoria delle vie aeree è determinata dall'operatore, il volume corrente e la velocità del flusso inspiratorio sono variabili *dipendenti* piuttosto che *indipendenti* e non sono determinati dall'operatore. La PCV è la modalità di ventilazione preferita nei pazienti per i quali è opportuno moderare la pressione di picco delle vie aeree, come i pazienti con barotrauma preesistente od operati al torace, nei quali devono essere ridotte le forze di trazione sulla recente incisione chirurgica. L'impiego della PCV necessita di un controllo continuo del volume di ventilazione/minuto e del volume corrente; il volume di ventilazione/minuto viene alterato da modificazioni della frequenza o della pressione di controllo, che modificano il volume corrente.

La PCV con l'uso di un tempo inspiratorio prolungato è stata applicata a pazienti con grave insufficienza respiratoria ipossiemica. Questo approccio, definito rapporto di ventilazione inspiratorio/espiratorio inverso (*inverse inspiratory-to-expiratory ratio ventilation*, IRV), aumenta la pressione di distensione media senza far aumentare il picco delle pressioni delle vie aeree. Si ritiene che agisca congiuntamente alla PEEP per aprire gli alveoli collassati e migliorare l'ossigenazione, sebbene dagli studi clinici non siano emersi dati conclusivi che abbiano evidenziato risultati migliori con la IRV.

VENTILAZIONE A SUPPORTO DI PRESSIONE Questo tipo di ventilazione (*pressure support ventilation*, PSV) ha come *trigger* il paziente, un ciclo di flusso e un limite di pressione ed è stato specificamente ideato per essere impiegato nel processo di svezzamento. Durante la PSV la fase inspiratoria viene

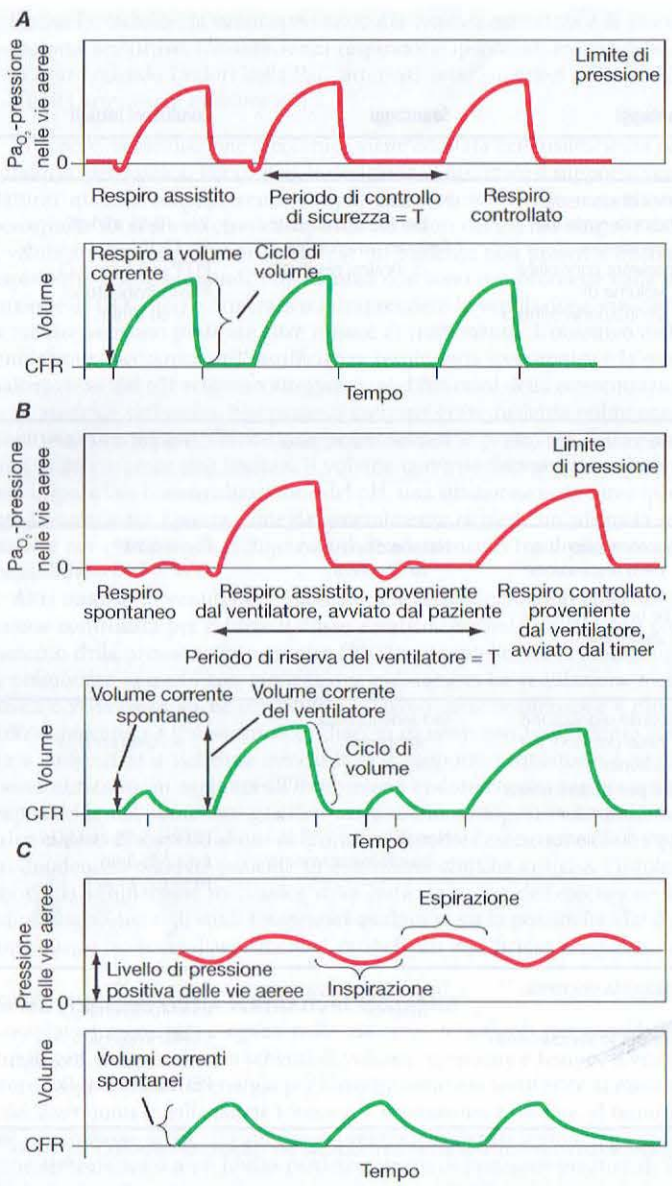


FIGURA 263-1 ***A.*** Pressione nelle vie aeree e volume polmonare in funzione del tempo durante la ventilazione a controllo assistito (ACMV). I respiri assistiti sono avviati dallo sforzo inspiratorio del paziente. I respiri controllati sono innescati dal timer del ventilatore. Ogni respiro, provocato dal paziente o dal timer, è a ciclo di volume completo, con la pressione delle vie aeree che rappresenta una variabile dipendente. Il valore limite della pressione viene fissato al di sotto del picco di pressione inspiratoria. ***B.*** Pressione nelle vie aeree e volume polmonare in funzione del tempo durante la ventilazione sincronizzata intermittente forzata (SIMV). Si verificano respiri spontanei interposti fra respiri assistiti provocati dal paziente e respiri assistiti avviati dal timer. Il volume corrente dei respiri spontanei è determinato dallo sforzo del paziente e dall'impedenza polmonare. Sia i respiri assistiti sia quelli controllati sono a ciclo di volume. ***C.*** Pressione nelle vie aeree e volume polmonare in funzione del tempo durante pressione positiva continua delle vie respiratorie (CPAP). La respirazione è spontanea e non viene fornita alcuna assistenza ventilatoria. L'andamento spontaneo si sovrappone all'elevata pressione media delle vie aeree specificamente determinata dall'operatore. CFR, capacità funzionale residua.

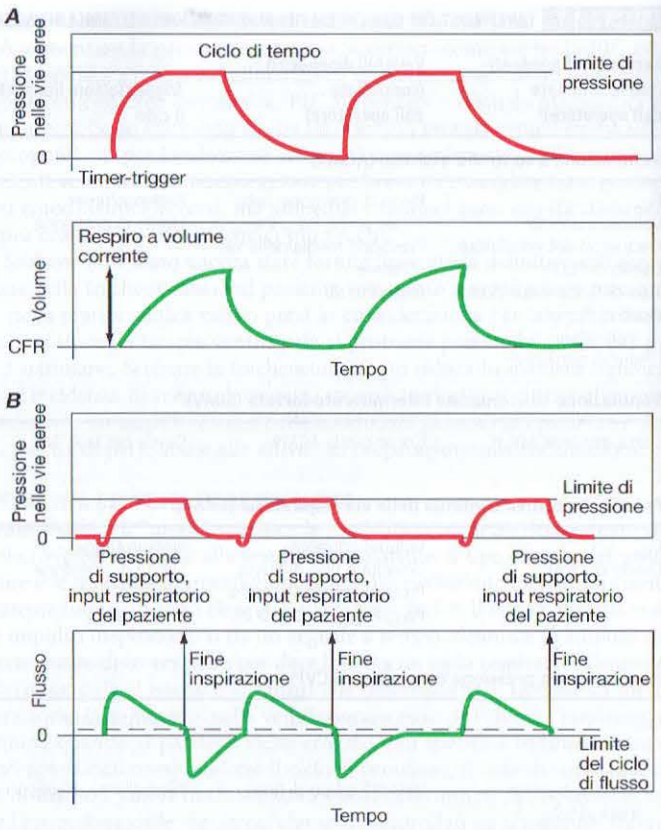


FIGURA 263-2 ***A.*** Pressione nelle vie aeree e volume polmonare in funzione del tempo durante la ventilazione a pressione controllata (PCV). Tutti i respiri hanno un trigger a tempo, un ciclo di volume e un limite di pressione. Il picco di pressione delle vie aeree viene stabilito dall'operatore e il volume corrente è una variabile dipendente. Gli andamenti qui illustrati mostrano che il livello del limite di pressione è appena superiore al livello della pressione di controllo. In effetti, è opportuno fissare il limite di pressione a un livello appena superiore a quello della pressione di controllo quando si impiega questa modalità di ventilazione nel trattamento di un paziente con barotrauma. ***B.*** Pressione delle vie aeree e volume polmonare in funzione del tempo durante la ventilazione a supporto di pressione (PSV). Tutti i respiri hanno come *trigger il* paziente e un ciclo di flusso. L'inspirazione viene interrotta quando il flusso inspiratorio cade al di sotto di una soglia predeterminata, stabilita all'interno del circuito di ventilazione. Nell'esempio raffigurato, il livello del limite di pressione è di poco superiore al livello della pressione di supporto. Si ricorda, tuttavia, che ciascuna variabile può essere stabilita indipendentemente dall'altra. CFR, capacità funzionale residua.

interrotta quando il flusso aereo inspiratorio cade al di sotto di un certo livello; nella maggior parte dei ventilatori questa velocità di flusso non può essere regolata dall'operatore. Quando si impiega la PSV, i pazienti ricevono l'aria erogata dal ventilatore solo quando quest'ultimo registra uno sforzo inspiratorio (Fig. 263-2*B*). La PSV può anche essere usata in combinazione con la SIMV per assicurare una riserva a ciclo di volume a quei pazienti il cui impulso respiratorio è depresso.

La PSV è ben tollerata dalla maggior parte dei pazienti in corso di svezzamento. I parametri della PSV possono essere fissati in modo tale da fornire un supporto ventilatorio completo o quasi completo e possono essere ridotti in un arco di tempo di giorni, in modo regolare, così da sollecitare gradualmente i muscoli respiratori.

VENTILAZIONE NON INVASIVA Il supporto ventilatorio non invasivo (*non invasive ventilation*, NIV) attraverso una maschera facciale aderente o una maschera nasale, tradizionalmente utilizzato nel trattamento delle apnee durante il sonno, è stato recentemente impiegato come supporto ventilatorio primario nei pazienti con insufficienza respiratoria. La NIV è frequentemente associata alla PSV o alla ventilazione a pressione positiva delle vie aeree a doppio livello, qualora queste procedure siano ben tollerate dal paziente cosciente e si ottimizzi la sincronia paziente/ventilatore. La NIV si è dimostrata efficace quando applicata a pazienti con insufficienza respiratoria acuta o cronica. La principale limitazione all'applicazione diffusa consiste nell'intolleranza del paziente, poiché la maschera richiesta per la NIV può causare fastidio fisico ed emotivo nei pazienti con dispnea.

STRATEGIE DI VENTILAZIONE NON CONVENZIONALE Numerose strategie di ventilazione non convenzionale sono state prese in considerazione in rapporto con la loro capacità di migliorare l'ossigenazione e di ridurre la mortalità in pazienti con insufficienza respiratoria in fase avanzata. Esse comprendono la ventilazione ad alta frequenza oscillatoria (*high-frequency oscillatory ventilation*, HFOV), l'ossigenazione extracorporea su membrana (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) e la ventilazione parzialmente liquida con perfluorocarbonati. Sebbene alcuni casi singoli e pochi studi non controllati abbiano dimostrato effetti positivi, altri studi randomizzati e controllati non hanno ottenuto un miglioramento conforme dei risultati con ciascuna di queste strategie. Al momento attuale esse dovrebbero esse-

re considerate tecniche "salvavita" da usare in pazienti con ipossiemia refrattaria alla terapia convenzionale.

MODALITÀ ADOTTATE CON IL SUPPORTO DEL VENTILATORE • *VENTILAZIONE A POLMONE APERTO* La ventilazione a polmone aperto (*open lung ventilation*, OLV) non è un metodo distinto di ventilazione ma piuttosto una strategia di ventilazione controllata, ciclata a volume o a pressione, da applicare in pazienti con grave insufficienza respiratoria ipossiemica. Nella OLV gli obiettivi primari del supporto ventilatorio sono il mantenimento di un'adeguata ossigenazione e l'eliminazione della ciclica apertura e chiusura delle unità alveolari mediante selezione di un volume corrente e di un livello di PEEP che permetta alla maggior parte delle unità di rimanere insufflate durante la ventilazione corrente. Il raggiungimento di una eucapnia e di un normale pH ematico ha una priorità minore se vi è un buon adattamento all'ipercapnia permissiva. Dati recenti suggeriscono che un basso volume corrente (per es., 6 ml/kg) può fornire un supporto ventilatorio adeguato con minore incidenza degli effetti collaterali associati ai volumi correnti convenzionali (10-15 ml/kg). L'ipercapnia e la conseguente acidosi respiratoria tendono a essere ben tollerate fisiologicamente, tranne che nei pazienti con compromissione emodinamica significativa, disfunzione ventricolare, aritmie cardiache o ipertensione endocranica. La OLV è stata utilizzata in maniera più diffusa nel trattamento dei pazienti con insufficienza respiratoria ipossiemica dovuta a danno polmonare acuto. Numerosi studi clinici randomizzati eseguiti sulla OLV hanno indicato che questa strategia riduce la mortalità e migliora gli scambi gassosi nei pazienti con danno polmonare acuto (ALI).

POSIZIONE PRONA DURANTE LA VENTILAZIONE MECCANICA I pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) vanno incontro a ipossemia a causa di *shunt* intrapolmonari dovuti ad atelettasie regionali (Cap. 262). Il collasso avviene più estesamente in zone del polmone declivi. Quindi, la posizione prona aumenta le pressioni transdiaframmatiche in queste zone senza la necessità di applicare ulteriori pressioni che possono sovradistendere le aree meno danneggiate del polmone e potenzialmente causare ulteriore danno polmonare. Sebbene questa strategia sia semplice e interessante dal punto di vista concettuale, un recente *trial* randomizzato effettuato su pazienti con danno polmonare acuto non ha dimostrato alcun vantaggio della posizione prona per quanto concerne la sopravvivenza, nonostante siano stati rilevati benefici fisiologici transitori.

EROGAZIONE DI OSSIDO NITRICO L'ossido nitrico (NO) è un gas che quando viene erogato nelle vie aeree ha effetti di broncodilatatore e di vasodilatatore polmonare e ha dimostrato di migliorare l'ossigenazione arteriosa in molti pazienti con insufficienza respiratoria ipossiemica in fase avanzata. Mentre, fisiologicamente, è potenziale causa addizionale di danno polmonare, effetti favorevoli sono stati dimostrati in un numero limitato di pazienti, ma studi controllati randomizzati non sono riusciti a confermare che l'erogazione terapeutica di NO riduca la mortalità in pazienti con insufficienza respiratoria ipossiemica in fase avanzata.

PRINCIPI DI GESTIONE CLINICA DEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A VENTILAZIONE MECCANICA

La maggioranza dei pazienti che richiede un supporto ventilatorio è sottoposta a ACMV o SIMV, poiché tali modalità assicurano una ventilazione/minuto specifica nell'eventualità che il paziente non sia in grado di iniziare lo sforzo respiratorio. Quando le condizioni del paziente intubato sono state stabilizzate in termini di ossigenazione, va programmata e iniziata una terapia adeguata nei confronti del processo sottostante responsabile dell'insufficienza respiratoria. Successive modifiche alla terapia ventilatoria devono essere effettuate sulla base dei cambiamenti dello stato clinico del paziente. Quando vengono osservati miglioramenti della funzione respiratoria, la priorità consiste nella riduzione della PEEP e della somministrazione di O_2. Allorché si raggiunge un'adeguata saturazione arteriosa con F_{IO_2} <0,5 e PEEP pari a 5 cm H_2O, va tentata una riduzione del livello di ventilazione meccanica. I pazienti completamente dipendenti dalla ventilazione meccanica andrebbero a questo punto trattati con un altro tipo di modalità ventilatoria che favorisca lo svezzamento (SIMV, PSV o SIMV associata a PSV). La terapia ventilatoria può quindi essere progressivamente sospesa, come sottolineato nel paragrafo sullo svezzamento. I pazienti le cui condizioni continuano a deteriorarsi dopo l'inizio della terapia ventilatoria possono richiedere un aumento dell'O_2 erogato o della PEEP, oppure tipi di ventilazione meccanica alternativi (per es., IRV od OLV).

TERAPIA DI SUPPORTO GENERALE NEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A VENTILAZIONE MECCANICA

I pazienti che iniziano la ventilazione meccanica solitamente richiedono sedazione e analgesia per mantenere un accettabile livello di conforto. Spesso ciò consiste nell'associazione di una benzodiazepina e un oppioide somministrati per via endovenosa. I farmaci comunemente utilizzati sono il lorazepam, il midazolam, il diazepam, la morfina e il fentanil.

I pazienti in terapia intensiva immobilizzati con il supporto meccanico della ventilazione sono esposti a un aumentato rischio di trombosi venose profonde e di ulcere da decubito. Per prevenire la trombosi venosa, viene frequentemente prescritta una profilassi con eparina sottocutanea e/o gambali a compressione pneumatica. L'eparina frazionata a basso peso molecolare appare ugualmente efficace per questo scopo. Per prevenire le ulcere, si adottano frequenti cambi di posizione del corpo e l'uso di materassi soffici e ad aria.

La profilassi nei confronti del danno diffuso alla mucosa gastrointestinale è indicata nei pazienti che hanno subito un insulto neurologico o in quelli con grave insufficienza respiratoria associata all'ARDS. Gli H_2-antagonisti, gli antiacidi e gli agenti citoprotettivi come il carafato sono stati impiegati a tale scopo e sembrano essere efficaci. Dati recenti indicano che l'uso del carafato può essere associato a una riduzione dell'incidenza di polmoniti nosocomiali poiché non modifica il pH gastrico e ostacola la colonizzazione del tratto gastrointestinale da parte di microrganismi patogeni.

Il supporto nutrizionale con alimentazione enterale attraverso un sondino nasogastrico od orogastrico va attuato, se possibile, in tutti i pazienti intubati. Nei pazienti con stato nutrizionale basale normale, tale supporto andrebbe iniziato entro 7 giorni. Nei pazienti malnutriti il supporto nutrizionale dovrebbe essere iniziato entro 72 ore. Un rallentamento dello svuotamento gastrico è comune nei pazienti gravemente malati sottoposti a sedazione, ma risponde spesso ai farmaci che favoriscono la motilità, come la metoclopramide. La nutrizione parenterale è un'alternativa alla nutrizione enterale nei pazienti con grave patologia gastrointestinale.

COMPLICANZE DELLA VENTILAZIONE MECCANICA

L'intubazione endotracheale e la ventilazione meccanica a pressione positiva hanno effetti diretti e indiretti sul polmone e sulle vie aeree superiori, sull'apparato cardiovascolare e sull'apparato gastrointestinale. Le complicanze polmonari comprendono il barotrauma, la polmonite nosocomiale, la tossicità da ossigeno, la stenosi tracheale e il decondizionamento dei muscoli respiratori. Il *barotrauma*, che si verifica quando pressioni elevate (superiori a 50 cmH_2O) sovradistendono e ledono il tessuto polmonare, si rende clinicamente evidente con enfisema interstiziale, pneumomediastino, enfisema sottocutaneo o pneumotorace. Sebbene le prime tre condizioni si possano risolvere spontaneamente riducendo le pressioni di insufflazione delle vie aeree, un pneumotorace clinicamente significativo richiede il posizionamento di un tubo di drenaggio toracico.

I pazienti intubati per >72 ore sono ad alto rischio di polmonite ventilatore-correlata (*ventilator-associated pneumonia*, VAP) come conseguenza di aspirazione dalle vie aeree superiori attraverso piccole perdite attorno alla cuffia del tubo endotracheale; i più comuni microrganismi responsabili di questa condizione sono bacilli enterici Gram-negativi, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. La diagnosi di VAP richiede che le secrezioni delle vie aeree vengano raccolte mediante spazzolamento protetto (*protected brush*) per via broncoscopica e che siano eseguite tecniche microbiologiche quantitative per evitare la contaminazione dei campioni con batteri che colonizzano le vie aeree superiori. Siccome la VAP è associata a un alta mortalità, viene raccomandata una precoce terapia antibiotica empirica diretta contro i possibili patogeni.

L'*ipotensione* conseguente alle elevate pressioni intratoraciche con riduzione del ritorno venoso risponde positivamente, nella quasi totalità dei casi, all'aumento della volemia. Nei pazienti in cui si ritiene che l'ipotensione o l'insufficienza respiratoria conseguano a edema alveolare, il monitoraggio emodinamico attraverso un catetere introdotto nell'arteria polmonare può essere molto utile per permettere di ottimizzare l'erogazione di ossigeno mediante modificazioni del volume intravascolare, della F_{IO_2} e dei livelli di PEEP.

Gli effetti gastrointestinali della ventilazione a pressione positiva comprendono le *ulcere da stress* e la *colestasi da lieve a moderata*. Per la profilassi delle ulcere da stress si usano comunemente farmaci antagonisti dei recettori H_2 o il sucralfato. Il verificarsi di una lieve colestasi [con valori di bilirubina totale ≤68 μmol/l (≤4 mg/dl)] attribuibile agli effetti dell'aumentata pressione intratoracica sulla pressione della vena porta è frequente, ma di solito si risolve spontaneamente. Una colestasi di maggiore entità non dovrebbe essere attribuita a una reazione alla ventilazione a pressione positiva, essendo più verosimilmente dovuta a una patologia epatica primitiva.

La liberazione del paziente dal supporto ventilatorio meccanico richiede che vengano soddisfatti numerosi criteri. Perché un paziente possa essere estubato, la funzionalità delle vie aeree superiori deve essere integra, ma ciò è di difficile valutazione nel paziente intubato. Pertanto, se un paziente può respirare da solo attraverso il tubo endotracheale ma si osservano stridore laringeo o aspirazione ricorrente quando il tubo viene rimosso, si deve sospettare e valutare la presenza una disfunzione delle prime vie aeree o di un'alterazione della deglutizione. L'impulso respiratorio e la funzionalità della parete toracica possono essere valutati attraverso la determinazione della frequenza respiratoria, del volume corrente, della pressione inspiratoria e della capacità vitale. L'indice di svezzamento, definito come il rapporto tra frequenza respiratoria e volume corrente (respiri per minuto per litro), si è dimostrato sia sensibile sia specifico nel predire la probabilità di successo nell'estubazione. L'estubazione ha buone probabilità di successo quando questo rapporto è minore di 105 qualora il paziente respiri, senza assistenza meccanica, attraverso un tubo endotracheale. La ventilazione alveolare viene considerata adeguata quando l'eliminazione della CO_2 è sufficiente per mantenere il pH arterioso tra 7,35 e 7,40 e si può ottenere una Sa_{O2} >90% con una F_{IO2} <0,5 e una PEEP di 5 cmH_2O. Sebbene molti pazienti possano non soddisfare tutti i criteri per lo svezzamento, la possibilità che l'estubazione abbia successo aumenta quanti più sono i criteri che vengono soddisfatti.

Sono state proposte molte tecniche per lo svezzamento dei pazienti dal supporto ventilatorio. Lo svezzamento con il tubo a T e con la CPAP viene tollerato meglio da pazienti che sono stati sottoposti a ventilazione meccanica per brevi periodi e hanno minor necessità di riabilitazione funzionale muscolare, mentre la SIMV e la PSV rappresentano tecniche migliori in pazienti intubati per lunghi periodi e che probabilmente richiedono una graduale riabilitazione dei muscoli respiratori.

Per lo svezzamento con tubo a T e CPAP sono necessari tentativi brevi di respirazione spontanea con somministrazione di O_2. Di solito si inizia con prove di 5 min/ora seguite da un intervallo di riposo di un'ora. La durata dei tentativi con tubo a T viene aumentata con incrementi di 5-10 minuti fino a che il paziente può respirare da solo per periodi di diverse ore: a questo punto è possibile tentare l'estubazione.

Lo svezzamento per mezzo della SIMV richiede la graduale riduzione della frequenza prefissata con decrementi di 2-4 respiri per minuto, tenendo sotto controllo i parametri di emogasanalisi e la frequenza respiratoria. Frequenze superiori a 25 respiri per minuto in corso di riduzione dei respiri forzati del ventilatore generalmente indicano l'affaticamento dei muscoli respiratori e la necessità di alternare periodi di esercizio con periodi di riposo. I periodi di esercizio vanno gradualmente prolungati fino a quando il paziente si stabilizza a una frequenza ≤4 respiri per minuto, senza avere bisogno di riposo a frequenze di SIMV maggiori. A questo punto si può tentare una prova con la CPAP o il tubo a T prima dell'estubazione programmata.

La PSV, come descritto sopra, viene utilizzata principalmente per lo svezzamento dalla ventilazione meccanica. All'inizio, i parametri della PSV vengono fissati a un livello idoneo a fornire un supporto ventilatorio completo (PSV_{max}), cioè la PSV viene stabilita a un livello di poco inferiore alle pressioni di picco inspiratorio che il paziente richiede durante la ventilazione a ciclo di volume. Il livello del supporto pressorio viene poi gradualmente ridotto di 3-5 cmH_2O per volta, fino a raggiungere il livello che dà luogo a una frequenza respiratoria di 25 respiri per minuto. A questo punto, periodi intermittenti di ventilazione a pressione maggiore vengono alternati a periodi di ventilazione a pressione minore per favorire la rieducazione muscolare senza causare affaticamento del diaframma. La riduzione progressiva della PSV deve continuare fino a quando il livello del supporto ventilatorio sia appena sufficiente a superare la resistenza del tubo endotracheale (5-10 cmH_2O): a questo punto è possibile sospendere il supporto ventilatorio ed estubare il paziente.

BIBLIOGRAFIA

BROWER RG et al: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 351(4):327, 2004

FAN E et al: Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. JAMA 294(22):2889, 2005

MACINTYRE NR: Current issues in mechanical ventilation for respiratory failure. Chest 128(Suppl 2):561S, 2005

MICHAEL JR et al: Inhaled nitric oxide versus conventional therapy. Am J Respir Crit Care Med 157(5):1372, 1998

PARK JE, GRIFFITHS MJ: Recent advances in mechanical ventilation. Clin Med 5:441, 2005

SCALISE PJ, VOTTO JJ: Weaning from long term mechanical ventilation. Chron Respir Dis 2:99, 2005

SEZIONE 2 SHOCK E ARRESTO CARDIACO

264 Approccio al paziente con shock

Ronald V. Maier

Lo *shock* è una sindrome clinica causata da un'inadeguata perfusione tissutale. Indipendentemente dalla causa, lo squilibrio tra la domanda e l'offerta di ossigeno e substrati, determinato dall'ipoperfusione, provoca una disfunzione cellulare che stimola la produzione e il rilascio di mediatori dell'infiammazione che compromettono ulteriormente la perfusione attraverso modificazioni funzionali e strutturali all'interno della microcircolazione. Ciò determina un circolo vizioso in cui una perfusione anomala provoca danno cellulare da cui deriva una compromissione del flusso sanguigno che, a sua volta, porta a ulteriore vizio di perfusione. Si determina uno scompenso che interessa molti organi che, se non interrotto provoca il decesso del paziente. Le manifestazioni cliniche dello shock sono conseguenza, da una parte, di una risposta del sistema neuroendocrino autonomo all'ipoperfusione e, dall'altra, dell'alterata funzione degli organi indotta dalla grave disfunzione cellulare (Fig. 264-1).

In forma grave e/o persistente un inadeguato apporto di ossigeno conduce a un danno cellulare irreversibile; quindi solo un rapido miglioramento di tale condizione può impedire la progressione dello stato di shock. Il principio fondamentale del trattamento riguarda pertanto la capacità di riconoscere la situazione di shock e intervenire rapidamente per ripristinare la perfusione tissutale. L'intervento richiede spesso un'espansione o una riespansione intravascolare di volume e il simultaneo controllo di ogni processo patologico, come, per esempio, un'emorragia persistente, una ridotta funzione cardiaca o un processo infettivo.

Clinicamente lo shock si accompagna a ipotensione, con pressione arteriosa media inferiore a 60 mmHg in soggetti di solito normotesi. Numerosi schemi di classificazione sono stati sviluppati al fine di sintetizzare i processi apparentemente differenti che conducono allo shock. Dal punto di vista clinico risulta talvolta difficile far aderire lo shock a un preciso schema di classificazione in quanto spesso vi è una combinazione di due o più cause; tuttavia, la classificazione riportata nella tabella 264-1 rappresenta un utile punto di partenza su cui discutere e delineare i processi fisiopatologici sottostanti.

FATTORI PATOGENETICI E RISPOSTA ORGANICA

MICROCIRCOLAZIONE

Normalmente, quando si riduce la gittata cardiaca si ha un aumento delle resistenze vascolari sistemiche, il che permette di mantenere un livello adeguato di pressione arteriosa, atto a consentire la perfusione del cuore e del cervello a scapito di altri tessuti quali i muscoli, la cute e specialmente il tratto gastroenterico. Le resistenze vascolari sistemiche sono determinate principalmente dal diametro endoluminale delle arteriole. Le richieste metaboliche di cuore e cervello sono elevate e le loro riserve di energia ridotte. Questi organi sono criticamente dipendenti dalla continua fornitura di ossigeno e sostanze nutritive e tollerano episodi di ischemia severa solo per brevissimi periodi. L'autoregolazione, cioè il mantenimento del flusso sanguigno in un ampio *range* di pressioni di perfusione, rappresenta un fatto-

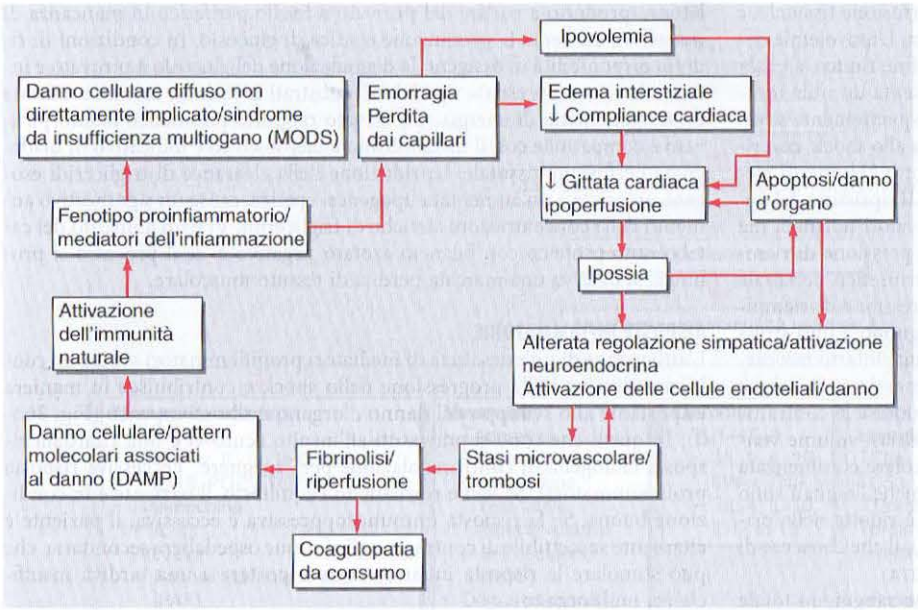


FIGURA 264-1 **Circolo vizioso indotto dallo shock.**

re critico nel sostenere la perfusione cerebrale e coronarica durante gli episodi di ipotensione significativa. Tuttavia, quando la pressione arteriosa media scende a valori inferiori a 60 mmHg, il flusso a questi organi si riduce e la loro funzione si deteriora.

La muscolatura liscia delle arterie possiede recettori α- e β-adrenergici. I recettori α_1 mediano la vasocostrizione, i ricettori β_2 la vasodilatazione. Le fibre simpatiche efferenti rilasciano noradrenalina, la quale agisce inizialmente sui recettori α_1 determinando una delle principali risposte compensatorie alla riduzione della pressione di perfusione. Altre sostanze vasocostrittrici che aumentano durante lo shock sono l'angiotensina II, la vasopressina, l'endotelina-1 e il trombossano A_2. Sia la noradrenalina sia l'adrenalina sono rilasciate a livello della midollare surrenale e la concentrazione di queste amine aumenta nel torrente circolatorio. Sostanze vasodilatatrici presenti durante lo shock comprendono la prostaciclina (prostaglandina I_2 o PGI_2), l'ossido nitrico (*nitric oxide*, NO), ma soprattutto prodotti metabolici locali, come per esempio l'adenosina, che regolano il flusso in base alle richieste metaboliche dei tessuti. L'equilibrio tra queste varie sostanze vasocostrittrici e vasodilatatrici determina la perfusione locale.

Il trasporto alle cellule dipende dal flusso nella microcircolazione, dalla permeabilità capillare, dalla diffusione dell'ossigeno, dell'anidride carbonica, delle sostanze nutrienti e dei prodotti del metabolismo attraverso l'interstizio e dallo scambio di questi prodotti attraverso le membrane cellulari. Una riduzione della microcircolazione, che rappresenta la principale conseguenza fisiopatologica degli stadi terminali di tutte le forme di shock, dipende da un peggioramento del metabolismo cellulare che determina alla fine lo scompenso dei vari organi.

La risposta endogena a una condizione di ipovolemia lieve o moderata consiste nella capacità di ripristinare il volume intravascolare attraverso modificazioni della pressione idrostatica e della osmolarità. La costrizione arteriolare determina una riduzione sia della pressione idrostatica capillare sia del numero dei distretti capillari perfusi, limitando pertanto l'area della superficie capillare attraverso cui si verifica la filtrazione. La riduzione della filtrazione, in concomitanza con una pressione oncotica vascolare invariata o aumentata, determina un netto riassorbimento di liquido, nel distretto vascolare, secondo la legge di Starling sullo scambio di liquido tra capillari e interstizio. Le modificazioni metaboliche (compresa l'iperglicemia e l'aumento dei prodotti della glicolisi, lipolisi e proteolisi) contribuiscono ad aumentare l'osmolarità extracellulare determinando un gradiente osmotico tra le cellule e l'interstizio, che favorisce l'aumento del volume interstiziale e intravascolare a spese del volume intracellulare.

TABELLA 264-1 **CLASSIFICAZIONE DELLO SHOCK**

Ipovolemico	Settico
Traumatico	Iperdinamico
Cardiogeno	Ipodinamico
Intrinseco	Neurogeno
Compressivo	Ipoadrenergico

RISPOSTE CELLULARI

Il trasporto interstiziale delle sostanze nutritive si deteriora nello shock, favorendo la riduzione delle scorte energetiche intracellulari di fosfato. La disfunzione mitocondriale e il disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa sono le principali cause della riduzione di ATP. Come conseguenza, vi sarà un accumulo di ioni idrogeno, lattato e altri prodotti del metabolismo anaerobico. Se lo shock progredisce, questi metaboliti vasodilatatori riducono ulteriormente il tono vasomotore favorendo un'ulteriore ipotensione e ipoperfusione tissutale. La disfunzione delle membrane cellulari è considerata la via fisiopatologica comune dello stadio terminale delle varie forme di shock. La riduzione del normale potenziale transmembrana e l'aumento del sodio e dell'acqua intracellulari determinano un rigonfiamento delle cellule che interferisce ulteriormente con la perfusione microvascolare. In condizioni preterminali si perde l'omeostasi del calcio attraverso i canali di membrana, con invasione intracellulare del calcio e contemporanea ipocalcemia extracellulare. Vi sono evidenze sempre più consistenti di una diffusa ma selettiva perdita cellulare apoptotica che contribuisce all'insufficienza d'organo e immunitaria.

RISPOSTA NEUROENDOCRINA

L'ipovolemia, l'ipotensione e l'ipossia vengono avvertiti dai barocettori e dai chemocettori, innescando le risposte del sistema nervoso autonomo che tendono a ristabilire il volume sanguigno, mantenere la perfusione centrale e mobilizzare i substrati metabolici. L'ipotensione determina una disinibizione del centro vasomotore da cui deriva una attivazione del tono simpatico e una riduzione dell'attività vagale. La liberazione di noradrenalina dai neuroni adrenergici induce vasocostrizione periferica e a livello splancnico, contribuendo in maniera decisiva al mantenimento della perfusione degli organi centrali, mentre la riduzione del tono vagale fa aumentare la frequenza cardiaca e la gittata cardiaca. Il tono vagale è considerato responsabile anche di un abbassamento della risposta infiammatoria immunitaria naturale. Gli effetti dell'adrenalina circolante, rilasciata dalla midollare surrenale nello stato di shock, sono essenzialmente metabolici e comportano un aumento di glicogenolisi e gluconeogenesi e un ridotto rilascio di insulina a livello pancreatico. L'adrenalina, inoltre, inibisce la produzione e il rilascio di mediatori dell'infiammazione attraverso la stimolazione dei recettori β-adrenergici sulle cellule che partecipano all'immunità naturale.

Un intenso dolore e altre cause importanti di stress favoriscono il rilascio di ormone adrenocorticotropo (corticotropina o ACTH). Ciò stimola la secrezione di cortisolo, che contribuisce a ridurre l'assorbimento periferico di glucosio e aminoacidi, oltre ad aumentare la lipolisi e la gluconeogenesi. L'aumentata secrezione pancreatica di glucagone che si osserva in condizioni di stress accelera la gluconeogenesi epatica e aumenta ulteriormente la glicemia. Questi ormoni agiscono in modo sinergico per aumentare il glucosio nel sangue e mantenere il volume ematico. È stato dimostrato di recente che molti pazienti critici hanno bassi livelli di cortisolo plasmatico e una ridotta risposta alla stimolazione con ACTH. Bassi livelli di cortisone in risposta alla stimolazione sono correlati a una diminuita sopravvivenza. L'importanza della risposta del cortisolo allo stress è dimostrata dal grave collasso circolatorio che avviene in pazienti con insufficienza corticoadrenergica.

L'ipertono adrenergico e la ridotta perfusione dell'apparato iuxtaglomerulare renale determinano la liberazione e il passaggio in circolo di renina, la quale stimola la formazione di angiotensina I; questa viene successivamente convertita in angiotensina II, che rappresenta un potentissimo agente vasocostrittore e stimolatore del rilascio di aldosterone dalla corticale surrenale e di vasopressina dall'ipofisi posteriore. L'aldosterone contribuisce al mantenimento del volume intravascolare aumentando il riassorbimento di sodio a livello tubulare renale e determinando una ridotta escrezione di urine concentrate e povere di sodio. La vasopressina esercita invece un'azione diretta sulla muscolatura liscia vascolare, contribuendo alla vasocostrizione, oltre ad agire sui tubuli renali distali aumentando il riassorbimento di acqua.

RISPOSTA CARDIOVASCOLARE

Tre variabili sono responsabili del controllo della gittata cardiaca: il riempimento ventricolare (precarico), la resistenza alla eiezione ventricolare (postcarico) e la contrattilità miocardica (Cap. 217). La portata cardiaca,

che rappresenta il principale fattore determinante la perfusione tissutale, è il prodotto della gittata sistolica per la frequenza cardiaca. L'ipovolemia determina una riduzione del precarico ventricolare e alla fine riduce la gittata sistolica. L'aumento della frequenza cardiaca rappresenta un utile meccanismo di compenso, ma la sua efficacia è limitata. Frequentemente si verifica una riduzione della compliance miocardica dovuta allo shock, con ridotto volume ventricolare telediastolico e, quindi, ridotto volume di eiezione a qualsiasi pressione di riempimento ventricolare. Il ripristino del volume intravascolare può riportare la gittata sistolica a valori normali, ma solo a elevate pressioni di riempimento. Un'aumentata pressione di riempimento stimola anche la liberazione del peptide natriuretico cerebrale (BNP) per trattenere sodio e volume e mantenere la pressione di riempimento nel cuore. I livelli plasmatici di BNP che conseguono a uno stress severo sono correlati alla prognosi. Inoltre, sepsi, ischemia, infarto miocardico, importanti traumi tissutali, ipotermia, anestesia generale, ipotensione prolungata e acidosi sono tutti fattori che possono peggiorare la contrattilità miocardica e ridurre anche la gittata sistolica a qualsiasi volume ventricolare telediastolico. La resistenza all'eiezione ventricolare è influenzata in maniera significativa dalle resistenze vascolari sistemiche, le quali sono elevate in molte forme di shock. Tuttavia la resistenza è ridotta nella primissima fase iperdinamica dello shock settico (Cap. 265), il che consente di mantenere o aumentare inizialmente la portata cardiaca.

Il sistema venoso contiene circa due terzi del volume sanguigno totale circolante, soprattutto a livello delle piccole vene, che rappresenta una riserva dinamica per autoinfusione di sangue. L'attiva costrizione venosa, conseguenza dell'attività α-adrenergica, rappresenta un importante meccanismo compensatorio per il mantenimento del ritorno venoso e pertanto del riempimento ventricolare durante lo shock. D'altro canto, la dilatazione venosa che si verifica nello shock neurogeno riduce il riempimento ventricolare e, di conseguenza, il volume di eiezione e la gittata cardiaca (vedi oltre).

RISPOSTA POLMONARE

Le risposte del distretto vascolare polmonare allo shock sono uguali a quelle che si verificano nel distretto vascolare sistemico; l'aumento relativo delle resistenze vascolari polmonari, soprattutto nello shock settico, può essere superiore alle resistenze vascolari sistemiche. La tachipnea indotta dallo shock riduce il volume corrente e aumenta sia lo spazio morto sia la ventilazione/minuto. La relativa ipossia e la conseguente tachipnea determinano un'alcalosi respiratoria. Il forzato riposo a letto e l'involontaria riduzione della ventilazione secondaria al dolore riducono la capacità funzionale residua e possono favorire l'atelettasia. Lo shock rappresenta la principale causa di danno acuto del polmone e della successiva sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS; Cap. 262). Queste patologie sono caratterizzate da edema polmonare non cardiogeno secondario a un danno diffuso polmonare sia dell'endotelio capillare sia dell'epitelio alveolare e all'ipossiemia, nonché da diffusi infiltrati polmonari bilaterali. L'ipossiemia è causata dalla perfusione di alveoli scarsamente o per nulla ventilati. La perdita di surfattante e la riduzione del volume polmonare, in combinazione con l'aumento dell'edema interstiziale e alveolare, riducono la compliance polmonare. Aumenta il lavoro respiratorio, così come la richiesta di ossigeno dei muscoli respiratori.

RISPOSTA RENALE

L'insufficienza renale acuta (Cap. 273), che rappresenta una grave complicanza dello shock e dell'ipoperfusione, si verifica sempre meno frequentemente in quanto è uso comune instaurare una precoce e importante infusione di liquidi. La necrosi tubulare acuta è un evento frequente e rappresenta il risultato dell'interazione dello shock, della sepsi, della somministrazione di sostanze nefrotossiche (per es., aminoglicosidi e mezzi di contrasto) e della rabdomiolisi; quest'ultima può essere particolarmente grave in caso di traumi dei muscoli scheletrici. La fisiologica risposta renale all'ipoperfusione è quella di preservare il contenuto di sale e liquidi. Oltre alla riduzione del flusso sanguigno renale, l'aumento delle resistenze a livello dell'arteriola efferente è responsabile della riduzione della filtrazione glomerulare che, insieme all'aumento della vasopressina e dell'aldosterone, determina una diminuita produzione di urina. Sostanze tossiche possono determinare la necrosi dell'epitelio tubulare e un'ostruzione tubulare da detriti cellulari, con conseguente fuoriuscita di filtrato. La deplezione delle scorte renali di ATP durante una prolungata ipoperfusione renale contribuisce al conseguente peggioramento della funzione renale.

ALTERAZIONI METABOLICHE

Durante lo shock vi è un'alterazione del normale ricambio di carboidrati, lipidi e proteine. Attraverso il ciclo dell'acido citrico, l'alanina, insieme al lattato (prodotto a partire dal piruvato a livello periferico in mancanza di ossigeno), aumenta la produzione epatica di glucosio. In condizioni di ridotta disponibilità di ossigeno la degradazione del glucosio a piruvato e infine a lattato rappresenta un ciclo di substrati inefficace, con una minima produzione netta di energia. Un elevato rapporto plasmatico lattato/piruvato è compatibile con il metabolismo anaerobico ed è indicativo di inadeguata perfusione tissutale. La riduzione della clearance di trigliceridi esogeni, associata a un'aumentata lipogenesi epatica, causa un significativo aumento delle concentrazioni sieriche di trigliceridi. Vi è un aumento del catabolismo proteico con bilancio azotato negativo e, se il processo si prolunga, si osserva una marcata perdita di tessuto muscolare.

RISPOSTE INFIAMMATORIE

L'attivazione di un'estesa rete di mediatori proinfiammatori svolge un ruolo significativo nella progressione dello shock e contribuisce in maniera importante allo sviluppo del danno d'organo e allo scompenso (Fig. 264-2). In quelli che sono sopravissuti all'insulto acuto vi è una ritardata risposta endogena di controregolazione per "spegnere" l'eccessiva risposta proinfiammatoria. Se viene ripristinato l'equilibrio, il paziente è in condizione buona. Se la risposta immunosoppressiva è eccessiva, il paziente è altamente suscettibile di contrarre un'infezione ospedaliera secondaria, che può stimolare la risposta infiammatoria e portare a una tardiva insufficienza multiorgano.

Numerosi mediatori umorali vengono attivati durante lo shock e il danno tissutale. La cascata del complemento, attivata sia tramite la via classica sia attraverso quella alternativa, determina la produzione delle tossine anafilattiche C3a e C5a (Cap. 308). La fissazione diretta del complemento al tessuto danneggiato può progredire con l'attacco del complesso C5-C9, che produce ulteriore danno cellulare. L'attivazione della cascata della coagulazione (Cap. 110) causa trombosi microvascolare con conseguente fibrinolisi che porta a episodi ripetuti di ischemia e riperfusione. I componenti del sistema della coagulazione, come la trombina, sono potenti mediatori proinfiammatori che determinano l'espressione della molecole di adesione sulle cellule endoteliali e l'attivazione dei neutrofili con conseguente danno microvascolare. La coagulazione attiva inoltre la cascata callicreina-chininogeno contribuendo all'ipotensione.

Gli eicosanoidi sono prodotti vasoattivi e immunomodulatori del metabolismo dell'acido arachidonico, che comprendono le prostaglandine derivate dalla cicloossigenasi, il trombossano A_2, i leucotrieni derivati dalla lipossigenasi e le lipossine. Il trombossano A_2 è un potente vasocostrittore che contribuisce all'ipertensione polmonare e alla necrosi tubulare acuta da shock. La PGI_2 e la PGE_2 sono potenti vasodilatatori che aumentano la permeabilità capillare e favoriscono la formazione dell'edema. I leucotrieni cisteinici LTC_4 e LTD_4 sono i mediatori fondamentali della sequenza vascolare dell'anafilassi, come pure dello shock dovuto a sepsi o a danno tissutale. Il leucotriene LTB_4 è un potente neutrofilo chemotattico e secretogogo che stimola la formazione di specie ossidate reattive. Il fattore di attivazione piastrinica, un mediatore fosfolipidico con legame etere a contenuto arachidonico, causa vasocostrizione polmonare, broncocostrizione e vasodilatazione sistemica; inoltre, è in grado di indurre un incremento della permeabilità capillare e stimolare i macrofagi e i neutrofili ad aumentare i livelli dei mediatori infiammatori.

Il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) α, prodotto dai macrofagi attivati, riproduce molte componenti dello stato di shock quali ipotensione, acidosi lattica, insufficienza respiratoria. L'interleuchina 1β (IL-1β), prodotta dai macrofagi tissutali riveste un ruolo determinante nella risposta infiammatoria. Entrambi aumentano immediatamente in seguito al trauma e allo shock. L'IL-6, anch'essa prodotta sopratutto dai macrofagi, ha un picco di risposta leggermente ritardato, ma nello shock è il miglior predittore di una guarigione ritardata e della instaurazione di insufficienza multiorgano. Le citochine, come l'IL-8, sono potenti fattori che favoriscono la chemiotassi e l'attivazione dei neutrofili attraverso l'*upregulation* di molecole di adesione che incrementano l'aggregazione, l'adesione e il danno all'endotelio vascolare. Sebbene l'endotelio normalmente produca ossido nitrico (NO), la risposta infiammatoria stimola la produzione di un'isoforma inducibile della NO sintasi (iNOS), che risulta iperespressa e produce sostanze tossiche derivate dai radicali liberi dell'ossido nitrico e dell'ossigeno che contribuiscono alla risposta cardiovascolare iperdinamica nella sepsi.

Numerose cellule infiammatorie, compresi neutrofili, macrofagi e piastrine, costituiscono il principale fattore che contribuisce al danno indotto dall'infiammazione. Il riscontro di neutrofili attivati adesi ai vasi del microcircolo è un evento comune nello shock, con danno secondario dovuto alla liberazione di radicali liberi dell'ossigeno, lipasi e proteasi con azione tossica. I macrofagi tissutali sono in grado di produrre virtualmente tutti i mag-

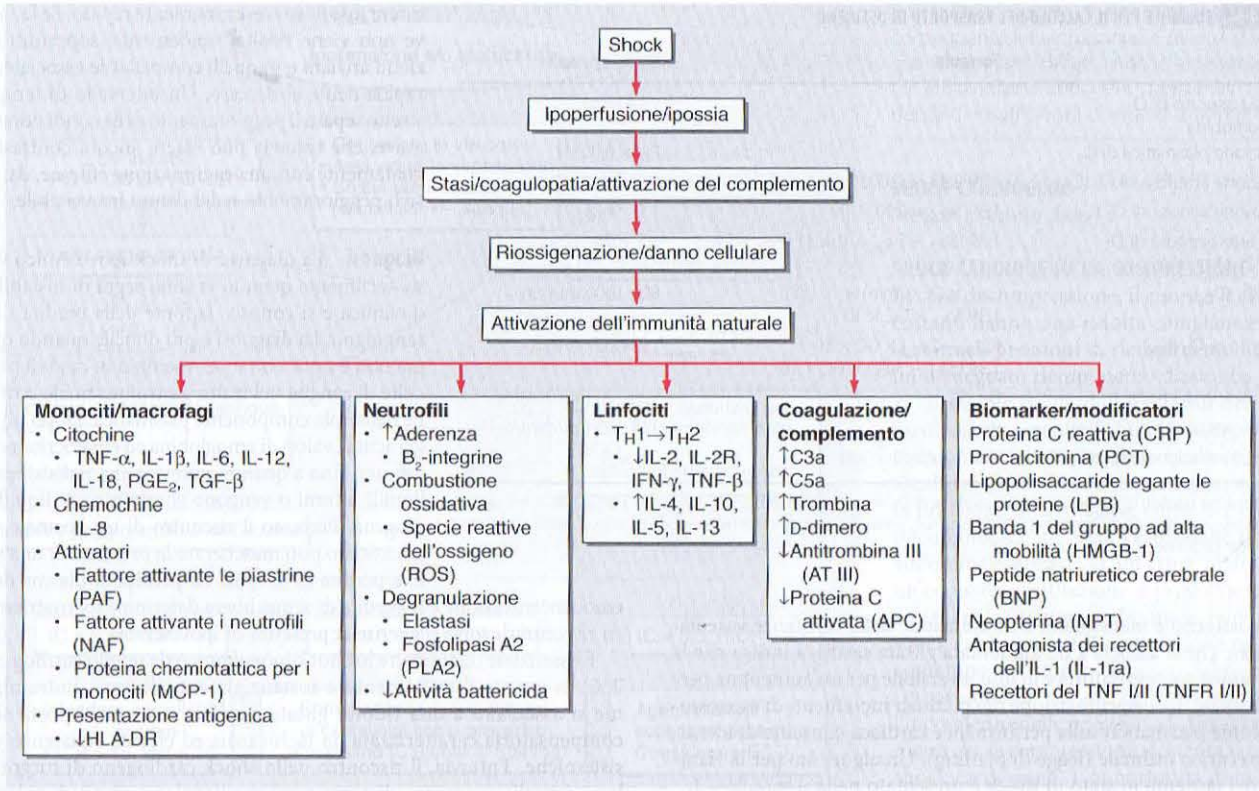


FIGURA 264-2 **Schema della risposta immunitaria-infiammatoria allo shock**

giori componenti della risposta infiammatoria e di modulare la progressione e la durata dell'infiammazione. La maggior fonte di attivazione dei monociti/macrofagi avviene attraverso la membrana altamente conservata dei recettori *Toll-like* (TLR), che riconoscono i pattern molecolari associati al danno (DAMP) e i pattern molecolari associati all'agente patogeno (PAMP), rilasciati rispettivamente dal danno tessutale e dai microrganismi patogeni. I TLR appaiono importanti anche nell'infiammazione cronica osservata nella malattia di Crohn, nella colite ulcerosa e nel rigetto del trapianto.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Shock

MONITORAGGIO I pazienti in stato di shock necessitano di un trattamento in un reparto di terapia intensiva. È necessario un attento e continuo monitoraggio dello stato fisiologico e, in particolare, della pressione intrarteriosa, attraverso un catetere a pemanenza, della frequenza cardiaca e dell'attività respiratoria; occorre posizionare un catetere di Foley a livello vescicale per monitorare la diuresi ed è necessario un controllo frequente dello stato di coscienza. Dovrebbe essere permesso ai pazienti sedati di svegliarsi ("*drug holiday*") una volta al giorno per valutare lo stato neurologico e abbreviare la durata del supporto ventilatorio.

Vi è un dibattito in corso sulle indicazioni all'uso del catetere in arteria polmonare (CAP o catetere di Swan-Ganz). La maggior parte dei pazienti in terapia intensiva può essere gestita in modo sicuro senza l'uso del CAP. Tuttavia, in pazienti con significative perdite ematiche, variazioni di fluidi e disfunzioni cardiache preesistenti, l'uso del CAP può essere utile. Il CAP viene posizionato per via percutanea attraverso la vena succlavia o giugulare, quindi viene fatto proseguire nel circolo venoso centrale fino al cuore destro e da qui nell'arteria polmonare. Vi sono aperture sia prossimali, a livello dell'atrio destro, sia distali, nell'arteria polmonare, che permettono di immettere soluzioni e di misurare la gittata cardiaca. Vengono misurate le pressioni nell'atrio destro e nell'arteria polmonare e la pressione di incuneamento capillare polmonare (PICP), che indica approssimativamente la pressione dell'atrio sinistro. I parametri emodinamici normali sono riportati nella tabella 223-1 e nella tabella 264-2.

La gittata cardiaca è determinata mediante la tecnica della termodiluizione e con termistori ad alta risoluzione, che possono essere usati per determinare il volume telediastolico del ventricolo destro al fine di monitorare le risposte del cuore destro ai liquidi infusi per la rianimazione. Il CAP con ossimetro presenta l'ulteriore vantaggio di un monitoraggio in tempo reale della saturazione di ossigeno del sangue venoso misto, che rappresenta un importante indice di perfusione tissutale. Le resistenze vascolari sistemiche e polmonari sono calcolate dal rapporto della differenza pressoria tra questi distretti vascolari e la gittata cardiaca (Cap. 223). La determinazione del contenuto di ossigeno nel sangue arterioso e venoso, insieme alla gittata cardiaca e alla concentrazione di emoglobina, permette di calcolare il rilascio di ossigeno, il consumo di ossigeno e il coefficiente di estrazione di ossigeno (Tab. 264-3). La tabella 264-4 riporta i vari parametri emodinamici nelle varie forme di shock.

Nella fase di rianimazione dallo stato di shock è importante il ripristino rapido della perfusione tissutale e l'ottimizzazione del rilascio di ossigeno, dell'emodinamica e della funzione cardiaca. La terapia si ripromette di ottenere una normale saturazione di ossigeno nel sangue venoso misto e un normale rapporto di estrazione arterovenosa di ossigeno. Per aumentare la disponibilità di ossigeno, la massa di globuli rossi, la saturazione arteriosa di ossigeno e la gittata cardiaca possono essere aumentate singolarmente o contemporaneamente. Un aumento del rilascio di ossigeno non accompagnato da un aumento del consumo di ossigeno implica che la disponibilità di ossigeno è adeguata e che il consumo di ossigeno non è dipendente dal flusso. Al contrario, un aumento del consumo di ossigeno con aumento della gittata cardiaca indica che il supple-

TABELLA 264-2 **PARAMETRI EMODINAMICI NORMALI**

Parametro	Formule	Valori normali
Gittata cardiaca (GC)	GS × FC	4-8 l/min
Indice cardiaco (IC)	GC/SC	2,6-4,2 (l/min)/m^2
Gittata sistolica (GS)	GC/FC	50-100 ml/battito
Resistenze vascolari sistemiche (RVS)	[(PAM – PAD)/GC] × 80	700-1600 dine · s/cm^5
Resistenze vascolari polmonari (RVP)	[(PMAP – PICP)/GC] × 80	20-130 dine · s/cm^5
Lavoro sistolico del ventricolo sinistro (LSVS)	GS(PAM – PICP) × 0,0136	60-80 g-m/battito
Lavoro sistolico del ventricolo destro (RSVD)	GS(PMAP – PAD)	10-15 g-m/battito

Nota: FC, frequenza cardiaca; SC, superficie corporea; PAM, pressione arteriosa media; PAD, pressione atriale destra; PMAP, pressione media dell'arteria polmonare; PICP, pressione di incuneamento capillare polmonare.

TABELLA 264-3 FORMULE PER IL CALCOLO DEL TRASPORTO DI OSSIGENO

Parametro	Formula	Valori normali
Capacità di trasporto di O_2 dell'emoglobina		1,39 ml/g
Concentrazione plasmatica di O_2		$P_{O_2} \times 0{,}0031$
Concentrazione arteriosa di O_2 (Ca_{O_2})	$1{,}39\ SaO_2 + 0{,}0031\ Pa_{O_2}$	20 vol%
Concentrazione venosa di O_2 (Cv_{O_2})	$1{,}39\ Sv_{O_2} + 0{,}0031\ Pv_{O_2}$	15,5 vol%
Differenza arterovenosa di O_2 ($Ca_{O_2} - Cv_{O_2}$)	$1{,}39\ (Sa_{O_2} - Sv_{O_2}) + 0{,}0031\ (Pa_{O_2} - Pv_{O_2})$	3,5 vol%
Rilascio di O_2 (D_{O_2})	$Ca_{O_2} \times GC$ (l/min) $\times 10$ (dl/l) $1{,}39\ Sa_{O_2} \times GC \times 10$	800-1600 ml/min
Assorbimento di O_2 (V_{O_2})	$(Ca_{O_2} - Cv_{O_2}) \times GC \times 10$ $1{,}39\ (Sa_{O_2} - Sv_{O_2}) \times GC \times 10$	150-400 ml/min
Indice del rilascio di O_2 ($D_{O_2}I$)	D_{O_2}/SC	520-720 (ml/min)/m^2
Indice della captazione di O_2 ($V_{O_2}I$)	V_{O_2}/SC	115-165 (ml/min)/m^2
Rapporto dell'estrazione di O_2 (O_2ER)	$[1 - (\dot{V}_{O_2}/\dot{D}_{O_2})] \times 100$	22-32%

Nota: P_{O_2}, pressione parziale di ossigeno; Sa_{O_2}, saturazione di O_2 nel sangue arterioso; Pa_{O_2}, pressione parziale di O_2 nel sangue arterioso; Sv_{O_2}, saturazione di O_2 nel sangue venoso; Pv_{O_2}, pressione parziale di O_2 nel sangue venoso; GC, gittata cardiaca; SC, superficie corporea.

mento di ossigeno è inadeguato. Una riduzione delle resistenze vascolari sistemiche che si associa a un'aumentata gittata cardiaca indica che la vasocostrizione compensatoria è in fase reversibile per un'aumentata perfusione tissutale. La determinazione dei graduali incrementi di espansione del volume plasmatico sulla performance cardiaca consente di identificare il precarico ottimale (legge di Starling). Un algoritmo per la rianimazione del paziente in stato di shock è presentato nella figura 264-3.

FORME SPECIFICHE DI SHOCK

SHOCK IPOVOLEMICO

Questa forma molto comune è causata da una perdita di globuli rossi e plasma durante un'emorragia o dalla riduzione del volume plasmatico per passaggio di liquidi nel compartimento extravascolare o per una perdita a livello gastrointestinale o urinario, oppure per perdite insensibili. I sintomi e segni dello shock ipovolemico non emorragico sono gli stessi di quello emorragico, anche se possono comparire in maniera più insidiosa. La normale risposta fisiologica all'ipovolemia è quella di mantenere una adeguata perfusione cerebrale e cardiaca, mentre contemporaneamente vi è il tentativo di ripristinare un adeguato volume sanguigno circolante. Si osservano, pertanto, aumento dell'attività simpatica, iperventilazione, collasso dei vasi venosi di capacitanza, liberazione degli ormoni dello stress e tentativi di espansione del volume intravascolare attraverso il richiamo di liquido interstiziale e intracellulare e la riduzione della diuresi.

Un'ipovolemia lieve (≤20% del volume sanguigno) determina una lieve tachicardia, ma relativamente pochi segni esterni, specie in un paziente giovane in posizione supina (Tab. 264-5). I pazienti con ipovolemia moderata (20-40%) diventano sempre più ansiosi e tachicardici; sebbene in posizione supina possano essere mantenuti normali valori pressori, si manifesta un'ipotensione posturale accompagnata da tachicardia. Se l'ipovolemia è grave (≥40% del volume sanguigno) compaiono i classici segni di shock; si riduce la pressione arteriosa, che manifesta instabilità anche in posizione supina, e i pazienti mostrano marcata tachicardia, oliguria, agitazione o confusione. La perfusione del sistema nervoso centrale viene mantenuta fino a quando lo shock non diventa grave; a questo punto compare anche un obnubilamento mentale che è un segno clinico sfavorevole. Il passaggio dalla forma lieve a quella grave può essere insidioso o estremamente rapido. Se la forma grave non viene risolta rapidamente, soprattutto nei pazienti anziani e in quelli con malattie associate, si arriva rapidamente al decesso. Un intervallo di tempo molto stretto separa il peggioramento della condizione di shock grave, che tuttavia può essere ancora contrastato adeguatamente con una rianimazione efficace, dal progressivo peggioramento e dal danno irreversibile.

TABELLA 264-4 CARATTERISTICHE FISIOLOGICHE DELLE VARIE FORME DI SHOCK

Tipo di shock	PVC e PICP	Gittata cardiaca	Resistenze vascolari sistemiche	Saturazione venosa di O_2
Ipovolemico	↓	↓	↑	↓
Cardiogeno	↑	↓	↑	↓
Settico				
Iperdinamico	↓↑	↑	↓	↑
Ipodinamico	↓↑	↓	↑	↑↓
Traumatico	↓	↓↑	↑↓	↓
Neurogeno	↓	↓	↓	↓
Ipoadrenergico	↓↑	↓	=↓	↓

Nota: PVC, pressione venosa centrale; PICP, pressione di incuneamento capillare polmonare.

Diagnosi La diagnosi di shock ipovolemico viene posta facilmente quando vi sono segni di instabilità emodinamica e si conosce la fonte della perdita di volume sanguigno. La diagnosi è più difficile quando quest'ultima non è nota, come per esempio in caso di perdite occulte di sangue nel tratto gastrointestinale o di riduzione della sola componente plasmatica. Dopo un'emorragia acuta i valori di emoglobina ed ematocrito non si modificano fino a quando non vi è una redistribuzione dei liquidi interni o vengono somministrati liquidi per via esogena. Pertanto il riscontro di un normale valore di ematocrito può mascherare la presenza di una significativa perdita di sangue. La perdita di plasma determina emoconcentrazione e la perdita di acqua libera determina ipernatriemia. Questi riscontri devono suggerire la presenza di ipovolemia.

È essenziale distinguere lo shock ipovolemico da quello cardiogeno (Cap. 266) in quanto il trattamento è sostanzialmente diverso. Entrambe le forme si associano a una ridotta gittata cardiaca e a una risposta simpatica compensatoria caratterizzata da tachicardia ed elevate resistenze vascolari sistemiche. Tuttavia, il riscontro nello shock cardiogeno di turgore giugulare, rantoli e presenza di terzo tono cardiaco con ritmo di galoppo permette di distinguerlo dalla forma ipovolemica e indica che non si deve procedere a un'espansione di volume.

T SHOCK IPOVOLEMICO

Il trattamento iniziale richiede un immediato e rapido ripristino del volume sanguigno circolante associato a interventi per il controllo delle perdite. In accordo con la legge di Starling (Cap. 217), la gittata sistolica e la gittata cardiaca aumentano in concomitanza con l'aumento del precarico. Dopo la fase rianimatoria la *compliance* dei ventricoli può permanere ridotta a causa dell'aumento del liquido interstiziale nel miocardio e pertanto sono necessarie elevate pressioni di riempimento per mantenere un'adeguata efficienza ventricolare.

Il reintegro di volume viene iniziato con l'infusione rapida, attraverso cannule intravenose di largo calibro, di soluzioni fisiologiche isotoniche (anche se si deve fare attenzione a evitare l'acidosi ipercloremica da perdita della capacità tampone del bicarbonato e sua sostituzione con eccesso di cloruri) o soluzioni saline come il Ringer lattato. L'uso dei colloidi non ha dimostrato alcun beneficio particolare e nei pazienti traumatizzati, in particolare in quelli con trauma cranico, si associa a una maggior mortalità. L'infusione di 2-3 l di soluzione fisiologica in 20-30 min dovrebbe ristabilire normali parametri emodinamici. Il permanere di un'instabilità emodinamica indica che lo shock non è stato risolto e/o che vi è un'emorragia persistente o una continua perdita di volume. Una emorragia persistente, con concentrazioni di emoglobina che scendono a meno di 10 g/dl, rende necessaria la trasfusione di sangue intero compatibile o, in caso di emergenza, di sangue di tipo 0 negativo. In caso di ipovolemia grave o prolungata può essere necessario un supporto inotropo con dopamina, vasopressina o dobutamina per mantenere un adeguato lavoro cardiaco dopo che è stato ripristinato il volume sanguigno. L'infusione di noradrenalina per aumentare la pressione attraverso un aumento delle resistenze periferiche non è indicata, tranne che come misura temporanea in caso di shock grave durante la fase di riespansione di volume. Una volta che l'emorragia è sotto controllo e il paziente si è stabilizzato, non si dovrebbe continuare la trasfusione, a meno che l'emoglobina sia inferiore a 7 g/dl. Alcuni studi hanno dimostrato un aumento della sopravvivenza nei pazienti trattati con un approccio trasfusionale restrittivo.

Una rianimazione efficace necessita anche di un adeguato supporto respiratorio e, pertanto, occorre somministrare ossigeno; in alcuni casi può essere necessaria una intubazione endotracheale per mantenere un'adeguata ossigenazione del sangue arterioso. Dopo la rianimazione da uno shock emorragico, il danno organico è spesso inferiore rispetto a quello riscontrato nelle forme settiche o traumatiche e questo è probabilmente dovuto all'assenza di un'attivazione massiva dei mediatori dell'infiammazione e del conseguente danno organico aspecifico.

SHOCK TRAUMATICO

Lo shock successivo a un trauma è generalmente dipendente da una condizione di ipovolemia. Tuttavia, anche quando l'emorragia viene corretta,

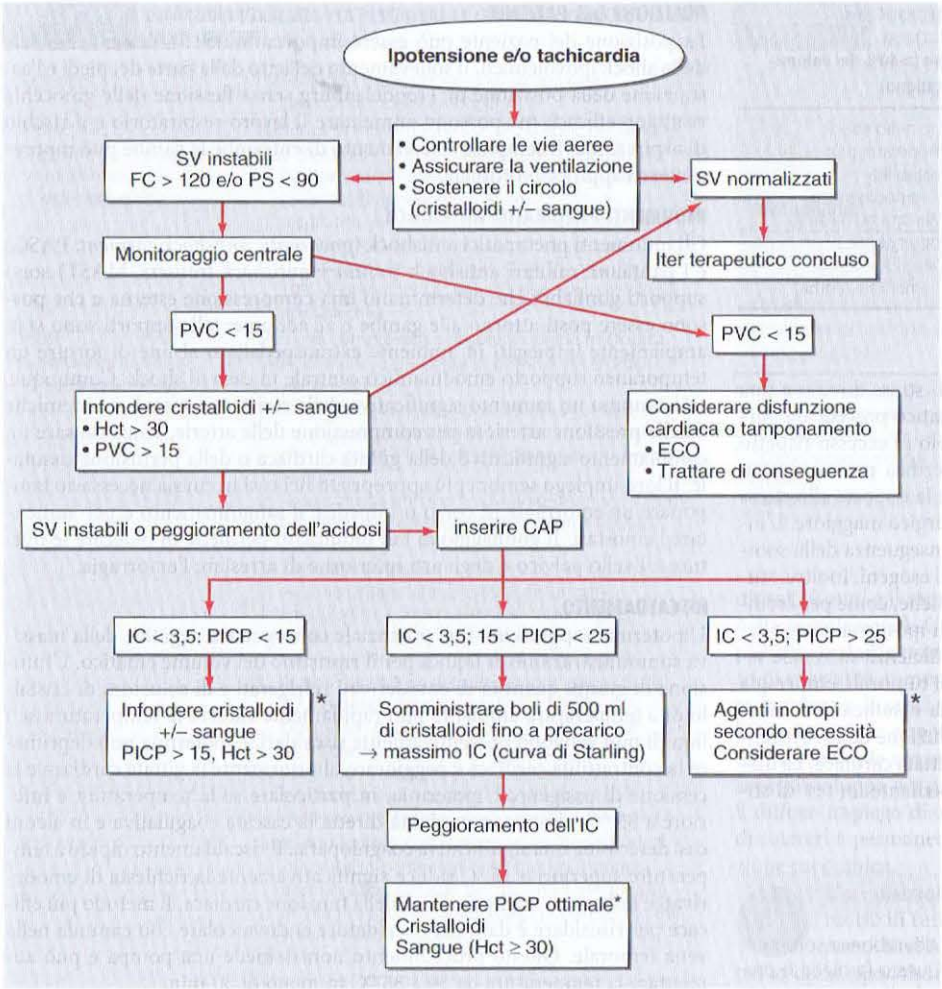


FIGURA 264-3 Algoritmo per la rianimazione del paziente in stato di shock. CAP, catetere in arteria polmonare; ECO, ecocardiogramma; FC, frequenza cardiaca; Hct, ematocrito; IC, indice cardiaco (l/min per m^2); PICP, pressione di incuneamento capillare polmonare in mmHg; PS, pressione sistolica; PVC, pressione venosa centrale; SV, segni vitali. * Monitorare SV_{O_2}, IRVS e IVVDTD come *marker* aggiuntivi della correzione della perfusione e dell'ipovolemia. Considerare IC corretto per l'età. SV_{O_2}, saturazione di O_2 nel sangue venoso; IRVS, indice di resistenze vascolari sistemiche; IVVDTD, indice di volume ventricolare destro telediastolico.

i pazienti possono continuare a presentare una perdita di volume plasmatico nell'interstizio del tessuto danneggiato. Queste perdite di liquidi sono provocate dalla risposta infiammatoria indotta dalla lesione traumatica, che è responsabile dei danni microcircolatori secondari. Evidenze recenti hanno riportato la liberazione di mediatori indotti dai DAMP del tessuto danneggiato che sono riconosciuti dai recettori di membrana ben conservati della famiglia TLR (vedi sopra "Risposte infiammatorie"). Questi recettori presenti nelle cellule del sistema immunitario naturale, particolarmente nei monociti circolanti, nei macrofagi aderenti al tessuto e nelle cellule dendritiche, sono potenti attivatori di un fenotipo fortemente proinfiammatorio in risposta al danno cellulare. Ciò determina un danno tissutale secondario e una maldistribuzione del flusso sanguigno, con aumento dell'ischemia tissutale e comparsa di uno scompenso multisistemico. Inoltre traumi diretti al cuore, al torace e alla testa contribuiscono all'instaurazione di uno stato di shock. Per esempio, il tamponamento cardiaco o uno pneumotorace iperteso riducono il riempimento ventricolare, mentre un trauma miocardico porta alla riduzione della contrattilità miocardica.

SHOCK TRAUMATICO

L'impossibilità del paziente di mantenere valori di pressione arteriosa sistolica superiori o uguali a 90 mmHg in caso di ipovolemia post-traumatica si associa a un tasso di mortalità di circa il 50%. Per prevenire lo scompenso dei meccanismi omeostatici la terapia deve essere instaurata rapidamente.

Il trattamento iniziale di un paziente con un trauma grave prevede l'applicazione delle principali regole della rianimazione cardiopolmonare ("ABC"): assicurare la pervietà delle vie aeree (*airway*, A), iniziare un'adeguata ventilazione (*breathing*, B), fornire un adeguato volume sanguigno per sostenere il circolo (*circulation*, C). Sono necessari, inoltre, un rapido controllo dell'emorragia in atto, come pure la stabilizzazione di fratture, lo sbrigliamento di tessuti necrotici o infetti e l'evacuazione di ematomi al fine di ridurre la conseguente infiammazione e minimizzare il relativo danno d'organo diffuso. Anche la reintegrazione degli antiossidanti endogeni consumati riduce l'incidenza di insufficienza d'organo e la mortalità.

SHOCK CARDIOGENO

Vedi il capitolo 266.

SHOCK CARDIOGENO DA COMPRESSIONE

In caso di compressione, il cuore e le strutture circostanti hanno una ridotta *compliance* e pertanto le normali pressioni di riempimento determinano un inadeguato riempimento diastolico. La presenza di sangue o liquido all'interno del sacco pericardico, che è una struttura poco espansibile, può causare un tamponamento cardiaco (Cap. 232). Qualsiasi condizione che porti a un aumento della pressione intratoracica, come per esempio uno pneumotorace iperteso, l'erniazione di un viscere addominale attraverso un'ernia diaframmatica o un'eccessiva ventilazione a pressione positiva per sostenere la funzione polmonare, può causare uno shock cardiogeno da compressione riducendo nel contempo il ritorno venoso. Sebbene all'inizio l'espansione di volume rappresenti la risposta all'incremento delle pressioni di riempimento, man mano che la compressione aumenta si instaura uno shock cardiogeno. L'opportunità di miglioramento ottenuta con un carico di volume può essere molto breve finché non si reinstaura uno shock irreversibile. Diagnosi e intervento devono essere eseguiti con rapidità.

La diagnosi di shock cardiogeno da compressione viene posta generalmente sulla base dei riscontri clinici, della radiografia del torace e dell'ecocardiogramma. La diagnosi può risultare difficile in caso di trauma, quando sono presenti contemporaneamente ipovolemia e compressione cardiaca. I classici segni di tamponamento pericardico comprendono la triade costituita da ipotensione, turgore giugulare e toni cardiaci ovattati (Cap. 232). Può essere evidente la presenza di un polso paradosso, cioè una riduzione della pressione sistolica superiore a 10 mmHg durante l'inspirazione. La diagnosi viene confermata dall'ecocardiogramma e il trattamento consiste nell'esecuzione di una pericardiocentesi. Lo pneumotorace iperteso causa una riduzione del murmure vescicolare dallo stesso lato, deviazione della trachea verso il lato opposto e turgore giugulare. Le indagini radiografiche evidenziano un aumento del volume intratoracico, un abbassamento del diaframma dal lato interessato e uno spostamento del mediastino verso il lato opposto. Deve essere eseguita rapidamente la decompressione toracica, che rappresenta una manovra nel contempo diagnostica e terapeutica e che consente di eliminare l'aria e di ripristinare una normale dinamica cardiovascolare.

SHOCK SETTICO

Vedi il capitolo 265.

SHOCK NEUROGENO

Lo shock neurogeno può essere causato da un'interruzione del tono vasomotore simpatico a seguito di un trauma del midollo spinale a livello cervicale, dal passaggio a livello cerebrale di un'anestesia spinale o da un grave trauma cranico. Oltre alla dilatazione arteriolare, la venodilatazione può determinare una stasi nel sistema venoso riducendo ulteriormente il ritorno venoso e la gittata cardiaca. Le estremità sono spesso calde, al contrario di quanto si osserva, a causa della vasocostrizione, nello shock ipovolemico o cardiogeno. Il trattamento richiede di porre attenzione sia all'ipovolemia relativa sia alla riduzione del tono vasomotore. Volumi elevati di fluidi possono essere necessari, se somministrati da soli, per ripristinare una normale condizione emodinamica. Una volta che l'emorragia è stata arrestata, potrebbe essere necessario somministrare noradrenalina o un farmaco α-adrenergico puro (fenilefrina) per aumentare le resistenze vascolari e mantenere una pressione arteriosa media adeguata.

TABELLA 264-5 SHOCK IPOVOLEMICO

Lieve (<20% del volume sanguigno)	Moderato (20-40% del volume sanguigno)	Grave (>40% del volume sanguigno)
Estremità fredde	Come nello shock lieve, più:	Come nello shock moderato, più:
Aumento del tempo di riempimento capillare	Tachicardia	Instabilità emodinamica
Diaforesi	Tachipnea	Marcata tachicardia
Collasso venoso	Oliguria	Ipotensione
Ansia	Modificazioni posturali	Deterioramento mentale (coma)

SHOCK IPOADRENERGICO

(Vedi anche Cap. 336) La normale risposta in caso di stress dovuto a una malattia, un intervento chirurgico o un evento traumatico prevede da parte della ghiandola surrenale una secrezione di cortisolo in eccesso rispetto alle normali richieste. Lo shock ipoadrenergico si verifica nei casi in cui un'insufficienza surrenale non diagnosticata complica la risposta allo stress indotto da una malattia acuta o da un intervento chirurgico maggiore. L'insufficienza corticosurrenale si può verificare come conseguenza della somministrazione cronica di elevate dosi di glucocorticoidi esogeni. Inoltre, studi recenti hanno dimostrato che anche condizioni critiche, come per esempio gravi traumi o sepsi, possono indurre uno stato di iposurrenalismo relativo. Altre cause meno comuni comprendono l'insufficienza surrenale secondaria a un'atrofia idiopatica, tubercolosi, metastasi tumorali, emorragia surrenale bilaterale e amiloidosi. Lo shock causato da insufficienza surrenale è caratterizzato da perdita dell'omeostasi con riduzione delle resistenze vascolari sistemiche, ipovolemia e riduzione della gittata cardiaca. La diagnosi di insufficienza surrenale può essere stabilita mediante un test di stimolazione con ACTH.

T SHOCK IPOADRENERGICO

Nei pazienti con instabilità emodinamica persistente si dovrebbero somministrare 4 mg endovena di desametasone fosfato sodico. Questo farmaco è preferibile quando è necessaria una terapia empirica, perché, diversamente dall'idrocortisone, non interferisce con il test di stimolazione con ACTH. Se viene formulata una diagnosi di insufficienza surrenale assoluta o relativa, dimostrata dalla mancata risposta alla stimolazione con ACTH (modificazione del cortisolo ≤9 μg/dl dopo la stimolazione), il paziente presenta un minor pericolo di morte se trattato con 100 mg di idrocortisolo ogni 6-8 ore e monitorato durante la fase di recupero della stabilità emodinamica. È necessario provvedere a un simultaneo ripristino di volume e a un supporto pressorio. Non è chiaro se sia opportuna la contemporanea somministrazione di mineralcorticoidi.

TERAPIE AGGIUNTIVE

Le amine simpatico-mimetiche, dobutamina, dopamina e noradrenalina sono ampiamente usate nel trattamento di tutti i tipi di shock. La dobutamina è inotropa, con contemporanea riduzione del postcarico, e quindi minimizza gli aumenti del consumo di ossigeno cardiaco mentre aumenta la gittata cardiaca. La dopamina è un agente inotropo e cronotropo che aumenta anche le resistenze vascolari nei pazienti la cui pressione arteriosa non tollera la vasodilatazione periferica. La noradrenalina innalza principalmente la pressione arteriosa tramite la vasocostrizione e aumenta il consumo di ossigeno miocardico, mentre riduce la perfusione periferica dei tessuti mettendo a rischio di necrosi le estremità e gli organi splancnici, ma è anche inotropa senza essere cronotropa. Si sta diffondendo anche l'uso dell'arginina-vasopressina (ormone antidiuretico), che può preservare in maniera più efficace la perfusione degli organi vitali e prevenire la vasodilatazione patologica.

POSIZIONE DEL PAZIENTE

La posizione del paziente può essere importante nel trattamento iniziale dello shock ipovolemico. Il sollevamento del letto dalla parte dei piedi e l'assunzione della posizione di Trendelenburg senza flessione delle ginocchia risultano efficaci, ma possono aumentare il lavoro respiratorio e il rischio di aspirazione. Il semplice sollevamento di entrambe le gambe può rappresentare l'approccio ottimale.

INDUMENTI PNEUMATICI ANTISHOCK

Gli indumenti pneumatici antishock (*pneumatic antishock garment*, PASG) e i pantaloni militari antishock (*military antishock trousers*, MAST) sono supporti gonfiabili che determinano una compressione esterna e che possono essere posti attorno alle gambe e all'addome; tali supporti sono stati ampiamente impiegati in ambiente extraospedaliero al fine di fornire un temporaneo supporto emodinamico centrale in caso di shock. Comunque, essi causano un aumento significativo delle resistenze vascolari sistemiche e della pressione arteriosa per compressione delle arterie, senza causare un cambiamento significativo della gittata cardiaca o della perfusione tissutale. Il loro impiego sembra più appropriato nei casi in cui sia necessario tamponare un'emorragia in corso o impedire il sanguinamento e per aumentare l'emostasi. Il gonfiaggio di tali indumenti permette di bloccare le fratture a livello pelvico e degli arti inferiori e di arrestare l'emorragia.

RISCALDAMENTO

L'ipotermia rappresenta una potenziale conseguenza negativa della massiva somministrazione di liquidi per il ripristino del volume ematico. L'infusione di grandi quantità di emoderivati refrigerati e di soluzioni di cristalloidi a temperatura ambiente può rapidamente ridurre la temperatura se i liquidi non vengono preventivamente riscaldati. L'ipotermia può deprimere la contrattilità cardiaca e peggiorare ulteriormente la gittata cardiaca e la cessione di ossigeno. L'ipotermia, in particolare se la temperatura è inferiore a 35 °C, altera con modalità diretta la cascata coagulativa e in alcuni casi determina una significativa coagulopatia. Il riscaldamento rapido a temperature superiori a 35 °C riduce significativamente la richiesta di emoderivati e induce un miglioramento della funzione cardiaca. Il metodo più efficace per riscaldare è dato dal riscaldatore endovascolare con cannula nella vena femorale. Questo procedimento non richiede una pompa e può aumentare la temperatura da 30 a 35 °C in meno di 30 min.

BIBLIOGRAFIA

ANNANE D et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 288:862, 2002

ANZICS CLINICAL TRIALS GROUP: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomized trial. Lancet 356:2139, 2000

ARDS CLINICAL TRIALS NETWORK: Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. N Engl J Med 354:2213, 2006

CHEN P: Vasopressin: New uses in critical care. Am J Med Sci 324:146, 2002

EGI M et al: Selecting a vasopressor drug for vasoplegic shock after adult cardiac surgery; a systematic literature review. Ann Thor Surg 83:715, 2007

FINFER S et al: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 350:2247, 2004

HEBERT PC et al: Clinical consequence of anemia and red cell transfusion in the critically ill. Crit Care Clin 20:225, 2004

MOORE FA et al: The next generation in shock resuscitation. Lancet 363:1988, 2004

OSUCHOWSKI MF et al: Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. J Immunol 177:1967, 2006

ROMICS L JR et al: The emerging role of toll-like receptor pathways in surgical diseases. Arch Surg 141:595, 2006

265 Sepsi e shock settico

Robert S. Munford

DEFINIZIONI

(Vedi Tab. 265-1) Nel regno animale la reazione innescata dai microrganismi che attraversano le barriere epiteliali e invadono i tessuti sottostanti può essere sia locale che sistemica. Febbre o ipotermia, leucocitosi o leucopenia, tachipnea e tachicardia rappresentano i segni cardinali della risposta sistemica spesso denominata *sindrome da risposta infiammatoria sistemica* o SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*). La SIRS può riconoscere una eziologia infettiva o non infettiva. Se esiste il sospetto di infezione o essa viene effettivamente dimostrata, allora un paziente con SIRS viene considerato affetto da *sepsi*. Quando la sepsi si associa a disfunzione di un organo lontano dal sito di infezione il paziente sarà affetto da *sepsi grave* o *severa*. La sepsi severa può essere accompagnata da ipotensione o evidenza di ipoperfusione. Quando l'ipoperfusione non può venire corretta dalla somministrazione di fluidi la diagnosi è quella di *shock settico*. Queste definizioni vennero proposte nel 1992 e nel 2001 da comitati per l'approvazione

TABELLA 265-1 DEFINIZIONI UTILIZZATE PER DESCRIVERE LE CONDIZIONI CLINICHE DEI PAZIENTI CON SEPSI

Batteriemia	Presenza di batteri nel sangue, evidenziata da positività delle emocolture
Setticemia	Presenza di microrganismi o loro tossine nel sangue
Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)	Due o più delle seguenti condizioni: 1) iperpiressia (temperatura orale superiore a 38 °C) o ipotermia (<36 °C); 2) tachipnea (>24 atti respiratori/minuto; 3) tachicardia (frequenza cardiaca >90 battiti/minuto); 4) leucocitosi (>12 000/μl), leucopenia (<4000/μl) o più del 10% di granulociti a "banda"; può avere eziologia non infettiva
Sepsi	SIRS con comprovata o sospetta origine microbica
Sepsi severa (simile a "sindrome da sepsi")	Sepsi con uno o più segni di disfunzione d'organo; per esempio: 1. Cardiovascolare: pressione arteriosa sistolica ≤90 mmHg o pressione arteriosa media ≤70 mmHg che risponde alla somministrazione endovenosa di fluidi 2. *Renale*: flusso urinario <0,5 ml/kg/ora nonostante un'adeguata ricostituzione del volume liquido circolante 3. *Respiratoria*: Pa_{O_2}/Fi_{O_2} ≤250 o ≤200 se il polmone è il solo organo che presenta disfunzione 4. *Ematologica*: conta piastrinica <80 000/μl o decremento del 50% della conta piastrinica dal valore più alto registrato negli ultimi 3 giorni 5. *Acidosi metabolica di origine ignota*: valore di pH ≤7,3 o deficit di basi ≤5 mEq/l e livello plasmatico di acido lattico >1,5 volte il limite superiore normale del laboratorio 6. *Adeguata ricostituzione del volume liquido circolante*: pressione arteriosa polmonare ≥12 mmHg o pressione venosa centrale ≥8 mmHg
Shock settico	Sepsi con ipotensione (pressione arteriosa sistolica <90 mmHg o inferiore di 40 mmHg rispetto ai normali valori pressori del paziente) per almeno un'ora nonostante un'adeguata ricostituzione del volume fluido circolante; *oppure* Necessità di somministrare farmaci vasopressori per mantenere la pressione arteriosa sistolica ≥90 mmHg o la pressione arteriosa media ≥70 mmHg
Shock settico refrattario	Stato di shock settico che perdura per più di un'ora e non risponde alla somministrazione di fluidi o vasocostrittori
Sindrome da insufficienza multiorgano	Disfunzione di più di un organo che richiede l'intervento farmacologico per mantenere l'omeostasi

Fonte: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee and Bernard et al. Published in Crit Care Med; con modifiche, riproduzione autorizzata.

delle linee guida (*Consensus Conference Committees*) e sono ora ampiamente adottate; appare evidente che le diverse definizioni corrispondono agli stadi di una continuità evolutiva. Allorché la sepsi progredisce in shock settico, il rischio di morte aumenta sensibilmente. La sepsi rappresenta un evento solitamente reversibile, mentre pazienti con shock settico spesso vanno incontro a morte nonostante il trattamento aggressivo.

EZIOLOGIA

La sepsi severa può rappresentare la risposta a qualsiasi classe di microrganismi. L'invasione microbica del sangue periferico non è essenziale per lo sviluppo di una sepsi severa, dal momento che anche l'infiammazione locale può suscitare la disfunzione di un organo distante o uno stato di ipotensione. Infatti, le emocolture sono positive per batteri e funghi solo nel 20–40% dei casi di sepsi severa e nel 40-70% dei casi di shock settico. Singoli batteri Gram-negativi e Gram-positivi sono responsabili nel 70% circa dei casi; nel rimanente 30% si tratta di funghi o microrganismi misti (Tab. 265-2). In pazienti con emocolture negative l'agente eziologico viene spesso riconosciuto in base all'esame microscopico e/o colturale del materiale infetto proveniente da un sito specifico. In alcune casistiche gran parte dei pazienti con quadro clinico di sepsi severa o di shock settico presentava esami microbiologici sostanzialmente negativi.

EPIDEMIOLOGIA

La sepsi è corresponsabile di oltre 200 000 decessi all'anno negli Stati Uniti. L'incidenza di sepsi severa e di shock settico è andata aumentando negli

TABELLA 265-2 MICRORGANISMI COINVOLTI IN EPISODI DI SEPSI GRAVE IN OTTO CLINICHE UNIVERSITARIE

Microrganismi	Episodi con infezione documentata all'emocoltura, % (n = 436)	Episodi con infezione documentata ma emocoltura negativa, % (n = 430)	Totale degli episodi, % (n = 866)
Batteri Gram-negativi[a]	35	44	40
Batteri Gram-positivi[b]	40	24	31
Funghi	7	5	6
Eziologia polimicrobica	11	21	16
Patogeni classici[c]	<5	<5	<5

[a] *Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Haemophilus* spp., altri batteri Gram-negativi.
[b] *Staphylococcus aureus*, stafilococchi coagulasi-negativi, enterococchi, *Streptococcus pneumoniae*, altri streptococchi, altri batteri Gram-positivi.
[c] Come *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pyogenes*.
Fonte: Sands et al.; con modifiche.

ultimi 20 anni e il numero di casi per anno è ora >700 000 (circa 3 per 1000 nella popolazione). Circa due terzi dei casi insorgono in pazienti con importanti malattie preesistenti. L'incidenza in rapporto con la sepsi e il tasso di mortalità aumenta con l'età e le comorbilità preesistenti. L'aumentata incidenza di sepsi severa negli Stati Uniti va attribuita all'aumento dell'età media della popolazione, all'incremento della longevità dei pazienti affetti da malattie croniche e alla frequenza relativamente elevata con cui la sepsi si sviluppa nei pazienti con AIDS. Un ruolo importante riveste anche il diffuso impiego di agenti antimicrobici, di farmaci immunosoppressori, di cateteri a permanenza e di dispositivi meccanici, oltre che della ventilazione meccanica.

L'acquisizione di infezioni batteriche è la causa predominante di morte in tutto il mondo, particolarmente tra i bambini di età minore. Nell'Africa sub-sahariana, per esempio, un accurato controllo delle emocolture positive ha permesso di constatare che la batteriemia acquisita in comunità rendeva conto di almeno un quarto delle morti dei bambini di età inferiore a un anno. I germi più comunemente isolati nel sangue erano specie di *Salmonella* non tifoidea, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ed *Escherichia coli*. I bambini con batteriemia spesso avevano un'infezione da HIV o erano gravemente malnutriti.

FISIOPATOLOGIA

La maggior parte dei casi di sepsi severa è innescata da batteri o funghi che normalmente non causano una malattia sistemica in ospiti non immunocompromessi (Tab. 265-2). Questi microrganismi probabilmente approfittano del deficit di immunità naturale dell'ospite (attività fagocitica, complemento, anticorpi naturali) per sopravvivere all'interno dell'organismo. Al contrario, i microrganismi patogeni sono in grado di aggirare i meccanismi immunitari naturali grazie all'elaborazione di tossine o altri fattori di virulenza. In entrambi i casi l'organismo ospite può non essere in grado di arrestare la progressione del processo infettivo nonostante la risposta infiammatoria esaltata che può a sua volta contribuire all'evoluzione verso la sepsi severa. La risposta settica può essere indotta anche da esotossine microbiche che agiscono come superantigeni (per es., tossina 1 della sindrome da shock settico; Cap. 129).

Meccanismi dell'ospite per rilevare la presenza di microrganismi Gli organismi animali possiedono sistemi altamente sensibili per riconoscere e rispondere alla presenza di strutture molecolari microbiche conservate nel corso dell'evoluzione. Il riconoscimento della porzione A del lipopolisaccaride (LPS, denominato anche *endotossina*; Cap. 114) è l'esempio meglio studiato. La proteina dell'ospite legante l'LPS (*LPS-binding* o LBP) si lega al lipide A e trasferisce l'LPS all'antigene CD14 espresso sulle membrane delle cellule del sistema monocitico-macrofagico e dei neutrofili. L'LPS poi viene passato alla proteina MD-2, che interagisce con il recettore *Toll-like* (TLR) 4 per formare un complesso molecolare che trasferisce il segnale di riconoscimento dell'LPS all'interno della cellula. Questo segnale innesca rapidamente la sintesi e il rilascio di mediatori, come il fattore di necrosi tumorale α (*tumor necrosis factor* α, TNF-α; vedi oltre). che amplificano il segnale di LPS e lo trasmettono ad altre cellule e tessuti. Il peptidoglicano batterico e gli acidi lipoteicoici sono in grado di suscitare negli animali risposte che sono generalmente simili a quelle indotte dall'LPS; sebbene queste molecole leghino anche il CD14, interagi-

scono con diversi tipi di TLR. Il fatto di possedere numerosi complessi recettoriali la cui struttura è basata sulla presenza di TLR (finora sono stati identificati 10 diversi TLR nell'uomo) permette agli animali di riconoscere molte molecole microbiche a struttura evolutivamente conservata. La capacità dei TLR di fungere da recettori per i ligandi dell'ospite (per es., derivati dell'acido ialuronico, eparina solfato, acidi grassi saturi) aumenta la possibilità che queste molecole abbiano un ruolo nel causare condizioni di pseudosepsi non infettiva. Altre proteine in grado di riconoscere quadri molecolari dell'ospite sono importanti per segnalare l'invasione microbica e l'inizio della flogosi nell'ospite: esse includono le proteine intracellulari NOD1 e NOD2, che riconoscono alcuni frammenti di peptidoglicano batterico, il complemento (principalmente nella componente della via alternativa), la lectina legante il mannosio e la proteina C reattiva.

La capacità di riconoscere certe molecole microbiche può influenzare sia il potere di difesa dell'ospite sia la patogenesi della sepsi severa. Per esempio, l'MD-2-TLR 4 riconosce meglio l'LPS che ha una metà di esacil-lipide A (per es., con una catena di sei grassi acilici). La maggior parte dei germi aerobi commensali e facoltativamente gli anaerobi Gram-negativi che innescano una sepsi severa e lo shock (comprendenti *E. coli, Klebsiella* ed *Enterobacter*) formano questa struttura di lipide A. Quando invadono l'ospite umano, spesso tramite la rottura delle barriere epiteliali, l'infezione è tipicamente localizzata al tessuto sottocutaneo. La batteriemia, se compare, è intermittente e di bassa concentrazione, in quanto questi germi sono efficacemente rimossi dal torrente circolatorio dalla cellule di Kupffer con espressione di TLR 4 e dai macrofagi splenici. Questi germi commensali delle mucose sembrano indurre sepsi severa, più spesso innescando flogosi intense del tessuto locale piuttosto che diffondendosi nel torrente circolatorio. Invece, i germi Gram-negativi che non formano il lipide esacilico A (tra gli altri, *Yersinia pestis, Francisella tularensis, Vibrio vulnificus, Pseudomonas aeruginosa e Burkholderia pseudomallei*) sono mal riconosciuti dall'MD-2-TL R4. Questi germi solitamente entrano nel corpo attraverso vie non mucose, per esempio come conseguenza di morsi, tagli o inalazioni e inizialmente provocano una scarsa flogosi. Intervenendo sulla virulenza dei ceppi di *Y. pestis* con la produzione di lipide esacilico A, essi sono stati resi non virulenti nei topi; questo risultato attesta l'importanza del TLR 4 nel riconoscimento batterico di difesa dell'ospite. Per la maggior parte dei batteri Gram-negativi la patogenesi della sepsi dipende quindi, almeno in parte, da come l'LPS del germe è riconosciuto da parte del recettore MD-2-TL R4 dell'ospite.

Risposte locali e sistemiche dell'ospite ai microrganismi Il riconoscimento di molecole microbiche da parte dei fagociti tissutali innesca la produzione e/o il rilascio di numerose molecole dell'ospite (citochine, chemochine, prostanoidi, leucotrieni e altre) che hanno l'effetto di aumentare il flusso sanguigno verso il tessuto infetto, aumentare la permeabilità del microcircolo, reclutare neutrofili in corrispondenza del sito di infezione e stimolare i nocicettori producendo dolore. Questi fenomeni sono elementi noti della flogosi locale, il meccanismo immunologico innato di difesa iniziale dell'organismo per eliminare l'invasione microbica. Le risposte sistemiche sono attivate da una comunicazione neurale e/o umorale con l'ipotalamo e il tronco encefalico; queste risposte possono potenziare le difese locali dell'ospite aumentando il flusso sanguigno ed elevando il livelli ematici di numerose molecole con funzione antinfettiva (come le proteine in grado di riconoscere i microrganismi; vedi sopra).

CITOCHINE E ALTRI MEDIATORI Le citochine possono esercitare effetti endocrini, paracrini e autocroni (Cap. 308). Il TNF-α stimola leucociti e cellule endoteliali vascolari a rilasciare altre citochine (come pure altro TNF-α), a esprimere sulla superficie cellulare molecole che aumentino l'adesione neutrofilo-endotelio nei siti di infezione e ad aumentare la sintesi di prostaglandine e leucotrieni. Mentre i livelli ematici di TNF-α non sono elevati in individui con infezioni localizzate, essi aumentano nella maggior parte dei pazienti con sepsi severa o shock settico. Inoltre, l'infusione e.v. del TNF-α può provocare le anormalità caratteristiche della SIRS. In animali, dosi più elevate di TNF-α inducono shock, coagulazione intravascolare disseminata (CID) e morte.

Sebbene il TNF-α rappresenti un mediatore centrale, esso è solo una delle molte molecole proinfiammatorie che contribuiscono ai meccanismi di immunità naturale dell'ospite. Le chemochine, soprattutto l'interleuchina 8, attirano i neutrofili circolanti verso il sito di infezione. L'interleuchina 1β (IL-1β) possiede molte delle attività del TNF-α. TNF-α, IL-1β, interferone (IFN) γ, IL-12 e altre citochine probabilmente sfruttano interazioni sinergiche reciproche, così come con altri mediatori. Anche il gruppo B-1 ad alta mobilità, un fattore di trascrizione, può essere rilasciato dalle cellule e interagire con i prodotti microbici per indurre risposte tardive nell'ospite nel corso del processo settico.

FATTORI DELLA COAGULAZIONE La trombosi intravascolare, caratteristica della risposta infiammatoria locale, può essere d'aiuto nel contenere l'invasione microbica e nel prevenire l'estensione dell'infezione e dell'infiammazione ad altri tessuti. La deposizione intravascolare di fibrina, la trombosi e la CID possono inoltre rappresentare caratteristiche importanti della risposta sistemica. L'interleuchina 6 (IL-6) e altri mediatori promuovono la coagulazione intravascolare inducendo inizialmente l'espressione di fattore tissutale sulla superficie di monociti e cellule endoteliali vascolari (Cap. 59). Allorché il fattore tissutale è espresso sulla superficie cellulare, lega il fattore VIIa per formare un complesso attivo in grado di convertire i fattori X e IX nelle loro isoforme enzimaticamente attive. Il risultato è l'attivazione simultanea di entrambe le vie della coagulazione, intrinseca ed estrinseca, culminanti nella formazione di fibrina. La coagulazione è altresì favorita dalla diminuita funzione della via inibitoria proteina C-proteina S e dal consumo di antitrombina e proteina C, mentre la fibrinolisi è prevenuta grazie agli aumentati livelli plasmatici di inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno. In questo modo ci potrebbe essere una marcata tendenza alla deposizione intravascolare di fibrina, alla trombosi e al sanguinamento; questo fenomeno è più evidente in pazienti con infezioni endoteliali intravascolari, come nella meningococcemia (Cap. 136). L'attivazione da contatto interviene nel corso della sepsi, ma contribuisce più allo sviluppo di ipotensione che all'instaurarsi di una CID.

MECCANISMI DI CONTROLLO Elaborati meccanismi di controllo operano sia nell'ambito di siti specifici di infiammazione sia nel circolo sistemico.

Meccanismi di controllo locale Il riconoscimento da parte dell'ospite dell'invasione microbica all'interno del tessuto sottocutaneo tipicamente infiammato produce una risposta immunitaria che rapidamente uccide il germe invasore e poi si riduce per permettere il recupero del tessuto. Le forze antinfiammatorie che spengono il fuoco e "sgombrano il campo di battaglia" includono le molecole che neutralizzano o disattivano i segnali microbici. Tra queste molecole vi sono LPS, fattori intracellulari (per es., il soppressore del segnale 3 delle citochine) che diminuiscono la produzione di mediatori proinfiammatori da parte dei neutrofili e dei macrofagi: citochine antinfiammatorie (IL-10, IL-4) e molecole che derivano da acidi grassi essenziali polinsaturi (lipossine, resolvine e protectine) che promuovono la guarigione del tessuto.

Meccanismi di controllo sistemici L'apparato di segnale che lega il riconoscimento del microrganismo alle risposte cellulari nei tessuti è meno attivo nel sangue. Per esempio, sebbene la LBP svolga un ruolo importante nel riconoscere la presenza di LPS, nel plasma essa previene l'attivazione, da parte del LPS, di vie di segnalazione trasferendo le molecole di LPS a particelle lipoproteiche plasmatiche che sequestrano la porzione contenente il lipide A in modo che esso non possa interagire con le cellule. Alle alte concentrazioni presenti nel sangue la LBP inibisce anche le risposte monocitarie all'LPS e la forma solubile (circolante) del CD14 a sua volta allontana la quota di LPS che si è legata alla superficie dei monociti.

Le risposte sistemiche all'infezione inducono anche una riduzione delle risposte cellulari alle molecole microbiche. I livelli circolanti di citochine antinfiammatorie (per es., IL-6 e IL-10) aumentano anche in pazienti con infezioni di grado lieve. I glucocorticoidi inibiscono in vitro la sintesi di citochine da parte dei monociti. L'aumento dei livelli ematici di cortisolo nella fase precoce della risposta sistemica presumibilmente riveste un ruolo inibitorio simile. Nell'uomo l'adrenalina inibisce la risposta del TNF-α all'infusione di endotossina mentre aumenta i livelli di IL-10 e ne accelera il rilascio; la prostaglandina E_2 possiede un simile effetto "riprogrammante" sulle risposte dei monociti circolanti all'LPS e ad altri agonisti batterici. Cortisolo, adrenalina, IL-10 e proteina C reattiva riducono la capacità dei neutrofili di aderire all'endotelio vascolare, favorendo la loro "demarginazione" e contribuendo alla leucocitosi mentre prevengono l'interazione neutrofili-endotelio negli organi non coinvolti da infiammazione. Le evidenze disponibili indicano quindi che le risposte sistemiche dell'organismo alle lesioni e alle infezioni normalmente prevengono l'infiammazione in organi distanti dalla sede di infezione.

La risposta di fase acuta determina un aumento delle concentrazioni di numerose molecole con attività antinfiammatoria nel sangue. I livelli ematici dell'antagonista del recettore dell'IL-1 (IL-1Ra) spesso sono di gran lunga superiori a quelli dell'IL-1β, per esempio, e tale eccesso può risultare in un'inibizione del legame dell'IL-1β con i propri recettori. Alti livelli di recettore solubile del TNF neutralizzano il TNF-α che entra in circolo. Altre

proteine di fase acuta sono inibitori delle proteasi; queste sono in grado di neutralizzare proteasi rilasciate dalla "degranulazione" dei neutrofili o da altre cellule dell'infiammazione.

Disfunzione d'organo e shock Nel momento in cui le risposte dell'organismo all'infezione si intensificano, l'insieme di citochine circolanti e altre molecole diviene molto complesso: livelli ematici elevati per più di 50 molecole sono stati riscontrati in pazienti in shock settico. Sebbene sia possibile rilevare concentrazioni elevate di molecole sia pro- sia antinfiammatorie, il bilancio netto dei mediatori nel plasma di questi pazienti ad alto rischio potrebbe risultare, nel complesso, antinfiammatorio. Per esempio, i leucociti prelevati dal sangue di pazienti con sepsi severa spesso non sono in grado di rispondere ad agonisti come l'LPS. In pazienti con sepsi severa la persistenza di un'iporesponsività dei leucociti è stata associata con un elevato rischio di morte. Anche la morte apoptotica delle cellule B, le cellule follicolari dendritiche e i linfociti T CD4+ possono contribuire in maniera significativa all'immunosoppressione.

DANNO ENDOTELIALE La maggior parte degli studi indica il danno endoteliale vascolare disseminato come il meccanismo maggiormente responsabile della disfunzione multiorgano. In linea con questa idea, uno studio in particolare ha riportato la presenza di alti livelli di cellule endoteliali circolanti nel sangue periferico di pazienti con sepsi. I mediatori di origine leucocitaria e la formazione di trombi costituiti da fibrina-leucociti-piastrine possono contribuire al danno vascolare, ma anche l'endotelio stesso sembra rivestire un ruolo attivo. Stimoli come la presenza di TNF-α inducono le cellule endoteliali a produrre e rilasciare citochine, molecole procoagulanti, fattore attivante le piastrine (*platelet activating factor*, PAF), ossido nitrico e altri mediatori. In aggiunta, l'espressione finemente regolata di molecole di adesione promuove l'adesione dei neutrofili all'endotelio. Mentre tutte queste risposte possono richiamare i fagociti verso i siti di infezione e attivare così il loro arsenale antimicrobico, l'attivazione delle cellule endoteliali può anche promuovere un aumento della permeabilità vascolare, eventi microtrombotici, CID e ipotensione.

L'ossigenazione tissutale può risultare diminuita, dal momento che il numero di capillari funzionalmente utili è ridotto dall'ostruzione luminale creatasi in seguito al rigonfiamento delle cellule endoteliali, alla diminuita deformabilità degli eritrociti circolanti, alla formazione di trombi di leucociti-piastrine-fibrina e alla compressione esercitata dal liquido edematoso. D'altra parte, studi sul microcircolo della lingua mediante OPSI (*orthogonal polarization spectral imaging*) hanno rivelato come le alterazioni del circolo capillare associate alla sepsi possano essere annullate dall'applicazione dell'acetilcolina sulla superficie della lingua o dalla somministrazione endovenosa di nitroprussiato; queste osservazioni permettono di constatare che la perdita di riempimento capillare avviene su base neuroendocrina. Anche l'utilizzazione di ossigeno da parte dei tessuti potrebbe essere diminuita da uno stato di "ibernazione" in cui la produzione di ATP è ridotta, così come è ridotta la fosforilazione ossidativa a causa della disfunzione mitocondriale; l'ossido nitrico o i suoi metaboliti possono essere responsabili di questa risposta.

Straordinariamente, gli organi "settici" mal funzionanti solitamente appaiono normali all'autopsia. L'aspetto caratteristico è una necrosi molto modesta o una trombosi e l'apoptosi è principalmente confinata agli organi linfoidi e al tratto gastrointestinale. Inoltre, la funzione degli organi solitamente ritorna normale se il paziente guarisce. Questi dati suggeriscono che la disfunzione degli organi durante la sepsi severa è su base principalmente biochimica, non anatomica.

SHOCK SETTICO La sintomatologia caratteristica dello shock settico è una diminuzione delle resistenze vascolari periferiche che si instaura malgrado gli aumentati livelli di catecolamine vasopressorie. Prima di questa fase vasodilatatoria, molti pazienti attraversano una fase durante la quale l'apporto di ossigeno ai tessuti è compromesso da depressione della funzione miocardica, da ipovolemia e da altri fattori. Durante questo periodo "ipodinamico", la concentrazione di lattato nel sangue è elevata e la saturazione dell'ossigeno venoso centrale è bassa. La somministrazione di fluidi è solitamente seguita da una fase iperdinamica e di vasodilatazione durante la quale la prestazione cardiaca è normale (o anche alta) e il consumo di ossigeno è indipendente dall'apporto di ossigeno. Il livello di lattato nel sangue può essere normale o aumentato e la normalizzazione della saturazione dell'ossigenazione nel sangue venoso centrale (Sv_{O2}) può riflettere il miglioramento dell'apporto di ossigeno o una condizione di shunt destro-sinistro. Le principali molecole ipotensive sono ossido nitrico, β-endorfine, bradichinine, PAF e prostaciclina.

Agenti che inibiscono la sintesi o l'azione di ciascuno di questi mediatori possono prevenire o rendere reversibile uno stato di shock negli organismi animali. Comunque, nel corso di studi clinici, né la somministrazione di un antagonista del recettore del PAF né quella di un antagonista della bradichinina hanno migliorato la sopravvivenza tra i pazienti con shock settico, mentre l'inibitore dell'ossido nitrico sintasi, la L-NG-metilarginina HCl, in realtà aumenta la mortalità.

Sepsi severa: un solo meccanismo patogenico? In alcuni casi quasi certamente i batteri circolanti e i loro prodotti sono responsabili della disfunzione multiorgano e dell'ipotensione per mezzo di una stimolazione diretta delle risposte infiammatorie all'interno dell'albero vascolare. Nei pazienti con meningococcemia fulminante, per esempio, i tassi di mortalità sono ben correlati con i livelli ematici di endotossine e con l'insorgenza di una CID (Cap. 136). Al contrario, nella maggior parte dei pazienti con infezioni nosocomiali i batteri o le molecole di derivazione batterica in circolo possono riflettere la presenza di un'infezione incontrollata in un sito specifico e hanno un impatto scarso o nullo sugli organi a distanza; in questi pazienti sembra probabile che i mediatori dell'infiammazione o i segnali neurali che derivano da un sito tissutale specificamente coinvolto rappresentino gli elementi chiave dell'innesco della sepsi severa e dello shock settico. In un'ampia casistica di pazienti con emocolture positive, il rischio di sviluppare una sepsi severa era ben correlato con il sito primitivo di infezione: la batteriemia derivante da un focolaio polmonare o addominale aveva una probabilità otto volte superiore di associarsi a sepsi severa rispetto a quella di un'infezione delle vie urinarie, anche dopo controlli da parte dei ricercatori su età dei pazienti, tipo di batteri isolati dal sangue e altri fattori. Una terza via patogenetica può essere rappresentata dal modello della sepsi severa da *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes* che producono superantigeni, dal momento che l'attivazione T-cellulare prodotta da queste tossine caratterizza un profilo citochinico che differisce in maniera sostanziale da quello prodotto da un'infezione da Gram-negativi.

In conclusione, la patogenesi della sepsi severa può diversificarsi in relazione al microrganismo infettante, alla capacità dei meccanismi naturali di difesa dell'ospite di rilevare tale microrganismo al sito primitivo di infezione, alla presenza o assenza di deficit immunitario e allo stato generale dell'ospite precedentemente all'infezione. Anche fattori genetici potrebbero avere importanza. In pazienti che avevano subìto un grave trauma, per esempio, studi su differenti gruppi etnici hanno identificato associazioni fra i polimorfismi allelici dei geni di TLR4, caspasi 12L, TNF-α e interferone γ e il rischio di sviluppare una sepsi severa. In questo campo sono comunque necessari ulteriori studi.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le manifestazioni della risposta settica si sovrappongono solitamente ai segni e sintomi della patologia di base e dell'infezione primaria. La velocità con cui la risposta aumenta può essere differente da paziente a paziente ed esistono spiccate variazioni individuali nelle sue manifestazioni. Alcuni pazienti settici, per esempio, possono avere una temperatura normale o possono anche essere ipotermici; l'assenza di febbre è più comune nei neonati, nei pazienti anziani e nei soggetti con uremia o negli etilisti.

L'iperventilazione è spesso un segnale precoce di risposta settica. Anche disorientamento, confusione e altri sintomi di encefalopatia possono manifestarsi precocemente, in particolare in pazienti anziani o con preesistenti disturbi neurologici. Non sono comuni i segni neurologici focali, anche se possono accentuarsi i deficit focali preesistenti.

L'ipotensione e la CID predispongono all'acrocianosi e alla necrosi ischemica dei tessuti periferici, più comunemente delle dita, mentre si possono sviluppare celluliti, pustole, bolle o lesioni emorragiche quando batteri o funghi arrivano alla cute o ai tessuti molli sottostanti per diffusione ematogena. Le tossine batteriche possono venire diffuse per via ematogena e determinare reazioni cutanee generalizzate. Talvolta le lesioni cutanee possono indicare la presenza di patogeni specifici; quando la sepsi è accompagnata da petecchie cutanee o porpora, va sospettata un'infezione da *Neisseria meningitidis* (o meno comunemente da *Haemophilus influenzae*) (Fig. 136-1) e in un paziente che sia stato punto da una zecca durante un soggiorno in area endemica le lesioni petecchiali possono suggerire una febbre maculosa delle Montagne Rocciose (Fig. 167-1). Una lesione cutanea, osservata quasi esclusivamente in pazienti neutropenici, è l'ectima gangrenoso, solitamente causato da *P. aeruginosa*. È una lesione bollosa, circondata da edema, che va incontro a emorragia centrale e necrosi (Fig. 145-1). L'esame istopatologico evidenzia batteri all'interno e intorno alle pareti dei piccoli vasi, con scarsa o assente reazione neutrofila. Lesioni emorragiche o bollose in un paziente settico che abbia mangiato recentemente ostriche crude suggeriscono una setticemia da *Vibrio vulnificus*, mentre in pazienti che siano stati recentemente morsi da un cane tali lesioni possono indicare una setticemia dovuta a *Capnocytophaga canimor-*

sus o *Capnocytophaga cynodegmi*. L'eritroderma generalizzato in un paziente settico suggerisce una sindrome da shock tossico dovuta a *S. aureus* o *S. pyogenes*.

Le manifestazioni gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea e ileo possono suggerire una gastroenterite acuta. Le ulcere da stress possono causare una emorragia gastrointestinale alta. L'ittero colestatico, con elevati livelli di bilirubina sierica (per lo più coniugata) e di fosfatasi alcalina, può precedere altri segni di sepsi. La disfunzione epatocellulare o canalicolare sembra esserne in molti casi responsabile, e i test di funzionalità epatica ritornano alla norma con il risolversi dell'infezione. Un'ipotensione protratta o grave può indurre danno epatico acuto o necrosi ischemica dell'intestino.

È possibile che molti tessuti non siano in grado di estrarre normalmente ossigeno dal sangue, cosicché attivano un metabolismo anaerobio nonostante una saturazione di ossigeno nel sangue venoso misto vicina alla norma. I livelli ematici di lattato aumentano precocemente, in parte per l'aumentata glicolisi in parte per l'incompleta *clearance* epatica e renale del lattato e del piruvato. La concentrazione ematica di glucosio spesso aumenta, in modo particolare nei diabetici, anche se talvolta la compromessa gluconeogenesi e l'eccessiva increzione di insulina possono condurre all'ipoglicemia. La risposta di fase acuta prodotta dalle citochine inibisce la sintesi di transtiretina e incrementa la produzione di proteina C reattiva, fibrinogeno e fattori del complemento. Il catabolismo proteico è spesso notevolmente accelerato. I livelli sierici di albumina scendono per una diminuzione della sintesi epatica e per un trasferimento di albumina negli spazi intestinali, fenomeni promossi dalla vasodilatazione arteriosa.

COMPLICANZE MAGGIORI

Complicanze cardiopolmonari L'alterazione distrettuale del rapporto ventilazione/perfusione produce una caduta della P_{O_2} arteriosa già nelle prime fasi della malattia. L'aumento della permeabilità capillare alveolare determina un aumento del contenuto di acqua nel polmone, che riduce la compliance polmonare e interferisce con lo scambio di ossigeno. La presenza di infiltrati polmonari diffusi progressivi e l'ipossiemia arteriosa (Pa_{O_2}/FI_{O_2} <200) segnalano lo sviluppo della sindrome da distress respiratorio acuto (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS, o "polmone da shock"). L'ARDS si sviluppa nel 50% circa dei pazienti con sepsi severa o shock settico. L'affaticamento dei muscoli respiratori può peggiorare l'ipossiemia e l'ipercapnia. Una pressione di incuneamento capillare polmonare elevata (>18 mmHg) suggerisce sovraccarico di liquidi o insufficienza cardiaca piuttosto che ARDS. La polmonite causata da virus o dall'infezione da *Pneumocystis carinii* può essere indistinguibile clinicamente dall'ARDS.

L'ipotensione indotta dallo shock settico (vedi sopra, "Shock settico") di solito è il risultato iniziale di una maldistribuzione generalizzata del flusso ematico e di una ipovolemia dovuta, almeno in parte, alla perdita di costituenti intravascolari per stravaso capillare. Altri fattori che possono ridurre l'effettivo volume intravascolare includono la disidratazione per una malattia antecedente, le perdite insensibili di liquidi, il vomito o la diarrea e la poliuria. Durante la fase iniziale dello shock settico, la resistenza vascolare sistemica è usualmente elevata e la gittata cardiaca può essere bassa. Al contrario, dopo il trattamento reidratante, tipicamente, la gittata cardiaca aumenta e le resistenze vascolari sistemiche si riducono. In effetti la gittata cardiaca normale o aumentata e la ridotta resistenza vascolare sistemica distinguono lo shock settico dalle forme di shock cardiogeno, ostruttivo extracardiaco e ipovolemico. Altre patologie che possono produrre questa combinazione comprendono l'anafilassi, il beriberi, la cirrosi epatica e il sovradosaggio di nitroprussiato o di narcotici.

In molti pazienti con sepsi severa, entro le prime 24 ore si manifesta una depressione della funzione miocardica, testimoniata dall'incremento dei volumi ventricolari telediastolico e sistolico e dalla riduzione della frazione di eiezione. La portata cardiaca viene mantenuta, nonostante la bassa frazione di eiezione, perché la dilatazione ventricolare consente una normale gittata sistolica. In coloro che sopravvivono, la funzione miocardica ritorna alla norma in alcuni giorni. Mentre la disfunzione del miocardio può contribuire all'ipotensione, l'ipotensione refrattaria è solitamente dovuta a una bassa resistenza vascolare sistemica e la morte può conseguire a uno shock refrattario o all'insufficienza di diversi organi piuttosto che alla disfunzione cardiaca in sé.

Complicanze renali Sono frequenti oliguria, iperazotemia, proteinuria e cilindri urinari non specifici. Molti pazienti sono poliurici in maniera inappropriata; l'iperglicemia può accentuare questa tendenza. Nella maggior parte dei casi l'insufficienza renale è dovuta a necrosi tubulare acuta indotta da ipotensione o da danno capillare, anche se alcuni pazienti possono manifestare glomerulonefrite, necrosi corticale renale o nefrite interstiziale. Il danno renale farmaco-indotto può complicare la terapia, particolarmente quando si somministrano aminoglicosidi a pazienti ipotesi.

Coagulopatia Sebbene la trombocitopenia si sviluppi nel 10-30% dei pazienti, i meccanismi che la provocano non sono stati ancora chiariti. Conte piastriniche molto basse (<50 000/μl) si osservano di solito nei pazienti con CID e riflettono tipicamente un danno endoteliale diffuso o una trombosi microvascolare.

Complicanze neurologiche Quando la malattia settica persiste per settimane o mesi, una polineuropatia "da malattia critica" può impedire l'abbandono del supporto ventilatorio e produrre debolezza motoria della muscolatura distale. Gli esami elettrofisiologici sono diagnostici. È necessario escludere la sindrome di Guillain-Barré, i disturbi metabolici e la presenza di tossine.

DATI DI LABORATORIO

Nelle fasi iniziali delle sepsi le alterazioni di laboratorio spesso includono una leucocitosi con spostamento a sinistra della formula, trombocitopenia, iperbilirubinemia e proteinuria. Può manifestarsi leucopenia. I neutrofili possono contenere granulazioni tossiche, corpi di Döhle o vacuoli citoplasmatici. Quando la reazione settica diventa più grave, la trombocitopenia si aggrava (spesso con il prolungamento del tempo di trombina, con una riduzione del fibrinogeno e la presenza di D-dimeri, dati che suggeriscono la presenza di CID), l'iperazotemia e l'iperbilirubinemia diventano più evidenti e i livelli di aminotransferasi aumentano. La presenza di emolisi attiva suggerisce una setticemia da *Clostridium*, la malaria, una reazione da farmaci o la CID; in quest'ultimo caso, nello striscio di sangue si possono notare alterazioni microangiopatiche.

Durante le fasi iniziali della sepsi, l'iperventilazione induce alcalosi respiratoria. Con l'affaticamento dei muscoli respiratori e l'accumulo di acido lattico, sopraggiunge di solito acidosi metabolica (con accresciuto *gap* anionico). L'emogasanalisi rivela anche ipossiemia, inizialmente correggibile mediante supplemento di ossigeno, ma successivamente refrattaria all'inalazione di ossigeno al 100%, il che indica uno *shunt* destra-sinistra. La radiografia del torace può essere normale oppure può mostrare una polmonite concomitante, un sovraccarico di volume o gli infiltrati diffusi caratteristici dell'ARDS. L'elettrocardiogramma mostra solamente tachicardia sinusale o anormalità non specifiche dell'onda ST-T.

La maggior parte dei diabetici con sepsi sviluppa iperglicemia. Una grave infezione può precipitare l'insorgenza di chetoacidosi diabetica, la quale può aggravare l'ipotensione (Cap. 338). Raramente si manifesta ipoglicemia. Il livello di albumina nel sangue, inizialmente entro i limiti della norma, diminuisce a mano a mano che la sepsi progredisce. L'ipocalcemia è rara.

DIAGNOSI

Non si dispone di test specifici per la risposta settica. Dati suggestivi in un paziente con sospetta o provata infezione includono febbre o ipotermia, tachipnea, tachicardia e leucocitosi o leucopenia (Tab. 265-1); anche alterazioni acute dello stato mentale, trombocitopenia, elevati livelli ematici di lattato o ipotensione suggeriscono talvolta la diagnosi. Tuttavia, la risposta settica può essere piuttosto variabile. In uno studio, il 36% dei pazienti con sepsi severa presentava una temperatura normale, il 40% aveva una frequenza respiratoria normale, il 10% presentava una frequenza cardiaca normale e il 33% aveva una conta dei leucociti normale. Inoltre, la risposta sistemica di pazienti non infetti con altre condizioni morbose può presentare caratteristiche simili a quelle presenti in caso di sepsi. Le cause di SIRS non infettiva (Tab. 265-1) includono pancreatite, ustioni, traumi, insufficienza surrenale, embolia polmonare, aneurisma dissecante aortico, rottura di un aneurisma dell'aorta, infarto miocardico, emorragie occulte, tamponamento cardiaco, sindrome conseguente a bypass cardiopolmonare, anafilassi e sovraccarico di farmaci.

La diagnosi definitiva richiede l'isolamento del microrganismo dal sangue o da una sede locale di infezione. Per l'emocoltura si devono prelevare almeno due campioni di sangue (di 10 ml ciascuno) da differenti sedi di prelievo venoso. La batteriemia da Gram-negativi è di solito di basso grado (meno di 10 microrganismi per millilitro di sangue), così da rendere necessaria per la diagnosi l'incubazione prolungata delle colture; *S. aureus* cresce più facilmente e la maggior parte delle emocolture diventa positiva entro 48 ore. In molti casi le emocolture sono negative e questo risultato può riflettere una precedente somministrazione di antibiotici, la presenza di mi-

crorganismi che crescono lentamente o che hanno particolari esigenze colturali, oppure la mancata disseminazione microbica nel sangue. In questi casi, per individuare il microrganismo responsabile sono necessarie la colorazione di Gram e la coltura di materiale prelevato dalla sede iniziale dell'infezione o da lesioni cutanee infette. La cute e le mucose devono essere esaminate attentamente e ripetutamente per individuare lesioni che possono fornire informazioni per la diagnosi. Con una batteriemia molto marcata (per es., sepsi pneumococcica in individui splenectomizzati, meningicoccemia fulminante o infezioni da *V. vulnificus, B. pseudomallei o Y. pestis*), i microrganismi sono a volte visibili sulla superficie dello striscio di sangue periferico.

SEPSI SEVERA E SHOCK SETTICO

Nei pazienti in cui si sospetta la sepsi, la terapia deve essere immediata. Tale compito può essere svolto al meglio in un'unità di terapia intensiva dove il personale è addestrato al trattamento del paziente critico. Un trattamento che abbia successo richiede misure urgenti per trattare l'infezione locale, per garantire il supporto emodinamico e respiratorio e per eliminare il microrganismo in causa. La maggior parte dei centri di medicina d'urgenza ora mira a iniziare queste misure entro un'ora dal momento della presa in carico del paziente con sepsi severa o shock. Sono quindi essenziali una rapida valutazione e diagnosi.

AGENTI ANTIMICROBICI La chemioterapia antimicrobica va intrapresa non appena campioni di sangue e materiali prelevati da altre sedi rilevanti sono stati messi in coltura. Un'ampia ricerca retrospettiva in pazienti che avevano sviluppato uno shock settico ha permesso di constatare che l'intervallo tra l'insorgenza dell'ipotensione e la somministrazione della chemioterapia antimicrobica appropriata era l'aspetto di maggior importanza per il raggiungimento del risultato; un ritardo minimo, anche di un'ora, era associato a un tasso più basso di sopravvivenza.

È importante, in attesa dei risultati delle colture, iniziare una terapia antibiotica empirica che sia efficace sia contro i Gram-positivi che i Gram-negativi **(Tab. 265-3)**. Le dosi massime raccomandate di farmaci antimicrobici devono essere somministrate per via endovenosa, modificando la dose in caso di ridotta funzionalità renale. Devono essere tenute nella debita considerazione le informazioni disponibili sulle caratteristiche di sensibilità antimicrobica dei batteri isolati in comunità, in ospedale e nel paziente. Quando i risultati delle colture sono disponibili, il regime può essere semplificato in quanto un singolo agente è frequentemente adeguato per il trattamento di un patogeno noto. Studi di metanalisi hanno concluso che, per il trattamento di una batteriemia da Gram-negativi, una terapia antimicrobica combinata non è superiore a una monoterapia, con un'unica eccezione: la monoterapia con aminoglicoside per la batteriemia da *P. aeruginosa* è meno efficace rispetto alla combinazione di un aminoglicoside con un agente β-lattamico anti-*Pseudomonas*. La maggior parte dei pazienti richiede un trattamento antibiotico per almeno una settimana; la durata del trattamento è influenzata tipicamente da fattori come la sede dell'infezione tissutale, l'adeguatezza del drenaggio chirurgico, l'eventuale patologia concomitante e la sensibilità dei microrganismi isolati.

RIMOZIONE DELLA SORGENTE DELL'INFEZIONE Sono essenziali il drenaggio o la rimozione di sorgenti focali di infezione. Le sedi di infezione occulta dovrebbero essere ricercate con cura. I cateteri endovenosi dovrebbero essere rimossi e la punta arrotolata in un contenitore con agar per colture quantitative; dopo aver iniziato la terapia antibiotica, il nuovo catetere dovrebbe essere inserito in un punto diverso. I cateteri di Foley e i drenaggi devono essere sostituiti in caso di ostruzione. In tutti i pazienti sottoposti a intubazione nasale vanno tenute in considerazione le sinusiti paranasali (spesso causate da batteri Gram-negativi). Nei pazienti con estese anomalie alla radiografia del torace, la TC toracica può individuare insospettate malattie parenchimali, mediastiniche o pleuriche. Nel paziente neutropenico si devono ricercare eventuali zone di dolorabilità e di arrossamento cutaneo, specialmente nella regione perianale. Nei pazienti con ulcere da decubito nella zona sacrale o ischiatica deve essere esclusa l'eventualità della formazione di ascessi pelvici o a livello di altri tessuti molli con l'uso della tomografia computerizzata (TC) o della risonanza magnetica (RM). Nei pazienti con sepsi severa che origina dal tratto urinario, l'ecografia o la TC devono essere impiegate per escludere l'ostruzione ureterale, ascessi pararenali e renali.

SUPPORTO EMODINAMICO, RESPIRATORIO E METABOLICO Lo scopo principale è quello di ristabilire il più rapidamente possibile un adeguato apporto di ossigeno, di substrati ai tessuti e migliorare l'utilizzo tessutale e il metabolismo cellulare. Un'adeguata perfusione degli organi è quindi essenziale. Il trattamento iniziale dell'ipotensione dovrebbe includere la somministrazione di fluidi per via endovenosa, normalmente iniziata con 1-2 l di soluzione fisiologica normale in 1-2 ore. Per evitare l'edema polmonare, la pressione capillare polmonare dovrebbe essere mantenuta a 12-16 mmHg e la pressione venosa centrale a 8-12 cmH20. La diuresi deve essere mantenuta al di sopra di 0,5 ml/kg/ora con la somministrazione continua di liquidi; se necessario può essere usato un diuretico, per esempio la furosemide. In circa un terzo dei pazienti l'ipotensione e l'ipoperfusione degli organi rispondono al trattamento reidratante di emergenza; un obiettivo ragionevole consiste nel mantenere valori di pressione arteriosa media >65 mmHg (pressione sistolica >90 mmHg) e indice cardiaco >4 l/min/m^2. Se non si raggiunge l'obiettivo di queste linee guida mediante infusione di liquidi, è indicata una terapia vasopressoria. Un circolo adeguato può essere valutato anche con parametri clinici (stato mentale, diuresi, perfusione cutanea) e, quando possibile, con la misurazione del trasporto e del consumo di ossigeno.

Uno studio riguardante una terapia indirizzata al raggiungimento immediato dello scopo (*early goal-directed therapy*, EGDT) ha rilevato che una tempestiva rianimazione basata sul mantenimento della Sv_{O2} a valori >70% era correlata con significativo miglioramento della sopravvivenza nei pazienti con sepsi severa ricoverati in UTI. L'algoritmo della terapia includeva una rapida somministrazione di fluidi, antibiotici e supporto con farmaci vasopressori; trasfusione di eritrociti (per mantenere l'ematocrito sopra il 30%); somministrazione di dobutamina se fluidi, eritrociti e vasopressori non consentivano di ottenere un valore di Sv_{O2} >70%. Non è stato esaminato con studi controllati fino a che punto i diversi componenti dell'algoritmo dell'EGDT contribuiscano all'effetto globale. Inoltre, non è stata formalmente confermata la necessità dell'uso dei valori della SV_{O2} per gestire la terapia né la necessità del monitoraggio continuo della SV_{O2} con un catetere in arteria polmonare. È attualmente in corso uno studio multicentrico (sponsorizzato dal *National Institute of Health*) sulla efficacia dell'approccio EGDT.

In pazienti con shock settico, i livelli plasmatici di vasopressina aumentano transitoriamente ma decrescono anche drasticamente. Gli studi hanno riscontrato che

TABELLA 265-3 TERAPIA ANTIMICROBICA INIZIALE PER SEPSI SEVERA SENZA SITO D'ORIGINE APPARENTE IN ADULTI CON FUNZIONALITÀ RENALE NORMALE

Tipo di paziente	Regimi antimicrobici
Paziente immunocompetente adulto	I molti regimi accettabili includono: 1) ceftriaxone (2 g ogni 24 ore) ***oppure*** ticarcillina-acido clavulanico (3,1 g ogni 4-6 ore) ***oppure*** piperacillina-tazobactam (3,375 g ogni 4-6 ore); 2) imipenem-cilastatina (0,5 g ogni 6 ore) ***oppure*** meropenem (1 g ogni 8 ore) ***oppure*** cefepime (2 g ogni 12 ore). A questi regimi possono essere ***aggiunti*** gentamicina ***oppure*** tobramicina (5-7 mg/kg ogni 24 ore). Se il paziente è allergico ai β-lattamici, usare ciprofloxacina (400 mg ogni 12 ore) ***oppure*** levofloxacina (500-750 mg ogni 12 ore) ***più*** clindamicina (600 mg ogni 8 ore). Se il reparto in cui è ricoverato il paziente o la comunità che ospita presenta un'alta prevalenza di isolamenti di MRSA, è necessario aggiungere agli schemi suddetti la vancomicina (15 mg/kg ogni 12 ore)
Paziente neutropenico[a] (<500 neutrofili/μl)	Gli schemi terapeutici includono: 1) imipenem-cilastina (0,5 g ogni 6 ore) ***oppure*** meropenem (1 g ogni 8 ore) ***oppure*** cefepime (2 g ogni 8 ore); 2) ticarcillina-acido clavulanico (3,1 g ogni 4 ore) ***oppure*** piperacillina-tazobactam (3,375 g ogni 4 ore) ***più*** tobramicina (5-7 mg/kg ogni 24 ore). Si deve aggiungere vancomicina (15 mg/kg ogni 12 ore) se il paziente è portatore di un catetere intravascolare infetto, se si sospetta un'infezione stafilococcica, se il paziente ha ricevuto profilassi con chinoloni, se è stato sottoposto a intensa chemioterapia che ha prodotto danni alle mucose oppure se il reparto in cui è ricoverato il paziente presenta un'alta incidenza di MRSA o la comunità che lo ospita ha un'alta prevalenza di isolamenti di MRSA
Paziente splenectomizzato	Cefotaxime (2 g ogni 4 ore) ***oppure*** ceftriaxone (2 g ogni 12 ore). Se la prevalenza locale di pneumococchi cefalosporino-resistenti è elevata, deve essere ***aggiunta*** vancomicina. Se il paziente è allergico ai β-lattamici, si devono utilizzare vancomicina (15 mg/kg ogni 12 ore) ***più*** ciprofloxacina (400 mg ogni 12 ore) ***oppure*** levofloxacina (750 mg ogni 12 ore) ***oppure*** aztreonam (2 g ogni 8 ore)
Tossicodipendente con uso di sostanze per via endovenosa	Si può utilizzare nafcillina ***oppure*** oxacillina (2 g ogni 4 ore) ***più*** gentamicina (5-7 mg/kg ogni 24 ore). Se la prevalenza locale di MRSA è elevata o se il paziente è allergico ai β-lattamici, si deve utilizzare vancomicina (15 mg/kg ogni 12 ore) *più* gentamicina
Paziente con AIDS	Cefepime (2 g ogni 8 ore), ticarcillina-clavulanato (3,1 g ogni 4 ore), ***oppure*** piperacillina-tazobactam (3,375 g ogni 4 ore) ***più*** tobramicina (5-7 mg/kg ogni 24 ore). Se il paziente è allergico ai β-lattamici, si deve utilizzare ciprofloxacina (400 mg ogni 12 ore) ***oppure*** levofloxacina (750 mg ogni 12 ore) ***più*** vancomicina (15 mg/kg ogni 12 ore) ***più*** tobramicina

[a] *Da:* WT Hughes et al., *Clin Infect Dis* 25:551, 1997; con modifiche.
Nota: MRSA, *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.

in alcuni pazienti l'infusione di vasopressina può invertire l'andamento dello shock settico, riducendo o eliminando il bisogno di catecolamine pressorie. Non è stato eseguito alcun *trial* controllato e randomizzato sulla infusione di vasopressori. La vasopressina è un potente vasocostrittore che può essere più utile in pazienti che hanno uno shock con vasodilatazione resistente ad altri ormoni pressori.

L'insufficienza surrenale è molto probabile quando il livello plasmatico di cortisolo è < 15 µg/dl in un paziente con sepsi severa. I criteri generalmente accettati per la diagnosi d'insufficienza surrenale *parziale* non sono stati fissati; i problemi principali sono rappresentati dall'incapacità di aumentare i livelli di cortisolo, in soggetti estremamente stressati, sopra i valori alti basali in risposta alla cosintropina (α^{1-24}-ACTH) (Cap. 336) e dell'alta frequenza di ipoalbuminemia che riduce i livelli plasmatici di cortisolo totale ma non di quello libero (attivo). Un'insufficienza surrenale dovrebbe essere fortemente sospettata in pazienti settici con ipotensione refrattaria, batteriemia meningococcica fulminante, tubercolosi disseminata, AIDS o uso in precedenza di glucocorticoidi, megastrolo, etomidate o chetaconazolo. L'idrocortisone (50 mg per via endovenosa ogni 6 ore) può essere somministrato come tentativo d'intervento terapeutico. Se si verifica un miglioramento clinico entro 24-48 ore, per la maggior parte degli esperti la terapia con idrocortisone andrebbe continuata, scalandola e sospendendola dopo 5-7 giorni. Raccomandazioni migliori sulla terapia con idrocortisone potranno derivare dallo studio europeo CORTICUS.

La terapia ventilatoria è indicata in condizioni di ipossiemia ingravescente, ipercapnia, deterioramento neurologico o esaurimento dei muscoli respiratori. La tachipnea marcata (frequenza respiratoria >30 atti/min) è spesso un segnale di esaurimento respiratorio imminente; la ventilazione meccanica è spesso iniziata per assicurare una adeguata ossigenazione, per deviare il sangue dai muscoli respiratori, per prevenire il pericolo di aspirazione del contenuto orofaringeo e ridurre il postcarico cardiaco. I risultati di studi recenti sono a favore dell'uso di bassi volumi correnti (6 ml/kg di peso corporeo ideale o 4 ml/kg se la pressione di *plateau* eccede 30 cmH_2O). I pazienti sottoposti a ventilazione meccanica richiedono un'accurata sedazione, con interruzioni giornaliere; l'innalzamento della testata del letto aiuta a prevenire il pericolo di una polmonite ospedaliera. Una profilassi delle ulcere da stress con antagonisti dei recettori H_2 può diminuire il rischio di emorragia gastrointestinale nei pazienti ventilati.

L'uso di trasfusioni di eritrociti continua a essere discusso. Nello studio EGDT, eritrociti concentrati erano stati trasfusi per aumentare l'ematocrito al 30% se la SV_{O2} del paziente era <70%. È incerto fino a che punto questo intervento abbia contribuito a un miglioramento nei pazienti che hanno ricevuto il regime EGDT.

A volte viene somministrato il bicarbonato nelle acidosi metaboliche severe (pH arterioso <7,2), ma vi è poca evidenza che migliori sia l'emodinamica sia la risposta agli ormoni vasopressori. Una CID, se complicata da emorragia maggiore, dovrebbe essere trattata con trasfusioni di plasma fresco congelato e piastrine. Il successo del trattamento dell'infezione in atto è essenziale per invertire sia l'acidosi sia la CID. Pazienti ipercatabolici e con insufficienza renale acuta potrebbero trarre notevole beneficio dall'applicazione di emodialisi o emofiltrazione.

SUPPORTO GENERALE In pazienti con prolungata sepsi severa (per es., di durata superiore a 2 o 3 giorni), una nutrizione supplementare potrebbe ridurre l'effetto dell'ipercatabolismo proteico; i dati disponibili, non molto certi, sono a favore della via di somministrazione enterale. Per prevenire le trombosi venose è indicata l'eparinizzazione profilattica. Nei pazienti che non hanno un sanguinamento attivo o una coagulopatia è indicata una eparizzazione profilattica per prevenire le trombosi venose profonde. La guarigione è ottenuta anche con la prevenzione delle piaghe da decubito, delle infezioni ospedaliere e delle ulcere da stress.

Ricercatori belgi nel 2001 hanno segnalato che il mantenimento di normali livelli di glicemia (80–110 mg/dl) migliorava notevolmente la sopravivenza nei pazienti che avevano appena subito un intervento di chirurgia maggiore e avevano ricevuto un apporto di glucosio endovena nelle 24 ore precedenti. Lo stesso gruppo ha poi effettuato un controllo accurato della glicemia in pazienti critici riscontrando un effetto favorevole sulla sopravvivenza solo per i pazienti che erano rimasti in terapia intensiva per un periodo di tempo uguale o superiore a 3 giorni. L'ipoglicemia era molto più frequente nel gruppo trattato con terapia insulinica maggiore. Finché non vi saranno esperienze più numerose sul controllo accurato della glicemia, sembra ragionevole mantenere il livello di glucosio inferiore a 150 mg/dl nei primi 3 giorni di sepsi severa e poi perseguire l'obiettivo della normoglicemia se il paziente rimane in terapia intensiva per un periodo più lungo. Un controllo frequente dei livelli di glucosio nel sangue viene indicato per evitare episodi di ipoglicemia durante la terapia insulinica maggiore.

ALTRE MISURE Nonostante un trattamento aggressivo, molti pazienti con sepsi severa o shock settico muoiono. Numerosi interventi sono stati sperimentati per la loro ipotetica capacità di migliorare la sopravvivenza nei pazienti con sepsi severa. La lista include proteine che neutralizzano l'endotossina, inibitori della ciclossigenasi o della ossido nitrico sintasi, anticoagulanti, immunoglobuline policlonali, glucorticoidi, e antagonisti di TNF-α, IL-1, PAF e bradichinina. Purtroppo, nessuno di questi farmaci ha migliorato la percentuale di sopravvivenza tra i pazienti con sepsi severa/shock settico in un grande *trial* clinico randomizzato e controllato. Molti fattori hanno contribuito a questo insuccesso, comprendenti 1) l'eterogeneità nella popolazione di pazienti studiati e dei microbi

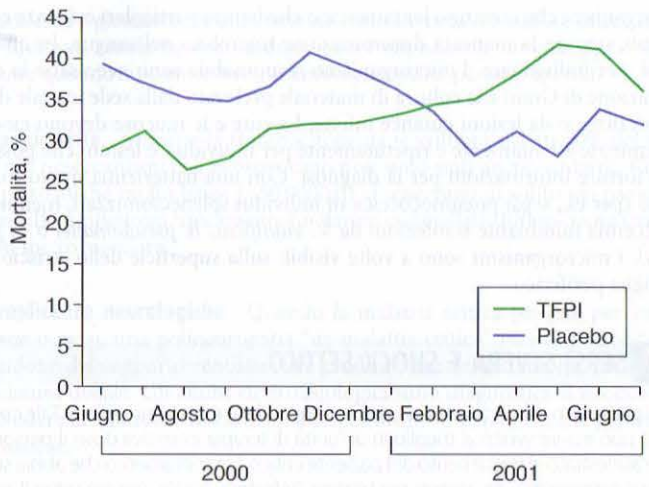


FIGURA 265-1 Percentuale di mortalità tra i pazienti a cui era stato somministrato l'inibitore della via del fattore tessutale (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) o il placebo, riportata come mediovariabile nel corso di un *trial* clinico. Il farmaco era sembrato altamente efficace nel corso delle analisi provvisorie nel dicembre 2000, ma questo *trend* si era successivamente invertito. La dimostrazione che i farmaci usati nella sepsi hanno un'efficacia regolare e riproducibile è apparsa estremamente difficile, anche in una popolazione di pazienti ben definita. (*Da:* Abraham et al.; riproduzione autorizzata.)

responsabili e 2) le caratteristiche della terapia "standard" usata. Un esempio drammatico di questo problema è stato evidenziato in un *trial* sull'uso dell'inibitore della via del fattore tessutale **(Fig. 265-1)**. Sembrava che tale farmaco avesse migliorato la sopravvivenza nei 722 pazienti studiati (p = 0,006), ma lo stesso risultato non si è avuto nei successivi 1032 pazienti e il risultato complessivo è stato negativo. Questi risultati non coerenti, anche in una popolazione di pazienti accuratamente selezionati, hanno messo in forte discussione l'ipotesi che siano accettati come terapia clinica di routine interventi sulla sepsi che, in più di uno studio clinico controllato, non abbiano dimostrato effetti significativamente favorevoli sulla sopravvivenza.

La proteina C attivata (*activaled C-protein*, aPC) ricombinante è stata il primo farmaco a essere approvato, negli Stati Uniti, dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento di pazienti con sepsi severa o shock settico. In uno studio clinico controllato e randomizzato nel corso del quale veniva somministrato al paziente il farmaco o un placebo nel corso delle 24 ore dalla prima diagnosi di disfunzione d'organo correlata a sepsi, la mortalità a 28 giorni era significativamente più bassa nei soggetti trattati con aPC che fra i pazienti che avevano ricevuto il placebo (24,7% contro il 30,8%; p <0,05). Era però molto più probabile che i pazienti che avevano ricevuto l'aPC andassero incontro a una grave emorragia rispetto a coloro che avevano ricevuto il placebo (3,5% rispetto al 2%). Un aumento della sopravvivenza si manifestava solo in pazienti con punteggio APACHE II ≥25 nel corso delle 24 ore precedenti l'infusione di aPC. Cambiamenti del protocollo e del farmaco adottati a metà dello studio sono stati seguiti da miglioramenti sull'apparente efficacia dell'aPC. La FDA ha approvato l'uso dell'aPC in adulti (>18 anni di età) che rispondono ai criteri dell'APACHE II e hanno un basso rischio di effetti secondari relativi alle emorragie.

L'aPC viene somministrata alla dose di 24 µg/kg in infusione continua per 96 ore. I parametri della coagulazione di ogni paziente devono essere monitorati con cura. L'aPC non dovrebbe essere somministrata a pazienti con valori di piastrine inferiore a 30 000/µl o nei pazienti che hanno la disfunzione di un solo organo o sono stati operati nei 30 giorni precedenti. Il trattamento con aPC non dovrebbe essere adottato se sono passate più di 24 ore dall'inizio della sepsi, né dovrebbe essere iniziato in sottogruppi di pazienti, per esempio quelli con pancreatiti o AIDS, che siano stati esclusi dal *trial* clinico.

Anche se la base teorica razionale del trattamento con anticoagulanti nei pazienti con sepsi è forte e gli studi hanno provato che l'aPC può avere proprietà antinfiammatorie e antiapoptotiche in vitro, due ulteriori *trial* controllati randomizzati con l'aPC sono stati sospesi quando l'analisi preliminare ha dimostrato la mancanza di efficacia. Un studio era stato condotto su bambini, l'altro su adulti con punteggio APACHE II ≤25. L'aPC non è più stata testata neanche tra i pazienti per i quali ne era stato approvato l'uso da parte della FDA, vale a dire gli adulti con valori alti del punteggio APACHE II.

Alcuni esperti hanno sostenuto l'idea di un "pacchetto" di provvedimenti terapeutici multipli in un algoritmo unificato standard per la gestione delle sepsi severe. Il pacchetto di *rianimazione* proposto (6 ore) contiene la maggior parte degli elementi discussi sopra a proposito della rianimazione in fase acuta con EGDT. Il "pacchetto" di *trattamento* (24 ore) include tre misure di incerto e marginale beneficio: stretto controllo della glicemia, somministrazione di basse dosi di idrocortisone e terapia con aPC. Il "pacchetto" di trattamento non permet-

te di controllare l'efficacia e la tossicità dei singoli interventi e lascia poco spazio a terapie personalizzate. Il suo uso in un programma di marketing sponsorizzato dall'industria per l'uso dell'aPC (*Surviving Sepsis Campaign*) è stato criticato.

Un'accurata analisi retrospettiva ha permesso di constatare che l'apparente efficacia di tutte le terapie della sepsi proposte fin a oggi è stata maggiore nei pazienti con maggior rischio di morte prima del trattamento; al contrario, l'uso di molti di questi farmaci è stato associato a un aumento della percentuale di morte tra i pazienti meno gravi. Gli Autori ritengono che la neutralizzazione di uno dei numerosi mediatori può aiutare i pazienti che sono molto gravi, mentre scardinare l'equilibrio dei mediatori può essere dannoso per i meccanismi di difesa adattivi che ancora funzionano. Questa analisi fa ritenere che se una precoce e aggressiva rianimazione migliora la percentuale di sopravivenza dei pazienti più gravi, è più difficile dimostrare benefici addizionali di altre terapie; ne deriva che se una iniziale rianimazione migliora lo stato del paziente, spostandolo nella categoria "di malattia meno severa", l'aggiunta di un altro farmaco è meno probabile che risulti efficace.

PROGNOSI

Approssimativamente il 20-35% di pazienti con sepsi severa e il 40-60% di pazienti con shock settico muoiono entro 30 giorni. Altri muoiono entro i successivi 6 mesi. Decessi tardivi sono spesso il risultato di infezioni scarsamente controllate, immunosoppressione, complicanze della terapia intensiva, scompenso multiorgano o malattie concomitanti.

Molti sistemi di stratificazione prognostica, come per esempio l'APACHE II, che suddividono i pazienti per età, condizioni concomitanti e altre variabili fisiologiche forniscono la stima del rischio di decesso per sepsi severa. Tra le covariabili individuali, la malattia predisponente influenza notevolmente il rischio di morte. Lo shock settico è, inoltre, un fattore predittivo di mortalità a breve e lungo termine. Le percentuali di mortalità sono simili per casi di sepsi severa con colture sia positive sia negative.

PREVENZIONE

La prevenzione rappresenta la migliore opportunità per ridurre la morbilità e la mortalità da sepsi. Nei Paesi industrializzati la maggior parte degli episodi di sepsi severa e shock settico rappresenta una complicanza di un'infezione nosocomiale. Questi casi possono essere prevenuti in vari modi: mediante la riduzione delle procedure invasive effettuate; limitando l'uso (e la durata) dei cateteri a permanenza, vascolari e vescicali; riducendo l'incidenza e la durata di grave neutropenia (<500 neutrofili/μl); con trattamenti più aggressivi delle infezioni nosocomiali localizzate. L'impiego indiscriminato di agenti antimicrobici e glucocorticoidi va proscritto e devono essere utilizzate misure ottimali per il controllo delle infezioni (Cap. 125).

Molti studi sottolineano l'associazione tra polimorfismi allelici di geni specifici e rischio di sepsi severa; se queste associazioni dimostreranno di essere applicabili a un ampio numero di soggetti, lo studio dei polimorfismi potrà essere utilizzato in maniera prospettica per identificare pazienti ad alto rischio e indirizzare in maniera mirata le misure preventive e/o terapeutiche. Gli studi indicano che il 50-70% dei pazienti in cui si sviluppa una sepsi severa o uno shock settico di origine nosocomiale ha presentato almeno un giorno prima, in ospedale, una fase meno grave di risposta settica (per es., SIRS, sepsi). Sono necessarie ulteriori ricerche per sviluppare nuovi agenti farmacologici che possano ridurre la risposta settica prima dello sviluppo di disfunzione organica e ipotensione.

BIBLIOGRAFIA

ABRAHAM E et al: Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: A randomized controlled trial. JAMA 290:238, 2003

ARAFAH BM: Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: Limitations of current assessment methods. J Clin Endocrinol Metab 91:3725, 2006

BERKLEY JA et al: Bacteremia among children admitted to a rural hospital in Kenya. N Engl J Med 352:39, 2005

EICHACKER P et al: Risk and the efficacy of anti-inflammatory agents: Retrospective and confirmatory studies of sepsis. Am J Respir Crit Care Med 166:1197, 2002

HARBATH S et al: Does antibiotic selection impact patient outcome? Clin Infect Dis 44:87, 2007

HOTCHKISS RS, NICHOLSON DW: Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. Nat Rev Immunol 6:813, 2006

KUMAR A et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 34:1589, 2006

MUNFORD RS: Severe sepsis and septic shock: The role of gram-negative bacteremia. Annu Rev Pathol Mech Dis 1:467, 2006

OTERO RM et al: Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: Concepts, controversies, and contemporary findings. Chest 130:1579, 2006

RUSSELL JA: Management of sepsis. N Engl J Med 355:1699, 2006

SANDS KE et al: Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. JAMA 278:234, 1997

TURGEON AF et al: Meta-analysis: Intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. Ann Intern Med 146:193, 2007

266 Shock cardiogeno ed edema polmonare

Judith S. Hochman, David H. Ingbar

Lo shock cardiogeno e l'edema polmonare sono complicanze che mettono in pericolo la vita del paziente e pertanto dovrebbero venire trattate come emergenze mediche. In entrambi i casi l'eziologia più comune è una grave disfunzione del ventricolo sinistro (VS), la quale conduce a una congestione del circolo polmonare e/o a una ipoperfusione sistemica **(Fig. 266-1). La fisiopatologia dell'edema polmonare e dello shock è discussa rispettivamente nei capitoli 33 e 264.**

SHOCK CARDIOGENO

Lo shock cardiogeno è caratterizzato da un'ipoperfusione sistemica causata da una grave e importante caduta dell'indice cardiaco [<2,2 (l/min)/m^2] e da una marcata ipotensione arteriosa sistolica (<90 mmHg), nonostante sia presente una elevata pressione di riempimento [pressione di incuneamento capillare polmonare (PICP) >18 mmHg]. Tale evento si associa a una mortalità intraospedaliera superiore al 50%. Le principali cause di shock cardiogeno sono elencate nella **tabella 266-1**. L'insufficienza circolatoria derivante da una disfunzione cardiaca può essere causata innanzitutto da un deficit miocardico primitivo, il più delle volte provocato da un infarto acuto del miocardio (Cap. 239) e meno frequentemente dalla presenza di una miocardiopatia, di una miocardite (Cap. 231) o di tamponamento cardiaco (Cap. 232).

Incidenza Lo shock cardiogeno è la principale causa di morte nei pazienti ospedalizzati con infarto del miocardio. La terapia di riperfusione precoce in caso di infarto del miocardio diminuisce l'incidenza di shock cardiogeno. La frequenza di shock cardiogeno quale complicanza di un infarto del miocardio acuto è scesa dal 20% degli anni Sessanta a circa l'8% nel corso di più di 20 anni, rimanendo tuttavia stabile negli anni successivi. Lo shock si associa tipicamente a un infarto del miocardio accompagnato da sopraslivellamento del tratto ST ed è meno comune nell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (Cap. 239).

L'insufficienza ventricolare sinistra rende conto di circa 80% dei casi di shock cardiogeno che insorgono come complicanza di un infarto del miocardio. L'insufficienza mitralica acuta grave, la rottura del setto ventricolare, una predominante insufficienza ventricolare destra, la rottura della parete libera e il tamponamento cardiaco sono responsabili del resto dei casi.

Fisiopatologia Lo shock cardiogeno è caratterizzato dall'instaurarsi di un circolo vizioso in cui il deficit contrattile del miocardio, solitamente causato da un danno ischemico, determina una riduzione della gittata cardiaca e una diminuzione della pressione arteriosa, che a loro volta causano ipoperfusione del miocardio e un ulteriore aggravamento dell'ischemia e del deficit di gittata cardiaca (Fig. 266-1). Il deficit sistolico riduce il volume di eiezione e, di concerto con una disfunzione diastolica, porta a un aumento della pressione telediastolica del ventricolo sinistro, a un'elevazione della pressione di incuneamento capillare polmonare e alla congestione polmonare. La ridotta perfusione coronarica provoca un aggravamento dell'ischemia, un progressivo deficit miocardico e un rapido deterioramento che, se non bloccato in tempo, è spesso fatale. La comparsa di una sindrome da risposta infiammatoria sistemica può accompagnare gli infarti di grandi dimensioni e gli stati di shock. Le citochine prodotte in corso di infiammazione, la ossi-

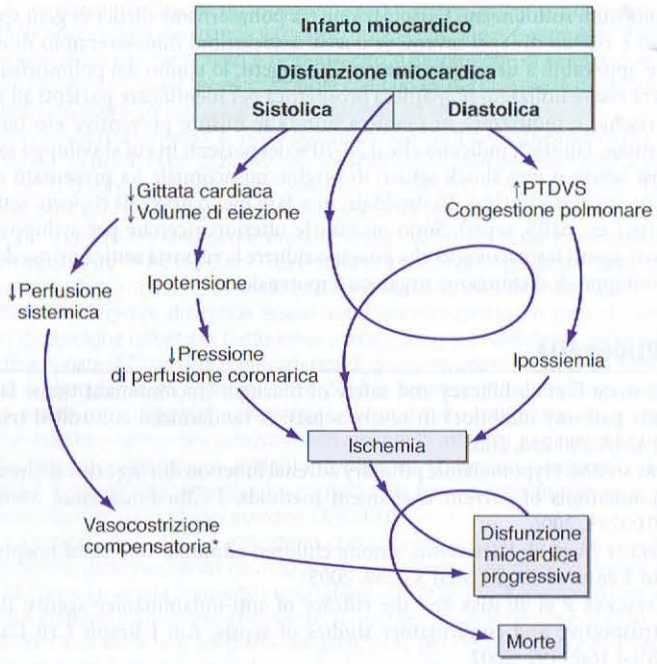


FIGURA 266-1 Fisiopatologia dello shock cardiogeno. La disfunzione miocardica sistolica e diastolica provoca una riduzione della gittata cardiaca e spesso una congestione polmonare. Si verificano ipoperfusione coronarica e sistemica che evolvono verso un'ischemia progressiva. Sebbene venga attivato un certo numero di meccanismi di compensazione per continuare a sostenere la circolazione, questi possono diventare controproducenti e provocare un peggioramento delle condizioni emodinamiche. * Il rilascio di citochine infiammatorie in seguito a infarto miocardico può indurre la produzione di ossido nitrico, con conseguente eccesso di questo vasodilatatore endogeno e vasodilatazione inappropriata. Ciò causa ulteriore riduzione della perfusione sistemica e di quella coronarica. Si instaura un circolo vizioso che provoca una progressiva disfunzione miocardica e, se non interrotto, porta rapidamente a morte. PTDVS, pressione telediastolica del ventricolo sinistro. (*Da:* SM Hollenberg et al., *Ann Intern Med* 131:47, 1999.)

TABELLA 266-1 CAUSE DI SHOCK CARDIOGENO (SC)[a] E DI EDEMA POLMONARE CARDIOGENO

Cause di shock cardiogeno o di edema polmonare
Infarto/ischemia acuta del miocardio
Scompenso ventricolare sinistro
Rottura del setto interventricolare
Rottura di muscolo papillare/corde – grave rigurgito mitralico
Rottura della parete libera ventricolare con tamponamento subacuto
Altre condizioni complicanti infarti estesi
Emorragia
Infezione
Eccesso di farmaci ad azione vasodilatatrice o inotropa negativa
Precedente malattia valvolare cardiaca
Iperglicemia/chetoacidosi
Post-arresto cardiaco
Post-cardiotomia
Tachiaritmia sostenuta refrattaria
Miocardite acuta fulminante
Miocardiopatia in stadio terminale
Dilatazione apicale del ventricolo sinistro
Miocardiopatia di Takotsubo
Miocardiopatia ipertrofica con grave ostruzione all'efflusso
Dissezione aortica con insufficienza aortica o tamponamento
Embolia polmonare
Grave malattia valvolare cardiaca
Stenosi critica della valvola mitrale o aortica
Grave rigurgito acuto della valvola mitrale o della valvola aortica
Condizione tossico-metabolica
Overdose da β-bloccanti o calcioantagonisti
Altre cause di shock cardiogeno[b]
Insufficienza del ventricolo destro dovuta a:
Infarto miocardico acuto
Cuore polmonare acuto
Bradiaritmia sostenuta refrattaria
Tamponamento cardiaco
Condizione tossico/metabolica
Grave acidosi, grave ipossiemia

[a] Molte cause di SC possono determinare edema polmonare invece che shock o edema polmonare con SC.
[b] Determinano SC, ma non edema polmonare.

do nitrico sintasi inducibile e un eccesso di ossido nitrico e di perossinitriti possono contribuire alla genesi dello shock cardiogeno allo stesso modo in cui sono coinvolti in altre forme di shock (Cap. 264). L'acidosi lattica da deficit di perfusione tessutale e l'ipossiemia da edema polmonare possono essere causate da insufficienza di pompa e favorire l'instaurarsi di un circolo vizioso che peggiora l'ischemia miocardica e l'ipotensione. L'acidosi severa (pH <7,25) riduce l'efficacia delle catecolamine endogene ed esogene somministrate. Tachiaritmie sostenute refrattarie, atriali o ventricolari, possono causare o esacerbare uno stato di shock cardiogeno.

L'analisi su campioni autoptici spesso sottolinea il profilo irregolare e la *piecemeal necrosis* (necrosi progressiva) del ventricolo sinistro, il più delle volte mostrando come l'infarto si sviluppi in diversi stadi. Il reinfarto si manifesta con la presenza di nuove aree di necrosi contigua o aree infartuate distanti più vecchie. Tipicamente, almeno il 40% del miocardio del ventricolo sinistro è danneggiato da una combinazione di vecchie cicatrici e nuovi infarti. Infarti che si estendono attraverso tutto lo spessore del miocardio e provocano la rottura del setto interventricolare, di un muscolo papillare o della parete libera del ventricolo possono causare shock (Cap. 239).

Profilo del paziente Nei pazienti con infarto acuto del miocardio, l'età avanzata, il sesso femminile, un precedente infarto del miocardio, la presenza di diabete e una localizzazione anteriore dell'infarto sono tutti fattori associati a un elevato rischio di shock cardiogeno. Lo shock associato a un primo infarto del miocardio a localizzazione inferiore dovrebbe stimolare la rapida ricerca di una causa meccanica. Un secondo infarto immediatamente dopo il primo aumenta chiaramente il rischio di shock cardiogeno. Due terzi dei pazienti con shock cardiogeno hanno stenosi critiche nelle tre maggiori arterie coronarie e il 20% presenta una stenosi dell'arteria coronaria sinistra. Lo shock cardiogeno può instaurarsi raramente in assenza di una stenosi significativa, come nella dilatazione apicale del ventricolo sinistro/miocardiopatia di Takotsubo, spesso in risposta a uno stress emotivo severo.

Sequenza temporale Lo shock è presente al momento del ricovero solo in un quarto dei pazienti che sviluppano uno shock cardiogeno come complicanza dell'infarto del miocardio; in un quarto dei pazienti lo shock si sviluppa poco tempo dopo il ricovero, entro 6 ore dalla comparsa dell'infarto del miocardio. In un altro 25% lo shock si sviluppa nel corso delle successive 24 ore. Una comparsa più tardiva di shock cardiogeno può essere dovuta a un secondo infarto o a una complicanza meccanica.

Diagnosi A causa della condizione instabile di questi pazienti, una terapia di supporto deve essere instaurata simultaneamente alla valutazione diagnostica (Fig. 266-2). La raccolta anamnestica dovrebbe essere scrupolosa e l'esame obiettivo eseguito in maniera dettagliata; campioni di sangue devono essere inviati in laboratorio ed è necessario eseguire in tempi veloci un elettrocardiogramma e una radiografia del torace. Uno strumento indispensabile per la diagnosi di un sospetto shock cardiogeno è rappresentato dall'ecocardiografia.

CARATTERISTICHE CLINICHE La maggior parte dei pazienti riferisce dolore continuo al torace e dispnea e presenta pallore, ansia, cianosi e diaforesi. La capacità di giudizio può risultare alterata, con gradi variabili di sonnolenza, confusione mentale e agitazione. Il polso arterioso risulta solitamente debole e frequente, spesso fra 90 e 110 battiti al minuto, oppure può essere presente una marcata bradicardia dovuta all'insorgenza di un blocco cardiaco di grado avanzato. La pressione arteriosa sistolica è ridotta (<90 mmHg), con pressione differenziale diminuita (<30 mmHg), anche se occasionalmente può essere mantenuta da resistenze vascolari sistemiche molto alte. Possono essere presenti tachipnea, respiro di Cheyne-Stokes e distensione delle vene giugulari. La regione precordiale presenta toni tipicamente attutiti, con un polso apicale debole. Il primo tono è solitamente attutito e può essere apprezzabile un ritmo di galoppo T_3. Il rigurgito mitralico e la rottura del setto ventricolare, quando acuti e di grave entità, si associano solitamente a caratteristici soffi sistolici (Cap. 239). Nella maggior parte dei pazienti con insufficienza ventricolare sinistra e conseguente shock cardiogeno sono udibili dei rantoli. È frequente il riscontro di oliguria (diuresi <30 ml/ora).

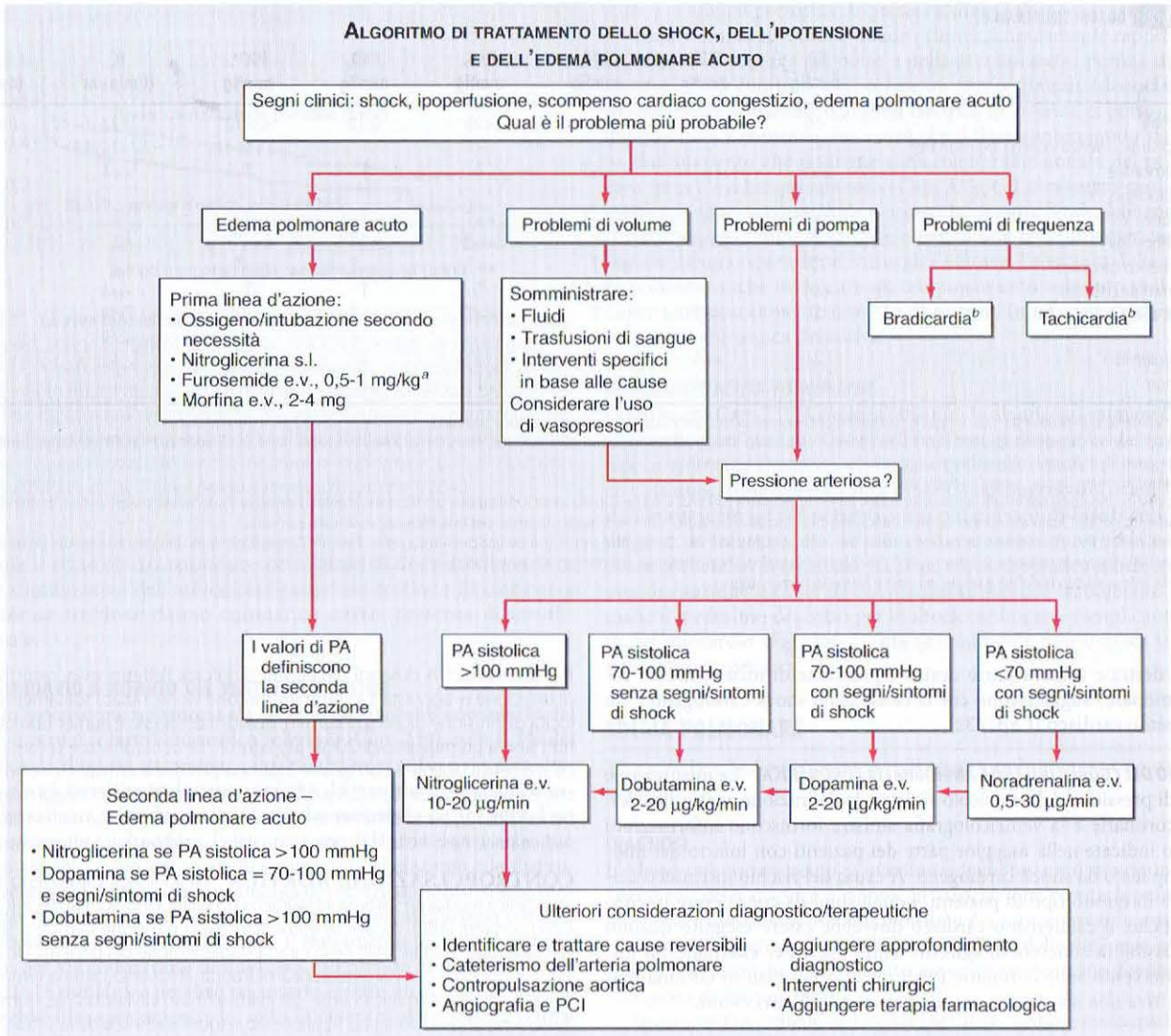


FIGURA 266-2 Trattamento d'emergenza dei pazienti con shock cardiogeno, edema polmonare acuto o entrambi. [a] Furosemide: <0,5 mg/kg nell'edema polmonare all'esordio senza sovraccarico cronico di volume; 1 mg/kg in caso di sovraccarico di volume acuto e cronico, insufficienza renale. [b] Per il trattamento di bradicardia e tachicardia vedi i capitoli 225 e 226. ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; PA, pressione arteriosa; IM, infarto del miocardio; PCI, angioplastica coronarica percutanea; e.v., per via endovenosa; s.l., sottolinguale. (*Da:* J Fields et al. [eds]: Handbook of Emergency Cardiovascular Care for Healthcare Providers. Copyright 2006, *American Heart Association*, Inc.; riproduzione autorizzata.)

DATI DI LABORATORIO La conta leucocitaria risulta tipicamente elevata, con spostamento a sinistra della formula. In assenza di una precedente condizione di insufficienza renale, i parametri di funzionalità renale sono inizialmente normali ma i livelli ematici di azoto ureico e di creatinina si innalzano progressivamente. Le transaminasi epatiche possono essere moderatamente elevate, dato il grado di ipoperfusione epatica. Una scarsa perfusione tessutale può evolvere in una acidosi con gap anionico e aumento del livello di acido lattico. Prima che si instauri un supporto ventilatorio con somministrazione di ossigeno, l'emogasanalisi solitamente dimostra un'ipossiemia con acidosi metabolica, che può essere compensata da un'alcalosi respiratoria. I *marker* cardiaci, la creatinfosfochinasi e la sua frazione MB (CPK-MB) sono marcatamente elevati, così come i livelli di troponina I e T.

ELETTROCARDIOGRAMMA Nello shock cardiogeno dovuto a infarto miocardico con insufficienza ventricolare sinistra sono solitamente visibili onde Q e/o un sopraslivellamento del tratto ST superiore a 2 mm in più derivazioni o la presenza di un blocco di branca sinistra. Più della metà di tutti gli infarti associati a shock è anteriore. Un quadro di ischemia globale causata da grave stenosi della coronaria sinistra si accompagna di solito ad ampie depressioni del tratto ST (>3mm) in derivazioni multiple.

RADIOGRAFIA DEL TORACE La radiografia del torace mostra una tipica congestione vascolare polmonare e, spesso, edema polmonare ma questi reperti possono essere assenti in oltre un terzo dei pazienti. L'area cardiaca è di solito normale quando lo shock cardiogeno si instaura in seguito a un primo infarto del miocardio, ma è allargata quando lo shock insorge in un paziente con infarto pregresso.

ECOCARDIOGRAMMA L'ecocardiogramma bidimensionale con misurazione color-Doppler del flusso (Cap. 222) rappresenta un supporto tecnico che dovrebbe essere applicato in tempi brevi nel caso si sospetti uno shock cardiogeno, perché è di notevole aiuto nel definirne l'eziologia. La mappatura con il Doppler dimostra uno *shunt* destra-sinistra nei pazienti con rottura del setto e, qualora sia presente insufficienza mitralica, la gravità del rigurgito. L'eventuale dissezione dell'aorta prossimale con rigurgito aortico o tamponamento cardiaco può essere visualizzata, così come può essere accertata la presenza di un'embolia polmonare in atto (vedi Cap. 256).

CATETERISMO DELL'ARTERIA POLMONARE Vi sono opinioni controverse circa l'impiego dei cateteri a palloncino (di Swan-Ganz) in pazienti con sospetto shock cardiogeno o quadro clinico di shock cardiogeno accertato (Capp. 223 e 261). Comunque, considerata la prognosi sfavorevole, l'uso di questi presidi è generalmente raccomandato per la misurazione delle pressioni di riempimento e della gittata cardiaca allo scopo di confermare la diagnosi e ottimizzare l'impiego di liquidi per via endovenosa, di agenti inotropi e di vasopressori (Tab. 266-2). Per escludere la presenza di uno shunt sinistra-destra è necessario ottenere campioni di sangue per la misurazione della saturazione di ossigeno dall'atrio destro, dal ventricolo destro e dall'arteria polmonare. La saturazione di ossigeno nel sangue venoso misto è bassa e la differenza arterovenosa di ossigeno è elevata riflettendo un indice cardiaco basso e un'alta frazione di estrazione di ossigeno. La pressione di incuneamento capillare polmonare è elevata. Comunque, l'uso di amine simpaticomimetiche può riportare alla norma tutti questi valori e la pressione arteriosa sistemica Nello shock cardiogeno le resistenze vascolari sistemiche possono essere basse, normali o elevate. Valori simili di pressione di riem-

TABELLA 266-2 QUADRI EMODINAMICI[a]

	RA, mmHg	RVS, mmHg	RVD, mmHg	PAS, mmHg	PAD, mmHg	PICP, mmHg	IC, (l/min)/m^2	SVR, (dyn · s)/cm^5
Valori normali	<6	<25	0-12	<25	0-12	<6-12	≥2,5	(800-1600)
Infarto miocardico senza edema polmonare[b]	–	–	–	–	–	~13 (5-18)	~2,7 (2,2-4,3)	–
Edema polmonare	↔↑	↔↑	↔↑	↑	↑	↑	↔↓	↑
Shock cardiogeno								
Insufficienza VS	↔↑	↔↑	↔↑	↔↑	↑	↑	↓	↔↑
Insufficienza VD[c]	↑	↓↔↑[d]	↑	↓↔↑[d]	↔↓↑[d]	↓↔↑[d]	↓	↑
Tamponamento cardiaco	↑	↔↑	↑	↔↑	↔↑	↔↑	↓	↑
Rigurgito mitralico acuto	↔↑	↑	↔↑	↑	↑	↑	↔↓	↔↑
Rottura del setto ventricolare	↑	↔↑	↑	↔↑	↔↑	↔↑	↑PBF ↓SBF	↔↑
Shock ipovolemico	↓	↔↓	↔↓	↓	↓	↓	↓	↑
Shock settico	↓	↔↓	↔↓	↓	↓	↓	↑	↓

[a] Esiste una variabilità significativa da caso a caso. La pressione può essere normalizzata qualora la portata cardiaca sia bassa.
[b] Forrester e coll. hanno classificato i pazienti con IM non riperfusi in quattro sottogrupi emodinamici. (*Da*: Forrester et al., *N Engl J Med* 295:1356, 1976). Sono riportati PICP e IC di pazienti stabili del sottogruppo 1. I valori fra parentesi rappresentano l'intervallo fra valore minimo e massimo.
[c] Insufficienza ventricolare destra "isolata" o dominante.
[d] PICP e PA possono innalzarsi nell'insufficienza ventricolare destra in seguito a carico di volume conseguente a dilatazione del VD o spostamento destra-sinistra del setto ventricolare, risultanti in un anomalo riempimento del VS. Qualora sia presente un'insufficienza biventricolare, il quadro è simile a quello riportato per l'insufficienza ventricolare sinistra.
Nota: AD, atrio destro; RVS/D, pressione sistolica/diastolica del ventricolo destro; PAS/D, pressione sistolica/diastolica dell'arteria polmonare; PICP, pressione di incuneamento capillare polmonare; IC, indice cardiaco; SVR, resistenze vascolari sistemiche; PBF (*pulmonary blood flow*), flusso ematico polmonare; VD ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.
Fonte: Tabella preparata con la collaborazione del dottor Krishnan Ramanathan.

pimento a destra e sinistra (atrio destro e pressione di incuneamento capillare polmonare) suggeriscono che la causa dello shock cardiogeno è un tamponamento cardiaco (Cap. 232).

CATETERISMO DEL CUORE SINISTRO E ANGIOGRAFIA CORONARICA La misurazione dei valori di pressione del ventricolo sinistro, la definizione anatomica delle arterie coronarie e la ventricolografia sinistra forniscono informazioni utili e sono indicate nella maggior parte dei pazienti con infarto del miocardio complicato da shock cardiogeno. A causa del rischio intrinseco della metodica in questo tipo di pazienti, i quali sono da considerare in condizioni critiche, il cateterismo cardiaco dovrebbe essere eseguito quando esiste la possibilità concreta di agire in tempi brevi per effettuare un immediato intervento sulle coronarie (vedi oltre) o nel caso in cui una diagnosi definitiva non sia stata raggiunta per mezzo di altri esami.

INFARTO MIOCARDICO ACUTO

MISURE GENERALI (Fig. 266-2) Oltre che al trattamento normale dell'infarto acuto del miocardio (Cap. 239), la terapia iniziale è mirata a mantenere un'adeguata perfusione sistemica e coronarica, a rialzare la pressione arteriosa sistemica con vasopressori e adeguare il volume a un livello che assicuri un ottimale riempimento del ventricolo sinistro. Esiste una certa variabilità fra i pazienti, ma i valori che generalmente corrispondono a un'adeguata perfusione sono una pressione sistolica di circa 90 mmHg o una pressione media >60 mmHg e una pressione di incuneamento capillare polmonare di circa 20 mmHg. L'ipossemia e l'acidosi devono essere corrette; la maggior parte dei pazienti ha bisogno di un supporto ventilatorio con intubazione endotracheale o una pressione positiva delle vie aeree (*bilivel positive airway pressure*, Bi-PAP) per correggere queste anormalità e ridurre il lavoro respiratorio (vedi oltre "Edema Polmonare") L'utilizzo di farmaci inotropi negativi dovrebbe essere sospeso ed è necessario calibrare attentamente il dosaggio dei farmaci con eliminazione principalmente renale. L'iperglicemia deve essere corretta per mezzo di un'infusione continua di insulina. Le bradiaritmie possono richiedere un "pace" transvenoso. La tachicardia ventricolare ricorrente o il rapido instaurarsi di una fibrillazione atriale possono necessitare di un trattamento immediato (Cap. 226).

VASOPRESSORI Vari farmaci per via endovenosa possono essere utilizzati per aumentare la pressione arteriosa e la gittata cardiaca nei pazienti con shock cardiogeno. Tutti questi farmaci hanno importanti svantaggi e per nessuno è stato dimostrato un effetto significativo nel miglioramento della prognosi di pazienti con shock. La *noradrenalina* è un potente vasocostrittore e stimolante inotropo che aumenta il consumo di O_2 del miocardio; dovrebbe essere riservata ai pazienti con shock cardiogeno e ipotensione refrattaria in assenza di un elevato tono delle resistenze vascolari periferiche. Va iniziata a un dosaggio di 2-4 μg/min, titolando verso l'alto la dose se necessario. Se la perfusione sistemica o la pressione sistolica non possono essere mantenute a valori >90 mmHg con dosaggio di 15 μg/min, è improbabile che un ulteriore aumento possa risultare efficace.

La *dopamina* risulta utile in molti pazienti; a basse dosi (≤2 μg/kg al minuto) dilata il distretto vascolare renale; a dosi moderate (da 2 a 10 μg/kg al minuto) ha un effetto cronotropo e inotropo positivo in virtù della stimolazione dei recettori β-adrenergici. A dosaggi più elevati si rinforza l'effetto vasocostrittore a causa di un'azione α-agonista. La somministrazione viene iniziata solitamente a una velocità di infusione di 2-5 μg/kg/min; quindi il dosaggio è aumentato ogni 2-5 minuti sino a un massimo di 20-50 μg/kg/min. La *dobutamina* è un'amina simpatico-mimetica di sintesi con azione inotropa positiva e attività cronotropa positiva che è esigua a basse dosi (2,5 μg/kg/min) ma moderata a dosaggi maggiori. Sebbene il dosaggio sia solitamente non superiore ai 10 μg/kg/min, la sua attività vasodilatatrice ne preclude l'impiego qualora sia richiesto un effetto vasopressore.

CONTROPULSAZIONE AORTICA Nello shock cardiogeno l'assistenza meccanica mediante sistema intraortico con palloncino gonfiabile (*intraaortic balloon pumping*, IABP), capace di aumentare sia la pressione diastolica sia la gittata cardiaca, può risultare utile nella rapida stabilizzazione dei pazienti. Un palloncino viene introdotto per via percutanea nell'aorta attraverso l'arteria femorale: il palloncino viene automaticamente gonfiato all'inizio della diastole, aumentando il flusso sanguigno coronarico. Il palloncino si sgonfia all'inizio della sistole, riducendo il postcarico contro il quale il ventricolo sinistro pompa il sangue. La contropulsazione aortica migliora temporaneamente lo stato emodinamico nella maggior parte dei pazienti. Al contrario di quanto accade con i farmaci vasopressori e i farmaci inotropi, il consumo di ossigeno miocardico è ridotto e l'ischemia si riduce. La contropusazione aortica è utile come misura stabilizzante in pazienti con shock cardiogeno prima e durante il cateterismo cardiaco e l'intervento di angioplastica coronarica percutanea (*percutaneous coronary intervention*, PCI) o prima di una procedura chirurgica d'urgenza. La contropusazione aortica è controindicata qualora si sospetti un rigurgito o una dissezione dell'aorta. I dispositivi di assistenza ventricolare possono essere presi in considerazione come ponte verso il trapianto in pazienti giovani con shock cardiogeno refrattario (Cap. 228).

RIPERFUSIONE-RIVASCOLARIZZAZIONE Il rapido ripristino del flusso ematico nell'arteria che irrora l'area infartuata è essenziale per il trattamento dello shock cardiogeno e rappresenta il fulcro dell'approccio terapeutico. I risultati dello studio clinico randomizzato SHOCK hanno dimostrato la sopravvivenza di 132 su 1000 pazienti trattati con angioplastica coronarica percutanea o con bypass aortocoronarico rispetto a una iniziale terapia medica comprendente la contropulsazione aortica con agenti fibrinolitici solo successivamente seguita dalla rivascolarizzazione **(Fig. 266-3)** Il beneficio si vede dal confronto con la stratificazione del rischio e si mantiene fino a 11 anni dopo l'infarto miocardico. La rivascolarizzazione precoce mediante angioplastica coronarica percutanea o bypass aortocoronarico rappresenta una raccomandazione di classe I per i pazienti di età <75 anni con sopraslivellamento del tratto ST o infarto del miocardio con blocco di branca sinistro, con comparsa di shock cardiogeno entro 36 ore dall'infarto del miocardio e in cui la rivascolarizzazione è possibile entro 18 ore dall'instaurarsi dello shock. Nel caso in cui la rivascolarizzazione meccanica non sia possibile, sono raccomandate la contropulsazione aortica e la terapia con fibrinolitici. Anche ai pazienti più anziani che sono adatti per un trattamento aggressivo dovrebbe essere offerta la possibilità di una rivascolarizzazione precoce.

Prognosi Nel contesto di una condizione di alto rischio come lo shock cardiogeno, risulta chiaro che la mortalità attesa può variare sulla base di diversi parametri come l'età del paziente, la gravità delle anomalie emodinamiche, la severità delle manifestazioni cliniche dell'ipoperfusione e

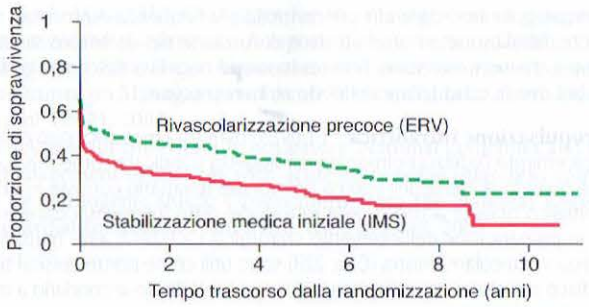


FIGURA 266-3 La rivascolarizzazione precoce (angioplastica coronarica percutanea o bypass aortocoronarico) nello studio SHOCK (SHould we emergently revascularize Occluded coronaries for Cardiogenic shocK?) in caso di shock cardiogeno dopo infarto miocardico acuto ha migliorato la sopravvivenza a un anno e a lungo termine rispetto alla stabilizzazione meccanica iniziale con contropulsazione aortica e farmaci fibrinolitici seguita da una rivascolarizzazione selettiva ritardata. ERV, *early revascularization*; IMS, *initial mechanical stabilization*. (*Da*: JS Hochman et al., *JAMA* 295:2511-2515, 2006; riproduzione autorizzata da JAMA.)

l'efficacia della rivascolarizzazione precoce. Fattori di rischio indipendenti sono: età; diminuzione dell'indice cardiaco, della frazione di eiezione e della pressione arteriosa; danno coronarico esteso; presenza di insufficienza renale.

SHOCK SECONDARIO A INFARTO DEL VENTRICOLO DESTRO

Sebbene un'ipotensione transitoria sia comune nei pazienti con infarto del ventricolo destro e infarto miocardico inferiore (Cap. 239), solo il 3% dei casi di shock cardiogeno successivo a infarto del miocardio è rappresentato da uno shock persistente dovuto a infarto del ventricolo destro. Le caratteristiche salienti dello shock da infarto del ventricolo destro sono l'assenza di congestione polmonare, l'alta pressione dell'atrio destro (che può essere valutata solo dopo un carico di volume), la dilatazione e la disfunzione del ventricolo destro, una funzionalità del ventricolo sinistro solo moderatamente ridotta e la predominanza dell'occlusione dell'arteria coronaria prossimale destra come singolo vaso. Il trattamento include la somministrazione per via endovenosa di fluidi per ottimizzare la pressione atriale destra (10-15 mmHg); è peraltro necessario evitare un eccesso di liquidi, che causerebbe uno spostamento del setto interventricolare verso il ventricolo sinistro. Altre misure terapeutiche sono l'uso di amine simpatico-mimetiche, la contropulsazione aortica e il ripristino precoce del flusso nell'arteria infartuata.

RIGURGITO MITRALICO

(Vedi anche Cap. 239) Un infarto del miocardio si può complicare con un acuto e grave rigurgito mitralico a causa della disfunzione e/o della rottura dei muscoli papillari e provocare shock e/o edema polmonare. Questa complicanza più spesso interviene nel corso della prima giornata, con un secondo picco di incidenza a diversi giorni di distanza. La diagnosi è confermata da un'indagine eco Doppler. In questi casi si raccomanda una tempestiva stabilizzazione mediante IABP, con somministrazione di dobutamina alle concentrazioni necessarie per aumentare la gittata cardiaca. Riducendo il carico contro il quale lavora il ventricolo sinistro (postcarico), si riduce infatti il volume di sangue rigurgitante nell'atrio destro. Il trattamento chirurgico del difetto valvolare mitralico rappresenta in questi casi il trattamento definitivo e dovrebbe essere intrapreso, quando possibile, in una fase precoce del decorso clinico.

ROTTURA DEL SETTO VENTRICOLARE

(Vedi anche Cap. 239) L'indagine eco Doppler mostra il passaggio di flusso sanguigno dal ventricolo sinistro al ventricolo destro ed è in grado di visualizzare la rottura a livello del setto. La sequenza temporale e il trattamento rimangono simili a quelli descritti per il rigurgito mitralico, con un supporto rappresentato dall'IABP e una correzione chirurgica del danno per i pazienti che possono essere sottoposti all'intervento.

ROTTURA DELLA PARETE LIBERA

La rottura del miocardio rappresenta una complicanza drammatica dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST, che ha maggiore probabilità di verificarsi nel corso dei primi 7 giorni dalla manifestazione dei sintomi; la frequenza di tale evento aumenta con l'età del paziente. Fattori associati a una maggiore incidenza di rottura del miocardio sono un precedente infarto, una anamnesi positiva per ipertensione e silente per angina pectoris e la presenza di un infarto con una onda Q relativamente ampia all'ECG. Il quadro clinico è tipicamente rappresentato da un'improvvisa caduta del polso e della pressione con perdita di coscienza mentre l'ECG continua a riportare un ritmo sinusale (dissociazione elettromeccanica apparente o attività elettrica in assenza di polso). Il miocardio continua a contrarsi, ma senza che il flusso anterogrado sia mantenuto, dal momento che il sangue si raccoglie rapidamente nel pericardio. Si crea quindi un tamponamento (Cap. 232) e il massaggio cardiaco risulta inefficace. Questa condizione è pressoché sempre fatale, sebbene siano stati riportati casi limite in cui si è eseguita una repentina pericardiocentesi seguita da una riparazione chirurgica efficace. La rottura della parete libera potrebbe anche provocare un tamponamento subacuto se il pericardio copre temporaneamente il punto di rottura. In tal caso è richiesta una riparazione chirurgica definitiva.

MIOCARDITE ACUTA FULMINANTE

(Vedi anche Cap. 231) La miocardite può in alcuni casi mimare l'infarto del miocardio, con quadro elettrocardiografico di deviazione del tratto ST o di blocco di branca e marcata elevazione dei livelli ematici dei marker cardiaci. Una miocardite acuta è causa di shock cardiogeno in circa il 15% dei casi. Tipicamente questi pazienti sono più giovani di quelli con shock cardiogeno da infarto acuto del miocardio e spesso non riferiscono il tipico dolore ischemico precordiale. L'esame ecocardiografico solitamente mostra una disfunzione globale del ventricolo sinistro. Il trattamento iniziale rimane il medesimo descritto per lo shock cardiogeno complicante un infarto del miocardio (Fig. 266-2), ma naturalmente non implica la rivascolarizzazione coronarica.

EDEMA POLMONARE

L'eziologia e la fisiopatologia dell'edema polmonare sono discusse nel capitolo 33.

DIAGNOSI

L'edema polmonare acuto si manifesta di solito con il rapido instaurarsi o aggravarsi della dispnea a riposo, in associazione con tachipnea, tachicardia e grave ipossiemia. All'auscultazione del torace possono essere apprezzati rantoli e sibili causati dalla compressione delle vie aeree a opera dell'edema peribronchiale. È di solito presente ipertensione dovuta al rilascio endogeno di catecolamine.

Spesso risulta difficile distinguere le cause cardiogene da quelle non cardiogene. L'*ecocardiografia* può identificare le disfunzioni ventricolari diastoliche e sistoliche e la presenza di lesioni. Un edema polmonare associato a un quadro elettrocardiografico con sopraslivellamento del tratto ST e onde Q progressive è solitamente diagnostico di infarto acuto del miocardio e dovrebbe attivare immediatamente i relativi protocolli terapeutici, compresa la terapia di riperfusione coronarica (Cap. 239). L'aumento dei livelli di peptide natriuretico cerebrale avvalora l'ipotesi di uno scompenso cardiaco come causa della dispnea acuta associata a edema polmonare (Cap. 227)

L'uso di un catetere di Swan-Ganz permette la misurazione della pressione di incuneamento capillare polmonare e aiuta a differenziare le cause di edema polmonare da alta pressione (cause cardiogene) da quello da pressione normale (cause non cardiogene). Il cateterismo dell'arteria polmonare (vedi sopra) è indicato quando non si ha la certezza circa l'eziologia dell'edema polmonare, quando il quadro è refrattario alla terapia o quando si accompagna a ipotensione. I dati derivati dall'uso del catetere spesso modificano l'indirizzo terapeutico ma non hanno dimostrato alcuna ricaduta sulla mortalità.

T EDEMA POLMONARE

Il trattamento dell'edema polmonare dipende dalla specifica eziologia. In considerazione della natura acuta e del carattere di emergenza di una condizione che pone a rischio la vita del paziente, va immediatamente messa in atto una serie di misure per sostenere la circolazione, lo scambio dei gas e la meccanica polmonare. In aggiunta a ciò, è spesso necessario correggere alcune condizioni che frequentemente complicano il quadro dell'edema polmonare, come infezioni, acidosi, anemia e insufficienza renale.

SUPPORTO DELL'OSSIGENAZIONE E VENTILAZIONE L'edema polmonare acuto cardiogeno è causata da un'insufficienza ventricolare sinistra che si manifesta con aritmia, ischemia/infarto o scompenso miocardico (Cap. 227) che può essere rapidamente trattata con miglioramento degli scambi gassosi. Al contrario, l'edema polmonare acuto non cardiogeno si risolve molto più lentamente e la maggior parte dei pazienti richiede la ventilazione meccanica.

Ossigenoterapia Il sostegno all'ossigenazione è essenziale per assicurare un adeguato apporto di ossigeno ai tessuti periferici, incluso il cuore.

Ventilazione a pressione positiva L'edema polmonare aumenta lo sforzo respiratorio e le richieste di ossigeno che questo sforzo implica possono rappresentare uno stress fisiologico assai significativo per il cuore. Nei pazienti con ossigenazione o ventilazione inadeguata dovrebbe essere iniziata la ventilazione assistita piuttosto che l'ossigenoterapia. Si può fare ricorso sia alla ventilazione non invasiva, utilizzando una maschera facciale o nasale, sia all'intubazione endotracheale. Una pressione positiva nelle vie aeree continua o a modulo alternato (Cap. 263) può consentire di far riposare la muscolatura respiratoria, aumentare l'ossigenazione e la funzione cardiaca e ridurre la necessità di intubazione. Nei casi refrattari la ventilazione meccanica è in grado di sostenere lo sforzo respiratorio in maniera più completa rispetto alla ventilazione non invasiva. La ventilazione meccanica con pressione positiva di fine espirazione può avere molteplici effetti benefici in caso di edema polmonare: 1) può far diminuire sia il precarico sia il postcarico, migliorando in tal modo la funzionalità cardiaca; 2) può indurre una ridistribuzione del liquido accumulatosi nei polmoni dallo spazio intralveolare a quello extralveolare, dove interferisce meno con lo scambio dei gas; 3) può aumentare il volume polmonare evitando l'atelettasia.

RIDUZIONE DEL PRECARICO Nella maggior parte delle forme di edema polmonare la quantità di liquido extravascolare nel polmone è correlata sia alla pressione di incuneamento capillare polmonare sia al volume intravascolare.

Diuretici I "diuretici dell'ansa" come la furosemide, la bumetanide e la torsemide sono efficaci nella maggior parte delle forme di edema polmonare, anche in presenza di ipoalbuminemia, iponatriemia o ipocloremia. La furosemide possiede anche un'azione venodilatatatrice che può rapidamente ridurre il precarico prima di qualsiasi effetto sulla diuresi e rappresenta il diuretico di scelta. Il dosaggio iniziale della furosemide dovrebbe essere inferiore o uguale a 0,5 mg/kg, ma dosi più alte (1 mg/kg) sono richieste nei pazienti con insufficienza renale, in caso di assunzione cronica di diuretici o di ipervolemia, oppure se non viene ottenuto alcun effetto con dosi più basse.

Nitrati La nitroglicerina e l'isosorbide dinitrato agiscono principalmente come venodilatatori pur possedendo anche proprietà vasodilatatrici sul circolo coronarico. Sono farmaci a effetto rapido, efficaci e somministrabili attraverso diverse vie. La nitroglicerina sublinguale (0,4 mg × 3 ogni 5 minuti) rappresenta la terapia di prima linea per l'edema polmonare acuto cardiogeno. Se l'edema polmonare persiste in assenza di ipotensione, alla somministrazione sublinguale può seguire quella endovenosa di nitroglicerina, iniziando con 5–10 µg/min. Il nitroprussiato e.v. (0,1-5 µg/kg/min) è un potente vasodilatatore venoso e arterioso. È utile in pazienti con edema polmonare e ipertensione, ma non è consigliato nelle condizioni di ridotta perfusione coronarica. Esso richiede uno scrupoloso aggiustamento della dose e un attento monitoraggio nelle unità di terapia intensiva, comprendente l'uso di un catetere arterioso per il monitoraggio continuo della pressione.

Morfina Somministrata in boli endovenosi di 2-4 mg, la morfina esercita un effetto venodilatatore transitorio che riduce il precarico e allo stesso tempo contribuisce a risolvere la dispnea e lo stato ansioso. Questi effetti possono diminuire il grado di stress, i livelli di catecolamine circolanti, la tachicardia e il postcarico ventricolare nei pazienti con edema polmonare e ipertensione.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) Gli ACE-inibitori riducono sia il postcarico sia il precarico e sono indicati nei pazienti ipertesi. Si può iniziare con un basso dosaggio di ACE-inibitori a rapida azione e poi proseguire incrementando le dosi per via orale. Nell'infarto acuto del miocardio con scompenso cardiaco l'uso degli ACE-inibitori riduce la mortalità a breve e lungo termine.

Altri farmaci che riducono il precarico Il peptide natriuretico cerebrale somministrato per via endovenosa (nesiritide) è un potente vasodilatatore con proprietà diuretiche ed è efficace nel trattamento dell'edema polmonare cardiogeno. Dovrebbe essere riservato ai pazienti refrattari alla terapia e non è consigliato nelle ischemie o nell'infarto del miocardio.

Metodi fisici La riduzione del ritorno venoso diminuisce il precarico. I pazienti ipotesi dovrebbero quindi essere mantenuti in posizione seduta con le gambe penzoloni accanto al letto.

Farmaci inotropi e inodilatatori Le amine simpatico-mimetiche dopamina e dobutamina (vedi sopra) sono potenti agenti inotropi. Gli inibitori della dipiridina fosfodiesterasi-3 (inodilatatori), come il milrinone (50 µg/kg seguiti da 0,25-0,75 µg/kg/min) stimolano la contrattilità miocardica e promuovono la vasodilatazione periferica e polmonare. Tali agenti sono indicati nei pazienti con edema polmonare cardiogeno e grave disfunzione del ventricolo sinistro.

Glicosidi digitalici Un tempo cardine del trattamento grazie alla loro azione inotropa positiva (Cap. 227), i glicosidi digitalici oggi sono usati raramente. Comunque, possono essere utili per controllare la frequenza ventricolare nei pazienti con fibrillazione o flutter atriale e disfunzione del ventricolo sinistro, dal momento che non esercitano l'effetto inotropo negativo tipico di altri farmaci che inibiscono la conduzione del nodo atrioventricolare.

Contropulsazione intraortica L'utilizzo di questa metodica può contrastare efficacemente l'edema polmonare cardiogeno. È indicata come misura stabilizzante quando la causa dell'edema polmonare refrattario consiste in un rigurgito mitralico grave e acuto o nella rottura del setto interventricolare, in particolare in preparazione dell'intervento chirurgico. La IABP o altre metodiche di assistenza ventricolare sinistra (Cap. 228) sono utili come ponte verso il trapianto cardiaco nei pazienti con edema polmonare refrattario secondario a miocardite o miocardiopatia.

Terapia delle tachiaritmie e risincronizzazione atrioventricolare (Vedi anche Cap. 226) La tachicardia sinusale o la fibrillazione atriale possono derivare da un'elevata pressione atriale sinistra e da una stimolazione simpatica. La tachicardia di per sé può anche limitare il tempo di riempimento del ventricolo sinistro e aumentare ulteriormente la pressione atriale. Sebbene, in caso di fibrillazione atriale, la risoluzione della congestione polmonare porti a un rallentamento della frequenza sinusale o della risposta ventricolare, una tachiaritmia primitiva può richiedere la cardioversione. Nei pazienti con ridotta funzione del ventricolo sinistro e assenza di contrazione atriale o di sincronizzazione della contrazione atrioventricolare, dovrebbe essere preso in considerazione il posizionamento di un *pacemaker* atrioventricolare sequenziale (Cap. 225).

Stimolazione della clearance del liquido alveolare Recenti studi di meccanica sul trasporto ionico dell'epitelio alveolare hanno precisato una varietà di modi di regolazione della clearance del soluto e dell'acqua dallo spazio alveolare. nei pazienti con danno polmonare acuto (edema polmonare non cardiogeno) il trattamento per via endovenosa con agonisti β-adrenergici diminuisce l'acqua polmonare extravascolare.

CONSIDERAZIONI PARTICOLARI **Rischio di shock cardiogeno iatrogeno** Nel trattamento dell'edema polmonare i vasodilatatori abbassano la pressione arteriosa e, in particolare quando usati in combinazione, possono causare ipotensione, ipoperfusione coronarica e shock (Fig. 266-1). In generale, i pazienti che presentano una risposta *ipertensiva* all'edema polmonare tollerano bene questi farmaci e ne traggono beneficio. Nei pazienti normotesi si dovrebbero somministrare in maniera sequenziale basse dosi dei singoli farmaci, in base alle necessità.

Sindrome coronarica acuta (Vedi anche Cap. 239) L'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST e complicato dalla comparsa di edema polmonare è associato a una mortalità intraospedaliera variabile dal 20% al 40%. Dopo una rapida stabilizzazione, il flusso delle arterie coronarie deve essere rapidamente ripristinato. Quando attuabile, la PCI rappresenta il trattamento di scelta; in alternativa è necessario somministrare un farmaco fibrinolitico. L'angiografia coronarica precoce e la rivascolarizzazione mediante PCI o bypass aortocoronarico sono indicate anche nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST. L'impiego della IABP può essere richiesto per stabilizzare le condizioni dei pazienti da sottoporre ad angiografia coronarica se si sviluppa ipotensione, oppure in caso di edema polmonare refrattario in pazienti con insufficienza ventricolare sinistra che sono candidati alla rivascolarizzazione.

Forme rare di edema polmonare Certe specifiche forme di edema polmonare possono richiedere un trattamento particolare. Dopo la rimozione dell'aria o del liquido che è rimasto nello spazio pleurico per un certo tempo, si può sviluppare un edema da riespansione In questi pazienti si possono sviluppare ipotensione e oliguria per il rapido spostamento di fluidi all'interno del polmone. A differenza dell'edema cardiogeno, i diuretici e la riduzione del precarico sono controindicati e il più delle volte è necessaria la ricostituzione del volume vascolare, oltre al supporto dell'ossigenazione e dello scambio di gas.

L'edema polmonare da altitudine elevata può spesso essere prevenuto con l'uso di desametasone, calcioantagonisti o inalazione di agonisti β_2-adrenergici a lunga durata d'azione. Il trattamento di queste forme prevede innanzitutto il ritorno a quote più basse, il riposo a letto, la somministrazione di ossigeno e, se possibile, l'inalazione di ossido nitrico; anche la nifedipina può risultare efficace.

Nei casi di edema polmonare derivanti dall'occlusione delle vie aeree superiori, la chiave di volta resta il riconoscimento della causa ostruttiva, dal momento che il trattamento consiste nel rimuovere o aggirare l'ostruzione.

BIBLIOGRAFIA

ANTMAN EM: Treatment of ST elevation myocardial infarction, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008

—— et al: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College Of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol 44:671, 2004

BABAEV A et al for the NRMI Investigators: National guidelines and trends in management of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Observations from the National Registry of Myocardial Infarction. J Am Med Assoc 294:448, 2005

HOCHMAN JS: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: Expanding the paradigm. Circulation 107:2998, 2003

—— et al: Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. JAMA 295:2511, 2006

MATTHAY MA, INGBAR DH (eds): *Pulmonary Edema. Lung Biology in Health and Disease*, vol 116. New York, Marcel Dekker, 1998

OKUDA M: A multidisciplinary overview of cardiogenic shock. 25:557, 2006

WARE LB, MATTHAY MA: Clinical practice: Acute pulmonary edema. N Engl J Med 353(26):2788, 2005

267 Collasso cardiocircolatorio, arresto cardiaco e morte cardiaca improvvisa

Robert J. Myerburg, Agustin Castellanos

CONSIDERAZIONI GENERALI E DEFINIZIONI

La maggior parte degli episodi di morte improvvisa per cause naturali consegue a malattie cardiache. L'importanza della morte cardiaca improvvisa (MCI) come problema di salute pubblica è data dalla stima che circa il 50% di tutte le morti cardiache avviene senza alcun preavviso ed è del tutto inattesa; in almeno due terzi dei casi essa rappresenta il primo evento cardiaco o avviene in una popolazione affetta da malattie cardiache preesistenti, ma considerata relativamente a basso rischio. L'incidenza totale della MCI negli Stati Uniti è ritenuta responsabile di un numero di morti variabile da meno di 200 000 a più di 450 000. La MCI è la diretta conseguenza di un arresto cardiaco, che potrebbe essere reversibile se prontamente affrontato. Una migliore conoscenza dei questo problema riveste notevole importanza sul piano pratico, essendo oggi disponibili tecniche di rianimazione e sistemi di soccorso immediato che offrono concrete possibilità di sopravvivenza anche ai pazienti colpiti da arresto cardiaco in sede extraospedaliera, in passato destinati invariabilmente al decesso.

È necessario innanzitutto definire in modo appropriato che cosa si intende per MCI. In un contesto temporale il termine "improvvisa" viene definito, per la maggior parte delle esigenze cliniche ed epidemiologiche, come un'ora o meno tra un mutamento dello stato clinico che preannuncia il sopravvenire dell'evento clinico terminale e l'arresto cardiaco stesso. Un'eccezione è rappresentata dalle morti non testimoniate, per le quali gli anatomopatologi possono estendere quest'arco di tempo a 24 ore dopo che la vittima era stata vista viva e in condizione di salute stabile.

Tuttavia, per istanze sociali, è possibile che il soggetto resti biologicamente in vita per giorni o settimane dopo che un arresto cardiaco abbia provocato una lesione irreversibile del sistema nervoso centrale. Per evitare errori terminologici è bene rifarsi alle definizioni di collasso cardiocircolatorio, arresto cardiaco e morte riportate nella tabella 267-1. La morte è, in termini biologici e giuridici, nonché in senso letterale, un evento assoluto e irreversibile; può essere ritardata in un soggetto sopravvissuto ad arresto cardiaco, ma "sopravvivenza dopo morte improvvisa" è una contraddizione di termini. La definizione attualmente accettata di MCI è quella di *morte naturale per cause cardiache*, preceduta da improvvisa perdita di conoscenza entro un'ora dalla comparsa della sintomatologia acuta in un soggetto con eventuale cardiopatia *preesistente*, nel quale tuttavia il decesso giunge *inatteso* sia in termini di *tempo* sia per le *modalità*. Se la morte biologica di un soggetto vittima di arresto cardiaco viene ritardata da interventi a ciò finalizzati, l'evento fisiopatologicamente rilevante è pur sempre l'arresto cardiaco improvviso cui fa seguito, in ultima analisi, il decesso, per quanto artificialmente ritardato. In ambito terminologico è dunque necessario esprimere il fatto che l'evento cardine è stato un arresto cardiaco e che il decesso ha fatto seguito alle complicanze di tale evento. Di conseguenza, per motivi statistici, le morti che avvengono durante il ricovero in ospedale o entro i 30 giorni successivi a una rianimazione per un arresto cardiaco vengono considerate come morti improvvise.

TABELLA 267-1 DISTINZIONE TRA COLLASSO CARDIOCIRCOLATORIO, ARRESTO CARDIACO E MORTE

Termine	Definizione	Caratteristiche specifiche o eccezioni
Collasso cardio-circolatorio	Perdita improvvisa di una perfusione efficace secondaria a fattori cardiaci e/o vascolari periferici passibili di regressione spontanea (per es., sincope neurocardiogena; sincope vasovagale), oppure successiva solo a interventi specifici (per es., arresto cardiaco)	Termine non specifico che comprende l'arresto cardiaco e le sue conseguenze, come pure eventi tipicamente reversibili su base spontanea
Arresto cardiaco	Brusca cessazione della funzione di pompa cardiaca, talora reversibile grazie a un intervento tempestivo, ma costantemente letale in caso contrario	Rara la regressione spontanea; la probabilità di successo dei singoli interventi dipende dal meccanismo responsabile, dal quadro clinico e da una ripresa rapida della circolazione
Morte	Cessazione irreversibile di tutte le funzioni biologiche	Nessuna

DEFINIZIONE CLINICA DELLE FORME DI COLLASSO CARDIOCIRCOLATORIO

Collasso cardiocircolatorio è una denominazione generica che indica la perdita della normale perfusione a seguito di una disfunzione acuta del cuore e/o del circolo periferico. Può far seguito a sincope vasodepressiva (sincope vasovagale, ipotensione posturale associata a sincope, sincope neurocardiogena; vedi Cap. 21), bradicardia grave transitoria, oppure arresto cardiaco. Quest'ultimo si differenzia rispetto alle forme transitorie di collasso cardiocircolatorio in quanto occorre un intervento esterno per rianimare il soggetto colpito; viceversa, la sincope vasodepressiva e altre forme sincopali di origine bradiaritmica hanno natura transitoria e il paziente riprende conoscenza in modo spontaneo.

L'arresto cardiaco vero e proprio consegue in genere a fibrillazione ventricolare, che è responsabile del 50-80% dei casi di arresto cardiaco. Per un altro 20-30% dei casi l'eziologia è rappresentata da bradiaritmie gravi persistenti, asistolia e attività elettrica senza battiti (*pulseles electrical activity*, PEA), ovvero presenza di attività elettrica organizzata senza risposte meccaniche, in passato definita dissociazione elettromeccanica. La tachicardia ventricolare (TV) senza polso è un meccanismo meno comune. Condizioni di ridotta gittata cardiaca insorte acutamente possono anch'esse esordire clinicamente con un arresto cardiaco. Tra queste cause emodinamiche vi sono l'embolia polmonare acuta massiva, un'emorragia interna secondaria a rottura di un aneurisma aortico, reazioni anafilattiche intense e rottura della parete cardiaca con tamponamento cardiaco dopo infarto miocardico.

EZIOLOGIA, FATTORI PROMUOVENTI ED EPIDEMIOLOGIA CLINICA

Ampi studi epidemiologici hanno consentito l'individuazione di sottogruppi della popolazione ad alto rischio di MCI. È inoltre disponibile una grande quantità di dati anatomopatologici in merito alle *anomalie strutturali* rilevabili nei pazienti colpiti da MCI e vari studi clinicofisiologici hanno iniziato a individuare un gruppo di *fattori funzionali transitori* in grado di rendere instabile un'anomalia strutturale cronica in precedenza stabile (Tab. 267-2).

L'eziologia più frequente della morte improvvisa per cause *naturali* è rappresentata dalle malattie cardiache. Dopo un picco iniziale nell'incidenza di morte improvvisa fra la nascita e i 6 mesi di vita (la sindrome da morte improvvisa del lattante), l'incidenza del fenomeno si riduce drasticamente e si mantiene bassa durante l'infanzia e l'adolescenza. Tra gli adolescenti e i giovani adulti l'incidenza della MCI è di 1/100 000 l'anno. L'incidenza inizia ad aumentare dopo i 30 anni di età, raggiungendo un picco tra i 45 e 75 anni, quando è pari a circa 1-2/1000 l'anno nella popolazione adulta globale. In questa fascia anagrafica l'età è associata a un incremento del rischio importante associato a morte *cardiaca* improvvisa (Fig. 267-1A). Nella fascia di età compresa tra 1 e 13 anni solo un decesso su cinque per cause *naturali* riconosce un'eziologia cardiaca, mentre fra i 14 e i 21 anni tale percentuale passa al 30% e raggiunge l'88% nei soggetti di età media e negli anziani.

TABELLA 267-2 ARRESTO CARDIACO E MORTE CARDIACA IMPROVVISA

Cause strutturali

I. Cardiopatia coronarica
  A. Malattia coronarica
    1. Lesioni aterosclerotiche croniche
    2. Lesioni acute (attive) (rottura di placche aterosclerotiche, aggregati piastrinici, trombosi acuta)
    3. Anomalie anatomiche delle arterie coronarie
  B. Infarto del miocardio
    1. Pregresso
    2. Acuto
II. Ipertrofia del miocardio
  A. Secondaria
  B. Miocardiopatia ipertrofica
    1. Ostruttiva
    2. Non ostruttiva
III. Miocardiopatia dilatativa – malattia primitiva del muscolo cardiaco
IV. Alterazioni infiammatorie e infiltrative
  A. Miocardite
  B. Malattie infiammatorie non infettive
  C. Malattie infiltrative
  D. Displasia del ventricolo destro
V. Cardiopatie valvolari
VI. Anomalie elettrofisiologiche strutturali
  A. Vie accessorie anomale nella sindrome di Wolff-Parkinson-White
  B. Patologie del sistema di conduzione
VII. Alterazioni ereditarie della struttura molecolare associate ad anomalie elettrofisiologiche (per. es., sindromi congenite del QT lungo, sindrome di Brugada)

Fattori funzionali aggravanti

I. Alterazioni del flusso coronarico
  A. Ischemia transitoria
  B. Riperfusione dopo ischemia
II. Condizioni di ridotta gittata cardiaca
  A. Insufficienza cardiaca
    1. Cronica
    2. Acuta
  B. Shock
III. Anomalie metaboliche sistemiche
  A. Squilibri elettrolitici (per es., ipokaliemia)
  B. Ipossiemia, acidosi
IV. Alterazioni neurofisiologiche
  A. Fluttuazioni dell'attività del sistema nervoso autonomo: centrali, nervose, umorali
  B. Funzione recettoriale
V. Risposte tossiche
  A. Effetti proaritmici dei farmaci
  B. Cardiotossine (per es., cocaina, intossicazione da digitale)
  C. Interazioni tra farmaci

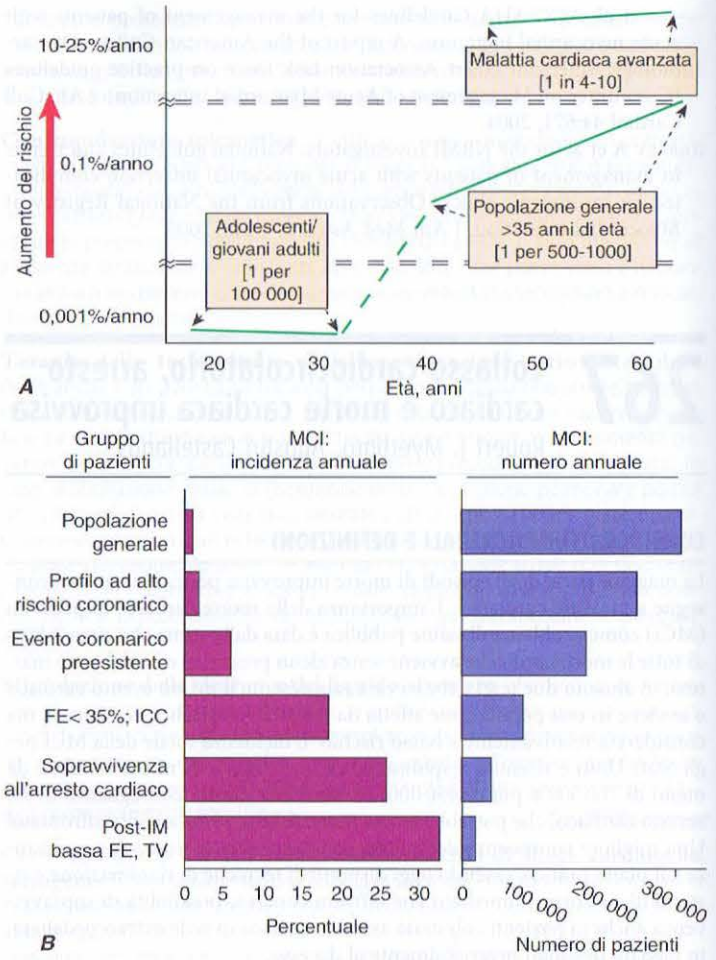


FIGURA 267-1 ***A.* È riportato il rischio di morte cardiaca improvvisa (MCI) correlato all'età.** In una popolazione di persone di 35 anni e oltre il rischio di MCI è 0,1-0,2% l'anno (1 caso ogni 500-1000). In una popolazione di adolescenti e di giovani adulti di età inferiore a 30 anni, il rischio globale di MCI è 1 caso ogni 100 000 o lo 0,001% l'anno. Il rischio di MCI aumenta drasticamente oltre i 35 anni di età. Il maggior incremento si verifica tra 40 e 65 anni di età (l'asse delle ascisse è discontinuo). Tra i pazienti con più di 30 anni d'età con malattia cardiaca strutturale in fase avanzata e parametri di alto rischio di arresto cardiaco, l'incidenza di MCI può superare il 25% per anno e il rischio correlato all'età si riduce. ***B.* Sono riportati l'incidenza di MCI nei sottogruppi della popolazione** e il rapporto tra il numero totale di eventi per anno e le cifre relative all'incidenza. I dati relativi all'incidenza numerica nei singoli sottogruppi e gli insiemi di popolazioni correlate da cui sono derivati sono espressi in forma approssimata. Il 50% circa di tutte le morti cardiache avviene in maniera inattesa e improvvisa; i rettangoli relativi all'incidenza (*a sinistra:* percentuale/anno) indicano la percentuale approssimativa di decessi (improvvisi e no) nei singoli sottogruppi elencati, dal minimo relativo a popolazioni adulte non selezionate (0,1-2%/anno) al massimo relativo a pazienti con tachicardia o fibrillazione ventricolare durante la fase di convalescenza postinfartuale (circa 50%/anno). I rettangoli *a destra* indicano il numero totale di eventi/anno nei singoli sottogruppi, consentendo così di rapportare l'incidenza alla reale dimensione del sottogruppo. I gruppi a massimo rischio corrispondono ai gruppi meno consistenti in termini di numero totale di eventi/anno e, viceversa, le categorie con minore incidenza presentano il più alto numero di eventi/anno. TV, tachicardia ventricolare; FV, fibrillazione ventricolare; IM, infarto miocardico; FE, frazione di eiezione; ICC, insufficienza cardiaca congestizia. (*Da:* Myerburg RJ et al., *Circulation* 85 (Suppl 1):2, 1992; riproduzione autorizzata da American Heart Association; con modifiche.)

Uomini e donne giovani e di età media hanno predisposizioni diverse per la MCI, ma le differenze tra i sessi diminuiscono con l'aumentare dell'età. La differenza del rischio di MCI tra uomini e donne corre in parallelo con la differenza del rischio di malattia coronarica in rapporto con l'età. Mentre il divario di coronaropatia tra i sessi si riduce dal sesto all'ottavo decennio di vita, negli uomini il rischio maggiore di MCI diminuisce progressivamente. Nonostante la minore incidenza nei soggetti di sesso femminile, restano validi nelle donne i classici fattori di rischio coronarico (fumo di sigaretta, diabete, iperlipidemia, ipertensione) e la MCI rimane un importante problema clinico ed epidemiologico. L'incidenza di MCI tra la popolazione afroamericana appare più alta che tra la popolazione bianca: i motivi rimangono incerti.

Fattori genetici favoriscono il rischio di MCI. In un certo senso essi contribuiscono con una predisposizione familiare alla MCI e alla sindrome coronarica acuta che ne è l'espressione clinica. Inoltre, vi sono dati che suggeriscono una predisposizione familiare alla MCI come espressione specifica di coronaropatia acuta. Una storia familiare evidente di MCI, come un evento coronarico iniziale, aumenta la probabilità di una simile correlazione nei discendenti. In alcune sindromi, come la miocardiopatia ipertrofica, la sindromi con intervallo QT lungo, la displasia ventricolare destra, la sindrome da blocco di branca destro e l'elevazione non ischemica del tratto ST (sindrome di Brugada), vi è un rischio ereditario specifico di MCI (Cap. 226.)

Le cause strutturali e i fattori funzionali che contribuiscono alla MCI sono elencati nella tabella 267-2. In tutto il mondo, e specialmente nelle società occidentali, la malattia arteriosclerotica delle coronarie è la più comune anomalia strutturale associata alla MCI negli adulti di età media o più anziani. Oltre l'80% di tutte le MCI negli Stati Uniti è la conseguenza di arteriosclerosi delle coronarie. Le miocardiopatie (dilatative e ipertrofiche insieme; Cap. 231) sono responsabili di un altro 10-15% di MCI e tutte le rimanenti cardiopatie di diversa eziologia causano solo il 5-10% di tutte le MCI. Le sindromi aritmiche ereditarie (vedi sopra e Tab. 267-2) sono le cause più comuni negli adolescenti e negli adulti giovani. Per alcune di queste sindromi, come la miocardiopatia ipertrofica (Cap. 231), il rischio di MCI inizia ad aumentare dopo la pubertà.

Fra i meccanismi ritenuti responsabili potenziali del passaggio da una fase di stabilità elettrofisiologica a una di instabilità, si annoverano l'ischemia transitoria in un cuore interessato da esiti cicatriziali precedenti o ipertrofico, disturbi emodinamici, alterazioni idroelettrolitiche, fluttuazioni nell'attività del

sistema nervoso autonomo e alterazioni elettrofisiologiche transitorie dovute a farmaci o ad altri prodotti chimici (proaritmia). Inoltre, la riperfusione spontanea di un miocardio precedentemente ischemico può determinare uno stato di instabilità elettrofisiologica transitoria e l'insorgenza di aritmie.

ANATOMIA PATOLOGICA

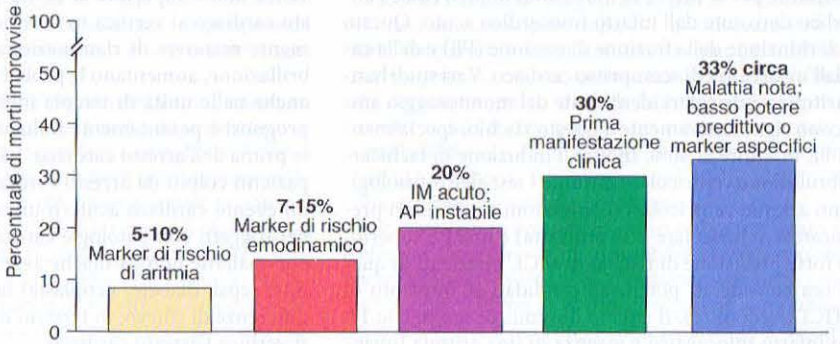
I dati ricavabili dall'esame autoptico di soggetti vittime di MCI confermano l'osservazione clinica relativa alla prevalenza della malattia coronarica quale principale fattore eziologico su base strutturale. Oltre l'80% dei soggetti deceduti presenta all'esame autoptico segni di cardiopatia coronarica. La descrizione del quadro anatomopatologico spesso include una combinazione di aterosclerosi estesa e di lunga durata delle arterie coronarie epicardiche e coronaropatie instabili, comprendenti vari aspetti, come rottura o fissurazione di placche, aggregati piastrinici, emorragie e/o trombosi. Il 70-75% di maschi che muore improvvisamente ha una storia di guarigione da precedenti infarti del miocardio, mentre solo il 20-30% ha avuto infarti miocardici acuti recenti, nonostante la prevalenza di placche instabili e trombi. Quest'ultimo aspetto suggerisce che l'ischemia transitoria è il meccanismo iniziale della malattia. L'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), regionale o globale, spesso coesiste con un infarto miocardico precedente.

FATTORI PREDITTIVI E PREVENZIONE DELL'ARRESTO CARDIACO E DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

La MCI rende conto di circa il 50% della mortalità totale per cause cardiovascolari. Come illustrato nella figura 267-1*B*, i sottogruppi con rischio molto alto costituiscono popolazioni ben definite ("percentuale per anno") nelle quali è probabile il verificarsi di un arresto cardiaco o di una MCI; tuttavia l'impatto di questi sottogruppi sull'incidenza complessiva nella popolazione adulta, indicato dal numero assoluto di eventi preventivabili ("eventi per anno") è relativamente modesto. Ciò che è necessario per avere un maggiore impatto sulla popolazione è attuare una prevenzione efficace delle malattie sottostanti, unitamente alla disponibilità di nuovi indicatori epidemiologici che permettano una migliore definizione dei gruppi specifici di rischio all'interno di più ampie fasce della popolazione generale.

Le strategie per prevedere e prevenire la MCI vengono classificate come primarie e secondarie, in aggiunta alle procedure volte a impedire il verificarsi di arresti cardiaci. La *prevenzione primaria*, come definita in vari studi sui defibrillatori impiantabili, si riferisce al tentativo di identificare i singoli pazienti con rischio specifico di MCI e di istituire strategie preventive. Il termine *prevenzione secondaria* indica l'insieme delle misure assunte per prevenire l'arresto cardiaco ricorrente o la morte in individui che sono andati incontro a un precedente arresto cardiaco. Le strategie di prevenzione primaria correntemente utilizzate dipendono dall'entità del rischio nei vari sottogruppi della popolazione. Poiché l'incidenza annua di MCI nella popolazione adulta generale (non selezionata) si limita all'1-2 per 1000 per anno (Fig. 267-1) e più del 30% di tutte queste morti dovute a malattia coronarica acuta si verifica come prima manifestazione clinica di malattia (Fig. 267-2*A*), le uniche strategie applicabili nella pratica sono rappresentate dall'elaborazione di un profilo di rischio per lo sviluppo di coronaropatia e dal controllo dei fattori di rischio (Fig. 267-2*B*). I fattori di rischio a lungo termine con il maggiore potere predittivo comprendono età, fumo di sigaretta, colesterolo sierico elevato, diabete mellito, ipertensione arteriosa, ipertrofia ventricolare sinistra, turbe elettrocardiografiche aspecifiche. Recentemente sono stati aggiunti alle classificazioni di rischio anche i livelli di alcuni *marker* aspecifici di infiammazione, come la proteina C reattiva, che possono indicare la destabilizzazione della placca ateromasica. La presenza di più fattori di rischio è associata a un aumento progressivo dell'incidenza dell'evento, ma non in maniera sufficiente o talmente specifica da giustificare terapie mirate al trattamento delle aritmie potenzialmente fatali (Fig. 267-1*A*). Comunque, studi recenti suggeriscono che non è infondata la speranza che in un futuro prossimo possano essere disponibili marcatori genetici di rischio specifico. Questi studi indicano che un'anamnesi familiare positiva per MCI associata a sindromi coronariche acute è predittiva di aumentata probabilità di arresto cardiaco come prima manifestazione clinica di una malattia coronarica nei familiari di primo grado.

Dopo l'identificazione di una malattia coronarica, sono disponibili strategie addizionali per la valutazione del rischio (Fig. 267-2*B*), ma la maggioranza degli episodi di MCI si verifica all'interno di ampi gruppi non selezionati piuttosto che nei gruppi specifici ad alto rischio che si evidenziano all'interno della popolazione con malattia nota (vedi il raffronto tra eventi per anno e dati percentuali per anno nella figura 267-1*B*). Nella maggior parte delle condizioni di rischio più elevato, particolarmente quelle rappresentate da un recente evento cardiovascolare maggiore (per es., infarto



A

Obiettivo	*Esempi*	*Scopo*	*Sensibilità*
• Fattori di rischio per CA	• Indice di rischio Framingham	• Prevedere l'evoluzione della malattia	• Molto bassa
• Monitoraggio anatomico	• Tomografia a fascio di elettroni	• Identificare una coronaropatia	• Molto bassa
• Marker clinici	• Valutazione della FE; angiografia	• Definire l'estensione della malattia	• Variabile; estensione della malattia; bassa specificità
	• SEF	•Identificare marker di aritmia	• Bassa-intermedia per il monitoraggio
	• SEF associato a valutazione della FE	• Definire i gruppi ad alto rischio	• Alta per gruppi specifici
• Marker predittivi di rischio transitorio	• Onde T alternanti; Dispersione QT	• Marker elettrocardiografici di rischio	• Validità predittiva primaria sconosciuta
	• Controlli fisiopatologici (per es., VFC)	• Quantificare la regolazione del sistema nervoso autonomo	• Incerta: utili alcune misurazioni (?)
	• Marker di infiammazione	• Prevedere la presenza di placche instabili	• Sconosciuta: potenzialmente alta
• Marker predittivi di rischio individuale	• Profilo genetico/familiare	• Prevedere il rischio specifico di MCI prima della manifestazione patologica	• Alto potenziale per la prognosi futura

B

FIGURA 267-2 Sottogruppi di popolazione, marker predittivi di rischio e distribuzione delle morti cardiache improvvise in riferimento ai dati clinici. *A.* Il sottogruppo di popolazione con marker di aritmia ad alto rischio in associazione con bassi valori della frazione di eiezione (FE) è ad alto rischio di morte cardiaca improvvisa (MCI) ma rappresenta una percentuale inferiore al 10% del totale delle MCI attribuibili a malattia coronarica cronica. Per contro, in quasi due terzi delle vittime di MCI l'evento è la prima e unica manifestazione di una malattia silente o è presente un'anamnesi patologica positiva, ma questi soggetti vengono considerati a basso rischio a causa dell'assenza di marker di rischio elevato. ***B.*** È difficile tracciare un profilo del rischio per la prevenzione della MCI. Il numero maggiore di eventi si verifica nella popolazione generale, che potrebbe presentare fattori di rischio per malattia coronarica cronica o manifestazioni della malattia non predittive di alto rischio. Ciò si traduce in una bassa sensibilità nel prevedere e prevenire la MCI. Nuovi approcci, tra cui il profilo epidemiologico dei fattori di rischio transitori e le metodiche per prevedere il rischio individuale nel singolo paziente, inducono a sperare in una maggiore sensibilità nel prossimo futuro. AP, angina pectoris; CA, cardiopatia arteriosclerotica; SEF, studio elettrofisiologico; VFC, variabilità della frequenza cardiaca. (*Da:* Myerburg; riproduzione autorizzata dall'editore.)

miocardico recente, insufficienza cardiaca iniziale, sopravvivenza dopo arresto cardiaco in ambito extraospedaliero), il rischio più alto di morte è nei primi 6-18 mesi, attestandosi poi su una curva piatta corrispondente alla malattia di base. Comunque, molte delle morti precoci non sono improvvise, in quanto i potenziali benefici delle strategie terapeutiche indirizzate alla MCI si diluiscono nel tempo. Tuttavia, anche se la terapia postinfartuale con betabloccanti ha un effetto favorevole sulla prevenzione sia della MCI precoce sia del rischio di morte non improvvisa, dopo infarto del miocardio non è stato osservato alcun beneficio sulla mortalità globale derivante da una terapia precoce della MCI.

È possibile identificare sottogruppi ad alto rischio assoluto di MCI, dopo infarto miocardico, nelle fasi acuta, di convalescenza e cronica (vedi Cap. 239). Nel corso della fase acuta il rischio potenziale di arresto cardiaco all'esordio e nel corso delle prime 48 ore può raggiungere il 15%; ne consegue che è importante per il paziente una precoce e adeguata risposta terapeutica alla comparsa della sintomatologia. I sopravvissuti alla fase acuta dell'insufficienza ventricolare, comunque, non devono essere considerati a rischio continuo di arresto cardiaco ricorrente riferibile all'evento primario. Durante la fase di convalescenza dopo infarto miocardico (da 3 giorni a 6 settimane), un episodio di tachicardia ventricolare protratta o fibrillazione ventricolare associata a un grosso infarto predice una storia naturale di rischio di mortalità fino al 50% a 12 mesi. Almeno il 50% di morti è improvvisa. Tecniche interventistiche aggressive possono ridurre questo rischio.

Dopo il passaggio alla fase cronica dell'IM, il rischio a lungo termine di mortalità globale e MCI è predetto da un certo numero di fattori (Fig. 267-2*B*). L'aspetto più importante per la MCI e la morte non improvvisa è l'entità del danno miocardico derivante dall'infarto miocardico acuto. Questo è misurato dall'entità di riduzione della frazione di eiezione (FE) e della capacità funzionale e/o dall'insorgenza di scompenso cardiaco. Vari studi hanno dimostrato che le aritmie ventricolari identificate dal monitoraggio ambulatoriale contribuiscono significativamente a questo rischio, specialmente in pazienti con una FE inferiore al 40%. Inoltre, l'induzione di tachicardia ventricolare o di fibrillazione ventricolare durante i test elettrofisiologici in pazienti che hanno aritmie ventricolari (contrazioni ventricolari premature, o CVP, e tachicardia ventricolare non protratta) e una FE superiore al 35% o 40% è una forte previsione di rischio di MCI. I pazienti di questo sottogruppo sono ora considerati potenziali candidati all'impianto di defibrillatori cardiaci (ICD; vedi oltre). Il rischio diminuisce molto con FE superiore al 40% dopo infarto miocardico e assenza di una aritmia intrinseca e viceversa è alto con FE inferiore al 30% anche in assenza dei parametri di aritmia intrinseca.

Le miocardiopatie (dilatative e ipertrofiche, Cap. 231) sono la seconda categoria più comune di malattie associate al rischio di MCI, seguite dalla malattia coronarica (Tab. 267-2). Sono stati identificati alcuni fattori di rischio, largamente correlati all'estensione della malattia, come l'aritmia ventricolare documentata e le aritmie sintomatiche (per es., sincope inspiegabile). Le cause meno comuni di MCI includono le malattie valvolari cardiache (in primo luogo quella aortica) e i disturbi infiammatori e infiltrativi del miocardio. Queste ultime patologie includono la miocardite virale, la sarcoidosi, e l'amiloidosi.

Fra gli adolescenti e i giovani adulti, rari disordini ereditari, come la miocardiopatia ipertrofica, la sindrome del QT lungo, la displasia ventricolare destra e la sindrome di Brugada, hanno ricevuto una particolare attenzione come importanti cause di MCI, grazie ai progressi della genetica e della capacità di identificare alcune di essi prima di un evento fatale. Il sottogruppo di atleti giovani e competitivi è stato oggetto di una particolare attenzione. L'incidenza di MCI tra gli atleti sembra essere più alta che nella popolazione generale degli adolescenti e giovani adulti, forse fino a 1 caso ogni 75 000. La miocardiopatia ipertrofica (Cap. 231) è la causa più comune negli Stati Uniti, diversamente dall'Italia, dove un programma di selezione più completo esclude le potenziali vittime dalla popolazione di atleti.

Le *strategie di prevenzione* secondaria dovrebbero essere applicate a un arresto cardiaco non associato a un infarto miocardico acuto o a un rischio transitorio di MCI (per es., esposizione a farmaci, squilibri elettrolitici correggibili). Coronaropatie multivasali o miocardiopatie dilatative con FE ventricolare sinistra inferiore a 40% o la presenza di aritmie che minacciano la vita, come la sindrome del QT lungo o la displasia ventricolare destra, prevedono, in assenza di interventi specifici, un rischio fino al 30% di insorgenza di MCI o arresto cardiaco a 1-2 anni (vedi oltre).

CARATTERISTICHE CLINICHE DELL'ARRESTO CARDIACO

SINTOMI PRODROMICI, INSORGENZA, ARRESTO, DECESSO

La morte improvvisa è talora preceduta da una serie di sintomi che perdurano giorni, settimane o anche mesi: angina ingravescente, dispnea, palpitazioni, affaticabilità, altri sintomi non specifici. Si tratta però di una *sintomatologia prodromica* che in linea di massima risulta predittiva di tutti gli eventi cardiaci di una certa gravità: non è quindi specifica della sola MCI.

L'*insorgenza* della *transizione clinica* che porta all'arresto cardiaco consiste in una modificazione acuta del quadro cardiovascolare che precede l'arresto stesso di un'ora al massimo. Quando l'insorgenza è istantanea o acuta, la probabilità che l'arresto abbia un'origine cardiaca è superiore al 95%. Tracciati elettrocardiografici continui, ottenuti casualmente prima dell'insorgere di un arresto cardiaco, mostrano la presenza di alterazioni dell'attività elettrica del cuore nei minuti o nelle ore che precedono l'evento: la frequenza cardiaca tende ad aumentare e insorgono forme avanzate di extrasistolia ventricolare (contrazioni ventricolari premature). La maggior parte degli arresti cardiaci secondari a fibrillazione ventricolare ha inizio con un episodio di tachicardia ventricolare sostenuta o non sostenuta che evolve successivamente verso la fibrillazione ventricolare.

Il successo delle manovre di rianimazione in un soggetto colpito da arresto cardiaco è legato al tempo intercorso tra l'esordio sintomatologico e l'istituzione di una terapia di rianimazione, alla sede nella quale l'arresto cardiaco si verifica, al meccanismo responsabile (fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare, dissociazione elettromeccanica, asistolia) e alle condizioni cliniche del paziente prima dell'arresto. La possibilità di ripristinare una circolazione efficace e la probabilità di sopravvivenza dopo defibrillazione diminuiscono in maniera lineare dal primo al decimo minuto dopo l'evento. Nei primi cinque minuti la percentuale di sopravvivenza non è superiore al 25-30% in ambiente extraospedaliero. Se l'arresto cardiaco si verifica in sedi nelle quali è possibile istituire tempestivamente manovre di rianimazione cardiopolmonare e procedere alla defibrillazione, aumentano le probabilità di una prognosi favorevole. Tuttavia, anche nelle unità di terapia intensiva e in altri ambiti intraospedalieri la prognosi è pesantemente influenzata dalle condizioni cliniche del paziente prima dell'arresto cardiaco. La prognosi a breve termine è favorevole nei pazienti colpiti da arresto cardiaco in reparti di terapia intensiva durante un evento cardiaco acuto o un'alterazione metabolica transitoria, mentre nei soggetti con patologie cardiache croniche in fase avanzata e in quelli con malattie non cardiache avanzate (per es., insufficienza renale, polmonite, sepsi, diabete, neoplasie) la sopravvivenza è bassa e non sussistono differenze di rilievo, in termini di prognosi, dipendenti dal contesto in cui si verifica l'arresto cardiaco.

Il successo delle manovre iniziali di rianimazione e la sopravvivenza del paziente colpito da arresto cardiaco in sede extraospedaliera dipendono in gran parte dal meccanismo responsabile dell'evento. Quando il meccanismo è la tachicardia ventricolare, il risultato è migliore; al secondo posto viene la fibrillazione ventricolare; l'asistolia e la dissociazione elettromeccanica o attività elettrica senza polso (*pulseless electrical activity*, PEA) generano risultati statisticamente scadenti. Anche l'età avanzata influenza negativamente la possibilità di una rianimazione cardiopolmonare efficace.

La *progressione verso la morte biologica* è una variabile dipendente dal meccanismo alla base dell'arresto cardiaco e dall'intervallo fra quest'ultimo e i primi soccorsi prestati al paziente. Se in un soggetto colpito da asistolia o fibrillazione ventricolare non si dà inizio a manovre di rianimazione nell'arco di 4-6 minuti, la prognosi è decisamente sfavorevole anche in caso di successo della defibrillazione, a causa del danno cerebrale sovrapposto. Pochi pazienti sopravvivono se non si interviene negli 8 minuti successivi all'evento. La prognosi migliora notevolmente qualora vengano in soccorso del paziente gli astanti, anche se non medici (misure di soccorso immediato; vedi oltre), prima del ricorso a interventi specialistici, e ancor più se si procede rapidamente alla defibrillazione. Rispetto al secondo, l'impiego di un defibrillatore automatico esterno (AED) in comunità (per es., in dotazione alle auto della polizia, in grossi edifici, aeroporti e stadi) inizia a dare risultati incoraggianti. Pertanto è opportuno incoraggiarne l'uso.

Il decesso durante il ricovero in seguito a rianimazione ben riuscita dopo arresto cardiaco è legato in genere alla gravità della compromissione del sistema nervoso centrale. Nel 60% dei casi esso consegue a encefalopatia anossica e a infezioni secondarie a una prolungata dipendenza dal respiratore. Per un altro 30% dei casi il decesso fa seguito alla presenza di condizioni di ridotta gittata cardiaca refrattarie alla terapia. Le aritmie recidivanti sono la causa meno comune di morte, essendo responsabili solo del 10% dei decessi che si verificano durante il ricovero.

Nel caso di pazienti con arresto cardiaco in corso di infarto miocardico acuto (Cap. 239), è importante distinguere tra arresto cardiaco primitivo e secondario. Per arresto cardiaco *primitivo* si intende un arresto cardiaco che si verifica in assenza di instabilità del quadro emodinamico, mentre un

arresto cardiaco *secondario* interessa pazienti nei quali alterazioni su base emodinamica dominano il quadro clinico preesistente. La prognosi dopo rianimazione tempestiva in un soggetto colpito da arresto cardiaco primitivo durante infarto miocardico acuto risulta favorevole nella quasi totalità dei casi, mentre fino al 70% dei pazienti colpiti da arresto cardiaco secondario decede immediatamente o durante il ricovero.

ARRESTO CARDIACO

Il trattamento di un paziente che ha avuto un improvviso collasso prevede cinque fasi: 1) valutazione iniziale e provvedimenti di rianimazione di base, 2) utilizzo del defibrillatore (se disponibile) anche in sede non ospedaliera, 3) provvedimenti di rianimazione avanzata, 4) cure post-rianimazione e 5) gestione a lungo termine. Il trattamento iniziale, inclusi la rianimazione di base e l'utilizzo di un defibrillatore, possono essere eseguiti da medici, infermieri, personale paramedico e persone addestrate.

INTERVENTO INIZIALE E PROVVEDIMENTI DI RIANIMAZIONE DI BASE Inizialmente è l'esame obiettivo che deve confermare se un collasso improvviso è effettivamente stato causato da un arresto cardiaco. La valutazione dello stato di coscienza, dei movimenti respiratori, del colorito cutaneo e la presenza o assenza dei polsi carotideo o femorale indicano subito se si è verificato un arresto cardiaco potenzialmente letale. Per il personale di primo soccorso il monitoraggio del polso non è più consigliato. Non appena si sospetta un arresto cardiaco, o esso risulti confermato, oppure sia considerato come evento imminente, la priorità assoluta è quella di contattare la centrale operativa dell'unità di emergenza sanitaria (al numero 911 negli Stati Uniti, 118 in Italia). Con l'introduzione di defibrillatori facilmente utilizzabili dagli operatori dei servizi di emergenza, la risposta di primo soccorso si è ulteriormente specializzata (vedi oltre).

Dopo arresto cardiaco si osservano talora movimenti respiratori preagonici per un breve periodo, ma è fondamentale accertare la presenza di eventuali sibili respiratori associati a polso persistente, che segnalano l'aspirazione di cibo o corpi estranei; in questo caso la manovra di Heimlich (vedi oltre), prontamente eseguita, permette di rimuovere l'ostruzione. Un colpo ben assestato portato col pugno chiuso fra il terzo medio e il terzo inferiore dello sterno (colpo precordiale) consente talora la conversione di una tachicardia o della fibrillazione ventricolare, ma esiste il rischio di convertire una tachicardia ventricolare in fibrillazione ventricolare. Per tale motivo si raccomanda di ricorrere al colpo precordiale come tecnica specialistica di soccorso quando siano disponibili il monitoraggio e la defibrillazione. Questa applicazione conservativa di tale tecnica rimane controversa.

Il terzo obiettivo di questa fase di valutazione iniziale è quello di garantire la pervietà delle vie aeree: si rovescia all'indietro la testa del soggetto tenendogli il mento sollevato, in modo da poter esplorare la cavità orofaringea. È necessario rimuovere dentiere o corpi estranei, eseguendo la manovra di Heimlich se vi è ragione di sospettare la presenza di un corpo estraneo nell'orofaringe. Qualora si sospetti un arresto respiratorio seguito da arresto cardiaco, è bene assestare un secondo colpo precordiale, una volta garantita la pervietà delle vie aeree.

Le misure di soccorso immediato, più comunemente note come "rianimazione cardiopolmonare", sono finalizzate al mantenimento della perfusione degli organi vitali in attesa di interventi risolutori. Elementi cardine della rianimazione cardiopolmonare sono la ventilazione polmonare e la compressione toracica. Si può ricorrere alla respirazione bocca a bocca qualora non si disponga di attrezzature adeguate (per es., tubi endotracheali, otturatori esofagei, pallone di Ambu). Tecniche di ventilazione convenzionale durante la rianimazione cardiopolmonare effettuata da un singolo individuo prevedono che i polmoni vengano insufflati due volte in successione ogni 30 compressioni del torace.

Il ricorso alla manovra di compressione toracica è motivato dall'ipotesi che la compressione cardiaca consenta il mantenimento della funzione di pompa mediante svuotamento e riempimento sequenziali delle camere cardiache, mentre le valvole (normofunzionanti) garantiscono il mantenimento del flusso nella giusta direzione. Poggiando la palma di una mano sulla regione inferosternale e l'altra mano sul dorso della prima si abbassa lo sterno a una frequenza di circa 100 volte/minuto, avendo cura di non piegare le braccia. Applicando una forza sufficiente, lo sterno dovrà essere abbassato di 4-5 cm e tornare rapidamente alla posizione di partenza.

DEFIBRILLAZIONE AUTOMATICA ESTERNA È stato incrementato l'uso dei defibrillatori automatici esterni (DAE) da parte di operatori non convenzionali, come vigili del fuoco non paramedici, polizia, autisti di ambulanze, guardie giurate addestrate e persone poco o per nulla addestrate. Questo progresso ha portato a un altro livello di risposta terapeutica nel paradigma dell'arresto cardiaco. Un certo numero di studi ha dimostrato che una strategia che prevede l'uso dei DAE da parte di personale non addetto e non convenzionale può migliorare la percentuale di sopravvivenza dopo arresto cardiaco. Questa strategia è basata sulla riduzione del tempo di applicazione della prima defibrillazione, mentre si attende che vengano intrapresi provvedimenti di rianimazione avanzata.

PROVVEDIMENTI DI RIANIMAZIONE AVANZATA Gli obiettivi in questa fase sono fondamentalmente i seguenti: mantenimento di una ventilazione adeguata, controllo di eventuali aritmie, stabilizzazione del quadro emodinamico (pressione arteriosa e gittata cardiaca), ripristino della perfusione dei vari organi. Le procedure necessarie sono: 1) defibrillazione/cardioversione e/o elettrostimolazione; 2) intubazione endotracheale; 3) creazione di un accesso endovenoso. Fondamentale importanza riveste il ricorso tempestivo alla defibrillazione/cardioversione sia per il ripristino della circolazione spontanea sia per proteggere il sistema nervoso centrale. Un'immediata defibrillazione deve precedere l'intubazione e la creazione di un accesso endovenoso, eseguendo le manovre di rianimazione nel tempo necessario a ricaricare il defibrillatore. Non appena formulata la diagnosi di fibrillazione ventricolare (FV) o tachicardia ventricolare (TV), va attuata una defibrillazione con shock di almeno 300 joule; shock addizionali, fino a un massimo di 360 joule, sono stati sperimentati e vanno attuati se quello iniziale non risolve con successo la tachicardia ventricolare o la fibrillazione ventricolare, ma ora si raccomanda che una rianimazione cardiopolmonare venga effettuata per 60-90 s prima della ripetizione dello shock, se il primo non ha ripristinato un ritmo efficace, o prima del primo shock se sono passati 5 minuti tra l'insorgere di arresto cardiaco e la possibilità di erogare uno shock. In caso di insuccesso della defibrillazione si può ricorrere alla somministrazione per via endovenosa di 1 mg di adrenalina e attuare di nuovo i tentativi di defibrillazione. La dose di adrenalina può essere ripetuta a intervalli di 3-5 minuti **(Fig. 267-3*A*)**. In alternativa all'adrenalina è stata consigliata la vasopressina (dose singola di 40 unità somministrata per via endovenosa).

Qualora il paziente non riprenda pienamente conoscenza dopo il ripristino del ritmo sinusale oppure dopo 2-3 tentativi vani, è necessario intubarlo e ventilarlo, eseguendo immediatamente un'emogasanalisi arteriosa. La ventilazione con ossigeno (o con aria, qualora l'ossigeno non sia immediatamente disponibile) determina spesso la rapida regressione di stati di ipossiemia e acidosi. Ai pazienti in cui l'acidosi persiste nonostante siano state eseguite con successo la defibrillazione e l'intubazione, va inizialmente somministrato 1 mEq/kg di $NaHCO_3$, seguito da 0,5 mEq/kg ogni 10-15 minuti. Tale approccio non deve comunque essere utilizzato di routine.

Un trattamento antiaritmico deve essere impostato se la defibrillazione non è efficace o residuino segni di instabilità elettrica persistente/ricorrente. La somministrazione endovenosa di amiodarone è emersa come trattamento iniziale di prima scelta (150 mg in 10 minuti, seguiti da 1 mg/min per un periodo di tempo fino a 6 ore, e riducendo successivamente il dosaggio a 0,5 mg/min) (Fig. 267-3*A*). Nella fase iniziale di una sindrome coronarica acuta, nel caso di un arresto cardiaco causato da fibrillazione ventricolare, come alternativa, può essere somministrato un bolo di 1 mg/kg di lidocaina e la dose può essere ripetuta dopo 2 minuti. Questa terapia può anche essere adottata nei pazienti in cui l'amiodarone non è stato efficace. In questo contesto, la procainamide per via endovenosa (carico infusionale di 100 mg ogni 5 minuti fino a una dose totale di 500-800 mg, seguita da un'infusione continua di 2-5 mg/min) è ora raramente usata, ma può essere impiegata per aritmie persistenti e in condizioni di stabilità emodinamica. Il calcio gluconato per via endovenosa comporta rischi eccessivi e non è più considerato necessario di routine; è indicato solo nei pazienti con fibrillazione ventricolare persistente secondaria a iperkaliemia acuta, in presenza di ipocalcemia documentata o nei pazienti con segni di sovradosaggio da calcioantagonisti.

Diverso è l'approccio nei casi di arresto cardiaco secondario a bradiaritmie o asistolia (Fig. 267-3*B*). È necessaria un'intubazione tempestiva, proseguendo le manovre di rianimazione cardiopolmonare e tentando di controllare ipossiemia e acidosi. Vanno somministrate adrenalina e/o atropina per via endovenosa oppure per via intracardiaca; attualmente sono disponibili stimolatori esterni utilizzabili al fine di ripristinare il ritmo sinusale, ma in questi pazienti la prognosi è generalmente sfavorevole anche se la stimolazione intensa risulta efficace. Anche la PEA è trattata in maniera analoga e la prognosi è egualmente sfavorevole. Fa eccezione l'arresto cardiaco secondario a bradiaritmia o asistolia dovuta a ostruzione delle vie aeree, In questi casi è indicato il ricorso alla manovra di Heimlich per rimuovere eventuali corpi estranei; se il paziente è ricoverato, lo si dovrà intubare, aspirando le secrezioni che ostruiscono le vie aeree.

TERAPIA DOPO RIANIMAZIONE L'approccio al paziente in questa fase della terapia dipende dal quadro clinico complessivo. Nei soggetti con *fibrillazione ventricolare primitiva associata a infarto miocardico acuto* (Cap. 239) le misure di soccorso immediato e specialistico permettono in genere di ottenere ottimi risultati. Se il paziente è ricoverato, non necessita in genere del respiratore (o ne ha bisogno solo per periodi limitati) e il quadro emodinamico si stabilizza rapidamente dopo cardioversione o defibrillazione. Nei soggetti con *fibrillazione ventricolare secondaria associata a infarto miocardico acuto* (ove sussistano alterazioni emodinamiche che favoriscono l'insorgenza di aritmie potenzialmente fatali) le manovre di rianimazione hanno spesso meno successo e comunque risulta elevata la frequenza di recidive. Il quadro clinico e la prognosi dipendono dalla compromissione emodinamica e dalla capacità di tenere sotto controllo il quadro emodinamico. Bradiaritmie, asistolia e PEA insorgono di solito su ba-

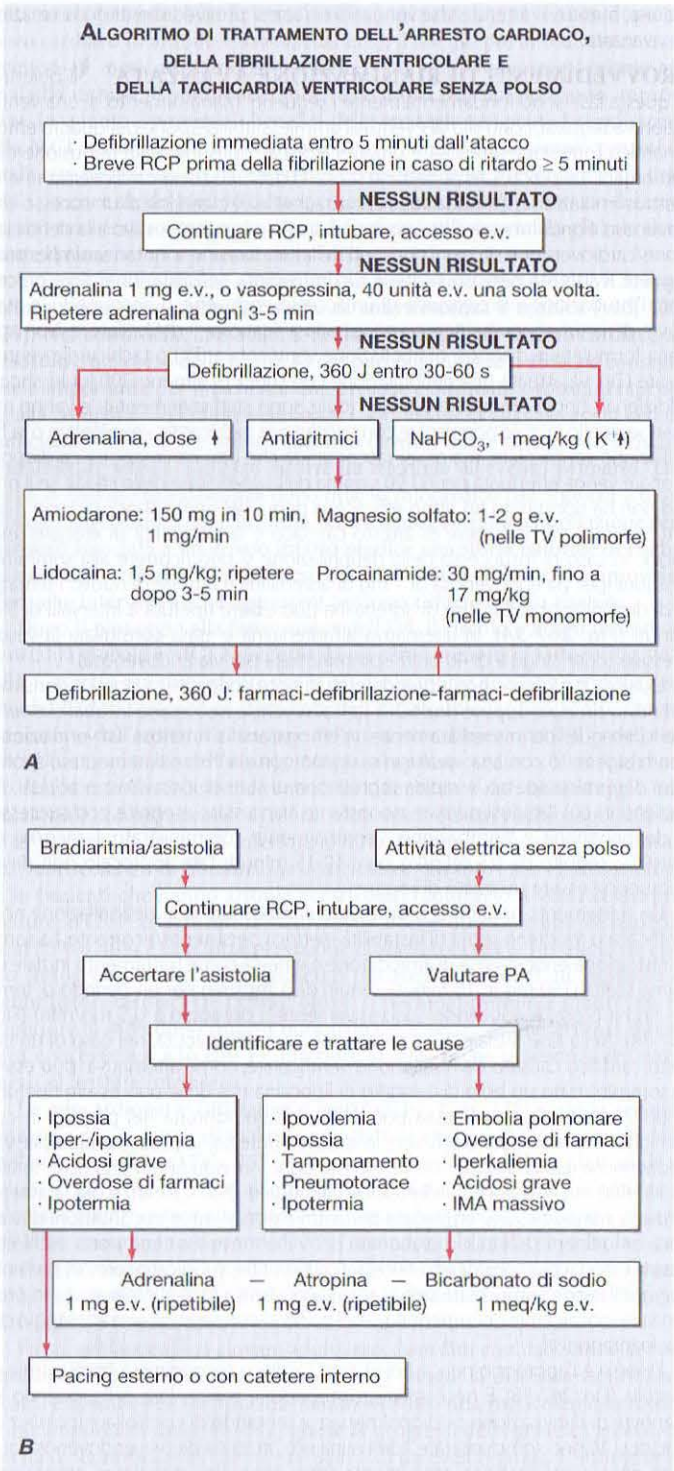


FIGURA 267-3 ***A.*** **L'algoritmo di trattamento della fibrillazione ventricolare** o della tachicardia ventricolare senza polso inizia con tentativi di defibrillazione. Se questi falliscono si inizia la somministrazione di adrenalina e farmaci antiaritmici (vedi testo per dettagli). ***B.*** **L'algoritmo di trattamento della bradiaritmia/asistolia** (*a sinistra*) o della dissociazione elettromeccanica o attività elettrica senza polso (*a destra*) comprende inizialmente il proseguimento delle manovre di rianimazione cardiopolmonare e la ricerca delle cause. La terapia successiva non è specifica ed è associata a una bassa percentuale di successo (vedi testo per dettagli). e.v., per via endovenosa; FV, fibrillazione ventricolare; IMA, infarto miocardico acuto; PA, pressione arteriosa; RCP, rianimazione cardiopolmonare; TV, tachicardia ventricolare.

se secondaria nei pazienti con compromissione del quadro emodinamico. La terapia intraospedaliera del paziente sopravvissuto a un arresto cardiaco verificatosi in ambiente extraospedaliero dipende dalle circostanze cliniche specifiche. La difficoltà maggiore è data dalla presenza di un'encefalopatia anossica, che rappresenta un forte fattore predittivo negativo di morte ospedaliera. Un'integrazione recente al trattamento di questa condizione clinica è l'ipotermia indotta al fine di ridurre la richiesta metabolica cerebrale e l'edema.

I pazienti colpiti da arresto cardiaco durante il ricovero per patologie non cardiache hanno una prognosi sfavorevole e, nei pochi casi in cui la rianimazione ha successo, il decorso dipende fondamentalmente dalla natura della patologia di base. La sopravvivenza per arresto cardiaco dopo il ricovero dei pazienti con neoplasie allo stadio terminale, insufficienza renale, patologie acute del sistema nervoso centrale e sepsi risulta nel complesso inferiore al 10%; fanno eccezione i soggetti con ostruzioni transitorie delle vie aeree, squilibri elettrolitici, aritmie dovute a terapia farmacologica e gravi alterazioni metaboliche: in casi del genere la prognosi tende a essere favorevole se la rianimazione è tempestiva ed è possibile garantire la sopravvivenza del paziente mentre si interviene sulle alterazioni transitorie responsabili dell'evento acuto.

TERAPIA A LUNGO TERMINE DEI PAZIENTI SOPRAVVISSUTI AD ARRESTO CARDIACO IN AMBIENTE EXTRAOSPEDALIERO I pazienti che sopravvivono a un arresto cardiaco senza danno irreversibile al sistema nervoso centrale e che raggiungono una stabilità emodinamica dovrebbero essere sottoposti a una serie di indagini diagnostiche e a interventi terapeutici appropriati per il trattamento a lungo termine. Questo approccio aggressivo viene effettuato perché la sopravvivenza dopo un arresto cardiaco extraospedaliero è seguita dal 25-30% di mortalità durante i primi due anni dall'evento; vi sono dati che suggeriscono che una significativa riduzione del rischio può essere ottenuta con il posizionamento di un defibrillatore cardiaco interno.

Nel caso di pazienti in cui è possibile documentare un infarto cardiaco transmurale come meccanismo specifico d'innesco dell'arresto cardiaco extraospedaliero, il trattamento si basa sulla documentata transitorietà del rischio di aritmia fatale nella fase acuta dell'infarto e sull'estensione del danno miocardico permanente. Diversi studi clinici hanno documentato una sopravvivenza migliore tra i sopravvissuti a un arresto cardiaco che hanno valori di FE superiori al 40% e sono portatori di un defibrillatore cardiaco interno.

Nei pazienti in cui si ritiene che l'arresto cardiaco sia una conseguenza di un'ischemia transitoria, particolarmente in presenza di un'alta FE, la terapia antischemica con metodi farmacologici o interventistici rappresenta il trattamento di scelta comunemente accettato. Comunque, nonostante l'assenza di solide verifiche cliniche, da alcuni viene adottato un approccio più aggressivo comprendente l'utilizzo di defibrillatori impiantabili anche in questo gruppo di pazienti, in considerazione dell'imprevedibilità degli episodi di ischemia ricorrente come causa scatenante.

I principi che delineano la terapia nei pazienti con malattia coronarica che sopravvivono ad arresto cardiaco sono applicabili generalmente anche ad altre malattie cardiache, con l'eccezione di quelle in cui esiste una minore necessità di concentrare l'attenzione sull'estensione della malattia. Generalmente coloro che sopravvivono a un arresto cardiaco in un diverso contesto patologico, come per esempio i pazienti con miocardiopatia ipertrofica o dilatativa o affetti da una serie di disturbi ereditari (per es., displasia del ventricolo destro, sindrome del QT lungo, sindrome di Brugada, fibrillazione ventricolare aritmica) devono tutti essere considerati candidati all'impianto di un defibrillatore cardiaco interno.

PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA IN INDIVIDUI AD ALTO RISCHIO SENZA EVIDENZA DI ARRESTO CARDIACO PRECEDENTE

Il gruppo dei pazienti sopravvissuti a un infarto miocardico ha rappresentato l'oggetto di studi clinici per valutare il beneficio derivante dall'utilizzo dei defibrillatori impiantabili. Si è ora stabilito che nei pazienti postinfarto miocardico con FE inferiore al 40%, aritmie ventricolari diffuse e tachiaritmie ventricolari inducibili durante valutazioni elettrofisiologiche, i defibrillatori impiantabili garantiscono una significativa riduzione del rischio relativo di MCI e di mortalità totale. I benefici di una riduzione della mortalità totale intorno al 20-30% sono stati osservati nei 2-3 anni successivi ed è emerso che l'impianto di un defibrillatore cardiaco interno è la terapia di scelta per tali pazienti. Uno studio ha indicato che quando la FE è inferiore al 30% non è necessario il test elettrofisiologico per identificare i benefici del defibrillatore cardiaco interno, e un altro studio ne ha dimostrato i benefici in pazienti con scompenso cardiaco di classe funzionale 2 o 3 e frazione di eiezione uguale o inferiore al 35%, malgrado l'eziologia (ischemica o non ischemica) delle aritmie possa essere intrinseca o indotta (Capp. 226 e 227).

L'algoritmo decisionale per la prevenzione primaria in caso di malattie diverse dalla coronaropatia e dalla miocardiopatia dilatativa è generalmente tracciato attraverso dati osservazionali e conclusioni basate sull'esame clinico. Mancano tuttora studi clinici controllati che forniscano l'evidenza di validi indicatori per l'utilizzo dei defibrillatori impiantabili in questi sottogruppi meno numerosi di pazienti. In generale, sia per le miocardiopatie sia per le rare malattie sopra riportate, la presenza documentata di tachiaritmie ventricolari, di arresto cardiaco interrotto o di un'anamnesi familiare positiva per MCI prematura e un certo numero di altri *marker* elettro-

cardiografici possono essere considerati come indicazioni all'impiego del defibrillatore impiantabile.

BIBLIOGRAFIA

GOLDBERGER Z, LAMPERT R: Implantable cardioverter-defibrillators: Expanding indications and technologies. JAMA 295:809, 2006

HUIKURI H et al: Sudden death due to cardiac arrhythmias. N Engl J Med 345:1473, 2001

INTERNATIONAL LIAISON COMMITTEE ON RESUSCITATION: 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Circulation 112(Suppl III):III-1–III-136, 2005

KOKOLIS S et al: Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Prog Cardiovasc Dis 48:426, 2006

MARENCO JP et al: Improving survival from sudden cardiac arrest: The role of the automated external defibrillator. JAMA 285:1193, 2001

MARON BJ, PELLICCIA A: The heart of trained athletes: Cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. Circulation 114:1633, 2006

MYERBURG RJ, CASTELLANOS A: Cardiac arrest and sudden cardiac death, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008

ROBERTS R: Genomics and cardiac arrhythmias. J Am Coll Cardiol 47:9, 2006

WIK L et al: Delaying defibrillation to give basic cardiopulmonary resuscitation to patients with out-of-hospital ventricular fibrillation: a randomized trial. JAMA 289:1389, 2003

SEZIONE 3 TERAPIA INTENSIVA NEUROLOGICA

268 Coma

Allan H. Ropper

In medicina generale il coma è tra i più comuni e coinvolgenti problemi. È una causa frequente di indicazione al ricovero nei reparti di terapia intensiva e si verifica in tutti gli ospedali. Poiché il coma richiede un'attenzione immediata, il medico deve usare un approccio programmato.

C'è un *continuum* di stati di veglia ridotta, di cui la forma più severa è il coma, corrispondente a una condizione simile al sonno profondo dal quale il paziente non si può svegliare. Lo *stupor* si riferisce a uno stato di maggior risvegliabilità dal quale il paziente può essere svegliato solo con stimoli vigorosi, accompagnati da una risposta motoria che porta a evitare stimoli scomodi o irritanti. *La sonnolenza*, che è comune in tutte le persone, simula un sonno leggero ed è caratterizzata da un risveglio facile e dalla persistenza di veglia per brevi periodi. Sonnolenza e stupore sono solitamente seguiti da un certo grado di confusione (Cap. 26). Un'esposizione descrittiva del livello di coscienza e il tipo di risposta evocata da stimoli diversi, esattamente come vengono osservati al letto del paziente, sono preferibili a termini ambigui come letargia, semicoma o torpore.

Varie altre condizioni neurologiche rendono il paziente apparentemente incapace di rispondere e quindi simulano il coma, e certi stati di coma devono essere considerati separatamente a causa del loro significato speciale. Tra questi ultimi, lo *stato vegetativo* corrisponde a uno stato di risveglio senza risposta. Questi pazienti emergono dal coma dopo un periodo di giorni o settimane in una condizione nella quale le palpebre si aprono, dando l'apparenza di essere svegli. Si osservano sbadigli, tosse, deglutizione, come anche leggeri movimenti persistenti del capo, ma vi sono poche, se pur ve ne sono, risposte reali all'ambiente esterno e interno, trattandosi in sostanza di un "coma da svegli". Le funzioni respiratorie e autonomiche sono conservate. Il termine *stato vegetativo* è infelice ed è soggetto a errori di interpretazione da parte di persone profane. La possibilità di un'interpretazione non corretta di un particolare comportamento di questi pazienti ha provocato problemi enormi. Vi sono sempre segni concomitanti che indicano un danno grave in ambedue gli emisferi celebrali, per esempio la postura degli arti in decerebrazione o decorticazione e la mancanza di risposta agli stimoli visivi (vedi oltre). In stati analoghi ma con *stato di minima coscienza* meno severo, il paziente può dare intermittenti e rudimentali risposte vocali o risposte motorie. L'arresto cardiaco con ipoperfusione cerebrale e danni cerebrali è la causa più comune dello stato vegetativo e dello *stato di minima coscienza* (Capp. 267 e 269). La prognosi sul recupero delle facoltà mentali quando lo stato vegetativo è durato per alcuni mesi è scarsa e dopo un anno quasi nulla: da qui la definizione di *stato vegetativo persistente*. Nella maggior parte dei casi che si riferiscono a un recupero improvviso, quando questi vengono valutati con cura si scopre che sono avvenuti sui soliti parametri di prognosi. In casi rari si è verificato un recupero che è evoluto in una condizione di demenza e, in sporadici casi di bambini, in uno stato un po' migliore.

Al di là delle condizioni sopra descritte, alcune sindromi che coinvolgono lo stato di coscienza, come lo stupor o il coma, sono suscettibili di essere male interpretate. *Il mutismo acinetico* si riferisce a uno stato di coscienza parzialmente o totalmente integra nella quale il paziente ha la capacità di formulare espressioni e pensare ma rimane virtualmente immobile e muto. La condizione deriva da un danno delle regioni dei nuclei talamici mediani o dei lobi frontali (in particolare lesioni localizzate in sede profonda o sulle superfici orbitofrontali) o da un idrocefalo. Il termine *abulia* è in sostanza una forma più lieve di mutismo acinetico, usata per descrivere una lentezza mentale e fisica e una diminuita capacità di iniziare i movimenti. In genere è anche la conseguenza di un danno alle strutture del lobo frontale (Cap. 27). La *catatonia* è una curiosa sindrome con ipomobilità e mutismo che appare come parte di una psicosi grave, di solito schizofrenia o grave depressione. I pazienti catatonici fanno pochi movimenti volontari o di risposta, anche se muovono le palpebre, deglutiscono e potrebbero non apparire afflitti. Ci sono comunque segnali che il paziente risponde, anche se ci vuole una certa ingegnosità da parte dell'esaminatore per poterli dimostrare. Per esempio, l'innalzamento delle palpebre è volontariamente impedito, il movimento delle palpebre avviene in risposta a una minaccia visiva e gli occhi si muovono contemporaneamente alla rotazione della testa, tutti segni che non sono compatibili con una lesione del cervello. Nella catatonia è caratteristico ma non invariabile che gli arti mantengano posture indotte dall'esaminatore ("flessibilità cerea" o catalessi). Alla guarigione, tali pazienti hanno qualche ricordo di questi eventi che si sono manifestati durante il loro stupor catatonico. L'apparenza è superficialmente simile al mutismo acinetico, ma manca l'evidenza clinica di danni celebrali come il riflesso di Babinski e l'ipertono degli arti. Il particolare problema della morte cerebrale è discusso oltre.

Lo stato *locked-in* descrive un altro tipo ancora di pseudocoma in cui il paziente sveglio non ha nessuna possibilità di produrre la parola o eseguire movimenti volontari, ma riesce a muovere volontariamente in senso verticale i globi oculari e innalzare le palpebre dando al paziente la possibilità di segnalare coscientemente. Le pupille sono normalmente reattive. Tali individui hanno scritto interi trattati usando il codice Morse. La causa usuale è un infarto o una emorragia pontina ventrale che interrompe tutte le vie discendenti corticospinali e corticobulari. Un risveglio simile ma con uno stato di deafferentazione si verifica come conseguenza di una paralisi totale della muscolatura in casi molto gravi di sindrome di Guillain-Barrè (Cap. 380), di neuropatia in pazienti critici (Cap.269) e di blocco farmacologico neuromuscolare.

ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL COMA

Quasi tutti i tipi di riduzione dello stato di coscienza possono essere riferiti a diffuse anormalità degli emisferi cerebrali o a una ridotta attività del sistema di veglia talamocorticale definito come *sistema reticolare attivante*. Il funzionamento corretto di questo sistema, le sue proiezioni ascendenti alla corteccia e la corteccia stessa sono necessarie per mantenere lo stato di veglia e la coerenza di pensiero. Ne consegue che le principali cause di coma sono 1) lesioni che danneggiano il sistema reticolare ascendente e le sue proiezioni; 2) distruzione di vaste porzioni di ambedue gli emisferi cerebrali; 3) soppressione delle funzioni reticolocerebrali per effetto di droghe, tossine o disordini metabolici come ipoglicemia, anossia, uremia e insufficienza epatica.

La vicinanza del sistema reticolare ascendente a strutture che controllano le funzioni pupillari e i movimenti dell'occhio permettono in molti casi la localizzazione clinica delle cause del coma. La dilatazione delle pupille con la perdita della reazione alla luce e la perdita dei movimenti verticali e

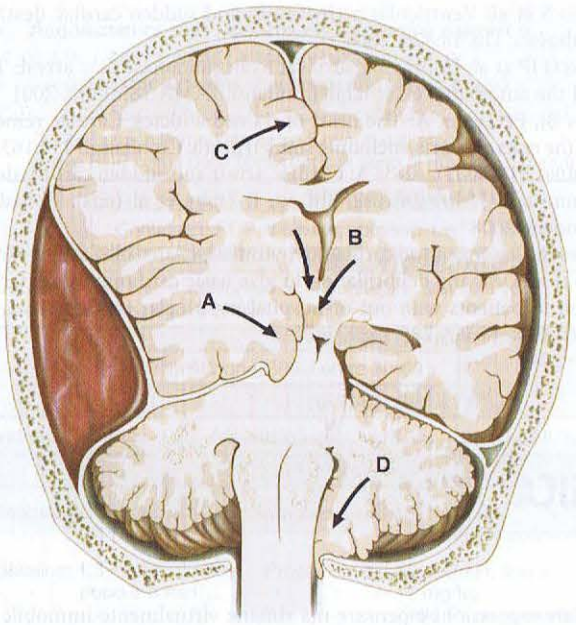


FIGURA 268-1 Tipi di erniazione cerebrale: (A) uncale, (B) centrale, (C) transfalciale, (D) foraminale.

di adduzione degli occhi suggeriscono che la sede più probabile della lesione è situata nella parte superiore del tronco encefalico. Al contrario, il mantenimento della reattività pupillare e del movimento degli occhi esclude la parte superiore del tronco encefalico e indica come responsabili vaste lesioni strutturali o una sofferenza metabolica a livello degli emisferi cerebrali.

Coma dovuto a masse cerebrali ed erniazioni La cavità del cranio è separata in scomparti tramite sepimenti della dura madre. I due emisferi cerebrali sono separati dalla falce e le fosse anteriore e posteriore dal tentorio. L'erniazione corrisponde a una dislocazione del tessuto cerebrale in una sede che normalmente non occupa. Molti dei segni associati al coma, e senza'altro il coma stesso, possono essere attribuiti a questi spostamenti del parenchima cerebrale e certi sintomi clinici sono caratteristici di specifiche erniazioni (Fig. 268-1) Essi sono in sostanza segni di "localizzazioni false" in quanto derivano dalla compressione di strutture del cervello a distanza dalla massa.

Le erniazioni più comuni derivano dal passaggio di strutture cerebrali dal compartimento sopratentoriale a quello infratentoriale attraverso la fessura tentoriale, e sono pertanto definite *ernie transtentoriali*. L'*erniazione uncale* si riferisce all'impegno della porzione anteriore della circonvoluzione temporale mediale (l'uncus) attraverso la scissura tentoriale appena davanti e vicino al mesencefalo (Fig. 268-1*A*). Il tessuto dislocato comprime il III nervo cranico nel punto in cui attraversa lo spazio subaracnoideo e provoca dilatazione della pupilla ipsilaterale (verosimilmente perché le fibre deputate alla funzione pupillare parasimpatica sono situate nella porzione periferica del nervo). Il coma che ne deriva è dovuto alla compressione laterale del mesencefalo, contro il margine tentoriale opposto, da parte del giro paraippocampale dislocato (Fig. 268-2). In alcuni casi, la dislocazione laterale del mesencefalo causa compressione del peduncolo cerebrale opposto, producendo il segno di Babinski ed emiparesi controlaterale all'emiparesi originale (segno di Kernohan-Woltman). Oltre a comprimere la parte superiore del mesencefalo, gli spostamenti tissutali, comprese le erniazioni, possono premere sui principali vasi sanguigni, in particolare sulle arterie cerebrali posteriore e anteriore nel punto in cui esse passano al di sopra delle flessioni tentoriali, provocando così infarti cerebrali. Le deformazioni possono anche intrappolare porzioni del sistema ventricolare, con conseguente idrocefalo regionale.

L'erniazione transtentoriale centrale indica un movimento simmetrico verso il basso delle strutture mediali talamiche attraverso l'apertura tentoriale, con compressione del mesencefalo superiore (Fig. 268-1*B*). Le pupille miotiche e lo stato di sopore sono i segni precursori. Le erniazioni sia temporali sia centrali sono state classicamente considerate la causa di compressione progressiva del tronco encefalico, nell'ordine in direzione caudale, prima del mesencefalo, poi del ponte e infine del bulbo. Ne risulta una sequenza di segni neurologici che corrispondono a ciascun livello strutturale alterato. Altre forme di erniazione sono l'erniazione transfalciale (dislocamento del giro cingolato sotto la falce e attraverso la linea mediana Fig. 268-1*C*) e l'erniazione foraminale (spinta verso il basso delle tonsille cerebellari nel forame magno, Fig. 268-1*D*) che causano compressione del midollo e arresto respiratorio.

Non sempre è stata trovata una relazione diretta tra le varie configurazioni delle erniazioni transtentoriali e il coma. Assopimento e torpore insorgono tipicamente con moderati spostamenti sul piano orizzontale a livello del diencefalo (talamo) ben prima che le erniazioni transtentoriali o altre siano evidenti. Gli spostamenti laterali possono essere quantificati su immagini assiali delle scansioni TC e delle immagni RM (Fig. 268-2) Nel caso in cui la massa si formi acutamente, la dislocazione orizzontale di 3-5 mm della calcificazione della ghiandola pineale è generalmente associata alla comparsa di sopore, di 6-8 mm a torpore e superiore a 9 mm a coma. L'impegno del lobo temporale medio nell'apertura tentoriale si può manifestare nel paziente con una paralisi del III nervo cranico sinistro per l'obliterazione delle cisterne che circondano il tronco encefalico superiore, come si evidenzia in una scansione RM o TC.

Coma dovuto a disordini metabolici Molte alterazioni metaboliche sistemiche causano uno stato di coma per l'interruzione dell'apporto di substrati energetici (ipossia, ischemia, ipoglicemia) o per alterata eccitabilità neuronale (intossicazione da droghe, intossicazione alcolica, anestesia, epilessia). Le medesime anomalie metaboliche che inducono il coma possono, in forma più lieve, causare una disfunzione corticale diffusa e uno stato confusionale acuto. Pertanto, nelle encefalopatie metaboliche i fenomeni di offuscamento della coscienza e il coma rappresentano un *continuum*.

I neuroni cerebrali sono totalmente dipendenti dal flusso ematico cerebrale e dal relativo apporto di ossigeno e glucosio. Il flusso ematico cerebrale è approssimativamente di 75 ml/min per 100 g nella sostanza grigia e di 30 ml/min per 100 g nella sostanza bianca (in media 55 ml/min per 100 g); il consumo di ossigeno è di 3,5 ml/min per 100 g e l'utilizzazione del glucosio è di 5 mg/min per 100 g. Le riserve cerebrali di glucosio forniscono energia per circa 2 minuti dopo l'interruzione del flusso ematico e le riserve di ossigeno sono sufficienti per 8-10 secondi dopo la cessazione del flusso. La presenza contemporanea di ipossia e ischemia esaurisce più rapidamente i depositi di glucosio. In queste circostanze il ritmo dell'elettroencefalogramma (EEG) diventa diffusamente rallentato (condizione tipica delle encefalopatie metaboliche) e, con il peggioramento dell'apporto di substrati, alla fine l'attività elettrica cerebrale registrabile cessa completamente. In quasi tutte le situazioni di encefalopatia metabolica, l'attività metabolica globale del cervello subisce una riduzione proporzionale all'entità della perdita di coscienza.

Condizioni patologiche come ipoglicemia, iponatriemia, iperosmolarità, ipercapnia, ipercalcemia e insufficienza epatica e renale si associano a un'ampia varietà di alterazioni dei neuroni e degli astrociti. A differenza dell'ipossia-ischemia, che causa distruzione dei neuroni, i disordini metabolici generalmente causano solo alterazioni neuropatologiche minori. La

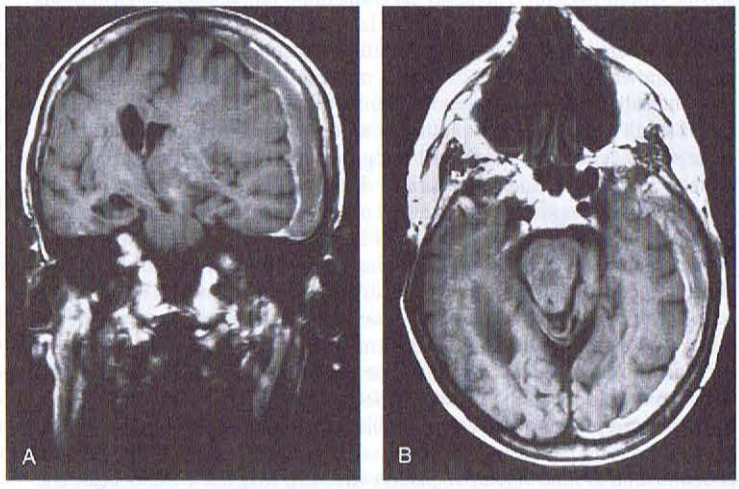


FIGURA 268-2 Immagini RM su un piano coronale (*A*) e su un piano assiale (*B*) ottenute da un paziente stuporoso con paralisi del III nervo cranico conseguente a un ampio ematoma sottodurale situato a sinistra (visibile come una rima grigio-biancastra). Le porzioni superiore del mesencefalo e inferiore del talamo sono compresse e dislocate orizzontalmente in direzione opposta alla massa. È presente un'erniazione transtentoriale delle strutture lobari temporali mediali, compreso l'uncus in senso anteriore. Il ventricolo laterale opposto all'ematoma è dilatato in seguito alla compressione del terzo ventricolo.

reversibilità degli effetti di queste condizioni sul cervello non è stata chiarita, ma esse possono in diverse circostanze compromettere l'apporto di energia, modificare i flussi ionici attraverso le membrane neuronali e provocare anomalie dei neurotrasmettitori. Per esempio, l'elevata concentrazione cerebrale di ammoniaca rilevabile durante il coma epatico interferisce con il metabolismo energetico e con la pompa Na^+, K^+-ATPasi, incrementa il numero e le dimensioni degli astrociti, altera le funzioni delle cellule nervose e provoca un aumento delle concentrazioni dei prodotti potenzialmente tossici del metabolismo dell'ammoniaca; ne possono conseguire anche anomalie dei neurotrasmettitori, compresa la possibilità di "falsi" neurotrasmettitori che agiscono a livello dei siti recettoriali. Tranne che per l'iperammoniemia, non è chiaro quale di questi meccanismi rivesta un'importanza critica. Anche il meccanismo patogenetico dell'encefalopatia in corso di insufficienza renale è sconosciuto. Diversamente dall'ammoniaca, l'urea non è, di per sé, causa di intossicazione del sistema nervoso centrale. È stata ipotizzata un'eziologia multifattoriale, comprendente un aumento della permeabilità della barriera ematoencefalica a sostanze tossiche, come gli acidi organici, e un aumento del contenuto cerebrale di calcio o della concentrazione liquorale di fosfato.

Coma e crisi epilettiche sono manifestazioni comuni a qualsiasi variazione significativa del bilancio idrico e del sodio a livello cerebrale. Queste modificazioni dell'osmolarità possono essere la conseguenza di molti disturbi medici sistemici, come la chetoacidosi diabetica, lo stato iperosmolare non chetosico e l'iponatriemia dovuta a varie cause (per es., intossicazione da acqua, eccessiva secrezione di ormone antidiuretico o di peptide natriuretico atriale). Livelli di sodio inferiori a 125 mmol/l inducono confusione e inferiori a 115 mmol/l sono associati a coma e convulsioni. Nel coma iperosmolare l'osmolarità del siero è generalmente superiore a 350 mosmol/l. L'ipercapnia diminuisce i livelli di coscienza in proporzione all'aumento della tensione di CO_2 nel sangue. *In tutte queste encefalopatie metaboliche, il grado dei cambiamenti neurologici dipende, nella maggioranza dei casi, dalla rapidità con la quale avvengono i cambiamenti nel siero.* La fisiopatologia di altre encefalopatie metaboliche, come ipercalcemia, ipotiroidismo, deficit di vitamina B_{12} e ipotermia, non è stata del tutto precisata, ma anche in questi casi devono essere presenti alterazioni della biochimica del SNC e delle funzioni di membrana.

Coma epilettico Scariche elettriche continue, generalizzate, a livello corticale (*crisi epilettiche*) si associano al coma anche quando non si accompagnano all'attività motoria epilettica che caratterizza le *convulsioni*. Il coma a risoluzione spontanea che fa seguito alle crisi epilettiche, denominato *stato post-ictale*, può essere dovuto a esaurimento delle riserve energetiche o agli effetti localmente tossici di molecole che costituiscono un prodotto collaterale delle crisi. Lo stato post-ictale produce un quadro di rallentamento continuo e generalizzato dell'attività EEG di fondo, analogo a quello di altre encefalopatie metaboliche.

Coma farmacologico Questa comune categoria di encefalopatie è in gran parte reversibile e non lascia alcun danno residuo, purché non sopravvenga ipossia. Molti farmaci e tossine sono in grado di deprimere la funzione del sistema nervoso. Alcuni agenti inducono il coma danneggiando sia i nuclei troncoencefalici, compreso il sistema reticolare ascendente, sia la corteccia cerebrale. L'associazione di segni corticali e troncoencefalici che si osserva in alcuni casi di iperdosaggio farmacologico può portare a un'errata diagnosi di patologia strutturale del tronco cerebrale. Una dose eccessiva di farmaci che hanno un azione atropinica produce segni obiettivi come pupille dilatate, tachicardia e pelle secca.

Coma causato da danno diffuso degli emisferi cerebrali Questa particolare patologia, che comprende un numero di disordini non correlati tra loro, è il risultato di un diffuso danno cerebrale strutturale e quindi simula un disordine metabolico della corteccia. L'effetto di un'ischemia-ipossia prolungata è forse la patologia conosciuta meglio, ma anche quella nella quale non è possibile distinguere gli effetti acuti dell'ipoperfusione del cervello da ulteriori effetti di danno neuronale generalizzato. Un simile danno di ambedue gli emisferi è prodotto da disordini che occludono i piccoli vasi sanguigni di tutto il cervello; gli esempi includono la malaria celebrale, la porpora trombotica trompocitopenica e l'iperviscosità. La presenza di attacchi epilettici e danni biemisferici è a volte indicativa di questo gruppo di disordini.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Coma

I disturbi acuti di natura respiratoria e cardiovascolare vanno considerati una priorità rispetto alla valutazione neurologica. In molti casi un esame medico completo, eccezion fatta per i segni vitali, la fundoscopia e la determinazione della rigidità nucale, può essere rimandato fino al momento in cui la valutazione neurologica ha stabilito la gravità e la natura del coma. L'approccio al paziente con trauma cranico è discusso nel capitolo 373.

ANAMNESI In molte situazioni la natura del coma è immediatamente evidente (per es., in caso di trauma, arresto cardiaco o assunzione nota di un farmaco). Nei casi rimanenti, le informazioni anamnestiche sull'insorgenza del coma sono spesso frammentarie, ma alcuni punti sono particolarmente utili: 1) le circostanze e la rapidità di sviluppo dei sintomi neurologici; 2) i dettagli su qualsiasi sintomo precedente (confusione, debolezza, cefalea, febbre, crisi epilettiche, vertigini, diplopia o vomito); 3) l'uso di farmaci, sostanze illecite o alcol; 4) patologia medica di tipo epatico, renale, polmonare, cardiaco o altro. Il colloquio diretto o per telefono con familiari o testimoni dell'evento costituisce una parte importante della valutazione iniziale. Il personale dell'ambulanza spesso fornisce le informazioni più utili.

ESAME OBIETTIVO GENERALE Come primo approccio devono essere rapidamente valutati temperatura, polso, frequenza e quadro respiratorio. La presenza di febbre suggerisce un'infezione sistemica, una meningite batterica o un'encefalite; solo raramente è attribuibile a una lesione cerebrale che ha danneggiato i centri termoregolatori ipotalamici ("febbre centrale"). Convulsioni energiche possono essere seguite da un lieve aumento della temperatura. Una temperatura corporea elevata, da 42 a 44° C, associata a cute secca, deve far sorgere il sospetto di un colpo di calore o di intossicazione da farmaci anticolinergici. L'ipotermia si osserva nell'intossicazione da alcol, barbiturici, sedativi o fenotiazine, nell'ipoglicemia, nell'insufficienza circolatoria periferica o nell'ipotiroidismo. L'ipotermia causa il coma solo quando la temperatura è inferiore a 31 °C. La tachipnea può indicare acidosi sistemica o polmonite. Le modalità di respirazione anormale che riflettono disordini dell'encefalo sono discusse in seguito. Una marcata ipertensione indica o encefalopatia ipertensiva o è il risultato di un aumento rapido della pressione intracranica (risposta di Cushing), più spesso in seguito a una emorragia cerebrale o a trauma cranico. L'ipotensione è caratteristica del coma dovuto a intossicazione da alcol o barbiturici, a emorragie interne, a infarto miocardico, a sepsi, a grave ipotiroidismo o a crisi addisoniana.

L'esame del fondo dell'occhio è utile per l'identificazione di emorragie subaracnoidee (emorragie subialoidee), encefalopatia ipertensiva (essudati, emorragie, anastomosi vascolari, papilledema) e ipertensione intracranica (papilledema). La presenza di petecchie cutanee generalizzate fa sorgere il sospetto di porpora trombotica trombocitopenica, meningococcemia o diatesi emorragica da cui è derivata l'emorragia intracerebrale.

ESAME NEUROLOGICO Il paziente dovrebbe prima essere osservato senza l'intervento dell'esaminatore. Muoversi nel letto, toccarsi il volto, incrociare le gambe, sbadigliare, deglutire, tossire o lamentarsi denotano uno stato di veglia vicino alla condizione normale. La mancanza di movimenti da un lato o una gamba ruotata verso l'esterno indica un'emiplegia. Scosse motorie intermittenti di un piede, di un dito o di un muscolo facciale possono rappresentare l'unico segno di una crisi epilettica. Il mioclono multifocale indica quasi sempre un disturbo metabolico, in particolare uremia, anossia o intossicazione da farmaci (litio e aloperidolo sono particolarmente inclini a causare questo segno), oppure condizioni patologiche più rare, come un'encefalopatia spongiforme (malattia da prioni; Cap. 378) o l'"encefalopatia di Hashimoto". In un paziente sonnolento e confuso, l'*asterixis* bilaterale è un segno certo di encefalopatia metabolica o di intossicazione da farmaci.

I termini rigidità o "postura" da decorticazione o da decerebrazione descrivono movimenti stereotipati delle braccia e delle gambe che compaiono spontaneamente o sono sollecitati da stimolazioni sensoriali. La flessione dei gomiti e dei polsi e la supinazione delle braccia (decorticazione) indicano una lesione bilaterale in posizione rostrale rispetto al mesencefalo, mentre l'estensione dei gomiti e dei polsi con pronazione (decerebrazione) indica un danneggiamento dei fasci motori del mesencefalo o del diencefalo caudale. L'associazione, meno frequente, di estensione delle braccia e flessione o flaccidità delle gambe si verifica in caso di lesioni del ponte. Questi concetti sono stati tratti da osservazioni su animali e non possono essere applicati con la stessa precisione alle forme di coma nell'uomo. In effetti, disturbi cerebrali acuti e diffusi di qualsiasi tipo, indipendentemente dalla loro localizzazione, causano frequentemente estensione degli arti; inoltre, quasi tutte queste posture

in estensione diventano prevalentemente in flessione con il passare del tempo. Un determinato atteggiamento posturale può anche essere unilaterale e può coesistere con movimenti finalizzati degli arti, riflettendo generalmente una lesione incompleta del sistema motorio.

SOGLIA DI RISVEGLIO Se il paziente non viene risvegliato da una voce a volume di conversazione, viene utilizzata una sequenza di stimoli di intensità crescente per determinarne la soglia di risveglio e la risposta motoria ottimale di ciascun lato del corpo. I risultati di questa prova variano di minuto in minuto e gli esami ripetuti con regolarità sono i più utili. Il solletico alle narici con un batuffolo di cotone rappresenta uno stimolo medio al risveglio: tutti i pazienti, a eccezione di quelli profondamente stuporosi e comatosi, spostano il capo nel senso opposto allo stimolo e presentano un certo grado di risveglio. L'impiego delle mani per rimuovere uno stimolo fastidioso come questo indica un grado di reattività ancora maggiore. Una postura stereotipata in risposta a stimoli nocivi indica una grave disfunzione del sistema corticospinale. Il movimento di abduzione-evitamento di un arto è generalmente finalizzato e denota un sistema corticospinale intatto. La pressione sulle nocche delle dita o sulle prominenze ossee e la stimolazione con la punta di uno spillo sono forme adeguate di stimolo nocicettivo; pizzicare la cute causa ecchimosi di aspetto sgradevole e non è generalmente un test necessario, ma può risultare utile per sollecitare movimenti di retrazione degli arti in abduzione.

RIFLESSI DEL TRONCO ENCEFALICO La valutazione della funzione del tronco encefalico è essenziale, nel coma, per la localizzazione della lesione (Fig. 268-3). I riflessi troncoencefalici che è opportuno verificare consistono nelle reazioni pupillari alla luce, nei movimenti oculari spontanei e stimolati, nelle risposte corneali e nel quadro respiratorio. Di regola, quando queste attività troncoencefaliche sono conservate, in particolare le reazioni pupillari e i movimenti oculari, il coma non deve essere necessariamente attribuito a una lesione emisferica bilaterale. Il contrario, tuttavia, non è sempre vero, dato che una massa emisferica può costituire la causa ultima del coma e, ciononostante, provocare segni di interessamento del tronco encefalico da ernia transtentoriale da essa indotta.

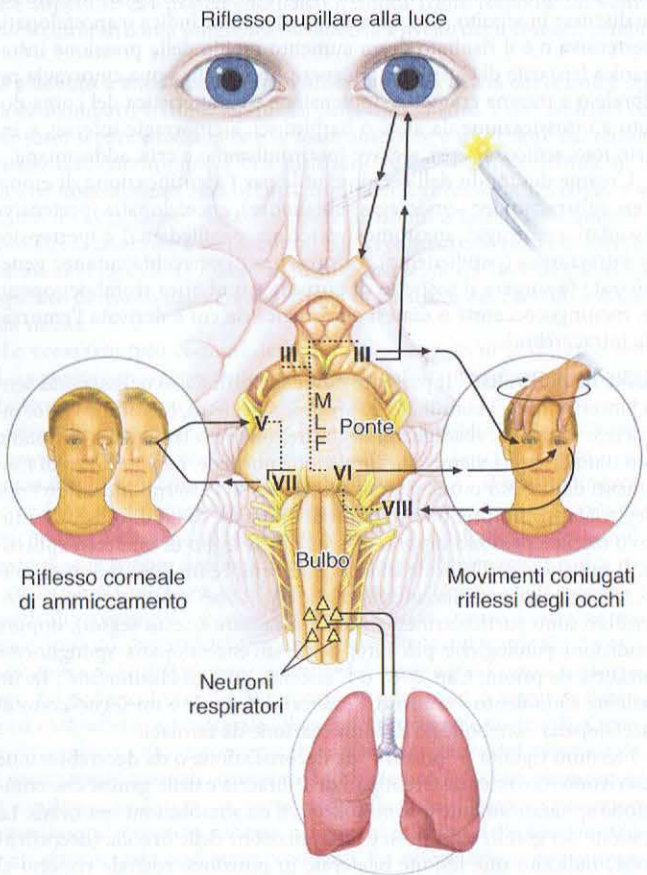


FIGURA 268-3 Esame dei riflessi troncoencefalici nel paziente in coma. Le funzioni del mesencefalo e del III nervo cranico vengono valutate mediante la reazione pupillare alla luce; la funzione del ponte tramite i movimenti oculari spontanei e riflessi e le risposte corneali; la funzione del bulbo mediante le risposte respiratorie e faringee. I movimenti oculari orizzontali coniugati di tipo riflesso dipendono dal fascicolo longitudinale mediale (MLF), che connette fra loro i nuclei del VI e del III nervo cranico controlaterali. La rotazione del capo (riflesso oculocefalico) o la stimolazione calorica dei labirinti (riflesso oculovestibolare) evocano movimenti oculari in senso opposto alla lesione (per i dettagli vedi testo).

Segni pupillari Le reazioni pupillari vengono esaminate con una luce brillante e diffusa (non con un oftalmoscopio); se la risposta è assente, il dato va confermato osservando la pupilla attraverso una lente d'ingrandimento. L'osservazione di pupille normalmente reattive e rotonde, di diametro medio (da 2,5 a 5 mm), esclude sostanzialmente una lesione del mesencefalo, primitiva o secondaria a compressione. La reazione alla luce è spesso difficile da apprezzare nelle pupille di diametro inferiore a 2 mm e un'illuminazione ambientale intensa modifica la reattività pupillare. La presenza di una pupilla non reattiva e dilatata (>6 mm), o scarsamente reattiva, indica compressione o stiramento del III nervo cranico prodotto da una massa sovrastante. Può verificarsi, ma raramente, la dilatazione della pupilla controlaterale a una massa. Una pupilla ovale e leggermente eccentrica è un segno transitorio che accompagna la compressione iniziale del mesencefalo e del III nervo cranico. Il segno pupillare più rilevante, cioè la presenza bilaterale di pupille dilatate e non reattive, indica una grave lesione mesencefalica, di solito dovuta a compressione da parte di una massa sopratentoriale. L'assunzione di farmaci con attività anticolinergica, l'impiego di gocce oculari midriatiche, applicate da un esaminatore precedente o dal paziente stesso, e i traumi oculari diretti sono fra le cause di una dilatazione pupillare che può essere erroneamente interpretata.

La presenza di miosi unilaterale nel coma è stata attribuita a disfunzione delle efferenze simpatiche che hanno origine nell'ipotalamo posteriore e discendono nel tegmento del tronco encefalico verso il midollo cervicale. È un reperto occasionale nelle emorragie cerebrali estese che interessano il talamo. Pupille reattive e bilateralmente piccole (da 1 a 2,5 mm), ma non a "capocchia di spillo", si osservano nelle encefalopatie metaboliche o nelle lesioni emisferiche bilaterali profonde, come nell'idrocefalo o nell'emorragia talamica. Pupille molto piccole (<1 mm), ma reattive, sono caratteristiche del sovradosaggio di narcotici o barbiturici, ma si osservano anche in caso di emorragia pontina estesa; queste condizioni possono essere differenziate sulla base della risposta al naloxone e della presenza di movimenti oculari riflessi (vedi oltre).

Movimenti oculari Gli occhi vengono dapprima valutati sollevando le palpebre e osservando la posizione a riposo e i movimenti spontanei dei globi. Il tono delle palpebre, valutato sollevandole e verificandone la resistenza all'apertura e la velocità di chiusura, si riduce progressivamente a mano a mano che il coma diventa più profondo. Una divergenza orizzontale degli occhi a riposo è normale in caso di sonnolenza. Quando il coma diventa più profondo, gli assi oculari diventano di nuovo paralleli.

Nel coma i movimenti spontanei degli occhi spesso assumono la forma di spostamenti erranti orizzontali coniugati. Questo reperto, da solo, esclude un interessamento del mesencefalo e del ponte e ha lo stesso significato dei movimenti oculari riflessi normali (vedi oltre). La deviazione oculare coniugata sul piano orizzontale da un lato indica un danno a livello del ponte in sede controlaterale o, in alternativa, una lesione del lobo frontale ipsilaterale. Questo fenomeno può essere riassunto nella seguente massima: *gli occhi guardano dallo stesso lato di una lesione emisferica e dal lato opposto di una lesione del tronco encefalico.* Anche la manifestazione di una crisi epilettica provoca la deviazione laterale dello sguardo. In rare occasioni gli occhi possono paradossalmente ruotare dal lato opposto rispetto a una lesione emisferica profonda ("occhi verso il lato sbagliato"). Gli occhi possono ruotare verso il basso e verso l'interno come conseguenza di lesioni talamiche e del mesencefalo superiore, tipicamente in caso di emorragie talamiche. La definizione di *ocular bobbing* ("occhi sballottati") descrive un movimento degli occhi brusco verso il basso e lento verso l'alto, associato a perdita dei movimenti oculari orizzontali, e ha valore diagnostico per una lesione pontina bilaterale, generalmente dovuta a trombosi dell'arteria basilare. Per *ocular dipping* ("occhi calanti") si intende un movimento più lento e aritmico verso il basso, seguito da un movimento più rapido verso l'alto, in pazienti con sguardo riflesso orizzontale normale; generalmente è indice di un danno anossico diffuso a livello corticale. Sono noti molti

altri movimenti oculari complessi ma non hanno la stessa rilevanza di quelli menzionati.

I riflessi oculocefalici dipendono dall'integrità dei nuclei oculomotori e delle rispettive vie nervose di interconnessione, le quali si estendono dal mesencefalo al ponte fino al midollo spinale. Questi riflessi vengono evocati dai movimenti lungo gli assi sagittale e verticale del capo, osservando quindi gli spostamenti degli occhi nella direzione opposta a quella del movimento della testa (Fig. 268-3). Tali movimenti, chiamati in maniera inappropriata "degli occhi di bambola" (dizione che si riferisce più precisamente al riflesso di elevazione delle palpebre con i movimenti di flessione del collo), vengono normalmente soppressi dal fenomeno della fissazione visiva nel corso dello stato di veglia. La capacità di elicitarli, pertanto, indica una riduzione dell'influenza corticale sul tronco encefalico. La conservazione dei riflessi oculomotori evocati è quindi indicativa dell'integrità del tronco encefalico e, di conseguenza, della localizzazione del danno a livello degli emisferi cerebrali. L'evento opposto – l'assenza di movimenti oculomotori riflessi – indica un danno del tronco encefalico, ma può essere dovuto, in rare occasioni, al sovradosaggio elevato di certi farmaci. Un normale diametro pupillare e la presenza del riflesso alla luce differenziano la maggior parte degli stati di coma da farmaci da quelli conseguenti a un danno strutturale del tronco.

La stimolazione termica, o "calorica", dell'apparato vestibolare (risposta oculovestibolare) induce uno stimolo più intenso che può essere utilizzato per il riflesso oculocefalico, ma fornisce sostanzialmente le medesime informazioni. La prova viene eseguita mediante irrigazione del canale uditivo esterno con acqua fredda, allo scopo di indurre correnti di convezione nei labirinti. Dopo un breve periodo di latenza, il risultato è una deviazione tonica di entrambi gli occhi, verso il lato dell'irrigazione e un nistagmo in direzione opposta. (Per aiutare generazioni di studenti di medicina di lingua inglese a ricordare la direzione del nistagmo compensatorio, è stato impiegato l'acronimo "COWS": "cold water opposite, warm water same", cioè "acqua fredda-direzione opposta, acqua calda-stessa direzione"). La perdita dei movimenti coniugati degli occhi indica una lesione troncoencefalica. L'assenza di nistagmo, nonostante la deviazione coniugata dei globi oculari, indica che gli emisferi cerebrali sono danneggiati o che la loro attività metabolica è depressa.

Toccando la cornea con un batuffolo di cotone si osserva normalmente una reazione che consiste in una breve chiusura bilaterale delle palpebre. La presenza dei riflessi corneali dipende dall'integrità delle vie nervose che attraversano il ponte fra il V (branca afferente) e il VII (efferente) nervo cranico; sebbene la loro presenza isolata sia raramente utile, quando valutati insieme ai riflessi oculomotori essi rappresentano un test importante per la stima della funzione pontina. I farmaci con azione deprimente sul sistema nervoso centrale diminuiscono o annullano le risposte corneali subito dopo la paralisi dei movimenti oculari riflessi, ma prima che venga persa la reazione pupillare alla luce. La risposta corneale (e faringea) può essere annullata per un certo periodo dal lato di un'emiplegia acuta.

Pattern respiratori Le modificazioni respiratorie hanno un valore inferiore rispetto ad altri segni troncoencefalici per quanto concerne la diagnosi di sede. Un respiro superficiale e lento, ma regolare, indica depressione metabolica o farmacologica. La respirazione di Cheyne-Stokes, nella sua classica forma ciclica che termina con un breve periodo di apnea, denota la presenza di un danno biemisferico o di una soppressione metabolica e comunemente accompagna un coma leggero. Il respiro rapido e profondo (di Kussmaul) indica di solito acidosi metabolica, ma può essere rilevato anche nelle lesioni pontomesencefaliche. Gli atti respiratori dispnoici agonici riflettono una lesione bilaterale della parte inferiore (bulbo) del tronco encefalico e sono ben noti come pattern respiratorio terminale di un grave danno cerebrale. Sono state descritte numerose altre variazioni cicliche del respiro che rivestono però minore importanza per la localizzazione delle lesioni.

ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI

I seguenti esami sono i più utili per la diagnosi degli stati confusionali e del coma: analisi chimico-tossicologica del sangue e delle urine, TC o RM del cranio, EEG ed esame del liquido cerebrospinale. L'analisi dei gas ematici arteriosi (emogasanalisi) è indicata nei pazienti affetti da patologia polmonare e da disturbi dell'equilibrio acido-base. Le alterazioni metaboliche di comune riscontro nella pratica clinica richiedono la determinazione dei livelli di elettroliti, glucosio e calcio, dell'osmolarità, nonché delle funzioni renale (azoto ureico plasmatico) ed epatica (NH_3). In tutti i casi di coma nei quali la diagnosi non risulti immediatamente chiara è necessaria l'analisi tossicologica. Comunque, la presenza di farmaci o tossine esogene, specialmente alcol, non esclude la possibilità che anche altri fattori, in particolare traumi cranici, contribuiscano alle condizioni cliniche. Un livello di etanolo di 43 mmol/l (200 mg/dl), in soggetti non abituati all'alcol, causa generalmente compromissione dell'attività mentale; livelli superiori a 65 mmol/l (300 mg/dl) si associano a *stupor*. Lo sviluppo di tolleranza permette all'alcolista cronico di rimanere sveglio con livelli di etanolo superiori a 87 mmol/l (400 mg/dl).

La disponibilità della TC e della RM ha aumentato le possibilità di riconoscere le cause di coma radiologicamente evidenziabili, come per esempio emorragie, tumori o idrocefalo. Il ricorso indiscriminato a questo approccio, anche se talvolta è utile, risulta incauto per il fatto che la maggior parte dei casi di coma e di confusione è di natura tossica o metabolica. Anche il concetto che una TC normale escluda la presenza di lesioni anatomiche è errata. Un infarto emisferico bilaterale, un infarto acuto del tronco encefalico, un'encefalite, una meningite, uno stiramento meccanico degli assoni a causa di un trauma cranico chiuso, una trombosi del seno sagittale ed ematomi sottodurali isodensi rispetto al tessuto cerebrale adiacente sono alcune delle lesioni che possono passare inosservate alla TC. Ciò nondimeno, se l'origine del coma rimane sconosciuta questo esame deve essere eseguito.

L'EEG è utile negli stati confusionali metabolici o farmaco-indotti ma ha raramente valore diagnostico, con l'eccezione delle forme di coma dovute a crisi epilettiche non riconosciute clinicamente, all'encefalite da herpesvirus e alla malattia di Creutzfeldt-Jakob (malattia da prioni). L'entità del rallentamento dell'attività di fondo dell'EEG è espressione della gravità di qualsiasi encefalopatia diffusa. Un rallentamento caratterizzato da predominanza di alto voltaggio (onde δ o trifasiche) nelle regioni frontali è tipico del coma metabolico, come nel caso di scompenso epatico, mentre una diffusa attività rapida (β) è in rapporto con l'effetto di farmaci sedativi (diazepine, barbiturici). Uno speciale quadro di "α-coma", definito da un'attività diffusa, variabile da 8 a 12 Hz, assomiglia superficialmente al normale ritmo α dello stato di veglia, ma non si modifica in seguito agli stimoli ambientali; è la conseguenza di un danno corticale diffuso o pontino e si associa a una prognosi sfavorevole. Fatto molto importante, la registrazione EEG può evidenziare scariche epilettiche che non si manifestano clinicamente nel paziente in coma. Una normale attività α dell'EEG, che è soppressa stimolando il paziente, mette in allerta il medico sulla sindrome "locked-in" o su una condizione di isteria o catatonia.

La puntura lombare viene eseguita meno frequentemente che in passato per diagnosticare un coma, perché l'efficacia delle tecniche di *neuroimaging* è in grado di escludere emorragie intracerebrali e subaracnoidee estese. Comunque, l'esame del liquor rimane indispensabile nella diagnosi di meningite e di encefalite. La puntura lombare non deve quindi essere rimandata nei casi di possibile meningite.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEL COMA

(Tab. 268-1) Le cause di coma possono essere raggruppate in tre ampie categorie: senza segni focali o di lateralizzazione (per es., le encefalopatie metaboliche); sindromi meningitiche, caratterizzate da febbre o rigidità cervicale e da un eccesso di cellule nel liquor (per es., la meningite batterica e l'emorragia subaracnoidea); condizioni associate con prevalenza di segni focali (per es., ictus ed emorragia cerebrale). Nella maggior parte dei casi il coma è parte di un problema medico evidente, dovuto ad assunzione di farmaci, ipossia, ictus, trauma o insufficienza epatica o renale. Le condizioni che causano l'insorgenza improvvisa di coma sono le seguenti: assunzione di farmaci, emorragia cerebrale, trauma, arresto cardiaco, epilessia o embolia dell'arteria basilare. Il coma a esordio subacuto è abitualmente correlato a un problema medico o neurologico precedente, come l'edema cerebrale secondario che circonda una lesione occupante spazio come un tumore o un infarto cerebrale.

Le malattie cerebrovascolari causano le maggiori difficoltà nella diagnosi del coma (Cap. 364). Le categorie più comuni sono le seguenti: 1) emorragia dei gangli della base e del talamo (esordio acuto ma non istantaneo, vomito, cefalea, emiplegia e segni oculari caratteristici); 2) emorragia pontina (esordio improvviso, pupille a "capocchia di spillo", perdita dei movimenti oculari riflessi e delle reazioni corneali, *ocular bobbing*, postura, iperventilazione e ipersudorazione); 3) emorragia cerebellare (cefalea occipitale, vomito, paresi dello sguardo, incapacità di assumere la stazione eretta); 4) trombosi dell'arteria basilare (prodromi neurologici o episodi d'allarme, diplopia, disartria, vomito, anomalie dei movimenti oculari e delle reazioni corneali, paresi asimmetrica degli arti); 5) emorragia subaracnoidea (coma repentino dopo cefalea e vomito). Il tipo più comune di infarto, quello

TABELLA 268-1 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEL COMA

1. Malattie che non causano segni neurologici focali o di lateralizzazione, abitualmente con funzioni troncoencefaliche integre; TC e contenuto cellulare del liquor sono normali
   a. Intossicazioni: alcol, sedativi, farmaci, oppiacei ecc.
   b. Turbe metaboliche: anossia, iponatriemia, ipernatriemia, ipercalcemia, acidosi diabetica, iperglicemia iperosmolare non chetosica, ipoglicemia, uremia, coma epatico, ipercarbia, crisi addisoniana, stati ipo- e ipertiroidei, deficit nutrizionale grave
   c. Infezioni sistemiche gravi: polmonite, setticemia, febbre tifoide, malaria, sindrome di Waterhouse-Friderichsen
   d. Shock di qualsiasi origine
   e. Stati post-epilettici, stato di male epilettico, epilessia subclinica
   f. Encefalopatia ipertensiva, eclampsia
   g. Grave ipertermia, grave ipotermia
   h. Commozione cerebrale
   i. Idrocefalo acuto
2. Malattie che causano irritazione meningea con o senza febbre e con eccesso di leucociti o eritrociti nel liquor, generalmente senza segni focali o di lateralizzazione cerebrali o troncoencefalici; TC e RM non evidenziano lesioni espansive
   a. Emorragia subaracnoidea da rottura di aneurisma, malformazione arterovenosa, trauma
   b. Meningite batterica acuta
   c. Encefalite virale
   d. Altre: embolia adiposa, emboli di colesterolo, meningite carcinomatosa e linfomatosa ecc.
3. Malattie che causano segni troncoencefalici focali o cerebrali di lateralizzazione, con o senza alterazioni liquorali; TC e RM sono patologiche
   a. Emorragia emisferica (dei gangli della base, talamica) o infarto (gran parte del territorio dell'arteria cerebrale media) con compressione troncoencefalica secondaria
   b. Infarto troncoencefalico da trombosi o embolia dell'arteria basilare
   c. Ascesso cerebrale, empiema sottodurale
   d. Emorragia epidurale e sottodurale, contusione cerebrale
   e. Tumore cerebrale con edema circostante
   f. Emorragia e infarto del cervelletto e del ponte
   g. Lesione traumatica cerebrale diffusa
   h. Coma metabolico (vedi sopra) con danno focale preesistente
   i. Altre trombosi delle vene corticali, encefalite da herpes simplex, embolia cerebrale multipla da endocardite batterica, leucoencefalite emorragica acuta, encefalomielite disseminata acuta (postinfettiva), porpora trombotica trombocitopenica, vasculite cerebrale, gliomatosi cerebrale, apoplessia ipofisaria, linfoma intravascolare ecc.

Nota: TC, tomografia computerizzata; RM, risonanza magnetica.

che interviene nei territori irrorati dall'arteria cerebrale media, non causa coma, ma di solito un edema che circonda le ampie aeree infartuate e può espandersi nel corso dei giorni successivi all'evento e agire come massa occupante spazio. La sindrome da idrocefalo acuto accompagna il decorso clinico di molte patologie intracraniche, in particolar modo l'emorragia subaracnoidea. Essa è caratterizzata da cefalea e talvolta vomito, con possibilità di rapida evoluzione al coma, postura in estensione degli arti, segno di Babinski bilaterale, pupille piccole non reagenti e compromissione dei movimenti oculocefalici in direzione verticale.

Qualora l'anamnesi e l'esame obiettivo non forniscano indicazioni circa la causa del coma, può essere necessario ottenere informazioni dalla TC o dalla RM. La maggioranza delle cause mediche di coma può essere definita senza ricorrere a studi di *neuroimaging*.

MORTE CEREBRALE

È uno stato di cessazione della funzione cerebrale, mentre la funzione somatica è mantenuta da metodi artificiali e il cuore continua a pompare. È l'unico tipo di danno cerebrale che viene riconosciuto come equivalente alla morte. Sono stati proposti diversi criteri equivalenti per la diagnosi di morte cerebrale ed è essenziale aderire a quelli stabiliti come standard dalle comunità mediche locali. I metodi ideali sono semplici, possono essere attuati al letto del paziente e non presentano alcuna possibilità di errore diagnostico. Contengono tre elementi essenziali di evidenza clinica: 1) distruzione corticale vasta che è testimoniata dal coma profondo e non risponde a qualsiasi tipo di stimolo; 2) danno troncoencefalico globale dimostrato da assenza di reazioni pupillari alla luce e dalla perdita dei riflessi corneali e oculovestibolari; 3) distruzione del bulbo, che si manifesta con apnea completa. La frequenza del polso non subisce variazioni e non risponde alla somministrazione di atropina. È spesso presente diabete insipido, ma può manifestarsi ore o giorni dopo la comparsa di altri segni clinici di morte cerebrale. Le pupille appaiono spesso dilatate, ma possono mantenersi di ampiezza media; non deve però essere presente miosi. L'assenza di riflessi tendinei profondi non è un requisito diagnostico, dal momento che il midollo spinale conserva le sue funzioni. Può essere presente oppure no il segno di Babinski.

La dimostrazione che l'apnea è causata da un danno bulbare irreversibile richiede che la P_{CO2} sia abbastanza alta da stimolare la respirazione durante il test di respirazione spontanea. Il *test dell'apnea* può essere fatto con sicurezza con l'uso della diffusione dell'ossigenazione prima di rimuovere il ventilatore. Questa viene realizzata con le preossigenazione al 100% di ossigeno e poi mantenuta durante il test dall'ossigeno somministrato tramite la cannula tracheale. La tensione di CO_2 aumenta di circa 0,3-0,4 kPa/min (2-3 mmHg/min) durante l'apnea. Alla fine di questo periodo di osservazione, solitamente alcuni minuti, la P_{CO2} arteriosa dovrebbe essere >6,6-8 kPa (50-60 mmHg) per rendere valido il test. L'apnea è confermata quando non si osserva alcuno sforzo respiratorio in presenza di una P_{CO_2} sufficientemente elevata.

Bisogna escludere che una marcata depressione del sistema nervoso sia indotta da farmaci o ipotermia ed è opportuno che per un certo periodo, di solito 6-24 ore, i segnali di morte cerebrale vengano controllati. È consigliabile prolungare l'esame clinico per almeno 24 ore nel caso in cui un arresto cardiaco sia la causa della morte cerebrale, oppure se la malattia scatenante non è nota. Come test di conferma del danno cerebrale totale può essere eseguito un EEG, che risulta isoelettrico. Anche la scintigrafia cerebrale con radionuclidi, l'angiografia cerebrale o il Doppler transcranico possono essere utilizzati per dimostrare l'assenza di flusso ematico cerebrale, ma non esiste una correlazione soddisfacente con le possibili modificazioni a livello patologico.

Sebbene nella società occidentale il concetto che il respiratore possa essere staccato da un paziente colpito da morte cerebrale sia ampiamente accettato, l'insorgenza di incomprensioni è una circostanza piuttosto frequente ed è causata da scarsa comunicazione e preparazione inadeguata dei familiari da parte del medico. Inoltre non vi è alcun divieto, in una ragionevole pratica clinica, alla rimozione del supporto ventilatorio o al trasferimento dall'unità di terapia intensiva nel caso di pazienti che non sono in condizioni di morte cerebrale, ma le cui condizioni sono senza speranza e che hanno solo una brevissima aspettativa di vita.

COMA

L'obiettivo immediato da perseguire in un paziente in stato di coma consiste nella prevenzione di ulteriori danni del sistema nervoso. Ipotensione, ipoglicemia, ipercalcemia, ipossia, ipercapnia e ipertermia devono essere corrette rapidamente. È preferibile assicurarsi un passaggio aereo orofaringeo, allo scopo di mantenere la faringe aperta nei pazienti sonnolenti che respirano normalmente. L'intubazione tracheale è indicata in caso di dispnea, ostruzione delle vie aeree superiori, ipoventilazione o emesi, oppure se il paziente rischia l'aspirazione a causa del coma. La ventilazione meccanica è necessaria se è presente ipoventilazione o se vi è una massa intracranica ed è consigliabile indurre un'ipocapnia per abbassare la PIC, come descritto più avanti. Occorre stabilire una via d'accesso endovenosa e devono essere somministrati naloxone e destrosio nel caso esista anche una remota possibilità di sovradosaggio di narcotici o di ipoglicemia; inoltre, dovrebbe essere infusa tiamina insieme a glucosio, allo scopo di evitare il rischio della malattia di Wernicke in pazienti malnutriti. Nei casi di sospetta trombosi dell'arteria basilare con ischemia del tronco encefalico vengono spesso utilizzati l'eparina o un agente trombolitico per via endovenosa, dopo avere escluso con un'indagine neuroradiologica la presenza di emorragia cerebrale. La fisostigmina, se utilizzata da medici esperti e con un attento monitoraggio, può risvegliare pazienti in coma a causa di un sovradosaggio di farmaci di tipo anticolinergico, ma molti clinici ritengono che questa terapia sia giustificata solo per le aritmie cardiache conseguenti a questi iperdosaggi. L'uso di antagonisti delle benzodiazepine offre alcune prospettive di miglioramento nel caso di iperdosaggi di sonniferi e ha un effetto positivo, sebbene transitorio, nell'encefalopatia epatica. La somministrazione endovenosa di soluzioni ipotoniche deve essere monitorata con attenzione in qualsiasi patologia cerebrale acuta grave, a causa della possibile esacerbazione dell'edema cerebrale. Le lesioni della colonna cervicale non devono essere trascurate, in particolare prima di un tentativo di intubazione o della valutazione delle risposte oculocefaliche. La presenza di febbre e meningismo indica la necessità urgente di procedere all'esame del liquor per la diagnosi di meningite. Se la puntura lombare, in un caso di sospetta meningite, viene rinviata per qualsiasi motivo, deve essere somministrato al più presto un antibiotico (per es., una cefalosporina di terza generazione), preferibilmente dopo avere allestito delle emocolture. Il trattamento dell'ipertensione endocranica è discusso nel capitolo 269.

PROGNOSI

La speranza è di evitare gli esiti emotivamente dolorosi, disperati, che accompagnano i pazienti ridotti in stato vegetativo o di grave invalidità. È già stato ricordato l'esito uniformemente negativo dello stato vegetativo persi-

stente. Bambini e giovani adulti possono presentare segni clinici iniziali minacciosi, come riflessi troncoencefalici anomali, e tuttavia recuperare bene, cosicché risulta saggio, in questo gruppo di pazienti, temporeggiare prima di formulare una prognosi. Le forme di coma di origine metabolica hanno una prognosi di gran lunga migliore rispetto a quelle traumatiche. Tutti gli schemi proposti per formulare una prognosi negli adulti vanno considerati come indicatori approssimativi e il giudizio del medico deve essere temperato da fattori come età, malattia sistemica di base e condizioni cliniche generali. Nel tentativo di raccogliere informazioni prognostiche da un ampio numero di pazienti colpiti da lesioni craniche, è stata ideata la "scala del coma di Glasgow", che empiricamente ha valore predittivo nei casi di trauma cerebrale (Tab. 373-2). Nel coma anossico o ischemico hanno dimostrato di possedere un valore predittivo alcuni segni clinici, come le risposte pupillari e motorie dopo 1 giorno, 3 giorni e 1 settimana (Fig. 269-4). Anche l'assenza delle onde corticali dei potenziali evocati somatosensitivi si è dimostrata un indicatore molto affidabile di prognosi negativa nelle forme di coma di qualsiasi origine.

BIBLIOGRAFIA

LAUREYS S et al: Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. Lancet Neurol 3:537, 2004

PARVIZI J AR: Neuroanatomical correlates of brainstem coma. Brain 126:1524, 2003

POSNER JB et al: *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma*, 4th ed. New York and London, Oxford Univ Press, 2007

ROPPER AH: *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2004

WIJDICKS EFM: Current concepts: The diagnosis of brain death. N Engl J Med 344:1215, 2001

269 Terapia intensiva neurologica, compreso il trattamento dell'encefalopatia ipossico-ischemica e dell'emorragia subaracnoidea

J. Claude Hemphill III, Wade S. Smith

Le malattie neurologiche pericolose per la sopravvivenza possono essere causate da un disturbo primitivo a carico di qualsiasi regione del nevrasse oppure possono essere la conseguenza di una patologia sistemica come l'insufficienza epatica, l'insufficienza d'organo multisistemica o l'arresto cardiaco (Tab. 269-1). Nelle condizioni critiche neurologiche l'attenzione è focalizzata alla preservazione del tessuto nervoso e alla prevenzione del danno secondario neurologico causato da ischemia, edema e aumento della pressione intracranica (PIC).

FISIOPATOLOGIA

Edema cerebrale L'edema del tessuto cerebrale si verifica in corso di numerose situazioni in cui è presente un danno cerebrale. I due principali tipi di edema sono quello vasogenico e quello citotossico. Con il termine *edema vasogenico* si intende l'ingresso di fluidi e soluti nell'encefalo attraverso una barriera ematoencefalica (BEE) non più integra. Nella vascolarizzazione cerebrale normale le giunzioni endoteliali strette (*tight junctions*) assieme agli astrociti concorrono a creare una barriera impermeabile (la BEE) che consente l'accesso all'interstizio cerebrale attraverso specifici meccanismi di trasporto (Cap. 360); essa viene compromessa in corso di ischemia, trauma, infezioni e squilibri metabolici e tipicamente l'edema vasogenico si produce rapidamente dopo l'insulto. Con il termine *edema citotossico* si intende propriamente il rigonfiamento cellulare che si verifica in una serie di situazioni fra le quali l'ischemia cerebrale e il trauma. Il rigonfiamento precoce degli astrociti è un segno di ischemia. L'edema cerebrale è di solito clinicamente significativo quando è il risultato della combinazione di una componente sia vasogenica sia cellulare. L'edema può condurre all'aumento della PIC, così come a scivolamenti di tessuto o spostamenti del cervello dovuti a processi focali (Cap. 268). Tali spostamenti tissutali possono causare un danno da trazione meccanica e compressione, oltre all'ischemia da insufficiente perfusione conseguente all'elevata PIC.

Cascata ischemica e danno cellulare Quando l'apporto di substrati, principalmente ossigeno e glucosio, è inadeguato a sostenere le funzioni cellulari, ha inizio una serie di reazioni biochimiche a catena nota come *cascata ischemica* (vedi Fig. 364-2). Il rilascio di aminoacidi eccitatori, soprattutto glutammato, porta all'ingresso di ioni calcio e sodio nelle cellule alterandone l'omeostasi. Un'aumentata concentrazione intracellulare di calcio può condurre all'attivazione di proteasi e lipasi, che a sua volta causa la perossidazione dei lipidi e danno di membrana da radicali liberi. Seguono quindi l'edema citotossico e infine la morte cellulare necrotica e l'infarto tissutale. Questa cascata di eventi che conduce alla morte cellulare irreversibile accomuna l'ictus ischemico, l'ischemia cerebrale globale e il danno cerebrale post-traumatico. Il termine *penombra* si riferisce a una parte di tessuto ischemico cerebrale che non è ancora andata incontro a infarto irreversibile, il che significa che la regione in questione è potenzialmente recuperabile se l'ischemia viene controllata. Fattori in grado di peggiorare il danno cerebrale ischemico sono l'ipotensione sistemica e l'ipossia, che riducono ulteriormente l'apporto di substrati a un tessuto già vulnerabile, e le convulsioni febbrili e l'iperglicemia, che aumentano il metabolismo cellulare sopraffacendo i meccanismi compensatori. Clinicamente questi eventi sono noti come *insulti cerebrali secondari* perché responsabili dell'esacerbazione del danno cerebrale primitivo. La prevenzio-

TABELLA 269-1 PATOLOGIE NEUROLOGICHE IN CONDIZIONI CRITICHE

Localizzazioni lungo il nevrasse	Sindrome
Sistema nervoso centrale	
Encefalo: emisferi cerebrali	Encefalopatia globale
	Settica
	Insufficienza d'organo: epatica; renale
	Farmaco-correlata
	Sedativi/ipnotici/analgesici
	H_2-bloccanti, antipertensivi
	Overdose di farmaci
	Alterazioni degli elettroliti: iponatriemia; ipoglicemia
	Ipotensione/ipoperfusione
	Ipossia
	Meningite
	Emorragia subaracnoidea
	Encefalopatia di Wernicke
	Crisi epilettiche: posticali o stato non convulsivo
	Encefalopatia ipertensiva
	Ipotiroidismo: mixedema
	Deficit focali
	Ictus ischemico
	Tumori
	Ascessi, empiema subdurale
	Ematoma subdurale/epidurale
Tronco encefalico	Effetto massa e compressione
	Ictus ischemico, emorragia intraparenchimale
	Ipossia
Midollo spinale	Effetto "massa" e compressioni
	Ernie discali
	Ematoma epidurale
	Ischemia: ipotensione/embolia
	Empiema subdurale
	Trauma, sindrome midollare centrale
Sistema nervoso periferico	
Nervi periferici	
Patologia	Polineuropatia da malattia critica
Assonale	Possibili complicanze da bloccanti neuromuscolari
	Dismetabolismi, uremia, iperglicemia
	Effetti di farmaci: chemioterapici, antiretrovirali
Demielinizzante	Sindrome di Guillain-Barré
	Polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante
Giunzione neuromuscolare	Effetti prolungati del blocco neuromuscolare
	Effetti di farmaci: aminoglicosidi
	Miastenia gravis, sindrome di Lambert-Eaton
Muscolo	Miopatia in condizioni critiche
	Miopatia settica
	Miopatia cachettica (con o senza atrofia da non uso)
	Alterazioni elettrolitiche: ipokaliemia/iperkaliemia; ipofosfatemia
	Miopatia acuta tetraplegica

ne, il riconoscimento e il trattamento di tali fattori sono pertanto obiettivi fondamentali della gestione di questi pazienti.

Un meccanismo alternativo di danno cellulare è rappresentato dall'*apoptosi*. Si tratta di un processo di morte cellulare programmata che si può verificare in corso di ictus ischemico, ischemia cerebrale globale, danno cerebrale post-traumatico e, probabilmente, emorragia intracerebrale. La morte cellulare per apoptosi è istologicamente distinguibile dalla morte per necrosi da ischemia ed è mediata da reazioni biochimiche differenti. A tutt'oggi gli interventi di prevenzione e trattamento della morte cellulare per apoptosi sono meno ben definiti di quelli della morte cellulare per ischemia. **L'eccitotossicità e i meccanismi di morte cellulare sono discussi in dettaglio nel capitolo 360.**

Perfusione cerebrale e autoregolazione Il tessuto cerebrale richiede una perfusione costante in modo da assicurare un adeguato apporto di substrati. La risposta emodinamica dell'encefalo ha la capacità di mantenere la perfusione in corso di ampie variazioni della pressione arteriosa sistemica. La pressione di perfusione cerebrale (PPC), definita dalla pressione arteriosa media (PAM) sistemica meno la PIC, è in grado di fornire il flusso necessario a mantenere la circolazione attraverso il letto capillare cerebrale. Con il termine *autoregolazione* si intende la risposta fisiologica in base alla quale il flusso ematico cerebrale (FEC) rimane relativamente costante, grazie a un'alterazione delle resistenze cerebrovascolari, anche in caso di ampie oscillazioni della pressione arteriosa (Fig. 269-1): in caso di una caduta della pressione arteriosa sistemica, la perfusione cerebrale viene assicurata dalla vasodilatazione delle arteriole dell'encefalo; analogamente si ha una vasocostrizione arteriolare in caso di elevati valori pressori sistemici, allo scopo di prevenire un'iperperfusione. Ai limiti estremi di PAM o di PPC (elevati o bassi) il flusso ematico diviene direttamente correlato alla pressione di perfusione; tali modificazioni di tipo autoregolatorio avvengono a livello del microcircolo e sono mediate da vasi non visibili alle risoluzioni normalmente utilizzate in angiografia. Il FEC è anche altamente influenzato dal pH e dalla P_{CO_2}: esso aumenta in corso di ipercapnia e acidosi e diminuisce con l'ipocapnia e l'alcalosi: tale fenomeno è alla base dell'utilizzo dell'iperventilazione allo scopo di diminuire la PIC, essendo tale effetto mediato da una diminuzione del volume ematico intracranico. L'autoregolazione cerebrale costituisce un punto critico nel normale funzionamento dell'omeostasi cerebrale; tale processo può essere alterato focalmente e imprevedibilmente in situazioni patologiche, come un trauma cranico o una grave ischemia cerebrale focale.

Liquido cerebrospinale e pressione intracranica Il contenuto della scatola cranica è costituito essenzialmente dall'encefalo, dal liquido cerebrospinale (liquor) e dal sangue. Il liquor viene prodotto nei plessi corioidei dei ventricoli laterali, esce a livello dell'encefalo attraverso i forami di Luschka e Magendie e fluisce sulla corteccia per essere assorbito nel sistema venoso a livello del seno sagittale superiore. Nei ventricoli e intorno all'encefalo e al midollo spinale sono contenuti approssimativamente 150 ml di liquor e anche il volume ematico cerebrale è approssimativamente lo stesso (circa 150 ml). La scatola cranica offre una eccellente protezione all'encefalo, ma non consente grandi incrementi di volume; quindi, ogni espansione volumetrica alla fine si manifesta con un aumento della PIC, che è parimenti aumentata in caso di ostruzione al flusso di liquor, di edema cerebrale, di tumori, di ematoma. Una PIC elevata ostacola la perfusione cerebrale e può portare a ischemia, la quale – a sua volta – induce vasodilatazione mediante i meccanismi autoregolatori, con lo scopo di ripristinare la perfusione cerebrale; in realtà la vasodilatazione aumenta a sua volta la PIC, riduce la PPC e causa ulteriore ischemia (Fig. 269-2). Questo circolo vizioso si verifica abitualmente in caso di trauma cranico, emorragia intracerebrale massiva e gravi infarti emisferici con uno spostamento tissutale significativo.

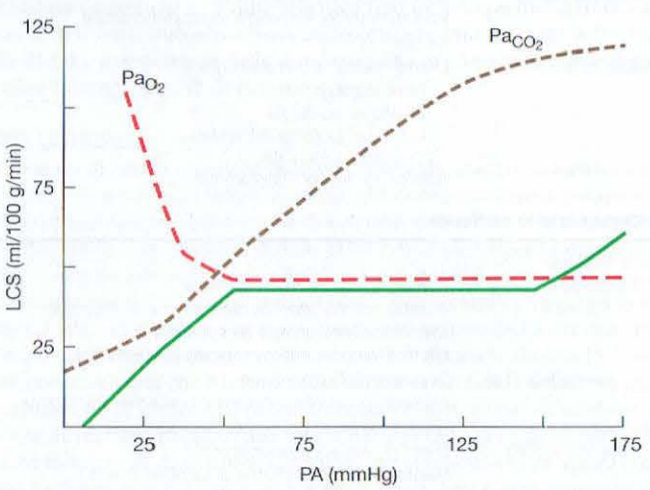


FIGURA 269-1 Autoregolazione del flusso ematico cerebrale (*linea continua*). La perfusione cerebrale resta costante nonostante ampie variazioni della pressione arteriosa sistemica. La perfusione viene aumentata in corso di ipossia o di ipercapnia. PA, pressione arteriosa; LCS, liquido cerebrospinale. (*Da: Anesthesiology* 43:447, 1975. Copyright 1975, Lippincott Company; riproduzione autorizzata.)

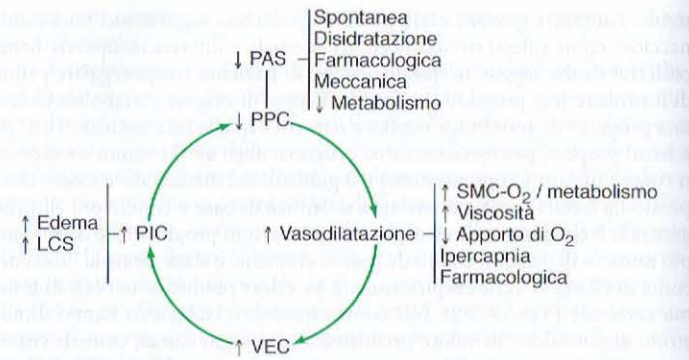


FIGURA 269-2 Ischemia e vasodilatazione. La ridotta pressione di perfusione cerebrale (PPC) porta a un aumento dell'ischemia, della vasodilatazione e della pressione intracranica (PIC) e a ulteriori riduzioni della PPC, creando un circolo vizioso che induce un peggioramento del danno neurologico. VEC, volume ematico cerebrale; SMC, soglia metabolica cerebrale; LCS, liquido cerebrospinale; PAS, pressione arteriosa sistolica. (*Da:* MJ Rosner et al., *J Neurosurg* 83:949, 1995; con modifiche, riproduzione autorizzata).

APPROCCIO AL PAZIENTE: Grave disfunzione del sistema nervoso centrale

I pazienti in condizioni critiche con una grave disfunzione del sistema nervoso centrale richiedono una valutazione e un intervento in tempi brevi allo scopo di limitare il danno cerebrale primario e secondario. Va eseguita una valutazione neurologica iniziale in concomitanza con la stabilizzazione dei parametri di base respiratori, cardiaci ed emodinamici. Significative difficoltà possono presentarsi nella valutazione neurologica nelle unità di terapia intensiva a causa dell'intubazione endotracheale o dei farmaci sedativi o paralizzanti usati per facilitare le procedure.

Nei pazienti critici è frequente un alterato livello di coscienza ed è essenziale in prima istanza stabilire se la causa della disfunzione è dovuta a una patologia diffusa, normalmente metabolica, o se è implicata una patologia focale, in genere strutturale. Alcuni esempi di patologie diffuse sono le encefalopatie metaboliche in corso di insufficienza d'organo, le "overdose" di farmaci, l'ipossia-ischemia; fra le patologie focali vi sono gli infarti ischemici o emorragici e i traumatismi cranici, in particolare quelli associati a ematomi intracranici. Poiché queste due categorie di patologie hanno fondamentalmente cause, trattamento e prognosi diversi, l'attenzione al momento dell'approccio iniziale va focalizzata rapidamente e accuratamente sulla loro distinzione. **L'approccio al paziente in coma è discusso nel capitolo 268; le eziologie sono elencate nella tabella 268-1.**

Nei pazienti con encefalopatia metabolica all'esame neurologico possono rendersi evidenti deficit focali minori; in ogni caso, il rilievo di importanti segni focali quali asimmetria pupillare, emiparesi, paralisi dello sguardo o paraplegia deve mettere in guardia l'esaminatore riguardo alla possibilità di una lesione strutturale. Tutti i pazienti con ridotto livello di coscienza associato a segni focali, così come quelli in coma a eziologia ignota, devono essere sottoposti a indagini diagnostiche neuroradiologiche. Solitamente la tomografia computerizzata (TC) costituisce l'esame iniziale più appropriato, perché può essere eseguito rapidamente nei pazienti critici e rileva adeguatamente la presenza di emorragia, idrocefalo e spostamenti della linea mediana. In alcune situazioni la risonanza magnetica (RM) può fornire informazioni più accurate, per esempio nell'infarto ischemico acuto (immagini pesate in diffusione) e nella trombosi dei seni venosi cerebrali (angio-RM). Ogni qualvolta vi sia il sospetto di un trauma, sulla base sia dell'anamnesi sia del-

l'esame obiettivo, il clinico deve tenere ben presente la possibilità di un danno alla colonna cervicale, che va immediatamente valutato con una radiografia, con una RM o con una TC.

Altre indagini diagnostiche vengono utilizzate in situazioni specifiche, solitamente quando gli accertamenti usuali risultano negativi per lesioni strutturali e l'eziologia dello stato di alterazione della coscienza resta incerta. Nella valutazione del paziente critico con una grave disfunzione cerebrale è importante l'esecuzione di un elettroencefalogramma (EEG), che nell'encefalopatia metabolica tipicamente mostra un rallentamento generalizzato. Uno dei più importanti utilizzi dell'EEG consiste nella rilevazione di crisi epilettiche inapparenti, in particolare nello stato di male non convulsivo. Le crisi epilettiche continue o frequentemente ricorrenti non trattate possono causare un danno neuronale e la diagnosi e il trattamento delle crisi sono cruciali in questo gruppo di pazienti. La puntura lombare (PL) è necessaria per l'esclusione di processi infettivi; il riscontro di una elevata pressione di apertura può rivelarsi un indizio importante nel sospetto di trombosi dei seni venosi. Nei pazienti in coma o con grave encefalopatia è preferibile eseguire uno studio neuroradiologico prima di eseguire la PL. Nel caso si sospetti una meningite batterica è possibile eseguire una PL prima della somministrazione di un antibiotico, che comunque va somministrato empiricamente prima del completamento degli accertamenti diagnostici. Nella valutazione del paziente in condizioni critiche gli esami ematochimici devono comprendere il dosaggio degli elettroliti sierici (in particolare del sodio e del calcio), della glicemia, delle funzioni epatica e renale, dell'emocromo con formula e uno studio della coagulazione. Nei pazienti con encefalopatia da causa sconosciuta vanno eseguiti esami tossicologici sul siero o sulle urine. L'EEG, la PL e altri esami di laboratorio specifici sono più utili quando il meccanismo dell'alterazione del livello di coscienza è incerto, non venendo eseguiti di routine nei casi evidenti di infarto cerebrale o di trauma cranico.

In certi pazienti selezionati è importante il monitoraggio della PIC. In generale i pazienti candidati al monitoraggio della PIC si collocano fra quelli affetti da patologie neurologiche primarie, come un infarto cerebrale o un trauma cranico, che siano a elevato rischio per un danno secondario cerebrale da elevata PIC e da ridotta PPC. Sono inclusi i pazienti con le seguenti lesioni: danno cerebrale traumatico grave (punteggio 8 alla scala del coma di Glasgow; Tab. 373-2); marcato spostamento del parenchima per insulti ischemici o emorragici sopratentoriali; idrocefalo da emorragia subaracnoidea, emorragia intraventricolare o ictus in fossa cranica posteriore. Un'ulteriore patologia nella quale il monitoraggio della PIC può aggiungere importanti informazioni è l'insufficienza epatica fulminante, nella quale la PIC elevata può essere trattata con barbiturici o, eventualmente, con il trapianto di fegato. In generale la ventricolostomia è preferibile ai dispositivi di monitoraggio della PIC collocati nel parenchima cerebrale, in quanto la prima consente il drenaggio come trattamento dell'ipertensione intracranica; in ogni caso il monitoraggio parenchimale della PIC è più appropriato per quei pazienti con edema diffuso e ventricoli piccoli (che rendono difficoltosa la ventricolostomia) o per quelli affetti da qualsiasi coagulopatia (nei quali la ventricolostomia è gravata da un rischio più elevato di complicanze emorragiche) (Fig. 269-3).

Trattamento dell'ipertensione intracranica Valori elevati di PIC si possono riscontrare in un'ampia serie di patologie, fra le quali il trauma cranico, l'emorragia cerebrale, l'emorragia subaracnoidea con idrocefalo, l'insufficienza epatica fulminante. Poiché il liquor e il volume ematico inizialmente vengono redistribuiti, nel momento in cui si riscontra un'ipertensione endocranica la *compliance* intracranica è gravemente compromessa. A questo punto, qualsiasi piccolo aumento di volume del liquor, del sangue intravascolare, l'edema o una massa possono provocare un aumento significativo della PIC e una riduzione della perfusione cerebrale. Questo è un meccanismo fondamentale di danno cerebrale ischemico secondario e costituisce un'emergenza che richiede un'attenzione immediata. Generalmente, la PIC dovrebbe essere mantenuta a valori <20 mmHg e la PPC a valori ≥60 mmHg.

Interventi per abbassare la PIC sono idealmente basati sul sottostante meccanismo responsabile del suo innalzamento (Tab. 269-2). Per esempio, nell'idrocefalo da emorragia subaracnoidea, la causa principale della PIC elevata è un deterioramento del drenaggio del liquor. Alla luce di ciò, è probabile che il drenaggio del liquor sia sufficiente e probabilmente appropriato. Nel trauma cranico e nell'infarto il fattore responsabile è l'edema citotossico, quindi l'uso di diuretici

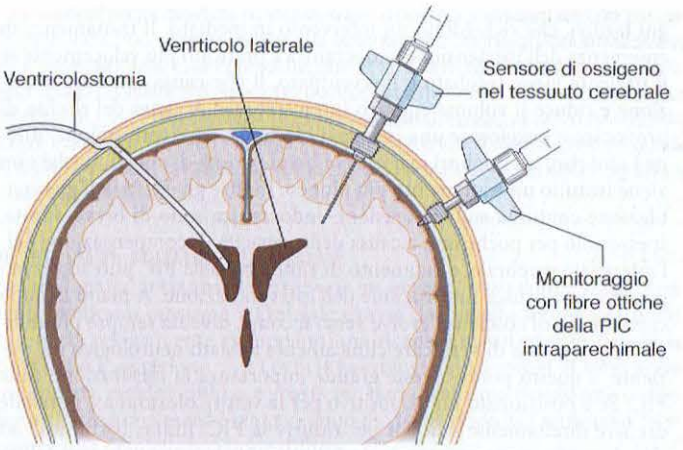


FIGURA 269-3 Pressione intracranica e monitoraggio dell'ossigeno nel tessuto cerebrale. Una ventricolostomia permette il drenaggio del fluido cerebrale per trattare la pressione intracranica (PIC) elevata. Il monitoraggio con fibre ottiche della PIC intraparenchimale e dell'ossigeno del tessuto cerebrale è solitamente sicuro usando un craniotomo a vite. Sensori di microdialisi (non mostrati) per il flusso ematico cerebrale possono essere posizionati in maniera simile al sensore di ossigeno del tessuto cerebrale.

osmotici, come il mannitolo, costituisce un primo adeguato approccio. Come precedentemente descritto, l'aumento della PIC è causa di ischemia tissutale e, se l'autoregolazione cerebrale è conservata, la vasodilatazione che ne deriva può condurre a un circolo vizioso che peggiora l'ischemia. Paradossalmente la somministrazione di agenti vasopressori allo scopo di aumentare la pressione arteriosa media può in realtà diminuire la PIC aumentando la perfusione e inducendo così la vasocostrizione autoregolatoria a mano a mano che l'ischemia si riduce, e conducendo alla fine a una diminuzione del volume ematico intracranico.

I segni precoci dell'ipertensione endocranica comprendono sonnolenza e diminuzione del livello di coscienza. Le indagini neuroradiologiche possono evidenziare l'edema e l'effetto "massa". Va evitata la somministrazione endovenosa di liquidi ipotonici, mentre si raccomanda di sollevare la testata del letto. I pazienti vanno mantenuti sotto stretta osservazione per l'aumentato rischio di inalazione e compromissione delle vie aeree che aumenta con il diminuire del livello di coscienza. Lo stato di coma e i cambiamenti unilaterali del diametro pupillare sono se-

TABELLA 269-2 APPROCCIO SEQUENZIALE AL TRATTAMENTO DELLA PRESSIONE INTRACRANICA ELEVATA (PIC)[a]

Effettuare un monitoraggio della PIC: ventricolostomia o dispositivi parenchimali
Obiettivi generali: mantenere la PIC <20 mmHg e la PPC ≥60 mmHg
In caso di PIC >20-25 mmHg per un periodo >5 minuti:

1. Drenare liquor attraverso la ventricolostomia (se eseguita)
2. Sollevare la testata del letto; posizione della testa sulla linea mediana
3. Terapia osmotica: mannitolo 25-100 g ogni 4 ore secondo le necessità (mantenere l'osmolalità sierica <320 mosm/l) o soluzione fisiologica ipertonica (bolo di 30 ml con NaCl in soluzione al 23,4%)
4. Glucocorticoidi: desametasone 4 mg ogni 6 ore per l'edema vasogenico da tumore o ascesso (evitare i glucocorticoidi nei pazienti con traumi cranici o ictus ischemici ed emorragici)
5. Sedazione (per es., morfina, propofol, midazolam); se necessario indurre la paralisi neuromuscolare (a questo punto si deve procedere all'intubazione orotracheale e alla ventilazione meccanica, se queste procedure non sono state già attuate)
6. Iperventilazione: fino a valori di Pa_{CO_2} di 30-35 mmHg
7. Terapia pressoria: fenilefrina, dopamina, noradrenalina per mantenere una PAM in grado di assicurare una PPC ≥60 mmHg (mantenere l'euvolemia per minimizzare gli effetti sistemici deleteri degli agenti pressori)
8. Considerare presidi di seconda scelta per PIC elevata refrattaria
   a. Terapia con alte dosi di barbiturico ("coma da pentobarbital")
   b. Iperventilazione aggressiva fino a ottenere una Pa_{CO_2} <30 mmHg
   c. Ipotermia
   d. Emicraniectomia

[a] Nell'applicazione dell'algoritmo per il trattamento dell'ipertensione endocranica è consigliabile ripetere la TC dell'encefalo per identificare lesioni con effetto "massa" suscettibili di intervento chirurgico evacuativo.

Nota: PPC, pressione di perfusione cerebrale; PAM, pressione arteriosa media; Pa_{CO_2}, pressione parziale arteriosa di anidride carbonica.

gni tardivi, che richiedono un intervento immediato. Il trattamento di emergenza dell'ipertensione endocranica è praticato più velocemente se il paziente viene intubato e iperventilato, il che causa una vasocostrizione e riduce il volume ematico intracerebrale. A causa del rischio di provocare o peggiorare una ischemia cerebrale, l'iperventilazione ottiene i suoi risultati migliori se usata per brevi periodi di tempo, finché non viene istituito un trattamento più idoneo. Inoltre gli effetti dell'iperventilazione continua sull'ipertensione endocranica sono di breve durata, spesso solo per poche ore, a causa della capacità di compensazione dell'interstizio cerebrale, e l'aumento di rimbalzo della PIC può accompagnarsi a una brusca interruzione dell'iperventilazione. A mano a mano che il livello di coscienza evolve verso il coma, diventa sempre più difficile la possibilità di verificare clinicamente lo stato neurologico del paziente; a questo punto riveste grande importanza la misurazione della PIC. Se è posizionato un dispositivo per la ventricolostomia è possibile drenare direttamente il liquor per ridurre la PIC. Infine, barbiturici ad alto dosaggio, emicraniotomia decompresssiva o ipotermia sono talora usati in caso di elevazioni persistenti della PIC, anche se questi ultimi provvedimenti hanno significativi effetti secondari e non è stato provato che diano risultati migliori.

Insulto cerebrale secondario I pazienti con lesioni cerebrali primitive, da trauma o ictus, sono a rischio significativo di danno cerebrale ischemico secondario intercorrente. Dal momento che lesioni secondarie sono fattori importanti nel determinare una prognosi sfavorevole, le strategie per minimizzare tali complicanze sono parte integrante della terapia intensiva in tutti i pazienti. Anche se un'elevata PIC può condurre a ischemia secondaria, la maggior parte delle lesioni secondarie è in realtà mediata da altri eventi clinici che alimentano la cascata ischemica avviata dal danno primitivo. Gli insulti cerebrali secondari non si associano di solito a un peggioramento neurologico, ma portano invece a un danno cumulativo che si esprime in termini di aumentata mortalità o peggioramento della prognosi funzionale a lungo termine. Quindi, un monitoraggio accurato dei segni vitali è importante, come lo è un precoce intervento per prevenire l'ischemia secondaria. Il controllo dell'ipotensione e dell'ipossia è fondamentale in quanto è stato osservato che eventi ipotensivi significativi (pressione sistolica <90 mmHg) della durata di soli 10 minuti hanno un impatto sfavorevole sulla prognosi delle lesioni cerebrali traumatiche. Anche nei pazienti in cui non è necessario il monitoraggio della PIC, è giustificato lo stretto controllo dell'adeguatezza della perfusione cerebrale. Anche l'ipossia (ossimetria al polso <90%), da sola o in associazione con l'ipotensione, può condurre a danno cerebrale secondario. Allo stesso modo, la febbre e l'iperglicemia peggiorano l'ischemia in modelli sperimentali e si associano a un peggioramento della prognosi clinica dopo ictus e trauma cranico. Un controllo aggressivo della febbre con farmaci antipiretici e rivestimenti refrigeranti allo scopo di raggiungere la normotermia è giustificato ma può essere difficile da ottenere. È in fase di studio l'efficacia dei più recenti dispositivi di superficie o intravascolari di controllo della temperatura per la gestione della febbre refrattaria. Per il trattamento dell'iperglicemia è raccomandato l'uso di insulina per via endovenosa, che consente un controllo migliore del livello di glucosio sierico rispetto all'insulina per via sottocutanea. Un obiettivo ragionevole è quello di mantenere il livello di glucosio inferiore a 7,8 mmol/l (<140 mg/dl), sebbene alcuni autori abbiano giustificato un controllo anche più accurato. Nuovi strumenti di monitoraggio cerebrale che consentono la valutazione continua della tensione di ossigeno del tessuto cerebrale, del flusso ematico cerebrale e del metabolismo (attraverso la microdialisi) potrebbero migliorare ulteriormente la gestione delle lesioni cerebrali secondarie.

MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE CHE RICHIEDONO UNA TERAPIA INTENSIVA NEUROLOGICA

ENCEFALOPATIA IPOSSICO-ISCHEMICA

L'encefalopatia ipossico-ischemica è causata dalla mancanza di apporto di ossigeno all'encefalo in conseguenza di ipotensione o di insufficienza respiratoria. Fra le cause più comuni vi sono l'infarto miocardico, l'arresto cardiaco, lo shock, l'asfissia, la paralisi del respiro, l'avvelenamento da monossido di carbonio o da cianuri. In alcuni casi prevale l'ipossia. L'avvelenamento da monossido di carbonio e da cianuri è denominato *ipossia istotossica* poiché causa un danno diretto alla catena respiratoria.

Manifestazioni cliniche A gradi lievi di ipossia pura, come si verifica ad alte quote, si ha un deficit della capacità di giudizio, scarsa attenzione, deficit di coordinamento motorio e, talvolta, euforia. D'altra parte, in caso di ipossia-ischemia, come accade in corso di arresto circolatorio, si ha una perdita di coscienza nell'arco di pochi secondi; se il circolo viene ripristinato entro 3-5 minuti si ha una remissione completa, ma se l'ipossia-ischemia dura più a lungo si ha di regola un danno cerebrale permanente di grado variabile. Eccetto che in casi estremi, può essere difficile valutare il grado preciso di ipossia-ischemia e alcuni pazienti vanno incontro a un recupero relativamente completo anche dopo 8-10 minuti di ischemia cerebrale globale. La distinzione tra ipossia pura e ipossia-ischemia è importante poiché una Pa_{O_2} anche bassa, pari a 20 mmHg (2,7 kPa), può essere ben tollerata se si sviluppa gradualmente e la pressione arteriosa è mantenuta, ma periodi anche di breve durata di pressione molto bassa o assente possono provocare danni permanenti.

È utile eseguire un esame clinico a intervalli regolari dopo un danno ipossico-ischemico (particolarmente dopo un arresto cardiaco) per delineare una prognosi neurologica a lungo termine. La prognosi è migliore per i pazienti che conservano intatte le funzioni del tronco encefalico, indicate da risposte pupillari fotomotorie normali e dall'integrità dei riflessi oculocefalici ("occhi di bambola"), oculovestibolari (calorici) e corneali (Fig. 269-4). L'assenza di questi riflessi e la presenza di pupille persistentemente midriatiche e non reattive alla luce sono segni prognostici gravi. Nel coma ipossico-ischemico una prognosi uniformemente sfavorevole è data dall'assenza del riflesso pupillare alla luce o dalla risposta motoria al dolore assente o in estensione al terzo giorno dopo il danno. Sul piano elettrofisiologico, l'assenza bilaterale della componente N20 delle risposte evocate somatosensoriali (potenziali evocati somatosensoriali, PESS) nei primi giorni porta a formulare una prognosi infausta. Dopo la rianimazione per arresto cardiaco, un livello ematico molto elevato (>33 μg/l) del *marker* biochimico enolasi neurone-specifica (ENS) è indicativo di danno cerebrale e predice un esito negativo. Comunque, al momento attuale, i livelli di PESS ed ENS possono essere difficili da ottenere in tempo utile in quanto i test PESS richiedono una notevole esperienza di interpretazione e le misurazioni della ENS non sono ancora standardizzate. Non è noto se l'induzione di una lieve ipotermia dopo arresto cardiaco (vedi oltre, "Terapia") possa ridurre l'utilità di questi fattori prognostici clinici ed elettrofisiologici. Le conseguenze a lungo termine del-

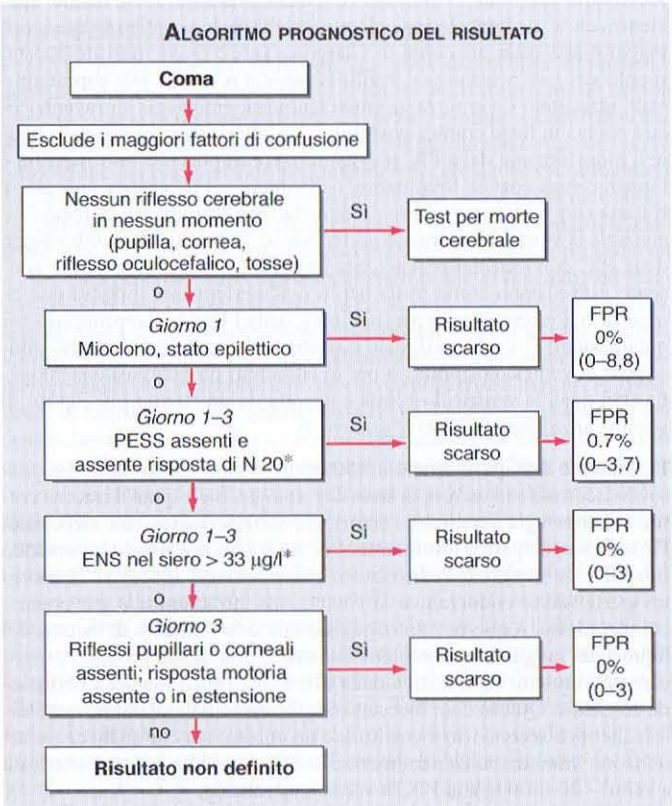


FIGURA 269-4 Prognosi nei pazienti in coma sopravvissuti dopo rianimazione cardiopolmonare. I numeri tra parentesi indicano il 95% dell'intervallo di confidenza. I fattori confondenti potrebbero includere l'uso di sedativi o di farmaci bloccanti neuromuscolari, ipotermia, insufficienza d'organo o shock. I test marcati con l'asterisco (*) potrebbero non essere disponibili in tempo utile. PESS, potenziali evocati somatosensoriali; ENS, enolasi neurone-specifica; FPR, incidenza di falsi positivi (Cap. 3) (*Da*: Wijdicks et al.; riproduzione autorizzata.)

FIGURA 269-5 Necrosi corticale laminare in un caso di encefalopatia ipossico-ischemica. La RM T_1-pesata dopo somministrazione di mezzo di contrasto mostra un'intensificazione del contrasto a livello corticale con distribuzione a "spartiacque", compatibile con una necrosi laminare.

l'encefalopatia ipossico-ischemica includono coma persistente o stato vegetativo (Cap. 268), demenza, agnosia visuale (Cap. 27), parkinsonismo, coreoatetosi, atassia cerebrale, mioclonie, crisi convulsive e stato amnestico, che potrebbero essere una conseguenza di un danno selettivo dell'ipocampo.

Anatomia patologica Fra i principali rilievi istologici vi sono una necrosi estesa multifocale o una diffusa necrosi corticale laminare (Fig. 269-5), con coinvolgimento pressoché costante dell'ippocampo. I neuroni CA1 dell'ippocampo sono vulnerabili a episodi, anche brevi, di ipossia-ischemia, e forse spiegano perché deficit selettivi e persistenti della memoria possono presentarsi dopo un breve arresto cardiaco. Nei gangli della base, nell'ipotalamo o nel tronco encefalico si possono reperire piccole aree diffuse infartuali o di perdita neuronale. In alcuni casi si rilevano estese aree cicatriziali bilaterali talamiche che coinvolgono le vie che mediano il risveglio: queste potrebbero essere le lesioni responsabili dello stato vegetativo persistente. Una forma specifica di encefalopatia ipossico-ischemica, il cosiddetto "infarto spartiacque", è localizzata nelle zone distali di confine fra i territori di irrorazione delle arterie cerebrali principali ed è causa di deficit cognitivi, fra i quali l'agnosia visiva, e dell'ipostenia (maggiore per i gruppi muscolari prossimali che per quelli distali).

Diagnosi La diagnosi è basata sul rilievo anamnestico di un evento ipossico-ischemico, quale un arresto cardiaco. È necessario il riscontro di valori pressori sistolici inferiori a 70 mmHg o di una Pa_{O_2} minore di 40 mmHg, sebbene sia i valori assoluti che la durata dell'esposizione siano fattori di rilievo nel danno cellulare. L'intossicazione da monossido di carbonio è confermata dalla misurazione della carbossiemoglobina e va sospettata quando si rileva un colorito rosso ciliegia della cute.

T ENCEFALOPATIA IPOSSICO-ISCHEMICA

Il trattamento deve essere diretto al ripristino della normale funzione cardiorespiratoria; a tale scopo è necessario assicurare la pervietà delle vie aeree, fornire un'adeguata ossigenazione e ventilazione, ripristinare la perfusione cerebrale attraverso le manovre di rianimazione cardiopolmonare, la somministrazione di liquidi e di agenti pressori, l'uso di stimolatori cardiaci. L'ipotermia interferisce con la cascata del danno neuronale e ha effetti neuroprotettivi in modelli sperimentali di lesione cerebrale. In due *trial* clinici un'ipotermia lieve (33 °C) si è dimostrata in grado di migliorare la prognosi funzionale di pazienti in coma dopo rianimazione per arresto cardiaco. Il trattamento veniva iniziato entro pochi minuti dalla rianimazione cardiaca e continuava per 12 ore in uno studio e per 24 ore nell'altro. Complicanze potenziali del trattamento ipotermico sono la coagulopatia e un aumento del rischio di infezione. In base a questi studi, nel 2003 la *International Liaison Committee on Resuscitation* ha espresso la seguente valutazione consensuale: "Pazienti adulti incoscienti con emodinamica spontaneamente conservata dopo un arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare in sede extraospedaliera devono essere raffreddati a 32-34 °C per 12-24 ore."

Le intossicazioni gravi da monossido di carbonio vanno trattate con ossigeno iperbarico. Può rendersi necessaria la somministrazione di anticonvulsivanti per il controllo delle crisi epilettiche, anche se questi farmaci non vanno utilizzati a scopo profilattico. Il mioclono postipossico risponde al clonazepam per os alla dose di 1,5-10 mg/die oppure al valproato al dosaggio di 300-1200 mg/die in dosi frazionate. Lo stato di mioclono epilettico che si instaura entro 24 ore da un primitivo arresto circolatorio comporta una prognosi grave, anche se le crisi sono sotto controllo.

ENCEFALOPATIA POSTANOSSICA TARDIVA

L'encefalopatia postanossica tardiva è un evento inusuale nel quale i pazienti sembrano mostrare un'iniziale ripresa dall'insulto ipossico-ischemico, ma successivamente sviluppano una ricaduta caratterizzata da apatia, confusione e agitazione. Fra i deficit neurologici progressivi vi sono andatura incerta, rigidità diffusa e spasticità, parkinsonismo persistente o mioclono e, occasionalmente, coma seguito da morte dopo 1-2 settimane. Si riscontra una demielinizzazione diffusa.

Anche l'intossicazione da monossido di carbonio e da cianuri può causare un'encefalopatia ritardata. Nel momento in cui il paziente ritorna cosciente, si nota un lieve danno clinico, ma si può sviluppare anche una sindrome parkinsoniana caratterizzata da acinesia e rigidità in assenza di tremore. I sintomi peggiorano nell'arco di mesi e si accompagnano alla progressiva evidenza di danno ai gangli della base, come si rileva sia alla TC sia alla RM.

ENCEFALOPATIE METABOLICHE

In molti pazienti affetti da gravi patologie e ricoverati in unità di terapia intensiva sono presenti alterazioni dello stato mentale, descritti come confusione, *delirium*, disorientamento ed encefalopatia. I pazienti anziani hanno un alto rischio di andare incontro al *delirium*, uno stato confusionale caratterizzato da disturbi della percezione, allucinazioni, illusioni e disturbi del sonno; tale condizione è spesso attribuita a un effetto farmacologico, alla deprivazione di sonno, al dolore, all'ansia. Il termine "psicosi da terapia intensiva" è stato usato per descrivere uno stato mentale che si verifica in queste particolari condizioni, caratterizzato da marcata agitazione; la presenza dei familiari nell'unità di terapia intensiva può essere di aiuto per calmare e orientare il paziente agitato e, nei casi gravi, sono utili basse dosi di neurolettici (per es., aloperidolo alla dose di 0,5-1 mg). In ultima istanza la psicosi si risolve con il miglioramento della malattia di base e con il ritorno in un ambiente familiare.

Nell'ambito dell'unità di terapia intensiva predominano alcune cause metaboliche di alterazione del livello di coscienza. L'encefalopatia ipercapnica esordisce con cefalea, confusione, stupor o coma. La sindrome da ipoventilazione si verifica più frequentemente in pazienti con una storia di ritenzione cronica di CO_2 in ossigenoterapia per enfisema o per malattie croniche polmonari (Cap. 258). L'elevata Pa_{CO_2} che conduce alla narcosi da CO_2 può avere un effetto anestetico diretto e la vasodilatazione cerebrale da aumento della Pa_{CO_2} può determinare ipertensione intracranica. L'encefalopatia epatica è suggerita dalla presenza di asterixis e si riscontra nelle insufficienze epatiche croniche o nell'insufficienza epatica fulminante. Sia l'iperglicemia sia l'ipoglicemia possono causare una encefalopatia, così come l'iper- e l'iponatriemia. I segni caratteristici dell'encefalopatia acuta di Wernicke sono costituiti da confusione, deficit della motilità oculare e atassia della marcia (vedi oltre).

ENCEFALOPATIA SETTICA

Patogenesi Nei pazienti con sepsi la risposta sistemica all'agente infettivo conduce al rilascio di mediatori dell'infiammazione, che sembrano contribuire all'encefalopatia. Le malattie critiche, in associazione alla sindrome da risposta infiammatoria sistemica, possono condurre a un'insufficienza d'organo multisistemica. Tale sindrome si verifica in corso di sepsi apparente, gravi ustioni o traumi, persino senza una chiara identificazione dell'agente infettivo. Molti pazienti in condizioni critiche, con sepsi o con SIRS (sindrome da risposta infiammatoria sistemica), sviluppano un'encefalopatia in assenza di chiare spiegazioni e questa condizione è comunemente nota come *encefalopatia settica*. Se i mediatori specifici che inducono il danno neurologico restano sconosciuti, risulta invece evidente che l'encefalopatia non è semplicemente il risultato di un disturbo metabolico da insufficienza multiorgano; si ritiene che, fra le citochine, il fattore di necrosi tumorale α (TFN-α) l'interleuchina (IL)1, l'IL-2 e l'IL-6 abbiano un ruolo in questa sindrome.

Diagnosi L'encefalopatia settica esordisce clinicamente come una disfunzione diffusa dell'encefalo in assenza di evidenti segni focali, presentandosi tipicamente con confusione, disorientamento, agitazione e fluttuazioni del li-

vello di coscienza. Nei casi più gravi, specialmente in quelli associati a compromissione emodinamica, la riduzione del livello di coscienza è più marcata, sfociando occasionalmente nel coma. Sono presenti iperreflessia e segni di disibinizione frontale, quali i riflessi arcaici di prensione forzata e del grugno (Cap. 27) e si possono osservare anomalie del movimento, fra cui mioclono, tremore o *asterixis*. L'encefalopatia settica è piuttosto comune, verificandosi nella maggior parte dei pazienti con sepsi e insufficienza d'organo multisistemica. La diagnosi è spesso difficile a causa delle molteplici cause che possono indurre una disfunzione neurologica nei pazienti in condizioni critiche, richiedendo l'esclusione di cause strutturali, metaboliche, tossiche e infettive (per es., meningite o encefalite). La mortalità nei pazienti con encefalopatia settica abbastanza grave da determinare il coma raggiunge il 50%, anche se essa riflette principalmente la gravità della sottostante malattia e non è il risultato della singola encefalopatia settica. I pazienti che muoiono per setticemia grave o shock settico possono avere elevati livelli ematici del *biomarker* di danno cerebrale S-100β e conseguenze neuropatologiche di apoptosi neuronale e danno cerebrale ischemico. Comunque, il trattamento efficace della malattia sottostante determina quasi sempre una completa risoluzione dell'encefalopatia ed è insolita una grave invalidità cognitiva a lungo termine.

MIELINOLISI PONTINA CENTRALE

Questa patologia esordisce tipicamente in maniera devastante con tetraplegia e paralisi pseudobulbare. Fra i fattori predisponenti vi sono gravi condizioni mediche o deficit nutritivi; la maggior parte dei casi è associata a una correzione troppo rapida dell'iponatriemia o a una condizione di iperosmolarità. L'osservazione anatomopatologica dimostra una demielinizzazione in assenza di reperti infiammatori alla base del ponte, con risparmio relativo degli assoni e dei neuroni. La RM è utile per stabilire la diagnosi (Fig. 269-6) e può identificare anche forme parziali che esordiscono con confusione, disartria e/o disturbi dello sguardo coniugato in assenza di tetraplegia. Casi occasionali presentano lesioni extracerebrali. Le linee guida terapeutiche per la correzione dell'iponatriemia grave devono prevedere un ripristino graduale, ovvero uguale o inferiore a 10 mmol/l (10 mEq/l) nelle 24 ore e a 20 mmol/l (20 mEq/l) nelle 48 ore.

ENCEFALOPATIA DI WERNICKE

L'encefalopatia di Wernicke è un disturbo comune e prevedibile dovuto a deficit di tiamina (Cap. 71). Negli Stati Uniti l'alcolismo è responsabile della maggior parte dei casi, ma sono a rischio anche i pazienti affetti da malnutrizione da iperemesi, denutrizione grave, dialisi, cancro, AIDS o, raramente, i pazienti sottoposti a chirurgia gastrica. La triade clinica caratteristica è costituita da oftalmoplegia, atassia e confusione globale, anche se solo un terzo dei pazienti con encefalopatia acuta di Wernicke esordisce con la classica triade clinica. Nella maggior parte dei casi i soggetti sono gravemente disorientati, indifferenti e disattenti, sebbene raramente presentino una psicosi con agitazione correlata alla sospensione dell'etanolo. Se non trattata, questa condizione sfocia in *stupor*, coma e infine provoca il decesso. Fra le anomalie della motilità oculare vi sono nistagmo orizzontale nella posizione laterale dello sguardo, paralisi del muscolo retto laterale (solitamente bilaterale), paralisi coniugata dello sguardo e, raramente, ptosi. L'atassia della marcia è probabilmente il risultato di una combinazione di polineuropatia, coinvolgimento cerebellare e paresi vestibolare. Di solito le pupille vengono risparmiate, ma nei casi avanzati possono divenire miotiche.

FIGURA 269-6 Mielinolisi pontina centrale. La RM T_2-pesata su un piano assiale a livello del ponte evidenza un'area simmetrica di anomala intensificazione del segnale alla base del ponte (*frecce*).

L'encefalopatia di Wernicke è spesso associata ad altre manifestazioni di patologia nutrizionale, come per esempio una polineuropatia. Raramente si verificano ambliopia o mielopatia. La tachicardia e l'ipotensione posturale sono correlate al malfunzionamento del sistema nervoso autonomo oppure alla coesistenza di un beriberi cardiovascolare. I pazienti che recuperano mostrano un miglioramento della paralisi oculare nell'arco di qualche ora dalla somministrazione di tiamina, anche se può persistere il nistagmo orizzontale. L'atassia migliora più lentamente rispetto alle anomalie della motilità oculare. Circa la metà dei pazienti non si riprende completamente e in essi residua un'andatura lenta, incerta, a base allargata, con incapacità di camminare poggiando un piede dietro l'altro. L'apatia, la sonnolenza e la confusione migliorano più gradualmente. A mano a mano che questi sintomi regrediscono, si può rendere evidente uno stato amnesico con deficit della memoria recente e dell'apprendimento (*psicosi di Korsakoff*); tale psicosi è frequentemente persistente, con un residuo stato mentale caratterizzato da deficit mnesici, confabulazione e disorientamento temporale.

Anatomia patologica Lesioni periventricolari circondano il terzo ventricolo, l'acquedotto e il quarto ventricolo, con petecchie emorragiche in sporadici casi acuti e atrofia dei corpi mammillari nei più frequenti casi cronici. Spesso si osserva proliferazione endoteliale, demielinizzazione e perdita neuronale; tali alterazioni sono evidenti alla RM (Fig. 269-7). Il danno alla memoria è correlato alle lesioni nei nuclei dorsomediali del talamo.

Patogenesi La tiamina è un cofattore di alcuni enzimi, fra i quali la transchetolasi, la piruvato deidrogenasi e l'α-chetoglutarato deidrogenasi. Un deficit di tiamina causa riduzione diffusa dell'utilizzo di glucosio a livello cerebrale, provocando un danno mitocondriale; a causa del deficit dell'attività di α-chetoglutarato deidrogenasi si ha un accumulo di glutammato che, combinato al deficit energetico, concorre a determinare un danno cellulare citotossico.

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI WERNICKE

L'encefalopatia di Wernicke è un'emergenza medica e richiede l'immediata somministrazione, per via endovenosa o intramuscolare, di tiamina a dosi di 100 mg. Questa dose va somministrata quotidianamente fino a quando il paziente è in grado di riprendere una dieta normale e la somministrazione va iniziata prima del trattamento endovenoso con soluzioni glucosate. L'infusione di glucosio può scatenare la malattia di Wernicke in un paziente precedentemente non sintomatico o causare un rapido peggioramento di una forma iniziale della malattia. Per questa ragione la tiamina andrebbe somministrata a tutti i pazienti alcolisti che necessitano di glucosio per via parenterale.

MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO CHE RICHIEDONO UNA TERAPIA INTENSIVA NEUROLOGICA

Condizioni critiche con disturbi del sistema nervoso periferico si riscontrano in due circostanze: 1) patologie neurologiche primitive che richiedono interventi di terapia intensiva, come intubazione e ventilazione mecca-

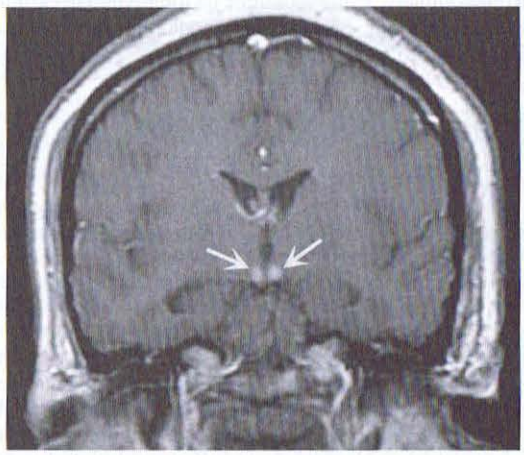


FIGURA 269-7 Encefalopatia di Wernicke. La RM T_1-pesata su un piano coronale dopo somministrazione di mezzo di contrasto mostra un'intensificazione anomala del contrasto a livello dei corpi mammillari (*frecce*), tipica dell'encefalopatia acuta di Wernicke.

nica; 2) manifestazioni a carico del sistema nervoso periferico secondarie a condizioni critiche sistemiche che spesso comprendono l'insufficienza d'organo multisistemica. Le prime comprendono polineuropatie acute, come la sindrome di Guillain-Barré (Cap. 380), patologie della giunzione neuromuscolare come la miastenia gravis (Cap. 381) e il botulismo (Cap. 134) e patologie muscolari primitive come la polimiosite (Cap. 383). Le seconde possono derivare dalla malattia sistemica stessa o essere una conseguenza dell'intervento.

I principi generali della valutazione respiratoria nei pazienti con coinvolgimento del sistema nervoso periferico, indipendentemente dalla causa, prevedono l'accertamento della meccanica polmonare, misurando la massima forza inspiratoria e la capacità vitale (CV), nonché la valutazione della forza dei muscoli bulbari. A prescindere dalla causa di ipostenia, l'intubazione orotracheale va presa in considerazione quando la massima forza inspiratoria scende al di sotto di 25 cmH_2O, oppure quando la CV è minore di 1 litro. Inoltre, nei pazienti con grave ipostenia palatale è richiesta l'intubazione endotracheale allo scopo di prevenire l'ostruzione delle vie aeree superiori o l'aspirazione ricorrente. L'emogasanalisi e la saturazione dell'ossigeno rilevata mediante ossimetria al polso sono utilizzate per monitorare i pazienti con potenziale compromissione respiratoria da disfunzione del sistema nervoso periferico; in ogni caso si deve ricorrere all'intubazione e alla ventilazione meccanica in base ai dati ottenuti dalla valutazione clinica, senza attendere che la saturazione di ossigeno scenda o che si abbia una ritenzione di CO_2 da ipoventilazione. La ventilazione meccanica non invasiva può essere adottata inizialmente al posto dell'intubazione endotracheale, ma è generalmente insufficiente in pazienti con grave debolezza bulbare o riduzione della ventilazione con ipercapnia. **I principi della ventilazione meccanica sono discussi nel capitolo 263.**

NEUROPATIA

Quantunque l'encefalopatia possa essere la disfunzione neurologica più ovvia nei pazienti critici, la disfunzione del sistema nervoso periferico è pure molto comune. Essa è tipicamente presente in pazienti in condizioni critiche prolungate, che durano diverse settimane e che comprendono la sepsi; se ne ha il sospetto clinico quando vi è un mancato svezzamento dalla ventilazione meccanica malgrado un miglioramento della sepsi e della patologia critica. Con il termine *polineuropatia da malattia critica* si intende la più comune complicanza a carico del sistema nervoso periferico in relazione con una malattia critica: infatti si verifica in caso di periodi prolungati di malattia critica, di sepsi o di insufficienza d'organo multisistemica. I segni neurologici comprendono ipostenia diffusa, iporeflessia e ipoestesia distale. Gli studi elettrofisiologici dimostrano una neuropatia sensitivo-motoria assonale distale diffusa e simmetrica e i correlati anatomopatologici hanno confermato la degenerazione assonale. Il preciso meccanismo della polineuropatia da malattia critica resta incerto, ma si ritiene che alcuni fattori circolanti come le citochine, che sono associate alla sepsi e alla SIRS, possano rivestire un ruolo importante. È stato riportato che fino al 70% dei pazienti con una sindrome da sepsi presenta un certo grado di polineuropatia, sebbene un numero assai inferiore presenti una sintomatologia clinica talmente grave da richiedere una ventilazione meccanica prolungata o da impedire lo svezzamento. Studi recenti suggeriscono che un controllo glicemico aggressivo con infusione di insulina diminuisce il rischio di polineuropatia da malattia grave. Il trattamento è quello di supporto, con interventi specifici diretti alla cura della malattia sottostante. Solitamente si ha una remissione spontanea, ma il decorso può durare da settimane a mesi, con necessità di un supporto ventilatorio a lungo termine e del prolungamento delle cure anche dopo la risoluzione della patologia di base.

ALTERAZIONI DELLA TRASMISSIONE NEUROMUSCOLARE

Un difetto della trasmissione neuromuscolare è fonte di ipostenia nei pazienti in condizioni critiche. Una delle malattie di considerare è la miastenia gravis, anche se un'ipostenia persistente secondaria al deficit di trasmissione a livello della giunzione neuromuscolare è quasi sempre dovuta alla somministrazione di farmaci. Una certa quantità di sostanze è in grado di influenzare la trasmissione neuromuscolare: fra queste vi sono antibiotici, in particolar modo gli aminoglicosidi, e i β-bloccanti. Nelle unità di terapia intensiva ne sono maggiormente responsabili i farmaci bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, noti anche come miorilassanti; in questa categoria sono compresi agenti quali il pancuronio, il vecuronio, il rocuronio e l'atracurio. Essi vengono utilizzati per facilitare la ventilazione meccanica o altre procedure critiche, ma con l'uso prolungato del blocco persistente neuromuscolare si può sviluppare un'ipostenia anche dopo ore o giorni dalla sospensione dei farmaci. Fra i fattori di rischio per questa azione prolungata dei farmaci bloccanti neuromuscolari vi sono il sesso femminile, l'acidosi metabolica e l'insufficienza renale.

Il blocco neuromuscolare prolungato non sembra causare un danno permanente al sistema nervoso periferico, dal momento che una volta sospeso il farmaco si ha il ripristino della forza muscolare, anche se possono essere necessari alcuni giorni. In generale si dovrebbe usare la dose più bassa di farmaci bloccanti neuromuscolari che è in grado di ottenere il risultato desiderato e, quando si opera in un'unità di terapia intensiva, la funzionalità della giunzione neuromuscolare andrebbe monitorata con uno stimolatore nervoso periferico.

MIOPATIA

I pazienti in condizioni critiche, in particolare quelli con sepsi, sviluppano frequentemente un'ipotrofia muscolare, spesso nonostante un apporto nutrizionale apparentemente adeguato. Si ritiene che questo fenomeno sia l'espressione di una miopatia catabolica risultante da numerosi fattori, fra cui un elevato rilascio di cortisolo, catecolamine e altre sostanze circolanti indotto dalla SIRS. Nell'ambito di questa sindrome, nota come *miopatia cachettica*, i livelli sierici di creatinchinasi e l'elettromiografia (EMG) sono normali. La biopsia muscolare mostra un'atrofia delle fibre di tipo II. Inoltre, in caso di grave sepsi, si può avere anche una necrosi panfascicolare delle fibre muscolari; questa cosiddetta *miopatia settica* è caratterizzata clinicamente da un'ipostenia progressiva che nell'arco di pochi giorni può arrivare a gradi elevati e che si associa a valori elevati di creatinchinasi nel siero e di mioglobina nelle urine. Sia l'EMG sia la biopsia muscolare possono essere inizialmente normali, ma negli stadi finali mostrano, rispettivamente, segni di attività spontanea anomala e necrosi panfascicolare con reazione infiammatoria concomitante. Ambedue queste sindromi miopatiche possono essere classificate sotto la più ampia denominazione di *miopatia del paziente critico (critical illness myopathy)*.

Con il termine *miopatia acuta tetraplegica* si intende una sindrome clinica caratterizzata da grave ipostenia durante una terapia con glucocorticoidi e agenti bloccanti non depolarizzanti neuromuscolari. Si riscontra più frequentemente nei pazienti asmatici che richiedono alte dosi di questi farmaci per rendere più facile la ventilazione meccanica; questa patologia muscolare non è dovuta all'uso prolungato dei farmaci bloccanti non depolarizzanti a livello della giunzione neuromuscolare, ma piuttosto si tratta di una vera miopatia con danno muscolare. Occasionalmente è stata descritta in casi in cui venivano somministrate soltanto alte dosi di glucocorticoidi. Clinicamente tale sindrome viene riconosciuta più spesso quando non si riesce a svezzare un paziente dalla ventilazione meccanica nonostante la risoluzione del processo primitivo polmonare. Dal punto di vista anatomopatologico si rilevano alterazioni vacuolari nelle fibre muscolari sia di tipo I sia di tipo II, con segni di rigenerazione. La miopatia acuta tetraplegica ha una buona prognosi; se i pazienti riescono a sopravvivere alla patologia acuta di base, la miopatia invariabilmente migliora e la maggior parte di essi di solito ritorna alla normalità. Tuttavia, poiché tale sindrome è il risultato di un vero danno muscolare e non di un blocco prolungato della giunzione, questo processo può richiedere settimane o mesi, rendendo necessaria una tracheostomia con prolungato supporto ventilatorio. Alcuni pazienti hanno una protratta debolezza residua, con atrofia muscolare e fatica che limitano la deambulazione. Attualmente non è chiaro come si possa prevenire questa complicanza miopatica, eccetto che evitando l'uso di agenti bloccanti non depolarizzanti, una strategia non sempre possibile; il monitoraggio con uno stimolatore nervoso periferico può essere d'aiuto per prevenire l'abuso di tali farmaci, anche se è più probabile che questa tecnica prevenga la complicanza da blocco prolungato della giunzione neuromuscolare piuttosto che la miopatia.

EMORRAGIA SUBARACNOIDEA

L'emorragia subaracnoidea (ESA) è una grave patologia cerebrale provocata da lesioni acute sia primitive sia secondarie. Escludendo il trauma cranico, la più comune causa di ESA è la rottura di un sacco aneurismatico. Altre cause includono il sanguinamento da malformazione vascolare (malformazione arterovenosa o fistola arterovenosa durale) e l'estensione del sanguinamento nello spazio subaracnoideo, dovuto a una emorragia intracerebrale primitiva. Alcune ESA sono localizzate nelle cisterne perimesencefaliche e sono benigne; hanno probabilmente una fonte venosa o capillare e l'angiografia non le rileva.

Aneurismi sacciformi ("Berry") Studi autoptici e angiografici hanno evidenziato la presenza di aneurismi intracranici nel 2% circa di soggetti adulti, con una incidenza di 4 milioni di casi negli Stati Uniti; l'aneurisma può rompersi provocando un'ESA in 25 000-30 000 casi. Per i pazienti che arrivano in ospedale vivi, la percentuale di mortalità nei mesi seguenti è circa il 45%. Di quelli che sopravvivono, più della metà rimane con deficit neurologici maggiori come risultato di emorragia iniziale, vasospasmo cerebra-

le con infarto o idrocefalo. Se il paziente sopravvive ma l'aneurisma non viene chiuso l'incidenza di risanguinamento è del 20% circa nelle prime 2 settimane, del 30% nel primo mese e del 3% circa nell'anno seguente. In considerazione di queste cifre allarmanti, l'aspetto terapeutico di maggior importanza consiste nel prevenire le prevedibili complicanze iniziali dell'ESA.

Gli aneurismi non rotti, asintomatici, sono molto meno pericolosi degli aneurismi con rottura recente. Il rischio annuale di rottura per gli aneurismi di dimensioni inferiori a 10 mm è circa 0,1% e per gli aneurismi di 10 mm o più di diametro è di circa 0,5-1%; la morbilità chirurgica eccede di molto queste percentuali. A causa della protratta esposizione al rischio di rottura, i pazienti più giovani con aneurismi di diametro superiore a 10 mm possono beneficiare del trattamento profilattico. Come per il trattamento della stenosi carotidea asintomatica, il beneficio rispetto al rischio dipende molto dall'incidenza di complicanze del trattamento.

Gli aneurismi giganti, di dimensioni superiori a 2,5 cm di diametro, si formano nelle stesse sedi (vedi oltre) dei piccoli aneurismi e rappresentano il 5% dei casi. Le tre più comuni localizzazioni sono la porzione terminale della carotide interna, la biforcazione dell'arteria cerebrale media e la parte superiore dell'arteria basilare. Il rischio di rottura è di circa il 6% nel primo anno dopo l'identificazione è può rimanere alto per un tempo indefinito. Questi aneurismi spesso causano sintomi come la compressione del tessuto cerebrale adiacente o dei nervi cranici.

Gli aneurismi micotici in genere sono collocati in posizione distale rispetto alla prima biforcazione delle maggiori arterie del circolo di Willis. La maggior parte deriva da emboli infetti prodotti da batteri dell'endocardio che causano degenerazione settica delle arterie e, di conseguenza, dilatazione e rottura. È controverso se queste lesioni debbano essere ricercate e riparate prima della rottura o lasciate guarire spontaneamente.

FISIOPATOLOGIA Gli aneurismi sacculari si formano alla biforcazione delle arterie intracraniche di medie dimensioni; la rottura avviene nello spazio subaracnoideo, nelle cisterne basali e spesso nelle parenchima del cervello adiacente. Circa l'85% degli aneurismi si forma nel circolo arterioso, soprattutto nel circolo di Willis. Circa il 20% dei pazienti ha aneurismi multipli, molti bilateralmente in sede speculare. Mentre si sviluppa, l'aneurisma assume una forma tipica con un colletto e una cupola. La lunghezza del colletto e la misura della cupola variano molto e sono importanti fattori nella programmazione dell'obliterazione neurochirurgica o embolizzazione endovascolare. La lamina elastica interna dell'arteria sparisce alla base del colletto. La media si assottiglia e il tessuto connettivo sostituisce le cellule muscolari lisce. Nella sede della rottura (più spesso la cupola) le pareti sono più sottili e lo strappo che permette il sanguinamento è spesso inferiore a 0,5 mm di lunghezza. La misura dell'aneurisma e la posizione sono importanti per prevedere il rischio di rottura. Quelli superiori a 7 mm di diametro e quelli nella parte superiore dell'arteria basilare e all'origine dell'arteria comunicante posteriore hanno un grande rischio di rottura.

MANIFESTAZIONI CLINICHE Gli aneurismi intracranici che non si sono rotti sono completamente asintomatici. I sintomi sono solitamente dovuti alla rottura e alle conseguenze dell'emorragia subaracnoidea, anche se alcuni presentano un effetto "massa" sui nervi cranici o sul parenchima cerebrale. Al momento della rottura dell'aneurisma con una ESA maggiore, la PIC aumenta improvvisamente. Ciò potrebbe spiegare la perdita improvvisa e transitoria della coscienza che avviene in quasi la metà dei pazienti. La perdita improvvisa di coscienza può essere preceduta da un breve momento di cefalea lancinante, ma la maggior parte dei pazienti lamenta inizialmente cefalea quando riprende conoscenza. Nel 10% dei casi, il sanguinamento dell'aneurisma è abbastanza severo da causare la perdita di coscienza per vari giorni. Circa il 45% dei casi lamenta una cefalea severa associata a sforzo. Il paziente indica spesso questa cefalea come "il peggior mal di testa della sua vita", tuttavia, la caratteristica più importante è l'insorgenza improvvisa. Occasionalmente le rotture possono presentarsi come una cefalea solo di moderata intensità o con caratteristiche diverse rispetto a un'usuale cefalea. Di solito la cefalea è diffusa, spesso con rigidità del collo, ed è frequentemente accompagnata dal vomito.

Anche se un'improvvisa cefalea in assenza di sintomi neurologici focali è caratteristica della rottura di un aneurisma, deficit neurologici focali possono comunque comparire. Aneurismi dell'arteria comunicante anteriore o della biforcazione dell'arteria cerebrale media possono rompersi nel parenchima cerebrale adiacente o nello spazio subdurale e formare un ematoma abbastanza grande da produrre un effetto "massa". I deficit comuni che ne derivano comprendono emiparesi, afasia e abulia.

Occasionalmente, sintomi prodromici suggeriscono la sede di un aneurisma non ancora rotto che si sta progressivamente ingrandendo. Come conseguenza di un aneurisma che si sta ingrandendo alla biforcazione dell'arteria comunicante posteriore e della carotide interna, può manifestarsi una paralisi del III nervo cranico, particolarmente quando questa è associata a dilatazione della pupilla, perdita di riflesso alla luce ipsilaterale (che è però mantenuto controlateralmente), e dolore focale sopra o dietro l'occhio. Una paralisi del VI nervo cranico può indicare un aneurisma nel seno cavernoso, e difetti nel campo visivo possono verificarsi con l'espansione di un aneurisma della porzione sopraclinoidea della carotide o dell'arteria cerebrale anteriore. Dolore occipitale e posteriore al collo possono segnalare un aneurisma dell'arteria cerebellare inferiore posteriore o dell'arteria cerebellare inferiore anteriore. Dolore dietro l'occhio e nella parte inferiore della tempia può indicare l'espansione di un aneurisma dell'arteria comunicante media. La cefalea definita a "rombo di tuono" è una variante dell'emicrania che simula un'ESA. Prima di concludere che un paziente con un'improvvisa, forte cefalea ha una emicrania a "rombo di tuono", è necessario uno studio definitivo per la diagnosi di aneurisma o di un'altra patologia endocranica.

L'aneurisma può subire piccole rotture e perdite di sangue nello spazio subanacnoideo, dando luogo al cosiddetto *sanguinamento sentinella*. Un'improvvisa, inspiegabile cefalea in qualsiasi sede deve far sospettare un'ESA ed essere investigata perché potrebbe anticipare un'emorragia maggiore.

La manifestazione clinica iniziale dell'ESA può essere valutata usando la classificazione di Hunt-Hess o della *World Federation of Neurosurgical Societies* (Tab. 269-3). Nella rottura di un aneurisma, la prognosi favorevole diminuisce con l'aumentare del grado della gravità dell'aneurisma. Per esempio, è insolito che muoiano pazienti di grado 1 secondo la classificazione di Hunt-Hess se l'aneurisma viene trattato, mentre la mortalità per il grado 4 e il grado 5 può raggiungere l'80%.

DEFICIT NEUROLOGICI TARDIVI Vi sono quattro cause principali di deficit neurologici tardivi: nuova rottura, idrocefalo, vasospasmo e iponatriemia.

1. *Nuova rottura.* L'incidenza di nuova rottura di un aneurisma non trattato nel primo mese in seguito a un'ESA è di circa il 30%, con un picco nei primi 7 giorni. La nuova rottura è associata al 60% di mortalità e la prognosi è infausta. Un trattamento precoce elimina questo rischio.
2. *Idrocefalo.* Un idrocefalo acuto può causare *stupor* e coma e può essere ridotto con il posizionamento di un drenaggio ventricolare esterno. Più spesso, l'idrocefalo subacuto può svilupparsi nell'arco di alcuni giorni o settimane e causare assopimento o rallentamento dell'attività mentale (abulia) con incontinenza. L'idrocefalo è distinguibile dal vasospasmo cerebrale con una TC, un'angio-TC, l'eco Doppler transcranico (*transcranial Doppler*, TCD) o una angiografia convenzionale. L'idrocefalo può sparire spontaneamente o richiedere un drenaggio ventricolare temporaneo. L'idrocefalo cronico si può sviluppare nell'arco di settimane o mesi dopo l'ESA e manifestarsi con deambulazione difficile, incontinenza o alterazione dell'attività mentale. Segni più sottili potrebbero essere una mancanza di iniziativa nella conversazione o mancato recupero dell'autonomia.
3. *Vasospasmo.* Il restringimento delle arterie alla base del cervello in seguito all'ESA causa una ischemia sintomatica e infarto in circa il 30% dei pazienti ed è la maggior causa di morbilità e mortalità. I segni di ischemia appaiono 4-14 giorni dopo l'emorragia, più spesso dopo 7 giorni. La severità e la distribuzione del vasospasmo condizionano l'insorgenza dell'infarto.

   Si ritiene che il ritardo di comparsa del vasospasmo derivi dagli effetti dovuti al sangue coagulato e ai suoi prodotti di degradazione sulle arterie all'interno dello spazio subaracnoideo. In generale, quanto

TABELLA 269-3 SCALA DI VALUTAZIONE DELL'EMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Grado	Scala di Hunt-Huss	World Federation of Neurosurgical Societies Scale (WFNS)
1	Cefalea leggera, stato mentale normale, nessuna alterazione motoria o dei nervi cranici	GCS[a] 15 senza deficit motorio
2	Cefalea severa, stato mentale normale, possibile deficit dei nervi cranici	GCS 13-14 senza deficit motorio
3	Sonnolenza, confusione, possibile deficit dei nervi cranici o leggero deficit motorio	GCS 13-14 con deficit motorio
4	Stupor, deficit motorio moderato-severo, possibile presenza di riflessi posturali intermittenti	GCS 7-12 con o senza deficit motorio
5	Coma, riflessi posturali flaccidi	GCS 3-6 con o senza deficit motorio

[a] Scala del coma di Glasgow: vedi figura 373-2.

più sangue circonda le arterie, maggiori sono le possibilità che insorga un vasospasmo sintomatico. Lo spasmo delle arterie maggiori produce sintomi riferibili al corrispondente territorio vascolare (Cap. 364). Tutti questi sintomi focali si potrebbero presentare bruscamente, in maniera fluttuante o svilupparsi nell'arco di alcuni giorni. Nella maggior parte dei casi, lo spasmo focale è preceduto da un declino dello stato mentale.

Il vasospasmo può essere scoperto con sicurezza con l'angiografia convenzionale, ma questa procedura invasiva è costosa ed è gravata dal rischio di ictus e altre complicanze. L'eco Doppler transcranico è basato sul principio che la velocità del flusso sanguigno nell'arteria aumenta mentre il diametro del lume si restringe. Nel dirigere il sensore lungo l'arteria cerebrale media e l'arteria cerebrale anteriore, la carotide terminale e le arterie vertebrali e basilari, tutti i giorni o a giorni alterni, il vasospasmo può essere rilevato con sicurezza e si può iniziare il trattamento per prevenire l'ischemia cerebrale (vedi sotto). L'angio-TC è un altro metodo per scoprire il vasospasmo.

L'edema cerebrale severo nei pazienti con infarto da vasospasmo può aumentare la PIC in misura tale da ridurre la pressione di perfusione cerebrale. Il trattamento può includere mannitolo e iperventilazione; anche l'ipotermia moderata può avere un ruolo.

4. *Iponatriemia* L'iponatriemia può essere marcata e può svilupparsi rapidamente nelle prime due settimane successive all'ESA. Vi possono essere sia natriuresi sia deplezione di volume, tanto che i pazienti diventano iponatriemici e ipovolemici. Ambedue i peptidi natriuretici, atriale e cerebrale, hanno un ruolo nella produzione di questa "sindrome cerebrale da perdita di sale". Solitamente, migliora nel corso di 1-2 settimane e, nel contesto dell'ESA, non dovrebbe essere trattata con restrizioni di acqua libera perché in questo caso si può aumentare il rischio di ictus (vedi sotto).

ESAMI DI LABORATORIO E TECNICHE DI IMAGING (Fig. 269-8) Il sintomo caratteristico della rottura di un aneurisma è il sangue nel liquor. Inoltre, nel 95% dei casi la quantità di sangue è sufficiente per rendere possibile la sua visualizzazione con una TC di alta qualità senza mezzo di contrasto, eseguita entro le 72 ore. Se la TC fallisce nello stabilire la diagnosi di ESA e non viene evidenziata nessuna immagine di massa od ostruzione da idrocefalo, dovrebbe essere eseguita una puntura lombare per stabilire la presenza di sangue subaracnoideo. La lisi dei globuli rossi e la conseguente conversione dell'emoglobina in bilirubina colora di giallo il liquor spinale entro 6-12 ore. Il colore xantocromico del liquor ha un picco di intensità a 48 ore e dura per 1-4 ore, in rapporto con la quantità di sangue subaracnoideo.

La quantità e la sede del sangue subaracnoideo nelle immagini TC senza mezzo di contrasto aiutano a localizzare la presenza dell'aneurisma, identificare la causa di qualsiasi deficit neurologico e predire il vasospasmo ritardato. È stata constatata un'alta incidenza di vasospasmo sintomatico nelle arterie cerebrali media e anteriore quando la TC iniziale mostra in sede subaracnoidea coaguli di volume superiore a 5 × 3 mm nelle cisterne basali o strati del sangue di spessore superiore a 1 mm nelle scissure cerebrali. La TC riesce a prevedere con minor sicurezza il vasospasmo nelle arterie vertebrali, basilari e cerebrali posteriori.

La puntura lombare prima di un'indagine radiologica è indicata solo se la TC non è disponibile al momento del sospetto di ESA. Una volta sospettata la diagnosi di emorragia da rottura del sacco, viene generalmente eseguita un'angiografia convenzionale dei quattro vasi (sia delle carotidi sia delle vertebrali) per localizzare e definire i dettagli anatomici dell'aneurisma e per valutare se vi sono altri aneurismi non rotti (Fig. 269-8*C*). In alcuni centri, gli aneurismi non rotti possono essere trattati usando tecniche endovascolari al momento dell'angiografia iniziale, per affrettare il trattamento e minimizzare il numero delle procedure invasive. L'angio-TC è un metodo alternativo per localizzare l'aneurisma e può essere sufficiente per pianificare una terapia definitiva.

Un monitoraggio stretto degli elettroliti (una o due volte al giorno) è importante perché l'iponatriemia può verificarsi precipitosamente durante le prime due settimane successive all'ESA (vedi sopra).

L'elettrocardiogramma (ECG) mostra frequentemente variazioni del tratto ST e dell'onda T simili a quelle associate a ischemia cardiaca. Un complesso QRS prolungato, intervalli QT aumentati e onde T con "picchi" prominenti o simmetriche e profondamente invertite sono solitamente secondari a emorragia intracranica. Vi sono evidenze che in seguito a un'ESA possono verificarsi lesioni miocardiche strutturali, prodotte dalle catecolamine circolanti e dalle eccessive scariche dei neuroni simpatici, che causano alterazioni elettrocardiografiche e una cardiopatia reversibile in grado di causare shock o insufficienza cardiaca congestizia. L'ecocardiogramma rivela un quadro di alterata motilità delle pareti regionali che riflette la distribuzione dei nervi simpatici piuttosto che quella delle arterie coronarie maggiori, con relativo risparmio dell'apice della parete ventricolare. Gli stessi nervi simpatici appaiono danneggiati per un effetto tossico diretto da eccessiva increzione di catacolamine. Un aumento asintomatico di troponina è frequente. Sono inusuali gravi aritmie ventricolari.

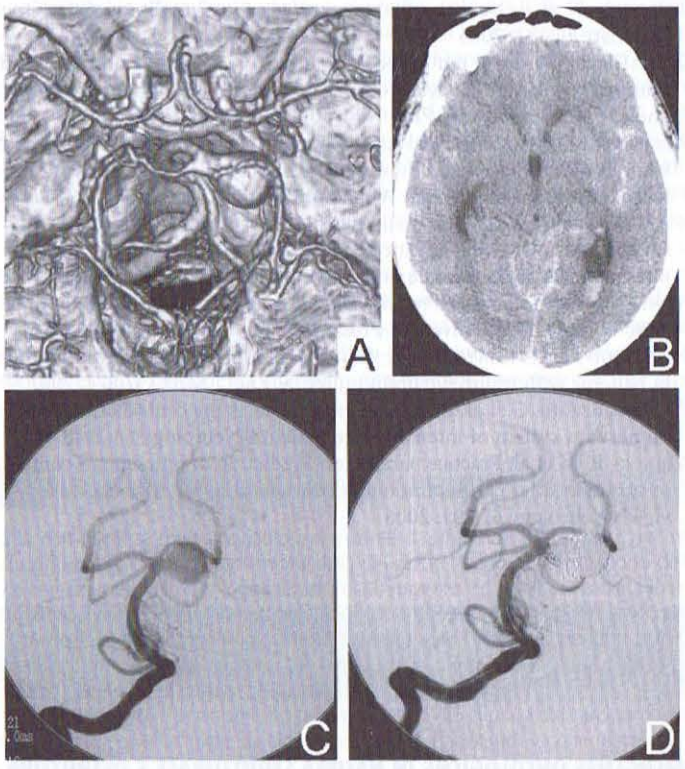


FIGURA 269-8 **Emorragia subaracnoidea.** ***A.*** L'angio-TC mostra un aneurisma dell'arteria cerebellare superiore sinistra. ***B.*** Immagine TC senza mezzo di contrasto a livello del terzo ventricolo che dimostra la presenza di sangue (chiaro) subaracnoideo nella scissura di Silvio dell'emisfero di sinistra e dentro il ventricolo laterale sinistro. ***C.*** Angiografia RX convenzionale anteroposteriore delle arterie vertebrale e basilare che mostra un vasto aneurisma. ***D.*** Angiografia convenzionale successiva all'embolizzazione a spirale di un aneurisma, il cui sacco è stato riempito con spirali di platino posizionate nel colletto dell'aneurisma attraverso un microcatetere inserito dall'arteria femorale.

TRATTAMENTO DELL'EMORRAGIA SUBARACNOIDEA

La riparazione tempestiva dell'aneurisma previene una nuova rottura e permette di applicare tecniche sicure per migliorare il flusso sanguigno (per es., con l'induzione di ipertensione e ipervolemia) qualora dovesse manifestarsi un vasospasmo sintomatico. L'aneurisma può essere "clippato" da un neurochirurgo o "spiralato" da un chirurgo endovascolare. La riparazione chirurgica consta nel posizionamento di una graffetta metallica attraverso il collo dell'aneurisma, eliminando quindi immediatamente il rischio di risanguinamento. Questo approccio richiede una craniotomia e una temporanea retrazione intraoperatoria del cervello che può dare complicanze neurologiche. Le tecniche endovascolari prevedono il posizionamento di graffette di platino, o altri materiali embolici, all'interno dell'aneurisma mediante un catetere che viene introdotto in arteria femorale. L'aneurisma viene completamente riempito per aumentare la trombosi e permetterne successivamente l'esclusione dalla circolazione (Fig. 269-8*D*). L'unico trial prospettico, l'*International Subarachnoid Aneurysm Trial* (ISAT), di confronto nella rottura di un aneurisma tra il trattamento chirurgico e quello endovascolare è terminato in anticipo quando il 24% dei pazienti trattati con la terapia endovascolare a 1 anno dall'intervento era morto o ancora dipendente dalla malattia, rispetto al 31% dei pazienti trattati chirurgicamente, corrispondente a una significativa riduzione del 23%. Il controllo successivo di questi pazienti, ora completato, ha rilevato che i benefici della terapia endovascolare sono duraturi. Tuttavia, alcuni aneurismi hanno una morfologia che non è adatta al trattamento endovascolare. Quindi, la chirurgia rimane un'opzione di trattamento importante. I centri che associano esperti sia nella tecnica endovascolare sia in quella neurochirurgica verosimilmente offrono i migliori risultati per i pazienti e vi sono dati che indicano come nei centri specializzati il trattamento degli aneurismi abbia ridotto la mortalità.

La terapia medica dell'ESA è indirizzata alla protezione delle via aeree, al controllo della pressione arteriosa prima e dopo il trattamento dell'aneurisma, pre-

venendo il risanguinamento prima del trattamento, gestendo il vasospasmo, trattando l'idrocefalo, l'iponatriemia e prevenendo l'embolia polmonare.

L'ipertensione endocranica in seguito alla rottura dell'aneurisma insorge per la presenza di sangue nello spazio subaracnoideo, ematoma parenchimale, idrocefalo acuto o perdita dell'autoregolazione vascolare. I pazienti stuporosi dovrebbero essere sottoposti a un'immediata ventricolostomia per misurare e trattare la PIC aumentata e prevenire un'ischemia cerebrale. Se necessario, possono essere adottate anche le terapie mediche previste per contrastare la PIC aumentata (per es., iperventilazione leggera, mannitolo e sedazione). Un'alta PIC refrattaria al trattamento è un segno prognostico infausto.

Prima della terapia definitiva dell'aneurisma rotto, è necessario mantenere con attenzione una pressione di perfusione cerebrale adeguata, evitando un'eccessiva elevazione della pressione arteriosa. Se il paziente è sveglio, è ragionevole abbassare la pressione del sangue fino a valori normali, usando farmaci come nicardipina, labetalolo o esmololo. Se il paziente ha uno stato di coscienza ridotta bisogna misurare la PIC e mantenere la pressione di perfusione cerebrale su valori di 60-70 mmHg.

Siccome il risanguinamento è comune, tutti i pazienti che non sono candidati a una riparazione dell'aneurisma nel breve periodo vengono tenuti a letto in una stanza tranquilla e trattati con farmaci che facilitino l'evacuazione, prevenendo lo sforzo. Se il dolore alla testa o al collo è severo, vengono prescritti una sedazione leggera o un analgesico. Deve essere evitata una sedazione profonda perché può impedire di valutare le variazioni dello stato neurologico. È necessaria un'adeguata idratazione per evitare una diminuzione del volume di sangue che predispone all'ischemia cerebrale.

Gli attacchi epilettici non sono comuni nelle fasi immediatamente successive alla rottura di un aneurisma. Tremori, sussulti e posture in estensione che spesso accompagnano la perdita di coscienza nell'ESA sono probabilmente dovuti a un brusco aumento della PIC o forse a un vasospasmo generalizzato, piuttosto che a una crisi epilettica. Ciononostante, viene spesso somministrata la fenitoina come terapia profilattica per impedire che una crisi possa favorire un risanguinamento.

I glucocorticoidi possono aiutare a ridurre il dolore alla testa e al collo dovuto all'effetto irritante del sangue subaracnoideo. Non è stato accertato con sicurezza che essi riducano l'edema cerebrale, siano neuroprotettivi o riducano il danno vascolare, e quindi il loro uso di routine non è raccomandato.

I farmaci antifibrinolitici non sono prescritti di routine ma possono essere presi in considerazione nei pazienti nei quali il trattamento dell'aneurisma non può essere perseguito immediatamente. Essi sono associati a una ridotta incidenza di nuova rottura dell'aneurisma ma possono anche aumentare il rischio di infarto cerebrale ritardato e di trombosi venosa profonda.

Il vasospasmo rimane la causa principale delle complicanze e della mortalità in seguito al sanguinamento da aneurisma. Il trattamento con il calcioantagonista nimodipina (60 mg ogni 4 ore) migliora il risultato, forse più nel prevenire il danno ischemico che nel ridurre il rischio di vasospasmo. La nimodipina può causare in alcuni pazienti una ipotensione significativa che può peggiorare l'ischemia cerebrale se vi è vasospasmo. Il vasospasmo cerebrale sintomatico può anche essere trattato aumentando la pressione di perfusione cerebrale con l'incremento della pressione arteriosa media, tramite l'espansione del volume plasmatico e l'uso assennato dei farmaci vasopressori per via endovenosa, solitamente fenilefrina o noradrenalina. In molti pazienti l'aumento della pressione di perfusione è stata associato a un miglioramento clinico, ma una pressione arteriosa alta negli aneurismi non protetti può promuovere un risanguinamento. Un trattamento con farmaci ipertensivi e ipervolemia indotta richiede generalmente il monitoraggio della pressione arteriosa e della pressione venosa centrale; è opportuno somministrare i farmaci ipertensivi in infusione in una vena centrale. L'espansione del volume previene l'ipotensione, aumenta la prestazione cardiaca e riduce la viscosità del sangue con riduzione dell'ematocrito. Questo metodo viene chiamato terapia della "tripla H" (acronimo in lingua inglese per ipertensione, emodiluzione e ipervolemia).

Se il vasospasmo sintomatico persiste nonostante una terapia medica ottimale, viene presa in considerazione la somministrazione di vasodilatatori intrarteriosi e l'angioplastica transluminale percutanea. La vasodilatazione mediante angioplastica diretta appare essere permanente, consentendo di ridurre prima la terapia della tripla H. L'effetto dei vasodilatatori farmacologici (verapamil e nicardipina) non dura più di 8-24 ore e quindi possono essere necessari trattamenti molteplici fino a quando il sangue subaracnoideo non venga riassorbito. Anche se la papaverina intrarteriosa è un vasodilatatore efficace, vi sono evidenze che essa potrebbe essere neurotossica, quindi il suo uso dovrebbe essere riservato ai casi refrattari.

L'idrocefalo acuto può causare *stupor* o coma. Può scomparire spontaneamente o richiedere un drenaggio ventricolare temporaneo. Quando si sviluppa l'idrocefalo, il trattamento migliore è la derivazione ventricolare.

La restrizione di acqua libera è controindicata nei pazienti con ESA a rischio di vasospasmo perché possono insorgere ipovolemia e ipotensione e conseguire ischemia cerebrale. Molti pazienti continuano a presentare una riduzione del sodio ematico nonostante ricevano un apporto parenterale di soluzioni saline isotoniche. Frequentemente, per limitare l'iponatriemia viene somministrato un supplemento di sale per via orale insieme alla normale infusione fisiologica, ma talora i pazienti necessitano anche dell'infusione di una soluzione salina ipertonica. Si dovrà fare attenzione a non correggere la natriemia troppo rapidamente in quei pazienti nei quali un'iponatriemia marcata dura da alcuni giorni, perché potrebbe comparire una mielinosi pontina centrale.

Tutti i pazienti dovrebbero indossare gambali a compressione pneumatica per prevenire l'embolia polmonare. Immediatamente dopo il trattamento endovascolare e dopo qualche giorno dall'intervento chirurgico di craniotomia e "clippaggio" dell'aneurisma si può iniziare la somministrazione di eparina frazionata sottocutanea per la profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) ed è utile aggiungere anche i gambali a compressione pneumatica. Il trattamento dell'embolia polmonare dipende da un eventuale precedente trattamento dell'aneurisma e se il paziente è stato sottoposto o no a una craniotomia. La terapia anticoagulante sistemica con eparina è controindicata nei pazienti con aneurismi rotti o non trattati. La controindicazione è relativa dopo alcuni giorni o settimane dalla craniotomia, potendo la terapia anticoagulante sistemica ritardare la trombosi dell'aneurisma riempito di materiale spiralizzato. Dopo craniotomia è preferibile posizionare un filtro nella vena cava inferiore per prevenire successivi emboli polmonari, mentre la terapia anticoagulante sistemica con eparina è preferibile dopo un trattamento endovascolare che abbia avuto successo.

BIBLIOGRAFIA

LATRONICO N et al: Neuromuscular sequelae of critical illness. Curr Opin Crit Care 11:381, 2005

LIOU AK et al: To die or not to die for neurons in ischemia, traumatic brain injury and epilepsy: A review on the stress-activated signaling pathways and apoptotic pathways. Prog Neurobiol 69:103, 2003

MOLYNEUX A et al: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomized trial. Lancet 360:1267, 2002

NOLAN JP et al: Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation 108:118, 2003

POSNER JB et al: *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma*, 4th ed. New York, Oxford University Press, 2007

SAFE STUDY INVESTIGATORS et al: Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. N Engl J Med 357:874, 2007

VAN DEN BERGHE G et al: Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. Neurology 64:1348, 2005

WIJDICKS EFM et al: Practice parameter: Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review). Neurology 67:203, 2006

SEZIONE 4 EMERGENZE ONCOLOGICHE

270 Emergenze oncologiche

Rasim Gucalp, Janice P. Dutcher

Le emergenze nei pazienti affetti da neoplasie possono essere suddivise in tre gruppi: compressione od ostruzione causata da lesioni occupanti spazio, alterazioni metaboliche e ormonali (sindromi paraneoplastiche; Cap. 96) e complicanze che dipendono dagli effetti del trattamento.

EMERGENZE ONCOLOGICHE DI NATURA STRUTTURALE E OSTRUTTIVA

SINDROME DELLA VENA CAVA SUPERIORE

La sindrome della vena cava superiore (SVCS) è la manifestazione clinica dell'ostruzione della vena cava superiore, con grave riduzione del ritorno venoso dalla testa, dal collo e dagli arti superiori. Tumori maligni come il carcinoma del polmone, i linfomi e le localizzazioni metastatiche sono responsabili della maggior parte dei casi di SVCS. Con l'incremento dell'utilizzo di dispositivi intravascolari (quali cateteri venosi centrali a permanenza, pacemaker e defibrillatori), sono in aumento anche le cause benigne

di SVCS. Il carcinoma del polmone, specialmente nelle varianti istologiche a piccole cellule e a cellule squamose, rappresenta l'85% circa dei casi di origine tumorale. Nei giovani adulti il linfoma maligno è una delle cause principali di SVCS. Il linfoma di Hodgkin coinvolge il mediastino più frequentemente degli altri linfomi, ma raramente causa SVCS. Quando la SVCS si manifesta in un giovane uomo con una massa mediastinica, la diagnosi differenziale si pone tra linfoma e tumore a cellule germinali primitivo del mediastino. Le metastasi mediastiniche e i cancri della mammella e del testicolo sono responsabili di una piccola percentuale di casi. Altre cause comprendono tumori benigni, aneurisma dell'aorta, aumento delle dimensioni della tiroide, trombosi e mediastinite sclerosante derivante da pregressa irradiazione o istoplasmosi.

I pazienti con SVCS di solito si presentano con edema al collo e al volto (specialmente periorbitale), dispnea e tosse. Altri sintomi comprendono raucedine, edema della lingua, cefalea, congestione nasale, epistassi, emottisi, disfagia, dolore, vertigini, sincope e sonnolenza. Se il paziente si inclina in avanti o si sdraia può andare incontro a un aggravamento dei sintomi. Segni obiettivi caratteristici sono rappresentati da vene del collo dilatate, circoli collaterali venosi sulla superficie anteriore del torace, cianosi ed edema localizzato al volto, alle braccia e al torace. Nei casi più gravi si osservano ptosi palpebrale, edema della glottide o della laringe e ottundimento. Le caratteristiche cliniche sono più lievi se l'ostruzione è localizzata al di sopra dello sbocco della vena azygos.

Segni e sintomi di edema cerebrale e/o laringeo, seppure rari, sono associati a una prognosi peggiore e richiedono un intervento immediato. Crisi epilettiche sono con maggiore probabilità imputabili a localizzazioni metastatiche cerebrali piuttosto che a edema cerebrale da occlusione venosa. Nell'ambito dei pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule, quelli con SVCS hanno un'incidenza di metastasi cerebrali più alta di quelli senza SVCS.

Sintomi cardiorespiratori a riposo, in particolare dopo cambi di posizione, sono indicativi di grave ostruzione vascolare e delle vie aeree, nonché di ridotta riserva fisiologica. L'arresto cardiaco o l'insufficienza respiratoria possono verificarsi soprattutto in pazienti che assumono sedativi o sottoposti ad anestesia generale.

La diagnosi di SVCS è essenzialmente clinica. Il reperto radiografico più significativo è l'ingrandimento del mediastino superiore, più comunemente a destra. Un versamento pleurico si verifica solo nel 25% dei casi, spesso sul lato destro. Tuttavia, una radiografia del torace negativa è ancora compatibile con la diagnosi in presenza di altri reperti caratteristici. La tomografia computerizzata (TC) fornisce immagini più accurate sull'anatomia del mediastino. La diagnosi di sindrome della SVCS implica una scarsa o assente opacizzazione delle strutture venose centrali con evidenti circoli collaterali. La risonanza magnetica (RM) non offre vantaggi rispetto alla TC. Procedure invasive come la broncoscopia, la biopsia con ago sottile per via percutanea, la mediastinoscopia e perfino la toracotomia possono essere effettuate da un medico esperto senza un rischio elevato di emorragia. Nei pazienti con neoplasia maligna diagnosticata non è necessario effettuare ulteriori indagini e il trattamento può essere iniziato dopo l'esecuzione di una TC del torace. In assenza di neoplasia maligna all'anamnesi, una valutazione dettagliata è assolutamente necessaria per escludere cause benigne ed effettuare una diagnosi specifica per una terapia appropriata.

T SINDROME DELLA VENA CAVA SUPERIORE

Una complicanza molto pericolosa derivante da una massa localizzata nel mediastino superiore è rappresentata dall'ostruzione tracheale. L'ostruzione delle vie aeree superiori impone una terapia di emergenza. I diuretici, una dieta a basso contenuto di sale, il tenere sollevato il capo e l'ossigenoterapia possono produrre sollievo sintomatico. I glucocorticoidi possono essere utili per ridurre le dimensioni di masse linfomatose; tali farmaci non offrono, invece, alcun vantaggio nei pazienti con cancro polmonare.

La radioterapia è il trattamento primario della SVCS causata dal carcinoma polmonare a piccole cellule e da altri tumori solidi metastatici. La chemioterapia è un trattamento efficace quando il tumore è un carcinoma polmonare a piccole cellule, un linfoma o un tumore a cellule germinali. Recidive di SVCS avvengono nel 10-30% dei pazienti; può essere ottenuta una palliazione con l'uso di stent intravascolari autoespandenti **(Fig. 270-1)**. La dilatazione immediata può essere necessaria nei pazienti con sintomi gravi; tuttavia, il rapido aumento del ritorno venoso dopo dilatazione può far precipitare un quadro d'insufficienza cardiaca e di edema polmonare. La chirurgia può fornire un immediato sollievo qualora un processo benigno abbia determinato ostruzione della vena cava superiore.

Un miglioramento clinico si verifica nella maggioranza dei pazienti, benché esso possa essere dovuto allo sviluppo di circoli collaterali adeguati. La mortalità associata alla SVCS non è in relazione con l'ostruzione della vena cava, ma piuttosto con la causa sottostante.

SINDROME DELLA VENA CAVA SUPERIORE E CATETERI VENOSI CENTRALI NEGLI ADULTI L'impiego di cateteri venosi centrali a lungo termine è divenuto frequente anche nei pazienti neoplastici. È possibile che in tale circostanza si verifichi una trombosi dei vasi maggiori. In questi casi la rimozione del catetere dovrebbe associarsi a una terapia anticoagulante per prevenire l'embolizzazione. La SVCS che si manifesta in questo contesto, se riconosciuta precocemente, può essere trattata con successo mediante terapia fibrinolitica senza rimuovere il catetere. L'utilizzo routinario di warfarin a basse dosi o di eparina a basso peso molecolare per prevenire la trombosi correlata alla presenza di un catetere venoso centrale a permanenza nei pazienti affetti da tumore non è raccomandato.

VERSAMENTO PERICARDICO E TAMPONAMENTO CARDIACO

Metastasi al pericardio si rilevano all'esame autoptico nel 5-10% dei pazienti con cancro, più frequentemente nei pazienti con carcinoma del polmone o della mammella, leucemie e linfomi. Il tamponamento cardiaco come presentazione iniziale di una neoplasia extracardiaca è raro. L'origine non è riconducibile alla neoplasia maligna in circa il 50% dei pazienti neoplastici con malattia pericardica sintomatica, ma può essere in relazione con l'irradiazione, con una pericardite da farmaci, con l'ipotiroidismo, con una pericardite idiopatica, con infezioni o malattie autoimmunitarie. Sono stati descritti due tipi di pericardite da radiazioni: una pericardite infiammatoria acuta essudativa, che si verifica a distanza di mesi dall'irradiazione e va incontro a risoluzione spontanea; una pericardite cronica essudativa che può comparire fino a 20 anni dopo la radioterapia e si accompagna a ispessimento del pericardio.

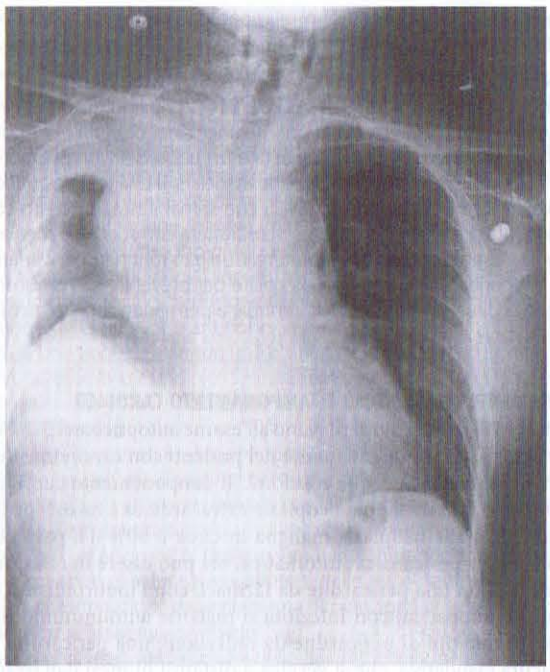
La maggior parte dei pazienti con metastasi pericardiche è asintomatica. Tuttavia sintomi comuni sono dispnea, tosse, dolore toracico, ortopnea e debolezza. Versamento pleurico, tachicardia sinusale, distensione delle vene giugulari, epatomegalia, edema periferico e cianosi sono i più frequenti segni clinici. Segni diagnostici relativamente specifici, come polso paradosso, riduzione dei toni cardiaci, polso alternante (pulsazioni forti e deboli che si alternano) e rumori di sfregamento sono meno comuni rispetto ai casi di coinvolgimento pericardico non maligno. Le radiografie del torace e l'elettrocardiogramma evidenziano anomalie nel 90% dei casi, ma metà di queste anomalie non è specifica. L'ecocardiografia è il test che offre il maggiore contributo diagnostico. Il liquido pericardico può essere sieroso, sieroematico o francamente emorragico e l'esame citologico del liquido risulta diagnostico nella maggior parte dei pazienti. I pazienti affetti da tumore con versamento pericardico contenente cellule maligne evidenti alla citologia hanno una sopravvivenza molto ridotta, attorno alle 7 settimane.

T VERSAMENTO PERICARDICO E TAMPONAMENTO CARDIACO

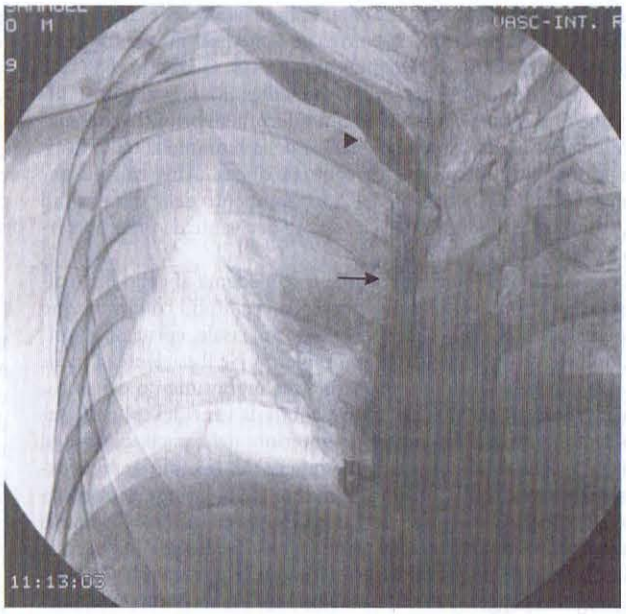
Il trattamento del versamento pericardico maligno prevede la pericardiocentesi con o senza introduzione di agenti sclerosanti, la creazione di una finestra pericardica, lo *stripping* completo del pericardio, l'irradiazione cardiaca o la chemioterapia sistemica. Il tamponamento pericardico acuto con instabilità emodinamica è una condizione di emergenza e richiede l'immediato drenaggio del liquido. Ciò può essere effettuato prontamente mediante pericardiocentesi. Il tasso di recidiva dopo drenaggio percutaneo mediante catetere è di circa il 20%. La scleroterapia (instillazione nel pericardio di bleomicina, mitomicina C o tetracicline) può ridurre tale percentuale. In alternativa, la pericardiotomia subxifoidea può essere effettuata nell'arco di 45 minuti in anestesia locale. La fenestrazione pericardica per via toracoscopica può essere impiegata per risolvere versamenti di natura benigna; tuttavia, dopo questa procedura il 60% dei versamenti pericardici maligni recidiva.

OSTRUZIONE INTESTINALE

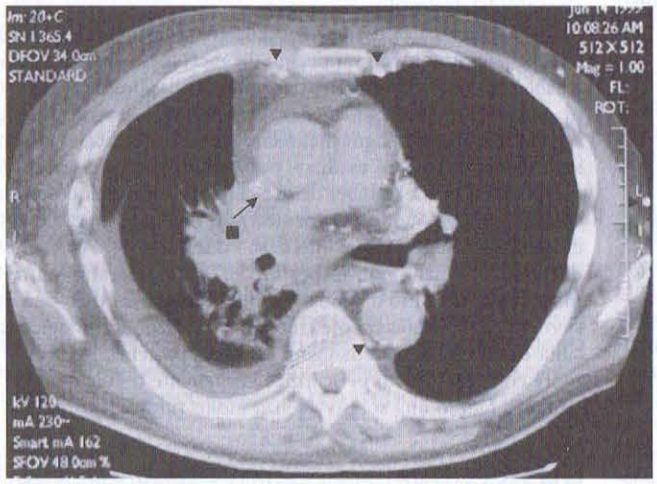
L'ostruzione e la riostruzione dell'intestino sono complicanze comuni nei pazienti con neoplasie maligne avanzate, in particolare con carcinoma colorettale e cancro ovarico. Queste neoplasie, come il carcinoma del polmone e della mammella e il melanoma, possono metastatizzare all'addome, causando ostruzione intestinale. Tipicamente, l'ostruzione avviene in siti multipli. Il melanoma ha come localizzazione preferenziale l'intestino tenue; tale localizzazione può essere singola e la sua resezione può prolungare la sopravvivenza. La pseudostruzione intestinale avviene per infiltrazione del mesentere o della muscolatura intestinale da parte del tumore, in seguito al coinvolgimento del plesso celiaco, oppure a causa di neuropatia paraneoplastica nei pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule. La neuropatia paraneoplastica si associa alla presenza di immunoglobuline G che reagiscono con i neuroni dei plessi mioenterico e sottomucoso del di-



A



C



B

FIGURA 270-1 Sindrome della vena cava superiore. *A.* Radiografia toracica di un uomo di 59 anni con recidiva di sindrome della vena cava superiore causata da un carcinoma polmonare non a piccole cellule: è visibile una massa paratracheale destra con versamento pleurico destro. ***B.*** Tomografia computerizzata dello stesso paziente che mostra l'ostruzione della vena cava superiore con trombosi (*freccia*) da parte del cancro del polmone (*rettangolo*) e i vasi collaterali (*punta di freccia*). ***C.*** Angioplastica con palloncino (*punta di freccia*) con *stent* a parete (*freccia*) nello stesso paziente.

giuno e dello stomaco. Il carcinoma ovarico può determinare un'ostruzione vera e propria del lume o una pseudostruzione che si manifesta quando l'invasione lungo tutta la circonferenza del segmento intestinale arresta la progressione delle contrazioni peristaltiche.

L'esordio dell'ostruzione è di solito insidioso. Il dolore è il sintomo più comune ed è di solito di tipo colico. Il dolore può dipendere anche dalla distensione addominale, dalla presenza di masse tumorali o dall'epatomegalia. Il vomito può essere intermittente o continuo. I pazienti con ostruzione completa di solito si presentano con stipsi. L'esame obiettivo può rilevare distensione addominale, con timpanismo, ascite, peristalsi visibile, rumori intestinali a frequenza elevata e masse tumorali. Una radiografia senza mezzo di contrasto dell'addome in ortostatismo può rivelare la presenza di livelli idroaerei multipli e dilatazione dell'intestino tenue o del crasso. Una dilatazione acuta del cieco di oltre 12-14 cm deve essere considerata un'emergenza chirurgica a causa dell'elevato rischio di perforazione. La TC è utile per differenziare le cause di ostruzione benigne da quelle maligne in pazienti già sottoposti a chirurgia per tumore maligno. Un'ostruzione maligna è suggerita da una massa nella sede di ostruzione o nella sede di un'adenopatia precedentemente rimossa, oppure da una zona di transizione marcatamente rilevata e da un ispessimento intestinale irregolare nella zona di ostruzione. Un'ostruzione benigna è più probabile nel caso in cui la TC dimostri anomalie vascolari mesenteriche, un abbondante versamento ascitico o una zona di transizione piana e un normale spessore intestinale nella sede di ostruzione. La prognosi complessiva nei pazienti neoplastici che presentano un'ostruzione intestinale è poco favorevole, con sopravvivenza mediana di circa 3-4 mesi. Il 25-31% dei pazienti presenta ostruzione intestinale di natura non neoplastica. Aderenze conseguenti a pregressi interventi sono le cause benigne più comuni. L'ileo indotto dalla vincristina o da altri farmaci è un'altra causa reversibile di ostruzione.

OSTRUZIONE INTESTINALE

Il trattamento dell'ostruzione intestinale nei pazienti con neoplasia in fase avanzata dipende dall'estensione della neoplasia primitiva e dalla condizione dei principali organi. Il trattamento iniziale deve comprendere una valutazione chirurgica. L'intervento non sempre si dimostra efficace e può portare a ulteriori complicanze con una mortalità significativa (10-20% dei casi). La laparoscopia in alcuni casi di ostruzione intestinale di origine maligna può essere diagnostica e terapeutica. *Stent* metallici autoespandenti posizionati in corrispondenza di piloro, duodeno, ileo prossimale, colon o retto possono alleviare i sintomi derivati dall'occlusione senza necessità di chirurgia maggiore. I pazienti con neoplasia addominale in fase avanzata devono essere sottoposti a un trattamento conservativo prolungato, comprendente la decompressione nasogastrica. Il trattamento con antiemetici, antispastici e analgesici può consentire ai pazienti di evitare il ricovero in ospedale. L'octreotide può alleviare i sintomi dell'ostruzione gastrointestinale grazie all'effetto inibitorio sulla secrezione gastrointestinale.

OSTRUZIONE URINARIA

Un'ostruzione delle vie urinarie può verificarsi in pazienti con carcinoma della prostata o con neoplasie ginecologiche maligne, specialmente in caso di carcinoma della cervice uterina o di metastasi da tumori primitivi come il carcinoma della mammella, dello stomaco, del polmone, del colon, del pancreas e i linfomi. La radioterapia dei tumori pelvici può determinare fi-

brosi e successiva ostruzione ureterale. L'ostruzione del trigono vescicale è di solito provocata dal carcinoma della prostata o della cervice uterina e può portare a idronefrosi bilaterale e successivamente a insufficienza renale.

La presenza di dolore al fianco è il sintomo più comune. Infezioni persistenti delle vie urinarie, proteinuria o ematuria persistente in un paziente con neoplasia dovrebbero indirizzare l'attenzione del medico su una possibile ostruzione ureterale. Può verificarsi anuria totale e/o anuria alternata a poliuria. Un lento ma continuo incremento dei valori sierici della creatinina in un paziente con neoplasia richiede un'immediata valutazione. L'ecografia renale è la tecnica più sicura e meno costosa per identificare la presenza di idronefrosi. La funzione di un rene ostruito può essere valutata mediante tecniche di medicina nucleare. La TC può identificare la sede dell'ostruzione ed evidenziare una massa o un'adenopatia retroperitoneale.

T OSTRUZIONE URINARIA

Uno *stent* urinario interno può essere posizionato in anestesia locale. La nefrostomia percutanea rappresenta un approccio alternativo per quando riguarda il drenaggio. In caso di ostruzione del trigono vescicale dovuta a neoplasia può essere utile una cistostomia sovrapubica per il drenaggio delle urine.

OSTRUZIONE BILIARE MALIGNA

Questo frequente problema clinico può essere causato da un carcinoma primitivo che origina dal pancreas, dalla papilla di Vater, dai dotti biliari o dal fegato, oppure da metastasi ai linfonodi periduttali o al parenchima epatico. I più comuni tumori metastatici che determinano ostruzione biliare sono i carcinomi gastrici, del colon, della mammella e del polmone. Ittero, feci acoliche, urine scure, prurito e perdita di peso da malassorbimento sono sintomi tipici. Il dolore e le infezioni secondarie sono poco comuni in caso di ostruzione biliare neoplastica. L'ecografia, la TC o la colangiografia retrograda endoscopica o transepatica percutanea sono in grado di identificare la sede e definire la natura dell'ostruzione biliare.

T OSTRUZIONE BILIARE MALIGNA

L'intervento palliativo è indicato solo nei pazienti con prurito invalidante resistente al trattamento medico, malassorbimento grave o infezione. Il posizionamento di *stent* sotto controllo radiografico, la deviazione chirurgica o la radioterapia con o senza chemioterapia possono alleviare l'ostruzione. La scelta della modalità da adottare dovrebbe basarsi sulla sede dell'ostruzione (prossimale o distale), sul tipo di tumore (sensibile alla radioterapia, alla chemioterapia o a nessuna delle due) e sulle condizioni generali del paziente. Nei casi in cui manca il prurito, l'ostruzione biliare può essere una causa di morte, molto spesso in assenza di sintomi.

COMPRESSIONE DEL MIDOLLO SPINALE

La compressione midollare di origine maligna (*malignant spinal cord compression*, MSCC) è causata dalla compressione esercitata sul midollo spinale e/o sulla cauda equina da una massa tumorale extradurale. L'evidenza radiografica minima di compressione midollare è rappresentata da un'incisione della teca in corrispondenza del livello delle manifestazioni cliniche. Una compressione midollare si verifica nel 5-10% dei pazienti con neoplasia. La comparsa di un tumore epidurale è la prima manifestazione di una neoplasia in circa il 10% dei pazienti. Nella maggior parte dei casi il tumore di base viene identificato durante la valutazione iniziale; il carcinoma del polmone è la neoplasia maligna che causa più comunemente compressione del midollo spinale.

I tumori metastatici coinvolgono la colonna vertebrale più spesso di ogni altra parte dello scheletro. I carcinomi del polmone, della mammella e della prostata sono i principali responsabili. Il mieloma multiplo è anch'esso caratterizzato da un'elevata incidenza di coinvolgimento vertebrale. Anche i linfomi, il melanoma, il carcinoma a cellule renali e i tumori maligni genitourinari possono causare compressione midollare. La colonna toracica è la sede più frequente (70% dei casi), seguita dal tratto lombosacrale (20% dei casi) e dal tratto cervicale (10% dei casi). Il coinvolgimento di sedi multiple è più frequente nei pazienti con carcinoma della mammella o della prostata. Il danno midollare si produce quando le metastasi ai corpi vertebrali o ai peduncoli si espandono e comprimono la dura madre sottostante. Un'altra causa di compressione midollare è l'estensione diretta di una lesione paravertebrale attraverso i forami intervertebrali. Questi casi di solito suggeriscono la presenza di un linfoma, di un mieloma o di una neoplasia pediatrica. Metastasi midollari parenchimali dovute a diffusione ematogena si osservano in rari casi.

I tumori a estrinsecazione extradurale causano danno cerebrale mediante vari meccanismi. L'ostruzione del plesso venoso epidurale determina edema. La produzione locale di citochine infiammatorie conduce a un aumento del flusso ematico con formazione di edema. La compressione determina riduzione del flusso ematico e conseguente ischemia. La produzione di fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) è associata a ipossia midollare ed è considerata come potenziale causa del danno dopo compressione spinale.

I sintomi iniziali più comuni nei pazienti con compressione midollare sono rappresentati da dolore al rachide localizzato e dolenzia dovuta al coinvolgimento delle vertebre da parte del tumore. Il dolore è solitamente presente per giorni o mesi prima che compaiano altri sintomi neurologici. Viene esacerbato dai movimenti e dalla tosse o dagli starnuti. Può essere differenziato dal dolore discale perché peggiora quando il paziente si trova in posizione supina. Il dolore radicolare è meno frequente del dolore localizzato e si sviluppa in genere più tardivamente. Il dolore radicolare che trae origine dalle aree cervicali o lombosacrali può essere unilaterale o bilaterale. Il dolore radicolare che origina dalle radici toraciche è spesso bilaterale e viene descritto dai pazienti come una sensazione di costrizione a cintura, attorno al torace e all'addome. Il dolore cervicale radicolare tipico si irradia lungo il braccio; il dolore alla regione lombare si irradia verso gli arti inferiori. Il *segno di Lhermitte*, ovvero il formicolio o una sensazione di scossa elettrica a livello della regione inferiore del dorso e degli arti superiori e inferiori che fa seguito alla flessoestensione del collo, può essere un segno precoce di compressione midollare. Una perdita del controllo vescicale o intestinale può essere il sintomo di presentazione, ma di solito si verifica tardivamente nel decorso della malattia.

Nel corso dell'esame obiettivo il dolore indotto dal sollevamento dell'arto esteso, dalla flessione del collo o dalla percussione vertebrale può essere utile per determinare il livello di compressione midollare. Nei pazienti si sviluppano disestesie e parestesie alle estremità o al tronco. La perdita di sensibilità alla puntura di spillo è comune, come la perdita della sensibilità vibratoria o di posizione. Il limite superiore della zona di deficit sensitivo si trova spesso una o due vertebre sotto la sede di compressione. Le alterazioni motorie comprendono debolezza, spasticità e anomalo stiramento muscolare. La presenza di un riflesso plantare in estensione è il segno di una compressione significativa. I riflessi osteotendinei possono essere accentuati. Deficit motori e sensitivi di solito precedono le alterazioni sfinteriche. I pazienti con disfunzioni del sistema nervoso autonomo possono presentarsi con riduzione del tono anale, ridotta sensibilità perineale e globo vescicale. L'assenza del riflesso di contrazione dello sfintere anale o del riflesso bulbocavernoso conferma il coinvolgimento midollare. Nei casi dubbi la valutazione del volume residuo postminzionale può essere di aiuto. Un volume residuo superiore a 150 ml indica una disfunzione vescicale. La presenza di una disfunzione del sistema nervoso autonomo costituisce un fattore prognostico sfavorevole. I pazienti con sintomi neurologici progressivi devono essere seguiti costantemente da un neurologo e in caso di necessità si deve intervenire rapidamente. Altre patologie che possono simulare la compressione midollare sono i crolli vertebrali osteoporotici, le discopatie, gli ascessi piogenici o la tubercolosi vertebrale, la mielopatia da irradiazione, la leptomeningite neoplastica, i tumori benigni, gli ematomi epidurali e la lipomatosi spinale.

La sindrome della cauda equina è caratterizzata da dolore alla porzione inferiore del rachide; riduzione della sensibilità a carico della regione glutea, della porzione posterosuperiore degli arti inferiori e del perineo, con una distribuzione a "sella"; disfunzione anale e vescicale; impotenza sessuale; assenza dei riflessi bulbocavernosi, patellari e achillei; debolezza di entità variabile a carico degli arti inferiori. Tutto ciò riflette la compressione delle radici nervose formanti la cauda equina dopo essere fuoriuscite dal midollo spinale.

I pazienti con diagnosi di neoplasia in cui compare dolore al rachide devono essere valutati nel più breve tempo possibile per accertare l'eventuale presenza di compressione midollare (Fig. 270-2). Il trattamento risulta spesso più efficace nei pazienti con deambulazione e controllo sfinterico conservati nella fase iniziale del trattamento. I pazienti devono essere sottoposti a un esame neurologico e a radiografia della colonna. Se l'esame obiettivo indica la presenza di compressione midollare, si deve somministrare desametasone (24 mg per via endovenosa ogni 6 ore) immediatamente.

L'erosione dei peduncoli (segno del "gufo ammiccante") è il più precoce segno radiografico di un tumore vertebrale. Altre modificazioni radiografiche comprendono aumento della distanza interpeduncolare, lesioni litiche o sclerotiche, distruzione vertebrale, accentuazione della concavità posteriore del corpo vertebrale e collasso dei corpi vertebrali. Quest'ultimo segno non è un *marker* affidabile della presenza di un tumore; in circa il 20% dei casi di collasso vertebrale, specialmente nei pazienti anziani e nelle don-

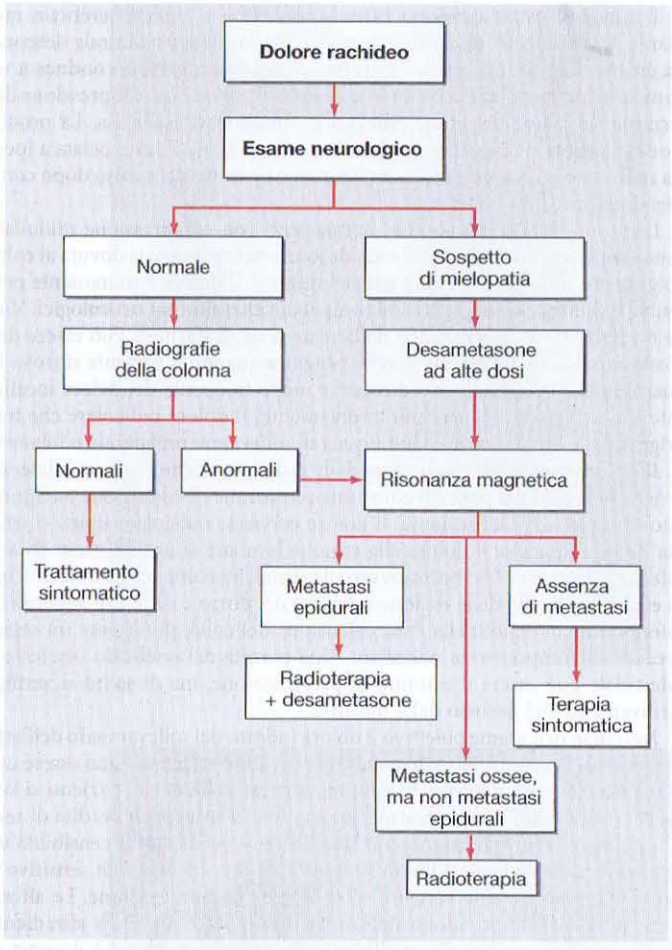


FIGURA 270-2 Trattamento dei pazienti affetti da neoplasie che manifestano dolore rachideo.

ne in età postmenopausale, la causa non è attribuibile a una neoplasia, ma all'osteoporosi. Inoltre, una radiografia della colonna di aspetto normale non esclude la diagnosi di tumore. Il ruolo della scintigrafia ossea nell'identificazione della compressione midollare non è chiaro. Questo metodo è sensibile, ma meno specifico rispetto all'esame radiografico.

L'immagine dell'intera colonna fornita dalla RM può essere utile nella diagnostica dei pazienti con compressione midollare. Nel 25% dei pazienti con compressione midollare si rilevano metastasi epidurali multiple, la cui presenza influenza le strategie di trattamento. Le immagini T_1-pesate sono caratterizzate da un buon contrasto tra midollo, liquor e lesioni extradurali. Grazie alla sensibilità di questa tecnica nel dimostrare la sostituzione del midollo da parte del tumore, può essere evidenziata la componente vertebrale interessata dalla neoplasia. Queste immagini visualizzano, inoltre, eventuali masse intraspinali extradurali che comprimono il midollo. Le immagini T_2-pesate risultano invece più utili nella dimostrazione di lesioni intramidollari. La RM con gadolinio può essere utile per caratterizzare e delineare una malattia intramidollare. La RM è altrettanto valida o perfino superiore alla mielografia e alla TC postmielografia nell'identificare metastasi epidurali responsabili di compressione midollare. La mielografia deve essere riservata ai pazienti in cui le immagini fornite dalla RM sono poco utili o che non possono essere sottoposti immediatamente alla RM. La TC associata alla mielografia aumenta la possibilità di individuare piccole aree di distruzione midollare.

Nei pazienti con compressione del midollo spinale e tumore di origine sconosciuta un'indagine basata semplicemente su radiografia del torace, mammografia, dosaggio dell'antigene prostatico specifico e TC addominale consente generalmente di individuare la sede della neoplasia maligna.

COMPRESSIONE DEL MIDOLLO SPINALE

Il trattamento dei pazienti con compressione midollare è diretto al sollievo dal dolore e al recupero della funzione neurologica (Fig. 270-2).

La radioterapia associata alla somministrazione di glucocorticoidi è generalmente il trattamento di scelta iniziale per la maggior parte dei pazienti con compressione del midollo spinale. Fino al 75% dei pazienti trattati che sono ancora in grado di camminare manterrà tale autonomia, ma solo il 10% dei pazienti con paraplegia recupera la capacità di camminare. Le indicazioni all'intervento chirurgico sono un'eziologia sconosciuta, il fallimento della radioterapia, la presenza di un tumore radioresistente (per es., melanoma o carcinoma a cellule renali), eventuali dislocazioni da fratture patologiche e sintomi neurologici rapidamente evolutivi. La laminectomia viene eseguita per la diagnosi istologica e per la rimozione delle masse epidurali localizzate posteriormente in assenza di patologia vertebrale. Poiché la maggior parte dei casi di compressione epidurale del midollo spinale è dovuta a una patologia extradurale anteriore o anterolaterale, la resezione del corpo vertebrale anteriore insieme al tumore, seguita da stabilizzazione spinale, ha ottenuto buoni risultati. Uno studio randomizzato ha dimostrato che i pazienti sottoposti a intervento chirurgico seguito da trattamento radiante (entro 14 giorni) conservavano la capacità di deambulare molto più di quelli trattati con la sola radioterapia. Inoltre, i pazienti trattati con la chirurgia mantenevano la continenza e le altre funzioni neurologiche molto più a lungo di quelli del gruppo di trattamento con la sola radioterapia. La durata della sopravvivenza non era significativamente diversa nei due gruppi, sebbene fosse presente un *trend* di aumento della sopravvivenza nel gruppo sottoposto a chirurgia. Lo studio ha generato qualche critica in merito ai risultati ottenuti nel gruppo che non era stato avviato alla chirurgia, i quali sono stati inferiori alle attese. In ogni caso i pazienti dovrebbero essere sottoposti a valutazione per l'intervento chirurgico. La radioterapia convenzionale ha un ruolo dopo la chirurgia. La chemioterapia può avere un ruolo in pazienti con tumori chemiosensibili sottoposti precedentemente a radioterapia nella stessa regione e non candidati all'intervento chirurgico. La maggior parte dei pazienti con carcinoma prostatico in cui si sviluppa compressione midollare è stata già trattata con terapia ormonale; tuttavia, nei pazienti non trattati è indicata la soppressione androgenica in combinazione con la chirurgia e la radioterapia.

I pazienti con metastasi vertebrali possono trarre vantaggio dalla vertebroplastica percutanea, ovvero l'iniezione di cemento acrilico nella vertebra collassata allo scopo di stabilizzare la frattura. Questa procedura ha frequentemente effetto palliativo sul dolore ed effetti antitumorali locali. La fuoriuscita di cemento può causare sintomi nel 10% circa dei pazienti.

L'istologia del tumore è un importante fattore che influenza sia il recupero sia la sopravvivenza. Un rapido esordio e la progressione veloce sono fattori prognostici negativi.

AUMENTO DELLA PRESSIONE INTRACRANICA

Circa il 25% dei pazienti affetti da neoplasie muore per metastasi intracraniche. I tumori che più spesso metastatizzano all'encefalo sono i carcinomi del polmone, quelli della mammella e il melanoma. Metastasi cerebrali si verificano frequentemente in presenza di malattia sistemica e spesso determinano l'insorgenza di sintomi gravi, disabilità e morte precoce. Spesso le metastasi encefaliche sono la presentazione iniziale di una neoplasia precedentemente misconosciuta. Il tumore primitivo più spesso coinvolto è quello del polmone. La TC del torace e la RM dell'encefalo, come tecniche diagnostiche iniziali, possono identificare nella maggior parte dei pazienti una sede di malattia da sottoporre a biopsia.

I segni e i sintomi di una metastasi cerebrale sono simili a quelli di altre lesioni espansive intracraniche: cefalea, nausea, vomito, alterazioni del comportamento, crisi epilettiche, alterazioni della funzione neurologica focali e progressive. Talvolta l'esordio è brusco, simulando un ictus, con comparsa improvvisa di cefalea, nausea, vomito e deficit neurologici. Questo quadro è dovuto solitamente all'emorragia in seno alla metastasi. Il melanoma, i tumori a cellule germinali e i carcinomi a cellule renali presentano un'incidenza particolarmente elevata di emorragia intracranica. La massa tumorale e l'edema circostante possono determinare ostruzione della circolazione liquorale con risultante idrocefalo. I pazienti con aumento della pressione intracranica possono presentare papilledema con alterazioni visive e rigidità nucale. Con l'espansione della massa si può determinare un'erniazione del tessuto cerebrale attraverso le aperture fisse del cranio, che dà luogo a diverse sindromi in relazione con la sede di erniazione.

La TC e la RM sono egualmente efficaci nella diagnosi di metastasi cerebrali. La TC con mezzo di contrasto deve essere utilizzata come procedura di screening. Le metastasi cerebrali appaiono alla TC come lesioni multiple a elevata densità, di varie dimensioni, con aree circostanti caratterizzate da edema a bassa densità. Se è presente una singola lesione o non si visualizzano metastasi alla TC con mezzo di contrasto, deve essere effettuata una RM dell'encefalo. La RM con gadolinio è più sensibile della TC nell'evidenziare il coinvolgimento meningeo e le piccole lesioni, in particolare del tronco encefalico e del cervelletto.

È stata riportata una forma di ipertensione endocranica secondaria a terapia con tretinoina.

AUMENTO DI PRESSIONE INTRACRANICA

Se sono presenti sintomi e segni di erniazione cerebrale (specialmente cefalea, sonnolenza e papilledema), il paziente deve essere intubato e iperventilato per mantenere la P_{CO_2} tra 25 e 30 mmHg e si deve procedere all'infusione di mannitolo (1-1,5 g per kg di peso corporeo) ogni 6 ore. Il desametasone è il farmaco iniziale di scelta in tutti i pazienti sintomatici con metastasi cerebrali (vedi sopra). I pazienti che presentano lesioni multiple devono essere sottoposti a radioterapia panencefalica. I pazienti con metastasi cerebrali singole e con malattia extracranica controllata possono essere trattati con l'escissione chirurgica seguita da radioterapia panencefalica, specialmente se di età inferiore a 60 anni. I tumori radioresistenti dovrebbero essere resecati, quando possibile. La radiochirurgia stereotassica è un efficace trattamento per lesioni recidivanti o inaccessibili alla chirurgia. Con una sorgente di raggi gamma o un acceleratore lineare, multipli piccoli fasci ben collimati di radiazioni ionizzanti possono distruggere le lesioni visibili alla RM. Alcuni pazienti con ipertensione endocranica associata a idrocefalo possono beneficiare del posizionamento di uno *shunt*. Se il deterioramento neurologico non regredisce con la terapia medica, può essere necessario il ricorso alla ventricolotomia per rimuovere il liquor o alla craniotomia per asportare tumori o ematomi.

MENINGITE NEOPLASTICA

Il coinvolgimento neoplastico delle leptomeningi è una complicanza dei tumori sia primitivi sia metastatici del sistema nervoso centrale (SNC). L'incidenza si colloca tra il 3 e l'8% dei casi. Il melanoma, i tumori della mammella e del polmone, i linfomi (in particolare quelli associati all'AIDS) e la leucemia acuta sono le cause più comuni. Metastasi intraparenchimali cerebrali sincrone sono evidenti nell'11-31% dei pazienti con meningite neoplastica.

I pazienti si presentano tipicamente con segni neurologici multifocali e sintomi quali cefalea, anomalie dell'andatura, cambiamenti dell'umore, nausea, vomito, attacchi epilettici, dolore radicolare o al dorso e debolezza degli arti. I segni rilevabili comprendono paralisi dei nervi cranici, debolezza delle estremità, parestesia e diminuzione dei riflessi tendinei profondi.

La diagnosi deriva dal riscontro di cellule maligne nel liquor; tuttavia in più del 40% dei pazienti l'esame citologico può risultare falsamente negativo. Nel liquor è quasi sempre presente un elevato livello di proteine (tranne che nella leucemia a cellule T dell'adulto associata a HLTV-1). I pazienti con segni e sintomi neurologici compatibili con una meningite neoplastica, che hanno una citologia del liquor negativa ma un'elevata proteinorrachia, dovrebbero essere sottoposti a rachicentesi almeno tre volte per ripetere l'esame citologico, prima di escludere la diagnosi. I reperti RM suggestivi di meningite neoplastica includono l'ispessimento leptomeningeo, sottoependimale, della dura madre o dei nervi cranici; la presenza di lesioni superficiali cerebrali; e talora un idrocefalo comunicante. Uno studio RM del midollo spinale è essenziale nella valutazione della meningite neoplastica non leucemica: il 20% dei pazienti evidenzia alterazioni spinali, fra cui la presenza di ispessimenti nodulari intradurali, che risultano diagnostici di coinvolgimento leptomeningeo. Le lesioni sono più frequenti in corrispondenza della cauda equina, ma possono essere osservate a qualsiasi livello del canale midollare. Gli studi del liquor con composti radiomarcati dimostrano anomalie fino al 70% dei pazienti con meningite neoplastica; l'ostruzione dei forami ventricolari, l'anomalo flusso nel canale midollare o l'arresto del flusso a livello delle circonvoluzioni cerebrali possono influire sulla distribuzione della chemioterapia intratecale in termini di ridotta efficacia o aumentata tossicità. La radioterapia può correggere le alterazioni della circolazione liquorale prima dell'impiego della chemioterapia intratecale. La meningite neoplastica può inoltre portare all'aumento della pressione endocranica e all'idrocefalo. Il posizionamento di uno *shunt* ventricolo-peritoneale in questi casi può essere efficace nella palliazione dei sintomi.

Lo sviluppo di una meningite neoplastica di solito avviene nel corso di una neoplasia non controllata al di fuori del SNC; di conseguenza la prognosi è sfavorevole (sopravvivenza mediana da 10 a 12 settimane). Comunque, il trattamento della meningite neoplastica può alleviare con successo i sintomi e controllare l'ulteriore diffusione della malattia nel SNC.

MENINGITE NEOPLASTICA

La chemioterapia intratecale (generalmente metotrexate, citarabina o tiotepa) viene somministrata mediante puntura lombare o serbatoio intraventricolare (di Ommaya) tre volte alla settimana, finché il liquido cerebrospinale non presenta più cellule maligne. Successivamente le iniezioni sono eseguite due volte alla settimana per un mese, quindi settimanalmente per un altro mese. Una formulazione a rilascio prolungato di citarabina ha un'emivita più lunga ed è più efficace delle altre formulazioni. Tra i tumori solidi, il carcinoma della mammella risponde meglio alla terapia. I pazienti con meningite neoplastica conseguente a leucemia acuta o a linfoma possono guarire dalla localizzazione al SNC se viene eliminata la malattia sistemica.

CRISI EPILETTICHE

Le crisi epilettiche che si verificano in un paziente con neoplasia possono essere determinate dal tumore stesso, da alterazioni metaboliche, da danni attinici, da infarti cerebrali, da encefalopatia correlata alla chemioterapia o da infezioni del SNC. La diffusione di metastasi al SNC è la causa più comune di crisi epilettiche nei pazienti con neoplasia. Tuttavia, gli attacchi insorgono più frequentemente nei tumori cerebrali primitivi che nelle lesioni cerebrali metastatiche. La frequenza con cui le crisi epilettiche rappresentano il sintomo di presentazione di metastasi al SNC varia tra il 6% e il 29% nelle casistiche pubblicate. Approssimativamente, il 10% dei pazienti con metastasi intracraniche presenta alla fine crisi epilettiche. La presenza di lesioni frontali è correlata all'insorgenza precoce di crisi epilettiche; la comparsa di sintomi emisferici aumenta invece il rischio di crisi epilettiche a manifestazione più tardiva. Sia le crisi epilettiche precoci sia quelle tardive sono poco comuni nei pazienti con lesioni primitive della fossa posteriore. Crisi epilettiche si manifestano spesso in pazienti con metastasi intracraniche da melanoma. Molto raramente, farmaci citotossici come l'etoposide, il busulfan e il clorambucil sono responsabili di crisi epilettiche.

CRISI EPILETTICHE

I pazienti con crisi epilettiche dovute a metastasi intracraniche devono essere sottoposti a una terapia anticonvulsivante con difenilidantoina (fenitoina). La terapia anticonvulsivante profilattica non è raccomandata, a meno che il paziente non presenti un rischio elevato di crisi epilettiche tardive (melanoma primitivo, metastasi emorragiche, trattamento radiochirurgico). In questi casi i livelli sierici di fenitoina devono essere attentamente monitorati e il dosaggio aggiustato di pari passo. La fenitoina stimola il metabolismo epatico del desametasone riducendone l'emivita, mentre il desametasone può ridurre i livelli di fenitoina. La maggior parte dei farmaci antiepilettici induce il citocromo P450, con alterazione del metabolismo di molti agenti antitumorali, come l'irinotecan, i taxani e l'etoposide, e di farmaci a bersaglio molecolare, come l'imatinib, il gefitinib e il tipifarnib.

LEUCOCITOSTASI POLMONARE E INTRACEREBRALE

L'iperleucocitosi e la sindrome da leucostasi a essa associata sono complicanze potenzialmente fatali della leucemia acuta (specialmente della leucemia mieloide) che si verifica quando la conta dei blasti periferici è superiore a 100 000/μl. La frequenza di iperleucocitosi è del 5-13% nella leucemia mieloide acuta e del 10-30% nella leucemia linfatica acuta; la leucostasi è invece rara nella leucemia linfatica. In presenza di conte di blasti così elevate, la viscosità del sangue risulta aumentata, il flusso ematico è rallentato dagli aggregati di cellule tumorali e le cellule leucemiche mieloidi primitive sono in grado di invadere l'endotelio e causare emorragie. L'encefalo e il polmone sono gli organi più frequentemente coinvolti. I pazienti con leucostasi cerebrale possono presentare stato stuporoso, cefalea, vertigini, *tinnitus*, disturbi visivi, atassia, confusione e coma, oppure andare incontro a morte improvvisa. La somministrazione di 600 cGy di radiazioni all'intero encefalo può proteggere da questa complicanza. Successivamente si può procedere alla rapida effettuazione di una terapia antileucemica. La leucostasi polmonare può manifestarsi sotto forma di distress respiratorio con ipossiemia e progredire verso l'insufficienza respiratoria. La radiografia del torace può essere normale, ma di solito mette in evidenza infiltrati interstiziali o alveolari. I risultati dell'emogasanalisi devono essere interpretati con cautela. Il rapido consumo dell'ossigeno plasmatico a opera delle cellule della serie bianca del sangue, che sono fortemente aumentate di numero, può causare una falsa riduzione della tensione arteriosa di ossigeno. La valutazione mediante ossimetro è quella più accurata nel monitoraggio dell'ossigenazione del paziente con iperleucocitosi. La leucoaferesi può essere utile per ridurre il numero dei blasti circolanti. Il trattamento della leucemia può determinare emorragia polmonare per lisi dei blasti nel polmone. Questa condizione è nota come "pneumopatia da lisi di cellule leucemiche". La riduzione del volume intravascolare e le emotrasfusioni non indispensabili possono aumentare la viscosità plasmatica e aggravare la sindrome da leucostasi. La leucostasi non si associa a elevate conte di blasti in corso di leucemia linfatica o mieloide cronica.

La leucostasi cerebrale o polmonare può insorgere quando la leucemia promielocitica acuta viene trattata con agenti differenzianti come la tretinoina e il triossido d'arsenico, che stimolano la differenziazione delle cellu-

le tumorali nei neutrofili maturi. Questa complicanza può essere facilmente evitata associando la chemioterapia citotossica agli agenti differenzianti.

EMOTTISI

Benché l'emottisi possa essere causata da patologie non maligne, in un'elevata percentuale di casi è presente un carcinoma polmonare. Fino al 20% dei pazienti con neoplasia polmonare va incontro a emottisi durante il decorso della malattia. Inoltre possono causare emottisi le metastasi endobronchiali di tumori carcinoidi, mammari, del colon, del rene e di melanoma. L'entità del sanguinamento è spesso difficile da quantificare. L'emottisi massiva è definita dalla perdita di più di 600 ml di sangue nelle 24 ore. Peraltro, ogni episodio di emottisi deve essere considerato come massivo allorché venga messa in pericolo la vita del paziente. Quando si presenta difficoltà respiratoria, l'emottisi deve essere trattata con urgenza. Le priorità sono quelle di mantenere la pervietà delle vie aeree, ottimizzare l'ossigenazione e stabilizzare lo stato emodinamico. Spesso il paziente è in grado di indicare dove si sta verificando il sanguinamento: deve essere posizionato con il lato sanguinante rivolto verso il basso e ventilato con un supplemento di ossigeno. Se il sanguinamento continua a essere importante o le vie aeree risultano ostruite, il paziente deve essere intubato e sottoposto a broncoscopia d'urgenza. Allorché venga rinvenuta la sede del sanguinamento, il paziente potrà essere sottoposto a bonifica chirurgica della lesione o a trattamento con laser (*neodymium: yttrium-aluminum-garnet*, Nd: YAG). L'opzione chirurgica è preferibile. L'embolizzazione dell'arteria bronchiale può controllare il sanguinamento massivo nel 75-90% dei pazienti, permettendo l'esecuzione dell'intervento chirurgico definitivo in condizioni di maggiore sicurezza. L'embolizzazione senza chirurgia definitiva è associata a recidiva del sanguinamento nel 20-50% dei pazienti. L'emottisi ricorrente risponde di solito a una seconda procedura di embolizzazione. Talora può insorgere una sindrome postembolizzazione, caratterizzata da pleurodinìa, febbre, disfagia e leucocitosi; tale sintomatologia ha una durata di 5-7 giorni e regredisce dopo terapia sintomatica. La necrosi della parete bronchiale o esofagea, l'infarto del miocardio e l'infarto del midollo spinale sono complicanze rare.

L'emorragia polmonare, con o senza emottisi, è spesso associata, nelle neoplasie ematologiche, a infezioni fungine, particolarmente da *Aspergillus* sp. Dopo la risoluzione della granulocitopenia, gli infiltrati polmonari nell'aspergillosi possono andare incontro a cavitazione e causare emottisi massiva. La trombocitopenia e i difetti di coagulazione dovrebbero essere corretti laddove possibile. La valutazione chirurgica è consigliata nei pazienti con lesioni cavitarie da aspergillosi.

OSTRUZIONE DELLE VIE AEREE

Quando si parla di *ostruzione delle vie aeree* ci si riferisce a un blocco a livello dei bronchi principali o in sede più prossimale. Essa può essere conseguente a una crescita tumorale intraluminale o a una compressione estrinseca delle vie aeree. La causa più comune di ostruzione maligna delle vie aeree superiori è l'invasione da parte di un tumore primitivo adiacente che, nella maggior parte dei casi, risulta essere il cancro del polmone, seguito in ordine di frequenza dai tumori maligni dell'esofago, della tiroide e del mediastino. Tumori a primitività extratoracica, come quello del rene, del colon o della mammella, possono causare ostruzione delle vie aeree attraverso la metastatizzazione endobronchiale e/o secondarismi linfonodali mediastinici. I pazienti possono manifestare dispnea, emottisi, stridore, sibili, tosse intrattabile, polmonite ostruttiva o raucedine. La radiografia del torace spesso dimostra lesioni ostruttive. La TC fornisce informazioni più dettagliate sull'estensione del tumore. Ossigeno fresco umidificato, glucocorticoidi e ventilazione con miscele di elio e ossigeno (Heliox®) possono indurre un temporaneo miglioramento. Se l'ostruzione è prossimale alla laringe, la tracheostomia è l'unica misura salvavita. Per le ostruzioni più distali, particolarmente le lesioni intrinseche ostruenti incompletamente le vie aeree, la broncoscopia con trattamento laser, la terapia fotodinamica o il posizionamento di *stent* producono un immediato sollievo nella maggior parte dei pazienti (Fig. 270-3). Va tenuto presente che anche la radioterapia (sia da sorgente esterna sia come brachiterapia) somministrata assieme ai glucocorticoidi può ripristinare la pervietà delle vie aeree. Una compressione estrinseca sintomatica può essere alleviata con il posizionamento di *stent*. I pazienti con tumori primitivi delle vie aeree, come il carcinoma a cellule squamose, il carcinoide, il carcinoma adenocistico e il carcinoma non a piccole cellule del polmone, devono essere sottoposti a intervento chirurgico.

EMERGENZE METABOLICHE

IPERCALCEMIA

L'ipercalcemia è la sindrome paraneoplastica più comune. **La patogenesi e il trattamento dell'ipercalcemia sono discussi in dettaglio nei capitoli 96 e 347.**

SINDROME DA INAPPROPRIATA SECREZIONE DI ORMONE ANTIDIURETICO (SIADH)

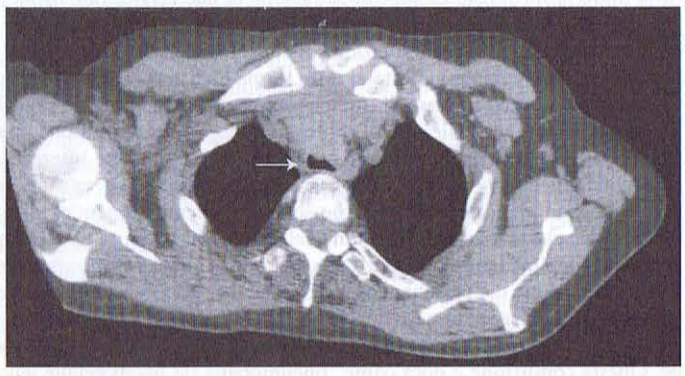
L'iponatriemia è un'anomalia elettrolitica comunemente riscontrata nei pazienti affetti da neoplasie. La SIADH (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*) è la causa più frequente di iponatriemia nei pazienti con cancro. **La SIADH è discussa dettagliatamente nei capitoli 96 e 334.**

ACIDOSI LATTICA

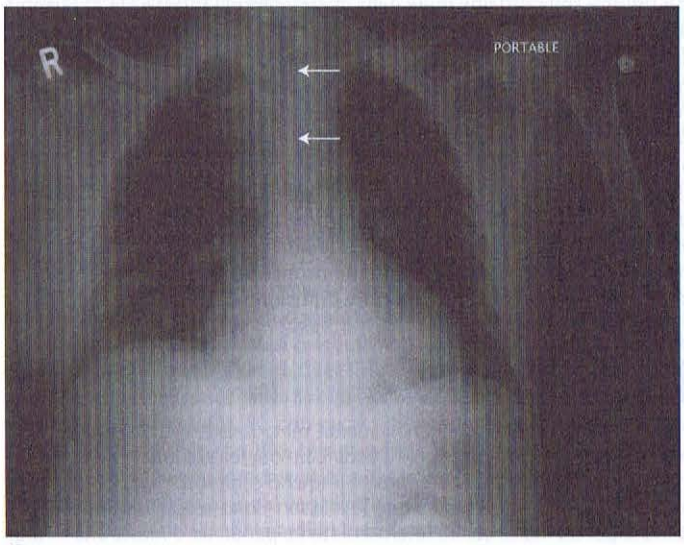
Si tratta di una rara e potenzialmente fatale complicanza metabolica dei tumori. L'acidosi lattica associata alla sepsi e all'insufficienza circolatoria è un comune evento preterminale in molti tumori. In assenza di ipossiemia si può verificare acidosi lattica in pazienti con leucemia, linfoma o tumori solidi. Un coinvolgimento esteso del fegato da parte del tumore è presente nella maggioranza dei casi. Alterazioni della funzionalità epatica possono essere responsabili dell'accumulo di acido lattico. I pazienti con infezione da HIV hanno un aumentato rischio di linfoma aggressivo; in questi pazienti, l'acidosi lattica può insorgere sia per la rapida proliferazione del tumore sia per la tossicità legata agli inibitori nucleosidici della transcrittasi inversa. I sintomi di acidosi lattica comprendono tachipnea, tachicardia, modificazioni dello stato mentale ed epatomegalia. I livelli sierici di acido lattico possono raggiungere valori di 10-20 mEq/l (90-180 mg/dl). Il trattamento è diretto a controllare la malattia di base. Il pericolo derivante dall'acidosi lattica dipende dall'acidosi di per sé e non dal lattato. È necessario somministrare bicarbonato di sodio se l'acidosi è molto grave o se la produzione di ioni idrogeno è rapida e incontrollata. La prognosi è infausta.

IPOGLICEMIA

Un'ipoglicemia persistente si associa occasionalmente a neoplasie diverse dai tumori a cellule insulari del pancreas. Solitamente queste neoplasie so-



A



B

FIGURA 270-3 Ostruzione delle vie aeree. *A*. TC di un uomo di 62 anni con ostruzione tracheale causata da un carcinoma renale, dimostrante una massa paratracheale che causa invasione/ostruzione della trachea (*freccia*). ***B*.** Radiografia del torace dello stesso paziente dopo posizionamento di uno *stent* (*frecce*).

no di dimensioni cospicue; possono causare questa sindrome i tumori di orgine mesenchimale, gli epatomi e i tumori della corticale surrenale. I tumori mesenchimali sono spesso localizzati nel retroperitoneo o nel torace. In questi pazienti si possono verificare ottundimento del sensorio, confusione e alterazioni comportamentali dopo l'assorbimento di glucidi, e tutto ciò può precedere la diagnosi di tumore. Questi tumori spesso sono responsabili della secrezione del fattore di crescita insulino-simile II (*insulin-like growth factor* II, IGF-II), un ormone capace di attivare i recettori dell'insulina e causare ipoglicemia, che però viene processato in modo incompleto. I tumori secernenti elevate quantità di IGF-II non completamente processato sono caratterizzati da un aumentato rapporto IGF-II/IGF-I, soppressione dei livelli di insulina e peptide C e concentrazioni inappropriatamente basse di ormone della crescita e di β-idrossibutirrato. Solo raramente l'ipoglicemia è causata dalla secrezione di insulina da parte di un tumore a origine extrainsulare. Possono contribuire all'ipoglicemia anche lo sviluppo di disfunzione epatica da metastasi al fegato e l'aumentato consumo di glucosio da parte del tumore. Se il tumore non può essere resecato, i sintomi da ipoglicemia possono essere controllati dalla somministrazione di glucosio, glucocorticoidi o glucagone.

L'ipoglicemia può rappresentare un artefatto. Iperleucocitosi da leucemia, malattie mieloproliferative, reazioni leucemoidi o trattamento con fattori di crescita possono aumentare il consumo di glucosio nella provetta dopo il prelievo del sangue, essendo così responsabili della pseudoipoglicemia.

INSUFFICIENZA SURRENALE

Nei pazienti con neoplasia, l'insufficienza surrenale può rimanere misconosciuta, essendo responsabile di sintomi aspecifici come nausea, vomito, anoressia e ipotensione ortostatica, che possono essere attribuiti per errore alla neoplasia in progressione o alla terapia antitumorale. L'insufficienza surrenale primitiva può svilupparsi in seguito alla sostituzione di entrambe le ghiandole surrenali da parte di metastasi (cancro di polmone, mammella, colon, rene; linfoma), per rimozione di entrambe le ghiandole o anche per necrosi emorragica causata da sepsi o dall'impiego di anticoagulanti orali. Alterazioni della sintesi degli steroidi si verificano nei pazienti con neoplasia trattati con mitotane, chetoconazolo o aminoglutetimide, oppure sottoposti a una rapida riduzione della terapia glucocorticoide. Raramente un'invasione metastatica del surrene determina insufficienza corticosurrenale primitiva come prima manifestazione di una neoplasia maligna. Metastasi all'ipotalamo o all'ipofisi sono rilevate all'esame autoptico fino al 5% dei pazienti con neoplasia, ma l'insufficienza surrenale secondaria è rara. Il megestrolo acetato, impiegato per trattare la cachessia tumorale e quella HIV-correlata, può ridurre i livelli plasmatici di cortisolo e ormone adrenocorticotropo (ACTH). Nei pazienti che assumono megestrolo si può sviluppare insufficienza surrenale e anche i pazienti con disfunzione corticosurrenale in assenza di sintomatologia possono avere una riserva adrenergica insufficiente se la malattia si aggrava. L'irradiazione encefalica, nel trattamento dei tumori cerebrali in età infantile, può causare una alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che può provocare insufficienza surrenale secondaria.

L'insufficienza surrenale acuta è potenzialmente letale. Il trattamento di una sospetta crisi surrenale ha inizio subito dopo il prelievo per la determinazione del cortisolo sierico e dei livelli di ACTH (Cap. 336).

EMERGENZE LEGATE ALLA TERAPIA

SINDROME DA LISI TUMORALE

La sindrome da lisi tumorale (*tumor lysis syndrome*, TLS) è caratterizzata da iperuricemia, iperkaliemia, iperfosfatemia e ipocalcemia, ed è causata dalla distruzione di un elevato numero di cellule neoplastiche in rapida proliferazione. Può anche svilupparsi acidosi e frequentemente si verifica una insufficienza renale acuta.

La sindrome da lisi tumorale è frequentemente associata al trattamento del linfoma di Burkitt, della leucemia linfoblastica acuta e di altri linfomi ad alto grado, ma può anche presentarsi nelle leucemie croniche e, raramente, nel trattamento dei tumori solidi. Questa sindrome è stata riscontrata in pazienti con leucemia linfatica cronica dopo terapia con nucleosidi. È stata osservata TLS anche dopo trattamento con glucocorticoidi, agenti ormonali come il letrozolo e il tamoxifen e, infine, con anticorpi monoclonali quali il rituximab e il gemtuzumab. La sindrome da lisi tumorale si verifica solitamente durante o poco dopo il trattamento chemioterapico (1-5 giorni). Raramente, la necrosi spontanea di una neoplasia maligna si rende responsabile della sindrome da lisi tumorale.

Una condizione di iperuricemia può essere presente quando viene iniziata la chemioterapia. Un trattamento efficace accelera la distruzione delle cellule maligne e porta a un aumento dei livelli sierici di acido urico in seguito alla degradazione degli acidi nucleici. In ambiente acido, l'acido urico può precipitare nei tubuli e nei dotti collettori del rene fino a determinare insufficienza renale. L'acidosi lattica e la disidratazione possono contribuire alla precipitazione dell'acido urico nei tubuli renali. Il reperto di cristalli di acido urico nelle urine è fortemente indicativo di nefropatia da acido urico. Il rapporto tra acido urico e creatinina urinari è superiore a 1 nei pazienti con nefropatia iperuricemica acuta, mentre è inferiore a 1 nei pazienti con insufficienza renale da altre cause.

L'iperfosfatemia, che può essere determinata dalla liberazione del *pool* di fosfato intracellulare in seguito alla lisi delle cellule tumorali, produce una depressione del calcio sierico che determina tetania e grave irritabilità neuromuscolare. La deposizione di fosfato di calcio nel rene e l'iperfosfatemia possono determinare insufficienza renale. Il potassio è il principale catione intracellulare e una massiva distruzione delle cellule maligne può portare a iperkaliemia. Nei pazienti con insufficienza renale l'iperkaliemia può diventare rapidamente minacciosa per la vita, determinando aritmie ventricolari e morte improvvisa.

La probabilità che nei pazienti con linfoma di Burkitt si verifichi una sindrome da lisi tumorale è in relazione con le dimensioni del tumore e con la funzionalità renale. L'iperuricemia e livelli elevati di lattico deidrogenasi (1500 U/l) risultano entrambi correlati con la massa tumorale e con il rischio di sindrome da lisi tumorale. Nei pazienti con rischio di sindrome da lisi tumorale la valutazione pretrattamento dovrebbe prevedere un esame emocromocitometrico, le analisi di laboratorio di routine e l'esame delle urine. Una conta elevata di piastrine e leucociti può artificialmente aumentare i livelli di potassio (pseudoiperkaliemia) in seguito alla lisi di queste cellule dopo il prelievo di sangue. In questi casi dovrebbe essere monitorato il potassio plasmatico invece di quello sierico. In presenza di pseudoiperkaliemia non si osservano anomalie elettrocardiografiche. Nei pazienti con funzionalità renale già alterata i reni e il retroperitoneo dovrebbero essere valutati con l'ecografia e/o la TC per escludere un'uropatia ostruttiva. È necessario controllare attentamente la diuresi.

TRATTAMENTO DELLA SINDROME DA LISI TUMORALE

Il riconoscimento del rischio e la prevenzione sono i principali aspetti del trattamento di questa sindrome **(Fig. 270-4)**. L'approccio preventivo standard prevede la somministrazione di allopurinolo, l'alcalizzazione urinaria e un'idratazione sostenuta. L'allopurinolo per via endovenosa può essere impiegato in pazienti che non tollerano la terapia orale. Talvolta i livelli di acido urico non possono essere adeguatamente ridotti con l'approccio preventivo standard. In questi casi può risultare efficace la rasburicasi (urato-ossidasi ricombinante). L'urato-ossidasi manca nei primati e catalizza la conversione dell'acido urico, scarsamente solubile, in allantoina, facilmente solubile. La rasburicasi agisce rapidamente, abbassando i livelli di acido urico nell'arco di alcune ore; tuttavia, essa può causare reazioni da ipersensibilità come broncospasmo, ipossiemia e ipotensione. La rasburicasi è controindicata nei pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, che non sono in grado di degradare il perossido di idrogeno, un prodotto finale della reazione dell'urato-ossidasi. Nonostante l'attuazione di un trattamento preventivo aggressivo, si possono comunque verificare la sindrome da lisi tumorale e/o un'insufficienza renale oligurica o anurica. In questi casi è necessario evitare che i sintomi da ipocalcemia si aggravino in seguito all'alcalosi da infusione di liquidi. La somministrazione di bicarbonato di sodio può dar luogo anche alla precipitazione urinaria di fosfato di calcio, che è meno solubile a pH alcalino. La dialisi è spesso necessaria e dovrebbe essere presa in considerazione precocemente nel corso della malattia. È preferibile l'emodialisi. L'emofiltrazione garantisce una graduale e continua rimozione di prodotti di derivazione cellulare e fluidi. La prognosi è eccellente e si ha il ripristino della funzione renale dopo che i livelli di acido urico risultano ridotti a 10 mg/dl o meno.

REAZIONI DA INFUSIONE DI ANTICORPI UMANI

L'infusione iniziale di anticorpi umani e umanizzati (per es., rituximab, gemtuzumab, trastuzumab) è associata a febbre, brividi, nausea, astenia e cefalea anche nella metà dei pazienti trattati. Broncospasmo e ipotensione si osservano nell'1% dei pazienti. Si ritiene che la patogenesi sia imputabile all'attivazione dei processi effettori immunitari (cellule e complemento). In presenza di alti livelli di cellule tumorali circolanti, possono verificarsi anche trombocitopenia, rapida distruzione delle cellule tumorali in circolo e lievi segni elettrolitici di sindrome da lisi tumorale. Inoltre, possono verificarsi un incremento degli enzimi epatici, del D-dimero e dell'LDH, e un allungamento del tempo di protrombina. Questa sindrome è causata dal rilascio di citochine infiammatorie, come il fattore di necrosi tumorale α (TNF-α) e l'interleuchina 6 (IL-6). Difenidramina e paracetamolo possono spesso prevenire o attenuare la sintomatologia. In presenza di questi sinto-

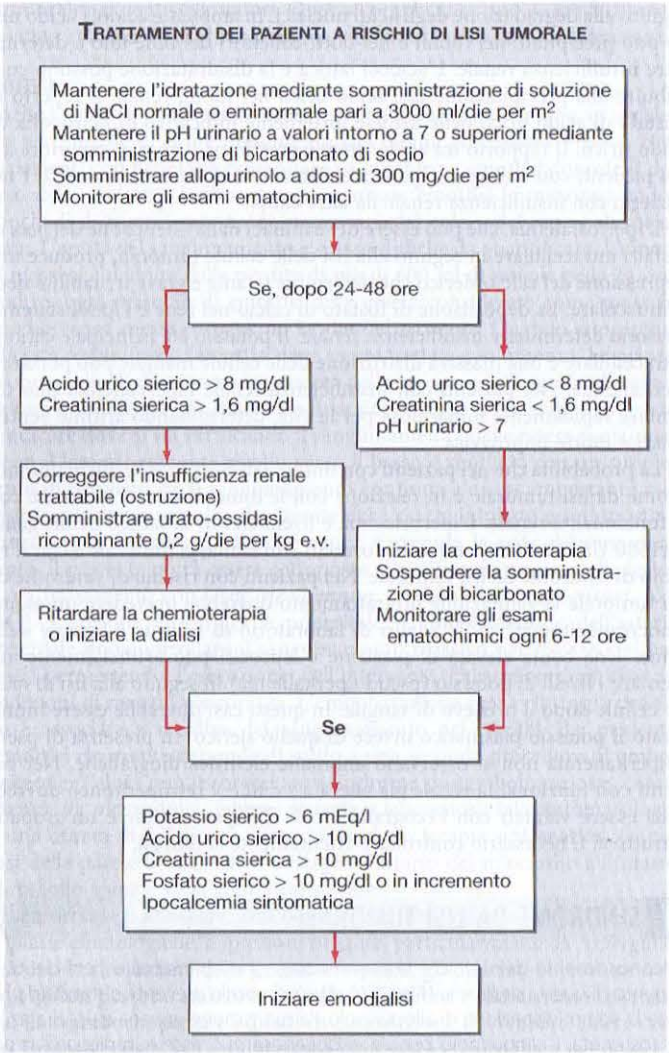


FIGURA 270-4 Trattamento dei pazienti ad alto rischio per sindrome da lisi tumorale.

mi, l'infusione dovrebbe essere interrotta e quindi ripresa a una velocità dimezzata rispetto a quella iniziale dopo che i sintomi sono scomparsi.

SINDROME EMOLITICO-UREMICA

Sono state descritte, dopo trattamento con farmaci antineoplastici, sia la sindrome emolitico-uremica sia, meno comunemente, la porpora trombotica trombocitopenica. La mitomicina è di gran lunga il farmaco che più spesso determina questa peculiare sindrome. Altri agenti chemioterapici, specialmente il cisplatino e la bleomicina, sono stati indicati come responsabili. Essa si verifica più frequentemente in pazienti con carcinoma gastrico, colorettale, pancreatico o della mammella. In una casistica il 35% dei pazienti non presentava alcuna evidenza di neoplasia al momento dello sviluppo della sindrome. Sindrome emolitico-uremica e porpora trombotica trombocitopenica di origine secondaria sono state riportate come complicanze rare e talvolta fatali del trapianto di midollo osseo.

La sindrome emolitico-uremica di solito esordisce 4-8 settimane dopo l'ultima dose chemioterapica, ma non è raro identificarla anche diversi mesi dopo. È caratterizzata da anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia e insufficienza renale. Dispnea, astenia, affaticamento, oliguria e porpora sono altri comuni sintomi e segni iniziali. Ipertensione sistemica e edema polmonare si verificano comunemente. Ipertensione grave, edema polmonare e peggioramento progressivo dell'emolisi e della funzionalità renale possono verificarsi dopo trasfusione di sangue o emoderivati. I reperti cardiaci includono aritmie atriali, sfregamenti e versamento pericardici. Il fenomeno di Raynaud è una componente della sindrome nei pazienti trattati con bleomicina.

I reperti di laboratorio comprendono anemia di grado moderato o grave, con frammentazione delle cellule e numerosi schistociti allo striscio periferico. Reticolocitosi, riduzione dell'aptoglobina plasmatica e livelli elevati di LDH confermano l'emolisi. I livelli sierici di bilirubina sono normali o leggermente elevati. Il test di Coombs è negativo. I globuli bianchi sono normali e quasi sempre si riscontra trombocitopenia (numero di piastrine <100 000/μl). La maggior parte dei pazienti ha un profilo coagulativo normale, benché alcuni presentino lievi alterazioni del tempo di trombina e del livello dei prodotti di degradazione della fibrina. I livelli di creatinina sierica sono elevati al momento della presentazione e mostrano una tendenza a peggioramento subacuto entro poche settimane dall'inizio dell'iperazotemia. L'esame delle urine rivela ematuria, proteinuria e cilindri ialini o granulari; possono anche essere presenti immunocomplessi in circolo.

Le lesioni anatomopatologiche di base sono rappresentate dalla deposizione di fibrina sulla parete dei capillari e delle arteriole; questi depositi sono simili a quelli presenti nella sindrome emolitico-uremica dovuta ad altre cause. Queste anomalie microvascolari coinvolgono principalmente i reni e raramente si verificano in altri organi. La patogenesi della sindrome emolitico-uremica correlata alla chemioterapia è sconosciuta. Altre forme di sindrome emolitico-uremica/porpora trombotica trombocitopenica sono correlate alla diminuita processazione del fattore di von Willebrand a opera di una proteasi denominata ADAMTS13.

La mortalità è elevata e la maggior parte dei pazienti muore entro pochi mesi. La plasmaferesi e la sostituzione del plasma possono normalizzare le anomalie ematologiche, ma l'insufficienza renale risulta irreversibile nella maggioranza dei pazienti. L'immunoperfusione su colonna di proteina A stafilococcica è il trattamento più efficace. Circa metà dei pazienti trattati con l'immunoperfusione risponde al trattamento, mostrando una risoluzione della trombocitopenia, un miglioramento dell'anemia e una stabilizzazione dell'insufficienza renale. Il trattamento è ben tollerato. Il meccanismo d'azione non è chiaro.

NEUTROPENIA E INFEZIONI

Queste condizioni continuano a essere le più gravi complicanze associate alla terapia antineoplastica. **Vengono trattate in dettaglio nel capitolo 82.**

INFILTRATI POLMONARI

I pazienti con neoplasia possono presentarsi con dispnea associata al reperto di infiltrati interstiziali diffusi alla radiografia del torace. Tali infiltrati possono essere dovuti alla progressione della neoplasia maligna, alla tossicità da trattamento, a infezioni e/o ad altre malattie non correlate. L'eziologia è multifattoriale; tuttavia, più comunemente gli infiltrati polmonari si verificano come conseguenza del trattamento. L'infiltrazione dei polmoni da parte della neoplasia maligna è stata descritta in casi di leucemia, linfoma, carcinoma della mammella e altri tumori solidi. I vasi linfatici polmonari possono essere diffusamente infiltrati (linfangite carcinomatosa), con conseguente imbibizione della trama interstiziale alla radiografia del torace. Il paziente è spesso lievemente dispnoico all'inizio, ma l'insufficienza polmonare si sviluppa rapidamente nell'arco di settimane. In alcuni pazienti la dispnea precede le alterazioni riscontrate alla radiografia del torace e si accompagna a tosse non produttiva. Questa sindrome è caratteristica dei tumori solidi. Nei pazienti leucemici un'infiltrazione diffusa peribronchiale e peribronchiolare è frequente, ma può essere asintomatica. Tuttavia, alcuni presentano infiltrati interstiziali diffusi, sindrome da blocco capillare alveolare e *distress* respiratorio. In queste situazioni i glucocorticoidi possono fornire un sollievo sintomatico, ma deve essere iniziata prontamente una chemioterapia specifica.

Numerosi farmaci citotossici come la bleomicina, il metotrexate, il busulfan e le nitrosuree possono produrre un danno polmonare. Le più frequenti presentazioni comprendono polmonite interstiziale, alveolite e fibrosi polmonare. Alcuni agenti citotossici, tra cui il metotrexate e la procarbazina, possono causare una reazione di ipersensibilità acuta. La citosina arabinoside si associa a edema polmonare non cardiogeno. Una polichemioterapia citotossica, la radioterapia e la presenza di una malattia polmonare preesistente possono potenziare la tossicità polmonare. La somministrazione di ossigeno può potenziare gli effetti dei farmaci e i danni da radiazioni. Nei pazienti dovrebbe essere sempre mantenuta la più bassa concentrazione alveolare di O_2 inspirato (F_{IO_2}) in grado di mantenere la saturazione dell'emoglobina.

L'esordio dei sintomi può essere insidioso. Questi comprendono dispnea, tosse non produttiva e tachicardia. I pazienti possono presentare rantoli crepitanti bibasali, crepitii teleinspiratori, febbre e cianosi. La radiografia toracica generalmente mostra un quadro interstiziale (talvolta intralveolare) più accentuato alle basi del polmone, che può essere anche simmetrico. Possono verificarsi piccoli versamenti pleurici. Una condizione di ipossiemia con ridotta capacità di diffusione del monossido di carbonio è sempre presente. I glucocorticoidi possono essere utili nei pazienti in cui la tossicità polmonare è in relazione con la radioterapia o con la chemioterapia. Il trattamento è altrimenti di supporto.

Nuovi agenti a bersaglio molecolare, come imatinib, erlotinib e gefitinib, sono potenti inibitori delle tirosina chinasi. Questi farmaci possono causare una interstiziopatia polmonare. Nel caso del gefitinib, una fibrosi preesistente, uno scarso *performance status* e una precedente radioterapia al torace risultano fattori di rischio indipendenti; questa complicanza ha un elevato tasso di mortalità. In Giappone l'incidenza di interstiziopatia polmonare associata a gefitinib è stata stimata attorno al 4,5%.

La polmonite attinica e/o la fibrosi da radioterapia sono effetti collaterali relativamente frequenti dei trattamenti radianti sul torace. Possono essere acute o croniche. La tossicità polmonare indotta da radiazioni è in funzione del volume polmonare irradiato, della dose erogata per frazione e naturalmente della dose totale. Tanto maggiori sono stati i campi irradiati, tanto più elevato è il rischio di sviluppare la polmonite. La polmonite attinica si sviluppa in genere nei 2-6 mesi successivi al completamento della radioterapia. La sindrome clinica, di gravità variabile, consiste in dispnea, tosse con scarso espettorato, febbre modesta e un iniziale infiltrato irregolare alla radiografia del torace. L'infiltrato e il danno tissutale generalmente sono confinati al campo di irradiazione. In seguito si può sviluppare nel paziente un infiltrato alveolare a chiazze con broncogramma aereo, che può progredire fino all'insufficienza respiratoria acuta, talvolta fatale. La biopsia del polmone può essere necessaria per porre la diagnosi. Infiltrati asintomatici riscontrati occasionalmente dopo radioterapia non necessitano di trattamento. Tuttavia, il prednisone dovrebbe essere somministrato a pazienti con febbre o altri sintomi. Il dosaggio deve essere ridotto lentamente dopo la risoluzione della polmonite attinica, poiché una brusca sospensione dei glucocorticoidi potrebbe determinarne un aggravamento. Una fibrosi ritardata da radiazioni può verificarsi anni dopo la radioterapia ed è preannunciata dalla comparsa di dispnea da sforzo. Spesso è lieve, ma può progredire fino all'insufficienza respiratoria cronica. La terapia è di supporto.

La classica polmonite attinica, che porta a fibrosi polmonare, è dovuta alla liberazione (indotta nell'irradiazione nel campo trattato) di citochine locali, come il fattore di crescita β derivato dalle piastrine, il fattore di necrosi tumorale e il fattore di crescita transformante β (TGF-β). Una polmonite attinica sporadica mediata da meccanismi immunologici si sviluppa nel 10% dei pazienti; un'alveolite bilaterale mediata dalle cellule T determina la comparsa di infiltrati al di fuori del campo di irradiazione. Questa forma di polmonite attinica si risolve, di solito, senza sequele.

La polmonite è un problema comune nei pazienti sottoposti a terapia antineoplastica. All'esame radiografico del torace la polmonite batterica determina tipicamente un infiltrato localizzato. La terapia dipende dal microrganismo causale. Quando in un paziente con febbre compaiono infiltrati interstiziali diffusi, nella diagnosi differenziale rientrano numerose possibili cause, tra le quali le polmoniti da differenti agenti infettivi. Queste comprendono la polmonite da *Pneumocystis carinii*; da citomegalovirus, adenovirus, virus herpes simplex, herpes zoster e virus respiratorio sinciziale; da patogeni intracellulari come *Mycoplasma* e *Legionella*. Altre possibili cause sono l'effetto tossico dei farmaci o della radioterapia, la progressione tumorale, altre cause non specifiche e le infezioni fungine. L'isolamento di patogeni opportunisti nelle infezioni polmonari è ancora difficoltoso. Gli stumenti diagnostici comprendono la radiografia del torace, la TC e la broncoscopia con lavaggio broncoalveolare, lo spazzolamento (*brushing*) citologico, la biopsia transbronchiale, l'agoaspirato con ago sottile e la biopsia a cielo aperto. In aggiunta agli esami colturali, lo studio del liquido di lavaggio broncoalveolare per la ricerca di *P. carinii* mediante PCR (*polymerase chain reaction*) e degli antigeni di *Aspergillus* incrementa il valore diagnostico. I pazienti neoplastici che sono neutropenici, febbrili e con evidenza alla radiografia del torace di infiltrati polmonari devono essere trattati inizialmente con antibiotici a largo spettro, come il ceftazidime o l'imipenem. La presenza di un nuovo infiltrato o la persistenza di malattia che non risponde alla terapia antibiotica a largo spettro autorizzano l'inizio di una terapia empirica antifungina. Quando, in pazienti con neutropenia febbrile, si sviluppano diffusi infiltrati polmonari bilaterali, va attivata una terapia antibiotica a largo spettro e in aggiunta la somministrazione di trimetoprim-sulfametossazolo, con o senza eritromicina. In alcuni casi è necessario aggiungere agenti antivirali, per esempio nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche di tipo allogenico. La somministrazione empirica di trimetoprim-sulfametossazolo più eritromicina a pazienti non neutropenici, e di questi antibiotici più ceftazidime a pazienti con neutropenia, copre quasi di fatto qualunque infezione trattabile e assicura una buona sopravvivenza complessiva (eccetto che in presenza di progressione tumorale), simile a quella ottenibile con un precoce intervento invasivo, come per esempio il lavaggio broncoalveolare o la biopsia polmonare. Se il paziente non migliora entro 4 giorni, una biopsia del polmone a cielo aperto è la procedura di scelta. La broncoscopia con lavaggio broncoalveolare può essere effettuata in pazienti non idonei alla chirurgia.

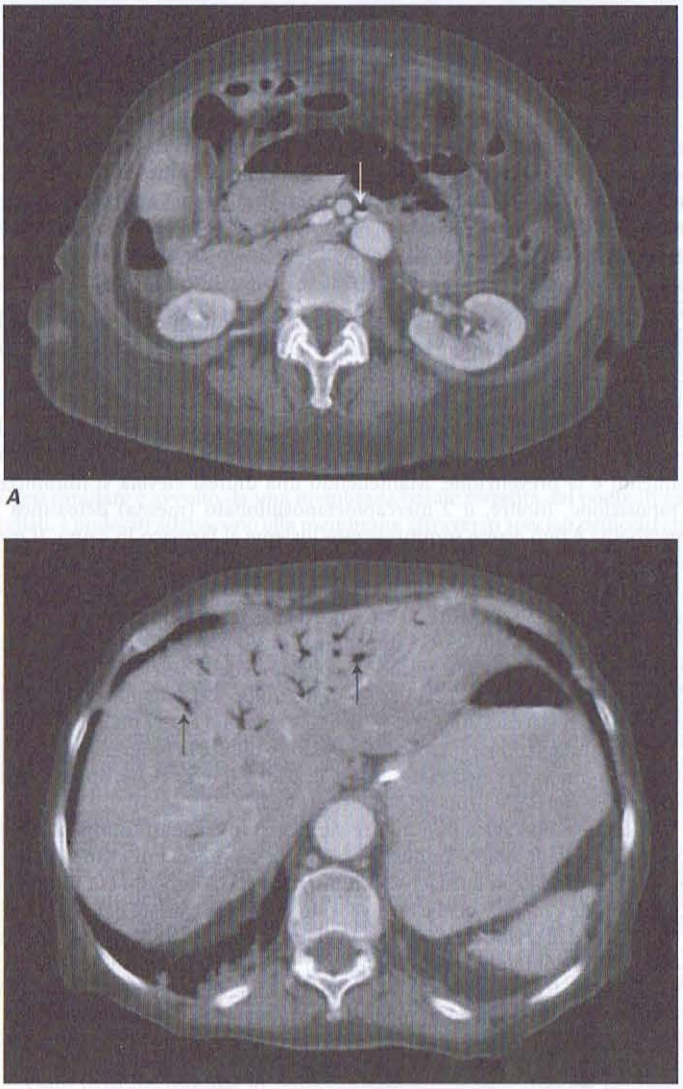


FIGURA 270-5 TC dell'addome in una donna di 72 anni affetta da enterocolite neutropenica secondaria a chemioterapia. *A.* Presenza di aria nella vena mesenterica (*freccia*) e pneumatosi a carico della parete intestinale. ***B.*** TC dell'addome superiore che dimostra la presenza di aria nella vena porta (*frecce*).

Nei pazienti con infiltrati polmonari che si presentano senza febbre, l'insufficienza cardiaca e l'embolia polmonare multipla costituiscono parte della diagnosi differenziale.

ENTEROCOLITE NEUTROPENICA

L'*enterocolite neutropenica* (tiflite) è un'infiammazione con necrosi del cieco e dei tessuti circostanti, che può complicare il trattamento della leucemia acuta. Questa complicanza è stata osservata anche in pazienti con altre forme di cancro trattati con taxani e in pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi (Fig. 270-5). Nel paziente si sviluppa un dolore al quadrante addominale inferiore destro, spesso accompagnato da dolorabilità di rimbalzo e addome teso, distensione addominale e un quadro di febbre e neutropenia. Diarrea acquosa (spesso contenente lembi di mucosa) e batteriemia sono comuni e può essere presente sanguinamento. La radiografia senza mezzo di contrasto dell'addome è di scarso valore diagnostico; la TC può mostrare un ispessimento marcato della parete intestinale, particolarmente nel cieco, con edema della parete. I pazienti con spessore della parete intestinale superiore a 10 mm all'ecografia presentano una mortalità più elevata. In ogni caso, l'ispessimento della parete intestinale è significativamente maggiore nei pazienti con colite da *Clostridium difficile*. La pneumatosi intestinale è un reperto più specifico, che si rinviene solo nei pazienti con enterocolite neutropenica e ischemia. L'interessamento congiunto di intestino tenue e crasso suggerisce la diagnosi di enterocolite neutropenica. La rapida attivazione di una terapia antibiotica a largo spettro e il posizionamento di un sondino nasogastrico consentono di con-

trollare la malattia. L'intervento chirurgico dovrebbe essere preso in considerazione in assenza di un miglioramento 24 ore dopo l'inizio della terapia antibiotica. Se i reperti addominali tendono a estendersi, la prognosi è infausta.

La colite da *C. difficile* ha una incidenza che va aumentando. I nuovi ceppi di *C. difficile* producono quantità 20 volte superiori di tossine A e B rispetto a quelli precedentemente isolati. Il rischio di colite da *C. difficile* risulta aumentato durante la chemioterapia. Una terapia antibiotica mirata verso *C. difficile* dovrebbe essere aggiunta alle altre terapie allorché non si possa escludere la presenza di una colite pseudomembranosa.

CISTITE EMORRAGICA

Questa condizione può svilupparsi nei pazienti trattati con ciclofosfamide o ifosfamide. Entrambi questi farmaci sono metabolizzati in acroleina, che è un potente irritante chimico e viene escreto nelle urine. Il contatto prolungato o elevate concentrazioni possono portare a irritazione vescicale ed emorragia. I sintomi includono ematuria macroscopica, pollachiuria, disuria, bruciore, minzione imperiosa, incontinenza e nicturia. Il migliore trattamento è la prevenzione. Mantenendo una diuresi elevata si minimizza l'esposizione. Inoltre, il 2-mercaptoetanosulfonato (mesna) detossifica il metabolita e può essere somministrato insieme al farmaco in causa. Il mesna solitamente viene somministrato in tre dosi nel giorno di somministrazione dell'ifosfamide, costituendo ciascuna dose il 20% della dose totale di ifosfamide. Se compare cistite emorragica, il mantenimento di un flusso urinario elevato può essere una terapia di supporto efficace. Se il trattamento conservativo non è efficace, l'irrigazione della vescica con soluzione di formalina allo 0,37-0,74% per 10 minuti blocca il sanguinamento nella maggior parte dei casi. Anche la *N*-acetilcisteina può essere un irrigante efficace. Le prostaglandine (carboprost) possono inibire la progressione. In casi estremi può essere necessario legare le arterie ipogastriche, oppure effettuare una diversione urinaria o la cistectomia.

La cistite emorragica può inoltre verificarsi in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo. In questi casi, le forme precoci di cistite emorragica sono correlate ai farmaci somministrati nel trattamento (su tutti la ciclofosfamide), mentre quelle tardive sono in genere causate dal poliomavirus BKV o dall'adenovirus di tipo 11. La presenza di BKV nelle urine, da sola o con il contemporaneo sviluppo di una reazione *graft-versus-host* di tipo acuto, si accompagna allo sviluppo di cistite emorragica. Gli agenti virali sono in genere rinvenuti mediante test diagnostici basati sulla PCR. La terapia della cistite emorragica di origine virale è, in larga parte, di supporto, mediante la riduzione, per quanto possibile, delle dosi degli agenti immunosoppressori. Nessuna terapia antivirale è stata approvata, sebbene sia stato sperimentato l'utilizzo di cidofovir.

REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ AGLI AGENTI ANTINEOPLASTICI

Molti agenti antineoplastici possono causare reazioni di ipersensibilità. Queste reazioni sono imprevedibili e potenzialmente fatali. Molte si verificano durante o entro poche ore dalla somministrazione parenterale del farmaco. Tra gli agenti più comunemente associati a ipersensibilità agli agenti antineoplastici di tipo acuto vi sono i taxani, i derivati del platino, l'asparaginasi, l'etoposide e vari farmaci biologici quali il rituximab, il bevacizumab, il trastuzumab, il gemtuzumab, il cetuximab e l'alemtuzumab. Le reazioni di ipersensibilità verso alcuni farmaci, come i taxani, si verificano tipicamente alla prima o seconda somministrazione. L'ipersensibilità ai composti del platino si presenta invece dopo una prolungata esposizione al farmaco. Test cutanei possono identificare i pazienti a elevato rischio di reazioni di ipersensibilità dopo esposizione al carboplatino. La premedicazione mediante antagonisti dei recettori H1 e H2 dell'istamina e glucocorticoidi riduce l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità ai taxani, in modo particolare al paclitaxel. Tuttavia queste reazioni possono verificarsi anche a dispetto della premedicazione. In questi casi la reintroduzione del farmaco deve avvenire con molta cautela e talora può essere necessario ricorrere a farmaci alternativi.

BIBLIOGRAFIA

ALBANELL J, BASELGA J: Systemic therapy emergencies. Semin Oncol 27:347, 2000

COIFFIER B, RIOUFFOL C: Management of tumor lysis syndrome in adults. Expert Rev Anticancer Ther 7:233, 2007

DAVIS MP et al: Modern management of cancer-related intestinal obstruction. Curr Oncol Rep 2:343, 2000

GLEISSNER B et al: Neoplastic meningitis. Lancet Neurol 5:443, 2006

GORNIK HL et al: Abnormal cytology predicts poor prognosis in cancer patients with pericardial effusion. J Clin Oncol 23:5211, 2005

GORSCHLUTER M et al: Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. Eur J Hematol 75:1, 2005

LOBLAW DA et al: Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: The Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's neuro-oncology disease site group. J Clin Oncol 23:2028, 2005

RICE TW et al: The superior vena cava syndrome: Clinical characteristics and evolving etiology. Medicine 85:37, 2006

RIPAMONTI C et al: Respiratory problems in advanced cancer. Support Care Cancer 10:204, 2002

ZANOTTI KM et al: Prevention and management of antineoplastic-induced hypersensitivity reactions; Drug Saf 24:767, 2001

271 Biologia cellulare e molecolare del rene

Alfred L. George, Jr., Eric G. Neilson

Il rene è uno degli organi più altamente differenziati del corpo umano. Alla fine dello sviluppo embrionale vi si trovano circa 30 differenti tipi cellulari variamente localizzati all'interno dell'interstizio renale, lungo i segmenti del nefrone, nei vasi sanguigni e nei capillari di filtrazione. Questa gran varietà di cellule modula un elevato numero di processi fisiologici. Le funzioni endocrine, la regolazione della pressione arteriosa, l'emodinamica intraglomerulare, il trasporto di acqua e soluti, l'equilibrio acido-base, la rimozione dei metaboliti dei farmaci e delle sostanze introdotte con la dieta sono tutte attività che, in effetti, dipendono dai complessi meccanismi della risposta renale. Questa funzionalità fisiologica così varia è garantita da un'architettura semplice, ma altamente sviluppata, del nefrone, che, analogamente a quanto è accaduto per i primi organismi acquatici trasferitisi sulla terraferma, si è evoluto in modo complesso.

SVILUPPO EMBRIOLOGICO

Il rene si sviluppa a partire dal mesoderma intermedio sotto il controllo sequenziale sincronizzato di un crescente numero di geni, indicati nella figura 271-1. La trascrizione di questi geni è controllata da segnali morfogenetici che stimolano gli abbozzi degli ureteri a penetrare nel blastema metanefrico, dove le cellule mesenchimali primitive vengono indotte a formare i nefroni primitivi. Questo processo di induzione è regolato da un insieme di segnali complessi che sono mediati da c-Met, dal fattore di crescita dei fibroblasti, dal fattore di crescita trasformante β, dal fattore neurotrofico derivato dalle cellule gliali, dal fattore di crescita degli epatociti, dal fattore di crescita epiteliale e dalla famiglia di proteine Wnt. Gli abbozzi degli ureteri derivano dai dotti nefrici posteriori e maturano formando i dotti collettori, che a loro volta si riuniscono a "imbuto" andando, infine, a costituire la pelvi renale e l'uretere. Il mesenchima così stimolato va incontro a un processo di transizione mesenchimale-epiteliale che, a livello dell'estremità prossimale dell'abbozzo di ciascun uretere, porta alla formazione di corpi a forma di "virgola", i quali evolvono poi in nefroni cosiddetti a "S", che successivamente si dividono e si riuniscono con cellule endoteliali penetranti derivate da angioblasti neoformatisi. Sotto l'influenza del fattore di crescita vascolare endoteliale A, insieme con le cellule mesangiali vicine, queste cellule penetranti formano i capillari che fungono da filtro glomerulare per plasma e soluti. Gli abbozzi degli ureteri vanno incontro a un processo di ramificazione che porta alla formazione di rami da ognuno dei quali origina un nuovo insieme di nefroni. Il numero dei cicli di ramificazione determina il numero totale dei nefroni in ciascun rene. Ci sono circa 900 000 glomeruli in ogni rene di un soggetto adulto con normale peso alla nascita e soltanto 225 000 nel rene di un adulto con basso peso alla nascita. In questo ultimo caso, la mancanza dell'ultimo o degli ultimi due cicli di ramificazione porta allo sviluppo di reni di piccole dimensioni ed è correlata, in età adulta, a un aumentato rischio di ipertensione e di patologia cardiovascolare.

I glomeruli si sviluppano come filtri capillari con endotelio fenestrato. Ogni capillare è avvolto da una membrana basale rivestita dai podociti epiteliali. I podociti aderiscono alla membrana attraverso speciali pedicelli che, interdigitandosi fra loro, delimitano fessure di filtrazione occupate da una sottile membrana (*slit-pore membrane*). In questa membrana interagiscono diverse proteine che comprendono nefrina, annessina-4, CD2AP, FAT, ZO-1, P-caderina, podocina e neph 1-3. I capillari glomerulari sono immersi in una matrice mesangiale che si trova racchiusa all'interno della capsula di Bowman, formata a sua volta dalle cellule dell'epitelio tubulare parietale prossimale. Le cellule mesangiali condividono con le cellule arteriolari e iuxtaglomerulari la stessa origine embrionale e contengono fibre contrattili di actina-miosina. Queste cellule sono a contatto con le anse capillari glomerulari e restano adese fra loro grazie alla matrice da loro stesse prodotta. Fra un nefrone e l'altro vi è l'interstizio renale, che è uno spazio funzionale che circonda i glomeruli e i tubuli, nel quale si possono trovare sia cellule che vi risiedono stabilmente sia cellule di passaggio: fibroblasti, cellule dendritiche e, a volte, linfociti e macrofagi carichi di lipidi. I capillari corticali e midollari, che drenano soluti e acqua in risposta al richiamo di filtrato glomerulare da parte del tubulo, fanno anch'essi parte del tessuto interstiziale, che risulta essere così costituito da una trama di tessuto connettivo a sostegno della particolare architettura renale disegnata dai tubuli che si ripiegano su se stessi. La precisione dell'interazione fra queste strutture è alla base della peculiare fisiologia del rene.

Ogni nefrone, durante lo sviluppo embrionale, si suddivide nel tubulo prossimale, nei tratti ascendente e discendente dell'ansa di Henle, nel tubulo distale e nel dotto collettore. Questi tipici segmenti tubulari si suddividono a loro volta in sottosegmenti identificabili da zone di epitelio altamente diversificato, dotate ciascuna di una particolare funzione fisiologica. Tutti i nefroni condividono le stesse componenti strutturali, ma la loro localizzazione all'interno del rene ne consente la suddivisione in almeno due tipi principali. La maggior parte dei nefroni è di tipo corticale, essendo costituita da glomeruli localizzati nella regione centrale ed esterna della corteccia, mentre un numero inferiore di nefroni viene definito di tipo iuxta-

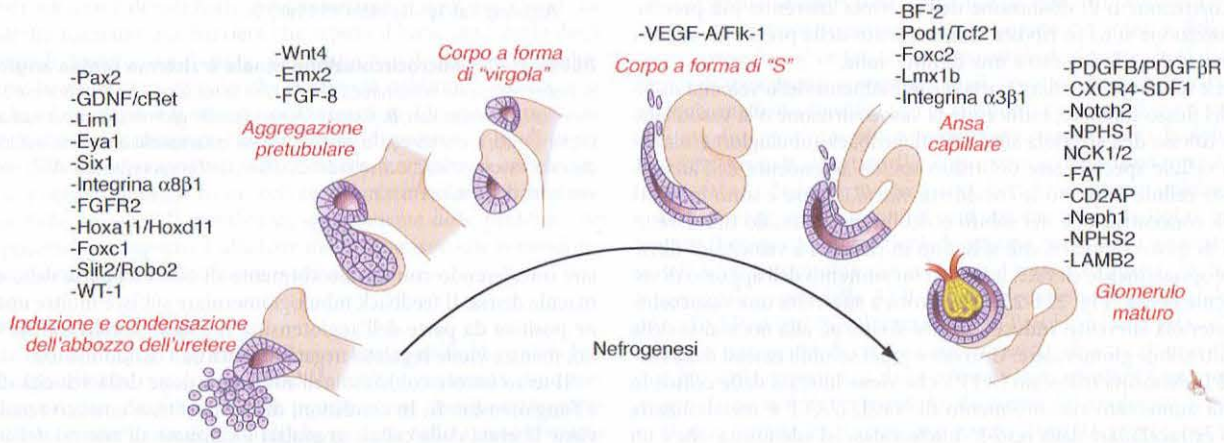


FIGURA 271-1 Geni che controllano la nefrogenesi renale. Un numero crescente di geni è stato identificato in vari stadi dello sviluppo glomerulotubulare del rene nei mammiferi. I geni elencati sono stati studiati in diversi topi geneticamente modificati e la loro localizzazione è quella suggerita dalla classificazione degli stadi di sviluppo renale postulata da Saxen nel 1987. GDNF, fattore neutrofilo derivato dalla linea delle cellule giganti; FGFR2, recettore del fattore di crescita dei fibroblasti 2; *WT-1*, gene 1 del tumore di Wilms; FGF-8, fattore di crescita dei fibroblasti 8; VEGF-A/Flk-1, fattore di crescita vascolare endoteliale A/chinasi epatica fetale 1; PDGFβ, fattore di crescita derivato dalle piastrine β; PDGFβR, recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine β; SDF-1, fattore di derivazione stromale 1; NPHS1, nefrina; NCK1/2, proteina adattatrice NCK; CD2AP, proteina associata a CD2; NPHS2, podocina; LAMB2, laminina β_2.

midollare, essendo costituito da glomeruli localizzati al confine fra la corteccia e la zona esterna della midollare. I nefroni corticali hanno anse di Henle più corte, mentre i nefroni midollari sono dotati di anse più lunghe. Ci sono importanti differenze anche per quanto riguarda l'apporto di sangue. I nefroni corticali, infatti, condividono l'irrorazione da parte di capillari peritubulari comuni, mentre ogni nefrone iuxtamidollare è irrorato da capillari propri che vengono chiamati *vasa recta*. Ai nefroni corticali, essendo in numero più elevato e avendo arteriole afferenti più grandi di quelle efferenti, spetta la maggior parte del lavoro di filtrazione glomerulare. I nefroni iuxtamidollari, che hanno anse di Henle più lunghe, hanno, invece, la funzione di creare un gradiente iperosmolare necessario all'operazione di concentrazione delle urine. Il modo in cui avviene, durante lo sviluppo, il processo di differenziazione nei vari tipi di epitelio di ciascun segmento tubulare è ancora sconosciuto.

FATTORI CHE INDUCONO E REGOLANO LA FILTRAZIONE GLOMERULARE

Il flusso renale di sangue è pari a circa il 20% della gittata cardiaca, cioè circa 1000 ml/min. Il sangue raggiunge ogni nefrone attraverso l'arteriola afferente che si sfiocca nei capillari glomerulari, dove grandi quantità di liquido e soluti vengono filtrati nel fluido tubulare. Le estremità distali dei capillari glomerulari si riuniscono a formare un'arteriola efferente che prosegue fino al primo tratto di una seconda rete di capillari (i capillari peritubulari) che circonda i tubuli corticali (Fig. 271-2*A*). Ogni nefrone corticale si trova così ad avere due letti capillari disposti in serie e separati da un'arteriola efferente che regola la pressione idrostatica in entrambi. I capillari peritubulari si riversano poi in vene di piccolo calibro, che si riuniscono a loro volta in vene più grandi e, infine, nella vena renale.

Il gradiente di pressione idrostatica attraverso la parete capillare glomerulare costituisce la principale forza di spinta alla filtrazione glomerulare, mentre la pressione oncotica esistente all'interno del lume capillare, determinata dalla concentrazione delle proteine non filtrate del plasma, contrasta in parte questa forza e si oppone quindi alla filtrazione. All'aumentare della pressione oncotica lungo il capillare glomerulare, la spinta alla filtrazione si riduce così a zero prima dell'inizio dell'arteriola efferente. Circa il 20% del flusso plasmatico renale è filtrato all'interno dello spazio delimitato dalla capsula di Bowman. Il rapporto fra la velocità di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR) e il flusso plasmatico renale viene definito frazione di filtrazione. Molti fattori, soprattutto di tipo emodinamico, contribuiscono, in condizioni fisiologiche, alla regolazione della funzione di filtrazione renale.

Sebbene la filtrazione glomerulare dipenda dai livelli di pressione arteriosa renale, la sua correlazione con le variazioni della pressione sistemica non è lineare. L'autoregolazione della filtrazione glomerulare avviene come risultato dell'interazione fra tre fattori principali che sostanzialmente modulano il tono dell'arteriola afferente e dell'arteriola efferente: questi fattori sono il riflesso autonomo vasoreattivo (miogeno) dell'arteriola afferente, il *feedback tubuloglomerulare* e la vasocostrizione dell'arteriola efferente mediata dall'angiotensina II. Il riflesso miogeno può essere considerato come una difesa di prima linea contro le fluttuazioni del flusso ematico renale. Cambiamenti improvvisi della pressione di perfusione renale portano a un riflesso di costrizione o di dilatazione dell'arteriola afferente: più precisamente la costrizione si ha in riposta a un aumento della pressione, mentre la dilatazione avviene in seguito a una diminuzione.

Il feedback tubuloglomerulare porta a cambiamenti della velocità di filtrazione e del flusso tubulare, inducendo la vasocostrizione o la vasodilatazione in via riflessa dell'arteriola afferente. Il feedback tubuloglomerulare è mediato da cellule specializzate del tratto spesso ascendente dell'ansa di Henle: queste cellule formano la cosiddetta *macula densa* e sono in realtà sensori della concentrazione del soluto e del flusso del fluido tubulare. A elevati tassi di flusso tubulare, che si hanno in risposta a velocità di filtrazione inappropriatamente elevate, ha luogo un aumento dell'apporto di soluti alla macula densa (Fig. 271-2*B*), che evoca a sua volta una vasocostrizione dell'arteriola afferente, inducendo così il ritorno alla normalità della velocità di filtrazione glomerulare. Uno dei segnali solubili emessi dalla macula densa è l'adenosina trifosfato (ATP), che viene liberata dalle cellule in risposta a un aumentato riassorbimento di NaCl. L'ATP è metabolizzata nello spazio extracellulare dalla ecto-5′-nucleotidasi ad adenosina, che è un potente vasocostrittore dell'arteriola afferente. Un rilascio diretto di adenosina si ha, inoltre, a opera della macula densa. In circostanze associate a una caduta della velocità di filtrazione, la riduzione dell'apporto di soluti alla macula densa attenua la risposta tubuloglomerulare, consentendo la dilatazione dell'arteriola afferente e il ripristino della filtrazione glomerulare a livelli normali. I diuretici dell'ansa bloccano il feedback tubuloglomerulare interferendo con il riassorbimento di NaCl da parte delle cellule della macula densa. Il feedback tubuloglomerulare subisce inoltre una regolazione positiva da parte dell'angiotensina II e delle specie reattive dell'ossigeno, mentre viene regolato negativamente dall'ossido nitrico.

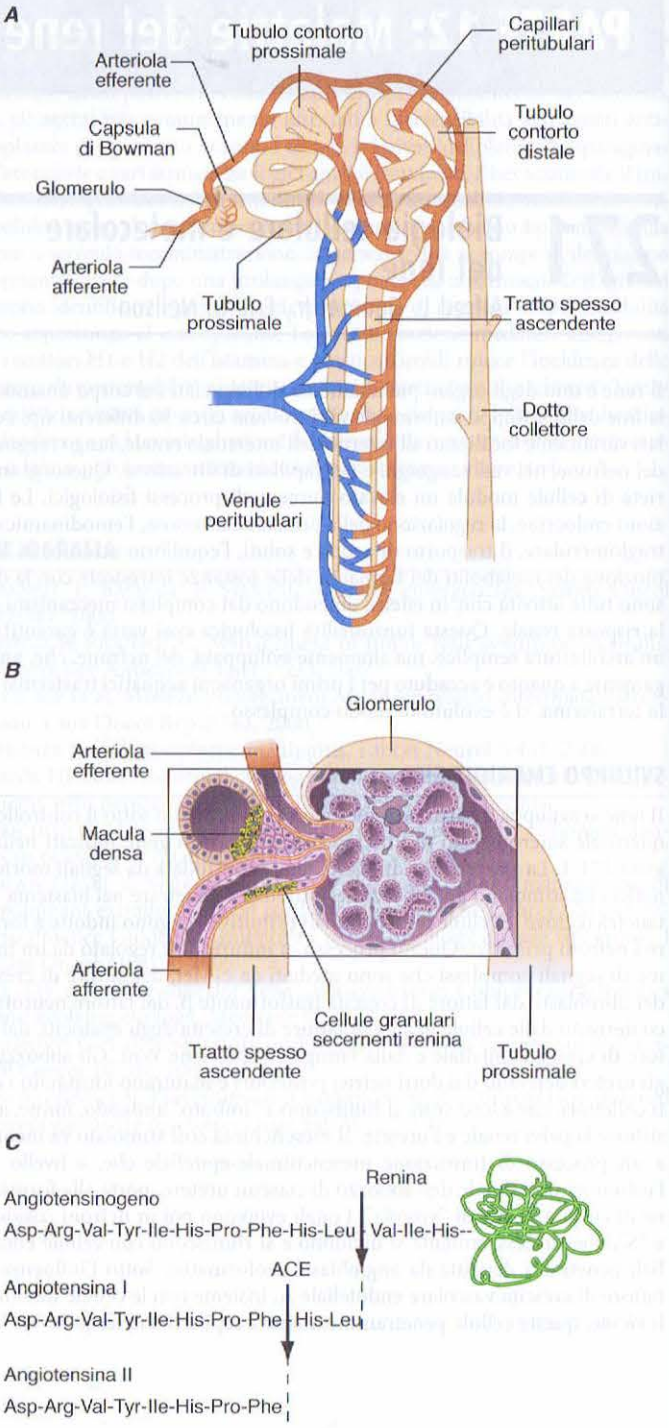


FIGURA 271-2 Microcircolazione renale e sistema renina-angiotensina. ***A.*** Rappresentazione schematica che illustra la relazione fra il nefrone e i capillari glomerulari e peritubulari. ***B.*** Visione ingrandita del glomerulo con il suo apparato juxtaglomerulare, comprese la macula densa e l'arteriola afferente adiacente. ***C.*** Fasi del processo proteolitico nella produzione dell'angiotensina II. ACE, enzima di conversione dell'angiotensina.

Il terzo fattore coinvolto nell'autoregolazione della velocità di filtrazione è l'angiotensina II. In condizioni di ridotto flusso ematico renale, la renina viene liberata dalle cellule granulari localizzate all'interno della parete dell'arteriola afferente vicino alla macula densa, in una regione che prende il nome di apparato iuxtaglomerulare (Fig. 271-2*B*). La renina, che è un enzima proteolitico, catalizza la conversione dell'angiotensinogeno in angiotensina I, la quale è a sua volta convertita in angiotensina II dall'enzima di conversione dell'angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) (Fig. 271-2*C*). L'angiotensina II induce vasocostrizione dell'arteriola efferente con conse-

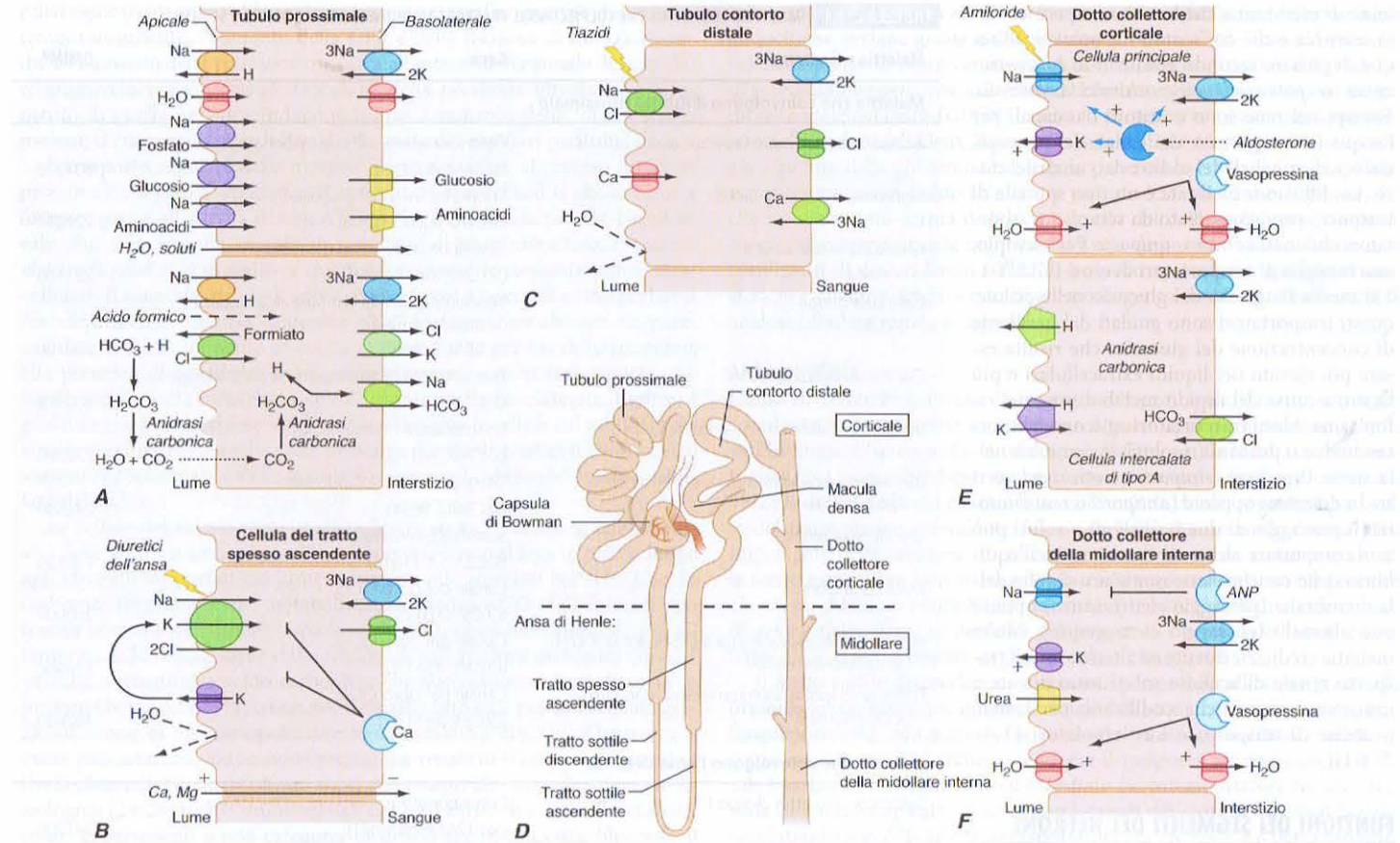


FIGURA 271-3 Attività di trasporto dei principali segmenti del nefrone. Le cellule rappresentative dei cinque principali segmenti del nefrone sono qui disegnate con il lato luminale (membrana apicale) rivolto a sinistra e il lato interstiziale (membrana basolaterale) rivolto a destra. ***A.*** Cellule del tubulo prossimale. ***B.*** Cellula tipica del tratto spesso ascendente dell'ansa di Henle. ***C.*** Cellula del tubulo contorto distale. ***D.*** Visione d'insieme del nefrone. ***E.*** Cellule del dotto collettore corticale. ***F.*** Cellula tipica del dotto collettore della midollare interna. I trasportatori di membrana, i canali e le pompe principali sono disegnati con frecce che indicano la direzione del movimento dell'acqua o del soluto. In alcuni casi, la stechiometria del trasporto è indicata da numeri che precedono i soluti. Sono segnati i principali bersagli dei diuretici. L'azione degli ormoni è illustrata da frecce con un segno + per indicare gli effetti stimolatori e da linee con una terminazione perpendicolare per indicare gli effetti inibitori. Le linee punteggiate indicano la libera diffusione attraverso le membrane. Le linee tratteggiate indicano l'impermeabilità all'acqua delle membrane cellulari nel tratto spesso ascendente e nel tubulo contorto distale.

guente aumento della pressione idrostatica glomerulare, che a sua volta tende a innalzare i livelli di filtrazione riportandoli verso valori normali.

MECCANISMI DI TRASPORTO TUBULARE RENALE

I tubuli renali sono costituiti da epiteli altamente differenziati che, lungo il nefrone, variano in modo sorprendente per morfologia e funzione (Fig. 271-3). Le cellule che rivestono i vari segmenti del tubulo formano monostrati che sono connessi l'uno con l'altro da regioni specializzate delle membrane laterali adiacenti denominate *giunzioni strette* (*tight junctions*). Le giunzioni strette formano una barriera che separa il lume del tubulo dagli spazi interstiziali circostanti e al contempo delimitano due aree diverse della membrana: la membrana apicale, che si affaccia nel lume tubulare, e la membrana basolaterale, che si affaccia nell'interstizio. Questa delimitazione fisica permette la distribuzione "asimmetrica" di proteine e lipidi in regioni diverse della membrana: in virtù di questa caratteristica, le cellule epiteliali renali vengono definite come cellule *polarizzate*. La distribuzione asimmetrica delle proteine di membrana, specialmente delle proteine che mediano i processi di trasporto, è alla base dei meccanismi che sottendono i movimenti direzionali di fluido e soluti nel nefrone.

TRASPORTO EPITELIALE DEI SOLUTI

Ci sono due tipi di trasporto epiteliale. Il movimento di fluido e di soluti dalle membrane cellulari apicali a quelle basolaterali (o viceversa), che è mediato dai trasportatori, dai canali o dalle pompe, viene chiamato *trasporto cellulare*. Il movimento di fluido e soluti che avviene nello spazio ristretto esistente fra cellule adiacenti è invece chiamato *trasporto paracellulare*. Il trasporto paracellulare avviene attraverso le giunzioni strette, indicando che queste non sono poi così "strette". In realtà, alcuni monostrati di cellule epiteliali consentono un trasporto paracellulare piuttosto consistente (*epiteli leaky*), mentre altri epiteli hanno giunzioni strette più ravvicinate (*epiteli tight*). Inoltre, poiché il passaggio degli ioni attraverso la via paracellulare genera una resistenza elettrica nel monostrato epiteliale, gli epiteli *leaky* e *tight* sono rispettivamente noti anche come epiteli a bassa e alta resistenza. Il tubulo prossimale è rivestito da epitelio *leaky*, mentre i segmenti distali del nefrone, come, per esempio, il dotto collettore, sono rivestiti da epitelio *tight*. Gli epiteli *leaky* sono più adatti al riassorbimento di grandi quantità di fluido, mentre gli epiteli *tight* consentono una regolazione più fine del trasporto.

TRASPORTO DI MEMBRANA

Le membrane cellulari sono costituite da lipidi idrofobici che respingono l'acqua e le soluzioni acquose. Il movimento dei soluti e dell'acqua attraverso le membrane cellulari è reso possibile da diverse classi di proteine integrali di membrana, compresi canali, pompe e trasportatori. Queste varie proteine mediano specifici tipi di trasporto che sono il *trasporto attivo* (attraverso pompe), il *trasporto passivo* (attraverso canali), la *diffusione facilitata* (attraverso trasportatori) e il *trasporto attivo secondario* (attraverso cotrasportatori). Nel nefrone dei mammiferi differenti tipi cellulari sono provvisti di diverse combinazioni di proteine che mediano tipi di trasporto differenti. Il trasporto attivo richiede energia metabolica generata dall'idrolisi dell'ATP. Le proteine che mediano il trasporto attivo ("pompe") appartengono alla classe delle ATPasi di traslocazione degli ioni, che comprendono l'ATPasi Na^+/K^+ ubiquitaria, l'ATPasi H^+ e l'ATPasi Ca^{2+}. Il trasporto attivo è in grado di creare concentrazioni diverse di uno stesso ione ai due lati della membrana della cellula e può spostare ioni contro un gradiente chimico. L'energia potenziale creata dal gradiente di concentrazione di uno ione come il sodio può essere, sfruttata, invece, per un altro tipo di trasporto: il trasporto attivo secondario. Le pompe sono spesso *elettrogeniche*, il che significa che possono indurre un accumulo asimmetrico di cariche elettrostatiche ai due lati della membrana e creare così un voltaggio, cioè un potenziale di membrana. Il passaggio di soluti attraverso proteine di membrana che avviene per diffusione semplice è invece chiamato trasporto passivo. Questo passaggio è mediato da canali costituiti da pro-

teine di membrana che hanno una permeabilità selettiva e che consentono ai soluti e all'acqua di passare secondo *gradienti di concentrazione* o *potenziali elettrochimici* favorevoli. Esempi nel rene sono costituiti dai canali per l'acqua (acquaporine), dai canali del potassio, dai canali epiteliali del sodio e dai canali del cloro. La diffusione facilitata è un tipo speciale di trasporto passivo mediato da semplici trasportatori chiamati *carrier* o *uniporti*. Per esempio, una famiglia di trasportatori di esosi (GLUT 1-13) media l'ingresso del glucosio nelle cellule: questi trasportatori sono guidati dal gradiente di concentrazione del glucosio, che risulta essere più elevato nei liquidi extracellulari e più basso, a causa del rapido metabolismo, nel citoplasma. Molti trasportatori agiscono trasportando due o più ioni (o soluti) insieme, sia nella stessa direzione (*simporti* o *cotrasportatori*) sia in direzioni opposte (*antiporti* o *scambiatori*). Il passaggio di due o più ioni o soluti può non comportare alcun cambiamento nell'equilibrio delle cariche elettrostatiche a cavallo della membrana (passaggio *elettroneutro*) oppure può alterarlo (passaggio *elettrogenico*). Molte malattie ereditarie dovute ad alterazioni nel trasporto renale di acqua e soluti sono dovute a mutazioni in geni che codificano per canali, proteine di trasporto e loro regolatori (Tab. 271-1).

TABELLA 271-1 MALATTIE EREDITARIE CHE COLPISCONO IL TRASPORTO TUBULARE RENALE DI IONI E SOLUTI

Malattia o sindrome	Gene	OMIM[a]
Malattie che coinvolgono il tubulo prossimale		
Acidosi tubulare renale prossimale	Cotrasportatore sodio-bicarbonato (*SLC4A4*, 4q21)	604278
Sindrome di Fanconi-Bickel	Trasportatore 2 del glucosio (*SLC2A2* 3q26.1-q26.3)	227810
Glicosuria renale isolata	Cotrasportatore sodio-glucosio (*SLC5A2*,16p11.2)	233100
Cistinuria di tipo I	Trasportatore della cistina e di aminoacidi dibasici e neutri (*SLC3A1*, 2p16.3)	220100
Cistinuria non di tipo I	Trasportatore di aminoacidi, subunità leggera (*SLC7A9*, 19q13.1)	600918
Intolleranza alle proteine con lisinuria	Trasportatore di aminoacidi (*SLC7A7*, 4q11.2)	222700
Rachitismo ipofosfatemico ereditario con ipocalcemia	Cotrasportatore sodio-fosfato (*SLC34A3*, 9q34)	241530
Ipouricemia renale	Scambiatore urato-anioni (*SLC22A12*, 11q13)	220150
Malattia di Dent	Canale del cloro CIC-5 (*CLCN5*, Xp11.22)	300009
Nefrolitiasi recessiva legata a cromosoma X con insufficienza renale	Canale del cloro CIC-5 (*CLCN5*, Xp11.22)	310468
Rachitismo ipofosfatemico recessivo legato al cromosoma X	Canale del cloro CIC-5 (*CLCN5*, Xp11.22)	307800
Malattie che coinvolgono l'ansa di Henle		
Sindrome di Bartter di tipo I	Cotrasportatore sodio potassio-cloruro (*SLC12A1*,15q15-q21)	241200
Sindrome di Bartter di tipo II	Canale del potassio, ROMK (*KCNJ1*, 11q24)	601678
Sindrome di Bartter di tipo III	Canale del cloro, CIC-Kb (*CLCNKB*, 1p36)	602023
Sindrome di Bartter con sordità neurosensoriale	Subunità accessoria del canale del cloro, barttina (*BSND*, 1p31)	602522
Ipocalcemia autosomica dominante con sindrome simil-Bartter	Recettore calcio-sensibile (*CASR*, 3q13.3-q21)	601199
Iperkaliemia ipocalciurica familiare	Recettore calcio-sensibile (*CASR*, 3q13.3-q21)	145980
Ipomagnesiemia primaria	Claudina-16 o paracellina-1 (*CLDN16* or *PCLN1*, 3q27)	248250
Perdita isolata renale di magnesio	ATPasi sodio-potassio, subunità γ_1 (*ATP1G1*, 11q23)	154020
Ipomagnesiemia primaria con ipocalcemia secondaria	Canale cationico 6 di potenziale transitorio del recettore correlato alla melastatina (*TRPM6*, 9q22)	602014
Malattie che coinvolgono il tubulo distale e il dotto collettore		
Sindrome di Gitelman	Cotrasportatore del cloruro di sodio (*SLC12A3*, 16q13)	263800
Pseudoaldosteronismo (sindrome di Liddle)	Subunità β e γ del canale epiteliale del sodio (*SCNN1B*, *SCNN1G*, 16p13-p12)	177200
Pseudoipoaldosteronismo di tipo 1 recessivo	Subunità α, β e γ del canale epiteliale del sodio (*SCNN1A*, 12p13; *SCNN1B*, *SCNN1G*, 16p13-p12)	264350
Pseudoipoaldosteronismo di tipo 2 (sindrome iperkaliemia-ipertensione di Gordon)	Chinasi WNK-1, WNK-4 (*WNK1*, 12p13; *WNK4*, 17q21-q22)	145260
Diabete insipido nefrogeno legato al cromosoma X	Recettore V2 della vasopressina (AVPR2, Xq28)	304800
Diabete insipido nefrogeno (autosomico)	Canale dell'acqua, acquaporina 2 (*AQP2*, 12q13)	125800
Acidosi tubulare renale distale autosomica dominante	Scambiatore di anioni 1 (*SLC4A1*, 17q21-q22)	179800
Acidosi tubulare renale distale autosomica recessiva	Scambiatore di anioni 1 (*SLC4A1*, 17q21-q22)	602722
Acidosi tubulare renale distale con sordità neurale	ATPasi protonica, subunità β1 (*ATP6B1*,2cen-q13)	192132
Acidosi tubulare renale distale con udito normale	ATPasi protonica, subunità di 116 kD (*ATP6N1B*, 7q33-q34)	602722

[a] Online Mendelian Inheritance in Man database (*http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim*).

FUNZIONI DEI SEGMENTI DEL NEFRONE

Ogni segmento anatomico del nefrone possiede caratteristiche uniche e funzioni specializzate che consentono il trasporto selettivo di acqua e soluti (Fig. 271-3). Attraverso eventi successivi di riassorbimento e secrezione lungo il nefrone, il fluido tubulare viene progressivamente trasformato in urina finale. La conoscenza dei principali processi tubulari che sono alla base del trasporto di acqua e soluti è fondamentale per poter comprendere i meccanismi della regolazione ormonale renale e dell'effetto dei farmaci sull'escrezione.

TUBULO PROSSIMALE

Il tubulo prossimale riassorbe circa il 60% di NaCl e dell'acqua filtrati e circa il 90% del bicarbonato e delle sostanze nutritizie più importanti come il glucosio e gli aminoacidi. Nel tubulo prossimale hanno luogo sia il trasporto cellulare sia quello paracellulare. La membrana apicale delle cellule del tubulo prossimale possiede un'estesa superficie specializzata nel riassorbimento grazie all'altà densità dei microvilli che costituiscono l'*orletto a spazzola* e alla relativa permeabilità delle giunzioni strette che incrementa ulteriormente la capacità di riassorbimento dei fluidi.

I soluti e l'acqua passano attraverso queste giunzioni strette ed entrano nello spazio intercellulare laterale, dove inizia il riassorbimento da parte dei capillari peritubulari, la cui elevata pressione oncotica unita alla bassa pressione idrostatica consente il riassorbimento di una grande quantità di liquido da parte del tubulo prossimale. Gli adattamenti fisiologici della GFR che si hanno in risposta alle variazioni del tono dell'arteriola efferente inducono variazioni proporzionali anche nel riassorbimento: questo fenomeno è noto come *equilibrio glomerulotubulare*. Per esempio, la vasocostrizione dell'arteriola efferente a opera dell'angiotensina II aumenta la pressione idrostatica ca-

pillare glomerulare, ma abbassa la pressione nei capillari peritubulari e, contemporaneamente, l'aumento della GFR e della frazione di filtrazione induce l'aumento della pressione oncotica all'estremità terminale del capillare glomerulare. La derivante riduzione della pressione idrostatica e l'aumento di quella oncotica inducono quindi l'aumento delle forze che stimolano il riassorbimento di liquido da parte dei capillari peritubulari.

Il trasporto cellulare della maggior parte dei soluti attraverso il tubulo prossimale è legato al gradiente di concentrazione del sodio, che si viene a formare grazie all'attività di una ATPasi Na^+/K^+ a localizzazione basolaterale (Fig. 271-3*A*) che, con un meccanismo di trasporto attivo, mantiene elevato il gradiente di sodio mantenendone basse le concentrazioni intracellulari. Il riassorbimento di soluti avviene così a opera di cotrasportatori Na^+-dipendenti come Na^+-glucosio e Na^+-fosfato. Oltre che per via paracellulare, il riassorbimento di acqua avviene anche per via cellulare grazie alla presenza di canali dell'acqua costitutivamente attivi (acquaporina 1), localizzati sia sulla membrana apicale sia su quella basolaterale. Inoltre, è possibile che il riassorbimento di acqua attraverso le cellule del tubulo prossimale sia consentito anche dalla presenza di piccoli gradienti osmotici sul versante citoplasmatico delle membrane, generati dal riassorbimento cellulare del sodio.

Le cellule del tubulo prossimale richiamano bicarbonato grazie all'attività delle anidrasi carboniche. Il bicarbonato filtrato si lega in primo luogo agli idrogenioni portati nel lume in seguito allo scambio Na^+/H^+. L'acido carbonico formatosi viene metabolizzato ad acqua e CO_2 dall'anidrasi carbonica presente nell'orletto a spazzola. La CO_2 disciolta si diffonde poi all'interno della cellula, dove viene reidratata dall'anidrasi carbonica citoplasmatica a ricostituire acido carbonico, che successivamente si dissocia in protoni liberi e anioni bicarbonato. Il bicarbonato esce poi dalla cellula grazie all'azione di un cotrasportatore basolaterale Na^+/HCO_3^-. Questo processo può saturarsi, inducendo l'escrezione renale di bicarbonato quando i livelli plasmatici di quest'ultimo superano i valori del normale intervallo fisiologico (24-26 meq/l). Inibitori dell'anidrasi carbonica come l'acetazolamide, appartenenti a una categoria di deboli agenti diuretici, bloccano il riassorbimento di bicarbonato nel tubulo prossimale e contribuiscono così all'alcalinizzazione delle urine.

Il cloruro è scarsamente riassorbito nel primo segmento del tubulo prossimale e l'aumento della concentrazione di Cl^- che ne consegue permette di controbilanciare la rimozione degli anioni di bicarbonato dal fluido tubulare. Nei segmenti del tubulo prossimale più distali, il riassorbimento cellulare di Cl^- è consentito dallo scambio apicale di formiato intracellulare che avviene in condizioni di concentrazioni luminali elevate di Cl^-. Una volta nel lume, gli anioni di formiato si legano agli ioni H^+ (derivanti dallo scambio Na^+/H^+) a formare acido formico neutro, che a sua volta diffonde passivamente attraverso la membrana apicale rientrando nella cellula, dove cede un protone e rientra nel ciclo. Il passaggio basolaterale di Cl^- è mediato da un cotrasportatore K^+/Cl^-.

Il riassorbimento di glucosio, che è quasi completo entro la fine del tubulo prossimale, è mediato da un cotrasportatore apicale Na^+-glucosio associato a un processo di diffusione basolaterale, facilitato da un trasportatore del glucosio. Anche questo processo può andare incontro a saturazione, portando a glicosuria quando i livelli plasmatici di glucosio superano 180-200 mg/dl, come si osserva nei pazienti con diabete mellito non trattato.

Il tubulo prossimale possiede trasportatori specifici capaci di secernere una grande quantità di acidi organici (anioni carbossilati) e di basi (per lo più cationi di amine primarie). Gli anioni organici trasportati da questi sistemi comprendono l'urato, gli anioni chetoacidi e molti farmaci legati a proteine che non vengono filtrati a livello glomerulare (penicilline, cefalosporine e salicilati). Il probenecid inibisce la secrezione renale di anioni organici e può essere utile nella pratica clinica per aumentare la concentrazione plasmatica di alcuni farmaci come la penicillina e l'oseltamivir. I cationi organici secreti dal tubulo prossimale comprendono varie amine biogene che fungono da neurotrasmettitori (dopamina, acetilcolina, adrenalina, noradrenalina e istamina) e la creatinina. Alcuni farmaci come la cimetidina e il trimetoprim competono con i composti endogeni per il trasporto attraverso le vie dei cationi organici. Questi farmaci aumentano i livelli di creatinina sierica, ma tale aumento non si traduce in cambiamenti della GFR.

Il tubulo prossimale, tramite diversi tipi di trasporto Na^+-dipendenti e Na^+-indipendenti, riassorbe efficientemente gli aminoacidi. I trasportatori sono specifici per i diversi aminoacidi. Per esempio, cistina, lisina, arginina e ornitina sono trasportati da un sistema comprendente due proteine, codificate dai geni *SLC3A1* e *SLC7A9*. Mutazioni di *SLC3A1* o di *SLC7A9* alterano il riassorbimento di questi aminoacidi e causano così la cistinuria. Gli ormoni peptidici, come l'insulina e l'ormone della crescita, la microglobulina-β_2 e altre piccole proteine vengono catturati nel tubulo prossimale attraverso un processo di endocitosi e degradati all'interno di vescicole endocitiche acidificate o nei lisosomi. L'acidificazione delle vescicole endocitiche avviene grazie a una "pompa protonica" (ATPasi H^+ vacuolare) e alla presenza di un canale del cloro. La compromissione del processo di acidificazione delle vescicole endocitiche conseguente a mutazioni del gene del canale del cloro (*CLCN5*) causa la proteinuria a basso peso molecolare nella malattia di Dent. Il processo renale di ammoniogenesi che ha inizio a partire dalla glutamina nel tubulo prossimale è uno dei principali sistemi tampone del fluido tubulare e garantisce l'escrezione degli ioni H^+ che avviene, sotto forma di NH_4^+, a livello del dotto collettore. L'ammoniogenesi è inversamente regolata dai livelli di potassio intracellulare e, in condizioni di elevati livelli sierici di potassio secondari a ipoaldosteronismo, la riduzione del processo di ammoniogenesi facilita il manifestarsi di acidosi tubulare renale di tipo IV.

ANSA DI HENLE

L'ansa di Henle è costituita da tre segmenti principali: il tratto sottile discendente, il tratto sottile ascendente e il tratto spesso ascendente. Questa suddivisione è basata sulla morfologia cellulare e sulla localizzazione anatomica, ma rispecchia bene anche la specializzazione funzionale. Circa il 15-25% di NaCl filtrato è riassorbito nell'ansa di Henle, soprattutto a livello del tratto spesso ascendente. L'ansa di Henle ha un ruolo decisamente importante nella funzione di concentrazione delle urine, contribuendo alla formazione di un interstizio midollare ipertonico attraverso un processo che viene chiamato *moltiplicazione controcorrente*. L'ansa di Henle è il sito di azione della classe di diuretici più potente (i diuretici dell'ansa) e contribuisce al riassorbimento degli ioni calcio e magnesio.

Il tratto sottile discendente è altamente permeabile all'acqua grazie alla presenza di un elevato numero di canali dell'acqua costitutivamente attivi (acquaporina 1). Al contrario, la permeabilità all'acqua è trascurabile nel tratto ascendente. Nel tratto ascendente il trasporto attivo secondario del sale è particolarmente intenso ed è mediato dal cotrasportatore $Na^+/K^+/2Cl^-$ sulla membrana apicale, in serie con i canali del cloro e l'ATPasi Na^+/K^+ basolaterali (Fig. 271-3*B*). Il cotrasportatore $Na^+/K^+/2Cl^-$ è il bersaglio principale dei diuretici dell'ansa. Il potassio presente nel fluido tubulare è il substrato limitante di questo cotrasportatore (la concentrazione tubulare di potassio è simile a quella plasmatica, pari a circa 4 meq/l), ma la sua concentrazione è mantenuta dal processo di riciclo del potassio che ha luogo grazie ai canali apicali del potassio. Una disfunzione ereditaria del tratto spesso ascendente determina la sindrome di Bartter, che si manifesta con perdita di sale associata a ipokaliemia e ad alcalosi metabolica. Questa sindrome può essere causata o da mutazioni che provocano perdita di funzione delle componenti del cotrasportatore $Na^+/K^+/2Cl^-$ (*NKCC2*) o da mutazioni dei canali apicali del potassio (*KCNJ1*) o dei canali basolaterali del cloro (*CLCNKB*, *BSND*).

Il riciclo del potassio genera una carica elettrostatica positiva nel lume rispetto all'interstizio, che a sua volta promuove il riassorbimento di cationi bivalenti (Mg^{2+} e Ca^{2+}) attraverso la via paracellulare. Un recettore Ca^{2+}-sensibile accoppiato a proteina G (CaSR), sulla membrana basolaterale, regola il riassorbimento di NaCl nel tratto spesso ascendente attraverso un meccanismo di segnalazione doppio, utilizzando sia l'AMP ciclica sia gli eicosanoidi. Questo recettore mette in stretta correlazione i livelli plasmatici di Ca^{2+} con quelli dell'escrezione renale. Mutazioni con perdita di funzione di CaSR sono causa dell'ipocalciuria ipercalcemica familiare, che insorge come conseguenza di una diminuita risposta del tratto spesso ascendente al calcio esocellulare. Mutazioni di *CLDN16*, che codifica per la paracellina 1, una proteina transmembrana situata all'interno del complesso della giunzione stretta, portano all'ipomagnesiemia familiare con ipercalciuria e nefrocalcinosi, il che suggerisce una regolazione della conduttanza ionica e della via paracellulare nel tratto spesso. Anche mutazioni di *TRPM6*, che codifica per un canale ionico permeabile al magnesio, possono causare ipomagnesiemia familiare con ipocalcemia: un complesso molecolare formato dalle proteine TRPM6 e TRPM7 svolge, infatti, un ruolo critico nel riassorbimento del magnesio a livello del tratto spesso ascendente dell'ansa di Henle.

L'ansa di Henle contribuisce a concentrare le urine costituendo un *interstizio midollare ipertonico* che ha l'effetto di promuovere il riassorbimento distale di acqua nel nefrone a livello del dotto collettore midollare interno. La *moltiplicazione controcorrente* produce un interstizio midollare ipertonico usando due sistemi controcorrente: l'ansa di Henle, costituita dai suoi bracci discendente e ascendente, e i *vasa recta*, i capillari peritubulari midollari che avvolgono l'ansa. Il flusso controcorrente in questi due sistemi aiuta a mantenere l'ambiente ipertonico della midollare interna, ma il processo viene avviato dal riassorbimento di NaCl da parte del tratto spesso ascendente. Il riassorbimento di NaCl, che avviene senza contemporaneo riassorbimento di acqua, diluisce il fluido tubulare e porta nuove osmo-

li al fluido interstiziale che circonda il tratto spesso ascendente. Essendo il tratto sottile discendente altamente permeabile all'acqua, si viene a creare un equilibrio osmotico fra il liquido tubulare del tratto discendente e lo spazio interstiziale, che induce il sequestro progressivo di soluti nella midollare interna. I livelli massimi di osmolalità interstiziale midollare vengono però raggiunti solo in concomitanza del riciclo parziale di urea a livello del dotto collettore.

TUBULO CONTORTO DISTALE

Il tubulo contorto distale riassorbe circa il 5% di NaCl filtrato. Questo segmento è costituito da un epitelio *tight* con scarsa permeabilità all'acqua. La principale via di trasporto di NaCl utilizza un cotrasportatore elettroneutro sensibile alla tiazide Na^+/Cl^- della membrana apicale in tandem con una ATPasi Na^+/K^+ basolaterale e con i canali del cloro (Fig. 271-3*C*). I canali apicali selettivi per il calcio (TRPV5) e lo scambio basolaterale Na^+/K^+ mediano il riassorbimento del calcio nel tubulo contorto distale. Il riassorbimento del calcio è inversamente correlato al riassorbimento del sodio ed è stimolato dal paratormone. Il blocco del cotrasporto apicale Na^+/Cl^- riduce il sodio intracellulare, favorendo l'aumento dello scambio basolaterale Na^+/Ca^{2+} e l'entrata apicale passiva del calcio. Mutazioni responsabili di perdita di funzione di *SLC12A3*, che codifica per il cotrasportatore apicale Na^+/Cl^-, causano la sindrome di Gitelman, una malattia da perdita salina associata ad alcalosi ipokaliemica e ipocalciuria. Mutazioni dei geni che codificano per le chinasi WNK, WNK-1 e WNK-4 sono causa di pseudoipoaldosteronismo di tipo II o della sindrome di Gordon, caratterizzata da ipertensione familiare e iperkaliemia. Le chinasi WNK influiscono sull'attività di molti trasportatori ionici tubulari. Questa malattia è dovuta a mutazioni che causano un'eccessiva attivazione del cotrasportatore apicale Na^+/Cl^- nel tubulo contorto distale, stimolando il primitivo aumento del riassorbimento di sale, l'espansione del volume extracellulare e l'insorgenza di ipertensione. Nel dotto collettore, l'iperkaliemia può essere causata da una diminuzione dell'attività dei canali apicali del potassio, che sono una delle principali vie di secrezione del potassio.

DOTTO COLLETTORE

Il dotto collettore regola la composizione finale delle urine. Le sue due parti principali, il dotto collettore corticale e il dotto collettore della midollare interna, contribuiscono al riassorbimento di circa il 4-5% del sodio filtrato e hanno un ruolo importante nella regolazione ormonale dell'equilibrio di sale e acqua. Il dotto collettore corticale contiene un *epitelio ad alta resistenza* formato da due tipi cellulari. Il primo tipo di cellule, le cosiddette cellule principali, è il più importante per il riassorbimento del sodio ed è il bersaglio d'azione dell'aldosterone, dei diuretici risparmiatori di potassio e dello spironolattone. Le altre sono le cellule intercalate di tipo A e B. Le cellule intercalate di tipo A mediano la secrezione di acido e il riassorbimento del bicarbonato, mentre le cellule intercalate di tipo B mediano la secrezione di bicarbonato e il riassorbimento di acido.

Quasi tutto il trasporto è regolato attraverso la via cellulare per entrambi i tipi di cellule. Nelle cellule principali, l'entrata passiva apicale del sodio avviene attraverso canali epiteliali del sodio sensibili all'amiloride, mentre l'uscita basolaterale è mediata dalla ATPasi Na^+/K^+ (Fig. 271-3*E*). Questo processo di riassorbimento del sodio è strettamente regolato dall'aldosterone, che entra nella cellula attraverso la membrana basolaterale, si lega al recettore mineralcorticoide citoplasmatico e si sposta poi nel nucleo, dove modula la trascrizione genica, portando a un aumento del riassorbimento del sodio. Nella sindrome di Liddle, mutazioni che inducono un guadagno funzionale di questo canale epiteliale del sodio fanno aumentare la richiesta di sodio e inducono ipokaliemia, ipertensione e alcalosi metabolica. I diuretici risparmiatori di potassio, invece, come l'amiloride e il triamterene, bloccano i canali epiteliali del sodio, facendo così diminuire il riassorbimento di sodio.

Le cellule principali secernono potassio attraverso un canale per il potassio della membrana apicale. Due forze regolano la secrezione di potassio. In prima istanza, l'elevata concentrazione intracellulare di potassio generata dalla ATPasi Na^+/K^+ crea un gradiente di concentrazione favorevole alla secrezione di potassio nel liquido tubulare. Secondariamente, con il riassorbimento di sodio non associato al contemporaneo riassorbimento di anioni, il lume tubulare diventa negativo rispetto all'interno della cellula e si crea così un potenziale elettrico favorevole alla secrezione di cationi. Quando il riassorbimento di sodio è bloccato, la componente elettrica della forza che guida la secrezione di potassio è ridotta. La secrezione di potassio è promossa anche da alte velocità di flusso del fluido tubulare (che si possono avere durante un episodio di espansione del volume extracellulare o a causa dell'azione di diuretici che agiscono a monte del dotto collettore corticale) e dalla presenza di anioni relativamente non riassorbibili (compresi il bicarbonato e le penicilline), che contribuiscono al potenziale negativo del lume. Le cellule principali partecipano anche al riassorbimento dell'acqua grazie all'azione della vasopressina che ne aumenta la permeabilità; questo effetto è ampiamente illustrato più avanti, nella descrizione del dotto collettore della midollare interna.

Le cellule intercalate non partecipano al riassorbimento del sodio, ma regolano la secrezione acido-base. Queste cellule eseguono due tipi di trasporto: il trasporto attivo di H^+ mediato dalla ATPasi H^+ ("pompa protonica") e dallo scambiatore Cl^-/HCO_3^-. Le cellule intercalate organizzano questi due meccanismi di trasporto su membrane opposte per consentire la secrezione sia acida sia basica. Le cellule intercalate di tipo A dispongono di una pompa protonica apicale che regola la secrezione acida e di uno scambiatore di anioni basolaterale che media il riassorbimento del bicarbonato (Fig. 271-3*E*). Al contrario, le cellule intercalate di tipo B hanno uno scambiatore di anioni sulla membrana apicale per mediare la secrezione di bicarbonato, mentre la pompa protonica che consente il riassorbimento degli acidi risiede nella membrana basolaterale. In condizioni di acidemia, il rene utilizza preferenzialmente le cellule intercalate di tipo A per secernere l'eccesso di ioni H^+ e produrre più HCO_3^-. L'opposto si verifica in condizioni di eccesso di bicarbonato con alcalemia, in cui il predominio funzionale è delle cellule intercalate di tipo B. Una proteina extracellulare, chiamata *hensina*, regola il processo di adattamento descritto.

Le cellule del dotto collettore della midollare interna sono molto simili alle cellule principali del dotto collettore corticale. Esse hanno canali apicali del sodio e del potassio che mediano, rispettivamente, il riassorbimento del sodio e la secrezione del potassio (Fig. 271-3*F*). Le cellule del dotto collettore della midollare interna possiedono anche canali dell'acqua regolati dalla vasopressina (acquaporina 2 sulla membrana apicale, acquaporina 3 e acquaporina 4 sulla membrana basolaterale). L'ormone antidiuretico vasopressina si lega al recettore V2 sulla membrana basolaterale, innescando così una cascata di segnali intracellulari tramite l'attivazione dell'adenilciclasi mediata dalla proteina G, che, alla fine, porta a un aumento dei livelli di AMP ciclico. La cascata dei segnali stimola, infine, l'inserzione dei canali dell'acqua nella membrana apicale delle cellule del dotto collettore della midollare interna, promuovendo l'aumento della permeabilità all'acqua, che ne consente il riassorbimento e la conseguente produzione di urine concentrate. In assenza di vasopressina, le cellule del dotto collettore della midollare interna restano impermeabili all'acqua e le urine tendono così a rimanere più diluite. Il nefrone, dunque, separa il cloruro di sodio dall'acqua in risposta a variazioni di volume e di tonicità, le quali risultano così essere fra i principali determinanti della ritenzione o dell'eliminazione dell'acqua.

Il riassorbimento di sodio da parte del dotto collettore della midollare interna è, inoltre, inibito dai peptidi natriuretici, denominati *peptide natriuretico atriale* e *peptide natriuretico renale* (urodilatina); uno stesso gene codifica per entrambi i peptidi, ma processi post-traduzionali diversi generano proteine diverse a partire dal pre-proormone comune. I peptidi natriuretici atriali vengono secreti dai miociti atriali in risposta all'espansione del volume, mentre l'urodilatina è secreta dall'epitelio tubulare renale. I peptidi natriuretici interagiscono o con i recettori apicali (urodilatina) o con quelli basolaterali (peptide natriuretico atriale) localizzati nelle cellule del dotto collettore della midollare interna, per stimolare la guanililciclasi ad aumentare i livelli citoplasmatici di cGMP. Questo processo ha l'effetto di ridurre l'attività del canale apicale del sodio nelle suddette cellule e di indurre natriuresi, facendo diminuire il riassorbimento netto del sodio. Il dotto collettore della midollare interna è, invece, permeabile all'urea, che può così diffondere nell'interstizio, dove contribuisce a rendere l'ambiente ipertonico. L'urea viene riciclata attraverso diffusione dall'interstizio nei bracci discendente e ascendente dell'ansa di Henle.

REGOLAZIONE ORMONALE DEL BILANCIO DEL SODIO E DELL'ACQUA

L'equilibrio di soluti e acqua distribuiti nei diversi compartimenti corporei è determinato dal bilancio fra le quantità ingerite e quelle che vengono escrete attraverso la pelle, l'intestino e i reni. La *tonicità*, cioè lo stato osmolare di una soluzione che si ripercuote sul volume cellulare, è regolata dal bilancio dell'acqua (Fig. 271-4*A*), mentre il *volume extracellulare di sangue* è regolato dal bilancio del sodio (Fig. 271-4*B*). Il rene ha un ruolo critico nella modulazione di entrambi questi processi fisiologici.

BILANCIO DELL'ACQUA

La *tonicità* dipende dalla concentrazione variabile di *osmoli effettive* all'interno e all'esterno della cellula. Queste osmoli richiamano acqua in una direzione o nell'altra attraverso la membrana. Le osmoli effettive classiche,

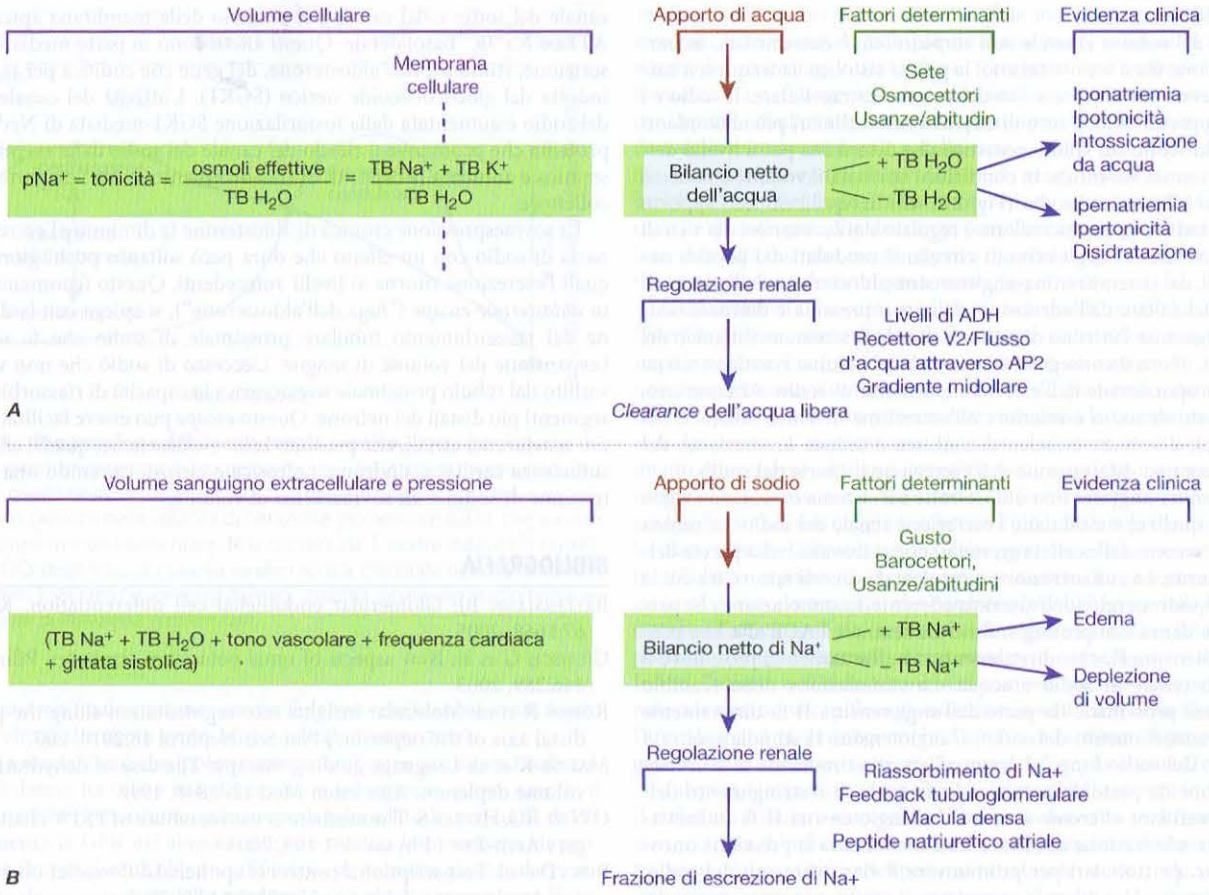


FIGURA 271-4 Fattori determinanti l'equilibrio di acqua e sodio. *A.* La concentrazione plasmatica di sodio è un indicatore sostitutivo della tonicità del plasma che varia in funzione dei cambiamenti di volume delle cellule. Lo tonicità è calcolata come il rapporto fra il numero di osmoli effettive e l'H_2O corporea totale (*total body* H_2O, TB H_2O), che si può semplicemente tradurre nel sodio corporeo totale (TB Na^+) e negli anioni extracellulari separati, a opera della membrana cellulare, dal potassio totale corporeo (TB K^+) intracellulare. Il bilancio netto dell'acqua è determinato dall'interazione fra la sete, l'attività degli osmorecettori, il riassorbimento di sodio, la vasopressina e il gradiente midollare che, tutti insieme, mantengono la tonicità all'interno di uno stretto intervallo di osmolalità (intorno a 280 mosmol). Se sono presenti anomalie del metabolismo dell'acqua, l'acqua corporea totale può aumentare, con iponatriemia, ipotonicità e intossicazione da acqua, o diminuire, con ipernatriemia, ipertonicità e disidratazione. ***B.*** La volemia e la pressione arteriosa sistemica dipendono dall'interazione fra il sodio corporeo totale (TB Na^+), l'acqua corporea totale (TB H_2O), il tono vascolare, la frequenza cardiaca e la gittata sistolica. Il volume di sangue extracellulare è in funzione del bilancio netto di sodio, che è a sua volta controllato dal gusto, dai barocettori, dalle abitudini, dal processo di riassorbimento del sodio, dal feedback macula densa/tubuloglomerulare e dai peptidi natriuretici. In condizioni di aumento del sodio corporeo totale, compare edema; quando il sodio corporeo totale diminuisce, si ha invece deplezione del volume. ADH, ormone antidiuretico; AP2, acquaporina 2.

come Na^+, K^+ e i loro anioni, si trovano distribuite e trattenute su ciascun lato della membrana della cellula e obbligano l'acqua a spostarsi per restare in equilibrio con esse; l'ATPasi Na^+/K^+ tende a mantenere il potassio all'interno della cellula e il sodio al di fuori. I livelli normali di tonicità (più o meno 280 mosmol/l) vengono rigorosamente mantenuti grazie all'azione di meccanismi osmoregolatori che controllano il bilancio dell'acqua nell'intento di proteggere i tessuti da un evento di *disidratazione* improvvisa (con conseguente restrizione del volume cellulare) o di *intossicazione da acqua* (con conseguente aumento del volume cellulare), entrambi deleteri per la normale funzionalità della cellula (Fig. 271-4*A*).

I meccanismi che controllano l'osmoregolazione sono diversi da quelli che regolano il volume extracellulare, anche se i due processi condividono alcune caratteristiche fisiologiche. Anche se il ruolo principale nella determinazione del livello di tonicità è svolto dal potassio, il marcatore che di prassi si usa nella pratica clinica come indicatore dello stato di tonicità è il sodio sierico. Riduzione di varia entità della quantità totale corporea di acqua fanno aumentare le concentrazioni di sodio e scatenano rapidamente il senso della sete e il processo di ritenzione idrica, facendo di conseguenza diminuire l'escrezione renale di acqua con l'aiuto della vasopressina, che viene liberata dalla neuroipofisi. Al contrario, una riduzione della concentrazione plasmatica del sodio innesca un aumento dell'escrezione renale di acqua sopprimendo la secrezione della vasopressina. Anche se tutte le cellule che esprimono canali TRPV4 meccano-sensibili rispondono ai mutamenti della tonicità alterando il loro volume e la loro concentrazione di calcio, solo le $TRPV4^+$ neuronali connesse ai nuclei sopraottico e paraventricolare dell'ipotalamo sono *osmorecettive*: ciò significa che esse soltanto, in virtù delle loro connessioni nervose, possono modulare la liberazione di vasopressina dalla neuroipofisi. La secrezione è stimolata principalmente dalla tonicità e secondariamente da altri segnali non osmotici, come le variazioni della volemia, lo stress, il dolore e alcuni farmaci. Il rilascio di vasopressina dalla neuroipofisi aumenta in modo lineare con l'aumentare della tonicità del plasma al di sopra dei livelli normali, anche se quest'ultima variazione è in realtà percepita sotto forma di variazione del volume extracellulare (rilevato grazie a una sorta di comunicazione fra i meccanismi che regolano il volume ematico e quelli dell'osmoregolazione). Modificare l'apporto di acqua o modificarne l'escrezione è un mezzo per regolare la tonicità del plasma: l'osmoregolazione governa quindi il bilancio dell'acqua.

I reni giocano un ruolo vitale nel mantenimento del bilancio dell'acqua attraverso la regolazione della sua escrezione. La capacità di concentrare l'urina a livelli di osmolalità che superano quelli del plasma permette di ritenere acqua, mentre la capacità di produrre urine con osmolalità inferiore a quella del plasma promuove l'eliminazione dell'acqua in eccesso. Le membrane cellulari sono costituite da lipidi e da altre sostanze idrofobiche che sono intrinsecamente impermeabili all'acqua. Affinché l'acqua possa entrare o uscire dalle cellule, è quindi necessario che le membrane cellulari esprimano canali per l'acqua, detti acquaporine. Nel rene, l'acquaporina 1 è costitutivamente attiva in tutti i segmenti dei tubuli prossimali e distali permeabili all'acqua, mentre le acquaporine 2, 3 e 4 sono regolate dalla vasopressina nel dotto collettore. La vasopressina interagisce con il recettore V2 sulle membrane basolaterali delle cellule del dotto collettore e genera il segnale che induce l'inserzione di nuovi canali dell'acqua nelle membrane apicali, con lo scopo di aumentare la permeabilità. Il riassorbimento di acqua è quindi essenzialmente controllato dal gradiente osmotico esistente fra fluido tubulare diluito e interstizio midollare ipertonico.

La percezione del *volume ematico non corpuscolato* è determinata, in parte, dall'interazione fra il tono arterioso, la gittata sistolica, la frequenza cardiaca e il contenuto di acqua e soluti del volume extracellulare. Il sodio e i suoi anioni rappresentano le osmoli effettive extracellulari più abbondanti e, insieme, influiscono sul volume ematico che determina poi il livello della pressione arteriosa sistemica. In condizioni normali, il volume ematico è in funzione del bilancio del sodio (Fig. 271-4*B*). L'equilibrio fra l'apporto giornaliero di sodio e la sua escrezione è regolato dai *barocettori* dei vasi di alcune aree, dai sensori degli ormoni circolanti modulati dai peptidi natriuretici atriali, dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, dall'attività di segnalazione del calcio, dall'adenosina, dalla vasopressina e dall'asse neuronale adrenergico. Se l'introito di sodio ne eccede l'escrezione (bilancio del sodio positivo), allora il conseguente aumento del volume ematico scatena un aumento proporzionale dell'escrezione urinaria di sodio. Al contrario, quando l'apporto di sodio è inferiore all'escrezione urinaria (bilancio del sodio negativo), il volume ematico diminuisce e induce un aumento del riassorbimento e una diminuzione dell'escrezione urinaria del sodio.

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone è il sistema ormonale meglio conosciuto fra quelli che modulano l'escrezione renale del sodio. La renina è sintetizzata e secreta dalle cellule granulari che si trovano nella parete dell'arteriola afferente. La sua secrezione è regolata da diversi fattori, fra cui la stimolazione β_1-adrenergica dell'arteriola afferente, la stimolazione che parte dalla macula densa e le prostaglandine. La renina e l'ACE alla fine producono l'angiotensina II, che, direttamente o indirettamente, promuove il riassorbimento renale di sodio e acqua. La stimolazione dello scambio Na^+/H^+ tubulare prossimale da parte dell'angiotensina II fa direttamente aumentare il riassorbimento del sodio. L'angiotensina II stimola inoltre il riassorbimento del sodio lungo il dotto collettore, stimolando la secrezione di aldosterone da parte della corticale surrenale. Il restringimento dell'arteriola glomerulare efferente a opera dell'angiotensina II fa indirettamente aumentare la frazione di filtrazione e incrementa la pressione oncotica dei capillari peritubulari per promuovere il riassorbimeno del sodio. Infine, l'angiotensina II inibisce la secrezione di renina con un continuo *feedback* negativo.

L'aldosterone è sintetizzato e secreto dalle cellule della granulosa della corticale surrenale. Esso si lega al recettore mineralcorticoide citoplasmatico delle cellule principali del dotto collettore, aumentando l'attività del canale del sodio e del canale del potassio della membrana apicale e della ATPasi Na^+/K^+ basolaterale. Questi effetti sono in parte mediati dalla trascrizione, stimolata dall'aldosterone, del gene che codifica per la chinasi 1, indotta dal glucocorticoide sierico (SGK1). L'attività del canale epiteliale del sodio è aumentata dalla fosforilazione SGK1-mediata di Nedd4-2, una proteina che promuove il riciclo del canale del sodio dalla membrana plasmatica e aumenta la capacità di riassorbimento di Na^+ da parte del dotto collettore.

La sovraespressione cronica di aldosterone fa diminuire l'escrezione urinaria di sodio con un effetto che dura però soltanto pochi giorni, dopo i quali l'escrezione ritorna ai livelli antecedenti. Questo fenomeno, chiamato *aldosterone escape* ("fuga dell'aldosterone"), si spiega con la diminuzione del riassorbimento tubulare prossimale di sodio che fa seguito all'espansione del volume di sangue. L'eccesso di sodio che non viene riassorbito dal tubulo prossimale sovraccarica la capacità di riassorbimento dei segmenti più distali del nefrone. Questo *escape* può essere facilitato dai peptidi natriuretici atriali, che perdono la loro efficacia nei quadri clinici di insufficienza cardiaca, sindrome nefrosica e cirrosi, causando una severa ritenzione di sodio e un sovraccarico di volume.

BIBLIOGRAFIA

BALLERMANN BJ: Glomerular endothelial cell differentiation. Kidney Int 67:1668, 2005

GIEBISCH G et al: New aspects of renal potassium transport. Pflugers Arch 446:289, 2003

KOPAN R et al: Molecular insights into segmentation along the proximal–distal axis of the nephron. J Am Soc Nephrol 18:2014, 2007

MANGE K et al: Language guiding therapy: The case of dehydration versus volume depletion. Ann Inten Med 127: 848, 1997

O'NEIL RG, HELLER S: The mechanosensitive nature of TRPV channels. Pflugers Arch-Eur J Physiol 451:193, 2005

RIBES D et al: Transcriptional control of epithelial differentiation during kidney development. J Am Soc Nephrol 14:S9, 2003

SCHRIER RW, ECDER T: Gibbs memorial lecture: Unifying hypothesis of body fluid volume regulation. Mt Sinai J Med 68: 350, 2001

WAGNER CA et al: Renal acid-base transport: Old and new players. Nephron Physiol 103:1, 2006

272 Adattamento del rene al danno renale

Raymond C. Harris, Eric G. Neilson

La grandezza di un rene e il numero di nefroni che si formano nelle fasi avanzate dello sviluppo embrionale dipendono dalla frequenza con cui gli abbozzi ureterici si ramificano durante la morfogenesi. Gli uomini hanno da 225 000 a 900 000 nefroni in ogni rene: questo numero dipende matematicamente dalla possibilità che la ramificazione degli abbozzi arrivi a termine o si arresti prematuramente prima degli ultimi uno o due cicli. Anche se i meccanismi di segnalazione che regolano il numero dei cicli non è conosciuto, questi ultimi livelli di ramificazione probabilmente determinano la validità della risposta adattativa del rene alle variazioni fisiologiche della pressione arteriosa e delle dimensioni corporee, ai vari stress ambientali o ai processi infiammatori che portano all'insufficienza renale.

Una delle considerazioni più interessanti fatte durante gli studi sull'insufficienza renale cronica è che i nefroni residui vanno incontro a "iperfunzione" per compensare la perdita dei nefroni che sono rimasti danneggiati a causa della malattia primitiva. Questa compensazione dipende da mutamenti adattativi prodotti dall'ipertrofia renale e da aggiustamenti del *feedback tubuloglomerulare* e del *bilancio glomerulotubulare*, come suggerito dall'*ipotesi del nefrone intatto* di Neal Bricker nel 1969. Alcuni adattamenti fisiologici alla perdita dei nefroni possono anche avere conseguenze impreviste sul piano clinico, che Bricker spiegò con l'*ipotesi della compensazione* nel 1972, così come alcuni adattamenti possono accelerare alla fine il deterioramento dei nefroni residui, come descritto da Barry Brenner nell'*ipotesi dell'iperfiltrazione* nel 1982. Queste tre nozioni sull'insufficienza renale cronica sono di fondamentale importanza per la comprensione dei comuni processi fisiopatologici che conducono all'uremia.

MECCANISMI COMUNI DELLA MALATTIA RENALE PROGRESSIVA

Quando il processo di compensazione iniziale dei nefroni viene ridotto da un evento "sentinella", come la nefrectomia unilaterale, il rene rimanente si adatta, crescendo di volume e aumentando la velocità di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR). Se i reni erano normali all'inizio, la GFR di solito ritorna all'80% del valore normale nei due reni. Il rene rimanente si accresce grazie all'*ipertrofia renale compensatoria*, che è associata a una assai scarsa proliferazione cellulare. Questo evento caratteristico si realizza attraverso l'aumento di dimensioni di ogni singola cellula del nefrone e grazie alla capacità elastica di accrescimento degli spazi interstiziali e della capsula renale. Il meccanismo dell'*ipertrofia renale compensatoria* è solo in parte conosciuto, ma è possibile che i segnali che inducono il rene residuo a sviluppare ipertrofia siano associati all'espressione locale di angiotensina II, fattore di crescita trasformante β (TGF-β), $p27^{kip1}$, una proteina del ciclo cellulare che impedisce alle cellule tubulari esposte all'azione dell'angiotensina II di proliferare, e fattore di crescita epidermico (EGF), che nei mammiferi stimola la molecola bersaglio della rapamicina (mTOR) a iniziare una nuova sintesi proteica a supporto del trascrittoma.

L'*iperfiltrazione*, durante la gravidanza o negli uomini con un solo rene congenito, o che hanno perso un rene a causa di un trauma o di un trapianto, non ha generalmente conseguenze negative. Al contrario, negli animali da esperimento in cui viene asportata l'80% della massa renale o negli uomini che, a causa di un insulto continuato, perdono una quantità simile di tessuto renale, la malattia evolve fino allo stadio finale (Fig. 272-1). È evidente che esiste una quantità critica di nefroni che, una volta andata perduta, induce un deterioramento con scarsa capacità di adattamento (maladattamento) dei nefroni rimanenti. Questa risposta maladattativa viene definita clinicamente come *progressione della malattia renale*, il cui corrispettivo patologico è costituito dall'*atrofia tubulare inesorabile* e dalla *fibrosi tissutale*. Il meccanismo sottostante a questa risposta maladattiva è stato oggetto di intense ricerche. Una teoria unica della progressione della malattia renale sta emergendo soltanto ora, ma è più importante sottolineare che

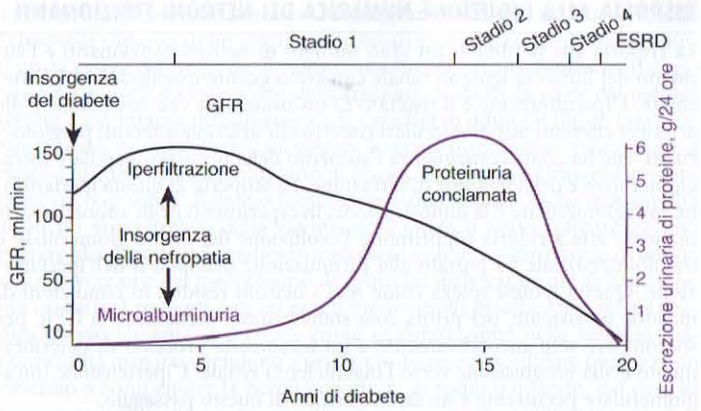


FIGURA 272-1 Progressione del danno renale cronico. Ogni tipo di danno renale ha un caratteristico tempo di progressione. Uno dei tempi di progressione più conosciuti è quello della nefropatia legata al diabete di tipo I. Si noti, nel diagramma, l'aumento precoce della velocità di filtrazione glomerulare (GFR), che scende poi inesorabilmente con l'aumentare della proteinuria. È inoltre indicata la classificazione K/DOQI degli stadi di malattia renale cronica, elaborata dalla *National Kidney Foundation*. ESRD (*end stage renal disease*), malattia renale allo stadio terminale; GFR, velocità di filtrazione glomerulare.

essa segue una via finale comune, sia che il danno renale abbia avuto inizio nei glomeruli sia che abbia avuto inizio nel tubulointerstizio.

Sono sei i meccanismi che ipoteticamente unificano questa via finale comune. Se il danno ha inizio nei glomeruli, si susseguono queste fasi: 1) il danno glomerulare persistente induce ipertensione locale nei ciuffi di capillari, aumenta la GFR nel singolo nefrone e causa la fuoriuscita di proteine nel fluido tubulare. 2) Una significativa proteinuria glomerulare, accompagnata da un aumento della produzione locale di angiotensina II, facilita (3) il rilascio a valle di una grande quantità di citochine, che, a loro volta, richiamano in gran numero cellule mononucleate interstiziali. (4) I neutrofili interstiziali che compaiono inizialmente vengono velocemente sostituiti dai macrofagi e dai linfociti T reclutati, che inducono una risposta immunitaria nefritogenica, determinando una nefrite interstiziale. (5) Alcuni epiteli tubulari rispondono a questo processo infiammatorio staccandosi dalla membrana basale e dalle vicine cellule sorelle per andare incontro a *transizioni epiteliali-mesenchimali*, trasformandosi così in nuovi fibroblasti interstiziali. (6) Infine, i fibroblasti sopravvissuti depositano una matrice di collagene che distrugge i capillari adiacenti e i nefroni tubulari, lasciando alla fine una cicatrice priva di cellule. I particolari di questi eventi complessi sono descritti più avanti (Fig. 272-2).

L'ablazione di una quota significativa di massa renale ha come risultato l'*iperfiltrazione*, caratterizzata dall'aumento della *velocità di filtrazione del singolo nefrone*. I nefroni residui perdono la loro capacità di autoregolazione e l'ipertensione sistemica si ripercuote sul glomerulo. Sia l'iperfiltrazione sia l'*ipertensione intraglomerulare* inducono la comparsa finale di glomerulosclerosi. L'angiotensina II è un mediatore fondamentale dell'aumento di *pressione capillare intraglomerulare*, poiché incrementa selettivamente la vasocostrizione dell'arteriola efferente rispetto a quella afferente. L'angiotensina II danneggia la selettività glomerulare per le dimensioni molecolari, stimola l'ultrafiltrazione delle proteine e fa aumentare il calcio intracellulare nei podociti, la cui funzione si altera di conseguenza. Vari meccanismi di vasocostrizione, che comprendono il blocco della ossido nitrico sintasi e l'attivazione dei recettori dell'angiotensina II e del trombossano, possono anche causare uno stress ossidativo nel tessuto renale circostante. Infine, l'azione dell'aldosterone nell'aumentare la resistenza vascolare renale o la pressione capillare glomerulare, o nello stimolare l'inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno, ha l'effetto di facilitare il processo di fibrogenesi e di completare l'attività dannosa dell'angiotensina II.

Talvolta, l'infiammazione che ha origine dall'interstizio renale blocca il richiamo tubulare di proteine filtrate, inducendo una lieve proteinuria non selettiva. L'infiammazione renale che inizialmente danneggia i capillari glomerulari si diffonde spesso al tubulointerstizio, inducendo una proteinuria più pesante. Molte osservazioni cliniche sostengono l'associazione fra *proteinuria glomerulare* peggiorativa e progressione del danno re-

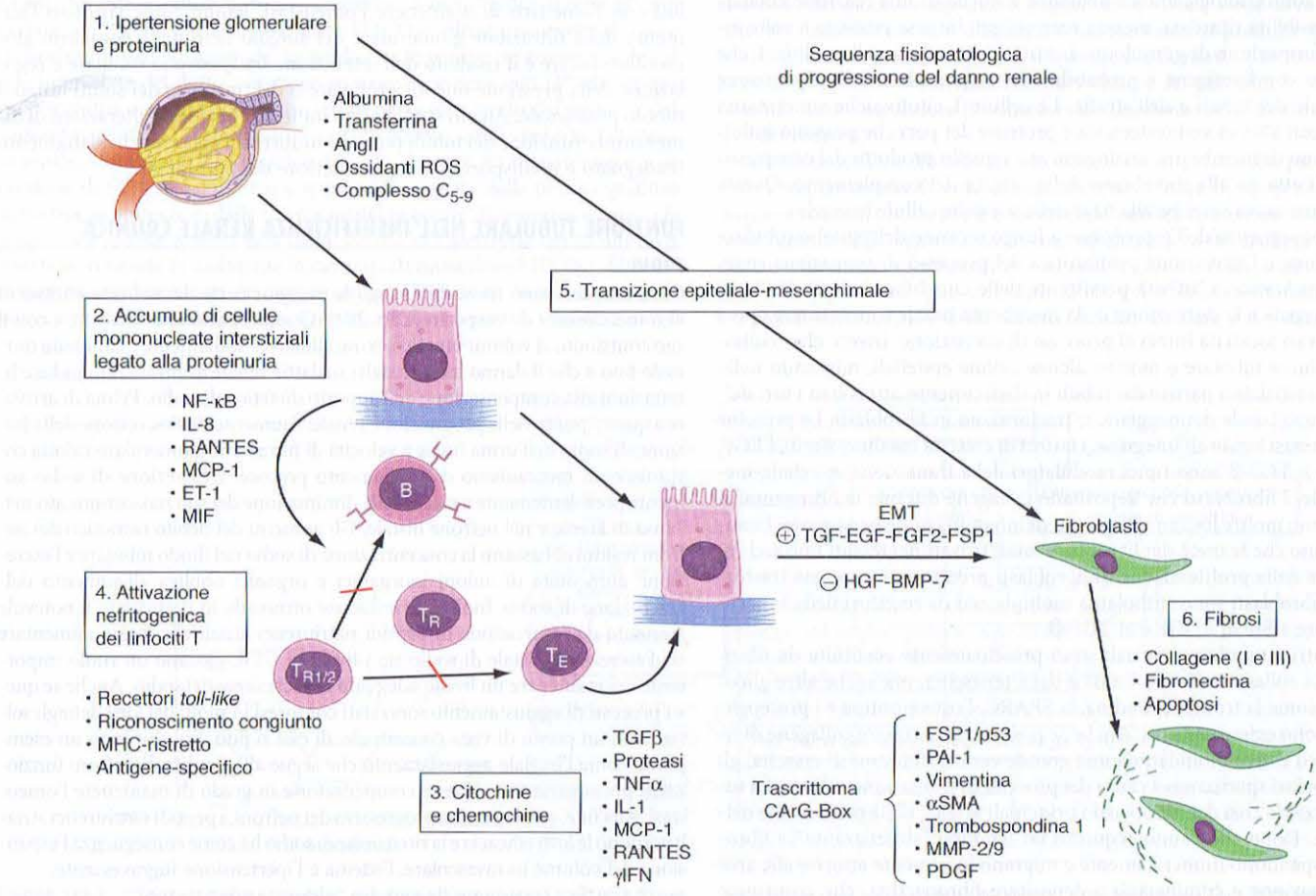


FIGURA 272-2 Meccanismo di progressione del danno renale. Il meccanismo generale di progressione del danno renale si verifica attraverso sei stadi: l'iperfiltrazione, la proteinuria, il "bagno" di citochine, l'iniflitrazione di cellule mononucleate, la transizione epiteliale-mesenchimale e la fibrosi. AngII, angiotensina II; ROS, specie reattive dell'ossigeno; EMT, transizione epiteliale-mesenchimale; MHC, complesso maggiore d'istocompatibilità. (Modificato da Harris e Neilson, 2006.)

nale. La spiegazione più semplice di questa associazione è che una severa proteinuria in aumento scatena un cascata infiammatoria a valle intorno all'epitelio che riveste il nefrone, portando a nefrite interstiziale, fibrosi e atrofia tubulare. L'albumina è un polianione abbondante nel plasma e può legare una grande quantità di citochine, chemochine e mediatori lipidici. Può quindi accadere che queste piccole molecole veicolate dall'albumina avviino un processo di infiammazione tubulare, che progredisce poi a causa della proteinuria. Inoltre, il danno glomerulare può far sì che i mediatori attivati si riversino nel filtrato proteinurico o può alterare l'equilibrio fra inibitori e attivatori delle citochine in modo tale che le citochine attivate, una volta raggiunto un livello critico, danneggino l'epitelio tubulare a valle.

Gli epiteli tubulari immersi in queste complesse miscele di citochine proteinuriche rispondono aumentando la secrezione di chemochine e "riallocando" il fattore nucleare κB nel nucleo per indurre il rilascio proinfiammatorio di TGF-β, di fattore di crescita B derivato dalle piastrine (PDGF-B) e di fattore 2 di crescita dei fibroblasti (FGF-2). Le cellule infiammatorie sono richiamate nell'interstizio renale da questo "milieu" di citochine. La diffusione nell'interstizio riduce le possibilità che il rene possa sopravvivere. I meccanismi immunologici della diffusione nell'interstizio comprendono la perdita di tolleranza alla componente *self* del parenchima, la formazione di immunodepositi che condividono epitopi a reattività crociata in ciascun distretto o l'insorgenza di un danno glomerulare dal quale origina un nuovo epitopo interstiziale. I farmaci, le infezioni e i difetti metabolici possono indurre autoimmunità anche attraverso i recettori *toll-like*, che si legano con meccanismi molecolari immunologicamente differenti. I legandi batterici e virali si comportano in modo simile e, sorprendentemente, si comportano così anche la proteina di Tamm-Horsfall, le ripetizioni batteriche CpG e l'RNA rilasciato in modo non specifico dalle cellule tubulari danneggiate. Le cellule dendritiche e i macrofagi vengono conseguentemente attivati e le cellule T circolanti sono reclutate dando luogo alla formale risposta immunologica cellulare.

Le cellule T interstiziali nefritogeniche sono un mix di helper $CD4^+$ e linfociti citotossici $CD8^+$. L'evidenza, su base ipotetica, della presenza di cellule T attivate dall'antigene, rilevata con l'esame della sequenza di DNA dei recettori delle cellule T, suggerisce l'esistenza di un'espansione policlonale che ha luogo in risposta a epitopi multipli. Alcune lesioni interstiziali sperimentali sono istologicamente analoghe a quelle di una reazione cutanea da ipersensibilità ritardata, mentre reazioni più intense possono a volte indurre la formazione di granulomi. L'attività citotossica delle cellule T che reagiscono con l'antigene è probabilmente responsabile della distruzione delle cellule dei tubuli e dell'atrofia. Le cellule T citotossiche sintetizzano proteine con attività serinesterasica e proteine dei pori che possono influire sul danno di membrana, analogamente a quello prodotto dal complesso attivato di attacco alla membrana della cascata del complemento. Questa attività enzimatica sarebbe alla base della lisi delle cellule bersaglio.

Una conseguenza dell'esposizione a lungo termine dell'epitelio tubulare alle citochine è l'attivazione profibrotica del processo di *transizione epiteliale-mesenchimale*. L'attività persistente delle citochine durante l'infiammazione renale e la distruzione della membrana basale sottostante a opera delle proteasi locali dà inizio al processo di transizione. Invece che "collassare" nel lume tubulare e morire, alcune cellule epiteliali, migrando nello spazio interstiziale a partire dai tubuli in disfacimento attraverso i fori della membrana basale danneggiata, si trasformano in fibroblasti. Le proteine Wnt, le chinasi legate all'integrina, i fattori di crescita insulino-simili, l'EGF, l'FGF-2 e il TGF-β sono tipici modulatori della transizione epiteliale-mesenchimale. I fibroblasti che depositano collagene durante la fibrogenesi si moltiplicano inoltre localmente nei siti di infiammazione persistente. Le stime indicano che la metà dei fibroblasti totali trovati nei tessuti fibrotici renali deriva dalla proliferazione di fibroblasti preesistenti e appena trasformatisi. I fibroblasti sono stimolati a moltiplicarsi da recettori della superficie cellulare affini al PDGF e al TGF-β.

Le cicatrici tubulointerstiziali sono principalmente costituite da fibronectina, da collagene di tipo I e III e dalla tenascina, ma anche altre glicoproteine, come la trombospondina, la SPARC, l'osteopontina e i proteoglicani, possono essere presenti. Anche se possono sintetizzare collagene di tipo I e III ed essere modulati da una grande varietà di fattori di crescita, gli epiteli tubulari spariscono a causa dei processi di transizione e di atrofia tubulare, facendo così dei fibroblasti i principali artefici della produzione della matrice. Dopo che hanno acquisito un fenotipo "sintetizzante", i fibroblasti si espandono numericamente e migrano localmente attorno alle aree d'infiammazione e cominciano a depositare fibronectina, che costituisce l'impalcatura del collagene interstiziale. Quando i fibroblasti si allontanano dai loro fattori di sopravvivenza, vanno incontro ad apoptosi, lasciando una cicatrice priva di cellule.

RISPOSTA ALLA RIDUZIONE NUMERICA DEI NEFRONI FUNZIONANTI

La risposta alla perdita di un gran numero di nefroni funzionanti è l'aumento del flusso sanguigno renale con conseguente iperfiltrazione glomerulare. L'iperfiltrazione è il risultato di un'aumentata vasocostrizione delle arteriole efferenti postglomerulari rispetto alle arteriole afferenti preglomerulari, che ha come conseguenza l'aumento della pressione capillare intraglomerulare e della frazione di filtrazione. La scoperta di questa ipertensione intraglomerulare e la dimostrazione, in esperimenti negli animali, che le manovre atte a ridurla sopprimono l'evoluzione del danno glomerulare e tubulointerstiziale ha portato alla formulazione dell'ipotesi dell'iperfiltrazione. Questa ipotesi spiega come mai i nefroni residui, in condizioni di malattia persistente, per prima cosa stabilizzino o aumentino la GFR, per soccombere solo successivamente a un inesorabile processo di deterioramento e alla progressione verso l'insufficienza renale. L'ipertensione intraglomerulare persistente è un fattore critico di questo passaggio.

Sebbene i fattori ormonali e metabolici che mediano l'iperfiltrazione non siano del tutto conosciuti, una serie di sostanze vasocostrittrici e vasodilatatrici, fra cui l'angiotensina II in particolare, è stata presa in considerazione per spiegare questo fenomeno. L'angiotensina II vasocostringe in modo incrementale l'arteriola efferente e studi negli animali e nell'uomo dimostrano che l'interruzione del sistema renina-angiotensina, tramite gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o attraverso gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, determina una diminuzione della pressione capillare intraglomerulare e della proteinuria e riduce il tasso di distruzione dei nefroni. Anche un altro agente vasocostrittore, l'endotelina, è stato ipotizzato avere un ruolo nell'iperfiltrazione, mentre l'aumento nella vasodilatazione afferente è stato attribuito, almeno in parte, a prostaglandine locali e al rilascio di ossido nitrico di derivazione endoteliale. Inoltre, l'iperfiltrazione può essere mediata in parte dal ripristino del meccanismo renale intrinseco di autoregolazione della filtrazione glomerulare attraverso un *sistema a feedback tubuloglomerulare*. Questo *feedback* origina dalla macula densa e regola il flusso sanguigno renale e la filtrazione glomerulare (Cap. 271).

Anche in condizioni di perdita dei nefroni funzionanti sussistono alcuni meccanismi di mantenimento continuo dell'equilibrio glomerulotubulare, grazie ai quali i tubuli residui vanno incontro ad adattamenti che, alterando in modo appropriato il riassorbimento o l'escrezione di acqua e soluti con l'obiettivo di mantenere l'omeostasi, hanno come risultato l'aumento della filtrazione glomerulare del singolo nefrone. L'equilibrio glomerulotubulare è il risultato dell'interazione fra ipertrofia tubulare e regolazione della pressione oncotica tubulare o del trasporto dei soluti lungo il tubulo prossimale. Alcuni studi hanno indicato che queste alterazioni di dimensioni e funzione dei tubuli possono indurre un processo di adattamento inadeguato e predisporre così a un ulteriore danno tubulare.

FUNZIONE TUBULARE NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

SODIO

Gli ioni sodio sono riassorbiti lungo la maggior parte del nefrone attraverso vari meccanismi di trasporto (Cap. 271). Questa funzione di trasporto, con il suo contributo al volume ematico extracellulare, è solitamente mantenuta normale fino a che il danno indotto dalla malattia renale avanzata non induce limitazioni alla compensazione dell'apporto dietetico di sodio. Prima di arrivare a questo punto della progressione renale, l'aumento dell'escrezione della frazione di sodio nell'urina finale a velocità di filtrazione glomerulare ridotta costituisce un meccanismo di adattamento precoce. L'escrezione di sodio aumenta prevalentemente a causa della diminuzione del suo riassorbimento nell'ansa di Henle e nel nefrone distale. Gli aumenti del debito osmotico dei nefroni residui abbassano la concentrazione di sodio nel fluido tubulare e l'escrezione aumentata di anioni inorganici e organici obbliga all'aumento dell'escrezione di sodio. Inoltre, le influenze ormonali, in particolare il notevole aumento dell'espressione di peptidi natriuretici atriali che fanno aumentare sia l'escrezione distale di sodio sia i livelli di GFR, giocano un ruolo importante nel mantenere un livello adeguato di escrezione del sodio. Anche se questi processi di aggiustamento sono stati compresi in molti dei loro dettagli soltanto da un punto di vista concettuale, di essi si può dire che sono un esempio di come l'iniziale aggiustamento che segue alla perdita di nefroni funzionanti possa garantire risposte compensatorie in grado di mantenere l'omeostasi. Alla fine, con la perdita progressiva dei nefroni, i peptidi natriuretici atriali perdono la loro efficacia e la ritenzione di sodio ha come conseguenza l'espansione del volume intravascolare, l'edema e l'ipertensione ingravescente.

CONCENTRAZIONE E DILUIZIONE DELLE URINE

I pazienti con danno renale progressivo perdono la capacità di diluire o di concentrare l'urina, la cui osmolalità diventa relativamente stabile attorno

a 350 mosmol/l (con un peso specifico approssimativamente pari a 1,010). Sebbene la capacità di un singolo nefrone di espellere acqua libera da soluti possa essere danneggiata, il ridotto numero di nefroni funzionanti comporta un'aumentata escrezione della frazione di soluti da parte dei nefroni residui e ciò intacca massimamente la capacità di diluire il fluido tubulare. Similmente, la capacità di concentrare le urine diminuisce bruscamente a causa dell'aumento del fabbisogno di acqua, necessaria a idratare l'aumentato carico di soluti. Il danno tubulointerstiziale induce anche insensibilità all'effetto antidiuretico della vasopressina lungo il dotto collettore o può portare alla perdita del gradiente midollare, con il risultato finale di indurre un'alterazione del meccanismo di controllo delle variazioni dell'osmolalità urinaria. I pazienti con un grado moderato di insufficienza renale cronica spesso lamentano nicturia come manifestazione della stabilità dell'osmolalità urinaria e tendono a perdere volume extracellulare quando non riescono a compensare la perdita continua di sodio o quando, nel caso in cui assumano troppa acqua, non riescono a compensare l'ipotonia.

POTASSIO

L'escrezione renale è la via principale di riduzione dell'eccesso di potassio totale corporeo. Normalmente il rene espelle il 90% del potassio introdotto con la dieta, mentre il 10% viene eliminato con le feci e una quota trascurabile attraverso il sudore. Anche se il colon possiede una certa capacità di aumentare l'escrezione del potassio – fino al 30% del potassio ingerito può essere espulso nelle feci da un paziente con insufficienza renale progressiva – la maggior parte del carico di potassio continua a essere escreta dai reni a causa dell'elevazione dei suoi livelli sierici, che ne aumentano il carico filtrato. Anche l'aldosterone regola il riassorbimento di sodio e la secrezione del potassio a livello del dotto collettore. L'aldosterone è liberato dalla corticale surrenale non solo a opera del sistema renina-angiotensina, ma anche in risposta diretta a livelli sierici elevati di potassio e, per un po' di tempo, l'aumento della capacità del dotto collettore di secernere potassio riesce a compensare la progressione renale. Quando, nell'insufficienza renale, il potassio sierico aumenta, anche l'aldosterone circolante aumenta oltre i valori necessari a mantenere livelli normali della volemia.

REGOLAZIONE DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE

I reni, durante un dieta normale, espellono 1 meq/kg/die di ione H^+ non carbonico. Perché ciò avvenga, tutto l'HCO_3^{2-} filtrato necessita di essere riassorbito in sede prossimale, in modo che le pompe protoniche delle cellule intercalate del dotto collettore possano secernere ioni H^+, che vengono poi catturati dai tamponi urinari, in particolar modo dai fosfati e dall'ammoniaca (Cap. 271). Mentre i nefroni residui, con la perdita della massa renale, aumentano il loro carico di soluto, la capacità di mantenere la secrezione di H^+ totale corporeo è spesso danneggiata dalla perdita graduale di pompe protoniche o dalla riduzione del processo di ammoniogenesi, che a sua volta induce acidosi non delta. Anche se l'ipertrofia dei tubuli prossimali incrementa inizialmente la capacità di riassorbire l'HCO_3^{2-} filtrato e fa aumentare il processo di ammoniogenesi, con la progressiva perdita di nefroni questo meccanismo di compensazione va perduto. Inoltre, con la progressione dell'insufficienza renale, l'ammoniogenesi viene ulteriormente inibita dall'innalzamento dei livelli di potassio sierico e compare così acidosi renale tubulare di tipo IV. Una volta che la GFR cade sotto 25 ml/min, gli acidi organici si accumulano e inducono la comparsa di acidosi metabolica delta. Anche l'iperkaliemia può inibire il riassorbimento tubulare di HCO_3^{2-}, allo stesso modo in cui possono farlo l'espansione del volume extracellulare e i livelli elevati di paratormone (PTH). Alla fine, quando la funzione renale diviene insufficiente, il livello sierico di HCO_3^{2-} crolla drasticamente, riflettendo così l'esaurimento dei sistemi tampone di tutto il corpo, incluso l'osso.

CALCIO E FOSFATO

I reni e l'intestino hanno un ruolo importante nella regolazione dei livelli sierici di Ca^{2+} e di PO_4^{2-}. Di fronte alla diminuzione della funzione renale e alla comparsa di nefrite tubulointerstiziale, l'espressione di α_1-idrossilasi da parte del tubulo prossimale si riduce, facendo abbassare i livelli di calcitriolo e l'assorbimento di calcio da parte dell'intestino. La perdita di nefroni nell'insufficienza renale progressiva, inoltre, riduce gradualmente l'escrezione di PO_4^{2-} e Ca^{2+}, mentre l'innalzamento dei livelli sierici di PO_4^{2-} abbassa ulteriormente i livelli sierici di Ca^{2+}, causando la secrezione sostenuta di PTH. L'aumento dei livelli non più regolati di PTH induce la mobilizzazione di calcio dall'osso, la precipitazione di Ca^{2+}/PO_4^{2-} nei tessuti, il rimodellamento anormale dell'osso, la diminuzione del riassorbimento tubulare di bicarbonato e l'aumento dell'escrezione renale di PO_4^{2-}. Mentre i livelli sierici elevati di PTH mantengono inizialmente il PO_4^{2-} sierico vicino al valore normale, con la progressiva perdita di nefroni la capacità di escrezione renale di PO_4^{2-} risulta sovraccaricata, il PO_4^{2-} sierico si innalza e l'osso va incontro a progressiva demineralizzazione da iperparatiroidismo secondario. Questi adattamenti costituiscono un altro classico processo di scambio funzionale (Fig. 272-3).

FATTORI CHE MODIFICANO LA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA RENALE

I ben noti fattori di rischio che predispongono alla progressiva perdita di funzione renale comprendono l'ipertensione sistemica, il diabete e l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (Tab. 272-1). Lo scarso controllo del glucosio aggrava la progressione renale verso la malattia renale, sia diabetica sia non diabetica. L'angiotensina II produce ipertensione intraglomerulare e stimola la fibrogenesi. L'aldosterone, oltre al suo ruolo nella modulazione dell'omeostasi del sodio e del potassio, ha anche una funzione come mediatore fibrogenico indipendente della perdita progressiva dei nefroni.

Anche le scelte nello stile di vita hanno un impatto sulla progressione della malattia renale. È stato dimostrato che il fumo di sigaretta può predisporre o accelerare la progressione della perdita di nefroni. Non è chiaro se l'effetto delle sigarette sia dovuto ad alterazioni del sistema emodinamico o a un danno specifico diretto al microcircolo e/o ai tubuli renali. Anche l'ossidazione dei lipidi associata all'obesità o all'adiposità centrale può agire come acceleratore della malattia cardiovascolare e del danno renale

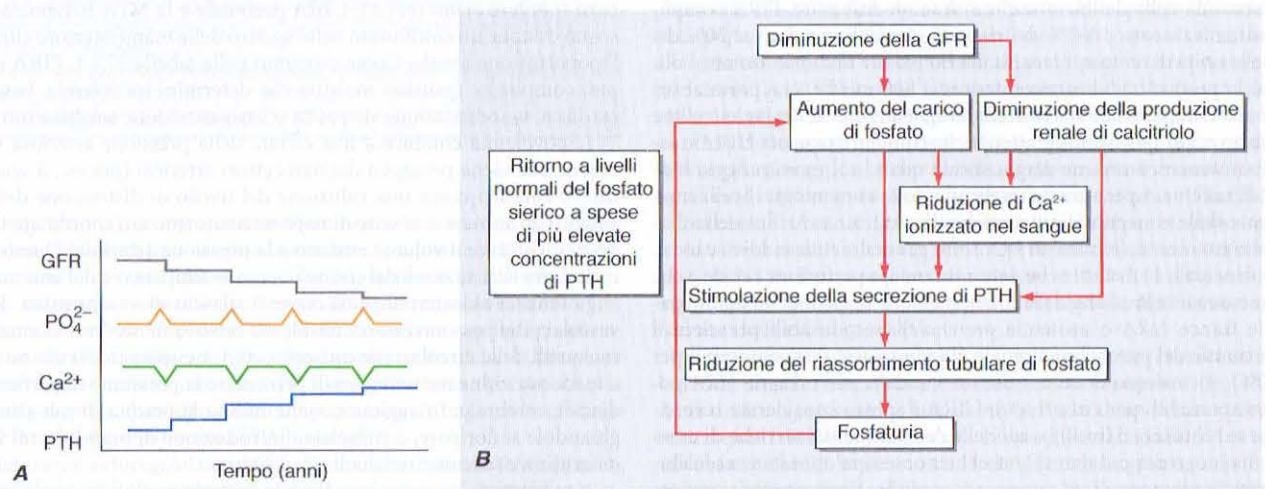


FIGURA 272-3 "Ipotesi dello scambio" relativa all'omeostasi Ca^{2+}/PO_4^{2-} nel declino progressivo della funzione renale. *A.* L'adattamento per il mantenimento dell'omeostasi Ca^{2+}/PO_4^{2-} conduce a un aumento dei livelli di paratormone (presentazione "classica" di E. Slatopolsky e N.S. Bricker in "The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease", Kidney Int 4: 141,1973). ***B.*** Interpretazione attuale del meccanismo sottostante allo scambio Ca^{2+}/PO_4^{2-}. GFR, velocità di filtrazione glomerulare; PTH, paratormone.

TABELLA 272-1 POSIBILI FATTORI CHE MODIFICANO LA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA RENALE

Ipertensione	Iperlipidemia
Alterazione del sistema renina-angiotensina	Omeostasi calcio/fosforo anormale
Angiotensina II	Fumo di sigaretta
Aldosterone	Povertà intrinseca di neuroni
Diabete	Prematurità/basso peso alla nascita
Obesità	Predisposizione genetica
Dieta iperproteica	Fattori genetici non definiti

progressivo. Studi epidemiologici recenti confermano l'associazione fra dieta a elevato apporto proteico e avanzamento della malattia renale. La progressiva perdita di nefroni in esperimenti negli animali, e quindi forse anche negli uomini, può essere rallentata dall'adozione di una dieta a basso contenuto di proteine. Nonostante un grande studio multicentrico – *Modification of Diet in Renal Disease* – non abbia fornito un'evidenza conclusiva sull'efficacia della restrizione proteica dietetica nel ritardare la progressione verso l'insufficienza renale, alcune analisi secondarie e un certo numero di studi di metanalisi indicano l'effetto renoprotettivo delle diete monitorate a basso contenuto proteico in cui viene mantenuto un apporto giornaliero compreso fra 0,6 e 0,75 g/kg. Anche l'anomalo metabolismo di Ca^{2+} e PO_4^{2-}, tipico della malattia renale cronica, ha un ruolo nella progressione della malattia renale, mentre la somministrazione di calcitriolo, o dei suoi analoghi, può ridurre la progressione in una varietà di modelli di malattia renale cronica.

La scarsità intrinseca del numero di nefroni funzionanti predispone allo sviluppo della malattia renale. Un numero ridotto di nefroni può portare a ipertensione permanente, sia attraverso un danno renale diretto, sia attraverso l'iperfiltrazione che produce glomerulosclerosi, sia attraverso l'induzione primaria di ipertensione sistemica che aggrava ulteriormente il barotrauma glomerulare. Gli individui ipertesi più giovani, deceduti improvvisamente per cause traumatiche, risultano avere, in ogni rene, il 47% in meno di glomeruli rispetto ai controlli di pari età.

Una conseguenza del basso peso alla nascita è il deficit relativo del numero totale di nefroni; il basso peso alla nascita è associato in età adulta a una maggiore incidenza, fra le varie anormalità riscontrabili, di ipertensione e insufficienza renale. A questo proposito, in aggiunta o in sostituzione alla predisposizione genetica a una specifica malattia o al basso peso alla nascita, differenti fenomeni epigenetici possono produrre vari fenotipi clinici a partire da un singolo genotipo, a seconda dell'esposizione materna a stimoli ambientali differenti durante la gravidanza: questo fenomeno è noto col nome di *plasticità di sviluppo*. Un fenotipo clinico specifico può anche essere selezionato in risposta all'esposizione a condizioni ambientali avverse durante periodi critici dello sviluppo intrauterino: questo fenomeno è conosciuto col nome di *programmazione fetale*. Negli Stati Uniti l'incidenza di casi di basso peso alla nascita è doppia nella popolazione afroamericana rispetto a quella bianca. Molti di questi casi, ma non tutti, possono essere messi in relazione con l'età materna, con le condizioni di salute o con lo stato socioeconomico.

Come in altre condizioni associate alla perdita di nefroni, i glomeruli degli individui con basso peso alla nascita sono ingranditi e sono associati a iperfiltrazione precoce, mirata al mantenimento di normali livelli di filtrazione renale. Nel corso del tempo, l'ipertensione intraglomerulare risultante può indurre l'inizio di un declino progressivo dei nefroni residui iperfunzionanti, accelerando infine la progressione verso l'insufficienza renale. Negli afroamericani, come in altre popolazioni con aumentato rischio di insufficienza renale, come gli Indiani Pima e gli aborigeni australiani, negli stadi precoci della malattia renale possono essere osservati glomeruli ingranditi. L'associazione fra basso peso alla nascita e sviluppo di albuminuria e nefropatia è stata riportata anche per la malattia renale diabetica e non diabetica.

BIBLIOGRAFIA

BRENNER BM: Remission of renal disease: Recounting the challenge, acquiring the goal. J Clin Invest 110:1753, 2002

HARRIS RC, NEILSON EG: Towards a unified theory of renal progression. Ann Rev Med 57:365, 2006

ISEKI K: Factors influencing the development of end-stage renal disease. Clin Exp Nephrol 9:5, 2005

LLACH F: Secondary hyperparathyroidism in renal failure: The trade-off hypothesis revisited. Am J. Kidney Dis 25:663, 1995

LUYCKX VA, BRENNER BM: Low birth weight, nephron number, and kidney disease. Kidney Int 68:S68, 2005

MEYER TW: Tubular injury in glomerular disease. Kidney Int 63:774, 2003

SLATOPOLSKY E et al: Calcium, phosphorus and vitamin D disorders in uremia. Contrib Nephrol 149:261, 2005

ZANDI-NEJAD K et al: Adult hypertension and kidney disease: The role of fetal programming. Hypertension 47:502, 2006

273 Insufficienza renale acuta

Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow

L'insufficienza renale acuta (IRA) è caratterizzata da un rapido calo della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) che si verifica nell'arco di ore o di giorni. A seconda della definizione che si intende utilizzare, l'IRA complica approssimativamente il 5-7% dei ricoveri ospedalieri e fino al 30% dei ricoveri nelle unità di terapia intensiva. La ritenzione di scorie azotate, l'oliguria (cioè la produzione di urina inferiore a 400 ml/die, che porta al sovraccarico del compartimento extracellulare), le anomalie degli elettroliti e dell'equilibrio acido-base sono caratteristiche cliniche frequenti. L'IRA è solitamente asintomatica e viene diagnosticata quando il monitoraggio biochimico del paziente ospedalizzato rivela un nuovo aumento nei livelli ematici di urea e delle concentrazioni sieriche di creatinina. Ai fini della diagnosi e del trattamento, le cause di IRA sono generalmente suddivise in tre categorie principali: 1) malattie che determinano ipoperfusione renale e che comportano una diminuzione della funzionalità in assenza di un danno parenchimale franco (*IRA* o azotemia *prerenale*) (responsabili per circa il 55%); 2) malattie del parenchima renale (*IRA intrinseca*) (responsabili per circa il 40%); 3) malattie dovute a ostruzione delle vie urinarie (*IRA postrenale*) (responsabili per circa il 5%). L'IRA è spesso considerata reversibile, anche se il ritorno ai livelli basali delle concentrazioni sieriche di creatinina che ha luogo dopo il danno potrebbe non essere abbastanza sensibile da rilevare la presenza di un danno irreversibile, clinicamente significativo, in grado di condurre successivamente a una nefropatia cronica. L'IRA è associata a una quota significativa di morbilità e mortalità ospedaliera, quest'ultima compresa in un intervallo che va dal 30% al 60%, a seconda del quadro clinico e della presenza o no di insufficienza multiorgano.

EZIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA PRERENALE (AZOTEMIA PRERENALE)

La forma più comune di IRA è l'IRA prerenale, che insorge in un quadro di ipoperfusione renale. L'IRA prerenale è generalmente reversibile se la pressione di perfusione renale viene ripristinata. Per definizione, il tessuto parenchimale renale non è danneggiato. Un'ipoperfusione più severa o più prolungata può procurare un danno ischemico, perciò si parla spesso di *necrosi tubulare acuta* (NTA). L'IRA prerenale e la NTA ischemica costituiscono dunque un continuum nello spettro delle manifestazioni cliniche dell'ipoperfusione renale. Come mostrato nella tabella 273-1, l'IRA prerenale può complicare qualsiasi malattia che determini ipovolemia, bassa gittata cardiaca, vasodilatazione sistemica o vasocostrizione selettiva intrarenale.

L'ipovolemia conduce a una caduta della pressione arteriosa sistemica media, che viene percepita dai barocettori arteriosi (per es., il seno carotideo) e cardiaci come una riduzione del livello di distensione della parete vasale. Ciò scatena una serie di risposte neurormonali coordinate il cui scopo è ripristinare il volume ematico e la pressione arteriosa. Queste risposte includono l'attivazione del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone, così come il rilascio di vasopressina. I distretti vascolari che possono essere considerati relativamente "non essenziali" (per es., quelli della circolazione muscolocutanea e splancnica) vanno incontro a vasocostrizione nel tentativo di preservare la pressione di perfusione cardiaca e cerebrale. In aggiunta, viene inibita la perdita di sali attraverso le ghiandole sudoripare, è stimolata l'introduzione di liquidi (sete) e sali e si determina ritenzione renale di sali e acqua.

Negli stati di ipoperfusione lieve la perfusione glomerulare e la frazione di filtrazione vengono conservate attraverso diversi meccanismi compensatori. In risposta alla riduzione nella pressione di perfusione, i recettori sensibili al livello di distensione parietale nelle arteriole afferenti inducono la vasodilatazione arteriolare afferente attraverso un riflesso locale mioge-

TABELLA 273-1 CLASSIFICAZIONE E CAUSE PRINCIPALI DELL'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA (IRA)

IRA prerenale

I. Ipovolemia
  A. Aumentate perdite di liquido extracellulare: emorragia
  B. Perdita di fluido gastrointestinale: vomito, diarrea, fistola enterocutanea
  C. Perdita di fluido renale: diuretici, diuresi osmotica, iposurrenalismo, diabete insipido nefrogeno
  D. Sequestro extravascolare: ustioni, pancreatiti, ipoalbuminemia grave (ipoproteinemia)
  E. Apporto ridotto: disidratazione, alterazioni dello stato mentale
II. Emodinamica renale alterata con conseguente ipoperfusione
  A. Stato di bassa gittata cardiaca: malattie del miocardio, delle valvole cardiache e del pericardio (incluso il tamponamento cardiaco); ipertensione polmonare o embolia polmonare massiva con conseguente insufficienza del cuore destro e sinistro; compromissione del ritorno venoso (per es., sindrome compartimentale addominale o pressione di ventilazione positiva)
  B. Vasodilatazione sistemica: sepsi, antipertensivi, riduttori del postcarico, anafilassi
  C. Vasocostrizione renale: ipercalcemia, catecolamine, inibitori della calcineurina, amfotericina B
  D. Compromissione delle risposte autoregolatrici renali: inibitori della ciclossigenasi (farmaci antinfiammatori non steroidei), inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina II.
  E. Sindrome epatorenale

IRA intrinseca

I. Ostruzione vascolare renale (bilaterale o, in caso di rene unico, unilaterale)
  A. Ostruzione dell'arteria renale: placca aterosclerotica, trombosi, embolia, dissezione di aneurisma, vasculite dei grandi vasi
  B. Ostruzione della vena renale: trombosi o compressione
II. Malattie dei glomeruli o dei vasi
  A. Glomerulonefriti o vasculiti
  B. Altre: microangiopatia trombotica, ipertensione maligna, malattie vascolari del collagene (lupus eritematoso sistemico, sclerodermia), coagulazione intravascolare disseminata, preeclampsia
III. Necrosi tubulare acuta
  A. Ischemia: le cause sono le stesse dell'IRA prerenale, ma generalmente l'insulto è più grave e/o prolungato.
  B. Infezione, con o senza sindrome settica
  C. Tossine:
    1. Esogene: mezzo di contrasto, inibitori della calcineurina, antibiotici (per es., aminoglicosidi), chemioterapia (per es., cisplatino), antimicotici (per es., amfotericina B), glicole etilenico
    2. Endogene: rabdomiolisi, emolisi
IV. Nefrite interstiziale
  A. Allergica: antibiotici (β-lattamici, sulfonamidi, chinolonici, rifampicina), farmaci antinfiammatori non steroidei, diuretici, altri farmaci
  B. Infezione: pielonefrite (se bilaterale)
  C. Infiltrazione: linfoma, leucemia, sarcoidosi
  D. Infiammatoria, non vascolare: sindrome di Sjögren, nefrite tubulo-interstiziale con uveite
V. Ostruzione intratubulare
  A. Endogena: proteine del mieloma, acido urico (sindrome da lisi tumorale), ossalalosi sistemica
  B. Esogena: aciclovir, ganciclovir, metotrexate, indinavir

IRA postrenale (ostruzione)

I. Ureterica (bilaterale o, in caso di rene unico, unilaterale): calcoli, coaguli, materiale di sfaldamento della papilla, cancro, compressione esterna (per es., fibrosi retroperitoneale)
II. Collo della vescica: vescica neurogena, ipertrofia prostatica, calcoli, coaguli, cancro
III. Uretra: strozzatura o valvole congenite

no (autoregolazione). L'angiotensina II aumenta la biosintesi di prostaglandine vasodilatatrici (per es., prostaglandina E_2 e prostaciclina), che determinano anche la vasodilatazione dell'arteriola afferente. L'angiotensina II induce, inoltre, la costrizione preferenziale delle arteriole efferenti. Come risultato, la frazione di plasma che passa attraverso i capillari glomerulari e viene filtrata (frazione di filtrazione) risulta aumentata, la pressione intraglomerulare è mantenuta e la GFR viene preservata. In caso di ipoperfusione più grave, queste risposte compensatorie divengono insufficienti e la GFR cade portando verso l'IRA prerenale.

La dilatazione autoregolatrice delle arteriole afferenti consente di mantenere stabile la GFR, nonostante l'ipotensione sistemica; tuttavia, quando l'ipotensione è grave o prolungata, questi meccanismi autoregolatori falliscono e portano a un calo precipitoso della GFR. Gradi più lievi di ipotensione possono provocare IRA prerenale in soggetti a rischio, ossia nei pazienti anziani e in quelli con malattie associate a perdita dell'integrità delle arteriole afferenti (per es., la nefrosclerosi ipertensiva, la vasculopatia diabetica e altre forme di malattia renovascolare occlusiva, inclusa quella aterosclerotica)). Anche i farmaci che interferiscono con la risposta di adattamento all'ipoperfusione possono precipitare uno stato di ipoperfusione renale compensata in IRA prerenale o NTA conclamate. Gli inibitori farmacologici della biosintesi delle prostaglandine renali (farmaci antinfiammatori non steroidei, FANS) o dell'attività dell'enzima di conversione dell'angiontensina (ACE-inibitori) e gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (*angiotensin II receptor blockers*, ARB) sono quelli più spesso in causa. Sebbene i FANS non compromettano la GFR negli individui sani, questi farmaci possono scatenare IRA prerenale nei pazienti con deplezione di volume o in quelli con una malattia renale cronica (nei quali la GFR è mantenuta in parte grazie all'iperfiltrazione dei nefroni funzionali residui indotta dall'azione dalle prostaglandine). Gli ACE-inibitori dovrebbero essere utilizzati con particolare attenzione nei pazienti con stenosi arteriosa renale bilaterale o stenosi unilaterale in caso di rene unico funzionante. In queste circostanze, la perfusione e la filtrazione glomerulare possono essere particolarmente dipendenti dall'azione dell'angiotensina II che preserva la GFR facendo aumentare la pressione arteriosa sistemica e innescando la costrizione selettiva delle arteriole efferenti. Gli ACE-inibitori e gli ARB attutiscono queste riposte e possono scatenare l'IRA.

Sindrome epatorenale La sindrome epatorenale (SER) è una forma particolare di IRA prerenale che frequentemente complica la cirrosi avanzata e l'insufficienza epatica acuta. Nella SER i reni sono strutturalmente normali, ma si determina insufficienza a causa della vasodilatazione splancnica e degli shunt arterovenosi, con conseguente vasocostrizione renale profonda. Il trattamento della malattia epatica sottostante (per es., tramite il trapianto di fegato) può portare alla risoluzione dell'IRA. Sono descritte due forme di SER, di tipo I e di tipo II, che si differenziano per il loro decorso clinico. Nella SER di tipo I, la variante più aggressiva della malattia, l'IRA progredisce nonostante l'ottimizzazione dell'emodinamica sistemica e il tasso di mortalità è superiore al 90%. **La diagnosi e il trattamento di questa condizione sono discussi nel capitolo 302.**

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA INTRINSECA

Le cause di IRA intrinseca possono essere concettualmente suddivise sulla base del distretto renale principalmente coinvolto. L'IRA intrinseca può quindi essere dovuta a 1) danno tubulare ischemico o nefrotossico, 2) malattie tubulointerstiziali, 3) malattie del microcircolo renale e dei glomeruli e 4) malattie dei vasi renali di calibro maggiore (Tab. 273-1). L'ischemia e le nefrotossine inducono tipicamente un danno tubulare acuto e, anche se molti pazienti con IRA ischemica o nefrotossica di fatto non presentano evidenze morfologiche di necrosi cellulare, si parla comunemente di *necrosi tubulare acuta*. Più recentemente, essendo stata riconosciuta l'importanza, dal punto di vista patogenetico, del danno quasi letale all'epitelio tubulare o ad altre cellule renali (come, per es., le cellule endoteliali), è stato proposto il termine di *danno renale acuto* (*acute kidney injury*, AKI).

Eziologia e fisiopatologia della necrosi tubulare acuta ischemica L'IRA prerenale e la NTA ischemica fanno parte dello spettro di manifestazioni dell'ipoperfusione renale. Nella sua forma più grave, l'ischemia conduce alla necrosi corticale renale bilaterale e all'insufficienza renale irreversibile. La NTA differisce dall'IRA prerenale per il fatto che in quest'ultima sono danneggiate le cellule epiteliali tubulari renali. La NTA si manifesta più frequentemente nei pazienti che vengono sottoposti a interventi cardiovascolari maggiori o che hanno subito un grave trauma o che soffrono di emorragia, di sepsi e/o di deplezione di volume (Tab. 273-1). I pazienti con altri fattori di rischio associati a IRA (per es., esposizione a nefrotossine o malattia renale cronica preesistente) hanno un rischio maggiore di NTA. Il recupero avviene tipicamente 1-2 settimane dopo la normalizzazione della perfusione renale e richiede la riparazione e la rigenerazione delle cellule renali.

Il decorso della NTA ischemica è tipicamente caratterizzato da quattro fasi: fase iniziale, estensione, mantenimento e recupero (Fig. 273-1). Queste fasi sono spesso precedute da un periodo di azotemia prerenale. Durante la *fase iniziale* (che può durare ore o giorni), la GFR diminuisce a causa del fatto che 1) la pressione di ultrafiltrazione glomerulare è ridotta in seguito al diminuito flusso ematico renale, 2) il passaggio del filtrato all'interno dei tubuli è ostruito da cilindri di cellule epiteliali sfaldate e di detriti necrotici e 3) vi è una passaggio retrogrado di filtrato glomerulare attraverso l'epitelio tubulare danneggiato. Il danno ischemico è maggiore nel segmento S_3 del tubulo prossimale e nella porzione midollare del tratto spes-

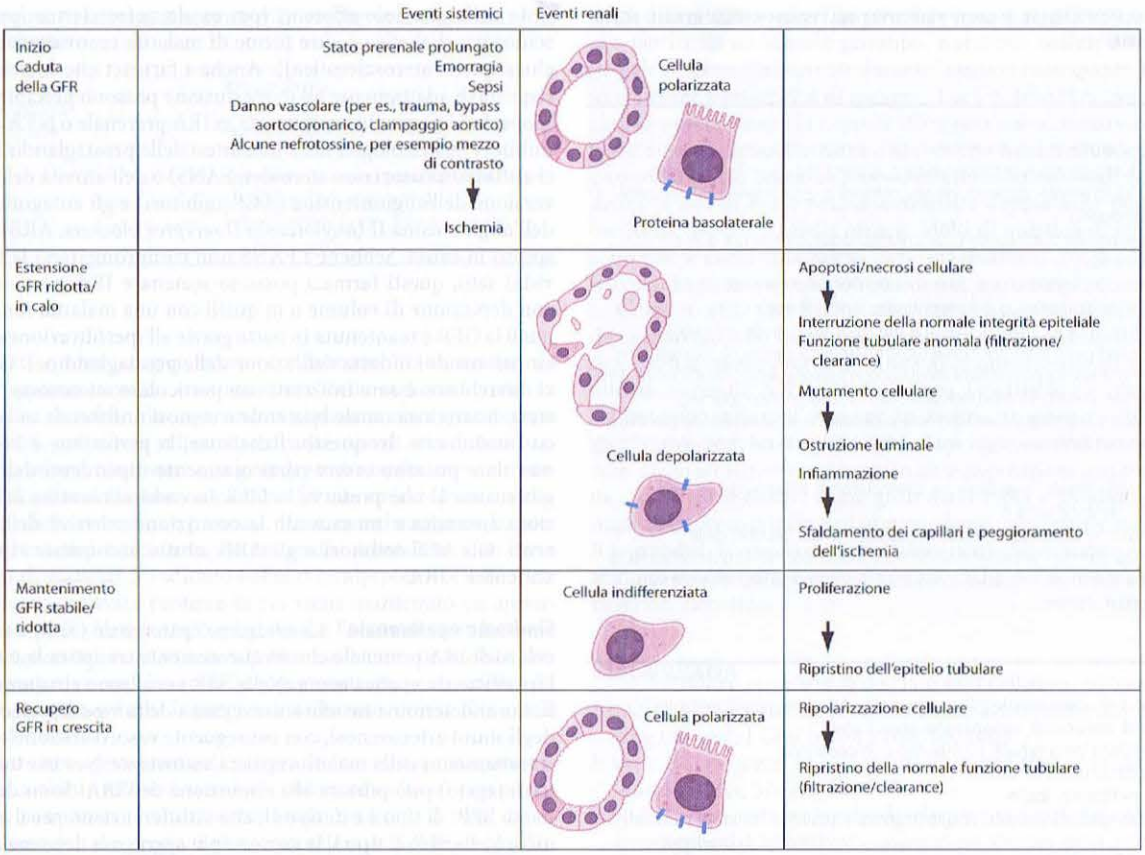


FIGURA 273-1 Le quattro fasi della necrosi tubulare acuta. GFR, velocità di filtrazione glomerulare.

so ascendente dell'ansa di Henle. Questi segmenti del tubulo sono particolarmente sensibili all'ischemia per via degli elevati tassi di trasporto attivo (ATP-dipendente) di soluti e in quanto localizzati nella midollare esterna, dove la pressione parziale di ossigeno è bassa anche in condizioni basali. L'ischemia cellulare comporta deplezione di ATP, inibizione del trasporto attivo di sodio, rottura del citoscheletro, perdita di polarità delle cellule, delle adesioni cellula-cellula e cellula-matrice e formazione di radicali liberi dell'ossigeno. In questa fase, il danno renale può essere limitato se il flusso ematico renale viene ripristinato. Se grave, il danno cellulare evolve in apoptosi o necrosi.

La *fase di estensione* segue la fase iniziale ed è caratterizzata da danno ischemico e infiammazione persistenti. È stato proposto che il danno endoteliale (causa di congestione vascolare) contribuisca a entrambi questi processi. Durante la *fase di mantenimento* (che dura in genere 1-2 settimane), la GFR si stabilizza al nadir (tipicamente su livelli di 5-10 ml/min), il volume di urina diminuisce e possono insorgere complicanze uremiche (vedi oltre). Non è chiaro come mai durante questa fase la GFR rimanga bassa, nonostante la normalizzazione dell'emodinamica sistemica. Fra i meccanismi proposti per spiegare questa evidenza, vi sono la vasocostrizione intrarenale persistente e l'ischemia midollare, scatenate dal rilascio incontrollato di mediatori vasoattivi da parte delle cellule endoteliali danneggiate, la congestione dei vasi sanguigni midollari e il danno da riperfusione indotto dalle specie reattive dell'ossigeno e dai mediatori infiammatori liberati dai leucociti o dalle cellule parenchimale renali. In aggiunta, il danno cellulare epiteliale può contribuire alla vasocostrizione intrarenale persistente attraverso il *feedback tubuloglomerulare*. Le cellule epiteliali specializzate della macula densa dei tubuli distali rilevano gli aumenti delle concentrazioni distali di soluti dovuti al danneggiamento dei meccanismi di riassorbimento da parte dei segmenti più prossimali del nefrone e stimolano la costrizione delle arteriole afferenti adiacenti attraverso un meccanismo poco chiaro, compromettendo ulteriormente la perfusione e la filtrazione glomerulare. Si instaura così un circolo vizioso.

La *fase di recupero* è caratterizzata dalla riparazione e dalla rigenerazione delle cellule epiteliali tubulari e da un graduale ritorno della GFR ai livelli preesistenti. La fase di recupero può essere complicata da una fase di diuresi intensa, dovuta al ritardo del recupero funzionale delle cellule epiteliali (in particolare della funzione di riassorbimento di acqua e soluti) rispetto al recupero della funzione di filtrazione glomerulare (vedi oltre).

Eziologia e fisiopatologia dell'insufficienza renale acuta nefrotossica La NTA nefrotossica può essere una complicanza dell'esposizione a molti agenti farmacologici strutturalmente diversi (Tab. 273-1). Per la maggior parte delle sostanze nefrotossiche, l'incidenza dell'IRA è aumentata negli anziani o nei pazienti con malattia renale cronica preesistente, ipovolemia vera o "effettiva" o concomitante esposizione all'azione di altre sostanze tossiche.

I mezzi di contrasto, la ciclosporina e il tacrolimus (FK506) causano danno renale inducendo vasocostrizione intrarenale. Conseguentemente, la NTA associata all'assunzione di queste sostanze è caratterizzata da una brusca caduta del flusso ematico renale e della GFR, da modeste alterazioni del sedimento urinario e da una bassa frazione di escrezione del sodio (vedi oltre). Nei casi più gravi può esservi evidenza clinica o anatomopatologica di necrosi delle cellule tubulari. È anche stato ipotizzato che la nefropatia da mezzo di contrasto possa essere causata dalla formazione di specie reattive dell'ossigeno, che eserciterebbero la loro azione tossica direttamente sulle cellule epiteliali tubulari. La nefropatia da mezzo di contrasto si presenta classicamente con un incremento acuto (entro 24-48 ore) ma reversibile (con un picco a 3-5 giorni dall'esordio e la risoluzione entro una settimana) dell'azotemia e della creatinina sierica. La nefropatia da mezzo di contrasto è più comune nei pazienti con nefropatia cronica preesistente, diabete mellito, insufficienza cardiaca congestizia, ipovolemia o mieloma multiplo. Anche il tipo di mezzo di contrasto (a bassa osmolarità piuttosto che isoosmolare) e le dosi influiscono sulla possibilità di insorgenza di un danno renale.

I farmaci antineoplastici e antibiotici causano tipicamente NTA per via della loro tossicità diretta sulle cellule epiteliali tubulari e/o inducendo un'ostruzione intratubulare. L'IRA complica il decorso clinico nel 10-30% dei pazienti cui vengono somministrati *antibiotici aminoglicosidi*. Gli aminoglicosidi si accumulano nelle cellule epiteliali tubulari renali determinando un danno cellulare da stress ossidativo. L'IRA insorge di solito dopo parecchi giorni di terapia aminoglicosidica e il danno può localizzarsi sia nel tubulo distale sia in quello prossimale. Il danno al tubulo distale può risultare in una riduzione della capacità di concentrazione. L'*amfotericina B* porta a IRA attraverso un meccanismo dose-dipendente caratterizzato da vasocostrizione intrarenale e tossicità diretta a carico dell'epitelio del tubulo prossimale. Formulazioni più recenti (liposomiali) di amfotericina B possono essere meno nefrotossiche. L'aciclovir può precipitare nei tubuli renali e può causare insufficienza renale acuta. Il foscarnet e la pentamidina sono antimicrobici che vengono prescritti meno comunemente, ma che so-

no altrettanto frequentemente associati a insufficienza renale acuta. Il cisplatino e il carboplatino, come gli aminoglicosidi, si accumulano nelle cellule del tubulo prossimale e, nel nell'arco di 7-10 giorni, portano a IRA tipicamente associata a perdita di potassio e magnesio. La somministrazione di ifosfamide può determinare cistite emorragica che si manifesta sia con ematuria sia con insufficienza renale acuta e cronica, spesso associata ad acidosi tubulare renale di tipo II (sindrome di Fanconi).

Le nefrotossine endogene comprendono il calcio, la mioglobina, l'emoglobina, l'urato, l'ossalato e le catene leggere nel mieloma. L'ipercalcemia può compromettere la GFR, prevalentemente inducendo vasocostrizione intrarenale e deplezione di volume da perdita obbligata di acqua. Sia la *rabdomiolisi* sia l'*emolisi* possono indurre IRA. Cause comuni di rabdomiolisi possono essere trauma da schiacciamento, ischemia muscolare acuta, crisi convulsive prolungate, esercizio muscolare eccessivo, colpo di calore o ipertermia maligna e malattie infettive o metaboliche (per es., ipofosfatemia e ipotiroidismo grave). L'IRA dovuta a emolisi è relativamente rara e può essere osservata in seguito a reazioni trasfusionali. È stato postulato che la mioglobina e l'emoglobina determinino stress ossidativo intrarenale, danneggiando così le cellule epiteliali tubulari e portando alla formazione di cilindri intratubulari. L'emoglobina libera e la mioglobina sono, inoltre, potenti inibitori dell'attività biologica dell'ossido nitrico e possono scatenare vasocostrizione intrarenale e ischemia. L'ipovolemia o l'acidosi possono ulteriormente promuovere la formazione intratubulare di cilindri. I cilindri intratubulari costituiti da catene leggere immunoglobuliniche e altre proteine (compresa la proteina di Tamm-Horsfall prodotta dalle cellule del tratto spesso ascendente) portano a IRA nei pazienti con *mieloma multiplo* (nefropatia da mieloma). Le catene leggere sono inoltre direttamente tossiche per le cellule epiteliali tubulari. L'ostruzione intratubulare è una causa importante di IRA in pazienti con *iperuricosuria* o *iperossaluria* severe. La nefropatia acuta da acido urico può complicare il trattamento di alcuni disordini linfoproliferativi o mieloproliferativi (per es., il linfoma di Burkitt e la leucemia mielogena acuta), specialmente dopo la somministrazione di farmaci chemioterapici che inducono lisi cellulare ("sindrome da lisi tumorale").

Anatomia patologia della necrosi tubulare acuta nefrotossica e ischemica Le caratteristiche anatomopatologiche classiche della NTA ischemica comprendono la necrosi irregolare e focale dell'epitelio tubulare associata al distacco di cellule dalla membrana basale e l'ostruzione del lume tubulare da parte di cilindri composti da cellule epiteliali intatte o degenerate, proteina di Tamm-Horsfall e pigmento. Nei *vasa recta* è frequentemente osservabile l'accumulo di leucociti; tuttavia, la morfologia glomerulare e l'albero vascolare renale restano tipicamente intatti. La necrosi di solito colpisce maggiormente il segmento S_3 dei tubuli prossimali, ma può anche essere presente nel tratto spesso ascendente midollare dell'ansa di Henle.

Nell'IRA nefrotossica le modificazioni morfologiche sono tendenzialmente più evidenti nelle porzioni convoluta e retta dei tubuli prossimali, mentre la necrosi cellulare è meno marcata rispetto alla NTA ischemica.

Altre cause di insufficienza renale acuta intrinseca Di fatto, ogni agente farmacologico può scatenare una nefrite interstiziale allergica, caratterizzata da infiltrazione degli spazi tubulointerstiziali da parte di granulociti (tipicamente ma non invariabilmente eosinofili), macrofagi e/o linfociti e da edema interstiziale. I farmaci più comunemente responsabili sono gli antibiotici (per es., penicilline, cefalosporine, chinolonici, sulfonamidi, rifampicina) e i FANS (Tab. 273-1).

Nei pazienti con aterosclerosi avanzata si può sviluppare IRA in seguito a interventi chirurgici o a indagini angiografiche sull'aorta o sulle arterie renali, dopo un trauma o, più raramente, spontaneamente (IRA ateroembolica). I cristalli di colesterolo possono embolizzare nel lume dei vasi renali, arrestarsi nelle arterie di piccolo e medio calibro e indurre nello spessore della loro parete una reazione fibrotica con formazione di cellule giganti, cui fa seguito il restringimento o l'ostruzione del lume vascolare. L'IRA ateroembolica è spesso associata a ipocomplementemia ed eosinofiluria ed è frequentemente irreversibile. Le glomerulonefriti acute sono malattie immuno-mediate caratterizzate da infiammazione e proliferazione glomerulare. **Queste malattie sono descritte in dettaglio nel Cap. 277.**

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA POSTRENALE

(Vedi anche Cap. 283) Fra i pazienti ricoverati, l'ostruzione delle vie urinarie è responsabile di meno del 5% dei casi di IRA. Poiché un singolo rene ha una riserva funzionale sufficiente a eliminare le scorie azotate, l'IRA da ostruzione può insorgere in seguito a ostruzione al passaggio di urina fra il meato uretrale esterno e il collo della vescica, ostruzione bilaterale degli ureteri, ostruzione ureterica monolaterale in un paziente con un solo rene funzionante o affetto da nefropatia cronica importante. L'ostruzione del collo della vescica è la causa più comune di IRA postrenale ed è solitamente dovuta a una malattia prostatica (per es., ipertrofia, neoplasia o infezione), a una vescica neurogena o a una terapia con farmaci anticolinergici. Cause meno comuni di ostruzione acuta delle vie urinarie inferiori sono i coaguli sanguigni, i calcoli e le uretriti con spasmo. L'ostruzione degli ureteri può essere dovuta a ostruzione intraluminale (per es., in seguito alla presenza di calcoli, di coaguli di sangue o di materiale di sfaldamento della papilla renale), a un'infiltrazione della parete dell'uretere (per es., da parte di una neoplasia) o a una compressione estrinseca (per es., da fibrosi retroperitoneale, da neoplasia, da ascesso o da aderenze postchirurgiche). Durante le prime fasi dell'ostruzione (che possono durare da ore a giorni), la filtrazione glomerulare continua conduce a un aumento della pressione intraluminale a monte del sito di ostruzione, la cui conseguenza è la graduale distensione dell'uretere prossimale, della pelvi renale e dei calici, associata a caduta della GFR.

CARATTERISTICHE CLINICHE E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Il primo passo da fare nella valutazione di un paziente con insufficienza renale consiste nel cercare di capire se la malattia sia acuta o cronica. Se, a partire dalle primi analisi di laboratorio, è possibile dimostrare che l'aumento dell'azotemia e della creatinina è un fatto recente, è ipotizzabile che sia in corso un evento acuto. Purtroppo, però, i dati di laboratorio relativi alle prime fasi della malattia non sempre sono disponibili. I reperti che depongono a favore della presenza di una nefropatia cronica (Cap. 274) includono la presenza di anemia, l'evidenza di osteodistrofia renale (su base radiologica o attraverso esami di laboratorio) e reni di dimensioni ridotte o "grinzi". Tuttavia, l'anemia può anche essere una complicanza dell'insufficienza renale acuta (vedi oltre) e la dimensione dei reni è variabile (normale o aumentata) in molte nefropatie croniche (come, per es., la nefropatia diabetica, l'amiloidosi, il rene policistico, la nefropatia da HIV). Una volta che la diagnosi di IRA è stata posta, è necessario determinarne l'eziologia. A seconda della causa, può essere necessario instaurare terapie specifiche: per esempio, se si suppone che l'agente eziologico sia una nefrotossina esogena (spesso un farmaco), si deve procedere alla sua sospensione e alla sua eliminazione dall'organismo. Successivamente andrebbe impostato un programma di prevenzione o trattamento delle complicanze.

VALUTAZIONE CLINICA

Fra i sintomi dell'IRA *prerenale* vi sono la sete e i capogiri in ortostatismo. Sono inoltre indicativi di IRA prerenale i segni obiettivi di ipotensione ortostatica, di tachicardia, di riduzione della pressione venosa giugulare, di riduzione della tonicità della cute e di secchezza delle mucose. Un esame obiettivo attento può rilevare segni di epatopatia cronica e di ipertensione portale, di insufficienza cardiaca avanzata, di sepsi o di altre cause di riduzione del volume ematico arterioso "effettivo" (Tab. 273-1). I dati clinici del paziente andrebbero analizzati alla ricerca dei segni di una caduta progressiva della diuresi e del peso corporeo o dell'inizio recente di un trattamento con diuretici, FANS, ACE-inibitori o ARB.

L'ipovolemia, lo shock settico e gli interventi chirurgici di una certa importanza sono rilevanti fattori di rischio per l'insorgenza della NTA ischemica. Il rischio di NTA ischemica è ulteriormente aumentato se l'IRA persiste nonostante la normalizzazione dei parametri emodinamici sistemici. La diagnosi di NTA nefrotossica si basa sull'analisi attenta dei dati clinici del paziente, alla ricerca dei segni di recente esposizione a farmaci nefrotossici, a mezzi di contrasto o a tossine endogene.

Anche se la NTA nefrotossica e ischemica è responsabile di più del 90% dei casi di IRA intrinseca, non può essere comunque scartata l'ipotesi di altre nefropatie parenchimali (Tab. 273-2). La febbre, le artralgie e i *rash* eritematosi pruriginosi che insorgono nel corso della somministrazione di un nuovo farmaco possono far pensare a una nefrite interstiziale allergica, pur in assenza, come frequentemente accade, di manifestazioni sistemiche di ipersensibilità. Il dolore al fianco può essere il sintomo principale dell'occlusione di un'arteria o di una vena renale o di altre malattie parenchimali che causano distensione della capsula renale (per es., la glomerulonefrite grave o la pielonefrite). I noduli sottocutanei, la *livedo reticularis*, le placche arancioni nelle arteriole retiniche e l'ischemia digitale (dita cianotiche), anche in presenza di polsi pedidei palpabili, sono indicativi di una malattia ateroembolica. L'IRA associata a oliguria, edema, ipertensione e sedimento urinario "attivo" (sindrome nefritica), suggerisce, invece, la presenza di una glomerulonefrite acuta o di una vasculite. Anche l'ipertensione maligna può esitare in IRA, causando spesso un danno ipertensivo anche ad altri organi (frequenti sono, per esempio, papilledema, anomalie neuro-

TABELLA 273-2 EPIDEMIOLOGIA, CARATTERISTICHE CLINICHE E INDAGINI DIAGNOSTICHE RELATIVE ALLE PRINCIPALI CAUSE DI INSUFFICIENZA RENALE ACUTA (IRA)

Eziologia	Epidemiologia	Caratteristiche cliniche	Esami ematochimici	Esame delle urine	Altri esami
IRA prerenale	Cause più comuni di IRA acquisita nella popolazione; anamnesi di ridotto apporto di liquidi o di terapia con FANS/ACE-inibitori/ARB, insufficienza cardiaca ingravescente	Deplezione di volume (ipotensione assoluta/posturale, bassa pressione venosa giugulare, secchezza delle mucose) o diminuzione del volume circolante "effettivo" (per es., nell'insufficienza cardiaca o nell'epatopatia)	Un elevato rapporto BUN/CR (≥20) è indicativo ma non diagnostico	Cilindri ialini FE_{Na} <1% U_{Na} <10 mmol/l SG >1,018	
IRA intrinseca					
Malattie dei grandi vasi renali					
Trombosi dell'arteria renale	Più comune nei soggetti con fibrillazione atriale o trombosi arteriosa	Dolore al fianco o addominale	LDH elevata	Proteinuria lieve Ematuria occasionale	L'angiografia o l'angio-RM renale è diagnostica
Malattia ateroembolica	Malattia vascolare; si verifica classicamente entro giorni o settimane da interventi chirurgici sull'aorta o sui grandi vasi, spesso in concomitanza con una terapia anticoagulante	Placche retiniche, porpora palpabile, *livedo reticularis*	Eosinofilia Ipocomplementemia	Eosinofiluria	Biopsia cutanea o renale
Trombosi venosa renale	Anamnesi di sindrome nefrotica o di embolia polmonare	Dolore al fianco		Lieve proteinuria Ematuria occasionale	La venografia o la veno-RM renale è diagnostica
Malattia dei piccoli vasi e dei glomeruli					
Glomerulonefrite/vasculite	Associate a infezioni recenti (postinfettive o da endocardite), lupus eritematoso sistemico, epatopatia (epatite B o C) Malattia da anticorpi anti-MBG: tipicamente in uomini con età di 20-40 anni Malattia da ANCA: due picchi, a 20-30 anni e a 50-60 anni	Comparsa di soffio cardiaco (postinfetttivo) Rash/ulcere cutanee, artralgie (lupus) Sinusite (malattia da anticorpi anti-MBG) Emorragia polmonare (anticorpi anti-MBG, malattia da ANCA, lupus)	ANA, ANCA, anticorpi anti-MBG, sierologia per l'epatite, crioglobuline, emocolture, ASO, complemento (la positività dei test dipende dall'eziologia)	Ematuria con cilindri ematici/eritrociti dismorfici Cilindri granulari Proteinuria (di solito <1 g/die)	Biopsia renale
Sindrome emolitico-uremica/trombotica trombocitopenica	Infezione gastrointestinale recente (*Escherichia coli*) o uso di inibitori della calcineurina (FK506 e ciclosporina)	Febbre, anomalie neurologiche	Schistociti sullo striscio di sangue periferico, anemia, trombocitopenia	Ematuria Proteinuria lieve Cilindri ematici (rari) Ematuria con cilindri ematici/proteinuria	Biopsia renale
Ipertensione maligna	Ipertensione grave/non controllata	Evidenza di danno a carico di altri organi: emicrania, papilledema, insufficienza cardiaca con ipertrofia ventricolare sinistra all'ecocardiogramma o all'ECG Tipicamente si risolve controllando la pressione arteriosa			
Necrosi tubulare acuta					
Ischemia	Emorragia recente o grave ipotensione			Cilindri di cellule epiteliali tubulari o granulari pigmentati FE_{Na} >1% U_{Na} >20 mmol/l PS <1,015	
Tossine esogene	Esposizione recente ad antibiotici nefrotossici o a chemioterapia, spesso in associazione con sepsi o deplezione di volume			Cilindri di cellule epiteliali tubulari o granulari pigmentati FE_{Na} >1% U_{Na} >20 mmol/l PS <1,015	
	Esposizione recente a mezzo di contrasto, spesso in associazione con deplezione di volume, diabete o malattia renale cronica			Cilindri di cellule epiteliali tubulari o granulari pigmentati L'esame delle urine può essere normale FE_{Na} spesso <1% U_{Na} spesso <20 mmol/l	

(Segue)

TABELLA 273-2 EPIDEMIOLOGIA, CARATTERISTICHE CLINICHE E INDAGINI DIAGNOSTICHE RELATIVE ALLE PRINCIPALI CAUSE DI INSUFFICIENZA RENALE ACUTA (IRA) (CONTINUA)

Eziologia	Epidemiologia	Caratteristiche cliniche	Esami ematochimici	Esame delle urine	Altri esami
Tossine endogene	Rabdomiolisi	Stato post-ictus (epilessia), evidenza di trauma o immobilizzazione prolungata	Aumento di mioglobina e creatinchinasi	E/U positivo per la presenza di eme, ma senza ematuria	
	Emolisi: trasfusione di sangue recente	Febbre, altra evidenza di reazione trasfusionale	Plasma rosa, aumento della LDH	Urine rosa eme-positive senza ematuria	Approfondimento delle cause di reazione trasfusionale
	Lisi tumorale: chemioterapia recente		Iperuricemia, aumento della LDH	Cristalli di urato	
	Mieloma multiplo	Individui con più di 60 anni con concomitante stato di affaticamento o malessere prolungato	Banda monoclonale circolante, anemia	Proteinuria *dipstick*-negativa, banda monoclonale all'elettroforesi	Biopsia renale o del midollo osseo
	Ingestione di glicole etilenico	Anamnesi di abuso di alcol, stato mentale alterato	Acidosi da gap metabolico con gap osmolale, tossicologia positiva	Cristalli di ossalato	
Malattie del tubulointerstizio					
Nefrite interstiziale allergica	Recente esposizione a farmaci	Febbre, rash, artralgie	Eosinofilia	Cilindri leucocitari, eosinofiluria	Biopsia renale
Pielonefrite acuta bilaterale		Febbre, dolore o dolorabilità al fianco	Emocolture positive	Leucociti, proteinuria, urinocoltura positiva	
IRA postrenale	Anamnesi di calcoli renali o di malattia prostatica	Vescica palpabile, dolore al fianco o addominale		Solitamente normale; ematuria se sono presenti calcoli	Tecniche di *imaging* per valutare l'ostruzione: TC e/o ecografia

Nota: ACE (*angiotensin-converting enzyme*), enzima di conversione dell'angiotensina; ANA (*antinuclear antibody*), anticorpi antinucleo; ANCA (*antineutrophil cytoplasmic antibody*), anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili; ARB (*angiotensin II receptor blockers*), antagonisti dei recettori dell'angiotensina II; IRA, insufficienza renale acuta; ASO, antistreptolisina O; BUN (*blood urea nitrogen*), nitrourea ematica; MRC, malattia renale cronica); CR, creatinina; TC, tomografia computerizzata; ECG, elettrocardiogramma; FE_{Na}, frazione di escrezione del sodio; MBG, membrana basale glomerulare; LDH, lattico deidrogenasi; RM, risonanza magnetica; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; PS, peso specifico; E/U, esame delle urine; U_{Na}, concentrazione urinaria del sodio.

logiche e ipertrofia ventricolare sinistra) e potendo mimare la glomerulonefrite in alcune delle sue altre manifestazioni cliniche.

L'IRA *postrenale* si può presentare con un dolore sovrapubico o un dolore al fianco causati, rispettivamente, dalla distensione della vescica o del sistema collettore e della capsula renale. Il dolore al fianco di tipo colico che si irradia all'inguine è segno di ostruzione ureterale acuta. In un paziente con anamnesi di nicturia, di aumento della frequenza minzionale e di difficoltà a iniziare la minzione, che abbia anche un ingrandimento della prostata all'esplorazione rettale, è possibile ipotizzare la presenza di una malattia prostatica. La vescica neurogena dovrebbe essere sospettata nei pazienti in terapia con farmaci anticolinergici o con segni di disfunzione autonomica. La diagnosi definitiva di IRA postrenale è quindi basata sull'impiego mirato di indagini radiologiche, nonché sulla constatazione del rapido miglioramento della funzionalità renale dopo la risoluzione dell'ostruzione.

ESAME DELLE URINE

(Vedi anche Cap. e9) L'anuria può essere un segno di ostruzione completa delle vie urinarie, ma può anche essere una complicanza di molti casi di IRA prerenale o intrinseca. L'osservazione di ampie fluttuazioni della diuresi può far propendere per la presenza di un'ostruzione intermittente, mentre la poliuria, dovuta al danneggiamento del meccanismo di concentrazione delle urine, può far pensare alla presenza di un'ostruzione parziale delle vie urinarie.

Nell'IRA prerenale il sedimento è caratteristicamente privo di cellule e contiene cilindri ialini trasparenti (sedimento urinario "lieve", "benigno", "inattivo"). Nelle urine concentrate, i cilindri ialini si formano a partire dagli elementi normalmente presenti nelle urine – soprattutto la proteina di Tamm-Horsfall, secreta dalle cellule epiteliali dell'ansa di Henle. L'IRA postrenale può presentarsi con un sedimento inattivo, anche se ematuria e piuria sono comuni in pazienti con ostruzione intraluminale o affetti da una malattia prostatica. I cilindri granulari pigmentati e i cilindri che contengono cellule epiteliali del tubulo sono caratteristici della NTA e sono indicativi di un'eziologia ischemica o nefrotossica. Questi cilindri vengono solitamente ritrovati in associazione con una lieve proteinuria tubulare (<1 g/die) e riflettono la presenza di alterazioni del riassorbimento e del processamento delle proteine filtrate dai tubuli prossimali danneggiati. I cilindri possono essere assenti nel 20-30% dei pazienti con NTA e il loro ritrovamento non è quindi necessario per porre la diagnosi. In generale, i cilindri ematici sono indicativi della presenza di un danno glomerulare o, meno spesso, di una nefrite tubulointerstiziale acuta. I cilindri leucocitari e i cilindri granulari non pigmentati sono invece indicativi della presenza di nefrite interstiziale, mentre i grandi cilindri granulari sono caratteristici della malattia renale cronica e riflettono probabilmente la presenza di una fibrosi interstiziale e di una dilatazione dei tubuli. L'eosinofiluria (>5% dei leucociti urinari) è un reperto caratteristico della nefrite interstiziale allergica indotta dagli antibiotici (è presente in circa il 90% dei casi) e può essere rilevata con la colorazione di Hansel. I linfociti possono, invece, essere predominanti nella nefrite interstiziale allergica da FANS e da alcuni altri farmaci (per es., l'ampicillina, la rifampicina e l'interferone α). A volte i cristalli di acido urico (pleiomorfi) possono essere presenti in modeste quantità nell'urina concentrata tipica dell'IRA prerenale, ma se la loro presenza è più abbondante vanno considerati come segno di una nefropatia acuta da urati. Il ritrovamento di cristalli di ossalato (a forma di "busta") e di ippurato (a forma di "ago") può invece far ipotizzare un'intossicazione da glicole etilenico.

Una proteinuria superiore a 1 g/die indica che c'è stato un danno a carico della barriera di ultrafiltrazione glomerulare ("proteinuria glomerulare") o che è in corso l'escrezione di catene leggere nel mieloma. Queste ultime possono non essere rilevate dalle classiche strisce reattive (*dipstick*) e, per confermarne la presenza, può quindi essere necessario ricorrere ad altri tipi di analisi (per es., la precipitazione in acido sulfosalicilico o l'immunoelettroforesi). L'emoglobinuria o la mioglobinuria dovrebbero essere sospettate quando i *dipstick* risultano essere intensamente positivi all'eme, ma contengono pochi eritrociti, e quando il supernatante delle urine centrifugate risulta positivo alla ricerca dell'eme libero. La bilirubina può invece essere un segno di SER.

INDICI DI INSUFFICIENZA RENALE

L'analisi delle urine e gli esami ematochimici possono essere utili per distinguere l'IRA prerenale dall'IRA intrinseca, ischemica o nefrotossica. A

tale scopo il parametro più utile da valutare è la frazione di escrezione del sodio (FE_{Na}). La FE_{Na} mette in relazione la clearance del sodio con la clearance della creatinina. In pazienti con IRA prerenale il sodio viene ampiamente riassorbito dal filtrato glomerulare nel tentativo di ripristinare il volume intravascolare. La FE_{Na} tende a essere elevata nella NTA ischemica, ma è spesso bassa in pazienti con NTA indotta da sepsi o da pigmenti o in alcune forme nefrotossiche di NTA (per es., in quella dovuta a mezzo di contrasto). La creatinina, invece, non viene riassorbita né in un caso né nell'altro. Di conseguenza i pazienti con IRA prerenale hanno tipicamente una FE_{Na} <1% (frequentemente <0,1%). Nei pazienti con alcalosi metabolica, nei quali l'elettroneutralità può essere mantenuta dalla perdita obbligata di sodio nelle urine, la frazione di escrezione del cloro (FE_{Cl}) può essere utilizzata come indice più sensibile della FE_{Na} nel rilevare l'azotemia prerenale. La *concentrazione urinaria di sodio* è un indice meno sensibile ai fini della distinzione fra IRA prerenale e IRA ischemica nefrotossica, a causa del fatto che in queste due condizioni i suoi valori risultano sovrapposti. Similmente, risultano essere di utilità limitata per la diagnosi differenziale anche gli indici della capacità di concentrazione delle urine, come il peso specifico, l'osmolalità urinaria, il rapporto urine/urea plasmatica e il rapporto urea ematica/creatinina.

Quando si interpretano gli indici biochimici di insufficienza renale bisogna fare attenzione a parecchi dettagli. La FE_{Na} può essere >1% nell'IRA prerenale se i pazienti sono in terapia con farmaci diuretici o se sono già affetti da una nefropatia cronica, da alcune sindromi con perdita di sale o da insufficienza surrenale.

REPERTI DI LABORATORIO

Le misurazioni in serie della creatinina sierica possono essere utili nella ricerca delle cause dell'IRA. L'IRA prerenale è caratterizzata da livelli fluttuanti di creatinina sierica che variano parallelamente alle variazioni dei parametri emodinamici. La creatinina aumenta rapidamente (entro 24-48 ore) nei pazienti con IRA da ischemia renale, da ateroembolizzazione e da mezzo di contrasto. Il picco delle concentrazioni di creatinina sierica, nella nefropatia da contrasto, può essere osservato dopo 3-5 giorni, mentre dopo 5-7 giorni si ha il ritorno ai livelli basali. Diversamente, nella NTA e nella malattia ateroembolica le concentrazioni di creatinina sierica tipicamente raggiungono un picco più tardivamente (7-10 giorni). L'aumento iniziale della creatinina sierica tende a ritardare tipicamente fino alla seconda settimana di terapia in caso di nefropatia dovuta a una serie di agenti che esercitano tossicità diretta sulle cellule epiteliali tubulari (come, per es., gli aminoglicosidi e il cisplatino) e si pensa che questo ritardo sia dovuto al fatto che il danno si verifica soltanto dopo che queste molecole tossiche si sono accumulate all'interno delle suddette cellule.

Se nelle prime fasi si assiste alla comparsa di iperkaliemia, iperfosfatemia e ipocalcemia e a un aumento dell'acido urico sierico e della creatinina chinasi (isoenzima MM), è possibile ipotizzare una diagnosi di rabdomiolisi. L'iperuricemia (>890 µmol/l o >15mg/dl), associata all'iperkaliemia, all'iperfosfatemia e agli aumentati livelli circolanti di enzimi intracellulari, come la lattato deidrogenasi, può essere indicativa di una nefropatia acuta da urato o della sindrome da lisi tumorale, che può insorgere in seguito alla somministrazione di farmaci chemioterapici nella terapia del cancro. Un ampio *gap* anionico e osmolale (quest'ultimo calcolato come differenza fra l'osmolalità sierica osservata o misurata e l'osmolalità attesa calcolata a partire dalle concentrazioni sieriche di sodio, glucosio e urea) indica l'insolita presenza nella circolazione di un anione o di una osmole particolare (come può accadere, per esempio, in seguito all'ingestione di glicole etilenico o di metanolo). Una grave anemia, in assenza di emorragia, fa invece aumentare la possibilità che si possa trattare di emolisi, di un mieloma multiplo o di una microangiopatia trombotica, mentre il riscontro di eosinofilia sistemica indica la presenza di una nefrite interstiziale allergica, ma può anche essere il segno caratteristico di un evento ateroembolico e di una poliarterite nodosa.

REPERTI RADIOLOGICI

Fra le varie possibilità offerte dalla diagnostica per immagini delle vie urinarie, l'ecografia può essere utile per escludere un'IRA postrenale. In alternativa, si può ricorrere anche alla TC o alla RM. Pur essendo la dilatazione della pelvi e dei calici un segno frequente di ostruzione delle vie urinarie (con una sensibilità del 98%), essa può tuttavia mancare nel periodo immediatamente successivo all'instaurarsi dell'ostruzione o nei pazienti i cui gli ureteri risultino essere intrappolati nella trama tissutale prodotta nel corso di alcuni eventi patologici (come, per es., la fibrosi retroperitoneale o una neoplasia). La pielografia anterograda o retrograda è un'indagine che si rivela spesso adatta in casi più complessi, potendo fornire una localizzazione precisa del sito di ostruzione. L'addome in bianco o la TC spirale sono buone tecniche di screening iniziale in pazienti con sospetta nefrolitiasi. L'angiografia con risonanza magnetica (angio-RM) è spesso utilizzata per rilevare la pervietà delle vene e delle arterie renali in pazienti con sospetta ostruzione vascolare. Metodiche alternative includono l'ecografia Doppler (che è molto più operatore-dipendente della angio-RM) e l'angio-TC. L'angiografia con cateterismo può essere necessaria per arrivare a una conferma diagnostica e può essere impiegata anche a scopo interventistico.

BIOPSIA RENALE

La biopsia renale viene solitamente riservata ai pazienti in cui l'IRA prerenale e postrenale sono state escluse e la causa di IRA intrinseca non è chiara. La biopsia renale è particolarmente utile quando la valutazione clinica e gli esami di laboratorio indicano la presenza di condizioni diverse da una nefropatia tossica (come, per es., una glomerulonefrite, una vasculite o una nefrite interstiziale allergica), che possono eventualmente rispondere a terapie specifiche.

COMPLICANZE

L'IRA ha ripercussioni negative sull'escrezione renale del sodio, del potassio e dell'acqua e altera l'omeostasi dei cationi bivalenti e il processo di acidificazione urinaria. Di conseguenza, è spesso complicata da un sovraccarico di volume intravascolare, da iponatriemia, iperkaliemia, iperfosfatemia, ipocalcemia, ipermagnesiemia e acidosi metabolica. I pazienti affetti da IRA, inoltre, non riescono a eliminare le scorie azotate e tendono così a sviluppare una sindrome uremica (Cap. 45). La rapidità di evoluzione di queste complicanze e la loro gravità riflettono l'entità del danno renale sottostante e lo stato catabolico del paziente.

L'*espansione del volume di fluido extracellulare* è una conseguenza inevitabile della diminuzione dell'escrezione di sodio e di acqua ed è tipica dei pazienti con oliguria o anuria. Se le forme più lievi sono caratterizzate soltanto da aumento ponderale, dalla comparsa di rantoli polmonari bilaterali alle basi dei polmoni, da aumento della pressione venosa giugulare e da edemi, un aumento continuo del volume extracellulare può far precipitare un edema polmonare acuto che può anche mettere in pericolo la vita del paziente. Un apporto eccessivo di acqua, sia per ingestione diretta sia per via nasogastrica o per via endovenosa, sotto forma di soluzione fisiologica ipotonica o soluzione isotonica di destrosio, può indurre uno stato di *iposmolalità* e *iponatriemia* che, se grave, può anche portare alla comparsa di anomalie neurologiche, fino alla comparsa di crisi convulsive.

L'*iperkaliemia* è una complicanza frequente dell'IRA e può essere aggravata da un'acidosi metabolica associata che promuove l'efflusso di potassio dalle cellule. L'iperkaliemia può essere particolarmente grave anche al momento della diagnosi nei pazienti con rabdomiolisi, emolisi e sindrome da lisi tumorale. L'iperkaliemia lieve (<6 mmol/l) è solitamente asintomatica, ma livelli più elevati possono scatenare l'insorgenza di anomalie elettrocardiografiche e/o di aritmie.

Una complicanza tipica dell'IRA è l'*acidosi metabolica*, spesso con aumentato gap anionico (Cap. 48). L'acidosi può essere particolarmente grave quando altre condizioni concomitanti inducono un aumento della produzione endogena di ioni idrogeno (per es., un diabete o una chetacidosi da digiuno; un'acidosi lattica da ipoperfusione tissutale generalizzata, epatopatia o sepsi; un'intossicazione da glicole etilenico o metanolo).

L'*iperfostatemia* è una complicanza quasi costante dell'IRA. Un'iperfosfatemia grave può svilupparsi in pazienti con catabolismo elevato o in pazienti affetti da rabdomiolisi, emolisi o ischemia tissutale. La deposizione metastatica di fosfato di calcio, che si associa soprattutto all'aumento delle concentrazioni di calcio (mg/dl) e di fosfato (mg/dl) sierici, può condurre a *ipocalcemia*. Altri fattori che contribuiscono all'ipocalcemia includono la resistenza tissutale all'azione del paratormone e i ridotti livelli di 1,25-diidrossivitamina D. L'ipocalcemia è spesso asintomatica, ma può causare parestesia periorale, crampi muscolari, crisi convulsive, alterazioni dello stato mentale, prolungamento dell'intervallo QT e altre anomalie aspecifiche dell'onda T all'elettrocardiogramma.

Nei pazienti con IRA si sviluppa rapidamente *anemia*, solitamente di origine multifattoriale. I fattori che causano anemia sono: eritropiesi inefficace, emolisi, sanguinamento, emodiluizione e riduzione della sopravvivenza degli eritrociti. Frequente è anche il prolungamento del *tempo di sanguinamento*. In alcuni pazienti la diatesi emorragica può essere aggravata da altri fattori, i più frequenti dei quali possono essere la trombocitopenia lieve, un disordine piastrinico e/o un'anomalia dei fattori della coagulazione (per es., deficit di fattore VIII). L'*infezione* è una complicanza grave e frequente nei pazienti con IRA. Non è chiaro se ciò sia dovuto al fatto che i pazienti con IRA sviluppino un deficit clinicamente rilevante della risposta

immunitaria o un elevato numero di interruzioni della continuità della barriera mucocutanea (dovute, per esempio, all'applicazione della cannula intravenosa, alla ventilazione assistita o alla cateterizzazione vescicale). Le *complicanze cardiopolmonari* dell'IRA comprendono, invece, aritmie, pericarditi, versamento pericardico ed edema polmonare.

Quando l'IRA grave si protrae per periodi prolungati, diventa inevitabile la progressione verso la *sindrome uremica* (Cap 45).

Durante la fase di recupero dell'IRA si può avere una *diuresi sostenuta* (vedi sopra), che, a volte, può anche essere eccessiva e provocare una consistente deplezione di volume intravascolare. Inoltre, se la deplezione di acqua indotta allo scopo di produrre urine ipotoniche non viene compensata o, viceversa, viene rimpiazzata, ma con un uso inappropriato di soluzioni fisiologiche ipertoniche, la fase di recupero può complicarsi con *ipernatriemia*. L'*iperkaliemia*, l'*ipomagnesiemia*, l'*ipofosfatemia* e l'*ipocalcemia* sono complicanze metaboliche meno frequenti della fase di recupero, ma possono comunque insorgere come conseguenza del danno indotto da alcuni farmaci (per es., l'ifosfamide può determinare la sindrome di Fanconi o acidosi tubulare renale di tipo II, associata a ipokaliemia, acidosi, ipofosfatemia e glicosuria).

T INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

PREVENZIONE Poiché non vi sono terapie specifiche per l'IRA ischemica o nefrotossica, la prevenzione assume grande importanza. Si possono evitare molti casi di IRA ischemica mettendo particolare cura nel monitorare e preservare la funzionalità cardiovascolare e la volemia nei pazienti a rischio elevato, come gli anziani e i pazienti con nefropatia cronica preesistente. Infatti, è stato dimostrato che il tempestivo ripristino del volume intravascolare riduce di molto l'incidenza di IRA ischemica che può insorgere in seguito a importanti interventi chirurgici, traumi, ustioni o a malattie infettive come il colera. Si può invece ridurre l'incidenza di IRA nefrotossica personalizzando *ad hoc*, basandosi su criteri di valutazione ponderale e funzionale (GFR), la posologia dei farmaci con effetto nefrotossico. A questo proposito va osservato che la creatinina sierica è un indice poco affidabile per la stima della GFR, potendo considerevolmente sovrastimarne il valore in pazienti piccoli o anziani. Allo scopo di determinare la dose più appropriata di farmaco, è consigliabile fare una stima della GFR utlizzando la formula di Cockcroft-Gault (che tiene conto dell'età, del sesso e del peso) o l'equazione semplificata della *Modification of Diet in Renale Disease* (MDRD), che tiene conto dell'età, del sesso, del peso e della razza (Cap. 277). Va sottolineato che queste equazioni non possono essere utilizzate per stimare la GFR nelle condizioni in cui la creatinina non è stabile (per es., durante l'IRA in evoluzione). La regolazione della dose basata sulla misurazione dei livelli circolanti di farmaco appare invece utile nel limitare il danno renale in caso di somministrazione di antibiotici aminoglicosidici, ciclosporina o tacrolimus. I diuretici, i FANS, gli ACE-inibitori, gli ARB e i vasodilatatori dovrebbero essere utilizzati con cautela nei pazienti con sospetta ipovolemia "effettiva" o vera o con patologia di tipo nefrovascolare, poiché possono indurre un'IRA prerenale o determinare l'evoluzione di quest'ultima in IRA ischemica. L'impiego dell'allopurinolo e l'induzione di diuresi alcalina forzata sono utili nella profilassi dei pazienti a elevato rischio di nefropatia acuta da acido urico (come, per esempio, quelli sottoposti a chemioterapia per neoplasie ematologiche), per limitare la produzione di acido urico e per prevenire la precipitazione di cristalli di urato nei tubuli renali. La rasburicasi, un'urato ossidasi ricombinante, catalizza l'ossidazione dell'acido urico in un metabolita solubile, l'allantoina. La diuresi alcalina forzata può inoltre prevenire o ridurre la gravità dell'IRA in pazienti cui vengono somministrate alte dosi di metotrexate o in pazienti affetti da rabdomiolisi. La *N*-acetilcisteina, invece, se somministrata entro 24 ore dall'ingestione, limita l'entità del danno renale indotto dal paracetamolo.

Diverse sono le misure di prevenzione adottabili per contrastare l'insorgenza di una nefropatia. Per cominciare, si può senz'altro dire che l'idratazione del paziente è un atto di prevenzione efficace. Fra le altre misure preventive, è stato proposto l'utilizzo di alcuni farmaci, fra cui i diuretici dell'ansa, il mannitolo, la dopamina, il fenoldopam, la *N*-acetilcisteina, la teofillina e il bicarbonato di sodio. Nonostante l'esistenza di alcuni dati sperimentali favorevoli, non vi sono evidenze sufficienti per sostenere l'ipotesi che l'impiego dei diuretici dell'ansa o del mannitolo sia utile nel prevenire la nefropatia da mezzo di contrasto o a contrastare qualsiasi altra causa di IRA. Similmente, nonostante il suo largo impiego, è stato dimostrato che anche la dopamina non ha in realtà un'efficacia profilattica. Il fenoldopam, un'agonista specifico della dopamina a-1, è stato approvato come farmaco antipertensivo a somministrazione parenterale ed è stato testato in diversi studi clinici, ma non sembra essere in grado di ridurre l'incidenza della nefropatia da mezzo di contrasto. Inoltre, il fenoldopam può produrre effetti collaterali importanti, fra cui ipotensione sistemica, e dovrebbe quindi esserne scoraggiato l'uso nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto. Al contrario, molti studi clinici randomizzati (RCT), anche se condotti su un numero limitato di pazienti, hanno suggerito che l'uso della *N*-acetilcisteina possa essere di una certa utilità clinica, sebbene le metanalisi non abbiano permesso di giungere a conclusioni definitive. Tuttavia, a parte i rischi che possono in alcuni casi derivare da un ritardo nell'esecuzione delle indagini radiografiche, visto che l'impiego della *N*-acetilcisteina, in virtù dei suoi scarsi effetti collaterali, sembra essere sicuro, pare ragionevole farne uso nei pazienti con elevato rischio di nefropatia da mezzo di contrasto. Studi clinici randomizzati più estesi saranno comunque necessari per confermare i benefici derivanti dall'utilizzo della *N*-acetilcisteina. La teofillina e l'aminofillina (antagonisti dell'adenosina) mostrano un vantaggio potenziale se utilizzate nel periodo immediatamente precedente alla somministrazione del mezzo di contrasto: in molti studi, tuttavia, il beneficio che ne deriva, quando presente, sembra essere marginale. Infine, è stato suggerito che incrementare il volume ematico per mezzo della somministrazione endovenosa di soluzioni contenenti bicarbonato possa dare risultati migliori rispetto all'infusione di cloruro di sodio (infusione salina). Tale uso vantaggioso del bicarbonato è stato riportato da uno studio clinico randomizzato eseguito da un singolo centro. Diversamente dalla *N*-acetilcisteina, inoltre, l'uso del bicarbonato di sodio non obbliga a ritardare l'esecuzione dell'indagine diagnostica (nel protocollo pubblicato, la somministrazione dei fluidi era effettuata un'ora prima dell'inizio dello studio di *imaging*). Non è chiaro, e ci vorranno ulteriori studi per capirlo, se l'uso combinato di alcune di queste molecole (per es., di *N*-acetilcisteina e bicarbonato di sodio insieme) possa avere un effetto benefico additivo e se i pazienti ne abbiano effettivamente bisogno.

TERAPIE SPECIFICHE Per definizione, l'IRA prerenale è rapidamente reversibile se si corregge lo scompenso emodinamico primitivo, mentre l'IRA postrenale può essere risolta rimuovendo la causa dell'ostruzione. Attualmente non vi sono terapie specifiche per il trattamento dell'AKI manifesto. Questi eventi patologici andrebbero trattati focalizzandosi sulla correzione delle anomalie emodinamiche o sull'eliminazione degli agenti tossici che ne sono la causa scatenante, nonché sulla prevenzione della progressione del danno e sul trattamento delle sue eventuali complicanze. La terapia dell'IRA intrinseca dovuta ad altre cause è, invece, strettamente correlata al trattamento della patologia sottostante.

Insufficienza renale acuta prerenale La composizione delle soluzioni che vengono somministrate durante il trattamento dell'IRA prerenale dovuta a ipovolemia dovrebbe essere calibrata in base alla composizione dei fluidi persi dal paziente. Per esempio, un'ipovolemia grave da emorragia dovrebbe essere corretta somministrando emazia concentrate, mentre la soluzione fisiologica isotonica si rivela di solito un rimedio più appropriato quando l'emorragia è di entità lieve o moderata o nel tentativo di compensare la perdita di plasma (per es., in pazienti ustionati o affetti da pancreatite). I fluidi urinari o gastrointestinali possono avere composizioni molto diverse, ma sono di solito ipotonici. Le soluzioni ipotoniche (per es., la soluzione salina allo 0,45%) vengono di solito raccomandate nel trattamento iniziale dei pazienti con IRA prerenale dovuta ad aumentate perdite di fluidi urinari o gastrointestinali, anche se, nei casi più gravi, può rivelarsi più idoneo l'uso della soluzione fisiologica isotonica. Il passo successivo dovrebbe essere quello della misurazione del volume e delle concentrazioni di ioni nei fluidi escreti o drenati. Il potassio sierico e l'equilibrio acido-base dovrebbero, infatti, essere attentamente monitorati e l'eventuale somministrazione di potassio e bicarbonato andrebbe regolata di conseguenza. Nell'insufficienza cardiaca può essere necessaria una terapia d'urto con farmaci inotropi, con agenti che riducono il precarico e il postcarico, con farmaci antiaritmici e con metodi meccanici di assistenza circolatoria, come la pompa a palloncino intraortica. Tecniche invasive di monitoraggio emodinamico possono rendersi necessari in casi selezionati per il trattamento delle complicanze nei pazienti in cui risulti particolarmente difficile la valutazione su base clinica della funzione cardiovascolare o del volume intravascolare.

La gestione della somministrazione di liquidi può rivelarsi particolarmente impegnativa in pazienti che presentino cirrosi complicata da ascite. In questo caso è importante distinguere fra SER conclamata (Cap. 302), che è associata a una prognosi grave, e IRA reversibile dovuta a ipovolemia "effettiva" o vera, che può essere indotta o da un uso eccessivo di diuretici o da uno stato di sepsi (per es., da una peritonite batterica spontanea). Il ruolo dell'ipovolemia nell'insorgenza dell'IRA può essere dimostrato con precisione solo osservando le reazioni alla somministrazione di un carico di liquidi. I liquidi dovrebbero essere somministrati lentamente e dovrebbero essere titolati in base alla pressione venosa giugulare e, se necessario, alla pressione venosa centrale e alla pressione di incuneamento capillare polmonare. I pazienti con una componente reversibile prerenale mostrano tipicamente un aumento della diuresi e una caduta della creatinina sierica, mentre ciò non accade nei pazienti con SER. Lo stato dei pazienti con SER può complicarsi con un aumento dell'entità del versamento ascitico e con la compromissione della funzionalità polmonare se le loro condizioni, durante la somministrazione del carico di volume, non vengono attentamente monitorate. Solitamente, volumi importanti di versamento ascitico possono essere drenati con la paracentesi, evitando il rischio di un deterioramento della funzione renale tramite la contemporanea somministrazione endovenosa di albumina. Anzi, la paracentesi eseguita per il drenaggio di volumi consistenti (*large-volume paracentesis*) può persino far aumentare la GFR, probabilmente abbassan-

do la pressione intraddominale e migliorando il flusso nelle vene renali. Se, invece, l'ascite è recidiva, può essere presa in considerazione la realizzazione di uno shunt transgiugulare intraepatico portosistemico. Gli *shunt* più vecchi, quelli peritoneali-venosi (*shunt* di LaVeen e di Denver), sono largamente caduti in disuso, mentre la realizzazione degli shunt transgiugulari intraepatici portosistemici può portare a un miglioramento nella funzione renale grazie all'aumento del volume ematico centrale e alla soppressione della secrezione di aldosterone e noradrenalina.

Insufficienza renale acuta intrinseca Molti approcci differenti sono stati sperimentati nel tentativo di ridurre l'entità o di velocizzare il recupero dall'AKI su base nefrotossica o ischemica. Fra questi, l'uso di varie sostanze come il peptide natriuretico atriale, la dopamina a basse dosi, gli antagonisti dell'endotelina, i diuretici dell'ansa, i calcioantagonisti, gli antagonisti dei recettori α-adrenergici, gli analoghi delle prostaglandine, gli antiossidanti, gli anticorpi anti-molecole di adesione dei leucociti e il fattore di crescita insulino-simile di tipo I. Molte di queste sostanze, pur mostrando un certa efficacia in modelli sperimentali di NTA ischemica o nefrotossica, hanno dato nell'uomo risultati contrastanti o si sono dimostrate addirittura inefficaci.

L'IRA dovuta ad altre malattie renali intrinseche, come la glomerulonefrite acuta o la vasculite, può rispondere bene all'uso di farmaci immunosoppressori (glucocorticoidi, agenti alchilanti e/o plasmaferesi, a seconda della patologia sottostante). I glucocorticoidi possono anche favorire e velocizzare la remissione della nefrite interstiziale allergica, anche se i dati fino a oggi disponbili sono relativi a un numero ridotto di casi. Un approccio deciso nel controllo della pressione arteriosa sistemica è di grande importanza nel limitare l'estensione del danno renale da nefrosclerosi ipertensiva maligna. L'ipertensione e l'IRA dovute a sclerodermia possono, invece, essere particolarmente sensibili al trattamento con gli ACE-inibitori.

Insufficienza renale acuta postrenale Nel trattamento dell'IRA postrenale è fondamentale un approccio multidisciplinare che coinvolga nefrologo, urologo e radiologo. L'approccio iniziale all'ostruzione dell'uretra o del collo della vescica prevede solitamente l'inserzione di un catetere vescicale per via transuretrale o sovrapubica, operazione che può dare sollievo temporaneo fintanto che l'ostruzione viene identificata e definitivamente rimossa. Allo stesso modo, si può intervenire nelle prime fasi di ostruzione dell'uretere con la cateterizzazione percutanea della pelvi o dell'uretere stesso, già dilatatisi. In questo caso, si può poi frequentemente rimuovere l'ostruzione per via percutanea (per es., nel caso di calcoli o di materiale da sfaldamento della papilla) o si può tentare di risolverla inserendo uno *stent* nell'uretere (per es., in caso di carcinoma). La maggior parte dei pazienti mostra una diuresi adeguata nei giorni che seguono alla risoluzione dell'ostruzione, mentre il 5% circa sviluppa una sindrome transitoria da perdita di sali, che può richiedere la somministrazione di soluzione fisiologica per via endovenosa allo scopo di mantenere livelli appropriati di pressione arteriosa sistemica.

MISURE DI SUPPORTO **(Tab 273-3)** Dopo che l'ipovolemia è stata compensata, è necessario controllare l'apporto di acqua e sali, somministrandoli in misura adeguata. L'ipervolemia può essere solitamente trattata riducendo l'apporto di sale e acqua e facendo uso di diuretici. Finora non è stato provato che la somministrazione di diuretici nell'IRA sia vantaggiosa al di fuori di una condizione di ipervolemia. L'evidenza dimostra che dosi di dopamina a effetto "subpressorio" possono promuovere transitoriamente l'escrezione di sali e di acqua aumentando il flusso ematico renale e la GFR e inibendo il riassorbimento di sodio da parte del tubulo. Tuttavia, tali dosi di dopamina a effetto "subpressorio" (dopamina a "basse dosi" o a "dosi renali") si sono mostrate, negli studi clinici finora condotti, non solo inefficaci, ma addirittura capaci di scatenare aritmie e, pertanto, non andrebbero impiegate come agenti di protezione renale in queste circostanze. Quando le classiche contromisure di tipo conservativo falliscono, si può ricorrere all'ultrafiltrazione o alla dialisi. L'iponatriemia e l'iposmolalità possono solitamente essere controllate con la restrizione dell'apporto di acqua. Al contrario, l'ipernatriemia viene trattata con la somministrazione di acqua o di soluzione fisiologica ipotonica o isotonica contenente destrosio per via venosa. **Il trattamento dell'iperkaliemia è descritto nel capitolo 46.**

L'acidosi metabolica non viene di solito trattata, a meno che la concentrazione di bicarbonato sierico non scenda sotto 15 mmol/l o il pH arterioso non cada al di sotto di 7,2. Se grave, tuttavia, l'acidosi viene corretta tramite la somministrazione per via orale o endovenosa di bicarbonato di sodio. Il ritmo di somministrazione del bicarbonato viene inizialmente regolato sulla base della stima delle perdite e successivamente sulla base dei suoi livelli sierici (Cap. 48). Complicanze della somministrazione del bicarbonato di sodio, per le quali i pazienti andrebbero monitorati, sono l'ipervolemia, l'alcalosi metabolica, l'ipocalcemia e l'ipokaliemia. Da un punto di vista pratico, la maggior parte dei pazienti che necessita di una supplementazione di bicarbonato di sodio tende ad aver bisogno di un trattamento dialitico d'urgenza nell'arco di giorni. L'iperfosfatemia può essere solitamente controllata riducendo l'apporto dietetico di fosfato e impiegando farmaci a somministrazione orale che legano il fostato, allo scopo di ridurne l'assorbimento gastrointestinale (calcio carbonato, calcio acetato, sevalamer e idrossido di alluminio). L'ipocalcemia solitamente non richiede di essere trattata, a meno che non sia grave, come può accadere nella rabdomiolisi o nella pancreatite o in seguito alla somministrazione di bicarbonato. L'iperuricemia è tipicamente lieve (<890 μmol/l o <15 mg/dl) e non richiede alcun intervento.

L'obiettivo dell'*approccio nutrizionale* durante la fase di mantenimento dell'IRA è quello di fornire al paziente calorie e proteine sufficienti a minimizzare il catabolismo. Il fabbisogno nutrizionale varia a seconda del processo patologico sottostante; per esempio, nei pazienti con AKI associato a sepsi vi può essere uno stato ipercatabolico. La presenza di oliguria complica l'approccio nutrizionale e, se il paziente non è in dialisi, si può tentare di minimizzare la produzione di scorie azotate. Spesso, l'inizio della dialisi facilita la realizzazione di un supporto nutrizionale adeguato. La nutrizione parenterale non mostra, invece, un chiaro vantaggio rispetto alla nutrizione enterale: infatti, i pazienti trattati con la nutrizione parenterale mostrano un aumentato rischio di complicanze, fra cui infezioni.

In caso di grave anemia possono essere necessarie trasfusioni di sangue. L'eritropoietina umana ricombinante viene usata raramente nell'IRA, poiché è frequente una resistenza midollare alla sua azione. L'anemia (quando il suo trattamento è necessario) va così gestita in termini più immediati. Il sanguinamento

TABELLA 273-3 TRATTAMENTO DELL'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA ISCHEMICA E NEFROTOSSICA[a]

Problema da gestire	Terapia
Danno renale reversibile	
NTA ischemica	Ristabilire l'emodinamica sistemica e la perfusione renale, ripristinando il volume e usando vasopressori
NTA nefrotossica	Eliminare gli agenti nefrotossici Considerare provvedimenti mirati all'eliminazione delle tossine, come, per esempio, diuresi alcalina forzata nella rabdomiolisi, allopurinolo/rasburicasi nella sindrome da lisi tumorale
Prevenzione e trattamento delle complicanze	
Sovraccarico di volume intravascolare	Restrizione di acqua e sali Diuretici Ultrafiltrazione
Iponatriemia	Restrizione dell'apporto di acqua all'intestino Evitare soluzioni endovenose ipotoniche, comprese le soluzioni contenenti destrosio
Iperkaliemia	Restrizione dell'apporto dietetico di potassio Eliminazione degli integratori di potassio e dei diuretici risparmiatori di potassio Diuretici dell'ansa per promuovere l'escrezione del potassio Resine a scambio ionico che si legano al potassio (per es., sodio polistirene sulfonato o kayexalato) Insulina (10 unità regolari) e glucosio (50 ml di soluzione di destrosio al 50%) per promuovere il riassorbimento cellulare (mobilizzazione intracellulare) Terapia inalatoria con β-agonisti per promuovere il riassorbimento cellulare (mobilizzazione intracellulare) Calcio gluconato o calcio clorurato (1 g) per stabilizzare il miocardio Dialisi
Acidosi metabolica	Bicarbonato di sodio (mantenere il bicarbonato sierico >15 mmol/l o il pH arterioso >7,2) Somministrazione di altre basi, per esempio THAM Dialisi
Iperfosfatemia	Restrizione dell'apporto dietetico di fosfato Agenti che legano il fosfato (calcio carbonato, calcio acetato, idrocloruro di sevelamer, idrossido di alluminio)
Ipocalcemia	Calcio carbonato o gluconato (se sintomatico)
Ipermagnesiemia	Sospendere gli antiacidi contenenti magnesio
Iperuricemia	Trattamento solitamente non necessario se <890 μmol/l o <15 mg/dl Allopurinolo, diuresi alcalina forzata, rasburicasi
Dieta	Apporto proteico e calorico per evitare un bilancio azotato netto negativo
Dialisi	Prevenire le complicanze dell'insufficienza renale acuta
Scelta dei farmaci	Evitare altre nefrotossine: ACE-inbitori/ARB, aminoglicosidi, FANS, mezzo di contrasto a meno che non sia strettamente necessario
Dosagio dei farmaci	Adeguare la dose e i tempi di somministrazione al grado di compromissione renale

[a] Trattasi di raccomandazioni generali che necessitano di essere personalizzate per ogni singolo paziente.

Abbreviazioni: ACE (*angiotensin-converting enzyme*), enzima di conversione dell'angiotensina; ARB (*angiotensin II receptor blockers*), antagonisti dei recettori dell'angiotensina II; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; NTA, necrosi tubulare acuta; THAM, tris(idrossi-metil)amino-metano.

uremico può rispondere alla somministrazione di desmopressina o di estrogeni. Spesso, in un paziente con un sanguinamento che sembra essere associato a uremia si ricorre al trattamento dialitico. In un paziente che si presenti in condizioni critiche o di malessere generale andrebbe, inoltre, prescritto l'uso di farmaci protettori del sistema gastrointestinale, in particolare degli antagonisti dei recettori dell'istamina (H2) o degli inibitori della pompa protonica. È necessario, per evitare infezioni, controllare accuratamente i cateteri a uso endovenoso, i cateteri vescicali e tutti gli altri strumenti utilizzati negli approcci di tipo invasivo.

Indicazioni e modalità di dialisi (Vedi anche Cap. 275) Durante l'IRA, si ricorre spesso alla dialisi per sostenere la funzione renale fino a quando il danno non è riparato e si è avuto il recupero dell'autonomia funzionale. Indicazioni assolute alla dialisi sono: presenza di sintomi o segni di sindrome uremica e trattamento dell'ipervolemia refrattaria, dell'iperkaliemia o dell'acidosi. Molti nefrologi iniziano, su base empirica, la dialisi anche con livelli ematici di urea superiori a 100 mg/dl, ma questo tipo di approccio deve ancora essere validato da studi clinici controllati. Anche se il numero di studi clinici di confronto è limitato, pare che l'emodialisi sia più efficace della dialisi peritoneale nel trattamento dell'IRA. La dialisi peritoneale può essere utile quando l'emodialisi non è disponibile o quando è difficile creare l'accesso vascolare. Tuttavia, l'uso della dialisi peritoneale comporta un aumento della perdita di proteine ed è controindicato in quei pazienti che sono stati recentemente sottoposti a chirurgia addominale o in quelli che abbiano un processo infettivo in corso. L'accesso della dialisi peritoneale viene realizzato inserendo un catetere cuffiato nella cavità peritoneale.

L'accesso vascolare per l'emodialisi richiede l'inserzione di un catetere temporaneo da emodialisi a doppio lume nella vena giugulare interna o nella vena femorale. L'inserzione nella vena succlavia viene generalmente evitata a causa del rischio di stenosi. L'emodialisi può essere espletata sotto forma di emodialisi intermittente (eseguita tipicamente per 3-4 ore al giorno 3-4 volte a settimana), di emodialisi lenta a bassa efficienza (eseguita per 6-12 ore al giorno 3-6 volte a settimana) o sotto forma di terapia sostitutiva renale continua (*continuous renal replacement therapy*, CRRT). La CRRT è una tecnica particolarmente valida nei pazienti in cui la terapia a intermittenza ha fallito nel controllo dell'ipervolemia, dell'uremia o dell'acidosi o in quelli che non tollerano l'emodialisi intermittente a causa di uno stato di instabilità emodinamica. Nei pazienti in cui l'instabilità emodinamica rappresenta un problema di primaria importanza, l'emodialisi lenta a bassa efficienza, un trattamento dialitico ibrido relativamente recente, funge da alternativa eccellente alla CRRT. Le tecniche arterovenose continue (emofiltrazione arterovenosa continua, emodialisi ed emodiafiltrazione) richiedono la realizzazione di un accesso sia arterioso sia venoso. La pressione arteriosa del paziente è la forza che induce l'ultrafiltrazione del plasma attraverso una membrana di dialisi porosa costituita da materiale biocompatibile. Con l'avvento delle pompe peristaltiche, le tecniche arterovenose sono cadute in disuso, anche a causa delle complicanze associate all'incannulazione delle grandi arterie con cateteri a foro ampio. Nell'emodialisi venovenosa continua (*continuous venovenous hemodialysis*, CVVHD) una pompa peristaltica assicura la pressione di ultrafiltrazione attraverso la membrana di dialisi.

Nell'emofiltrazione venovenosa continua (*continuous venovenous hemofiltration*, CVVH) la componente dell'emodialisi (clearance diffusiva) viene eliminata e l'ultrafiltrato del plasma viene rimosso attraverso la membrana di dialisi e rimpiazzato da una soluzione di reinfusione (clearance convettiva). Nell'emodiafiltrazione venovenosa continua (*continuous venovenous hemodiafiltration*, CVVHDF), queste due metodiche di clearance sono combinate. La maggior parte delle evidenze suggerisce che, attualmente, le terapie dialitiche intermittenti e continue siano ugualmente efficaci nel trattamento dell'IRA. La scelta della tecnica viene fatta di conseguenza in base alle specifiche necessità del paziente, alle risorse della struttura ospedaliera e alla competenza del clinico. Gli svantaggi potenziali nell'uso delle tecniche continue sono rappresentati dalla necessità di immobilizzazione prolungata del paziente e dell'uso di anticoagulanti sistemici, nonché dai tempi prolungati di contatto fra sangue e membrane di dialisi sintetiche (anche se biocompatibili).

A oggi non è ancora chiaro quali siano la frequenza e la durata ottimali delle sedute di dialisi nel trattamento dell'IRA. Evidenze recenti (emerse dai risultati di uno studio non randomizzato condotto in un singolo centro) suggeriscono che, quando sia necessaria la dialisi, l'emodialisi più intensiva (per es., con sedute giornaliere piuttosto che a giorni alterni) possa arrecare maggiori benefici clinici e migliorare la sopravvivenza. Questa conclusione può non essere così ovvia come appare a prima vista: è stato, infatti, postulato che la dialisi stessa possa prolungare il decorso dell'IRA, inducendo ipotensione e altri effetti collaterali correlati al contatto tra sangue e dializzatore (come, per es., attivazione del complemento e infiammazione). Similmente, i dati suggeriscono che dosi aumentate di terapia sostitutiva renale continua possano essere vantaggiose nel trattamento dell'IRA, sebbene questi risultati necessitino di essere confermati in uno studio multicentrico più ampio.

ESITO E PROGNOSI A LUNGO TERMINE

Il tasso di mortalità nei pazienti con IRA ricoverati in ospedale varia, a seconda della patologia sottostante, dal 20% al 50% o più e negli ultimi 15 anni è diminuito solo marginalmente. La maggior parte dei pazienti che sopravvivono a un episodio di IRA recupera una funzione renale sufficiente a renderli indipendenti dalla dialisi, mentre in alcuni di essi (più o meno il 10-20%) il danno progredisce fino alla necessità di un trattamento dialitico di mantenimento.

In ogni Paese, la frequenza delle principali cause di insufficienza renale acuta varia in relazione ai livelli di assistenza sanitaria presenti. In generale, la causa più comune di IRA è l'azotemia prerenale. Tuttavia, in Paesi con livelli di assistenza più bassi, l'eziologia infettiva risulta essere quella predominante. Nei Paesi sviluppati è invece più comune l'origine ischemica/nefrotossica.

RINGRAZIAMENTI

Siamo grati al dottor Hugh Brady e al dottor Barry Brenner, autori di questo capitolo nella 16ª edizione, per il loro contributo a questa nuova edizione.

BIBLIOGRAFIA

BRADY HR et al: Acute renal failure, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 7th ed., BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004

LAMEIRE N: The pathophysiology of acute renal failure. Crit Care Clin 21:197, 2005

—— et al: Acute renal failure. Lancet 365:417, 2005

PANNU N et al: Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy JAMA 295:2765, 2006

STAR RA: Treatment of acute renal failure. Kidney Int 54:1817, 1998

WEISBORD SD, PALEVSKY P: Radiocontrast-induced acute renal failure. J Intens Care Med 20:63, 2005

274 Malattia renale cronica

Joanne M. Bargman, Karl Skorecki

La malattia renale cronica (MRC) comprende uno spettro di differenti processi fisiopatologici associati a una funzione renale alterata e a un progressivo declino della velocità di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR). La tabella 274-1 fornisce una classificazione ampiamente accettata, basata sulle recenti linee guida della *National Kidney Foundation* (*Kidney Dyalisis Outcomes Quality Initiative*, KDOQI), in cui gli stadi della MRC sono definiti conformemente alla stima della GFR.

Il termine *insufficienza renale cronica* si riferisce all'importante processo di riduzione irreversibile del numero dei nefroni e, tipicamente, corrisponde agli stadi 3-5 della MRC. I processi e gli adattamenti fisiopatologici associati all'insufficienza renale cronica sono il fulcro di questo capitolo. Il termine scoraggiante *stadio finale della malattia renale* rappresenta uno stadio della MRC in cui l'accumulo di tossine, fluidi ed elettroliti normalmente escreti dai reni sfocia nella *sindrome uremica*. Questa sindrome porta alla morte a meno che le tossine non siano rimosse tramite una terapia sostitutiva della funzione renale, utilizzando la dialisi o il trapianto di rene. Questi argomenti sono trattati nei capitoli 275 e 276. Il termine *stadio finale della malattia renale* è sostituito, in questo capitolo, dal termine *stadio 5 della MRC*.

TABELLA 274-1 CLASSIFICAZIONE DELLA MALATTIA RENALE CRONICA

Stadio	GFR (ml/min per 1,73 m²)
0	>90[a]
1	≥90[b]
2	60-89
3	30-59
4	15-29
5	<15

[a]Con fattori di rischio aumentati per malattia renale cronica (vedi testo).
[b]Con danno renale accertato (per es., proteinuria persistente, alterazioni del sedimento urinario, alterazioni degli esami ematochimici e delle urine, alterazioni negli studi di *imaging*).
GFR, velocità di filtrazione glomerulare
Fonte: National Kidney Foundation. *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification and stratification*. Am J Kidney Dis 39 Suppl 1,2002; riproduzione autorizzata con modifiche.

FISIOPATOLOGIA DELLA MALATTIA RENALE CRONICA

La fisiopatologia della MRC comprende due ampi gruppi di meccanismi di danno: 1) i meccanismi iniziali, specifici dell'eziologia sottostante (per es., complessi immuni e mediatori dell'infiammazione in certi tipi di glomerulonefrite, o esposizione a tossine in certe malattie dei tubuli renali e dell'interstizio); 2) un insieme di meccanismi progressivi che portano a iperfiltrazione e ipertrofia degli ultimi nefroni sopravvissuti, che rappresentano una frequente conseguenza della riduzione a lungo termine della massa renale, indipendentemente dall'eziologia evidenziata (Cap. 272). Le risposte alla riduzione nel numero di nefroni sono mediate da ormoni vasoattivi, citochine e fattori di crescita. Infine, questi meccanismi di adattamento a breve termine d'ipertrofia e iperfiltrazione sono dannosi in quanto l'aumento di pressione arteriosa e di flusso plasmatico predispone i nefroni rimasti alla sclerosi e alla degenerazione. L'aumentata attività intrarenale dell'asse renina-angiotensina sembra contribuire sia all'adattamento iniziale dell'iperfiltrazione sia al successivo mal adattamento dell'ipertrofia e della sclerosi, quest'ultima, in parte, dovuta alla stimolazione del fattore di crescita trasformante β (TGF-β). Questo processo spiega perché una riduzione della massa renale causata da un insulto isolato possa portare a un declino progressivo della funzione renale che perdurerà per molti anni.

STADI DELLA MALATTIA RENALE CRONICA E IDENTIFICAZIONE DELLE POPOLAZIONI A RISCHIO

È importante identificare i fattori che aumentano il rischio di MRC, anche negli individui con una normale GFR. I fattori di rischio includono ipertensione, diabete mellito, malattie autoimmuni, età, razza nera, una storia di familiarità per malattia renale, un precedente episodio di insufficienza renale acuta e la presenza di proteinuria, sedimento urinario anormale o alterazioni strutturali del tratto urinario.

Per classificare la MRC è necessario valutare la GFR. Le due equazioni solitamente utilizzate per valutare la GFR sono riportate nella tabella 274-2 e correlano i dati inerenti alla concentrazione di creatinina plasmatica, età, sesso ed etnia. Molti laboratori attualmente riportano una stima della GFR, o "e-GFR", utilizzando una sola di queste equazioni.

Il decremento medio annuale, entro il *range* di normalità, della GFR è correlato all'età: è di quasi 1 ml/min per 1,73 m^2 per il picco di GFR (più o meno 120 ml/min per 1,73 m^2) intorno al terzo decennio e porta a un valore medio di circa 70 ml/min per 1,73 m^2 all'età di 70 anni. Il valore medio di GFR è più basso nelle donne rispetto agli uomini. Per esempio, una donna di 80 anni con creatinina sierica normale può presentare un valore di GFR di appena 50 ml/min per 1,73 m^2. Pertanto, anche un lieve aumento della concentrazione di creatinina sierica [per es., 130 μmol/l (1,5 mg/dL)] può spesso tradursi in una significativa riduzione della GFR nella maggior parte degli individui.

È anche di aiuto misurare i livelli di albuminuria per monitorare il danno renale e la risposta alla terapia in molte forme di MRC, specialmente nelle malattie glomerulari croniche. Se un'accurata raccolta delle urine delle 24 ore è il *gold standard* per quantificare l'albuminuria, è spesso più pratico calcolare il rapporto albumina/creatinina in un campione delle urine del primo mattino. Questo parametro correla abbastanza bene, ma non perfettamente, con quello ottenuto attraverso la raccolta delle urine delle 24 ore. La persistenza nelle urine di un valore di albumina, per grammo di creatinina, >17 mg nel maschio adulto e 25 mg nella donna adulta di solito indica la presenza di danno cronico renale. La *microalbuminuria* si riferisce all'eliminazione con le urine di un quantitativo di albumina troppo basso per essere identificato con il test del *dipstick* urinario o con le convenzionali misure delle proteine nelle urine. Questo è un buon test di screening per una precoce identificazione della malattia renale, in particolare, può essere un marker della presenza di una malattia microvascolare in generale. Se un paziente presenta un'elevata eliminazione di albumina, non c'è ragione di fare un esame per rilevare la microalbuminuria.

Gli stadi 1 e 2 della MRC di solito non presentano alcun sintomo che si manifesti in seguito alla diminuzione della GFR. A ogni modo, ci possono essere sintomi dovuti alla malattia renale stessa, come edema in pazienti con sindrome nefrosica o evidenze clinche di ipertensione secondarie alla malattia renale parenchimale in pazienti con malattia del rene policistico, alcune forme di glomerulonefrite e molte altre malattie renale parenchimali e vascolari, anche con una GFR non alterata. Se la diminuzione della GFR progredisce verso gli stadi 3 e 4, le complicanze cliniche e di laboratorio diventano più rilevanti. Quasi tutti gli organi e i sistemi vengono colpiti, ma le complicanze maggiormente evidenti includono anemia con un'astenia facilmente associata; inappetenza associata a una progressiva malnutrizione; alterazioni dei livelli di calcio, fosfato e ormoni che regolano i minerali, come l'$1,25(OH)_2D_3$ (calcitriolo) e l'ormone paratiroideo o paratormone (PTH); nonché anomalie del metabolismo di sodio e potassio, dell'acqua e dell'equilibrio acido-base. Se il paziente arriva allo stadio 5 della MRC, le tossine si accumulano a tal punto da compromettere lo svolgimento delle attività quotidiane, lo stato di benessere, lo stato nutrizionale e l'equilibrio idroelettrolitico, tutti fattori che confluiscono nella *sindrome uremica*. Come discusso precedentemente, questo stato culminerà nel decesso, a meno che non venga intrapresa una terapia sostitutiva della funzione renale (dialisi o trapianto).

EZIOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA

Dai dati inerenti alla sopravvivenza della popolazione è stato stimato che almeno il 6% della popolazione adulta degli Stati Uniti abbia una malattia renale cronica allo stadio 1 o 2. Un sottogruppo non noto progredirà verso stadi più avanzati della MRC. È stato stimato che un ulteriore 4,5% della popolazione statunitense si trovi agli stadi 3 e 4 della MRC. La più frequente causa di MRC è la nefropatia diabetica, molto spesso secondaria a diabete mellito di tipo 2. La nefropatia ipertensiva è una causa frequente di MRC nell'anziano, in cui si può riconoscere un'ischemia cronica renale come risultato di una malattia nefrovascolare dei piccoli e grandi vasi. Una nefrosclerosi progressiva conseguente a una malattia renale è correlata agli stessi processi che portano alla cardiopatia ischemica e alla malattia cerebrovascolare. L'aumentata incidenza di MRC negli anziani è stata, in parte, attribuita a una diminuzione della mortalità dovuta alle complicanze cardiache e cerebrali della malattia aterosclerotica in questi stessi soggetti, il che fa sì che una parte maggiore della popolazione manifesti le componenti renali di una malattia vascolare generalizzata. Tuttavia si dovrebbe riconoscere il fatto che l'ampia maggioranza dei soggetti con stadi precoci di malattia renale, specialmente di origine vascolare, soccomberà per via di conseguenze cardiovascolari e cerebrovascolari prima che la MRC possa progredire verso stadi più avanzati. Lo stadio iniziale della MRC, caratterizzato da albuminuria e da una minore diminuzione della GFR, è ora riconosciuto come uno dei maggiori fattori di rischio per patologia cardiovascolare.

La stretta variabilità interindividuale della percentuale di progressione verso la MRC ha un'importante componente ereditaria ed è stato identificato un certo numero di loci genetici che contribuiscono alla progressione della MRC. In modo simile, è stato osservato che le donne in età fertile sono relativamente protette contro la progressione di molte malattie renali e sono state identificate risposte, specifiche di genere, all'angiotensina II e alla sua inibizione.

FISIOPATOLOGIA E BIOCHIMICA DELL'UREMIA

Nonostante le concentrazioni sieriche di urea e creatinina siano utilizzate come parametri per misurare la capacità escretoria dei reni, l'accumulo di queste due molecole da solo non spiega i molti sintomi e segnali che caratterizzano la sindrome uremica nell'insufficienza renale avanzata. Centinaia di tossine che si accumulano nell'insufficienza renale sono state implicate nella sindrome uremica. Tra queste ci sono molecole idrosolubili, idrofobiche, legate a proteine, e composti carichi o non carichi elettricamente. Altre categorie di composti azotati eliminati con le urine includono le guanidine, gli urati e gli ippurati, prodotti derivati dal metabolismo degli acidi nucleici, le poliamine, l'inositolo, i fenoli, i benzoati e gli indoli. I composti con un peso molecolare compreso tra 500 e 1500 dalton, le cosiddette molecole a peso molecolare intermedio, vengono anch'essi ritenuti implicati e contribuiscono alla morbilità e mortalità. È dunque evidente che le concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina dovrebbero essere considerate come misure dirette, ma incomplete, e che dovrebbero essere valutati anche indicatori sostitutivi di questi composti, e dovrebbe essere evi-

TABELLA 274-2 FORMULE UTILIZZABILI PER CALCOLARE LA VELOCITÀ DI FILTRAZIONE GLOMERULARE (GFR) SULLA BASE DI CONCENTRAZIONI PLASMATICHE DI CREATININA (PCR), ETÀ, SESSO, RAZZA E PESO CORPOREO

1. Equazione tratta dallo studio *Modification of Diet in Renal Disease*[a]
   Stima della GFR (ml/min per 1,73 m^2) = $1,86 \times (P_{Cr})^{-1,154} \times (età)^{-0,203}$
   Moltiplicare per 0,742 per le donne
   Moltiplicare per 1,21 per gli afroamericani
2. Equazione di Cockcroft-Gault
   Stima della clearance della creatinina (ml/min)
   $$= \frac{(140 - \text{età} \times \text{peso corporeo, kg})}{72 \times P_{Cr} \text{ (mg/dl)}}$$
   Moltiplicare per 0,85 per le donne

[a]L'equazione è *disponibile* su dispositivi palmari e in forma tabulare.
Fonte: AS Levey et al: Am J Kidney Dis 39 (Suppl 1): S1,2002; riproduzione autorizzata.

dente come monitorare solo i livelli di urea e creatinina nei pazienti con insufficienza renale sia un'estrema semplificazione dello stato uremico.

La sindrome uremica e lo stato patologico associato a un'avanzata compromissione renale riguardano ben più dell'insufficienza escretoria renale. Anche tutta un'altra serie di funzioni metaboliche ed endocrine normalmente eseguite dai reni sono oltremodo compromesse, e ciò determina un quadro di anemia, malnutrizione e un anormale metabolismo di carboidrati, lipidi e proteine. Inoltre i livelli plasmatici di molti ormoni, compresi il PTH, l'insulina, il glucagone, gli ormoni sessuali e la prolattina cambiano con l'insufficienza renale, come risultato della ritenzione urinaria, della diminuita degradazione o di un'alterata regolazione. Infine, una progressiva compromissione renale è associata a un peggioramento dell'infiammazione sistemica. Elevati livelli di proteina C reattiva vengono rilevati insieme ad altre proteine di fase acuta, mentre i livelli delle cosiddette proteine negative di fase acuta, come albumina e fetuina, diminuiscono con il progressivo peggioramento della funzione renale. Dunque, la compromissione renale è importante nelle sindromi di malnutrizione-infiammazione-aterosclerosi/calcificazione, che a propria volta contribuiscono all'accelerazione della malattia vascolare e alle comorbilità associate alla malattia renale di grado avanzato.

Riassumendo, la fisiopatologia della sindrome uremica può essere suddivisa, in base alla tipologia di complicanze che si presentano, in tre tipi di disfunzione: 1) quelle conseguenti all'accumulo di tossine, inclusi i prodotti del metabolismo proteico, che normalmente vengono eliminate attraverso i reni; 2) quelle conseguenti alla perdita di altre funzioni renali, come l'equilibrio idroelettrolitico e la regolazione ormonale; 3) quelli conseguenti una progressiva infiammazione sistemica e alle sue conseguenze vascolari e nutrizionali.

TABELLA 274-3 ALTERAZIONI CLINICHE NELL'UREMIA[a]

Alterazioni dei liquidi e degli elettroliti
- Espansioni di volume (I)
- Iponatremia (I)
- Iperkaliemia (I)
- Iperfosfatemia (I)

Alterazioni endocrino-metaboliche
- Iperparatiroidismo secondario (I o P)
- Osteopatia adinamica (D)
- Osteomalacia da deficit di vitamina D (I)
- Intolleranza ai carboidrati (I)
- Iperuricemia (I o P)
- Ipertrigliceridemia (I o P)
- Aumentati livelli di Lp(a) (P)
- Ridotti livelli delle proteine ad alta densità (P)
- Malnutrizione proteico-calorica (I o P)
- Alterazioni della crescita e dello sviluppo (P)
- Infertilità e disfunzioni sessuali (P)
- Amenorrea (I/P)
- Amiloidosi associata a β_2-microglobulina (P o D)

Disturbi neuromuscolari
- Astenia (I)[b]
- Disturbi del sonno (P)
- Cefalea (P)
- Disturbi dell'ideazione (I)[b]
- Letargia (I)[b]
- Asterixis (I)
- Irritabilità muscolare
- Neuropatia periferica (I o P)
- Sindrome delle gambe senza riposo (I o P)
- Mioclono (I)
- Convulsioni (I o P)
- Coma (I)
- Crampi muscolari (P o D)
- Sindrome da squilibrio dialitico (D)
- Miopatia (P o D)

Alterazioni cardiovascolari e polmonari
- Ipertensione arteriosa (I o P)
- Scompenso cardiaco congestizio o edema polmonare (I)
- Pericardite (I)
- Miocardiopatia ipertrofica o dilatativa (I, P o D)
- Polmone uremico (I)
- Aterosclerosi accelerata (P o D)
- Ipotensione e aritmie (D)
- Calcificazione vascolare (P o D)

Alterazioni dermatologiche
- Pallore (I)[b]
- Iperpigmentazione (I, P o D)
- Prurito (P)
- Ecchimosi (I)
- Dermopatia nefrogena fibrosante (D)
- Brina uremica (I)

Alterazioni gastrointestinali
- Anoressia (I)
- Nausea e vomito (I)
- Gastroenterite (I)
- Ulcera peptica (I o P)
- Emorragia gastroenterica (I, P o D)
- Ascite idiopatica (D)
- Peritonite (D)

Alterazioni ematologiche e immunologiche
- Anemia (I)[b]
- Linfocitopenia (P)
- Diatesi emorragica (I o D)[b]
- Aumentata suscettibilità alle infezioni (I o P)
- Leucopenia (D)
- Trombocitopenia (D)

[a]Quasi tutte le alterazioni elencate in questa tabella regrediscono completamente dopo un trapianto renale avvenuto con successo. La risposta di queste alterazione all'emodialisi o alla dialisi peritoneale è più variabile. (I) denota un'alterazione che di solito migliora con un programma di dialisi e terapia ottimale; (P) denota un'alterazione che tende a persistere o anche a peggiorare malgrado un programma ottimale; (D) denota un'alterazione che compare solo dopo aver iniziato la terapia dialitica.
[b]Miglioramento con la dialisi e la terapia con eritropoietina.
Lp(a), lipoproteina A.

MANIFESTAZIONI CLINICHE E DI LABORATORIO DELLA MALATTIA RENALE CRONICA E DELL'UREMIA

L'uremia arreca disturbi alla funzione di quasi ogni apparato. La dialisi cronica può ridurre l'incidenza e la severità di molti di questi disturbi e ciò ha fatto sì che le manifestazioni conclamate e floride di uremia siano generalmente scomparse dall'attuale contesto sanitario. Comunque, come indicato in tabella 274-3, anche una terapia ottimale di dialisi non è completamente efficace come terapia sostitutiva della funzione renale, poiché alcuni disturbi causati da una compromessa funzione renale non rispondono alla dialisi.

ALTERAZIONI DELL'EQUILIBRIO IDROELETTROLITICO E ACIDO-BASE

Omeostasi del sodio e dell'acqua Nella maggior parte dei pazienti con MRC stabile il contenuto corporeo totale di sodio e acqua risulta lievemente aumentato, nonostante questo quadro possa non risultare evidente a un esame clinico. La normale funzione renale garantisce che il riassorbimento tubulare del sodio e dell'acqua filtrati venga adeguato in modo da compensarne l'escrezione urinaria. Molte forme di malattia renale (per es., la glomerulonefrite) distruggono questo equilibrio glomerulotubulare, tanto che l'apporto di sodio con la dieta supera la propria escrezione urinaria, portando a una ritenzione di sodio e a una conseguente espansione del volume dei liquidi extracellulari. Questa espansione può contribuire all'ipertensione, che di per sé può accelerare il danno renale. Finché l'assunzione di acqua non supera la capacità di clearance dell'acqua, l'espansione del volume dei liquidi extracellulari è isotonica e il paziente avrà una normale concentrazione plasmatica di sodio e un'osmolalità efficace (Cap. 272). L'iponatriemia non viene generalmente osservata nei pazienti con MRC ma, quando presente, può rispondere a una restrizione dell'assuzione di acqua. Se il paziente mostra un'espansione del volume dei liquidi extracellulari (edema periferico, talvolta ipertensione scarsamente sensibile alla terapia), il medico dovrebbe consigliare una restrizione dell'assunzione di sodio. I diuretici tiazidici hanno un'utilità limitata negli stadi 3-5 della MRC, rendendosi così necessaria la somministrazione di diuretici dell'ansa, come furosemide, bumetanide o torsemide. La resistenza ai diuretici dell'ansa nell'insufficienza renale rimanda spesso a un utilizzo di dosaggi più alti rispetto a quelli utilizzati in pazienti con una funzionalità renale vicina alla norma. La combinazione dei diuretici dell'ansa con il metolazone, che inibisce il cotasportatore sodio/cloro a livello del tubulo convoluto distale, può aumentare l'escrezione salina per via renale. La resistenza ai diuretici concomitante a un edema non trattabile e a ipertensione negli stadi avanzati di MRC può servire come indicazione per iniziare la dialisi.

In aggiunta ai problemi legati all'escrezione di sale e acqua, alcuni pazienti con MRC possono presentare un alterato meccanismo di conservazione renale del sodio e dell'acqua. In presenza di una causa esterna (extrarenale) di aumentata perdita di liquidi, come una perdita gastrointestinale, questi pazienti possono essere predisposti a una deplezione del volume dei liquidi extracellulari a causa dell'incapacità del rene danneggiato di filtrare adeguatamente il sodio. Inoltre, una deplezione del volume dei liquidi extracellulari, se dovuta a perdite gastrointestinali o a una terapia diuretica troppo zelante, può compromettere oltremodo la funzione renale su una base "prerenale" e può trasformare l'insufficienza renale da una forma acuta in una forma cronica, causando così un'uremia conclamata. In queste condizioni, un attento ripristino del volume dei liquidi extracellulari, di solito con normale soluzione fisiologica, può riportare il volume dei liquidi extracellulari alla normalità e ripristinare la funzione renale a livelli basali senza che sia necessario intervenire con la dialisi.

Omeostasi del potassio Nella MRC la diminuzione della GFR non si accompagna necessariamente a una parallela diminuzione dell'escrezione urinaria del potassio, che è prevalentemente mediata da eventi secretori regolati dall'aldosterone nei segmenti distali del nefrone. Un altro meccanismo di difesa nei confronti della ritenzione di potassio, in questi pazienti, risiede in un'aumentata escrezione del potassio a livello gastrointestinale. Nonostante queste due risposte omeostatiche, l'iperkaliemia può insorgere rapidamente in alcune condizioni. Queste comprendono aumentato apporto di potassio con la dieta, catabolismo proteico, emolisi, emorragia, trasfusione di globuli rossi e acidosi metabolica. In aggiunta, tutta una serie di farmaci può inibire l'ingresso di potassio nelle cellule e l'escrezione renale di potassio. I farmaci più importanti in questo senso includono gli ACE-inibitori, gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina, lo spironolattone e altri diuretici risparmiatori di potassio, come l'amiloride, l'eplerenone e il triamterene.

Alcune cause di MRC possono essere associate a una distruzione precoce e più grave dei meccanismi alla base della secrezione di potassio nel nefrone distale, non proporzionata alla diminuzione della GFR. Tra queste vi sono condizioni associate a ipoaldosteronismo iporeninemico, come il diabete, e malattie renali che di norma colpiscono il nefrone distale, come l'uropatia ostruttiva e la nefropatia a singola cellula.

L'ipokaliemia non è comune nella MRC e di solito riflette un apporto di potassio con la dieta notevolmente ridotto, specialmente se associato a una terapia diuretica eccessiva o concomitanti perdite gastrointestinali. L'ipokaliemia può manifestarsi come risultato di una perdita primitiva di potassio a livello renale e in associazione ad altre anomalie del trasporto dei soluti, come la sindrome di Fanconi, l'acidosi tubulare renale e altre forme ereditarie o acquisite di malattie tubulointerstiziali. Comunque anche in queste circostanze, con la diminuzione della GFR, la tendenza all'ipokaliemia diminuisce e può sopraggiungere iperkaliemia. Inoltre l'utilizzo di supplementi di potassio e di diuretici risparmiatori di potassio dovrebbe essere costantemente rivalutato con il diminuire della GFR.

Acidosi metabolica L'acidosi metabolica è un disturbo tipico degli stadi avanzati della MRC. La maggior parte dei pazienti è ancora in grado di acidificare le urine ma produce meno ammoniaca e, quindi, non può eliminare una normale quantità di protoni in combinazione con questo tampone urinario. L'iperkaliemia, se presente, deprime ulteriormente la produzione di ammoniaca. La combinazione di iperkaliemia e acidosi metabolica ipercloremica (nota anche come acidosi tubulare renale di tipo IV o ipoaldosteronismo iporeninemico) viene spesso osservata nei pazienti con nefropatia diabetica o nei pazienti in cui è evidente una malattia tubulointerstiziale o un'uropatia ostruttiva; questa è un acidosi metabolica senza gap anionico. Il trattamento dell'iperkaliemia può incrementare la produzione di ammoniaca e di bicarbonato a livello renale e migliorare l'acidosi metabolica.

Con il peggiorare della funzionalità renale, l'escrezione netta giornaliera di acidi è normalmente limitata a 30-40 mmol e l'accumulo di anioni derivati dagli acidi organici può portare a un'acidosi metabolica "gap-anionica". Dunque l'acidosi metabolica senza gap anionico che si può osservare negli stadi precoci della MRC può essere ulteriormente complicata dalla presenza di un gap anionico, durante l'aggravarsi della MRC. Nella maggior parte dei pazienti l'acidosi metabolica è lieve; il pH scende raramente a valori inferiori a 7,35 e può di solito essere corretto con la somministrazione orale di bicarbonato di sodio. Studi nell'animale e nell'uomo hanno riportato che livelli anche modesti di acidosi metabolica potrebbero essere associati allo sviluppo di un catabolismo netto delle proteine ed è stato suggerito che, qualora la concentrazione sierica di bicarbonato scenda al di sotto di 20-23 mmol/l, sia presa in considerazione una supplementazione alcalina. La somministrazione di sodio deve essere effettuata prestando estrema attenzione alla volemia e a un'eventuale necessità di diuretici.

TRATTAMENTO ALTERAZIONI DEGLI EQUILIBRI IDROELETTROLITICO E ACIDO-BASE

Possono rendersi necessari adeguamenti nell'apporto di sale con la dieta e nell'utilizzo dei diuretici dell'ansa, talora in associazione con il metolazone. Viceversa, un'eccessiva limitazione nell'assunzione di sale o nell'uso di diuretici può portare a una deplezione del volume dei liquidi extracellulari e far peggiorare ulteriormente la riduzione della GFR. Nei rari pazienti affetti da nefropatia con perdita di sale può rendersi necessaria una dieta arricchita di sodio o l'utilizzo di integratori salini. Una limitazione dell'assunzione di acqua è indicata solo se c'è un problema di iponatriemia. Diversamente, si può suggerire ai pazienti con MRC e con un meccanismo della sete non alterato di bere prima che si manifesti la sensazione della sete. In caso di espansione non trattabile del volume dei liquidi extracellulari, nonostante la limitazione di sale con la dieta e una terapia con diuretici, si può pensare di iniziare una terapia renale sostitutiva. L'iperkaliemia spesso risponde bene a una limitazione di potassio con la dieta, evitando l'utilizzo di supplementi a base di potassio (comprese eventuali fonti occulte di potassio come alcuni sostituti dietetici del sale), di farmaci risparmiatori di potassio (specialmente ACE-inibitori o farmaci che bloccano i recettori dell'angiotensina) o di diuretici kaliuretici (associati a perdita di potassio). Le resine che si legano al potassio, come il *calcium resonium* e il sodio polistirene, possono favorire la perdita di potassio attraverso il tratto gastrointestinale e ridurre l'incidenza di iperkaliemia nei pazienti con MRC. L'acidosi tubulare renale e la successiva acidosi metabolica gap-anionica durante il progredire della MRC rispondono a una supplementazione alcalina, tipicamente con sodio bicarbonato. Studi recenti suggeriscono che questo tipo di sostituzione dovrebbe essere preso in considerazione se la concentrazione sierica di bicarbonato dovesse scendere al di sotto di 20 mmol/l, onde evitare lo stato di catabolismo proteico anche per gradi deboli di acidosi metabolica.

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DEL CALCIO E DEL FOSFATO

Le principali complicanze legate alle alterazioni del metabolismo del calcio e del fosfato nei pazienti con MRC avvengono a livello dello scheletro e del sistema vascolare, con, a volte, un grave coinvolgimento dei tessuti molli extraossei. È probabile che le alterazioni del turnover osseo e la calcificazione dei tessuti molli e vascolare siano collegate tra loro (Fig. 274-1).

Manifestazioni ossee della malattia renale cronica Le principali alterazioni responsabili della malattia ossea possono essere classificate in alterazioni caratterizzate da alto turnover osseo, con aumentati livelli di PTH (incluse l'osteite fibrosa cistica, la lesione caratteristica dell'iperparatiroidismo secondario), e alterazioni caratterizzate da basso turnover osseo, con bassi o normali livelli di PTH (malattia ossea adinamica e ostomalacia).

La fisiopatologia dell'iperparatiroidismo secondario e la conseguente malattia a elevato turnover osseo sono collegate a un alterato metabolismo minerale attraverso i seguenti eventi: 1) la diminuzione della GFR porta a una ridotta escrezione di fosfati, e dunque, alla loro ritenzione; 2) i fosfati ritenuti stimolano l'incremento della sintesi di PTH e la crescita delle paratiroidi; 3) anche i ridotti livelli di ioni calcio, causati da una ridotta produzione di calcitriolo in seguito al danno renale, come anche la ritenzione dei fosfati, stimolano la produzione di PTH. Bassi livelli di calcitriolo contribuiscono all'iperparatiroidismo, sia causando ipocalcemia sia agendo direttamente sulla trascrizione del gene del PTH.

In aggiunta all'aumentata produzione di PTH da parte delle cellule paratiroidee, il volume delle paratiroidi aumenta progressivamente con il progredire della MRC. La massa cellulare può assumere uno dei seguenti pattern di crescita: 1) iperplasia diffusa (policlonale), 2) crescita nodulare (monoclonale) nell'ambito di un'iperplasia diffusa, 3) iperplasia monoclonale diffusa ("adenoma" o iperparatiroidismo terziario autonomo). I pazienti con iperplasia monoclonale ("autonoma") sono particolarmente predisposti allo sviluppo di ipercalcemia resistente e possono richiedere un intervento di paratiroidectomia.

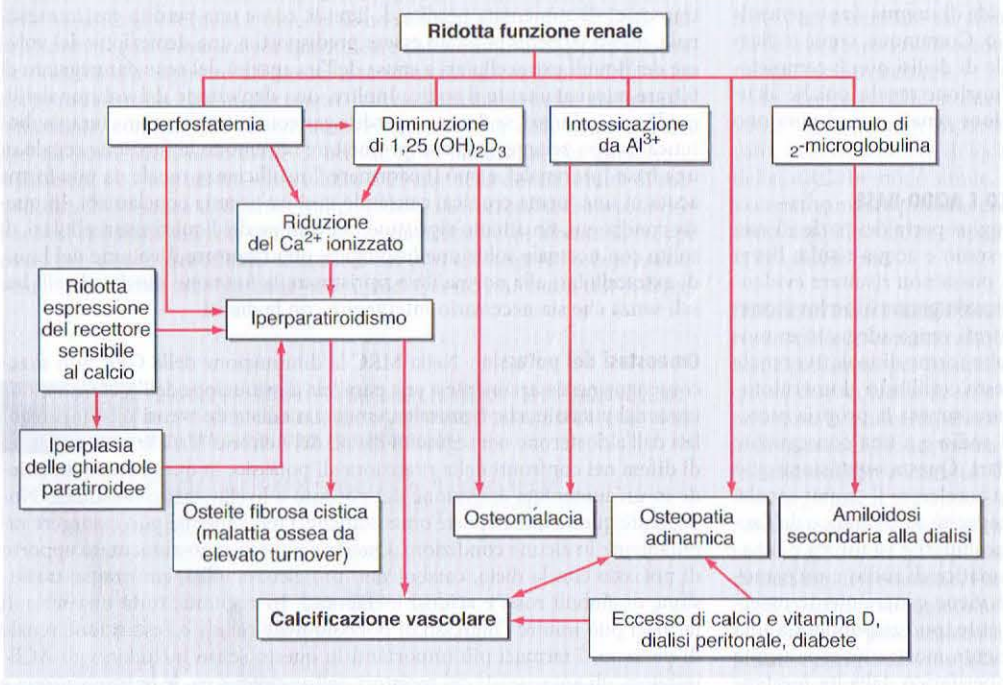


FIGURA 274-1 Diagramma di flusso dello sviluppo di alterazioni ossee, del calcio e del fosfato nella malattia renale cronica.

L'iperparatiroidismo stimola il turnover osseo e porta all'osteite fibrosa cistica. L'istologia del tessuto osseo mostra un'alterata matrice osteoide, fibrosi dell'osso e del midollo osseo, e formazione di cisti ossee che a volte appaiono di colore marrone perché accompagnate da elementi emorragici, da qui il termine "tumore marrone". Le manifestazioni cliniche di iperparatiroidismo severo includono dolore e fragilità ossea, "tumori marroni", raramente sindromi da compressione derivate da questi, e resistenza all'eritropoietina, in parte collegata alla fibrosi del midollo osseo. Inoltre, il PTH è una tossina uremica ed elevati livelli di PTH sono associati a debolezza muscolare, fibrosi del muscolo cardiaco e altri sintomi costituzionali non specifici.

La malattia a basso turnover osseo può essere classificata in due categorie: malattia ossea adinamica e osteomalacia. Nella seconda condizione è presente un accumulo di matrice ossea non mineralizzata che può essere provocato da deficit di vitamina D, da un eccessivo accumulo di alluminio o anche da acidosi metabolica. La prevalenza di malattia ossea adinamica sta aumentando, in particolare nei pazienti diabetici e negli anziani. È caratterizzata da un volume osseo ridotto e demineralizzazione e può essere dovuta a un'eccessiva inibizione della produzione di PTH. Quest'ultima può derivare da un utilizzo di preparazioni a base di vitamina D o in seguito a un'eccessiva esposizione al calcio, causata da alcuni composti leganti i fosfati o da soluzioni per la dialisi con un'elevata concentrazione di calcio. Tra le complicanze della malattia ossea adinamica vi sono un'incidenza elevata di fratture e un associato incremento di calcificazione vascolare e cardiaca.

Calcio, fosforo e sistema cardiovascolare Recenti studi epidemiologici hanno dimostrato una forte associazione tra iperfosfatemia e incrementata mortalità cardiovascolare nei pazienti allo stadio 5 della MRC e anche in quelli con stadi più precoci della malattia. L'iperfosfatemia e l'ipercalcemia sono associate a un'aumentata calcificazione vascolare, ma non è chiaro attraverso quali meccanismi siano associate a un'eccessiva mortalità. Studi con la TC a fascio di elettroni hanno dimostrato che i pazienti con MRC presentano calcificazioni delle arterie coronarie e anche delle valvole cardiache, che appaiono essere di dimensioni maggiori rispetto a quelle che si riscontrano in pazienti senza malattia renale. La dimensione delle calcificazioni è proporzionale all'età e all'iperfosfatemia ed è inoltre associata a bassi livelli di PTH e a un basso turnover osseo. È possibile che nei pazienti con malattia renale a uno stadio avanzato, il calcio assunto per via orale, in presenza di basso turnover, possa non depositarsi a livello osseo, bensì in sedi extraossee, come il sistema vascolare e i tessuti molli. A questo proposito è anche interessante sottolineare che vi è un'associazione tra osteoporosi e calcificazione vascolare nella popolazione generale. Infine, evidenze recenti indicano che l'iperfosfatemia può indurre un cambiamento di espressione genica delle cellule vascolari, trasformandole in cellule simili a quelle ossee (osteoblasti).

Altre complicanze delle alterazioni del metabolismo minerale La calcifilassi è una condizione devastante osservata quasi esclusivamente nei pazienti con MRC avanzata. È preannunciata dalla *livedo reticularis* e progredisce nella necrosi ischemica, localizzata specialmente a gambe, cosce, addome e mammelle (Fig. 274-2). A livello fisiopatologico, c'è un evidenza di occlusione vascolare associata a una massiva calcificazione vascolare. Sembra che l'incidenza di questa condizione stia aumentando. In origine erano state osservate gravi alterazioni nel controllo del calcio e del fosforo nei pazienti dializzati, di solito associate a iperparatiroidismo avanzato. Sono state proposte altre eziologie che includono l'aumentato utilizzo di calcio per via orale e dei chelanti del fosforo. Il warfarin è comunemente utilizzato nei pazienti in emodialisi e uno degli effetti della terapia con warfarin è quello di diminuire la rigenerazione, dipendente dalla vitamina K, della proteina GLA della matrice. Quest'ulima proteina è importante nel prevenire la calcificazione vascolare. Così, il trattamento con warfarin è da considerarsi un fattore di rischio per quanto riguarda la calcifilassi e, se un paziente dovesse sviluppare questa sindrome, allora si dovrebbe interrompere la terapia con warfarin e utilizzare anticoagulanti orali alternativi.

FIGURA 274-2 Calcifilassi. Questa paziente sottoposta a dialisi peritoneale era in terapia cronica con warfarin per una profilassi anticoagulativa per una valvola cardiaca meccanica. Si era addormentata con il catetere per la dialisi premuto tra le gambe. Da una piccola lesione era seguita una necrosi progressiva della cute lungo il tratto di catetere compreso tra le cosce. Nonostante l'ossigenoterapia iperbarica, il trattamento con tiosolfato intravenoso e la sospensione del warfarin, la paziente andò incontro a complicanze sistemiche del processo necrotico.

TRATTAMENTO ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DEL CALCIO E DEL FOSFATO

Il trattamento ottimale dell'iperparatiroidismo e dell'osteitite fibrosa risiede nella prevenzione. Una volta che la massa ghiandolare paratiroidea è aumentata, risulta difficile controllare la malattia. Bisognerebbe porre una particolare attenzione alla concentrazione plasmatica del fosfato nei pazienti con MRC, ai quali dovrebbe essere consigliata una dieta con basso apporto di fosfato, come anche l'utilizzo di agenti chelanti il fosfato. Questi farmaci, somministrati durante i pasti, sono in grado di legare il fosfato introdotto con la dieta e limitarne il suo assorbimento gastrointestinale. Il calcio carbonato e il calcio acetato sono alcuni esempi di agenti chelanti il fosfato. Uno dei maggiori effetti collaterali dei chelanti a base di calcio risiede nell'eccessivo accumulo di calcio corporeo e quindi nell'ipercalcemia, specialmente nei pazienti con malattia a basso turnover osseo. Il sevelamer, un polimero non assorbibile chelante il fosforo che è privo di calcio, non favorisce l'insorgere di ipercalcemia nei pazienti con MRC e può attenuare la deposizione di calcio a livello del sistema vascolare.

Il calcitriolo è in grado di sopprimere la secrezione del PTH direttamente e, indirettamente, aumentando la concentrazione di ioni calcio. Comunque, la terapia con calcitriolo può portare a ipercalcemia e/o iperfosfatemia in seguito a un aumentato assorbimento gastrointestinale di questi sali minerali. Sono disponibili anche alcuni analoghi del calcitriolo (per es., il paricalcitolo) che inibiscono la secrezione di PTH e presentano una minore tendenza a indurre ipercalcemia.

L'identificazione del ruolo del recettore extracelllulare sensibile al calcio ha stimolato lo sviluppo di agenti calcio-mimetici che aumentano la sensibilità delle cellule paratiroidee agli effetti inibitori del calcio. Questa classe di farmaci produce una riduzione dose-dipendente dei livelli di PTH e di concentrazione plasmatica del calcio in alcuni pazienti.

Le attuali linee guida KDOQI consigliano di mantenere i livelli di PTH tra 150 e 300 pg/ml, riconoscendo che livelli troppo bassi di PTH sono associati alla malattia ossea adinamica e a possibili rischi di frattura e calcificazione ectopica.

ALTERAZIONI CARDIOVASCOLARI

La patologia cardiovascolare è tra le principali cause di morbilità e mortalità nei pazienti con MRC in qualsiasi stadio. Il rischio di malattia cardiovascolare, calcolato in base a età e sesso, nei pazienti con MRC, rispetto alla popolazione generale, aumenta da 10 a 200 volte, a seconda dello stadio della MRC (Fig. 274-3). Tra il 30 e il 45% dei pazienti che raggiungono la fase 5 della MRC presenta complicanze cardiovascolari di grado avanzato. Di conseguenza, la maggior parte dei pazienti affetti da MRC muore per una malattia cardiovascolare (Fig. 274-4) prima di aver raggiunto lo stadio 5. Dunque dovrebbe essere posta una particolare attenzione alla prevenzione delle complicanze cardiovascolari nei pazienti affetti da MRC ai primi stadi.

Vasculopatia ischemica La MRC in qualunque stadio costituisce uno dei maggiori fattori di rischio per malattia ischemica cardiovascolare, incluse la coronaropatia, la malattia cerebrovascolare e le malattie vascolari periferiche. L'aumentata prevalenza di malattie vascolari nei pazienti con MRC deriva da fattori di rischio sia tradizionali ("classici") sia non tradizionali (correlati alla MRC). I fattori di rischio tradizionali comprendono ipertensione, ipervolemia, dislipidemia, iperattività simpatica e iperomocisteinemia. I fattori di rischio derivanti dalla MRC comprendono anemia, iperfosfatemia, iperparatiroidismo, apnea durante il sonno e infiammazione generalizzata. Lo stato infiammatorio associato a una riduzione della funzionalità renale si riflette in un aumento a livello circolatorio di proteine di fase acuta, come citochine infiammatorie e proteina C reattiva, con una corrispettiva caduta delle "proteine di fase acuta negative" come l'albumina sierica e la fetuina. Lo stato infiammatorio sembra accelerare la patologia coronarica e bassi livelli di fetuina possono determinare una calcificazione vascolare più rapida, specialmente a confronto con l'iperfosfatemia.

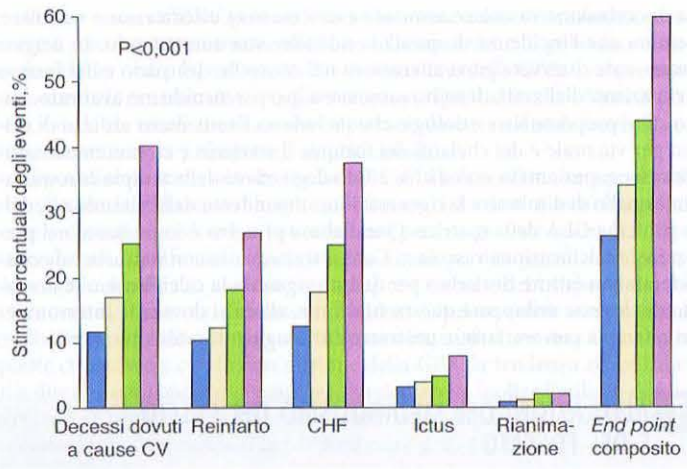


FIGURA 274-3 Un'analisi della correlazione tra il declino della funzionalità renale, stimato in base alla velocità di filtrazione glomerulare (GFR), e l'incremento d'incidenza delle complicanze cardiovascolari (CV) e della morte per malattie CV. Studi come questi indicano che una GFR inferiore al normale dovrebbe essere considerata un fattore di rischio per lo sviluppo di eventi e mortalità CV. CHF, scompenso cardiaco congestizio. Volume del GFR espresso in ml/min per 1,73 m^2: 1, ≥75; 2, 60-74,9; 3, 45-59,9; 4, <45. (*Da:* NS Anavekar et al: *N Engl J Med* 351: 1285, 2004.)

Altre alterazioni osservate nella MRC possono peggiorare l'ischemia miocardica, incluse l'ipertrofia ventricolare e la patologia microvascolare. La riserva coronarica, definita come l'incremento del flusso coronarico in risposta a una richiesta maggiore, viene attenuata. C'è una ridotta disponibilità di ossido nitrico a causa di un aumento della concentrazione di dimetil-l-arginina asimmetrica (ADMA) e di un aumentato *scavenging* da parte radicali liberi dell'ossigeno (*reactive oxygen species*, ROS). Inoltre l'emodialisi, con i suoi frequenti episodi di ipotensione e ipovolemia, può aggravare l'ischemia coronarica.

Scompenso cardiaco L'alterata funzione cardiaca secondaria all'ischemia miocardica, all'ipertrofia ventricolare sinistra e alla franca miocardiopatia, in combinazione con la ritenzione idrosalina che può essere osservata nella MRC, spesso causa insufficienza cardiaca o anche episodi di edema polmonare. Lo scompenso cardiaco può essere una conseguenza di una disfunzione diastolica, sistolica o di entrambe. Una forma di edema polmonare a "bassa pressione" può anche verificarsi nella MRC avanzata, manifestandosi con dispnea e con una distribuzione dell'edema vascolare definita, da un punto di vista radiologico, ad "ali di farfalla". Questo quadro clinico può manifestarsi anche in assenza di sovraccarico del volume dei liquidi extracellulari ed è associato con pressioni normali, o mediamente elevate, di incuneamento capillare polmonare. Questa condizione è dovuta a un'aumentata permeabilità delle membrane alveolocapillari come manifestazione dello stato uremico e risponde alla dialisi. Altri fattori di rischio legati alla MRC, inclusi l'anemia e l'apnea nel sonno, possono contribuire al rischio di scompenso cardiaco.

Ipertensione e ipertrofia ventricolare sinistra L'ipertensione è una delle complicanze più comuni della MRC. Di solito si sviluppa precocemente durante il decorso della MRC ed è associata a eventi sfavorevoli, che includono lo sviluppo dell'ipertrofia ventricolare e una perdita più rapida della funzionalità renale. Molti studi hanno mostrato una relazione tra i livelli di pressione arteriosa e il tasso di progressione di patologie renali in presenza e in assenza di diabete. L'ipertrofia ventricolare sinistra e la miocardiopatia dilatativa costituiscono insieme i fattori di rischio più pericolosi per morbilità e mortalità cardiovascolari nei pazienti con MRC e si pensa siano correlate principalmente, ma non in via esclusiva, con l'ipertensione di lunga durata e il sovraccarico del volume dei liquidi extracellulari. Inoltre, l'anemia e la creazione di una fistola arterovenosa per l'emodialisi possono generare una condizione di alta gittata cardiaca con conseguente infarto.

La mancanza di ipertensione potrebbe indicare la presenza di una forma di malattia renale caratterizzata da perdita di sale, l'effetto di una terapia antipertensiva in atto o la presenza di una deplezione di volume o di un'insufficiente funzione ventricolare sinistra. In effetti, da studi epidemiologici condotti nei pazienti in dialisi è emerso che una bassa pressione arteriosa comporta una prognosi peggiore rispetto a una pressione alta.

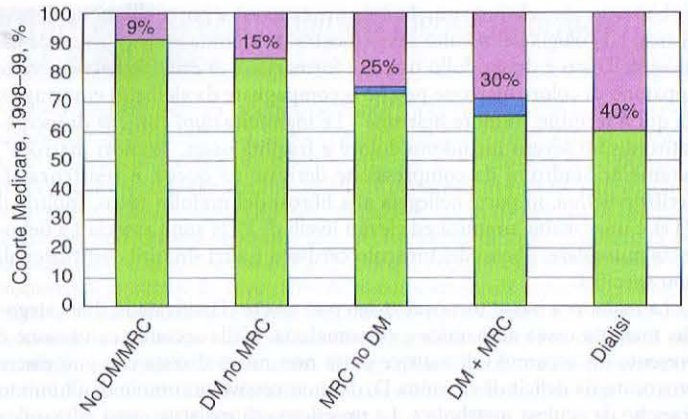


FIGURA 274-4 U.S. Renal Data System dimostrante un'aumentata probabilità di morte piuttosto che l'inizio della dialisi o il raggiungimento dello stadio 5 della malattia renale cronica (MRC). 1, Morte; 2, ESRD/D; 3, liberi dall'evento. DM, diabete mellito; ESRD, *end stage renal disease* (*Da:* Collins, *Adv Studies in Med* (3c) 2003, Medicare Cohort,1998-1999.)

Questo meccanismo spiega in parte il fenomeno di "causalità inversa" osservato nei pazienti dializzati, in cui la presenza dei fattori di rischio tradizionali, come ipertensione, iperlipidemia e obesità, sembrano pronosticare una prognosi migliore. Queste osservazioni derivano fondamentalmente da studi trasversali condotti in pazienti con MRC all'ultimo stadio e non dovrebbero essere interpretati in modo tale da scoraggiare una gestione appropriata di questi fattori di rischio nei pazienti con MRC, in particolare in quelli con stadi precoci della malattia. Contrariamente a quanto si osserva nel resto della popolazione, è possibile che nei pazienti con MRC all'ultimo stadio una bassa pressione, un ridotto indice di massa corporea e l'ipolipidemia indichino la presenza di uno stato infiammatorio dovuto a malnutrizione, con prognosi sfavorevole.

L'utilizzo di composti eritropoietici esogeni può incrementare la pressione arteriosa e richiedere una terapia antipertensiva. Anche il sovraccarico cronico di volume dei liquidi extracellulari è un fattore che contribuisce all'ipertensione e spesso si può osservare un miglioramento della pressione in seguito a una restrizione dell'apporto di sodio con la dieta, all'utilizzo di diuretici e alla rimozione dei liquidi con la dialisi. Tuttavia, a causa dell'attivazione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone e di altre alterazioni dell'equilibrio tra sostanze vasocostrittrici e sostanze vasodilatatrici, alcuni pazienti rimangono ipertesi nonostante un accurato controllo del volume dei liquidi extracellulari.

T ALTERAZIONI CARDIOVASCOLARI

TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE Ci sono due obiettivi principali da perseguire nella terapia dell'ipertensione in questi pazienti: rallentare la progressione della malattia renale e prevenire le complicanze extrarenali dovute all'ipertensione, come le malattie vascolari e l'ictus. La pressione arteriosa dovrebbe essere monitorata e mantenuta ai livelli raccomandati dalle linee guida in tutti i pazienti con MRC. Nei pazienti con MRC e diabete o proteinuria superiore a 1 g/24 ore, la pressione dovrebbe essere ridotta fino a valori di 125/75 mmHg, sempre che questo obiettivo sia raggiungibile senza il manifestarsi di effetti collaterali gravi. La restrizione salina e l'utilizzo di diuretici dovrebbero rappresentare la terapia di prima scelta. Se la gestione del volume, da sola, non fosse sufficiente, allora si dovrebbe scegliere un antipertensivo utilizzando gli stessi criteri di scelta che si usano per il resto della popolazione. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti dell'angiotensina rallentano la velocità di declino della funzionalità renale, anche nei pazienti dializzati, ma il loro utilizzo può essere complicato dall'insorgenza di iperkaliemia. Spesso, l'uso concomitante di un diuretico kaliuretico, come il metolazone, può aiutare a controllare meglio, oltre alla pressione arteriosa, anche l'escrezione del potassio. I diuretici risparmiatori di potassio dovrebbero essere utilizzati con cautela o evitati completamente nella maggior parte dei pazienti.

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE Ci sono molte strategie disponibili per trattare sia i fattori di rischio tradizionali sia quelli non tradizionali nei pazienti con MRC. Sebbene ne sia stata comprovata l'efficacia per il resto della popolazione, non si osserva un beneficio evidente nei pazienti con MRC avanzata, specialmente in quelli sottoposti a dialisi. Sicuramente l'ipertensione, i livelli elevati di omocisteina e la dislipidemia favoriscono l'insorgere della patologia aterosclerotica e sono complicanze trattabili della MRC. La malattia renale complicata dalla sindrome nefrosica è associata a un profilo lipidico aterogenico e all'ipercoagulabilità, che aumentano il rischio di svi-

luppare una vasculopatia occlusiva. Poiché il diabete mellito e l'ipertensione sono le due cause più frequenti di MRC avanzata, non dovrebbe sorprendere il fatto che le malattie cardiovascolari siano la causa di morte più frequente nei pazienti dializzati. Il ruolo dell'"infiammazione" può essere quantitativamente molto importante nei pazienti con malattia renale e il solo trattamento dei fattori di rischio tradizionali può dare risultati modesti. Comunque, la modulazione dei fattori di rischio tradizionali può rappresentare l'unica arma disponibile per la terapia di questi pazienti, almeno fino a quando la natura dell'infiammazione nella MRC e il suo trattamento non saranno compresi meglio.

I cambiamenti dello stile di vita, incluso un regolare esercizio fisico, dovrebbero essere consigliati, anche se spesso non vengono attuati dai pazienti. L'iperomocisteinemia può rispondere a una terapia vitaminica con supplementazioni di folato per via orale, ma questa terapia dà benefici non del tutto compresi. L'iperlipidemia nei pazienti con MRC dovrebbe essere trattata in base alle linee guida nazionali. Se le misure a livello dietetico non fossero sufficienti, si dovrebbe utilizzare preferibilmente una terapia a base di farmaci ipolipemizzanti, come le statine.

Malattia pericardica Il dolore pericardico che peggiora con gli atti respiratori, accompagnato da sensazione di sfregamenti pericardici all'auscultazione, è diagnostico di pericardite uremica. Le classiche alterazioni elettrocardiografiche includono sottoslivellamento del tratto PR e sopraslivellamento generalizzato del tratto ST. La pericardite può essere accompagnata da un versamento pericardico osservato all'ecocardiogramma e può provocare un tamponamento cardiaco. Il versamento pericardico può però essere asintomatico e la pericardite si può osservare anche in assenza di un significativo versamento.

La pericardite viene osservata nell'uremia avanzata ma non è più frequente come un tempo grazie, all'uso precoce della terapia dialitica. Attualmente questo fenomeno viene osservato molto più spesso nei pazienti non sufficientemente dializzati e nei pazienti non seguono la terapia, rispetto a quelli che iniziano la dialisi.

T MALATTIA PERICARDICA

La pericardite uremica è un'indicazione assoluta per iniziare la terapia dialitica d'urgenza o per intensificare la dialisi nei pazienti dializzati. A causa della predisposizione all'emorragia pericardica, l'emodialisi dovrebbe essere effettuata senza eparina. Dovrebbe essere presa in considerazione la procedura di drenaggio pericardico nei pazienti con ricorrenti versamenti pericardici. Tra le cause non uremiche di pericardite e di versamento vi sono eziologie virali, maligne, la pericardite tubercolare ed eziologie autoimmuni. La pericardite può essere osservata anche dopo infarto miocardico e come complicanza di un trattamento con minoxidil.

ALTERAZIONI EMATOLOGICHE

Anemia Un'anemia normocitica normocromica è già osservabile allo stadio 3 della MRC e quasi sempre a partire dallo stadio 4. La principale causa di anemia nei pazienti con MRC è rappresentata da una produzione insufficiente di eritropoietina (EPO) in seguito a malfunzionamento renale. Altri fattori aggiuntivi includono carenza di ferro, infiammazione acuta e cronica con compromissione del rilascio di ferro (anemia da malattie croniche), iperparatiroidismo severo con conseguente fibrosi del midollo osseo e sopravvivenza ridotta dei globuli rossi in condizione uremiche. Più raramente può essere causata da carenza di acido folico e vitamina B_{12} e da tossicità indotta da alluminio. Anche alcune comorbilità come l'emoglobinopatia possono peggiorare l'anemia (Tab. 274-4).

L'anemia che si manifesta nella MRC è associata a un certo numero di anomalie fisiopatologiche, che comprendono riduzione del trasporto e dell'utilizzo di ossigeno nei tessuti, gittata cardiaca aumentata, dilatazione ventricolare e ipertrofia ventricolare. Le manifestazioni cliniche includono angina, scompenso cardiaco, riduzione delle capacità cognitive e dell'acuità mentale e riduzione delle difese immunitarie contro le infezioni. Inoltre, l'anemia può avere un ruolo anche nel ritardo di crescita dei bambini affetti da MRC. Sebbene molti studi condotti nei pazienti affetti da MRC abbiano dimostrato che l'anemia e la resistenza all'EPO esogena sono associate a una prognosi sfavorevole, non è chiaro quanto l'ematocrito di per sé basso rispetto allo stato infiammatorio porti a un esito sfavorevole.

TABELLA 274-4 CAUSE DI ANEMIA NELLA MALATTIA RENALE CRONICA

Carenza relativa di eritropoietina
Diminuita sopravvivenza dei globuli rossi
Diatesi emorragica
Carenza di ferro
Iperparatiroidismo/fibrosi del midollo osseo
"Infiammazione cronica"
Carenza di vitamina B_{12} e di acido folico
Emoglobinopatia
Condizioni di comorbilità: ipo/ipertiroidismo, gravidanza, malattia HIV-associata, malattia autoimmune, farmaci immunosoppressori

T ANEMIA

La disponibilità di rhEPO (eritropoietina umana ricombinante) e di prodotti a base di EPO modificata, come la darbopoietina α, è stata una delle innovazioni più significative nella cura dei pazienti affetti da malattie renali dopo l'introduzione della dialisi e del trapianto renale. L'utilizzo routinario di questi prodotti ha evitato il bisogno di trasfusioni regolari di sangue nei pazienti anemici affetti da MRC in fase avanzata, riducendo enormemente l'incidenza di infezioni associate alla trasfusione e il sovraccarico di ferro. Le frequenti trasfusioni di sangue nei pazienti dializzati portano anche allo sviluppo di alloanticorpi che potrebbero sensibilizzare il paziente agli antigeni del donatore e rendere più problematico il trapianto renale.

Prima di iniziare il trattamento con EPO bisognerebbe controllare che siano disponibili adeguati depositi di ferro nel midollo osseo. Per assicurare un'adeguata risposta all'EPO nei pazienti con MRC è di solito essenziale una supplementazione orale di ferro, dal momento che frequentemente la richiesta di ferro da parte del midollo supera la quantità di ferro disponibile attraverso l'eritropoiesi (misurata dalla percentuale di saturazione della transferrina). Per i pazienti con MRC non ancora dializzati o per quelli trattati con dialisi peritoneale dovrebbe essere suggerito l'uso di una supplementazione di ferro. Se c'è un intolleranza gastrointestinale, il paziente dovrebbe ricevere una trasfusione di ferro per via endovenosa, spesso durante la seduta di dialisi. In aggiunta al ferro, dovrebbe essere assicurata anche un'adeguata supplementazione di altri substrati importanti e cofattori per la produzione dei globuli rossi, che includono vitamina B_{12} e acido folico. Un'anemia resistente alle dosi raccomandate di EPO a fronte di depositi adeguati di ferro può essere dovuta ad alcune delle seguenti condizioni: infiammazione acuta o cronica, dialisi inadeguata, iperparatiroidismo severo, perdite ematiche croniche o emolisi, infezioni croniche, neoplasia maligna. I pazienti che presentano un'emoglobinopatia, come l'anemia falciforme o la talassemia, di solito non rispondono normalmente all'EPO; comunque anche in molti di questi pazienti è stato osservato un incremento delle concentrazioni di emoglobina. Le trasfusioni di sangue possono contribuire alla soppressione dell'eritropoiesi nei pazienti con MRC; poiché aumentano il rischio di epatite, di emosiderosi e di sensibilizzazione in caso di trapianto, dovrebbero essere evitate, a meno che l'anemia non risponda al trattamento con EPO e il paziente sia sintomatico.

Nei pazienti dializzati la normalizzazione della concentrazione di emoglobina non ha dimostrato benefici. La pratica corrente consiste nel portare la concentrazione di emoglobina a livelli compresi tra 110 e 120 g/l.

Alterazioni dell'emostasi I pazienti con MRC in stadio avanzato possono presentare un allungamento del tempo di sanguinamento, una ridotta attività del fattore piastrinico III, alterate aggregazione e adesività piastriniche e un diminuito consumo di protrombina. Le manifestazioni cliniche includono un'aumentata tendenza al sanguinamento e alla formazione di ecchimosi, emorragie da ferite chirurgiche, menorragia e sanguinamento spontaneo del tratto gastrointestinale. È interessante il fatto che i pazienti con MRC abbiano una suscettibilità maggiore per il tromboembolismo, specialmente se soffrono di una malattia renale con proteinuria in range nefrosico. Quest'ultima condizione causa ipoalbuminemia e perdita a livello renale di fattori anticoagulanti che possono portare a uno stato trombofilico.

T ALTERAZIONI DELL'EMOSTASI

Le alterazioni del tempo di sanguinamento e la coagulopatia nei pazienti con insufficienza renale possono essere corrette temporaneamente con la desmopressina (DDAVP), i crioprecipitati, gli estrogeni coniugati, le trasfusioni di sangue e la terapia a base di EPO. Una dialisi ottimale correggerà un prolungato tempo di sanguinamento.

Data la coesistenza di disordini di sanguinamento e di tendenza alla trombosi, che è unica nei pazienti con MRC, decidere di prescrivere anticoagulanti, che nel resto della popolazione hanno un profilo rischio/beneficio favorevole, potrebbe non essere attuabile per i pazienti affetti da MRC a uno stadio avanzato. Un esempio è il warfarin, utilizzato come anticoagulante nella fibrillazione atriale; la decisione di utilizzare degli anticoagulanti dovrebbe essere presa su base individuale nei pazienti con MRC.

Alcuni anticoagulanti, come l'eparina frazionata a basso peso molecolare, dovrebbero essere evitati in questi pazienti, oppure se ne dovrebbe aggiustare la dose, monitorando in aggiunta l'attività del fattore Xa dove possibile. È spesso più prudente utilizzare una terapia convenzionale a base di eparina ad alto peso molecolare, titolata per misurare il tempo di tromboplastina parziale, nei pazienti ospedalizzati che necessitano di un anticoagulante alternativo al warfarin.

ALTERAZIONI NEUROMUSCOLARI

Una neuropatia del sistema nervoso centrale, periferico o autonomo, come anche alterazioni della struttura e della funzione muscolare sono complicanze ben note della MRC. La ritenzione dei metaboliti azotati e delle molecole di peso molecolare intermedio, compreso il PTH, contribuiscono alla fisiopatologia delle alterazioni neuromuscolari. Le subdole manifestazioni cliniche di una malattia neuromuscolare uremica diventano di solito evidenti allo stadio 3 della MRC. Le manifestazioni precoci di complicanze a livello del sistema nervoso centrale includono lievi disturbi della memoria e della concentrazione e disturbi del sonno. L'irritabilità neuromuscolare, che si manifesta con singhiozzo, crampi, fascicolazioni e scosse miocloniche, diviene evidente negli stadi più avanzati. Nell'insufficienza renale terminale non trattata si possono osservare *asterixis*, mioclono, crisi epilettiche e coma.

La neuropatia periferica diviene di solito clinicamente evidente dopo che i pazienti hanno raggiunto lo stadio 4 della MRC, sebbene le evidenze elettrofisiologiche e istologiche compaiano prima. All'inizio i nervi sensitivi sono maggiormente coinvolti rispetto a quelli motori, gli arti inferiori sono più interessati rispetto a quelli superiori e le parti distali degli arti sono più coinvolte rispetto a quelle prossimali. La "sindrome delle gambe senza riposo" è caratterizzata da una sensazione indefinita di insofferenza alle gambe e ai piedi che è alleviata tramite frequenti movimenti delle gambe. Se la dialisi non viene iniziata subito dopo la comparsa delle alterazioni sensoriali, segue il coinvolgimento motorio, che include debolezza muscolare. L'evidenza di una neuropatia periferica senza altre cause (per es., diabete mellito) è una chiara indicazione per iniziare una terapia sostitutiva della funzione renale. Molte delle complicanze descritte finora si risolveranno con la dialisi, nonostante possano persistere alterazioni impercettibili non specifiche. Un trapianto renale effettuato con successo può correggere i cambiamenti neurologici residui.

ALTERAZIONI GASTROINTESTINALI E NUTRIZIONALI

L'*alito uremico*, in cui il respiro ha un odore simile a quello dell'urina, deriva dalla trasformazione dell'urea in ammoniaca nella saliva ed è spesso associato a uno spiacevole sapore metallico (disgeusia). Nei pazienti uremici si verificano gastrite, malattia peptica, ulcere della mucosa a ogni livello del tratto gastrointestinale, che possono portare a dolore addominale, nausea, vomito e sanguinamento gastrointestinale. Questi pazienti sono anche predisposti alla stipsi, che può peggiorare a seguito della somministrazione di supplementi di calcio e di ferro. La ritenzione di tossine uremiche può portare anche ad anoressia, nausea e vomito.

La restrizione proteica può essere utile per diminuire la nausea e il vomito; tuttavia può mettere il paziente a rischio di malnutrizione e dovrebbe essere fatta, se possibile, con il supporto di un dietologo. La malnutrizione proteico-calorica, una conseguenza della scarsa assunzione di proteine e calorie, è frequente nei pazienti con MRC allo stadio avanzato ed è spesso un indicazione per iniziare la terapia sostitutiva della funzione renale. In aggiunta alla diminuita assunzione proteico-calorica, questi pazienti sono resistenti alle azioni anaboliche dell'insulina, di altri ormoni e dei fattori di crescita. L'acidosi metabolica e l'attivazione delle citochine infiammatorie possono favorire il catabolismo proteico. La valutazione della malnutrizione proteico-calorica dovrebbe essere fatta già a partire dallo stadio 3 della MRC. In questa valutazione viene utilizzato un certo numero di parametri tra cui l'anamnesi alimentare, con una valutazione globale del soggetto e un diario alimentare; peso corporeo depurato dall'edema; concentrazione di albumina sierica; misurazione della comparsa di azoto proteico a livello urinario. L'assorbimetria a raggi x a doppia energia è ora ampiamente utilizzata per valutare la massa magra rispetto al volume dei liquidi extracellulari. Test aggiuntivi comprendono segni clinici come la misura dello spessore sottocutaneo, la misura della circonferenza del braccio e altri test di laboratorio, come il controllo dei livelli sierici di prealbumina e colesterolo. Le linee guida nutrizionali per i pazienti con MRC sono riassunte più avanti.

ALTERAZIONI ENDOCRINO-METABOLICHE

Il metabolismo del glucosio è diminuito nei pazienti con MRC, come evidenziato dalla riduzione della velocità con cui i livelli glicemici scendono dopo un carico di glucosio. Comunque, la glicemia a digiuno è solitamente normale o lievemente aumentata e l'intolleranza lieve al glucosio non richiede una terapia specifica. Poiché il rene contribuisce alla rimozione dell'insulina dalla circolazione, i livelli plasmatici di insulina tendono a essere da poco a moderatamente elevati nella maggior parte dei pazienti uremici, sia durante il digiuno sia dopo il pasto. A causa della diminuita degradazione renale dell'insulina, i pazienti in terapia con insulina potrebbero aver bisogno di una riduzione progressiva del dosaggio proprio a causa del peggioramento della funzionalità renale. Nell'insufficienza renale, molti agenti ipoglicemizzanti richiedono una riduzione del dosaggio e alcuni, tra i quali la metformina, sono controindicati quando la GFR è ridotta del 50%.

Nelle donne con MRC i livelli di estrogeni sono bassi e sono comuni alterazioni del ciclo mestruale e l'interruzione della gravidanza. Se la GFR scende al di sotto di 40 ml/min, la gravidanza è associata a un alto tasso di aborto spontaneo, con solo un 20% di gravidanze che arrivano a termine, e la gravidanza può accelerare di per sé la progressione della malattia renale. Gli uomini con MRC presentano livelli ridotti di testosterone plasmatici e potrebbero subentrare sia una disfunzione sessuale sia un'oligospermia. La maturazione sessuale potrebbe essere ritardata o compromessa negli adolescenti con MRC, anche in quelli sottoposti a dialisi. Molte di queste alterazioni migliorano o vengono corrette con la dialisi o con un trapianto renale eseguito con successo.

ALTERAZIONI DERMATOLOGICHE

Le alterazioni della cute sono molto diffuse nei pazienti con MRC in fase di peggioramento. I pazienti anemici potrebbero apparire pallidi e quelli con un'emostasi insufficiente presentare molteplici ecchimosi. Il prurito è abbastanza comune. I pazienti con MRC avanzata, anche quelli sottoposti a dialisi, potrebbero avere un aumento di pigmentazione, dovuto alla deposizione di metaboliti pigmentati ritenuti, o *urocromi*. Sebbene molte delle alterazioni cutanee migliorino con la dialisi, il prurito è spesso persistente. La prima regola di trattamento consiste nell'escludere disturbi della cute non correlati, come la scabbia e nel controllare la concentrazione di fosfato. Inizialmente era stato riportato che la terapia con l'EPO migliorasse il prurito uremico, ma questo non è vero in tutti i casi. È stato riportato che le creme per uso topico a base di glucocorticoidi, gli antistaminici orali e le radiazioni ultraviolette possono essere di aiuto.

Recentemente è stata descritta una condizione della cute chiamata *dermopatia nefrogena fibrosante* in cui avviene un progressivo ispessimento sottocutaneo, specialmente a livello di braccia e gambe. La condizione è simile allo scleromixedema ed è stata osservata in pazienti con MRC, risultando molto frequente anche tra quelli in dialisi. Studi recenti suggeriscono che l'esposizione ai mezzi di contrasto per la risonanza magnetica, come il gadolinio, possa peggiorare questa sindrome.

VALUTAZIONE E TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON MALATTIA RENALE CRONICA

APPROCCIO INIZIALE

Anamnesi ed esame obiettivo I sintomi e i segni conclamati di malattia renale sono spesso assenti fino a che non sopraggiunge l'insufficienza renale. Per questo motivo, la diagnosi di malattia renale spesso lascia sorpresi i pazienti e potrebbe essere causa di scetticismo e di rifiuto. Gli aspetti particolari dell'anamnesi del paziente che indirizzano verso una patologia renale comprendono una storia di ipertensione (che può causare MRC o essere una conseguenza della MRC), diabete mellito, alterazioni dell'esame delle urine e disturbi in gravidanza come la preeclampsia o un aborto precoce. Ci si dovrebbe soffermare con attenzione sull'utilizzo di farmaci fatto dai pazienti, che potrebbero non dichiarare volontariamente l'uso di analgesici. Dovrebbero poi essere presi in considerazione altri farmaci, tra cui quelli antinfiammatori non steroidei, i sali d'oro, le penicilline, gli antimicrobici, i farmaci antiretrovirali, gli inibitori della pompa protonica e il litio. Nel valutare la sindrome uremica è molto utile porre domande su appetito, perdita di peso, nausea, singhiozzo, presenza di edema periferico, crampi muscolari, prurito e gambe "iperattive".

L'esame obiettivo dovrebbe focalizzarsi sulla pressione arteriosa e sul danno agli organi bersaglio dell'ipertensione. Bisognerebbe poi effettuare un accurato esame del fondo dell'occhio e una valutazione precordiale (insufficienza ventricolare sinistra, quarto tono cardiaco). L'esame oftalmoscopico è importante nei pazienti diabetici, per cercare un'evidenza di retinopatia diabetica, che è associata alla nefropatia. Altre manifestazioni all'esame obiettivo del paziente con MRC includono edema e polineuropatia sensitiva. Di solito si è in presenza di una sindrome uremica se vi sono *asterixis* o sfregamenti pericardici non attribuibili ad altre cause.

Indagini di laboratorio Gli esami di laboratorio dovrebbero focalizzarsi sulla ricerca di indizi che evidenzino una causa di malattia o l'aggravarsi di

quest'ultima, sottolineando sia il grado di danno renale sia le sue conseguenze. Se necessario, dovrebbero essere effettuati anche i test per il lupus eritematoso e la vasculite. Bisognerebbe eseguire un'analisi elettroforetica delle proteine sieriche e delle urine in tutti i pazienti di età superiore a 35 anni affetti da MRC di natura non determinata, specialmente se sono presenti anemia ed elevate concentrazioni sieriche, o appena superiori al normale, di calcio a fronte d'insufficienza renale. Bisognerebbe fare delle valutazioni accurate in presenza di glomerulonefriti che evidenziano eziologie infettive, come l'epatite B e C e l'HIV. Misure seriali della funzionalità renale dovrebbero essere ottenute per valutare la velocità del deterioramento renale ed essere certi che la patologia sia davvero cronica e non subacuta e quindi potenzialmente reversibile. Le concentrazioni sieriche di calcio, fosfato e PTH dovrebbero essere misurate per valutare la presenza di una malattia ossea metabolica. Una raccolta delle urine delle 24 ore potrebbe essere di aiuto, come anche un'escrezione proteica superiore a 300 mg, che potrebbe essere un'indicazione per intraprendere una terapia con ACE-inibitori o antagonisti dell'angiotensina.

Diagnostica per immagini Le tecniche di *imaging* più utilizzate in ambito renale sono quelle a ultrasuoni (ecografia), tramite le quali si può verificare la presenza di due reni, valutare la loro simmetria, fornire una dimensione stimata del rene ed escludere la presenza di masse renali e di occlusioni. Dal momento che ci vuole tempo prima che i reni diminuiscano di volume come risultato di una malattia cronica, la scoperta di reni bilateralmente piccoli supporta la diagnosi di MRC di lunga durata con una componente cicatriziale irreversibile. Se le dimensioni renali sono normali, è possibile che la patologia renale sia di tipo acuto o subacuto. Le eccezioni sono rappresentate dalla nefropatia diabetica (in cui le dimensioni renali sono aumentate in una fase iniziale, prima che sopraggiunga la MRC con perdita della GFR), dall'amiloidosi e dalla nefropatia da HIV, dove la dimensione dei reni può essere normale nonostante la MRC. Il rene policistico associato all'insufficienza renale è sempre accompagnato da reni con volume aumentato e cisti multiple (Cap. 278). Una differenza di lunghezza tra i reni maggiore di 1 cm suggerisce la presenza di un'alterazione di sviluppo unilaterale o di un processo di malattia o di una malattia renovascolare con insufficienza arteriosa che ha colpito un rene in particolare. La diagnosi di malattia renovascolare può essere eseguita con differenti tecniche, che comprendono l'eco Doppler, tecniche di medicina nucleare, la risonanza magnetica (MR) e la tomografia computerizzata (TC). Per escludere un sospetto di nefropatia da reflusso (infezioni ricorrenti delle vie urinarie nell'infanzia, reni con dimensioni asimmetriche e cicatrizzazioni localizzate in prossimità dei poli renali) potrebbe essere indicato effettuare una cistografia. Comunque, nella maggior parte dei casi, nel paziente con MRC presente da tempo, il reflusso si è già risolto, e, anche se ancora presente, la sua risoluzione non migliora la funzionalità renale. Le tecniche di *imaging* in cui si usano mezzi di contrasto non sono di particolare aiuto per la diagnosi di MRC. L'utilizzo di mezzi di contrasto endovenosi o endoarteriosi dovrebbe essere evitato, se possibile, nei pazienti con MRC, specialmente in quelli con nefropatia diabetica, a causa del rischio d'insufficienza renale causato dall'esposizione ai mezzi di contrasto. Se il loro utilizzo è inevitabile, bisognerebbe osservare misure precauzionali appropriate, come escludere l'ipovolemia al momento dell'esposizione ai mezzi di contrasto, la riduzione al minimo del carico di mezzo di contrasto da usare e la scelta di mezzi di contrasto con potenziale nefrotossico minimo.

Biopsia renale La biopsia renale non è consigliata nei pazienti con reni bilateralmente piccoli poiché 1) è una procedura difficile e ha una maggiore probabilità di causare emorragie e altre conseguenze avverse; 2) la cicatrizzazione è così elevata che la presenza della patologia può non risultare evidente; 3) la finestra di opportunità per intraprendere una terapia specifica per la malattia è superata. Altre controindicazioni alla biopsia renale comprendono un'ipertensione non controllata, un'infezione attiva del tratto urinario, diatesi emorragica e obesità patologica. La biopsia percutanea eco-guidata è uno degli approcci favoriti, ma si può prendere in considerazione anche un approccio chirurgico o laparoscopico, specialmente nei pazienti con un solo rene, in cui la visualizzazione diretta e il controllo delle emorragie sono cruciali. Nei pazienti affetti da MRC per i quali è indicata una biopsia renale (per es., se si ha il sospetto che vi sia un processo attivo concomitante o sovrapposto come una nefrite interstiziale o una rapida diminuzione della GFR), bisognerebbe valutare il tempo di sanguinamento e, se aumentato, bisognerebbe somministrare desmopressina prima di iniziare la procedura. Una breve emodialisi (senza eparina) potrebbe essere presa in considerazione per normalizzare il tempo di sanguinamento prima di effettuare una biopsia renale.

STABILIRE LA DIAGNOSI E L'EZIOLOGIA DELLA MALATTIA RENALE CRONICA

Il passo diagnostico più importante nel valutare un paziente che presenta elevati livelli di creatinina sierica è di distinguere la MRC diagnosticata di recente da un'insufficienza renale acuta o subacuta, visto che queste ultime due condizioni potrebbero rispondere a una terapia specifica per la patologia. A questo riguardo è particolarmente agevole considerare anche le precedenti misurazioni della concentrazione di creatinina plasmatica. Valori normali negli ultimi mesi o anni possono aiutare a comprendere se entità della disfunzione renale possa essere più simile a quella di una patologia acuta, e quindi reversibile, rispetto a quanto ipotizzato. Al contrario, un'elevata concentrazione di creatinina plasmatica già presente in passato può indirizzare sul fatto che la malattia renale rappresenti la progressione di un processo cronico. Anche nel caso vi siano evidenze cliniche di cronicità, può esserci la possibilità di sovrapposizione di un processo acuto, come la deplezione del volume di liquidi extracellulari. Dovrebbe essere dato per acquisito che l'insufficienza renale faccia parte di un processo acuto se la storia clinica implica molteplici manifestazioni sistemiche di recente insorgenza (per es., febbre, poliartrite e *rash*).

Possono tornare utili alcuni test di laboratorio e la diagnostica per immagini di cui si è parlato prima. L'evidenza di una malattia metabolica ossea con iperfosfatemia, ipocalcemia, elevati livelli di PTH e di fosfatasi alcalina ossea suggerisce cronicità. La presenza di anemia normocromica normocitica fa ritenere che il processo stia peggiorando da diverso tempo. La scoperta di reni diminuiti di volume bilateralmente (inferiori a 8,5 cm in tutti pazienti, senza considerare gli adulti più piccoli) è a favore della MRC.

Anche se una biopsia renale può essere effettuata precocemente nella MRC (stadi 1-3), non è sempre indicata. Per esempio, nei pazienti con una storia di diabete mellito di tipo 1 che dura da 15-20 anni, con retinopatia e proteinuria nel range nefrosico in assenza di ematuria, la diagnosi di nefropatia è molto probabile e non è necessario fare una biopsia. Comunque, se sono presenti altri segni clinici che non sono tipici della nefropatia diabetica, come ematuria o cilindri leucocitari, una biopsia è indicata per poter escludere altre patologie. La nefrosclerosi ipertensiva e la nefropatia ischemica progressiva sono di solito diagnosticate clinicamente per via della presenza di ipertensione da vecchia data, di evidenze diffuse di patologia ischemica (per es., malattia cardiaca o vascolare periferica) e la scoperta di una solo lieve proteinuria (inferiore a 3 g/die) in assenza di sangue o cilindri eritrocitari nelle urine. È importante considerare la possibilità di una nefropatia ischemica progressiva perché piccoli sottogruppi di pazienti potrebbero rispondere a procedure di rivascolarizzazione, sebbene ciò susciti molti dubbi.

In assenza di una diagnosi clinica, la biopsia renale può rappresentare l'unica risorsa per stabilire l'eziologia della MRC negli stadi precoci. Comunque, come detto finora, una volta che la MRC è in uno stadio avanzato e i reni sono piccoli e con cicatrizzazioni, è poco utile e troppo rischioso tentare di ottenere una diagnosi specifica.

TRATTAMENTO MALATTIA RENALE CRONICA

Le terapie specifiche per le diverse cause di MRC sono discusse altrove. L'ideale, in termini di tempo, sarebbe di iniziare la terapia prima che sia avvenuto una riduzione misurabile della GFR e certamente prima che la MRC si sia stabilizzata (**Tab. 274-5**). Per tutti i pazienti è di aiuto ottenere misure sequenziali della GFR

TABELLA 274-5 PROGRAMMA DI INTERVENTO CLINICO

Stadio	Descrizione	GFR (ml/min per 1,73 m^2)	Interventi*
1	Danno renale con GFR normale o ↑	≥90	Diagnosi e trattamento delle comorbilità, rallentamento della progressione, riduzione del rischio di CVD
2	Danno renale con lieve ↓ della GFR	60-89	Controllare la progressione
3	Moderata ↓ della GFR	30-59	Valutare e trattare le complicanze
4	Severa ↓ della GFR	15-29	Preparazione alla terapia sostitutiva della funzione renale
5	Insufficienza renale	<15 (o dialisi)	Sostituzione del rene (se è presente uremia)

*Sono compresi gli interventi attuati a partire dallo stadio precedente. CVD, patologia cardiovascolare

Fonte: National Kidney Foundation: Am J Kidney Dis 39 (2 Suppl 1): S1,2002.

e in base a queste tracciare un grafico del declino della GFR. Qualsiasi accelerazione della percentuale di declino della GFR dovrebbe stimolare la ricerca di processi acuti o subacuti sovrapposti che potrebbero essere reversibili. Questi includono deplezione del volume dei liquidi extracellulari, ipertensione non controllata, infezioni del tratto urinario, nuove uropatie ostruttive, esposizione ad agenti nefrotossici [come farmaci antinfiammatori non sterodei (FANS) o mezzi di contrasto radiografici] e riattivazione o esacerbazione della malattia originaria, come nel caso del lupus o della vasculite.

RALLENTAMENTO DELLA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA RENALE CRONICA La velocità con cui la GFR diminuisce varia notevolmente tra i pazienti. Comunque, i seguenti interventi dovrebbero essere considerati nell'ottica di stabilizzare o di rallentare il declino della funzionalità renale.

Restrizione proteica Non solo viene sostenuto che i sintomi associati all'uremia sono ridotti dalla restrizione proteica, ma si ritiene che quest'ultima possa anche rallentare la progressione (il tasso di declino) del danno renale. Questo concetto si basa sull'evidenza clinica e sperimentale secondo cui l'iperfiltrazione mediata dalle proteine contribuisce a far peggiorare il declino della funzionalità renale in molte differenti forme di malattia renale. Un certo numero di studi ha dimostrato che la restrizione proteica potrebbe essere efficace nel rallentare la progressione della MRC, specialmente nelle malattie renali associate a proteinuria e a diabete. Comunque lo studio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) non è stato in grado di dimostrare un effettivo beneficio nel ritardare la progressione della MRC verso gli stadi più avanzati in seguito alla restrizione dell'apporto di proteine con la dieta. Tuttavia la restrizione dell'apporto dietetico proteico viene raccomandata per i pazienti con MRC. Le linee guida KDOQI indicano che l'apporto proteico quotidiano debba essere compreso tra 0,6 e 0,75 g/kg/die, in accordo con l'aderenza del paziente alla terapia, con le comorbilità, con la presenza di proteinuria e con lo stato nutrizionale. Si consiglia, ulteriormente, che almeno il 50% delle proteine assunte sia a elevato valore biologico. Nei pazienti allo stadio 5, in cui l'apporto proteico tende a diminuire spontaneamente, bisogna prestare particolare attenzione all'approccio utilizzato, visto che potrebbe subentrare uno stato di malnutrizione proteico-calorica. In queste circostanze potrebbe essere raccomandato un apporto proteico che arrivi a 90 g/kg/die, anche in questo caso dando una certa importanza alle proteine ad alto valore biologico.

Un apporto energetico adeguato è importante per prevenire uno stato di malnutrizione preoteico-calorica e si raccomanda un assunzione di almeno 35 kcal/kg. Il monitoraggio dello stato dei parametri nutrizionali deve accompagnare la dietoterapia e a questo proposito ci si può riferire ai parametri evidenziati precedentemente in "Alterazioni gastrointestinali e nutrizionali".

Riduzione dell'ipertensione intraglomerulare e della proteinuria L'incremento della pressione di filtrazione intraglomerulare e l'ipertrofia glomerulare si sviluppano in risposta alla perdita del numero di nefroni causata da differenti malattie renali. Questa è una risposta mal adattativa, in quanto promuove il declino progressivo della funzione renale anche se il processo di stimolo è stato trattato o si è risolto spontaneamente. Il controllo dell'ipertensione sistemica e glomerulare è importante almeno quanto la restrizione proteica nel rallentare la progressione della MRC. La terapia antipertensiva nei pazienti con MRC ha lo scopo, oltre che di abbassare il rischio cardiovascolare, di rallentare la progressione del danno renale grazie alla riduzione della pressione intraglomerulare. L'ipertensione arteriosa incrementa i livelli di proteinuria trasmettendosi al glomerulo. Al contrario, l'effetto nefroprotettivo degli antipertensivi è definito dalla conseguente riduzione della proteinuria. Pertanto, quanto più un trattamento è efficace nel ridurre l'escrezione proteica, tanto maggiore sarà il suo conseguente impatto nel proteggere dalla diminuzione della GFR. Questa osservazione sta alla base delle linee guida di trattamento che stabiliscono in 125/75 mmHg l'obiettivo di pressione arteriosa nei pazienti con MRC proteinurica.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina inibiscono la vasocostrizione, indotta dall'angiotensina, delle arteriole afferenti del microcircolo glomerulare. Questa inibizione comporta una riduzione sia della pressione di filtrazione intraglomerulare sia della proteinuria. Diversi studi controllati hanno dimostrato che questi farmaci sono efficaci nel rallentare la progressione del danno renale nei pazienti con insufficienza renale in presenza e in assenza di diabete. Questo rallentamento nella progressione della MRC è strettamente associato alla loro capacità di abbassare la proteinuria. In assenza di una risposta antiproteinurica con uno solo dei due farmaci, può essere provata una terapia basata sull'associazione degli ACE-inibitori con gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina. Gli effetti avversi dovuti a questi farmaci sono tosse e angiodema, in seguito all'utilizzo degli ACE-inibitori, anafilassi e iperkaliemia a seguito dell'utilizzo di entrambi. Un incremento progressivo della concentrazione di creatinina plasmatica può far sospettare la presenza di una malattia renovascolare delle piccole e grandi arterie. L'insorgenza di questi effetti collaterali può suggerire l'utilizzo di una seconda linea di agenti antipertensivi, differente da quella degli ACE-inibitori e degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina. Tra i calcioantagonisti, il dilitiazem e il verapamil potrebbero offrire effetti antiproteinurici e nefroprotettivi superiori a quelli delle diidropiridine. Dovrebbero essere prese in considerazione due differenti categorie di risposte: una in cui la progressione è fortemente associata all'ipertensione sistemica e glomerulare e alla proteinuria (per es., nefropatia diabetica e malattie glomerulari) e in cui gli ACE-inibitori e gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina dovrebbero essere considerati farmaci di prima scelta; l'altra in cui la proteinuria è inizialmente moderata o assente (per es., rene policistico dell'adulto e altre patologie tubulointerstiziali) e in cui, poiché in questo caso il contributo dato dall'ipertensione è meno importante, dovrebbero essere utilizzati altri farmaci antipertensivi che possano essere utili anche nel controllo dell'ipertensione sistemica.

RALLENTAMENTO DELLA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA RENALE DIABETICA (Vedi anche Cap. 338) Attualmente, in molte parti del mondo, la nefropatia diabetica rappresenta la causa di MRC che porta alla necessità di una terapia sostitutiva della funzione renale e la sua prevalenza sta aumentando in modo sproporzionato nei Paesi in via di sviluppo. Inoltre, la prognosi per il paziente diabetico in dialisi è sfavorevole, con una percentuale di sopravvivenza paragonabile a quella di molte forme di tumore. È da ritenersi di primaria importanza sviluppare strategie atte a rallentare la progressione della nefropatia diabetica in questi pazienti.

Controllo della glicemia Un eccellente controllo glicemico riduce il rischio di malattia renale e la sua progressione sia nel diabete mellito di tipo 1 sia in quello di tipo 2. Si raccomanda che i valori preprandiali di glucosio plasmatico siano mantenuti tra 5 e 7,2 mmol/l (90-130 mg/dl) e che l'emoglobina A1c sia inferiore al 7%. Non appena la GFR diminuisce con il progredire della nefropatia, è necessario rivalutare l'utilizzo e il dosaggio degli ipoglicemizzanti orali. Per esempio, la clorpropamide potrebbe essere associata a un'ipoglicemia prolungata nei pazienti con ridotta funzionalità renale; è stato riportato che la metformina causa acidosi lattica nei pazienti con insufficienza renale e dovrebbe essere sospesa quando la GFR è ridotta, mentre l'uso dei tiazolidindioni (per es., rosiglitazone, pioglitazone e altri) potrebbe incrementare l'assorbimento renale idrosalino e aggravare il sovraccarico di volume. Infine, con la diminuzione della funzionalità renale, potrebbe diminuire anche la degradazione renale dell'insulina esogena, cosicché potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio di insulina per ottenere un miglior controllo glicemico.

Controllo della pressione arteriosa e della proteinuria L'ipertensione è riscontrata, al momento della diagnosi, nella maggior parte dei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Questa scoperta risulta correlata con la presenza di albuminuria ed è un potente indicatore di eventi cardiovascolari e di nefropatia. La microalbuminuria, ossia la presenza di albumina nelle urine, non è individuabile con il *dipstick* urinario, precede il declino della GFR e preannuncia la comparsa di complicanze renali e cardiovascolari. Si raccomanda di effettuare i test per la microalbumina in tutti i pazienti diabetici almeno una volta l'anno. Non è necessario controllare la microalbumina se i pazienti hanno già una proteinuria stabile. Il trattamento con antipertensivi riduce la microalbuminuria e ne rallenta la progressione anche nei pazienti diabetici con pressione arteriosa normale. Per quanto riguarda il trattamento dell'ipertensione in generale, l'utilizzo di ACE-inibitori e di antagonisti dei recettori dell'angiotensina è associato a una particolare protezione renale. Questi effetti benefici sono mediati dalla riduzione pressoria intraglomerulare e dall'inibizione delle vie biochimiche della sclerosi guidate dall'angiotensina, in parte attraverso l'inibizione della via mediata dal TGF-β.

TRATTAMENTO DI ALTRE COMPLICANZE DELLA MALATTIA RENALE CRONICA **Modificazioni del dosaggio farmacologico** Nonostante la dose di carico della maggior parte dei farmaci non sia influenzata dalla MRC, poiché questi non vengono eliminati tramite la via renale, le dosi di mantenimento di molti farmaci dovranno essere regolate. Per quei farmaci in cui più del 70% dell'escrezione non avviene per via renale, ma per esempio tramite eliminazione epatica, non è necessario modificare il dosaggio. La metformina e la meperidina sono tra i farmaci che dovrebbero essere evitati visto che appartengono agli ipoglicemizzanti orali che vengono eliminati dal rene. I FANS dovrebbero essere evitati per via del rischio di peggiorare ulteriormente la funzionalità renale. Bisognerebbe attuare una riduzione di dosaggio o una modificazione dell'intervallo posologico anche per molti antibiotici, antipertensivi e antiaritmici. Per un elenco generale e dettagliato dei diversi aggiustamenti di dosaggio dei farmaci più comunemente utilizzati, si può consultare il manuale *Drug Prescribing in Renal Failure*, pubblicato dall'American College of Physicians (vedi www. acponline. org).

Preparazione alla terapia sostitutiva della funzione renale (Vedi anche Cap. 276) Si potrebbe ottenere un sollievo temporaneo dai sintomi e dei segni clinici di uremia imminente, come anoressia, nausea, vomito, letargia e prurito, con la restrizione proteica. Comunque, quest'ultima comporta un rischio significativo di malnutrizione proteico-calorica e dunque dovrebbero essere considerati strategie anche per una gestione a più lungo termine.

Con l'ampia diffusione della dialisi e del trapianto renale si è prolungata la vita a centinaia di migliaia di pazienti affetti da MRC nel mondo intero. Le chiare indicazioni cliniche per avviare i pazienti con MRC alla terapia sostitutiva della funzione renale prevedono pericardite, encefalopatia, crampi muscolari non trattabili, anoressia e nausea non attribuibile ad altre cause come l'ulcera peptica, malnutrizione evidente e anomalie dell'equilibrio idroelettrico, principalmente iperkaliemia, refrattarie ad altre misure.

Le raccomandazioni che consigliano le tempistiche ottimali per iniziare la terapia sostitutiva della funzione renale sono state stabilite dalla *National Kidney Foundation* attraverso le linee guida KDOQI e si basano su evidenze recenti che dimostrano che rinviare la terapia sostitutiva della funzione renale fintanto che i pazienti siano in uno stato di malnutrizione o abbiano complicanze dovute all'uremia severa porta a un peggioramento della prognosi sulla dialisi o sul trapianto. A causa della variabilità interindividuale dei diversi sintomi uremici e della funzione renale, non appare ragionevole definire livelli "arbitrari" di azotemia e creatinina da usarsi come riferimento utile per iniziare la dialisi. Comunque, i pazienti potrebbero assuefarsi all'uremia cronica e negare i sintomi tanto da comprendere solamente a posteriori quanto si sentano meglio con la dialisi e realizzare quanto si sentissero male prima di iniziarla.

Studi recenti hanno suggerito che iniziare la dialisi prima che compaia l'insorgenza dei sintomi gravi e dei segni clinici di uremia sia associato a un aumento della sopravvivenza. Ciò ha portato al concetto di "start healthy" che è in accordo con la filosofia secondo cui è meglio far sì che i pazienti si sentano bene completamente da sempre piuttosto che, dopo essere divenuti uremici, si sentano meglio con la dialisi. Nonostante studi recenti non abbiano confermato una chiara associazione tra inizio precoce della dialisi e miglioramento della sopravvivenza, questo viene considerato ancora un valido approccio. A livello pratico, una preparazione di grado avanzato può evitare i problemi associati alla tecnica dialitica in quanto tale (per es., scarso funzionamento della fistola per l'emodialsi o malfunzionamento del catetere per la dialisi peritoneale) e dunque prevenire la morbilità associata al ricorso a un accesso emodialitico temporaneo, con i rischi attesi di sepsi, emorragia e trombosi.

Preparazione del paziente La preparazione sociale, psicologica e fisica per il passaggio alla terapia sostitutiva della funzione renale e la scelta della modalità ottimale di avvio della procedura si ottengono agevolmente con un approccio graduale svolto da un'équipe multidisciplinare. Oltre che con le misure conservative discusse finora, è importante preparare i pazienti con un programma di educazione intensivo, che spieghi la probabilità di successo e i tempi di inizio della terapia sostitutiva della funzione renale e le varie tipologie di terapia disponibili. Più approfondite saranno le conoscenze dei pazienti riguardo all'emodilaisi (sia per la terapia domiciliare sia per quella nosocomiale), alla dialisi peritoneale e al trapianto renale, più facile sarà per loro prendere decisioni appropriate. È più probabile che i pazienti seguiti con i programmi educativi scelgano di seguire una terapia dialitica domiciliare. Questo approccio è di vantaggio sul piano sociale poiché la terapia domiciliare è meno costosa ed è associata a una migliore qualità di vita. I programmi educativi non dovrebbero essere intrapresi oltre lo stadio 4 della MRC, in modo che i pazienti abbiano un maggior tempo a disposizione per comprendere i concetti più importanti.

È importante valutare anche la possibilità di supporto da parte dei servizi sociali. Nel caso dei pazienti che possono eseguire la dialisi domiciliare o ricevere un trapianto renale, i membri della famiglia dovrebbero essere educati in anticipo sulle scelte e preparati a lungo per essere di aiuto nella terapia domiciliare o, eventualmente, a fungere da donatori prima che si instauri l'insufficienza renale sintomatica.

Il trapianto renale (Cap. 276) offre il miglior potenziale di riabilitazione completa, poiché la dialisi rimpiazza solo una piccola parte delle funzioni di filtrazione renale e nessuna delle altre funzioni renali, che includono effetti endocrini e antinfiammatori. In genere, il trapianto renale viene eseguito dopo un periodo di trattamento dialitico. Un trapianto renale preventivo (di solito da donatore volontario) può essere comunque effettuato anche se non è stato preceduto dal trattamento dialitico, qualora si sia certi che l'insufficienza renale è irreversibile.

IMPLICAZIONI PER LA SALUTE MONDIALE

Al naturale declino e al successo dell'eradicazione di molte malattie infettive devastanti, si contrappone una rapida crescita della prevalenza d'ipertensione e di malattie cardiovascolari nei Paesi in via di sviluppo. Il diabete mellito sta acquisendo dimensioni crescenti in questi Paesi, forse in parte a causa dei cambiamenti delle abitudini alimentari, della riduzione di attività fisica e dell'aumento di peso corporeo. A ogni modo ne consegue che ci sarà un incremento proporzionale nelle malattie vascolari e renali. Le agenzie per la salute devono attuare una pianificazione per migliorare gli screening che permettono un'identificazione precoce delle malattie, la prevenzione e i programmi terapeutici in queste nazioni, e iniziare a considerare opzioni atte per migliorare la disponibilità delle terapie di sostituzione della funzione renale.

BIBLIOGRAFIA

GO A et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 351:1296, 2004

KETTELER M et al: Calcification and cardiovascular health: New insights into an old phenomenon. Hypertension 47:1027, 2006

LEVEY AS et al: CKD: Common, harmful and treatable—World Kidney Day 2007. Am J Kidney Dis 49(2), 2007

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative *Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure.* Am J Kidney Dis 35 (suppl 2): S1, 2000

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 39 (suppl 1), 2000

SARNAK M et al: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Circulation 108:2154, 2003

STRONG K et al: Preventing chronic disease: How many lives can we save? Lancet 366:1578, 2005

275 Dialisi nel trattamento dell'insufficienza renale

Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow

La dialisi può essere necessaria per il trattamento della malattia renale sia acuta sia cronica. La terapia sostitutiva renale continua (*continuous renal replacement therapy*, CRRT) e la dialisi lenta a bassa efficienza (*slow low-efficiency dialysis*, SLED) sono specifiche per il trattamento dell'insufficienza renale acuta e di esse si discute nel capitolo 273. Tali modalità vengono applicate in modo continuo (CRRT) o per 6-12 ore o più a sessione (SLED), in contrasto con le 3-4 ore di una seduta di emodialisi a intermittenza. **I vantaggi e gli svantaggi della CRRT e della SLED sono discussi nel capitolo 273.**

Nei Paesi industrializzati, la dialisi peritoneale viene raramente utilizzata per il trattamento dell'insufficienza renale acuta a causa dell'aumentato rischio di infezioni che essa comporta e (come si discuterà dettagliatamente più sotto) della sua clearance meno efficiente nell'unità di tempo. La maggior parte di questo capitolo è dedicata all'uso della dialisi nell'insufficienza renale terminale (IRT).

Grazie alla sua ampia disponibilità, l'impiego della dialisi ha consentito di prolungare la durata di vita di centinaia di migliaia di pazienti affetti da IRT. Solo negli Stati Uniti ci sono attualmente circa 450 000 pazienti con IRT, la maggior parte dei quali necessita di dialisi. L'incidenza di IRT è pari a 330 casi per milione di abitanti l'anno ed è sproporzionatamente più alta negli afroamericani (circa 1000 casi l'anno ogni milione di abitanti) rispetto agli americani di razza bianca (circa 259 casi l'anno ogni milione di abitanti). Negli Stati Uniti la principale causa di IRT è il diabete mellito, che attualmente è responsabile di circa il 45% dei nuovi casi diagnosticati. Più di un quarto (27%) dei pazienti ha una IRT attribuita all'ipertensione, anche se non è chiaro se, in questi casi, l'ipertensione sia una causa o una conseguenza della patologia vascolare o di qualche altra causa sconosciuta di insufficienza renale. Altre importanti cause di IRT sono la glomerulonefrite, il rene policistico e l'uropatia ostruttiva.

Su scala mondiale, i tassi di mortalità nei pazienti affetti da IRT sono più bassi in Europa e in Giappone, mentre sono molto alti nei Paesi in via di sviluppo, a causa della disponibilità limitata della dialisi. Negli Stati Uniti il tasso di mortalità nei pazienti in dialisi è pari al 18-20% per anno, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 30-35%. La morte è principalmente dovuta a patologie cardiovascolari e a infezioni (responsabili, rispettivamente, di circa il 50% e il 15% dei decessi). L'età avanzata, il sesso maschile, la razza non nera, il diabete mellito, gli stati di malnutrizione e una cardiopatia sottostante sono importanti fattori predittivi di mortalità.

OPZIONI TERAPEUTICHE NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE TERMINALE

I criteri comunemente accettati per avviare i pazienti al trattamento dialitico cronico comprendono la presenza di sintomi uremici, l'iperkaliemia che non risponde a misure conservative, la persistente espansione del volume extracellulare nonostante la somministrazione di terapia diuretica,

l'acidosi refrattaria alla terapia medica, la diatesi emorragica e una clearance della creatinina o una velocità di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR) stimata al di sotto di 10 ml/min per 1,73 m^2 di superficie corporea (per la valutazione della GFR vedi l'equazione relativa nel capitolo 274). È auspicabile il riferimento tempestivo al nefrologo allo scopo di pianificare l'accesso alla dialisi, informare adeguatamente il paziente sulle varie opzioni terapeutiche disponibili per la IRT e gestire le complicanze della malattia renale cronica avanzata, comprendenti l'ipertensione, l'anemia, l'acidosi e l'iperparatiroidismo secondario.

Nella IRT le opzioni terapeutiche includono l'emodialisi (presso un centro specializzato o a domicilio), la dialisi peritoneale, sotto forma sia di dialisi peritoneale ambulatoriale continua (*continuous ambulatorial peritoneal dialysis*, CAPD) sia di dialisi peritoneale ciclica continua (*continuous cyclic peritoneal dialysis*, CCPD), o il trapianto di rene (Cap. 276). Sebbene esista una certa variabilità in diverse aree geografiche, negli Stati Uniti l'emodialisi rimane la tecnica terapeutica più comunemente adottata nella IRT (è infatti applicata in più del 90% dei pazienti). Al contrario dell'emodialisi, la dialisi peritoneale è continua, ma è molto meno efficiente in termini di clearance dei soluti. Sebbene non siano stati completati studi clinici randomizzati su larga scala che abbiano messo a confronto i pazienti trattati con emodialisi rispetto a quelli trattati con dialisi peritoneale, gli esiti di entrambe le terapie sono simili nella maggior parte delle casistiche e la scelta della metodica da adottare è spesso basata su preferenze personali e su considerazioni concernenti la qualità di vita.

EMODIALISI

L'emodialisi si basa sui principi che regolano la diffusione dei soluti attraverso una membrana semipermeabile. Il passaggio dei prodotti di scarto metabolici dalla circolazione al liquido di dialisi ha luogo secondo gradiente di concentrazione. La velocità di trasporto per diffusione aumenta in risposta a diversi fattori, compresa l'entità del gradiente di concentrazione, l'area della superficie di filtrazione e il coefficiente di trasferimento di massa proprio della membrana. Quest'ultimo è in funzione della porosità e dello spessore della membrana, delle dimensioni della molecola di soluto e delle condizioni di flusso ai due lati della membrana. Secondo le leggi della diffusione, più grande è la molecola più lenta è la velocità di trasporto attraverso la membrana. Una molecola piccola come l'urea (60 Da [dalton]) ha un'ottima clearance, mentre una molecola più grande come la creatinina (113 Da) ha una clearance meno efficiente. Oltre che attraverso la clearance diffusiva, il passaggio dei prodotti di scarto dalla circolazione nel liquido di dialisi può avere luogo come risultato dell'ultrafiltrazione. La clearance convettiva si realizza per trascinamento con il solvente: i soluti, cioè, vengono eliminati insieme con l'acqua attraverso la membrana di dialisi semipermeabile.

DIALIZZATORE

Tre sono i componenti principali dell'emodialisi: il dializzatore, il sistema di formazione e di trasporto del dialisato e il sistema di trasporto del sangue (Fig. 275-1). Il dializzatore (o filtro) è un dispositivo in materiale plastico che dispone di un compartimento per il sangue e di un compartimento per il liquido di dialisi, che possono essere perfusi a velocità di flusso molto elevate. L'area di superficie delle moderne membrane di dialisi nei pazienti adulti è solitamente di 1,5-2 m^2. Il dializzatore a fibre cave è quello più comunemente usato negli Stati Uniti. I dializzatori sono composti da fasci di fibre capillari attraverso i quali circola il sangue, mentre il dialisato scorre sul lato esterno di questi fasci di fibre.

Progressi recenti hanno portato allo sviluppo di molti tipi differenti di materiale per la realizzazione della membrana. Grosso modo, ci sono quattro categorie di membrane di dialisi: membrane di cellulosa, sostituti della cellulosa, cellulosa-sintetiche e sintetiche. Negli ultimi tre decenni c'è stato un graduale passaggio dalle membrane derivate dalla cellulosa a quelle sintetiche a causa del fatto che queste ultime hanno una maggiore biocompatibilità. La *bioincompatibilità* è generalmente definita come la capacità della membrana di attivare la cascata del complemento. Le membrane di cellulosa sono bio-incompatibili poiché sulla loro superficie sono presenti gruppi idrossilici liberi. Al contrario, nelle membrane di sostituiti della cellulosa (per esempio, di acetato di cellulosa) o nelle membrane cellulosa-sintetiche, i gruppi idrossilici sono chimicamente legati sia all'acetato sia ai gruppi amminici terziari, con il risultato di avere un'attivazione limitata del complemento. Le membrane sintetiche come il polisulfone, il polimetilmetacrilato e le membrane al poliacrilonitrile hanno una biocompatibilità persino maggiore grazie all'assenza di questi gruppi idrossilici. Negli Stati Uniti, le membrane di polisulfone vengono attualmente utilizzate per il trattamento dialitico in più del 60% dei casi.

Negli Stati Uniti gli emodializzatori vengono spesso trattati e riutilizzati nei pazienti in trattamento emodialitico di mantenimento. Tuttavia, da quando i costi di produzione dei dializzatori monouso sono diminuiti, le strutture che forniscono dialisi in regime di *day-hospital* non riciclano più i dializzatori. Nella maggior parte dei centri che li riciclano, solo l'unità del dializzatore viene ripulita e riutilizzata, mentre nei Paesi in via di sviluppo sono spesso riutilizzate anche le vie di trasporto del sangue. Il processo di trattamento può essere sia manuale sia automatizzato. Esso viene realizzato attraverso le seguenti fasi: risciacquo con acqua del compartimento del sangue e di quello del dialisato; lavaggio con detergenti chimici realizzato invertendo il processo di ultrafiltrazione dal compartimento del dialisato a

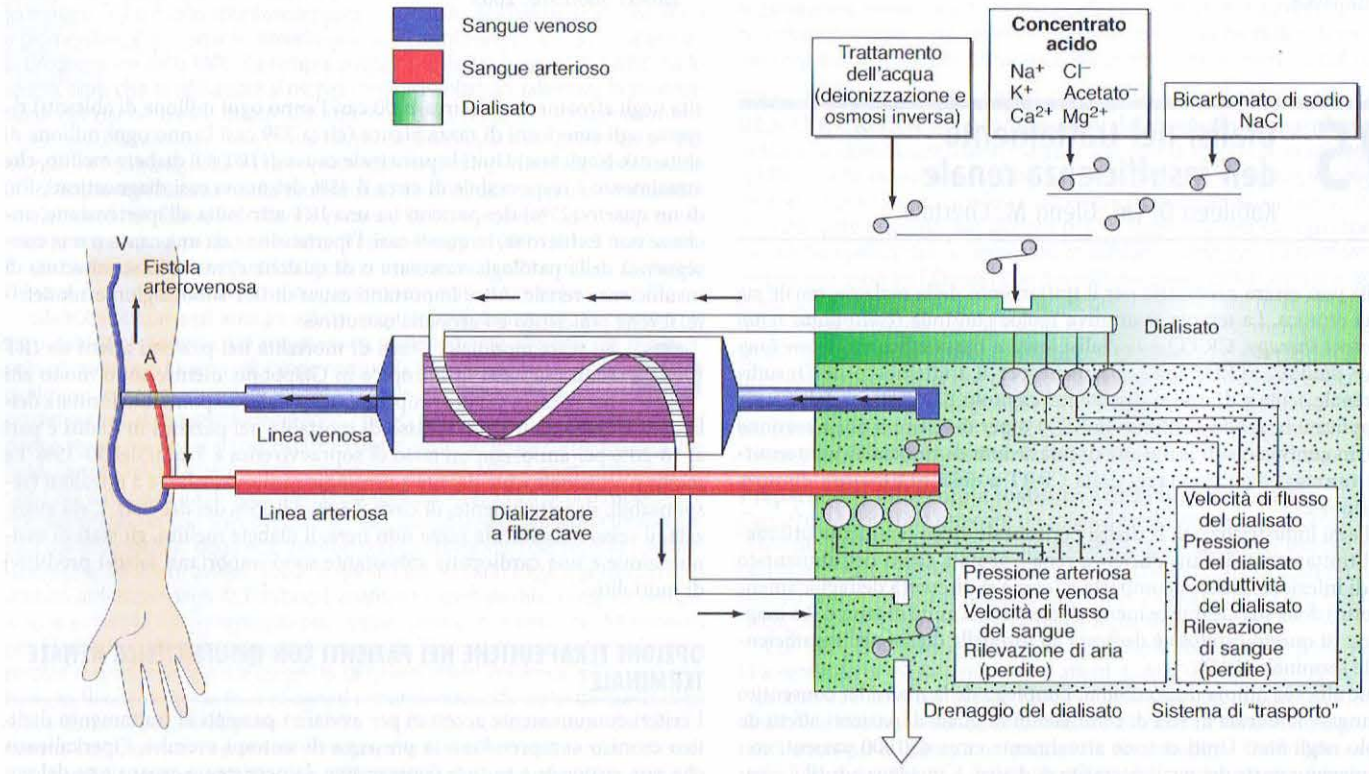


FIGURA 275-1 Schema dell'emodialisi.

quello del sangue; verifica della pervietà del dializzatore e, infine, disinfezione dello stesso. Agenti che possono essere utilizzati per questo trattamento sono la formaldeide, l'acido paracetico o il perossido di idrogeno, la glutaraldeide e la candeggina.

DIALISATO

La concentrazione di potassio nel dialisato può variare da 0 a 4 mmol/l a seconda della concentrazione plasmatica predialitica. Nei centri di emodialisi degli Stati Uniti, la concentrazione usuale di calcio nel dialisato viene mantenuta pari a 1,25 mmol/l (2,5 meq/l), anche se può rendersi necessario apportare variazioni in casi selezionati (per es., possono essere indotte concentrazioni più elevate di calcio nel dialisato in pazienti con ipocalcemia associata a iperparatiroidismo secondario o conseguente a paratiroidectomia). La concentrazione usuale di sodio nel dialisato viene invece mantenuta a un livello di 140 mmol/l: concentrazioni più basse sono associate a una più elevata frequenza di ipotensione, crampi, nausea, vomito, astenia e capogiri. Nei pazienti in cui, durante la seduta di dialisi, si sviluppa frequentemente ipotensione, si agisce spesso sul sodio per controbilanciare il gradiente osmolare creato dall'urea. Man mano che ci si avvicina alla fine del trattamento di dialisi, la concentrazione di sodio nel dialisato viene gradualmente abbassata da 145-155 meq/l a livelli isotonici (140 meq/l). Tale regolazione verso il basso può tipicamente essere fatta per gradini o in maniera lineare o esponenziale. Poiché i pazienti vengono a contatto con circa 120 l di acqua durante ogni seduta di dialisi, l'acqua utilizzata per il liquido di dialisi viene sottoposta a filtrazione, demineralizzazione, deionizzazione e, infine, a osmosi inversa. Durante il processo di osmosi inversa, l'acqua viene filtrata attraverso una membrana semipermeabile a una pressione molto elevata allo scopo di rimuovere eventuali microrganismi contaminanti e più del 90% degli ioni che vi si trovano dissolti.

SISTEMA DI TRASPORTO DEL SANGUE

Il sistema di trasporto del sangue è costituito dal circuito extracorporeo presente nel dispositivo di dialisi e dal sistema di accesso vascolare. Il dispositivo di dialisi è costituito da una pompa del sangue, da un sistema di trasporto della soluzione di dialisi e da vari sistemi di monitoraggio della sicurezza. La pompa spinge il sangue a partire dal sito di accesso vascolare fin dentro il dializzatore e poi da esso fino al paziente. La velocità del flusso di sangue può variare in un intervallo di 250-500 ml/min, in gran parte a seconda del tipo e del livello di integrità dell'accesso vascolare. La pressione idrostatica negativa nel compartimento del dialisato può essere regolata per ottenere l'eliminazione delle quantità desiderate di fluido o per raggiungere determinati livelli di *ultrafiltrazione*. Le membrane di dialisi hanno differenti coefficienti di ultrafiltrazione (espressi in ml di acqua trasferiti/min per mmHg), che, insieme con la regolazione della pressione idrostatica, consentono di variare i volumi di liquido che si desidera eliminare. Il sistema di trasporto della soluzione di dialisi consente di diluire con acqua il dialisato concentrato e di monitorarne temperatura, conduttività e flusso.

Accesso vascolare Nell'emodialisi la fistola, l'innesto o il catetere utilizzati per prelevare il sangue sono denominati nel loro insieme *accesso vascolare*. Una fistola nativa creata dall'anastomosi fra un'arteria e una vena (per es., la fistola di Cimino-Brescia, nella quale la vena cefalica viene anastomizzata con l'arteria radiale) porta all'arterializzazione della vena e ciò permette, quando si deve creare l'accesso alla circolazione del paziente, di pungere la fistola stessa con aghi di calibro maggiore (tipicamente di calibro 15). Anche se le fistole, a lungo termine, hanno un tasso di pervietà più elevato rispetto a tutte le altre opzioni di accesso vascolare, negli Stati Uniti vengono realizzate solo in una minoranza di pazienti. Molti pazienti, infatti, vengono sottoposti alla creazione di un innesto arterovenoso (per es., con interposizione di materiale protesico, solitamente politetrafluoroetilene, fra un'arteria e una vena) o all'inserimento di un catetere di dialisi con tunnel sottocutaneo. In anni più recenti, sempre negli Stati Uniti, i nefrologi, i chirurghi vascolari e i responsabili delle politiche sanitarie hanno incoraggiato la realizzazione delle fistole arterovenose in un numero crescente di pazienti (la cosiddetta iniziativa "fistula-first"). Sfortunatamente, però, anche se vengono create, le fistole arterovenose possono non svilupparsi in modo sufficiente ed essere perciò un sito di accesso non affidabile, che può anzi andare rapidamente incontro a trombosi man mano che si sviluppa. Nuovi approcci chirurgici (per es., la creazione di una fistola brachiobasilica con trasposizione della vena basilica sulla superficie del braccio) hanno consentito nuove opzioni di accesso vascolare "nativo".

Gli innesti e i cateteri tendono a essere utilizzati in pazienti che hanno vene di calibro più piccolo o le cui vene siano state ripetutamente punte e quindi danneggiate, come a volte accade in occasione di ricoveri prolungati. Le complicanze più importanti degli innesti arterovenosi sono la trombosi e l'insufficienza dell'innesto, principalmente dovute all'iperplasia della tonaca intima a livello dell'anastomosi fra l'innesto e la vena ricevente. Quando l'innesto, o la fistola, diviene insufficiente, si può procedere a un intervento di angioplastica per dilatare la stenosi. Durante la dialisi, il monitoraggio della pressione venosa e del flusso nel sito di accesso vascolare, anche se non eseguito di routine, può essere d'aiuto nel riconoscere precocemente un principio di insufficienza dell'accesso vascolare. Rispetto alla fistola, l'innesto e soprattutto i cateteri, oltre ad andare più frequentemente incontro a insufficienza, sono molto più spesso gravati da complicanze infettive.

I cateteri endovenosi di grande calibro sono sovente utilizzati in pazienti con malattia renale acuta e cronica. Per i pazienti in dialisi di mantenimento i cateteri con tunnel (sia due cateteri separati sia un singolo catetere con due lumi) sono spesso utilizzati quando le fistole arterovenose e gli innesti non hanno dato buoni risultati o quando questi risultano irrealizzabili dal punto di vista anatomico. Questi cateteri vengono inseriti sottocute, in un tunnel che riduce la contaminazione da parte dei batteri presenti sulla cute, facendo così diminuire l'incidenza di infezioni rispetto ai casi in cui si fa uso di cateteri temporanei "non tunnellizzati". La maggior parte dei cateteri con tunnel viene posizionata nella vena giugulare interna; possono essere anche utilizzate la vena giugulare esterna, la vena femorale e la vena succlavia. I nefrologi, i radiologi e i chirurghi vascolari preferiscono generalmente evitare l'utilizzo della vena succlavia per l'inserzione dei cateteri. Infatti, anche se le velocità di flusso nella vena succlavia sono di solito ottimali, la stenosi è una complicanza frequente, che può non di rado impedire in modo permanente la creazione di un accesso vascolare (per es., una fistola o un innesto) anche nell'arto ipsilaterale. Si corre invece un rischio maggiore d'infezione quando s'inserisce il catetere nella vena femorale. Nei pazienti in cui tendono a svilupparsi molteplici complicanze dell'accesso vascolare e non sia possibile prendere in considerazione opzioni di accesso vascolare permanente, i cateteri con tunnel possono essere l'ultima ancora di salvezza nel tentativo di realizzare un trattamento di emodialisi. L'approccio alla vena cava inferiore per via translombare o transepatica può rendersi necessario in concomitanza con una stenosi o una trombosi della vena cava superiore o delle altre vene centrali drenanti gli arti superiori.

OBIETTIVI DELLA DIALISI

Obiettivo della dialisi è rimuovere i soluti a basso ed elevato peso molecolare. Essa consiste sostanzialmente nel pompare sangue eparinizzato nel dializzatore a una velocità di flusso di 200-500 ml/min, mentre il dialisato viene fatto fluire in direzione opposta (*controcorrente*) a un tasso di 500-800 ml/min. L'efficienza della dialisi dipende dall'efficienza dei flussi di dialisato e sangue nel dializzatore, nonché dalla resa funzionale di quest'ultimo (per es., dalla sua capacità di rimozione dei soluti). La "*dose*" della dialisi, attualmente definita come una derivazione della frazione di clearance dell'urea durante una singola seduta, viene ulteriormente regolata in base al peso e all'altezza del paziente, all'entità della funzione renale residua, all'apporto dietetico di proteine, al grado di anabolismo o catabolismo e alle altre patologie concomitanti.

A partire dagli studi fondamentali di Sargent e Gotch, realizzati nell'ambito del National Cooperative Dialysis Study, sulla regolazione della dose di dialisi fatta sulla base della concentrazione dell'urea e della morbilità, la *dose di dialisi somministrata* è stata misurata e considerata come una garanzia di qualità e uno strumento di miglioramento. Mentre la frazione di rimozione dell'urea e ciò che da essa deriva sono stati assunti come metodo standard di valutazione dell'appropriatezza dialitica, uno studio clinico randomizzato multicentrico su larga scala (lo studio HEMO) ha mostrato che, per grandi variazioni della clearance dell'urea, non sembrano esservi differenze nel tasso di mortalità. Ancora oggi, tuttavia, studi osservazionali e l'opinione di esperti autorevoli suggeriscono che sia giustificato ricorrere a dosi più elevate di dialisi. Gli obiettivi attuali sono quelli di portare il tasso di riduzione dell'urea (intesa come quantità di urea ridotta a ogni seduta di emodialisi) a oltre il 65-70% e la clearance frazionata dell'urea (ovvero la clearance dell'urea del dializzatore moltiplicata per il tempo di dialisi e divisa per il volume di distribuzione dell'urea, detta anche KT/V) sopra 1,3 o 1,05, a seconda che le concentrazioni di urea siano più o meno "equilibrate".

La maggior parte dei pazienti affetti da IRT necessita di 9-12 ore di dialisi a settimana, solitamente suddivise in tre sessioni di pari durata. Molti studi indicano che una sessione di emodialisi più lunga può offrire maggiori vantaggi, ma il confronto fra questi studi è difficile a causa del fatto che in essi è stata di volta in volta presa in considerazione un grande quantità di caratteristiche variabili dei pazienti, come, per esempio, altezza e peso corporeo e stato nutrizionale. La dose dell'emodialisi dovrebbe essere

personalizzata e, nella sua valutazione, oltre all'azotemia, andrebbero presi in considerazione altri parametri, come il livello di adeguatezza dei valori di ultrafiltrazione o di eliminazione del fluido. Alcuni hanno evidenziato un miglioramento del decorso clinico nei pazienti in cui le sedute di emodialisi vengono eseguite più frequentemente (per es., più di tre volte a settimana), ma molteplici fattori tendono a confondere questi risultati. Attualmente è in corso uno studio clinico randomizzato il cui scopo principale è verificare se sedute più ravvicinate di dialisi portino effettivamente a variazioni dei livelli di diversi marcatori fisiologici e funzionali.

COMPLICANZE DELL'EMODIALISI

L'ipotensione è la complicanza acuta più frequente dell'emodialisi, soprattutto fra i pazienti diabetici. Il rischio che si sviluppi ipotensione risulta aumentato da diversi fattori, fra cui una funzione di ultrafiltrazione non compensata da un riempimento vascolare adeguato, una compromissione della risposta vasoattiva o autonomica, uno *shift* osmolare, un uso eccessivo di antipertensivi e una riserva cardiaca ridotta. Nei pazienti con fistola arterovenosa o con innesti può svilupparsi un'insufficienza cardiaca a elevata gittata a causa dello *shunt* del flusso a livello dell'accesso vascolare. Un tempo, l'impiego dell'acetato come tampone del dialisato, a causa del suo effetto vasodilatante e cardiosoppressore, poteva determinare ipotensione. Con l'introduzione del bicarbonato nel dialisato l'ipotensione è diventata invece una complicanza meno frequente. Il trattamento dell'ipotensione in corso di dialisi consiste nella sospensione dell'ultrafiltrazione e nella somministrazione di 100-250 ml di soluzione fisiologica isotonica o di 10 ml di soluzione fisiologica ipertonica satura al 23% e di albumina povera di sale. L'ipotensione durante la dialisi si può spesso prevenire con una valutazione attenta del peso secco e modulando l'ultrafiltrazione in modo da favorire la rimozione di fluido più all'inizio che alla fine della procedura di dialisi. Altre manovre applicate possono essere l'esecuzione di un'ultrafiltrazione sequenziale seguita dalla dialisi, l'uso di midodrina, un agente selettivo α_1-adrenergico ipertensivo, il raffreddamento del dialisato durante il trattamento dialitico e l'indicazione a consumare solo pasti frugali durante la dialisi.

Anche i crampi muscolari sono una complicanza frequente del trattamento, sebbene la loro eziologia in questo ambito rimanga poco chiara; fra i meccanismi proposti per spiegare la loro occorrenza vi sono le variazioni di perfusione dei muscoli dovute a una rimozione di fluido eccessiva, in particolare al di sotto del peso secco stimato, e l'utilizzo di dialisato a basse concentrazioni di sodio. Misure preventive al riguardo possono essere la riduzione della rimozione di liquido durante la dialisi, il profilo programmato di ultrafiltrazione e l'uso di concentrazioni più elevate di sodio nel dialisato o la regolazione di quest'ultimo (vedi sopra).

Reazioni anafilattiche da contatto con il dializzatore sono state riportate soprattutto nel corso della prima seduta e nella maggior parte dei casi con membrane contenenti cellulosa bioincompatibili. Con il graduale ritiro dall'uso delle membrane di cuprofano le reazioni al dializzatore sono diventate, negli Stati Uniti, relativamente infrequenti. Le reazioni al dializzatore sono di tue tipi, A e B. Le reazioni di tipo A sono attribuibili a reazioni di ipersensibilità intermedia, IgE-mediate, all'ossido di etilene utilizzato nella sterilizzazione dei nuovi dializzatori. Questo tipo di reazione si verifica tipicamente poco dopo l'inizio del trattamento (di solito entro i primi minuti) e può progredire fino a uno stato di anafilassi conclamata se la procedura di dialisi non viene prontamente interrotta. Nel caso in cui i sintomi siano gravi può essere necessario somministrare steroidi o adrenalina. La reazione di tipo B è invece caratterizzata dalla comparsa di un complesso sintomatologico contrassegnato da dolore non specifico al torace e al dorso, che sembra essere conseguenza dell'attivazione del complemento e del rilascio di citochine. Questi sintomi durano tipicamente per parecchi minuti, durante la dialisi, e tendono a risolversi nel corso del tempo con la dialisi continua.

Le patologie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nei pazienti con IRT. La frequenza e i tassi di mortalità delle patologie cardiovascolari sono più elevati nei pazienti in dialisi che nei pazienti che hanno eseguito il trapianto di rene, pur rimanendo particolarmente elevati in entrambi i gruppi. Le cause sottostanti alla patologia cardiovascolare non sono chiare, ma potrebbero essere correlate alla presenza di fattori di rischio comuni (come, per es., il diabete mellito), a infiammazione cronica, a variazioni massive del volume extracellulare (specialmente in concomitanza con aumenti del peso corporeo durante il trattamento dialitico), a inadeguata terapia dell'ipertensione, a dislipidemia, ad anemia, a calcificazioni vascolari distrofiche, a iperomocisteinemia e, forse, ad alterazioni della dinamica cardiovascolare durante il trattamento dialitico. Pochi studi mirati alla riduzione del rischio cardiovascolare sono stati portati a termine, ma senza consistenti benefici. Tuttavia, la maggior parte degli esperti tende a raccomandare l'attuazione delle classiche strategie di protezione cardiaca (come, per es., l'utilizzo di agenti che riducono i livelli circolanti di lipidi, l'uso di acido acetilsalicilico e di antagonisti β-adrenergici) nei pazienti in dialisi, visto il loro profilo di rischio cardiovascolare, che sembra aumentare di più di un ordine di grandezza rispetto agli individui non affetti da malattia renale.

DIALISI PERITONEALE

Nella dialisi peritoneale viene infusa in cavità peritoneale una quantità di soluzione contenente destrosio pari a 1,5-3 l, che viene poi lasciata in loco per un periodo di tempo prestabilito, solitamente di 2-4 ore. Come nell'emodialisi, la rimozione delle sostanze tossiche avviene tramite un processo di clearance convettiva generato dall'ultrafiltrazione e un processo di clearance diffusiva che si verifica secondo un gradiente di concentrazione. La clearance dell'acqua e dei soluti durante il processo di scambio della dialisi peritoneale dipende dall'equilbrio tra il passaggio di soluti e acqua in cavità peritoneale e l'assorbimento degli stessi dalla cavità peritoneale. La velocità di diffusione diminuisce con il passare del tempo e può eventualmente scendere a zero quando viene raggiunto l'equilibrio fra plasma e dialisato. L'assorbimento di acqua e soluti dalla cavità peritoneale avviene attraverso la membrana peritoneale nella circolazione capillare peritoneale e, tramite il passaggio nei vasi linfatici peritoneali, nella circolazione linfatica sistemica. La velocità di trasporto peritoneale dei soluti varia da paziente a paziente e può subire alterazioni particolari in caso di infezione (peritonite), assunzione di farmaci e influenza di fattori come la postura o l'esercizio fisico.

TIPI DI DIALISI PERITONEALE

Esistono due tipi di dialisi peritoneale: la dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) e la dialisi peritoneale ciclica continua (CCPD), che possono essere applicate anche in combinazione. Nella CAPD la soluzione di dialisi, durante il giorno, viene infusa manualmente nella cavità peritoneale e viene cambiata da 3 a 5 volte. Per la notte, invece, il liquido di dialisi viene spesso infuso prima che il paziente vada a coricarsi e rimane poi nella cavità peritoneale per tutta la notte. Il drenaggio del dialisato usato per il trattamento viene eseguito manualmente, sfruttando la forza di gravità, che facilita l'estrazione del liquido dall'addome. Gli scambi nella CCPD sono, invece, eseguiti in modo automatico, di solito durante la notte: il paziente è collegato a un dispositivo automatizzato (*cycler*) che esegue una serie di cicli di scambio di dialisi durante il sonno. Il numero di scambi di dialisi necessari a ottimizzare la clearance dei soluti varia in base alle caratteristiche della membrana peritoneale. Come per l'emodialisi, gli esperti suggeriscono di monitorare attentamente la clearance dei soluti per assicurare un trattamento dialitico adeguato.

Il volume delle soluzioni utilizzate per la dialisi peritoneale è tipicamente compreso fra 1,5 e 3 l. Il tampone preferenzialmente utilizzato è il lattato, mentre gli additivi più comunemente impiegati sono l'eparina, per prevenire l'ostruzione del lume del catetere che può essere causata dalla fibrina, e gli antibiotici, per trattare un eventuale episodio di peritonite acuta. Nei pazienti affetti da diabete mellito si può aggiungere anche l'insulina.

ACCESSO ALLA CAVITÀ PERITONEALE

Per accedere alla cavità peritoneale si utilizza un catetere. I cateteri utilizzati nel mantenimento della dialisi peritoneale sono flessibili, essendo costituiti da silicone, e sono dotati di numerosi fori sulla loro estremità terminale. Questi cateteri hanno solitamente due cuffie in dacron, le quali facilitano la proliferazione, la granulazione e la loro invasione da parte dei fibroblasti. Il processo cicatriziale che ha così luogo intorno a queste cuffie ancora il catetere e lo isola dal passaggio dei batteri della superficie cutanea nella cavità peritoneale e previene le perdite esterne di liquido. Le cuffie vengono posizionate nello spessore della parete addominale, in sede preperitoneale, a circa 2 cm dalla superficie cutanea.

Il cosiddetto *test dell'equilibrio peritoneale* consente una valutazione formale delle caratteristiche della membrana peritoneale e permette di misurare la velocità di trasporto di creatinina e glucosio attraverso la membrana peritoneale. Sulla base di questo test, i pazienti vengono classificati come "trasportatori" a bassa, medio-bassa, medio-alta o alta capacità. I pazienti capaci di raggiungere rapidamente lo stato di equilibrio (cioè i "trasportatori" ad alta capacità) tendono ad assorbire una maggior quantità di glucosio e il loro processo di ultrafiltrazione tende a perdere efficienza quando la soluzione peritoneale viene lasciata stazionare a lungo durante il giorno. I trasportatori ad alta capacità tendono inoltre a perdere quantità maggiori di albumina e di altre proteine attraverso la membrana peritoneale. Pertanto, in generale, nei pazienti con caratteristiche di trasporto rapido si

rende necessario aumentare il numero e ridurre il tempo di durata delle operazioni di scambio della dialisi e l'impiego del *cycler* diventa, di conseguenza, praticamente inevitabile. I trasportatori più lenti (cioè quelli a capacità bassa o medio-bassa) tendono invece a rispondere bene anche a un numero inferiore di scambi di dialisi. L'efficienza della clearance dei soluti dipende anche dal volume di dialisato infuso: l'infusione di volumi più elevati, infatti, consente solitamente di raggiungere una clearance più efficiente dei soluti, soprattutto nel caso della CAPD eseguita in pazienti con capacità di trasporto bassa o medio-bassa. Sorprendentemente, la clearance dei soluti aumenta anche in concomitanza dell'attività fisica, probabilmente grazie a un concomitante miglioramento delle dinamiche di flusso all'interno del cavità peritoneale.

Come per l'emodialisi, anche per la dialisi peritoneale non si sa quale sia la dose ottimale. Molti studi osservazionali fanno ritenere che tassi più elevati di clearance dell'urea e della creatinina (quest'ultima solitamente misurata in litri/settimana) siano associati a tassi inferiori di mortalità e a una minore incidenza di complicanze uremiche. Tuttavia, uno studio clinico randomizzato (ADEMEX) non è riuscito a dimostrare una significativa riduzione del tasso di mortalità o del numero di complicanze per aumenti relativamente consistenti della clearance dell'urea. In generale, si possono avere buoni risultati con la dialisi peritoneale se i pazienti hanno mantenuto una certa funzionalità renale residua. Il tasso di insuccesso della metodica tende ad aumentare durante il trattamento con il passare degli anni: ciò è stato correlato più alla perdita di funzione residua che alla perdita di capacità della membrana peritoneale. Recentemente è stato introdotto un carboidrato non assorbibile (icodestrina) come agente osmotico alternativo. Gli studi al riguardo hanno dimostrato che l'ultrafiltrazione si rivela più efficiente con l'utilizzo di soluzioni contenenti icodestrina piuttosto che destrosio. L'icodestrina viene tipicamente utilizzata nell'ultimo ciclo di riempimento nei pazienti sottoposti a CCPD o per consentire una permanenza più prolungata del liquido nei pazienti sottoposti a CAPD. In alcuni pazienti, in cui la CCPD non riesce a garantire un livello sufficiente di clearance dei soluti, può essere tentato un approccio ibrido, aggiungendo, allo schema della CCPD, uno o più scambi di dialisi durante il giorno. Questo procedura ibrida può incrementare l'efficienza della clearance dei soluti e prolungare la possibilità del paziente di rimanere in dialisi peritoneale, ma l'incombenza che ne deriva può essere eccessiva per alcuni.

COMPLICANZE DELLA DIALISI PERITONEALE

Le principali complicanze della dialisi peritoneale sono la peritonite, le infezioni non peritonitiche associate al catetere, l'aumento del peso corporeo e altri disordini di tipo metabolico, l'incompleta correzione dell'uremia (specialmente nei pazienti senza funzione renale residua).

La peritonite si sviluppa di solito quando si ha un perdita di sterilità durante una o più operazioni di scambio della dialisi. Solitamente viene considerato indicativo di uno stato di peritonite un aumento della conta dei leucociti nel liquido peritoneale (che diventano circa 100/mm^3, dei quali almeno il 50% rappresentato da neutrofili polimorfonucleati). Il quadro clinico è tipicamente caratterizzato da dolore e torbidità del dialisato, spesso in associazione con febbre e altri sintomi sistemici. A testimonianza dell'origine cutanea, i microrganismi più frequentemente responsabili di queste infezioni sono i cocchi Gram-positivi, compreso lo stafilocco. Le infezioni da bastoncelli Gram-negativi sono, invece, meno comuni, mentre possono essere a volte osservate anche infezioni fungine o da micobatteri, soprattutto dopo una terapia antibiotica. Per trattare la maggior parte dei casi di peritonite si può far uso di antibiotici per via intraperitoneale od orale (a seconda del tipo di microrganismo coinvolto) e la maggior parte dei pazienti non richiede ospedalizzazione. Solitamente, non è invece sufficiente la terapia antibiotica nei casi di peritonite dovuta a bastoncelli Gram-negativi idrofilici (come, per es., *Pseudomonas* sp.) o a lieviti, rendendosi in questi casi necessaria anche la rimozione del catetere per eradicare in modo completo l'infezione. Le infezioni da catetere di tipo non peritonitico (spesso denominate *infezioni del tunnel*) possono essere di gravità molto variabile: molti casi possono infatti essere trattati con antibiotici locali o con il nitrato d'argento, mentre altri casi possono essere così gravi da richiedere la terapia antibiotica parenterale e la rimozione del catetere.

La dialisi peritoneale si associa a una gran varietà di complicanze metaboliche. Come accennato sopra, l'albumina e altre proteine possono essere perse attraverso la membrana peritoneale insieme ai prodotti metabolici di scarto. L'ipoproteinemia indotta dalla dialisi peritoneale rende perciò necessario un apporto di proteine con la dieta più consistente, al fine di mantenere il bilancio azotato. L'iperglicemia e l'aumento del peso corporeo sono altre complicanze frequenti della dialisi peritoneale: infatti, ogni giorno, a seconda delle concentrazioni utilizzate, ogni paziente assorbe parecchie centinaia di calorie sotto forma di destrosio. I pazienti in dialisi peritoneale, soprattutto quelli con diabete mellito di tipo II, sono poi inclini a sviluppare altre complicanze tipiche della resistenza all'insulina, compresa l'ipertrigliceridemia. Un aspetto positivo è dato invece dal fatto che la dialisi peritoneale, per le sue caratteristiche di "continuità", permette ai pazienti di seguire una dieta più libera, grazie al fatto che durante la dialisi la rimozione del potassio e del fosforo, che sono due delle principali sostanze il cui accumulo può essere pericoloso nell'IRT, è continua.

PROSPETTIVA GLOBALE

L'incidenza dell'IRT sta aumentando in tutto il mondo, parallelamente all'allungarsi dell'aspettativa di vita e al miglioramento delle cure per le patologie infettive e cardiovascolari. Il trattamento della IRT può variare ampiamente da regione a regione, e anche all'interno di uno stesso Paese, e dipende sostanzialmente da alcuni fattori, fra cui principalmente quello economico. In generale, la dialisi peritoneale viene più frequentemente utilizzata nei Paesi più poveri per via del suo costo inferiore, cui si contrappone, invece, l'elevato costo dovuto alla creazione dei centri di emodialisi.

RINGRAZIAMENTI

Siamo grati al dottor Ajay Singh e al dottor Barry Brenner, autori di questo capitolo nella 16ª edizione, per il loro contributo a questa nuova edizione.

BIBLIOGRAFIA

BURKART JM et al: Peritoneal dialysis, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004

EKNOYAN G et al: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. N Engl J Med 346:2010, 2002

FORNI LG, HILTON PJ: Current concepts: Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. N Engl J Med 336:1303, 1997

HIMMELFARB J, KLIGER AS: End-stage renal disease measures of quality. Annu Rev Med 58:387, 2007

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION: Kidney Disease Quality Initiative Clinical Practice Guidelines: Hemodialysis and peritoneal dialysis adequacy, 2001. Available online at *http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines.cfm*

PANIAGUA R et al: Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. J Am Soc Nephrol 13:1307, 2002

RAYNER HC et al: Vascular access results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Performance against Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines. Am J Kidney Dis. 44:S22, 2004

U.S. RENAL DATA SYSTEM: USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2005

276 Trapianto di rene nel trattamento dell'insufficienza renale

Charles B. Carpenter, Edgar L. Milford, Mohamed H. Sayegh

Il trapianto di rene nell'uomo è il trattamento di scelta nell'insufficienza renale cronica avanzata. In tutto il mondo sono state eseguite decine di migliaia di trapianti. Quando furono introdotti l'azatioprina e il prednisone come farmaci immunosoppressori, negli anni '60, i risultati ottenuti con donatori viventi adeguatamente selezionati tra i familiari erano superiori a quelli ottenuti con organi prelevati da cadavere, osservandosi segnatamente a un anno una sopravvivenza del trapianto del 70-90% rispetto al 50-60%. Durante gli anni '70 e '80 il tasso di successo a un anno per i trapianti da cadavere aumentò progressivamente. Da quando fu introdotta, agli inizi degli anni '80, la ciclosporina, i trapianti con organo prelevato da cadavere hanno avuto una sopravvivenza a un anno che è aumentata dal 70% all'82% nella metà degli anni '90. Dopo il primo anno le curve di sopravvivenza del trapianto mostrano un declino esponenziale del numero di trapianti funzionanti da cui si può calcolare l'emivita ($t_{1/2}$) in anni; questa è aumentata di soli due anni a partire dagli anni '80.

Gli indici di mortalità dopo trapianto sono più alti nel primo anno e sono correlati all'età: 2% fra 18 e 34 anni, 3% fra 35 e 49 anni e 6,8% per età superiori a 50-60 anni. Questi indici sono paragonabili a quelli della popo-

TABELLA 276-1 CRESCITA DEI TRAPIANTI RENALI NEGLI STATI UNITI DAL 1994 AL 2003

	1994			2003		
	Numero dei trapianti	Lista di attesa	Pazienti riceventi (%)	Numero dei trapianti	Lista di attesa	Pazienti riceventi (%)
Donatore deceduto	7533	27196	28	8389	52211	14
Donatore vivente	3007			6464		
Totale	10540			14853		

Fonte: Summary Tables 2004 and 2005 Annual Reports Scientific Registry of Transplant Recipients.

lazione in dialisi cronica, anche dopo correzione del rischio per età, diabete e condizioni cardiovascolari. Occasionalmente, un rigetto acuto irreversibile si può verificare dopo molti mesi di buona funzionalità, specialmente se il paziente trascura di assumere i farmaci immunosoppressori prescritti. Molti trapianti, tuttavia, cessano di funzionare dopo un periodo di tempo variabile per un processo degenerativo vascolare cronico definito *nefropatia da rigetto cronico*, la cui patogenesi non è completamente conosciuta. In generale, il trapianto restituisce alla maggior parte dei pazienti una migliore qualità e una maggiore aspettativa di vita rispetto ai pazienti in dialisi. Ci sono almeno 100 000 pazienti con trapianto di rene funzionante negli Stati Uniti e se a questo numero si aggiunge quello dei trapianti di rene eseguiti nei diversi centri del mondo il numero totale raddoppia.

ATTIVITÀ E RISULTATI RECENTI

Nel 1994 furono eseguiti negli Stati Uniti più di 7000 trapianti di rene con prelievo da cadavere e 3000 trapianti da donatore vivo. La tabella 276-1 mostra l'aumento del numero di trapianti da donatori viventi o con prelievo da cadavere durante il decennio successivo, fino al 2003. Se la disponibilità di prelievo da cadavere è aumentata dell'11%, la percentuale di donatori viventi è più che raddoppiata. Il numero di pazienti con malattia renale terminale aumenta ogni anno ed è sempre insufficiente il numero di donatori disponibili. In questo decennio la lista di attesa è più che raddoppiata e la percentuale di pazienti che hanno ricevuto l'organo con prelievo da cadavere si è ridotta dal 28% al 14%. L'aumento della quota di donatori viventi è conseguenza dell'aumentata richiesta di trapianti: essa continuerà a salire fino a superare il numero di trapianti con prelievo da cadavere. Infatti, dai 16 534 nuovi casi registrati aggiunti alla lista di attesa nel 1994 si è passati ai 24 493 nel 2003, e la richiesta continua a superare l'offerta. Le liste di attesa si allungano e il tempo medio di attesa per un rene prelevato da cadavere è ora superiore a quattro anni in molti centri.

I risultati completi del trapianto di rene in termini di sopravvivenza del trapianto e dei pazienti sottoposti a trapianto sono riportati nella tabella 276-2. Dopo un anno la sopravvivenza del trapianto è maggiore per coloro che hanno ricevuto l'organo da un donatore vivente, molto probabilmente perché in questi casi l'organo subisce un minor danno ischemico. I farmaci più potenti ora in uso per l'immunosoppressione hanno reso quasi uguale il rischio di rigetto del trapianto in tutti i pazienti nel corso del primo anno. A 5 e 10 anni si è invece evidenziata una maggiore riduzione della sopravvivenza in coloro che hanno ricevuto reni prelevati da cadaveri.

SELEZIONE DEL RICEVENTE

Vi sono poche controindicazioni assolute al trapianto di rene. La tecnica del trapianto è relativamente poco invasiva perché l'organo viene posizionato nella fossa iliaca senza necessità di aprire il peritoneo. I trapiantati che non presentino complicanze perioperatorie possono essere dimessi dall'ospedale in buone condizioni entro la quinta giornata dall'intervento.

TABELLA 276-2 VALORI MEDI DI SOPRAVVIVENZA DELL'ORGANO TRAPIANTATO E DEL PAZIENTE NEGLI STATI UNITI DAL 1992 AL 2002[a]

	Controllo a 1 anno		Controllo a 5 anni		Controllo a 10 anni	
	Trapianti (%)	Pazienti (%)	Trapianti (%)	Pazienti (%)	Trapianti (%)	Pazienti (%)
Donatore deceduto	89	95	67	81	41	61
Donatore vivente	95	98	80	90	56	76

[a] Sono inclusi tutti i pazienti sottoposti al trapianto e i dati di sopravvivenza al controllo (follow-up), non corretti, per i periodi a 1, 5 e 10 anni, sono presentati per mostrare le differenze fra i due tipi di donatori d'organo.
Fonte: Summary Tables 2004 and 2005 Annual Reports Scientific Registry of Transplant Recipients.

Praticamente tutti coloro che vengono sottoposti a trapianto per malattia renale terminale (*end-stage renal disease*) presentano un'aspettativa di vita maggiore, dopo confronti caso-controllo abbinati per equivalenti fattori di rischio, rispetto a coloro che rimangono in dialisi. Sebbene i pazienti diabetici e gli anziani appaiano gravati da una mortalità maggiore rispetto agli altri trapiantati, anche la loro sopravvivenza migliora, se sottoposti a trapianto, rispetto a quella di chi rimane in terapia sostitutiva dialitica. Questo beneficio complessivo del trapianto come modalità di trattamento pone reali questioni etiche che devono essere affrontate a livello di politica sanitaria, dal momento che il numero di reni prelevati da cadavere attualmente disponibile non è sufficiente a soddisfare le necessità derivanti dal numero di candidati al trapianto. I livelli attuali di assistenza prevedono che il candidato al trapianto debba avere un'aspettativa di vita maggiore di 5 anni per poter essere inserito in una lista d'attesa per organo prelevato da cadavere. Anche per ricevere l'organo da donatore vivente, il candidato dovrebbe avere un'aspettativa di vita di più di 5 anni. Questa regola è stata stabilita perché i benefici del trapianto di rene rispetto alla dialisi sono ottenuti solo dopo un periodo perioperatorio in cui la mortalità è più alta nei pazienti sottoposti a trapianto rispetto ai pazienti in dialisi con profili di rischio confrontabili.

In tutti i candidati al trapianto di rene deve essere eseguita una valutazione completa del rapporto rischi/benefici che deve precedere l'approvazione del trapianto. In particolare, un'attenta valutazione per la diagnosi di coronaropatia, la presenza di un'infezione latente o asintomatica (HIV, epatite B o C, tubercolosi) o di neoplasia deve essere effettuata come normale procedura di controllo in ogni candidato scelto per il trapianto. Molti centri considerano l'AIDS conclamato e le forme attive di epatite come controindicazioni assolute al trapianto di rene a causa dell'alto rischio di infezioni opportunistiche. Alcuni centri hanno però cominciato a eseguire trapianti in individui con epatite e anche in soggetti con infezione da HIV, seguendo precisi protocolli volti a determinare se il rapporto rischi/benefici sia a favore del trapianto o della dialisi.

Fra le poche controindicazioni "immunologiche" assolute al trapianto vi è la presenza di anticorpi potenzialmente dannosi contro il rene del donatore al momento del trapianto. Anticorpi pericolosi, capaci di provocare perdita precoce dell'organo, comprendono gli anticorpi naturali diretti contro gli antigeni del sistema AB0 e quelli contro gli antigeni del sistema HLA di classe I (A, B, C) e II (DR). Questi anticorpi sono normalmente esclusi con un appropriato screening di compatibilità AB0 del candidato, la tipizzazione HLA del donatore e del ricevente e il confronto diretto del siero del candidato con i linfociti del donatore.

SELEZIONE DEL DONATORE

I donatori possono essere cadaveri o viventi volontari. Questi ultimi sono solitamente familiari selezionati per una parziale compatibilità per gli antigeni HLA. I volontari viventi dovrebbero essere soggetti sani e dello stesso gruppo sanguigno AB0, giacché in assenza di tale requisito la sopravvivenza del trapianto sarebbe pregiudicata. È comunque possibile trapiantare un rene di tipo 0 in un soggetto A, B o AB. L'arteriografia renale selettiva va eseguita sui donatori per escludere la presenza di arterie renali multiple o anomale, perché la procedura chirurgica è difficile e il tempo di ischemia del rene trapiantato risulta prolungato in presenza di anomalie vascolari. I chirurghi che effettuano i trapianti usano attualmente tecniche laparoscopiche per isolare e prelevare organi da donatori viventi. Questo metodo comporta il vantaggio di procurare cicatrici meno vistose e un minore trauma tissutale, motivo per il quale i donatori operati in laparoscopia trascorrono meno tempo in ospedale e presentano meno disturbi rispetto a quelli operati con la chirurgia tradizionale. Quando gli organi sono prelevati da cadaveri, i donatori non devono avere avuto in vita malattie neoplastiche maligne, epatite e infezione da HIV per la possibile trasmissione di queste al ricevente. Un aumentato rischio di non funzionalità del rene trapiantato esiste laddove il donatore sia di età avanzata o presenti un'insufficienza renale e nei casi in cui il rene sia stato in condizioni di ischemia per lungo tempo o conservato per un periodo prolungato.

Negli Stati Uniti vi è un sistema coordinato a livello nazionale (*Organ Procurement Transplant Network*), finalizzato alla regolamentazione, all'orientamento e all'analisi a lungo termine per quanto concerne il tra-

pianto renale. Attualmente è possibile prelevare reni da cadavere e conservarli per un periodo di 48 ore con perfusione fredda pulsatile o semplice procedura di irrorazione e raffreddamento. Ciò permette di ridurre i tempi per la tipizzazione, il *cross-matching*, il trasporto e la selezione.

TIPIZZAZIONE TISSUTALE E IMMUNOGENETICA CLINICA

Il *matching* per gli antigeni HLA dei geni del complesso maggiore di istocompatibilità (Cap. 309) è un importante criterio di selezione dei donatori per i trapianti renali. Ogni specie di mammiferi ha una singola regione cromosomica che codifica per gli antigeni "maggiori" del trapianto e tale regione, sul cromosoma umano 6, è definita HLA (*human leucocyte antigens*). Gli antigeni HLA classicamente sono caratterizzati con tecniche sierologiche, ma si stanno usando sempre più spesso metodiche volte a definire specifiche sequenze nucleotidiche nel DNA genomico. Altri antigeni, chiamati "minori", possono comunque rivestire un ruolo cruciale, unitamente agli antigeni del gruppo sanguigno ABH(0) e agli antigeni endoteliali che non sono presenti a livello linfocitario. Il sistema Rh non è espresso sul tessuto del rene trapiantato. L'evidenza che l'HLA è la regione genetica che codifica per gli antigeni maggiori del trapianto deriva dall'elevato tasso di successo di trapianti da donatore vivente di rene e midollo osseo, con migliori risultati in gemelli identici per gli antigeni HLA. Peraltro, il 5% dei trapianti renali tra soggetti con il sistema HLA identico viene rigettato, spesso nell'arco delle prime settimane post-trapianto. Tali insuccessi sono legati a condizioni di precedente sensibilizzazione ad antigeni diversi dagli HLA. Gli antigeni minori non HLA sono relativamente deboli quando entrano in contatto per la prima volta con il sistema immunitario e pertanto possono essere soppressi dalla terapia immunosoppressiva classica. Una volta avvenuto il *priming*, tuttavia, le risposte secondarie risultano notevolmente più refrattarie al trattamento.

DONATORI VIVENTI

Quando i donatori sono familiari di primo grado gli indici di sopravvivenza dei trapianti sono migliori del 5-7% rispetto a quelli dei trapianti con prelievo da cadavere. Gli indici di sopravvivenza a 5 anni sono ancora a favore del familiare donatore parzialmente compatibile (compatibilità HLA 3/6) rispetto al prelievo da cadavere selezionato casualmente (Tab. 276-3). Inoltre, i donatori viventi hanno il vantaggio di una disponibilità immediata. Sia per i trapianti da donatore vivente sia per quelli da cadavere la prognosi a 5 anni è sfavorevole in presenza di incompatibilità HLA completa (6/6).

L'indice di sopravvivenza degli allotrapianti renali da donatore vivente non consanguineo è pari a quello dei trapianti renali con perfetta compatibilità HLA da organi prelevati da cadavere ed è paragonabile a quello dei trapianti di rene da donatore vivente consanguineo. Questo risultato è chiaramente una conseguenza sia del ridotto tempo di ischemia fredda sia del complesso di accorgimenti aggiuntivi che è possibile mettere in opera per assicurarsi che la funzione renale del donatore sia ottimale prima di intraprendere un trapianto da donatore vivente non consanguineo. Negli Stati Uniti è illegale acquistare organi per il trapianto.

È stata espressa una certa preoccupazione in merito al rischio potenziale che un donatore vivente volontario possa andare incontro prematuramente a insufficienza renale dopo molti anni di iperflusso ematico e iperfiltrazione per ciascun nefrone nel rene superstite. Alcuni studi hanno rilevato lo sviluppo di ipertensione, proteinuria e anche lesioni tipiche della sclerosi segmentaria e focale in donatori di rene dopo follow-up a lungo termine. Tali problematiche nei donatori seguiti per 20 o più anni sono tuttavia insolite ed è probabile che avere un singolo rene diventi un problema significativo soltanto quando altre condizioni patologiche, come l'ipertensione, vengano a sovrapporsi. È altresì opportuno considerare il rischio dello sviluppo di diabete mellito di tipo 1 in un familiare del paziente che si offre come donatore per un soggetto diabetico con insufficienza renale. È consigliabile dosare gli anticorpi anti-insulina e anti-isole pancreatiche ed eseguire un test di tolleranza al glucosio per escludere uno stato prediabetico.

TABELLA 276-3 EFFETTO DELLA COMPATIBILITÀ HLA-A, -B E -DR SULLA SOPRAVVIVENZA DEI TRAPIANTI RENALI[a]

Grado di compatibilità del donatore	Sopravvivenza percentuale a 1 anno	Sopravvivenza percentuale a 5 anni
Donatore non vivente (tutti)	89,2	61,3
0/6-HLA compatibile	91,3	68,2
3/6-HLA compatibile	90,1	60,8
6/6-HLA compatibile	85,2	55,3
Donatore vivente consanguineo (tutti)	94,7	76,0
0/6-HLA compatibile	96,7	87,0
3/6-HLA compatibile	94,3	73,2
6/6-HLA compatibile	92,7	57,7
Donatore vivente non consanguineo	95,3	77,4

[a] La compatibilità 0 fra consanguinei significa, pressoché invariabilmente, trapianto da gemello omozigote, mentre una compatibilità di 3/6 può indicare la presenza di un aplotipo diverso (antigene 1A, 1B, e 1DR) per donazione da genitori, figli o fratelli; incompatibilità complete (6/6) per HLA da donatori viventi sono legate a donazione da fratelli o da consanguinei più lontani.

PRESENSITIZZAZIONE

Un *cross-match* positivo del siero del ricevente con linfociti T del donatore che presentano antigeni anti-HLA di classe I solitamente è indicativo di un evento vasculitico acuto noto come *rigetto iperacuto*. Pazienti con anticorpi anti-HLA possono essere sottoposti a trapianto con sicurezza ove si esegua un *cross-match* accurato dei linfociti del sangue del donatore con il siero del ricevente. Cause note di questa sensitizzazione sono l'emotrasfusione, un precedente trapianto e la gravidanza. I pazienti mantenuti in dialisi presentano spesso oscillazioni dei loro titoli anticorpali, nonché delle loro caratteristiche di specificità. Al momento dell'assegnazione del rene da cadavere si esegue il *cross-match* con almeno un prelievo di siero. Vengono anche valutate le specificità anticorpali precedentemente esaminate ed eseguiti *cross-match* aggiuntivi. Le tecniche per il *cross-match* non sono universalmente standardizzate; tuttavia, si usano nella maggior parte dei laboratori almeno due tecniche. L'obiettivo minimo del *cross-match* è di evitare il rigetto iperacuto dovuto all'azione di anticorpi del ricevente contro antigeni HLA di classe I del donatore. Test sensibili, come l'uso della citometria a flusso, possono essere utili per evitare un rigetto accelerato e spesso intrattabile e precoce in pazienti sottoposti a un secondo o terzo trapianto. I linfociti T del donatore, che esprimono soltanto antigeni di classe I, vengono usati come bersaglio per la rilevazione di anticorpi anti-classe I (HLA-A e B). Anche la presenza di anticorpi preformati contro antigeni di classe II (HLA-DR) diretti contro epitopi del donatore comportano un rischio più elevato di perdita dell'organo trapiantato, in particolar modo nei riceventi in cui si sia già verificata la perdita precoce di un rene trapiantato. Per eseguire questi test vengono impiegati linfociti B che esprimono gli antigeni sia di classe I sia di classe II. Sono stati descritti antigeni non HLA espressi solo a livello endoteliale e talora monocitario, ma la loro rilevanza clinica non è ben nota. Una serie di antigeni minori di istocompatibilità non stimola la produzione di anticorpi, tanto che la presenza di sensitizzazione nei loro confronti è dimostrabile solo tramite cellule T citotossiche, un saggio troppo complesso per essere usato di routine. La desensitizzazione prima del trapianto, in modo da ridurre il livello di anticorpi antidonatore attraverso la plasmaferesi, la somministrazione di elevate dosi di immunoglobuline o entrambe queste procedure si sono dimostrate utili nel ridurre il rischio di rigetto iperacuto.

IMMUNOLOGIA DEL RIGETTO

Meccanismi effettori propri dell'immunità cellulare e di quella umorale (mediata da anticorpi) svolgono un loro ruolo nel rigetto del rene trapiantato. Gli anticorpi possono anche dare inizio a una forma di citotossicità anticorpo-dipendente, ma cellulo-mediata, da parte delle cellule del ricevente che presentano i recettori per la porzione Fc dell'immunoglobulina.

Il rigetto cellulare è mediato dai linfociti che rispondono agli antigeni HLA espressi all'interno dell'organo. Il linfocita $CD4^+$ reagisce all'incompatibilità di classe II (HLA-DR) producendo e rilasciando citochine proinfiammatorie che aumentano la risposta proliferativa sia delle cellule $CD4^+$ sia dei linfociti $CD8^+$. I precursori dei linfociti $CD8^+$ citotossici rispondono principalmente agli antigeni di classe I (HLA-A, -B) e maturano nelle cellule effettrici citotossiche. Le cellule T (*killer*) effettrici citotossiche causano danno d'organo attraverso contatto diretto e lisi delle cellule bersaglio del donatore. Il ruolo naturale delle molecole degli antigeni HLA consiste nel presentare frammenti peptidici processati dell'antigene ai linfociti T. Questi frammenti risiedono in un "incavo" della molecola HLA distalmente alla superficie cellulare. Le cellule T possono essere direttamente stimolate dall'intero sistema molecolare HLA non *self* espresso sulle cellule parenchimali del donatore e dai leucociti residui del donatore che si trovano nell'interstizio renale. Inoltre, le molecole di HLA del donatore possono essere trasformate da una varietà di cellule del donatore o del ricevente capaci di presentare l'antigene peptidico e quindi essere presentate alle cellule T così come avviene per molti altri antigeni. Quest'ultima modalità di presentazione è qualche volta chiamata *presentazione indiretta*, mentre la precedente è chiamata *presentazione diretta* (Fig. 276-1). Vi è la dimostra-

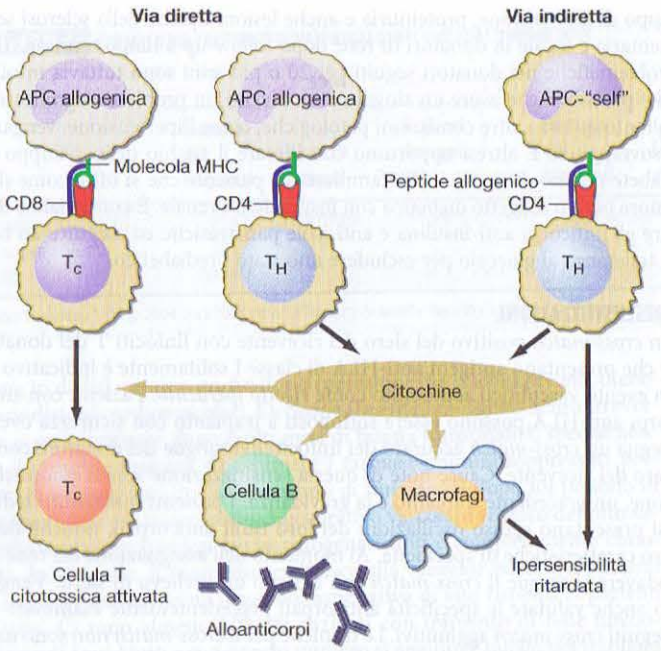


FIGURA 276-1 Vie di riconoscimento degli antigeni del complesso maggiore d'istocompatibilità (MHC). Il rigetto del trapianto è avviato da linfociti T *helper* $CD4^+$ (T_H) che presentano antigeni recettoriali che legano specifici complessi peptidici e molecole MHC di classe II localizzati sulle cellule presentanti l'antigene (*antigen-presenting cells*, APC). Nel trapianto, rispetto ad altre modalità della risposta immune, vi sono due serie di cloni T-cellulari coinvolte nel rigetto. Nella via diretta l'MHC di classe II delle APC allogeniche del donatore è riconosciuto dalle cellule T_H CD4 che si legano a molecole MHC integre, mentre le cellule allogeniche con MHC di classe I vengono riconosciute dai linfociti T $CD8^+$. Queste ultime in genere proliferano in linee cellulari citotossiche (T_C). Nella via indiretta, invece, le molecole MHC incompatibili vengono processate a formare peptidi presentati dalle APC autoctone (*self*) del ricevente. La via indiretta è il processo fisiologico di riconoscimento da parte delle cellule T degli antigeni esterni. Una volta che le cellule T_H sono attivate, esse proliferano e, per secrezione di citochine e contatto diretto, esercitano notevoli effetti di tipo *helper* sui macrofagi, sulle cellule Tc e sulle cellule B. (*Da:* Sayegh e Turka, Copyright 1998, Massachusetts Medical Society; tutti i diritti riservati.)

zione che anche antigeni diversi da quelli appartenenti al sistema HLA possono rivestire un ruolo negli episodi di rigetto del rene trapiantato. Infatti, soggetti trapiantati che ricevono il rene da fratelli HLA-identici possono accusare episodi di rigetto con necessità di terapia immunosoppressiva di mantenimento, mentre questa non risulta necessaria nei trapianti fra gemelli monovulari. Sono stati identificati antigeni diversi da quelli del sistema HLA, come il sistema antigenico endotelio-specifico a polimorfismo limitato e un antigene tubulare, che possono rappresentare bersagli di risposte, rispettivamente, di rigetto di tipo umorale e cellulare.

TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

La terapia immunosoppressiva attuale sopprime in genere tutti gli aspetti della risposta immunitaria, inclusa quella verso batteri, funghi e tumori maligni. Negli anni '50, all'inizio della trapiantologia renale, si utilizzava l'irradiazione subletale *total-body*. Attualmente è disponibile una complessa immunosoppressione farmacologica, ma anche questa può, purtroppo, favorire la comparsa di infezioni e neoplasie. In genere tutti i farmaci clinicamente utili sono più selettivi per la risposta primaria che non per la memoria immune. Gli agenti usati per sopprimere la risposta immune sono discussi nei successivi paragrafi e quelli attualmente utilizzati nella pratica clinica sono elencati nella tabella 276-4.

FARMACI

L'azatioprina, un analogo delle mercaptopurine, è stato per due decenni la pietra miliare della terapia immunosoppressiva nell'uomo, ma ora ha ceduto il posto a farmaci più efficaci. Tale agente può inibire la sintesi del DNA, dell'RNA o di entrambi. Poiché la divisione e la proliferazione cellulari sono una parte importante della risposta immunitaria allo stimolo antigenico, la soppressione di tali processi per mezzo di questo farmaco può essere mediata dall'inibizione delle mitosi delle cellule linfoidi immunocompetenti per interferenza con la sintesi di DNA. In alternativa, l'azatioprina può determinare immunosoppressione bloccando la sintesi di RNA (probabilmente agendo sull'mRNA) e inibendo la processazione degli antigeni prima della stimolazione linfocitaria. La terapia con azatioprina a dosi di 1,5-2 mg/kg/die solitamente si associa a quella con ciclosporina per consentire di ridurre i dosaggi di quest'ultima. Dal momento che l'azatioprina è rapidamente metabolizzata dal fegato, il suo dosaggio non deve essere riadattato in misura direttamente proporzionale alla funzione renale, anche se l'insufficienza renale porta a una ritenzione dei metaboliti dell'azatioprina. La riduzione del dosaggio è necessaria qualora si sviluppi leucopenia e, occasionalmente, in corso di trombocitopenia. Il sovradosaggio di azatioprina può causare ittero, anemia e alopecia. Se è necessario somministrare contemporaneamente allopurinolo, la dose di azatioprina deve essere ridotta. Dal momento che l'inibizione della xantina ossidasi ritarda la sua degradazione, questa combinazione va evitata.

Il *mofetil micofenolato* (MMF) è attualmente utilizzato in sostituzione dell'azatioprina in molti centri. Questo farmaco ha un meccanismo d'azione analogo ed è caratterizzato da un grado lieve di tossicità gastrointestinale, ma determina una soppressione minima del midollo osseo. Il vantaggio che ne deriva è in termini di aumentata potenza nella prevenzione o nel trattamento del rigetto. A pazienti con iperuricemia si può somministrare l'allopurinolo senza modificare la dose di MMF. La dose abituale è di 2-3 g/die in dosi separate.

I *glucocorticoidi* sono importanti adiuvanti della terapia immunosoppressiva. Di tutti gli agenti utilizzati, il prednisone presenta gli effetti più facilmente valutabili e a dosi sostenute è solitamente efficace nel trattamento del rigetto. In genere si somministrano 200-300 mg di prednisone immediatamente prima o al momento del trapianto e il dosaggio viene ridotto a 30 mg in una settimana. Gli effetti collaterali dei glucocorticoidi, in particolare il ritardo di guarigione delle ferite e la predisposizione alle infezioni, rendono importante la riduzione della dose il più rapidamente possibile nell'immediato periodo postoperatorio. Molti centri seguono protocolli che prevedono la sospensione precoce dell'uso di steroidi o il loro non utilizzo a causa degli effetti collaterali a lungo termine sull'osso, sulla cute e sul metabolismo glucidico. Nel rigetto acuto il trattamento avviene con metilprednisolone alla dose di 0,5-1 g per via endovenosa, appena posta la diagnosi di rigetto iniziale, e la terapia deve essere proseguita una volta al giorno per 3 giorni. Quando il farmaco è efficace, i risulta-

TABELLA 276-4 TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA DI MANTENIMENTO

Agenti	Farmacologia	Meccanismi	Effetti collaterali
Glucocorticoidi	Aumentata biodisponibilità in corso di ipoalbuminemia ed epatopatia; solitamente si usa prednisone/prednisolone	Lega i recettori citoplasmatici e le proteine dello shock termico. Blocca la trascrizione di IL-1, -2, -3, -6, TNFα e IFNγ	Ipertensione, intolleranza al glucosio, dislipidemia, osteoporosi
Ciclosporina (CsA)	Polipeptide liposolubile, assorbimento variabile, più efficace la microemulsione	Complesso trimolecolare con ciclofillina e calcineurina → blocco della produzione di citochine (per es., IL-2); tuttavia, stimola la produzione di TGFβ	Nefrotossicità, ipertensione, dislipidemia, intolleranza al glucosio, irsutismo/iperplasia gengivale
Tacrolimus (FK506)	Macrolide, ben assorbito	Complesso trimolecolare con FKBP-12 e calcineurina → blocco della produzione di citochine (per es., IL-2); può stimolare la produzione di TGFβ	Simili a quelli della CsA; l'irsutismo e l'iperplasia gengivale sono meno frequenti, mentre è più frequente il diabete
Azatioprina	Analogo mercaptopurinico	I metaboliti epatici inibiscono la sintesi delle purine	Soppressione midollare (GB>GR>piastrine)
Mofetil micofenolato (MMF)	Metabolizzato ad acido micofenolico	Inibisce la sintesi delle purine attraverso l'inosina monofosfato deidrogenasi	Diarrea/crampi; tossicità epatica e midollare dose-dipendenti (non comuni)
Sirolimus	Macrolide, scarsa biodisponibilità per via orale	Legandosi a FKBP-12, blocca la p70 S6 chinasi nella via del recettore dell'IL-2 stimolante la proliferazione	Iperlipidemia, trombocitopenia

Nota: FKBP-12, proteina 12 che lega FK506; GB, globuli bianchi; GR, globuli rossi; IFN, interferone; IL, interleuchina; TGF, fattore di crescita trasformante; TNF, fattore di necrosi tumorale.

ti sono solitamente evidenti entro 96 ore. Tale bolo non è efficace nel rigetto cronico. La maggior parte dei pazienti con funzione renale stabile dopo 6 mesi o 1 anno non richiede dosi massive di prednisone; dosi di mantenimento di 10-15 mg/die sono la regola. Molti pazienti tollerano una terapia con steroidi a giorni alterni senza che aumenti il rischio di rigetto. Un effetto importante degli steroidi è quello sul sistema monocitario-macrofagico, con impedimento del rilascio di interleuchina (IL) 6 e IL-1.

La *ciclosporina* è un peptide micotico con potente attività immunosoppressiva. Agisce sul sistema della calcineurina bloccando la trascrizione dell'mRNA per l'IL-2 e altre citochine proinfiammatorie, inibendo la proliferazione T-cellulare. Benché agisca anche da sola, la ciclosporina è più efficace in combinazione con i glucocorticoidi e l'MMF. I risultati clinici in decine di migliaia di trapianti renali sono stati notevoli. Tra i suoi effetti tossici (nefrotossicità, epatotossicità, irsutismo, tremore, iperplasia gengivale, diabete), soltanto la nefrotossicità costituisce un problema difficilmente gestibile e sarà discusso successivamente.

Il *tacrolimus* (chiamato precedentemente FK506) è un macrolide fungino che presenta lo stesso meccanismo d'azione ed effetti collaterali analoghi a quelli della ciclosporina; non provoca però irsutismo o iperplasia gengivale. La comparsa di diabete mellito è più comune con l'uso del tacrolimus. Il farmaco è stato inizialmente utilizzato nel trapianto di fegato e può sostituire completamente la ciclosporina o essere usato come alternativa in pazienti il cui rigetto sia scarsamente controllato dalla ciclosporina.

Il *sirolimus* (precedentemente chiamato rapamicina) è un altro macrolide micotico, ma presenta un diverso meccanismo d'azione: esso inibisce le vie di segnale dei fattori di crescita delle cellule T, prevenendo la risposta all'IL-2 e altre citochine. Il sirolimus può essere utilizzato in associazione con la ciclosporina o il tacrolimus o con l'MMF per evitare gli inibitori della calcineurina. Il suo impiego abbinato al solo tacrolimus appare promettente come metodo per evitare l'eccessiva somministrazione di steroidi, soprattutto nei pazienti che potrebbero trarre beneficio dal trapianto di cellule di isole pancreatiche, dal momento che gli steroidi esercitano su queste un effetto deleterio per la loro sopravvivenza.

ANTICORPI LINFOCITOTOSSICI

Quando si inietta nel ricevente siero di animali immunizzati verso i linfociti umani, si ottiene immediatamente una notevole soppressione dell'immunità cellulare diretta contro i tessuti dell'organo trapiantato. L'azione sull'immunità cellulo-mediata è maggiore rispetto a quella sull'immunità umorale. Una frazione globulinica del siero (globulina antilinfocitaria [*antilymphocyte globulin*, ALG]) è l'agente solitamente impiegato. Per l'impiego nell'uomo vengono prelevati, da fistole spleniche o del dotto toracico, linfociti periferici, timociti o linfociti, che vengono poi iniettati in cavalli, conigli o capre, al fine di produrre siero antilinfocitario da cui viene separata la frazione globulinica. Una globulina di coniglio antitimocita (timoglobulina) è l'agente più comune attualmente in uso. Gli anticorpi monoclonali contro sottogruppi specifici linfocitari sono una forma più standardizzata e precisa di terapia. L'OKT3 è diretto verso le molecole CD3 che formano una parte del complesso recettore-antigene delle cellule T; il CD3 è espresso su tutte le cellule T mature.

Un altro approccio terapeutico più selettivo è quello di colpire la catena α del recettore dell'IL-2 (55 kDa), espressa sulle cellule T recentemente attivate. Due di questi anticorpi contro il recettore dell'IL-2, formati da una proteina chimerica costituita da Fab murino e Fc umano (basiliximab), oppure "umanizzata" mediante *splicing* dei siti di combinazione del topo in una molecola che è per il 90% un'IgG (daclizumab), sono usati nella profilassi del rigetto acuto nell'immediato periodo post-trapianto. Essi sono risultati efficaci nel ridurre gli episodi di rigetto acuto e presentano pochi effetti collaterali.

Più recentemente, due nuove strategie hanno prospettato la somministrazione di agenti biologici "ingegnerizzati": uno di questi è un anticorpo capace di eliminare le cellule T (alemtuzumab), come terapia d'induzione per minimizzare il mantenimento dell'immunosoppressione; l'altro è una proteina di fusione (LEA29Y) che può essere usata per bloccare il segnale di costimolazione esercitato da B7 sulle cellule T. Quest'ultimo agente ha dato buoni risultati nella fase 2 di sperimentazione ed è attualmente testato nella fase 3 dei *trial* sul trapianto di rene.

DECORSO CLINICO E TRATTAMENTO DEL RICEVENTE

Si deve eseguire un'efficace emodialisi entro 48 ore dall'intervento chirurgico e accertarsi che il livello di potassio sierico non sia notevolmente elevato per evitare aritmie cardiache. La diuresi che comunemente si verifica nell'immediato periodo postoperatorio deve essere attentamente monitorata; in alcuni casi può essere massiva e riflettere un'incapacità dei tubuli ischemici di regolare l'escrezione di sodio e acqua; in presenza di un'abbondante diuresi possono verificarsi importanti perdite di potassio. La maggior parte dei pazienti con uremia presenta un eccesso di liquido extracellulare ed è utile mantenere un volume di liquidi superiore alla norma nell'immediato periodo postoperatorio. La necrosi tubulare acuta (NTA) può causare oliguria immediata o può intervenire dopo un breve periodo iniziale di funzionamento del trapianto. La NTA è più comune nel caso che il donatore deceduto sia stato ipoperfuso o se l'intervallo tra la cessazione del flusso ematico e l'innesto dell'organo (tempo di ischemia calda) sia stato superiore a qualche minuto. Solitamente si osserva una ripresa funzionale entro 3 settimane, benché siano stati documentate riprese anche dopo 6 settimane. La sovrapposizione di un rigetto alla NTA è un evento comune e la diagnosi differenziale può essere difficile senza eseguire una biopsia del rene trapiantato. La terapia con ciclosporina prolunga la NTA e in alcuni pazienti non si osserva diuresi fino a quando non se ne riduce drasticamente la dose. Molti centri evitano di iniziare la terapia con ciclosporina nei primi giorni, utilizzando ALG o anticorpi monoclonali con MMF e prednisone fino a quando la funzione renale non si sia stabilizzata. Nella **figura 276-2** è illustrato un algoritmo seguito da numerosi centri per la gestione dell'immediato periodo post-trapianto in pazienti ad alto o a basso rischio di disfunzione renale precoce.

RIGETTO

Una diagnosi precoce di rigetto permette di iniziare prontamente la terapia per preservare la funzione renale e prevenire danni irreversibili. La sintomatologia clinica del rigetto raramente comprende febbre, sudorazione e dolorabilità in corrispondenza del trapianto. Il rigetto può manifestarsi soltanto con un incremento della creatinina sierica, con o senza riduzione di volume urinario. Occorre prestare attenzione a valutare le altre cause di deterioramento funzionale.

L'ecodoppler e l'angio-RM possono essere utili nel valutare i cambiamenti della vascolarizzazione renale e il flusso ematico renale, anche in assenza di cambiamenti del flusso urinario. Raramente si verifica una trombosi della vena renale; questa può essere reversibile se causata da fattori tecnici e se si interviene prontamente. L'ecografia è la procedura di scelta per escludere l'ostruzione urinaria o confermare la presenza di raccolte perirenali di urina, sangue o linfa. Quando la funzione renale è stata inizialmente buona, un incremento della creatininemia è il segno diagnostico più sensibile e affidabile di un possibile rigetto e può costituire anche l'unico segno.

Gli inibitori della calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) possono portare a un deterioramento della funzione renale in maniera simile a un episodio di rigetto. Infatti, i processi di rigetto tendono a essere più subdoli in presenza di tali inibitori, tanto che l'unico modo per formulare la diagnosi è la biopsia renale. Gli inibitori della calcineurina determinano vasocostrizione a livello dell'arteriola renale afferente e possono produrre danno vascolare e interstiziale permanente dopo essere stati somministrati ad alte dosi. L'utilizzo di ACE-inibitori o di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) può portare a un aumento dei livelli di creatina sierica. L'impiego dei primi è in genere abbastanza sicuro dopo i primi mesi, mentre i FANS andrebbero evitati in tutti i pazienti sottoposti a trapianto renale. Non vi sono lesioni tipiche che consentano di porre la diagnosi di tossicità da inibitori della calcineurina, benché fibrosi interstiziale, vacuolizzazione tubulare isometrica e ispessimento delle pareti arteriolari siano stati associati a questo tipo di danno. In genere, se la biopsia non rileva un'attività di rigetto cellulare, è molto probabile che i livelli sierici di creatinina si riducano usando dosi più basse di questi farmaci. Il dosaggio dei livelli ematici del farmaco può essere molto importante in caso di somministrazione di quantità elevate o ridotte, ma non è correlato in maniera precisa con la funzione renale, benché valutazioni ripetute possano risultare utili in questi pazienti. Se l'attività di rigetto è documentata dalla biopsia, è utile un'appropriata terapia. Il primo episodio di rigetto è trattato solitamente con la somministrazione endovenosa di metilprednisolone alla dose di 500-1000 mg/die per 3 giorni. La mancata risposta è un'indicazione per la terapia anticorpale, solitamente con OKT3 o globuline antitimociti.

La biopsia può essere necessaria per confermare la presenza di rigetto; quando c'è evidenza di un danno anticorpo-mediato, con danno endoteliale e deposizione del componente C4d del complemento marcato con tecniche d'immunofluorescenza, è possibile solitamente evidenziare l'anticorpo nel sangue del ricevente. La prognosi è sfavorevole ed è indicato l'utilizzo di plasmaferesi, infusione di immunoglobuline o anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab), il cui bersaglio sono i linfociti B.

PROBLEMI DI GESTIONE CLINICA

Le manifestazioni cliniche classiche di infezione nel periodo post-trapianto aumentano a causa della terapia immunosoppressiva. Il principale effetto tossico dell'azatioprina è la soppressione midollare, meno frequente con l'MMF, mentre gli inibitori della calcineurina non hanno effetti sul midol-

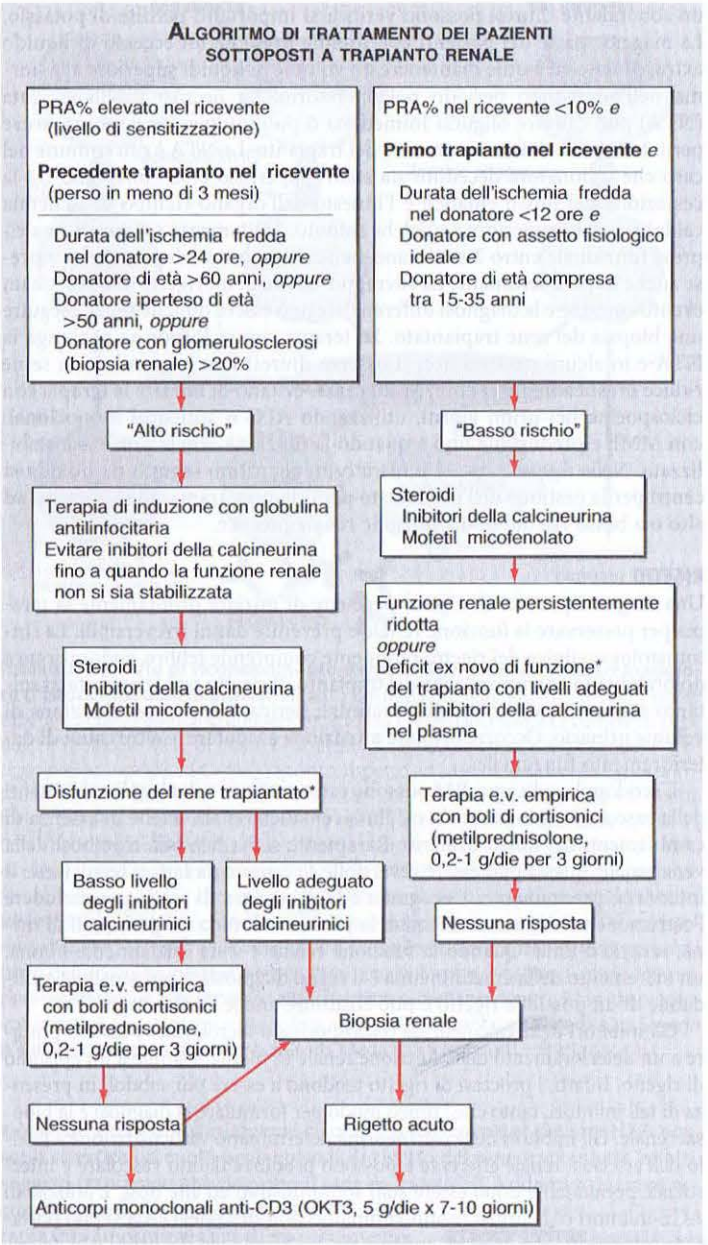


FIGURA 276-2 Algoritmo per il trattamento del ricevente il trapianto di rene nell'immediato periodo post-trapianto. In presenza di uno qualunque dei fattori di "alto rischio", del ricevente o del donatore, diviene necessario un regime più aggressivo. I pazienti a basso rischio sono sottoposti a un regime immunosoppressivo standard. Nei pazienti ad alto rischio di rigetto, o gravati da ischemia precoce o disfunzione di tipo tossico dell'organo trapiantato, si procede a una terapia di induzione con globulina antilinfocitaria per conferire una più potente immunodepressione in fase precoce o per evitare la nefrotossicità da inibitori calcineurinici.

* Qualora compaia un malfunzionamento precoce dell'organo, è necessario escludere mediante ecografia cause prerenali, ostruttive (delle vie urinarie) e vascolari. Il complesso degli anticorpi reattivi (*panel reactive antibody*, PRA) fornisce informazioni quantitative sugli anticorpi presenti nel sangue dei candidati al trapianto che reagiscono contro un *pool* di cellule rappresentative della distribuzione degli antigeni del donatore.

lo. Tutti questi farmaci predispongono però a infezioni opportunistiche. I periodi durante i quali, dopo il trapianto, si manifestano le più comuni infezioni di tipo opportunistico sono riportati nella tabella 276-5. I segni e i sintomi di infezione possono risultare mascherati o atipici. È comune l'insorgenza di febbre senza alcuna causa apparente, la cui origine, di natura virale o fungina, può divenire riconoscibile solo dopo giorni o settimane. Le infezioni batteriche sono più comuni durante il primo mese post-trapianto. Non si deve dare troppa importanza all'emocoltura in tali pazienti, giacché le infezioni sistemiche sono molto frequenti pur in assenza di focolai noti, anche se le infezioni della ferita con o senza fistole urinarie sono più comuni. Particolarmente pericolose sono le polmoniti a decorso rapido, che possono portare a morte il paziente entro 5 giorni dall'esordio. Quando vengono diagnosticate, occorre interrompere il trattamento immunosoppressivo, ad eccezione della terapia di mantenimento con prednisone.

TABELLA 276-5 LE PIÙ COMUNI INFEZIONI OPPORTUNISTICHE NEI SOGGETTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI RENE

Periodo peritrapianto (<1 mese)	Periodo post-trapianto tardivo (>6 mesi)
Infezioni delle ferite chirurgiche	*Aspergillus*
Herpesvirus	*Nocardia*
Candidosi orale	Virus BK (polioma)
Infezioni delle vie urinarie	Herpes zooster
Periodo post-trapianto precoce (1-6 mesi)	Epatite B
Pneumocystis carinii	Epatite C
Citomegalovirus	
Legionellosi	
Listeriosi	
Epatite B	
Epatite C	

Le procedure diagnostiche aggressive, incluse la biopsia transbronchiale e la biopsia a polmone aperto, sono frequentemente indicate. In caso di infezione da *Pneumocystis carinii* (Cap. 200), il trattamento di scelta è il trimetoprim-sulfametossazolo. L'amfotericina B è stata usata in maniera efficace per le infezioni micotiche sistemiche. La profilassi contro *P. carinii* mediante somministrazioni quotidiane o a giorni alterni di trimetoprim-sulfametossazolo a basse dosi è molto efficace. Il coinvolgimento dell'orofaringe da parte di *Candida* (Cap. 196) può essere trattato con l'applicazione locale di nistatina. Le infezioni tissutali invasive da funghi richiedono trattamento con agenti sistemici quali il fluconazolo. Piccole dosi (un totale di 300 mg) di amfotericina per un periodo di 2 settimane possono essere efficaci nel trattamento delle infezioni micotiche refrattarie al fluconazolo. I macrolidi (specialmente il chetoconazolo e l'eritromicina) e alcuni calcioantagonisti (diltiazem, verapamil) competono con gli inibitori della calcineurina per il citocromo P450 e fanno aumentare i livelli di tali agenti immunosoppressori. Gli analettici, come la fenitoina e la carbamazepina, invece, riducono i livelli di questi farmaci, aumentandone il catabolismo. Si verificano anche infezioni da *Aspergillus* (Cap. 197), *Nocardia* (Cap. 155) e, in particolar modo, da citomegalovirus (CMV; Cap. 175).

L'infezione da CMV è frequente e pericolosa nei soggetti sottoposti a trapianto. In genere non si evidenzia fino alla fine del primo mese successivo all'intervento. L'infezione attiva da CMV è talvolta associata od occasionalmente confusa con episodi di rigetto. I pazienti a più alto rischio per infezione grave da CMV sono quelli privi di anticorpi anti-CMV che ricevono il rene da un soggetto donatore positivo per anticorpi anti-CMV (mortalità del 15%). Il valganciclovir è una forma di ganciclovir con buona biodisponibilità per via orale e favorevole rapporto costi-benefici, di comprovata efficacia sia nella profilassi sia nel trattamento delle infezioni da CMV. La diagnosi precoce in un paziente con febbre e sospetto clinico d'infezione da CMV può essere posta determinando nel sangue la carica virale di CMV. Anche un aumento degli anticorpi IgM contro CMV è un valido elemento diagnostico. L'esame colturale di CMV da sangue periferico può risultare meno sensibile. L'invasione tissutale da CMV è frequente a livello del tratto gastroenterico e dei polmoni. Se non trattata può comportare, come sequela tardiva, la retinopatia da CMV. Il trattamento dell'infezione attiva da CMV con valganciclovir è sempre indicato. In molti pazienti con immunità al CMV, l'attivazione virale può verificarsi durante una terapia immunosoppressiva particolarmente aggressiva.

Il gruppo del poliona (BK, JC, SV40) è un'altra classe di virus a DNA che può essere silente nel rene ed essere poi attivata da uno stato di immunosoppressione. In caso di riattivazione di BK c'è un 50% di possibilità di progressione verso la fibrosi e il danno del trapianto entro un anno. L'uso del tacrolimus è stato associato a un rischio più elevato.

La biopsia renale è necessaria per la diagnosi. Risultati promettenti sono venuti da leflunomide e cidofovir, ma l'obiettivo principale è ridurre la carica immunosoppressiva.

Le complicanze della terapia con glucocorticoidi sono ben note e includono sanguinamento gastroenterico, ritardo nella guarigione delle ferite, osteoporosi, diabete mellito, formazione di cataratta e pancreatite emorragica. Il trattamento di un ittero di natura sconosciuta nei pazienti trapiantati dovrebbe prevedere la sospensione o la riduzione della terapia immunosoppressiva qualora si sospetti un'epatite o tossicità da farmaci. È sorprendente come la sospensione della terapia in tali circostanze spesso non provochi un rigetto del trapianto, almeno per parecchie settimane. L'aciclovir è efficace nel trattamento dell'infezione da herpes simplex.

LESIONI CRONICHE DEL RENE TRAPIANTATO

La sopravvivenza del trapianto nel primo anno successivo all'intervento risulta eccellente, ma nel periodo successivo molti dei soggetti sottoposti al

trapianto vanno incontro a un progressivo declino della funzione renale. Questa disfunzione cronica del rene trapiantato può essere dovuta a recidiva della malattia originaria nell'organo trapiantato, a ipertensione, a nefrotossicità da ciclosporina o tacrolimus, a rigetto cronico di natura immunitaria, a glomerulosclerosi focale secondaria, oppure a una combinazione di queste patologie. Si riscontrano frequentemente alterazioni vascolari di tipo cronico, caratterizzate da proliferazione intimale e ipertrofia della tonaca media. Si ritiene che l'uso di ACE-inibitori per controllare l'ipertensione sistemica e intrarenale esplichi effetti favorevoli sulla velocità di progressione di questa disfunzione cronica del trapianto renale. La biopsia renale è in grado di distinguere il rigetto cellulare subacuto dalla recidiva della malattia originaria o da fenomeni di sclerosi focale secondaria.

NEOPLASIE

L'incidenza di tumori maligni nei pazienti in terapia immunosoppressiva è del 5-6%, approssimativamente 100 volte maggiore di quella della popolazione generale appartenente alla stessa fascia d'età. Le neoplasie più comuni sono il cancro della cute e delle labbra e il carcinoma in situ della cervice uterina, come pure i linfomi, come quelli non Hodgkin. I rischi sono aumentati in proporzione al carico totale imunosoppressivo somministrato e al tempo trascorso dal trapianto. È necessaria un'attenta sorveglianza per le neoplasie cutanee e della cervice.

ALTRE COMPLICANZE

L'*ipercalcemia* successiva al trapianto può indicare un'incapacità delle paratiroidi iperplastiche di tornare a condizioni di normalità. La necrosi asettica della testa del femore è probabilmente dovuta a un iperparatiroidismo preesistente, con aggravamento dovuto a trattamento con glucocorticoidi. Con il miglioramento del metabolismo del calcio e del fosforo nei pazienti in dialisi, l'incidenza di complicanze riferibili alle paratiroidi è notevolmente diminuita. L'iperattività paratiroidea persistente può richiedere una paratiroidectomia subtotale.

L'*ipertensione* può essere causata da: 1) alterazioni dei reni nativi; 2) attività di rigetto nell'organo trapiantato; 3) stenosi dell'arteria renale, se è stata eseguita una anastomosi termino-terminale con una branca dell'arteria iliaca; 4) tossicità renale da inibitori della calcineurina. Questo tipo di tossicità può migliorare riducendo la dose del farmaco utilizzato. Benché possano essere utili gli ACE-inibitori, in fase iniziale vengono più frequentemente usati i calcioantagonisti. Il miglioramento del quadro ipertensivo fino a valori di 120-130/70-80 mmHg dovrebbe essere un obiettivo da perseguire in tutti i pazienti.

Sebbene la maggioranza dei pazienti sottoposti a trapianto produca sufficienti quantità di eritropoietina, con normalizzazione dell'*emoglobina*, si riscontra frequentemente un'anemia attribuibile all'azione dei farmaci mielosoppressori, come l'MMF, l'azatioprina e il sirolimus. Emorragie gastrointestinali complicano spesso i trattamenti prolungati con steroidi ad alte dosi. Molti soggetti trapiantati presentano una clearance della creatinina di 30-50 ml/min e possono essere considerati allo stesso modo degli altri pazienti con insufficienza renale cronica per quanto concerne il trattamento dell'anemia, compresa la somministrazione di eritropoietina.

L'*epatite cronica*, in particolare quella di tipo B, può costituire una malattia progressiva e fatale nell'arco di circa 10 anni. I pazienti con antigene di superficie dell'epatite B persistentemente positivo sono ad alto rischio in base ad alcuni studi, ma anche la presenza di virus dell'epatite C rappresenta un problema quando si inizia la terapia immunosoppressiva.

Sia nei pazienti in dialisi cronica sia in quelli sottoposti a trapianto si registra una maggiore incidenza di morte per infarto del miocardio e ictus rispetto alla popolazione generale e questa complicanza è particolarmente frequente nei diabetici. Tra i fattori favorenti vi sono l'uso dei glucocorticoidi e del sirolimus e l'ipertensione. Nei soggetti sottoposti a trapianto renale si riscontra un'elevata prevalenza di coronaropatia e vasculopatia periferica. La percentuale di morti per tali cause è leggermente aumentata in seguito all'incremento del numero di diabetici sottoposti a trapianto di rene e dell'età media dei riceventi. Più del 50% dei decessi registrati dopo il trapianto è attribuibile a una malattia cardiovascolare. Oltre a uno stretto controllo della pressione arteriosa e dei livelli dei lipidi ematici, occorre monitorare attentamente i pazienti per cogliere precocemente eventuali indicazioni per interventi medici o chirurgici. È questo un aspetto importante del trattamento.

BIBLIOGRAFIA

CHANDRAKER A et al: Transplantation immunobiology, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 7th ed, B Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 2759–2784

DENTON MD et al: Immunosuppressive strategies in renal transplantation. Lancet 353:1083, 1999

HIRSCH HH: Polyomavirus BK nephropathy: A (re-)emerging complication in renal transplantation. Am J Transplant
2:25, 2002

MAHONEY RJ et al: B-cell crossmatching and kidney allograft outcome in 9031 United States transplant recipients. Hum Immunol 63:324, 2002

PESCOVITZ MD, GOVANI M: Sirolimus and mycophenolate mofetil for calcineurin-free immunosuppression in renal transplant recipients. Am J Kidney Dis 38:S16, 2001

SAYEGH MH, CARPENTER CB: Transplantation 50 years later—progress, challenges and promises. N Engl J Med 351:2761, 2004

SAYEGH MH, TURKA LA: The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. N Engl J Med 338:1813, 1998

VELIDEDEOGLU E et al: Comparison of open, laparoscopic, and hand-assisted approaches to live-donor nephrectomy. Transplantation 74:169, 2002

VICENTI F: Immunosuppression minimization: Current and future trends in transplant immunosuppression. J Am Soc Nephrol 14:1940, 2003

277 Malattie glomerulari

Julia B. Lewis, Eric G. Neilson

I due reni umani contengono quasi 1,8 milioni di reti capillari glomerulari. Ognuna è posta nello spazio di Bowman. La capsula che circoscrive questo spazio è tappezzata da una parete di cellule epiteliali che continuano nell'epitelio del tubulo formando il nefrone prossimale. La rete di capillari glomerulari deriva da un'arteriola afferente che forma un letto capillare ramificato immerso nella matrice mesangiale (Fig. 277-1). Questa rete capillare si incanala in una arteriola efferente, che fa passare il sangue filtrato nei capillari peritubulari della corticale o nei *vasa recta* della midollare che provvedono al rifornimento e agli scambi con una struttura tubulare ripiegata. Quindi, il gomitolo di capillari, nutrito e drenato da arteriole, rappresenta un sistema portale arteriolare. Cellule endoteliali fenestrate, appoggiate su una membrana basale glomerulare (GBM), tappezzano i capillari glomerulari. Delicati processi pedicellari che si estendono dai podociti epiteliali avvolgono la superficie esterna di questi capillari e i podociti interconnessi tra loro da membrane porose formano una barriera selettiva per la filtrazione.

I capillari glomerulari filtrano 120-180 l/die di plasma contenente diversi soluti che vengono riassorbiti o eliminati più a valle dai tubuli. La maggior parte delle grandi proteine e delle cellule è esclusa dalla filtrazione attraverso una barriera fisico-chimica regolata dalla dimensione dei pori e dalla carica elettrostatica negativa. Per molti soluti i meccanismi di filtrazione e riassorbimento sono piuttosto complicati (Cap. 271). Per esempio, nel caso della sieroalbumina, il glomerulo rappresenta una barriera imperfetta. L'albumina ha una carica negativa, per cui tende a essere respinta dalla GBM, anch'essa carica negativamente, ma ha un raggio di soli 3,6 nm, mentre i pori della GBM e delle membrane porose hanno un raggio di 4 nm. Di conseguenza, quantità considerevoli di albumina (in un intervallo stimato tra 4000 e 9000 mg/die) attraversano inevitabilmente la barriera di filtrazione, ma sono riassorbite dai recettori megalina e cubilina lungo il tubulo prossimale. È da notare che nei soggetti i cui nefroni funzionano normalmente non sono escreti più di 8-10 mg di albumina nell'urina espulsa giornalmente. La quantità di albumina e di altre proteine escrete può aumentare fino a essere misurabile in grammi in seguito a danni glomerulari.

Il numero delle patologie che colpiscono il glomerulo è elevato dal momento che i capillari glomerulari possono essere danneggiati in vari modi, con molte lesioni differenti e diversi cambiamenti caratteristici rilevati all'esame delle urine. È possibile mettere un po' d'ordine in quest'ampio numero di malattie raggruppandole in un numero ridotto di sindromi cliniche.

PATOGENESI DELLA MALATTIA GLOMERULARE

Vi sono molte patologie glomerulari che hanno meccanismi patogenetici diversi legati alla presenza di mutazioni geniche, infezioni, esposizione a tossine, autoimmunità, aterosclerosi, ipertensione, embolia, trombosi o diabete mellito. Comunque, anche dopo un attento studio, la causa resta spesso sconosciuta e la lesione viene definita *idiopatica*. Più avanti, nel corso di

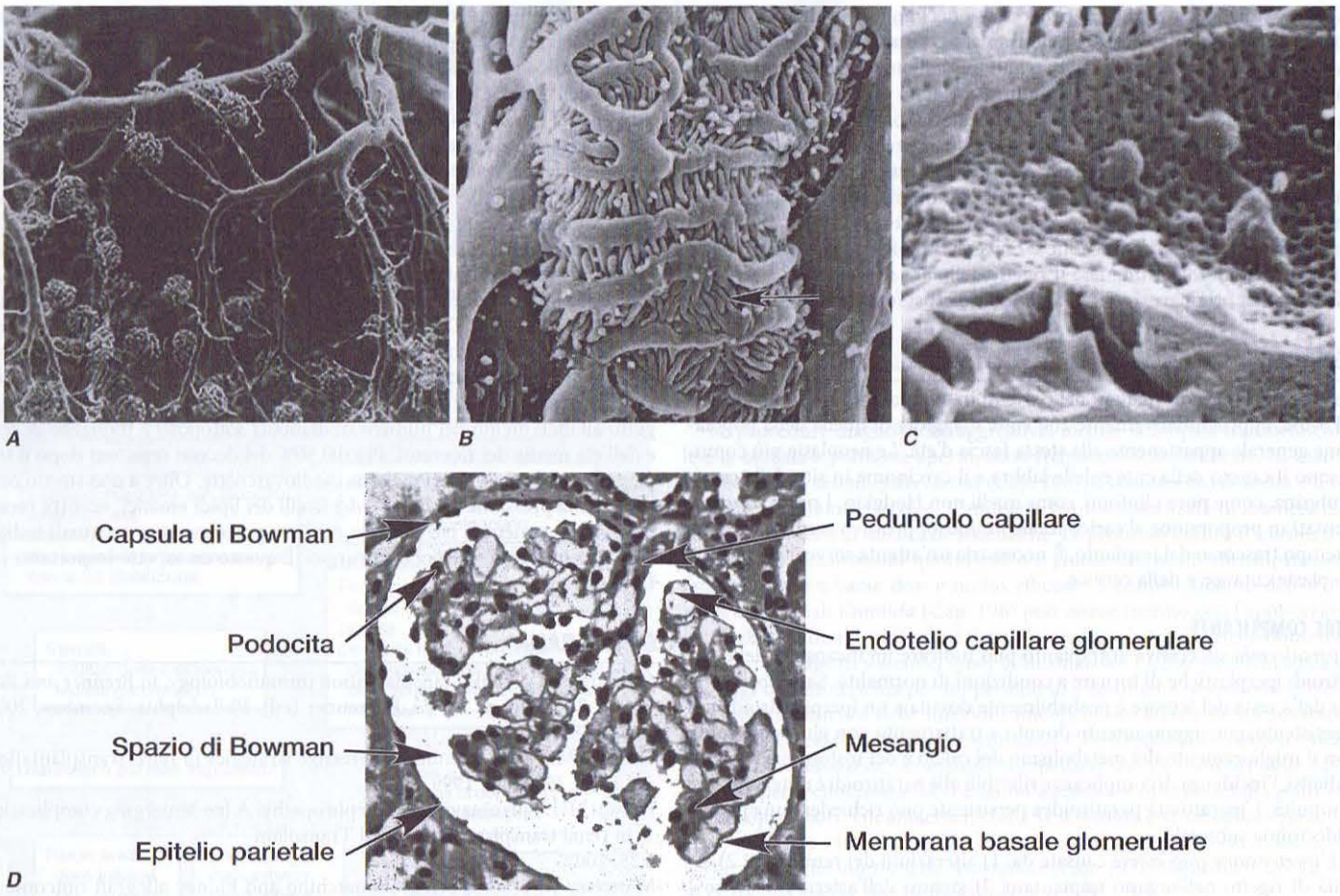


FIGURA 277-1 Architettura glomerulare. *A.* Capillari glomerulari. Una rete ramificata formata dalle arterie e arteriole renali sfocia in un'arteriola afferente che si sfiocca nel gomitolo di capillari glomerulari da cui ha origine l'arteriola efferente drenante (*Modificata da*: Hypertension 5: 8-16,1983). ***B.*** Microfotografia elettronica a scansione di podociti che tappezzano la superficie esterna dei capillari glomerulari (le frecce mostrano i processi pedicellari). ***C.*** Microfotografia al microscopio elettronico a scansione dell'endotelio fenestrato che tappezza i capillari glomerulari. ***D.*** Regioni normali del glomerulo osservate al microscopio ottico.

questo capitolo, sono menzionate le caratteristiche patogenetiche specifiche o uniche di ciascuna malattia glomerulare.

Alcune patologie glomerulari derivano da mutazioni geniche che provocano malattie su base familiare. 1) La sindrome nefrosica congenita, dovuta a mutazioni dei geni *NPHS1* (nefrina) e *NPHS2* (podocina), colpisce alla nascita le membrane porose e le mutazioni del gene del canale cationico *TRPC6* provocano in età adulta la *glomerulosclerosi focale segmentaria* (FSGS). 2) La lipodistrofia parziale, dovuta a mutazioni dei geni che codificano per la lamina A/C o PPARγ, causa una sindrome metabolica che può essere associata a *glomerulonefrite membranoproliferativa* (MPGN), che talvolta è accompagnata da depositi densi e dal fattore nefritico C3. 3) La sindrome di Alport, provocata da mutazioni del gene che codifica per le catene α3, α4 e α5 del collagene di tipo IV, causa *delaminazione delle membrane basali porose* associata a *glomerulosclerosi*. 4) Le malattie da deposito lisosomiale, come il deficit di α-galattosidasi A che provoca la malattia di Fabry e la carenza di acido *N*-acetilneuroaminico idrolasi che determina la nefrosialidosi, causano la FSGS.

L'ipertensione sistemica e l'aterosclerosi possono produrre stress pressori, ischemia o sostanze ossidanti che conducono allo sviluppo di *glomerulosclerosi cronica*. L'*ipertensione maligna* può complicare rapidamente la glomerulosclerosi, con necrosi fibrinoide di arteriole e glomeruli, microangiopatia trombotica e insufficienza renale acuta. La *nefropatia diabetica* rappresenta una lesione sclerotica acquisita, associata a un ispessimento della GBM provocato dagli effetti a lungo termine dell'iperglicemia, dei prodotti finali di glicosilazione avanzata e delle specie reattive dell'ossigeno.

L'infiammazione dei capillari glomerulari viene chiamata *glomerulonefrite*. La maggior parte degli antigeni glomerulari o mesangiali coinvolti nella *glomerulonefrite immuno-mediata* è ignota (Fig. 277-2). Le cellule glomerulari epiteliali o mesangiali possono rilasciare o esprimere epitopi che mimano proteine immunogeniche sintetizzate in qualche altro distretto dell'organismo. Batteri, funghi e virus possono infettare direttamente il rene producendo i propri antigeni. Malattie autoimmuni come la *glomerulonefrite membranosa* o *membranoproliferativa* (MGN o MPGN) sono confinate al rene, mentre malattie infiammatorie sistemiche come la *nefrite lupica* e la *granulomatosi di Wegener* si estendono al rene, provocando un danno glomerulare secondario. La *malattia da anticorpi anti-membrana basale glomerulare*, che provoca la sindrome di Goodpasture, danneggia principalmente i polmoni e i reni a causa della distribuzione ristretta del dominio NC1 α3 del collagene di tipo IV che rappresenta l'antigene bersaglio.

Sebbene la risposta immunitaria di adattamento sia simile a quella che si verifica negli altri tessuti, l'attivazione precoce delle cellule T ha un ruolo importante nel meccanismo della glomerulonefrite. Gli antigeni presentati dalle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (*major histocompatibility complex*, MHC) di classe II sui macrofagi e sulle cellule dendritiche, insieme con le molecole di riconoscimento associativo, attivano il repertorio di cellule T CD4/8. L'attivazione locale dei recettori *Toll-like* sulle cellule glomerulari, la deposizione di immunocomplessi e le lesioni provocate dal complemento alle strutture glomerulari stimolano l'infiltrazione a opera di cellule mononucleate, che porta di conseguenza a una risposta immunitaria di adattamento per l'attrazione esercitata dal rene attraverso il rilascio locale di chemochine. Neutrofili, macrofagi e cellule T sono attirati nel glomerulo, dove reagiscono con antigeni ed epitopi sulle cellule somatiche e sulle loro strutture o vicino a esse, producendo una quantità maggiore di citochine e proteasi che danneggiano mesangio, capillari e/o la GBM.

Anche le cellule mononucleate possono danneggiare il rene, ma gli eventi autoimmuni che danneggiano i glomeruli classicamente provocano la produzione di una risposta immunitaria umorale. *Glomerulonefrite post-streptococcica*, *nefrite lupica* e *nefrite membranosa* idiopatica sono tipicamente associate a immunodepositi lungo la GBM, mentre anticorpi anti-GBM sono prodotti nella malattia anti-GBM. Immunocomplessi preformati circolanti possono precipitare sul versante subendoteliale della GBM, mentre altri immunodepositi si formano in situ sul versante subepiteliale. Questi ultimi depositi si accumulano quando gli autoanticorpi circolanti trovano il loro antigene intrappolato lungo il margine subepiteliale della membrana basale. Gli immunodepositi nel mesangio glomerulare possono derivare dalla deposizione di complessi preformati circolanti o da interazioni antigene-anticorpo in situ. Gli immunodepositi possono stimolare il rilascio locale di proteasi e attivare la cascata del complemento, producendo i complessi d'at-

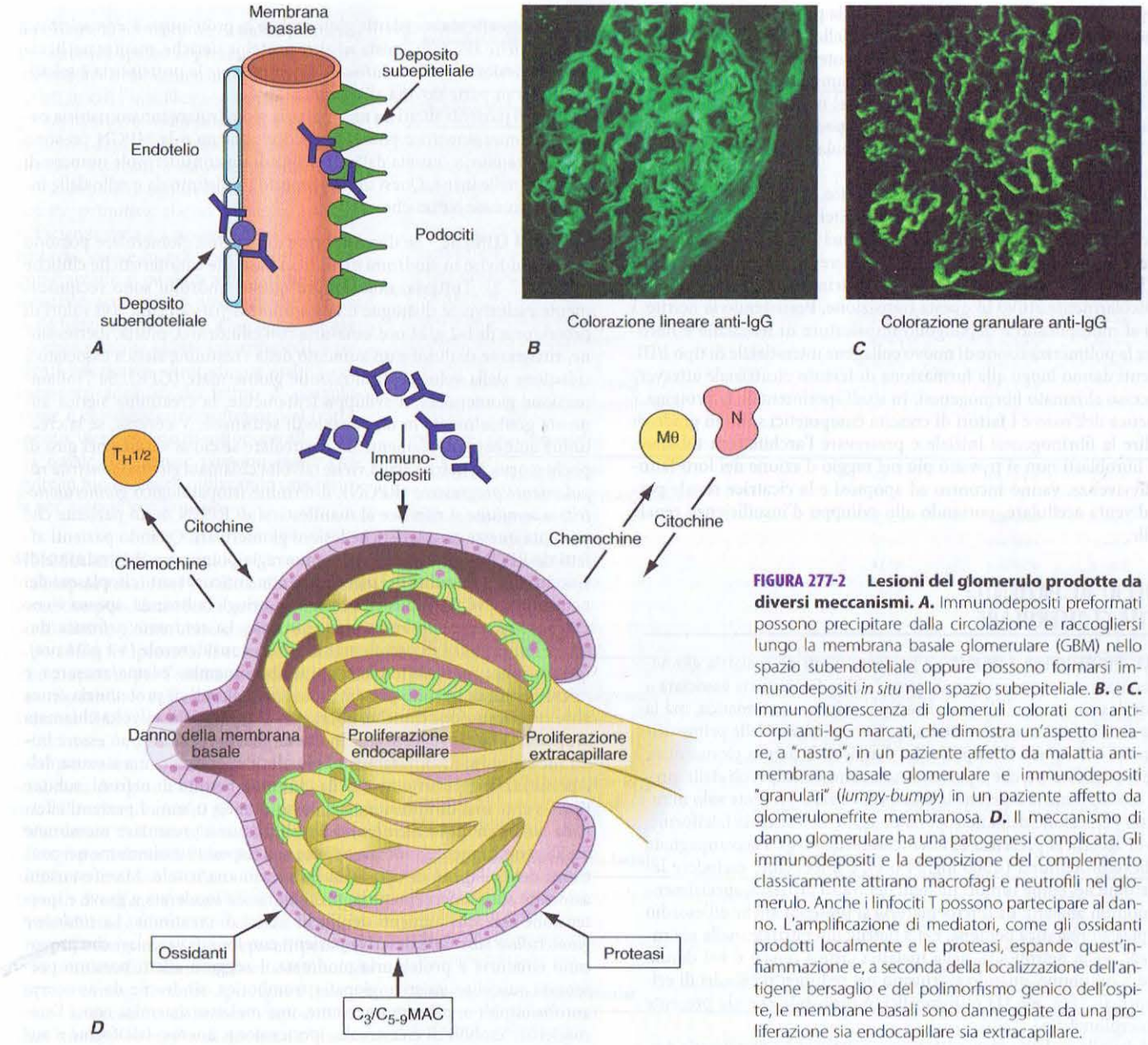


FIGURA 277-2 Lesioni del glomerulo prodotte da diversi meccanismi. *A.* Immunodepositi preformati possono precipitare dalla circolazione e raccogliersi lungo la membrana basale glomerulare (GBM) nello spazio subendoteliale oppure possono formarsi immunodepositi *in situ* nello spazio subepiteliale. ***B.*** e ***C.*** Immunofluorescenza di glomeruli colorati con anticorpi anti-IgG marcati, che dimostra un'aspetto lineare, a "nastro", in un paziente affetto da malattia antimembrana basale glomerulare e immunodepositi "granulari" (*lumpy-bumpy*) in un paziente affetto da glomerulonefrite membranosa. ***D.*** Il meccanismo di danno glomerulare ha una patogenesi complicata. Gli immunodepositi e la deposizione del complemento classicamente attirano macrofagi e neutrofili nel glomerulo. Anche i linfociti T possono partecipare al danno. L'amplificazione di mediatori, come gli ossidanti prodotti localmente e le proteasi, espande quest'infiammazione e, a seconda della localizzazione dell'antigene bersaglio e del polimorfismo genico dell'ospite, le membrane basali sono danneggiate da una proliferazione sia endocapillare sia extracapillare.

tacco C_{5-9}. Inoltre, ossidanti locali possono danneggiare le strutture glomerulari, provocando proteinuria ed eliminazione dei podociti. Eziologie e meccanismi patogeni sovrapposti possono provocare lesioni glomerulari simili, il che fa pensare che le risposte molecolari e cellulari che si verificano a valle della lesione spesso convergano verso modelli comuni di danno.

PROGRESSIONE DELLA MALATTIA GLOMERULARE

La glomerulonefrite persistente che danneggia la funzione renale è sempre accompagnata da nefrite interstiziale, fibrosi renale e atrofia tubulare (Fig. e9-25). Ciò che non è così ovvio, tuttavia, è che, dal punto di vista istologico, l'insufficienza renale nella glomerulonefrite è correlata più alla nefrite tubulointerstiziale che al tipo di danno glomerulare iniziale.

La perdita della funzione renale dovuta al danno interstiziale può essere ipoteticamente spiegata da una serie di meccanismi. La spiegazione più semplice è che il flusso di urina venga impedito da un'ostruzione tubulare provocata da infiammazione e fibrosi interstiziale. Così, l'ostruzione dei tubuli da parte di detriti o come conseguenza di compressione estrinseca determina la formazione di nefroni aglomerulari. Un secondo meccanismo suggerisce che i cambiamenti interstiziali, compresi l'edema e la fibrosi interstiziale, alterino l'architettura tubulare e interstiziale e quindi compromettano il normale trasporto tubulare di soluti e acqua dal lume tubulare allo spazio vascolare. L'insufficienza aumenta il contenuto di soluti e acqua del fluido tubulare, provocando isotenuria e poliuria. Anche i meccanismi di adattamento correlati al feedback tubuloglomerulare falliscono, provocando una riduzione della liberazione di renina da parte dell'apparato iuxtaglomerulare dei glomeruli intrappolati dall'infiammazione interstiziale. Di conseguenza, l'azione vasocostrittrice locale dell'angiotensina II sulle arteriole glomerulari diminuisce e la filtrazione crolla portando a una riduzione generalizzata del tono arteriolare. Un terzo meccanismo coinvolge variazioni della resistenza vascolare causate dal danno ai capillari peritubulari. Nelle aree di infiammazione, edema o fibrosi interstiziale, il volume della sezione trasversale di questi capillari è ridotto. Queste alterazioni strutturali della resistenza vascolare influenzano la funzionalità renale attraverso due meccanismi. Nel primo di questi, le cellule tubulari sono molto attive dal punto di vista metabolico e, di conseguenza, una riduzione della perfusione può portare a un danno ischemico. Nel secondo, l'alterazione della filtrazione glomerulare provoca un aumento dell'ipertensione intraglomerulare nei glomeruli meno coinvolti; questa ipertensione intraglomerulare selettiva aggrava la *sclerosi mesangiale* e la *glomerulosclerosi*, che si estendendono ai glomeruli meno coinvolti. Indipendentemente dall'esatto meccanismo coinvolto, la *nefrite acuta tubulointerstiziale* precoce fa ritenere che la funzione renale sia potenzialmente recuperabile, mentre lo sviluppo di *fibrosi interstiziale cronica* indica una perdita permanente.

Il danno persistente ai capillari glomerulari si diffonde all'interstizio tubulare insieme con la proteinuria. Secondo un'ipotesi non sostenuta da dati sperimentali, le arteriole efferenti che provengono dai glomeruli infiammati trasporterebbero i mediatori dell'infiammazione, provocando a valle la nefrite interstiziale che causa la fibrosi. Il filtrato glomerulare dei capillari danneggiati aderenti alla capsula di Bowman potrebbe anche essere diretto erroneamente all'interstizio periglomerulare. La maggior parte dei nefrologi ritiene, però, che la principale causa del danno tubulointerstiziale a valle sia rappresentata dal filtrato glomerulare proteinurico che forma il fluido tubulare. Comunque, queste ipotesi non si escludono a vicenda.

La spiegazione più semplice circa l'effetto della proteinuria sullo sviluppo della nefrite interstiziale è che un aumento della gravità della proteinuria, con il trasporto di citochine attivate e lipoproteine che producono specie reattive dell'ossigeno, stimoli una cascata infiammatoria a valle nelle cellule epiteliali che delimitano la parte tubulare del nefrone e intorno a esse. Questi effetti determinano l'infiltrazione degli spazi interstiziali a opera di linfociti T e macrofagi, con fibrosi e atrofia tubulare. **I dettagli di questo processo sono riportati nel capitolo 272.**

I tubuli scompaiono in seguito al danno diretto della membrana basale, che porta alla dissoluzione e alla transizione epiteliale-mesenchimale, con aumento del numero di fibroblasti interstiziali nel sito della lesione. Il fattore di crescita trasformante β (TGF-β), il fattore 2 di crescita dei fibroblasti e il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) svolgono un ruolo particolarmente attivo in questa transizione. Persistendo la nefrite, i fibroblasti si moltiplicano e depongono impalcature di tenascina e fibronectina per la polimerizzazione di nuovo collagene interstiziale di tipo I/III. Questi eventi danno luogo alla formazione di tessuto cicatriziale attraverso un processo chiamato fibrinogenesi. In studi sperimentali, la proteina 7 morfogenetica dell'osso e i fattori di crescita emopoietici sono in grado di far regredire la fibrinogenesi iniziale e preservare l'architettura tubulare. Quando i fibroblasti non si trovano più nel raggio d'azione dei loro fattori di sopravvivenza, vanno incontro ad apoptosi e la cicatrice renale permanente diventa acellulare, portando allo sviluppo d'insufficienza renale irreversibile.

APPROCCIO AL PAZIENTE: MALATTIA GLOMERULARE

EMATURIA, PROTEINURIA E PIURIA I pazienti affetti da malattia glomerulare generalmente presentano un certo livello di ematuria associata a vari gradi di proteinuria. L'ematuria è tipicamente asintomatica, ma la presenza di 3-5 globuli rossi nel sedimento centrifugato delle prime urine del mattino ne pone il sospetto. La diagnosi di danno glomerulare può essere ritardata perché i pazienti non sono consapevoli della presenza di *microematuria* e perché la *macroematuria* è presente solo in rari casi, con l'eccezione della nefropatia da IgA e dell'anemia falciforme. Quando si accerta la presenza di microematuria, magari accompagnata da una lieve proteinuria (<500 mg/24 ore), è importante escludere lesioni anatomiche, come tumori maligni del tratto urinario, specialmente negli uomini anziani. La microematuria si presenta anche all'esordio dell'iperplasia prostatica benigna, nella nefrite interstiziale, nella necrosi papillare, nella nefrolitiasi, nella malattia cistica renale o nel danno vascolare. Comunque, quando si trovano nel sedimento cilindri di eritrociti normali (**Fig. e9-31**) o dismorfici, è probabile che sia presente una glomerulonefrite.

In genere, alla malattia glomerulare è associata anche *proteinuria persistente*, >1-2 g/24 ore. I pazienti spesso ne sono inconsapevoli, a meno che non diventino edematosi o non notino la presenza di urine schiumose al momento della minzione. Bisogna distinguere la *proteinuria persistente* dalla cosiddetta *proteinuria benigna*, di entità quantitativamente minore, presente nella popolazione normale (**Tab. 277-1**). Quest'ultima non è persistente, in genere è <1 g/24 ore e talvolta viene chiamata *proteinuria funzionale* o *transitoria*. Febbre, esercizio, obesità, apnea notturna, stress emotivo e insufficienza cardiaca congestizia possono spiegare la comparsa di una proteinuria transitoria. Quando la proteinuria si osservata solo durante la stazione eretta viene chiamata *proteinuria ortostatica*. Occasionalmente, è possibile trovare proteinuria persistente isolata nel contesto di numerose visite cliniche nella nefropatia diabetica, nelle lesioni *nil* (*no evidence of intraepithelial lesion*), nella *glomerulonefrite mesangioproliferativa* e nella FSGS. Nella maggior parte degli adulti affetti da malattia glomerulare la proteinuria è *non selettiva*, cioè contiene albumina mista ad altre proteine sieriche, mentre nei bambini con lesioni *nil* da *malattia a lesioni minime* la proteinuria è *selettiva* e in gran parte dovuta all'albumina.

Alcuni pazienti affetti da una malattia glomerulare infiammatoria come la glomerulonefrite post-streptococcica acuta o la MPGN possono presentare *piuria* causata dalla presenza di un considerevole numero di leucociti nelle urine. Quest'ultimo reperto va distinto da quello delle infezioni urinarie batteriche.

TABELLA 277-1 RILEVAZIONE DI ALBUMINURIA/PROTEINURIA ALL'ESAME DELLE URINE

	Albumina[a] nelle 24 ore (mg/24 ore)	Rapporto albumina[a]/creatinina (mg/g)	Proteinuria rilevata con *dipstick*	Proteine[b] nelle urine delle 24 ore (mg/24 ore)
Normale	8-10	<30	–	<150
Microalbuminuria	30-300	30-300	–/tracce/1+	–
Proteinuria	>300	>300	tracce-3+	>150

[a] Albumina determinata mediante test radioimmunologico.
[b] L'albumina rappresenta il 30-70% delle proteine escrete nelle urine.

SINDROMI CLINICHE Le diverse forme di malattia glomerulare possono essere suddivise in sindromi distinte in base alle caratteristiche cliniche (**Tab. 277-2**). Tuttavia, non sempre queste sindromi sono reciprocamente esclusive. Si distingue una *sindrome nefritica acuta* con valori di proteinuria di 1-2 g/24 ore, ematuria con cilindruria, piuria, ipertensione, ritenzione di fluidi e un aumento della creatinina sierica associato a riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR). Se l'infiammazione glomerulare si sviluppa lentamente, la creatinina sierica aumenta gradualmente in un periodo di settimane. Viceversa, se la creatinina aumenta rapidamente, in particolare se ciò si verifica nel giro di pochi giorni, la nefrite acuta viene talvolta chiamata *glomerulonefrite rapidamente progressiva* (RPGN); il termine istopatologico *glomerulonefrite a semilune* si riferisce al manifestarsi di RPGN in un paziente che presenta queste caratteristiche lesioni glomerulari. Quando pazienti affetti da RPGN si presentano con emorragia polmonare da sindrome di Goodpasture, vasculite dei piccoli vasi con anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA), lupus eritematoso o crioglobulinemia, spesso viene diagnosticata una *sindrome pneumorenale*. La *sindrome nefrosica* descrive l'insorgenza di proteinuria di entità considerevole (>3 g/24 ore), ipertensione, ipercolesterolemia, ipoalbuminemia, edema/anasarca e microematuria; se sono presenti solo livelli elevati di proteinuria senza altre manifestazioni cliniche, questa condizione viene talvolta chiamata *proteinuria in range nefrosico*. In questi pazienti la GFR può essere inizialmente normale o, raramente, più alta del normale, ma a causa dell'iperfiltrazione persistente e della continua perdita di nefroni, subisce tipicamente una diminuzione nel corso di mesi o anni. I pazienti affetti da *sindrome della membrana basale* possono presentare membrane basali geneticamente anomale oppure una risposta autoimmune nei confronti del collagene di tipo IV della membrana basale. Manifestazioni associate sono microematuria, proteinuria da moderata a grave e ipertensione con vari aumenti dei livelli sierici di creatinina. La *sindrome glomerulare vascolare* descrive pazienti con lesioni vascolari che provocano ematuria e proteinuria moderata. I soggetti affetti possono presentare vasculite, microangiopatia trombotica, sindrome da anticorpi antifosfolipidi o, più comunemente, una malattia sistemica come l'aterosclerosi, emboli di colesterolo, ipertensione, anemia falciforme e autoimmunità. La *sindrome associata a malattie infettive* è più importante se considerata in una prospettiva internazionale. Salvo che per l'endocardite batterica subacuta nell'emisfero occidentale, malaria e schistosomiasi possono essere le cause più comuni di glomerulonefrite nel mondo, seguite a poca distanza da HIV ed epatiti B e C croniche. Queste malattie infettive provocano una varietà di reazioni infiammatorie nei capillari glomerulari, che vanno dalla sindrome nefrosica alla lesione nefritica e le analisi delle urine dimostrano una combinazione di ematuria e proteinuria.

Queste sei categorie generali sono generalmente determinate al letto del paziente con l'aiuto dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, dei valori ematochimici, dell'ecografia renale e dell'esame delle urine. Queste indagini iniziali aiutano a indirizzare gli studi diagnostici successivi, che tipicamente comprendono alcuni test per la ricerca nel siero di diverse proteine (antigeni di HIV e dei virus dell'epatite B e C), anticorpi (anti-GBM, antifosfolipidi, ASO, anti-DNAsi, antialuronidasi, ANCA, anti-DNA, crioglobuline, anti-HIV e anti-epatite B e C) o rilevare la deplezione di componenti del complemento (C_3 e C_4). L'anamnesi e l'esame obiettivo possono anche aiutare a determinare se la glomerulonefrite sia limitata al rene (*glomerulonefrite primitiva*) o faccia parte di una malattia sistemica (*glomerulonefrite secondaria*). In presenza di alterazioni all'esame delle urine e di elevati livelli sierici di creatinina, con o senza edema o scompenso cardiaco congestizio, si deve considerare se la glomerulonefrite sia *acuta* o *cronica*. Questa valutazione viene fatta in maniera ottimale raccogliendo un'anamnesi attenta (ultimi esami delle urine o della creatinina sierica, eseguiti in gravidanza o per la stipula di assicurazioni, segni di infezioni, uso di farmaci o abuso di sostanze), valutando le dimensioni dei reni all'esame ecografico e i sintomi con cui

il paziente si presenta. La malattia glomerulare cronica spesso si presenta con una diminuzione delle dimensioni dei reni. I pazienti in cui l'insufficienza renale si sviluppa rapidamente sono affaticati e deboli, si sentono depressi, spesso hanno sintomi uremici associati a nausea, vomito, ritenzione di fluidi e sonnolenza. La glomerulonefrite primitiva che si presenta con insufficienza renale a progressione lenta può, tuttavia, essere in gran parte asintomatica, come accade ai pazienti affetti da glomerulonefrite acuta senza una grande perdita della funzionalità renale. Una volta che siano state raccolte queste informazioni, a pazienti selezionati clinicamente stabili, con parametri adeguati dei fattori di coagulazione e che desiderino sottoporsi al trattamento, viene chiesto di sottoporsi alla biopsia renale. Le biopsie possono essere eseguite in modo sicuro utilizzando una pistola per biopsia eco-guidata.

PATOLOGIA RENALE

Una biopsia renale nel contesto di una glomerulonefrite può identificare in modo rapido il tipo di danno glomerulare e spesso suggerisce un percorso terapeutico. Il campione bioptico viene preparato per l'esame al microscopio ottico utilizzando le colorazioni con *ematossilina* ed *eosina* (H&E) per valutare la cellularità e l'architettura, con *acido periodico di Schiff* (PAS) per colorare i carboidrati presenti nella membrana dei glomeruli e dei tubuli, con *argento alla metenamina di Jones* per evidenziale la struttura della membrana basale, con *rosso Congo* per i depositi di amiloide e con la colorazione *tricromica di Masson* per identificare i depositi di collagene e valutare il grado di glomerulosclerosi e fibrosi interstiziale. I campioni bioptici vengono anche preparati per l'esame in immunofluorescenza diretta utilizzando anticorpi coniugati contro IgG, IgM e IgA, per rilevare la presenza di immunodepositi "granulari" (*lumpy-bumpy*) o di strutture a "nastro" formate da anticorpi IgG o IgA legati alla GBM, di anticorpi diretti contro le proteine del complemento (C_3 e C_4) o di anticorpi specifici contro un antigene rilevante. La microscopia elettronica ad alta risoluzione può chiarire la localizzazione principale di immunodepositi e lo stato della membrana basale.

Ogni regione di una biopsia renale viene valutata separatamente. Nel caso di lesioni distinte i glomeruli (minimo 10, idealmente 20) vengono riesaminati singolarmente, mediante il microscopio a luce diretta; se il coinvolgimento è inferiore al 50%, la lesione viene considerata *focale*, mentre se è superiore viene considerata *diffusa*. Il danno a livello di ciascun glomerulo può essere *segmentario*, quando coinvolge un'unica porzione, o *globale* se coinvolge la maggior parte del glomerulo. I glomeruli possono avere caratteristiche *proliferative*, mostrando un'aumentata cellularità. Se le cellule proliferano nei capillari glomerulari, si parla di proliferazione *endocapillare*. Viceversa, se la proliferazione cellulare si estende nello spazio di Bowman, essa è detta *extracapillare*. Quando i podociti si attaccano alla capsula di Bowman in un contesto di danno glomerulare si formano le *sinechie*. Le *semilune*, che in alcuni casi possono essere un estensione delle sinechie, si sviluppano quando raccolte fibrocellulari o di fibrina riempiono tutto lo spazio di Bowman o una parte di esso. I glomeruli *sclerotici* mostrano accumuli acellulari amorfi di materiale di natura proteica lungo tutto il glomerulo, con perdita di capillari funzionali e del mesangio. Poiché la *glomerulosclerosi correlata all'età* è comune negli adulti, si

TABELLA 277-2 ***PATTERN*** **DI GLOMERULONEFRITE CLINICA**

Sindromi glomerulari	Proteinuria	Ematuria	Danno vascolare
Sindromi nefritiche acute			
Glomerulonefrite post-streptococcica[a]	+/++	++/+++	–
Endocardite batterica subacuta[a]	+/++	++	–
Nefrite lupica[a]	+/++	++/+++	–
Malattia da anticorpi anti-membrana basale glomerulare[a]	++	++/+++	–
Nefropatia da IgA[a]	+/++	++/+++[c]	–
Vasculite dei piccoli vasi ANCA-positiva[a]			
Granulomatosi di Wegener	+/++	++/+++	++++
Poliangite microscopica	+/++	++/+++	++++
Sindrome di Churg-Strauss	+/++	++/+++	++++
Porpora di Henoch-Schönlein[a]	+/++	++/+++	++++
Crioglobulinemia[a]	+/++	++/+++	++++
Glomerulonefrite membranoproliferativa[a]	++	++/+++	–
Glomerulonefrite mesangioproliferativa	+	+/++	–
Sindromi pneumorenali			
Sindrome di Goodpasture[a]	++	++/+++	–
Vasculite dei piccoli vasi ANCA-positiva[a]			
Granulomatosi di Wegener	+/++	++/+++	++++
Poliangite microscopica	+/++	++/+++	++++
Sindrome di Churg-Strauss	+/++	++/+++	++++
Porpora di Henoch-Schönlein[a]	+/++	++/+++	++++
Crioglobulinemia[a]	+/++	++/+++	++++
Sindromi nefrosiche			
Malattia a lesioni minime	++++	–	–
Glomerulosclerosi focale segmentaria	+++/++++	+	–
Glomerulonefrite membranosa	++++	+	–
Nefropatia diabetica	++/++++	–/+	–
Amiloidosi AL e AA	+++/++++	+	+/++
Malattia da depositi di catene leggere	+++	+	–
Malattia immunotattoide fibrillare	+++/++++	+	+
Malattia di Fabry	+	+	–
Sindromi della membrana basale			
Malattia da anticorpi anti-membrana basale glomerulare[a]	++	++/+++	–
Sindrome di Alport	++	++	–
Malattia da ispessimento della membrana basale	+	++	–
Sindrome onico-rotulea	++/+++	++	–
Sindromi glomerulari vascolari			
Nefropatia aterosclerotica	+	+	+++
Nefropatia ipertensiva[b]	+/++	+/++	++
Emboli di colesterolo	+/++	++	+++
Anemia falciforme	+/++	++[c]	+++
Microangiopatie trombotiche	++	++	+++
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi	++	++	+++
Vasculite dei piccoli vasi ANCA-positiva[a]			
Granulomatosi di Wegener	+/++	++/+++	++++
Poliangite microscopica	+/++	++/+++	++++
Sindrome di Churg-Strauss	+++	++/+++	++++
Porpora di Henoch-Schönlein[a]	+/++	++/+++	++++
Crioglobulinemia[a]	+/++	++/+++	++++
Amiloidosi AL e AA	+++/++++	+	+/++
Sindromi associate a malattie infettive			
Glomerulonefrite post-streptococcica[a]	+/++	++/+++	–
Endocardite batterica subacuta[a]	+/++	++	–
HIV	+++	+/++	–
Epatiti B e C	+++	+/++	–
Sifilide	+++	+	–
Lebbra	+++	+	–
Malaria	+++	+/++	–
Schistosomiasi	+++	+/++	–

[a] Può presentarsi come glomerulonefrite rapidamente progressiva (RPGN); talvolta è indicata come glomerulonefrite a "semilune".
[b] Può presentarsi sotto forma di crisi ipertensiva maligna provocando una necrosi fibrinoide aggressiva nelle arteriole e nelle piccole arterie, con anemia emolitica microangiopatica.
[c] Può presentarsi con macroematuria.

può stimare la percentuale di sclerosi in *background* dividendo per due l'età del paziente e sottraendo 10. L'immunofluorescenza e la microscopia elettronica possono rilevare la presenza e la localizzazione di immunodepositi *subepiteliali*, *subendoteliali* o *mesangiali*, e il *raddoppio* o la *delaminazione* della membrana basale. Nelle altre regioni del campione bioptico, i vasi che circondano glomeruli e tubuli possono mostrare *angiopatia*, *vasculite*, la presenza di *fibrille* o *trombi*. I tubuli possono essere valutati per il grado di adiacenza reciproca; la separazione può essere provocata da edema, degenerazione tubulare o deposizione di collagene che deriva dalla fibrosi interstiziale. La fibrosi interstiziale è un segno infausto d'irreversibilità e progressione dell'insufficienza renale.

SINDROME NEFRITICA ACUTA

La *sindrome nefritica acuta* si presenta classicamente con ipertensione, ematuria, cilindruria, piuria e proteinuria da lieve a moderata. Un danno infiammatorio esteso ai glomeruli può causare una caduta della GFR e alla fine produce sintomi uremici con ritenzione di sali e acqua, che portano a edema e ipertensione.

GLOMERULONEFRITE POST-STREPTOCOCCICA

La glomerulonefrite post-streptococcica rappresenta il prototipo delle *glomerulonefriti proliferative endocapillari acute*. La sua incidenza nei Paesi occidentali è in diminuzione e la malattia è tipicamente sporadica; vengono ancora osservati casi epidemici, sebbene siano sempre meno comuni. La glomerulonefrite acuta post-streptococcica colpisce tipicamente bambini di età compresa tra 2 e 14 anni, ma il 10% dei casi è costituito da pazienti con più di 40 anni di età. È più comune nei maschi e l'incidenza nei familiari e nei conviventi arriva fino al 40%. Le infezioni della cute e della faringe da parte di uno streptococco particolare (ceppo nefritogeno) di tipo M precedono la malattia glomerulare; i tipi M 47, 49, 55, 2, 60 e 57 sono stati osservati in seguito a impetigine, mentre i tipi M 1, 2, 4, 3, 25, 49 e 12 sono associati a faringite. La glomerulonefrite post-streptococcica causata dall'impetigine si sviluppa 2-6 settimane dopo l'infezione cutanea mentre quella che fa seguito alla faringite streptococcica compare 1-3 settimane dopo.

La biopsia renale nella glomerulonefrite post-streptococcica mostra ipercellularità delle cellule endoteliali e mesangiali, infiltrati glomerulari di leucociti polimorfonucleati, immunodepositi granulari subendoteliali di IgG, IgM, C_3, C_4 e C_{5-9} e depositi subepiteliali (che appaiono come "gobbe") (**Fig. e9-4**). La glomerulonefrite post-streptococcica è una malattia immunomediata che coinvolge antigeni presuntivamente streptococcici, immunocomplessi circolanti e l'attivazione del complemento insieme al danno cellulo-mediato. Nel corso degli anni sono stati proposti molti antigeni come possibili candidati; tre di questi, derivati dallo streptococco nefritogeno, sono lo zimogeno, che è un precursore dell'esotossina B, la gliceraldeide fosfato deidrogenasi, nota anche come "antigene presorbing" (PA-Ag) e la streptochinasi. Tutti hanno affinità biochimica per la GMB e in questa localizzazione possono agire come bersagli per gli anticorpi.

La presentazione classica è un quadro nefritico acuto con ematuria, piuria, cilindruria, edema, ipertensione e insufficienza renale oligurica, che può essere abbastanza grave da simulare la RPGN. In circa il 50% dei casi vengono riferiti sintomi sistemici come cefalea, malessere, anoressia e dolore ai fianchi (dovuto al rigonfiamento della capsula renale). Il 5% dei bambini e il 20% degli adulti hanno proteinuria in *range* nefrosico. Durante la prima settimana di comparsa dei sintomi, il 90% dei pazienti mostra una riduzione di CH_{50} e dei livelli di C_3, associata a livelli normali di C_4. Vengono riferiti anche positività al fattore reumatoide (30-40%), crioglobuline e immunocomplessi circolanti (60-70%) e ANCA contro la mieloperossidasi (10%). La presenza di colture positive per infezione streptococcica è incostante (10-70%), ma l'aumento del titolo di ASO (30%), anticorpi anti-DNAsi (70%) o anti-ialuronidasi può aiutare a confermare la diagnosi. Di conseguenza, la diagnosi di glomerulonefrite post-streptococcica raramente necessita di una biopsia renale. In alcuni casistiche è stata riferita una malattia subclinica quattro o cinque volte più comune della nefrite clinica. Si tratta di casi caratterizzati da microematuria asintomatica associata a bassi livelli sierici di complemento. Il trattamento è di supporto, con il controllo dell'ipertensione e dell'edema, e la dialisi se necessario. Un trattamento antibiotico per l'infezione streptococcica deve essere somministrato a tutti i pazienti e a chi vive con loro. La terapia immunosoppressiva non ha alcun ruolo, anche in presenza di lesioni a "semiluna". La glomerulonefrite streptococcica ricorrente è rara nonostante il ripetersi di infezioni streptococciche. La morte prematura è rara nel bambino ma può verificarsi nell'anziano. Nell'insieme la prognosi è buona e l'insufficienza renale permanente è veramente un evento raro (1-3%), ancor più nel bambino. Nel bambino la risoluzione completa dell'ematuria e della proteinuria si verifica entro 3-6 settimane dall'esordio della nefrite.

ENDOCARDITE BATTERICA SUBACUTA

La *glomerulonefrite associata a endocardite* rappresenta tipicamente una complicanza dell'endocardite batterica subacuta, specialmente in pazienti che restano senza trattamento per un lungo periodo, con emocolture negative o con un'endocardite destra. La glomerulonefrite si presenta raramente nelle endocarditi batteriche acute perché sono necessari 10-14 giorni prima che si sviluppi un danno dovuto a immunocomplessi e durante questo intervallo di tempo solitamente il paziente viene curato, spesso con un intervento chirurgico d'emergenza. In linea di massima, i reni nell'endocardite batterica subacuta presentano emorragie sottocapsulari con aspetto a "morso di pulce" e l'esame microscopico del prelievo bioptico renale dimostra una proliferazione focale intorno a foci di necrosi associata ad abbondanti immunodepositi di IgG, IgM e C_3 in sede mesangiale, subendoteliale e subepiteliale. I pazienti che si presentano con un quadro clinico di RPGN presentano le tipiche lesioni a "semiluna". Possono essere presenti anche infarto embolico o ascessi settici. La patogenesi dipende dalla deposizione renale di immunocomplessi circolanti, associata all'attivazione del complemento. I pazienti presentano macroematuria o microematuria, piuria e proteinuria di entità moderata o, meno comunemente, RPGN con rapida perdita della funzionalità renale. Spesso sono presenti anemia normocitica, velocità di eritrosedimentazione elevata, ipocomplementemia, titoli elevati di fattore reumatoide, crioglobuline di tipo III e immunocomplessi circolanti. I livelli di creatinina sierica possono essere alti al momento della diagnosi, ma con le terapie attuali la progressione verso l'insufficienza renale cronica è rara. Il trattamento principale consiste nell'eradicare l'infezione con la somministrazione di antibiotici per 4-6 settimane e se questa viene risolta rapidamente la prognosi del recupero renale è buona.

Come variante di infezioni batteriche persistenti nel sangue, la glomerulonefrite può colpire pazienti con *shunt* ventricoloatriali o ventricoloperitoneali, con infezioni polmonari, intraddominali, pelviche o cutanee o con protesi vascolari infette. Il quadro clinico di queste condizioni è variabile e include proteinuria, microematuria e insufficienza renale acuta. Le emocolture sono in genere positive, i livelli sierici del complemento sono bassi e possono essere presenti livelli elevati di proteina C reattiva, fattore reumatoide, anticorpi antinucleo e crioglobuline. Le lesioni renali comprendono glomerulonefrite membranoproliferativa (MPGN), glomerulonefrite proliferativa diffusa (DPGN) o glomerulonefrite mesangioproliferativa, che talvolta portano a RPGN. Il trattamento si focalizza sull'eradicazione dell'infezione e la maggior parte dei pazienti viene trattata come se si fosse in presenza di endocardite.

NEFRITE LUPICA

La nefrite lupica è una complicanza frequente e grave del lupus eritematoso sistemico (LES) e si manifesta con maggior gravità nelle adolescenti afroamericane. Tra il 30% e il 50% dei pazienti presenta le manifestazioni cliniche di una patologia renale al momento della diagnosi e nel 60% degli adulti e nell'80% dei bambini si sviluppano alterazioni renali nel corso della malattia. La nefrite lupica deriva dalla deposizione di immunocomplessi circolanti che attivano la cascata del complemento provocando danni mediati dal complemento, infiltrazione leucocitaria, attivazione dei fattori procoagulanti e rilascio di diverse citochine. Anche la formazione di immunocomplessi *in situ* conseguente al legame glomerulare di antigeni nucleari può svolgere un ruolo nel danno renale. La presenza di anticorpi antifosfolipidi può determinare una microangiopatia trombotica in una minoranza di pazienti.

Le manifestazioni cliniche, il decorso della malattia e il trattamento della nefrite lupica sono strettamente legati alla patologia renale. Il segno clinico più comune di malattia renale è la proteinuria, ma possono essere presenti anche ematuria, ipertensione, vari gradi di insufficienza renale e sedimento urinario con cilindri eritrocitari. Sebbene la biopsia permetta di riscontrare una patologia renale significativa anche in assenza di alterazioni principali all'esame delle urine, la maggior parte dei nefrologi non effettua la biopsia sui pazienti finché i risultati delle analisi delle urine non sono alterati in modo convincente. Le manifestazioni extrarenali del lupus sono importanti per stabilire una diagnosi certa di lupus sistemico, dal momento che le anomalie sierologiche associate alla nefrite lupica, per quanto comuni, non hanno significato diagnostico. La presenza di anticorpi anti-DNA a doppio elica che fissano il complemento è il reperto meglio correlato alla presenza di malattia renale. L'ipocomplementemia è comune in pazienti affetti da nefrite lupica acuta (70-90%) e livelli del complemento in declino possono preannunciare una riacutizzazione. Comunque, la biopsia renale è l'unico metodo affidabile per identificare le varianti morfologiche di nefrite lupica.

TABELLA 277-3 CLASSIFICAZIONE DELLA NEFRITE LUPICA

Classe I	Lesione minima mesangiale	Istologia normale con depositi mesangiali
Classe II	Proliferazione mesangiale	Ipercellularità mesangiale con espansione della matrice mesangiale
Classe III	Nefrite focale	Proliferazione focale endocapillare ± extracapillare con immunodepositi focali subendoteliali e una leggera espansione mesangiale
Classe IV	Nefrite diffusa	Proliferazione diffusa endocapillare ± extracapillare con immunodepositi diffusi subendoteliali e alterazioni mesangiali
Classe V	Nefrite membranosa	Ispessimento delle membrane basali con immunodepositi subepiteliali diffusi; può presentarsi insieme con lesioni di classe III o IV e talvolta viene chiamata nefrite mista membranosa e proliferativa
Classe VI	Nefrite sclerotica	Sclerosi globale di quasi tutti i capillari glomerulari

Nota: Revisione del 2004 dell'*International Society of Nephrology-Renal Pathology Society Study Group*.

Un convegno dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) tenutosi nel 1974 delineò per la prima volta i diversi *pattern* di danno glomerulare correlati al lupus, successivamente modificati nel 1982. Nel 2004, l'*International Society of Nephrology* e la *Renal Pathology Society* hanno nuovamente aggiornato tale classificazione. Quest'ultima versione delle lesioni osservate all'esame bioptico (Tab. 277-3) definisce meglio le correlazioni clinico-patologiche, fornisce informazioni prognostiche preziose ed è alla base delle raccomandazioni terapeutiche attuali. La nefrite di classe I descrive una normale istologia glomerulare osservabile con qualsiasi tecnica o con il microscopio a luce diretta, in cui sono presenti depositi mesangiali minimi evidenziabili con la microscopia a fluorescenza o elettronica. La classe II designa la presenza di immunocomplessi mesangiali associati a *proliferazione mesangiale*. Sia le lesioni di classe I sia quelle di classe II sono tipicamente associate a manifestazioni renali minime e a una funzionalità renale normale; la sindrome nefrosica è rara. I pazienti con lesioni limitate al mesangio renale hanno una prognosi eccellente e generalmente non necessitano di terapia per la nefrite lupica.

La nefrite lupica viene classificata tra le sindromi nefritiche acute a causa dell'aggressività e della gravità delle lesioni proliferative osservate, che caratterizzano la malattia renale di classe III, IV e V. La classe III descrive *lesioni focali con proliferazione o cicatrizzazione*, che spesso coinvolgono solo un segmento del glomerulo (Fig. e9-10). Le lesioni di classe III hanno un decorso molto variabile. Sono comuni ipertensione, sedimento urinario e proteinuria, che nel 25-33% dei pazienti ha valori in *range* nefrosico. Nel 25% dei pazienti si riscontrano elevati livelli sierici di creatinina. I pazienti che presentano una proliferazione moderata che coinvolge una piccola percentuale dei glomeruli rispondono bene alla terapia con i soli steroidi e meno del 5% progredisce verso l'insufficienza renale entro 5 anni. I pazienti con una proliferazione più severa che coinvolge una maggiore percentuale di glomeruli hanno una prognosi molto peggiore e possono avere percentuali di remissione più basse. Il trattamento di questi pazienti è analogo a quello riservato alle lesioni di classe IV, poiché alcuni nefrologi sono convinti che le lesioni di classe III rappresentino semplicemente una presentazione precoce della patologia di classe IV. La classe IV descrive *lesioni globali, diffuse, proliferative* a carico della maggior parte dei glomeruli. I pazienti con lesioni di classe IV presentano generalmente titoli elevati di anticorpi anti-DNA, bassi livelli sierici di complemento, ematuria, cilindri eritrocitari, proteinuria, ipertensione e una ridotta funzionalità renale; la metà dei pazienti ha valori di proteinuria in *range* nefrosico. I pazienti che alla biopsia presentano lesioni a "semiluna" possono avere un declino rapidamente progressivo della funzione renale. Senza trattamento, queste lesioni aggressive hanno la prognosi renale peggiore. Tuttavia, se con il trattamento si raggiunge una remissione – definita come il ritorno a una funzione renale quasi normale e a una proteinuria ≤330 mg/dl/die –, gli esiti renali sono eccellenti. Il trattamento deve combinare dosi elevate di steroidi con ciclofosfamide o mofetil micofenolato. Dati recenti suggeriscono che una remissione ottenuta con la somministrazione di steroidi e ciclofosfamide o mofetil micofenolato per 2-6 mesi, seguita da una terapia di mantenimento con basse dosi di steroidi e mofetil micofenolato, può bilanciare meglio la probabilità che la remissione abbia successo con gli effetti collaterali della terapia. Non c'è una posizione unanime sull'impiego di alte dosi di metilprednisolone per via endovenosa rispetto al prednisone per via orale e sulla somministrazione endovenosa mensile di ciclofosfamide rispetto a quella orale giornaliera o a quella di altri immunosoppressori come la ciclosporina o l'azatioprina. I nefrologi tendono a evitare l'uso prolungato di ciclofosfamide nei pazienti in età fertile che desiderino un figlio se non sono ancora stati prelevati e depositati presso una banca del seme le cellule uovo e gli spermatozoi di questi pazienti.

Le lesioni di classe V descrivono immunodepositi subepiteliali che producono un *pattern membranoso*; una sottocategoria delle lesioni di classe V è associata a lesioni proliferative ed è talvolta chiamata *malattia proliferativa e membranosa mista*. Le lesioni di questa categoria sono trattate come le glomerulonefriti di classe IV. Il 60% dei pazienti si presenta con sindrome nefrosica o con quantità minori di proteinuria. I pazienti con nefrite lupica di classe V, come i pazienti affetti da *nefropatia membranosa idiopatica*, sono predisposti alla trombosi delle vene renali e ad altre complicazioni trombotiche. Una minoranza di pazienti affetti dalla malattia di classe V si presenta con ipertensione e disfunzione renale. Ci sono dati contrastanti su decorso clinico, prognosi e terapia appropriata per i pazienti con malattia di classe V, che potrebbero riflettere l'eterogeneità di questo gruppo di pazienti. I pazienti con sindrome nefrosica grave, elevati livelli sierici di creatinina e un decorso progressivo trarranno probabilmente beneficio da una terapia con steroidi in associazione con altri agenti immunosoppressori. Anche la terapia con inibitori del sistema renina-angiotensina può attenuare la proteinuria.

Nei pazienti affetti una qualsiasi delle lesioni indicate può trasformarsi in un'altra; per questo motivo è spesso necessario effettuare una nuova valutazione dei pazienti e anche una nuova biopsia. I pazienti affetti dal lupus che presentano lesioni di classe VI hanno un numero di *glomeruli sclerotici* superiore al 90% e la malattia renale è all'ultimo stadio, contrassegnato da fibrosi interstiziale. A livello di gruppo, il 20% circa dei pazienti con nefrite lupica raggiunge l'ultimo stadio della patologia renale, che richiede la dialisi o il trapianto. Il lupus sistemico tende a diventare quiescente una volta che si sia manifestata l'insufficienza renale, forse a causa degli effetti immunosoppressivi dell'uremia. Il trapianto nell'insufficienza renale da lupus, generalmente effettuato dopo un periodo di 6 mesi d'inattività della malattia, ha un percentuale di sopravvivenza, relativa all'allotrapianto, paragonabile a quella dei pazienti sottoposti a trapianto per altri motivi.

MALATTIA DA ANTICORPI ANTI-MEMBRANA BASALE GLOMERULARE

Nei pazienti in cui sono presenti anticorpi diretti contro antigeni della membrana basale glomerulare si sviluppa spesso una glomerulonefrite chiamata *malattia da anticorpi anti-membrana basale glomerulare* (anti-GBM). Se in questa malattia emorragia polmonare e glomerulonefrite risultano associate, si parla di sindrome pneumorenale, che caratterizza a sua volta la *sindrome di Goodpasture*. I determinanti antigenici che costituiscono il bersaglio di questa malattia autoimmune sono localizzati nella struttura quaternaria del dominio NC1 α3 del collagene di tipo IV. Le cellule T MHC-ristrette danno inizio a una risposta mediata da autoanticorpi perché la specie umana non è "tollerante" agli epitopi creati da questa struttura quaternaria. Questi antigeni sono normalmente sequestrati nell'esamero di collagene di tipo IV e possono essere esposti in seguito a infezioni, fumo di tabacco, ossidanti o solventi. La sindrome di Goodpasture si manifesta in due gruppi di età: in uomini giovani tra i 20 e i 30 anni (più verso i 30 che a 20) e in uomini e donne tra 60 e 70 anni. La malattia nel gruppo più giovane ha generalmente carattere esplosivo, con emottisi, crollo improvviso dell'emoglobina, febbre, dispnea ed ematuria. L'emottisi è per lo più limitata ai fumatori e coloro che si presentano con emorragia polmonare hanno, a livello di gruppo, una prognosi migliore rispetto alla popolazione anziana con un danno renale prolungato e asintomatico. La presentazione con oliguria è spesso associata a un esito particolarmente infausto. Nei casi di sospetta sindrome di Goodpasture è importante effettuare con urgenza una biopsia renale per confermare la diagnosi e valutare la prognosi. Le biopsie renali mostrano tipicamente *necrosi focale o segmentaria* che in seguito, con la distruzione aggressiva dei capillari causata dalla proliferazione cellulare, porta alla formazione di semilune nello spazio di Bowman (Fig. e9-12). A mano a mano che le lesioni progrediscono, compare una nefrite interstiziale concomitante con fibrosi e atrofia tubulare. La presenza di anticorpi anti-GBM e complemento è riconosciuta all'esame bioptico dall'aspetto lineare delle IgG (raramente IgA) colorate con metodi di immunofluorescenza. Nei test sierologici per verificare la presenza di anticorpi anti-GBM, è particolarmente importante usare come bersaglio solo il dominio NC1 α3 del collagene di tipo IV. Questa precauzione deve essere osservata perché anticorpi non nefritici contro il dominio NC1 α1 vengono osservati nelle sindromi paraneoplastiche e non si può operare una distinzione nei test che utilizzano i frammenti di membrana basale intera come bersaglio del legame. Il 10-15% dei sieri ottenuti da pazienti affetti dalla sindrome di Good-

pasture contiene anche anticorpi ANCA contro la mieloperossidasi. Questo sottogruppo di pazienti ha una variante associata a vasculite, che se trattata ha una prognosi sorprendentemente favorevole. La prognosi all'esordio è peggiore se alla biopsia sono presenti semilune in più del 50% dei glomeruli con fibrosi avanzata, se la creatinina sierica è >5-6 mg/dl, se è presente oliguria o se c'è necessità di dialisi immediata. Nella maggior parte di questi pazienti, sebbene siano spesso tentate la plasmaferesi e la terapia con steroidi, non si ottengono risposte. I pazienti con insufficienza renale avanzata che si presentano con emottisi dovrebbero essere trattati innanzitutto per l'emorragia polmonare, che risponde alla plasmaferesi e può salvare la vita. I pazienti trattati che hanno una malattia di grado meno severo rispondono tipicamente a un trattamento con 8-10 sedute di plasmaferesi associate a prednisone per via orale e ciclofosfamide nelle prime due settimane. Il trapianto di rene è possibile, ma, essendoci il rischio di recidive, l'esperienza suggerisce che i pazienti dovrebbero aspettare almeno 6 mesi e fino a quando non sia più rilevabile la presenza di anticorpi nel siero.

NEFROPATIA DA IGA

Fu Berger a descrivere per primo la glomerulonefrite chiamata *nefropatia da IgA*. Questa patologia è caratterizzata classicamente da ematuria di natura episodica associata alla deposizione di IgA nel mesangio. La nefropatia da IgA è una delle forme di nefropatia più comuni al mondo. Ha una preponderanza maschile, un picco di incidenza nel secondo e nel terzo decennio di vita e raramente ha carattere familiare. La prevalenza varia in aree geografiche differenti, con valori del 30% in Asia e nel Pacifico e del 20% nell'Europa meridionale, rispetto a una prevalenza minore nell'Europa settentrionale e nel Nord america. Inizialmente si era ipotizzato che le diverse rilevazioni riflettessero differenze regionali nel riconoscimento della microematuria asintomatica o nella frequenza delle biopsie renali. Quando il trattamento clinico delle nefropatia è divenuto più uniforme e i rapporti dalle diverse aree hanno iniziato ad arrivare sempre più da città più grandi, è aumentata invece la probabilità che queste variazioni di prevalenza riflettano differenze reali tra razze e gruppi etnici. I dati clinici e di laboratorio indicano forti analogie tra la la porpora di Henoch-Schönlein e la nefropatia da IgA. La porpora di Henoch-Schönlein si distingue clinicamente dalla nefropatia da IgA per via dei sintomi prevalentemente sistemici, la giovane età (<20 anni), le infezioni che la precedono e la presenza di dolore addominale. Depositi di IgA nel mesangio glomerulare si osservano anche in un gran numero di malattie sistemiche, tra cui l'epatite cronica, il morbo dii Crohn, l'adenocarcinoma gastrointestinale, la bronchiectasia cronica ostruttiva, la polmonite idiopatica interstiziale, la dermatite erpetiforme, la micosi fungoide, la lebbra, la spondilite anchilosante, la policondrite ricorrente e la sindrome di Sjögren. La deposizione di IgA in queste condizioni non è generalmente associata a un'infiammazione glomerulare clinicamente significativa o a disfunzione renale e così non viene inquadrata come nefropatia da IgA.

La nefropatia da IgA è una glomerulonefrite mediata da immunocomplessi, definita dalla presenza di immunodepositi mesangiali diffusi di IgA, spesso associati a ipercellularità mesangiale. Insieme con le IgA possono essere depositate anche IgM, IgG, C_3 o catene leggere delle immunoglobuline. Le IgA depositate nel mesangio sono tipicamente polimeriche e appartengono alla sottoclasse delle IgA_1, di cui non è chiaro il significato patogeno. Sono state descritte anomalie di produzione delle IgA da parte delle plasmacellule, particolarmente delle IgA secretorie, della *O*-glicosilazione, dell'eliminazione delle IgA, principalmente a livello epatico, dell'eliminazione mesangiale delle IgA e nei recettori mesangiali delle IgA, di eventi mediati da fattori di crescita e citochine. Nonostante la presenza di elevati livelli sierici di IgA nel 20-50% dei pazienti, di depositi nei prelievi da biopsie cutanee nel 15-55% dei pazienti, di livelli elevati di IgA secretorie e di complessi IgA-fibronectina, per porre la diagnosi è necessaria una biopsia renale. Sebbene il *pattern* di immunofluorescenza delle IgA alla biopsia renale definisca la nefropatia da IgA nel contesto clinico appropriato, al microscopio ottico può essere osservata una varietà di lesioni istologiche (**Fig. e9-6**), comprese DPGN, *sclerosi segmentaria* e, più raramente, *necrosi segmentaria con formazioni cellulari a semiluna*, che tipicamente si presenta come RPGN.

Le due presentazioni più comuni della nefropatia da IgA consistono in episodi ricorrenti di macroematuria, durante o immediatamente dopo un'infezione delle vie respiratorie superiori nel bambino (porpora di Henoch-Schönlein), o microematuria asintomatica, osservata più spesso nell'adulto. Tra un episodio e l'altro, l'esame delle urine è normale. Quando l'ematuria persiste, si trovano quantità crescenti di proteinuria; comunque la sindrome nefrosica non è comune. La presenza o no di proteinuria al momento della diagnosi spesso decide se i pazienti con ematuria asintomatica debbano essere sottoposti o no a biopsia, il che riflette la propensione a seguire le abitudini invalse nella pratica clinica. La proteinuria può manifestarsi tardi nel corso della malattia. Raramente i pazienti si presentano con un'insufficienza renale acuta e con un quadro clinico in rapida progressione. La nefropatia da IgA è una patologia benigna nella maggior parte dei pazienti, con una progressione verso l'insufficienza renale che si osserva solo nel 25-30% dei pazienti con più di 20-25 anni. Infatti, il 5-30% dei pazienti va incontro a una completa remissione. I fattori di rischio associati alla perdita di funzione renale comprendono la presenza di ipertensione o proteinuria, l'assenza di episodi di macroematuria, l'età nel maschio, un esordio in età più avanzata e alterazioni più gravi riscontrate alla biopsia renale.

Non c'è un accordo preciso sul trattamento ottimale. Sia ampi studi in pazienti con molteplici malattie glomerulari sia piccoli studi in pazienti con nefropatia da IgA sostengono l'impiego degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) nei pazienti con proteinuria o con funzione renale in declino. Piccoli studi hanno suggerito come la tonsillectomia, la terapia con steroidi e l'olio di pesce abbiano effetti benefici in pazienti selezionati affetti da nefropatia da IgA. Quando la malattia si presenta come RPGN, i pazienti sono trattati tipicamente con steroidi, agenti citotossici e plasmaferesi.

VASCULITE DEI PICCOLI VASI ASSOCIATA AD ANTICORPI ANTI-CITOPLASMA DEI NEUTROFILI

Un gruppo di pazienti con vasculite dei piccoli vasi (arteriole, capillari e venule; raramente delle piccole arterie) e glomerulonefrite presenta ANCA nel siero, che sono di due tipi, anti-proteinasi 3 (PR3) o anti-mieloperossidasi (MPO) (Cap. 319). Gli ANCA sono prodotti con l'aiuto delle cellule T e attivano leucociti e monociti, che insieme danneggiano le pareti dei piccoli vasi. Il danno endoteliale attrae altri leucociti ed estende l'infiammazione. Granulomatosi di Wegener, poliangite microscopica e sindrome di Churg-Strauss appartengono a questo gruppo perché sono ANCA-positive e sono caratterizzate da *glomerulonefrite paucimmune* con pochi immunocomplessi nei piccoli vasi e nei capillari glomerulari. I pazienti affetti da una qualsiasi di queste tre patologie possono presentare una combinazione di questi anticorpi, ma quelli anti-PR3 sono più comuni nella malattia di Wegener e gli anti-MPO nella poliangite microscopica e nella sindrome di Churg-Strauss. Sebbene ognuna di tali malattie abbia alcune caratteristiche cliniche peculiari, la maggior parte di queste non è predittiva di ricadute o di progressione e, come gruppo, queste malattie vengono generalmente trattate nello stesso modo. Solo la presenza di un coinvolgimento delle alte vie respiratorie, di danno polmonare persistente e di anticorpi anti-PR3 indica che il decorso della malattia sarà più impegnativo. La terapia induttiva include solitamente una combinazione di plasmaferesi, metilprednisolone e ciclofosfamide. Il beneficio della plasmaferesi in questo contesto non è accertato. Gli steroidi vengono diminuiti in modo scalare appena cessata l'infiammazione acuta e i pazienti vengono mantenuti in un regime con ciclofosfamide o azatioprina per un periodo che può arrivare fino a un anno per minimizzare il rischio di ricadute.

Granulomatosi di Wegener I pazienti affetti da questa patologia presentano classicamente febbre, rinorrea purulenta, ulcere nasali, dolori ai seni paranasali, poliartralgia/artrite, tosse, emottisi, dispnea, microematuria e proteinuria con valori di 0,5-1 g/24 ore; occasionalmente possono essere presenti porpora cutanea e mononeurite multipla. Il quadro clinico senza coinvolgimento renale è denominato *granulomatosi di Wegener limitata*, anche se alcuni di questi pazienti mostreranno più avanti, nel corso della malattia, segni di danno renale. La radiografia del torace rivela spesso la presenza di noduli e infiltrati persistenti, talvolta con formazione di cavità. La biopsia dei tessuti coinvolti evidenzia vasculite dei piccoli vasi con granulomi non caseosi adiacenti. Le biopsie renali durante la fase attiva della malattia mostrano la presenza di *glomerulonefrite segmentaria necrotizzante* senza immunodepositi (**Fig. e9-11**). La causa della granulomatosi di Wegener non è nota. In studi caso-controllo è stato osservato un rischio più elevato associato all'esposizione alla polvere di silicio. La malattia è più comune anche in pazienti con un deficit dell'enzima α_1-antitripsina, che è un inibitore della PR3.

Poliangite microscopica Clinicamente, questi pazienti sembrano in qualche misura simili a quelli affetti da granulomatosi di Wegener, se si esclude il fatto che raramente presentano una malattia polmonare significativa o una sinusite distruttiva. La distinzione è operata a livello bioptico, dove si evidenzia che la vasculite della poliangite microscopica è priva di granulomi. Alcuni pazienti possono presentare anche danni limitati a capillari e venule.

Sindrome di Churg-Strauss Quando la vasculite dei piccoli vasi è associata a eosinofilia periferica, porpora cutanea, mononeurite, asma e rinite al-

lergica, viene presa in considerazione la diagnosi di sindrome di Churg-Strauss. Talvolta lo stato allergico è accompagnato da ipergammaglobulinemia, alti livelli sierici di IgE o presenza di fattore reumatoide. L'infiammazione polmonare, che si manifesta con tosse transitoria e infiltrati polmonari, spesso precede di anni le manifestazioni sistemiche della malattia; raramente le manifestazioni polmonari sono assenti. Un terzo dei pazienti può presentare versamenti pleurici essudativi associati a eosinofili. Alla biopsia renale è possibile osservare vasculite dei piccoli vasi e *glomerulonefrite necrotizzante segmentaria focale*, ma sono generalmente assenti gli eosinofili e mancano i granulomi. La causa della sindrome di Churg-Strauss è autoimmune, ma i fattori scatenanti non sono noti. È interessante osservare come alcuni pazienti con asma trattati con antagonisti dei recettori dei leucotrieni sviluppino questa vasculite.

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA

La MPGN viene talvolta chiamata *glomerulonefrite mesangiocapillare* o *glomerulonefrite lobare*. È una glomerulonefrite immuno-mediata caratterizzata da ispessimento della GBM con cambiamenti mesangioproliferativi. Il 70% dei pazienti presenta ipocomplementemia. La MPGN è rara negli afroamericani e la forma idiopatica generalmente si presenta durante l'infanzia o comunque in giovane età. Dal punto di vista patologico, la MPGN è suddivisa in malattia di tipo I, II e III. La *MPGN di tipo I* è comunemente associata a infezioni persistenti da virus dell'epatite C, a malattie autoimmuni come il lupus o la crioglobulinemia o a malattie neoplastiche (Tab. 277-4). I *tipi II e III* sono generalmente idiopatici, tranne quando sia presente il fattore nefritico C_3 e/o una lipodistrofia parziale, che provocano la malattia di tipo II, o un deficit di recettori per il complemento, che causa la malattia di tipo III.

La MPGN di tipo I, che è quello più proliferativo, mostra una proliferazione mesangiale con segmentazione lobulare all'esame bioptico e un'interposizione mesangiale tra la membrana basale capillare e le cellule endoteliali, che produce un doppio contorno chiamato talvolta *tram-tracking* (Figg. e9-7 ed e9-9). I depositi subendoteliali con bassi livelli sierici di C_3 sono tipici, sebbene la metà dei pazienti abbia livelli di C_3 normali e occasionalmente depositi intramesangiali. Bassi livelli sierici di C_3 e un denso ispessimento della GBM, che contiene depositi densi nastriformi e C_3, caratterizzano la MPGN di tipo II, talvolta chiamata *malattia a depositi densi* (Fig. e9-8). Classicamente, il glomerulo ha un aspetto lobulare; i depositi intramesangiali sono raramente presenti e i depositi subendoteliali sono generalmente assenti. Nella MPGN di tipo III la proliferazione è meno comune rispetto agli altri due tipi e spesso è focale. L'interposizione mesangiale è rara e i depositi subepiteliali possono verificarsi in segmenti ampliati della GBM che appaiono laminati e distrutti.

La MPGN di tipo I è secondaria alla deposizione glomerulare di immunocomplessi circolanti o alla loro formazione *in situ*. I tipi II e III possono essere correlati a "fattori nefritici," che sono autoanticorpi che stabilizzano la C_3 convertasi e le permettono di attivare la C_3 sierica. I pazienti affetti da MPGN presentano proteinuria, ematuria e piuria (30%), sintomi sistemici di astenia e malessere, che sono per lo più comuni in bambini con malattia di tipo I, o un quadro nefritico acuto con RPGN e un deterioramento rapido della funzione renale in una proporzione di pazienti che raggiunge il 25%. Sono comuni bassi livelli sierici di C_3. Nella metà dei pazienti affetti da MPGN si sviluppa una malattia allo stadio terminale 10 anni dopo la diagnosi e il 90% presenta insufficienza renale dopo 20 anni. Sindrome nefrosica, ipertensione e insufficienza renale sono tutti fattori predittivi di esito sfavorevole. In presenza di proteinuria è prudente eseguire un trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina. Il trattamento con dipiridamolo, coumadin o ciclofosfamide non è fortemente sostenuto da evidenze né raccomandato. Ci sono alcuni dati a sostegno dell'efficacia del trattamento della *MPGN primitiva* con steroidi, particolarmente nei bambini. Nella *MPGN secondaria*, il trattamento dell'infezione, della malattia autoimmune o della neoplasia associata ha dimostrato di dare benefici. Sebbene tutte le malattie renali primitive possano ripresentarsi, con il trascorrere del tempo, nei pazienti sottoposti a trapianto renale, è ben noto che i soggetti affetti da MPGN sono a rischio per questo evento avverso.

TABELLA 277-4 GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA

Malattia di tipo I (più comune)
Idiopatica
Endocardite batterica subacuta
Lupus eritematoso sistemico
Epatite C ± crioglobulinemia
Crioglobulinemia mista
Epatite B
Cancro: polmone, mammella e ovaio (a cellule germinali)
Malattie di tipo II (malattia da depositi densi)
Idiopatica
Associata al fattore nefritico C_3
Lipodistrofia parziale
Malattia di tipo III
Idiopatica
Deficit di recettori del complemento

GLOMERULONEFRITE MESANGIOPROLIFERATIVA

La glomerulonefrite mesangioproliferativa è caratterizzata da espansione del mesangio, talvolta associata a ipercellularità mesangiale, parete sottile dei capillari, con contorno singolo, e immunodepositi mesangiali. Clinicamente, si può presentare con vari gradi di proteinuria e, comunemente, con ematuria. La malattia mesangioproliferativa può essere osservata nella nefropatia da IgA, nella malaria da *P. falciparum*, nella glomerulonefrite postinfettiva in via di risoluzione e nella nefrite di classe II provocata dal lupus. Tutte queste condizioni possono avere un aspetto istologico simile. Escluse queste entità secondarie, la diagnosi di *glomerulonefrite mesangioproliferativa primitiva* viene fatta in meno del 15% delle biopsie renali. Come per le lesioni renali immuno-mediate con depositi di IgM, C1q e C_3, il decorso clinico è variabile. I pazienti che presentano ematuria isolata possono avere un decorso benigno e quelli con una pesante proteinuria occasionalmente mostrano una progressione verso l'insufficienza renale. C'è scarso accordo sul trattamento, ma alcuni rapporti clinici indicano benefici derivanti dall'uso di inibitori del sistema renina-angiotensina, terapia con steroidi e anche agenti citotossici.

SINDROME NEFROSICA

Le sindromi nefrosiche si presentano classicamente con una pesante proteinuria, ematuria minima, ipoalbuminemia, ipercolesterolemia, edema e ipertensione. Se non diagnosticate o non trattate, alcune di queste sindromi possono danneggiare progressivamente un numero di glomeruli tale da determinare una diminuzione della GFR, causando insufficienza renale.

Le terapie dirette a risolvere le diverse cause sono descritte oltre per ciascuna patologia che dà luogo alla sindrome nefrosica. In generale, tutti i pazienti con ipercolesterolemia secondaria a sindrome nefrosica dovrebbero essere trattati con farmaci che abbassano i lipidi, essendo esposti a un maggior rischio di sviluppo di malattie cardiovascolari. L'edema secondario alla ritenzione di sali e acqua può essere controllato mediante un uso giudizioso di diuretici, evitando una deplezione del volume intravascolare. Le complicanze venose secondarie allo stato di ipercoagulabilità associato alla sindrome nefrosica possono essere trattate con anticoagulanti. La perdita di varie proteine leganti del siero, come la globulina legante la tiroxina, porta all'alterazione dei test di funzionalità renale. Infine, si ipotizza che la stessa proteinuria sia nefrotossica e che il trattamento della proteinuria con gli inibitori del sistema renina-angiotensina possa ridurre l'escrezione urinaria delle proteine.

MALATTIA A LESIONI MINIME

La malattia a lesioni minime (*minimal change disease*, MCD), nota anche con il nome di *lesioni nil*, è responsabile del 70-90% dei casi di sindrome nefrosica in età pediatrica, ma solo del 10-15% di quelli in età adulta. La MCD generalmente si presenta come una malattia renale primitiva, ma può essere associata a diverse altre condizioni, inclusi morbo di Hodgkin, allergie o uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS); una nefrite interstiziale significativa accompagna spesso i casi associati all'uso dei FANS. Alla biopsia renale la MCD non mostra lesioni glomerulari evidenti al microscopio ottico (la ricerca di immunodepositi con tecniche d'immunofluorescenza è negativa) oppure evidenzia, occasionalmente, la presenza di piccole quantità di IgM nel mesangio (Fig. e9-1). La microscopia elettronica dimostra comunque, costantemente, una rimozione dei processi pedicellari che danno sostegno ai podociti epiteliali, con indebolimento delle membrane porose. La fisiopatologia di questa lesione è incerta. La maggior parte degli esperti concorda sul fatto che ci sia una citochina circolante, forse correlata alla risposta delle cellule T, che altera la carica negativa dei capillari e l'integrità dei podociti. I dati a sostegno del danno provocato dall'azione di una citochina sono circostanziati e indicati dalla presenza di precedenti allergie, da alterazioni dell'immunità cellulo-mediata nel corso di infezioni virali e dall'alta frequenza di remissioni in seguito a trattamento con steroidi.

La MCD si presenta con un brusco esordio di edema e sindrome nefrosica accompagnati da sedimenti urinari acellulari. Le caratteristiche cliniche meno comuni comprendono ipertensione (30% nel bambino, 50% nell'adulto), microematuria (20% nel bambino, 33% nell'adulto), atopia o sintomi allergici (40% nel bambino, 30% nell'adulto) e una riduzione della funzione renale (<5% nel bambino, 30% nell'adulto). La comparsa di insufficienza renale acuta nell'adulto è generalmente causata da edema intrarenale (nefrosarca) che risponde alla somministrazione di albumina per via endovenosa e diuretici. Questo quadro clinico deve essere distinto dall'insufficienza renale acuta dovuta a ipovolemia. Nel bambino, le urine alterate contengono principalmente albumina e solo quantità minime di proteine ad alto peso molecolare e talvolta questo fenomeno viene chiamato *proteinuria selettiva*. Sebbene fino al 30% dei casi pediatrici presenti una remissione spontanea, oggi tutti i bambini vengono trattati con steroidi; in questo contesto, solo quelli che non rispondono alla terapia vengono sottoposti alla biopsia renale. I *responder* ("responsivi") primari sono i pazienti che vanno incontro a remissione completa (proteinuria <0,2 mg/24 ore) dopo un singolo ciclo di trattamento con prednisone; i pazienti steroido-dipendenti hanno una ricaduta quando la dose di farmaco viene progressivamente ridotta. I *relapser* ("recidivanti") frequenti hanno due o più ricadute nei 6 mesi che seguono all'eliminazione scalare dei farmaci; i pazienti steroido-resistenti non rispondono alla terapia con steroidi. Il 90-95% dei casi pediatrici va incontro a una remissione completa dopo 8 settimane di terapia con steroidi, mentre l'80-85% degli adulti raggiunge una remissione completa solo dopo un ciclo di trattamento più lungo, pari a 20-24 settimane. Nei pazienti resistenti agli steroidi si può sviluppare la FSGS, evidenziabile ripetendo la biopsia renale. Alcuni ipotizzano che se la prima biopsia renale non contiene un campione dei glomeruli più profondi si possano verificare errori e la diagnosi di FSGS venga omessa.

Le ricadute si verificano nel 70-75% dei casi pediatrici dopo la prima remissione e una recidiva precoce è predittiva di molte altre ricadute successive. La frequenza delle recidive diminuisce dopo la pubertà, sebbene ci sia un aumento del rischio di ricaduta in seguito a una rapida riduzione degli steroidi in tutti i gruppi di pazienti. Le recidive nell'adulto sono meno comuni ma molto resistenti alla terapia. Il prednisone costituisce il farmaco di prima scelta e altri immunosoppressori, come ciclofosfamide, clorambucil e mofetil micofenolato, vengono tenuti in serbo per i pazienti con ricadute frequenti, per gli steroido-dipendenti e gli steroido-resistenti. La ciclosporina può indurre remissione, ma sono frequenti anche recidive dopo la sua interruzione. La prognosi a lungo termine nell'adulto è meno favorevole quando si verificano insufficienza renale acuta o fenomeni di resistenza agli steroidi.

GLOMERULOSCLEROSI FOCALE SEGMENTARIA

Il termine FSGS fa riferimento a un *pattern* di lesioni renali caratterizzate da cicatrici glomerulari segmentarie che coinvolgono alcuni ma non tutti i glomeruli. I dati clinici della FSGS si manifestano in gran parte sotto forma di proteinuria. Dopo aver escluso cause secondarie di FSGS (Tab. 277-5), il resto dei pazienti viene considerato affetto da FSGS. L'incidenza di questa patologia è in aumento e attualmente rappresenta fino a un terzo dei casi di sindrome nefrosica negli afroamericani, che sono i soggetti più comunemente colpiti. La patogenesi della FSGS è probabilmente multifattoriale. I possibili meccanismi comprendono un fattore di permeabilità circolante prodotto dalle cellule T, proliferazione cellulare e sintesi di matrice mediate dal TGF-β e alterazioni a carico dei podociti associate ad anomalie genetiche.

Le alterazioni patologiche della FSGS sono più pronunciate nei glomeruli localizzati a livello della giunzione corticomidollare (Fig. e9-2). Così, se la biopsia renale viene effettuata su un campione di tessuto superficiale, la lesione può essere omessa, il che talvolta porta a errori nella diagnosi di MCD. Oltre alla cicatrizzazione focale e segmentaria, sono state descritte altre varianti, comprese lesioni cellulari con *ipercellularità endocapillare* ed elevata proteinuria, *glomerulopatia collassante* (Fig. e9-3) con collasso glomerulare segmentario o totale e rapido declino della funzione renale, *lesioni degli apici glomerulari*, che sembrano avere una prognosi migliore.

La FSGS si può presentare con qualunque livello di proteinuria, ematuria, ipertensione o insufficienza renale. La proteinuria in *range* nefrosico, l'etnia afroamericana e l'insufficienza renale sono associate a un esito sfavorevole, nel quale il 50% dei pazienti va incontro a insufficienza renale nell'arco di 6-8 anni. La FSGS va incontro raramente a remissione spontanea, ma una terapia che determina la remissione della proteinuria migliora in modo significativo la prognosi. Il trattamento dei pazienti con *FSGS primitiva* dovrebbe includere l'impiego di inibitori del sistema renina-angiotensina. In base a studi retrospettivi, si possono somministrare steroidi ai pazienti con proteinuria in *range* nefrosico, che però rispondono meno bene alla terapia rispetto ai pazienti affetti da MCD. La proteinuria regredisce solo nel 20-45% dei pazienti che ricevono un ciclo di steroidi per 6-9 mesi. Dati limitati fanno ritenere che l'uso della ciclosporina nei pazienti che rispondono alla terapia con gli steroidi aiuti ad assicurare la remissione, mentre il beneficio aggiuntivo conferito da altri agenti citotossici è scarso rispetto alla sola terapia con steroidi. La FSGS primitiva recidiva nel 20-45% dei pazienti sottoposti a trapianto di rene con malattia allo stadio terminale, provocando la perdita dell'organo trapiantato nella metà dei casi. Il trattamento della *FSGS secondaria* comprende tipicamente la terapia delle cause sottostanti e il controllo della proteinuria. Nella terapia della FSGS secondaria gli steroidi o altri farmaci immunosoppressori non hanno alcun ruolo.

TABELLA 277-5 GLOMERULOSCLEROSI FOCALE SEGMENTARIA

- Glomerulosclerosi focale segmentaria primitiva
- Glomerulosclerosi focale segmentaria secondaria
  - Virus: HIV/epatite B/parvovirus
  - Nefropatia ipertensiva
  - Nefropatia da reflusso
  - Emboli di colesterolo
  - Farmaci e sostanze: analgesici/eroina
  - Oligomeganefronia
  - Disgenesi renale
  - Sindrome di Alport
  - Malattia a cellule falciformi
  - Linfoma
  - Nefrite da radiazioni
  - Podocitopatie familiari
    - Mutazione NPHS1/nefrina
    - Mutazione NPHS2/podocina
    - Mutazione TRPC6/canale cationico
    - Mutazione ACTN4/actinina
    - Deficit di α-galattosidasi A/malattia di Fabry
  - Deficit di acido *N*-acetilneuroaminico idrolasi/nefrosialidosi

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA

La glomerulonefrite membranosa (MGN), o *nefropatia membranosa*, come viene talvolta chiamata, è responsabile del 30% circa dei casi di sindrome nefrosica nell'adulto, con un picco di incidenza in età compresa tra 30 e 50 anni e un rapporto maschi/femmine di 2:1. È rara nell'infanzia ed è di gran lunga la causa più comune di sindrome nefrosica nell'anziano. Nel 25-30% dei casi la MGN è secondaria a un tumore maligno (tumori solidi della mammella, del polmone, del colon), a un'infezione (epatite B, malaria, schistosomiasi) o a una malattia reumatica come il lupus o, più raramente, l'artrite reumatoide (Tab. 277-6).

Alla biopsia renale si osserva, mediante microscopia ottica, un ispessimento uniforme della membrana basale lungo le anse dei capillari periferici (Fig. e9-5); tale ispessimento deve essere distinto da quello osservato nel diabete e nell'amiloidosi. L'immunofluorescenza dimostra la presenza di depositi granulari diffusi di IgG e C_3 e la microscopia elettronica rileva tipicamente depositi subepiteliali elettrondensi. Sebbene siano stati descritti differenti stadi (I-V) di lesioni membranose progressive, alcune analisi pubblicate indicano che il grado di atrofia tubulare o quello di fibrosi interstiziale sono più predittivi della progressione rispetto allo stadio della malattia glomerulare. La presenza di depositi subendoteliali o quella di inclusioni tubuloreticolari indica fortemente una diagnosi di nefrite lupica membranosa, che può precedere le manifestazioni extrarenali del lupus. Lo studio della nefrite condotto da Heyman in un modello animale di MGN fa ritenere che le lesioni glomerulari derivino dalla formazione in situ di immunocomplessi, con la proteina associata al recettore megalina come antigene presunto. Questo antigene non si trova nei podociti umani, ma sono

TABELLA 277-6 GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA

- Glomerulonefrite membranosa idiopatica/primitiva
- Glomerulonefrite membranosa secondaria
  - Infezione: epatiti B e C, sifilide, malaria, schistosomiasi, lebbra, filariasi
  - Cancro: mammella, colon, polmone, stomaco, rene, esofago, neuroblastoma
  - Farmaci: oro, mercurio, penicillamina, agenti antinfiammatori non steroidei, probenecid
  - Malattie autoimmuni: lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, cirrosi biliare primaria, dermatite erpetiforme, pemfigoide bolloso, miastenia gravis, sindrome di Sjögren, tiroidite di Hashimoto
  - Altre malattie sistemiche: sindrome di Fanconi, anemia a cellule falciformi, diabete, malattia di Crohn, sarcoidosi, sindrome di Guillain-Barré, malattia di Weber-Christian, iperplasia linfatica angiofollicolare

stati descritti anticorpi umani contro l'endopeptidasi neutra espressa dai podociti, antigeni dell'epatite B e C, antigeni di *Helicobacter pylori*, antigeni tumorali e tireoglobulina.

L'80% dei pazienti affetti da MGN presenta sindrome nefrosica e proteinuria non selettiva. La microematuria è osservata nel 50% dei pazienti. Le remissioni spontanee si possono osservare nel 20-33% dei pazienti e spesso avvengono tardi, dopo anni di sindrome nefrosica. Un terzo dei pazienti continua a soffrire di sindrome nefrosica ricorrente ma mantiene una funzione renale normale, mentre approssimativamente un altro terzo dei pazienti va incontro a insufficienza renale o al decesso per le complicanze provocate dalla sindrome nefrosica. Il sesso maschile, l'età avanzata, l'ipertensione e la persistenza di proteinuria sono associati alla prognosi peggiore. Sebbene le complicanze trombotiche rappresentino una caratteristica di tutte le sindromi nefrosiche, nella MGN si ha l'incidenza più elevata di trombosi delle vene renali, embolia polmonare e trombosi venosa profonda. La profilassi anticoagulante è controversa ma è stata raccomandata nei pazienti con proteinuria severa o prolungata in assenza di fattori di rischio per lo sviluppo di emorragie.

Oltre al trattamento di edema, dislipidemia e ipertensione, è raccomandato l'impiego di inibitori del sistema renina-angiotensina. Per i pazienti affetti da MGN primitiva e da proteinuria persistente (>3 g/24 ore) è raccomandata anche la terapia con farmaci immunosoppressori. La scelta dei farmaci immunosoppressori per la terapia è controversa, ma le raccomandazioni attuali, basate su piccoli studi clinici, sono per il trattamento con steroidi e ciclofosfamide, clorambucil o ciclosporina. L'esperienza con mofetil micofenolato o con l'anticorpo anti-CD20 è ancora più limitata.

NEFROPATIA DIABETICA

La nefropatia diabetica è la causa singola più comune d'insufficienza renale cronica negli Stati Uniti, essendo presente nel 45% dei pazienti che ricevono una terapia renale sostitutiva, e rappresenta un problema in rapido aumento in tutto il mondo. Il drastico aumento del numero di pazienti affetti da nefropatia diabetica riflette l'aumento epidemico di obesità, sindrome metabolica e diabete mellito di tipo 2. Nel 40% circa dei pazienti affetti da diabete di tipo 1 o 2 si sviluppa nefropatia, ma, a causa della maggiore prevalenza del diabete di tipo 2 (90%) rispetto al diabete di tipo 1 (10%), la maggior parte dei pazienti affetti da nefropatia diabetica è affetta dal diabete di tipo 2. Le lesioni renali sono più comuni negli afroamericani, nei nativi americani, nei polinesiani e nelle popolazione Maori. I fattori di rischio associati allo sviluppo della nefropatia diabetica includono glicemia, ipertensione, dislipidemia, fumo di tabacco, una storia familiare di nefropatia diabetica e polimorfismo genico a carico dell'asse renina-angiotensina-aldosterone.

Entro 1-2 anni dall'esordio clinico del diabete, compaiono nel rene cambiamenti morfologici. L'ispessimento della GBM è un indicatore sensibile della presenza del diabete ma non mostra una grande correlazione con la presenza o l'assenza di una nefropatia clinicamente significativa. La composizione della GBM è notevolmente alterata, con perdita della porzione molecolare di eparan solfato che conferisce la carica negativa alla barriera di filtrazione. Questo cambiamento provoca un aumento della filtrazione delle proteine sieriche nelle urine e prevalentemente di albumina, che ha carica negativa. L'espansione del mesangio, dovuta all'accumulo della matrice extracellulare, è correlata con le manifestazioni cliniche della nefropatia diabetica. Questa espansione può essere associata allo sviluppo di *sclerosi mesangiale*. In alcuni pazienti si sviluppano anche noduli eosinofili, PAS-positivi, che prendono il nome di *glomerulosclerosi nodulare* o *noduli di Kimmelstiel-Wilson*. La microscopia a immunofluorescenza dimostra spesso la presenza di depositi di IgG (a volte con un *pattern* lineare) oppure si può osservare al microscopio elettronico la colorazione del complemento in assenza di immunodepositi. Vengono frequentemente osservati cambiamenti vascolari pronunciati con arteriosclerosi ialina e ipertensiva. Questa è associata a diversi gradi di glomerulosclerosi cronica e cambiamenti interstiziali. Le biopsie renali ottenute da pazienti affetti da diabete di tipo 1 e 2 sono in gran parte indistinguibili.

Queste alterazioni patologiche sono il risultato di un certo numero di cambiamenti che sono stati ipotizzati. Molti dati sostengono che l'aumento della pressione nei capillari glomerulari (ipertensione intraglomerulare) riveste un ruolo importante nelle alterazioni a carico della struttura e della funzione del rene. Gli effetti diretti dell'iperglicemia sul citoscheletro di actina delle cellule muscolari lisce del mesangio e dei vasi renali, come pure i cambiamenti, associati al diabete, di fattori circolanti come il peptide natriuretico atriale, l'angiotensina II e il fattore di crescita insulino-simile (IGF), possono renderne conto. L'ipertensione glomerulare prolungata aumenta la produzione di matrice, le alterazioni della GBM, con distruzione della barriera di filtrazione (e conseguente proteinuria) e la glomerulosclerosi. Sono stati identificati numerosi fattori che alterano la produzione di matrice, tra cui l'accumulo dei prodotti terminali di glicosilazione avanzata, fattori circolanti come l'ormone della crescita, l'IGF-I, l'angiotensina II, il fattore di crescita del tessuto connettivo, il TGF-β e la dislipidemia.

La storia naturale della nefropatia diabetica in pazienti con diabete di tipo 1 o 2 è simile. Tuttavia, poiché l'esordio del diabete di tipo 1 è facilmente identificabile mentre non lo è quello del diabete del tipo 2, un paziente a cui sia stato appena diagnosticato il diabete di tipo 2 potrebbe avere una malattia renale insorta molti anni prima che la nefropatia venisse scoperta e presentarsi con una *nefropatia diabetica avanzata*. Al momento dell'esordio del diabete, sono presenti ipertrofia renale e iperfiltrazione glomerulare. Il grado d'iperfiltrazione glomerulare è correlato con il rischio conseguente di nefropatia clinicamente significativa. Nel 40% circa dei pazienti affetti da diabete in cui insorge la nefropatia diabetica, la manifestazione più precoce consiste in un aumento dell'albuminuria rilevato da test radioimmunologici sensibili (Tab. 277-1). Quando i valori di albuminuria si aggirano in un intervallo compreso tra 30 e 300 mg/24 ore si parla di *microalbuminuria*. Nei pazienti affetti da diabete di tipo 1 o 2 la microalbuminuria compare da 5 a 10 anni dopo l'esordio del diabete. Attualmente, si raccomanda che i pazienti con diabete di tipo 1 siano esaminati per la presenza di microalbuminuria 5 anni dopo la diagnosi e in seguito annualmente e che nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 il test sia effettuato al momento della diagnosi e poi annualmente, dal momento che l'esordio del diabete di tipo 2 spesso non è noto.

Nei pazienti con piccole quantità di albuminuria aumentano i livelli di escrezione urinaria dell'albumina, che raggiungono tipicamente livelli di proteinuria (albuminuria >300 mg) positivi al test con *dipstick* (striscia reattiva) 5-10 anni dopo l'esordio dell'albuminuria precoce. Molti pazienti affetti da diabete di tipo 2 e albuminuria soccombono a causa di eventi cardiovascolari prima che la malattia progredisca fino alla proteinuria o all'insufficienza renale. La proteinuria nella nefropatia diabetica franca può essere variabile, con valori da 500 mg a 25 g/24 ore, e spesso è associata a sindrome nefrosica. Più del 90% dei pazienti con diabete di tipo 1 e nefropatia sono affetti da retinopatia diabetica. Ne deriva che l'assenza di retinopatia nei pazienti affetti da diabete di tipo 1 che presentano proteinuria dovrebbe consigliare di prendere in considerazione una diagnosi differente da quella di nefropatia diabetica; solo il 60% dei pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia è affetto anche da retinopatia diabetica. C'è una correlazione altamente significativa tra la comparsa di retinopatia e la presenza di noduli di Kimmelstiel-Wilson (**Fig. e9-18**). Inoltre, i pazienti con nefropatia avanzata hanno, caratteristicamente, reni normali o ingrossati, contrariamente a quanto accade nelle altre malattie renali in cui le dimensioni renali generalmente diminuiscono. Usando i dati epidemiologici e clinici sopra citati e in assenza di altri dati clinici o sierologici che suggeriscano la presenza di un'altra malattia, la nefropatia diabetica viene generalmente diagnosticata senza effettuare una biopsia renale. Quando la proteinuria supera il valore di 500 mg/24 ore, la funzione renale declina inesorabilmente e il 50% dei pazienti arriva all'insufficienza renale nell'arco di 5-10 anni; così, a partire dai primi stadi della microalbuminuria, generalmente occorrono da 10 a 20 anni per raggiungere la malattia renale allo stadio terminale. L'ipertensione può essere predittiva di quei pazienti in cui si svilupperà la nefropatia diabetica, poiché la presenza d'ipertensione accelera la velocità di declino della funzione renale. Una volta comparsa l'insufficienza renale, tuttavia, il tempo di sopravvivenza in dialisi è più breve per i pazienti diabetici rispetto agli altri pazienti dializzati; alcuni diabetici hanno un esito clinico migliore se vengono sottoposti a dialisi prima di aver raggiunto uno stadio avanzato d'insufficienza renale. La sopravvivenza è maggiore nei pazienti con diabete di tipo 1 che ricevono il trapianto di rene da un familiare.

Ci sono dati convincenti a sostegno dei benefici derivanti dal controllo della glicemia e della pressione arteriosa, oltre che dall'inibizione del sistema renina-angiotensina, nel ritardare la progressione della nefropatia diabetica. Nei pazienti con diabete di tipo 1, controlli intensivi della glicemia prevengono lo sviluppo o la progressione della nefropatia diabetica. Anche nei pazienti con diabete di tipo 2 i dati, sebbene meno convincenti, sostengono l'importanza di un controllo intensivo della glicemia. Il tenere la pressione arteriosa sistemica sotto controllo, a livelli di 130/80 mmHg o anche minori, riduce la frequenza di eventi avversi renali e cardiovascolari nella popolazione ad alto rischio. Un ampia maggioranza di pazienti con nefropatia diabetica richiede la somministrazione di tre o più farmaci antipertensivi per raggiungere questo scopo. I farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina, hanno più volte dimostrato di rallentare la progressione della nefropatia diabetica in stadi precoci (microalbuminuria) e tardivi (proteinuria con ridotta filtrazione glomerulare), indipendentemente da qualunque effetto possano avere sulla pressione arteriosa sistemica.

Poiché l'angiotensina II aumenta la resistenza arteriolare efferente e, quindi, la pressione capillare glomerulare, un meccanismo chiave per l'effi-

cacia degli ACE-inibitori o degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina (*angiotensin receptor blockers*, ARB) consiste nella riduzione dell'ipertensione glomerulare. I pazienti con diabete di tipo 1 già da 5 anni in cui si sviluppa albuminuria o una riduzione della funzione renale dovrebbero essere trattati con ACE-inibitori. I pazienti affetti da diabete di tipo 2 e microalbuminuria o proteinuria possono essere trattati con ACE-inibitori o ARB.

MALATTIE DA DEPOSITI GLOMERULARI

Le discrasie delle plasmacellule producono un eccesso di catene leggere delle immunoglobuline che porta talvolta alla formazione di depositi glomerulari o tubulari, causa di grave proteinuria e insufficienza renale; lo stesso dicasi per gli accumuli di frammenti di proteina amiloide A sierica osservati in diverse malattie infiammatorie. Questo ampio gruppo di pazienti proteinurici è affetto da *malattie da depositi glomerulari*.

Malattia da depositi di catene leggere Le caratteristiche biochimiche delle catene leggere nefrotossiche prodotte in presenza di tumori maligni conferiscono tipicamente, in ogni singolo paziente, un *pattern* caratteristico di danno renale, che è o quello di una nefropatia acuta ostruttiva (**Fig. e9-15**) che provoca insufficienza renale ma non una grave proteinuria – l'amiloidosi renale –, o quello di una *malattia da depositi di catene leggere* (**Fig. e9-14**), che provoca sindrome nefrosica con insufficienza renale. In questi ultimi pazienti vengono prodotte catene leggere κ che non hanno le caratteristiche biochimiche necessarie per formare fibrille amiloidi. Esse quindi si autoaggregano e formano depositi granulari lungo i capillari glomerulari e il mesangio, la membrana basale tubulare e la capsula di Bowman. Quando sono predominanti nei glomeruli, si sviluppa la sindrome nefrosica e in circa il 70% dei pazienti la malattia progredisce fino alla dialisi. I depositi di catene leggere non sono fibrillari e non si colorano con il rosso Congo, ma sono facilmente rilevabili per mezzo di anticorpi anti-catene leggere utilizzando l'immunofluorescenza, o sotto forma di depositi granulari alla microscopia elettronica. Probabilmente, contribuisce alla deposizione una combinazione di fattori, come il riarrangiamento delle catene leggere, le proprietà di autoaggregazione a pH neutro e un'alterazione del metabolismo. La terapia della malattia da depositi di catene leggere consiste nel trattamento della patologia primitiva. Poiché così tanti pazienti affetti da malattia da depositi di catene leggere vanno incontro a insufficienza renale, la prognosi è generalmente infausta.

Amiloidosi renale Per lo più l'*amiloidosi renale* è il risultato di depositi fibrillari primitivi di catene leggere delle immunoglobuline [amiloide L (AL)] o è secondaria a depositi fibrillari di frammenti della proteina amiloide sierica (AA) (Cap. 324). Sebbene si manifestino per motivi differenti, gli aspetti clinici della loro fisiopatologia sono piuttosto simili e verranno trattati insieme. Gli infiltrati amiloidi a livello di fegato, cuore, nervi periferici, tunnel carpale, parte superiore della faringe e rene provocano miocardiopatia restrittiva, epatomegalia, macroglossia e una grave proteinuria, talvolta associata a trombosi venosa renale. Nell'amiloidosi sistemica AL, chiamata anche *amiloidosi primitiva*, le catene leggere prodotte in eccesso dalla discrasia clonale delle plasmacellule vengono frammentate dai macrofagi in modo tale da potersi aggregare a pH acido. Un numero sproporzionato di queste catene leggere (75%) appartiene alla classe λ. Il 10% circa dei pazienti ha un mieloma manifesto con lesioni litiche ossee e infiltrazioni del midollo osseo con plasmacellule >30%; la sindrome nefrosica è comune e nel 20% circa dei pazienti si ha la progressione fino alla dialisi. L'amiloidosi AA viene talvolta chiamata *amiloidosi secondaria* e anch'essa colpisce il rene provocando la sindrome nefrosica. È causata dalla deposizione di foglietti β della proteina amiloide sierica A, un reagente di fase acuta la cui funzione fisiologica è ignota. Il 40% dei pazienti con amiloide AA soffre di artrite reumatoide e un altro 10% è affetto dalla spondilite anchilosante o dall'artrite psoriasica. La quota restante deriva da cause minori. La febbre mediterranea familiare (FMF) è meno comune nei Paesi occidentali ma più frequente nelle regioni mediterranee, particolarmente tra gli ebrei sefarditi e iracheni. La FMF è causata da una mutazione del gene che codifica per la pirina, mentre la sindrome di Muckle-Wells, un disturbo correlato alla FMF, deriva da una mutazione della criopirina. Entrambe queste proteine sono coinvolte nell'apoptosi precoce dei leucociti durante il processo infiammatorio. Anche mutazioni dei recettori nella sindrome periodica associata a TNFR1 provocano infiammazione cronica e amiloidosi secondaria. I frammenti di proteina Ad amiloide sierica aumentano e si autoaggregano attaccandosi ai recettori dei prodotti terminali di glicosilazione avanzata nell'ambiente extracellulare; la sindrome nefrosica è comune e circa il 40-60% dei pazienti va incontro a progressione fino alla dialisi. La presenza di fibrille amiloidi AA e AL è rilevabile con il rosso Congo o in modo più dettagliato al microscopio elettronico (**Fig. e9-13**). La biopsia epatica o renale, a seconda del coinvolgimento, ha significato diagnostico nel 90% dei casi quando la probabilità pretest è alta; il materiale aspirato dal pannicolo di tessuto adiposo addominale è positivo in circa il 70% delle volte, ma apparentemente meno quando si cerca l'amiloide AA. I depositi di amiloide sono distribuiti lungo i vasi sanguigni e nelle regioni mesangiali del rene. Il trattamento dell'amiloidosi primitiva non è particolarmente efficace. Il melfalan e il trapianto di cellule staminali emopoietiche autologhe possono ritardare il decorso della malattia nel 30% circa dei pazienti. Anche l'amiloidosi secondaria è inesorabile nel suo decorso, a meno che la patologia primitiva non sia sotto controllo. In futuro potrebbero essere disponibili nuovi farmaci in via di sviluppo che agiscono distruggendo la formazione di fibrille.

Glomerulopatia fibrillare immunotattoide Non c'è accordo sul fatto che la *glomerulonefrite fibrillare* e la *glomerulonefrite immunotattoide* siano malattie diverse o invece coincidano. Il quadro clinico è difficile da distinguere ma l'aspetto alla microscopia elettronica mostra alcune differenze. Depositi fibrillari/microtubulari di immunoglobuline oligoclonali od oligotopiche e di complemento compaiono nel mesangio e lungo la parete dei capillari glomerulari. Nella glomerulonefrite fibrillare le fibrille sono più piccole e distribuite in modo più casuale che nella glomerulonefrite immunotattoide. Entrambe le patologie sono negative alla colorazione con il rosso Congo. La causa di questa glomerulopatia "non amiloide" è per lo più idiopatica; i rapporti sulla glomerulonefrite immunotattoide descrivono un'associazione occasionale con la leucemia linfatica cronica o con il linfoma a cellule B. Entrambi compaiono nell'adulto, nel quarto decennio di vita, con proteinuria da moderata a grave, ematuria e un'ampia varietà di lesioni istologiche, comprese DPGN, MPGN, MGN e glomerulonefrite mesangioproliferativa. In quasi la metà dei pazienti si sviluppa insufficienza renale entro pochi anni. Non c'è accordo sul trattamento di questo disturbo poco comune.

MALATTIA DI FABRY

La malattia di Fabry è dovuta a un errore congenito legato al cromosoma X del metabolismo della globotriaosilceramide, secondario a un deficit di attività della α-galattosidasi A lisosomiale, che provoca un accumulo intracellulare eccessivo di globotriaosilceramide. Gli organi colpiti comprendono l'endotelio vascolare, il cuore, il cervello e i reni. Classicamente, la malattia di Fabry si presenta nei maschi durante l'infanzia con un coinvolgimento multiorgano. Gli emizigoti con mutazioni ipomorfiche mostrano talvolta un esordio tra il quarto e il sesto decennio, con il coinvolgimento di un singolo organo. Raramente, si verificano casi di mutazioni dominanti negative dell'α-galattosidasi A o di femmine eterozigoti con un'inattivazione del cromosoma X sfavorevole, che presentano un coinvolgimento moderato a carico di un singolo organo. La biopsia renale rivela la presenza di cellule epiteliali viscerali glomerulari ingrossate e stipate di piccoli vacuoli chiari che contengono globotriaosilceramide. Questi vacuoli si possono trovare anche negli epiteli parietali e tubulari (**Fig. e9-16**) e sono facilmente osservabili al microscopio elettronico, dove appaiono come materiale elettrondenso disposti in file parallele ("corpi zebrati"). Alla fine nei glomeruli si sviluppa una FSGS. La nefropatia della malattia di Fabry si presenta tipicamente nel terzo decennio di vita con proteinuria da lieve a moderata, talvolta accompagnata da microematuria o sindrome nefrosica. L'esame delle urine può rilevare la presenza di corpi lipidici ovali e di globuli glicolipidici birifrangenti alla luce polarizzata ("croce maltese"). Per la diagnosi definitiva è necessario eseguire la biopsia renale. La progressione verso l'insufficienza renale si verifica a partire dal quarto o quinto decennio di vita. È stato dimostrato che il trattamento con α-galattosidasi A ricombinante elimina i depositi microvascolari endoteliali in reni, cuore e cute.

SINDROMI PNEUMORENALI

Diverse malattie possono presentarsi con emottisi e glomerulonefriti devastanti associate a vari gradi di insufficienza renale. Le cause più comuni sono la sindrome di Goodpasture, la granulomatosi di Wegener, la poliangite microscopica, la vasculite di Churg-Strauss e, raramente, la porpora di Henoch-Schönlein o la crioglobulinemia. Tutte queste patologie possono presentarsi anche senza emottisi e sono trattate in dettaglio nel paragrafo "Sindromi nefritiche acute" (vedi sopra). In queste condizioni l'emorragia polmonare può essere letale e spesso richiede l'intubazione delle vie aeree, mentre l'insufficienza renale acuta necessita della dialisi e del ricovero in un'unità di terapia intensiva. La diagnosi è inizialmente difficile, perché la biopsia renale e gli esami sierologici richiedono tempo. Spesso si procede a un trattamento empirico con plasmaferesi e metilprednisolone, cercando di guadagnare tempo fino a quando non siano disponibili i risultati degli esami.

SINDROMI A CARICO DELLA MEMBRANA BASALE

Tutti gli epiteli renali, podociti inclusi, poggiano su membrane basali assemblate in una superficie piana mediante le interazioni tra collagene di tipo IV e laminine, nidogeno e proteoglicani solfati. Le alterazioni strutturali a carico della GBM associate a ematuria sono caratteristiche di una serie di disturbi familiari correlati all'espressione dei geni che codificano per il collagene di tipo IV. La grande famiglia del collagene di tipo IV contiene sei catene, espresse in diversi tessuti in stadi differenti dello sviluppo embrionale. Tutte le membrane basali epiteliali a uno stadio precoce dello sviluppo sono composte da protomeri a tripla elica interconnessi e ricchi di collagene α1.α1.α2 (IV). Alcuni tessuti specializzati vanno incontro a un cambiamento durante lo sviluppo, sostituendo i protomeri α1.α1.α2 (IV) con una rete di collagene composta da α3.α4.α5 (IV); questo cambiamento avviene in reni (membrane basali glomerulare e tubulare), polmoni, testicoli, coclea e occhio, mentre una rete di α5.α5.α6 (IV) compare nella cute, nel muscolo liscio, nell'esofago e lungo la capsula di Bowman nel rene. Probabilmente, questa variazione si verifica perché la rete composta da α3.α4.α5 (IV) è più resistente alle proteasi e assicura la longevità strutturale dei tessuti critici. Quando le membrane basali sono il bersaglio della malattia glomerulare, determinano una moderata proteinuria, un certo grado di ematuria e una progressiva insufficienza renale.

MALATTIA DA ANTICORPI ANTI-MEMBRANA BASALE GLOMERULARE

Una malattia autoimmune nella quale gli anticorpi sono diretti contro il dominio NC1 α3 del collagene di tipo IV provoca una *malattia anti-GBM* spesso associata a RPGN e/o a una sindrome pneumorenale chiamata *sindrome di Goodpasture*. Questa malattia è trattata nel paragrafo "Sindromi nefritiche acute" (vedi sopra).

SINDROME DI ALPORT

Classicamente, nei pazienti affetti da sindrome di Alport si sviluppano ematuria, assottigliamento e sdoppiamento della GBM, proteinuria moderata (<1-2 g/24 ore) e glomerulosclerosi cronica, che portano a insufficienza renale associata a sordità neurosensoriale. In alcuni pazienti si sviluppa un lenticono del cristallino anteriore e, seppur raramente, può essere presente ritardo mentale o leiomiomatosi. L'85% circa dei pazienti affetti dalla sindrome di Alport ha mutazioni ereditarie legate al sesso a carico della catena α5 (IV) del collagene sul cromosoma Xq22-24. Le femmine portatrici hanno penetranza variabile, a seconda del tipo di mutazione o del grado di mosaicismo creato dall'inattivazione del cromosoma X. Il 15% dei pazienti ha una malattia autosomica recessiva delle catene α3 (IV) o α4 (IV) codificate sul cromosoma 2q35-37. Raramente, alcuni individui imparentati tra loro hanno un'eredità autosomica dominante, provocata da mutazioni dominanti negative nelle catene α3 (IV) o α4 (IV).

Gli alberi genealogici in cui è presente questa sindrome sono piuttosto variabili per percentuale e frequenza del danno tissutale che porta all'insufficienza dell'organo. Nei pazienti con mutazioni non senso o *missense*, mutazioni *frame shift* o ampie delezioni, si sviluppano generalmente insufficienza renale e sordità neurosensoriale nei primi 30 anni di vita (forma giovanile), mentre i pazienti con varianti derivate da *splicing* alternativo, *exon skipping* o mutazioni *missense* delle glicine dell'α-elica peggiorano a partire dai 30 anni di età (forma adulta) presentando una sordità lieve o tardiva. Lo sviluppo di sordità grave e precoce o di lenticono è associato a una prognosi sfavorevole.

I pazienti affetti dalla sindrome di Alport precoce presentano tipicamente membrane basali sottili alla biopsia renale (**Fig. e9-17**), che si ispessiscono nel corso del tempo dando luogo a strutture multilamellari che circondano aree traslucide che spesso contengono granuli di diversa densità – le cosiddette membrane basali sdoppiate. Nella malattia di Alport ci sono In ogni rene aree di assottigliamento misto a sdoppiamento della GBM. I tubuli si ritirano, i glomeruli si cicatrizzano e il rene alla fine soccombe alla fibrosi interstiziale. Il trattamento primario consiste nel controllo dell'ipertensione sistemica e nell'uso degli ACE-inibitori per rallentare la progressione del danno renale. Sebbene nei pazienti sottoposti a trapianto renale si sviluppino generalmente anticorpi anti-GBM diretti contro gli epitopi del collagene assenti nel rene originario, lo sviluppo di una sindrome di Goodpasture conclamata è raro e la sopravvivenza dopo il trapianto è buona.

MALATTIA DELLA MEMBRANA BASALE SOTTILE

Attualmente, alcune varianti della sindrome di Alport sono riconosciute in sottopopolazioni di pazienti affetti da *malattia della membrana basale sottile*. Membrane basali sottili si trovano nel 5-10% della cosiddetta popolazione normale. Questi pazienti con malattia subclinica presentano una normale pressione arteriosa e scarsa proteinuria e raramente mostrano una progressione fino all'insufficienza renale. Se si presentano con ematuria, spesso viene diagnosticata un'*ematuria familiare benigna*. Molti di questi pazienti hanno mutazioni degli stessi geni del collagene α3 (IV) o α4 (IV) implicati nelle forme autosomiche recessiva o dominante della sindrome di Alport. Chiaramente, il confine tra sindrome di Alport non progressiva ed ematuria familiare benigna è piuttosto variabile, a causa dello spettro di penetranza clinica.

SINDROME ONICO-ROTULEA

Nei pazienti affetti dalla sindrome onico-rotulea (*nail-patella*) si sviluppano corna iliache sulla pelvi ed è presente displasia degli arti inferiori a carico della rotula, displasia dei gomiti e delle unghie associata in modo variabile a un'alterazione neurosensoriale dell'udito, a glaucoma e ad alterazioni della GBM e dei podociti, che provocano ematuria, proteinuria e FSGS. La sindrome è autosomica dominante, con aploinsufficienza del fattore di trascrizione LMX1B per l'*homeodomain* LIM; l'analisi degli alberi genealogici mostra una penetranza estremamente variabile per tutte le caratteristiche di questa sindrome. LMX1B regola l'espressione di geni che codificano per le catene α3 e α4 del collagene di tipo IV, per il collagene interstiziale di tipo III, per la podocina e per CD2AP, che aiuta a formare le membrane porose che connettono i podociti. Le mutazioni nella regione del domino LIM di LMX1B sono associate a glomerulopatia e l'insufficienza renale si manifesta in quasi il 30% dei pazienti. Proteinuria o ematuria isolate possono essere scoperte in qualsiasi momento della vita, ma generalmente ciò avviene entro il terzo decennio di vita ed è inspiegabilmente più comune nelle femmine. Alla biopsia renale risultano un danno, che appare traslucido, a carico della lamina densa della GBM, un aumento delle fibrille di collagene di tipo III lungo i capillari glomerulari e nel mesangio e un danno a carico della membrana porosa, che provoca una grave proteinuria non dissimile da quella osservata nella sindrome nefrosica congenita. Nei pazienti con insufficienza renale il trapianto offre buoni risultati.

SINDROMI GLOMERULOVASCOLARI

Un gran numero di malattie provoca i classici danni vascolari a carico dei capillari glomerulari. La maggior parte di questi processi danneggia anche vasi sanguigni posti in altre parti del corpo. Il gruppo di malattie discusse in questa sede conduce a vasculiti, lesioni dell'endotelio renale, trombosi, ischemia e/od occlusioni provocate da lipidi.

NEFROPATIA ATEROSCLEROTICA

Nei Paesi sviluppati l'invecchiamento è generalmente associato a ostruzione dei vasi coronarici e sistemici. Le cause comprendono obesità, insulinoresistenza, fumo di tabacco, ipertensione e diete ricche di lipidi che si depositano nella circolazione arteriosa e arteriolare, provocando infiammazioni locali e fibrosi dei piccoli vasi sanguigni. Quando viene coinvolta la circolazione arteriosa renale, la microcircolazione glomerulare risulta danneggiata, portando alla *nefrosclerosi cronica*. I pazienti con GFR <60 ml/min vanno incontro a un maggior numero di eventi cardiovascolari e ricoveri rispetto a quelli con velocità di filtrazione maggiori. Diversi disturbi lipidici aggressivi possono accelerare questo processo, ma la maggior parte delle volte la progressione aterosclerotica fino alla nefrosclerosi cronica è associata a uno scarso controllo dell'ipertensione. Il 10% circa dei glomeruli è generalmente sclerotico entro i 40 anni d'età, aumentando fino al 20% a 60 anni e al 30% a 80 anni. Il profilo lipidico plasmatico nell'uomo è molto influenzato dai polimorfismi a carico dell'*apolipoproteina E*; l'allele E4 è accompagnato da un aumento dei livelli sierici di colesterolo ed è associato a profili aterogenici nei pazienti con insufficienza renale. Mutazioni degli alleli E2, specialmente nella popolazione giapponese, determinano un'anomalia renale specifica chiamata *glomerulopatia da lipoproteine*, associata a trombi lipoproteici glomerulari e dilatazione capillare.

NEFROSCLEROSI IPERTENSIVA

L'ipertensione sistemica incontrollata provoca danni permanenti ai reni in circa il 6% dei pazienti ipertesi. In almeno il 27% dei pazienti con malattia renale allo stadio terminale l'ipertensione costituisce la causa principale. Sebbene non ci sia una chiara correlazione tra l'entità e la durata dell'ipertensione e il rischio di danno d'organo terminale, la *nefrosclerosi ipertensiva* è cinque volte più frequente negli afroamericani rispetto ai bianchi. I fattori di rischio associati a progressione verso la patologia renale allo stadio terminale comprendono età, sesso, razza, fumo di tabacco, ipercolesterolemia, durata dell'ipertensione, basso peso alla nascita e lesioni renali preesistenti. Le biopsie renali di pazienti con ipertensione, microematuria e proteinuria moderata mostrano arteriosclerosi, nefrosclerosi cronica e fibrosi interstiziale in assenza di immunodepositi (**Fig. e9-19**). Oggi, basandosi su un'anamnesi attenta, sull'esame obiettivo, sugli esami delle urine e su alcuni test sierologici, viene fatta generalmente diagnosi di nefrosclerosi croni-

ca senza bisogno della biopsia. Trattare l'ipertensione è il modo migliore per evitare la progressione dell'insufficienza renale; la maggior parte delle linee guida raccomanda di abbassare la pressione arteriosa a <130/80 mmHg se c'è una condizione preesistente di diabete o di malattia renale. In presenza di patologia renale, nella maggior parte dei pazienti si dà inizio a una terapia con due farmaci, classicamente un diuretico tiazidico e un ACE-inibitore; molti necessitano di tre farmaci. Ci sono notevoli evidenze che negli afroamericani con nefrosclerosi ipertensiva la terapia iniziata con un ACE-inibitore può rallentare la velocità di declino della funzione renale indipendentemente dalla pressione arteriosa sistemica. Il trattamento dei pazienti con bassi livelli di ipertensione inizia generalmente con un diuretico tiazidico o un ACE-inibitore presi da soli. L'accelerazione maligna dell'ipertensione può complicare il decorso della nefrosclerosi cronica, specialmente in un contesto di sclerodermia (**Fig. e9-22**) o di uso di cocaina. Lo stress emodinamico dell'ipertensione maligna provoca necrosi fibrinoide dei piccoli vasi, microangiopatia trombotica, *pattern* nefritico all'esame delle urine e insufficienza renale acuta. In un contesto d'insufficienza renale, dolore toracico o papilledema, la condizione viene trattata come un'emergenza ipertensiva. Un leggero abbassamento della pressione arteriosa spesso produce un'immediata riduzione della GFR, che migliora non appena il danno vascolare si attenua e viene ripristinata l'autoregolazione del tono dei vasi.

EMBOLI DI COLESTEROLO

Nei pazienti anziani che presentano le complicanze cliniche dell'aterosclerosi si staccano talvolta emboli di colesterolo che entrano nella circolazione, sia spontaneamente sia, più comunemente, in seguito a procedure endovascolari sull'aorta, o in seguito all'uso di anticoagulanti sistemici. Emboli spontanei possono essere liberati acutamente o subacutamente e in qualche misura in modo più insidioso. Emboli irregolari intrappolati nella microcircolazione producono danno ischemico che induce una reazione infiammatoria. A seconda della localizzazione delle placche aterosclerotiche che rilasciano i frammenti di colesterolo, si possono osservare attacchi ischemici transitori, *livedo reticularis* alla cute degli arti, placche di Hollenhorst nella retina con restrizione del campo visivo, necrosi degli alluci e lesioni acute dei capillari glomerulari che provocano *glomerulosclerosi focale* talvolta associata a ematuria, proteinuria moderata e perdita della funzione renale, che tipicamente progredisce nel corso di pochi anni. Occasionalmente si osservano pazienti con febbre, eosinofilia o eosinofiluria. La biopsia di un'area cutanea coinvolta può consentire la diagnosi. Poiché le tecniche di fissazione dei tessuti dissolvono il colesterolo, tipicamente si possono osservare solo impronte residue biconvesse nei vasi (**Fig. e9-20**). Non c'è una terapia che porti alla ricanalizzazione dell'occlusione provocata dagli emboli e gli steroidi non sono d'aiuto. Generalmente, in via preventiva, si raccomandano il controllo della pressione arteriosa e dei lipidi e la cessazione del fumo di tabacco.

MALATTIA A CELLULE FALCIFORMI

Sebbene i soggetti con emoglobina SA siano generalmente asintomatici, la maggior parte va incontro gradualmente allo sviluppo di ipostenuria dovuta a infarto subclinico della zona midollare del rene, che li predispone a una deplezione di volume. Nei pazienti omozigoti con malattia a cellule falciformi SS si sviluppa una malattia cronica vasocclusiva in molti organi. I polimeri di emoglobina SS deossigenata provocano una distorsione della forma dei globuli rossi. Queste cellule si attaccano all'endotelio e ostruiscono i piccoli vasi, provocando nel tempo crisi frequenti, casuali e dolorose. L'occlusione dei vasi renali provoca ipertensione glomerulare, FSGS, nefrite interstiziale e infarto renale associato a ipostenuria, microematuria e anche macroematuria; alcuni pazienti presentano inoltre MPGN. Entro il secondo o terza decennio di vita, la malattia vasocclusiva persistente del rene porta a insufficienza renale di vario grado e alcuni pazienti arrivano alla dialisi. Il trattamento è diretto a ridurre la frequenza delle crisi dolorose e vengono somministrati ACE-inibitori nella speranza di ritardare il declino progressivo della funzione renale. I pazienti con cellule falciformi possono essere sottoposti a trapianto di rene e la sopravvivenza è paragonabile a quella che si registra tra gli afroamericani che subiscono trapianti per altre ragioni.

MICROANGIOPATIA TROMBOTICA

La *porpora trombotica trombocitopenica* (TTP) e la *sindrome emolitico-uremica* (*hemolytic-uremic syndrome*, HUS) rappresentano una gamma di microangiopatie trombotiche. La TPP e la HUS condividono caratteristiche generali come porpora trombocitopenica idiopatica, anemia emolitica, febbre, insufficienza renale e disturbi neurologici. Quando i pazienti presentano molteplici sintomi di danno renale, si tende a ritenerli affetti da HUS; viceversa, quando sono maggiori i problemi neurologici, sono considerati affetti da TTP. Gli adulti spesso hanno manifestazioni miste e per tale motivo vengono definiti affetti da TTP/HUS. All'esame del tessuto renale è evidente la presenza di *endoteliosi dei capillari glomerulari* associata a trombi piastrinici, danno della parete capillare e formazioni di materiale fibrinico dentro e intorno ai glomeruli (Fig. e9-21). Questi reperti tissutali sono simili a quelli osservati nella preeclampsia/HELLP (sindrome da emolisi, enzimi epatici elevati e bassa conta piastrinica), nell'ipertensione maligna e nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi. La TTP/HUS è stata osservata anche in gravidanza, in seguito a uso di contraccettivi orali o di chinina, nei pazienti con trapianto di rene a cui sia stato somministrato OKT3 contro il rigetto, nei pazienti che assumono gli inibitori della calcineurina ciclosporina e tacrolimus o gli agenti antipiastrinici ticlopidina e clopidogrel, in seguito a infezione da HIV.

Sebbene non vi sia accordo sulla quantità di caratteristiche fisiopatologiche finali comuni condivise, vengono riconosciuti due gruppi generali di pazienti: quelli con HUS infantile associata a diarrea enteroemorragica e gli adulti con TTP/HUS. L'HUS infantile è provocata da una tossina rilasciata dal ceppo di Escherichia coli O157: H7 e occasionalmente da *Shigella dysenteriae*. Questa *shiga toxin* (veratossina) danneggia direttamente endoteli, enterociti e cellule renali, provocando apoptosi, aggregazione piastrinica ed emolisi intravascolare in seguito al legame con i recettori dei glicolipidi (Gb3). Questi recettori sono più abbondanti nell'endotelio dei bambini rispetto a quello degli adulti. Nei casi familiari di adulti con TTP/HUS, c'è un deficit genetico della metalloproteasi ADAMTS13 che scinde i grandi multimeri del fattore di von Willebrand. Se manca questa metalloproteasi, i grandi multimeri provocano aggregazione piastrinica ed emolisi intravascolare. In molti ma non in tutti i casi sporadici di adulti con TTP/HUS è stato trovato un anticorpo anti-ADAMTS13; molti pazienti hanno anche anticorpi contro il recettore della trombospondina su cellule endoteliali selezionate nei piccoli vasi o un aumento dei livelli dell'inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1). Il trattamento della HUS infantile e della TTP/HUS dell'adulto consiste nella plasmaferesi giornaliera, che può essere una terapia salvavita. La plasmaferesi viene fatta fin quando la conta delle piastrine non aumenta, ma nei pazienti che hanno ricadute può essere necessario continuare anche dopo che la conta delle piastrine è migliorata e nei pazienti resistenti può essere utile intervenire due volte al giorno. La maggior parte dei pazienti risponde entro 2 settimane dall'inizio della plasmaferesi giornaliera. Poiché la TTP/HUS ha spesso una genesi autoimmune, nei pazienti con ricadute c'è un ruolo, riferito aneddoticamente, che riguarda l'impiego di splenectomia, steroidi, farmaci immunosoppressori o anticorpi anti-CD20. Ai pazienti con HUS infantile causata da diarrea infettiva non vengono somministrati antibiotici, perché si pensa che questi possano accelerare il rilascio della tossina, e la diarrea generalmente si risolve spontaneamente.

SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi si sviluppa nei pazienti che producono anticorpi contro i fosfolipidi anionici, particolarmente la β_2-glicoproteina 1. La metà dei pazienti non ha cause evidenti; si osservano invece alcune pazienti in gravidanza; vi sono poi pazienti già sottoposti a emodialisi o che hanno un rene trapiantato; la quota restante presenta una glomerulonefrite primitiva (lesioni *nil* o nefropatia membranosa) o una malattia reumatica come il LES. I pazienti affetti dal lupus spesso coesprimono anche un anticoagulante lupico, con aumento nel tempo di tromboplastina parziale attivata tissutale. La presentazione clinica della forma devastante di sindrome da anticorpi antifosfolipidi sembra essere un misto di trombosi della circolazione arteriosa e di quella venosa, con vari gradi di trombocitopenia, anemia emolitica, trombosi venosa profonda, attacchi ischemici transitori, embolia polmonare e aborto spontaneo. Sono però più comuni le forme meno gravi. In questa sindrome, i reni sono danneggiati nel 25% circa dei pazienti, specialmente in quelli con anticorpi di tipo IgG. In alcuni pazienti si sviluppa insufficienza renale acuta, mentre altri soffrono di un danno subclinico per un lungo periodo di tempo. I pazienti che si presentano con un dolore acuto al fianco e trombosi delle vene renali in un contesto di proteinuria dovrebbero essere sempre controllati per la presenza di anticorpi antifosfolipidi. Clinicamente, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi può peggiorare o migliorare e molti pazienti hanno ricadute; meno del 10% dei pazienti presenta un coinvolgimento multiorgano devastante e insufficienza renale acuta. I pazienti in dialisi affetti da sindrome da anticorpi antifosfolipidi vanno spesso incontro a occlusioni dell'innesto arterovenoso. Nella maggior parte dei pazienti l'esame delle urine mostra tipicamente un quadro misto di proteinuria moderata (1-2 g/24 ore) ed ematuria. I capillari glomerulari e le grandi e piccole arterie e vene renali si occludono e tale ostruzione è accompagnata da mesangiolisi ischemica e iperplasia dei vasi, che portano in ultima analisi allo sviluppo di glomerulosclerosi cronica e fibrosi interstiziale. Alla biopsia i dati a sostegno della sindrome da anticorpi antifosfolipidi possono essere distinti come ulterio-

re complicanza di una malattia renale sottostante, particolarmente nella nefrite lupica. Il trattamento d'elezione per la sindrome da anticorpi antifosfolipidi è rappresentato dall'impiego del warfarin. Vi sono anche dimostrazioni della presenza di vasculite in molti pazienti, dovuta a fissazione del complemento da parte degli anticorpi antifosfolipidi, che risponde all'aggiunta di steroidi alla terapia. L'insufficienza renale acuta è talvolta sensibile alla rimozione mediante plasmaferesi degli anticorpi antifosfolipidi e alla correzione dell'immunosoppressione laddove sia indicato dal punto di vista clinico.

SINDROMI ASSOCIATE A MALATTIE INFETTIVE

Un gran numero di malattie infettive può danneggiare i capillari glomerulari o come parte di una reazione sistemica che provoca una risposta immunitaria o per infezione diretta del tessuto renale. Le prove di una risposta immunitaria vengono raccolte dai glomeruli sotto forma di immunodepositi che danneggiano il rene, provocando proteinuria ed ematuria di entità moderata. Alcune di queste malattie infettive rappresentano le cause più comuni di glomerulonefrite in tutto il mondo.

GLOMERULONEFRITE POST-STREPTOCOCCICA

Questa forma di glomerulonefrite è una delle complicanze classiche delle infezioni streptococciche ed è trattata nel paragrafo "Sindromi nefritiche acute" (vedi sopra).

ENDOCARDITE BATTERICA SUBACUTA

Il danno renale dovuto a batteriemia persistente, quando sia assente la presenza permanente di un corpo estraneo, viene trattato, indipendentemente dalla causa, come se il paziente fosse affetto da endocardite. Questa malattia è trattata nel paragrafo "Sindromi nefritiche acute" (vedi sopra).

VIRUS DELL'IMMUNODEFICIENZA UMANA

La nefropatia associata a HIV viene osservata dopo un intervallo di circa 2,5 anni dalla scoperta dell'HIV e molti pazienti hanno già una bassa conta dei linfociti CD4. All'esame della biopsia renale, la maggior parte delle lesioni presenta FSGS seguita da MPGN. Altre lesioni renali meno comuni includono DPGN, nefropatia da IgA, MCD e glomerulonefrite membranosa o mesangioproliferativa. La malattia colpisce fino al 10% dei pazienti con infezione da HIV e viene osservata più comunemente nei maschi afroamericani che nei bianchi, nei tossicodipendenti che fanno uso di sostanze per via venosa o negli omosessuali. La FSGS mostra caratteristicamente un collasso dei capillari glomerulari, chiamato *glomerulopatia collassante*, edema delle cellule epiteliali viscerali, dilatazione microcistica dei tubuli renali e inclusioni tubuloreticolari. Le cellule dell'epitelio renale esprimono il virus HIV che si sta replicando, ma anche la risposta immunitaria dell'ospite svolge un ruolo nella patogenesi. MPGN e DPGN sono state riportate più frequentemente nei soggetti bianchi con infezione da HIV e in pazienti coinfettati dal virus dell'epatite B o C. È stata riportata anche TTP associata a infezione da HIV.

I pazienti HIV-positivi affetti da FSGS si presentano tipicamente con proteinuria in *range* nefrosico e ipoalbuminemia, ma, diversamente dai pazienti con eziologie differenti alla base della sindrome nefrosica, non mostrano in genere ipertensione, edema o iperlipidemia. L'ecografia renale rivela anche reni grandi ed ecogeni e la funzione renale declina rapidamente in alcuni pazienti. Il trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina riduce la proteinuria. Sebbene manchino evidenze derivate da uno studio clinico ampio e ben progettato, molti ritengono che l'efficacia di una terapia antivirale sia di beneficio non solo per il paziente ma anche per il rene. Le assai scarse possibilità di sopravvivenza una volta instauratasi l'insufficienza renale sono state migliorate e ora molti centri sono pronti a eseguire il trapianto di rene in pazienti selezionati con infezione da HIV.

EPATITI B E C

L'infezione cronica da virus dell'epatite B può essere associata a poliarterite nodosa, più comunemente nell'adulto che nel bambino. In tutti i casi, i pazienti infettati si presentano tipicamente solo con microematuria, proteinuria in *range* refrosico o non nefrosico e ipertensione. In alternativa, lo stato di portatore dell'epatite B può produrre una MGN, più frequente nel bambino che nell'adulto, o una MPGN, più comune nell'adulto che nel bambino. L'istologia renale è indistinguibile da quella della MGN idiopatica o della MPGN di tipo I. Non ci sono linee guida approvate per il trattamento, ma in alcuni studi sono stati usati interferone α e lamivudina con un certo effetto. Nei bambini la prognosi è buona e il 66% raggiunge una remissione spontanea entro 3 anni. Al contrario, il 30% degli adulti ha una riduzione della funzione renale e nel 10% dei casi si sviluppa insufficienza renale 5 anni dopo la diagnosi.

Fino al 30% dei pazienti con epatite C cronica ha qualche manifestazione renale. I pazienti presentano spesso crioglobulinemia e sindrome nefrosica, microematuria, test di funzionalità epatica anomali, livelli di C_3 ridotti, anticorpi anti-HCV e RNA virale nel sangue. Le lesioni renali osservate più comunemente, in ordine decrescente, sono *glomerulonefrite crioglobulinemica, MGN* e *MPGN di tipo I*. Il trattamento mira a ridurre il livello di infezione.

ALTRI VIRUS

Altre infezioni virali sono occasionalmente associate a lesioni glomerulari, ma causa ed effetto non sono ben dimostrati. Queste infezioni virali e le rispettive lesioni glomerulari comprendono: citomegalovirus che provoca MPGN, influenza e malattia anti-GBM, glomerulonefrite proliferativa endocapillare associata al morbillo, con antigeni del morbillo nelle anse capillari e nel mesangio, parotite e glomerulonefrite mesangioproliferativa, virus di Epstein-Barr che provoca MPGN, nefrite proliferativa diffusa o nefropatia da IgA, febbre emorragica del dengue che causa glomerulonefrite proliferativa endocapillare e coxsackievirus che provocano *glomerulonefrite focale* o DPGN.

SIFILIDE

La sifilide secondaria con *rash* e sintomi sistemici si sviluppa da settimane a giorni dopo la comparsa del primo sifiloma e occasionalmente risulta associata a sindrome nefrosica da MGN, provocata da immunodepositi subepiteliali contenenti antigeni del treponema. La diagnosi è confermata dai test treponemici e non treponemici che rilevano la presenza di *Treponema pallidum*. La lesione renale risponde al trattamento con penicillina o con un farmaco alternativo nei pazienti allergici. Ulteriori test per la ricerca di altre malattie a trasmissione sessuale sono una parte importante della gestione di questa malattia.

LEBBRA

Nonostante i programmi aggressivi di eradicazione, ogni anno in tutto il mondo si verificano approssimativamente 400 000 nuovi casi di lebbra. La diagnosi è facilitata nei pazienti con molteplici lesioni cutanee accompagnate da una perdita di sensibilità nelle aree affette, attraverso strisci di cute che mostrano infezioni paucibacillari o multibacillari (criteri dell'OMS). La lebbra è causata da *Mycobacterium leprae* e può essere classificata in vari tipi secondo i criteri di Ridley-Jopling: tubercoloide, tubercoloide *borderline*, lepromatosa *borderline* e *midborderline* e lepromatosa. In alcuni gruppi di pazienti, tutti i casi di lebbra di tipo lepromatoso *borderline* e lepromatoso sono associati a varie forme di glomerulonefrite. La più comune è la glomerulonefrite focale, seguita dalla glomerulonefrite mesangioproliferativa e dall'amiloidosi renale; le lesioni della DPGN e della MPGN sono molto meno comuni. Il trattamento con dapsone, rifampicina e clofazimina può risolvere l'infezione in quasi tutti i pazienti.

MALARIA

Ogni anno l'incidenza mondiale della malaria è di 300-500 milioni di casi e il rene è generalmente coinvolto. La glomerulonefrite è dovuta alla presenza di immunocomplessi che si depositano nel glomerulo, contenenti gli antigeni della malaria. Nella malaria causata da *P. falciparum*, una moderata proteinuria è associata a depositi subendoteliali, depositi mesangiali e glomerulonefrite mesangioproliferativa, che generalmente si risolvono con il trattamento. Nella malaria quartana conseguente all'infezione da *P. malariae*, generalmente sono più colpiti i bambini e il coinvolgimento renale è più grave. La proteinuria transitoria e la microematuria si possono risolvere con il trattamento dell'infezione. Comunque, può manifestarsi una sindrome nefrosica resistente al trattamento, che progredisce verso l'insufficienza renale nell'arco di 3-5 anni, poiché meno del 50% dei pazienti risponde alla terapia con steroidi. I pazienti colpiti da sindrome nefrosica mostrano un ispessimento delle pareti dei capillari glomerulari, con depositi subendoteliali di IgG, IgM e C_3 associati a lesioni membranoproliferative diffuse. Le rare glomerulonefriti mesangioproliferative associate a infezione da *P. vivax* o *P. ovale* hanno tipicamente un decorso benigno.

SCHISTOSOMIASI

La schistosomiasi colpisce più di 300 milioni di individui in tutto il mondo e coinvolge principalmente i tratti urinario e gastrointestinale. L'interessamento glomerulare varia a seconda del ceppo specifico responsabile di schistosomiasi. *Schistosoma mansoni* è più comunemente associato a malattia renale clinica e le lesioni glomerulari possono essere così classificate: la classe I è caratterizzata da una *glomerulonefrite mesangioproliferativa*, la classe II da una *glomerulonefrite proliferativa extracapillare*, la classe III da una *glomerulonefrite membranoproliferativa*, la classe IV da una *glomerulonefrite focale segmentaria*, mentre nelle lesioni di classe V è pre-

sente *amiloidosi*. Le lesioni di classe I e II guariscono spesso con il trattamento dell'infezione, mentre quelle di classe III e IV sono associate a immunodepositi di IgA e progrediscono nonostante la terapia antiparassitaria e/o immunosoppressiva.

ALTRI PARASSITI

Il coinvolgimento renale nell'infezione da toxoplasma è un evento raro. Quando si verifica, i pazienti presentano sindrome nefrosica con quadro istologico di MPGN. Nel 50% dei pazienti affetti da leishmaniosi si manifestano proteinuria da lieve a moderata e microematuria, ma l'insufficienza renale è rara. DPGN acuta, MGN e glomerulonefrite mesangioproliferativa sono state rilevate all'esame bioptico del rene. Nematodi, filariasi e trichinosi possono essere associati a danno glomerulare, che si presenta con proteinuria, ematuria e una varietà di lesioni istologiche che si risolvono tipicamente quando l'infezione viene eradicata.

BIBLIOGRAFIA

CHADBAN SJ, ATKINS RC: Glomerulonephritis. Lancet 365:1797, 2005

CUNARD R, KELLY CJ: Immune-mediated renal disease. J Allergy Clin Immunol 111:S637, 2003

HUDSON BG et al: Alport and Goodpasture syndromes and the type IV collagen family. N Engl J Med 348:2543, 2003

HURTADO A, JOHNSON RJ: Hygiene hypothesis and the prevalence of glomerulonephritis. Kidney Int 68:S62, 2005

TRYGGVASON K et al: Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. N Engl J Med 354:1387, 2006

278 Malattia del rene policistico e altre alterazioni tubulari ereditarie

David J. Salant, Parul S. Patel

INTRODUZIONE

Le malattie del rene policistico sono tra le più comuni malattie ereditarie rischiose per la vita diffuse nel mondo. Esse sono equamente prevalenti in tutti i gruppi etnici e razziali. La progressiva crescita di numerose cisti ripiene di liquido risulta in un enorme aumento di volume dei reni (Fig. 278-1) e causa frequentemente insufficienza renale. La malattia del rene policistico autosomica dominante (*autosomal dominant polycystic kidney disease*, ADPKD) si osserva prevalentemente negli adulti, mentre la malattia del rene policistico autosomica recessiva (*autosomal recessive polycystic kidney disease*, ARPKD) è principalmente una malattia dell'infanzia. Come mostrato nella tabella 278-1, le cisti renali sono osservate anche in diverse altre malattie renali ereditarie, alcune delle quali possono avere difetti a carico di una via di segnalazione comune con l'ADPKD e l'ARPKD. La tabella 278-2 riassume i difetti genetici e le anormalità funzionali delle malattie tubulari ereditarie che si manifestano principalmente con alterazioni del bilancio idrico, degli elettroliti, dell'equilibrio acido-base e dei minerali.

MALATTIA DEL RENE POLICISTICO AUTOSOMICA DOMINANTE

Eziologia e patogenesi

L'ADPKD è un disordine sistemico che risulta da mutazioni sia del gene *PKD-1* sia del gene *PKD-2*. La proteina codificata da *PKD-1*, la policistina 1, è una grossa molecola simile-recettoriale, mentre il prodotto del gene *PKD-2*, la policistina 2, ha le caratteristiche di una proteina del canale ionico. Entrambe sono proteine transmembrana presenti lungo tutti i segmenti della nefrina e sono localizzate sulla superficie luminale delle cellule tubulari nelle ciglia primarie, sulla superficie basale nei complessi di adesione focale e sulla superficie laterale delle giunzioni aderenti. Queste proteine si suppone agiscano indipendentemente, o come complesso, per regolare la trascrizione genica della cellula epiteliale fetale e adulta, l'apoptosi, la differenziazione e le interazioni cellula-matrice. L'alterazione di questi processi conduce a sdifferenziazione epiteliale, proliferazione non regolata e apoptosi, alterata polarità cellulare, disorganizzazione della matrice extracellulare circostante, eccessiva secrezione di liquidi e anomala espressione di diversi geni, inclusi quelli che codificano per i fattori di crescita. L'aumento dei livelli di AMP ciclico (cAMP) mediato dalla vasopressina negli epiteli delle cisti gioca un ruolo maggiore nella cistogenesi, stimolando la proliferazione cellulare e la secrezione di liquido nel lume dei canali apicali del cloro e dell'acquaporina. La formazione della cisti comincia nell'utero a partire da qualsiasi punto lungo il nefrone, sebbene meno del 5% dei nefroni totali si suppone siano coinvolti. Con l'accumulo di liquido, le cisti aumentano di volume, si separano interamente dal nefrone, comprimono il parenchima renale circostante e compromettono progressivamente la funzione renale.

CONSIDERAZIONI GENETICHE L'ADPKD si presenta in 1:400-1:1000 individui in tutto il mondo e rappresenta il 4% circa dei casi di malattia renale terminale (*end-stage renal disease*, ESRD) negli Stati Uniti. Più del 90% dei casi è ereditato come tratto autosomico dominante, mentre i rimanenti casi rappresentano probabilmente mutazioni spontanee. Le mutazioni del gene *PKD-1* sul cromosoma 16 (ADPKD-1) rendono conto dell'85% dei casi, mentre le mutazioni del gene *PKD-2* sul cromosoma 4 (ADPKD-2) rappresentano la percentuale rimanente. Poche famiglie sembrano avere un difetto in una sede diversa da entrambi questi loci. L'analisi di mutazione diretta di cisti isolate suggerisce che vi sia una perdita dell'eterozigosi come conseguenza di una mutazione somatica dell'allele normale di tipo "wild" in un piccolo numero di cellule epiteliali tubulari, che conduce a una proliferazione non regolata di un clone di cellule che alla fine formeranno il rivestimento della cisti.

Caratteristiche cliniche L'eterogeneità fenotipica è un caposaldo della ADPKD, come evidenziato dai membri della famiglia che condividono la stessa mutazione, ma hanno un diverso decorso clinico. I soggetti affetti sono spesso asintomatici nel quarto o quinto decennio di vita. I sintomi e segni iniziali comprendono la dolorabilità addominale, l'ematuria, l'infezione delle vie urinarie, la scoperta accidentale di ipertensione, la presenza di una massa addominale, l'aumento della creatinina sierica o reni cistici negli studi di *imaging* (Fig. 278-1*A* e *B*). Frequentemente la diagnosi è fatta prima dell'inizio dei sintomi, quando i membri asintomatici delle famiglie affette richiedono lo screening. Nella maggior parte dei pazienti la funzione renale declina progressivamente nel corso dei 10-20 anni successivi alla

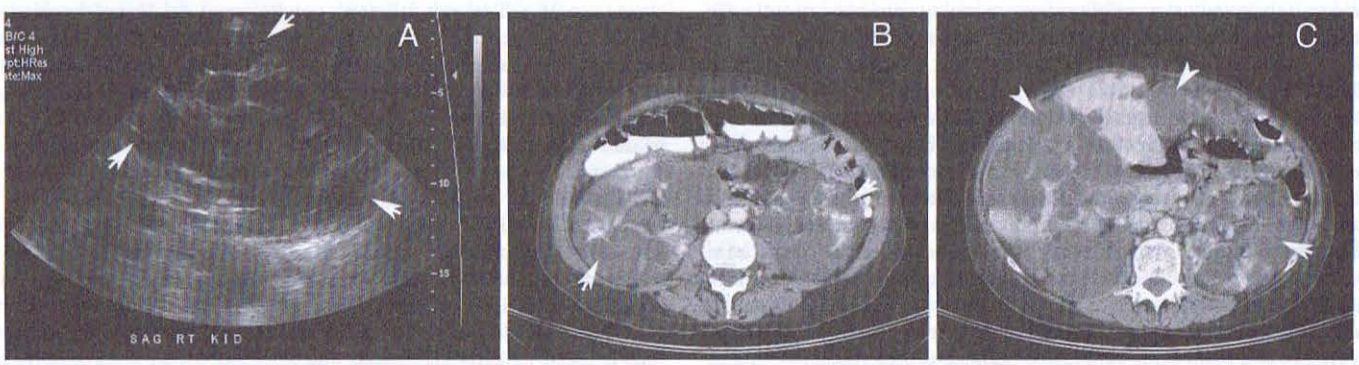


FIGURE 278-1 Ecografia renale e TC addominale con intensificazione del mezzo di contrasto in una donna di 56 anni con malattia renale policistica autosomica dominante *A.* Ecografia del rene destro che mostra numerose cisti di varie dimensioni (*frecce*). ***B.*** TC addominale che mostra bilateralmente reni ingranditi con grosse cisti (*frecce*). ***C.*** Cisti epatiche multiple (*punte di freccia*) e cisti renali (*frecce*) sono osservate in una scansione superiore dell'addome.

TABELLA 278-1 MALATTIE RENALI CISTICHE EREDITARIE

Malattia (OMIM)	Modalità di trasmissione	Locus	Gene	Proteina	Anomalie renali	Anomalie extrarenali
Malattia renale policistica autosomica dominante (601313, 173910)	AD	16p13	*PKD1*	Policistina 1	Cisti corticali e midollari	Aneurismi cerebrali; cisti epatiche; altra anomalie[a]
	AD	4q21	*PKD2*	Policistina 2	Cisti corticali e midollari	Aneurismi cerebrali; cisti epatiche; altra anomalie[a]
Malattia renale policistica autosomica recessiva (263200)	AR	6p21	*PKDH1*	Fibrocistina	Cisti del tubulo distale e dei dotti collettori	Fibrosi epatica; sindrome di Caroli
Nefronoptisi I (giovanile/dell'adolescenza, 256100)	AR	2q13	*NPHP1*	Nefrocistina	Piccoli reni fibrotici; cisti midollari	Retinite pigmentosa
Nefronoptisi II (infantile, 602088)	AR	9q31	*INVS*	Inversina	Reni ingranditi; cisti diffuse	*Situs inversus*
Nefronoptisi III (giovanile/dell'adolescenza, 604387)	AR	3q22	*NPHP3*	Nefrocistina 3	Piccoli reni fibrotici; cisti midollari	Retinite pigmentosa; fibrosi epatica
Nefronoptisi IV (giovanile/dell'adolescenza, 606966)	AR	1p36	*NPHP4*	Nefrocistina 4	Piccoli reni fibrotici; cisti midollari	Retinite pigmentosa
Nefronoptisi V (giovanile/dell'adolescenza)	AR	3q13	*NPHP5*	Nefrocistina 5	Piccoli reni fibrotici; cisti midollari	Amaurosi
Malattia renale cistica midollare (174000, 603860)	AD	1q21	*MCKD1*	Sconosciuta	Piccoli reni fibrotici; cisti midollari	Nessuna
	AD	16p12	*UMOD*	Uromodulina (proteina di Tamm-Horsfall)	Piccoli reni fibrotici; cisti midollari	Iperuricemia e gotta
Sclerosi tuberosa (191100)	AD	9q34	*TSC1*	Tuberina	Cisti renali; angiomiolipomi; carcinoma a cellule renali	Adenoma sebaceo; amartoma del sistema nervoso centrale
	AD	16p13	*TSC1*	Amartina	Cisti renali; angiomiolipomi; carcinoma a cellule renali	Adenoma sebaceo; amartoma del sistema nervoso centrale
Malattia di Von Hippel-Lindau (608537)	A	3p26-p25	*VHL*	pVHL	Cisti renali; carcinoma a cellule renali	Angioma retinico; emangioblastoma del sistema nervoso centrale; feocromocitoma

[a] Vedi testo per i dettagli.
Nota: AD, autosomica dominante; AR, autosomica recessiva; OMIM, *Online Mendelian Inheritance in Man*.

diagnosi, ma non in tutti i pazienti con ADPKD si sviluppa la ESRD; questa si presenta in circa il 60% dei pazienti con più di 70 anni. I pazienti con ADPKD-2 tendono ad avere un esordio tardivo e una progressione più lenta. L'ipertensione è comune e spesso precede la disfunzione renale, forse mediata dall'aumentata attività del sistema renina-angiotensina. Vi è soltanto modesta proteinuria e la compromissione della capacità di concentrare le urine si manifesta precocemente come poliuria e nicturia. I fattori di rischio associati alla malattia renale progressiva comprendono la giovane età al momento della diagnosi, la razza nera, il sesso maschile, la presenza di mutazione della policistina 1 e l'ipertensione. Vi è una stretta correlazione tra la velocità di espansione del rene e la velocità di declino della funzione renale. Il dolore addominale o al fianco, ottuso e persistente, la sazietà precoce e i sintomi di reflusso gastroesofageo sono comuni a causa dell'effetto "massa" esercitato dai reni ingranditi. La rottura della cisti o un'emorragia all'interno della cisti può produrre un dolore acuto al fianco o sintomi e segni di peritonite localizzata. L'ematuria può risultare dalla rottura di una cisti nel sistema collettore o dai calcoli urinari di acido urico o di ossalato di calcio. La nefrolitiasi si presenta in circa il 20% dei pazienti. L'infezione delle vie urinarie, compresa la pielonefrite acuta, si presenta con aumentata frequenza nella ADPKD. L'infezione di una cisti renale o epatica è una complicanza particolarmente seria. È più spesso dovuta a batteri Gram-negativi e si presenta con dolore. febbre e brividi. Le emocolture sono frequentemente positive, ma l'urinocoltura può essere negativa perché le cisti renali infette non comunicano direttamente con il sistema collettore. La distinzione tra infezione e cisti emorragica è spesso problematica e la diagnosi si basa principalmente sui reperti clinici e batteriologici. Le indagini radiologiche e di medicina nucleare non sono in genere d'ausilio.

Numerose manifestazioni extrarenali di ADPKD sottolineano la natura sistemica della malattia e riflettono probabilmente un anomalia generalizzata del collagene e della matrice extracellulare. I pazienti con ADPKD hanno un rischio quattro volte maggiore di emorragia subaracnoidea da rottura di aneurisma intracranico rispetto alla popolazione generale. Gli aneurismi sacculari del circolo cerebrale anteriore possono essere scoperti fin nel 10% dei pazienti asintomatici allo screening con la risonanza magnetica, ma la maggior parte è piccola, ha un basso rischio di rottura spontanea e non necessita di intervento. In generale, l'emorragia tende a manifestarsi prima dei 50 anni di età nei pazienti con familiarità per emorragia intracranica. Coloro che sono sopravvissuti a una precedente emorragia hanno aneurismi con dimensioni superiori a 10 mm e ipertensione non controllata. Altre anomalie vascolari comprendono la dilatazione della radice aortica e dell'*annulus*. Anormalità valvolari cardiache sono presenti nel 25% dei pazienti, più comunemente con prolasso della valvola mitrale e rigurgito aortico. Sebbene la maggior parte delle lesioni valvolari sia asintomatica, alcune possono progredire nel tempo e necessitano di sostituzione valvolare. L'incidenza di cisti epatiche aumenta progressivamente fino a interessare il 40% dei pazienti sopra l'età di 60 anni. La maggior parte dei pazienti è asintomatica, con normali test di funzionalità renale, ma le cisti epatiche possono sanguinare, infettarsi, rompersi o causare dolore. Benché la frequenza delle cisti epatiche sia uguale in entrambi i sessi, le donne hanno con maggiore probabilità cisti massive (Fig. 278-1C). I diverticoli del colon sono comuni, con una maggiore incidenza di perforazione nei pazienti con ADPKD. Ernie inguinali e della parete addominale si manifestano più frequentemente che nella popolazione generale.

Diagnosi e screening La sensibilità dell'ecografia renale per la diagnosi di ADPKD è pari al 100% nei soggetti di età >30 anni con familiarità. I criteri diagnostici richiedono la presenza di due o più cisti in un rene e almeno una cisti nel rene controlaterale nei pazienti giovani e quattro o più cisti nei pazienti di età >60 anni, a causa dell'aumentata frequenza di cisti semplici benigne. Più spesso, la diagnosi è posta sulla base di una familiarità e di indagini radiologiche che mostrano reni ingranditi con cisti multiple bilaterali e possibilmente cisti epatiche (Fig. 278-1). Prima dei 20 anni, la TC e la risonanza magnetica T2-pesata sono più sensibili nell'evidenziare la malattia presintomatica. La sensibilità dell'ecografia scende al 95% per l'ADPKD di tipo 1 ed è <70% per l'ADPKD di tipo 2. L'analisi di *linkage* e lo screening mutazionale per *ADPKD-1* e *ADPKD-2* sono disponibili nei casi dubbi, soprattutto quando un giovane adulto di una famiglia affetta viene considerato come potenziale donatore. La consulenza genetica è essenziale per coloro che vengono valutati. Viene raccomandato che lo screening per gli aneurismi intracranici asintomatici sia ristretto ai pazienti con anamnesi personale o familiare di emorragia intracranica e a pazienti con occupazioni ad alto rischio. L'intervento andrebbe limitato agli aneurismi con dimensioni superiori a 10 mm.

TRATTAMENTO MALATTIA RENALE POLICISTICA AUTOSOMICA DOMINANTE

Ancora oggi, il trattamento è in gran parte di supporto, poiché nessuna terapia singola si è dimostrata in grado di prevenire il declino della funzione renale. Il controllo dell'ipertensione con il mantenimento di una pressione arteriosa di

130/85 o meno è raccomandato e in accordo con le linee guida del VII *Joint National Committee* (JNC); tuttavia, è stato riportato che livelli più bassi sono in grado di rallentare il declino della funzione renale. Un approccio polifarmacologico comprendente agenti che inibiscono il sistema renina-angiotensina è frequentemente richiesto. Non vi è sufficiente evidenza per raccomandare una dieta a basso contenuto proteico, soprattutto nei pazienti con disfunzione renale avanzata, dove l'ottimizzazione dello stato nutrizionale è importante. Gli antibiotici liposolubili, come il trimetoprim-sulfametossazolo e i chinolonici, che hanno una buona penetrazione tissutale, rappresentano la terapia di scelta per il rene infetto e per le cisti epatiche. La terapia del dolore richiede occasionalmente il drenaggio della cisti mediante aspirazione percutanea, la scleroterapia con alcol o, raramente, il drenaggio chirurgico. I pazienti con ADPKD sembrano avere un vantaggio in termini di sopravvivenza sia per la dialisi peritoneale sia per l'emodialisi rispetto ai pazienti con altre cause di ESRD. Nei soggetti sottoposti a trapianto renale può essere necessaria la nefrectomia bilaterale se i reni sono enormemente ingranditi o sono stati sede di cisti infette. Le percentuali di sopravvivenza post-trapianto sono simili a quelle dei pazienti con altre cause di insufficienza renale, ma sussiste il rischio di complicanze extrarenali dell'ADPKD. Gli studi su modelli animali di malattie cistiche congenite hanno identificato strategie terapeutiche promettenti, compresi gli antagonisti dei recettori V2 della vasopressina, che sopprimono la crescita della cisti abbassando il cAMP intracellulare, e gli inibitori del segnale cellulare che antagonizzano la tirosinchinasi del recettore del fattore di crescita epidermico per controllare la proliferazione cellulare.

MALATTIA RENALE POLICISTICA AUTOSOMICA RECESSIVA

CONSIDERAZIONI GENETICHE L'ARPKD è primariamente una malattia degli infanti e dei bambini. L'incidenza è di 1: 20 000 nascite. I reni sono aumentati di volume, con piccole cisti, <5 mm, limitate ai tubuli collettori.

Il gene *ARPKD* sul cromosoma 6p21, *PKHD1* (malattia renale policistica ed epatica 1), codifica diversi trascritti sottoposti a *splicing* alternativo (Tab. 278-1). Il maggiore trascritto produce una proteina di membrana multidominio, denominata fibrocistina (poliductina), che si trova nei dotti collettori della corticale e della midollare e nel tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle nel rene, così come nell'epitelio dei dotti biliare e pancreatico. Come le policistine, la fibrocistina presenta caratteristiche simil-recettoriali e può essere coinvolta nelle interazioni cellula-cellula e cellula-matrice. La fibrocistina, le policistine e diverse proteine coinvolte nei modelli animali di PKD sono disposte in associazione con le ciglia primarie sulla superficie apicale della cellula epiteliale tubulare, il che suggerisce che possano cooperare in una via meccanosensoriale. Un'ampia serie di mutazioni diverse è stata identificata lungo il gene *PKHD1* e si tratta di mutazioni uniche in famiglie singole. La maggior parte dei pazienti è eterozigote. Quelli con due mutazioni da troncamento frequentemente muoiono subito dopo la nascita, mentre quelli che sopravvivono oltre il periodo neonatale hanno in genere almeno una mutazione *missense*. Mutazioni del gene *PKHD1* sono state inoltre identificate in circa il 30% dei bambini con fibrosi epatica congenita (sindrome di Caroli) senza evidente coinvolgimento renale.

Caratteristiche cliniche La presentazione clinica della ARPKD è altamente variabile. Fino al 50% dei neonati affetti muore per ipoplasia polmonare, conseguente a oligoidroamnios da grave malattia renale intrauterina. Circa l'80% di coloro che sopravvivono oltre il periodo neonatale è ancora in vita dopo 10 anni; tuttavia, in un terzo di essi si è sviluppata la ESRD. Reni aumentati di volume possono essere riscontrati subito dopo la nascita come masse addominali bilaterali. Una compromessa capacità di concentrazione delle urine e acidosi metabolica si realizzano con il deterioramento della funzione tubulare. L'ipertensione si presenta spesso nei primi anni di vita. La funzione renale si deteriora progressivamente dall'infanzia all'età giovanile adulta. In coloro che sopravvivono per tempi più lunghi si sviluppano frequentemente ipertensione portale, varici esofagee e iperplenismo da fibrosi periportale.

Diagnosi L'ecografia rivela reni ecogeni ingranditi. La diagnosi può essere posta in utero dopo le 24 settimane di gestazione nei casi gravi, ma la cisti diventa in genere visibile solo dopo la nascita. L'assenza di cisti renale in un genitore all'ecografia aiuta a distinguere l'ARPKD da ADPKD nei pazienti più anziani. L'ampio spettro di differenti mutazioni e le grandi dimensioni del gene complicano la diagnosi molecolare, sebbene la diagnosi prenatale sia possibile con il *linkage* del gene al *locus PKHD1* nelle famiglie con una precedente nascita confermata di ARPKD.

T MALATTIA RENALE POLICISTICA AUTOSOMICA RECESSIVA

Non c'è una terapia specifica per l'ARPKD. Il miglioramento della ventilazione meccanica, il supporto neonatale, il controllo della pressione arteriosa, la dialisi e il trapianto di rene hanno portato a un aumento della sopravvivenza fino all'età adulta. Le complicanze della fibrosi epatica possono rendere necessario il trapianto di fegato. Le terapie future potranno essere mirate ai meccanismi aberranti di segnale cellulare, come nella ADPKD.

NEFRONOPTISI

Genetica e patogenesi La nefronoptisi (NPHP) è la più comune causa genetica di ESRD nell'infanzia e nell'adolescenza. Sono state identificate cinque distinte mutazioni genetiche con trasmissione autosomica recessiva (Tab. 278-1). Sebbene le loro precise funzioni non siano chiare, i prodotti difettosi della proteina, denominati nefrocistine e inversina, sono presenti nelle ciglia primarie e nei corpi basali associati delle cellule epiteliali renali, similmente alle policistine e alla fibrocistina. La NPHP è classificata come infantile, giovanile e nelle forme dell'adolescenza in base all'età di esordio della ESRD. Nella NPHP giovanile, la forma più comune, i reni sono "raggrinziti" e il quadro istologico mostra atrofia tubulare, ispessimento della membrana basale tubulare, fibrosi interstiziale diffusa e cisti midollari microscopiche. Nella forma infantile, i reni sono ingranditi e il quadro istologico è simile a quello della forma giovanile, eccetto che per le cisti midollari, più evidenti e a sviluppo più precoce.

Caratteristiche cliniche Nella forma giovanile di NPHP, i sintomi compaiono tipicamente dopo un anno di età. La funzione tubulare compromessa causa perdita di sali e difetti di concentrazione e acidificazione delle urine. I pazienti possono presentare poliuria, polidipsia, deplezione di volume e acidosi sistemica. La progressiva insufficienza renale conduce a ritardo di crescita, anemia, e sintomi di uremia. In media, la ESRD si sviluppa all'età di 5 anni nella forma infantile e di 19 anni nella forma dell'adolescenza. Fino al 15% dei pazienti con NPHP giovanile presenta manifestazioni extrarenali (Tab. 278-1), più comunemente retinite pigmentosa (sindrome di Senior-Loken). Altre anormalità comprendono la cecità da amaurosi, l'aprassia oculomotoria, l'atassia cerebellare, il ritardo mentale, la fibrosi epatica e il difetto del setto interventricolare. *Situs inversus* è osservato in alcuni casi di NPHP infantile, conformemente a mutazioni di *INVS*, un gene critico per la distribuzione destra-sinistra nell'embrione.

Diagnosi La diagnosi di NPHP dovrebbe essere considerata nei pazienti con anamnesi familiare di malattia renale, insufficienza renale progressiva a rapida insorgenza e sedimento urinario blando con proteinuria minima. L'ecografia rivela reni iperecogeni piccoli nella NPHP giovanile e ingrossati e con cisti nella forma infantile.

T NEFRONOPTISI

Non c'è una terapia specifica in grado di prevenire la perdita di funzione renale che si ha nella NPHP. Il ripristino di sali e acqua è richiesto per i pazienti con perdita di sali e poliuria. La terapia dovrebbe comprendere bicarbonato di sodio o citrato di sodio per l'acidosi, il controllo dell'iperparatiroidismo secondario, l'eritropoietina per l'anemia e la dialisi e il trapianto attuati al momento opportuno.

MALATTIA RENALE CISTICA MIDOLLARE

CONSIDERAZIONI GENETICHE Le malattie renali cistiche midollari (*medullary cystic kidney diseases*, MCKD) si presentano generalmente nei giovani adulti. Sono stati identificati due loci genici, entrambi a trasmissione autosomica dominante (Tab. 278-1). Il *locus* per la MCKD1 è stato mappato nel cromosoma 1q21. Mutazioni del gene uromodulino (*UMOD*), che codifica per la mucoproteina di Tamm-Horsfall, sul cromosoma 16p12 sono state identificate nella MCKD2.

Caratteristiche cliniche Come nella NPHP, i pazienti con MCKD hanno reni atrofici con diffusa fibrosi interstiziale, cisti limitate alla midollare renale, perdita di sali e poliuria. L'esordio della malattia è più tardivo rispetto alla NPHP. Di conseguenza, non vi è ritardo della crescita, la perdita di sale è più modesta e la ESRD si presenta più tardivamente, in genere tra 20 e 60 anni. Non vi sono manifestazioni extrarenali nella MCKD1. La maggior parte dei pazienti con MCKD2 e nefropatia iperuricemica giovanile familiare geneticamente correlata presenta anche grave iperuricemia e insorgenza precoce della gotta.

Diagnosi La diagnosi di MCKD andrebbe considerata nei giovani adulti che si presentano con un'anamnesi familiare che suggerisce una trasmissione ereditaria dominante di malattia renale, con progressiva insufficien-

za renale, blande modificazioni all'esame delle urine, modesta o assente proteinuria e reni piccoli e densi con cisti midollari visualizzate all'ecografia o alla TC. La presenza di iperuricemia e di gotta è di ulteriore ausilio nella diagnosi di MCKD2. La MCKD2 può essere confermata dall'analisi mutazionale del gene *UMOD*.

TERAPIA MALATTIA RENALE CISTICA MIDOLLARE

Non vi è una terapia specifica per la MCKD. L'allopurinolo è indicato per i pazienti affetti da gotta e ha un significato razionale nei pazienti con iperuricemia asintomatica, sebbene non vi sia evidenza di prevenzione dell'insufficienza renale progressiva nella MCKD2. Gli esiti della dialisi e del trapianto sembrano essere favorevoli.

SCLEROSI TUBEROSA

La sclerosi tuberosa (*tuberous sclerosis*, TS) è un'alterazione autosomica dominante che colpisce 1 su 6000 individui. Risulta da mutazioni inattivanti sia del gene *TSC1*, che codifica per la tuberina, sia del gene *TSC2*, che codifica per l'amartina (Tab. 278-1). L'amartina e la tubulina formano un complesso che regola negativamente il ciclo cellulare. La presenza di una delle mutazioni produce una proliferazione incontrollata in numerosi tessuti, compresa la cute, il sistema nervoso centrale, il cuore, lo scheletro, e i reni. Gli amartomi del sistema nervoso centrale possono causare convulsioni, ritardo mentale e autismo. L'espressività è altamente variabile, ma i reni sono coinvolti nell'80% dei casi. La TS renale si presenta in tre forme: cisti renali, angiomiolipomi renali e carcinoma a cellule renali. Le cisti sono in genere asintomatiche e non evidenti alle indagini di *imaging* fino all'età adulta. Possono essere grandi e numerose, conducendo talvolta a ESRD e determinando un quadro clinico che può essere confuso con quello della ADPKD, soprattutto se vi sono poche altre manifestazioni sistemiche di TS. Gli angiomiolipomi sono la più comune anormalità renale: si presentano bilateralmente, sono spesso multipli e in genere asintomatici. Il sanguinamento spontaneo può causare dolore laterale, nausea e vomito, ematuria e persino emorragia retroperitoneale pericolosa per la vita. Le lesioni più grandi, di oltre 4 cm, sono maggiormente responsabili di dolore ed emorragia e possono richiedere la rimozione chirurgica. I carcinomi a cellule renali multicentrici sono stati segnalati con maggiore frequenza nella TS. I pazienti affetti da TS dovrebbero essere valutati in relazione al coinvolgimento renale all'atto della diagnosi iniziale con l'ecografia o la TC. Quelli con cisti o angiomiolipomi richiedono un regolare controllo con tecniche di *imaging* per monitorare la sviluppo del carcinoma a cellule renali.

MALATTIA DI VON HIPPEL-LINDAU

La malattia di Von Hippel-Lindau (VHL) è una malattia autosomica dominante rara, caratterizzata da angiogenesi anormale con tumori benigni o maligni che coinvolgono più tessuti. La malattia è ereditata come mutazione in un allele del gene soppressore tumorale *VHL*. La mutazione somatica dell'allele normale conduce ad angioma retinico, emangioblastomi del sistema nervoso centrale, feocromocitomi, cisti a cellule chiare multicentriche, emangiomi e adenomi del rene. I reni sono coinvolti in tre quarti dei pazienti e nella metà di essi si sviluppa un carcinoma a cellule chiare nelle cisti renali. Il 10% dei pazienti presenta sintomi di carcinoma a cellule chiare. È da notare che le mutazioni di *VHL* rendono inoltre conto del 60% dei carcinomi spontanei a cellule chiare del rene. La diagnosi di carcinoma a cellule renali nella VHL è posta a un'età media di 44 anni. Nel 70% dei pazienti che sopravvive fino all'età di 60 anni si sviluppa un carcinoma renale. L'alto rischio di carcinoma a cellule renali impone una sorveglianza periodica (in genere annualmente negli adulti) sia con la TC sia con la RM. Lo screening introdotto di routine e la consapevolezza della storia naturale delle lesioni hanno reso possibile approcci conservativi sul rene nella gestione della malattia. I tumori con diametro <3 cm richiedono un attento monitoraggio della crescita, mentre la nefrectomia parziale è indicata in quelli con diametro >3 cm in assenza di metastasi. Le strategie non chirurgiche di conservazione del rene, compresa l'ablazione percutanea in radiofrequenza e l'embolizzazione arteriosa selettiva, si sono dimostrate promettenti negli studi a breve termine.

RENE A SPUGNA MIDOLLARE

Anatomia patologica e caratteristiche cliniche Il rene a spugna midollare (*medullary sponge kidney*, MSK) è una comune condizione benigna da cause sconosciute caratterizzata da ectasia dei dotti collettori papillari di uno o entrambi i reni. La stasi urinaria nei dotti dilatati, la ipocitraturia e, occasionalmente, l'acidosi tubulare renale distale (*distal renal tubular acidosis*, dRTA) incompleta contribuiscono alla formazione di piccoli calcoli contenenti calcio. La maggior parte dei casi è asintomatica o è scoperta durante indagini per ematuria asintomatica. I pazienti sintomatici si presentano tipicamente come adulti giovani con coliche renali, passaggio di calcoli o ricorrenti infezioni delle vie urinaria. La MSK può però causare ematuria e nefrolitiasi nei bambini. La maggior parte dei casi è sporadica, ma la MSK è stata trovata, anche se raramente, associata ad altre anomalie congenite del tratto urinario e a ectasia duttale epatica congenita e fibrosi (malattia di Caroli).

Diagnosi Nei pazienti affetti da nefrolitiasi, la MSK si presenta caratteristicamente con papille iperdense con aggregati di piccole concrezioni all'ecografia renale o alla radiografia addominale (Fig. 278-2). La classica caratteristica della MSK con aspetto simile a un "pennello", che rappresenta

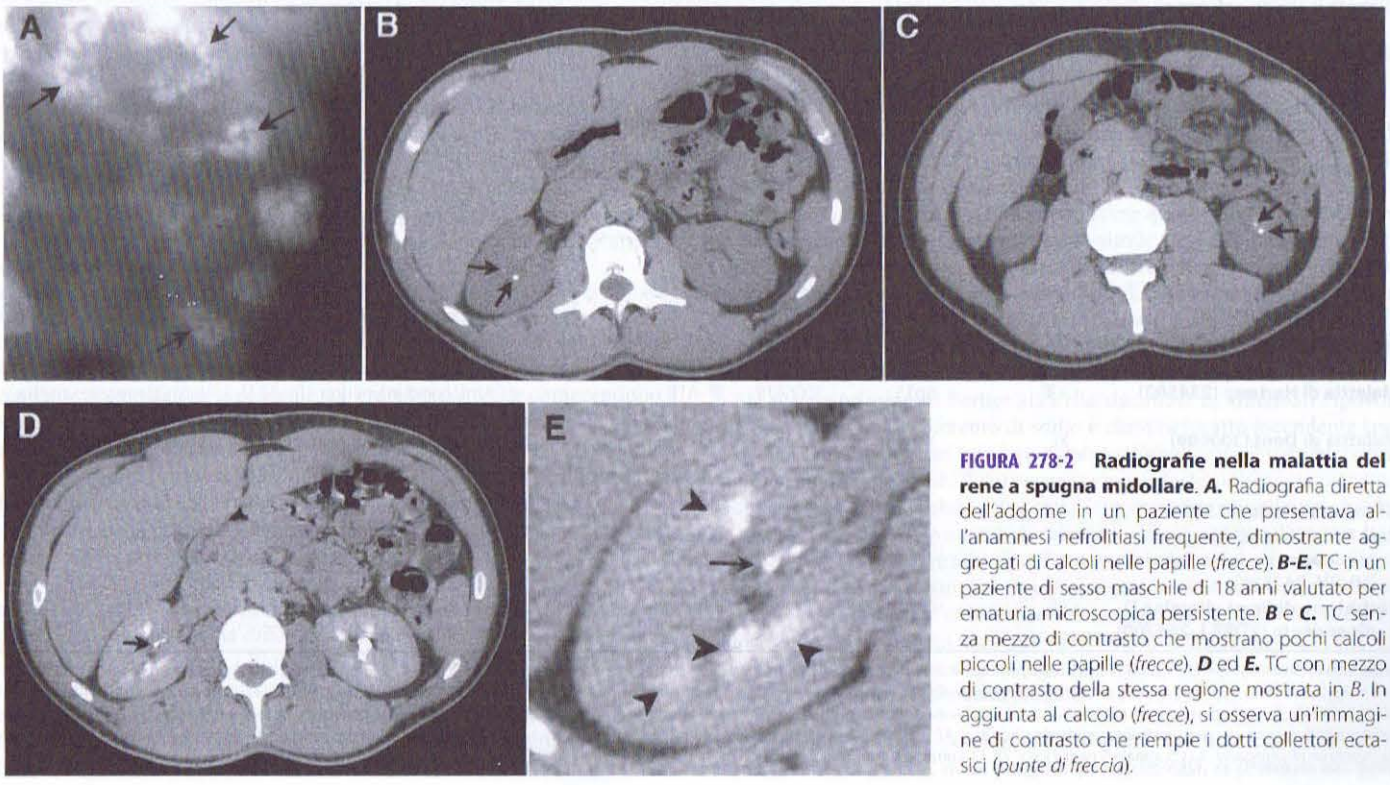


FIGURA 278-2 Radiografie nella malattia del rene a spugna midollare. ***A.*** Radiografia diretta dell'addome in un paziente che presentava all'anamnesi nefrolitiasi frequente, dimostrante aggregati di calcoli nelle papille (*frecce*). ***B-E.*** TC in un paziente di sesso maschile di 18 anni valutato per ematuria microscopica persistente. ***B*** e ***C.*** TC senza mezzo di contrasto che mostrano pochi calcoli piccoli nelle papille (*frecce*). ***D*** ed ***E.*** TC con mezzo di contrasto della stessa regione mostrata in *B*. In aggiunta al calcolo (*frecce*), si osserva un'immagine di contrasto che riempie i dotti collettori ectasici (*punte di freccia*).

i dotti collettori ectasici, è meglio osservata all'urografia intravenosa. Tuttavia, questa procedura è stata soppiantata in molti dipartimenti di radiologia dalla TC elicoidale ad alta risoluzione con intensificazione del mezzo di contrasto e ricostruzione digitale (Fig. 278-2).

RENE A SPUGNA MIDOLLARE

Nessun trattamento è necessario nei soggetti asintomatici tranne che il mantenimento dell'apporto di liquidi per ridurre il rischio di nefrolitiasi. La continua formazione di calcoli dovrebbe indurre una valutazione metabolica e un'appropriata terapia come in ogni caso di formazione di calcoli (Cap. 281). Nei pazienti con ipocitraturia e acidosi tubulare renale distale incompleta la terapia con potassio citrato aiuta a prevenire la formazione di nuovi calcoli. Le infezioni delle vie urinarie andrebbero trattate prontamente.

ALTERAZIONI EREDITARIE DEL SODIO, DEL POTASSIO E DELL'EQUILIBRIO DEL MAGNESIO IN ASSENZA DI IPERTENSIONE

Le forme ereditarie di alcalosi metabolica ipocloremica e ipokaliemia senza ipertensione sono dovute a mutazioni genetiche di vari trasportatori e canali di ioni del tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle e dei tubuli convoluti distali (Tab. 278-2 e Fig. 278-3). Nel 1962 Bartter e collaboratori descrissero i casi di due pazieni afroamericani con sindrome da alcalosi metabolica, ipovolemia, ipostenuria e incapacità di crescita associata a iper-

TABELLA 278-2 ALTERAZIONI TUBULARI EREDITARIE

Malattia (OMIM)	Modalità di trasmissione	Locus	Gene	Proteina	Anomalie renali	Anomalie extrarenali
Sindrome di Bartter						
Tipo 1 (601678)	AR	15q15	*SLC12A1*	NKCC2	Perdita di sali; ipokaliemia	
Tipo 2 (241200)	AR	11q24	*KCNJ1*	ROMK	Perdita di sali; ipokaliemia	
Tipo 3 (607364)	AR	1p36	*CICNKb*	CLCNKB	Perdita di sali; ipokaliemia	
Tipo 4 (602023)	AR	1p31	*BSND*	Bartina	Perdita di sali; ipokaliemia	Sordità neurosensoriale
Tipo 5 (601199)	AD	3q13	*CASR*	CASR	Perdita di sali; ipokaliemia	
Sindrome di Gitelman (263800)	AR	16q13	*SLC12A3*	NCCT	Perdita di sali; ipokaliemia; ipomagnesiemia	
Pseudoipoaldosteronismo di tipo I (264350, 177735)	AR	16p13 16p13 12p13	*SCNN1B* *SCNN1G* *SCNN1A*	Subunità α, β o γ di ENaC	Iperkaliemia; perdita di sali	Aumentate secrezioni e infezioni polmonari
	AD	4q31	*NR3C2*	Recettore mineralcorticoideo (tipo I)	Iperkaliemia; perdita di sali	
Ipomagnesiemia primitiva (FHHNC, 248250)	AR	3q27	*CLDN16*	Claudina 16 (paracellina 1)	Ipomagnesiemia; nefrocalcinosi	
Ipomagnesiemia con ipocalcemia secondaria (602014)	AR	9q22	*TRPM6*	TRPM6	Ipomagnesiemia; ipocalcemia	
Perdita renale di magnesio (154020)	AD	11q23	*FXYD2*	FXYD2	Ipomagnesiemia; ipocalciuria	
Ipoparatiroidismo autosomico dominante (601199)	AD	3q13	*CASR*	CASR	Ipocalcemia; ipercalciuria; ipomagnesiemia	
Sindrome di Liddle (177200)	AD	16p13	*SCNN1B*	Subunità β e γ di ENaC	Ipertensione; ipokaliemia; alcalosi	
Pseudoipoaldosteronismo di tipo II (sindrome di Gordon, 145260)	AD	12p13 17q21	*WNK1* *WNK4*	WNK1 WNK4	Ipertensione; iperkaliemia	
Diabete insipido nefrogeno di tipo 1 (304800)	XL	Xq28	*AVPR2*	AVPR2	Difetto di concentrazione renale	
Diabete insipido nefrogeno di tipo 2 (125800)	AR, AD	12q13	*AQP2*	AQP2	Difetto di concentrazione renale	
Sindrome nefrogena da antidiuresi inappropriata (300539)	XL	Xq28	*AVPR2*	AVPR2	Iponatriemia	
Acidosi tubulare renale distale (267300, 602722, 259730, 179800)	AR	2cenq13 7q33	*ATP6B1* *ATP6A4*	ATPasi H^+ (B1) ATPasi H^+ (α4)	Acidosi metabolica ipercloremica; nefrocalcinosi	Sordità neurosensoriale (solo difetto B1); ritardo di crescita
	AR	8q22	*CA2*	CA2	Acidosi tubulare renale prossimale e distale	
	AD	17q21	*SLC4A1*	AE1	Acidosi tubulare renale distale	
Acidosi tubulare renale prossimale (604278)	AR	4q21	*SLC4A4*	NBC-1	Acidosi metabolica ipercloremica moderata	Glaucoma; cheratopatia a banda
Cistinuria (220100)	AR	2p16 19q13	*SLC3A1* *SLC7A9*	rBAT $b^{0,+}$AT	Calcoli di cistina; aminoaciduria dibasica	
Malattia di Hartnup (234500)	AR	5p15	*SLC6A19*	B^0-AT1	Aminoaciduria neutra	Rash, dermatite, atassia; demenza
Malattia di Dent (300009)	XL	Xp11	*CLCN5*	CLC5	Disfunzione tubulare prossimale; nefrocalcinosi	Osteomalacia; rachitismo
Glicosuria renale (233100)	AR	16p11	*SLC5A2*	SGLT2	Glicosuria	
Rachitismo ipofosfatemico ereditario con ipercalciuria (HHRH, 241530)	AR	9q34	*SLC34A3*	Cotrasportatore sodio-fosfato	Ipofosfatemia; ipercalciuria	Rachitismo
Rachitismo di tipo I vitamina D-dipendente (VDRR I, 264700)	AR	12q14	*CYP27B1*	25-vitamina D_3-1α-idrossilasi	Ipocalcemia	Rachitismo

Nota: OMIM, *Online Mendelian Inheritance in Man*; AD, autosomica dominante; AR, auosomica recessivo; XL, associata al cromosoma X; DI, diabete insipido; NKCC2, cotrasportatore Na-K-2CL; ROMK, canale del potassio della midollare esterna renale; CLCNKb, canale Kb per il cloro; CASR, recettore sensibile al calcio; NCCT, cotrasportatore Na-Cl sensibile ai tiazidi; ENaC, canale epiteliale del sodio sensibile all'amiloride; FHHNC, ipomagnesiemia familiare con ipercalciuria e nefrocalcinosi; TRPM6, caniale cationico dei potenziali di recettore transitori, sottofamiglia M, membro 6; WNK, senza lisina (K); AVPR2, recettore dell'arginina vasopressina 2; CA2, anidrasi carbonica II; AE1, scambiatore anionico 1; NBC, cotrasportatore sodio-bicarbonato; rBAT, glicoproteina renale di trasporto degli aminoacidi basici; AT1, trasportatore di aminoacidi; CLC5, canale 5 per il cloro; SGLT2, cotrasportatore sodio/glucosio.

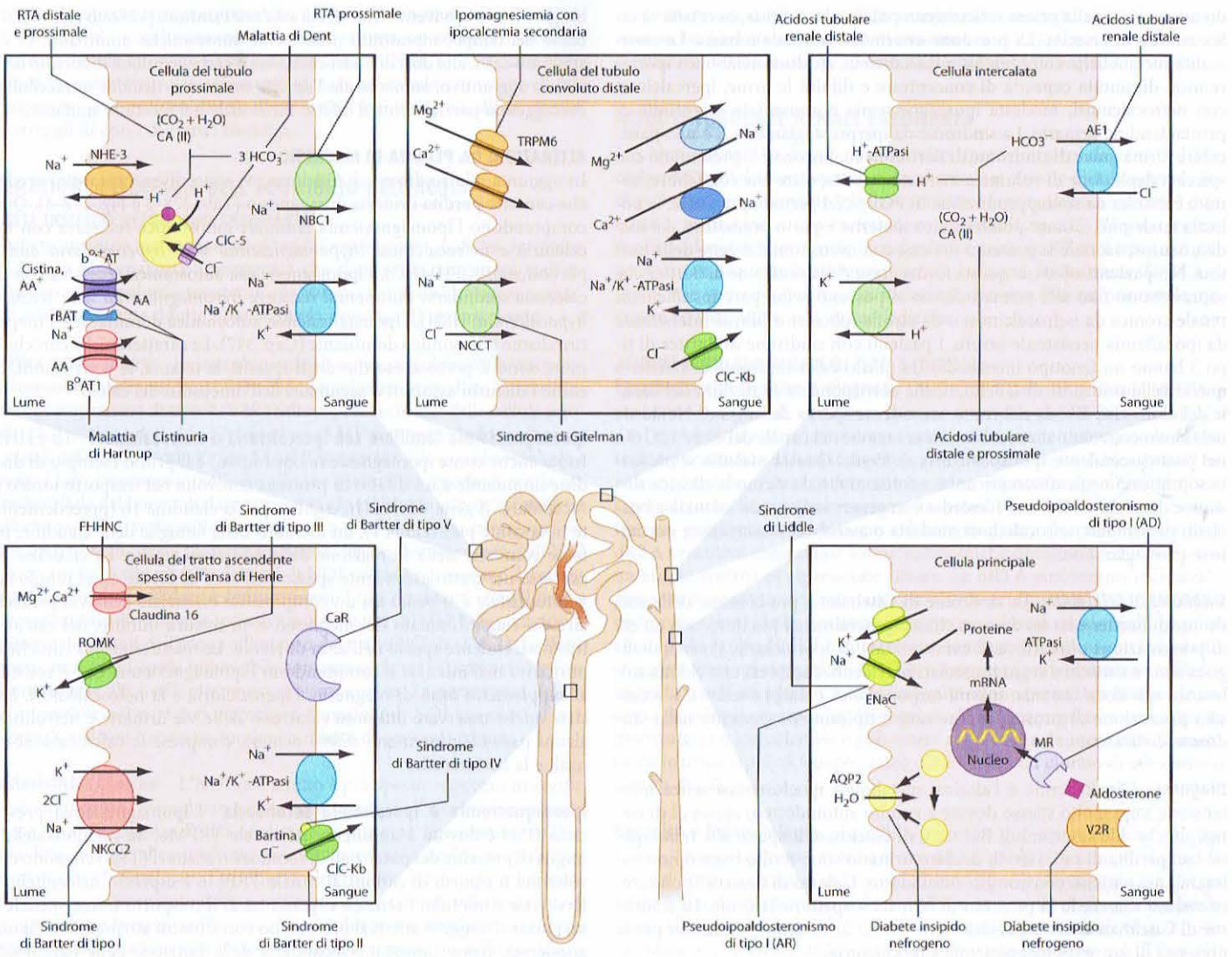


FIGURA 278-3 Rappresentazione schematica dei canali, dei trasportatori e degli enzimi associati ad alterazioni tubulari renali ereditarie. AD, autosomico dominante; AR, autosomico recessivo; DI, diabete insipido; NKCC2, cotrasportatore Na-K-2Cl; ROMK, canale del potassio della midollare esterna renale; ClC-Kb, canale del cloro Kb; CaR, recettore 1 sensibile al calcio; FHHNC, ipomagnesiemia familiare con ipercalciuria e nefrocalcinosi; NCCT, cotrasportatori Na-Cl sensibili ai tiazidi; ENaC, canale epiteliale del sodio sensibile all'amiloride; TRPM6, canale cationico dei potenziali di recettore transitori, sottofamiglia M, membro 6; WNK, senza lisina (K); V2R, recettore dell'arginina vasopressina 2; MR, recettore mineralcorticoide; RTA, acidosi tubulare renale; CA2, anidrasi carbonica II; AE1, scambiatore anionico 1; NBC1, cotrasportatore 1 sodio-bicarbonato; rBAT, glicoproteina renale di trasporto degli aminoacidi basici; AT1, trasportatore di aminoacidi 1; CLC5, canale 5 per il cloro; AA, aminoacidi; AA^+, AA basici.

plasia dell'apparato iuxtaglomerulare e iperaldosteronismo, con normale pressione arteriosa. In seguito, Gitelman e collaboratori identificarono un quadro simile ma più lieve accompagnato a ipomagnesiemia da perdita del magnesio urinario con esordio nella tarda infanzia e nell'adolescenza. Oggi è noto che questi disordini si presentano sporadicamente e sono causati da mutazioni autosomiche recessive, con perdita di funzione, geneticamente eterogenee, che causano tubulopatia con perdita di sali.

SINDROME DI BARTTER E SINDROME DI GITELMAN

Genetica e patogenesi La *sindrome di Bartter* può risultare da mutazioni che coinvolgono una delle quattro proteine di trasporto ionico nel tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle. Le proteine coinvolte comprendono il cotrasportatore NKCC2 sodio-potassio-cloro dell'ansa apicale sensibile ai diuretici (tipo 1), il canale apicale per il potassio ROMK (tipo 2) e il canale basolaterale per il cloro ClC-Kb (tipo 3). Il tipo 4 di sindrome di Bartter risulta da mutazioni nella bartina, una subunità essenziale di ClC-Ka e ClC-Kb che consente il trasporto dei canali del cloro alla superficie cellulare. La bartina è anche espressa nell'orecchio interno, il che rende conto della sordità invariabilmente associata al tipo 4 di sindrome di Bartter. I trasportatori del tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle agiscono in maniera integrata per mantenere sia la differenza di potenziale elettrico sia il gradiente del sodio tra il lume e la cellula (Fig. 278-3). La perdita del potenziale di trasporto elettrico lume-positivo, che normalmente induce il riassorbimento paracellulare di sodio, calcio e magnesio, causa la perdita di NaCl, ipercalciuria e modesta ipomagnesiemia. Come prevedibile, la sindrome clinica mima uno stato indotto da assunzione cronica di un diuretico dell'ansa.

La *sindrome di Gitelman* è dovuta a mutazioni del cotrasportatore Na-Cl sensibile ai tiazidi (NCCT) nel tubulo convoluto distale. I difetti di NCCT nella sindrome di Gitelman compromettono il riassorbimento di sodio e cloro nel tubulo convoluto distale (Fig. 278-3) e quindi richiamano gli effetti dei diuretici tiazidici. Rimane non chiaro come questo difetto conduca a una severa perdita di magnesio. Un fenotipo simile a quello della sindrome di Bartter (tipo 5), con ipocalcemia associata, è stato descritto anche in alcuni pazienti caratterizzati da mutazioni autosomiche dominanti con guadagno di funzione del recettore extracellulare sensibile al calcio (CaSR). L'attivazione non regolata di questo recettore accoppiato alla proteina G inibisce il riassorbimento di sodio nel tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle.

Sia nella sindrome di Bartter sia nella sindrome di Gitelman l'ipovolemia da alterato riassorbimento di sodio e cloro nel tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle e nel tubulo convoluto distale attiva il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il conseguente iperaldosteronismo, insieme con l'aumento del flusso distale e del trasporto di sodio, stimola un maggior riassorbimento del sodio nei tubuli collettori attraverso i canali epiteliali per il sodio (ENaC). Ciò promuove un'aumentata secrezione di potassio e di ioni idrogeno, causando ipokaliemia e alcalosi metabolica. Inoltre, nella sindrome di Bartter, l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone determina un aumento dei livelli di ciclossigenasi 2 (COX-2) e una marcata produzione di prostaglandine renali (PGE_2), che esacerbano la poliuria e le anormalità elettrolitiche.

Caratteristiche cliniche • ***SINDROME DI BARTTER*** La sindrome di Bartter è una malattia rara che, nella maggior parte dei casi, si presenta nel perio-

do neonatale o nella prima infanzia con poliuria, polidipsia, necessità di sali e ritardo di crescita. La pressione arteriosa è normale o bassa. Le anormalità metaboliche comprendono ipokaliemia, alcalosi metabolica ipocloremica, diminuita capacità di concentrare e diluire le urine, ipercalciuria con nefrocalcinosi, modesta ipomagnesiemia e aumentata escrezione di prostaglandine urinarie. La sindrome da iperprostaglandina E è una particolare forma grave di sindrome di Bartter in cui i neonati si presentano con spiccata deplezione di volume e mancata crescita, oltre che con febbre, vomito e diarrea da sovrapproduzione di PGE_2. Nel periodo prenatale, la poliuria fetale può causare polidramnios materno e parto prematuro. La sordità neurosensoriale si presenta nei casi con mutazioni del gene della bartina. Nei pazienti affetti da questa forma grave della sindrome di Bartter che sopravvivono fino alla prima infanzia si possono sviluppare insufficienza renale cronica da nefrocalcinosi o da atrofia tubulare e fibrosi interstiziale da ipokaliemia persistente severa. I pazienti con sindrome di Bartter di tipo 3 hanno un fenotipo intermedio tra quello della sindrome di Bartter e quello della sindrome di Gitelman, che corrisponde a mutazioni del canale del cloro ClC-Kb sia nel tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle sia nel tubulo convoluto distale, con preservazione del canale del cloro ClC-Ka nel tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle. Questa malattia si presenta soprattutto negli afroamericani e ricorda molto da vicino la classica sindrome descritta da Bartter. L'esordio è in genere nella tarda infanzia e i pazienti presentano nefrocalcinosi modesta o assente con escrezione normale di prostaglandine.

SINDROME DI GITELMAN La sindrome di Gitelman è più comune della sindrome di Bartter e ha un decorso clinico generalmente più lieve, con un'età di presentazione più tardiva. È caratterizzata da ipocalciuria, grave ipomagnesiemia e sintomi e segni muscolari prevalenti, compresi una ridotta tolleranza agli sforzi, astenia, spasmi carpopedalici, crampi e tetania. L'eccessiva produzione di prostaglandine non è tipicamente presente nella sindrome di Gitelman.

Diagnosi L'ipokaliemia e l'alcalosi metabolica ipocloremica senza ipertensione sono molto spesso dovute a vomito autoindotto o abuso di diuretici più che alle sindromi di Bartter o di Gitelman. Rispetto alle tubulopatie con perdita di sali, i livelli di cloro urinario sono molto bassi o non valutabili nei pazienti con vomito autoindotto. L'abuso di diuretici può essere escluso valutando la presenza di farmaci sospetti nelle urine. La sindrome di Gitelman si distingue dalle altre forme di sindrome di Bartter per la presenza di grave ipomagnesiemia e ipocalciuria.

TERAPIA SINDROME DI BARTTER E SINDROME DI GITELMAN

Entrambe le condizioni richiedono una terapia per tutta la vita con supplementi di potassio e magnesio e assunzione libera di sali. Alte dosi di spironolattone e amiloride sono necessarie per trattare l'ipokaliemia, l'alcalosi e la perdita di magnesio. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) riducono la poliuria e la perdita di sali nella sindrome di Bartter ma non sono efficaci nella sindrome di Gitelman. Possono essere considerati farmaci salvavita nella sindrome da iperprostaglandina E. Gli inibitori della COX-2 sono efficaci e il loro impiego è giustificato per le complicanze gastrointestinali che possono sorgere dall'uso prolungato di alte dosi di FANS. Nella sindrome di Gitelman, il carico di magnesio è essenziale per correggere l'ipokaliemia e controllare la debolezza muscolare, la tetania e l'alcalosi metabolica; tuttavia, può essere difficile da attuare nei pazienti che perdono grandi quantità di magnesio.

PSEUDOIPOALDOSTERONISMO DI TIPO I

I pazienti con pseudoipoaldosteronismo di tipo I si presentano con grave perdita renale di sali e iperkaliemia. Sebbene queste alterazioni ricordino il deficit di mineralcorticoidi, l'attività della renina plasmatica e i livelli di aldosterone sono elevati. Il deficit di sali è il risultato di mutazioni autosomiche recessive, con perdita di funzione, delle subunità α, β o γ dell'ENaC o di mutazioni autosomiche dominanti di un allele del recettore mineralcorticoideo (Tab. 278-2 e Fig. 278-3). La forma autosomica recessiva è un disordine multisistemico con fenotipo grave, spesso manifestantesi nel periodo neonatale con perdita renale di sali, vomito, iponatriemia, iperkaliemia, acidosi e difficoltà di crescita. La compromessa attività dei canali nella cute e nei polmoni può determinare un'eccessiva perdita di sodio e cloro con il sudore, un eccesso di liquidi nelle vie aeree e una predisposizione a infezioni delle vie respiratorie inferiori che mimano la fibrosi cistica. Al contrario, la forma autosomica dominante di pseudoipoaldosteronismo di tipo I ha un decorso più benigno che è limitato principalmente alla perdita renale di sali e all'iperkaliemia. Il supporto cospicuo di sali e la terapia dell'iperkaliemia possono prolungare la sopravvivenza fino all'età adulta e i sintomi possono attenuarsi nel corso del tempo, sopratuttto nelle forme autosomiche dominanti. In quest'ultimo caso, alte dosi di fludrocortisone o carbenoxolone inducono un beneficio aggiuntivo, aumentando l'attività mineralcorticoidea intracellulare e correggendo parzialmente il difetto funzionale nel recettore mutante.

ALTERAZIONI DA PERDITA DI MAGNESIO

In aggiunta alla sindrome di Gitelman, vi sono diversi disordini ereditari che causano perdita urinaria di magnesio (Tab. 278-2 e Fig. 278-3). Questi comprendono l'ipomagnesiemia familiare autosomica recessiva con ipercalciuria e nefrocalcinosi (*hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis*, FHHNC), l'ipomagnesiemia autosomica recessiva con ipocalcemia secondaria (*autosomal recessive hypomagnesemia with secondary hypocalcemia*, HSH), l'ipomagnesiemia autosomica dominante e l'ipoparatiroidismo autosomico dominante (Cap. 347). Le caratteristiche cliniche comuni sono il precoce esordio degli spasmi, la tetania, le convulsioni, così come i disturbi associati o secondari dell'omeostasi del calcio.

Ipomagnesiemia familiare con ipercalciuria e nefrocalcinosi La FHHNC (nota anche come ipomagnesiemia primitiva) è il primo esempio di disordine imputabile a un difetto di proteina coinvolta nel trasporto ionico paracellulare. Il gene *CLDCN16* codifica per la claudina 16 (precedentemente nota come paracellina 1), un membro della famiglia delle claudine, proteine coinvolte nella formazione delle giunzioni strette. La claudina 16 è espressa nel tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle e nel tubulo convoluto distale e si pensa sia un componente essenziale della via paracellulare del riassorbimento del magnesio e, in misura minore, del calcio nel tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle. Le manifestazioni cliniche cominciano nell'infanzia e comprendono l'ipomagnesiemia che è resistente ai supplementi orali di magnesio, l'ipercalciuria e la nefrocalcinosi. Sono state anche osservate infezioni ricorrenti delle vie urinarie e nefrolitiasi e alcuni pazienti presentano difetti oculari, comprese le calcificazioni corneali e la corioretinite.

Ipomagnesiemia e ipocalcemia secondaria L'ipomagnesiemia presente nella HSH è dovuta a un difetto del canale TRPM6, un membro della famiglia di proteine dei potenziali di recettore transitori (TRP) che sono coinvolte nel trasporto di cationi. Il canale TRPM6 è espresso nell'epitelio interstiziale e nei tubuli renali e si pensa medi il trasporto transepiteliale del magnesio. I soggetti affetti si presentano con sintomi attribuibili all'ipomagnesiemia, compromissione secondaria della funzione delle paratiroidi e ipocalcemia. Le convulsioni e gli spasmi muscolari si presentano nell'infanzia e il ripristino dei livelli di calcio e magnesio richiede alte dosi di magnesio orale.

Altre alterazioni ereditarie con ipomagnesiemia Le mutazioni della subunità γ dell'ATPasi sodio-potassio possono causare una forma di ipomagnesiemia autosomica dominante. Le mutazioni attivanti del CaSR nell'ipoparatiroidismo autosomico dominante si manifestano principalmente come ipocalcemia, ma ipomagnesiemia è stata riportata nel 50% dei pazienti.

ALTERAZIONI TUBULARI EREDITARIE CHE CAUSANO IPERTENSIONE DOVUTA A RITENZIONE DI SALI

SINDROME DI LIDDLE

La sindrome di Liddle mima una condizione di eccesso di aldosterone per la presenza di precoce e grave ipertensione, spesso accompagnata da ipokaliemia e alcalosi metabolica, ma i livelli plasmatici di renina e aldosterone sono bassi. Questo disordine è dovuto a un riassorbimento non regolato di sodio da un ENaC iperattivo nel dotto collettore corticale (Fig. 278-3). Le mutazioni da delezione del dominio intracellulare della subunità β o γ dell'ENaC (Tab. 278-2) prevengono il riciclo dalla membrana apicale e impediscono la regolazione dal basso del numero dei canali nonostante l'alta concentrazione di sodio intracellulare. L'aumentata secrezione di potassio e ioni idrogeno segue il potenziale elettrico lume-negativo che risulta dal riassorbimento di sodio cloro-indipendente. L'amiloride o il triamterene bloccano l'ENaC e, insieme alla restrizione di sali, forniscono una terapia efficace per l'ipertensione e l'ipokaliemia.

IPERTENSIONE IPERKALIEMICA FAMILIARE (PSEUDOIPOALDOSTERONISMO DI TIPO II O SINDROME DI GORDON)

L'ipertensione iperkaliemica familiare (*familial hyperkalemic hypertension*, FHHt) è una malattia rara, autosomica dominante, che si presenta nell'adolescenza o nei giovani adulti con ipertensione a bassa renina sensibile ai diuretici tiazidici, iperkaliemia e acidosi metabolica con normale funzio-

ne renale. In alcune famiglie, sono state identificate mutazioni nelle chinasi WNK 1 e 4 che conducono ad aumentata attività dei cotrasportatori sodio-cloro sensibili ai tiazidi (*Na-Cl co-transporter*, NCCT). Ciò causa ipertensione da potenziato riassorbimento di sale nel tubulo convoluto distale e compromessa secrezione distale di potassio e ioni idrogeno, difetti che sono correggibili con i diuretici tiazidici.

ALTERAZIONI EREDITARIE DELL'EQUILIBRIO DELL'ACQUA

DIABETE INSIPIDO NEFROGENO EREDITARIO

Il diabete insipido nefrogeno ereditario (*nephrogenic diabetes insipidus*, NDI) è una rara malattia monogenica che si presenta, in genere, nell'infanzia con grave poliuria resistente alla vasopressina, disidratazione, ritardo di crescita e urine diluite nonostante la presenza di ipernatriemia.

Genetica e patogenesi Il riassorbimento di acqua stimolato dalla vasopressina (ormone antidiuretico, ADH) nel dotto collettore è mediato dal recettore per la vasopressina di tipo 2 (V2R) sulla superficie basale delle cellule principali. L'attivazione della via adenilciclasi-cAMP determina la fosforilazione dei canali dell'acqua acquaporina 2 (AQP2) associati alle piccole vescicole e stimola il loro inserimento nella membrana plasmatica apicale. L'acqua entra nelle cellule dal lume tubulare attraverso gli AQP2 e fuoriesce secondo un gradiente osmotico nella midollare ipertonica e nei *vasa recta* attraverso i canali AQP3/4 basali (Fig. 278-3). Le mutazioni legate al cromosoma X di V2R rendono conto di circa il 90% dei casi di NDI, in cui l'espressione del recettore sulla superficie cellulare è compromessa. I casi rimanenti sono dovuti a varie mutazioni autosomiche recessive o dominanti di AQP2 che causano la ritenzione dei canali dell'acqua all'interno del cytosol (Tab. 278-2). L'effetto di queste mutazioni rende impossibile concentrare le urine e conservare l'acqua nonostante alti livelli plasmatici di vasopressina. La penetranza del difetto è variabile nei portatori eterozigoti femminili di NDI associato al cromosoma X e alcuni hanno un moderato difetto di concentrazione.

Caratteristiche cliniche L'NDI nell'adulto è più spesso acquisito in seguito a condizioni come l'ipercalcemia, la terapia con litio e l'ostruzione urinaria cronica parziale, mentre l'NDI ereditario si presenta tipicamente nell'infanzia. Rispetto alle altre sindromi poliuriche, come la sindrome di Bartter e la sindrome di Gitelman, l'equilibrio elettrolitico è normale e l'ipernatriemia deriva interamente dalla perdita di acqua. Gli episodi ricorrenti di disidratazione e ipernatriemia possono condurre a convulsioni e ritardo mentale. Sebbene la funzione renale sia altrimenti normale, il flusso di urine costantemente alto causa dilatazione degli ureteri e della vescica e può determinare disfunzione della vescica e uropatia ostruttiva.

Diagnosi La diagnosi nell'infanzia e nei bambini con NDI ereditario è in genere evidente sulla base dell'anamnesi familiare e dalla presentazione clinica. La diagnosi può essere confermata dalla presenza di alti livelli plasmatici di vasopressina in un quadro di poliuria e urine ipotoniche. Ciò può essere utile soprattutto negli adulti con NDI parziale, per distinguere lo stato poliurico dal diabete insipido centrale o dalla polidipsia psicogena (Cap. 334). Lo screening genetico per le mutazioni dei geni *AVPR2* e *AQP2* è disponibile nei centri di ricerca e dovrebbe essere eseguito per identificare gli infanti affetti di famiglie a rischio di NDI e dare iniziare al trattamento evitando la disidratazione e le sue conseguenze.

T DIABETE INSIPIDO NEFROGENO EREDITARIO

Nelle famiglie in cui è alta la consapevolezza di tale condizione, la diagnosi precoce e la terapia con un elevato apporto di acqua ha consentito a molti pazienti di vivere fino all'età adulta andando incontro a un normale sviluppo fisico e mentale. La vasopressina esogena non è efficace e, poiché questi pazienti possono eliminare fino a 20 l di urine al giorno, il mantenimento di un adeguato introito di acqua è il problema principale. I diureticii tiazidici e la restrizione di sali possono ridurre l'eliminazione di urine inducendo uno stato di modesta restrizione di volume, promuovendo così l'aumento del riassorbimento prossimale di liquido isotonico e inibendo la formazione di acqua libera. Una combinazione della formulazione tiazidi-amiloride evita l'ipokaliemia indotta dai diuretici tiazidici e l'alcalosi e l'indometacina può ulteriormente ridurre l'escrezione di urine inibendo la sintesi di prostaglandine.

SINDROME NEFROGENA DA INAPPROPRIATA ANTIDIURESI

Mutazioni attivanti di V2R sono state recentemente descritte in due neonati maschi con irritabilità e convulsioni nei primi tre mesi di vita. Gli esami di laboratorio hanno rilevato iponatriemia con osmolalità urinaria inappropriatamente elevata e livelli di vasopressiva non valutabili. L'analisi genomica ha identificato mutazioni missense di *AVPR2* causanti attivazione costitutiva di V2R e inappropriato riassorbimento di acqua.

ACIDOSI TUBULARE RENALE EREDITARIA

L'acidosi metabolica da *gap* non anionico (ipercloremico) da perdita dei bicarbonati nei tubuli prossimali o da alterata escrezione distale netta di acidi può essere un disordine tubulare primitivo (sporadico o ereditario) o acquisito, secondario a una varietà di condizioni (Cap. 48). Vi sono tre forme di acidosi tubulare renale (*renal tubular acidosis*, RTA). I tipi 1 e 2 possono essere acquisiti o primitivi, mentre la forma più comune, la RTA di tipo 4, è in genere acquisita in associazione con una disfunzione renale moderata ed è caratterizzata da iperkaliemia.

ACIDOSI TUBULARE RENALE DI TIPO 1 (DISTALE)

Caratteristiche cliniche e diagnosi Nella RTA primitiva distale (dRTA) i reni sono incapaci di acidificare le urine a un pH <5,5 in presenza di acidosi metabolica sistemica o dopo carico acido, come conseguenza di una secrezione alterata di ioni idrogeno o del riassorbimento di bicarbonati nel nefrone distale. Altre caratteristiche sono l'ipokaliemia, l'ipocitraturia, l'ipercalciuria, la nefrocalcinosi e/o la nefrolitiasi. L'acidosi cronica non trattata può causare rachitismo od osteomalacia. La trasmissione della dRTA primitiva comprende forme autosomiche dominanti e recessive con un ampio spettro di espressione clinica. La dRTA autosomica recessiva si presenta soprattuto nell'infanzia con severa acidosi, ritardo di crescita e compromissione della funzione renale con nefrocalcinosi. Molti pazienti affetti dalla forma di dRTA autosomica dominante e alcuni con la malattia recessiva sono asintomatici e la RTA è scoperta incidentalmente nell'adolescenza o nell'età adulta durante una valutazione per calcoli urinari. In assenza di acidosi sitemica, la diagnosi di dRTA incompleta è suggerita da ipocitraturia e ipercalciuria e può essere confermata da incapacità di acidificare le urine a pH<5,5 dopo carico orale acido con clorato di ammonio o clorato di calcio.

Genetica e fisiopatologia La dRTA primitiva può essere ereditaria o sporadica. Diversi aggregati familiari con dRTA ereditaria sono stati identificati nel Sudest asiatico e in aree del mondo dove la consanguineità dei genitori è alta. La base cellulare della dRTA risiede nella disfunzione a livello della cellula intercalata di tipo α del dotto collettore corticale (Fig. 278-3). Le mutazioni a carico delle subunità della pompa protonica (ATPasi H^+) sulla superficie del lume alterano la secrezione di ioni idrogeno e sono responsabili della maggior parte delle forme di dRTA autosomica recessiva, spesso associate a perdita di udito neurosensoriale con esordio precoce (Tab. 278-2). La dRTA autosomica dominante risulta da mutazioni che coinvolgono lo scambiatore AE1 cloro-bicarbonato, che rappresenta il cancello di uscita del bicarbonato dal sangue. Lo scambio di anioni attraverso l'AE1 mutante è normale ed è invece il bersaglio aberrante di AE1 dalla membrana plasmatica basale a quella apicale che si ritiene causi la perdita di bicarbonati nelle urine invece che il loro risparmio. Le mutazioni bialleliche di AE1 possono compromettere l'attività di trasporto e rendono conto di alcuni casi di malattia recessiva, a volte associata a perdita di udito a esordio tardivo (Tab. 278-2). Una sindrome di osteopetrosi, bassa statura e ritardo mentale, nota come "marble-brain disease" con dRTA, è dovuta a mutazioni dell'anidrasi carbonica II. La perdita di potassio urinario e il difetto di concentrazione delle urine sono caratteristici della dRTA, ma i meccanismi precisi non sono chiari. Il calcio è liberato dalle ossa nel processo di tamponamento degli acidi e provoca ipercalciuria. Il potenziato assorbimento prossimale di citrato determina ipocitraturia che, insieme con l'ipercalciuria, predispone alla nefrocalcinosi e alla formazione di calcoli di fosfato di calcio.

T ACIDOSI TUBULARE RENALE DI TIPO 1 (DISTALE)

La somministrazione precoce di sostanze alcaline a dosi equivalenti a 1-3 mmol/kg/die di bicarbonati, in dosi frazionate, corregge in genere l'acidosi, l'ipokaliemia e l'ipocitraturia, mantenendo la crescita e prevenendo la malattia ossea nella dRTA a esordio precoce. Il citrato è in genere meglio tollerato rispetto al bicarbonato di sodio e può essere somministrato come sale di potassio o di sodio, in base all'entità dell'ipokaliemia. Nei pazienti che si presentano con nefrolitiasi, l'assunzione di grandi quantità di liquidi e di sostanze alcaline sufficienti a ristabilire il normale equilibrio acido-base corregge l'ipocitraturia e riduce l'ipercalciuria, inibendo pertanto la formazione di nuovi calcoli urinari.

ACIDOSI TUBULARE RENALE DI TIPO 2 (PROSSIMALE)

La RTA prossimale (pRTA) è il risultato di un alterato riassorbimento di bicarbonati nel tubulo prossimale, dove gran parte del bicarbonato filtrato è riassorbita (Fig. 278-3). È nella maggior parte dei casi secondaria a varie tubulopatie autoimmuni, indotte da farmaci, infiltrative o di altra natura (Cap. 48), o a un danno tubulare da malattie ereditarie in cui i metaboliti endogeni si accumulano e producono danno tubulare. Questi disordini ereditari comprendono la malattia di Wilson, la cistinosi, la tirosinemia, la galattosemia, l'intolleranza ereditaria al fruttosio, la malattia da accumlo di glicogeno (glicogenosi) di tipo I e la sindrome di Lowe. In tale situazione, la pRTA è solo una delle varie anormalità che concorrono alla sindrome di Fanconi. Altre caratteristiche sono l'iperfosfaturia, l'iperuricosuria, l'ipercalciuria, l'aminoaciduria non selettiva e la glicosuria. In aggiunta all'acidosi ipercloremica, il rachitismo e l'osteomalacia sono gli effetti predominanti della sindrome di Fanconi.

Una forma rara, infantile, di pRTA con isolata perdita di bicarbonati tubulare prossimale è dovuta a mutazioni omozigotiche dello scambiatore sodio-bicarbonato basolaterale del tubulo prossimale NBC1 (Tab. 278-2). Questo scambiatore rappresenta il principale meccanismo attraverso cui i bicarbonati si spostano dalla cellula del tubulo prossimale al sangue. Altre manifestazioni comprendono la bassa statura e il ritardo mentale. Un fenotipo oculare che comprende il glaucoma bilaterale, la cataratta e la cheratopatia a banda riflette un ruolo di NBC1 nel mantenere il normale bilancio idrico nell'occhio e la trasparenza del cristallino.

I pazienti con pRTA hanno una acidosi metabolica grave ed è difficile ristabilire il normale equilibrio acido-base nonostante grosse quantità di alcali. Essa è conseguenza della continua perdita di bicarbonati (escrezione frazionata >15%) finché i livelli serici si riducono al di sotto di un valore soglia, in genere di 15-17 mmol/l, in cui i bicarbonati vengono riassorbiti completamente e le urine acidificate a pH<5,5. Quando i bicarbonati sierici risalgono oltre la soglia con la terapia alcalina, la perdita di bicarbonati si ripresenta e causa ipokaliemia. Il nefrone distale viene così inondato da anioni non riassorbibili.

T ACIDOSI TUBULARE RENALE DI TIPO 2 (PROSSIMALE)

La terapia dellla pRTA richiede 5-15 mmol/kg/die di bicarbonato insieme con l'integrazione di potassio e vitamina D.

ALTRE ALTERAZIONI MONOGENICHE DELLA FUNZIONE TUBULARE PROSSIMALE (Fig. 278-3)

CISTINURIA

La cistinuria è un disordine autosomico recessivo del trasporto della cistina e degli aminoacidi dibasici (ornitina, arginina, e lisina) nel tubulo prossimale e nelle cellule epiteliali intestinali. Con una prevalenza di circa 1 caso su 7000, rappresenta una delle più comuni malattie ereditarie. L'alterato assorbimento tubulare induce alte concentrazioni di cistina, che è insolubile nell'ambiente acido dei tubuli renali. La gravità clinica varia dalla cristalluria di cistina, asintomatica nei portatori eterozigoti, al frequente passaggio di calcoli di cistina, ostruzione ureterale, infezioni urinarie ricorrenti, e progressiva insufficienza renale negli omozigoti. La malattia è dovuta a mutazioni di uno dei due geni, *SLC3A1* e *SLC7A9* (Tab. 278-2). *SLC3A1* codifica per rBAT, un trasportatore ad alta affinità, sodio-indipendente, per gli amoniacidi dibasici. Il prodotto proteico di *SLC7A9*, $b^{0,+}$AT, è una subunità catalitica che si associa con rBAT per formare il trasportatore attivo. La diagnosi di cistinuria è stabilita sulla base della familiarità, del riscontro di cristalli esagonali di cistina all'esame delle urine e dell'escrezione urinaria di cistina nelle 24 ore che eccede il livello di 400 mg (normalmente meno di 30 mg/die). L'analisi genetica diventerà probabilmente di facile utilizzo.

T CISTINURIA

Il cardine della terapia della cistinuria è l'idratazione, per raggiungere un'escrezione urinaria di 2,5 l/die o più, in grado di ridurre la concentrazione urinaria di cistina <300 mg/l, insieme con l'alcalinizzazione delle urine a pH 7-7,5 con potassio citrato e la restrizione di sodio. La cistina è un dimero oxidizzato formato dal legame di due residui di cisteina attraverso un ponte disolfuro tra i gruppi –SH. Pertanto, nei casi intrattabili, i derivati dei tioli, come penicillamina, captopril e tiopronina possono essere aggiunti come terapia chelante di seconda linea per dissociare le molecole di cistina in composti disolfurici più solubili. Spesso sono richieste varie procedure di rimozione dei calcoli e di drenaggio urinario.

MALATTIA DI HARTNUP

La malattia di Hartnup è una condizione autosomica recessiva causata da un difetto del trasporto intestinale e renale di aminoacidi neutri. Le principali manifestaizoni cliniche sono l'atassia cerebellare e le lesioni cutanee simili a quelle della pellagra. Diversamente dall'aminoaciduria, i reni non sono coinvolti. Il gene difettivo *SLC6A19* codifica per un trasportatore di aminoacidi neutri sodio-dipendente e cloro-indipendente, che è espresso principalmente nell'intestino e nei tubuli renali (Tab. 278-2). Gli aminoacidi come il triptofano, che sono ritenuti nel lume intestinale, sono convertiti in prodotti cristallini tossici per il sistema nervoso centrale. Il metabolismo anormale del triptofano conduce inoltre a un deficit di niacina che rende conto delle manifestazioni cutanee della malattia. I sintomi sono aggravati da una dieta povera di proteine e alleviati da una dieta ad alto contenuto proteico e supplementi di nicotinamide.

MALATTIA DI DENT

La malattia di Dent e la nefrolitiasi recessiva associata al cromosoma X sono forme non usuali della sindrome di Fanconi dovuta a mutazioni recessive associate al cromosoma X del gene che codifica per CLCN5, un canale appartenente alla famiglia dei canali per il cloro voltaggio-dipendenti (Tab. 278-2). Questi disordini sono caratterizzati da esordio infantile e proteinuria a basso peso molecolare, ipercalciuria, nefrocalcinosi e nefrolitiasi. Il rachitismo e l'osteomalacia si presentano nel 30% dei pazienti e l'insufficienza renale progressiva da fibrosi interstiziale, l'atrofia tubulare, e la glomerulosclerosi si sviluppano comunemente in età adulta. Il canale CLCN5 serve a mantenere il gradiente elettrico e l'ambiente acido, determinato negli endosomi delle cellule del tubulo prossimale dall'ATPasi protonica, necessario per la degradazione di proteine a basso peso molecolare normalmente filtrate dai glomeruli. I difetti di CLCN5 sembrano alterare tale processo e conducono a disfunzione della cellula tubulare.

T MALATTIA DI DENT

Il trattamento è diretto a controllare l'ipercalciuria mediante restrizione dietetica di sali e diuretici tiazidici, che favoriscono il riassorbimento di calcio. La restrizione dietetica di calcio non è raccomandata.

GLICOSURIA RENALE

La glicosuria isolata in presenza di concentrazioni ematiche normali di glucosio è dovuta a mutazioni di *SLC5A2*, il gene che codifica per il cotrasportatore SGLT2 ad alta capacità sodio-glucosio nel tubulo renale prossimale (Tab. 278-2). I soggetti affetti da tale disordine sono spesso asintomatici e non presentano le altre caratteristiche della disfunzione tubulare prossimale. In base alla gravità del difetto, il massimo riassorbimento tubulare di glucosio può ricadere entro i livelli normali ematici di glucosio e condurre a >50 g/die di glicosuria. Tali pazienti possono presentare poliuria da diuresi osmotica.

PERDITA RENALE DI FOSFATO

La perdita renale di fosfato responsabile di ipofosfatemia e rachitismo od osteomalacia può essere parte di un disordine generalizzato della funzione tubulare prossimale, come nella sindrome di Fanconi, o un fenomeno isolato. La fosfaturia isolata è più spesso dovuta a inibizione del riassorbimento renale tubulare di fosfato per azione di uno o più ormoni fosfaturici (Cap. 346). Un'eccezione è il rachitismo ipofosfatemico ereditario con ipercalciuria (*hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria*, HHRH). L'HHRH è un disordine autosomico recessivo dovuto a mutazioni di *SLC34A3*, il gene che codifica per il cotrasportatore sodio-potassio del tubulo prossimale (Tab. 278-2). L'alterato riassorbimento del fosfato causa perdita renale di fosfato e conduce ad arresto di crescita da rachitismo. I bassi livelli sierici di fosforo stimolano appropriatamente l'idrossilazione in posizione 1 della vitamina D, che aumenta l'assorbimento intestinale di calcio, sopprime la secrezione del paratormone (PTH) e determina ipercalciuria. Gli alti livelli di 1,25-diidrossivitamina D aiutano a distinguere la HHRH dalle cause ormonali di iperfosfaturia. Il trattamento è diretto all'integrazione dei fosfati.

RACHITISMO VITAMINA D-DIPENDENTE

Il rachitismo vitamina D-dipendente esiste in due forme che si presentano con ipocalcemia, ipofosfatemia, elevati livelli di PTH e anormalità scheletriche da rachitismo e osteomalacia. La tetania può essere presente nei casi severi. Il rachitismo vitamina D-dipendente di tipo I è una malattia autosomica recessiva conseguente a mutazioni di *CYP27B1*, il gene che codifica per la $25(OH)D_3$-1α-idrossilasi, un enzima del tubulo prossimale che catalizza l'idrossilazione e l'attivazione della $25(OH)D_3$ nella $1,25(OH)_2D_3$ (Tab. 278-2). Può essere trattato con dosi fisiologiche sostitutive di $1,25(OH)_2D_3$.

Al contrario, il rachitismo vitamina D-dipendente di tipo II è dovuto a resistenza terminale d'organo alla $1,25(OH)_2D_3$ come risultato di mutazioni dei recettori della vitamina D (Cap.347).

BIBLIOGRAFIA

COLE DE, QUAMME GA: Inherited disorders of renal magnesium handling. J Am Soc Nephrol 11:1937, 2000

DEVONALD MA, KARET FE: Renal epithelial traffic jams and one-way streets. J Am Soc Nephrol 15:1370, 2004

GUAY-WOODFORD L: Other cystic kidney diseases, in *Comprehensive Clinical Nephrology*, 2d ed, RJ Johnson and J Feehally (eds). New York, Saunders, 2003

HART TC et al: Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. J Med Genet 39:882, 2002

JECK N et al: Salt handling in the distal nephron: Lessons learned from inherited human disorders. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 288:R782, 2005

LAING CM et al: Renal tubular acidosis: Developments in our understanding of the molecular basis. Int J Biochem Cell Biol 37:1151, 2005

SANDS JM, BICHET DG: Nephrogenic diabetes insipidus. Ann Intern Med 144:186, 2006

SAUNIER S et al: Nephronophthisis. Curr Opin Genet Dev 15:324, 2005

TORRES VE, HARRIS PC: Mechanisms of disease: Autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. Nat Clin Pract Nephrol 2:40, 2006

279 Malattie tubulointerstiziali del rene

Alan S. L. Yu, Barry M. Brenner

Le malattie tubulointerstiziali primitive del rene si caratterizzano per la presenza di alterazioni istologiche e funzionali a livello dei tubuli e dell'interstizio di entità maggiore rispetto all'interessamento glomerulare e vascolare renale (Tab. 279-1). La malattia tubulointerstiziale secondaria si sviluppa come conseguenza di una lesione glomerulare o vascolare progressiva.

TABELLA 279-1 PRINCIPALI CAUSE DI NEFROPATIA TUBULOINTERSTIZIALE

Nefrite interstiziale acuta
Farmaci[a]
Antibiotici (β-lattamici, sulfamidici, chinolonici, vancomicina, eritromicina, minociclina, rifampicina, etambutolo), antivirali (acyclovir)
Farmaci antinfiammatori non steroidei, inibitori delle ciclossigenasi 2
Diuretici (tiazidici, furosemide, triamterene)
Anticonvulsivanti (fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, acido valproico)
Altri farmaci (captopril, H_2-antagonisti, inibitori della pompa protonica, mesalazina, indinavir, allopurinolo)
Infezioni
Batteriche (da streptococco, stafilococco, legionella, salmonella, brucella, yersinia, corinebatterio della difterite)
Virali (virus di Epstein-Barr, citomegalovirus, hantavirus, poliomavirus, HIV)
Altre (leptospira, rickettsia, micoplasma)
Idiopatica
Sindrome nefrite tubulointerstiziale-uveite
Malattia anti-membrana basale tubulare
Sarcoidosi
Nefropatie tubulointerstiziali croniche
Malattie renali ereditarie
Rene policistico[a] (Cap. 278)
Malattia cistica midollare (Cap. 278)
Rene a spugna midollare (Cap. 278)
Tossine esogene
Nefropatia da analgesici[a]
Nefropatia da piombo
Altre nefrotossine (per es., litio[a], ciclosporina[a], metalli pesanti, erbe cinesi usate nelle diete dimagranti)
Tossine metaboliche
Iperuricemia[a]
Ipercalcemia
Altre tossine metaboliche (per es., ipokaliemia, iperossaluria, cistinosi, malattia di Fabry)
Malattie autoimmuni
Sindrome di Sjögren
Neoplasie
Leucemia
Linfoma
Mieloma multiplo[a]
Altre malattie
Nefropatia da anemia a cellule falciformi
Pielonefrite cronica
Ostruzione cronica delle vie urinarie
Reflusso vescicoureterale[a]
Nefrite da radiazioni
Nefropatia dei Balcani
Malattia tubulointerstiziale secondaria a danno glomerulare e vascolare

[a] Frequente.

Istologicamente, le forme acute sono caratterizzate prevalentemente da edema interstiziale, spesso associato a infiltrazione corticale e midollare di cellule mononucleate e leucociti polimorfonucleati e ad aree sparse di necrosi delle cellule tubulari. Nelle forme croniche predomina la fibrosi interstiziale, le cellule infiltranti sono caratteristicamente mononucleate e le alterazioni tubulari tendono a essere più diffuse, come dimostrato dalla presenza di atrofia, dilatazione dei lumi e ispessimento della membrana basale tubulare. A causa delle alterazioni istologiche non specifiche, presenti specialmente nelle malattie tubulointerstiziali croniche, raramente la biopsia renale fornisce una diagnosi precisa. L'esame del sedimento urinario arreca a sua volta pochi contributi alla diagnosi, salvo nelle forme allergiche di malattia tubulointerstiziale acuta in cui predominano gli eosinofili.

Queste alterazioni della struttura tubulare e interstiziale sono spesso accompagnate da difetti funzionali (Tab. 279-2). La disfunzione del tubulo prossimale può manifestarsi con una serie di difetti selettivi del riassorbimento, con conseguente ipokaliemia, aminoaciduria, glicosuria, fosfaturia, uricosuria o bicarbonaturia (acidosi tubulare renale [ATR] prossimale o di tipo 2; vedi Cap. 268). La combinazione di questi difetti costituisce la *sindrome di Fanconi*. La proteinuria, dovuta prevalentemente alla presenza nelle urine di proteine a basso peso molecolare, è di solito modesta e raramente è superiore a 2 g/die.

I disturbi della concentrazione e dell'acidificazione delle urine rappresentano spesso il più grave problema determinato dalla disfunzione tubulare nei pazienti con nefropatia tubulointerstiziale. Un'acidosi metabolica ipercloremica si può spesso instaurare a uno stadio relativamente precoce di insufficienza renale. Questi pazienti producono generalmente urine con acidità massimale (pH ≤5,3). In questi casi il difetto nell'escrezione di acidi è solitamente causato dalla ridotta capacità di generare ed eliminare ioni ammonio, dovuta alla riduzione della massa nefronica. Un danno prevalentemente a carico dei tubuli collettori, come nell'amiloidosi o nell'uropatia ostruttiva cronica, può inoltre predisporre all'acidosi tubulare renale distale o di tipo 1, caratterizzata da un pH urinario abnormemente elevato (>5,5) nel corso di un'acidosi metabolica spontanea o indotta da cloruro di ammonio. I pazienti con malattie tubulointerstiziali che colpiscono preva-

TABELLA 279-2 CONSEGUENZE FUNZIONALI NELLA NEFROPATIA TUBULOINTERSTIZIALE

Alterazione	Causa(e)
Riduzione della velocità di filtrazione glomerulare[a]	Ostruzione microcircolatoria od ostruzione dei tubuli
Sindrome di Fanconi	Alterato riassorbimento tubulare prossimale di glucosio, aminoacidi, fosfato e bicarbonato
Acidosi ipercloremica[a]	1. Ridotta produzione di ammonio 2. Incapacità di acidificare la preurina del dotto collettore (acidosi tubulare distale) 3. Perdita prossimale di bicarbonato
Proteinuria tubulare o perdita di proteine a basso peso molecolare[a]	Insufficiente riassorbimento tubulare prossimale di proteine
Poliuria, isostenuria[a]	Lesione dei tubuli e dei vasi della midollare renale
Iperkaliemia[a]	Difetti di secrezione del potassio, compresa la resistenza all'aldosterone
Perdita di sali	Danno tubulare distale con insufficiente riassorbimento di sodio

[a] Frequente.

lentemente le strutture midollari e papillari (come la nefropatia da analgesici e l'anemia falciforme) possono avere importanti difetti della capacità di concentrazione, con poliuria e nicturia.

AGENTI TOSSICI

Dal momento che il rene è vulnerabile agli insulti tossici, il danno renale provocato da varie sostanze nefrotossiche passa spesso inosservato perché le manifestazioni di questo danno sono di solito di natura aspecifica e a esordio insidioso La diagnosi dipende in larga misura da un'anamnesi di esposizione a un determinato agente tossico. Particolare attenzione deve essere posta all'anamnesi lavorativa del paziente, così come a una possibile esposizione remota o recente a farmaci, specie antibiotici e analgesici, integratori dietetici o prodotti di erboristeria. Il dato clinico di una possibile associazione tra la malattia renale del paziente e l'esposizione a un dato agente nefrolesivo è di importanza decisiva. Contrariamente a molte altre malattie renali, infatti, il danno anatomico e funzionale associato agli agenti nefrotossici può essere arrestato e talora perfino fatto regredire mediante la semplice eliminazione di ulteriori esposizioni.

Agenti tossici esogeni • ***NEFROPATIA DA ANALGESICI*** Una sindrome specifica è stata descritta nei forti consumatori di associazioni di analgesici che contengono fenacetina (proibite negli Stati Uniti dal 1983) in associazione con acido acetilsalicilico, paracetamolo o caffeina. Dal punto di vista istologico la nefropatia da analgesici è caratterizzata da necrosi papillare e da infiammazione tubulointerstiziale. In uno stadio iniziale, il danno dei *vasa recta* che irrorano la midollare interna determina una reazione infiammatoria locale che porta alla fine a ischemia papillare, necrosi, fibrosi e calcificazione. Si pensa che la suscettibilità della papilla al danno da fenacetina sia da imputare allo stabilirsi di un gradiente di concentrazione corticomidollare del suo metabolita paracetamolo, che raggiunge concentrazioni papillari dieci volte maggiori di quelle corticali.

Nella nefropatia da analgesici la funzione renale solitamente si riduce progressivamente. La necrosi papillare si può associare occasionalmente a ematuria e coliche renali, queste ultime dovute all'incuneamento nell'uretere di frammenti di tessuto necrotico. Più della metà dei pazienti presenta piuria con urine sterili. I pazienti con nefropatia da analgesici non sono generalmente in grado di produrre urine, massimamente concentrata, il che riflette il sottostante danno papillare e midollare. Una forma acquisita di acidosi tubulare renale distale (Cap. 278) può contribuire allo sviluppo di una nefrocalcinosi. La comparsa di un'anemia sproporzionata al grado di insufficienza renale è un altro importante indizio per la diagnosi. Quando la nefropatia da analgesici evolve verso l'insufficienza renale, i reni appaiono rimpiccioliti bilateralmente all'urografia e i calici appaiono deformati. In alcuni casi si evidenzia all'urografia il segno patognomonico dell'anello (*ring sign*), che viene determinato da un frammento di papilla amputata e staccatasi, che è radiotrasparente, circondata dal mezzo di contrasto presente nel calice. La tomografia computerizzata (TC) può rilevare calcificazioni papillari che circondano il complesso sinusale centrale con un aspetto a "ghirlanda" (Fig. 279-1). Una complicazione tardiva dell'abuso di analgesici è lo sviluppo di uroteliomi del bacinetto o degli ureteri.

È ancora controverso se gli analgesici non fenacetinici, da soli o in combinazione, sono causa di malattia renale. Recenti studi di coorte in individui con funzione renale basale normale suggeriscono un basso rischio per un uso moderato di analgesici. Finché non si otterranno dati certi, comunque, i medici devono considerare l'opportunità di uno screening in coloro che fanno abuso di paracetamolo e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per evidenziare un eventuale malattia renale e devono scoraggiare l'uso di questi farmaci.

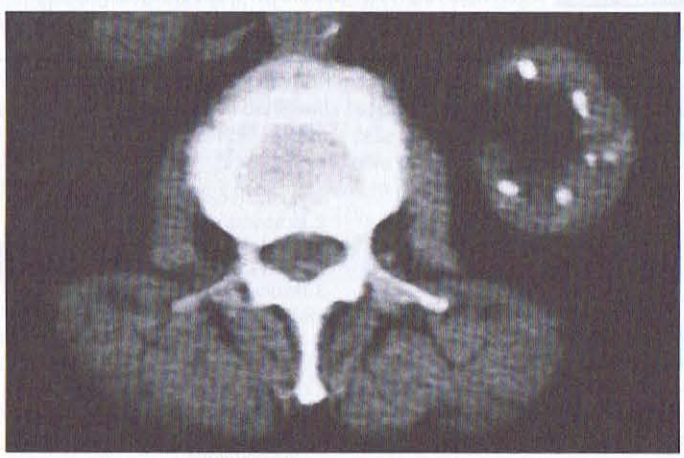


FIGURA 279-1 Aspetto radiologico della nefropatia da analgesici. L'esame con TC senza mezzo di contrasto mostra un rene sinistro atrofico con calcificazioni capillari con aspetto a "ghirlanda". (*Da:* Macmillan Publishers Ltd, MM Elseviers et al, *Kidney international* 48:1316, 1995; riproduzione autorizzata.)

NEFROPATIA DA PIOMBO (vedi anche **Cap. e33**) L'intossicazione da piombo può provocare una malattia tubulointerstiziale cronica. I bambini che ingeriscono ripetutamente vernici scrostate a base di piombo (picacismo) possono sviluppare, da adulti, una nefropatia. Una rilevante esposizione professionale può verificarsi nel corso di svariate attività lavorative nell'ambito delle quali metalli o coloranti contenti piombo vengono riscaldati ad alte temperature: è il caso di fabbriche di batterie, fonderie, industrie per il recupero di materiali e cotture di vari materiali.

I processi di trasporto tubulare facilitano l'accumulo cellulare di piombo, specie nel tubulo convoluto prossimale, con degenerazione cellulare, rigonfiamento mitocondriale e inclusioni eosinofile intranucleari ricche di piombo. La nefropatia da piombo si associa anche a danno ischemico glomerulare, a fibrosi dell'avventizia delle piccole arterie renali e ad aree focali di cicatrizzazione corticale. Nelle fasi finali il rene va incontro ad atrofia. Può essere aumentata l'escrezione urinaria di piombo, precursori porfirinici (come l'acido δ-aminolevulinico, la coproporfirina e l'urobilinogeno). I pazienti con nefropatia cronica da piombo sono tipicamente iperuricemici, come conseguenza di un aumentato riassorbimento di acido urico filtrato. L'artrite gottosa acuta (la cosiddetta gotta saturnina) insorge in circa il 50% dei pazienti con nefropatia da piombo, contrariamente alle altre forme di insufficienza renale cronica, in cui la gotta è rara (vedi Cap. 353). L'ipertensione è inoltre una complicanza di questa malattia. In un paziente con insufficienza renale lentamente progressiva, reni atrofici, gotta e ipertensione, la diagnosi di nefropatia da piombo deve quindi essere seriamente considerata. Le caratteristiche dell'intossicazione acuta da piombo (coliche addominali, anemia, neuropatia periferica ed encefalopatia) sono solitamente assenti.

La diagnosi può essere sospettata in base al riscontro di elevati livelli di piombo nel siero. Tuttavia, poiché i livelli sierici di piombo possono non essere elevati anche in presenza di un accumulo totale corporeo tossico, la misura dell'escrezione urinaria di piombo dopo una dose del chelante Ca-EDTA disodico è un indicatore più affidabile di esposizione al piombo potenzialmente pericolosa. Un'escrezione urinaria di piombo superiore a 0,6 mg/die è indicativa di una chiara tossicità, ma anche livelli di piombo compresi tra 0,08 e 0,6 mg/die possono determinare la perdita progressiva della funzione renale.

T NEFROPATIA DA PIOMBO

La terapia prevede l'allontanamento del paziente dalle fonti di esposizione e l'aumento dell'escrezione urinaria di piombo mediante chelanti come il Ca-EDTA disodico.

LITIO L'uso dei sali di litio per il disturbo bipolare (Cap. 386) è associato a una nefropatia tubulointerstiziale cronica che generalmente si rivela come insidioso sviluppo di una insufficienza renale cronica È di comune riscontro la comparsa di diabete insipido nefrogeno, isolatamente o contemporaneamente all'insufficienza renale. Si manifesta con poliuria e polidipsia ed è dovuta a una regolazione negativa (*downregulation*) litio-indotta dei canali dell'acqua modulati dalla vasopressina nel dotto collettore. Comune è la presenza di moderata proteinuria e ipercalcemia dovuta a iperparatiroidismo indotta dal litio. Il reperto dominante alla biopsia renale è costituito da atrofia tubulare e fibrosi interstiziale di entità sproporzionata rispetto a quella delle alterazioni vascolari e glomerulari. Si osservano frequentemente cisti tubulari e una concomitante glomerulosclerosi segmentaria e focale.

La funzione renale deve essere controllata regolarmente nei pazienti in terapia con sali di litio e si deve usare molta cautela nel somministrare il litio a pazienti già affetti da nefropatia. Non appena si rileva una compromissione funzionale del rene, il litio va sospeso e sostituito con un altro farmaco. Nonostante la sospensione del litio, tuttavia, l'insufficienza renale cronica, una volta instauratasi, risulta spesso irreversibile e può progredire fino allo stadio terminale.

ALTRE NEFROTOSSINE Il farmaco immunosoppressore *ciclosporina* provoca un danno renale sia acuto sia cronico. Il danno acuto e l'impiego della ciclosporina nel trapianto sono discussi nel capitolo 276. Il danno cronico

determina una progressiva riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR), accompagnata da modesta proteinuria e ipertensione arteriosa. L'iperkaliemia è una complicanza relativamente comune e deriva in parte dalla resistenza del tubulo all'azione dell'aldosterone. Le modificazioni istologiche del tessuto renale comprendono irregolari zone di fibrosi interstiziale e atrofia tubulare. Inoltre, i vasi intrarenali vanno spesso incontro a ialinizzazione e può essere presente una glomerulosclerosi segmentaria e focale. Nei pazienti trattati con questo farmaco per il trapianto di rene (Cap. 276), il rigetto cronico del trapianto e la recidiva della malattia primitiva possono coincidere con la lesione cronica da ciclosporina, e, sul piano clinico, può essere complicato distinguere tra le due forme. La riduzione della dose sembrerebbe ridurre la fibrosi renale indotta dalla ciclosporina, ma può aumentare il rischio di rigetto e la perdita del trapianto. Il trattamento dell'ipertensione arteriosa associata può ridurre il danno renale.

La *nefropatia da erbe cinesi* è caratterizzata da una rapida progressione della fibrosi interstiziale renale in giovani donne in seguito all'assunzione di pillole, allo scopo di ridurre il peso corporeo, contenenti erbe cinesi: almeno una delle sostanze imputate è l'acido aristolochico. Clinicamente le pazienti presentano un'insufficienza renale cronica progressiva, piuria sterile e un'anemia sproporzionatamente più grave rispetto a quanto ci si potrebbe attendere in base all'entità del deficit di funzione renale. Istologicamente si riscontrano fibrosi interstiziale e atrofia tubulare che interessano più la corticale della midollare, ispessimento fibroso dell'intima delle arterie interlobulari e una relativa scarsità di infiltrati cellulari.

Agenti tossici metabolici • ***NEFROPATIA ACUTA DA ACIDO URICO*** (vedi anche Cap. 313) L'iperproduzione acuta di acido urico e l'iperuricemia estrema portano spesso a una forma rapidamente progressiva di insufficienza renale, la cosiddetta nefropatia acuta da acido urico. Questa nefropatia tubulointerstiziale si osserva di solito nell'ambito della sindrome da lisi tumorale in soggetti che assumono chemioterapici citolitici per la cura di malattie linfo- e mieloproliferative, ma può insorgere negli stessi pazienti anche prima che venga iniziato il trattamento chemioterapico. Le alterazioni istologiche derivano dalla deposizione di cristalli di acido urico nel rene e nei sistemi escretori, con ostruzione completa o parziale dei tubuli collettori, della pelvi o degli ureteri. Dal momento che l'ostruzione è spesso bilaterale, i pazienti presentano il quadro clinico dell'insufficienza renale acuta, caratterizzata da oliguria e rapido aumento della creatininemia. Nelle fasi iniziali possono essere osservati nelle urine cristalli di acido urico, spesso associati a macro- o microematuria. L'iperuricemia può anche essere dovuta a insufficienza renale da qualsiasi causa. Il riscontro di un rapporto uricuria/creatinuria maggiore di 1 mg/mg (0,7 ml/ml) permette di distinguere una nefropatia acuta da acido urico da altre cause di insufficienza renale.

La prevenzione dell'iperuricemia acuta nei pazienti a rischio, con 200-800 mg/die di allopurinolo prima della chemioterapia, riduce notevolmente il rischio di nefropatia acuta da acido urico. Una volta instauratasi l'iperuricemia, occorre invece prevenire la deposizione dell'acido urico nel rene e nelle vie urinarie. L'aumento della diuresi mediante idratazione e potenti diuretici (furosemide o mannitolo) riduce efficacemente la concentrazione intratubulare di acido urico, mentre l'alcalinizzazione delle urine a pH 7 o superiore con bicarbonato e/o un inibitore dell'anidrasi carbonica (acetazolamide) migliora la solubilità dell'acido urico. Se questa terapia, associata all'uso dell'allopurinolo, risulta inefficace, nel prevenire l'insufficienza renale acuta si dovrebbbe far ricorso alla dialisi per ottenere la riduzione dei livelli sierici di acido urico e far regredire le possibili manifestazioni dell'uremia acuta.

NEFROPATIA GOTTOSA (URATICA) (vedi anche Cap. 327) I pazienti con forme meno gravi ma più prolungate di iperuricemia sono predisposti a una nefropatia tubulointerstiziale ad andamento meno acuto, denominata *nefropatia gottosa* o *uratica*. La gravità del danno renale è correlata con la durata dell'iperuricemia e con il suo livello. Il dato istologico caratteristico della nefropatia uratica è la presenza di depositi di cristalli di acido urico e di urato monosodico nel parenchima renale. Questi depositi non solo causano ostruzione intrarenale, ma inducono anche una risposta infiammatoria, con infiltrazione linfocitica, reazioni da corpo estraneo con cellule giganti e infine fibrosi, specialmente nella midollare e nella papilla. Dal momento che i pazienti con gotta presentano frequentemente anche ipertensione e iperlipidemia, possono coesistere importanti fenomeni degenerativi a carico delle arterie intrarenali, spesso di grado sproporzionato rispetto alle altre alterazioni istologiche. Dal punto di vista clinico la nefropatia uratica è una causa insidiosa di insufficienza renale. In una fase precoce la velocità di filtrazione glomerulare può essere normale malgrado la presenza di alterazioni focali dell'interstizio midollare e corticale, di proteinuria e di una ridotta capacità di concentrazione. Non è ancora stato dimostrato che la riduzione dell'iperuricemia con l'allopurinolo abbia un effetto positivo sulla funzione renale. Sebbene alcune conseguenze indesiderabili dell'iperuricemia, come la calcolosi uratica e la gotta, rispondano positivamente all'allopurinolo, l'uso di questo farmaco in caso di iperuricemia asintomatica non ha portato a miglioramenti costanti della funzione renale. I farmaci uricosurici, come il probenecid, che possono indurre la formazione di calcoli di acido urico, sono chiaramente controindicati.

NEFROPATIA IPERCALCEMICA (vedi anche Cap. 347) L'ipercalcemia cronica che si può osservare in caso di iperparatiroidismo primitivo, sarcoidosi, mieloma multiplo, intossicazione da vitamina D o metastasi ossee di neoplasie, può causare danno renale tubulointerstiziale e progressiva insufficienza renale. La più precoce alterazione istologica che si osserva è un'alterazione degenerativa focale dell'epitelio del dotto collettore, del tubulo convoluto distale e dell'ansa di Henle. La necrosi tubulare focale porta a ostruzione del nefrone e a stasi urinaria intrarenale, favorendo la precipitazione locale di sali di calcio e la genesi di infezioni. Nelle fasi più avanzate insorgono atrofia e dilatazione tubulare, fibrosi interstiziale, infiltrazione da parte di leucociti mononucleati e deposizione interstiziale di sali di calcio (nefrocalcinosi). Possono essere inoltre osservati depositi di calcio nei glomeruli e nella parete delle arteriole renali.

La più importante manifestazione clinica è l'incapacità di concentrazione massima delle urine con poliuria e nicturia. La ridotta sensibilità alla vasopressina del tubulo collettore e un difetto del trasporto di NaCl nel tratto ascendente dell'ansa di Henle sono ritenuti i fattori responsabili. La velocità di filtrazione glomerulare e il flusso ematico renale sono inoltre ridotti sia nella grave ipercalcemia acuta sia nelle situazioni di prolungata ipercalcemia di grado meno severo. Inoltre, l'ipercalcemia non trattata determina un grave danno tubulointerstiziale e una chiara insufficienza renale. L'esame radiografico dell'addome può mettere in evidenza la nefrocalcinosi, così come una nefrolitiasi, quest'ultima causata dall'ipercalciuria che spesso accompagna gli stati ipercalcemici.

T NEFROPATIA IPERCALCEMICA

La terapia consiste nel riportare la calcemia verso valori normali e nel correggere, se possibile, il disturbo primitivo del metabolismo del calcio. Il trattamento delle ipercalcemie è discusso nel capitolo 347. La disfunzione renale da ipercalcemia acuta può essere completamente reversibile; al contrario, una lenta e progressiva insufficienza renale legata all'ipercalcemia cronica può non regredire malgrado la correzione della calcemia.

NEFROPATIE PARENCHIMALI ASSOCIATE A NEOPLASIE EXTRARENALI

Ad eccezione della glomerulopatia associata a linfomi e ad altri tumori solidi (Cap. 277), le manifestazioni renali delle neoplasie primitivamente extrarenali sono prevalentemente a carico dell'interstizio e dei tubuli. Mentre nei tumori solidi risulta raro l'interessamento metastatico renale, i reni sono spesso infiltrati da cellule neoplastiche in caso di neoplasie maligne ematologiche. Negli studi autoptici di pazienti con *linfoma* e *leucemia* il coinvolgimento renale è presente in circa la metà dei casi. L'aspetto più comune è rappresentato dall'infiltrazione diffusa del parenchima da parte di cellule neoplastiche. Il paziente può accusare dolore lombare o al fianco e l'esame radiografico può evidenziare l'aumento di volume di uno o di entrambi i reni. L'insufficienza renale insorge in una minoranza di casi ed è rara l'evoluzione verso l'uremia. In questi casi il trattamento della malattia primitiva può migliorare la funzione renale.

Discrasia plasmacellulare Diverse alterazioni glomerulari e tubulointerstiziali si possono sviluppare in associazione con discrasia plasmacellulare (vedi Cap. 106). L'infiltrazione renale da parte di cellule mielomatose è un evento poco frequente. Quando ciò si verifica, il processo è di solito focale, per cui l'insufficienza renale è inusuale. La lesione più comune è invece il *rene da mieloma*, caratterizzato istologicamente da tubuli atrofici, molti dei quali con cilindri eosinofili intraluminali e numerose cellule giganti multinucleate nelle pareti tubulari e nell'interstizio (Fig. 279-2). Si pensa che le proteine di Bence-Jones possano determinare lo sviluppo del rene da mieloma attraverso un effetto tossico diretto sulle cellule tubulari. Inoltre, le proteine di Bence-Jones possono precipitare nel nefrone distale, dove l'alta concentrazione di queste proteine e il pH acido del liquido tubulare favoriscono la formazione intraluminale di cilindri e l'ostruzione intrarenale. Un'ulteriore precipitazione delle proteine di Bence-Jones può essere indotta dalla disidratazione, che pertanto dovrebbe essere evitata. Il mieloma multiplo può interferire indiretta-

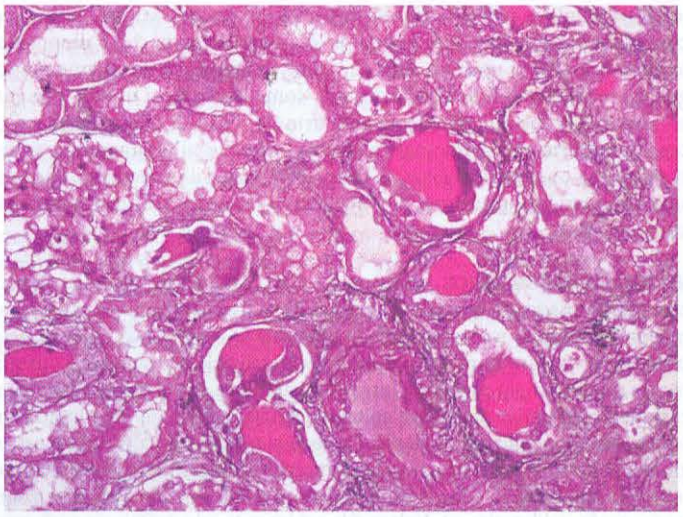


FIGURA 279-2 Aspetto istologico della nefropatia da mieloma. Una biopsia renale colorata con ematossilina-eosina mostra numerosi tubuli atrofici riempiti da cilindri eosinofili (rappresentati dalla proteina di Bence-Jones), che sono circondati da una reazione a cellule giganti (Per gentile concessione del dottor Michael N. Koss, University of Southern California Keck School of Medicine.)

mente sul rene attraverso l'ipercalcemia e l'iperuricemia, che determinano le nefropatie precedentemente descritte. In alcuni pazienti con mieloma sono stati anche osservati occasionalmente disturbi tubulari prossimali, tra cui l'acidosi tubulare prossimale di tipo 2 e la sindrome di Fanconi.

Amiloidosi (vedi anche Capp. 277 e 324) Nell'amiloidosi prevale solitamente il danno glomerulare con grave proteinuria e iperazotemia. Tuttavia, anche la funzione tubulare può essere alterata, con comparsa di una forma di diabete insipido nefrogeno e di acidosi tubulare renale distale (di tipo 1). In diversi casi queste alterazioni funzionali sono state messe in relazione con la deposizione peritubulare di sostanza amiloide, specie nelle aree che circondano i *vasa recta*, le anse di Henle e i dotti collettori. La dimostrazione di reni bilateralmente ingranditi, specie in un paziente con proteinuria massiva ed evidenza di disfunzione tubulare, deve orientare verso la possibilità di amiloidosi renale.

MALATTIE IMMUNOLOGICHE

Nefropatia interstiziale allergica Una nefropatia tubulointerstiziale acuta diffusa può derivare da reazioni di ipersensibilità a svariati farmaci, tra cui β-lattamici, sulfonamidi, antibiotici fluorochinolonici e gli antitubercolari isoniazide e rifampicina. Un danno tubulointerstiziale acuto può verificarsi dopo l'uso di tiazidi e diuretici dell'ansa, allopurinolo, FANS e inibitori della ciclossigenasi 2 (COX-2). È importante osservare che la nefropatia tubulointerstiziale che si sviluppa in alcuni pazienti trattati con FANS e inibitori della COX-2 si può associare a proteinuria di entità nefrosica, con quadro istologico glomerulare di nefropatia da lesioni minime o di glomerulopatia membranosa. Gli inibitori della pompa protonica vengono sempre più spesso riconosciuti come responsabili e recentemente sono stati riconosciuti come causa di nefrite tubulointerstiziale acuta, in più della metà dei casi dimostrata con la biopsia. L'impiego della mesalazina nel trattamento della malattia infiammatoria intestinale è associato a un interessamento renale subacuto a causa del quale si instaura, mesi dopo l'inizio della terapia, una grave e torpida nefrite interstiziale. I reni appaiono in genere ingranditi. I glomeruli sono istologicamente normali, mentre le principali lesioni si osservano nell'interstizio, dove sono presenti marcato edema, infiltrazione da parte di polimorfonucleati, linfociti e plasmacellule e, in qualche caso, grandi quantità di eosinofili. Se il processo lesivo è grave, si possono osservare anche quadri di necrosi e rigenerazione delle cellule tubulari. Gli studi con tecniche di immunofluorescenza o sono risultati negativi o hanno dimostrato una deposizione lineare di immunoglobuline e complemento lungo la membrana basale tubulare.

Nella maggioranza dei casi è necessario che l'assunzione del farmaco sia protratta per alcune settimane perché si evidenzino segni di lesione renale. Rari casi si sono verificati dopo solo poche dosi o dopo assunzione protratta per un anno o più. L'insufficienza renale è di solito presente; la caratteristica triade con febbre, eritema ed eosinofilia allo striscio periferico è altamente indicativa di nefrite tubulointerstiziale acuta, ma è presente in solo il 10% dei pazienti. All'esame del sedimento urinario si rileva ematuria e spesso leucocituria; occasionalmente sono presenti eosinofili. La proteinuria è di solito lieve o moderata, tranne nei casi di glomerulopatia indotta da FANS inibitori della COX-2. Il quadro clinico può essere confuso con quello di una glomerulonefrite acuta, ma quando compaiono insufficienza renale acuta ed ematuria assieme a eosinofilia, eruzioni cutanee e una storia di esposizione a farmaci, deve essere presa in considerazione come diagnosi più probabile una nefrite tubulointerstiziale acuta. La sospensione del farmaco porta in genere alla completa guarigione del danno renale; raramente l'insufficienza renale può essere irreversibile. I glucocorticoidi possono accelerare la guarigione renale, ma la loro reale efficacia in queste malattie non è stata ancora pienamente dimostrata.

Sindrome di Sjögren (vedi anche Cap. 317) Quando i reni sono interessati, la principale alterazione istologica è una nefrite tubulointerstiziale cronica. Gli infiltrati interstiziali sono composti prevalentemente da linfociti, che rendono il quadro istologico renale simile a quello delle ghiandole salivari e lacrimali. I difetti funzionali renali associati a questa malattia sono la diminuita capacità di concentrazione delle urine e l'acidosi tubulare distale (di tipo 1). L'esame delle urine può evidenziare piuria (data prevalentemente da linfociti) e lieve proteinuria.

Alterazioni tubulointerstiziali associate a glomerulonefrite Numerose glomerulonefriti primitive possono essere associate ad alterazioni tubulari e interstiziali. Talvolta il disturbo primitivo può colpire direttamente i tubuli e i glomeruli. Per esempio, in oltre la metà dei pazienti con nefropatia lupica possono essere osservati depositi di immunocomplessi nelle membrane basali tubulari, spesso accompagnati da una reazione infiammatoria interstiziale di cellule mononucleate. Allo stesso modo, in molti pazienti con glomerulonefrite da anticorpi anti-membrana basale glomerulare lo stesso anticorpo reagisce anche contro la membrana basale tubulare. Più frequentemente il danno tubulointerstiziale è secondario alla disfunzione glomerulare. L'entità della fibrosi tubulointerstiziale è correlata al grado di alterazione funzionale renale. I potenziali meccanismi attraverso cui il danno glomerulare può causare lesioni tubulointerstiziali sono rappresentati dalla perdita glomerulare di proteine plasmatiche tossiche per le cellule epiteliali, dall'attivazione delle cellule epiteliali tubulari da parte di citochine di origine glomerulare e dalla riduzione del flusso ematico peritubulare con ischemia tubulointerstiziale e iperfunzione dei tubuli residui.

ALTRE NEFROPATIE TUBULOINTERSTIZIALI

Reflusso vescicoureterale (vedi anche Cap. 283) Quando la funzione della giunzione ureterovescicale è alterata, l'urina può refluire negli ureteri a causa dell'elevata pressione intravescicale che si sviluppa durante la minzione. Clinicamente, il reflusso può essere solitamente dimostrato all'esame urografico (pielografia venosa in fase minzionale e postminzionale). In qualche caso può essere necessaria una uretrocistografia retrograda e minzionale per ottenere una diagnosi definitiva. Un'infezione vescicale può propagarsi per via ascendente ai reni attraverso la giunzione ureterovescicale incontinente. Non sorprende, pertanto, che il reflusso sia più spesso riscontrato in pazienti con infezioni acute e/o ricorrenti delle vie urinarie. Con un reflusso di maggiore entità, caratterizzato da dilatazione degli ureteri e della pelvi renale, compare spesso un progressivo danno renale. Non vi è ancora certezza sulla presenza di una sottofase nella genesi delle alterazioni cicatriziali renali tipiche della nefropatia da reflusso. Spesso vi è un'evidente proteinuria: in questi casi sono dimostrabili alterazioni glomerulari simili a quelle della glomerulosclerosi focale idiopatica (Cap. 277), assieme alle alterazioni della malattia tubulointerstiziale cronica. Dal momento che il danno renale è in relazione diretta con l'entità del reflusso, la correzione chirurgica è di solito necessaria solo nei casi di reflusso di grave entità. Ovviamente, se si è già instaurata una grave glomerulosclerosi, la correzione urologica non offre più alcun vantaggio.

Nefrite da radiazioni Un danno renale è prevedibile quando viene somministrata a entrambi i reni una quantità di raggi X maggiore di 23 Gy (2300 rad). L'esame istologico dei reni mostra glomeruli e arteriole ialinizzati, tubuli atrofici ed estesa fibrosi interstiziale. La nefrite da radiazione si può presentare con insufficienza renale acuta o cronica, ipertensione da moderata a maligna, anemia e proteinuria che può raggiungere livelli nefrosici. L'ipertensione maligna senza insufficienza renale può essere causata dall'irradiazione renale monolaterale e può essere risolta con una nefrectomia omolaterale. La nefrite da radiazioni è ormai svanita grazie alla maggiore consapevolezza della sua patogenesi da parte dei radioterapisti.

CONSIDERAZIONI SU SCALA MONDIALE

Lo spettro eziologico della nefrite tubulointerstiziale cronica mostra una marcata variabilità geografica. La nefropatia da erbe ci-

nesi è stata prevalentemente descritta in Belgio e in alcune aree dell'Asia. La nefropatia da analgesici è osservata in tutto il mondo e in modo particolare è causa di insufficienza renale cronica in Scozia, Belgio e Australia. La nefropatia endemica dei Balcani è una malattia tubulointerstiziale cronica a lenta progressione, la cui eziologia è sconosciuta, e risulta esclusivamente confinata in Bulgaria, Serbia, Croazia, Bosnia e Romania. Questa diversa incidenza probabilmente riflette una variabilità geografica nell'esposizione a particolari agenti nefrotossici, ma potrebbe essere spiegata anche da una variabilità di fattori genetici o da un utilizzo di criteri diagnostici diversi.

BIBLIOGRAFIA

BAKER RJ, PUSEY CD: The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. Nephrol Dial Transplant 19:8, 2004

BATEMAN V: Proximal tubular injury in myeloma. Contrib Nephrol 153:87, 2007

CURHAN GC et al: Lifetime non-narcotic analgesic abuse and decline in renal function in women. Arch Intern Med 164:1519, 2004

HARRIS DC: Tubulointerstitial renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 10:303, 2001

KELLY CJ, NEILSON EG: Tubulointerstitial diseases, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 1483–1512

LIN JL et al: Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes. N Engl J Med 348:277,2003

PRESNE C et al: Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. Kidney Int 64:585, 2003

SHAH SV et al: Oxidants in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 18:16, 2007

280 Danno renale di origine vascolare

Kamal F. Badr, Barry M. Brenner

Il sistema vascolare renale è comunemente implicato nell'aterosclerosi, nell'ipertensione, nell'embolia, nelle malattie vascolari infiammatorie ed ematologiche. Un adeguato apporto di sangue al letto capillare glomerulare è fondamentale per mantenere un'adeguata velocità di filtrazione glomerulare e un corretto bilancio di sodio e acqua. Quindi, oltre che costituire una minaccia per la sopravvivenza del tessuto renale, un danno ai vasi renali può compromettere l'equilibrio dei volumi corporei e la loro composizione. È importante ricordare la straordinaria natura del sistema microvascolare renale, in particolare la presenza di una fitta rete di capillari (glomerulari) che contribuisce al processo di filtrazione glomerulare.

ATEROSCLEROSI

Danno al sistema vascolare renale nell'aterosclerosi sistemica • ***ATEROSCLEROSI MACROVASCOLARE*** Così come in altri distretti vascolari, l'arteria renale e i suoi rami sono sedi potenziali di formazione di placche, che possono provocare malattia ischemica renale e ipertensione (vedi oltre).

ATEROSCLEROSI MICROVASCOLARE Numerosi studi in medicina cardiovascolare hanno focalizzato l'attenzione sul significato clinico dell'indice di escrezione urinaria di albumina come un precoce e forte predittore di malattia aterosclerotica sistemica. Come mostrato nella **figura 280-1**, quando i distretti sistemici e renali endoteliali sono sottoposti a stress ossidativo, infiammazione e danno emodinamico, una risposta misurabile (elevata escrezione urinaria di albumina) può essere valutata nel microcircolo renale anche alcuni anni prima la comparsa di malattia sistemica e/o eventi avversi in altri distretti vascolari. La stretta correlazione tra escrezione urinaria di albumina e rischio cardiovascolare e i miglioramenti concomitanti notati in seguito alla terapia farmacologica supportano la nuova teoria che considera il circolo renale come sito di precoce scoperta per un danno endoteliale aterosclerotico e un indicatore integrato di rischio cardiovascolare.

Malattia aterosclerotica del sistema vascolare renale (stenosi dell'arteria renale e nefropatia ischemica) Si stima che circa il 5% dei casi di ipertensione sia causato da stenosi dell'arteria renale. Negli studi di popolazione una stenosi significativa (>60%) è ritrovata nel 9,1% degli uomini e nel 5,5% delle donne al di sopra dei 65 anni di età. L'incidenza, comunque, è molto più elevata tra coloro che sono stati sottoposti a indagini per coronaropatia (19,9%) o malattia vascolare periferica (35-50%). Studi autoptici in pazienti morti per ictus hanno evidenziato che almeno un'arteria renale ha una stenosi maggiore del 75% nel 10% dei pazienti osservati. La causa più comune nell'adulto e nell'anziano è una placca ateromatosa all'origine dell'arteria renale. Il coinvolgimento bilaterale è presente nella metà dei casi colpiti. È stato dimostrato che la placca progredisce in più del 50% dei casi dopo 5 anni (nel 15% fino all'occlusione totale). L'ipotrofia renale è rilevata nel 20% dei reni compromessi. Nelle giovani donne (15-50 anni) la stenosi è dovuta ad anomalie strutturali intrinseche della parete arteriosa causate da displasia fibromuscolare.

Oltre a stimolare il rilascio di renina, la malattia del sistema vascolare renale è associata a un'attività del sistema nervoso simpatico aumentata, che si manifesta spesso con *flushing*, mancata riduzione notturna della pressione arteriosa, instabilità autonomica e rapide variazioni pressorie. In molti pazienti la stenosi dell'arteria renale è calcolata a un valore della velocità di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR) inferiore a 60 ml/min, con l'85% dei pazienti che hanno una malattia renale cronica allo stadio 3-5. La velocità di filtrazione glomerulare a questi valori è un forte predittore indipendente di rischio cardiovascolare. Quindi, i pazienti con malattia aterosclerotica del sistema vascolare renale sono più a rischio di ictus, insufficienza cardiaca o infarto del miocardio che di progressione della malattia renale all'ultimo stadio.

DIAGNOSI La valutazione diagnostica volta ad accertare la presenza di una stenosi dell'arteria renale prevede inizialmente l'utilizzo di strumenti non invasivi. Il test di screening iniziale è rappresentato dall'ecodoppler, che fornisce informazioni sulla velocità del sangue e sui profili pressori all'interno delle arterie renali: è di ausilio solo se positivo (la sensibilità è del 70% nel migliore dei casi). Soffre, tuttavia, di limiti rappresentati dal dipendere dell'abilità dell'operatore, da difficoltà tecniche nei pazienti obesi e dalla scarsa sensibilità in caso di arterie renali plurime, stenosi distali e occlusione totale. La misura dell'indice di resistenza intrarenale (*resistance index*, RI), fornito dall'ecodoppler, è in grado di apportare informazioni importanti sull'entità della perdita di tessuto nei reni e, conseguentemente, sulla prognosi relativa al ripristino funzionale da attendersi dopo la rivascolarizzazione. L'assenza di ipertrofia compensatoria nel rene controlaterale dovrebbe far avanzare il sospetto che la stenosi sia bilaterale, oppure che vi sia una malattia parenchimale sovrapposta, più spesso una nefropatia ipertensiva o diabetica. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) accentuano la compromissione del flusso ematico renale e della GFR, dovuta a una stenosi funzionalmente significativa dell'arteria renale, ragion per cui la loro somministrazione durante un nefrogramma radioisotopico eseguito con ^{99m}Tc-acido pentetico (DTPA) oppure con ^{99m}Tc-mertiatide (MAG_3) ne potenzia notevolmente l'accuratezza diagnostica e il valore predittivo. L'angio-RM tridimensionale con gadolinio ha soppiantato le tecniche precedenti, rivelandosi il test diagnostico più sensibile (>90%) e specifico (95%) per la diagnosi di stenosi dell'arteria renale con intensificazione del mezzo di contrasto. La diagnosi di assoluta certezza può essere ottenuta solo con l'arteriografia renale. Le tecniche digitali intrarteriose a sottrazione di immagine limitano al minimo la quantità di mezzo di contrasto necessaria, riducendo il rischio di tossicità renale.

TRATTAMENTO STENOSI DELL'ARTERIA RENALE

Quando la pressione arteriosa è controllata e la funzione renale è conservata, la terapia assegnata e un controllo accurato costituiscono il miglior approccio per gestire la stenosi dell'arteria renale. Questo approccio è giustificato dalle conseguenze devastanti delle complicanze ateroemboliche della rivascolarizzazione percutanea, compresa la perdita della funzione renale. Nonostante l'entusiasmo per le procedure di rivascolarizzazione nella stenosi grave dell'arteria renale nella prima metà degli anni '90, l'ultimo decennio ha mostrato un cambiamento significativo delle strategie di gestione, focalizzandosi molto sugli approcci conservativi. La terapia medica ha lo scopo di controllare la pressione arteriosa e preservare la velocità di filtrazione glomerulare e include almeno tre farmaci. In molti pazienti sono necessari gli antagonisti dell'angiotensina (ACE-inibitori o bloccanti i recettori dell'angiotensina) e i diuretici. Una volta ottenuto il controllo della pressione arteriosa, i risultati clinici e di sopravvivenza sono confrontabili fra la terapia medica e la rivascolarizzazione. La terapia di rivascolarizzazione (angioplastica con posizionamento di *stent*) può migliorare la possibilità di ottenere un buon controllo della pressione arteriosa, ma deve essere attuata solo dopo che la terapia medica ottimale ha fallito il raggiungimento di un buon controllo pres-

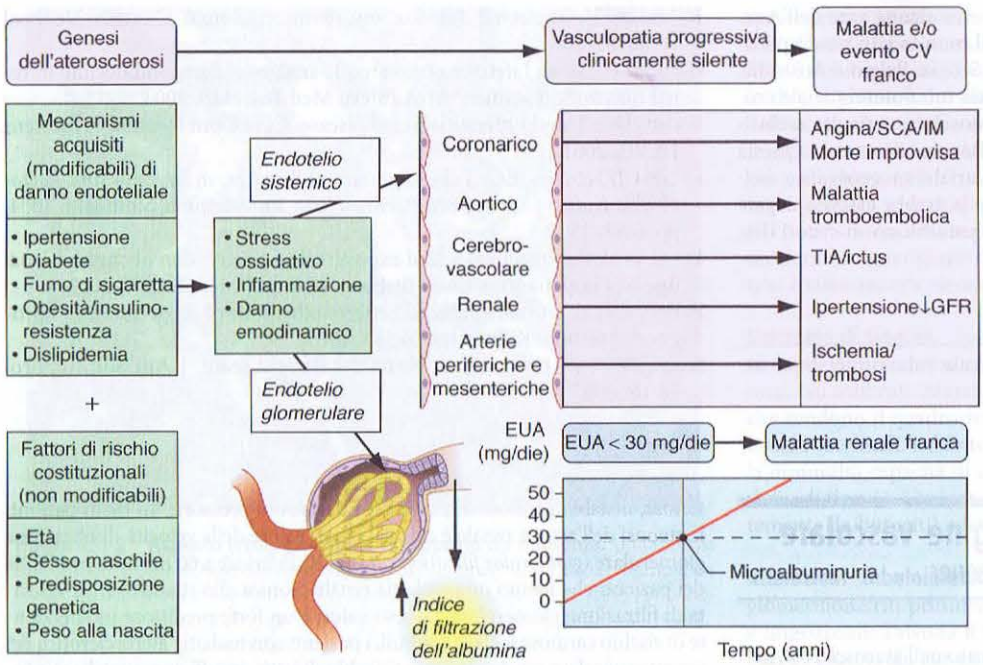


FIGURA 280-1 Fisiopatologia comparativa e conseguenze cliniche del danno endoteliale associato ad aterosclerosi nella circolazione sistemica e renale. In contrasto con il letto endoteliale sistemico, nel quale il danno aterosclerotico precoce non è dimostrabile, la quantità di fluidi filtrati attraverso l'endotelio glomerulare (140-180 l/die) amplifica marcatamente le conseguenze funzionali (aumentata filtrazione dell'albumina) del danno precoce endoteliale (e dei podociti) nel glomerulo. La comparsa di microalbuminuria rende in questo modo apparente il danno endoteliale sistemico che verosimilmente si verifica contemporaneamente in altre aree del letto vascolare e che può evolvere silenziosamente verso una malattia franca alcuni anni dopo. CV, cardiovascolare; SCA, sindrome coronarica acuta; IM, infarto miocardico; TIA, attacco ischemico transitorio; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; EUA, escrezione urinaria di albumina.

sorio o la concentrazione sierica di creatinina risulta essere aumentata di più del 30%. Il buon controllo pressorio e la funzionalità renale conservata dopo rivascolarizzazione non sono prevedibili quando l'insufficienza del rene colpito è superiore all'80%. In mani esperte, le complicanze dell'angioplastica o degli *stent* sono abbastanza basse. Studi clinici suggeriscono che la rivascolarizzazione per via percutanea prevenga l'ulteriore deterioramento o addirittura migliori la funzionalità renale in alcuni pazienti. Nonostante le tecniche avanzate di rivascolarizzazione renale percutanea attualmente disponibili, quella ottimale è ancora in evoluzione. Dispositivi di protezione dall'embolia possono risultare utili. Nella **tabella 280-1** sono riportate le indicazioni per effettuare la rivascolarizzazione nei pazienti con stenosi dell'arteria renale. A causa della sicurezza, dei costi e dell'efficacia a lungo termine, la riparazione chirurgica è ora raramente indicata.

Gli indici di successo dell'angioplastica transluminale percutanea convenzionale in giovani pazienti con displasia fibromuscolare sono pari al 50% di guarigione e un altro 30% evidenzia un miglioramento del controllo della pressione arteriosa.

Malattia ateroembolica renovascolare La malattia ateroembolica renale fa parte di una sindrome sistemica caratterizzata da embolizzazione di cristalli di colesterolo. Il danno renale che ne deriva è dovuto a cristalli di colesterolo staccatisi da placche aterosclerotiche di arterie di grosso calibro come l'aorta, che giungono a occludere le piccole arterie del letto vascolare renale. L'ateroembolia renale rappresenta una causa di insufficienza renale nell'anziano di riscontro sempre più frequente e spesso non riconosciuta. Studi autoptici hanno identificano emboli di colesterolo nel 2,4-4% dei campioni di tessuto renale, ma l'incidenza aumenta significativamente negli anziani, in particolare tra coloro che sono stati sottoposti a un'arteriografia addominale o a intervento chirurgico. Sesso maschile, età avanzata, ipertensione e diabete mellito rappresentano i più importanti fattori predisponenti, la cui presenza viene rilevata nell'85% dei casi. I pazienti con sindrome da embolizzazione di colesterolo presentano spesso, all'anamnesi, una positività per malattia cardiovascolare ischemica, aneurisma dell'aorta, malattia cerebrovascolare, scompenso cardiaco congestizio o insufficienza renale. Vi è una correlazione significativa tra stenosi dell'arteria renale e malattia ateroembolica renale. In circa il 50% dei casi sono riconoscibili eventi scatenanti, quali interventi di chirurgia vascolare, arteriografie, angioplastiche, anticoagulazione con eparina e terapia trombolitica. La causa scatenante più comune di embolizzazione del colesterolo è rappresentata dalle arteriografie.

Di solito le manifestazioni cliniche compaiono da 1 a 14 giorni dopo l'evento scatenante, anche se l'esordio può essere più insidioso. In poco meno della metà dei pazienti compaiono sintomi sistemici, tra i quali febbre, mialgie, cefalea e perdita di peso. Le lesioni cutanee rappresentano i reperti extrarenali più frequenti, manifestandosi come *livedo reticularis* e colorazione "bluastra" o gangrena delle dita dei piedi nel 50-90% dei pazienti. Altri siti bersaglio dell'embolia colesterinica sono la retina, l'apparato muscoloscheletrico, il sistema nervoso e l'intestino. Nella metà dei pazienti si rileva ipertensione labile oppure accelerata ed è stata riportata ipertensione maligna. Solitamente l'insufficienza renale è di tipo subacuto e progredisce per gradini successivi nell'arco di diverse settimane, ma può essere anche di tipo acuto con oliguria. Segni clinici e sintomi uremici che richiedono la terapia dialitica compaiono nel 40% dei pazienti e solo la metà di questi soggetti recupera una funzione renale tale da rendere possibile la sospensione della dialisi dopo un anno. L'infarto renale secondario a embolizzazione del colesterolo è raro. La malattia embolica colesterinica è stata descritta anche nel rene trapiantato, in cui può derivare sia dal donatore sia dal ricevente.

DATI DI LABORATORIO Oltre all'aumento ematico dell'azoto ureico e della creatinina, i dati di laboratorio possono includere eosinofilia (60-80%), eosinofiluria, leucocitosi, aumentata velocità di eritrosedimentazione, anemia e ipocomplementemia.

È difficile porre diagnosi di embolia renale aterosclerotica in vita. La dimostrazione di emboli di colesterolo nella retina è di aiuto, ma una diagnosi certa è stabilita solo dalla biopsia renale. L'esame istologico dei vasi occlusi evidenzia avallamenti biconvessi a fondo appuntito che rappresentano le sedi di deposito dei cristalli di colesterolo. Gli stessi cristalli di colesterolo vengono rimossi dai solventi che solitamente si utilizzano per la fissazione dei tessuti, ma possono essere visualizzati in sezioni congelate di tessuto a fresco come cristalli birifrangenti alla luce polarizzata. Possono essere ritrovati anche nel muscolo scheletrico sano o nella cute. La malattia renale ateroembolica è associata a una mortalità pari al 64-81%.

TABELLA 280-1 INDICAZIONI E PREREQUISITI PER LA RIVASCOLARIZZAZIONE NELLA STENOSI DELL'ARTERIA RENALE

Indicazioni
Ipertensione arteriosa incontrollata con terapia massimale
Progressivo aumento della creatinina (escludere altre cause)
Intolleranza ad ACE-I e ARB (aumento della creatinina >30% o grave iperkaliemia)
Edema polmonare ricorrente, scompenso cardiaco congestizio o sovraccarico di fluidi
Prerequisiti
Operatore esperto
Presenza dei due reni
IR <0,8 nel rene bersaglio

ACE-I, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB (*angiotensin receptor blockers*), bloccanti dei recettori dell'angiotensina; IR, indice renale.

TERAPIA MALATTIA ATEROEMBOLICA RENALE

Non esiste alcuna terapia efficace per la malattia ateroembolica renale. Può essere utile sospendere eventuali trattamenti anticoagulanti. In alcuni pazienti si è potuto osservare un ripristino della funzione renale perfino dopo un periodo di insufficienza renale protrattasi a lungo. La prognosi può migliorare anche con un trattamento con farmaci anticolesterolemizzanti. Un approccio di tipo aggressivo, nel quale le misure di supporto vengano individualizzate, può condurre a risultati clinici migliori. Numerosi lavori suggeriscono un effetto favorevole della terapia steroidea, ma di fatto mancano studi controllati.

Malattia tromboembolica renovascolare La trombosi di una delle arterie renali principali o di uno dei loro rami costituisce un'importante causa di deterioramento della funzione renale, in particolare negli anziani. Questa diagnosi è spesso difficile e richiede quindi un elevato indice di sospetto. Una trombosi può essere la conseguenza di una patologia intrinseca di un vaso renale (post-traumatica, aterosclerotica o infiammatoria), oppure essere causata da un embolo che trae origine da un vaso distante; più frequentemente si tratta di emboli costituiti da grasso, emboli che si formano nel cuore sinistro (trombi murali conseguenti a infarto miocardico, endocardite batterica o vegetazioni asettiche) o emboli "paradossi" che passano dal cuore destro al circolo sistemico attraverso un forame ovale pervio o un difetto del setto interatriale. Nel 15-30% dei casi si tratta di emboli renali bilaterali.

La presentazione clinica varia in funzione della durata e dell'estensione dell'evento occlusivo. Una trombosi acuta e un infarto, quando sono causati da un embolo, possono provocare l'improvvisa insorgenza di dolore o dolorabilità al fianco, febbre, ematuria, leucocitosi, nausea e vomito. Se è presente un infarto possono risultare elevati gli enzimi sierici liberati dalle cellule renali, vale a dire l'aspartato aminotrasferasi (AST) e la lattico deidrogenasi (LDH), nonché la fosfatasi alcalina. I livelli di questi enzimi si elevano e tornano alla norma nell'ordine in cui sono stati citati. La LDH e la fosfatasi alcalina urinarie possono aumentare anche dopo infarto renale. Si verifica un veloce deterioramento della funzione renale, che in caso di trombosi bilaterale porta a insufficienza renale acuta con oliguria. L'occlusione di una singola arteria renale che si instauri più lentamente (in seguito a un processo aterosclerotico) può passare inosservata. Tra questi due estremi esiste una vasta gamma di possibili presentazioni cliniche. Di solito, un infarto renale viene seguito da ipertensione arteriosa, dovuta alla secrezione di renina nella zona perinfartuale. L'ipertensione è solitamente transitoria, ma può anche essere persistente. La diagnosi viene posta con l'arteriografia renale.

T TROMBOSI ACUTA DELL'ARTERIA RENALE

Le opzioni di trattamento per la trombosi acuta dell'arteria renale includono l'intervento chirurgico, la terapia anticoagulante, l'attivatore tessutale del plasminogeno intrarenale, la trombectomia "reolitica" percutanea conservativa, la terapia di supporto e il controllo dell'ipertensione. La scelta del tipo di trattamento dipende principalmente da: 1) condizioni cliniche generali del paziente, in particolare la possibilità di essere sottoposto a un intervento di chirurgia maggiore; 2) estensione dell'occlusione renovascolare e quantità di massa renale a rischio di infarto. In genere, nelle patologie monolaterali terapie di supporto e anticoagulanti costituiscono il trattamento appropriato. Nei casi di trombosi *acuta* bilaterale la terapia medica e quella chirurgica ottengono risultati simili. Circa il 25% dei pazienti muore durante l'episodio acuto, solitamente per l'insorgenza di complicanze extrarenali.

DANNO VASCOLARE RENALE NELL'IPERTENSIONE

L'ipertensione sia "essenziale" sia a eziologia nota provoca lo sviluppo della lesione intrinseca delle arteriole renali (arteriolosclerosi ialina) che poi evolve nella perdita della funzionalità renale (nefroangiosclerosi).

Ipertensione "essenziale" (nefrosclerosi arteriolare) La nefrosclerosi arteriolare è stata riscontrata in pazienti ipertesi (pressione arteriosa maggiore di 150/90 mmHg) da un lungo periodo, ma la cui ipertensione non è mai progredita verso una forma maligna (descritta oltre). Questi pazienti, che spesso appartengono al gruppo di pazienti più anziani, vengono riconosciuti come ipertesi durante una normale visita di controllo, oppure perché avvertono qualche sintomo aspecifico (per es., cefalea, astenia, palpitazioni).

Le lesioni caratteristiche sono a carico delle arteriole afferenti, che presentano pareti ispessite a causa della deposizione di materiale omogeneo eosinofilo (arteriolosclerosi ialina). Ne risulta un restringimento del lume del vaso con conseguente danno ischemico dei glomeruli e dei tubuli.

L'esame obiettivo, quindi, può rilevare la presenza di modificazioni dei vasi retinici (restringimenti arteriolari e/o emorragie a "fiamma"), di ipertrofia cardiaca e, a volte, di segni di insufficienza cardiaca congestizia. Il danno renale può manifestarsi con aumento lieve o moderato della concentrazione sierica di creatinina, microalbuminuria o proteinuria.

Ipertensione "maligna" In pazienti con ipertensione di vecchia data o in pazienti che in precedenza erano normotesi si può sviluppare un'ipertensione maligna caratterizzata da un improvviso (accelerato) aumento dei valori pressori (spesso la pressione diastolica supera i 130 mmHg), accompagnato da papilledema, manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale, scompenso cardiaco e un rapido e progressivo deterioramento della funzionalità renale. L'assenza di papilledema non esclude la diagnosi in un paziente con valori pressori marcatamente elevati e una rapida riduzione della funzione renale. I reni sono caratterizzati da un aspetto a "punture di insetti", dovuto a emorragie capillari superficiali. Dal punto di vista istologico possono essere distinti due diversi tipi di lesioni. Il primo tipo coinvolge le arteriole ed è rappresentato dalla necrosi fibrinoide, cioè l'infiltrazione della parete arteriolare da parte di materiale eosinofilo contenente fibrina. Si verifica un ispessimento delle pareti del vaso e, occasionalmente, è presente un infiltrato infiammatorio (arteriolite necrotizzante). Il secondo tipo di lesione è a carico delle arterie interlobulari e consiste in una proliferazione concentrica iperplastica di elementi cellulari della parete vascolare, con deposizione di collagene che porta a un'arteriolite iperplastica (lesioni a "bulbo di cipolla"). A volte la necrosi fibrinoide può estendersi ai glomeruli, che possono anche andare incontro a modificazioni di tipo proliferativo o a necrosi totale. La maggior parte delle modificazioni a carico dei glomeruli e dei tubuli è secondaria a ischemia e infarto dei tessuti. L'esatta sequenza degli eventi che portano all'instaurarsi di ipertensione maligna non è ben conosciuta. Sembra che due alterazioni rivestano un ruolo primario nell'iniziarla e/o nel perpetuarla: 1) aumento di permeabilità delle pareti vascolari a componenti plasmatiche, in particolare la fibrina, che attivano meccanismi della coagulazione che inducono anemia emolitica microangiopatica, perpetuando il danno vascolare; 2) attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone a un certo punto del processo patologico, che contribuisce ad accelerare e mantenere l'aumento dei valori pressori e, di conseguenza, le lesioni vascolari.

È più probabile che l'ipertensione maligna si instauri in un individuo già affetto da ipertensione arteriosa, di solito a un'età compresa tra 20 e 40 anni. L'incidenza è maggiore nel sesso maschile, in particolare nella razza nera. I sintomi iniziali sono di solito neurologici (capogiri, cefalea, riduzione del visus, alterazione dello stato di coscienza e convulsioni focali o generalizzate). In seguito compaiono insufficienza cardiaca e insufficienza renale. Tra le alterazioni a carico del rene vi sono un aumento rapido della concentrazione plasmatica della creatinina, ematuria (a volte macroscopica), proteinuria e presenza nel sedimento urinario di cilindri di globuli bianchi e di globuli rossi. Può essere presente una sindrome nefrosica. Nella fase iniziale, elevati livelli di aldosterone plasmatico provocano l'insorgenza di alcalosi metabolica ipokaliemica. Se sono presenti acidosi uremica e iperkaliemia, questi reperti iniziali vengono alla fine mascherati. Spesso si riscontrano segni ematologici di anemia emolitica microangiopatica (vale a dire la presenza di schistociti).

T IPERTENSIONE

Il principale obiettivo della terapia è controllare l'ipertensione. Il momento di inizio della terapia, la sua efficacia e la *compliance* del paziente sono punti cruciali per arrestare la progressione della nefrosclerosi benigna. Se non viene instaurato un trattamento, la maggior parte di questi pazienti muore per le complicanze extrarenali dovute all'ipertensione. L'ipertensione maligna costituisce invece un'emergenza medica; il suo decorso naturale provoca la morte, quasi sempre per sindrome uremica, nell'80-90% dei pazienti entro un anno dall'insorgenza della malattia. Si devono istituire provvedimenti terapeutici di supporto per controllare le complicanze neurologiche e cardiache e le manifestazioni dovute all'insufficienza renale acuta, ma il principale obiettivo dell'intervento è quello di ridurre velocemente e drasticamente i livelli pressori. Questo tipo di intervento, se coronato da successo, è in grado di far regredire tutte le complicanze nella maggior parte dei pazienti. Attualmente la percentuale di sopravvivenza a cinque anni è del 50%, e in alcuni pazienti è stata osservata una parziale regressione delle lesioni vascolari con ritorno dei valori di funzionalità renale a livelli vicini alla norma.

DANNO VASCOLARE RENALE NELLE MALATTIE SISTEMICHE

Sindrome emolitico-uremica e porpora trombotica trombocitopenica (vedi anche Cap. 109) La sindrome emolitico-uremica e la porpora trombotica trombocitopenica, coagulopatie da consumo caratterizzate da anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenia, hanno una particolare predilezione per il rene e il sistema nervoso centrale. In passato la sovrapposizione nelle manifestazioni cliniche ha spinto i ricercatori a considerare le due sindromi come un *continuum* di una singola patologia. Recenti evidenze, tuttavia, dimostrano chiaramente principi molecolari distinti nella loro fisiopatologia.

INTERESSAMENTO RENALE L'evidenza del coinvolgimento renale è presente nella maggior parte dei pazienti con sindrome emolitico-uremica o por-

pora trombotica trombocitopenica. L'ematuria microscopica (78%) e la proteinuria subnefrotica (75%) sono i risultati più frequenti. Il sesso maschile, l'ipertensione, l'anuria prolungata e livelli di emoglobina <10 g/l all'esordio sono associati a un maggiore rischio di postumi renali nei bambini. È rara una grave ematuria. In più del 90% dei pazienti con sindrome emolitico-uremica si sviluppa insufficienza renale, in un terzo dei quali anurica. La durata media dell'insufficienza renale è di due settimane. L'insufficienza renale acuta grave o anuria si verifica in meno del 10% dei casi di porpora trombotica trombocitopenica classica. L'entità dell'aumento di azoto ureico all'esordio può essere un indicatore prognostico nei pazienti con sindrome emolitico-uremica o porpora trombotica trombocitopenica.

ANATOMIA PATOLOGICA La lesione caratteristica nella sindrome emolitico-uremica e nella porpora trombotica trombocitopenica è la microangiopatia trombotica. I microtrombi sono stati ritrovati nelle arteriole e nei capillari. Nella porpora trombotica trombocitopenica i microtrombi sono composti prevalentemente da aggregati piastrinici e da un sottile strato di fibrina e mostrano una colorazione positiva per il fattore di von Willebrand (vWF), che è stato coinvolto nella sua patogenesi. Al contrario, i microtrombi nella sindrome emolitico-uremica contengono prevalentemente fibrina. I depositi ialini subendoteliali e l'edema delle cellule endoteliali pure contribuiscono all'occlusione vascolare. I danni glomerulari sono ischemici. Le pareti dei capillari glomerulari sono rugose, il glomerulo vascolare può essere atrofizzato e la capsula di Bowman è ispessita. Può svilupparsi una necrosi acuta corticale o tubulare. Studi di immunofluorescenza evidenziano, senza alcuna differenza, il fibrinogeno lungo le pareti dei capillari glomerulari e nei trombi arteriosi. Depositi granulari di C3 e IgM possono essere osservati nelle pareti dei vasi e nei glomeruli. Studi al microscopio elettronico evidenziano edema delle cellule endoteliali glomerulari e distacco dalla membrana basale glomerulare.

EZIOLOGIA DELLA SINDROME EMOLITICO-UREMICA Sono state descritte due forme di sindrome emolitico-uremica. 1) La sindrome emolitico-uremica associata a diarrea, la forma più comune nei bambini, è associata a infezione da *Escherichia coli* che produce la tossina Shiga (più comunemente O157: H7). Questa forma ha una prognosi favorevole. Molti casi si verificano in estate e autunno. 2) La sindrome emolitico-uremica non associata alla tossina Shiga colpisce invece tipicamente gli adulti, anche se può verificarsi a qualsiasi età. Si manifesta in forme sporadiche o familiari, non è infettiva e solitamente è accelerata da farmaci e gravidanza. Diversi studi hanno dimostrato una predisposizione genetica nella sindrome emolitico-uremica atipica, che coinvolge due proteine regolatrici della via alternativa del complemento: il fattore H (FH) e la proteina cofattore di membrana (MCP o CD46).

PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA L'ADAMTS 13 è un componente della famiglia delle zinco-metalloproteinasi recentemente identificata come ADAMTS (una disintegrina con parti di trombospondina di tipo 1) che scinde i complessi vWF e previene l'interazione vWF-piastrine. Un grave deficit di ADAMTS 13 è stato descritto in pazienti con porpora trombotica trombocitopenica. Due forme sono state identificate. 1) Nella porpora trombotica trombocitopenica sporadica il deficit sembra essere legato a una soppressione autoimmune di ADAMTS 13 da anticorpi IgG circolanti per la proteina. 2) La sindrome di Schulman-Upshaw (un deficit ereditario) è caratterizzata da trombocitopenia ed emolisi microangiopatica subito dopo la nascita e risponde all'infusione di plasma. Molti pazienti richiedono infusioni di plasma ogni 2-4 settimane. Le ricadute sono spesso scatenate da febbre, infezione, gravidanza o intervento chirurgico.

La sindrome emolitico-uremica e la porpora trombotica trombocitopenica indotta da farmaci sono ben identificate in pazienti che ricevono farmaci chemioterapici, più comunemente mitomicina C (dose cumulativa ≥20-30 mg/m^2). L'esordio dell'anemia emolitica e dell'insufficienza renale è di solito improvviso e la mortalità è elevata nonostante la terapia di supporto. Il trattamento con trasfusione, glucocorticoidi, farmaci immunosoppressori e la proteina A stafilococcica immunoassorbente sono efficaci in alcuni casi. Anche l'uso di ticlopidina e clopidogrel è stato associato a questa malattia. La porpora trombotica trombocitopenica indotta dalla ciclosporina è stata descritta per la prima volta in seguito al trapianto di midollo osseo, ma è più comune in pazienti che ricevono trapianti di rene o di altri organi solidi. Nel ricevente l'allotrapianto renale, la sindrome emolitico-uremica indotta dalla ciclosporina si manifesta durante la prima settimana dopo il trapianto dal momento che la tossicità del farmaco è dose-correlata. L'insufficienza renale è reversibile con la sospensione della ciclosporina o la riduzione del suo dosaggio.

La sindrome emolitico-uremica e la porpora trombotica trombocitopenica possono manifestarsi dopo trapianto di midollo osseo, indipendentemente da una precedente terapia radiante o con ciclosporina. La porpora trombotica trombocitopenica è solitamente associata alla gravidanza. Circa il 10–25% dei pazienti con porpora trombotica trombocitopenica è rappresentato da donne al termine della gravidanza o nel *post partum*; questa è anche l'epoca degli eventi trombotici e della comparsa di preeclampsia, eclampsia e sindrome HELLP (emolisi con elevati enzimi epatici e piastrinopenia). Queste sindromi sono difficili da distinguere dalla sindrome emolitico-uremica e dalla porpora trombotica trombocitopenica. La ridotta attività di ADAMTS 13 a fine gravidanza può essere un rischio aggiuntivo. Infine, la microangiopatia trombotica è stata descritta in associazione con tumori vascolari, leucemia acuta promielocitica e carcinomi di prostata, stomaco e pancreas.

T SINDROME EMOLITICO-UREMICA

Misure di supporto – compresi la dialisi, i farmaci antipertensivi, le trasfusioni di sangue e il trattamento delle complicanze neurologiche – hanno migliorato la sopravvivenza nei pazienti con sindrome emolitico-uremica o porpora trombotica trombocitopenica. Un adeguato bilancio dei liquidi e un intestino a riposo sono importanti nel trattamento della sindrome emolitico-uremica tipica associata a diarrea. Gli antibiotici come trattamento dell'infezione provocata da *E. coli* O 157: H7, produttore di tossina Shiga, sono stati visti aumentare il rischio di una chiara sindrome emolitico-uremica di oltre 15 volte, favorendo il rilascio acuto di un ampio numero di tossine preformate o stabilendo un vantaggio selettivo per *E. coli* O157. Fra le modalità terapeutiche utilizzate per il trattamento dei pazienti con sindrome emolitico-uremica o porpora trombotica trombocitopenica, la plasmaferesi (plasmaferesi combinata con sostituzione di plasma fresco a freddo) è attualmente il trattamento di scelta ed è migliore dell'infusione di solo plasma. La plasmaferesi può rimuovere dal circolo sanguigno gli autoanticorpi inibitori, recentemente identificati, contro la proteasi del vWF e sostituirli con un numero maggiore di enzimi proteasici. La plasmaferesi dovrebbe essere eseguita giornalmente finché non si ottiene la remissione, che consiste nella normalizzazione della conta piastrinica o nella risoluzione dei sintomi neurologici o in entrambe. I livelli di emoglobina, la percentuale di schistociti, la conta reticolocitaria, ma anche gli indici renali non sembrano essere determinanti per la risposta iniziale alla terapia, dal momento che possono mantenersi alterati per un periodo indefinito anche dopo la remissione. È stato sostenuto che continuare la plasmaferesi per diverse sedute dopo la remissione previene le recidive. L'insufficienza renale severa risultante dalla sindrome emolitico-uremica e dalla porpora trombotica trombocitopenica spesso richiede la dialisi. In qualche caso è stato eseguito pure il trapianto di rene. La sindrome emolitico-uremica e la porpora trombotica trombocitopenica possono ripresentarsi in più del 17% dei pazienti trapiantati, indipendentemente dall'uso di ciclosporina. Percentuali di ricomparsa più frequenti sono state riportate per la sindrome emolitico-uremica familiare.

SCLERODERMIA (SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA)

(vedi anche Cap. 316) L'interessamento renale nella sclerodermia può presentarsi in due modi che dipendono da come l'ipertensione maligna si sovrappone alla patologia renale: 1) *anomalie urinarie persistenti* e un decorso clinico subdolo caratterizzato da proteinuria (15-36%), ipertensione (24%) e lieve iperazotemia (15%); gli anticorpi anti-RNA POL3 sono fortemente associati alla malattia renale da sclerodermia; 2) *crisi renale da sclerodermia* con rapido deterioramento della funzione renale, di solito accompagnata da ipertensione maligna, oliguria, proteinuria, ritenzione di liquidi, anemia emolitica microangiopatica e coinvolgimento del sistema nervoso centrale. La crisi renale da sclerodermia si manifesta nel 10% dei pazienti, molto comunemente entro i primi 4 anni dalla diagnosi, particolarmente nei pazienti con interessamento cutaneo diffuso. Il 25% di questi pazienti sviluppa una crisi renale da sclerodermia, che può manifestarsi anche in pazienti con malattia renale precedentemente non evidenziata o a lenta progressione. Se non trattata, la crisi renale da sclerodermia conduce a insufficienza renale cronica entro giorni o mesi. Un'associazione significativa è presente tra pregressa terapia con glucocorticoidi e sviluppo di crisi renale da sclerodermia.

T SCLERODERMIA

Nella crisi renale da sclerodermia gli ACE-inibitori hanno migliorato la sopravvivenza a 5 anni dal 10% al 65%. Il 60% dei pazienti con crisi renale da sclerodermia trattato con ACE-inibitori non richiede la dialisi (oppure necessita di una dialisi temporanea) con un indice di sopravvivenza a 8 anni dell'80-85%, simile a quello dei pazienti con sclerodermia in cui non si sviluppa la crisi renale. Più della metà dei pazienti con crisi renale da sclerodermia che richiedono la dia-

lisi e sono trattati aggressivamente con ACE-inibitori è in grado di sospendere la dialisi 3-18 mesi dopo, suggerendo che questi pazienti dovrebbero continuare la terapia con ACE-inibitori anche dopo aver iniziato la dialisi. Gli antagonisti per i recettori dell'angiotensina non hanno dimostrato di essere validi sostituti degli ACE-inibitori in pazienti con crisi renale da sclerodermia. I pazienti in cui la crisi renale da sclerodermia progredisce fino alla malattia renale terminale possono sottoporsi a emodialisi o dialisi peritoneale, quest'ultima occasionalmente limitata da una compromissione del filtro peritoneale. Una riduzione della sopravvivenza totale e del trapianto è stata notata nei pazienti con sclerodermia sottoposti a trapianto di rene, così come la ricomparsa di sclerosi progressiva nel trapianto di rene, particolarmente nei pazienti con malattia aggressiva.

NEFROPATIA DA ANEMIA FALCIFORME

(vedi anche Cap. 99) L'anemia falciforme causa complicanze renali in seguito alla presenza di globuli rossi a forma di falce nel microcircolo. Il fatto che la midollare renale sia ipertonica e relativamente ipossica, associato al rallentamento di flusso ematico a livello dei *vasa recta*, favorisce la deformazione a forma di falce dei globuli rossi, provocando infarti locali (necrosi papillare). I difetti di funzione tubulare presenti nei pazienti affetti da anemia falciforme sono quindi, probabilmente, il risultato di un danno ischemico tubulare renale.

Oltre alla patologia microvascolare intrarenale descritta sopra, nei pazienti giovani affetti da anemia falciforme è caratteristica la presenza di iperperfusione renale, ipertrofia glomerulare e iperfiltrazione. In molti di questi soggetti si sviluppa alla fine una glomerulopatia che porta all'instaurarsi di proteinuria (presente nel 30% circa dei casi) e, in alcuni casi, di sindrome nefrosica. La coereditarietà per microdelezioni del gene dell'α-globina (α-talassemia) sembra conferire una protezione contro l'istaurarsi della nefropatia, riferibile alla sua associazione con una pressione arteriosa media ridotta e con una minore proteinuria.

Possono anche essere presenti iperazotemia e iperuricemia di lieve entità. L'insufficienza renale avanzata e l'uremia si manifestano nel 10% dei casi. L'esame istologico rivela la tipica lesione detta "nefropatia da iperfiltrazione", una glomerulosclerosi focale segmentaria. Questo reperto ha condotto all'ipotesi che l'iperfiltrazione indotta dall'anemia nell'infanzia costituisca la causa principale della malattia glomerulare nell'adulto. Anche la perdita di nefroni secondaria al danno ischemico può, in questi pazienti, contribuire allo sviluppo dell'iperazotemia.

In aggiunta alla glomerulopatia descritta sopra, altre complicanze renali dell'anemia falciforme comprendono *infarti corticali*, che possono provocare perdita di funzionalità renale, ematuria persistente ed ematomi perirenali. Gli *infarti papillari*, evidenziabili radiograficamente nel 50% dei pazienti portatori del *trait* falciforme, sono associati a un aumentato rischio di infezioni batteriche a livello del tessuto renale cicatriziale e causano alterazioni della funzione tubulare. Ematuria macroscopica non dolorosa è presente con una più alta frequenza nei pazienti con *trait* falciforme rispetto a quelli con anemia falciforme ed è probabilmente dovuta a episodi infartuali a livello della midollare renale. Le *alterazioni della funzione tubulare*, come il diabete insipido nefrogeno, sono il risultato di una marcata riduzione di flusso ematico nei *vasa recta*, associata a un danno ischemico tubulare. Questo difetto di concentrazione espone i pazienti a un aumentato rischio di disidratazione e, quindi, di crisi da "sickling" (deformazione a falce) dei globuli rossi. Il difetto di concentrazione è presente anche nei pazienti portatori del *trait* falciforme. Possono essere presenti altri difetti della funzionalità tubulare che coinvolgono l'escrezione del potassio e dello ione idrogeno, che a volte possono portare ad acidosi metabolica iperkaliemica e a un'alterazione dell'escrezione dell'acido urico. Quest'ultima, abbinata a un aumento della sintesi delle purine da parte del midollo osseo, provoca iperuricemia.

La terapia della nefropatia da anemia falciforme fa parte del trattamento generale del paziente (Cap. 99). In aggiunta, tuttavia, è stato segnalato che l'uso di ACE-inibitori è associato a miglioramento della glomerulopatia da iperfiltrazione. La sopravvivenza post-trapianto a 3 anni, sia del rene sia del paziente, risulta ridotta nei riceventi affetti da nefropatia secondaria ad anemia falciforme rispetto a quella associata ad altre cause di insufficienza renale terminale.

TROMBOSI DELLA VENA RENALE

La trombosi di una o di entrambe le vene renali principali si verifica in svariate situazioni (Tab. 280-2). Sembra che la sindrome nefrosica che si accompagna alla glomerulonefrite membranosa e ad alcuni tipi di carcinoma predisponga allo sviluppo di trombosi della vena renale (TVR), che si osserva dal 10 al 50% dei pazienti affetti da queste patologie. La TVR può peggiorare una proteinuria preesistente, ma raramente causa sindrome nefrosica.

TABELLA 280-2 CONDIZIONI ASSOCIATE A TROMBOSI DELLA VENA RENALE

Trauma
Compressione estrinseca (linfonodi, aneurisma dell'aorta, neoplasie)
Invasione da carcinoma a cellule renali
Disidratazione (lattanti)
Sindrome nefrosica
Gravidanza o assunzione di contraccettivi orali

Le manifestazioni cliniche dipendono dalla gravità e dalla velocità di insorgenza della trombosi. I casi a insorgenza acuta si verificano tipicamente nei bambini e sono caratterizzati da un deterioramento improvviso della funzione renale, spesso accompagnato da febbre, brividi, dolenza lombare (con aumento delle dimensioni del rene), leucocitosi ed ematuria. L'infarto emorragico e la rottura del rene possono provocare uno shock ipovolemico. Nei giovani adulti la TVR deve essere sospettata quando si osservino un improvviso deterioramento, relativamente acuto o subacuto, della funzione renale e/o il peggioramento di una proteinuria e di un'ematuria in un contesto clinico compatibile. Nei casi in cui la trombosi si sviluppi gradualmente, fenomeno che si verifica di solito negli anziani, l'unico sintomo può essere costituito da embolie polmonari ricorrenti o dall'instaurarsi di ipertensione arteriosa. Sono stati descritti quadri che riproducono la sindrome di Fanconi e l'acidosi tubulare renale prossimale. La trombosi della vena renale è una possibile causa di precoce disfunzione del trapianto di rene e la sua incidenza può essere ridotta con l'uso profilattico di acido acetilsalicilico a basse dosi. La diagnosi definitiva può essere stabilita solo mediante una venografia renale selettiva che visualizzi il trombo occludente. In assenza della possibilità di eseguire l'angiografia, l'esame ecodoppler, la tomografia computerizzata (TC) con mezzo di contrasto e la risonanza magnetica (RM) forniscono spesso le prove della presenza del trombo.

TROMBOSI VENOSA RENALE

Il trattamento consiste nella somministrazione di anticoagulanti. Il principale obiettivo è quello di prevenire l'embolizzazione a livello polmonare, sebbene alcuni autori abbiano sostenuto che questa terapia migliora anche la funzionalità renale e riduce la proteinuria. Sono state riportate segnalazioni incoraggianti sull'utilizzo di streptochinasi. Sono stati osservati anche casi di ricanalizzazione spontanea seguiti da miglioramento clinico. La terapia anticoagulante è più efficace nelle trombosi acute nei pazienti più giovani. Viene suggerita la nefrectomia nei lattanti con infarto renale pericoloso per la vita. In alcuni casi è efficace la trombectomia meccanica percutanea.

TOSSIEMIA GRAVIDICA

Vedi il capitolo 7.

NECROSI CORTICALE BILATERALE

La necrosi corticale bilaterale acuta è associata ad aborto settico, distacco di placenta e preeclampsia. La formazione di coaguli nei vasi corticali e nelle arteriole provoca la necrosi del tessuto renale. Le conseguenze sono rappresentate da anuria e da un'insufficienza renale che può essere irreversibile. In altri casi si osserva un parziale recupero della funzionalità renale, ma il *follow-up* a lungo termine dimostra che nella maggioranza dei pazienti si assiste a una lenta evoluzione verso la sindrome uremica.

BIBLIOGRAFIA

CHONCHOL M, LINAS S: Diagnosis and management of ischemic nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 1:172, 2006

GAROVIC VD, TEXTOR SC: Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. Circulation 112:1362, 2005

LAMMLE B et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost 3:1663, 2005

SCHEINMAN JI: Sickle cell disease and the kidney. Semin Nephrol 23:66, 2003

STEEN VD: Scleroderma renal crisis. Rheum Dis Clin North Am 29:315, 2003

TEXTOR SC: Renovascular hypertension update. Curr Hypertens Rep 8:521, 2006

281 Nefrolitiasi

John R. Asplin, Fredric L. Coe, Murray J. Favus

I calcoli urinari sono uno dei problemi urologici più comuni. Negli Stati Uniti il 13% circa degli uomini e il 7% delle donne vanno incontro allo sviluppo di un calcolo renale nel corso della vita e la prevalenza è in aumento in tutto il mondo industrializzato.

TIPI DI CALCOLI

I sali di calcio, l'acido urico, la cistina e la struvite ($MgNH_4PO_4$) sono i costituenti fondamentali della maggior parte dei calcoli renali nei Paesi occidentali (Cap. e24). I calcoli di ossalato di calcio e di fosfato di calcio rappresentano il 75-85% di tutte le calcolosi (Tab. 281-1): questi due sali possono essere presenti puri o in combinazione nello stesso calcolo. Il fosfato di calcio è solitamente presente nei calcoli sotto forma di idrossiapatite [$Ca_5(PO_4)_3OH$] o, più raramente, di brushite ($CaHPO_4 \cdot H_2O$).

La *litiasi calcica* è appannaggio principalmente dei soggetti di sesso maschile, con età media di comparsa intorno al terzo o al quarto decennio di vita. Il 50% circa dei pazienti che abbiano avuto un solo calcolo formato da sali di calcio ne formerà un altro entro i successivi 10 anni. L'incidenza di nuovi calcoli in pazienti con calcolosi ricorrente è di circa un calcolo ogni 2 o 3 anni. I *calcoli di acido urico* rappresentano il 5-10% dei calcoli urinari e sono anche i più comuni negli uomini. Metà dei pazienti con calcoli di acido urico è affetta dalla gotta; la litiasi di acido urico è di solito familiare, con o senza la presenza di gotta. I *calcoli di cistina* sono poco comuni, rappresentando circa l'1% nella maggior parte delle casistiche di nefrolitiasi. La *litiasi da struvite* è frequente e potenzialmente pericolosa. Si verifica principalmente in soggetti di sesso femminile e in pazienti che necessitano di cateterismo vescicale permanente ed è conseguenza di infezioni delle vie urinarie da parte di batteri produttori di ureasi, soprattutto le specie di *Proteus*. Tali calcoli possono raggiungere dimensioni considerevoli e occupare a "stampo" la pelvi e i calici renali con un aspetto ramificato ("a corna di cervo").

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA LITIASI

Durante la loro crescita sulla superficie delle papille renali o nel sistema collettore, i calcoli possono non causare sintomi. A comprova di ciò, vi è il riscontro di calcolosi asintomatiche scoperte casualmente durante esami radiografici dell'addome eseguiti per altri motivi. I calcoli si collocano, insieme alle neoplasie benigne o maligne e le cisti renali, tra le cause più comuni di ematuria isolata. I calcoli diventano sintomatici quando entrano nell'uretere od occludono la giunzione ureteropelvica, provocando dolore e ostruzione.

Espulsione del calcolo Un calcolo può scendere lungo l'uretere in modo asintomatico, ma di solito provoca dolore e sanguinamento. Il dolore inizia gradualmente, di solito al fianco, aumenta nei successivi 20-60 minuti e può divenire così violento da richiedere per la sedazione un potente analgesico. Il dolore può rimanere fisso al fianco o irradiarsi in basso e anteriormente,

TABELLA 281-1 CAUSE PRINCIPALI DI LITIASI RENALE

Tipo di calcolo e cause	Percentuale di tutti i calcoli[a]	Prevalenza percentuale di cause specifiche[a]	Rapporto maschi/femmine	Eziologia	Diagnosi	Terapia
Calcoli di calcio	75-85		2:1-3:1			
Ipercalciuria idiopatica		50-55	2:1	Ereditaria (?)	Normocalcemia, ipercalciuria inspiegata[b]	Dieta iposodica ipoproteica; diuretici tiazidici
Iperuricosuria		20	4:1	Alimentare	Uricosuria >750 mg/24 ore (femmine), >800 mg/24 ore (maschi)	Allopurinolo o dieta
Iperparatiroidismo primitivo		3-5	3:10	Neoplasia	Ipercalcemia inspiegata	Intervento chirurgico
Acidosi tubulare renale distale		Rara	1:1	Ereditaria	Acidosi ipercloremica, pH urinario minimo >5,5	Alcali per rimpiazzare le perdite
Iperossaluria alimentare		10-30	1:1	Alimentazione ricca di ossalato o povera di calcio	Ossalato urinario >50 mg/24ore	Dieta a basso contenuto di ossalato
Iperossaluria enterica		~1-2	1:1	Interventi chirurgici intestinali	Ossaluria >75 mg/24 ore	Colestiramina o supplementi orali di calcio
Iperossaluria primitiva		Rara	1:1	Ereditaria	Aumento nelle urine di ossalato, acido glicolico o *l*-glicerico	Iperidratazione e piridossina
Ipocitraturia		20-40	1:1-2:1	Ereditaria (?), dieta	Citrato urinario <320 mg/24 ore	Supplementi di alcali
Nefrolitiasi idiopatica		20	2:1	Sconosciuta	Nessuna delle precedenti condizioni è presente	Fosfati per os, iperidratazione
Calcoli di acido urico	5-10					
Gotta		~50	3:1-4:1	Ereditaria	Diagnosi clinica	Alcali e allopurinolo
Forma idiopatica		~50	1:1	Ereditaria (?)	Calcoli di acido urico, assenza di gotta	Alcali e allopurinolo se uricosuria >1000 mg
Disidratazione		?	1:1	Intestinale, oligodipsia abituale	Anamnesi, perdita di liquidi intestinali	Alcali, iperidratazione, rimozione della causa
Sindrome di Lesch-Nyhan		Rara	Maschi	Ereditaria	Ridotti livelli di ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi	Allopurinolo
Neoplasie maligne		Rara	1:1	Neoplasia	Diagnosi clinica	Allopurinolo
Calcoli di cistina	1		1:1	Ereditaria	Composizione del calcolo, cistinuria elevata	Iperidratazione massiva, alcali, *D*-penicillamina se necessario
Calcoli di struvite	5-10		1:3	Infezione	Composizione del calcolo	Antibiotici e approccio chirurgico ragionato

[a] I valori rappresentano le percentuali di pazienti che formano un tipo particolare di calcolo e che presentano solo una delle cause responsabili di litiasi.
[b] Calciuria >300 mg/24 ore (maschi), >250 mg/24 ore (femmine) o >4 mg/kg peso corporeo/24 ore (ambedue i sessi). La diagnosi di ipercalciuria idiopatica può essere formulata dopo esclusione di altre cause note di ipercalciuria, come ipertiroidismo, sindrome di Cushing, sarcoidosi, tumori maligni, immobilizzazione, intossicazione da vitamina D, osteopatia a rapida progressione e malattia di Paget.

verso la regione inguinale, il testicolo o la regione vulvare omolaterali. Un calcolo nella porzione iuxtavescicale dell'uretere provoca pollachiuria, urgenza minzionale e disuria, che possono essere confuse con sintomi di infezione delle vie urinarie. La maggioranza dei calcoli ureterali di diametro inferiore a 0,5 cm viene espulsa spontaneamente attraverso le vie urinarie.

La maggior parte dei calcoli ureterali di diametro <0,5 cm è eliminata spontaneamente. È stata standardizzata la pratica di diagnosticare la colica renale acuta con l'urografia; tuttavia, la TC spirale senza mezzo di contrasto è oggi l'esame di scelta. I vantaggi della TC includono la possibilità di evidenziare calcoli di acido urico in aggiunta ai tradizionali calcoli radiopachi, nessuna esposizione al rischio di somministrazione di mezzo di contrasto e la possibile diagnosi di altre cause di dolore addominale in un paziente con sospetta colica renale. L'ecografia non è sensibile come la TC nell'evidenziare i calcoli renali o ureterali. La radiografia standard dell'addome può essere utilizzata per monitorare pazienti a rischio per la formazione di calcoli e la crescita di questi, essendo meno costosa e comportando una minore esposizione alle radiazioni rispetto alla TC. I calcoli di calcio, cistina e struvite sono tutti radiopachi alla radiografia standard dell'addome, mentre i calcoli di acido urico sono radiotrasparenti.

Altre sindromi • ***CALCOLI RACEMOSI (RAMIFICATI, A "CORNA DI CERVO")*** I calcoli di struvite, cistina e acido urico raggiungono spesso dimensioni tali da non poter passare nell'uretere; essi gradualmente occupano a "stampo" tutta la pelvi renale, con possibile estensione oltre gli infundiboli ai calici stessi. I calcoli racemosi molto grandi possono dare sorprendentemente scarsi sintomi e condurre alla possibile perdita della funzione renale.

NEFROCALCINOSI I calcoli di calcio iniziano a formarsi sulle papille renali. Nella maggior parte dei casi si distaccano provocando una colica, ma possono rimanere in tale sede evidenziandosi radiograficamente come calcificazioni papillari multiple, la cosiddetta *nefrocalcinosi*. La nefrocalcinosi papillare è un reperto comune nell'acidosi tubulare renale distale ereditaria e in altre condizioni di grave ipercalciuria. Nel rene a spugna midollare (Cap. 278) possono formarsi calcificazioni a livello dei dotti collettori distali dilatati.

Infezione L'infezione delle vie urinarie non è diretta conseguenza della nefrolitiasi, ma può svilupparsi dopo manovre strumentali e interventi chirurgici sulle vie urinarie che si rendono spesso necessari per il trattamento della nefrolitiasi. La calcolosi e l'infezione urinaria possono potenziarsi vicendevolmente e interferire con la terapia. L'ostruzione, da parte di un calcolo, di un rene infetto può portare a sepsi e a danno esteso del parenchima renale per la trasformazione delle vie urinarie, a monte dell'ostruzione, in uno spazio chiuso o parzialmente chiuso che può divenire sede di una raccolta ascessuale. Batteri possono provenire dalla matrice del calcolo e dar luogo a infezioni ricorrenti delle vie urinarie. Viceversa, l'infezione sostenuta da batteri che producono l'enzima ureasi può condurre alla formazione di calcoli composti di struvite.

Attività della nefrolitiasi Con il termine *nefrolitiasi attiva* si definisce una calcolosi caratterizzata da formazione di nuovi calcoli o accrescimento di calcoli preformati. Radiografie renali sequenziali sono necessarie per documentare la crescita o la nuova comparsa di calcoli e per stabilire con certezza che gli eventuali calcoli emessi siano realmente neoformati e non preesistenti.

PATOGENESI DEI CALCOLI

I calcoli urinari si formano solitamente per la rottura del delicato equilibrio tra solubilità e precipitazione dei sali. I reni devono risparmiare acqua, ma anche eliminare sostanze scarsamente solubili. Queste due opposte esigenze vengono bilanciate in un continuo adattamento a diverse situazioni dietetiche, climatiche e di attività fisica. Il rischio viene ridotto in parte per la presenza nelle urine di alcune sostanze che inibiscono la cristallizzazione. Questi meccanismi non garantiscono sempre una protezione efficace. Se le urine diventano sovrasature di composti insolubili, per una loro eccessiva eliminazione e/o per un risparmio massimale di acqua, con scarso volume urinario, si producono cristalli che possono crescere e aggregarsi fra loro fino a formare un calcolo.

Sovrasaturazione Una soluzione in equilibrio con cristalli di ossalato di calcio è detta satura di ossalato di calcio. Se i cristalli sono rimossi e si aggiungono alla soluzione ioni calcio e ossalato, l'attività chimica aumenta, ma non si formano nuovi cristalli. Questa soluzione è definita *sovrasatura metastabilmente*. Se ora si aggiungono cristalli di ossalato di calcio, essi aumenteranno di volume. Infine, se si aggiunge calcio od ossalato alla soluzione, la sovrasaturazione raggiunge un punto critico a cui segue lo sviluppo spontaneo della fase solida iniziale. Questo punto è definito *limite superiore di metastabilità*. La crescita del calcolo urinario richiede urine mediamente sovrasature. Un'eccessiva saturazione è un dato comune che accompagna la formazione di calcoli.

Il calcio, l'ossalato e il fosfato formano numerosi complessi solubili stabili tra di loro e con altre sostanze presenti nelle urine, come il citrato. Ne risulta che la loro attività come ioni liberi è assai inferiore alla loro concentrazione chimica e può essere misurata solo mediante tecniche indirette. Una riduzione di molecole leganti, come il citrato, può aumentare l'attività ionica e quindi la sovrasaturazione. La sovrasaturazione urinaria può essere aumentata nella disidratazione o per una iperescrezione di calcio, ossalato, fosfato, cistina o acido urico. Anche il pH urinario può essere un fattore importante; il fosfato e l'acido urico sono acidi deboli che si dissociano facilmente nell'arco dei valori fisiologici del pH urinario. Le urine alcaline contengono maggiori quantità di fosfati dibasici, il che favorisce la formazione di depositi di brushite e apatite. Al di sotto di un pH urinario di 5,5 sono prevalenti i cristalli di acido urico (p*K* 5,47), mentre sono rari i cristalli di fosfato. La solubilità dell'ossalato di calcio non è influenzata da modificazioni del pH urinario. La misura della saturazione urinaria nella raccolta delle 24 ore probabilmente sottostima il rischio di precipitazione. Una disidratazione transitoria e picchi postprandiali di eccessiva escrezione possono produrre livelli di saturazione che sono considerevolmente al di sopra della norma.

Cristallizzazione Quando la sovrasaturazione delle urine eccede il limite superiore di metastabilità, i cristalli cominciano a formare nuclei. Dedriti cellulari e altri cristalli presenti nel tratto urinario possono servire come stampi per la formazione dei cristalli, un processo noto come *nucleazione eterogenea*. La nucleazione eterogenea abbassa il livello di sovrasaturazione richiesto per la formazione dei cristalli. Una volta formatosi, i nuclei di cristallo aumentano di dimensioni se l'urina è sovrasatura rispetto alla fase di formazione dei cristalli. Cristalli multipli possono quindi aggregarsi per formare un calcolo urinario.

Perché questo si formi, i cristalli devono essere trattenuti abbastanza a lungo nella pelvi renale per crescere e aggregarsi fino a raggiungere un volume clinicamente significativo. Il meccanismo di ritenzione del cristallo è stata oggetto di ampia discussione. Recenti studi hanno dimostrato che i comuni calcoli urinari di ossalato di calcio si formano per ulteriore accrescimento su placche di apatite nelle papille renali. Queste placche, chiamate placche di Randall, forniscono un'eccellente superficie per la nucleazione eterogenea di sali di ossalato di calcio. Le placche di Randall originano nella midollare profonda, a livello della membrana basale del tratto sottile dell'ansa di Henle, e poi si espandono attraverso l'interstizio della membrana basale dell'urotelio papillare. Se l'urotelio viene danneggiato, la placca è esposta all'urina e può avere inizio la cristallizzazione dell'ossalato di calcio e la formazione del calcolo.

Inibitori della formazione di cristalli Le urine contengono potenti inibitori della nucleazione, della crescita e dell'aggregazione dei cristalli di ossalato di calcio e fosfato di calcio, ma non per quelli di acido urico, cistina o struvite. Il pirofosfato inorganico è un efficace inibitore che sembra agire maggiormente sui cristalli di fosfato piuttosto che su quelli di ossalato di calcio. Il citrato inibisce la crescita e la nucleazione dei cristalli; tuttavia, l'azione principale del citrato che contrasta la formazione di calcoli è la riduzione della sovrasaturazione urinaria grazie al legame con il calcio. Altri inibitori urinari del tipo delle glicoproteine sono potenti inibitori della crescita dei cristalli di ossalato di calcio. Come conseguenza della presenza di questi inibitori, la crescita dei cristalli è molto più lenta nelle urine che in soluzioni saline semplici e il limite superiore di metastabilità è più alto.

VALUTAZIONE E TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON NEFROLITIASI

La maggior parte dei pazienti affetti da nefrolitiasi presenta anomalie metaboliche potenzialmente correggibili che sono responsabili della calcolosi e che si possono evidenziare con analisi chimiche del siero e delle urine. Devono essere sottoposti a un'attenta valutazione gli adulti con calcolosi ricorrente e i bambini in cui si riscontri la presenza anche di un solo calcolo. Un approccio pratico al paziente in ambulatorio prevede l'esecuzione di tre raccolte urinarie delle 24 ore con i rispettivi prelievi ematici. Le determinazioni sieriche e urinarie dovrebbero comprendere la valutazione di calcio, acido urico, elettroliti e creatinina; ossalato e citrato urinari; pH e volume delle urine. Poiché il rischio che si formino calcoli varia con la dieta, l'esercizio fisico e i fattori ambientali, dovrebbero essere eseguite almeno due raccolte urinarie: una durante il fine settimana, quando il paziente è a casa, e un'altra durante un gior-

no lavorativo tipico. L'analisi chimica del calcolo andrebbe sempre effettuata, se possibile, perché il trattamento dipende dal tipo di calcolo (vedi Tab. 281-1). Indipendentemente dal tipo di anomalia riscontrata, si deve istruire ogni paziente a evitare l'ipoidratazione e ad assumere quotidianamente abbondanti quantità di acqua. L'efficacia di un elevato apporto di liquidi è stata confermata da un'indagine prospettica condotta su soggetti in cui i calcoli si erano formati per la prima volta, nei quali le recidive si ridussero del 50%, rispetto al gruppo di controllo, grazie all'incremento del flusso urinario fino a 2,5 l/die.

T NEFROLITIASI

Il trattamento di calcoli già presenti nei reni o nelle vie urinarie richiede un approccio combinato medico e chirurgico. Il trattamento specifico per ogni singolo paziente dipende dai seguenti fattori: localizzazione del calcolo; entità dell'ostruzione; natura del calcolo; funzionalità del rene interessato e di quello controlaterale; presenza o assenza di infezioni delle vie urinarie; velocità di transito del calcolo; rischio chirurgico e anestesiologico dell'intervento, tenendo conto delle condizioni cliniche generali del paziente. La terapia medica può favorire il passaggio di calcoli ureterali. Gli antagonisti α_1-adrenergici assunti per via orale rilasciano la muscolatura ureterale ed è stato dimostrato che riducono il tempo di passaggio del calcolo e la necessità di ricorrere alla rimozione chirurgica nel caso di piccoli calcoli. Solitamente sono indicazioni alla rimozione di un calcolo un'ostruzione grave, l'infezione, la sintomatologia dolorosa intrattabile o il grave sanguinamento.

I progressi delle tecniche urologiche hanno reso la chirurgia per i calcoli un evento raro. Ci sono ora tre alternative per rimuovere il calcolo. La *litotripsia extracorporea* induce frammentazione *in situ* dei calcoli nel rene, nella pelvi renale o nell'uretere mediante esposizione a onde d'urto. Il rene con il calcolo viene centrato nel punto focale di onde d'urto ad alta intensità. Le onde sono trasmesse al paziente usando l'acqua come mezzo di conduzione. Il paziente può essere immerso in una vasca piena d'acqua oppure cuscinetti pieni d'acqua possono essere messi tra il paziente e il generatore d'onde d'urto. Dopo scariche multiple, la maggior parte dei calcoli è ridotta a polvere che passa dall'uretere in vescica. La *nefrolitotomia percutanea* richiede il passaggio di uno strumento di tipo cistoscopico nella pelvi renale attraverso una piccola incisione nel fianco. I calcoli sono poi distrutti da una piccola sonda a ultrasuoni o laser. L'ultimo metodo è l'*ureteroscopia* con distruzione del calcolo usando un laser a olmio. L'ureteroscopia è generalmente usata per i calcoli nell'uretere, ma alcuni chirurghi la stanno ora utilizzando anche per i calcoli nella pelvi renale.

Calcoli di calcio • ***IPERCALCIURIA IDIOPATICA*** (vedi anche Cap. 347) Questa condizione è la più comune anomalia metabolica riscontrata nei pazienti con nefrolitiasi (Tab. 281-1). È su base familiare ed è verosimilmente un tratto poligenico, sebbene vi siano alcune cause rare monogeniche di ipercalciuria e calcoli urinari, come la malattia di Dent, che è una malattia legata al cromosoma X caratterizzata da ipercalciuria, nefrocalcinosi e insufficienza renale progressiva. L'ipercalciuria idiopatica è diagnosticata dalla presenza di ipercalciuria senza ipercalcemia e dall'assenza di altre malattie sistemiche note per avere effetti sul metabolismo minerale. In passato la differenziazione tra una forma "assorbitiva" e una forma "renale" d'ipercalciuria era utilizzata come guida per la scelta del trattamento. Attualmente si ritiene che queste entità non possono essere separate rappresentando gli estremi di un unico fenomeno. L'iperattività della vitamina D, dovuta sia a eccessivi livelli di calcitriolo sia a un eccesso di recettori per la vitamina D, rende probabilmente conto dell'ipercalciuria in molti di questi pazienti. L'ipercalciuria ha un ruolo nella formazione dei calcoli perché aumenta la saturazione urinaria di ossalato e fosfato di calcio.

T IPERCALCIURIA

La terapia convenzionale dell'ipercalciuria è consistita, per lungo tempo, nel ridurre l'apporto di calcio con gli alimenti. Studi recenti hanno però dimostrato che le diete povere di calcio aumentano il rischio di calcolosi. Le diete a basso contenuto di calcio possono condurre alla formazione di calcoli per riduzione della quantità di calcio necessaria per legare l'ossalato nell'interstizio, aumentando in questo modo i livelli di ossalato urinario. Tuttavia, il meccanismo con il quale una dieta a basso contenuto di calcio aumenta il rischio di formazione di calcoli non è stato ancora chiaramente definito. I pazienti in cui si sono formati calcoli che presentano ipercalciuria hanno una minore densità ossea e una maggiore tendenza alle fratture rispetto alla popolazione di controllo costituita da soggetti in cui non si sono formati calcoli. Tra i fattori responsabili della ridotta densità minerale ossea vi è lo scarso apporto alimentare di calcio. Uno studio prospettico di 5 anni ha paragonato l'efficacia di una dieta a basso contenuto di calcio, nel prevenire le recidive di calcoli in maschi affetti da calcolosi, rispetto a una dieta ipoproteica e iposodica, ma con normale contenuto di calcio. Nel gruppo che seguiva la dieta a basso contenuto di calcio si riscontrava una frequenza di recidive di calcoli significativamente più elevata. Non è noto se le diete a basso contenuto di calcio siano efficaci nel prevenire la formazione dei calcoli e se rappresentano un rischio a lungo termine di malattia ossea nella popolazione di pazienti in cui si formano i calcoli. Le diete a basso contenuto sodico e proteico rappresentano una scelta migliore per i soggetti in cui si sono formati calcoli. Se la terapia dietetica non è sufficiente a prevenire la formazione di calcoli, ci si può avvalere dell'impiego dei diuretici tiazidici. I diuretici tiazidici riducono la calciuria e sono efficaci nel prevenire la formazione dei calcoli. Tre studi randomizzati della durata di 3 anni hanno dimostrato una riduzione del 50% della formazione di calcoli nel gruppo trattato con diuretici tiazidici rispetto ai pazienti di controllo trattati con placebo. Per essere efficaci questi farmaci richiedono una modesta contrazione del volume liquidi extracellulare, mentre l'assunzione elevata di NaCl con le diete riduce l'effetto terapeutico. L'ipokaliemia indotta dai diuretici tiazidici deve essere trattata prontamente in quanto determina una riduzione del citrato urinario, un inibitore importante della cristallizzazione del calcio.

IPERURICOSURIA Circa il 20% dei pazienti con calcoli di ossalato di calcio è iperuricosurico, principalmente per un'eccessiva assunzione alimentare di purine contenute in carni, pesce e pollame. Il meccanismo di formazione dei calcoli consiste probabilmente nello spiazzamento dell'ossalato di calcio da parte dell'urato. Una dieta povera di purine è auspicabile, ma è di difficile attuazione per molti pazienti. L'alternativa farmacologica è l'allopurinolo, dimostratosi efficace in uno studio randomizzato e controllato, solitamente alla dose di 100 mg due volte al dì.

IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO (vedi anche Cap. 347) La diagnosi di questa patologia viene posta in base al riscontro di un'ipercalcemia non spiegabile altrimenti in presenza di livelli sierici di paratormone elevati in maniera sproporzionata. L'ipercalciuria, che è solitamente presente, aumenta la saturazione urinaria di fosfato di calcio e/o ossalato di calcio (Tab. 281-1). La diagnosi precoce è importante perché la paratiroidectomia dovrebbe essere eseguita prima del danno renale o prima che si sviluppi la malattia ossea.

ACIDOSI TUBULARE RENALE DISTALE (vedi anche Cap. 278) Il difetto in questa condizione sembra risiedere nel nefrone distale che non è in grado di generare un normale gradiente di pH tra urina e sangue, con conseguente acidosi ipercloremica. La diagnosi è suggerita da un pH urinario minimo inferiore a 5,5 in presenza di acidosi sistemica. Se la diagnosi è dubbia perché le anomalie metaboliche sono modeste, si può eseguire un test da carico con cloruro di ammonio. Nei pazienti con acidosi tubulare renale distale il pH urinario non scende al di sotto di 5,5. Ipercalciuria, urine alcaline e un basso livello di citrato nelle urine aumentano la saturazione urinaria del fosfato di calcio. Si formano calcoli di fosfato di calcio, è comune la nefrocalcinosi e possono riscontrarsi osteomalacia o rachitismo. Un danno renale è frequente, con graduale caduta della velocità di filtrazione glomerulare.

La terapia con alcali fa regredire l'ipercalciuria e limita la formazione di nuovi calcoli. La posologia per il bicarbonato di sodio è di 0,5-2 mmol/kg/die, in 4-6 dosi. Un'alternativa è la supplementazione di citrato di potassio, allo stesso dosaggio giornaliero, ma in 3 o 4 dosi. Nell'acidosi tubulare renale distale incompleta non è presente acidosi sistemica, ma il rene non risulta comunque in grado di abbassare il pH urinario al di sotto di 5,5 in risposta a un carico acido esogeno di cloruro di ammonio. In alcuni pazienti che producono calcoli di ossalato di calcio in presenza di ipercalciuria idiopatica può esservi un'acidosi tubulare renale incompleta di origine acquisita; il ruolo dell'acidosi tubulare renale distale nella formazione dei calcoli non è chiaro in questi casi e la terapia con diuretici tiazidici costituisce una valida alternativa. Gli alcali possono essere utilizzati anche nell'acidosi tubulare renale incompleta. Quando i pazienti sono trattati con alcali, è prudente monitorare i cambiamenti nelle urine del citrato e del pH. Se il pH urinario aumenta senza un incremento parallelo della concentrazione di citrato, aumenta la sovrasaturazione di fosfato di calcio con conseguente peggioramento della calcolosi.

IPEROSSALURIA L'ossalato urinario proviene dalla dieta e dalla produzione endogena metabolica, con circa il 40-50% originante da fonti alimentari. Il limite massimo di normale escrezione per l'ossalato è generalmente considerato pari a 40-50 mg/die. Una modesta iperossaluria (50-80 mg/die) è di solito causata da un'eccessiva assunzione di cibi ad alto contenuto di ossalato, come spinaci, nocciole e cioccolato. Inoltre, diete a basso contenuto di calcio possono promuovere iperossaluria, essendoci meno calcio utilizzabile per legare l'ossalato nell'intestino. L'iperossaluria enterica è una conseguenza della sindrome dell'intestino corto che è causa di malassorbimento lipidico. L'escrezione di ossalato è spesso >100 mg/die. L'iperossaluria en-

terica può essere provocata da un *bypass* digiunoileale per il trattamento dell'obesità, da insufficienza pancreatica o sviluppo di una malattia intestinale estesa a partire dalla malattia di Crohn. In seguito al malassorbimento lipidico, il calcio nel lume intestinale è legato dagli acidi grassi invece che dall'ossalato, che rimane libero per l'assorbimento nel colon. L'arrivo al colon di acidi grassi e sali biliari non assorbiti può danneggiare la mucosa e aumentare l'assorbimento di ossalato. L'iperossaluria primitiva è una rara malattia autosomica recessiva che causa grave iperossaluria. I pazienti di solito presentano calcoli di ossalato di calcio ricorrenti durante l'infanzia. L'iperossaluria primitiva di tipo 1 è dovuta a una carenza dell'enzima perossisomiale alanina gliossilato aminotrasferasi. Il tipo 2 è dovuto a un deficit di D-glicerolo deidrogenasi. L'iperossaluria grave, da qualunque causa, può produrre nefropatia tubulointerstiziale (Cap. 279) e condurre alla formazione di calcoli.

T IPEROSSALURIA

L'iperossaluria enterica può essere trattata con una dieta a basso contenuto lipidico e di ossalato e supplementi di calcio, somministrati con i pasti, per legare l'ossalato nel lume dell'intestino. La resina di colestiramina legante l'ossalato a una dose di 8-16 g/die rappresenta un'ulteriore forma di terapia. Il trattamento dell'iperossaluria primitiva include una maggiore assunzione di liquidi, fosfato neutro e piridossina (25-200 mg/die). Anche la supplementazione di citrato può procurare alcuni benefici. Pur istituendo una terapia aggressiva, può sopraggiungere un'insufficienza renale irreversibile. Il trapianto di fegato, per correggere il difetto enzimatico, combinato con il trapianto di rene è stato utilizzato con successo nei pazienti con iperossaluria primitiva.

IPOCITRATURIA Il citrato urinario impedisce la formazione di calcoli di calcio in quanto forma con quest'ultimo complessi solubili, riducendo efficacemente la concentrazione di calcio libero nelle urine. L'ipocitraturia viene riscontrata nel 20-40% dei pazienti con litiasi delle vie urinarie sia come affezione singola sia in associazione con altre alterazioni metaboliche. Può essere secondaria a malattie sistemiche come acidosi tubulare renale, diarrea cronica e ipokaliemia. Nei casi in cui si tratta di un disturbo primitivo, questa affezione viene definita *ipocitraturia idiopatica*.

T IPOCITRATURIA

È basata sulla somministrazione di alcali, che aumentano l'escrezione urinaria di citrato; generalmente sono utilizzati sali di bicarbonato o di citrato. Vengono preferiti i sali di potassio ai sali di sodio in quanto il carico di sodio induce un aumento dell'escrezione di calcio, riducendo l'efficacia del trattamento. Due studi randomizzati controllati hanno dimostrato l'efficacia dei supplementi di citrato nei soggetti in cui si formano calcoli di ossalato di calcio.

LITIASI CALCICA IDIOPATICA Alcuni pazienti non presentano cause evidenti di litiasi, anche dopo una valutazione metabolica completa (Tab. 281-1). Il trattamento ottimale sembra consistere in un'elevata introduzione di liquidi, tale da mantenere il peso specifico urinario uguale o inferiore a 1,005 durante il giorno e la notte. Pur in assenza di studi prospettici controllati in questa popolazione di pazienti, si ritiene che i diuretici tiazidici, l'allopurinolo e il citrato riducano la cristallizzazione dei sali di calcio. I fosfati per os, alla dose di 2 g/die di fosforo, possono ridurre la calciuria e aumentare l'escrezione di pirofosfati urinari, diminuendo pertanto la frequenza di recidive. All'inizio della terapia gli ortofosfati provocano lieve nausea e diarrea che tendono a regredire con la loro assunzione prolungata.

Calcoli di acido urico Nella gotta, nella litiasi da acido urico idiopatica, nella disidratazione, il pH medio nelle urine è di solito <5,4 e spesso al di sotto di 5. Si è visto che anche la sindrome metabolica può essere causa di urine acide, dal momento che l'insulino-resistenza determina una riduzione dell'ammoniogenesi renale. Quando il pH urinario è basso, la forma protonata di acido urico predomina ed è solubile nelle urine già a concentrazioni di 100 mg/l. A concentrazioni superiori, le urine diventano sovrasature e si possono formare cristalli e calcoli. L'iperuricosuria, se presente, aumenta la saturazione, ma le urine con basso pH possono essere sovrasature di acido urico indissociato anche in presenza di una normale escrezione quotidiana. Solo nel corso di patologie caratterizzate da massiva produzione di acido urico con conseguente iperuricosuria, come le sindromi mieloproliferative, i tumori maligni in trattamento chemioterapico e la sindrome di Lesch-Nyhan, si possono formare calcoli e precipitati di acido urico anche con un pH urinario normale. L'ostruzione dei tubuli collettori renali da parte di cristalli di acido urico può causare insufficienza renale acuta.

T LITIASI DA ACIDO URICO

Il trattamento si propone due scopi: aumentare il pH urinario e ridurre l'escrezione urinaria di acido urico a meno di 1 g/die. La terapia con supplementi di alcali, 1-3 mmol/kg/die, dovrebbe essere suddivisa in 3-4 somministrazioni a intervalli regolari, una delle quali al momento di coricarsi. Obiettivo del trattamento dovrebbe essere un pH urinario tra 6 e 6,5 nelle urine delle 24 ore. Un aumento del pH urinario sopra 6,5 non fornisce un beneficio aggiuntivo nel prevenire la cristallizzazione dell'acido urico, ma fa aumentare il rischio di formazione di calcoli di fosfato di calcio. Il tipo di composto può essere importante: il citrato di potassio può ridurre il rischio di cristallizzazione dei sali di calcio se si è in presenza di un pH alcalino, mentre il citrato o il bicarbonato di sodio possono aumentare tale rischio. I pazienti con calcoli di acido urico e iperuricosuria devono seguire una dieta a basso contenuto di purine. Se, nonostante l'iperidratazione, la somministrazione di alcali e l'adozione di una dieta a basso contenuto di purina, continuano a formarsi calcoli di acido urico, si deve aggiungere al protocollo terapeutico l'allopurinolo.

Cistinuria e calcoli di cistina (vedi anche Cap. 358) Questa malattia ereditaria è caratterizzata da un difetto di trasporto a livello del tubulo prossimale e del digiuno degli aminoacidi dibasici cisteina (cisteina disolfuro), lisina, arginina e ornitina, con conseguente eccessiva escrezione urinaria. Le manifestazioni cliniche sono dovute esclusivamente alla cistina che, essendo insolubile, forma calcoli.

PATOGENESI La cistinuria si manifesta come causa di un alterato trasporto di aminoacidi dibasici attraverso l'orletto a spazzola del tubulo renale e delle cellule epiteliali intestinali. Mutazioni che causano questa malattia sono state identificate sia nelle catene pesanti sia nelle catene leggere di un trasportatore aminoacidico eterodimerico trovato nel tubulo prossimale del rene. La cistinuria è classificata in due tipi principali, sulla base dell'escrezione urinaria di cistina in eterozigoti obbligati. Nella cistinuria di tipo I gli eterozigoti hanno una normale escrezione urinaria di cistina; la trasmissione ereditaria è autosomica recessiva. Un gene localizzato sul cromosoma 2, denominato *SLC3A1*, che codifica per la catena pesante del trasportatore aminoacidico eterodimerico, è stato riscontrato alterato nel tipo I. Nella cistinuria non di tipo I gli eterozigoti hanno un'escrezione urinaria di cistina moderatamente elevata e gli omozigoti molto più elevata. Il tipo non I è ereditato come tratto dominante a penetranza incompleta ed è dovuto a mutazioni del gene *SLC7A9* sul cromosoma 19, che codifica per la catena leggera del trasportatore eterodimerico. In casi rari, mutazioni del gene *SLC7A9* possono condurre a un fenotipo di tipo I.

DIAGNOSI I calcoli di cistina si formano esclusivamente nei pazienti con cistinuria, ma il 10% dei calcoli dei pazienti cistinurici non contiene cistina; pertanto, ogni paziente con calcolosi va indagato per questa patologia. Il sedimento del primo campione di urine del mattino in molti pazienti con cistinuria omozigote rivela tipici cristalli di cistina piatti ed esagonali. La cistinuria può anche essere evidenziata utilizzando il test urinario al nitroprussiato di sodio. A causa della sua sensibilità, questo test risulta positivo anche in molti con cistinuria eterozigote asintomatici. La positività al test con nitroprussiato o il riscontro di cristalli di cistina nel sedimento urinario richiede un dosaggio quantitativo dell'escrezione quotidiana di cistina. I cristalli di cistina si formano raramente negli adulti, a meno che l'escrezione urinaria raggiunga i 300 mg/die.

T CISTINURIA E CALCOLI DI CISTINA

Il trattamento è basato su un'elevata assunzione di liquidi, anche durante la notte. La diuresi quotidiana dovrebbe essere superiore a 3 litri. L'alcalinizzazione urinaria può essere utile, purché il pH urinario sia superiore a 7,5. Una dieta a basso contenuto di sale (100 mmol/die) può ridurre l'escrezione di cistina sino al 40%. Farmaci come la penicillamina e la tiopronina, che formano complessi misti solubili costituiti dal farmaco e dalla cisteina disolfuro, presentano frequenti effetti collaterali e dovrebbero essere impiegati esclusivamente in caso di insuccesso dell'iperidratazione, della riduzione di sali e della terapia alcalinizzante. La prescrizione di diete a basso contenuto di metionina non è generalmente praticabile a livello clinico, ma i pazienti devono evitare un eccessivo apporto proteico.

Calcoli di struvite I calcoli di struvite si formano come conseguenza di un'infezione delle vie urinarie da parte di batteri, solitamente della specie

Proteus, che producono un enzima, l'ureasi, che scinde l'urea in NH_3 e CO_2. L'NH_3 è idrolizzata a NH_4^+ con conseguente aumento del pH intorno a valori di 8-9. La CO_2 è idratata a H_2CO_3 e poi dissociata in CO_3^{2-} che precipita insieme al calcio come $CaCO_3$. L'NH_4^+ fa precipitare il PO_4^{3-} e il Mg^{2+} con formazione di $MgNH_4PO_4$ (struvite). Ne risulta un calcolo misto di carbonato di calcio e struvite. La struvite non si forma nelle urine in assenza di infezione, perché in queste, che sono alcaline in risposta a stimoli fisiologici, è presente una bassa concentrazione di NH_4^+. L'infezione cronica da *Proteus* si può instaurare a causa di un ostacolo al deflusso urinario, in seguito a manovre strumentali urologiche, a interventi chirurgici e, particolarmente, durante trattamenti antibiotici cronici che possono favorire lo sviluppo di *Proteus* come germe prevalente nelle vie urinarie.La presenza di cristalli di struvite nelle urine, a forma di prismi rettangolari, per la cui somiglianza sono stati definiti a "coperchi di bara", indica infezioni da parte di microrganismi che producono ureasi.

T CALCOLI DI STRUVITE

La completa rimozione del calcolo e la successiva sterilizzazione delle vie urinarie è la terapia di scelta nei pazienti che possono tollerare queste procedure. La nefrolitotomia percutanea è l'approccio chirurgico di scelta per molti pazienti. A volte, la litotrissia extracorporea può essere utilizzata in combinazione con un approccio percutaneo. Si ricorre raramente alla chirurgia a cielo aperto. L'irrigazione del bacinetto renale e dei calici con emiacidrina, una soluzione che scioglie la struvite, può ridurre la percentuale di recidive dopo l'intervento chirurgico. Sono state riportate percentuali di assenza di calcoli del 50-90% dopo intervento chirurgico. È consigliabile riservare la terapia antibiotica alla cura delle infezioni acute o per mantenere urine sterili dopo l'intervento chirurgico. Le colture urinarie e le colture dei frammenti dei calcoli rimossi con l'intervento chirurgico dovrebbero guidare la scelta dell'antibiotico. Per i pazienti che non sono candidati alla rimozione chirurgica del calcolo, può essere usato un inibitore dell'ureasi, l'acido acetoidrossamico. Questo farmaco è però gravato da numerosi effetti collaterali, tra cui cefalea, tremore e tromboflebite, che ne limitano l'uso.

BIBLIOGRAFIA

ABATE N et al: The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: Novel features of renal manifestation of insulin resistance. Kidney Int 65:386, 2004

COE FL et al: Kidney stone disease. J Clin Invest 115:2598, 2005

EVAN AP et al: Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. J Clin Invest 111:607, 2003

GAMBARO G et al: Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: From the rare monogenic to the common polygenic forms. Am J Kidney Dis 44:963, 2004

MILLER NL, Lingeman JE: Management of kidney stones. Br Med J 334:468, 2007

PREMINGER GM et al: AUA guideline on management of staghorn calculi: Diagnosis and treatment recommendations. J Urol 173:1991, 2005

STAMATELOU K et al: Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. Kidney Int 63:1817, 2003

282 Infezioni delle vie urinarie e pielonefrite

Walter E. Stamm

DEFINIZIONI

Le infezioni acute delle vie urinarie rientrano in due grandi categorie anatomiche: infezioni delle basse vie urinarie (uretrite e cistite) e infezioni delle alte vie urinarie (pielonefrite acuta, prostatite e ascessi intrarenali e perirenali). Le infezioni di questi distretti possono insorgere insieme o indipendentemente e possono essere asintomatiche o dar luogo alle sindromi cliniche descritte in questo capitolo. Le infezioni dell'uretra e della vescica sono spesso considerate infezioni superficiali (o della mucosa), mentre la prostatite, la pielonefrite e gli ascessi renali implicano un'invasione tissutale.

Dal punto di vista microbiologico, si ha un'infezione delle vie urinarie quando si isolano microrganismi patogeni dalle urine, dall'uretra, della vescica, dal rene o dalla prostata. Nella maggior parte dei casi, la crescita di più di 10^5 microrganismi/ml in un campione di urine raccolte appropriatamente (del mitto intermedio) in un contenitore sterile indica infezione. Tuttavia una batteriuria significativa può mancare in alcuni casi di infezione urinaria conclamata. Specie in pazienti sintomatici, anche un numero minore di batteri (10^2-10^4 batteri/ml di urine del mitto intermedio) può indicare infezione. In campioni di urine ottenuti per aspirazione sovrapubica, per cateterismo estemporaneo o da un catetere vescicale a permanenza, una carica di 10^2-10^4 batteri/ml indica generalmente infezione. Per contro, cariche batteriche superiori a 10^5 batteri/ml di urine del mitto intermedio possono essere occasionalmente dovute a contaminazione del campione, in particolare quando siano presenti più specie.

Infezioni ricorrenti dopo terapia antibiotica possono essere dovute alla persistenza del ceppo originariamente infettante, accertato in base all'identificazione della specie, del sierotipo, del tipo molecolare e all'antibiogramma, oppure a reinfezione da parte di un nuovo ceppo. Reinfezioni da parte dello "stesso ceppo" che si verifichino entro 2 settimane dalla cessazione della terapia possono conseguire a un'infezione irrisolta a livello renale o prostatico (definita *recidiva*) oppure a una colonizzazione vaginale o intestinale persistente che conduce a una rapida reinfezione della vescica.

L'insieme dei sintomi di disuria, urgenza (minzione impellente) e pollachiuria, in assenza di una significativa batteriuria, è stato denominato *sindrome uretrale acuta*. Sebbene sia usato diffusamente, questo termine manca di precisione anatomica, poiché molti casi sono in realtà infezioni vescicali. Inoltre, poiché in questi pazienti è di solito identificabile un agente causale, anche il termine "sindrome" – che implica una causa sconosciuta – è inappropriato.

Il termine *pielonefrite cronica* identifica una nefrite interstiziale cronica conseguente a una infezione batterica del parenchima renale (Cap. 279). Anche molte malattie non infettive possono causare una nefrite interstiziale, indistinguibile istologicamente dalla pielonefrite cronica.

INFEZIONI ACUTE DELLE VIE URINARIE: URETRITE, CISTITE E PIELONEFRITE

EPIDEMIOLOGIA

Dal punto di vista epidemiologico le infezioni urinarie possono essere suddivise in infezioni associate a cateterismo (o nosocomiali) e infezioni non associate a cateterismo (acquisite in ambiente extraospedaliero). In entrambi i casi le infezioni possono essere sintomatiche o asintomatiche. Le infezioni acute delle vie urinarie non associate a cateterismo sono molto comuni e comportano oltre 7 milioni di visite ambulatoriali all'anno negli Stati Uniti. Nella popolazione femminile queste infezioni colpiscono l'1-3% delle bambine in età scolare e la loro incidenza aumenta notevolmente durante l'adolescenza con l'inizio dell'attività sessuale. La grande maggioranza delle infezioni acute sintomatiche insorge in giovani donne: uno studio prospettico ha dimostrato che l'incidenza annua di queste infezioni è pari a 0,5-0,7 per paziente-anno in tale fascia d'età. Nella popolazione maschile si verificano infezioni acute sintomatiche delle vie urinarie nel primo anno di vita (spesso in associazione con anomalie urologiche); successivamente, le infezioni urinarie sono insolite nei pazienti maschi di età inferiore a 50 anni. La prevalenza di batteriuria asintomatica è parallela a quella dell'infezione sintomatica, essendo rara nei maschi sotto i 50 anni e molto comune nelle donne tra i 20 e i 50 anni. La batteriuria asintomatica è molto comune in uomini e donne anziani, con percentuali che raggiungono il 40-50% in alcuni studi. L'incidenza di pielonefrite acuta non complicata in ambito extraospedaliero nelle donne di età compresa tra 18 e 49 anni è di 28 casi per 10 000.

EZIOLOGIA

Molti microrganismi possono infettare le vie urinarie, ma i patogeni di gran lunga più comuni sono i bacilli Gram-negativi (Cap. 143). *Escherichia coli* causa circa l'80% delle infezioni acute (tra cistiti e pielonefriti) non associate a cateterizzazione, anomalie urologiche o calcoli urinari. Altri bacilli Gram-negativi, specialmente *Proteus* e *Klebsiella* e occasionalmente *Enterobacter* provocano una percentuale più piccola di infezioni non complicate. Questi organismi, insieme con *Serratia* (Cap 143) e *Pseudomonas* (Cap. 145), assumono un'importanza che va sempre più aumentando nelle infezioni ricorrenti e nelle infezioni associate a strumentazione urologica, calcoli od ostruzione urinaria. Essi giocano un ruolo maggiore nelle infezioni nosocomiali associate a cateterizzazione (vedi oltre). *Proteus* spp (attraverso la produzione di ureasi) e *Klebsiella* spp (attraverso la produzione di detriti e polisaccaridi extracellulari) predispongono alla formazione di calcoli e sono più frequentemente isolati da pazienti con nefrolitiasi.

I cocchi Gram-positivi rivestono un ruolo minore nelle infezioni delle vie urinarie. Tuttavia, *Staphylococcus saprophyticus* (Cap.129) – una specie

novobiocino-resistente coagulasi-negativa – causa il 10-15% delle infezioni acute sintomatiche delle vie urinarie che si verificano tra le donne giovani. Gli enterococchi provocano occasionalmente cistite acuta non complicata nelle donne. Più frequentemente, gli enterococchi (Cap 130) e *Staphylococcus aureus* (Cap. 129) determinano infezioni nei pazienti con nefrolitiasi o sottoposti precedentemente a strumentazione o chirurgia urologica. L'isolamento di *S. aureus* dall'urina dovrebbe indurre il sospetto di un'infezione batterica del rene. *Staphylococcus epidermidis* (Cap. 129) è una causa comune d'infezione delle vie urinarie associata a cateterizzazione.

Circa un terzo delle donne con disuria e pollachiuria può avere una carica batterica non significativa nelle colture di urine del mitto intermedio, o urine completamente sterili, situazione che veniva in passato definita come sindrome uretrale. Circa tre quarti di queste pazienti manifestano piuria, mentre un quarto non presenta piuria, ma solo modesti segni obiettivi di infezione. Nelle donne con piuria, due gruppi principali di microrganismi patogeni determinano la grande maggioranza delle infezioni. Nella maggior parte dei casi vengono isolati dalle urine del mitto intermedio tipici germi uropatogeni come *E. coli, S. saprophyticus, Klebsiella* o *Proteus* a bassa carica infettante (10^2-10^4 batteri/ml). Questi germi sono probabilmente gli agenti causali di questi casi di infezione, poiché solitamente possono venire isolati anche da aspirati sovrapubici, sono associati a piuria e rispondono a un'appropriata terapia antibiotica. In un altro gruppo di donne con sintomi di infezione urinaria acuta, piuria e urine sterili (anche all'aspirazione sovrapubica), i microrganismi che inducono uretrite e che vengono trasmessi per via sessuale, come *Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae* (Cap. 137) e il virus herpes simplex (HSV; Cap. 172), costituiscono un'importante causa di infezione. Questi microrganismi sono più spesso causa di infezione in giovani donne sessualmente attive che hanno cambiato recentemente partner.

Il ruolo causale di diversi patogeni batterici più rari e dei patogeni non batterici nell'infezione delle vie urinarie rimane mal definito. *Ureaplasma urealyticum* è stato frequentemente isolato dall'uretra e dalle urine di pazienti con disuria acuta e pollachiuria, ma viene rinvenuto anche in molti pazienti che non presentano sintomi urinari. Gli ureaplasmi e *Mycoplasma genitelium* (Cap. 168) sono probabilmente responsabili di alcuni casi di uretrite e di cistite. *U. urealyticum* e *Mycoplasma hominis* sono stati isolati anche da tessuto prostatico e renale rispettivamente in pazienti con prostatite e pielonefrite acuta e probabilmente sono gli agenti responsabili di alcune di queste infezioni. Nei bambini e in alcuni adulti giovani gli adenovirus causano una cistite emorragica acuta, spesso in forma epidemica. Anche se molti altri virus possono essere isolati dalle urine (per es., il citomegalovirus), non si ritiene che questi possano causare un'infezione urinaria acuta. *Candida* e altri funghi possono colonizzare le urine di pazienti cateterizzati o diabetici e in alcuni casi si virulentano fino a dare un'infezione invasiva sintomatica (Cap. 196). **Le infezioni micobatteriche del tratto genitourinario sono descritte nel capitolo 158.**

PATOGENESI E FONTI DI INFEZIONE

Le vie urinarie dovrebbero essere considerate come un'unica struttura anatomica, collegata da una colonna continua di urina che si estende dai reni fino all'uretra. Nella grande maggioranza delle infezioni delle vie urinarie i batteri penetrano nella vescica attraverso l'uretra. I germi possono quindi risalire dalla vescica e questa è verosimilmente l'usuale via di accesso nella maggior parte delle infezioni del parenchima renale.

L'orifizio vaginale e l'uretra distale sono normalmente colonizzati da difteroidi, streptococchi, lattobacilli e stafilococchi, ma non dagli enterobatteri Gram-negativi che causano comunemente infezioni delle vie urinarie. Nelle donne che tendono ad avere episodi di cistite, al contrario, batteri Gram-negativi di origine intestinale colonizzano il vestibolo vaginale, la cute circostante il meato uretrale e l'uretra distale prima e durante gli episodi di batteriuria. I fattori che favoriscono la colonizzazione periuretrale da parte dei batteri Gram-negativi sono poco chiari, ma probabilmente rivestono un ruolo importante l'alterazione della normale flora vaginale a opera degli antibiotici, altre infezioni genitali o l'uso di contraccettivi, specialmente gli spermicidi. La perdita, a livello della flora vaginale, dei lattobacilli che producono H_2O_2, normalmente prevalenti sulle altre specie, sembra favorire la colonizzazione da parte di *E. coli*. In alcune donne, piccole quantità di batteri periuretrali entrano di frequente nella vescica e tale passaggio è facilitato in alcuni casi dal massaggio uretrale durante i rapporti sessuali. Lo sviluppo di un'infezione vescicale dipende dagli effetti combinati di patogenicità del ceppo, carica batterica e meccanismi di difesa locali e sistemici dell'ospite. Dati recenti provenienti da modelli animali e studi nell'uomo indicano che *E. coli* a volte invade l'epitelio vescicale formando colonie intracellulari (*biofilm*) che possono permanere e divenire fonte d'infezione ricorrente.

In condizioni normali, i batteri inoculati in vescica vengono rapidamente eliminati. L'eliminazione dipende in parte dall'effetto di diluizione e lavaggio operato dalla minzione, ma anche dalle proprietà antibatteriche dell'urina e della mucosa vescicali. A causa soprattutto dell'elevata concentrazione di urea e dell'alta osmolarità, l'urina vescicale di molti soggetti sani è battericida o inibisce fortemente la crescita batterica. Anche le secrezioni prostatiche possiedono proprietà antibatteriche. Le cellule epiteliali della vescica secernono citochine e chemochine – principalmente le interleuchine (IL) 6 e 8 – venendo a contatto con i batteri. I leucociti polimorfonucleati sono stimolati ad attraversare l'epitelio della vescica giungendo nelle urine subito dopo la comparsa dell'infezione e giocano un ruolo nel risoluzione della batteriuria. Non è ancora ben chiaro il ruolo della produzione locale di anticorpi.

Una pielonefrite ematogena insorge di solito in soggetti debilitati, con gravi malattie croniche o sottoposti a una terapia immunosoppressiva. La pielonefrite da stafilococco o da *Candida* può essere causata da una setticemia che deriva da focolai di infezione della cute, dell'osso, dell'endotelio vascolare o di altri organi.

FATTORI PATOGENETICI

Sesso e attività sessuale L'uretra femminile sembra essere una sede particolarmente favorevole alla colonizzazione da parte dei colobatteri Gram-negativi, per la sua vicinanza all'ano, la sua brevità (circa 4 cm) e il suo sbocco tra le labbra vulvari. Il rapporto sessuale favorisce l'ingresso di batteri nella vescica e sembra particolarmente importante nella patogenesi delle infezioni urinarie nelle donne prima e dopo la menopausa. È stato dimostrato che la minzione dopo il coito riduce il rischio di cistite, probabilmente perché promuove l'eliminazione dei batteri introdotti durante il rapporto. L'uso degli spermicidi con il diaframma, la spirale, o con rivestimento dei profilatici, altera in maniera acuta la normale flora batterica dell'accesso vaginale ed è stato associato a un marcato aumento della colonizzazione vaginale da parte di *E. coli* e del rischio sia di cistite sia di pielonefrite acuta. Tra le donne sane in età postmenopausale il rischio d'infezione delle vie urinarie (sia di cistite sia di pielonefrite) in ambito extraospedaliero è aumentato dalla presenza all'anamnesi di recente attività sessuale o infezione delle vie urinarie, da diabete mellito e incontinenza urinaria.

Nei maschi di età inferiore a 50 anni con anamnesi negativa per rapporti anali (con penetrazione attiva) eterosessuali od omosessuali, le infezioni delle vie urinarie sono rare e tale diagnosi andrebbe messa in dubbio in assenza di un'evidente documentazione. Un importante fattore che predispone alla batteriuria nel maschio è l'ostruzione uretrale da ipertrofia prostatica. Anche i rapporti sessuali con penetrazione anale attiva comportano il rischio di cistite nei maschi. Gli uomini infettati dal virus dell'immunodeficienza umana HIV con un numero di cellule T CD4+ inferiore a 200/μl presentano un rischio maggiore sia di batteriuria sia di infezioni sintomatiche delle vie urinarie. Infine, è stato accertato che l'assenza di circoncisione rappresenta un fattore di rischio per infezione delle vie urinarie sia nei neonati sia nei giovani adulti.

Gravidanza Il 2-8% delle donne gravide va incontro a un'infezione urinaria. In particolare, le infezioni sintomatiche delle alte vie urinarie sono comuni e non insolite durante la gravidanza. Nel 20-30% delle donne gravide con batteriuria asintomatica si sviluppa successivamente pielonefrite. L'aumentata predisposizione alle infezioni urinarie deriva da un diminuito tono degli ureteri, dalla diminuita peristalsi ureterale e dalla temporanea insufficienza delle valvole vescicoureterali che si verificano tipicamente in gravidanza. Il cateterismo vescicale effettuato durante o dopo il parto facilita ulteriormente le infezioni. L'aumentata incidenza di basso peso alla nascita, parto prematuro e morte neonatale è correlata a infezione delle vie urinarie (particolarmente del tratto superiore) durante la gravidanza.

Ostruzione delle vie urinarie Ogni ostacolo al libero flusso delle urine (stenosi, calcoli, tumori, ipertrofia prostatica) produce idronefrosi e aumenta fortemente la frequenza di infezioni delle vie urinarie. L'infezione associata a ostruzione delle vie urinarie può portare alla rapida distruzione del tessuto renale. È pertanto di grande importanza correggere le lesioni ostruttive quando sia presente un'infezione. D'altra parte occorre essere assai cauti nel procedere alla correzione chirurgica quando siano presenti ostruzioni di modesta entità, non progressive o non associate a infezione. La possibilità di infezione associata alle procedure chirurgiche può essere assai più pericolosa per questi pazienti che non la presenza di ostruzioni di grado lieve, che non compromettono in maniera significativa la funzione renale.

Disfunzione vescicale neurogena L'alterazione dell'innervazione vescicale, che si verifica nei traumi del midollo spinale, nella tabe dorsale, nel dia-

bete, nella sclerosi multipla e in altre malattie, può associarsi a infezione delle vie urinarie. L'infezione può originare dall'uso di cateteri vescicali ed è favorita dal prolungato ristagno dell'urina in vescica. Un ulteriore fattore spesso presente in questi pazienti è la demineralizzazione ossea dovuta all'immobilizzazione, che determina ipercalciuria, formazione di calcoli e uropatia ostruttiva.

Reflusso vescicoureterale Questa condizione viene definita come reflusso di urina dalla vescica agli ureteri (e in qualche caso fino alla pelvi renale) durante la minzione o quando si verifichi un aumento della pressione vescicale. In pratica il reflusso vescicoureterale viene dimostrato mediante il movimento retrogrado di materiale radiopaco o radioattivo durante una cistouretrografia minzionale. Una giunzione vescicoureterale compromessa dal punto di vista anatomico facilita il reflusso dei batteri e quindi le infezioni delle vie urinarie superiori. Tuttavia, poiché – anche nel sistema urinario che non presenta danni – vi è sempre una continuità di liquidi tra vescica e reni, qualche movimento retrogrado di batteri probabilmente si verifica durante l'infezione ma non è evidenziabile con le tecniche radiologiche.

Il reflusso vescicoureterale è frequente nei bambini con malformazioni delle vie urinarie e nei bambini con vie urinarie anatomicamente normali ma infette. In quest'ultimo gruppo il reflusso scompare con la crescita e probabilmente dipende da altre cause piuttosto che dall'infezione urinaria. Il follow-up a lungo termine nei bambini con infezione urinaria e reflusso indica che il danno renale è legato alla presenza di grave reflusso e non all'infezione. Quindi appare ragionevole cercare la presenza di reflusso nei bambini con mancata crescita dei reni, non spiegabile altrimenti, o con cicatrizzazione renale, dal momento che l'infezione urinaria non è di per sé sufficiente a giustificare queste anomalie. Non sembra opportuno, d'altra parte, sottoporre tutti i bambini con infezioni urinarie ricorrenti e urografia normale all'esecuzione di una cistoureterografia minzionale, unicamente allo scopo di ricercare un raro caso di reflusso massivo che sia sfuggito all'urografia.

Fattori di virulenza batterica Non tutti i ceppi di *E. coli* sono ugualmente capaci di infettare le vie urinarie indenni. I fattori di virulenza batterici influiscono notevolmente sulla probabilità che un dato ceppo microbico possa causare un'infezione urinaria, una volta penetrato nella vescica. La maggior parte dei ceppi di *E. coli* che causano infezioni urinarie sintomatiche nei pazienti non cateterizzati appartiene a un ristretto numero di sierogruppi specifici O, K e H. Tali cloni uropatogeni hanno acquisito, lungo il cromosoma batterico, un certo numero di geni di virulenza, spesso strettamente collegati, a formare "isole di patogenicità". L'adesività alle cellule uroepiteliali è un primo momento critico per l'instaurarsi dell'infezione (Fig. 282-1). Le fimbrie sia di *E. coli* sia di *Proteus* (appendici proteiche filiformi presenti in superficie) mediano l'attacco del batterio a specifici recettori sulle cellule epiteliali, con conseguente attivazione di importanti eventi nelle cellule della mucosa epiteliale, incluse la secrezione di IL-6 e IL-8 (con conseguente chemiotassi di leucociti diretti alla mucosa vescicale), induzione di apoptosi e desquamazione delle cellule epiteliali. Oltre a possedere le fimbrie, i ceppi uropatogeni di *E. coli* solitamente producono citotossine, emolisina e aerobactina (un sideroforo) e sono resistenti all'azione battericida del siero umano. Quasi tutti i ceppi di *E. coli* responsabili di pielonefrite acuta e la maggior parte di quelli che causano cistite acuta sono ceppi uropatogeni che posseggono "isole di patogenicità". Per contro, le infezioni in pazienti con alterazioni funzionali o strutturali delle vie urinarie sono di solito causate da ceppi batterici privi di queste proprietà uropatogene; se ne deduce che queste proprietà non sono indispensabili per l'infezione delle vie urinarie danneggiate.

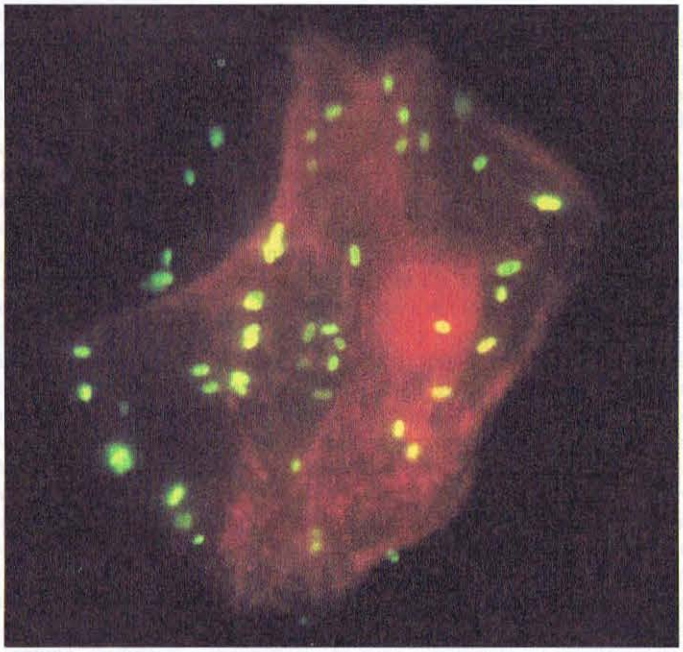


FIGURA 282-1 Adesione alle cellule uroepiteliali del patogeno urinario *Escherichia coli* marcato con fluoresceina.

Fattori genetici Dati sempre più numerosi suggeriscono che fattori genetici dell'ospite influenzano la suscettibilità alle infezioni urinarie. Tra le donne che presentano infezioni ricorrenti delle vie urinarie, è più frequente riscontrare, rispetto ai controlli, come episodi analoghi si siano verificati anche nella madre. Il numero e il tipo di recettori delle cellule uroepiteliali a cui i batteri possono aderire sono, almeno in parte, geneticamente determinati. Molte di queste strutture alle quali i batteri uropatogeni si legano sono componenti degli antigeni di gruppo sanguigno e sono presenti sugli eritrociti, oltre che sulle cellule uroepiteliali. Per esempio, le fimbrie P mediano l'adesione di *E. coli* agli eritrociti P-positivi e sono presenti su quasi tutti i ceppi che causano pielonefrite acuta non complicata. Al contrario, gli individui eritrociti P-negativi, che non presentano questi recettori, hanno un rischio ridotto di pielonefrite. Anche i soggetti "non secretori" degli antigeni di gruppo sanguigno presentano un aumentato rischio di infezioni urinarie ricorrenti; questo dato può essere correlato a un differente profilo dei glicolipidi geneticamente determinati presenti sulle cellule uroepiteliali. La presenza di mutazioni in geni che partecipano alla risposta immunitaria (per es., recettori *Toll-like*, recettori per l'interferone γ) può inoltre condizionare la suscettibilità alle infezioni delle vie urinarie.

PRESENTAZIONE CLINICA

Localizzazione dell'infezione I metodi attualmente disponibili non sono sufficientemente affidabili e convenienti per distinguere nella pratica clinica un'infezione del parenchima renale da una cistite. La febbre e un livello elevato di proteina C reattiva si osservano frequentemente nella pielonefrite acuta e sono di più raro riscontro nella cistite acuta, ma si possono riscontrare anche in altre infezioni.

Cistite I pazienti che presentano disuria, pollachiuria, urgenza minzionale e dolore sovrapubico hanno di solito una cistite. Le urine divengono spesso torbide, maleodoranti e in circa il 30% dei casi ematiche. Globuli bianchi e batteri sono presenti nei campioni di urina non centrifugati nella maggior parte dei pazienti. In alcune donne con cistite e bassa carica batterica urinaria (10^2-10^4 batteri/ml) i batteri possono sfuggire all'esame di urine non centrifugate colorate con il metodo di Gram. L'esame obiettivo evidenzia generalmente soltanto dolorabilità uretrale o sovrapubica. Se sono presenti lesioni genitali o secrezione vaginale, specie in presenza di meno di 10^5 batteri/ml, devono essere considerate condizioni che causano uretrite, vaginite o cervicite, come le infezioni da *C. trachomatis, N. gonorrhoeae, Trichomonas, Candida* e herpes simplex. Significative manifestazioni sistemiche, quali una temperatura corporea di oltre 38,3 °C, nausea, vomito e dolorabilità all'angolo costovertebrale, indicano di solito una concomitante infezione renale. Tuttavia, l'assenza di questi sintomi non indica necessariamente che l'infezione sia limitata alla vescica e all'uretra.

Pielonefrite acuta Generalmente, i sintomi di pielonefrite acuta si sviluppano rapidamente, nell'arco di poche ore o in un giorno, e comprendono febbre, brividi, nausea, vomito, dolore addominale e diarrea. I sintomi di cistite sono qualche volta presenti. Oltre a febbre, tachicardia e mialgie generalizzate, l'esame obiettivo evidenzia in genere una marcata dolenzia alla palpazione profonda di uno o di entrambi gli angoli costovertebrali. I livelli di gravità di malattia sono ampi. Alcuni pazienti presentano una malattia di entità moderata; in altri predominano segni e sintomi da sepsi di Gram-negativi. La maggior parte dei pazienti presenta leucocitosi e batteri evidenziabili con la colorazione di Gram delle urine non centrifugate. La presenza nelle urine di cilindri leucocitari, che si riscontra in alcuni pazienti, è patognomica. Durante la fase acuta della malattia può essere presente ematuria, ma se questa persiste dopo che si sono risolte le manifestazioni acute deve essere considerata la possibile presenza di calcoli, tumori o tubercolosi.

Le manifestazioni della pielonefrite acuta di solito rispondono a una terapia appropiata entro 48-72 ore, tranne che nei pazienti con necrosi pa-

pillare od ostruzione urinaria. Malgrado la scomparsa dei sintomi, la batteriuria e la piuria possono persistere. Nelle forme più gravi la febbre decresce più lentamente e può persistere per diversi giorni, anche se viene istituito un appropriato trattamento antibiotico.La persistenza di febbre o di sintomi e segni per più di 72 ore pone la necessità di sottoporre il paziente a indagini con tecniche di *imaging* urologiche.

Uretrite In circa il 30% delle donne con disuria acuta, pollachiuria e piuria, le colture delle urine del mitto intermedio mostrano o nessuna crescita o una crescita batterica insignificante. In questi casi è difficile, su base clinica, la discriminazione dalla cistite. Occorre distinguere tra donne che hanno contratto per via sessuale infezioni da *C. trachomatis, N. gonorrhoeae* o HSV e quelle con infezioni dell'uretra e della vescica da *E. coli* o *S. Saprophyticus*, a basse concentrazioni batteriche. Nelle donne con graduale insorgenza della sintomatologia, senza ematuria e dolore sovrapubico ma con sintomi da più di 7 giorni, dovrebbe essere sospettata l'eziologia da clamidia o gonococco. La storia di un recente cambiamento del partner sessuale, specie se questi ha avuto di recente un'uretrite da clamidia o da gonococco, rafforza il sospetto di una infezione a trasmissione sessuale, così come il riscontro di cervicite mucopurulenta (Cap. 124). La presenza di macroematuria, dolore sovrapubico, brusca insorgenza della sintomatologia da meno di 3 giorni e una storia di pregresse infezioni urinarie deve, al contrario, far sospettare l'infezione da *E. coli*.

Infezioni delle vie urinarie associate a cateterizzazione (vedi anche Cap. 125) La batteriuria si sviluppa in almeno il 10-15% dei pazienti ospedalizzati con catetere vescicale a dimora a breve termine. Il rischio di infezione è circa il 3-5% per ogni giorno di cateterizzazione. *E. coli, Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, Serratia*, stafilococchi, enterococchi e *Candida* solitamente sono responsabili di queste infezioni. Molti ceppi infettanti mostrano in maniera marcata profili di resistenza antimicrobica più ampi rispetto ai microrganismi che provocano infezioni delle vie urinarie acquisite in ambito extraospedaliero. I fattori che si associano a un aumentato rischio di infezione delle vie urinarie associate a cateterizzazione sono il sesso femminile, la durata prolungata del periodo di cateterizzazione, una grave malattia concomitante, il distacco del catetere dalla sacca di raccolta, la scarsa cura del catetere e la mancanza di un'adeguata copertura antibiotica sistemica.

Le infezioni insorgono quando i batteri raggiungono la vescica migrando attraverso l'urina contenuta nel catetere (via intraluminale) o risalendo lungo la guaina mucosa che circonda il catetere (via periuretrale). Le infezioni contratte in ospedale avvengono attraverso la contaminazione del catetere o del sistema di raccolta delle urine a opera delle mani del personale di assistenza, di soluzioni di lavaggio vescicale contaminate e di strumenti o disinfettanti non sterili. L'entrata dei batteri avviene di solito alla giunzione del catetere con il sistema di raccolta, o a livello dell'attacco alla sacca di drenaggio. I microrganismi risalgono quindi nella vescica in un tempo di 24-72 ore. In alternativa, la flora intestinale propria del paziente può colonizzare la cute perineale e la zona periuretrale e raggiungere la vescica risalendo lungo la superficie esterna del catetere. Alcuni studi hanno dimostrato l'importanza dell'adesione e della crescita batterica sulla superficie del catetere nella patogenesi delle infezioni delle vie urinarie associate a cateterizzazione. La crescita batterica nel biofilm che riveste il catetere dà luogo successivamente a incrostazioni costituite da batteri, glicocalice batterico, proteine urinarie dell'ospite e sali urinari. Queste incrostazioni rappresentano un rifugio per i batteri e possono proteggerli dagli agenti antimicrobici e dai fagociti.

Dal punto di vista clinico, le infezioni associate a cateterizzazione provocano di solito sintomi lievi senza febbre e spesso si risolvono dopo la rimozione del catetere. Non è nota la frequenza d'infezione delle alte vie urinarie associata a batteriuria indotta da catetere. La setticemia da batteri Gram-negativi, che insorge nell'1-2% dei casi di batteriuria associata a cateterizzazione, è la complicanza più significativa. La cateterizzazione delle vie urinarie è stata ripetutamente riconosciuta come la causa più frequente di setticemia da Gram-negativi nei pazienti ospedalizzati, rendendo conto in generale di circa il 30% dei casi.

In pazienti cateterizzati da meno di 2 settimane, le infezioni delle vie urinarie associate a cateterizzazione possono essere in parte prevenute dall'uso di un sistema sterile chiuso di raccolta, dall'adozione accurata di tecniche asettiche durante l'inserimento e la cura del catetere e da misure per ridurre la contaminazione crociata. Altre misure preventive, compresi brevi cicli di antibiotici per via sistemica, unguenti antibiotici applicati topicamente in sede periuretrale, l'impiego di un catetere e di un tubo di drenaggio preconnessi e farmaci antimicrobici aggiunti alle sacche di drenaggio, sono risultate protettive in uno o più studi controllati, ma non sono ancora raccomandate per un uso generalizzato. L'uso di cateteri impregnati di agenti antimicrobici riduce l'incidenza di batteriuria asintomatica in pazienti cateterizzati da meno di 2 settimane. Malgrado le precauzioni, tuttavia, nella maggior parte dei pazienti con catetere a permanenza per più di 2 settimane si sviluppa batteriuria. Per esempio, alcuni pazienti ricoverati in ospedale o in case di cura per lungodegenti richiedono, a causa di traumi del midollo spinale, incontinenza o altri fattori, una cateterizzazione a lungo termine o semipermanente. Misure rivolte a prevenire l'infezione hanno avuto scarso successo nei pazienti cateterizzati cronicamente, in quasi tutti i quali si sviluppa batteriuria. Se attuabile, la cateterizzazione intermittente a opera di un infermiere o dello stesso paziente sembra ridurre l'insorgenza di batteriuria e delle complicanze associate. Il trattamento dovrebbe essere effettuato qualora si verifichino infezioni sintomatiche, mentre la terapia della batteriuria asintomatica in questi pazienti non sembra comportare benefici.

TEST DIAGNOSTICI

Il conteggio e la tipizzazione dei batteri contenuti nelle urine rappresentano una procedura diagnostica di estrema importanza. Nelle infezioni sintomatiche delle vie urinarie sono di solito dimostrabili nelle urine batteri in gran numero ($\geq 10^5$/ml). Nei pazienti asintomatici dovrebbero essere effettuate due urinocolture consecutive ed è necessario riscontrare una carica di almeno 10^5 batteri/ml di una singola specie in ambedue i campioni prima di instaurare una terapia. Dal momento che l'elevato numero di batteri che si può ritrovare nell'urina vescicale è dovuto in parte alla moltiplicazione batterica durante la permanenza dell'urina nella vescica, campioni urinari prelevati dagli ureteri o dalla pelvi renale possono contenere meno di 10^5 batteri/ml e tuttavia essere indicativi di infezione. Similmente, la presenza di batteriuria di qualsiasi grado negli aspirati sovrapubici o di 10^2 o più batteri/ml in un campione di urina ottenuto mediante cateterizzazione di solito indica infezione. In alcune circostanze (trattamento antibiotico, alta concentrazione di urea urinaria, alta osmolarità, basso pH) le urine inibiscono la moltiplicazione batterica, con conseguente minore carica batterica apparente pur in presenza di infezione. Per questa ragione non dovrebbero essere usate soluzioni antisettiche per lavare la zona periuretrale prima della raccolta delle urine. Anche una diuresi cospicua e una minzione recente riducono la conta batterica urinaria.

L'esame microscopico delle urine dei pazienti sintomatici può essere di grande valore diagnostico. La batteriuria microscopica, che viene meglio osservata utilizzando la colorazione di Gram su urine non centrifugate, viene riscontrata in più del 90% dei campioni di pazienti che all'esame colturale delle urine presentano una conta di almeno 10^5 colonie/ml. Si tratta di un reperto molto specifico. Comunque, di solito i batteri non possono essere rilevati microscopicamente nelle infezioni che presentano una conta più bassa di colonie (10^2-10^4/ml). La presenza di batteri alla microscopia urinaria è un'evidenza valida di infezione, ma la sua assenza non esclude la diagnosi. Quando ricercata attentamente, utilizzando un metodo con camera di conteggio microscopico, la piuria è un indicatore altamente sensibile di infezione delle vie urinarie in pazienti sintomatici. La piuria è presente in quasi tutti i pazienti con infezioni batteriche acute delle vie urinarie e la sua assenza deve porre in dubbio la diagnosi. Il "dipstick" con indicatore della esterasi leucocitaria è meno sensibile della microscopia nell'identificare la piuria, ma è un'utile alternativa quando la microscopia non sia disponibile. La piuria in assenza di batteriuria (piuria sterile) può indicare un'infezione da agenti batterici inusuali come *C. trachomatis, U. urealyticum* e *Mycobacterium tuberculosis*, oppure da miceti. In alternativa, la piuria sterile può essere dimostrata in condizioni urologiche non infettive come calcolosi, anomalie anatomiche, nefrocalcinosi, reflusso vescicoureterale, nefrite interstiziale o rene policistico.

Anche se molti Autori raccomandano che l'urinocoltura e l'antibiogramma vengano eseguiti in ogni paziente con sospetta infezione delle vie urinarie, può essere più efficace e meno costoso trattare i pazienti con sintomi e reperti urinari di laboratorio caratteristici della cistite acuta non complicata senza eseguire un'iniziale urinocoltura. Due approcci terapeutici vengono solitamente utilizzati. Nel primo, si inizia il trattamento unicamente sulla base di un'anamnesi positiva tipica o di rilievi caratteristici all'esame obiettivo. Nel secondo, le donne con segni e sintomi di cistite acuta, in cui non siano presenti fattori complicanti, possono essere trattate sulla base dell'esame microscopico del sedimento urinario (o alternativamente del test della esterasi leucocitaria). Tali test forniscono una sufficiente documentazione di infezione quando evidenziano piuria e/o batteriuria, tanto che l'urinocoltura e l'antibiogramma possono essere omessi e i pazienti trattati in maniera empirica. In ogni caso, l'urinocoltura deve essere effettuata nelle pazienti in cui i sintomi e i risultati dell'esame delle urine lasci-

no in dubbio la diagnosi di cistite. L'allestimento di colture prima di iniziare la terapia e l'esecuzione di antibiogrammi sono essenziali anche nel trattamento di pazienti con sospette infezioni delle alte vie urinarie e di quelli in cui siano presenti fattori complicanti (compresi tutti i pazienti maschi), dal momento che in queste situazioni può essere presente una varietà di patogeni e, in questo modo, la terapia antibiotica può essere meglio mirata contro il microrganismo in causa.

VALUTAZIONE UROLOGICA

Sole poche donne con infezioni ricorrenti delle vie urinarie hanno alterazioni correggibili evidenziabili alla cistoscopia o all'urografia e queste procedure non dovrebbero essere utilizzate di routine in tali casi. Indagini urologiche dovrebbero essere effettuate in pazienti selezionate – cioè donne con infezioni recidivanti, una storia di infezioni nell'infanzia, calcoli o ematuria senza dolore o pielonefrite ricorrente. Nella maggior parte dei pazienti maschi con infezione delle vie urinarie queste dovrebbero essere considerate di tipo complicato e quindi i pazienti andrebbero valutati dal punto di vista urologico. Possibili eccezioni includono uomini giovani con cistite associata ad attività sessuale, che non sono circoncisi o che sono affetti da AIDS. Uomini o donne che presentano infezioni acute e segni o sintomi indicativi di ostruzione o calcolosi dovrebbero essere subito sottoposti a indagine urologica, di solito mediante ecografia.

TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

La terapia delle infezioni delle vie urinarie deve tenere conto di diverse regole terapeutiche:

1. Tranne che nei casi di cistite acuta non complicata nelle donne, prima di dare inizio al trattamento empirico, per confermare l'infezione dovrebbero essere eseguiti un'urinocoltura o un altro test diagnostico rapido, e una volta ottenuto l'isolamento in coltura del batterio, l'antibiogramma per indirizzare il trattamento.
2. Occorre ricercare e se possibile correggere ogni fattore predisponente alle infezioni, come ostruzioni e calcoli.
3. Il miglioramento della sintomatologia non indica necessariamente la guarigione del paziente.
4. Al termine di un ciclo di terapia, ogni trattamento deve essere giudicato come un successo (scomparsa dei sintomi e della batteriuria) o come un fallimento (mancata eliminazione dei sintomi e/o della batteriuria durante il trattamento o nelle colture immediatamente successive). Le infezioni ricorrenti devono essere classificate come infezioni dovute allo stesso ceppo o a un ceppo differente e come infezioni precoci (entro 2 settimane dalla sospensione della terapia) o tardive.
5. In generale, le infezioni non complicate delle basse vie urinarie rispondono a cicli di terapia brevi e a basso dosaggio, mentre le infezioni delle alte vie urinarie richiedono di solito cicli più prolungati. Dopo la terapia, recidive precoci di cui sia responsabile lo stesso ceppo possono risultare da un focolaio di infezione non risolto a livello delle alte vie urinarie, ma spesso (soprattutto dopo una terapia di breve durata per una cistite) dipendono da una persistente colonizzazione vaginale. Le recidive che si verificano più di 2 settimane dopo la cessazione della terapia sono quasi sempre reinfezioni sostenute da un nuovo ceppo, anche se talvolta può essere in causa lo stesso ceppo che non è stato eradicato dalla flora vaginale o rettale.
6. Nonostante l'aumentata resistenza, le infezioni extraospedaliere (soprattutto al primo esordio) sono di solito dovute a ceppi relativamente antibiotico-sensibili.
7. I pazienti con infezioni ricorrenti, frequenti interventi strumentali sulle vie urinarie o recente ricovero in ospedale hanno più spesso infezioni da germi multiresistenti. Sebbene molti agenti antibatterici raggiungano concentrazioni elevate nelle urine, la resistenza in vitro solitamente predice un maggiore tasso di insuccesso.

La sede anatomica di un'infezione urinaria influenza notevolmente il successo o l'insuccesso di un ciclo di terapia. La batteriuria vescicale (cistite) può di solito essere eliminata con trattamenti brevi o persino con una singola dose di agenti antimicrobici. In passato, è stato dimostrato che anche una singola dose di 500 mg di kanamicina per via intramuscolare può eliminare la batteriuria vescicale in molti casi. Per le infezioni delle alte vie urinarie, tuttavia, la terapia con singola dose fallisce nella maggior parte dei casi e sono necessari di solito cicli di 1-2 settimane. Periodi più lunghi di trattamento (2-6 settimane), allo scopo di eradicare un focolaio d'infezione, possono essere necessari in alcuni casi.

CISTITE ACUTA NON COMPLICATA Nel loro insieme *E. coli* e *S. saprophyticus* causano più del 90-95% dei casi di cistite acuta non complicata. Sebbene i tipi di resistenza siano geograficamente differenti (in tutto il mondo e negli Stati Uniti), la resistenza è aumentata in molte aree. La maggior parte dei ceppi resta comunque sensibile a molti antibiotici. Nella maggior parte degli Stati Uniti, più del 25% dei ceppi di *E. coli* che causano cistite acuta è resistente all'amoxicillina, ai sulfamidici e alla cefalexina e in molte zone la resistenza al trimetoprim e al trimetoprim-sulfametoxazolo (TMP-SMX) sta raggiungendo gli stessi livelli. In altri Paesi sono state documentate percentuali piuttosto alte di resistenza al TMP-SMX e ai fluorochinoloni. Quindi la conoscenza dei tipi di resistenza locali è necessaria per intraprendere una terapia empirica.

Molti Autori hanno consigliato il trattamento con dose unica per la cistite acuta. I vantaggi della terapia in dose unica sono la spesa minore, un'aderenza terapeutica (*compliance*) certa, un minor numero di effetti collaterali e, probabilmente, una minore pressione selettiva su ceppi di microrganismi resistenti a livello della flora intestinale, vaginale o perineale. Tuttavia, si sviluppano recidive più frequenti dopo terapia con dose unica piuttosto che dopo un trattamento per 3 giorni e, inoltre, la terapia con dose unica non eradica la colonizzazione vaginale da *E. coli* con la stessa efficacia dei regimi terapeutici prolungati. Una cura di 3 giorni con TMP-SMX, TMP, norfloxacina, ciprofloxacina o levofloxacina sembra preservare il basso indice di effetti collaterali della terapia con dose singola, ma con un'efficacia migliore (Tab. 282-1); quindi, i regimi di 3 giorni con questi farmaci sono attualmente preferiti per la cistite acuta. In aree dove la resistenza al TMP-SMX supera il 20%, possono essere utilizzati o un fluorochinolone o la nitrofurantoina **(Tab. 282-1)**. La resistenza a questi agenti tra i ceppi che provocano cistite resta bassa. Un regime di 3 giorni con amoxicillina/acido clavulanico si è dimostrato significativamente meno efficace nelle donne, rispetto a un regime di 3 giorni con ciprofloxacina, per il trattamento delle infezioni urinarie non complicate. Né la terapia con dose unica né quella protratta per 3 giorni dovrebbero essere utilizzate nelle donne con segni e sintomi di pielonefrite, nelle donne in cui siano presenti anomalie urologiche o calcoli e nelle donne con precedenti infezioni dovute a microrganismi resistenti agli antibiotici. I maschi con infezione delle vie urinarie spesso presentano condizioni predisponenti urologiche o interessamento prostatico, quindi non sono candidati per la terapia con dose unica o protratta per 3 giorni. In questi pazienti è generalmente indicato un trattamento empirico con un fluorochinolone per 7-14 giorni (Tab. 282-1).

URETRITE ACUTA Il trattamento dell'uretrite acuta nelle donne dipende dal tipo di agente causale. Nell'infezione da clamidia può essere usata l'azitromicina (1 g per os in dose singola) o la doxiciclina (100 mg per os 2 volte al giorno per 7 giorni). Le donne con disuria acuta, pollachiuria, urinocolture negative senza piuria non rispondono in genere ad alcun trattamento antibiotico.

PIELONEFRITE ACUTA NON COMPLICATA Nelle donne la pielonefrite acuta non complicata, in assenza di calcolosi o di anomalie urologiche clinicamente evidenti, è dovuta, nella maggior parte dei casi, a *E. coli*. Sebbene non siano ancora ben stabilite la migliore via di somministrazione e la durata ottimale della terapia, è di solito efficace un ciclo di 1-2 settimane con un fluorochinolone. L'ampicillina e il TMP-SMX non dovrebbero essere usati come terapia iniziale, dal momento che oggi più del 25% dei ceppi di *E. coli* che causano pielonefrite risulta resistente in vitro a questi farmaci. La somministrazione di antibiotici dovrebbe essere per via endovenosa, almeno nei primi giorni di trattamento, per la maggior parte dei pazienti, ma quelli con sintomi lievi possono essere trattati con antibiotici *per os* per 1-2 settimane (di solito ciprofloxacina o levofloxacina), praticando o no un'iniezione parenterale iniziale (Tab. 282-1). I pazienti che non rispondono al trattamento entro 72 ore o che vanno incontro a recidiva al termine del trattamento dovrebbero essere studiati per la possibile presenza di calcoli, di anomalie urologiche o di focolai suppurativi misconosciuti.

INFEZIONI COMPLICATE DELLE VIE URINARIE Le infezioni complicate delle vie urinarie (quelle che insorgono durante una cateterizzazione, in conseguenza di manovre strumentali, di anomalie urologiche anatomiche o funzionali, di calcoli, di ostruzione, di immunosoppressione, di malattie renali o diabete) sono tipicamente dovute a batteri nosocomiali (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, enterococchi e stafilococchi). Molti di questi ceppi sono antibiotico-resistenti e, per questo, la terapia empirica iniziale delle infezioni complicate delle vie urinarie dovrebbe idealmente fornire una copertura ad ampio spettro nei confronti di questi patogeni. In pazienti con sintomatologia minima o lieve, la terapia orale con un fluorochinolone, come la ciprofloxacina o la bevofloxacina, può essere utilizzata fino a che i risultati della coltura e la sensibilità agli antibiotici non siano noti. Nei pazienti con sintomatologia più grave, attribuibile a una infezione complicata delle vie urinarie, inclusa la pielonefrite acuta o una sospetta urosepsi, bisogna ricorrere all'ospedalizzazione e alla terapia parenterale. Nei pazienti con diabete sono più comuni conseguenze gravi che dovrebbe essere prevenute: esse includono focolai suppurativi renali, necrosi papillare, infezione enfisematosa e agenti infettivi non comuni. Le terapie empiriche comunemente utilizzate includono l'imipenem da solo, una penicillina ad ampio spettro o una cefalosporina più un aminoglicoside e, quando il coinvolgimento degli enterococchi è improbabile, ceftriaxone o ceftazidime. Quando diviene disponibile l'antibiogramma del ceppo infettante, può essere utilizzato uno schema antimicrobico più specifico. La terapia deve essere di solito somministrata per 10-21 giorni, a seconda della gravità dell'infezione e della suscettibilità del germe. Colture di controllo dovrebbero essere effettuate 2-4 settimane dopo la fine della terapia per dimostrare la guarigione.

BATTERIURIA ASINTOMATICA Non è ancora stata accertata la necessità di un trattamento nei pazienti cateterizzati con batteriuria asintomatica.

TABELLA 282-1 PROTOCOLLI TERAPEUTICI NELLE INFEZIONI BATTERICHE DELLE VIE URINARIE

Malattia	Patogeni più frequenti	Circostanze che incidono sulla terapia	Terapia empirica consigliata[a]
Cistite acuta non complicata nella donna	*Escherichia coli, Staphylococcus saprophyticus, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae*	Nessuna	3 giorni di terapia: trimetoprim-sulfametoxazolo (TMP-SMX) TMP, chinolonico per os; 7 giorni di terapia (regime settimanale): nitrofurantoina macrocristallina[b]
		Diabete, sintomi per più di 7 giorni, recente infezione delle vie urinarie, utilizzo del diaframma, età >65 anni	Prendere in considerazione il regime settimanale: TMP-SMX, TMP, chinolonico per os[b]
		Gravidanza	Prendere in considerazione il regime settimanale: amoxicillina, nitrofurantoina macrocristallina, cefpodoxima proxetile o TMP-SMX per os[b]
Pielonefrite acuta non complicata nella donna	*E. coli, P. mirabilis, S. saprophyticus*	Malessere da lieve a moderato, assenza di nausea e vomito: terapia ambulatoriale	Chinolonico per os[c] per 7-14 giorni (possibile dose iniziale endovenosa), *oppure* ceftriaxone (1 g) o gentamicina (3-5 mg/kg) in dose singola endovenosa, successivamente TMP-SMX per os[b] per 14 giorni
		Malattia grave o possibile urosepsi: necessaria l'ospedalizzazione	Chinolonico, gentamicina (± ampicillina), ceftriaxone o aztreonam per via parenterale[d] fino alla scomparsa della febbre; quindi un chinolonico, una cefalosporina o TMP-SMX per os[c] per 14 giorni
Infezioni delle vie urinarie complicate in uomini e donne	*E. coli, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas, Serratia,* enterococchi, stafilococchi	Quadro lieve-moderato, assenza di nausea e vomito: trattamento ambulatoriale	Chinolonico per os[c] per 10-14 giorni
		Malattia grave o possibile urosepsi: necessaria l'ospedalizzazione	Ampicillina e gentamicina, ceftriaxone, aztreonam, ticarcillina/acido clavulanico o imipenem-cilastatina per via parenterale[d] fino alla scomparsa della febbre; quindi un chinolonico o TMP-SMX per os[c] per 10-21 giorni

[a] I trattamenti elencati sono quelli da prescrivere prima di conoscere l'agente eziologico; la colorazione di Gram può essere utile nella scelta della terapia empirica. Tale terapia può essere modificata una volta identificato l'agente infettante. I fluorochinoloni non vanno usati in gravidanza. Il TMP-SMX, benché non approvato per l'uso in gravidanza, è molto usato. La gentamicina va impiegata con cautela nelle gravide per la possibile tossicità che compromette lo sviluppo dell'VIII nervo cranico nel feto.

[b] I regimi terapeutici per os da seguire per più giorni nei pazienti con cistite sono i seguenti: TMP-SMX, 160/800 mg ogni 12 ore; TMP, 100 mg ogni 12 ore; norfloxacina, 400 mg ogni 12 ore; ciprofloxacina, 250 mg ogni 12 ore; ofloxacina, 200 mg ogni 12 ore; levofloxacina, 250 mg/die; gatifloxacina, 200-400 mg/die; moxifloxacina, 400 mg/die; lomefloxacina, 400 mg/die; enoxacina, 400 mg ogni 12 ore; nitrofurantoina macrocristallina, 100 mg 4 volte/die; amoxicillina, 250 mg ogni 8 ore; cefpodoxima proxetile, 100 mg ogni 12 ore.

[c] I regimi orali per la pielonefrite e le infezioni delle vie urinarie complicate sono i seguenti: TMP-SMX, 160/800 mg ogni 12 ore; ciprofloxacina, 500 mg ogni 12 ore; ofloxacina, 200-300 mg ogni 12 ore; lomefloxacina, 400 mg/die; enoxacina, 400 mg ogni 12 ore; gatifloxacina, 400 mg/die; levofloxacina, 200 mg ogni 12 ore; moxifloxacina, 400 mg/die; amoxicillina, 500 mg ogni 8 ore; cefpodoxima proxetile, 200 mg ogni 12 ore.

[d] I regimi parenterali sono i seguenti: ciprofloxacina, 200-400 mg ogni 12 ore; ofloxacina, 400 mg ogni 12 ore; gatifloxacina, 400 mg/die; levofloxacina, 500 mg/die; gentamicina, 1 mg/kg ogni 8 ore; ceftriaxone, 1-2 g/die; ampicillina, 1 g ogni 6 ore; imipenem-cilastatina, 250-500 mg ogni 6-8 ore; ticarcillina/acido clavulanico, 3,2 g ogni 8 ore; aztreonam, 1 g ogni 8-12 ore.

La rimozione del catetere e un breve ciclo di antibiotici nei confronti dei quali i microrganismi siano sensibili è probabilmente la migliore modalità di intervento e quasi sempre eradica la batteriuria. La terapia della batteriuria asintomatica associata a cateterizzazione potrebbe essere di maggiore utilità nelle donne anziane che spesso sviluppano segni di malattia se vengono lasciate senza trattamento. Se il catetere non viene rimosso, la terapia antibiotica è di solito senza successo e può portare alla comparsa di ceppi batterici più resistenti. In questa situazione la batteriuria deve essere ignorata, a meno che il paziente non sia sintomatico o sembri a rischio di sviluppare una setticemia, nel qual caso la somministrazione di antibiotici per via sistemica o di antisettici urinari può ridurre il grado della batteriuria e il rischio di batteriemia.

La batteriuria asintomatica in pazienti non cateterizzati è comune, specialmente in età avanzata, ma nella maggior parte delle circostanze non è stata correlata a esiti avversi, tranne che in gravidanza (vedi oltre). Pertanto, la terapia antibiotica non è necessaria e può, peraltro, promuovere l'emergenza di ceppi resistenti nella maggior parte dei pazienti con batteriuria asintomatica. I pazienti neutropenici ad alto rischio, sottoposti a trapianto renale, con ostruzione o altre complicanze possono necessitare di un trattamento in caso di batteriuria asintomatica. Generalmente si somministrano per 7 giorni antibatterici per os a cui il germe sia sensibile. Se la batteriuria persiste, può essere tenuta sotto controllo, senza ulteriore trattamento, nella maggior parte dei pazienti. Una terapia più prolungata (4-6 settimane) può essere necessaria in caso di pazienti ad alto rischio con batteriuria asintomatica persistente.

TRATTAMENTO DURANTE LA GRAVIDANZA In gravidanza la cistite acuta può essere curata con un ciclo di 7 giorni di amoxicillina, nitrofurantoina o di una cefalosporina. Tutte le donne in gravidanza devono essere sottoposte a screening per batteriuria asintomatica durante il primo trimestre e, se positive, devono essere trattate con uno degli schemi riportati nella tabella 282-1. Occorre eseguire ripetute urinocolture di controllo, con cadenza mensile, oltre a quella necessaria per confermare l'avvenuta guarigione dopo il trattamento. Una pielonefrite acuta insorta in gravidanza deve essere trattata con l'ospedalizzazione della paziente e con antibiotici per via parenterale, in genere con una cefalosporina o con una penicillina ad ampio spettro. In caso di infezioni ricorrenti in gravidanza può essere effettuata una profilassi continua con basse dosi di nitrofurantoina.

PROGNOSI

Nei pazienti con cistite o pielonefrite non complicata, il trattamento medico porta in genere alla completa risoluzione dei sintomi. Le infezioni delle basse vie urinarie nelle donne sono motivo di preoccupazione soprattutto perché procurano malessere, morbilità, sono causa di perdita di ore di lavoro e rappresentano un costo sostanziale per la sanità pubblica. La cistite può inoltre complicarsi con un'infezione delle alte vie urinarie o con setticemia (specialmente in caso di manovre strumentali nelle vie urinarie), ma è raro che essa induca alterazioni della funzione renale. Quando insorgono episodi di cistite ricorrente, si tratta più spesso di reinfezioni che di recidive.

La pielonefrite acuta non complicata dell'adulto difficilmente progredisce verso il coinvolgimento funzionale renale e la malattia renale cronica. Le ripetute infezioni delle alte vie urinarie sono soprattutto recidive piuttosto che reinfezioni, e in questi casi deve essere effettuata un'accurata ricerca per la possibile presenza di calcoli o di altre alterazioni urologiche sottostanti. Se non si evidenziano anomalie, un ciclo di 6 settimane di chemioterapia può essere utile per l'eradicazione di un focolaio infettivo non spento.

Le ripetute infezioni urinarie sintomatiche nei bambini e negli adulti con uropatia ostruttiva, vescica neurogena, malattie del parenchima renale o diabete conducono spesso a danno renale da cicatrizzazione e a malattia renale cronica. La batteriuria asintomatica in questi gruppi di pazienti, così come negli adulti senza alterazioni urologiche o uropatia ostruttiva, predispone a una maggiore frequenza di episodi infettivi sintomatici, ma nella maggior parte dei casi non conduce a compromissione renale.

PROFILASSI

Le donne con frequenti infezioni sintomatiche delle vie urinarie (in media 3 o più all'anno) possono trarre giovamento di una terapia antibiotica a basse dosi a lungo termine, intesa a prevenire le recidive. Esse devono essere informate sull'importanza di urinare subito dopo un rapporto sessuale e di evitare l'uso di spermicidi. Si sono dimostrate particolarmente efficaci somministrazioni singole di TMP-SMX (80 mg di trimetoprim e 400 mg di sulfametoxazolo), di trimetoprim da solo (100 mg) o di nitrofurantoina (50 mg), somministrate giornalmente o tre volte alla settimana. Per la profilassi si è anche fatto uso dei fluorochinoloni. La profilassi dovrebbe essere iniziata solo dopo che la batteriuria sia stata eradicata da un ciclo di terapia a dosi piene. Questi stessi schemi possono essere utilizzati dopo i rapporti sessuali per prevenire infezioni sintomatiche in donne nelle quali gli episodi infettivi siano correlati in termini temporali con il coito. Nelle donne in età postmenopausale che non sono sottoposte a terapia orale sostitutiva con estrogeni le infezioni ricorrenti delle vie urinarie possono es-

sere trattate in modo efficace con creme a base di estrogeni per uso topico intravaginale. Altri pazienti che possono giovarsi della profilassi antibiotica sono quelli affetti da prostatite cronica, quelli sottoposti a prostatectomia (durante e dopo l'intervento) e le donne gravide con batteriuria asintomatica. In tutte le donne gravide deve essere effettuata un'urinocoltura nel primo trimestre e deve essere instaurato un trattamento se si riscontra batteriuria.

NECROSI PAPILLARE

Quando una grave infezione delle piramidi renali si sviluppa in associazione con malattie nefrovascolari od ostruzione delle vie urinarie, è probabile che si verifichi necrosi papillare. I pazienti con diabete, anemia a cellule falciformi, etilismo cronico e vasculopatie sistemiche sembrano particolarmente suscettibili a questo tipo di complicanza. I sintomi più comuni sono ematuria, dolore al fianco o all'addome, febbre e brividi. In qualche caso si ha insufficienza renale acuta, con oliguria o anuria. Raramente, la necrosi e il distacco della papilla possono avere luogo senza sintomi in un paziente con infezione urinaria cronica. La diagnosi può essere posta allorquando il tessuto necrotico compare nelle urine o mediante evidenziazione urografica dell'amputazione papillare, che produce il caratteristico "segno dell'anello". Quando si verifica un brusco deterioramento della funzione renale in un paziente diabetico o con ostruzione urinaria cronica, la possibilità di una necrosi papillare deve essere sempre presa in considerazione, anche in assenza di dolore o febbre. Sebbene la necrosi papillare sia spesso bilaterale, quando è unilaterale la nefrectomia può salvare la vita in caso di gravissima infezione.

PIELONEFRITE E CISTITE ENFISEMATOSA

Questi quadri clinici poco comuni si osservano quasi sempre nel paziente diabetico e, spesso, unitamente a ostruzione urinaria e infezione cronica. La pielonefrite enfisematosa solitamente si caratterizza per il decorso clinico rapidamente progressivo, con febbre elevata, leucocitosi, necrosi del parenchima renale e accumulo di gas da fermentazione nel rene e nei tessuti perirenali. La maggior parte dei pazienti presenta piuria e glicosuria. *E. coli* è responsabile della maggior parte dei casi, ma occasionalmente vengono isolate altre *Enterobacteriaceae*. Il gas nei tessuti è spesso visibile radiograficamente ed è meglio confermato e localizzato dalla TC. La resezione chirurgica del tessuto coinvolto, oltre a una terapia antibiotica sistemica, è solitamente necessaria per evitare il decesso nei pazienti con pielonefrite enfisematosa.

La cistite enfisematosa si sviluppa solitamente nei pazienti diabetici, in associazione con un'infezione da *E. coli* o altri bacilli Gram-negativi e, spesso, unitamente a ostruzione del flusso vescicale. Le condizioni di questi pazienti sono generalmente meno gravi di quelle dei pazienti con pielonefrite enfisematosa e la malattia progredisce con minore rapidità. Il paziente solitamente riferisce dolore addominale, disuria, pollachiuria e (in alcuni casi) pneumaturia. La TC dimostra la presenza di gas nel lume e nella parete vescicale. In genere, per evitare l'ablazione della vescica, la terapia antibiotica per via sistemica e i provvedimenti volti a ridurre l'ostruzione al flusso risultano efficaci, ma alcuni pazienti non rispondono a queste misure terapeutiche e richiedono la cistectomia.

ASCESSO RENALE E PERIRENALE Vedi il capitolo 121.

PROSTATITE

Il termine *prostatite* viene usato per indicare condizioni infiammatorie acute e croniche della prostata sostenute da batteri e, più comunemente, ogni altra condizione in cui siano presenti segni e sintomi di infiammazione prostatica ma manchi la dimostrazione di uno specifico agente causale. Di solito i pazienti con prostatite acuta batterica possono essere facilmente identificati sulla base di sintomi e segni tipici, piuria e batteriuria. Per studiare correttamente i pazienti con sospetta prostatite, occorre raccogliere un campione di urine del mitto intermedio, quindi praticare un massaggio prostatico con esame delle urine raccolte subito dopo tale massaggio. In ognuno di questi campioni va valutata quantitativamente la presenza di leucociti e va effettuato l'esame colturale. Sulla base di questi studi e di altre considerazioni, i pazienti con sospetta prostatite cronica possono essere classificati come affetti da prostatite batterica cronica o sindrome da algia pelvica cronica con o senza infiammazione (Tab. 282-2).

PROSTATITE BATTERICA ACUTA

Questa malattia interessa generalmente giovani adulti, quando insorge spontaneamente, ma può essere anche associata alla presenza di un catetere uretrale a permanenza in soggetti anziani. È caratterizzata da febbre, brividi, disuria e dalla dimostrazione di una prostata estremamente dolente, tesa e tumefatta all'esplorazione rettale. Sebbene il massaggio prostatico produca di solito secrezioni purulente con un ampio numero di batteri all'esame colturale, un massaggio energico può causare batteriemia e dovrebbe essere evitato. L'agente eziologico può essere di solito identificato con la colorazione di Gram e la coltura delle urine. Nei casi non associati a cateterizzazione, l'infezione è generalmente dovuta ai comuni patogeni Gram-negativi (*E. coli* o *Klebsiella*) delle vie urinarie. Inizialmente, un fluorochinolone per via endovenosa è il regime antibiotico preferito; in alternativa può essere somministrata una cefalosporina di terza generazione o un aminoglicoside. La risposta agli antibiotici nella prostatite batterica acuta è di solito pronta, probabilmente perché la diffusione è migliore nella ghiandola infiammata acutamente. Nei casi associati a cateterizzazione viene osservata una maggiore varietà di agenti eziologici, come bacilli Gram-negativi nosocomiali ed enterococchi. In questi casi la colorazione di Gram delle urine può essere molto utile. L'imipenem, un aminoglicoside, un fluorochinolone o una cefalosporina di terza generazione dovrebbero essere utilizzati come terapia empirica iniziale. La prognosi a lungo termine è buona, sebbene in alcuni casi si possano avere, come sequele dell'infezione acuta, ascessi prostatici, orchiepididimite, infezione delle vescicole seminali, setticemia o prostatite batterica cronica residua. Dopo l'avvento degli antibiotici, la frequenza della prostatite batterica acuta è marcatamente diminuita.

PROSTATITE BATTERICA CRONICA

Questa entità clinica oggi non è frequente, ma deve essere considerata nei pazienti con storia di batteriuria ricorrente. I sintomi di solito mancano e la prostata appare normale all'esplorazione rettale. In alcuni pazienti si verificano sintomi ostruttivi e dolore perineale. L'infezione si diffonde con intermittenza alla vescica, producendo pollachiuria, urgenza minzionale e disuria. Un quadro di infezioni ricorrenti in un uomo di media età suggerisce forte-

TABELLA 282-2 CLASSIFICAZIONE DELLA PROSTATITE

Classificazione	Esordio clinico	Prostata	Esame del secreto prostatico dopo massaggio prostatico	Agente eziologico	Antibiotici
Prostatite batterica acuta	Esordio con febbre acuta, brividi, disuria, minzione impellente	Tesa, dolente, aumentata di volume	Leucociti polimorfonucleati, batteri	*Escherichia coli*, altri patogeni urinari	Fluorochinolone, altro antibiotico (vedi testo)
Prostatite batterica cronica	Infezioni urinarie ricorrenti, sintomi ostruttivi, dolore perineale	Normale	Leucociti polimorfonucleati, batteri	*Escherichia coli*, altri patogeni urinari	Fluorochinolone, altro antibiotico (vedi testo)
Sindrome da algia pelvica cronica					
Infiammatoria	Dolore perineale e sacrale, sintomi ostruttivi, uretrite non gonococcica di recente comparsa	Normale	↑ Leucociti polimorfonucleati	*Ureaplasma? Mycoplasma? Chlamydia?*	Ciclo di 4-6 settimane con macrolide orale, tetraciclina, altro antibiotico (vedi testo)
Non infiammatoria	Come sopra	Normale	Assenza di leucociti polimorfonucleati	Sconosciuto	Nessuno

mente una prostatite batterica cronica. Generalmente la diagnosi viene stabilita mediante coltura di *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* o di altri batteri uropatogeni da campioni di secrezione prostatica o di urine prelevate dopo massaggio prostatico, quando la presenza di questi microrganismi sia quantitativamente più elevata rispetto ai campioni di urina del mitto iniziale o del mitto intermedio. Gli antibiotici sono di limitata efficacia nell'eradicazione di un focolaio prostatico di infezione cronica, ma riducono prontamente i sintomi associati alle riesacerbazioni acute. Questa relativa inefficacia della cura a lungo termine è dovuta in parte alla scarsa capacità d'infiltrazione prostatica di molti antibiotici. A questo proposito, i fluorochinoloni sono da considerare più efficaci rispetto agli altri agenti antimicrobici, ma devono essere comunque somministrati di solito per almeno 12 settimane per risultare tali. I pazienti con frequenti episodi di cistite acuta in cui i tentativi di terapia risolutiva siano falliti possono essere trattati con cicli prolungati di antimicrobici (di solito sulfamidici, trimetoprim o nitrofurantoina) a basse dosi, con l'obiettivo di sopprimere gli agenti patogeni. La prostatectomia radicale è ovviamente risolutiva, ma è associata a diverse complicanze. La prostatectomia transuretrale è più sicura, ma è risolutiva solo in un terzo dei casi.

SINDROME DA ALGIA PELVICA CRONICA (PROSTATITE NON BATTERICA)

La sindrome da algia pelvica cronica viene diagnosticata nei pazienti che presentano sintomi di prostatite (algie perineali e sacrali intermittenti, sintomi da ostruzione alla minzione), ma mostrano pochi segni clinici, colture negative e anamnesi negativa per episodi recidivanti di prostatite batterica. I pazienti classificati come affetti da sindrome da algia pelvica cronica vengono ulteriormente suddivisi in un sottogruppo "infiammatorio" e in uno "non infiammatorio" a seconda della presenza o no di infiammazione della prostata. Si considera che sia presente infiammazione della prostata quando il liquido prostatico dopo spremitura e le urine prelevate dopo il massaggio prostatico contengano un numero di leucociti almeno 10 volte superiore a quello riscontrato nel mitto intermedio, oppure quando il liquido prostatico contenga, dopo spremitura, ≥ 1000 leucociti per microlitro.

Sebbene l'ipotesi più probabile circa l'eziologia della forma infiammatoria sia un agente infettivo, il germe responsabile non è ancora stato identificato. Sono state fornite prove a carico sia di *U. urealyticum* sia di *C. trachomatis*, ma in modo non conclusivo. Dal momento che la maggior parte dei casi di sindrome da algia pelvica cronica infiammatoria insorge in maschi giovani sessualmente attivi e che molti casi si manifestano dopo un episodio di uretrite non specifica, l'agente causale potrebbe essere trasmesso per via sessuale. L'efficacia del trattamento antibiotico rimane incerta. Alcuni pazienti beneficiano di un ciclo di 4-6 settimane a base di eritromicina, doxiciclina, TMP-SMX o di un fluorochinolone, ma non sono state condotte sperimentazioni controllate a tale proposito. I pazienti con segni e sintomi di prostatite ma senza dimostrazione di infiammazione prostatica (normale numero di leucociti nelle urine e nel secreto prostatico) e urinocolture negative vengono considerati affetti da sindrome da algia pelvica cronica non infiammatoria. Malgrado la sintomatologia, questi pazienti non hanno molto verosimilmente un'infezione prostatica e non dovrebbero essere trattati con antibiotici.

BIBLIOGRAFIA

FIHN SD et al: Clinical practice: Acute uncomplicated urinary tract infection in women. N Engl J Med 349:259, 2003

GUPTA K et al: Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. Ann Intern Med 135:41, 2001

HOOTON TM et al: Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women. A randomized trial. JAMA 293:949, 2005

—— et al: A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. N Engl J Med 335:468, 1996

JOHNSON JR et al: Systematic review. Antimicrobial urinary catheters to prevent catheter-associated UTI in hospitalized patients. Ann Intern Med 144:116, 2006

SCHOLES D et al: Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. Ann Intern Med 142:20, 2005

STAMM WE, SCHAEFFER AJ (eds): *The State of the Art in the Management of Urinary Tract Infections*. Am J Med 113(Suppl 1A):1S, 2002

TALAN DA et al: Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women. JAMA 283:1583, 2000

WARREN JW et al: Guidelines for antimicrobial therapy of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Clin Infect Dis 29:745, 1999

283 Ostruzione delle vie urinarie

Julian L. Seifter, Barry M. Brenner

Un ostacolo al deflusso dell'urina, con conseguente stasi e aumento della pressione nelle vie urinarie, compromette le funzioni escretrici renali e urinarie e rappresenta una causa frequente di insufficienza renale acuta e cronica. La pronta rimozione dell'ostruzione permette solitamente la scomparsa completa dei deficit funzionali. Tuttavia, l'ostruzione cronica può provocare perdita grave e permanente di parenchima renale (atrofia renale) e di funzionalità escretoria, come pure condizionare un'aumentata suscettibilità alle infezioni locali e alla formazione di calcoli. Una diagnosi precoce e accurata e una terapia tempestiva e appropriata sono pertanto fondamentali per limitare gli effetti, altrimenti distruttivi, dell'ostruzione sulla struttura e sulla funzionalità del rene.

EZIOLOGIA

Un'ostruzione del flusso urinario può essere il risultato di un *blocco meccanico intrinseco* o *estrinseco* o anche di un *difetto funzionale* non associato a ostruzione permanente del sistema escretore urinario. L'ostruzione meccanica può verificarsi a qualunque livello delle vie urinarie, dai calici renali al meato uretrale esterno: le sedi più frequenti di ostruzione sono le zone anatomiche di restringimento, ovvero la giunzione pieloureterale e ureterovescicale, il collo vescicale e il meato uretrale. Se l'ostacolo è situato al di sopra della vescica, si verifica una dilatazione monolaterale dell'uretere (*idrouretere*) e del sistema pielocaliciale renale (*idronefrosi*); se invece la lesione interessa la vescica o l'uretra, provoca un coinvolgimento bilaterale.

Le forme frequenti di ostruzione sono elencate nella **tabella 283-1**. Le cause infantili includono le malformazioni congenite, come la stenosi del giunto pieloureterale e il decorso anomalo (retrocavale) dell'uretere. Il reflusso vescicoureterale è una causa comune di idronefrosi prenatale e, se grave, può portare a infezioni urinarie ricorrenti e rene "grinzo" in età infantile. L'idronefrosi in utero può essere associata a oligoidramnios e complicanze respiratorie fetali. Le valvole dell'uretra posteriore costituiscono la causa più frequente di idronefrosi bilaterale nei bambini maschi. La disfunzione vescicale può essere secondaria a restringimento congenito dell'uretra, a stenosi del meato uretrale, oppure a ostruzione del collo vescicale. L'uropatia ostruttiva prenatale può portare a una ridotta funzione tubulare e a un ridotto numero di nefroni che possono contribuire all'insorgenza di ipertensione e malattia cronica del rene più tardi nella vita. Negli adulti l'ostruzione delle vie urinarie è dovuta principalmente a difetti acquisiti. Tra questi risultano prevalenti i tumori pelvici, i calcoli e le stenosi uretrali. Durante interventi chirurgici pelvici o al colon può avere luogo, accidentalmente, la legatura dell'uretere con conseguente idronefrosi che, se monolaterale, può rimanere relativamente asintomatica e, quindi, non diagnosticata. L'infezione da *Schistosoma haematobium* e la tubercolosi genitourinaria sono malattie che provocano ostruzione ureterale. Un'uropatia ostruttiva può anche essere determinata da situazioni estrinseche, neoplastiche (carcinoma della cervice uterina o del colon) o infiammatorie. La fibrosi retroperitoneale, una malattia infiammatoria che colpisce i maschi in età media, deve essere posta in diagnosi differenziale con altre cause retroperitoneali di ostruzione ureterale, quali i linfomi e le neoplasie pelviche e del colon.

L'*uropatia ostruttiva funzionale* deriva solitamente da alterazioni che coinvolgono vescica e uretere. Le cause comprendono la vescica neurogena (spesso con uretere adinamico associato) e il reflusso vescicoureterale. Un reflusso di urina dalla vescica a uno o ambedue gli ureteri è più frequente nei bambini e può portare a un grave idrouretere con idronefrosi mono- o bilaterale. Nei bambini la causa più frequente di reflusso vescicoureterale è un'anomala inserzione dell'uretere in vescica. Un reflusso vescicoureterale in assenza di infezione delle vie urinarie o di ostruzione del collo vescicale generalmente non determina un danno parenchimale renale e spesso scompare spontaneamente con la crescita del bambino. Il reimpianto dell'uretere in vescica è indicato se il reflusso è grave ed è improbabile che migliori spontaneamente, se si assiste a un peggioramento della funzione renale oppure se sono presenti infezioni recidivanti delle vie uri-

TABELLA 283-1 CAUSE MECCANICHE COMUNI DI OSTRUZIONE DELLE VIE URINARIE

Uretere	Tratto di efflusso vescicale	Uretra
Difetti congeniti		
Stenosi od ostruzione della giunzione pieloureterale	Ostruzione del collo vescicale	Valvole uretrali posteriori
Stenosi od ostruzione e reflusso della giunzione ureterovescicale	Ureterocele	Valvole uretrali anteriori
Ureterocele		Restringimento
Uretere retrocavale		Stenosi del meato
		Fimosi
Difetti acquisiti intrinseci		
Calcoli	Ipertrofia prostatica	Restringimento
Infiammazione	Neoplasia prostatica	Tumori
Infezione	Neoplasia vescicale	Calcoli
Trauma	Calcoli	Trauma
Frammenti di papille	Neuropatia diabetica	Fimosi
Tumori	Patologia midollare spinale	
Coaguli di sangue	Farmaci anticolinergici e antagonisti dei farmaci α-adrenergici	
Cristalli di acido urico		
Difetti acquisiti estrinseci		
Utero gravido	Carcinoma della cervice o del colon	Trauma
Fibrosi retroperitoneale	Trauma	
Aneurisma aortico		
Leiomioma uterino		
Carcinoma di utero, prostata, vescica, colon, retto		
Linfoma		
Malattia infiammatoria pelvica, endometriosi		
Legatura accidentale dell'uretere		

narie, nonostante una terapia antimicrobica cronica. La ritenzione urinaria può essere la conseguenza di levodopa, agenti anticolinergici e oppiacei. La difenidramina può ridurre lo svuotamento vescicale nel paziente anziano e dovrebbe essere utilizzata con cautela. Durante la gravidanza è comune l'idronefrosi a causa della compressione sull'uretere esercitata dall'utero ingrandito e degli effetti funzionali del progesterone.

QUADRO CLINICO

La fisiopatologia e gli aspetti clinici dell'ostruzione delle vie urinarie sono sintetizzati nella tabella 283-2. Il *dolore* è il sintomo per il quale più frequentemente viene consultato il medico ed è provocato dalla distensione del sistema collettore e della capsula renale. L'entità della sintomatologia dolorosa è influenzata maggiormente dalla velocità con cui si instaura la distensione piuttosto che dall'entità della distensione stessa. Un'ostruzione sopravescicale acuta, per esempio da un calcolo incuneato in un uretere (Cap. 281), è associata a un dolore lancinante, noto come *colica renale*. Il dolore è solitamente fisso e continuo, con scarse variazioni di intensità e frequente irradiazione ai quadranti addominali inferiori, ai testicoli o alle grandi labbra. Al contrario, cause più insidiose di ostruzione, per esempio un restringimento cronico della giunzione pieloureterale, possono non essere accompagnate da dolore o provocare scarso dolore, pur portando a una distruzione totale del rene interessato. Un dolore al fianco che compaia solo durante la minzione è patognomonico di reflusso vescicoureterale.

Si sviluppa *iperazotemia* quando la funzione escretoria renale è globalmente compromessa, spesso in presenza di un'ostruzione del tratto di efflusso vescicale, oppure bilateralmente a livello della pelvi renale o degli ureteri o per interessamento monolaterale in un paziente con un solo rene funzionante. Se un'insufficienza renale acuta è accompagnata da anuria, deve sorgere il sospetto di un'ostruzione bilaterale completa. Inoltre ogni paziente con insufficienza renale di natura indeterminata o con presenza all'anamnesi di nefrolitiasi, ematuria, diabete mellito, ipertrofia prostatica, interventi chirurgici, traumi o tumori a livello pelvico deve essere sottoposto a esami per escludere un'ostruzione delle vie urinarie.

Nelle forme acute un'ostruzione bilaterale può simulare l'insufficienza renale di tipo prerenale. La *poliuria* e la *nicturia* sono invece sintomi che si accompagnano frequentemente a un'ostruzione parziale, prolungata nel tempo, delle vie urinarie e derivano da un'alterata capacità di concentrazione del rene che non si risolve generalmente dopo somministrazione di vasopressina e che costituisce pertanto una forma acquisita di diabete insipido nefrogeno. Questo difetto di concentrazione consegue a una ridotta ipertonicità della midollare renale, derivante a sua volta da un'alterazione del trasporto di cloruro di sodio a livello della branca ascendente dell'ansa Henle e, nei pazienti con iperazotemia, della diuresi osmotica (urea) per ogni singolo nefrone. Un'ostruzione parziale, dunque, può essere associata a un aumento piuttosto che a una riduzione della diuresi; inoltre, anche ampie variazioni quantitative della portata urinaria in un paziente con insufficienza renale dovrebbero sempre suggerire la possibilità di un'ostruzione intermittente o parziale delle vie urinarie. Se l'introduzione di liquidi in questi pazienti diventa inadeguata, può manifestarsi una grave disidratazione con ipernatriemia. Nei pazienti con uropatia ostruttiva a livello vescicale o al di sotto della vescica sono frequenti ritardo e difficoltà nell'iniziare la minzione, sgocciolamento postminzionale, pollachiuria e incontinenza.

TABELLA 283-2 FISIOPATOLOGIA DELL'OSTRUZIONE URETERALE BILATERALE

Effetti emodinamici	Effetti tubulari	Caratteristiche cliniche
Ostruzione acuta		
↑Flusso plasmatico renale	↑Pressioni intraureterale e intratubulare	Dolore (per distensione della capsula renale)
↓GFR	↑Riassorbimento di Na^+, urea, acqua	Iperazotemia renale
↓Flusso plasmatico nella midollare		Oliguria o anuria
↑Prostaglandine ad attività vasodilatatrice		
Ostruzione cronica		
↓Flusso plasmatico renale	↓Osmolarità della midollare	Iperazotemia
↓↓GFR	↓Capacità di concentrazione	Ipertensione
↑Prostaglandine ad attività vasocostrittrice	Danno strutturale; atrofia parenchimale	Poliuria insensibile all'ADH
↑Produzione di renina-angiotensina	↓Attività di trasporto di Na^+, K^+, H^+	Natriuresi
		Acidosi iperkaliemica, acidosi ipercloremica
Rimozione dell'ostruzione		
Lento ↑ della GFR (incostante)	↓Pressione tubulare	Diuresi postostruttiva
	↑Carico di soluti per nefrone (urea, NaCl)	Possibilità di deplezione di volume e di squilibri elettrolitici dovuti a perdita di Na^+, K^+, PO_4^{2-}, Mg^{2+} e acqua
	Presenza di fattori natriuretici	

Nota: ↑, aumento; ↓, riduzione; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; ADH, ormone antidiuretico.

La fisiopatologia dell'ostruzione delle vie urinarie provoca spesso *acidosi tubulare distale acquisita, iperkaliemia* e *perdita renale di sali*. Questi difetti di funzionalità tubulare sono spesso accompagnati dai segni di un diffuso danno tubulointerstiziale. Da principio l'interstizio si presenta edematoso e con un infiltrato flogistico di cellule mononucleate; in seguito diventa fibrotico con lesioni cicatriziali, atrofia delle papille e della midollare e successiva estensione alla corticale.

La possibilità di un'uropatia ostruttiva deve sempre essere tenuta presente in soggetti con infezione delle vie urinarie o nefrolitiasi. La stasi urinaria favorisce la crescita di microrganismi. I batteri che idrolizzano l'urea sono associati alla formazione di calcoli di fosfato di ammonio e magnesio (struvite). L'*ipertensione arteriosa* è frequente nelle forme acute o subacute di ostruzione monolaterale e viene fatta solitamente risalire a un'aumentata liberazione di renina da parte del rene interessato. L'idronefrosi cronica, in presenza di un'espansione del volume extracellulare, può essere causa di ipertensione significativa. L'eritrocitosi è una complicanza infrequente dell'uropatia ostruttiva ed è probabilmente secondaria a un'aumentata produzione di eritropoietina.

DIAGNOSI

L'anamnesi evidenzia sintomi di difficoltà minzionale, disuria, infezione o variazioni del volume urinario.

L'esame obiettivo può evidenziare alla palpazione e alla percussione dell'addome un rene aumentato di volume o una vescica distesa. Con un'attenta esplorazione rettale si può rilevare un'ipertrofia o un aspetto nodulare della prostata, un alterato tono dello sfintere rettale, oppure una massa rettale o pelvica. La regione del pene deve essere ispezionata per escludere stenosi del meato o fimosi. Nella donna, l'ispezione e la palpazione possono evidenziare lesioni vaginali, uterine e rettali responsabili di uropatia ostruttiva.

L'esame dell'urina può rilevare ematuria, piuria e batteriuria. Spesso, peraltro, il sedimento urinario è normale, anche quando l'ostruzione abbia determinato una marcata iperazotemia con esteso danno parenchimale. Una radiografia dell'addome senza mezzo di contrasto può evidenziare nefrocalcinosi o la presenza di un calcolo radiopaco. Come descritto nella figura 283-1, se si sospetta un'uropatia ostruttiva si deve procedere al cateterismo vescicale. In assenza di diuresi è indicato eseguire un'ecografia addominale per valutare le dimensioni renali, il diametro vescicale e anche il contorno del bacinetto e dei calici. L'ecografia ha una specificità e una sensibilità di circa il 90% nel rilevare la presenza di idronefrosi. Si possono ottenere risultati falsi positivi in presenza di diuresi forzata, cisti renali o pelvi extrarenale, una variante congenita normale. All'ecografia l'idronefrosi può essere assente quando l'ostruzione è associata a deplezione di volume, calcoli a "stampo", fibrosi retroperitoneale o malattia renale infiltrativa. L'ecodoppler (ecografia duplex) può individuare un aumentato indice di resistenza nell'ostruzione renale, ma il risultato non è specifico. L'ecografia spesso non permette la visualizzazione dell'uretere.

In alcuni casi l'urografia può indicare la sede dell'ostruzione. In presenza di ostruzione, il tempo di opacizzazione del rene risulta spesso ritardato. Alla fine l'immagine renale diventa più contrastata del normale a causa del lento flusso del liquido tubulare, che provoca un aumento della concentrazione del mezzo di contrasto nei tubuli. Il rene interessato da un processo ostruttivo acuto è di solito lievemente ingrandito ed è presente dilatazione dei calici, del bacinetto e dell'uretere a monte dell'ostruzione; l'uretere, tuttavia, non è tortuoso come nel caso di ostruzione cronica. Rispetto alla fase nefrografica, l'opacizzazione delle vie urinarie (fase urografica) può essere molto più evanescente, soprattutto se la pelvi renale dilatata è voluminosa e causa diluizione del mezzo di contrasto. Lo studio radiografico deve essere protratto fino a che l'ostruzione si renda evidente o il mezzo di contrasto sia stato eliminato. La scintigrafia radioisotopica, sebbene dotata di buona sensibilità nell'individuazione dell'ostruzione, fornisce minori dettagli anatomici rispetto all'urografia e, come questa, è di limitato valore quando la funzione renale sia molto ridotta. Tuttavia, rappresenta un esame alternativo nei pazienti ad alto rischio per gli effetti collaterali provocati dai mezzi di contrasto impiegati per via endovenosa. Nei pazienti con sospetto di uropatia ostruttiva intermittente ureteropelvica la valutazione radiografica va effettuata durante la sintomatologia dolorosa in quanto nelle fasi di quiescenza l'urografia può essere normale. L'iperidratazione spesso è in grado di scatenare un attacco sintomatico.

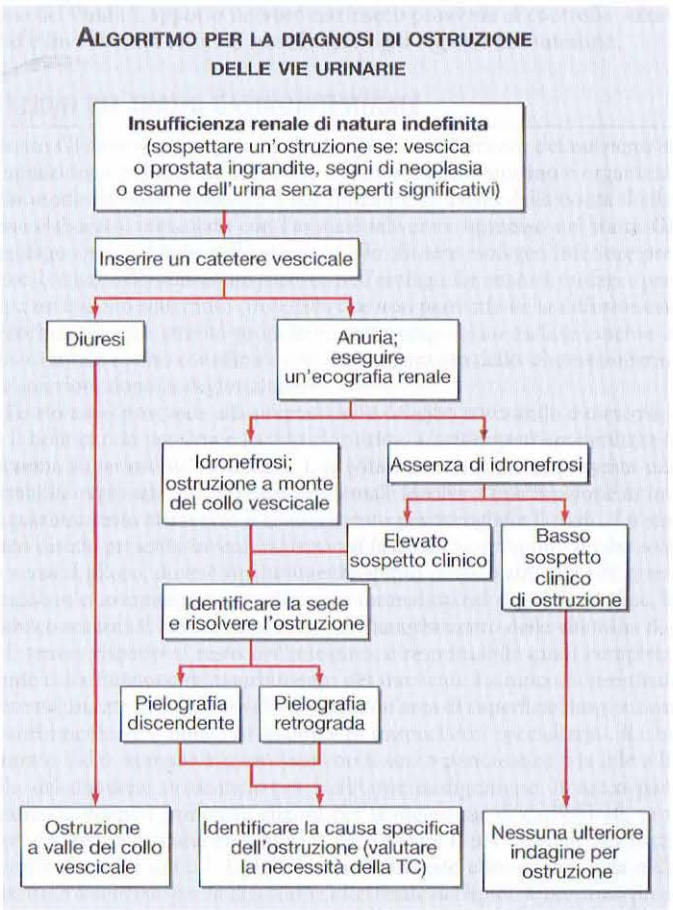


FIGURA 283-1 Approccio diagnostico all'ostruzione delle vie urinarie nell'insufficienza renale di natura indefinita. TC, tomografia computerizzata.

Per rendere più agevole la visualizzazione di una sospetta lesione in un uretere o nella pelvi renale si può ricorrere alla *pielografia ascendente* o *discendente*. Queste procedure diagnostiche possono essere preferibili, rispetto all'urografia con iniezione endovenosa, nei pazienti con insufficienza renale, nei quali la scarsa funzione escretoria preclude una visualizzazione adeguata delle vie urinarie. Inoltre, l'urografia endovenosa è associata al rischio di insufficienza renale da mezzo di contrasto nei pazienti con funzione renale già compromessa, nei diabetici e nei pazienti con mieloma multiplo, soprattutto se eseguita in condizioni di disidratazione. L'approccio retrogrado (o ascendente) prevede la cateterizzazione dell'uretere interessato sotto controllo cistoscopico, mentre la tecnica anterograda (o discendente) richiede l'inserzione di un catetere nella pelvi renale attraverso un ago introdotto per via percutanea sotto guida ecografica o fluoroscopica. Sebbene la tecnica discendente abbia il vantaggio di ottenere un'immediata decompressione di un'ostruzione monolaterale, molti urologi tentano inizialmente un approccio retrogrado a meno che la cateterizzazione non abbia avuto successo o risulti controindicata l'anestesia generale.

La cistouretrografia minzionale costituisce un valido presidio diagnostico per il reflusso vescicoureterale e le ostruzioni del collo vescicale e dell'uretra; infatti, i pazienti con uropatia ostruttiva a questo livello presentano ispessimento, trabecolazione e diverticoli della parete vescicale, con residuo di urina in vescica nelle pose postminzionali. Se questo esame radiografico non fornisse sufficienti informazioni per porre la diagnosi, un'indagine endoscopica urologica permette spesso una precisa identificazione delle lesioni a carico di uretra, prostata, vescica e meati ureterali.

La tomografia computerizzata (TC) è utile nella diagnosi di specifiche cause intraddominali o retroperitoneali di ostruzione. La TC spirale senza contrasto è lo studio di *imaging* preferito per i calcoli che ostruiscono le vie urinarie nel paziente con colica ed è anche utile per l'*imaging* dei calcoli non ostruenti nei pazienti con ematuria. Anche l'*imaging* RM può essere utile nell'identificazione di cause specifiche ostruttive.

OSTRUZIONE DELLE VIE URINARIE

L'uropatia ostruttiva complicata da infezione richiede la rimozione tempestiva dell'ostruzione per evitare l'insorgenza di una sepsi generalizzata e di un danno renale progressivo. Temporaneamente è possibile un drenaggio efficace tramite nefrostomia, ureterostomia o cateterizzazione ureterale, uretrale o sovrapubica. I pazienti con infezione acuta delle vie urinarie e ostruzione dovrebbero essere sottoposti a una terapia antibiotica mirata, basata sulla sensibilità batterica in vitro e sulla capacità del farmaco di essere concentrato nelle urine. Il trattamento può essere protratto per 3 o 4 settimane. Infezioni croniche o ricorrenti in un soggetto con uropatia ostruttiva e ridotta funzione renale intrinseca possono rendere necessaria la nefrectomia. In assenza di infezione, non sussiste la necessità immediata di intervento chirurgico, neppure in presenza di ostruzione completa anurica (per la possibilità di eseguire un trattamento dialitico), almeno fino alla correzione dei disturbi dell'equilibrio acido-base e idroelettrolitici e delle alterazioni cardiovascolari. In ogni caso, è opportuno localizzare al più presto la sede dell'ostruzione, anche per la possibile insorgenza di sepsi che può dar luogo a complicanze che richiedono un intervento urologico urgente. L'intervento di elezione per eliminare l'ostruzione è di solito indicato nei pazienti con ritenzione urinaria, infezioni ricorrenti delle vie urinarie, sintomatologia dolorosa persistente o peggioramento progressivo della funzionalità renale. L'ipertrofia prostatica benigna può essere trattata con terapia medica facendo uso di antagonisti dei recettori α-adrenergici e inibitori della 5α-reduttasi. L'ostruzione meccanica può essere alleviata dalla terapia radiante in casi di linfoma retroperitoneale. L'ostruzione funzionale secondaria a vescica neurogena può essere ridotta con l'associazione di minzioni frequenti e farmaci colinergici. **L'approccio terapeutico all'ostruzione secondaria a calcoli renali è discusso nel capitolo 281.**

PROGNOSI

Con l'eliminazione dell'ostruzione, la prognosi circa il recupero della funzione renale dipende in larga misura dalla reversibilità del danno renale. Se

l'ostruzione non si risolve, il decorso dipenderà principalmente dalle caratteristiche dell'ostruzione – completa o incompleta, bilaterale o monolaterale – e dalla presenza o no di infezione delle vie urinarie. Un'ostruzione completa, complicata da infezione, può portare alla totale distruzione del parenchima renale nell'arco di giorni. La rimozione di un'ostruzione completa della durata di 1-2 settimane può essere seguita dal ripristino parziale della filtrazione glomerulare, mentre il recupero è improbabile dopo un'ostruzione di durata superiore a 8 settimane. In ogni caso, se non si ha la certezza di una situazione irreversibile, è indicato un tentativo di decompressione dell'ostruzione nella speranza di un recupero almeno parziale della funzione renale. La scintigrafia eseguita dopo un periodo prolungato di decompressione può essere utilizzata per predire la reversibilità della disfunzione renale.

DIURESI POSTOSTRUTTIVA

La rimozione di un'uropatia ostruttiva bilaterale, ma non monolaterale, provoca frequentemente una poliuria che può essere imponente. Le urine sono spesso ipotoniche e possono contenere grandi quantità di cloruro di sodio, potassio e magnesio. La natriuresi è dovuta in parte all'escrezione dell'urea accumulata (diuresi osmotica). L'aumento della pressione intratubulare contribuisce verosimilmente alla riduzione del riassorbimento netto di cloruro di sodio, soprattutto nei segmenti terminali del nefrone. Fattori natriuretici possono accumularsi durante l'insufficienza renale e inibire il riassorbimento tubulare di sale e acqua quando la diuresi riprende, anche se nella maggioranza dei casi la diuresi comporta un'escrezione *appropriata* dell'eccesso di liquidi e sali ritenuti durante la fase uremica. Alla normalizzazione del volume e della composizione del liquido extracellulare, la diuresi di solito si riduce spontaneamente. Le perdite urinarie andrebbero pertanto reintegrate solo in presenza di ipovolemia, ipotensione o alterazioni degli elettroliti sierici. A volte una somministrazione eccessiva di liquidi per via parenterale provoca un'espansione iatrogena del volume extracellulare, che è responsabile della comparsa o della persistenza di poliuria nel periodo postostruttivo. Per evitare questa complicanza, si consiglia di rimpiazzare quotidianamente non più dei due terzi delle perdite di volume urinario. La perdita di acqua libera a causa dell'effetto osmotico dell'urea può provocare ipernatriemia. La terapia endovenosa sostitutiva dovrebbe essere guidata dalle concentrazioni sieriche e urinarie di sodio e di osmoliti. Spesso è necessario rimpiazzare l'acqua con una soluzione fisiologica ipotonica (0,45%). In rari casi, tuttavia, con la rimozione dell'ostruzione possono verificarsi perdite urinarie di sali e acqua così abbondanti da provocare grave disidratazione e collasso. In questi pazienti un difetto intrinseco del riassorbimento tubulare è probabilmente responsabile della marcata diuresi e la terapia appropriata prevede la somministrazione di grandi quantità di soluzioni saline per via endovenosa al fine di rimpiazzare le perdite di sodio e di volume.

BIBLIOGRAFIA

BECKMAN TJ, MYNDERSE LA: Evaluation and medical management of benign prostatic hyperplasia. Mayo Clin Proc 80:1356, 2005

GULMI FA et al: Upper urinary tract obstruction and trauma, sections 36 and 37, in *Campbell's Urology*, 9th ed., PC Walsh et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2007

KLAHR S: Urinary tract obstruction, in *Diseases of the Kidney*, 7th ed, RW Schrier, CW Gottschalk (eds). Boston, Little, Brown, 2001, pp 751–787

WILLIAMS B et al: Pathophysiology and treatment of ureteropelvic junction obstruction. Curr Urol Rep 8:111, 2007

ZEIDEL ML, PIRTSKHALAISHVILI G: Urinary tract obstruction, in: *Brenner and Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 1867–1894

SEZIONE 1 ALTERAZIONI DELLE VIE DIGESTIVE

284 Approccio al paziente con malattia gastrointestinale

William L. Hasler, Chung Owyang

CONSIDERAZIONI ANATOMICHE

Il tratto gastrointestinale (GI) si estende dalla bocca all'ano e comprende alcuni organi con distinte funzioni. I vari tratti sono separati da spessi sfinteri specializzati, controllati indipendentemente, che provvedono alla compartimentazione dell'intestino. La parete intestinale è organizzata in strati ben definiti che contribuiscono alle attività funzionali di ogni regione. La mucosa serve da barriera per il contenuto del lume o da elemento di trasferimento per fluidi e nutrienti. Il muscolo liscio intestinale permette la propulsione da una regione a quella successiva. Molti organi possiedono uno strato sieroso che non solo ha una funzione di supporto, ma permette anche un controllo ab extrinseco.

Le interazioni con gli altri organi permettono di soddisfare le necessità sia dell'intestino sia del corpo. Per esempio, i dotti pancreaticobiliari immettono la bile e gli enzimi nel duodeno. Il ricco apporto vascolare è modulato dall'attività del tratto GI. I canali linfatici permettono le attività del sistema immunitario dell'intestino. I rami nervosi intrinseci alla parete intestinale provvedono al controllo basale della propulsione e della regolazione dei fluidi. L'apporto nervoso estrinseco provvede al controllo volontario e involontario in gradi specifici per ogni regione dell'intestino.

FUNZIONI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

Il tratto GI assolve a due principali funzioni: assorbimento dei nutrienti ed eliminazione dei prodotti di rifiuto. L'anatomia dell'intestino è organizzata in modo da poter assolvere a tali funzioni. A livello della bocca il cibo viene elaborato, mescolato con l'amilasi salivare e immesso nel tratto GI. L'esofago spinge il bolo nello stomaco e lo sfintere esofageo inferiore previene il reflusso del contenuto gastrico nell'esofago. La mucosa esofagea presenta un epitelio squamoso protettivo che non permette né la diffusione né l'assorbimento. Le attività propulsive dell'esofago sono esclusivamente in senso aborale e sono coordinate con il rilasciamento dello sfintere superiore e inferiore dopo la deglutizione.

Lo stomaco provvede alla preparazione del cibo triturando e mescolando il bolo con la pepsina e l'acido cloridrico. L'acido gastrico sterilizza la porzione superiore dell'intestino. L'attività motoria gastrica presenta una variabilità regionale. Lo stomaco prossimale assolve a una funzione di immagazzinamento attraverso il rilasciamento per accogliere il pasto. Lo stomaco distale presenta invece contrazioni fasiche che spingono il cibo solido verso il piloro, dove è ripetutamente spinto prossimalmente per essere mescolato nuovamente prima di essere incanalato nel duodeno. Infine, lo stomaco secerne il fattore intrinseco per l'assorbimento della vitamina B_{12}.

Il tenue, rispetto al resto dell'intestino, è responsabile quasi completamente della funzione di assorbimento dei nutrienti. La mucosa intestinale presenta una struttura villare che assicura un'area di superficie massima per l'assorbimento ed è dotata di enzimi e di trasportatori specializzati. Il cibo triturato dallo stomaco è mescolato con il succo pancreatico e la bile a livello del duodeno prossimale per facilitarne la digestione. Il succo pancreatico contiene i principali enzimi per la digestione di carboidrati, proteine e grassi, ma anche bicarbonato per rendere il pH ottimale per l'attivazione di questi enzimi. La bile secreta dal fegato e immagazzinata nella colecisti è essenziale per la digestione intestinale dei lipidi. L'intestino prossimale è ideale per il rapido assorbimento dei prodotti derivati dai nutrienti e di molti minerali, mentre l'ileo è più adatto all'assorbimento della vitamina B_{12} e degli acidi biliari. L'intestino tenue (piccolo intestino) contribuisce anche all'eliminazione dei prodotti di rifiuto. La bile contiene i prodotti di degradazione di eritrociti, tossine, farmaci metabolizzati e immodificati e colesterolo. La funzione motoria del tenue trasporta i residui di cibo indigeribili e gli enterociti danneggiati fino al colon per la loro definitiva eliminazione. L'intestino tenue termina a livello della giunzione ileocecale, una struttura sfinterica che impedisce il reflusso ileocolico e mantiene la sterilità del tenue.

Il colon prepara il materiale di rifiuto per un'evacuazione controllata. La mucosa del colon disidrata le feci, riducendo ogni giorno il volume delle feci provenienti dall'ileo da 1000-1500 ml a 100-200 ml, che vengono poi espulsi dal retto. Il lume del colon è colonizzato da batteri che fermentano i carboidrati non digeriti e gli acidi grassi a catena breve. Mentre i tempi di transito nell'esofago sono dell'ordine di secondi e i tempi nello stomaco e nel piccolo intestino hanno un range che va da minuti a poche ore, la progressione attraverso il colon impiega più di un giorno in molti individui. I pattern motori del colon presentano un carattere di va e vieni che permette un lenta essiccazione fecale. Il colon prossimale provvede a mescolare e assorbire fluidi, mentre il colon distale esercita contrazioni peristaltiche ed effetti di massa che servono a espellere le feci. Il colon termina nell'ano, una struttura dotata di controlli volontari e involontari in modo da permettere il contenimento del bolo fecale fino a quando può essere rilasciato in un luogo socialmente conveniente.

MODULAZIONE ESTRINSECA DELLA FUNZIONE DELL'INTESTINO

La funzione GI è modificata da influenze esterne all'intestino. A differenza di altri organi, l'intestino è in continuità fisica con l'ambiente esterno. I meccanismi protettivi agiscono pertanto contro gli eventuali effetti dannosi dei cibi consumati, dei farmaci, delle tossine e dei germi patogeni. Il sistema immunitario della mucosa è costituito da una popolazione linfocitaria e plasmacellulare presente a livello dello strato epiteliale e della lamina propria in continuità con i linfonodi per evitare l'entrata in circolo di noxae patogene. Tutte le sostanze assorbite nel sangue sono filtrate nel fegato attraverso il circolo venoso portale. Nel fegato, molti farmaci e tossine sono detossificate attraverso una varietà di meccanismi. Sebbene i rami nervosi intrinseci controllino la maggior parte delle attività di base dell'intestino, gli stimoli nervosi estrinseci influenzano molte funzioni. Le due attività sotto il controllo volontario sono la deglutizione e la defecazione. Molti riflessi GI fisiologici coinvolgono il vago o il sistema nervoso splacnico. Un asse attivo cervello-intestino influenza le funzione delle regioni non sottoposte a controllo volontario; per esempio, lo stress esercita effetti potenti sulle funzioni motoria, secretiva e sensitiva dell'intestino.

ASPETTI GENERALI DELLE MALATTIE GASTROINTESTINALI

Le malattie GI si sviluppano come conseguenza di anomalie all'interno o all'esterno dell'intestino e spaziano da quelle che producono sintomi di media entità e nessuna morbilità a lungo termine, fino a quelle con sintomi intrattabili o esito infausto. Le malattie possono essere localizzate in un singolo organo o presentare un interessamento diffuso di più distretti.

CLASSIFICAZIONE DELLE MALATTIE GASTROINTESTINALI

Le malattie GI sono manifestazioni di un'alterazione dell'assorbimento di nutrienti, dell'evacuazione dei prodotti di rifiuto o delle attività che permettono queste principali funzioni.

Alterazione della digestione e dell'assorbimento Le malattie dello stomaco, dell'intestino, delle vie biliari e del pancreas possono alterare la digestione e l'assorbimento dei nutrienti. Una condizione di ipersecrezione gastrica come la sindrome di Zollinger-Ellison danneggia la mucosa intestinale, compromette l'attivazione degli enzimi pancreatici e accelera il transito a causa di un eccesso di acido gastrico. La sindrome più comune

di maldigestione intestinale, il deficit di lattasi, produce meteorismo e diarrea dopo ingestione di latticini e non ha effetti negativi sulla sopravvivenza. Il deficit di altri enzimi intestinali produce sintomi simili dopo l'ingestione di zuccheri semplici. Viceversa, la malattia celiaca, la contaminazione batterica, le enteriti infettive, l'ileite di Crohn e il danno da radiazioni, che hanno effetti più diffusi sulla digestione e/o sull'assorbimento, inducono anemia, disidratazione, alterazioni elettrolitiche o malnutrizione. L'ostruzione biliare da stenosi o neoplasia può danneggiare la digestione dei grassi. Un alterato rilascio di enzimi pancreatici nella pancreatite cronica o nel cancro pancreatico riduce la digestione intraluminale e può portare a marcata malnutrizione.

Alterazione della secrezione Determinate malattie GI derivano dalla disregolazione della secrezione intestinale. Ipersecrezione acida gastrica si verifica nella sindrome di Zollinger-Ellison, nell'iperplasia a cellule G, nella sindrome dell'antro ritenuto e in alcuni individui con ulcera duodenale. Viceversa, pazienti con atrofia gastrica o anemia perniciosa producono poco acido gastrico o non ne producono affatto. Le malattie infiammatorie e infettive del piccolo intestino e del colon inducono una perdita di liquidi per difettoso assorbimento o aumentata secrezione, ma solitamente non causano malnutrizione. Le più frequenti condizioni di ipersecrezione intestinale e del colon causano diarrea e comprendono infezioni virali acute, infezioni croniche da *Giardia* o *Cryptosporidia*, contaminazione batterica del tenue, diarrea da sali biliari, colite microscopica, diarrea diabetica e abuso di alcuni lassativi. Le cause meno frequenti comprendono un voluminoso adenoma villoso del colon e le neoplasie endocrine con iperproduzione da parte del tumore di trasmettitori secretogeni come il polipeptide intestinale vasoattivo.

Alterazione del transito intestinale Le alterazioni del transito intestinale possono essere dovute a ostruzione meccanica. L'ostruzione dell'esofago può spesso dipendere da stenosi acido-indotte o da neoplasie. L'ostruzione dell'antro gastrico può essere dovuta a ulcera peptica o cancro gastrico. L'ostruzione del piccolo intestino è provocata più comunemente da aderenze, ma si verifica anche in caso di malattia di Crohn, stenosi indotte da radiazioni o farmaci e, meno frequentemente, neoformazioni maligne. La causa più comune di ostruzione del colon è il cancro, sebbene stenosi infiammatorie possano svilupparsi in pazienti con malattie infiammatorie dell'intestino, dopo determinate infezioni o in seguito all'assunzione di alcuni farmaci.

Un ritardo nella propulsione si sviluppa anche per un'alterazione della funzione motoria dell'intestino. L'*acalasia* è caratterizzata da un'alterazione della peristalsi del corpo dell'esofago e da incompleto rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore. La *gastroparesi* consiste in un ritardo sintomatico dello svuotamento gastrico di cibi solidi e liquidi dovuto a compromissione della motilità gastrica. La pseudo-ostruzione intestinale causa un marcato rallentamento del transito del piccolo intestino dovuto a un danno dei nervi o della muscolatura liscia intestinale. La costipazione da rallentato transito è provocata da un'alterazione diffusa della propulsione del colon. La stipsi è dovuta anche ad anomalie esterne come il prolasso rettale, l'invaginazione o un'alterazione del rilasciamento anale al momento della defecazione.

I disturbi della propulsione rapida sono meno comuni rispetto a quelli con transito ritardato. Un rapido svuotamento gastrico si verifica nella *dumping syndrome* postvagotomia associata a ipersecrezione acida e in alcuni casi di dispepsia funzionale e di sindrome del vomito ciclico. Pattern motori esagerati a livello dell'intestino tenue e del colon possono essere responsabili della diarrea nella sindrome dell'intestino irritabile. Un accelerato transito con necessità di evacuazioni multiple si osserva nell'ipertiroidismo.

Alterazioni immunitarie Molte condizioni infiammatorie GI sono conseguenza di un'alterazione della funzione immunitaria dell'intestino. L'infiammazione mucosale nella malattia celiaca è provocata dall'ingestione con la dieta di cereali contenenti glutine. Anche alcuni pazienti con allergia alimentare presentano un'alterazione a livello immunologico. L'*esofagite eosinofila* e la *gastroenterite eosinofila* sono condizioni infiammatorie con un eccesso di eosinofili a livello della mucosa. La *colite ulcerosa* e la *malattia di Crohn* sono patologie a eziologia incerta che producono danno della mucosa, principalmente dell'intestino distale. Le coliti microscopiche e le coliti linfocitiche e collagenosiche sono caratterizzate da infiltrati della mucosa del colon a livello subepiteliale senza danno visibile della mucosa. Organismi batterici, virali e protozoari possono produrre ileite o colite in una popolazione di pazienti selezionata.

Alterazione del flusso ematico dell'intestino Diverse regioni del tratto GI presentano un rischio variabile di danno ischemico per alterazione del flusso ematico. Rari casi di gastroparesi derivano dal blocco delle arterie del plesso celiaco e della mesenterica superiore. I casi più frequentemente riscontrati di ischemia intestinale e del colon sono la conseguenza di embolia arteriosa, trombosi arteriosa, trombosi venosa, oppure ipoperfusione da disidratazione, sepsi, emorragia o ridotta gittata cardiaca. Ciò può produrre danno a livello della mucosa, emorragia, o anche perforazione. In alcuni casi di enterocolite da radiazioni si osserva un ridotto flusso ematico a livello della mucosa.

Degenerazione neoplastica Tutte le regioni del tratto GI sono suscettibili di degenerazione maligna di vario grado. Negli Stati Uniti il cancro del colon-retto è il più frequente e si presenta tipicamente dopo i 50 anni. Nel mondo il cancro gastrico è prevalente soprattutto in alcune regioni dell'Asia. Il cancro dell'esofago si sviluppa come conseguenza di un reflusso acido cronico o nei soggetti con storia di abuso di alcol o tabacco. Le neoplasie del piccolo intestino sono rare e compaiono su una sottostante malattia infiammatoria. Il cancro dell'ano può svilupparsi da una precedente infezione o infiammazione anale. I cancri pancreatici e biliari si presentano con dolore intenso, calo ponderale e ittero e hanno prognosi infausta. L'epatocarcinoma si sviluppa di solito come conseguenza di un'epatite virale cronica o di una cirrosi secondaria ad altre cause. La maggior parte delle neoplasie del tratto GI è costituita da carcinomi, ma si osservano anche linfomi e tumori derivanti da altri tipi cellulari.

Patologie senza alterazioni organiche evidenti Le più comuni sindromi GI che non presentano alcuna alterazione ai test biochimici o strutturali comprendono la sindrome dell'intestino irritabile (*irritable bowel syndrome*, IBS), la dispepsia funzionale, il dolore toracico non di derivazione cardiaca e la pirosi funzionale. Questi disturbi funzionali dell'intestino sono caratterizzati da un'alterazione della funzione motoria intestinale; la patogenesi di queste alterazioni, tuttavia, è ancora incerta. Un'esagerata risposta sensoriale viscerale a uno stimolo dannoso può causare alterazioni in queste patologie. In altri pazienti i sintomi derivano da un'alterata elaborazione del dolore viscerale a livello del sistema nervoso centrale. I pazienti con sintomi importanti da alterazioni funzionali dell'intestino possono presentare significativi disturbi della sfera emotiva ai test psicometrici.

Influenze genetiche Sebbene molte malattie GI derivino da fattori ambientali, altre presentano componenti ereditarie. I familiari di pazienti con malattie infiammatorie intestinali (*inflammatory bowel diseases*, IBD) hanno una predisposizione genetica a sviluppare la stessa malattia. Le neoplasie maligne dell'esofago e del colon sono collegate ad alcuni disturbi ereditari. La pancreatite ereditaria è causata da una mutazione del gene del tripsinogeno cationico. Sono state descritte rare sindromi genetiche da dismotilità. Gruppi familiari sono stati osservati anche nei disturbi funzionali dell'intestino, sebbene ciò possa essere secondario a una malattia familiare del comportamento acquisita piuttosto che a un vero e proprio fattore ereditario.

SINTOMI DELLE MALATTIE GASTROINTESTINALI

I sintomi GI più comuni sono: dolore addominale, pirosi epigastrica, nausea e vomito, alterazione dell'alvo, sanguinamento GI e ittero (Tab. 284-1). Altri sintomi sono rappresentati da disfagia, anoressia, calo ponderale, astenia e sintomi extraintestinali.

Dolore addominale Il dolore addominale è provocato da malattie GI e patologie extraintestinali che coinvolgono il tratto genitourinario, la parete addominale, il torace o la colonna vertebrale. Il dolore viscerale è generalmente a localizzazione mediana e di carattere vago, mentre il dolore parietale è localizzato e descritto in modo più preciso. Le malattie infiammatorie più comuni associate a dolore comprendono l'ulcera peptica, l'appendicite, la diverticolite, le IBD e le enterocoliti infettive. Altre cause intraddominali di dolore includono la calcolosi della colecisti e la pancreatite. Origini non infiammatorie di dolore viscerale comprendono l'ischemia mesenterica e le neoplasie. Le cause più frequenti di dolore addominale sono l'IBS e la dispepsia funzionale.

Pirosi La pirosi, una sensazione di bruciore retrosternale, è riferita in modo intermittente da almeno il 40% della popolazione. Classicamente, la pirosi è avvertita come conseguenza di un eccessivo reflusso acido gastroesofageo. Tuttavia, alcuni casi sono associati a normale esposizione della mucosa esofagea all'acido e possono essere provocati da un'aumentata sensibilità nervosa della mucosa esofagea.

Nausea e vomito La nausea e il vomito sono provocati da malattie GI, farmaci, tossine, infezioni acute e croniche, alterazioni endocrine, patologie

labirintiche e malattie del sistema nervoso centrale. Le eziologie GI meglio caratterizzate si correlano con l'ostruzione meccanica dell'intestino superiore; anche i disturbi della propulsione, tuttavia, come la gastroparesi e la pseudo-ostruzione intestinale, provocano sintomi importanti. Nausea e vomito sono sintomi comunemente riferiti dai pazienti con IBS e patologie funzionali del tratto gastrointestinale superiore (tra cui la nausea cronica idiopatica e il vomito funzionale).

TABELLA 284-1 CAUSE PIÙ FREQUENTI DEI COMUNI SINTOMI GASTROINTESTINALI

Dolore addominale	Nausea e vomito	Diarrea	Sanguinamento gastrointestinale	Ittero ostruttivo
Appendicite	Farmaci	Infezioni	Malattia ulcerosa	Calcolosi dei dotti biliari
Litiasi biliare	Ostruzione gastrointestinale	Ridotto assorbimento degli zuccheri	Esofagite	Colangiocarcinoma
Pancreatite	Disturbi motori	Malattie infiammatorie intestinali	Varici	Colangite
Diverticolite	Disturbi funzionali dell'intestino	Colite microscopica	Lesioni vascolari	Colangite sclerosante
Malattia ulcerosa	Infezione intestinale	Disturbi funzionali dell'intestino	Neoplasie	Stenosi ampollare
Esofagite	Gravidanza	Insufficienza pancreatica	Diverticoli	Carcinoma ampollare
Ostruzione gastrointestinale	Malattie endocrine	Ipertiroidismo	Emorroidi	Pancreatite
Malattie infiammatorie intestinali	Cinetosi	Ischemia	Ragadi	Tumore pancreatico
Disturbi funzionali dell'intestino	Malattie del sistema nervoso centrale	Tumori endocrini	Malattie infiammatorie intestinali	
Malattie vascolari			Colite infettiva	
Cause ginecologiche				
Calcolosi renale				

Alterazioni dell'alvo Le alterazioni dell'alvo sono disturbi comuni nei pazienti con malattie GI. La stipsi è riferita come defecazione poco frequente, difficoltà alla defecazione, passaggio di feci dure, o un senso di incompleto svuotamento. Le cause di stipsi comprendono ostruzione, alterazioni motorie del colon, farmaci e malattie endocrine come l'ipotiroidismo e l'iperparatiroidismo. La diarrea è riferita come defecazione frequente, emissione di feci liquide o acquose, urgenza fecale o una sensazione simile a quella dell'incompleto svuotamento. La diagnosi differenziale della diarrea è ampia e comprende infezioni, cause infiammatorie, malassorbimento e farmaci. L'IBS provoca stipsi, diarrea o alvo alterno. La presenza di muco nelle feci è frequente nell'IBS, mentre il pus è una caratteristica della malattia infiammatoria. La steatorrea è una conseguenza del malassorbimento.

Sanguinamento gastrointestinale L'emorragia può svilupparsi da ogni zona dell'intestino. Di solito i sanguinamenti GI superiori si presentano con melena o ematemesi mentre i sanguinamenti GI più bassi producono l'emissione di feci di colore rosso vivo o marrone-rossiccio. Un sanguinamento abbondante in zone superiori può tuttavia provocare una perdita rettale massiva di sangue rosso vivo, mentre un sanguinamento nel colon ascendente può produrre una melena. Un sanguinamento cronico modesto può determinare anemia sideropenica. Le cause più comuni di sanguinamento GI superiore sono la malattia ulcerosa, la gastroduodenite e l'esofagite. Altre eziologie comprendono l'ipertensione portale, le neoplasie maligne, lo stillicidio a livello della giunzione gastroesofagea e lesioni vascolari. Le cause più frequenti di emorragia GI distale comprendono le emorroidi, le ragadi anali, i diverticoli, la colite ischemica e le malformazioni arterovenose. Altre cause includono le neoplasie, le IBD, la colite infettiva, la colite indotta da farmaci e varie lesioni vascolari.

Ittero L'ittero deriva da patologie a livello pre-epatico, intraepatico o post-epatico. Le cause post-epatiche di ittero comprendono le malattie biliari come la litiasi del coledoco, la colangite, la stenosi, le neoplasie e le malattie pancreatiche come la pancreatite acuta e cronica, la stenosi e le neoplasie maligne.

Altri sintomi Altri sintomi possono essere manifestazioni di malattie GI. La disfagia, l'odinofagia e il dolore toracico non spiegato suggeriscono una malattia esofagea. Una sensazione di globo è riferita in associazione con patologie esofagolaringee, ma si verifica anche in seguito a disturbi funzionali GI. Il calo ponderale, l'anoressia e l'astenia sono sintomi non specifici di condizioni neoplastiche, infiammatorie, motorie intestinali o pancreatiche, di alterazione della mucosa dell'intestino tenue e di situazioni psichiatriche. La febbre è frequente in corso di patologie infiammatorie, ma anche neoplasie maligne inducono risposte febbrili. Le patologie GI possono inoltre provocare sintomi extraintestinali. Le IBD sono associate a disfunzione epatobiliare, lesioni cutanee e oculari e artriti. La malattia (sprue) celiaca può presentarsi con la dermatite erpetiforme. L'ittero può causare prurito e le malattie sistemiche possono determinare un coinvolgimento GI. Il lupus eritematoso sistemico può determinare ischemia intestinale, che si presenta con dolore o sanguinamento. Uno stress importante o ustioni gravi possono indurre la formazione di un'ulcera gastrica.

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON MALATTIA GASTROINTESTINALE

La valutazione del paziente con malattia GI deve iniziare con un'attenta anamnesi seguita dall'esame obiettivo. Le successive analisi con una varietà di mezzi volti a esaminare l'anatomia o la funzione dell'intestino sono indicate in casi selezionati. Alcuni pazienti presentano risultati normali ai test diagnostici. In questi individui sono stati impiegati profili sintomatologici per una diagnosi di disturbo funzionale dell'intestino.

ANAMNESI

La storia del paziente con sospetta malattia GI ha diverse componenti. Il sintomo accusato può suggerire eziologie specifiche. I sintomi di breve durata derivano generalmente da un'infezione acuta, da un'esposizione a tossine, da un'infiammazione improvvisa o da un'ischemia. I sintomi di lunga durata indicano un'infiammazione cronica o una condizione neoplastica, oppure un disturbo funzionale dell'intestino. I sintomi da ostruzione meccanica, ischemia, IBD e disturbi funzionali dell'intestino peggiorano con l'ingestione di cibo. Viceversa, i sintomi ulcerosi possono essere alleviati assumendo cibo o con gli antiacidi. Il quadro sintomatologico e la durata possono suggerire le sottostanti eziologie. Il dolore ulceroso compare a intervalli intermittenti di durata variabile da settimane a mesi, mentre la colica biliare ha un inizio improvviso e una durata fino ad alcune ore. Il dolore da infiammazione acuta, come quello della pancretite acuta, è intenso e persiste da alcuni giorni ad alcune settimane. I pasti inducono diarrea in alcuni casi di IBD e IBS, mentre la defecazione allevia il dolore in entrambe queste condizioni. I disturbi funzionali dell'intestino sono intensificati dallo stress. Il risveglio improvviso dal sonno profondo suggerisce una malattia organica piuttosto che un disturbo funzionale dell'intestino. La diarrea da malassorbimento di solito migliora con il digiuno, mentre la diarrea secretoria persiste anche senza alcun apporto orale.

La relazione sintomatica con altri fattori restringe la lista di possibilità diagnostiche. I sintomi ostruttivi dopo chirurgia addominale fanno pensare alla formazione di aderenze, mentre la presenza di feci molli dopo gastrectomia o asportazione della colecisti suggerisce una dumping syndrome o una diarrea post-colecistectomia. L'inizio dei sintomi dopo un viaggio impone la ricerca di un'infezione intestinale. I farmaci o gli integratori alimentari possono provocare dolore, alterazioni dell'alvo o sanguinamento GI. Il sanguinamento GI più basso deriva probabilmente da neoplasie, diverticoli o lesioni vascolari in una persona anziana e alterazioni anorettali o IBD in un individuo più giovane. Negli Stati Uniti la malattia celiaca è prevalente nelle persone di discendenza irlandese, mentre le IBD sono più comuni in alcune popolazioni ebree. Una storia sessuale attiva deve richiamare l'attenzione verso le malattie sessualmente trasmesse o le immunodeficienze.

Più di 20 anni fa, un gruppo di lavoro si è riunito al fine di stabilire i criteri sintomatologici per migliorare la diagnosi dei disturbi funzionali dell'intestino e ridurre al minimo il numero dei test diagnostici non necessari. I criteri maggiormente accettati, basati sui sintomi, sono i criteri di Roma. Quando si confrontano questi criteri con le indagini strumentali, i criteri di Roma presentano una specificità diagnostica superiore al 90% per molti dei disturbi funzionali dell'intestino.

ESAME OBIETTIVO

L'esame obiettivo completa le informazioni fornite dalla storia clinica. Le anomalie dei segni vitali contribuiscono al giudizio diagnostico e indicano la necessità di un intervento urgente. La febbre suggerisce un'infiammazione o una neoplasia. L'ipotensione ortostatica è correlata a una significativa perdita di sangue, disidratazione, sepsi o neuropatia autonomica. L'analisi di cute, occhi o articolazioni può condurre a diagnosi specifiche. L'esame del collo con valutazione della deglutizione può permettere di valutare un'eventuale disfagia. Una malattia cardiopolmonare può presentarsi con dolore addominale o nausea; in questo caso è importante la valutazione di cuore e polmoni. La valutazione pelvica ricerca un'eventuale origine ginecologica del dolore addominale. L'esame del retto può mettere in evidenza

la presenza di sangue, indicando un danno della mucosa intestinale o una neoplasia, o una massa infiammatoria palpabile in caso di appendicite. Condizioni metaboliche e disturbi motori intestinali possono associarsi a una neuropatia periferica.

L'ispezione dell'addome può rivelare distensione da ostruzione, tumore o ascite, oppure anomalie vascolari in caso di malattia epatica. Ecchimosi si possono sviluppare in seguito a una pancreatite grave. L'auscultazione può evidenziare soffi o sfregamenti da malattia vascolare o tumori epatici. L'assenza di suoni intestinali è indicativa di ileo, mentre i suoni con toni alti e acuti caratterizzano l'ostruzione intestinale. La percussione valuta le dimensioni del fegato e può evidenziare ipofonesi distrettuale provocata dall'ascite. La palpazione mette in evidenza l'epatosplenomegalia e masse neoplastiche o infiammatorie. L'esame dell'addome è utile nella valutazione di un dolore non spiegato. L'ischemia intestinale provoca dolore importante anziché una lieve dolorabilità. I pazienti con dolore viscerale possono presentare malessere generale, mentre quelli con dolore parietale o peritonite hanno un dolore immediato con contrazione involontaria, rigidità o rimbalzo. I pazienti con dolore alla parete addominale di tipo muscoloscheletrico possono presentare una tendenza alla riacutizzazione dopo la manovra di Valsalva o la manovra di sollevamento delle gambe estese.

STRUMENTI PER LA VALUTAZIONE DEL PAZIENTE

I test di laboratorio, radiologici e funzionali possono aiutare nella diagnosi di una sospetta malattia GI. Il tratto GI può anche essere sottoposto a una valutazione interna, con endoscopia superiore e inferiore e analisi del contenuto luminale. L'esame istologico dei tessuti gastrointestinali completa questi test.

Test di laboratorio Test selezionati di laboratorio facilitano la diagnosi di malattia GI. L'anemia sideropenica suggerisce una perdita di sangue dalla mucosa, mentre il deficit di vitamina B_{12} può dipendere da una malattia del piccolo intestino, gastrica o pancreatica. Entrambi possono anche derivare da inadeguato apporto orale. La leucocitosi e l'aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES) si riscontrano in condizioni infiammatorie, mentre la leucopenia è presente nelle malattie virali. Vomito e diarrea importanti provocano alterazioni elettrolitiche, disturbi dell'equilibrio acido-base e aumento dell'azoto ureico plasmatico. Una malattia pancreaticobiliare o epatica è suggerita dall'aumento degli indici di funzionalità pancreatici o epatici. I livelli degli indici di funzionalità tiroidea, del cortisolo e del calcio vengono determinati per escludere cause endocrine di sintomi GI. Il test di gravidanza viene preso in considerazione nella donna giovane con nausea non spiegata. Sono disponibili test sierologici per lo screening della malattia celiaca, delle IBD e di malattie reumatiche come il lupus eritematoso sistemico o la sclerodermia. I livelli ormonali sono valutati nel sospetto di una neoplasia endocrina. Le neoplasie maligne endoaddominali producono marker tumorali come l'antigene carcinoembrionario, il CA 19.9 e l'α-fetoproteina. È possibile prescrivere una serie di test sierologici per individuare manifestazioni paraneoplastiche nei pazienti in cui si sospetti che le alterazioni della motilità intestinale conseguano a una neoplasia extraintestinale. Altri liquidi corporei sono utilizzati come campioni in determinate circostanze. Il liquido ascitico viene analizzato in caso di infezione, neoplasia maligna o ipertensione portale. Il liquor è prelevato nel sospetto di una causa centrale di vomito. I campioni di urine sono analizzati in caso di carcinoide, porfiria e intossicazione da metalli pesanti.

Contenuti luminali I contenuti del lume possono essere esaminati con ulteriori indagini diagnostiche. I campioni di feci sono posti in coltura per la ricerca di batteri patogeni, esaminati per evidenziare leucociti o parassiti o sottoposti al test per la ricerca dell'antigene di *Giardia*. Gli aspirati duodenali sono esaminati per la ricerca di parassiti o coltivati per valutare la crescita batterica. Il grasso fecale è quantificato in caso di possibile malassorbimento. Gli elettroliti nelle feci possono essere misurati in condizioni di diarrea. Una valutazione dei lassativi viene compiuta quando ne è sospettato un abuso. L'acido gastrico viene quantificato per escludere la sindrome di Zollinger-Ellison. La valutazione del pH dell'esofago viene determinata in caso di sintomi refrattari da reflusso acido, mentre nei pazienti con reflusso non acido si utilizzano nuove tecniche a impedenza. Il succo pancreatico è analizzato per valutare il contenuto di enzimi e bicarbonato ed escludere un'insufficienza esocrina del pancreas.

Endoscopia L'intestino è accessibile mediante endoscopia, che può provvedere alla diagnosi delle cause di sanguinamento, dolore, nausea e vomito, calo ponderale, alterata funzione intestinale e febbre. La tabella 284-2 elenca le indicazioni più comuni alle principali procedure endoscopiche. L'endoscopia superiore valuta l'esofago, lo stomaco e il duodeno, mentre la colonscopia valuta il colon e l'ileo distale. L'esofago-gastroduodenoscopia è considerata il test diagnostico iniziale in pazienti con sanguinamento GI superiore, nel sospetto di malattia ulcerosa, esofagite, neoplasia, malassorbimento e metaplasia di Barrett, per la capacità di visualizzare direttamente le alterazioni e biopsiarle. La colonscopia è la procedura di scelta per lo screening del cancro del colon e il successivo follow-up, così come per la diagnosi di colite secondaria a infezione, ischemia, radiazioni e IBD. La sigmoidoscopia esamina il colon a valle della flessura splenica ed è solitamente utilizzata per escludere un'infiammazione del colon distale o un'ostruzione in pazienti giovani che non hanno un rischio significativo di sviluppare il cancro del colon. Per un sospetto sanguinamento GI secondario a malformazioni arterovenose o ulcere superficiali, l'esame dell'intestino tenue è eseguito con enteroscopia a spinta, endoscopia con videocapsula o mediante la nuova tecnica dell'enteroscopia con doppio pallone. L'endoscopia con videocapsula viene sempre più spesso utilizzata anche per visualizzare le lesioni della malattia di Crohn dell'intestino tenue in pazienti con reperti negativi allo studio radiologico. La colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE) consente la diagnosi di malattie pancreatiche e biliari. L'ecoendoscopia è in grado di valutare l'estensione di malattia in caso di neoplasia maligna GI ed è utilizzata per l'esclusione di coledocolitiasi, la valutazione di pancreatiti, il drenaggio di pseudocisti pancreatiche e la valutazione dello sfintere anale.

TABELLA 284-2 INDICAZIONI PRINCIPALI AGLI ESAMI ENDOSCOPICI

Endoscopia superiore	Colonscopia	Colangiopancreatografia retrograda endoscopica	Ecoendoscopia
Dispepsia nonostante trattamento	Screening per cancro	Ittero	Stadiazione di una neoplasia maligna
Dispepsia con segni di malattia organica	Sanguinamento inferiore	Complicanze post-chirurgia biliare	Caratterizzazione e biopsia di una massa sottomucosa
Vomito refrattario	Diarrea	Colangite	Calcolosi dei dotti biliari
Disfagia	Polipectomia	Pancreatite da calcoli biliari	Pancreatite cronica
Sanguinamento superiore	Ostruzione	Tumore pancreatico/biliare/ampollare	Drenaggio di pseudocisti
Anemia	Biopsia su alterazioni radiologiche	Pancreatite non spiegata	Voluminosa plica gastrica
Calo ponderale	Controllo per cancro: storia familiare, precedente polipo/cancro, colite	Pancreatite con dolore lancinante	Continenza anale
Malassorbimento	Trattamento palliativo di una neoplasia	Fistole	
Biopsia su alterazioni radiologiche	Rimozione di corpo estraneo	Biopsia su alterazioni radiologiche	
Polipectomia		Drenaggio pancreaticobiliare	
Posizionamento di gastrostomia		Campioni biliari	
Controllo di una metaplasia di Barrett		Manometria dello sfintere di Oddi	
Trattamento palliativo di una neoplasia			
Campioni di mucosa o succo duodenale			
Rimozione di corpo estraneo			

Radiologia/medicina nucleare Le indagini radiologiche valutano le malattie dell'intestino e le strutture extraluminali. I mezzi di contrasto orali o rettali come il bario contribuiscono alla definizione della mucosa dall'esofago al retto. La radiografia con mezzo di contrasto valuta anche il transito intestinale e le disfunzioni del pavimento pelvico. La deglutizione del bario è la procedura iniziale nella valutazione della disfagia per escludere sottili restringimenti o stenosi e valutare l'acalasia, mentre la radiologia con contrasto del piccolo intestino permette la diagnosi di tumori intestinali e ileite di Crohn. I clismi con contrasto vengono eseguiti quando la colonscopia è mal riuscita o controindicata. L'ecografia e la tomografia computerizzata (TC) valutano regioni non accessibili con l'endoscopia o con gli studi con mezzo di contrasto, cioè il fegato, il pancreas, la colecisti, i reni e il retroperitoneo. Questi test sono utili per la diagnosi di lesioni occupanti spazio, raccolte di liquidi e aumento delle dimensioni di un organo, nonché in caso di calcoli colecistici rilevati all'ecografia. È in corso di valutazione

l'utilizzo della colonscopia virtuale con TC e RM come alternativa alla colonscopia per lo screening del cancro colorettale. La risonanza magnetica (RM) valuta i dotti pancreaticobiliari per escludere neoplasie, calcoli e colangite sclerosante e il fegato per caratterizzare neoplasie benigne o maligne. L'angiografia esclude un'ischemia mesenterica e determina l'estensione di un tumore. Anche le tecniche angiografiche possono valutare l'albero biliare in caso di ittero ostruttivo. La TC e la RM vengono utilizzate per lo screening dell'occlusione mesenterica, limitando in tal modo l'esposizione ai mezzi di contrasto angiografici. La tomografia a emissione di positroni appare promettente per la distinzione delle patologie benigne dalle neoplasie maligne in numerosi organi e sistemi.

La scintigrafia valuta sia le alterazioni strutturali sia l'entità del transito luminale. Le scansioni con radionuclidi per sanguinamento localizzano i siti di emorragia in pazienti con emorragia in atto, in modo da guidare la terapia endoscopica, angiografica o chirurgica. Le scansioni con leucociti marcati possono mettere in evidenza ascessi intraddominali non visualizzati con la TC. La scintigrafia biliare è complementare all'ecografia nella valutazione della colecistite. La scintigrafia per quantificare lo svuotamento esofageo e gastrico è ben definita, mentre le tecniche per misurare il transito nel piccolo intestino e nel colon sono meno utilizzate.

Istopatologia Le biopsie della mucosa intestinale ottenute tramite endoscopia valutano un stato infiammatorio e infettivo e una malattia neoplastica. Biopsie rettali profonde permettono la diagnosi di malattia di Hirschsprung o di amiloidosi. La biopsia epatica è indicata nei casi di enzimi epatici alterati o ittero non spiegato, nel controllo post-trapianto di fegato al fine di escludere un rigetto e per caratterizzare il grado di infiammazione in pazienti con epatite virale cronica prima dell'inizio della terapia antivirale. Le biopsie ottenute sotto guida TC o ecografica possono valutare altre condizioni intraddominali non accessibili con l'endoscopia.

Test funzionali I test funzionali dell'intestino forniscono dati importanti quando la metodica strumentale non è diagnostica. Oltre al test per l'acidità gastrica e la funzione pancreatica, si possono eseguire valutazioni dell'attività motoria con manometrie di singoli organi. La manometria esofagea è utile nel sospetto di acalasia e quella dell'intestino tenue nel sospetto di pseudo-ostruzione. Oltre alla scintigrafia, per la valutazione quantitativa dello svuotamento gastrico sono disponibili il test del respiro e tecniche endoscopiche con videocapsula. La manometria anorettale con il test dell'espulsione del palloncino è utilizzata in caso di incontinenza non spiegata o stipsi da disfunzione dell'orifizio anale. La manometria biliare valuta la disfunzione dello sfintere di Oddi con dolore biliare non spiegato. L'elettrogastrografia misura l'attività elettrica gastrica in individui con nausea e vomito, mentre l'elettromiografia valuta la funzione anale nell'incontinenza fecale. La misurazione dell'idrogeno contenuto nell'aria espirata a digiuno e dopo l'assunzione per via orale di mono- od oligosaccaridi consente di confermare o escludere un'intolleranza ai carboidrati o la presenza di contaminazionee batterica dell'intestino tenue.

T MALATTIE GASTROINTESTINALI

Il modo di gestire il paziente con malattia GI dipende dalla causa che ha generato i sintomi. I trattamenti disponibili comprendono modifiche della dieta, farmaci, interventi tramite endoscopia o tecniche radiologiche, chirurgia e terapie contro i fattori esterni.

MODIFICHE NUTRIZIONALI Le modifiche dietetiche in caso di malattia GI comprendono trattamenti che riducono soltanto i sintomi, terapie che correggono le alterazioni patologiche e misure che sostituiscono il normale apporto alimentare con formule enterali o parenterali. Cambiamenti che migliorano i sintomi ma non risolvono un'alterazione organica comprendono la restrizione di lattosio per deficit di lattasi e i pasti liquidi nella gastroparesi, la restrizione di carboidrati nella dumping syndrome e la dieta ricca di fibre nell'IBS. La dieta priva di glutine per la malattia celiaca costituisce una modifica che funge da terapia primaria per ridurre l'infiammazione della mucosa. I trigliceridi a catena intermedia per via enterale sostituiscono i grassi normali in pazienti con sindrome dell'intestino corto o grave malattia ileale. L'infusione di pasti liquidi attraverso una gastrostomia viene attuata nei pazienti che non possono deglutire in modo sicuro. La nutrizione enterale tramite digiunostomia viene presa in considerazione nella sindrome da dismotilità gastrica che impedisce la nutrizione attraverso lo stomaco. L'iperalimentazione endovenosa è impiegata nei soggetti con malfunzionamento generalizzato dell'intestino che non possono tollerare o non possono essere sostenuti con la nutrizione enterale.

FARMACOTERAPIA Sono numerose le terapie disponibili per trattare le malattie GI, ma considerevoli risorse sono spese anche per l'acquisto di farmaci che non richiedono ricetta medica (farmaci da banco). Molti farmaci sono prescritti come terapia a breve termine o come trattamento cronico. Molti trattamenti alternativi hanno guadagnato popolarità in condizioni GI per le quali le terapie tradizionali apportavano un modesto giovamento.

Farmaci senza ricetta medica I farmaci da banco sono riservati ai sintomi GI di media entità. Gli antiacidi e gli antagonisti dei recettori H_2 dell'istamina riducono i sintomi nel reflusso gastroesofageo e nella dispepsia, mentre gli antiflatulenza e gli agenti che favoriscono l'assorbimento riducono i sintomi legati all'aerofagia. Antiacidi più potenti, come gli inibitori della pompa protonica, sono attualmente disponibili negli Stati Uniti come farmaci da banco per la terapia del reflusso gastroesofageo cronico. Supplementi di fibre, agenti che rendono più morbide le feci, clisteri e lassativi vengono utilizzati in caso di stipsi. I lassativi sono classificati come stimolanti, catartici salini e zuccheri con scarso assorbimento. Gli agenti antidiarroici che non richiedono prescrizione comprendono una combinazione di caolino-pectina e loperamide. Dal punto di vista enzimatico sono disponibili farmaci contenenti lattasi per l'intolleranza al lattosio e galattosidasi batterica per trattare il meteorismo. È consigliabile che il responsabile medico controlli l'impiego di farmaci che non richiedono prescrizione se questi vengono assunti per un periodo non breve.

Farmaci che richiedono prescrizione La prescrizione di farmaci per malattie GI è uno dei maggiori argomenti su cui si concentra l'attenzione delle case farmaceutiche. Potenti antiacidi, tra cui gli inibitori della pompa protonica, sono presi in considerazione per il reflusso acido quando le preparazioni da banco sono insoddisfacenti. Agenti citoprotettivi sono utilizzati talvolta per ulcere del tratto gastroenterico superiore. I farmaci procinetici stimolano la propulsione GI nella gastroparesi, nella pseudo-ostruzione e nella stipsi, così come nei disturbi funzionali dell'intestino. Farmaci che favoriscono la secrezione e soluzioni isotoniche contenenti polietilenglicole sono prescritti in caso di stipsi refrattaria ad altri agenti. La prescrizione di antidiarroici comprende farmaci oppiacei, antispastici anticolinergici, triciclici, chelanti degli acidi biliari e antagonisti della serotonina. Gli antispastici e i triciclici sono utilizzati anche per il dolore addominale funzionale, mentre i narcotici sono utili per controllare il dolore in caso di malattie organiche come una neoplasia maligna disseminata e la pancreatite cronica. Antiemetici di diverse categorie riducono la nausea e il vomito. Potenti enzimi pancreatici riducono il malassorbimento e il dolore da malattia pancreatica. I farmaci antisecretori, come l'analogo della somatostatina octreotide, trovano indicazione in caso di stati patologici caratterizzati da ipersecrezione. Gli antibiotici sono utilizzati per la malattia ulcerosa secondaria a *Helicobacter pylori*, la diarrea infettiva, la diverticolite, la contaminazione batterica dell'intestino e la malattia di Crohn. I farmaci antinfiammatori e immunosoppressivi vengono impiegati nella colite ulcerosa, nella malattia di Crohn, nella colite microscopica, nella malattia celiaca refrattaria e nella vasculite intestinale. La chemioterapia con o senza radioterapia è utile nelle neoplasie maligne GI. Molti carcinomi GI rispondono scarsamente a questo trattamento, mentre i linfomi possono essere curati con un intervento appropriato.

Terapie alternative Terapie alternative sono state immesse sul mercato per trattare sintomi selettivi. Lo zenzero, l'agopuntura e la stimolazione acustica sono stati utilizzati per la nausea, mentre la piridossina è stata presa in considerazione per la nausea del primo trimestre di gravidanza. I probiotici contenenti colture batteriche attive sono utilizzati come adiuvanti in alcuni casi di diarrea infettiva refrattaria e sono stati proposti da alcuni autori come terapia primaria dell'IBS. Preparazioni di enzimi pancreatici a bassa potenza sono vendute come digestivi, ma vi sono poche prove scientifiche della loro efficacia.

TERAPIE ENTERICHE/INTERVENTI ENDOSCOPICI E RADIOLOGICI Semplici interventi luminali sono comunemente eseguiti per le malattie GI. L'aspirazione con sondino naso-gastrico decomprime l'intestino superiore nell'ileo o nell'ostruzione meccanica. Il lavaggio nasogastrico, utilizzando soluzione salina o acqua in pazienti con emorragia GI superiore, aiuta a determinare l'entità del sanguinamento e contribuisce a eliminare il sangue prima dell'endoscopia. La nutrizione enterale può essere attuata attraverso un sondino nasogastrico o nasoenterico. I clisteri riducono la ritenzione fecale o facilitano l'evacuazione di gas nella pseudo-ostruzione acuta del colon. Un sondino rettale può essere lasciato in sede per permettere la detensione del colon distale in caso di pseudo-ostruzione del colon o altre condizioni patologiche che causano distensione colica.

In aggiunta al suo ruolo diagnostico, l'endoscopia ha capacità terapeutiche in alcuni contesti (**vedi Cap. e25**). Tecniche di cauterizzazione possono arrestare l'emorragia di ulcere, malformazioni vascolari e tumori. L'iniezione di sostanze vasocostrittrici o sclerosanti è utilizzata per ulcere sanguinanti, malformazioni vascolari, varici ed emorroidi. La legatura endoscopica di varici ed emorroidi con fascie costrittive arresta l'emorragia da queste sedi, mentre l'applicazione di clip per via endoscopica consente di arrestare il sanguinamento dovuto a lesioni arteriose. L'endoscopia può rimuovere polipi o masse neoplastiche aggettanti nel lume. La sfinterotomia endoscopica dell'ampolla di Vater riduce i sintomi da coledocolitiasi. Le ostruzioni del lume intestinale e dell'albero pancreatico-biliare sono risolte con la dilatazione endoscopica o il posizionamento di stent metallici espandibili o di plastica. Nel caso di pseudo-ostruzione acuta

del colon, la colonscopia serve a ridurre il gas luminale. Infine, l'endoscopia è comunemente utilizzata per inserire sonde per l'alimentazione enterale.

Anche provvedimenti radiologici sono utili nelle malattie GI. L'embolizzazione o la vasocostrizione angiografica riducono il sanguinamento dalle sedi non raggiungibili con gli strumenti per via endoscopica. La dilatazione o il posizionamento di stent sotto guida fluoroscopica risolvono le stenosi luminali. I clismi con mezzo di contrasto possono ridurre un volvolo ed espellere l'aria nella pseudo-ostruzione acuta del colon. La TC e l'ecografia aiutano a drenare accumuli di liquidi nell'addome, in molti casi evitando il ricorso alla chirurgia. La colangiografia trans-epatica percutanea riduce l'ostruzione delle vie biliari quando la CPRE è controindicata. La litotrissia può frammentare calcoli biliari in pazienti che non sono idonei alla chirurgia. In alcuni casi gli approcci radiologici offrono dei vantaggi rispetto all'endoscopia per il posizionamento di una gastroenterostomia. Infine, i cateteri venosi centrali per la nutrizione parenterale possono essere posizionati utilizzando tecniche radiologiche.

CHIRURGIA Si ricorre alla chirurgia per curare una malattia GI, per controllare i sintomi, per assicurare la nutrizione o come chirurgia palliativa nel caso di neoplasia non resecabile. La colite ulcerosa che non risponde alla terapia, la diverticolite, la colecistite, l'appendicite e l'ascesso intraddominale sono curabili con la chirurgia, mentre per la malattia di Crohn è possibile il solo controllo dei sintomi senza guarigione. La chirurgia è obbligatoria nel caso di complicanze dell'ulcera come il sanguinamento, l'ostruzione o la perforazione, così come per le ostruzioni intestinali che non si risolvono con la terapia conservativa. La fundoplicatio della giunzione gastroesofagea viene eseguita per condizioni che vanno dall'esofagite ulcerativa ai sintomi di reflusso acido refrattari alla terapia. L'acalasia risponde agli interventi per ridurre la pressione dello sfintere esofageo inferiore. Sono stati introdotti nuovi trattamenti chirurgici per i disturbi della motilità, tra cui l'impianto di elettrostimolatori per la gastroparesi e di dispositivi elettrici e sfinteri artificiali per l'incontinenza fecale. La chirurgia può essere necessaria per il posizionamento di una digiunostomia per nutrizione enterale a lungo termine. L'indicazione per eseguire un intervento chirurgico dipende dal contesto clinico. In tutti i casi i benefici dell'intervento devono essere messi a confronto con le potenziali complicanze post-operatorie.

TERAPIA DIRETTA CONTRO I FATTORI ESTERNI In alcune condizioni i sintomi GI rispondono a trattamenti extraintestinali. Terapie psicologiche, che includono la psicoterapia, le modifiche del comportamento, l'ipnosi e il biofeedback, hanno dimostrato efficacia nei disturbi funzionali dell'intestino. I pazienti con alterazioni psicologiche significative e quelli con modesta risposta ai trattamenti attuati direttamente a livello intestinale traggono probabilmente beneficio da queste forme di terapia.

BIBLIOGRAFIA

AMERICAN SOCIETY FOR GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY: Appropriate use of gastrointestinal endoscopy. Gastrointest Endo 52:831, 2000

LONGSTRETH GF et al: Functional bowel disorders. Gastroenterology 130:1480, 2006

WINAWER S et al: Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale—Update based on new evidence. Gastroenterology 124:544, 2003

YAMADA T (ed): *Textbook of Gastroenterology and Hepatology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003

285 Endoscopia digestiva

Louis Michel Wong-Kee-Song, Mark Topazian

L'endoscopia digestiva è stata sperimentata per oltre 200 anni, ma solamente l'introduzione, nella metà del ventesimo secolo, dei gastroscopi semirigidi ha segnato l'inizio della moderna era endoscopica. Da allora, enormi passi avanti nella tecnologia endoscopica hanno portato a radicali cambiamenti nella diagnosi e nel trattamento di molte patologie del tratto gastroenterico. Innovativi strumenti endoscopici e nuove modalità di trattamento continuano ad ampliare il campo di applicazione dell'endoscopia nella cura del paziente.

Gli endoscopi flessibili forniscono o un'immagine ottica (trasmessa attraverso fasci di fibre ottiche) o un'immagine video-elettronica (prodotta da un congegno miniaturizzato posto sulla punta dell'endoscopio). I controlli dell'operatore permettono la deflessione dell'estremità dell'endoscopio; i fasci di fibre ottiche portano la luce alla punta dell'endoscopio e i canali operativi laterali permettono il lavaggio, l'aspirazione e l'introduzione di vari strumenti. Progressivi cambiamenti nel diametro e nella rigidità degli endoscopi hanno migliorato la tolleranza dei pazienti all'endoscopia.

PROCEDURE ENDOSCOPICHE

ENDOSCOPIA SUPERIORE

L'endoscopia superiore, detta anche esofago-gastroduodenoscopia (EGDS), si attua tramite il passaggio di un endoscopio flessibile, attraverso la bocca, nell'esofago, nello stomaco e nel bulbo duodenale, fino alla seconda porzione duodenale. Questa procedura rappresenta il metodo migliore per esaminare la mucosa del tratto gastrointestinale superiore. Mentre le diverse tecniche radiologiche hanno un'accuratezza simile a quella della EGDS per la diagnosi dell'ulcera duodenale (Fig. 285-1), quest'ultima è superiore per l'individuazione delle ulcere gastriche (Fig. 285-2), è in grado di individuare lesioni non rilevate (piatte) della mucosa come quelle che si osservano nell'esofago di Barrett (Fig. 285-3) e permette, inoltre, di effettuare direttamente prelievi bioptici ed eseguire terapie endoscopiche. La sedazione cosciente endovenosa viene impiegata nella maggior parte dei pazienti, negli Stati Uniti, per ridurre l'ansia e il fastidio della procedura, ma in molti Paesi la EGDS è praticata di routine con la sola anestesia topica faringea.* L'uso di endoscopi ultrasottili (con diametro di 5 mm), che può essere inserito per via trans-nasale o trans-orale, migliora la tolleranza all'esame dei pazienti non sedati.

COLONSCOPIA

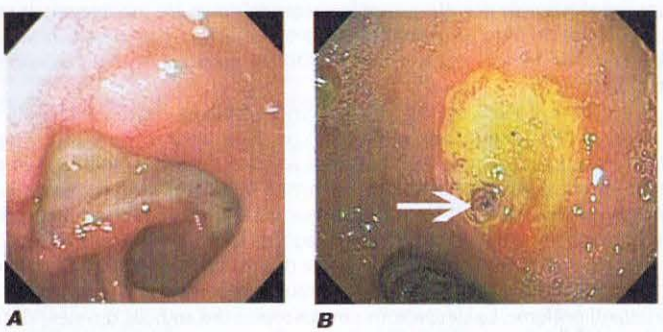
La colonscopia si attua mediante il passaggio di un coloscopio flessibile, attraverso il canale anale, nel retto e nel colon. Il cieco viene raggiunto in più del 95% dei casi e spesso anche l'ileo terminale può essere esaminato. La colonscopia è la metodica di riferimento per la diagnosi delle patologie della mucosa del colon. La colonscopia ha, rispetto al clisma opaco, una maggiore sensibilità per la diagnosi delle coliti (Fig. 285-4), dei polipi (Fig. 285-5) e delle lesioni neoplastiche (Fig. 285-6). Negli Stati Uniti viene abitualmente impiegata una sedazione cosciente** per questo esame, ma se il paziente è d'accordo e l'endoscopista esperto, in molti casi è possibile completare la procedura senza sedazione.

RETTOSIGMOIDOSCOPIA CON STRUMENTO FLESSIBILE

La rettosigmoidoscopia flessibile è simile alla colonscopia, ma consente di visualizzare solo il retto e porzioni variabili del colon sinistro, tipicamente

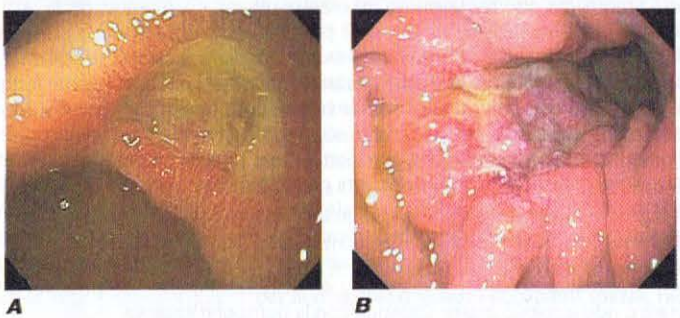
* In Italia si usa di routine la sedazione cosciente. [*N.d.C.*]

** Anche in Italia si usa di routine la sedazione cosciente. [*N.d.C.*]



A **B**

FIGURA 285-1 Ulcere duodenali. *A.* Ulcera con fondo deterso. ***B.*** Ulcera con vaso visibile (*freccia*) in un paziente con sanguinamento recente.



A **B**

FIGURA 285-2 Ulcere gastriche. *A.* Ulcera gastrica benigna. ***B.*** Ulcera gastrica maligna localizzata sulla grande curvatura.

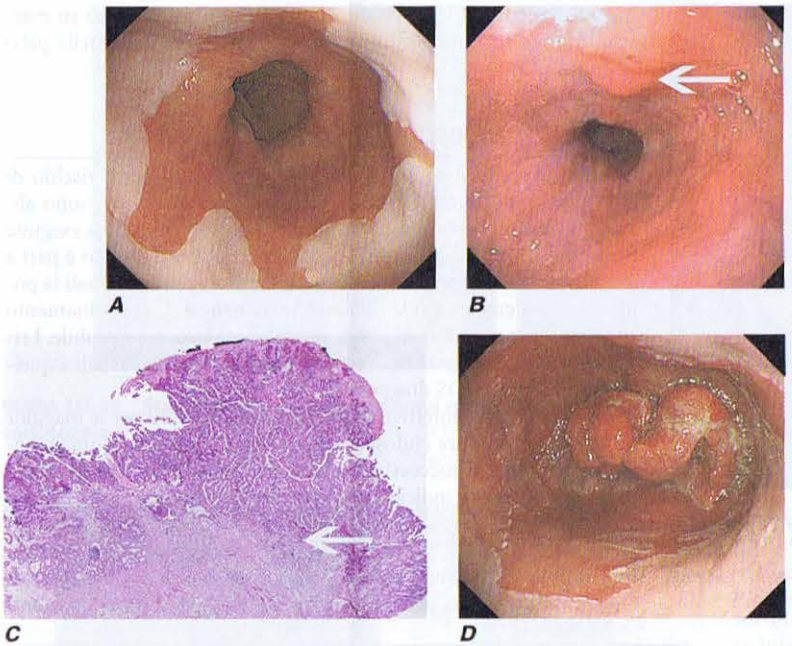


FIGURA 285-3 Esofago di Barrett. *A.* Propaggini rosee di mucosa di Barrett che si estendono prossimalmente a partire dalla giunzione gastroesofagea. ***B.*** Esofago di Barrett con un nodulo sospetto (*freccia*) identificato durante la sorveglianza endoscopica. ***C.*** Reperto istologico di adenocarcinoma intramucoso nel nodulo resecato endoscopicamente. Il tumore si estende nella sottomucosa dell'esofago (*freccia*). ***D.*** Esofago di Barrett con adenocarcinoma localmente avanzato.

fino a 60 cm dalla rima anale. Questa procedura causa brevi crampi addominali, ma viene eseguita quasi sempre senza sedazione. La sigmoidoscopia flessibile è utilizzata principalmente per la valutazione della diarrea e del sanguinamento rettale.

ENDOSCOPIA DELL'INTESTINO TENUE

Attualmente vengono utilizzate tre tecniche per la valutazione endoscopica dell'intestino tenue (piccolo intestino), specialmente in pazienti con sanguinamento che si ritiene origini da questo tratto intestinale. Nell'*endoscopia con videocapsula* il paziente inghiotte una capsula monouso contenente una microcamera che utilizza la tecnologia *complementary metal oxide silicon* (CMOS). Immagini a colori (Fig. 285-7) vengono trasmesse con modalità *wireless* a un ricevitore esterno a una velocità di diversi fotogrammi al secondo fino all'esaurimento della batteria della capsula o all'espulsione della capsula stessa con le feci. L'endoscopia con videocapsula consente, rispetto alla capacità esplorativa dell'endoscopia convenzionale, anche la visualizzazione del digiuno e dell'ileo, ma rimane un'indagine puramente diagnostica.

L'*enteroscopia con tecnica "push"* (a spinta) viene eseguita con un endoscopio simile a quello impiegato per l'EDGS, ma di maggiore lunghezza. L'enteroscopio viene spinto lungo il piccolo intestino, a volte con l'ausilio di una guaina in materiale plastico rigido, detta *overtube*, che viene fatta progredire dalla bocca fino all'intestino tenue. Con tale tecnica si raggiunge in genere il digiuno medio e il canale operativo dello strumento consente di eseguire biopsie o eventuali terapie endoscopiche. Nell'*enteroscopia a doppio pallone* (Fig. 285-8) sia l'overtube che l'endoscopio sono forniti di un pallone che, una volta gonfiato, aderisce alla parete intestinale e la fa ripiegare sull'endoscopio stesso. L'enteroscopio a doppio pallone può essere introdotto sia per via orale che anale e, abbinando i due approcci, in alcuni pazienti è possibile visualizzare tutto il piccolo intestino. È inoltre possibile eseguire biopsie ed eventuali terapie endoscopiche lungo tutto il tratto intestinale visualizzato.

COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETROGRADA ENDOSCOPICA

Nella colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE) viene fatto passare un endoscopio a visione laterale attraverso la bocca fino al duodeno; si identifica la papilla di Vater e la si incannula con un sottile catetere di plastica; si inietta quindi un mezzo di contrasto nelle vie biliari e nel dotto di Wirsung sotto guida fluoroscopica. Quando indicato, lo sfintere di Oddi può essere aperto usando la tecnica della sfinterotomia endoscopica (Fig. 285-9). È

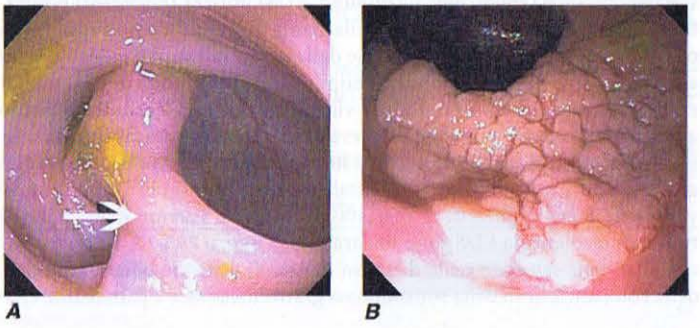


FIGURA 285-5 Polipi colici. *A.* Polipo peduncolato del colon con spesso peduncolo ricoperto da mucosa normale (*freccia*). ***B.*** Polipo sessile del retto.

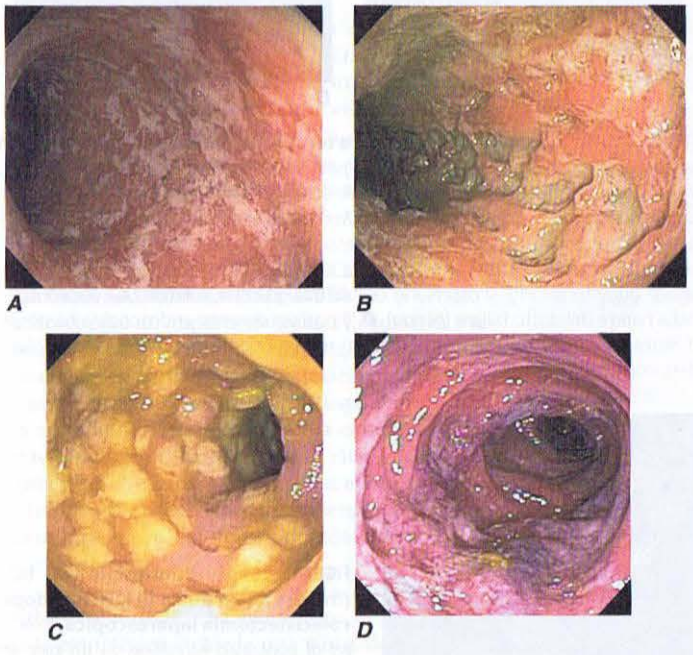


FIGURA 285-4 Cause di colite. *A.* Colite ulcerosa con ulcerazioni diffuse ed essudato. ***B.*** Grave colite di Crohn con profonde ulcerazioni. ***C.*** Colite pseudomembranosa con pseudomembrane gialle adese alla mucosa. ***D.*** Colite ischemica con aree sparse di edema della mucosa, emorragia subepiteliale e cianosi.

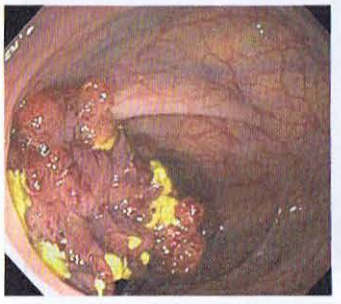


FIGURA 285-6 Adenocarcinoma del colon aggettante nel lume.

FIGURA 285-7 Immagine di ectasia vascolare digiunale all'endoscopia con videocapsula.

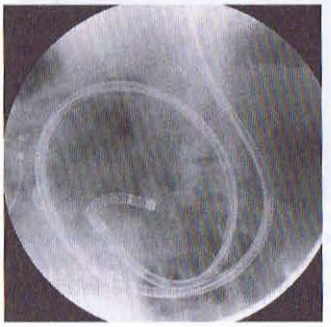


FIGURA 285-8 Radiografia di un enteroscopio a doppio pallone nell'intestino tenue. (Per gentile concessione del dottor Ananya Das; riproduzione autorizzata.)

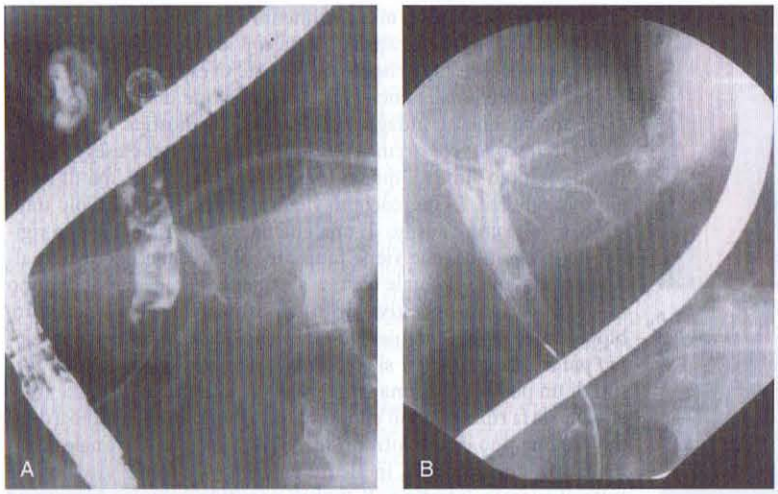


FIGURA 285-9 Colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE) per coledocolitiasi con colangite. ***A.*** Nel coledoco sono evidenti calcoli biliari sfaccettati. ***B.*** Dopo la sfinterotomia endoscopica, i calcoli vengono estratti con il cestello di Dormia. Un piccolo ascesso comunica con il dotto epatico sinistro nella sua porzione intraepatica.

possibile effettuare biopsie, rimuovere calcoli dalle vie biliari (Fig. 258-10; Video e25-6), dilatare stenosi (Fig. 285-11) e posizionare stent in corrispondenza di soluzioni di continuo dei dotti (Fig. 285-12). La CPRE si esegue spesso a scopo terapeutico, ma rimane ancora un importante strumento diagnostico, in particolare per le stenosi duttali e i calcoli delle vie biliari.

ECOENDOSCOPIA

L'ecoendoscopia (*endoscopic ultrasound*, EUS) utilizza trasduttori ecografici ad alta frequenza incorporati nella punta dell'endoscopio flessibile. Si ottengono così immagini ecografiche delle pareti intestinali e degli organi adiacenti, come vasi e linfonodi. Diminuendo la profondità di penetrazione degli ultrasuoni e portando, per via endoscopica, il trasduttore vicino all'area interessata, è possibile ottenere immagini a elevata risoluzione. La EUS fornisce la stadiazione preoperatoria locale più accurata per lesioni maligne esofagee, pancreatiche e rettali, sebbene non sia in grado di individuare la maggioranza delle metastasi a distanza. Esempi di stadiazioni tumorali mediante la EUS sono illustrati nella figura 285-13. La EUS è anche altamente sensibile nella diagnosi di calcoli delle vie biliari, patologie della colecisti, lesioni della sottomucosa gastrointestinale e pancreatite cronica. Sotto guida EUS è possibile eseguire un agoaspirato su masse e linfonodi nel mediastino posteriore, nell'addome e nella pelvi (Fig. 285-14).

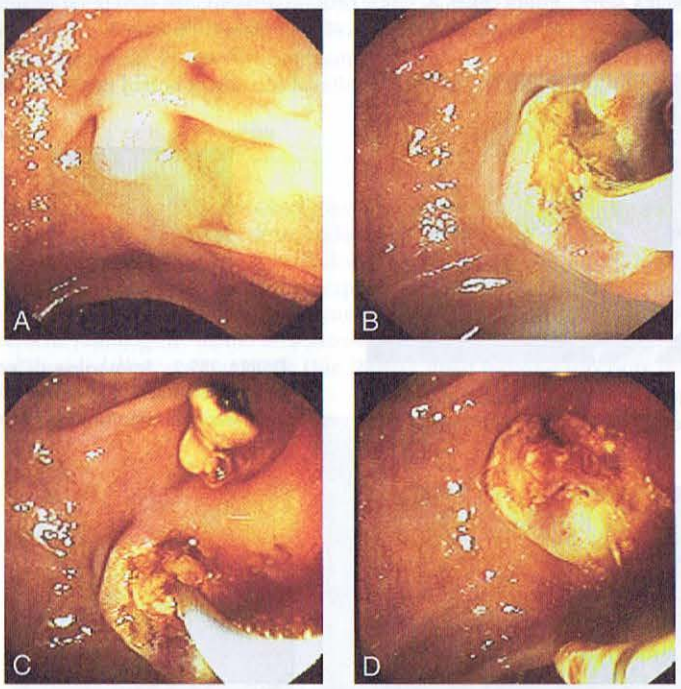


FIGURA 285-10 Sfinterotomia endoscopica. ***A.*** Ampolla di Vater di aspetto normale. ***B.*** La sfinterotomia viene eseguita con elettrocauterizzazione. ***C.*** I calcoli biliari vengono estratti con un catetere a palloncino. ***D.*** Aspetto finale della sfinterotomia.

RISCHI DELL'ENDOSCOPIA

Tutte le procedure endoscopiche comportano un certo rischio di emorragia e perforazione gastrointestinale. Questi rischi sono abbastanza bassi con l'endoscopia superiore e la colonscopia eseguite a scopo diagnostico (<1:1000 procedure), mentre il rischio è pari a 1:100 quando vengono eseguite procedure terapeutiche quali la polipectomia, l'emostasi o la dilatazione di stenosi. Il sanguinamento e la perforazione sono rari con la rettosigmoidoscopia flessibile. I rischi con la EUS diagnostica (senza ago-aspirato) sono simili a quelli associati alla EGDS diagnostica.

Le complicanze infettive sono estremamente rare per la maggior parte delle procedure endoscopiche. Alcune comportano una maggiore incidenza di successiva batteriemia, motivo per cui in alcuni pazienti può essere indicata una profilassi antibiotica (Tab. 285-1).

La CPRE comporta rischi addizionali; infatti nel 5% dei pazienti globalmente sottoposti a tale esame e in una percentuale superiore, fino al 25%, dei pazienti con associata disfunzione dello sfintere di Oddi si sviluppa una pancreatite. Sono a maggior rischio i pazienti

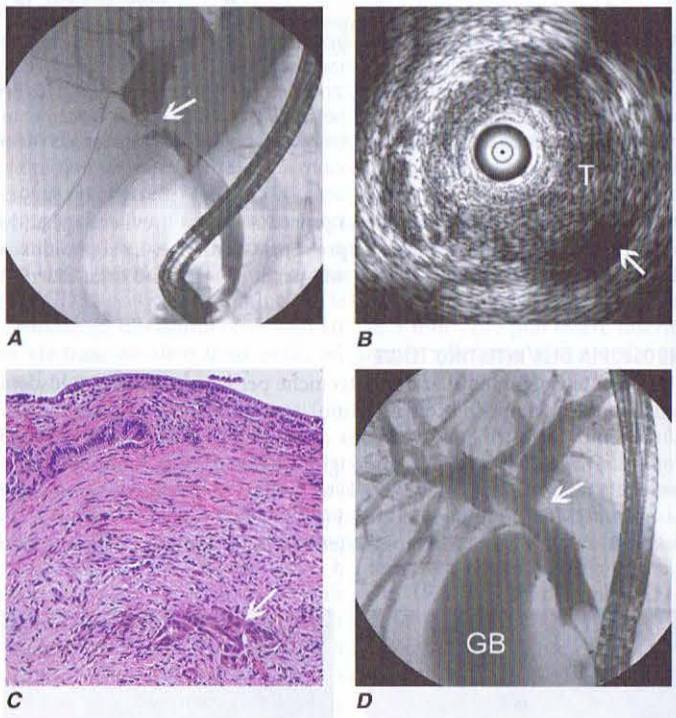


FIGURA 285-11 Diagnosi, stadiazione e terapia palliativa endoscopica di un colangiocarcinoma ilare. ***A.*** CPRE eseguita in un paziente con ittero ostruttivo; si rileva una stenosi di aspetto maligno alla confluenza dei dotti biliari, che si estende nei dotti intraepatici destro e sinistro (*freccia*). ***B.*** Ecografia intraduttale della stenosi biliare che dimostra un marcato ispessimento di parete dovuto al tumore (T), che ingloba parzialmente l'arteria epatica (*freccia*). ***C.*** Nel campione bioptico prelevato durante la CPRE si osservano cellule maligne che infiltrano la sottomucosa della parete del dotto biliare (*freccia*). ***D.*** Il posizionamento endoscopico bilaterale di stent metallici auto-espansibili (*freccia*) risolve l'ostruzione biliare GB (gallbladder), colecisti.

FIGURA 285-12 Fuoriuscita di bile *(freccia)* da un dotto di Luschka dopo colecistectomia laparoscopica. Il mezzo di contrasto fuoriesce da un piccolo dotto intraepatico destro nella loggia colecistica, quindi defluisce nella porzione terminale ricurva (pigtail) di un catetere di drenaggio percutaneo.

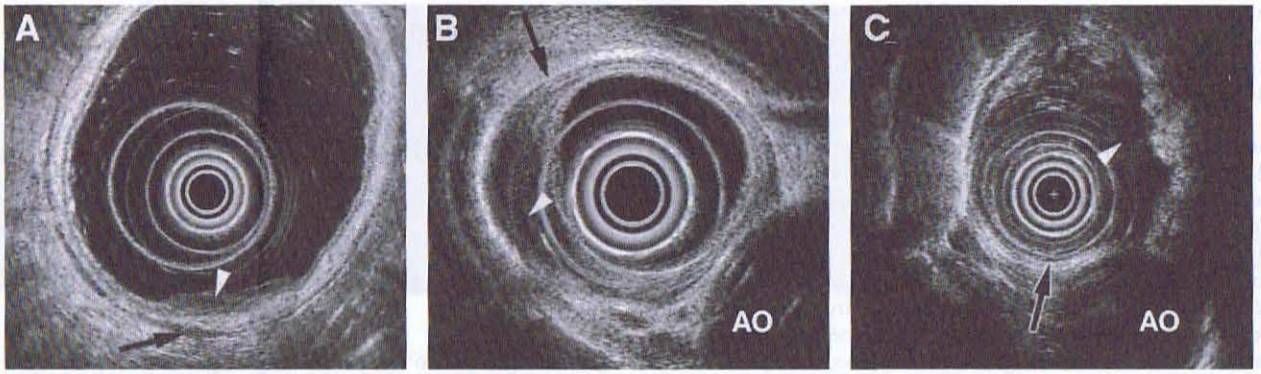


FIGURA 285-13 Stadiazione locale di carcinomi gastrointestinali con l'ecoendoscopia. In ciascun esempio la punta di freccia bianca evidenzia il tumore primario e la freccia nera indica la muscolaris mucosae (MM) della parete intestinale. AO indica l'aorta. ***A.*** Cancro gastrico T1. Il tumore non invade la MM. ***B.*** Cancro esofageo T2. Il tumore invade la MM. ***C.*** Cancro esofageo T3. Il tumore si estende, attraverso la MM, nel tessuto circostante e focalmente si trova a ridosso dell'aorta.

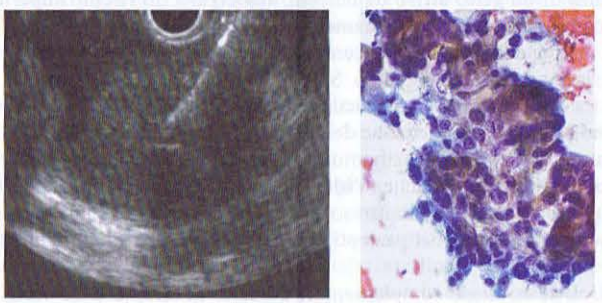


FIGURA 285-14 Agoaspirato sotto guida ecoendoscopica. ***A.*** Immagine ecografica di un ago da 22 gauge posizionato, attraverso la parete duodenale, in una massa ipoecogena della testa del pancreas. ***B.*** Immagine microscopica di un aspirato di cellule maligne. (*Per gentile concessione della dottoressa Mary S. Chacho;* riproduzione autorizzata.)

giovani senza ittero e con dotti normali. La pancreatite post-CPRE è solitamente lieve e a risoluzione spontanea, ma può raramente comportare una degenza prolungata, un intervento chirurgico, l'insorgenza di diabete o anche la morte. Si ha sanguinamento in circa l'1% delle sfinterotomie endoscopiche. Colangite ascendente, sovrainfezione di una pseudocisti pancreatica, perforazione nel retroperitoneo e formazione di un ascesso sono altre possibili complicanze della CPRE.

La sedazione cosciente impiegata durante l'endoscopia può causare depressione respiratoria o reazioni allergiche. Il posizionamento di una gastrostomia percutanea nutrizionale con tecnica endoscopica è associato a un'incidenza pari al 10-15% di complicanze, principalmente infezioni della ferita, ma anche fascite, polmonite, sanguinamento e lesioni del colon.

ENDOSCOPIA IN URGENZA

EMORRAGIA GASTROINTESTINALE ACUTA

L'endoscopia è un'importante tecnica diagnostica e terapeutica per i pazienti con emorragia gastrointestinale acuta. Benché la maggior parte dei sanguinamenti del tratto gastrointestinale si arresti spontaneamente, una minoranza di pazienti presenta emorragia persistente o ricorrente, con pericolo di vita. I segni clinici predittivi di recidiva di sanguinamento aiutano a identificare i pazienti che potrebbero più probabilmente beneficiare dell'emostasi endoscopica, angiografica o chirurgica.

Valutazione iniziale La valutazione iniziale del paziente emorragico richiede una stima dell'entità del sanguinamento, attraverso la variazione dei parametri vitali, della frequenza di ematemesi o melena e, in alcuni casi, del contenuto del lavaggio gastrico. La riduzione dei valori di ematocrito e dell'emoglobina si verifica in ritardo rispetto al decorso clinico e non costituisce un indicatore affidabile dell'entità del sanguinamento. Tale valutazione globale, che deve essere completata ben prima di identificare la sede del sanguinamento, guida la terapia di supporto vitale e aiuta a determinare il momento appropriato per eseguire l'endoscopia. L'entità del sanguinamento iniziale è il più importante fattore da valutare per porre indicazione all'endoscopia urgente, poiché un sanguinamento iniziale di grande entità aumenta la probabilità di sanguinamento in atto o ricorrente. L'endoscopia urgente è indicata nei pazienti con ipotensione clinostatica, ematemesi ripetuta, persistenza di residui ematici nell'aspirato nasogastrico anche dopo abbondanti lavaggi, oppure modificazioni dei segni vitali in ortostatismo, nonché nei soggetti che richiedono trasfusioni multiple. Inoltre, i pazienti con cirrosi, coagulopatia, insufficienza respiratoria o renale, così come quelli di età superiore ai 70 anni, sono a maggior rischio di significativo risanguinamento.

La valutazione clinica al letto del malato, inoltre, suggerisce in molti casi indicazioni sulla sede alta o bassa del sanguinamento. Più del 90% dei pa-

TABELLA 285-1 PROFILASSI ANTIBIOTICA PER PROCEDURE ENDOSCOPICHE SELEZIONATE

Condizione del paziente	Procedura prevista	Profilassi antibiotica[a]
Alto rischio: protesi valvolare, storia di endocardite, shunt sistemico-polmonare, protesi vascolare sintetica (da meno di 1 anno), cardiopatie congenite cianogene complesse	Alto rischio[b] Basso rischio[c]	Raccomandata Facoltativa (dati insufficienti)
Rischio moderato: la maggior parte delle restanti cardiopatie congenite, valvulopatie acquisite (cardiopatia reumatica), miocardiopatia ipertrofica, prolasso della valvola mitrale con rigurgito o ispessimento dei lembi	Alto rischio Basso rischio	Facoltativa (dati insufficienti) Non raccomandata[d]
Basso rischio: bypass aorto-coronarico, difetti del setto riparati o dotto arterioso pervio, prolasso della mitrale senza rigurgito, pacemaker, defibrillatore impiantabile	Alto o basso rischio	Non raccomandata
Ostruzione delle vie biliari	CPRE	Raccomandata
Lesione pancreatica cistica	CPRE, EUS-FNA	Raccomandata
Sanguinamento gastroenterico acuto nel paziente cirrotico	Tutte le procedure endoscopiche	Raccomandata
Ascite, paziente immunocompromesso	Alto rischio Basso rischio	Nessuna raccomandazione Non raccomandata
Protesi articolari	Tutte le procedure endoscopiche	Non raccomandata
Tutti i pazienti	Posizionamnento endoscopico percutaneo di sonde per nutrizione	Raccomandata (cefalosporine o equivalenti per via parentale)

[a] I regimi di profilassi cardiologica comprendono amoxicillina, 2 g per os 1 ora prima della procedura, oppure ampicillina, 2 g e.v. 30 minuti prima della procedura. Nei pazienti allergici alla penicillina regimi alternativi sono rappresentati da clindamicina, 600 mg per os, cefalexina o cefadroxil, 2 g per os, azitromicina o claritromicina, 500 mg per os, cefazolina, 1 g e.v. o i.m., oppure vancomicina, 1 g e.v. I regimi antibiotici per indicazioni non cardiologiche sono variabili.
[b] Procedure endoscopiche ad alto rischio: dilatazione di stenosi, sclerotерapia di varici, CPRE/ostruzione delle vie biliari.
[c] Procedure endoscopiche a basso rischio: EGDS e colonscopia con e senza biopsia e polipectomia, legatura di varici.
[d] Esistono pareri e raccomandazioni discordanti. Vedi, per esempio, Dajani AS et al., *Clin Infect Dis* 25:1448, 1997.
Nota: CPRE, colangiopancreatografia retrograda endoscopica; EUS, *endoscopic ultrasound*, ecoendoscopia; FNA, *fine-needle aspiration*, aspirazione con ago sottile; EGDS, esofago-gastroduodenoscopia.
Fonte: WK Hirota et al., Guidelines for antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 58(4):475, 2003; con modifiche, riproduzione autorizzata.

zienti con melena sanguina in prossimità del legamento di Treitz e circa il 90% dei pazienti con ematochezia sanguina dal colon. La melena può essere dovuta anche a sanguinamento del piccolo intestino o del colon destro, soprattutto nei pazienti anziani con rallentato transito intestinale. Analogalmente, alcuni pazienti con ematochezia massiva sanguinano da una sede gastrointestinale alta, spesso a causa di una lesione di Dielafoy o di un'ulcera duodenale, con rapido transito intestinale. Pertanto, anche nei pazienti con ematochezia rilevante si deve prendere in considerazione la necessità di procedere a una gastroscopia urgente.

L'endoscopia dovrebbe essere eseguita dopo che il paziente è stato rianimato con terapia reidratante endovenosa ed eventualmente con trasfusioni di sangue o derivati. Importanti coagulopatie o trombocitopenia vanno trattate prima dell'endoscopia, poiché la correzione di queste anomalie può portare alla risoluzione del sanguinamento e le tecniche per l'emostasi endoscopica hanno, in questo tipo di pazienti, precisi limiti. Dovrebbe essere tenuta presente la possibilità di alterazioni metaboliche. Nei pazienti con ematemesi ripetuta e sospette varici sanguinanti dovrebbe essere presa in considerazione prima dell'endoscopia, l'intubazione tracheale per la protezione delle vie aere.

La maggior parte dei pazienti con ematochezia rilevante può essere sottoposta a colonscopia dopo una preparazione con soluzione di polietilenglicole (glicole polietilenico); tale soluzione può essere somministrata attraverso un sondino nasogastrico. Nei pazienti con sanguinamento gastrointestinale basso la colonscopia ha una resa diagnostica superiore rispetto alla scintigrafia con emazie marcate e all'angiografia, e in alcuni casi può anche divenire terapeutica. In una minoranza di pazienti, la valutazione endoscopica è resa difficoltosa dalla scarsa visibilità dovuta al sanguinamento massivo persistente con ricorrente comparsa di instabilità emodinamica; in tali casi devono essere utilizzate altre tecniche (come la scintigrafia con emazie marcate, l'angiografia o la colectomia subtotale in emergenza). In questi pazienti la possibilità di un sanguinamento massivo da una lesione del tratto gastroenterico superiore deve essere esclusa con l'esecuzione di una EGDS. La mucosa anale e rettale deve essere prontamente visualizzata endoscopicamente in corso di sanguinamento rettale massivo, dal momento che lesioni sanguinanti localizzate all'interno o in prossimità del canale anale possono essere passibili di terapie emostatiche trans-anali endoscopiche o chirurgiche.

Ulcera peptica L'aspetto endoscopico dell'ulcera peptica fornisce importanti informazioni prognostiche e guida la scelta di intraprendere la terapia endoscopica in pazienti con emorragia acuta (Fig. 285-15). Un'ulcera con fondo deterso è associata a basso rischio di risanguinamento (3-5%); i pazienti con melena che presentano all'endoscopia un'ulcera con fondo deterso vengono spesso dimessi dopo l'accesso in pronto soccorso o in endoscopia, posto che siano giovani, senza altre comorbilità e affidabili. La presenza di petecchie rosse o violacee sul fondo dell'ulcera e di ampi coaguli aderenti è indicativa di un rischio di risanguinamento pari al 10 e 20%, rispettivamente; l'esecuzione della terapia endoscopica viene spesso considerata per l'ulcera con coagulo aderente. Quando è visibile un tappo piastrinico che protrude dalla parete di un vaso alla base dell'ulcera (il cosiddetto coagulo sentinella o vaso visibile), il rischio di risanguinamento è pari al 40%. Pertanto, questo reperto conduce in genere all'esecuzione di una terapia endoscopica locale volta a ridurre il rischio di risanguinamento. Occasionalmente, infine, si può osservare la presenza di un getto attivo dall'ulcera, associata a un rischio superiore al 90% di persistenza di sanguinamento.

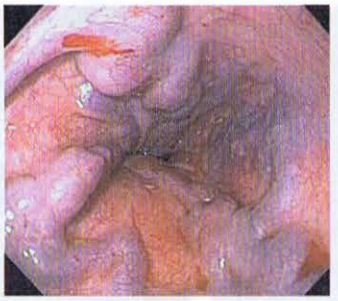


FIGURA 285-16 Varici esofagee.

La terapia endoscopica di ulcere ad alto rischio riduce tipicamente il tasso di risanguinamento al 5-10%. Sono disponibili diverse tecniche di emostasi, tra cui l'iniezione di adrenalina o di un agente sclerosante nel vaso e intorno a esso, la coagulazione del vaso mediante sonda termica che viene premuta sul sito di sanguinamento, il posizionamento di clip oppure la combinazione di queste tecniche (**Video e25-1**). Anche la terapia con inibitori della pompa protonica diminuisce il rischio di recidiva emorragica e dovrebbe essere istituita nei pazienti con segni di recente sanguinamento.

Varici Due strategie complementari guidano la terapia delle varici sanguinanti: il trattamento locale del vaso sanguinante e il trattamento della sottostante ipertensione portale. Le terapie locali (che includono la terapia sclerosante endoscopica, la legatura elastica per via endoscopica e il tamponamento con palloncino mediante una sonda a tre vie di Sengstaken-Blakemore) controllano efficacemente l'emorragia acuta in molti pazienti e sono il cardine del trattamento acuto, sebbene i trattamenti che riducono la pressione portale (trattamenti farmacologici, shunt chirurgici o shunt intraepatici inseriti sotto guida radiologica) rivestano anch'essi un ruolo importante.

Quando praticabile, la legatura endoscopica è la terapia di scelta per il controllo del sanguinamento attivo da varici esofagee e per la successiva eradicazione delle stesse (Fig. 285-16). Con questa tecnica i singoli gavocciioli vengono aspirati in uno speciale strumento che viene applicato sulla punta del gastroscopio e che è costituito da una sorta di coppetta rivolta verso la varice stessa. Tale strumento è poi in grado di rilasciare un elastico che lega e imprigiona la varice (**Video e25-2**). L'emorragia acuta può essere controllata in più del 90% dei pazienti e le complicanze (sepsi, ulcerazione esofagea sintomatica e stenosi esofagee) sono rare. La scleroterapia endoscopica è un'altra tecnica in cui una soluzione trombogenica sclerosante viene iniettata nelle varici esofagee e attorno a esse. La scleroterapia controlla l'emorragia acuta in molti pazienti, ma presenta un più alto tasso di complicanze. Il sanguinamento da voluminose varici del fondo gastrico viene controllato al meglio con l'iniezione di cianoacrilato ("colla") (**Video e25-3**), dal momento che la legatura endoscopica o la scleroterapia di queste varici è associata a un elevato tasso di risanguinamento. Queste tecniche sono usate quando le varici sanguinano profondamente durante la procedura endoscopica o (più comunemente) quando le varici sono la sola causa identificata di emorragia acuta.

Dopo il trattamento dell'emorragia acuta possono essere riprogrammate in elezione ripetute sessioni di terapia endoscopica, allo scopo di eradicare le varici esofagee e impedire il risanguinamento nei mesi e anni successivi. Questa terapia cronica, tuttavia, fornisce risultati inferiori rispetto a quella acuta, impedendo il risanguinamento a lungo

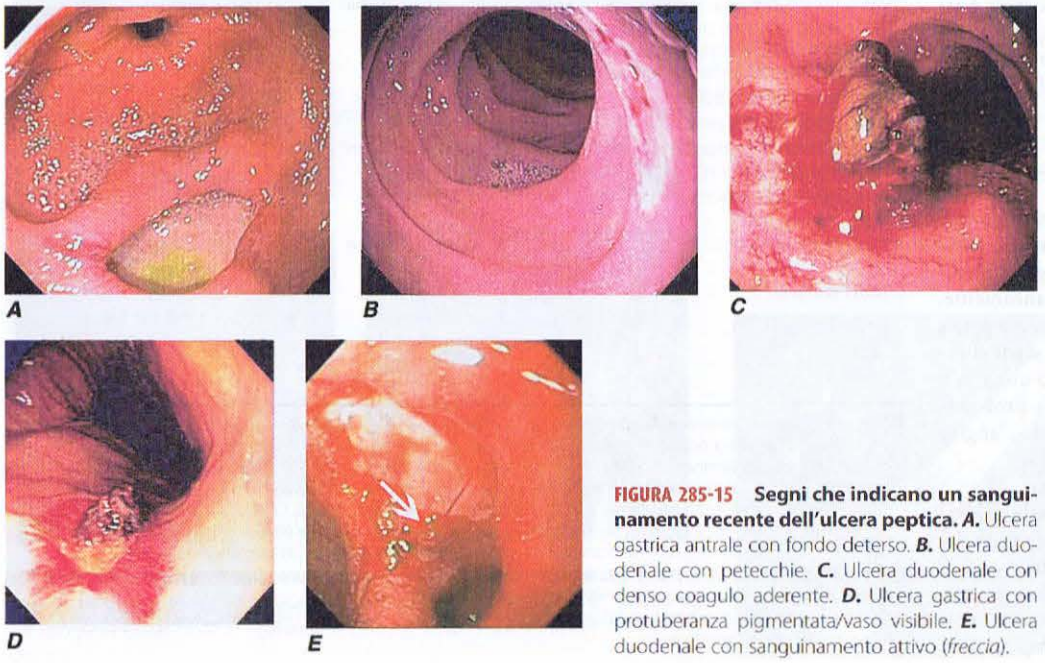


FIGURA 285-15 Segni che indicano un sanguinamento recente dell'ulcera peptica. ***A.*** Ulcera gastrica antrale con fondo deterso. ***B.*** Ulcera duodenale con petecchie. ***C.*** Ulcera duodenale con denso coagulo aderente. ***D.*** Ulcera gastrica con protuberanza pigmentata/vaso visibile. ***E.*** Ulcera duodenale con sanguinamento attivo (*freccia*).

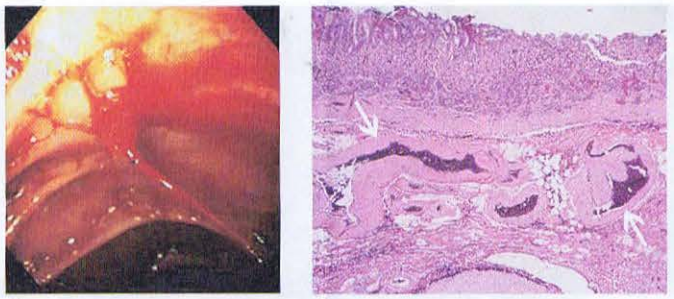


FIGURA 285-17 Lesione di Dieulafoy. ***A.*** Lesione di Dieulafoy digiunale attivamente sanguinante. Non vi è alcuna lesione mucosa sottostante. ***B.*** Istologia di una lesione di Dieulafoy gastrica. Un'arteria con lume persistentemente pervio è presente nella sottomucosa gastrica, subito al di sotto della mucosa.

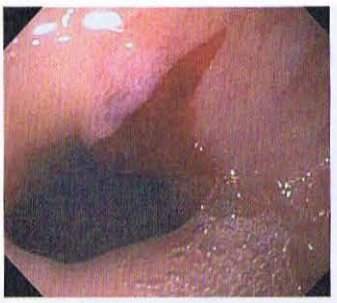


FIGURA 285-18 Lacerazione di Mallory-Weiss alla giunzione gastroesofagea.

termine in circa il 50% dei pazienti. Le terapie farmacologiche che agiscono diminuendo la pressione portale hanno anch'esse un'efficacia simile e, pertanto, le due modalità possono essere applicate in associazione.

Lesione di Dieulafoy Questa lesione, detta anche ulcera di Dieulafoy, è costituita da un'arteriola di grande calibro che decorre immediatamente sotto la mucosa e sanguina attraverso un punto di erosione della mucosa stessa (Fig. 285-17). L'ulcera di Dieulafoy è principalmente localizzata a livello della piccola curvatura dello stomaco prossimale, causa emorragia imponente, è difficile da diagnosticare ed è spesso riconosciuta solo dopo ripetute endoscopie per sanguinamento gastrointestinale alto. La terapia endoscopica è efficace nel controllo del sanguinamento e nell'ablazione del vaso sottostante, una volta che la lesione sia stata identificata (Video e25-4). L'embolizzazione durante angiografia o la sutura chirurgica vengono riservate ai casi in cui la terapia endoscopica fallisca.

Lacerazione di Mallory-Weiss La lacerazione di Mallory-Weiss è una lacerazione mucosale lineare a livello o in prossimità della giunzione gastroesofagea, spesso associata a conati di vomito o vomito franco (Fig. 285-18). Quando la lacerazione lede un'arteriola sottomucosa, può provocare una copiosa emorragia. L'endoscopia rappresenta la metodica diagnostica d'elezione e una lacerazione attivamente sanguinante può essere trattata endoscopicamente con iniezione di adrenalina, coagulazione con sonda termica, posizionamento di clip o legatura. A differenza dell'ulcera peptica, una lacerazione di Mallory-Weiss non sanguinante e con un coagulo sentinella alla base raramente risanguina e, pertanto, non richiede una terapia endoscopica.

Ectasie vascolari Le ectasie vascolari sono anomalie vascolari piane della mucosa, che possono essere agevolmente diagnosticate per via endoscopica. Tali anomalie causano di solito modeste perdite di sangue a livello intestinale e sono caratteristicamente localizzate in varie sedi del tratto gastrointestinale (Fig. 285-19). Le ectasie vascolari del cieco (lesioni senili), quelle dell'antro gastrico ("stomaco ad anguria") e quelle rettali da radiazioni rispondono spesso alla terapia endoscopica ablativa, come la coagulazione con argon plasma (*argon plasma coagulation*, APC). I pazienti con ectasie vascolari diffuse del piccolo intestino (associate a insufficienza renale cronica e telangectasia emorragica ereditaria) possono continuare a sanguinare nonostante il trattamento endoscopico delle lesioni facilmente accessibili con l'endoscopia convenzionale. In questi pazienti possono essere indicate la terapia endoscopica in corso di enteroscopia a doppio pallone, la terapia medica con octreotide o estrogeni/progesterone o l'enteroscopia intraoperatoria.

Diverticoli del colon I diverticoli del colon si formano laddove i vasi arteriosi penetrano la parete muscolare dirigendosi verso la mucosa. L'arteria che si trova alla base o nel colletto del diverticolo può sanguinare, causando ematochezia massiva in assenza di dolore. La colonscopia è indicata, nei pazienti con ematochezia e sospetto di emorragia diverticolare, per escludere altre cause di sanguinamento (per es., ectasie vascolari, coliti e neoplasie maligne del colon). Occasionalmente, inoltre, durante un esame colonscopico può essere visionato e trattato endoscopicamente un diverticolo sanguinante (Video e25-5).

OSTRUZIONE E PSEUDO-OSTRUZIONE GASTROINTESTINALE

L'endoscopia è utile per la valutazione e il trattamento di diverse forme di ostruzione gastrointestinale. Un'importante eccezione è l'ostruzione del piccolo intestino da aderenze chirurgiche, che non è generalmente diagnosticata mediante endoscopia né può rispondere alla terapia endoscopica. Le ostruzioni esofagee, gastroduodenali e coliche o le pseudostruzioni possono tutte essere diagnosticate (e spesso trattate) endoscopicamente.

Ostruzione esofagea acuta L'ostruzione esofagea da bolo alimentare o da ingestione di corpo estraneo è una condizione potenzialmente minacciosa per la vita e rappresenta un'emergenza endoscopica. Se non trattato, il paziente può sviluppare ulcera esofagea, ischemia transmurale e perforazione. I pazienti con ostruzione esofagea persistente hanno spesso ipersalivazione e sono abitualmente incapaci di inghiottire acqua; l'endoscopia è l'esame iniziale migliore in tali pazienti, poiché la rimozione del materiale ostruente è generalmente possibile e la presenza di una patologia esofagea sottostante può essere direttamente diagnosticata. Prima dell'endoscopia, nei pazienti con febbre, ostruzione da più di 24 ore o ingestione di oggetti acuminati (come le lische di pesce) andrebbero eseguiti esami radiografici del torace e del collo. Gli studi radiologici con mezzo di contrasto interferiscono con la possibilità di eseguire in seguito un'endoscopia e non sono consigliabili nella maggior parte dei pazienti con quadro clinico di ostruzione esofagea. Occasionalmente la nifedipina sublinguale, i nitrati o il glucagone per via endovenosa possono risolvere un ristagno di cibo nell'esofago, ma nella maggior parte dei pazienti vi è una sottostante rete, un anello o una stenosi, per cui si rende comunque necessaria la rimozione endoscopica del bolo ostruente.

Ostruzione gastrica L'ostacolato svuotamento gastrico è comunemente causato da lesioni maligne dell'antro in sede prepilorica, oppure da ulcera peptica cronica con stenosi del piloro. I pazienti vomitano il cibo parzialmente digerito molte ore dopo avere mangiato. Le prime fasi del trattamento consistono nella decompressione gastrica con sondino nasogastrico e nel successivo lavaggio per la rimozione del materiale ritenuto. La diagnosi può essere confermata con un carico di soluzione fisiologica salina. L'endoscopia è utile sia per la diagnosi sia per il trattamento. I pazienti con stenosi pilorica benigna possono essere trattati tramite dilatazione del piloro con palloncino; un ciclo di dilatazioni endoscopiche porta a miglioramento dei sintomi a lungo termine in circa il 50% dei pazienti. Nell'ostruzione pilorica maligna si può eseguire una terapia palliativa endoscopica con posizionamento di stent espansibili, se il paziente non è considerato idoneo per un intervento chirurgico.

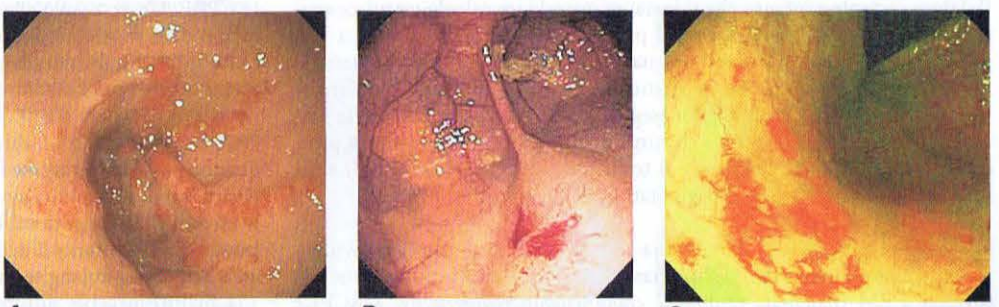


FIGURA 285-19 Ectasie vascolari gastrointestinali. ***A.*** Ectasie vascolari dell'antro gastrico o "stomaco ad anguria", caratterizzato da ectasie vascolari lineari piatte o rilevate che si irradiano a raggiera dal piloro verso l'antro. ***B.*** Ectasie vascolari del cieco. ***C.*** Ectasie vascolari del retto post-terapia radiante in un paziente trattato per neoplasia prostatica.

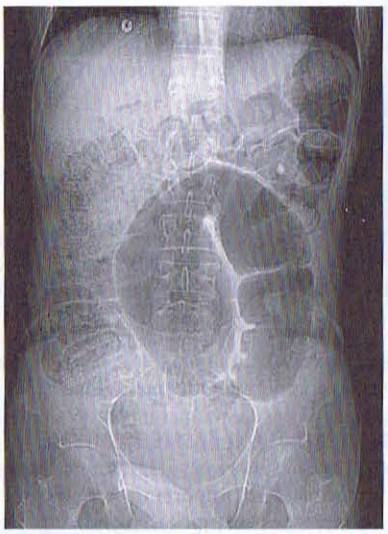


FIGURA 285-20 Volvolo del sigma con il caratteristico aspetto radiologico di un tubo ripiegato internamente.

Ostruzione e pseudo-ostruzione colica Entrambe queste situazioni si manifestano con distensione addominale e malessere, timpanismo e dilatazione del colon, che appare pieno d'aria alla radiografia addominale senza mezzo di contrasto. L'aspetto radiologico può essere caratteristico di una specifica causa, per esempio il volvolo del sigma (Fig. 285-20). Sia l'ostruzione meccanica che la pseudo-ostruzione possono condurre alla perforazione colica. La pseudo-ostruzione acuta del colon è una forma di "ileo adinamico" che è solitamente attribuibile a turbe elettrolitiche, farmaci narcotici o anticolinergici, immobilità (come dopo un intervento chirurgico), emorragia o presenza di una massa retroperitoneale. Sono spesso presenti fattori scatenanti multipli. La colonscopia o il clisma opaco possono essere usati per ricercare una lesione ostruente e differenziare un'ostruzione da una pseudo-ostruzione. Almeno una di queste indagini diagnostiche dovrebbe essere presa in seria considerazione se il paziente non presenta chiari fattori di rischio per la pseudostruzione, se le radiografie dirette dell'addome non mostrano aria nel retto e nel sigma o se il paziente non migliora quando le possibili cause della pseudo-ostruzione siano state risolte. Il rischio di perforazione del cieco aumenta quando il diametro cecale supera i 12 cm; in alcuni pazienti può essere necessaria una procedura di decompressione farmacologica, tramite somministrazione endovenosa di neostigmina, decompressione coloscopica o chirurgica mediante confezionamento di ciecostomia. La maggior parte dei pazienti dovrebbe seguire una terapia conservativa (correzione dei disturbi elettrolitici, rimozione di farmaci dannosi e mobilizzazione precoce) prima di sottoporsi a una procedura decompressiva invasiva per pseudo-ostruzione colica.

L'ostruzione organica colica è un'indicazione chirurgica urgente. In emergenza può essere eseguita una diversione mediante colostomia con successivo intervento dopo adeguata preparazione al fine di trattare la causa dell'ostruzione. Il posizionamento coloscopico di uno stent espansibile è un procedimento alternativo che può risolvere l'ostruzione e permettere la preparazione dell'intestino per l'intervento chirurgico in elezione in un solo tempo (Fig. 285-21).

OSTRUZIONE ACUTA DELLE VIE BILIARI

Il dolore costante e intenso che si instaura quando un calcolo ostruisce acutamente il coledoco porta spesso il paziente all'ospedalizzazione. La diagnosi di coledocolitiasi, sospettata quando il paziente è itterico o quando i livelli degli enzimi epatici o pancreatici sono elevati, può essere confermata mediante colangiografia diretta eseguita endoscopicamente, per via percutanea, o durante l'intervento chirurgico. La CPRE è attualmente la principale metodica per la diagnosi e il trattamento della coledocolitiasi nella maggior parte degli ospedali degli Stati Uniti (Figg. 285-9 e 285-10).

Imaging dei dotti biliari L'ecografia addominale è in grado di individuare solo una minoranza dei casi di litiasi biliare, mentre la colangiopancreatografia a RM (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) e l'ecoendoscopia (*endoscopic ultrasound*, EUS) possiedono un'accuratezza superiore al 90% e pertanto rivestono un importante ruolo diagnostico. Esempi di queste tecniche di imaging sono illustrati nella figura 285-22.

Se il sospetto di litiasi della via biliare è alto ed è necessario un trattamento urgente (come nel paziente con ittero e sepsi biliare), la CPRE è la procedura di scelta, dal momento che rappresenta ancora il "paradigma aureo" diagnostico e permette un trattamento immediato (Video e25-6). Se la persistenza di un calcolo nelle vie biliari è poco probabile (come in caso di pancreatite biliare), la CPRE può essere sostituita da tecniche meno invasive.

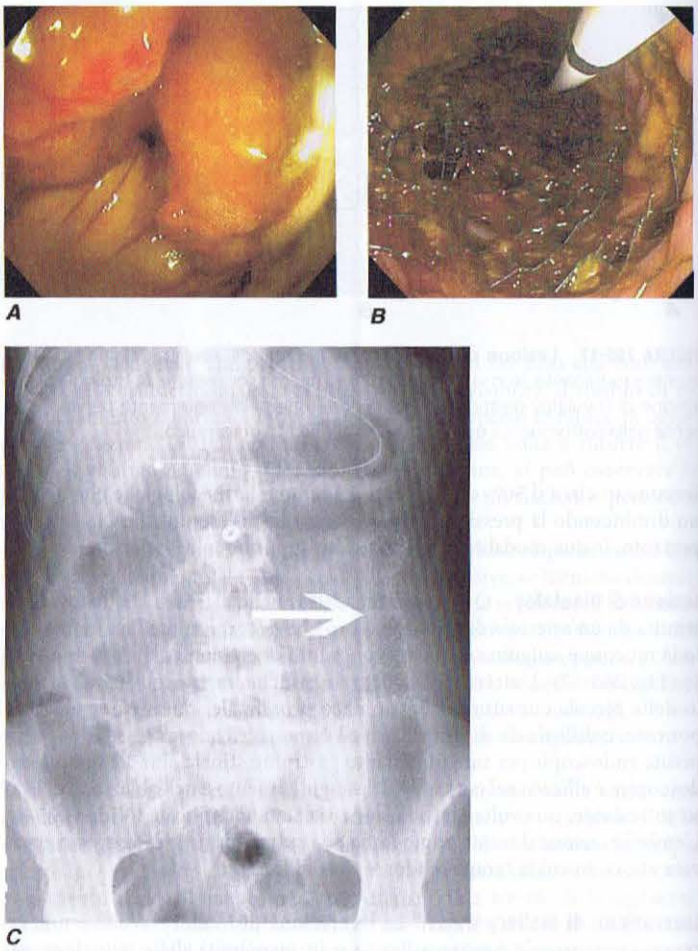


FIGURA 285-21 Carcinoma ostruente del colon. ***A.*** Adenocarcinoma del colon che determina un marcato restringimento del lume del colon discendente. ***B.*** Posizionamento endoscopico di uno stent metallico autoespansibile. ***C.*** Radiografia dell'addome che mostra lo stent posizionato lungo la stenosi neoplastica, con restringimento residuo. (Per gentile concessione del dottor Glenn Alexander; riproduzione autorizzata.)

Colangite ascendente La triade di Charcot (ittero, dolore addominale e febbre) è presente in circa il 70% dei pazienti con colangite ascendente e sepsi biliare. Inizialmente questi pazienti vanno trattati con reidratazione e antibiotici per via endovenosa. L'ecografia addominale viene spesso eseguita per evidenziare calcoli nella colecisti e/o dilatazione delle vie biliari, sebbene le vie biliari possano non essere inizialmente dilatate, anche se ostruite. Il trattamento farmacologico solitamente migliora lo stato clinico del paziente, permettendo un periodo di osservazione di circa 24 ore, durante il quale dovrebbe essere posizionato un drenaggio biliare, solitamente tramite CPRE. Un eccessivo ritardo può favorire la ripresa della sepsi, con aumento della morbilità. Se, oltre alla triade di Charcot, sono presenti shock e confusione (a formare la pentade di Reynolds), sono necessari provvedimenti urgenti per ristabilire il drenaggio biliare.

Pancreatite litiasica I calcoli possono provocare una pancreatite acuta quando passano attraverso l'ampolla di Vater. La presenza di pancreatite litiasica implica di solito l'avvenuto passaggio di un calcolo nel duodeno; solo circa il 20% dei pazienti ha un calcolo persistente nell'ampolla o nel coledoco. La ritenzione di calcoli è più comune nei pazienti con ittero, pancreatite grave o colangite ascendente grave.

La CPRE urgente diminuisce la morbilità per pancreatite litiasica, ma non è ancora chiaro se il beneficio della CPRE sia maggiormente attribuibile al trattamento e alla prevenzione della colangite ascendente o alla disostruzione del dotto pancreatico. La CPRE deve essere eseguita precocemente nel corso della pancreatite litiasica se si sospetta anche la presenza di colangite ascendente, soprattutto in un paziente itterico. La CPRE

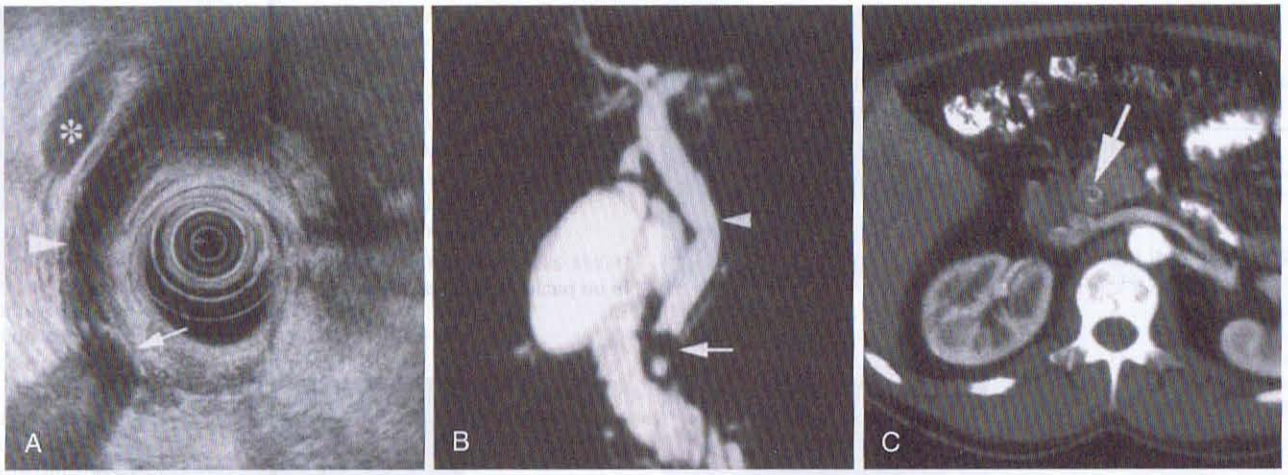


FIGURA 285-22 Tecniche di imaging delle vie biliari. Le *frecce* indicano calcoli all'interno della via biliare. Le *punte di freccia* indicano la via biliare principale e l'asterisco indica la vena porta. ***A.*** Ecoendoscopia (*endoscopic ultrasound*, EUS). ***B.*** Colangiopancreatografia a RM (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP). ***C.*** Tomografia computerizzata (TC).

urgente appare utile anche in una minoranza di pazienti a rischio di pancreatite grave in base agli indici clinici di gravità (per es., punteggi di Glasgow o di Ranson).

ENDOSCOPIA IN ELEZIONE

DISPEPSIA E REFLUSSO

Con il termine "dispepsia" si intende una sensazione cronica o ricorrente di dolore o bruciore avvertita nella parte superiore dell'addome che può essere causata da diversi processi quali reflusso gastroesofageo, ulcera peptica e dispepsia non ulcerosa, ovvero una categoria eterogenea che include alterazioni della motilità e della sensibilità viscerale, nonché disturbi di somatizzazione. Le lesioni neoplastiche maligne sono una causa meno frequente di dispepsia. Un'attenta raccolta anamnestica permette un'accurata diagnosi differenziale della dispepsia solo in circa la metà dei pazienti. Nel resto dei casi l'endoscopia può essere uno strumento diagnostico utile, soprattutto in quei pazienti i cui sintomi non si risolvono con una terapia sintomatica empirica.

MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO

Quando sono presenti i sintomi classici del reflusso gastroesofageo, come rigurgito e pirosi retrosternale, sono spesso sufficienti una diagnosi presuntiva e un trattamento empirico. Sebbene l'endoscopia sia sensibile nella diagnosi di esofagite (Fig. 285-23), non permette la diagnosi dei casi di malattia da reflusso non erosiva, dal momento che questi pazienti presentano sintomi da malattia da reflusso in assenza di esofagite. Il test più sensibile per la diagnosi di malattia da reflusso esofageo (MRGE) è la pH-metria ambulatoriale delle 24 ore. Per visualizzare l'esofago ed escludere altre patologie, l'EGDS è indicata nei pazienti con sintomi da reflusso refrattari alla terapia medica, in quelli con sintomi di allarme come disfagia, perdita di peso o sanguinamento gastrointestinale, e nei pazienti con dispepsia ricorrente dopo il trattamento, che non appare chiaramente correlata al reflusso gastroesofageo. L'endoscopia può essere indicata nei pazienti con dolore toracico frequente che dura da anni (10 o più), i quali hanno un rischio sei volte maggiore di sviluppare l'esofago di Barrett rispetto a quelli con sintomi da reflusso presenti da meno di 1 anno. I pazienti con esofago di Barrett (Fig. 285-3) in genere vengono avviati a un programma di sorveglianza endoscopica con biopsie per la precoce diagnosi di displasia o carcinoma. Trattamenti endoscopici per la MRGE sono stati sviluppati come alternativa alle terapie farmacologica e chirurgica laparoscopica; il loro ruolo nella gestione del paziente è ancora da valutare.

ULCERA PEPTICA

L'ulcera peptica causa tipicamente dolore e bruciore epigastrici, spesso notturni e prontamente attenuati dall'assunzione di cibo e antiacidi. Sebbene l'endoscopia sia l'esame diagnostico più sensibile per la diagnosi di ulcera peptica, essa non rappresenta l'approccio più efficace nei pazienti giovani con sintomi dispeptici simil-ulcerosi, a meno che non sia disponibile a basso costo. Nei pazienti con sospetta ulcera peptica dovrebbe essere ricercata l'infezione da *Helicobacter pylori*. La sierologia (indicativa di infezione attuale o pregressa), il test del respiro all'urea (infezione attuale) e i test fecali sono meno invasivi e costosi dell'EGDS con biopsia. I pazienti con sintomi d'allarme e quelli con sintomi persistenti nonostante il trattamento dovrebbero essere sottoposti a EGDS per escludere la presenza di una neoplasia gastrica o altre patologie.

DISPEPSIA NON ULCEROSA

La dispepsia non ulcerosa può essere associata a distensione addominale e, a differenza dell'ulcera peptica, in genere non presenta un andamento a fasi alterne di comparsa e remissione dei sintomi. La maggior parte dei pazienti trae scarso beneficio dalla terapia con antiacidi o procinetici o dalla terapia eradicante per l'*Helicobacter pylori*, e questi soggetti vengono tipicamente sottoposti a EGDS per escludere la presenza di un'ulcera refrattaria o di altre cause. Sebbene l'endoscopia sia utile per escludere altre diagnosi, il suo impatto sulla gestione dei pazienti con dispepsia non ulcerosa è marginale.

DISFAGIA

Circa la metà dei pazienti con difficoltà a deglutire ha un'ostruzione meccanica; i rimanenti presentano disturbi della motilità, come acalasia o spasmo esofageo diffuso. Un'attenta anamnesi spesso suggerisce la diagnosi e guida l'uso appropriato dei test diagnostici. Le stenosi esofagee (Fig. 285-24) causano tipicamente disfagia progressiva, prima per i cibi solidi e poi per i li-

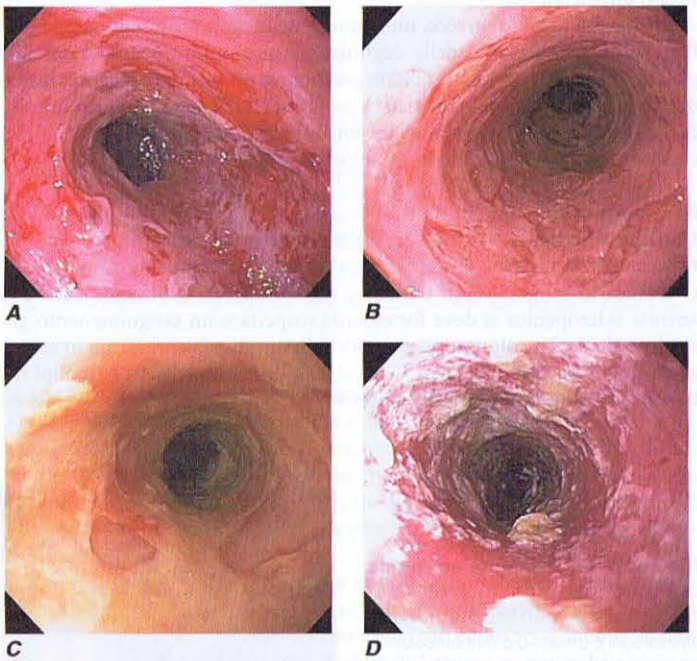


FIGURA 285-23 Cause di esofagite. ***A.*** Grave esofagite da reflusso con ulcerazioni mucose e friabilità. ***B.*** Esofagite da citomegalovirus. ***C.*** Esofagite da virus herpes simplex con numerose ulcerazioni superficiali. ***D.*** Esofagite da *Candida* con placche bianche adese alla mucosa esofagea.

FIGURA 285-24 Stenosi peptica esofagea con ulcerazioni e cicatrici dell'esofago distale.

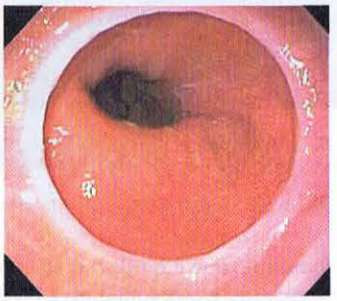


FIGURA 285-25 Anello di Schatzki alla giunzione gastroesofagea.

quidi; i disturbi della motilità esofagea inducono spesso disfagia intermittente sia per i liquidi sia per i solidi. Alcuni disturbi che causano disfagia si manifestano con aspetti tipici: l'anello di Schatzki (Fig. 285-25) causa disfagia episodica per i solidi, tipicamente all'inizio del pasto; le alterazioni motorie faringee sono associati a un inizio difficoltoso della deglutizione ("disfagia da progressione") e a reflusso nasale nell'atto di inghiottire; l'acalasia può causare rigurgito notturno di cibo.

Quando si sospetta un'ostruzione meccanica, l'endoscopia è un utile esame diagnostico iniziale, poiché permette di effettuare direttamente prelievi bioptici e dilatazione di stenosi, masse o anelli. La presenza di anelli multipli che conferiscono un aspetto "rugoso" e un esofago ristretto dovrebbero indurre a sospettare l'esofagite eosinofila, una causa di disfagia ricorrente di sempre più frequente riscontro (Fig. 285-26). Il passaggio di un endoscopio alla cieca, o forzato, può portare alla perforazione in pazienti con stenosi dell'esofago cervicale o con diverticolo di Zencker, mentre il passaggio in visione diretta costituisce un approccio ragionevolmente sicuro. L'endoscopia, in alcuni pazienti, può non individuare una piccola stenosi o un anello.

Quando si sospetti, invece, un disturbo delle motilità, la radiografia dell'esofago e/o uno studio della deglutizione in scopia sono gli esami diagnostici iniziali di scelta, in quanto permettono di valutare il meccanismo di deglutizione faringeo, la peristalsi esofagea e lo sfintere esofageo inferiore. In alcune condizioni patologiche una manometria esofagea eseguita successivamente può essere importante per la diagnosi.

ANEMIA E SANGUE OCCULTO NELLE FECI

L'anemia sideropenica può essere dovuta a uno scarso assorbimento di ferro [come nella malattia (sprue) celiaca] o, più comunemente, a una perdita cronica di sangue. Negli uomini e nelle donne in postmenopausa con anemia sideropenica si deve fortemente sospettare un sanguinamento gastrointestinale. La colonscopia è indicata in questi pazienti anche in assenza di sangue occulto nelle feci. Circa il 30% di questi soggetti ha polipi nel colon, il 10% ha un cancro del colon-retto e pochi altri presentano lesioni

FIGURA 285-26 Esofagite eosinofila con multeplici anelli circonferenziali che conferiscono un aspetto "rugoso" all'esofago, e un acino d'uva bloccato in corrispondenza della giunzione esofagogastrica stenotica. La diagnosi richiede la biopsia con evidenza istologica di più di 20 eosinofili per campo a elevato ingrandimento.

FIGURA 285-27 Pliche duodenali dentellate in un paziente con sprue celiaca.

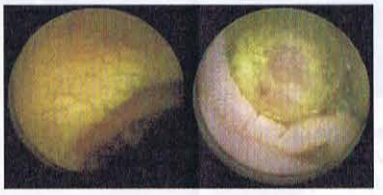


FIGURA 285-28 Immagini da videocapsula endoscopica di pliche digiunali lievemente dentellate *(a sinistra)* e di una neoplasia ileale *(a destra)* in un paziente con sprue celiaca. (Per gentile concessione della dottoressa Elizabeth Rajan; riproduzione autorizzata.)

vascolari del colon. Quando non viene individuata una fonte certa di perdita ematica nel colon, va presa in considerazione un'endoscopia gastroenterica superiore; se anche con questo esame non viene rilevata alcuna lesione, devono essere eseguite biopsie duodenali per escludere la malattia celiaca (Fig. 285-27). Se l'EGDS e la colonscopia risultano negative, si deve valutare la necessità di eseguire un'endoscopia con videocapsula per lo studio dell'intestino tenue (Fig. 285-28).

Gli esami per il sangue occulto nelle feci valutano la presenza di emoglobina e sono molto sensibili nel segnalare la perdita di sangue dal colon, sebbene siano in grado di rilevare anche più ingenti sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore. I pazienti di età superiore a 50 anni con sangue occulto positivo e feci di aspetto normale dovrebbero essere sottoposti a colonscopia per diagnosticare o escludere una neoplasia del colon retto. La resa diagnostica è minore che nel caso dell'anemia sideropenica. Se l'endoscopia superiore sia o meno indicata dipende dai sintomi del paziente.

L'intestino tenue va sospettato quale fonte di sanguinamento intestinale cronico soprattutto nei casi in cui la colonscopia e l'endoscopia superiore non siano risultate diagnostiche. L'utilità della valutazione del piccolo intestino varia con il quadro clinico ed è maggiore nei pazienti il cui sanguinamento causa anemia cronica o ricorrente. Mentre la radiografia dell'intestino tenue ha di solito una bassa resa diagnostica, l'endoscopia con capsula fornisce una diagnosi specifica in circa il 50% di questi pazienti (Fig. 285-28). Il riscontro più comune è l'ectasia vascolare della mucosa.

SCREENING PER IL CANCRO DEL COLON-RETTO

La maggior parte dei tumori del colon si sviluppa da adenomi colici preesistenti; pertanto, il cancro del colon-retto può essere largamente prevenuto con la rimozione degli adenomi colici (**Video e25-7**). La scelta della strategia di screening per un soggetto asintomatico dipende dall'anamnesi personale e familiare. Soggetti con malattie infiammatorie intestinali, anamnesi di polipi colorettali, storia familiare di polipi adenomatosi o di cancro colorettale e alcune sindromi familiari (Fig. 285-29) presentano un au-

FIGURA 285-29 Numerosissimi polipi colici di varie dimensioni in un paziente con poliposi adenomatosa familiare.

mento del rischio di cancro colorettale. Un soggetto senza questi fattori di rischio è generalmente considerato a rischio medio.

Le strategie di screening sono riassunte nella tabella 285-2. Se da un lato i test per il sangue occulto fecale hanno dimostrato di ridurre la mortalità da cancro colorettale, essi non individuano alcuni casi di cancro e molti polipi, e la diretta visualizzazione del colon è una strategia di screening più efficace. Per lo screening del cancro nei pazienti asintomatici a rischio intermedio possono essere utilizzate sia la rettosigmoidoscopia sia la colonscopia. L'uso della rettosigmoidoscopia si è basato per lungo tempo sul dato storico che la maggior parte delle neoplasie del colon-retto si verificava nel retto e nel colon sinistro e che i pazienti con cancro del colon destro avevano anche polipi nel colon sinistro. Tuttavia, nelle ultime decadi la distribuzione del cancro del colon si è modificata, con proporzionale riduzione del cancro del retto e del colon sinistro rispetto al passato. Ampi studi sullo screening colonscopico di individui a rischio intermedio hanno dimostrato che le neoplasie sono distribuite in maniera approssimativamente uguale tra colon sinistro e destro e che la metà dei pazienti con lesioni del colon destro non presenta adenomi nel colon sinistro. L'esplorazione dell'intero colon appare quindi la strategia ottimale per lo screening e la prevenzione del cancro colorettale.

La *colonscopia virtuale* (CV) è una tecnica radiologica che visualizza il colon con la TC dopo insufflazione per via rettale. Una ricostruzione computerizzata delle immagini TC genera l'immagine elettronica di un'esplorazione virtuale del lume colico che simula la colonscopia (Fig. 285-30). La maggior parte degli studi comparativi tra CV e colonscopia convenzionale ha dimostrato che la CV manca di un'adeguata sensibilità nell'individuazione dei polipi; tuttavia, il perfezionamento della tecnica ne ha migliorato le caratteristiche operative e in uno studio la CV ha individuato più polipi della colonscopia convenzionale. La CV potrebbe diventare una delle metodiche di screening del cancro colorettale, in particolare nei centri con dimostrata esperienza nell'ambito di questa tecnica. I reperti individuati durante la CV spesso richiedono l'esecuzione della colonscopia convenzionale per la conferma e il trattamento.

TABELLA 285-2 STRATEGIE DI SCREENING PER IL CANCRO COLORETTALE

	Raccomandazioni	Commenti
Pazienti a medio rischio		
Soggetti asintomatici di età >50 anni	Test del sangue occulto fecale annuale, due campioni da ciascuna di tre defecazioni consecutive	Non è in grado di individuare molti polipi e alcuni casi di cancro
	Rettosigmoidoscopia con endoscopio flessibile ogni 5 anni, *oppure*	Non è in grado di individuare alcuni polipi e alcuni casi di cancro
	Colonscopia ogni 10 anni	La colonscopia virtuale potrebbe diventare un'alternativa ragionevole (vedi testo)
	Clisma con doppio contrasto ogni 5 anni	Meno sensibile della colonscopia per polipi e cancro
Pazienti ad alto rischio		
Anamnesi personale: cancro colorettale	Valutazione dell'intero colon al momento della resezione, quindi colonscopia entro 3 anni	
Anamnesi personale: adenomi avanzati, di grandi dimensioni o meno di tre, completamente rimossi	Ripetizione della colonscopia entro 3 anni	
Uno o due piccoli adenomi tubulari	Ripetizione della colonscopia entro 5 anni	
Anamnesi personale: colite ulcerosa o colite di Crohn estesa di durata >8 anni, oppure colite ulcerosa sinistra di durata >15 anni	Colonscopia con biopsie ogni 1-3 anni	
Anamnesi familiare: un parente di primo grado con cancro colorettale o polipo adenomatoso a un'età ≥60 anni, o due parenti di secondo grado con storia di cancro colorettale	Come per i pazienti a medio rischio, ma iniziando all'età di 40 anni	
Anamnesi familiare: meno di due parenti di primo grado con cancro colorettale o un parente di primo grado con cancro del colon o polipi adenomatosi diagnosticati a un età <60 anni	Colonscopia ogni 5 anni iniziando all'età di 40 anni, o comunque 10 anni prima dell'età alla diagnosi del caso familiare più precoce	
Anamnesi familiare: un parente di secondo o terzo grado con cancro colorettale	Come per i pazienti a medio rischio	
Anamnesi familiare: poliposi adenomatosa familiare	Rettosigmoidoscopia annuale, iniziando all'età di 10-12 anni	Considerare il counseling e i test genetici
Anamnesi familiare: cancro colorettale ereditario non poliposico (*hereditary non polyposis colorectal cancer*, HNPCC)	Colonscopia ogni 1-2 anni, iniziando all'età di 20-25 anni o comunque 10 anni prima dell'età alla diagnosi del caso familiare più precoce	Considerare il counseling e i test genetici

Fonte: S Winawer et al., Colonorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale—update based on new evidence. *Gastroenterology* 124:544, 2003; con modifiche; riproduzione autorizzata dall'American Gastroenterological Association.

DIARREA

La maggioranza dei casi di diarrea è di tipo acuto, a risoluzione spontanea, dovuta a infezioni o a farmaci. La diarrea cronica (che dura più di 6 settimane) è più frequentemente dovuta a un'infiammazione primaria, a malassorbimento o a disturbi della motilità; è meno probabile che si risolva spontaneamente e generalmente richiede una valutazione diagnostica. Pazienti con diarrea cronica o grave, o con diarrea acuta inspiegabile, vengono spesso sottoposti a endoscopia se la ricerca di patogeni nelle feci risulta negativa. La scelta dell'esame endoscopico dipende dal quadro clinico.

I pazienti con segni e sintomi riferibili a patologia colica, come diarrea ematica, tenesmo, febbre o leucociti nelle feci in genere vengono sottoposti a rettosigmoidoscopia o colonscopia alla ricerca di un'eventuale colite (Fig. 285-4). La rettosigmoidoscopia è spesso adeguata ed è la migliore indagine iniziale in molti di questi pazienti. D'altro canto, i pazienti con segni e sintomi riferibili a patologie del piccolo intestino, come diarrea con feci liquide e abbondanti, calo ponderale significativo e malassorbimento di ferro, calcio o grassi, vengono sottoposti a EGDS con campionamento bioptico e aspirato duodenale.

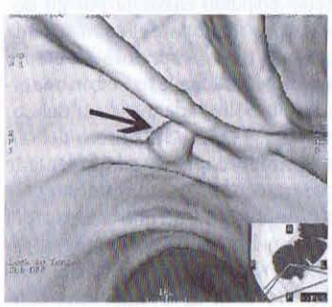


FIGURA 285-30 Immagine di colonscopia virtuale di un polipo colico *(freccia).* (Per gentile concessione del dottor Jeff Fidler; riproduzione autorizzata.)

Molti pazienti con diarrea cronica non rientrano in queste categorie. In presenza di una lunga storia di stipsi e diarrea alternate, la cui comparsa risale all'età giovanile, senza riscontro di sangue nelle feci o anemia, la diagnosi di sindrome dell'intestino irritabile può essere posta anche senza visualizzazione diretta dell'intestino. Steatorrea e dolori ai quadranti addominali superiori suggeriscono l'opportunità di una valutazione del pancreas piuttosto che dell'intestino. Pazienti la cui diarrea cronica non è facilmente catalogabile vengono spesso sottoposti a colonscopia per esamina-

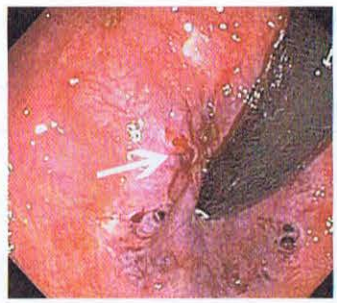


FIGURA 285-31 Emorroidi interne sanguinanti *(freccia)* osservate in visione in inversione del retto.

re l'intero colon e l'ileo terminale alla ricerca di patologie infiammatorie o neoplastiche.

EMATOCHEZIA DI LIEVE ENTITÀ

La perdita di sangue rosso vivo, frammisto a feci normali o che le vernicia, indica di solito una fonte di sanguinamento rettale, anale o del sigma distale (Fig. 285-31). Anche i pazienti con minima ematochezia dovrebbero essere sottoposti a rettosigmoidoscopia flessibile per escludere polipi o carcinomi dell'intestino distale. I pazienti che riferiscono di vedere sangue rosso vivo solo sulla carta igienica, senza altre perdite di sangue o sangue nelle feci, generalmente sanguinano per una lesione nel canale anale; in questi casi un'attenta esplorazione rettale (visiva e digitale) e un'anoscopia sono di solito sufficienti per la diagnosi.

PANCREATITE

In circa il 20% dei pazienti con pancreatite non si individua una causa specifica, anche dopo gli accertamenti clinici di routine (che includono la rivalutazione dell'uso dei farmaci e dell'assunzione di alcolici, la determinazione dei livelli ematici di calcio e trigliceridi, l'ecografia e la TC addominale). Le tecniche endoscopiche portano a una diagnosi specifica nella maggior parte di questi pazienti, spesso imponendo anche un cambiamento della gestione clinica. L'esame endoscopico è particolarmente appropriato se il paziente ha avuto più di un episodio di pancreatite.

La microlitiasi, o presenza di cristalli microscopici nella bile, è una causa importante di pancreatite acuta precedentemente inspiegabile e a volte è diagnosticata mediante ecografia addominale, potendosi visualizzare come fango biliare stratificato o materiale ecogenico galleggiante nella colecisti. La bile per l'analisi microscopica può essere ottenuta attraverso la somministrazione, in corso di endoscopia, di un analogo della colecistochinina che induce la contrazione della colecisti. La bile viene aspirata dal duodeno quando drena dalla papilla e la frazione più scura viene esaminata per la ricerca di cristalli di colesterolo o granuli di bilirubinato. La strategia più sensibile per diagnosticare la microlitiasi consiste probabilmente nell'esecuzione di una EUS associata all'esame microscopico della bile.

La pancreatite cronica non precedentemente diagnosticata, le lesioni neoplastiche maligne del pancreas e il pancreas divisum possono essere diagnosticati sia con la CPRE sia con la EUS. Sebbene la CPRE rimanga l'esame di riferimento per la pancreatite cronica, la EUS ha una buona sensibilità e i rischi sono minori. La disfunzione dello sfintere di Oddi causa probabilmente alcuni casi di pancreatite e può essere diagnosticata con lo studio manometrico eseguito durante la CPRE.

Una forma grave di pancreatite spesso conduce allo sviluppo di raccolte liquide pancreatiche. Sia le pseudocisti che le aree di necrosi pancreatica organizzata possono essere drenate endoscopicamente nello stomaco o nel duodeno mediante tecniche transpapillari e transmurali (**Video e25-8**).

STADIAZIONE DELLE NEOPLASIE MALIGNE

Con la EUS si può eseguire la stadiazione locale delle neoplasie maligne dell'esofago, dello stomaco, del pancreas, dei dotti biliari e del retto (Fig. 285-13). Attualmente la EUS con aspirato mediante ago sottile (Fig. 285-14) fornisce la più accurata valutazione locale preoperatoria del tumore e dei linfonodi, ma non è in grado di individuare la maggior parte delle metastasi a distanza. Un'accurata stadiazione locale del tumore può indirizzare le decisioni terapeutiche, fornendo indicazioni sulla resecabilità e la necessità di una terapia neoadiuvante. L'ecografia con agobiopsia trans-esofagea può essere utilizzata anche per valutare la presenza, nei linfonodi mediastinici, di metastasi di un cancro del polmone non a piccole cellule.

ACCESSO DIRETTO ALL'ENDOSCOPIA

La programmazione di procedure endoscopiche da parte dei medici di medicina generale, o "accesso diretto", sta diventando una pratica sempre più diffusa. Quando le indicazioni per l'endoscopia sono chiare e appropriate, i rischi sono bassi e il paziente è stato informato della procedura, l'accesso diretto all'endoscopia semplifica la cura e diminuisce i costi.

I pazienti che si recano a un centro endoscopico con accesso diretto devono essere stati sottoposti recentemente a esame obiettivo e raccolta dell'anamnesi, compresa quella farmacologica. Pazienti con condizioni cardiocircolatorie o respiratorie instabili non dovrebbero essere inviati all'endoscopia con accesso diretto. Ai pazienti con particolari situazioni cardiache che devono effettuare procedure endoscopiche va somministrata, prima dell'indagine, una profilassi antibiotica (Tab. 285-1). Inoltre, i pazienti in terapia anticoagulante o antiaggregante possono richiedere un aggiustamento di tali terapie prima della procedura endoscopica (Tab. 285-3). La maggior parte degli studi suggerisce che, in assenza di un disturbo della coagulazione preesistente, le procedure endoscopiche possono essere eseguite in sicurezza nei pazienti che assumono acido acetilsalicilico o farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Pochi dati sono disponibili circa il rischio di sanguinamento in pazienti che assumono clopidogrel e che vengono sottoposti a biopsie o terapie endoscopiche; tuttavia, le linee guida correnti raccomandano la sospensione del farmaco almeno 5 giorni prima della procedura endoscopica elettiva.

Indicazioni frequenti per l'EGDS con accesso diretto includono dispepsia resistente a un tentativo terapeutico adeguato, sanguinamento gastrointestinale e persistente anoressia o sazietà precoce. La colonscopia con accesso diretto è spesso richiesta per gli uomini o le donne in età postmenopausale con anemia sideropenica, per pazienti di età superiore a 50 anni con positività per sangue occulto nelle feci e con anamnesi positiva per cancro o polipi adenomatosi del colon retto, nonché per lo screening del cancro del colon-retto. La rettosigmoidoscopia è comunemente eseguita come procedura con accesso diretto.

Quando i pazienti sono indirizzati alla colonscopia con accesso diretto, il medico di base dovrebbe prescrivere la preparazione del colon. Normalmente vengono impiegate soluzioni orali di lavaggio che con-

TABELLA 285-3 GESTIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE E ANTIAGGREGANTE PRIMA DI PROCEDURE ENDOSCOPICHE

Farmaco	Rischio di sanguinamento correlato alla procedura[a,b]	Pazienti ad alto rischio di tromboembolia[c]	Pazienti a basso rischio di tromboembolia[d]
Warfarin	Alto	Sospendere il warfarin 3-5 giorni prima della procedura, considerare la somministrazione di eparina nel periodo in cui l'INR è al di sotto del range terapeutico	Sospendere il warfarin 3-5 giorni prima della procedura, riprendere la terapia con warfarin dopo la procedura
	Basso	Nessuna modifica della terapia anticoagulante; le procedure elettive dovrebbero essere posticipate se l'INR è al di sopra del range terapeutico	
Eparina a basso peso molecolare	Alto	Considerare la sospensione almeno 8 ore prima della procedura	
	Basso	Nessuna modifica della terapia	
Clopidogrel o ticlopidina	Alto	Considerare la sospensione 5-10 giorni prima della procedura	
	Basso	Nessuna modifica della terapia	
Acido acetilsalicilico	Alto o basso	Nessuna modifica della terapia	

[a] Procedure ad alto rischio: polipectomia, dilatazione di stenosi, trattamento di varici, posizionamento di tubo per gastrostomia, sfinterotomia biliare, ecoendoscopia con agoaspirato con ago sottile, coagulazione e ablazione laser.
[b] Procedure a basso rischio: esofago-gastroduodenoscopia, colonscopia o rettosigmoidoscopia diagnostiche, con o senza biopsie; colangiopancreatografia endoscopica retrograda senza sfinterotomia, ecoendoscopia senza agoaspirato con ago sottile.
[c] Condizioni ad alto rischio: fibrillazione atriale con valvulopatia cardiaca, protesi meccanica mitralica, protesi valvolare meccanica e precedente evento tromboembolico.
[d] Condizioni a basso rischio: fibrillazione atriale non complicata o parossistica non valvolare, protesi meccanica aortica, protesi valvolari biologiche, trombosi venosa profonda.
Nota: INR, *international normalized ratio.*
Fonte: G Eisen et al: Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures, *Gastrointest Endosc*, 55:775, 2002; M Zuckerman et al., ASGE guideline: The management of low molecular weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures, *Gastrointest Endosc* 61:189, 2005; con modifiche, riproduzione autorizzata.

tengono polietilenglicole e fosfato di sodio. Il fosfato di sodio può causare alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico, soprattutto nei pazienti con insufficienza renale o scompenso cardiaco congestizio, oppure in quelli di età superiore ai 70 anni.

BIBLIOGRAFIA

BARON TH: Expandable metal stents for the treatment of cancerous obstruction of the gastrointestinal tract. N Engl J Med 344:1681, 2001

HU WH et al: Comparison between empirical prokinetics, helicobacter test-and-treat and empirical endoscopy in primary-care patients presenting with dyspepsia: A one-year study. World J Gastroenterol 12:5010, 2006

IMPERIALE TF et al: Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. N Engl J Med 343:169, 2000

JENSEN DM et al: Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. N Engl J Med 342:78, 2000

LIN S, ROCKEY DC: Obscure gastrointestinal bleeding. Gastroenterol Clin North Am 34:679-98, 2005

ROSMAN AS, HORSTEN MA: Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. Am J Med 120:203, 2007

286 Malattie dell'esofago

Raj K. Goyal

Le due principali funzioni dell'esofago sono il trasporto del bolo alimentare dalla bocca allo stomaco e la prevenzione di un flusso retrogrado del contenuto gastrointestinale. La funzione di trasporto dell'esofago inizia con il trasferimento del cibo dalla bocca e dalla faringe, attraverso lo sfintere esofageo superiore (SES), nell'esofago mediante la peristalsi esofagea e il rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore (SEI). Il flusso retrogrado di cibo dallo stomaco all'esofago è impedito dal SEI e quello dall'esofago alla faringe dal SES. **La fisiologia della deglutizione, della motilità esofagea e della disfagia orale e faringea è descritta nel capitolo 38.**

Normalmente il SEI si rilascia in associazione con la peristalsi esofagea nella deglutizione. Tuttavia, il rilasciamento del SEI senza peristalsi esofagea può verificarsi durante l'eruttazione e la distensione gastrica. Il rilasciamento transitorio dello sfintere esofageo inferiore (rtSEI) evocato dalla distensione gastrica è un riflesso vagovagale. Il riflesso di rilasciamento del SEI è aumentato dagli inibitori della 5-fosfodiesterasi, come il sildenafil, che inducono un aumento di guanosin-monofosfato ciclico (cGMP) nel muscolo sfinterico, ed è inibito dagli agonisti del recettore tipo B del GABA come il baclofen. Anche i pasti grassi, il fumo e le bevande a elevato contenuto di xantina (tè, caffè, Coca-cola) possono causare una riduzione della pressione dello sfintere. Molti ormoni e neurotrasmettitori possono modificare la pressione del SEI. Agonisti dei recettori muscarinici M_2 e M_3, agonisti α-adrenergici, gastrina, sostanza P e prostaglandine $F_{2\alpha}$ causano tutti una contrazione del SEI. Al contrario, nicotina, agonisti β-adrenergici, dopamina, colecistochinina, secretina, peptide intestinale vasoattivo (VIP), peptide correlato al gene della calcitonina, adenosina, prostaglandina E, donatori di ossido nitrico come i nitrati e gli inibitori della fosfodiesterasi-5 riducono la pressione del SEI.

SINTOMI

DISFAGIA

Vedi il capitolo 38.

PIROSI, ODINOFAGIA E DOLORE ESOFAGEO

La *pirosi retrosternale*, "*heartburn*" degli Autori anglosassoni, è definita come un fastidio urente retrosternale che, a livello del torace, può muoversi verso l'alto o verso il basso, come un'onda. Quando ha intensità notevole può irradiarsi ai lati del torace, al collo, agli angoli della mandibola. La pirosi è considerata un tipico sintomo di esofagite da reflusso e può essere associata a rigurgito o alla sensazione di liquido caldo che risale in gola. È aggravata dalla flessione in avanti del busto, dalle manovre che aumentano la pressione addominale, dalla posizione orizzontale e dai pasti. È generalmente attenuata dalla postura eretta, dalla deglutizione di un bolo di saliva o di acqua e, in maniera efficace, dall'assunzione di antiacidi. La pirosi è causata da un'aumentata sensibilità mucosale e può essere riprodotta dall'infusione di acido cloridrico 0,1 *N* (test di Bernstein) o di soluzioni neutre iperosmolari nell'esofago.

L'*odinofagia*, o deglutizione dolorosa, è caratteristica dell'esofagite non da reflusso, in particolare dovuta a candidosi (moniliasi), e dell'esofagite erpetica e da farmaci. L'odinofagia può essere riferita anche in caso di danno da caustici o di perforazione, ulcera peptica esofagea, detta ulcera di Barrett, o carcinoma infiltrante il tessuto periesofageo. La presenza di odinofagia è rara nell'esofagite da reflusso non complicata. Il dolore toracico crampiforme che si associa all'arresto del cibo nell'esofago deve essere distinto dall'odinofagia vera e propria.

Il dolore toracico esofageo che mima il dolore cardiaco è chiamato *dolore toracico non cardiaco* o *dolore toracico atipico*. Tale tipo di dolore è diverso dalla pirosi o dall'odinofagia e può verificarsi in caso di malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) o di disturbi motori esofagei come lo spasmo esofageo diffuso (SED). Il dolore toracico legato all'infiltrazione, da parte di un carcinoma o di un'ulcera peptica, del tessuto periesofageo è terebrante e continuo. Talvolta più tipi di dolore esofageo sono presenti contemporaneamente nello stesso paziente, che non è sempre in grado di descriverli accuratamente e in maniera riconducibile alla classificazione ora esposta. In presenza di dolore toracico atipico si deve obbligatoriamente escludere la presenza di malattia coronarica prima di considerare l'ipotesi di un'eziologia esofagea. La causa esofagea più frequente di dolore toracico è l'esofagite da reflusso. Pertanto, dovrebbero essere condotte indagini volte a ricercare la malattia da reflusso gastroesofageo. Un tentativo con inibitori della pompa protonica (IPP) è usuale; anche uno studio della motilità esofagea è utile in questi casi. Alcuni pazienti con dolore toracico atipico presentano SED o acalasia. Tuttavia, l'acalasia si associa di solito a disfagia. Alcuni pazienti hanno anomalie motorie esofagee non specifiche di significato incerto. I miorilassanti che agiscono sulla muscolatura liscia possono essere utilizzati in casi selezionati. Tuttavia, si pensa che un ampio numero di questi pazienti abbia la sindrome da ipersensibilità esofagea, che può essere evidenziata dalla bassa soglia dolorifica in seguito a distensione di un palloncino nell'esofago. Un trattamento con antidepressivi a basse dosi può essere utile in questi casi. Molti di questi pazienti presentano anche disturbi comportamentali e psicosomatici, come la depressione, ansia o attacchi di panico.

RIGURGITO

Il rigurgito è la comparsa di contenuto gastrico e/o esofageo nella bocca, senza conati di vomito e senza sforzo. Nell'occlusione esofagea distale, come nell'acalasia, o nel caso di un diverticolo esofageo, il materiale refluito è insapore ed è costituito da muco o cibo indigerito. Il rigurgito di materiale acido o amaro è indice di reflusso gastroesofageo grave ed è associato a incontinenza sia dello sfintere esofageo superiore che inferiore. Il rigurgito può dar luogo a tosse cronica, laringite e aspirazione laringea, con accessi di tosse e sensazione di soffocamento che può svegliare il paziente di notte, e può causare polmonite ab ingestis. In alcuni pazienti il rigurgito e la ruminazione possono essere un problema comportamentale. La scialorrea è un'ipersecrezione salivare riflessa che si manifesta in risposta all'esofagite peptica e non va confusa con il rigurgito.

INDAGINI DIAGNOSTICHE

RADIOLOGIA

La deglutizione di bario con fluoroscopia e un esofagogramma sono spesso utilizzati per valutare sia i disturbi strutturali che motori e rappresentano il test iniziale di scelta nei disturbi della motilità. Lo studio della deglutizione con videofluoroscopia è focalizzato sulle fasi orale e faringea della deglutizione (vedi Cap. 38). Il riscontro di un reflusso spontaneo di bario dallo stomaco nell'esofago non è affidabile come indicatore di reflusso gastroesofageo. La peristalsi esofagea è meglio studiata nella posizione orizzontale, poiché nella posizione eretta il passaggio del pasto baritato avviene in gran parte solamente per gravità. L'esofagogramma a doppio contrasto, ottenuto verniciando la mucosa esofagea con il bario e distendendo il lume esofageo con l'aria liberata da granuli effervescenti, è particolarmente utile nella dimostrazione di ulcere mucose e carcinoma in stadio iniziale. Un pezzo di pane impregnato di bario, o una compressa di bario di 13 mm, sono talvolta utilizzati per la dimostrazione di una lesione ostruttiva. Le **figure 286-1** e **286-2** illustrano l'aspetto radiografico di alcuni disturbi strutturali e motori dell'esofago. La tomografia computerizzata (TC) del torace può essere utile nel valutare la parete esofagea e le strutture circostanti l'esofago.

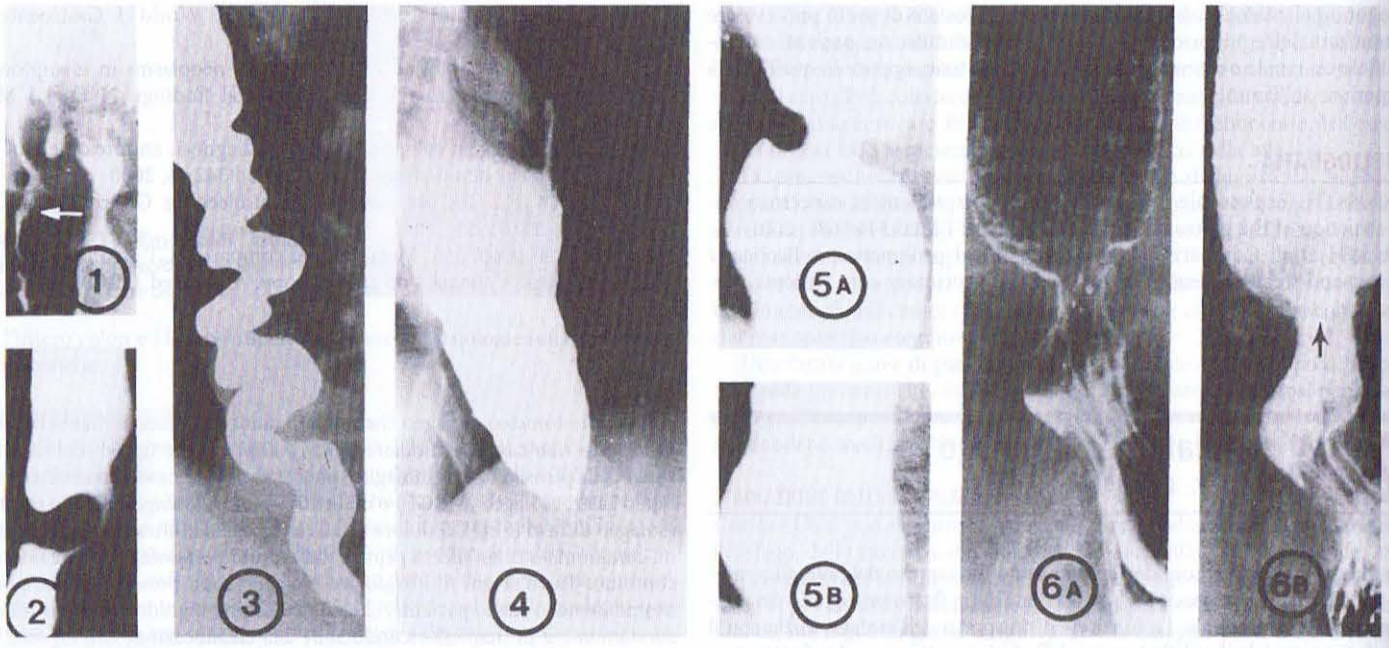


FIGURA 286-1 Aspetto radiologico di alcuni disturbi motori esofagei e faringei: 1) paralisi faringea con aspirazione nelle vie aeree di materiale esofageo (*freccia*); 2) acalasia cricofaringea. Da notare la prominenza del muscolo cricofaringeo, liscio e posizionato sulla parete posteriore; 3) spasmo esofageo diffuso, con aspetto "a cavaturaccioli" dell'estremità inferiore del viscere; 4) acalasia, con corpo esofageo dilatato, livello idroereo e sfintere esofageo inferiore chiuso; 5) anello muscolare (contrattile) dell'esofago distale. La "stenosi" asimmetrica osservabile inizialmente (5A) non risulta più apprezzabile per il rilasciamento muscolare osservato in seguito (5B); 6) esofago di un paziente affetto da sclerodermia, dilatato a monte di una stenosi (6A) e con evidente reflusso gastroesofageo di bario (6B).

ESOFAGOSCOPIA

L'esofagoscopia è il metodo diretto per stabilire la causa della disfagia meccanica. Essa può documentare lesioni della mucosa che possono non essere rilevate all'usuale studio con bario. Endoscopi ultrasottili vengono utilizzati in presenza di un lume esofageo marcatamente stenotico: all'occorrenza una stenosi deve essere dilatata prima che l'esame possa essere concluso. L'endoscopia viene generalmente eseguita sotto sedazione. Un approccio alternativo, in pazienti senza stenosi nota, è l'esofagoscopia senza sedazione con endoscopio ultrasottile. Le biopsie endoscopiche sono utili per la diagnosi di carcinoma, esofagite e altre malattie della mucosa come l'esofagite eosinofila. Cellule prelevate mediante un catetere a palloncino per esame citologico o attraverso il *brushing* (spazzolamento) della mucosa possono essere esaminate per diagnosticare un carcinoma. L'ecoendoscopia permette la valutazione delle masse intramurali e periesofagee e la stadiazione del cancro esofageo.

MOTILITÀ ESOFAGEA

Lo studio della motilità esofagea prevede la registrazione simultanea delle pressioni nei differenti segmenti esofagei, utilizzando un sistema di trasduttori posti a distanza di 5 cm l'uno dall'altro. Gli sfinteri esofagei superiore e inferiore si presentano come zone ad alta pressione che si rilassano a ogni deglutizione. L'esofago mostra, normalmente, onde peristaltiche a ogni deglutizione.

Gli studi della motilità esofagea sono utili nella diagnosi dei disturbi motori esofagei (acalasia, spasmo esofageo e sclerodermia) (Fig. 286-3), ma hanno scarso valore nella diagnosi differenziale della disfagia meccanica.

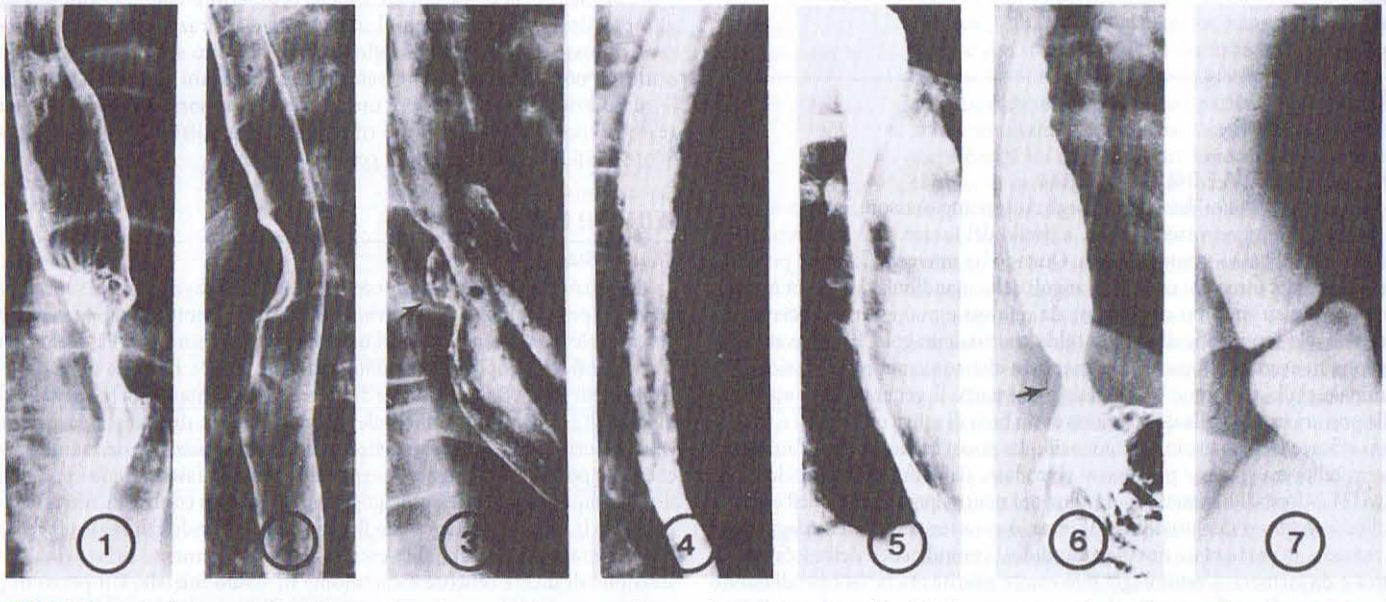


FIGURA 286-2 Lesioni strutturali esofagee: 1) carcinoma esofageo, con il tipico aspetto di stenosi anulare, a margini rilevati e con distruzione della mucosa; 2) leiomioma esofageo, con difetto di riempimento parietale a contorni lisci e inserzione ad angolo acuto sulla parete esofagea normale; 3) ulcera esofagea nel contesto di un esofago ricoperto da mucosa colonnare (esofago di Barrett); 4) moniliasi esofagea con difetti di riempimento a placca; 5) stenosi lunga associata a consumo di lisciva; 6) stenosi peptica, corta e tubuliforme, associata a ernia iatale; 7) anello della mucosa esofagea inferiore o anello di Schatzki. Una sottile membrana determina una stenosi anulare a livello della giunzione gastroesofagea, in associazione con un'ernia iatale di piccolo diametro.

Nei pazienti con esofagite da reflusso la manometria esofagea è utile nella valutazione quantitativa della continenza dello sfintere esofageo inferiore e fornisce informazioni circa l'attività motoria del corpo esofageo. La manometria fornisce dati di tipo quantitativo che non possono essere ottenuti con la radiologia con pasto baritato o l'endoscopia. Il test di impedenza esofagea identifica la natura (liquida o gassosa) e la direzione del movimento (orale o aborale) mediante la misurazione dell'impedenza tra i vari segmenti esofagei, utilizzando un apposito catetere posizionato nell'esofago. Può essere utile nello studio del transito, in particolare del contanuto gastrico non acido. Altre metodiche per la diagnosi di esofagite da reflusso sono descritte più avanti in questo capitolo.

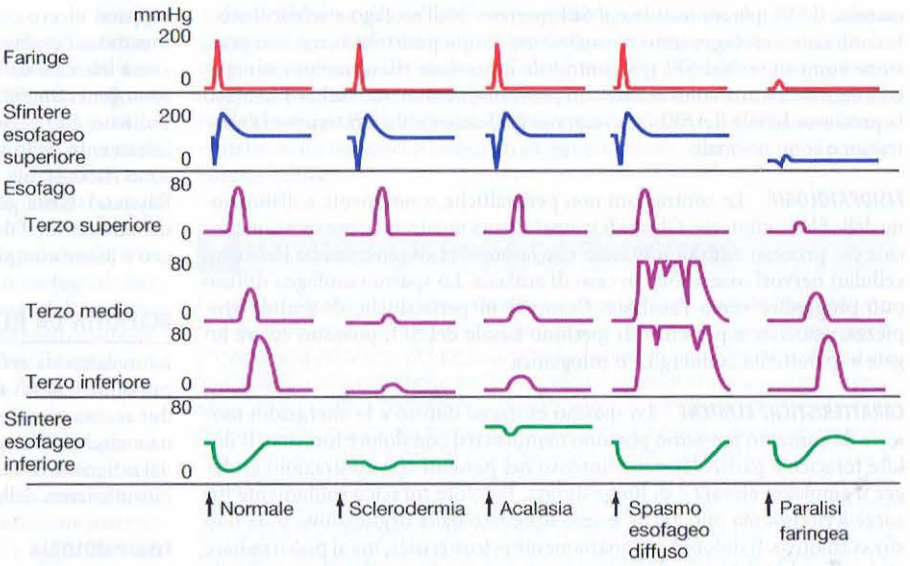


FIGURA 286-3 Schemi motori di alcune patologie esofagee e faringee. Negli individui normali gli sfinteri esofagei superiore e inferiore (SES e SEI) sono zone ad alta pressione. Con la deglutizione (indicata dalla freccia (↑)) la pressione degli sfinteri decresce e dalla faringe inizia un'onda di contrazione che procede in direzione aborale lungo tutto l'esofago. Nella sclerodermia, a livello dell'esofago toracico (muscolatura liscia) si rilevano un'ampiezza minore delle onde di contrazione (che possono essere coordinate alla peristalsi o simultanee a essa) e ipotensione del SEI. Nell'acalasia, a livello del terzo esofageo inferiore si osserva un'ampiezza ridotta delle onde di contrazione, che insorgono simultaneamente. A differenza di quanto accade nella sclerodermia, il SEI è iperteso e non si rilascia in risposta alla deglutizione. Nello spasmo esofageo diffuso il terzo esofageo inferiore presenta onde di contrazione con insorgenza simultanea, grande ampiezza, ripetitive e prolungate. Al contrario, nei disturbi motori dell'esofago cervicale l'esofago cervicale presenta contrazioni di ampiezza ridotta che sono invece normali nell'esofago toracico. Inoltre, in questi casi si rilevano anche deboli contrazioni faringee e ipotensione del SES, che non è in grado di rilasciarsi completamente alla deglutizione.

ALTERAZIONI MOTORIE

ESOFAGO CERVICALE

I disturbi motori dell'esofago cervicale (muscolatura striata) si accompagnano a disfagia orale e faringea. Le manifestazioni cliniche sono descritte nel capitolo 38.

ESOFAGO TORACICO E ADDOMINALE

Acalasia L'acalasia è un'alterazione motoria della muscolatura liscia esofagea che coinvolge i segmenti toracico e addominale dell'esofago. Nell'acalasia il corpo esofageo non va incontro a contrazioni peristaltiche e il SEI non si rilascia in maniera corretta in risposta alla deglutizione.

FISIOPATOLOGIA L'alterazione di base è la perdita dei neuroni intramurali. I neuroni inibitori contenenti VIP e ossido nitrico sintasi sono quelli più coinvolti, ma negli stadi avanzati sono interessati anche i neuroni colinergici. L'acalasia idiopatica primitiva è la forma più frequente di acalasia osservata negli Stati Uniti. L'acalasia secondaria può essere causata da carcinoma gastrico infiltrante l'esofago, linfoma, malattia di Chagas, alcune infezioni virali, gastroenterite eosinofila e disturbi neurodegenerativi.

CARATTERISTICHE CLINICHE L'acalasia colpisce pazienti di tutte le età e di entrambi i sessi. Disfagia, dolore toracico e rigurgito sono i sintomi principali. La disfagia compare precocemente, sia per i solidi sia per i liquidi, ed è peggiorata dallo stress emotivo e dai pasti consumati rapidamente. Diverse manovre che aumentano la pressione intraesofagea, compresa quella di Valsalva, possono favorire il passaggio del bolo alimentare nello stomaco. Il rigurgito e l'aspirazione polmonare sono dovuti alla stasi di grandi quantità di saliva e di cibo indigerito nell'esofago. I pazienti possono accusare difficoltà nell'eruttazione. La presenza di reflusso gastroesofageo mette in dubbio la diagnosi di acalasia; nei pazienti con pirosi retrosternale di lunga durata, la sua scomparsa e l'insorgere di disfagia indicano lo sviluppo di acalasia, stenosi peptica o carcinoma in presenza di esofagite da reflusso. Il decorso è in genere cronico, con disfagia progressiva e calo ponderale nell'arco di mesi o anni. L'associazione di acalasia e carcinoma è caratterizzata da un'ingente perdita di peso e un rapido decorso con prognosi infausta in assenza di trattamento.

DIAGNOSI La radiografia del torace mostra l'assenza della bolla gastrica e, sporadicamente, una massa tubuliforme mediastinica dietro l'aorta. Un livello idroereo nel mediastino in posizione eretta rappresenta il cibo che ristagna nell'esofago. Il pasto baritato evidenzia dilatazione dell'esofago; in casi avanzati l'esofago può avere un aspetto sigmoideo. Alla fluoroscopia dopo pasto baritato è possibile osservare la perdita della normale peristalsi nei due terzi distali dell'esofago. La parte terminale dell'esofago mostra una stenosi costante a becco di flauto, che rappresenta il SEI non rilasciato (Fig. 286-1, riquadro 4).

Gli studi manometrici evidenziano una pressione basale del SEI normale o elevata e assenza o riduzione d'ampiezza, durata e consistenza del rilassamento del SEI indotto dalla deglutizione. Il corpo esofageo mostra una pressione a riposo elevata. In risposta alla deglutizione si hanno contrazioni simultanee, invece delle onde peristaltiche primarie (Fig. 286-3). Queste contrazioni possono essere di piccola ampiezza (acalasia classica) o grande ampiezza e lunga durata (acalasia vigorosa). La colecistochinina (CCK), che normalmente causa una diminuzione della pressione dello sfintere, determina paradossalmente una contrazione del SEI (test con CCK). Questa risposta paradossa si verifica perché nell'acalasia l'effetto inibitorio della CCK, trasmesso per via neurogena, non si attua e l'effetto eccitatorio della CCK non è più contrastato. L'endoscopia è utile per escludere cause secondarie di acalasia, in particolare il carcinoma gastrico.

T ACALASIA

Il trattamento con cibi semisolidi, sedativi e anticolinergici è in genere insoddisfacente. I nitrati e i calcio-antagonisti forniscono un beneficio di breve durata, ma il loro uso può essere limitato dagli effetti collaterali. La nitroglicerina, alla dose di 0,3-0,6 mg, è usata per via sublinguale prima dei pasti e al bisogno per il dolore toracico. Può essere utilizzato anche l'isosorbide dinitrato, alla dose di 2,5-5 mg per via sublinguale o 10-20 mg per via orale, che va somministrato prima dei pasti. I nitrati sono però responsabili di cefalea e ipotensione posturale. Può essere efficace anche la nifedipina, un calcio-antagonista, alla dose di 10-20 mg per via orale o sublinguale prima dei pasti. Il sildenafil apporta un beneficio sintomatico aumentando il cGMP, che può ridurre la pressione del SEI e aumentare il rilasciamento indotto dalla deglutizione. La tossina botulinica agisce bloccando le fibre eccitatorie colinergiche che giungono allo sfintere. L'iniezione endoscopica intrasfinterica della tossina botulinica è efficace, con miglioramento clinico nel 60% dei pazienti a 6 mesi; essa può essere molto efficace nel controllare i sintomi nei soggetti anziani e nei pazienti ad alto rischio. Tuttavia, iniezioni ripetute possono indurre fibrosi, che può complicare successive terapie operative. La dilatazione endoscopica con palloncino riduce la pressione basale del SEI, lacerandone le fibre muscolari. In mani esperte, questa tecnica è efficace in circa l'85% dei pazienti. Perforazione ed emorragia sono le potenziali complicanze. La miotomia extramucosa del SEI secondo Heller, in cui lo strato muscolare circolare è inciso chirurgicamente, è ugualmente efficace. La miotomia laparoscopica è attualmente la procedura di scelta. Dal momento che esofagite da reflusso e stenosi peptica possono insorgere dopo un trattamento efficace (più spesso in caso di miotomia che di dilatazione con palloncino), la miotomia chirurgica viene talvolta associata a fundoplicatio parziale per ridurre il reflusso post-operatorio.

Spasmo esofageo diffuso e disturbi motori da aumento pressorio Lo spasmo esofageo diffuso è caratterizzato da contrazioni non peristaltiche. La contrazione può essere di ampiezza bassa, normale o elevata. La durata della contrazione può essere prolungata e possono essere presenti contrazioni ripetute. I disturbi da aumento pressorio comprendono l'esofago a schiac-

cianoci, il SEI ipercontrattile e il SEI iperteso. Nell'esofago a schiaccianoci le contrazioni esofagee sono normalmente di tipo peristaltico, ma con pressione aumentata. Nel SEI ipercontrattile il normale rilasciamento sfinterico è seguito da una contrazione con pressione aumentata. Nel SEI iperteso la pressione basale del SEI è elevata, ma il rilasciamento sfinterico e la contrazione sono normali.

FISIOPATOLOGIA Le contrazioni non peristaltiche sono dovute a disfunzione delle fibre inibitorie. Gli studi istopatologici mostrano degenerazione focale dei processi neurali piuttosto che la massiva degenerazione dei corpi cellulari nervosi osservabile in caso di acalasia. Lo spasmo esofageo diffuso può progredire verso l'acalasia. Contrazioni peristaltiche di grande ampiezza, associate a presenza di ipertono basale del SEI, possono essere legate a iperattività colinergica o miogenica.

CARATTERISTICHE CLINICHE Lo spasmo esofageo diffuso e le alterazioni motorie da aumento pressorio possono manifestarsi con dolore toracico. Il dolore toracico è particolarmente intenso nei pazienti con contrazioni esofagee d'ampiezza elevata e di lunga durata. Il dolore toracico solitamente insorge a riposo, ma può anche essere scatenato dalla deglutizione o da uno stress emotivo. Il dolore è originariamente retrosternale, ma si può irradiare al dorso, ai lati del torace, a entrambi gli arti o agli angoli della mandibola e può durare da pochi secondi a diversi minuti. Può essere acuto e grave, mimando il dolore dell'ischemia miocardica. La disfagia per solidi e liquidi può manifestarsi con o senza dolore toracico ed è associata in modo particolare a contrazioni simultanee.

Lo spasmo esofageo diffuso e le anomalie motorie da aumento pressorio devono essere distinti da altre cause di dolore toracico e, soprattutto, dalla cardiopatia ischemica con angina atipica. Prima di considerare un'eziologia non cardiaca, deve essere compiuta una valutazione completa della funzionalità cardiaca. La presenza di disfagia associata a dolore dovrebbe orientare la diagnosi di sede verso l'esofago. Le alterazioni della motilità esofagea sono una causa rara di dolore toracico non cardiaco.

DIAGNOSI Nello spasmo esofageo diffuso il pasto baritato dimostra che la normale sequenza peristaltica è sostituita, al di sotto dell'arco aortico, da contrazioni simultanee, incoordinate, che producono un aspetto della parete caratterizzato da arricciamenti o increspature multiple, formazioni sacciformi e pseudodiverticoli – il cosiddetto "esofago a cavaturaccioli" (Fig. 286-1, riquadro 3). Talora una contrazione esofagea oblitera il lume e il bario è spinto lontano in entrambe le direzioni. L'esame radiologico con pasto baritato può essere normale.

Lo spasmo esofageo diffuso (Fig. 286-3) può essere diagnosticato al meglio su base manometrica. Poiché tali alterazioni possono essere episodiche, lo studio manometrico può risultare falsamente normale al momento dell'esecuzione. Sono numerose le tecniche impiegate per provocare lo spasmo esofageo. La deglutizione di cibo freddo provoca dolore toracico ma non spasmi manometricamente rilevabili. Boli solidi e agenti farmacologici, in particolare l'edrofonio, producono sia dolore toracico sia anomalie motorie. Tuttavia, poiché esiste una scarsa correlazione tra induzione del dolore e alterazioni manometriche, l'utilità dei test di stimolazione farmacologica è limitata.

TRATTAMENTO SPASMO ESOFAGEO DIFFUSO E DISTURBI MOTORI DA AUMENTO PRESSORIO

Gli anticolinergici sono di solito di efficacia limitata. I farmaci che rilassano la muscolatura liscia, come la nitroglicerina sublinguale (0,3-0,6 mg) o farmaci con azione più prolungata, come l'isosorbide dinitrato (10-30 mg per via orale prima dei pasti) o la nifedipina (10-20 mg per via orale prima dei pasti), possono essere d'aiuto. Rassicurare i pazienti e ricorrere eventualmente all'uso di tranquillanti sono principi terapeutici di notevole utilità.

Esofago da sclerodermia In corso di sclerosi sistemica le lesioni esofagee consistono in atrofia della muscolatura liscia, che si manifesta con ipostenia nei due terzi inferiori dell'esofago e con incontinenza del SEI. La parete esofagea è atrofica e sottile, e può presentare aree disomogenee di fibrosi. Solitamente i pazienti si presentano con disfagia per i cibi solidi. I liquidi possono causare disfagia quando il paziente è in decubito orizzontale. Questi pazienti in genere lamentano anche pirosi retrosternale, rigurgito e altri sintomi dovuti a reflusso gastroesofageo. L'indagine radiologica con pasto baritato mostra dilatazione e perdita dell'attività peristaltica nella porzione media e distale dell'esofago. Il SEI è pervio e il reflusso gastroesofageo può verificarsi senza impedimenti (Fig. 286-1, riquadro 6). Possono svilupparsi ulcere esofagee e stenosi che determinano alterazioni del profilo mucoso all'esofagogramma. Gli studi sulla motilità dimostrano una riduzione marcata dell'ampiezza delle contrazioni della muscolatura liscia, che sono generalmente di tipo peristaltico, ma possono anche essere non peristaltiche. La pressione del SEI a riposo è al di sotto della norma, ma il rilassamento dello sfintere è normale. Disturbi simili della motilità esofagea sono riscontrabili solo in altre collagenopatie e vasculiti e nel fenomeno di Raynaud. Nella gestione di questi disturbi sono molto utili aggiustamenti dietetici, come l'uso di cibi semisolidi. La malattia da reflusso gastroesofageo e le sue complicanze devono essere trattate in maniera incisiva.

MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO

La malattia da reflusso gastroesofageo è uno dei disturbi gastrointestinali più diffusi. Studi sulla popolazione mostrano che fino al 15% degli individui accusa pirosi retrosternale e/o rigurgiti almeno una volta alla settimana e circa il 7% ha questi sintomi quotidianamente. I sintomi sono causati dal reflusso nell'esofago di acido e di altro contenuto gastrico a motivo dell'insufficienza delle barriere a livello della giunzione gastroesofagea.

FISIOPATOLOGIA

Il normale meccanismo antireflusso si fonda sul SEI, sul diaframma crurale e sulla localizzazione intraddominale, sotto lo hiatus diaframmatico, della giunzione gastroesofagea. Il reflusso avviene solo quando il gradiente pressorio tra il SEI e lo stomaco viene a mancare. Ciò può essere causato da un rilassamento sfinterico costante o transitorio. Una costante diminuzione del tono sfinterico può essere dovuta a debolezza muscolare primitiva, senza causa apparente, o essere secondaria ad alcune malattie come la sclerodermia, la miopatia associata alla sindrome da pseudo-ostruzione intestinale cronica o alla gravidanza, al fumo di sigarette, ai farmaci anticolinergici, ai miorilassanti (agenti β-adrenergici, aminofilline, nitrati, calcioantagonisti, inibitori della fosfodiesterasi), a danni chirurgici del SEI e a esofagite. I rilassamenti transitori del SEI (rtSEI) non associati alla contrazione esofagea sono dovuti a un riflesso vasovagale scatenato dalla distensione gastrica. L'aumento degli episodi di rtSEI è associato alla malattia da reflusso gastroesofageo. Un simile riflesso opera durante l'eruttazione. A parte l'incompetenza delle barriere, i contenuti gastrici refluiscono più facilmente: 1) quando il volume gastrico è aumentato (dopo i pasti, nell'ostruzione pilorica, nella stasi gastrica, negli stati d'ipersecrezione acida); 2) quando il contenuto gastrico è raccolto vicino alla giunzione gastroesofagea (in clinostatismo, quando ci si china in avanti, in caso d'ernia iatale); 3) quando la pressione intragastrica è aumentata (obesità, gravidanza, ascite, abiti stretti). Anche l'insufficienza del muscolo crurale diaframmatico, che circonda lo hiatus esofageo nel diaframma e funziona come un SEI esterno, predispone alla malattia da reflusso gastroesofageo. Un altro fattore di rischio è rappresentatato dall'obesità.

L'esposizione dell'esofago al reflusso del contenuto gastrico dipende dalla quantità di materiale che refluisce a ogni episodio di reflusso, dalla frequenza degli episodi di reflusso e dalla capacità dell'esofago di liberarsi del materiale refluito grazie alle contrazioni peristaltiche e alla forza di gravità. Quando le contrazioni peristaltiche sono inefficaci, anche la clearance dell'esofago risulta danneggiata. L'acido refluito nell'esofago è normalmente neutralizzato dalla saliva. Quindi, anche una diminuzione della secrezione salivare aumenta il tempo d'esposizione esofagea all'acido. Se il materiale refluito si estende all'esofago cervicale e varca lo sfintere superiore, può entrare nella faringe, nella laringe e nella trachea.

L'*esofagite da reflusso* è una complicanza della malattia da reflusso e si sviluppa quando le difese della mucosa sono incapaci di neutralizzare il danno causato dall'acido, dalla pepsina e dalla bile. L'*esofagite di grado lieve* consiste in infiltrazione mucosale microscopica da parte di granulociti o eosinofili, iperplasia delle cellule basali e allungamento delle papille dermiche. Nella malattia da reflusso non erosiva (MRNE) la mucosa esofagea può essere normale o lievemente eritematosa. L'*esofagite erosiva* si caratterizza per un chiaro danno mucosale con arrossamento, fragilità, ulcere lineari superficiali ed essudato. L'istologia documenta un infiltrato di polimorfonucleati o modicamente eosinofilo e tessuto di granulazione. La *stenosi peptica* è il risultato della fibrosi che causa restringimento del lume. Queste stenosi si verificano in circa il 10% dei pazienti con patologia da reflusso gastroesofageo non trattata. Le stenosi brevi, causate da reflusso spontaneo, sono generalmente lunghe 1-3 cm e si localizzano nell'esofago distale, vicino alla giunzione squamocolonnare (Fig. 273-2, riquadro 6). Le stenosi peptiche lunghe e tubulari sono invece la conseguenza o di vomito persistente o di intubazione nasogastrica prolungata. L'esofagite erosiva può guarire mediante metaplasia intestinale (*esofago di Barrett*), che è un fattore di rischio per l'adenocarcinoma.

CARATTERISTICHE CLINICHE

La pirosi e il rigurgito di materiale acido in bocca sono i sintomi caratteristici della malattia da reflusso gastroesofageo. La pirosi è causata dal contatto del materiale refluito con la mucosa esofagea sensibilizzata o ulcerata. In alcuni pazienti insorge dolore toracico simil-anginoso o dolore atipico. La disfagia persistente fa sospettare lo sviluppo di una stenosi peptica. La maggior parte dei pazienti con stenosi peptica presenta una storia di bruciore retrosternale che dura da anni e che ha preceduto la comparsa della disfagia. Comunque, in un terzo dei pazienti la disfagia è il sintomo d'esordio. Una disfagia rapidamente progressiva, associata a calo ponderale, è indicativa di adenocarcinoma sviluppatosi nell'ambito di un esofago di Barrett. Il sanguinamento può verificarsi in preenza di erosioni della mucosa o ulcere di Barrett. Molti pazienti con patologia da reflusso gastroesofageo, tuttavia, rimangono asintomatici e molti soggetti sintomatici si curano da soli con antiacidi, senza recarsi dal medico fino a quando non insorgono sintomi importanti o complicanze gravi.

Manifestazioni extraesofagee della malattia da reflusso gastroesofageo sono dovute al reflusso del materiale gastrico nella faringe, nella laringe, nell'albero tracheobronchiale, nel naso e nella bocca. Esso può causare tosse cronica, laringite e faringite. Può essere presente anche raucedine mattutina. Aspirazioni polmonari ricorrenti possono causare o aggravare una bronchite cronica, l'asma, la fibrosi polmonare, una broncopneumopatia cronica ostruttiva o una polmonite. Anche sinusite cronica e carie dentali sono state ascritte alla malattia da reflusso gastroesofageo.

DIAGNOSI

In molti casi la diagnosi viene posta sulla base della sola anamnesi. Un tentativo terapeutico con un IPP come l'omeprazolo, 40 mg due volte al giorno per una settimana, può avvalorare la diagnosi di malattia da reflusso gastroesofageo.

Studi diagnostici sono indicati in pazienti con sintomi persistenti o sintomatici in corso di terapia o in quelli con complicanze. L'approccio diagnostico alla malattia da reflusso gastroesofageo può essere suddiviso in tre categorie: 1) accertamento del danno mucosale; 2) accertamento e quantificazione del reflusso; 3) definizione del meccanismo fisiopatologico.

Il danno della mucosa viene documentato mediante studio con bario, endoscopia e biopsia della mucosa. Lo studio con bario è generalmente normale ma può rivelare la presenza di un'ulcera o di una stenosi. Una stenosi esofagea alta, un'ulcera profonda o un adenocarcinoma suggeriscono un esofago di Barrett. L'esofagoscopia può documentare la presenza di erosioni, ulcere, stenosi peptiche o metaplasia di Barrett con o senza ulcere, stenosi peptica o adenocarcinoma. Si sta sviluppando una varietà di tecniche di imaging che consentono, in vivo, l'identificazione dell'esofago di Barrett, della displasia o di un carcinoma durante l'esame endoscopico. L'esofagoscopia non è diagnostica per la malattia da reflusso gastroesofageo; essa è normale nella MRNE, che rappresenta da un terzo a circa la metà dei casi di malattia da reflusso gastroesofageo. Le biopsie a livello della mucosa e il test di Bernstein possono essere utili nella diagnosi di MRNE. Le biopsie della mucosa possono evidenziare modificazioni precoci in corso di esofagite, compresa la dilatazione degli spazi intracellulari. I prelievi bioptici devono essere effettuati per lo meno 5 cm sopra il SEI, poiché le alterazioni mucose dell'esofago legate all'esofagite cronica sono piuttosto frequenti nell'esofago distale anche in soggetti normali. Il test di Bernstein consiste nell'infusione nell'esofago di soluzione fisiologica o di una soluzione di HCl 0,1 *N*. Nei pazienti con esofagite da reflusso l'infusione d'acido, ma non di soluzione fisiologica, riproduce la pirosi retrosternale. Per contro, nei soggetti normali l'infusione di acido di solito non produce alcun sintomo. Le manifestazioni a carico delle prime vie aeree possono essere diagnosticate tramite un attento esame otorinolaringoiatrico e pneumologico.

L'accertamento e la quantificazione del reflusso, quando necessari, possono essere compiuti mediante una registrazione protratta (24-48 ore) del pH-esofageo. La registrazione protratta del pH esofageo viene effettuata con una capsula pH-sensibile che viene ancorata alla mucosa esofagea mediante un endoscopio, piuttosto che con il tradizionale sondino attraverso il naso. Per la valutazione del reflusso faringeo può essere utile un sistema di registrazione simultaneo a livello della faringe e dell'esofago. Le registrazioni del pH sono utili solo nella valutazione del reflusso acido. Il riscontro endoscopico di esofagite non risulta correlato al reflusso gastroesofageo. La documentazione del reflusso è necessaria solo quando il ruolo del reflusso nel corteo sintomatologico non è chiaro, in particolare quando si valutano i sintomi sovraesofagei, in caso di MRNE e di dolore retrosternale non cardiaco. Il reflusso di materiale non acido può essere responsabile dei sintomi da rigurgito e delle manifestazioni extraesofagee della malattia. Il reflusso di materiale non acido può essere dimostrato mediante un test di impedenza.

La *definizione dei meccanismi fisiopatologici* nella patologia da reflusso gastroesofageo è talvolta indicata per le decisioni terapeutiche, come la chirurgia antireflusso. Gli studi della motilità esofagea possono fornire informazioni quantitative utili sull'efficienza del SEI e sulla funzionalità motoria dell'esofago. Per stabilire se i rilasciamenti transitori del SEI siano la causa della malattia sono richiesti studi generalmente non disponibili nei laboratori clinici.

TRATTAMENTO MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO

Gli scopi del trattamento sono: alleviare la sintomatologia, guarire l'esofagite erosiva e prevenire le complicanze. La gestione dei casi meno gravi generalmente prevede una riduzione del peso corporeo, il sollevamento del letto di circa 10-15 cm dalla parte della testa e l'eliminazione dei fattori che aumentano la pressione addominale. I pazienti non dovrebbero fumare né consumare cibi ricchi di grassi, caffè, cioccolato, menta o succo d'arancia, né assumere determinati farmaci (anticolinergici, calcio-antagonisti e altri miorilassanti della muscolatura liscia). Dovrebbero inoltre evitare di bere grandi quantità di liquidi ai pasti. Il cambiamento nello stile di vita e l'utilizzo di farmaci antisecretori da banco possono essere utili. Gli antagonisti dei recettori H_2 (cimetidina, 300 mg; ranitidina, 150 mg due volte al giorno; famotidina, 20 mg due volte al giorno; nizatidina 150 mg due volte al giorno) sono efficaci nell'alleviare i sintomi. Gli IPP sono tuttavia più efficaci e maggiormente utilizzati.

Gli IPP sono tutti ugualmente efficaci: omeprazolo (40 mg/die), lansoprazolo (30 mg/die), pantoprazolo (40 mg/die), esomeprazolo (40 mg/die) o rabeprazolo (20 mg/die) per 8 settimane possono guarire l'esofagite erosiva nel 90% dei pazienti. L'IPP dovrebbe essere assunto 30 minuti prima della colazione. Nei pazienti che non rispondono a tale dosaggio si può raddoppiare la dose. Poiché la malattia da reflusso gastroesofageo è un'affezione cronica, è spesso necessaria una terapia di mantenimento a lungo termine e i sintomi possono recidivare in circa l'80% dei pazienti entro un anno se la terapia viene interrotta. Gli IPP sono molto efficaci nel prevenire le recidive. Gli effetti collaterali della terapia con IPP sono generalmente minimi. Tuttavia una soppressione aggressiva della secrezione acida può causare ipergastrinemia, sebbene non aumenti significativamente il rischio di sviluppare carcinoidi o gastrinoma. L'assorbimento della vitamina B_{12} e del calcio può essere compromesso dalla terapia con IPP. Nei pazienti in terapia a lungo termine con IPP è riportata una maggiore incidenza di fratture dell'anca. I pazienti con esofago di Barrett e concomitante esofagite dovrebbero essere trattati in maniera simile; tuttavia, la soppressione acida non conduce alla risoluzione della metaplasia di Barrett, né previene il cancro. I pazienti con stenosi peptica associata vengono sottoposti a dilatazione endoscopica per ridurre la disfagia, e tali pazienti dovrebbero essere trattati incisivamente per il reflusso. Un'esofagoscopia dovrebbe, inoltre, essere eseguita anche nei pazienti con sospette complicanze quali sanguinamento o sviluppo di una neoplasia.

La chirurgia antireflusso, in cui il fondo gastrico viene avvolto attorno all'esofago (fundoplicatio) crea una barriera antireflusso. L'efficacia della barriera antireflusso dipende dal tipo di intervento chirurgico e dall'esperienza dell'operatore. La fundoplicatio in laparotomia è stata per lo più sostituita dalla fundoplicatio in laparoscopia, e diverse altre procedure antireflusso sono in corso di valutazione. Le tecniche antireflusso laparoscopiche o endoscopiche devono essere considerate come alternative terapeutiche in pazienti giovani che necessitano di terapie con IPP a lungo termine e a dosi elevate. Candidati ideali per la fundoplicatio sono i pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo, tipica con buona risposta ai IPP e che mostrano, agli studi di motilità, bassa pressione del SEI ma normali contrazioni peristaltiche nel corpo esofageo.

Anche i pazienti con malattia sintomatica con minimo reflusso acido o reflusso alcalino (bile) sono candidati per la terapia chirurgica antireflusso. La terapia non chirurgica dell'esofagite con reflusso alcalino include misure antireflusso a carattere generale e neutralizzazione dei sali biliari con colestiramina, idrossido di alluminio o sucralfato. Il sulcralfato è particolarmente utile in questi casi, dal momento che funge anche da protettore della mucosa.

ESOFAGO DI BARRETT

La metaplasia dell'epitelio esofageo da squamoso a cilindrico (esofago di Barrett) è una complicanza dell'esofagite da reflusso grave e costituisce un fattore di rischio per l'adenocarcinoma esofageo (vedi Cap. 87). L'epitelio cilindrico metaplasico si sviluppa durante la guarigione di un'esofagite erosiva con reflusso acido continuo poiché l'epitelio cilindrico è più resistente al danno indotto dalla pepsina e dall'acido di quanto lo sia l'epitelio squamoso. L'epitelio metaplasico è un mosaico di diversi tipi di cellule epiteliali, comprese le cellule caliciformi e le cellule colonnari che hanno aspetti sia di cellule secretorie che assorbenti. Il riscontro di metaplasia intestinale con cellule caliciformi a livello esofageo è diagnostico per l'esofago di Barrett; si pensa che questo tipo di mucosa sia a rischio di cancro. L'esofago di Barrett viene arbitrariamente suddiviso in Barrett a segmento lungo (>2-3 cm) e a segmento corto (<2-3 cm); il Barrett a segmento lungo è diagnosticato

in circa l'1,5% dei soggetti con malattia da reflusso gastroesofageo e quello a segmento corto nel 10-15% dei casi.

Il tasso di neoplasia è dello 0,5% all' anno nel Barrettt a segmento lungo, con un rischio da 30 a 125 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Anche il Barrett a segmento corto può progredire verso il cancro, ma il rischio reale in questi casi non è noto.

La metaplasia intestinale del Barrett progredisce ad adenocarcinoma attraverso stadi di displasia, tra cui la displasia a basso grado (DBG) e la displasia ad alto grado (DAG). La sequenza nella progressione della malattia è variabile e incostante. L'errore di campionamento è il principale problema che si affronta nel monitoraggio della progressione della malattia mediante biopsie della mucosa. Tuttavia, si stanno sviluppando tecniche ottiche per riconoscere la displasia durante l'esame endoscopico (spettroscopia a fluorescenza laser-indotta; tomografia a coerenza ottica). Inoltre, è in corso un'intensa ricerca di marcatori molecolari di progressione neoplastica.

L'esofago di Barrett può causare un'ulcera peptica cronica dell'esofago con stenosi alte (esofago medio) e lunghe. L'esofago di Barrett è più comune nei soggetti obesi, maschi e bianchi; la sua incidenza aumenta all'aumentare dell'età. L'utilità dello screening endoscopico sulla popolazione per l'esofago di Barrett non è stata stabilita. Tuttavia, è raccomandata almeno un'esofagoscopia a 50 anni di età nei pazienti con sintomi persistenti da malattia da reflusso esofageo, soprattutto nei maschi bianchi. In più del 90% dei pazienti con adenocarcinoma esofageo, il cancro viene diagnosticato nel corso della prima visita medica. Quando l'esofago di Barrett viene diagnosticato per la prima volta, è necessario escludere la presenza di una concomitante displasia o di un carcinoma. Ciò può richiedere un follow-up endoscopico, dopo adeguato trattamento dell'esofagite, con biopsie multiple a livello della mucosa esofagea.

La frequenza delle endoscopie di controllo nei pazienti con esofago di Barrett noto dipende dai reperti endoscopici iniziali. La DAG è spesso associata a un concomitante carcinoma e progredisce a cancro in circa il nel 20% dei casi. Attualmente i pazienti con DAG possono essere trattati con esofagectomia, resezione endoscopica della mucosa o terapia fotodinamica. Un follow-up endoscopico frequente (ogni 3 mesi) è raccomandato per tutti i pazienti con DAG. Nei pazienti con DBG il follow-up endoscopico è raccomandato ogni 6-12 mesi inizialmente, poi annualmente fino a quando la DBG persiste. I pazienti con esofago di Barrett senza displasia dovrebbero essere sottoposti a due endoscopie nel corso del primo anno e poi a un controllo endoscopico ogni 3 anni. La soppressione della secrezione acida e la fundoplicatio sono indicate in presenza di esofagite attiva concomitante. La metaplasia non regredisce con la terapia antisecretiva.

MALATTIE INFIAMMATORIE

ESOFAGITE INFETTIVA

L'esofagite infettiva può essere dovuta ad agenti virali, batterici, micotici o a parassiti. Nei pazienti gravemente immunocompromessi possono coesistere più microrganismi.

Esofagite virale Il virus *herpes simplex di tipo 1* (HSV1) causa sporadicamente esofagite nei soggetti immunocompetenti, ma sia il tipo 1 sia il tipo 2 possono colpire i pazienti immunosoppressi (vedi Cap. 172). I pazienti possono accusare dolore toracico a insorgenza acuta, odinofagia e disfagia. Può esservi sanguinamento nei casi più gravi; sono stati segnalati anche ristagno di cibo e fistole tracheoesofagee. Le vescicole erpetiche sul naso e sulle labbra possono indirizzare la diagnosi. Lo studio con pasto baritato è inadeguato per individuare le lesioni precoci e non può distinguere in maniera affidabile l'infezione da HSV dalle altre forme infettive. L'esame endoscopico evidenzia vescicole e piccole ulcere aftoidi non confluenti, con o senza un essudato fibrinoso. Negli stadi più avanzati compare un'esofagite erosiva diffusa, che origina dall'allargamento e dalla coalescenza delle ulcere. Le cellule epiteliali prelevate in corrispondenza del margine di un'ulcera, sia da un prelievo istologico sia da uno striscio citologico, mostrano degenerazione balloniforme, aspetto a vetro smerigliato dei nuclei, inclusioni eosinofile intranucleari (Cowdry di tipo A) e, con le normali colorazioni, cellule giganti. La coltura per l'HSV diventa positiva entro alcuni giorni ed è utile nella diagnosi e nell'identificazione di ceppi aciclovir-resistenti. L'analisi mediante PCR è più sensibile della coltura virale. La risoluzione spontanea può avvenire in 1-2 settimane. L'aciclovir (400 mg per os cinque volte al giorno per 14-21 giorni) determina una rapida risoluzione dei sintomi. Il valaciclovir (1 g per os tre volte al giorno per 7 giorni) può essere più pratico da utilizzare ed è meglio accettato dal paziente. Nei pazienti con grave odinofagia è indicata la somministrazione per via endovenosa di aciclovir, alla dose di 5 mg/kg ogni 8 ore per 7-14 giorni. Il foscarnet (90 mg/kg per via endovenosa due volte al giorno per 2-4 settimane) è usato in caso di resistenza all'aciclovir. Il famciclovir per via orale può essere preso in considerazione nei pazienti che sono in grado di deglutire.

Il virus della varicella (*varicella zoster virus*, VZV; vedi Cap. 173) causa talvolta esofagite in pazienti pediatrici con varicella e in adulti con herpes zoster. Il VZV esofageo può essere la fonte di un'infezione disseminata da VZV, anche senza coinvolgimento cutaneo. In un ospite immunocompromesso, l'esofagite da VZV causa la formazione di vescicole e ulcere confluenti; di solito guarisce spontaneamente, ma può causare un'esofagite necrotizzante nei soggetti gravemente immunocompromessi. In preparati istologici e citologici standard è difficile distinguere il VZV dall'HSV; questo è possibile tramite immunoistochimica o coltura. L'aciclovir e il valaciclovir riducono la durata dei sintomi e possono essere utilizzati in associazione con i glucocorticoidi.

L'infezione da *citomegalovirus* (CMV; vedi Cap. 175) si osserva solo in pazienti immunocompromessi. Il CMV può normalmente riattivarsi da uno stato di latenza ed essere già presente nell'ospite, ma può essere anche acquisito tramite trasfusione di emoderivati. Le lesioni da CMV appaiono inizialmente come ulcere serpiginose in una mucosa altrimenti normale. Queste possono confluire in ulcere giganti, in particolare a carico dell'esofago distale. I pazienti riferiscono odinofagia, dolore toracico persistente e localizzato, nausea, vomito ed ematemesi. Per la diagnosi è necessario l'esame endoscopico con biopsie della base dell'ulcera. L'esame citologico mediante spazzolamento della mucosa non è utile. L'esame istologico di routine evidenzia piccole inclusioni nucleari e citoplasmatiche nei fibroblasti e nelle cellule endoteliali. Per una diagnosi precoce sono utili le tecniche di immunoistochimica con anticorpi monoclonali contro il CMV e tecniche di ibridizzazione in situ. Il ganciclovir, alla dose di 5 mg/kg ogni 12 ore per via endovenosa, è il trattamento di scelta. Può essere usato il valgaciclovir, una formulazione orale dell'aciclovir. Nei restanti casi può essere impiegato il foscarnet (90 mg/kg ogni 12 ore per via endovenosa). La terapia va proseguita fino alla guarigione, che si ottiene in genere nell'arco di 3-6 settimane.

Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV; vedi Cap. 182) può essere associato a una sindrome a risoluzione spontanea caratterizzata dallo sviluppo acuto di ulcere a livello dell'esofago e della mucosa orale e da un'eruzione cutanea maculopapulosa, che compaiono in coincidenza con la sieroconversione per l'HIV. Alcuni pazienti con malattia avanzata presentano ulcere esofagee escavate persistenti che richiedono un trattamento con glucocorticoidi per via orale o con talidomide. Alcune ulcere scompaiono dopo iniezione locale di steroidi.

Esofagite batterica e fungina L'*esofagite batterica* è insolita, ma in pazienti immunocompromessi il *Lactobacillus* e gli streptococchi β-emolitici possono causare esofagite. Nei pazienti con grave granulocitopenia o con neoplasie, l'esofagite batterica è spesso misconosciuta per la concomitante presenza di infezioni micotiche o virali. Nei pazienti con AIDS l'infezione da *Cryptosporidium* o *Pneumocystis carinii* può causare infiammazione aspecifica, mentre l'infezione da *Mycobacterium tubercolosis* può causare ulcere profonde dell'esofago distale. Molto raramente altri tipi di funghi possono causare esofagite.

ESOFAGITE DA CANDIDA

Le diverse specie di *Candida* sono commensali normali della faringe, ma diventano patogene e causano esofagite in pazienti debilitanti. L'esofagite da *Candida* può insorgere senza alcun fattore predisponente. I pazienti possono essere asintomatici o lamentare odinofagia o disfagia. La colonizzazione orale, o altre evidenze di candidosi mucocutanea, possono essere assenti. In rari casi l'esofagite da *Candida* è complicata da sanguinamento, perforazione e stenosi o da invasione sistemica. Lo studio con pasto baritato può essere normale o evidenziare multipli difetti di riempimento di diverse dimensioni (Fig. 286-2, riquadro 4). Grandi difetti di riempimento possono avere un aspetto a grappolo d'uva. All'endoscopia si evidenziano piccole placche bianco-giallastre, rilevate, circondate da eritema nei casi lievi. Placche confluenti lineari e nodulari riflettono una patologia estesa. La diagnosi viene posta con la dimostrazione di lieviti o ife negli strisci o nell'essudato, dopo colorazione con acido periodico di Schiff o impregnazione argentica di Gomori. L'esame istologico è in genere negativo. L'esame colturale non serve alla diagnosi, ma può essere utile per l'identificazione della specie e per valutare la sensibilità agli antibiotici dei lieviti. *Candida albicans* è la specie più comune (vedi Cap. 196). Il fluconazolo per os (200 mg il primo giorno, poi 100 mg/die per 7-14 giorni) è il trattamento di scelta della candidosi esofagea. I pazienti resistenti al fluconazolo spesso rispondono all'itraconazolo. I pazienti che mostrano una scarsa risposta o che non possono assumere farmaci per os possono essere trattati con un'echinocandina come la caspofungina (50 mg al giorno per 7-21 giorni). L'amfotericina B (10-15 mg in infusione e.v. per 6 ore al giorno, per una dose totale di 300-500 mg) viene utilizzata nei casi gravi.

ALTRI TIPI DI ESOFAGITE

Esofagite eosinofila L'esofagite eosinofila è caratterizzata da infiammazione eosinofila e fibrosi sottomucosa. La chemochina eotassina 3 è coinvolta nella patogenesi della malattia. Clinicamente l'esofagite eosinofila è più comune nei bambini e nei maschi. I sintomi di presentazione variano con l'età. I bambini più piccoli presentano ritardo di crescita e rifiuto di deglutire. I più grandi presentano rigurgito, vomito e dolore. Gli adolescenti generalmente accusano pirosi e disfagia. Gli adulti spesso presentano disfagia intermittente e arresto del cibo. Una storia di malattia allergica o di modesta eosinofilia periferica è presente in circa la metà dei pazienti. L'esofagogramma con bario può evidenziare un esofago di piccolo calibro, restringimenti isolati dell'esofago o anelli esofagei singoli o multipli. L'esofagoscopia può rilevare la presenza di una o più fissurazioni longitudinali, anelli concentrici fissi o transitori, stenosi prossimali e macchie bianche focali (ascessi). L'ecoendoscopia può mostrare ispessimento della parete esofagea. La diagnosi differenziale include l'esofagite da reflusso, la gastroenterite eosinofila, gli anelli esofagei e le stenosi. La diagnosi è confermata dalle biopsie della mucosa esofagea, che documentano un aumento degli eosinofili (più di 15 per campo a elevato ingrandimento) o la presenza di microascessi eosinofili. La terapia consiste in un ciclo di 12 settimane di fluticasone propionato da deglutire (440 μg due volte al giorno), utilizzando un inalatore con dosimetro. Può essere utilizzato anche il prednisone per via orale. Gli accorgimenti dietetici comprendono l'identificazione del cibo responsabile del danno esofageo e la sua esclusione dalla dieta, oppure un tentativo di dieta elementare per 4 settimane. L'arresto del cibo richiede la rimozione endoscopica. La dilatazione esofagea dovrebbe essere eseguita con estrema cautela a causa dell'elevato tasso di perforazione esofagea. Alcuni trial clinici hanno indicato che gli anticorpi contro l'interleuchina 5 possono rappresentare una terapia efficace.

L'*esofagite da radiazioni* è di comune riscontro durante la radioterapia per carcinomi polmonari. La frequenza e la gravità dell'esofagite aumentano con la quantità di radiazioni somministrate e con il successivo impiego di agenti chemioterapici radiosensibilizzanti, come doxorubicina, bleomicina, ciclofosfamide e cisplatino. La disfagia e l'odinofagia possono persistere per settimane e anche diversi mesi dopo il termine della terapia. La mucosa esofagea diventa eritematosa, edematosa e friabile. Erosioni superficiali confluiscono fino a formare ulcere superficiali più ampie. Si riscontrano anche fibrosi della sottomucosa con lesioni degenerative dei vasi sanguigni, delle fibre muscolari e dei neuroni mioenterici, e possono svilupparsi stenosi esofagee. Il trattamento consiste nell'alleviare il dolore con lidocaina iniettata localmente durante la fase acuta, mentre il trattamento con indometacina può ridurre il danno da radiazioni. Può essere necessario dilatare le stenosi esofagee.

L'*esofagite corrosiva* è causata dall'ingestione d'agenti caustici, come acidi o basi forti. Un danno corrosivo grave può portare a perforazione esofagea, emorragia e morte. La somministrazione di steroidi non è utile nell'esofagite corrosiva acuta. La guarigione si accompagna di solito al formarsi di stenosi. Le stenosi da caustici sono di solito lunghe e rigide (vedi Fig. 286-2, riquadro 5) e generalmente richiedono la dilatazione con dilatatori fatti passare per mezzo di una guida attraverso il tratto stenotico.

L'*esofagite da farmaci* si associa all'ingestione di alcuni tipi di farmaci in pastiglie. Antibiotici come la doxiciclina, le tetracicline, le oxitetracicline, la minociclina, la penicillina e la clindamicina sono responsabili di oltre il 50% dei casi. Anche i FANS, come l'acido acetilsalicilico, l'indometacina e l'ibuprofene, sono implicati nella genesi del danno. Altri farmaci d'uso comune che causano danno esofageo sono il cloruro di potassio, il ferro solfato o succinato, la chinidina, l'alprenololo, la teofillina, l'acido ascorbico, il pinaverium bromuro. I bisfosfonati, specialmente alendronato e pamidronato, sono agenti lesivi più comuni. L'esofagite da farmaci può essere prevenuta o evitando gli agenti causali o mantenendo la stazione eretta durante l'ingestione delle pastiglie e assumendo in tale occasione grandi quantità di liquidi.

La scleroterapia delle varici esofagee sanguinanti in genere causa un dolore retrosternale transitorio e disfagia, ma può associarsi allo sviluppo di ulcera esofagea, stenosi, ematoma o perforazione. La legatura delle varici esofagee causa complicanze simili, sebbene meno frequentemente. Le esofagiti associate a malattie mucocutanee e sistemiche sono caratterizzate in genere da vescicole e dalla formazione di bolle, da desquamazione epiteliale e dalla formazione di stenosi esofagee sottili, membranose o dense. Il pemfigo volgare e quello bolloso determinano, rispettivamente, bolle intraepiteliali e subepiteliali e possono essere diagnosticati con tecniche immunoistologiche specifiche; entrambi sono caratterizzati da desquamazione epiteliale o dalla presenza di escare a livello esofageo. Il trattamento con glucocorticoidi è in genere efficace. Il pemfigo cicatriziale, la sindrome di Stevens-Johnson e l'epidermiolisi bollosa tossica possono causare lesioni bollose dell'esofago e stenosi, che richiedono una moderata dilatazione. La malattia del trapianto contro l'ospite si osserva nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo o di cellule staminali. Se coinvolge l'esofago, la disfagia e l'odinofagia sono sintomi comuni. I reperti radiologici includono anelli e membrane dell'esofago medio e superiore o stenosi. Si possono riscontrare ulcere esofagee. La malattia di Behçet e la gastroenterite eosinofila possono interessare anche l'esofago e rispondere al trattamento con steroidi. Anche il lichen planus erosivo può coinvolgere l'esofago. La malattia di Crohn può causare stenosi infiammatorie, fistole, polipi filiformi e fistole esofagee.

ALTRE MALATTIE DELL'ESOFAGO

DIVERTICOLI

I diverticoli sono estroflessioni della parete dell'esofago. Il *diverticolo di Zenker* insorge in un punto di naturale minore resistenza nella parete posteriore dell'ipofaringe (triangolo di Killian) e causa alitosi, rigurgito di saliva e rigurgito di cibo che può essere stato assunto diversi giorni prima. Quando è di grandi dimensioni e pieno di cibo, un diverticolo di Zenker può comprimere lo stomaco e causare disfagia od ostruzione completa. Il posizionamento di un sondino nasogastrico e l'esplorazione endoscopica devono essere eseguiti con estrema cautela in questi pazienti in quanto il diverticolo può andare incontro a perforazione. Un *diverticolo del terzo medio dell'esofago* può essere causato dalla trazione esercitata da vecchie aderenze o dalla propulsione generata da anomalie motorie esofagee. Un *diverticolo epifrenico* può essere associato ad acalasia. I diverticoli di piccole o medie dimensioni, quelli dell'esofago medio e i diverticoli epifrenici sono generalmente asintomatici. La *diverticolosi diffusa intramurale* dell'esofago è dovuta alla dilatazione delle ghiandole esofagee profonde e può portare a candidosi cronica o allo sviluppo di una stenosi, generalmente localizzata nella parte superiore dell'esofago. Questi pazienti possono presentarsi con disfagia. I diverticoli di Zenker sintomatici sono trattati con una miotomia cricofaringea con o senza diverticolectomia. I diverticoli esofagei di grandi dimensioni, se sintomatici, vengono rimossi chirurgicamente. Quando i diverticoli sono associati a spasmo esofageo diffuso o acalasia, si esegue una miotonia distale. Le stenosi associate a diverticolosi diffusa intramurale sono trattate con dilatatori di gomma.

MEMBRANE ED ANELLI

Stenosi membranacee dell'esofago sono normalmente di origine congenita o infiammatoria. Membrane ipofaringee asintomatiche si riscontrano in meno del 10% degli individui normali. Quando sono concentriche, causano disfagia intermittente per i cibi solidi. La combinazione di membrane ipofaringee sintomatiche e anemia sideropenica in donne di mezza età costituisce la *sindrome di Plummer-Vinson*. L'importanza clinica di questa sindrome non è chiara. Le membrane del terzo medio esofageo sono rare. Spesso sono di natura infiammatoria e possono svilupparsi nelle malattie mucocutanee, nella malattia del trapianto contro l'ospite e nell'esofagite eosinofila. Anelli mucosi multipli (esofago felino) sono caratteristici dell'esofagite eosinofila.

L'*anello mucoso dell'esofago distale* (anello di Schatzki) è una stenosi membranacea sottile localizzata alla giunzione squamocolonnare, in corrispondenza o in prossimità del margine del SEI (Fig. 286-2, riquadro 7). Può essere causato dalla malattia da reflusso gastroesofageo o essere di origine congenita. Esso produce invariabilmente disfagia quando il lume residuo ha un diametro minore di 1,3 cm. La disfagia per i solidi è l'unico sintomo ed è normalmente episodica. Un anello del terzo inferiore esofageo è una delle cause più frequenti di disfagia. Anelli asintomatici possono essere presenti in circa il 10% degli individui sani. Le membrane e gli anelli mucosi sintomatici sono facilmente trattati tramite dilatazione.

Un *anello esofageo distale muscolare* (anello contrattile) è localizzato in sede prossimale rispetto agli anelli mucosi e può rappresentare un segmento superiore anormale dello sfintere esofageo inferiore. Questi anelli possono essere riconosciuti perché non sono costanti per forma e dimensione. Anch'essi possono causare disfagia e dovrebbero essere differenziati dalle stenosi peptiche, dall'acalasia e dagli anelli di Schatzki. Gli anelli muscolari non rispondono adeguatamente alla dilatazione.

ERNIA IATALE

L'*ernia iatale* è l'erniazione di una parte dello stomaco nella cavità toracica attraverso lo iato esofageo del diaframma. L'ernia iatale da scivolamento è costituita dallo slittamento in direzione orale della giunzione gastroesofagea e del fondo gastrico. Un'ernia da scivolamento può risultare dall'indebolimento dell'apparato legamentoso che àncora la giunzione gastroesofagea al diaframma, dalla contrazione longitudinale dell'esofago o

dall'aumento della pressione intraddominale. Ernie iatali di piccolo diametro vengono frequentemente dimostrate dallo studio radiologico dell'esofago durante la manovra di Valsalva. L'incidenza aumenta con l'età; dopo i 50 anni la prevalenza di tali ernie è di circa il 60%. Raramente le ernie da scivolamento di piccole dimensioni producono sintomi, ma possono contribuire comunque alla patogenesi dell'esofagite da reflusso. Nell'*ernia paraesofagea* la giunzione esofagogastrica rimane fissa nella sua sede normale, mentre una parte dello stomaco ernia, attraverso lo iato esofageo, portandosi vicino alla giunzione gastroesofagea. Sia l'ernia paraesofagea sia quella mista, paraesofagea e da scivolamento, possono andare incontro a incarceramento e strozzamento, causando dolore toracico acuto, disfagia e comparsa di massa mediastinica, che necessita di un trattamento chirurgico urgente. La parte di stomaco erniata può causare disfagia o andare incontro allo sviluppo di gastrite o ulcera, provocando così sanguinamento cronico. Le ernie paraesofagee voluminose devono essere trattate chirurgicamente.

TRAUMI MECCANICI

La *rottura dell'esofago* può essere causata da: 1) danno iatrogeno o trauma esterno; 2) aumentata pressione intraesofagea associata a vomito intenso o conati di vomito (*rottura spontanea* o *sindrome di Boerhaave*); 3) malattie esofagee come l'esofagite corrosiva, l'ulcera esofagea o neoplasie. La sede della perforazione dipende dalla causa. La perforazione in seguito a manovre strumentali si verifica generalmente nella faringe o nell'esofago distale, appena prima del diaframma, a livello della parete posterolaterale. La perforazione esofagea causa dolore retrosternale di intensità elevata, che può essere peggiorato dalla deglutizione e dagli atti respiratori. Aria libera può entrare nel mediastino e diffondersi nelle strutture vicine, causando enfisema sottocutaneo palpabile al collo, con riscontro di suoni mediastinici crepitanti all'auscultazione e pneumotorace. Col tempo sopravvengono complicanze infettive e può svilupparsi un ascesso mediastinico. La perforazione esofagea associata a vomito di solito porta al passaggio di contenuto gastrico nel mediastino e causa gravi complicanze mediastiniche. Al contrario, la perforazione in seguito a manovre strumentali può essere clinicamente lieve e non dar luogo a complicanze significative. La rottura spontanea dell'esofago può mimare clinicamente l'infarto del miocardio, la pancreatite o la rottura di un viscere addominale. Il dolore toracico, particolarmente nell'anziano, può essere lieve. L'enfisema mediastinico può svilupparsi tardivamente. Una radiografia del torace standard dimostra alterazioni nella maggioranza dei pazienti, anche se la tomografia computerizzata (TC) del torace è più sensibile nell'individuare l'aria libera mediastinica. Il versamento pleurico può avere un alto contenuto di amilasi di origine salivare. La diagnosi è confermata dallo studio radiografico con pasto opaco. Inizialmente viene impiegato il gastrografin ma, se non si riscontra alcuna perdita, per confermare la diagnosi si usa una piccola quantità di bario a bassa densità. Il trattamento consiste nel mantenere un'aspirazione esofagea e gastrica costante e nella somministrazione per via parenterale di antibiotici a largo spettro. Il drenaggio chirurgico e la riparazione della lacerazione vanno eseguiti il più presto possibile. Nei pazienti con carcinoma in fase terminale la riparazione chirurgica può non essere possibile. In alcuni casi può essere indicato il posizionamento endoscopico di clip o stent. I pazienti con piccole perforazioni secondarie a manovre strumentali possono essere trattati in maniera conservativa. Un esteso danno da corrosione può richiedere la diversione esofagea e l'escissione del tratto interessato.

Lacerazione della mucosa (sindrome di Mallory-Weiss) Questa lacerazione è normalmente causata da vomito, conati di vomito o tosse intensa. La lacerazione generalmente coinvolge la mucosa gastrica vicino alla giunzione squamocolonnare. I pazienti si presentano con sanguinamento gastrointestinale superiore, anche di notevole intensità. Nella maggioranza dei pazienti il sanguinamento si arresta spontaneamente. Un sanguinamento prolungato può rispondere alla terapia con vasopressina o all'embolizzazione angiografica. È raro il ricorso alla chirurgia.

Ematoma intramurale Il vomito, particolarmente in pazienti con anomalie della coagulazione, può causare un sanguinamento tra gli strati mucoso e muscolare dell'esofago. Il paziente sviluppa un'improvvisa disfagia con dolore toracico. La diagnosi può essere posta con pasto baritato e TC. La risoluzione, normalmente, è spontanea.

CORPI ESTRANEI E ARRESTO DEL BOLO ALIMENTARE

I corpi estranei possono arrestarsi nell'esofago cervicale appena oltre lo sfintere esofageo superiore, vicino all'arco aortico o sopra lo sfintere esofageo inferiore. Generalmente richiedono la rimozione per via endoscopica. L'arresto nell'esofago di un bolo alimentare può avvenire quando il lume esofageo è ristretto a causa di una stenosi, di un carcinoma, di un'anello esofageo distale o di un'esofagite eosinofila. Un'ostruzione acuta causa una totale incapacità di deglutire, con dolore toracico di intensità elevata. I boli alimentari possono essere rimossi endoscopicamente. Il tentativo di rendere morbidi i boli di carne al fine di facilitare il transito è da evitare, a causa del potenziale pericolo di perforazione e di polmonite da aspirazione. Talvolta si compie un tentativo con glucagone (1 mg e.v.) prima di ricorrere alla procedura di rimozione per via endoscopica. La dilatazione esofagea è necessaria per evitare una recidiva. Nell'esofagite eosinofila la dilatazione esofagea deve essere eseguita con cautela a causa dell'elevato rischio di perforazione.

BIBLIOGRAFIA

FORD CN: Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. JAMA 28:1534, 2005

HIRANO I: Pathophysiology of achalasia and diffuse esophageal spasm. GI Motility Online, *http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo22.html*, 2006

LOGEMANN JA: Medical and rehabilitative therapy of oral, pharyngeal motor disorders. GI Motility Online, *http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo50.html, 2006*

LOWE RC: Medical management of gastroesophageal reflux disease. GI Motility Online, *http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo54.html*, 2006

NURKO S, FURUTA GT: Eosinophilic esophagitis. GI Motility Online, *http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo49.html*, 2006

PEHLIVANOV N, PASRICHA PJ: Medical and endoscopic treatment of achalasia. GI Motility Online, *http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo52.html*, 2006

SPECHLER SJ: Clinical practice: Barrett's esophagus. N Engl J Med 346:836, 2002

SPECHLER SJ et al: Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. Am J Gastroenterol 102:1301, 2007

WISE JL, MURRAY JA: Oral, pharyngeal and esophageal motility disorders in systemic diseases. GI Motility Online, *http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo40.html*, 2006

287 Ulcera peptica e malattie correlate

John Del Valle

ULCERA PEPTICA

Il dolore epigastrico urente, esacerbato dal digiuno e che migliora con i pasti, è un sintomo associato all'ulcera peptica. Si definisce *ulcera* un'interruzione dell'integrità della mucosa gastrica e/o duodenale che porta a un difetto locale o a un'escavazione, dovuta a un'infiammazione attiva. Le ulcere compaiono nello stomaco o nel duodeno e sono spesso di natura cronica. La malattia peptica è molto comune negli Stati Uniti, con quattro milioni di individui, tra nuovi casi e recidive, affetti ogni anno. La prevalenza dell'ulcera peptica nell'arco della vita, negli Stati Uniti, è approssimativamente del 12% negli uomini e del 10% nelle donne. Inoltre, si verificano circa 15000 decessi/anno come conseguenza delle complicanze di questa malattia. L'impatto finanziario di queste frequenti patologie è sostanziale, con budget stimato sulla spesa sanitaria pari a circa 10 miliardi di dollari/anno negli Stati Uniti.

FISIOLOGIA GASTRICA

Nonostante l'attacco costante alla mucosa gastroduodenale da parte di una moltitudine di agenti lesivi (acido, pepsina, acidi biliari, enzimi pancreatici, farmaci e batteri), l'integrità della mucosa è mantenuta grazie a un complesso sistema che garantisce difesa e riparazione.

Anatomia gastrica La mucosa gastrica è costituita da pliche che contengono microscopiche foveole gastriche, ognuna delle quali si dirama in quattro o cinque ghiandole gastriche costituite da epitelio altamente specializzato. La costituzione delle ghiandole gastriche varia con la loro sede anatomica. Le ghiandole a livello del cardias costituiscono meno del 5% di tutte le ghian-

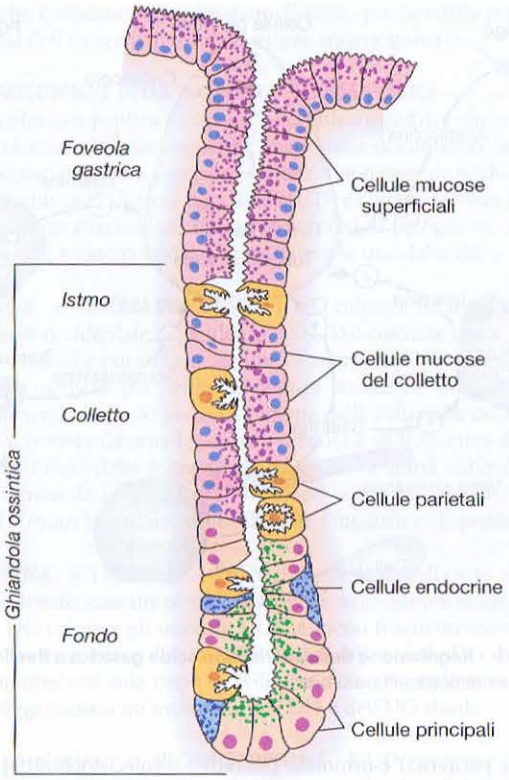


FIGURA 287-1 Rappresentazione schematica della ghiandola gastrica ossintica. (*Da:* S Ito, RJ Winchester, *Cell Biol* 16:541, 1963; con modifiche.)

dole gastriche e contengono cellule mucipare ed endocrine. Il 75% delle ghiandole gastriche si trova all'interno della mucosa ossintica e contiene cellule del colletto, parietali, principali, endocrine ed enterocromaffini (Fig. 287-1). Le ghiandole piloriche, che si trovano nell'antro, contengono cellule mucosecernenti ed endocrine (incluse le cellule secernenti gastrina).

La cellula parietale, anche nota come cellula ossintica, si trova abitualmente nel colletto, o istmo, o nella ghiandola ossintica. La cellula parietale a riposo, o non stimolata, ha prominenti vescicole tubulari nel citoplasma e canalicoli intracellulari contenenti corti microvilli vicino alla superficie apicale (Fig. 287-2). L'H^+-K^+-ATPasi è presente sulla membrana dell'apparato tubulo-vescicolare; in seguito alla stimolazione cellulare, questa membrana, insieme alle membrane apicali, forma una densa rete di canalicoli intracellulari apicali contenenti lunghi microvilli. La secrezione acida, un processo che richiede molta energia, avviene alla superficie apicale dei canalicoli. Numerosi mitocondri (dal 30 al 40% del volume cellulare totale) generano l'energia richiesta per la secrezione.

Difese della mucosa gastroduodenale L'epitelio gastrico è sotto il costante assalto da parte di una serie di fattori lesivi endogeni, inclusi HCl, pepsinogeno/pepsina e sali biliari. Inoltre, un costante flusso di sostanze esogene quali farmaci, alcol e batteri entra in contatto con la mucosa gastrica. Un sistema biologico altamente complesso è posto in essere per assicurare sia una difesa contro lesioni mucosali, sia la riparazione di qualsiasi lesione possa instaurarsi.

Il sistema di difesa della mucosa può essere immaginato come una barriera a tre livelli, composta di elementi pre-epiteliali, epiteliali e sub-epiteliali (Fig. 287-3). La prima linea di difesa è uno strato di bicarbonato e muco, che serve come barriera fisico-chimica per molteplici molecole, inclusi gli ioni idrogeno. Il muco è secreto in modo regolare dalla superficie luminale delle cellule epiteliali gastriche e duodenali. Esso consiste primariamente d'acqua (95%) e di una miscela di lipidi e glicoproteine (mucina). Il gel mucoso funziona come uno strato d'acqua non mescolabile, che impedisce la diffusione di ioni e molecole come la pepsina. Il bicarbonato, secreto in maniera regolata dalla superficie delle cellule epiteliali della mucosa gastroduodenale nel gel mucoso, forma un gradiente di pH che oscilla tra 1 e 2 a livello della superficie del lume gastrico, e raggiunge valori di 6-7 alla superficie delle cellule epiteliali.

Le cellule epiteliali di superficie costituiscono lo strato successivo di difesa attraverso diversi fattori, tra cui la produzione

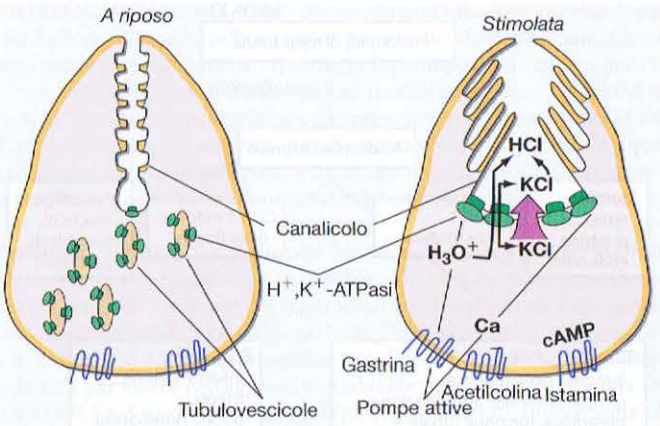


FIGURA 287-2 Cellula parietale gastrica in fase di trasformazione dopo stimolazione con un secretagogo. (*Da:* SJ Hersey, G Sachs, *Physiol Rev* 75:155, 1995; con modifiche.)

di muco, le pompe ioniche di membrana che mantengono il pH intracellulare e la produzione di bicarbonato, e le giunzioni serrate. Se nella barriera epiteliale è aperta una breccia, le cellule epiteliali gastriche confinanti con il punto della lesione possono migrare a ripristinare la regione danneggiata (*fenomeno della restituzione*). Questo processo avviene indipendentemente dalla divisione cellulare e richiede un flusso di sangue ininterrotto e un pH alcalino nell'ambiente circostante. Numerosi fattori di crescita, inclusi il fattore di crescita epidermico (*epidermal growth factor*, EGF), il fattore di crescita trasformante α (*trasforming growth factor α*, TGFα) e il fattore di crescita dei fibroblasti (*fibroblast growth factor*, FGF), modulano il processo di restituzione. I grandi difetti di continuità che non possono essere efficacemente riparati dalla restituzione richiedono la proliferazione delle cellule. La rigenerazione delle cellule epiteliali è regolata dalle prostaglandine e dai fattori di crescita, come EGF e TGFα. Contemporaneamente al rinnovamento delle cellule epiteliali avviene la formazione di nuovi vasi (*angiogenesi*) all'interno del letto microvascolare danneggiato. Sia l'FGF sia il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) sono importanti nel regolare l'angiogenesi nella mucosa gastrica.

Un complesso sistema microvascolare all'interno dello strato sottomucoso gastrico è il componente chiave della difesa subepiteliale e del sistema di riparazione, fornendo ioni bicarbonato (HCO_3^-) che neutralizzano l'acido generato dalla secrezione di HCl delle cellule parietali. Inoltre, questo microcircolo fornisce un adeguato supporto di micronutrienti e ossigeno e rimuove sottoprodotti metabolici tossici.

Le prostaglandine rivestono un ruolo centrale nella difesa epiteliale gastrica e nella riparazione delle eventuali lesioni (Fig. 287-4). La mucosa gastrica contiene alti livelli di prostaglandine, che regolano il rilascio di bicarbonato e di muco, inibiscono la secrezione delle cellule parietali e sono importanti per mantenere il flusso sanguigno della mucosa e la restituzione delle cellule parietali. Le prostaglandine derivano dall'acido arachidonico esterificato, che si forma dai fosfolipidi della membrana cellulare mediante l'azione della fosfolipasi A_2. Un enzima chiave che controlla il passaggio limitante nella sintesi delle prostaglandine è la ciclossigenasi (COX), che è presente in due isoforme (COX-1 e COX-2), con caratteristiche di-

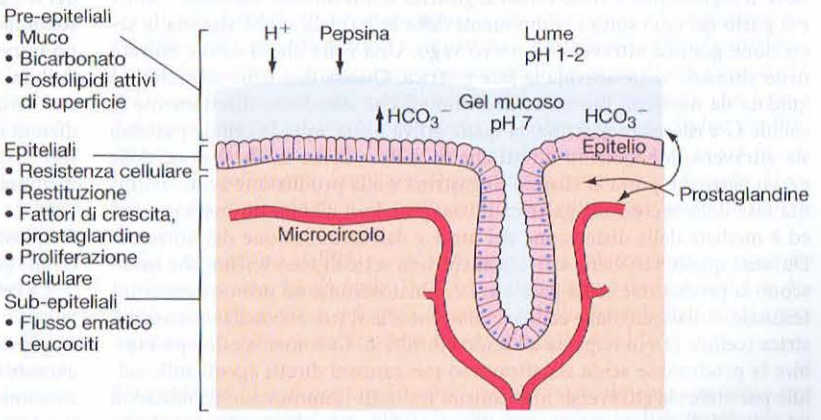


FIGURA 287-3 Fattori di difesa e di riparazione della mucosa gastroduodenale.

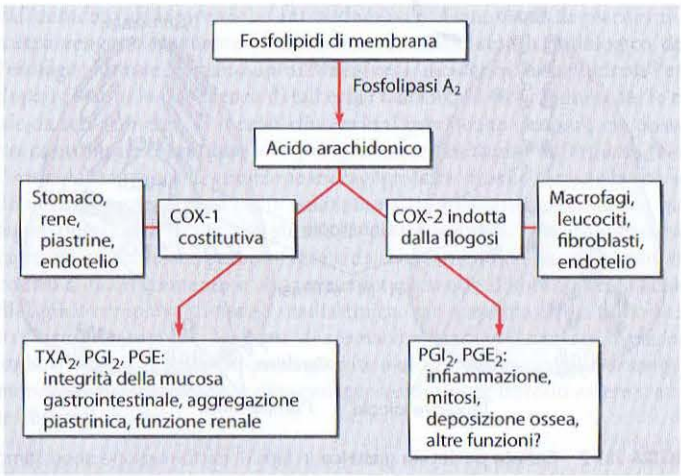


FIGURA 287-4 Rappresentazione schematica della sintesi della prostaglandina E2 (PGE_2) e della prostaciclina (PGI_2). Vengono indicate anche le caratteristiche e la distribuzione degli enzimi ciclossigenasi (COX) 1 e 2. TXA_2, trombossano A_2.

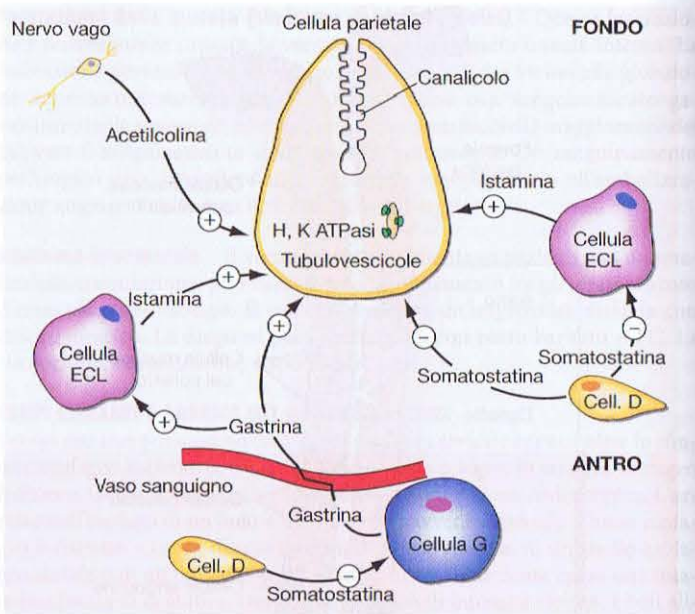


FIGURA 287-5 Regolazione della secrezione acida gastrica a livello cellulare. ECL, cellula enterocromaffino-simile.

stinte riguardo alla struttura, distribuzione tissutale ed espressione. La COX-1 è espressa in modo costitutivo in una varietà di tessuti, che includono stomaco, piastrine, reni ed endotelio, e riveste un ruolo importante nel mantenimento dell'integrità della funzione renale e della mucosa gastroduodenale e nell'aggregazione piastrinica. Al contrario, l'espressione della COX-2 è inducibile da parte di stimoli infiammatori in macrofagi, leucociti, fibroblasti e cellule sinoviali. Gli effetti benefici dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sull'infiammazione tissutale sono dovuti all'inibizione della COX-2; la tossicità di questi farmaci (per es., ulcerazione della mucosa gastrointestinale e insufficienza renale) è invece correlata all'inibizione dell'isoforma COX-1. I FANS altamente selettivi per la COX-2 sono potenzialmente in grado di ridurre l'infiammazione tissutale, con minima tossicità a livello del tratto gastrointestinale. Gli inibitori selettivi della COX-2 hanno determinato effetti collaterali a carico del sistema cardiovascolare conducendo un aumento del rischio di infarto miocardico. Pertanto l'FDA ha rimosso dal mercato due di questi farmaci (valdecoxib e rofecoxib) (vedi oltre).

L'ossido nitrico (*nitric oxide*, NO), o monossido d'azoto, è importante nel mantenimento dell'integrità della mucosa gastrica. L'enzima chiave, l'ossido nitrico sintasi, è costitutivamente espresso a livello della mucosa e contribuisce alla citoprotezione mediante stimolazione della produzione di muco gastrico, aumentando l'afflusso ematico alla mucosa e preservando le funzioni di barriera delle cellule epiteliali.

Fisiologia della secrezione gastrica L'acido cloridrico e il pepsinogeno sono i due prodotti principali della secrezione gastrica in grado di causare lesioni della mucosa. La secrezione acida avviene sia in condizioni basali sia sotto stimolo. La produzione acida basale ha luogo secondo un modello circadiano, raggiungendo i livelli più alti durante la notte e i più bassi durante le ore mattutine. Lo stimolo colinergico tramite il nervo vago e la stimolazione istaminica, da fonti locali gastriche (vedi oltre) sono i principali determinanti della secrezione gastrica basale. Si distinguono normalmente tre fasi della secrezione gastrica acida stimolata, distinte in funzione della sede dove il segnale nasce (fase cefalica, gastrica e intestinale). La vista, l'odore e il gusto del cibo sono i componenti della fase cefalica, che stimola la secrezione gastrica attraverso il nervo vago. Una volta che il cibo è entrato nello stomaco viene attivata la fase gastrica. Questa fase della secrezione è guidata da nutrienti (aminoacidi e amine) che stimolano direttamente le cellule G a rilasciare gastrina, la quale attiva a sua volta le cellule parietali sia attraverso meccanismi diretti che indiretti. Anche la distensione delle pareti gastriche porta al rilascio di gastrina e alla produzione acida. L'ultima fase della secrezione gastrica inizia quando il cibo entra nell'intestino ed è mediata dalla distensione del lume e dall'assimilazione dei nutrienti. Durante queste fasi viene attivata anche una serie di meccanismi che inibiscono la produzione acida gastrica. La somatostatina, un ormone gastrointestinale, è rilasciato dalle cellule endocrine che si trovano nella mucosa gastrica (cellule D), in risposta all'acido cloridrico. La somatostatina può inibire la produzione acida sia attraverso meccanismi diretti agenti sulle cellule parietali, sia attraverso meccanismi indiretti [diminuendo il rilascio di istamina dalle cellule enterocromaffino-simili (*enterochromaffin-like*, ECL) nonché il rilascio di gastrina dalle cellule G]. Fattori addizionali nervosi (sia centrali sia periferici) e ormonali (secretina e colecistochinina) hanno un ruolo nel controbilanciare la secrezione acida. In circostanze fisiologiche tutte queste fasi avvengono simultaneamente.

La cellula parietale a secrezione acida è localizzata nella ghiandola ossintica, adiacente agli altri elementi cellulari (cellule ECL e cellule D), anch'essi importanti nel processo di secrezione gastrica (Fig. 287-5). Questa cellula è l'unica che secerne anche il fattore intrinseco. La cellula parietale esprime recettori per numerosi stimoli alla secrezione acida, comprese l'istamina (recettore H_2), la gastrina (recettore colecistochinina B/gastrina) e l'acetilcolina (recettore muscarinico M_3). Il legame dell'istamina al recettore H_2 porta all'attivazione dell'adenilatociclasi e all'aumento dell'AMP ciclico. L'attivazione dei recettori gastrinici e muscarinici porta all'attivazione della via della proteinchinasi C e del fosfoinositolo. Ognuna di queste modalità di trasmissione del segnale regola una serie di cascate a catena di chinasi, che controllano la pompa protonica ATP dipendente (H^+-K^+-ATPasi). La scoperta che differenti ligandi e i loro recettori conducono all'attivazione di differenti vie di segnalazione spiega il potenziamento della secrezione acida che avviene quando l'istamina e la gastrina o l'acetilcolina sono combinate. In modo ancora più importante, questa osservazione spiega perché il blocco di un tipo di recettore (H_2) diminuisca la secrezione gastrica stimolata da agenti che attivano altre vie di segnalazione intracellulare (gastrina, acetilcolina). Le cellule parietali esprimono anche recettori per ligandi che inibiscono la produzione acida (prostaglandine, somatostatina ed EGF).

L'enzima H^+-K^+-ATPasi genera una grande concentrazione di H^+. Si tratta di una proteina di membrana formata da due subunità, α e β. Il sito catalitico attivo si trova nella subunità α; la funzione della subunità β non è chiara. Questo enzima usa l'energia chimica dell'ATP per trasferire gli ioni H^+ dal citoplasma delle cellule parietali ai canalicoli secretori, in cambio del K^+. L'H^+-K^+-ATPasi è localizzata nei canalicoli secretori e nel complesso tubulovescicolare citoplasmatico non secretorio. Le vescicole tubulari sono impermeabili al K^+, il che rende la pompa inattiva in tale sede. La distribuzione delle pompe tra le vescicole non secretorie e i canalicoli secretori varia in funzione dell'attività delle cellule parietali (Fig. 287-2). In condizioni di riposo, solo il 5% delle pompe è nei canalicoli secretori, mentre sotto stimolo le vescicole tubulari sono immediatamente trasferite sulla membrana dei canalicoli secretori, dove circa il 60-70% delle pompe è attivato. Le pompe protoniche sono riciclate allo stato inattivo nelle vescicole citoplasmatiche non secretorie appena viene a mancare l'attivazione delle cellule parietali.

La cellula principale, localizzata principalmente nel fondo gastrico, sintetizza e secerne pepsinogeno, il precursore inattivo dell'enzima proteolitico pepsina. L'ambiente acido dello stomaco porta alla separazione dal precursore inattivo della pepsina, e fornisce il basso pH (<2) richiesto per l'attivazione della pepsina stessa. La pepsina ha un'attività significativamente diminuita a un pH di 4 ed è irreversibilmente inattivata e denaturata a un pH superiore a 7. Molti degli agenti che stimolano la secrezione acida sti-

molano anche il rilascio di pepsinogeno. Il ruolo preciso della pepsina nella patogenesi dell'ulcera peptica deve essere ancora stabilito.

BASI FISIOPATOLOGICHE DELLA MALATTIA ULCEROSA PEPTICA

La malattia ulcerosa peptica comprende sia l'ulcera gastrica che quella duodenale. Le ulcere si definiscono come una lesione di continuo della superficie mucosa con diametro superiore a 5 mm, che si estende profondamente fino alla sottomucosa. L'ulcera duodenale (UD) e l'ulcera gastrica (UG) possiedono molte caratteristiche comuni in termini di patogenesi, diagnosi e trattamento, ma numerosi fattori distinguono le une dalle altre.

Epidemiologia • ***ULCERA DUODENALE*** L'UD colpisce tra il 6 e il 15% della popolazione occidentale. L'incidenza dell'UD è costantemente diminuita dal 1960 al 1980 ed è poi rimasta stabile. La mortalità, il ricorso alla chirurgia e le visite mediche per patologia peptica duodenale sono diminuiti di più del 50% negli ultimi 30 anni. La ragione della riduzione della frequenza dell'UD è verosimilmente legata alla riduzione di frequenza dell'*Helicobacter pylori*. Prima della scoperta dell'*H. pylori* la storia naturale dell'UD era caratterizzata da frequenti recidive dopo la terapia iniziale. L'eradicazione dell'*H. pylori* ha ridotto notevolmente l'incidenza di queste recidive.

ULCERA GASTRICA L'UG tende a comparire più tardi nella vita rispetto all'ulcera duodenale, con un picco d'incidenza nella sesta decade. Più della metà delle UG colpisce gli uomini. L'UG è meno frequentemente diagnosticata, ma forse questo è dovuto all'alta probabilità della UG di rimanere silente e manifestarsi solo dopo lo sviluppo di una complicanza. Gli studi autoptici suggeriscono un'incidenza dell'UD e dell'UG simile.

Anatomia patologica • ***ULCERA DUODENALE*** L'UD compare più spesso nella prima porzione del duodeno (>95%), essendo circa il 90% localizzato entro 3 cm dal piloro. Le UD sono abitualmente di diametro inferiore o uguale a 1 cm, ma possono occasionalmente raggiungere i 3-6 cm (ulcera gigante). Le ulcere sono chiaramente demarcate, raggiungendo a volte la muscolaris propria. La base dell'ulcera spesso consiste in una zona di necrosi eosinofila con fibrosi circostante. Le UD maligne sono molto rare.

ULCERA GASTRICA Al contrario delle UD, le UG possono essere di natura maligna. Le UG benigne sono localizzate più frequentemente distalmente alla giunzione tra l'antro e la mucosa a secrezione acida. Le UG benigne del fondo gastrico sono abbastanza rare e sono istologicamente simili alle UD. Le UG benigne associate all'*H. pylori* sono correlate anche a gastrite antrale. Per contro, le UG da FANS non sono accompagnate da gastrite cronica attiva, ma può esservi evidenza di gastropatia chimica caratterizzata da iperplasia delle foveole, edema della lamina propria e rigenerazione epiteliale in assenza di *H. pylori*. Si può inoltre osservare l'estensione delle fibre muscolari lisce nelle porzioni superiori della mucosa, dove di norma non sono tipicamente presenti.

Fisiopatologia • ***ULCERA DUODENALE*** L'*H. pylori* e il danno da FANS spiegano la maggior parte delle UD. Nei pazienti con UD sono state descritte molte anomalie della secrezione acida. Di queste, la secrezione acida gastrica basale (*basal acid output*, BAO) media e notturna sembra essere aumentata nei pazienti con UD in confronto con i controlli; in ogni modo, vi è un'ampia sovrapposizione tra i pazienti con UD e i soggetti di controllo. La ragione di questo alterato processo secretorio non è chiara, ma l'infezione da *H. pylori* potrebbe contribuire a tale riscontro. In alcuni pazienti con UD si osserva uno svuotamento gastrico accelerato dei liquidi, ma il suo ruolo nella formazione dell'UD, se esiste, non è chiaro. La secrezione di bicarbonato è diminuita in modo significativo nel bulbo duodenale dei pazienti con UD attiva, in confronto con i soggetti di controllo. L'infezione da *H. pylori* potrebbe avere un ruolo anche in questo processo (vedi oltre).

ULCERA GASTRICA Come nelle UD, la maggior parte delle UG può essere attribuita o all'*H. pylori* o al danno della mucosa da FANS. Le UG che compaiono nell'area prepilorica, o quelle nel corpo associate a UD o a cicatrice duodenale, sono simili nella patogenesi all'UD. La produzione acida gastrica (basale, BAO, e massimale dopo stimolo, MAO) tende a essere normale o diminuita nei pazienti con UG. Quando l'UG si sviluppa in presenza di minimi livelli di acidità, può essere presente un danno dei fattori di difesa.

In alcuni pazienti con UG sono state implicate anomalie, a riposo e sotto stimolo, della pressione dello sfintere pilorico, con aumento concomitante del reflusso gastroduodenale. Sebbene gli acidi biliari, la lisolecitina e gli enzimi pancreatici possano danneggiare la mucosa gastrica, non è ancora stato stabilito un loro ruolo preciso nella patogenesi dell'UG. Lo svuotamento gastrico ritardato di solidi è descritto in pazienti con UG, ma non è riportato in modo costante.

H. PYLORI E MALATTIA PEPTICA ACIDA Si riscontra un'infezione gastrica da parte del batterio *H. pylori* nella maggior parte delle ulcere peptiche. Questo microrganismo riveste anche un ruolo nello sviluppo del linfoma gastrico del tessuto linfoide associato alla mucosa (*mucosal associated lymphoid tissue*, MALT) e dell'adenocarcinoma gastrico. Sebbene l'intero genoma dell'*H. pylori* sia stato sequenziato, non è ancora chiaro in che modo questo batterio, che si trova nello stomaco, causi ulcerazione nel duodeno, né se la sua eradicazione porti alla diminuzione del cancro gastrico.

Batteriologia Il batterio, inizialmente denominato *Campylobacter pyloridis*, è un bacillo Gram-negativo microaerofilo, che si trova più comunemente nelle porzioni più profonde del gel mucoso che ricopre la mucosa gastrica o tra lo strato mucoso e l'epitelio gastrico. Può attaccare l'epitelio gastrico, ma in condizioni normali non sembra invadere le cellule. È strategicamente adattato per vivere nell'aggressivo ambiente dello stomaco. Ha una forma a S (~ 0,5 × 3 μm) e possiede multipli flagelli foderati. Inizialmente l'*H. pylori* risiede nell'antro ma, con il passare del tempo, migra verso i segmenti più prossimali dello stomaco. È capace di trasformarsi in una forma coccoide, che rappresenta uno stato inattivo o di latenza, che potrebbe facilitarne la sopravvivenza in condizioni avverse. Il genoma di *H. pylori* è stato sequenziato (1,65 milioni di paia di basi) e codifica per circa 1500 proteine. Questa grande quantità di proteine comprende fattori che sono determinanti essenziali per la patogenesi mediata da *H. pylori* e per la sua colonizzazione, come le proteine esterne di membrana (proteine Hop), l'ureasi e la citotossina vacuolizzante (Vac A). Inoltre, gran parte dei ceppi di *H. pylori* contiene un frammento di genoma che codifica per l'area (o isola) di patogenicità cag (cag-PAI). Molti dei geni che costituiscono la cag-PAI codificano per le componenti di un'isola di secrezione di tipo IV che trasferisce la Cag-A all'interno della cellula ospite. Una volta all'interno della cellula, Cag-A attiva una serie di eventi cellulari importanti per la crescita della cellula e per la produzione di citochine. La prima fase dell'infezione da *H. pylori* dipende dalla motilità dei batteri e dalla capacità di sintetizzare ureasi. L'ureasi produce ammoniaca a partire dall'urea, un evento essenziale per il processo di alcalinizzazione del pH dell'ambiente circostante. Fattori batterici aggiuntivi includono catalasi, lipasi, adesine, fattore di attivazione delle piastrine e pic B (induttore delle citochine). Esistono multipli ceppi di *H. pylori*, caratterizzati dalla loro capacità di esprimere diversi di questi fattori (Cag A, Vac A ecc.). È possibile che le diverse malattie legate all'infezione da *H. pylori* debbano essere attribuite alla presenza di diversi ceppi del microrganismo, con caratteristiche patogenetiche distinte.

Epidemiologia La prevalenza dell'*H. pylori* varia nel mondo e dipende ampiamente dallo standard globale di vita nella regione. Nei Paesi in via di sviluppo, l'80% della popolazione può essere già infettata all'età di 20 anni, mentre nei Paesi industrializzati la prevalenza varia dal 20 al 50%. Negli Stati Uniti questo microrganismo è raro nell'infanzia. La prevalenza globale dell'*H. pylori* negli Stati Uniti è di circa il 30%, avendo gli individui nati prima del 1950 un più alto tasso d'infezione rispetto a quelli nati dopo. Circa il 10% degli americani di età inferiore ai 30 anni è colonizzato dal batterio. Il rischio di infezione da *H. pylori* nei Paesi industrializzati ha subìto un decremento sostanziale negli ultimi decenni. Il costante aumento della prevalenza di *H. pylori* osservato in associazione con l'aumento dell'età è dovuto principalmente a un effetto coorte, che riflette la più elevata trasmissione durante il periodo in cui le coorti più giovani erano bambini. È stato calcolato, mediante modelli matematici, che il miglioramento delle misure igieniche durante l'ultima metà del diciannovesimo secolo ha ridotto drasticamente la trasmissione di *H. pylori*. Inoltre, con gli attuali livelli di intervento, il microrganismo sarà eliminato definitivamente dagli Stati Uniti. Fattori che predispongono a più alti tassi di colonizzazione includono un basso stato socio-economico e un basso livello d'istruzione. Questi fattori, non la razza, sono responsabili del tasso di infezione da *H. pylori* negli afroamericani e negli americani d'origine ispanica, che è circa il doppio rispetto ai bianchi della stessa età. Altri fattori di rischio per l'infezione da *H. pylori* sono: 1) nascita o residenza in un Paese in via di sviluppo; 2) affollamento familiare; 3) condizioni igieniche inadeguate; 4) cibo e acqua contaminati; 5) contatto con il contenuto gastrico di un individuo affetto.

La trasmissione dell'*H. pylori* avviene per via interpersonale, seguendo la via oro-orale o fecale-orale. Il rischio dell'infezione da *H. pylori* è in declino nei Paesi in via di sviluppo. Il tasso d'infezione negli Stati Uniti è sceso di più del 50%, se confrontato con quello di 30 anni fa.

Fisiopatologia L'infezione da *H. pylori* è sempre virtualmente associata a una gastrite cronica attiva, ma solo il 10-15% degli individui infetti sviluppa ulcera peptica franca. La ragione di questa differenza non è nota. Studi iniziali

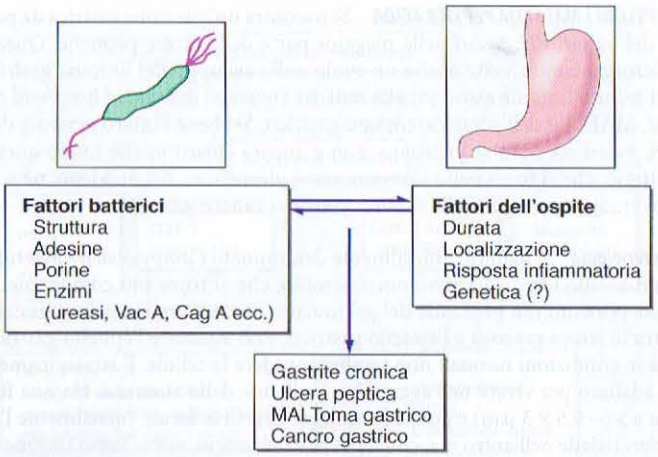


FIGURA 287-6 Profilo dei fattori batterici e dell'ospite importanti nel determinare la malattia gastrointestinale indotta da *H. pylori*. MALT, tessuto linfoide associato alla mucosa.

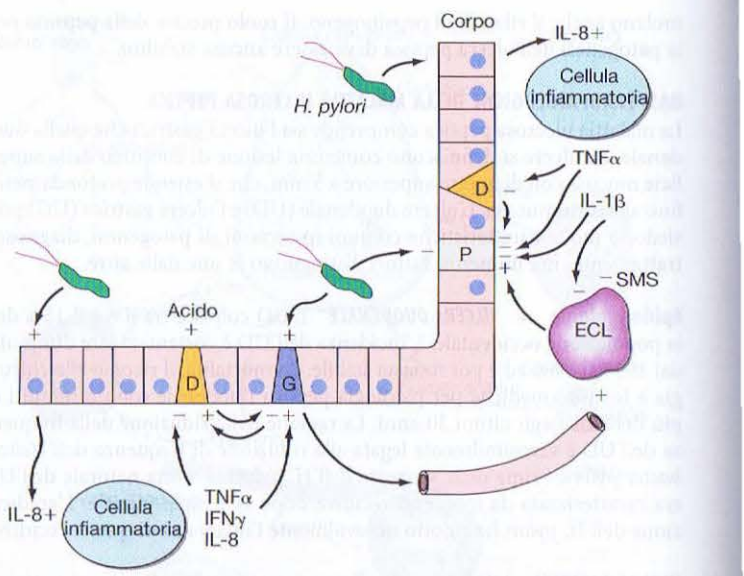


FIGURA 287-7 Riassunto dei meccanismi potenziali attraverso i quali *H. pylori* **può causare alterazioni della secrezione gastrica.** D, cellule secernenti somatostatina, ECL, cellule enterocromaffino-simili; G, cellule G; IFN, interferone; IL, interleuchina; P, cellula parietale; SMS, somatostatina; TNF, fattore di necrosi tumorale. (*Da:* J Calam et al., *Gastroenterology* 113:S43, 1997; con modifiche.)

suggerivano che più del 90% di tutte le UD fosse associato all'*H. pylori*, ma l'*H. pylori* è presente solo nel 30-60% degli individui con UD e nel 50-70% dei pazienti con UG. La fisiopatologia delle ulcere non associate all'*H. pylori* o dovute all'ingestione di FANS (o alla rara sindrome di Zollinger-Ellison) sta assumendo una maggiore rilevanza mano a mano che l'incidenza dell'infezione da *H. pylori* si riduce, in particolare nei Paesi occidentali.

Il particolare risultato finale dell'infezione da *H. pylori* (gastrite, ulcera peptica, linfoma gastrico MALT, cancro gastrico) è determinato da una complessa interazione tra i fattori batterici e quelli dell'ospite (Fig. 287-6):

1. *Fattori batterici*: *H. pylori* è in grado di facilitare la propria permanenza nella mucosa gastrica, indurre la lesione della mucosa ed evitare le difese dell'ospite. I diversi ceppi di *H. pylori* producono differenti fattori di virulenza. Una regione specifica del genoma del batterio, detta isola di patogenicità, o locus patogenetico, codifica per i fattori virulenti Cag A e pic B. Anche Vac A contribuisce alla patogenicità, sebbene non sia codificato nell'isola. Questi fattori di virulenza, insieme a ulteriori fattori del batterio, possono causare danno alla mucosa. L'ureasi, che permette al batterio di risiedere nell'ambiente acido dello stomaco, genera NH_3, che può danneggiare le cellule epiteliali. Il batterio produce fattori di superficie che sono chemiotattici per i neutrofili e i monociti, che contribuiscono a loro volta alla lesione delle cellule epiteliali (vedi oltre). *H. pylori* produce proteasi e fosfolipasi, che rompono il complesso lipidico di glicoproteine del gel mucoso, riducendo così l'efficacia della prima linea di difesa della mucosa, ed esprime adesine che facilitano il suo ancoraggio alle cellule epiteliali gastriche. Sebbene il lipopolisaccaride (LPS) dei batteri Gram-negativi abbia spesso un ruolo importante nell'infezione, il LPS dell'*H. pylori* ha una bassa attività immunologica rispetto a quello di altri microrganismi. Esso potrebbe promuovere un'infiammazione cronica silente.
2. *Fattori dell'ospite*: la risposta infiammatoria a *H. pylori* comprende il reclutamento di neutrofili, di linfociti (B e T), di macrofagi e di plasmacellule. Il patogeno determina una lesione locale mediante il legame alle molecole MHC di classe II espresse sulle cellule dell'epitelio gastrico, determinando la morte cellulare (*apoptosi*). Inoltre, i ceppi batterici che codificano cag-PAI possono introdurre la Cag A all'interno delle cellule ospiti, producendo un'ulteriore lesione della cellula e l'attivazione della sequenza cellulare coinvolta nella produzione di citochine. Nell'epitelio gastrico degli individui con infezione da *H. pylori* si riscontrano elevate concentrazioni di varie citochine, comprese le interleuchine (IL) 1α/β, IL-2, IL-6, IL-8, il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) α e l'interferone (INF) γ. L'infezione da *H. pylori* induce anche la risposta umorale, sia in corrispondenza della mucosa che a livello sistemico, che però non porta all'eradicazione dei batteri, bensì implica ulteriormente una lesione della cellula epiteliale. Meccanismi addizionali attraverso i quali *H. pylori* può causare una lesione della cellula epiteliale comprendono: 1) attivazione mediata dai neutrofili della produzione di specie reattive dell'ossigeno o dell'azoto e incremento del turnover delle cellule epiteliali; 2) apoptosi correlata all'interazione con cellule T (T-helper 1 o T_H1) e IFNγ.

La ragione dello sviluppo dell'ulcera duodenale mediata da *H. pylori* non è chiara. Una spiegazione potenziale è che la metaplasia gastrica nel duodeno del paziente con UD permetta all'*H. pylori* di legarsi a essa e di produrre una lesione locale secondaria alla risposta dell'ospite. Un'altra ipotesi è che l'infezione antrale da *H. pylori* possa portare a un'aumentata produzione acida, e secondariamente a un aumento dell'acidità duodenale e a una lesione della mucosa. Il rilascio di gastrina, sia basale sia stimolato [dal pasto o dal peptide rilasciante gastrina (*gastrin-releasing peptide*, GRP)], è aumentato negli individui infettati dall'*H. pylori* e la secrezione di somatostatina da parte delle cellule D può essere diminuita. L'infezione da *H. pylori* potrebbe indurre un'aumentata secrezione acida attraverso un'azione, sia diretta sia indiretta, dell'*H. pylori* stesso e delle citochine pro-infiammatorie (IL-8, TNF e IL-1) sulle cellule G, D e parietali (Fig. 287-7). L'infezione da *H. pylori* è stata anche associata a una diminuita produzione di bicarbonato da parte della mucosa duodenale. Sono stati riportati dati che sostengono e contraddicono ciascuna di queste interessanti teorie. Quindi, il meccanismo attraverso il quale l'infezione da *H. pylori* dello stomaco porta all'ulcerazione del duodeno deve essere ancora stabilito.

In conclusione, l'effetto finale dell'*H. pylori* sul tratto gastrointestinale è variabile ed è determinato da fattori microbici e da fattori correlati all'ospite. Il tipo e la distribuzione della gastrite sono correlati alle conseguenti lesioni gastriche e duodenali. In particolare, la presenza di una gastrite prevalentemente antrale è associata alla formazione di UD, mentre la gastrite che coinvolge essenzialmente il corpo predispone allo sviluppo di UG, di atrofia gastrica e, infine, di carcinoma gastrico (Fig. 287-8).

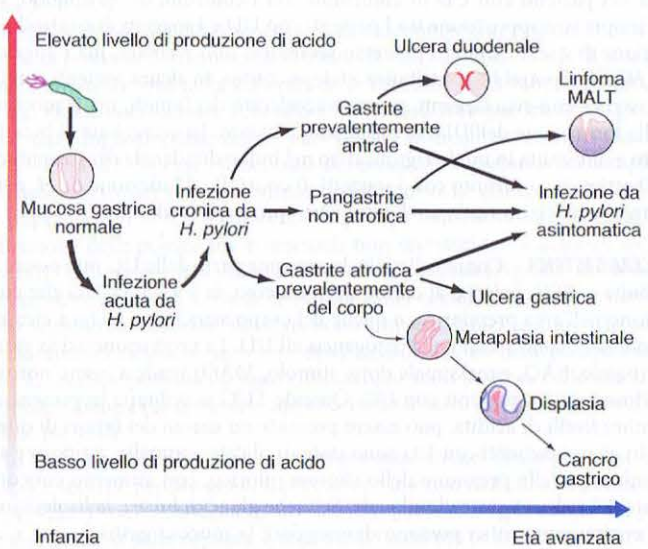


FIGURA 287-8 Storia naturale dell'infezione da *H. pylori*. (*Da:* Suerbaum e Michetti; riproduzione autorizzata.)

PATOLOGIA INDOTTA DA FANS ***Epidemiologia*** I FANS rappresentano uno dei gruppi di farmaci più comunemente usati negli Stati Uniti. Più di 30 miliardi di confezioni di farmaci da banco e 100 milioni di specialità che richiedono la prescrizione medica sono vendute ogni anno nei soli Stati Uniti. Dopo l'introduzione degli inibitori della COX-2 nell'anno 2000, il numero di prescrizioni di FANS ha superato i 111 milioni, con un costo di 4,8 miliardi di dollari. Gli effetti collaterali e le complicanze dovuti ai FANS sono considerati i più frequenti effetti tossici farmaco-correlati negli Stati Uniti. Lo spettro degli effetti indesiderati indotti dai FANS varia da nausea e dispepsia (prevalenza riportata sino nel 50-60% dei consumatori di FANS) a gravi complicanze gastrointestinali come l'ulcera peptica confermata dall'endoscopia (15-30% dei soggetti che assumono FANS regolarmente complicata da sanguinamento o perforazione (sino all'1,5% per anno). Circa 20000 pazienti muoiono ogni anno per gravi complicanze gastrointestinali da FANS. Sfortunatamente, i sintomi dispeptici non si correlano con la patologia da FANS. Più dell'80% dei pazienti con gravi complicanze legate ai FANS non aveva riferito precedentemente dispepsia. In caso di mancanza di segni di allarme, è importante identificare i pazienti che sono ad alto rischio di morbilità e mortalità legata all'uso dei FANS. Anche la somministrazione di soli 75 mg/die di acido acetilsalicilico può condurre a una grave ulcerazione gastrointestinale; pertanto, nessuna dose di FANS è completamente innocua. I fattori di rischio accertati comprendono età avanzata, anamnesi positiva per ulcera, dosi elevate di FANS, assunzione contemporanea di anticoagulanti, nonché malattie gravi o multisistemiche. Possibili fattori di rischio sono l'infezione concomitante da *H. pylori*, il fumo e il consumo di alcol.

Fisiopatologia Le prostaglandine hanno un ruolo critico nel mantenimento dell'integrità e nella riparazione della mucosa gastroduodenale. Ne consegue che l'interruzione della sintesi delle prostaglandine può danneggiare la difesa e la riparazione della mucosa, facilitando così la lesione della mucosa tramite un meccanismo sistemico. Le modalità patogenetiche tramite le quali i FANS assunti per via sistemica potrebbero portare alla lesione della mucosa sono illustrate nella **figura 287-9**.

La lesione della mucosa avviene anche come risultato del contatto topico con i FANS. L'acido acetilsalicilico e molti FANS sono acidi deboli che rimangono in forma lipofilica non ionizzata quando si trovano nell'ambiente acido dello stomaco. In queste condizioni, i FANS migrano attraverso le membrane lipidiche delle cellule epiteliali, causando la lesione della cellula una volta intrappolati all'interno di essa nella forma ionizzata. I FANS topici possono anche alterare lo strato mucoso della superficie, permettendo la retrodiffusione dell'H^+ e della pepsina, causando quindi un'ulteriore danno alle cellule epiteliali. Inoltre, le preparazioni ad assorbimento enterico o tamponate sono anch'esse associate al rischio di ulcera peptica. L'interazione tra *H. pylori* e FANS nella patogenesi dell'ulcera peptica è complessa. Una metanalisi è giunta alla conclusione che questi due elementi sono fattori di rischio indipendenti ma sinergici per l'ulcera peptica e le sue complicanze, come il sanguinamento gastroenterico.

FATTORI PATOGENETICI NON CORRELATI ALL'H. PYLORI E AI FANS Il fumo di sigaretta è implicato nella patogenesi dell'ulcera peptica. Non solo nei fumatori sono state riscontrate ulcere più frequentemente che nei non fumatori, ma il fumo sembra anche diminuire il tasso di guarigione e la risposta alla terapia e aumentare le complicanze legate all'ulcera quali la perforazione. Il meccanismo responsabile di un'aumentata diatesi ulcerosa nei fumatori non è noto. Le teorie hanno preso in considerazione un alterato riempimento gastrico, una diminuita produzione di bicarbonato da parte del duodeno prossimale, un incremento del rischio di infezione da *H. pylori* e la produzione, indotta dall'uso di sigarette, di radicali liberi nocivi per la mucosa. Nonostante queste interessanti teorie, un meccanismo consolidato per la genesi dell'ulcera peptica indotta dalle sigarette non è stato ancora stabilito.

La predisposizione genetica potrebbe avere un ruolo nello sviluppo dell'ulcera. I parenti di primo grado dei pazienti con UD hanno una probabilità tre volte maggiore di sviluppare un'ulcera dei non consanguinei; tuttavia non va dimenticato il ruolo potenziale del contatto nella determinazione dell'infezione da *H. pylori*. L'aumentata frequenza del gruppo sanguigno 0 e dello stato non secretivo è stata anch'essa implicata come fattore di rischio genetico per la diatesi peptica. Comunque, l'*H. pylori* si lega preferenzialmente agli antigeni del gruppo 0. Il ruolo della predisposizione genetica nella malattia peptica non è ancora stato stabilito.

È stato ipotizzato che lo stress psicologico contribuisca all'ulcera peptica, ma studi volti a esaminare il ruolo dei fattori psicologici nella sua patogenesi hanno portato a risultati contraddittori. Benché l'ulcera peptica sia associata a un determinato tratto della personalità, questo tratto è presente anche in individui con dispepsia non legata all'ulcera e altre malattie funzionali e organiche. Sebbene siano necessarie più ricerche in questo settore, non è stata individuata una personalità tipica legata all'ulcera peptica.

Si è pensato che anche la dieta svolga un ruolo nelle malattie peptiche. Determinati cibi possono causare dispepsia, ma non vi sono studi convincenti che indichino un'associazione tra la formazione di ulcera e una dieta specifica. Questo è altrettanto vero per le bevande contenenti alcol e caffeina. Anche numerose malattie croniche specifiche sono state associate all'ulcera peptica. Quelle in cui l'associazione appare più stretta sono: 1) mastocitosi sistemica; 2) broncopneumopatia cronica ostruttiva; 3) insufficienza renale cronica; 4) cirrosi; 5) calcolosi renale; 6) deficit di α_1-antitripsina. Le malattie in cui tale associazione è possibile sono: 1) iperparatiroidismo; 2) coronaropatie; 3) policitemia vera; 4) pancreatite cronica.

Certamente sono numerosi i fattori che rivestono un ruolo nella patogenesi dell'ulcera peptica. Le due cause predominanti sono l'infezione da *H. pylori* e l'assunzione di FANS, ma l'ulcera peptica non legata all'*H. pylori* o ai FANS è in aumento. Altre cause di ulcera peptica meno note sono elencate nella **tabella 287-1**. Questi agenti eziologici devono essere presi in considerazione, dal momento che l'incidenza dell'infezione da *H. pylori* sta diminuendo. Indipendentemente dall'agente stimolante o lesivo, le ulcere peptiche si sviluppano come risultato di uno squilibrio tra la protezione/riparazione della mucosa e i fattori aggressivi. L'acidità gastrica riveste un ruolo essenziale nella lesione della mucosa.

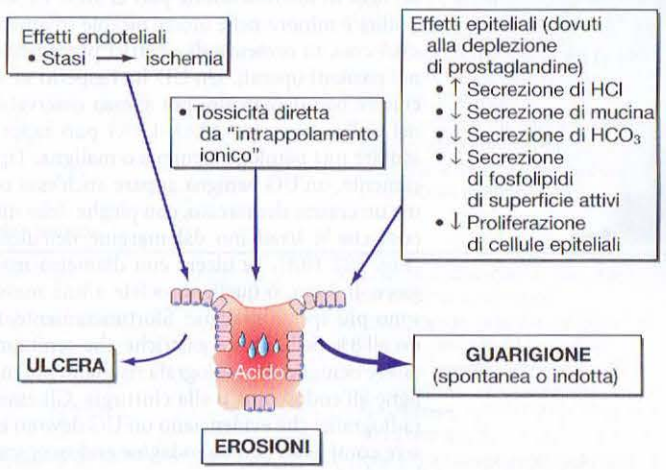


FIGURA 287-9 Meccanismi attraverso i quali i FANS potrebbero indurre danno della mucosa. (*Da:* J Scheiman et al., *J Clin Outcomes Management* 3:23, 1996; con modifiche.)

TABELLA 287-1 CAUSE DI ULCERA NON CORRELATE A *H. PYLORI* O AI FANS

Patogenesi dell'ulcera peptica non correlata all'*H. pylori* e ai FANS

Infezioni
Citomegalovirus
Herpes simplex virus
Helicobacter heilmanni
Farmaci/tossine
Bisfosfonati
Chemioterapia
Clopidogrel
Crack, cocaina
Glucocorticoidi (quando associati ai FANS)
Micofenolato mofetil
Cloruro di potassio
Altre cause
Basofilia nelle malattie mieloproliferative
Ostruzione duodenale (per es., pancreas anulare)
Malattie infiltrative
Ischemia
Terapia radiante
Sarcoidosi
Malattia di Crohn
Stati di ipersecrezione idiopatici

Nota: FANS: farmaci antiinfiammatori non steroidei.

CARATTERISTICHE CLINICHE

Anamnesi Il dolore addominale è comune a molte malattie gastrointestinali, comprese l'UD e l'UG, ma ha uno scarso valore predittivo sia per la presenza di UD che di UG. Fino al 10% dei pazienti con lesioni mucosali indotte da FANS può presentarsi con una complicanza (sanguinamento, perforazione e ostruzione) senza sintomi antecedenti. Nonostante questa scarsa correlazione, un'anamnesi e un esame obiettivo accurati sono componenti essenziali dell'approccio al paziente che si sospetti soffra di ulcera peptica.

Il dolore epigastrico, descritto come urente o rodente, può essere presente sia nell'UD sia nell'UG. Il fastidio è anche descritto come una sensazione dolorosa indefinita o un dolore "da fame". Il dolore nell'UD insorge tipicamente da 90 minuti fino a 3 ore dopo il pasto ed è frequentemente alleviato dagli antiacidi o dal cibo. Il dolore che sveglia il paziente dal sonno (tra mezzanotte e le 3 di mattina) è il sintomo più discriminante: due terzi dei pazienti con UD descrivono questo disturbo. Sfortunatamente, questo sintomo è anche presente in un terzo dei pazienti con dispepsia non legata all'ulcera. Il dolore nei pazienti con UG, che è invece indotto dal cibo, è diverso da quello dei pazienti con UD. Nausea e perdita di peso avvengono più comunemente nei pazienti con UG. L'endoscopia rileva ulcere in meno del 30% dei pazienti con dispepsia.

Il meccanismo di sviluppo del dolore addominale nel paziente ulceroso non è noto. Diverse possibili spiegazioni includono l'attivazione di recettori chimici nel duodeno indotta dall'acido, una sensibilità duodenale aumentata agli acidi biliari e alla pepsina o alterazioni della motilità gastroduodenale.

La variazione nell'intensità o distribuzione del dolore addominale, così come la comparsa di sintomi associati, come nausea e/o vomito, potrebbe essere indicativa di una complicanza dell'ulcera. La dispepsia che diventa costante e il dolore non più alleviato dal cibo o dagli antiacidi, irradiato posteriormente, potrebbero indicare un'ulcera penetrante (nel pancreas). L'improvviso instaurarsi di grave dolore addominale generalizzato può indicare perforazione. Il peggioramento del dolore con i pasti, la nausea e il vomito del cibo non digerito suggeriscono l'ostruzione pilorica. Feci picee o ematemesi con aspetto a fondo di caffè indicano sanguinamento.

Esame obiettivo La dolenzia epigastrica è il riscontro più frequente nei pazienti con UG o UD. Il dolore si localizza alla destra della linea mediana nel 20% dei pazienti. Sfortunatamente, il valore predittivo di questo riscontro è abbastanza basso. L'esame obiettivo è invece molto importante per scoprire l'evidenza di complicanze dell'ulcera. La tachicardia e l'ipotensione ortostatica suggeriscono disidratazione secondaria a vomito o ad attiva perdita gastrointestinale di sangue. Un addome estremamente dolente, a tavola, è suggestivo di perforazione. La presenza di guazzamento epigastrico indica ristagno di fluidi nello stomaco, suggestivo di ostruzione pilorica.

Complicanze dell'ulcera peptica • ***SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE*** Il sanguinamento gastrointestinale è la più comune complicanza osservata nell'ulcera peptica. Avviene in circa il 15% dei pazienti e più spesso negli individui di età superiore a 60 anni. La maggiore incidenza nell'anziano è probabilmente dovuta a un aumentato uso di FANS in questo gruppo. Fino al 20% dei pazienti con emorragia legata all'ulcera sanguina senza precedenti segni o sintomi di avvertimento.

PERFORAZIONE La seconda complicanza legata all'ulcera peptica è, per frequenza, la perforazione, riportata fino nel 6-7% dei pazienti con malattia peptica. Come nel caso del sanguinamento, l'incidenza di perforazione nell'anziano sembra essere aumentata, secondariamente all'uso dei FANS. La penetrazione è una forma di perforazione nella quale il letto ulceroso scava un tunnel in un organo adiacente. Le UD tendono a penetrare posteriormente nel pancreas, causando pancreatite, mentre le UG tendono a penetrare nel lobo sinistro del fegato. Sono state descritte anche fistole gastrocoliche associate all'UG.

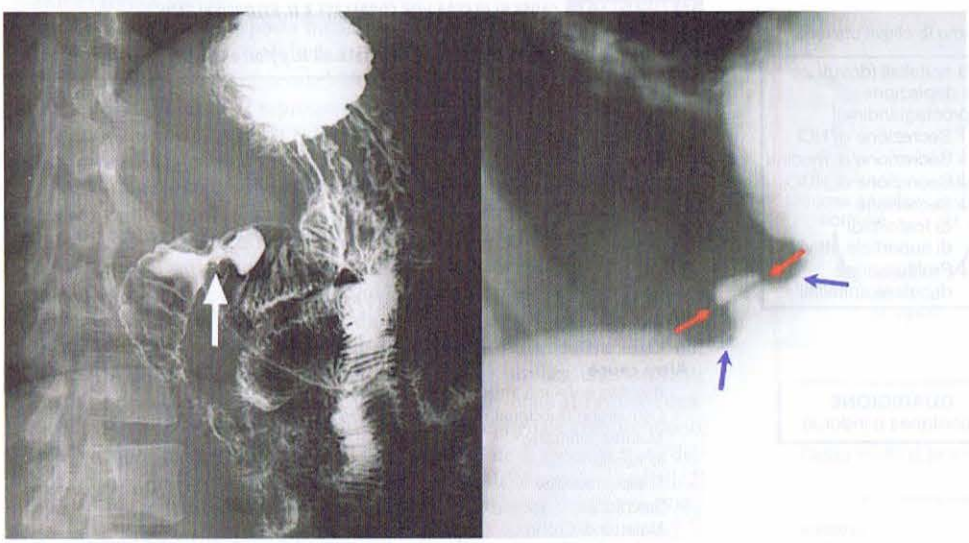
STENOSI PILORICA L'ostruzione del piloro è la complicanza meno comune legata all'ulcera e compare nell'1-2% dei pazienti. Si può verificare un'ostruzione relativa, secondaria all'infiammazione legata all'ulcera e all'edema nella regione peripilorica, che spesso si risolve con la guarigione dell'ulcera, oppure un'ostruzione meccanica fissa, secondaria alla formazione di stenosi cicatriziale nell'area peripilorica. Quest'ultima richiede un intervento endoscopico (dilatazione pneumatica) o chirurgico. Segni e sintomi relativi all'ostruzione meccanica possono svilupparsi insidiosamente. Il recente instaurarsi di sazietà precoce, nausea, vomito, aumento del dolore addominale postprandiale e perdita di peso dovrebbero far sospettare l'ostruzione del piloro come diagnosi possibile.

Diagnosi differenziale L'elenco dei disturbi gastrointestinali e non gastrointestinali che possono entrare in diagnosi differenziale con l'ulcera gastrica o duodenale è abbastanza esteso. La diagnosi più comunemente riscontrata tra i pazienti visitati per fastidi dell'addome superiore è la dispepsia non ulcerosa. La dispepsia non legata all'ulcera, anche nota come *dispepsia funzionale o dispepsia essenziale*, si riferisce a un gruppo di disturbi eterogenei caratterizzati da dolore all'addome superiore senza la presenza di ulcera. Tale dispepsia colpisce fino al 30% della popolazione negli Stati Uniti. Nel 60% dei pazienti che si recano dal medico per dispepsia la valutazione diagnostica risulta negativa. L'eziologia della dispepsia non ulcerosa non è stabilita e il ruolo potenziale dell'*H. pylori* rimane controverso.

Numerosi altri processi patologici possono presentarsi con sintomi simili all'ulcera [tumori gastrointestinali del tratto prossimale, reflusso gastroesofageo, patologie vascolari, patologie pancreato-biliari (colica biliare, pancreatite cronica) e malattia di Crohn dello stomaco o del duodeno].

Valutazione diagnostica In considerazione dello scarso valore predittivo del dolore addominale per la presenza di un'ulcera gastroduodenale e dei molteplici processi patologici che possono simulare questa patologia, il medico spesso incontra una certa difficoltà nel diagnosticare la presenza di ulcera. Per diagnosticare un'ulcera è richiesta o un'indagine radiologica (con bario) o un'indagine endoscopica. Comunque, un'ampia percentuale di pazienti con sintomi suggestivi di ulcera soffre semplicemente di una dispepsia non ulcerosa; pertanto risulta appropriato un trattamento empirico prima di iniziare una valutazione diagnostica nei soggetti che sono per il resto sani e hanno meno di 45 anni (vedi Cap. 39).

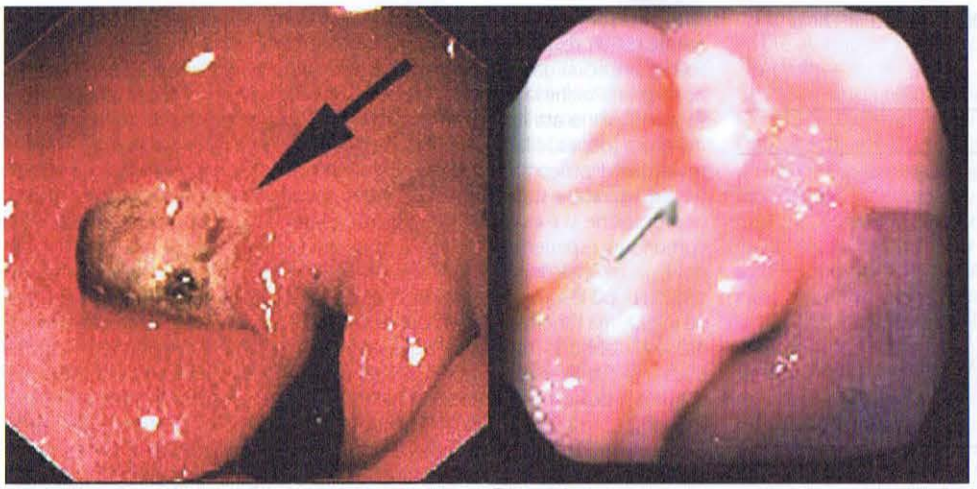
Gli studi con bario del tratto gastrointestinale prossimale sono ancora frequentemente impiegati come primo test per documentare un'ulcera. La sensibilità del pasto di bario con singolo mezzo di contrasto per identificare un'UD è pari all'80%, mentre con uno studio con doppio mezzo di contrasto si registrano tassi di identificazione pari al 90%. La sensibilità è minore nelle ulcere piccole (diametro <0,5 cm), in presenza di cicatrici precedenti o nei pazienti operati. Un'UD ha l'aspetto di un cratere ben demarcato, più spesso osservabile nel bulbo (Fig. 287-10*A*). L'UG può rappresentare una patologia benigna o maligna. Tipicamente, un'UG benigna appare anch'essa come un cratere demarcato, con pieghe della mucosa che si irradiano dal margine dell'ulcera (Fig. 287-10*B*). Le ulcere con diametro maggiore di 3 cm, o quelle associate a una massa, sono più spesso maligne. Sfortunatamente, fino all'8% delle ulcere gastriche che sembrano essere benigne alla radiografia risultano poi maligne all'endoscopia o alla chirurgia. Gli esami radiografici che evidenziano un'UG devono essere completati con un'indagine endoscopica e bioptica.



A B

FIGURA 287-10 Studio radiografico con bario. *A.* Ulcera duodenale benigna. *B.* Ulcera gastrica benigna.

L'endoscopia è l'approccio più sensibile e specifico per esaminare il tratto digerente superiore (Fig. 287-11). Oltre a permettere la di-



A B

FIGURA 287-11 **Endoscopia.** *A.* Ulcera duodenale benigna; *B.* Ulcera gastrica benigna

retta visualizzazione della mucosa, l'endoscopia consente la documentazione fotografica di un difetto della stessa e l'esclusione di patologia maligna o di *H. pylori* sulla base della biopsia tissutale. L'esame endoscopico è particolarmente utile nell'identificare lesioni troppo piccole per essere scoperte dall'esame radiografico, per la valutazione di anomalie radiografiche o per determinare se un'ulcera è fonte di sanguinamento.

Sebbene i metodi per diagnosticare l'infezione da *H. pylori* siano illustrati in dettaglio nel capitolo 144, un riassunto è riportato nella tabella 287-2. Sono disponibili numerosi test all'ureasi su biopsia (per es., Pyloritek, Clotest, Hpfast, Pronto Dry), con sensibilità e specificità superiori al 90-95%. Sono stati sviluppati numerosi metodi non invasivi per individuare questo microrganismo. Le tre indagini impiegate di routine sono il test sierologico, il test del respiro per la determinazione dell'urea con ^{13}C e ^{14}C e il test per la ricerca fecale degli antigeni dell'*H. pylori*. Appaiono promettenti, inoltre, anche un test antigenico urinario e un test con anticorpi monoclonali per l'antigene fecale.

Occasionalmente possono essere necessari, in individui con ulcera peptica complicata o refrattaria (vedi oltre, "Sindrome di Zollinger-Ellison"), test specialistici quali il dosaggio sierico della gastrina, la misurazione della produzione acida gastrica (BAO e MAO) o il test del pasto simulato. Anche lo screening per l'acido acetilsalicilico o i FANS (sangue o urine) può essere necessario nei pazienti con ulcera peptica refrattaria negativa per l'*H. pylori*.

TABELLA 287-2 **INDAGINI PER L'INDIVIDUAZIONE DI *H. PYLORI***

Test	Sensibilità/ specificità, %	Commenti
Invasivi (necessità di endoscopia con biopsia)		
Test rapido all'ureasi	80-95/95-100	Semplice; falsi negativi in caso di recente assunzione di PPI, antibiotici o composti contenenti bismuto
Istologia	80-90/>95	Richiede l'allestimento di un preparato istologico; fornisce anche una diagnosi istologica
Coltura	–/–	Tempi d'attesa lunghi, costosa, dipende dall'esperienza dell'operatore; permette la determinazione della suscettibilità all'antibiotico
Non invasivi		
Sierologia	>80/>90	Non costosa, conveniente; non utile per il follow-up precoce
Test del respiro	>90/>90	Semplice, rapido; utile per un follow-up precoce; falsi negativi in seguito a terapia recente (vedi test rapido all'ureasi); esposizione a basse dosi di radiazioni con il test del ^{14}C
Antigene fecale	>90/>90	Economico e conveniente; ruolo non definito per l'eradicazione, ma promettente

Nota: PPI, inibitore della pompa protonica.

T ULCERA PEPTICA

Prima della scoperta dell'*H. pylori*, la terapia dell'ulcera peptica era incentrata sul vecchio motto di Schwartz "niente acido, niente ulcera". Sebbene la secrezione acida sia ancora ritenuta importante nella patogenesi dell'ulcera peptica, l'eradicazione dell'*H. pylori* e la terapia/prevenzione della patologia indotta dai FANS sono il cardine della terapia. Un riassunto dei farmaci comunemente usati nel trattamento delle malattie peptiche acide è riportato nella tabella 287-3.

FARMACI NEUTRALIZZANTI L'ACIDITÀ **Antiacidi** Prima che fosse compreso l'importante ruolo dell'istamina nello stimolare l'attività delle cellule parietali, la neutralizzazione dell'acido secreto con antiacidi costituiva la principale forma di terapia per l'ulcera peptica. Attualmente essi non sono usati come agenti terapeutici principali, se non per il sollievo sintomatico della dispepsia. Gli agenti più comunemente utilizzati sono associazioni di idrossido di alluminio e idrossido di magnesio. L'idrossido di alluminio può produrre stipsi e deplezione di fosfato; l'idrossido di magnesio può causare diarrea. Molti degli antiacidi più comunemente utilizzati sono una combinazione di idrossido di alluminio e di magnesio allo scopo di evitare questi effetti collaterali. Le preparazioni contenenti magnesio non dovrebbero essere utilizzate nei pazienti con insufficienza renale cronica a causa della possibile ipermagnesiemia; l'alluminio potrebbe, inoltre, causare nefrotossicità cronica.

Il carbonato di calcio e il bicarbonato di sodio sono potenti antiacidi, gravati tuttavia da potenziali effetti collaterali. L'uso a lungo termine del carbonato di calcio (che si converte a cloruro di calcio nello stomaco) può causare la sindrome latte-alcali (ipercalcemia, iperfosfatemia con possibile calcinosi renale e progressione verso l'insufficienza renale). Il bicarbonato di sodio può indurre alcalosi sistemica.

Antagonisti dei recettori H_2 Sono quattro gli agenti di questo tipo attualmente disponibili (cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina), con struttura omologa all'istamina. Sebbene ognuno abbia una potenza differente, tutti inibiscono significativamente la secrezione acida, sia basale sia stimolata, a livelli comparabili quando usati a dosi terapeutiche. Inoltre, tassi di guarigione dell'ulcera simili si ottengono con ciascuno di questi farmaci impiegato al dosaggio corretto. Attualmente, questa classe di farmaci è spesso usata per il trattamento delle ulcere attive (4-6 settimane), in associazione con antibiotici diretti all'eradicazione dell'*H. pylori* (vedi oltre).

La cimetidina fu il primo antagonista dei recettori H_2 usato per il trattamento della malattia peptica. Il dosaggio iniziale raccomandato della cimetidina era di 300 mg quattro volte al giorno. Studi successivi hanno documentato l'efficacia dell'uso di 800 mg alla sera per il trattamento dell'ulcera attiva, con tassi di guarigione attorno all'80% a 4 settimane. La cimetidina può avere deboli

TABELLA 287-3 **FARMACI IMPIEGATI NEL TRATTAMENTO DELL'ULCERA PEPTICA**

Tipo di farmaco/meccanismo	Esempi	Dose
Farmaci che riducono l'acidità		
Antiacidi	Ossido di magnesio, idrossido di alluminio ecc.	100-140 mEq/l 1 e 3 ore dopo i pasti e prima di coricarsi (nocte)
Antagonisti dei recettori H_2	Cimetidina	400 mg 2 volte/die
	Ranitidina	300 mg/nocte
	Famotidina	40 mg/nocte
	Nizatidina	300 mg/nocte
Inibitori della pompa protonica	Omeprazolo	20 mg/die
	Lansoprazolo	30 mg/die
	Rabeprazolo	20 mg/die
	Pantoprazolo	40 mg/die
	Esomeprazolo	20 mg/die
Agenti protettivi della mucosa		
Sucralfato	Sucralfato	1 g 4 volte/die
Analoghi delle prostaglandine	Misoprostolo	200 µg 4 volte/die
Composti contententi bismuto	Bismuto subsalicilato (BSS)	Vedi i regimi terapeutici per *H. pylori* (Tab. 287-4)

TABELLA 287-4 REGIMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI PER L'ERADICAZIONE DELL'INFEZIONE DA *H. PYLORI*

Farmaco	Dose
Terapia triplice	
1. Bismuto subsalicilato +	2 compresse 4 volte/die
metronidazolo +	250 mg 4 volte/die
tetraciclina[a]	500 mg 4 volte/die
2. Ranitidina bismuto citrato +	400 mg 2 volte/die
tetraciclina+	500 mg 2 volte/die
claritromicina *oppure* metronidazolo	500 mg 2 volte/die
3. Omeprazolo (lansoprazolo)+	20 mg 2 volte/die (30 mg 2 volte/die)
claritromicina +	250 o 500 mg 2 volte/die
metronidazolo[a] *oppure*	500 mg 2 volte/die
amoxicillina[b]	1 g 2 volte/die
Terapia quadruplice	
Omeprazolo (lansoprazolo o un altro PPI)	20 mg (30 mg)/die
Bismuto subsalicilato	2 compresse 4 volte/die
Metronidazolo	250 mg 4 volte/die
Tetraciclina	500 mg 4 volte/die

[a] Alternativa: usare il preparato specifico preconfezionato (vedi il testo). Queste preparazioni farmacologiche non sono peraltro disponibili in Italia. [*N.d.C.*]
[b] Usare metronidazolo o amoxicillina, ma non entrambi.

effetti collaterali antiandrogenici, con comparsa di ginecomastia e impotenza reversibili, primariamente in pazienti che ricevono alte dosi per periodi prolungati (da mesi ad anni, come nella sindrome di Zollinger-Ellison). A causa della capacità della cimetidina di inibire il citocromo P450, è indicato, nell'uso a lungo termine, un attento monitoraggio delle concentrazioni sieriche di farmaci quali i dicumarolici, la fenitoina e la teofillina. Altri rari effetti collaterali reversibili riportati con la cimetidina includono confusione mentale ed elevati livelli sierici di transaminasi, creatinina e prolattina. Ranitidina, famotidina e nizatidina sono antagonisti dei recettori H_2 più potenti della cimetidina. Ciascuno può essere utilizzato una volta al giorno prima di coricarsi per la prevenzione dell'ulcera, come si usava fare prima della scoperta dell'*H. pylori* e dello sviluppo degli inibitori della pompa protonica (IPP o PPI, da *proton pump inhibitors*). I pazienti possono sviluppare tolleranza ai farmaci che bloccano i recettori H_2, eventualità rara, invece, con i PPI (vedi oltre). I dosaggi equivalenti, in monosomministrazione serale, sono: ranitidina 300 mg; famotidina 40 mg; nizatidina 300 mg.

Tossicità sistemiche, reversibili e rare, riportate con gli antagonisti dei recettori H_2 includono pancitopenia, neutropenia, anemia e trombocitopenia, con un tasso di prevalenza che varia tra lo 0,01% e lo 0,2%. La cimetidina e, in misura minore, la ranitidina, possono legarsi al citocromo epatico P450, mentre la famotidina e la nizatidina non possiedono questa caratteristica.

Inibitori della pompa protonica (H^+-K^+-ATPasi) Omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo e pantoprazolo sono derivati benzimidazolici sostituiti che si legano covalentemente alla H^+-K^+-ATPasi, inibendola irreversibilmente. L'esomeprazolo, il più recente membro di questa classe di farmaci, è l'enantiomero L dell'omeprazolo, che è una miscela racemica di entrambi gli isomeri ottici, L e D. Questi sono i più potenti agenti acido-inibitori disponibili. Omeprazolo e lansoprazolo sono i PPI che sono usati da più lungo tempo. Entrambi sono danneggiati dall'ambiente acido e quindi vengono somministrati come granuli a rilascio enterico, rivestiti con una capsula a rilascio prolungato che si dissolve all'interno del piccolo intestino a pH 6. Il lansoprazolo è disponibile in forma di compressa a dispersione orale che può essere assunta con o senza acqua, il che rappresenta un vantaggio soprattutto per i pazienti con disfagia significativa. La cinetica di assorbimento è simile a quella delle capsule. Inoltre, un'associazione lansoprazolo-naprossene, disponibile in commercio, è stata sviluppata per ridurre il danno gastroenterico correlato ai FANS (vedi oltre). L'omeprazolo è disponibile come granuli non gastro-protetti miscelati con bicarbonato di sodio in una soluzione in polvere che può essere somministrata per via orale o tramite sondino gastrico. Il bicarbonato di sodio ha due funzioni: proteggere l'omeprazolo dalla degradazione da parte degli acidi e promuovere una rapida alcalinizzazione gastrica e la conseguente attivazione della pompa protonica che favorisce la rapida azione dei PPI. Pantoprazolo e rabeprazolo sono disponibili in forma di compresse gastroresistenti. Il pantoprazolo e l'omeprazolo sono inoltre disponibili nella formulazione per uso endovenoso. Questi agenti sono composti lipofilici; al momento dell'ingresso nelle cellule parietali, vengono protonati e intrappolati nell'ambiente acido del sistema tubolovescicolare e canalicolare. Essi inibiscono potentemente tutte le fasi della secrezione acida. L'instaurarsi dell'azione è rapido, con effetto massimo di inibizione acida tra le 2 e le 6 ore dopo la somministrazione e con durata d'azione da 72 a 96 ore. Con dosi ripetute giornaliere si osservano effetti progressivi dell'inibizione acida, con la produzione acida basale e stimolata inibite di più del 95% dopo 1 settimana di terapia. L'emivita dei PPI è approssimativamente di 18 ore, per cui possono essere necessari tra i 2 e i 5 giorni affinché la secrezione acida gastrica torni ai livelli normali, una volta che questi farmaci siano sospesi. Poiché la pompa protonica necessita di essere attivata affinché questi agenti siano attivi, la loro efficacia è massima se sono somministrati prima del pasto (per es., alla mattina prima della colazione); l'unica eccezione è la formulazone di omeprazolo a rilascio immediato. Un'ipergastrinemia, da media fino a moderata, è stata osservata dopo la loro assunzione. Nelle sperimentazioni precliniche si è osservata l'insorgenza di tumori carcinoidi in alcuni animali; comunque, esperienze assai estese non hanno dimostrato lo sviluppo di carcinoidi gastrici nell'uomo. I livelli sierici di gastrina ritornano normali entro 1-2 settimane dopo la loro sospensione. Anche la produzione di fattore intrinseco viene inibita, ma l'anemia da deficit di vitamina B_{12} è poco comune, probabilmente grazie alle abbondanti riserve di questa vitamina. Come qualsiasi agente che induca una significativa ipocloridria, i PPI possono interferire con l'assorbimento di farmaci quali ketoconazolo, ampicillina, ferro e digossina. Il citocromo P450 epatico può essere inibito dai PPI introdotti in terapia da più tempo (omeprazolo, lansoprazolo). Sembra che rabeprazolo, pantoprazolo ed esomeprazolo, agenti più recenti, non interagiscano in maniera significativa con i farmaci metabolizzati dal sistema del citocromo P450, ma il significato clinico complessivo di questa osservazione non è ancora stabilito definitivamente. Particolare attenzione dovrebbe essere posta durante il trattamento combinato con dicumarolici, diazepam, atazanavir, fenitoina e PPI. Una soppressione acida di lunga durata, specialmente in seguito a terapia con PPI, è stata associata a una più alta incidenza di polmonite acquisita in comunità. Questa osservazione deve essere confermata, ma deve essere tenuta in considerazione dai clinici quando prescrivono questi farmaci per lungo tempo, soprattutto nei pazienti più anziani a rischio di polmonite.

Sono in corso di sviluppo due nuove formulazioni di farmaci inibitori della secrezione acida. Il tenatoprazolo è un PPI contenente un anello di imidazopiridina al posto dell'anello di benzimidazolo, che promuove un'inibizione irreversibile della pompa protonica. Questo farmaco ha un'emivita più lunga degli altri PPI e può essere utile per inibire la secrezione acida notturna, che riveste un ruolo rilevante nella malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). Un'altra nuova classe di farmaci è rappresentata dagli antagonisti competitivi del potassio per il legame con la pompa protonica. Questi composti inibiscono la secrezione gastrica mediante competizione con il potassio per il legame alla H^+-K^+-ATPasi.

AGENTI CITOPROTETTIVI **Sucralfato** Il sucralfato è un complesso salino del saccarosio nel quale il gruppo ossidrilico è stato sostituito dall'idrossido di alluminio e solfato. Il complesso è insolubile in acqua e diventa una pasta viscosa nello stomaco e nel duodeno, legandosi principalmente ai siti dell'ulcerazione attiva. Il sucralfato agisce mediante differenti meccanismi: fungendo da barriera fisico-chimica; promuovendo un'azione trofica mediante il legame con fattori di crescita come l'EGF; stimolando la sintesi delle prostaglandine; stimolando la secrezione di muco e bicarbonati e potenziando la difesa e i processi di riparazione della mucosa. Raramente dà luogo a effetti tossici; la stipsi si osserva nel 2-3% dei casi. Dovrebbe essere evitato nei pazienti con insufficienza renale cronica per prevenire la neurotossicità indotta dall'alluminio. Sono stati riportati solo raramente ipofosfatemia e formazione di bezoar gastrici. La dose standard di sucralfato è di 1 g quattro volte al giorno.

Preparazioni contenenti bismuto Sir William Osler considerò i composti contenenti bismuto i farmaci di scelta per il trattamento dell'ulcera peptica. La ripresa dell'uso di questi agenti è dovuta ai loro effetti contro *H. pylori*. Le formulazioni di bismuto subcitrato (BSC) e subsalicilato (BSS) sono le preparazioni di bismuto colloidale più largamente utilizzate. Il meccanismo attraverso il quale questi agenti inducono la guarigione dell'ulcera non è chiaro. I meccanismi potenziali includono la copertura dell'ulcera, la prevenzione di un ulteriore danno indotto dalla pepsina/HCl, il legame con la pepsina e la stimolazione di prostaglandine, bicarbonato e secrezione di muco. Gli effetti collaterali con l'uso a breve termine comprendono l'emissione di feci picee, la stipsi e l'annerimento della lingua. L'uso a lungo termine di alte dosi, specialmente con il BSC che è attivamente assorbito, potrebbe portare a neurotossicità. Questi composti sono comunemente usati nel regime eradicante anti-*H. pylori* (vedi oltre).

Analoghi delle prostaglandine In considerazione del ruolo centrale delle prostaglandine nel mantenimento dell'integrità della mucosa e nella sua riparazione, sono stati sviluppati alcuni loro analoghi stabili per il trattamento dell'ulcera peptica. Il meccanismo attraverso cui questo farmaco, rapidamente assorbito, esercita il suo effetto terapeutico è l'aumento delle difese della mucosa e dei processi riparativi. Gli analoghi delle prostaglandine aumentano la secrezione di bicarbonato, stimolano l'irrorazione della mucosa e ne diminuiscono il turnover cellulare. L'effetto indesiderato più comunemente riportato con questo farmaco è la diarrea, con il 10-30% d'incidenza. Altri più importanti effetti collaterali includono il sanguinamento uterino e l'insorgenza di contrazioni uterine; il misoprostolo è controindicato nelle donne che potrebbero essere gravide, mentre le donne in età fertile devono essere chiaramente avvertite della potenziale tossicità di questo farmaco. La dose terapeutica standard è 200 μg quattro volte al giorno.

Altri farmaci Nel corso degli anni sono stati sviluppati molti farmaci mirati al trattamento della malattia peptica. A causa della loro limitata o nulla utilizzazione negli Stati Uniti, vengono qui elencati brevemente. Gli anticolinergici, impiegati per inibire l'attivazione dei recettori muscarinici nelle cellule parietali, hanno avuto un successo limitato a causa del loro effetto relativamente debole di inibizione dell'acido e dei significativi effetti collaterali (secchezza degli occhi e delle fauci, ritenzione urinaria). Gli antidepressivi triciclici sono consigliati da alcuni, ma la tossicità di questi agenti rispetto ai farmaci efficaci e sicuri sopra descritti preclude il loro utilizzo.

TERAPIA DELL'INFEZIONE DA *H. PYLORI* Un notevole sforzo è stato compiuto allo scopo di determinare chi, tra i molti individui con infezione da *H. pylori*, deve essere trattato con terapia di eradicazione. La conclusione raggiunta attraverso molte conferenze di esperti in tutto il mondo è che l'*H. pylori* dovrebbe essere eradicato nei pazienti con ulcera peptica documentata. Questo indipendentemente dal momento di comparsa (primo episodio o meno), dalla gravità dei sintomi, dalla presenza di fattori confondenti come l'ingestione di FANS o dall'eventuale fase clinica di remissione. Alcuni propongono di trattare i pazienti con storia di ulcera peptica documentata che sono risultati positivi per l'*H. pylori* agli esami sierologi o al test del respiro. Più della metà dei pazienti con linfoma gastrico MALT sperimenta una completa remissione del tumore in risposta all'eradicazione dell'*H. pylori*. Resta controverso il trattamento dei pazienti con dispepsia non ulcerosa per prevenire il cancro gastrico, e dei soggetti con MRGE che richiedono una soppressione della secrezione gastrica a lungo termine.

Molteplici farmaci sono stati valutati nella terapia dell'*H. pylori*. Nessun singolo agente è efficace nell'eradicazione del microrganismo. La terapia combinata per 14 giorni fornisce l'efficacia più elevata. Una somministrazione più breve (7 fino a 10 giorni), sebbene auspicabile, non ha avuto successo come il regime di 14 giorni. Gli agenti usati con maggiore frequenza includono amoxicillina, metronidazolo, tetracicline, claritromicina e i composti di bismuto.

Il compito del medico nel trattamento dell'ulcera peptica è di raggiungere tre obiettivi: fornire sollievo dai sintomi (dolore e dispepsia), promuovere la guarigione dell'ulcera e, infine, prevenire la recidiva dell'ulcera e delle complicanze. Il maggiore vantaggio della comprensione del ruolo dell'*H. pylori* nell'ulcera peptica è stato la possibilità di ridurre le recidive a meno del 10-20%, rispetto al 59% nei pazienti con UG e al 67% nei pazienti con UD non sottoposti al trattamento eradicante. L'eradicazione del microrganismo può forse portare anche a una diminuzione della recidiva del sanguinamento secondario a UG e UD. L'impatto dell'eradicazione sulla perforazione dell'ulcera non è chiaro.

I regimi terapeutici consigliati per l'*H. pylori* sono riportati nella tabella 287-4. La scelta di un particolare regime è influenzata da diversi fattori, inclusi l'efficacia, la tolleranza del paziente, l'antibiotico-resistenza e il costo del farmaco. I tassi di eradicazione iniziale dovrebbero raggiungere l'85-90%. La combinazione di bismuto, metronidazolo e tetracicline è stata la prima associazione triplice dimostratasi efficace contro l'*H. pylori*. La combinazione di due antibiotici più un PPI, o un H_2-bloccante, o un composto contenente bismuto ha tassi di successo sovrapponibili. La soppressione dell'acido serve a fornire sollievo precoce dai sintomi e potenzia l'eradicazione batterica.

La terapia triplice, sebbene efficace, ha diversi inconvenienti, inclusi la ridotta compliance dei pazienti e gli effetti collaterali. Semplificando i regimi terapeutici, così che i pazienti debbano assumere i farmaci solo due volte al giorno, si ottiene una maggiore compliance. I regimi più semplici (terapia duplice) e più corti (7 e 10 giorni) non sono così efficaci come la terapia triplice per 14 giorni. Sono disponibili (sul mercato americano) due regimi eradicanti premiscelati: uno a base di lansoprazolo, claritromicina e amoxicillina, da assumere due volte al giorno per 14 giorni, e un altro a base di BSS, tetraciclina e metronidazolo, da assumere quattro volte al giorno per 14 giorni in associazione con un PPI o un H_2-bloccante.

Effetti collaterali vengono riferiti dal 20-30% dei pazienti in terapia triplice. Il bismuto può causare la comparsa di feci scure, stipsi o colorazione scura della lingua. La complicanza più temibile con l'amoxicillina è la colite pseudomembranosa, ma questa si sviluppa in meno dell'1-2% dei pazienti. L'amoxicillina può anche causare diarrea, nausea, vomito, eruzioni cutanee e reazione allergica. Le tetracicline possono causare rash cutaneo e molto raramente epatotossicità e anafilassi.

Un aspetto importante del trattamento eradicante senza precisa indicazione è il potenziale sviluppo di ceppi antibiotico-resistenti. L'incidenza e il tipo di ceppi di *H. pylori* antibiotico-resistenti varia a livello mondiale. Sono stati descritti ceppi resistenti al metronidazolo, alla claritromicina, all'amoxicillina e alle tetracicline, pur essendo queste ultime due resistenze particolarmente inusuali. La presenza di ceppi antibiotico-resistenti è la più comune causa di fallimento del trattamento nei pazienti che assumono correttamente la terapia. Sfortunatamente, la resistenza in vitro non è predittiva della resistenza in vivo. I test colturali e l'antibiogramma per *H. pylori* non vengono eseguiti di routine. Sebbene la resistenza al metronidazolo sia pari al 30 e all'80% dei ceppi isolati, rispettivamente, nell'America settentrionale e in Asia, la terapia triplice è efficace nell'eradicazione del microrganismo in più del 50% dei pazienti infettati con un ceppo resistente. Negli Stati Uniti si è riscontrata una resistenza alla claritromicina in circa il 13% degli individui,* mentre meno dell'1% dei soggetti è resistente all'amoxicillina e circa il 5% presenta resistenza sia al metronidazolo che alla claritromicina.

Il fallimento dell'eradicazione dell'*H. pylori* con la terapia triplice è usualmente dovuto all'infezione con un ceppo resistente. La terapia con quattro farmaci (Tab. 287-4), in cui la claritromicina è sostituita dal metronidazolo (o viceversa), dovrebbe essere il passo successivo. È stata anche applicata con successo la combinazione di pantoprazolo, amoxicillina e rifabutina per 10 giorni (con tasso di guarigione dell'86%) in pazienti infettati con ceppi resistenti. Regimi addizionali, considerati come terapia di seconda linea, includono la terapia triplice basata sulla levofloxacina (levofloxacina, amixicillina, PPI) per 10 giorni e la terapia triplice con furazolidone (furazolidone, amixicillina e PPI) per 14 giorni. Sfortunatamente, non esiste un regime di trattamento universalmente accettato da prescrivere ai pazienti in cui due cicli di terapia antibiotica abbiano fallito. Se, in un paziente con compliance sicura, non si ottiene ancora l'eradicazione, dovrebbero essere eseguiti esame colturale e antibiogramma. Fattori aggiuntivi che possono ridurre il tasso di eradicazione includono il Paese di origine del paziente (più elevato nell'Asia nord-orientale che in altre parti dell'Asia o in Europa) e il fumo di sigaretta.

In considerazione del fatto che il 15-25% dei pazienti trattati con una terapia di prima linea possono rimanere infetti, sono stati esplorati nuovi approcci terapeutici. Un approccio promettente sembra essere la terapia sequenziale, che consiste in 5 giorni di amoxicillina e un PPI seguiti da altri 5 giorni di PPI più tinidazolo e claritromicina. Studi iniziali hanno rilevato un tasso di eradicazione superiore al 90%, con buona tolleranza da parte dei pazienti. Negli Stati Uniti si attendono conferme di tali risultati e dell'applicabilità di questo approccio.

La reinfezione dopo eradicazione dell'*H. pylori* è rara negli Stati Uniti (meno dell'1%/anno). Se l'infezione recidiva nei primi 6 mesi dopo il completamento della terapia, la spiegazione più probabile è la recrudescenza più che la reinfezione.

TERAPIA DELLE LESIONI DUODENALI E GASTRICHE INDOTTE DAI FANS L'intervento medico per le lesioni mucosali indotte dai FANS include il trattamento dell'ulcera attiva e la prevenzione primaria delle future lesioni. Le raccomandazioni per il trattamento e la prevenzione primaria delle lesioni mucosali da FANS sono elencate nella **tabella 287-5**. Idealmente, gli agenti lesivi dovrebbero essere immediatamente sospesi nella terapia dell'ulcera attiva indotta dai FANS. Se questo è possibile, è indicato il trattamento con uno qualunque degli inibitori dell'acidità gastrica, indifferentemente H_2-bloccanti o PPI. Se l'interruzione dei FANS non è possibile, a causa della gravità della patologia di base del paziente, solo i PPI possono guarire le UG o le UD, indipendentemente dalla sospensione dei FANS.

L'approccio alla prevenzione primaria prevede di evitare l'impiego del farmaco responsabile, utilizzando in caso di necessità FANS meno dannosi e/o una concomitante terapia che prevenga le lesioni da FANS. La prevenzione primaria dell'ulcera indotta da FANS può essere effettuata con il misoprostolo (200 μg quattro volte al giorno) o un PPI. Gli antagonisti del recettore H_2 ad alte dosi (famotidina, 40 mg due volte al giorno) si sono anch'essi dimostrati promettenti nel prevenire l'ulcera, sebbene i PPI siano più efficaci. Gli inibitori selettivi della COX-2 celecoxib e rofecoxib sono 100 volte più selettivi nell'inibizione di questo enzima rispetto ai FANS standard, causando lesioni della mucosa gastrica o duodenale in percentuale pari a quella del placebo; il loro impiego, tuttavia, ha determinato un aumento degli eventi cardiovascolari e ciò ha portato al ritiro di questi farmaci dal mercato. Inoltre, lo studio CLASS ha dimostrato che i vantaggi del celecoxib nella prevenzione di complicanze gastrointestinali venivano annullati se i pazienti assumevano contemporaneamente basse dosi di acido acetilsalicilico. Pertanto, è necessaria una gastroprotezione negli individui che assumono inibitori della COX-2 e sono nel contempo sottoposti a profilassi con aspirina. Infine, buona parte degli studi volti a dimostrare i benefici degli inibitori della COX-2 e dei PPI nelle lesioni gastrointestinali è stata condotta in individui con

* In Italia la percentuale di resistenza si aggira intorno al 30%. [*N.d.C.*]

TABELLA 287-5 RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO DELLE LESIONI DA FANS

Quadro clinico	Raccomandazioni
Ulcera attiva	
FANS sospeso	Antagonisti dei recettori H_2 o PPI
FANS non sospeso	PPI
Terapia profilattica	Misoprostolo
	PPI
	Inibitore selettivo della COX-2
Infezione da *H. pylori*	Eradicazione se è presente un'ulcera attiva o se l'anamnesi è positiva per ulcera peptica

Nota: PPI, inibitore della pompa protonica; COX-2, isoenzima della ciclossigenasi.

rischio medio; non è chiaro se gli stessi risultati possano essere ottenuti nei soggetti ad alto rischio. Per esempio, l'uso concomitante di warfarin e di un inibitore della COX-2 è stato associato a un rischio di sanguinamento gastroenterico simile a quello riportato in caso di assunzione di FANS non selettivi. Una combinazione di fattori, tra cui il ritiro dal mercato della maggior parte degli inibitori della COX-2, l'osservazione che basse dosi di aspirina sembrano ridurre l'effetto benefico degli inibitori selettivi della COX-2 e la crescente diffusione della terapia profilattica con aspirina per le patologie cardiovascolari, ha modificato in modo significativo l'approccio alla terapia protettiva gastrica in corso di assunzione di FANS. Una guida per l'approccio all'uso dei FANS è riportato nella **tabella 287-6**. I soggetti che non sono a rischio di eventi cardiovascolari, non assumono aspirina e non sono a rischio di complicanze gastrointestinali possono assumere FANS non selettivi senza protezione gastrica. Nei soggetti non a rischio di patologie cardiovascolari, ma a rischio elevato di sviluppare tossicità gastrointestinale-indotta da FANS, è suggerito l'uso di un inibitore selettivo della COX-2 o di una protezione gastrica con PPI in caso di somministrazione di un FANS non selettivo. I soggetti con fattori di rischio cardiovascolari che assumono basse dosi di aspirina e presentano un basso rischio di sviluppare tossicità gastrointestinale da FANS dovrebbero essere sottoposti, qualora necessario, a una terapia con un farmaco diverso dai FANS o con un FANS in associazione con un trattamento gastroprotettivo. Infine, nei soggetti a rischio cardiovascolare e gastrointestinale che assumono aspirina deve essere considerata una terapia senza FANS, ma in caso di necessità può essere somministrato qualsiasi FANS in associazione con un gastroprotettore.

APPROCCIO E TERAPIA: RIASSUNTO Continua il dibattito circa il migliore approccio al paziente con dispepsia (vedi Cap. 39). La scoperta dell'*H. pylori* e del suo ruolo nella patogenesi dell'ulcera ha aggiunto una nuova variabile al problema. In passato, se un paziente con meno di 50 anni si presentava con dispepsia e senza segni o sintomi d'allarme suggestivi di complicanza o di tumore, veniva comunemente raccomandato un tentativo terapeutico empirico con soppressione della secrezione acida. Sebbene questo approccio sia tuttora attuato da alcuni, un approccio alternativo che sta acquisendo consenso nel trattamento dei pazienti con dispepsia è delineato nella **figura 287-12**. Il ricorso a un gastroenterologo è giustificato dalla potenziale necessità dell'endoscopia, con valutazione e trattamento successivi se l'endoscopia è negativa.

Una volta che un'ulcera (UG o UD) sia stata documentata, il problema più importante è se sia coinvolto l'*H. pylori* o un FANS. Se è presente l'*H. pylori*, indipendentemente dai FANS, è raccomandata la terapia triplice per 14 giorni, seguita da farmaci sopprimenti l'acido (antagonisti dei recettori H_2 o PPI) per un totale di 4-6 settimane. Anche l'individuazione dei pazienti nei quali è indicata la documentazione dell'eradicazione dell'*H. pylori* (scomparsa di microrganismi almeno 4 settimane dopo il completamento del ciclo di antibiotici) è un problema ancora dibattuto. Il test di scelta per documentare l'eradicazione è il test del respiro all'urea (*urea breath test*, UBT). La ricerca dell'antigene fecale dell'*H. pylori* è un test certamente promettente, ma i dati non sono così precisi come nel caso dell'utilizzo di tale test per la diagnosi iniziale, soprattutto se si prendono in considerazione i pazienti che vivono in zone in cui la prevalenza di *H. pylori* è bassa. Sono necessari ulteriori studi, anche se questo test va preso in considerazione al fine di documentare l'eradicazione qualora l'UBT non sia disponibile. Quando si sottopone all'UBT o al test per l'antigene fecale al fine di confermare l'eradicazione dell'*H. pylori*, il paziente non deve essere in terapia con farmaci antisecretivi. La sierologia non è utile allo scopo di documentare l'eradicazione, in quanto il titolo anticorpale scende lentamente e spesso non diventa mai indosabile. Esistono due approcci per quanto riguarda la documentazione dell'eradicazione: 1) test per l'eradicazione solo in individui con un decorso complicato o in soggetti debilitati o con patologie multisistemiche, che affronterebbero male una recidiva ulcerosa; 2) test a tutti i pazienti. Altri raccomandano che i pazienti con patologia ulcerosa complicata o che sono in condizioni generali scadenti siano trattati con soppressione acida a lungo termine, rendendo così l'eradicazione dell'*H. pylori* un argomento accademico. A causa di queste discrepanze, nella pratica sarebbe meglio discutere con il paziente le diverse opzioni.

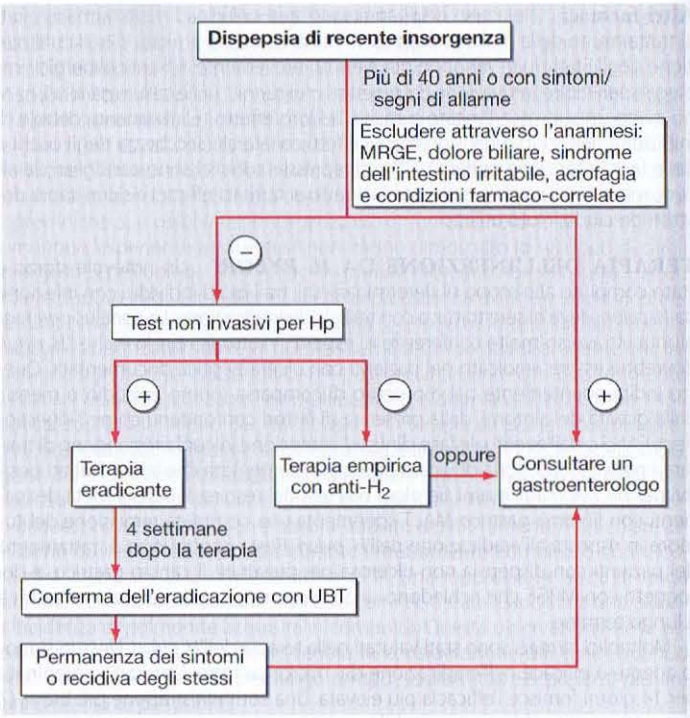


FIGURA 287-12 Approccio alla dispepsia di recente insorgenza. MRGE, malattia da reflusso gastroesofageo; Hp, *H. pylori*; UBT (*urea breath test*), test del respiro all'urea. (*Da:* BS Anand, DY Graham, *Endoscopy* 31:215, 1999; con modifiche.)

Numerosi problemi differenziano l'approccio all'UG da quello nei confronti dell'UD. L'UG, specialmente del corpo e del fondo, ha la potenzialità di essere maligna. Inizialmente andrebbero sempre eseguite biopsie multiple in caso di UG; anche se queste risultano negative per neoplasia, dovrebbe essere eseguita un'endoscopia di controllo per documentare la guarigione a 8-12 settimane, con nuove biopsie se l'ulcera è ancora presente. Va ricordato che circa il 70% delle UG maligne dal punto di vista istologico va incontro una significativa guarigione (sebbene generalmente incompleta).

La maggioranza (>90%) delle UG e UD guarisce con la terapia convenzionale delineata sopra. Un'UG che non guarisce dopo 12 settimane di terapia, così come un'UD che non guarisce dopo 8 settimane, dovrebbe essere considerata refrattaria. Una volta che siano state escluse una bassa compliance e il persistere dell'infezione da *H. pylori*, deve essere escluso anche l'uso di FANS, assunti per errore o senza averlo dichiarato. Inoltre deve essere eliminato il fumo di sigaretta. Per l'UG, deve essere meticolosamente esclusa la malignità. Successivamente va considerata la possibilità dell'ipersecrezione acida gastrica, che può essere dovuta alla sindrome di Zollinger-Ellison (vedi oltre) o rappresentare una forma idiopatica, che va esclusa con uno studio dell'acidità gastrica. Benché un sottopopolazione di pazienti possa avere un'iperincrezione acida di origine incerta quale fattore eziologico di una malattia peptica refrattaria, occorre escludere la sindrome di Zollinger-Ellison, con un test per la gastrina a digiuno e dopo stimolazione con secretina (vedi oltre). Più del 90% delle ulcere refrattarie (UD e UG) guarisce dopo 8 settimane di trattamento con alte dosi di PPI (omeprazolo 40 mg/die; lansoprazolo, 30-60 mg/die). Questa dose più elevata è anche efficace nel mantenere la remissione. In ultima istanza può essere preso in considerazione l'intervento chirurgico; in ogni caso, devono essere escluse altre cause rare di ulcera refrattaria prima di raccomandare la chirurgia. Le cause rare di ulcera refrattaria, che potrebbero essere diagnosticate con biopsie gastriche o duodenali, includono ischemia, malattia di Crohn, amiloidosi, sarcoidosi, linfoma, gastroenterite eosinofila o infettiva [da citomegalovirus (CMV), tubercolosi o sifilide].

TERAPIA CHIRURGICA L'intervento chirurgico in caso di ulcera peptica può essere considerato elettivamente, per il trattamento di patologie refrattarie alla terapia medica, oppure in urgenza per il trattamento di una complicanza dell'ulcera. Lo sviluppo di approcci farmacologici ed endoscopici per il trattamento dell'ulcera peptica e delle relative complicanze ha condotto a una sostanziale riduzione del numero di interventi chirurgici richiesti per questa patologia. Le ulcere refrattarie sono un evento straordinariamente raro. La chirurgia è più spesso richiesta per il trattamento di una complicanza. Il sanguinamento gastrointestinale (vedi Cap. 42), la perforazione e l'ostruzione pilorica sono le tre complicanze che possono richiedere l'intervento chirurgico.

TABELLA 287-6 GUIDA ALLA TERAPIA CON FANS

	Rischio di tossicità GI da FANS assente/basso	Rischio di tossicità GI da FANS
Rischio CV assente (no aspirina)	FANS tradizionale	Coxib oppure FANS tradizionale + PPI
		Considerare una terapia senza FANS
Rischio CV (considerare aspirina)	FANS tradizionale + PPI se il rischio GI richiede gastroprotezione	Un gastroprotettore deve essere aggiunto alla terapia qualora venga prescritto un FANS
	Considerare una terapia senza FANS	Considerare una terapia senza FANS

Note: FANS, farmaci antiinfiammatori non steroidei; GI, gastrointestinale; CV, cardiovascolare; PPI, inibitore della pompa protonica.
Fonte: AM Fendrick *Am J Manag Care* 10:740, 2004; con modifiche.

L'emorragia è la più comune complicanza dell'ulcera e si verifica in circa il 15-25% dei pazienti. Il sanguinamento può avvenire in qualsiasi gruppo di età, ma è più spesso osservato nei pazienti anziani (sesta decade e oltre). Nella maggioranza dei pazienti il sanguinamento si interrompe spontaneamente, ma in alcuni è necessaria la terapia endoscopica (vedi Cap. 285). La somministrazione di PPI per via parenterale od orale riduce la probabilità di risanguinamento nei pazienti che sono stati sottoposti a terapia endoscopica. I pazienti refrattari all'intervento endoscopico richiedono la terapia chirurgica (circa il 5% dei pazienti che necessitano di trasfusioni).

La perforazione peritoneale libera avviene in circa il 2-3% dei pazienti con UD. Come nel caso del sanguinamento, fino al 10% di questi pazienti non ha un'anamnesi indicativa di sintomatologia ulcerosa. Fino al 10% dei casi potrebbe avere un sanguinamento concomitante alla perforazione, con mortalità sostanzialmente aumentata. L'ulcera peptica perforata, specialmente un'UD posteriore, può anche penetrare negli organi adiacenti, come pancreas, colon, fegato e albero biliare.

Le ulcere del canale pilorico o le UD possono causare ostruzione pilorica nel 2-3% dei pazienti. Questa può risultare da una cicatrice cronica o da una motilità alterata dovuta all'infiammazione e/o all'edema con spasmo del piloro. I pazienti possono presentarsi lamentando sazietà precoce, nausea, vomito di cibo non digerito e perdita di peso. La gestione conservativa con sonda nasogastrica in aspirazione, idratazione/nutrizione endovenosa e somministrazione di agenti antisecretivi è indicata per 7-10 giorni dalla comparsa dei sintomi, con la speranza che un'ostruzione funzionale possa regredire. Se l'ostruzione è di natura meccanica, può essere efficace la dilatazione endoscopica tramite palloncino. La chirurgia va considerata solo se tutto il resto fallisce.

Interventi specifici per l'ulcera duodenale L'intervento chirurgico ha come scopo la riduzione della secrezione acida gastrica. Le operazioni più comunemente eseguite sono: 1) vagotomia associata a drenaggio (con piloroplastica, gastroduodenostomia o gastrodigiunostomia); 2) vagotomia superselettiva (che non richiede una procedura di drenaggio); 3) vagotomia con antrectomia. La procedura specifica eseguita è dettata dalle circostanze: elezione o emergenza, grado ed estensione dell'ulcera duodenale ed esperienza del chirurgo. La tendenza attuale è di preferire interventi minimamente invasivi che preservino l'anatomia.

La vagotomia è una componente di ognuna di queste procedure ed è mirata a diminuire la secrezione acida attraverso l'ablazione dell'innervazione colinergica dello stomaco. Sfortunatamente, sia la vagotomia tronculare sia quella selettiva (che preserva i rami celiaco ed epatico) provocano atonia gastrica, pur ottenendo la riduzione sia della produzione acida basale (BAO, diminuzione dell'85%) che massimale (MAO, diminuzione del 50%). La procedura di drenaggio attraverso la piloroplastica o la gastroduodenostomia è giustificata dalla necessità di compensare la riduzione della motilità gastrica indotto dalla vagotomia. Questa procedura è associata a un rischio di complicanze intermedio e a un tasso di recidiva dell'ulcera del 10%. Per minimizzare la dismotilità gastrica, fu sviluppata la vagotomia superselettiva, anche nota come vagotomia delle cellule parietali o prossimale. Solo le fibre vagali che innervano la porzione dello stomaco che contiene le cellule parietali sono sezionate, lasciando così intatte le importanti fibre per la regolazione della motilità gastrica. Sebbene questa procedura porti a una diminuzione immediata sia della BAO sia della secrezione acida stimolata (*stimulated acid output*, SAO), la secrezione acida riprende con il passare del tempo. Dalla fine del primo anno dopo l'intervento BAO e SAO sono circa il 30 e il 50%, rispettivamente, rispetto ai livelli preoperatori. I tassi di recidiva dell'ulcera sono più elevati con la vagotomia superselettiva (≥10%), sebbene le percentuali globali delle complicanze siano le più basse considerando le tre procedure.

La procedura che assicura i tassi più bassi di recidiva dell'ulcera (1%), ma che ha il più alto tasso di complicanze, è la vagotomia (tronculare o selettiva) in combinazione con l'antrectomia. L'antrectomia è mirata a eliminare la gastrina, uno stimolo addizionale alla secrezione gastrica. I due principali tipi di anastomosi usati dopo antrectomia sono la gastro-duodenostomia (Billroth I) o la gastro-digiunostomia (Billroth II) **(Fig. 287-13)**. Sebbene la Billroth I sia spesso preferita alla II, una grave duodenite o la presenza di cicatrici può precluderne l'esecuzione.

Di queste procedure, la vagotomia superselettiva può essere la scelta in elezione, eccetto quando i tassi di ricorrenza dell'ulcera siano alti a priori, come nelle ulcere prepiloriche e quelle refrattarie alla terapia medica, nelle quali potrebbe essere più appropriata l'esecuzione di vagotomia e antrectomia.

Queste procedure sono state tradizionalmente eseguite attraverso la laparotomia standard. L'avvento della chirurgia laparoscopica ha condotto numerosi gruppi chirurgici a eseguire con successo, utilizzando questo approccio, sia la vagotomia superselettiva, sia la vagotomia tronculare con piloroplastica, sia la vagotomia tronculare con antrectomia. Si è registrato un aumento del numero delle procedure laparoscopiche per il trattamento dell'ulcera peptica.

Interventi specifici per l'ulcera gastrica La sede e la presenza di un'UD concomitante condiziona la procedura operativa da eseguire nei pazienti con UG. L'antrectomia (inclusa l'ulcera) con anastomosi secondo Billroth di tipo I è il trattamento di scelta per l'ulcera antrale. La vagotomia va eseguita solo se è presente contemporaneamente un'UD. Sebbene sia stata proposta anche la semplice escissione dell'ulcera, con vagotomia e procedura di drenaggio, la più alta incidenza di recidive ne fa un approccio poco desiderabile. L'ulcera localizzata vicino alla giunzione gastroesofagea può richiedere un approccio più radicale, come una gastrectomia subtotale con esofago-gastrodigiunostomia su ansa defunzionalizzata a Y secondo Roux (procedura di Csende). Un approccio meno aggressivo, che include antrectomia, biopsia dell'ulcera intraoperatoria e vagotomia (procedura di Kelling-Madlener), può essere indicato nei pazienti in condizioni generali scadenti e con un'UG alta. La recidiva dell'ulcera con questa tecnica si attesta sul 30%.

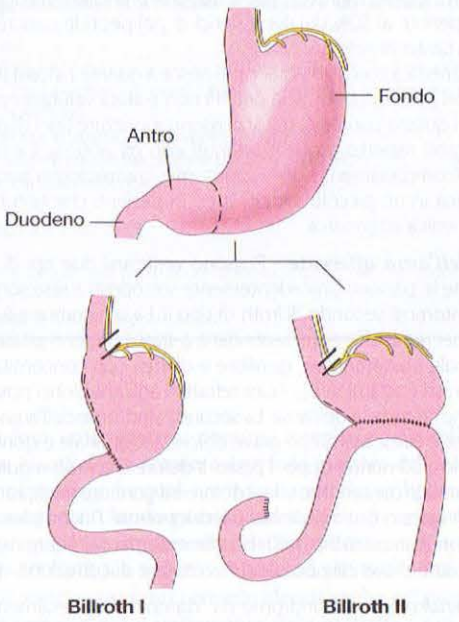


FIGURA 287-13 Rappresentazione schematica delle procedure chirurgiche Billroth I e II.

Complicanze chirurgiche Le complicanze osservate dopo la chirurgia per l'ulcera peptica sono proporzionali principalmente all'estensione della modificazione anatomica. L'alterazione minima (vagotomia superselettiva) è associata a tassi più alti di recidiva dell'ulcera e minori disturbi gastrointestinali. Le procedure chirurgiche più aggressive hanno un tasso più basso di recidiva dell'ulcera, ma una maggiore incidenza di disfunzioni gastrointestinali. Nell'insieme la morbilità e la mortalità successive a queste procedure sono abbastanza basse. La morbilità associata alla vagotomia con antrectomia o piloroplastica è pari o inferiore al 5%, con mortalità di circa l'1%. La vagotomia superselettiva ha tassi di morbilità e mortalità più bassi, rispettivamente dell'1% e dello 0,3%.

Oltre alle potenziali conseguenze precoci di qualsiasi procedura intraddominale (sanguinamento, infezione, tromboembolia), si possono osservare gastroparesi, deiscenza del moncone duodenale e ostruzione dell'ansa efferente.

Ulcera ricorrente Il rischio della recidiva dell'ulcera è direttamente correlato alla procedura eseguita. Le ulcere che recidivano dopo resezione gastrica parziale tendono a svilupparsi a livello dell'anastomosi (ulcera perianastomotica o marginale). Il dolore addominale epigastrico è il disturbo riferito con maggiore frequenza (>90%). La gravità e la durata del dolore tendono a essere più progressivi che non quelli osservati con le UD prima della chirurgia.

Le ulcere possono recidivare per numerose ragioni, tra cui l'incompletezza della vagotomia, la conservazione dell'antro, un drenaggio inadeguato e, meno probabilmente, la persistenza o recidiva dell'infezione da *H. pylori*. La sindrome di Zollinger-Ellison dovrebbe essere stata esclusa pre-operatoriamente. L'uso non dichiarato dei FANS è stato individuato come una ragione importante per le ulcere ricorrenti dopo l'intervento, specialmente se la procedura iniziale era stata eseguita per un'ulcera indotta dai FANS. Una volta che l'*H. pylori* e i FANS siano stati esclusi come fattori eziologici, deve essere esplorata la possibilità di una vagotomia incompleta o di un antro gastrico ritenuto. Per questa ipotesi sono determinati i livelli plasmatici di gastrina a digiuno. Se essi sono elevati devono essere considerate le sindromi legate alla conservazione dell'antro e la sindrome di Zollinger-Ellison (vedi oltre). La combinazione di acidometria e di test con secretina (vedi oltre) può aiutare a risolvere tale diagnosi differenziale. La vagotomia incompleta può essere esclusa dalla misurazione della secrezione acida durante un pasto simulato. In questo test, la produzione acida gastrica è misurata mentre il paziente vede, odora e mastica un pasto senza inghiottirlo. Con questo studio si valuta la fase cefalica, mediata dal vago, della secrezione gastrica. Un aumento nella produzione acida gastrica in risposta al pasto simulato è pro-

va che il nervo vago è intatto, il che è suggerito anche dal riscontro di un incremento superiore al 50% dei livelli sierici di polipeptide pancreatico entro 30 minuti da un pasto simulato.

La terapia medica con gli H_2-bloccanti riesce a guarire l'ulcera post-operatoria nel 70-90% dei pazienti. L'efficacia dei PPI non è stata valutata con molte sperimentazioni in questo contesto, ma si possono ipotizzare tassi di guarigione dell'ulcera maggiori rispetto a quelli ottenuti con gli anti-H_2. La ripetizione dell'operazione (completamento della vagotomia, gastrectomia parziale) può rendersi necessaria in un piccolo sottogruppo di pazienti che non hanno risposto alla terapia medica aggressiva.

Sindrome dell'ansa afferente Possono verificarsi due tipi di sindrome dell'ansa afferente in pazienti precedentemente sottoposti a resezione gastrica parziale con anastomosi secondo Billroth di tipo II. La più comune è la proliferazione batterica nel ramo afferente, secondaria a stasi. I pazienti possono riferire dolore addominale postprandiale, gonfiore e diarrea con concomitante malassorbimento di grassi e vitamina B_{12}. I casi refrattari agli antibiotici possono richiedere la correzione chirurgica dell'ansa. La seconda sindrome dell'ansa afferente, meno comune, può presentarsi con grave dolore addominale e gonfiore che compare da 20 fino a 60 minuti dopo il pasto. Il dolore è spesso seguito da nausea e vomito di materiale contenente bile. Il dolore e il gonfiore migliorano dopo l'emesi. La causa di questo quadro clinico è teoricamente l'incompleto drenaggio di bile e secrezioni pancreatiche dall'ansa afferente parzialmente ostruita. I casi refrattari alle misure dietetiche possono necessitare di correzione chirurgica.

Dumping syndrome La sindrome da "dumping" (letteralmente "brusca caduta") consiste in una serie di segni e sintomi vasomotori e gastrointestinali che si verificano nei pazienti che sono stati sottoposti a vagotomia e a drenaggio gastrico (specialmente procedure di Billroth). Si osservano due tipi di sindrome, precoce e tardiva. La "dumping" precoce insorge tra i 15 e i 30 minuti dopo i pasti e consiste in dolori crampiformi addominali, nausea, diarrea, eruttazioni, tachicardia, palpitazioni, diaforesi, sensazione di testa vuota e, raramente, sincope. Questi segni e sintomi insorgono in seguito al rapido svuotamento del contenuto gastrico iperosmolare nell'intestino tenue, risultando in uno spostamento di fluidi nel lume intestinale con riduzione del volume plasmatico e distensione intestinale acuta. Il rilascio di ormoni gastrointestinali vasoattivi (polipeptide intestinale vasoattivo, neurotensina, motilina) sembra avere anch'esso un ruolo nella "dumping" precoce.

La "dumping" tardiva insorge tipicamente tra i 90 minuti e le 3 ore dopo i pasti. Durante questa fase predominano i sintomi vasomotori (sensazione di testa leggera, diaforesi, palpitazioni, tachicardia e sincope). Si pensa che questa componente della sindrome sia secondaria all'ipoglicemia dovuta all'eccessivo rilascio di insulina.

La sindrome è più intensa dopo i pasti ricchi di carboidrati semplici (specialmente saccarosio) e ad alta osmolarità. Più del 50% dei pazienti sottoposti a vagotomia e drenaggio possono sperimentare vari gradi di questa sindrome. Segni e sintomi spesso migliorano col tempo, ma un grave quadro protratto può verificarsi in una percentuale anche dell'1% dei pazienti.

La modifica della dieta è la pietra angolare della terapia per i pazienti con sindrome da "dumping". È importante l'assunzione di piccoli pasti divisi e multipli (sei), privi di carboidrati semplici, cercando di evitare l'assunzione dei liquidi durante i pasti. Agenti antidiarroici e anticolinergici sono complementari alla dieta. Guar e pectina, che aumentano la viscosità del contenuto intraluminale, possono essere utili negli individui maggiormente sintomatici. È stato dimostrato che l'acarbosio, un inibitore dell'α-glucosidasi che ritarda la digestione dei carboidrati, è anch'esso utile nel trattamento della sindrome da "dumping" in fase avanzata. L'octreotide, analogo della somatostatina, ha avuto successo nei casi refrattari alla dieta. Il farmaco è somministrato per via sottocutanea (inizialmente 50 μg 3 volte al giorno) in concentrazioni che devono poi essere commisurate alla risposta clinica. Una formulazione a rilascio prolungato, che può essere somministrata una volta ogni 28 giorni, apporta benefici sintomatologici comparabili a quelli della formulazione a breve durata d'azione. Inoltre, l'acquisizione di peso da parte del paziente è più significativa e la qualità di vita sembra essere migliore con la formulazione a lunga durata d'azione.

Diarrea postvagotomia Fino al 10% dei pazienti vagotomizzati può richiedere assistenza medica per diarrea. Questa complicanza è più comune dopo vagotomia tronculare. I pazienti lamentano diarrea intermittente, che insorge tipicamente 1-2 ore dopo i pasti. Occasionalmente i sintomi divengono gravi e continui. Questa alterazione della motilità è dovuta all'interruzione delle fibre vagali che innervano il lume intestinale. Altri fattori che determinano questa situazione sono il diminuito assorbimento dei nutrienti (vedi oltre), l'aumentata secrezione di acidi biliari e il rilascio di fattori luminali pro-secrezione. Il difenoxilato o la loperamide sono spesso utili nel controllo dei sintomi. La colestiramina, un legante degli acidi biliari, può essere utile nei casi gravi. La trasposizione chirurgica antiperistaltica di un segmento di circa 10 cm di digiuno può, in un sottogruppo di pazienti, produrre un sostanziale miglioramento nella frequenza dell'alvo.

Gastropatia da reflusso biliare Un sottogruppo di pazienti sottoposti a gastrectomia parziale, che riferisce dolore addominale postprandiale, sazietà precoce, nausea e vomito, può presentare soltanto un semplice eritema della mucosa del moncone gastrico. L'esame istologico della mucosa gastrica rileva un'infiammazione minima, ma la presenza di danno delle cellule epiteliali. Questo quadro clinico è denominato gastropatia da reflusso alcalino o biliare. Sebbene il reflusso biliare sia implicato come fattore eziologico per tale patologia, il meccanismo patogenetico non è noto. I procinetici, la colestiramina e il sucralfato si sono dimostrati parzialmente efficaci. Gravi sintomi refrattari possono richiedere l'uso della scintigrafia con 99 mTc-HIDA per documentare il reflusso, oppure un test di stimolazione alcalina (NaOH 0,1 *N* infuso nello stomaco per riprodurre i sintomi del paziente). La diversione chirurgica delle secrezioni pancreaticobiliari dal moncone gastrico, con una gastrodigiunostomia a Y secondo Roux con ansa defunzionalizzata lunga 50-60 cm, è la procedura usata nei casi gravi. Il vomito biliare migliora, ma la sazietà precoce e il gonfiore possono persistere finanche nel 50% dei pazienti.

Maldigestione e malassorbimento Fino al 60% dei pazienti sottoposti a resezione gastrica parziale lamenta perdita di peso. Una componente significativa di questa riduzione di peso è dovuta al diminuito apporto orale. Comunque, può anche svilupparsi lieve steatorrea. Le ragioni per la maldigestione/malassorbimento includono una diminuita produzione acida gastrica, un rapido svuotamento gastrico, una diminuita dispersione di cibo nello stomaco, una diminuita concentrazione biliare nel lume, una ridotta risposta secretoria pancreatica al cibo e un rapido transito intestinale.

Dopo gastrectomia parziale si possono osservare ridotti livelli sierici di vitamina B_{12}. Questo non è usualmente dovuto alla deficienza del fattore intrinseco, poiché solo un quantitativo minimo di cellule parietali (fonte del fattore intrinseco) viene rimosso durante l'antrectomia. La riduzione della vitamina B_{12} sierica è normalmente dovuta alla sovraccrescita batterica sviluppatasi nell'ansa afferente dopo l'intervento, che entra in competizione per la vitamina con l'organismo ospite, oppure all'incapacità di staccare la vitamina contenuta negli alimenti dai suoi leganti proteici, a causa dell'ipocloridria.

L'anemia sideropenica può essere una conseguenza del ridotto assorbimento del ferro introdotto con la dieta nei pazienti con gastrodigiunostomia secondo Billroth di tipo II. L'assorbimento dei sali di ferro è normale in questi soggetti, che di solito mostrano una risposta favorevole all'integrazione orale di ferro. In questi pazienti può anche svilupparsi un deficit di folato. Questa deficienza può essere secondaria al diminuito assorbimento o al ridotto apporto orale.

Il malassorbimento della vitamina D e del calcio, che porta all'osteoporosi e all'osteomalacia, è comune dopo gastrectomia parziale e dopo gastrodigiunostomia (Billroth II). L'osteomalacia può insorgere come complicanza tardiva in una quota che arriva fino al 25% dei pazienti trattati con gastrectomia parziale. Le fratture ossee avvengono due volte più frequentemente dopo chirurgia gastrica che nella popolazione di controllo. Possono passare anni prima che venga dimostrata una diminuita densità ossea alla mineralometria ossea computerizzata. Fosfatasi alcalina elevata, calcio sierico ridotto, dolore osseo e fratture patologiche possono talvolta essere osservati nei pazienti con osteomalacia. L'alta incidenza di tali anomalie in questo sottogruppo di pazienti giustifica il loro trattamento a lungo termine con integratori di vitamina D e calcio. La terapia è soprattutto importante nelle donne.

Adenocarcinoma gastrico L'incidenza di adenocarcinoma del moncone gastrico risulta aumentata 15 anni dopo la resezione. Alcuni autori hanno riportato un aumento del rischio di cancro gastrico di 4-5 volte dopo 20-25 anni dalla resezione. La patogenesi non è chiara, ma potrebbe coinvolgere il reflusso alcalino, la proliferazione batterica o l'ipocloridria. Il ruolo dello screening endoscopico non è ben definito e molte linee guida non lo raccomandano.

ALTRE PATOLOGIE GASTRICHE

SINDROME DI ZOLLINGER-ELLISON

La presenza di ulcera peptica grave secondaria all'ipersecrezione acida gastrica, a sua volta dovuta al rilascio non regolato di gastrina da parte di un tumore a cellule endocrine non β (gastrinoma), definisce le componenti della sindrome di Zollinger-Ellison (SZE). Inizialmente, la SZE fu definita come una forma di ulcera aggressiva e refrattaria, nella quale la gastrectomia totale forniva l'unica possibilità di allungare la sopravvivenza. Oggi la SZE può essere curata dalla resezione chirurgica in circa il 30% dei pazienti.

Epidemiologia L'incidenza della SZE varia dallo 0,1 fino all'1% degli individui che si presentano con ulcera peptica. I maschi sono colpiti più frequentemente delle femmine, e nella maggioranza dei pazienti la diagnosi viene posta tra i 30 e i 50 anni. I gastrinomi si presentano sia come tumori sporadici (più frequentemente), sia associati a un quadro di neoplasie endocrine multiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) di tipo 1 (vedi oltre).

Fisiopatologia L'ipergastrinemia, che origina da una neoplasia, è responsabile delle manifestazioni cliniche. La gastrina stimola la secrezione acida attraverso i recettori gastrinici sulle cellule parietali e induce il rilascio di

istamina dalle cellule enterocromaffino-simili. La gastrina ha anche un'azione trofica sulle cellule epiteliali gastriche. L'ipergastrinemia di lunga durata porta a un marcato aumento della secrezione acida gastrica sia attraverso la stimolazione delle cellule parietali sia attraverso l'aumento della massa delle cellule stesse. L'aumentata produzione di acido gastrico è la causa finale della diatesi dell'ulcera peptica, dell'esofagite erosiva e della diarrea.

Distribuzione del tumore Sebbene studi iniziali suggerissero che la grande maggioranza dei gastrinomi era localizzata nel pancreas, un significativo numero di queste lesioni è extrapancreatico. Più dell'80% di questi tumori viene riscontrato nel cosiddetto "triangolo del gastrinoma" (posto tra la confluenza del dotto cistico e del coledoco superiormente, la giunzione della seconda e terza porzione del duodeno inferiormente e la giunzione della testa e del corpo del pancreas medialmente). I tumori duodenali costituiscono la più comune lesione non pancreatica; tra il 50 e il 75% dei gastrinomi è localizzato in questa sede. I tumori duodenali sono più piccoli di quelli pancreatici, crescono più lentamente e metastatizzano con minore probabilità. Tra i siti extrapancreatici meno comuni vi sono stomaco, ossa, ovaie, cuore, fegato e linfonodi. Più del 60% dei tumori è considerato maligno, con il 30-50% dei pazienti con lesioni multiple o metastasi alla presentazione. Istologicamente le cellule producenti gastrina appaiono ben differenziate ed esprimono marker che tipicamente si ritrovano nelle neoplasie endocrine, come la cromogranina e l'enolasi neurone-specifica.

Manifestazioni cliniche L'ipersecrezione acida gastrica è responsabile dei segni e sintomi osservati nei pazienti con SZE. L'ulcera peptica è la più comune manifestazione clinica, insorgendo in più del 90% dei pazienti con gastrinoma. La presentazione iniziale e la localizzazione dell'ulcera (bulbo duodenale) potrebbero essere indistinguibili da quelle di una comune ulcera peptica. Le situazioni cliniche che dovrebbero far pensare alla possibile esistenza di un gastrinoma sono la localizzazione inusuale dell'ulcera (seconda parte del duodeno e ancora più distalmente), la refrattarietà alla terapia medica standard, la recidiva ulcerosa dopo chirurgia acido-riducente, la comparsa di importanti complicanze (sanguinamento, ostruzione e perforazione) o la comparsa di ulcere in assenza di infezione da *H. pylori* o di assunzione di FANS. Fino ai due terzi dei pazienti con SZE presentano manifestazioni a livello esofageo, con uno spettro che varia dall'esofagite lieve all'ulcera franca con stenosi e metaplasia di Barrett.

La diarrea è la seconda manifestazione clinica più comune e si osserva sino nel 50% dei pazienti. Sebbene la diarrea insorga spesso in concomitanza con la malattia peptica acida, può anche insorgere indipendentemente dall'ulcera. L'eziologia della diarrea è multifattoriale, risultando dal sovraccarico di volume al piccolo intestino, dall'inattivazione degli enzimi pancreatici da parte dell'acido e dal danno della superficie epiteliale intestinale sempre a opera dell'acido. Il danno epiteliale può portare a un grado lieve di maldigestione e malassorbimento dei nutrienti. La diarrea può anche avere una componente secretiva dovuta al diretto effetto stimolatore della gastrina sugli enterociti o alla co-secrezione di ormoni addizionali da parte del tumore, come il peptide intestinale vasoattivo.

I gastrinomi possono svilupparsi, nell'ambito della sindrome MEN 1 (vedi Capp. 340 e 345), approssimativamente nel 25% dei pazienti. Questa malattia autosomica dominante coinvolge primariamente tre organi: le paratiroidi (80-90%), il pancreas (40-80%) e l'ipofisi (30-60%). Il difetto genetico nella MEN 1 è nel braccio lungo del cromosoma 11 (11q11-q13). A causa dell'effetto stimolatore del calcio sulla secrezione gastrica, l'iperparatiroidismo e l'ipercalcemia osservati nei pazienti con MEN 1 possono avere un effetto diretto sulla patologia ulcerosa. La risoluzione dell'ipercalcemia mediante paratiroidectomia riduce la produzione di gastrina e acido gastrico nei pazienti con gastrinoma. Una caratteristica addizionale, distintiva dei pazienti con SZE affetti da MEN 1, è l'alta incidenza di sviluppo del tumore carcinoide gastrico (rispetto ai pazienti con gastrinomi sporadici). I gastrinomi tendono a essere più piccoli, multipli e localizzati nella parete duodenale rispetto a quelli osservati nei pazienti con SZE sporadica. Porre la diagnosi di MEN 1 è cruciale non solo dal punto di vista della consulenza genetica al paziente e alla sua famiglia, ma anche per l'approccio chirurgico da raccomandare.

Diagnosi Il primo passo nella valutazione di un paziente con sospetta SZE è ottenere un dosaggio della gastrinemia a digiuno. Un elenco degli scenari clinici che dovrebbero far sospettare questa malattia è riportato nella **tabella 287-7**. I livelli di gastrina a digiuno sono normalmente inferiori a 150 pg/ml. Virtualmente tutti i pazienti con gastrinoma, invece, hanno un livello di gastrina superiore a 150-200 pg/ml. Le misurazioni della gastrina a digiuno devono essere ripetute per confermare il sospetto clinico.

Molte situazioni possono condurre a un elevato livello di gastrina a digiuno: ipocloridria e acloridria gastrica (più frequentemente), con o senza anemia perniciosa; antro gastrico ritenuto; iperplasia delle cellule G; ostruzione gastrica; insufficienza renale; ostruzione massiva dell'intestino tenue; altre condizioni patologiche quali artrite reumatoide, vitiligine, diabete mellito e feocromocitoma. L'acido gastrico induce un'inibizione a feedback del rilascio di gastrina. Una diminuzione della produzione di acido porta all'interruzione del feedback negativo, risultando in una netta ipergastrinemia. I livelli di gastrina saranno pertanto elevati anche nei pazienti che usano agenti antisecretivi per il trattamento della malattia peptica o della dispepsia. Anche l'infezione da *H. pylori* può causare ipergastrinemia. Sebbene un livello di gastrina a digiuno superiore a 10 volte la norma sia altamente suggestivo di SZE, due terzi dei pazienti presentano livelli di gastrina a digiuno sovrapponibili a quelli rilevati nelle malattie, più frequenti, discusse precedentemente in questo capitolo.

TABELLA 287-7 INDICAZIONI ALLA DETERMINAZIONE DELLA GASTRINEMIA BASALE

Ulcere multiple
Ulcere in localizzazioni inusuali; ulcere associate a grave esofagite; ulcere resistenti alla terapia, con recidive frequenti; ulcere in assenza di assunzione di FANS o di infezione da *H. pylori*
Pazienti con ulcera in attesa di intervento chirurgico
Anamnesi familiare fortemente positiva per ulcera peptica
Recidiva di ulcera post-intervento
Ipercloridria basale
Diarrea inspiegata o steatorrea
Ipercalcemia
Anamnesi familiare positiva per tumore delle isole pancreatiche, ipofisario o delle paratiroidi
Pliche duodenali o gastriche prominenti

Il passo successivo per la diagnosi biochimica di gastrinoma è l'esecuzione di un'acidometria. Se si osserva una produzione acida diminuita non deve essere fatto altro. Al contrario, una produzione acida gastrica elevata o normale suggerisce la necessità di ulteriori indagini. Fino al 12% dei pazienti con la comune ulcera peptica può avere analoghi livelli di secrezione gastrica. Un rapporto BAO/MAO superiore a 0,6 è altamente suggestivo di SZE, ma un rapporto inferiore a 0,6 non esclude questa diagnosi. La pentagastrina non è più disponibile negli Stati Uniti,* il che rende le misurazioni della MAO virtualmente impossibili. È stato sviluppato un metodo endoscopico di misurazione della secrezione acida gastrica, che richiede tuttavia ulteriori conferme. Se la tecnologia per la misurazione della secrezione gastrica non è disponibile, il riscontro di un pH gastrico basale superiore o uguale a 3 praticamente esclude la possibilità di un gastrinoma.

I test di stimolazione con gastrina sono stati sviluppati allo scopo di differenziare le cause di ipergastrinemia e sono utili specialmente nei pazienti con acidometrie non determinanti. Questi esami sono il test di stimolazione con secretina e il test di stimolazione con infusione di calcio. Il più sensibile e specifico test di stimolazione della gastrina per la diagnosi di gastrinoma è lo studio con secretina. Un aumento della gastrina superiore o uguale a 200 pg entro i 15 minuti dall'iniezione di secretina ha sensibilità e specificità superiori al 90% per la SZE. Lo studio dell'infusione di calcio è meno sensibile e specifico rispetto al test con secretina, con un aumento superiore a 400 pg/ml osservato in circa l'80% dei pazienti con gastrinoma. L'accuratezza più bassa, insieme al fatto di essere uno studio meno sicuro a causa della maggiore potenzialità di effetti avversi, fa dell'infusione del calcio un esame poco utile. È usato nei rari casi in cui le caratteristiche cliniche del paziente siano altamente suggestive di SZE, ma il test con secretina non risulti conclusivo.

Localizzazione tumorale Una volta confermata la diagnosi biochimica di gastrinoma, il tumore deve essere localizzato. Molteplici tecniche di imaging sono state utilizzate nello sforzo di rendere più precisa la localizzazione tumorale (**Tab. 287-8**). L'ampio intervallo di sensibilità è dovuto ai variabili tassi di successo ottenuti dai differenti gruppi di ricerca. L'ecoendoscopia (*endoscopic ultrasound*, EUS) fornisce immagini del pancreas con un alto grado di risoluzione (<5 mm). Questa tecnica è particolarmente utile nell'escludere piccole neoplasie all'interno del pancreas e nello stimare il coinvolgimento vascolare e dei linfonodi circostanti, ma non è dotata di un'elevata sensibilità nell'individuare lesioni duodenali. Diversi tipi di tumori endocrini esprimono recettori per la somatostatina sulla superficie cellulare. Questo permette la localizzazione del gastrinoma attraverso una scintigrafia con un analogo stabile della somatostatina, il pentriotide marcato con ^{111}In (octreoscan), con sensibilità e specificità superiori al 75%.

* Anche in Italia. [*N.d.C.*]

TABELLA 287-8 SENSIBILITÀ DELLE TECNICHE DI DIAGNOSTICA PER IMMAGINI NELLA SINDROME DI ZOLLINGER-ELLISON

Esame	Sensibilità, %	
	Gastrinoma primitivo	Gastrinoma metastatico
Ecografia	21-28	14
TC	35-59	35-72
Angiografia selettiva	35-68	33-86
Dosaggio della gastrinemia mediante incannulamento selettivo dei rami della vena porta	70-90	–
IASS	55-78	41
RM	30-60	71
Octreoscan	67-86	80-100
Ecoendoscopia	80-100	–

Nota: IASS, iniezione intra-arteriosa selettiva di secretina; Octreoscan, scintigrafia con pentriotide marcato con indio-111; RM, risonanza magnetica; TC, tomografia computerizzata.

Fino al 50% dei pazienti presenta metastasi alla diagnosi. Il successo ottenuto nel controllo dell'ipersecrezione acida gastrica ha spostato l'obiettivo dalla terapia sintomatica alla cura chirurgica. L'individuazione del tumore principale e l'esclusione di metastasi sono punti critici in questo spostamento di obiettivo. Una volta che la diagnosi biochimica sia stata confermata, il paziente dovrebbe prima di tutto essere sottoposto a una TC addominale, oppure a una RM o a octreoscan (in funzione della disponibilità), per escludere metastasi. Una volta escluse le metastasi, il chirurgo endocrino esperto può optare per la laparotomia esplorativa con ecografia intraoperatoria o la transilluminazione. In alcuni centri l'esame attento dell'area peripancreatica con l'EUS, accompagnato dall'esplorazione endoscopica del duodeno alla ricerca dei tumori primari, può precedere la chirurgia. L'iniezione intra-arteriosa selettiva di secretina può essere un utile aiuto per la localizzazione dei tumori in un sottogruppo di pazienti.

T SINDROME DI ZOLLINGER-ELLISON

Il trattamento dei tumori endocrini funzionanti è volto al miglioramento dei segni e sintomi dovuti alla sovrapproduzione di ormoni, alla resezione curativa della neoplasia e al tentativo di controllare la diffusione metastatica del tumore.

I PPI sono il trattamento di scelta e hanno ridotto la necessità della gastrectomia totale. Il dosaggio tende a essere più elevato di quello utilizzato nel trattamento della MRGE e dell'ulcera peptica. Le dosi iniziali di omeprazolo o lansoprazolo dovrebbero essere circa di 60 mg/die in più somministrazioni suddivise nell'arco delle 24 ore. Il dosaggio dovrebbe essere aggiustato per raggiungere una BAO inferiore a 10 mEq/ora nei pazienti mai trattati chirurgicamente e una BAO inferiore a 5 mEq/ora negli individui già sottoposti a un intervento per la riduzione della secrezione acida. Sebbene gli analoghi della somatostatina abbiano effetti inibitori sul rilascio di gastrina quando si legano ai recettori tumorali e inibiscano la secrezione acida gastrica di un certo grado, i PPI hanno il vantaggio di ridurre maggiormente l'attività delle cellule parietali. Ciò nonostante, l'octreotide può essere presa in considerazione come terapia aggiuntiva ai PPI in pazienti con tumori che esprimono recettori per la somatostatina e presentano sintomi peptici difficilmente controllabili con un PPI ad alte dosi.

Lo scopo ultimo della chirurgia è di fornire una cura definitiva. La migliore comprensione della distribuzione tumorale ha condotto a intervalli liberi dalla malattia di 10 anni in circa il 34% dei pazienti con gastrinoma sporadico. L'esito positivo è altamente dipendente dall'esperienza del team chirurgico che tratta questi tumori così rari. La terapia chirurgica dei pazienti con gastrinoma affetti da MEN 1 rimane controversa, a causa della difficoltà di exeresi radicali. Contrariamente ai risultati post-operatori incoraggianti osservati nei gastrinomi sporadici, solo il 6% dei pazienti con MEN 1 sono liberi dalla malattia 5 anni dopo l'intervento. Alcuni gruppi suggeriscono la chirurgia solo se, attraverso studi morfologici, viene documentata chiaramente una lesione identificabile, non metastatica. Altri propongono un approccio più aggressivo, in cui tutti i pazienti senza metastasi epatiche sono sottoposti a esplorazione chirurgica e tutti i tumori identificati nel duodeno asportati; successivamente si esegue l'enucleazione delle lesioni della testa del pancreas e una pancreasectomia distale. L'esito dei due approcci non è ancora stato chiaramente definito. Gli interventi per via laparoscopica potrebbero rappresentare un approccio attraente nel prossimo futuro.

La terapia dei tumori endocrini metastatici rimane in generale subottimale; i gastrinomi non fanno eccezione. Gli approcci terapeutici medici per queste condizioni, come la chemioterapia (streptozotocina, 5-fluorouracile e doxorubicina), l'IFNα e l'embolizzazione dell'arteria epatica causano una significativa tossicità senza un miglioramento sostanziale della sopravvivenza complessiva. Anche l'^{111}In-pentetreotide è stato utilizzato nella terapia di tumori neuroendocrini metastatici, ma sono necessari ulteriori studi per accertarne l'efficacia. Si stanno valutando diverse nuove terapie, tra cui la radiofrequenza o la crioablazione delle lesioni epatiche e l'impiego di farmaci in grado di bloccare la via di trasduzione del segnale del recettore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (bevacizumab, sunitinib) (vedi Cap. 344).

Gli approcci chirurgici che includono la citoriduzione delle masse e il trapianto di fegato per le metastasi epatiche portano a benefici limitati. In definitiva, il riconoscimento e la chirurgia precoci sono le uniche possibilità per curare questa patologia.

I tassi di sopravvivenza a 5 e 10 anni per i pazienti con gastrinoma sono, rispettivamente, del 62-75% e del 47-53%. Gli individui in cui l'intero tumore è stato asportato o quelli con laparotomia negativa hanno tassi di sopravvivenza a 5 e 10 anni superiori al 90%. Pazienti con tumori non asportati completamente hanno una sopravvivenza a 5 e 10 anni del 43% e del 25% rispettivamente. Pazienti con metastasi epatiche hanno una sopravvivenza a 5 anni inferiore al 20%. Gli indicatori prognostici favorevoli includono tumori primitivi della parete duodenale, metastasi linfonodali isolate e tumori non identificabili all'esplorazione chirurgica. Una prognosi sfavorevole è invece associata a minore durata della malattia, a più elevati livelli di gastrina (>10 000 pg/ml), a voluminosi tumori primitivi del pancreas (>3 cm), a processi metastatici linfonodali, epatici e ossei e a sindrome di Cushing. Anche un rapido sviluppo di metastasi epatiche è indicativo di prognosi negativa.

LESIONI MUCOSALI DA STRESS

Pazienti sofferenti per shock, ustioni massive, gravi traumi o lesioni alla testa possono sviluppare erosioni acute della mucosa gastrica o franche ulcere con sanguinamento. Classificate come gastriti o ulcere da stress, queste lesioni sono più comunemente osservate nelle porzioni dello stomaco producenti acido (fondo e corpo). La più comune presentazione è il sanguinamento gastrointestinale, che è usualmente minimo ma che può occasionalmente essere pericoloso per la vita. Il danno respiratorio che richiede ventilazione meccanica e la concomitante coagulopatia sono fattori di rischio per il sanguinamento, che tende ad avvenire dalle 48 alle 72 ore dopo l'insulto o la lesione acuta.

Istologicamente la lesione da stress non mostra infiammazione né contiene *H. pylori*; quindi, "gastrite" è una denominazione impropria. Sebbene vi possa essere un aumento della secrezione acida gastrica nei pazienti con ulcera da stress dopo trauma alla testa (ulcera di Cushing) o gravi ustioni (ulcera di Curling), anche l'ischemia della mucosa e il danno delle normali barriere protettive dello stomaco hanno un importante ruolo nella patogenesi. L'acido contribuisce in ogni caso al danno, perché si osserva una significativa riduzione della perdita di sangue quando i PPI sono usati come misura profilattica per le gastriti da stress.

Il miglioramento nella gestione generale dei pazienti in unità di terapia intensiva ha portato a una significativa diminuzione dell'incidenza del sanguinamento gastrointestinale dovuto all'ulcera da stress, dal 20-30% a meno del 5%. Questo miglioramento ha sollevato discussioni sulla necessità di un trattamento profilattico. Il limitato beneficio della terapia medica (endoscopia ed embolizzazione selettiva con metodica angiografica) e chirurgica in un paziente con sanguinamento, compromissione emodinamica e contemporanea presenza di gastrite/ulcera da stress depone a favore dell'uso di misure preventive nei pazienti ad alto rischio (pazienti ventilati meccanicamente, con coagulopatia, danno multiorgano o gravi ustioni). È importante il mantenimento del pH gastrico a livelli superiori a 3,5 con infusione continua di anti-H_2 o di antiacidi liquidi somministrati ogni 2-3 ore. Poiché è probabile che si sviluppi una tolleranza agli anti-H_2, qualora si utilizzino questi farmaci è importante un continuo monitoraggio del pH gastrico per aggiustare la posologia. Inoltre, la somministrazione di antiacidi è problematica, dal momento che richiede un sondino gastrico e può provocare diarrea e squilibri elettrolitici. Lo sciroppo di sucralfato (1 g ogni 4-6 ore) ha anch'esso dimostrato una certa efficacia, ma richiede un sondino gastrico e può provocare stipsi e tossicità da alluminio. Nei pazienti in cui è richiesta l'intubazione endotracheale il sucralfato è stato anche associato a un aumento del rischio di polmonite da aspirazione. I PPI sono il trattamento di scelta per la profilassi delle ulcere da stress. La terapia con questi farmaci per via orale è la scelta migliore se il paziente è in grado di tollerare la somministrazione enterale. Il pantoprazolo è disponibile in una formulazione per via endovenosa da utilizzare qualora la somministrazione enterale non sia possibile. Se il sanguinamento avviene nonostante queste misure, la terapia endoscopica, la somministrazione intra-arteriosa di vasopressina o l'embolizzazione sono le scelte terapeutiche principali. Se anche queste falliscono, va presa in considerazione la chirurgia. Sebbene la vagotomia e l'antrectomia possano essere eseguite, il migliore approccio è la gastrectomia totale, che però ha un tasso eccessivamente alto di mortalità.

GASTRITE

Il termine *gastrite* dovrebbe essere riservato all'infiammazione della mucosa gastrica documentata istologicamente. La gastrite *non è* l'iperemia della

TABELLA 287-9 CLASSIFICAZIONE DELLE GASTRITI

I. Gastriti acute
- A. Infezione acuta da *H. pylori*
- B. Altre gastriti acute infettive
  1. Batterica (non da *H. pylori*)
  2. *Helicobacter heilmanni*
  3. Flemmonosa
  4. Micobatterica
  5. Luetica
  6. Virale
  7. Parassitaria
  8. Micotica

II. Gastrite atrofica cronica
- A. Tipo A: autoimmune, predominante coinvolgimento del corpo
- B. Tipo B: correlata all'infezione da *H. pylori*, predominante coinvolgimento dell'antro
- C. Indeterminata

III. Forme rare di gastrite
- A. Linfocitica
- B. Eosinofila
- C. Malattia di Crohn
- D. Sarcoidosi
- E. Gastrite granulomatosa isolata

mucosa documentata dall'endoscopia e *non è* sinonimo di "dispepsia". I fattori eziologici che portano alla gastrite sono molti ed eterogenei. La gastrite è stata classificata sulla base del decorso temporale (acuta o cronica), delle caratteristiche istologiche, della distribuzione anatomica e del meccanismo patogenetico proposto (Tab. 287-9).

La correlazione tra il riscontro istologico di gastrite, la presentazione clinica con dolore addominale o dispepsia e l'aspetto endoscopico della mucosa gastrica è scarsa, a sostegno della mancanza di un quadro clinico tipico di gastrite.

Gastrite acuta Le più comuni cause di gastrite acuta sono le infezioni. L'infezione acuta da *H. pylori* induce gastrite. Comunque, la gastrite acuta da *H. pylori* non è stata ampiamente studiata. È stato riportato che si presenta con improvviso dolore epigastrico, nausea e vomito. I limitati studi istologici della mucosa dimostrano un marcato infiltrato di neutrofili con edema e iperemia. Se non trattato, questo quadro evolve in una gastrite cronica. Un'ipocloridria della durata anche superiore a un anno può seguire l'infezione acuta da *H. pylori*.

L'ambiente gastrico fortemente acido può essere una ragione del perché i processi infettivi dello stomaco sono rari. L'infezione batterica dello stomaco o gastrite flemmonosa è un disturbo raro e potenzialmente pericoloso per la vita, caratterizzato da diffusi e marcati infiltrati infiammatori acuti dell'intera parete gastrica, a volte accompagnati da necrosi. Individui anziani, alcolisti e pazienti con AIDS possono esserne affetti. Potenziali cause iatrogene includono la polipectomia e l'iniezione nella mucosa d'inchiostro di china. I microrganismi associati a questa patologia includono streptococchi, stafilococchi, *Escherichia coli, Proteus* e *Haemophilus*. Il fallimento delle misure di supporto e degli antibiotici può rendere necessaria la gastrectomia.

Altri tipi di gastrite infettiva possono insorgere in individui immunocompromessi come i pazienti con AIDS. Gli esempi includono la gastrite da herpes simplex o da CMV. In quest'ultimo caso si osserva il riscontro istologico di inclusioni intranucleari.

Gastrite cronica La gastrite cronica è istologicamente identificata da un infiltrato di cellule infiammatorie, costituito principalmente da linfociti e plasmacellule, con assai scarso coinvolgimento di neutrofili. La distribuzione dell'infiammazione può essere irregolare e coinvolgere inizialmente solo le porzioni superficiali e ghiandolari della mucosa gastrica. Questo quadro può progredire, risultandone una grave distruzione ghiandolare, con atrofia e metaplasia. La gastrite cronica è stata classificata secondo caratteristiche istologiche. Queste includono cambiamenti atrofici superficiali e atrofia gastrica.

La fase precoce della gastrite cronica è la *gastrite superficiale*. I cambiamenti infiammatori sono limitati alla lamina propria della mucosa, con edema e infiltrato cellulare che separa le ghiandole gastriche intatte. Ulteriori riscontri possono includere riduzione del muco nelle cellule mucipare e diminuzione delle figure mitotiche nelle cellule ghiandolari. Il passo successivo è la *gastrite atrofica*. L'infiltrato infiammatorio si estende più in profondità nella mucosa, con progressiva distorsione e distruzione delle ghiandole. Il quadro finale della gastrite cronica è l'*atrofia gastrica*. Le strutture ghiandolari sono perse e vi è scarsità di infiltrato infiammatorio. Endoscopicamente la mucosa è significativamente assottigliata, permettendo di visualizzare chiaramente i vasi sanguigni sottostanti.

Nella gastrite cronica le ghiandole gastriche possono subire una trasformazione morfologica. La metaplasia intestinale denota la conversione delle ghiandole gastriche a un fenotipo del piccolo intestino, contenente cellule caliciformi. I cambiamenti metaplasici possono avere distribuzione irregolare, oppure vi può essere un esteso coinvolgimento gastrico. La metaplasia intestinale è un importante fattore predisponente per il cancro gastrico (vedi Cap. 87).

La gastrite cronica è anche classificata secondo la sede maggiormente coinvolta. Il tipo A si riferisce alla forma che coinvolge soprattutto il fondo e il corpo (autoimmune) e il tipo B è la forma che coinvolge soprattutto l'antro (legata all'*H. pylori*). Questa classificazione è artificiosa, data la difficoltà nel distinguere queste due entità. Il termine gastrite AB è usato per riferirsi a un quadro misto che coinvolge l'antro e il corpo.

GASTRITE DI TIPO A La meno comune delle due forme, coinvolge primariamente il fondo e il corpo, con risparmio dell'antro. Tradizionalmente, questa forma di gastrite è associata all'anemia perniciosa (vedi Cap. 100) in presenza di anticorpi circolanti contro le cellule parietali e il fattore intrinseco, la cosiddetta *gastrite autoimmune*. Anche l'infezione da *H. pylori* può portare a una gastrite simile, in cui le caratteristiche di un quadro autoimmune non sono sempre presenti.

Gli anticorpi anti-cellule parietali sono presenti in più del 90% dei pazienti con anemia perniciosa e in circa il 50% dei pazienti con gastrite di tipo A. Gli anticorpi sono diretti contro l'H^+-K^+-ATPasi. Anche le cellule T sono implicate nel danno in questa forma di gastrite.

Gli anticorpi contro le cellule parietali e la gastrite atrofica sono osservati anche nei familiari dei pazienti con anemia perniciosa. Questi anticorpi sono presenti sino nel 20% degli individui della popolazione generale sopra i 60 anni e nel 20% dei pazienti con vitiligine e malattia di Addison. Circa la metà dei pazienti con anemia perniciosa ha anche anticorpi contro antigeni tiroidei e circa il 30% dei pazienti con patologia tiroidea ha anticorpi circolanti contro le cellule parietali. Gli anticorpi contro il fattore intrinseco, che sono presenti nel 40% dei pazienti con anemia perniciosa, sono più specifici per la gastrite di tipo A di quelli contro le cellule parietali. Un altro parametro spesso evidenziato in questa forma di gastrite di origine autoimmune è la più alta incidenza di aplotipi di istocompatibilità specifici, quali HLA-B8 e -DR3.

La ghiandola gastrica che contiene la cellula parietale è colpita preferenzialmente in questa forma di gastrite e l'acloridria ne rappresenta il risultato. Le cellule parietali sono anche la fonte del fattore intrinseco, la cui mancanza conduce al deficit di vitamina B_{12} e alle sue conseguenze (anemia megaloblastica, disfunzione neurologica).

L'acidità gastrica riveste un ruolo importante nell'inibizione a feedback del rilascio di gastrina dalle cellule G. L'acloridria, al contrario, insieme al relativo risparmio della mucosa antrale (sede delle cellule G), porta all'ipergastrinemia. I livelli di gastrina possono essere marcatamente elevati (>500 pg/ml) nei pazienti con anemia perniciosa. L'iperplasia delle cellule enterocromaffino-simili con franco sviluppo di tumori carcinoidi gastrici potrebbe derivare, nel lungo termine, dall'esposizione agli effetti trofici della gastrina a queste concentrazioni. Il ruolo della gastrina nello sviluppo del carcinoide è confermato dall'osservazione che l'antrectomia porta alla regressione di queste lesioni. L'ipergastrinemia e l'acloridria possono essere osservate anche nella gastrite di tipo A non associata all'anemia perniciosa.

GASTRITE DI TIPO B La gastrite tipo B, o a predominante coinvolgimento antrale, è la più comune forma di gastrite cronica. L'infezione da *H. pylori* è la causa di questa patologia. Sebbene sia descritta come "antrale", ciò è probabilmente sbagliato dato che vari studi hanno documentato la progressione del processo infiammatorio verso il corpo e il fondo negli individui con infezione. La conversione a pangastrite avviene in funzione del tempo e si stima che siano necessari dai 15 ai 20 anni dall'infezione per il suo sviluppo. Questa forma di gastrite aumenta con l'età, essendo presente nel 100% delle persone con più di 70 anni. L'istologia migliora dopo l'eradicazione dell'*H. pylori*. La carica batterica di *H. pylori* diminuisce drammaticamente con la progressione verso l'atrofia gastrica e il grado di infiammazione è correlato con la carica infettante. Precocemente, quando predominano le lesioni antrali, la quantità di *H. pylori* è maggiore e si osserva un denso infiltrato infiammatorio cronico della lamina propria, accompagnato da infiltrazione delle cellule epiteliali da parte di leucociti polimorfonucleati (Fig. 287-14).

Nella gastrite cronica indotta dall'*H. pylori* è stata osservata gastrite atrofica multifocale, cioè atrofia gastrica con metaplasia associata. Questa potrebbe infine portare allo sviluppo di adenocarcinoma gastrico (Fig. 287-8; vedi anche Cap. 87). L'infezione da *H. pylori* è ora considerata un fattore di rischio indipendente per il cancro gastrico. Studi epidemiologici a livello mondiale hanno documentato una più alta incidenza di infezione da *H. pylori* nei pazienti con adenocarcinoma dello stomaco rispetto ai soggetti di controllo. La sieropositività per l'*H. pylori* è associata a un aumento del rischio di 3-6 volte per il cancro gastrico, che potrebbe essere nove volte più alto se si tenesse conto dell'inaccuratezza dei test sierologici nell'anzia-

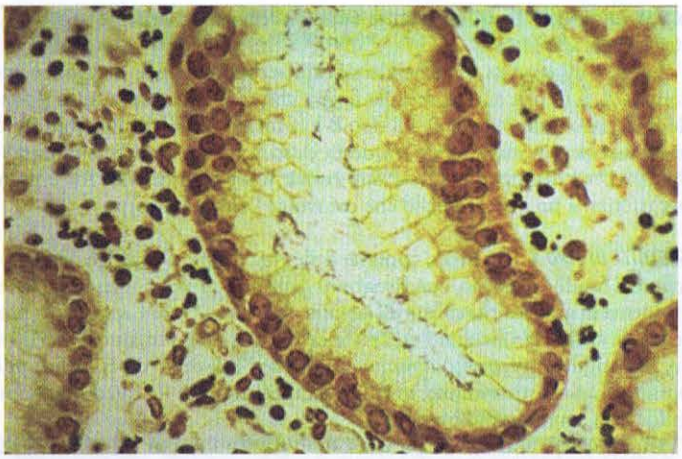


FIGURA 287-14 Gastrite cronica e *Helicobacter pylori*. Impregnazione argentica secondo Steiner. Mucosa gastrica superficiale in cui si evidenziano numerosi microrganismi intensamente argirofili in corrispondenza della porzione apicale dell'epitelio superficiale. Da notare che non vi è invasione tissutale.

no. Il meccanismo attraverso il quale l'infezione da *H. pylori* porta al cancro non è noto, ma sembra essere correlato all'infiammazione cronica indotta dal microrganismo. Comunque, l'eradicazione dell'*H. pylori* come misura preventiva per il cancro gastrico nella popolazione generale è in corso di valutazione ma non è ancora raccomandata.

L'infezione da *H. pylori* è anche associata allo sviluppo di un linfoma a cellule B di basso grado, il linfoma MALT gastrico (vedi Cap. 105). La stimolazione cronica delle cellule T causata dall'infezione porta alla produzione di citochine che promuovono lo sviluppo clonale delle cellule B. La stadiazione del tumore può essere inizialmente eseguita mediante la TC addominale e l'ecoendoscopia. La crescita tumorale rimane dipendente dalla presenza dell'*H. pylori* e la sua eradicazione è spesso associata alla completa regressione del tumore. Quest'ultimo può impiegare più di un anno per regredire dopo il trattamento dell'infezione. Tali pazienti devono essere controllati con l'ecoendoscopia ogni 2-3 mesi. Se il tumore è stabile o il suo volume diminuisce, non è necessaria nessun'altra terapia. Se il tumore cresce, può essere diventato un linfoma a cellule B di alto grado. Quando il tumore diventa istologicamente un linfoma aggressivo di alto grado, non risponde più all'eradicazione dell'*H. pylori*.

T GASTRITE CRONICA

Il trattamento della gastrite cronica è volto all'eliminazione delle complicanze e non dell'infiammazione sottostante. I pazienti con anemia perniciosa richiedono supplementi parenterali di vitamina B_{12} a lungo termine. L'eradicazione dell'*H. pylori* non è raccomandata di routine, se non è presente un'ulcera peptica gastrica o duodenale o un linfoma MALT a basso grado.

Altre forme di gastrite La *gastrite linfocitaria* è caratterizzata istologicamente da un'intensa infiltrazione dell'epitelio superficiale da parte di linfociti. Il processo infiltrativo è primariamente nel corpo dello stomaco e consiste in cellule T mature e plasmacellule. Non è nota l'eziologia di questa forma di gastrite cronica. È stata descritta nei pazienti con sprue celiaca, ma non si sa se vi sia un fattore comune che associ queste due entità. Un sottogruppo di pazienti presenta spesse pliche mucose all'endoscopia. Esse sono spesso sormontate da piccoli noduli che contengono una depressione centrale o un'erosione; questa forma di gastrite linfocitica è chiamata *gastrite varioliforme*. Probabilmente l'*H. pylori* non ha un ruolo nella gastrite linfocitica. La terapia con glucocorticoidi o disodio cromoglicato ha ottenuto risultati non chiari.

Un marcato infiltrato eosinofilo, coinvolgente un qualunque strato della parete gastrica (mucosa, muscolaris propria e sierosa), è caratteristico della *gastrite eosinofila*. Gli individui infettati presentano spesso eosinofilia alla formula leucocitaria, con manifestazioni cliniche sistemiche di allergia. Il coinvolgimento varia da una patologia gastrica isolata a una gastroenterite eosinofila diffusa. Il coinvolgimento antrale predomina, con pliche prominenti ed edematose all'endoscopia. Queste pliche antrali prominenti possono portare a una sindrome da ostruzione gastrica. I pazienti possono anche riferire fastidio epigastrico, nausea e vomito. Il trattamento con glucocorticoidi è in genere efficace.

Gravi patologie sistemiche possono essere associate alla presenza di *gastrite granulomatosa*. Il coinvolgimento gastrico nella malattia di Crohn è variabile: si passa, infatti, dal semplice infiltrato granulomatoso, osservabile solo alle biopsie gastriche, fino alle ulcere franche e alla formazione di stenosi. La malattia di Crohn gastrica insorge usualmente in presenza di coinvolgimento del piccolo intestino. Numerosi rari processi infettivi possono portare alla gastrite granulomatosa, comprese istoplasmosi, candidosi, sifilide e tubercolosi. Altre cause rare di questa forma di gastrite includono la sarcoidosi, la gastrite granulomatosa idiopatica e il granuloma eosinofilo dello stomaco. Pertanto, stabilire l'agente eziologico specifico in questa forma di gastrite può essere difficile e a volte richiede ripetute endoscopie con esame bioptico e citologico. Occasionalmente può essere necessaria una biopsia a tutto spessore dello stomaco, ottenuta chirurgicamente, per escludere la presenza di una neoplasia.

MALATTIA DI MÉNÉTRIER

La malattia di Ménétrier è una rara entità caratterizzata da spesse e tortuose pliche della mucosa gastrica. La diagnosi differenziale include la sindrome di Zollinger-Ellison, neoplasie, eziologie infettive (CMV, istoplasmosi, sifilide) e patologie infiammatorie come la sarcoidosi. Le pliche della mucosa nella malattia di Ménétrier sono spesso più prominenti nel corpo e nel fondo. Istologicamente, si osserva una massiva iperplasia foveolare (iperplasia delle cellule superficiali e delle ghiandole mucosecernenti), che sostituisce la maggior parte delle cellule principali e parietali. Questa iperplasia produce le pliche prominenti. Il colletto delle ghiandole gastriche si allunga e può diventare estremamente tortuoso. Sebbene la lamina propria possa presentare un modesto infiltrato infiammatorio cronico, la malattia di Ménétrier *non è* considerata una forma di gastrite. L'eziologia di questo quadro clinico inusuale non è nota. La sovraespressione di fattori di crescita quali il TGFα potrebbe essere coinvolta in questo processo.

Il dolore epigastrico, a volte accompagnato da nausea, il vomito, l'anoressia e la perdita di peso sono segni e sintomi della malattia di Ménétrier. Può verificarsi un sanguinamento gastrointestinale occulto, ma è inusuale un'emorragia franca che, se presente, è dovuta a erosioni superficiali multiple. Una percentuale variabile dal 20 al 100% dei pazienti (a seconda del momento di presentazione) sviluppa una gastropatia protido-disperdente, accompagnata da ipoalbuminemia ed edema declive. La secrezione acida gastrica è normalmente ridotta o assente, a causa della sostituzione delle cellule parietali. Le pliche gastriche ispessite sono facilmente identificabili con l'esame radiologico (con pasto baritato) o con l'indagine endoscopica, quest'ultima necessaria, con biopsia profonda della mucosa (e citologia), per porre la diagnosi ed escludere altre condizioni che potrebbero presentare un quadro simile. Una biopsia non diagnostica obbliga all'esecuzione di una biopsia a tutto spessore per escludere la presenza di neoplasie.

T MALATTIA DI MENÉTRIÉR

La terapia medica con agenti anticolinergici, prostaglandine, PPI, prednisone e antagonisti dei recettori H_2 ha ottenuto risultati variabili. Gli anticolinergici riducono la perdita proteica. Nei pazienti con ipoalbuminemia deve essere consigliata una dieta ad alto contenuto proteico per rimpiazzare le perdite. Le ulcere devono essere trattate con un approccio standard. La malattia grave con perdita proteica sostanziale e persistente può richiedere la gastrectomia totale. Alcuni chirurghi eseguono la gastrectomia subtotale, gravata però dal rischio di morbilità e mortalità più elevate, a causa della difficoltà di ottenere un'anastomosi pervia e di lunga durata tra tessuto normale e quello iperplastico.

RINGRAZIAMENTI

L'autore desidera ringraziare i dottori Laurence Friedmann e Walter Peterson, che hanno redatto il capitolo relativo a questo argomento nella 14ª edizione di questo volume.

BIBLIOGRAFIA

BESWICK EJ et al: *H pylori* and host interactions that influence pathogenesis. World J Gastroenterol 12:5599, 2006

CHAN FK et al: Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N Engl J Med 344:967, 2001

CHAN FKL, LEUNG WK: Peptic-ulcer disease. Lancet 360:933, 2002

ERNST PB et al: The translation of *Helicobacter pylori* basic research to patient care. Gastroenterology 130:188, 2006

FOX JG, WANG TC: Inflammation, atrophy, and gastric cancer. J Clin Invest 117:60, 2007
LAI KC et al: Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. N Engl J Med 346:2033, 2002
LAINE L: Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. Gastroenterology 120:594, 2001
——: Gastrointestinal effects of NSAIDs and coxibs. J Pain Symptom Manage 25(Suppl 2):532, 2003
MOAYYEDI P et al: An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: Resolving the discrepancy between systematic reviews. Am J Gastroenterol 98:2621, 2003
SUERBAUM S, MICHETTI P: *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 347:1175, 2002
VILAICHONE RK et al: *Helicobacter pylori* diagnosis and management. Gastroenterol Clin North Am 35:229, 2006

288 Disturbi dell'assorbimento

Henry J. Binder

I disturbi dell'assorbimento comprendono un ampio spettro di patologie a differente eziologia e con varie manifestazioni cliniche. La maggior parte è caratterizzata dalla riduzione dei processi di assorbimento di uno o più nutrienti e spesso viene definita con il termine di *sindrome da malassorbimento*. Si tratta di una terminologia non ideale in quanto non esprime il meccanismo fisiopatologico, non consente un'interpretazione eziologica del problema di base e non fornisce una diagnosi definitiva. Le uniche situazioni cliniche in cui si osserva un *aumento dell'assorbimento* sono l'emocromatosi e la malattia di Wilson, caratterizzate da un aumentato assorbimento di ferro e rame, rispettivamente.

Molte di queste condizioni cliniche si associano a *steatorrea*, che consiste in un aumento dell'escrezione fecale di grassi superiore al 6% rispetto all'apporto dietetico. La steatorrea non si riscontra in alcuni disturbi dell'assorbimento, come il deficit primitivo di lattasi (un'alterazione congenita caratterizzata dall'assenza dell'enzima lattasi, situato a livello dell'orletto a spazzola dell'intestino tenue) che causa malassorbimento di lattosio, e l'anemia perniciosa caratterizzata da un ridotto assorbimento intestinale di cobalamina (vitamina B_{12}) secondario all'assenza di fattore intrinseco, necessario per l'assorbimento di tale vitamina.

I disturbi dell'assorbimento vanno inseriti nella diagnosi differenziale della diarrea (vedi Cap. 40) per diverse ragioni. In primo luogo, la diarrea frequentemente si associa e/o è una conseguenza dell'alterato assorbimento di uno o più nutrienti dietetici. La diarrea può essere secondaria sia al processo intestinale responsabile della steatorrea che alla steatorrea in sé. In tal modo, la sprue celiaca (vedi oltre) è caratterizzata da estese modificazioni morfologiche della mucosa del tenue con conseguente compromissione dell'assorbimento di diversi nutrienti dietetici; al contrario, la diarrea associata a steatorrea è il risultato dell'effetto degli acidi grassi alimentari non assorbiti sul trasporto ionico intestinale, solitamente del colon. Per esempio, l'acido oleico e l'acido ricinoleico (un acido grasso idrossilato per azione batterica che è anche il principio attivo dell'olio di ricino, ampiamente utilizzato come lassativo) stimolano la secrezione attiva di cloro nel colon, molto probabilmente secondaria all'aumento intracellulare di calcio. Inoltre, la diarrea di per sé può associarsi a una steatorrea di grado lieve (<11 g di escrezione su 100 g di grassi introdotti con la dieta). In secondo luogo, la maggior parte dei pazienti segnala la presenza di diarrea, e non di un malassorbimento lipidico. Tuttavia, molti disturbi intestinali con la diarrea come sintomo prevalente (per es., la colite ulcerosa, la diarrea del viaggiatore secondaria all'enterotossina prodotta dall'*Escherichia coli*) non necessariamente si associano a un ridotto assorbimento di un qualsiasi nutriente dietetico.

La diarrea come *sintomo* (termine del paziente per descrivere il quadro delle sue evacuazioni) può significare una ridotta consistenza delle feci, un aumento del volume fecale, un aumento del numero delle evacuazioni o qualsiasi associazione di queste tre alterazioni. Al contrario, la diarrea come *segno* esprime un aumento quantitativo del contenuto di acqua o del peso delle feci, superiore a 200-225 ml o grammi nelle 24 ore riferito a una dieta di tipo occidentale. Nei soggetti con dieta ad alto contenuto di fibre normalmente il peso fecale può superare i 400 g nelle 24 ore. È essenziale, pertanto, che il medico approfondisca il significato del termine "diarrea" utilizzato dal paziente, considerando che il 10% dei pazienti che si rivolge ai gastroenterologi per una valutazione in merito alla comparsa di diarrea non presenta, in realtà, un aumento quantitativo del contenuto acquoso delle feci. Tali pazienti riferiscono scariche piccole e frequenti, di consistenza ridotta, con urgenza all'evacuazione (indicative di proctite), senza aumento del peso né del contenuto acquoso delle feci.

Può risultare difficile stabilire se la diarrea accusata da un paziente sia secondaria a una riduzione dell'assorbimento di uno o più nutrienti o a un'alterata secrezione intestinale di acqua ed elettroliti. Nel primo caso si parla di *diarrea osmotica* e nel secondo di *diarrea secretoria*. Infatti, questa differenziazione non è sempre netta, dal momento che la componente osmotica e quella secretoria possono essere presenti simultaneamente. Ciò nonostante, la determinazione degli elettroliti fecali e la valutazione dell'effetto del digiuno sull'emissione di feci possono aiutare in questa distinzione.

La dimostrazione dell'effetto del prolungato digiuno (>24 ore) sull'output fecale può risultare molto utile per valutare se un *nutriente dietetico* sia responsabile della diarrea di un soggetto. La diarrea secretoria del viaggiatore causata dall'enterotossina non dovrebbe essere influenzata dal prolungato digiuno, poiché la stimolazione della secrezione intestinale di acqua ed elettroliti indotta dall'enterotossina non è alterata dal pasto. Al contrario, la diarrea secondaria al malassorbimento di lattosio nel deficit primitivo di lattasi dovrebbe indubbiamente cessare durante il digiuno prolungato. In tal modo, la consistente riduzione dell'output fecale in corso di digiuno, valutabile con la raccolta quantitativa delle feci per almeno 24 ore, fa presupporre che la diarrea sia correlata al malassorbimento di un nutriente. La persistenza di diarrea durante il digiuno suggerisce che la diarrea sia secretoria e che la causa di essa non sia un nutriente. Una sostanza secretagoga, luminale (come l'enterotossina dell'*Escherichia coli*) o circolante (per es., il peptide vasoattivo intestinale), potrebbe essere responsabile della diarrea che rimane invariata durante il digiuno prolungato. Gli effetti osservati durante il digiuno possono essere confrontati e correlati con la determinazione dell'osmolalità e del contenuto elettrolitico fecale.

La determinazione degli elettroliti fecali e dell'osmolalità richiede il rapporto tra le concentrazioni fecali di Na^+ e K^+ e l'osmolalità fecale per valutare la presenza o l'assenza del cosiddetto gap osmotico fecale. La formula utilizzata è la seguente:

$$2 \times ([Na^+] + [K^+] \text{ fecali}) \leq \text{osmolalità fecale}$$

Le concentrazioni cationiche sono raddoppiate per stimare le concentrazioni degli anioni fecali. Un significativo gap osmotico suggerisce la presenza nel liquido fecale di altre sostanze, oltre a Na/K/anioni, che probabilmente sono responsabili della diarrea. In origine veniva misurata l'osmolalità fecale, ma essa risulta pressoché invariabilmente più alta rispetto all'attesa, pari a 290-300 mOsmol/kg di H_2O, riflettendo l'esistenza di una degradazione batterica dei carboidrati non assorbiti, immediatamente prima della defecazione oppure nel contenitore delle feci prima che queste vengono esaminate, anche quando sono refrigerate. Di conseguenza, si assume che l'osmolalità fecale corrisponda a 300 mOsmol/kg di H_2O. Una bassa osmolalità fecale (<290 mOsmol/kg H_2O) è indicativa della commistione delle feci con urina diluita o con acqua, suggerendo una non corretta raccolta delle feci oppure la cosiddetta "diarrea factitia", manifestazione della sindrome di Munchausen. Quando la differenza calcolata è superiore a 50, è presente un gap osmotico, suggerendo che la diarrea è dovuta a un nutriente non assorbito, come per esempio un acido grasso e/o un carboidrato. Quando questa differenza è inferiore a 25 si presume che un nutriente dietetico non sia responsabile della diarrea. Dal momento che i componenti della diarrea, sia osmotica (per es., il malassorbimento di un nutriente) sia secretoria, possono essere presenti simultaneamente, a volte questa distinzione nella pratica non è così ben chiara. Idealmente, la presenza del gap osmotico sarà associata a un marcato decremento dell'output fecale durante il digiuno prolungato, mentre la sua assenza si potrà probabilmente rilevare in un individuo in cui non si è osservata alcuna significativa riduzione dell'output fecale nel corso del digiuno.

DIGESTIONE E ASSORBIMENTO DEI NUTRIENTI

La lunghezza dell'intestino tenue e del colon è pari a circa 300 cm e 80 cm, rispettivamente. Tuttavia, la superficie effettivamente funzionale è approssimativamente 600 volte superiore rispetto all'organo cavo in sé, per la presenza di pliche, villi (nell'intestino tenue o piccolo intestino) e microvilli. L'area di superficie funzionale del piccolo intestino è grande quanto un cam-

po da tennis. Oltre alle funzioni di assorbimento e digestione dei nutrienti, l'epitelio intestinale ha diverse altre funzioni:

1. *Barriera e difesa immunitaria.* L'intestino è esposto a numerosi potenziali antigeni, microrganismi invasivi ed enterici ed è in grado di opporsi all'ingresso della maggior parte di questi agenti. La mucosa intestinale, inoltre, sintetizza e secerne IgA secretorie.
2. *Assorbimento e secrezione di acqua ed elettroliti.* L'intestino assorbe circa 7-8 litri di acqua al giorno, di cui 1-2 l/die provenienti dalla dieta e il resto dalle secrezioni salivari, gastriche, pancreatiche, biliari e intestinali (6-7 l/die). Inoltre diversi stimoli, in particolare batteri ed enterotossine batteriche, favoriscono la secrezione di acqua ed elettroliti, con possibile sviluppo di diarrea (vedi Cap. 122).
3. *Sintesi e secrezione di diverse proteine.* La mucosa intestinale rappresenta una sede importante di produzione di proteine, comprese le apolipoproteine.
4. *Produzione di diversi peptidi e amine bioattive.* L'intestino è uno dei più estesi organi del corpo umano con funzioni endocrine e produce diversi peptidi e amine bioattive che operano come mediatori ormonali e paracrini della funzione intestinale.

L'intestino tenue si differenzia anatomicamente dall'intestino crasso, o grosso intestino, per la presenza dei villi e funzionalmente per i processi di digestione e assorbimento dei nutrienti che avvengono esclusivamente in tale sede. Nessuna caratteristica anatomica differenzia il duodeno, il digiuno e l'ileo, sebbene alcuni nutrienti siano assorbiti esclusivamente in aree specifiche del piccolo intestino. Tuttavia, le cellule dei villi del piccolo intestino (e le cellule delle superficie epiteliale del colon) e delle cripte presentano definite caratteristiche anatomiche e funzionali. Le cellule epiteliali intestinali si rinnovano continuamente, con nuove cellule proliferanti alla base della cripta che migrano, nell'arco di 48-72 ore, all'apice del villo (o superficie del colon), dove le cellule ben differenziate assumono le funzioni di digestione e assorbimento. L'elevato turnover cellulare spiega la risoluzione relativamente rapida della diarrea e degli altri effetti collaterali del tratto digestivo durante la chemioterapia, non appena si producono nuove cellule non esposte a questi agenti tossici. Stessa importanza assume il paradigma della separazione in merito alla funzione della cellula di superficie/villo e della cellula della cripta: gli enzimi digestivi idrolitici sono presenti principalmente nell'orletto a spazzola delle cellule epiteliali dei villi. Le cellule di superficie/villo sono la sede principale, sebbene non esclusiva, dell'assorbimento, mentre la funzione secretoria è affidata alle cellule delle cripte, sia del piccolo sia del grosso intestino.

I nutrienti, i minerali e le vitamine sono assorbiti mediante uno o più meccanismi di trasporto attivo. I meccanismi di trasporto attivo sono energia-dipendenti e mediati da proteine di trasporto di membrana. Questi processi creano il complesso movimento di una sostanza contro (o in assenza di) un gradiente di concentrazione elettrochimico. L'assorbimento intestinale di aminoacidi e monosaccaridi, come il glucosio, avviene tramite un tipo specializzato di trasporto attivo, definito *trasporto attivo secondario*. Il movimento di questi nutrienti trasportati attivamente contro un gradiente di concentrazione è Na^+-dipendente e si realizza tramite il gradiente di Na^+ attraverso la membrana apicale. Il gradiente di Na^+ è mantenuto dalla Na^+K^+-ATPasi, la cosiddetta pompa del Na^+ presente nella membrana basolaterale, che espelle Na^+ e mantiene un basso livello di Na intracellulare, come pure dal gradiente Na^+ attraverso la membrana apicale. Di conseguenza, l'assorbimento attivo di glucosio e l'assorbimento di Na^+ sotto stimolo del glucosio richiedono sia la proteina di trasporto della membrana apicale, SGLT1, sia la Na^+K^+-ATPasi basolaterale. Oltre all'assorbimento Na^+-dipendente, il glucosio stimola anche l'assorbimento di liquidi e Na^+, e ciò rappresenta la base fisiologica della terapia reidratante orale per il trattamento della diarrea (vedi Cap. 40). **I meccanismi intestinali di assorbimento e secrezione di liquidi ed elettroliti sono discussi nel capitolo 40.**

Sebbene le cellule dell'epitelio intestinale siano mediatori essenziali nell'assorbimento di acqua e ioni, alla regolarizzazione della funzione intestinale contribuiscono diversi tipi di cellule della lamina propria (come mastcellule, macrofagi e miofibroblasti) e il sistema nervoso enterico. La funzione dell'intestino è il risultato di risposte integrate e di interazioni tra le cellule epiteliali e la muscolatura intestinale.

CIRCOLAZIONE ENTEROEPATICA DEGLI ACIDI BILIARI

Gli acidi biliari non sono presenti negli alimenti, ma vengono sintetizzati nel fegato attraverso una serie di tappe enzimatiche che comprendono anche il catabolismo del colesterolo. Infatti, l'interruzione della circolazione enteroepatica degli acidi biliari può ridurre i livelli sierici di colesterolo del 10% prima che sia raggiunta una nuova situazione di stabilità. Gli acidi biliari si distinguono in primari e secondari: quelli primari sono sintetizzati nel fegato a partire dal colesterolo, mentre quelli secondari sono sintetizzati nell'intestino a partire dagli acidi biliari primari per azione degli enzimi batterici del colon. Nell'uomo gli acidi biliari primari sono l'acido colico e chenodesossicolico; i due acidi biliari secondari più comuni sono l'acido desossicolico e l'acido litocolico. Giornalmente nel fegato vengono sintetizzati circa 500 mg di acidi biliari che sono poi escreti nel duodeno con la bile dopo coniugazione con la taurina o con la glicina. Le principali funzioni degli acidi biliari sono: promuovere il flusso biliare, solubilizzare il colesterolo e i fosfolipidi nella colecisti con formazione di micelle e facilitare la digestione e l'assorbimento dei lipidi introdotti con la dieta sotto forma di micelle miste nell'intestino tenue prossimale.

Gli acidi biliari sono assorbiti principalmente mediante un processo attivo Na^+-dipendente localizzato esclusivamente nell'ileo, sebbene essi possano essere assorbiti in minore quantità anche nel digiuno, nell'ileo e nel colon con un meccanismo di trasporto non mediato da carrier. Gli acidi biliari coniugati che entrano nel colon vengono deconiugati dagli enzimi batterici e rapidamente assorbiti. Gli enzimi batterici del colon, inoltre, deidrossilano gli acidi biliari.

Gli acidi biliari assorbiti dall'intestino ritornano al fegato attraverso il sistema portale dove vengono nuovamente secreti (Fig. 288-1). La sintesi degli acidi biliari è autoregolata dalla 7α-idrossilasi, l'enzima iniziale della degradazione del colesterolo. Una riduzione della quantità di bile che ritorna al fegato dall'intestino si associa a un aumento del catabolismo del colesterolo/sintesi acidi biliari che aiuta a mantenere il pool di acidi biliari relativamente costante. Tuttavia, la capacità di aumentare la sintesi degli acidi biliari è limitata a un massimo di 2-2,5 volte (vedi oltre). Il pool di acidi biliari è pari a circa 4 g e passa attraverso il circolo enteroepatico circa due volte durante ciascun pasto e 6-8 volte durante le 24 ore. Una quantità relativamente piccola di acidi biliari non viene assorbita, è eliminata con le feci e viene sostituita attraverso la sintesi epatica.

Alterazioni in ciascuna tappa della circolazione enteroepatica degli acidi biliari possono portare a una riduzione della concentrazione duodenale di acidi biliari coniugati con conseguente steatorrea. Così, la steatorrea può dipendere da anomalie della sintesi e dell'escrezione degli acidi biliari, del loro stato fisico nel lume intestinale e del loro riassorbimento (Tab. 288-1).

Sintesi Ridotta sintesi degli acidi biliari e steatorrea si riscontrano nelle epatopatie croniche, ma la steatorrea spesso non è, in questi pazienti, la principale manifestazione clinica.

Secrezione Sebbene la secrezione degli acidi biliari possa ridursi o essere assente nell'ostruzione biliare, la steatorrea raramente rappresenta un pro-

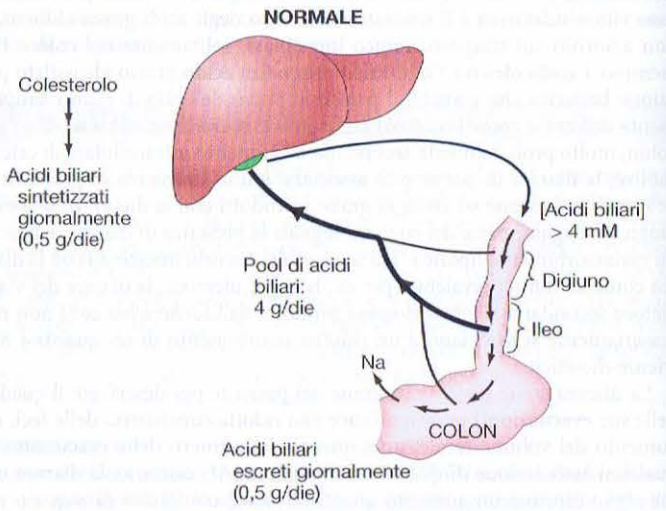


FIGURA 288-1 Rappresentazione schematica della circolazione enteroepatica degli acidi biliari. Gli acidi biliari vengono sintetizzati in seguito al catabolismo del colesterolo e la loro produzione ha luogo nel fegato. Gli acidi biliari secreti nella bile vengono immagazzinati nella colecisti nell'intervallo tra i pasti e durante la notte. Nel duodeno il cibo stimola il rilascio di colecistochinina che, a sua volta, stimola la contrazione colecistica consentendo l'ingresso degli acidi biliari nel duodeno. L'assorbimento degli acidi biliari si realizza principalmente tramite un processo di trasporto attivo Na-dipendente che avviene a livello ileale. Una minima parte degli acidi biliari (circa 500 mg) non viene assorbita nelle 24 ore e passa nelle feci. Le perdite fecali corrispondono alle quantità sintetizzate. Il pool di acidi biliari, cioè la quantità totale di acidi biliari presente nell'organismo, è pari a circa 4 g e circola 2 volte durante il pasto e 6-8 volte nelle 24 ore.

TABELLA 288-1 ALTERAZIONI DELLA CIRCOLAZIONE ENTEROEPATICA DEGLI ACIDI BILIARI

Processo	Anomalia fisiopatologica	Esempio di malattia
Sintesi	Ridotta funzionalità epatica	Cirrosi
Secrezione biliare	Alterata funzione canalicolare	Cirrosi biliare primitiva
Mantenimento degli acidi biliari coniugati	Sovraccrescita batterica	Diverticolosi digiunale
Riassorbimento	Alterata funzionalità ileale	Malattia di Crohn

blema clinico in questi pazienti. Al contrario, la cirrosi biliare primitiva rende difficoltosa l'escrezione canalicolare degli anioni organici, compresi gli acidi biliari, e non raramente si manifesta con steatorrea e le sue complicanze, come le malattie ossee croniche. Così, l'osteomalacia e altre anomalie ossee croniche (spesso presenti nei pazienti con cirrosi biliare primitiva e altre sindromi colestatiche) sono secondarie a steatorrea, che successivamente porta a malassorbimento di calcio e vitamina D.

Mantenimento degli acidi biliari coniugati Nelle sindromi da sovraccrescita batterica associate a diarrea, steatorrea e anemia macrocitica, vi è un aumento della flora batterica tipica del colon a livello dell'intestino tenue. La steatorrea si instaura principalmente per effetto della riduzione degli acidi biliari coniugati secondaria alla loro deconiugazione da parte dei batteri di tipo colico. Per spiegare la conseguente alterazione del processo di formazione di micelle si ipotizzano due fenomeni: 1) gli acidi biliari non coniugati sono rapidamente assorbiti nel digiuno per diffusione non ionica determinando la riduzione della concentrazione intraduodenale degli acidi biliari; 2) la concentrazione micellare critica (CMC) degli acidi biliari non coniugati è maggiore rispetto a quelli coniugati e pertanto essi risultano meno efficaci di quelli coniugati nella formazione di micelle.

Riassorbimento La patologia ileale secondaria sia a malattia di Crohn sia a resezioni chirurgiche porta a una riduzione del riassorbimento degli acidi biliari nell'ileo e a un conseguente *aumento* degli acidi biliari che giungono al colon. Le conseguenze cliniche, in particolare la diarrea con o senza steatorrea, dipendono dal *grado* di disfunzione ileale e dalla *risposta* della circolazione enteroepatica alle perdite degli acidi biliari (Tab. 288-2). I pazienti con limitata resezione o malattia ileale spesso hanno diarrea, ma non steatorrea. La diarrea, conseguente alla secrezione attiva di Cl stimolata dagli acidi biliari nel colon, viene definita *diarrea da acidi biliari* o enteropatia coloreica e risponde prontamente alla colestiramina, una resina a scambio ionico. Tali pazienti non sviluppano steatorrea in quanto la sintesi epatica degli acidi biliari aumenta per compensare il tasso delle perdite fecali consentendo il mantenimento sia del pool di acidi biliari che della loro concentrazione intraduodenale. Al contrario, i pazienti con malattia e/o resezione ileale più estesa spesso hanno diarrea e steatorrea che non rispondono alla colestiramina. In tale situazione, la malattia ileale si associa ad aumentate quantità di acidi biliari che entrano nel colon e comunque l'aumento della sintesi epatica non è sufficiente a mantenere il normale pool di acidi biliari. Di conseguenza, anche la concentrazione intraduodenale degli acidi biliari si riduce rispetto alla CMC, portando a un'alterata formazione di micelle e a steatorrea. Questa seconda situazione è spesso chiamata *diarrea da acidi grassi*. La colestiramina può non essere efficace e può persino portare a un aumento della diarrea per ulteriore riduzione della concentrazione intraduodenale di acidi biliari; una dieta a basso contenuto lipidico al fine di ridurre l'ingresso degli acidi grassi nel colon può, invece, risultare efficace. La risposta terapeutica più o meno positiva alla colestiramina può essere condizionata da due aspetti clinici: la lunghezza dell'ileo resecato e il grado di steatorrea. Sfortunatamente questi fattori predittivi non sono assoluti e spesso è necessario fare un tentativo terapeutico per stabilire se un paziente può beneficiare di questo farmaco. Nella tabella 288-2 sono messe a confronto le caratteristiche della diarrea da acidi biliari (patologia ileale limitata) e da acidi grassi (patologia ileale estesa).

TABELLA 288-2 CARATTERISTICHE DIFFERENZIALI TRA DIARREA DA ACIDI BILIARI E DIARREA DA ACIDI GRASSI

	Diarrea da acidi biliari	Diarrea da acidi grassi
Estensione della malattia ileale	Limitata	Diffusa
Assorbimento ileale	Ridotto	Ridotto
Escrezione fecale	Aumentata	Aumentata
Perdita fecale compensata dalla sintesi epatica	Sì	No
Pool di acidi biliari	Normale	Ridotto
Concentrazione intraduodenale di acidi biliari	Normale	Ridotta
Steatorrea	Assente o lieve	>20 g
Risposta alla colestiramina	Sì	No
Risposta alla dieta ipolipidica	No	Sì

TABELLA 288-3 CONFRONTO TRA I DIFFERENTI TIPI DI ACIDI GRASSI

	A catena lunga	A catena media	A catena corta
Numero di atomi di carbonio	>12	8-12	<8
Presenza nella dieta	In grandi quantità	In piccole quantità	Assenti
Origine	Dagli alimenti come trigliceridi	Dagli alimenti solo in piccole quantità come trigliceridi	Degradazione batterica nel colon dei carboidrati non assorbiti ad acidi grassi
Principale sito di assorbimento	Intestino tenue	Intestino tenue	Colon
Lipolisi pancreatica	Sì	No	No
Formazione di micelle	Sì	No	No
Presenza nelle feci	Minima	No	Discreta

LIPIDI

La steatorrea è secondaria a uno o più deficit della digestione e dell'assorbimento dei grassi. L'apporto medio giornaliero di grassi negli Stati Uniti è pari a circa 120-150 g/die e l'assorbimento corrisponde all'apporto alimentare. Il carico lipidico totale che giunge al piccolo intestino è considerevolmente più alto, poiché notevoli quantità di lipidi sono secreti giornalmente nella bile (vedi sopra, "Circolazione enteroepatica degli acidi biliari"). I lipidi sono composti da tre tipi di acidi grassi: acidi grassi a catena lunga (*long-chain fatty acids*, LCFA), acidi grassi a catena media (*medium-CFA*, MCFA) e acidi grassi a catena corta (*short-CFA*, SCFA) (Tab. 288-3). I grassi della dieta sono costituiti esclusivamente da trigliceridi a catena lunga (*long-chain triglycerides*, LCT), come il glicerolo, formato da tre LCFA uniti con legame estere. Sebbene gran parte degli LCFA contenga da 16 o 18 atomi di carbonio, gli acidi grassi con oltre 12 atomi di carbonio sono metabolizzati allo stesso modo; saturi e insaturi si comportano in maniera identica.

L'assimilazione dei lipidi dietetici richiede diversi processi integrati che possono essere schematizzati come segue: 1) fase intraluminale o digestiva; 2) fase mucosa o di assorbimento; 3) fase di rilascio o post-assorbimento. Ogni alterazione di qualsiasi fase di tale processo può portare a steatorrea (Tab. 288-4). Pertanto, è essenziale che ogni paziente con steatorrea sia va-

TABELLA 288-4 ANOMALIE DEL PROCESSO DI DIGESTIONE E ASSORBIMENTO LIPIDICO NELLA STEATORREA

Fase del processo	Anomalia fisiopatologica	Esempio di malattia
Digestiva		
Lipolisi	Ridotta secrezione di lipasi	Pancreatite cronica
Formazione di micelle	Ridotta concentrazione intraduodenale di acidi biliari	Vedi Tab. 288-1
Di assorbimento		
Captazione mucosa e riesterificazione	Disfunzione mucosa	Malattia celiaca
Post-assorbimento		
Formazione di chilomicroni	Assenza di β-lipoproteine	Abetalipoproteinemia
Rilascio dall'intestino	Anomalie dei linfatici	Linfangectasia intestinale

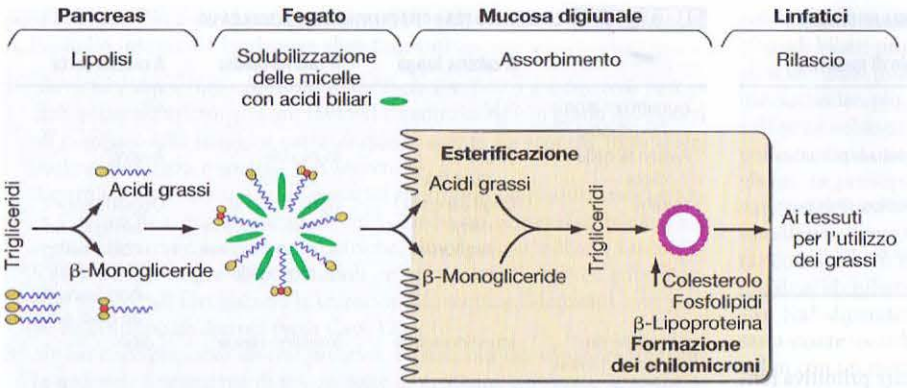


FIGURA 288-2 Rappresentazione schematica del processo di digestione e assorbimento lipidico. I lipidi sono presenti negli alimenti sotto forma di trigliceridi a catena lunga (LCT). L'intero processo si suddivide in tre fasi: 1) *fase digestiva*, che comprende la lipolisi e la formazione di micelle, che si compie nel duodeno per azione della lipasi pancreatica e degli acidi biliari coniugati; 2) *fase di assorbimento*, che comprende la captazione da parte della mucosa e la riesterificazione; 3) *fase di post-assorbimento*, che comprende la formazione di chilomicroni e la fuoriuscita dalle cellule epiteliali intestinali attraverso la via linfatica. (Per gentile concessione del dottor John M. Dietschy; riproduzione autorizzata.)

lutato attentamente allo scopo di identificare il particolare difetto fisiologico del processo di assorbimento-digestione totale dei lipidi e per istituire la terapia più idonea in rapporto alla causa specifica della steatorrea.

La fase digestiva ha due componenti: la *lipolisi* e la *formazione di micelle*. Sebbene i lipidi alimentari siano costituiti da trigliceridi a catena lunga, per essere assorbiti dalla mucosa intestinale devono essere prima idrolizzati (Fig. 288-2). La tappa iniziale della digestione lipidica è la formazione di emulsioni di lipidi finemente dispersi, a cui contribuiscono la masticazione e le contrazioni gastriche. La lipolisi, l'idrolisi dei trigliceridi ad acidi grassi liberi, monogliceridi e glicerolo per azione della lipasi, prende inizio nello stomaco con l'intervento della lipasi gastrica che ha un pH ottimale di 4,5-6. Circa il 20-30% della lipolisi totale si svolge nello stomaco; la lipolisi viene quindi completata nel duodeno e nel digiuno tramite la lipasi pancreatica, che è inattivata a pH inferiore a 7. La lipolisi pancreatica è fortemente aumentata in presenza di un secondo enzima pancreatico, la colipasi, che facilita il movimento delle lipasi verso i trigliceridi.

L'alterazione della lipolisi può indurre steatorrea, come si verifica in corso di insufficienza pancreatica negli adulti o di fibrosi cistica nei bambini e negli adolescenti. Una lipolisi normale è garantita da circa il 5% della secrezione lipasica pancreatica totale, per cui in queste patologie la steatorrea si manifesta tardivamente. La riduzione del pH intraduodenale può modificare il processo della lipolisi in quanto la lipasi pancreatica viene inattivata a pH inferiore a 7. Così, circa il 15% dei pazienti con gastrinoma (vedi Cap. 287), caratterizzato da un notevole aumento della secrezione acida gastrica da produzione ectopica di gastrina (solitamente dovuta alla presenza di un adenoma), presenta diarrea; alcuni sviluppano anche steatorrea, verosimilmente secondaria all'inattivazione acida della lipasi pancreatica. Anche i pazienti con pancreatite cronica (in cui è presente una ridotta secrezione lipasica) spesso hanno una ridotta secrezione pancreatica di bicarbonato che, a sua volta, causa l'abbassamento del pH intraduodenale e l'inattivazione di lipasi pancreatica endogena oppure delle lipasi somministrate terapeuticamente.

Al di sopra della membrana superficiale dei microvilli dell'intestino tenue vi è il cosiddetto strato acquoso immobile, che è una fase acquosa relativamente stagnante che deve essere attraversata dai prodotti dalla lipolisi che non sono solubili in acqua. Le micelle miste idrosolubili permettono ai prodotti non idrosolubili della lipolisi di raggiungere la membrana plasmatica delle cellule epiteliali dei villi, sede dell'assorbimento lipidico. Le micelle miste sono aggregati molecolari di acidi grassi, monogliceridi, colesterolo e acidi biliari coniugati. Esse si formano quando la concentrazione degli acidi biliari coniugati è superiore alla CMC, la quale è diversa tra i vari acidi biliari presenti nel lume del piccolo intestino. La sintesi epatica e l'escrezione biliare degli acidi biliari sono regolati dalla circolazione enteroepatica (vedi sopra). L'alterato passaggio degli acidi grassi attraverso lo strato acquoso immobile può causare steatorrea in due situazioni: 1) aumento dello spessore relativo dello strato acquoso che si verifica nella sindrome da sovraccrescita batterica (vedi oltre), secondaria alla stasi funzionale (come nella sclerodermia); 2) riduzione della concentrazione duodenale di acidi biliari coniugati al di sotto della loro CMC, che porta a un'alterata formazione di micelle. Così, la steatorrea può essere causata da uno o più difetti della circolazione enteroepatica degli acidi biliari.

La *fase di assorbimento* del processo digestione-assorbimento lipidico comprende la captazione e la riesterificazione. Sebbene sia stata ipotizzata una diffusione passiva, la captazione degli acidi grassi e dei monogliceridi può essere mediata da un carrier. Successivamente, attraverso una serie di tappe enzimatiche, gli acidi grassi e i monogliceridi sono riesterificati nel reticolo endoplasmatico e nell'apparato del Golgi a trigliceridi, la forma lipidica finale espressa dalle cellule epiteliali intestinali. Pertanto l'alterato assorbimento lipidico secondario all'infiammazione mucosa (come nella sprue celiaca) e/o alla resezione intestinale può causare steatorrea.

I trigliceridi riesterificati richiedono la formazione di *chilomicroni* per consentire la loro espulsione dagli enterociti e raggiungere il fegato attraverso la *via linfatica*. I chimomicroni sono composti da β-lipoproteine, contengono trigliceridi, colesterolo e suoi derivati esterificati e fosfolipidi; la loro diffusione avviene unicamente per via linfatica, e non attraverso il sistema della vena porta. I difetti della *fase di post-assorbimento* del processo di digestione-assorbimento lipidico possono causare steatorrea, ma sono piuttosto rari. L'abetalipoproteinemia o acantocitosi è un disturbo raro, secondario all'alterata sintesi di β-lipoproteina associata ad anomalie eritrocitarie (acantociti), alterazioni neurologiche e steatorrea. In questi pazienti la lipolisi, la formazione di micelle e la captazione lipidica sono normali, ma i trigliceridi riesterificati non riescono a fuoriuscire dalle cellule epiteliali per l'incapacità a produrre chilomicroni. La biopsia del piccolo intestino di questi pazienti, eseguita nella fase postprandiale, evidenzia la presenza di cellule epiteliali a elevato contenuto lipidico che tornano alla completa normalità dopo un digiuno di 72-96 ore. In maniera simile, anche le anomalie dei linfatici intestinali (come la linfangectasia intestinale) possono causare steatorrea o protido-dispersione (vedi oltre). La steatorrea può essere secondaria a un difetto di qualsiasi fase del processo di digestione-assorbimento dei lipidi.

Il meccanismo descritto riguarda i lipidi contenuti nella *dieta* esclusivamente nella forma di LCT (Tab. 288-3). I trigliceridi a catena media (MCT), costituiti da acidi grassi a 8-10 atomi di carbonio, sono presenti in grandi quantità nell'olio di cocco e vengono usati come supplementi nutrizionali. Gli MCT vengono digeriti e assorbiti con meccanismi diversi dagli LCT e per lungo tempo sono stati considerati come trattamento importante di quasi tutte le forme di steatorrea. Sfortunatamente, i loro effetti terapeutici sono risultati meno soddisfacenti di quanto ci si attendeva in quanto il loro uso spesso non si associa all'incremento ponderale, per ragioni ancora sconosciute.

Gli MCT, a differenza degli LCT, non necessitano della lipolisi pancreatica e possono essere assorbiti come i trigliceridi nella loro forma integrale dalle cellule epiteliali intestinali. Inoltre, per il loro assorbimento non è richiesta neppure la formazione di micelle se vengono idrolizzati dalla lipasi pancreatica. L'assorbimento degli MCT è migliore rispetto a quello degli LCT per diverse ragioni: 1) il tasso di assorbimento degli MCT è superiore a quello degli acidi grassi a catena lunga; 2) dopo l'assorbimento, gli MTC non vengono riesterificati; 3) dopo l'assorbimento, gli MCT sono idrolizzati ad acidi grassi a catena media; 4) gli MCT non richiedono la formazione di chilomicroni per uscire dalle cellule epiteliali intestinali; 5) la loro fuoriuscita avviene attraverso il sistema portale e non tramite la via linfatica. Così, l'assorbimento degli MCT risulta maggiore rispetto agli LCT nell'insufficienza pancreatica, nelle situazioni in cui vi sono ridotte concentrazioni intraduodenali di acidi biliari, nelle patologie mucosali del piccolo intestino, nell'abetalipoproteinemia e nella linfangectasia intestinale.

Gli SCFA, assenti negli alimenti, vengono sintetizzati per mezzo dei batteri colici dai carboidrati non assorbiti e si ritrovano in concentrazione elevata nelle feci in forma anionica (da 80 a 130 mM), principalmente come acetato, propionato e butirrato, che hanno rispettivamente 2, 3 e 4 atomi di carbonio. Il butirrato è il principale nutriente delle cellule epiteliali del colon e la sua carenza può portare allo sviluppo di coliti. La trasformazione a SCFA permette di recuperare calorie dai carboidrati, poiché i carboidrati non completamente assorbiti nel piccolo intestino non vengono assorbiti neanche nel colon per l'assenza sia di disaccaridasi che di SGLT1, la proteina di trasporto che media l'assorbimento dei monosaccaridi. Al contrario, gli SCFA sono rapidamente assorbiti e stimolano l'assorbimento nel colon di acqua e Na/Cl. La diarrea da antibiotici non associata al *Clostridium difficile* è dovuta in larga misura alla soppressione della microflora colica da parte degli antibiotici, con conseguente riduzione della produzione di SCFA. Poiché il *C. difficile* è responsabile di circa il 10-15% di tutte le forme di diarrea da antibiotici, il relativo abbassamento della produzione colica di SCFA probabilmente rappresenta la causa della maggior parte di queste forme di diarrea.

Le manifestazioni cliniche della steatorrea sono la conseguenza sia del disturbo di base responsabile che della steatorrea in sé. In base al grado di

steatorrea e al livello di apporto dietetico, un importante malassorbimento lipidico può portare a perdita di peso. La steatorrea di per sé è causa di diarrea; quando la causa principale non è nota, l'introduzione di una dieta ipolipidica spesso determina un miglioramento della diarrea riducendo l'escrezione fecale di grassi. La steatorrea è spesso associata a una carenza di vitamine liposolubili, che è necessario trattare con le preparazioni idrosolubili delle stesse vitamine.

I disturbi dell'assorbimento si possono associare a malassorbimento di altri nutrienti dietetici, molto spesso dei carboidrati, con o senza riduzione della digestione e dell'assorbimento lipidico. Pertanto, la conoscenza dei meccanismi di digestione e di assorbimento dei carboidrati, delle proteine, delle vitamine e dei minerali è utile nella valutazione dei pazienti con malassorbimento intestinale dei nutrienti.

CARBOIDRATI

I carboidrati sono presenti negli alimenti sotto forma di amido, disaccaridi (saccarosio e lattosio) e glucosio e vengono assorbiti nell'intestino tenue solo sotto forma di monosaccaridi. Pertanto, prima del loro assorbimento, l'amido e i disaccaridi vengono scissi in monosaccaridi per mezzo dell'amilasi pancreatica e della disaccaridasi dell'orletto a spazzola intestinale. L'assorbimento dei monosaccaridi avviene attraverso un processo Na-dipendente mediato dalla proteina di trasporto dell'orletto a spazzola SGLT1.

Il malassorbimento di lattosio è l'unico disturbo clinicamente rilevante dell'assorbimento dei carboidrati. Il lattosio, il disaccaride presente nel latte, viene scisso per mezzo dell'enzima lattasi in due monosaccaridi, il glucosio e il galattosio. La lattasi è presente in quasi tutte le specie nel periodo postnatale; in seguito scompare completamente in tutti gli animali, tranne che nell'uomo dove persiste in molti individui per tutta la vita. Si distinguono due differenti tipi di deficit di lattasi, primitivo e secondario. Il *deficit primitivo di lattasi* è caratterizzato dalla riduzione o dall'assenza geneticamente determinata di lattasi, mentre tutti gli altri aspetti sia dell'assorbimento intestinale che degli enzimi dell'orletto a spazzola sono normali. In alcuni gruppi di popolazione non caucasica, il deficit primitivo di lattasi è comune nell'età adulta. La **tabella 288-5** illustra l'incidenza di tale deficit in diversi gruppi etnici. I caucasici del Nord Europa e quelli del Nord America sono gli unici gruppi che mantengono l'attività lattasica nel corso della vita adulta e tale persistenza può essere considerata un'anomalia legata a un alterato processo di regolazione durante la formazione della stessa lattasi. Il *deficit secondario di lattasi*, invece, si manifesta nelle patologie della mucosa intestinale con anomalie sia strutturali che funzionali degli enzimi dell'orletto a spazzola e dei processi di trasporto e spesso si osserva in corso di sprue celiaca.

Dal momento che la digestione di lattosio è limitante rispetto all'assorbimento di glucosio/galattosio, il deficit di lattasi si associa a un significativo malassorbimento di lattosio. In alcuni individui si sviluppano diarrea, dolore addominale, crampi e/o flatulenza, mentre molti altri non hanno sintomi. L'intolleranza al lattosio può associarsi alla sindrome dell'intestino irritabile e tale situazione clinica va considerata quando in un individuo persistono i sintomi nonostante l'osservazione di una dieta rigorosa, povera di lattosio.

Lo sviluppo dei sintomi da intolleranza al lattosio dipende da diversi fattori:

1. *Quantità di lattosio presente nella dieta.*
2. *Velocità di svuotamento gastrico.* I sintomi compaiono con maggior frequenza quando lo svuotamento gastrico avviene più rapidamente. Pertanto, dato che lo svuotamento gastrico risulta molto più rapido dopo l'assunzione di latte scremato che intero, è possibile che il latte scremato si associ a sintomi da intolleranza al lattosio. Allo stesso modo, la diarrea osservata dopo gastrectomia parziale è spesso dovuta a intolleranza al lattosio in quanto lo svuotamento gastrico è accelerato nei pazienti con gastrodigiunostomia.
3. *Tempo di transito intestinale.* Sebbene sia il piccolo che il grosso intestino contribuiscano allo sviluppo dei sintomi da deficit di lattasi, molti di essi sono dovuti all'interazione tra i batteri colici e il lattosio non assorbito. Molto probabilmente uno svuotamento intestinale più rapido porta alla comparsa dei sintomi.
4. *Compensazione colica mediante produzione di SCFA* dal lattosio non assorbito. I ridotti livelli di microflora colica, che possono riscontrarsi dopo antibioticoterapia, possono determinare un'accentuazione dei sintomi dopo ingestione di lattosio, specialmente in soggetti con deficit di lattasi.

TABELLA 288-5 DEFICIT PRIMITIVO DI LATTASI NELL'ADULTO IN DIFFERENTI GRUPPI ETNICI

Gruppo etnico	Prevalenza (%)
Nordeuropei	5-15
Mediterranei	60-85
Neri africani	85-100
Neri americani	45-80
Americani caucasici	10-25
Americani nativi	50-95
Messicani	40-75
Asiatici	90-100

Fonte: FJ Simsons, *Am J Dig Dis* 23:963, 1978.

Il malassorbimento di glucosio-galattosio e di altri monosaccaridi spesso si associa a diarrea ed è dovuto all'assenza congenita di SGLT1. La diarrea si sviluppa quando i soggetti che presentano questo deficit ingeriscono quei carboidrati che contengono monosaccaridi trasportati attivamente (come il glucosio e il galattosio) e non quelli che non sono trasportati con meccanismo attivo (come il fruttosio). L'assorbimento del fruttosio avviene mediante un processo di diffusione facilitata che non è Na-dipendente, ma è mediata dalla proteina di trasporto dell'orletto a spazzola GLUT-5, diversa dalla SGLT1. Alcuni soggetti, invece, sviluppano diarrea in seguito al consumo di notevoli quantità di sorbitolo, uno zucchero presente nelle caramelle per diabetici; il sorbitolo è assorbito solo in parte per l'assenza di un meccanismo di trasporto intestinale specifico.

PROTEINE

Le proteine sono presenti negli alimenti quasi esclusivamente come polipeptidi e richiedono la completa idrolisi a di- e tripeptidi e aminoacidi prima di essere assorbiti. La proteolisi si verifica sia nello stomaco che nel piccolo intestino ed è mediata dalla pepsina secreta come pepsinogeno dalle cellule principali gastriche, nonché dal tripsinogeno e altre peptidasi prodotti dalle cellule acinari pancreatiche. I proenzimi, pepsinogeno e tripsinogeno, devono essere attivati a pepsina (tramite la pepsina in presenza di un pH <5) e tripsina (tramite l'enzima dell'orletto a spazzola intestinale, chiamato enterochinasi, e successivamente dalla tripsina). L'assorbimento delle proteine avviene mediante sistemi di trasporto distinti per di- e tripeptidi e per i vari tipi di aminoacidi, per esempio i neutri e i dibasici. Le alterazioni del processo di digestione e assorbimento delle proteine e degli aminoacidi raramente causano manifestazioni cliniche, anche in presenza di un'estesa infiammazione della mucosa intestinale. Tuttavia, è necessario ricordare tre rari disturbi genetici che interessano questo processo: 1) *deficit di enterochinasi*, dovuto all'assenza dell'enzima che converte il tripsinogeno a tripsina e si manifesta clinicamente con diarrea, ritardo della crescita e ipoproteinemia; 2) *sindrome di Hartnup*, un deficit di trasporto degli aminoacidi neutri, caratterizzata da rash cutaneo simil-pellagra e sintomi neuropsichiatrici; 3) *cistinuria*, un deficit di trasporto degli aminoacidi dibasici che si manifesta con calcolosi renale e pancreatite cronica.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Malassorbimento

Una valutazione preliminare attenta, consistente nell'accurata raccolta dell'anamnesi e nell'esame obiettivo, può limitare il ricorso a numerose e costose indagini strumentali e di laboratorio. Per esempio, il caso di un paziente con sintomi suggestivi di malassorbimento, sottoposto recentemente a intervento di resezione intestinale per ischemia mesenterica, può già indicare quasi con certezza la possibilità che alla base della sintomatologia vi sia la sindrome dell'intestino corto. In modo simile, la comparsa di scariche diarroiche suggestive di steatorrea in un paziente con pancreatite cronica e alcolista dovrebbe indurre a valutare la funzione pancreatica esocrina.

Le classiche manifestazioni cliniche del malassorbimento si osservano sempre più raramente in molte zone degli Stati Uniti. Di conseguenza, le patologie da malassorbimento vanno sospettate in soggetti con sintomi e segni clinici meno gravi e minime evidenze di alterato assorbimento, anche solo di un nutriente piuttosto che di diversi fattori nutritivi.

Sebbene la diarrea possa essere causata da modificazioni del flusso di acqua ed elettroliti sia nell'intestino tenue sia nell'intestino crasso, i nutrienti dietetici sono assorbiti quasi esclusivamente nel tenue. Pertanto, la dimostrazione del ridotto assorbimento di un nutriente porta inevitabilmente all'evidenza di una malattia del piccolo intestino, sebbene possa essere presente anche una disfunzione colica (per es., la malattia di Crohn può interessare sia il piccolo sia il grosso intestino). L'assorbimento dei nutrienti può essere segmentario o diffuso lungo il piccolo intestino ed è sito-specifico. Così il calcio, il ferro e l'acido folico sono

assorbiti esclusivamente nel tenue prossimale, in particolare nel duodeno, mediante un processo di trasporto attivo; al contrario, il trasporto attivo di vitamina B_{12} e acidi biliari avviene solo nell'ileo. Pertanto, la presenza di un quadro clinico di malassorbimento di calcio, acido folico e ferro senza deficit di vitamina B_{12}, in un soggetto che ha subito un pregresso intervento chirurgico di resezione intestinale, la cui descrizione non è disponibile al momento della valutazione, suggerisce che siano stati resecati il duodeno e il digiuno, ma non l'ileo.

Alcuni nutrienti, come il glucosio, gli aminoacidi e i lipidi, sono assorbiti lungo tutto il piccolo intestino, sebbene il tasso di assorbimento sia maggiore nel tratto prossimale. Tuttavia, dopo resezione segmentaria del piccolo intestino, i segmenti rimanenti subiscono un "adattamento" morfologico e funzionale che potenzia l'assorbimento. Tale meccanismo è secondario alla presenza sia di nutrienti luminali che di stimoli ormonali e per realizzarsi nell'uomo possono trascorrere diversi mesi dall'intervento. Nei soggetti sottoposti a resezioni estese del piccolo intestino e/o del colon l'adattamento risulta critico ai fini della sopravvivenza.

Spesso risulta abbastanza difficile dimostrare la presenza di steatorrea e identificarne le cause specifiche. Il "gold standard" nella diagnosi di steatorrea rimane la determinazione quantitativa dei grassi fecali. In pratica, la raccolta delle feci risulta inevitabilmente difficile e spesso è incompleta, trattandosi di una procedura poco piacevole. L'esame qualitativo delle feci con colorazione Sudan III è stato per lungo tempo impiegato nella diagnosi di steatorrea. Questo esame è rapido e poco costoso, ma essendo un test qualitativo non permette di valutare il grado di malassorbimento lipidico e sarebbe da impiegare come test preliminare di screening. Per quanto concerne i numerosi test ematici, isotopici o del respiro sviluppati, essi non si sono dimostrati validi per una o più delle seguenti ragioni: 1) non consentono la determinazione diretta dell'assorbimento lipidico; 2) sono caratterizzati da eccellente sensibilità solo quando la steatorrea è grave (per es., la ricerca della chimotripsina e dell'elastasi fecali, potenzialmente in grado di distinguere le cause pancreatiche da quelle non pancreatiche di steatorrea); 3) non hanno superato la transizione tra l'ambito sperimentale e l'applicazione commerciale.

Malgrado questa situazione, i comuni test di laboratotorio (emocromo completo, il tempo di protrombina, elettroforesi proteica, fosfatasi alcalina) possono mettere in evidenza un deficit dei nutrienti, in particolare ferro, acido folico, vitamina B_{12}, vitamine D e K. Ulteriori indagini comprendono il dosaggio di carotene sierico, colesterolo, albumina, ferro, acido folico e cobalamina. Bassi livelli sierici di carotene si possono riscontrare nei pazienti che seguono diete povere di vegetali.

Se si sospetta una steatorrea e/o un alterato assorbimento di altri nutrienti, l'anamnesi, l'esame obiettivo e i test di laboratorio possono rivelarsi utili nella diagnosi di un deficit specifico, in particolare delle vitamine liposolubili A, D, E o K. Così, l'evidenza di una malattia metabolica dell'osso con elevati livelli sierici di fosfatasi alcalina e/o con ipocalcemia suggerisce un malassorbimento di vitamina D. Un aumento del tempo di protrombina in un soggetto senza malattia epatica che non fa uso di anticoagulanti suggerisce l'esistenza di un deficit della vitamina K. L'anemia macrocitica può essere dovuta a un malassorbimento di acido folico o di cobalamina. La presenza di anemia sideropenica in assenza di sanguinamento occulto dal tratto gastrointestinale, sia nell'uomo sia nella donna non in età mestruale, richiede la valutazione dell'assorbimento del ferro e l'esclusione della sprue celiaca, considerando che questo elemento viene assorbito esclusivamente nel tenue prossimale.

Talvolta, tuttavia, per determinare il contenuto lipidico delle feci e stabilire la presenza di steatorrea deve essere effettuata la raccolta quantitativa delle feci nelle 72 ore, preferibilmente seguendo un determinato regime dietetico. La presenza di steatorrea richiede poi un ulteriore approfondimento per individuare il processo fisiopatologico responsabile del deficit di digestione-assorbimento dei lipidi (Tab. 288-4). Gli altri esami includono il test di Schilling, il test al D-xilosio, la biopsia duodenale, lo studio radiologico del tenue e i test di funzionalità pancreatica esocrina.

TEST DI SCHILLING Questo test viene effettuato per la diagnosi di malassorbimento di cobalamina. Poiché il suo assorbimento richiede diverse fasi che coinvolgono lo stomaco, il pancreas e l'ileo, è utile anche per valutare l'integrità di questi organi (vedi Cap. 100). La cobalamina si trova principalmente nella carne. Tranne che nei soggetti che seguono rigorose diete vegetariane, il deficit di cobalamina è poco comune. La cobalamina assunta con gli alimenti, giunta nell'ambiente gastrico, si lega a una glicoproteina che funge da carrier, chiamata *proteina R*, che viene sintetizzata sia nello stomaco che nelle ghiandole salivari. Questo complesso cobalamina-proteina R si forma nell'ambiente acido dello stomaco. L'assorbimento di cobalamina richiede la presenza di un'altra glicoproteina, il fattore intrinseco, sintetizzata e rilasciata dalle cellule parietali gastriche, che ne promuove la captazione mediante specifici recettori della cobalamina situati sull'orletto a spazzola degli enterociti ileali. Le proteasi pancreatiche scindono il complesso cobalamina-proteina R con rilascio di cobalamina nell'intestino tenue prossimale, dove avviene poi il legame con il fattore intrinseco.

In sintesi, un alterato assorbimento di cobalamina può essere riscontrato nelle seguenti condizioni:

1. *Anemia perniciosa*, una malattia caratterizzata dall'atrofia, su base immunologica, delle cellule parietali gastriche che determina la mancata secrezione sia di acido gastrico che di fattore intrinseco.
2. *Pancreatite cronica*, come conseguenza del deficit di proteasi che scindono il complesso cobalamina-proteina R. Sebbene nel 50% dei pazienti con pancreatite cronica si riscontri un test di Schilling patologico che viene corretto con supplementi di proteasi, la presenza di anemia macrocitica che risponde al trattamento con cobalamina è estremamente rara. Probabilmente questo dipende dalla differenza in termini di digestione e assorbimento della cobalamina contenuta negli alimenti rispetto alla forma cristallina. Comunque, il test di Schilling può essere ancora usato per studiare la funzionalità pancreatica esocrina.
3. *Acloridria* o assenza di un altro fattore secreto con l'acido, responsabile della scissione della cobalamina dalle proteine contenute negli alimenti a cui è legata. Fino a un terzo degli individui di età superiore a 60 anni ha un assorbimento ridotto di vitamina B_{12} per l'incapacità di liberare la cobalamina dagli alimenti, mentre risulta inalterato l'assorbimento della forma cristallina.
4. *Sindromi da sovraccrescita batterica*, spesso secondarie alla stasi nel piccolo intestino, che conduce a un deficit di cobalamina per l'utilizzazione di essa da parte dei batteri (spesso definita come *sindrome dell'intestino stagnante*; vedi oltre).
5. *Disfunzione ileale* (per infiammazione o pregressa resezione intestinale), in seguito ad alterata funzionalità del meccanismo di captazione del complesso cobalamina-fattore intrinseco da parte delle cellule epiteliali ileali.

Il test di Schilling viene eseguito mediante la somministrazione orale di cobalamina ^{58}Co-marcata, raccogliendo le urine nell'arco delle 24 ore successive ed è dipendente da una normale funzionalità biliare e renale. L'escrezione urinaria di cobalamina ne riflette l'assorbimento, purché i siti di legame intraepatico siano tutti saturati. Per garantire la saturazione dei siti e l'escrezione di tutta la cobalamina marcata nelle urine, 1 ora dopo l'ingestione di cobalamina marcata viene somministrata per via intramuscolare 1 mg di cobalamina. Il test di Schilling può risultare alterato (escrezione inferiore al 10% nelle 24 ore) nell'anemia perniciosa, nella pancreatite cronica, nella sindrome dell'ansa cieca e in caso di patologia ileale (Tab. 288-6). Pertanto, ogni volta che il test di Schilling risulta alterato si dovrebbe somministrare ancora una volta la cobalamina marcata, unitamente al fattore intrinseco, insieme agli enzimi pancreatici, oppure dopo 5 giorni di antibiotici (spesso le tetracicline). Una variante del test può identificare l'incapacità di scindere la cobalamina dalle proteine degli alimenti. La cobalamina marcata viene somministrata con un pasto costituito da uova strapazzate. I soggetti con acloridria avranno un'escrezione urinaria di cobalamina marcata inferiore al 10%. Oltre a stabilire la causa del deficit di cobalamina, il test di Schilling può risultare utile nell'identificazione del processo patologico responsabile della steatorrea, valutando la funzione luminale

TABELLA 288-6 CONFRONTO TRA I RISULTATI DEL TEST DI SCHILLING NELLE DIVERSE PATOLOGIE DA MALASSORBIMENTO DI COBALAMINA (Cbl)

	Escrezione di ^{58}Co-Cbl	Con fattore intrinseco	Con enzimi pancreatici	Dopo 5 giorni di antibiotici
Anemia perniciosa	Ridotta	Normale	Ridotta	Ridotta
Pancreatite cronica	Ridotta	Ridotta	Normale	Ridotta
Sindrome da sovraccrescita batterica	Ridotta	Ridotta	Ridotta	Normale
Malattia ileale	Ridotta	Ridotta	Ridotta	Ridotta

pancreatica, ileale e di tutto il piccolo intestino. Sfortunatamente il test di Shilling non viene eseguito di frequente a causa della mancata disponibilità di fattore intrinseco umano.

TEST URINARIO AL D-XILOSIO Il test urinario al D-xilosio viene eseguito per valutare l'assorbimento dei carboidrati e riflette la funzione della mucosa dell'intestino tenue prossimale. Infatti, il D-xilosio è un pentoso assorbito quasi esclusivamente nel tenue prossimale. Generalmente il test si effettua somministrando per via orale 25 g di D-xilosio e raccogliendo le urine nelle 5 ore successive. Un risultato patologico (escrezione di meno di 4,5 g) riflette principalmente l'esistenza di una patologia della mucosa digiuno-duodenale. Il test può risultare anormale anche nei pazienti con sindrome dell'ansa cieca (principalmente come conseguenza di un'alterata mucosa intestinale) e come falso positivo nei pazienti con marcata ritenzione idrica (come ascite e pleurite). La facilità di ottenere una biopsia della mucosa intestinale mediante endoscopia e il tasso di falsi negativi del test al D-xilosio hanno condotto a una limitazione dell'uso di questo test. Pertanto, in caso di sospetto di malattia del piccolo intestino, è consigliabile eseguire una biopsia intestinale.

INDAGINI RADIOLOGICHE Lo studio radiologico contrastografico del piccolo intestino fornisce importanti informazioni in caso di sospetto malassorbimento. Spesso viene eseguito insieme alla radiografia di tutto il tubo digerente e la quantità di bario introdotta risulta insufficiente per consentire un'adeguata valutazione della mucosa del piccolo intestino, in particolare dell'ileo. Di conseguenza, molti radiologi hanno modificato la procedura eseguendo uno studio frazionato durante il quale viene somministrata un'abbondante quantità di bario senza studiare l'esofago o lo stomaco, oppure seguendo un clisma del tenue in cui il bario è condotto nel duodeno attraverso un sondino ivi posizionato fluoroscopicamente. Inoltre, con lo studio radiologico tradizionale spesso non si riescono a evidenziare molte caratteristiche diagnostiche utilizzate dai radiologi per dimostrare una malattia del tenue (come flocculazione e segmentazione). Ciò nonostante, in mani esperte l'esame contrastografico del piccolo intestino può fornire importanti informazioni. Per esempio, in presenza di una malattia estesa della mucosa si può evidenziare una dilatazione dell'intestino, come pure una diluizione del bario per aumentata secrezione liquida intestinale (Fig. 288-3). Un reperto contrastografico di normalità *non* esclude la possibilità di una malattia intestinale. In ogni caso, lo studio frazionato del tenue rimane un'indagine molto utile per dimostrare la presenza di alterazioni anatomiche, come le stenosi e le fistole (nella malattia di Crohn) o la sindrome dell'ansa cieca (per es., per multipli diverticoli digiunali) e definire l'estensione di una pregressa resezione chirurgica. L'endoscopia con videocapsula endoscopica e l'enteroscopia a doppio canale sono utili esami aggiuntivi per la diagnosi delle patologie del piccolo intestino.

BIOPSIA DELLA MUCOSA DELL'INTESTINO TENUE La biopsia della mucosa dell'intestino tenue è essenziale per la valutazione di un paziente con steatorrea o con diarrea cronica (di durata superiore alle 3 settimane) (vedi Cap. 40). Per la pronta e diffusa disponibilità, l'esofago-gastroduodenoscopia rappresenta il metodo preferito per ottenere i prelievi bioptici dalla mucosa dell'intestino tenue prossimale. Le principali indicazioni alla biopsia intestinale sono: 1) valutazione di un paziente con nota o sospetta steatorrea o con diarrea cronica; 2) diffuse o focali anomalie del tenue dimostrate all'esame radiologico. Le lesioni istologiche vengono suddivise in tre differenti categorie (Tab. 288-7):

1. *Lesioni diffuse specifiche.* Poche malattie da malassorbimento presentano un quadro istologico tipico ed esse sono piuttosto rare. La *malattia di Whipple* è caratterizzata dalla presenza di macrofagi positivi all'acido periodico di Schiff (PAS-positivi) nella lamina propria, mentre l'identificazione della possibile presenza di bacilli richiede l'esame al microscopio elettronico (Fig. 288-4). L'*abetalipoproteinemia* è caratterizzata da una mucosa di aspetto normale, eccetto per la presenza di cellule assorbenti che contengono lipidi nella fase postprandiale e che scompaiono dopo un prolungato periodo di digiuno o una dieta povera di grassi. Il *deficit di immunoglobuline* è associato a una varietà di caratteristiche istologiche. La caratteristica principale consiste nell'assenza o nella cospicua riduzione del numero di plasmacellule nella lamina propria; la mucosa può risultare strutturalmente normale o appiattita, con aspetto simile all'atrofia villare. Poiché i pazienti con deficit di immunoglobuline spesso presentano un'infezione da *Giardia lamblia*, all'esame bioptico si può osservare anche la presenza di trofozoiti.
2. *Lesioni focali specifiche.* In diverse malattie si riscontrano anomalie della mucosa intestinale con distribuzione irregolare. Di conseguenza, le biopsie eseguite casualmente o in assenza di precise lesioni endoscopiche possono risultare negative. Il *linfoma intestinale* viene diagnosticato dal punto di vista istologico per la presenza di cellule maligne nella lamina propria e nella sottomucosa (vedi Cap. 105). La presenza di linfatici dilatati nella sottomucosa e talvolta nella lamina propria indica una *linfangectasia* associata a ipoproteinemia secondaria alla perdita di proteine nell'intestino. La *gastroenterite eosinofila* include un gruppo eterogeneo di alterazioni con una varietà di manifestazioni cliniche e sintomi ed è caratterizzata istologicamente dalla presenza di un infiltrato eosinofilo nella lamina propria, con o senza eosinofilia periferica. La natura focale dell'infiltrato, così come la sua presenza nella sottomucosa, spesso comporta la mancanza di

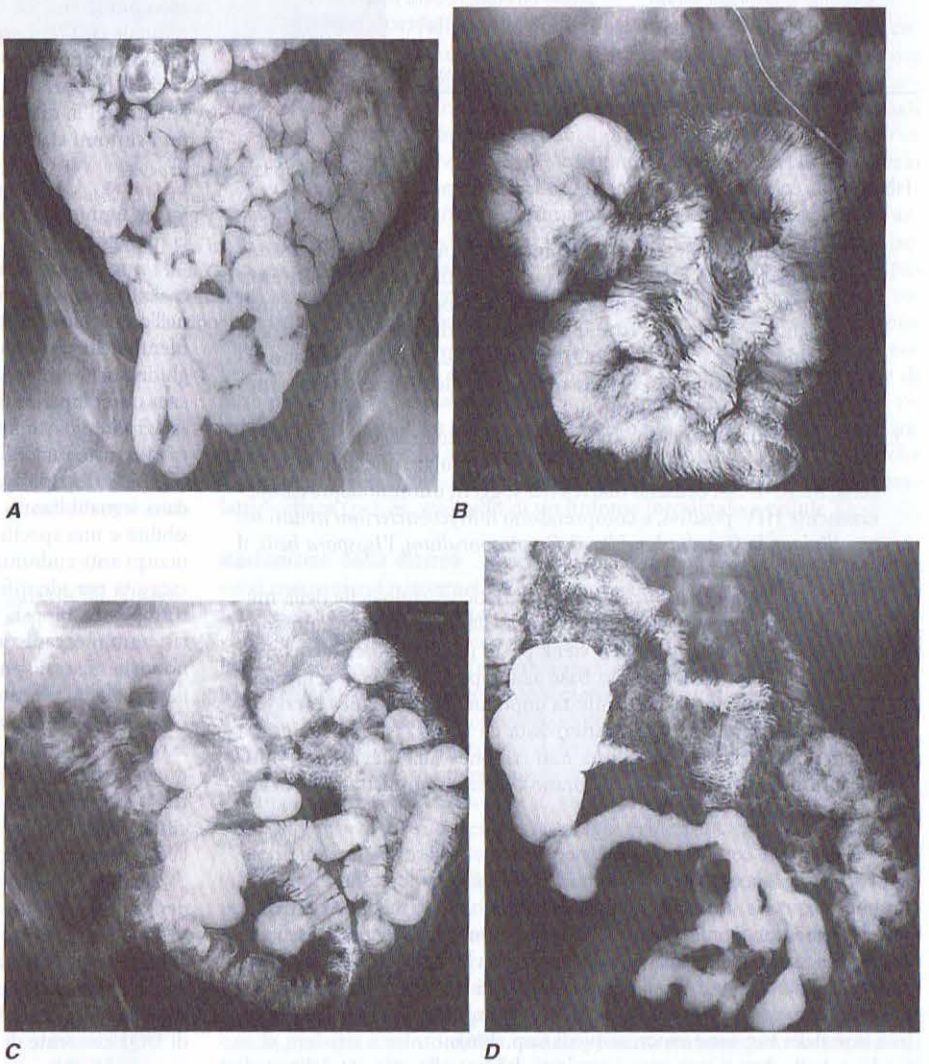


FIGURA 288-3 Immagini radiologiche contrastografiche dell' intestino tenue. ***A.*** Normale. ***B.*** Sprue o malattia celiaca. ***C.*** Diverticolosi digiunale. ***D.*** Malattia di Crohn. (Per gentile concessione del dottor Morton Burrell, Yale University; riproduzione autorizzata.)

TABELLA 288-7 MALATTIE CHE POSSONO ESSERE DIAGNOSTICATE CON LA BIOPSIA DELLA MUCOSA INTESTINALE

Lesioni	Aspetti istologici
Diffuse, specifiche	
Malattia di Whipple	Presenza di macrofagi PAS-positivi nella lamina propria
Agammaglobulinemia	Assenza di plasmacellule; villi assenti ("mucosa appiattita") o normali
Abetalipoproteinemia	Villi normali; presenza di vacuoli di grasso nelle cellule epiteliali in fase postprandiale
Focali, specifiche	
Linfoma intestinale	Cellule maligne nella lamina propria e nella sottomucosa
Linfangectasia intestinale	Linfatici dilatati; aspetto a clava dei villi
Gastroenterite eosinofila	Infiltrato eosinofilo nella lamina propria e nella sottomucosa
Amiloidosi	Depositi di amiloide
Malattia di Crohn	Granulomi non caseosi
Infezioni (vedi il testo)	Organismi specifici
Mastocitosi	Infiltrazione di mastcellule nella lamina propria
Diffuse, non specifiche	
Malattia (sprue) celiaca	Villi tozzi o assenti; infiltrato mononucleare; danno epiteliale; ipertrofia delle cripte
Sprue tropicale	Simile alla malattia celiaca
Sindrome da sovraccrescita batterica	Danno non uniforme dei villi; infiltrazione linfocitaria
Deficit di acido folico	Villi tozzi; riduzione delle mitosi nelle cripte; megalocitosi
Deficit di vitamina B_{12}	Simile al deficit di acido folico
Enterite da radiazioni	Simile al deficit di acido folico
Sindrome di Zollinger-Ellison	Ulcere ed erosioni della mucosa
Malnutrizione proteico-calorica	Atrofia villare; sovraccrescita batterica secondaria
Enterite da farmaci	Aspetti istologici variabili

Nota: PAS, acido periodico di Schiff.

alterazioni istologiche all'esame bioptico. Poiché la localizzazione duodenale della *malattia di Crohn* può riguardare anche la sottomucosa e non è necessariamente continua, le biopsie a tale livello non rappresentano il più corretto approccio alla diagnosi di malattia di Crohn duodenale (vedi Cap. 289). I depositi di amiloide possono essere individuati con il test del rosso Congo in alcuni pazienti con *amiloidosi* del duodeno (vedi Cap. 324).

3. Diversi microrganismi possono essere individuati all'esame bioptico della mucosa intestinale, consentendo di formulare una diagnosi corretta. Molti di essi causano diarrea nei soggetti immunodepressi, specialmente HIV-positivi, e comprendono il *Mycobacterium avium intracellulare*, la *Giardia lamblia*, il *Cryptosporidium*, l'*Isospora belli*, il citomegalovirus.
4. *Lesioni diffuse non specifiche.* Le caratteristiche istologiche della mucosa del duodeno/digiuno prossimale nella sprue celiaca non sono patognomoniche. La diagnosi viene posta utilizzando criteri clinici, istologici e immunologici e in base alla risposta alla dieta senza glutine. La *sprue tropicale* si manifesta dopo un soggiorno nei Paesi tropicali o subtropicali ed è caratterizzata da aspetti istologici simili a quelli della malattia celiaca, ma non risponde alla dieta senza glutine; molto spesso i sintomi migliorano con la somministrazione di antibiotici e acido folico.

Nei pazienti con steatorrea è necessario studiare la *funzione pancreatica esocrina*, che spesso risulta alterata nella pancreatite cronica. Il test alla secretina, in cui il secreto pancreatico viene raccolto mediante intubazione duodenale dopo somministrazione endovenosa di secretina, è l'unico test che misura in maniera diretta la funzione esocrina pancreatica, ma è disponibile solo in alcuni centri specializzati. Gli approcci endoscopici consentono un eccellente esame del dotto pancreatico, ma non della funzione esocrina (vedi Cap. 306).

La tabella 288-8 riassume i risultati del test allo xilosio, del test di Schilling e della biopsia intestinale nei pazienti con cinque diverse cause di steatorrea.

MALATTIE SPECIFICHE DA MALASSORBIMENTO

MALATTIA CELIACA

La malattia o sprue celiaca è una causa frequente di malassorbimento di uno o più nutrienti che interessa le popolazioni caucasiche, specialmente quelle di origine europea. Negli Stati Uniti la sua incidenza può essere stimata in 1/113 persone. Essa viene definita anche con altre denominazioni, come celiachia, sprue non tropicale ed enteropatia da glutine. L'eziologia non è nota, ma sono considerati importanti i fattori ambientali, immunologici e genetici. La malattia presenta un ampio spettro di manifestazioni cliniche, la maggior parte delle quali è secondaria al malassorbimento, e una storia naturale variabile, con esordio dei sintomi a qualsiasi età, in un range variabile dal primo anno di vita fino agli 80 anni.

I tratti distintivi della sprue celiaca sono la presenza di alterazioni istologiche del piccolo intestino e la risposta, in termini di regressione del malassorbimento e delle alterazioni istologiche, all'eliminazione del glutine dalla dieta. La gravità delle alterazioni istologiche si riduce dal tratto prossimale a quello distale dell'intestino, riflettendo probabilmente l'esposizione della mucosa intestinale a diverse quantità di glutine; l'entità dei sintomi risulta correlata alle alterazioni istologiche.

I sintomi spesso si sviluppano dopo l'introduzione dei cereali nella dieta del bambino, sebbene si assista frequentemente a una remissione spontanea durante la seconda decade di vita che può durare tutta la vita o ripresentarsi dopo diversi anni. Alternativamente, i sintomi possono manifestarsi in quasi tutte le fasi della vita adulta e molti pazienti alternano fasi di remissione spontanea e riacutizzazione della malattia. I sintomi variano da un significativo malassorbimento di multipli nutrienti con diarrea, steatorrea, calo ponderale e le conseguenze del deficit nutrizionale (per es., anemia e malattia metabolica dell'osso), fino all'assenza di sintomi gastrointestinali ma con evidente deficit di un singolo nutriente (per es., carenza di ferro o acido folico, osteomalacia ed edemi da ipoprotidemia). Mediante l'esecuzione di una biopsia digiunale o attraverso test sierologici, come per esempio la ricerca degli anticorpi anti-endomisio o anti-transglutaminasi tissutale (tTG), è possibile identificare come portatori di celiachia i parenti asintomatici dei pazienti celiaci. La disponibilità della "sierologia per celiachia" ha portato a un incremento sostanziale della diagnosi di questa malattia; oggi la diagnosi in genere viene posta in soggetti che non presentano i sintomi classici, ma sintomi atipici e presentazioni subcliniche.

Eziologia L'eziologia della malattia celiaca è sconosciuta, ma si ritiene che fattori ambientali, immunologici e genetici contribuiscano allo sviluppo della malattia.

Un *fattore ambientale* è rappresentato dall'evidente associazione di questa malattia con la gliadina, un componente del glutine contenuto nel frumento, nell'orzo e nella segale. Oltre al ruolo della dieta priva di glutine nel trattamento della malattia celiaca, ciò è confermato dal fatto che l'instillazione del glutine nel retto apparentemente normale e nell'ileo distale di questi pazienti causa la comparsa di modificazioni morfologiche tipiche entro poche ore.

L'ipotesi di un *fattore immunologico* come causa della malattia è ampiamente sostenuta. Sono presenti gli anticorpi antigliadina, anti-endomisio e anti-tTG del tipo IgA, ma non è ancora noto se questa associazione preceda o segua il danno tissutale. Gli anticorpi anti-endomisio hanno una sensibilità e una specificità pari al 90-95%, e l'antigene riconosciuto dagli anticorpi anti-endomisio è la tTG. La ricerca di questi anticorpi viene spesso eseguita per identificare i pazienti che hanno la celiachia, i quali sono poi sottoposti a biopsia duodenale. Questi autoanticorpi non sono stati correlati a un meccanismo patogenetico responsabile della malattia celiaca. Ciò nonostante, essi sono utili nello stabilire la reale prevalenza della sprue celiaca nella popolazione generale. Il trattamento con prednisolone per 4 settimane in un paziente che continua a seguire una dieta con glutine induce la remissione della malattia e modifica l'assetto istologico trasformando una mucosa digiunale "piatta" in una mucosa apparentemente normale. Inoltre, peptidi della gliadina possono interagire con le cellule T gliadina-specifiche che, a loro volta, possono mediare il danno tissutale o indurre il rilascio di una o più citochine responsabili del danno stesso.

Anche i *fattori genetici* sembrano coinvolti nella malattia celiaca. L'incidenza di malattia celiaca varia ampiamente nelle diverse popolazioni (alta nei caucasici, bassa nei neri e negli asiatici) e si aggira intorno al 10% nei parenti di primo grado dei celiaci. Inoltre, quasi tutti i pazienti con celiachia esprimono l'allele HLA-DQ2, sebbene solo una minima parte delle persone che esprimono questo antigene sviluppi la malattia celiaca. L'assenza di DQ2 consente di escludere la diagnosi di celiachia.

Diagnosi La diagnosi di malattia celiaca viene posta mediante biopsia intestinale (Fig. 288-4). La biopsia deve essere eseguita nei pazienti con sintomi e reperti di laboratorio suggestivi di malassorbimento e/o deficit nu-

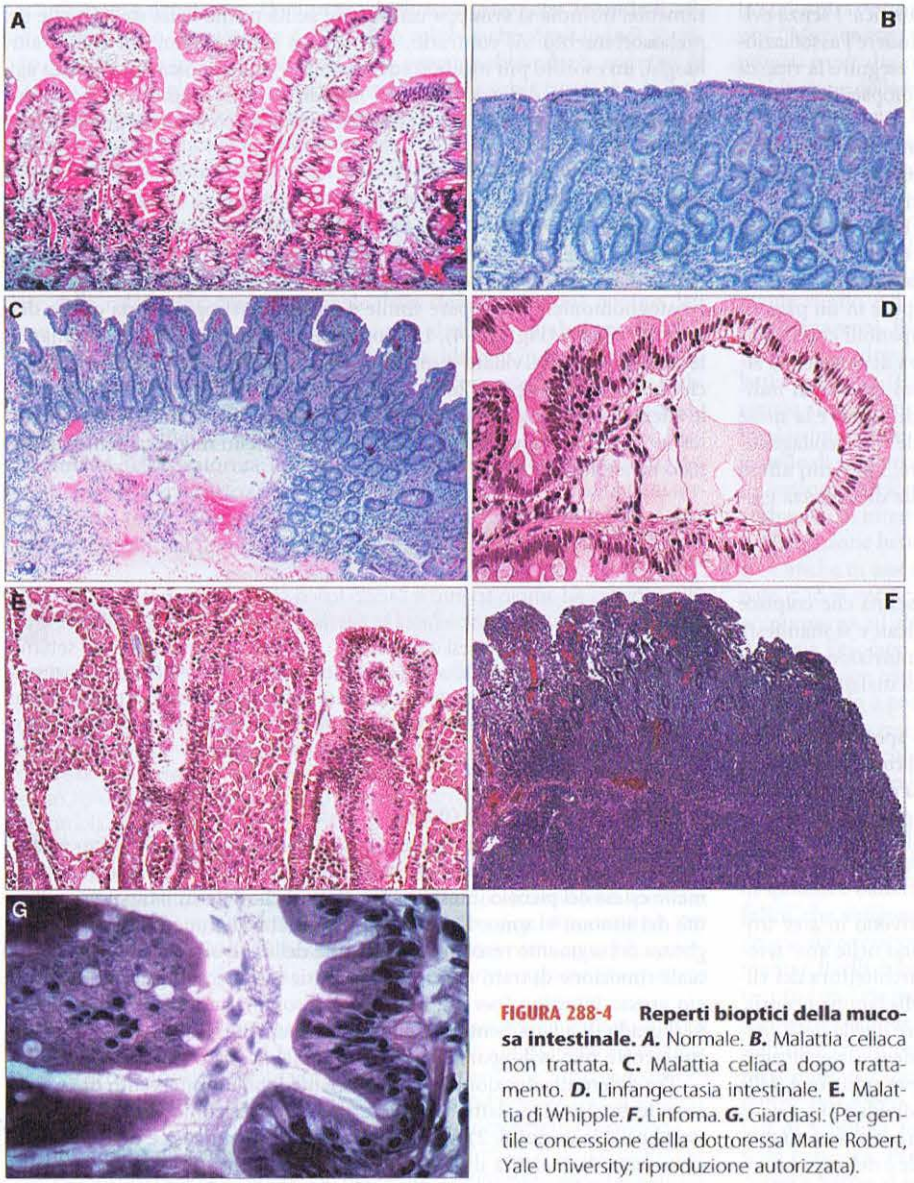


FIGURA 288-4 **Reperti bioptici della mucosa intestinale.** ***A.*** Normale. ***B.*** Malattia celiaca non trattata. **C.** Malattia celiaca dopo trattamento. ***D.*** Linfangectasia intestinale. **E.** Malattia di Whipple. ***F.*** Linfoma. ***G.*** Giardiasi. (Per gentile concessione della dottoressa Marie Robert, Yale University; riproduzione autorizzata).

trizionale. Dal momento che l'esordio della malattia è spesso subdolo, senza una chiara evidenza di malassorbimento o di deficit nutrizionale, è opportuno che la soglia decisionale per l'esecuzione della biopsia sia relativamente bassa. È più utile eseguire una biopsia piuttosto che altri test di assorbimento intestinale, che spesso non sono in grado di escludere o confermare tale diagnosi.

TABELLA 288-8 **RISULTATI DEI TEST DIAGNOSTICI NELLE DIFFERENTI MALATTIE CHE CAUSANO STEATORREA**

	Test allo xilosio	Test di Schilling	Biopsia della mucosa duodenale
Pancreatite cronica	Normale	Alterato nel 50% dei casi; se patologico, risulterà normale con l'impiego degli enzimi pancreatici	Normale
Sindrome da sovraccrescita batterica	Normale o modestamente alterato	Spesso alterato; se patologico, risulterà normale con l'impiego degli antibiotici	Solitamente normale
Malattia ileale	Normale	Alterato	Normale
Sprue celiaca	Ridotto	Normale	Patologica: probabilmente mucosa "piatta"
Linfangectasia intestinale	Normale	Normale	Patologica: linfatici dilatati

La diagnosi di malattia celiaca richiede la presenza di reperti istologici caratteristici alla biopsia intestinale, unitamente alla pronta risposta clinica e istologica dopo l'istituzione della dieta priva di glutine. In caso di positività degli anticorpi IgA-antiendomisio o tTG, questi dovrebbero divenire negativi dopo l'istituzione della dieta. Le alterazioni istologiche della mucosa duodeno-digiunale comprendono: 1) villi tozzi o assenti, con il classico aspetto di "appiattimento" della mucosa; 2) aumentata perdita delle cellule villari in associazione a iperproliferazione delle cellule delle cripte che porta all'iperplasia e all'alterazione strutturale del villo, con conseguente atrofia villare, ma non della mucosa; 3) aspetto cuboide ed evidenza di nuclei non più orientati basalmente sulla superficie delle cellule epiteliali, con aumento intraepiteliale dei linfociti; 4) aumento dei linfociti e delle plasmacellule nella lamina propria (Fig. 288-4*B*). Questi aspetti istologici sono caratteristici, ma *non* patognomonici, della malattia celiaca, in quanto possono riscontrarsi anche nella sprue tropicale, nell'enterite eosinofila, nell'intolleranza alle proteine del latte nel bambino e occasionalmente nel linfoma, nella sindrome da sovraccrescita batterica, nella malattia di Crohn e nel gastrinoma con ipersecrezione acida. Tuttavia, la presenza di un aspetto istologico caratteristico con ritorno alla normalità dopo che il paziente ha osservato una dieta priva di glutine consente di formulare la diagnosi di sprue celiaca (Fig. 288-4*C*). Una successiva riesposizione al glutine, con o senza biopsia intestinale, non è necessaria.

Fallimento della dieta priva di glutine La più comune causa di persistenza dei sintomi in un paziente che soddisfa tutti i criteri diagnostici per malattia celiaca è la mancata osservazione di una dieta priva di glutine. Essendo il glutine un elemento ubiquitario, devono essere compiuti grandi sforzi per escluderlo completamente dalla dieta. L'uso del riso al posto della farina di frumento risulta molto utile; le diverse associazioni di malati forniscono un valido aiuto ai pazienti celiaci e ai loro familiari. Più del 90% dei pazienti risponde alla dieta priva di glutine. La parte restante costituisce un gruppo eterogeneo (condizione spesso definita come *sprue refrattaria*) che comprende alcuni pazienti con: 1) risposta alla restrizione di altre proteine della dieta, come la soia; 2) risposta ai glucocorticoidi; 3) risposta "temporanea", in cui gli aspetti morfologici e clinici scompaiono solo dopo diversi mesi o anni; 4) fallimento di tutte le misure terapeutiche con prognosi infausta e comparsa o meno delle complicanze note della malattia celiaca (per es., sviluppo di un linfoma intestinale a cellule T).

Meccanismo della diarrea La diarrea nella malattia celiaca riconosce diversi meccanismi patogenetici. La diarrea può essere secondaria a: 1) steatorrea, che è principalmente dovuta alle alterazioni funzionali della mucosa digiunale; 2) deficit secondario di lattasi, conseguente alle alterazioni della funzione enzimatica dell'orletto a spazzola digiunale; 3) malassorbimento di acidi biliari con conseguente secrezione di liquidi nel colon, in caso di malattia molto estesa con coinvolgimento dell'ileo; 4) secrezione liquida endogena per effetto dell'iperplasia delle cripte. I pazienti con malattia a decorso più grave spesso ottengono un temporaneo miglioramento osservando una *dieta povera di lattosio e di grassi* in attesa della risposta alla dieta priva di glutine, che rappresenta la terapia principale.

Malattie associate La malattia celiaca si associa spesso alla dermatite erpetiforme, benché il meccanismo di questa associazione non sia ancora noto. La dermatite erpetiforme si manifesta con lesioni papulo-vescicolari che rispondono al dapsone. Gran parte di questi pazienti presenta alterazioni istologiche del piccolo intestino compatibile con la diagnosi di malattia celiaca, sebbene solitamente più lievi e meno diffuse. Nella maggior parte dei casi la malattia è asintomatica o sono presenti sintomi gastrointestinali di lieve entità. Al contrario, pochi pazienti con sprue celiaca hanno una concomitante dermatite erpetiforme.

La malattia celiaca si associa anche a diabete mellito di tipo 1 e a deficit di IgA. È importante ricordare che, sebbene nei pazienti diabetici si possa

osservare diarrea acquosa di grado marcato ("diarrea diabetica") senza evidenti segni di malassorbimento (vedi Cap. 338), per escludere l'associazione tra malattia celiaca e diabete mellito occorre talvolta eseguire la ricerca degli anticorpi anti-endomisio nel siero o ricorrere alla biopsia del tenue.

Complicanze La più importante complicanza della malattia celiaca è l'evoluzione neoplastica. In questi pazienti è stata infatti riportata un'aumentata incidenza di neoplasie gastrointestinali ed extraintestinali, così come di linfoma. Per motivi sconosciuti, lo sviluppo di linfoma è più frequente in Irlanda e in Inghilterra che negli Stati Uniti. La diagnosi di linfoma va considerata in caso di mancata risposta terapeutica in un paziente che inizialmente aveva risposto bene alla dieta priva di glutine, oppure in un paziente che presenta caratteristiche cliniche e istologiche compatibili con la diagnosi di malattia celiaca, ma non risponde alla dieta priva di glutine. Le altre complicanze comprendono lo sviluppo di ulcerazioni intestinali indipendenti dal linfoma, la cosiddetta sprue refrattaria (vedi sopra) e la *sprue collagenosica*. In quest'ultimo caso uno strato di materiale simil-collagenosico è presente al di sotto della membrana basale; inoltre, i pazienti affetti da sprue collagenosica generalmente non rispondono alla dieta senza glutine e spesso hanno una prognosi infausta.

SPRUE TROPICALE

La sprue tropicale è una sindrome poco conosciuta che colpisce sia i nativi che gli emigrati in alcune aree tropicali e si manifesta con diarrea cronica, steatorrea, calo ponderale e deficit nutrizionale, compreso quello della vitamina B_{12} e dell'acido folico. Questa malattia colpisce il 5-10% della popolazione di alcune aree tropicali.

La diarrea cronica in un ambiente tropicale è molto spesso causata da microrganismi infettivi, come *G. lamblia*, *Yersinia enterocolitica*, *C. difficile*, *Cryptosporidium parvum* e *Cyclospora cayetanensis*. La diagnosi di sprue tropicale non dovrebbe essere considerata fino a quando non sia stata esclusa la presenza di cisti e trofozoiti in almeno tre campioni di feci. **Le infezioni croniche del tratto gastrointestinale e la diarrea nei pazienti con o senza AIDS sono discusse nei capitoli 122 e 182.**

La mucosa del piccolo intestino negli individui che vivono in aree tropicali è diversa rispetto a quella degli individui che vivono nelle aree temperate. Le biopsie dimostrano una lieve alterazione dell'architettura dei villi con modesto incremento delle cellule mononucleari nella lamina propria, ma la gravità delle lesioni può occasionalmente eguagliare quella della malattia celiaca. Queste alterazioni si riscontrano sia nei residenti sia negli emigrati in Paesi tropicali e di solito si associano a una lieve riduzione delle funzioni di assorbimento, ma regrediscono quando l'individuo si trasferisce o torna a vivere in una zona a clima temperato. Alcuni studi hanno suggerito che le alterazioni osservate nell'enteropatia tropicale e nella sprue tropicale rappresentano aspetti diversi di una singola entità, ma mancano prove convincenti a riguardo.

Eziologia Dal momento che la malattia risponde agli antibiotici, l'ipotesi più accreditata è quella infettiva. Ciò nonostante, vi sono incertezze riguardanti l'eziologia e la patogenesi della sprue tropicale, per vari motivi: 1) la sua comparsa non è ugualmente distribuita in tutte le aree tropicali. La malattia è presente in aree specifiche come il Sud dell'India, le Filippine e diverse isole dei Caraibi (Portorico, Haiti), mentre si riscontra raramente in Africa, in Jamaica o nel Sudest asiatico; 2) un frequentatore occasionale non sviluppa sintomi fino a molto tempo dopo avere lasciato un'area endemica. Questa è la ragione per la quale il termine originale per la malattia celiaca era *sprue non tropicale* per distinguerla dalla sprue tropicale; 3) nei vari studi eseguiti, molti microrganismi sono stati identificati nell'aspirato digiunale, seppure in quantità relativamente piccole. In particolare, in alcuni studi sono stati implicati *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* o *Escherichia coli*, mentre altre ricerche hanno ipotizzato il ruolo di una tossina prodotta da uno o più di questi batteri; 4) l'incidenza di sprue tropicale sembra essersi notevolmente ridotta negli ultimi 20 anni. Una spiegazione di questa riduzione di incidenza consiste nell'uso più diffuso di antibiotici nella terapia della diarrea acuta, specialmente da parte dei viaggiatori che si recano ai tropici; 5) è necessario chiarire il ruolo del deficit di acido folico nella patogenesi della sprue tropicale. L'acido folico è assorbito esclusivamente nel duodeno e nel digiuno prossimale e nella maggior parte dei pazienti si osserva malassorbimento e carenza di tale vitamina. Sebbene la carenza di acido folico possa causare alterazioni della mucosa del tenue che vengono corrette con la terapia sostitutiva, i vecchi studi che attestavano il beneficio dell'acido folico nel trattamento della sprue tropicale non hanno consentito di identificare una chiara causa dell'"insulto" originariamente responsabile del malassorbimento.

Il quadro clinico della sprue tropicale varia nelle differenti aree del mondo (per es., in India è diverso da quello che si osserva a Portorico). Non raramente, in India si sviluppa un'enterite acuta prima della steatorrea e del malassorbimento. Al contrario, a Portorico si osservano, più che in altri luoghi, un esordio più insidioso dei sintomi e una risposta più drastica agli antibiotici. Nelle differenti aree del mondo la sprue tropicale può non essere la stessa malattia, ed entità cliniche simili possono avere una differente eziologia.

Diagnosi La diagnosi più accurata di sprue tropicale si basa sulla dimostrazione di una mucosa anomala alla biopsia intestinale in un individuo residente o che ha recentemente vissuto in un Paese tropicale, che presenta una diarrea cronica e segni di malassorbimento. L'aspetto istologico non è patognomonico, ma appare simile e spesso indistinguibile da quello della sprue celiaca (Fig. 288-4). La biopsia dimostra alterazioni meno marcate dell'architettura villare e un pronunciato infiltrato di cellule mononucleate nella lamina propria. Al contrario della sprue celiaca, la gravità delle alterazioni istologiche nella sprue tropicale non varia lungo il piccolo intestino e la dieta senza glutine non determina alcun miglioramento, né clinico né istologico.

T SPRUE TROPICALE

Gli antibiotici ad ampio spettro e l'acido folico sono molto spesso curativi, specialmente se il paziente lascia l'area tropicale e non vi ritorna. Le tetracicline devono essere usate per 6 mesi e portano a un miglioramento entro 1-2 settimane. L'acido folico da solo induce la remissione del quadro ematologico, stimola l'appetito e l'incremento ponderale e induce alcune modificazioni morfologiche alla biopsia intestinale. In considerazione della marcata carenza di acido folico, esso viene spesso somministrato insieme agli antibiotici.

SINDROME DELL'INTESTINO CORTO

Il termine "sindrome dell'intestino corto" è unicamente descrittivo e comprende una miriade di problemi clinici che insorgono dopo resezioni più o meno estese del piccolo intestino. Tra i fattori che determinano il tipo e l'entità dei sintomi vi sono: 1) il segmento resecato (digiuno o ileo); 2) la lunghezza del segmento resecato; 3) l'integrità della valvola ileocecale; 4) l'eventuale rimozione di tratti colici; 5) la malattia residua nel rimanente piccolo e/o grosso intestino (per es., malattia di Crohn, arteriopatia mesenterica); 6) il grado di adattamento dell'intestino rimanente. La sindrome dell'intestino corto può svilupparsi a qualsiasi età, dal neonato all'anziano.

Tre differenti situazioni nell'adulto richiedono un intervento di resezione intestinale: 1) malattia vascolare mesenterica, come l'aterosclerosi, la trombosi e le vasculiti; 2) malattia primitiva della mucosa e della sottomucosa, come la malattia di Crohn; 3) interventi senza preesistente malattia intestinale del tenue, come traumi e bypass digiunoileale per obesità.

Dopo resezione del piccolo intestino, l'intestino residuo subisce un processo di adattamento strutturale e funzionale che dura da 6 a 12 mesi. È richiesto un continuo apporto di nutrienti e calorie con la dieta in modo da stimolare l'adattamento attraverso il contatto diretto con la mucosa ileale, il rilascio di uno o più ormoni intestinali e le secrezioni pancreatiche e biliari. Per questo motivo devono essere mantenuti sia la nutrizione enterale sia i supplementi di calorie, specialmente nel periodo immediatamente postoperatorio, anche se è stata praticata una resezione intestinale estesa, tale da richiedere l'istituzione di una nutrizione parenterale totale (NPT). La successiva capacità di assorbimento dei nutrienti può non essere stimabile per molti mesi, finché non si completa il processo di adattamento.

Altri fattori, insieme all'assenza della mucosa intestinale (necessaria per l'assorbimento lipidico, di acqua ed elettroliti), contribuiscono allo sviluppo di diarrea e steatorrea. In questi pazienti la resezione dell'ileo e specialmente della valvola ileocecale, rispetto alla resezione digiunale, comporta la comparsa di una diarrea più marcata. In assenza di parte o di tutto l'ileo, la diarrea può dipendere dall'aumento degli acidi biliari nel colon, con conseguente aumento della secrezione di acqua ed elettroliti. L'assenza della valvola ileocecale è anche associata a un ridotto tempo di transito intestinale e a sovraccrescita batterica. L'intolleranza al lattosio conseguente alla rimozione della mucosa contenente lattasi, così come l'ipersecrezione acida, può contribuire allo sviluppo di diarrea.

Oltre alla diarrea e/o alla steatorrea, in alcuni pazienti insorgono anche sintomi extraintestinali. Nei pazienti sottoposti solo a resezione del tenue si riscontrano con maggiore frequenza calcoli renali costituiti da ossalato di calcio, per aumento dell'assorbimento di ossalato da parte del colon con conseguente iperossaluria (denominata *iperossaluria enterica*). Sono stati ipotizzati due possibili meccanismi responsabili dell'aumentato assorbimento colico di ossalato: 1) aumentata permeabilità della mucosa colica indotta dagli acidi biliari e dagli acidi grassi, con conseguente aumento del-

l'assorbimento di ossalato; 2) aumento degli acidi grassi che, legando il calcio, determinano un aumento dell'ossalato solubile che viene quindi assorbito. Poiché solo in alcuni alimenti sono presenti abbondanti quantità di ossalato (per es., gli spinaci, il rabarbaro e il tè), la sola restrizione dietetica non costituisce un trattamento adeguato. La colestiramina, una resina a scambio ionico, e il calcio si sono dimostrati utili nel ridurre la iperossaluria. In maniera simile, l'aumentata formazione di calcoli biliari di colesterolo dipende dalla riduzione del pool di acidi biliari che porta alla sovrasaturazione della bile in colesterolo. In molti pazienti sottoposti a estese resezioni del piccolo intestino aumenta la secrezione acida dello stomaco per un meccanismo ancora poco noto. L'ipersecrezione acida potrebbe dipendere dalla ridotta inibizione ormonale della stessa secrezione oppure dall'aumento dei livelli di gastrina conseguente al ridotto catabolismo intestinale della gastrina circolante. La secrezione acida può quindi rappresentare un fattore importante nello sviluppo della diarrea e della steatorrea. L'abbassamento del pH intraduodenale può inattivare la lipasi pancreatica e/o far precipitare gli acidi biliari nel duodeno, portando a un ulteriore peggioramento della steatorrea; inoltre, l'aumentata secrezione gastrica può determinare un sovraccarico di volume rispetto alla ridotta capacità di assorbimento del tenue. L'inibizione della secrezione acida con gli inibitori della pompa protonica può aiutare a migliorare la diarrea e la steatorrea.

T SINDROME DELL'INTESTINO CORTO

Il trattamento della sindrome dell'intestino corto dipende dalla gravità dei sintomi e dalla possibilità di mantenere un adeguato bilancio elettrolitico e calorico unicamente con l'apporto orale. Il trattamento iniziale comprende un uso ragionevole di oppiacei (compresa la codeina) per ridurre l'output fecale e l'istituzione di una dieta efficiente. Nelle fasi iniziali la dieta deve essere a basso contenuto lipidico e ricca di carboidrati per minimizzare la diarrea da acidi grassi per stimolazione della secrezione colica di liquidi. Va compiuto un tentativo sia con gli MCT (vedi sopra) sia con la dieta priva di lattosio e varie diete a base di fibre. In assenza della valvola ileocecale, deve essere considerata la possibilità di una sovraccrescita batterica e, pertanto, va istituito un trattamento specifico. Quando è presente un'ipersecrezione acida è utile l'impiego di un inibitore della pompa protonica. Di solito nessuno di questi trattamenti consente un'immediata risoluzione della diarrea, ma essi possono minimizzarne alcuni effetti invalidanti.

Anche il bilancio vitaminico ed elettrolitico deve essere monitorato; in caso di necessità è indicata una terapia sostitutiva. Di solito le vitamine liposolubili, l'acido folico, la cobalamina, il calcio, il ferro, il magnesio e lo zinco sono gli elementi più importanti da tenere sotto controllo. Quando nessuno di questi tentativi terapeutici risulta efficace, la NPT domiciliare rappresenta una valida alternativa terapeutica che può essere mantenuta per molti anni. Il trapianto intestinale sta divenendo un approccio terapeutico sempre più valido in quei pazienti sottoposti a estese resezioni intestinali che sopravvivono solo con la NPT (condizione spesso definita "insufficienza intestinale"). Considerevole attenzione è stata rivolta alla potenziale efficacia di ormoni trofici quali il peptide glucagone-simile di tipo 2 (*glucagon-like peptide* 2, GLP-2) nel migliorare la funzione di assorbimento; in pazienti selezionati è praticabile il trapianto di intestino tenue.

SINDROME DA SOVRACCRESCITA BATTERICA

La sindrome da sovraccrescita batterica comprende una serie di affezioni che si manifestano con diarrea, steatorrea e anemia macrocitica, aventi come caratteristica comune la proliferazione della flora batterica del colon nel piccolo intestino. La proliferazione batterica è secondaria alla stasi causata da un'alterata peristalsi (*stasi funzionale*), dall'alterata anatomia intestinale (*stasi anatomica*) o dalla comunicazione diretta tra piccolo e grosso intestino. Queste condizioni vengono definite anche come *sindrome dell'intestino stagnante* o *sindrome dell'ansa cieca*.

Patogenesi Le manifestazioni cliniche della sindrome da sovraccrescita batterica sono la diretta conseguenza della presenza di aumentate quantità di flora batterica di tipo colico nel piccolo intestino, come *E. coli* o *Bacteroides*. L'*anemia macrocitica* è correlata a un deficit di cobalamina e non di acido folico. Infatti, la cobalamina è necessaria alla crescita della maggior parte dei batteri e un aumento delle loro concentrazioni determina un consumo maggiore delle quantità relativamente piccole di cobalamina introdotte con gli alimenti. La *steatorrea* è dovuta all'alterata formazione di micelle come conseguenza della ridotta concentrazione intraduodenale degli acidi biliari coniugati e della presenza di acidi biliari non coniugati. Alcuni batteri, come il *Bacteroides*, trasformano infatti gli acidi biliari coniugati nella forma non coniugata. Gli acidi biliari non coniugati vengono assorbiti più rapidamente di quelli coniugati, con conseguente riduzione della concentrazione intraduodenale di acidi biliari. Inoltre, la CMC (vedi sopra, "Mantenimento degli acidi biliari coniugati") degli acidi biliari non coniugati è più alta rispetto a quella degli acidi biliari coniugati, portando alla riduzione della formazione di micelle. La *diarrea* è dovuta almeno in parte alla steatorrea. Tuttavia, alcuni pazienti manifestano diarrea *senza* steatorrea e ciò può dipendere dalla produzione di una o più enterotossine responsabili della secrezione di liquidi e della diarrea.

Eziologia L'eziologia di queste diverse alterazioni è la proliferazione batterica nel lume del piccolo intestino, secondaria alla stasi anatomica o funzionale oppure alla diretta comunicazione tra il piccolo intestino, relativamente sterile, e il colon, dove invece si trovano elevati livelli di batteri aerobi e anaerobi. Esempi di stasi anatomica sono i seguenti: 1) uno o più diverticoli duodenali e digiunali (Fig. 288-3*C*); 2) fistole e stenosi nella malattia di Crohn (Fig. 288-3*D*); 3) realizzazione di un'ansa duodenale prossimale afferente dopo intervento di gastrectomia e gastrodigiunostomia; 4) bypass intestinale, come il bypass digiunoileale nell'obesità; 5) dilatazione in sede di una pregressa anastomosi intestinale. Tutte queste modificazioni anatomiche sono spesso associate alla presenza di un segmento (o più segmenti) di intestino senza continuità peristaltica, con conseguente stasi e proliferazione batterica. La sindrome da sovraccrescita batterica può insorgere anche in assenza di un'ansa cieca, quando è presente una stasi funzionale. Ciò si verifica nella sclerodermia, in cui la proliferazione batterica si accompagna ad alterata peristalsi dovuta ad anomalie motorie che riguardano sia l'esofago che l'intestino tenue (vedi Cap. 316). Stasi funzionale e proliferazione batterica possono svilupparsi anche in corso di diabete mellito e quando è presente una connessione diretta tra intestino tenue e crasso come dopo resezione ileocolica o, occasionalmente, in seguito a un'anastomosi enterocolica che facilita l'ingresso intestinale dei batteri aggirando la valvola ileocecale.

Diagnosi La sindrome da sovraccrescita batterica va sospettata in presenza di bassi livelli sierici di cobalamina e aumento dei livelli di acido folico, in quanto i batteri enterici frequentemente producono composti di acido folico che vengono assorbiti nel duodeno. Idealmente la diagnosi di sindrome da sovraccrescita batterica si può porre con la dimostrazione di aumentati livelli di batteri colici aerobi e/o anaerobi nell'aspirato digiunale ottenuto con l'esame endoscopico. Tuttavia, questo esame sofisticato è raramente disponibile, per cui la presenza di una contaminazione batterica si stabilisce con il test di Schilling (Tab. 288-6): questo risulterà alterato dopo somministrazione di ^{58}Co-cobalamina, con o senza somministrazione di fattore intrinseco. Dopo la somministrazione di tetracicline per 5 giorni, il test di Schilling risulterà normale, confermando la diagnosi di sovraccrescita batterica. Per individuare i casi di proliferazione batterica si può ricorrere anche al *breath test* (test del respiro) all'idrogeno o alla somministrazione di lattulosio (disaccaride non digeribile).

T SINDROME DA SOVRACCRESCITA BATTERICA

Il trattamento principale deve essere diretto, se possibile, alla correzione chirurgica dell'ansa cieca. In assenza di stasi funzionale, è importante definire i rapporti anatomici responsabili della stasi e della sovraccrescita batterica. Per esempio, la sovraccrescita batterica secondaria alla presenza di una stenosi, di uno o più diverticoli o di un'ansa afferente prossimale può essere curata potenzialmente con la correzione chirurgica della situazione anatomica responsabile. Al contrario, la stasi funzionale della sclerodermia o di altre situazioni anatomiche (come i diverticoli digiunali multipli) non può essere corretta chirurgicamente e queste condizioni vanno trattate con antibiotici ad ampio spettro. Il trattamento iniziale di scelta prevedeva l'impiego di tetracicline, ma con l'aumento della resistenza batterica sono stati utilizzati altri antibiotici, come il metronidazolo, l'amoxicillina/acido clavulanico e le cefalosporine. L'antibiotico va somministrato per circa 3 settimane o fino alla remissione dei sintomi. Nonostante la cronicità di queste condizioni, gli antibiotici non vanno somministrati continuativamente; i sintomi solitamente scompaiono entro 2-3 settimane dall'inizio della terapia. La terapia non va ripetuta finché i sintomi non recidivano. In presenza di frequenti recidive esistono diverse strategie terapeutiche, ma l'uso di antibiotici a cicli di 1 settimana al mese, con o senza sintomi, è spesso il più efficace.

Sfortunatamente la terapia della sindrome da sovraccrescita batterica è in gran parte empirica, in assenza di studi clinici su cui basarsi riguardo alla scelta dell'antibiotico, alla durata del trattamento e/o al migliore approccio terapeutico per le di recidive. La sovraccrescita batterica può essere anche una componente di altre malattie croniche, come la malattia di Crohn, l'enterite da radiazioni o la sindrome dell'intestino corto. Il trattamento in questi casi non è mirato alla patologia di base, ma può migliorare notevolmente il quadro dei problemi clinici correlati alla sovraccrescita batterica.

MALATTIA DI WHIPPLE

La malattia di Whipple è una malattia sistemica cronica caratterizzata da diarrea, steatorrea, calo ponderale, artralgie, disturbi del sistema nervoso centrale (SNC) e dell'apparato cardiovascolare, causata dal batterio *Tropheryma whipplei*. Fino a 10 anni fa, prima dell'identificazione del *T. whipplei* mediante la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR), la presenza di macrofagi PAS-positivi nel piccolo intestino (Fig. 288-4*E*) e in altri organi era considerata la caratteristica principale della malattia di Whipple.

Eziologia La malattia di Whipple è causata da un piccolo bacillo Gram-positivo, il *T. whipplei*, un actinobatterio dotato di bassa virulenza ma alta infettività. È evidente una mancata correlazione tra l'entità dei sintomi, anche lievi, e la notevole distribuzione dei bacilli nei vari tessuti.

Quadro clinico L'esordio della malattia è insidioso e caratterizzato da diarrea, steatorrea, dolore addominale, calo ponderale, artropatia migrante delle grosse articolazioni e febbre, così come da disturbi a carico dell'occhio e del sistema nervoso centrale. La demenza di solito compare tardivamente e rappresenta un segno infausto, in particolare nei pazienti che presentano una recidiva dopo il trattamento antibiotico. Per ragioni sconosciute, la malattia colpisce prevalentemente gli uomini di mezza età di origine caucasica. La steatorrea in questi pazienti generalmente dipende dal danno mucoso intestinale e dall'ostruzione linfatica secondaria all'aumentato numero di macrofagi PAS-positivi nella lamina propria del tenue.

Diagnosi La comparsa di una malattia multisistemica con diarrea e steatorrea in un soggetto di mezza età è suggestiva di malattia di Whipple. Il primo approccio diagnostico consiste nella biopsia del piccolo intestino e/o di altri organi potenzialmente implicati (per es., fegato, linfonodi, cuore, occhi, sistema nervoso centrale o membrana sinoviale) in base ai sintomi presenti. La presenza di macrofagi PAS-positivi contenenti i caratteristici piccoli bacilli (0,25 × 1-2 μm) suggerisce questa diagnosi. Tuttavia, possono esservi problemi di diagnosi differenziale quando vengono riscontrati macrofagi PAS-positivi contenenti *M. avium*, che può essere responsabile di diarrea nei pazienti con AIDS. La presenza di bacilli di *T. whipplei* al di fuori dei macrofagi è un indice molto importante di marcata attività della malattia rispetto a quando essi si ritrovano all'interno dei macrofagi. Attualmente si dispone di terreni di coltura adatti alla crescita del *T. whipplei*.

T MALATTIA DI WHIPPLE

Il trattamento prevede l'uso prolungato di antibiotici. Attualmente il farmaco di scelta è costituito dal complesso trimetoprim/sulfametoxazolo per circa 1 anno. I macrofagi PAS-positivi possono persistere anche dopo un risultato terapeutico favorevole. La presenza di bacilli al di fuori dei macrofagi è indicativa di infezione persistente o segno precoce di recidiva. La riacutizzazione della malattia, specialmente con lo sviluppo di demenza, è un segno prognostico infausto e richiede l'impiego di un antibiotico che superi la barriera ematoencefalica. In caso di scarsa tolleranza dell'associazione trimetoprim/sulfametoxazolo, il cloramfenicolo rappresenta il trattamento di seconda scelta.

ENTEROPATIA PROTIDO-DISPERDENTE

L'enteropatia protido-disperdente non è un'entità clinica circoscritta, ma comprende una serie di disturbi gastrointestinali ed extraintestinali, caratterizzati da ipoproteinemia ed edema in assenza di proteinuria o difetti della sintesi proteica, come l'epatopatia cronica. Queste patologie sono caratterizzate da un'eccessiva perdita di proteine nel tratto gastrointestinale. Normalmente circa il 10% del catabolismo proteico totale avviene nel tratto gastrointestinale. L'aumentata perdita di proteine nel tratto gastrointestinale si riscontra in oltre 65 malattie diverse, che sono state raggruppate in tre classi principali: 1) ulcerazione mucosa, in cui la perdita delle proteine è dovuta principalmente all'essudazione attraverso la mucosa danneggiata, come nella colite ulcerosa, nel carcinoma gastrointestinale o nell'ulcera peptica; 2) mucosa non ulcerata, ma con evidenza di danno mucoso, in cui la perdita delle proteine avviene attraverso l'epitelio con alterata permeabilità, come nella sprue celiaca e nella malattia di Ménétrier, e quindi rispettivamente nel piccolo intestino e nello stomaco; 3) disfunzione linfatica, rappresentata da malattia linfatica primitiva o secondaria alla parziale ostruzione linfatica dovuta all'ingrossamento linfonodale o all'esistenza di una cardiopatia.

Diagnosi La presenza di edema periferico, con bassi livelli sierici di albumina e globuline, in assenza di malattia epatica o renale, è suggestiva di enteropatia protido-disperdente. È estremamente raro il riscontro di una perdita selettiva *soltanto* di albumina o di globuline. Pertanto, la presenza di marcata ipoalbuminemia con normali livelli di globuline non deve indirizzare inizialmente verso la diagnosi di enteropatia protido-disperdente, ma piuttosto è suggestiva di una patologia epatica e/o renale. Allo stesso modo, è più probabile che ridotti livelli sierici di globuline con normale albuminemia siano correlati a ridotta sintesi piuttosto che ad aumentata perdita di globuline nell'intestino. L'incremento della perdita di proteine nel tratto gastrointestinale viene confermato mediante somministrazione di una proteina marcata, quantificandone l'eliminazione nelle feci nelle successive 24-48 ore. Sfortunatamente queste proteine marcate non sono disponibili per l'uso clinico di routine. L'α_1-antitripsina, una proteina che rappresenta circa il 4% delle proteine sieriche totali ed è resistente alla proteolisi, può essere utile per valutare il tasso di perdita delle proteine sieriche lungo il tratto intestinale, ma non consente di determinare le perdite gastriche in quanto subisce un processo di degradazione all'interno dell'ambiente acido. La clearance dell'α_1-antitripsina viene misurata determinando il volume fecale e le sue concentrazioni sia plasmatiche che fecali. Insieme alle proteine, attraverso linfatici anomali e dilatati, possono essere persi anche i linfociti periferici, risultandone una discreta linfopenia. In tal modo, la contemporanea presenza di linfopenia e ipoproteinemia è espressione di aumentata perdita di proteine nel tratto gastrointestinale.

I pazienti con protido-dispersione gastrointestinale secondaria a ostruzione linfatica spesso lamentano steatorrea e diarrea. La steatorrea è il risultato di un alterato flusso linfatico in quanto i chilomicroni contenenti lipidi fuoriescono dalle cellule epiteliali intestinali attraverso i linfatici intestinali (Tab. 288-4 e Fig. 288-4). In assenza di ostruzione linfatica anatomica o meccanica, la disfunzione linfatica intrinseca dell'intestino, con o senza disfunzione nelle estremità periferiche, viene definita *linfangectasia intestinale*. Circa il 50% degli individui con malattia linfatica periferica (malattia di Milroy) presenta linfangectasia intestinale e ipoproteinemia. Oltre alla steatorrea e alla protido-dispersione, tutti gli altri aspetti della funzione intestinale di assorbimento sono normali nella linfangectasia intestinale.

Altre cause I pazienti con quadro clinico suggestivo di enteropatia protido-disperdente, ma senza segni di malattia gastrointestinale, vanno sottoposti a indagini per escludere una cardiopatia, specialmente una patologia valvolare destra o una pericardite cronica (vedi Capp. 230 e 232). Talora l'ipoproteinemia può rappresentare l'unica manifestazione clinica di queste due patologie cardiache. La malattia di Ménétrier (chiamata anche *gastropatia ipertrofica*) è una patologia rara che interessa il corpo e il fondo dello stomaco ed è caratterizzata dalla presenza di voluminose pliche gastriche, ridotta secrezione acida gastrica e, talvolta, aumentata perdita di proteine nello stomaco.

T ENTEROPATIA PROTIDO-DISPERDENTE

Poiché l'eccessiva perdita di proteine nel tratto gastrointestinale è spesso secondaria a una malattia specifica, il trattamento deve essere diretto principalmente alla cura di questa malattia e non all'ipoproteinemia in sé. Per esempio, se un'ipoproteinemia significativa con conseguente edema periferico è secondaria alla malattia celiaca o alla colite ulcerosa, la terapia iniziale sarà rappresentata, rispettivamente, dalla dieta priva di glutine e dalla mesalazina. Quando l'aumentata perdita di proteine è secondaria all'ostruzione linfatica, è abbastanza difficile stabilire l'origine di questa ostruzione. La presenza di noduli mesenterici o di un linfoma può essere evidenziata mediante studi di imaging. In maniera simile, è importante escludere una cardiopatia con l'ecocardiogramma o, se necessario, con il cateterismo del cuore destro.

L'aumentata perdita di proteine che si osserva nella linfangectasia intestinale è dovuta a dilatazione dei vasi linfatici associata a malassorbimento lipidico. Il trattamento dell'ipoproteinemia è basato sulla dieta ipolipidica e sulla somministrazione di trigliceridi a catena media (Tab. 288-3), che passano in circolo tramite il sistema portale anziché attraverso i linfatici.

RIASSUNTO

La classificazione fisiopatologica delle principali condizioni che causano malassorbimento è riportata nella **tabella 288-9**. La fisiopatologia delle varie manifestazioni cliniche da malassorbimento è riassunta nella **tabella 288-10**.

TABELLA 288-9 CLASSIFICAZIONE DELLE SINDROMI DA MALASSORBIMENTO

- Digestione inadeguata
  - Post-gastrectomia
  - Deficit o inattivazione della lipasi pancreatica
    - Insufficienza pancreatica esocrina
      - Pancreatite cronica
      - Carcinoma pancreatico
      - Fibrosi cistica
      - Insufficienza pancreatica congenita o acquisita
    - Gastrinoma-inattivazione acida di lipasi[a]
    - Farmaci: orlistat
- Ridotta concentrazione intraduodenale di acidi biliari/alterata formazione di micelle
  - Epatopatie
    - Malattie del parenchima epatico
    - Patologie colestatiche
  - Sindrome da sovraccrescita batterica dell'intestino tenue
    - Stasi anatomica
      - Stasi dell'ansa afferente/ansa cieca/stenosi/fistole
    - Stasi funzionale
      - Diabete[a]
      - Sclerodermia[a]
      - Pseudo-ostruzione intestinale
  - Interruzione della circolazione enteroepatica dei sali biliari
    - Resezione ileale
    - Malattia di Crohn[a]
  - Farmaci (mediante sequestro o precipitazione dei sali biliari): neomicina, colestiramina, carbonato di calcio
- Alterazione dell'assorbimento mucoso/perdita o difetto mucosale
  - Resezione intestinale o bypass
  - Infiammazione, infiltrazione o infezione
    - Malattia di Crohn[a]
    - Amiloidosi
    - Sclerodermia[a]
    - Linfoma[a]
    - Enterite eosinofila
    - Mastocitosi
    - Sprue tropicale
    - Sprue celiaca
    - Sprue collagenosica
    - Malattia di Whipple
    - Enterite da radiazioni
    - Deficit di acido folico e vitamina B_{12}
    - Infezioni: giardiasi
    - Malattia del trapianto contro l'ospite (*graft-versus-host-disease*)
  - Disturbi genetici
    - Deficit di disaccaridasi
    - Agammaglobulinemia
    - Abetalipoproteinemia
    - Malattia di Hartnup
    - Cistinuria
- Alterato rilascio dei nutrienti all'intestino e/o dall'intestino
  - Ostruzione linfatica
    - Linfoma[a]
    - Linfangectasia
  - Disturbi circolatori
    - Insufficienza cardiaca congestizia
    - Pericardite costrittiva
    - Aterosclerosi mesenterica
    - Vasculite
- Patologie metaboliche ed endocrine
  - Diabete[a]
  - Ipoparatiroidismo
  - Insufficienza surrenalica
  - Ipertiroidismo
  - Sindrome da carcinoide

[a] Il malassorbimento è causato da più di un meccanismo.

TABELLA 288-10 ASPETTI FISIOPATOLOGICI DEI SINTOMI E DEI SEGNI CLINICI NELLE SINDROMI DA MALASSORBIMENTO

Sintomo o segno	Meccanismo fisiopatologico
Calo ponderale/ malnutrizione	Anoressia, malassorbimento dei nutrienti
Diarrea	Alterazione del processo di assorbimento o secrezione di acqua ed elettroliti; mancato assorbimento degli acidi biliari diidrossilati e degli acidi grassi
Flatulenza	Fermentazione batterica dei carboidrati non assorbiti
Glossite, chelite, stomatite	Deficit di ferro, vitamina B_{12}, acido folico e vitamina A
Dolore addominale	Distensione o infiammazione intestinale, pancreatite
Dolore osseo	Malassorbimento di calcio e vitamina D, deficit di proteine, osteoporosi
Tetania, parestesie	Malassorbimento di calcio e magnesio
Astenia	Anemia, deplezione elettrolitica (in particolare di K^+)
Iperazotemia, ipotensione	Deplezione di liquidi ed elettroliti
Amenorrea, riduzione della libido	Deplezione di proteine, ridotto apporto calorico, ipopituitarismo secondario
Anemia	Alterato assorbimento di ferro, acido folico e vitamina B_{12}
Emorragia	Malassorbimento di vitamina K, ipoprotrombinemia
Cecità notturna/xeroftalmia	Malassorbimento di vitamina A
Neuropatia periferica	Deficit di vitamina B_{12} e tiamina
Dermatite	Deficit di vitamina A, zinco e acidi grassi essenziali

BIBLIOGRAFIA

AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION: AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. Gastroenterology 116:1464, 1999

BUCHMAN AL: Etiology and initial management of short bowel syndrome. Gastroenterology 130:S5, 2006

COOK SI, SELLIN JH: Short chain fatty acids in health and disease. Aliment Pharmacol Ther 12:499, 1998

FENOLLER F et al: Whipple's disease. N Engl J Med 356:55, 2007

GREENBERGER NJ: Enzymatic therapy in patients with chronic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 28:687, 1999

JAMES S: Celiac disease: Proceedings of the NIH Consensus Conference on Celiac Disease. Gastroenterology 128:S1, 2005

HAREWOOD GC, MURRAY JA: Approaching the patient with chronic malabsorption syndrome. Semin Gastrointest Dis 10:138, 1999

KAGNOFF MF: Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. J Clin Invest 117:41, 2007

SHAW AD, DAVIES GJ: Lactose intolerance: Problems in diagnosis and treatment. J Clin Gastroenterol 28:208, 1999

289 Malattie infiammatorie intestinali

Sonia Friedman, Richard S. Blumberg

Le malattie infiammatorie intestinali (*inflammatory bowel diseases*, IBD) sono condizioni patologiche croniche immuno-mediate a carico dell'intestino e comprendono essenzialmente la colite ulcerosa (CU) e la malattia di Crohn (MC).

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza delle IBD varia nelle diverse aree geografiche. Sia la CU che la MC hanno l'incidenza massima in Europa, nel Regno Unito e nel Nord America. Nel Nord America il tasso di incidenza varia da 2,2 a 14,3 casi per 100 000 persone-anno per la CU e da 3,1 a 14,6 casi per 100 000 persone-anno per la MC (Tab. 289-1). La prevalenza varia da 37 a 246 casi per 100 000 persone-anno per la CU e da 26 a 199 casi per 100 000 persone-anno per la MC. In Europa l'incidenza varia da 1,5 a 20,3 casi per 100 000 persone-anno per la CU e da 0,7 a 9,8 casi per la MC; la prevalenza oscilla tra 21,4 a 243 casi per la CU e tra 8,3 a 214 casi per 100 000 persone-anno per la MC. Le IBD sono di più raro riscontro in altre aree geografiche, eccetto che in Israele, Australia e Sud Africa. L'inci-

TABELLA 289-1 EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI

	Colite ulcerosa	Malattia di Crohn
Incidenza (Nord America) per persone-anno	2,2-14,3/100 000	3,1-14,6/100 000
Età di esordio	15-30 e 60-80	15-30 e 60-80
Gruppo etnico	Ebrei > caucasici non ebrei > afroamericani > ispanici > asiatici	
Rapporto M:F	1:1	1,1-1,8:1
Fumo	Può prevenire la malattia	Può causare la malattia
Contraccettivi orali	Rischio non aumentato	Rischio relativo 1,9
Appendicectomia	Protettiva	Non protettiva
Gemelli monozigoti	Concordanza: 6%	Concordanza: 58%
Gemelli dizigoti	Concordanza: 0%	Concordanza: 4%

denza delle IBD, specialmente della CU, è in aumento in Giappone, Corea del Sud, Singapore, India Settentrionale e America Latina, tutte aree che in precedenza erano considerate a bassa incidenza.

Il picco di età nell'esordio della CU e della MC varia tra i 15 e i 30 anni, con un secondo picco tra i 60 e gli 80 anni. Il rapporto maschi/femmine per la CU è uguale a 1,1:1, mentre per la MC varia da 1,1 a 1,8:1. Una maggiore incidenza (da 2 a 6 volte) di CU e MC è stata osservata nelle popolazioni di origine ebraica degli Stati Uniti, Europa e Sud Africa. Inoltre, la frequenza della malattia è variabile tra le popolazioni ebree, con una maggiore prevalenza (circa 2 volte) di IBD negli ebrei ashkenazi rispetto agli ebrei nati in Israele, ai sefarditi o quelli orientali. La prevalenza si abbassa progressivamente nelle popolazioni caucasiche non ebree, afroamericane, ispaniche e asiatiche. La prevalenza è più alta nelle aree urbane rispetto alle aree rurali e le classi socio-economiche più elevate sono quelle più colpite.

Gli effetti del fumo di sigaretta sono differenti nella CU e nella MC. Il rischio di sviluppare la CU nei fumatori è pari al 40% di quello dei non fumatori. Inoltre, gli ex fumatori hanno un rischio di sviluppare la CU 1,7 volte maggiore rispetto a quelli che non hanno mai fumato. Al contrario, il fumo si associa a un rischio due volte superiore di sviluppare la MC. Un'altra associazione è quella tra l'uso dei contraccettivi orali e un maggior rischio di sviluppare la MC, con odds ratio pari a circa 1,4. L'appendicectomia è un fattore protettivo nei confronti della CU, ma aumenta il rischio di MC.

Le IBD hanno una predisposizione familiare. In un parente di primo grado di un paziente affetto da IBD il rischio di sviluppare la malattia nel corso della vita aumenta del 10%. Se entrambi i genitori sono affetti da una IBD, ciascun figlio ha una probabilità del 36% di esserne colpito. Negli studi condotti sui gemelli, il 58% dei gemelli monozigoti è concordante per la MC e il 6% per la CU, mentre il 4 % dei gemelli dizigoti è concordante per la MC e nessuno per la CU. Il rischio di sviluppare una IBD è maggiore nei parenti di primo grado dei pazienti ebrei rispetto ai non ebrei: 7,8% contro 5,2% per la MC e 4,5% contro 1,6% per la CU. La localizzazione anatomica e il fenotipo clinico della MC è inoltre concorde all'interno della stessa famiglia.

Altre evidenze di una predisposizione genetica delle IBD derivano dalla loro associazione con alcune sindromi genetiche: sia la CU sia la MC sono associate alla sindrome di Turner e la sindrome di Hermansky-Pudlak è associata alla colite granulomatosa. La glicogenosi di tipo 1b può presentarsi con lesioni del colon e del piccolo intestino simili a quelle della MC. Altre immunodeficienze, come l'ipogammaglobulinemia, il deficit selettivo di IgA e l'angioedema ereditario, possono associarsi alle IBD.

EZIOPATOGENESI

Vi è accordo sull'ipotesi patogenetica secondo cui negli individui predisposti geneticamente, sia i fattori esogeni (come la normale flora luminale) che i fattori dell'ospite (come la funzione di barriera delle cellule epiteliali intestinali, la funzione immunitaria naturale e acquisita) causano uno stato cronico di alterazione della funzione immunitaria della mucosa che subisce ulteriori modificazioni da parte di specifici fattori ambientali (per es., il fumo). Sebbene l'attivazione cronica del sistema immunitario della mucosa possa rappresentare una risposta appropriata verso un agente infettivo sconosciuto, la ricerca di un agente causale non ha dato ancora risultati. In tal senso, le IBD sono attualmente considerate come una risposta inappropriata alla flora microbica endogena all'interno dell'intestino, con o senza componente autoimmunitaria. È importante sottolineare che in condizioni normali l'intestino contiene un gran numero di cellule immunitarie in continuo stato di cosiddetta *infiammazione fisiologica*; benché sia pronto a fornire una risposta immunitaria completa, questa viene attivamente inibita. Durante un processo infettivo, nell'ospite normale si verifica la completa attivazione del tessuto linfoide associato all'intestino, che viene rapidamente ridotta dallo smorzamento della risposta immunitaria e dalla riparazione tissutale. È possibile che nelle IBD questo processo non sia regolato normalmente.

CONSIDERAZIONI GENETICHE Le IBD rappresentano un disturbo poligenico che dà luogo a multipli sottogruppi clinici nell'ambito della CU e della MC. Studi sul genoma nei pazienti con IBD hanno evidenziato loci associati alla malattia in diversi cromosomi **(Tab. 289-2)**. Alcuni loci sono associati sia alla CU che alla MC, suggerendo una parziale sovrapposizione nella patogenesi. Associazioni con specifici geni sono per la maggior parte non definite; tuttavia, sono stati individuati vari geni predisponenti (Tab. 289-2). CARD15 (*caspase-associated recruitment domain containing protein* 15), sul cromosoma 16, è una molecola citosolica che è sensibile alla presenza del muramil dipeptide batterico e regola le vie di segnalazione intracellulari. La proteina CARD15 è espressa dalle cellule epiteliali intestinali, comprese le cellule di Paneth, dai monociti, dai macrofagi e dalle cellule dendritiche. Mutazioni con perdita di funzione di CARD15 sono altamente associate alla MC e possono rendere ragione fino al 10% del rischio di MC. Gli alleli di CARD15 associati alla MC possono indurre un'eccessiva attivazione di NF-κB, oppure una diminuizione dell'attività antimicrobica intestinale riducendo la produzione di defensine da parte delle cellule di Paneth. Lo stato omozigote per questi alleli mutanti comporta un aumento di 40 volte il rischio di MC fibrostenosante, specialmente dell'ileo.

Le IBD sono inoltre associate a polimorfismi di DLG5 e del recettore per l'IL-23. Questi studi dimostrano l'importanza sia dell'immunità naturale o innata che di quella acquisita e il coinvolgimento di diversi tipi cellulari, tra cui le cellule epiteliali intestinali e i linfociti. Infatti, sia i pazienti con IBD che i loro parenti di primo grado possono presentare una ridotta funzione di barriera epiteliale intestinale.

TABELLA 289-2 LOCI GENETICI ASSOCIATI ALLE MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI

Locus IBD[a]	Cromosoma	Gene[b]	Fenotipo
IBD1	16q	CARD15	MC
IBD2	12p	–	MC, CU
IBD3	6p	MHC?	MC
IBD4	14q	–	MC
IBD5	5q	OCTN?	MC
IBD6	19p	–	MC, CU
IBD7	1p	–	MC, CU
IBD8	16p	–	MC
IBD9	3p	–	MC
–	10q	DLG5	MC
–	1p	IL-23R	MC, CU
–	2q	ATG16L1	MC
–	5p	PTGER4	MC

[a] Tratto dal National Center for Biotechnology Information, Online Mendelian Inheritance in Man, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi? db=OMIM.
[b] CARD15, *caspase-associated recruitment domain containing protein* 15; MHC, *major histocompatibility complex*, complesso maggiore di istocompatibilità; DLG5, *Drosophila Discs Large Homolog* 5; OCTN, *novel organic cation transporter protein*; IL-23R, *interleukin-23 receptor*, recettore dell'interleuchina 23; ATG16L1, *autophagy-related 16-like 1 gene*; PTGER4, *prostaglandin receptor EP4*, recettore della prostaglandina EP4.
Fonte: S Vermeire, P Rutgeerts, *Genes Immun* 6: 637, 2005; con modifiche.

ALTERAZIONE DELLA REGOLAZIONE IMMUNITARIA

Il sistema immunitario della mucosa in genere non reagisce nei confronti del contenuto luminale grazie alla tolleranza orale. Quando un antigene solubile viene somministrato per via orale anziché sottocute o intramuscolo, si induce una specifica tolleranza verso quell'antigene. Diversi meccanismi sono coinvolti nell'induzione della tolleranza orale, tra cui l'eliminazione o l'anergia delle cellule T reattive, oppure l'attivazione di cellule T CD4+ che sopprimono la flogosi intestinale attraverso la produzione di citochine inibitorie come l'interleuchina 10 (IL-10) e il fattore di crescita trasformante β (*transforming growth factor β*, TGFβ). La tolleranza orale può essere responsabile della perdita della risposta immunitaria agli antigeni alimentari e alla flora commensale del lume intestinale. Nelle IBD questo meccanismo di soppressione dell'infiammazione risulta alterato, portando a un'infiammazione incontrollata. I meccanismi che mantengono questa soppressione immunitaria non sono completamente conosciuti.

Modelli di colite su geni di topi knockout (–/–) o transgenici (Tg) hanno evidenziato che eliminando specifiche citochine (come IL-2, IL-10, TGFβ) o i loro recettori, oppure le molecole associate al riconoscimento antigenico delle cellule T (come i recettori dell'antigene delle cellule T), o interferendo sulla funzione di barriera delle cellule epiteliali intestinali (per es., bloccando la camerina-N, le glicoproteine mucose o l'NF-κB), si induce lo sviluppo di colite o enterite. Pertanto, una varietà di alterazioni specifiche può portare all'attivazione immunitaria e alla flogosi colica nel topo. Rimane da chiarire quale relazione abbia tutto ciò con le IBD nell'uomo.

Sia nella CU che nella MC, a partire dalla predisposizione genetica insorge uno stato di infiammazione, in cui cellule T CD4+ attivate nella lamina propria secernono citochine pro-infiammatorie. Alcune attivano altre cellule infiammatorie (macrofagi e cellule B) e altre agiscono indirettamente reclutando altri linfociti, leucociti infiammatori e cellule mononucleari dal torrente ematico nell'intestino attraverso le interazioni tra i recettori situati sui leucociti (come l'integrina α4β7) e sull'endotelio vascolare (come

la MadCAM1). Le cellule T CD4+ possono essere suddivise in tre categorie principali, ciascuna delle quali può associarsi alla colite nel modello animale e nell'uomo: cellule T_H1 [interferone γ (IFNγ); cellule T_H2 (IL-4, IL-5, IL-13); cellule T_H17 (IL-17). Le cellule T_H1 inducono un'infiammazione granulomatosa transmurale che assomiglia alla MC; le cellule T_H2 e le cellule T natural killer correlate, che producono IL-13, inducono un'infiammazione mucosale superficiale che assomiglia alla CU; infine, le cellule T_H17 potrebbero essere responsabili del reclutamento dei neutrofili. La via delle citochine T_H1 è iniziata da IL-12, citochina che svolge un ruolo cruciale nella patogenesi di modelli sperimentali di infiammazione mucosa. IL-4 e IL-23, insieme a IL-6 e TGFβ, inducono rispettivamente le cellule T_H2 e T_H17. I macrofagi attivati producono il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF). Pertanto, la colite nell'uomo potrebbe essere trattata con anticorpi che bloccano le citochine pro-infiammatorie (per es., anti-TNF, anti-IL-12, anti-IL-23, anti-IL-6, anti-IFNγ), anticorpi che bloccano molecole associate al reclutamento leucocitario (per es., anti-a4β7), citochine che inibiscono l'infiammazione e stimolano le cellule T regolatorie (per es., IL-10) o promuovono la funzione di barriera intestinale [per es., fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF)].

CASCATA INFIAMMATORIA

Una volta sviluppata, la risposta infiammatoria immunitaria è perpetuata attraverso l'attivazione delle cellule T. Una cascata sequenziale dei mediatori dell'infiammazione agisce propagando la risposta immunitaria; in tale contesto, ogni tappa rappresenta un potenziale bersaglio della terapia. Le citochine infiammatorie, come l'IL-1, l'IL-6 e il TNF, hanno diversi effetti sui tessuti: promuovono la fibrogenesi, la produzione di collagene, l'attivazione di metallo-proteinasi tissutali e la produzione di altri mediatori infiammatori. Esse inoltre attivano il sistema della coagulazione nei vasi sanguigni locali (per es., aumentando la produzione del fattore di von Willebrand). Queste citochine sono prodotte normalmente in risposta a un'infezione, ma la loro azione viene generalmente attenuata o inibita al tempo giusto per limitare il danno tissutale. Nelle IBD l'attività di queste citochine non è regolata, con conseguente squilibrio tra i mediatori proinfiammatori e quelli antinfiammatori. Alcuni farmaci utilizzati in terapia, come i composti dell'acido 5-aminosalicilico (5-ASA), sono potenti inibitori di questi mediatori dell'infiammazione attraverso l'inibizione di fattori di trascrizione, come l'NF-κB, che regolano la loro espressione.

FATTORI ESOGENI

Le IBD potrebbero avere anche un'eziologia infettiva non ancora ben definita. Studi osservazionali suggeriscono che diversi patogeni (per es., *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*) possono dare inizio alla malattia innescando una risposta infiammatoria che il sistema immunitario della mucosa non sarebbe poi più in grado di controllare. In ogni caso, nel paziente con IBD la normale flora batterica è probabilmente percepita come patogena. Batteri anaerobi, in particolare specie di *Bacteroides* e *Clostridia*, e alcune specie aerobie come *Escherichia*, potrebbero essere responsabili dell'induzione dell'infiammazione. Ciò è avvalorato dalla risposta immune, in pazienti con MC, ad antigeni batterici come I2, OmpC e flagellina. Inoltre, agenti che alterano la flora intestinale, come il metronidazolo, la ciprofloxacina e le diete elementari, possono indurre un miglioramento della MC. La MC risponde, inoltre, alla diversione fecale, il che dimostra che il contenuto luminale è un fattore in grado di peggiorare la malattia. D'altro canto, altri microrganismi, i cosiddetti probiotici (per es., *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Taenia suis* e *Saccharomyces boulardii*), sono in grado di inibire l'infiammazione in modelli animali e umani.

Fattori psicosociali possono contribuire al peggioramento dei sintomi nelle IBD. Eventi gravi della vita, come la malattia o la morte di un familiare, il divorzio o la separazione, il conflitto interpersonale o altri eventi stressanti, possono associarsi a un'accentuazione dei sintomi, come dolore, alterazioni intestinali e sanguinamento. Anche uno stress quotidiano può indurre un peggioramento dei sintomi intestinali. In base al *sickness impact profile*, un sistema di valutazione della qualità di vita riferito alla funzione fisica e psicologica globale, i pazienti con IBD mostrano un peggioramento funzionale maggiore rispetto alla popolazione generale, ma inferiore a quello dei soggetti con dolore lombo-sacrale cronico o con sclerosi laterale amiotrofica.

ANATOMIA PATOLOGICA

COLITE ULCEROSA: CARATTERISTICHE MACROSCOPICHE

La CU è una malattia della mucosa che colpisce solitamente il retto e si estende prossimalmente con coinvolgimento di tutto o parte del colon. In circa il 40-50% dei casi la malattia è limitata al retto e al sigma, nel 30-40% si estende oltre il sigma, senza comunque interessare tutto il colon, e nel 20% colpisce l'intero colon. L'estensione in senso prossimale è continua senza aree di mucosa intervallare indenne. Quando è interessato tutto il colon, nel 10-20% dei pazienti l'infiammazione può estendersi fino agli ultimi 1-2 cm di ileo terminale e viene definita *ileite da reflusso*, che presenta uno scarso significato clinico. La variabilità dell'attività macroscopica può far pensare alla presenza di aree colpite alternate a zone indenni, ma le biopsie della mucosa apparentemente normale sono di solito patologiche. Pertanto durante l'esame endoscopico è importante eseguire biopsie multiple sulla mucosa apparentemente normale, in senso prossimale o distale.

Nell'infiammazione di grado lieve la mucosa appare iperemica con fini granulosità superficiali, assumendo un aspetto a carta vetrata. Nella malattia a decorso più grave, la mucosa si presenta edematosa, facilmente sanguinante e ulcerata (Fig. 289-1). Nella malattia di lunga durata si riscontrano polipi infiammatori (pseudopolipi) quale risultato di rigenerazione epiteliale. La mucosa può assumere un aspetto normale nelle fasi di remissione, mentre nei casi di lunga durata appare atrofica, con perdita delle normali caratteristiche e l'intero colon si presenta ristretto e accorciato. I pazienti con colite fulminante possono sviluppare una colite tossica o un megacolon tossico; la parete intestinale in questi casi diventa molto sottile e la mucosa è intensamente ulcerata con conseguente rischio di perforazione.

COLITE ULCEROSA: CARATTERISTICHE MICROSCOPICHE

Nella CU le caratteristiche istologiche sono ben correlate con l'aspetto endoscopico e il decorso clinico. Il processo è limitato alla mucosa e alla sottomucosa superficiale senza estendersi agli strati più profondi, eccetto che nella colite fulminante. Nella CU, due caratteristiche istologiche principali sono suggestive di cronicità e consentono la diagnosi differenziale con le infezioni o la colite acuta a risoluzione spontanea: 1) distorsione delle cripte: le cripte appaiono bifide e ridotte di numero, spesso con uno spazio tra la base e la muscolaris mucosae; 2) in alcuni pazienti sono presenti plasmacellule e multipli aggregati linfoidi basali. Possono essere presenti congestione vascolare mucosa con edema e emorragia focale e un infiltrato cellulare infiammatorio con neutrofili, linfociti, plasmacellule e macrofagi. I neutrofili invadono l'epitelio, di solito delle cripte, portando alla criptite e infine agli ascessi criptici (Fig. 289-2).

MALATTIA DI CROHN: CARATTERISTICHE MACROSCOPICHE

La MC può colpire qualsiasi tratto del tubo digerente, dalla bocca all'ano. Il 30-40% dei pazienti presenta una malattia che interessa esclusivamente il piccolo intestino, il 40-55% ha anche una localizzazione colica e il 15-25% solo una localizzazione colica. Nel 75% dei pazienti con malattia del piccolo intestino, l'ileo terminale è colpito nel 90% dei casi. Nella MC il retto è spesso risparmiato, a differenza della CU, in cui invece è quasi sempre colpito. Nella MC le lesioni hanno una distribuzione tipicamente segmentaria, con aree indenni lungo l'intestino ammalato (Fig. 289-3). Le fistole perirettali, le fissurazioni, gli ascessi e le stenosi anali sono presenti in un terzo dei pazienti con MC, specialmente in quelli con localizzazione colica. La MC può interessare, seppur raramente, anche il fegato e il pancreas.

FIGURA 289-1 Pancolite ulcerosa. La mucosa ha un aspetto grossolanamente irregolare per la presenza di aree di mucosa infiammata, ma priva di lesioni, alternate ad aree ulcerate. (Per gentile concessione dei dottori EK Rosado e CA Parkos, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Emory University, Atlanta, Georgia; riproduzione autorizzata.)

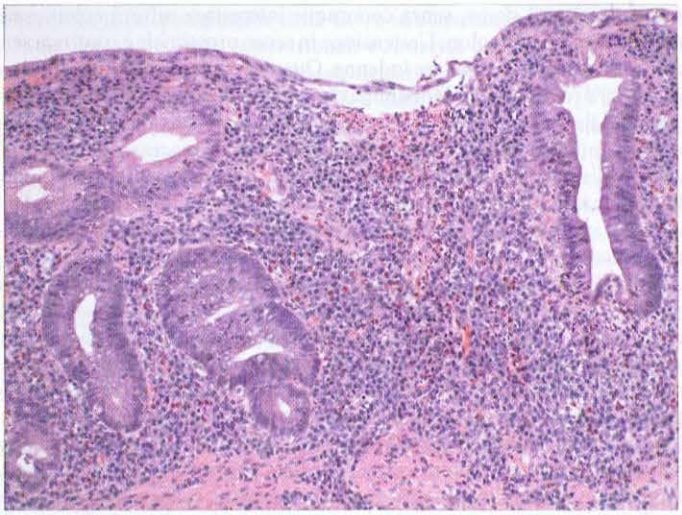


FIGURA 289-2 Mucosa colica a medio ingrandimento nella colite ulcerosa. Si osservano infiammazione mista diffusa, linfoplasmocitosi basale, atrofia delle cripte, irregolarità e ulcerazioni superficiali. Queste caratteristiche sono tipiche della colite ulcerosa attiva. (Per gentile concessione del dottor R Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; riproduzione autorizzata.)

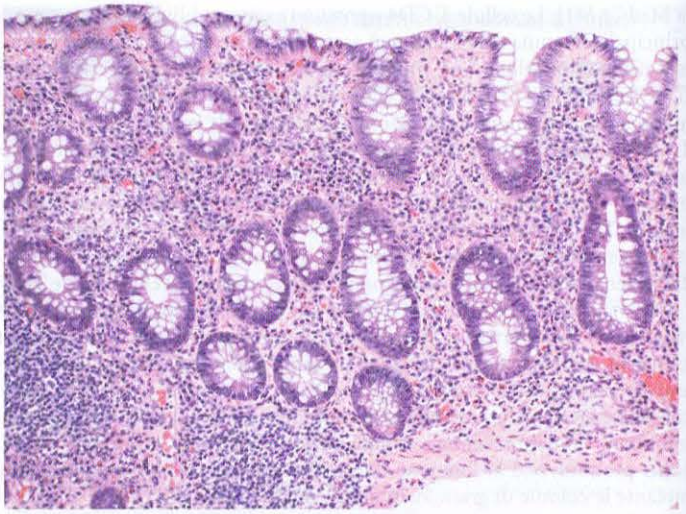


FIGURA 289-4 Mucosa colica a medio ingrandimento nella colite di Crohn. Si osservano infiammazione mista acuta e cronica, atrofia delle cripte e numerosi granulomi epitelioidi di piccole dimensioni. (Per gentile concessione del dottor R Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; riproduzione autorizzata.)

A differenza della CU, la MC è un processo transmurale. Endoscopicamente, la malattia di grado lieve è caratterizzata dalla presenza di piccole ulcere superficiali o aftoidi; nelle fasi più attive si possono osservare ulcere stellate che confluiscono longitudinalmente e trasversalmente in modo da demarcare isole di mucosa spesso istologicamente normale. Questo aspetto, definito ad "acciottolato", è caratteristico della MC, sia dal punto di vista endoscopico che radiologico. Come nella CU, anche nella MC possono formarsi pseudopolipi.

La MC attiva è caratterizzata da un'infiammazione focale e dalla formazione di tratti fistolosi, che conducono allo sviluppo di fibrosi e stenosi dell'intestino. La parete intestinale si ispessisce e diventa fibro-stenotica, portando a occlusioni croniche ricorrenti. Lembi di mesentere ispessito inglobano l'intestino (*creeping fat*) e l'infiammazione mesenterica e sierosa promuove la formazione di aderenze e di fistole.

MALATTIA DI CROHN: CARATTERISTICHE MICROSCOPICHE

Le lesioni iniziali comprendono le ulcere aftoidi e gli ascessi focali criptici con aggregati sparsi di macrofagi, che portano alla formazione di granulomi non caseosi in tutti gli strati della parete intestinale (Fig. 289-4). I granulomi possono essere riscontrati nei linfonodi, nel mesentere, nel peritoneo, nel fegato e nel pancreas. Sebbene i granulomi siano una caratteristica patognomonica della MC, essi sono riscontrabili solo raramente nelle biopsie endoscopiche. Nei segmenti intestinali resecati si rinvengono granulomi in circa la metà dei casi. Altre caratteristiche istologiche delle MC comprendono gli aggregati linfoidi sottomucosi o sottosierosi, particolarmente al di fuori delle aree ulcerate, con presenza di aree intervallari prive di lesioni; l'infiammazione transmurale associata alle fissurazioni, penetrando in profondità lungo la parete intestinale, talvolta porta alla formazione di tragitti fistolosi o raccolte ascessuali.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

COLITE ULCEROSA

Segni e sintomi I sintomi principali della CU sono la diarrea, la proctorragia, il tenesmo, la presenza di muco nelle feci e il dolore addominale. La gravità dei sintomi è correlata all'estensione della malattia. Sebbene la CU possa esordire in forma acuta, i sintomi solitamente sono presenti da settimane o mesi. Talvolta la diarrea e il sanguinamento sono così intermittenti e lievi che il paziente non ricorre alla valutazione medica.

I pazienti con proctite lamentano la comparsa di sangue rosso vivo o di muco, sia commisti alle feci che in forma di striature su feci normali o dure. Riferiscono inoltre tenesmo o urgenza con sensazione di evacuazione incompleta, ma raramente accusano dolore addominale. Nella proctite o proctosigmoidite il transito prossimale è rallentato e può essere responsabile della stipsi che comunemente si osserva nei pazienti con malattia a localizzazione distale.

Quando la malattia si estende oltre il retto, il sangue solitamente è commisto alle feci oppure può essere presente una diarrea francamente ematica. La motilità colica è alterata per effetto dell'infiammazione, risultandone un transito accelerato lungo l'intestino colpito. Nelle fasi gravi, i pazienti lamentano l'emissione di feci liquide contenenti sangue e pus. La diarrea è spesso notturna e/o postprandiale. Sebbene il dolore addominale acuto non sia il sintomo principale, nella forma attiva può essere presente una vaga dolenzia ai quadranti addominali inferiori o un lieve dolore crampiforme ai quadranti centrali. Un dolore addominale crampiforme molto intenso può manifestarsi nelle fasi di maggiore acuzie della malattia. Altri sintomi presenti nella forma moderata-grave della malattia includono anoressia, nausea, vomito, febbre e calo ponderale.

I segni obiettivi di proctite includono proctalgia e presenza di sangue all'esplorazione rettale. Nei casi di malattia più estesa, i pazienti lamentano dolorabilità alla palpazione del colon. I pazienti con colite fulminante presentano dolore e sanguinamento di grave entità, mentre quelli con megacolon tossico presentano timpanismo epatico. Entrambi possono avere segni di peritonite se è in atto una perforazione. La classificazione dell'attività di malattia è riportata nella tabella 289-3.

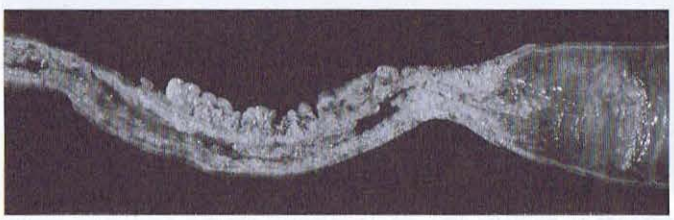


FIGURA 289-3 Stenosi di un segmento del colon in un paziente con malattia di Crohn. (Per gentile concessione dei dottori EK Rosado e CA Parkos, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Emory University, Atlanta, Georgia; riproduzione autorizzata.)

Aspetti bioumorali, endoscopici e radiologici La malattia in fase attiva è caratterizzata da un aumento degli indici di fase acuta (proteina C reattiva o PCR), del numero delle piastrine e della velocità di eritrosedimentazione (VES), così come da una riduzione dei valori di emoglobina. I livelli di calprotectina fecale risultano ben correlati alle lesioni infiammatorie istologiche, preannunciano le recidive e individuano la pouchite. Nelle forme gravi i livelli di albuminemia scendono piuttosto rapidamente. Può essere presente leucocitosi, ma questo non è un indice specifico di attività della malattia. La proctite o la proctosigmoidite raramente si associano a un aumento della PCR. La diagnosi si basa sull'anamnesi e sull'esame clinico del paziente; sono inoltre necessari l'esame parassitologico delle feci e gli esami coprocolturali (per escludere eventuali infezioni batteriche o la presenza di tossina prodotta dal *Clostridium difficile*) e, infine, le indagini endoscopiche (Fig. 289-4*A*) con valutazione istologica dei prelievi bioptici rettali o colici.

La rettosigmoidoscopia va utilizzata per valutare l'attività della malattia e spesso viene effettuata prima di iniziare il trattamento. L'assetto istologi-

TABELLA 289-3 COLITE ULCEROSA: PRESENTAZIONE CLINICA

	Lieve	Moderata	Grave
Numero di evacuazioni	<4/die	4-6/die	>6/die
Ematochezia	Lieve	Moderata	Grave
Febbre	Assente	<37,5 °C	>37,5 °C
Tachicardia	Assente	<90 battiti/min	> 90 battiti/min
Anemia	Lieve	>75%	≤75%
VES	<30 mm		>30 mm
Aspetto endoscopico	Eritema, ridotta trama vascolare, fine granulosità	Marcato eritema, granulosità dense, reticolo vascolare assente, facile sanguinamento al toccamento, ulcerazioni assenti	Sanguinamento spontaneo, ulcerazioni

co si modifica molto più lentamente rispetto alle caratteristiche cliniche, ma può essere utilizzato per valutare il grado di attività.

La prima variazione radiologica che si osserva all'esame contrastografico con bario nella CU è rappresentata dall'aspetto finemente granuloso della mucosa (Fig. 289-5). Nelle fasi più gravi la mucosa appare ispessita e si osservano ulcere superficiali. Le ulcere escavate possono assumere un aspetto a "bottone di camicia", indicativo di un interessamento più profondo della mucosa. Le haustra possono rimanere normali nella malattia di grado lieve, ma con il progredire dell'attività diventano edematose e ispessite. La perdita della normale haustrazione è frequente specialmente nei pazienti con malattia di lunga durata. Inoltre, il colon appare accorciato e ridotto di calibro. I polipi possono essere infiammatori (pseudopolipi), adenomatosi o carcinomatosi.

Nella CU la tomografia computerizzata (TC) riveste un ruolo diagnostico meno importante rispetto all'endoscopia e al clisma opaco. Tuttavia, i reperti caratteristici sono: modesto ispessimento murale (<1,5 cm), disomogeneità della densità parietale, assenza di ispessimento del piccolo intestino, proliferazione del grasso mesenterico perirettale e presacrale, aspetto tipico del retto e presenza di adenopatia.

Complicanze Solo nel 15% dei casi la CU assume un decorso molto grave già al primo attacco. Durante gli attacchi acuti un'emorragia massiva si manifesta solo nell'1% dei pazienti e il trattamento solitamente determina il suo arresto. Tuttavia, se nell'arco di 24-48 ore sono necessarie 6-8 unità di sangue, è indicata la colectomia. Nei pazienti con CU in fase acuta si definisce megacolon la presenza di colon traverso con diametro superiore a 5-6 cm e perdita delle haustra. Si manifesta in circa il 5 % degli attacchi e può essere scatenato da anomalie elettrolitiche e dai narcotici. Circa il 50 % delle dilatazioni acute si risolve con la semplice terapia medica, ma nei soggetti che non migliorano è necessaria la colectomia in urgenza. La perforazione è la complicanza locale più temibile, e i segni obiettivi di peritonite possono non essere francamente evidenti, specialmente se il paziente è in trattamento con glucocorticoidi. Sebbene la perforazione che complica un megacolon tossico sia un evento raro, il tasso di mortalità si aggira intorno al 15%. È anche possibile che i pazienti sviluppino una colite tossica con ulcere talmente profonde che l'intestino può perforarsi in assenza di dilatazione.

Stenosi si sviluppano nel 5-10% dei pazienti e sono sempre un motivo di allarme nella CU per il rischio di neoplasia sottostante. Sebbene stenosi benigne possano formarsi in seguito al processo di infiammazione e fibrosi nella CU, le stenosi non valicabili con l'endoscopio devono essere considerate maligne fino a prova contraria. La presenza di una stenosi invalicabile costituisce un'indicazione alla chirurgia. I pazienti con CU occasionalmente sviluppano fissurazioni anali, ascessi perianali o emorroidi, ma la presenza di vaste lesioni perianali deve far sospettare la MC.

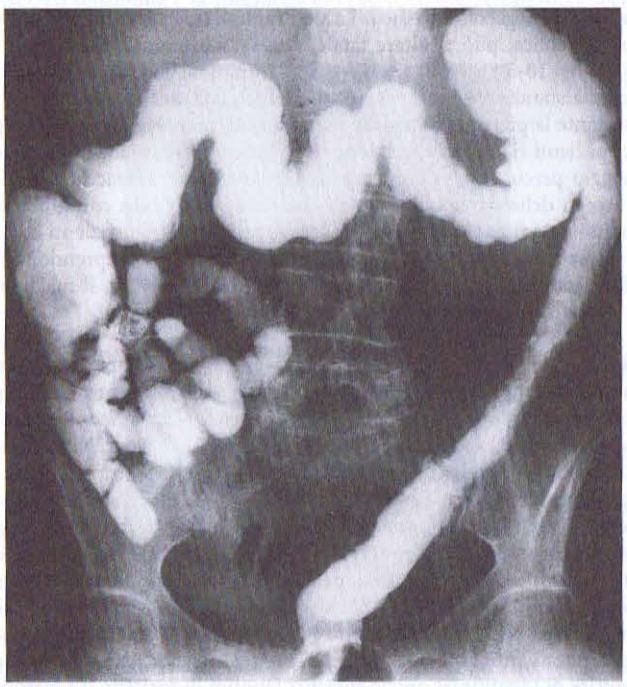


FIGURA 289-5 Clisma opaco in un paziente con colite ulcerosa acuta: infiammazione di tutto il colon. (Per gentile concessione del dottor JM Braver, Gastrointestinal Radiology, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; riproduzione autorizzata.)

MALATTIA DI CROHN

Segni e sintomi Sebbene la MC generalmente si presenti come un'infiammazione intestinale acuta o cronica, il processo infiammatorio evolve verso uno dei seguenti due quadri tipici: fibrostenotico-ostruttivo o fistolizzante-penetrante. Queste forme sono diverse per quanto concerne trattamento e prognosi. Le modalità di presentazione clinica dipendono dalla sede della malattia.

ILEOCOLITE Poiché la sede più colpita è in genere l'ileo terminale, la presentazione clinica più comune è costituita da una storia cronica di ricorrenti episodi di dolore addominale in corrispondenza della fossa iliaca destra con diarrea. Talvolta il quadro clinico iniziale può simulare un'appendicite acuta, con dolore più intenso localizzato alla fossa iliaca destra, presenza di massa palpabile, febbre e leucocitosi. Il dolore solitamente è di tipo colico, preevacuativo e alleviato dall'evacuazione. Spesso è presente febbricola, mentre una febbre elevata suggerisce la formazione di un ascesso intraddominale. Il calo ponderale è comune, tipicamente il 10-20 % del peso corporeo, ed è conseguente alla diarrea, all'anoressia e alla paura di mangiare.

Può essere palpabile una massa infiammatoria a livello della fossa iliaca destra: essa è costituita dall'intestino infiammato, dal mesentere adeso e indurito e dai linfonodi addominali ingrossati. L'estensione della massa può causare ostruzione dell'uretere destro o infiammazione vescicale, che si manifesta con disuria e febbre. L'edema, l'ispessimento e la fibrosi della parete intestinale nel contesto della massa caratterizzano il segno radiografico "a corda" del lume intestinale ristretto.

L'ostruzione intestinale può assumere diverse forme. Negli stadi iniziali della malattia, l'edema della parete intestinale e lo spasmo inducono episodi intermittenti di ostruzione con un'accentuazione del dolore postprandiale. Dopo diversi anni, l'infiammazione persistente porta alla progressiva riduzione di calibro e alla formazione di una vera stenosi. La diarrea diminuisce ed è sostituita dall'ostruzione cronica. Episodi acuti di ostruzione possono essere causati dall'infiammazione intestinale e dallo spasmo, o talvolta dall'addensamento di cibi non digeriti o di farmaci. Questi episodi generalmente si risolvono con la decompressione gastrica e con la somministrazione di soluzioni elettrolitiche per via endovenosa.

L'infiammazione grave della regione ileocecale può condurre a un assottigliamento parietale localizzato, con microperforazione e formazione di fistole comunicanti con le anse vicine, la cute o la vescica, oppure di cavità ascessuali nel mesentere. Le fistole enterovescicali si manifestano tipicamente con disuria o ricorrenti cistiti o meno comunemente con pneumaturia o fecaluria. Le fistole enterocutanee seguono i piani cutanei meno resistenti, solitamente drenando attraverso le cicatrici chirurgiche addominali. Le fistole enterovaginali sono rare e si manifestano con dispareunia o con perdite vaginali fecaloidi o maleodoranti, spesso dolorose. È improbabile che esse possano svilupparsi senza una pregressa isterectomia.

DIGIUNOILEITE Una malattia infiammatoria estesa si associa a perdita di superficie digestiva e di assorbimento, con conseguente malassorbimento e steatorrea. I deficit nutrizionali possono derivare anche da scarso apporto e perdite enteriche di proteine e altri nutrienti. Il malassorbimento intestinale può causare, in pazienti con colon indenne, ipoalbuminemia, ipocalcemia, ipomagnesiemia, coagulopatia e iperossaluria con nefrolitiasi. La fratture vertebrali sono causate dall'associazione di deficit di vitamina D,

ipocalcemia e prolungato uso di glucocorticoidi. La pellagra, dovuta alla carenza di vitamina PP (niacina), può svilupparsi nei pazienti con malattia estesa; il malassorbimento di vitamina B_{12} può portare allo sviluppo di anemia megaloblastica e alla comparsa di sintomi neurologici.

La diarrea è caratteristica delle fasi attive di malattia; le cause principali sono: 1) proliferazione batterica nella stasi ostruttiva o nella fistolizzazione; 2) malassorbimento di acidi biliari secondario a resezione o malattia dell'ileo terminale; 3) infiammazione intestinale con ridotto assorbimento di acqua e aumentata secrezione di elettroliti.

COLITE E MALATTIA PERIANALE I pazienti con colite accusano febbricola, malessere, diarrea, dolore addominale crampiforme e talvolta ematochezia. Il sanguinamento abbondante non è comune come nella CU e si manifesta in circa la metà dei pazienti con malattia a localizzazione esclusivamente colica. Solo l'1-2% dei pazienti lamenta un sanguinamento massivo. Il dolore è causato dal passaggio di materiale fecale attraverso i segmenti di intestino crasso infiammati e ridotti di calibro. La ridotta compliance rettale è un'altra causa di diarrea nella colite di Crohn. Il megacolon tossico, di rara osservazione, si può associare a grave infiammazione e a malattia di breve durata.

La formazione di stenosi può interessare il colon nel 4-16% dei pazienti e dà luogo a sintomi da ostruzione. Se la stenosi nel contesto della colite di Crohn non è valicabile in endoscopia, la resezione chirurgica deve essere presa in considerazione, specialmente se il paziente presenta sintomi da ostruzione cronica. Inoltre, una malattia colica può portare alla fistolizzazione nello stomaco o nel duodeno, causando vomito fecaloide, oppure nel piccolo intestino medio o prossimale, causando malassorbimento da "cortocircuito" e contaminazione batterica. Il 10% delle donne con colite di Crohn sviluppa una fistola rettovaginale.

La malattia perianale colpisce circa un terzo dei pazienti con colite di Crohn e si manifesta con incontinenza, marische perianali, stenosi anale, fistola anorettale e ascessi perirettali. Non tutti i pazienti con fistola perianale hanno un quadro endoscopico di infiammazione colica.

MALATTIA GASTRODUODENALE Nelle localizzazioni alte del canale alimentare, i sintomi sono nausea, vomito ed epigastralgia. I pazienti solitamente hanno una gastrite *H. pylori*-negativa. La seconda porzione duodenale è più frequentemente colpita rispetto al bulbo. Le fistole che si aprono nello stomaco o nel duodeno hanno origine dal piccolo o dal grosso intestino e non necessariamente indicano la presenza di un interessamento del tratto gastrointestinale superiore. Nelle fasi più avanzate di malattia gastroduodenale prevalgono i sintomi da ostruzione gastrica cronica.

Aspetti bioumorali, endoscopici e radiologici Le principali alterazioni bioumorali sono l'aumento della VES e della PCR. Nella malattia grave si riscontrano ipoalbuminemia, anemia e leucocitosi.

Gli aspetti endoscopici della MC comprendono assenza di lesione del retto, ulcere aftoidi, fistole e lesioni a salto (*skip lesions*). Con l'esame endoscopico è possibile prelevare campioni bioptici da una massa o in prossimità di una stenosi o ispezionare i difetti di riempimento visualizzati al clisma opaco. La colonscopia consente la valutazione, con possibilità di effettuare biopsie, dell'ileo terminale, mentre l'esofago-gastroduodenoscopia è utile quando si sospetta una localizzazione gastroduodenale della MC nei pazienti che lamentano sintomi del tratto digestivo superiore. Le stenosi ileali o coliche possono essere trattate mediante dilatazione pneumatica endoscopica. L'endoscopia con videocapsula (*wireless capsule endoscopy*, WCE) consente la visualizzazione diretta della mucosa dell'intero intestino tenue (Fig. 289-6). La WCE ha una maggiore resa diagnostica nell'identificazione di lesioni suggestive di MC attiva rispetto all'enterografia TC o allo studio radiologico con bario. La WCE non può essere eseguita in presenza di stenosi del piccolo intestino. La ritenzione della capsula si verifica in meno dell'1% dei pazienti con sospetta MC, ma si osserva nel 4-6% dei pazienti con MC conclamata.

Nella MC gli aspetti radiologici iniziali a carico del piccolo intestino comprendono l'ispessimento delle pliche e le ulcere aftoidi. L'aspetto ad "acciottolato" determinato dalle ulcerazioni longitudinali e trasversali interessa più frequentemente il piccolo intestino. Nelle fasi più avanzate si possono riscontrare stenosi, fistole, masse infiammatorie e ascessi. Nelle localizzazioni coliche le caratteristiche macroscopiche iniziali sono rappresentate da piccole ulcere aftoidi, spesso multiple e intervallate da aree di mucosa indenne. Con il progredire della malattia, le ulcere aftoidi diventano più ampie, profonde e occasionalmente sono congiunte ad altre, formando ulcere lineari, serpiginose e stellate (Fig. 285-4*B*).

L'infiammazione transmurale porta alla riduzione del lume e a una ridotta distensibilità. Tipica è la tendenza alla formazione di fistole man mano che le ulcere diventano più profonde. Il segno radiografico "a corda" indica la presenza di estese aree di infiammazione circonferenziale e di fibrosi, che portano a tratti substenotici del lume intestinale. La natura segmentaria della MC si traduce nella presenza di ampie aree di intestino normale o dilatato tra i vari segmenti coinvolti.

FIGURA 289-6 Immagine da videocapsula endoscopica in un paziente con ileite di Crohn. Si osservano ulcerazioni e restringimento del lume intestinale. (Per gentile concessione del dottor S Reddy, Gastroenterology Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; riproduzione autorizzata.)

La tecnica dell'enterografia TC si avvale della maggiore risoluzione spaziale e temporale della TC con multidetettore e della somministrazione per os di grandi quantità di mezzo di contrasto enterico per consentire la visualizzazione di tutto il piccolo intestino e del lume. A differenza della TC convenzionale, che è usata per individuare le complicanze extraenteriche della MC, quali fistole e ascessi, l'enterografia TC è in grado di visualizzare la flogosi del piccolo intestino dovuta alla MC in termini di ipercaptazione del contrasto, stratificazione e ispessimento di parete, congestione dei vasa recta e modificazioni infiammatorie dei tessuti circostanti (Fig. 289-7 e 289-8). L'enterografia TC sta diventando il test di prima linea per la diagnosi di MC e delle sue complicanze. La risonanza magnetica (RM) può rivelarsi più utile nel dimostrare lesioni pelviche, come pure gli ascessi ischiorettali.

Complicanze Poiché la MC è un processo transmurale, lo sviluppo di aderenze sierose giustifica la formazione delle fistole e spiega la ridotta incidenza di perforazione libera. Una perforazione si verifica nell'1-2 % dei pazienti, solitamente nell'ileo, ma occasionalmente nel digiuno o come complicanza del megacolon tossico. La peritonite da perforazione libera, specialmente colica, può risultare fatale. Ascessi addominali e pelvici si sviluppano nel 10-30% dei pazienti con MC durante il decorso della malattia. La terapia standard è il drenaggio percutaneo dell'ascesso sotto guida TC. Nonostante la piena riuscita della procedura di drenaggio, la maggior parte dei pazienti richiede la resezione del segmento intestinale interessato. Il drenaggio percutaneo si dimostra particolarmente inefficace nei pazienti con ascessi della parete addominale. La terapia sistemica con glucocorticoidi aumenta il rischio di ascessi addominali e pelvici in pazienti con MC mai sottoposti a terapia chirurgica. Altre complicanze comprendono l'occlusione intestinale nel 40 % dei casi, l'emorragia massiva, il malassorbimento e la malattia perianale grave.

Marker sierologici Nel siero dei pazienti con IBD possono essere presenti due tipi di anticorpi: gli anticorpi anticitoplasma dei neutrofili con pattern di immunofluorescenza di tipo perinucleare (*perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies*, pANCA) e gli anticorpi anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Un particolare tipo di pANCA si riscontra nella CU. Gli antigeni verso cui questi anticorpi sono diretti non sono stati identificati, ma sono diversi da quelli associati alla vasculite e probabilmente rappresentano un prodotto di reazioni crociate con antigeni batterici enterici. Una positività per i pANCA si osserva nel 60-70% dei pazienti con CU e nel 5-10% dei pazienti con MC; il 5-15% dei parenti di primo grado dei pazienti con CU è pANCA-positivo, mentre nella popolazione generale la positività per questi anticorpi si rileva nel 2-3% dei soggetti. I pANCA possono consentire di identificare anche specifici fenotipi di malattia. La sieropositività è spesso associata a pancolite, chirurgia precoce, pouchite (infiammazione della pouch dopo ileo-pouch-ano-anastomosi [IPAA]) e colangite sclerosante. La positività dei pANCA nella MC a localizzazione colica è associata a una forma simile alla CU.

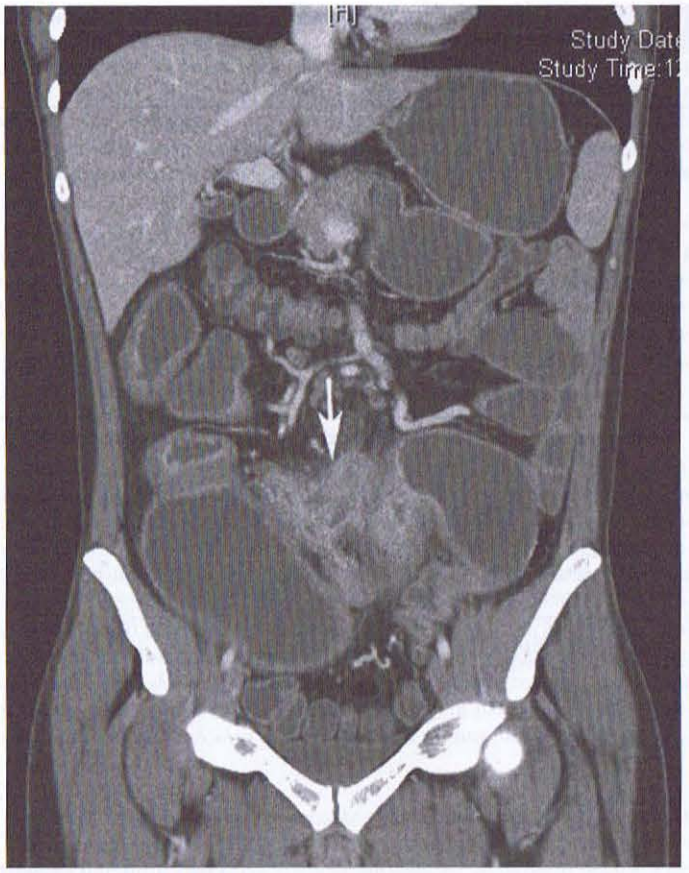


FIGURA 289-7 Sezione coronale in TC con mezzo di contrasto, ottenuta somministrando 1350 cm^3 di mezzo di contrasto per via orale. Si osservano dilatazione delle anse del piccolo intestino, ipercaptazione segmentale del mezzo di contrasto a livello della mucosa, fistola a fondo cieco tra le anse (*freccia bianca*) e stiramento del grasso mesenterico. (Per gentile concessione del dottor K Mortele, Gastrointestinal Radiology, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; riproduzione autorizzata.)

Gli ASCA riconoscono le sequenze di mannosio nella parete cellulare del *S. cerevisiae*. La positività per gli ASCA si riscontra nel 60-70% dei pazienti con MC, nel 10-15% dei pazienti con CU e in oltre il 5% dei controlli senza IBD. La sensibilità e la specificità dei pANCA/ASCA variano a seconda della prevalenza delle IBD in una determinata popolazione. In un gruppo di pazienti con prevalenza complessiva di MC e CU del 62%, la sierologia per i pANCA/ASCA ha mostrato una sensibilità del 64% e una specificità del 94%. Anche i valori predittivi positivo e negativo (VPP e VPN) per i pANCA/ASCA variano in base alla prevalenza delle IBD in una data popolazione. Per la popolazione di pazienti sopracitata, con prevalenza di IBD del 62%, il VPP era pari 94% e il VPN al 63%.

FIGURA 289-8 Sezione coronale in TC con mezzo di contrasto, ottenuta somministrando 1350 cm^3 di mezzo di contrasto per via orale. Si osservano ipercaptazione del mezzo di contrasto a livello della mucosa dell'ileo terminale, con restringimento del lume e lieve dilatazione a monte della stenosi. (Per gentile concessione del dottor K Mortele, Gastrointestinal Radiology, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; riproduzione autorizzata.)

Tra i pazienti trattati presso un centro di riferimento, il 55% dei soggetti con MC è risultato sieroreattivo nei confronti della Omp C (*outer membrane porin C*) di *E. coli*; il 50-54% dei pazienti con MC era positivo per gli anticorpi anti-I_2, un omologo della famiglia dei fattori di trascrizione batterici derivato da una sequenza associata a *Pseudomonas fluorescens*. La combinazione di questi test migliora ulteriormente la capacità di diagnosi della MC. In un gruppo di pazienti con MC che afferiva a un centro di riferimento, l'85% possedeva anticorpi contro almeno uno di questi antigeni (pANCA, ASCA, Omp C e I_2), ma solo il 4% contro tutti gli antigeni. La positività anticorpale può essere utile per prevedere il fenotipo di malattia. La positività per gli ASCA è associata a un aumento del tasso di complicanze precoci; i pazienti Omp C-positivi hanno maggiori probabilità di presentare una malattia fistolizzante addominale, mentre i pazienti I_2-positivi vanno più spesso incontro a una malattia fibrostenosante. I pazienti positivi per I_2, Omp C e ASCA sono quelli con maggiori probabilità di avere subìto interventi chirurgici all'intestino tenue.

La flagellina Cbir 1 è un antigene immunodominante della flora microbica enterica verso cui è diretta un'intensa risposta da parte delle cellule B e T CD4+ in topi con colite. Il trasferimento di cellule T CD4+ T_H1 specifiche verso Cbir 1 in topi C3H/SCID genera una colite grave dipendente dall'espressione esogena della flagellina Cbir 1 nel cieco e nel colon. Circa il 50% dei pazienti con MC presenta sieropositività per Cbir 1, mentre nei pazienti con CU tale positività è bassa o assente. L'espressione degli anti-Cbir 1 è associata a patologia ileale, fibrostenosante e fistolizzante. Nei bambini positivi a tutti questi antigeni (ASCA+, Omp C+, I_2+ e anti-Cbir1+) si può manifestare una malattia più aggressiva, con minore tempo di progressione verso una forma fistolizzante e/o stenosante. Inoltre, il dosaggio di questi anticorpi potrebbe essere utile nella valutazione del paziente con colite indeterminata candidato all'intervento di IPAA, dal momento che i pazienti con predominanti caratteristiche di MC spesso hanno un decorso post-operatorio più difficile.

Tra gli altri marker sierologici delle malattie infiammatorie intestinali vi sono autoanticorpi anti-cellule caliciformi, autoanticorpi pancreatici e un autoanticorpo contro l'isoforma 5 della tropomiosina riscontrata nelle cellule epiteliali del colon. Gli anticorpi diretti verso gli antigeni di membrana dei globuli rossi che interagiscono con gli enteropatogeni, come il *Campylobacter*, possono associarsi all'anemia emolitica nella MC. Nessuno di questi anticorpi è utile nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti con IBD.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La colite ulcerosa e la MC hanno caratteristiche simili ad altre malattie. In assenza di un test diagnostico assoluto, la diagnosi viene posta in base a una combinazione di caratteristiche (Tab. 289-4). Tuttavia, la diagnosi differenziale tra CU e MC risulta impossibile fino nel 15% dei casi e tali situazioni vengono definite come *coliti indeterminate*.

INFEZIONI

Le infezioni del piccolo intestino e del colon, che simulano la CU o la MC, possono avere origine batterica, fungina, virale o protozoaria (Tab. 289-5). La colite da *Campylobacter* spesso ha un aspetto endoscopico simile a quello della CU grave e può causare una recidiva di una CU già nota. La *salmonellosi* può causare diarrea acquosa o ematica, nausea e vomito. La shigellosi causa diarrea acquosa, dolore addominale e febbre, seguiti da tenesmo rettale e perdite rettali di sangue e muco. Tutte e tre le infezioni sono a risoluzione spontanea, ma l'1% dei pazienti diventa un portatore asintomatico di *Salmonella*. L'infezione da *Yersinia enterocolitica* colpisce principalmente l'ileo terminale e causa ulcerazione mucosa, invasione neutrofila e ispessimento della parete ileale. Altre infezioni batteriche simili alle IBD comprendono quella da *C. difficile*, che si manifesta con diarrea acquosa, tenesmo, nausea e vomito, e quella da *E. coli*, di cui tre tipi possono associarsi allo sviluppo di colite. Si tratta dei sottotipi enteroemorragico, enteroinvasivo ed enteroaderente, che possono causare diarrea ematica e dolorabilità addominale. La diagnosi di colite batterica viene posta con gli esami coprocolturali e la ricerca della tossina associata al *C. difficile*. Anche la gonorrea, l'infezione da *Clamydophila* e la sifilide possono essere associate a proctite.

TABELLA 289-4 ASPETTI CLINICI, ENDOSCOPICI E RADIOLOGICI DIFFERENZIALI DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI

	Colite ulcerosa	Malattia di Crohn
Aspetti clinici		
Sangue nelle feci	Sì	Occasionalmente
Muco	Sì	Occasionalmente
Sintomi sistemici	Occasionalmente	Spesso
Dolore	Occasionalmente	Spesso
Massa addominale	Raramente	Sì
Grave malattia perianale	No	Spesso
Fistole	No	Sì
Ostruzione dell'intestino tenue	No	Spesso
Ostruzione colica	Raramente	Spesso
Risposta agli antibiotici	No	Sì
Recidiva post-intervento chirurgico	No	Sì
Positività per gli ANCA	Spesso	Raramente
Positività per gli ASCA	Raramente	Spesso
Aspetti endoscopici		
Risparmio del retto	Raramente	Spesso
Malattia continua	Sì	Occasionalmente
Aspetto "ad acciottolato"	No	Sì
Granulomi all'esame istologico	No	Occasionalmente
Aspetti radiologici		
Alterazioni significative del profilo del tenue	No	Sì
Anomalie dell'ileo terminale	Occasionalmente	Sì
Colite segmentaria	No	Sì
Colite asimmetrica	No	Sì
Stenosi	Occasionalmente	Spesso

Nota: ANCA, anticorpi anticitoplasma dei neutrofili; ASCA, anticorpi anti-*Saccharomyces cerevisiae*.

TABELLA 289-5 PATOLOGIE CHE POSSONO SIMULARE LE MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI

Patologie a eziologia infettiva

Batteri
- *Salmonella*
- *Shigella*
- *Escherichia coli* e relativa tossina
- *Campylobacter*
- *Yersinia*
- *Clostridium difficile*
- Gonorrea
- *Chlamydia trachomatis*

Micobatteri
- Tubercolosi
- *Mycobacterium avium*

Parassiti
- Amebiasi
- *Isospora*
- *Trichuris trichura*
- Anchilostoma
- *Strongyloides*

Virus
- Citomegalovirus
- Herpes simplex
- HIV

Funghi
- Istoplasmosi
- *Candida*
- *Aspergillus*

Patologie a eziologia non infettiva

Infiammatorie
- Appendicite
- Diverticolite
- Colite da diversione
- Colite collagenosica/linfocitica
- Colite ischemica
- Colite/enterite da radiazioni
- Sindrome dell'ulcera solitaria del retto
- Gastroenterite eosinofila
- Colite neutropenica
- Sindrome di Beçhet
- Malattia del trapianto contro l'ospite

Neoplastiche
- Linfoma
- Carcinoma metastatico
- Carcinoma ileale
- Carcinoide
- Poliposi familiare

Farmaci e agenti chimici
- FANS
- Fosfasoda
- Colon da catartici
- Oro
- Contraccettivi orali
- Cocaina
- Chemioterapia

Nota: FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei.

Le infezioni gastrointestinali da micobatteri, frequenti principalmente negli immunodepressi, possono riscontrarsi anche nei pazienti con immunità normale. Le localizzazioni predominanti sono l'ileo distale e il cieco; il quadro clinico è caratterizzato da sintomi da ostruzione intestinale e da una massa addominale dolente. La diagnosi è posta direttamente alla colonscopia e in base all'esame istologico e colturale. L'infezione da complesso *Mycobacterium avium intracellulare* si manifesta negli stadi avanzati dell'infezione da HIV e in altre situazioni di grave immunocompromissione e solitamente si presenta come un'infezione sistemica con diarrea, dolore addominale, calo ponderale, febbre e malassorbimento. La diagnosi viene posta su striscio acido-resistente e mediante esame colturale delle biopsie della mucosa.

Sebbene nella maggior parte dei casi la colite di origine virale si manifesti negli stati di immunodepressione, la proctite da citomegalovirus (CMV) e da herpes simplex può svilupparsi negli individui immunocompetenti. Le sedi più comunemente colpite dal CMV sono l'esofago, il colon e il retto e meno frequentemente il piccolo intestino. I sintomi comprendono dolore addominale, diarrea ematica, febbre e calo ponderale. Nelle fasi più gravi possono svilupparsi necrosi e perforazione. La diagnosi viene posta alla biopsia mediante l'identificazione di inclusioni intranucleari nelle cellule mucose. L'infezione da herpes simplex del tratto gastrointestinale è limitata all'orofaringe, all'ano-retto e alla zona perianale. I sintomi sono dolore anorettale, tenesmo, stipsi, adenopatia inguinale, disturbi della minzione e parestesie sacrali. La diagnosi viene posta con la biopsia rettale. La stessa infezione da HIV può causare diarrea, nausea, vomito e anoressia. Le biopsie del piccolo intestino mostrano una parziale atrofia villare; possono inoltre riscontrarsi contaminazione batterica del tenue e malassorbimento lipidico.

Tra le infezioni parassitarie vi è quella da *Isospora belli*, che negli ospiti sani può causare un'infezione a risoluzione spontanea, mentre causa una diarrea acquosa profusa e cronica e calo ponderale nei pazienti con AIDS. L'*Entamoeba histolytica* o le specie correlate colpiscono circa il 10% della popolazione mondiale: i sintomi sono dolore addominale, tenesmo, diarrea con sangue e muco e dolorabilità addominale. La colonscopia evidenzia ulcere puntiformi focali con una mucosa circostante normale; la diagnosi è posta alla biopsia e in base alla presenza degli anticorpi sierici. La colite amebica fulminante è rara, ma il tasso di mortalità è superiore al 50%.

Altre infezioni parassitarie che possono simulare le IBD includono le infestazioni da anchilostoma (*Necator americanus*), *Trichinella spiralis* (*Trichuris trichiura*) e *Strongyloides stercoralis*. Nei pazienti gravemente immunocompromessi, *Candida* o *Aspergillus* possono essere presenti nella sottomucosa. L'istoplasmosi disseminata può coinvolgere l'area ileocecale.

MALATTIE NON INFETTIVE

La diverticolite può essere confusa con la MC sia dal punto di vista clinico che radiologico. Entrambe le malattie causano febbre, dolore addominale, massa addominale dolente, leucocitosi, aumento della VES, ostruzione parziale e fistole. La malattia perianale o l'evidenza di ileite all'esame radiologico depongono per la diagnosi di MC. La presenza di alterazioni mucose significative all'esame endoscopico è molto più frequente nella MC che nella diverticolite. La recidiva clinica o endoscopica dopo resezione intestinale depone per la MC. La colite associata ai diverticoli è simile a quella della MC, ma le alterazioni mucosali sono limitate al sigma e al colon discendente.

La colite ischemica spesso viene confusa con una IBD. Il processo ischemico può essere cronico e diffuso come nella CU o segmentario come nella MC. L'infiammazione colica dovuta all'ischemia può risolversi rapidamente oppure persistere portando alla cicatrizzazione transmurale e alla formazione di stenosi. Una malattia ischemica intestinale deve essere presa in considerazione negli anziani sottoposti a intervento per aneurisma dell'aorta addominale oppure quando un paziente presenta uno stato di ipercoagulabilità o una grave malattia cardiaca, oppure un disturbo vascolare periferico. I pazienti solitamente lamentano la comparsa improvvisa di dolore addominale in corrispondenza della fossa iliaca sinistra, urgenza all'evacuazione e perdite rettali di sangue rosso vivo. L'esame endoscopico spesso evidenzia un retto di aspetto normale con un passaggio netto alla zona infiammata nel colon discendente e a livello della flessura splenica.

Gli effetti della radioterapia sul tratto gastrointestinale spesso sono difficili da distinguere dalle IBD. I sintomi acuti possono insorgere entro 1-2 settimane dall'inizio del trattamento. Quando il retto e il sigma vengono sottoposti a radiazioni, i pazienti sviluppano diarrea mucosanguinolenta e tenesmo, come nella CU distale. Quando vi è interessamento del piccolo intestino è comune la diarrea. I sintomi tardivi comprendono il malassorbimento e il calo ponderale. Possono essere presenti stenosi con ostruzione e contaminazione batterica. Le fistole possono comunicare con la vescica, la vagina o la parete addominale. La rettosigmoidoscopia dimostra granulosità e friabilità mucosa, numerose teleangiectasie e occasionalmente vere ulcerazioni. La biopsia può essere diagnostica.

L'ulcera solitaria del retto è rara e può essere confusa con una IBD. Colpisce soggetti di ogni età e può essere causata da un alterato meccanismo

dell'evacuazione con mancato rilasciamento del muscolo puborettale. Ulcerazioni singole o multiple possono dipendere dall'aumentata attività dello sfintere anale, da pressioni intrarettali più elevate durante la defecazione e dalla rimozione digitale delle feci. I pazienti riferiscono stipsi marcata e perdite rettali di sangue e muco. Altri sintomi sono il dolore addominale, la diarrea, il tenesmo e il dolore perineale. L'ulcera, che può raggiungere i 5 cm di diametro, è solitamente anteriore o anterolaterale a 3-15 cm dalla rima anale. La biopsia può essere diagnostica.

Diversi tipi di colite sono causati dai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), includendo la colite ex novo, la riattivazione delle IBD e la proctite causata dall'uso di supposte. La maggior parte dei pazienti con colite da FANS lamenta diarrea, dolore addominale e complicanze come stenosi, sanguinamento, ostruzione, perforazione e fistolizzazione. La sospensione di questi farmaci è risolutiva, mentre nei casi di riacutizzazione delle IBD sono indicate le terapie tradizionali.

COLITE INDETERMINATA

I casi di colite che non possono essere chiaramente distinti in CU o MC assumono la denominazione di *colite indeterminata*. Il follow-up a lungo termine consente di ridurre il numero di pazienti con colite indeterminata intorno al 10%. Il decorso clinico di questo tipo di colite non è chiaro e le indicazioni chirurgiche sono difficili, dal momento che oltre il 20% delle pouch fallisce, richiedendo l'ileostomia. In questi casi è consigliato un intervento di ileo pouch-ano-anastomosi in più tempi (il primo tempo consiste nella colectomia subtotale con tasca di Hartman) con accurata valutazione istologica del campione resecato per escludere una MC. La terapia medica è simile a quella della CU e della MC; gran parte dei clinici usa, secondo necessità, il 5-ASA, i glucocorticoidi e gli immunomodulatori.

COLITI ATIPICHE

In due forme di colite atipica, la colite collagenosica e la colite linfocitica, l'aspetto endoscopico è completamente normale. La colite collagenosica presenta due principali caratteristiche istologiche: aumentato deposito subepiteliale di collagene e colite con aumento dei linfociti intraepiteliali. Il rapporto femmine/maschi è pari a 9:1 e la malattia colpisce prevalentemente i soggetti tra i 60 e i 70 anni di età. Il sintomo principale è la diarrea acquosa cronica. Il trattamento è variabile: dalla salazopirina o mesalazina al bismuto, alla budesonide, fino al prednisone nella forma refrattaria.

La colite linfocitica ha caratteristiche simili a quella collagenosica, comprese l'età di esordio e la presentazione clinica, ma un'incidenza pressoché uguale nei maschi e nelle femmine; all'esame istologico non si osserva alcun deposito subepiteliale di collagene, ma il numero di linfociti intraepiteliali è aumentato. La frequenza della malattia celiaca è aumentata nella colite linfocitica, oscillando dal 9 al 27%. La malattia celiaca dovrebbe pertanto essere esclusa in tutti i pazienti con colite linfocitaria, in particolare se la diarrea non risponde alla terapie convenzionali. Il trattamento è simile a quello della colite collagenosica; i pazienti con celiachia associata devono seguire una dieta priva di glutine.

La colite da diversione è un processo infiammatorio che interessa i segmenti del colon esclusi dal passaggio delle feci. Solitamente si osserva nei pazienti con ileostomia o con colostomia quando si confeziona una fistola mucosa o una tasca secondo Hartmann. Clinicamente, i pazienti lamentano perdite rettali di sangue e muco. All'esame endoscopico si osservano eritema, granulosità, friabilità e nei casi più gravi anche ulcerazioni. L'esame istologico mostra aree di intensa infiammazione con foci di criptite e ascessi criptici. L'architettura criptica è normale e questo la differenzia dalla CU, mentre può risultare impossibile la distinzione dalla MC. I clismi di acidi grassi a catena corta sono utili nella colite da diversione, ma la terapia definitiva consiste nella ricanalizzazione chirurgica.

COMPLICANZE EXTRAINTESTINALI

Fino a un terzo dei pazienti con IBD presenta almeno una manifestazione extraintestinale della malattia.

COMPLICANZE CUTANEE

L'eritema nodoso (EN) si sviluppa in oltre il 15% dei pazienti con MC e nel 10% dei pazienti con CU. Gli episodi solitamente coincidono con l'attività intestinale. Le lesioni cutanee compaiono dopo l'inizio dei sintomi intestinali e i pazienti frequentemente hanno una concomitante artrite periferica attiva. Le lesioni sono caratterizzate da noduli dolenti, caldi e rossi, che misurano 1-5 cm di diametro, localizzati sulla superficie anteriore di gambe, caviglie, polpacci, cosce e braccia. La terapia è diretta verso la malattia intestinale di base.

Il pioderma gangrenoso (PG) colpisce dall'1 al 12% dei pazienti con CU e meno comunemente quelli con colite di Crohn. Sebbene solitamente compaia dopo la diagnosi di IBD, il PG può precedere di anni l'esordio dei sintomi intestinali, seguire un decorso indipendente dalla malattia intestinale, rispondere scarsamente alla colectomia e svilupparsi anche dopo anni dalla proctocolectomia. Spesso si associa a una malattia con decorso grave. Le lesioni sono comunemente localizzate sulla superficie dorsale dei piedi e delle gambe, ma possono colpire le braccia, il torace, lo stoma e anche il viso. L'esordio è sotto forma di una pustola che progressivamente si estende in maniera concentrica interessando rapidamente la cute sana. Le lesioni, poi, si ulcerano e sviluppano bordi violacei circondati da un margine eritematoso. Centralmente esse contengono tessuto necrotico con sangue e essudato. Le lesioni possono essere singole o multiple e raggiungere dimensioni fino a 30 cm. Talvolta sono molto difficili da trattare e spesso richiedono l'uso di antibiotici e glucocorticoidi per via endovenosa, dapsone, azatioprina, talidomide, ciclosporina per via endovenosa o infliximab.

Altre manifestazioni cutanee includono il pioderma vegetante, che si manifesta nelle aree intertriginose, la piostomatite vegetante, che interessa le membrane mucose, la sindrome di Sweet (una dermatosi neutrofilica) e la MC metastatica, una rara affezione caratterizzata dalla formazione di granulomi cutanei. La psoriasi colpisce il 5-10% dei pazienti con IBD e non è correlata all'attività intestinale. Le marische (*skin tag*) perianali si riscontrano nel 75-80% dei pazienti con MC, specialmente nei casi a localizzazione colica. Lesioni mucose orali si osservano spesso nella MC e raramente nella CU e comprendono la stomatite aftosa e le lesioni ad "acciottolato" della mucosa del cavo orale.

COMPLICANZE REUMATICHE

L'artrite periferica si manifesta nel 15-20% dei pazienti con IBD, è molto comune nella MC e peggiora con la riacutizzazione della malattia intestinale. È asimmetrica, poliarticolare e migrante e molto spesso colpisce le grosse articolazioni delle estremità superiori e inferiori. Il trattamento si basa sul controllo dell'infiammazione intestinale. Nella CU grave la colectomia frequentemente fa regredire l'artrite.

La spondilite anchilosante (SA) si sviluppa nel 10% dei pazienti con IBD ed è molto più comune nella MC che nella CU. Circa due terzi dei pazienti con SA esprimono l'antigene HLA-B27. L'attività della SA non coincide con l'attività della malattia intestinale e non va incontro a remissione né con i glucocorticoidi né con la colectomia. Molto spesso colpisce la colonna vertebrale e la pelvi, determinando lombalgia diffusa, dolore alle natiche e rigidità mattutina. L'andamento è continuo e progressivo, con danno scheletrico finale permanente e deformità. L'infliximab riduce l'infiammazione della colonna vertebrale e migliora lo stato funzionale e la qualità di vita.

La sacroileite è simmetrica, si manifesta in ugual misura nella CU e nella MC, è spesso asintomatica, non è correlata all'attività intestinale e non necessariamente evolve verso la SA. Altre manifestazioni articolari comprendono l'osteoartropatia ipertrofica, l'osteomielite pelvica/femorale e la policondrite recidivante.

COMPLICANZE OCULARI

L'incidenza di complicanze oculari nei pazienti con IBD è pari all'1-10%. Le manifestazioni più comuni sono la congiuntivite, l'irite/uveite anteriore e l'episclerite. L'uveite è associata sia alla CU sia alla colite di Crohn, può essere riscontrata anche durante i periodi di remissione e può svilupparsi anche nei pazienti sottoposti a resezione intestinale. I sintomi includono dolore oculare, fotofobia, offuscamento visivo e cefalea. Un pronto intervento, talvolta con glucocorticoidi sistemici, è necessario per prevenire le cicatrizzazioni e il peggioramento del visus. L'episclerite è un disturbo benigno che si presenta con lieve bruciore oculare. Si manifesta nel 3-4 % dei pazienti con IBD, più comunemente nella colite di Crohn e viene trattato con glucocorticoidi topici.

COMPLICANZE EPATOBILIARI

Una steatosi epatica si riscontra in circa la metà delle biopsie epatiche patologiche dei pazienti con CU e MC. Solitamente i pazienti presentano epatomegalia. La steatosi epatica risulta dall'associazione della malattia cronica debilitante con la malnutrizione e la terapia a base di glucocorticoidi. La colelitiasi è molto più comune nella MC che nella CU e si riscontra nel 10-35% dei pazienti con ileite o resezione ileale. La formazione dei calcoli biliari è causata dal malassorbimento degli acidi biliari con conseguente deplezione del pool di sali biliari e secrezione di bile litogenica.

La colangite sclerosante primitiva (CSP), caratterizzata dall'infiammazione e dalla fibrosi dei dotti biliari intraepatici ed extraepatici, frequentemente evolve verso la cirrosi biliare e l'insufficienza epatica; solo l'1-5% dei pazienti con IBD ha una CSP, ma il 50-75% dei pazienti con CSP presenta una IBD. Sebbene venga solitamente riconosciuta dopo la diagnosi di IBD, la CSP può essere diagnosticata più precocemente o anche dopo anni dalla proctocolec-

tomia. La maggior parte dei pazienti non ha sintomi al momento della diagnosi; quando i sintomi sono presenti consistono in astenia, ittero, dolore addominale, febbre, anoressia e malessere. Il "paradigma aureo" per la diagnosi è la colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE), ma anche la colangiopancreatografia a RM (CPRM) è sensibile e specifica. La CPRM sembra essere un test diagnostico iniziale ragionevole nei bambini ed è in grado di visualizzare irregolarità, stenosi multifocali e dilatazioni a tutti i livelli dell'albero biliare. Nei pazienti con CSP sia la CPRE che la CPRM evidenziano stenosi multiple delle vie biliari, alternate a segmenti relativamente normali.

L'acido ursodesossicolico può ridurre i livelli sierici di fosfatasi alcalina e di aminotrasferasi, ma il miglioramento istologico rimane marginale. Se somministrato a dosi elevate (25-30 mg/kg di peso corporeo al giorno) può apportare un beneficio a lungo termine nel ridurre il rischio di displasia e cancro colorettali nei pazienti con IBD e CSP. Il posizionamento endoscopico di stent rappresenta un trattamento palliativo della colestasi secondaria all'ostruzione dei dotti biliari. I pazienti con malattia sintomatica sviluppano cirrosi e insufficienza epatica nell'arco di 5-10 anni e alla fine richiedono il trapianto epatico. Il 10% dei pazienti con CSP sviluppa un colangiocarcinoma e non può essere sottoposto a trapianto. I pazienti affetti da IBD e CSP presentano un aumento del rischio di cancro colorettale e devono essere sottoposti a stretta sorveglianza endoscopica mediante colonscopia annuale con biopsie. La pericolangite è una forma di CSP che si riscontra in circa il 30% dei pazienti con IBD, è confinata ai piccoli dotti biliari e solitamente ha una prognosi benigna.

COMPLICANZE UROLOGICHE

Le più frequenti complicanze genitourinarie sono la nefrolitiasi, l'ostruzione ureterale e le fistole. La più alta frequenza di nefrolitiasi (10-20%) si riscontra nei pazienti con MC sottoposti a resezione intestinale. La formazione dei calcoli di ossalato di calcio è secondaria all'iperossaluria che deriva da un aumentato assorbimento di ossalato alimentare. Normalmente, il calcio introdotto con la dieta si lega all'ossalato luminale nella forma insolubile di ossalato di calcio, che viene eliminato con le feci. Nei pazienti con disfunzione ileale, tuttavia, gli acidi grassi non assorbiti legano il calcio e rilasciano ossalato libero. Questo viene poi liberato nel colon, dove è rapidamente assorbito, specialmente in presenza di infiammazione.

MALATTIE METABOLICHE DELL'OSSO

I pazienti con IBD presentano una ridotta massa ossea nel 3-30% dei casi. Tale rischio è aumentato dall'uso di glucocorticoidi, ciclosporina e metotrexato, così come dalla nutrizione parenterale totale (NPT). Alla ridotta densità ossea contribuiscono anche il malassorbimento e lo stato infiammatorio mediato da IL-1, IL-6 e TNF. Si è osservata un'aumentata incidenza di fratture dell'anca, del polso, vertebrali e costali: 36% nella MC e 45% nella CU. Il rischio assoluto di una frattura patologica è di circa l'1% per persona-anno e tale rischio, particolarmente di frattura dell'anca, è maggiore nei pazienti anziani (età >60 anni). Uno studio ha riportato un odds ratio di frattura vertebrale dell'1,72 e di frattura dell'anca dell'1,59; la gravità della malattia era correlata al rischio di frattura e solo il 13% dei pazienti con IBD e frattura veniva sottoposto a una qualsiasi terapia profilattica specifica. Fino al 20% della massa ossea può essere persa ogni anno in seguito all'uso cronico di glucocorticoidi e l'effetto è dose-dipendente. Anche la budesonide può indurre una soppressione dell'asse ipofisi-surrene e, pertanto, causare osteoporosi.

L'osteonecrosi è caratterizzata dalla morte di osteociti e adipociti e, alla fine, da collasso osseo. Il dolore è aggravato dal movimento e dalla tumefazione articolare. Coinvolge più frequentemente le anche rispetto alle ginocchia o le spalle e, in una casistica, il 4,3% dei pazienti sviluppava osteonecrosi entro 6 mesi dall'inizio della terapia con glucocorticoidi. La diagnosi è effettuata mediante radiografia o RM e il trattamento consiste nel controllo del dolore, nella decompressione spinale e nell'artroplastica.

DISTURBI TROMBOEMBOLICI

I pazienti con IBD presentano un aumento del rischio di trombosi sia arteriosa che venosa, indipendentemente dall'attività della malattia. I fattori responsabili di questo stato di ipercoagulabilità includono: alterazioni dell'interazione piastrine-endotelio, iperomocisteinemia, alterazioni della cascata della coagulazione, alterazione della fibrinolisi, coinvolgimento di micro-vescicole contenenti fattore tissutale, alterazioni del sistema della coagulazione da parte di autoanticorpi e, infine, predisposizione genetica. È stato altresì descritto uno spettro di vasculite dei vasi di piccolo, medio e grosso calibro.

ALTRE COMPLICANZE

Le manifestazioni cardiopolmonari più comuni sono l'endocardite, la miocardite, la pleuropericardite e la polmonite interstiziale. Un'amiloidosi secondaria o reattiva può riscontrarsi nei pazienti con IBD di lunga durata, specialmente con MC. La sostanza amiloide si deposita in tutto l'organismo e può causare diarrea, stipsi e insufficienza renale. La malattia renale può essere trattata con successo con colchicina. La pancreatite è una rara manifestazione extraintestinale di IBD e deriva da fistole duodenali, MC ampollare, calcolosi biliare o CSP, dall'uso di farmaci come la 6-mercaptopurina, l'azatioprina o, molto raramente, i derivati del 5-ASA, da pancreatite autoimmune e da MC primitiva del pancreas.

TRATTAMENTO DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI

COMPOSTI DI ACIDO 5-AMINOSALICILICO (5-ASA) Il trattamento principale della CU in fase lieve-moderata e della colite di Crohn è rappresentato dalla salazopirina (sulfasalazina) e dagli altri derivati del 5-ASA. Questi agenti sono efficaci nell'indurre la remissione sia nella CU che nella MC e nel mantenere la remissione nella CU; resta da chiarire se possano svolgere un ruolo anche nel mantenimento della remissione nella MC.

La salazopirina è stata usata inizialmente per la sua azione antibatterica (sulfapiridina) e antinfiammatoria (5-ASA) sul tessuto connettivo delle articolazioni e sulla mucosa del colon. La struttura molecolare consente il rilascio nel colon permettendo all'intera molecola di passare attraverso il piccolo intestino, dove viene assorbita parzialmente, e di essere scissa nel colon per mezzo delle azoriduttasi batteriche, che scindono il legame diazidico che lega la sulfapiridina e la molecola di 5-ASA. La salazopirina è in grado di indurre e mantenere la remissione nella CU e nell'ileocolite e colite di Crohn in fase lieve-moderata, ma il suo elevato tasso di effetti collaterali ne limita l'uso. Sebbene l'effetto terapeutico sia maggiore ad alte dosi, con 6 o 8 g/die oltre il 30% dei pazienti lamenta reazioni allergiche o intolleranza sotto forma di cefalea, anoressia, nausea e vomito, tutti effetti attribuiti alla sulfapiridina. Le reazioni di ipersensibilità, indipendenti dai livelli di sulfapiridina, comprendono rash cutaneo, febbre, epatite, agranulocitosi, polmonite, pancreatite, peggioramento della colite e anomalie spermatiche reversibili. La salazopirina può causare anche un alterato assorbimento di folati e i pazienti dovrebbero essere trattati con supplementi di acido folico.

Le nuove formulazioni prive di sulfapiridina rilasciano maggiori quantità del componente farmacologicamente attivo della salazopirina (5-ASA, mesalazina) nel sito della malattia intestinale attiva, esercitando quindi minore tossicità sistemica. Il PPAR-γ (*peroxisome proliferator activated receptor γ*) potrebbe mediare l'azione terapeutica del 5-ASA mediante la regolazione di NF-κB. Le formulazioni contenenti 5-ASA comprendono carrier alternativi al legame diazidico, dimeri di 5-ASA, compresse pH-dipendenti e preparazioni a rilascio continuo. Ciascuna formulazione mantiene la stessa efficacia della salazopirina quando sono usate concentrazioni equimolari. L'olsalazina è un composto ottenuto dall'unione, con legame diazidico, di due radicali 5-ASA, che viene scisso nel colon per mezzo delle riduttasi batteriche con rilascio di due molecole di 5-ASA. In termini di efficacia, l'olsalazina è simile alla salazopirina nel trattamento della MC e della CU, ma fino al 17% dei pazienti lamenta diarrea non ematica dovuta a un'aumentata secrezione di liquidi nel piccolo intestino. La balsalazide, efficace a livello colico, contiene mesalazina legata, con legame diazidico, a un carrier, la 4-amino-benzoil-β-alanina. Il Claversal è una formulazione di 5-ASA gastroprotetta, in cui la mesalazina, rivestita da una membrana di resina polimerica a base di un polimero acrilico e di cellulosa, viene rilasciata a pH superiore a 6, che è quello presente dal tratto intermedio del digiuno fino al colon distale in modo costante.

L'Asacol è una formulazione gastroprotetta di mesalazina, ma con un pattern di rilascio leggermente differente, in quanto il 5-ASA viene liberato a pH superiore a 7. La disintegrazione dell'Asacol è variabile, con completo scioglimento della compressa in differenti segmenti intestinali, dal piccolo intestino alla flessura splenica; inoltre, presenta un'aumentata resistenza gastrica se viene assunto con il pasto. L'Asacol viene usato per indurre e mantenere la remissione della CU e per indurre la remissione della MC a localizzazione ileale, ileo-colica e colica ma le metanalisi condotte sinora non hanno dimostrato alcuna superiorità, rispetto al placebo, nel mantenimento della remissione della MC. Le dosi utilizzate di Asacol e degli altri composti a base di 5-ASA sono riportate nella **tabella 289-6**. Il 50-75 % dei pazienti con MC e CU in fase lieve-moderata migliora alle dosi di 2 g/die di 5-ASA; una risposta correlabile alla dose assunta è documentabile con dosaggi sino a 4,8 g. Dosi di 1,5-4 g/die mantengono la remissione nel 50-75 % dei pazienti con CU e MC.

Il Pentasa è un'altra formulazione di mesalazina rivestita di etilcellulosa che permette l'assorbimento di acqua nei microgranuli contenenti il principio attivo. L'acqua dissolve il 5-ASA, che poi si diffonde al di fuori del microgranulo nel lume. La disintegrazione delle compresse avviene nello stomaco. I microgranuli si disperdono poi lungo l'intero tratto gastrointestinale, dal piccolo intestino al colon distale, sia a digiuno che a stomaco pieno. Studi controllati sull'uso del Pentasa e dell'Asacol nel trattamento della MC in fase attiva dimostrano un miglioramento clinico o l'induzione della remissione nel 40-60% dei casi. I derivati del 5-ASA sono forse efficaci nelle profilassi post-operatorie della MC.

La mesalazina per enteroclisma è efficace nelle forme lievi-moderate di MC e CU distale. La risposta clinica si ottiene fino nell'80% dei pazienti affetti da colite ulcerosa localizzata fino alla flessura splenica. La terapia combinata con mesalazina per via orale e rettale è più efficace di ciascuna delle due terapie da sole sia

per la CU distale che per la forma estesa. Le supposte di mesalazina sono efficaci nel trattamento della proctite.

GLUCOCORTICOIDI La maggior parte dei pazienti con CU in fase moderata-grave trae beneficio dall'uso di glucocorticoidi per via orale o parenterale. Nella CU attiva che non risponde alla terapia con 5-ASA viene usato solitamente il prednisone alla dose di 40-60 mg/die. I glucocorticoidi usati per via parenterale sono l'idrocortisone alla dose di 300 g/die o il metilprednisolone alla dose di 40-60 mg/die. L'ormone adrenocorticotropo (ACTH) viene occasionalmente preferito nei pazienti non precedentemente trattati con glucocorticoidi, malgrado il rischio di emorragia surrenalica. L'ACTH ha un'efficacia equivalente all'idrocortisone per via endovenosa nei pazienti con MC, sia non precedentemente trattati che già trattati con glucocorticoidi.

I glucocorticoidi per via topica sono anch'essi utili nella colite distale e possono rappresentare una valida aggiunta nei pazienti con coinvolgimento non solo rettale, ma anche prossimale. I clismi o le schiume di idrocortisone possono controllare la malattia in fase attiva, sebbene non sia stato dimostrato alcun ruolo come terapia di mantenimento. Questi glucocorticoidi sono assorbiti in modo significativo dal retto e possono portare all'inibizione surrenalica dopo somministrazione prolungata. La terapia topica con 5-ASA è più efficace della terapia steroidea topica nel trattamento della CU distale.

I glucocorticoidi sono efficaci anche nel trattamento della MC in fase moderata-grave e inducono la remissione nel 60-70 % dei casi in confronto al 30% del tasso di risposta del placebo. Gli effetti sistemici delle formulazioni standard di glucocorticoidi hanno portato allo sviluppo di più potenti formulazioni, a minore assorbimento e aumentato metabolismo di primo passaggio. La budesonide a rilascio ileale controllato si è dimostrata quasi equivalente al prednisone, ma con minori effetti collaterali, nel trattamento della MC ileocolica alla dose di 9 mg/die per 3 mesi, con riduzione progressiva del dosaggio. La budesonide, alla dose di 6 mg/die, è efficace nel ridurre il tasso di recidiva a 3-6 mesi, ma non a 12 mesi, nei pazienti con MC in remissione dopo terapia medica.

I glucocorticoidi non hanno alcun ruolo come terapia di mantenimento sia della CU che della MC. Una volta ottenuta la remissione clinica, la dose deve essere progressivamente ridotta in rapporto all'attività clinica, scalando di un dosaggio normalmente non superiore a 5 mg alla settimana. Di solito la dose viene gradualmente ridotta a 20 mg/die entro 4-5 settimane, ma spesso sono necessari diversi mesi prima di sospendere completamente il trattamento. Gli effetti indesiderati sono numerosi e comprendono la ritenzione idrica, le striature addominali, la redistribuzione lipidica, l'iperglicemia, la cataratta sottocapsulare, l'osteonecrosi, la miopatia, i disturbi della sfera emotiva e la ripresa dei sintomi alla sospensione. La maggior parte di questi effetti, a parte l'osteonecrosi, è correlata alla dose e alla durata della terapia.

ANTIBIOTICI Questi farmaci non hanno alcun ruolo nel trattamento della CU attiva o quiescente. Tuttavia, la pouchite, che si sviluppa in circa un terzo dei pazienti con CU sottoposti a proctocolectomia e confezionamento di anastomosi ileo-pouch-anale, solitamente risponde al trattamento con metronidazolo o ciprofloxacina.

Il metronidazolo è efficace nella MC attiva, fistolizzante e perianale e può essere utile nella prevenzione delle recidive dopo resezione ileale. La dose più efficace è 15-20 mg/kg/die, ripartita in tre somministrazioni/die; solitamente viene continuata per diversi mesi. I più comuni effetti indesiderati sono nausea, gusto metallico e reazione simil-disulfiram. Dopo prolungata somministrazione (diversi mesi) può comparire una neuropatia periferica, che in rare occasioni risulta permanente nonostante la sospensione del farmaco. Anche la ciprofloxacina (500 mg due volte al giorno) è utile nel trattamento della MC attiva, perianale e fistolizzante. Questi due antibiotici devono essere usati come farmaci di seconda scelta nella MC in fase attiva, dopo il 5-ASA, e come farmaci di prima scelta nella MC perianale e fistolizzante. La rifaximina ha una modesta attività nella MC.

AZATIOPRINA E 6-MERCAPTOPURINA L'azatioprina e la 6-mercaptopurina (6-MP) sono analoghi purinici comunemente impiegati nel trattamento dei pazienti dipendenti dai glucocorticoidi. L'azatioprina è rapidamente assorbita e convertita a 6-MP, che viene poi metabolizzata nel suo prodotto attivo finale, l'acido tioinosinico, un inibitore della sintesi purinica e della proliferazione cellulare. Questi agenti inibiscono anche la risposta immunitaria. La loro attività inizia a manifestarsi dopo 3-4 settimane. La compliance può essere monitorata misurando i livelli di 6-tioguanina e di 6-metil-mercaptopurina, prodotti finali del metabolismo della 6-MP. L'azatioprina (2-3 mg/kg/die) o la 6-MP (1-1,5 mg/kg/die) sono stati utilizzati con successo come agenti risparmiatori di glucocorticoidi in oltre i due terzi dei pazienti con CU e MC dipendenti dai glucocorticoidi. Il ruolo di questi immunomodulatori come terapia di mantenimento nella CU e nella MC e nel trattamento della MC perianale in fase attiva e fistolizzante appare promettente. Inoltre, l'impiego della 6-MP o dell'azatioprina è efficace nella profilassi post-operatoria della MC.

TABELLA 289-6 PREPARAZIONI ORALI DI 5-ASA

Preparazione	Formulazione	Sede di rilascio	Dosaggio giornaliero
Legame diazidico			
Salazopirina (500 mg)	Sulfapiridina-5-ASA	Colon	3-6 g (in fase acuta) 2-4 g (mantenimento)
Olsalazina (250 mg)	5-ASA-5-ASA	Colon	1-3 g
Balsalazide (750 mg)	Aminobenzoil-alanina-5-ASA	Colon	6,75 –9 g
A rilascio ritardato			
Mesalazina (400, 800 mg)	Eudragit S (pH 7)	Ileo distale-colon	2,4-4,8 g (in fase acuta) 1,6-4,8 g (mantenimento)
Claversal/Mesasal/Salofalk (250, 500 mg)	Eudragit L (pH 6)	Ileo-colon	1,5-3 g (in fase acuta) 1,5-3 g (mantenimento)
A rilascio controllato			
Mesalazina (250, 500, 1000 mg)	Microgranuli di etilcellulosa	Stomaco-colon	2-4 g (in fase acuta) 1,5-4 g (mantenimento)
A rilascio prolungato			
Mesalazina (1,2 g) (sotto esame da parte della FDA)	Mesalazina MMX (SDP476)	Ileo-colon	2,4-4,8 (in fase acuta) 2,4-4,8 (mantenimento)

Sebbene l'azatioprina e la 6-MP siano solitamente ben tollerate, nel 3-4% dei pazienti si osserva una pancreatite, che si manifesta solitamente entro le prime settimane dall'inizio della terapia ed è completamente reversibile alla sospensione del farmaco. Altri effetti collaterali sono la nausea, la febbre, il rash cutaneo e l'epatite. La mielodepressione (in particolare la leucopenia) è dose-dipendente e spesso è un effetto tardivo, richiedendo un regolare monitoraggio dell'emocromo completo. Inoltre, 1 su 300 individui manca di tiopurina metiltrasferasi , l'enzima responsabile del metabolismo del farmaco; un altro 11 % della popolazione è eterozigote con attività enzimatica intermedia. Entrambi i casi sono associati a maggior rischio di tossicità per l'aumentato accumulo dei metaboliti della tioguanina. Sebbene i livelli di 6-tioguanina e 6-metilmercaptopurina possano essere monitorati per individuare il corretto dosaggio e ridurre la tossicità, il dosaggio basato sul peso è un'alternativa accettabile. L'emocromo e i test di funzionalità epatica devono essere eseguiti di frequente, indipendentemente dalla strategia di dosaggio. I pazienti con IBD trattati con azatioprina/6-MP presentano un rischio quattro volte superiore alla media di sviluppare un linfoma. Questo incremento del rischio potrebbe dipendere dalla terapia, dalla malattia o da entrambe.

METOTREXATO Il metotrexato (MTX) inibisce l'enzima diidrofolato-riduttasi, portando a un'alterata sintesi del DNA. Le altre proprietà antinfiammatorie possono derivare dalla ridotta produzione di IL-1. Il MTX per via intramuscolare o sottocutanea (25 mg alla settimana) è efficace nell'indurre la remissione e la riduzione della corticodipendenza; la dose di 15 mg alla settimana consente il mantenimento della remissione nella MC in fase attiva. I potenziali effetti tossici comprendono la leucopenia e la fibrosi epatica, per cui sono necessari periodici controlli dell'emocromo e della funzionalità epatica. Il ruolo della biopsia epatica nei pazienti trattati a lungo termine è incerto. La polmonite da ipersensibilità è una complicanza rara, ma grave, della terapia.

CICLOSPORINA La ciclosporina (CSA) è un peptide lipofilico che esercita effetti inibitori sia sull'immunità cellulare che su quella umorale. La CSA blocca la produzione di IL-2 da parte dei linfociti T helper. Si lega alla ciclofilina, e il complesso che ne deriva inibisce la calcineurina, una fosfatasi citoplasmatica coinvolta nell'attivazione delle cellule T. La sua azione inizia più rapidamente rispetto alla 6-MP e all'azatioprina.

La CSA è soprattutto efficace, alla dose di 2-4 mg/kg/die per via endovenosa, nel trattamento della CU grave e refrattaria ai glucocorticoidi per via endovenosa, con un risposta ottimale nell'82% dei pazienti. La CSA può essere una valida alternativa alla colectomia. La terapia a lungo termine con CSA per via orale non è risolutiva, ma la remissione può essere mantenuta se il paziente ha iniziato la 6-MP o l'azatioprina al momento della dimissione ospedaliera. La CSA per via endovenosa è efficace nell'80% dei pazienti con fistole refrattarie, ma per mantenere la remissione è necessario l'uso di 6-MP o di azatioprina. La CSA per via orale da sola è efficace nelle fasi attive di malattia solo a alte dosi (7,5 mg/kg/die), mentre non è efficace nel mantenimento della remissione senza la 6-MP/azatioprina. Quando si utilizza la dose di 2 mg/kg, i livelli sierici del farmaco, misurati mediante saggio radioimmunologico monoclonale o con la cromatografia liquida ad alta performance (*high performance liquid chromatography*, HPLC), dovrebbero essere mantenuti tra 150 e 350 ng/ml.

La CSA possiede una potenziale tossicità significativa che rende necessario un monitoraggio frequente della funzionalità renale. Ipertensione, iperplasia gengiva-

le, ipertricosi, parestesie, tremori, cefalea e squilibrio elettrolitico sono i più comuni effetti collaterali. L'ipercreatininemia richiede la riduzione del dosaggio o la sospensione della terapia. Le crisi epilettiche possono essere un'altra complicanza della terapia, specialmente in presenza di ipomagnesiemia o se i livelli sierici di colesterolo sono inferiori a 3,1 mmol/l (120 mg/dl). Infezioni opportunistiche, soprattutto la polmonite da *Pneumocystis carinii*, possono svilupparsi nei pazienti in terapia con più farmaci immunosoppressori; è necessario, pertanto, istituire un'adeguata profilassi.

TACROLIMUS Il tacrolimus è un antibiotico della classe dei macrolidi con proprietà immunomodulatorie simili a quelle della CSA. È 100 volte più potente della CSA e il suo assorbimento non dipende dalla bile o dall'integrità della mucosa. Queste proprietà farmacologiche lo rendono ben assorbibile per via orale anche in presenza di localizzazioni prossimali della MC. Si è dimostrato efficace in bambini con IBD refrattaria e in adulti con coinvolgimento esteso del piccolo intestino. È inoltre efficace in soggetti adulti con CU o MC steroido-dipendente o refrattaria, così come nella MC fistolizzante refrattaria.

ANTICORPI ANTI-FATTORE DI NECROSI TUMORALE Il TNF è una citochina infiammatoria fondamentale e un mediatore dell'infiammazione intestinale. Nei pazienti con IBD si riscontra un'aumentata espressione di TNF. L'infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico (la parte che riconosce l'antigene è murina, la restante parte è umana) diretto contro il TNF, rivelatosi efficace nel trattamento della MC. Esso blocca il TNF nel siero e alla superficie cellulare e probabilmente distrugge i macrofagi e i linfociti T produttori di tale citochina, tramite la fissazione del complemento e la citotossicità anticorpo-dipendente. Il 65% dei pazienti con MC refrattaria ai glucocorticoidi, alla 6-MP o al 5-ASA risponde all'infusione endovenosa di infliximab (5 mg/kg), mentre un terzo va incontro a remissione completa. Il 40% dei pazienti che inizialmente rispondono bene alla terapia presenta una remissione della durata di almeno un anno se sottoposto a infusioni ripetute di infliximab ogni 8 settimane.

L'infliximab è anche efficace nei pazienti con malattia perianale refrattaria e con fistole enterocutanee, con un tasso di risposta parziale del 68% (50% di riduzione del drenaggio dalle fistole) e con il 50% di remissione completa. Infusioni ripetute, generalmente ogni 8 settimane, sono necessarie per mantenere i benefici terapeutici in molti pazienti.

Lo sviluppo di anticorpi verso l'infliximab (*antibodies to infliximab*, ATI) è associato a un aumento del rischio di reazioni infusionali e a una ridotta risposta al trattamento. La comparsa di questi anticorpi è più probabile nei pazienti sottoposti a infusioni episodiche piuttosto che periodiche (ogni 8 settimane). Se l'infliximab viene somministrato al bisogno in occasione delle riacutizzazioni della malattia, deve essere mantenuta una terapia immunosoppressiva concomitante con AZA, 6-MP o metotrexato a dosi terapeutiche per ridurre gli effetti correlati all'immunogenicità degli anticorpi chimerici. Inoltre, una profilassi con idrocortisone prima di ciascuna infusione di infliximab riduce il rischio di formazione di anticorpi anti-infliximab. Gli ATI sono in genere responsabili della perdita di risposta e del ridotto intervallo delle remissioni indotte dall'infliximab. In tali casi l'aumento del dosaggio a 10 mg/kg può ripristinare l'efficacia del farmaco.

Negli studi effettuati su pazienti con MC e con artrite reumatoide (AR) sono stati diagnosticati 6 casi di linfoma in 4148 pazienti-anno rispetto a nessun caso in 691 pazienti-anno nel braccio placebo. Tutti i casi si sono verificati in pazienti sottoposti a una concomitante terapia immunosoppressiva. Altre complicanze della terapia con infliximab sono le reazioni acute all'infusione, una grave malattia da siero e un aumento del rischio di infezioni, in particolare la riattivazione di una tubercolosi latente. Raramente l'infliximab è stato associato a neurite ottica, crisi epilettiche, riacutizzazione o comparsa di sintomi e manifestazioni radiologiche di patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, compresa la sclerosi multipla. L'infliximab può inoltre determinare un peggioramento dei sintomi in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la New York Heart Association.

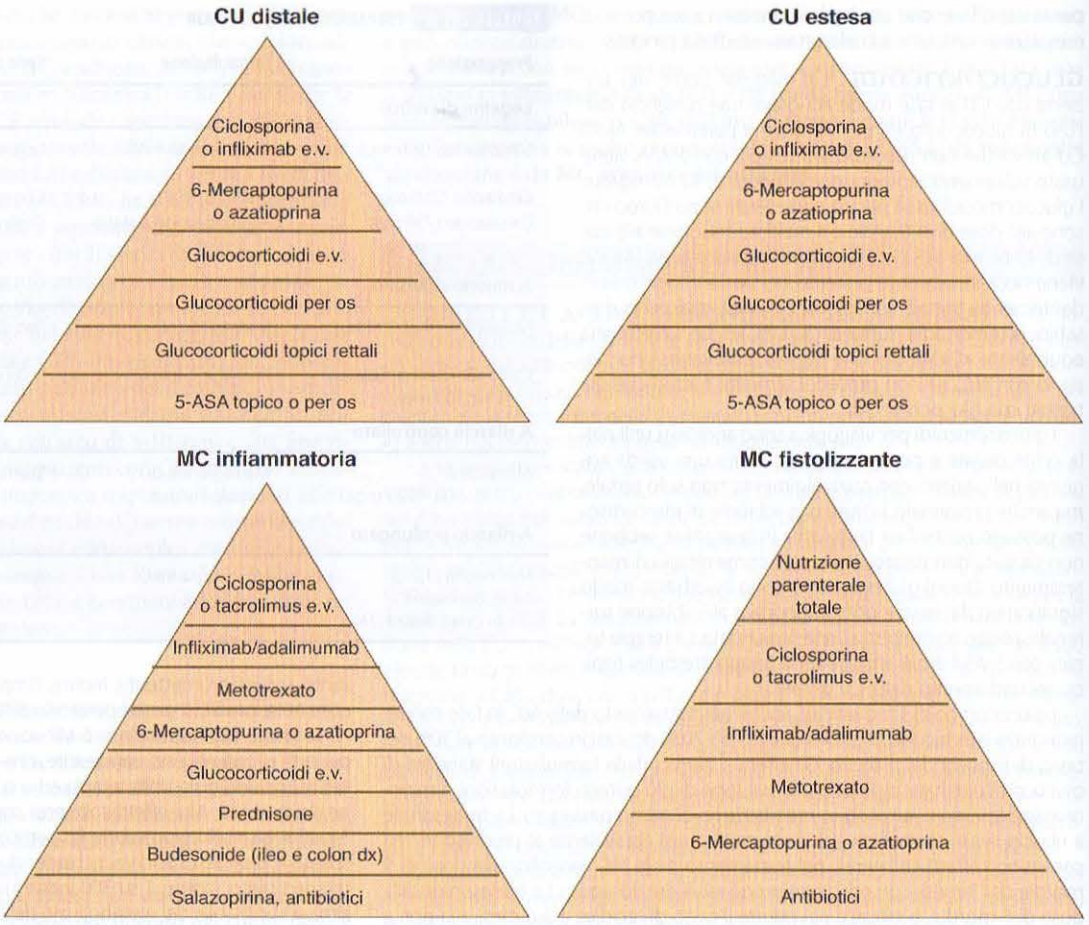


FIGURA 289-9 **Trattamento medico delle malattie infiammatorie intestinali.**

L'infliximab si è dimostrato efficace anche nella CU. In due ampi trial randomizzati e controllati, il 37-49% dei pazienti ha risposto positivamente al farmaco e il 22% e 20% dei pazienti ha mantenuto la remissione, rispettivamente, a 30 e 54 settimane. I pazienti venivano trattati con infusioni nelle settimane 0, 2 e 6, e quindi ogni 8 settimane fino al termine dello studio.

Terapie nutrizionali Gli antigeni dietetici possono stimolare la risposta immunitaria mucosa. I pazienti con MC in fase attiva rispondono positivamente al riposo intestinale, associato a nutrizione parenterale totale (NPT). Il riposo intestinale e la NPT sono efficaci quanto i glucocorticoidi nell'indurre la remissione della MC attiva, ma non sono altrettanto efficaci come terapia di mantenimento. La nutrizione enterale sotto forma di diete elementari o preparazioni a base di peptidi è efficace quanto i glucocorticoidi o la NPT, ma questi regimi dietetici sono sgradevoli al gusto. Le diete elementari possono fornire al piccolo intestino i nutrienti essenziali per la crescita cellulare senza le complicanze della NPT. Diversamente dalla MC, la CU non risponde efficacemente alle diete elementari o alla NPT. Il trattamento medico standard della CU e della MC è illustrato nella **figura 289-9**.

NUOVI AGENTI IMMUNOSOPPRESSIVI La talidomide si è dimostrata in grado di inibire la produzione di TNF dai monociti e da altre cellule. Essa è efficace nella MC refrattaria alla terapia con glucocorticoidi e nella forma fistolizzante, ma sono necessari studi controllati e randomizzati per chiarirne il ruolo.

L'adalimumab, un anticorpo monoclonale umano ricombinante di classe IgG1 contenente unicamente sequenze peptidiche umane, viene somministrato tramite iniezioni sottocutanee. L'adalimumab si lega al TNFα e lo neutralizza bloccandone l'interazione con il recettore sulla superficie delle cellule. Pertanto, sembra avere lo stesso meccanismo d'azione dell'infliximab, ma minore immunogenicità. Negli Stati Uniti l'adalimumab è stato recentemente approvato per il trattamento della MC. Si è dimostrato promettente nel trattamento della MC* in vari trial e potrebbe essere utile nei pazienti allergici all'infliximab.

Il certolizumab Pegol è un anticorpo anti-TNF PEGilato che viene somministrato sottocute una volta al mese. Si è dimostrato efficace nell'induzione della remissione della MC infiammatoria attiva.

TERAPIA CHIRURGICA **Colite ulcerosa** Quasi la metà dei pazienti con pancolite ulcerosa cronica viene sottoposta a intervento chirurgico entro 10

*Di recente ha ottenuto l'approvazione all'uso clinico anche in Italia. [*N.d.C.*]

TABELLA 289-7 INDICAZIONI AL TRATTAMENTO CHIRURGICO

Colite ulcerosa	Malattia di Crohn
Malattia refrattaria	**Dell'intestino tenue**
Malattia fulminante	Stenosi e ostruzione che non rispondono alla terapia medica
Megacolon tossico	Emorragia massiva
Perforazione colica	Fistole refrattarie
Emorragia colica massiva	Ascessi
Malattia extracolica	**Del colon e del retto**
Ostruzione colica	Malattia refrattaria
Profilassi del cancro del colon	Malattia fulminante
Displasia o cancro del colon	Malattia perianale che non risponde alla terapia medica
	Fistole refrattarie
	Ostruzione colica
	Profilassi del cancro
	Displasia o cancro del colon

anni dall'inizio della malattia. Le indicazioni chirurgiche sono riportate nella **tabella 289-7**. La morbilità operatoria oscilla dal 20% in elezione al 30% in urgenza e al 40% nella proctocolectomia eseguita in emergenza. I rischi sono costituiti principalmente da emorragia, contaminazione con sepsi e danni neurologici. La IPAA (*ileal pouch-anal anastomosis*), cioè l'anastomosi ileoanale con realizzazione di una tasca ileale, è l'intervento chirurgico di scelta.

Poiché la colite ulcerosa è una malattia della mucosa, l'intervento chirurgico prevede l'asportazione della mucosa rettale sotto la linea dentata dell'ano o circa 2 cm prossimalmente a essa. L'ileo viene utilizzato per la creazione della pouch che funziona da neoretto. Questa pouch ileale viene poi suturata attorno all'ano con un'anastomosi termino-terminale. Se eseguito correttamente, questo intervento preserva lo sfintere anale e garantisce la continenza fecale. La morbilità operatoria totale riguarda circa il 10% dei pazienti e la complicanza principale è rappresentata dall'ostruzione intestinale. Un fallimento dell'intervento viene riportato nel 5-10% dei pazienti e comporta la conversione all'ileostomia permanente. Di solito parte della mucosa rettale infiammata viene lasciata in situ, per cui diventa necessaria un'accurata sorveglianza endoscopica. La displasia primitiva della mucosa ileale della pouch si riscontra raramente.

I pazienti con IPAA solitamente riferiscono circa 6-8 evacuazioni giornaliere. Utilizzando i questionari che valutano la qualità di vita, è stata riportata una migliore performance nelle attività sportive e nella vita sessuale rispetto ai pazienti portatori di ileostomia. La più frequente complicanza tardiva della IPAA è la pouchite, che si osserva in circa un terzo dei pazienti con CU. Questa sindrome è caratterizzata da un'aumentata frequenza di scariche giornaliere, feci acquose, crampi, urgenza all'evacuazione, *soiling* notturno, artralgie, malessere e febbre. La biopsia della pouch consente di distinguere la pouchite vera da una MC misconosciuta. Solitamente la pouchite risponde al trattamento con antibiotici, ma nel 3-5 % dei pazienti diventa refrattaria e richiede l'escissione della pouch. Una preparazione di probiotici a elevata concentrazione, contenente quattro ceppi di *Lactobacillus*, tre ceppi di *Bifidobacterium* e un ceppo di *Streptococcus salivarius*, si è dimostrata efficace nel prevenire l'insorgenza della pouchite se assunta quotidianamente.

Malattia di Crohn La maggior parte dei pazienti con MC necessita, nel corso dell'esistenza, di almeno un intervento chirurgico. Il ricorso alla chirurgia è correlato alla durata e alla localizzazione della malattia. L'intervento chirurgico è necessario in circa l'80% dei pazienti con malattia del piccolo intestino e in circa il 50 % di quelli con localizzazione colica. La chirurgia è indicata solo quando la terapia medica non è efficace o la presenza di complicanze la rendano necessaria. Le indicazioni chirurgiche sono riportate nella tabella 289-7.

Malattia dell'intestino tenue Poiché la MC è una malattia cronica e recidivante, qualora si renda necessario il ricorso all'intervento chirurgico occorre resecare il minore tratto possibile di intestino. Le opzioni chirurgiche attuali nel trattamento della MC stenosante comprendono la resezione del segmento interessato e la stritturoplastica. La resezione chirurgica rappresenta l'operazione più frequentemente eseguita; nella maggior parte dei casi viene confezionata un'anastomosi per ripristinare la continuità intestinale. La stritturoplastica è indicata in presenza di stenosi brevi con aree interposte di mucosa normale, in pazienti già sottoposti a estese resezioni intestinali, al fine di mantenere una lunghezza intestinale funzionalmente sufficiente. Il segmento intestinale stenotico viene inciso longitudinalmente e suturato trasversalmente, allargando in tal modo l'area ristretta. Le complicanze della stritturoplastica sono lo sviluppo di recidiva estesa sul versante ileale, l'emorragia, le fistole, gli ascessi, le fissurazioni e la recidiva stenotica.

Malattia colorettale Un'elevata percentuale di pazienti con colite di Crohn necessita di un intervento chirurgico per refrattarietà alla terapia medica, decorso fulminate e localizzazione perianale della malattia. Sono possibili diverse opzioni chirurgiche, che vanno dal confezionamento di un'ileostomia temporanea fino alla resezione dei segmenti interessati o anche dell'intero colon e del retto. Nella localizzazione segmentaria può essere eseguita la resezione del tratto di colon colpito con confezionamento di un'anastomosi primaria. Nel 20-25% dei pazienti con colite estesa il retto è sufficientemente risparmiato da permetterne la conservazione. Gran parte dei chirurghi ritiene che la IPAA sia controindicata nella MC per l'alta incidenza di grave patologia della pouch. Una colostomia di protezione può migliorare il decorso di una malattia perianale grave o delle fistole rettovaginali, ma con la ricanalizzazione la malattia quasi sempre recidiva. In questi pazienti è spesso necessaria la proctocolectomia totale con ileostomia definitiva.

MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI E GRAVIDANZA

I pazienti con CU e MC quiescenti presentano normali tassi di fertilità; le tube di Falloppio possono essere interessate da aderenze cicatriziali dovute al processo infiammatorio della MC, specialmente quelle di destra per la contiguità anatomica con l'ileo terminale. Inoltre, gli ascessi rettovaginali, perineali e perirettali, così come le fistole, possono causare dispareunia. La ridotta fertilità nell'uomo può essere indotta dalla terapia con salazopirina ed è reversibile con la sospensione del farmaco.

Nelle donne con MC o CU in forma lieve o quiescenti l'esito della gravidanza è pressoché uguale a quello della popolazione normale. La frequenza degli aborti spontanei, dei parti con feto morto e dei difetti di sviluppo è aumentata per la maggiore attività della malattia, ma non per effetto dei farmaci. Il decorso della CU e della MC durante la gravidanza è correlato prevalentemente all'attività della malattia all'epoca del concepimento. Prima del concepimento la malattia dovrebbe essere in remissione da almeno 6 mesi. Nella maggior parte delle pazienti con MC il parto avviene per via vaginale; di fronte a una malattia perianale attiva, con fistole e/o ascessi anorettali e perirettali, si preferisce il parto cesareo al fine di ridurre la probabilità di sviluppo o estensione delle lesioni nella sede della cicatrice da episiotomia.

La salazopirina, la mesalazina e la balsalazide possono essere usate con sicurezza in gravidanza e durante l'allattamento. Tuttavia, poiché la salazopirina può inibire l'assorbimento dei folati, è essenziale somministrare un ulteriore supplemento di acido folico. Anche il 5-ASA e i suoi derivati per via topica sono sicuri durante la gravidanza, così come i glucocorticoidi, che sono indicati nelle forme moderate o gravi della malattia. La quantità di glucocorticoidi assunta dal neonato è minima. Gli antibiotici più sicuri da usare nelle donne con MC in gravidanza, per brevi periodi di tempo (settimane e non mesi), sono l'ampicillina e le cefalosporine. Il metronidazolo può essere utilizzato nel secondo o nel terzo trimestre. La ciprofloxacina causa lesioni cartilaginee negli animali immaturi e dovrebbe essere evitata a causa dell'assenza di dati circa i suoi effetti sull'accrescimento e lo sviluppo negli esseri umani.

L'assunzione di 6-MP e di azatioprina in corso di gravidanza comporta un rischio minimo o addirittura nessun rischio, ma l'esperienza tuttora è limitata. Se una paziente non può sospendere tale farmaco oppure ha una recidiva che richiede la terapia con 6-MP/azatioprina durante la gravidanza, il trattamento può essere proseguito previo consenso informato. Gli effetti di questi farmaci sull'allattamento sono sconosciuti.

Esistono pochi dati sull'uso della CSA in gravidanza. In uno studio condotto su un piccolo numero di pazienti con IBD grave in corso di gravidanza, trattate con ciclosporina per via endovenosa, l'80% delle gravidanze è stato condotto regolarmente a termine senza sviluppo di tossicità renale, malformazioni congenite o difetti di sviluppo. Tuttavia, per la mancanza di dati, la CSA probabilmente va evitata a meno che la paziente necessiti altrimenti di un intervento chirurgico. Il metotrexato è controindicato sia in gravidanza che durante l'allattamento. Per quanto concerne l'infliximab, non è stato segnalato alcun aumento del rischio di nascita di feti morti o di aborto spontaneo precoce o tardivo.

Un intervento chirurgico per la CU va eseguito solo in condizioni di emergenza, quali grave emorragia, perforazione e megacolon refrattario alla terapia medica. La colectomia totale con ileostomia comporta un rischio del 60% di aborto spontaneo post-operatorio. La mortalità fetale post-intervento chirurgico è elevata anche nella MC. Le pazienti sottoposte a IPAA riferiscono un'aumentata frequenza di defecazioni durante la gravidanza, che si risolve nel post-partum. Transitorie ostruzioni del tenue sono state rilevate fino nell'8% delle pazienti con ileostomia.

RISCHIO DI CANCRO NEI PAZIENTI CON MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI

COLITE ULCEROSA

I pazienti con CU di lunga durata presentano un rischio aumentato di sviluppare una displasia epiteliale (Fig. 289-10) e un carcinoma del colon.

FIGURA 289-10 Displasia a basso grado in un paziente affetto da colite ulcerosa. Mucosa colica osservata a medio ingrandimento. Le cripte con displasia a basso grado sono frammiste a cripte in rigenerazione. (Per gentile concessione del dottor R Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; riproduzione autorizzata.)

Il rischio di neoplasia nella CU aumenta con la durata e l'estensione della malattia. Nei pazienti con pancolite, il rischio di cancro aumenta di 0,5-1% all'anno dopo 8-10 anni di malattia. L'unico studio prospettico di sorveglianza condotto sinora ha riportato tassi minori di neoplasia: 2,5% dopo 20 anni di malattia, 7,6% dopo 30 anni di malattia e 10,8% dopo 40 anni di malattia. Il rischio di cancro colorettale è superiore rispetto alla popolazione generale e va condotta di routine una sorveglianza endoscopica.

Una colonscopia con biopsie multiple annuale od ogni 2 anni è raccomandata per i pazienti con pancolite da più di 8-10 anni o colite sinistra da più di 12-15 anni; essa trova largo impiego nello screening e la sorveglianza di una displasia o di un carcinoma. Fattori di rischio per il cancro nella CU sono rappresentati da malattia di lunga durata, malattia estesa, storia familiare di neoplasia colorettale, colangite sclerosante primitiva e riscontro di una stenosi colica e di pseudopolipi infiammatori alla colonscopia.

MALATTIA DI CROHN

I fattori di rischio per lo sviluppo di cancro colorettale nella MC sono la malattia estesa e di lunga durata, la presenza di segmenti colici esclusi, stenosi coliche e colangite sclerosante primitiva, nonché l'anamnesi familiare positiva per cancro del colon. I rischi nella MC e nella CU sono probabilmente sovrapponibili in caso di estensione e durata di malattia analoghe. In uno studio su pazienti con estesa colite di Crohn, è stata rilevata una displasia o una neoplasia maligna nel 22% dei casi al quarto esame di controllo, dopo una colonscopia di screening negativa. Così, nei pazienti con colite di Crohn è raccomandata la stessa strategia di sorveglianza endoscopica adottata per la CU. Il colonscopio pediatrico può essere usato per superare le stenosi nei pazienti con MC, mentre per le stenosi non superabili in pazienti sintomatici va presa in considerazione la chirurgia.

TRATTAMENTO DELLA DISPLASIA E DEL CANCRO

La displasia può manifestarsi come una lesione non rilevata o polipoide. Il riscontro di una displasia non rilevata di alto grado durante la sorveglianza endoscopica richiede un trattamento chirurgico con colectomia totale nella CU, mentre nella MC è possibile effettuare sia la colectomia sia la resezione segmentaria. Se si riscontra una displasia di basso grado (Fig. 289-10), la maggior parte degli autori raccomanda di eseguire immediatamente la colectomia. Nei pazienti affetti da CU o MC colica possono svilupparsi adenomi, suscettibili di rimozione per via endoscopica purché le biopsie della mucosa circostante siano negative per displasia.

Nei pazienti con IBD risulta aumentato anche il rischio di sviluppare altre neoplasie. I pazienti con MC possono presentare un aumento del rischio di linfoma non Hodgkin, leucemia e sindromi mielodisplastiche. La MC perianale cronica grave e associata a complicanze può comportare un aumento del rischio di cancro del retto distale e del canale anale (carcinoma a cellule squamose). Sebbene il rischio assoluto di adenocarcinoma del piccolo intestino nella MC sia basso (2,2% a 25 anni secondo uno studio), i pazienti con malattia dell'intestino tenue estesa e di lunga durata dovrebbero essere sottoposti a screening.

QUALITÀ DI VITA DEI PAZIENTI CON MALATTIA INFIAMMATORIA INTESTINALE

L'accertamento della qualità di vita ha un ruolo importante nella valutazione e nel trattamento dei pazienti con IBD. Sebbene negli studi clinici condotti sinora siano stati utilizzati indici tradizionali di valutazione dell'attività di malattia, come il Crohn's Disease Activity Index (CDAI) usato per quantificare l'efficacia terapeutica, essi non riflettono la qualità di vita dei pazienti. L'Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) è uno strumento valido, malattia-specifico, usato per valutare la qualità di vita. Si tratta di un questionario con 32 domande che valuta la funzione globale, i sintomi sistemici e intestinali, l'impatto sociale e funzionale e lo stato emotivo. Rispetto alla popolazione generale, i pazienti con IBD presentano una qualità di vita peggiore in relazione a tutti i sei aspetti considerati. Le più comuni preoccupazioni dei pazienti con CU riguardano la possibilità di una stomia, il possibile sviluppo del cancro, gli effetti dei farmaci, la natura incerta della malattia e la necessità di intervento chirurgico. Nella MC le preoccupazioni più frequenti sono l'origine incerta della malattia, il decadimento dello stato fisico generale, gli effetti dei farmaci, la necessità di intervento chirurgico e di una stomia.

BIBLIOGRAFIA

ABREU MT et al: Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 123(3):679, 2002

AUSTIN G et al: Positive and negative predictive values: Use of inflammatory bowel disease serologic markers. Am J Gastroenterology 101:413, 2006

BAUMGART DC, SANDBORN WJ: Inflammatory bowel disease: Clinical aspects and established and evolving therapies. Lancet 369:1641, 2007

ITZKOWITZ S et al: Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 11(3):314, 2005

KORNBLUTH A et al: Ulcerative colitis practice guidelines in adults. Am J Gastroenterol 99(7):1371, 2004

LOFTUS EV: Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 126:1504, 2004

RUTGEERTS P et al: Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 126:1593, 2004

RUTTER MD et al: Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 130:1030, 2006

290 Sindrome dell'intestino irritabile

Chung Owyang

La sindrome dell'intestino irritabile (*irritable bowel syndrome*, IBS) è un disturbo funzionale dell'intestino caratterizzato da dolore o fastidio addominale e modificazioni dell'alvo, in assenza di lesioni organiche identificabili. Non esistono marker diagnostici per l'IBS; la diagnosi è essenzialmente clinica. Nel 2006 i criteri di Roma II per la diagnosi di IBS sono stati rivisti (Tab. 290-1). L'IBS è una delle condizioni patologiche più frequentemente riscontrate nella pratica clinica, sebbene rimanga una delle meno comprese. In tutto il mondo circa il 10-20% dei soggetti adulti e adolescenti presentano sintomi di IBS e molti studi evidenziano una predominanza nel sesso femminile. I sintomi "vanno e vengono", spesso sovrapponendosi ad altri disturbi di natura funzionale come la fibromialgia, la cefalea, il dolore lombare e affezioni genito-urinarie. La gravità dei sintomi è variabile e può significativamente peggiorare la qualità di vita, con conseguente aumento

TABELLA 290-1 CRITERI DIAGNOSTICI PER LA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE[a]

Dolore/fastidio[b] addominale ricorrente, presente almeno 3 giorni al mese negli ultimi 3 mesi, associato a *due o più* delle seguenti condizioni:
1. Miglioramento con la defecazione
2. Esordio associato a un cambiamento della frequenza dell'alvo
3. Esordio associato a un cambiamento della forma (aspetto) delle feci

[a] Criteri rispettati negli ultimi 3 mesi, con esordio dei sintomi almeno 6 mesi prima della diagnosi.
[b] Fastidio significa una sensazione "fastidiosa" non definita come dolore. Nella studi di ricerca fisiopatologici e nei trial clinici è richiesta una frequenza di dolore/fastidio di almeno 2 giorni alla settimana, durante la valutazione, per l'inserimento del soggetto nello studio.
Fonte: Longstreth et al., con modifiche.

delle spese sanitarie. I progressi delle scienze di base e in ambito clinico hanno consentito una migliore comprensione dei fattori determinanti, fisiologici e psicosociali, alla base dell'IBS. Alterata motilità gastrointestinale, iperalgesia viscerale, disturbi dell'interazione tra sistema nervoso e tratto gastroenterico, anomalie nella processazione a livello centrale, disturbi autonomici e ormonali, fattori genetici e ambientali e disturbi psicologici sono variabilmente coinvolti a seconda del soggetto interessato. Questo progresso nella conoscenza potrebbe tradursi in un miglioramento dell'approccio terapeutico.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

L'IBS è un disturbo che interessa soggetti di ogni età, sebbene la maggior parte dei pazienti sviluppi i primi sintomi prima dei 45 anni. Alle donne viene posta diagnosi di IBS 2-3 volte più frequentemente dei maschi, ed esse rendono conto dell'80% dei pazienti con IBS grave. Come illustrato nella tabella 290-1, il dolore o fastidio addominale è un sintomo chiave per la diagnosi di IBS. Questi disturbi dovrebbero migliorare con l'evacuazione e/o il loro esordio si associa a modificazioni delle frequenza dell'alvo o della consistenza delle feci. La diarrea o la stipsi senza dolore non soddisfano da soli i criteri diagnostici. Sintomi aggiuntivi, che non rientrano nei criteri per la diagnosi ma avvalorano il sospetto diagnostico, comprendono sforzo alla defecazione, urgenza o un senso di evacuazione incompleta, presenza di muco nelle feci e distensione addominale.

Dolore addominale In accordo con gli attuali criteri di diagnosi per la IBS, il dolore o il fastidio addominale sono prerequisiti clinici fondamentali. Il dolore addominale è altamente variabile per intensità e sede; esso è localizzato all'ipogastrio nel 25% dei casi, al fianco destro nel 20% dei casi, al fianco sinistro nel 20% dei casi e all'epigastrio nel 10% dei pazienti. Il dolore è frequentemente episodico e crampiforme, ma può sovrapporsi a un dolore costante di fondo. Può essere d'intensità talmente lieve da essere pressoché ignorato o, al contrario, interferire con le attività quotidiane. Tuttavia, la malnutrizione dovuta a un inadeguato apporto calorico è assolutamente rara nel soggetto con IBS. La deprivazione di sonno è altrettanto infrequente poiché il dolore è presente pressoché solo nelle ore diurne. Comunque, i pazienti con IBS si svegliano frequentemente durante la notte: pertanto, il dolore notturno non consente di discriminare tra disturbo organico e disturbo funzionale. Il dolore è spesso esacerbato dai pasti o da stress emotivi e alleviato dall'emissione di feci o gas. Inoltre, le donne con IBS riferiscono un peggioramento della sintomatologia durante la fase premestruale e mestruale.

Alterazioni dell'alvo Le alterazioni dell'alvo sono la principale manifestazione clinica dell'IBS. L'alterazione più comunemente riferita è l'alternarsi di stipsi a diarrea, generalmente con un quadro che predomina sull'altro. Inizialmente la stipsi può essere episodica, ma col tempo essa diventa continua e progressivamente resistente al trattamento con lassativi. Le feci sono normalmente dure, di dimensioni ridotte, forse a causa di un'eccessiva disidratazione conseguente alla prolungata permanenza nel colon e a una componente spastica. La maggioranza dei pazienti riferisce inoltre una sensazione di evacuazione incompleta, che conduce a ripetuti tentativi di defecazione in un breve periodo di tempo. Nei pazienti il cui sintomo predominante è la stipsi, si possono avere settimane o mesi di stipsi interrotti da brevi periodi di diarrea. In altri pazienti la diarrea può essere il sintomo predominante. La diarrea è prevalentemente caratterizzata da piccoli volumi di feci non formate; nella maggior parte dei pazienti il volume fecale è inferiore a 200 ml/die. La diarrea notturna non è una caratteristica dell'IBS. La diarrea può essere aggravata dallo stress o dall'assunzione di cibo. Le feci possono contenere notevoli quantità di muco; per questo motivo anche il termine *colite mucosa* è stato usato per descrivere l'IBS. Tuttavia questa denominazione è fuorviante poiché nell'IBS non vi è alcuna flogosi. Il sanguinamento non è una caratteristica dell'IBS (a meno che siano presenti emorroidi), e lo stesso vale per il malassorbimento e il calo ponderale.

I sottotipi di IBS sono estremamente mutevoli. In un gruppo di pazienti con circa il 33% di soggetti con variante IBS-diarrea (IBS-D), il 33% con variante IBS-stipsi (IBS-S) e il 33% con variante IBS-mista (IBS-M), il 75% dei soggetti cambia sottotipo e il 29% passa dal sottotipo IBS-S a IBS-D nell'arco di un anno. L'eterogeneità e la storia naturale variabile dell'alvo nell'IBS aumentano le difficoltà nel condurre studi fisiopatologici e trial clinici.

Meteorismo e flatulenza I pazienti con IBS spesso lamentano distensione addominale, con aumento delle eruttazioni e della flatulenza, che essi attribuiscono a un incremento della presenza di gas. Benché ciò possa essere vero in alcuni dei pazienti con questi sintomi, le indagini quantitative rilevano che la maggior parte di coloro che riferiscono un aumento dei gas intestinali in realtà ne genera quantità normali. La maggior parte dei pazienti con IBS diventa sintomatica anche in presenza di minimi livelli di distensione intestinale, suggerendo che alla base della sintomatologia vi sia una ridotta tolleranza alla distensione più che un'eccessiva quantità di gas intraluminale. I pazienti con IBS presentano un'alterazione del transito intestinale e una riduzione della tolleranza alla distensione pre-evacuativa intestinale. Inoltre, essi tendono a far refluire il gas prodotto in senso prossimale e ciò potrebbe spiegare l'incremento delle eruttazioni.

Sintomi dell'apparato digerente superiore Una percentuale compresa tra il 25 e il 50% dei pazienti con IBS accusa dispepsia, pirosi retrosternale, nausea e vomito. Questo suggerisce che possono essere coinvolti tratti dell'apparato digerente diversi dal colon. Registrazioni prolungate dell'attività motoria dell'intestino tenue in pazienti con IBS evidenziano un'alta incidenza di alterazioni della motilità intestinale durante il giorno (periodo di veglia), mentre il quadro motorio notturno resta invariato rispetto a quello dei controlli sani. Tra la dispepsia e l'IBS vi è una notevole sovrapposizione. La prevalenza dell'IBS è maggiore in pazienti con dispepsia (31,7%) rispetto a quelli che non riferiscono sintomi dispeptici (7,9%). Di contro, tra i soggetti con IBS, il 55,6% riferisce dispepsia. Inoltre, i sintomi addominali funzionali possono modificarsi nel tempo passando da una predominante dispepsia all'IBS e viceversa. È quindi ragionevole ritenere che la dispepsia funzionale e l'IBS potrebbero essere due manifestazioni di una singola, più estesa, patologia dell'apparato intestinale. Inoltre, i sintomi dell'IBS sono prevalenti in pazienti con dolore toracico non cardiaco, suggerendo una sovrapposizione con altri disturbi funzionali dell'intestino.

FISIOPATOLOGIA

La patogenesi dell'IBS è poco conosciuta, benché siano stati proposti diversi fattori, come una sproporzionata attività viscerale motoria e sensitiva, disturbi psicologici, stress e fattori luminali.

Alcuni studi sull'attività motoria e mioelettrica del colon non hanno rilevato anomalie caratteristiche in condizioni di base. Al contrario, anomalie motorie del colon sono maggiormente evidenti sotto stimolo. I pazienti con IBS possono presentare un'attività motoria aumentata fino a 3 ore dopo il pasto a livello del retto-sigma. In maniera analoga, quando si gonfia di un palloncino intrarettale, per esempio, si evoca una risposta contrattile marcata, che può anche essere prolungata nel tempo, sia nei pazienti con IBS a impronta prevalentemente diarroica sia in quelli con malattia a impronta prevalentemente stitica. La registrazione dell'attività motoria nel colon trasverso, nel colon discendente e nel sigma mostra che nei pazienti con IBS a impronta diarroica l'indice di motilità e il picco delle contrazioni propagate di ampiezza elevata (*high-amplitude propagating contractions*, HAPC) sono maggiori rispetto ai soggetti sani. Queste contrazioni sono associate a un rapido transito colico e accompagnate da dolore addominale.

Come nel caso dell'attività motoria, i pazienti con IBS mostrano frequentemente risposte sensoriali esagerate alla stimolazione viscerale. Il dolore postprandiale è stato correlato all'arrivo del bolo alimentare nel cieco nel 74% dei pazienti. Gonfiando un palloncino intrarettale si producono sensazioni, sia dolorose sia non dolorose, a volumi inferiori nei pazienti con IBS rispetto a volontari sani di controllo, pur mantenendo costante la pressione intrarettale, il che suggerisce una disfunzione afferente. Studi simili condotti in pazienti con dispepsia non ulcerosa e dolore toracico non cardiogeno evidenziano ipersensibilità alla distensione gastrica ed esofagea, sollevando il dubbio che tali condizioni abbiano una base fisiopatologica comune. Nei pazienti con IBS, i lipidi abbassano la soglia della prima sensazione di fastidio in seguito a distensione gassosa e quella del dolore. Inoltre, dopo ingestione di lipidi i pazienti con IBS presentano un'area di dolore riferito addominale più ampia rispetto ai soggetti sani. Quindi, nei pazienti con IBS i sintomi postprandiali possono essere almeno in parte spiegati da un'esagerata componente sensitiva, dipendente dai nutrienti, della risposta gastrocolica. Nonostante l'aumentata sensibilità viscerale, i pazienti con IBS non mostrano un aumento della sensibilità al dolore in altre sedi corporee; ciò sembra indicare che la via afferente coinvolta nell'IBS sia selettiva per l'innervazione splancnica e che le vie somatiche siano risparmiate. I meccanismi responsabili dell'ipersensibilità viscerale sono ancora oggetto di studio. Tali risposte eccessive potrebbero essere dovute a: 1) aumento della sensibilità delle terminazioni sensoriali viscerali, con reclutamento di nocicettori altrimenti silenti; 2) ipereccitabilità spinale con attivazione dell'ossido nitrico e, forse, altri mediatori; 3) modulazione endogena centrale della trasmissione nocicettiva periferica (corticale o a livello del tronco cerebrale); 4) possibile sviluppo, nel tempo, di iperalgesia dovu-

TABELLA 290-2 MECCANISMI RITENUTI ALLA BASE DELL'IPERSENSIBILITÀ VISCERALE

Sensibilità delle terminazioni sensoriali	Iperalgesia di lunga durata
Nocicettori "silenti"	Regolazione corticale tonica
Modulazione del sistema nervoso centrale	Neuroplasticità
Corteccia	
Tronco cerebrale	

ta a processi di plasticità neuronale prolungata, che possono portare ad alterazioni permanenti o semipermanenti delle risposte sensoriali alla stimolazione viscerale cronica o ricorrente (Tab. 290-2).

Il ruolo del sistema nervoso centrale (SNC) nell'IBS è fortemente avvalorato dai seguenti dati: 1) forte associazione tra disturbi emotivi riferibili a stress ed esacerbazione sintomatologica; 2) risposta a terapie che agiscono a livello della corteccia cerebrale. Studi neuroradiologici funzionali del cervello, come quelli che utilizzano la risonanza magnetica (RM), hanno dimostrato che in risposta alla stimolazione colica distale la porzione centrale della corteccia del cingolo, una regione cerebrale che interviene nel controllo dei processi d'attenzione e nella selezione delle risposte, mostra un'elevata attivazione nei soggetti con IBS. La modulazione di questa regione si associa a cambiamenti della sensazione di spiacevolezza soggettiva del dolore. Inoltre, pazienti con IBS mostrano un'attivazione preferenziale del lobo prefrontale, che contiene i circuiti inerenti alla vigilanza che aumentano lo stato di allerta. Ciò potrebbe rappresentare una sorta di disfunzione cerebrale che conduce a un'aumentata percezione del dolore viscerale.

Fino nell'80% dei pazienti con IBS vengono segnalate, soprattutto da parte dei centri di riferimento, anomalie psichiatriche. La maggior parte di questi pazienti presenta sintomi eccessivi in risposta alla distensione viscerale; tale alterazione persiste anche dopo l'esclusione di fattori psicologici. Nei pazienti con IBS i fattori psicologici influenzano la soglia del dolore; lo stress altera le soglie sensoriali. È stata segnalata un'associazione tra precedenti abusi sessuali o maltrattamenti e lo sviluppo di IBS. Il rapporto fisiopatologico tra IBS e abuso sessuale o maltrattamenti è ignoto. Gli abusi sessuali non sono associati a una riduzione della soglia dolorifica nei pazienti con IBS.

In conclusione, i pazienti con IBS presentano frequentemente un'aumentata attività motoria reattiva del colon e dell'intestino tenue a vari stimoli e sensibilità viscerale alterata, associata a un abbassamento della soglia sensoriale. Questo potrebbe essere la conseguenza di un'alterata regolazione del SNC o del sistema nervoso enterico (Fig. 290-1).

L'IBS può essere indotta da infezioni gastrointestinali. In uno studio su 544 pazienti con gastroenterite batterica confermata, il 25% ha sviluppato successivamente l'IBS. Di contro, circa un terzo dei pazienti con IBS riferisce un episodio simil-gastoenteritico all'esordio della sintomatologia cronica. Questa forma di IBS "post-infettiva" si sviluppa più frequentemente nelle donne, colpisce maggiormente i giovani rispetto agli anziani e si osserva più frequentemente in soggetti con malattia diarroica acuta protratta. I microrganismi coinvolti nell'infezione iniziale sono *Campylobacter*, *Salmonella* e *Shigella*. I pazienti con infezione da *Campylobacter* tossino-positivi sviluppano con più probabilità un'IBS post-infettiva. Un aumento del numero di cellule enteroendocrine rettali e dei linfociti T e un incremento della permeabilità intestinale sono modificazioni acute, successive all'enterite da *Campylobacter*, che possono persistere per più di un anno e contribuire allo sviluppo dell'IBS post-infettiva.

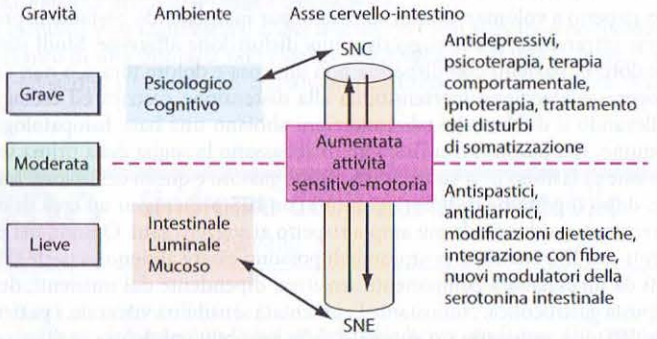


FIGURA 290-1 Obiettivi terapeutici nella sindrome dell'intestino irritabile. I pazienti con sintomi lievi o moderati generalmente presentano una sintomatologia intermittente correlata a un'alterata fisiologia intestinale. I trattamenti includono agenti farmacologici che agiscono sull'intestino, come gli antispastici e gli antidiarroici, l'integrazione con fibre e i modulatori della serotonina intestinale. I pazienti con sintomi gravi hanno generalmente un dolore costante e difficoltà psicosociali. Questo gruppo di pazienti viene trattato al meglio con antidepressivi e altre terapie psicologiche. SNC, sistema nervoso centrale; SNE, sistema nervoso enterico.

Le cellule enterocromaffini contenenti serotonina (5-HT) presenti nel colon risultano aumentate nei pazienti con IBS a impronta diarroica rispetto ai soggetti sani o ai pazienti con colite ulcerosa. Inoltre, i livelli plasmatici postprandiali di 5-HT sono significativamente più elevati in questi pazienti rispetto ai controlli sani. Poiché la serotonina svolge un ruolo importante nella regolazione della motilità gastrointestinale e nella percezione viscerale, l'aumentato rilascio di serotonina potrebbe influire sui sintomi postprandiali di questi pazienti e rappresentare la base concettuale per l'uso degli antagonisti della 5-HT nel trattamento di questa patologia.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Sindrome dell'intestino irritabile

Poiché non esistono alterazioni patognomoniche, la diagnosi di IBS si basa sul riconoscimento di alcune caratteristiche cliniche e sull'esclusione di patologie organiche. Un'anamnesi e un esame obiettivo accurati sono spesso di aiuto nel giungere alla diagnosi. Le seguenti caratteristiche cliniche sono suggestive di IBS: ricorrenza del dolore addominale localizzato ai quadranti inferiori con alterazione della frequenza dell'alvo per un lungo periodo di tempo senza che compaia deterioramento organico; insorgenza dei sintomi durante periodi di stress o di problemi emotivi; assenza di altri sintomi sistemici quali febbre e calo ponderale; volume fecale ridotto senza presenza di sangue.

Per contro, la comparsa dei sintomi per la prima volta in età avanzata, un decorso progressivo dal momento dell'insorgenza, il persistere della diarrea dopo un digiuno di 48 ore e la presenza di diarrea notturna o steatorrea depongono contro la diagnosi di IBS.

Poiché i sintomi più importanti dell'IBS – dolore addominale, borborigmi e alterazione dell'alvo – sono frequenti in molte patologie organiche dell'apparato digerente, l'elenco delle possibili diagnosi differenziali è lungo. La qualità, la sede e le modalità di insorgenza del dolore possono essere utili nel suggerire specifiche patologie. Un dolore da IBS che insorga a livello epi-mesogastrico o in sede periombelicale deve essere differenziato da una patologia delle vie biliari, dalla malattia ulcerosa peptica, dall'ischemia intestinale e dal carcinoma dello stomaco e del pancreas. Se il dolore insorge principalmente nei quadranti addominali inferiori occorre considerare la possibilità di diverticolosi e diverticolite del colon, di malattie infiammatorie intestinali (malattia di Crohn e colite ulcerosa) e di carcinoma del colon. Un dolore postprandiale accompagnato da eruttazione, nausea e vomito suggerisce una gastroparesi o uno stato subocclusivo. L'infestazione intestinale da *Giardia lamblia* o da altri parassiti può causare sintomi simili. Quando la diarrea è il sintomo prevalente, vanno esclusi il deficit di lattasi, l'abuso di lassativi, il malassorbimento, la malattia celiaca, l'ipertiroidismo, malattie infiammatorie intestinali e la diarrea infettiva. Sul versante opposto, la stipsi può costituire un effetto collaterale di molteplici farmaci, come gli anticolinergici, gli antipertensivi e gli antidepressivi. Patologie endocrine quali l'ipotiroidismo e l'ipoparatiroidismo devono essere considerate nella diagnosi differenziale della stipsi, in particolare se sono presenti altri segni o sintomi sistemici di queste patologie endocrine. Inoltre, la porfiria acuta intermittente e l'avvelenamento da piombo possono manifestarsi in maniera simile all'IBS, con stipsi dolorosa quale sintomo principale. Queste possibilità vanno sospettate sulla base della presentazione clinica e confermate da appropriati test sierici e urinari.

Poche indagini sono richieste nei pazienti con IBS tipica, senza segni o sintomi d'allarme. Indagini non necessarie possono essere costose e talvolta dannose. Tra i fattori definiti dall'American Gastroenterological Association che vanno considerati per decidere fino a quale livello debba essere approfondita l'indagine diagnostica vi sono: durata dei sintomi, cambiamento dei sintomi nel tempo, età e sesso del paziente, stato di salute generale, precedenti indagini diagnostiche eseguite, familiarità per patologia colorettale neoplastica e livello di insoddisfazione psicosociale. Per esempio, un individuo giovane con lievi sintomi richiede indagini diagnostiche minime, mentre un individuo più anziano o con sintomatologia rapidamente progressiva dovrebbe essere sottoposto a indagini che permettano di escludere con certezza una patologia organica. La maggior parte dei pazienti dovrebbe essere sottoposta a esami del sangue (emocromo completo) e a una rettosigmoidoscopia; inoltre, le feci dei pazienti con diarrea dovrebbero essere esaminate per la ricerca di uova e parassiti. I pazienti con età superiore a 40 anni dovrebbero essere sottoposti a un clisma opaco con doppio contrasto o a una

colonscopia. Nei pazienti con sintomi principali costituiti da diarrea e meteorismo la possibilità di un deficit di lattasi va esclusa con un test del respiro all'idrogeno o con una valutazione dopo dieta priva di lattosio per 3 settimane. Alcuni pazienti con IBS a impronta diarroica possono avere una malattia celiaca non diagnosticata. Dal momento che i sintomi da malattia celiaca rispondono alla dieta priva di glutine, l'esecuzione di test diagnostici per la malattia celiaca potrebbe ridurre anni di morbilità e spese sanitarie. Studi di analisi decisionale dimostrano che la ricerca dei marker sierologici per la celiachia nei pazienti con IBS a impronta diarroica ha un costo accettabile quando la prevalenza della malattia celiaca è superiore all'1% e questa è la strategia dominante se la prevalenza è superiore all'8%. In pazienti con concomitanti sintomi dispeptici può essere utile un esame radiologico del tratto gastrointestinale superiore o un'esofagastroduodenoscopia. Nei pazienti con dolore postprandiale in corrispondenza dell'ipocondrio destro si deve studiare ecograficamente la colecisti. Anemia, incremento della velocità di eritrosedimentazione (VES), leucociti o sangue nelle feci e volume fecale maggiore di 200-300 ml/die depongono contro la diagnosi di IBS e suggeriscono altre considerazioni diagnostiche.

TRATTAMENTO SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

INFORMAZIONE DEL PAZIENTE E MODIFICAZIONE DELLA DIETA La rassicurazione del paziente, un'accurata spiegazione della natura funzionale della sintomatologia e consigli su come evitare i cibi che scatenano i sintomi sono i primi passi fondamentali nell'approccio al paziente. Occasionalmente l'esame di una meticolosa relazione scritta della dieta seguita e dei sintomi può consentire di individuare alcune sostanze (per es., caffè, disaccaridi, legumi, cavoli) che determinano un aggravamento dei sintomi. L'eccesso di fruttosio e dolcificanti artificiali come il sorbitolo o il mannitolo possono causare distensione addominale, crampi e flatulenza. Come tentativo terapeutico, bisognerebbe incoraggiare il paziente a eliminare qualsiasi cibo che possa essere causa di sintomi. Tuttavia i pazienti devono evitare diete insufficienti sotto il profilo nutrizionale.

Agenti formanti massa Una dieta ricca di fibre e agenti formanti massa, come la crusca o sostanze colloidi e idrofile, sono spesso utili nel trattamento dell'IBS. Alcuni studi indicano che le fibre alimentari hanno diversi effetti sulla fisiologia del colon. Le fibre possono determinare un aumento della massa fecale grazie alla loro azione di idroritenzione e alla capacità di aumentare l'escrezione di batteri con le feci. Inoltre, esse incrementano la velocità di transito intestinale nella maggior parte delle persone. Nei pazienti con IBS a impronta prevalentemente diarroica, con transito più veloce della media, le fibre sono in grado di rallentarlo. Inoltre, a causa delle loro proprietà idrofiliche, gli agenti formanti massa trattengono i liquidi, prevenendo così l'eccessiva idratazione o disidratazione delle feci. L'ultima osservazione può spiegare l'esperienza clinica in base alla quale, in alcuni pazienti con IBS, una dieta ricca di fibre riduce la diarrea. Più recentemente, è stato dimostrato che l'integrazione alimentare con psyllium riduce la sensazione di distensione rettale, indicando che le fibre potrebbero avere un effetto sulla funzione afferente viscerale.

Gli effetti benefici della dieta ricca di fibre sulla fisiologia del colon suggeriscono la possibilità che le fibre possano rappresentare un trattamento efficace nei pazienti con IBS, ma i trial controllati condotti sinora hanno fornito risultati discordanti. Questo non è sorprendente dal momento che l'IBS è una patologia eterogenea, in cui alcuni pazienti hanno prevalentemente diarrea e altri prevalentemente stipsi. La maggior parte degli studi riporta un aumento del peso fecale, una riduzione del tempo di transito nel colon e miglioramento della stipsi. Altri hanno rilevato un beneficio nei pazienti con diarrea alternata a stipsi, dolore e gonfiore; comunque, in gran parte degli studi non è stata osservata alcuna risposta nei pazienti con IBS in cui prevalevano diarrea o dolore. Nell'IBS è possibile che diverse preparazioni di fibre esercitino effetti differenti su sintomi selezionati. Un confronto incrociato su diverse preparazioni di fibre ha dimostrato che lo psyllium induce un miglioramento più evidente per quanto concerne l'irregolarità dell'alvo e il dolore addominale rispetto alla crusca. Inoltre, le preparazioni di psyllium tendono a produrre meno gonfiore e distensione. Nonostante i dati non univoci riguardo all'efficacia, molti gastroenterologi ritengono che nei pazienti con IBS sia opportuno compiere almeno un tentativo con gli agenti formanti massa.

Antispastici Si è osservato che i farmaci anticolinergici possono ridurre temporaneamente la sintomatologia, in particolare i crampi addominali derivanti dallo spasmo intestinale. Benché studi clinici controllati abbiano fornito risultati non omogenei, l'evidenza clinica avvalora l'uso degli anticolinergici quali efficaci antidolorifici nell'IBS. Una metanalisi di 26 studi clinici controllati in doppio cieco sugli antispastici nell'IBS ha evidenziato che questi agenti possono essere efficaci come farmaci sintomatici in alcuni pazienti; sono stati infatti rilevati un miglioramento generale nel 62% dei casi e la riduzione del dolore addominale nel 64%, con risultati migliori rispetto al placebo (rispettivamente 35% e 45%). Questi farmaci sono più attivi se somministrati prima della comparsa delle prevedibili crisi dolorose. Studi di fisiologia dimostrano che gli anticolinergici inibiscono il riflesso gastrocolico; il dolore postprandiale, pertanto, è controllato al meglio dalla somministrazione di anticolinergici 30 minuti prima del pasto, il che consente di ottenere livelli plasmatici adeguati poco prima dell'insorgenza del dolore stesso. La maggior parte degli anticolinergici contiene alcaloidi naturali della *Belladonna atropa*, che possono causare secchezza delle fauci, ritenzione urinaria, offuscamento visivo e sonnolenza. Questi agenti devono essere utilizzati con cautela nell'anziano. Alcuni preferiscono, pertanto, usare anticolinergici di sintesi, come per esempio la diciclomina, che hanno meno effetti sulla secrezione delle mucose e, quindi, danno luogo a minori effetti collaterali.

Antidiarroici Gli oppiacei ad azione periferica rappresentano la terapia iniziale di scelta per l'IBS a impronta diarroica. Studi fisiologici dimostrano che tali farmaci aumentano le contrazioni segmentarie del colon, rallentano il transito fecale, aumentano la pressione anale e riducono la percezione rettale. Quando è presente diarrea grave, specialmente nella variante di IBS con diarrea e senza dolore, possono essere prescritte piccole dosi quotidiane di loperamide, per esempio 2-4 mg ogni 4-6 ore, fino a un massimo di 12 mg. Questa sostanza dà minore dipendenza rispetto al paregorico, alla codeina o alla tintura di oppio. In genere l'intestino non diventa resistente verso gli effetti antidiarroici della tintura di oppio e non è necessario aumentare le dosi per ottenere l'effetto antidiarroico. Questi farmaci sono particolarmente utili se vengono assunti prima che previsti eventi stressanti inducano la diarrea. Un altro agente antidiarroico che può essere usato nei pazienti con IBS è la colestiramina, una resina che lega i sali biliari.

Antidepressivi Oltre ad agire sul tono dell'umore, i farmaci antidepressivi possiedono diversi effetti fisiologici che possono essere utili nell'IBS. Nei pazienti con IBS a impronta prevalentemente diarroica l'imipramina, un antidepressivo triciclico, rallenta la propagazione del complesso motorio migrante digiunale e aumenta il tempo di transito oro-cecale e di tutto l'intestino. Secondo alcuni studi anche i triciclici possono modificare la funzione nervosa viscerale afferente.

Numerosi studi indicano che gli antidepressivi triciclici possono essere efficaci in alcuni pazienti con IBS. In uno studio condotto per 2 mesi con la desipramina, il dolore addominale si è ridotto nell'86% dei pazienti, mentre ciò si è verificato solo nel 56% dei soggetti trattati con placebo. In un altro studio in cui è stata utilizzata desipramina in 28 pazienti con IBS, si è rilevato un miglioramento nella frequenza delle scariche, nella diarrea, nel dolore e nella depressione. Dopo la stratificazione dei pazienti in base alla forma di IBS, tale miglioramento è stato osservato principalmente nei pazienti con IBS a impronta prevalentemente diarroica, mentre i pazienti con stipsi non hanno tratto giovamento dalla terapia. L'efficacia degli agenti triciclici nel trattamento dell'IBS sembra essere indipendente dalla loro azione sulla depressione. I benefici terapeutici per i sintomi intestinali si manifestano più rapidamente e a una dose più bassa. L'efficacia di altre classi di antidepressivi nel trattamento dell'IBS è stata valutata meno accuratamente. A differenza dei triciclici, la paroxetina, un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina, accelera il transito oro-cecale, suggerendo un possibile uso di questo tipo di farmaco in pazienti con predominanza di stipsi. Il citalopram, appartenente alla stessa classe di farmaci, riduce la percezione della distensione rettale e l'entità della risposta gastrocolica in soggetti sani. Un piccolo studio controllato con placebo sul citalopram condotto su pazienti con IBS ha documentato una riduzione del dolore. Uno studio sulla mianserina, antagonista dei recettori 5-HT_2 e 5-HT_3 della serotonina e antagonista degli α-adrenocettori, ha dimostrato una riduzione del dolore e delle alterazioni funzionali rispetto al placebo. Nonostante questi risultati preliminari, sono necessari ulteriori studi per confermare l'efficacia degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina nella terapia dell'IBS.

Terapia antimeteorismo Il trattamento contro l'eccesso di gas è raramente soddisfacente, tranne che nei casi di ovvia aerofagia o di deficit di disaccaridasi. I pazienti dovrebbero evitare di mangiare velocemente, masticare chewing-gum e bere bevande gassate. La distensione addominale può ridursi se migliora il disturbo intestinale associato, come la IBS o la stipsi. Se il gonfiore si associa a diarrea e peggiora dopo l'ingestione di latticini, frutta fresca, verdura o succhi, può essere utile eliminare dalla dieta determinati cibi o procedere con ulteriori indagini. L'evitare cibi flatogenici, l'esercizio fisico, il calo ponderale e l'assunzione di carbone attivo sono misure che possono essere attuate in sicurezza, ma la cui efficacia non è provata. I dati riguardanti l'impiego di sostanze come il simeticone sono contrastanti. Gli antibiotici non sembrano efficaci, ma alcuni studi con probiotici appaiono incoraggianti. Il beano, un prodotto orale da banco in soluzione a base di β-glucosidasi, può ridurre l'emissione di gas senza diminuire la distensione addominale e il dolore. Gli enzimi pancreatici riducono il gonfiore, la flatulenza e il senso di ripienezza dopo un pasto ipercalorico e ricco di grassi. Il tegaserod riduce il gonfiore addominale in alcune donne con IBS a impronta stitica.

Antagonisti e agonisti recettoriali della serotonina Gli antagonisti recettoriali della serotonina sono stati valutati come possibile terapia per l'IBS a impronta diarroica. La serotonina, agendo sui recettori 5-HT_3, aumenta la sensibilità dei neuroni afferenti che proiettano dall'intestino. Nell'uomo l'alosetron, un antagonista del recettore 5-HT_3, riduce la percezione della stimolazione dolorosa viscerale nell'IBS. Inoltre, induce rilasciamento del retto, au-

menta la compliance rettale e rallenta il transito colico. Un ampio studio controllato con placebo sull'alosetron, della durata di 12 settimane, ha rilevato, in pazienti con IBS che non presentavano stipsi, una riduzione della sensazione di disagio e un miglioramento per quanto riguardava frequenza delle evacuazioni, consistenza delle feci e impellenza dello stimolo all'evacuazione. L'efficacia a lungo termine dell'alosetron è stata confermata da uno studio di follow-up di 48 settimane. Per ragioni non chiare, le donne con IBS traggono maggiore beneficio rispetto agli uomini. Comunque, nella sorveglianza a lungo termine sono stati osservati 84 casi di colite ischemica, inclusi 44 casi che hanno richiesto l'intervento chirurgico, e 4 decessi. Di conseguenza, il farmaco è stato volontariamente ritirato dalla ditta produttrice. L'alosetron è stato poi reintrodotto in commercio negli Stati Uniti nell'ambito di un progetto di gestione del rischio in cui i pazienti devono firmare il consenso. Ciò ha notevolmente ridotto il suo impiego.

I nuovi agonisti dei recettori 5-HT_4, come il tagaserod, esercitano un'attività procinetica legata alla stimolazione della peristalsi. In pazienti affetti da IBS con stipsi prevalente, il tegaserod accelera il transito intestinale e nel colon ascendente. Studi clinici condotti su più di 4000 pazienti con IBS a impronta stitica hanno riportato riduzioni della sensazione di disagio intestinale e miglioramento della stipsi e del gonfiore rispetto al placebo. La diarrea rappresenta il principale effetto collaterale. Tuttavia, il tegaserod è stato ritirato dal commercio dopo che una metanalisi ha rilevato un incremento degli effetti avversi cardiovascolari.

Attivatori dei canali del cloro Il lubiprostone è un acido grasso biciclico che stimola i canali del cloro presenti a livello della membrana apicale delle cellule epiteliali intestinali. La secrezione di cloro induce la diffusione passiva di sodio e acqua nel lume dell'intestino e migliora la funzione intestinale. I principali effetti collaterali sono la nausea e la diarrea. Il lubiprostone rappresenta una nuova classe di farmaci per il trattamento della stipsi cronica con o senza IBS.

RIASSUNTO La strategia di trattamento dell'IBS dipende dalla gravità della patologia **(Tab. 290-3)**. La maggior parte dei pazienti ha sintomi lievi. Tali pazienti, generalmente, vengono trattati dal medico di base, non hanno difficoltà psicosociali (o ne hanno poche) e non richiedono frequentemente l'intervento sanitario. La terapia si fonda sull'educazione, la rassicurazione e modificazioni della dieta e dello stile di vita. Una percentuale minore di pazienti presenta sintomi di intensità moderata, solitamente intermittenti e correlati a un'alterata fisiologia intestinale (per es., peggioramento con l'assunzione di cibo o lo stress), che si riducono con la defecazione. La terapia comprende agenti farmacologici che agiscono sull'intestino, come gli antispastici e gli antidiarroici, l'integrazione con fibre e i nuovi modulatori intestinali della serotonina **(Tab. 290-4)**. Una piccola percentuale di pazienti con IBS ha sintomi gravi e refrattari. Tali soggetti sono generalmente trattati in centri specialistici e frequentemente accusano dolore costante e difficoltà psicosociali (Fig. 290-1). Questo gruppo di pazienti viene trattato al meglio con antidepressivi e altre terapie psicologiche (Tab. 290-4).

TABELLA 290-3 SPETTRO DI GRAVITÀ DELLA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

	Lieve	Moderata	Grave
Caratteristiche cliniche			
Prevalenza	70%	25%	5%
Correlazione con la fisiologia intestinale	+++	++	+
Costanza dei sintomi	0	+	+++
Difficoltà psicosociali	0	+	+++
Richiesta di intervento sanitario	+	++	+++
Tipo di assistenza sanitaria	Medico di base	Specialista	Centro specialistico

TABELLA 290-4 POSSIBILI TERAPIE FARMACOLOGICHE IN RELAZIONE AL SINTOMO DOMINANTE DELLA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

Sintomo	Farmaco	Dose
Diarrea	Loperamide	2-4 mg al bisogno/massimo 12 mg/die
	Colestiramina	4 g ai pasti
	Alosetron[a]	0,5-1 mg due volte/die (nelle forme gravi di IBS in pazienti donne)
Stipsi	Psyllium	3-4 g due volte/die ai pasti inizialmente, poi aggiustare
	Metilcellulosa	2 g due volte/die ai pasti inizialmente, poi aggiustare
	Calcio policarbofilico	1 g da una volta a quattro volte/die
	Lattulosio in sciroppo	10-20 g due volte/die
	Sorbitolo al 70%	15 ml due volte/die
	Polietilenglicole 3350	17 g in 250 ml di acqua/die
	Lubiprostone	24 mg due volte/die
	Idrossido di magnesio	30-60 ml/die
Dolore addominale	Miorilassanti della muscolatura liscia	Da una a quattro volte/die prima dei pasti
	Antidepressivi triciclici	Inizialmente 25-50 mg prima di coricarsi, quindi aggiustare
	Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina	Iniziare con piccole dosi e aumentare al bisogno

[a] Disponibile solo negli Stati Uniti.
Fonte: Longstreth GF et al.; con modifiche.

BIBLIOGRAFIA

DROSSMAN DA et al: AGA technical review on irritable bowel syndrome. Gastroenterology 123:2108, 2002

GERSHON MD, JACK J: The serotonin signaling system: From basic understanding to drug development for functional GI disorders. Gastroenterology 132:397, 2007

LONGSTRETH GF et al: Functional bowel disorders. Gastroenterology 130:1480, 2006

MAYER EA et al: Neuroimaging of the brain-gut axis: From basic understanding to treatment of functional GI disorders. Gastroenterology 131:1925, 2006

MERTZ H: Irritable bowel syndrome. N Engl J Med 349:2136, 2003

OWYANG C: Irritable bowel syndrome, in *Textbook of Gastroenterology*, 4th ed, T Yamada (ed). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2003, pp 1817–42

SPIEGEL BM et al: Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: A cost effectiveness analysis. Gastroenterology 126:1721, 2004

TALLEY NJ: Evaluation of drug treatment for irritable bowel syndrome. Br J Clin Pharmacol 56:362, 2003

291 Malattia diverticolare e comuni patologie dell'ano-retto

Susan L. Gearhart

MALATTIA DIVERTICOLARE

Incidenza ed epidemiologia Tra le popolazioni occidentali, la diverticolosi del colon interessa quasi la metà dei soggetti oltre i 60 anni. Fortunatamente, solamente il 20% dei pazienti con diverticolosi sviluppa una malattia sintomatica. Tuttavia, negli Stati Uniti la malattia diverticolare è responsabile di più di 200 000 ricoveri/anno e ciò la rende la quinta malattia gastrointestinale più costosa. La degenza ospedaliera media è di 9,7 giorni, con un costo medio di 42 000 dollari a paziente. L'età media alla presentazione della malattia è di 59 anni. Sebbene la prevalenza tra maschi e femmine sia simile, i maschi sembrano sviluppare la malattia in età più precoce. La diverticolosi è rara nei Paesi in via di sviluppo in cui la dieta è ad alto contenuto di fibre e scorie. Tuttavia, poco dopo essere giunti negli Stati Uniti, gli immigrati sviluppano la malattia diverticolare con la stessa incidenza dei nativi statunitensi.

Anatomia e fisiopatologia Nell'intestino vi sono due tipi di diverticoli: veri e falsi, o pseudodiverticoli. Un diverticolo "vero" è un'erniazione sacciforme dell'intera parete intestinale, mentre uno pseudodiverticolo è una protrusione della mucosa attraverso la muscolare propria del colon **(Fig. 291-1)**. Il più comune tipo di diverticolo a livello del colon è lo pseudodiverticolo. La protrusione si realizza nel punto in cui l'arteria nutriente (vasa recti) penetra attraverso la muscolare propria; ciò comporta una breccia nell'integrità della parete del colon. Comunemente la diverticolosi interessa il sigma; soltanto il 5% dei soggetti mostra una diverticolosi pancolica. Questa restrizione anatomica può derivare da una zona di relativa

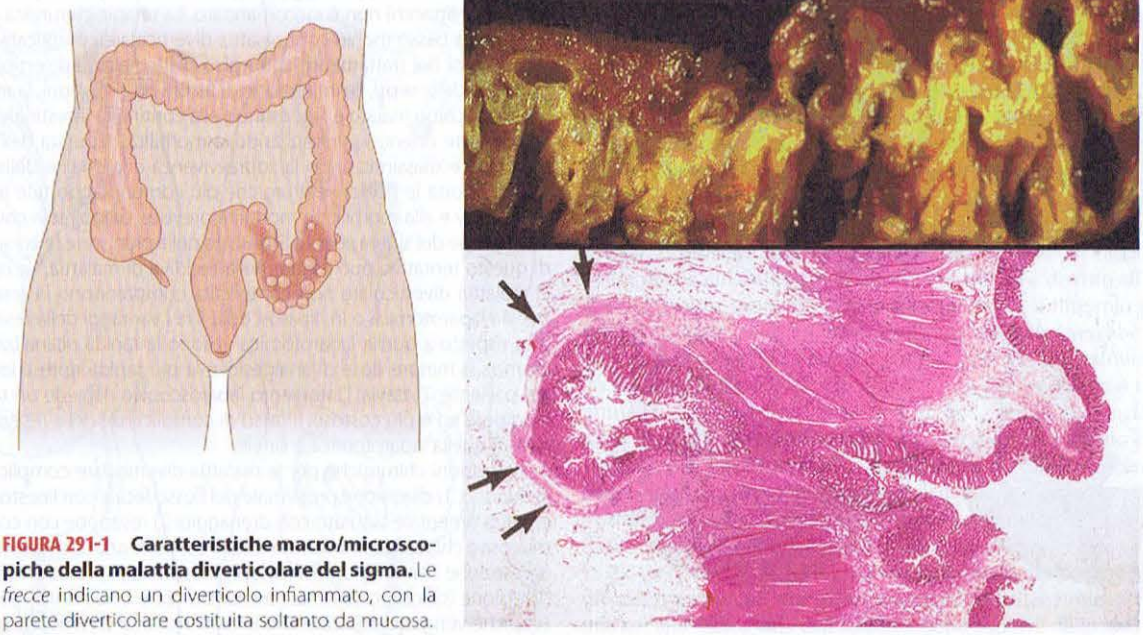


FIGURA 291-1 Caratteristiche macro/microscopiche della malattia diverticolare del sigma. Le *frecce* indicano un diverticolo infiammato, con la parete diverticolare costituita soltanto da mucosa.

alta pressione entro il sigma. Contrazioni di maggiore ampiezza, combinate con feci ad alto contenuto di grassi entro il lume del sigma, inducono la formazione di questi diverticoli. La *diverticolite*, o infiammazione di un diverticolo, è correlata alla ritenzione di materiale particolato dentro il sacco diverticolare e alla formazione di un fecalito. Conseguentemente, il vasa recti è compresso o eroso, conducendo alla perforazione e al sanguinamento.

Presentazione, valutazione e trattamento del sanguinamento diverticolare L'emorragia da un diverticolo del colon è la causa più comune di ematochezia nei pazienti di età superiore ai 60 anni, benché solamente il 20% dei pazienti di diverticolosi presenti un sanguinamento gastrointestinale. I pazienti a rischio aumentato di sanguinamento tendono a essere ipertesi, sono affetti da aterosclerosi e regolarmente utilizzano farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). La maggior parte dei sanguinamenti si risolve spontaneamente con la messa a riposo dell'intestino. Il rischio di risanguinamento nel corso della vita è del 25%.

La localizzazione del sanguinamento diverticolare si effettua con la colonscopia, che può essere sia diagnostica sia terapeutica nel trattamento di un sanguinamento diverticolare lieve o moderato. Se il paziente è stabile, il miglior trattamento del sanguinamento massivo è l'angiografia. L'angiografia mesenterica può localizzare la sede di sanguinamento e occludere il vaso sanguinante con successo nell'80% dei casi. Il paziente può quindi essere seguito nel tempo con colonscopie di follow-up, se necessario, ricercando l'eventuale presenza di colite ischemica. Alternativamente, per eliminare il rischio di un successivo sanguinamento si può ricorrere a una resezione parziale del colon. Ciò può essere vantaggioso in pazienti in terapia anticoagulante cronica. Tuttavia, grazie alle nuove tecniche di embolizzazione altamente selettiva, l'incidenza di ischemia colica è inferiore al 10% e il rischio di risanguinamento acuto non raggiunge il 25%. Un'alternativa è l'infusione selettiva di vasopressina che può arrestare il sanguinamento, sebbene questo trattamento sia stato associato a complicanze significative, compresi l'infarto del miocardio e l'ischemia intestinale. Inoltre, il sanguinamento recidiva nel 50% dei pazienti appena si arresta l'infusione. Gli studi di localizzazione indicano che il sanguinamento avviene più spesso nel colon destro. Per questa ragione, i pazienti con presunto sanguinamento da diverticolosi che richiedano un intervento in emergenza, senza tentativo di localizzazione, dovrebbero essere sottoposti a una colectomia totale. Le attuali raccomandazioni stabiliscono che se il paziente è instabile o ha avuto un sanguinamento di 6 unità di sangue in 24 ore, si dovrebbe procedere all'intervento chirurgico. Nei pazienti senza grave comorbilità, la resezione chirurgica può essere realizzata con un'anastomosi primaria. Una più elevata frequenza di deiscenza anastomotica è stata riportata nei pazienti che hanno ricevuto più di 10 unità di sangue.

Presentazione, valutazione e stadiazione della diverticolite La diverticolite acuta si presenta caratteristicamente con febbre, inappetenza, dolore addominale al quadrante inferiore sinistro e stipsi (Tab. 291-1). In meno del 25% dei casi il paziente può presentarsi con peritonite suggestiva di perforazione diverticolare. All'esame obiettivo il paziente può presentare distensione addominale e segni di peritonite localizzata o generalizzata. Gli esami di laboratorio dimostreranno una leucocitosi. Raramente, un paziente può presentarsi con un livello idroaereo al quadrante inferiore sinistro alla radiografia diretta dell'addome. In questo caso si tratta di un diverticolo gigante del sigma, che deve essere trattato con la resezione per evitare un'imminente perforazione.

TABELLA 291-1 PRESENTAZIONE DELLA MALATTIA DIVERTICOLARE

Malattia diverticolare non complicata –75%
Dolore addominale
Iperpiressia
Leucocitosi
Anoressia/stipsi
Malattia diverticolare compicata –25%
Ascesso 16%
Perforazione 10%
Stenosi 5%
Fistola 2%

La diagnosi di diverticolite è basata fondamentalmente sulla tomografia computerizzata (TC), con i seguenti reperti: diverticoli del sigma, parete del colon ispessita (>4 mm), infiammazione nel grasso pericolico associata o meno a raccolta di materiale di contrasto o liquido. Nel 16% dei pazienti può essere presente un ascesso addominale. I sintomi della sindrome dell'intestino irritabile (*irritable bowel syndrome*, IBS) possono mimare quelli della diverticolite. Perciò, una sospetta diverticolite che non soddisfi i criteri TC o non sia associata a leucocitosi o febbre non è una malattia diverticolare. Altre condizioni che possono mimare la malattia diverticolare comprendono la cisti ovarica, l'endometriosi, l'appendicite acuta e la malattia infiammatoria pelvica.

Il clisma baritato o la colonscopia non dovrebbero essere eseguiti in condizioni acute a causa del maggior rischio di perforazione colica associata all'insufflazione o all'iniezione di materiale di contrasto baritato a pressione. Una neoplasia maligna del sigma può presentarsi come malattia diverticolare. Un clisma baritato o una colonscopia dovrebbero pertanto essere eseguiti circa 6 settimane dopo un attacco di diverticolite.

La *malattia diverticolare complicata* è definita come una malattia diverticolare associata ad ascesso, perforazione o, più raramente, fistola (Tab. 291-1). La malattia diverticolare complicata è stadiata utilizzando il sistema classificativo di Hinchey (Fig. 291-2). Questo sistema di stadiazione è stato sviluppato per prevedere l'esito del trattamento chirurgico della malattia diverticolare complicata. Nella malattia diverticolare complicata con formazione di fistole, i tipi più frequenti sono la fistola cutanea, vaginale e vescicale. Il tragitto fistoloso determina il passaggio di feci attraverso la cute o la vagina o il passaggio di aria nelle urine (pneumaturia). Le fistole co-

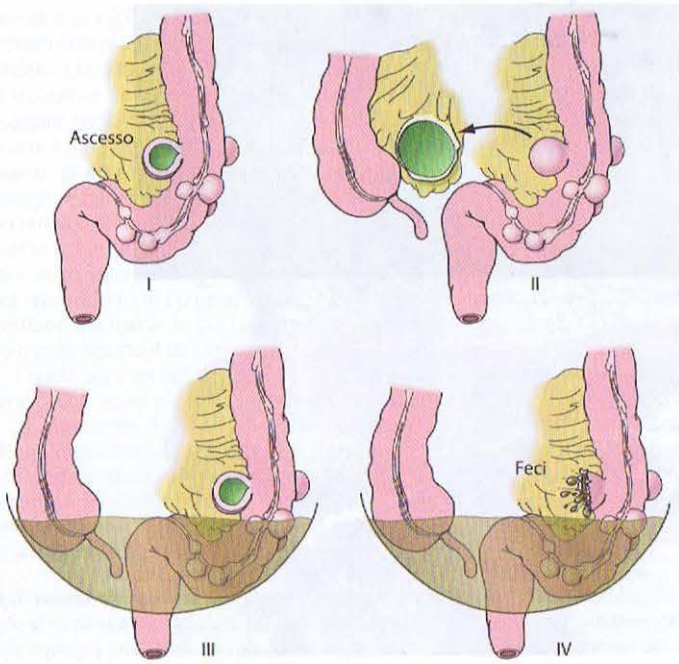


FIGURA 291-2 Classificazione della diverticolite secondo Hinchey. Stadio I: diverticolite perforata con ascesso paracolico al confine. Stadio II: diverticolite perforata che si era chiusa spontaneamente con formazione di ascesso a distanza. Stadio III: diverticolite perforata non comunicante con peritonite stercoracea (I collo diverticolare si è chiuso e il mezzo di contrasto non si diffonde nell'immagine radiografica). Stadio IV: perforazione e libera comunicazione con il peritoneo, che esita in peritonite fecale.

lo-vaginali sono più comuni nelle donne precedentemente sottoposte a isterectomia.

MALATTIA DIVERTICOLARE

TRATTAMENTO MEDICO Una malattia diverticolare asintomatica diagnosticata mediante le tecniche di diagnostica per immagini o al momento della colonscopia è trattata con modifiche dietetiche. I pazienti dovrebbero essere istruiti ad alimentarsi con diete che comprendono 30 g di fibre al giorno. Sono utili supplementi dietetici a base di fibre. Il paziente dovrebbe anche essere istruito a evitare noccioline e popcorn, che possono ostruire il lume di un diverticolo.

Una malattia diverticolare sintomatica, definita attraverso la conferma radiografica ed ematologica di infiammazione e infezione del colon, deve essere trattata inizialmente con antibiotici e riposo intestinale. Quasi il 75% dei pazienti ospedalizzati per diverticolite acuta risponde al trattamento non chirurgico con un adatto regime antimicrobico. L'attuale copertura antimicrobica raccomandata è costituita da trimetoprim/sulfametoxazolo o ciprofloxacina e metronidazolo, efficaci contro i batteri anaerobi e aerobi Gram-negativi. Sfortunatamente, questi antibiotici non coprono gli enterococchi e l'aggiunta di ampicillina è raccomandata nei casi che non rispondono alla terapia. In alternativa, la monoterapia con una penicillina di terza generazione, come la piperacillina per via endovenosa o l'associazione penicillina/acido clavulanico per os, può essere efficace. La durata usuale della terapia antibiotica è di 7-10 giorni. La rifaximina (un antibiotico ad ampio spettro scarsamente assorbito), in combinazione con le fibre, si associa a una minore frequenza di recidiva sintomatologica da malattia diverticolare non complicata. I pazienti devono seguire una dieta leggera fino alla risoluzione del dolore. Il ruolo delle nutrizione parenterale non è stato definito.

TRATTAMENTO CHIRURGICO I fattori di rischio preoperatorio che influenzano la mortalità post-operatoria comprendono un maggior punteggio nella classificazione dell'American Society of Anesthesia (ASA) e una preesistente insufficienza d'organo. Nei pazienti a basso rischio (ASA I o II) la terapia chirurgica può essere offerta a coloro che abbiano avuto almeno due attacchi documentati di diverticolite o che non migliorano rapidamente con la terapia medica. Alcuni studi indicano che la terapia medica può essere continuata anche nei pazienti con più di due attacchi di diverticolite, senza che vi sia un aumento del rischio di perforazione che renda necessaria la colostomia, in particolare nei soggetti di età superiore ai 50 anni. Per contro, i pazienti più giovani possono presentare una malattia più aggressiva; in questi casi prolungare la terapia medica dopo due attacchi non è raccomandato. La terapia chirurgica è indicata in tutti i pazienti a basso rischio con malattia diverticolare complicata.

Gli scopi del trattamento chirurgico della malattia diverticolare includono il controllo della sepsi, l'eliminazione di fistole od ostruzioni, la rimozione del segmento di colon malato e il ripristino della continuità intestinale. Questi scopi devono essere ottenuti minimizzando la morbilità, la durata dell'ospedalizzazione e il costo e massimizzando la sopravvivenza e la qualità della vita. La **tabella 291-2** riporta le opzioni chirurgiche più comuni rapportate alla classificazione di Hinchey e alla morbilità e mortalità previste. Gli obiettivi chirurgici includono la resezione del sigma colpito al di sotto della giunzione retto-sigma; il fallimento di questo tentativo può esitare nella recidiva di malattia. Le opzioni attuali per la malattia diverticolare non complicata comprendono la resezione del sigma per via laparotomica o in laparoscopia. Tra i vantaggi della resezione laparoscopica rispetto a quella laparotomica vi sono la rapida ricanalizzazione (entro un giorno), la minore dose di analgesici e la più rapida ripresa lavorativa da parte del paziente. Tuttavia, l'intervento laparoscopico richiede un tempo operatorio maggiore ed è più costoso. Il tasso di complicanze della resezione laparoscopica e di quella laparotomica è simile.

Le opzioni chirurgiche per la malattia diverticolare complicata **(Fig. 291-3)** includono: 1) diversione prossimale del flusso fecale con ileostomia o colostomia e patch omentale suturato con drenaggio; 2) resezione con colostomia e fistola mucosa o chiusura dell'intestino distale con formazione di una tasca di Hartmann; 3) resezione con anastomosi (coloproctostomia); 4) resezione con anastomosi e diversione (coloproctostomia con ileostomia o colostomia). Le tecniche laparoscopiche vengono utilizzate anche nella malattia diverticolare complicata, ma è riportato un elevato tasso di conversione all'intervento laparotomico.

I pazienti con malattia in stadio I e II secondo Hinchey sono trattati con drenaggio percutaneo seguito da resezione con anastomosi circa 6 settimane dopo. Il drenaggio percutaneo è raccomandato per ascessi di diametro superiore a 5 cm e con parete ben definita e accessibile. Gli ascessi paracolici di diametro inferiore a 5 cm possono risolversi con i soli antibiotici. Controindicazioni al drenaggio percutaneo sono rappresentate dall'assenza di un accesso percutaneo, dalla presenza di pneumoperitoneo e peritonite stercoracea . L'intervento operatorio urgente è attuato se i pazienti sviluppano una peritonite generalizzata e la maggior parte necessita di un trattamento con la procedura di Hartmann. La terapia non chirurgica merita di essere considerata in casi selezionati. In uno studio non randomizzato, il trattamento non operatorio degli ascessi paracolici isolati (stadio I) è risultato associato a una frequenza di recidiva solo del 20% a 2 anni. Oltre l'80% dei pazienti con ascessi a distanza (stadio II di Hinchey) ha richiesto la resezione chirurgica per sintomi ricorrenti.

La malattia allo stadio III di Hinchey viene trattata con la procedura di Hartman o con l'anastomosi primaria e la diversione prossimale. Se il paziente ha significative comorbilità, che rendono l'intervento operatorio rischioso, si può optare per una procedura limitata comprendente il lavaggio peritoneale intraoperatorio (irrigazione) e il patch omentale sulla perforazione emergente con diversione prossimale del flusso fecale mediante ileostomia o colostomia sul colon trasverso. Nessuna anastomosi, di qualunque tipo, si dovrebbe tentare nella malattia al IV stadio di Hinchey. Un approccio conservativo a questi pazienti è associato a una minore mortalità.

Sintomi ricorrenti Sintomi addominali recidivanti dopo la resezione chirurgica per malattia diverticolare si verificano nel 10% dei pazienti. Una malattia diverticolare ricorrente si sviluppa dopo un'inadeguata resezione chirurgica. Un segmento ritenuto di retto-sigma malato è associato a un'in-

TABELLA 291-2 ESITO DELLE TERAPIE CHIRURGICHE PER LA MALATTIA DIVERTICOLARE COMPLICATA

Stadio di Hinchey	Procedura operativa	Frequenza di filtrazione anastomotica, %	Morbilità complessiva, %
I	Resezione con anastomosi primaria senza stoma di diversione	3,8	22
II	Resezione con anastomosi primaria +/– stoma di diversione	3,8	30
III	Procedura di Hartmann o colostomia di diversione e trapianto omentale a valle	–	0 *vs.* 6 (mortalità)
IV	Procedura di Hartmann o colostomia di diversione e trapianto omentale peduncolato	–	6 *vs.* 2 (mortalità)

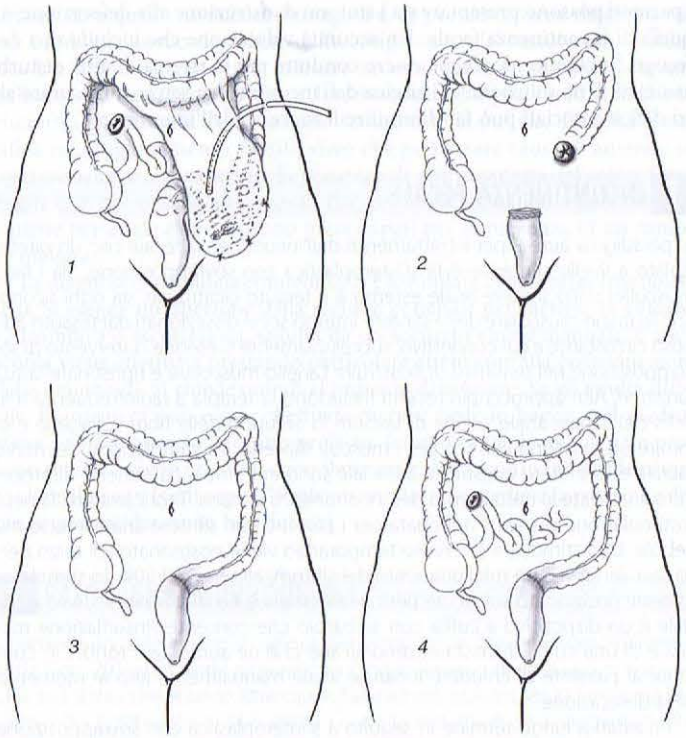


FIGURA 291-3 Tecniche chirurgiche per il trattamento della malattia diverticolare complicata. *1.* Drenaggio, innesto del peduncolo omentale e deviazione prossimale. *2.* Tecnica di Hartman. *3.* Resezione del sigma con coloproctostomia. *4.* Resezione del sigma con coloproctostomia e deviazione prossimale

cidenza doppia di recidiva. Anche una IBS può essere la causa della recidiva dei sintomi iniziali. I pazienti che si presentano con dolori addominali crampiformi e irregolarità dell'alvo in senso diarroico, compatibili con IBS, e vengono sottoposti a intervento chirurgico per presunta diverticolite hanno esiti funzionali peggiori.

MALATTIE COMUNI DELL'ANO-RETTO

PROLASSO RETTALE

Incidenza ed epidemiologia Il prolasso rettale è sei volte più comune nelle donne che nei maschi. L'incidenza del prolasso rettale ha il suo picco nelle donne di età superiore a 60 anni. Donne con prolasso rettale hanno una maggiore incidenza di un'associata patologia del pavimento pelvico, compresi l'incontinenza urinaria, il rettocele, il cistocele e l'enterocele. Circa il 20% dei bambini con prolasso rettale è affetto da fibrosi cistica. Tutti i bambini che si presentano con prolasso dovrebbero essere sottoposti al test del cloruro nel sudore. Associazioni meno comuni comprendono la sindrome di Ehlers-Danlos, la sindrome dell'ulcera solitaria del retto, l'ipotiroidismo congenito e la malattia di Hirschsprung.

Anatomia e fisiopatologia Il prolasso rettale è una protrusione circonferenziale, a tutto spessore, della parete rettale attraverso l'orifizio anale. Esso è spesso associato a sigma ridondante, lassità pelvica e setto rettovaginale (tasca del Douglas) profondo. In passato, il prolasso rettale era considerato il risultato di una iniziale intussuscezione interna rettale, che si verifica sul retto superiore e medio, primo passo in un'inevitabile progressione al prolasso esterno a tutto spessore. Tuttavia, solo 1 su 38 pazienti con prolasso interno seguiti per più di 5 anni ha sviluppato un prolasso a tutto spessore. Altri autori hanno suggerito che il prolasso a tutto spessore sia la conseguenza di un danno a carico delle afferenze nervose dei muscoli del pavimento pelvico o dei nervi pudendi per stiramenti ripetuti durante lo sforzo defecatorio. Il danno a carico dei nervi pudendi indebolirebbe i muscoli del pavimento pelvico, compresi quelli dello sfintere anale esterno. Un danno bilaterale a carico dei nervi pudendi si associa in misura significativamente maggiore al prolasso e all'incontinenza rispetto a quello unilaterale.

Presentazione e valutazione I disturbi più frequentemente riportati includono il fastidio correlato alla presenza di una massa anale, sanguinamento rettale e difficoltà all'igiene perianale. Il prolasso del retto generalmente si verifica dopo la defecazione e si riduce spontaneamente o può richiedere una riduzione manuale da parte del paziente. La stipsi è presente nel 30-67% dei pazienti con prolasso rettale. Incontinenza fecale di diverso grado è presente nel 50-70% dei pazienti. Altri disturbi associati comprendono ostruzione alla defecazione (anismo) nel 30% dei casi, inerzia colica nel 10% dei casi e sindrome dell'ulcera solitaria del retto nel 12%.

Una valutazione ambulatoriale adeguata del paziente viene condotta dopo avere eseguito un clisma che consenta al prolasso di protrudere. Un'importante distinzione dovrebbe essere compiuta tra prolasso rettale a tutto spessore e prolasso isolato mucoso associato a malattia emorroidaria (Fig. 291-4). Il prolasso mucoso si caratterizza per i solchi radiali piuttosto che per le pliche circonferenziali intorno all'ano ed è dovuto all'aumentata lassità del tessuto connettivo tra la sottomucosa e il muscolo sottostante a livello del canale anale. La valutazione del prolasso dovrebbe anche includere la cistoproctografia e la colonscopia. Questi esami valutano i disturbi associati al pavimento pelvico ed escludono una neoplasia o un polipo come punto di origine del prolasso. Se il prolasso rettale si associa a stipsi cronica, il paziente dovrebbe sottoporsi a defecografia e studio del transito con marcatori, in modo da valutare la presenza di anismo o di lento transito colico. L'anismo consegue al tentativo di defecare in presenza di un pavimento pelvico contratto. Questo può essere osservato quando il retto, all'esame fluoroscopico, non assume una conformazione rettilinea mentre il paziente sta cercando di defecare. In presenza di rallentato transito colico, lo studio del transito con marcatori dimostra una ritenzione di più del 20% dei marker alla radiografia dell'addome dopo 5 giorni dalla loro ingestione. Per i pazienti con incontinenza fecale, l'ecografia endoanale e la valutazione manometrica, incluso il test dei nervi pudendi e dei muscoli sfinterici anali, possono essere eseguite prima della chirurgia del prolasso (vedi oltre, "Incontinenza fecale").

TRATTAMENTO DEL PROLASSO RETTALE

L'approccio medico al trattamento del prolasso rettale è limitato e include agenti che incrementano il volume delle feci o supplementi di fibre per favorire il processo di evacuazione. La correzione chirurgica del prolasso rettale è la strada maestra della terapia. Due approcci sono comunemente considerati, trans-addominale e transperineale. Gli approcci trans-addominali sono stati associati a una frequenza inferiore di recidiva, ma alcuni pazienti con significative comorbilità sono trattati al meglio con l'approccio transperineale.

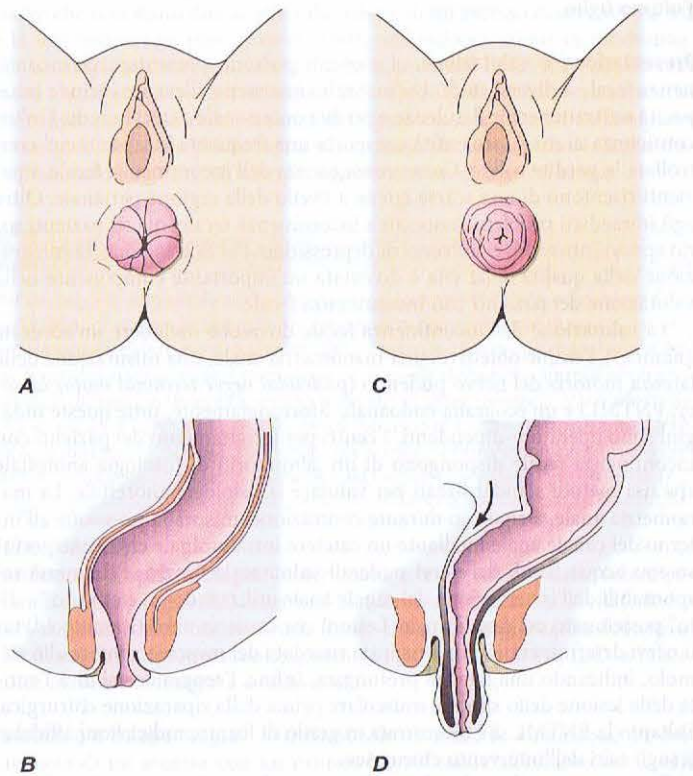


FIGURA 291-4 Gradi del prolasso rettale. Prolasso della sola mucosa (***A*** e ***B***, visione sagittale). Prolasso a tutto spessore associato a retto-sigma ridondante e scavo del Douglas profondo (***C*** e ***D***, visione sagittale).

Comuni approcci transperineali includono la proctectomia trans-anale (procedura di Altmeier), la proctectomia mucosa (procedura di Delorme) o il posizionamento di un anello di Tirsch intorno all'ano. Lo scopo dell'approccio transperineale è rimuovere il rettosigma ridondante. I comuni approcci trans-addominali comprendono la sutura presacrale o la rettopessi (Ripstein), con (Frykman-Goldberg) o senza resezione del sigma ridondante. Procedure trans-addominali possono essere eseguite per via laparoscopica, senza aumento dell'incidenza di recidiva. Lo scopo dell'approccio trans-addominale è tentare di ripristinare una normale anatomia rimuovendo l'intestino ridondante e riattaccando il tessuto di supporto del retto alla fascia presacrale. L'alternativa ultima è la proctectomia addominale con colostomia termino-terminale. La resezione del colon, in generale, è riservata ai pazienti con stipsi e ostruzione alla defecazione. Se è presente un'inerzia totale del colon, sulla base dell'anamnesi di stipsi e dello studio del transito con i marcatori, può essere necessaria una colectomia subtotale con anastomosi ileosigmoidea o rettale al momento della rettopessi.

INCONTINENZA FECALE

Incidenza ed epidemiologia La prevalenza dell'incontinenza fecale negli Stati Uniti va dallo 0,5 all'11%. La maggioranza dei pazienti è rappresentata da donne. Una più alta incidenza di incontinenza è stata riscontrata tra le donne pluripare. Metà dei pazienti con incontinenza fecale soffre anche di incontinenza urinaria. Gran parte delle incontinenze è il risultato di una lesione ostetrica al pavimento pelvico, sia durante l'estrazione del feto sia durante gli sforzi espulsivi del parto. Fattori di rischio durante il parto includono l'impiego del forcipe e la necessità di un'episiotomia. Altre cause includono anomalie congenite quali ano imperforato, trauma o prolasso del retto.

Anatomia e fisiopatologia Il complesso dello sfintere anale è costituito da uno sfintere anale interno e da uno esterno. Lo sfintere interno presenta muscolatura liscia ed è una continuazione dei fasci di fibre circolari della parete del retto. È innervato dal plesso mioenterico e non è pertanto sottoposto a controllo volontario. Lo sfintere anale esterno è in continuità con il muscolo elevatore dell'ano ed è sottoposto a controllo volontario. Il nervo pudendo fornisce l'innervazione motoria allo sfintere anale esterno. Una lesione ostetrica può derivare dalla lacerazione, al momento del parto, delle fibre muscolari localizzate anteriormente. Ciò determina un deficit anteriore ben evidente all'ecografia endoanale. La lesione può anche essere il risultato di uno stiramento del nervo pudendo. La maggioranza delle pazienti che soffrono di incontinenza fecale conseguente a una lesione ostetrica continua a esserne interessata per diversi anni dopo la nascita dell'ultimo figlio.

Presentazione e valutazione I pazienti possono presentare un'incontinenza fecale a diversi stadi. Un'incontinenza meno rilevante include incapacità nel trattenere le flatulenze e perdita occasionale di feci liquide. Un'incontinenza di maggiore entità comporta una frequente incapacità nel controllare le perdite solide. Come conseguenza dell'incontinenza fecale, i pazienti risentono di una scarsa igiene a livello della regione perianale. Oltre agli immediati problemi associati a incontinenza fecale, questi pazienti sono spesso introversi e soffrono di depressione. Per tale ragione, la misurazione della qualità della vita è diventata un'importante componente nella valutazione dei pazienti con incontinenza fecale.

La valutazione dell'incontinenza fecale dovrebbe includere un'accurata anamnesi, l'esame obiettivo, una manometria anale, una misurazione della latenza motoria del nervo pudendo (*pudendal nerve terminal motor latency*, PNTML) e un'ecografia endoanale. Sfortunatamente, tutte queste indagini sono operatore-dipendenti. I centri per il trattamento dei pazienti con incontinenza fecale dispongono di un laboratorio di fisiologia anorettale che usa metodi standardizzati per valutare la fisiologia anorettale. La manometria anale, a riposo o durante contrazione, misura la pressione all'interno del canale anale mediante un catetere intraluminale che viene perfuso con acqua. Studi dei nervi pudendi valutano la funzione dei nervi responsabili dell'innervazione del canale anale utilizzando un elettrodo "a dito" posizionato nel canale anale. Lesioni che causano uno stiramento di tali nervi determineranno una risposta ritardata del muscolo sfintere allo stimolo, indicando una latenza prolungata. Infine, l'ecografia stabilirà l'entità della lesione dello sfintere muscolare prima della riparazione chirurgica. Soltanto la PNTML si è dimostrata in grado di fornire indicazioni affidabili sugli esiti dell'intervento chirurgico.

Raramente un disturbo del pavimento pelvico si presenta da solo. La maggioranza dei pazienti con incontinenza fecale presenta anche un certo grado di incontinenza urinaria. Analogamente, l'incontinenza fecale è una parte del quadro relativo al prolasso di un organo pelvico. Per tale ragione, i pazienti possono presentare sia i sintomi di ostruzione alla defecazione sia quelli di incontinenza fecale. Un'accurata valutazione che includa una defecografia cinetica dovrebbe essere condotta per la ricerca di altri disturbi associati. Una soluzione chirurgica dell'incontinenza senza considerare altri deficit associati può far diminuire il successo dell'intervento.

T INCONTINENZA FECALE

Il "paradigma aureo" per il trattamento dell'incontinenza fecale con un difetto isolato a livello sfinterico è la sfinteroplastica con sovrapposizione. Sia i fasci muscolari dello sfintere anale esterno e il tessuto cicatriziale, sia ogni riconoscibile fascio muscolare dello sfintere interno sono dissezionati dal tessuto adiposo circostante e dal connettivo; successivamente si esegue l'intervento di sovrapposizione nel tentativo di ricostruire l'anello muscolare e ripristinare la sua funzione. Altri approcci più recenti includono la terapia a radiofrequenza a livello del canale anale, al fine di favorire lo sviluppo delle fibre collagene e di fornire un sostegno elastico per i muscoli sfinterici. La stimolazione del nervo sacrale e lo sfintere intestinale artificiale sono entrambi adattamenti di procedure finalizzate al trattamento dell'incontinenza urinaria. Teoricamente, la neurostimolazione sacrale è adeguata per i pazienti con sfintere anale intatto ma debole. Uno stimolatore nervoso temporaneo viene posizionato sul terzo nervo sacrale; se vi è un miglioramento dei sintomi almeno del 50%, lo stimolatore viene posizionato sottocute permanentemente. Lo sfintere intestinale artificiale è un dispositivo a cuffia con serbatoio che consente l'insufflazione manuale di una cuffia disposta attorno all'ano che ne aumenta il tono. Ciò consente al paziente di chiudere il canale anale manualmente fino al momento della defecazione.

I risultati a lungo termine in seguito a sfinteroplastica con sovrapposizione mostrano che il tasso di insuccesso è di circa il 50% dopo 5 anni. Gli esiti peggiori sono riscontrati nei pazienti con PNTML prolungata. I risultati a lungo termine per la neurostimolazione sacrale e per lo sfintere artificiale sono limitati. Tuttavia, allo sfintere artificiale è associato un tasso di infezione del 30%.

PATOLOGIA EMORROIDARIA

Incidenza ed epidemiologia Le emorroidi sintomatiche interessano più di un milione di individui l'anno nella popolazione occidentale. La prevalenza della patologia emorroidaria non è selettiva per età o sesso. È comunque noto che l'età ha un effetto deleterio sul canale anale. La prevalenza della patologia emorroidaria è minore nei Paesi in via di sviluppo. La tipica dieta occidentale, povera di fibre e ricca di grassi, si associa a stipsi, sforzo defecatorio e sviluppo di emorroidi sintomatiche.

Anatomia e fisiopatologia I cuscinetti emorroidari sono una normale parte del canale anale. Le strutture vascolari contenute all'interno di questo tessuto facilitano la continenza prevenendo il danneggiamento del muscolo sfintere. Tre principali plessi emorroidari attraversano il canale anale: laterale sinistro, anteriore destro e posteriore destro. La congestione vascolare e lo sforzo defecatorio conducono al prolasso di questo tessuto nel canale anale. Con il tempo, il sistema di supporto anatomico fornito dal plesso emorroidario si indebolisce, esponendo il tessuto all'esterno del canale anale, dove è soggetto a lesioni. Le emorroidi sono comunemente classificate in interne ed esterne. Sebbene esistano piccoli cuscinetti di rinforzo esterni, la classificazione standard delle malattie emorroidarie si basa sulla loro progressione da una normale collocazione interna alla posizione esterna assunta in seguito a prolasso (Tab. 291-3).

Presentazione e valutazione I pazienti di norma si recano dal medico per due motivi: sanguinamento e protrusione. Il dolore è meno frequen-

TABELLA 291-3 STADIAZIONE E TRATTAMENTO DELLE EMORROIDI

Stadio	Descrizione	Terapia
I	Aumento di volume associato a sanguinamento	Incremento di fibre nella dieta Supposte di cortisone Scleroterapia
II	Protrusione con riduzione spontanea	Incremento di fibre nella dieta Supposte di cortisone
III	Protrusione con necessità di riduzione manuale	Incremento di fibre nella dieta Supposte di cortisone Legatura Emorroidectomia (con sutura a punti metallici o tradizionale)
IV	Protrusione non riducibile	Incremento di fibre nella dieta Emorroidectomia

te rispetto a quello associato alle ragadi e, se presente, viene descritto come un dolore sordo derivante dalla congestione del tessuto emorroidario. Un dolore intenso può indicare un'emorroide trombizzata. Il sanguinamento da emorroidi viene descritto come sangue rosso vivo che si riscontra sia durante l'evacuazione sia durante la pulizia. Talvolta si verifica un sanguinamento significativo che può essere causa di anemia; in ogni caso, deve essere esclusa la presenza di una neoplasia del colon. I pazienti che presentano una massa che protrude lamentano difficoltà all'igiene perianale e spesso sono preoccupati per la presenza di un tumore maligno.

La diagnosi di patologia emorroidaria è formulata in base all'esame obiettivo. Si esegue un'ispezione della regione perianale per mettere in evidenza trombosi o escoriazioni, seguita da un accurato esame manuale. L'anoscopia viene effettuata prestando particolare attenzione alla posizione nota delle emorroidi. Si chiede quindi al paziente di ponzare. Se gli risulta difficile, la manovra può essere effettuata mentre siede in bagno, e il medico viene avvisato quando il tessuto prolassa. È importante distinguere un prolasso rettale a pieno spessore circonferenziale dalla natura radiale di emorroidi prolassanti (vedi sopra, "Prolasso rettale"). Lo stadio e la posizione dei plessi emorroidari sono ben definiti.

T PATOLOGIA EMORROIDARIA

Il trattamento delle emorroidi sanguinanti è stabilito in base allo stadio della malattia (Tab. 291-3). In tutti i pazienti con sanguinamento deve essere considerata la possibilità che vi siano altre cause. Nei pazienti giovani senza familiarità per cancro del colon-retto, si può prima curare la malattia e, se il sanguinamento persiste, eseguire una colonscopia. I pazienti in età più avanzata che non hanno effettuato test di screening per il cancro del colon-retto dovrebbero sottoporsi a colonscopia o a sigmoidoscopia con strumento flessibile.

Tranne rare eccezioni, le emorroidi trombizzate acute possono essere asportate nell'arco delle prime 72 ore mediante un'escissione ellittica. Si prescrivono semicupi, fibre ed emollienti delle feci. La terapia addizionale per le emorroidi sanguinanti include legatura, scleroterapia, emorroidectomia per escissione ed emorroidectomia con sutura a punti metallici. La sensibilità inizia a livello della linea dentata; la legatura o la scleroterapia possono pertanto essere eseguite senza dolore in regime ambulatoriale. Vengono posti dei lacci intorno al tessuto congesto, provocando ischemia e fibrosi. Questo contribuisce a fissare prossimalmente il tessuto all'interno del canale anale. I pazienti possono accusare un dolore sordo nelle prime 24 ore dopo l'applicazione dei lacci. Durante la scleroterapia 1 o 2 ml di sclerosante (di solito tetradecolsolfato sodico) vengono iniettati nella sottomucosa del plesso emorroidario utilizzando un ago di calibro 25 gauge. È necessario fare attenzione a non effettuare l'iniezione circonferenzialmente nel canale anale, poiché ciò conduce alla stenosi. L'emorroidectomia con sutura e quella con stapler sono ugualmente efficaci nel trattamento delle emorroidi sintomatiche di terzo e quarto grado. Tuttavia, poiché l'emorroidectomia con sutura prevede l'asportazione del tessuto ridondante al di sotto del margine anale, vengono asportate anche le marische anali. L'emorroidectomia con cucitrice a punti metallici è meno fastidiosa, ma non consente di asportare eventuali marische anali. Si raccomanda di non eseguire alcuna procedura sulle emorroidi nei pazienti immunocompromessi o che hanno proctiti attive. Inoltre, un'emorroidectomia di emergenza per emorroidi sanguinanti è associata a un più alto rischio di complicanze.

Complicanze acute relative al trattamento delle emorroidi comprendono dolore, infezioni, sanguinamento ricorrente e ritenzione urinaria. Occorre prestare attenzione nel posizionare correttamente i lacci e nell'evitare un'iperidratazione nei pazienti che si sottopongono a emorroidectomia operativa. Complicanze tardive includono l'incontinenza fecale quale risultato di una lesione dello sfintere durante la dissezione, la stenosi anale in seguito a un'escissione troppo profonda, con perdita di punti mucocutanei per riepitelizzazione e, infine, l'*ectropion* (prolasso della mucosa rettale dal canale anale). I pazienti con ectropion lamentano un ano "umido" come conseguenza della perdita di materiale fecale a causa dell'esposizione della mucosa del retto.

ASCESSO ANORETTALE

Incidenza ed epidemiologia Lo sviluppo di un ascesso perianale è più comune negli uomini che nelle donne, con un rapporto di 3:1. Il picco di incidenza varia tra la terza e la quinta decade di vita. Il dolore perianale associato alla presenza di un ascesso rende conto del 15% delle visite mediche presso un chirurgo del colon-retto. La malattia è più diffusa nei pazienti immunocompromessi, come diabetici e pazienti ematologici, e nei soggetti affetti da malattie infiammatorie intestinali (*inflammatory bowel disease*, IBD), così come negli individui HIV-positivi. Queste malattie dovrebbero essere prese in considerazione nei pazienti con infezioni perianali ricorrenti.

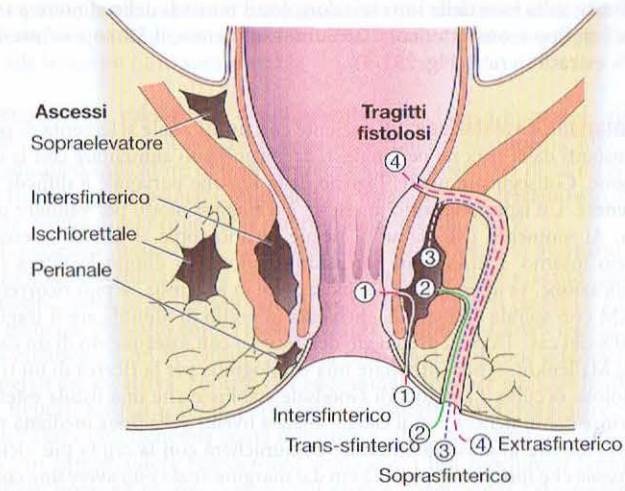


FIGURA 291-5 Comuni localizzazioni dell'ascesso anorettale (*a sinistra*) e della fistola anale (*a destra*).

Anatomia e fisiopatologia Un ascesso anorettale è una cavità anomala, ripiena di liquido, presente nella regione anorettale. Deriva da un'infezione che coinvolge le ghiandole che circondano il canale anale. Di norma queste ghiandole rilasciano muco all'interno del canale anale, in modo da facilitare la defecazione. Quando le feci entrano accidentalmente nelle ghiandole anali, le ghiandole si infettano e si sviluppa un ascesso. Gli ascessi anorettali sono perianali nel 40-50% dei pazienti, ischiorettali nel 20-25%, intersfinterici nel 2-5% e al di sopra del muscolo elevatore dell'ano nel 2,5% dei casi (Fig. 291-5).

Presentazione e valutazione I segni caratteristici di un ascesso sono il dolore nella regione perianale e la febbre. I pazienti possono avere difficoltà nell'evacuazione e sangue nelle feci. Un ascesso prostatico può presentarsi con sintomi simili, inclusa la disuria. Nella storia clinica di pazienti con un ascesso prostatico spesso risultano ricorrenti infezioni a trasmissione sessuale. All'esame obiettivo, di norma è facilmente visibile un'ampia area fluttuante. L'analisi degli esami di laboratorio evidenzia un'elevata conta dei globuli bianchi. Le procedure diagnostiche sono raramente necessarie, a meno che non siano dirette alla valutazione di un ascesso ricorrente. La TC e la RM hanno una precisione dell'80% nell'individuazione di un drenaggio incompleto. Se vi sono dubbi circa la presenza di un'IBD, si può eseguire una sigmoidoscopia con strumento rigido o flessibile al momento del drenaggio per valutare la presenza di flogosi mucosa a livello della regione rettosigmoidea. Una più accurata valutazione per la malattia di Crohn dovrebbe includere una colonscopia completa e un clisma del tenue.

T ASCESSO ANORETTALE

Per un ascesso anorettale non complicato può essere sufficiente il drenaggio in ambulatorio. Si esegue una piccola incisione in prossimità del margine dell'ano e si introduce all'interno della cavità dell'ascesso un drenaggio di Mallenkot. Nei pazienti che hanno ascessi complicati o in quelli diabetici o immunocompromessi, il drenaggio dovrebbe essere eseguito in sala operatoria sotto anestesia. Questi pazienti sono a più alto rischio di sviluppo di fascite necrotizzante. La terapia antibiotica è di durata variabile; nei pazienti immunocompromessi o con valvole cardiache protesiche, diabete o IBD, dovrebbe essere di 2 settimane.

FISTOLA ANALE

Incidenza ed epidemiologia L'incidenza e la prevalenza delle fistole perianali procedono parallelamente all'incidenza dell'ascesso anorettale. Il 30-40% degli ascessi dà origine a una fistola anale. La maggioranza delle fistole è di origine criptoghiandolare, mentre il 10% è associato a IBD, a tubercolosi, a tumori maligni e a radiazioni.

Anatomia e fisiopatologia Si definisce fistola anale la comunicazione della cavità di un ascesso con un orifizio identificabile all'interno del canale anale. Questo orifizio interno è più frequentemente localizzato a livello della linea dentata, dove le ghiandole anali si aprono nel canale anale. I pazienti che presentano perdite continue in seguito al trattamento di un ascesso perianale hanno, con molta probabilità, una fistola anale. Le fistole sono

classificate sulla base delle loro relazioni con i muscoli dello sfintere anale: il 70% è di tipo intersfinterico, il 23% trans-sfinterico, il 5% soprasfinterico e il 2% extrasfinterico (Fig. 291-5).

Presentazione e valutazione Il paziente con fistola anale si lamenta di perdite costanti dalla regione perianale. Il drenaggio può aumentare con la defecazione. Conseguentemente, l'igiene della regione perianale è difficile da mantenere. Un'ispezione sotto anestesia è il miglior modo per valutare una fistola. Al momento dell'esame si esegue un'anoscopia al fine di ricercare l'orifizio interno. L'utilizzo di perossido di idrogeno diluito faciliterà tale identificazione. In alternativa all'esplorazione in anestesia, si può ricorrere a una RM con spirale endoanale, anch'essa in grado di identificare il tragitto nell'80% dei casi. Dopo il drenaggio dell'ascesso con inserimento di un catetere di Mallenkot, si può effettuare una fistolografia per la ricerca di un tratto fistoloso occulto. La regola di Goodsale stabilisce che una fistola esterna posteriore comunicherà con il canale anale a livello della linea mediana posteriore, mentre una fistola anteriore comunicherà con la cripta più vicina. Una fistola che fuoriesca a più di 3 cm dal margine anale può avere una complicata estensione verso l'alto e può non sottostare alla regola di Goodsale.

T FISTOLA ANALE

Una fistola drenante diagnosticata precocemente viene curata al meglio con la collocazione di un setone, un laccio elastico o filo di seta posto attraverso il tragitto fistoloso, che lo mantenga aperto e che attenui l'infiammazione della zona circostante, conseguente a ripetute ostruzioni del tragitto stesso. Una volta attenuata l'infiammazione, si può accertare la relazione esatta del tragitto fistoloso con lo sfintere anale. Per le fistole intersfinteriche e per quelle trans-sfinteriche basse (che interessano meno di un terzo del muscolo), è possibile eseguire una semplice fistulotomia senza compromettere la continenza. In caso di fistola transfinterica più alta, si può eseguire l'abbassamento di un lembo di mucosa anorettale associato all'utilizzo di un catetere di drenaggio o di un coagulo di fibrina. I tragitti molto lunghi (>2 cm) e stretti rispondono meglio al coagulo di fibrina rispetto a quelli più brevi. I pazienti dovrebbero essere trattati con sostanze a effetto lassativo, antidolorifici non narcotici e semicupi. Inizialmente le complicanze dovute a queste procedure includono ritenzione urinaria e sanguinamento. In seguito comprendono incontinenza temporanea e permanente. Il rischio di recidiva dopo una fistulotomia va dallo 0 al 18%; dopo l'abbassamento di un lembo di mucosa anorettale è invece compreso tra il 20 e il 30% ed è correlato al fallimento dell'escissione e della chiusura dell'apertura interna.

RAGADE ANALE

Incidenza ed epidemiologia Le ragadi anali si presentano a tutte le età, ma sono più frequenti dalla terza alla quinta decade di vita. Una ragade è la causa più comune di sanguinamento dall'ano nell'infanzia. La prevalenza è la stessa sia negli uomini sia nelle donne. È associata a stipsi, diarrea, eziologie infettive, trauma perianale e malattia di Crohn.

Anatomia e fisiopatologia Un trauma del canale anale può sopraggiungere in seguito alla defecazione. Tale lesione interessa la regione anteriore o, più frequentemente, la regione posteriore del canale anale. L'irritazione causata dal trauma al canale anale comporta un aumento della pressione a riposo dello sfintere interno. L'apporto di sangue allo sfintere e alla mucosa anale giunge lateralmente. Pertanto, l'aumento del tono dello sfintere anale determina una relativa ischemia nella regione della ragade e conduce a una scarsa cicatrizzazione della lesione anale. Una ragade che non sia in posizione anteriore o posteriore dovrebbe far sorgere il sospetto di altre cause, tra cui tubercolosi, sifilide, malattia di Crohn e tumore maligno.

Presentazione e valutazione Una ragade può essere facilmente diagnosticata sulla base della sola anamnesi. Il sintomo classico è il dolore, intenso e strettamente connesso alla defecazione. Il sanguinamento con sangue rosso vivo che può essere correlato alla ragade è meno abbondante rispetto a quello associato alle emorroidi. All'esame obiettivo, gran parte delle ragadi risulta localizzata in entrambe le posizioni, anteriore e posteriore. Una ragade in posizione laterale può destare sospetti circa la sua natura benigna e dovrebbero essere escluse malattie sistemiche. Una ragade cronica è indicata dalla presenza di ipertrofia della papilla anale in corrispondenza del margine prossimale della ragade e di un'appendice o di un piccolo lembo di cute al margine distale. Alla base della ragade sono spesso visibili in profondità le fibre circolari dello sfintere interno ipertrofico. Se si esegue una manometria anale, l'aumento della pressione anale a riposo e una deformazione a dente di sega, con contrazioni paradosse degli sfinteri, sono patognomonici.

T RAGADE ANALE

L'approccio alle ragadi acute è di tipo conservativo. Si prescrivono emollienti per i pazienti con stipsi, supplementi di fibre nella dieta, anestetici locali, glucocorticoidi e semicupi, che sono in grado di guarire il 60-90% delle ragadi. Sono definite croniche le ragadi che durano più di 6 settimane. Esse possono essere trattate con modalità finalizzate alla diminuzione della pressione a riposo del canale anale, che includono pomate a base di nifedipina o di nitroglicerina, applicate tre volte al giorno, e tossina botulinica di tipo A, fino a 20 unità, iniettata nello sfintere interno su ogni lato della ragade. L'approccio chirurgico prevede la dilatazione dell'ano e una sfinterotomia laterale interna. Di solito viene inciso un terzo del muscolo sfintere interno, che è facilmente identificabile in quanto ipertrofico. I tassi di recidiva dopo la terapia medica sono più elevati, ma a ciò si contrappone il rischio di incontinenza in seguito a sfinterotomia. La sfinterotomia laterale interna conduce più frequentemente a incontinenza nelle donne.

RINGRAZIAMENTI

Si desidera ringraziare Cory Sandore, che ha gentilmente fornito alcune illustrazioni di questo capitolo, e il dottor Gregory Bulkley, che ha contribuito alla stesura del presente capitolo nella 16ª edizione.

BIBLIOGRAFIA

COLECCHIA A et al: Diverticular disease of the colon: New perspectives in symptom development and treatment. World J Gastroenterol 9:1385, 2003

JANES S et al: Elective surgery after acute diverticulitis. Br J Surgery 92:133, 2005

KARULF R et al: Rectal prolapse. Curr Probl Surg 38:757, 2001

LINDSEY I et al: A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula. Dis Colon Rectum 45:1608, 2002

STEIN E: Botulinum toxin and anal fissure. Curr Probl Dermatol 30:218, 2002

SUTHERLAND LM et al: A systematic review of stapled hemorrhoidectomy. Arch Surg 137:1395, 2002

WONG WD et al: Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis—supporting documentation. Dis Colon Rectum 43:290, 2000

292 Insufficienza vascolare mesenterica

Susan L. Gearhart

ISCHEMIA INTESTINALE

Incidenza ed epidemiologia L'ischemia intestinale è una patologia vascolare infrequente, ma associata a elevata mortalità. In base all'eziologia, viene classificata in tre forme: 1) ischemia mesenterica occlusiva (IMO); 2) ischemia mesenterica non occlusiva (IMNO); 3) trombosi venosa mesenterica (TVM). La forma acuta è più comune di quella cronica. I fattori di rischio per l'ischemia acuta arteriosa includono fibrillazione atriale, recente infarto del miocardio, malattia valvolare cardiaca e recente cateterismo cardiovascolare. Una crescente incidenza di ischemia intestinale, osservata nei Paesi occidentali, risulta correlata all'aterosclerosi e all'invecchiamento della popolazione. Con l'eccezione dell'occlusione con strangolamento del tenue, la colite ischemica è la forma più comune di ischemia acuta e la più frequente patologia gastrointestinale complicante la chirurgia cardiovascolare. L'incidenza di colite ischemica dopo riparazione aortica in elezione è del 5-9%, mentre triplica nella riparazione in emergenza. Altre forme meno comuni di ischemia intestinale comprendono l'angina mesenterica cronica associata a malattia aterosclerotica e la TVM. Quest'ultima è associata alla presenza di uno stato di ipercoagulabilità, tra cui deficit di proteina C, di proteina S e di antitrombina III, policitemia vera e carcinomi.

Anatomia e fisiopatologia L'ischemia intestinale si realizza quando un'insufficiente perfusione del tessuto intestinale provoca una lesione tissutale ischemica. La distribuzione di sangue all'intestino è schematizzata nella figura 292-1. Per prevenire lesioni ischemiche, vi è un'estesa rete di

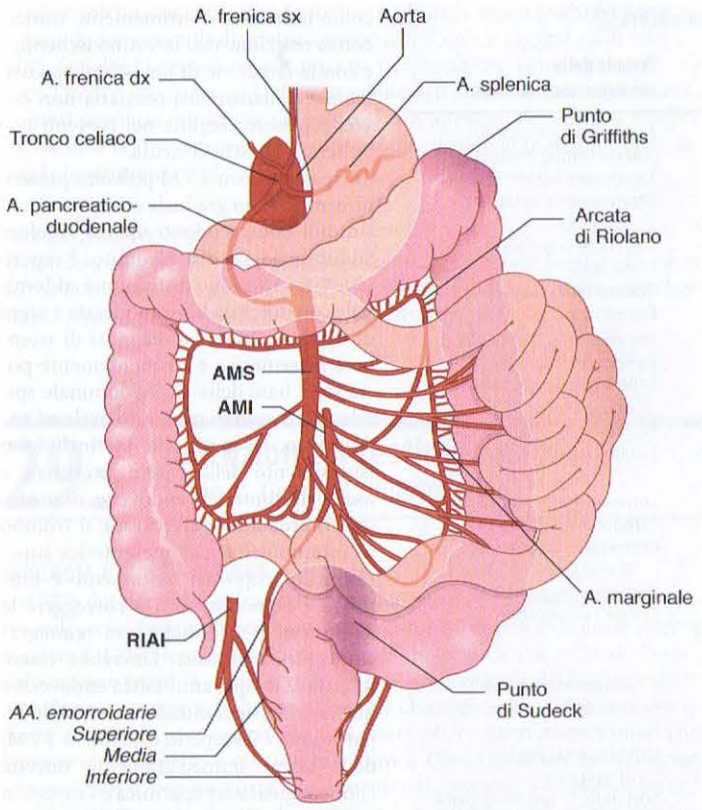


FIGURA 292-1 Irrorazione dell'intestino. La perfusione ematica dell'intestino è garantita dall'arteria celiaca, l'arteria mesenterica superiore (AMS), l'arteria mesenterica inferiore (AMI) e i rami intestinali dell'arteria iliaca (RIAI). I punti di Sudeck e Griffiths, indicati dalle aree ombreggiate, sono aree critiche per la perfusione ematica colica e rappresentano comuni sedi di ischemia.

collaterali tra i tronchi mesenterici principali e i rami delle arcate mesenteriche (Tab. 292-1). I vasi collaterali del tenue sono numerosi e si anastomizzano nel duodeno e nel letto del pancreas. I vasi collaterali del colon si anastomizzano a livello della flessura splenica e nel colon discendente/sigma. Queste ultime aree, che sono intrinsecamente a rischio di diminuito flusso ematico, sono note come *punto di Griffiths* e *punto di Sudeck*, rispettivamente, e sono le sedi più comuni di ischemia del colon (Fig. 292-1, aree ombreggiate). La circolazione splancnica può ricevere fino al 30% della gittata cardiaca. Meccanismi protettivi per prevenire l'ischemia intestinale includono un abbondante sviluppo di vasi collaterali, l'autoregolazione del flusso sanguigno e la capacità di incrementare l'estrazione di ossigeno dal sangue.

L'ischemia occlusiva è il risultato di un'interruzione del flusso ematico a causa di un embolo o di una progressiva trombosi in un'arteria principale che rifornisce l'intestino. Gli emboli originano dal cuore in più del 75% dei casi e di solito si arrestano appena distalmente all'origine dell'arteria colica media dall'arteria mesenterica superiore. Una progressiva trombosi di almeno due vasi principali di rifornimento all'intestino è richiesta per lo sviluppo dell'angina intestinale cronica. L'ischemia non occlusiva è dovuta a una vasocostrizione mesenterica sproporzionata (vasospasmo arteriolare)

TABELLA 292-1 PERFUSIONE EMATICA INTESTINALE

Circolazione interessata	Arteria mesenterica	Arterie aggiuntive	Arterie collaterali
Sistemica	Tronco celiaco	Aorta discendente	Frenica
Sistemica	AMI	Ipogastrica	Emorroidaria media
Mesenterica	Tronco celiaco	AMS	Pancreatico-duodenale superiore e inferiore
Mesenterica	AMS	AMI	Arcata di Riolano
Mesenterica	AMS	Tronco celiaco/AMI	Intramesenterica
Mesenterica	AMS	AMI	Marginale

Nota: AMI, arteria mesenterica inferiore; AMS, arteria mesenterica superiore.

in risposta a un grave stress fisiologico, come la disidratazione o lo shock. Lasciata senza trattamento, l'iniziale ulcera mucosa da stress progredisce fino alla lesione a tutto spessore.

Presentazione, valutazione e trattamento L'ischemia intestinale rimane una delle diagnosi più difficili. Il tasso di mortalità è superiore al 50%. Il più significativo indicatore di sopravvivenza è la tempestività della diagnosi e del trattamento. I principi generali della diagnosi e del trattamento di ciascuna forma di ischemia sono riportati nella tabella 292-2.

L'ischemia mesenterica acuta derivante da un embolo arterioso o da trombosi si manifesta con dolore addominale intenso e acuto, non remittente, nettamente sproporzionato rispetto ai reperti obiettivi. I sintomi associati possono comprendere nausea e vomito, diarrea transitoria e feci ematiche. Con l'eccezione di una minima distensione addominale e di peristalsi ipoattiva, l'obiettività addominale precoce è poco significativa. Reperti tardivi sono la peritonite e il collasso cardiovascolare. Nella valutazione dell'ischemia acuta intestinale, i test di laboratorio di routine devono comprendere l'emocromo completo, i test biochimici (compresi amilasi, lipasi ed enzimi cardiaci), il profilo coagulativo, l'emogasanalisi, il dosaggio dell'acido lattico e la determinazione dell'emogruppo con prove di compatibilità. Indipendentemente dalla necessità di una chirurgia urgente, si raccomanda l'ammissione in emergenza in un'unità di terapia intensiva per la rianimazione e le ulteriori valutazioni. Se viene considerata la diagnosi di ischemia intestinale, è necessaria una consulenza chirurgica.

Altre tecniche diagnostiche che possono essere utili per la diagnosi, ma che non dovrebbero ritardare la terapia chirurgica, comprendono l'elettrocardiogramma (ECG), la radiografia dell'addome senza mezzo di contrasto, la TC e l'angiografia mesenterica. Più recentemente, si sono dimostrati utili il duplex scanning mesenterico e la spettroscopia con luce visibile in corso di colonscopia. L'ECG può dimostrare un'aritmia, indicando la possibile sorgente degli emboli. Una radiografia diretta dell'addome può mostrare aria libera intraperitoneale, indicando un viscere perforato e la necessità di un'esplorazione in emergenza. Reperti precoci di ischemia intestinale osservabili alla radiografia addominale includono l'edema della parete intestinale, noto come "impronta del pollice". Se l'ischemia progredisce, l'aria si ritrova all'interno della parete intestinale (*pneumatosi intestinale*) e all'interno del sistema venoso portale. Altri aspetti comprendono calcificazioni dell'aorta e delle sue tributarie, indicative di una malattia aterosclerotica. Con la somministrazione di mezzo di contrasto orale ed endovenoso, la TC dinamica con ricostruzione tridimensionale è un test altamente sensibile per l'ischemia intestinale. Nella malattia embolica acuta, l'angiografia mesenterica è eseguita di preferenza intraoperativemente. Un duplex scanning mesenterico che dimostri un elevato picco di velocità di flusso nell'arteria mesenterica superiore è associato a un valore predittivo positivo di circa l'80% per ischemia mesenterica. Ancor più significativo è il fatto che uno studio duplex negativo virtualmente esclude la diagnosi di ischemia mesenterica. Il duplex scanning è pertanto utile come test di screening, mentre per la conferma della diagnosi è necessaria l'angiografia. L'endoscopia con spettroscopia a luce visibile può essere impiegata per la diagnosi di ischemia cronica.

Il "paradigma aureo" per la diagnosi e il trattamento dell'arteriopatia occlusiva acuta è la laparotomia. L'esplorazione chirurgica non dovrebbe essere ritardata se il sospetto di ischemia mesenterica acuta occlusiva è elevato o se è presente evidenza di deterioramento clinico o franca peritonite. Lo scopo dell'esplorazione operatoria è resecare l'intestino compromesso e ripristinare l'irrorazione ematica. L'arteriografia intraoperatoria o preoperatoria e l'eparinizzazione sistemica possono assistere il chirurgo vascolare nel ripristinare l'irrorazione ematica all'intestino compromesso. L'intero tenue e l'intero colon, cominciando dal legamento di Treitz, dovrebbero essere valutati. Il tipo di ischemia intestinale può indicare il livello dell'occlusione arteriosa. Nel caso di occlusione dell'arteria mesenterica superiore, in cui l'embolo solitamente risiede appena prossimalmente all'origine dell'arteria colica media, il digiuno prossimale è spesso risparmiato, mentre il rimanente tenue o il colon trasverso è ischemico. Il trattamento chirurgico dell'ischemia mesenterica acuta del tenue consiste nel tentare l'embolectomia attraverso un'angiografia intraoperatoria o l'arteriotomia. Sebbene più comunemente applicata alla malattia cronica, l'angioplastica, con o senza posizionamento endovascolare di stent, può consentire di trattare la trombosi acuta. Se ciò non ha buon esito, occorre realizzare un bypass dall'aorta all'arteria mesenterica superiore.

L'ischemia mesenterica non occlusiva o vasospastica si presenta con dolore addominale generalizzato, anoressia, sangue nelle feci e distensione addominale. Spesso questi pazienti sono confusi e i reperti obiettivi possono non assistere nella diagnosi. La presenza di leucocitosi, acidosi metabolica,

TABELLA 292-2 PRINCIPI GENERALI DELLA DIAGNOSI E DEL TRATTAMENTO DELL'ISCHEMIA INTESTINALE ACUTA

Condizione	Indizio di diagnosi precoce	Terapia della causa sottostante	Terapia della lesione specifica	Terapia delle conseguenze sistemiche
Embolo arterioso	Laparotomia precoce	Anticoagulazione Cardioversione Trombectomia prossimale Aneurismectomia	Laparotomia Embolectomia Bypass vascolare Stabilire la vitalità e resecare l'intestino necrotico	Assicurare idratazione Somministrare antibiotici Tamponare l'acidosi Ottimizzare la fornitura di ossigeno Sostenere la gittata cardiaca Trattare altri siti embolizzati Evitare i vasocostrittori
Trombosi arteriosa	Duplex scanning Arteriografia	Anticoagulazione Idratazione	Stent endovascolare Endoarterectomia/ trombectomia e bypass vascolare Stabilire la vitalità e resecare l'intestino necrotico	Somministrare antibiotici Tamponare l'acidosi Ottimizzare la fornitura di ossigeno Sostenere la gittata cardiaca Evitare i vasocostrittori
Trombosi venosa	TC spirale	Anticoagulazione Idratazione massiva	Anticoagulazione, +/– laparotomia/ embolectomia/ bypass portosistemico Stabilire la vitalità e resecare l'intestino necrotico	Somministrare antibiotici Tamponare l'acidosi Ottimizzare la fornitura di ossigeno Sostenere la gittata cardiaca Evitare i vasocostrittori
Ischemia mesenterica non occlusiva	Vasospasmo: angiografia Ipoperfusione: TC spirale o colonscopia	Assicurare idratazione Sostenere la gittata cardiaca Evitare i vasocostrittori Bloccare l'asse renina-angiotensina	Vasospasmo: vasodilatatori intra-arteriosi Ipoperfusione: laparotomia ritardata Stabilire la vitalità e resecare l'intestino necrotico	Assicurare idratazione Somministrare antibiotici Tamponare l'acidosi Ottimizzare la fornitura di ossigeno Sostenere la gittata cardiaca Evitare i vasocostrittori

Fonte: GB Bulkley, in JL Cameron (ed), *Current surgical Therapy*, 2ª ed., Toronto, BC Decker, 1986; con modifiche.

elevati livelli di amilasi o creatininfosfochinasi e/o acidosi lattica sono utili nell'avvalorare la diagnosi di ischemia intestinale avanzata; comunque, questi marcatori possono non essere indicativi di ischemia reversibile o di necrosi franca. Marcatori sperimentali utilizzati per l'ischemia intestinale comprendono il D-dimero, la glutatione-S-trasferasi, il fattore attivante le piastrine (*platelet-activating factor*, PAF) e il monitoraggio del pH della mucosa. Indipendentemente dalla necessità di una chirurgia urgente, si raccomanda l'ammissione in emergenza in un'unità di terapia intensiva per la rianimazione e le ulteriori valutazioni. Una manifestazione precoce di ischemia intestinale è il sequestro di fluidi nella parete intestinale, che conduce a perdita di volume interstiziale e può rendere necessaria un'aggressiva reintegrazione idrica. Per ottimizzare la distribuzione di ossigeno, si può ricorrere alla somministrazione nasale di O_2 o a trasfusioni sanguigne. Dovrebbero essere somministrati antibiotici ad ampio spettro per fornire una sufficiente copertura per i patogeni enterici, inclusi i microrganismi Gram-negativi e anaerobi. Il frequente controllo dei parametri vitali del paziente, della diuresi, dell'emogasanalisi e dei livelli di lattato è d'obbligo, così come il frequente esame obiettivo dell'addome. Tutti gli agenti vasocostrittivi dovrebbero essere evitati; la reintegrazione idrica è l'intervento d'elezione per mantenere l'emodinamica.

Se si sospetta una colite ischemica, la colonscopia dovrebbe essere eseguita per stabilire l'integrità della mucosa del colon. La visualizzazione della regione rettosigmoidea può dimostrare una ridotta integrità mucosa, associata più comunemente a ischemia mesenterica non occlusiva oppure, occasionalmente, a malattia occlusiva come risultato di una perdita acuta del flusso arterioso nell'arteria mesenterica inferiore dopo chirurgia aortica. L'ischemia della mucosa del colon può essere classificata come *lieve* (minimo eritema mucoso) o *moderata* (con ulcerazioni su mucosa pallida ed evidenza di estensione allo strato muscolare della parete intestinale). La colite ischemica *grave* si presenta con ulcerazioni che producono colorazioni nere o verdi della mucosa, compatibili con necrosi della parete intestinale a tutto spessore. Il grado di reversibilità può essere previsto in base ai reperti mucosi: il lieve eritema è reversibile quasi al 100%, il livello moderato al 50% e la franca necrosi è semplicemente intestino morto. Una colonscopia di controllo può essere eseguita per escludere la progressione della colite ischemica.

La laparotomia per l'ischemia mesenterica non occlusiva è autorizzata di fronte ai segni di peritonite o peggioramento dei reperti endoscopici e se le condizioni del paziente non migliorano con un'intensiva rianimazione. La colite ischemica è ottimamente trattata con la resezione dell'intestino ischemico e con la creazione di una stomia prossimale. Un'anastomosi primaria non dovrebbe essere eseguita nei pazienti con ischemia intestinale acuta.

I pazienti con TVM possono presentare un esordio graduale o improvviso. I sintomi comprendono un vago dolore addominale, nausea e vomito. I reperti obiettivi includono distensione addominale con dolenzia lieve-moderata e segni di disidratazione. La diagnosi di trombosi mesenterica è frequentemente posta sulla base della TC addominale spirale con mezzo di contrasto orale ed endovenoso. I reperti alla TC includono ispessimento della parete intestinale e ascite. Il contrasto endovena dimostra una ritardata fase arteriosa e il trombo all'interno della vena mesenterica superiore. Lo scopo del trattamento è ottimizzare l'emodinamica e correggere le alterazioni elettrolitiche con reintegrazione idrica massiva. Dovrebbe essere iniziata la terapia antibiotica endovena e quella anticoagulante. Se si esegue la laparotomia e il sospetto è quello di TVM, deve essere immediatamente iniziata l'anticoagulazione eparinica e l'intestino compromesso va resecato. Di tutte le patologie intestinali acute, l'insufficienza venosa mesenterica è quella associata alla prognosi migliore.

L'ischemia cronica intestinale si presenta con angina intestinale o dolore addominale in occasione di un aumentato fabbisogno ematico dell'intestino. I pazienti riferiscono crampi addominali e dolore dopo l'ingestione di cibo. Possono verificarsi perdita di peso e diarrea cronica. Un dolore addominale senza perdita di peso non dipende da un'angina mesenterica cronica. L'esame obiettivo spesso evidenzia la presenza di un soffio addominale e altre manifestazioni dell'aterosclerosi. La valutazione con tecnica duplex scanning dei vasi mesenterici è sempre più frequentemente eseguita. In assenza di obesità e di eccessivo meteorismo intestinale, il radiologo può essere in grado di identificare un disturbo di flusso nei vasi o la mancanza di vasodilatazione in risposta all'alimentazione. Questo esame è frequentemente utilizzato come screening per pazienti con sintomi suggestivi di ischemia mesenterica cronica. L'esame standard per la conferma di un'occlusione arteriosa mesenterica è l'angiografia mesenterica. La valutazione con l'angiografia mesenterica consente l'identificazione dell'occlusione e un possibile intervento per il trattamento del trombo all'interno del lume vascolare, con ulteriore valutazione della pervietà dei rimanenti vasi mesenterici. L'uso dell'angiografia mesenterica può essere limitato in presenza di insufficienza renale o allergia al contrasto. L'angio-RM è un'alternativa se la somministrazione del contrasto è controindicata.

Il trattamento dell'ischemia intestinale cronica comprende la terapia medica dell'aterosclerosi mediante farmaci lipostatici, l'esercizio fisico e la cessazione del fumo. Una completa valutazione cardiaca dovrebbe essere compiuta prima dell'intervento. Le procedure endovascolari più recenti possono evitare l'intervento chirurgico in gruppi selezionati di pazienti. L'angioplastica con stent endovascolare per il trattamento dell'ischemia mesenterica cronica è associata all'80% di successi a lungo termine. Nei pazienti che necessitano dell'esplorazione chirurgica, l'approccio è determinato dal risultato dell'angiografia mesenterica. Tutto il tenue e l'intero colon dovrebbero essere valutati. Il recupero del flusso ematico al momento della laparotomia si ottiene mediante un bypass mesenterico.

La determinazione intraoperatoria della vitalità intestinale nei pazienti con sospetta ischemia intestinale può essere difficile. Dopo la rivascolarizzazione, la parete intestinale va osservata per accertare il ritorno di un colore roseo e della peristalsi. La palpazione dei principali vasi arteriosi può essere compiuta applicando un flussimetro Doppler al bordo antimesenterico della parete intestinale, ma non esiste un indicatore definitivo della vitalità. In casi equivoci, si somministra 1 g di fluoresceina sodica per via endovenosa per osservare il tipo di riperfusione intestinale sotto illuminazio-

ne ultravioletta con una lampada standard a luce di Wood (3600 Å). Un'area di non fluorescenza di diametro superiore a 5 mm è suggestiva di non vitalità. Se i dubbi persistono ancora, una riesplorazione compiuta 24-48 ore dopo l'intervento consente la demarcazione dell'intestino non vitale. L'anastomosi primaria intestinale nei pazienti con intestino ischemico è sempre rischiosa, e la rianastomosi dovrebbe essere rinviata al momento della seconda laparotomia esplorativa.

RINGRAZIAMENTI

Si desidera ringraziare Cory Sandore, che ha gentilmente fornito alcune illustrazioni di questo capitolo, e il dottor Gregory Bulkley, che ha contribuito alla stesura del presente capitolo nella 16ª edizione.

BIBLIOGRAFIA

HSU H et al: Impact of etiological factors and APACHE II and POSSUM scores in management and clinical outcomes of acute intestinal ischemic disease after surgical treatment. World J Surg 30(12):2152, 2006

MATSUMOTO AH et al: Percutaneous transluminal angioplasty and stenting in the treatment of chronic mesenteric ischemia: Results and long-term follow-up. J Am Coll Surg 194(Suppl):S22, 2002

MITCHELL EL, MONETA GL: Mesenteric duplex scanning. Perspect Vasc Surg Endovas Ther 18:175, 2006

SHIH MC et al: CTA and MRA in mesenteric ischemia: Part 2, normal findings and complications after surgical and endovascular treatment. AJR Am J Roentgenol 188:462, 2007

293 Ostruzione intestinale acuta

Susan L. Gearhart, William Silen

EZIOLOGIA E CLASSIFICAZIONE

Nel 75% dei pazienti l'ostruzione intestinale acuta è causata da briglie aderenziali secondarie a un pregresso intervento chirurgico o da ernie interne o esterne. L'incidenza di ostruzione intestinale acuta che richiede l'ospedalizzazione entro le prime settimane post-intervento è del 5-25% e il 10-50% di questi soggetti necessita di terapia chirurgica. L'incidenza di ostruzione intestinale post-operatoria può essere più bassa in caso di interventi laparoscopici rispetto a quelli laparotomici. Comunque per motivi ignoti gli interventi di bypass gastrico in laparoscopia possono associarsi a un tasso inaspettatamente elevato di ostruzione intestinale, con un più alto tasso di reintervento chirurgico. Altre cause di ostruzione intestinale non correlate a precedenti interventi chirurgici includono le lesioni intrinseche della parete intestinale, per esempio diverticoli, carcinoma ed enterite regionale, e l'ostruzione luminale, per esempio dovuta a calcoli endoluminali o intussuscezione.

Due altre condizioni che devono essere distinte dall'ostruzione intestinale acuta sono l'*ileo adinamico* e la *pseudo-ostruzione intestinale* primitiva. L'ileo adinamico è mediato dalla componente ormonale del sistema simpatico adrenergico e può verificarsi dopo qualsiasi danno peritoneale: la sua gravità e durata dipendono dal grado e dal tipo di lesione peritoneale. L'acido cloridrico, il contenuto colico e gli enzimi pancreatici sono tra le sostanze più irritanti, mentre il sangue e l'urina lo sono meno. Dopo ogni intervento chirurgico sull'addome si determina un certo grado di ileo adinamico. Ematomi retroperitoneali, soprattutto quelli associati a frattura vertebrale, possono provocare un ileo adinamico grave, che può altresì manifestarsi come conseguenza di altre condizioni patologiche retroperitoneali, quali una calcolosi ureterale o una grave pielonefrite. Malattie toraciche come polmonite del lobo inferiore, fratture costali e infarto del miocardio sono causa frequente di ileo adinamico, come pure alterazioni dell'equilibrio elettrolitico, in particolare deplezione di potassio. Infine l'ischemia intestinale, sia che risulti da un'occlusione vascolare sia che origini dalla distensione stessa del viscere, può perpetuare un ileo adinamico. La pseudo-ostruzione intestinale è un disturbo cronico della motilità che frequentemente simula un'ostruzione meccanica. Questa condizione è spesso esacerbata dall'uso di narcotici. Interventi non strettamente necessari dovrebbero essere evitati in questi pazienti.

FISIOPATOLOGIA

La distensione dell'intestino è provocata dall'accumulo di gas e liquidi subito a monte e all'interno del segmento ostruito. Il 70-80% del gas intestinale è costituito da aria ingerita, che è composta soprattutto da azoto. Poiché l'assorbimento intestinale di questo gas è scarso, la rimozione di aria, mediante aspirazione gastrica continua, è un accorgimento utile nel trattamento della distensione intestinale. Il liquido che si accumula a monte dell'ostruzione non è costituito soltanto dai liquidi ingeriti, dalla saliva deglutita, dal succo gastrico e dalle secrezioni biliari e pancreatiche, ma deriva anche dall'interferenza con il normale trasporto del sodio e dell'acqua. Durante le prime 12-24 ore successive all'ostruzione, nel tratto intestinale disteso, prossimalmente all'ostruzione, vi è una riduzione marcata del flusso di sodio e di conseguenza di acqua dal lume nel circolo ematico. Inoltre, dopo 24 ore si stabilisce un flusso di sodio e di acqua verso il lume, determinandosi in tal modo un'ulteriore distensione intestinale con perdita di liquidi. La pressione intraluminale si eleva dai valori normali di 2-4 cmH_2O fino a 8-10 cmH_2O. La perdita di liquidi ed elettroliti può essere massiva e, se non prontamente corretta, può provocare ipovolemia, insufficienza renale e shock. Il vomito, l'accumulo di liquidi intraluminale e il sequestro di liquidi nella parete intestinale edematosa e nella cavità peritoneale, come conseguenza della riduzione del ritorno venoso dall'intestino, contribuiscono alla massiva perdita di liquidi ed elettroliti.

La complicanza più temuta dell'ostruzione intestinale acuta è la formazione di un'"ansa chiusa". Un'ostruzione con ansa chiusa del tenue si ha quando il lume intestinale è occluso in due punti da un meccanismo singolo, come un'ernia fasciale o una briglia aderenziale, così da produrre un'ansa chiusa in cui anche l'apporto sanguigno viene spesso contemporaneamente ostacolato dall'ernia o dall'aderenza. Durante la peristalsi, qualora sia presente un'ansa chiusa, la pressione raggiunge i 30-60 cmH_2O. Lo strangolamento o strozzamento dell'ansa chiusa è comune, in associazione con marcata distensione del tratto prossimale all'ansa coinvolta. Una forma di ostruzione con ansa chiusa si osserva quando si verifica un'ostruzione completa del colon in presenza di una valvola ileocecale continente (85% dei casi). Benché l'apporto sanguigno al colon non sia bloccato dal meccanismo ostruente, la distensione del cieco è notevole per il suo maggiore diametro (legge di Laplace), così che il circolo sanguigno intramurale viene alterato considerevolmente con conseguente gangrena della parete cecale, di solito anteriormente. Una volta compromesso l'apporto sanguigno al tratto gastrointestinale, si verifica un'invasione batterica con sviluppo di peritonite. Gli effetti sistemici della distensione intestinale marcata includono l'elevazione del diaframma con riduzione della ventilazione polmonare e conseguente atelettasia. Anche il ritorno venoso nella vena cava inferiore può risultare ostacolato.

SINTOMI

Clinicamente, l'*ostruzione meccanica dell'intestino tenue* è caratterizzata da dolore crampiforme nei quadranti medi dell'addome, che tende a essere più marcato quanto più alta è l'ostruzione. Il dolore si presenta in forma di attacchi parossistici e il paziente gode di relativo benessere negli intervalli tra le crisi. Spesso i pazienti riferiscono borborigmi chiaramente avvertibili in coincidenza dei parossismi di dolore. Il dolore diventa meno intenso con il progredire della distensione, probabilmente a causa dell'alterata motilità del tratto d'intestino edematoso. In presenza di strozzamento, solitamente il dolore diventa più localizzato e può essere continuo e grave senza una componente colica, fatto questo che ritarda la diagnosi di ostruzione intestinale. Il vomito è quasi sempre presente ed è tanto più precoce e abbondante quanto più alta è l'ostruzione. Inizialmente, il materiale vomitato contiene bile e muco e rimane tale se l'ostruzione è alta. Nell'ostruzione bassa il vomito appare fecaloide, di colore marrone-arancio e di odore fetido, a causa della contaminazione batterica prossimale all'ostruzione. Il singhiozzo è frequente. Quando l'ostruzione è completa, l'alvo è sempre chiuso a gas e feci; tuttavia, piccole quantità di feci e gas possono passare spontaneamente o in seguito a un clistere poco dopo che l'ostruzione sia divenuta completa. Nell'ostruzione parziale è stata osservata occasionalmente diarrea. Rara è la presenza di sangue nelle feci, che però può essere riscontrata nei casi di invaginazione intestinale. Oltre che per alcune differenze minori e inconsistenti, relative ai caratteri del dolore sopra descritti, i sintomi delle ostruzioni da strozzamento non possono essere distinti da quelli delle ostruzioni senza strozzamento.

Nell'*ileo adinamico*, come nella *pseudo-ostruzione del colon*, il dolore colico è assente e i pazienti lamentano solo il fastidio dovuto alla distensione dell'addome. Il vomito può essere frequente, ma raramente è profuso. Non sempre si verifica la chiusura dell'alvo alle feci. Molto frequente è il singhiozzo.

REPERTI OBIETTIVI

La *distensione addominale* è il reperto obiettivo peculiare di ogni forma di ostruzione intestinale. Essa è meno marcata nell'ostruzione alta del tenue e

più pronunciata nell'ostruzione del colon. Nelle fasi precoci dell'ostruzione del tenue e del crasso la dolorabilità alla pressione e la rigidità sono di solito trascurabili; raramente la temperatura supera i 37,8 °C. La presenza di shock e il riscontro di dolorabilità alla pressione, rigidità alla palpazione e febbre spesso indicano che si è determinata una contaminazione del peritoneo con contenuto intestinale infetto. Gli orifizi erniari devono essere sempre attentamente ispezionati alla ricerca di masse. All'auscultazione si possono apprezzare borborigmi, di tonalità forte e acuta, in concomitanza del dolore colico. Questo classico reperto obiettivo è spesso assente nelle fasi più avanzate di un'ostruzione da strozzamento o di altro tipo. Un addome silente non esclude la possibile presenza di ostruzione, né permette di stabilire di per sé la diagnosi di ileo adinamico. La presenza di una massa addominale palpabile di solito è indicativa di ostruzione del tenue da strozzamento di un'ansa chiusa; la lesione palpabile è costituita da un'ansa intestinale distesa e ripiena di liquido.

DATI DI LABORATORIO E ASPETTI RADIOLOGICI

Le indagini di laboratorio e radiologiche sono utilizzate per individuare i casi in cui è presente lo strangolamento e per distinguere l'ostruzione parziale da quella completa. In presenza di strozzamento è frequente il riscontro di leucocitosi con spostamento a sinistra della formula leucocitaria; un numero normale di leucociti, tuttavia, non esclude la presenza di strozzamento. Occasionalmente si può riscontrare un'elevazione dei livelli sierici di amilasi in qualsiasi forma di ostruzione. Il riscontro, all'indagine radiologica, di anse del tenue distese e ripiene di gas o liquidi, generalmente disposte "a gradinata", con livelli idroaerei e assenza o scarsa quantità di gas nel colon, è patognomonico di ostruzione dell'intestino tenue. Un'ostruzione completa è suggerita dalla cessazione del passaggio di gas o feci dal retto e dal mancato rilevamento di gas all'interno del colon all'esame radiologico. Una velatura diffusa dovuta alla presenza di liquido peritoneale e, talvolta, una massa a forma di "chicco di caffè" si osservano nello strozzamento dell'ansa chiusa. Un'indagine con bario del tratto gastrointestinale superiore può essere utile nella diagnosi differenziale tra ostruzione parziale e completa. Comunque, la somministrazione di bario per os andrebbe evitata in caso di elevato sospetto di ostruzione intestinale marcata o completa, poiché il bario solfato ritenuto può ispessirsi. La TC rappresenta l'indagine di scelta nella valutazione post-operatoria dei pazienti con ostruzione intestinale, poiché consente di distinguere tra ileo adinamico e ostruzione parziale o completa (Fig. 293-1). Ciò nonostante, la sensibilità e la specificità della TC nella diagnosi di ostruzione da strangolamento sono basse (50 e 80%, rispettivamente). Le cause comuni di ostruzione intestinale del colon possono essere riconosciute attraverso un semplice radiogramma dell'addome. Le immagini possono evidenziare il segno del "becco d'uccello" in caso di volvolo del sigma o un cieco disteso in presenza di una torsione o un restringimento cecale. L'ostruzione del colon in presenza di una valvola ileocecale continente è facilmente riconoscibile perché la distensione gassosa è circoscritta soprattutto al colon. Il clisma con gastrografin può essere utile nella diagnosi di ostruzione completa del colon. Infine, *non si deve mai somministrare bario per os a un paziente con possibile ostruzione del colon*, fino a quando questa eventualità non sia stata esclusa.

FIGURA 293-1 **TC con mezzo di contrasto per os ed endovenoso** che evidenzia dilatazione dell'intestino tenue con livelli idroaerei compatibile con un'ostruzione intestinale (***A***), un'ostruzione parziale dell'intestino tenue da ernia ventrale incarcerata (*freccia*) (***B***) e il tratto intestinale decompresso situato distalmente all'ernia (*freccia*) (***C***).

OSTRUZIONE INTESTINALE ACUTA

OSTRUZIONE DELL'INTESTINO TENUE La mortalità complessiva per ostruzione del tenue è di circa il 10%. Mentre per l'ostruzione senza strozzamento la mortalità è intorno al 5-8%, per l'ostruzione con strozzamento è stata riportata una mortalità compresa tra il 20 e il 75%. Considerato che l'ostruzione da strozzamento del tenue è sempre completa, l'indicazione all'intervento chirurgico, dopo un'appropriata preparazione, è assoluta. Prima dell'intervento deve essere ripristinato il normale equilibrio idroelettrolitico e, mediante il posizionamento di un sondino nasogastrico, deve essere effettuata una decompressione. La somministrazione di potassio è particolarmente importante, dato che la sua assunzione è nulla e le perdite con il vomito sono abbondanti. Esistono poche (se non nessuna) indicazioni all'uso di lunghi sondini intestinali. L'intervento chirurgico può essere eseguito con successo per via laparoscopica, riducendo il rischio di complicanze a livello di ferita. Tuttavia, un intervento in laparoscopia con lisi di aderenze richiede un tempo d'esecuzione maggiore e si associa più frequentemente alla necessità di conversione in intervento laparotomico rispetto alle altre procedure laparoscopiche. Alternativamente, la lisi delle aderenze può essere eseguita per via laparotomica. In genere più del 50% delle briglie aderenziali si formano in corrispondenza di un precedente sito d'incisione. La terapia non chirurgica è sicura solo in caso di ostruzione intestinale incompleta ed è maggiormente indicata in pazienti senza dolore addominale ingravescente o leucocitosi. Il tasso di recidiva dell'ostruzione intestinale del piccolo intestino è del 16%. Studi basati sulla popolazione dimostrano che sebbene la terapia chirurgica dell'ostruzione dell'intestino tenue si associ a un periodo di ospedalizzazione più lungo, il tasso di riospedalizzazione per ostruzione dei pazienti trattati chirurgicamente è inferiore. Comunque, indipendentemente dal tipo di trattamento, solo il 20% dei pazienti necessita di una riospedalizzazione nei successivi 5 anni di follow-up.

OSTRUZIONE DEL COLON La mortalità per ostruzione del colon è di circa il 20%. Come nell'ostruzione del tenue, il trattamento medico è controindicato, eccetto nel caso in cui l'occlusione sia incompleta. L'ostruzione incompleta può essere trattata mediante decompressione colonscopica e posizionamento di uno stent metallico in caso di stenosi maligna. Il tasso di successo della terapia si avvicina al 90% e dipende dalla sede dell'ostruzione, dal momento che nelle stenosi localizzate a sinistra i risultati sono migliori rispetto a quelle situate a destra. Generalmente lo stent colico è considerato una soluzione tem-

poranea o un "ponte per la chirurgia" che consente un'adeguata preparazione intestinale prima dell'intervento. Quando l'ostruzione è completa, è indispensabile intervenire chirurgicamente il prima possibile, soprattutto quando la valvola ileocecale è continente, per la temuta perforazione cecale. La perforazione cecale diviene probabile se al radiogramma dell'addome il diametro del cieco è superiore a 10 cm. La decisione di intervenire chirurgicamente in caso di ostruzione del colon si basa sulla causa dell'ostruzione e sulle condizioni generali del paziente. In caso di ostruzione del colon sinistro, le tecniche operatorie terapeutiche comprendono sia la decompressione mediante ciecostomia o colostomia del colon traverso, sia la resezione con colostomia terminale (tecnica di Hartmann). Si è proceduto, con buoni risultati, anche alla resezione di lesioni ostruenti del colon effettuando un lavaggio intraoperatorio del colon stesso. Nel caso di lesioni del colon destro o del colon trasverso si può procedere senza rischi alla resezione della lesione primitiva con successiva anastomosi, poiché in questo caso non si verifica distensione dell'ileo con variazione delle sue dimensioni, né esistono rischi nell'applicazione dei punti di sutura. Inoltre, nella porzione destra del colon il contenuto batterico e fecale è inferiore, il che riduce la possibilità di infezione.

ILEO ADINAMICO L'ileo adinamico di solito risponde favorevolmente alla decompressione non chirurgica e allo specifico trattamento della malattia primitiva. La prognosi è generalmente buona. Fondamentale è la correzione degli squilibri elettrolitici (per es., potassio, magnesio). Un'efficace decompressione dell'ileo adinamico del colon si può ottenere mediante colonscopie ripetute. La neostigmina risulta efficace nei casi che non rispondono ad altre terapie conservative. Raramente, una distensione adinamica del colon può diventare così accentuata da rendere necessaria una ciecostomia per il rischio di necrosi del cieco stesso.

BIBLIOGRAFIA

DUBOIS A et al: Postoperative ileus: Physiopathology, etiology and treatment. Ann Surg 178:781, 1973

ESKELINEN M et al: Contributions of history-taking, physical examination, and computer assistance to diagnosis of acute small-bowel obstruction. A prospective study of 1333 patients with acute abdominal pain. Scand J Gastroenterol 29:715, 1994

FEVANG BT et al: Complications and death after surgical treatment of small bowel obstruction: A 35-year institutional experience. Ann Surg 231:529, 2000

JACKSON BR: The diagnosis of colonic obstruction. Dis Colon Rectum 25:603, 1982

SILEN W: *Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen*, 21st ed. London, Oxford, 2005

294 Appendicite e peritonite acute

Susan L. Gearhart, William Silen

APPENDICITE ACUTA

INCIDENZA ED EPIDEMIOLOGIA

Con più di 250 000 appendicectomie eseguite annualmente, l'appendicite acuta è l'emergenza chirurgica addominale più frequente negli Stati Uniti. La massima incidenza di appendicite acuta si ha nel secondo e terzo decennio di vita. La malattia è relativamente rara nelle età estreme. Tuttavia la perforazione è relativamente più frequente nei bambini e negli anziani e in queste fasce di età la mortalità è più elevata. Il sesso maschile e quello femminile sono colpiti in egual misura, tranne che nel periodo compreso tra la pubertà e i 25 anni, durante il quale si registra una prevalenza nel sesso maschile con un rapporto maschi/femmine di 3:2. Negli Stati Uniti l'incidenza di appendicite è rimasta stabile negli ultimi 30 anni; l'incidenza globale di appendicite è molto più bassa nei Paesi in via di sviluppo, soprattutto in alcune regioni dell'Africa e tra i gruppi sociali a basso tenore socio-economico. Il tasso di mortalità negli Stati Uniti si è ridotto di otto volte dal 1941 al 1970, ma da allora è rimasto stabile e a valori inferiori a 1/100 000.

PATOGENESI

Si ritiene che l'appendicite si verifichi come conseguenza dell'ostruzione del lume appendicolare. L'ostruzione è nella maggior parte dei casi dovuta a un coprolita, che risulta dall'accumulo e dall'ispessimento di materiale fecale disposto attorno a fibre vegetali. Altre condizioni, quali iperplasia dei follicoli linfatici secondaria a infezione virale (per es., morbillo), bario concentrato, vermi (per es., ossiuri, *Ascaris* e *Taenia*) e tumori (per es., carcinoide e carcinoma), possono determinare ostruzioni del lume appendicolare. Un altro riscontro anatomopatologico comune è l'ulcerazione appendicolare. Non è nota la causa di questo evento, anche se è stata ipotizzata un'eziologia virale. È stato suggerito che l'infezione da *Yersinia* sia causa della malattia: infatti è stata dimostrata la presenza di elevati titoli di anticorpi fissanti il complemento nel 30% dei casi di sicura appendicite. I batteri presenti nel lume si moltiplicano e invadono la parete appendicolare appena l'elevata pressione intraluminale determina un ingorgo venoso con successiva compromissione del circolo arterioso. Infine, si verificano gangrena e perforazione. Se il processo evolve lentamente, gli organi adiacenti, quali l'ileo terminale, il cieco o l'omento, possono ricoprire l'area appendicolare così che può svilupparsi un ascesso localizzato; al contrario, la rapida compromissione vascolare può provocare una perforazione libera in peritoneo. La rottura secondaria dell'ascesso appendicolare primitivo può causare lo sviluppo di tramiti fistolosi tra appendice e vescica, intestino tenue, sigma o cieco. A volte un'appendicite acuta può rappresentare la prima manifestazione clinica della malattia di Crohn.

Mentre un'appendicite cronica può conseguire a tubercolosi, amebiasi e actinomicosi, un utile aforisma clinico afferma che *l'infiammazione appendicolare cronica non è solitamente la causa di un dolore addominale della durata di settimane o mesi.* Di contro, è chiaro che possono manifestarsi episodi ricorrenti di appendicite acuta, spesso seguiti da completa risoluzione dell'infiammazione e della sintomatologia negli intervalli tra gli attacchi. Attacchi ricorrenti di appendicite acuta possono verificarsi anche in presenza di moncone lungo appendicolare, conseguenza di un'appendicectomia precedente.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La sequenza di dolore/fastidio addominale e inappetenza associata ad appendicite acuta è patognomonica. Il dolore è inizialmente periombelicale e migra successivamente al quadrante addominale inferiore destro; questa sequenza caratteristica è presente solo nel 66% dei pazienti. Tuttavia, in un paziente di sesso maschile questi sintomi sono sufficienti a porre l'indicazione all'esplorazione chirurgica. La diagnosi differenziale del dolore addominale periombelicale e del quadrante inferiore destro è riportata nella tabella 294-1. Il dolore periombelicale è di tipo viscerale, è dovuto alla distensione del lume appendicolare, è condotto da fibre C a conduzione lenta ed è in genere scarsamente localizzato nella regione periombelicale o epigastrica. In genere si tratta di un dolore lieve, spesso di tipo crampiforme e solitamente della durata di 4-6 ore; tuttavia, può non essere avvertito da soggetti particolarmente tolleranti al dolore. Via via che l'infiammazione si diffonde alla superficie del peritoneo parietale, il dolore diventa di tipo somatico, fisso e più intenso, e si accentua con i movimenti e la tosse. Le fibre afferenti dal peritoneo parietale sono di tipo A delta, caratterizzate da conduzione rapida e unilaterale; queste fibre fanno sì che il dolore si localizzi al *quadrante inferiore destro*. L'*anoressia* è notevolmente frequente: un paziente affamato non ha un'appendicite acuta. *Nausea* e *vomito* sono presenti nel 50-60% dei casi, ma il vomito di solito cessa spontaneamente. Estremamente rara è la comparsa di nausea e vomito prima dell'esordio del dolore. Le alterazioni dell'alvo sono di scarso valore diagnostico, dal momen-

TABELLA 294-1 ORIGINE ANATOMICA DEL DOLORE ADDOMINALE PERIOMBELICALE E AL QUADRANTE INFERIORE DESTRO NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DI APPENDICITE

Periombelicale
Appendicite
Ostruzione dell'intestino tenue
Gastroenterite
Ischemia mesenterica

Quadrante inferiore destro	
Cause gastrointestinali	Cause ginecologiche
Appendicite	Tumore/torsione dell'ovaio
Malattie infiammatorie intestinali	Malattia infiammatoria pelvica
Diverticolite del colon destro	Cause renali
Gastroenterite	Pielonefrite
Ernia inguinale	Ascesso perinefritico
	Nefrolitiasi

to che queste possono essere minime o assenti, anche se la presenza di diarrea, provocata da un'appendice infiammata giustapposta al sigma, può creare difficili problemi diagnostici. Pollachiuria e disuria si manifestano se l'appendicite è adiacente alla vescica.

I segni obiettivi variano nel tempo dopo l'esordio della malattia e sono in relazione con la localizzazione dell'appendice, che può essere situata profondamente nello scavo pelvico, nella fossa iliaca destra in vario rapporto con il peritoneo, il cieco e il tenue, nell'ipocondrio destro (specialmente in gravidanza) o anche nella fossa iliaca sinistra. *Non è possibile porre diagnosi di appendicite acuta se non si evoca dolore con la palpazione.* Sebbene questo reperto sia talora assente nello stadio precoce della malattia, alla fine esso è sempre presente ed è apprezzabile in qualunque sede corrispondente alla posizione dell'appendice. Tipicamente, è presente dolore alla palpazione in corrispondenza del punto di McBurney, all'unione del terzo laterale con quello medio della linea che unisce la spina iliaca anteriore superiore all'ombelico. Il dolore alla pressione dell'addome può mancare del tutto se l'appendice è retrocecale o pelvica. In tal caso, l'unico segno obiettivo può consistere in un'iperalgesia del fianco o in un dolore evocato dall'esplorazione rettale o pelvica. La dolorabilità di rimbalzo è un reperto frequente, ma può essere assente nelle fasi iniziali della malattia. La flessione dell'anca destra e la prudenza del paziente durante l'esecuzione dei movimenti sono secondari all'interessamento del peritoneo parietale. Il dolore alla pressione nell'ipocondrio destro e la positività del segno dello psoas o dell'otturatore sono spesso reperti tardivi e raramente di utilità diagnostica.

La temperatura corporea è di solito normale o leggermente elevata, (37,2-38 °C); una temperatura superiore a 38,3 °C deve sempre far ipotizzare la presenza di perforazione. La tachicardia è di entità proporzionale ai valori della temperatura. La rigidità parietale e il dolore alla pressione diventano più marcati con l'evoluzione della malattia fino alla perforazione, con peritonite circoscritta o diffusa. La distensione dell'addome è rara, a meno che non si sia sviluppata una peritonite diffusa. Si può sviluppare una massa se si è verificata una perforazione localizzata, ma essa diventa apprezzabile non prima di 3 giorni dall'esordio della malattia. La presenza di una massa nelle fasi più iniziali della malattia è indicativa di carcinoma del cieco o di malattia di Crohn. La perforazione è rara prima di 24 ore dalla comparsa della sintomatologia, ma la sua frequenza aumenta notevolmente, fino all'80%, dopo 48 ore.

Benché una leucocitosi moderata (10000-18000 globuli bianchi/μl) sia frequente (con deviazione della formula leucocitaria verso sinistra), l'assenza di leucocitosi non deve escludere la possibilità di un'appendicite acuta. Una leucocitosi di oltre 20000 globuli bianchi/μl suggerisce una probabile perforazione. La presenza di anemia e di sangue nelle feci è indicativa innanzitutto di carcinoma del cieco, specialmente nei pazienti anziani. L'esame delle urine dimostra la presenza di un numero esiguo di leucociti o di eritrociti, in assenza di batteri, se l'appendice è situata a stretto contatto con l'uretere di destra o con la vescica. L'esame delle urine è utile soprattutto nella diagnosi differenziale con malattie delle vie genitourinarie che possono simulare un'appendicite acuta.

Raramente l'esame radiologico si dimostra utile nella diagnosi di appendicite acuta, tranne quando evidenzia la presenza di un coprolita radiopaco (5% dei casi) nella fossa iliaca destra (soprattutto nei bambini). Pertanto, non è necessario eseguire di routine l'esame radiologico dell'addome, a meno che non si sospettino altre condizioni, quali occlusione intestinale o calcolosi ureterale. La diagnosi può inoltre essere stabilita con la dimostrazione ecografica di un'appendice ingrandita e di spessore aumentato. Il ruolo dell'ecografia risulta particolarmente utile nell'escludere cisti ovariche, gravidanze ectopiche o ascessi tubo-ovarici. Numerosi studi hanno recentemente dimostrato la superiorità della TC, con o senza mezzo di contrasto, rispetto all'ecografia e alla radiografia dell'addome nella diagnosi di appendicite acuta. I reperti TC includono un'appendice ispessita con stiramento del tessuto periappendicolare e, spesso, la presenza di un coprolita (Figg. 294-1 e 294-2). Il valore predittivo positivo della TC è pari al 95-97% e l'accuratezza globale raggiunge il 90-98%. Inoltre, la mancata visualizzazione dell'appendice alla TC è associata a un reperto di normalità della stessa nel 98% dei casi. La presenza di aria libera intraperitoneale è infrequente, anche in caso di perforazione appendicolare.

Sebbene un'anamnesi e reperti obiettivi tipici siano presenti nel 50-60% dei casi, si può riscontrare una grande varietà di manifestazioni cliniche atipiche della malattia, specialmente nelle età estreme e nella gravidanza. Nei bambini di età inferiore ai 2 anni l'incidenza di perforazione e peritonite diffusa è pari al 70-80%. Si ritiene che ciò sia il risultato di un ritardo nella diagnosi. Ogni lattante o bambino con diarrea, vomito e dolore addominale è altamente sospetto. La febbre è molto più frequente in questo gruppo di età e la distensione addominale è spesso l'unico reperto obiettivo presente. Negli anziani il dolore e l'iperalgesia sono spesso di minore intensità, così da provocare frequentemente un ritardo nella diagnosi. L'importanza di tale ritardo diagnostico è segnalata da un'incidenza di perforazione del 30% nei pazienti con più di 70 anni. Spesso i pazienti anziani vengono esaminati in prima istanza per la presenza di una massa addominale leggermente dolente (un primitivo ascesso appendicolare) o, talvolta, per un'ostruzione intestinale da aderenze 5 o 6 giorni dopo una perforazione appendicolare passata inosservata.

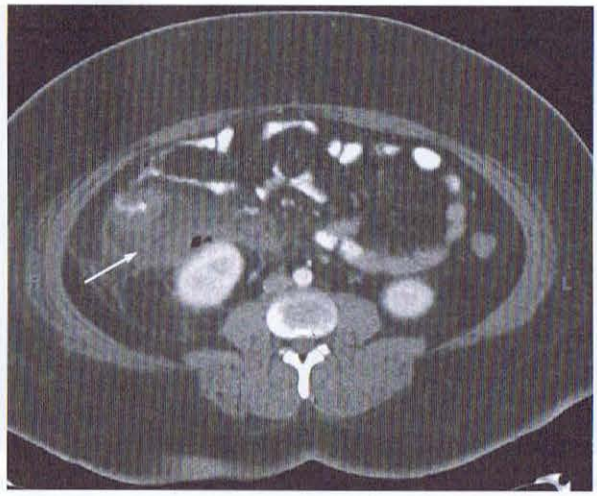


FIGURA 294-1 TC con mezzo di contrasto endovenoso e orale in un paziente con appendicite acuta. È presente ispessimento della parete dell'appendice con stiramento del tessuto periappendicolare (*freccia*).

La frequenza dell'appendicite in gravidanza è di 1 caso ogni 500-2000 gravidanze. L'appendicite in gravidanza è la più frequente condizione extrauterina che richiede un intervento chirurgico. La diagnosi può sfuggire o essere posta in ritardo per la frequente presenza di lievi dolori addominali e nausea/vomito in corso di gravidanza e a causa del graduale spostamento dell'appendice dal quadrante inferiore destro al quadrante superiore destro durante il secondo e terzo trimestre. L'appendicite tende a essere più comune durante il secondo trimestre. La diagnosi si effettua con l'ecografia addominale, che ha un'accuratezza dell'80%; tuttavia l'accuratezza dell'ecografia scende al 30% se la perforazione è già avvenuta. È fondamentale un intervento precoce, dal momento che l'incidenza di aborto è pari all'1,5% in caso di appendice normale, mentre aumenta fino al 20-35% in presenza di perforazione.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

L'appendicite acuta è soprannominata "la mascherata" e la diagnosi è spesso più difficile nelle giovani donne. Un'accurata raccolta dell'anamnesi, che comprende domande sull'attività sessuale ed eventuali perdite vaginali, aiuta a differenziare l'appendicite acuta dalla malattia infiammatoria pelvica (*pelvic inflammatory disease*, PID). La presenza di secrezioni va-

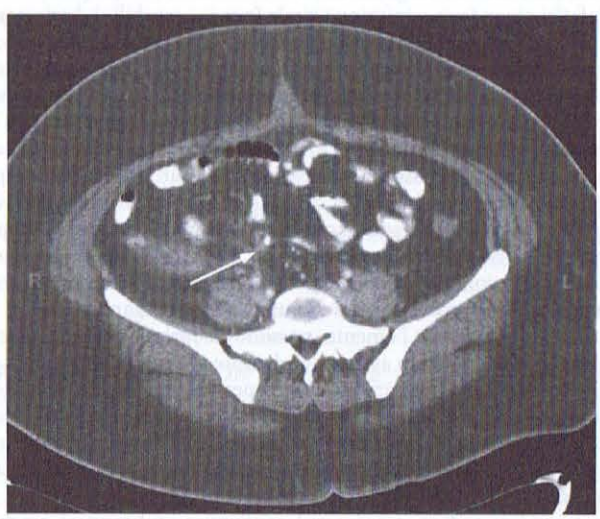


FIGURA 294-2 Coprolita appendicolare (*freccia*).

ginali maleodoranti e il riscontro di diplococchi intracellulari Gram-negativi sono patognomonici della PID. Il dolore alla mobilizzazione della cervice è inoltre più frequente nella PID, ma può essere presente nell'appendicite acuta in caso di perforazione o di appendice localizzata in prossimità dell'utero e degli annessi. La *rottura di un follicolo di Graaf* (Mittelschmerz) avviene a metà del ciclo; provoca dolore e iperalgesia più diffusi e, di solito, meno intensi rispetto a quanto si verifica nell'appendicite. La *rottura di una cisti del corpo luteo* dà luogo a manifestazioni cliniche simili a quelle della rottura di un follicolo di Graaf, ma avviene in prossimità delle mestruazioni. La presenza di una massa annessiale associata a emorragia e la positività al test di gravidanza sono di aiuto nella diagnosi differenziale con la *rottura di una tuba in corso di gravidanza extrauterina*. Talvolta può risultare difficile distinguere la *torsione di una cisti ovarica* e l'*endometriosi* dall'appendicite. In tutte queste patologie ginecologiche possono essere di grande importanza l'ecografia pelvica e la laparoscopia.

Linfoadenite mesenterica acuta e *gastroenterite acuta* sono le diagnosi solitamente poste sulla base del riscontro intraoperatorio di linfonodi aumentati di volume e leggermente iperemici alla radice del mesentere e di un'appendice normale in pazienti con dolorabilità alla fossa iliaca destra. A posteriori, si può rilevare che questi pazienti avevano presentato febbre più elevata, diarrea, dolore addominale più diffuso e linfocitosi. Nel periodo libero da crampi addominali l'addome è completamente trattabile. La malattia sembra essere più frequente nei bambini che negli adulti. In alcuni di questi casi è stata dimostrata un'infezione da *Yersinia pseudotuberculosis* o *Yersinia enterocolitica*; in questi pazienti è possibile stabilire una corretta diagnosi mediante coltura dei linfonodi mesenterici e titolazione degli anticorpi specifici (vedi Cap. 152). Nella gastroenterite da *Salmonella* i reperti addominali sono simili, benché il dolore possa essere più intenso e più localizzato e la febbre e i brividi siano comuni. La comparsa di sintomatologia simile nei familiari può essere di aiuto nella diagnosi. L'*enterite regionale* (malattia di Crohn) è caratterizzata, di solito, da una storia clinica più lunga, spesso con pregressi episodi di riacutizzazione interpretati come episodi di gastroenterite, a meno che la diagnosi non sia stata stabilita in precedenza. Spesso è palpabile una massa infiammatoria. Difficoltà nella diagnosi differenziale possono inoltre presentarsi nei pazienti con colecistite acuta, ulcera perforata, pancreatite acuta, diverticolite acuta, ostruzione intestinale con strangolamento, colica renale e pielonefrite.

APPENDICITE ACUTA

Se la diagnosi è dubbia, un'osservazione di 4-6 ore con periodiche valutazioni dell'addome è spesso più utile che dannosa. Quando si sospetta un'appendicite gli antibiotici devono essere evitati, poiché essi possono mascherare la presenza o lo sviluppo di perforazione. La terapia della sospetta appendicite consiste nell'intervento chirurgico, cioè nell'appendicectomia da effettuarsi nel più breve tempo possibile, dopo una rapida preparazione del paziente. L'appendicectomia è in genere eseguita per via laparoscopica, approccio che è associato a un minore utilizzo di oppiacei nel periodo post-operatorio e a una dimissione più precoce. Al fine di evitare la perforazione, si ritiene accettabile un tasso di normalità dell'appendice, al momento dell'asportazione, pari al 15-20%. L'impiego della laparoscopia precoce in sostituzione della stretta osservazione clinica non ha dimostrato di apportare benefici nella gestione del paziente con dolore addominale non specifico.

Un diverso approccio è indicato se è presente una massa palpabile dopo 3-5 giorni dalla comparsa dei sintomi. Questo reperto indica in genere la presenza di un flemmone o di un ascesso, e le complicanze dell'escissione chirurgica sono frequenti. Questi pazienti, se trattati con antibiotici ad ampio spettro, drenaggio degli ascessi di diametro superiore a 3 cm, somministrazione parenterale di liquidi e riposo intestinale, in genere vanno incontro a una risoluzione dei sintomi entro una settimana. Un'*appendicectomia ritardata* può essere eseguita in sicurezza 6-12 settimane più tardi. Un trial clinico randomizzato ha dimostrato che la sola terapia antibiotica rappresenta un trattamento efficace per l'appendicite acuta non perforata nell'86% dei pazienti maschi; tuttavia, la sola terapia antibiotica risultava associata a un maggior tasso di ricorrenza rispetto all'intervento chirurgico. Se la massa aumenta di dimensioni o il paziente presenta segni di sepsi, l'ascesso deve essere drenato. La perforazione è associata a peritonite generalizzata e alle relative complicanze, tra cui gli ascessi subfrenici, pelvici e in altre sedi; tale evenienza può essere evitata con la diagnosi precoce. Il tasso di mortalità dell'appendicite non perforata è pari allo 0,1%, poco più del rischio correlato all'anestesia generale; per l'appendicite perforata la mortalità è del 3% e può raggiungere il 15% nell'anziano.

PERITONITE ACUTA

La peritonite è un'infiammazione del peritoneo; essa può essere localizzata o diffusa quanto a sede, acuta o cronica per quanto concerne la storia naturale, infettiva o asettica riguardo alla patogenesi. La peritonite acuta è per lo più infettiva ed è comunemente correlata alla perforazione di un viscere (peritonite secondaria). Quando nessuna sorgente intraddominale viene identificata, la peritonite infettiva è definita *primaria* o *spontanea*. La peritonite acuta è associata a ridotta attività motoria intestinale, con conseguente distensione idrogassosa del lume intestinale. L'accumulo di liquidi nell'intestino, insieme alla mancanza di alimentazione orale, porta a una rapida deplezione del volume intravascolare, con effetti sugli apparati cardiaco e renale e su altri sistemi.

EZIOLOGIA

Gli agenti infettivi accedono alla cavità peritoneale attraverso un viscere perforato, una ferita penetrante della parete addominale o l'introduzione dall'esterno di un corpo estraneo che è o è divenuto infetto (per es., un catetere per dialisi peritoneale cronica). In assenza di una compromissione del sistema immunitario, le difese dell'ospite sono in grado di eradicare piccole contaminazioni. Le condizioni che più frequentemente comportano l'introduzione di batteri nel peritoneo sono la rottura dell'appendice o di un diverticolo, la perforazione di un'ulcera peptica, l'incarcerazione di un'ernia, la colecistite gangrenosa, il volvolo, l'infarto intestinale, una neoplasia, una malattia infiammatoria intestinale e infine, l'ostruzione intestinale. Comunque, numerosi meccanismi possono rivestire un ruolo (Tab. 294-2). La peritonite batterica può anche svilupparsi in assenza di una sorgente intraperitoneale di batteri identificabile (peritonite batterica primaria o spontanea). Questa condizione si realizza nel 90% dei casi in presenza di ascite e cirrosi epatica, generalmente in pazienti con ascite caratterizzata da una bassa concentrazione proteica (<1 g/l) (vedi Cap. 302). La peritonite batterica è discussa in dettaglio nel capitolo 121.

La peritonite asettica può essere dovuta all'irritazione peritoneale derivante dalla presenza nella cavità peritoneale di fluidi fisiologici (per es., succo gastrico, bile, enzimi pancreatici, sangue o urine) o corpi estranei sterili (per es., spugne o strumenti chirurgici, amido dei guanti chirurgici), oppure rappresentare la complicanza di rare malattie sistemiche come il lupus eritematoso, la porfiria o la febbre mediterranea familiare (vedi Cap. 323). L'irritazione chimica del peritoneo è massima in caso di contatto con il succo gastrico acido e gli enzimi pancreatici. Nella peritonite chimica esiste un importante rischio di infezione batterica secondaria.

CARATTERISTICHE CLINICHE

Le manifestazioni principali della peritonite sono il dolore acuto e la dolorabilità addominali, generalmente con febbre. La localizzazione del dolore dipende dalla causa e dal fatto che l'infiammazione sia localizzata o generalizzata. Una peritonite localizzata è più comune nell'appendicite non complicata e nella diverticolite e l'obiettività è limitata all'area dell'infiammazione. La peritonite generalizzata è associata a un'ampia infiammazione e a diffusa dolorabilità addominale di rimbalzo. La rigidità della parete addominale è comune sia nella peritonite localizzata che in quella generalizzata. I borborigmi sono generalmente assenti. Frequentemente il paziente presenta tachicardia, ipotensione e segni di disidratazione. Leucocitosi e acidosi marcata sono comuni reperti di laboratorio. La radiografia diretta dell'addome può evidenziare una dilatazione del colon e dell'intestino te-

TABELLA 294-2 CONDIZIONI CHE PREDISPONGONO ALLA PERITONITE BATTERICA SECONDARIA

Perforazioni intestinali	**Perforazioni o lesioni di altri organi**
Trauma contusivo o penetrante	Pancreas: pancreatite
Infiammazione	Colecisti: colecistite
Appendicite	Vescica: trauma, rottura
Diverticolite	Fegato: perdita di bile dopo biopsia
Ulcera peptica	Tube di Falloppio: salpingite
Malattie infiammatorie intestinali	Sanguinamento nella cavità peritoneale
Perforazione iatrogena	**Perdita di integrità della cavità peritoneale**
Perforazione endoscopica	Trauma
Perdita da un'anastomosi	Dialisi peritoneale ambulatoriale continua (catetere a dimora)
Perforazione da catetere	Chemioterapia endoperitoneale
Cause vascolari	Ascesso perirenale
Embolia	Iatrogena: periodo post-operatorio, corpo estraneo
Ischemia	
Ostruzioni	
Aderenze	
Ernie strangolate	
Volvolo	
Intussuscezione	
Neoplasie	
Corpi estranei ingeriti (stuzzicadenti, lisca di pesce)	

nue con edema della parete intestinale. La presenza di aria libera sotto il diaframma è associata alla perforazione di un viscere. La TC e/o l'ecografia possono individuare la presenza di liquido libero nella cavità o di un ascesso. Quando è presente ascite, è essenziale procedere alla paracentesi diagnostica con conta dei globuli bianchi (il riscontro di più di 250 neutrofili/μl è comune nella peritonite), dosaggio dei livelli delle proteine e della lattico-deidrogenasi ed esame colturale. Nei pazienti anziani e immunodepressi i segni dell'irritazione peritoneale possono essere difficili da individuare.

TERAPIA E PROGNOSI

Il trattamento consiste nella reidratazione, nella correzione degli squilibri elettrolitici, nella somministrazione di antibiotici e nella correzione chirurgica della lesione che è all'origine della peritonite. I tassi di mortalità sono inferiori al 10%, nei soggetti per il resto sani, per la peritonite non complicata associata a ulcera perforata o a rottura dell'appendice o di un diverticolo. È stata riportata una mortalità superiore al 40% in persone anziane, in soggetti affetti da altre malattie e in presenza di peritonite sviluppatasi da più di 48 ore.

BIBLIOGRAFIA

ANDERSON RE: The natural history and traditional management of appendicitis revisited: Spontaneous resolution and predominance of prehospital perforations imply that a correct diagnosis is more important than an early diagnosis. World J Surg 31:86, 2007

CHEADLE WG, SPAIN DA: The continuing challenge of intraabdominal infection. Am J Surg 186(Suppl 1):15, 2003

FLUM DR et al: Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time? A population-based analysis. JAMA 286:1748, 2001

GANGULI S et al: Right lower quadrant pain: Value of the nonvisualized appendix in patients at multidetector CT. Radiology 214:175, 2006

GRONROOS JM, GRONROOS P: Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. Br J Surg 86:501, 1999

MORINO M et al: Acute non-specific abdominal pain: A randomized controlled study comparing early laparoscopy vs. clinical observation. Ann Surg 241:881, 2006

STYRUD J et al: Appendectomy vs. antibiotic treatment in acute appendectomy: A prospective multicenter randomized controlled trial. World J Surg 30:1033, 2006

SEZIONE 2 MALATTIE DEL FEGATO E DELLE VIE BILIARI

295 Approccio al paziente con malattia epatica

Marc Ghany, Jay H. Hoofnagle

Nella maggior parte dei casi la diagnosi di una malattia epatica può essere posta con un'anamnesi accurata, l'esame obiettivo e l'utilizzo di pochi esami di laboratorio. In alcuni casi gli esami radiologici sono utili o addirittura diagnostici. La biopsia epatica è ancora considerata il "paradigma aureo" nella valutazione di una malattia di fegato, anche se oggi è meno necessaria per stabilire una diagnosi di quanto non sia invece per definire il grado di infiammazione e lo stadio di malattia. Questo capitolo costituisce un'introduzione alla diagnosi e alla terapia delle malattie epatiche, rivedendo brevemente la struttura e la funzione del fegato, le principali manifestazioni cliniche di epatopatia e l'utilizzo dell'anamnesi, dell'esame obiettivo, degli esami di laboratorio, della diagnostica per immagini e della biopsia epatica.

STRUTTURA E FUNZIONE DEL FEGATO

Il fegato è il più grande organo del nostro organismo, ha un peso di 1-1,5 kg e rappresenta l'1,5-2,5% della massa corporea magra. La dimensione e la forma del fegato sono variabili e di solito corrispondono alla forma del corpo nel suo complesso; sono quindi diverse nelle persone alte e magre e in quelle più basse e robuste. Il fegato è localizzato nel quadrante superiore destro dell'addome, al di sotto della porzione inferiore destra della gabbia toracica, sotto il diaframma, ma si estende in modo variabile anche nel quadrante superiore sinistro. Il fegato viene mantenuto in posizione da legamenti che si attaccano al diaframma, al peritoneo, ai grandi vasi e agli organi gastrointestinali superiori. È un organo vascolarizzato sia da sangue arterioso che venoso; circa il 20% è sangue ossigenato che deriva dall'arteria epatica, mentre l'80% è sangue ricco di nutrienti che deriva dalla vena porta, che raccoglie il sangue proveniente da stomaco, pancreas e milza.

Gli epatociti rappresentano la maggior parte delle cellule del fegato e costituiscono i due terzi della massa epatica. Le altre cellule presenti sono le cellule di Kupffer (che fanno parte del sistema reticoloendoteliale), le cellule stellate (cellule di Ito o cellule che immagazzinano grassi), le cellule endoteliali e quelle dei vasi sanguigni, le cellule dei duttuli biliari e le strutture di sostegno. Al microscopio ottico il fegato appare organizzato in lobuli, con gli spazi portali (zona 1) alla periferia e la vena lobulare al centro. Tuttavia, dal punto di vista funzionale il fegato è organizzato in acini, con il sangue arterioso e quello venoso che entrano nell'acino dagli spazi portali e poi scorrono attraverso i sinusoidi fino alle vene epatiche terminali (zona 3); gli epatociti che si trovano tra queste due aree costituiscono la zona 2. Il vantaggio di considerare l'acino come l'unità funzionale del fegato è che ciò permette di comprendere gli aspetti morfologici di molte patologie vascolari o biliari che altrimenti non sarebbero spiegati dalla struttura lobulare.

Gli spazi portali del fegato sono costituiti da piccole vene, arteriole, dotti biliari e vasi linfatici organizzati all'interno di uno stroma lasso di matrice di supporto con piccole quantità di collagene. Il sangue che arriva negli spazi portali viene poi distribuito attraverso i sinusoidi, passando dalla zona 1 alla zona 3 dell'acino, e defluisce nelle vene sovraepatiche terminali ("vene centrali"). La bile secreta scorre nella direzione opposta, in un sistema controcorrente dalla zona 2 alla zona 1. I sinusoidi sono piccoli vasi delimitati da un singolo strato di cellule endoleliali dotate di fenestrazioni di varie dimensioni che permettono il libero passaggio di plasma, ma non di elementi cellulari. Il plasma è quindi in diretto contatto con gli epatociti nello spazio sottoendoteliale di Disse.

Gli epatociti hanno polarità distinte. La porzione basolaterale delimita lo spazio di Disse ed è ricca di microvilli; ha attività endocitosica e pinocitosica con captazione attiva e passiva di sostanze nutritive, proteine e altre molecole. Il polo apicale forma invece le membrane canalicolari attraverso le quali vengono secreti i componenti della bile. I canalicoli degli epaticiti formano una sottile rete che si fonde con i duttuli biliari nei pressi degli spazi portali. Le cellule di Kupffer sono di solito localizzate nello spazio vascolare sinusoidale e rappresentano il più ampio gruppo di macrofagi stanziali di tutto l'organismo. Le cellule stellate sono localizzate nello spazio di Disse, ma non sono di solito prominenti, a meno che non vengano attivate per produrre collagene e matrice. Durante il passaggio del sangue attraverso i lobuli, i globuli rossi rimangono all'interno dei sinusoidi mentre i globuli bianchi possono migrare attraverso o intorno alle cellule endoteliali, entrare nello spazio di Disse e infine negli spazi portali, dai quali possono ritornare alla circolazione attraverso i vasi linfatici.

Gli epatociti svolgono numerose funzioni indispensabili per il mantenimento dell'omeostasi e della salute. Queste funzioni sono la sintesi della maggior parte delle proteine sieriche essenziali (albumina, proteine di trasporto, fattori di coagulazione, ormoni e fattori di crescita), la produzione di bile e delle sue molecole di trasporto (acidi biliari, colesterolo, lecitina, fosfolipidi), la regolazione di sostanze nutrienti (glucosio, glicogeno, lipidi, colesterolo, aminoacidi) e il metabolismo e la coniugazione di sostanze lipofiliche (bilirubina, anioni, cationi e farmaci) per l'escrezione nella bile o nelle urine. La misurazione di queste attività per valutare la capacità funzionale del fegato è complicata dalla molteplicità e dalla variabilità di queste funzioni. I più utilizzati esami di funzionalità epatica misurano la bilirubina, l'albumina e il tempo di protrombina: i livelli sierici di bilirubina per valutare la capacità del fegato di coniugazione ed escrezione, mentre l'albumina e il tempo di protrombina per quanto riguarda la sintesi epatica. Le alterazioni della bilirubina, dell'albumina e del tempo di protrombina sono manifestazioni tipiche di disfunzione epatica. La completa insufficienza epatica è incompatibile con la vita e le funzioni del fegato sono trop-

po complesse e diversificate per poter essere sostituite da uno strumento meccanico, da una membrana dialitica o dalla somministrazione endovenosa di ormoni, proteine e fattori di crescita.

MALATTIE EPATICHE

Sebbene esistano molte cause diverse di malattia epatica (Tab. 295-1), dal punto di vista clinico queste malattie si presentano con pochi quadri clinici ben distinti, di solito classificati in forme di tipo epatocellulare, colestatico (ostruttivo) o misto. Nelle *malattie epatocellulari* (come l'epatite virale o alcolica) predominano gli aspetti di danno epatico, di infiammazione e di necrosi. Nelle *malattie colestatiche* (per es., ostruzione delle vie biliari da calcolosi o neoplasia, cirrosi biliare primitiva, alcune malattie epatiche da farmaci) prevalgono invece gli aspetti di riduzione o blocco del flusso biliare. Nel tipo misto sono presenti gli aspetti di danno sia epatocellulare sia colestatico (come nelle forme colestatiche dell'epatite virale e in molte epatopatie indotte da farmaci). La modalità di insorgenza e i sintomi predominanti suggeriscono rapidamente la diagnosi, soprattutto se vengono tenuti in considerazione i più importanti fattori di rischio quali età, sesso e anamnesi positiva per esposizione o comportamenti a rischio.

I tipici sintomi di presentazione di una malattia epatica includono ittero, astenia, prurito, dolore ai quadranti addominali superiori, distensione addominale ed emorragia intestinale. Tuttavia, attualmente molti dei pazienti affetti da malattia epatica sono asintomatici e sono stati casualmente identificati come portatori di esami epatici alterati durante una visita medica di routine o uno screening per donazione di sangue, o per motivi assicurativi o professionali. L'ampia disponibilità di diversi esami epatici rende relativamente semplice confermare o escludere la presenza di danno epatico in un soggetto con sospetta epatopatia.

TABELLA 295-1 MALATTIE EPATICHE

- Iperbilirubinemia ereditaria
  - Sindrome di Gilbert
  - Sindrome di Crigler-Najjar, tipi I e II
  - Sindrome di Dubin-Johnson
  - Sindrome di Rotor
- Epatiti virali
  - Epatite A
  - Epatite B
  - Epatite C
  - Epatite D
  - Epatite E
  - Altre (mononucleosi, epatite da herpes, adenovirus)
  - Epatite criptogenetica
- Malattie epatiche immuno-mediate o autoimmuni
  - Cirrosi biliare primitiva
  - Epatite autoimmune
  - Colangite sclerosante
  - Sindromi da sovrapposizione
  - Malattia del trapianto contro l'ospite
  - Rigetto di trapianto
- Malattie epatiche genetiche
  - Deficit di α_1-antitripsina
  - Emocromatosi
  - Malattia di Wilson
  - Colestasi intraepatica ricorrente benigna
  - Colestasi intraepatica familiare progressiva, tipi I-III
  - Altre (galattosemia, tirosinemia, fibrosi cistica, malattia di Newman-Pick, malattia di Gaucher)
- Epatopatia alcolica
  - Steatosi acuta
  - Epatite acuta alcolica
  - Cirrosi di Laennec
- Steatosi non alcolica
  - Steatosi
  - Steatoepatite
- Steatosi acuta della gravidanza
- Interessamento epatico secondario a malattie sistemiche
  - Sarcoidosi
  - Amiloidosi
  - Malattie da accumulo di glicogeno
  - Malattia celiaca
  - Tubercolosi
  - *Mycobacterium avium intracellulare*
- Sindromi colestatiche
  - Colestasi postchirurgica benigna
  - Ittero da sepsi
  - Ittero da nutrizione parenterale totale
  - Colestasi della gravidanza
  - Colangite e colecistite
  - Ostruzione delle vie biliari extraepatiche (calcoli, stenosi, neoplasia)
  - Atresia biliare
  - Malattia di Caroli
  - Criptosporidiosi
- Malattia da farmaci
  - Tipo epatocellulare (isoniazide, paracetamolo)
  - Tipo colestatico (metiltestosterone)
  - Tipo misto (sulfonamidi, fenitoina)
  - Steatosi micro- e macro-vescicolare (metotrexato, fialuridina)
- Danno vascolare
  - Malattia veno-occlusiva
  - Sindrome di Budd-Chiari
  - Epatite ischemica
  - Congestione passiva
  - Trombosi della vena porta
  - Iperplasia nodulare rigenerativa
- Lesioni occupanti spazio
  - Carcinoma epatocellulare
  - Colangiocarcinoma
  - Adenoma
  - Iperplasia nodulare focale
  - Metastasi
  - Ascessi
  - Cisti
  - Emangioma

I pazienti con malattia epatica dovrebbero essere sottoposti a indagini per stabilire: 1) la diagnosi eziologia; 2) la gravità della malattia ("grading"); 3) lo stadio della malattia ("staging"). La *diagnosi* dovrebbe focalizzarsi sulla classificazione della malattia, basata sul danno di tipo epatocellulare, colestatico o misto, come pure sull'eziologia specifica della malattia stessa. Il *grading* definisce la gravità della malattia: attiva o inattiva, lieve, moderata o grave. Lo *staging* stabilisce a che punto della sua storia naturale è arrivata la malattia: acuta o cronica; precoce o tardiva; precirrotica, cirrotica o terminale.

L'obiettivo di questo capitolo è di introdurre dei concetti generali, ma importanti, di valutazione dei pazienti con malattia epatica, utili per giungere alle conclusioni diagnostiche descritte nei capitoli successivi.

ANAMNESI

L'anamnesi dovrebbe focalizzarsi sui sintomi della malattia epatica – natura, modo di insorgenza e progressione – e sui potenziali fattori di rischio per malattia epatica. I sintomi di un'epatopatia sono sintomi generali quali astenia, debolezza, nausea, inappetenza e malessere, così come sintomi più specifici per il fegato quali ittero, urine ipercromiche, feci ipocoliche, prurito, dolori addominali e meteorismo. I sintomi possono anche suggerire la presenza di cirrosi, epatopatia terminale o complicanze della cirrosi, come l'ipertensione portale. Di solito sono l'insieme dei sintomi e il loro modo di insorgenza che aiutano a identificare l'eziologia, piuttosto che un solo sintomo specifico.

L'astenia è il sintomo più frequente e più caratteristico di malattia epatica. Viene variamente definito come letargia, debolezza, svogliatezza, malessere, aumentata necessità di sonno, perdita di forze e scarsa energia. La stanchezza dovuta a malattia epatica di solito compare dopo attività o esercizio fisico ed è raramente presente o grave al mattino dopo una notte di riposo (astenia pomeridiana piuttosto che mattutina). L'astenia in corso di malattia epatica è spesso intermittente e di gravità variabile di ora in ora o da un giorno all'altro. In alcuni pazienti può essere difficile stabilire se la stanchezza è dovuta alla malattia epatica o ad altri motivi quali stress, ansia, disturbi del sonno o malattie concomitanti.

La nausea è presente in caso di grave malattia epatica e può accompagnare l'astenia o può essere provocata da odori di cibo o pasti ricchi di grassi. Il vomito può essere presente, ma è raramente persistente e importante. L'inappetenza e il calo ponderale sono frequenti nelle malattie epatiche acute ma rari nelle forme croniche, a eccezione dei casi in cui è presente una cirrosi in fase avanzata. La diarrea è rara in corso di malattia epatica, a eccezione dei casi di ittero molto grave, dove l'assenza di acidi biliari che raggiungono l'intestino causa steatorrea.

La dolenzia o il dolore ("mal di fegato") al quadrante superiore destro è presente in molte malattie epatiche ed è di solito segnalato come dolorabilità in regione epatica. Il dolore deriva dalla distensione o irritazione della glissoniana, la capsula che circonda il fegato, che è riccamente innervata. Un dolore molto intenso è caratteristico soprattutto delle malattie della cistifellea, degli ascessi epatici e della malattia veno-occlusiva grave, ma occasionalmente può essere presente anche nell'epatite acuta.

Il prurito è un sintomo tipico delle malattie acute del fegato; è precoce nell'ittero ostruttivo (causato da ostruzione biliare o colestasi da farmaci) e leggermente più tardivo nelle malattie epatocellulari (epatite acuta). Il prurito si può manifestare anche in corso di epatopatie croniche, tipicamente nelle forme colestatiche quali la cirrosi biliare primitiva e la colangite sclerosante, nelle quali rappresenta spesso il primo sintomo e precede l'ittero. Tuttavia, il prurito può essere presente in qualunque malattia epatica, soprattutto in caso di cirrosi.

L'ittero è il sintomo più caratteristico della malattia epatica e forse il più affidabile indice di gravità di malattia. I pazienti di solito riferiscono la comparsa di urine scure prima di notare l'ittero sclerale. L'ittero è raramente identificabile con livelli di bilirubina inferiori a 43 μmol/l (2,5 mg/dl). In caso di grave colestasi, le feci diventano ipocoliche e compare la steatorrea. L'ittero senza urine ipercromiche indica un'iperbilirubinemia indiretta (non coniugata) ed è tipico dell'anemia emolitica e delle alterazioni genetiche della coniugazione della bilirubina, ovvero la frequente e benigna sindrome di Gilbert e la grave e rara sindrome di Crigler-Najjar. La sindrome di Gilbert colpisce fino al 5% della popolazione ed è caratterizzata dal fatto che l'ittero è più evidente a digiuno e sotto stress.

I più importanti fattori di rischio di malattia epatica, che dovrebbero sempre essere indagati attraverso l'anamnesi, sono il consumo di alcol, l'uso di farmaci (compresi composti a base di erbe, estroprogestinici e farmaci da banco), le abitudini di vita, l'attività sessuale, i viaggi, il contatto con persone con ittero o con soggetti con altri fattori di rischio, la tossi-

codipendenza, un recente intervento chirurgico, l'emotrasfusione o la trasfusione di emoderivati passata o recente, la professione, l'esposizione accidentale a sangue o la puntura con aghi e una familiarità positiva per malattie epatiche.

Per valutare i fattori di rischio correlati all'epatite virale è molto importante raccogliere una dettagliata storia dell'intera vita sessuale, che dovrebbe comprendere il numero dei partner sessuali e, per i maschi, le pratiche omosessuali. La trasmissione sessuale è frequente per l'epatite B ma rara per l'epatite C. Una storia familiare di epatite, malattia epatica e cancro del fegato riveste ugualmente una notevole importanza. La trasmissione da madre a figlio può verificarsi sia con l'epatite B sia (sebbene con minore frequenza) con l'epatite C. La trasmissione verticale dell'epatite B può essere oggi prevenuta con l'immunizzazione passiva e attiva del bambino alla nascita, mentre quella dell'epatite C, seppure poco frequente, non può ancora essere prevenuta. La trasmissione è più frequente nei casi in cui la madre presenta una co-infezione da HIV ed è altresì correlata a travaglio prolungato, parto distocico, rottura prematura delle membrane e monitoraggio fetale interno. Un'anamnesi positiva per uso di droga mediante iniezione, anche se distante nel tempo, è un importante fattore di rischio sia per l'epatite B sia per l'epatite C. La somministrazione endovenosa di sostanze stupefacenti è il più importante fattore di rischio singolo per l'epatite C. Le trasfusioni di sangue intero o di emoderivati non costituiscono più, invece, un importante fattore di rischio per l'epatite acuta virale. Tuttavia, le emotrasfusioni ricevute prima del 1992, anno in cui si è iniziato a utilizzare un test sensibile di screening per gli anticorpi contro il virus dell'epatite C (anti-HCV), rappresentano ancora un importante fattore di rischio per l'epatite cronica C. Un'emotrasfusione eseguita prima del 1986, quando è stato introdotto il test di screening per gli anticorpi contro l'antigene "core" del virus B (anti-HBc), rappresenta un fattore di rischio anche per l'epatite B. I fattori di rischio per l'epatite A sono i viaggi in Paesi meno sviluppati, il contatto con persone che hanno l'ittero e il contatto tra bambini piccoli in comunità. L'epatite E è poco frequente negli Stati Uniti, ma è una delle principali cause di ittero in Asia e Africa. I tatuaggi e il piercing (per l'epatite B e C) e il consumo di frutti di mare (per l'epatite A) sono oggi fattori di rischio molto citati, ma meno frequenti.

La stima della quantità di alcol assunta è importante per definire la causa della malattia epatica e anche per programmare la gestione del paziente e le raccomandazioni da fornire. Negli Stati Uniti, per esempio, il 70% degli adulti beve alcolici, ma il consumo elevato di alcol è poco frequente; studi di popolazione hanno dimostrato che soltanto il 5% della popolazione adulta beve più di due bicchieri al giorno di alcolici (un bicchiere di vino da 100 ml corrisponde a circa 8 grammi di alcol, mentre il drink medio contiene 11-15 g di alcol). Il consumo che si associa a un aumento del rischio di malattia da alcol è probabilmente rappresentato da più di due drink (da 22 a 30 grammi) al giorno per le donne e più di tre (da 33 a 45 grammi) al giorno per gli uomini. La maggior parte dei pazienti con cirrosi alcolica assume giornalmente una quantità di alcol assai maggiore (oltre 60-80 grammi) e ha bevuto esageratamente per almeno 10 anni prima dell'esordio della malattia epatica. Nella valutazione del consumo alcolico, l'anamnesi dovrebbe anche aiutare a capire se si tratta solo di abuso alcolico o anche di dipendenza da alcol. L'alcolismo è generalmente definito dal tipo di comportamento e dalle conseguenze dell'assunzione di alcol, non dalla quantità di alcol introdotta. Il termine *abuso* definisce il consumo ripetitivo di alcol che ha effetti sfavorevoli sulla situazione sociale, familiare e professionale, oltre che sullo stato di salute. La *dipendenza* è definita come la continua ricerca dell'alcol, nonostante i suoi effetti sfavorevoli. In molti alcolisti si osserva sia abuso sia dipendenza e la dipendenza è considerata la forma più grave e avanzata di alcolismo. La diagnosi di dipendenza e di abuso alcolico è facilitata dall'utilizzo del questionario CAGE (Tab. 295-2), che si raccomanda di sottoporre al paziente durante la raccolta dell'anamnesi.

L'anamnesi familiare può essere utile nel valutare la malattia epatica. Le cause familiari di malattia epatica comprendono la malattia di Wilson, l'emocromatosi, il deficit di α_1-antitripsina (α_1AT) e le ancor più rare epatopatie pediatriche a carattere ereditario, quali la colestasi intraepatica familiare, la colestasi intraepatica ricorrente benigna e la sindrome di Alagille. L'esordio di una grave malattia epatica in un bambino o in un adolescente con familiarità positiva per malattia epatica o disturbi neuropsichiatrici dovrebbe far sospettare la malattia di Wilson. Un'anamnesi familiare positiva per cirrosi, diabete o insufficienza endocrina e la comparsa di una malattia epatica in età adulta suggerisce invece un'emocromatosi e deve portare a uno studio del bilancio del ferro. I pazienti con alterato bilancio del ferro devono essere sottoposti a studi rivolti a evidenziare le mutazioni C282Y e H63D del gene *HFE*, caratteristiche dell'emocromatosi genetica.

TABELLA 295-2 DOMANDE DEL QUESTIONARIO CAGE[a]

Acronimo	Domanda
C	Ha mai avvertito la necessità di ridurre (Cut down) l'assunzione di alcolici?
A	È mai stato infastidito (Annoyed) da persone che hanno criticato la sua eccessiva assunzione di alcolici?
G	Si è mai sentito in colpa (Guilty) o a disagio per avere assunto alcolici?
E	Ha mai bevuto un bicchiere appena sveglio per combattere l'ansia o per eliminare i postumi di una sbornia (Eyeopener)?

[a] Una risposta affermativa a una di queste domande dovrebbe far sospettare un problema correlato all'alcol, mentre più di una risposta positiva indica fortemente una condizione di abuso o di dipendenza dall'alcol.

Nei pazienti con familiarità positiva per enfisema polmonare devono essere dosati i livelli di α_1AT e, se questi sono bassi, deve essere determinato il genotipo P (inibitore della proteasi).

ESAME OBIETTIVO

Solo raramente l'esame obiettivo dimostra la presenza di una patologia epatica in un paziente asintomatico e con esami nella norma. Inoltre, la maggior parte dei segni di malattia epatica non è specifica per la diagnosi. Quindi l'esame obiettivo di solito è complementare piuttosto che alternativo agli altri approcci diagnostici, in quanto in molti pazienti con malattia epatica l'esame obiettivo è nella norma, a meno che la malattia epatica non sia acuta o grave e avanzata. Tuttavia l'esame obiettivo è importante perché può dimostrare i primi segni di insufficienza epatica, ipertensione portale e scompenso epatico, permettendo così di restringere il campo della diagnosi in base al rilievo di fattori di rischio, malattie concomitanti o reperti caratteristici.

I tipici segni riscontrati all'esame obiettivo nei pazienti con malattia epatica sono ittero, epatomegalia, dolenzia epatica, splenomegalia, angiomi a stella, eritema palmare ed escoriazioni. I segni di malattia in fase avanzata comprendono la perdita della massa muscolare, l'ascite, l'edema, la dilatazione delle vene della superficie addominale, l'alito epatico o "fetor hepaticus", il tremore a scatti, la confusione mentale e il coma. Nei soggetti di sesso maschile con cirrosi, soprattutto di tipo alcolico, si possono osservare segni clinici legati agli elevati livelli di estrogeni, quali la ginecomastia, l'atrofia dei testicoli e la perdita dei peli.

Il modo migliore per valutare l'ittero è quello di osservare le sclere alla luce naturale. Nei soggetti di carnagione chiara il colore giallastro della cute può essere evidente, mentre nei soggetti di carnagione scura si osserva una colorazione giallastra della mucosa al di sotto della lingua. L'ittero è raramente dimostrabile con livelli di bilirubina inferiori a 43 μmol/l (2,5 mg/dl), ma può rimanere evidente al di sotto di questi livelli durante la fase di guarigione da un ittero (a causa del legame della bilirubina coniugata con proteine e tessuti).

Gli angioni a stella e l'eritema palmare sono presenti sia nelle forme acute sia in quelle croniche. Sebbene siano particolarmente evidenti nei pazienti con cirrosi, possono anche essere riscontrati in soggetti normali o in corso di gravidanza. Gli angiomi a stella sono arteriole superficiali e tortuose che, a differenza delle semplici telangiectasie, si riempiono tipicamente di sangue dal centro verso l'esterno. Essi compaiono solo sulle braccia, al volto e alla parte superiore del torace; possono essere pulsatili e difficili da rilevare nei soggetti di carnagione scura.

L'epatomegalia non è un segno molto affidabile di malattia del fegato a causa della variabilità delle dimensioni e della forma del fegato e della difficoltà di valutare con l'esame obiettivo la dimensione del fegato mediante percussione e palpazione. Un'epatomegalia importante si osserva in corso di cirrosi, malattia veno-occlusiva, malattie infiltrative come l'amiloidosi, neoplasie primitive o secondarie del fegato ed epatite alcolica. L'attenta palpazione del margine epatico inferiore può dimostrare un aumento di consistenza, l'irregolarità della superficie o la presenza di noduli. Forse il segno obiettivo più affidabile è la dolorabilità epatica. Se il paziente riferisce fastidio alla palpazione o alla pressione sul fegato, dovrebbe essere eseguita una percussione comparata dei quadranti addominali superiore destro e sinistro.

La splenomegalia è un reperto obiettivo comune a molte patologie, ma il suo riscontro con l'esame obiettivo è molto importante nelle malattie epatiche. L'esame ecografico della milza permette di confermare i reperti rilevati all'esame obiettivo.

I segni di malattia epatica terminale sono la riduzione della massa muscolare, il calo ponderale, l'epatomegalia, le ecchimosi, l'ascite e gli edemi.

L'ascite viene dimostrata dal riscontro di un'ottusità mobile alla percussione dell'addome. Nei casi dubbi l'esame ecografico confermerà la presenza di ascite. Gli edemi periferici possono essere presenti da soli o in associazione con l'ascite. Nei pazienti con malattia epatica molto avanzata, gli edemi possono essere causati anche da altri fattori quali l'ipoalbuminemia, l'insufficienza venosa, l'insufficienza cardiaca e i farmaci.

Per insufficienza epatica si intende la comparsa di segni o sintomi di encefalopatia epatica in un paziente con malattia epatica grave, acuta o cronica. I primi segni di encefalopatia porto-sistemica possono essere sfumati e poco specifici: modificazioni del ritmo sonno-veglia e della personalità, irritabilità e intorpidimento mentale. A questi fanno seguito altri segni quali confusione, disorientamento, stordimento e, alla fine, coma. Nell'insufficienza epatica acuta possono essere presenti ipereccitabilità e comportamenti maniacali. I segni obiettivi sono l'asterixis (tremore muscolare involontario) e il tremore del corpo e della lingua. Il fetor hepaticus è un odore leggermente dolciastro di ammoniaca che si riscontra frequentemente nei pazienti con insufficienza epatica, soprattutto in caso di shunt porto-sistemici. Devono essere escluse altre cause di coma e confusione, quali lo squilibrio idroelettrolitico, l'uso di sedativi e l'insufficienza renale o respiratoria. La comparsa di encefalopatia epatica in un paziente con epatite acuta è il principale criterio per porre diagnosi di epatite fulminante e si associa a prognosi negativa. Nelle epatopatie croniche, invece, l'encefalopatia è solitamente scatenata da una complicanza di natura medica come l'emorragia digestiva, la diuresi eccessiva, l'uremia, la disidratazione, lo squilibrio elettrolitico, la presenza di infezioni, la stipsi o l'utilizzo di analgesici con effetto narcotico.

Il grado di encefalopatia epatica può essere valutato mediante un attento esame dello stato mentale e l'uso di un test di connessione numerica, che consiste in una serie di 25 cerchi numerati che il paziente deve congiungere il più rapidamente possibile utilizzando una matita. Il tempo di esecuzione di questo test, che è di 15-30 secondi nel soggetto normale, è molto allungato nei pazienti con encefalopatia epatica. Esistono anche altri tipi di test, come disegnare oggetti astratti o paragonare una firma con altre viste in precedenza. Test più sofisticati, come quelli che prevedono l'utilizzo di elettroencefalografia o dei potenziali evocati visivi, possono consentire di riconoscere forme lievi di encefalopatia, ma raramente sono clinicamente utili.

Altri segni di malattia epatica avanzata sono l'ernia ombelicale da ascite, l'idrotorace, lo sviluppo di circoli collaterali addominali superficiali e il "caput medusæ", che consiste nella presenza di vasi collaterali venosi che si irradiano dall'ombelico e che sono dovuti alla ricanalizzazione della vena ombelicale. Nei pazienti con cirrosi si possono osservare un polso ampio e scoccante e segni di circolazione iperdinamica a causa della ritenzione di sodio e liquidi, dell'aumento della gittata cardiaca e della riduzione delle resistenze periferiche. I pazienti con cirrosi di vecchia data e ipertensione portale sono soggetti a sviluppare la sindrome epato-polmonare, definita dalla triade malattia epatica, ipossiemia e shunt arterovenoso a livello polmonare. La sindrome epato-polmonare è caratterizzata da platipnea e ortodeossia, cioè da mancanza di respiro e desaturazione dell'ossigeno, che si verificano paradossalmente quando si assume una posizione verticale.

In corso di malattia epatica sono frequenti alterazioni e patologie dermatologiche. L'iperpigmentazione cutanea è tipica delle malattie colestatiche croniche avanzate, come la cirrosi biliare primitiva e la colangite sclerosante. In queste malattie si formano xantelasmi e xantomi tendinei a causa degli elevati livelli sierici di lipidi e colesterolo. Una pigmentazione grigiastra della cute si osserva anche in pazienti affetti da emocromatosi se i livelli di ferro permangono elevati per un periodo prolungato. Una vasculite mucocutanea con porpora palpabile, soprattutto alle estremità degli arti inferiori, è tipica della crioglobulinemia associata a epatite cronica di tipo C, ma si osserva anche in corso di epatite cronica B.

Alcuni segni clinici sono specifici di determinate patologie. L'anello di Kayser-Fleischer, che si osserva nella malattia di Wilson, consiste in un pigmento dorato-marrone di rame che si accumula nella membrana di Descemet alla periferia della cornea, ben visibile con la lampada a fessura. La contrattura di Dupuytren e l'aumento di volume delle parotidi sono segni suggestivi di alcolismo cronico ed epatopatia alcolica. Nelle malattie neoplastiche del fegato, sia da metastasi sia da carcinoma epatocellulare, possono essere molto evidenti i segni di cachessia e di deperimento, come anche l'aumento di volume e di consistenza del fegato e un rumore epatico da sfregamento.

ESAMI DI LABORATORIO

La diagnosi di malattia epatica è resa più agevole dalla disponibilità di esami sensibili e affidabili volti a valutare il danno e la funzione del fegato. Una tipica serie di esami epatici da prescrivere per la valutazione iniziale di una malattia epatica comprende la misurazione dei livelli sierici di alanina e aspartato aminotrasferasi (AST, ALT), fosfatasi alcalina, bilirubina diretta e indiretta, albumina e tempo di protombina. I risultati di questi esami di solito indicano se la malattia è di tipo parenchimale o colestatica, aiutano a capire se la malattia è acuta o cronica e se è già presente cirrosi o insufficienza epatica. Può anche essere necessaria la ripetizione di questi esami nel tempo. Altri esami che possono essere utili sono: il dosaggio della γ-glutamiltranspeptidasi (γ-GT o GGT) per capire se le alterazioni della fosfatasi alcalina sono da attribuire al fegato; gli esami sierologici per le epatiti al fine di definire il tipo di epatite virale; la ricerca dei marker di autoimmunità per la diagnosi di cirrosi biliare primitiva (anticorpi antimitocondrio, AMA), colangite sclerosante primitiva (anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili con pattern perinucleare, pANCA), epatite autoimmune (anticorpi anti nucleo, anti-muscolo liscio e anti-microsomi epatici e renali). Nella tabella 295-3 sono elencate alcune malattie epatiche con i corrispettivi test diagnostici. **L'utilizzo e l'interpretazione dei test di funzionalità epatica sono discussi nel capitolo 296.**

TABELLA 295-3 TEST DIAGNOSTICI IMPORTANTI NELLE PIÙ FREQUENTI MALATTIE EPATICHE

Malattia	Test diagnostici
Epatite A	IgM anti-HAV
Epatite B	
Acuta	HBsAg e anti-HBc IgM
Cronica	HBsAg e HBeAg e/o HBV-DNA
Epatite C	Anti-HCV e HCV-RNA
Epatite D (delta)	HBsAg e anti-HDV
Epatite E	Anti-HEV
Epatite autoimmune	ANA o ASMA, elevati livelli di IgG e quadro istologico compatibile
Cirrosi biliare primitiva	Anticorpi antimitocondrio, elevati livelli di IgM e quadro istologico compatibile
Colangite sclerosante primitiva	p-ANCA, colangiografia
Epatopatia da farmaci	Anamnesi positiva per assunzione di farmaci
Epatopatia alcolica	Anamnesi positiva per abuso di alcol e quadro istologico compatibile
Steatoepatite non alcolica	Riscontro ecografico o mediante TC di steatosi[a] e quadro istologico compatibile
Deficit di α_1-antitripsina	Ridotti livelli sierici di α_1-antitripsina e fenotipo PiZZ o PiSZ
Malattia di Wilson	Ridotti livelli sierici di ceruloplasmina e aumento dell'escrezione urinaria di rame; aumento dei livelli epatici di rame
Emocromatosi	Aumento dei livelli di saturazione della transferrina e della ferritina sierica; test genetico per le mutazioni del gene *HFE*
Neoplasie epatocellulari	Livelli sierici di α-fetoproteina >500 e riscontro di lesione focale all'ecografia o alla TC

Nota: ANA, anticorpi antinucleo; ASMA, anticorpi anti-muscolo liscio; p-ANCA, anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili con pattern perinucleare; TC, tomografia computerizzata.
[a] In Italia la TC addominale non viene utilizzata di routine nella diagnosi di steatoepatite non alcolica in quanto possiede sensibilità e specificità simili all'ecografia dell'addome a fronte di un costo più elevato. [*N.d.C.*]

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Sono stati compiuti molti progressi nella diagnostica per immagini del fegato, anche se non esiste ancora alcuna metodica in grado di diagnosticare la cirrosi in modo accurato. Sono disponibili molte tecniche di imaging per studiare il fegato. Le più frequentemente utilizzate e complementari tra loro sono l'ecografia, la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM). In generale l'ecografia e la TC hanno un'elevata sensibilità per la dilatazione delle vie biliari e sono le indagini di prima scelta nella valutazione di un soggetto con sospetto di ittero colestatico. Sia l'ecografia sia la TC sono in grado di individuare la steatosi del fegato, che appare brillante con ambedue le tecniche. La colangiopancreatografia associata a RM (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) e la colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE) rappresentano le indagini di scelta per la visualizzazione dell'albero biliare. La MRCP presenta alcuni vantaggi rispetto alla CPRE: non necessita di mezzo di contrasto o radiazioni ionizzanti, le immagini possono essere acquisite rapidamente, è meno operatore-dipendente e non è associata al rischio di pancreatite. La MRCP è superiore all'ecografia e alla TC per l'individuazione della litiasi coledocica, ma meno specifica. È utile nella diagnosi di ostruzione dei dotti biliari e in quella delle anomalie congenite del tratto biliare, mentre la CPRE è più utile nella valutazione delle lesioni della papilla

e della colangite sclerosante primitiva. La CPRE permette di prelevare materiale bioptico, di ottenere una visualizzazione diretta della papilla e del coledoco e di eseguire l'ecografia intraduttale. Inoltre, fornisce molte possibilità terapeutiche nei pazienti con ittero ostruttivo, tra cui la sfinterotomia, l'estrazione di calcoli e il posizionamento di cateteri naso-biliari o di stent. L'eco-Doppler e la RM vengono utilizzate per studiare la vascolarizzazione e l'emodinamica del fegato e per monitorare gli shunt vascolari posizionati radiologicamente o chirurgicamente, come gli shunt portosistemici intraepatici transgiugulari (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*, TIPS). LA TC e la RM sono indicate per l'identificazione e la valutazione di masse epatiche, la stadiazione dei tumori epatici e la valutazione preoperatoria. La sensibilità delle tecniche di diagnostica per immagini nell'identificare lesioni focali epatiche continua a migliorare; sfortunatamente, però, la specificità di queste tecniche resta relativamente bassa e di solito sono necessari due o tre esami per giungere alla diagnosi conclusiva. Recentemente sono state sviluppate tecniche per valutare la fibrosi epatica tramite l'elastografia epatica, che fornisce una stima della rigidità del fegato. Sono in corso studi volti a valutare la capacità dell'elastografia ultrasonografica di differenziare i differenti stadi di fibrosi, in modo da ovviare alla necessità della biopsia epatica per la stadiazione della malattia. Se tale tecnica verrà ritenuta affidabile, potrà diventare un mezzo appropriato per monitorare la fibrosi e l'evoluzione delle epatopatie. Infine, le tecniche di radiologia interventistica permettono la biopsia di lesioni focali singole, l'inserimento di drenaggi negli ascessi epatici e la creazione di shunt vascolari nei pazienti con ipertensione portale. Il tipo di tecnica da utilizzare dipende da diversi fattori, come la disponibilità, il costo e l'esperienza del radiologo con ciascuna tecnica.

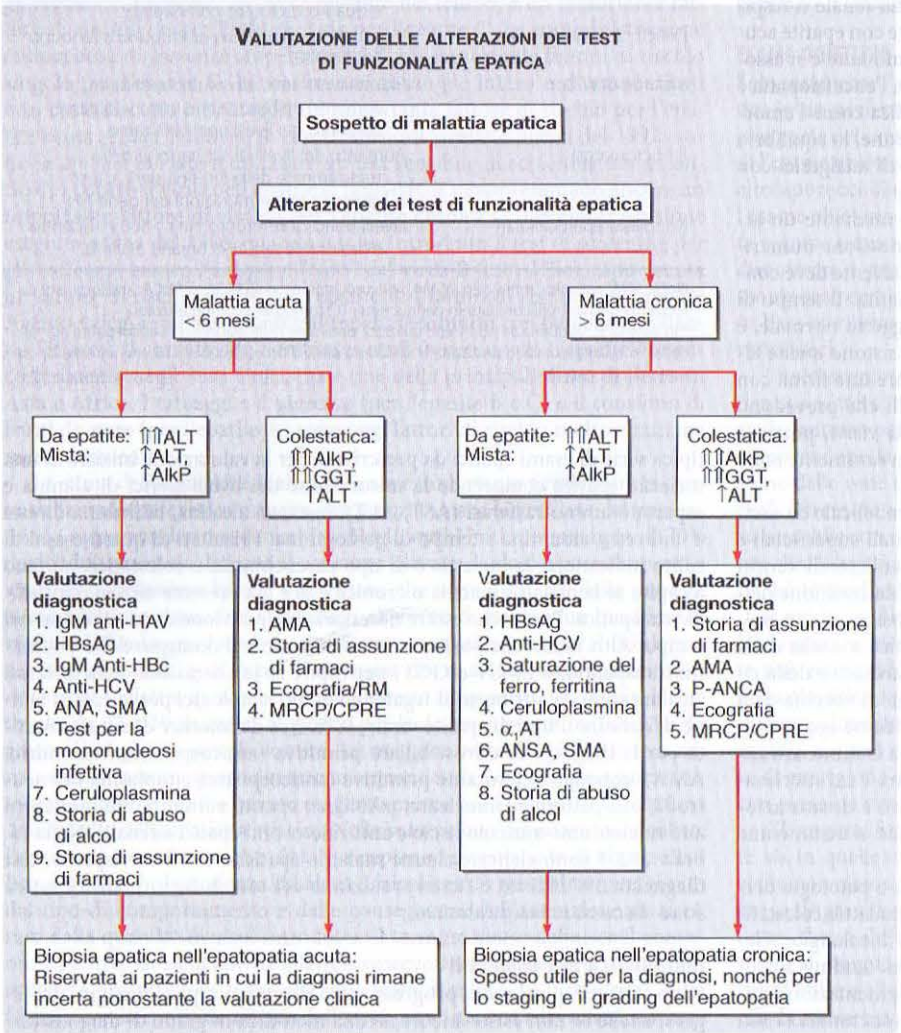


FIGURA 295-1 Algoritmo per la valutazione delle alterazioni dei test di funzionalità epatica. Nei pazienti con sospetto di epatopatia, un approccio adeguato per la valutazione si basa sull'esecuzione dei test di funzionalità epatica di routine volti a dosare la bilirubina, l'albumina, l'alanina aminotrasferasi (ALT), l'aspartato aminotrasferasi (AST) e la fosfatasi alcalina (AlkP). Questi test (talvolta integrati dal valore della γ-glutamiltranspeptidasi; GGT) servono a stabilire se il pattern delle alterazioni sia di origine parenchimale, colestatica o mista. Inoltre, la durata dei sintomi e delle alterazioni indicherà se la malattia è acuta o cronica. Se è acuta e se l'anamnesi, i test di laboratorio e le tecniche di imaging non portano a una diagnosi, è indicata l'esecuzione della biopsia epatica. Se la malattia è cronica, la biopsia epatica può essere utile non solo per la diagnosi, ma anche per la valutazione del grading e dello staging dell'epatopatia. Questo approccio si applica in genere a tutti i pazienti immunocompetenti. Nei pazienti con infezione da HIV o dopo trapianto di midollo osseo o di un organo solido, la valutazione diagnostica dovrebbe comprendere anche il riconoscimento di eventuali infezioni opportunistiche (da adenovirus, da citomegalovirus, coccidioidomicosi ecc.), come pure di condizioni di tipo vascolare e immunologico (malattia veno-occlusiva, malattia del trapianto contro l'ospite). HAV, HCV: virus dell'epatite A o C; HBsAg, antigene di superficie dell'epatite B; anti-HBc, anticorpi contro l'antigene "core" dell'epatite B; ANA, anticorpi anti-nucleo; SMA, anticorpi anti-muscolo liscio; RM, risonanza magnetica; MRCP, colangiopancreatografia associata a RM; CPRE, colangiopancreatografia retrograda endoscopica; α_1AT, α_1-antitripsina; AMA, anticorpi anti-mitocondri; P-ANCA, anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili con pattern perinucleare.

BIOPSIA EPATICA

La biopsia epatica resta l'esame più importante nella valutazione dei pazienti con malattia epatica, soprattutto in quelli con epatopatia cronica. La biopsia epatica è necessaria per la diagnosi in casi selezionati, mentre è più spesso utile per definire il grading e lo staging del danno epatico, per formulare la prognosi e per monitorare la risposta alla terapia. L'attendibilità del risultato istologico è ampiamente dipendente dalla dimensione del campione bioptico epatico: un frustolo di almeno 1,5-2 cm di lunghezza è infatti fondamentale per un corretta quantificazione della fibrosi epatica. In futuro metodiche non invasive per determinare l'attività dell'epatopatia (batterie di test ematochimici) o per quantificare la fibrosi (marker di fibrosi ed elastografia) potrebbero sostituire la biopsia epatica nello staging e nel grading delle epatopatie.

DIAGNOSI DI MALATTIA EPATICA

Le cause più importanti di malattia epatica, insieme alle caratteristiche fondamentali per la diagnosi, sono riportate nella tabella 295-3, mentre un algoritmo per la valutazione del paziente con sospetto di malattia epatica è proposto nella figura 295-1. Indagini più specifiche per la diagnosi sono discusse nei capitoli successivi. Le cause più frequenti di malattia epatica acuta sono le epatiti virali (soprattutto epatite A, B e C), le droghe, la colangite e l'abuso di alcol. La biopsia non è di solito necessaria per la diagnosi della malattia epatica acuta, a eccezione dei rari casi in cui la diagnosi rimane incerta nonostante un'accurata valutazione clinica e di laboratorio. La biopsia epatica può essere utile nella diagnosi di epatite da farmaci e di epatite acuta alcolica.

Le più frequenti cause di epatite cronica sono, in ordine di frequenza, l'epatite cronica C, la malattia epatica da alcol, la steatoepatite non alcolica, l'epatite cronica B, l'epatite autoimmune, la colangite sclerosante, la cirrosi biliare primitiva, l'emocromatosi e la malattia di Wilson. Per la maggior parte di queste malattie non sono stati definiti criteri diagnostici precisi, ma la biopsia epatica ha un ruolo molto importante nella diagnosi di epatite autoimmune, di cirrosi biliare primitiva, di steatoepatite alcolica e non alcolica e di malattia di Wilson (livello quantitativo di rame epatico).

GRADING E STAGING DELLE EPATOPATIE

Per grading si intende la valutazione della gravità o dell'attività della malattia epatica, che può essere acuta o cronica, attiva o inattiva*, lieve, moderata o grave. La biopsia epatica è l'esame migliore per valutare la gravità di un'epatopatia, soprattutto nel caso di malattia cronica. La determinazione dei livelli delle transaminasi sieriche è un mezzo conveniente e non invasivo per monitorare l'attività della malattia, ma le transaminasi non riflettono sempre in modo affidabile la gravità della malattia epatica. Livelli normali di transaminasi in pazienti con positività sierica per l'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg) possono indicare sia uno stato di portatore "inattivo" o "sano", sia

* I termini "attiva" e "inattiva" sono in realtà desueti. [*N.d.C.*]

una forma lieve di epatite cronica HBsAg-positiva, o un'epatite B con attività fluttuante. La ricerca dell'antigene "e" del virus dell'epatite B (HBeAg) e del DNA virale (HBV-DNA) può aiutare a distinguere queste diverse forme di epatite B, ma anche questi marker possono fluttuare e modificarsi nel tempo. Allo stesso modo, nell'epatite cronica C le transaminasi possono essere normali in caso di moderata attività. Infine, sia nella steatoepatite alcolica sia in quella non alcolica le transaminasi sono piuttosto inaffidabili nel riflettere la gravità della malattia. In tutte queste situazioni la biopsia epatica è utile per indirizzare le scelte terapeutiche, soprattutto se la terapia è difficile, prolungata e costosa, come spesso si verifica nell'epatite cronica virale. Esistono diverse scale numeriche per classificare il grading delle malattie epatiche croniche: le più comuni sono l'indice di attività istologica e la scala istologica di Ishak.

TABELLA 295-4 CLASSIFICAZIONE DELLA CIRROSI SECONDO CHILD-PUGH

Fattore	Unità	1	2	3
Bilirubina sierica	µmol/l	<34	34-51	>51
	mg/dl	<2	2-3	>3
Albumina sierica	g/l	>35	30-35	<30
	g/dl	>3,5	3-3,5	<3
Tempo di protrombina	Allungamento in secondi	0-4	4-6	>6
	INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Ascite		Assente	Facilmente controllata	Scarsamente controllata
Encefalopatia epatica		Assente	Minima	Avanzata

Nota: Il punteggio di Child-Pugh viene calcolato sommando i singoli punteggi delle 5 variabili ed è compreso tra 5 e 15. Le classi di Child-Pugh sono: A (punteggio di 5 o 6); B (da 7 a 9); C (10 o più). In generale il termine "scompensata" indica una cirrosi con punteggio di Child-Pugh uguale o superiore a 7 (classe B di Child-Pugh); questo livello di gravità ha rappresentato uno dei criteri che consentivano di inserire il paziente nella lista d'attesa per il trapianto epatico.

La biopsia epatica è anche il metodo più accurato per definire lo staging della malattia, che può essere precoce, avanzata, precirrotica o cirrotica. Lo staging è importante soprattutto nelle malattie croniche, che hanno la possibilità di progredire a cirrosi e a malattia terminale, anche se possono essere necessari anni o decadi perché questo si verifichi. I parametri clinici, gli esami di laboratorio e le tecniche di imaging sono utili nel definire lo stadio della malattia, ma di solito divengono alterati solo nella fase intermedia o finale della cirrosi. Test non invasivi che suggeriscono la presenza di fibrosi avanzata comprendono un modesto aumento della bilirubina, il prolungamento del tempo di protrombina, una lieve riduzione dell'albumina sierica e una modesta piastrinopenia (che è spesso il primo indice del peggioramento della fibrosi). Sulla base della combinazione di alcuni parametri biochimici si è tentato di creare dei modelli matematici per stimare la gravità della malattia epatica; sfortunatamente, tuttavia, questi test non sono sufficientemente affidabili per consentirne l'impiego di routine, in quanto sono efficaci solo nel diagnosticare la malattia iniziale o avanzata. Recentemente è stato proposto di utilizzare l'elastografia epatica come tecnica per determinare lo stadio della fibrosi, ma la riproducibilità e l'efficacia di tale metodica sono ancora da accertare. Attualmente, quindi, la fibrosi in fase iniziale può essere diagnosticata correttamente solo tramite biopsia epatica. L'entità della fibrosi viene di solito utilizzata come misura quantitativa per la valutazione dello stadio (staging) della cirrosi. La quantità di fibrosi è in genere valutata mediante una scala che va da 0 a 4+ (indice di attività istologica) o da 0 a 6+ (scala di Ishak). L'importanza attribuita alla stadiazione si riferisce principalmente alla prognosi e al trattamento delle complicanze. I pazienti cirrotici sono candidati a un programma di sorveglianza e controlli per le varici esofagee e per il carcinoma epatocellulare. I pazienti che non presentano fibrosi avanzata non necessitano di tale sorveglianza.

La cirrosi può essere anche classificata clinicamente. Un sistema affidabile di staging è la classificazione modificata di Child-Pugh, in cui si assegna al paziente un punteggio da 5 a 15: il punteggio di 5 o 6 corrisponde alla classe A di Child-Pugh ("cirrosi compensata"), un punteggio da 7 a 9 corrisponde alla classe B e un punteggio da 10 a 15 alla classe C (Tab. 295-4). Questo sistema di punteggio è stato inizialmente sviluppato per suddividere i pazienti cirrotici in gruppi di rischio prima di essere sottoposti all'intervento chirurgico di decompressione portale. La classificazione di Child-Pugh fornisce indicazioni abbastanza affidabili sulla sopravvivenza in molte malattie epatiche e sulla probabilità che insorgano importanti complicanze della cirrosi, quali l'emorragia digestiva da varici e la peritonite batterica spontanea. Il punteggio di Child-Pugh è stato utilizzato per la valutazione della prognosi nei pazienti cirrotici e per fornire criteri standard per l'inserimento dei pazienti nelle liste per trapianto di fegato (classe B secondo Child-Pugh). Recentemente è stato rimpiazzato da uno "score" che si basa sul modello per l'epatopatia in fase terminale (*model for end-stage liver disease*, MELD), utilizzato appunto per la valutazione della necessità di trapianto di fegato. Il MELD è un sistema di punteggio derivato in modo prospettico e progettato per prevedere la prognosi di pazienti con epatopatia e ipertensione portale. Viene calcolato utilizzando tre variabili non invasive – il tempo di protrombina, espresso come rapporto internazionale normalizzato (*international normalized ratio*, INR), la bilirubina sierica e la creatinina sierica (htpp://www.unos.org/resources/meldPeldCalculator.asp).

Il MELD fornisce un mezzo più oggettivo di valutazione della gravità della malattia, presenta una minore variabilità da centro a centro rispetto al punteggio di Child-Pugh e possiede un più ampio range di valori. Il MELD è attualmente utilizzato per stabilire la priorità tra i pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato negli Stati Uniti. Un sistema simile, che incorpora i valori di bilirubina, INR, albumina, età e stato nutrizionale, è attualmente utilizzato per i bambini di età inferiore ai 12 anni (PELD).

La biopsia epatica è quindi utile non solo per la diagnosi, ma anche per la gestione del paziente con malattia epatica cronica e per la valutazione della prognosi. Poiché la biopsia epatica è una procedura invasiva e non esente da complicanze, essa dovrebbe essere eseguita solo quando si ritiene che possa contribuire in modo significativo alla gestione clinica del paziente e alle decisioni terapeutiche.

ASPETTI NON SPECIFICI NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI EPATOPATICI

Gli aspetti specifici relativi al trattamento delle diverse epatopatie acute e croniche sono trattati nei capitoli successivi, ma alcuni punti sono applicabili a tutti i pazienti epatopatici. Questi comprendono suggerimenti che riguardano l'assunzione di alcol, i farmaci, le vaccinazioni e il controllo delle complicanze dell'epatopatia. L'alcol dovrebbe essere consumato con moderazione, o addirittura evitato, dai pazienti con epatopatia. L'astinenza dall'alcol dovrebbe essere incoraggiata in tutti i pazienti con epatopatia alcol-correlata, nei pazienti con cirrosi e in tutti quelli trattati con interferone per l'epatite B o C. Per quanto riguarda le vaccinazioni, tutti i pazienti epatopatici dovrebbero ricevere il vaccino per l'epatite A e quelli con fattori di rischio dovrebbero sottoporsi alla vaccinazione anche per l'epatite B. Devono essere incoraggiate anche le vaccinazioni per l'influenza e anti-pneumococco. I pazienti epatopatici dovrebbero essere cauti nell'uso di qualunque farmaco, eccetto quelli strettamente necessari. L'epatopatia da farmaci può simulare molte forme di malattia epatica e può causare un peggioramento dell'epatite cronica e della cirrosi; l'azione nociva dei farmaci dovrebbe essere sospettata tutte le volte che non si riesce a individuare la causa del peggioramento. Infine, particolare attenzione deve essere riservata al controllo delle complicanze dell'epatopatia cronica, quali l'emorragia da varici e il carcinoma epatocellulare. I pazienti cirrotici devono essere sottoposti a endoscopia del tratto digestivo superiore per valutare la presenza di varici e, nel caso si identifichino varici voluminose, si deve prescrivere una terapia a lungo termine con un β-bloccante o procedere alla legatura endoscopica. I pazienti con cirrosi devono anche essere sottoposti a esami e a controlli a lungo termine per l'eventuale sviluppo di un carcinoma epatocellulare. Sebbene non sia stato ancora stabilito un programma ottimale per tali controlli, un corretto approccio si basa sull'esecuzione di un'ecografia epatica a intervalli di 6-12 mesi.

BIBLIOGRAFIA

BOYER TD, WRIGHT TL, MANNS MP (eds): *Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2006

CASTERA L et al: Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 128:343, 2005

KAPLOWITZ N, DELEVE LD (eds): *Drug-Induced Liver Disease*. New York, Marcel Dekker, 2003

KLEINER DE: The liver biopsy in chronic hepatitis C: A view from the other side of the microscope. Semin Liver Dis 25:52, 2005

SAINI S: Imaging of the hepatobiliary tract. N Engl J Med 336:1880, 1997

WIESNER R et al: United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 124:91:2003

296 Valutazione della funzione del fegato

Daniel S. Pratt, Marshall M. Kaplan

Molti test biochimici sono utili nella valutazione e nella gestione di pazienti con malattia epatica. Questi test possono essere utilizzati per: 1) rilevare la presenza dell'epatopatia; 2) distinguere tra i diversi tipi di malattie epatiche; 3) quantificare la gravità del danno epatico noto; 4) seguire nel tempo la risposta al trattamento.

Gli esami epatici, tuttavia, possono essere talvolta fuorvianti. Possono essere nella norma in pazienti con grave malattia epatica e possono invece essere alterati in pazienti con malattie extraepatiche. Solo raramente gli esami epatici indicano una diagnosi specifica, mentre molto più frequentemente essi suggeriscono una diagnosi generica, per esempio se la malattia è di tipo epatocellulare o di tipo colestatico; ciò, comunque, aiuta a indirizzare la valutazione successiva.

Nel fegato si realizzano migliaia di reazioni biochimiche, la maggior parte delle quali non può essere facilmente valutata con esami del sangue. Gli esami di laboratorio analizzano solo una piccola parte di queste funzioni. In effetti molti esami, quali le transaminasi o la fosfatasi alcalina, non misurano affatto la funzione del fegato, ma piuttosto identificano un danno epatico o un'interferenza con il flusso biliare. Quindi, non esiste un unico test che permette al clinico di valutare accuratamente la capacità funzionale totale del fegato.

Per migliorare sia la sensibilità sia la specificità degli esami di laboratorio nell'identificazione di una malattia epatica, è meglio utilizzarli non da soli ma in gruppo. Gli esami normalmente utilizzati nella pratica clinica sono: bilirubina, transaminasi, fosfatasi alcalina, albumina e tempo di protrombina. Quando più di uno di questi esami è alterato, o le alterazioni si confermano a controlli successivi, è molto probabile che esista una malattia epatica. Quando invece tutti questi esami sono nella norma, è poco probabile che il paziente abbia una malattia epatica.

Quando si studiano i pazienti con malattia epatica, è utile raggruppare questi esami in categorie generali. La classificazione che gli Autori ritengono più utile è riportata di seguito.

TEST BASATI SULLE FUNZIONI DI DETOSSIFICAZIONE ED ESCREZIONE

Bilirubina sierica (Vedi anche Cap. 43) La bilirubina, che è un prodotto di degradazione dell'anello porfirinico delle proteine che contengono eme, si trova nel sangue in due forme, coniugata e non coniugata. La bilirubina non coniugata, o *frazione indiretta*, è insolubile in acqua ed è legata all'albumina nel sangue. La frazione coniugata (diretta) della bilirubina è invece idrosolubile e può quindi essere eliminata dal rene. Quando misurata con il metodo van den Bergh, la normale concentrazione sierica di bilirubina totale è inferiore a 1 mg/dl. Fino al 30%, o 0,3 mg/dl, della bilirubina totale è bilirubina diretta (o coniugata).

Un aumento della bilirubina indiretta è raramente dovuto a una malattia epatica. Un aumento isolato della bilirubina indiretta è caratteristica soprattutto delle malattie emolitiche e di alcune malattie genetiche quali la sindrome di Crigler-Najjar e la sindrome di Gilbert (vedi Cap. 43). In caso di iperbilirubinemia non coniugata isolata (bilirubina elevata, ma con meno del 15% di bilirubina coniugata) deve essere esclusa la presenza di emolisi (Fig. 296-1). In assenza di emolisi, un'iperbilirubinemia non coniugata isolata, in un paziente per il resto sano, può essere attribuita alla sindrome di Gilbert e non sono necessari altri esami.

Al contrario, un'iperbilirubinemia coniugata indica quasi sempre una malattia del fegato o delle vie biliari. La fase che rallenta il metabolismo della bilirubina non è la coniugazione della bilirubina, ma piuttosto il trasporto della bilirubina coniugata nei canalicoli biliari. Quindi, un aumento di bilirubina coniugata può essere presente in ogni tipo di malattia epatica. Nella maggior parte delle malattie epatiche, tendono a essere elevate sia la frazione coniugata che quella non coniugata. A eccezione dei casi di iperbilirubinemia puramente non coniugata, il frazionamento della bilirubina è utile solo raramente per identificare la causa di ittero.

Bilirubina urinaria Poiché la bilirubina non coniugata è legata all'albumina e quindi non viene filtrata dal rene, l'unica bilirubina che si può trovare nelle urine è quella coniugata; la presenza di bilirubina nelle urine significa che vi è una malattia epatica. Un esame delle urine con striscia reattiva potrebbe teoricamente fornire le stesse informazioni del frazionamento della bilirubina sierica. Questo test ha un'accuratezza di quasi il 100%. Le fenotiazine possono causare una lettura falsamente positiva con l'Ictotest. Nei pazienti con ittero in risoluzione, la bilirubina urinaria viene eliminata prima di quella sierica.

Ammoniemia L'ammoniaca viene prodotta nell'organismo durante il normale metabolismo proteico e dai batteri intestinali, soprattutto nel colon. Il fegato ha un ruolo nella trasformazione dell'ammoniaca in azoto, che viene poi eliminato con le urine. Anche la muscolatura striata ha un ruolo nell'eliminazione dell'ammoniaca, combinandola con acido glutammico per formare glutamina. I pazienti con grave malattia epatica hanno tipicamente una ridotta massa muscolare e questo probabilmente contribuisce all'iperammoniemia. Alcuni medici utilizzano l'ammoniemia per diagnosticare l'encefalopatia o per monitorare la capacità di sintesi del fegato, ma questo utilizzo ha alcuni limiti. Esiste infatti una scarsa correlazione tra iperammoniemia e gravità dell'encefalopatia acuta; occasionalmente l'ammoniemia può essere utile per identificare una malattia epatica in pazienti con alterazioni dello stato mentale. Esiste anche una scarsa correlazione tra ammoniemia e funzionalità epatica; infatti, l'ammoniemia può essere elevata in pazienti con grave ipertensione portale o shunt periepatici anche in caso di funzione epatica normale o quasi normale. È stato dimostrato che i li-

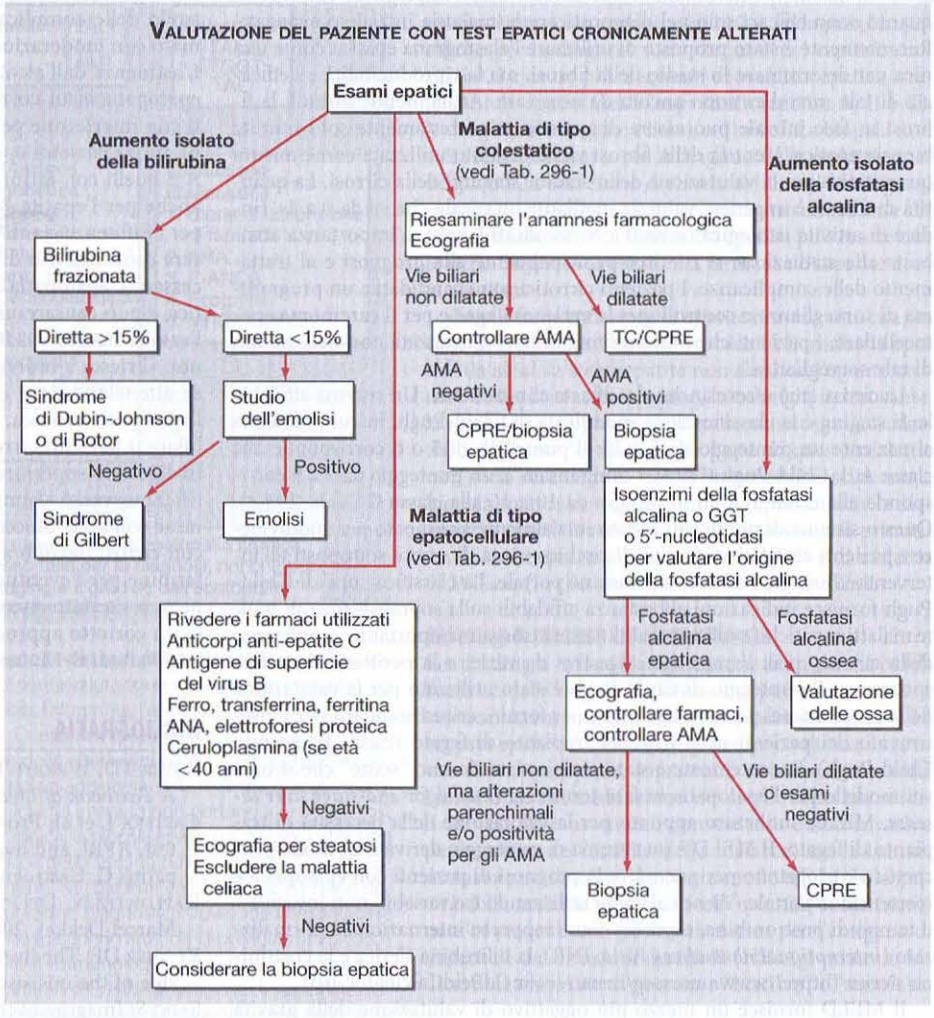


FIGURA 296-1 Algoritmo per la valutazione del paziente con test epatici cronicamente alterati. CPRE, colangiopancreatografia retrograda endoscopica; TC, tomografia computerizzata; AMA, anticorpi antimitocondri; ANA, anticorpi antinucleo; GGT, γ-glutamiltranspeptidasi.

velli arteriosi di ammonio sono correlati alla gravità degli esiti dell'epatite fulminante.

Enzimi sierici Il fegato contiene migliaia di enzimi, alcuni dei quali sono presenti anche nel siero a concentrazioni molto basse. Questi enzimi non hanno funzioni note nel siero e si comportano come altre proteine sieriche. Sono distribuiti nel plasma e nei liquidi interstiziali e hanno caratteristici tempi di dimezzamento, di solito nell'ordine di giorni. Poco è noto sul catabolismo degli enzimi del siero, anche se probabilmente sono eliminati dalle cellule del sistema reticoloendoteliale. Si ritiene che l'aumento dei livelli di un certo enzima nel siero rifletta principalmente un aumento della quantità dell'enzima che entra nel torrente circolatorio per danneggiamento delle cellule epatiche.

Gli enzimi sierici possono essere suddivisi in 3 gruppi: 1) enzimi il cui aumento riflette un danno degli epatociti; 2) enzimi il cui aumento nel siero è dovuto alla colestasi; 3) enzimi che non rientrano nei due gruppi precedenti.

ENZIMI CHE RIFLETTONO UN DANNO EPATOCITARIO Le aminotransferasi (transaminasi) sono indicatori sensibili di danno epatico e sono molto utili per riconoscere le malattie epatocellulari acute quali le epatiti. Esistono due tipi di aminostrasferasi: aspartato aminotrasferasi (AST) e alanina aminostrasferasi (ALT). Le AST sono presenti nel fegato, nel miocardio, nel muscolo scheletrico, nei reni, nel cervello, nel pancreas, nei polmoni, nei leucociti e negli eritrociti (in ordine decrescente di concentrazione). Le ALT sono invece presenti principalmente nel fegato. Le transaminasi sono enzimi normalmente presenti nel siero a basse concentrazioni. La loro concentrazione nel siero aumenta in caso di danno della membrana degli epatociti, con conseguente aumento della permeabilità. La necrosi della cellula epatica non è necessaria per la liberazione delle transaminasi e vi è scarsa correlazione tra il grado di danno epatico e i livello di questi enzimi. Perciò, il livello massimo raggiunto dalle transaminasi non è di utilità prognostica nelle malattie epatocellulari acute.

Qualunque tipo di danno delle cellule epatiche può causare un aumento modesto delle transaminasi. Livelli fino a 300 U/l sono aspecifici e possono essere osservati in ogni tipo di malattia epatica. Minime elevazioni delle ALT in donatori di sangue asintomatici raramente indicano un'epatopatia grave; alcuni studi hanno dimostrato che in questi casi la steatosi epatica è la causa più probabile. Al contrario, aumenti notevolmente maggiori, per esempio livelli di transaminasi superiori a 1000 U/l, si osservano quasi esclusivamente nelle malattie con esteso danno epatocellulare: 1) epatite virale; 2) danno epatico ischemico (ipotensione prolungata o insufficienza cardiaca acuta); 3) danno epatico da sostanze tossiche o da farmaci.

Il tipo di aumento delle transaminasi può essere di aiuto nella diagnosi. Nella maggior parte delle malattie epatocellulari acute le ALT sono più alte o allo stesso livello delle AST. Un rapporto AST:ALT superiore a 2:1 è invece suggestivo di epatopatia alcol-correlata e un rapporto superiore a 3:1 è altamente suggestivo. Nella malattia alcolica le AST raramente superano 300 U/l e le ALT sono spesso entro i limiti normali. I bassi livelli di ALT sieriche sono dovuti a un deficit alcol-indotto di piridossal fosfato.

Nell'ittero ostruttivo le transaminasi non sono di solito molto elevate, a eccezione della fase acuta di ostruzione biliare dovuta al passaggio di un calcolo nel coledoco. In questo contesto, le transaminasi possono salire per brevi periodi a valori di 1000-2000 UI/l; tuttavia, i livelli di transaminasi diminuiscono rapidamente e i test di funzionalità epatica divengono quelli tipici della colestasi.

ENZIMI CHE RIFLETTONO LA COLESTASI In caso di colestasi aumentano i livelli di tre enzimi: fosfatasi alcalina, 5′-nucleotidasi e γ-glutamil-transpeptidasi (GGT). La fosfatasi alcalina e la 5′-nucleotidasi sono localizzate all'interno o in prossimità della membrana canalicolare biliare degli epatociti, mentre la GGT è localizzata nel reticolo endoplasmatico e nelle cellule epiteliali dei dotti biliari. Proprio per questa sua diversa localizzazione, un aumento sierico delle GGT è meno specifico di colestasi di quanto non lo siano gli aumenti di fosfatasi alcalina o di 5′-nucleotidasi. Alcuni autori consigliano l'utilizzo della GGT per identificare i pazienti che abusano di alcol ma non lo ammettono. Tuttavia, la mancanza di specificità di questo test ne rende l'utilizzo in questo campo molto discutibile.

Il normale livello sierico di fosfatasi alcalina è correlato ai livelli di diversi isoenzimi che si trovano nel fegato, nelle ossa, nella placenta e, meno frequentemente, nell'intestino tenue. I pazienti di età superiore a 60 anni possono presentare livelli lievemente più alti di fosfatasi alcalina (1 volta o 1 volta e mezza i livelli normali), mentre i soggetti di gruppo sanguigno 0 o B possono avere un aumento della fosfatasi alcalina sierica dopo un pasto grasso a causa del passaggio della fosfatasi alcalina intestinale nel sangue. La fosfatasi alcalina sierica è altresì elevata, in modo fisiologico, nei bambini e negli adolescenti per l'aumento della fosfatasi alcalina ossea durante l'accrescimento; inoltre, aumenta nelle fasi terminali della gravidanza per l'immissione in circolo di fosfatasi alcalina placentare.

Un aumento della fosfatasi alcalina epatica non è specifico per la colestasi e valori fino a tre volte la concentrazione normale possono essere osservati in tutti i tipi di malattia epatica. Tuttavia, livelli di fosfatasi alcalina superiori a quattro volte i valori normali si osservano principalmente in pazienti con malattie colestatiche, malattie infiltrative del fegato (come le neoplasie e l'amiloidosi) e malattie ossee caratterizzate da rapido turnover osseo (per es. malattia di Paget). Nelle malattie ossee l'aumento della fosfatasi alcalina è dovuto a un aumento degli isoenzimi ossei, mentre nelle malattie epatiche l'aumento è quasi sempre dovuto all'isoenzima epatico.

Se l'aumento della fosfatasi alcalina è l'unico esame al di fuori della norma in una persona apparentemente sana, o se è maggiore di quanto atteso in un certo contesto clinico, l'identificazione della sua origine è utile (Fig. 296-1). Questo problema può essere affrontato in modi diversi. La metodica più precisa è il frazionamento della fosfatasi alcalina mediante elettroforesi. Il secondo approccio si basa sull'osservazione che le fosfatasi alcaline di tessuti diversi hanno una diversa suscettibilità all'inattivazione mediante calore. Il riscontro di un elevato livello sierico di fosfatasi alcalina in un paziente con una frazione stabile al calore suggerisce fortemente che la sorgente della fosfatasi alcalina sia la placenta o una neoplasia. La suscettibilità all'inattivazione al calore aumenta progressivamente per la fosfatasi alcalina intestinale, epatica e ossea. Il terzo tipo di approccio, quello più sicuro, è la contemporanea misurazione della 5′-nucleotidasi o della GGT sierica, poiché questi enzimi aumentano molto raramente in condizioni diverse dalle malattie epatiche.

In assenza di ittero o di transaminasi elevate, l'aumento della fosfatasi alcalina epatica suggerisce spesso, ma non sempre, una colestasi precoce e, più raramente, l'infiltrazione del fegato da parte di un tumore o la presenza di granulomi. Altre malattie che causano un aumento isolato della fosfatasi alcalina sono la malattia di Hodgkin, il diabete, l'ipertiroidismo, l'insufficienza cardiaca congestizia, l'amiloidosi e le malattie infiammatorie intestinali.

I livelli sierici di fosfatasi alcalina non sono utili per la diagnosi differenziale tra colestasi intraepatica e extraepatica. Non vi sono differenze sostanziali per quanto concerne i livelli osservati nell'ittero ostruttivo da neoplasia, da calcolo coledocico, da colangite sclerosante o da stenosi delle vie biliari. I livelli di fosfatasi alcalina sono ugualmente elevati anche in pazienti con colestasi intraepatica da farmaci, cirrosi biliare primitiva, rigetto dopo trapianto di fegato e, raramente, steatonecrosi alcolica. I livelli sono molto elevati anche in caso di malattia epatica nei pazienti con AIDS (per es., colangiopatia da infezione da citomegalovirus o *Cryptosporidium* e tubercolosi con interessamento epatico).

TEST CHE VALUTANO LA CAPACITÀ DI SINTESI DEL FEGATO

Albumina sierica L'albumina sierica è sintetizzata esclusivamente dagli epatociti, ha una lunga emivita (18-20 giorni) e una degradazione giornaliera di circa il 4%. A causa di questo lento turnover, i livelli sierici di albumina non sono un buon indicatore di disfunzione epatica acuta o lieve; nelle malattie epatiche acute, come l'epatite virale, l'epatite da farmaci e l'ittero ostruttivo, si verificano solo lievi alterazioni dell'albumina sierica. In pazienti con epatite, il riscontro di livelli di albumina sierica inferiori a 3 g/dl dovrebbe indurre a sospettare un'epatite cronica. L'ipoalbuminemia è più frequente nelle malattie croniche del fegato (come la cirrosi) e di solito riflette un grave danno epatico e una riduzione della sintesi di albumina. Un'eccezione è rappresentata dal paziente con ascite, nel quale la sintesi di albumina può essere normale o addirittura aumentata, ma i livelli sono bassi per l'aumento del volume di distribuzione. Comunque, l'ipoalbuminemia non è specifica di malattia epatica e può essere presente anche in altre condizioni, come la malnutrizione proteica da qualunque causa, le enteropatie con perdita di proteine, la sindrome nefrosica e le infezioni croniche che sono associate a un aumento prolungato dei livelli sierici di interleuchina 1 e/o di fattore di necrosi tumorale, citochine che inibiscono la sintesi di albumina. L'albumina sierica non dovrebbe essere dosata nello screening di pazienti nei quali non esista il sospetto di malattia epatica. In uno studio condotto su un gruppo di pazienti nei quali non vi era alcuna ragione per la misurazione dell'albumina, è stato dimostrato che il 12% presentava un livello anomalo di albumina; questo riscontro, tuttavia, rivestiva importanza clinica solo nello 0,4% dei casi.

Globuline sieriche Le globuline sieriche sono un gruppo di proteine formate dalle γ-globuline (immunoglobuline) prodotte dai linfociti B e dalle α- e β-globuline prodotte soprattutto dagli epatociti. Le γ-globuline sono aumentate nelle malattie epatiche croniche, quali l'epatite cronica e la cirrosi. L'aumento della concentrazione sierica di γ-globuline che si osserva

TABELLA 296-1 ESAMI EPATICI NELLE PATOLOGIE EPATOBILIARI

Tipo di patologia	Bilirubina	Transaminasi	Fosfatasi alcalina	Albumina	Tempo di protrombina
Emolisi/sindrome di Gilbert	Da normale a 5 mg/dl L'85% in forma indiretta Bilirubinuria assente	Normale	Normale	Normale	Normale
Necrosi epatocellulare acuta (virale, da farmaci, tossica, insufficienza cardiaca acuta)	Ambedue le frazioni possono essere elevate Il picco di solito segue quello delle transaminasi Bilirubinuria	Elevate, spesso >500 UI ALT >AST	Da normale a meno di 3 volte i valori normali	Normale	Di solito normale. Se superiore a 5 volte i valori di controllo e non corretto con vitamina K per via parenterale, la prognosi è probabilmente sfavorevole
Malattie epatocellulari croniche	Ambedue le frazioni possono essere elevate Bilirubinuria	Elevate, ma di solito <300 UI	Da normale a meno di 3 volte i valori normali	Spesso diminuita	Spesso allungato Non corretto con vitamina K per via parenterale
Epatite alcolica Cirrosi	Ambedue le frazioni possono essere elevate Bilirubinuria	AST:ALT >2 suggerisce epatite alcolica o cirrosi	Da normale a meno di 3 volte i valori normali	Spesso diminuita	Spesso allungato Non corretto con vitamina K per via parenterale
Colestasi intra- ed extraepatica (ittero ostruttivo)	Ambedue le frazioni possono essere elevate Bilirubinuria	Da normali a moderatamente elevate Raramente >500 UI	Elevata, spesso più di 4 volte i valori normali	Normale, a eccezione delle forme croniche	Normale Se allungato, viene corretto con vitamina K per via parenterale
Malattie infiltrative (neoplasia, granulomi); ostruzione parziale delle vie biliari	Di solito normale	Da normali a lievemente elevate	Elevata, spesso più di 4 volte i valori normali Ricercare isoenzimi o confermare l'origine epatica mediante 5'-nucleotidasi o GGT	Normale	Normale

in corso di cirrosi è dovuto a un aumento della sintesi di anticorpi, alcuni dei quali sono prodotti contro i batteri intestinali. Questo è dovuto al fatto che il fegato cirrotico non è in grado di eliminare tutti gli antigeni batterici che normalmente raggiungono l'organo attraverso la circolazione epatica.

L'aumento della concentrazione di particolari isotipi di γ-globuline è spesso utile nel riconoscimento di alcune malattie croniche del fegato. Un aumento di IgG policlonali è frequente nelle epatiti autoimmuni, soprattutto nel caso di un aumento superiore al 100%. Un aumento delle IgM è frequente nella cirrosi biliare primitiva, mentre un aumento delle IgA si osserva nella malattia epatica da alcol.

FATTORI DELLA COAGULAZIONE

A eccezione del fattore VIII, tutti i fattori della coagulazione vengono prodotti esclusivamente dagli epatociti. La loro emivita è molto più corta di quella dell'albumina, variando da 6 ore per il fattore VII a 5 giorni per il fibrinogeno. Proprio per il loro rapido turnover, la misurazione dei fattori della coagulazione rappresenta il migliore test singolo di funzione epatica ed è utile per formulare la diagnosi e la prognosi delle malattie epatiche parenchimali acute. Assai utile a questo scopo è il tempo di protrombina, che valuta complessivamente i fattori II, V, VII e X. La sintesi dei fattori II, VII, IX e X è vitamina K-dipendente. Il tempo di protrombina può essere allungato nell'epatite e nella cirrosi, così come nelle malattie che causano un deficit di vitamina K, quali l'ittero ostruttivo o il malassorbimento di grassi da qualsiasi causa. Un chiaro prolungamento del tempo di protrombina (di più di 5 secondi), non corretto dalla somministrazione parenterale di vitamina K, è un segno prognostico sfavorevole nell'epatite acuta virale e nelle altre malattie epatiche acute o croniche.

ALTRI TEST DIAGNOSTICI

I risultati degli esami del sangue suggeriscono un tipo di malattia epatica, ma la diagnosi precisa richiede, spesso, anche l'utilizzo di esami radiologici o di procedure invasive, come illustrato nella figura 296-1. I due esami aggiuntivi generalmente più utili sono discussi di seguito.

Biopsia epatica percutanea La biopsia percutanea del fegato è una procedura invasiva che può essere facilmente eseguita al letto del paziente in anestesia locale. La biopsia epatica ha un ruolo indiscusso nelle seguenti situazioni: 1) malattie epatocellulari da causa incerta; 2) epatite che si prolunga nel tempo con la possibilità di evoluzione verso un'epatite cronica attiva; 3) epatomegalia di natura sconosciuta; 4) splenomegalia di origine ignota; 5) lesioni focali rilevate radiologicamente; 6) febbre di origine sconosciuta; 7) stadiazione dei linfomi maligni. La biopsia epatica è particolarmente affidabile nella diagnosi di malattie che interessano diffusamente il fegato, mentre è soggetta a errori di campionamento nelle malattie infiltrative focali quali le metastasi epatiche. In caso di colestasi, prima di eseguire una biopsia epatica occorre escludere un'ostruzione delle vie biliari. Controindicazioni alla biopsia epatica percutanea sono rappresentate dalla presenza di ascite e dall'aumento dell'INR. In questi casi la biopsia può essere eseguita mediante approccio transgiugulare.

Ecografia L'ecografia è il primo esame da eseguire nei pazienti in cui i test epatici fanno sospettare una colestasi. Essa permette di valutare la presenza di dilatazione delle vie biliari intra- o extraepatiche e di calcoli. Inoltre, l'ecografia identifica lesioni focali nel fegato, permette al clinico di distinguere una cisti da una lesione focale solida e facilita l'esecuzione delle biopsie epatiche percutanee. L'eco-Doppler può stabilire la pervietà della vena porta, dell'arteria epatica e delle vene sovraepatiche, oltre a determinare la direzione del flusso di sangue. Questo è il primo esame da richiedere nei pazienti con sospetta sindrome di Budd-Chiari.

IMPIEGO DEGLI ESAMI EPATICI

Come già sottolineato, il modo migliore per aumentare la sensibilità e la specificità degli esami di laboratorio nell'identificazione delle malattie epatiche è quello di utilizzare una serie di esami di laboratorio che comprenda le transaminasi, la fosfatasi alcalina, la bilirubina, l'albumina e il tempo di protrombina, insieme all'uso oculato degli altri esami descritti in questo capitolo. La tabella 296-1 illustra come i risultati degli esami epatici possano indirizzare il medico verso una certa categoria di malattie; successivamente si procederà a un'ulteriore valutazione approfondita. Comunque, è importante ricordare che nessuna serie di esami eseguita una sola volta è necessariamente sufficiente per pervenire alla diagnosi corretta. È spesso indispensabile ripetere gli esami varie volte nell'arco di giorni o di settimane perché emerga un quadro preciso. Nella figura 283-1 viene proposto un algoritmo per la valutazione di pazienti con esami epatici cronicamente alterati.

BIBLIOGRAFIA

BHATIA V et al: Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. Gut 55:98, 2006

BOSMA PJ et al: The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. N Engl J Med 333:1171, 1995

PRATT DS, KAPLAN MM: Evaluation of abnormal liver-enzyme tests in the asymptomatic patient. N Engl J Med 342:1266, 2000

———, ———: Laboratory tests, in *Schiff's Diseases of the Liver*, 9th ed, ER Schiff et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003

TOREZAN-FILHO MA et al: Clinical significance of elevated alanine aminotransferase in blood donors: A follow-up study. Liver International 24:575, 2004

297 Iperbilirubinemie

Allan W. Wolkoff

METABOLISMO DELLA BILIRUBINA

I dettagli relativi al metabolismo della bilirubina sono discussi nel capitolo 43. Tuttavia, le iperbilirubinemie devono essere considerate più propriamente come alterazioni di aspetti specifici del metabolismo della bilirubina, che vengono esaminati in questo capitolo (Fig. 297-1).

La bilirubina rappresenta il prodotto finale di degradazione dell'eme. Deriva per il 70-90% dalla degradazione dell'emoglobina dei globuli rossi invecchiati. La bilirubina prodotta in periferia è trasportata al fegato nel plasma, dove, a causa della sua insolubilità in soluzioni acquose, è strettamente legata all'albumina. In condizioni normali, la bilirubina è rimossa dalla circolazione rapidamente e in modo efficace dagli epatociti. Il trasferimento della bilirubina dal sangue alla bile comprende quattro fasi distinte ma correlate tra loro (Fig. 297-1).

1. *Captazione epatocellulare.* La captazione della bilirubina da parte degli epatociti mostra una cinetica mediata da trasportatori. Sebbene siano stati proposti vari possibili trasportatori della bilirubina, il trasportatore effettivo rimane di difficile identificazione.
2. *Legame intracellulare.* All'interno degli epatociti la bilirubina è mantenuta in soluzione legandosi a numerose glutatione-*S*-trasferasi, un tempo chiamate ligandine, pur non rappresentandone il substrato.
3. *Coniugazione.* La bilirubina viene coniugata con una o due molecole di acido glucuronico da una specifica UDP-glucuroniltrasferasi per formare rispettivamente i mono- e i diglucuronidi della bilirubina. Il processo di coniugazione distrugge i ponti idrogeno interni che limitano l'idrosolubilità della bilirubina e i coniugati dell'acido glucuronico che ne risultano sono altamente solubili in acqua. La coniugazione è obbligatoria per l'escrezione della bilirubina nella bile attraverso la membrana dei canalicoli biliari. Le UDP-glucuroniltrasferasi sono state classificate in famiglie genetiche in base al grado di omologia tra gli RNA messaggeri per le varie isoforme. Quelle che coniugano la bilirubina e certi altri substrati appartengono alla famiglia delle *UGT1*. Sono trascritte da un singolo complesso genico mediante l'impiego di promotori alternativi. Questo complesso genico contiene i primi esoni chiamati A1, A2 ecc., specifici per vari substrati (Fig. 297-2), ciascuno con il proprio promotore e codificante per la porzione amino-terminale di una specifica isoforma. Inoltre, sono presenti quattro esoni comuni (dal 2 al 5) che codificano per la porzione carbossi-terminale condivisa da tutte le isoforme di UGT1. I differenti primi esoni codificano per i siti di legame di substrati aglicone-specifici di ciascuna isoforma, mentre gli esoni comuni codificano sia per il sito di legame con l'acido UDP-glucuronico, donatore della molecola dello zucchero, sia per il dominio transmembrana. L'esone A1 e i 4 esoni comuni, chiamati nell'insieme gene *UTG1A1* (Fig. 297-2), codificano per la bilirubina-UDP-glucuronosiltrasferasi (UTGT1A1), che è il più importante enzima dal punto di vista fisiologico. Un aspetto funzionale dell'organizzazione del gene *UGT1* è che una mutazione in uno dei primi esoni ha un effetto solo su una singola isoforma, mentre una mutazione negli esoni dal 2 al 5 modifica tutte le isoforme codificate dal gene *UGT1*.
4. *Escrezione della bile.* I mono- e diglucuronidi di bilirubina vengono escreti nel canalicolo attraverso la membrana plasmatica canalicolare con un processo di trasporto ATP-dipendente mediato da una proteina della membrana canalicolare chiamata "proteina 2 associata alla resistenza multifarmaco" (*multidrug resistance-associated protein 2*, MRA2). Le mutazioni della MRP2 comportano lo svilupparsi della sindrome di Dubin-Johonson (vedi oltre).

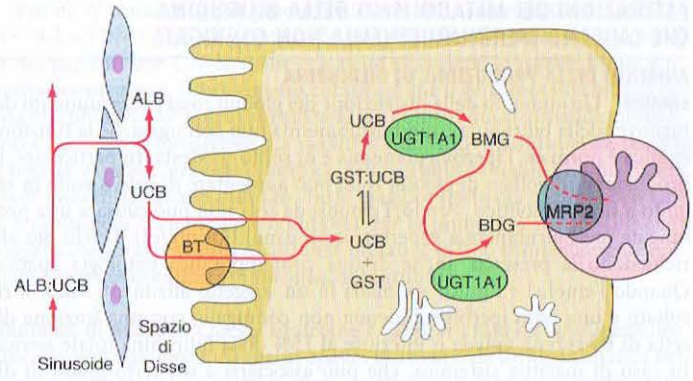


FIGURA 297-1 Trasporto epatocellulare della bilirubina. La bilirubina legata all'albumina presente nel sangue sinusoidale raggiunge la superficie dell'epatocita attraverso le fenestrazioni delle cellule endoteliali ed entra nella cellula epatica sia per processi di trasporto facilitato sia per semplice diffusione. All'interno della cellula viene legata alla glutatione-*S*-trasferasi e coniugata dalla bilirubina-UDP-glucuronosiltrasferasi (UGT1A1) a mono- e diglucoronidi, che sono attivamente trasportati attraverso la membrana canalicolare nella bile. ALB, albumina; UCB, bilirubina non coniugata, UGT1A1, bilirubina-UDP-glucuronosiltrasferasi; BMG, monoglucuronide di bilirubina, GST, glutatione-*S*-trasferasi; MRP2, proteina 2 associata alla resistenza ai farmaci; BDG, diglucuronide di bilirubina; BT, trasportatore di bilirubina.

ASPETTI EXTRAEPATICI DEL METABOLISMO DELLA BILIRUBINA

Bilirubina nell'intestino Dopo la secrezione nella bile, la bilirubina coniugata raggiunge il duodeno e percorre l'intestino senza riassorbimento da parte della mucosa intestinale. Una quota notevole viene convertita dai batteri intestinali in un composto incolore idrosolubile: l'urobilinogeno. Questo va quindi incontro a circolazione entero-epatica; viene riassorbito in queste sedi, raggiunge il fegato attraverso la circolazione portale e viene riescreto nella bile. La bilirubina non coniugata di solito non raggiunge l'intestino, tranne che nei neonati o, per vie metaboliche alternative mal definite, in presenza di grave iperbilirubinemia non coniugata (per es., nella sindrome di Crigler-Najjar di tipo I). La bilirubina non coniugata che raggiunge l'intestino è parzialmente riassorbita, contribuendo così ad aggravare qualunque tipo di iperbilirubinemia già presente. Studi recenti suggeriscono che la somministrazione orale di calcio fosfato, associato o meno all'inibitore delle lipasi orlistat, potrebbe permettere di interrompere il ciclo enteroepatico della bilirubina e quindi ridurre i valori di bilirubina sierica in questa situazione: queste osservazioni, tuttavia, devono essere ancora confermate da studi condotti su larga scala.

Escrezione renale della bilirubina coniugata La bilirubina non coniugata non viene escreta nelle urine, poiché è troppo strettamente legata all'albumina per un'effettiva filtrazione glomerulare e poiché non esiste alcun meccanismo tubulare di secrezione renale. Al contrario, i coniugati della bilirubina sono rapidamente filtrati dal glomerulo e si possono ritrovare nell'urina nel corso di malattie caratterizzate dalla presenza in circolo di aumentati livelli di coniugati della bilirubina.

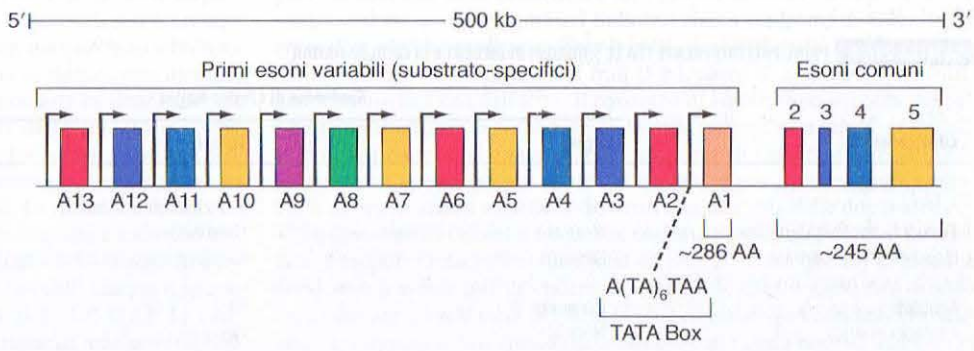


FIGURA 297-2 Organizzazione del complesso genico umano UGT1A1. Questo grande complesso è localizzato sul cromosoma 2 e contiene almeno 13 primi esoni substrato-specifici (A1, A2 ecc.). Poiché quattro di questi sono pseudogeni, sono espresse nove UGT1 con diverse specificità di substrato. Ogni esone 1 ha il suo promotore e codifica per la porzione amino-terminale substrato-specifica di circa 286 aminoacidi delle varie isoforme che codificano per UTG1, nonché gli esoni comuni da 2 a 5, che codificano per i 245 aminoacidi carbossi-terminali comuni a tutte le isoforme. Gli mRNA per le isoforme specifiche vengono assemblati per splicing di uno specifico primo esone, come l'esone A1 bilirubina-specifico, con gli esoni 2-5. Il messaggio che ne risulta codifica per un enzima completo, in questo caso la bilirubina-UDP-glucuroniltrasferasi (UGT1A1). Le mutazioni che si verificano nel primo esone interessano solo una singola isoforma, mentre quelle negli esoni 2-5 interessano tutti gli enzimi codificati dal complesso genico UGT1.

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DELLA BILIRUBINA CHE CAUSANO IPERBILIRUBINEMIA NON CONIUGATA

AUMENTO DELLA PRODUZIONE DI BILIRUBINA

Emolisi Un aumento della distruzione dei globuli rossi causa aumento del turnover della bilirubina e iperbilirubinemia non coniugata. Se la funzione epatica è normale, l'iperbilirubinemia è di solito modesta. In particolare, la produzione midollare di globuli rossi può aumentare di solo 8 volte in seguito a stress emolitico. Perciò, l'emolisi da sola non può causare una prolungata iperbilirubinemia superiore a 68 μmol/l (4 mg/dl). Livelli più alti richiedono la presenza anche di una contemporanea patologia epatica. Quando l'emolisi è l'unica anomalia in un soggetto altrimenti sano, il risultato è una pura iperbilirubinemia non coniugata, con una frazione diretta di bilirubina uguale o inferiore al 15% della bilirubina totale sierica. In caso di malattia sistemica, che può associarsi a un certo grado di disfunzione epatica, l'emolisi può causare un aumento della bilirubina coniugata oltre che di quella non coniugata. Un'emolisi protratta nel tempo può far precipitare i sali di bilirubina nella colecisti o nelle vie biliari, con formazione di calcoli nei quali la componente maggiore è la bilirubina piuttosto che il colesterolo. Questi calcoli pigmentati possono causare colecistite acuta o cronica, ostruzione biliare o qualunque altra conseguenza della malattia calcolosa a carico delle vie biliari.

Eritropoiesi inefficace Durante la maturazione eritroide, piccole quantità di bilirubina possono essere perse al momento dell'espulsione del nucleo e una quota di cellule eritroidi in sviluppo viene distrutta all'interno del midollo. Questi processi contribuiscono a una piccola percentuale della bilirubina prodotta. In diverse malattie, comprese la talassemia major, le anemie francamente megaloblastiche da carenza di folati e vitamina B_{12}, la porfiria eritropoietica congenita, l'avvelenamento da piombo e le diverse anemie diseritropoietiche congenite e acquisite, aumenta la frazione di bilirubina totale che deriva dall'eritropoiesi inefficace, raggiungendo al massimo il 70% del totale, che può essere sufficiente per produrre un modesto grado di iperbilirubinemia non coniugata.

Altre cause La degradazione dell'emoglobina in raccolte extravascolari di eritrociti, come si osserva in caso di estesi infarti tissutali o ematomi di grandi dimensioni, può causare una transitoria iperbilirubinemia non coniugata.

RIDUZIONE DELLA CLEARANCE EPATICA DELLA BILIRUBINA

Diminuita captazione epatica Si ritiene che una ridotta captazione epatica di bilirubina contribuisca all'iperbilirubinemia non coniugata della sindrome di Gilbert, anche se le basi molecolari di questo evento rimangono poco chiare (vedi oltre). Molti farmaci, tra cui l'acido flavaspidico, la novobiocina e la rifampicina, così come vari mezzi di contrasto per la colecistografia, inibiscono la captazione di bilirubina. L'iperbilirubinemia non coniugata che ne deriva si risolve con la sospensione del farmaco.

Alterazioni della coniugazione • ***ITTERO FISIOLOGICO NEONATALE*** La bilirubina prodotta dal feto viene filtrata dalla placenta ed eliminata dal fegato materno. Di conseguenza, le concentrazioni di bilirubina nei neonati normali sono basse. Tuttavia, molti processi fisiologici a livello epatico non sono ancora del tutto sviluppati alla nascita. I livelli di UGT1A1 sono bassi e vie escretrici alternative permettono il passaggio della bilirubina non coniugata nell'intestino. Poiché anche la flora intestinale che converte la bilirubina a urobilinogeno è poco sviluppata, si realizza una circolazione entero-epatica di bilirubina non coniugata. Ne consegue che la maggior parte dei neonati presenta una modesta iperbilirubunemia di tipo non coniugato tra il 2° e il 5° giorno dopo la nascita. Solitamente si raggiungono livelli massimi compresi tra gli 85 e i 170 μmol/l (5-10 mg/dl), che poi scendono alle normali concentrazioni dell'adulto entro le successive 2 settimane, quando i meccanismi necessari per il metabolismo della bilirubina sono ormai maturi. La condizione di prematurità, caratterizzata da una più pronunciata immaturità della funzione epatica, e l'emolisi si associano a più alti livelli di bilirubinemia non coniugata. Una concentrazione della bilirubina non coniugata che aumenti rapidamente o livelli assoluti superiori a 340 μmol/l (20 mg/dl) pongono il neonato a rischio di encefalopatia bilirubino-correlata, detta kernicterus. In questa situazione, la bilirubina attraversa la barriera ematoencefalica immatura e precipita a livello dei gangli della base e di altre aree dell'encefalo. Le conseguenze variano dalla comparsa di importanti deficit neurologici alla morte. Le opzioni terapeutiche comprendono la fototerapia, che converte la bilirubina in fotoisomeri idrosolubili che sono escreti direttamente nella bile, e l'exanguino-trasfusione. A livello dei canalicoli biliari, i meccanismi responsabili dell'escrezione della bilirubina sono ugualmente immaturi alla nascita e la loro maturazione può risultare più lenta di quella della UGT1A1; ciò può condurre allo sviluppo di un'iperbilirubinemia coniugata transitoria nel neonato, specialmente se è presente emolisi.

DIFETTI ACQUISITI DELLA CONIUGAZIONE Nell'epatite in fase avanzata o nella cirrosi si può osservare una modesta riduzione della capacità di coniugare la bilirubina. Comunque, in questi casi la coniugazione è meglio conservata di altre tappe metaboliche della bilirubina, come l'escrezione canalicolare. Diversi farmaci, tra i quali vi sono il pregnanediolo, la novobiocina, il cloramfenicolo e la gentamicina, possono causare iperbilirubinemia non coniugata per inibizione dell'attività UGT1A1. Infine, la coniugazione della bilirubina può essere inibita da alcuni acidi grassi presenti nel latte materno, ma non nel siero di madri i cui neonati presentano un eccesso di bilirubina alla nascita (ittero da latte materno). La patogenesi di tale forma di ittero sembra essere diversa da quella dell'iperbilirubinemia familiare neonatale transitoria (sindrome di Lucey-Driscoll), nella quale è presente un inibitore dell'UGT1A1 nel siero materno.

DIFETTI EREDITARI DELLA CONIUGAZIONE DELLA BILIRUBINA

Sono note tre patologie familiari caratterizzate da diversi gradi di iperbilirubinemia non coniugata. Le caratteristiche cliniche di queste patologie sono descritte di seguito (Tab. 297-1). Era noto da tempo che queste patologie riflettevano gradi diversi di deficit della capacità di coniugare la bilirubina; tuttavia, recenti progressi nella biologia molecolare del gene UGT1 hanno chiarito le loro correlazioni e alcuni aspetti precedentemente incerti.

Sindrome di Crigler-Najjar di tipo I Questa malattia è caratterizzata da un'evidente iperbilirubinemia non coniugata di circa 340-765 μmol/l (20-

TABELLA 297-1 PRINCIPALI DIFFERENZE TRA LE SINDROMI DI GILBERT E DI CRIGLER-NAJJAR

	Sindrome di Crigler-Najjar		
Caratteristica	**Tipo I**	**Tipo II**	**Sindrome di Gilbert**
Bilirubina sierica totale, mmol/l [mg/dl]	310-755 (di solito > 345) [18-45 (di solito > 20)]	100-430 (di solito ≤ 345) [6-25 (di solito ≤20)]	Tipicamente ≤70 μmol/l [≤4 mg/dl] in assenza di digiuno o emolisi
Test di funzionalità epatica	Normale	Normale	Normale
Risposta al fenobarbital	Nessuna	La bilirubina si riduce di oltre il 25%	La bilirubina diminuisce fino a valori normali
Kernittero	Comune	Raro	Assente
Istologia epatica	Normale	Normale	Di solito normale; aumento della lipofuscina in alcuni pazienti
Caratteristiche della bile			
Colore	Chiara o incolore	Pigmentata	Normale colore scuro
Frazioni della bilirubina	>90% non coniugata	Soprattutto monoconiugati (media: 57%)	Soprattutto diconiugati, ma i monoconiugati sono aumentati (media 23%)
Attività della bilirubina-UDP-glucuronosiltrasferasi	Tipicamente assente; tracce in alcuni pazienti	Marcatamente ridotta: 0-10% del normale	Ridotta: tipicamente 10-33% del normale
Ereditarietà (tutte autosomiche)	Recessiva	Prevalentemente recessiva	Mutazione del promotore: recessiva Mutazioni missense: 7 su 8 sono dominanti; 1 è recessiva

45 mg/dl) che compare nel periodo neonatale e persiste per sempre. Gli altri esami epatici quali transaminasi e fosfatasi alcalina sono normali e non vi è evidenza di emolisi. Anche l'istologia epatica è normale, tranne che per la presenza occasionale di trombi biliari nei canalicoli. I glucuronidi di bilirubina sono molto ridotti o praticamente assenti dalla bile, che è ipocromica, e non vi è attività UGT1A1 nel tessuto epatico. Né l'attività della UGT1A1, né la concentrazione sierica di bilirubina rispondono alla somministrazione di fenobarbital o di altri induttori enzimatici. In assenza di coniugazione la bilirubina non coniugata si accumula nel plasma, dal quale viene eliminata molto lentamente per vie alternative che comprendono il passaggio diretto nella bile e nell'intestino tenue (piccolo intestino). Queste vie rendono conto delle piccole quantità di urobilinogeno che si trovano nelle feci, mentre non si riscontra bilirubina nelle urine. Questa rara patologia è stata descritta per la prima volta nel 1952 (prevalenza stimata di 0,6-1 per milione). Molti pazienti provengono da distinte zone geografiche o comunità socialmente isolate, nelle quali la consanguineità è comune; lo studio degli alberi genealogici mostra un'ereditarietà di tipo autosomico recessivo. La maggioranza dei pazienti (tipo IA) presenta deficit del processo di glucurono-coniugazione di substrati diversi oltre alla bilirubina, quali vari farmaci e altri agenti xenobiotici. Questi soggetti hanno mutazioni in uno degli esoni comuni (2-5) del gene *UGT1* (Fig. 297-2). In un piccolo gruppo di soggetti (tipo IB) il difetto è limitato soprattutto alla coniugazione della bilirubina e la mutazione responsabile è nell'esone A1 bilirubina-specifico. Il processo di glucurono-coniugazione degli estrogeni è mediato dall'UGT1A1 ed è deficitario in tutti i pazienti con sindrome di Crigler-Najjar di tipo I (CN-I). Sono state identificate più di 30 diverse alterazioni genetiche della UGT1A1 responsabili della CN-I, comprese delezioni, inserzioni, alterazioni nei siti di splicing intronico, salto dell'esone e mutazioni puntiformi che introducono codoni di stop prematuri o modificano aminoacidi critici. La caratteristica comune è che tutte le forme mutate codificano per proteine prive, o al massimo con tracce, di attività enzimatica bilirubina-UDP-glucuronosiltrasferasi.

Prima della disponibilità della fototerapia, molti pazienti con CN-I andavano incontro all'exitus per encefalopatia da bilirubina (kernittero) nell'infanzia o nella prima adolescenza. Pochi sopravvivevano fino alle prime fasi di vita adulta senza danni neurologici conclamati. In tutti questi casi, in assenza di trapianto di fegato il decesso sopraggiungeva, alla fine, per encefalopatia da bilirubina a esordio tardivo, che spesso faceva seguito a una malattia febbrile aspecifica. Anche se il trapianto di epatociti isolati è stato sperimentato in un piccolo numero di casi di CN-I, il trapianto di fegato precoce (vedi Cap. 304) resta la terapia migliore per evitare danni cerebrali o la morte.

Sindrome di Crigler-Najjar di tipo II Caratterizzata da una grave iperbilirubinemia non coniugata in assenza di anomalie degli altri esami epatici convenzionali, dell'istologia epatica o di emolisi, questa condizione è stata riconosciuta come entità clinica definita nel 1962. Differisce dalla CN-I per molti aspetti (Tab. 297-1): 1) anche se esiste una considerevole sovrapposizione, in media le concentrazioni di bilirubina sono inferiori nella sindrome di Crigler-Najjar di tipo II (CN-II); 2) la CN-II è solo raramente associata a kernittero; 3) la bile è intensamente ipercromica e i glucuronidi di bilirubina sono presenti, con un notevole e caratteristico aumento nella percentuale dei monoglicuronidi; 4) la UGT1A1 nel fegato è di solito presente a livelli ridotti (tipicamente ≤10% del normale), ma può essere indosabile con test più vecchi e meno sensibili; 5) anche se tipicamente identificata nell'infanzia, l'iperbilirubinemia è stata riconosciuta in alcuni casi solo nelle fasi tardive della vita e, in un caso, all'età di 34 anni. Come nella CN-I, la maggior parte dei pazienti con CN-II mostra anche alterazioni nella coniugazione di altri composti, quali la salicilamide e il mentolo, ma in alcuni casi il difetto appare limitato alla bilirubina. La riduzione delle concentrazioni sieriche di bilirubina di oltre il 25% in risposta a induttori enzimatici come il fenobarbital distingue la CN-II dalla CN-I, anche se questa risposta può non essere ottenuta nella prime fasi dell'infanzia e spesso non è accompagnata da un'induzione misurabile della UGT1A1. Le concentrazioni di bilirubina durante la somministrazione di fenobarbital non ritornano a livelli normali, ma rimangono tipicamente tra 51 e 86 μmol/l (3-5 mg/dl). Sebbene l'incidenza del kernicterus nella CN-II sia bassa, ne sono stati riportati alcuni casi, non solo nei neonati ma anche in adolescenti e adulti, spesso nell'ambito di una malattia intercorrente, di uno stato di digiuno o a causa di altri fattori che abbiano fatto aumentare temporaneamente la bilirubina sierica e contemporaneamente ridotto i livelli dell'albumina nel siero. Per questa ragione è raccomandata la somministrazione di fenobarbital; una singola dose alla sera è spesso sufficiente per mantenere concentrazioni plasmatiche di bilirubina non pericolose dal punto di vista clinico.

Più di 77 mutazioni del gene *UGT1* sono state identificate come causa di CN-I o CN-II. Si è scoperto che le mutazioni missenso sono più comuni nei pazienti con CN-II, come era lecito attendersi in questa forma a fenotipo meno grave. Il loro aspetto comune è che il gene mutato codifica per una bilirubina-UDP-glucuronosiltrasferasi con attività enzimatica molto ridotta ma ancora misurabile. La variabilità dell'attività enzimatica residua spiega la variabile gravità fenotipica dell'iperbilirubinemia che ne risulta. Studi molecolari hanno stabilito che la maggior parte dei pazienti con CN-II è omozigote o eterozigote composta per le mutazioni di CN-II e che i soggetti che sono portatori di un allele mutato e di uno completamente normale hanno concentrazioni normali di bilirubina.

Sindrome di Gilbert Questa sindrome è caratterizzata da lieve iperbilirubinemia non coniugata, da esami epatici normali e da istologia epatica nella norma, tranne che per un modesto aumento di pigmento lipofuscinico in alcuni pazienti. Le concentrazioni di bilirubina sierica sono molto spesso inferiori a 51 μmol/l (<3 mg/dl), anche se sono frequenti livelli sia più alti sia più bassi. Quando le concentrazioni sieriche di bilirubina sono comprese tra 86 e 136 μmol/l (5-8 mg/dl), bisogna distinguere la sindrome di Gilbert dalla CN-II. Quando i livelli sono bassi, invece, occorre distinguere le forme lievi di sindrome di Gilbert e dalla normalità. Le concentrazioni di bilirubina possono fluttuare in modo significativo in ciascun singolo paziente e almeno nel 25% dei pazienti si riscontrano livelli transitoriamente normali durante un follow-up prolungato. I livelli di bilirubina aumentano in caso di stress, fatica, consumo di alcol, ridotto apporto calorico e malattie intercorrenti, mentre diminuiscono in seguito all'aumento dell'apporto calorico con la dieta o con la somministrazione di agenti induttori enzimatici. Nella maggior parte dei casi la sindrome di Gilbert viene diagnosticata alla pubertà o appena dopo, oppure più tardi in occasione di un esame del sangue di routine. L'attività della UGT1A1 è tipicamente ridotta al 10-35% del normale e i pigmenti biliari nella bile sono caratterizzati da un tipico aumento dei monoglucuronidi di bilirubina. Studi di cinetica con radiobilirubina indicano che la clearance epatica di bilirubina è ridotta a circa un terzo del normale. La somministrazione di fenobarbital normalizza sia la concentrazione della bilirubina nel siero sia la clearance epatica della bilirubina; tuttavia, in molti casi l'incapacità dell'UGT1A1 di migliorarne la clearance suggerisce la possibile coesistenza di un ulteriore difetto. Lo studio compartimentale della cinetica della bilirubina indica che i pazienti con sindrome di Gilbert hanno probabilmente un difetto sia nella captazione sia nella coniugazione di bilirubina. In un'esigua percentuale di pazienti si osservano difetti della captazione epatica che interessano altri anioni organici che condividono almeno in parte i meccanismi per la captazione della bilirubina, come la sulfobromoftaleina e il verde indocianina. Per contro, il metabolismo e il trasporto degli acidi biliari, che non utilizzano i meccanismi per la captazione della bilirubina, sono normali. Secondo alcuni studi, le variazioni della concentrazione di bilirubina plasmatica provocate da test di stimolazione, come il digiuno di 48 ore o la somministrazione endovenosa di acido nicotinico, sono utili per differenziare i pazienti con sindrome di Gilbert dai soggetti normali. Altri studi, invece, non hanno confermato questi risultati. Inoltre, dal punto di vista teorico i risultati di questi esami non dovrebbero fornire informazioni maggiori della semplice misurazione della concentrazione plasmatica basale di bilirubina. Gli studi condotti in nuclei familiari indicano che la sindrome di Gilbert e le anemie emolitiche ereditarie, come la sferocitosi ereditaria, il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi e il trait β-talassemico, si manifestano indipendentemente l'una dall'altra. Il riscontro di emolisi fino nel 50% dei pazienti con sindrome di Gilbert dipende dalla più accurata selezione dei casi, poiché i pazienti che hanno sia la sindrome di Gilbert sia emolisi presentano concentrazioni più elevate di bilirubina e hanno maggiori probabilità di essere itterici rispetto ai pazienti con una sola delle due malattie.

La sindrome di Gilbert è frequente, con una prevalenza dell'8% o più elevata. Il rapporto maschi/femmine varia da 1,5:1 a 7:1, ma questa predilezione per il sesso maschile può dipendere anche dal fatto che i soggetti sani di sesso maschile hanno livelli medi di bilirubina più elevati di quelli del sesso femminile e la diagnosi si basa spesso sul confronto con i livelli normali stabiliti nel maschio. L'elevata prevalenza nella popolazione generale può spiegare la frequenza di lieve iperbilirubinemia non coniugata osservata nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato. Nei pazienti con sindrome di Gilbert la trasformazione di molti composti xenobiotici metabolizzati mediante glucuronidazione è normale, così come è normale, nella maggior parte dei casi descritti, il metabolismo ossidativo dei farmaci. La principale eccezione è il metabolismo dell'agente antitumorale irinotecan (CPT-11), il cui metabolita attivo (SN-38) è glucuronidato specificamente dalla bilirubin-UDP-glucuroniltrasferasi. La somministrazione di CTP-11 a pazienti con sindrome di Gilbert ha causato molti effetti tossici, quali diarrea intrattabile e mielosoppressione. Alcuni stu-

di hanno suggerito anche un'alterata trasformazione di altri farmaci quali il mentolo, l'estradiolo benzoato, il paracetamolo, la tolbutamide e la rifamicina SV. Anche se alcuni di questi studi sono stati criticati e non sono state segnalate complicanze cliniche in seguito all'uso di questi farmaci in pazienti con sindrome di Gilbert, è raccomandata prudenza nella prescrizione di farmaci metabolizzati principalmente mediante glucuronidazione. Deve anche essere tenuto in considerazione il fatto che gli inibitori della proteasi dell'HIV indinavir e atazanavir (vedi Cap. 182) possono inibire l'UGT1A1, causando un'iperbilirubinemia che è più pronunciata nei pazienti con sindrome di Gilbert.

Gli studi condotti in passato su pazienti con sindrome di Gilbert erano compatibili con un'ereditarietà autosomica dominante con espressività variabile. Tuttavia, lo studio del gene *UGT1* ha dimostrato che esistono pattern molecolari diversi e diversi tipi di ereditarietà. Studi eseguiti in Europa e negli Stati Uniti hanno dimostrato che quasi tutti i pazienti avevano normali regioni codificanti per l'UGT1A1, ma erano omozigoti per l'inserzione di un extra TA (cioè $A[TA]_7TAA$ al posto di $A[TA]_6TAA$) nella regione del promotore del primo esone. Questa anomalia può causare una sindrome di Gilbert clinicamente manifesta, poiché anche il 15% dei controlli normali è omozigote per questa variante. Questi soggetti hanno una concentrazione di bilirubina normale secondo i criteri standard, ma comunque più elevata di quella del resto dei soggetti di controllo studiati. Gli eterozigoti per questa alterazione avevano concentrazioni di bilirubina identiche a quelle degli omozigoti per l'allele normale $A[TA]_6TAA$. La prevalenza dell'allele $A[TA]_7TAA$ nella popolazione generale occidentale è del 30% e il 9% di questi soggetti sarebbe omozigote. Questo dato è leggermente più elevato rispetto alla prevalenza di sindome di Gilbert stabilita solo su parametri puramente fenotipici. L'espressione fenotipica di questo difetto potrebbe anche aumentare per altri motivi, come una lieve emolisi o un difetto della captazione di bilirubina.

L'espressione fenotipica della sindrome di Gilbert dovuta solo all'anomalia del promoter $A[TA]_7TAA$ è ereditata come tratto autosomico recessivo. Sono stati identificati alcuni casi di CN-II nei quali esiste anche un allele con normale regione codificante, ma con anomalia del promoter $A[TA]_7TAA$. Gli eterozigoti CN-II che hanno il promoter $A[TA]_6TAA$ sono fenotipicamente normali, mentre quelli con il promoter $A[TA]_7TAA$ presentano il quadro fenotipico della sindrome di Gilbert. La sindrome di Gilbert, in questi casi, può anche essere dovuta a omozigosi per l'anomalia del promoter $A[TA]_7TAA$. In Giappone sono state identificate 7 differenti mutazioni "missense" nel gene *UGT1* che causano una forma di sindrome di Gilbert a ereditarietà dominante. Un altro paziente giapponese con lieve iperbilirubinemia non coniugata era omozigote per una mutazione nell'esone 5. Nella famiglia di questo soggetto la sindrome di Gilbert sembrava essere di tipo recessivo. Mutazioni missense responsabili di sindrome di Gilbert non sono state segnalate al di fuori di alcune popolazioni asiatiche.

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DELLA BILIRUBINA CHE CAUSANO IPERBILIRUBINEMIA MISTA O PREVALENTEMENTE CONIUGATA

Nell'iperbilirubinemia da malattia epatica acquisita (per es., epatite acuta, calcolosi della via biliare principale) aumenta la concentrazione sierica di bilirubina sia coniugata sia non coniugata. Anche se l'ostruzione delle vie biliari o un danno colestatico epatocellulare possono talvolta manifestarsi con un'iperbilirubinemia prevalentemente coniugata, è generalmente impossibile distinguere tra cause intraepatiche ed extraepatiche di ittero sulla base dei livelli sierici o delle relative proporzioni di bilirubina non coniugata e coniugata. La ragione più importante per determinare le quantità di bilirubina coniugata e non coniugata nel siero è rappresentata dalla diagnosi differenziale tra patologie parenchimali epatiche e ostruttive (iperbilirubinemia mista coniugata e non coniugata) e patologie ereditarie ed emolitiche discusse precedentemente, che causano iperbilirubinemia non coniugata.

DIFETTI FAMILIARI DELLA FUNZIONE ESCRETORIA EPATICA

Sindrome di Dubin-Johnson Questa patologia benigna e relativamente rara è caratterizzata da un'iperbilirubinemia prevalentemente coniugata (Tab. 297-2). La concentrazione di bilirubina totale è tipicamente tra 34 e 85 μmol/l (2-5 mg/dl), ma in alcuni casi può essere nei limiti della norma e in altri raggiungere livelli di 340-430 μmol/l (20-25 mg/dl); inoltre, può fluttuare ampiamente in ogni singolo paziente. Il grado di iperbilirubinemia può aumentare a causa di malattie concomitanti, in seguito all'uso di contraccettivi orali e nella gravidanza. Poiché l'iperbilirubinemia è principalmente dovuta a un aumento della bilirubina coniugata, è tipicamente presente anche bilirubinuria. Tranne che per gli elevati livelli sierici di bilirubina, gli altri esami di laboratorio sono nella norma e l'esame obiettivo è di solito normale, benché qualche paziente possa presentare, oltre all'ittero, anche epatosplenomegalia.

I pazienti con sindrome di Dubin-Johnson sono tipicamente asintomatici, anche se alcuni possono avere sintomi costituzionali vaghi. Questi ultimi pazienti sono spesso sottoposti ad accertamenti diagnostici molto approfonditi, ma il più delle volte inutili, per identificare l'origine dell'ittero e, di conseguenza, sono molto ansiosi. Nelle donne questa condizione può rimanere subclinica fino alla gravidanza o all'inizio della somministrazione di contraccettivi orali, quando l'iperbilirubinemia si trasforma in un ittero franco. Anche in questo caso gli altri esami epatici, comprese la fosfatasi alcalina e le transaminasi, sono normali.

Una caratteristica molto importante della sindrome di Dubin-Johnson è l'accumulo nei lisosomi degli epatociti centrolobulari di un pigmento scuro, grossolaneamente granulare, che può conferire al fegato una colorazione nerastra all'osservazione macroscopica. Si ritiene che questo pigmento derivi dai metaboliti della noradrenalina che non vengono escreti normalmente. Il pigmento può scomparire durante riacutizzazioni epatitiche, per poi riaccumularsi lentamente dopo la guarigione.

Nella sindrome di Dubin-Johnson è compromessa l'escrezione biliare di un certo numero di composti anionici. Questi comprendono diversi agenti colecistografici, così come la sulfobromoftaleina (bromosulfaleina, BSP), un colorante sintetico utilizzato in passato per valutare la funzione epatica. In questo test veniva determinata la velocità di scomparsa della BSP dal plasma dopo somministrazione di un bolo endovenoso. La BSP viene coniugata con glutatione all'interno dell'epatocita; il coniugato che ne deriva è, di norma, escreto rapidamente nel canalicolo biliare. I pazienti con sindrome di Dubin-Johnson presentano un caratteristico aumento della concentrazione plasmatica di questo composto 90 minuti dopo l'iniezione, a causa del reflusso di BSP coniugata nel sangue. Coloranti come il verde di indocianina, che sono captati dagli epatociti ma non vengono ulteriormente metabolizzati prima dell'escrezione biliare, non vanno incontro a questo fenomeno di reflusso. Gli studi di infusione continua di BSP suggeriscono una riduzione del t_{max} per l'escrezione biliare. Nella sindrome di Dubin-Johnson, invece, il metabolismo degli acidi biliari è normale, così come la captazione epatocellulare e l'escrezione biliare. Questi pazienti presentano concentrazioni normali di acidi biliari nel siero e nella bile e non hanno prurito.

In base ai risultati ottenuti in molti ceppi mutati di topi, il difetto nell'escrezione biliare dei coniugati di bilirubina e di alcuni altre classi di com-

TABELLA 297-2 PRINCIPALI CARATTERISTICHE CHE DIFFERENZIANO LE MALATTIE EREDITARIE ASSOCIATE A DIFETTI A LIVELLO DEL CANALICOLO BILIARE

	DJS	Rotor	PFIC1	BRIC	PFIC2	BRIC2	PFIC3
Gene	*ABCCA*	?	*ATP8B1*	*ATP8B1*	*ABCB11*	*ABCB11*	*ABCB4*
Proteina	MRP2	?	FIC1	FIC1	BSEP	BSEP	MDR3
Colestasi	No	No	Sì	Episodica	Sì	Episodica	Sì
γ-GT sierica	Normale	Normale	Normale	Normale	Normale	Normale	↑↑
Acidi biliari sierici	Normali	Normali	↑↑	↑↑ durante gli episodi	↑↑	↑↑ durante gli episodi	↑↑
Aspetti clinici	Modesta iperbilirubinemia coniugata; per il resto funzione epatica normale; pigmentazione scura del fegato; quadro caratteristico delle coproporfirine urinarie	Modesta iperbilirubinemia coniugata; per il resto funzione epatica normale; fegato privo di pigmentazione anomala	Grave colestasi che inizia nell'infanzia	Episodi ricorrenti di colestasi che iniziano a qualsiasi età	Grave colestasi che inizia nell'infanzia	Episodi ricorrenti di colestasi che iniziano a qualsiasi età	Grave colestasi che inizia nell'infanzia; riduzione dei fosfolipidi nella bile

Nota: DJS, sindrome di Dubin-Johnson; PFIC, colestasi intraepatica familiare progressiva; MRP2, proteina 2 associata alla resistenza multifarmaco; BSEP, proteina di escrezione dei sali biliari; γ-GT, γ-glutamiltrasferasi; ↑↑, aumento.

posti organici, ma non di acidi biliari, che caratterizza la sindrome di Dubin-Johnson dipende dall'alterata espressione di MRP2, un trasportatore ATP-dipendente della membrana canalicolare. Molte mutazioni diverse nel gene *MRP2* producono il fenotipo della sindrome di Dubin-Johnson, che viene trasmessa con modalità autosomica recessiva. Anche se MRP2 è indubbiamente importante nell'escrezione biliare della bilirubina coniugata, il fatto che questo pigmento venga comunque escreto in assenza di MRP2 suggerisce che altre proteine di trasporto non ancora identificate rivestano anch'esse un ruolo in questo processo.

I pazienti con sindrome di Dubin-Johnson presentano anche una caratteristica alterazione nell'escrezione delle coproporfirine urinarie. Esistono due isomeri di coproporfirine presenti in natura, I e III. Normalmente, circa il 75% della coproporfirina urinaria è costituito dall'isomero III. Nelle urine dei pazienti con sindrome di Dubin-Johnson, il livello della coproporfirina è normale, ma più dell'80% è rappresentato dall'isomero I. I pazienti eterozigoti per la sindrome mostrano un quadro intermedio. Le basi molecolari di questo fenomeno rimangono poco chiare.

Sindrome di Rotor Questa patologia benigna, autosomica recessiva, è clinicamente simile alla sindrome di Dubin-Johnson (Tab. 297-2), anche se è ancora meno frequente. Un'importante differenza fenotipica è che il fegato, nei pazienti con sindrome di Rotor, non presenta un aumento della pigmentazione e appare completamente normale. L'unica alterazione negli esami di laboratorio di routine è un aumento della bilirubina sierica totale, dovuto prevalentemente a un incremento della bilirubina coniugata, associato a bilirubinuria. Molti altri aspetti differenziano le sindromi di Rotor e di Dubin-Johnson. La colecisti è usualmente visualizzata alla colecistografia orale nella sindrome di Rotor, mentre non lo è nella sindrome della Dubin-Johnson. Anche il quadro dell'escrezione della coproporfirina urinaria è diverso. Il pattern tipico della sindrome di Rotor assomiglia a quello che si osserva in molte patologie acquisite del fegato, nelle quali la coproporfirina I, il principale isomero della coproporfirina presente nella bile, rifluisce dagli epatociti nella circolazione e viene escreto nelle urine. Quindi, l'escrezione della coproporfirina urinaria totale è significativamente aumentata nella sindrome di Rotor, mentre è nella norma nella sindrome di Dubin-Johnson. Anche se la frazione della coproporfirina I nell'urina è elevata, risulta generalmente inferiore al 70% del totale, rispetto all'80% o più rilevato nella sindrome di Dubin-Johnson. Le patologie si distinguono anche in base all'escrezione di BSP. Anche se la clearance della BSP dal plasma è ritardata nella sindrome di Rotor, non vi è reflusso di BSP coniugata nel sangue, come invece si osserva nella sindrome di Dubin-Johnson. L'analisi cinetica degli studi di infusione endovenosa di BSP suggerisce la presenza di un difetto nell'immagazzinamento di questo composto all'interno degli epatociti. Ciò non è mai stato dimostrato direttamente e, quindi, la base molecolare della sindrome di Rotor rimane poco chiara.

Colestasi intraepatica ricorrente benigna Questa rara patologia è caratterizzata da episodi recidivanti di prurito e ittero. Gli episodi iniziano con lieve malessere e aumento delle transaminasi, seguiti rapidamente da aumento di fosfatasi alcalina e bilirubina e comparsa di ittero e prurito. Il primo o i primi due episodi possono essere scambiati per una epatite acuta virale. Gli episodi colestatici possono iniziare nella fanciullezza o in età adulta, hanno una durata variabile da molte settimane a mesi, ma terminano sempre con completa risoluzione clinica e biochimica. Tra un episodio e l'altro possono trascorrere molti mesi o persino anni. L'esame obiettivo è normale e i livelli sierici di acidi biliari, di bilirubina, di transaminasi e di fosfatasi alcalina sono nella norma. La patologia è familiare e ha un'ereditarietà di tipo autosomico recessivo. La colestasi intraepatica ricorrente è considerata "benigna" nel senso che non porta a cirrosi o a epatopatia terminale. Tuttavia, gli episodi di ittero e prurito possono essere di lunga durata e debilitanti e alcuni pazienti sono stati sottoposti a trapianto di fegato a causa dei sintomi intrattabili e disabilitanti. Il trattamento durante gli episodi colestatici è sintomatico; non esiste una specifica terapia per prevenire o abbreviare la comparsa degli episodi.

Nei pazienti con questa malattia è stata recentemente identificata una mutazione del gene *FIC1*, che curiosamente è espresso in misura notevole nell'intestino tenue e solo scarsamente nel fegato. La proteina codificata da *FIC1* non assomiglia a quelle che sono coinvolte nell'escrezione canalicolare biliare di diverse sostanze. Piuttosto, sembra far parte della famiglia di ATPasi di tipo P che trasportano gli aminofosfolipidi dallo strato esterno a quello interno di svariate membrane cellulari. La sua relazione con la biopatologia di questo disturbo rimane non chiara. Una seconda forma di colestasi intraepatica ricorrente benigna fenotipicamente identica, chiamata colestasi intraepatica ricorrente benigna di tipo 2, è causata da mutazioni della proteina di escrezione dei sali biliari (*bile salts excretory protein*, BSEP). Tale proteina risulta difettiva nella colestasi intraepatica familiare progressiva di tipo 2 (Tab. 297-2). Il processo attraverso cui alcune sue mutazioni portano al fenotipo episodico BRIG è sconosciuto.

Colestasi intraepatica familiare progressiva Questo termine identifica tre sindromi fenotipicamente correlate (Tab. 297-2). La colestasi intraepatica familiare (*familial intrahepatic cholestasis*, FIC) progressiva di tipo 1 (malattia di Byler) si manifesta nelle prime fasi dell'infanzia con colestasi che può essere inizialmente episodica. Tuttavia, a differenza della colestasi intraepatica ricorrente benigna, la malattia di Byler causa malnutrizione e ritardo di crescita e porta a malattia epatica terminale durante la fanciullezza. Anche questa malattia è una conseguenza di una mutazione di *FIC1*, ma la correlazione funzionale tra proteina FIC1 e patogenesi della colestasi in questa patologia è sconosciuta. Sono stati descritti altri due tipi di FIC progressiva (tipo 2 e 3). Il tipo 2 è associato a una mutazione della proteina chiamata *sister of p-glycoprotein*, che è il più importante trasportatore degli acidi biliari attraverso la membrana dei canalicoli biliari ed è anche conosciuta come proteina di escrezione dei sali biliari (BSEP). Come già detto, alcune mutazioni di questa proteina sono associate al fenotipo della BRIC 2 e non a quello della FIC progressiva di tipo 2. La FIC progressiva di tipo 3 è stata associata a una mutazione della MDR3, una proteina essenziale per la normale escrezione epatocellulare dei fosfolipidi attraverso il canalicolo biliare. Anche se tutti e tre i tipi di FIC progressiva hanno fenotipi clinici simili, solo nel tipo 3 si osservano elevati livelli di γ-glutamiltrasferasi, che invece sono normali o solo lievemente aumentati nella colestasi intraepatica familiare benigna sintomatica e nella FIC progressiva di tipo 1 e di tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

BOSMA P et al: The genetic basis of the reduced expression of bilirubin-UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. N Engl J Med 333:1171, 1995

BURCHELL B: Genetic variation of human UDP-glucuronosyltransferase: Implications in disease and drug glucuronidation. Am J Pharmacogenomics 3:37, 2003

HARRIS MJ et al: Progressive familial intrahepatic cholestasis: Genetic disorders of biliary transporters. J Gastroenterol Hepatol 20:807, 2005

JANSEN PL: Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome. Eur J Pediatr 158:S89, 1999

VAN MIL SW et al: Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. Gastroenterology 127:379, 2004

298 Epatite virale acuta

Jules L. Dienstag

L'epatite virale acuta è un'infezione sistemica che interessa soprattutto il fegato. Quasi tutti i casi di epatite acuta virale sono causati da uno di questi cinque virus: virus dell'epatite A (HAV), virus dell'epatite B (HBV), virus dell'epatite C (HCV), virus dell'epatite D (HDV) e virus dell'epatite E (HEV). Sono stati identificati altri agenti trasmessi con le trasfusioni, il virus dell'"epatite G" e il virus "TT", ma nessuno dei due causa epatite. Tutti questi virus che causano epatite nell'uomo sono virus a RNA, a eccezione del virus dell'epatite B che è a DNA. Sebbene questi agenti possano essere differenziati grazie alle loro caratteristiche molecolari antigeniche, tutti i tipi di epatite virale determinano manifestazioni cliniche simili. Queste variano, da un lato, da forme asintomatiche a infezioni acute fulminanti e fatali; dall'altro, da infezioni persistenti, irrilevanti clinicamente, a epatopatie croniche rapidamente progressive con evoluzione a cirrosi e anche epatocarcinoma, tipiche dei virus a trasmissione ematica (HBV, HCV e HDV).

VIROLOGIA ED EZIOLOGIA

Epatite A Il virus dell'epatite A è un virus a RNA, non capsulato, di 27 nm, resistente al calore all'acido e all'etere, appartenente al genere hepatovirus della famiglia picornavirus (Fig. 298-1). La particella virale è costituita da quattro polipeptidi capsidici indicati con le sigle da VP1 a VP4, che vengono separati in fase post-trascrizionale dal prodotto poliproteico di un ge-

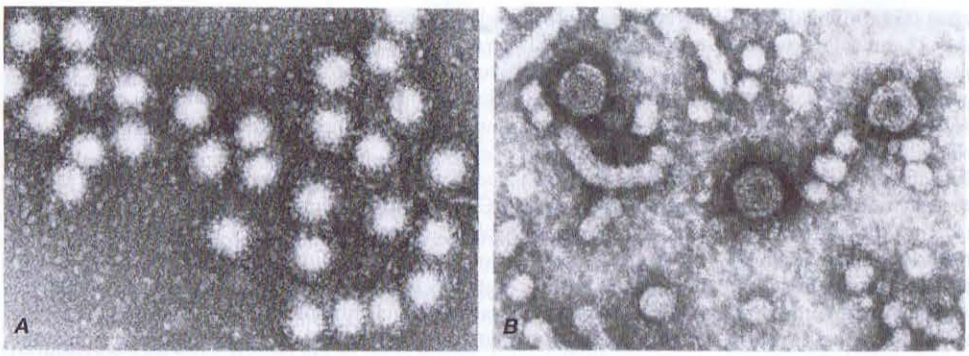


FIGURA 298-1 Microfotografia elettronica di particelle del virus dell'epatite A e del siero di un paziente con epatite B *A.* Particelle del virus dell'epatite A con dimensioni di 27 nm, isolate dalle feci di un paziente con epatite acuta di tipo A e aggregate con anticorpi anti-A. ***B.*** Siero concentrato di un paziente con epatite B acuta. Si osservano virioni di 42 nm, particelle tubulari e particelle sferiche di 22 nm dell'antigene di superficie dell'epatite B (× 132 000). (Il virus dell'epatite D assomiglia ai virioni di 42 nm dell'epatite B, ma è più piccolo, con dimensioni di 35-37 nm; il virus dell'epatite E assomiglia al virus dell'epatite A, ma è lievemente più grande, con dimensioni di 32-34 nm; il virus dell'epatite C è stato visualizzato come una particella di 55 nm.)

noma di 7500 nucleotidi. L'inattivazione del virus si può ottenere con ebollizione per un minuto, per contatto con formaldeide o cloro e mediante esposizione ai raggi ultravioletti. Nonostante vi sia una variazione della sequenza nucleotidica sino al 20% tra differenti isolati di HAV, tutti i ceppi identificati sono immunologicamente indistinguibili e appartengono a un unico sierotipo. L'epatite A ha un periodo di incubazione di circa 4 settimane. La sua replicazione è limitata al fegato. Nel periodo finale dell'incubazione e nella fase acuta preitterica della malattia il virus è presente nel fegato, nella bile, nelle feci e nel sangue. Nonostante la persistenza a livello epatico, il passaggio del virus nelle feci, la viremia e l'infettività decrescono rapidamente dopo l'insorgenza dell'ittero. L'HAV è l'unico virus epatitico dell'uomo che può essere coltivato in vitro in modo riproducibile.

Durante la fase acuta, quando le aminotransferasi sieriche sono elevate e il virus è ancora presente nelle feci, è possibile individuare gli anticorpi contro l'HAV (anti-HAV). Questa risposta anticorpale precoce si esprime con produzione di IgM e si mantiene per diversi mesi (raramente per più di 6-12 mesi). Durante la convalescenza, invece, gli anticorpi anti-HAV prevalenti sono di classe IgG (Fig. 298-2). Quindi, la diagnosi di epatite A può essere posta in fase acuta dimostrando la presenza di un alto titolo di anticorpi anti-HAV di classe IgM. Successivamente alla fase acuta gli anticorpi anti-HAV di classe IgG restano dosabili per un periodo di tempo indefinito, durante il quale il paziente è immune da un'eventuale reinfezione. In realtà l'attività anticorpale neutralizzante si sviluppa in concomitanza con la comparsa degli anticorpi anti-HAV e sono proprio gli anticorpi anti-HAV di classe IgG a essere utilizzati nelle preparazioni di immunoglobuline contro l'epatite A.

Epatite B Il virus dell'epatite B è un virus a DNA con una struttura genomica particolarmente compatta; nonostante un genoma piccolo, circolare, di 3200 paia di basi, il DNA dell'HBV codifica per quattro proteine diverse e ha una struttura complessa con più particelle. L'economia genomica dell'HBV dipende da un'efficiente strategia di codifica delle proteine a partire da quattro geni che si sovrappongono, S, C, P e X (Fig. 298-3), come verrà spiegato in dettaglio più avanti. Un tempo considerato unico tra i virus di questo tipo, l'HBV viene oggi riconosciuto quale uno dei componenti di una famiglia di virus animali, gli hepadnavirus (virus epatotropi a DNA), e viene classificato come hepadnavirus di tipo 1. Virus simili infettano alcune specie di marmotte, scoiattoli e anitre pechinesi, per citare quelle più studiate. Come l'HBV, tutti i virus di questa famiglia hanno le stesse tre tipiche forme morfologiche e antigeni che corrispondono agli antigeni virali di superficie e nucleocapsidico dell'HBV; la loro replicazione si attua nel fegato, ma sono presenti anche in sedi extraepatiche, contengono una propria DNA polimerasi endogena, hanno un genoma parzialmente a doppia elica e parzialmente a filamento singolo, causano epatite acuta, epatite cronica e carcinoma epatocellulare e hanno una strategia replicativa unica tra i virus a DNA che è tipica dei retrovirus. La replicazione del DNA degli hepadnavirus non avviene direttamente dallo stampo di DNA, ma attraverso una trascrizione inversa (realizzata dalla DNA polimerasi) di un DNA a polarità negativa a partire da un RNA intermedio "pregenomico". Il DNA a catena positiva è trascritto dal "template" (stampo) del DNA a catena negativa dalla DNA polimerasi DNA-dipendente e quindi convertito all'interno del nucleo dell'epatocita in un DNA a forma circolare chiusa e unita da legami covalenti che serve da stampo per l'RNA messaggero e per l'RNA pre-genomico. Le proteine virali sono trascritte dall'RNA messaggero e le proteine e il genoma sono assemblati a formare i virioni secreti dall'epatocita. Anche se è difficile coltivare l'HBV in vitro partendo da materiale clinico, numerose linee cellulari sono state transfettate con il DNA dell'HBV. Queste cellule transfettate sostengono la replicazione in vitro del virus intatto e di tutte le sue componenti proteiche.

PROTEINE E PARTICELLE VIRALI Delle tre forme dell'HBV (Tab. 298-1), la più numerosa è rappresentata dalle particelle di 22 nm, che appaiono come forme sferiche o come forme costituite da lunghi filamenti; sono antigenicamente identiche alla superficie esterna o all'involucro del virus HBV e sembra possano derivare da un eccesso di proteine di rivestimento del virus stesso. In numero molto inferiore (da 100 a 1000 volte minore) sono visibili anche particelle sferiche di diametro maggiore (42 nm), a doppio involucro, che rappresentano il virione integro (Fig. 298-1). La proteina di rivestimento espressa sulla superficie esterna del virus e sulle più piccole particelle sferiche e tubulari è indicata con il termine *antigene di superficie dell'epatite B*

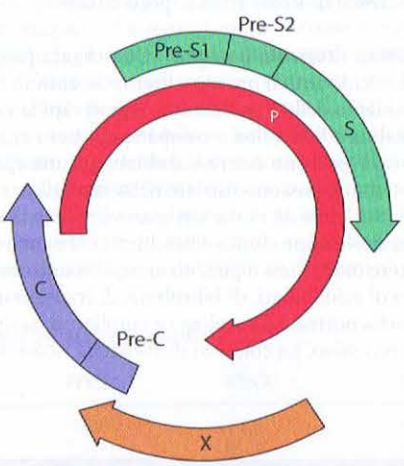


FIGURA 298-3 Struttura genomica compatta dell'HBV. Questa struttura, caratterizzata da geni che in parte si sovrappongono, che rende possibile la sintesi di numerose proteine. Il gene S codifica per la proteina di superficie "maggiore", l'HBsAg. I geni pre-S1 e pre-S2, situati a monte del gene S, si combinano con il gene S per codificare due proteine più grandi: la proteina "intermedia", che è il prodotto di pre-S2 + S, e la proteina "grande", che è il prodotto di pre-S1 + pre-S2 + S. Il gene più grande, P, codifica per la DNA polimerasi. Il gene C codifica per due proteine nucleocapsidiche: l'HBeAg, che è una proteina solubile secreta (la cui trascrizione inizia dalla regione pre-C del gene; l'HBcAg, la proteina core intracellulare la cui trascrizione inizia dopo la regione pre-C). Il gene X codifica per l'HBxAg, che può transattivare la trascrizione di geni cellulari e virali; la sua rilevanza clinica è ancora sconosciuta, ma potrebbe contribuire alla carcinogenesi legandosi alla proteina p53.

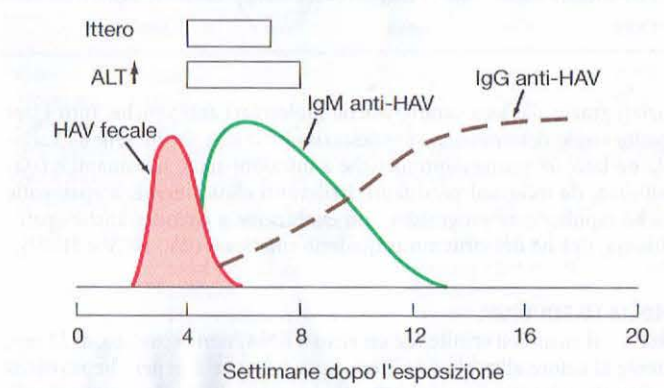


FIGURA 298-2 Rappresentazione schematica degli aspetti clinici e di laboratorio dell'epatite virale di tipo A.

TABELLA 298-1 NOMENCLATURA E CARATTERISTICHE DEI VIRUS EPATITICI

Tipo di epatite	Particella virale, nm	Morfologia	Genoma	Classificazione	Antigene(i)	Anticorpi	Note
HAV	27	Forma icosaedrica, non capsulata	RNA di 7,5 kb, lineare, singola elica, polarità positiva	Hepatovirus	HAV	Anti-HAV	Precoce eliminazione con le feci. Diagnosi: IgM anti-HAV. Infezione pregressa: IgG anti-HAV
HBV	42	Virione di forma sferica a doppio involucro (superficie e core)	DNA di 3,2 kb, circolare, parzialmente a singola elica e parzialmente a doppia elica	Hepadnavirus	HBsAg HBcAg HBeAg	Anti-HBs Anti-HBc Anti-HBe	Trasmissione parenterale, stato di portatore Diagnosi di epatite acuta: HBsAg, IgM anti-HBc Diagnosi di epatite cronica: IgG anti-HBc, HBsAg Marcatori di replicazione: HBeAg, HBV-DNA Fegato, linfociti, altri organi
	27	Core nucleo-capsidico			HBcAg HBeAg	Anti-HBc Anti-HBe	Il nucleocapside contiene DNA e DNA polimerasi; è presente nel nucleo degli epatociti; l'HBcAg non è presente nel siero; l'HBeAg (antigene solubile, non corpuscolato) e l'HBV-DNA sono presenti nel siero e associati all'infettività e alla presenza di virioni completi
	22	Particelle sferiche o filamentose: rappresentano un eccesso di sostanza di rivestimento			HBsAg	Anti-HBs	L'HBsAg è rilevabile in più del 95% dei pazienti con epatite acuta B; si trova nel siero, nei liquidi biologici e nel citoplasma degli epatociti; anticorpi anti-HBs compaiono dopo l'infezione e rappresentano anticorpi protettivi
HCV	Circa 40-60	Particella virale capsulata	RNA di 9,4 kb, lineare, singola elica, polarità positiva	Simil-flavivirus	HCV C100-3 C33c C22-3 N55	Anti-HCV	Trasmissione parenterale; precedentemente chiamato virus dell'epatite non A non B Diagnosi di epatite acuta: anti-HCV (C33c, C22-3, N55), HCV-RNA Diagnosi di epatite cronica: anti-HCV (C100-3, C33c, C22-3, N55) e HCV-RNA; localizzazione citoplasmatica negli epatociti
HDV	35-37	Particella ibrida capsulata formata da HBsAg (superficie) e HDV (core)	RNA di 1,7 kb, circolare, singola elica, polarità negativa	Assomiglia a viroidi e a virus satelliti delle piante	HBsAg HDVAg	Anti-HBs Anti-HDV	Virus difettivo a RNA che necessita della funzione helper dell'HBV (hepadnavirus); l'antigene HDVAg è presente nel nucleo degli epatociti Diagnosi: anticorpi anti-HDV, HDV-RNA; coinfezione HBV/HDV: IgM anti-HBc e anti-HDV; sovrainfezione HDV: IgG anti-HBc e anti-HDV
HEV	32-34	Forma icosaedrica, non capsulata	RNA di 7,6 kb, lineare, singola elica, polarità positiva	Hepevirus	HEVAg	Anti-HEV	Agente di epatite a trasmissione enterica, raro negli Stati Uniti, prevale in Asia, nei Paesi del Mediterraneo, in America centrale Diagnosi: IgM/IgG anti-HEV (test in fase di sviluppo); il virus è presente nelle feci, nelle bile e nel citoplasma degli epatociti

(HBsAg). La concentrazione di HBsAg e delle particelle virali nel sangue può raggiungere, rispettivamente, i 500 μg/ml e i 10000 miliardi di particelle/ml. La proteina di superficie, HBsAg, è il prodotto del gene S dell'HBV.

Sono stati evidenziati altri determinanti antigenici secondari di diversi HBsAg: un antigene, detto *a*, è comune a tutti gli HBsAg; altri, come gli antigeni *d* o *y*, *w* o *r*, o ancora altre subunità individuate più recentemente, possono essere presenti oppure no. I ceppi isolati del virus dell'epatite B possono essere classificati in almeno otto sottotipi e otto genotipi (A-H). La distribuzione dei genotipi e sottotipi varia secondo le aree geografiche; i genotipi A (corrispondenti al sottotipo *adw*) e D (*ayw*) predominano negli Stati Uniti e in Europa, mentre i genotipi B (*adw*) e C (*adr*) sono più frequenti in Asia. Il decorso clinico e l'evoluzione finale sono indipendenti dal sottotipo, ma studi preliminari suggeriscono che il genotipo B sia associato a un'epatopatia che progredisce più lentamente e a una minore probabilità di sviluppo, o a una comparsa ritardata, del carcinoma epatocellulare rispetto al genotipo C. Il genotipo A, invece sembra associarsi a più alti tassi di eradicazione virale e sieroconversione dell'HBsAg, sia spontanee che indotte dalla terapia antivirale. Inoltre, le mutazioni "pre-core" sono favorite da alcuni genotipi (vedi oltre).

I geni pre-S sono localizzati a monte del gene S (Fig. 298-3) e codificano per diverse proteine che comprendono i recettori di supeficie dell'HBV per l'albumina umana polimerizzata e per le proteine di membrana degli epatociti. La regione pre-S risulta formata, in realtà, da due regioni più piccole, pre-S1 e pre-S2. A seconda del punto di inizio della trascrizione, possono essere sintetizzate tre diverse proteine. Il gene S codifica per l'HBsAg (*proteina maggiore*), i geni pre-S2 + S codificano per la *proteina intermedia*, i geni pre-S1 + pre-S2 + S codificano per la *proteina grande*. I virioni completi di 42 nm sono più ricchi di "proteina grande" rispetto alle piccole particelle sferiche e tubulari dell'HBV. Sia le proteine pre-S che i rispettivi anticorpi sono presenti nel siero di pazienti con infezione da HBV e il periodo di antigenemia pre-S sembra coincidere con quelli di altri marcatori di replicazione virale, come verrà illustrato in dettaglio più avanti.

Il virione completo, con dimensioni di 42 nm, contiene una particella nucleocapsidica del core di 27 nm. Il gene C codifica per le proteine del nucleocapside. L'antigene presente sulla superficie del core nucleocapsidico è definito *antigene del core dell'epatite B* (HBcAg); l'anticorpo corrispondente è l'anti-HBc. Un terzo antigene associato all'epatite B è l'antigene *e* (HBeAg), una proteina nucleocapsidica solubile e non corpuscolare, distinta dal punto di vista immunologico dall'HBcAg integro, anche se viene prodotta dallo stesso gene C. Il gene C ha due codoni di inizio, regione pre-core e regione core (Fig. 298-3). Se la trascrizione inizia nella regione pre-core il prodotto proteico è l'HBeAg, che ha un peptide di riconoscimento che ne permette il legame con il reticolo endoplasmatico liscio e la successiva secrezione in circolo. Se la trascrizione inizia nella regione core, il prodotto proteico è l'HBcAg, che non ha il peptide di riconoscimento e quindi non è secreto, ma forma particelle nucleocapsidiche che legano e incorporano l'RNA e che contengono il DNA dell'HBV. All'interno del core nucleocapsidico è localizzata anche la DNA polimerasi che guida la replicazione e la riparazione del DNA dell'HBV. Quando l'assemblaggio delle proteine virali è completo, la sintesi dell'elica a polarità positiva si blocca; si spiega in tal modo la presenza di una porzione di DNA a filamento singolo di dimensioni variabili. Le particelle di HBcAg rimangono negli epatociti (dove possono essere facilmente evidenziate con tecniche immunoistochimiche) e fuoriescono solo dopo essere state rivestite dall'involucro di HBsAg. Quindi le particelle core senza involucro non circolano nel siero. La proteina nucleocapsidica che viene secreta, cioè l'HBeAg, è un marcatore facilmente individuabile, indice di replicazione e di relativa infettività dell'HBV.

Un siero HBsAg-positivo contenente HBeAg ha maggiori probabilità di essere altamente infettivo e di essere associato alla presenza di virioni di HBV (e HBV-DNA determinabile; vedi oltre) rispetto a un siero HBeAg-negativo o anti-HBe-positivo. Per esempio, le madri portatrici di HBsAg che risultano anche HBeAg-positive trasmettono quasi immancabilmente (>90%) l'infezione alla prole, mentre le madri portatrici anti-HBe positive infettano i figli molto più raramente (10-15%).

Nelle fasi precoci dell'epatite acuta B, l'HBeAg compare transitoriamente e la sua scomparsa preannuncia il miglioramento clinico e la guarigione. La persistenza dell'HBeAg nel siero dopo i primi 3 mesi di infezione acuta preannuncia la cronicizzazione dell'epatite e la sua presenza durante l'epatite cronica B è associata ad attiva replicazione virale, infettività e lesioni infiammatorie del fegato.

Il terzo gene dell'HBV, il gene P (Fig. 298-3), è anche il più grande e codifica per la DNA polimerasi; come già indicato in precedenza, questo enzima ha sia un'attività DNA-polimerasica DNA-dipendente sia un'attività transcrittasica inversa RNA-dipendente. Il quarto gene, X, codifica per una piccola proteina non particolata, l'antigene x dell'epatite B (HBxAg), che è in grado di transattivare la trascrizione di geni sia virali che cellulari (Fig. 298-3). Nel citoplasma, l'HBxAg facilita il rilascio del calcio (probabilmente dai mitocondri), che attiva le vie di trascrizione del segnale che portano alla stimolazione della trascrizione inversa dell'HBV e alla replicazione dell'HBV DNA. Questa transattivazione può aumentare la replicazione dell'HBV, come avviene in pazienti con grave epatite cronica e carcinoma epatocellulare, in cui si rilevano sia il prodotto del gene X, l'antigene x dell'epatite B (HBxAg), sia i rispettivi anticorpi. L'attività transattivante può aumentare anche la trascrizione di altri virus oltre all'HBV, per esempio il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). I geni cellulari transattivati dal gene X comprendono il gene dell'interferone β e i geni degli antigeni maggiori di istocompatibilità; potenzialmente questi effetti potrebbero contribuire a una maggiore suscettibilità degli epatociti infettati dall'HBV ai linfociti T citotossici. L'espressione di X può anche indurre l'apoptosi (morte cellulare programmata).

MARCATORI SIEROLOGICI E VIROLOGICI Dopo il contagio con virus HBV, il primo marcatore virale che compare nel siero nell'arco di 1-12 settimane (generalmente tra l'ottava e la dodicesima settimana), è l'HBsAg (Fig. 298-4). La positività all'HBsAg precede sia l'innalzamento dei valori sierici delle transaminasi sia la comparsa dei sintomi clinici e permane sia durante la fase itterica o sintomatica dell'epatite acuta di tipo B sia successivamente. Nei casi tipici l'HBsAg non è evidenziabile 1-2 mesi dopo l'insorgenza dell'ittero; solo raramente rimane positivo oltre i 6 mesi. Dopo la scomparsa dell'HBsAg è rilevabile nel siero la presenza di anticorpi specifici nei confronti dell'HBsAg (anti-HBs); la loro positività ha una durata indefinita. L'HBcAg, invece, non è rilevabile di routine nel siero dei pazienti infetti perché localizzato in sede intracellulare e, quando presente nel siero, non circola come particella "nuda", bensì racchiuso nell'involucro immunologicamente riconoscibile come HBsAg. D'altra parte, gli anticorpi contro l'HBcAg (anti-HBc) compaiono precocemente nel siero, già 1-2 settimane dopo la comparsa dell'HBsAg, precedendo così di settimane o mesi la positivizzazione degli anti-HBs. Tra la scomparsa dell'HBsAg e la comparsa degli anticorpi anti-HBs può esservi un intervallo di tempo di alcune settimane o più, dovuto a un possibile ritardo con cui gli anticorpi si manifestano. Durante tale intervallo, o "finestra", la presenza degli anticorpi anti-HBc può costituire l'unica evidenza sierologica di un'infezione da HBV recente o in atto; sangue contenente anticorpi anti-HBc in assenza di HBsAg e anticorpi anti-HBs è stato implicato in casi di epatite B post-trasfusionale. Comunque, con l'aumentare della sensibilità dei dosaggi immunologici dell'HBsAg e degli anticorpi anti-HBs, l'intervallo descritto si riscontra più raramente. In alcuni soggetti gli anti-HBc possono rimanere presenti nel siero più a lungo degli anti-HBs, anche a distanza di anni dall'infezione da HBV. Quindi, il reperto isolato di positività anti-HBc non indica necessariamente che è in atto una replicazione virale attiva, ma è segno, nella gran parte dei casi, di una pregressa infezione da virus dell'epatite B. In rari casi, tuttavia, la positività isolata agli anti-HBc rappresenta una condizione di bassi livelli di viremia, con concentrazioni di HBsAg al di sotto dei limiti di sensibilità del metodo di dosaggio; occasionalmente, il riscontro di una positività isolata agli anti-HBc è il risultato di una reazione crociata o di una specificità immunologica falsamente positiva. È possibile, inoltre, distinguere le infezioni recenti da quelle remote, determinando la classe di appartenenza delle Ig anti-HBc. L'anti-HBc della classe IgM (IgM anti-HBc) predomina durante i primi 6 mesi dopo l'infezione acuta, mentre la classe delle IgG anti-HBc rappresenta la classe predominante tra le anti-HBc dopo i 6 mesi. Coloro che già da lungo tempo sono guariti dall'epatite B, come anche i soggetti in cui si è instaurata un'epatite cronica, possiedono anticorpi anti-HBc di classe IgG. In rari casi di epatite B acuta (meno dell'1-5%) i livelli di HBsAg sono così bassi da risultare indosabili: la diagnosi di epatite acuta di tipo B può essere ugualmente posta dimostrando la presenza di IgM anti-HBc. Ciò può avvenire occasionalmente anche in pazienti con epatite cronica di tipo B i cui livelli di HBsAg siano inferiori alla sensibilità della metodica immunodiagnostica; in questi casi gli anticorpi anti-HBc appartengono alla classe IgG. Dopo guarigione dall'epatite acuta di tipo B gli anticorpi anti-HBs e anti-HBc possono rimanere positivi per un periodo di tempo indefinito.

La contemporaneità tra la comparsa degli anticorpi anti-HBs e la risoluzione dell'infezione da HBV, unita all'osservazione che i soggetti anti-HBs-positivi sono immuni da reinfezioni da HBV, induce a considerare che *l'anticorpo effettivamente protettivo sia l'anti-HBs*. Per questo motivo, la prevenzione nei confronti dell'epatite B si attua facendo sì che, nei soggetti a rischio, si instaurino significativi livelli di anticorpi anti-HBs circolanti (vedi oltre). Occasionalmente, nel 10-20% dei pazienti con epatite cronica B, sono presenti in circolo bassi livelli di anti-HBs a bassa affinità. Questi anticorpi sono diretti contro un sottotipo di determinante diverso da quello proprio dell'HBsAg del paziente. Si ritiene che la presenza di tali anticorpi rifletta la stimolazione di un clone di cellule anticorpopoietiche; essa non ha alcuna rilevanza clinica e non segnala la clearance imminente dell'HBV. Questi pazienti con HBsAg e anticorpi anti-HBs non neutralizzanti devono essere considerati affetti da infezione cronica da HBV.

L'altro marcatore virologico di infezione da HBV facilmente individuabile, l'HBeAg, compare in concomitanza o appena dopo l'HBsAg. La sua comparsa coincide con una fase di intensa replicazione virale e rispecchia la presenza in circolo di virioni intatti e di HBV-DNA misurabile (con l'importante eccezione rappresentata dai pazienti con mutazioni pre-core, che non sono in grado di sintetizzare HbeAg; vedi oltre, "Varianti molecolari"). Anche le proteine pre-S1 e pre-S2 vengono espresse durante le fasi di attiva replicazione, ma tali antigeni non sono rilevabili mediante gli esami di laboratorio usuali. Nelle epatiti acute di tipo B che tendono alla guarigione, l'HBeAg scompare pochi giorni dopo il picco delle transaminasi e prima della scomparsa dell'HBsAg; compaiono gli anticorpi anti-HBe e l'infettività si riduce (Fig. 298-4). Dal momento che i marcatori di replicazione dell'HBV compaiono solo transitoriamente durante l'infezione acuta, il loro dosaggio è di scarsa utilità clinica nei casi tipici di infezione acuta da HBV. Al contrario, i marcatori di replicazione virale forniscono informazioni utili nei pazienti con infezione protratta.

Sulla base di quanto detto a proposito del quadro sierologico dell'infezione acuta da HBV, nell'infezione cronica l'HBsAg rimane positivo per più di 6 mesi, gli anti-HBc sono soprattutto di classe IgG, gli anti-HBs sono indeterminabili o a titoli molto bassi (vedi oltre, "Esami di laboratorio") (Fig. 298-5). Nella fase precoce dell'infezione cronica, il DNA dell'HBV è presente sia nel siero che nel nucleo degli epatociti, dove si trova sia in forma libera che come episoma. Questa *fase replicativa* dell'infezione da HBV corrisponde al periodo di massima infettività e massimo danno epatico; l'HBeAg è il marcatore "qualitativo" e il DNA dell'HBV il marcatore "quantitativo" di questa fase, nella quale si ritrovano in circolo tutte e tre le forme di HBV, virioni completi compresi. Col passare del tempo, alla fase replicativa dell'infezione cronica da HBV fa seguito la *fase non replicativa*. Ciò si osserva in circa il 10% dei pazienti per anno ed è accompagnato dalla sieroconversione da HBeAg ad anti-HBe. Nella maggior parte dei casi questa sieroconversione coincide con un rialzo transitorio, acuto, simil-epatitico delle transaminasi, considerato come il risultato dell'eliminazione immunomediata degli epatociti infettati da HBV. Nella fase non replicativa dell'infezione cronica, il DNA dell'HBV è presente nel nucleo degli epatociti e tende a integrarsi nel genoma cellulare. In questa fase il danno epatico tende a ridursi e circolano nel siero soltanto le particelle sferiche e tubula-

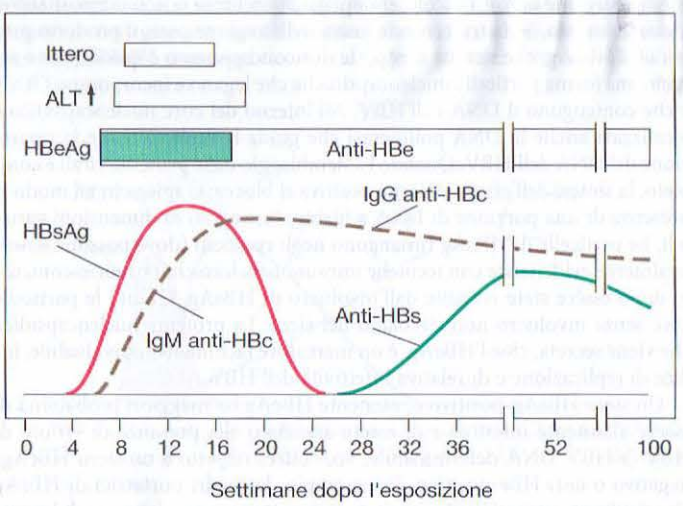


FIGURA 298-4 Rappresentazione schematica degli aspetti clinici e di laboratorio dell'epatite virale acuta di tipo B.

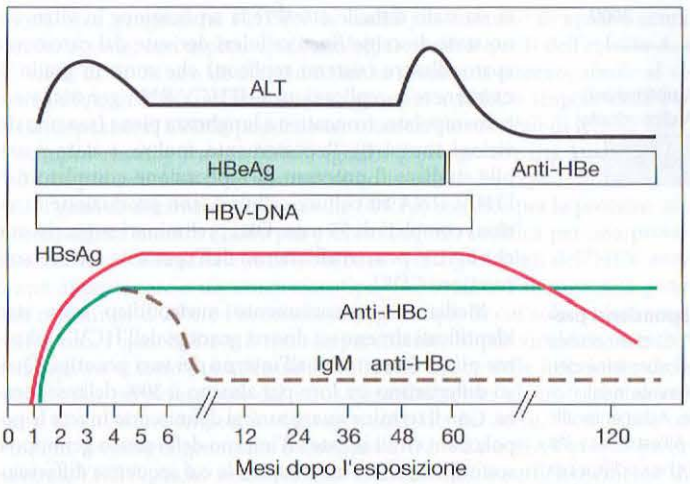


FIGURA 298-5 Rappresentazione schematica del tipico quadro di laboratorio in corso di epatite virale cronica da virus B "selvaggio". L'HBeAg e il DNA dell'HBV sono presenti nel siero durante la *fase replicativa* dell'infezione cronica, che si associa a infettività e a danno epatico. La sieroconversione dalla fase replicativa alla *fase non replicativa* si osserva in circa il 10-15% dei pazienti per anno e viene preannunciata da un rialzo acuto, simil-epatitico, dell'alanina aminotrasferasi; nella fase non replicativa l'infettività e il danno epatocellulare sono limitati. Nell'epatite B cronica HBeAg-negativa associata a mutazioni nella regione pre-core del genoma dell'HBV, l'infezione si sviluppa in assenza dell'HBeAg.

ri di HBV, *ma non i virioni completi*. Molti di questi pazienti vengono definiti come *portatori* asintomatici di HBV. In realtà, le definizioni *replicativa* e *non replicativa* sono solo relative; infatti, anche nella cosiddetta fase non replicativa, con tecniche particolarmente sensibili come la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) si evidenzia una replicazione virale (a livelli $\leq 10^3$ virioni); al di sotto di questo valore il danno epatico e l'infettività dell'HBV sono virtualmente trascurabili. Nonostante ciò, questa distinzione resta utile dal punto di vista fisiopatologico e clinico. Occasionalmente un'infezione da HBV in fase non replicativa può tornare alla fase replicativa. Queste riattivazioni spontanee sono accompagnate da riespressione di HBeAg, DNA dell'HBV e, talvolta, IgM anti-HBc, nonché da riacutizzazione del danno epatico. Poiché le IgM anti-HBc possono ricomparire a titoli elevati durante le riattivazioni acute dell'epatite B cronica, non ci si può affidare con certezza al riscontro di anti-HBc IgM, piuttosto che IgG, per distinguere l'infezione acuta da quella cronica riacutizzata. In questi casi l'anamnesi del paziente è fondamentale per distinguere l'epatite acuta dall'esacerbazione di un'epatite B cronica.

VARIANTI MOLECOLARI Sono state descritte varianti molecolari dell'HBV. Variazioni si osservano in tutto il genoma del virus B e quadri clinici caratterizzati dall'assenza di espressione delle proteine virali tipiche sono stati attribuiti a mutazioni in uno o più geni. Per esempio, sono stati descritti mutanti che non esprimono le proteine del nucleocapside, o le proteine di superficie, o entrambe. Due categorie di varianti naturali dell'HBV hanno attirato molta attenzione. Una di queste è stata inizialmente identificata nei Paesi del Mediterraneo in pazienti con un profilo clinico-sierologico inusuale. Questi pazienti avevano un'epatite cronica grave da HBV e un DNA dell'HBV dosabile, ma erano anti-HBe-positivi invece che HBeAg-positivi. È stato dimostrato che questi pazienti erano infettati da un mutante HBV contenente un'alterazione nella regione pre-core tale da renderlo incapace di codificare l'HBeAg. Sebbene esistano molte zone di potenziali mutazioni nella regione pre-C, cioè la regione del gene C necessaria per l'espressione di HBeAg (vedi sopra, "Virologia ed eziologia"), la mutazione più frequentemente riscontrata in questi pazienti è la sostituzione di una singola base, da G ad A, che si manifesta nel penultimo codone del gene pre-C, a livello del nucleotide 1896. Questa sostituzione provoca la sostituzione del codone TGG che codifica per il triptofano con il codone di stop (TAG) che previene la trascrizione dell'HBeAg. Un'altra mutazione nella regione promotore del core previene la trascrizione della regione, che codifica per l'HBeAg, producendo un fenotipo HBeAg-negativo. I pazienti con questo tipo di mutazioni nella regione pre-core e che non sono in grado di secernere l'HBeAg tendono ad avere un'epatopatia grave che progredisce rapidamente verso la cirrosi. Nello stesso paziente possono coesistere sia l'HBV "selvaggio" che mutanti pre-core, oppure i mutanti pre-core possono comparire durante l'infezione da HBV selvaggio. Inoltre, casi di epatite B fulminante in Israele e Giappone sono stati attribuiti a una fonte comune di infezione con mutante pre-core. Nel Nordamerica e in Europa occidentale l'epatite B fulminante si osserva tuttavia in pazienti con infezione da HBV selvaggio in assenza di mutanti pre-core; inoltre, sia le mutazioni della regione pre-core che quelle di altre regioni del genoma dell'HBV si osservano anche in pazienti con forme tipiche e lievi di epatite B che si risolvono spontaneamente. L'epatite cronica HBeAg-negativa con mutazioni nella regione pre-core è attualmente la forma più frequente nei Paesi mediterranei e in Europa. Negli Stati Uniti, dove prevale il genotipo A dell'HBV (meno suscettibile alla mutazione G1896A), il mutante pre-core HBV è molto meno comune, anche se come risultato dell'immigrazione dall'Asia e dall'Europa questa forma è in aumento e rappresenta ormai circa un terzo di casi di epatite B. Più bassi livelli di HBV DNA ($<10^5$ copie/ml) e uno dei diversi pattern delle transaminasi (elevazione persistente, fluttuazioni periodiche al di sopra dei livelli normali e fluttuazioni periodiche nel range normale-elevato) sono caratteristici dell'epatite cronica B HBeAg-negativa.

La seconda categoria importante di mutanti HBV è quella degli *escape mutants*, dovuti a una singola sostituzione aminoacidica, da glicina ad arginina, in posizione 145 del determinante immunodominante *a* comune a tutti i sottotipi di HBsAg. Questa mutazione causa un cambiamento conformazionale critico, con conseguente perdita dell'attività neutralizzante degli anticorpi anti-HBs. Questo specifico mutante HBV/*a* è stato descritto in due situazioni, immunizzazione attiva e passiva, in cui la pressione immunologica umorale potrebbe favorire questa mutazione virale ("escape"). I casi descritti riguardano infatti un piccolo gruppo di soggetti vaccinati che aveva avuto un'infezione da HBV nonostante la presenza di anticorpi neutralizzanti anti-HBs e pazienti precedentemente sottoposti a trapianto di fegato per epatite B che erano stati trattati con alte dosi di immunoglobuline umane monoclonali anti-HBs. Anche se questi tipi di mutanti sono rari, la loro presenza solleva dubbi sulla vaccinazione e complica la diagnosi sierologica. **Durante la terapia antivirale dell'epatite B con analoghi nucleosidici emergono diversi tipi di mutazioni; queste mutazioni "YMDD", e mutazioni simili nel motivo della polimerasi dell'HBV, sono descritte nel capitolo 300.**

SEDI EXTRAEPATICHE Gli antigeni e il DNA dell'HBV sono stati identificati anche in tessuti extraepatici, come linfonodi, midollo osseo, linfociti circolanti, milza e pancreas. Anche se non sembra che il virus possa causare danno tissutale in questi tessuti extraepatici, la presenza di HBV in tali siti "distanti" è stata chiamata in causa per spiegare la ricorrenza di infezione B dopo trapianto ortotopico di fegato. La rilevanza clinica della presenza di HBV nei tessuti extraepatici rimane ancora da definire nei dettagli.

Epatite D L'agente delta, o virus dell'epatite D, è un virus difettivo a RNA responsabile di infezioni associate a quelle del virus HBV e che necessita della presenza di quest'ultimo (o di altri hepadnavirus) per replicarsi ed esprimersi. L'HDV è una particella virale sensibile alla formalina, con struttura ibrida, di dimensioni pari a 35-37 nm e quindi leggermente più piccolo dell'HBV. Nel suo nucleocapside è presente l'antigene delta, che non presenta alcuna analogia immunitaria con nessuno degli antigeni dell'HBV e che contiene il genoma virale. Il core delta "all'interno del capside" è rivestito da un involucro esterno di HBsAg, indistinguibile da quello dell'HBV, eccetto che per la diversa composizione relativa di proteine maggiore, intermedia e grande. Il genoma è piccolo, contenente 1700 nucleotidi, circolare, formato da RNA a singola elica (polarità negativa) che non ha omologie con il DNA dell'HBV (a eccezione di una piccola zona del gene della polimerasi), ma che ha caratteristiche simili (compreso il modello di replicazione "rolling circle") a quelle dei virus satelliti delle piante e dei viroidi. L'RNA dell'HDV contiene molte aree di complementarità interna; quindi può piegarsi su se stesso mediante appaiamento di basi a formare una struttura particolare, molto stabile, simile a un bastoncello. L'RNA dell'HDV richiede la RNA polimerasi II dell'ospite per la replicazione dell'RNA genomico in un RNA complementare antigenomico (polarità positiva); questo RNA antigenomico, a sua volta, serve da stampo per la sintesi di RNA genomico. Gli RNA genomico e antigenomico dell'HDV contengono nel complesso geni che codificano per 9 proteine. L'antigene delta, che è il prodotto dell'RNA antigenomico, esiste in due forme: una forma piccola di 195 aminoacidi che facilita la replicazione dell'RNA dell'HDV; una forma grande di 214 aminoacidi che sembra reprimere la replicazione ma è necessaria per l'assemblaggio dell'antigene nei virioni. È stato dimostrato che gli antigeni delta si legano direttamente alla RNA polimerasi II, il che provoca una stimolazione alla trascrizione. Anche se la formazione del virione completo dell'HDV e il danno epatico richiedono la presenza della funzione helper dell'HBV, la replicazione intracellulare dell'RNA dell'HDV può avvenire senza la presenza dell'HBV. È stata descritta un'eterogeneità genetica

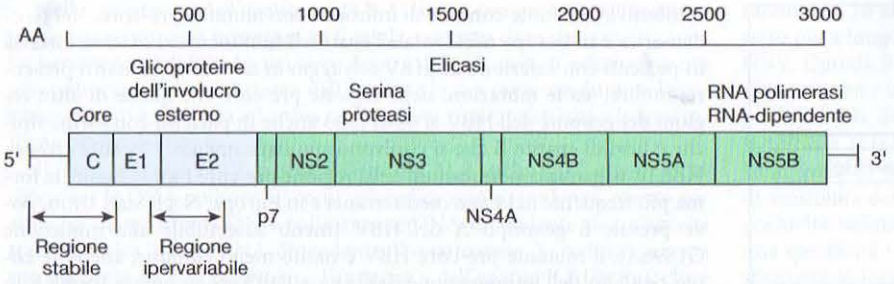


FIGURA 298-6 Organizzazione del genoma del virus dell'epatite C e delle corrispondenti proteine di 3000 aminoacidi. I tre geni strutturali all'estremità 5′ sono la regione "core", C, che codifica per il nucleocapside, e le regioni dell'involucro esterno, E1 e E2, che codificano per le glicoproteine dell'involucro esterno. La regione 5′ non tradotta e la regione C sono estremamente conservate negli isolati virali, mentre la regione dell'involucro esterno E2 contiene la regione ipervariabile. Adiacente alle proteine strutturali si trova p7, una proteina di membrana che funge da canale ionico. All'estremità 3′si trovano sei regioni non strutturali (NS): NS2 che codifica per una cisteina-proteasi; NS3 che codifica per una serina-proteasi e una RNA elicasi; NS4 e NS4B; NS5A; NS5B che codifica per una RNA polimerasi RNA-dipendente. Dopo la traduzione dell'intera poliproteina, le singole proteine vengono staccate a opera di proteasi sia virali che dell'ospite.

tra gli HDV, ma non sono state identificate eventuali conseguenze fisiopatologiche e cliniche da essa dipendenti.

L'agente delta può infettare il soggetto contemporaneamente all'HBV (*coinfezione*) o sovrapporsi a un'infezione da HBV preesistente (*sovrainfezione*). Quando l'epatite delta viene trasmessa da un donatore con un particolare sottotipo di HBsAg a un ricevente HBsAg-positivo per un sottotipo differente, l'HDV assume il sottotipo HBsAg proprio del ricevente e non quello del donatore. Poiché l'HDV necessita assolutamente della presenza dell'HBV, la durata dell'infezione da HDV dipende da quella dell'infezione da HBV e non può essere superiore. L'antigene HDV si esprime soprattutto nel nucleo degli epatociti e solo raramente è determinabile in circolo. Durante la fase acuta sono presenti nel siero anticorpi anti-HDV di classe IgM. Dopo la comparsa della sintomatologia possono passare da 30 a 40 giorni prima che sia possibile rilevare la presenza degli anticorpi anti-HDV. Nelle forme caratterizzate da risoluzione spontanea il titolo anticorpale anti-HDV è basso, transitorio e non persiste dopo la scomparsa dell'HBsAg e dell'antigene HDV. Nelle forme croniche, invece, il titolo anticorpale è alto e si possono evidenziare immunoglobuline sia della classe IgM che della classe IgG. Durante la replicazione dell'HDV si possono individuare l'antigene HDV nel fegato e l'RNA dell'HDV nel siero e nel fegato.

Epatite C Il virus dell'epatite C, che prima della sua scoperta era indicato come "virus dell'epatite non A non B", è un virus a singola elica, a polarità positiva, con un'organizzazione genomica che è simile a quella dei flavivirus e dei pestivirus; l'HCV è l'unico membro del genere *Hepacivirus* nella famiglia Flaviviridae. Il genoma dell'HCV contiene un unico gene che codifica per una poliproteina virale di circa 3000 aminoacidi, che viene scissa dopo la traduzione a formare 10 proteine virali. L'estremità 5′ del genoma consiste in una regione non tradotta contenente un sito d'entrata interno ribosomiale adiacente ai geni che codificano per le quattro proteine struttuali, ovvero la proteina core, le due glicoproteine di superficie E1 e E2/NS1 e una proteina p7 di membrana. La regione 5′ non tradotta e il gene della proteina core sono molto simili anche tra genotipi differenti, a differenza delle proteine di superficie che sono codificate dalla regione ipervariabile. Questa regione varia da isolato a isolato e permette al virus di sfuggire alla pressione immunologica dell'ospite diretta contro le proteine virali più accessibili, come quelle di superficie. La regione 3′ comprende anche una zona non tradotta e contiene i geni per sei proteine non strutturali (NS): NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B. La cisteina-proteasi NS2 scinde NS3 da NS2 e la serina-proteasi NS3-4A stacca tutte le altre proteine virali dalla poliproteina. Le principali proteine non strutturali coinvolte nella replicazione virale sono l'elicasi NS3, la serina-proteasi NS3-4A e la RNA polimerasi RNA-dipendente NS5B (Fig. 298-6). L'HCV non si riproduce attraverso un intermedio a DNA e quindi non si integra nel genoma dell'ospite. La visualizzazione delle particelle virali, il cui diametro è stato stimato intorno ai 40-60 nm, si è rivelata difficile perché i livelli circolanti di HCV tendono a essere relativamente bassi (10^3-10^7 virioni/ml). Tuttavia, la velocità di replicazione dell'HCV è molto elevata (10^{12} virioni al giorno); la sua emivita è di 2,7 ore. Lo scimpanzé rappresenta un modello animale utile ma ingombrante. Sebbene manchi tuttora un modello animale sano, di piccola taglia e riproducibile, la replicazione dell'HCV è stata documentata in un modello di topo con immunodeficienza che conteneva espianti di fegato umano e in modelli di ratti e topi transgenici. Nonostante sia stato difficile ottenere la replicazione in vitro, sono state descritte linee cellulari derivate dal carcinoma epatocellulare (sistemi replicon) che sono in grado di mantenere la replicazione dell'HCV RNA geneticamente manipolato, troncato o a lunghezza piena (ma non dei virioni completi). Recentemente, inoltre, è stato possibile studiare il processo di replicazione completo dell'HCV RNA su colture cellulari, con produzione di virioni completi di 55 mm. Dati preliminari suggeriscono che l'HCV penetri all'interno dell'epatocita attraverso il recettore CD81.

Mediante sequenziamento nucleotidico sono stati identificati almeno sei diversi genotipi dell'HCV, così come più di 50 sottotipi all'interno dei vari genotipi. Questi differiscono tra loro per almeno il 30% della sequenza. Con il termine *quasispecie* si definiscono invece le popolazioni virali isolate all'interno dello stesso genotipo o sottotipo e nello stesso ospite, le cui sequenze differiscono in modo insufficiente (pochi punti percentuali) per poter definire un distinto genotipo. La diversità genotipica e delle quasispecie dell'HCV, che deriva dall'elevato tasso di mutazione di questo virus, interferisce con un'efficace immunità umorale. Sono stati dimostrati anticorpi neutralizzanti anti-HCV, ma la loro presenza tende a essere di breve durata; inoltre, l'infezione da HCV non induce un'immunità duratura contro reinfezioni da isolati virali differenti o anche dallo stesso isolato virale. Quindi, dopo l'infezione acuta da HCV non sembra di solito svilupparsi un'immunità né di tipo eterologo, né di tipo omologo. Alcuni genotipi dell'HCV sono distribuiti in tutto il mondo, mentre altri sono limitati ad alcune aree geografiche (vedi oltre, "Epidemiologia e caratteristiche globali"). Inoltre, vi sono differenze tra i vari genotipi in relazione alla risposta alla terapia antivirale; al contrario, segnalazioni iniziali su presunte differenze del grado di patogenicità dei vari genotipi virali non sono state successivamente confermate.

I test immunoenzimatici di terza generazione attualmente in uso, che incorporano proteine dalla regione core, NS3 e NS5, permettono il riscontro degli anticorpi anti-HCV durante l'infezione acuta. L'indicatore più sensibile di infezione da HCV è la presenza dell'HCV RNA, la cui identificazione richiede la PCR o l'amplificazione mediata dalla trascrizione (*transcription-mediated amplification*, TMA) (Fig. 298-7). Per permettere la standardizzazione dei risultati ottenuti con metodi diversi e in laboratori diversi, l'HCV RNA viene quantificato in unità internazionali (UI) per millilitro; sono disponibili test di quantificazione dell'HCV RNA con limite inferiore di sensibilità pari a 5 UI/ml. L'RNA dell'HCV può essere individuato entro pochi giorni dall'infezione da HCV, molto prima della comparsa degli anticorpi anti-HCV, e tende a persistere per tutta la durata dell'infezione; tuttavia, nei pazienti con infezione cronica da HCV raramente l'HCV RNA può essere individuato solo in modo intermittente. L'applicazione di tecniche molecolari sensibili per la determinazione dell'RNA dell'HCV ha permesso di dimostrare la replicazione dell'HCV anche nei linfociti periferici dei soggetti infettati; tuttavia, come nel caso dell'HBV, la rilevanza clinica dell'infezione dei linfociti è sconosciuta.

Epatite E Precedentemente denominato virus dell'epatite non A non B *epidemica* o a *trasmissione enterica*, l'HEV è un virus a trasmissione enterica presente soprattutto in India, Asia, Africa e America centrale; in

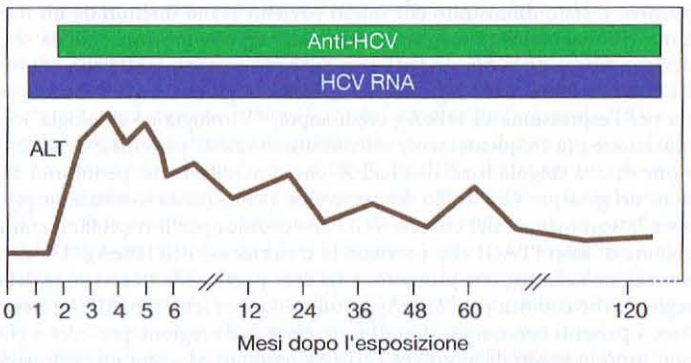


FIGURA 298-7 Rappresentazione schematica del tipico quadro di laboratorio in corso di epatite acuta C che cronicizza. La comparsa dell'RNA dell'HCV precede l'aumento dei valori dell'alanina aminotrasferasi (ALT) e la comparsa degli anticorpi anti-HCV.

queste aree geografiche l'HEV è la causa più comune di epatite acuta. Questo agente, con aspetti epidemiologici simili a quelli dell'epatite A, è un virus di 32-34 nm di diametro, senza involucro esterno, simile al virus HAV, con 7600 nucleotidi e un genoma a RNA a singola elica con polarità positiva. L'HEV possiede tre elementi strutturali di lettura aperti od *open reading frames* (ORF) (geni), il più grande dei quali (*ORF1*) codifica per proteine non strutturali coinvolte nella replicazione del virus. Il gene di dimensioni intermedie (*ORF2*) codifica per la proteina nucleocapsidica, mentre quello più piccolo (*ORF3*) codifica per una proteina strutturale a funzione indeterminata. Tutti gli isolati dell'HEV sembrano appartenere a un unico sierotipo, nonostante l'eterogeneità genetica raggiunga il 25% e l'esistenza di 5 genotipi, di cui solo 4 riscontrati nell'uomo. I genotipi 1 e 2 sono apparentemente più virulenti, mentre i genotipi 3 e 4 sono più attenuati e rendono conto delle infezioni subcliniche. Alla perpetuazione del virus contribuiscono alcuni serbatoi animali, di cui il più importante è rappresentato dai suini. Non esiste comunque omologia genomica o antigenica tra HEV e HAV o altri picornavirus; l'HEV, anche se assomiglia ai calicivirus, è sufficientemente diverso da ogni altro agente conosciuto e pertanto viene classificato come genere distinto (*Hepevirus*) all'interno della famiglia Hepeviridae. Il virus è stato rinvenuto nelle feci, nella bile e nel fegato e viene escreto nelle feci nella fase tardiva del periodo di incubazione; le risposte immunitarie contro gli antigeni virali si manifestano molto precocemente durante l'infezione acuta. Possono essere individuati anti-HEV sia di classe IgM sia di classe IgG, entrambi destinati a diminuire rapidamente dopo l'infezione acuta, raggiungendo livelli molto bassi nell'arco di 9-12 mesi. Attualmente non è ancora disponibile un test sierologico di routine per identificare l'HEV.

PATOGENESI

In condizioni normali, nessuno dei virus epatitici sembra svolgere una azione citopatica diretta nei confronti degli epatociti. Molti dati suggeriscono che le manifestazioni cliniche e l'evoluzione del danno epatico acuto da epatite virale sono determinati dalla risposta immunologica dell'ospite. Tra le epatiti virali, l'immunopatogenesi dell'epatite B e quella dell'epatite C sono state studiate in modo più approfondito.

Epatite B L'esistenza di portatori sani di epatite B, in cui il fegato non presenta alterazioni morfologiche né funzionali, suggerisce che il virus HBV in sé non sia direttamente citopatico. La tendenza all'evoluzione in epatite cronica che si osserva nei pazienti con alterazioni del sistema immunitario cellulare tende a confermare il ruolo dell'immunità cellulare nella patogenesi del danno epatico correlato all'epatite di tipo B. Il modello con il maggiore sostegno sperimentale ipotizza la presenza di linfociti T citotossici specificamente sensibilizzati al riconoscimento sulla membrana degli epatociti degli antigeni dell'ospite e degli antigeni dell'HBV. Recenti osservazioni in vitro evidenziano che le proteine nucleocapsidiche (HBcAg e forse HBeAg), presenti in piccole quantità sulla superficie delle cellule epatiche, sono gli antigeni bersaglio virali che, unitamente agli antigeni propri dell'ospite, provocano la distruzione degli epatociti infettati dall'HBV da parte dei linfociti T citotossici. Le differenze di intensità della risposta delle cellule T citotossiche e di produzione di citochine ad attività antivirale da parte delle cellule T sono probabilmente responsabili delle differenti evoluzioni cliniche tra coloro che guariscono dopo un'epatite acuta e i soggetti in cui la malattia progredisce verso l'epatite cronica, così come tra i pazienti con infezione acuta B e quelli con forme gravi (fulminanti).

Anche se in corso di epatite acuta si manifesta una vigorosa risposta cellulare T citotossica che elimina le cellule epatiche infettate dal virus, più del 90% dell'HBV DNA presente in scimpanzé infettati sperimentalmente viene eliminato dal fegato e dal sangue prima che si raggiunga la massima infiltrazione di cellule T del fegato e prima che compaiano evidenze biochimiche e istologiche di danno epatico. Questa osservazione suggerisce che componenti dell'immunità naturale e citochine infiammatorie partecipino alla fase precoce della risposta immunitaria all'HIV, indipendentemente dal meccanismo antivirale citopatico; questo effetto conduce all'eliminazione degli intermedi di replicazione dell'HBV dal citoplasma e del DNA virale circolare covalentemente chiuso dal nucleo degli epatociti infettati. Infine, si ritiene che la risposta citolitica T cellulare HBV-HLA-specifica sia fondamentale per la guarigione dall'infezione da HBV.

Rimane aperto il dibattito sulla relativa importanza dei fattori virali e dell'ospite nella patogenesi del danno epatico da HBV e della sua evoluzione. Come precedentemente sottolineato, i mutanti pre-core dell'HBV sono associati a evoluzione più grave dell'infezione da HBV (epatite cronica grave ed epatite fulminante), suggerendo che, in alcune circostanze, la patogenicità relativa dipende più dal virus che dall'ospite. Anche l'osservazione che il danno epatico nella coinfezione da HDV/HBV è più grave di quello della sola infezione da HBV e che le cellule infettate in vitro con il gene dell'antigene HDV (delta) esprimono l'antigene delta e successivamente diventano necrotiche in assenza di qualunque influenza immunologica confermerebbe l'importanza del ruolo patogenetico diretto del virus. Allo stesso modo, in pazienti sottoposti a trapianto epatico per epatite terminale da HBV, seppur occasionalmente, è possibile osservare una rapida progressione del danno epatico nel fegato trapiantato. Questo quadro clinico è associato a un quadro istologico insolito, definito *epatite colestatica fibrosante*, che dal punto di vista ultrastrutturale sembra rappresentare una vera e propria "sopraffazione" della cellula da parte di enormi quantità di HBsAg. Questa osservazione suggerisce che nei pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato, l'HBV può avere un effetto citopatico diretto sugli epatociti, indipendentemente dal sistema immunitario.

Anche se il preciso meccanismo patogenetico che porta al danno epatico nell'infezione da HBV rimane poco chiaro, studi sulle proteine nucleocapsidiche hanno dimostrato che i bambini nati da madri con alta replicazione virale (HBeAg-positive) e infezione cronica da HBV hanno una condizione di profonda tolleranza immunologica per l'HBV. Nei topi transgenici che esprimono l'HBeAg, l'esposizione in utero all'HBeAg, le cui dimensioni sono sufficientemente piccole da consentire di attraversare la placenta, induce tolleranza delle cellule T verso ambedue le proteine nucleocapsidiche. Ciò potrebbe in parte spiegare perché quando l'infezione avviene così precocemente non vi è reazione immuno-mediata e l'infezione si protrae per tutta la vita.

Vi sono profonde differenze tra l'infezione da HBV acquisita alla nascita, comune nelle aree endemiche come l'Estremo Oriente, e le infezioni acquisite in età adulta, tipiche dell'occidente. L'infezione neonatale si associa allo sviluppo di tolleranza immunologica, assenza di epatite acuta e sviluppo pressoché certo di epatite cronica che spesso dura tutta la vita. L'infezione neonatale è in grado di evolvere, nell'arco di decenni, in cirrosi e carcinoma epatocellulare (vedi oltre, "Complicanze e sequele"). Al contrario, quando l'epatite B è acquisita nella prima età adulta o nell'adolescenza, la risposta immunitaria dell'epatite contro gli epatociti infettati dall'HBV tende a essere intensa, con una malattia simil-epatitica acuta come regola, e la mancata guarigione rappresenta l'eccezione. In caso di infezione acquisita in età adulta la cronicizzazione è inusuale e il rischio di carcinoma epatocellulare è minore. Sulla base di queste osservazioni, alcuni esperti suddividono l'epatite B in una fase di "immunotolleranza", una fase di "immunoreattività" e una fase di inattività. Questa suddivisione in qualche modo semplicistica non si applica per nulla ai pazienti adulti occidentali, in cui non si osserva alcun periodo di immunotolleranza. Anche nei pazienti con infezione acquisita alla nascita, in cui si instaura una fase di tolleranza immunologica permanente, vi sono episodi intermittenti di riattivazione epatitica, caratterizzate da attività necroinfiammatoria, che costellano le prime decadi di vita, in cui le lesioni epatiche sembrano essere quiescenti (fase definita, da alcuni, di "immunotolleranza"). Inoltre, anche in presenza di danno epatico clinicamente evidente e di fibrosi progressiva, che è tipica delle decadi successive (la cosiddetta fase immunoreattiva o di immunointolleranza), il grado di tolleranza immunologica verso l'HBV resta significativo. In maniera più accurata, quindi, si potrebbe affermare che nei pazienti con infezione da HBV neonatale esiste un equilibrio dinamico tra tolleranza e intolleranza, i cui esiti determinano l'espressione clinica dell'infezione cronica.

Epatite C Le risposte immunitarie cellulo-mediate e la produzione da parte dei linfociti T di citochine antivirali contribuiscono al contenimento dell'infezione e alla patogenesi del danno epatico correlato all'HCV. Forse anche l'infezione delle cellule linfoidi da parte dell'HCV contribuisce a moderare la risposta immunitaria contro il virus. Nei pazienti con epatite cronica C è stata dimostrata la presenza all'interno del fegato di cellule T citolitiche della classe I del sistema HLA dirette contro gli antigeni del nucleocapside e dell'involucro esterno e le proteine virali non strutturali; tuttavia, tali risposte virus-specifiche da parte delle cellule T citolitiche non risultano correlate in modo adeguato al grado di danno epatico o alla guarigione. Peraltro, vi è un generale consenso circa il ruolo importante, nella patogenesi del danno epatico da HCV, delle cellule CD4-T helper attivate dal virus, che a loro volta stimolano, attraverso la produzione di citochine, la risposta da parte delle cellule CD8-T citotossiche, HCV-specifiche. Queste risposte sembrano essere più intense (ovvero in numero più elevato, più variegate per quanto concerne la specificità antigenica virale, più efficaci sotto il profilo funzionale e più durature) nei pazienti che guariscono dall'infezione da HCV rispetto a quelli che sviluppano l'infezione cronica. Molti alleli del sistema HLA sono stati messi in relazione con una condizione di epatite C a risoluzione spontanea, ma tali associazioni non si possono ap-

plicare a tutti i casi. L'attenzione si è focalizzata anche sull'immunità acquisita: lo stabilirsi di un'infezione persistente è correlata al fallimento della risposta immunitaria acquisita contro l'HCV. Inoltre, è stato dimostrato che le proteine dell'HCV interferiscono con la risposta immune naturale o innata bloccando le risposte di tipo 1 legate all'interferone e inibendo la via di trasduzione del segnale dell'interferone e le molecole effettrici nella cascata del *signaling* dell'interferone. Un ruolo nel limitare l'infezione da HCV è svolto anche dalle cellule "natural killer" dell'immunità innata, che operano quando le molecole HLA di classe I, necessarie per l'efficacia del sistema immunitario acquisito, sono ipoespresse. È interessante notare che l'emergenza di quasispecie virali tra loro eterogenee permette al virus di evitare le reazioni immunitarie messe in atto per contenere l'infezione da HCV.

Infine, è stata ipotizzata una reattività crociata tra antigeni virali (HCV NS3 e NS5A) e autoantigeni dell'ospite (citocromo P450 2D6) allo scopo di spiegare l'associazione tra l'epatite C e un sottogruppo di pazienti con epatite autoimmune e presenza di anticorpi contro antigeni microsomiali epato-renali (*liver-kidney microsomal*, LKM) (vedi Cap. 300).

MANIFESTAZIONI EXTRAEPATICHE

Il danno tissutale mediato da immunocomplessi ha un ruolo patogenetico nelle manifestazioni extraepatiche dell'epatite B acuta. La sindrome simile alla malattia da siero osservata occasionalmente nella fase prodromica dell'epatite acuta di tipo B sembra essere legata alla deposizione nella parete dei vasi sanguigni di immunocomplessi circolanti HBsAg-anti-HBs, che portano all'attivazione del sistema del complemento e alla riduzione dei livelli del complemento nel siero.

Nei soggetti con epatite B cronica sono dimostrabili immunocomplessi di altro tipo. Talvolta si osserva un quadro glomerulonefritico con sindrome nefrosica: in tali casi nella membrana basale del glomerulo sono presenti HBsAg, immunoglobuline e depositi di C3. La poliarterite nodosa compare in meno dell'1% dei pazienti con epatite B cronica, ma sul totale degli affetti da poliarterite nodosa il 20-30% risulta HBsAg-positivo (vedi Cap. 319). In questi pazienti le arterie coinvolte, di piccolo e medio calibro, contengono HBsAg, immunoglobuline e frazioni del complemento. Un'altra manifestazione extraepatica dell'epatite virale, la crioglobulinemia mista essenziale (CME), era stata inizialmente associata all'epatite B. La malattia è caratterizzata clinicamente da artrite, vasculite cutanea (porpora palpabile) e, occasionalmente, da glomerulonefrite; dal punto di vista sierologico è tipica la presenza di complessi immuni circolanti crioprecipitabili costituiti da più di una classe di immunoglobuline (vedi Capp. 277 e 319). Numerosi pazienti con questa sindrome hanno un'epatopatia cronica, ma l'associazione con l'HBV è limitata; al contrario, una notevole percentuale di pazienti è affetta da epatite cronica C e presenta complessi immunocircolanti che contengono l'HCV RNA. La glomerulonefrite da immunocomplessi è un'altra ben nota manifestazione extraepatica dell'epatite cronica di tipo C.

ANATOMIA PATOLOGICA

Tutti i tipi di epatite virale presentano simili, tipiche alterazioni morfologiche, cioè infiltrato panlobulare di cellule mononucleate, necrosi degli epatociti, iperplasia delle cellule di Kupffer e vari gradi di colestasi. È presente anche rigenerazione delle cellule epatiche, evidenziata dalla presenza di numerosi quadri mitotici, di cellule polinucleate e di formazioni "a rosetta" o "pseudoacinose". L'infiltrato di cellule mononucleate è sostenuto soprattutto da piccoli linfociti, anche se si possono occasionalmente notare plasmacellule ed eosinofili. Le lesioni a carico degli epatociti consistono in degenerazione e necrosi cellulare, regressione, rigonfiamento e degenerazione acidofila (con formazione dei cosiddetti corpi di Councilman o corpi apoptotici). I voluminosi epatociti con citoplasma "a vetro smerigliato" sono un reperto dell'epatite cronica e non della forma acuta dell'infezione da HBV; tali cellule contengono l'HBsAg e sono istochimicamente positive all'orceina e all'aldeide fucsina. Nelle epatiti non complicate la trama reticolare è conservata.

Nell'epatite C spesso la lesione istologica fondamentale è rappresentata da un modesto infiltrato infiammatorio, da un notevole aumento dell'attivazione delle cellule di rivestimento dei sinusoidi, da steatosi (più frequente nel genotipo 3 e legata a una maggiore quota di fibrosi) e occasionalmente da lesioni dei dotti biliari con impilamento delle cellule epiteliali biliari senza interruzione della membrana basale. Occasionalmente, nell'epatite D si osserva steatosi microvescicolare. Nell'epatite E è frequente il riscontro istologico di un'importante colestasi. È stata descritta anche una variante colestatica a lenta risoluzione dell'epatite acuta di tipo A.

In alcuni casi di epatite acuta si osserva un'alterazione istologica più grave, la *necrosi epatica a ponte*, detta anche *necrosi subacuta* o *confluente* o *epatite di interfaccia*. I "ponti" tra i lobuli epatici compaiono in seguito alla formazione di ampie zone di perdita cellulare, con collasso della reticolina di sostegno. Il "ponte", tipicamente costituito da sostanza reticolare addensata, residui infiammatori e cellule epatiche degenerate, unisce spazi portali contigui, vene portali e vene centrolobulari o vene centrolobulari tra loro. Inizialmente a queste alterazioni venne attribuito un valore prognostico negativo: infatti, in molti casi inizialmente descritti si manifestava un'evoluzione subacuta con esito letale nel volgere di alcune settimane o mesi, oppure cronicizzazione con successiva cirrosi epatica. Successive indagini non hanno confermato, invece, tale associazione tra necrosi a ponte e prognosi negativa. Quindi, sebbene nei pazienti con epatite cronica questa lesione abbia un reale valore prognostico (vedi Cap. 300), nell'epatite acuta ha scarso valore, rendendo la biopsia epatica non necessaria per accertare la presenza di necrosi a ponte. Nella *necrosi epatica massiva* (epatite fulminante, "atrofia giallo-acuta") l'aspetto principale all'esame autoptico è il reperto di un fegato piccolo, atrofico e di consistenza soffice. L'esame microscopico evidenzia necrosi massiva con perdita di epatociti in gran parte dei lobuli, collasso esteso e addensamento della trama reticolare. Quando l'esame istologico è richiesto per il trattamento dell'epatite fulminante o di forme molto gravi di epatite, la biopsia può essere eseguita per via transgiugulare mediante guida angiografica, che permette l'esecuzione di questa procedura invasiva anche in presenza di una grave coagulopatia.

Indagini immunoistochimiche e di microscopia elettronica hanno localizzato l'HBsAg nel citoplasma e nella membrana plasmatica degli epatociti infettati. Al contrario, l'HBcAg predomina nei nuclei e occasionalmente nel citoplasma e nella membrana cellulare. Queste osservazioni fanno pensare che il DNA virale sia sintetizzato e assemblato in forma di core a livello del nucleo e che l'involucro esterno sia invece costituito a livello del citoplasma, dando luogo, così, all'HBV integro. L'antigene HDV è localizzato nel nucleo dell'epatocita, mentre gli antigeni dell'HAV, dell'HCV e dell'HEV si trovano nel citoplasma.

EPIDEMIOLOGIA E CARATTERISTICHE GLOBALI

Prima che fossero disponibili i test sierologici per la ricerca dei virus epatitici, tutti i casi di epatite virale erano definiti come epatiti "infettive" o "da siero". Le varie modalità di trasmissione della malattia, tuttavia, si sovrappongono e *una chiara distinzione tra i vari tipi di epatite virale non può basarsi soltanto sulle caratteristiche cliniche o epidemiologiche* (Tab. 298-2), ma necessita di test sierologici specifici.

Epatite A *Il virus si trasmette quasi esclusivamente per via feco-orale.* La diffusione da soggetto a soggetto è favorita dalle scarse condizioni igieniche e dal sovraffollamento; alimenti, acqua, latte, lamponi e mirtilli congelati, cipolle verdi importate dal Messico e molluschi contaminati hanno dato luogo sia a casi isolati sia a vere e proprie epidemie. Eventi epidemici sono comuni anche all'interno di gruppi familiari e di istituti. Osservazioni epidemiologiche iniziali indicano che il contagio avviene più frequentemente alla fine dell'autunno e all'inizio dell'inverno. Nelle zone temperate si verificano ondate epidemiche ogni 5-20 anni, in corrispondenza della comparsa di nuove generazioni non immunizzate; comunque, nei Paesi più sviluppati l'incidenza dell'epatite A è in diminuzione, probabilmente grazie al miglioramento delle condizioni igieniche; le epidemie periodiche non sono state più osservate. Non sono stati identificati soggetti portatori di HAV: probabilmente, la persistenza del virus in natura avviene grazie a infezioni subcliniche non epidemiche e/o contaminazione correlata a serbatoi ambientali.

In tutta la popolazione la prevalenza degli anticorpi anti-HAV, efficaci indicatori di una pregressa infezione da HAV, cresce in funzione dell'aumento dell'età e del peggioramento dello stato socioeconomico. Negli anni '70 la positività sierologica per una precedente infezione da HAV si dimostrava in circa il 40% della popolazione urbana degli Stati Uniti, ma di questi soggetti solo il 5% ricordava una pregressa epatite sintomatica. Nei decenni successivi, tuttavia, la percentuale di soggetti con positività anti-HAV è diminuita. Nei Paesi in via di sviluppo l'esposizione e l'infezione da HAV con la successiva immunizzazione sono praticamente universali già in età infantile. Nei Paesi sviluppati, alla diminuzione della frequenza di infezioni subcliniche in età infantile corrisponde un aumento degli adulti suscettibili a questa infezione. L'epatite A tende a essere più sintomatica negli adulti e perciò, paradossalmente, in questa popolazione con il diminuire della frequenza di infezioni da HAV si ha un aumento delle epatiti da virus A clinicamente evidenti, a volte addirittura gravi. Una fonte di infezione comune per i soggetti adulti che vivono in aree non endemiche è costituita dai viaggi in aree in cui l'epatite A è endemica. Altre fonti di contagio recentemente identificate sono le scuole materne, le unità di terapia intensiva neonatale, i maschi omosessuali che hanno rapporti promiscui e coloro che fanno uso di droghe per via endovenosa. Anche se la trasmissione per via parenterale dell'HAV è molto rara, sono stati descritti numerosi casi di epatite A in soggetti trattati con concentrati di fattori della coagulazione. Negli

TABELLA 298-2 CARATTERISTICHE CLINICHE ED EPIDEMIOLOGICHE DELLE EPATITI VIRALI

Caratteristica	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Incubazione (giorni)	15-45 giorni, in media 30	30-180 giorni, in media 60-90	15-160 giorni, in media 50	30-180 giorni, in media 60-90	14-60 giorni, in media 40
Esordio	Acuto	Insidioso o acuto	Insidioso	Insidioso o acuto	Acuto
Età prevalente	Bambini, giovani adulti	Adulti giovani (contatti sessuali e via percutanea), neonati, bambini piccoli	Qualunque età, ma più frequente negli adulti	Qualunque età (come per l'HBV)	Adulti giovani (20-40 anni)
Trasmissione					
Feco-orale	+++	–	–	–	+++
Percutanea	Insolita	+++	+++	+++	–
Perinatale	–	+++	±[a]	+	–
Sessuale	±	++	±[a]	++	–
Quadro clinico					
Gravità	Lieve	Occasionalmente grave	Moderata	Occasionalmente grave	Lieve
Fulminante	0,1%	0,1-1%	0,1%	5-20%[b]	1-2%[e]
Progressione verso la cirrosi	No	Occasionale (1-10%) (90% nei neonati)	Frequente (85%)	Frequente[d]	No
Portatore	No	0,1-30%[c]	1,5-3,2%	Variabile[f]	No
Cancro	No	+ (infezione neonatale)	+	±	No
Prognosi	Ottima	Peggiora con l'età e in presenza di condizioni generali scadenti	Moderata	Acuta: buona; cronica: sfavorevole	Buona
Profilassi	IG, vaccino con virus inattivato	HBIG; vaccino ricombinante	No	Vaccino HBV (nessuna forma di prevenzione nei portatori di HBV)	Vaccino
Terapia	Nessuna	Interferone Lamivudina Adefovir Interferone pegilato Entecavir Telbivudina	Interferone pegilato + ribavirina	Interferone ±	Nessuna

[a] Soprattutto nella coinfezione da HIV e in presenza di elevata viremia in casi-indice; rischio approssimativo del 5%.
[b] Sino al 5% nella coinfezione acuta da HBV/HDV; sino al 20% nella sovrainfezione da HDV in presenza di infezione cronica da HBV.
[c] Varia considerevolmente nel mondo e in diverse sottopopolazioni di uno stesso Paese; vedi il testo.
[d] Nella coinfezione acuta da HBV/HDV la frequenza di cronicizzazione è la stessa che per l'infezione da HBV; nella sovrainfezione da HDV, invece, la cronicizzazione è la regola.
[e] 10-20% in donne gravide.
[f] Frequente nei Paesi del Mediterraneo, rara nel Nordamerica e in Europa occidentale.

Stati Uniti l'introduzione di programmi vaccinali per i bambini residenti negli stati a elevata incidenza ha determinato una riduzione di più del 70% dei nuovi casi di epatite A; di conseguenza, il maggior numero di casi di epatite A di nuova insorgenza si osserva, oggi, nei giovani adulti.

Epatite B Si è già da tempo accertato che la principale via di contagio dell'epatite B è la trasmissione percutanea, ma la definizione "epatite da siero" non concorda più con le caratteristiche epidemiologiche dell'infezione da HBV attualmente note. Come verrà precisato in seguito, la maggior parte delle epatiti trasmesse per emotrasfusione non è dovuta all'HBV e in circa due terzi dei casi di epatite B non è possibile risalire a una chiara contaminazione percutanea. Oggi è possibile affermare, infatti, che molti casi di epatite B derivano da modalità di trasmissione meno immediate, sia per via non percutanea sia per via percutanea occulta. L'HBsAg è stato isolato in quasi tutti i liquidi biologici dei pazienti infetti e almeno alcuni di questi liquidi, in particolare la saliva e il liquido seminale, sono in grado di trasmettere l'infezione (anche se in misura minore rispetto al siero) se somministrati all'animale da esperimento per via percutanea o non percutanea. Tra le vie non percutanee, l'ingestione si è dimostrata una modalità di contagio potenziale, ma secondaria, mentre la trasmissione perinatale e quella per contatto intimo (specialmente sessuale) rivestono un'importanza determinante.

Nell'Africa subsahariana gli stretti contatti tra i bambini sono considerati i principali responsabili del mantenimento di un'alta diffusione dell'HBsAg tra la popolazione. La trasmissione perinatale avviene soprattutto nei nati da donne portatrici di HBsAg o da madri in cui la malattia si sia manifestata nel terzo trimestre di gravidanza o nel puerperio. Questa via di trasmissione è poco comune in Europa occidentale e nel Nordamerica, mentre è estremamente frequente in Estremo Oriente e nei Paesi in via di sviluppo, aree in cui rappresenta la principale modalità di mantenimento del virus. Sebbene la contaminazione perinatale avvenga in modo non del tutto chiaro e circa il 10% delle infezioni possa essere contratto già in utero, sembra che la maggior parte delle infezioni avvenga al momento del parto e che non vi sia relazione con l'allattamento al seno. La probabilità che l'epatite B si trasmetta da madre a figlio è in relazione alla presenza dell'HBeAg: il 90% delle madri HBeAg-positive trasmette la malattia alla prole, mentre ciò avviene solo nel 10-15% dei casi se la madre è anti-HBe positiva. L'infezione acuta del neonato è per lo più clinicamente silente, ma rende molto frequentemente il bambino portatore di HBsAg.

I portatori di HBsAg, che nel mondo sono più di 350 milioni, costituiscono il principale serbatoio dell'epatite B acuta dell'uomo. In Europa occidentale e negli Stati Uniti la presenza dell'HBsAg nel siero non è frequente (0,1-0,5%), ma vi sono Paesi dell'Estremo Oriente o della fascia tropicale in cui la prevalenza dei portatori di HBsAg è compresa tra il 5 e il 20% della popolazione; analoga percentuale di portatori si ha in gruppi particolari, come gli affetti da sindrome di Down, lebbra, leucemia, linfoma di Hodgkin, poliarterite nodosa e insufficienza renale cronica, nonché negli emodializzati e nei tossicodipendenti che fanno uso di stupefacenti per via endovenosa.

Altri soggetti con elevata incidenza di HBV sono i coniugi di pazienti con infezione acuta, le persone con abitudini sessuali promiscue (specie uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini in maniera promiscua), gli operatori sanitari a contatto con il sangue, i pazienti politrasfusi, specie con emoconcentrati (come gli emofilici), persone con disabilità mentali e il personale degli istituti psichiatrici, i detenuti e, in misura minore, i familiari di pazienti con infezione cronica. Nei donatori di sangue la prevalenza di anticorpi anti-HBs, segno di pregressa esposizione al virus HBV, varia tra il 5 e il 10%, con percentuali maggiori nelle fasce socioeconomiche più basse, tra gli anziani e tra tutti coloro che sono esposti al contatto con gli emoderivati, comprese tutte le categorie citate in precedenza. Grazie all'introduzione di test virologici altamente sensibili per lo screening del sangue proveniente da donatori, l'attuale rischio di acquisire l'infezione da HBV per via trasfusionale è di circa un caso su 230 000.

La prevalenza dell'infezione, le modalità di trasmissione e il comportamento dell'uomo determinano i diversi aspetti epidemiologici dell'infezione da HBV nelle differenti aree geografiche. In Estremo Oriente e in Africa l'epatite B si trasmette per via materna e quindi colpisce prevalentemente neonati e bambini. Nel Nordamerica e nell'Europa occidentale l'epatite B è principalmente un'infezione dell'adolescenza e della giovinezza, periodi nei quali sono più frequenti i contatti sessuali intimi oltre che l'esposizione percutanea in ambito ricreazionale e occupazionale. L'introduzione della vaccinazione anti-epatite B negli anni '80, con la conseguente attuazione di programmi di vaccinazione di massa dei bambini in molti Paesi, ha determinato una riduzione di più del 90% dei nuovi casi di infezione da HIV in questi Paesi, così come delle gravissime conseguenze dovute all'infezione cronica.

Epatite D Si tratta di un'infezione diffusa in tutto il mondo, con due andamenti epidemiologici differenti. Nei Paesi mediterranei (Africa setten-

trionale, Europa meridionale e Medio Oriente) l'infezione da HDV è endemica tra i portatori di epatite B e viene trasmessa soprattutto per via non percutanea, attraverso stretti contatti personali. Nelle aree non endemiche, come l'Europa settentrionale o gli Stati Uniti, l'epatite D si osserva solo nei soggetti esposti a sangue o a emoderivati, soprattutto emofilici o tossicodipendenti. L'epatite D può essere introdotta in una popolazione attraverso i tossicodipendenti o per migrazione da aree endemiche verso aree non endemiche. Quindi, gli spostamenti della popolazione e la possibilità di contatti percutanei rivestono un ruolo determinante nell'introduzione e nell'aumento dell'infezione da HDV. In alcuni casi il contagio dovuto a fenomeni di immigrazione ha dato luogo a vere e proprie epidemie, come quelle che si sono verificate in piccoli centri del Sudamerica e in alcune grandi città degli Stati Uniti. Alla fine questi focolai epidemici di epatite D, siano essi coinfezioni con epatite acuta B o sovrainfezioni in soggetti già infettati da HBV, possono cancellare i confini tra aree endemiche e non endemiche. L'infezione da HDV sta diminuendo in tutto il mondo. Anche in Italia, area endemica per l'HDV, misure di sanità pubblica introdotte per controllare l'infezione da HBV hanno prodotto, negli anni '90, una riduzione dell'1,5% per anno della prevalenza dell'infezione da HDV.

Epatite C La ricerca dell'HBsAg tra i donatori di sangue e l'eliminazione dei donatori a pagamento nei primi anni '70 ha ridotto, ma non completamente eliminato, l'incidenza dell'epatite post-trasfusionale. Negli anni '70 la probabilità di contrarre un'epatite da trasfusione di sangue HBsAg-negativo proveniente da donatori volontari era di circa il 10% per paziente (0,9% per unità trasfusa). Il 90-95% di questi casi veniva classificato, in base a esami sierologici che escludevano la presenza di HBV o HAV, come epatite "non A non B". Per i pazienti che necessitavano di trasfusioni di emoderivati, come i fattori della coagulazione, il rischio era addirittura più elevato, sino al 20-30%.

Negli anni '80 l'autoesclusione volontaria dei donatori di sangue con fattori di rischio per l'AIDS e, successivamente, l'introduzione dello screening dei donatori di sangue mediante ricerca degli anticorpi anti-HIV hanno ridotto ulteriormente la probabilità di contrarre una epatite post-trasfusionale (>5%). Alla fine degli anni '80 e nei primi anni '90, dapprima l'introduzione dei test di screening cosiddetti "surrogati" [alanina aminotrasferasi (ALT) e anti-HBc, ambedue in grado di identificare i donatori di sangue con alta probabilità di trasmettere una epatite non A non B ai riceventi] e, in un secondo tempo (dopo la scoperta dell'HCV), i test immunoenzimatici di prima generazione per la ricerca degli anticorpi anti-HCV, hanno ulteriormente ridotto la frequenza dell'epatite post-trasfusionale. Uno studio prospettico sulle epatiti post-trasfusionali condotto tra il 1986 e i 1990 ha dimostrato che l'incidenza di epatite post-trasfusionale in un ospedale universitario urbano si era ridotta dal 3,8% per paziente (0,45% per unità trasfusa) all'1,5% per paziente (0,19% per unità trasfusa) dopo l'introduzione dei test surrogati e allo 0,6% per paziente (0,03% per unità trasfusa) dopo l'introduzione dei test anti-HCV di prima generazione. L'introduzione di test di seconda generazione per gli anti-HCV ha ridotto la frequenza dell'epatite C dovuta a trasfusione a livelli minimi (1 ogni 100 000) e questi progressi sono stati rafforzati dall'impiego di test automatizzati per la PCR utilizzati per la ricerca dell'HCV RNA nei campioni di sangue donato; ciò ha portato a una riduzione del rischio di infezione da HCV associata a trasfusione fino a un caso ogni 2,3 milioni di trasfusioni.

Oltre alla trasmissione trasfusionale, l'epatite C viene trasmessa anche attraverso altre vie percutanee, per esempio con l'uso di droghe per via endovenosa. Questo virus può anche trasmettersi per esposizione occupazionale al sangue e la probabilità di infettarsi è maggiore nelle unità di dialisi. Anche se la frequenza di epatite C post-trasfusionale è diminuita in seguito allo screening dei donatori di sangue, la frequenza globale di questo tipo di epatite è rimasta invariata sino ai primi anni '90, quando si è ridotta dell'80% in parallelo con la riduzione del numero di nuovi casi di epatite nei tossicodipendenti. Dopo l'esclusione delle unità di plasma anti-HCV-positive, si sono verificati solo rari casi sporadici di epatite C in soggetti trattati con immunoglobuline per via endovenosa, ma non per via intramuscolare.

Evidenze sierologiche di un'infezione da HCV sono presenti in più del 90% dei pazienti con anamnesi positiva per epatite post-trasfusionale (quasi tutti i casi risalgono a trasfusioni eseguite prima del 1992, quando negli Stati Uniti sono stati introdotti i test di screening anti-HCV di seconda generazione), degli emofilici, dei soggetti trattati con fattori della coagulazione e dei tossicodipendenti che fanno uso di siringhe, nel 60-70% dei pazienti con epatite non A non B sporadica (in assenza di un fattore di rischio noto), nello 0,5% dei donatori di sangue volontari e, secondo l'ultima indagine condotta negli Stati Uniti tra il 1999 e il 2000, nell'1,6% della popolazione generale. Ciò corrisponde a 4 milioni di persone negli Stati Uniti (3,2 milioni con viremia). Percentuali simili di infezione da HCV si riscontrano nella maggior parte dei Paesi, per un ammontare di 170 milioni di persone infettate in tutto il mondo, ma con percentuali di prevalenza estremamente elevate in certi Paesi, come per esempio l'Egitto, dove più del 20% della popolazione risulta infettata in alcune città. L'elevata frequenza in Egitto si deve attribuire all'utilizzo di strumenti contaminati nell'ambito di varie pratiche mediche e a procedure iniettive non sicure. Negli Stati Uniti l'incidenza di infezione da HCV è maggiore nei neri e nei messicani rispetto ai bianchi. Tra il 1988 e il 1994, la prevalenza dell'infezione da HCV era massima negli adulti di età compresa tra 30 e 40 anni. In uno studio condotto tra il 1999 e il 2000, tuttavia, la fascia di età più colpita era quella tra i 40 e i 49 anni. Quindi, nonostante la riduzione dell'80% dei nuovi casi di epatite da HCV durante gli anni '90, la prevalenza dell'infezione nella popolazione generale è stata mantenuta da una coorte di pazienti che avevano acquisito l'infezione da HCV due o tre decenni prima, negli anni '60-'70, prevalentemente attraverso l'uso di droghe per via endovenosa. Negli Stati Uniti l'epatite C è responsabile di circa il 40% di tutte le epatopatie croniche, rappresenta la più frequente indicazione al trapianto di fegato e causa ogni anno 8000-10 000 morti.

La distribuzione dei genotipi dell'HCV varia nelle diverse aree del mondo. Il genotipo 1 è il più frequente a livello mondiale. Negli Stati Uniti il genotipo 1 è causa del 70% delle infezioni, mentre il restante 30% è causato dai genotipi 2 e 3. Negli afro-americani la prevalenza del genotipo 1 è persino maggiore (circa il 90%). Il genotipo 4 è predominante in Egitto, il 5 è confinato al Sud Africa e il 6 a Hong Kong.

La maggior parte dei donatori di sangue asintomatici anti-HCV-positivi e circa il 20-30% dei soggetti con epatite acuta C non ha fattori di rischio noti; tuttavia, quando vengono interrogati attentamente, molti donatori di sangue riferiscono comportamenti a rischio.

Poiché infezione si trasmette con il sangue, l'HCV potrebbe avere una trasmissione sessuale o perinatale; tuttavia ambedue queste vie di trasmissione sono inefficienti per l'epatite C. Anche se il 10-15% dei pazienti con epatite acuta C riferisce rapporti sessuali a rischio come potenziali vie di trasmissione, la maggior parte degli studi non ha dimostrato la trasmissione sessuale di questo virus. La probabilità di trasmissione sessuale è stata stimata intorno al 5%, molto inferiore a quanto rilevato per l'HIV o l'HBV. Inoltre, la trasmissione sessuale sembra confinata solo a un sottogruppo di pazienti con partner sessuali multipli e con malattie a trasmissione sessuale; la trasmissione dell'HCV è rara tra partner sessuali stabili e monogami. L'allattamento al seno non aumenta il rischio di infezione da HCV dalla madre infetta al figlio. Negli operatori sanitari l'incidenza di infezione non è significativamente più elevata di quella della popolazione generale; tuttavia, gli operatori sanitari hanno una maggiore probabilità di contrarre l'infezione da HCV attraverso punture accidentali con aghi infetti, una modalità di infezione caratterizzata da un'efficienza del 3%. Anche l'infezione tra familiari è rara.

Altri gruppi con elevata frequenza di infezione da HCV sono costituiti dai pazienti in emodialisi e dai soggetti sottoposti a trapianto, nonché da coloro che ricevono emotrasfusioni nell'ambito di una chemioterapia oncologica. Nei soggetti immunocompromessi i livelli di anti-HCV possono essere indeterminabili e la diagnosi può richiedere il dosaggio dell'HCV-RNA. Benché nuovi casi di epatite C acuta siano rari, le diagnosi di epatite C sono frequenti tra persone in buona salute che, come già detto, hanno avuto una breve esperienza di uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa 2 o 3 decenni prima. Questi casi rimangono ignoti per anni, fino a quando non vengono scoperti grazie a esami di laboratorio eseguiti per controlli medici di routine, per stipulare polizze assicurative o per entrare in associazioni per la donazione di sangue.

Epatite E Questo tipo di epatite, identificato in India, Asia, Africa e America centrale, ricorda l'epatite A nella sua via di diffusione principalmente intestinale. I casi comunemente riconosciuti sono il risultato di contaminazione delle riserve idriche e di inondazioni nella stagione delle piogge monsoniche; sono tuttavia noti anche casi di infezione sporadica. Un aspetto epidemiologico che differenzia l'HEV dagli altri agenti enterici è la rarità di diffusione secondaria da un soggetto infetto alle persone con cui è a stretto contatto. L'infezione si manifesta in popolazioni immunizzate contro l'HAV e colpisce di preferenza i giovani adulti. Nelle aree endemiche la prevalenze degli anticorpi contro l'epatite da HEV è inferiore al 40%. Nelle zone non endemiche, come gli Stati Uniti, l'epatite E acuta clinicamente evidente è estremamente rara, anche se in queste aree la positività per gli anticorpi anti-HEV può essere riscontrata fino nel 20% della popolazione. Nelle aree non endemiche l'HEV non è responsabile di alcun caso sporadico di epatite "non A non B". Casi di importazione da aree endemiche sono stati descritti negli Stati Uniti. Molti studi suggeriscono che il maiale rappresenti una riserva animale per l'HEV.

QUADRO CLINICO E DATI DI LABORATORIO

Sintomi e segni L'epatite virale acuta si manifesta dopo un periodo di incubazione che varia in base all'agente responsabile. In generale, il periodo di incubazione dell'epatite A è di 15-45 giorni (in media 4 settimane), quello dell'epatite B e D da 30 a 180 giorni (in media 4-12 settimane), quello dell'epatite C da 15 a 160 giorni (in media 7 settimane) e quello dell'epatite E da 14 a 60 giorni (in media 5-6 settimane). I *sintomi prodromici* dell'epatite virale acuta sono di tipo costituzionale e piuttosto variabili. Sintomi sistemici quali anoressia, nausea, vomito, astenia, malessere generale, artralgia, mialgia, cefalea, fotofobia, faringodinia, tosse e rinite possono precedere la comparsa dell'ittero di 1-2 settimane. Spesso anoressia, nausea e vomito sono associate ad alterazioni dell'olfatto e del gusto. La febbre (38-39 °C) è più frequente nelle epatiti A ed E che nelle epatiti B e C, a meno che l'epatite B non si presenti con la sindrome simile alla malattia da siero. Un aumento di temperatura fino a 39,5-40 °C può accompagnare, raramente, i sintomi costituzionali. Da 1 a 5 giorni prima della fase itterica il paziente può notare urine ipercromiche e feci acoliche.

All'inizio della *fase itterica* i sintomi prodromici, generalmente, si attenuano; in certi pazienti, però, un certo calo ponderale (2,5-5 kg) è comune e può protrarsi anche per tutta la fase itterica. Si osserva un'epatomegalia dolente, con sensazione di malessere e dolore all'ipocondrio destro. Talvolta può verificarsi un quadro di colestasi, che fa pensare a un'ostruzione biliare extraepatica. Nel 10-20% dei casi i pazienti con epatite acuta presentano anche splenomegalia e linfadenopatia laterocervicale. Un sintomo raro è la comparsa di angiomi a ragno, durante la fase itterica, destinati a regredire durante la convalescenza. Nella *fase di guarigione* i sintomi generali scompaiono, ma in genere sono ancora evidenti un certo grado di epatomegalia e una serie di alterazioni degli esami di laboratorio riguardanti la funzione epatica. La durata della fase post-itterica varia dalle 2 alle 12 settimane e generalmente è più prolungata nelle epatiti B e C acute. La completa guarigione clinica e biochimica si verifica dopo 1-2 mesi in tutti i casi di epatite A ed E e dopo 3-4 mesi dall'inizio dell'ittero nei tre quarti dei casi di epatite B e C non complicati a risoluzione spontanea (negli adulti in buona salute l'epatite B acuta si risolve spontaneamente nel 95-99% dei casi, mentre per l'epatite C questa percentuale scende a circa il 15%). Negli altri casi gli esami di laboratorio rimangono alterati più a lungo. In una percentuale non trascurabile di pazienti la malattia decorre in forma anitterica.

L'infezione da HDV può svilupparsi solo in presenza di infezione acuta o cronica da HBV, la cui durata condiziona quella dell'infezione D. Se l'infezione acuta da HDV e HBV è contemporanea, i sintomi sono sovrapponibili a quelli descritti per l'epatite B, anche se occasionalmente la sintomatologia può essere più grave. Contrariamente al paziente con infezione *acuta* da HBV, nel paziente con infezione *cronica* da HBV la replicazione dell'HDV può continuare indefinitamente. Ciò può verificarsi se l'agente delta si sovrappone a epatite B che non tende alla guarigione. L'infezione acuta da HDV cronicizza più frequentemente quando colpisce pazienti con preesistente epatite cronica B. In questi casi, la sovrainfezione da HDV si presenta con un aggravamento dell'epatite o con un episodio che assomiglia a un'epatite acuta virale in un portatore di infezione cronica da HBV. Nell'epatite cronica di tipo B la sovrainfezione da HDV spesso porta a un peggioramento delle condizioni cliniche (vedi oltre).

I pazienti con epatite cronica B, in aggiunta a sovrainfezioni con altri virus epatitici, possono avere manifestazioni cliniche simili a quelle dell'epatite acuta durante la spontanea sieroconversione da HBeAg ad anti-HBe o durante episodi di riattivazione spontanea, cioè nel passaggio dell'infezione dalla fase non replicativa a quella replicativa. Tali riattivazioni possono verificarsi anche in pazienti in terapia con agenti immunosoppressivi e infezione cronica da HBV, quando i farmaci citotossici/immunosoppressivi vengono sospesi; in questi casi, si ritiene che il ripristino di uno stato di immunocompetenza permetta la ripresa di un processo immunitario di citolisi cellulo-mediato, precedentemente controllato, degli epatociti infettati con l'HBV. Raramente, riacutizzazioni acute clinicamente evidenti dell'epatite cronica B possono essere dovute all'emergere di mutanti pre-core (vedi sopra, "Virologia ed eziologia") e il successivo decorso in questi pazienti può essere caratterizzato da periodiche riacutizzazioni.

Esami di laboratorio Le transaminasi AST e ALT (precedentemente definite SGOT e SGPT) si elevano in modo variabile nel siero già nella fase prodromica della malattia, precedendo l'aumento dei livelli di bilirubina (Figg. 298-2 e 298-4); le concentrazioni di questi enzimi in fase acuta, tuttavia, non sono strettamente correlate all'entità del danno cellulare epatico. I picchi massimi, tra le 400 e 4000 UI o più, si rilevano in genere durante il periodo itterico, dopo il quale le concentrazioni vanno diminuendo gradatamente. La diagnosi di epatite anitterica è difficile e si basa sulle caratteristiche cliniche e sul riscontro di ipertransaminasemia, anche se si può osservare un lieve aumento della bilirubina coniugata.

L'ittero diventa apprezzabile a livello sclerale e cutaneo quando i livelli di bilirubina superano 43 μmol/l (2,5 mg/dl). Quando compare l'ittero, la bilirubina sierica aumenta tipicamente a livelli compresi tra 85 e 350 μmol/l (da 5 a 20 mg/dl). La bilirubina sierica può continuare ad aumentare nonostante il calo dei livelli delle transaminasi sieriche. Nella maggior parte dei casi, la bilirubina totale si distribuisce in modo analogo tra la frazione di bilirubina coniugata e quella di bilirubina non coniugata. Livelli superiori a 340 μmol/l (20 mg/dl), specie se persistenti, sono segno di una forma particolarmente grave di epatite. Se vi è una concomitante anemia emolitica, come nel deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi o nell'anemia a cellule falciformi, l'alta concentrazione di bilirubina dipende in gran parte dall'emolisi. In questi pazienti sono stati osservati valori di bilirubinemia maggiori di 513 μmol/l (30 mg/dl), che non hanno necessariamente un valore prognostico sfavorevole.

La neutropenia e la linfopenia sono transitorie e a esse subentra una linfocitosi reattiva. Linfociti anomali, uguali a quelli che si osservano nella mononucleosi, sono facilmente individuabili durante la fase acuta in percentuali variabili tra il 2 e il 20%. La misurazione del tempo di protrombina è una procedura importante in corso di epatite acuta: un tempo di protrombina elevato, infatti, può essere segno di un grave difetto di sintesi dovuto a un'estesa necrosi delle cellule epatiche e costituisce, quindi, un fattore prognostico negativo; talvolta il tempo di protrombina può essere elevato in presenza di bilirubina e transaminasi lievemente aumentate. L'ipoglicemia osservata nei pazienti con epatite virale acuta grave può essere dovuta a nausea e vomito protratti, a uno scarso apporto glucidico e alle scarse riserve epatiche di glicogeno. La fosfatasi alcalina può essere normale o solo lievemente aumentata; l'ipoalbuminemia è un evento raro in corso di epatite acuta non complicata. In alcuni casi sono state notate sia una lieve e transitoria steatorrea sia ematuria microscopica e proteinuria di minima entità.

Un lieve aumento complessivo delle γ-globuline è un evento frequente durante un'epatite virale acuta, nel corso della quale si ha aumento delle IgG e delle IgM in circa un terzo dei pazienti, con un'evidente tendenza delle IgM a risultare più elevate nei casi di epatite di tipo A. Durante la fase acuta della malattia possono svilupparsi anticorpi antimuscolatura liscia e contro altri costituenti cellulari; possono anche essere presenti deboli concentrazioni di fattore reumatoide, anticorpi antinucleo e anticorpi eterofili. Nelle epatiti C e D sono presenti anticorpi anti-microsomi epatici e renali (anti-LKM; vedi sopra); tuttavia questi anticorpi sono diversi nelle due forme di epatite, così come differiscono dagli anticorpi dello stesso tipo caratteristici dell'epatite autoimmune di tipo 2 (vedi Cap. 300). Gli autoanticorpi rilevabili nell'epatite virale non sono specifici e possono anche essere rinvenuti in altre malattie virali o sistemiche. Al contrario gli anticorpi specifici contro il virus, che compaiono durante e dopo l'infezione da virus epatitico, sono marcatori sierologici di grande rilevanza diagnostica.

Come già segnalato in precedenza, alcuni test sierologici permettono di porre la diagnosi di epatite A, B, C, D ed E. I test che identificano il virus HAV nelle feci e nel siero non sono eseguibili di routine, quindi la diagnosi di epatite A si basa sulla presenza di anticorpi anti-HAV (IgM) durante la fase acuta (Fig. 298-2). Il fattore reumatoide può interferire con questo dosaggio, dando luogo a falsi positivi.

La diagnosi di infezione da HBV viene posta, in genere, dimostrando la presenza di HBsAg nel siero. Raramente i livelli di HBsAg durante l'infezione acuta sono talmente ridotti da sfuggire anche ai più recenti e sensibili test immunologici. In questi casi la diagnosi si basa sulla presenza degli anticorpi anti-HBc (IgM).

Il titolo HBsAg non è in relazione con la gravità del quadro clinico; al contrario, vi è una proporzionalità inversa tra la concentrazione dell'antigene e il grado di danno cellulare. Per esempio, il titolo è più elevato nei pazienti immunosoppressi e nei portatori asintomatici, minore in corso di epatite cronica (relativamente più alto nella forma persistente che in quella attiva) e molto ridotto nell'epatite acuta fulminante. In base a queste osservazioni, si può ipotizzare che il danno alle cellule epatiche e il decorso clinico siano in rapporto con la risposta immunitaria del paziente all'HBV più che con la quantità di HBsAg circolante. Nei soggetti immunocompetenti, tuttavia, esiste una correlazione tra marcatore di *replicazione* dell'HBV e danno epatico (vedi oltre).

Un altro utile marcatore sierologico nell'epatite B è l'HBeAg, espressione del potenziale infettivo. Poiché l'HBeAg è sempre presente nelle fasi precoci dell'epatite B acuta, la sua ricerca è indicata durante il follow-up degli stati infettivi cronici.

Nei pazienti con riscontro occasionale di positività all'HBsAg di durata sconosciuta, per esempio donatori di sangue-HBsAg-positivi e successivamente sottoposti a visita medica, la ricerca delle IgM anti-HBc permette di distinguere le infezioni recenti (IgM anti-HBc-positive) da quelle croniche (IgM anti-HBc-

TABELLA 298-3 QUADRI SIEROLOGICI PIÙ FREQUENTI NELL'EPATITE B

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	Interpretazione
+	–	IgM	+	–	Infezione acuta da HBV, alta infettività
+	–	IgG	+	–	Infezione cronica da HBV, alta infettività
+	–	IgG	–	+	1. Infezione acuta in fase tardiva o infezione cronica da HBV, bassa infettività 2. Epatite B (cronica o, raramente, acuta) HbeAg-negativa ("mutante precore")
+	+	+	+/–	+/–	1. HBsAg di un certo sottotipo e anti-HBs eterotipici (caso comune) 2. Sieroconversione da HBsAg ad anti-HBs (caso raro)
–	–	IgM	+/–	+/–	1. Infezione acuta da HBV 2. "Finestra" anti-HBc
–	–	IgG	–	+/–	1. Portatore di HBsAg a basse concentrazioni 2. Infezione remota
–	+	IgG	–	+/–	Guarigione dall'infezione da HBV
–	+	–	–	–	1. Immunizzazione con HBsAg (dopo vaccinazione) 2. Infezione remota (?) 3. Falsa positività

negative ma IgG anti-HBc-positive). In presenza di alte concentrazioni di fattore reumatoide il test per le IgM anti-HBc può risultare falsamente positivo.

Durante l'epatite *acuta* di tipo B, anticorpi anti-HBs si ritrovano di rado in concomitanza con l'HBsAg; nel 10-20% dei casi di infezione *cronica* da HBV, invece, gli anticorpi anti-HBs sono presenti, ma a basse concentrazioni. Questo tipo di anticorpo non è diretto contro il fattore determinante comune *a*, bensì contro i determinanti dei sottotipi eterotipici (per es., HBsAg del sottotipo *ad* con anticorpi anti-HBs del sottotipo *y*). Nella maggior parte dei casi questo quadro sierologico non può essere attribuito all'infezione da parte di due sottotipi diversi di HBV e la presenza di anti-HBs non è un segno indicativo di un'imminente eliminazione dell'HBsAg. Quando questi anticorpi vengono rilevati, la loro presenza non ha alcuna importanza clinica riconosciuta (vedi sopra, "Virologia ed eziologia").

La vaccinazione contro l'epatite B, che è costituita solamente da HBsAg, dà luogo esclusivamente alla comparsa di anti-HBs. La tabella 298-3 riporta una sintesi dei quadri sierologici dell'epatite B con le rispettive interpretazioni cliniche. Attualmente sono disponibili test per la determinazione del DNA dell'HBV nel fegato e nel siero. Quest'ultimo, come l'HBeAg, è espressione del grado di replicazione virale, ma è più sensibile. I test di ibridizzazione dell'HBV DNA di prima generazione avevano una sensibilità di circa 10^5-10^6 particelle virali/ml, un livello al di sotto del quale l'infettività e il danno epatico sono limitati e l'HBeAg è di solito indeterminabile. Attualmente, la determinazione dell'HBV-DNA non viene più eseguita con i test di ibridizzazione, relativamente poco sensibili, bensì con i test di amplificazione, per esempio i test basati sulla PCR, che hanno una sensibilità di 10-100 particelle virali /ml. Tra i test con PCR disponibili, i più utili sono quelli con la più elevata sensibilità (5-10 UI/ml) e il più ampio range dinamico (da 10^0 a 10^9 UI/ml). Questi test di amplificazione restano positivi molto al di sotto del livello di infettività e danno epatico. Essi sono utili per monitorare la replicazione virale in pazienti con epatite cronica B sottoposti a terapia antivirale, per esempio con interferone o analoghi nucleosidici (vedi Cap. 300). Nei soggetti immunocompetenti esiste una correlazione tra i livelli di HBV DNA nel siero e il grado di danno epatico. Ad alti livelli sierici di HBV DNA corrisponde un aumento dell'espressione di antigeni virali e dell'attività necroinfiammatoria nel fegato, a meno che l'immunosoppressione interferisca con le risposte dei linfociti T citolitici contro le cellule infettate dal virus; la riduzione della replicazione virale che si ottiene con i farmaci antivirali si associa a un miglioramento dei reperti istologici epatici. Tra i pazienti con epatite cronica di tipo B, elevati valori di HBV DNA si associano a un aumento del rischio di cirrosi, scompenso epatico e carcinoma epatocellulare (vedi oltre, "Complicanze e sequele").

Nei pazienti con epatite C è frequente il riscontro di aumenti episodici delle transaminasi. Una specifica diagnosi sierologica di epatite C viene posta dimostrando la presenza di anticorpi anti-HCV. Quando vengono utilizzati i test più recenti, gli anti-HCV possono essere individuati nei pazienti con epatite acuta C già durante la fase iniziale di innalzamento delle transaminasi. Questi anticorpi possono non essere mai dosabili nel 5-10% dei pazienti con epatite acuta C ed è possibile che diventino indeterminabili dopo la guarigione dall'epatite acuta (evento, tuttavia, raro). Nei pazienti con epatite cronica HCV-correlata, gli anti-HCV sono positivi in oltre il 95% dei casi. I test immunoenzimatici per l'anti-HCV possono essere falsamente positivi, soprattutto in popolazioni a bassa prevalenza di infezione (come i donatori di sangue) o in soggetti con fattore reumatoide circolante, che può legarsi in maniera non specifica ai reagenti del test. I test per la ricerca dell'HCV RNA possono essere utilizzati, in questi casi, per distinguere tra veri positivi e falsi positivi. I test per la determinazione dell'HCV RNA sono i più sensibili per l'infezione da HCV e rappresentano il mezzo migliore per avvalorare la diagnosi di epatite C. L'HCV RNA è identificabile nel siero addirittura prima dell'aumento delle transaminasi e prima ancora della comparsa degli anti-HCV nei pazienti con epatite acuta C. Inoltre, l'HCV RNA rimane determinabile indefinitamente, in maniera continua nella maggior parte dei pazienti con epatite cronica C (anche in alcuni pazienti con esami epatici normali, cioè nei portatori inattivi). Nella minoranza di pazienti con epatite C che sono anti-HCV negativi, la diagnosi si basa sulla determinazione dell'HCV RNA. In pazienti con epatite dopo esposizione percutanea a sangue o a emoderivati, e tutti questi test negativi, deve essere presa in considerazione la diagnosi di un'epatite causata da altro agente non ancora identificato.

La determinazione dell'RNA dell'HCVrichiede l'impiego di tecniche di amplificazione. Ne sono disponibili due: la prima è il test del DNA complementare ramificato (bDNA), nel quale viene amplificato il segnale di determinazione (un enzima determinabile colorimetricamente legato a una sonda di DNA complementare); la seconda comporta l'amplificazione del bersaglio, cioè la sintesi di copie multiple del genoma virale. Ciò si può ottenere con la PCR o la TMA, in cui l'RNA virale subisce la trascrizione inversa per formare DNA complementari e viene quindi amplificato da ripetuti cicli di sintesi del DNA. Entrambe le tecniche possono essere utilizzate come test quantitativi e quindi come misura della "carica virale" relativa; la PCR e la TMA, con una sensibilità di 10-10^2 UI/ml, sono più sensibili del bDNA, che ha una sensibilità di 10^3 UI/ml; sono disponibili test con ampio range dinamico (10-10^7 UI/ml). La determinazione quantitativa dell'HCV RNA non è sostanzialmente utile per stabilire la gravità della malattia e la prognosi, ma per ottenere informazioni sulla possibile risposta alla terapia. Lo stesso vale per la determinazione del genotipo dell'HCV (vedi Cap. 300).

Una certa percentuale di pazienti con epatite C ha una positività isolata agli anti-HBc, il che riflette il rischio legato all'esposizione a molteplici agenti epatitici a trasmissione parenterale comune ad alcuni gruppi di individui; in questi casi gli anticorpi anti-HBc sono sempre IgG e possono riflettere sia un'infezione da HBV remota (HBV DNA non determinabile) sia un'infezione da HBV recente a bassa carica virale.

L'infezione da HDV può essere individuata dimostrando la presenza di antigeni HDV a livello epatico o, più semplicemente, riscontrando la cosiddetta sieroconversione anti-HDV (aumento degli anticorpi anti-HDV o comparsa di IgM anti-HDV). L'HDVAg circolante, pure diagnostico di infezione acuta, è dosabile per un periodo molto breve o non lo è affatto. Poiché gli anti-HDV sono spesso indosabili dopo la scomparsa dell'HBsAg, una diagnosi sierologica retrospettiva di infezione simultanea acuta da HBV e HDV risoltasi con la guarigione è spesso assai difficile. La diagnosi precoce di infezione acuta può essere resa difficile da un ritardo di 30-40 giorni nella comparsa degli anti-HDV.

Nel caso in cui un paziente con epatite acuta sia HBsAg- e anti-HDV-positivo, la determinazione della classe degli anticorpi anti-HBc può essere utile allo scopo di individuare i rapporti tra l'infezione da HBV e quella da HDV. Nonostante le IgM anti-HBc non abbiano *assolutamente* alcun valore nella distinzione tra infezioni acute e croniche, la loro positività fa propendere per un'infezione recente, mentre la negatività fa pensare a un contatto con il virus lontano nel tempo. Nelle infezioni acute simultanee da HBV e HDV sono presenti IgM anti-HBc, mentre nelle infezioni da HDV che si sovrappongono a un'infezione cronica da HBV gli anticopri anti-HBc appartengono alla classe IgG.

I test che svelano la presenza di RNA dell'HDV sono utili per accertare la replicazione in atto dell'HDV e la relativa infettività. Attualmente tali dosaggi sono appannaggio di un ristretto numero di laboratori. I test diagnostici per l'epatite E sono disponibili in commercio in molti Paesi al di fuori degli Stati Uniti; negli Stati Uniti, i test diagnostici possono essere eseguiti presso i Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Di rado la biopsia epatica è necessaria nei pazienti con epatite virale acuta: il suo impiego è riservato ai casi con diagnosi incerta o con sospetta epatite cronica sulla base dei dati clinici.

TABELLA 298-4 SCHEMA DI APPROCCIO DIAGNOSTICO AI PAZIENTI CON EPATITE ACUTA

Test sierologici				
HBsAg	IgM anti-HAV	IgM anti-HBc	Anti-HCV	Conclusione diagnostica
+	–	+	–	Epatite B acuta
+	–	–	–	Epatite B cronica
+	+	–	–	Epatite A acuta sovrapposta a epatite B cronica
+	+	+	–	Epatite A e B acuta
–	+	–	–	Epatite A acuta
–	+	+	–	Epatite A e B acuta (HBsAg a livelli indosabili)
–	–	+	–	Epatite B acuta (HBsAg a livelli indosabili)
–	–	–	+	Epatite C acuta

Un algoritmo diagnostico utile potrebbe prevedere, in tutti i pazienti, la determinazione di HBsAg, IgM anti-HAV, IgM anti-HBc e anticorpi anti-HCV (Tab. 298-4). Se l'HBsAg è positivo, con o senza IgM anti-HBc, vi è sicuramente un'infezione da HBV; se sono presenti IgM anti-HBc si tratta di epatite B acuta; se, invece, quest'ultimo marcatore è assente, si tratta di infezione cronica da HBV. La presenza di IgM anti-HBc consente di porre la diagnosi di epatite acuta di tipo B anche se l'HBsAg è negativo. La diagnosi di epatite acuta di tipo A si basa sulla presenza di IgM anti-HAV. Se si riscontra una positività delle IgM anti-HAV e dell'HBsAg, si può affermare che è avvenuta un'infezione contemporanea da HAV e da HBV. Se, oltre agli anti-HAV, risultano positive anche le IgM anti-HBc, con o senza HBsAg, si tratta di un'epatite acuta dovuta a entrambi i virus; se le IgM anti-HBc sono, al contrario, assenti, si tratta di un'epatite acuta di tipo A sovrapposta a uno stato infettivo cronico da HBV. La presenza di anticorpi anti-HCV, se confermata, suggerisce la diagnosi di epatite acuta C. Occasionalmente è necessario eseguire il test per l'HCV RNA o ripetere la ricerca di anticorpi anti-HCV nelle fasi tardive della malattia per formulare la diagnosi. In caso di negatività di tutti i marcatori sierologici descritti, il quadro è compatibile con la diagnosi di epatite "non A non B non C".

Nei pazienti con epatite cronica, i primi test dovrebbero essere la ricerca dell'HBsAg e degli anti-HCV. La presenza di anti-HCV suggerisce la diagnosi di epatite cronica C e il riscontro di HVC RNA la conferma. Se vi è evidenza sierologica di epatite cronica di tipo B, la ricerca di HBeAg e anti-HBe può fornire informazioni sull'infettività relativa. Il dosaggio del DNA dell'HBV in questi pazienti è un test quantitativo e sensibile dei livelli di replicazione virale ed è quindi utile per monitorare la terapia antivirale (vedi Cap. 300). Nei pazienti con epatite cronica B negativi per l'HBeAg e con aminotrasferasi nella norma, sono spesso necessari periodici controlli ematochimici per distinguere tra portatori inattivi e soggetti affetti da epatite cronica HBeAg-negativa con attività virologica e necroinfiammatoria fluttuante. Nell'epatite B è consigliabile la ricerca di anticorpi anti-HDV in caso di decorso grave o fulminante, di epatite cronica grave o con quadri di riacutizzazione e quando i pazienti siano stati soggetti a esposizione percutanea o provengano da zone in cui l'epatite D è endemica.

PROGNOSI

I pazienti senza altre malattie che si ammalano di epatite A guariscono praticamente tutti senza sequele cliniche. Anche il 95-99% dei pazienti precedentemente sani con epatite B va incontro a guarigione completa. Talune caratteristiche cliniche e di laboratorio, tuttavia, suggeriscono la possibilità di un decorso più complicato e prolungato. Pazienti di età avanzata o con gravi patologie associate possono avere un decorso più prolungato e più facilmente sviluppano epatiti gravi. Sintomi d'esordio come l'ascite, l'edema e l'encefalopatia hanno valore prognostico sfavorevole. In questo senso vanno interpretati anche l'aumento del tempo di protrombina, l'ipoalbuminemia, l'ipoglicemia e l'iperbilirubinemia di grado elevato. I pazienti con tali segni necessitano di ricovero ospedaliero immediato. La mortalità per epatite A e B è molto bassa (circa 0,1% dei casi), ma aumenta nei soggetti anziani o debilitati. Tra i pazienti che richiedono il ricovero ospedaliero la mortalità sale all'1%. L'epatite C post-trasfusionale presenta una fase acuta meno grave rispetto all'epatite B e può più facilmente presentarsi in forma anitterica. La mortalità è rara, ma l'incidenza esatta non è conosciuta. Durante le epidemie di epatite E che si sono verificate in India e in Asia la mortalità è stata dell'1-2% e del 10-20% nelle donne gravide. L'epatite D che si sviluppa contemporaneamente a un'epatite acuta B non peggiora necessariamente la prognosi di quest'ultima con un aumento della mortalità; in alcune recenti epidemie da HDV e HBV in tossicodipendenti che facevano uso di droghe per via endovenosa, si sono però registrati indici di mortalità intorno al 5%. Se l'HDV dà luogo a una sovrainfezione in un paziente con epatite cronica B, aumentano notevolmente le possibilità di forme fulminanti e mortalità. Nonostante la mortalità per epatite D non sia ancora ben definita, sembra che essa, in caso di sovrainfezione epidemica grave da HDV in popolazioni isolate in cui è diffusa la condizione di portatore di HBsAg, sia superiore al 20%.

COMPLICANZE E SEQUELE

Una piccola percentuale di pazienti adulti con epatite A sviluppa *epatite recidivante*, settimane o mesi dopo la guarigione apparente dell'infezione acuta. Gli episodi di riacutizzazione sono caratterizzati da ricomparsa dei sintomi, aumento delle transaminasi, occasionalmente ittero ed escrezione fecale di HAV. Un'altra variante poco frequente dell'epatite acuta A è la forma *colestatica*, caratterizzata dal protrarsi di ittero colestatico e prurito. Occasionalmente le alterazioni dei test di funzionalità epatica possono persistere per mesi. Nonostante queste complicanze, l'epatite A è sempre una malattia a risoluzione spontanea e non evolve mai in epatite cronica. Nella fase prodromica dell'epatite acuta di tipo B può manifestarsi, nel 5-10% dei pazienti, una sindrome tipica della malattia da siero, caratterizzata da artralgia o artrite, eruzioni cutanee, angioedema e, talvolta, ematuria e proteinuria. A causa di questi sintomi, che compaiono prima della fase itterica, il medico può orientarsi verso una malattia di natura reumatologica. La diagnosi si pone dosando le transaminasi e l'HBsAg nel siero. Come detto precedentemente, la crioglobulinemia mista essenziale è una malattia da immunocomplessi che può complicare l'epatite cronica C e fa parte di una gamma di malattie linfoproliferative delle B cellule che, in rari casi, possono evolvere verso un linfoma a cellule B (vedi Cap. 105). È stata anche dimostrata un'associazione tra epatite C e patologie cutanee come la porfiria cutanea tarda e il lichen planus. Il meccanismo di queste associazioni è sconosciuto.

La più temibile complicanza dell'epatite virale è la necrosi epatica massiva o *epatite fulminante* che, fortunatamente, è un evento raro. Si osserva principalmente nell'infezione da HBV e nelle epatiti D ed E, ma rari casi di epatite fulminante di tipo A si verificano, secondo alcuni studi, principalmente in adulti anziani e in soggetti affetti da epatopatia cronica, comprese le epatiti croniche B e C. L'epatite B è responsabile di più del 50% dei casi di epatite fulminante, di cui una notevole percentuale è associata all'infezione da HDV e un'altra quota alla contemporanea presenza di epatite cronica C. L'epatite fulminante non si osserva quasi mai nell'epatite C, mentre l'epatite E, come già detto, viene complicata da un'epatite fulminante fatale nell'1-2% di tutti i soggetti affetti e sino nel 20% dei casi che colpiscono donne gravide. Il paziente si presenta con manifestazioni di encefalopatia che tendono ad aggravarsi fino al coma profondo. Il fegato è ridotto di volume e il tempo di protrombina molto aumentato. Una rapida riduzione del volume del fegato con aumento repentino della bilirubinemia e tempo di protrombina molto aumentato, associati a segni clinici come confusione, disorientamento, sonnolenza, ascite ed edema, depongono per la presenza di insufficienza epatica con encefalopatia anche nei casi in cui i livelli di aminotrasferasi diminuiscono. L'edema cerebrale è frequente; la compressione del tronco cerebrale, l'emorragia dall'apparato digerente, la sepsi, l'insufficienza respiratoria, l'insufficienza renale e il collasso rappresentano gli eventi terminali. La mortalità è molto elevata (più dell'80% dei casi se vi è coma epatico); nei pazienti che sopravvivono, però, si può avere una guarigione completa. Se il fegato da trapiantare viene reperito in tempo, il trapianto epatico può salvare i pazienti con epatite fulminante (vedi Cap. 304).

Dopo la risoluzione apparente del quadro clinico dell'epatite acuta di tipo B, è estremamente importante documentare la scomparsa dell'HBsAg. Prima che fossero disponibili metodi di laboratorio in grado di distinguere tra epatite acuta vera e propria ed episodi di esacerbazione di epatite cronica B (*riattivazioni spontanee*), le osservazioni cliniche suggerivano che approssimativamente il 10% dei pazienti precedentemente sani rimanevano HBsAg-positivi per un periodo superiore a 6 mesi dall'episodio acuto clinicamente evidente di epatite B. La metà di questi soggetti eliminava l'antigene dal sangue negli anni successivi, ma circa il 5% rimaneva cronicamente HBsAg-positivo. Studi clinici più recenti suggeriscono che la reale percentuale di cronicizzazione in seguito a epatite acuta B sia più bassa, nell'ordine dell'1%, in giovani adulti sani e immunocompetenti. Le precedenti, più elevate, stime di cronicizzazione erano probabilmente dovute all'erronea inclusione di episodi di riacutizzazione in pazienti cronicamente infetti. I pazienti HBsAg-positivi cronici prima dell'esacerbazione avevano scarse probabilità di diventare HBsAg-negativi dopo l'episodio. Indipendentemente dalla frequenza di cronicizzazione (10 o 1%), questi pazienti hanno nel siero anticorpi anti-HBc e non anti-HBs. Alcuni soggetti HBsAg-positivi han-

no bassi titoli di anticorpi anti-HBs specifici per un sottotipo diverso di HBsAg (vedi sopra, "Esami di laboratorio"). Questi pazienti possono: 1) essere portatori sani; 2) avere un'epatite cronica lieve; 3) avere un'epatite cronica che varia da una forma moderata a una forma grave con o senza cirrosi. I neonati, gli emodializzati, i pazienti immunosoppressi (tra cui i pazienti con infezione da HIV) e quelli con sindrome di Down sono più soggetti a rimanere cronicamente infetti dopo un'infezione acuta da HBV.

L'*epatite cronica* è una grave conseguenza tardiva dell'epatite B acuta che si verifica in una piccola percentuale di casi acuti, ma che è più comune tra i pazienti con infezione cronica che non hanno mai accusato una sintomatologia di tipo acuto, come si verifica caratteristicamente dopo un'infezione neonatale o in caso di infezione in un soggetto immunocompromesso (vedi Cap. 300). Alcuni aspetti clinici e di laboratorio indicano la tendenza dell'epatite acuta a evolvere in epatite cronica: 1) non completa risoluzione di sintomi come anoressia, calo ponderale e astenia e persistenza dell'epatomegalia; 2) presenza di necrosi a ponte/dell'interfaccia o necrosi epatica multilobulare alla biopsia effettuata in corso di epatite virale acuta grave protratta; 3) mancato ritorno alla normalità dei livelli di transaminasi, bilirubinemia e globuline dopo più di 6-12 mesi dall'evento acuto; 4) positività dell'HBsAg a più di 3 mesi e dell'HBeAg a più di 6 mesi di distanza dall'epatite acuta.

L'epatite D non aumenta la probabilità che l'epatite B cronicizzi, ma può contribuire alla gravità del quadro clinico. Una sovrainfezione da HDV può trasformare un'epatite B cronica inattiva o di grado lieve asintomatica in un'epatite cronica attiva grave con cirrosi. In caso di epatite cronica attiva con sovrainfezione da HDV, il decorso clinico può risultare accelerato. Talvolta la sovrainfezione da HDV in pazienti con epatite cronica B può assumere i caratteri dell'epatite fulminante. Anche se le infezioni da HBV e HDV sono solitamente associate a gravi epatopatie, in alcuni pazienti è stata rilevata soltanto la presenza di un'epatite lieve o persino di uno stato di portatore inattivo; inoltre, dopo i primi anni la progressione della malattia può essere estremamente lenta. Quindi, la probabilità di rimanere cronicamente *infetti* dopo un'infezione acuta da HCV è quasi dell'85-90%. Sebbene la maggior parte dei pazienti con epatite cronica C sia asintomatica, la cirrosi si sviluppa sino nel 20% dei pazienti entro 10-20 anni dall'epatite acuta; in alcune casistiche relative a centri di riferimento, sino nel 50% dei pazienti con epatite cronica C si è sviluppata una cirrosi. Anche se l'epatite cronica C costituisce il 40% dei casi di epatopatia cronica e interessa un quarto dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato per cirrosi in fase terminale negli Stati Uniti e in Europa, la morbilità e la mortalità nella maggior parte dei pazienti con epatite cronica C sono limitate nei primi 20 anni di infezione. L'evoluzione dell'epatite cronica C può essere influenzata dall'età di acquisizione dell'infezione, dalla durata dell'infezione, dall'immunosoppressione, dal contemporaneo abuso di alcol, dalla concomitante steatosi epatica, dalla presenza di altre epatiti virali e dalla co-infezione da HIV. Infatti, nei pazienti con infezione da HIV si riscontrano sempre più frequentemente casi di epatite cronica B e C gravi e rapidamente progressivi (vedi Cap. 182). Al contrario, né l'HAV né l'HEV sono causa di epatopatia cronica.

Le *complicanze rare* dell'epatite acuta comprendono pancreatite, miocardite, polmonite atipica, anemia aplastica, mielite trasversa e neuropatia periferica. Soggetti con epatite cronica B, in particolare quelli infettatisi in tenera età o nella prima infanzia e specialmente quelli positivi per l'HBeAg o con alti livelli di HBV-DNA, presentano un maggior rischio di sviluppare il carcinoma epatocellulare. Tale rischio risulta aumentato anche nei pazienti con epatite cronica C, ma praticamente solo in quelli con cirrosi e solo dopo diversi decenni (generalmente tre) di malattia (vedi Cap. 88). Nel bambino l'epatite B può raramente manifestarsi senza ittero, con rash cutaneo papulare non pruriginoso localizzato al volto, ai glutei e agli arti e con linfadenopatia (acrodermatite papulare dell'infanzia o sindrome di Gianotti-Crosti).

Raramente, un'epatite autoimmune (vedi Cap. 300) può essere scatenata da un episodio di epatite acuta virale di altro tipo che si risolve spontaneamente, come osservato dopo casi di epatite acuta di tipo A, B e C.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Alcune malattie infettive, come la mononucleosi infettiva, le infezioni da citomegalovirus, da virus herpes simplex e da virus coxsackie e la toxoplasmosi, possono avere sintomi in comune con l'epatite virale e possono anche dar luogo a innalzamento delle transaminasi e, raramente, della bilirubina. Test eterofili differenziali e sierologici specifici per questi agenti sono utili nella diagnosi differenziale se la ricerca di HBsAg, anti-HBc, IgM anti-HAV e anti-HCV è negativa. Un aumento delle transaminasi si osserva in quasi tutte le infezioni virali sistemiche; altre rare cause di danno epatico che possono essere confuse con le epatiti virali sono le infezioni da *Leptospira, Candida, Brucella, Mycobacteria* e *Pneumocystis*. È molto importante l'indagine anamnestica circa i farmaci assunti dal paziente; molti farmaci, infatti, possono causare quadri acuti di epatite o di colestasi (vedi Cap. 299). Un altro dato anamnestico importante è la presenza di "episodi ripetuti" di epatite acuta nella storia del paziente. In questi casi, infatti, si deve sospettare un'epatite cronica. Non va trascurata la possibilità di un'epatite alcolica: comunque, in tali casi le transaminasi sono meno elevate ed è possibile reperire altri segni di alcolismo. Il riscontro istologico di infiltrazione grassa, reazione infiammatoria neutrofila e "sostanza ialina alcolica" è compatibile con un'epatopatia alcolica piuttosto che con un'epatite virale. A causa della sintomatologia dolorosa all'ipocondrio destro, della nausea, del vomito, della febbre e dell'ittero, l'epatite acuta può essere confusa con una colecistite, una calcolosi del coledoco o una colangite. Poiché i pazienti con epatite acuta presentano un alto rischio chirurgico, è necessario differenziare accuratamente queste patologie, se necessario anche con una biopsia transcutanea, prima di procedere a una laparotomia. Nell'anziano le patologie da differenziare dall'epatite acuta sono il carcinoma pancreatico e la calcolosi del coledoco. In età avanzata l'epatite acuta può verificarsi in forma grave e il rischio operatorio è elevato: quindi la diagnosi va posta con estrema attenzione, utilizzando test di laboratorio, esami radiologici dell'albero biliare e anche, se necessario, l'esame bioptico per escludere un'epatopatia parenchimale primitiva. Infine, anche l'insufficienza ventricolare destra con fegato da stasi e le sindromi da ipoperfusione (shock, ipotensione grave e insufficienza ventricolare sinistra) possono presentare sintomi in comune con l'epatite acuta. Di questo gruppo fanno parte anche tutte le malattie che interferiscono con il ritorno venoso al cuore, come il mixoma atriale destro, la pericardite costrittiva, l'occlusione delle vene sovraepatiche (sindrome di Budd-Chiari) o la malattia veno-occlusiva. Le caratteristiche cliniche sono di solito sufficienti per la diagnosi differenziale tra patologia vascolare ed epatiti virali. In gravidanza possono essere confuse con un'epatite virale la steatosi acuta gravidica, la colestasi gravidica, l'eclampsia e la sindrome HELLP [emolisi (*hemolysis*), valori elevati dei test di funzionalità epatica (*elevated liver tests*) e trombocitopenia (*low platelets*)]. Molto raramente, metastasi neoplastiche al fegato possono mimare l'epatite virale acuta e perfino quella fulminante. Raramente, epatopatie di origine genetica o metabolica (malattia di Wilson, deficit di α_1-antitripsina), come pure la steatosi epatica non alcolica, vengono confuse con l'epatite virale.

TRATTAMENTO EPATITE VIRALE ACUTA

Nei soggetti adulti precedentemente in buona salute con epatite acuta B clinicamente manifesta, la guarigione avviene in circa il 99% dei casi. Quindi è improbabile che la terapia antivirale migliori il tasso di guarigione. In rari casi di epatite acuta B particolarmente grave è stato tentato con successo il trattamento con un analogo nucleosidico, la lamivudina, alla dose di 100 mg/die per via orale, una terapia già utilizzata per trattare l'epatite cronica B (vedi Cap. 300). Sebbene non siano stati condotti studi clinici per stabilire l'efficacia di questa terapia in questo tipo di pazienti, l'epatite acuta grave di tipo B non sia una delle indicazioni per cui tale terapia è stata approvata e la sua durata ottimale non sia stata definita, molti esperti raccomandano l'istituzione di una terapia antivirale in caso di epatite B acuta grave, ma non per le forme lievi-moderate. Nei casi tipici di epatite acuta C la guarigione è rara, la progressione verso l'epatite cronica è la norma e studi di metanalisi eseguiti su trial clinici condotti su piccoli campioni suggeriscono che la terapia antivirale con il solo interferone α (3 milioni di unità per via sottocutanea per tre volte alla settimana) sia utile in quanto riduce considerevolmente la percentuale di progressione stimolando una risposta a lungo termine nel 30-70% dei pazienti. In uno studio multicentrico condotto in Germania su 44 pazienti con epatite acuta C sintomatica, la somministrazione ad alte dosi di interferone α (5 milioni di unità per via sottocutanea giornalmente per 4 settimane, poi tre volte alla settimana nelle successive 20 settimane) ha portato, in un periodo medio di 3 mesi dopo l'infezione, a una risposta virologica sostenuta nel tempo in una percentuale del 98%. Per quanto sia raccomandato il trattamento dell'epatite acuta C, non sono stati ancora definiti la terapia ottimale, la durata della terapia e il momento più adatto per iniziare la terapia. Molti esperti attualmente optano per un ciclo di 24 settimane (da iniziare 2-3 mesi dopo l'esordio della malattia) del miglior schema di terapia individuato per il trattamento dell'epatite cronica C, cioè l'associazione di interferone peghilato a lunga durata d'azione associato a ribavirina (analogo nucleosidico), la cui efficacia è superiore a quella della monoterapia con interferone standard (vedi Cap. 300 per le dosi). A causa della notevole riduzione dei casi di epatite acuta C negli ultimi due decenni, le opportunità di identificare e trattare pazienti con epatite acuta da HCV sono molto rare, tranne che per i soggetti che hanno fatto uso di droghe per via endovenosa. Gli epidemiologi hanno l'opportunità di seguire casi di operatori sanitari che si pungono in modo accidentale con aghi contaminati dal virus dell'epatite C; la terapia dovrebbe essere iniziata quando il monitoraggio delle transaminasi e dell'HCV RNA dimostra un'epatite C acuta (rischio di circa il 3%).

Nonostante queste raccomandazioni terapeutiche specifiche, nella maggior parte dei casi di epatite acuta virale tipica non è necessario un trattamento spe-

cifico. Sebbene il ricovero ospedaliero sia necessario per le forme clinicamente gravi di malattia, la maggioranza dei pazienti non richiede il ricovero. Il riposo a letto obbligato e prolungato non è essenziale per la guarigione, ma molti pazienti si sentono meglio se vengono ricoverati. È consigliabile una dieta ipercalorica con pasti più abbondanti al mattino, a causa della nausea che spesso si manifesta nella seconda parte della giornata. Se, nella fase acuta, il vomito rende impossibile l'alimentazione orale, va istituita una nutrizione parenterale. Sono da evitare sia i farmaci in grado di indurre colestasi sia quelli metabolizzati a livello epatico. La somministrazione di colestiramina, una resina che si lega ai sali biliari, può essere utile in caso di prurito intenso. La terapia con glucocorticoidi non è utile nell'epatite acuta. Anche nei casi gravi, in cui si ha *necrosi epatica a ponte*, l'utilizzo dei glucocorticoidi è risultato privo di effetti o addirittura dannoso, potendo persino aumentare il rischio di cronicizzazione (per es., dell'epatite B acuta).

L'isolamento dei pazienti non è necessario, se non nei casi in cui vi sia incontinenza fecale in pazienti con epatite A ed E o emorragia grave e incontrollata in pazienti con epatite B (con o senza concomitante epatite D) o C. Poiché i pazienti ricoverati per epatite A eliminano il virus in quantità minima o addirittura nulla, il rischio di contaminazione durante l'ospedalizzazione è basso. Per questo, *le precauzioni contro una possibile contaminazione di origine enterica non sono più raccomandate*, mentre le precauzioni generali, come l'uso dei guanti durante il contatto con la biancheria o le feci del paziente, non si discostano molto da quelle attualmente adottate con ogni paziente ospedalizzato. Nel caso di epatite B o C, le precauzioni consistono nell'evitare il contatto diretto, senza guanti, con il sangue e gli altri liquidi biologici. Le precauzioni enteriche non sono necessarie. Le norme igieniche generali, come il lavaggio delle mani, non devono essere sottovalutate. Le precauzioni generali che vengono adottate per tutti i pazienti sono valide anche per i pazienti con epatite virale.

La dimissione può avvenire quando i sintomi migliorano e si notano una significativa tendenza alla diminuzione delle transaminasi e una normalizzazione del tempo di protrombina. L'attività normale del paziente può riprendere anche in presenza di valori di transaminasi lievemente aumentati.

Nell'*epatite fulminante* la terapia ha lo scopo di mantenere l'equilibrio idroelettrolitico, di sostenere la circolazione e la ventilazione polmonare, di controllare l'emorragia e l'ipoglicemia e di curare altre complicanze del coma, in attesa della spontanea rigenerazione e riparazione del parenchima epatico. Occorre ridurre l'apporto proteico e somministrare lattulosio e neomicina. Sono state somministrate in passato dosi massive di glucocorticoidi, che si sono dimostrate inefficaci in corso di studi controllati. Allo stesso modo, non è stato ancora dimostrato che l'exanguino-trasfusione, la plasmaferesi, la circolazione extracorporea, la detossificazaione attuata mediante perfusione attraverso il fegato di maiale, l'emoperfusione e l'utilizzo di dispositivi extracorporei di supporto epatico aumentino la sopravvivenza. Una meticolosa terapia intensiva, associata alla somministrazione profilattica di antibiotici, rappresenta l'unico fattore in grado di migliorare le prospettive di sopravvivenza. Nei pazienti con epatite fulminante il trapianto ortotopico di fegato viene praticato con frequenza crescente e con eccellenti risultati (vedi Cap. 304).

PREVENZIONE

Poiché non esiste una terapia per l'epatite acuta virale e la terapia antivirale dell'epatite cronica, oltre a essere problematica e costosa, è efficace solo in una parte dei pazienti (vedi Cap. 300), è necessario porre l'accento sulla prevenzione mediante immunizzazione. La profilassi è diversa a seconda del tipo di epatite. In passato essa si basava soltanto sull'immunizzazione passiva con immunoglobuline purificate mediante frazionamento a freddo con etanolo, provenienti dal plasma di donatori sani. Attualmente, per l'epatite A e B l'immunizzazione attiva con vaccini è l'approccio preferito per la prevenzione.

Epatite A Attualmente si può eseguire sia l'immunizzazione passiva con immunoglobuline (IG) sia l'immunizzazione attiva con virus inattivati. Tutte le preparazioni di IG contengono anticorpi anti-HAV a concentrazioni sufficienti a conferire protezione contro questo virus. Se somministrate prima dell'esposizione o all'inizio dell'incubazione, le IG sono in grado di prevenire le manifestazioni cliniche dell'epatite A eliminando l'infezione o, talvolta, attenuandola a tal punto da renderla asintomatica. Per la profilassi post-esposizione di familiari o conviventi di pazienti con epatite A è consigliabile somministrare il più presto possibile una dose di 0,02 ml per kg di peso corporeo; questa profilassi è efficace anche se viene attuata fino a 2 settimane dopo l'esposizione al virus. Per i soggetti già sottoposti a vaccinazione contro l'epatite A, per coloro che hanno contatti sporadici con i pazienti (in ufficio, in fabbrica, a scuola, in ospedale), per gli anziani (che molto spesso sono già immunizzati) o per i soggetti sicuramente anti-HAV positivi la profilassi non è necessaria. L'attuazione dell'immunoprofilassi dovrebbe invece avvenire se si verificano casi di epatite A nell'ambito di scuole materne o asili nido, sia per il personale di servizio che per i familiari dei bambini. Quando le più comuni cause di epidemia di epatite A vengono riconosciute, il periodo di incubazione è troppo avanzato perché le immunoglobuline siano efficaci; tuttavia, la profilassi può limitare la frequenza di casi secondari. Chiunque si rechi in Paesi tropicali, in Paesi in via di sviluppo o in zone non abitualmente frequentate da turisti dovrebbe sottoporsi a profilassi. Per viaggi di 3 mesi o meno la dose consigliata è di 0,02 ml/kg, mentre per periodi più lunghi è di 0,06 ml/kg ogni 4-6 mesi. La somministrazione di globuline derivate dal plasma è sicura; tutti gli attuali lotti di IG sono sottoposti a procedure di inattivazione e non devono contenere l'HCV RNA sulla base del test della PCR. La somministrazione di IG per via intramuscolare non è stata messa in relazione con la trasmissione dell'HBV, HBC o HIV.

Un vaccino inattivato con formalina ottenuto da un ceppo virale di HAV attenuato in vitro si è dimostrato sicuro, immunogeno ed efficace nel prevenire l'epatite A. Negli Stati Uniti è stato approvato per la somministrazione in soggetti di almeno 1 anno e sembra fornire un'adeguata protezione a partire da 4 settimane dopo la prima dose. Se può essere somministrato entro 4 settimane dalla prevista esposizione, come un viaggio in una zona endemica, il vaccino antiepatite A è l'approccio migliore per un'immunoprofilassi *preesposizione*. Se il viaggio è invece più imminente, si devono somministrare in zone corporee differenti sia le immunoglobuline (0,02 ml/kg) che la prima dose di vaccino. Poiché la vaccinazione fornisce una protezione duratura (livelli protettivi di anti-HAV dovrebbero persistere per 20 anni dopo la vaccinazione), i soggetti che hanno un rischio prolungato nel tempo (per es., coloro che fanno molti viaggi o rimangono a lungo in zone endemiche) dovrebbero essere vaccinati e la vaccinazione dovrebbe sostituire la necessità di somministrazioni ripetute di IG. Poco dopo la sua introduzione il vaccino per l'epatite A è stato raccomandato, negli Stati Uniti, per i bambini che vivevano in comunità con alta incidenza di HAV; nel 1999 questa raccomandazione è stata estesa a tutti i bambini che vivevano in stati, contee e comunità con un elevato tasso di infezione da HAV. Nel 2006 è stata raccomandata, da parte dell'Advisory Committee on Immunization Practices dell'U.S. Public Health Service, la vaccinazione per tutti i bambini. Altri soggetti considerati a maggior rischio di infezione da HAV e, quindi, candidati alla vaccinazione sono i militari, le popolazioni con episodi ciclici di epatite A (per es., i nativi dell'Alaska), il personale di asili nido e scuole materne, coloro che lavorano a contatto con primati o in laboratorio a contatto con l'epatite A o con campioni di feci, i bambini che vivono in comunità con elevata incidenza di epatite A e i pazienti con epatopatia cronica. A causa dell'aumentato rischio di epatite A fulminante osservato in alcuni Paesi nei pazienti con epatite cronica C, questi pazienti sono anch'essi candidati alla vaccinazione contro l'epatite A. Vi sono altri gruppi di soggetti che hanno rischio aumentato di contrarre l'epatite A e che dovrebbero essere vaccinati: gli omosessuali maschi, i tossicodipendenti e i soggetti con deficit della coagulazione che necessitano di frequenti somministrazioni di concentrati di fattori della coagulazione. Le raccomandazioni per quanto riguarda la dose e i tempi di somministrazione sono diverse a seconda delle due preparazioni di vaccino approvate finora (**Tab. 298-5**): la somministrazione avviene per via intramuscolare. È stato dimostrato che il vaccino anti-epatite A è efficace nella prevenzione del contagio nei familiari dei pazienti con epatite acuta A, ma non è stato accertato che abbia un ruolo in altri tipi di profilassi post-esposizione.

Epatite B Fino al 1982 la prevenzione dell'epatite si basava sull'immunizzazione *passiva* mediante immunoglobuline standard a basso titolo anti-HBs o mediante immunoglobuline specifiche (HBIG) ad alto titolo anti-

TABELLA 298-5 SCHEMA DI VACCINAZIONE PER IL VIRUS DELL'EPATITE A

Età (anni)	Numero delle dosi	Dose	Schema di trattamento (mesi)
Havrix[a]			
1-18	2	720 ELU[b] (0,5 ml)	0,6-12
≥19	2	1440 ELU (1 ml)	0,6-12
Vaqta			
1-18	2	25 unità (0,5 ml)	0,6-18
≥19	2	50 unità (1 ml)	0,6-18

[a] Esiste un vaccino combinato contenente vaccino anti-epatite A e anti-epatite B, TWINRIX, il cui uso è autorizzato per conferire protezione simultanea contro entrambi i virus in soggetti adulti con più di 18 anni. Ciascuna dose di 1 ml contiene 720 ELU di vaccino anti-epatite A e 20 μg di vaccino anti-epatite B. Queste dosi vanno somministrate ai mesi 0, 1 e 6.
[b] Unità con metodo ELISA.

HBs. L'efficacia delle IG standard non è mai stata pienamente dimostrata e anche l'utilità delle HBIG, pur evidenziata in numerosi studi clinici, è stata posta in discussione e pare comunque legata più a un'attenuazione del *quadro clinico* che a una prevenzione effettiva dell'*infezione*. Il primo vaccino per l'immunizzazione *attiva*, introdotto nel 1982, è stato preparato utilizzando HBsAg in forma sferica (22 nm), non contagioso, estratto e purificato dal plasma di portatori sani. Nel 1987 il vaccino ottenuto dal plasma di portatori è stato sostituito da un vaccino prodotto mediante ingegneria genetica da lieviti ricombinanti. Quest'ultimo vaccino consiste in particelle di HBsAg che non sono glicosilate, ma che per il resto sono indistinguibili dall'HBsAg naturale; negli Stati Uniti sono commercializzati due tipi di vaccini. Le attuali raccomandazioni possono essere suddivise in quelle per la profilassi pre-esposizione e la profilassi post-esposizione.

Nella profilassi *pre-esposizione* contro l'epatite B in condizioni di esposizione frequente (operatori sanitari esposti al contatto col sangue, pazienti sottoposti a emodialisi e personale delle unità emodialitiche, residenti e personale che opera presso istituzioni per disabili mentali, tossicodipendenti che fanno uso di droghe per via endovenosa, persone alloggiate per lungo tempo in case di correzione, persone a elevata promiscuità sessuale, conviventi e partner sessuali di portatori di HBsAg, residenti o coloro che si recano in aree endemiche, soggetti non vaccinati di età inferiore a 18 anni e bambini non vaccinati di età inferiore a 11 anni che sono nativi dell'Alaska, delle isole del Pacifico o che vivono in famiglie di immigrati da Paesi endemici) si raccomandano tre iniezioni per via intramuscolare (nel deltoide e non nel gluteo) a 0, 1 e 6 mesi (altri schemi vaccinali alternativi sono riassunti nella **tabella 298-6**). La gravidanza *non* rappresenta una controindicazione alla vaccinazione. In zone a bassa endemia di HBV, come gli Stati Uniti, nonostante la disponibilità di vaccini sicuri ed efficaci contro l'epatite B, la strategia di vaccinazione nei gruppi ad alto rischio non si è dimostrata efficace. L'incidenza dell'epatite B è continuata a crescere anche dopo l'introduzione della vaccinazione; meno del 10% di tutti i soggetti appartenenti a gruppi ad alto rischio è stato effettivamente vaccinato e circa il 30% delle persone con epatite B sporadica non rientra in questi gruppi a rischio elevato. Quindi, per incidere realmente sulla frequenza di infezione da HBV in un'area a bassa endemia come gli Stati Uniti è stata raccomandata la vaccinazione di tutti i bambini. Per i bambini non vaccinati nati dopo il completamento della vaccinazione infantile universale è stata raccomandata la vaccinazione nelle fasi precoci dell'adolescenza, all'età di 11-12 anni. Successivamente questa raccomandazione è stata estesa a tutti i soggetti non vaccinati di età compresa tra 0 e 18 anni. In aree a elevata endemia per l'HBV, come per esempio l'Asia, la vaccinazione estesa a tutti i bambini ha prodotto una notevole riduzione dell'epatite B e delle sue complicanze in 10-15 anni.

TABELLA 298-6 SCHEMA DI VACCINAZIONE PER IL VIRUS DELL'EPATITE B

Gruppo	Numero delle dosi	Dose	Schema di trattamento (mesi)
RECOMBIVAX-HB[a]			
Lattanti - bambini (<1-10 anni)	3	5 µg (0,5 ml)	0, 1-2, 4-6
Adolescenti (11-19 anni)	3 o 4	5 µg (0,5 ml)	0-2, 1-4, 4-6 *oppure* 0, 12, 24 *oppure* 0, 1, 2, 12
	oppure		
	2	10 µg (1 ml)	0, 4-6 (età 11-15)
Adulti (>20 anni)	3	10 µg (1 ml)	0-2, 1-4, 4-6
Pazienti in emodialisi[b]			
<20 anni	3	5 µg (0,5 ml)	0, 1, 6
>20 anni	3	40 µg (4 ml)	0, 1, 6
ENGERIX-B[c]			
Lattanti - bambini (<1-10 anni)	3 o 4	10 µg (0,5 ml)	0, 1-2, 4-6 *oppure* 0, 1, 2, 12
Adolescenti (11-19 anni)	3 o 4	10 µg (0,5 ml)	0, 1-2, 4-6 *oppure* 0, 12, 24 *oppure* 0, 1, 2, 12
Adulti (>20 anni)	3 o 4	20 µg (1 ml)	0-2, 1-4, 4-6 0, 1, 2, 12
Pazienti in emodialisi[b]			
<20 anni	4	10 µg (0,5 ml)	0, 1, 2, 6
>20 anni	4	40 µg (2 ml)	0, 1, 2, 6

[a] La casa farmaceutica che produce questo vaccino commercializza anche un vaccino combinato contenente vaccino anti-epatite B, anti-*Haemophilus influenzae* di tipo b e anti-*Neisseria meningitidis*, chiamato Comvax, da somministrare a lattanti e bambini piccoli. Per le dosi e lo schema vaccinale si rimanda al foglietto illustrativo.

[b] Questo gruppo include anche altri pazienti immunocompromessi.

[c] La casa farmaceutica che produce questo vaccino commercializza anche ulteriori due vaccini per l'epatite B: 1) Twinrix, vaccino ricombinante anti-epatite B associato a vaccino inattivato contro l'epatite A, approvato per la protezione simultanea di pazienti adulti (età >18 anni) contro entrambi i virus epatitici; ciascuna dose di 1 ml contiene 720 ELU di vaccino anti-epatite A e 20 µg di vaccino anti-epatite B. 2) Pediatrix, vaccino ricombinante anti-epatite B associato ad anatossina tetanica e difterica, vaccino anti-pertosse e vaccino inattivato contro il poliovirus, approvato per l'impiego nei lattanti e nei bambini piccoli. Per le dosi e lo schema vaccinale si rimanda al foglietto illustrativo.

Negli Stati Uniti sono disponibili due vaccini, simili tra loro, contro l'epatite B, uno che contiene 10 µg di HBsAg (Recombivax-HB) e l'altro con 20 µg di HBsAg (Engerix-B). Le dosi raccomandate per ciascuna somministrazione cambiano tra le due preparazioni (Tab. 298-6). Sono disponibili anche combinazioni di vaccini contro l'epatite B e altre malattie infettive dell'infanzia (Tab. 298-6).

Per persone non vaccinate ed esposte all'HBV la profilassi *post-esposizione* si basa sull'utilizzo delle HBIG (che danno luogo a un'immediata comparsa di anti-HBs in circolo) e sulla vaccinazione, che istituisce un'immunità duratura e sembra possa anche attenuare il quadro clinico della malattia. Ai *neonati* di madri HBsAg-positive deve essere somministrata, *immediatamente dopo la nascita*, una dose di 0,5 ml di HBIG, seguita dal ciclo completo di tre iniezioni di vaccino ricombinante con inizio entro le prime 12 ore di vita. Per coloro in cui si sia verificata un'inoculazione percutanea diretta o un'esposizione transmucosa a sangue o liquidi corporei HBsAg-positivi (per es., accidentale *puntura con ago*, altro tipo di penetrazione delle mucose o ingestione), si consiglia una dose singola di HBIG (0,06 ml per kg), seguita entro una settimana dalla prima delle tre iniezioni del vaccino, che andrà naturalmente completato. Se, infine, è avvenuto un contatto *sessuale* con un paziente affetto da epatite acuta, si deve procedere alla somministrazione di HBIG (0,06 ml per kg) entro 2 settimane dall'esposizione, seguita o da una seconda iniezione di HBIG o dalla vaccinazione. La somministrazione delle HBIG e del vaccino può essere contemporanea, ma le iniezioni vanno eseguite in parti del corpo diverse.

Non è nota la durata precisa della protezione conferita dal vaccino contro l'epatite B. Circa l'80-90% dei soggetti immunocompetenti vaccinati mantiene livelli protettivi di anti-HBs per almeno 5 anni e il 60-80% per 10 anni. Successivamente, anche quando i livelli di anticorpi anti-HBs diventano indeterminabili, persiste una protezione nei confronti dell'infezione da HBV. Attualmente non è raccomandato eseguire *richiami* vaccinali, tranne che nei pazienti immunocompromessi nei quali non siano più determinabili i livelli di anti-HBs o nei soggetti immunocompetenti a contatto percutaneo con materiale HBsAg-positivo dopo che abbiano perso livelli determinabili di anticorpi. In particolare, per quanto riguarda i pazienti sottoposti a dialisi, si raccomanda un controllo annuale del titolo anti-HBs dopo la vaccinazione; è opportuno eseguire i richiami quando i livelli di anticorpi anti-HBs cadono al di sotto di 10 mUI/ml. Come già detto, per i soggetti a rischio di epatite A e B esiste un vaccino combinato che contiene 720 unità ELU di HAV inattivato e 20 µg di HBsAg ricombinante (da somministrare a 0, 1 e 6 mesi).

Epatite D L'infezione da HDV può essere prevenuta vaccinando contro l'epatite B i soggetti esposti. Non sono disponibili prodotti per l'immunoprofilassi nei portatori di HBsAg; questi soggetti devono evitare i contatti con soggetti affetti da epatite D.

Epatite C Le immunoglobuline si sono dimostrate inefficaci nella prevenzione dell'epatite C e non sono più raccomandate per la profilassi post-esposizione in caso di esposizione perinatale, da puntura con ago infetto e sessuale. Anche se sono stati sviluppati vaccini sperimentali che inducono la formazione di anticorpi contro la proteina di superficie dell'HCV, la vaccinazione anti-epatite C non è ancora disponibile. L'eterogeneità dei genotipi e delle quasispecie virali e la rapida insorgenza di ceppi virali mutanti non più riconosciuti dagli anticorpi neutralizzanti contribuiscono a rendere l'HCV un bersaglio difficile per l'immunoprofilassi mediante vaccino. La prevenzione dell'epatite C post-trasfusionale è stata ottenuta grazie all'introduzione successiva delle seguenti misure: esclusione dei donatori di sangue a pagamento e utilizzo di donatori di sangue volontari; screening dei donatori di sangue con marcatori surrogati come l'alanina aminotrasferasi (non più raccomandato) e gli anti-HBc, marcatori che identificano donatori di sangue a rischio di infezioni parenterali; esclusione dei donatori di sangue da gruppi ad alto rischio per l'AIDS e introduzione dei test di screening anti-HIV; introduzione di test sierologici e virologici di screening sempre più sensibili per l'infezione da HCV.

In assenza di un'immunizzazione attiva o passiva, la prevenzione dell'epatite C si basa su modifiche del comportamento e su precauzioni per limitare l'esposizione alle persone infettate. La raccomandazione di identificare i pa-

zienti con epatite clinicamente inapparente per un eventuale trattamento medico ha anche il vantaggio di identificare le persone che possono diffondere l'infezione. È stato raccomandato un programma di controllo per identificare i soggetti che sono stati trasfusi prima del 1992 con sangue proveniente da un donatore successivamente identificato come affetto da epatite C. Inoltre, il test anti-HCV è raccomandato per chiunque sia stato sottoposto a trasfusione di sangue o a trapianto prima dell'introduzione del test di screening di seconda generazione (1992), per coloro che hanno avuto tossidipendenza, per i pazienti in emodialisi cronica, per le persone con coagulopatie sottoposte a terapia con concentrati dei fattori della coagulazione preparati prima del 1987 a partire da pool di prodotti ematici, per i soggetti con transaminasi elevate, per gli operatori sanitari esposti a sangue anti-HCV-positivo o ad aghi contaminati e per i bambini nati da madri anti-HCV-positive.

Per i partner sessuali monogami e stabili la trasmissione sessuale dell'epatite C è improbabile e il preservativo non è raccomandato. Per le persone con partner sessuali multipli o affetti da malattie a trasmissione sessuale, il rischio di trasmissione dell'epatite C è aumentato ed è consigliato l'uso del preservativo. Un soggetto con epatite C dovrebbe evitare di condividere il rasoio, lo spazzolino da denti o le forbici per tagliare le unghie con i familiari o con i partner sessuali. Non vi sono raccomandazioni specifiche per i bambini nati da madri affette da epatite C e l'allattamento al seno non deve essere sconsigliato.

Epatite E Non è noto se la somministrazione di IG prevenga l'epatite E. Esiste un vaccino ricombinante che è attualmente sottoposto a sperimentazione clinica.

BIBLIOGRAFIA

BLUM HE, MARCELLIN P: EASL Consensus Conference on Hepatitis B. J Hepatol 39(Suppl 1):1, 2003

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR 50(RR-11):1, 2001

———: General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Family Physicians. MMWR 51(RR-2):1, 2002

CHEN CJ et al: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 295:65, 2006

CHU C-J et al: Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. Gastroenterology 122:1756, 2002

CONSENSUS STATEMENT: EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. J Hepatol 30:956, 1999

DIENSTAG JL, MCHUTCHISON JG: American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. Gastroenterology 130:231, 2006

FERRARI C et al: Immunopathogenesis of hepatitis B. J Hepatol 39(Suppl 1):S36, 2003

GISH RG, LOCARNINI SA: Chronic hepatitis B: Current testing strategies. Clin Gastroenterol Hepatol 4:666, 2006

HADZIYANNIS SJ, VASSILOPOULOS D: Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology 34:617, 2001

JAECKEL E et al: Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. N Engl J Med 345:1452, 2001

LAUER GM, WALKER BD: Medical progress: Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 345:41, 2001

LOK ASF, MCMAHON BJ: Chronic hepatitis B. Hepatology 34:1225, 2001

MARGOLIS HS et al (eds): *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Atlanta/London, International Medical Press, 2002

PAWLOTSKY J-M: Molecular diagnosis of viral hepatitis. Gastroenterology 122:1554, 2002

REHERMANN B: Immune response in hepatitis B virus infection. Semin Liver Dis 23:21, 2003

SCHREIBER GB et al: The risk of transfusion-transmitted viral infection. N Engl J Med 334:1685, 1996

SEEFF LB: Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology 36(Suppl 1):S35, 2002

STRADER DB et al: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C (AASLD practice guidelines). Hepatology 39:1147, 2004

THIMME R et al: Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease. Proc Natl Acad Sci USA 99:15661, 2002

YANG H-I et al: Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 347:168, 2002

299 Epatiti tossiche e da farmaci

Jules L. Dienstag

Numerosi farmaci o agenti chimici sono in grado di indurre un danno epatico per inalazione, ingestione o somministrazione parenterale. Tra questi figurano sostanze tossiche di provenienza industriale (come il tetracloruro di carbonio, il tricloroetilene e il fosforo giallo), octapeptidi biciclici termoresistenti contenuti nei funghi *Amanita* e *Galerina* (avvelenamento epatico da funghi) e, più comunemente, vari farmaci utilizzati nella pratica clinica. È essenziale che ciascun paziente che presenti ittero o alterazioni dei test di funzionalità epatica sia approfonditamente interrogato in merito all'esposizione a sostanze chimiche utilizzate nell'ambiente di lavoro o a casa, all'assunzione di farmaci sotto prescrizione medica o "da banco", nonché all'uso eventuale di erbe o medicine alternative. I farmaci epatotossici possono danneggiare il fegato direttamente, cioè mediante radicali liberi o metaboliti intermedi che causano perossidazione dei lipidi di membrana e conseguente lesione degli epatociti. In altri casi un determinato farmaco o un suo metabolita può deformare le membrane cellulari o altre strutture della cellula, legarsi covalentemente alle proteine intracellulari, attivare i processi apoptotici, interferire con le proteine deputate al trasporto dei sali biliari, bloccare alcune vie biochimiche o danneggiare l'integrità cellulare. L'interferenza con la pompa dei canalicoli biliari, può causare l'accumulo di acidi biliari endogeni, che possono danneggiare il fegato. Queste lesioni possono determinare la necrosi degli epatociti, danneggiare i dotti biliari causando colestasi o bloccare le vie di passaggio dei lipidi, inibire la sintesi proteica o alterare l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi con conseguente acidosi lattica e accumulo intracellulare di trigliceridi (che si esprime istologicamente sotto forma di steatosi microvescicolare). In alcuni casi, i metaboliti sensibilizzano gli epatociti all'azione di citochine a effetto tossico e le differenze tra soggetti sensibili e non sensibili si possono attribuire al polimorfismo responsabile dell'elaborazione di citochine con proprietà di tipo competitivo o protettivo, come è stato suggerito per l'epatotossicità da paracetamolo (vedi oltre). Un altro meccanismo di tossicità epatocellulare da farmaci può avvenire su base immuno-mediata (vedi oltre) Inoltre, nell'ambito della tossicità da farmaci è stato dimostrato il ruolo dell'attivazione di trasportatori nucleari, come per esempio il recettore costitutivo dell'androstano (*constitutive androstane receptor*, CAR). In generale sono stati riconosciuti due tipi di epatotossicità chimica: 1) diretta; 2) idiosincrasica.

La maggior parte dei farmaci è insolubile in acqua e viene sottoposta a diverse tappe di trasformazione che culminano con la produzione di una molecola che è diventata idrosolubile per essere escreta con la bile o per via renale. Questo processo inizia con l'ossidazione e la metilazione inizialmente mediata dall'ossigenasi microsomiale a funzione mista citocromo P450 (I fase di reazione), seguita da glucuronidazione o sulfatazione (II fase di reazione) o inattivazione mediante glutatione. Nella maggior parte dei casi l'epatotossicità è dovuta a un metabolita tossico che viene prodotto nella I fase di reazione, ma a questo processo contribuisce anche la deplezione di glutatione, che impedisce l'inattivazione di composti tossici da parte della glutatione-S-trasferasi.

Come riportato nella **tabella 299-1**, l'epatite da danno tossico diretto si verifica in modo prevedibile in tutti i soggetti esposti all'agente tossico ed è un effetto dose-dipendente. Il tempo di latenza tra l'esposizione e il danno epatico è breve, spesso di poche ore, anche se la manifestazione clinica può rendersi evidente 24-48 ore dopo. Le sostanze responsabili sono, in genere, veleni che agiscono per via sistemica o sono trasformati dal fegato in metaboliti tossici. Le epatotossine dirette danno luogo ad alterazioni morfologiche caratteristiche e sufficientemente riproducibili per ogni sostanza. Per esempio, il tetracloruro di carbonio e il tricloroetilene producono una necrosi centrolobulare, mentre il fosforo giallo dà luogo a una lesione degli spazi portali. Gli octapeptidi di *Amanita phalloides* sono causa di necrosi epatica massiva. La dose letale è di 10 mg, quantità presente già in un singolo esemplare di fungo. Le tetracicline, se somministrate per via endovenosa alla dose di 1,5 g/die o più, possono dar luogo a microdepositi lipidici di natura vescicolare a livello epatico. L'interessamento epatico, che

TABELLA 299-1 ALCUNI ASPETTI DEL DANNO EPATICO DA SOSTANZE TOSSICHE E DA FARMACI

	Effetto tossico diretto[a]		Idiosincrasia[a]			Altri effetti[a]
Caratteristiche	**(Tetracloruro di carbonio)**	**(Paracetamolo)**	**(Alotano)**	**(Isoniazide)**	**(Clorpromazina)**	**(Contraccettivi orali)**
Tossicità prevedibile e in rapporto con la dose	+	+	0	0	0	+
Periodo di latenza	Breve	Breve	Variabile	Variabile	Variabile	Variabile
Artralgia, febbre, rash, eosinofilia	0	0	+	0	+	0
Quadro istologico epatico	Necrosi e infiltrazione grassa	Necrosi centrolobulare	Simile all'epatite virale	Simile all'epatite virale	Colestasi *con* infiammazione portale	Colestasi *senza* infiammazione portale, lesioni vascolari

[a] I farmaci elencati sono esempi tipici.

spesso è solo uno degli aspetti della tossicità di cui sono dotate le sostanze descritte, può rimanere occulto fino al momento in cui compare l'ittero.

Nel caso di reazioni idiosincrasiche a farmaci, il danno epatico è infrequente ($1/10^3$-10^5 pazienti) e imprevedibile e non vi è rapporto tra dose somministrata ed effetto dannoso a livello epatico; le lesioni possono manifestarsi sia durante la terapia sia alla prima somministrazione del farmaco. In aggiunta alla difficoltà di prevedere o identificare l'epatotossicità dovuta a intolleranza ai farmaci, si possono verificare anche casi di aumenti transitori, non progressivi e di modesta entità, delle transaminasi sieriche, che poi ritornano a valori normali pur continuando l'uso del farmaco. Tale "adattamento", il cui meccanismo è tuttora sconosciuto, si osserva con alcuni farmaci quali isoniazide, valproato, fenitoina e inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine). In un quarto dei casi si osservano segni di iper-reattività, come eruzioni cutanee, artralgia, febbre, leucocitosi ed eosinofilia: questo fatto, unito all'imprevedibilità di tali manifestazioni, ha fatto propendere per un'interpretazione in chiave immunologica di tali reazioni. Osservazioni più recenti, invece, tendono a dimostrare, nella maggior parte delle reazioni idiosincrasiche, la natura direttamente epatotossica, dovuta più ai metaboliti che al composto originale. Anche le reazioni idiosincrasiche per eccellenza, come quelle sostenute dall'alotano o dall'isoniazide, sono dovute a metaboliti tossici in grado di causare un danno diretto alla cellula epatica. Attualmente si ritiene che la reazione idiosincrasica sia dovuta, nella maggior parte dei casi, alla differente reattività metabolica nei confronti degli agenti specifici. La suscettibilità dell'ospite è mediata dalla cinetica di generazione dei metaboliti tossici che varia nei singoli individui, probabilmente a causa dei polimorfismi genetici nelle vie di metabolizzazione dei farmaci. Tuttavia è difficile ignorare gli aspetti clinici della reazione allergica (per es., la prevalente eosinofilia tissutale, gli autoanticorpi ecc.) che, seppur occasionalmente, può verificarsi. Sono stati descritti modelli in vitro nei quali si dimostra la presenza di linfociti citotossici contro epatociti di coniglio modificati dall'incubazione con il farmaco potenzialmente tossico. Inoltre, in molti casi l'epatotossicità da farmaco si associa alla comparsa di autoanticorpi, tra i quali anche alcuni anticorpi antimicrosoma di fegato-rene (anti-LKM2), diretti contro un enzima del citocromo P450. Allo stesso modo, in alcuni casi particolari è stato dimostrato che il farmaco, o un suo metabolita, si lega a un componente cellulare dell'ospite formando un aptene; si ritiene che la risposta del sistema immunitario contro questo "neoantigene" svolga un ruolo importante nella patogenesi del danno epatico. Per questa ragione alcuni specialisti suddividono l'epatotossicità idiosincrasica da farmaci in forme da ipersensibilità (allergiche) e in forme "metaboliche". Comunque, nonostante numerose eccezioni, nella maggior parte dei casi di danno epatico da farmaco di tipo idiosincrasico è difficile sostenere che vi sia una vera e propria allergia alla sostanza farmacologica.

Nelle reazioni idiosincrasiche le alterazioni istologiche sono più variabili rispetto a quelle causate dalle epatotossine dirette: anche se vi sono dei quadri più frequenti, lo stesso composto può dar luogo a diversi aspetti anatomopatologici. A seconda del farmaco coinvolto, l'epatite idiosincrasica può causare un quadro clinico e morfologico simile a quello dell'epatite virale (per es., l'alotano) o a quello di un'ostruzione delle vie biliari extraepatiche con aspetti morfologici di colestasi. La colestasi da farmaco varia da forme lievi a forme estremamente gravi: 1) lieve colestasi con limitato danno epatocellulare (per es., estrogeni, androgeni 17-α-sostituti; 2) colestasi infiammatoria (per es., fenotiazine, acido clavulanico-amoxicillina, oxacillina, eritromicina estolato); 3) colangite sclerosante (per es., dopo infusione intraepatica del chemioterapico floxuridina nelle metastasi da carcinoma primitivo del colon); 4) scomparsa dei dotti biliari, colestasi "duttopenica", simile a quella osservata nel rigetto cronico dopo trapianto di fegato (per es., carbamazepina, clorpromazina, antidepressivi triciclici). La colestasi può derivare dal legame dei farmaci con i sistemi di trasporto localizzati sulla membrana dei canalicoli biliari, dall'accumulo di acidi biliari tossici a causa dell'insufficienza della pompa canalicolare, o da difetti genetici che si riflettono sulle proteine di trasporto a livello canalicolare. Dal punto di vista morfologico possono essere presenti anche necrosi a ponte (per es., metildopa) o, più raramente, granulomi epatici (per es., sulfonamidi). Alcuni farmaci causano steatosi macro- o microvescicolare o steatoepatite, che in alcuni casi è stata attribuita a malfunzionamento mitocondriale e perossidazione lipidica. Una grave epatotossicità associata a steatoepatite, verosimilmente come conseguenza di tossicità mitocondriale, viene osservata con frequenza crescente nei pazienti in terapia antiretrovirale con inibitori della trascrittasi inversa (per es., zidovudina, didanosina) o inibitori della proteasi (per es., indinavir, ritonavir) per l'infezione da HIV (vedi Cap. 182). Di solito l'epatotossicità mitocondriale di questi agenti antiretrovirali è reversibile, al contrario dell'epatotossicità grave e non reversibile associata a danno mitocondriale (inibizione della DNA polimerasi γ), causa di insufficienza epatica acuta, osservata durante i primi studi clinici con la fialuridina, un analogo fluorurato della pirimidina oggi abbandonato, dotato di una potente attività antivirale contro il virus dell'epatite B. Un altro bersaglio potenziale per l'epatotossicità da intolleranza ai farmaci è rappresentato dalle cellule della parete dei sinusoidi; se queste sono danneggiate da alte dosi di agenti chemioterapici (per es., ciclofosfamide, melfalan, busulfan) somministrati prima del trapianto di midollo, si può sviluppare la malattia veno-occlusiva.

Non tutti gli effetti collaterali epatici da farmaco vengono classificati come tossici o idiosincrasici. Per esempio, i contraccettivi orali a base di estroprogestinici possono causare alterazioni degli esami epatici e determinare occasionalmente ittero. Tuttavia, essi non causano necrosi o steatosi, le manifestazioni di ipersensibilità sono di solito assenti e la suscettibilità allo sviluppo di colestasi da contraccettivi orali sembra essere geneticamente determinata. Questa colestasi indotta da estrogeni è più comune nelle donne con colestasi della gravidanza, una patologia legata a difetti genetici che interessano le proteine di trasporto canalicolare associate a resistenza multipla ai farmaci. Sono stati identificati altri casi di tossicità epatica da farmaco su base genetica. Per esempio, circa il 10% della popolazione manca dell'enzima 2D6 citocromo P450 e ha un'alterata attività dell'enzima debrisochinina-4-idrossilasi, una condizione che si trasmette in modo autosomico recessivo. Di conseguenza questi pazienti non possono metabolizzare alcuni farmaci quali desipramina, propranololo e chinidina, e hanno un rischio aumentato di epatotossicità in seguito all'impiego di questi farmaci.

Alcune forme di epatotossicità da farmaci sono così rare, cioè si verificano in meno di 1 su 10000 soggetti, che non vengono evidenziate nel corso di studi clinici comprendenti solo migliaia di individui e condotti per ottenere la registrazione del farmaco. Un esempio di tale rara, ma grave, epatotossicità da intolleranza ai farmaci successiva all'approvazione e all'impiego su vasta scala è quello relativo al troglitazone, un agonista γ-recettore attivante la proliferazione di perossisomi, che rappresenta il primo esempio di un agente sensibilizzante della categoria dei tiazolidinedioni introdotto nel mercato. Questo caso di epatotossicità da farmaci non è stato riconosciuto se non dopo molto tempo dalla sua commercializzazione, sottolineando così l'importanza di controlli post-marketing per l'identificazione di farmaci tossici e per il loro ritiro dal mercato. Fortunatamente questa epatotossicità non si osserva con gli agenti insulino-sensibilizzanti della classe dei tiazolinedioni di seconda generazione come il rosiglitazone e il pioglitazone; infatti, negli studi clinici su queste molecole la frequenza di elevazione delle transaminasi non differiva dal gruppo placebo, e i casi di danno epatico sono risultati rari.

Poiché la diagnosi di epatite da farmaci è molto spesso di natura ipotetica e molte altre cause producono un quadro clinico-patologico simile, spesso un nesso causale tra l'uso di un farmaco e il successivo danno epatico risulta difficile da stabilire. Il rapporto causa-effetto è decisamente più evidente per quanto riguarda le epatotossine dirette che inducono un danno epatico con alta frequenza e con un breve periodo di latenza. D'altra parte, le reazioni idiosin-

crasiche si possono anche riprodurre in alcuni casi, quando, dopo un periodo di benessere, si presentano gli stessi sintomi in seguito a una nuova somministrazione del farmaco. Dal punto di vista etico, però, una simile metodica non è proponibile a causa delle gravi conseguenze che essa potrebbe comportare.

Generalmente, l'epatotossicità da farmaci non è più frequente nei soggetti affetti da epatopatia cronica. Le eccezioni comprendono l'epatotossicità da acido acetilsalicilico, metotrexato, isoniazide (solo in certi casi) e farmaci antiretrovirali per l'infezione da HIV.

EPATOPATIE TOSSICHE E DA FARMACI

Il trattamento è quasi solo di supporto, a eccezione dell'epatotossicità da paracetamolo (vedi oltre). Il trapianto epatico può essere eseguito per salvare la vita (vedi Cap. 304) di pazienti con epatite fulminante da farmaci. Il farmaco sospetto deve essere immediatamente escluso dalla terapia al primo segno di effetti dannosi. Nel caso di esposizione a epatotossine dirette, è importante tenere presente che, oltre al fegato, anche il rene e altri organi vitali possono essere interessati in maniera ugualmente grave. L'efficacia dei seguenti farmaci non è mai stata dimostrata: glucocorticoidi nell'epatotossicità da farmaci con caratteristiche di tipo allergologico; silibinina nell'avvelenamento da funghi epatotossici; acido usodesossicolico nell'epatotossicità da farmaci di tipo colestatico.

Nella tabella 299-2 sono riportate diverse classi di composti chimici con le caratteristiche del relativo danno epatico. Alcuni farmaci sembrano in grado di produrre un danno di natura cronica oltre che acuta. Per esempio, l'ossifenisatina, l'α-metildopa e l'isoniazide sembrano potenzialmente responsabili di epatite cronica attiva, mentre l'alotano e il metotrexato sembrerebbero in grado di indurre cirrosi. Una sindrome simile alla cirrosi biliare primitiva è stata descritta in seguito a terapia con clorpromazina, metiltestosterone, tolbutamide e altri farmaci. L'intossicazione da vitamina A e da arsenico, la somministrazione di diossido di torio e l'esposizione al cloruro di vinile inducono modificazioni nella struttura epatica, fino a dar luogo a ipertensione portale in assenza di cirrosi. Gli stessi agenti, esclusa la vitamina A, sembrano coinvolti nell'eziopatogenesi dell'angiosarcoma epatico. I contraccettivi orali sembrano responsabili dell'insorgenza di adenomi epatici e, più raramente, di epatocarcinomi e occlusione delle vene epatiche (sindrome di Budd-Chiari). La peliosi epatica (o cisti ematica del fegato) è una rara lesione epatica descritta in pazienti sottoposti a terapia con steroidi anabolizzanti. L'esistenza di queste forme di danno epatico allarga il campo delle alterazioni che il fegato può subire a causa di agenti chimici e sottolinea la necessità di un'anamnesi farmacologica completa nei pazienti portatori di un'alterazione epatica.

Di seguito vengono descritte alcune forme cliniche di reazioni epatiche da farmaci o da agenti chimici.

EPATOTOSSICITÀ DA PARACETAMOLO (ACETAMINOFENE) (TOSSICITÀ DIRETTA)

Questa molecola può provocare gravi forme di necrosi epatica centrolobulare se sono state ingerite grandi quantità a scopo suicida, o accidentalmente nei bambini. Negli Stati Uniti e in Inghilterra l'epatotossicità da paracetamolo è la più comune causa di insufficienza epatica acuta. Una singola dose di 10-15 g, o anche meno, può causare un quadro clinico di danno epatico, mentre l'ingestione di 25 g o più è generalmente, anche se non immancabilmente, fatale. I livelli plasmatici del farmaco sono in diretta relazione con la gravità del danno epatico: a 4 ore dall'ingestione, infatti, concentrazioni superiori a 300 μg/ml sono indicative di un grave interessamento epatico, mentre livelli al di sotto di 150 μg/ml indicano che è improbabile che si verifichino importanti lesioni all'organo. Nelle prime ore (4-12 ore dall'ingestione) compaiono nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e shock; 24-48 ore più tardi questi sintomi si attenuano e si manifestano i segni dell'interessamento epatico. Le alterazioni biochimiche più evidenti e l'insufficienza epatica possono non manifestarsi sino a 4-6 giorni dopo l'ingestione; non è raro osservare livelli di aminotrasferasi nell'ordine delle 10000 unità, che superano quindi abbondantemente quelli rilevabili nei pazienti con epatite virale. Altri organi coinvolti sono il rene e il miocardio.

TABELLA 299-2 PRINCIPALI ALTERAZIONI DEL QUADRO ISTOLOGICO EPATICO DOVUTE A FARMACI D'USO COMUNE E AD AGENTI CHIMICI[a]

Alterazione istologica prevalente	Classe dell'agente	Esempio
Colestasi	Antiaggreganti piastrinici	Clopidogrel
	Antibiotici	Eritromicina, nitrofurantoina, rifampicina, amoxicillina-acido clavulanico, oxacillina
	Antidepressivi	Duloxetina, mirtazapina, antidepressivi triciclici
	Antiepilettici	Carbamazepina
	Antinfiammatori	Sulindac
	Antipertensivi	Irbesartan
	Antitiroidiei	Metimazolo
	Antitumorali	Steroidi anabolizzanti, busulfito, tamoxifene, irinotecan
	Calcio-antagonisti	Nifedipina, verapamil
	Contraccettivi orali	Noretinodrel con mestranolo
	Immunosoppressori	Ciclosporina
	Ipoglicemizzanti orali	Clorpropamide
	Ipolipemizzanti	Ezetimibe
	Steroidi anabolizzanti	Metiltestosterone
	Tranquillanti	Clorpromazina[b]
Steatosi epatica	Antiaritmici	Amiodarone
	Antibiotici	Tetracicline (e.v. ad alte dosi)
	Antiepilettici	Acido valproico
	Antitumorali	Asparaginasi, metotrexato
	Antivirali	Dideossinucleosidi (per es., zidovudina), inibitori della proteasi (indinavir, ritonavir)
Epatite	Anestetici	Alotano[c]
	Antiandrogeni	Flutamide
	Antibiotici	Isoniazide[c], rifampicina, nitrofurantoina, telitromicina, minociclina, pirazinamide, trovafloxacina[d]
	Antidepressivi	Iproniazide, amitriptilina, imipramina, trazodone, venlafaxina, fluoxetina, paroxetina, duloxetina, sertralina, nefazodone[d]
	Antiepilettici	Fentoina, carbamazepina
	Antifungini	Ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo
	Antinfiammatori	Ibuprofene, indometacina, diclofenac, sulindac, bomfenac
	Antipertensivi	Metildopa, captopril, enalapril, lisinopril, losartan
	Antipsicotici	Risperidone
	Antivirali	Zidovudina, didanosina, stavudina, nevirapina, ritonavir, indinavir
	Calcio-antagonisti	Nifedipina, verapamil, diltiazem
	Diuretici	Clorotiazide
	Inibitori della ricaptazione della noradrenalina	Atomoxetina
	Inibitori delle colinesterasi	Tacrina
	Ipoglicemizzanti orali	Troglitazone[d], acarbosio
	Lassativi	Ossifenisatina[c,d]
Epatite associata a colestasi	Antibiotici	Amoxicillina-acido clavulanico, trimetoprim-sulfametoxazolo
	Antifungini	Terbinafina
	Immunosoppressori	Azatioprina
	Ipolipemizzanti	Acido nicotinico, lovastatina, ezetimibe
Necrosi (tossica)	Analgesici	Paracetamolo
	Funghi	*Amanita phalloides*
	Idrocarburi	Tetracloruro di carbonio
	Metalli	Fosforo giallo
	Solventi	Dimetilformamide
Granulomi	Antiaritmici	Chinidina, diltiazem
	Antibiotici	Sulfamidici
	Antiepilettici	Carbamazepina
	Antinfiammatori	Fenilbutazone
	Inibitori della xantina ossidasi	Allopurinolo

[a] Alcuni agenti determinano più di un tipo di danno epatico e compaiono in più di una categoria.
[b] Raramente associata a lesioni simili alla cirrosi biliare primitiva.
[c] Talvolta associati a epatite cronica, nevrosi epatica "a ponte" o cirrosi.
[d] Farmaci ritirati dal commercio per tossicità epatica grave.

Il paracetamolo è metabolizzato in innocuo solfato e metaboliti glucuronidi, soprattutto attraverso una reazione di fase II; tuttavia una piccola quota di paracetamolo viene trasformata in un metabolita epatotossico da parte del citocromo P450 2E1 con una reazione di fase I. Questo metabolita, l'*N*-acetil-benzochinone-imina (NAPQI), viene trasformato, mediante legame al glutatione "epatoprotettivo", in acido mercapturico, che è innocuo e idrosolubile e viene escreto dal rene. Quando vengono prodotte quantità eccessive di NAPQI o quando i livelli di glutatione sono bassi, la quantità di glutatione disponibile non è sufficiente a complessare tutto il metabolita tossico prodotto, che quindi si lega covalentemente a macromolecole epatocitarie nucleofile, formando "addotti" paracetamolo-proteine. Questi complessi, che possono essere dosati nel siero mediante cromatografia liquida ad alta prestazione, potrebbero in futuro essere utilizzati come marcatori diagnostici del danno da paracetamolo. Si ritiene che il legame del paracetamolo alle molecole epatocitarie determini necrosi degli epatociti, ma l'esatta sequenza e il meccanismo con cui questo avviene sono sconosciuti. Il danno epatico può essere potenziato da precedente somministrazione di alcol, fenobarbital o altri farmaci, da condizioni che stimolano l'ossidazione o da condizioni, come il digiuno, che riducono i livelli epatici di glutatione. Si è dimostrato, nel modello murino di epatotossicità da paracetamolo, che il recettore CAR per gli xenobiotici (sostanze ambientali esogene) è in grado di determinare l'induzione degli enzimi per il metabolismo del paracetamolo e quindi di regolare e aumentare l'epatotossicità. La cimetidina inibisce gli enzimi P450 e quindi la potenziale capacità di ridurre la produzione di metabolici tossici. L'alcol induce il citocromo CYP2E1; di conseguenza, l'ingestione di paracetamolo in alcolisti cronici causa la produzione di elevati livelli del metabolica tossico NAPQ1. Quindi, negli alcolisti cronici la dose tossica di paracetamolo può essere addirittura di soli 2 g e gli alcolisti dovrebbero essere specificamente avvertiti che anche dosi standard di questo farmaco, che è comunemente utilizzato, possono essere pericolose. Queste "disavventure terapeutiche" possono anche verificarsi, seppure occasionalmente, in pazienti con malattie febbrili o gravi sindromi dolorose; in questo caso, numerosi giorni di anoressia e di ridotta alimentazione, associati a regolare somministrazione di dosi elevate di paracetamolo, riducono i livelli di glutatione ma aumentano i livelli di NAPQ1, anche in assenza di un'anamnesi di riconosciuta overdose di paracetamolo. Recentemente, elevazioni delle transaminasi sono state rilevate nel 31-44% dei pazienti trattati per 14 giorni con le dosi massime raccomandate di paracetamolo, ovvero 4 g al giorno (somministrati in monoterapia o come terapia di combinazione con oppioidi). È curioso che in pazienti con malattia epatica non alcolica il paracetamolo, alle dosi raccomandate, sia l'analgesico/antipiretico più sicuro.

T SOVRADOSAGGIO DI PARACETAMOLO

Il trattamento consiste nella lavanda gastrica, nelle misure terapeutiche di sostegno e nella somministrazione di carbone attivo o di colestiramina, allo scopo di prevenire un ulteriore assorbimento. Questo provvedimento è però inefficace se attuato dopo 30 minuti dall'ingestione. Il rischio di epatotossicità da paracetamolo viene stimato in possibile, probabile o elevato sulla base di un nomogramma **(Fig. 299-1)** disponibile nei dipartimenti di pronto soccorso, che tiene conto dei livelli plasmatici di paracetamolo in funzione delle ore trascorse dall'ingestione. Nei pazienti con livelli plasmatici elevati di paracetamolo (>200 μg/ml dopo 4 ore o >100 μg/ml dopo 8 ore dall'ingestione), la somministrazione di composti sulfidrilici, come la cisteamina, la cisteina o la *N*-acetilcisteina, riduce l'entità del danno epatico. L'azione di questi composti è dovuta all'apporto di gruppi sulfidrilici che sono in grado di legare il farmaco e alla stimolazione della sintesi di glutatione. La terapia dovrebbe essere iniziata entro 8 ore dall'ingestione, ma può essere efficace anche quando è somministrata tardivamente, da 24 a 36 ore dopo l'intossicazione. L'utilità di una somministrazione ancora più tardiva di questi composti è incerta. L'uso di routine di *N*-acetilcisteina ha ridotto significativamente i casi di decesso per epatotossicità da paracetamolo. Quando somministrata per via orale, l'*N*-acetilcisteina deve essere diluita in una soluzione al 5%. La dose di attacco è di 140 mg per kg di peso corporeo, seguita da 70 mg per kg di peso corporeo ogni 4 ore per 15-20 dosi. Ogni volta che si visita un paziente con potenziale epatotossicità da paracetamolo, dovrebbe essere avvertito il centro locale antiveleni. Il trattamento può essere interrotto quando i livelli plasmatici di paracetamolo indicano un basso rischio di danno epatico. Il trapianto di fegato può rappresentare l'unica opzione terapeutica se compaiono segni di insufficienza epatica (per es., ittero ingravescente, coagulopatia, confusione mentale), nonostante la terapia con *N*-acetilcisteina per l'epatotossicità di paracetamolo. Alcuni dati preliminari suggeriscono che i livelli iniziali di lattato nel sangue arterioso possono essere in grado di distinguere, tra i pazienti con insufficienza epatica acuta, quelli che con elevata probabilità dovranno essere sottoposti a trapianto di fegato (livelli di lattato >3,5 nmol/l) da quelli che probabilmente sopravviveranno senza necessità di trapianto.

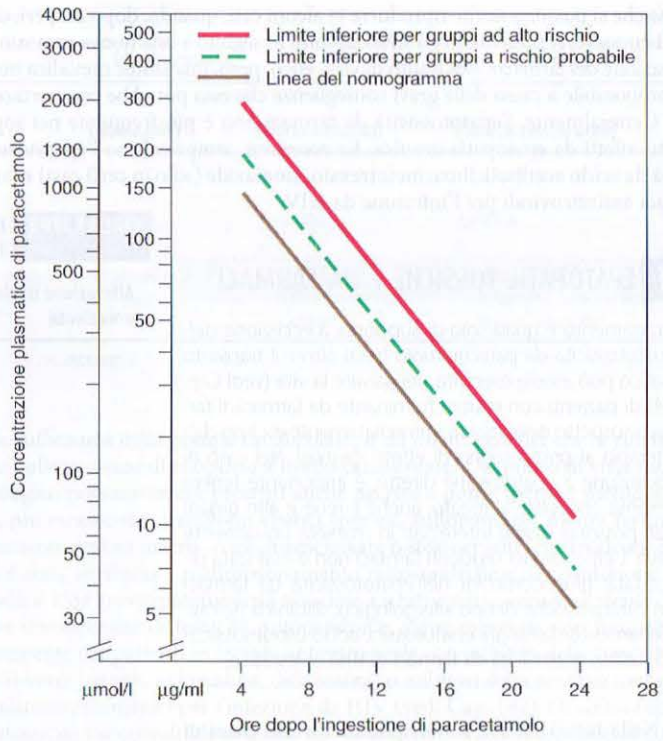


FIGURA 299-1 Nomogramma per calcolare il rischio di epatotossicità da paracetamolo (acetaminofene) in rapporto alla concentrazione plasmatica. (*Da:* BH Rumack, H Matteww, *Pediatrics* 55:871, 1975.)

Generalmente coloro che sopravvivono a un'overdose di paracetamolo non presentano segni di lesioni residue a livello epatico. Sembra, tuttavia, che in alcuni pazienti una somministrazione ripetuta o prolungata di paracetamolo possa indurre lo sviluppo di epatite cronica e cirrosi.

EPATOTOSSICITÀ DA ALOTANO (REAZIONE IDIOSINCRASICA)

Sebbene oggigiorno l'alotano venga utilizzato raramente come anestetico, l'epatotossicità da alotano è stata uno dei primi e più studiati modelli di epatotossicità da intolleranza ai farmaci. L'alotano è un idrocarburo fluorurato, non esplosivo, strutturalmente simile al cloroformio, che si usa a scopo anestetico. Il suo utilizzo in alcuni pazienti (gran parte dei quali era già stata esposta a questo agente chimico) ha dato luogo a una grave necrosi epatica. Le lesioni non sono riproducibili nell'animale e si verificano assai raramente e con insorgenza tardiva nell'uomo: tutto ciò depone per un meccanismo di sensibilizzazione e non per un danno epatotossico diretto. Tuttavia, i segni di ipersensibilità si verificano in meno del 25% dei casi. È stata postulata una predisposizione genetica a una reazione idiosincrasica, che rappresenta il più probabile meccanismo con cui l'alotano esercita i suoi effetti tossici. I soggetti più predisposti sarebbero gli adulti, le persone obese e le donne. I sintomi che compaiono durante la prima settimana dopo la somministrazione di alotano sono febbre, moderata leucocitosi ed eosinofilia. L'ittero compare dopo 7-10 giorni dall'esposizione al farmaco, ma può anche manifestarsi più precocemente, specie se vi erano state precedenti somministrazioni. Nausea e vomito possono precedere la comparsa dell'ittero; vi è una lieve epatomegalia, spesso dolente, e si ha un aumento delle transaminasi. Le alterazioni anatomo-patologiche sono sovrapponibili a quelle che si verificano nella necrosi epatica massiva da epatite virale. La percentuale di mortalità, non sicuramente stabilita, è intorno al 20-40% dei casi con grave interessamento epatico. La somministrazione di alotano, quindi, deve essere accuratamente evitata se, in seguito a una precedente esposizione a tale agente chimico, il paziente ha presentato ittero e febbre, specie se tardivi. In tali casi è sconsigliato anche l'uso del metossiflurano, a causa di possibili reazioni crociate con l'alotano. Gli idrocarburi anestetici alogenati di ultima generazione, che hanno in gran parte sostituito l'alotano, eccetto in rari casi (per es., alcuni interventi chirurgici al torace), sembrano essere meno epatotossici.

EPATOTOSSICITÀ DA METILDOPA (REAZIONE TOSSICA E IDIOSINCRASICA)

In circa il 5% dei pazienti in terapia con questo farmaco si notano lievi alterazioni dei test di funzionalità epatica che scompaiono spontaneamente

senza che sia necessario sospendere la somministrazione. In meno dell'1% dei pazienti si manifestano quadri simili a un'epatite virale, a un'epatite cronica attiva o, più raramente, a una reazione colestatica, a distanza di 1-20 settimane dall'inizio della terapia. Nella metà dei casi l'intervallo di tempo è inferiore alle 4 settimane. Si possono manifestare febbre, anoressia e malessere, come sintomi prodromici, alcuni giorni prima della comparsa dell'ittero. Altri segni, come rash cutaneo, linfoadenopatia, artralgie ed eosinofilia, sono più rari. In questi pazienti raramente si dimostra la presenza di marcatori immunologici di una reazione autoimmunitaria: in meno del 5% dei casi si osserva un'anemia emolitica positiva al test di Coombs. Nel 15% dei casi con tossicità epatica da α-metildopa le caratteristiche cliniche, biochimiche e istologiche sono simili a quelle di un'epatite cronica attiva, associata o meno a necrosi a ponte e cirrosi macronodulare. Con la sospensione del farmaco, la malattia di solito si risolve. Per quanto la metildopa sia attualmente utilizzata solo raramente, la sua epatotossicità è molto ben conosciuta. Tra gli antipertensivi più frequentemente impiegati, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), quali captopril ed enalapril, sono stati ritenuti responsabili, anche se raramente, di epatotossicità (principalmente colestasi ed epatite colestatica, ma anche danno epatocellulare). È improbabile che gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, come il losartan, si comportino come epatotossine, anche se sono stati riportati rari casi di danno epatico in soggetti che ne facevano uso.

EPATOTOSSICITÀ DA ISONIAZIDE (REAZIONE TOSSICA E IDIOSINCRASICA)

Durante le prime settimane di trattamento con questo farmaco antitubercolare il 10% dei pazienti presenta un aumento delle transaminasi, probabilmente a causa di una reazione di adattamento a un metabolita tossico. I valori (generalmente inferiori alle 200 unità) tornano alla norma entro poche settimane, sia che la terapia venga sospesa sia che continui. Nell'1% dei pazienti trattati si sviluppa un quadro simile a un'epatite virale; in circa la metà dei casi ciò avviene durante i primi 2 mesi di terapia, mentre nell'altra metà può verificarsi anche dopo diversi mesi. La biopsia epatica fornisce un quadro istologico analogo a quello dell'epatite virale o della necrosi a ponte. La malattia può essere grave, con una mortalità del 10%. Vi è un rapporto diretto tra età del paziente e gravità del quadro clinico: danni epatici rilevanti sono infatti molto più frequenti dopo i 35 anni; la frequenza più elevata si osserva dopo i 50 anni, quella più bassa prima dei 20. Nei pazienti di età superiore a 50 anni seguiti attentamente durante la terapia, l'epatotossicità è stata osservata in solo circa il 2% dei casi, molto al di sotto del rischio stimato da studi precedenti. L'epatotossicità dell'isoniazide viene potenziata da alcol, rifampicina e pirazinamide. Febbre, eruzione cutanea, eosinofilia e altre manifestazioni allergiche sono poco frequenti. Un derivato tossico dell'acetilidrazina, metabolita dell'isoniazide, sarebbe l'agente responsabile del danno epatico e i pazienti classificati come acetilatori rapidi sarebbero più suscettibili al danno. In alcuni studi, tuttavia, viene riportato l'esatto opposto: gli acetilatori lenti sono più propensi a sviluppare l'epatotossicità e questa può essere più grave che negli acetilatori rapidi. Contrariamente a quanto riportato in segnalazioni pubblicate in passato, studi più recenti suggeriscono che l'epatotossicità dovuta all'isoniazide, come pure alla terapia di combinazione antitubercolare che comprende l'isoniazide, si verifichi con maggiore probabilità in pazienti affetti da epatite cronica B. In rari casi è stato descritto un quadro di epatite cronica attiva. Nei pazienti trattati con isoniazide è quindi consigliabile eseguire un attento monitoraggio dei test di funzione epatica.

EPATOTOSSICITÀ DA SODIO VALPROATO (REAZIONE TOSSICA E IDIOSINCRASICA)

Il valproato di sodio, un farmaco anticonvulsivante utilizzato nel trattamento del piccolo male e di altre patologie convulsivanti, è stato associato allo sviluppo di grave tossicità epatica e, raramente, a decessi, soprattutto in bambini, ma anche in adulti. In circa il 45% dei pazienti in terapia con sodio valproato si verifica un aumento asintomatico dei livelli di transaminasi. Queste modificazioni "adattative" sembrano prive di rilevanza clinica; infatti, pur continuando la terapia, generalmente non si instaura il quadro tossico. Nei rari pazienti in cui compaiono ittero, encefalopatia e segni vari di insufficienza epatica, il quadro istologico dimostra microdepositi vescicolari di grasso e necrosi a ponte, soprattutto nella zona centrolobulare, talvolta associati a danno ai dotti biliari. È molto probabile che l'agente tossico sia l'acido 4-pentenoico, metabolita del sodio valproato, che non sarebbe pertanto direttamente epatotossico. L'epatotossicità da sodio valproato è più frequente nei soggetti con deficit enzimatici mitocondriali e può essere attenuata con la somministrazione di carnitina, il cui contenuto può essere fortemente ridotto dal sodio valproato.

EPATOTOSSICITÀ DA FENITOINA (REAZIONE IDIOSINCRASICA)

La fenitoina, conosciuta in passato come difenilidantoina, farmaco basilare nella cura dell'epilessia, è stato in rari casi individuato come agente causale di una sindrome simile a una grave epatite, talvolta persino letale. In molti di questi casi l'epatite si associava a febbre elevata, linfoadenopatia, rash cutaneo (sindrome di Stevens-Johnson o dermatite esfoliativa), leucocitosi ed eosinofilia, suggerendo così un meccanismo di ipersensibilità a mediazione immunitaria. D'altra parte, sembra che vi sia anche la possibilità di un'idiosincrasia su base metabolica responsabile del danno epatico. La fenitoina viene metabolizzata a livello epatico dagli enzimi del citocromo P450, che danno luogo alla formazione di metaboliti che comprendono gli ossidi di arene elettrofili, molto reattivi. Tali composti, normalmente, vengono inattivati dall'epossido idrolasi. Un difetto, congenito o acquisito, dell'attività di questo enzima potrebbe comportare un legame covalente dei metaboliti tossici con le macromolecole epatiche, causando così il danno d'organo. Indipendentemente dalla patogenesi, la reazione da farmaco si manifesta, in genere, durante i primi 2 mesi di terapia. Fatta eccezione per l'eosinofilia, a livello epatico, i quadri clinico, biochimico e istologico sono sovrapponibili a quelli di un'epatite virale. In rari casi, però, l'aspetto più evidente è un danno alle vie biliari che comporta un quadro eclatante di colestasi intraepatica. In una certa percentuale di pazienti in terapia da lungo tempo con fenitoina si osservano aumenti asintomatici delle transaminasi e della fosfatasi alcalina. Queste alterazioni epatiche vengono da alcuni attribuite alle proprietà di induttore enzimatico che caratterizzano il farmaco; le lesioni sono caratterizzate istologicamente da rigonfiamento degli epatociti, senza necrosi infiammatoria o evidenza di epatopatia cronica.

EPATOTOSSICITÀ DA AMIODARONE (REAZIONE TOSSICA E IDIOSINCRASICA)

L'impiego terapeutico di questo potente farmaco antiaritmico si accompagna nel 15-50% dei pazienti a modesto aumento dei livelli di transaminasi, che possono rimanere stabili nel tempo o diminuire anche quando la terapia continua. Queste alterazioni possono manifestarsi giorni o molti mesi dopo l'inizio della terapia. Una parte dei pazienti con transaminasi elevate presenta epatomegalia evidente, ma solo in meno del 5% dei soggetti si sviluppa una malattia epatica clinicamente importante. Il farmaco causa fosfolipidosi a livello ultrastrutturale senza evidenza clinica di epatopatia e interferisce con il metabolismo ossidativo epatico a funzione mista di altri farmaci. L'amiodarone e il suo principale metabolita, il desetilamiodarone, si accumulano nei lisosomi e nei mitocondri degli epatociti e nell'epitelio dei dotti biliari. L'aumento relativamente frequente delle transaminasi è un effetto epatotossico diretto, prevedibile e dose-dipendente. D'altra parte, nei rari casi di epatopatia clinicamente evidente e sintomatica il danno epatico è simile a quello dell'epatite alcolica. Questo danno, definito pseudoalcolico, si manifesta con un quadro istologico che può variare dalla steatosi all'infiltrazione neutrofila e al reticolo ialino di Mallory osservati nell'epatite alcolica, fino alla cirrosi. La dimostrazione alla microscopia elettronica di corpi lamellari lisosomiali carichi di fosfolipidi può rendere più agevole la diagnosi differenziale tra epatotossicità da amiodarone ed epatite alcolica classica. La lesione epatica da amiodarone sembra essere dovuta a un'intolleranza metabolica che determina la formazione di metaboliti epatotossici. Più raro è il quadro di necrosi epatocellulare acuta idiosincrasica, simile all'epatite virale o all'epatite colestatica. Occasionalmente possono formarsi granulomi epatici. Poiché l'amiodarone ha una lunga emivita, il danno epatico può continuare a manifestarsi per mesi anche dopo la sospensione del farmaco.

EPATOTOSSICITÀ DA ERITROMICINA (REAZIONE IDIOSINCRASICA COLESTATICA)

Il più importante effetto collaterale associato all'eritromicina, più frequente nei bambini che negli adulti, è la rara comparsa di una reazione colestatica. Gran parte di queste reazioni si verifica dopo somministrazione di eritromicina estolato, ma anche le altre preparazioni possono causare questo effetto. Le manifestazioni cliniche compaiono, in genere, nelle prime 2 o 3 settimane di terapia e comprendono nausea, vomito, febbre, ittero, dolore all'ipocondrio destro, leucocitosi, lieve incremento delle transaminasi. Il quadro clinico può ricordare quello della colecistite acuta o della colangite batterica. La biopsia epatica mostra gradi variabili di colestasi, infiltrato portale costituito da linfociti, polimorfonucleati ed eosinofili e necrosi focale diffusa degli epatociti. I sintomi e le alterazioni di laboratorio scompaiono pochi giorni dopo la sospensione del farmaco. Non sono mai state segnalate sequele di tipo cronico; l'esatto meccanismo patogenetico di questa reazione non è conosciuto.

EPATOTOSSICITÀ DA CONTRACCETTIVI ORALI (REAZIONE COLESTATICA)

La somministrazione di contraccettivi orali estroprogestinici è responsabile di colestasi intrapatica con prurito e ittero in una piccola percentuale di donne, che si manifesta settimane o mesi dopo l'assunzione. Le pazienti che hanno sofferto di ittero gravidico ricorrente, di prurito grave durante la gravidanza o che appartengono a famiglie in cui si siano verificati casi simili sembrano particolarmente suscettibili. Gli esami di laboratorio sono normali (a eccezione delle alterazioni dei test di funzionalità epatica) e non si

osservano manifestazioni sistemiche di ipersensibilità. L'esame istologico evidenzia una colestasi con accumuli di bile nei canalicoli dilatati e un'intensa colorazione degli epatociti dovuta alla bilirubina. Contrariamente a quanto avviene nelle reazioni indotte dalla clorpromazina, non vi è infiltrato portale. Le lesioni regrediscono completamente alla sospensione del farmaco e non lasciano sequele. Le due componenti ormonali steroidee sembrano agire in modo sinergico sulla funzionalità epatica, con una probabile maggiore influenza degli estrogeni. I contraccettivi orali sono controindicati nelle donne con anamnesi di ittero gravidico ricorrente. Come già riportato, l'uso di contraccettivi orali è stato altresì posto in relazione con l'insorgenza di neoplasie epatiche primitive benigne e, raramente, anche maligne, dilatazione dei sinusoidi periferici e occlusione delle vene epatiche. L'iperplasia focale nodulare del fegato non è più frequente tra chi fa uso di contraccettivi orali.

EPATOTOSSICITÀ DA STEROIDI ANABOLIZZANTI CON SOSTITUZIONE 17,α-ALCHILICA (REAZIONE COLESTATICA)

Nella maggioranza dei pazienti che assumono queste sostanze, generalmente utilizzate nella terapia dell'insufficienza del midollo osseo, ma usate anche illecitamente senza indicazione medica dagli atleti per migliorare le loro prestazioni, si verifica una modesta alterazione della funzionalità epatica. Il difetto principale è la riduzione della funzione escretrice, ma il meccanismo patogenetico non è chiaro. L'ittero, dose-dipendente, si verifica in una minoranza dei pazienti e può essere l'unico sintomo di epatossicità; in altri casi si possono avere anche nausea, anoressia e malessere generale; il prurito non è il sintomo principale. I valori sierici delle transaminasi non raggiungono le 100 unità; la fosfatasi alcalina è normale, leggermente aumentata o, in meno del 5% dei pazienti, presente a livelli pari a tre volte o più quelli normali. L'esame istologico mostra un quadro di colestasi senza infiammazione o necrosi. In alcuni casi sono state osservate dilatazione dei sinusoidi epatici e peliosi epatica. L'alterazione è reversibile con la sospensione della terapia, ma talvolta si sono registrati casi letali legati soprattutto alla peliosi. Sono stati riportati casi di associazione con adenoma epatico ed epatocarcinoma.

EPATOTOSSICITÀ DA TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOLO (REAZIONE IDIOSINCRASICA)

Questa combinazione antibiotica è frequentemente impiegata nel trattamento di infezioni dell'apparato urinario in soggetti immunocompetenti e nella profilassi e terapia della polmonite da *Pneumocystis carinii* in pazienti immunodepressi (pazienti sottoposti a trapianto, pazienti con AIDS). L'aumentato impiego di questo preparato ha permesso di riconoscere la sua occasionale epatotossicità. L'epatotossicità da trimetoprim-sulfametoxazolo non è prevedibile; si manifesta dopo un periodo abbastanza uniforme di latenza di diverse settimane ed è spesso accompagnata da eosinofilia, eruzione cutanea e altre manifestazioni tipiche delle reazioni da ipersensibilità. La necrosi epatocellulare è la lesione predominante sia dal punto di vista biochimico che istologico, anche se aspetti colestatici sono abbastanza frequenti. Occasionalmente la lesione si manifesta con colestasi senza necrosi; raramente si osserva un quadro con danno epatico da colangite grave. Nella maggior parte dei pazienti il danno epatico va incontro a regressione e solo in rari casi può causare decesso. Le lesioni epatiche sono dovute al sulfametoxazolo che agisce con meccanismi simili a quelli di altri sulfamidici. Possono comparire eosinofilia tissutale e granulomi. Il rischio di epatotossicità da trimetoprim-sulfametoxazolo è aumentato nei soggetti con infezione da HIV.

INIBITORI DELLA IDROSSIMETILGLUTARIL-COENZIMA A (HMG-CoA) RIDUTTASI ("STATINE") (REAZIONE IDIOSINCRASICA MISTA EPATOCELLULARE E COLESTATICA)

Circa l'1-2% dei pazienti che assumono lovastatina, simvastatina, pravastatina e fluvastatina o una delle più recenti "statine" per il trattamento dell'ipercolesterolemia ha un aumento (>3 volte i valori normali) asintomatico e reversibile delle transaminasi. In molti casi sono state descritte lesioni istologiche simili all'epatite acuta, necrosi centrolobulare e colestasi centrolobulare. In una percentuale maggiore di casi si osserva un aumento più lieve delle transaminasi durante le prime settimane di terapia. Un attento monitoraggio degli esami epatici in questi pazienti permette di distinguere tra coloro che sviluppano solo una lieve e transitoria ipertransaminasemia (che possono, quindi, continuare la terapia) e coloro con alterazioni più importanti e sostenute nel tempo, che devono invece sospenderla. Poiché un aumento clinicamente significativo delle transaminasi viene rilevato assai raramente durante l'assunzione di statine, una commissione di epatologi ha riferito alla National Lipid Association's Safety Task Force di ritenere che l'esecuzione degli esami di funzionalità epatica non sia necessaria nei pazienti in terapia con statine, e che in caso di elevazione asintomatica delle transaminasi la terapia con statine non debba essere sospesa. La tossicità delle statine non risulta aumentata nei pazienti con epatite C o steatosi epatica, che possono quindi assumere questi farmaci in condizioni di sicurezza.

NUTRIZIONE PARENTERALE TOTALE (STEATOSI, COLESTASI)

La nutrizione parenterale totale (NPT) è spesso complicata da epatite colestatica attribuibile a steatosi, colestasi o calcolosi (o "fango colecistico"). La steatosi o la steatoepatite è causata dall'eccesso di calorie che derivano dai carboidrati contenuti nei supplementi nutrizionali e questo è il tipo più frequente di malattia epatica associata alla NPT negli adulti. La frequenza di questa complicanza è molto diminuita con l'impiego di formule bilanciate di NPT che contengono lipidi come fonte alternativa di calorie. Nei bambini piccoli, e soprattutto nei neonati prematuri, le forme predominanti di malattia epatica da NPT sono la colestasi e la colelitiasi, causate dalla mancanza di stimolazione del flusso e della secrezione biliare per l'assenza di cibo introdotto oralmente. In questi neonati la colestasi è multifattoriale, con altri fattori importanti che vi contribuiscono, come la sepsi, l'ipossiemia e l'ipotensione; raramente una colestasi da NPT nei neonati culmina in una malattia cronica del fegato e in insufficienza epatica. Quando negli adulti compaiono alterazioni degli esami epatici dovute a NPT, il primo provvedimento da adottare è quello di bilanciare la composizione della NPT con più lipidi. Nei bambini con colestasi indotta da NPT, l'aggiunta di una nutrizione per via orale può ridurre la gravità del problema. Altre strategie terapeutiche suggerite, ma non ancora dimostratesi incontrovertibilmente efficaci, sono basate sulla somministrazione di colecistochinina, acido ursodesossicolico, *S*-adenosil metionina e taurina.

"MEDICINE ALTERNATIVE E COMPLEMENTARI" (EPATITE IDIOSINCRASICA, STEATOSI)

La popolarità dei prodotti a base di erbe, la cui efficacia non è stata dimostrata scientificamente e la cui sicurezza non è stata certificata dagli organi istituzionali di controllo, ha causato alcuni casi di epatotossicità. Tra i prodotti a base di erbe che sono stati associati all'epatite tossica vi sono: Jin Bu Huan (vedi Cap. 10), xiao-chai-hu-tang, germander, chaparral, senna, vischio, skullcap, genziana, comfrey (unguento di consolida, contenente alcaloidi pirrolizidinici), polline delle api, radici di valeriana, olio di pennyroyal, kava, celidonia e tè di erbe. Sono state ben caratterizzate le lesioni istologiche simil-epatite acuta causate dall'uso di Jin Bu Huan: necrosi epatocellulare focale, infiltrazione mononucleata mista degli spazi portali, necrosi coagulativa, degenerazione apoptotica degli epatociti, eosinofilia tissutale e steatosi microvescicolare. Il sovradosaggio di vitamina A danneggia il fegato, così come gli alcalodi pirrolizidinici, che spesso contaminano le preparazioni cinesi di erbe e causano un danno veno-occlusivo che porta a ostruzione delle vene epatiche sinusoidali. Poiché alcuni farmaci della medicina alternativa sono causa di tossicità attraverso i loro metaboliti attivi, l'alcol e i farmaci che stimolano gli enzimi del citocromo P450 possono aumentare la tossicità di alcuni di questi prodotti. Viceversa, alcuni medicinali alternativi possono stimolare il citocromo P450 e quindi causare o aumentare l'epatotossicità dovuta a ben note sostanze epatotossiche di natura farmacologica. A causa dell'uso diffuso di queste preparazioni a base di erbe, è probabile che divenga sempre più frequente il riscontro di casi di epatotossicità; quindi, quando si raccoglie l'anamnesi farmacologia di un paziente con malattia epatica acuta e cronica, si dovrebbe sempre indagare circa l'uso di "medicine alternative" e di altre preparazioni ottenibili senza ricetta.

TERAPIA ANTIRETROVIRALE ALTAMENTE ATTIVA PER L'INFEZIONE DA HIV (TOSSICITÀ MITOCONDRIALE, IDIOSINCRASICA, STEATOSI; EPATOCELLULARE, COLESTATICA E MISTA)

Il riconoscimento di un'epatotossicità da farmaci in soggetti con infezione da HIV è reso più difficile dalle molteplici cause alternative di danno epatico in questi soggetti (epatite cronica di origine virale, steatosi, malattie infiltrative e infezione da micobatteri ecc.), ma l'epatotossicità da farmaci associata alla terpia antiretrovirale altamente attiva (*highly active antiretroviral therapy*, HAART) è una condizione emergente e frequente di danno epatico in soggetti infettati dall'HIV (vedi Cap. 182). Sebbene nessun agente antivirale sia stato riconosciuto come una potente epatotossina, i regimi terapeutici di combinazione che comprendono gli inibitori della trascrittasi inversa e gli inibitori della proteasi sono causa di epatotossicità in circa il 10% dei pazienti trattati. Maggiormente implicate sono le combinazioni che comprendono gli analoghi nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa zidovudina, didanosina e, in misura minore, stavudina, gli inibitori della proteasi ritonavir e indinavir (e anche l'amprenivir quando utilizzato in associazione con il ritonavir) e gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa nevirapina e, meno frequentemente, efavirenz. Questi farmaci provocano soprattutto un danno epatocellulare, ma anche alterazioni di tipo colestatico, e l'impiego prolungato (>6 mesi) di inibitori della trascrittasi inversa è stato associato a lesioni mitocondriali, steatosi e acidosi lattica. Un'iperbilirubinemia indiretta, causata

dall'inibizione diretta della coniugazione della bilirubina da parte della UDP-glicuroniltrasferasi, si rileva in circa il 10% dei pazienti che assumono l'inibitore della proteasi indinavir, di solito in assenza di una concomitante elevazione delle transaminasi o della fosfatasi alcalina. Riuscire a interpretare l'influenza dell'epatotossicità da HAART in pazienti con HIV e co-infezione da virus che provocano l'epatite è un'impresa ardua per i seguenti motivi: 1) sia l'epatite cronica da virus B sia quella da virus C possono influenzare la storia naturale dell'infezione da HIV e la risposta alla HAART; 2) la stessa HAART può influire sull'epatite virale cronica. Per esempio, il ripristino della funzione immunologica tramite la HAART può provocare un danno epatocellulare mediato dal sistema immunitario in pazienti con co-infezione cronica da virus B quando la terapia con un agente antivirale per l'epatite B (per es., l'analogo nucleosidico lamivudina) è sospesa o quando emerge una resistenza all'analogo stesso. L'infezione da HIV, soprattutto con bassi livelli di cellule T CD4+, sembra aumentare la fibrosi epatica che si riscontra nell'epatite cronica C e l'HAART può incrementare i livelli delle transaminasi sieriche e dell'HCV-RNA in pazienti con co-infezione da virus C.

RINGRAZIAMENTI

Il dottor Kurt J. Isselbacher ha contribuito alla stesura di questo capitolo in edizioni precedenti del presente volume.

BIBLIOGRAFIA

BISSELL DM et al: Drug-induced liver injury: Mechanisms and test systems. Hepatology 33:1009, 2001

FARRELL GC, LIDDLE C (guest eds.): Hepatotoxicity in the twenty-first century. Semin Liver Dis 22:109, 2002

KAPLOWITZ N, DELEVE LD (eds): *Drug-Induced Liver Disease*. New York, Marcel Dekker, 2002

LEE WM: Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 349:474, 2003

NAVARRO VJ, SENIOR JR: Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med 354:731, 2006

NOLAN CM et al: Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. JAMA 281:1014, 1999

SCHMIDT LE et al: Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. Hepatology 35:876, 2002

SULKOWSKI MS et al: Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. JAMA 283:74, 2000

ZHANG J et al: Modulation of acetaminophen-induced hepatotoxicity by the xenobiotic receptor CAR. Science 298:422, 2002

ZIMMERMAN HJ et al: Drug-induced liver disease, in *Schiff's Diseases of the Liver*, 8th ed, E Schiff et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999, p 973

300 Epatite cronica

Jules L. Dienstag

Le epatiti croniche sono malattie caratterizzate da diversa eziologia e gravità nelle quali l'infiammazione e la necrosi epatocellulare durano almeno 6 mesi. Le forme più lievi non sono progressive o lo sono solo lentamente, mentre le forme più gravi possono dar luogo a cicatrizzazione e disorganizzazione architetturale e, alla fine, causare cirrosi. Sono note diverse forme di epatiti croniche: epatiti croniche virali, epatiti croniche da farmaci (vedi Cap. 299) ed epatiti croniche autoimmuni. In molti casi gli aspetti clinici e laboratoristici non permettono l'assegnazione a una di queste tre categorie: si ritiene che anche le epatiti "idiopatiche" rappresentino forme di epatite cronica autoimmune. Infine, gli aspetti clinici e laboratoristici tipici dell'epatite cronica si osservano occasionalmente anche in pazienti con patologie ereditarie/metaboliche come la malattia di Wilson (accumulo di rame) e, a volte, anche in soggetti con epatopatie alcoliche (vedi Cap. 301). Anche se tutti i tipi di epatiti croniche condividono alcuni aspetti clinici, laboratoristici e istopatologici, l'epatite cronica virale e quella autoimmune hanno caratteristiche sufficientemente diverse da meritare una trattazione separata. **L'epatite acuta è trattata nel capitolo 298.**

CLASSIFICAZIONE DELL'EPATITE CRONICA

Le distinzioni istopatologiche basate sulla localizzazione e sull'estensione del danno epatico sono comuni a tutte le forme di epatite cronica. Questi aspetti variano dalle forme più lievi, come l'*epatite cronica persistente* e l'*epatite cronica lobulare*, alle forme più gravi, come l'*epatite cronica attiva*. Quando sono state impiegate per la prima volta, queste definizioni avevano anche un significato prognostico, che però è stato messo in discussione da studi più recenti. La classificazione dell'epatite cronica basata principalmente sulle caratteristiche istopatologiche è stata sostituita da una nuova classificazione che combina informazioni cliniche, sierologiche e istologiche. Questa nuova classificazione è basata su: 1) *eziologia*; 2) attività istologica o *grado*; 3) fase di progressione o *stadio*. Quindi, né le caratteristiche cliniche né quelle istologiche, che richiedono la biopsia epatica, sono da sole sufficienti a caratterizzare e distinguere le diverse forme di epatite cronica.

CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA

Le caratteristiche cliniche e la sierologia permettono di stabilire una diagnosi di: *epatite cronica virale* da virus dell'epatite B, B più D o C; 2) *epatite autoimmune*, che comprende diversi sottogruppi (tipi I e II, forse III) a seconda di specifiche caratteristiche sierologiche; 3) epatite cronica da farmaci; 4) *epatite cronica criptogenetica*, nel caso di causa sconosciuta (**Tab. 300-1**). Queste categorie saranno discusse in dettaglio di seguito.

CLASSIFICAZIONE PER GRADO

Il grado (*grading*) è una valutazione istologica dell'attività necroinfiammatoria basata sulla lettura della biopsia epatica. Le caratteristiche istologiche importanti che devono essere valutate sono: 1) l'entità della *necrosi periportale* e della distruzione della lamina limitante di epatociti periportali causate dalle cellule infiammatorie (la cosiddetta *necrosi piecemeal* o *epatite dell'interfaccia*); 2) l'entità della necrosi confluente che unisce o forma ponti tra strutture vascolari – tra spazi portali e spazi portali o, ancor più importante, tra spazi portali e vena centrolobulare – definita *necrosi a ponte*; 3) l'entità della degenerazione degli epatociti e delle necrosi focali all'interno del lobulo; 4) l'entità dell'*infiammazione portale*. Sono stati proposti numerosi sistemi di punteggio che tengono in considerazione queste caratteristiche istologiche; i più conosciuti sono l'indice di attività istologica (*histologic activity index*, HAI) e la stadiazione METAVIR (**Tab. 300-2**). In base alla presenza e al grado di queste caratteristiche di attività istologica, l'epatite cronica viene classificata in lieve, moderata o grave.

CLASSIFICAZIONE PER STADIO

Lo stadio dell'epatite cronica riflette il livello di progressione della malattia ed è basato sull'entità della fibrosi epatica. Quando la fibrosi è così estesa che i setti fibrosi circondano noduli di parenchima e modificano la normale architettura del lobulo epatico, la lesione istologica viene definita *cirrosi*. Lo "staging" si basa sul grado di fibrosi secondo la classificazione nell'ambito di una scala numerica da 0 a 6 (HAI) o da 0 a 4 (METAVIR) (Tab. 300-2).

EPATITE CRONICA VIRALE

Ambedue le epatiti virali trasmesse per via enterica, A ed E, si risolvono spontaneamente e non causano epatite cronica (nonostante rare segnalazioni secondo le quali un'epatite A acuta ha rappresentato la causa scatenante di un'epatite cronica attiva autoimmune in pazienti geneticamente predisposti). Al contrario, in pazienti con epatite B e C e in quelli con epatite D associata a epatite B cronica si manifesta l'intero quadro clinico e anatomopatologico dell'epatite cronica.

EPATITE CRONICA B

La probabilità di sviluppare un'epatite cronica dopo infezione acuta da virus B varia in funzione dell'età. L'infezione perinatale si associa a un'infezione acuta clinicamente silente con probabilità del 90% di sviluppare un'infezione cronica, mentre l'infezione negli adulti giovani dà luogo tipicamente a un'epatite acuta clinicamente manifesta, ma il rischio di cronicizzazione è solo dell'1%. La maggior parte dei casi di epatite cronica B tra gli adulti, tuttavia, si manifesta in pazienti che non hanno mai avuto un episodio di epatite acuta virale clinicamente evidente. L'entità del danno epatico nei pazienti con epatite cronica B è variabile: nessun danno nei portatori asintomatici, danno lieve nell'epatite cronica persistente, lesioni gravi nell'epatite cronica attiva. Nei pazienti adulti con epatite cronica B i quadri istologici hanno un significato prognostico. In uno studio a lungo termine in pazienti con epatite cronica B, i ricercatori hanno riportato una sopravvivenza a 5 anni del 97% nei pazienti con epatite cronica lieve, dell'86% in quelli con epatite cronica da moderata a grave e di solo del 55% in quelli con epatite cronica e cirrosi post-necrotica. La sopravvivenza a 15 anni in questi gruppi di pazienti era del 77, 66 e 40%, rispettivamente. D'altro canto, dati più recenti non permettono di essere così ottimisti sulla prognosi dei

TABELLA 300-1 CARATTERISTICHE CLINICHE E DI LABORATORIO DELL'EPATITE CRONICA

Tipo di epatite	Test diagnostici	Autoanticorpi	Terapia
Epatite B cronica	HBsAg, IgG anti-HBc, HBeAg, HBV DNA	Rari	IFNα, PEG-INFα, lamivudina, adefovir, entecavir
Epatite C cronica	Anti-HCV, HCV RNA	Anti-LKM1[a]	PEG-INFα più ribavirina
Epatite D cronica	Anti-HDV, HDV RNA, HBsAg, IgG anti-HBc	Anti-LKM3	IFNα, PEG-INFα[b]
Epatite autoimmune	ANA[c] (aspetto omogeneo), anti-LKM1 (±), ipergammaglobulinemia	ANA, anti-LKM1, anti-SLA[d]	Prednisone, azatioprina
Epatite da farmaci	–	Rari	Sospensione dei farmaci
Epatite criptogenetica	Tutti negativi	Assenti	Prednisone (?), azatioprina (?)

[a] Anticorpi contro i microsomi di fegato e rene di tipo 1 (epatite autoimmune di tipo II e alcuni casi di epatite C).
[b] Trial clinici suggeriscono un beneficio della terapia con IFNα o PEG-INFα.
[c] Anticorpi antinucleo (epatite autoimmune di tipo I).
[d] Anticorpi contro l'antigene solubile epatico (epatite autoimmune di tipo III).
Nota: HBc, core dell'epatite B; HBeAg, antigene "e" dell'epatite B; HBsAg, antigene di superficie dell'epatite B; HBV, virus dell'epatite B; HCV, virus dell'epatite C; HDV, virus dell'epatite D; IFNα, interferone α; PEG IFNα, interferone α peghilato; IgG, immunoglobuline; LKM, microsomi di fegato e rene; SLA, antigene epatico solubile.

pazienti con epatite cronica lieve; in pazienti con epatite cronica persistente seguiti per 1-13 anni, la progressione verso epatite cronica grave e cirrosi è stata riportata in più di un quarto dei casi.

Nei pazienti con epatite cronica B l'aspetto più importante da considerare è il grado di replicazione del virus (HBV). Come riportato nel capitolo 298, l'epatite cronica B può essere sia HBeAg-positiva che negativa; in entrambe le forme i livelli di HBV DNA risultano correlati al livello di danno epatico e al rischio di progressione dell'epatopatia. Nella forma HBeAg-positiva sono state identificate 2 fasi sulla base del valore relativo di replicazione dell'HBV. La *fase replicativa* è caratterizzata dalla presenza nel siero di HBeAg, di un livello di HBV DNA superiore a 10^5-10^6 virioni/ml e di antigeni nucleocapsidici intraepatocitari (soprattutto HBcAg), da alta infettività e dalla presenza di danno epatico. Al contrario, la *fase non replicativa* è caratterizzata dall'assenza del marcatore convenzionale di replicazione virale (HBeAg), dalla comparsa di anticorpi anti-HBe, da livelli di HBV DNA inferiori a 10^3 virioni/ml, dall'assenza di HBcAg intraepatocitario, da scarsa infettività e da danno epatico lieve. Nei pazienti con epatite in fase replicativa l'epatite cronica tende a essere più grave, mentre i soggetti con epatite in fase non replicativa tendono a sviluppare un'epatite cronica più lieve o minima o a divenire portatori asintomatici; tuttavia, le distinzioni in base alla replicazione virale e all'istologia non sempre coincidono. La probabilità di sieroconversione spontanea da infezione cronica B HBeAg-positiva in fase replicativa a fase non replicativa è di circa il 10-15% per anno. Nei pazienti con epatite cronica HBeAg-positiva acquisita in epoca neonatale o nella prima infanzia, frequente in Asia, esiste spesso una discrepanza di elevati livelli di HBV DNA e minimo danno epatico. Sebbene queste forme di epatite minima persistano per decenni, va ricordato che questi pazienti sono a più alto rischio di progressione a cirrosi e carcinoma epatocellulare (*hepatocellular carcinoma*, HCC) (vedi Cap. 88). **La patogenesi del danno epatico nei pazienti con epatite cronica B è trattata nel capitolo 298.**

TABELLA 300-2 STAGING E GRADING ISTOLOGICI NELL'EPATITE CRONICA

		Histologic Activity Index (HAI)[a]		METAVIR[b]	
Caratteristiche istologiche		**Gravità**	**Punteggio**	**Gravità**	**Punteggio**
Attività necroinfiammatoria (grado)					
Necrosi periportale, inclusa la necrosi piecemeal (*piecemeal necrosis*, PN) e/o la necrosi a ponte (*bridging necrosis*, BN)		Nessuna	0	Nessuna	0
		Lieve	1	Lieve	1
		Lieve-moderata	2	Moderata	2
		Moderata	3	Marcata	3
		Grave	4		4
				Necrosi a ponte	Sì
					No
Necrosi intralobulare	Confluente	Nessuna	0	Nessuna/lieve	0
		Focale	1	Moderata	1
		Scarsa in zona 3	2	Grave	2
		Prevalentemente in zona 3	3		
		Zona 3 ± scarsa BN	4		
		Zona 3 ± BN multiple			
		Panacinare/multiacinare	5		
			6		
	Focale	Nessuna	0		
		≤1 focus/10 × campo	1		
		2-4 foci/10 × campo	2		
		5-10 foci/10 × campo	3		
		>10 foci/10 × campo	4		
Infiammazione portale		Nessuna	0		
		Lieve	1		
		Moderata	2		
		Moderata-marcata	3		
		Marcata	4		
		Totale	0-18		A0-A3[c]
Fibrosi (stadio)					
Nessuna			0		F0
Scarsa fibrosi portale			1		F1
Fibrosi portale importante			2		F1
Scarsa fibrosi a ponte			3		F2
Fibrosi a ponte importante			4		F3
Cirrosi incompleta			5		F4
Cirrosi			6		F4
	Totale		6		4

[a] "*J Hepatol* 22:696,1995
[b] "Ishak Score", *Hepatol* 24:289, 1996.
[c] Grado di attività necroinfiammatoria: A0, nessuno; A1, lieve; A2, moderato; A3, grave.

L'*epatite cronica B HBeAg-negativa*, cioè l'infezione cronica da HBV caratterizzata da attiva replicazione virale e dalla presenza dell'HBV DNA, in assenza di HBeAg (anti-HBe-positiva), è più comune dell'epatite cronica HBeAg-positiva nei Paesi del Mediterraneo, in Europa e in Asia (e, quindi, corrisponde a genotipi dell'HBV diversi dal genotipo A). I pazienti con epatite cronica HBeAg-negativa hanno livelli di HBV DNA notevolmente minori (non più di 10^5-10^6 virioni/ml) rispetto ai pazienti con epatite HBeAg-positiva. La maggior parte di questi casi presenta mutazioni della regione pre-core o del promotore del core, acquisite tardivamente durante il decorso naturale della malattia (comparsa soprattutto nei primi anni di vita; range di età compreso tra i 40 e i 55 anni e, comunque, superiore a quello dei soggetti con epatite cronica HBeAg-positiva); queste mutazioni precludono la trascrizione dell'HBeAg dalla componente pre-core del genoma HBV (mutanti pre-core) o sono caratterizzate da una ridotta trascrizione dell'mRNA del pre-core (mutanti del promotore della regione del core; vedi Cap. 298). Sebbene i livelli dell'HBV DNA tendano a essere più bassi che nei pazienti con epatite cronica HBeAg-positiva, i pazienti con epatite cronica B HBeAg-negativa possono andare incontro a un danno epatico progressivo (che si complica spesso con cirrosi e HCC) e soffrire di saltuarie riacutizzazioni dell'epatopatia caratterizzate da fluttuazioni dei livelli delle transaminasi ("flares"). L'attività biochimica e istologica dei pazienti con epatite HBeAg-negativa tende a essere strettamente correlata ai valori dell'HBV DNA, a differenza di quanto accade nei primi decenni di infezione HBsAg-positiva nei pazienti asiatici. Elevati livelli di HBV-DNA sono il più forte fattore di rischio per la progressione a cirrosi e HCC sia nell'epatite HBeAg-positiva che in quella negativa. Anche se i valori di HBV-DNA sono più spesso contenuti nella forma HBeAg-negativa, in questa forma è più difficile ottenere una ri-

sposta terapeutica sostenuta che permetta di sospendere il trattamento antivirale (vedi oltre). Si definiscono portatori inattivi i pazienti HBsAg-positivi con transaminasi nella norma, HBeAg non rilevabile e HBV DNA indosabile o inferiore a 10^3 virioni/ml. Questo profilo sierologico può essere presente anche in pazienti con epatite cronica HBeAg-negativa durante una fase di bassa replicazione; l'unico modo per distinguere tra queste due forme è ripetere gli esami biochimici e virologici nell'arco di diversi anni.

Il *quadro clinico* dell'epatite cronica B è estremamente variabile, da infezione asintomatica a malattia debilitante, fino all'insufficienza epatica terminale e fatale. Come già sottolineato, l'esordio della malattia tende a essere insidioso nella maggior parte dei pazienti, con l'eccezione dei pochi casi in cui la malattia cronica fa seguito a un'epatite B acuta clinicamente manifesta. **I quadri clinici e laboratoristici associati alla progressione da epatite acuta a epatite cronica sono descritti nel capitolo 298.**

L'*astenia* è un sintomo comune; l'*ittero*, persistente o intermittente, è un segno frequente solo nei casi gravi o avanzati. Un peggioramento intermittente dell'ittero, la ricorrenza di malessere e anoressia e il peggioramento dell'astenia (sintomi che fanno sospettare un'epatite acuta) possono verificarsi spontaneamente, spesso in coincidenza con indici laboratoristici di riattivazione virale, associati a danno epatico progressivo; quando si verificano in un paziente con cirrosi, queste esacerbazioni possono causare insufficienza epatica. Le complicanze della cirrosi si osservano nelle fasi terminali dell'epatite cronica e comprendono ascite, edemi, emorragie da varici esofagee, encefalopatia epatica, coagulopatia e ipersplenismo. Talvolta sono proprio queste complicanze che inducono il paziente a rivolgersi al medico per la prima volta. Le complicanze extraepatiche dell'epatite cronica B, simili a quelle della fase prodromica dell'epatite acuta B, si associano alla presenza di depositi di immunocomplessi antigene-anticorpo circolanti. Queste complicanze consistono frequentemente in artralgie e artriti; più raramente si osservano porpora (vasculite leucocitoclastica), glomerulonefrite da immunocomplessi e vasculite generalizzata (poliarterite nodosa) (vedi Capp. 289 e 319).

I *dati di laboratorio* dell'epatite cronica B non permettono di distinguere adeguatamente un'epatite istologicamente lieve da un'epatite grave. L'ipertransaminasemia tende a essere di entità modesta nell'epatite cronica B, ma può fluttuare tra 100 e 1000 unità. Come per l'epatite acuta B, l'alanina aminotrasferasi (ALT) tende a essere più elevata dell'aspartato aminotrasferasi (AST); nella cirrosi, invece, l'AST tende a essere più elevata dell'ALT. Generalmente la fosfatasi alcalina è normale o solo lievemente aumentata. Nelle forme gravi si rilevano elevazioni della bilirubina sierica [3-10 mg/dl (51,3-171 μmol/l)]. Ipoalbuminemia e prolungamento del tempo di protrombina si osservano nei casi gravi e terminali. L'ipergammaglobulinemia e gli autoanticorpi circolanti sono tipicamente assenti nell'epatite B cronica (al contrario dell'epatite cronica attiva autoimmune). **I marcatori virali di infezione da HBV sono descritti nel capitolo 298.**

TRATTAMENTO DELL'EPATITE CRONICA B

Sebbene la progressione verso la cirrosi sia più probabile nella forma grave dell'epatite cronica B che nelle forme lievi o moderate, tutti i tipi di epatite cronica B possono avere un andamento progressivo e la progressione avviene principalmente nei pazienti con attiva replicazione dell'HBV. Inoltre, nei pazienti con epatite cronica B a rischio per l'HCC (vedi Cap. 88), il rischio è ancora più alto in quelli con livelli di replicazione dell'HBV elevati e persistenti. Per questo, il trattamento dell'epatite cronica B è volto alla soppressione della replicazione virale. Attualmente sono stati approvati cinque farmaci per la terapia dell'epatite B negli Stati Uniti: interferone (IFN) α per via sottocutanea, interferone peghilato (interferone unito a glicole polietilenico che permette una lunga durata d'azione, PEG IFN) e i farmaci per somministrazione orale lamivudina, adefovir dipivoxil ed entecavir. Numerosi altri farmaci, tra cui l'emtricitabina, il tenofovir, la telbivudina, il pradefovir e la clevudina, sono in corso di valutazione nell'ambito di studi clinici.

La terapia antivirale per l'epatite B ha fatto passi da gigante dalla metà degli anni '90, con parallelo miglioramento della sensibilità dei test per la ricerca dell'HBV DNA. Negli studi di registrazione per IFN e lamivudina, l'HBV DNA veniva dosato con test di ibridizzazione poco sensibili, con limite inferiore di 10^5-10^6 virioni/ml. Negli studi registrativi di adefovir, entecavir e PEGIFN, invece, l'HBV DNA era dosato tramite tecniche di amplificazione molto sensibili (*polymerase chain reaction*, PCR), con limite inferiore di 10^2-10^3 virioni/ml. È necessario considerare queste differenze quando si confrontano gli studi di efficacia dei vari farmaci disponibili (riportati di seguito in ordine di pubblicazione).

INTERFERONE La terapia con IFNα è stata la prima a essere approvata per l'epatite cronica B. Negli adulti immunocompetenti con epatite cronica HBeAg-positiva [che tendono ad avere alti livelli di HBV DNA (10^5-10^6 virioni/ml), nonché evidenza istologica di epatite cronica B alla biopsia epatica], un ciclo di 16 settimane di terapia con IFN per via sottocutanea alla dose giornaliera di 5 milioni di unità, o tre volte alla settimana alla dose di 10 milioni di unità, porta a una perdita dell'HBeAg e dell'HBV DNA determinabile con l'ibridazione (cioè a una riduzione dei livelli al di sotto dei 10^5-10^6 virioni/ml) in circa il 30% dei pazienti, con un contemporaneo miglioramento del quadro istologico epatico. La sieroconversione HBeAg-anti-HBeAg si verifica in circa il 20% dei casi e, nei primi studi, approssimativamente l'8% dei pazienti perdeva l'HBsAg. La risposta all'interferone e la sieroconversione sono spesso accompagnate da un aumento importante, simil-epatite acuta, delle transaminasi, che si ritiene dovuto a un'aumentata eliminazione degli epatociti infettati con il virus B da parte di linfociti T citolitici. La recidiva dopo un successo terapeutico è rara (1 o 2%). La probabilità di rispondere all'interferone è maggiore nei pazienti con livelli più bassi di HBV DNA e con livelli più alti di ALT. Anche se i bambini rispondono bene quanto gli adulti, la terapia con interferone non si è dimostrata efficace nei bambini più piccoli, infettati alla nascita. La terapia con interferone non è efficace neanche nei soggetti immunocompromessi, negli asiatici con livelli moderati di ALT e nei pazienti con infezione HBV da mutante pre-core, così come nei pazienti con epatite cronica B scompensata (nei quali questa terapia è anzi pericolosa, in quanto può causare scompenso epatico, ed è spesso associata a gravi effetti collaterali). L'80% dei pazienti che diventa HBeAg-negativo durante la terapia diventa anche HBsAg-negativo durante gli anni successivi, cioè perde tutti i marcatori sierologici di infezione da HBV, e le ALT si normalizzano in un periodo di 9 anni dopo la sospensione dell'interferone. Inoltre, nei pazienti che rispondono alla terapia con interferone è stato dimostrato anche un miglioramento a lungo termine sia della sopravvivenza totale sia della sopravvivenza senza complicanze e una riduzione della frequenza di HCC. Questi dati giustificano la conclusione che un efficace trattamento con interferone migliora la storia naturale dell'epatite cronica B.

Un secondo trattamento dei pazienti che non hanno risposto all'IFN con un altro ciclo di IFN può aumentare per certi versi la percentuale di risposta; tuttavia, attualmente si preferisce proporre ai pazienti che non hanno risposto all'IFN una delle nuove terapie orali.

I primi studi con una terapia di breve durata a base di IFN in pazienti con epatite cronica B HBeAg-negativa sono stati deludenti, in quanto causavano una soppressione transitoria della replicazione dell'HBV durante la terapia, ma non comportavano quasi mai una risposta antivirale sostenuta nel tempo. Tuttavia, in studi successivi in cui si utilizzavano cicli di terapia con IFN più prolungati, della durata fino a un anno e mezzo, sono state riportate remissioni a lungo termine con soppressione dell'HBV DNA e dell'attività delle transaminasi in circa il 20% dei casi.

Le complicanze della terapia con interferone sono rappresentate da: sintomi di tipo influenzale, mielosoppressione, labilità emotiva (frequentemente irritabilità, meno spesso depressione), reazioni autoimmuni (soprattutto tiroidite autoimmune) e vari altri effetti quali alopecia, rash, diarrea e intorpidimento e formicolii alle estremità. Tutti questi effetti collaterali sono reversibili dopo riduzione della dose o sospensione della terapia, a eccezione della tiroidite autoimmune.

Indipendentemente dal fatto che l'IFN rimanga competitivo nei confronti delle nuove generazioni di farmaci antivirali, esso ha comunque rappresentato il primo approccio di terapia antivirale coronato da successo e ha costituito la terapia standard con la quale tutti i nuovi farmaci devono essere confrontati in termini di un raggiungimento di una risposta virologica, sierologia, laboratoristica e istologica duratura, di un consolidamento dell'effetto benefico a livello sia virologico sia biochimico negli anni successivi alla terapia e di un miglioramento della storia naturale dell'epatite cronica B. Nella pratica clinica l'IFN standard è stato sostituito dal PEG-IFN a lunga durata d'azione.

LAMIVUDINA Il dideossinucleoside lamivudina è stato il primo analogo nucleosidico a essere approvato per la terapia dell'epatite cronica B. Agisce inibendo l'attività della trascrittasi inversa sia del virus HIV che HBV. Negli studi clinici condotti in pazienti con epatite HBeAg-positiva, la terapia con lamivudina, al dosaggio di 100 mg per 48-52 settimane, ha ottenuto in media una riduzione dell'HBV DNA pari a 5,5 $\log_{10}$ copie/ml, con HBV DNA non rilevabile con tecniche di reazione a catena della polimerasi (PCR) in circa il 40% dei pazienti trattati. La terapia si associava inoltre a perdita di HBeAg nel 32-33% dei casi, a sieroconversione HBeAg (ossia passaggio da HBeAg-positivo ad anti-HBeAg-positivo) nel 16-21%, a normalizzazione della ALT nel 40-75%, a miglioramento istologico nel 50-60%, a riduzione della fibrosi nel 20-30% e ad arresto della progressione a cirrosi. La perdita di HBeAg può avvenire anche nei pazienti resistenti all'IFN (ossia coloro con alti livelli di HBV-DNA) o in quelli in cui in precedenza si era registrato un fallimento del trattamento con IFN. Analogamente a quanto accade per la terapia con IFN dell'epatite cronica B, pazienti con livelli quasi normali di ALT tendono a non presentare una sieroconversione dell'HBeAg (nonostante la soppressione dell'HBV DNA), mentre in quelli con livelli di ALT che superano di 5 volte il limite superiore della norma ci si può aspettare una percentuale di sieroconversione del 50-60% a un anno. Di solito, la sieroconversione dell'HBeAg è limitata ai pazienti che raggiungono livelli di soppressione dell'HBV DNA al di sotto dei 10^4 genomi/ml. I pazienti con risposta relativa all'HBeAg dopo terapia per 1 anno, in cui questa si mantiene per 4-6 mesi dopo la cessazione del trattamento, spesso mantengono questa risposta a lungo termine. In più dell'80% dei pazienti, quindi, si può interrompere la terapia una volta ottenuta la riposta relativa all'HBeAg. In alcune casistiche asiatiche sono state riportate risposte meno durature, ma nella maggior parte dei Paesi occidentali e orientali la risposta si mantiene nel tempo con tassi di sieroconversione dell'HBsAg post-terapia paragonabili a quelli ottenuti in caso di perdita dell'HBeAg indotta dall'IFN. Nei pazienti che rimangono HBeAg-positivi durante la terapia, la strategia attuale è

quella di continuare la terapia fino alla negativizzazione dell'HBeAg, anche se può essere necessaria una terapia prolungata nel tempo per sopprimere la replicazione virale e limitare il danno epatico. La sieroconversione dell'HBeAg può aumentare fino a un livello del 50% dopo 5 anni di terapia. Il miglioramento istologico continua a progredire con la terapia oltre il primo anno; dopo un ciclo cumulativo di 3 anni di terapia con lamivudina, l'attività necro-infiammatoria è ridotta nella maggior parte dei pazienti e si è osservato che persino la cirrosi regredisce a stadi pre-cirrotici.

Durante la terapia con lamivudina sono stati descritti solo pochi casi di negativizzazione dell'HBsAg nell'arco di 1 anno e questa osservazione è stata ritenuta, da alcuni ricercatori, una prova del fatto che l'interferone è più vantaggioso della lamivudina; tuttavia, in studi controllati che hanno utilizzato lamivudina e interferone in monoterapia, la scomparsa dell'HBsAg è stata osservata raramente in ambedue i gruppi. Gli studi in cui lamivudina e interferone sono stati somministrati in combinazione non sono riusciti a dimostrare alcun beneficio della terapia di combinazione rispetto alla monoterapia con lamivudina sia nei pazienti sottoposti per la prima volta a terapia (naïve) sia in quelli che non avevano risposto a una precedente terapia con IFN.

In pazienti con *epatite cronica B HBeAg-negativa*, cioè in quelli con la mutazione del pre-core e del promotore del core, 1 anno di terapia con lamivudina provoca soppressione dell'HBV DNA e normalizzazione della ALT in tre quarti dei pazienti e un miglioramento istologico in circa i due terzi. La terapia determina una riduzione dell'HBV DNA in media di 4,5 $\log_{10}$ copie/ml (i valori basali di HBV DNA sono più bassi in questi pazienti), e nel 70% dei casi l'HBV DNA risulta indosabile con tecniche di amplificazione mediante PCR. I pazienti con epatite cronica B HBeAg-negativa, essendo privi dell'HBeAg fin dall'inizio, non possono ottenere una risposta dell'HBeAg – che rappresenta invece un possibile momento di interruzione della terapia nei pazienti HBeAg-positivi; inevitabilmente, quando la terapia è interrotta, la riattivazione è la regola. Questi pazienti richiedono pertanto una terapia a lungo termine; negli anni successivi si assisterà a un aumento della percentuale di soppressione dell'HBV-DNA e di normalizzazione della ALT.

Gli effetti collaterali clinici e laboratoristici della lamivudina sono praticamente nulli, come quelli osservati nei pazienti trattati con placebo. In circa un quarto dei pazienti trattati con lamivudina sono stati rilevati aumenti transitori delle transaminasi simili a quelli osservati durante terapia con interferone e durante la spontanea sieroconversione da HBeAg ad anti-HBe. Questi aumenti della ALT possono essere dovuti al ripristino dell'attività delle cellule T citolitiche causato dalla soppressione della replicazione virale. Aumenti di entità analoga della ALT si verificano, con la stessa frequenza, anche in pazienti trattati con placebo, ma gli aumenti che si associano a sieroconversione ad anti-HBe sono stati osservati solo in pazienti trattati con lamivudina. Quando la terapia viene sospesa dopo un anno, il 20-30% dei pazienti presenta un aumento di 2-3 volte della ALT, che è correlato al danno delle cellule dovuto alla ripresa della replicazione dell'HBV. Queste riacutizzazioni, specialmente in pazienti cirrotici, sono quasi sempre transitorie e lievi, ma in alcuni casi sono state descritte riacutizzazioni gravi che rendono obbligatorio un attento e frequente monitoraggio clinico e virologico dopo la sospensione del trattamento. Molte società scientifiche raccomandano cautela nella sospensione della terapia in pazienti cirrotici, a causa del rischio di scompenso epatico determinato dalle riaccensioni post-sospensione.

La terapia di lunga durata con lamivudina determina l'insorgenza di mutazioni da metionina a valina (M204V) o da metionina a isoleucina (M204I) principalmente in corrispondenza dell'aminoacido 204 della sequenza tirosina-metionina-aspartato-aspartato (YMDD) della DNA polimerasi virale, analogamente a quanto avviene nei pazienti con infezione da HIV quando si usa questo farmaco. Durante il primo anno di terapia le mutazioni YMDD insorgono in circa il 15-30% dei pazienti; la frequenza aumenta con ciascun anno di terapia, raggiungendo dopo 5 anni il 70%. Anche se la comparsa della resistenza alla lamivudina può non determinare una perdita di attività antivirale immediata, i pazienti con mutazione YMDD vanno incontro a una riduzione della risposta clinica, biochimica e istologica. Quindi, la comparsa di resistenza alla lamivudina in pazienti in monoterapia, dimostrata clinicamente dalla risalita dei valori dell'HBV DNA e della ALT, richiede l'aggiunta di un altro antivirale che sopprima le varianti YMDD (per es., adefovir; vedi oltre)

Attualmente, anche se la lamivudina viene ancora usata in alcuni Paesi, in Europa e negli Stati Uniti la terapia con questo farmaco è stata soppiantata da terapie con farmaci più potenti e con migliore profilo di resistenza (vedi oltre). L'impiego della lamivudina ha comunque permesso di dimostrare che l'inibizione della polimerasi dell'HBV è in grado di determinare un miglioramento virologico, biochimico e istologico. Inoltre, la lamivudina è efficace nei pazienti con epatite scompensata in cui l'IFN è controindicato, determinando in alcuni pazienti la risoluzione dell'episodio di scompenso. Per di più, in pazienti con cirrosi o fibrosi avanzata, la lamivudina è in grado di ridurre il rischio di scompenso epatico e, seppur in minima parte, il rischio di HCC.

Poiché la monoterapia con lamivudina causa la rapida insorgenza di mutanti della regione YMDD in soggetti con infezione da HIV, i pazienti con epatite cronica B dovrebbero essere sottoposti a test per gli anticorpi anti-HIV prima della terapia; se il paziente risulta HIV-positivo, la somministrazione di lamivudina in monoterapia alla dose giornaliera di 100 mg è controindicata. Questi pazienti dovrebbero invece essere trattati con una triplice terapia antiretrovirale, comprendente la lamivudina alla dose giornaliera di 300 mg (vedi Cap. 182). Non è ancora certa la sicurezza della lamivudina in gravidanza, anche se il farmaco non è teratogeno nei roditori ed è stato usato in maniera sicura nelle donne con co-infezione da HIV. Alcuni dati, che meritano comunque una conferma, suggeriscono persino che la somministrazione di lamivudina nell'ultimo mese di gravidanza a madri con alti livelli di viremia HBV può ridurre il rischio di trasmissione materno-fetale.

ADEFOVIR DIPIVOXIL L'analogo nucleotidico aciclico adefovir dipivoxil, il profarmaco dell'adefovir, è un potente agente antivirale che, a una dose giornaliera di 10 mg per os, riduce i livelli dell'HBV DNA di circa 3,5-4 $\log_{10}$ copie/ml ed è ugualmente efficace nei pazienti naïve e in quelli che non hanno risposto all'IFN. Nei pazienti HBeAg-positivi con epatite cronica B, un ciclo di 48 settimane con adefovir dipivoxil ha portato a un miglioramento istologico (con riduzione della progressione alla fibrosi) e alla normalizzazione della ALT nella metà dei pazienti, alla sieroconversione dell'HBeAg nel 12%, alla perdita dell'HBeAg nel 23% e alla riduzione fino a livelli non rilevabili dell'HBV DNA misurati mediante PCR nel 20-30% dei casi. Come l'IFN e la lamivudina, l'adefovir dipivoxil produce una risposta dell'HBeAg più facilmente nei pazienti con alti livelli di ALT pre-terapia; per esempio, tra i pazienti trattati con adefovir con livelli di ALT superiori a 5 volte il limite superiore della norma, la sieroconversione dell'HBeAg si verifica nel 25% dei casi. Il tasso di mantenimento della risposta HBeAg indotta dall'adefovir è alto (91% in uno studio); quindi la risposta HBeAg può essere utilizzata come base per sospendere il trattamento con adefovir. Anche se i dati sull'effetto di una terapia condotta per più di 1 anno sono limitati, i parametri sierologici, biochimici e istologici migliorano in maniera progressiva.

Nei pazienti con *epatite cronica B HBeAg-negativa*, un ciclo di 48 settimane con 10 mg/die di adefovir dipivoxil determina un miglioramento istologico nei due terzi dei casi, la normalizzazione della ALT nei tre quarti e la soppressione dell'HBV DNA fino a livelli non rilevabili con la PCR nella metà dei pazienti. Allo stesso modo della lamivudina, poiché la risposta dell'HBeAg – potenziale momento di interruzione della terapia – non può essere ottenuta in questo gruppo, la riattivazione è la regola quando la terapia con adefovir è interrotta e si presume che in questi casi sia richiesta una terapia a tempo indefinito. La terapia prolungata oltre 1 anno permette di rafforzare i risultati ottenuti; dopo 5 anni di trattamento, nel 75% dei pazienti è stato si osservato un miglioramento dell'infiammazione epatica con regressione della fibrosi e nel 70% dei casi la ALT era normale e l'HBV DNA non rilevabile.

L'adefovir contiene un legante aciclico e flessibile invece dell'anello nucleosidico della lamivudina, evitando così interferenze steriche da parte di aminoacidi mutati. Inoltre, la struttura molecolare dell'adefovir fosforilato è molto simile a quella del suo substrato naturale; mutazioni a carico dell'adefovir influenzerebbero, pertanto, anche il legame con il suo substrato naturale, il dATP. Si può ipotizzare che queste siano alcune delle ragioni per cui la comparsa di resistenza all'adefovir è estremamente più rara rispetto a quanto osservato con la lamivudina; nel corso di uno studio clinico, infatti, nel primo anno di terapia con adefovir non è stato riscontrato alcun caso di resistenza. L'estensione della terapia, però, determina a lungo andare la comparsa di mutazioni [da asparagina a treonina in corrispondenza dell'aminoacido 236 (N236T) e da alanina a valina o treonina in posizione 181 (A181V/T)], con una frequenza del 2,5% a 2 anni e fino al 29% a 5 anni. Tra i pazienti con co-infezione HIV-HBV e conta dei linfociti CD4 nella norma, l'adefovir dipivoxil si dimostra efficace nel sopprimere la replicazione virale dell'HBV (fino a 5 $\log_{10}$ in uno studio). Inoltre, l'adefovir è attivo anche nei pazienti lamivudino-resistenti, con HBV con mutazioni YMDD, e può essere utilizzato quando queste mutazioni insorgono durante la monoterapia con lamivudina. È ancora dibattuto se sia più corretto, in caso di resistenza alla lamivudina, aggiungere l'adefovir (*add-on*) o sospendere la lamivudina e somministrare adefovir (*switch to*) in monoterapia; attualmente si ritiene che la terapia add-on sia la scelta migliore in quanto permette di prevenire la comparsa di resistenza all'adefovir, poiché le mutazioni adefovir-indotte sono pressoché invariabilmente sensibili alla lamivudina. Quando, in passato, questo farmaco era stato valutato come possibile terapia per l'HIV, occorrevano dosi di 60-120 mg per sopprimere l'HIV e, a queste dosi, il farmaco risultava nefrotossico. Anche alla dose di 30 mg/die, aumenti della creatinina di 44 μmol/l (0,5 mg/dl) si verificavano nel 10% dei pazienti; tuttavia, alla dose efficace per l'HBV, di 10 mg, questi aumenti della creatinina si riscontrano raramente. Se comunque si manifesta una nefrotossicità, questa compare raramente prima di 6-8 mesi di terapia. Sebbene una lesione del tubulo renale sia un effetto collaterale potenziale, e per quanto sia raccomandato il monitoraggio della creatinina durante il trattamento, l'indice terapeutico dell'adefovir dipivoxil è elevato e la nefrotossicità osservata negli studi clinici con dosi più alte è risultata reversibile. Nei pazienti con una nefropatia concomitante si raccomandano riduzioni della dose dell'adefovir dipivoxil: una somministrazione ogni 48 ore in presenza di una clearance della creatinina tra 20 e 49 ml/min, ogni 72 ore con una clearance tra 10 e 19 ml/min e una volta alla settimana, dopo la dialisi, nei pazienti sottoposti a emodialisi. L'adefovir dipivoxil è tollerato molto bene e gli aumenti della ALT durante e dopo la sospensione della terapia sono simili a quelli osservati negli studi clinici con la lamivudina descritti precedentemente. Un vantaggio a favore dell'adefovir è il suo profilo di resistenze favorevole; purtroppo, però, poiché non possiede una potenza antivirale paragonabile agli altri farmaci approvati per la somministrazione orale e non sopprime l'HBV DNA altrettanto rapidamente e uniformemente, esiste un sottogruppo di pazienti che non traggono beneficio da questa terapia ("primary non responders").

INTERFERONE PEGHILATO Dopo la dimostrazione dell'efficacia del PEG IFN nel trattamento dell'epatite cronica C (vedi oltre), questo farmaco è stato studiato anche nel trattamento dell'epatite cronica B. I primi studi dimostrarono che la somministrazione monosettimanale di PEG IFN era più efficace della terapia con IFN standard, portando quindi a condurre diversi studi clinici internazionali sia su pazienti HBeAg-positivi che su pazienti HBeAg-negativi.

Sono stati condotti due grandi trial nei pazienti con epatite cronica HBeAg-positiva. Il primo ha utilizzato PEG IFNα2b (100 μg alla settimana per 32 settimane, seguiti da 50 μg per 20 settimane, per un totale di 52 settimane di terapia; come braccio di controllo venne scelta la terapia combinata con PEG IFN e lamivudina) in 307 soggetti. Il secondo studio ha valutato il PEG IFNα2a (180 μg alla settimana per 48 settimane) in pazienti per lo più asiatici e con ALT due volte superiori alla norma; come braccio di controllo venne scelta la lamivudina in monoterapia e lamivudina più PEG IFN. Alla fine della terapia (48-52 settimane), nel braccio in monoterapia con PEG IFN il 30% dei pazienti aveva perso l'HBeAg e nel 22-27% si era verificata la sieroconversione ad anti-HBe; il 10-25% presentava valori di HBV DNA non rilevabili (<400 copie/ml alla PCR) e il 35-39% ALT normale, con riduzione media dell'HBV DNA di 2 $\log_{10}$ copie/ml (PEG IFNα2b) e di 4,5 $\log_{10}$ copie/ml (PEG IFNα2a). All'analisi dei dati 6 mesi dopo la sospensione del trattamento in questi 2 studi, il 35% dei pazienti presentava perdita di HBeAg, mentre la sieroconversione ad anti-HBeAg era avvenuta in circa il 30% dei casi; l'HBV DNA non era rilevabile nel 7-14% dei pazienti e la ALT risultava normale nel 32-41%, con riduzione media dell'HBV-DNA pari a 2-2,4 $\log_{10}$ copie/ml. Nonostante la terapia combinata con PEG IFN e lamivudina fosse risultata superiore in almeno un parametro (biochimico, sierologico o virologico), questo risultato non era mantenuto nell'analisi a 6 mesi dopo la sospensione della terapia. Né la terapia di combinazione né la monoterapia con lamivudina erano superiori alla terapia con PEG IFN all'analisi dei dati a 6 mesi dalla sospensione. Inoltre, la sieroconversione HBsAg si era verificata nel 3-7% dei pazienti trattati con PEG IFN (con o senza lamivudina). Anche se alcune sieroconversioni vennero osservate durante il trattamento, la maggior parte avvenne durante il follow-up post-terapia. La probabilità di ottenere la perdita dell'antigene HBeAg risultò associata al genotipo dell'HBV (A > B > C > D).

Sulla base di questi risultati alcune società scientifiche hanno concluso che la terapia con PEG IFN è il trattamento di prima linea per l'epatite cronica B HBeAg-positiva; recentemente, tuttavia, questa raccomandazione è stata criticata. Infatti, anche se è vero che la terapia con PEG IFN per 1 anno ottiene tassi di risposta sostenuta (dopo 6 mesi dalla sospensione) maggiori rispetto alla terapia con gli analoghi nucleotidici/nucleosidici orali, questo confronto non è completamente corretto, in quanto la terapia con analoghi non viene sospesa dopo 1 anno, ma spesso continuata indefinitivamente o fino al raggiungimento della perdita dell'HBeAg. La terapia, inoltre, è orale e scevra di effetti collaterali. Il tasso di perdita dell'HBeAg dopo terapia con analoghi per 2 anni risulta pari, se non maggiore, di quello osservato dopo 1 anno di PEG IFN; a questo si somma che la terapia è più pratica, meno gravata da effetti collaterali e meno costosa. Inoltre, poiché la sieroconversione ad anti-HBs è un evento raro, non appare giustificato trattare i pazienti con PEG IFN per questa ragione, soprattutto perché analizzando i dati degli anni successivi alla terapia i tassi di sieroconversione ottenuti con il PEG IFN non differiscono da quelli osservati con gli analoghi nucleosidici/nucleotidici. Ovviamente, il PEG IFN ha il grande vantaggio di non creare resistenze, anche se il tasso di resistenza con i nuovi antivirali sembra essere minimo (nessun caso dopo 2 anni di terapia con entecavir in pazienti mai trattati in precedenza; vedi oltre). Da non sottovalutare è il fatto che il livello di soppressione dell'HBV DNA ottenuto con i nuovi antivirali, ma anche con la lamivudina, è di gran lunga superiore a quello ottenuto con il PEG IFN, anche di alcuni ordini di grandezza.

È stato pubblicato uno studio di confronto, condotto su 564 pazienti con epatite cronica HBeAg-negativa, tra PEG IFNα2a (180 μg alla settimana per 48 settimane), lamivudina in monoterapia e terapia combinata, che ha dimostrato che nei pazienti trattati con PEG IFN i livelli di HBV DNA erano in media diminuiti di 4,1 $\log_{10}$ copie/ml; il 63% dei pazienti era HBV DNA negativo alla PCR (<400 copie/ml) e il 38% aveva transaminasi nella norma. Anche se a fine trattamento sia la lamivudina che la terapia di combinazione risultarono migliori rispetto alla monoterapia con PEG IFN, questo effetto andava perso analizzando i dati 6 mesi dopo la sospensione della terapia. A quel punto l'HBV DNA risultava diminuito in media di 2,3 $\log_{10}$ copie/ml, nel 19% dei pazienti l'HBV DNA era non rilevabile alla PCR e l'ALT era normale nel 58% dei casi. Come già osservato con la terapia con IFN standard, dopo lunghi periodi di osservazione i tassi di risposta sostenuta diminuivano in maniera significativa, creando dubbi sulla reale efficacia di una terapia con PEG IFN per 1 anno.

ENTECAVIR L'entecavir, un analogo della guanosina somministrato per via orale con attività inibitoria sulla polimerasi, è il più potente antivirale attualmente disponibile, con un profilo di sicurezza sovrapponibile alla lamivudina. Un recente studio su 709 pazienti con epatite B HBeAg-positiva ha paragonato l'efficacia dell'entecavir (0,5 mg/die) a quella della lamivudina (100 mg/die). Dopo 48 settimane di terapia l'entecavir è risultato superiore alla lamivudina in termini di riduzione media dell'HBV DNA (6,9 contro 5,5 $\log_{10}$ copie/ml e in termini di percentuale di pazienti con HBV DNA non rilevabile alla PCR (<300 copie/ml; 67 contro 36%). Inoltre, l'entecavir è risultato più efficace in termini di miglioramento istologico (miglioramento nel punteggio necroinfiammatorio ≥2 punti; 72 contro 62%) e per quanto concerne la percentuale di pazienti con ALT nella norma (68 contro 60%). I due trattamenti, invece, hanno ottenuto risultati simili in termini di perdita dell'HBeAg (22 contro 20%) e sieroconversione (21 contro 18%). Tra i pazienti trattati con entecavir per 96 settimane, l'80% presentava livelli di HBV DNA non rilevabili (rispetto al 39% per la lamivudina), mentre il 31% aveva sviluppato sieroconversione ad anti-HBe (rispetto al 26% per la lamivudina). In un altro studio condotto su 638 pazienti con epatite cronica HBeAg-positiva, l'entecavir (0,5 mg/die) è risultato superiore alla lamivudina (100 mg/die) in termini di riduzione dell'HBV DNA (5 contro 4,5 $\log_{10}$ copie/ml) e di percentuale di pazienti con HBV DNA non rilevabile (90 contro 72%). Non vi erano differenze, invece, in termini di miglioramento istologico (78 contro 71%) o normalizzazione della ALT (68 contro 60%). Durante le 96 settimane di terapia non è stata riscontrata alcuna mutazione virale selezionata dal'entecavir.

L'entecavir è efficace anche nei pazienti con infezione da HBV resistente alla lamivudina. In uno studio su 286 pazienti lamivudino-resistenti, l'entecavir a dosaggio maggiore (1 mg/die) è risultato superiore alla lamivudina in termini di riduzione dei livelli di HBV DNA (5,1 contro 0,48 $\log_{10}$ copie/ml), così come nel determinare negatività per l'HBV DNA (72 contro 19%), nel normalizzare la ALT (61 contro 15%), nel promuovere la perdita di HBeAg (10 contro 3%) e nell'indurre sieroconversione ad anti-HBe (8 contro 3%). In questa popolazione di pazienti lamivudino-resistenti, però, i tassi di comparsa di resistenza antivirale sono stati del 7% a 48 settimane e del 9% a 96 settimane. Quindi, in questa categoria di pazienti l'adefovir o il tenofovir (fuori indicazione della scheda tecnica) restano i farmaci consigliati.

Alla fine del secondo anno di terapia con entecavir, negli studi clinici condotti su pazienti HBeAg-positivi il 5% aveva sviluppato sieroconversione ad HBsAg (<2% dopo il primo anno). Inoltre, i rialzi della ALT durante il trattamento o alla sospensione sono stati rari e sempre di entità moderata.

La **tabella 300-3** mette a confronto i quattro farmaci antivirali attualmente disponibili per l'epatite B.

TERAPIA COMBINATA Sebbene la terapia combinata con lamivudina e PEG IFN ottenga una riduzione dell'HBV DNA maggiore rispetto alla monoterapia con ciascuno dei due farmaci, peraltro con minor rischio di comparsa di resistenza, la terapia di combinazione per 1 anno non è in grado di ottenere percentuali di risposta sostenuta maggiori rispetto al PEG IFN in monoterapia. A oggi, la terapia di combinazione con più farmaci antivirali (analoghi nucleosidici/nucleotidici) non ha dimostrato alcun beneficio rispetto alla monoterapia. D'altra parte, la combinazione di farmaci che non hanno resistenze crociate (per es., lamivudina e adefovir) potrebbe ridurre o addirittura annullare la comparsa di resistenza a questi farmaci. In futuro, infatti, è probabile che si passi dall'attuale terapia sequenziale a una terapia combinata sin dall'inizio. Sono comunque necessari ulteriori studi per confermare questa ipotesi.

RACCOMANDAZIONI TERAPEUTICHE Numerose associazioni scientifiche e diversi specialisti hanno sviluppato linee guida per il trattamento dell'epatite cronica B che hanno ottenuto un consenso internazionale per quanto concerne gli aspetti di maggiore rilevanza **(Tab. 300-4)**. Nessun trattamento va somministrato ai "portatori inattivi" (HBeAg-negativi, ALT normale e HBV DNA $<10^4$ copie/ml, confermati ripetutamente nel tempo). Per quanto concerne i pazienti HBeAg-positivi con HBV DNA $\geq 10^5$ copie/ml, il trattamento è raccomandato per i pazienti con transaminasi elevate (alcune associazioni consigliano di trattare solo coloro che presentano ALT pari ad almeno due volte la norma). Per i pazienti con valori di ALT nella norma (o inferiori a due volte la norma) la terapia antivirale non è attualmente raccomandata, in quanto i tassi di risposta sono insoddisfacenti e spesso la terapia deve essere protratta per anni. La terapia è raccomandata, invece, per i pazienti con epatite cronica HBeAg-negativa, valori di ALT elevati (almeno due volte la norma secondo alcune società scientifiche) e HBV DNA $\geq 10^4$ (10^5 secondo alcuni). Se i livelli di HBV DNA sono inferiori a 10^4-10^5 e i valori di ALT risultano nella norma, il trattamento non è necessario. In caso di valori di ALT normali, ma livelli di HBV DNA superiori a 10^4 copie/ml, alcuni esperti consigliano l'esecuzione di una biopsia epatica e di basare la decisione terapeutica sul risultato.

In caso di cirrosi compensata, alla luce del beneficio della terapia antivirale nel ritardare la progressione clinica, appare giustificato trattare il paziente indipendentemente dai livelli di HBV DNA e ALT e dalla presenza o assenza dell'HBeAg. Alcune associazioni, comunque, consigliano solamente di monitorare il paziente con livelli di HBV DNA inferiori a 10^4 copie/ml. In caso di cirrosi scompensata la terapia va iniziata indipendentemente dai parametri virologici, anche se alcuni esperti consigliano di non trattare i soggetti con livelli di HBV DNA non rilevabili o inferiori a 10^5 copie/ml. Questi pazienti vanno comunque valutati per il trapianto di fegato.

Tra i 5 farmaci attualmente disponibili per l'epatite B, il PEG IFN ha sostituito l'IFN standard. Sulla base di dati recenti, in alcuni Paesi l'entecavir ha sostituito la lamivudina. PEG IFN, lamivudina, adefovir ed entecavir possono essere usati indistintamente come terapia di prima linea dell'epatite B (Tab. 300-3). Il PEG IFN viene utilizzato per un periodo predefinito, ottiene il più alto tasso di risposta relativamente all'HBeAg dopo 1 anno di terapia e non determina mutazioni virali, ma richiede una somministrazione sottocutanea ed è associato a numerosi effetti collaterali. La lamivudina, l'adefovir e l'entecavir richiedono una terapia di lunga

TABELLA 300-3 RAFFRONTO TRA INTERFERONE (PEG IFN), LAMIVUDINA, ADEFOVIR ED ENTECAVIR NELLA TERAPIA DELL'EPATITE CRONICA B[a]

Caratteristica	PEG IFN[b]	Lamivudina	Adefovir	Entecavir
Modalità di somministrazione	Iniezione sottocutanea	Orale	Orale	Orale
Durata della terapia[c]	48-52 settimane	≥52 settimane	≥48 settimane	≥48 settimane
Tollerabilità	Scarsa	Buona	Buona, consigliato monitoraggio della creatinina	Buona
Perdita di HBeAg a 1 anno	29-30%	20-33%	23%	22%
Sieroconversione a HBeAg				
1 anno di terapia	18-20%	16-21%	12%	21%
Più di 1 anno di terapia	NA	Fino al 50% a 5 anni	43% a 3 anni[d]	31% a 2 anni
Sieroconversione a HBeAg se ALT >5 volte la norma	Non riportata	>50%	21%	Non riportata
Riduzione di HBV-DNA in $\log_{10}$ (media in copie/ml)				
HBeAg-positivi	4,5	5,5	Mediana 3,5-5	6,9
HBeAg-negativi	4,1	4,4-4,7	Mediana 3,5-3,9	5
HBV-DNA negatività alla PCR (<300-400 copie/ml; <1000 copie/ml per l'adefovir) dopo 1 anno di terapia				
HBeAg-positivi	10-25%	36-40%	12-21%	69% (80% a 2 anni)
HBeAg-negativi	63%	39-73%	51% (79% a 3 anni)	90%
ALT normale dopo 1 anno di terapia				
HBeAg-positivi	39%	41-75%	58% (81% a 3 anni)	78%
HBeAg-negativi	34-38%	62-79%	48% (69% a 3 anni)	78%
Perdita di HBsAg durante il primo anno di terapia	0-7%	0-4%	0% (1-2% a 2 anni)	2% (5% a 2 anni)
Perdita di HBsAg dopo terapia	3-7% dopo 6 mesi	23% dopo 2 anni	Non riportata	Non riportata
Miglioramento istologico a 1 anno (riduzione del punteggio HAI ≥2 punti)				
HBeAg-positivi	38% dopo 6 mesi	51-62%	53%	62%
HBeAg-negativi	48% dopo 6 mesi	61-66%	64%	70%
Resistenze virali	Nessuna	15-30% a 1 anno 70% a 5 anni	Nessuna a 1 anno 29% a 5 anni	Nessuna a 2 anni[e]
Mantenimento della risposta 4-6 mesi dopo la sospensione della terapia[f]				
HBeAg-positivi	Dati limitati	70-80%	91%	82%
HBeAg-negativi	36%	23-35%	Bassa	48%
Costi per 1 anno di terapia (in dollari americani)	Circa 18 000	Circa 2500	Circa 6500	Circa 8700[g]

[a] La maggior parte di questi dati deriva dagli studi registrativi di ciascun farmaco valutato contro placebo. Con rare eccezioni, questi dati non derivano da studi comparativi tra i farmaci, quindi le differenze tra i farmaci vanno interpretate con cautela.
[b] Anche se la terapia a base di IFNα somministrato quotidianamente o 3 volte alla settimana è approvata per l'epatite B, questo trattamento è stato sostituito dalla terapia a base di interferone peghilato (PEG IFN), che è più efficace e richiede una singola somministrazione alla settimana. L'interferone standard non presenta alcun vantaggio rispetto al PEG IFN.
[c] Durata della terapia nei trial clinici; nella pratica clinica può essere differente.
[d] A causa di un errore nella randomizzazione generata dal computer, che ha causato una somministrazione errata del farmaco o del placebo durante il secondo anno di studio, il tasso di sieroconversione HBeAg deriva da una stima basata sul piccolo gruppo di pazienti che ha assunto il farmaco in maniera correttta (analisi di Kaplan-Meier).
[e] 7% nel primo anno di terapia (9% dopo 2 anni) in pazienti lamivudino-resistenti.
[f] In pazienti HBeAg-positivi, mantenimento della sieroconversione ad HBeAg; in pazienti HBeAg-negativi, mantenimento della risposta virologica (HBV DNA non rilevabile con PCR) e biochimica (ALT normale).
[g] Circa 17 400 per i pazienti refrattari alla lamivudina.
Nota: ALT, alanina aminotrasferasi; HAI (histologic activity index), indice di attività istologica; HBeAg, antigene e dell'epatite B; HBsAg, antigene di superficie del virus dell'epatite B; HBV, virus dell'epatite B; NA, non applicabile; PCR, reazione a catena della polimerasi.

durata nella maggior parte dei pazienti e, soprattutto per quanto riguarda la lamivudina in monoterapia, si associano all'insorgenza di resistenze virali. Questi farmaci vengono assunti per via orale, sono ben tollerati, determinano un miglioramento istologico nel 50-90% dei pazienti, inducono riduzione dell'HBV DNA più marcata rispetto al PEG IFN e sono efficaci anche nei pazienti che non hanno risposto a terapie basate sull'IFN. Anche se sono meno efficaci rispetto al PEG IFN in termini di risposta relativa all'HBeAg dopo 1 anno, va ricordato che questi farmaci vengono somministrati più a lungo e che i risultati a 2 anni dimostrano che i tassi di risposta relativamente all'HBeAg e all'HBsAg sono simili, se non superiori, a quelli ottenuti con il PEG IFN, con il vantaggio di non dar luogo agli effetti collaterali tipici del PEG IFN. Anche se l'adefovir ha un buon profilo di sicurezza, è consigliabile monitorare la creatinina sierica. L'esperienza maturata con la somministrazione di lamivudina a donne gravide non ha dimostrato una significativa teratogenicità. L'IFN standard non causa malformazioni congenite, mentre mancano dati sulla sicurezza del PEG IFN in queste pazienti. L'adefovir non sembra causare anomalie fetali, ma potrebbe determinare un più alto tasso di aborti spontanei. Non esistono, invece, dati sulla sicurezza dell'entecavir durante la gravidanza. In conclusione, quindi, tranne che per la lamivudina, i farmaci antivirali attualmente disponibili contro l'epatite B andrebbero utilizzati con cautela durante la gravidanza.

Come già detto, alcuni medici preferiscono il PEG IFN come terapia di prima linea, anche se la maggior parte dei pazienti preferisce assumere i farmaci antivirali a somministrazione orale. Nei pazienti con cirrosi scompensata lo sviluppo di resistenza ai farmaci può determinare un ulteriore peggioramento del quadro clinico e perdita della risposta virologica. In questi pazienti va quindi istituita una terapia con ottimo profilo di resistenza (entecavir) o una terapia combinata (lamivudina o entecavir più adefovir o tenofovir). In generale, il PEG IFN non dovrebbe essere utilizzato nei pazienti con cirrosi.

Nei pazienti con malattia scompensata da virus HBV sottoposti a trapianto di fegato, la reinfezione dell'organo è praticamente certa in assenza di terapia antivirale e la maggior parte dei pazienti diventa portatore dell'HBV con alti livelli di viremia, sebbene spesso con minimo danno epatico. Prima dell'introduzione della terapia antivirale, alcuni pazienti sviluppavano, in maniera imprevedibile, un'epatite grave e talvolta fulminante, oppure una rapida ricomparsa della grave epatite cronica B presente prima del trapianto (vedi Cap. 304). Attualmente si può prevenire la reinfezione da HBV combinando le immunoglobuline anti-HBV con un analogo nucleosidico/nucleotidico (lamivudina, adefovir o entecavir) (vedi Cap. 304).

I pazienti con co-infezione HIV-HBV possono sviluppare epatite B ad andamento rapidamente progressivo e talvolta gravi riacutizzazioni epatitiche da HBV causate dalla ricostituzione del sistema immunitario a opera della terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART). A questi pazienti non si dovrebbe mai somministrare lamivudina in monoterapia a causa dell'elevato tasso di resistenza di entrambi i virus. Adefovir ed entecavir sono stati utilizzati con successo come terapia per l'epatite B nei pazienti con co-infezione da HIV. Il tenofovir e la combinazione di tenofovir ed emtricitabina in un'unica somministrazione rappresentano un'ottima terapia per pazienti con co-infezione da HIV e HBV.

I pazienti con epatite cronica B sottoposti a chemioterapia per patologie neoplastiche presentano un aumento della replicazione virale e dell'espressione di antigeni virali sulla membrana degli epatociti associata all'immunosoppressione indotta dai chemioterapici. Quando viene sospesa la chemioterapia, questi pazienti sono a rischio di riattivazione dell'epatite da HBV, con conseguenze cliniche spesso gravi e potenzialmente fatali. Ciò è da imputare alla ripresa della funzione delle cellule T citolitiche, che si traduce nel danno epatico esacerbato dalla sovraespressione dell'HBV a livello epatico. La terapia preventiva con lamivudina prima dell'inizio della chemioterapia riduce il rischio

TABELLA 300-4 RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO DELL'EPATITE CRONICA B

HBeAg	Malattia	HBV DNA (copie/ml)	ALT	Raccomandazione
HBeAg-positivo	[a]	$<10^5$	Normali (≤2 × ULN)[b]	Nessun trattamento, monitoraggio
	Epatite cronica	$\geq 10^5$	Normali (≤2 × ULN)[b,c]	Nessun trattamento; il trattamento attualmente disponibile determina un beneficio minimo (alcuni consigliano l'esecuzione di una biopsia epatica e il trattamento in caso di alterazioni)
	Epatite cronica	$\geq 10^5$	Elevate (>2 × ULN)[b]	Trattare[d]
	Cirrosi compensata	+ o –[e]	Normali o elevate	Trattare con farmaci a somministrazione orale[f], non PEG IFN
	Cirrosi scompensata	+ o –[e]	Normali o elevate	Trattare con farmaci a somministrazione orale[g], non PEG IFN, valutare il paziente per il trapianto di fegato
HBeAg-negativo	[a]	$<10^4$ o 10^5[h]	Normali (≤2 × ULN)[b]	Carrier inattivo, trattamento non necessario
	Epatite cronica	$\geq 10^4$ o 10^5[h]	Normali	Biopsia epatica, trattamento se si riscontrano alterazioni
	Epatite cronica	$\geq 10^4$ o 10^5[h] (>2 × ULN)[b]	Elevate	Trattare[i]
	Cirrosi compensata	+ o –	Elevate o normali	Trattare con farmaci a somministrazione orale[f], non PEG IFN (alcune associazioni scientifiche raccomandano solo il follow-up se l'HBV DNA è $<10^4$ copie/ml)
	Cirrosi scompensata	+ o –	Elevate o normali	Trattare con farmaci a somministrazione orale, non PEG IFN (alcune associazioni scientifiche raccomandano solo il follow-up se l'HBV DNA non è rilevabile; valutazione per il trapianto di fegato)

[a] La malattia epatica tende a essere minima o inattiva; molti di questi pazienti non richiedono la biopsia epatica.
[b] In alcune linee guida le categorie in base ai valori della ALT sono "normale" o "elevata", mentre in altre sono ALT ≤2 o >2 volte la norma.
[c] Pattern tipico dell'infezione acquisita nell'infanzia, comune in Asia.
[d] Ciascuno dei farmaci orali (lamivudina, adefovir o entecavir), oppure il PEG IFN, può essere usato come terapia di prima linea (vedi il testo); anche se tuttora viene frequentemente usata in alcune aree del mondo, in molti Paesi la lamivudina è stata rimpiazzata come terapia di prima linea a causa del suo profilo di resistenza. I farmaci per via orale dovrebbero essere preferiti al PEG IFN nei pazienti refrattari all'IFN o nei pazienti immunocompromessi. Il PEG IFN va somministrato mediante iniezioni sottocutanee per 1 anno; i farmaci per via orale devono essere somministrati quotidianamente per almeno 1 anno e la terapia va proseguita indefinitivamente o per almeno 6 mesi dopo la sieroconversione a HBeAg.
[e] Le opzioni per i pazienti con HBV DNA $<10^4$ o $<10^5$ copie/ml comprendono sia il trattamento che il solo monitoraggio.
[f] Alcune associazioni mediche consigliano il monitoraggio se l'HBV-DNA non è rilevabile (o è $<10^4$ copie/ml), mentre altre consigliano il trattamento indipendentemente dai livelli di HBV DNA. La monoterapia con lamivudina non è una buona opzione a causa del profilo di resistenza di questo farmaco.
[g] Alcune associazioni mediche consigliano il trattamento indipendentemente dai livelli di HBV DNA, mentre altre consigliano la valutazione per trapianto di fegato se l'HBV DNA risulta non rilevabile o inferiore a 10^5 copie/ml. La monoterapia con lamivudina non è una buona opzione a causa del profilo di resistenza di questo farmaco. Poiché la comparsa di resistenza può determinare la perdita dell'effetto antivirale e determinare ulteriore peggioramento della funzione epatica, alcuni consigliano di iniziare il trattamento con una terapia di combinazione (per es., lamivudina o entecavir più adefovir) nei pazienti con cirrosi scompensata.
[h] Alcuni esperti utilizzano valori soglia di 10^4 copie/ml, mentre altri optano per 10^5 copie/ml.
[i] Poiché la sieroconversione ad anti-HBe non rappresenta l'obiettivo, lo scopo della terapia è di sopprimere la replicazione dell'HBV-DNA e normalizzare la ALT. Benché tutti i farmaci siano utilizzabili come terapia di prima linea, la lamivudina dovrebbe essere evitata per il suo profilo di resistenza e a causa della necessità di continuare la terapia indefinitivamente. Il PEG IFN va somministrato mediante iniezioni sottocutanee settimanali per 1 anno (la sospensione della terapia dopo 6 mesi va considerata con cautela, in quanto la maggior parte delle risposte ottenute viene persa). Adefovir ed entecavir vanno somministrati quotidianamente per un tempo indefinito, oppure fino a quando le risposte virologiche e biochimiche si accompagnano a sieroconversione a HBsAg.
[j] Deve essere scelto il farmaco che ha minori probabilità di indurre resistenza (adefovir o entecavir, non lamivudina)
Nota: ALT, alanina aminotrasferasi; HBeAg, antigene e dell'epatite B; HBsAg, antigene di superficie del virus dell'epatite B, HBV, virus dell'epatite B, ULN (*upper limits of normal*), valori massimi normali; PEG IFN, interferone peghilato.

di riattivazione. È probabile che i farmaci più recenti siano egualmente efficaci, senza peraltro indurre la comparsa di resistenze farmacologiche. La durata ottimale di questa terapia preventiva non è nota, ma alcune associazioni suggeriscono di continuare per almeno 3 mesi dopo la sospensione della chemioterapia.

ANTIVIRALI DI RECENTE INTRODUZIONE E NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE Oltre ai cinque farmaci già approvati per l'epatite B, altri farmaci sono in fase di sperimentazione clinica **(Tab. 300-5)**. La telbivudina, un analogo della citosina, sembra avere un'efficacia paragonabile a quella dell'entecavir, anche se è leggermente meno potente nel ridurre i livelli di HBV DNA; inoltre, induce la mutazione M204I e non M204V. Dopo 2 anni di terapia, circa il 20% dei pazienti sviluppa mutazioni. Questo farmaco è stato approvato nell'ottobre del 2006. Il tenofovir, un analogo nucleotidico, è simile all'adefovir, ma con effetto più potente sulla riduzione dei livelli di HBV DNA; inoltre, ottiene più alti tassi di risposta relativamente all'HBeAg e risulta efficace anche nei pazienti con resistenza alla lamivudina e con malattia refrattaria all'adefovir. Il profilo di sicurezza e di resistenza del tenofovir è ottimo ed è quindi probabile che questo farmaco sostituisca l'adefovir quando gli studi clinici comparativi in corso saranno completati. L'emtricitabina è un analogo della citosina molto simile alla lamivudina in termini di struttura, efficacia e profilo di resistenza. La terapia di combinazione con emtricitabina e tenofovir è attualmente disponibile per l'HIV, ed è un'interessante opzione futura per il trattamento dell'epatite B. La clevudina è un analogo nucleosidico della pirimidina che ha dimostrato una potenza antivirale superiore a quella di tutti gli altri farmaci antivirali nel modello animale della marmotta. Negli studi sull'uomo, però, la massima riduzione dell'HBV DNA è stata di 5 $\log_{10}$ copie/ml. La sospensione della terapia con clevudina causa una risalita dei valori di HBV DNA molto più graduale rispetto a quanto si osserva con altri farmaci. Poiché i farmaci antivirali si sono dimostrati molto efficaci nella terapia dell'epatite B, è improbabile che approcci sperimentali innovativi come le manipolazioni genetiche o immunologiche abbiano successo come trattamenti alternativi. In conclusione, nonostante i primi sforzi per sviluppare una terapia antivirale efficace per l'epatite B si siano concentrati sulla monoterapia, è probabile che in futuro, indipendentemente dall'effetto additivo o sinergico, le terapie di combinazione che permetteranno di eliminare il rischio di resistenze diverranno lo standard terapeutico.

TABELLA 300-5 NUOVI FARMACI ANTIVIRALI IN FASE DI SVILUPPO PER LA TERAPIA DELL'EPATITE B

Telbivudina[a]	Emtricitabina (FTC)
Tenofovir[b]	Clevudina (L-MFAU)

[a] Approvata nell'ottobre del 2006.
[b] Attivo contro i virus B con mutazioni YMDD associate alla lamivudina (YMDD, tirosina-metionina-aspartato-aspartato).

EPATITE CRONICA D (EPATITE DELTA)

L'epatite cronica D (da HDV) può derivare da co-infezione acuta con HBV, ma con percentuale non più alta di quella della cronicizzazione dell'epatite B acuta. In altre parole, anche se l'HDV aumenta la gravità dell'epatite acuta B, non aumenta la probabilità di progressione verso l'epatite cronica. Invece, l'infezione da HDV in soggetti già cronicamente infettati dall'HBV (sovrainfezione), sviluppa sempre infezione cronica da HDV con peggioramento della malattia epatica. A eccezione della gravità, le caratteristiche cliniche e laboratoristiche dell'epatite cronica B e D sono simili a quelle dell'epatite cronica B pura. Un'epatite cronica relativamente grave, con o senza cirrosi, è la regola, mentre l'epatite cronica lieve è l'eccezione. Talvolta, i pazienti con epatite cronica B associata a HDV hanno un'epatite lieve o, raramente, sono portatori sani; recenti osservazioni suggeriscono che la malattia può regredire diversi anni dopo l'infezione. Un caratteristico aspetto dell'epatite cronica D è la presenza in circolo di anticorpi antimicrosomi di fegato-rene (*anti-liver-kidney microsomes*, anti-LKM); tuttavia, gli anti-LKM osservati nei pazienti con epatite D, chiamati anti-LKM3, sono diretti contro l'uridina difosfato glucuroniltrasferasi e sono diversi dagli anti-LKM1 osservati nei pazienti con epatite autoimmune e in un sottogrup-

po di pazienti con epatite cronica C (vedi oltre). **Le caratteristiche cliniche e di laboratorio dell'infezione cronica da HDV sono riassunte nel capitolo 298.**

TERAPIA DELL'EPATITE CRONICA D

Il trattamento di questi pazienti non è definito. I glucocorticoidi sono inefficaci e non vengono utilizzati. Studi preliminari con l'interferone α indicano che la terapia a dosi convenzionali sopprime i livelli di RNA dell'HDV e delle transaminasi solo transitoriamente, ma non ha effetto sulla storia naturale della malattia. Sembra, invece, che alte dosi di IFNα (9 milioni di unità tre volte alla settimana), somministrate per 12 mesi, determinino un'inibizione permanente della replicazione dell'HDV nel 50% dei casi, con miglioramento del quadro clinico associato. Inoltre, questo effetto può durare fino a 15 anni e si associa a riduzione dell'infiammazione e della fibrosi epatica. In alcuni pazienti stata riportata l'eliminazione dell'HDV. Una strategia possibile è trattare il paziente con alte dosi di IFN per almeno 1 anno e, in coloro che ottengono una risposta, continuare fino alla negativizzazione dell'HDV RNA e la scomparsa dell'HBsAg. I dati con il il PEG IFN in questi pazienti sono ancora preliminari, ma se si confermasse la sua superiorità sull'IFN standard anche in questo campo, il PEG IFN diventerebbe lo standard terapeutico. Nessuno dei farmaci antivirali per l'epatite B (lamividuna, adefovir ed entecavir) si è dimostrato efficace contro l'HDV, anche se dati derivanti da modelli animali (marmotta) di HBV suggeriscono che la clevudina potrebbe essere di beneficio. In pazienti con epatopatia cronica D terminale, il trapianto epatico è efficace. Se l'epatite D recidiva nel nuovo fegato senza l'espressione dell'epatite B (un profilo sierologico inusuale nei pazienti immunocompetenti, ma comune nei pazienti sottoposti a trapianto), il danno epatico è limitato. In effetti, i risultati del trapianto in caso di epatite cronica D sono migliori di quelli osservati per l'epatite cronica B (vedi Cap. 304).

EPATITE CRONICA C

Indipendentemente dalla modalità di contagio, l'infezione da virus dell'epatite C (HCV) diventa cronica nel 50-70% dei casi, inclusi molti pazienti in cui le transaminasi tornano a livelli normali; la probabilità di sviluppare un'infezione cronica da HCV dopo epatite acuta C raggiunge quindi l'85%. Il 20% dei pazienti con epatite cronica C post-trasfusionale sviluppa cirrosi nell'arco di 10-20 anni. Tale progressione è stata osservata anche in pazienti con epatite cronica clinicamente lieve, compresi i soggetti asintomatici con lievi alterazioni delle transaminasi e diagnosi istologica di epatite cronica persistente. Nei pazienti con epatite cronica C ben compensata selezionati per studi clinici (assenza di complicanze di epatopatia cronica e sintesi epatica nella norma), la prevalenza della cirrosi può raggiungere il 50%. La maggior parte dei casi di epatite C viene inizialmente identificata in pazienti asintomatici che non hanno una storia di epatite acuta C, per esempio in soggetti identificati in seguito a donazioni di sangue o a un esame ematochimico di routine, oppure eseguito nell'ambito delle indagini richieste per stipulare un'assicurazione sulla vita. In molti di questi casi la fonte dell'infezione da HCV rimane ignota, sebbene in una significativa percentuale di pazienti si possa rilevare una pregressa esposizione percutanea avvenuta molto tempo prima, che spiega la grande maggioranza delle infezioni; la maggior parte di queste infezioni è stata acquisita negli anni '60 e '70 e si è manifestata decenni più tardi.

Circa un terzo dei pazienti con epatite cronica C ha livelli di transaminasi normali o quasi normali; sebbene da un terzo alla metà di questi pazienti mostri un quadro di epatite cronica alla biopsia epatica, il livello di danno epatico e lo stadio di fibrosi tendono a essere modesti nella maggior parte dei pazienti. In alcuni casi è stato riportato un danno epatico più grave e, raramente, anche la cirrosi, verosimilmente quale risultato di un'attività infiammatoria precedente. Tra i pazienti con transaminasi persistentemente normali per un periodo di 5 o più anni, la progressione istologica è poco probabile; tuttavia, circa un quarto dei pazienti con transaminasi normali mostra successivi aumenti delle transaminasi con ripresa del danno istologico. Anche nei pazienti con transaminasi normali è pertanto indicato un continuo monitoraggio clinico.

Nonostante la frequente progressione dell'epatite cronica C e il fatto che l'epatite cronica C in fase terminale causi insufficienza epatica, nella maggior parte dei pazienti la prognosi a lungo termine è relativamente favorevole. È stato dimostrato che la mortalità dei pazienti affetti da epatite C post-trasfusionale dopo 10-20 anni non è diversa dalla mortalità di una popolazione di controllo di pazienti trasfusi in cui non si è manifestate l'epatite C. Anche se nel gruppo affetto da epatite il decesso ha maggiori probabilità di essere dovuto a insufficienza epatica e un'insufficienza epatica possa essere dimostrata in circa il 15% di questi pazienti nell'arco di un decennio, la maggior parte (quasi il 60%) di questi soggetti resta asintomatica e non manifesta complicanze cliniche di epatopatia cronica. Nel complesso, l'epatite cronica C tende a progredire molto lentamente e in modo insidioso, e in circa un quarto dei casi evolve infine in cirrosi allo stadio terminale. In effetti, poiché l'infezione da HCV è così frequente nella popolazione generale e poiché una parte dei pazienti infetti progredisce inesorabilmente verso l'insufficienza epatica, l'epatite C è la più frequente indicazione al trapianto di fegato (vedi Cap 304). Un errore di campionamento potrebbe essere la causa per cui i dati di storia naturale derivati da studi condotti in centri di riferimento mostrano un andamento rapidamente progressivo dell'epatite C (20% di progressione a cirrosi in 20 anni). Infatti, lo studio della storia naturale di pazienti seguiti dal momento dell'infezione acquisita con emoderivati ha mostrato un tasso di progressione di malattia significativamente più basso (4-7% di progressione a cirrosi dopo 20 anni). Rimane invece ancora inspiegata l'ampia variabilità dell'evoluzione a cirrosi, che va dal 2% in 17 anni in un gruppo di donne che sono state infettate con l'HCV mediante immunoglobuline anti-D contaminate, al 30% in meno di 11 anni in soggetti infettati con immunoglobuline contaminate iniettate per via endovenosa.

È stato dimostrato che la progressione della malattia epatica nei pazienti con epatite C è più probabile nei soggetti di età avanzata, con maggiore durata di malattia, con lesioni istologiche più avanzate, con genotipo 1, con maggiore complessità di quasispecie, con aumento del contenuto di ferro epatico o con altre epatopatie concomitanti (epatopatia alcolica, epatite B, emocromatosi, deficit di α_1-antitripsina, steatoepatite, infezione da HIV e obesità). Tra tutte queste variabili, quella che sembra essere più importante è la durata della malattia, anche perché molte delle altre variabili probabilmente riflettono questo parametro (per es., la diversità delle quasispecie, l'accumulo di ferro nel fegato). Nessun'altra caratteristica epidemiologica o clinica dell'epatite cronica C (per es., gravità dell'epatite acuta, livelli delle transaminasi, livelli di HCV RNA, presenza o assenza di ittero durante l'epatite acuta) fornisce indicazioni attendibili circa l'eventuale evoluzione. Nonostante la relativa benignità dell'epatite cronica C nel tempo in molti pazienti, la cirrosi HCV-correlata è stata associata allo sviluppo di HCC decenni più tardi (vedi Cap. 88). L'incidenza annuale dell'HCC nei pazienti con cirrosi HCV-correlata è dell'1-4% e la malattia si osserva principalmente in pazienti che hanno contratto l'infezione da 30 anni o più.

Forse il migliore indicatore prognostico nell'epatite cronica C è l'istologia epatica. La progressione della fibrosi può essere lenta, moderata o rapida. I pazienti con necrosi e infiammazione lieve e coloro che hanno uno scarso grado di fibrosi presentano una prognosi eccellente e minima progressione a cirrosi. Al contrario, i pazienti con attività infiammatoria moderata-grave o fibrosi, comprese la fibrosi settale e la fibrosi a ponte, hanno un'elevata probabilità di andare incontro allo sviluppo di cirrosi nell'arco di 10-20 anni. Nei pazienti con cirrosi epatica compensata HCV-correlata, la sopravvivenza a 10 anni è vicina all'80%; la mortalità è del 2-6% per anno, uno scompenso si verifica nel 4-5% dei pazienti per anno e un HCC si sviluppa, come già detto, nell'1-4% per anno.

Il *quadro clinico* dell'epatite cronica C è simile a quello descritto per l'epatite B cronica. Generalmente l'*astenia* è il sintomo più frequente, mentre l'ittero è raro. Le complicanze extraepatiche mediate da immunocomplessi dell'epatite cronica C sono meno frequenti di quelle dell'epatite cronica B, con l'eccezione della crioglobulinemia mista essenziale (vedi Cap. 298), anche se la determinazione di un'attività simile a quella da immunocomplessi è spesso positiva nei pazienti con epatite cronica C. Inoltre, l'epatite cronica C è stata associata a complicanze extraepatiche correlate al danno da immunocomplessi. Queste includono la sindrome di Sjögren, il lichen planus e la porfiria cutanea tarda.

I risultati degli *esami di laboratorio* sono anch'essi simili a quelli dei pazienti con epatite cronica B, ma i livelli di transaminasi tendono a fluttuare notevolmente (caratteristico andamento oscillante delle transaminasi) e a essere più bassi, soprattutto nei pazienti malati da lungo tempo. Un dato interessante, che talvolta può generare una certa confusione, è la presenza di autoanticorpi. Raramente, nei pazienti con epatite autoimmune (vedi oltre) e ipergammaglobulinemia si rilevano risultati falsamente positivi ai test immunoenzimatici per gli anti-HCV. D'altro canto, una certa percentuale di pazienti con epatite cronica C confermata sierologicamente ha anticorpi circolanti anti-LKM. Si tratta di anticorpi anti-LKM1, come nei pazienti con epatite cronica attiva autoimmune di tipo II (vedi oltre), diretti contro una sequenza di 33 aminoacidi del citocromo P450 IID6. La presenza di anti-LKM1 in alcuni pazienti con epatite cronica C potrebbe dipendere da una parziale omologia di sequenza tra l'epitopo riconosciuto dall'anti-LKM1 e due segmenti della poliproteina dell'HCV. Inoltre, il riscontro di questo anticorpo in alcuni pazienti suggerisce che l'autoimmunità potrebbe rivestire un certo ruolo nella patogenesi dell'epatite cronica C. **Le caratteristiche istopatologiche dell'epatite cronica C, special-**

mente quelle che la distinguono dall'epatite B, sono descritte nel capitolo 298.

EPATITE CRONICA C

La terapia dell'epatite cronica C si è modificata notevolmente negli ultimi 15 anni, da quando si è iniziato a utilizzare l'IFNα per tale forma di epatite. Quando venne approvato, l'IFNα veniva somministrato per via sottocutanea tre volte alla settimana per 6 mesi, ottenendo una risposta virologica sostenuta nel tempo (una riduzione dell'HCV RNA a livelli non rilevabili dalla PCR quando misurato a 6 o più mesi dopo la fine della terapia) al di sotto del 10%. Il raddoppio della durata della terapia – senza aumentare la dose o cambiare il tipo di IFN – ha comportato un aumento della risposta virologica sostenuta nel tempo a circa il 20% e l'associazione della ribavirina, un nucleoside della guanina, assunta giornalmente per os, ha incrementato la risposta virologica sostenuta fino al 40%. Quando utilizzata da sola, la ribavirina è inefficace e non riduce i livelli dell'HCV RNA, mentre aumenta l'efficacia dell'IFN riducendo la probabilità di recidiva virologica dopo il raggiungimento di una risposta alla fine del trattamento (risposta misurata durante il trattamento e mantenuta fino alla fine del trattamento stesso). I meccanismi proposti per spiegare il ruolo della ribavirina comprendono una lieve riduzione diretta della replicazione dell'HCV, l'inibizione dell'attività dell'inosina monofosfatasi deidrogenasi dell'ospite (e l'associata deplezione dei pool di guanosina), un'immunomodulazione e l'induzione di importanti mutazioni a livello del genoma virale.

L'esperienza con la monoterapia con IFN e con la terapia di combinazione con IFN-ribavirina ha permesso di acquisire molte conoscenze sulla terapia antivirale dell'epatite cronica di tipo C. Anche in assenza di una risposta laboratoristica e virologica, un miglioramento istologico si verifica in circa tre quarti di tutti i pazienti trattati. A differenza dell'epatite B, nell'epatite cronica C la risposta alla terapia non è accompagnata da aumenti delle transaminasi transitori che simulano un'epatite acuta; al contrario, i livelli delle transaminasi si riducono rapidamente durante la terapia. Fino al 90% della risposta virologica si ottiene entro le prime 12 settimane di terapia; una risposta successiva è rara. La maggior parte delle recidive si osserva nelle prime 12 settimane dopo la sospensione della terapia. Le risposte virologiche sostenute durano a lungo; la normalizzazione della ALT, il miglioramento dell'istologia e l'assenza dell'HCV RNA nel siero e nel fegato sono stati documentati 5-6 anni dopo una terapia coronata da successo, mentre le recidive dopo 2 anni di risposta sostenuta sono estremamente rare. Una risposta virologica sostenuta prodotta dalla terapia antivirale dell'epatite C equivale pertanto alla cura della malattia.

Le variabili cliniche che si associano a un aumento delle probabilità di risposta virologica sostenuta sono un genotipo più favorevole (genotipo 2 e 3 dell'HCV, piuttosto che 1 o 4), la bassa viremia basale (meno di 2 milioni di copie/ml, che equivalgono a meno di 800 000 UI/ml), la presenza di epatite lieve e fibrosi minima, l'età inferiore a 40 anni, l'assenza di obesità e il sesso femminile. I pazienti cirrotici possono rispondere alla terapia, anche se meno frequentemente dei non cirrotici. Studi basati sulla terapia di combinazione IFN-ribavirina hanno dimostrato in modo definitivo che nei pazienti con genotipo 1 la terapia dovrebbe durare un anno intero, mentre in quelli con genotipo 2 e 3 è sufficiente un ciclo di terapia di 6 mesi. La percentuale di risposta negli afroamericani è purtroppo bassa per ragioni che rimangono poco chiare. Infine, la probabilità di una risposta sostenuta è maggiore se vi è un'elevata adesione al regime di trattamento, cioè se i pazienti ricevono oltre l'80% delle dosi di IFN e ribavirina, e se continuano il trattamento per un periodo superiore all'80% del tempo previsto per la terapia. Altri fattori correlati a un'aumentata probabilità di risposta sono rappresentati da: breve durata di malattia, limitata diversità di quasispecie dell'HCV, immunocompetenza e bassi livelli di ferro intraepatico. Alti livelli di RNA dell'HCV, malattia epatica istologicamente più avanzata ed eterogeneità delle quasispecie virali sono tutti riscontri associati a una lunga durata dell'infezione, che è probabilmente il più importante fattore che influenza la risposta alla terapia. Paradossalmente, quindi, i pazienti che hanno una malattia a basso rischio di progressione nel tempo sono quelli che hanno maggiori probabilità di rispondere all'interferone e viceversa. Infine, tra i pazienti con genotipo 1b rispondono meglio all'interferone quelli con mutazioni di aminoacidi del gene non strutturale che codifica la proteina 5A.

Gli effetti collaterali della terapia con IFN sono stati descritti nel paragrafo dedicato al trattamento dell'epatite cronica B (vedi sopra). Il più importante effetto collaterale della ribavirina è l'emolisi; si può infatti prevedere una riduzione dell'emoglobina fino a 2-3 grammi o una riduzione dell'ematocrito nel 5-10% dei casi. Un'esigua e del tutto imprevedibile percentuale di pazienti mostra un'emolisi importante e a rapida insorgenza che si manifesta come un'anemia sintomatica; uno stretto monitoraggio dell'emocromo è pertanto essenziale e la ribavirina dovrebbe essere evitata nei pazienti con anemia o con emoglobinopatie e in quelli con malattia coronarica o cerebrovascolare, nei quali l'anemia può precipitare un evento ischemico. Quando si manifesta l'anemia, può essere necessario ridurre le dosi di ribavirina o associare eritropoietina per stimolare la produzione di globuli rossi. Inoltre la ribavirina, che è escreta per via renale, non dovrebbe essere utilizzata in pazienti con insufficienza renale; il farmaco è teratogeno, il che impedisce la sua utilizzazione durante la gravidanza e richiede assolutamente l'impiego scrupoloso di efficaci sistemi contraccettivi in corso di terapia.

La ribavirina può anche causare congestione nasale e polmonare e prurito; può inoltre precipitare un attacco gottoso. La terapia di combinazione IFN-ribavirina è meno tollerata della monoterapia con IFN. In un importante studio clinico, confrontando la terapia combinata con la monoterapia, si è osservato che dopo un anno il 21% dei pazienti appartenenti al gruppo in terapia combinata dovette sospendere il trattamento (contro il 14% nel gruppo in monoterapia) e che il 26% dei soggetti del gruppo in terapia combinata necessitò di una riduzione della dose (contro il 9% del gruppo in monoterapia).

Studi di cinetica virale hanno dimostrato che nonostante il tempo di dimezzamento del virus nel siero sia solo di 2-3 ore, i livelli di HCV vengono mantenuti da un'elevata replicazione virale di 10^{12} particelle virali al giorno. L'IFNα blocca la produzione di virioni o la loro liberazione con un'efficacia che aumenta con l'aumentare delle dosi di farmaco; inoltre, il numero di epatociti infettati che vengono distrutti durante la terapia con interferone è inversamente proporzionale alla carica virale: quindi, i pazienti in cui si verifica una più rapida distruzione delle cellule infettate hanno anche le maggiori probabilità di diventare HCV RNA-negativi al terzo mese di terapia, un risultato che preannuncia la successiva risposta sostenuta. Sulla base di queste considerazioni, è stato proposto di iniziare il trattamento con una *terapia di induzione ad alte dosi* per ottenere una rapida eliminazione del virus dal siero e dal fegato. In pratica, tuttavia, questa terapia di induzione ad alte dosi non ha portato a un aumento della percentuale di pazienti con risposta sostenuta.

TRATTAMENTO D'ELEZIONE Nel trattamento dell'epatite C gli interferoni standard sono stati soppiantati dagli interferoni peghilati. I PEG IFN, hanno un tempo di eliminazione fino a 7 volte più lungo degli interferoni standard, cioè praticamente una più lunga emivita, e raggiungono concentrazioni prolungate nel tempo, permettendo una somministrazione settimanale piuttosto che trisettimanale. La somministrazione dei PEG IFN produce concentrazioni del farmaco che sono più stabili e sostenute nel tempo, a differenza degli interferoni a breve durata d'azione, che si associano a frequenti picchi di concentrazione ematica del farmaco (responsabili degli effetti collaterali) e a basse concentrazioni dello stesso quando il farmaco non viene somministrato. La monoterapia con PEG IFN somministrato una volta alla settimana è due volte più efficace della monoterapia con IFN standard, si avvicina all'efficacia della combinazione IFN standard più ribavirina ed è altrettanto ben tollerata di quella con gli interferoni standard, associandosi a piastrinopenia e leucopenia, che però non sono più gravi di quelle osservate con gli interferoni standard. L'attuale terapia standard, tuttavia, è la combinazione di PEG IFN più ribavirina.

Sono disponibili due PEG IFN: α2b e α2a. Nel trial di registrazione del PEG IFNα2b più ribavirina, il migliore schema terapeutico era di 48 settimane, con 1,5 μg per kg di peso corporeo di PEG IFN una volta alla settimana più 800 mg di ribavirina al giorno. Un'analisi successiva suggerì che la dose di ribavirina basata sul peso corporeo era più efficace della dose fissa di 800 mg utilizzata inizialmente. Nel primo trial di registrazione del PEG IFNα2a più ribavirina, il migliore schema terapeutico era di 48 settimane, con 180 μg di PEG IFN più 1000 mg (per pazienti di peso <75 kg) e fino a 1200 mg (per pazienti ≥75 kg) di ribavirina. Risposte virologiche sostenute, rispettivamente del 54 e del 56%, sono state riportate in questi due studi. Uno studio successivo con PEG IFNα2a più ribavirina ha rilevato che, in pazienti con genotipo 2 e 3, erano sufficienti 6 mesi di trattamento e una dose di ribavirina di 800 mg. All'interno dei tre studi, i pazienti con genotipo 1 che si trovavano nel braccio ottimale del trattamento mostravano una risposta sostenuta nel 42-51% dei casi, mentre quelli con genotipo 2 e 3 raggiungevano percentuali del 76-82%. Ulteriori studi hanno dimostrato che se nei pazienti con genotipo 2 e 3 si ottiene la negativizzazione dell'HCV RNA alla quarta settimana di terapia ("risposta virologica rapida"), possono essere sufficienti 12-16 settimane di terapia, specialmente nei soggetti con genotipo 2. Questi studi con terapia abbreviata hanno però utilizzato un dosaggio di ribavirina basato sul peso del paziente, e non quello fisso di 800 mg; sono necessari, quindi, studi con terapia abbreviata con dosaggio di ribavirina a 800 mg. Il genotipo 3 apparentemente è meno sensibile alla terapia combinata se paragonato al genotipo 2; alcune associazioni scientifiche consigliano quindi di estendere la durata della terapia a 48 settimane nei pazienti con genotipo 3, cirrosi o alti livelli di HCV RNA.

Negli studi di registrazione di PEG IFN più ribavarina, entrambi i tipi di PEG IFN sono stati paragonati all'IFNα2b standard più ribavarina. Nello studio di registrazione della terapia di combinazione con PEG IFNα2b, gli effetti collaterali non erano differenti da quelli osservati in corso di terapia combinata con IFNα2b, mentre nello studio di registrazione della terapia di combinazione con PEG IFNα2a gli effetti collaterali apparentemente risultavano minori, in termini di depressione e sintomi simil-influenzali, nei pazienti in trattamento con PEG IFN rispetto a quelli sottoposti alla terapia combinata con IFNα2a. Anche se a oggi non esiste uno studio comparativo tra i due tipi di PEG IFN, e nonostante gli effetti collaterali siano stati raccolti in modo diverso nei 2 studi, il PEG IFNα2a sembra associarsi a meno effetti collaterali. Le dosi raccomandate per i due PEG IFN più ribavirina e altri confronti tra le due terapie sono riportati nella **tabella 300-6**.

TABELLA 300-6 CONFRONTO TRA GLI INTERFERONI PEGILATI α2a E α2b PER LA TERAPIA DELL'EPATITE CRONICA C

	IFN-peghilato α2b	IFN-peghilato α2a
Dimensioni del peghilato	12 kDa lineare	40 kDa ramificato
Emivita di eliminazione	54 ore	65 ore
Clearance media	725 ml/ora	60 ml/ora
Dose ottimale in monoterapia[a]	1 μg/kg (in base al peso)	180 μg
Dose ottimale in terapia combinata	1,5 μg/kg (in base al peso)	180 μg
Conservazione	Temperatura ambiente	In frigorifero
Dose di ribavirina		
Genotipo 1	800 mg[b]	1000-1200 mg[c]
Genotipo 2/3	800 mg	800 mg
Durata della terapia		
Genotipo 1	48 settimane	48 settimane
Genotipo 2/3	48 settimane[d]	24 settimane
Efficacia della terapia combinata[e]	54%	56%
Genotipo 1	42%	46-51%
Genotipo 2/3	82%	76-78%

[a] Solo per i pazienti in cui la ribavirina è controindicata o non tollerata.
[b] Nel trial di registrazione del PEG IFNα2b più ribavirina, la dose ottimale risultò pari a 1,5 μg/kg di PEG IFN più 800 mg di ribavirina; un'analisi post hoc suggerì, tuttavia, che un dosaggio di ribavirina maggiore poteva essere più efficace. Inoltre, i dati dello studio di registrazione del PEG IFNα2a hanno dimostrato, per il genotipo 1, l'efficacia della dose di ribavirina basata sul peso: 1000 mg (nei pazienti con peso <75 kg) e 1200 mg (nei pazienti con peso >75 kg). Quindi, dosi elevate di ribavirina sono raccomandate per entrambi i tipi di PEG IFN in pazienti con genotipo 1.
[c] 1000 mg nei pazienti con peso <75 kg e 1200 nei pazienti con peso >75 kg.
[d] Nello studio di registrazione del PEG IFNα2b tutti i pazienti sono stati trattati per 48 settimane; studi successivi e i dati ottenuti con l'IFN standard hanno però dimostrato che un trattamento di 24 settimane è sufficiente nei pazienti con genotipo 2 o 3. Per i pazienti con genotipo 3 e fibrosi avanzata o cirrosi e/o alti livelli di HCV RNA, 48 settimane di trattamento sono da preferire.
[e] A oggi non esistono studi comparativi tra i due PEG IFN. I tentativi di paragonare i due tipi di PEG IFN sulla base degli studi di registrazione sono influenzati dalle differenze metodologiche di tali studi (dosi di ribavirina, differenze nei metodi per diagnosticare la depressione e gli altri effetti collaterali) e dalle differenti popolazioni arruolate (percentuale di pazienti con malattia avanzata, percentuale di pazienti di nazionalità americana, peso medio, proporzione di pazienti con genotipo 1 e percentuale di pazienti con livelli elevati di HCV RNA).
Nota: HCV RNA, RNA del virus dell'epatite C; PEG (*polyetylene glycol*), glicole polietilenico; PEG IFN interferone peghilato.

TABELLA 300-7 INDICAZIONI E RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA DELL'EPATITE CRONICA C

Indicazioni standard per la terapia
HCV RNA nel siero (con ALT nella norma o elevata)
Fibrosi portale o a ponte o epatite moderata/grave alla biopsia

Raccomandazioni per il ritrattamento
Pazienti con recidiva dopo una precedente terapia con interferone in monoterapia o con interferone standard più ribavirina. Ritrattare con PEG IFN più ribavirina
Pazienti che non hanno risposto a un precedente trattamento con interferone standard in monoterapia o interferone standard più ribavirina
Ritrattare con PEG IFN più ribavirina: i pazienti caucasici precedentemente trattati senza ribavirina, con bassa viremia basale, con riduzione dell'HCV RNA di almeno 2 $\log_{10}$ durante la precedente terapia, con genotipo 2 e 3 e senza necessità di riduzione della dose di ribavirina hanno più probabilità di ottenere una risposta virologica sostenuta

Pazienti in cui la terapia antivirale non è raccomandata di routine, ma in cui una decisione deve essere assunta a livello individuale
Bambini (età <18 anni)
Età >60 anni
Epatite minima alla biopsia epatica

Pazienti in cui è raccomandata una terapia di mantenimento a lungo termine
Vasculite cutanea e glomerulonefrite associata a epatite cronica C

Categorie di pazienti in cui la terapia di mantenimento a lungo termine è in fase di studio
Pazienti con recidiva post-terapia
Pazienti refrattari alla terapia

Pazienti in cui la terapia antivirale non è raccomandata
Cirrosi scompensata
Gravidanza (la ribavirina è teratogena)

Schemi terapeutici
Terapia di prima linea: PEG IFN per via sottocutanea 1 volta alla settimana, più ribavirina per via orale assunta quotidianamente
Genotipi 1 e 4: 48 settimane di terapia
PEG IFNα2a, 180 μg alla settimana, più ribavirina, 1000 mg/die (peso <75 kg) o 1200 mg/die (peso >75 kg), oppure
PEG IFNα2b, 1,5 μg/kg alla settimana, più ribavirina, 800 mg/die (dosi maggiori di ribavirina sono raccomandate)
Genotipi 2 e 3: 24 settimane di terapia
PEG IFNα2a 180 μg alla settimana, più ribavirina, 800 mg/die, oppure
PEG IFNα2b, 1,5 μg/kg alla settimana, più ribavirina, 800 mg/die (nei pazienti con genotipo 3 e fibrosi avanzata o cirrosi e/o alti livelli di HCV-RNA è raccomandata una durata di terapia di 48 settimane)
Dosi alternative: PEG IFN (α2a, 180 μg, o α2b, 1,5 μg/kg) una volta alla settimana (nei pazienti in cui la ribavirina è controindicata o non tollerata) per 24 settimane (genotipi 2 e 3) o 48 settimane (genotipi 1 e 4)
Per i pazienti con co-infezione HIV-HCV: 48 settimane, indipendentemente dal genotipo, di PEG IFNα2a 180 μg, o PEG IFNα2b, 1,5 μg/kg, più ribavirina, almeno 600-800 mg/die. Se tollerata, somministrare la ribavirina a dosi piene (1000-1200 mg)

Caratteristiche associate a minori tassi di risposta
Genotipo 1
Alta carica virale (più di 2 milioni di copie/ml o più di 800 000 UI/ml)
Fibrosi avanzata (fibrosi a ponte o cirrosi)
Malattia di lunga durata
Età superiore a 40 anni
Alta diversità delle quasispecie di HCV
Immunosoppressione
Etnia afro-americana
Obesità
Steatosi epatica
Ridotta aderenza alla terapia (dosi ridotte dei farmaci e diminuzione della durata della terapia)

Nota: ALT, alanina aminotrasferasi; HCV, virus dell'epatite C; IFN, interferone; PEG IFN, interferone peghilato; UI, unità internazionali (1 UI equivale a circa 2,5 copie/ml).

A meno che la ribavirina non sia controindicata (vedi sopra), la terapia combinata con PEG IFN e ribavirina rappresenta la terapia attualmente raccomandata – 24 settimane per il genotipo 2 e 3 e 48 settimane per il genotipo 1. La misurazione dei livelli quantitativi dell'HCV RNA a 12 settimane è utile nel guidare la terapia; se entro questo termine non si rileva un calo dell'HCV RNA di 2 $\log_{10}$ la probabilità di una risposta virologica sostenuta è trascurabile. Se dopo 12 settimane di terapia i livelli di HCV RNA sono diminuiti di almeno 2 $\log_{10}$ ("risposta virologica precoce"), la probabilità di raggiungere una risposta virologica sostenuta è di circa il 65%; nei pazienti con HCV RNA non rilevabile dopo 12 settimane, invece, le possibilità superano l'80%. Se l'obiettivo della terapia è la risposta virologica sostenuta, il mancato raggiungimento di un calo di 2 $\log_{10}$ dell'HCV RNA può essere considerato come un valido segnale per interrompere la terapia, specialmente nei pazienti che non tollerano bene il trattamento. Ciò nonostante, verosimilmente alcuni pazienti mostrano un miglioramento istologico in assenza di una risposta virologica e alcuni specialisti scelgono di continuare la terapia anche in mancanza della riduzione di 2 $\log_{10}$ a 12 settimane. Sono attualmente in corso studi che hanno l'obiettivo di determinare se, anche in assenza di una risposta virologica, il mantenimento della terapia con PEG IFN sia in grado di rallentare la progressione clinica e istologica dell'epatite C.

Alcuni studi hanno suggerito che i tassi di risposta virologica sostenuta al PEG IFN/ribavirina possano essere incrementati aumentando la dose di ribavirina (se tollerata o sostenuta dall'uso di eritropoietina) o individualizzando la terapia sulla base della risposta virologica, ossia prolungando la durata a 72 settimane nei pazienti con genotipo 1 e risposta lenta (*slow responders*, cioè HCV RNA-positivi dopo 4 settimane). Sono tuttavia necessari studi di conferma. Terapie abbreviate individualizzate sulla base della cinetica virale durante la terapia sono state proposte anche per i pazienti con genotipo 1. Alcuni studi, infatti, hanno suggerito che nei pazienti con bassa viremia HCV basale e risposta virologia rapida, 24 settimane di terapia possano essere sufficienti per ottenere tassi di risposta sostenuta comparabili a quelli ottenuti con 48 settimane di trattamento. Nonostante l'agenzia del farmaco europea abbia accettato questo schema abbreviato, sono necessari ulteriori studi di conferma prima che questa opzione diventi universalmente accettabile.

INDICAZIONI ALLA TERAPIA ANTIVIRALE I pazienti affetti da epatite cronica C con livelli dosabili di HCV RNA nel siero ed epatite di grado e stadio quanto meno moderati (fibrosi portale o necrosi a ponte) sono candidati alla terapia antivirale con PEG IFN e ribavirina. La maggior parte delle associazioni scientifiche raccomanda dosaggi di 800 mg di ribavirina per i pazienti con genotipo 2 o 3 e un dosaggio basato sul peso (1000-1200 mg) per pazienti con genotipo 1 (e 4) per entrambi i tipi di PEG IFN, sempre che l'uso di ribavirina non sia controindicato **(Tab. 300-7)**. Quantunque i pazienti con ALT nella norma tendano a non mostrare una progressione istologica nel tempo, essi raggiungono tassi di risposta virologica sostenuta sovrapponibili a quelli ottenuti nei pazienti con valori di ALT aumentati; pertanto, nonostante un atteggiamento conservativo in questi pazienti sia ragionevole, essi sono potenziali candidati alla terapia antivirale. Si è dimostrato che la terapia con IFN migliora la sopravvivenza (compresa la sopravvivenza senza complicanze) e rallenta la progressione verso la fibrosi.

Prima di iniziare la terapia è necessario determinare il genotipo dell'HCV perché il genotipo determina la durata della terapia: 1 anno (48 settimane) nei pa-

zienti con genotipo 1; 6 mesi (24 settimane) in quelli con genotipo 2 e 3; potenzialmente, solo 12-16 settimane nei pazienti con genotipo 2 in cui l'HCV RNA diviene indeterminabile nell'arco di 4 settimane di cura. Come sottolineato precedentemente, la mancanza della riduzione di 2 $\log_{10}$ dell'HCV RNA a 12 settimane (risposta virologica precoce) influisce notevolmente sulla probabilità di ottenere una risposta virologica sostenuta, anche se la terapia è continuata per la parte restante dell'intero anno di terapia programmato. La misurazione dell'HCV RNA prima della terapia e a 12 settimane deve essere pertanto raccomandata come indagine di routine, soprattutto nei pazienti con genotipo 1. Vi è un consenso generale sul fatto che la terapia può essere interrotta se non si ottiene un'iniziale risposta virologica; tuttavia, si può conseguire un certo miglioramento istologico anche in assenza di una risposta virologica. Inoltre, poiché gli studi attualmente in corso mostrano che la terapia di mantenimento può rallentare la progressione dell'epatite cronica C, i pazienti che non mostrano un'iniziale risposta virologica possono essere identificati quali candidati alla terapia di mantenimento; sono attesi i risultati di questi studi. Sebbene le percentuali di risposta siano più basse nei pazienti che presentano alcune variabili prima della terapia, la selezione per il trattamento non dovrebbe basarsi sui sintomi, sul genotipo, sui livelli dell'HCV RNA, sulla via di trasmissione dell'epatite C o sulla fibrosi epatica di grado avanzato. Infatti, i pazienti cirrotici possono rispondere e non dovrebbero essere a priori esclusi come candidati alla terapia.

I pazienti che hanno una recidiva dopo un ciclo di monoterapia con IFN sono candidati al ritrattamento con PEG IFN più ribavirina (un trattamento più efficace). È poco probabile che i pazienti che non hanno risposto a un precedente ciclo di monoterapia con IFN ottengano una risposta virologica sostenuta mediante il ritrattamento con IFN in monoterapia o con la terapia combinata IFN più ribavirina; tuttavia, un ciclo di terapia combinata PEG IFN più ribavirina potrebbe essere utile. Una risposta virologica alla fine del trattamento può verificarsi fino nel 40% dei casi in queste condizioni, ma una risposta virologica sostenuta si ottiene in meno del 15-20% dei pazienti. I tassi di risposta sostenuta ottenuti con il ritrattamento di pazienti che non hanno risposto a un precedentemente tentativo terapeutico sono più elevati in coloro che non avevano precedentemente assunto ribavirina, nei pazienti con genotipo 2 e 3, con bassa viremia pre-trattamento, senza cirrosi e di etnia non afro-americana. Invece, sono considerati fattori predittivi negativi l'assenza di una significativa riduzione dei livelli di HCV RNA durante precedenti trattamenti e l'aver dovuto ridurre il dosaggio della ribavirina. Potenziali nuove strategie di ritrattamento includono l'aumento del dosaggio di ribavirina o di PEG IFN, il prolungamento della durata del trattamento e il cambiamento del tipo di PEG IFN. Nessuna di queste strategie si è dimostrata sinora efficace.

Il trattamento precoce è indicato nei pazienti con epatite acuta C (vedi Cap. 298). Nei pazienti con epatite cronica minima documentata istologicamente la progressione è lenta, e la sola osservazione senza terapia può essere un'opzione, anche se va ricordato che questi pazienti ottengono buoni tassi di risposta alla terapia combinata con PEG IFN più ribavirina. Quindi la scelta di trattare questi pazienti va presa sulla base della motivazione del paziente, del genotipo, dello stadio di fibrosi, dell'età e delle eventuali comorbilità. Una biopsia epatica pretrattamento permette di ottenere numerose informazioni sulla velocità di progressione dell'epatite e ha un ruolo prognostico. Con l'aumentare dell'efficacia della terapia antivirale e con l'avvento dei metodi non invasivi per la quantificazione della fibrosi epatica, alcune associazioni scientifiche ritengono che l'esecuzione di una biopsia epatica pre-terapia non sia più un passaggio fondamentale. Non deve essere però dimenticato che i marker sierici per la stima della fibrosi non sono ancora sufficientemente attendibili e che l'esame istologico permette di ottenere informazioni prognostiche importanti sia per il paziente che per il medico; è quindi ragionevole concludere che l'esecuzione della biopsia epatica pre-terapia è tuttora raccomandata nella maggior parte dei casi.

I pazienti con cirrosi compensata possono rispondere alla terapia, sebbene la loro probabilità di ottenere una risposta sostenuta sia più bassa che nei non cirrotici. È inoltre controverso se nei cirrotici la sopravvivenza migliori dopo terapia antivirale coronata da successo. In maniera analoga, sebbene parecchi studi retrospettivi abbiano suggerito che la terapia antivirale nei cirrotici con epatite cronica C riduca la frequenza dell'HCC, una malattia di grado meno avanzato nei cirrotici trattati, e non il trattamento di per sé, può giustificare la ridotta frequenza dell'HCC osservata nel gruppo trattato; studi prospettici in quest'ambito sono in corso. I pazienti con cirrosi scompensata non sono candidati alla terapia con IFN, ma dovrebbero essere candidati al trapianto di fegato. Alcuni centri, allo scopo di eliminare la viremia HCV pre-trapianto, hanno sperimentato terapie a bassi dosaggi in progressivo incremento; tuttavia, i dati su questi schemi terapeutici sono ancora limitati. Dopo il trapianto, la recidiva di epatite C è la regola e il tempo di progressione della malattia è più accelerato rispetto ai pazienti immunocompetenti (vedi Cap. 304); l'attuale terapia con PEG IFN e ribavirina non è soddisfacente nella maggior parte dei pazienti, ma si può ottenere un certo beneficio cercando di ridurre al massimo l'immunosoppressione. La vasculite cutanea e renale dovuta alla crioglobulinemia mista essenziale associata all'HCV (vedi Cap. 298) può rispondere alla terapia antivirale, ma le risposte sostenute sono rare dopo la sospensione della terapia; in questo gruppo si raccomanda pertanto una terapia prolungata e, forse, per tutta la vita. Segnalazioni di singoli casi suggeriscono che la terapia antivirale potrebbe essere efficace nella porfiria cutanea tarda o nel lichen planus associati all'epatite C.

Nei pazienti con co-infezione HCV-HIV, l'epatite C è più rapidamente progressiva e grave rispetto a quanto osservato nei pazienti monoinfetti. Anche i tassi di risposta alla terapia antivirale sono minori in questi pazienti. Quattro grandi studi multicentrici internazionali hanno dimostrato che anche in questa categoria di pazienti la terapia con PEG IFN (sia α2a che α2b) più ribavirina (con dosaggio fisso da 600 a 800 mg o con dosaggio basato sul peso da 1000 a 1200 mg) è superiore alla terapia con IFN standard, anche se i tassi di risposta virologica sostenuta erano più bassi rispetto a quanto osservato nei pazienti monoinfetti (14-38% nei pazienti con genotipo 1 e 4, 44-73% nei pazienti con genotipo 2 o 3). In tre di questi studi i pazienti con genotipo 2 o 3 sono stati trattati per 48 settimane. Anche la tollerabilità del trattamento è risultata peggiore in questi pazienti, con tassi di sospensione compresi tra il 12 e il 39%. Sulla base di questi dati, la terapia migliore consiste nell'associazione di PEG IFN più ribavirina (600-800 mg al giorno, anche se un dosaggio pieno può essere preferibile), per 48 settimane, indipendentemente dal genotipo. Una "consensus conference" europea ha raccomandato invece di utilizzare dosaggi di ribavirina basati sul peso nei pazienti con genotipo 1 e 4 e un dosaggio fisso di 800 mg nei pazienti con genotipo 2 e 3. Va ricordato che nei pazienti con co-infezione HCV-HIV la ribavirina può potenziare la tossicità della didanosina; per questo motivo, tali farmaci non devono essere mai assunti contemporaneamente.

I pazienti con storia di tossicodipendenza per via endovenosa e abuso alcolico possono essere trattati con terapia anti-HCV, preferibilmente all'interno di programmi terapeutici per l'abuso di droghe e di alcol. Poiché la ribavirina viene escreta per via renale, i pazienti con insufficienza renale grave e quelli sottoposti a dialisi non sono buoni candidati alla terapia con ribavirina. Alcune segnalazioni suggeriscono l'utilizzo di basse dosi di ribavirina, ma l'anemia è un evento avverso molto frequente e i dati sull'efficacia di questa terapia sono ancora limitati. Inoltre, nella scheda tecnica del PEG IFNα2a si raccomanda di ridurre il dosaggio da 180 a 135 μg nei pazienti con insufficienza renale. In questa categoria di pazienti restano ancora da definire sia il dosaggio corretto dei farmaci sia la reale efficacia della terapia antivirale.

NUOVI ANTIVIRALI Si stanno attualmente studiando nuovi farmaci antivirali (chiamati farmaci antivirali specifici), che comprendono gli inibitori orali della polimerasi e della proteasi del virus HCV. Negli studi preliminari questi farmaci, somministrati in monoterapia, hanno condotto a una riduzione della viremia di 4 $\log_{10}$ in 14 giorni di somministrazione; in caso di combinazione con il PEG IFN, invece, la riduzione media dei livelli HCV RNA è risultata pari a 5,5 $\log_{10}$. Utilizzando una triplice terapia con PEG IFN e ribavirina per 28 giorni, si è ottenuta la negativizzazione dell'HCV RNA nel 100% dei pazienti trattati (12 su 12). Poiché la comparsa di resistenza a questi farmaci è stata già documentata, gli inibitori della polimerasi e della proteasi sono attualmente in studio come terapia di combinazione con PEG IFN (± ribavirina), al fine di prevenire la comparsa di resistenza. In futuro è possibile che dei "cocktail" di farmaci sostituiscano la terapia antivirale basata sull'IFN.

EPATITE AUTOIMMUNE

DEFINIZIONE

L'epatite autoimmune è una malattia cronica caratterizzata da persistente necrosi epatocellulare e infiammazione, di solito associata a fibrosi, che può progredire verso la cirrosi e l'insufficienza epatica. L'epatite cronica grave può essere responsabile di una mortalità a 6 mesi del 40% dei pazienti non trattati. Studi recenti di storia naturale della malattia sottoposta a trattamento stimano una sopravvivenza a 10 anni pari all'80-90%. La preponderanza delle manifestazioni autoimmunitarie extraepatiche e delle alterazioni sieroimmunologiche di questa malattia indica una patogenesi di tipo autoimmunitario e questo concetto si riflette nelle definizioni di epatite cronica attiva *lupoide*, *plasmacellulare* o *autoimmune*; d'altra parte, non sempre sono rilevabili autoanticorpi o altre caratteristiche tipiche delle patologie autoimmuni. Nell'ambito dell'ampia categoria delle epatiti croniche "idiopatiche" o "criptogenetiche", è probabile che la maggior parte sia di origine autoimmune. I casi in cui siano state escluse le patologie virali, metaboliche, genetiche e tossiche rappresentano un gruppo eterogeneo di epatopatie a eziologia sconosciuta, di cui la maggior parte probabilmente è costituita da epatiti autoimmuni.

IMMUNOPATOGENESI

Molti dati suggeriscono che il danno epatico progressivo che si osserva nei pazienti con epatite cronica attiva autoimmune sia il risultato di una reazione immunitaria cellulo-mediata contro gli epatociti. Molto probabilmente la predisposizione all'autoimmunità è ereditaria, mentre la specificità epatica viene scatenata da fattori ambientali (come sostanze chimiche o vi-

rus). Per esempio, sono stati descritti casi nei quali un'epatite acuta A, B o C apparentemente in via di risoluzione spontanea ha provocato un'epatite cronica attiva autoimmune, probabilmente per suscettibilità individuale o predisposizione genetica. I dati che sostengono una possibile patogenesi autoimmune dell'epatite cronica attiva sono i seguenti: 1) a livello epatico le lesioni istologiche sono caratterizzate prevalentemente dalla presenza di linfociti T citotossici e da plasmacellule; 2) è frequente il riscontro di autoanticorpi circolanti (anticorpi antinucleo, antimuscolatura liscia, antitiroide ecc.; vedi oltre), fattore reumatoide e ipergammaglobulinemia; 3) nei pazienti con epatite autoimmune e nei loro familiari si osservano con frequenza altre malattie autoimmunitarie quali tiroidite, artrite reumatoide, anemia emolitica autoimmmune, rettocolite ulcerosa, glomerulonefrite membranoproliferativa, diabete mellito giovanile, sindrome di Sjögren; 4) gli antigeni di istocompatibilità associati a malattie autoimmunitarie, come HLA-B1 o -B8, -DR3 e -DR4, così come gli alleli dell'aplotipo esteso DRB1, sono più frequenti di quanto atteso nei pazienti con epatite autoimmune; 5) questo tipo di epatite cronica attiva risponde alla terapia steroidea/immunosoppressiva, efficace in molte altre patologie autoimmunitarie.

I meccanismi immunitari cellulari sembrano essere importanti nella patogenesi dell'epatite autoimmune. Studi in vitro hanno dimostrato che nei pazienti affetti da questa patologia i linfociti sono sensibilizzati contro le proteine di membrana degli epatociti e diventano quindi capaci di distruggerli. Anche alterazioni del controllo immunitario sui linfociti citotossici (alterata funzione dei linfociti T regolatori CD4+CD25+) possono rivestire un certo ruolo. Studi sulla predisposizione genetica all'epatite autoimmune dimostrano che gli aplotipi precedentemente indicati si associano a questa patologia. I precisi fattori scatenanti, le influenze genetiche e i meccanismi citotossici e immunomodulatori coinvolti in questo tipo di danno epatico rimangono comunque poco definiti.

Indicazioni interessanti sulla patogenesi dell'epatite autoimmune derivano dall'osservazione che molti pazienti con questa malattia hanno autoanticorpi circolanti. Tra gli autoanticorpi descritti in questi pazienti vi sono gli anticorpi diretti contro i nuclei [cosiddetti anticorpi antinucleo (ANA), soprattutto con pattern omogeneo], gli anticorpi antimuscolatura liscia diretti contro l'actina, gli anti-LKM (vedi oltre), gli anticorpi contro l'"antigene solubile del fegato/antigene di fegato e pancreas" (diretti contro una proteina di soppressione dell'RNA di trasporto uracile-guanina-adenina) e gli anticorpi contro il recettore delle asialoglicoproteine fegato-specifico (o "lectina epatica") e altre proteine di membrana degli epatociti. Anche se alcuni di questi autoanticorpi sono utili marcatori diagnostici, non è stata ancora valutata la loro importanza nella patogenesi dell'epatite autoimmune.

È stato dimostrato che i meccanismi immunitari di tipo umorale svolgono un ruolo nelle manifestazioni extraepatiche dell'epatite autoimmune e idiopatica. Le artralgie, l'artrite, la vasculite cutanea e la glomerulonefrite che si osservano nei pazienti con epatite autoimmune sembrano essere dovute alla deposizione di immunocomplessi circolanti nei vasi dei tessuti colpiti, seguita da attivazione del complemento, infiammazione e danno tissutale. Mentre nelle epatiti acuta e cronica virali sono stati identificati complessi antigene-anticorpo specifici, la natura degli immunocomplessi nell'epatite autoimmune non è stata ancora determinata.

Molte *manifestazioni cliniche* dell'epatite autoimmune sono simili a quelle descritte per l'epatite cronica virale. L'esordio della malattia può essere insidioso o improvviso; la malattia può presentarsi all'inizio come un'epatite acuta virale; non è rara una storia clinica caratterizzata da frequenti riattivazioni definite come episodi di *epatite acuta*. Un gruppo di pazienti con epatite autoimmune presenta caratteristiche cliniche particolari. Si tratta soprattutto di giovani donne di età media con importante ipergammaglobulinemia e alti titoli di ANA. Questo è il gruppo in cui si riscontra il fenomeno lupus eritematoide (LE) (tale condizione è stata in passato definita come epatite "lupoide") e nel quale sono comuni altre manifestazioni autoimmuni. Si osservano frequentemente astenia, malessere generale, anoressia, amenorrea, acne, artralgie e ittero. Occasionalmente sono presenti artrite, eruzioni maculopapulose (compresa la vasculite cutanea), eritema nodoso, colite, pleurite, pericardite, anemia, iperazotemia, cheratocongiuntivite e xerostomia. In alcuni pazienti sono le complicanze della cirrosi, come l'ascite e gli edemi periferici (associati a ipoalbuminemia), l'encefalopatia, l'ipersplenismo, la coagulopatia e l'emorragia da varici esofagee, che portano il paziente all'attenzione del medico per la prima volta.

L'evoluzione dell'epatite cronica attiva è variabile. Quando la sintomatologia è lieve o si rilevano soltanto lesioni istologiche limitate (per es., necrosi piecemeal senza necrosi a ponte), la progressione verso la cirrosi è rara. In coloro che hanno un'epatite autoimmune sintomatica grave (livelli di transaminasi superiori a 10 volte i valori normali, marcata ipergammaglobulinemia e lesioni istologiche "aggressive" come necrosi a ponte, collasso multilobulare o cirrosi), la mortalità a 6 mesi senza terapia può arrivare sino al 40%. Questo tipo di malattia così grave si osserva solo nel 20% dei casi; la storia naturale della forma più lieve è variabile, spesso caratterizzata da frequenti remissioni e riacutizzazioni spontanee. Fattori prognostici molto sfavorevoli sono l'evidenza istologica di collasso multilobulare al momento dell'esordio sintomatologico e la mancata riduzione della bilirubina dopo 2 settimane di terapia. Il decesso può essere dovuto a insufficienza epatica, coma epatico e altre complicanze della cirrosi (per es., emorragia da varici esofagee) o a infezioni intercorrenti. Nei pazienti con cirrosi l'HCC può rappresentare una complicanza tardiva, sebbene si osservi meno frequentemente che nella cirrosi associata a epatite virale (vedi Cap. 88).

I *dati di laboratorio* dell'epatite autoimmune sono simili a quelli dell'epatite cronica virale. Gli esami epatici sono sempre alterati, ma in casi singoli possono non essere correlati alla gravità clinica o al quadro istologico. In molti pazienti con epatite autoimmune la bilirubina, la fosfatasi alcalina e le γ-globuline sono nella norma e le transaminasi risultano soltanto lievemente aumentate. I livelli di AST e di ALT sono aumentati e variano tra 100 e 1000 unità. Nei casi gravi la bilirubina è moderatamente elevata [51-171 μmol/l (3-10 mg/dl)]. Un'ipoalbuminemia si osserva in pazienti con malattia in fase attiva o avanzata. La fosfatasi alcalina può essere moderatamente elevata o quasi normale. Alcuni pazienti hanno un importante aumento della fosfatasi alcalina; in questi soggetti, gli aspetti clinici e laboratoristici si sovrappongono a quelli della cirrosi biliare primitiva (vedi Cap. 302). Il tempo di protrombina è spesso allungato, particolarmente negli stadi avanzati della malattia o durante le fasi di attività.

L'ipergammaglobulinemia (>2,5 g/dl) e la presenza di fattore reumatoide sono frequenti nell'epatite autoimmune. Come indicato in precedenza, è frequente anche il riscontro di autoanticorpi circolanti. I più caratteristici sono gli ANA con pattern omogeneo alla fluorescenza. Gli anticorpi antimuscolatura liscia sono meno specifici e si riscontrano con la stessa frequenza con cui si osservano nelle epatiti croniche virali. A causa degli alti livelli di γ-globuline presenti in alcuni pazienti con epatite autoimmune, occasionalmente queste γ-globuline possono legarsi in modo aspecifico ai reagenti usati nei test per la determinazione degli anticorpi virali. Come segnalato precedentemente, ciò si è verificato soprattutto nei test per la ricerca di anticorpi anti-HCV. In effetti, lo studio degli autoanticorpi nell'epatite autoimmune ha portato al riconoscimento di nuovi tipi di questa forma di epatite. L'*epatite autoimmune di tipo I* è la classica sindrome che si osserva in giovani donne con marcata ipergammaglobulinemia, caratteristiche lupoidi, ANA circolanti e HLA-DR3 o -DR4. Inoltre, sono spesso presenti gli anticorpi anti-actina e gli anticorpi p-ANCA (anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili con pattern perinucleare).

L'*epatite autoimmune di tipo II* è tipica dei bambini e più comune nelle popolazioni mediterranee; si associa agli aplotipi HLA-DRB1 e -DQB1 e si caratterizza per la positività degli anticorpi anti-LKM. Gli anticopri anti-LKM rappresentano, in effetti, un gruppo eterogeneo di autoanticorpi. Nell'epatite autoimmune di tipo II l'anticorpo rilevabile è un anti-LKM1 diretto contro il citocromo P450 2D6. Questo è lo stesso tipo di anti-LKM osservato in alcuni pazienti con epatite cronica C. L'anticorpo anti-LKM2, invece, è presente nelle epatiti da farmaci, mentre l'anti-LKM3 è tipico dell'epatite cronica D. Un altro anticorpo circolante nell'epatite autoimmune di tipo II è diretto contro la formininotrasferasi ciclodeaminasi del citosol epatico (anti-citosol epatico 1). È stata inoltre descritta un'*epatite autoimmune di tipo III*, in cui ANA e anti-LKM sono negativi, ma sono presenti anticorpi contro l'antigene solubile del fegato/antigene di fegato e pancreas. La maggior parte di questi pazienti è rappresentata da donne e il quadro clinico è simile a quello dell'epatite autoimmune di tipo I, sebbene talvolta più grave. Non è ancora chiaro se questo tipo di epatite autoimmune sia solo una variante dell'epatite autoimmune di tipo I o costituisca realmente un'entità clinica completamente autonoma; a oggi, infatti, questa sottocategoria non è ancora stata riconosciuta con un consenso internazionale.

Le alterazioni istologiche rilevabili alla biopsia epatica sono simili a quelle descritte nell'epatite virale cronica. Spazi portali allargati e un infiltrato mononucleare che si estende al di là della lamina degli epatociti periportali all'interno del parenchima (definita *epatite di interfaccia* o *piecemeal necrosis*) che, nell'epatite autoimmune, può comprendere la presenza di plasmacellule. L'attività necro-infiammatoria che caratterizza il parenchima lobulare e l'evidenza di rigenerazione epatocellulare si esprimono con la formazione delle "rosette", ispessite filiere di epatociti e comparsa di "pseudolobuli" rigenerativi. La fibrosi settale, la fibrosi a ponte e la cirrosi sono

frequenti. Lesioni del coledoco e alterazioni granulomatose sono poco comuni; tuttavia, un sottogruppo di pazienti con epatite autoimmune presenta aspetti istologici, laboratoristici e sierologici che si sovrappongono a quelli della cirrosi biliare primitiva (vedi Cap. 302).

CRITERI DIAGNOSTICI

Un gruppo internazionale ha suggerito un insieme di criteri per stabilire la diagnosi di epatite autoimmune. L'esclusione di una malattia epatica causata da alterazioni genetiche, dell'epatite virale, dell'epatite da farmaci e dell'epatite alcolica è legata ad altri criteri che comprendono l'ipergammaglobulinemia, la presenza di autoanticorpi e aspetti istologici caratteristici. Questo gruppo internazionale ha inoltre suggerito un sistema di punteggio globale per la diagnosi che, richiesto raramente nei casi tipici, può essere utile quando non sono presenti gli aspetti caratteristici. Fattori a favore della diagnosi comprendono il sesso femminile, l'aumento prevalente delle transaminasi e il riscontro di un elevato livello di γ-globuline, nonché la presenza, tra gli altri, di autoanticorpi anti-nucleo, anti-muscolo liscio, anti-microsomi epatici e renali di tipo 1; altri elementi utili sono la presenza concomitante di malattie autoimmuni, gli aspetti istologici caratteristici (epatite d'interfaccia, plasmacellule, rosette), i marker DR3 o DR4 dell'HLA e la risposta al trattamento (vedi oltre). I fattori che possono mettere in dubbio la diagnosi sono: aumento prevalente della fosfatasi alcalina; anticorpi antimitocondrio; marker di epatite virale; storia di esposizione a farmaci epatotossici o eccessivo consumo di alcol; evidenza istologica di lesioni dei dotti biliari o riscontro di aspetti istologici non tipici quali infiltrazione grassa, sovraccarico di ferro e presenza di inclusioni virali.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Nelle fasi iniziali dell'epatite cronica, l'epatite autoimmune può essere simile a una tipica *epatite virale acuta*. Senza l'esame istologico l'epatite cronica grave non può essere facilmente distinta in base a criteri clinici o laboratoristici dall'epatite cronica lieve. Nell'adolescenza la *malattia di Wilson* può presentarsi con i caratteri di un'epatite cronica, prima che si rendano evidenti le manifestazioni neurologiche e prima della formazione degli anelli di Kayser-Fleischer. In questi giovani pazienti, la determinazione sierica della ceruloplasmina e il dosaggio sierico, urinario ed epatico del rame permetteranno di porre la diagnosi corretta. La *cirrosi postnecrotica* o *criptogenetica* e la *cirrosi biliare primitiva* hanno alcuni aspetti clinici in comune con l'epatite autoimmune, e sia l'epatite alcolica che la steatoepatite non alcolica possono manifestarsi con un quadro simile a quello dell'epatite autoimmune; l'anamnesi e gli esami biochimici, sierologici e istologici sono di solito sufficienti a porre la diagnosi differenziale. Ovviamente, la distinzione tra epatite autoimmune e virale non è sempre semplice, soprattutto quando sono presenti anticorpi virali in pazienti con malattia autoimmune o quando si riscontrano autoanticorpi in pazienti con malattia virale. Inoltre, la presenza di manifestazioni extraepatiche, quali artrite, vasculite cutanea e pleurite, può generare confusione con *malattie reumatologiche* come l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso sistemico. L'esistenza di aspetti clinici e laboratoristici di epatopatia necro-infiammatoria progressiva distingue l'epatite cronica da queste altre patologie, che non sono associate a epatopatia grave.

Infine, occasionalmente gli aspetti tipici dell'epatite autoimmune si sovrappongono a quelli caratteristici di malattie biliari autoimmuni quali la cirrosi biliare primitiva, la colangite sclerosante primitiva o, ancora più raramente, la colangite autoimmune negativa per gli anticorpi antimitocondrio. Queste sindromi sovrapposte sono difficili da inquadrare e spesso la risposta alla terapia può rappresentare il fattore discriminante che stabilisce la diagnosi.

TERAPIA EPATITE AUTOIMMUNE

La terapia dell'epatite autoimmune è basata sui glucocorticoidi. Molti studi clinici controllati hanno dimostrato che questa terapia conduce a un miglioramento sintomatico, clinico, biochimico e istologico e a un aumento della sopravvivenza. Sino all'80% dei pazienti risponde alla terapia. Sfortunatamente la terapia non si è dimostrata capace di prevenire la progressione verso la cirrosi; tuttavia, casi di regressione della fibrosi e della cirrosi sono stati riportati in pazienti che rispondevano al trattamento. Anche se alcuni autori consigliano l'uso del prednisolone, il metabolita epatico del prednisone, quest'ultimo è altrettanto efficace ed è preferito dalla maggior parte degli specialisti. La terapia può essere iniziata con 20 mg/die, ma un regime terapeutico molto usato negli Stati Uniti prevede una dose iniziale di 60 mg/die. Questa alta dose iniziale viene ridotta nel giro di un mese sino a un livello di mantenimento di 20 mg/die. Un regime terapeutico alternativo, ma ugualmente efficace, è quello di iniziare con metà dose di prednisone (30 mg/die) somministrata in associazione con azatioprina (50 mg/die). Mantenendo la dose di 50 mg/die di azatioprina, il dosaggio del prednisone viene ridotto progressivamente nel corso di un mese fino a una dose di mantenimento di 10 mg/die. Il vantaggio di questa combinazione terapeutica è la riduzione, in 18 mesi di trattamento, delle complicanze gravi della terapia steroidea dal 66% a meno del 20%. Negli schemi terapeutici di combinazione l'azatioprina può essere sostituita dal relativo profarmaco, la 6-mercaptopurina, sebbene ciò sia raramente necessario. L'azatioprina da sola non è tuttavia efficace nell'ottenere la remissione, come non lo è la somministrazione di glucocorticoidi a giorni alterni. Sebbene la terapia si sia dimostrata efficace nell'epatite autoimmune grave (AST ≥10 volte il limite superiore della norma o ≥5 volte il limite superiore della norma insieme a un livello di γ-globuline sieriche ≥2 volte la norma; necrosi a ponte o necrosi multilobulare alla biopsia epatica; presenza di sintomi), la terapia non è indicata nelle forme lievi di epatite cronica e l'efficacia della terapia nell'epatite autoimmune di grado lieve o asintomatica non è ancora stata stabilita.

Il miglioramento dell'astenia, del malessere e dell'ittero tende a manifestarsi in un arco di tempo che va da alcuni giorni ad alcune settimane, mentre il miglioramento biochimico si manifesta nel giro di molte settimane o di mesi, con una riduzione della bilirubina e delle γ-globuline e un aumento dell'albumina. I livelli di transaminasi di solito si riducono rapidamente, ma la sola diminuzione di AST e ALT non sembra essere un marcatore affidabile di guarigione nel singolo caso; il miglioramento del quadro istologico, caratterizzato da riduzione dell'infiltrato di cellule mononucleate e della necrosi epatocellulare, può essere ritardato di 6-24 mesi. Nonostante ciò, se interpretati con attenzione, i livelli di transaminasi sono indicatori utili di relativa attività della malattia e molti specialisti *non* consigliano di eseguire biopsie epatiche a intervalli regolari per valutare l'efficacia terapeutica o decidere se modificare o interrompere la terapia. Il trattamento deve continuare per almeno 12-18 mesi. Dopo la riduzione e la sospensione della terapia, la probabilità di recidiva è del 50% o più, anche se il quadro istologico post-terapeutico è migliorato fino a trasformarsi in un'epatite cronica lieve. La maggior parte di questi pazienti necessita di una terapia di mantenimento per un periodo indefinito. La continua somministrazione di azatioprina (2 mg/kg di peso corporeo al giorno) dopo la sospensione della terapia con prednisone può ridurre la frequenza delle recidive.

Nei casi refrattari alla terapia medica si dovrebbe tentare di intensificare il trattamento con una monoterapia steroidea ad alte dosi (60 mg/die) o con una combinazione di glucocorticoidi (30 mg/die) e alte dosi di azatioprina (150 mg/die). Dopo un mese, le dosi di prednisone possono essere ridotte di 10 mg al mese e le dosi di azatioprina possono essere ridotte di 50 mg al mese fino al raggiungimento delle dosi convenzionali di mantenimento. I pazienti refrattari a questo regime possono essere trattati con ciclosporina, tacrolimus o mofetil micofenolato; tuttavia, finora solo segnalazioni di singoli casi avvalorano questi approcci terapeutici. Se la terapia medica fallisce o l'epatite autoimmune progredisce verso la cirrosi e si associa a complicanze potenzialmente letali come l'insufficienza epatica, il trapianto epatico è l'unica possibilità terapeutica (vedi Cap. 304); l'assenza di una riduzione dei livelli di bilirubina dopo 2 settimane di terapia deve indurre a iniziare rapidamente la valutazione del paziente per il trapianto di fegato. La recidiva di epatite autoimmune si verifica raramente nel fegato trapiantato secondo la maggior parte degli autori, ma in alcuni studi è stata rilevata fino nel 35-40% dei casi.

RINGRAZIAMENTI

Il dottor Kurt J Isselbacher ha contribuito alla stesura di questo capitolo in edizioni precedenti del presente volume.

BIBLIOGRAFIA

BENHAMOU Y, SALMON D (guest ed): Proceedings of the 1st European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. J Hepatol 44(Suppl 1):S1, 2006

CHANG T-T et al: A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 354:1001, 2006

CZAJA AJ, FREESE DK: AASLD practice guidelines: Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. Hepatology 36:479, 2002

DIENSTAG JL, MCHUTCHISON JG: American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. Gastroenterology 130:231, 2006

———: American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. Gastroenterology 130:225, 2006

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER: EASL Consensus Conference on Hepatitis B. J Hepatol 39(Suppl 1):S1, 2003

FUNG SK, LOK ASF: Treatment of chronic hepatitis B: Who to treat, what to use, and for how long? Clin Gastroenterol Hepatol 2:839, 2004

KRAWITT EL: Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 354:54, 2006

LAI C-L et al: Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 354:1011, 2006

LIAW Y-F et al: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: A 2005 update. Liver International 25:472, 2005
LOCARNINI SA (guest ed): The control of hepatitis B: The role for chemoprevention. Semin Liver Dis 26:1, 2006
NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE: Management of hepatitis C. Hepatology 36(Suppl 1):1S, 2002
PAWLOTSKY J-M: Therapy of hepatitis C: From empiricism to eradication. Hepatology 43:S207, 2006
PEARLMAN BL: Chronic hepatitis C therapy: Changing the rules of duration. Clin Gastroenterol Hepatol 4:963, 2006
STRADER DB et al: AASLD practice guideline: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 39:1147, 2004

301 Epatopatia alcolica

Mark E. Mailliard, Michael F. Sorrell

L'abuso alcolico cronico è una delle più importanti cause di epatopatia. Il quadro anatomopatologico dell'epatopatia alcolica comprende tre tipi fondamentali di lesioni, che esistono raramente in forma isolata: 1) la steatosi; 2) l'epatite alcolica; 3) la cirrosi. La steatosi è presente in più del 90% dei bevitori cronici. Una percentuale notevolmente inferiore di forti bevitori sviluppa un'epatite alcolica, che si ritiene rappresenti uno stadio pre-cirrotico. La prognosi dell'epatopatia alcolica grave è estremamente negativa; la mortalità dei pazienti con epatite alcolica e coesistente cirrosi è di circa il 60% a 4 anni. Sebbene l'alcol sia considerato un'epatotossina che agisce direttamente sul fegato, solo il 10-20% degli alcolisti sviluppa epatite alcolica. La spiegazione di questo apparente paradosso non è chiara ma comprende la complessa interazione di fattori favorenti e fattori di co-morbilità quali il sesso, l'ereditarietà e il sistema immunitario.

EZIOLOGIA E PATOGENESI

La quantità e la durata dell'abuso alcolico sono i principali fattori di rischio nello sviluppo dell'epatopatia alcolica (Tab. 301-1), mentre è ancora poco chiara l'importanza del tipo di bevanda alcolica (vino, birra o superalcolici) e del modo di bere. La progressione del danno epatico oltre lo stadio di steatosi epatica sembra richiedere altri fattori di rischio che rimangono ancora oggi non completamente definiti. Le donne sono più suscettibili al danno epatico da alcol dei maschi; esse sviluppano una malattia epatica avanzata in seguito all'assunzione di una minore quantità di alcol. Negli Stati Uniti, gli ispanici presentano un tasso di mortalità (aggiustato per l'età) per cirrosi alcolica significativamente aumentato rispetto ai neri e ai bianchi non ispanici. In generale, il periodo di tempo necessario per sviluppare una malattia epatica è direttamente correlato alla quantità di alcol consumato. È utile per la stima del consumo alcolico sapere che una birra (350 ml), 150 ml di vino e 45 ml di un superalcolico (whisky, grappa, brandy ecc.) contengono circa 12 grammi di alcol. Il livello soglia per sviluppare una grave malattia epatica da alcol nell'uomo è l'assunzione di più di 60-80 g/die di alcol per 10 anni, mentre nelle donne è da 20 a 40 g/die. L'assunzione di 160 g/die si associa a un aumento di 25 volte del rischio di sviluppare cirrosi alcolica. Le differenze correlate al sesso sono probabilmente da imputare ai poco noti effetti degli estrogeni e a differenze nel metabolismo dell'alcol. Inoltre, si è ipotizzato che anche fattori sociali, immunologici ed ereditari siano implicati nella genesi del danno epatico.

TABELLA 301-1 FATTORI DI RISCHIO PER L'EPATOPATIA ALCOLICA

Fattore di rischio	Note
Quantità	Nell'uomo 40-80 grammi/die di etanolo causano steatosi epatica; 80-160 grammi/die per 10-20 anni causano epatite o cirrosi. Solo il 15% degli alcolisti sviluppa una malattia epatica da alcol
Sesso	Le donne hanno un'aumentata sensibilità alla malattia epatica da alcol per quantità superiori a 20 grammi/die; 2 drink al giorno non sono probabilmente dannosi
Epatite C	L'infezione da HCV in pazienti con malattia epatica è associata a danno epatico maggiore a un'età inferiore, aggravamento del quadro istologico e riduzione della sopravvivenza
Genetica	I polimorfismi genetici possono comprendere l'alcol deidrogenasi, il citocromo P4502E1 e quelli associati all'alcolismo (studi su gemelli)
Malnutrizione	È importante ricordare che l'effetto tossico dell'alcol sul fegato non richiede necessariamente la presenza di malnutrizione. Tuttavia possono rivestire importanza l'obesità e la steatosi epatica dovute all'affetto dei carboidrati sul controllo trascrizionale della sintesi e del trasporto dei lipidi. I pazienti con epatite alcolica dovrebbero essere oggetto di particolare attenzione per quanto concerne le esigenze nutrizionali

L'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) (vedi Cap. 300) è un importante fattore di co-morbilità nella progressione dell'epatopatia alcolica verso la cirrosi negli alcolisti cronici e nei forti bevitori. Nei pazienti con infezione da HCV, l'assunzione di quantità di alcol comprese tra 20-50 g/die aumenta il rischio di progressione verso la cirrosi e di comparsa di epatocarcinoma. I pazienti affetti da epatopatia alcolica associata a infezione da HCV sviluppano una malattia epatica scompensata a un'età più giovane e presentano una sopravvivenza complessiva minore. La siderosi epatica, e raramente, la porfiria cutanea tarda possono svilupparsi come conseguenza del danno combinato da alcol e HCV. Inoltre, l'assunzione di più di 50 g/die di alcol da parte di pazienti con infezione da HCV potrebbe ridurre l'efficacia antivirale della terapia con interferone.

La patogenesi del danno epatico da alcol non è stata ancora completamente chiarita. L'alcol è una tossina epatica diretta, ma l'ingestione di alcol dà inizio a una varietà di risposte metaboliche che influenzano la risposta epatotossica finale. L'iniziale ipotesi che il danno alcolico fosse da imputare alla malnutrizione è stata soppiantata dalla scoperta che il metabolismo epatico dell'alcol innesca un processo patogenetico che comporta la produzione di addotti tossici proteine-aldeide ed endotossine, stress ossidativo, modificazioni immunologiche e rilascio di citochine pro-infiammatorie (Fig. 301-1). Le complesse interazioni tra le cellule intestinali e gli epatociti sono cruciali nel determinare il danno epatico alcol-correlato. Il fattore di necrosi tumorale α (*tumor necrosis factor α*, TNFα) e le endotossine derivate dall'intestino favoriscono l'apoptosi e la necrosi degli epatociti. L'attivazione delle cellule stellate e la produzione di collagene rappresentano passaggi chiave del processo di fibrogenesi

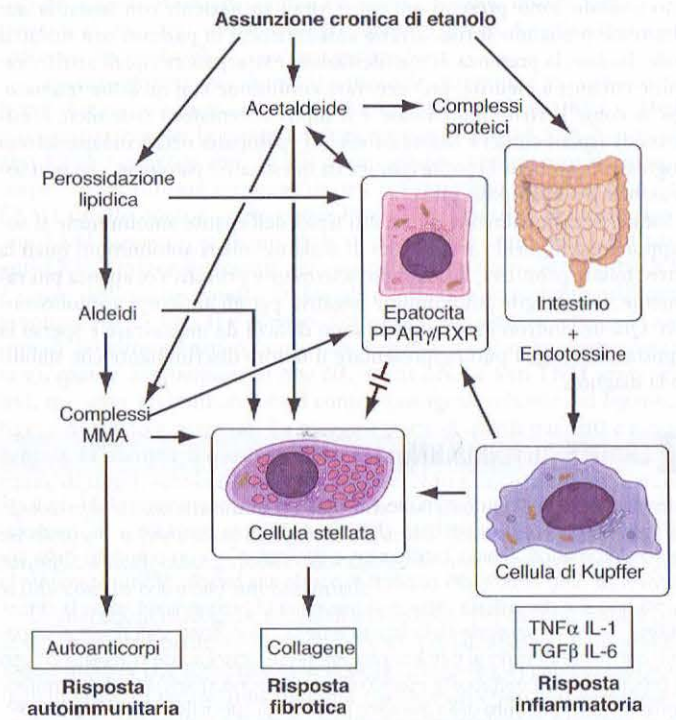


FIGURA 301-1 Patogenesi biochimica e cellulare del danno epatico da ingestione cronica di etanolo. MAA, malondialdeide-acetaldeide; TNFα, fattore di necrosi tumorale α; TGFβ, fattore di crescita trasformante β; IL, interleuchina; PPAR, recettore del perossisoma di proliferazione attivato; RXR, recettore del retinoide X.

epatica. L'entità della fibrosi prodotta da questo insieme di eventi determina il grado di distorsione architetturale del fegato dopo ingestione cronica di alcol.

ANATOMIA PATOLOGICA

Lo spettro di risposte da parte del fegato a un insulto nocivo è abbastanza limitato. La steatosi è la prima e più frequente risposta istologica agli stimoli epatotossici, compresa l'eccessiva ingestione di alcol. L'accumulo di grasso negli epatociti perivenulari coincide con la localizzazione dell'alcol deidrogenasi, il più importante enzima coinvolto nel metabolismo dell'alcol. Se l'assunzione di alcol continua, l'accumulo di grasso si estende a tutto il lobulo epatico. Nonostante una steatosi diffusa e la distorsione degli epatociti da parte del grasso macrovescicolare, la sospensione dell'alcol comporta una normalizzazione dell'architettura epatica e della quantità di grasso del fegato. La steatosi epatica da alcol è stata sempre considerata come una patologia benigna; tuttavia, come già dimostrato per la steatosi epatica non alcolica (vedi Cap. 303), la comparsa di steatoepatite e alcune caratteristiche anatomopatologiche quali i mitocondri giganti, la fibrosi pericentrale e la macrosteatosi possono essere associate a danno epatico progressivo.

Il passaggio da steatosi epatica a epatite alcolica non è chiaro. L'aspetto più caratteristico dell'epatite alcolica è il danno epatocitario caratterizzato da degenerazione balloniforme, necrosi focale, infiltrazione di polimorfonucleati e fibrosi nello spazio di Disse perivenulare e perisinusoidale. I corpi di Mallory sono spesso presenti nelle forme floride, ma non sono specifici né necessari per la diagnosi di epatite alcolica. L'epatite alcolica è considerata il precursore della cirrosi; tuttavia, come la steatosi epatica, può essere reversibile con la sospensione dell'assunzione di alcolici. Circa il 50% dei pazienti con diagnosi istologica di epatite alcolica sviluppa cirrosi epatica e non è certo che si possa ottenere una regressione della patologia in seguito all'astensione dall'alcol.

CARATTERISTICHE CLINICHE

La manifestazioni cliniche della steatosi epatica da alcol sono subdole e vengono di solito identificate quando il paziente si reca dal medico per motivi apparentemente non correlati a questa patologia. L'unico rilievo clinico è spesso un'epatomegalia precedentemente non identificata. Occasionalmente i pazienti con steatosi epatica presentano fastidio al quadrante addominale superiore destro, epatomegalia dolente, nausea e ittero. La diagnosi differenziale tra steatosi epatica alcolica e non alcolica è difficile, a meno che non vengano accertate accuratamente la quantità e la durata del consumo alcolico. Le caratteristiche del consumo alcolico dovrebbero essere accuratamente indagate in tutti i pazienti con malattia epatica. Alcuni questionari hanno dato prova di poter evidenziare con precisione i problemi legati all'alcol. L'epatite alcolica è associata a diverse caratteristiche cliniche. Si ritiene che le manifestazioni sistemiche siano legate alla produzione di citochine. Alcuni pazienti hanno febbre, angiomi stellati (*spider nevi*), ittero e dolore addominale che simula un addome acuto, ma molti sono invece completamente asintomatici. Ipertensione portale, ascite e sanguinamento da varici si possono verificare anche in assenza di cirrosi. Il riconoscimento delle caratteristiche cliniche dell'epatite alcolica è fondamentale per dare inizio a un'appropriata ed efficace strategia diagnostica e terapeutica. È bene ricordare che spesso i pazienti con cirrosi alcolica presentano caratteristiche cliniche sovrapponibili a quelle osservate in caso di cirrosi da altre cause.

ESAMI DI LABORATORIO

I pazienti con epatopatia alcolica vengono di solito identificati attraverso esami di routine. Le alterazioni di laboratorio rilevate nei pazienti con steatosi epatica sono aspecifiche e comprendono un modesto rialzo dell'aspartato aminotrasferasi (AST), dell'alanina aminotrasferasi (ALT) e della γ-glutamiltranspeptidasi (GGT o γ-GT), accompagnato da ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia e, occasionalmente, iperbilirubinemia. Nell'epatite alcolica, a differenza di altri tipi di steatosi epatica, i livelli di AST e ALT sono di solito da 2 a 7 volte superiori ai valori normali. Raramente superano le 400 UI e il rapporto AST/ALT è superiore a 1 (Tab. 301-2). L'iperbilirubinemia è frequente ed è accompagnata da modesti aumenti della fosfatasi alcalina. L'alterazione della funzione di sintesi del fegato indica una malattia più avanzata. L'aumento del numero dei polimorfonucleati in circolo (>5500/μl) riflette l'infiltrazione neutrofila dei lobuli epatici che si osserva nelle lesioni attive dell'epatite alcolica. L'ecografia è utile per identificare la steatosi epatica e per stimare le dimensioni del fegato. La dimostrazione ecografica di un'inversione del flusso portale, di ascite e di circoli collaterali intraddominali indica un grave danno epatico con minore possibilità di completa reversibilità della malattia epatica.

TABELLA 301-2 DIAGNOSI DI LABORATORIO DELLA STEATOSI EPATICA DA ALCOL E DELL'EPATITE ALCOLICA

Esame	Note
AST	Aumentata di 2-7 volte, <400 U/l, maggiore della ALT
ALT	Aumentata di 2-7 volte, <400 U/l
AST/ALT	Di solito >1
γ-GT	Non specifica, facilmente inducibile, aumentata in tutte le forme di steatosi epatica
Bilirubina	Può essere notevolmente aumentata nell'epatite alcolica nonostante l'aumento solo modesto della fosfatasi alcalina
PMN	Se >5500/μl indica grave epatite alcolica in presenza di una funzione discriminante (vedi il testo) >32

Nota: AST, aspartato aminotrasferasi; ALT, alanina aminotrasferasi; γ-GT, gamma-glutamiltranspeptidasi; PMN, polimorfonucleati.

PROGNOSI

Nei pazienti con grave epatite alcolica la mortalità a breve termine (30 giorni) è superiore al 50%. L'epatite alcolica grave è caratterizzata da coagulopatia (tempo di protrombina >5 secondi), anemia, albuminemia inferiore a 25 g/l (2,5 g/dl), bilirubinemia superiore a 137 μmol/l (8 mg/dl), insufficienza renale e ascite. La formula 4,6 × [tempo di protrombina – controllo (secondi)] + bilirubina sierica (mg/dl) identifica i pazienti con prognosi sfavorevole (risultato >32). La presenza di ascite, di emorragia da varici, di grave encefalopatia o di sindrome epatorenale indica una prognosi sfavorevole. Il quadro anatomopatologico è utile per formulare la prognosi. La biopsia deve essere eseguita, ogni qualvolta sia possibile, per confermare la diagnosi, stabilire la potenziale reversibilità della malattia epatica e guidare le decisioni terapeutiche.

TRATTAMENTO DELL'EPATOPATIA ALCOLICA

La completa astinenza dall'assunzione di alcol è l'elemento fondamentale della terapia dell'epatopatia da alcol. Il miglioramento della sopravvivenza e la reversibilità delle lesioni istologiche, indipendentemente dalla presentazione clinica, sono associate alla totale astinenza dall'alcol. Il paziente deve ricercare l'aiuto di operatori con grande esperienza nella gestione dei soggetti con problemi correlati all'alcol e/o partecipare a programmi di trattamento dell'alcolismo. Una particolare attenzione va posta allo stato nutrizionale e psicosociale, sia durante la fase di valutazione sia in quella di trattamento. Poiché alcuni studi hanno indicato che il meccanismo patogenetico dell'epatite alcolica coinvolge la liberazione di citochine e la perpetuazione del danno per processi immunomediati, i glucocorticoidi sono stati utilizzati in molti studi sul trattamento dell'epatite alcolica. Pazienti con epatite alcolica grave, definita da una funzione discriminante superiore a 32 (vedi sopra) sono stati trattati con prednisone (40 mg/die) o prednisolone (32 mg/die) per 4 settimane, con successiva riduzione graduale della dose di steroide (**Fig. 301-2**). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con emorragia attiva gastrointestinale, sepsi, insufficienza renale o pancreatite. I pazienti di sesso femminile con encefalopatia epatica dovuta a epatite alcolica possono essere particolarmente sensibili alla terapia con glucocorticoidi.

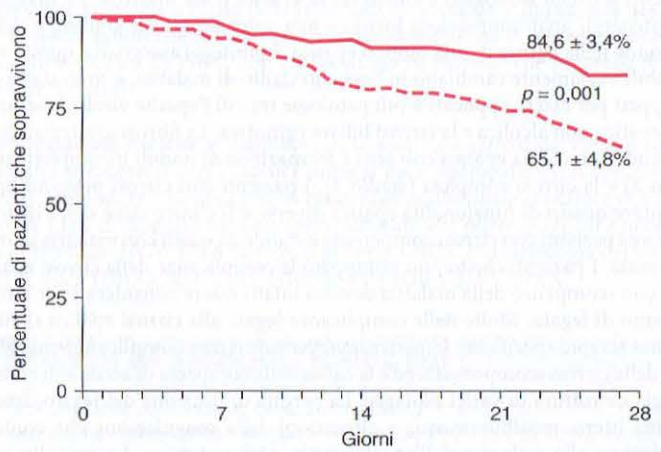


FIGURA 301-2 Effetto della terapia con glucocorticoidi sulla sopravvivenza a breve termine in pazienti con grave epatite alcolica. Risultati di una metanalisi dei dati ottenuti da 3 studi. Prednisolone, linea continua; placebo, linea tratteggiata. (*Da:* Mathurin et al.; riproduzione autorizzata da Elsevier Science.)

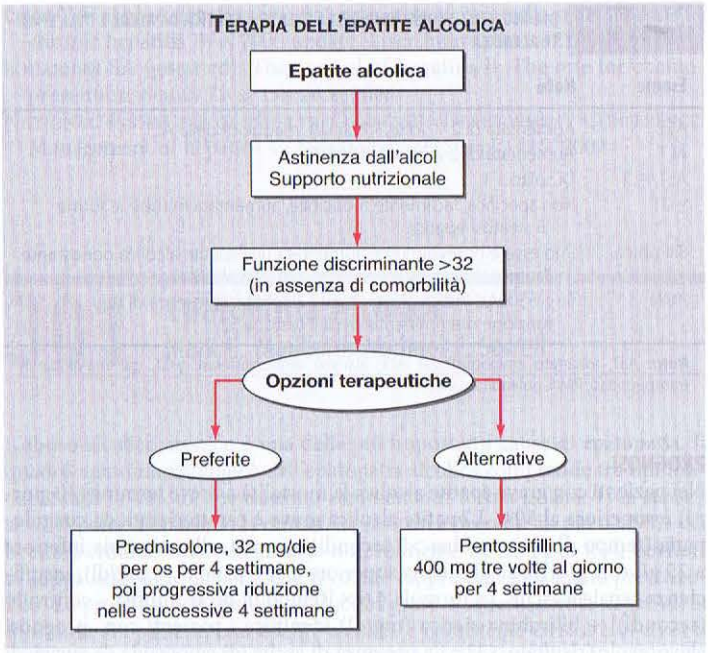


FIGURA 301-3 Algoritmo terapeutico per l'epatite alcolica. I pazienti con grave epatite alcolica che non presentano sanguinamento gastrointestinale o infezioni, identificati da una funzione discriminante > 32, possono essere sottoposti a terapia con glucocorticoidi o pentossifillina.

Le nuove acquisizioni sul ruolo dell'espressione del TNFα e dell'attività del suo recettore nel danno epatico da alcol ha suggerito che l'inibizione del TNF possa rappresentare una possibile terapia alternativa ai glucocorticoidi nella grave epatite alcolica. La pentossifillina, inibitore non specifico del TNF, si è recentemente dimostrata efficace nel prolungare la sopravvivenza dei pazienti con epatite alcolica grave **(Fig. 301-3)**. Studi preliminari sull'uso di anticorpi monoclonali neutralizzanti specifici per il TNF sono invece stati deludenti, a causa dell'aumento della mortalità secondario a infezioni. A causa dell'elevato tasso di mortalità chirurgica e di recidiva dell'alcolismo dopo trapianto epatico, i pazienti con epatite alcolica non sono buoni candidati per il trapianto epatico immediato. Tuttavia, la possibilità di inserire questi soggetti nella lista d'attesa per il trapianto deve essere ripresa in considerazione dopo un periodo di completa astinenza dagli alcolici.

BIBLIOGRAFIA

AKRIVIADIS E et al: Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: A double blind placebo controlled trial. Gastroenterology 119:1637, 2000

BELL H et al: Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: A 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. Scand J Gastroenterol 9: 858, 2004

LEVITSKY J, MAILLIARD ME: Diagnosis and therapy of alcoholic liver disease. Semin Liver Dis 24: 233, 2004

MATHURIN P et al: Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): Individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. J Hepatol 36:480, 2002

SAFDAR K, SCHIFF ER: Alcohol and hepatitis C. Semin Liver Dis 24: 305, 2004

302 Cirrosi e sue complicanze

Bruce R. Bacon

La cirrosi è una condizione clinica con tipiche caratteristiche istopatologiche che, a livello clinico, può determinare complicanze anche fatali. Mentre in passato la cirrosi veniva considerata una patologia irreversibile, attualmente si ritiene che la regressione della fibrosi epatica sia possibile se viene rimossa la causa del danno sottostante. Questo è stato dimostrato sia nell'epatite C, dopo eradicazione virale ottenuta con la terapia antivirale, che nell'emocromatosi trattata e perfino nell'epatite alcolica in caso di sospensione dell'assunzione di alcolici.

Indipendentemente dalla causa della cirrosi, a livello istologico si assiste allo sviluppo di fibrosi con danno strutturale fino ad arrivare alla formazione di noduli di rigenerazione. Questo determina riduzione della massa epatica funzionante e un'alterazione della circolazione epatica. La fibrosi è correlata all'attivazione delle cellule stellate epatiche, che porta a un aumento della concentrazione di collagene e di altri componenti della matrice extracellulare.

Le caratteristiche cliniche della cirrosi sono conseguenza dei cambiamenti a livello istologico e riflettono la gravità della malattia. La maggior parte degli anatomopatologi fornisce una valutazione del grading e dello staging nella lettura di una biopsia epatica. I punteggi assegnati a queste variabili ovviamente cambiano in base allo stadio di malattia, e sono stati sviluppati per essere applicati a più patologie tra cui l'epatite virale, la steatosi epatica non alcolica e la cirrosi biliare primitiva. La fibrosi avanzata comprende la malattia epatica con setti e formazione di noduli incompleti (stadio 3) e la cirrosi completa (stadio 4). I pazienti con cirrosi possono presentare quadri di funzionalità epatica diversi, e il clinico deve saper distinguere i pazienti con cirrosi compensata e stabile da quelli con malattia scompensata. I pazienti che hanno sviluppato le complicanze della cirrosi epatica con scompenso della malattia devono infatti essere considerati per il trapianto di fegato. Molte delle complicanze legate alla cirrosi epatica richiedono terapie specifiche. L'*ipertensione portale* è una complicanza maggiore della cirrosi scompensata, ed è la causa della comparsa di ascite e di emorragia da rottura di varici esofagee. La perdita di funzione del fegato determina ittero, ipoalbuminemia e alterazioni della coagulazione che contribuiscono allo sviluppo dell'encefalopatia portosistemica. Le complicanze della cirrosi sono le stesse, indipendentemente dall'eziologia. È comunque utile classificare i pazienti in base all'eziologia della loro malattia **(Tab. 302-1)**; i pazienti possono essere classificati come affetti da cirrosi alcolica, virale, biliare o, in casi più rari, cardiaca o criptogenetica.

CIRROSI ALCOLICA

L'abuso alcolico può determinare numerose patologie epatiche, che includono la steatosi epatica alcolica, l'epatite alcolica e la cirrosi alcolica. Inoltre l'assunzione di alcolici contribuisce ad accelerare la progressione della malattia epatica causata da altre eziologie, come l'epatite C, l'emocromatosi e la steatosi epatica correlata all'obesità. L'alcol, se assunto cronicamente, può portare a fibrosi anche in assenza di infiammazione e/o necrosi. La fibrosi può essere centrolobulare, pericellulare o periportale. La presenza di fibrosi può poi portare a distorsione strutturale del fegato con formazione di noduli di rigenerazione. Nella cirrosi alcolica i noduli superano spesso i 3 mm (cirrosi micronodulare). Alla sospensione dell'abuso alcolico possono svilupparsi anche macronoduli che portano a una forma mista di cirrosi micro-macronodulare.

Patogenesi Negli Stati Uniti più di due terzi degli adulti riferiscono assunzione di alcolici. Il 30% di questi si è ubriacato almeno una volta nell'ultimo mese, e più del 7% degli adulti consuma più di due "drink" al giorno. Negli Stati Uniti, quindi, più di 14 milioni di persone presentano i criteri per porre diagnosi di abuso alcolico o di dipendenza dall'alcol; in questo Paese le patologie epatiche sono la decima causa di morte nella popolazione, e la cirrosi alcolica è responsabile di almeno il 40% delle morti da cirrosi.

L'etanolo è assorbito principalmente a livello del piccolo intestino, con minimo assorbimento anche a livello gastrico. L'alcol deidrogenasi (*alcohol dehydrogenase*, ADH) gastrica metabolizza l'alcol. Nel fegato tre sistemi enzimatici sono responsabili del suo metabolismo: l'ADH citosolica, il sistema microsomiale di ossidazione (*microsomal-oxidizing system*, MEOS) e la catalasi dei perossisomi. La maggior parte del processo di ossidazione dell'etanolo viene condotta dall'ADH generando acetaldeide, una molecola altamente reattiva che può determinare numerosi effetti. L'acetaldeide viene metabolizzata ad acetato dall'aldeide deidrogenasi (ALDH). L'assunzione di

TABELLA 302-1 CAUSE DI CIRROSI

Alcolismo	Cirrosi cardiaca
Epatite cronica virale	Malattie epatiche metaboliche
Epatite B	ereditarie
Epatite C	Emocromatosi
Epatite autoimmune	Malattia di Wilson
Steatoepatite non alcolica	Deficit di α_1-antitripsina
Cirrosi biliare	Fibrosi cistica
Cirrosi biliare primitiva	Cirrosi criptogenetica
Colangite sclerosante primitiva	
Colangiopatia autoimmune	

etanolo determina l'accumulo intracellulare dei trigliceridi da imputare all'aumentato riassorbimento di acidi grassi con ridotta ossidazione degli acidi grassi stessi e diminuita sintesi lipoproteica. Sono inoltre ridotte la sintesi, la glicosilazione e la secrezione proteica. Il danno ossidativo della membrana degli epatociti è da imputare alla formazione di radicali dell'ossigeno. L'acetaldeide è inoltre una molecola altamente reattiva che si combina con altre proteine formando complessi proteine-acetaldeide. Questi complessi possono interferire con alcune attività enzimatiche tra cui la formazione di microtubuli e il processamento proteico a livello epatico. A causa del danno epatico dovuto all'acetaldeide i radicali dell'ossigeno possono attivare le cellule di Kupffer, con produzione di citochine profibrotiche attivanti le cellule stellate epatiche, che portano a produzione di collagene e di matrice extracellulare. Tessuto connettivo si sviluppa sia nella zona periportale che pericentrale, spesso connettendo gli spazi portali con la vena centrolobulare, formando quindi noduli rigenerativi. Ciò determina perdita di epatociti funzionanti che, associata alla continua deposizione di collagene, porta a riduzione delle dimensioni del fegato. Questo processo è solitamente lento, richiedendo decenni e multipli insulti per potersi sviluppare.

Manifestazioni cliniche Per fare diagnosi di epatopatia alcolica è necessaria un'accurata anamnesi per conoscere sia la quantità di alcol assunta quotidianamente che la durata dell'assunzione. I sintomi spesso sono aspecifici e includono: lieve dolore al quadrante addominale superiore destro, febbre, nausea, diarrea, anoressia e malessere generale. A volte, però, sono presenti sintomi più specifici di malattia epatica come ascite, edemi o emorragia gastrointestinale. Molti casi vengono diagnosticati solo durante interventi chirurgici in elezione o durante l'esame autoptico. Altri sintomi sono l'encefalopatia epatica e l'ittero. La comparsa improvvisa di una di queste complicanze può essere l'evento che porta il paziente all'attenzione del medico. Spesso la diagnosi viene posta eseguendo esami ematochimici di routine. All'esame obiettivo spesso si apprezza epatosplenomegalia, con il margine epatico acuto e di consistenza aumentata. Spesso si riscontrano anche ittero sclerale, eritema palmare, spider nevi, ipertrofia delle parotidi, dita a bacchetta di tamburo, ipotrofia muscolare, edemi o ascite. Nei maschi si possono osservare rarefazione dei peli, ginecomastia e anche atrofia testicolare, come conseguenza sia della tossicità diretta dell'alcol che di squilibri ormonali. Nelle donne è possibile osservare irregolarità mestruale con eventuale amenorrea, che comunque sono reversibili alla sospensione degli alcolici.

In pazienti con cirrosi alcolica compensata gli esami di laboratorio possono essere perfettamente nella norma. Nella fase avanzata, invece, sono presenti numerose alterazioni. I pazienti possono avere anemia dovuta a emorragie gastroenteriche, mostrare segni di malnutrizione e di ipersplenismo, causato quest'ultimo dall'ipertensione portale o come conseguenza dell'effetto mielosoppressore dell'alcol. Una forma di anemia emolitica tipica dell'etilismo è la *sindrome di Zieve* che si presenta con acantociti e cellule a bersaglio allo striscio perferico. Spesso la conta piastrinica è diminuita come conseguenza dell'ipersplenismo. La bilirubina è spesso elevata nelle forme avanzate, e la bilirubina diretta può essere aumentata nelle forme iniziali anche in caso di valori totali di bilirubina nella norma. Il PT è generalmente allungato e non si corregge con la somministrazione di vitamina K. Il sodio sierico è nella norma, ma può essere diminuito in presenza di ascite, a causa di un eccesso di liquidi. Le transaminasi sono spesso elevate, soprattutto in pazienti con assunzione attiva di alcol, con l'AST spesso più alta dell'ALT con rapporto 2:1.

Diagnosi In qualsiasi paziente che si presenti con le caratteristiche cliniche o di laboratorio soprammenzionate dev'essere sospettata un'epatite alcolica. La diagnosi comunque si basa su un'anamnesi positiva per pregressa o attuale assunzione di alcol. È fondamentale escludere altre forme di epatopatia cronica (virale, metabolica o autoimmune). L'esecuzione della biopsia epatica può essere di aiuto nella diagnosi, anche se in pazienti con abuso alcolico attivo è meglio ottenere l'astensione assoluta dagli alcolici per almeno 6 mesi, per poter poi valutare tramite biopsia epatica il residuo danno irreversibile.

In pazienti che hanno sviluppato le complicanze della cirrosi, la sopravvivenza a 5 anni è minore del 50% in caso di persistente assunzione di alcolici. Al contrario, la prognosi è significativamente migliore in pazienti astinenti, anche se, in pazienti con epatopatia scompensata, è comunque grave. In casi di astinenza mantenuta per almeno 6 mesi il trapianto di fegato ottiene ottimi risultati.

T CIRROSI ALCOLICA

L'astinenza dall'alcol è il cardine terapeutico dell'epatite alcolica. Inoltre i pazienti necessitano di supporto nutrizionale e di follow-up nel tempo per la sorveglianza delle complicanze legate alla cirrosi. I glucocorticoidi possono essere utilizzati nelle forme severe in assenza di infezioni sistemiche. In alcuni studi, infatti, hanno migliorato la sopravvivenza. Il trattamento deve però essere limitato a pazienti con punteggio di Maddrey >32. Il punteggio di Maddrey si calcola sommando il valore di bilirubina all'aumento in secondi del tempo di protrombina del paziente rispetto al valore normale moltiplicato per 4,6. In pazienti con punteggio maggiore di 32, i glucocorticoidi aumentano la percentuale di sopravvivenza valutata a 28 giorni.

Altre terapie includono la pentossifillina, che diminuisce la produzione di *tumor necrosis factor alfa* (TNFα) e di altre citochine infiammatorie. Mentre la terapia steroidea può essere gravata da complicanze, la terapia con pentossifillina è sicura e facile da somministrare. Non esistono invece dati sull'efficacia delle terapie nutrizionali di supporto in questi pazienti.

Alcuni recenti studi, disegnati per valutare l'efficacia degli inibitori del TNFα, infliximab ed etanercept, hanno dato risultati dubbi in termini di miglioramento della sopravvivenza. L'utilizzo di steroidi anabolizzanti, propiltiouracile, antiossidanti, colchicina e penicillamina non è consigliato nella pratica clinica in quanto tali terapie non sembrano essere efficaci.

Poiché il cardine della terapia è l'astensione dagli alcolici, recentemente è stata sperimentata la terapia con acamprosato, un farmaco che riduce il bisogno di assumere alcolici, con risultati incoraggianti. I pazienti possono assumere altri farmaci anche in caso di cirrosi; tuttavia, il paracetamolo, se assunto, non deve superare la dose di 2 g/die.

CIRROSI DA VIRUS DELL'EPATITE B O C

L'esposizione al virus dell'epatite C (*hepatitis C virus*, HCV) determina cronicizzazione in circa l'80% dei casi, nel 20-30% dei quali l'epatite cronica C progredirà a cirrosi nell'arco di 20-30 anni. Inoltre, molti di questi pazienti hanno una concomitante assunzione cronica di alcol, per cui la reale incidenza di cirrosi epatica da HCV non è completamente nota, anche se comunque il numero di pazienti con cirrosi HCV è sicuramente significativo. Negli Stati Uniti, circa 5 milioni di persone sono state esposte al virus dell'epatite C, con circa 3-4 milioni di soggetti attualmente portatori cronici del virus. A livello mondiale, invece, circa 170 milioni di persone sono affette da epatite C, con alcune aree endemiche (Egitto) in cui fino al 15% della popolazione è infetto. L'HCV non è direttamente citopatico, essendo il danno epatico immuno-mediato. La progressione dell'epatopatia HCV-correlata è caratterizzata dalla presenza di fibrosi portale che progredisce ulteriormente a formare setti e noduli, che alla fine determinano la comparsa di cirrosi. Il fegato cirrotico è spesso di dimensione ridotte con riscontro di cirrosi micro-macronodulare a livello istologico. Sono spesso presenti un infiltrato infiammatorio portale con epatite d'interfaccia e occasionale danno lobulare. Nei pazienti con genotipo 3 di HCV è spesso presente steatosi.

Le caratteristiche istologiche della cirrosi da HBV sono simili a quelle sopra descritte. Il tasso di cronicizzazione di HBV è però nettamente inferiore (circa 5%), con progressione a cirrosi nel 20% dei casi. Le colorazioni immunoistochimiche per la ricerca dell'antigene di superficie e dell'antigene del core del virus dell'epatite B sono positive a livello epatico; sono inoltre presenti epatociti a vetro smerigliato (positivi per HBsAg [*hepatitis B surface antigen*]). Negli Stati Uniti circa 1,25 milioni di persone sono carrier di HBV, mentre in altri Paesi dove il virus è endemico (Sud-est asiatico, Africa sub-sahariana) fino al 15% della popolazione è infetta principalmente a causa della trasmissione verticale acquisita alla nascita. Si stima quindi che nel mondo circa 300-400 milioni di persone abbiano infezione cronica da HBV, con il 25% di questi pazienti che potrebbe progredire a cirrosi.

Manifestazioni cliniche e diagnosi I pazienti con cirrosi da virus B o C possono presentarsi con i classici sintomi delle epatopatie croniche, ossia astenia, malessere e lieve dolore al quadrante addominale superiore destro; inoltre i test di laboratorio sono spesso alterati. Per porre diagnosi è necessario ricercare HCV-RNA sierico, il genotipo HCV e la sierologia del virus HBV, ossia HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe e HBV-DNA.

T CIRROSI DA VIRUS DELL'EPATITE B O C

La gestione delle complicanze della cirrosi epatica richiede trattamenti diversi a seconda della complicanza sviluppata (emorragia esofagea da varici, ascite ed edema o encefalopatia). Nel caso dell'epatite B cronica, numerosi studi hanno dimostrato che la terapia antivirale è efficace nel sopprimere la viremia e nel ridurre l'infiammazione e la fibrosi a livello istologico. Inoltre vari studi clinici indicano che i pazienti con cirrosi scompensata possono ricompensarsi con il trattamento antivirale. Le terapie attualmente disponibili includono lamivudina, ade-

fovir, entecavir e tenofovir. La terapia con interferone α può essere utile nell'epatite HBV, ma non va somministrata ai pazienti cirrotici.

Il trattamento di pazienti con cirrosi HCV è purtroppo più complicato, in quanto gli effetti collaterali del peg-interferone e della ribavirina sono di difficile gestione nel paziente cirrotico. Gli effetti collaterali ematologici (piastrinopenia, leucopenia e anemia) impongono una diminuzione del dosaggio dei farmaci, ed eventi avversi seri possono causarne la sospensione. Se però il paziente tollera il trattamento, la risposta virologica sostenuta è in grado di ridurre il rischio di sviluppare le complicanze legate alla cirrosi.

CIRROSI DA EPATITE AUTOIMMUNE E STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA

L'epatite autoimmune e la steatosi epatica non alcolica sono possibili cause di cirrosi. Molti pazienti con epatite autoimmune si presentano con cirrosi epatica già sviluppata. Generalmente questi pazienti non traggono beneficio dalla terapia immunosoppressiva con steroidi o azatioprina in quanto l'epatite autoimmune è ormai "spenta". Infatti, in questa condizione spesso la biopsia epatica mostra solo un lieve infiltrato infiammatorio. Per porre diagnosi in questa fase è necessario dimostrare la positività dei marker di epatite autoimmune, come per esempio gli anticorpi anti-nucleo (*anti-nuclear antibody*, ANA) o anti-muscolo liscio (*anti-smooth-muscle antibody*, ASMA). Nel caso la cirrosi sia caratterizzata da transaminasi elevate e, all'istologia, da un importante infiltrato infiammatorio, la terapia immunosoppressiva ha un'ottima efficacia.

Sempre più spesso vengono diagnosticati casi di steatosi epatica non alcolica evoluta in cirrosi. Con l'aumento della prevalenza di persone obese nei paesi occidentali, la diagnosi di steatosi epatica non alcolica sarà sempre più frequente. Inoltre, molti di questi pazienti hanno una steatoepatite che può portare a progressione fibrotica del fegato. Negli ultimi anni si è anche capito che molti casi in passato definiti come cirrosi criptogenetica in realtà erano casi di steatoepatite non alcolica. Infatti, al progredire della cirrosi può svilupparsi uno stato catabolico che elimina i segni di steatoepatite all'istologia epatica. La gestione delle complicanze della cirrosi da epatite autoimmune e da steatosi epatica non alcolica non differisce da quella applicata ad altre eziologie.

CIRROSI BILIARE

La cirrosi biliare è caratterizzata da alterazioni istologiche differenti da quelle osservate in caso di cirrosi alcolica o virale, ma le complicanze della malattia sono le stesse osservate nella cirrosi da altra eziologia. La colestasi può derivare da un danno epatico, processi metabolici o congeniti o da compressione delle vie biliari extraepatiche. Quindi si può dividere grossolanamente in due categorie: *intraepatica* ed *extraepatica*. Questa distinzione è importante per ovvi motivi: la colestasi extraepatica può beneficiare di interventi chirurgici per decomprimere le vie biliari, mentre la colestasi intraepatica necessita di altre strategie.

Le cause principali di colestasi cronica sono la cirrosi biliare primitiva, la colangite autoimmune, la colangite sclerosante e la duttopenia idiopatica dell'adulto. La diagnosi differenziale tra queste sindromi si basa sulla valutazione del quadro auto-anticorpale, la presentazione clinica e l'analisi dei reperti colangiografici. A livello istologico spesso sono simili, in quanto mostrano le caratteristiche istopatologiche della colestasi cronica, ossia la colatostasi, la presenza di rame, la trasformazione xantomatosa degli epatociti e la cosiddetta fibrosi biliare. Inoltre possono essere presenti infiammazione portale cronica, epatite d'interfaccia e infiammazione lobulare. La duttopenia è la conseguenza del progredire di questi processi fino alla cirrosi.

CIRROSI BILIARE PRIMITIVA

La cirrosi biliare pimitiva colpisce circa 100-200 persone per milione, ed è fortemente associata al sesso femminile con età di insorgenza media a circa 50 anni. La sua eziologia è ignota; a livello istologico si caratterizza con infiammazione portale e necrosi dei colangiociti dei dotti di piccole e medie dimensioni. Le figure colestatiche sono prevalenti, e la cirrosi biliare si associa ad alti livelli di bilirubina e a insufficienza epatica progressiva. Il trapianto di fegato è la terapia di scelta per la cirrosi biliare scompensata. Sono stati sperimentati numerosi farmaci, ma a oggi l'unica terapia efficace è l'acido ursodesossicolico (UDCA), che è in grado di rallentare la progressione della malattia.

Gli anticorpi anti-mitocondrio sono presenti in circa il 90% dei pazienti con cirrosi biliare primitiva. Questi anticorpi reagiscono contro proteine della membrana mitocondriale, che sono enzimi del complesso della piruvato deidrogenasi (PDC), del complesso *branched chain*-2-oxoacido deidrogenasi e del complesso della oxoglutarato deidrogenasi. Questi anticorpi non sono patogenetici, ma sono utili per porre diagnosi di cirrosi biliare primitiva.

Istopatologia La cirrosi biliare primitiva viene istologicamente distinta in quattro stadi. Il primo stadio, denominato *colangite cronica non suppurativa*, si caratterizza per i processi necroinfiammatori degli spazi portali. I dotti biliari di piccole e medie dimensioni sono infiltrati da linfociti e vanno incontro a distruzione; possono essere presenti fibrosi di grado lieve e stasi biliare. Con la progressione della malattia, l'infiltrato infiammatorio tende a diminuire, con riduzione dei dotti biliari e proliferazione dei piccoli dotti. A questo stadio fa seguito uno stadio con fibrosi che determina setti. Nello stadio finale si assiste a sviluppo di cirrosi micro-macronodulare.

Manifestazioni cliniche Attualmente la maggior parte dei pazienti con cirrosi biliare primitiva viene diagnosticata in fase iniziale, quasi sempre quando ancora asintomatica. I sintomi, quando presenti, includono astenia intensa che non appare spiegata dall'età del paziente o dalla gravità della malattia. Il 50% circa riferisce prurito che può anche essere debilitante. Anche se spesso è intermittente, il prurito è tipicamente più intenso la sera. In alcuni casi, il prurito esordisce durante l'ultimo trimestre di gravidanza rendendo difficile la diagnosi differenziale con la colestasi gravidica. La comparsa di prurito prima dell'ittero viene considerato un segno prognostico negativo.

All'esame obiettivo si possono osservare ittero, epato-splenomegalia, ascite ed edemi. Caratteristiche uniche della cirrosi biliare primitiva sono l'iperpigmentazione cutanea e la presenza di xantelasmi o xantomi che sono causati dall'alterato metabolismo del colesterolo in questi pazienti. L'iperpigmentazione cutanea è tipica sul tronco e sugli arti superiori, spesso è evidente in aree di disepitelizzazione e lichenificazione causate dal grattamento. Dolori ossei da imputare all'osteoporosi o all'osteopenia sono talvolta presenti alla diagnosi.

Esami di laboratorio I test di laboratorio nella cirrosi biliare primitiva mostrano i segni della colestasi con aumento della gamma-glutamiltranspetidasi e della fosfatasi alcalina (ALP); spesso si osservano anche lievi aumenti delle transaminasi (ALT e AST). Le immunoglobuline, particolarmente quelle di classe IgM, sono tipicamente aumentate. L'iperbilirubinemia di solito è presente solo quando il paziente è già cirrotico. In pazienti con ipersplenismo da ipertensione portale spesso ci sono piastrinopenia, leucopenia e anemia. Come già detto, la biopsia epatica presenta delle caratteristiche istologiche tipiche che dovrebbero agevolare la diagnosi all'anatomopatologo. Fino al 10% dei pazienti presenta le caratteristiche cliniche sia della cirrosi biliare primitiva che dell'epatite autoimmune: questa patologia viene definita sindrome "overlap" e i pazienti vanno trattati come se avessero la cirrosi biliare primitiva. Tale patologia tende a progredire verso la cirrosi con la stessa frequenza dei pazienti con cirrosi biliare primitiva tipica.

Diagnosi La cirrosi biliare primitiva dev'essere sospettata in pazienti con esami ematochimici compatibili con colestasi cronica. La malattia è più spesso riscontrata in donne di mezza età. Va ricordato che fino al 10% dei pazienti con cirrosi biliare primitiva può non presentare anticorpi anti-mitocondrio; la biopsia in questi casi è fondamentale. In questi pazienti è inoltre necessario escludere la colangite sclerosante tramite colangiografia.

T CIRROSI BILIARE PRIMITIVA

Il trattamento delle complicanze della cirrosi nella cirrosi biliare primitiva non differisce da quello di altre eziologie. L'UDCA può portare a un miglioramento sia biochimico che istologico della malattia e il beneficio è massimo se la terapia viene iniziata precocemente. Nei pazienti con manifestazioni cirrotiche, la terapia con UDCA non determina, infatti, grandi miglioramenti. La dose di UDCA deve essere compresa tra 13-15 mg/kg al giorno; è solitamente ben tollerato, anche se in rari casi può peggiorare il prurito nella fase iniziale. In rari casi può dare cefalea e diarrea. Poiché la terapia con UDCA non è in grado di risolvere la patologia, i pazienti con cirrosi biliare primitiva devono essere seguiti costantemente in un centro specializzato. In caso di scompenso della malattia, i pazienti devono essere considerati per il trapianto di fegato.

I sintomi principali della cirrosi biliare primitiva sono l'astenia e il prurito, e la corretta gestione dei sintomi è fondamentale. Nessuna terapia si è dimostrata efficace nel migliorare l'astenia, ma va comunque consigliato al paziente di riposarsi regolarmente durante la giornata. Il prurito può essere gestito con gli antistaminici, gli antagonisti dei recettori degli oppioidi e la rifampicina. La colestiramina, un agente sequestratore dei sali biliari, può essere utile, ma risulta difficile da as-

sumere ed è poco tollerata dai pazienti. Raramente è stata eseguita la plasmaferesi per il prurito intrattabile. Per l'elevato rischio di osteopenia e osteoporosi, nella cirrosi biliare primitiva va regolarmente eseguita una densitometria ossea computerizzata, e iniziata una terapia con bifosfonati in caso di patologia del metabolismo osseo

COLANGITE SCLEROSANTE

Come nella cirrosi biliare primitiva, anche nella colangite sclerosante l'eziologia della malattia è ignota. La colangite sclerosante è una patologia colestatica cronica caratterizzata da infiammazione e fibrosi dell'intero albero biliare. Questo processo determina obliterazione delle vie biliari intra- ed extraepatiche, portando a cirrosi biliare, ipertensione portale e insufficienza epatica. Nonostante siano state formulate e studiate varie teorie patogenetiche implicanti infezioni virali, batteriche, predisposizione genetica e meccanismi di danno immuno-mediati, attualmente la reale eziopatogenesi della colangite sclerosante è ancora ignota.

Le alterazioni istologiche della colangite sclerosante includono rigenerazione duttulare, duttopenia e pericolangite. Alcune volte l'istologia non mostra segni patognomonici, e la diagnosi deve essere posta utilizzando tecniche di immagine per le vie biliari. La fibrosi periduttale, se presente alla biopsia, è utile per confermare la diagnosi. La cirrosi biliare è lo stadio finale della malattia.

Manifestazioni cliniche I sintomi della colangite sclerosante sono quelli tipici delle patologie colestatiche, ossia astenia, prurito, steatorrea e deficit di vitamine liposolubili. Come nella cirrosi biliare primitiva l'astenia è intensa. Il prurito può spesso essere invalidante ed è causato dalla colestasi. L'intensità del prurito non si associa alla gravità della malattia. Come nella cirrosi biliare primitiva possono esserci patologie ossee che devono essere trattate (vedi sopra).

Esami di laboratorio Tipicamente la diagnosi di colangite sclerosante viene posta per il riscontro occasionale di alterazioni nei test epatici di laboratorio. La maggior parte dei pazienti presenta valori di ALP doppi rispetto alla norma, con transaminasi aumentate. In alcuni pazienti ci possono essere ipoalbuminemia e allungamento del PT che può spesso essere corretto con la somministrazione di vitamina K per via parenterale. Un sottogruppo di pazienti presenta valori di transaminasi cinque volte superiori alla norma, con caratteristiche di epatite autoimmune alla biopsia; questi pazienti sono affetti da una forma "overlap" tra colangite sclerosante ed epatite autoimmune. Gli autoanticorpi sono spesso positivi in pazienti con sindrome "overlap", ma sono sempre negativi in pazienti con colangite sclerosante tipica. L'unico autoanticorpo che può essere positivo nella colangite sclerosante (65%) è l'anticorpo P-ANCA (anticorpo perinucleare anticitoplasma dei neutrofili). Più del 50% dei pazienti con colangite sclerosante è anche affetto da colite ulcerosa e di conseguenza, in caso di diagnosi di colangite sclerosante, bisogna eseguire una colonscopia.

Diagnosi La diagnosi di certezza della colangite sclerosante richiede l'utilizzo di tecniche di immagine per valutare l'albero biliare. Da qualche anno la tecnica di elezione è la colangio-risonanza magnetica. Secondo alcuni medici dopo lo screening con questa tecnica andrebbe eseguita una colangiopancreatografia endoscopica retrograda per escludere stenosi dominanti. Il reperto classico nella colangite sclerosante è di multiple stenosi che interessano sia l'albero biliare intraepatico che quello extraepatico. Queste stenosi sono tipicamente corte, con intervalli normali che producono il classico aspetto detto a "corona di rosario". Il dotto cistico e la colecisti possono essere interessati in circa il 15% dei casi. Nei pazienti con stenosi diffuse delle vie biliari intraepatiche la prognosi è pessima. Lentamente infatti, la malattia evolve verso una forma cirrotica e i pazienti vanno incontro alle classiche complicanze della cirrosi, ossia ascite, emorragia da varici esofagee ed encefalopatia.

T COLANGITE SCLEROSANTE

Non esiste terapia specifica per la colangite sclerosante, anche se sono in corso degli studi per valutare l'efficacia della terapia con UDCA (20 mg/kg al giorno). La dilatazione endoscopica delle stenosi dominanti può essere utile, ma la migliore terapia è in definitiva il trapianto di fegato. Una complicanza tipica della colangite sclerosante è lo sviluppo di colangiocarcinoma, che è una controindicazione relativa al trapianto di fegato. Il prurito è frequente, e la sua gestione è uguale a quella prevista per la cirrosi biliare primitiva (vedi sopra).

CIRROSI CARDIACA

Definizione Pazienti con scompenso cardiaco destro di lunga data possono sviluppare danno epatico e cirrosi cardiaca. Questa patologia è sempre meno frequente grazie ai progressi ottenuti dalla cardiologia moderna, ed è ormai una malattia rara.

Eziologia e istologia Lo scompenso cardiaco destro determina un aumento della pressione venosa che si trasmette tramite la vena cava inferiore e le vene epatiche ai sinusoidi epatici, che diventano dilatati e congesti. Il fegato diventa quindi congesto e ingrandito, con conseguente danno ischemico che provoca necrosi degli epatociti centrolobulari con fibrosi pericentrale. La fibrosi può quindi estendersi verso la periferia del lobulo con sviluppo di cirrosi.

Manifestazioni cliniche I pazienti ovviamente hanno segni di scompenso cardiaco e all'esame obiettivo presentano un fegato di dimensioni aumentate. L'ALP è solitamente aumentata mentre le transaminasi sono solo lievemente aumentate o nella norma; solitamente l'AST è maggiore dell'ALT. È improbabile che i pazienti sviluppino emorragia da varici esofagee o encefalopatia.

Diagnosi La diagnosi viene solitamente posta in pazienti cardiopatici noti in cui si riscontrano aumento dell'ALP e fegato ingrandito. La biopsia epatica mostra un pattern di deposizione di fibrosi che è tipico. La diagnosi differenziale con la sindrome di Budd-Chiari può essere fatta a livello istologico, poiché in questa sindrome spesso c'è stravaso di globuli rossi. La patologia venoocclusiva ha delle caratteristiche istologiche tipiche. Essa può svilupparsi nel condizionamento chemioradioterapico pretrapianto midollare; inoltre può essere associata all'ingestione di alcuni prodotti erboristici come pure di alcaloidi della pirrolizidina. Questa condizione si può osservare nei Paesi caraibici, ma è rara negli Stati Uniti. Il trattamento si basa sulla terapia della patologia cardiaca sottostante.

ALTRI TIPI DI CIRROSI

Esistono altre cause di cirrosi ovviamente meno frequenti. Tra queste vi sono le malattie ereditarie come l'emocromatosi, la malattia di Wilson, il deficit di α_1-antitripsina e la fibrosi cistica. Per tutte queste patologie i sintomi e segni della cirrosi sono simili, con solo minime variazioni rispetto a quelli osservati nelle cirrosi da altre cause.

L'*emocromatosi* è una patologia ereditaria del metabolismo del ferro che determina accumulo di ferro a livello epatico che nel tempo può portare a progressione fibrotica con sviluppo di cirrosi, insufficienza epatica e carcinoma epatocellulare. Nonostante la frequenza dell'emocromatosi sia abbastanza alta, con predisposizione genetica in circa 1 su 250 persone, il tasso di sviluppo di complicanze legate alla patologia è basso, con meno del 5% dei pazienti che svilupperà una malattia di fegato avanzata a causa dell'emocromatosi. La diagnosi viene fatta dimostrando un elevato valore di saturazione della transferrina e di ferritina, insieme a mutazione nel gene *HFE*. La terapia si basa su flebotomie periodiche.

La *malattia di Wilson* è una patologia ereditaria dell'omeostasi del rame che determina accumulo di rame a livello epatico, essendo alterato il processo di escrezione del rame. È una patologia rara che interessa circa 1 persona su 30 000, ed è tipica degli adolescenti o dei giovani adulti. La diagnosi precoce prima dello sviluppo di danni irreversibili permette un miglioramento della malattia. In questi pazienti i valori di ceruloplasmina sono bassi e quelli di rame urinario elevati; può essere presente l'anello di Kaiser-Fleischer a livello corneale e la biopsia epatica è tipica per la malattia di Wilson. La terapia si basa sull'uso di chelanti del rame.

Il *deficit di α_1-antitripsina* (α_1AT) è una patologia ereditaria che deriva da un difetto nel ripiegamento della proteina dell'α_1AT, con conseguente accumulo a livello epatico. Non è comunque chiaro come mai l'accumulo di questa proteina determini un danno epatico. Il genotipo ZZ si associa a un rischio più elevato di sviluppare un danno epatico, anche se solo il 10-20% di questi individui in definitiva sviluppa epatopatia. La diagnosi viene posta dosando i valori di α_1AT nel sangue ed eseguendo il genotipo. A livello istologico sono tipici i granuli PAS-positivi diastasi-resistenti. L'unica terapia efficace è il trapianto di fegato che è curativo.

La *fibrosi cistica* è una rara patologia genetica che colpisce pazienti caucasici di discendenza nord-europea. Può causare cirrosi biliare in cui la terapia con UDCA può essere efficace.

COMPLICANZE MAGGIORI DELLA CIRROSI

La storia naturale della cirrosi epatica è complicata da alcune importanti sequele che possono svilupparsi indipendentemente dall'eziologia della cirrosi. Queste includono l'ipertensione portale e le sue conseguenze, ovvero l'emorragia da rottura di varici, la splenomegalia, l'ascite, l'encefalopatia, la

TABELLA 302-2 COMPLICANZE DELLA CIRROSI

Ipertensione portale	Coagulopatie
Varici esofagee	Deficit di fattori della coagulazione
Gastropatia ipertensiva portale	Fibrinolisi
Splenomegalia, ipersplenismo	Trombocitopenia
Ascite	Patologie osse
Peritonite batterica spontanea	Osteopenia
Sindrome epatorenale	Osteoporosi
Tipo 1	Osteomalacia
Tipo 2	Patologie ematologiche
Encefalopatia epatica	Anemia
Sindrome epatopolmonare	Emolisi
Ipertensione portopolmonare	Trombocitopenia
Malnutrizione	Neutropenia

peritonite batterica spontanea, la sindrome epatorenale e il carcinoma epatocellulare (Tab. 302-2).

IPERTENSIONE PORTALE

Si definisce *ipertensione portale* un aumento del gradiente venoso epatico portale maggiore di 5 mmHg. L'ipertensione portale è conseguenza di due processi emodinamici che avvengono simultaneamente: 1) aumento delle resistenze intraepatiche circolatorie causato dalla cirrosi e dalla presenza dei noduli di rigenerazione: 2) aumento del flusso splancnico legato alla vasodilatazione splancnica. L'ipertensione portale è la causa di due delle maggiori complicanze della cirrosi, lo sviluppo di ascite e l'emorragia da rottura di varici. L'*emorragia da rottura delle varici* è un evento potenzialmente fatale, con un tasso di mortalità per episodio di sanguinamento del 20-30%. Il sistema venoso portale drena lo stomaco, l'intestino, la milza, il pancreas e la colecisti; la vena porta è formata dalla confluenza della vena splenica e della mesenterica superiore. Il sangue deossigenato proveniente dal piccolo intestino confluisce nella mesenterica superiore insieme a quello proveniente dalla testa del pancreas, dal colon ascendente e parte del colon trasverso. La vena splenica invece drena la milza e il pancreas ed è rifornita dalla mesenterica inferiore che drena il colon trasverso e discendente oltre che i due terzi superiori del retto. In definitiva, quindi, il sistema portale interessa tutto il tratto gastroenterico.

Le cause di ipertensione portale possono essere classificate in pre-, intra- e postepatiche (Tab. 302-3). Le cause preepatiche sono quelle che interessano il sistema portale prima dell'ingresso epatico, includono quindi la trombosi portale e la trombosi splenica. Le cause postepatiche sono quelle che interessano le vene epatiche, e includono la sindrome di Budd-Chiari, la malattia venoocclusiva e lo scompenso cardiaco destro. Le cause intraepatiche sono responsabili di circa il 95% dei casi di ipertensione portale, e sono rappresentate da tutti i tipi di cirrosi. L'ipertensione portale intraepatica può essere ulteriormente suddivisa in presinusoidale, sinusoidale o postsinusoidale. Le cause postsinusoidali comprendono la malattia venoocclusiva, mentre le cause presinusoidali comprendono la fibrosi epatica congenita e la schistosomiasi. Le cause di ipertensione sinusoidale includono invece le cirrosi epatiche di tutte le eziologie.

La cirrosi è la più comune causa di ipertensione portale negli Stati Uniti, e più del 60% dei pazienti con cirrosi presenta ipertensione portale clinicamente significativa. La trombosi della porta può essere idiopatica o correlata a cirrosi, infezioni, pancreatite o a trauma addominale.

TABELLA 302-3 CLASSIFICAZIONE DELL'IPERTENSIONE PORTALE

Preepatica
Trombosi portale
Trombosi della vena splenica
Splenomegalia congestizia (sindrome di Banti)
Epatica
Presinusoidale
Schistosomiasi
Fibrosi epatica congenita
Sinusoidale
Cirrosi
Epatite alcolica
Postsinusoidale
Ostruzione sinusoidale (malattia venoocclusiva)
Postepatica
Sindrome di Budd-Chiari
Presenza di membrane cavali
Cause cardiache
Miocardiopatia restrittiva
Pericardite costrittiva
Scompenso cardiaco

I difetti della coagulazione che possono portare alla trombosi portale includono la policitemia vera, la trombocitemia essenziale, il deficit di proteina C, proteina S, antitrombina 3, fattore V Leiden, e le anomalie nel gene che regola la produzione di trombina. Alcuni pazienti possono avere una patologia mieloproliferativa subclinica.

Manifestazioni cliniche Le tre complicanze più frequenti dell'ipertensione portale sono la formazione di varici esofagee che possono causare emorragia, l'ascite e l'ipersplenismo. Quindi i pazienti possono presentarsi con emorragia gastroenterica, che durante l'esame endoscopico può essere attribuita a rottura di varici gastriche o esofagee, oppure con ascite, edemi periferici o splenomegalia associati a diminuzione delle piastrine e dei leucociti all'emocromo.

VARICI ESOFAGEE Nell'ultimo decennio, lo screening endoscopico dei pazienti cirrotici per la ricerca di varici esofagee è diventato routinario nella pratica clinica. Circa un terzo dei pazienti cirrotici presenta varici allo screening endoscopico. Inoltre il 5-15% dei cirrotici sviluppa varici entro un anno, e si stima che la maggior parte dei pazienti svilupperà varici nel corso della vita; inoltre è prevedibile che circa un terzo dei pazienti con varici sviluppi un episodio emorragico. Ci sono alcuni fattori che predicono il rischio emorragico, tra questi la gravità dell'epatopatia (classe di Child), un elevato valore di pressione portale, la dimensione e la posizione delle varici, la presenza di alcuni segni endoscopici patognomonici come i segni rossi, il colore delle varici, un diffuso eritema o i *white-nipple spots*. I pazienti con addome teso da ascite sono inoltre a rischio di rottura di varici.

Diagnosi In pazienti con cirrosi seguiti regolarmente lo sviluppo di ipertensione portale è generalmente rivelato dalla comparsa di piastrinopenia, splenomegalia, ascite, encefalopatia o di varici esofagee, con o senza sanguinamento. La presenza di questi segni in pazienti con cirrosi non diagnosticata impone di valutare prontamente l'eventuale malattia epatica e l'ipertensione portale. La presenza di varici esofagee viene identificata con l'esame endoscopico. Le tecniche di immagine, come la TC e la RM, possono essere utili nel dimostrare un fegato nodulare e consentono inoltre di evidenziare la presenza di circoli collaterali addominali. Se necessario, tramite tecniche di radiologia interventistica è possibile calcolare la pressione venosa di incuneamento e quella libera e determinare il loro gradiente che equivale alla pressione portale. Sono considerati nella norma valori fino a 5 mmHg; in pazienti con valori >12 mmHg esiste il rischio di emorragia da varici.

TRATTAMENTO EMORRAGIA DA ROTTURA DI VARICI ESOFAGEE

Il trattamento dell'emorragia da varici esofagee prevede due fasi: 1) profilassi primaria; 2) profilassi del risanguinamento dopo un primo episodio emorragico. La profilassi primaria richiede l'esecuzione di un programma di screening endoscopico in tutti i pazienti con cirrosi. Se vengono identificate varici a rischio emorragico va iniziata una terapia con beta-bloccante o con legatura elastica endoscopica. Esistono numerosi studi sull'efficacia del nadololo o del propranololo; quelli più rigorosi sono stati condotti in pazienti con varici di grosse dimensioni o con pressione portale superiore a 12 mmHg. I pazienti trattati con beta-bloccanti hanno presentato un rischio emorragico minore rispetto ai pazienti trattati con placebo nei primi 2 anni di follow-up. Inoltre si è osservata una diminuzione della mortalità dovuta all'emorragia. La sopravvivenza complessiva è però risultata migliore in un solo studio. Ulteriori studi hanno dimostrato che il beneficio della terapia è in funzione di quanto viene ridotta la pressione portale. È stato quindi proposto di eseguire misurazioni seriate del gradiente venoso epatico portale per eventualmente modificare l'approccio terapeutico; questa modalità di procedere è però chiaramente proibitiva dal punto di vista dei costi.

Numerosi studi hanno valutato l'efficacia della legatura elastica e della sclerotерapia come profilassi primaria. La legatura elastica delle varici è una tecnica di grande successo e attualmente molto utilizzata dai gastroenterologi che si occupano di ipertensione portale. Quindi può essere alternativa alla terapia con beta-bloccanti nella profilassi primaria del sanguinamento da varici in pazienti con cirrosi.

Nel paziente con episodio emorragico in atto ovviamente i primi sforzi devono essere indirizzati ad arrestare l'episodio che può essere fatale, e in seguito a prevenire ulteriori episodi. La profilassi secondaria viene di solito attuata con multiple legature elastiche delle varici, fino a ottenere l'eradicazione delle varici. Il trattamento dell'episodio acuto richiede l'utilizzo di liquidi ed emazie concentrate per ripristinare il volume ematico, nonché la prevenzione di successivi sanguinamenti con la legatura elastica delle varici.

La terapia medica di un'emorragia acuta da varici esofagee prevede l'uso di farmaci vasocostrittori splancnici come la somatostatina o l'octreotide. La vasopressina non viene attualmente più usata. L'utilizzo della sonda di Blakemore può essere utile in pazienti in cui non sia eseguibile l'esame endoscopico immediatamente, o che necessitano di essere stabilizzati prima dell'endoscopia. Nella maggior parte dei casi si riesce a ottenere il controllo dell'emorragia, anche se senza terapia endoscopica esiste un altissimo rischio di nuovo sanguinamento. L'octreotide va somministrata alla dose di 50-100 µg/ora in infusione continua. La terapia endoscopica è la terapia di prima linea e si basa o sulla legatura elastica o sulla scleroterapia; in presenza di emorragia importante molti endoscopisti preferiscono eseguire la scleroterapia. Le sedute di legatura elastica (usate in oltre il 90% dei casi di emorragia acuta) devono essere ripetute nel tempo fino a ottenere l'eradicazione delle varici. L'efficacia della legatura delle varici è limitata se le varici si estendono allo stomaco; in questo caso il paziente va valutato per il posizionamento di uno shunt portosistemico transgiugulare (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*, TIPS). Questa metodica, alternativa alla chirurgia, prevede la creazione di uno shunt portosistemico mediante tecnica radiologica: uno stent metallico viene fatto avanzare sotto guida angiografica fino alle vene sovraepatiche, dove viene inserito per permettere la creazione di una comunicazione diretta porta-cava. Nel 20% dei casi però, dopo posizionamento di TIPS, può comparire encefalopatia, con incidenza maggiore in pazienti anziani e in coloro con precedenti episodi di encefalopatia. Questa tecnica va quindi riservata ai pazienti in cui le terapie endoscopiche e farmacologiche non riescono a controllare le emorragie o in quei pazienti ad alto rischio emorragico. In alcuni casi può essere utilizzata come terapia in attesa di trapianto. La devascolarizzazione gastroesofagea è una tecnica chirurgica raramente utilizzata poiché risulta essere poco efficace.

PREVENZIONE DEL RISANGUINAMENTO DA VARICI ESOFAGEE **(Fig. 302-1)** Una volta che i pazienti hanno avuto un primo episodio di emorragia da varici, l'attenzione va indirizzata a evitare futuri episodi. Solitamente la terapia ideale prevede ripetute sedute di legatura elastica delle varici. L'utilizzo dei beta-bloccanti può essere di aiuto e in caso di eradicazione endoscopica delle varici il loro uso può essere sospeso. Nonostante l'eradicazione delle varici molti pazienti comunque presentano gastropatia ipertensiva da cui può svilupparsi una nuova emorragia. In questo caso risultano utili i beta-bloccanti non selettivi una volta obliterate le varici.

L'esecuzione di uno shunt portosistemico chirurgico è una tecnica poco utilizzata dopo l'avvento del TIPS, ma comunque va considerata per pazienti con buona sintesi epatica che potrebbero beneficiare di una riduzione della pressione portale.

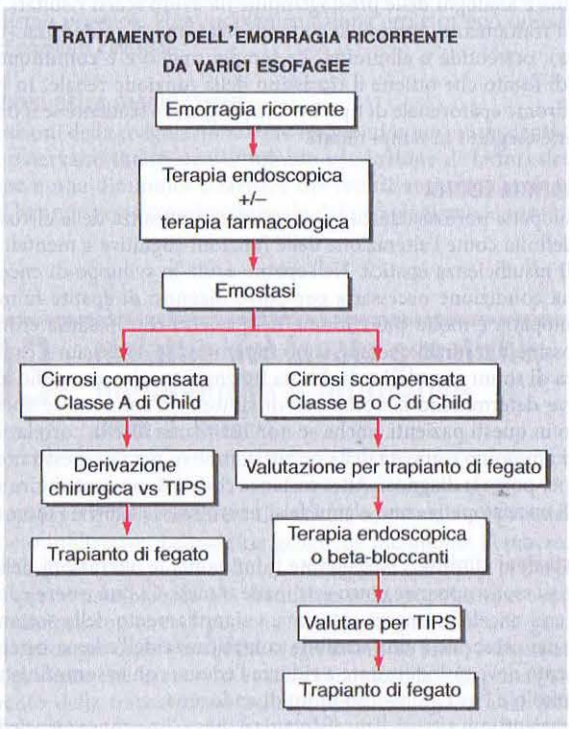


FIGURA 302-1 Gestione dell'emorragia ricorrente da varici esofagee. L'algoritmo descrive un approccio per la gestione dei pazienti con emorragia ricorrente da varici esofagee. La terapia iniziale è generalmente endoscopica spesso associata a terapia farmacologica. Raggiunto il controllo dell'emorragia va deciso se il paziente deve essere avviato a shunt chirurgico o TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) (classe A) e considerato per trapianto di fegato, o se eseguire TIPS e valutare per il trapianto (classe B e C).

SPLENOMEGALIA E IPERSPLENISMO Una splenomegalia da congestione è comune nei pazienti con ipertensione portale. All'esame obiettivo si apprezza una splenomegalia e agli esami di laboratorio sono presenti leucopenia e piastrinopenia. Alcuni pazienti riferiscono inoltre un dolore al quadrante superiore sinistro. Solitamente non è necessaria alcuna terapia specifica, anche se in alcuni casi la splenectomia può essere utile.

L'ipersplenismo con sviluppo di trombocitopenia è comune nei pazienti cirrotici, e spesso è il primo indicatore di ipertensione portale.

ASCITE

Definizione Si definisce come ascite l'accumulo di liquido all'interno della cavità peritoneale. La causa più comune di ascite è l'ipertensione portale da cirrosi, anche se non va dimenticato che l'ascite può anche essere neoplastica o infettiva, e che è fondamentale definirne la corretta eziologia.

Patogenesi La presenza di ipertensione portale determina la comparsa di ascite in pazienti con cirrosi (Fig 302-2). Nella cirrosi si assiste a un aumento delle resistenze intraepatiche causa di aumento della pressione portale; inoltre la vasodilatazione delle arterie splancniche comporta un aumento del flusso portale. La vasodilatazione è da imputare alla produzione di ossido nitrico. Entrambi questi processi determinano una produzione aumentata di linfa a livello splancnico; portano inoltre a ritenzione di sodio attraverso attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone che a sua volta causa iperaldosteronismo. L'iperaldosteronismo determina ritenzione del sodio a livello renale contribuendo quindi alla formazione di ascite. Inoltre, come effetto compensatorio alla vasodilatazione splancnica e alla conseguente riduzione del flusso arterioso, viene trattenuto sodio. La ritenzione di sodio porta però alla ritenzione di liquidi con espansione del volume extracellulare, ascite ed edemi periferici. Inoltre, poiché i fluidi continuano a passare dal compartimento vascolare alla cavità peritoneale, permane un sottoriempimento (o *underfilling*) arterioso che instaura un circolo vizioso. Anche l'ipoalbuminemia, legata alla diminuita funzione epatica, agisce su questo circolo attraverso la diminuzione della pressione oncotica a livello vascolare.

Manifestazioni cliniche I pazienti solitamente notano un aumento della circonferenza addominale con edemi declivi. Lo sviluppo di ascite è un processo lento e spesso silente, per cui non è sorprendente che il paziente si presenti dal medico quando il versamento è già cospicuo. Occorrono circa 1-2 litri di liquido ascitico nell'addome prima che il paziente si accorga di un aumento della circonferenza addominale. In caso di versamento massivo il paziente può lamentare dispnea a causa di una compromissione della funzione respiratoria. L'idrotorace da versamento ascitico può ulteriormente peggiorare la funzione respiratoria. Inoltre i pazienti con versamento massivo hanno spesso uno stato di malnutrizione con perdita di massa muscolare, astenia e malessere.

Diagnosi La diagnosi viene posta mediante esame obiettivo dell'addome, anche se può essere aiutata dalle tecniche di immagine. I pazienti avranno

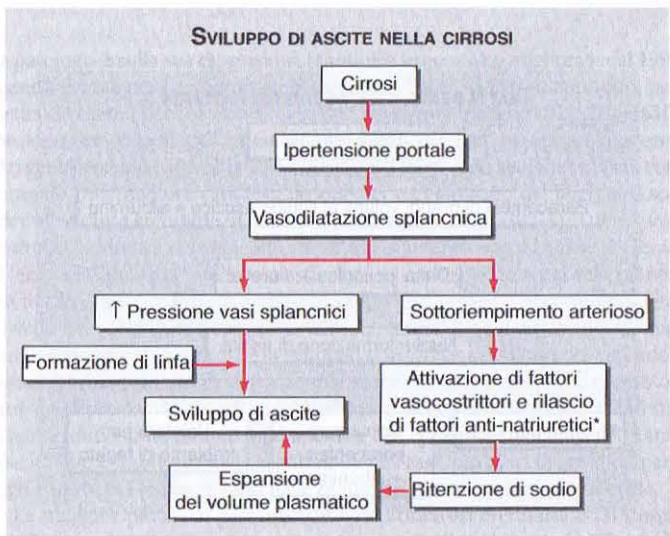


FIGURA 302-2 Sviluppo di ascite nella cirrosi. Questo diagramma mostra l'importanza dell'ipertensione portale con vasodilatazione splancnica nel causare comparsa di ascite. *Attivazione del sistema renina-angiotensina e del sistema nervoso simpatico.

un addome globoso, con il segno del fiotto presente, e con ottusità dell'addome che si modifica a seconda del fianco su cui si fa adagiare il paziente mentre si percuote l'addome. Minime quantità di ascite possono essere riscontrate all'ecografia o alla TC addominale. L'idrotorace durante ascite è più frequente a destra ed è causato dalla presenza di un tramite diaframmatico in cui l'ascite riesce a defluire.

Durante il primo episodio di ascite è raccomandato eseguire una paracentesi diagnostica. Vanno dosate le proteine totali, il contenuto di albumina, la conta dei globuli bianchi ed eseguiti gli esami colturali. In alcuni casi si possono dosare le amilasi ed eseguire esami citologici. In pazienti con cirrosi, il contenuto proteico dell'ascite è piuttosto basso e la maggior parte dei pazienti ha valori di proteine inferiori a 1 g/dl. L'introduzione del gradiente di albumina siero-ascite (*serum ascites-to-albumin gradient*, SAAG) ha soppiantato la definizione di trasudato ed essudato. Quando questo gradiente è >1,1 g/dl la causa dell'ascite è l'ipertensione portale da cirrosi epatica; se il gradiente è <1,1 g/dl l'ascite è probabilmente neoplastica o infettiva. In caso di valori proteici molto bassi esiste un rischio elevato di sviluppare peritonite batterica spontanea. Un numero elevato di globuli rossi indica un trauma durante la manovra, un tumore epatico oppure un'emorragia omentale. Quando il numero di polimorfonucleati supera 250 mm^3 è suggestivo per infezione del liquido ascitico. Vanno quindi eseguiti gli esami colturali del liquido.

TRATTAMENTO DELL'ASCITE

Nei pazienti con quantità minime di ascite è sufficiente una dieta iposodica. Negli Stati Uniti la maggior parte dei regimi alimentari prevede un contenuto di circa 6-8 g di sodio per giorno, ma se i pazienti pranzano fuori casa, specialmente nei fast food, la quantità può aumentare notevolmente. Quindi non è facile convincere un paziente a cambiare dieta e ridurre l'introito di sale a meno di 2 g al giorno. Poiché spesso i pazienti non sono consci dell'elevata quantità di sodio tipica della dieta americana, è più facile ottenere questo obiettivo se al paziente vengono forniti dei libretti educativi sulla dieta da seguire. Una semplice raccomandazione da fare al paziente è di mangiare cibo fresco o surgelato, evitando il cibo in scatola o pre-cotto che solitamente è conservato sotto sale. Quando la quantità di ascite è moderata, è necessaria una terapia diuretica. Tipicamente si inizia con dosi di spironolattone di 100-200 mg/die e furosemide 40-80 mg/die. Se questa dose, somministrata a pazienti con primo riscontro di ascite non ottiene risultati, significa che il paziente non sta seguendo una dieta iposodica in maniera corretta. Nel caso il paziente sia compliante, ma non c'è beneficio dalla terapia diuretica, si può aumentare il dosaggio dello spironolattone a 400-600 mg/die e della furosemide a 120-160 mg/die. Se anche questi dosaggi non eliminano completamente il liquido ascitico, l'ascite viene classificata come *ascite refrattaria* e il paziente va indirizzato a trattamenti alternativi quali ripetute paracentesi evacuative o posizionamento di uno shunt portosistemico transgiugulare **(Fig. 302-3)**. Studi recenti hanno però dimostrato che mentre lo shunt portosistemico transgiugulare è efficace sull'ascite, non sembra però migliorare la sopravvivenza dei pazienti. Inoltre poiché tale tecnica si associa spesso a encefalopatia, la decisione di utilizzarla va individualizzata. La prognosi dei pazienti cirrotici che hanno sviluppato ascite purtroppo è scarsa, con sopravvivenza inferiore al 50% a 2 anni. Questi pazienti devono quindi essere considerati per il trapianto di fegato.

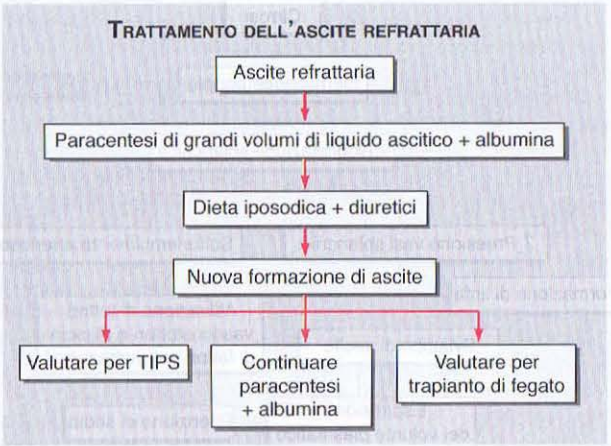


FIGURA 302-3 Terapia dell'ascite refrattaria. In pazienti con aumento dell'azotemia durante la terapia diuretica per ascite, in alcuni casi sono utili ripetute paracentesi di grandi volumi di liquido ascitico, in altri casi deve essere valutata l'esecuzione di TIPS, in altri casi ancora va iniziata una valutazione per il trapianto di fegato. Queste decisioni vanno prese a livello individuale.

PERITONITE BATTERICA SPONTANEA

La peritonite batterica spontanea è una complicanza severa dell'ascite caratterizzata da infezione spontanea del liquido senza una fonte intraaddominale di infezione. In pazienti cirrotici con ascite che richiedono il ricovero in ospedale, il tasso di comparsa di peritonite batterica spontanea è del 30% con una mortalità del 25%. La traslocazione batterica è il meccanismo di base per lo sviluppo di peritonite batterica spontanea, con la flora intestinale che causa batteriemia nei linfonodi e infine nel liquido ascitico. I microrganismi più frequentemente coinvolti sono *Escherichia coli* e gli altri patogeni intestinali, anche se spesso altri batteri possono provocare peritonite batterica spontanea quali *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* o *Enterococcus* sp. Se vengono isolati più di due batteri agli esami colturali bisogna sospettare la perforazione intestinale. La diagnosi di peritonite batterica spontanea viene posta quando la conta dei polimorfonucleati nel liquido ascitico supera 250/mm^3. I pazienti con ascite possono presentarsi con febbre, leucocitosi, confusione mentale e dolore addominale, ma possono anche essere asintomatici. È necessario comunque tenere in considerazione la peritonite batterica spontanea, e gli esami colturali del liquido ascitico sono fondamentali per la diagnosi. La terapia si basa sulla somministrazione di una cefalosporina di seconda generazione; il cefotaxime è il più usato tra i farmaci. In presenza di emorragia da varici il tasso di sviluppo di peritonite batterica spontanea è aumentato, per cui i pazienti devono essere posti in profilassi antibiotica. È consigliata una profilassi antiobiotica anche nei pazienti guariti da un episodio di peritonite batterica spontanea.

SINDROME EPATORENALE

La sindrome epatorenale è una patologia che causa insufficienza renale in assenza di patologie renali note, e si sviluppa in circa il 10% dei pazienti con insufficienza epatica. La sindrome epatorenale è caratterizzata da alterazioni della circolazione arteriosa renale, nello specifico un aumento delle resistenze vascolari che si associa a una diminuzione delle resistenze a livello sistemico. La vasocostrizione renale riconosce probabilmente più cause, ma è tuttora stata poco studiata. La diagnosi viene posta in pazienti con ascite, solitamente massiva, che sviluppano un significativo e costante incremento della creatinina. La sindrome epatorenale di tipo 1 è caratterizzata da un significativo danno renale con peggioramento della clearance della creatinina piuttosto rapido e progressivo; il tipo 2 invece si associa a un aumento della creatinina sierica più lento e graduale, e comporta una prognosi migliore rispetto al tipo 1.

La diagnosi di sindrome epatorenale richiede l'esclusione di altre cause di insufficienza renale. La terapia è problematica e l'utilizzo in passato di dopamina e analoghi delle prostaglandine ha avuto scarsi risultati. Attualmente il trattamento prevede la somministrazione di midodrina (un alfa-agonista), octreotide e albumina. La terapia migliore è comunque il trapianto di fegato che ottiene il ripristino della funzione renale. In pazienti con sindrome epatorenale di tipo 1 o 2 la prognosi è scadente se il trapianto non viene eseguito in tempi rapidi.

ENCEFALOPATIA EPATICA

L'encefalopatia portosistemica è una grave complicanza della cirrosi e può essere definita come l'alterazione delle funzioni cognitive e mentali in presenza di insufficienza epatica. Nell'epatite acuta lo sviluppo di encefalopatia è una condizione necessaria per porre diagnosi di epatite fulminante. L'encefalopatia è molto più comune nei pazienti con malattia cronica. Le neurotossine intestinali che non sono state rimosse dal fegato a causa della presenza di shunt vascolari e di ridotta funzione epatica giungono all'encefalo dove determinano la comparsa di sintomi. L'ammonio è spesso aumentato in questi pazienti, anche se non esiste una diretta correlazione tra livelli di ammonio e gravità della malattia, motivo per cui spesso non viene dosato per porre la diagnosi. Altre sostanze che possono contribuire allo sviluppo di encefalopatia sono alcuni falsi neurotrasmettitori e i mercaptani.

Manifestazioni cliniche Nell'epatite fulminante, le alterazioni dello stato mentale possono apparire entro settimane o mesi. Ci può essere edema cerebrale con encefalite severa associata a rigonfiamento della sostanze grigia. L'ernia cerebrale è una temibile complicanza dell'edema cerebrale. Il trattamento deve quindi mirare a ridurre l'edema con la somministrazione di mannitolo e l'uso giudizioso di fluidi endovena.

Nei pazienti con cirrosi, l'encefalopatia è spesso una conseguenza di eventi precipitanti come l'ipokaliemia, le infezioni, una dieta iperproteica o i disturbi elettrolitici. I pazienti possono apparire confusi e mostrare anche cambiamenti di personalità, con comportamenti violenti e difficili da gestire, altre volte appaiono sonnolenti e di difficile contattabilità. Gli eventi scatenanti dell'encefalopatia andrebbero sempre ricercati, escludendo nel paziente ascitico gli episodi infettivi tramite esami colturali, un'emorragia in atto e gli squilibri elettrolitici che necessitano di correzione. In questi pazienti è spes-

so dimostrabile asterissi, chiedendo al paziente di estendere gli arti superiori estendendo i polsi: i pazienti encefalopatici nell'eseguire questa manovra mostrano il caratteristico *liver flap*, ossia un movimento del polso in avanti. Ovviamente questo test richiede che il paziente sia in grado di collaborare con il medico, quindi non può essere eseguito da pazienti in coma.

La diagnosi di encefalopatia epatica è principalmente clinica e richiede esperienza clinica epatologica. Spesso i pazienti imparano a riconoscere i sintomi dell'encefalopatia dopo il primo episodio e sono in grado di autocurarsi per rallentare la comparsa dei sintomi più gravi in caso di nuovi episodi.

T ENCEFALOPATIA EPATICA

La terapia medica deve possibilmente risolvere le cause scatenanti dell'encefalopatia. Alcune volte è sufficiente idratare il paziente e correggere gli squilibri elettrolitici. Anche se in passato veniva consigliata una dieta ipoproteica in pazienti con encefalopatia, attualmente si ritiene che i possibili svantaggi di questa dieta siano maggiori dei possibili vantaggi, per cui questo atteggiamento è sconsigliato. In alcuni pazienti potrebbe essere vantaggioso sostituire le proteine animali con quelle vegetali. Il cardine della terapia per l'encefalopatia, oltre alla correzione dei fattori precipitanti, è il lattulosio, un disaccaride non riassorbibile che determina l'acidificazione del lume del colon. L'evacuazione intestinale che segue elimina i derivati dell'ammonio che causano la comparsa di encefalopatia. L'obiettivo è di ottenere almeno 2-3 scariche di feci al giorno e il dosaggio va quindi modificato per raggiungere questo obiettivo. Inoltre si possono utilizzare antibiotici non assorbibili a livello intestinale, generalmente alternando la neomicina al metronidazolo per evitare gli effetti collaterali; la neomicina può infatti causare nefro- e ototossicità, mentre il metronidazolo può causare neuropatia periferica. La rifaximina recentemente introdotta consente di evitare gli effetti collaterali dei precedenti antibiotici. La supplementazione con zinco può essere utile. La comparsa di encefalopatia in pazienti con cirrosi epatica è un segno prognostico negativo, anche se fortunatamente questo sintomo è gestibile nella maggior parte dei pazienti.

MALNUTRIZIONE IN PAZIENTI CIRROTICI

Poiché il fegato è intensamente coinvolto nei processi di metabolismo proteico, non sorprende che i pazienti con cirrosi mostrino segni di malnutrizione. Infatti, i pazienti cirrotici entrano in uno stato catabolico, in cui vengono metabolizzate le proteine del muscolo. Anche altri fattori contribuiscono alla malnutrizione del paziente cirrotico, tra questi ci sono una dieta ipoproteica, alterazioni nell'assorbimento gastroenterico e alterazioni nel metabolismo proteico. Una supplementazione proteica può quindi essere utile nei pazienti cirrotici.

ALTERAZIONI DELLA COAGULAZIONE

Le alterazioni della coagulazione sono frequentissime nei pazienti con cirrosi. Si osservano infatti una diminuita produzione di fattori della coagulazione e una diminuita clearance dei fattori anticoagulanti. Inoltre i pazienti hanno spesso trombocitopenia da ipersplenismo, e spesso la funzionalità piastrinica è diminuita. I fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti sono i fattori II, VII, IX e X. La vitamina K richiede la produzione di bile per essere riassorbita, quindi in pazienti con sindromi colestatiche l'assorbimento di tale vitamina è spesso diminuito. La somministrazione per via endovenosa o intramuscolare di vitamina K può rapidamente correggere questo problema. In caso di diminuita funzionalità epatica, anche la produzione di fattori della coagulazione a livello epatico diminuisce, per cui la somministrazione di vitamina K non corregge il difetto.

PATOLOGIE OSSEE NELLA CIRROSI

L'osteoporosi è frequente nei pazienti con patologie colestatiche, a causa del malassorbimento della vitamina D e della diminuita assunzione di calcio. Il tasso di rimodellamento osseo eccede la quantità di massa ossea che viene depositata e questo determina perdita di massa ossea nel lungo periodo. La DEXA (*dual x-ray absorptiometry*) è una metodica utile per determinare l'osteoporosi o l'osteopenia nei pazienti con cirrosi. In caso di diminuita massa ossea, andrebbe iniziato un trattamento con bifosfonati.

PROBLEMI EMATOLOGICI DELLA CIRROSI

Numerose alterazioni ematologiche sono presenti nei pazienti con cirrosi. Tra queste l'anemia da ipersplenismo, emolisi e anche da deficit di folati. La macrocitosi è comune nei pazienti con cirrosi, come anche la neutropenia da ipersplenismo.

BIBLIOGRAFIA

ARROYO V, COLMENERO J: Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: Pathophysiological basis of therapy and current management. J Hepatol 38:S69, 2003

BLEI AT, CORDOBA J: Hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol 96:1968, 2001

CÁRDENAS A, ARROYO V: Mechanisms of water and sodium retention in cirrhosis and the pathogenesis of ascites. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 17:607, 2003

DE FRANCHIS R: Updating consensus in portal hypertension: Report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology, and therapeutic strategies in portal hypertension. J Hepatol 33:846, 2000

FERNANDEZ J et al: Diagnosis, treatment, and prevention of spontaneous bacterial peritonitis. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 14:975, 2000

GINES P et al: Management of cirrhosis and ascites. N Engl J Med 350:1646, 2004

—— et al: Hyponatremia in cirrhosis: From pathogenesis to treatment. Hepatology 28:851, 1998

HALSTED CH: Nutrition and alcoholic liver disease. Semin Liver Dis 24:289, 2004

KROWKA MJ et al: Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: A report of the multicenter liver transplant database. Liver Transpl 10:174, 2004

303 Malattie del fegato genetiche, metaboliche e infiltrative

Bruce R. Bacon

Alcune epatopatie possono essere classificate come malattie genetiche, metaboliche o infiltrative. Le malattie genetiche includono: l'emocromatosi, la malattia di Wilson, il deficit di α_1-antitripsina (α_1AT) e la fibrosi cistica. Tra queste patologie, la più frequente nella popolazione caucasica è l'emocromatosi, con circa 1 persona su 250 che presenta una predisposizione genetica per questa malattia. Negli ultimi 10 anni, è diventato sempre più evidente che la steatosi epatica non alcolica è la principale causa di aumento delle transaminasi nella popolazione americana. Infatti, essendo l'obesità epidemica negli Stati Uniti, si stima che il 20% della popolazione potrebbe essere affetto da steatosi epatica non alcolica e il 3% da steatoepatite non alcolica. Le patologie infiltrative del fegato sono invece relativamente poco frequenti.

EPATOPATIE SU BASE GENETICA

Emocromatosi ereditaria L'emocromatosi ereditaria è una patologia del metabolismo del ferro piuttosto comune (vedi Cap. 351). Le conoscenze su questa patologia e sulla sua espressione fenotipica sono molto migliorate dal 1996, quando il gene per l'emocromatosi ereditaria, l'*HFE*, è stato identificato, permettendo quindi il test genetico delle due mutazioni maggiori (C282Y, H63D) che sono responsabili dell'emocromatosi *HFE*-correlata. In seguito, numerosi altri geni/proteine coinvolti nell'omeostasi del ferro sono stati identificati, consentendo una migliore caratterizzazione del metabolismo del ferro e di scoprire altre cause ereditarie di sovraccarico marziale (Tab. 303-1). Tutte queste sindromi ereditarie si traducono in un assorbimento eccessivamente elevato di ferro a livello della mucosa intestinale, con conseguente accumulo marziale a livello epatico, cardiaco, pancreatico e in altri organi. L'accumulo di ferro a livello del parenchima epatico determina, infine, danno cellulare e tissutale con la deposizione di fibrosi e lo sviluppo d'insufficienza d'organo. Essendo il fegato il principale sito di deposito dell'eccesso di ferro assorbito, questo organo è sempre coinvolto nell'emocromatosi genetica sintomatica. Recenti studi hanno dimostrato il ruolo fondamentale dell'epcidina, un peptide di 25 aminoacidi che è implicato nella regolazione dell'assorbimento di ferro da parte degli enterociti e il suo rilascio dalle cellule del sistema reticoloendoteliale.

La maggior parte dei pazienti con emocromatosi ereditaria è asintomatica. I sintomi, quando presenti, sono spesso aspecifici e comprendono debolezza, stanchezza, letargia e perdita di peso. I sintomi specifici di danno d'organo comprendono dolori addominali, artralgie e i sintomi e i segni delle patologie croniche di fegato. Inoltre sempre più pazienti vengono diagnosticati precocemente in una fase di malattia asintomatica, o attraverso

TABELLA 303-1 CLASSIFICAZIONE DELLE SINDROMI DA SOVRACCARICO DI FERRO

Emocromatosi ereditaria
HFE-correlata (tipo 1)
C282Y/C282Y
C282Y/H63D
Altre mutazioni *HFE*
Non *HFE*-correlata
Emocromatosi ereditaria giovanile
HJV-emogiuvelina (tipo 2a)
HAMP-epcidina (tipo 2b)
Emocromatosi ereditaria TfR2-correlata (tipo 3)
Emocromatosi ereditaria ferroportina correlata
Sovraccarico di ferro di tipo africano
Sovraccarico di ferro secondario
Da anemia
Da sovraccarico per via parenterale
Da epatopatia cronica
Altre cause
Sovraccarico di ferro del neonato
Aceruloplasminemia
Atransferrinemia congenita

Nota: HAMP, epcidina; HJV, emogiuvelina; TfR2, recettore 2 della transferrina.

programmi di screening familiare o in occasione di valutazione dei parametri marziali. Numerosi studi prospettici hanno dimostrato che l'omozigosi per la mutazione C282Y è riscontrabile in circa 1 persona su 250 nel Nord Europa, mentre l'eterozigosi è presente in circa 1 individuo su 10 (Tab. 303-2). L'analisi sistematica di casistiche di pazienti con diabete o artrite, in cui si è cercata l'emocromatosi ereditaria, ha spesso permesso di porre diagnosi di emocromatosi in casi prima misconosciuti. Questi studi dimostrano che l'emocromatosi ereditaria va sempre tenuta in considerazione nell'iter diagnostico di pazienti che si presentano con sintomi e segni compatibili con danno d'organo da sovraccarico di ferro. Nelle casistiche storiche, in cui i pazienti venivano diagnosticati al momento della presentazione dei sintomi, l'emocromatosi ereditaria era osservata più frequentemente nei maschi e l'età media delle donne affette era di circa 10 anni maggiore. Ciò era probabilmente da attribuire all'effetto "protettivo" delle perdite ematiche durante il ciclo mestruale e durante il parto. Nelle casistiche più recenti, che includono un numero maggiore di pazienti con diagnosi spesso posta all'interno di programmi di screening o per il riscontro di alterazioni degli indici marziali, in realtà non sembrano esserci differenze nell'età di esordio tra maschi e femmine e inoltre la patologia non sembra essere più frequente nel sesso maschile.

Quando si riscontrano valori alterati del quadro marziale, non bisogna attendere la comparsa di sintomi o segni di danno d'organo prima di considerare la diagnosi di emocromatosi ereditaria. Infatti, una volta considerata tale diagnosi in un paziente con valori marziali alterati emersi da indagini familiari o di screening, o nel corso della valutazione di un soggetto con sintomatologia tipica o quadro clinico compatibile, la conferma diagnostica è relativamente semplice. Bisogna dosare la ferritina sierica e calcolare la saturazione della transferrina (sideremia diviso capacità ferro legante totale [TIBC] o transferrina espressa in percentuale). Entrambe sono elevate nei pazienti sintomatici. Va ricordato che la ferritina fa parte delle proteine di fase acuta e può essere elevata in numerose altre patologie infiammatorie croniche quali l'artrite reumatoide, patologie neoplastiche o linfomi. Inoltre la ferritina sierica è aumentata in moltissimi pazienti con steatoepatite non alcolica, in assenza di sovraccarico di ferro.

Se i pazienti presentano una ferritina o una saturazione della transferrina elevate va eseguito il test genetico; se il paziente è omozigote C282Y o doppio eterozigote (C282Y/H63D), la diagnosi è confermata. Se i valori di ferritina sono maggiori di 1000 µg/l, va eseguita una biopsia epatica, poiché spesso è presente fibrosi di stadio avanzato. A livello epatico il ferro si deposita con distribuzione periportale con gradiente periportale-pericentrale; il ferro è più spesso presente nelle cellule parenchimali, mentre è assente nelle cellule di Kupffer.

TABELLA 303-2 PREVALENZA DELL'OMOZIGOSI C282Y SENZA SOVRACCARICO DI FERRO IN STUDI EPIDEMIOLOGICI

Popolazione di studio	Paese	*n*	Prevalenza di omozigoti	Omozigoti C282Y con ferritina normale, %
Elettori votanti	Nuova Zelanda	1064	1 su 213	40
Ospedaliera	Stati Uniti	1653	1 su 276	50
Studio epidemiologico	Australia	3011	1 su 188	25
Donatori di sangue	Canada	4211	1 su 327	81
Popolazione generale	Stati Uniti	41 038	1 su 270	33
Ospedaliera	Nord America	44 082	1 su 227	25
		Totale	**Media**	
		95 059	1 su 250	42

T EMOCROMATOSI EREDITARIA

La terapia dell'emocromatosi ereditaria è relativamente semplice e prevede flebotomie settimanali eseguite con l'obiettivo di ridurre i depositi di ferro, tenendo presente che ciascuna unità di sangue contiene circa 250 mg di ferro. Se i pazienti vengono trattati prima dello sviluppo di fibrosi epatica, tutte le complicanze legate alla malattia possono essere evitate. Una terapia di mantenimento con flebotomie è solitamente necessaria nella maggior parte dei pazienti e può essere eseguita con rimozione di 1 unità di sangue ogni 2-3 mesi. I familiari devono essere studiati con misurazione della saturazione della transferrina, della ferritina e con test genetico in tutti i parenti di primo grado.

Malattia di Wilson La malattia di Wilson è una patologia dell'omeostasi del rame descritta per la prima volta nel 1912 (vedi Cap. 354). Il gene responsabile per la patologia (*ATP7B*) è stato identificato nel 1993. Questa ATPasi di tipo P è coinvolta nel trasporto del rame ed è fondamentale per l'escrezione del rame dall'epatocita. Quindi, in pazienti con mutazioni di *ATP7B*, il rame viene accumulato a livello epatico con conseguente danno epatico. Mentre l'emocromatosi si riscontra in 1 persona su 250, la malattia di Wilson è molto più rara (circa 1 su 30 000).

La presentazione clinica è variabile e include l'epatite cronica, la steatosi epatica e la cirrosi negli adolescenti o nei giovani adulti. La presenza di segni neurologici, disordini del linguaggio e dei movimenti, si associa a presenza di danno epatico. Per porre diagnosi è necessario dimostrare la presenza di ridotti livelli di ceruloplasmina, aumentati valori di rame urinario, dell'anello di Kayser-Fleischer a livello corneale e di accumulo di rame a livello epatico. Mentre i test genetici sono utili per la diagnosi di emocromatosi, la diagnosi genetica di malattia di Wilson è difficile perché sono state descritte più di 200 mutazioni in *ATP7B*, che sono presenti con frequenza diversa nelle diverse etnie e inoltre hanno penetranza diversa.

T MALATTIA DI WILSON

La terapia si basa sull'utilizzo di chelanti del rame come la D-penicillamina o la trientina. Inoltre viene impiegato a fini terapeutici anche lo zinco in quanto compete con l'assorbimento del rame a livello intestinale ed è induttore della metallotionina intestinale che è in grado di sequestrare il rame. La terapia medica va protratta indefinitamente; in caso di sospensione, infatti, si può assistere a recidive di malattia potenzialmente fatali. Il trapianto di fegato è risolutivo per il difetto genetico e permette al paziente di avere un fenotipo normale per l'omeostasi del rame.

Deficit di α_1-antitripsina Il deficit di α_1-antitripsina (α_1AT) è stato per la prima volta descritto verso la fine anni '60 in pazienti con patologie polmonari. Poco dopo si è scoperto essere la causa di patologie epatiche neonatali, ed è adesso noto che può causare malattia epatica anche nell'infanzia, nell'adolescenza e in età adulta. La storia naturale della patologia epatica da deficit di α_1-antitripsina è alquanto variabile. Molti pazienti con il genotipo ZZ non sviluppano mai malattia di fegato. Spesso la diagnosi viene posta per un riscontro occasionale di transaminasi elevate in età adulta. L'unico indizio di questa malattia può essere la presenza di una coesistente patologia polmonare, o familiarità per patologie epatiche o polmonari. La diagnosi viene posta in presenza di bassi livelli sierici di α_1AT con test genetico positivo. Il genotipo ZZ si trova in circa 1 persona su 2000; va ricordato che la malattia epatica può svilupparsi anche in pazienti con genotipo SZ e occasionalmente in quelli con genotipo MZ. La biopsia epatica mostra i caratteristici granuli PAS-diastasi-positivi alla periferia del lobulo epatico.

T DEFICIT DI α_1-ANTITRIPSINA

Non esiste alcuna terapia specifica al momento. Il trapianto di fegato è curativo. L'uso di antitripsina ricombinante infusa per via endovenosa è stato tentato in pazienti

con patologia polmonare, ma nessun beneficio è stato dimostrato in pazienti con malattia di fegato.

Fibrosi cistica La fibrosi cistica deve essere annoverata tra le malattie epatiche ereditarie, anche se le manifestazioni cliniche principali interessano i polmoni e il pancreas (vedi Cap. 253). Una piccola percentuale di pazienti adulti con fibrosi cistica sviluppa una forma di cirrosi biliare caratterizzata da colestasi e danno epatico. L'acido ursodesossicolico può migliorare i valori di laboratori e ridurre i sintomi dei pazienti. L'andamento della malattia è lentamente progressivo.

EPATOPATIE METABOLICHE

Steatosi epatica non alcolica Questa malattia è stata descritta per la prima volta negli anni '50 in un gruppo di pazienti obesi. Nel 1980 Ludwig et al. della Mayo Clinic hanno descritto 20 pazienti obesi, affetti da diabete, non alcolisti, con caratteristiche istologiche alla biopsia epatica simili a quelle osservate in pazienti con epatopatia alcolica; per questa condizione fu coniato quindi il termine di steatoepatite non alcolica. La prevalenza di steatosi epatica non alcolica negli Stati Uniti e in Europa varia tra il 14 e il 20%. L'aumentata prevalenza in queste popolazioni è da attribuire all'elevata frequenza di persone obese. Negli Stati Uniti si stima che il 3% della popolazione abbia una steatoepatite non alcolica, con presenza di fibrosi epatica in più del 40% dei pazienti obesi. La steatosi epatica non alcolica può presentarsi semplicemente come steatosi epatica, che nel tempo può progredire a steatoepatite non alcolica, causando la deposizione di fibrosi epatica con eventuale progressione a cirrosi. Le possibili cause di steatosi macrovescicolare sono elencate nella tabella 303-3. È oggi noto come molti pazienti un tempo classificati come affetti da cirrosi criptogenetica in realtà avessero una steatoepatite non alcolica, con scomparsa della steatosi a livello istologico causata dallo stato catabolico legato alla cirrosi epatica.

La maggior parte dei pazienti in cui viene posta diagnosi di steatosi epatica non alcolica, si rivolge al medico a causa di un occasionale rialzo delle transaminasi (ALT, AST). I sintomi includono l'astenia e lieve dolenzia al quadrante superiore destro dell'addome. L'ALT è spesso più elevata dell'AST, e le transaminasi sono solitamente 1,5-2 volte la norma. Studi recenti hanno dimostrato che anche in presenza di esami nella norma o appena alterati, alcuni pazienti possono avere una cirrosi secondaria a steatoepatite non alcolica. Questo fa supporre che la reale prevalenza della malattia sia ben più alta di quella attualmente ritenuta. Spesso la steatoepatite non alcolica si associa ad altre patologie che concorrono a formare la sindrome metabolica (ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia e obesità), e probabilmente la steatosi epatica non alcolica rappresenta la manifestazione epatica di questa sindrome (vedi Cap. 236). Si ritiene che l'insulino-resistenza sia l'anello di congiunzione tra tutte queste patologie, in quanto la quasi totalità dei pazienti con steatoepatite non alcolica presenta insulino-resistenza. In circa il 50% dei pazienti con steatoepatite non alcolica i valori di ferritina sono elevati, probabilmente come marker di insulino-resistenza.

La diagnosi di steatosi epatica non alcolica richiede un'attenta anamnesi per poter quantificare con precisione la quantità di alcol assunta dal paziente. Per poter escludere la diagnosi di steatoepatite alcolica è necessario che il paziente assuma meno di 20 g/die di alcol. È necessario escludere anche le patologie da virus dell'epatite B e C, l'epatite autoimmune e l'emocromatosi. Le tecniche di immagine possono mostrare segni di un fegato steatosico, ma la diagnosi di certezza di steatosi epatica non alcolica o di steatoepatite non alcolica richiede la biopsia epatica. L'istologia epatica mostra steatosi macrovescicolare con occasionalmente anche steatosi microvescicolare. L'infiltrato infiammatorio è principalmente di tipo misto ed è localizzato a livello lobulare. Complessivamente le caratteristiche istologiche sono molto simili a quelle dell'epatite alcolica: i corpi ialini di Mallory sono tipici di entrambe le patologie anche se sono più numerosi nell'epatopatia alcolica. La disposizione della fibrosi nella steatoepatite non alcolica è caratteristica, disponendosi a livello perivenulare e perisinusoidale. Molti studi hanno dimostrato che fino al 30-40% dei pazienti con steatoepatite non alcolica può sviluppare un grado di fibrosi avanzato, con cirrosi nel 10-15% dei casi. Inoltre molti casi di cirrosi criptogenetica sono da imputare alla persistenza di steatoepatite non alcolica per decenni. Questi pazienti possono sviluppare scompenso epatico e necessitare di trapianto di fegato; in alcuni si può sviluppare carcinoma epatocellulare.

TABELLA 303-3 CAUSE DI STEATOSI MACROVESCICOLARE

Insulino-resistenza, iperinsulinemia
Obesità centrale
Diabete di tipo 2
Farmaci
Glucocorticoidi
Estrogeni
Tamoxifene
Amiodarone
Nutrizionali
Digiuno
Deficit proteico (Kwashiorkor)
Deficit di colina
Epatopatie
Malattia di Wilson
Epatite cronica HCV-genotipo 3
Cirrosi infantile indiana
Bypass digiunoileale

T STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA

Il cardine della terapia per la steatosi epatica non alcolica è l'esercizio fisico con conseguente perdita di peso, che purtroppo spesso è difficilmente ottenibile in questi pazienti. Per agevolare la perdita di peso può essere utile la somministrazione di orlistat, un inibitore reversibile della lipasi pancreatica e gastrica, che si è dimostrato efficace nel promuovere una lieve perdita di peso ed è ben tollerato dai pazienti. La chirurgia bariatrica produce ottimi risultati, ma ovviamente è una terapia eccessiva per perdere peso. Recenti studi si sono concentrati sulla centralità dell'insulino-resistenza nella patogenesi della steatosi epatica non alcolica. I tiazolidinedioni sono inibitori della PPAR-gamma, e migliorano la sensibilità all'insulina dell'adipocita e del muscolo attraverso una sovraregolazione di specifiche chinasi coinvolte nella sintesi di acidi grassi. Due farmaci, il pioglitazone e il rosiglitazone, sono attualmente disponibili, e la loro efficacia nella steatoepatite non alcolica è in corso di valutazione. Alcuni piccoli studi hanno dimostrato una certa efficacia degli antiossidanti come la vitamina E. Il trattamento delle dislipidemie con le statine si è dimostrato efficace nel migliorare gli esami ematici; l'effetto a livello epatico però non è noto. L'acido ursodesossicolico si è dimostrato efficace nel migliorare gli enzimi epatici in molte patologie, ma il suo effetto nella steatoepatite non alcolica sembra minimo. Al momento attuale, quindi, la terapia migliore è quella di incoraggiare il paziente con steatosi epatica non alcolica a perdere peso.

Malattie da accumulo lipidico Esistono delle malattie da accumulo lipidico relativamente rare che possono interessare il fegato, quali la malattia di Gaucher e di Niemann-Pick (vedi Cap. 356). Altre patologie rare sono l'abetalipoproteinemia, la malattia di Tangier, la malattia di Fabray e l'iperlipoproteinemia di tipo 1 o 4. L'epatomegalia è causata dalla deposizione di grasso a livello epatico; è inoltre presente sovraccarico di glicogeno nel fegato.

Porfirie Le porfirie sono un gruppo di patologie metaboliche caratterizzate da un difetto della biosintesi dell'eme necessaria per la sua incorporazione in molte proteine come l'emoglobina, la mioglobina, la catalasi e i citocromi (vedi Cap. 352). Possono presentarsi in forma acuta o cronica: le forme acute si caratterizzano per dolori addominali ricorrenti, le forme croniche per le lesioni cutanee. La porfiria cutanea tarda è la forma più frequente; i pazienti presentano delle tipiche lesioni dermatologiche vescicolari nelle zone fotoesposte, dorso delle mani, orecchie o guance. Circa il 40% dei pazienti presenta mutazioni nel gene *HFE* dell'emocromatosi, e circa il 50% è affetto da epatite C. Queste due patologie devono quindi essere sospettate in tutti i pazienti che si presentano con porfiria cutanea tarda; questa malattia è anche associata ad abuso alcolico e uso di estrogeni.

T PORFIRIE

Il cardine della terapia per la porfiria cutanea tarda si basa sulla flebotomia, che porta a scomparsa delle lesioni dermatologiche nella maggior parte dei pazienti. In caso di infezione da virus dell'epatite C, il trattamento deve mirare all'eradicazione virale. La porfiria intermittente acuta si presenta con dolori addominali ricorrenti, e la diagnosi va posta evitando alcuni fattori scatenanti come il digiuno o alcune diete. La terapia infusionale con ematina può essere effettuata.

MALATTIE INFILTRATIVE

Amiloidosi L'amiloidosi è una patologia di accumulo causata dalla deposizione di proteine insolubili in vari tessuti (vedi Cap. 324). Se ne distinguono due tipi in base all'associazione al mieloma (primitiva) o a patologie infiammatorie croniche (secondaria). È una patologia considerata rara, an-

che se in determinate patologie o etnie è più comune. Per esempio, quando associata alla febbre mediterranea familiare, è più frequente negli ebrei Sefarditi e nella popolazione armena, rispetto agli ebrei Ashkenazi, le popolazioni turche o arabe. Può spesso colpire le persone affette da tubercolosi e lebbra e può interessare fino al 10-15% dei pazienti con spondilite anchilosante, artrite reumatoide o malattia di Crohn. In alcune casistiche autoptiche meno dell'1% dei casi presentava amiloidosi. Il fegato è spesso interessato nel caso di amiloidosi sistemica, spesso senza danni clinicamente rilevabili. A livello istologico si riscontra positività per la colorazione rosso-Congo con birifrangenza verde-mela visibile sotto luce polarizzata.

Malattie granulomatose I granulomi sono spesso presenti a livello epatico in pazienti con patologie colestatiche. Sono presenti nella cirrosi biliare primitiva, ma non sono diagnostici poiché la diagnosi richiede la presenza di determinate caratteristiche cliniche e laboratoristiche. L'infiltrazione granulomatosa può inoltre essere la principale manifestazione epatica di sarcoidosi, e in effetti questa è la più comune causa di granulomatosi epatica (vedi Cap. 322). La maggior parte di questi pazienti non richiede terapie diverse da quelle standard per la sarcoidosi. Un piccolo sottogruppo di pazienti può tuttavia sviluppare una reazione desmoplastica che determina deposizione di fibrosi che può portare a cirrosi e insufficienza epatica. Questi pazienti necessitano di terapia immunosoppressiva ed eventualmente di trapianto di fegato. I soggetti con granulomi epatici non associati a sarcoidosi non richiedono alcun trattamento.

La diagnosi può essere posta solo tramite biopsia epatica che consente di identificare con esattezza la causa dell'elevazione degli enzimi epatici. Alcuni farmaci possono causare infiltrazione granulomatosa del fegato; tra questi il più noto è l'allopurinolo.

Linfomi I linfomi possono interessare il fegato determinando a volte voluminose lesioni epatiche, ma più spesso causando una patologia infiltrativa epatica che non può essere diagnosticata con le tecniche d'immagine (vedi Cap. 105). I pazienti possono presentarsi con malattia epatica severa, ittero, ipoalbuminemia, transaminasi e fosfatasi alcalina elevate.

La biopsia epatica è essenziale per la diagnosi, e deve essere effettuata quando i test ematochimici di routine non permettono la diagnosi della patologia epatica.

BIBLIOGRAFIA

ALA A, SCHILSKY ML: Wilson disease: Pathophysiology, diagnosis, treatment, and screening. Clin Liver Dis 8:787, 2004

FLEMING R, BACON BR: Orchestration of iron homeostasis. N Eng J Med 352:1741, 2005

HARRISON SA, NEUSCHWANDER-TETRI BA: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis 8:861, 2004

O'NEILL J, POWELL L: Clinical aspects of hemochromatosis. Semin Liver Dis 25:381, 2005

PERLMUTTER DH: Alpha-1-antitrypsin deficiency: Diagnosis and treatment. Clin Liver Dis 8:839, 2004

304 Trapianto di fegato

Jules L. Dienstag, Raymond T. Chung

Il trapianto epatico, cioè la sostituzione del fegato originale, malato, con un fegato sano (allotrapianto) si è trasformato, da procedura sperimentale riservata a pazienti terminali, in intervento che può salvare la vita se applicato in maniera ottimale nella storia naturale dell'epatopatia terminale. L'approccio preferito e tecnicamente più avanzato è il *trapianto ortotopico*, nel quale l'organo nativo viene rimosso e l'organo del donatore inserito nella stessa sede anatomica. Iniziato negli anni '60 da Starzl all'Università del Colorado e successivamente effettuato all'Università di Pittsburgh e da Calne a Cambridge, in Inghilterra, il trapianto epatico viene ora eseguito di routine in tutto il mondo. Le percentuali di successo (stimate in base alla sopravvivenza a 1 anno) sono migliorate da circa il 30% degli anni '70 al 90% di oggi. Questo miglioramento della sopravvivenza, iniziato a partire dai primi anni '80, è dovuto a numerosi fattori: il perfezionamento della tecnica chirurgica dell'espianto e della conservazione dell'organo, i progressi della terapia immunosoppressiva e, forse soprattutto, i miglioramenti nella selezione del paziente e nella scelta del momento del trapianto. Nonostante la morbilità e la mortalità perioperatorie, le difficoltà tecniche e di gestione di questa procedura e il costo, il trapianto epatico è diventato l'approccio di scelta in pazienti selezionati con epatopatia cronica o acuta rapidamente progressiva, associata a prognosi infausta e refrattaria alla terapia medica. Il numero dei trapianti ha continuato ad aumentare di anno in anno; nel 2005, circa 6000 pazienti sono stati sottoposti negli Stati Uniti a trapianto di fegato. Tuttavia la richiesta di fegati da trapiantare continua a superare la disponibilità di organi; nello stesso periodo, negli Stati Uniti più di 17 000 pazienti, infatti, erano in lista d'attesa per ricevere un nuovo fegato. A causa della notevole carenza di organi da donatore, molti centri hanno iniziato ad affiancare al trapianto di fegato da cadavere il trapianto da donatore vivente.

INDICAZIONI

I potenziali candidati al trapianto epatico sono i bambini e gli adulti che, in assenza di controindicazioni (vedi oltre), sono affetti da un'epatopatia grave e irreversibile per la quale sono già state tentate o non sono disponibili terapie mediche o chirurgiche alternative. *La scelta del momento più adatto per eseguire il trapianto è di importanza critica*; infatti, si ritiene che il miglioramento nella scelta del momento in cui eseguire il trapianto e nella selezione dei pazienti abbia contribuito ad aumentare le percentuali di successo del trapianto epatico negli anni '80 più della combinazione di tutti i miglioramenti tecnici ed immunologici. Sebbene la malattia debba essere in fase avanzata e si debbano mettere in atto tutte le opportunità per una stabilizzazione o guarigione spontanea o indotta con la terapia medica, il trapianto dovrebbe essere eseguito abbastanza precocemente, così da dare alla procedura chirurgica una buona possibilità di successo; l'effettuazione del trapianto epatico dovrebbe, idealmente, essere considerata in pazienti con epatopatia in fase terminale in cui sia presente o si sia sviluppata una complicanza pericolosa per la vita legata allo scompenso epatico o nei soggetti in cui la qualità di vita sia peggiorata a livelli inaccettabili. Anche se i pazienti con cirrosi compensata possono sopravvivere per molti anni, molti pazienti con un'epatopatia cronica quasi stabile hanno in realtà una malattia molto più grave di quanto possa sembrare; come discusso più avanti, migliori sono le condizioni generali del paziente prima del trapianto, maggiore sarà la probabilità di successo del trapianto. La scelta del *momento migliore* in cui eseguire il trapianto è complessa e richiede una valutazione combinata da parte di epatologi, chirurghi che effettuano il trapianto, anestesisti e specialisti dei servizi di supporto, oltre che il consenso informato del paziente e dei suoi familiari.

TRAPIANTO NEI BAMBINI

Le indicazioni al trapianto epatico nei bambini sono riportate nella **tabella 304-1**. L'indicazione più frequente è l'*atresia biliare*; un'altra importante indicazione al trapianto epatico nei bambini e negli adolescenti è rappresentata dalle *malattie ereditarie o genetiche del metabolismo* associate a insufficienza epatica. Nella malattia di Crigler-Najjar di tipo I e in alcune malattie ereditarie del ciclo dell'urea e del metabolismo degli aminoacidi o del lattato-piruvato, nonostante il fegato nativo sia strutturalmente normale, il trapianto epatico può essere l'unico modo per prevenire un deteriora-

TABELLA 304-1 INDICAZIONI AL TRAPIANTO DI FEGATO

Bambini	Adulti
Atresia biliare	Cirrosi biliare primitiva
Epatite neonatale	Cirrosi biliare secondaria
Fibrosi epatica congenita	Colangite sclerosante primitiva
Malattia di Alagille[a]	Malattia di Caroli[c]
Malattia di Byler[b]	Epatite autoimmune
Deficit di α_1-antitripsina	Cirrosi criptogenetica
Malattie ereditarie del metabolismo	Epatite cronica con cirrosi
Malattia di Wilson	Trombosi delle vene sovraepatiche
Tirosinemia	Epatite fulminante
Malattie da accumulo di glicogeno	Cirrosi alcolica
Malattie da accumulo lisosomiale	Epatite virale cronica
Protoporfiria	Neoplasie epatocellulari primitive
Malattia di Crigler-Najjar di tipo I	Adenomi epatici
Ipercolesterolemia familiare	Steatopatite non alcolica
Iperossaluria primitiva di tipo I	Polineuropatia amiloide familiare
Emofilia	

[a] Displasia arterioepatica, con scarsità dei dotti biliari e malformazioni congenite, compresa la stenosi polmonare.
[b] Colestasi intraepatica, insufficienza epatica progressiva, ritardo mentale e deficit di accrescimento.
[c] Dilatazioni cistiche multiple delle vie biliari intraepatiche.

mento della funzione del sistema nervoso centrale. Il trapianto combinato cuore-fegato ha portato a un miglioramento importante della funzione cardiaca e dei livelli di colesterolo in bambini con ipercolesterolemia familiare omozigote e il trapianto combinato rene-fegato ha dato buoni risultati in pazienti con iperossaluria primitiva di tipo I. I pazienti emofilici con epatite post-trasfusionale e insufficienza epatica il trapianto epatico ha portato a una ripresa della normale sintesi del fattore VIII.

TRAPIANTO NEGLI ADULTI

Il trapianto negli adulti è indicato nei casi di *cirrosi* da qualunque causa in fase terminale (Tab. 304-1). Nella *colangite sclerosante* e nella *malattia di Caroli* (dilatazioni cistiche multiple delle vie biliari intraepatiche) le infezioni ricorrenti e la sepsi associate a ostruzione infiammatoria e fibrotica dell'albero biliare possono essere un'indicazione al trapianto. Poiché un precedente intervento chirurgico sulle vie biliari complica il trapianto epatico e ne rappresenta una controindicazione relativa, la diversione chirurgica dell'albero biliare è stata del tutto abbandonata nei pazienti con colangite sclerosante. Nei pazienti che vengono sottoposti a trapianto epatico per *trombosi delle vene sovraepatiche* (*sindrome di Budd-Chiari*) è essenziale una terapia anticoagulante postchirurgica; può rendersi necessario il trattamento della malattia mieloproliferativa di base, che comunque non costituisce una controindicazione al trapianto epatico. Se è possibile reperire rapidamente un organo, prima della comparsa di gravi complicanze, compreso l'edema cerebrale, i pazienti con insufficienza epatica acuta sono ottimi candidati al trapianto epatico. Candidati al trapianto epatico sono attualmente anche i pazienti con *cirrosi alcolica*, *epatite virale cronica* e *neoplasie epatocellulari primitive*; anche se tutti e tre questi gruppi di pazienti sono considerati ad alto rischio, il trapianto epatico può essere offerto a pazienti attentamente selezionati. Attualmente i soggetti con epatite cronica C ed epatopatia alcolica costituiscono il 40% di tutti i candidati adulti sottoposti a questo intervento. I pazienti con cirrosi alcolica possono essere considerati candidati al trapianto se soddisfano rigidi criteri di astinenza dall'alcol e di cambiamento del loro stile di vita; tuttavia, sino nel 25% dei casi tali criteri non impediscono la recidiva nell'assunzione di alcoli. Nei pazienti con epatite cronica C la sopravvivenza è paragonabile a quella di altri sottogruppi di pazienti dopo il trapianto; tuttavia, la reinfezione dell'organo del donatore avviene regolarmente, l'epatite C che ne consegue ha un andamento rapidamente progressivo e l'effetto della terapia antivirale è modesto. Nel fegato trapiantato si sviluppa cirrosi nel 20-30% dei casi a 5 anni e si registrano sempre più casi di cirrosi e insufficienza d'organo a lungo termine (oltre i 5 anni). Nei pazienti con epatite cronica B il successo del trapianto è ridotto a circa il 10-20%. Comunque, la profilassi con immunoglobuline anti-HBV (*hepatitis B immune globulins*, HBIg) durante e dopo il trapianto aumenta le possibilità di successo del trapianto rispetto a quanto osservato nei pazienti con malattia epatica terminale di eziologia non virale. I farmaci antivirali per via orale lamivudina, adefovir dipivoxil ed entecavir (vedi Cap. 300) possono essere utilizzati sia per la profilassi sia per il trattamento della recidiva di epatite B, facilitando ulteriormente la gestione dei pazienti da sottoporre a trapianto di fegato per epatite B in fase terminale. Attualmente la maggior parte dei centri per il trapianto utilizza una combinazione di HBIg e farmaci antivirali per la gestione dei pazienti con epatite B. I problemi legati alla recidiva della malattia sono discussi in dettaglio più avanti. Anche pazienti con neoplasie epatobiliari primitive non metastatiche, come il carcinoma epatocellulare (*hepatocellular carcinoma*, HCC) primitivo, il colangiocarcinoma, l'epatoblastoma, l'angiosarcoma, l'emangioendotelioma epitelioide e l'adenomatosi multipla o massiva, sono stati sottoposti a trapianto epatico; tuttavia la sopravvivenza complessiva nel caso di alcune neoplasie epatobiliari è significativamente più bassa di quella di altri tipi di epatopatie. La maggior parte dei centri per il trapianto ha riportato tassi di sopravvivenza senza ricorrenza di HCC, in pazienti con tumore epatico monofocale non resecabile di dimensioni inferiori a 5 cm o con un massimo di tre lesioni di diametro inferiore a 3 cm, simili a quelli ottenuti in pazienti sottoposti a trapianto di fegato per patologie non neoplastiche. Attualmente, quindi, il trapianto di fegato è proponibile solo ai pazienti con HCC che presentano queste caratteristiche. Si sta comunque valutando l'ampliamento delle indicazioni per questa categoria di pazienti. Per quanto concerne il colangiocarcinoma, poiché il tasso di recidiva è molto elevato, il trapianto di fegato è proponibile solo a pazienti altamente selezionati in cui la malattia sia poco estesa e solo dopo un trattamento chemio-radioterapico intensivo.

CONTROINDICAZIONI

Le *controindicazioni assolute* al trapianto comprendono gravi malattie sistemiche potenzialmente fatali, infezioni batteriche o fungine extraepatiche incontrollate, gravi cardiopatie o pneumopatie, anomalie congenite multiple non correggibili pericolose per la vita, neoplasie metastatiche, tossicodipendenza attiva o alcolismo (Tab. 304-2). Poiché sono stati sottoposti a trapianto con successo pazienti di 60 e addirittura 70 anni molto ben selezionati, l'età avanzata non è più considerata di per sé una controindicazione assoluta; tuttavia, nei pazienti anziani dovrebbe essere eseguita una valutazione preintervento molto accurata al fine di escludere una cardiopatia ischemica e altre condizioni patologiche concomitanti. L'età avanzata (oltre i 70 anni) può comunque essere considerata una *controindicazione relativa*, cioè un fattore che deve essere preso in considerazione solo in presenza di altre controindicazioni relative. Le altre controindicazioni relative sono la trombosi della vena porta, l'infezione da HIV, una malattia renale preesistente non associata all'epatopatia, la sepsi intraepatica o biliare, una grave ipossiemia (P_{O_2} <50 mmHg) da shunt intrapolmonari destra-sinistra, un'ipertensione porto-polmonare con elevata pressione media nell'arteria polmonare (>35 mmHg), un precedente intervento chirurgico estensivo epatobiliare e qualunque grave patologia psichiatrica non controllata, oltre alla mancanza di un adeguato supporto sociale. Una qualsiasi di queste controindicazioni relative è di per sé insufficiente a precludere il trapianto. Per esempio, il problema della trombosi portale può essere risolto effettuando un bypass dalla vena porta del donatore alla vena mesenterica superiore del ricevente. Poiché attualmente la terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) ha radicalmente migliorato la sopravvivenza dei soggetti con infezione da HIV (vedi Cap. 182) e l'epatopatia terminale causata da epatite cronica C e B è divenuta un'importante causa di morbilità e mortalità in questo gruppo di pazienti, il trapianto di fegato viene eseguito con successo in pazienti con infezione da HIV altamente selezionati e con ottimo controllo dell'infezione. Uno studio multicentrico coordinato dai National Institutes of Health (NIH) sta valutando gli esiti del trapianto di fegato in questi pazienti.

TABELLA 304-2 CONTROINDICAZIONI AL TRAPIANTO DI FEGATO

Assolute	Relative
Infezione epatobiliare non controllata	Età superiore a 70 anni
Presenza di sepsi non trattata	Precedenti importanti interventi chirurgici a livello epatobiliare
Anomalie congenite non curabili che limitano la durata di vita	Trombosi della vena porta
Abuso di alcol o droghe	Insufficienza renale
Malattie cardiopolmonari in fase avanzata	Precedenti neoplasie extraepatiche
Neoplasie non epatobiliari (con esclusione delle neoplasie maligne cutanee diverse dal melanoma)	Obesità grave
Metastasi epatiche	Stato di grave malnutrizione
Colangiocarcinoma	Non osservanza delle prescrizioni mediche
AIDS	Sieropositività per l'HIV
Malattie sistemiche potenzialmente fatali	Sepsi intraepatica
	Grave ipossiemia secondaria a shunt intrapolmonari destra-sinistra (P_{O_2} <50 mmHg)
	Grave ipertensione polmonare (pressione media nell'arteria polmonare >35 mmHg)
	Malattie psichiatriche non controllate

CONSIDERAZIONI TECNICHE

SELEZIONE DEL CADAVERE DONATORE

I fegati da trapiantare provenienti da cadavere sono ottenuti principalmente da persone decedute per traumi cranici. Gli organi ottenuti da donatori con morte cerebrale accertata di età inferiore a 60 anni sono accettabili se vengono soddisfatti i seguenti criteri: stabilità emodinamica, adeguata ossigenazione, assenza di infezioni batteriche o micotiche, assenza di traumi addominali, assenza di alterazioni della funzionalità epatica ed esclusione sierologica di epatite da virus B, C e HIV. Talvolta vengono utilizzati anche organi di donatori con epatite B e C, da trapiantare in riceventi con precedente epatite B e C, rispettivamente. Gli organi provenienti da donatori con anticorpi contro l'antigene "core" dell'epatite B (anti-HBc) possono anch'essi essere utilizzati, allorquando la necessità del trapianto è particolarmente urgente, e i riceventi di tali organi sono trattati preventivamente con HBIg e altri antivirali. Le funzioni cardiovascolare e respiratoria sono mantenute artificialmente sino alla rimozione del fegato. Il trapianto di organi da persone decedute per patologie cardiache può essere attuato in circostanze selezionate, quando si riesce a minimizzare il tempo di ischemia e l'istologia epatica è preservata. Nella selezione del donatore è importante tenere in considerazione la compatibilità del

gruppo sanguigno AB0 e le dimensioni dell'organo del donatore e del ricevente; tuttavia, in situazioni particolari di emergenza o di notevole scarsità di organi, si eseguono anche trapianti AB0-incompatibili, trapianti *split-liver* e trapianti con dimensioni dell'organo del donatore ridotte. La tipizzazione tissutale per il sistema HLA non è richiesta e la presenza di anticorpi citotossici HLA non preclude il trapianto epatico. Dopo la perfusione con una soluzione fredda di elettroliti, il fegato del donatore viene rimosso e conservato in un contenitore contenente ghiaccio. L'uso della soluzione dell'Università del Wisconsin (UW), ricca di lattobionato e raffinosio, ha permesso di allungare il periodo di ischemia fredda sino a 20 ore; tuttavia, il termine di 12 ore rappresenta un limite più ragionevole. Il miglioramento delle tecniche per raccogliere più organi da uno stesso donatore ha aumentato la disponibilità di donatori di fegato, ma la disponibilità di fegati forniti da donatori è superata di molto dalla domanda. Attualmente, negli Stati Uniti, tutti i fegati donati vengono distribuiti attraverso una rete nazionale di distribuzione degli organi (United Network of Organ Sharing, UNOS), la cui funzione è quella di distribuire gli organi disponibili sulla base di considerazioni regionali e dell'urgenza del ricevente; i riceventi con malattia più grave hanno generalmente la massima priorità, ma vi è una continua evoluzione nelle strategie di assegnazione per distribuire gli organi provenienti da cadavere nella maniera più efficace, in modo da bilanciare la massima urgenza con i migliori risultati ottenibili. L'assegnazione basata sul punteggio di Child-Turcotte-Pugh (CTP), che considera cinque variabili cliniche (stadio dell'encefalopatia, ascite, bilirubina, albumina e tempo di protrombina), e sul tempo di attesa è stato sostituito dall'assegnazione basata sulla sola urgenza, calcolata in base al punteggio del Model for End-Stage Liver Disease (MELD, o modello per l'epatopatia in fase terminale). Il punteggio MELD si fonda su un modello matematico che include bilirubina, creatinina e tempo di protrombina espresso come rapporto internazionale normalizzato (*international normalized ratio*, INR) (Tab. 304-3). È stato dimostrato che il punteggio MELD rappresenta il migliore strumento predittivo della mortalità pre-trapianto, soddisfa il concetto prevalente che l'urgenza di tipo medico dovrebbe essere il fattore decisionale decisivo ed elimina sia il giudizio soggettivo insito nel sistema di punteggio di CTP (presenza e livello di ascite e di encefalopatia epatica), sia le differenze nei tempi di attesa nelle diverse zone del Paese, in quanto né il tempo di attesa (a parte i casi in cui due riceventi potenziali abbiano lo stesso punteggio MELD), né il risultato post-trapianto sono presi in considerazione. Sia con il punteggio di CTP che con in punteggio MELD la priorità più alta (grado 1) continua a essere attribuita ai pazienti con epatite fulminante. Poiché i candidati al trapianto di fegato affetti da HCC possono trovarsi in una situazione di scompenso non sufficiente per "competere" per un organo da donatore solo sulla base dei criteri d'urgenza, e poiché un'attesa protratta comporta spesso una progressione del tumore oltre limiti accettabili per il trapianto, a tali pazienti viene assegnato un punteggio ulteriore, oltre a quello del MELD (Tab. 304-3).

TABELLA 304-3 CRITERI UTILIZZATI NELL'ELABORAZIONE DELLA LISTA DI ATTESA PER TRAPIANTO EPATICO SECONDO LA UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING (UNOS)

Grado 1	Insufficienza epatica fulminante (comprese la mancata funzionalità del trapianto e la trombosi dell'arteria epatica nei primi 7 giorni dopo il trapianto, così come l'insufficienza acuta nei pazienti con malattia di Wilson)[a]
Il punteggio del modello per l'epatopatia in fase terminale (MELD), che si basa su una scala di tipo continuo,[b] determina l'assegnazione dei restanti organi da donatore. Questo modello si basa sul seguente calcolo: $3{,}78 \times \log_e$ bilirubina (mg/100 ml) + $11{,}2 \times \log_e$ rapporto internazionale normalizzato (INR) + $9{,}57 \times \log_e$ creatinina (mg/100 ml) + 6,43 (× 0 per le epatopatie alcoliche e colestatiche, × 1 per tutti gli altri tipi di epatopatie)[c,d,e]	
Il calcolo del punteggio MELD è disponibile online: www.unos.org/resources/meldPeldCalculator.asp.	

[a] Nei soggetti di età < 18 anni, il grado 1 comprende anche l'insufficienza epatica acuta o cronica e il ricovero in un'unità di terapia intensiva o difetti congeniti del metabolismo. Il grado 1 è riservato ai soggetti con epatopatia fulminante e soppianta il punteggio MELD.

[b] Il punteggio MELD è di tipo continuo, con 34 possibili livelli (da 6 a 40). Per ottenere il trapianto, bisogna in genere raggiungere un punteggio MELD di almeno 20.

[c] I pazienti con carcinoma epatocellulare in stadio T2 ricevono 22 punti addizionali. Un livello di α-fetoproteina ≥500 ng/ml è sufficiente per considerare confermata la presenza di un carcinoma epatocellulare in stadio I, anche in assenza di evidenza radiologica del tumore.

[d] La creatinina è compresa perché la funzione renale rappresenta un fattore predittivo accertato di sopravvivenza nei pazienti epatopatici. Nei pazienti sottoposti a dialisi bisettimanale, il valore della creatinina nell'equazione è fissato a 4 mg/100 ml.

[e] Nei soggetti di età < 18 anni si utilizza la scala PELD (*Pediatric End-Stage Liver Disease*), che si basa sui seguenti parametri: albumina, bilirubina, INR, deficit di crescita ed età. Il grado 1 viene mantenuto, mentre la PELD sostituisce i gradi 2 e 3.

TRAPIANTO DA DONATORE VIVENTE

Talvolta, specialmente nei trapianti di fegato nei bambini, l'organo proveniente da cadavere può essere diviso tra due riceventi (un adulto e un bambino). Un'alternativa più praticabile, cioè il trapianto del lobo destro del fegato da un adulto sano a un altro adulto, ha ottenuto sempre più consensi. Il trapianto del lobo sinistro (segmento laterale sinistro) da donatore vivente, introdotto nei primi anni '90 per sopperire all'estrema carenza di organi da donatore per i bambini più piccoli, rende attualmente conto di circa un terzo di tutti i trapianti nei bambini. Il trapianto da donatore vivente che coinvolge il lobo destro, di maggiori dimensioni, viene sempre più preso in considerazione anche negli adulti, a motivo della scarsità di organi provenienti da cadavere. In ogni caso, non ci si può aspettare che il trapianto di fegato da donatore vivente risolva il problema della scarsità d'organi. Infatti, solo circa 300 trapianti di questo tipo sono stati eseguiti negli Stati Uniti nel 2005, il che rappresenta solo circa il 5% di tutti i trapianti di fegato.

Il trapianto da donatore vivente può ridurre il tempo d'attesa e il tempo di ischemia fredda; è un intervento programmato, piuttosto che d'emergenza, e può rappresentare un intervento salvavita in pazienti che non possono attendere un organo da cadavere. L'altra faccia della medaglia, ovviamente, è costituita dal rischio che corre il donatore sano (una media di 10 settimane di disabilità, possibilità di complicanze biliari in circa il 5% dei casi, complicanze post-operatorie quali infezione della ferita, occlusione intestinale ed ernie nei punti d'incisione nel 9-19% dei casi, morte nello 0,2-0,4% dei casi), oltre che dall'aumentata incidenza di complicanze biliari (15-32%) e vascolari (10%) nel ricevente. I donatori potenziali devono aderire volontariamente e senza alcuna coercizione e l'équipe preposta al trapianto deve escludere con sicurezza la presenza di fattori psicologici, non ben definibili, di possibile coercizione o del tutto inappropriati, e illustrare approfonditamente sia al donatore che al ricevente i potenziali rischi e benefici dell'intervento. I donatori dovrebbero avere dai 18 ai 60 anni e un gruppo sanguigno compatibile con quello del ricevente; inoltre, non devono presentare malattie croniche di tipo internistico, né avere subìto importanti interventi chirurgici addominali. Essi, inoltre, devono essere geneticamente o emotivamente legati al ricevente e sottoporsi a una serie di valutazioni cliniche, laboratoristiche e sierologiche volte a evidenziare eventuali malattie che potrebbero impedire l'intervento. Il ricevente dovrebbe, infine, soddisfare gli stessi criteri UNOS utilizzati per il trapianto di fegato da cadavere. Lo studio multicentrico A2ALL promosso dai NIH sta raccogliendo dati sugli esiti del trapianto di fegato da donatore vivente adulto a ricevente adulto (http://www.nih-a2all.org/).

TECNICA CHIRURGICA

La rimozione del fegato nativo è tecnicamente difficile, particolarmente in presenza di ipertensione portale con associata circolazione collaterale e varici estese; l'espianto è ancora più complesso in presenza di aderenze dovute a precedenti interventi chirurgici addominali. La combinazione di ipertensione portale e coagulopatia (allungamento del tempo di protrombina e trombocitopenia) può tradursi in un aumento della richiesta di emotrasfusioni. Dopo la dissezione della vena porta e della vena cava inferiore intraepatica e sovraepatica, si applica un sistema di bypass venovenoso a pompa per ridistribuire il sangue dalla vena porta e dalla vena cava inferiore, al fine di prevenire la congestione degli organi viscerali. Una volta effettuata la dissezione dell'arteria epatica e del coledoco, il fegato nativo viene rimosso e l'organo del donatore inserito; durante la fase anepatica si verificano coagulopatia, ipoglicemia, ipocalcemia e ipertermia, che devono essere corrette dell'anestesista. Vengono quindi eseguite in successione le anastomosi della vena cava, della vena porta, dell'arteria epatica e dei dotti biliari, quest'ultima per sutura terminoterminale dei dotti biliari del donatore e del ricevente o mediante una coledocodigiunostomia ad ansa Roux-en-Y se il coledoco del ricevente non può essere utilizzato per la ricostruzione (per es., nella colangite sclerosante). Un intervento di trapianto epatico dura di solito 8 ore, con un range di 6-18 ore; a causa dell'eccessivo sanguinamento durante l'intervento chirurgico, può essere necessaria la somministrazione di emoderivati e di espansori del plasma; tuttavia, la richiesta di sangue è calata drasticamente con il miglioramento della tecnica chirurgica e con la maggiore esperienza.

Come già detto, tra le alternative al trapianto ortotopico di fegato che stanno attualmente emergendo vi sono lo "split liver", in cui l'organo del donatore è diviso e utilizzato per due riceventi, e il trapianto da donatore vivente, in cui il lobo sinistro del fegato (nei bambini) o quello destro (negli adulti) è prelevato da un donatore vivente per essere trapiantato nel ricevente. Nell'intervento sull'adulto, dopo che il lobo destro è stato rimosso dal donatore, la vena epatica destra del donatore è anastomizzata alla vena epatica destra del ricevente; seguono le anastomosi donatore-ricevente

a carico della vena porta e poi dell'arteria epatica. Infine, si procede all'anastomosi delle vie biliari, possibilmente coledoco-coledocica o utilizzando l'anastomosi Roux-en-Y. È invece poco utilizzato, a eccezione di un numero molto ristretto di centri, il trapianto epatico eterotopico, nel quale il fegato del donatore viene trapiantato senza che venga asportato il fegato del malato. Nel tentativo di tenere in vita i pazienti che sono in condizioni molto gravi fino al reperimento del fegato adatto, molti centri stanno conducendo studi sulla perfusione extracorporea con fegato bioartificiale, che è costituito da gruppi di epatociti su supporti di fibre e che viene utilizzato come strumento di assistenza temporanea. Tuttavia, l'efficacia di questo procedimento non è ancora stata dimostrata. Altre aree di ricerca per ovviare alla scarsa disponibilità di organi sono il trapianto di epatociti e lo xenotrapianto con organi geneticamente modificati di origine non umana (per es., di maiale).

DECORSO POST-OPERATORIO E TRATTAMENTO

TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

L'introduzione nel 1980 della ciclosporina quale farmaco immunosoppressivo ha contribuito notevolmente al miglioramento della sopravvivenza dopo trapianto epatico. La ciclosporina, un inibitore della calcineurina, blocca l'attivazione precoce delle cellule T ed è specifica per le funzioni delle cellule T che risultano dall'interazione delle stesse con i propri recettori, coinvolgendo la via di trasduzione del segnale calcio-dipendente; come risultato, l'attività della ciclosporina porta all'inibizione dell'attivazione dei geni delle linfochine, al blocco delle interleuchine 2, 3, 4, del fattore di necrosi tumorale α e di altre linfochine. La ciclosporina inibisce anche le funzioni delle cellule B. Questo processo non interessa le cellule che si dividono rapidamente nel midollo osseo e ciò può spiegare la ridotta frequenza di infezioni sistemiche post-trapianto. Il più comune e importante effetto collaterale della ciclosporina è la nefrotossicità. La ciclosporina causa un danno dose-dipendente del tubulo renale e, direttamente, un vasospasmo dell'arteria renale. Il controllo della funzione renale è quindi molto importante nel monitoraggio della terapia con ciclosporina; secondo alcuni Autori la funzione renale è un indicatore più affidabile dei livelli ematici del farmaco. La nefrotossicità è reversibile e viene controllata riducendo la dose somministrata. Altri effetti collaterali della ciclosporina sono l'ipertensione arteriosa, l'iperkaliemia, il tremore, l'irsutismo, l'intolleranza glucidica e l'iperplasia gengivale.

Il tacrolimus (originariamente denominato *FK 506*) è un antibiotico macrolide isolato da un fungo del terreno diffuso in Giappone, *Streptomyces tsukubaensis*. Ha lo stesso meccanismo d'azione della ciclosporina, ma è 10-100 volte più potente. Inizialmente è stato utilizzato come terapia di "salvataggio" nei pazienti che avevano avuto un rigetto nonostante la terapia con ciclosporina. Successivamente, due studi multicentrici randomizzati condotti su ampie casistiche hanno dimostrato che la terapia con tacrolimus riduce la frequenza di rigetto acuto, rigetto refrattario e rigetto cronico. Anche se la sopravvivenza (del paziente e dell'organo) correlata all'uso della ciclosporina e del tacrolimus è la stessa, il tacrolimus porta a una diminuzione degli episodi di rigetto, riducendo la necessità di dosi addizionali di glucocorticoidi e la probabilità di infezioni batteriche e da citomegalovirus (CMV), semplificando la gestione dei pazienti che vengono sottoposti al trapianto di fegato. Inoltre, l'assorbimento orale del tacrolimus è più prevedibile di quello della ciclosporina, specialmente nel primo periodo post-operatorio, quando il drenaggio del tubo a T interferisce con la circolazione enteroepatica della ciclosporina. Di conseguenza, nella maggior parte dei centri il tacrolimus ha ora sostituito la ciclosporina nell'avvio dell'immunosoppressione primaria e molti centri utilizzano la somministrazione orale, piuttosto che quella endovenosa, sin dall'inizio. Per i centri che utilizzano ancora la ciclosporina è ora disponibile un nuovo preparato caratterizzato da un migliore assorbimento.

Il tacrolimus è più potente della ciclosporina, ma è anche più tossico e vi sono maggiori probabilità che possa essere sospeso a causa dei suoi effetti collaterali. Il tipo di tossicità indotta dal tacrolimus è simile a quello della ciclosporina; la nefrotossicità e la neurotossicità sono gli effetti collaterali più frequenti e la neurotossicità (tremori, convulsioni, allucinazioni, psicosi, coma) è più frequente e più grave nei pazienti trattati con tacrolimus. Ambedue i farmaci possono causare diabete mellito, mentre il tacrolimus non causa irsutismo né iperplasia gengivale. Poiché la ciclosporina e il tacrolimus hanno una tossicità simile (soprattutto a livello renale), e poiché il tacrolimus riduce la clearance della ciclosporina, questi farmaci non dovrebbero essere utilizzati insieme. Dal momento che il 99% del tacrolimus viene metabolizzato dal fegato, una patologia epatica ne riduce la clearance; nei casi di malfunzionamento primitivo del fegato (quando, per motivi tecnici o per danno ischemico prima del trapianto, l'organo trapiantato è danneggiato e non funziona normalmente sin dall'inizio), le dosi di tacrolimus devono essere notevolmente ridotte, soprattutto nei bambini. Sia la ciclosporina che il tacrolimus sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450 IIIA e quindi i farmaci che esercitano un effetto di induzione sul citocromo P450 (per es., fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, rifampicina) riducono i livelli di ciclosporina e tacrolimus; i farmaci che esercitano un effetto di inibizione sull'attività del citocromo P450 (per es., eritromicina, fluconazolo, ketoconazolo, clotrimazolo, itraconazolo, verapamil, diltiazem, nicardipina, cimetidina, danazolo, metoclopramide, bromocriptina e l'inibitore della proteasi dell'HIV ritonavir), invece, aumentano i livelli ematici di ciclosporina e tacrolimus. In effetti, l'itraconazolo è spesso utilizzato per promuovere l'aumento dei livelli di tacrolimus. Come con l'azatioprina, anche la somministrazione di ciclosporina e tacrolimus aumenta il rischio di neoplasie linfoproliferative (vedi oltre), che si manifestano più precocemente con la ciclosporina e il tacrolimus che con l'azatioprina. A causa di questi effetti collaterali, lo schema terapeutico preferito per la terapia immunosoppressiva è la combinazione di ciclosporina o tacrolimus con prednisone e azatioprina, tutti somministrati a dosi ridotte.

Nei pazienti con disfunzione renale pretrapianto, o danno renale intraoperatorio o immediatamente post-operatorio, la terapia con ciclosporina può essere impraticabile; in queste condizioni possono essere appropriati l'induzione o il mantenimento dell'immunosoppressione con anticorpi monoclonali OKT3 diretti contro le cellule T. La terapia con anticorpi OKT3 si è dimostrata particolarmente utile nel trattamento del rigetto acuto in fase post-trapianto e rappresenta il trattamento convenzionale per i rigetti acuti che non rispondono ai boli di metilprednisolone. Infusioni endovenose di anticorpi OKT3 possono essere seguite da febbre transitoria, brividi e diarrea, oppure da edema polmonare potenzialmente fatale. L'incidenza di infezioni batteriche, fungine e soprattutto da CMV, nel caso in cui questo farmaco venga utilizzato per indurre l'immunosoppressione nelle prime fasi o per trattare un "episodio" di rigetto in pazienti in terapia "convenzionale", aumenta durante e dopo la terapia. In alcuni centri, insieme alla somministrazione di OKT3 si effettua anche una profilassi antivirale con ganciclovir. Poiché l'OKT3 è un agente immusoppressivo molto potente, è più probabile che il suo uso si associ a complicanze quali infezioni opportunistiche e malattie linfoproliferative. Per questo motivo, ma anche per la disponibilità di altri farmaci immunosoppressori, attualmente l'OKT3 viene usato meno frequentemente. Un altro farmaco immunosoppressore utilizzato nei pazienti sottoposti a trapianto epatico è l'acido micofenolico, un inibitore non nucleosidico del metabolismo delle purine ottenuto come prodotto di fermentazione da numerose specie di *Penicillium*. Quando viene utilizzato in combinazione con gli altri farmaci immunosoppressori convenzionali, il micofenolato risulta più efficace dell'azatioprina nel prevenire il rigetto dopo trapianto renale: per questo motivo si è deciso di utilizzarlo anche nel trapianto di fegato. Gli effetti collaterali più frequenti sono la leucopenia e i disturbi gastrointestinali. Negli Stati Uniti l'uso di questo farmaco nel trapianto renale è stato recentemente approvato. La rapamicina, un inibitore degli eventi tardivi dell'attivazione delle cellule T, è approvata per l'utilizzo nel trapianto di rene, ma non nel trapianto di fegato a causa dell'aumento del tasso di trombosi dell'arteria epatica osservato nel primo mese post-trapianto. Sono in corso studi per valutare la sicurezza e l'efficacia della sostituzione degli inibitori della calcineurina con la rapamicina. Inoltre, grazie al suo potente effetto anti-proliferativo, è stato suggerito che la rapamicina potrebbe essere un utile nei pazienti con neoplasia attuale o pregressa, per esempio l'HCC. Ulteriori studi sono in corso.

Il punto cruciale della terapia immunosoppressiva è stabilire un equilibrio tra immunosoppressione e immunocompetenza. In linea di principio, infatti, il rigetto di organo acuto può essere sempre reversibile se si mantiene una potente immunosoppressione. Da un lato, un trattamento incompleto del rigetto acuto predispone allo sviluppo di rigetto cronico, che può compromettere la sopravvivenza dell'organo trapiantato. D'altra parte, una dose cumulativa eccessiva di immunosoppressore può portare a infezioni opportunistiche potenzialmente fatali. Nei pazienti con epatite C, l'uso intermittente di OKT3 o glucocorticoidi accelera la recidiva dell'epatite nell'organo trapiantato. Inoltre, un'ulteriore complicazione è che può essere difficile distinguere istologicamente il rigetto acuto dalla recidiva di epatite C. In conclusione, i farmaci immunosoppressori devono essere utilizzati con giudizio, con grande attenzione allo sviluppo di infezioni opportunistiche e in presenza di una diagnosi di certezza di rigetto acuto. In quest'ottica, sono stati compiuti grandi sforzi per minimizzare l'utilizzo di glucocorticoidi, un caposaldo di tutti i protocolli immunosoppressivi, e attualmente in alcuni casi è possibile ottenere un'adeguata immunosoppressione senza somministrare steroidi. È meno probabile, tuttavia, che si riesca a evitare l'uso di steroidi nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato per patologie autoimmuni come la cirrosi biliare primitiva, l'epatite autoimmune e la colangite sclerosante primitiva.

TABELLA 304-4 COMPLICANZE NON EPATICHE DEL TRAPIANTO DI FEGATO

Sovraccarico di liquidi	
Instabilità cardiovascolare	Aritmie Insufficienza cardiaca congestizia Cardiomiopatia
Alterazioni polmonari	Polmonite Permeabilità vascolare capillare polmonare Sovraccarico di liquidi
Disfunzione renale	Iperazotemia prerenale Danno da ipoperfusione (necrosi tubulare acuta) Nefrotossicità da farmaci Diminuzione del flusso ematico renale secondario ad aumento della pressione intraddominale
Alterazioni ematologiche	Anemia secondaria a sanguinamento gastrointestinale e/o addominale Anemia emolitica e anemia aplastica Trombocitopenia
Infezioni	Batteriche: precoci, comuni nel periodo post-operatorio Micotiche/parassitarie: tardive, infezioni opportunistiche Virali: tardive, infezioni opportunistiche, recidiva di epatite
Alterazioni neuropsichiatriche	Crisi epilettiche Encefalopatia metabolica Depressione Difficoltà di adattamento psicosociale
Malattie del donatore	Infettive Neoplastiche
Neoplasie	Linfoma a cellule B (malattie linfoproliferative post-trapianto) Sviluppo di neoplasie (in particolare carcinoma cutaneo a cellule squamose)

COMPLICANZE POST-OPERATORIE

Le complicanze del trapianto epatico possono essere suddivise in epatiche ed extraepatiche (Tabb. 304-4 e 304-5). Inoltre, si distinguono complicanze post-trapianto precoci e tardive. I pazienti che si sottopongono a trapianto epatico sono stati di regola cronicamente malati per un lungo periodo di tempo e possono perciò essere malnutriti o in precarie condizioni generali. L'impatto della malattia cronica e la disfunzione multisistemica che accompagnano l'insufficienza epatica devono essere seguiti con attenzione anche nel periodo post-operatorio. A causa degli spostamenti e delle importanti perdite di liquidi che si verificano nel corso dell'intervento, i pazienti possono, nell'immediato periodo post-operatorio, trovarsi in condizioni di "sovraccarico" di liquidi, così da impegnare al massimo la riserva cardiovascolare; questo effetto viene amplificato dalla presenza di disfunzione renale transitoria e di permeabilità vascolare dei capillari polmonari. Sono quindi di fondamentale importanza il monitoraggio continuo della funzione cardiovascolare e di quella polmonare, il mantenimento dell'integrità del compartimento intravascolare, il trattamento del sovraccarico di volume extracellulare e l'attenzione scrupolosa alle potenziali fonti e ai siti di infezione. L'instabilità cardiovascolare può anche dipendere dallo squilibrio elettrolitico che si può accompagnare alla riperfusione del fegato del donatore, così come dal ripristino delle resistenze vascolari sistemiche dopo il trapianto. La funzione polmonare può essere ulteriormente compromessa dalla paralisi emidiaframmatica associata a un danno del nervo frenico. Lo stato iperdinamico con aumentata gittata cardiaca, che è caratteristico del paziente con insufficienza epatica, regredisce rapidamente dopo un trapianto epatico riuscito.

TABELLA 304-5 COMPLICANZE EPATICHE DEL TRAPIANTO DI FEGATO

Alterazioni epatiche comuni dopo interventi chirurgici maggiori	
Pre-epatiche	Accumulo di pigmento Emolisi Raccolte di sangue (ematomi, raccolte addominali)
Intra-epatiche	
Precoci	Farmaci epatotossici e anestesia Ipoperfusione (ipotensione, shock, sepsi) Colestasi postchirurgica benigna
Tardive	Epatite post-trasfusionale Esacerbazione della malattia epatica primitiva
Post-epatiche	Ostruzione biliare Riduzione della clearance renale della bilirubina coniugata (disfunzione renale)
Alterazioni epatiche dovute specificamente al trapianto epatico	
Insufficienza primaria del trapianto	
Compromissione vascolare	Ostruzione della vena porta Trombosi dell'arteria epatica Sanguinamento dall'anastomosi con emorragia intraddominale
Patologia dei dotti biliari	Stenosi, ostruzione, fuoriuscita di bile
Rigetto	
Recidiva della malattia epatica primitiva	

Altri obiettivi immediati del trattamento riguardano la disfunzione renale; nel periodo post-operatorio si riscontrano frequentemente iperazotemia prerenale, danno renale acuto da ipoperfusione (necrosi tubulare acuta) e tossicità renale da antibiotici, tacrolimus o ciclosporina, rendendo a volte necessaria la dialisi. La sindrome uremico-emolitica può talvolta associarsi alla terapia con tacrolimus, ciclosporina od OKT3. Talvolta un sanguinamento intraperitoneale post-operatorio può essere sufficiente ad aumentare la pressione intraddominale, con conseguente riduzione del flusso renale; questo effetto è rapidamente reversibile quando la distensione addominale viene risolta dalla laparotomia esplorativa attuata per identificare e legare il sito di sanguinamento e per rimuovere coaguli intraperitoneali.

L'anemia può derivare anche da un'emorragia acuta del canale gastroenterico superiore o da anemia emolitica transitoria, che può essere autoimmune, soprattutto quando il fegato di pazienti di gruppo sanguigno 0 viene trapiantato in pazienti di gruppo A o B; questa anemia emolitica autoimmune viene mediata dai linfociti intraepatici del donatore che riconoscono gli antigeni A o B sugli eritrociti del ricevente. Questo fenomeno è transitorio e si risolve quando il fegato del donatore viene ripopolato dai linfociti prodotti dal midollo osseo del ricevente; l'emolisi va trattata trasfondendo emazie di gruppo 0 e/o somministrando glucocorticoidi a dosi elevate. Frequentemente si osserva anche una trombocitopenia transitoria. L'anemia aplastica, una complicanza tardiva, è rara ma è stata descritta in quasi il 30% dei pazienti sottoposti a trapianto epatico per grave epatite acuta a eziologia sconosciuta.

Le infezioni batteriche, fungine e virali sono frequenti e possono essere pericolose per la vita nel periodo post-operatorio. Nel periodo immediatamente successivo al trapianto, piuttosto che le infezioni opportunistiche predominano le tipiche infezioni postchirurgiche, tra cui polmonite, infezioni della ferita chirurgica, raccolte infette intraddominali, infezioni delle vie urinarie e infezioni dei cateteri endovenosi; queste infezioni possono interessare anche il fegato e le vie biliari. Dopo il primo mese dall'intervento chirurgico, le conseguenze dell'immunosoppressione diventano evidenti e predominano infezioni opportunistiche come quelle da CMV ed herpes virus, le infezioni micotiche (*Aspergillus*, *Candida*, criptococco), le infezioni da micobatteri, le infezioni parassitarie (*Pneumocystis*, *Toxoplasma*) e le infezioni batteriche (*Nocardia*, *Legionella*, *Listeria*). Di rado le infezioni precoci sono trasmesse con il fegato del donatore (già presenti nel donatore o acquisite con le procedure di trapianto). Infezioni epatitiche virali acquisite ex novo dall'organo del donatore o (oggigiorno molto raramente) con gli emoderivati trasfusi si osservano dopo i tipici periodi di incubazione di questi agenti (ben oltre il primo mese). Ovviamente, le infezioni in un ospite immunocompromesso richiedono una diagnosi precoce e una terapia immediata; nel primo periodo post-operatorio viene somministrata una terapia antibiotica profilattica di routine e la somministrazione di sulfametoxazolo associato a trimetroprim riduce l'incidenza di polmonite post-operatoria da *Pneumocystis carinii*. Una profilassi antivirale per il CMV con ganciclovir va attuata nei pazienti ad alto rischio (per es., in caso di donatore CMV-positivo e ricevente CMV-negativo).

Le complicanze neuropsichiatriche consistono in crisi epilettiche, di solito associate a terapia con ciclosporina, encefalopatia metabolica, depressione e difficoltà di adattamento psicosociale. Raramente vengono trasmesse malattie dall'organo del donatore al ricevente. Oltre a infezioni virali e batteriche, sono state segnalate neoplasie maligne originate nel donatore. Le malattie linfoproliferative post-trapianto, soprattutto il linfoma B-cellulare, sono una complicanza nota della terapia immunosoppressiva con farmaci quali l'azatioprina e la ciclosporina (vedi sopra); è stato inoltre dimostrato un ruolo del virus di Epstein-Barr nello sviluppo di alcuni di questi tumori, che possono regredire quando si riduce la terapia immunosoppressiva. Dopo il trapianto di fegato aumenta la frequenza di sviluppo di nuove neoplasie, in particolare carcinomi a cellule squamose della cute. È pertanto necessario uno screening di routine.

Le complicanze post-trapianto a lungo termine, attribuibili principalmente alla terapia immunosoppressiva, comprendono il diabete mellito (secondario alla terapia steroidea), l'ipertensione arteriosa, l'iperlipidemia e

l'insufficienza renale cronica (causata dalla terapia con ciclosporina e tacrolimus). Il monitoraggio e il trattamento di queste patologie sono parte integrante dell'assistenza post-trapianto; in alcuni casi esse rispondono a modificazioni del regime immunosoppressivo, mentre in altri occorre ricorrere a una terapia specifica.

COMPLICANZE EPATICHE

Le alterazioni epatiche dopo trapianto sono simili a quelle riscontrate dopo interventi di chirurgia maggiore addominale e cardiotoracica; tuttavia, ve ne possono essere altre, quali l'insufficienza primaria dell'organo, disturbi vascolari, l'insufficienza o la stenosi delle anastomosi biliari e il rigetto. Come negli interventi chirurgici diversi dal trapianto, l'ittero postoperatorio può essere di tipo pre-epatico, intra-epatico e post-epatico; le fonti *pre-epatiche* sono rappresentate dalle quantità massicce di pigmento derivanti da trasfusioni, emolisi, ematomi, ecchimosi e altre raccolte ematiche. Il *danno intra-epatico precoce* comprende gli effetti di farmaci epatotossici e dell'anestesia, l'ipoperfusione da ipotensione, la sepsi, lo shock e la colestasi benigna post-operatoria. Cause *tardive* di danno intra-epatico comprendono l'epatite post-trasfusionale e la recidiva della malattia primitiva (vedi oltre). Fonti *post-epatiche* di disfunzione epatica sono l'ostruzione biliare e la ridotta clearance renale di bilirubina coniugata. Le complicanze epatiche tipiche del trapianto di fegato sono rappresentate da insufficienza primitiva dell'organo associata a un suo danno ischemico durante l'espianto, problemi vascolari conseguenti a trombosi e stenosi delle anastomosi della vena porta o dell'arteria epatica, stenosi, ostruzione o perdite dal coledoco anastomizzato, recidive della malattia epatica primitiva (vedi oltre) e rigetto.

RIGETTO DEL TRAPIANTO

Nonostante l'uso di farmaci immunosoppressori, il rigetto del fegato trapiantato si osserva ancora, nella maggioranza dei pazienti, 1-2 settimane dopo l'intervento chirurgico. I segni clinici che suggeriscono un episodio di rigetto sono: febbre, dolore all'ipocondrio destro e riduzione dei pigmenti e del volume biliare. Può essere presente leucocitosi, ma i più affidabili indicatori sono l'aumento della bilirubina sierica e l'innalzamento delle transaminasi. Poiché questi test sono aspecifici, può essere difficile distinguere tra il rigetto e un'ostruzione biliare, un deficit primitivo del trapianto, un'alterazione vascolare, un'epatite virale, un'infezione da CMV, un'epatotossicità da farmaci e la recidiva della malattia primitiva; la visualizzazione radiologica delle vie biliari e/o la biopsia epatica percutanea spesso aiutano a stabilire la diagnosi corretta. Gli aspetti morfologici del rigetto acuto comprendono un infiltrato cellulare misto a livello portale, il danno dei dotti biliari e/o l'infiammazione endoteliale ("endotelite"); alcuni di questi aspetti ricordano la malattia del trapianto contro l'ospite, la cirrosi biliare primitiva o la recidiva di epatite C nell'organo trapiantato. Nel sospetto di rigetto del trapianto, la terapia consiste nella somministrazione endovenosa di metilprednisolone in boli ripetuti; quando questo tentativo terapeutico fallisce, molti centri utilizzano anticorpi antilinfociti, come gli OKT3, oppure globuline policlonali antilinfocitarie. Va usata cautela nella somministrazione intermittente di glucocorticoidi per il rigetto acuto nei pazienti con epatite C, a causa dell'alto rischio di scatenare una recidiva di epatite C nell'organo trapiantato.

Il rigetto cronico è una condizione relativamente rara che può far seguito a ripetuti episodi di rigetto acuto o verificarsi indipendentemente da pregressi episodi di rigetto. Dal punto di vista morfologico, il rigetto cronico è caratterizzato da colestasi progressiva, necrosi parenchimale focale, infiltrazione mononucleare, lesioni vascolari (fibrosi intimale, cellule schiumose subintimali, necrosi fibrinoide) e fibrosi; questo processo può manifestarsi come duttopenia, cioè con la sindrome dei dotti biliari evanescenti. Alcuni degli aspetti istologici caratteristici del rigetto cronico possono essere così simili a quelli dell'epatite virale cronica da renderne difficile la differenziazione. La reversibilità del rigetto cronico è limitata; nei pazienti con rigetto cronico resistente alla terapia, l'effettuazione di un nuovo trapianto ha ottenuto risultati incoraggianti.

RISULTATI

SOPRAVVIVENZA

La sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto epatico è progressivamente migliorata a partire dal 1983. La sopravvivenza a un anno è aumentata da circa il 70% dei primi anni '80 all'85-90% del periodo 2000-2006; attualmente la sopravvivenza a 5 anni è superiore al 60%. Un'importante osservazione è la relazione tra situazione pretrapianto e risultati del trapianto stesso; i pazienti che vengono sottoposti a trapianto epatico in buone condizioni generali (per es., ancora occupati o solo parzialmente disabili) hanno infatti una sovravvivenza a 1 anno dell'85%. Al contrario, i pazienti con una situazione generale tale da avere richiesto un continuo ricovero ospedaliero pretrapianto hanno una sopravvivenza a 1 anno del 70%, mentre quelli in condizioni generali così gravi da avere richiesto il ricovero in unità di terapia intensiva hanno una sopravvivenza a 1 anno di circa il 50%. Dal 2002, anno in cui è stato introdotto il punteggio MELD come criterio di allocazione degli organi da parte dell'UNOS, si è accertato che un punteggio MELD superiore a 25, espressione di un elevato livello di gravità della malattia, influenza negativamente la sopravvivenza post-trapianto. Quindi, indipendentemente dai programmi di allocazione degli organi, un livello elevato di gravità della malattia pretrapianto corrisponde a una riduzione della sopravvivenza. Un'altra importante differenza per ciò che concerne la sopravvivenza esiste tra gruppi di pazienti ad alto richio e gruppi a basso rischio; per i pazienti che non rientrano in alcun gruppo ad alto rischio la sopravvivenza registrata a 1 e 4 anni è rispettivamente dell'85 e 80%; per contro, nei pazienti ad alto rischio, cioè quelli sottoposti a trapianto per neoplasia, di età superiore a 65 anni, con insufficienza renale concomitante, sottoposti a respirazione artificiale, con trombosi della vena porta, pregresso shunt portocavale o interventi multipli in corrispondenza dell'ipocondrio destro, la sopravvivenza a 1 anno scende a circa il 60% e quella a 4 anni al 35%. La sopravvivenza dopo ritrapianto per insufficienza primitiva d'organo è circa il 50%. Le cause di insufficienza del trapianto variano col tempo: entro i primi 3 mesi l'insufficienza deriva soprattutto da complicanze tecniche, infezioni post-operatorie ed emorragia, mentre dopo i primi 3 mesi è dovuta a episodi infettivi, rigetto o recidiva della malattia (neoplasia o epatite virale).

RECIDIVA DELLA MALATTIA PRIMITIVA

Aspetti caratteristici dell'epatite autoimmune, della colangite sclerosante primitiva e della cirrosi biliare primitiva si sovrappongono a quelli del rigetto o delle lesioni dei dotti biliari post-trapianto. È tuttora controverso se l'epatite autoimmune e la colangite sclerosante primitiva recidivino dopo trapianto di fegato: i dati a sostegno della possibilità di recidiva dell'epatite autoimmune (fino a un terzo dei pazienti in alcune casistiche) sono più convincenti di quelli relativi alla colangite sclerosante primitiva. Vi sono state anche segnalazioni di recidive di cirrosi biliare primitiva dopo trapianto epatico; i quadri istologici della cirrosi biliare primitiva e del rigetto cronico, tuttavia, sono virtualmente indistinguibili e si osservano con la stessa frequenza in pazienti con cirrosi biliare primitiva e in pazienti sottoposti a trapianto epatico per altri motivi. La presenza di danno dei dotti biliari con infiammazione florida è altamente suggestiva di recidiva di cirrosi biliare primitiva, ma persino questa lesione istologica è talvolta rilevabile nel rigetto acuto. Patologie ereditarie come la malattia di Wilson e il deficit di α_1-antitripsina non hanno dato luogo a recidiva dopo il trapianto; la recidiva di un alterato metabolismo del ferro è stata invece osservata in alcuni pazienti con emocromatosi. La trombosi delle vene sovraepatiche (sindrome di Budd-Chiari) può recidivare; questo rischio viene ridotto trattando la malattia linfoproliferativa concomitante e mediante terapia anticoagulante. Poiché la recidiva di colangiocarcinoma è praticamente certa, oggi solo pochi centri propongono il trapianto ai pazienti affetti da questo tipo di tumore; tuttavia, in alcuni pazienti altamente selezionati con colangiocarcinoma in stadio 1 o 2 confermato intra-operatoriamente si possono ottenere eccellenti risultati dopo trapianto di fegato associato a chemio-radioterapia neoadiuvante. La sopravvivenza a 1 e 5 anni dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato per HCC intraepatico che soddisfano i criteri per il trapianto non differisce da quella osservata nei soggetti sottoposti a trapianto per patologie non maligne. Infine, le patologie metaboliche come la steatoepatite non alcolica recidivano frequentemente, soprattutto se non si è corretta la patologia predisponente di base.

L'epatite A può recidivare dopo il trapianto per epatite fulminante da virus A, ma questa reinfezione acuta non ha conseguenze cliniche gravi. Nell'epatite B fulminante la recidiva non è la regola; l'epatite B, tuttavia, recidiva quasi sempre se l'indicazione al trapianto era una cirrosi scompensata da HBV. Prima dell'introduzione della terapia profilattica antivirale, la terapia immunosoppressiva attuata per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato portava inevitabilmente a notevoli aumenti della viremia nell'epatite B, indipendentemente dai livelli pre-trapianto. La sopravvivenza totale dell'organo trapiantato e del paziente erano scarse e alcuni pazienti andavano incontro a rapide recidive caratterizzate da gravi lesioni epatiche – grave forma di epatite cronica o perfino epatite fulminante – dopo il trapianto. Un'altra patologia nota prima dell'introduzione della terapia antivirale era l'*epatite colestatica fibrosante*, una forma di danno epatico rapidamente progressivo associato a importante iperbilirubinemia e notevole prolungamento del tempo di protrombina (entrambi sproporzionati rispetto agli aumenti relativamente modesti delle transaminasi), che evolveva velocemente verso l'insufficienza epatica. Si è ipotizzato che questa le-

sione epatica rappresentasse una sorta di "soffocamento" degli epatociti da parte di una enorme quantità di proteine del virus dell'epatite B. Anche altre complicanze quali la sepsi e la pancreatite venivano osservate più frequentemente nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato per epatite B. L'introduzione della profilassi a lungo termine con immunoglobuline anti-HBV (HBIg) ha rappresentato una sorta di rivoluzione per quanto concerne il trapianto di fegato nei pazienti con epatite cronica B. Si sono dimostrate inefficaci sia la vaccinazione anti-HBV pretrapianto e la terapia pre- o post-trapianto con interferone, sia la profilassi a breve termine (di durata ≤2 mesi) con HBIg. L'analisi retrospettiva dei dati raccolti in centinaia di pazienti europei seguiti per 3 anni dopo il trapianto ha invece dimostrato che la profilassi a lungo termine con HBIg (di durata ≥6 mesi) riduce il rischio di reinfezione da HBV da circa il 75 al 35% e la mortalità da circa il 50 al 20%.

Anche negli Stati Uniti è stato rilevato che la somministrazione prolungata di HBIg dopo trapianto epatico per epatite cronica B fa aumentare la sopravvivenza a 1 anno fino al 75-90%. Con l'impiego della profilassi con HBIg, l'evoluzione del trapianto per epatite cronica B è attualmente simile a quello dei pazienti sottoposti a trapianto per un'epatopatia cronica non HBV-correlata; in effetti, tutte le riserve mediche riguardo al trapianto epatico nei pazienti con epatite cronica B sono state sciolte. L'immunoprofilassi passiva con HBIg va iniziata durante la fase anepatica dell'intervento chirurgico, ripetuta giornalmente nei primi 6 giorni post-intervento e quindi continuata con somministrazioni a intervalli regolari ogni 4-6 settimane o, alternativamente, quando i livelli di anti-HBs scendono sotto la soglia delle 100 mUI/ml. Secondo la maggior parte dei centri, la somministrazione di HBIg deve essere proseguita per un tempo indefinito. Questo approccio è tuttavia molto costoso (circa 20000 dollari/anno) e alcuni centri stanno valutando regimi terapeutici che prevedono, nel tempo, una somministrazione meno frequente o la somministrazione intramuscolare. Tuttavia, anche se raramente, si verificano casi di riacutizzazione dell'infezione da HBV.

Un ulteriore passo avanti per quanto riguarda i risultati del trapianto di fegato per l'epatite cronica B è costituito dall'attuale disponibilità di farmaci antivirali quali la lamivudina, l'adefovir dipivoxil e l'entecavir (vedi Cap. 300). Quando questi farmaci vengono somministrati a pazienti con epatopatia scompensata, una certa percentuale migliora in maniera sufficiente da consentire il rinvio del trapianto di fegato, che comunque va eseguito il prima possibile. Inoltre, la lamivudina può essere in grado di prevenire la recidiva dell'infezione da HBV se somministrata *in fase pretrapianto*, di controllare le recidive di epatite B *dopo il trapianto* (anche nei pazienti che presentano recidive durante la profilassi con HBIg) e di bloccare il decorso altrimenti fatale dell'epatite colestatica fibrosante. Studi clinici hanno dimostrato che la terapia antivirale con lamivudina riduce in modo significativo i livelli di replicazione dell'HBV, talvolta persino con eliminazione dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg), i livelli di ALT, la necrosi e l'infiammazione epatica. La somministrazione a lungo termine di lamivudina è sicura ed efficace, ma dopo molti mesi di terapia alcuni pazienti diventano resistenti al farmaco a causa dello sviluppo di mutazioni nella regione "YMDD" (tirosina-metionina-aspartato-aspartato) del gene della polimerasi dell'HBV (vedi Cap. 300). In circa la metà dei pazienti lo sviluppo di ceppi virali resistenti alla lamivudina si associa a un peggioramento delle condizioni del fegato. Fortunatamente è disponibile anche l'adefovir dipivoxil, che può essere usato per trattare le varianti YMDD del virus B resistenti alla lamivudina. In questo modo si riescono a "salvare" pazienti con scompenso epatico dopo riacutizzazione in corso di terapia con lamivudina. Attualmente la maggior parte dei centri opta per una terapia di combinazione con HBIg e lamivudina o adefovir, talvolta con l'aggiunta di altri antivirali come l'entecavir, di recente approvazione. Sono in corso trial clinici volti a definire quale sia il modo migliore di utilizzare questi agenti antivirali nel trattamento dei pazienti da sottoporre a trapianto di fegato per epatite cronica B; è prevedibile che in futuro le terapie di combinazione con farmaci antivirali somministrati per via orale potranno persino sostituire le HBIg.

Lo stesso approccio di tipo profilattico che si applica ai pazienti con epatite cronica B da sottoporre a trapianto di fegato è utilizzabile anche per i pazienti senza epatite B, che però ricevono organi da donatori con positività per l'anti-HBc. I pazienti sottoposti a trapianto di fegato per epatite cronica B più D hanno meno probabilità di recidiva di quelli sottoposti a trapianto per la sola epatite B; tuttavia, anche a questi pazienti con doppia infezione viene proposta la terapia profilattica standard per l'epatite B nel periodo post-trapianto.

La più frequente indicazione al trapianto epatico è la malattia epatica terminale da epatite cronica C, che rende ragione del 40% di tutti i trapianti di fegato. Una recidiva dell'infezione HCV può essere accertata pressoché in tutti i pazienti dopo trapianto epatico, qualora si utilizzino marcatori virali sufficientemente sensibili. Le conseguenze cliniche sono limitate nei primi 5 anni post-trapianto. Tuttavia, nonostante la relativa benignità clinica della recidiva di epatite C nei primi anni dopo il trapianto epatico e lo scarso impatto sulla sopravvivenza nei primi anni post-trapianto, studi istologici hanno dimostrato che più della metà dei pazienti presenta un'epatite cronica di grado medio-elevato e che in circa il 10% è rilevabile fibrosi a ponte o cirrosi. Inoltre, la progressione verso la cirrosi nei primi 5 anni è ancora più frequente, verificandosi fino nei due terzi dei pazienti in cui sia stata riscontrata un'epatite di grado moderato alla biopsia eseguita dopo un anno dal trapianto. Non è sorprendente, quindi, che in caso di trapianto epatico per epatite C il tasso di sopravvivenza del paziente e dell'organo trapiantato diminuisca notevolmente nel periodo che intercorre tra i 5 e i 10 anni dopo il trapianto. In alcuni pazienti la recidiva di epatite C può essere sufficientemente grave, sotto il profilo biochimico e istologico, da richiedere l'istituzione di una terapia antivirale, persino durante il primo periodo post-trapianto. Il trattamento con interferone peghilato è in grado di *ridurre* il danno epatico HCV-correlato, ma raramente determina una *risposta prolungata* nel tempo. Una risposta virologica protratta nel tempo rappresenta un'eccezione e la ridotta tollerabilità spesso limita il dosaggio. Una terapia combinata con interferone peghilato e l'analogo nucleosidico ribavirina immediatamente dopo il trapianto non sembra apportare alcun beneficio aggiuntivo rispetto al trattamento iniziato dopo che la recidiva dell'epatite si è manifestata clinicamente. Analogamente, sebbene la terapia antivirale basata sull'interferone non sia raccomandata nei pazienti con epatopatia scompensata, alcuni centri hanno sperimentato la terapia antivirale in fase pretrapianto nel tentativo di eradicare l'HCV prima dell'intervento. I risultati preliminari sono promettenti, anche se il trattamento dei pazienti con epatopatia terminale e con interferone può peggiorare lo scompenso epatico; inoltre, in alcuni di questi pazienti sono stati segnalati casi di recidiva dell'infezione da HCV dopo il trapianto. Al contrario, non hanno avuto successo alcuni studi condotti utilizzando preparazioni di immunoglobuline specifiche per l'epatite C per prevenire la recidiva della malattia dopo trapianto di fegato.

Alcuni pazienti muoiono precocemente per un danno epatico HCV-correlato e in rari casi è stata osservata una sindrome che assomiglia all'epatite colestatica fibrosante (vedi sopra). Poiché i pazienti che vanno incontro a un maggior numero di episodi di rigetto ricevono dosi maggiori di farmaci immunosoppressori e poiché l'immunosoppressione è associata a un aumento della replicazione dell'HCV, i pazienti con episodi gravi e ripetuti di rigetto hanno maggiori probabilità di sviluppare una recidiva precoce di epatite C dopo il trapianto epatico. Sia il riscontro di elevati livelli di viremia, sia l'età avanzata del donatore sono stati associati a recidiva di malattia epatica HCV-correlata e a una più precoce recidiva di malattia post-trapianto.

Nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato per cirrosi alcolica in fase terminale vi è il rischio di una ripresa del consumo di alcolici dopo il trapianto, cioè una potenziale sorgente di recidiva di danno epatico da alcol. Attualmente l'epatopatia alcolica è una delle più comuni indicazioni al trapianto epatico, rendendo conto del 20-25% di tutti i trapianti, e la maggior parte dei centri seleziona i candidati molto attentamente sulla base di fattori predittivi di astinenza prolungata. Una ripresa dell'assunzione di alcolici è più probabile nei pazienti in cui l'astinenza pretrapianto dall'alcol sia durata meno di 6 mesi. Nei pazienti con cirrosi alcolica che non assumono più alcol, il trapianto di fegato può essere coronato da successo, con risultati analoghi a quelli che si ottengono in altri gruppi di pazienti con epatopatia cronica, se si utilizza un approccio interdisciplinare e si fornisce al paziente un counseling adeguato riguardo all'abuso di alcol.

QUALITÀ DELLA VITA DOPO IL TRAPIANTO

Nella maggior parte dei pazienti che sopravvivono nei primi mesi dopo il trapianto non sviluppano rigetto cronico o infezioni non controllabili si ottiene una riabilitazione completa. Problemi psicosociali interferiscono con l'accettazione della terapia medica solo in pochi pazienti; la maggior parte dei pazienti, infatti, si adatta alla terapia immunosoppressiva che deve essere continuata per tutta la vita. Secondo uno studio, l'85% dei pazienti sopravvissuti all'intervento di trapianto è tornato a svolgere attività remunerative. Inoltre, alcune donne hanno concepito e condotto a termine una gravidanza dopo il trapianto epatico, senza conseguenze per i loro bambini.

BIBLIOGRAFIA

BERENGUER M: Treatment of hepatitis C after liver transplantation. Clin Liver Dis 9:579, 2005

BROWN RS JR et al: A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. N Engl J Med 348:818, 2003
CARITHERS RL JR: Liver transplantation. Liver Transpl 6:122, 2000
FISHMAN JA, RUBIN RH: Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med 338:1741, 1998
KEEFFE EB et al: Liver transplantation: Current status and novel approaches to liver replacement. Gastroenterology 120:749, 2001
KULKARNI S et al: Living donor liver transplantation for pediatric and adult recipients. Nat Clin Prac Gastro Hep 3:149, 2006
POST DJ et al: Immunosuppression in liver transplantation. Liver Transplant 11:1307, 2005

305 Malattie della colecisti e delle vie biliari

Norton J. Greenberger, Gustav Paumgartner

FISIOLOGIA DELLA PRODUZIONE DI BILE E DEL FLUSSO BILIARE

ESCREZIONE E COMPOSIZIONE DELLA BILE

La bile, che si forma a livello dei lobuli epatici, è secreta in una complessa rete di canalicoli, duttuli di piccolo calibro e dotti di diametro maggiore, che decorrono insieme con i linfatici e con i rami della vena porta e dell'arteria epatica negli spazi portali situati tra i lobuli epatici. I dotti biliari interlobulari si uniscono a formare i dotti biliari settali di calibro maggiore, che si uniscono a loro volta a formare i dotti epatici sinistro e destro, che confluiscono poi nel dotto epatico comune. Il dotto epatico comune e il dotto cistico si uniscono a formare il coledoco, che sfocia nel duodeno (spesso dopo l'unione con il dotto pancreatico principale) attraverso la papilla di Vater.

La bile epatica è un liquido isotonico che ha una composizione elettrolitica simile a quella del plasma. La composizione della bile presente nella colecisti è diversa da quella della bile epatica perché dalla prima è stata rimossa la maggior parte degli anioni inorganici, acido cloridrico e bicarbonato, per riassorbimento attraverso l'epitelio della colecisti. In conseguenza del riassorbimento di acqua, la concentrazione totale dei soluti nella bile aumenta da 3 a 4 g/dl nella bile epatica e da 10 a 15 g/dl nella bile colecistica.

I principali componenti in soluzione nella bile espressi come percentuali molari comprendono gli acidi biliari (80%), la lecitina e altri fosfolipidi in tracce (16%) e il colesterolo non esterificato (4%). Nello stato litogeno della bile il valore del colesterolo può raggiungere l'8-10%. Gli altri componenti sono la bilirubina coniugata, le proteine (immunoglobuline, albumina, metaboliti di ormoni e altre proteine metabolizzate nel fegato), elettroliti, muco e spesso farmaci e loro metaboliti.

La secrezione totale giornaliera di bile epatica in condizioni basali è di circa 500-600 ml. Molte sostanze che entrano negli epatociti o vengono sintetizzate da queste cellule sono secrete nei canalicoli biliari. La membrana canalicolare forma microvilli ed è associata a microfilamenti di actina, microtubuli e altri elementi contrattili. Prima della secrezione nella bile, molte sostanze vengono captate dagli epatociti mentre altre, come i fosfolipidi, una quota degli acidi biliari primari e parte del colesterolo vengono sintetizzate de novo negli epatociti. Il flusso della bile viene regolato da tre meccanismi: 1) trasporto attivo degli acidi biliari dagli epatociti nei canalicoli biliari; 2) trasporto attivo di altri anioni organici; 3) secrezione colangiocellulare. Quest'ultimo è un meccanismo secretina-mediato e AMP ciclico-dipendente che alla fine determina la secrezione di un liquido ricco di sodio e bicarbonato nei dotti biliari.

La secrezione attiva vettoriale dei costituenti biliari dal sangue portale nei canalicoli biliari è mediata da uno specifico gruppo di sistemi di trasporto polarizzato alla porzione basolaterale (sinusoidale) e canalicolare della membrana plasmatica degli epatociti. Nell'uomo sono stati clonati due sistemi di captazione sinusoidale dei sali biliari, il co-trasportatore Na^+/taurocolato (NTCP) e le proteine trasportatrici degli anioni organici (OATP), che trasportano anche una grande varietà di anioni organici diversi dai sali biliari. Sono stati inoltre identificati molti sistemi di trasporto canalicolare ATP-dipendenti ("pompe per il trasporto"), i più importanti dei quali sono la pompa di trasporto per i sali biliari (BSEP), la pompa di trasporto per le sostanze coniugate (MRP2), che media l'escrezione canalicolare di varie sostanze coniugate amfifiliche prodotte dalla coniugazione in fase II (per es., i mono- e i diglicuronidi della bilirubina), la pompa di trasporto multifarmaco-resistente (MDR1) per composti idrofobici di natura cationica e la pompa di trasporto per i fosfolipidi (MDR3). Due emitrasportatori ABCG5/G8, agendo in coppia, costituiscono il principale trasportatore canalicolare del colesterolo e del fitosterolo. F1C1 (ATP8B1) è una trasferasi degli aminofosfolipidi fondamentale per mantenere l'asimmetria lipidica della membrana canalicolare. La membrana canalicolare, inoltre, contiene sistemi di trasporto ATP-indipendenti come l'isoforma 2 dello scambiatore di anioni CL/HCO_2 per la secrezione canalicolare del bicarbonato. Per molti di questi trasportatori sono stati identificati difetti genetici associati a diverse forme di colestasi o a difetti di secrezione biliare. F1C1 è difettivo nella malattia di Byler, provocando un annullamento delle funzioni di tutti gli altri trasportatori ATP-dipendenti. BSEP è difettiva nella colestasi familiare intraepatica progressiva (PFIC) e nella colestasi intraepatica ricorrente benigna (BRIC) di tipo 2, che può anche essere secondaria a mutazioni minori di F1C1 (ATP8B1). Mutazioni di MRP2 causano la sindrome di Dubin-Johnson, una forma di iperbilirubinemia coniugata ereditaria (vedi Cap. 297). Una forma difettiva di MDR3 determina la PFIC di tipo 3. Mutazioni di ABCG5/G8, i trasportatori canalicolari per il colesterolo e altri steroli, causano la sitosterolemia. Il gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR), che è localizzato sull'epitelio duttale ma non nella membrana canalicolare, è alterato nella fibrosi cistica. Ciò si associa a una compromissione della regolazione del pH dei colangiociti, causando colestasi cronica ed eventualmente cirrosi biliare.

ACIDI BILIARI

Gli acidi biliari primari, acido colico e acido chenodesossicolico (*chenodeoxycholic acid*, CDCA), sono sintetizzati nel fegato a partire dal colesterolo, coniugati con glicina e taurina ed escreti nella bile. Gli acidi biliari secondari, che comprendono l'acido desossicolico e l'acido litocolico, derivano dalla metabolizzazione, nel colon, degli acidi biliari primari a opera dei batteri. Tuttavia, l'acido litocolico, a livello del colon, viene assorbito molto meno efficientemente dell'acido desossicolico. Un altro acido biliare secondario presente a basse concentrazioni è l'acido ursodesossicolico (*ursodeoxycholic acid*, UDCA), uno stereoisomero del CDCA. Nei soggetti sani il rapporto tra coniugati di glicina e taurina è di circa 3:1.

Gli acidi biliari sono molecole simili ai detergenti che in soluzione acquosa e al di sopra di una concentrazione critica di circa 2 mmol determinano la formazione di aggregati molecolari denominati *micelle*. Il colesterolo è scarsamente solubile in acqua e la sua solubilità nella bile dipende sia dalla concentrazione lipidica sia dalla percentuale molare relativa di acidi biliari e di lecitina. Normali proporzioni di questi costituenti favoriscono la formazione di *micelle miste* solubili, mentre proporzioni alterate provocano la precipitazione nella bile di cristalli di colesterolo attraverso una fase intermedia liquida.

Oltre a facilitare l'escrezione biliare del colesterolo, gli acidi biliari favoriscono l'assorbimento intestinale dei grassi introdotti con la dieta, principalmente colesterolo e vitamine liposolubili, attraverso un meccanismo di trasporto micellare (vedi Cap. 288). Gli acidi biliari sono il principale meccanismo fisiologico che promuove il flusso biliare e facilitano, a livello del tenue e del colon, il trasporto di acqua e di elettroliti.

CIRCOLO ENTEROEPATICO

In condizioni normali, gli acidi biliari vengono recuperati in modo adeguato. Gli acidi biliari coniugati e, in parte, anche quelli non coniugati vengono assorbiti per *diffusione passiva* lungo l'intero intestino. Tuttavia, il meccanismo di gran lunga più importante per la ricircolazione degli acidi biliari è il *trasporto attivo* degli acidi biliari coniugati nell'ileo distale (vedi Cap. 288). Gli acidi biliari riassorbiti entrano nel circolo portale e vengono rapidamente captati dagli epatociti, riconiugati e riescreti nella bile (circolo enteroepatico).

Il normale pool di acidi biliari è di circa 2-4 g. Durante la digestione di un pasto, il pool di acidi biliari entra almeno una o più volte nel circolo en-

SCHREIBMAN IR, SCHIFF ER: Prevention and treatment of recurrent hepatitis B after liver transplantation: The current role of nucleoside and nucleotide analogues. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 5:8, 2006
SORRELL MF (ed): Liver transplantation in the new millennium. Semin Liver Dis 20:409, 2000
VARGAS HE et al: A concise update on the status of liver transplantation for hepatitis B virus: The challenges in 2002. Liver Transpl 8:2, 2002
WEBB K et al: Transplantation for alcoholic liver disease: Report of a consensus meeting. Liver Transplant 12:301, 2006
WIESNER R: Patient selection in an era of donor liver shortage: Current US policy. Nat Clin Prac Gastro Hep 2:24, 2005

teroepatico, in rapporto alla quantità e alla composizione del pasto. Normalmente gli acidi biliari ricircolano approssimativamente da 5 a 10 volte al giorno. L'efficienza dell'assorbimento intestinale degli acidi biliari è di circa il 95%, per cui le perdite fecali si aggirano attorno a 0,2-0,4 g/die. Allo stato stazionario questa perdita fecale è compensata da un'uguale sintesi epatica giornaliera di acidi biliari; in questo modo vengono mantenute costanti le dimensioni del pool. Gli acidi biliari ritornati al fegato inibiscono la sintesi epatica de novo di acidi biliari primari a partire dal colesterolo, agendo sull'enzima limitante colesterolo 7α-idrossilasi. Mentre le perdite fecali sono solitamente compensate da un aumento della sintesi epatica, la velocità massima di tale sintesi è di 5 g/die, quantità che può essere insufficiente a ricostituire il pool di acidi biliari in presenza di un marcato difetto del riassorbimento intestinale.

FUNZIONALITÀ DELLA COLECISTI E DELLO SFINTERE DI ODDI

A digiuno, lo sfintere di Oddi costituisce un punto di resistenza a elevata pressione al flusso della bile dal coledoco al duodeno. Questa contrazione tonica serve a: 1) prevenire il reflusso del contenuto duodenale nei dotti pancreatico e biliare; 2) favorire il riempimento della colecisti con la bile. Il principale fattore che controlla lo svuotamento della colecisti è un ormone peptidico, la colecistochinina, rilasciato a livello duodenale in risposta all'assunzione di grassi e di aminoacidi. La colecistochinina determina: 1) una potente contrazione della colecisti; 2) una riduzione della resistenza dello sfintere di Oddi; 3) un aumento della secrezione epatica di bile; 4) un aumento del flusso di bile nel duodeno.

La bile epatica viene "concentrata" all'interno della colecisti in seguito all'assorbimento attivo, attraverso la mucosa, di acqua e di elettroliti. Quasi tutto il pool di bile può essere sequestrato nella colecisti, dopo il digiuno notturno, in attesa di essere riversato nel duodeno con l'assunzione del primo pasto della giornata. La normale capacità della colecisti è pari a circa 30 ml di bile.

MALATTIE DELLA COLECISTI

ANOMALIE CONGENITE

Anomalie delle vie biliari non sono rare e comprendono alterazioni di numero, dimensioni e morfologia della colecisti [per es., agenesia della colecisti, duplicazioni, colecisti rudimentale o di dimensioni abnormi ("gigante"), diverticoli della colecisti]. La colecisti "a berretto frigio" è un'anomalia clinicamente non rilevante nella quale il fondo della colecisti viene separato dal corpo per la presenza di un setto (o di una piega) completo o incompleto. Le alterazioni di posizione e sospensione sono rare e comprendono la colecisti sinistroposta, intraepatica, retroposta e "galleggiante". Quest'ultima condizione predispone alla torsione acuta, al volvolo e all'erniazione della colecisti.

CALCOLI

Patogenesi I calcoli sono decisamente più frequenti nei Paesi occidentali. Negli Stati Uniti, diverse indagini hanno dimostrato la presenza di calcoli almeno nel 20% delle donne e nell'8% degli uomini di età superiore ai 40 anni e fino nel 40% delle donne ultrasessantacinquenni. Si ritiene che almeno 25 milioni di persone negli Stati Uniti siano affette da calcolosi della colecisti e che ogni anno si verifichi un milione di nuovi casi di litiasi della colecisti.

I calcoli si formano a causa della presenza di costituenti patologici nella bile. Si dividono in due grandi categorie: i calcoli di colesterolo costituiscono l'80% del totale, i calcoli pigmentari il 20%. I calcoli di colesterolo di solito contengono più del 50% di colesterolo monoidrato più una miscela di sali di calcio, pigmenti biliari, proteine e acidi grassi (questi ultimi nei calcoli "bruni"). I calcoli pigmentari sono composti principalmente di bilirubinato di calcio, contengono meno del 20% di colesterolo e vengono suddivisi in "neri" e "bruni" o "marroni"; i calcoli marroni si formano come conseguenza di un'infezione biliare cronica.

CALCOLI DI COLESTEROLO E SABBIA BILIARE Il colesterolo, sostanza relativamente insolubile in acqua, necessita di essere disperso in acqua tramite micelle o vescicole, che a loro volta richiedono la presenza di una seconda sostanza lipidica per "solubilizzare" il colesterolo. Il colesterolo e i fosfolipidi sono secreti nella bile come vescicole unilamellari a doppio strato che si trasformano in micelle miste formate da acidi biliari, fosfolipidi e colesterolo per azione degli acidi biliari. Se il colesterolo è presente in eccesso rispetto ai fosfolipidi e agli acidi biliari, rimangono delle vescicole instabili ricche di colesterolo che si aggregano in vescicole multilamellari di grandi dimensioni dalle quali precipitano i cristalli di colesterolo (Fig. 305-1).

Diversi meccanismi rivestono importanza nella formazione di bile litogena (formante calcoli). Il più importante è l'aumento della secrezione biliare di colesterolo. Ciò può verificarsi in caso di obesità, dieta ipercalorica, dopo l'assunzione di farmaci (per es., clofibrato), oppure a causa di un aumento dell'attività dell'idrossimetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) riduttasi, l'enzima limitante la velocità di sintesi epatica del colesterolo o della captazione di colesterolo dal sangue. Nei pazienti con calcoli il colesterolo introdotto con la dieta *aumenta* la secrezione di colesterolo biliare. Questo non si verifica in pazienti senza calcoli che seguono una dieta ricca di colesterolo. Oltre a fattori ambientali, quali una dieta ipercalorica e ricca di colesterolo, l'ipersecrezione di colesterolo e la formazione di calcoli dipendono anche da fattori genetici. Un ampio studio condotto su gemelli svedesi con calcolosi sintomatica ha dimostrato un ruolo genetico nello sviluppo dei calcoli. In gemelli monozigoti, infatti, si è stimato che i fattori genetici rendano conto del 25% delle diversità fenotipiche, i fattori ambientali comuni del 13% e i fattori ambientali individuali del 62%. È stata osservata un'elevata prevalenza di calcoli in parenti di primo grado di portatori di calcoli e in alcune popolazioni particolari quali gli indiani americani, gli indiani cileni e gli spagnoli cileni. Per mezzo dell'analisi del DNA mitocondriale è stato identificato, in alcune di queste popolazioni, un tratto genetico comune. Un difetto genetico nel controllo della secrezione del colesterolo è stato dimostrato anche in alcuni topi che sviluppano calcoli se costretti a seguire una dieta litogenica. In alcuni pazienti vi è anche un'alterata conversione epatica di colesterolo in acidi biliari, che causa un aumento del rapporto litogenico colesterolo/acidi biliari. Anche se nella maggior parte dei casi la formazione di calcoli richiede mutazioni poligeniche, esistono anche rare cause monogeniche (mendeliane). Recentemente si è scoperto che una mutazione del gene *CYP7A1* causa deficit dell'enzima colesterolo 7α-idrossilasi, che funge da catalizzatore per il primo passaggio del catabolismo del colesterolo e della sintesi degli acidi biliari. Lo stato omozigote si associa a ipercolesterolemia e formazione di calcoli biliari. Poiché il fenotipo si esprime nello stato eterozigote, le mutazioni del gene *CYP7A1* possono favorire la formazione dei calcoli di colesterolo in questa popolazione. La mutazione del gene *MDR3*, che codifica per la pompa di trasporto dei fosfolipidi a livello della membrana canalicola-

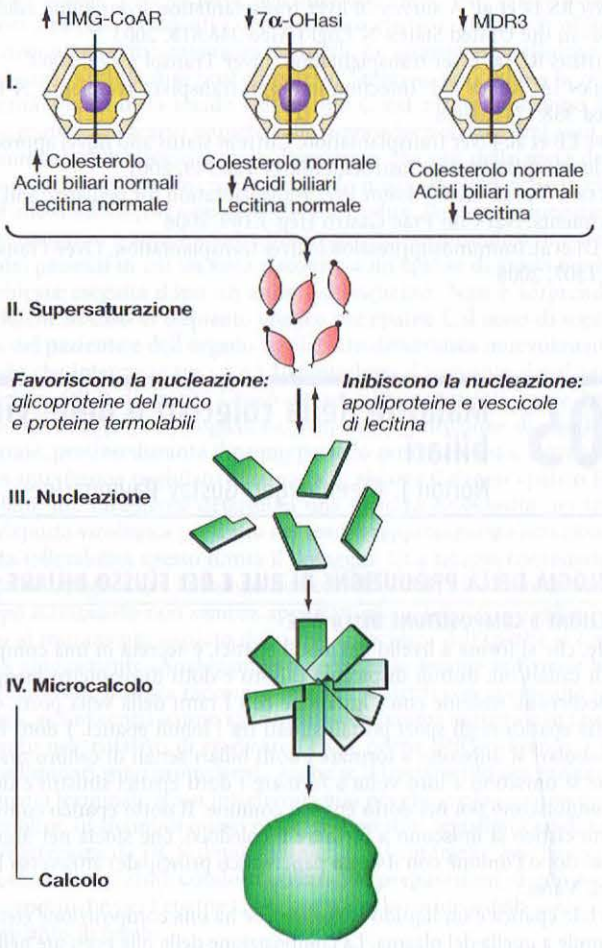


FIGURA 305-1 Schema che illustra la patogenesi della formazione dei calcoli. Tutti i fattori o le condizioni che aumentano il rapporto colesterolo/acidi biliari e fosfolipidi (lecitina) favoriscono la formazione dei calcoli. HMG-CoAR, idrossimetilglutaril coenzima A riduttasi; 7α-OHasi, 7α-idrossilasi; MDR3, proteina 3 associata alla resistenza multifarmaco, detta anche pompa di trasporto per i fosfolipidi.

re dell'epatocita, può causare un deficit di secrezione di fosfolipidi nella bile, che determina una supersaturazione di colesterolo della bile e la formazione di calcoli di colesterolo nella colecisti e nei dotti biliari. Perciò un eccesso di colesterolo biliare rispetto agli acidi biliari e ai fosfolipidi è principalmente dovuto a un'ipersecrezione di colesterolo, anche se una ridotta secrezione di acidi biliari o fosfolipidi può anch'essa contribuire a determinare una bile litogena. Un'ulteriore alterazione del metabolismo degli acidi biliari che probabilmente contribuisce alla supersaturazione di colesterolo della bile è l'aumentata conversione dell'acido colico ad acido desossicolico, con conseguente sostituzione del pool dell'acido colico da parte dell'incrementato pool dell'acido desossicolico. La seconda condizione può derivare da un'aumentata deidrossilazione dell'acido colico e da un aumento dell'assorbimento di acido desossicolico neoformato. Un aumento della secrezione di desossicolato si associa a ipersecrezione di colesterolo nella bile.

Sebbene la supersaturazione della bile con colesterolo sia un prerequisito importante per la formazione di calcoli, non è generalmente sufficiente a causare la precipitazione di colesterolo in vivo. La maggior parte dei soggetti con bile supersatura non sviluppa calcoli perché il tempo necessario ai cristalli di colesterolo per iniziare ad aggregarsi e accrescersi è maggiore del tempo di permanenza della bile in colecisti.

Un importante meccanismo è la *nucleazione* dei cristalli di colesterolo monoidrato, che è molto accelerata nella bile litogena nell'uomo. Una più rapida nucleazione del colesterolo monoidrato nella bile può essere dovuta a *eccesso di fattori che favoriscono la nucleazione* o a *mancanza di fattori che impediscono la nucleazione*. La mucina e alcune glicoproteine non mucinose, principalmente immunoglobuline, sembrano essere fattori pronucleazione, mentre le apolipoproteine AI e AII e altre glicoproteine sembrano essere fattori antinucleazione. La nucleazione di cristalli di colesterolo monoidrato e la crescita dei cristalli avvengono probabilmente all'interno dello strato di gel di mucina. La fusione di vescicole porta alla formazione di cristalli liquidi che si aggregano in cristalli solidi di colesterolo monoidrato. La crescita dei cristalli continua per diretta nucleazione di molecole di colesterolo da vescicole biliari unilamellari e multilamellari supersature.

Un terzo importante meccanismo nella formazione della bile è l'*ipomobilità della colecisti*. Se la colecisti si svuotasse completamente della bile supersatura o che contiene calcoli, i calcoli non sarebbero in grado di accrescersi. Molti dei pazienti che hanno calcoli presentano un'alterazione dello svuotamento della colecisti. Studi ecografici dimostrano che nei pazienti con calcoli il volume della colecisti è aumentato durante il digiuno e anche dopo un pasto standard (volume residuo) e che lo svuotamento frazionato dopo stimolazione della colecisti è diminuito. Lo svuotamento della colecisti è un fattore molto importante nel condizionare la riformazione dei calcoli in pazienti sottoposti a litotripsia biliare. Solo il 13% dei pazienti con svuotamento colecistico adeguato presenta una recidiva di calcoli nell'arco di 3 anni, rispetto al 53% dei pazienti con svuotamento scarso.

La sabbia (o fango) biliare è costituita da uno spesso materiale mucoso che all'osservazione microscopica appare composto da cristalli di colesterolo-lecitina, cristalli di colesterolo monoidrato, bilirubinato di calcio e gel mucoso. La sabbia biliare forma tipicamente uno strato a mezzaluna nella porzione più declive della colecisti e viene riconosciuta all'esame ecografico per la presenza di caratteristici echi (vedi oltre). La formazione di sabbia biliare si associa a due condizioni: 1) alterazione del normale bilancio tra secrezione ed eliminazione del muco della colecisti; 2) nucleazione di soluti biliari. Numerose osservazioni indicano che la sabbia biliare è il precursore della calcolosi. Uno studio prospettico è stato condotto su 96 pazienti con sabbia biliare seguiti nel tempo attraverso numerosi controlli ecografici. Nel 18% dei casi la sabbia biliare scomparve e non ricomparì per almeno 2 anni, nel 60% la sabbia biliare scomparve e riapparve; nel 14% dei pazienti si formarono calcoli (8% sintomatici, 6% asintomatici) e nel 6% insorse un grave dolore biliare con o senza pancreatite acuta. La colecistectomia venne eseguita in 12 pazienti: in 6 casi per coliche biliari in presenza di calcoli e in 3 pazienti sintomatici con sabbia biliare senza calcoli. Questi ultimi avevano precedentemente sofferto di episodi di pancreatite risoltisi dopo colecistectomia. Va sottolineato che la sabbia biliare può svilupparsi in tutte quelle situazioni che causano ipomobilità della colecisti, quali interventi chirurgici, ustioni, nutrizione parenterale, gravidanza e uso di contraccettivi orali. Tutte queste condizioni, infatti, predispongono alla formazione di calcoli. La presenza di sabbia biliare, tuttavia, implica la supersaturazione della bile da parte del colesterolo o del bilirubinato di calcio.

Due altre condizioni sono associate alla formazione di calcoli di colesterolo o di sabbia biliare: la gravidanza e le diete a contenuto calorico molto basso. Lo "stato colelitogeno" che si osserva in gravidanza è dovuto a due fattori. In primo luogo, a un aumento significativo della saturazione del colesterolo durante il terzo trimestre di gravidanza causato da modificazioni della composizione del pool degli acidi biliari e della capacità della bile di trasportare il colesterolo. In secondo luogo, a un alterato svuotamento della colecisti causato da una sua ridotta contrazione in risposta a un pasto standard, come dimostrato dagli studi ecografici. Che queste modificazioni siano correlate alla gravidanza di per sé è avvalorato da numerose indagini che hanno dimostrato la normalizzazione di queste alterazioni dopo il parto. In gravidanza la sabbia nella colecisti si sviluppa nel 20-30% delle donne, mentre i calcoli interessano il 5-12%. Il riscontro di sabbia biliare è frequente in gravidanza, ma questa condizione è generalmente asintomatica e spesso si risolve spontaneamente dopo il parto. Anche i calcoli, che sono invece meno frequenti e spesso associati a coliche biliari, possono scomparire dopo il parto per dissoluzione spontanea dovuta al fatto che la bile torna a essere non saturata di colesterolo dopo il parto.

In circa il 10-20% dei soggetti con rapido calo ponderale dovuto a una dieta a bassissimo contenuto calorico si sviluppano calcoli. In uno studio condotto in 600 pazienti che avevano completato 16 settimane di dieta contenente 520 kcal/die, la somministrazione di 600 mg/die di UDCA si dimostrò molto efficace nel prevenire la formazione di calcoli; i calcoli si svilupparono infatti solo nel 3% dei pazienti trattati con UDCA rispetto al 28% di quelli trattati con placebo.

Riassumendo, i calcoli di colesterolo possono formarsi per cause diverse: 1) supersaturazione di colesterolo nella bile; 2) nucleazione di colesterolo monoidrato con successiva formazione di cristalli e sviluppo di calcoli; 3) alterazione della motilità colecistica con ridotto svuotamento e stasi. Altri importanti fattori che predispongono alla formazione dei calcoli di colesterolo sono riassunti nella **tabella 305-1**.

CALCOLI PIGMENTARI I calcoli pigmentari neri sono formati da calcio bilirubinato puro o da complessi simili a polimeri con calcio e glicoproteine della mucina. Sono più comuni in pazienti che presentano stati emolitici

TABELLA 305-1 FATTORI CHE PREDISPONGONO ALLA FORMAZIONE DEI CALCOLI DI COLESTEROLO E PIGMENTARI

Calcoli di colesterolo

1. Fattori demografici/genetici: Prevalenza molto elevata negli indiani nordamericani, indiani cileni e spagnoli cileni, maggiore nell'Europa del Nord e nel Nordamerica che in Asia, molto bassa in Giappone; predisposizione familiare; fattori ereditari
2. Obesità: Normale pool e secrezione di acidi biliari, ma aumentata secrezione biliare di colesterolo
3. Calo ponderale: La mobilizzazione del colesterolo tissutale causa un'aumentata secrezione di colesterolo biliare, ma una diminuzione della circolazione enteroepatica degli acidi biliari
4. Ormoni sessuali femminili
   a. Gli estrogeni stimolano i recettori epatici delle lipoproteine, aumentano la captazione del colesterolo introdotto con la dieta, aumentano la secrezione biliare di colesterolo
   b. Gli estrogeni naturali, gli altri estrogeni e i contraccettivi orali portano a una riduzione della secrezione dei sali biliari e della conversione del colesterolo in esteri colesterinici
5. Invecchiamento: Aumentata secrezione biliare di colesterolo, riduzione del pool degli acidi biliari, ridotta secrezione biliare dei sali biliari
6. Ipomotilità della colecisti responsabile di stasi e formazione di sabbia
   a. Nutrizione parenterale prolungata
   b. Digiuno
   c. Gravidanza
   d. Farmaci come l'octreotide
7. Terapia con clofibrato: Aumentata secrezione biliare di colesterolo
8. Ridotta secrezione di acidi biliari
   a. Cirrosi biliare primitiva
   b. Difetto genetico del gene *CYP7A1*
9. Ridotta secrezione dei fosfolipidi: Difetto genetico del gene *MDR3*
10. Cause varie
    a. Dieta ipercalorica e ad alto contenuto di lipidi
    b. Lesioni del midollo spinale

Calcoli pigmentari

1. Fattori demografici/genetici: Asia, zone rurali
2. Emolisi cronica
3. Cirrosi alcolica
4. Anemia perniciosa
5. Fibrosi cistica
6. Infezione cronica delle vie biliari, infestazioni parassitarie
7. Età avanzata
8. Malattie ileali, resezioni o bypass dell'ileo

TABELLA 305-2 VALUTAZIONE DIAGNOSTICA DELLA COLECISTI

Vantaggi diagnostici	Limitazioni diagnostiche	Commenti
Ecografia della colecisti		
Rapida Identificazione accurata dei calcoli (> 95%) Controllo contemporaneo di colecisti, fegato, vie biliari, pancreas Esame in tempo reale che permette la valutazione del volume e della contrattilità della colecisti Non limitata da ittero o gravidanza Identificazione anche di calcoli molto piccoli	Meteorismo Obesità massiva Ascite	Tecnica di scelta per identificare i calcoli
Radiografia dell'addome		
Basso costo Facilmente disponibile	Resa relativamente bassa Controindicata in gravidanza (?)	Reperti patognomonici nei seguenti casi: Calcoli calcificati Bile di Limey, colecisti "a porcellana" Colecistite enfisematosa Ileo da calcoli
Colecistografia orale		Ampiamente sostituita dall'ecografia della colecisti
Scintigrafia (HIDA, DIDA ecc.)		
Identificazione accurata di ostruzione del dotto cistico Valutazione contemporanea dei dotti biliari	Controindicata in gravidanza (?) Bilirubina sierica > 103-205 μmol/l (6-12 mg/dl) Colecistogramma a bassa risoluzione	Indicata per confermare il sospetto di colecistite acuta; meno sensibile e meno specifica nella colecistite cronica; utile nella diagnosi di colecistopatia alitiasica, soprattutto se eseguita con l'impiego di colecistochinina per valutare lo svuotamento della colecisti

In passato la colecistografia perorale era un'utile procedura per la diagnosi di colelitiasi, ma attualmente è stata soppiantata dall'ecografia. Può essere utilizzata per valutare la pervietà del dotto cistico e la funzione di svuotamento della colecisti. Inoltre, questa indagine è in grado di definire numero e dimensioni dei calcoli e stabilire se siano calcifici.

Composti radioattivi, quali gli acidi iminodiacetici *N*-sostituiti marcati con ^{99m}Tc (HIDA, DIDA, DISIDA ecc.), vengono rapidamente captati dal circolo ed escreti nell'albero biliare in concentrazioni elevate, anche in presenza di un'elevazione, da media a moderata, della bilirubina sierica. La mancata visualizzazione della colecisti in presenza di una normale opacizzazione dei dotti biliari può essere indicativa di ostruzione del dotto cistico, colecistite acuta o cronica e colecistectomia. Il campo di maggiore applicazione di questo tipo di indagini è nella diagnosi della colecistite acuta.

Sintomi della colelitiasi I calcoli diventano sintomatici, di solito, quando causano infiammazione od ostruzione conseguente alla loro migrazione nel dotto cistico o nel coledoco. Il sintomo più comune e specifico è rappresentato dalla colica biliare, che è caratterizzata da un dolore costante e spesso di lunga durata (vedi oltre). L'ostruzione del dotto cistico o del coledoco a opera di un calcolo provoca un aumento della pressione endoluminale e una distensione del viscere che non può essere ridotta da ripetute contrazioni. Il dolore viscerale che ne risulta è caratteristicamente intenso, costante, oppure avvertito come una pressione all'epigastrio o all'ipocondrio destro, frequentemente con irradiazione all'area interscapolare, scapolare destra o alla spalla.

La colica biliare inizia repentinamente e può durare, con notevole intensità, per un periodo di 30 minuti-5 ore, risolvendosi gradualmente o rapidamente. È costante piuttosto che intermittente, come suggerirebbe la parola "colica", che perciò deve essere considerata come un termine inappropriato. Un episodio di dolore biliare che persiste oltre le 5 ore dovrebbe far sorgere il sospetto di una colecistite acuta (vedi oltre). La colica biliare è spesso accompagnata da nausea e vomito. Il persistere di elevati valori di bilirubina sierica è suggestivo di calcoli del coledoco. La presenza di febbre o di brividi durante una colica biliare indica solitamente la comparsa di una complicanza, per esempio di colecistite, pancreatite, colangite. Episodi caratterizzati da vago senso di pienezza epigastrica, dispepsia, eruttazione e flatulenza, soprattutto dopo un pasto ricco di grassi, non devono fare pensare a una colica biliare. Questi sintomi sono spesso riferiti da pazienti con colelitiasi, ma non sono specifici. La colica biliare può essere scatenata da un pasto grasso, dal consumo di un pasto molto abbondante dopo un periodo di digiuno prolungato o anche da un pasto del tutto normale; è frequente durante la notte, poche ore dopo essersi coricati.

cronici (con aumento della bilirubina coniugata nella bile), cirrosi epatica, sindrome di Gilbert o fibrosi cistica. I calcoli colecistici in pazienti con malattie ileali, resezione ileale o bypass ileale sono generalmente anch'essi calcoli pigmentari neri. La circolazione enteroepatica della bilirubina contribuisce alla loro patogenesi in caso di patologia ileale. I calcoli pigmentari bruni sono composti di sali di calcio della bilirubina non coniugata insieme a quantità variabili di colesterolo e proteine. Sono dovuti alla presenza di aumentate quantità di bilirubina non coniugata insolubile nella bile che precipita formando i calcoli. La deconiugazione di un eccesso dei mono- e diglicuronidi solubili della bilirubina può essere dovuta alla β-glicuronidasi endogena, ma può anche verificarsi per idrolisi spontanea. Talvolta l'enzima viene sintetizzato anche in presenza di contaminazione batterica cronica della bile e in questi casi si formano calcoli bruni. La formazione di calcoli di pigmento è frequente soprattutto in Asia ed è spesso associata a infezioni delle vie biliari (Tab. 305-1).

Diagnosi Le procedure normalmente impiegabili per la diagnosi di colelitiasi e di altre patologie della colecisti sono schematizzate nella tabella 305-2. L'ecografia della colecisti è una tecnica molto accurata per la diagnosi di colelitiasi e offre parecchi vantaggi rispetto alla colecistografia (Fig. 305-2*A*). Calcoli di 2 mm di diametro possono essere facilmente visualizzati, purché ci si affidi a criteri diagnostici sicuri (per es., "ombre" acustiche di opacità nel lume della colecisti che si spostano col variare della posizione del paziente per effetto della gravità). Nei centri più specializzati le percentuali di falsi negativi e falsi positivi nella diagnosi ecografica di colelitiasi si aggirano intorno al 2-4%. La sabbia biliare è un materiale a bassa ecogenicità che tipicamente forma uno strato nella porzione inferiore della colecisti. Due caratteristiche permettono di distinguere la sabbia biliare dai calcoli: lo strato si muove con i cambiamenti posturali e non produce ombre acustiche. L'ecografia viene anche utilizzata per valutare lo svuotamento della colecisti.

La radiografia dell'addome senza mezzo di contrasto può evidenziare calcoli che contengono calcio in una quantità sufficiente da essere radiopachi (il 10-15% dei calcoli di colesterolo e dei calcoli misti e circa il 50% dei calcoli pigmentari). La stessa indagine può essere utilizzata anche per la diagnosi di enfisema della colecisti, di colecisti "a porcellana", di sabbia biliare o di ileo da calcoli.

Storia naturale Il riscontro di colelitiasi in pazienti asintomatici o con sintomi non riferibili a tale patologia è un problema clinico molto comune. La storia naturale dei calcoli "silenti" o asintomatici della colecisti è stata oggetto di numerose controversie. Uno studio effettuato in pazienti prevalentemente maschi con calcolosi asintomatica suggerisce che il rischio cumulativo per lo sviluppo di sintomi o complicanze tali da richiedere l'intervento chirurgico è relativamente basso: del 10% a 5 anni, del 15% a 10 e del 18% a 15 anni. È stato osservato che pazienti rimasti asintomatici per 15 anni non avevano molte probabilità di diventare sintomatici nel successivo follow-up e che la maggior parte dei pazienti con complicanze della malattia litiasica aveva *precedentemente* accusato sintomi premonitori. Le stesse conclusioni sono valide per i diabetici con calcoli silenti. L'analisi decisionale ha suggerito che: 1) il rischio di morte dovuto a colelitiasi durante l'attesa vigile è basso; 2) la colecistectomia profilattica non è indicata.

Le complicanze che impongono l'intervento chirurgico sembrano essere molto più frequenti nei pazienti che hanno avuto dolori biliari. I pazienti giovani con colelitiasi hanno maggiori probabilità di divenire sintomatici rispetto ai pazienti che hanno superato i 60 anni di età al momento della prima diagnosi. I pazienti con litiasi biliare e diabete mellito sarebbero più predisposti a sviluppare complicanze settiche, ma l'entità di tale rischio non è stata ancora ben definita.

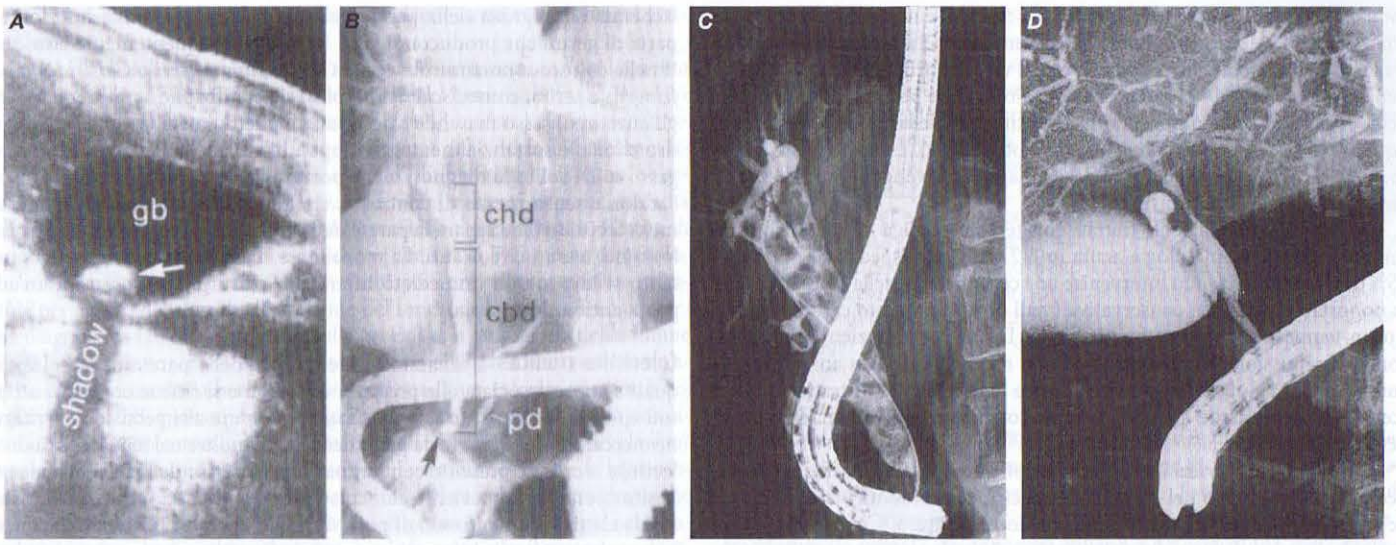


FIGURA 305-2 Immagini ecografiche e radiologiche delle vie biliari. *A.* Ecografia che evidenzia una colecisti (*gallbladder, gb*) distesa contenente un unico grosso calcolo (*freccia*) che dà luogo a un'ombra acustica (*shadow*). ***B.*** Colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE) che dimostra un aspetto anatomico normale dell'albero biliare. Oltre all'endoscopio e a una voluminosa colecisti verticale, ripiena di mezzo di contrasto, sono evidenti il dotto epatico comune (*common hepatic duct, chd*), il coledoco (*common bile duct, cbd*) e il dotto pancreatico (*pancreatic duct, pd*). La *freccia* indica la papilla di Vater. ***C.*** Colangiografia transepatica percutanea che dimostra la presenza di coledocolitiasi. Le vie biliari sono dilatate e contengono calcoli radiotrasparenti multipli. ***D.*** CPRE che evidenzia una colangite sclerosante.

CALCOLOSI DELLA COLECISTI

TERAPIA CHIRURGICA Il rischio di sviluppare sintomi o complicanze tali da richiedere un intervento chirurgico è molto basso (pari all'1-2% annuo) nella maggior parte dei pazienti asintomatici. In ogni caso, l'indicazione a una colecistectomia profilattica in presenza di colelitiasi deve essere basata su tre fattori fondamentali: 1) presenza di sintomi così frequenti o così importanti da interferire con la normale vita del paziente; 2) presenza di una pregressa complicanza della malattia, per esempio una storia di colecistite acuta, pancreatite, fistola colecistica ecc.; 3) presenza di una concomitante condizione che aumenta il rischio di complicanze (per es., colecisti calcificata o a porcellana, colesterolosi, adenomiomatosi, colecisti esclusa alla colecistografia perorale e/o precedenti attacchi di colecistite acuta, indipendentemente dalla momentanea presenza di sintomi). I pazienti con calcoli molto voluminosi (di diametro >3 cm) o che si sono formati in una colecisti con anomalie congenite possono essere presi ugualmente in considerazione per un'eventuale colecistectomia profilattica. Sebbene la giovane età sia un fattore sfavorevole nei pazienti asintomatici, pochi specialisti raccomanderebbero, attualmente, l'esecuzione di routine della colecistectomia in tutti i pazienti giovani con litiasi asintomatica. La colecistectomia laparoscopica è un approccio con invasività minima per la rimozione della colecisti e dei suoi calcoli. In ragione della significativa riduzione della durata del ricovero ospedaliero, della minima disabilità e del costo dell'intervento, questa è la procedura di scelta per la maggior parte dei pazienti candidati a una colecistectomia elettiva.

Dall'analisi di numerosi studi che hanno coinvolto oltre 4000 pazienti sottoposti a colecistectomia laparoscopica è emerso che: 1) complicanze si verificano in circa il 4% dei pazienti; 2) la conversione in una laparotomia è necessaria nel 5% dei casi; 3) il tasso di mortalità è estremamente basso (<0,1%); 4) le lesioni alle vie biliari sono rare (0,2-0,5%), sebbene più frequenti rispetto alla colecistectomia a cielo aperto. Questi dati dimostrano chiaramente perché la colecistectomia laparoscopica sia diventata la tecnica ottimale per il trattamento della colelitiasi sintomatica.

TERAPIA MEDICA: DISSOLUZIONE DEI CALCOLI L'acido ursodesossicolico (*ursodeoxycolic acid*, UDCA) riduce la saturazione della bile da parte del colesterolo e sembra produrre anche una fase lamellare, liquida, cristallina nella bile, permettendo la dispersione del colesterolo dai calcoli con meccanismo fisico-chimico. L'UDCA ritarda anche la nucleazione dei cristalli di colesterolo. Nel 50% dei pazienti attentamente selezionati con colecisti funzionante e calcoli radiotrasparenti di diametro inferiore ai 10 mm si ottiene la dissoluzione completa entro 6 mesi-2 anni con UDCA alla dose di 8-10 mg/die per kg di peso corporeo. La maggiore percentuale di successo (>70%) si osserva nei pazienti con calcoli piccoli (<5 mm), radiotrasparenti e galleggianti. Tuttavia, non più del 10% dei pazienti con colelitiasi sintomatica è candidato a questo trattamento. Comunque, oltre alla recidiva dei calcoli (30-50% in un follow-up di 3-5 anni), vi è anche il problema legato all'assunzione di un farmaco costoso per un periodo fino a 2 anni. I vantaggi e il successo della colecistectomia laparoscopica hanno ridotto in misura notevole il ruolo della dissoluzione dei calcoli, limitandolo ai pazienti che rifiutano la colecistectomia in elezione o non sono candidati a questo intervento. Tuttavia, i pazienti con calcoli di colesterolo che sviluppano coledocolitiasi dopo colecistectomia dovrebbero essere sottoposti a terapia a lungo termine con UDCA.

COLECISTITE ACUTA E CRONICA

Colecistite acuta La colecistite acuta consegue in genere all'ostruzione del dotto cistico a opera di un calcolo. La risposta infiammatoria può essere attribuita a tre tipi di meccanismi: 1) *infiammazione meccanica* provocata da un aumento della pressione intraluminale e della distensione, con conseguente ischemia della mucosa e della parete della colecisti; 2) *infiammazione chimica* causata dalla liberazione di lisolecitina (per azione della fosfolipasi sulla lecitina biliare) e di altri fattori tissutali locali; 3) *infiammazione batterica*, che rappresenta un fattore eziologico importante nel 50-85% dei casi di colecistite acuta. I microrganismi più frequentemente isolati dalle colture di bile colecistica di questi pazienti sono rappresentati da *Escherichia coli*, specie di *Klebsiella*, *Streptococcus* di gruppo D, specie di *Staphylococcus* e specie di *Clostridium*.

Clinicamente, la colecistite acuta esordisce spesso come un dolore biliare progressivamente ingravescente. Circa il 60-70% di questi pazienti riferisce di avere avuto precedenti attacchi con caratteristiche simili che si sono poi risolti spontaneamente. A mano a mano che l'episodio progredisce, il dolore tende, tuttavia, a divenire più generalizzato nell'ambito del quadrante addominale superiore destro. Come nel caso della colica biliare, il dolore della colecistite può irradiarsi alla regione interscapolare, alla scapola destra o alla spalla. Si possono sviluppare anche segni di irritazione peritoneale quali un aumento del dolore con il movimento o con la respirazione profonda. Il paziente lamenta in genere anoressia e spesso nausea; anche il vomito è abbastanza comune e può portare a sintomi e segni di riduzione del volume circolatorio ed extracellulare. L'ittero è raramente precoce nel corso della colecistite acuta, ma può verificarsi quando l'edema infiammatorio coinvolge i dotti biliari e i linfonodi circostanti.

Caratteristicamente è presente febbre non elevata e raramente il paziente accusa brividi scuotenti e sensazione di freddo. L'ipocondrio destro si presenta quasi invariabilmente dolente alla palpazione; una colecisti aumentata di volume e tesa è palpabile nel 25-50% dei casi. L'inspirazione profonda e il colpo di tosse durante la palpazione sottocostale dell'ipocondrio destro determinano in genere un'accentuazione della sintomatologia dolorosa e un arresto dell'atto inspiratorio (segno di Murphy). Sono frequenti il riscontro di positività del segno di Blumberg in ipocondrio destro, la distensione addominale e la riduzione della peristalsi da ileo paralitico, mentre in assenza di perforazione generalmente non si riscontrano segni di peritonite generalizzata o contrattura addominale.

La diagnosi di colecistite acuta viene generalmente posta sulla base di una storia caratteristica e dell'esame obiettivo. La triade di dolore a esordio improvviso nel quadrante superiore destro, febbre e leucocitosi è altamente indicativa. Tipicamente la leucocitosi oscilla tra 10000 e 15000 cellule/μl, con deviazione a sinistra della formula leucocitaria. La bilirubina sierica è

modicamente aumentata (<85,5 μmol/l o 5 mg/dl) in meno della metà dei pazienti, mentre circa un quarto ha una modesta elevazione delle aminotrasferasi (solitamente inferiore a 5 volte il valore normale). L'ecografia evidenzia i calcoli nel 90-95% dei casi ed è altresì utile per individuare i segni della colecistite, che comprendono ispessimento della parete, presenza di liquido pericolecistico e dilatazione del dotto cistico. La scintigrafia biliare (per es., con HIDA) può confermare la diagnosi se vengono visualizzate le vie biliari ma non la colecisti.

Circa il 75% dei pazienti trattati con terapia medica va incontro a remissione della sintomatologia acuta in 2-7 giorni di ospedalizzazione. Nel 25% dei casi, tuttavia, può intervenire una complicanza della colecistite acuta nonostante la terapia conservativa (vedi oltre). In questo caso è necessario un tempestivo intervento chirurgico. Del 75% dei pazienti che va incontro a remissione, il 25% presenta una recidiva entro un anno e il 60% entro 6 anni. Valutando la storia naturale della malattia, il trattamento di scelta per la colecistite acuta è l'intervento chirurgico precoce, quando ve ne sia la possibilità.

La *sindrome di Mirizzi* è una rara complicanza in cui un calcolo si incunea nel dotto cistico o nel collo della colecisti causando una compressione del coledoco che porta a occlusione coledocica e ittero. L'ecografia mostra i calcoli situati al di fuori del dotto epatico. La colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE) o la colangiografia percutanea transepatica (*percutaneous transhepatic cholangiography*, PTC) di solito dimostrano la caratteristica compressione estrinseca del coledoco. L'intervento chirurgico consiste nel rimuovere il dotto cistico, la colecisti e il calcolo incuneato. La diagnosi preoperatoria di sindrome di Mirizzi è importante per evitare lesioni del coledoco.

COLECISTITE ALITIASICA Nel 5-10% dei pazienti con colecistite acuta non si riscontrano calcoli che ostruiscono il dotto cistico durante l'intervento chirurgico. In più del 50% di tali casi non si trova una spiegazione per l'infiammazione alitiasica. Un rischio maggiore di sviluppare questa condizione è associato in particolare a gravi traumi o ustioni, puerperio dopo un parto prolungato, interventi di chirurgia maggiore (non sulle vie biliari) e ortopedici durante la fase post-operatoria. Può complicare periodi prolungati di nutrizione parenterale. In qualche caso, la presenza di sabbia biliare nel dotto cistico può essere responsabile di tale patologia. Altri fattori in grado di precipitare la colecistite alitiasica sono: vasculite, adenocarcinoma ostruttivo della colecisti, diabete mellito, torsione della colecisti, infezioni batteriche "rare" della colecisti (per es., da *Leptospira, Streptococcus, Salmonella* o *Vibrio cholerae*) e infestazioni parassitarie della colecisti. La colecistite alitiasica può essere osservata in una varietà di altri processi patologici sistemici (sarcoidosi, cardiopatia, tubercolosi, sifilide, actinomicosi ecc.).

Sebbene le manifestazioni cliniche della colecistite alitiasica siano indistinguibili da quelle della colecistite litiasica, il quadro clinico di un'infiammazione acuta della colecisti che complica una malattia grave sottostante è caratteristico della malattia alitiasica. In alcuni casi l'ecografia, la tomografia computerizzata (TC) e gli esami con radioisotopi, che evidenziano una colecisti voluminosa, tesa, statica, senza calcoli e con svuotamento ridotto per un periodo di tempo prolungato, possono essere utili dal punto di vista diagnostico. L'incidenza di complicanze della colecistite alitiasica supera quella della colecistite litiasica. Il successo nel trattamento della colecistite acuta alitiasica sembra dipendere in primo luogo dalla diagnosi precoce e da un intervento chirurgico con controllo molto accurato della fase post-operatoria.

COLECISTOPATIA ALITIASICA Alterazioni della motilità della colecisti possono causare dolore biliare ricorrente in pazienti senza calcoli nella colecisti; l'infusione di un octapeptide della colecistochinina (CCK) può essere utilizzata per misurare la frazione di eiezione della colecisti durante scintigrafia colecistica. Dal punto di vista chirurgico si possono osservare patologie quali la colecistite cronica, l'ipertrofia della muscolatura colecistica e/o un dotto cistico marcatamente ristretto. Alcuni di questi pazienti possono avere sofferto in precedenza di una patologia colecistica. I criteri usati per identificare i pazienti affetti da colecistopatia alitiasica sono i seguenti: 1) episodi ricorrenti di dolore all'ipocondrio destro, caratteristico delle vie biliari; 2) frazione di eiezione inferiore al 40% alla scintigrafia della colecisti con colecistochinina; 3) infusione di colecistochinina che riproduce il dolore del paziente. Un ulteriore indizio sarebbe quello di identificare una colecisti di grosse dimensioni all'ecografia. Dovrebbe essere infine ricordato che anche la disfunzione dello sfintere di Oddi può causare dolore ricorrente all'ipocondrio destro e alterazioni della scintigrafia con colecistochinina.

COLECISTITE ENFISEMATOSA Si ritiene che la cosiddetta colecistite enfisematosa abbia inizio con una colecistite acuta (con o senza calcoli), seguita da ischemia o gangrena della parete della colecisti e successiva infezione da parte di germi che producono gas. I batteri più frequentemente riscontrati nelle colture sono anaerobi come *Clostridium welchii* o *Clostridium perfringens* e aerobi come *Escherichia coli*. Tale condizione è più frequente negli anziani di sesso maschile e nei pazienti affetti da diabete mellito. Il quadro clinico è sostanzialmente sovrapponibile a quello della colecistite non gassosa. Di solito la diagnosi viene posta sulla base di una radiografia dell'addome senza mezzo di contrasto, che mostra la presenza di gas nel lume colecistico (che separa la parete della colecisti formando un tipico anello) o nei tessuti circostanti. La morbilità e la mortalità sono elevate e pertanto si impone un immediato intervento chirurgico associato a un'adeguata antibioticoterapia.

Colecistite cronica L'infiammazione cronica della parete della colecisti è quasi sempre associata alla presenza di calcoli e si ritiene consegua a ripetuti episodi di colecistite acuta o subacuta, oppure alla persistente irritazione meccanica della parete da parte dei calcoli. Inoltre nel 25% dei casi di colecistite cronica è presente contaminazione batterica della bile. Sebbene tale situazione, in un paziente con colecistite *cronica* sottoposto a colecistectomia elettiva, aumenti solo di poco il rischio operatorio. La colecistite cronica può rimanere asintomatica per anni, diventare sintomatica o evolvere verso la forma acuta, oppure manifestarsi con complicanze (vedi oltre).

Complicanze della colecistite • ***EMPIEMA E IDROPE*** Di solito l'empiema della colecisti è il risultato della progressione della colecistite acuta, con ostruzione persistente del dotto cistico, verso una sovrainfezione della bile ristagnante con germi piogeni. Il quadro clinico è simile a quello della colangite, con febbre elevata, dolore al quadrante superiore destro, leucocitosi marcata e, spesso, stato di prostrazione. L'empiema della colecisti si associa a un rischio elevato di sepsi da batteri Gram-negativi e/o perforazione. Pertanto, di fronte al sospetto diagnostico di empiema della colecisti è necessario procedere immediatamente all'intervento chirurgico, sotto adeguata copertura antibiotica.

Anche l'idrope e il mucocele della colecisti possono conseguire all'ostruzione del dotto cistico, di solito provocata da un voluminoso calcolo solitario. In tale situazione il lume ostruito viene progressivamente disteso, dopo un certo periodo di tempo, da muco (mucocele) o da un trasudato chiaro (idrope), prodotto dalle cellule dell'epitelio mucoso. All'esame obiettivo è possibile apprezzare una massa visibile, facilmente palpabile, non dolente, che talvolta si estende dall'ipocondrio destro alla fossa iliaca destra. Il paziente con idrope della colecisti è spesso asintomatico, anche se talvolta viene riferita una sintomatologia dolorosa cronica all'ipocondrio destro. È indicata la colecistectomia, dal momento che tale condizione patologica può andare incontro a complicanze quali empiema, perforazione o gangrena.

GANGRENA E PERFORAZIONE La gangrena della colecisti consegue all'ischemia della parete con necrosi a chiazze o completa. Le cause spesso includono una marcata distensione della colecisti, vasculite, diabete mellito, empiema o torsione che determina un'occlusione arteriosa. La gangrena di solito predispone alla perforazione della colecisti, che può d'altra parte verificarsi anche in corso di colecistite cronica senza alcun segno premonitore. Una *perforazione localizzata* è generalmente tamponata dall'omento o da aderenze prodotte dalle infiammazioni ricorrenti della colecisti. Una sovrainfezione batterica del contenuto della colecisti ostruita porta alla formazione di ascesso. Per la maggior parte dei pazienti il trattamento di scelta è la colecistectomia, mentre nei casi più gravi è opportuno praticare anche un drenaggio dell'ascesso. La *perforazione libera*, meno comune, è associata a una mortalità di circa il 30%. Questi pazienti possono avere un'improvvisa e temporanea riduzione del dolore all'ipocondrio destro, dovuta alla decompressione della colecisti distesa: tale evento è seguito dalla comparsa di segni di peritonite generalizzata.

FORMAZIONE DI FISTOLE E ILEO BILIARE La *fistolizzazione* in un organo adiacente alla parete della colecisti può far seguito all'infiammazione e alla successiva adesione delle due strutture. Le fistole nel duodeno sono le più comuni, seguite, in ordine di frequenza, da quelle interessanti la flessura epatica, lo stomaco o il digiuno, la parete addominale e la pelvi renale. Clinicamente "silenti", le fistole bilioenteriche, che costituiscono una complicanza della colecistite cronica acuta, sono state osservate nel 5% dei pazienti sottoposti a colecistectomia. Le fistole colecistoenteriche asintomatiche possono essere talvolta diagnosticate all'esame radiologico dell'addome senza mezzo di contrasto quando è presente gas nell'albero biliare. Sia gli studi radiografici con pasto baritato sia l'esplorazione endoscopica del canale gastroenterico superiore o del colon possono evidenziare la presenza di fistole. Il trattamento di un paziente sintomatico consiste, di solito,

nella colecistectomia con esplorazione del coledoco ed escissione del tratto fistoloso.

L'*ileo da calcoli* è determinato da un'ostruzione meccanica conseguente al passaggio di un voluminoso calcolo biliare nel lume intestinale. Il calcolo generalmente penetra nel duodeno attraverso una fistola colecistoenterica. Il punto in cui avviene l'ostruzione da parte del calcolo è di solito a livello della valvola ileocecale, purché il tratto più prossimale di intestino tenue sia di calibro normale. La maggior parte dei pazienti non riferisce una storia di pregressi sintomi a carico delle vie biliari o elementi indicativi di colecistite acuta o fistolizzazione. Si ritiene che i calcoli di grosse dimensioni, con diametro superiore a 2,5 cm, predispongano alla formazione di fistole per effetto della graduale erosione del fondo della colecisti. La conferma diagnostica talvolta è possibile sulla base di una radiografia dell'addome senza mezzo di contrasto (per es., ostruzione dell'intestino tenue con distensione gassosa dell'albero biliare e presenza di un calcolo calcificato ectopico) o di studi ripetuti del tratto gastroenterico superiore (fistola colecistoduodenale con ostruzione dell'intestino tenue a livello della valvola ileocecale). La procedura di scelta per risolvere l'ostruzione rimane la laparotomia con estrazione (o propulsione nel colon) del calcolo; si consiglia anche la contemporanea eliminazione di eventuali grossi calcoli presenti nella colecisti. In generale dovrebbero residuare solo la colecisti e il suo punto di attacco all'intestino.

SABBIA BILIARE (LATTE DI CALCIO) E COLECISTI A PORCELLANA Nel lume della colecisti possono essere secreti sali di calcio in concentrazione sufficiente a produrre la precipitazione del calcio, con diffusa e tenue opacizzazione della bile o un'immagine di stratificazione all'interno della colecisti alla radiografia dell'addome senza mezzo di contrasto. Questa condizione, comunemente detta sabbia biliare o bile a latte di calcio, è in genere clinicamente silente; in questi casi, tuttavia, viene raccomandata l'effettuazione di una colecistectomia, quando essa frequentemente si complica con un'idrope della colecisti. Nella cosiddetta *colecisti a porcellana* si ha la deposizione di sali di calcio nella parete di una colecisti sede di un processo infiammatorio cronico e tale fenomeno può essere facilmente diagnosticato mediante radiografia senza mezzo di contrasto dell'addome. Anche in questo caso viene consigliata la colecistectomia, poiché questa patologia si associa a un aumentato rischio di sviluppare un carcinoma della colecisti.

T COLECISTITE ACUTA

TERAPIA MEDICA Sebbene l'intervento chirurgico costituisca il cardine terapeutico della colecistite acuta e delle sue complicanze, può rendersi necessario, prima della colecistectomia, un breve periodo in ambiente ospedaliero. Si deve infatti procedere alla sospensione dell'alimentazione per os, all'aspirazione nasogastrica, se indicata, alla correzione delle eventuali alterazioni idroelettrolitiche e alla riduzione del volume extracellulare. Come analgesici vengono in genere somministrati meperidina o antinfiammatori non steroidei, dal momento che questi composti, rispetto alla morfina, inducono un minore spasmo dello sfintere di Oddi. Nei pazienti con colecistite acuta grave è opportuno instaurare una terapia antibiotica per via endovenosa, anche se nei primi stadi del processo infiammatorio non è evidenziabile una sovrainfezione batterica biliare. La terapia antibiotica è rivolta ai più comuni microrganismi probabilmente presenti, che sono *E. coli*, *Klebsiella* spp. e *Streptococcus* spp. Gli antibiotici che risultano efficaci comprendono le ureido-penicilline quali la piperacillina e la mezlocillina, l'ampicillina-sulbactam, la ciprofloxacina, la moxifloxacina e le cefalosporine di terza generazione. Se si sospetta una colecistite gangrenosa o enfisematosa, si dovrebbe assicurare anche una copertura contro gli anaerobi utilizzando un farmaco quale il metronidazolo. L'imipenem e il meropenem sono antibiotici parenterali con potente azione ad ampio spettro su tutti i batteri che causano colangite ascendente. Essi, tuttavia, vanno utilizzati solo in caso di infezioni gravi o potenzialmente letali, dopo il fallimento di altri regimi terapeutici (vedi Cap. 143). Nei pazienti che assumono gli antibiotici si osserva una riduzione delle complicanze post-operatorie, quali infezione della ferita, ascessi o sepsi.

TERAPIA CHIRURGICA È ancora oggetto di controversia la scelta del momento più opportuno per eseguire l'intervento chirurgico in un paziente con colecistite acuta. La tendenza attuale è quella di operare precocemente; ciò riflette la necessità di ricoveri ospedalieri brevi. Una colecistectomia o una colecistostomia d'urgenza (emergenza chirurgica) sono indicate, probabilmente, nella maggior parte dei pazienti con complicanze, sospette o accertate, quali empiema, colecisti enfisematosa o perforazione. Anche con una terapia medica appropriata, sino nel 30% dei pazienti con colecistite acuta non complicata non si osserva una risoluzione della sintomatologia, mentre l'evoluzione dell'attacco o il sopraggiungere di complicanze rende necessario un intervento chirurgico precoce (entro 24-72 ore). Le complicanze tecniche dell'intervento non sono diverse, sia che la colecistectomia venga praticata precocemente sia come intervento d'elezione. L'indicazione per una colecistectomia d'elezione esiste, probabilmente, in quei pazienti in cui le condizioni cliniche complessive rendono inaccettabile il rischio operatorio legato a un intervento d'urgenza e in quelli in cui la diagnosi di colecistite acuta non è certa. La colecistectomia da effettuare in tempi brevi rimane, comunque, il trattamento di scelta per la maggior parte dei pazienti con colecistite acuta. Il tasso di mortalità per colecistectomia d'urgenza è, nella maggior parte dei centri, intorno al 3%, mentre il rischio legato a interventi d'elezione o effettuati precocemente è approssimativamente pari allo 0,5% nei pazienti di età inferiore a 60 anni. Naturalmente il rischio operatorio aumenta in presenza di patologie a carico di altri apparati, legate all'età, nonché di complicanze a breve e lungo termine della colecistopatia. Nei pazienti in gravi condizioni o debilitati affetti da colecistite, può essere praticata una colecistostomia con drenaggio della colecisti. In un secondo tempo potrà essere eseguita una colecistectomia d'elezione.

Complicanze post-colecistectomia Le complicanze precoci includono atelettasia e altre alterazioni polmonari, formazione di un ascesso (spesso a livello subfrenico), emorragie esterne o interne, fistola bilioenterica e deiscenza biliare. L'ittero può indicare assorbimento di bile da una raccolta intraddominale causata da deiscenza biliare o un'ostruzione meccanica del coledoco da parte di calcoli ritenuti, coaguli di sangue intraduttali o compressione estrinseca. L'esecuzione di routine di una colangiografia intraoperatoria in corso di colecistectomia ha contribuito a ridurre l'incidenza di queste complicanze precoci.

Nel complesso, la colecistectomia è un intervento con un'elevata percentuale di successo, che nel 75-90% dei pazienti determina una remissione, totale o quasi, della sintomatologia preoperatoria. La causa più comune di persistenza dei sintomi dopo colecistectomia è rappresentata da patologie di origine non biliare sfuggite alla diagnosi (per es., esofagite da reflusso, ulcera peptica, pancreatite o, più spesso, sindrome dell'intestino irritabile). In una piccola percentuale di pazienti, tuttavia, la causa può essere rappresentata da un'alterazione dei dotti biliari extraepatici. Le cosiddette sindromi post-colecistectomia possono essere dovute a: 1) stenosi delle vie biliari; 2) calcoli biliari ritenuti; 3) sindrome del moncone del dotto cistico; 4) stenosi o discinesia dello sfintere di Oddi; 5) diarrea o gastrite da sali biliari.

SINDROME DEL MONCONE DEL DOTTO CISTICO In assenza di calcoli ritenuti, dimostrabili mediante colangiografia, una sintomatologia simile a quella di una colica biliare o colecistica è stata frequentemente attribuita alla presenza di un lungo dotto cistico residuo (>1 cm) (sindrome del moncone del dotto cistico). Un'analisi attenta rivela che i disturbi post-colecistectomia sono da attribuire ad altre cause nella maggior parte dei pazienti in cui la sintomatologia era inizialmente ricondotta all'esistenza di un moncone lungo del dotto cistico. Di conseguenza, prima di attribuire i sintomi postcolecistectomia a una sindrome del moncone del dotto cistico si dovrebbe valutare attentamente il possibile ruolo di altri fattori.

DISFUNZIONE PAPILLARE, STENOSI PAPILLARE, SPASMO DELLO SFINTERE DI ODDI E DISCINESIA BILIARE Stenosi della papilla, disfunzione papillare, spasmo dello sfintere di Oddi e discinesia biliare possono causare i sintomi tipici di una colica biliare uniti a segni di ostruzione biliare ricorrente. La stenosi della papilla è spesso la conseguenza di un'infiammazione acuta o cronica della papilla di Vater o di un'iperplasia ghiandolare del segmento papillare. La stenosi papillare viene definita da cinque criteri: 1) dolore addominale ai quadranti superiori, generalmente riferito a livello epigastrico o all'ipocondrio destro; 2) alterazione degli indici epatici; 3) dilatazione del dotto biliare comune dimostrata mediante CPRE; 4) rallentato deflusso del mezzo di contrasto dal dotto (superiore a 45 minuti); 5) aumento della pressione basale dello sfintere di Oddi, evento peraltro di scarso significato. La colangio-RM è una valida alternativa alla CPRE quando CPRE e/o manometria biliare non siano disponibili o eseguibili. Nei pazienti con stenosi papillare la scintigrafia epatica quantitativa spesso dimostra rallentato transito dal coledoco all'intestino, dilatazione duttale e alterazione della dinamica funzionale. Questa metodica può essere utilizzata prima e dopo sfinterotomia per verificare se è migliorato il deflusso biliare. La terapia della stenosi papillare consiste nell'eseguire una sfinteroplastica per via endoscopica o chirurgica, allo scopo di assicurare la pervietà delle porzioni distali dei dotti biliare e pancreatico. Maggiore è il numero dei fattori diagnostici sopra indicati presenti nel paziente, maggiore è la probabilità che la stenosi papillare sia di grado tale da giustificare l'intervento correttivo. I fattori a favore dell'esecuzione della sfinterotomia sono: 1) lunga durata dei sintomi; 2) mancata risposta al trattamento sintomatico; 3) presenza di grave compromissione generale; 4) preferenza del paziente per la sfinterotomia rispetto alla chirurgia (dopo che al paziente siano stati riferiti i rischi di entrambe le procedure).

I criteri per la diagnosi di discinesia dello sfintere di Oddi sono ancora più controversi di quelli utilizzati per la diagnosi di stenosi della papilla. La discinesia dipende dai seguenti meccanismi: spasmo dello sfintere, sensibilità da denervazione risultante in ipertono, alterazione della successione e della frequenza delle onde di contrazione sfinteriche. Nei pazienti in cui risulta vana la ricerca di un'altra causa di dolore e con dati colangiografici e manometrici compatibili con la diagnosi di discinesia biliare, si utilizza una terapia medica con nitriti o anticolinergici per ottenere il rilassamento farmacologico dello sfintere. La sfinterotomia biliare endoscopica e la sfinteroplastica chirurgica sono indicate nei pazienti che non rispondono nell'arco di 2-3 mesi a questa terapia medica e, in particolare, in quelli con elevata pressione basale dello sfintere di Oddi. La sfinterotomia biliare endoscopica è diventata una procedura molto utilizzata per rimuovere i calcoli dal coledoco e per altri problemi biliari o pancreatici.

Diarrea e gastrite indotte dai sali biliari I pazienti colecistectomizzati possono presentare sintomi dispeptici che sono stati attribuiti a un reflusso duodeno-gastrico di bile. Tuttavia, vi sono pochi dati validi che mettono in relazione questi sintomi con la gastrite biliare dopo colecistectomia. La colecistectomia determina modificazioni persistenti del transito intestinale e questi cambiamenti hanno un effetto evidente sulle abitudini intestinali. La colecistectomia abbrevia il tempo di transito intestinale accelerando il passaggio delle feci attraverso il colon, con particolare accelerazione nel colon di destra, il che causa un aumento del deflusso di bile nel colon e un cambiamento nella composizione degli acidi biliari, con maggiore produzione di acidi biliari secondari che stimolano maggiormente la diarrea. Una diarrea abbastanza grave, cioè con 3-4 scariche al giorno, può essere classificata come diarrea postcolecistectomia e si verifica nel 5-10% dei pazienti sottoposti a colecistectomia elettiva. Il trattamento con agenti che sequestrano gli acidi biliari, come la colestiramina o il colestipolo, è spesso efficace nell'attenuare questa fastidiosa diarrea.

COLECISTOSI IPERPLASTICHE

Le *colecistosi iperplastiche* sono un gruppo di colecistopatie caratterizzate da un'eccessiva proliferazione dei normali componenti tissutali.

L'*adenomiomatosi* è caratterizzata da una proliferazione benigna dell'epitelio di superficie della colecisti con formazioni simil-ghiandolari, seni extramurali, stenosi trasversali e/o formazioni nodulari fundiche ("adenomi" o "adenomiomi"). Mediante colecistografia perorale con mezzo di contrasto concentrato possono essere evidenziate estroflessioni sacciformi della mucosa, indicate come *seni di Rokitansky-Aschoff*. Possono essere anche osservati difetti di riempimento evidenziabili come increspature.

La *colesterolosi* è caratterizzata da un abnorme deposito di materiale lipidico, soprattutto esteri di colesterolo all'interno dei macrofagi, nella lamina propria della parete della colecisti. Nella forma diffusa ("colecisti a fragola") la colecisti appare di colore rosso mattone, punteggiata di macchie lipidiche di colore giallo brillante. La forma localizzata è caratterizzata dalla presenza a livello della parete della colecisti di "polipi di colesterolo" isolati o multipli. In circa la metà dei casi sono presenti calcoli di colesterolo. La colecistectomia è indicata sia per l'adenomiomatosi sia per la colesterolosi se sono presenti sintomi o calcoli colecistici.

La prevalenza di polipi della colecisti nella popolazione adulta è di circa il 5%, con una marcata predominanza nel sesso maschile. Nei pazienti asintomatici con polipi della colecisti di dimensioni inferiori a 10 mm sono stati osservati pochi cambiamenti significativi nel corso di 5 anni. La colecistectomia è raccomandata nei pazienti sintomatici, come pure in quelli asintomatici di età superiore a 50 anni e nei pazienti i cui polipi hanno un diametro maggiore di 10 mm, oppure sono associati a calcoli biliari o mostrano un aumento di dimensioni nel corso di successivi controlli ecografici.

MALATTIE DEI DOTTI BILIARI

ANOMALIE CONGENITE

Atresia e ipoplasia delle vie biliari L'atresia e l'ipoplasia dei dotti biliari extra- e intraepatici di grande calibro rappresentano le più frequenti anomalie di rilevanza clinica nell'infanzia. Il quadro clinico consiste nella comparsa di un grave ittero ostruttivo nel corso del primo mese di vita con feci scarsamente colorate (acoliche). Quando un'atresia delle vie biliari viene sospettata sulla base di dati clinici, laboratoristici e radiologici, la diagnosi va confermata con l'esplorazione chirurgica e una colangiografia intraoperatoria. In circa il 10% dei casi l'anomalia è correggibile mediante l'esecuzione di una coledocodigiunostomia con tecnica Roux-en-Y, mentre nel rimanente 90% si può tentare di ristabilire, perlomeno parzialmente, il flusso biliare con l'intervento di Kasai (portoenterostomia epatica). La maggior parte dei pazienti, inclusi quelli nei quali è stata effettuata con successo l'anastomosi bilioenterica, col tempo sviluppa colangite cronica, fibrosi epatica diffusa e ipertensione portale.

Cisti del coledoco Una dilatazione cistica può interessare la porzione libera del coledoco (cisti del coledoco propriamente detta) oppure presentarsi sotto forma di diverticolo del suo segmento intraduodenale. In quest'ultima condizione, il reflusso cronico di succo pancreatico nell'albero biliare può indurre infiammazione e stenosi delle vie biliari extraepatiche, con conseguente colangite e ostruzione biliare. Data la gradualità di tale processo, in circa il 50% dei pazienti la sintomatologia non si manifesta prima del decimo anno di vita. La diagnosi può essere posta mediante ecografia, TC addominale, colangio-RM o colangiografia. Solo un terzo dei pazienti presenta la classica triade costituita da dolore addominale, ittero e massa addominale. Il riscontro ecografico di una cisti separata dalla colecisti dovrebbe suggerire la diagnosi di cisti coledocica, che viene confermata dalla dimostrazione dell'ingresso nella cisti dei dotti biliari extraepatici. La terapia chirurgica consiste nell'asportazione della "cisti" con anastomosi bilioenterica. I pazienti con cisti del coledoco presentano un aumento del rischio di sviluppare un colangiocarcinoma.

Ectasia biliare congenita La dilatazione cistica dei dotti biliari intraepatici può interessare i rami intraepatici principali (malattia di Caroli) o i dotti inter- e intralobulari (fibrosi epatica congenita), oppure entrambi contemporaneamente. Le manifestazioni cliniche della malattia di Caroli includono colangite ricorrente, raccolte ascessuali all'interno e all'esterno dei dotti interessati e, spesso, formazione di calcoli in alcuni tratti dei rami biliari intraepatici ectasici. L'ecografia, la colangio-RM e la TC hanno un notevole valore diagnostico nel dimostrare la dilatazione cistica dei dotti biliari intraepatici; di solito viene instaurato un trattamento antibiotico, allo scopo di limitare la frequenza e la gravità delle recidive di colangite. Frequentemente la malattia evolve verso una cirrosi biliare secondaria con ipertensione portale, amiloidosi, ostruzione biliare extraepatica, colangiocarcinoma o episodi ricorrenti di sepsi con formazione di ascessi epatici.

COLEDOCOLITIASI

Fisiopatologia e manifestazioni cliniche Il passaggio di calcoli nel dotto biliare si verifica nel 10-15% dei pazienti con colelitiasi. L'incidenza di litiasi del coledoco aumenta in relazione con l'età; infatti, sino nel 25% dei pazienti in età avanzata si evidenzia una calcolosi del coledoco all'atto della colecistectomia. Si stima che calcoli del dotto vengano lasciati in situ (in quanto non diagnosticati) nell'1-5% dei pazienti sottoposti a colecistectomia. Nella stragrande maggioranza dei casi si tratta di calcoli di colesterolo o misti, formatisi all'interno della colecisti e migrati nell'albero biliare extraepatico attraverso il dotto cistico. I calcoli primari che si formano de novo nei dotti biliari sono di solito calcoli pigmentari che si sviluppano in pazienti con: 1) parassitosi epatobiliare o colangite cronica ricorrente; 2) anomalie congenite dei dotti biliari (specialmente la malattia di Caroli); 3) dotti biliari dilatati, sclerotici o stenosati; 4) difetto del gene *MDR3* che porta a una ridotta secrezione biliare di fosfolipidi. I calcoli del coledoco possono rimanere asintomatici per anni, passare spontaneamente nel duodeno, oppure (più frequentemente) possono dar luogo a una colica biliare o a complicanze.

Complicanze • ***COLANGITE*** La colangite può essere acuta o cronica e la sintomatologia, di tipo infiammatorio, è dovuta di solito a un parziale ostacolo al deflusso biliare. Nel 75% dei pazienti con colangite acuta le colture biliari risultano positive per contaminazione batterica già nelle prime fasi del decorso clinico. Il quadro clinico tipico della colangite acuta è rappresentato da dolore biliare, ittero e puntate febbrili con brividi scuotenti (triade di Charcot). Le emocolture risultano frequentemente positive ed è altresì comune il riscontro di leucocitosi. La forma più comune di colangite acuta è quella *non suppurativa*, che risponde rapidamente al trattamento antibiotico associato a terapia di supporto. Nella colangite acuta *suppurativa* la presenza di materiale purulento, non drenabile, all'interno dell'albero biliare porta a un quadro clinico di grave tossiemia con confusione mentale, batteriemia e shock settico. In questo caso la risposta alla sola terapia antibiotica è spesso modesta e frequentemente si sviluppano ascessi epatici multipli; la mortalità è quasi del 100%, a meno che non venga rapidamente instaurata una terapia chirurgica che consenta la rimozione dell'ostruzione e il drenaggio del materiale biliare purulento o infettato. Il trattamento endoscopico della colangite batterica è efficace come l'intervento chirurgico. La CPRE con sfinterotomia endoscopica è una procedura sicura e permette sia di stabilire una diagnosi definitiva che di attuare una terapia efficace.

ITTERO OSTRUTTIVO Un'ostruzione del coledoco che si instauri progressivamente nell'arco di settimane o mesi determina, come sintomo iniziale, la comparsa di ittero o prurito, senza tuttavia un quadro di colica biliare o colangite. Ittero senza dolore può essere osservato nei pazienti con coledocolitiasi, ma è molto più indicativo di un'ostruzione biliare seconda-

ria a neoplasia maligna della testa del pancreas, dei dotti biliari o della papilla di Vater.

Nei pazienti in cui l'ostruzione è secondaria a coledocolitiasi, è presente molto frequentemente una colecistite cronica, situazione che comporta una scarsa possibilità di distensione della colecisti. Il fatto che nella quasi totalità dei pazienti con ostruzione delle vie biliari da calcoli la colecisti non sia palpabile rappresenta il fondamento della *legge di Courvoisier*, secondo la quale la presenza di una colecisti aumentata di volume e palpabile è espressione di un'ostruzione biliare di natura maligna e non di calcolosi. L'ostruzione biliare determina una progressiva dilatazione dei dotti biliari intraepatici e, ovviamente, un aumento della pressione intrabiliare. Il flusso epatico di bile viene bloccato e il riassorbimento e il riflusso della bilirubina coniugata nel torrente circolatorio conducono all'ittero associato a urine ipercromiche (bilirubinuria) e feci acoliche.

Una coledocolitiasi dovrebbe essere sempre sospettata nel paziente con colecistite che presenti livelli di bilirubina sierica superiori a 85,5 μmol/l (5 mg/dl). Raramente i livelli massimi di bilirubina nei pazienti con litiasi coledocica superano 256,5 μmol/l (15 mg/dl), a meno che non sia presente una concomitante epatopatia o altri fattori responsabili di elevata iperbilirubinemia. Livelli sierici di bilirubina uguali o superiori a 342 μmol/l (20 mg/dl) devono suggerire la possibilità di un'ostruzione neoplastica. In caso di ostruzione biliare sono quasi invariabilmente aumentati anche i livelli sierici di fosfatasi alcalina; spesso, anzi, l'incremento di questo enzima precede la comparsa dell'ittero e può costituire l'unica alterazione documentabile agli esami di routine della funzione epatica. Si può anche avere un incremento, da 2 a 10 volte, dei livelli di aminotrasferasi sieriche, specialmente in caso di ostruzione acuta. Dopo l'eliminazione dell'ostruzione le transaminasi sieriche ritornano rapidamente ai livelli normali, mentre la normalizzazione dei livelli di bilirubina è più lenta, richiedendo talvolta anche 1-2 settimane. La discesa dei livelli di fosfatasi alcalina è ancora più lenta di quella della bilirubina.

PANCREATITE Le patologie più frequentemente associate alla pancreatite acuta non alcolica sono le malattie delle vie biliari. Dati bioumorali espressione di pancreatite sono documentabili nel 15% dei pazienti con colecistite acuta e in oltre il 30% di quelli con coledocolitiasi; il comune fattore causale sembrerebbe essere rappresentato dal passaggio di calcoli attraverso il coledoco. Una concomitante pancreatite dovrebbe essere sempre sospettata nel paziente con un quadro clinico di colecistite acuta che presenti: 1) dolore dorsale o all'emiaddome sinistro; 2) vomito protratto con ileo paralitico; 3) versamento pleurico, soprattutto sinistro. Il trattamento chirurgico della malattia litiasica si accompagna solitamente alla risoluzione della pancreatite.

CIRROSI BILIARE SECONDARIA La cirrosi biliare secondaria può complicare un'ostruzione duttale prolungata o intermittente associata o meno a colangite ricorrente. Sebbene questa complicanza possa svilupparsi nei pazienti affetti da coledocolitiasi, la causa più comune è in genere rappresentata da un'ostruzione prolungata dovuta a neoplasia o stenosi. Una volta che il processo si è instaurato, la cirrosi biliare secondaria può assumere un andamento progressivo, anche se viene eliminata la causa ostruttiva e, alla fine, portare a ipertensione portale, insufficienza epatica e morte. Un'ostruzione biliare prolungata può anche associarsi a deficit clinicamente rilevanti delle vitamine liposolubili (A, D, E e K).

Diagnosi e terapia La diagnosi di coledocolitiasi viene posta in genere sulla base di una colangiografia (Tab. 305-3) effettuata prima dell'intervento o in corso di colecistectomia. Sino al 15% dei pazienti sottoposti a colecistectomia presenta calcoli nel coledoco. Quando si sospetta la presenza di calcoli nel coledoco prima di una colecistectomia laparoscopica, l'approccio preferito è l'esecuzione di una CPRE preoperatoria con papillotomia ed estrazione dei calcoli. Questa procedura non solo permette di estrarre il calcolo, ma definisce anche l'anatomia dell'albero biliare rispetto al dotto cistico. La coledocolitiasi deve essere sospettata nei pazienti con litiasi della colecisti che presentano uno dei seguenti fattori di rischio: 1) anamnesi positiva per ittero o pancreatite; 2) esami epatici alterati; 3) riscontro ecografico di dilatazione del coledoco o di coledocolitiasi. In alternativa, se una colangiografia di routine del dotto cistico identifica dei calcoli, può essere eseguita una CPRE post-operatoria. La necessità di CPRE preoperatoria dovrebbe ulteriormente diminuire con il miglioramento dell'esplorazione delle vie biliari da parte delle tecniche laparoscopiche.

L'ampia diffusione della colecistectomia laparoscopica e della CPRE ha ridotto l'incidenza di complicanze delle vie biliari e la necessità della coledocolitotomia e del drenaggio con tubo a T dei dotti biliari. La terapia d'elezione nel trattamento dei pazienti con coledocolitiasi, soprattutto se anziani o a rischio, è rappresentata dalla sfinterotomia biliare per via endoscopica con successiva eliminazione spontanea o estrazione dei calcoli.

TRAUMI, STENOSI ED EMOBILIA

La maggior parte delle stenosi benigne dei dotti biliari extraepatici è dovuta al trauma chirurgico e tale condizione fa seguito a una su 500 colecistectomie. Queste lesioni possono manifestarsi con perdita di bile o formazione di ascessi nel periodo immediatamente post-operatorio, oppure con ostruzione biliare o colangite in un periodo più tardivo, anche a 2 o più anni di distanza dal trauma eventualmente responsabile. La diagnosi viene posta mediante colangiografia percutanea o endoscopica. Lo spazzolamento per via endoscopica delle stenosi biliari può essere utile nello stabilire la natura delle lesioni ed è più accurato del solo esame citologico. Questa tecnica è particolarmente importante nei pazienti con colangite sclerosante primitiva, che sono predisposti allo sviluppo di colangiocarcinoma. Di solito, in caso di stenosi del coledoco non dovuta a colangite sclerosante primitiva è possibile una correzione chirurgica (anastomosi coledoco-intestinale), che è generalmente coronata da successo se eseguita da un chirurgo con esperienza, sebbene la mortalità dovuta a complicanze chirurgiche (colangite ricorrente o cirrosi biliare secondaria) sia elevata.

L'emobilia può essere conseguenza di un danno traumatico o chirurgico del fegato o dei dotti biliari, della rottura intraduttale di un ascesso epatico o di un aneurisma dell'arteria epatica, oppure del sanguinamento di una neoplasia biliare o epatica, di una complicanza meccanica della coledocolitiasi o di parassitosi epatobiliare. Può anche essere provocata da procedure diagnostiche quali l'agobiopsia epatica, la colangiografia transepatica percutanea e il drenaggio biliare transepatico mediante cateterismo. I pazienti presentano spesso la classica triade costituita da dolore biliare, ittero ostruttivo, melena o positività alla ricerca di sangue occulto nelle feci. Talvolta la diagnosi può essere posta sulla base della dimostrazione colangiografica di coaguli ematici nell'albero biliare, ma spesso si rende necessaria l'esecuzione di un'angiografia selettiva. Sebbene gli episodi di emobilia di più modesta entità possano risolversi senza intervento chirurgico, frequentemente è indispensabile ricorrere alla legatura chirurgica dei vasi lesi.

COMPRESSIONE ESTRINSECA DEI DOTTI BILIARI

La compressione estrinseca dei dotti biliari può portare a un'ostruzione biliare parziale o completa. La più comune causa di ittero ostruttivo è rappresentata dal carcinoma della testa del pancreas. Tuttavia, l'ostruzione biliare può anche manifestarsi come complicanza di una pancreatite acuta o cronica o per interessamento dei linfonodi dell'ilo epatico a opera di un linfoma o di un carcinoma metastatico. Quest'ultima causa di colestasi deve essere differenziata da quella provocata da una massiva infiltrazione neoplastica del fegato.

PARASSITOSI EPATOBILIARE

L'infestazione delle vie biliari da parte di elminti adulti o delle loro uova può provocare una colangite piogena cronica ricorrente, con o senza formazione di ascessi epatici multipli, calcoli duttali od ostruzione biliare. Tale patologia, relativamente rara, può essere riscontrata nelle popolazioni della Cina meridionale e nel Sudest asiatico. I più comuni elminti coinvolti sono *Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini, Opisthorchis felineus* e *Fasciola hepatica*. L'albero biliare può anche essere infestato da *Ascaris lumbricoides* adulto, che migra dal duodeno nei dotti biliari, o da *Echinococcus*, per rottura di una cisti idatidea del fegato. La diagnosi viene posta sulla base della colangiografia e del riscontro delle specifiche uova all'esame delle feci. In presenza di ostruzione la terapia di scelta è rappresentata dalla laparotomia, che deve essere eseguita sotto copertura antibiotica, con esplorazione del coledoco e drenaggio biliare.

COLANGITE SCLEROSANTE

La colangite sclerosante primitiva o idiopatica è un'affezione che consiste in un progressivo processo di infiammazione, sclerosi e obliterazione delle vie biliari extraepatiche e spesso anche intraepatiche. Questa patologia si manifesta sino nel 70% dei casi in associazione con malattie infiammatorie intestinali, soprattutto la colite ulcerosa. Può anche essere associata a pancreatite autoimmune, con sindromi fibrosclerotiche multifocali quali fibrosi retroperitoneale, mediastinica e/o periuretrale, struma di Riedel o pseudotumor dell'orbita.

I pazienti con colangite sclerosante si presentano spesso con segni e sintomi di ostruzione biliare cronica o intermittente, quali ittero, prurito, ittero, dolore all'ipocondrio destro o colangite acuta. Più tardivamente possono comparire ostruzione biliare completa, cirrosi biliare secondaria, insufficienza epatica e ipertensione portale con conseguenti episodi di san-

TABELLA 305-3 VALUTAZIONE DIAGNOSTICA DELLE VIE BILIARI

Vantaggi diagnostici	Limitazioni diagnostiche	Controindicazioni	Complicanze	Commenti
Ecografia epatobiliare				
Rapidità Contemporanea visualizzazione di colecisti, fegato, dotti biliari e pancreas Elevata accuratezza nella diagnosi di dilatazione delle vie biliari Non limitata da ittero e da gravidanza Possibilità di effettuare agobiopsie guidate	Meteorismo Marcata obesità Ascite Bario Ostruzione parziale dei dotti biliari Scarsa visualizzazione del tratto distale del coledoco	Nessuna	Nessuna	Metodica diagnostica iniziale di scelta in caso di sospetta ostruzione biliare
Tomografia computerizzata				
Contemporanea visualizzazione di colecisti, fegato, dotti biliari e pancreas Elevata accuratezza nella diagnosi di dilatazione delle vie biliari e di masse Non limitata da ittero, meteorismo, obesità e ascite Immagini a elevata risoluzione Possibilità di effettuare agobiopsie guidate	Cachessia grave Artefatti da movimento Ileo Ostruzione parziale dei dotti biliari	Gravidanza	Reazione ai mezzi di contrasto iodati, qualora vengano utilizzati	Indicata per lo studio di masse epatiche o pancreatiche Metodica di scelta in caso di sospetta ostruzione biliare, qualora vi siano limitazioni diagnostiche all'ecografia
Colangiopancreatografia con risonanza magnetica				
Tecnica utile per visualizzare i dotti biliari e pancreatici È dotata di un'eccellente sensibilità in caso di dilatazione dei dotti biliari, ostruzione biliare e anomalie intraduttali Consente di identificare una dilatazione o una stenosi duttale, una stenosi dei dotti pancreatici e il pancreas divisum	Non offre la possibilità di interventi terapeutici Costo elevato	Claustrofobia Alcuni metalli (ferro)	Nessuna	
Colangiopancreatografia retrograda endoscopica				
Pancreatografia simultanea Ottima visualizzazione dei dotti biliari distali Consente l'esame citologico della bile e del secreto pancreatico Consente la sfinterotomia e la rimozione di calcoli per via endoscopica Possibilità di manometria biliare	Ostruzione gastroduodenale Anastomosi bilioenterica "Roux en Y" (?)	Gravidanza Pancreatite acuta (?) Grave patologia cardiopolmonare (?)	Pancreatite Colangite, sepsi Infezione di pseudocisti pancreatica Perforazione (rara) Ipossiemia, aspirazione	Metodica colangiografica di scelta in caso di: Dotti biliari non dilatati Patologia pancreatica, ampollare o gastroduodenale (?) Pregresso intervento chirurgico sulle vie biliari Possibilità di eseguire una sfinterotomia endoscopica
Colangiografia transepatica percutanea				
Elevata percentuale di successo in caso di dilatazione delle vie biliari Ottima visualizzazione dei dotti biliari prossimali Consente l'esame citologico e la coltura di bile Possibilità di drenaggio transepatico percutaneo	Dotti biliari non dilatati o sclerotici	Gravidanza Coagulopatia non correggibile Ascite massiva Ascesso epatico (?)	Sanguinamento Emobilia Peritonite biliare Batteriemia, sepsi	Indicata quando la CPRE è controindicata o non è risultata diagnostica
Ecografia endoscopica				
Metodica più sensibile per evidenziare i calcoli a livello dell'ampolla				

guinamento da varici. La diagnosi viene posta in genere sulla base di un reperto colangiografico che evidenzia dotti ispessiti, con lume ristretto e aspetto a corona di rosario (Fig. 305-2*D*). La CPRE è la tecnica di visualizzazione colangiografica di scelta. Una volta posta la diagnosi di colangite sclerosante, è necessario effettuare ulteriori accertamenti allo scopo di evidenziare eventuali patologie associate, soprattutto le malattie infiammatorie intestinali.

Uno studio ha descritto la storia naturale e il decorso in 305 pazienti di origine svedese con colangite sclerosante primitiva; 134 pazienti (44%) erano asintomatici al momento della diagnosi e, non sorprendentemente, presentavano una sopravvivenza significativamente migliore. I fattori indipendenti di prognosi sfavorevole erano costituiti dall'età, dalla concentrazione sierica di bilirubina e dal quadro istologico epatico. L'8% dei pazienti (24) sviluppò un colangiocarcinoma. La malattia infiammatoria intestinale era strettamente associata alla colangite sclerosante primitiva e aveva una prevalenza dell'81% in questo gruppo di pazienti.

La colangite sclerosante coinvolgente i piccoli dotti biliari è definita dalla presenza di colestasi cronica e da un'istologia epatica suggestiva di colangite sclerosante, ma con colangiografia normale. La colangite sclerosante dei piccoli dotti si rinviene in circa il 5% dei pazienti con colangite sclerosante e può rappresentare uno stadio iniziale della colangite sclerosante associata a una prognosi a lungo termine significativamente migliore. Tuttavia, in tali pazienti la malattia può progredire verso la forma classica della colangite sclerosante e/o verso un'epatopatia terminale, con conseguente necessità di trapianto di fegato.

Nei pazienti con AIDS la colangiopancreatografia documenta numerose alterazioni delle vie biliari, l'ostruzione del dotto pancreatico e occasionalmente una pancreatite (vedi Cap. 182). Inoltre, le lesioni delle vie biliari in corso di AIDS comprendono infezioni e alterazioni colangiopancreatografiche simili a quelle della colangite sclerosante. Queste alterazioni includono: 1) interessamento diffuso dei soli dotti biliari extraepatici; 2) coinvolgimento dei dotti biliari intra- ed extraepatici; 3) stenosi della papilla di Vater; 4) restringimento della porzione intraepatica del coledoco; 5) interessamento del dotto pancreatico. Le infezioni sono sostenute da *Cryptosporidium*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, citomegalovirus, *Microsporidia* e *Isospora*. Inoltre, una colecistite alitiasica si osserva sino nel 10% dei pazienti. Una sfinterotomia mediante CPRE, anche se non esente da rischi, riduce significativamente il dolore nei pazienti con stenosi papillare associata all'AIDS. La colangite sclerosante secondaria può manifestarsi come complicanza a lungo termine di una coledocolitiasi, di un colangiocarcinoma, di un danno chirurgico o traumatico o di processi infiammatori a carico di organi circostanti.

T COLANGITE SCLEROSANTE

La colestiramina può essere utile per controllare il prurito, mentre in presenza di quadri di colangite si rende necessaria la somministrazione di antibiotici. Supplementi orali di vitamina D e calcio possono prevenire i fenomeni di demineralizzazione ossea a cui vanno spesso incontro i pazienti con colestasi cronica. I glucocorticoidi, il metotrexato e la ciclosporina non sono efficaci nella colangite sclerosante. L'UDCA ad alte dosi (20 mg/kg) migliora i test di funzionalità epatica, mentre non esercita alcun effetto favorevole sulla sopravvivenza. Nei casi in cui vi sia un'ostruzione biliare di alto grado (prevalentemente di tipo stenotico), la dilatazione con una sonda o il posizionamento di una protesi possono essere appropriati. Solo raramente, invece, è indicato l'intervento chirurgico. Le anastomosi bilio-enteriche o il posizionamento di stent possono essere complicati da colangiti recidivanti e ulteriore progressione del processo stenosante. Non è noto il ruolo della colectomia nei pazienti con colangite sclerosante e colite ulcerosa. La prognosi è sfavorevole, con sopravvivenza media di 9-12 anni dopo la diagnosi, indipendentemente dalla terapia. Quattro variabili (età, livelli sierici di bilirubina, stadio istologico e splenomegalia) sono più strettamente correlate alla sopravvivenza nei pazienti con colangite sclerosante primitiva e forniscono la base per una valutazione del rischio. La colangite sclerosante primitiva è una delle più frequenti indicazioni al trapianto epatico.

BIBLIOGRAFIA

APSTEIN MD, CAREY MC: Pathogenesis of cholesterol gallstones: A parsimonious hypothesis. Eur J Clin Invest 26:343, 1996

BROOME U et al: Natural history and outcome in 32 Swedish patients with small duct primary sclerosing cholangitis (PSC). J Hepatol 36:586, 2002

LAMMERT F, SAUERBRUCH T: Mechanisms of disease: The genetic epidemiology of gallbladder stones. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2: 423, 2005

PAUMPARTNER G: Nonsurgical management of gallstone disease, in *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 7th ed, M Feldman et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2002, pp 1107–1115

PORTINCASA P et al: Cholesterol gallstone disease. Lancet 368:230, 2006

RANSOHOFF DF, GRACIE WA: Treatment of gallstones. Ann Intern Med 119:606, 1993

ZACKS SL et al: A population-based cohort study comparing laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy. Ann J Gastroenterol 97:334, 2002

SEZIONE 3 MALATTIE DEL PANCREAS

306 Approccio al paziente con patologia pancreatica

Phillip P. Toskes, Norton J. Greenberger

CONSIDERAZIONI GENERALI

Le manifestazioni cliniche della pancreatite acuta e cronica, così come quelle dell'insufficienza pancreatica, sono molteplici. Il paziente, infatti, può presentare ipertrigliceridemia, malassorbimento di vitamina B_{12}, iper- o ipocalcemia, iperglicemia, ascite, versamento pleurico, dolore addominale cronico con normali livelli di amilasi; pertanto, se il medico avrà un dubbio diagnostico di pancreatite solo di fronte a un paziente che manifesti il quadro clinico classico (costituito dal dolore epigastrico grave, costante, irradiato posteriormente "a fascia" e associato a un'elevazione delle amilasi o delle lipasi sieriche), la diagnosi di pancreatite verrà posta solo in una minoranza dei casi.

Come sottolineato nel capitolo 307, l'eziologia della pancreatite è molto varia, al pari delle manifestazioni cliniche. Due cause molto frequenti di pancreatite sono rappresentate dall'abuso di alcol e dalla presenza di malattie delle vie biliari. Altre cause sono costituite da farmaci, traumi, infezioni virali, malattie del connettivo, alterazioni metaboliche. Va tenuto comunque presente che in circa il 25-40% dei pazienti con pancreatite cronica e in circa il 30% dei pazienti con pancreatite acuta l'eziologia della malattia rimane ignota.

Mentre la frequenza della pancreatite acuta è ben definita (negli Stati Uniti viene stimata in circa 5000 nuovi casi per anno, con un tasso di mortalità del 10%), quella della pancreatite acuta ricorrente o della pancreatite cronica non è nota con precisione. Questi dati non sono cambiati nel corso degli ultimi 25 anni. In letteratura è presente un solo studio prospettico sull'incidenza della pancreatite cronica, il quale indica un'incidenza di 8,2 nuovi casi per 100000 abitanti/anno e una prevalenza di 26,4 casi per 100000. Questi dati probabilmente sottostimano in modo rilevante l'incidenza e la prevalenza reali, poiché in questo studio non è stata considerata la pancreatite non alcolica. In studi autoptici la prevalenza della pancreatite cronica varia dallo 0,04 al 5%. La relativa inaccessibilità dell'organo e la non specificità della sintomatologia dolorosa addominale della pancreatite rendono difficile la diagnosi di questa condizione patologica, che viene spesso unicamente affidata al riscontro di iperamilasemia o iperlipasemia sierica. In molti pazienti con pancreatite cronica, tuttavia, i livelli sierici di amilasi o lipasi sono spesso normali. In alcuni pazienti con pancreatite cronica si sviluppa un'insufficienza pancreatica esocrina e pertanto, in questi casi, si ha evidenza obiettiva di pancreatopatia. Va ricordato che il pancreas esocrino è dotato di una notevole riserva funzionale, per cui deve essere danneggiato oltre il 90% della ghiandola prima che si sviluppi una maldigestione di grassi e proteine. Anche il test di stimolazione con secretina, che rappresenta la metodica più accurata per la valutazione della funzione pancreatica esocrina, risulta alterato solo quando oltre il 60% della ghiandola è danneggiato. Per quanto concerne gli esami non invasivi, indiretti, che vengono utilizzati nella valutazione della funzione pancreatica esocrina (elastasi fecale, tripsinogeno sierico), è più probabile che essi risultino alterati nei pazienti con pancreatopatia evidente, cioè con calcificazioni pancreatiche, steatorrea o diabete mellito, che nei pazienti affetti da una forma clinicamente occulta. Pertanto l'incidenza della pancreatite cronica subclinica (ovvero di quelle forme in cui la riduzione della funzione pancreatica esocrina è inferiore al 90%) non è nota.

ESAMI UTILIZZATI NELLA DIAGNOSI DI PATOLOGIA PANCREATICA

Molteplici sono gli esami utili nella valutazione della funzione pancreatica esocrina. Un elenco di test specifici e indicazioni circa la loro utilità diagnostica nelle diverse affezioni acute e croniche del pancreas sono riportati nella tabella 306-1 e nella figura 306-1. Nella maggior parte dei centri ospedalieri si ricorre ai test di funzionalità pancreatica solo quando le indagini non invasive [ecografia, tomografia computerizzata (TC)] e invasive [colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE), ecoendoscopia (*endoscopic ultrasound*, EUS)] forniscono risultati normali o dubbi e non sono quindi in grado di escludere la presenza di una malattia del pancreas. In questo contesto, i test basati sulla stimolazione *diretta* del pancreas sono i più sensibili.

Dosaggio degli enzimi pancreatici nei liquidi corporei La determinazione dell'amilasemia e della lipasemia viene comunemente utilizzata come test di screening per la diagnosi di pancreatite acuta nei pazienti con dolore addominale acuto o dolore lombare. Valori tre volte superiori al limite superiore della norma sono virtualmente diagnostici di pancreatite purché siano state escluse la perforazione e l'infarto intestinale. In assenza di segni obiettivi di pancreatite all'ecografia addominale, alla TC, alla CPRE o all'EUS, incrementi da lievi a moderati dei livelli di amilasi e/o lipasi diventano più difficili da interpretare nel sospetto di pancreatite. Nella pancreatite acuta l'amilasemia aumenta entro 24 ore dall'esordio e rimane elevata per 1-3 giorni. I livelli di amilasemia ritornano a valori di normalità entro 3-5 giorni, a meno che non si verifichino necrosi pancreatica massiva, ostruzione duttale incompleta o formazione di pseudocisti. Un'iperamilasemia è riscontrabile nell'85% dei pazienti con pancreatite acuta clinicamente diagnosticata. Il riscontro di normali valori di amilasi può essere dovuto: 1) a un ritardo nell'effettuazione del prelievo ematico (oltre 48 ore dall'esordio clinico); 2) al fatto che il quadro clinico sia in realtà espressione di una pancreatite cronica piuttosto che di una pancreatite acuta; 3) alla presenza di ipertrigliceridemia. In pazienti con ipertrigliceridemia e pancreatite accertata, infatti, sono stati riscontrati livelli di amilasi, e forse anche di lipasi, falsamente bassi.

L'amilasi sierica è frequentemente aumentata anche nel corso di altre affezioni (Tab. 306-2); oltre che a livello pancreatico, infatti, l'enzima è pre-

TABELLA 306-1 TEST UTILIZZATI PER LA DIAGNOSI DI PANCREATITE ACUTA E CRONICA E NEOPLASIA PANCREATICA

Test	Principio	Note
Dosaggio degli enzimi pancreatici nei liquidi corporei		
Amilasi		
1. Siero	L'infiammazione pancreatica determina un aumento dei livelli	Test semplice; 20-40% di falsi negativi e positivi; attendibile in caso di risultato 3 volte superiore ai limiti della norma
2. Urina	La clearance renale dell'amilasi è aumentata in corso di pancreatite acuta	Può risultare alterato in presenza di normali livelli sierici di amilasi; falsi negativi e falsi positivi
3. Liquido ascitico	Una grave alterazione della ghiandola o del dotto pancreatico principale può portare a un aumento della concentrazione di amilasi	Consente di porre la diagnosi di pancreatite; possibili falsi positivi in caso di ostruzione intestinale e ulcera peptica perforata
4. Liquido pleurico	Versamento pleurico essudativo in corso di pancreatite	Falsi positivi in presenza di carcinoma polmonare e perforazione dell'esofago
5. Isoenzimi	Le isoamilasi P hanno origine dal pancreas; le isoamilasi S da altri organi	Dotato di maggiore sensibilità rispetto al dosaggio delle amilasi sieriche totali nella diagnosi di pancreatite acuta; utile nell'identificare le cause non pancreatiche di iperamilasemia
Lipasi sierica	L'infiammazione pancreatica determina un aumento dei livelli	Le nuove metodiche di dosaggio sono molto semplici; positivo nel 70-85% dei casi
Tripsinogeno sierico	L'infiammazione pancreatica determina un aumento dei livelli	*Aumentato* in caso di pancreatite acuta; *diminuito* in corso di pancreatite cronica *con* steatorrea; normale in caso di pancreatite cronica *senza* steatorrea e in presenza di steatorrea con normale funzione pancreatica
Indagini riguardanti la struttura pancreatica		
Radiologiche e di medicina nucleare		
1. Radiografia diretta dell'addome	Reperti positivi in corso di pancreatite acuta e cronica	Esame semplice; è negativo in oltre il 50% dei casi di pancreatite acuta e cronica
2. Esame radiologico del tratto gastroenterico superiore	Un ispessimento eccessivo delle pliche duodenali, una dislocazione dello stomaco o un allargamento della "C" duodenale suggeriscono la presenza di una massa pancreatica (infiammatoria, neoplastica o cistica)	Esame semplice; frequentemente negativo; ampiamente soppiantato dall'ecografia e dalla tomografia computerizzata
3. Ecografia	È in grado di fornire informazioni circa la presenza di edema, infiammazione, calcificazioni, pseudocisti e lesioni occupanti spazio	Esame semplice, non invasivo, consente di ottenere facilmente uno studio sequenziale; utile nella diagnosi di pseudocisti
4. Tomografia computerizzata	Consente una dettagliata visualizzazione del pancreas e delle strutture circostanti	Utile nella diagnosi di calcificazioni pancreatiche, di dilatazione dei dotti pancreatici e di tumori del pancreas; può non essere in grado di discriminare lesioni occupanti spazio di natura neoplastica da lesioni di natura infiammatoria
5. Angiografia selettiva	Consente di identificare la presenza di neoplasie pancreatiche: 1) sotto forma di compressione dei rami dell'arteria mesenterica superiore o del tronco celiaco a opera della neoplasia; 2) mediante concentrazione del mezzo di contrasto nella neoplasia o dislocazione delle strutture vascolari da parte del tumore	È indicata in caso di: 1) sospetto tumore a cellule insulari; 2) previsto intervento di resezione pancreatica o duodenale; rappresenta la metodica più attendibile per l'accertamento di inoperabilità di un carcinoma pancreatico
6. Colangiopancreatografia retrograda endoscopica	L'incannulazione del dotto pancreatico e del coledoco consente la visualizzazione del sistema duttale biliopancreatico	Ha utilità diagnostica nel 60-85% dei casi; può risultare tuttavia difficile la diagnosi differenziale tra pancreatite cronica e carcinoma del pancreas
7. Ecoendoscopia	Le sonde ad alta frequenza impiegate possono fornire immagini a elevata risoluzione che mostrano con maggiore dettaglio le alterazioni del parenchima pancreatico e del dotto di Wirsung	Il ruolo esatto dell'ecoendoscopia nei confronti della CPRE e della TC non è al momento ben stabilito; inoltre, devono essere definite sensibilità e specificità
8. Colangio-RM	La ricostruzione tridimensionale è stata usata per produrre immagini di buona qualità del dotto pancreatico con tecnica non invasiva	Può essere eseguita per valutare i pazienti considerati ad alto rischio per la CPRE, come gli anziani; potrebbe sostituire la CPRE diagnostica, ma solo dopo studi controllati che al momento mancano
Biopsia pancreatica sotto controllo ecografico o tomografico	Biopsia percutanea con ago sottile e localizzazione di lesioni mediante ecografia	Elevata attendibilità diagnostica; consente di evitare la laparotomia esplorativa; richiede, tuttavia, particolare abilità tecnica
Test di funzionalità pancreatica esocrina		
Stimolazione diretta del pancreas con esame dell'aspirato duodenale		
1. Test con secretina-pancreozimina (colecistochinina, CCK)	La secretina induce un aumento della secrezione pancreatica di acqua e di bicarbonato; la CCK provoca un aumento della secrezione degli enzimi pancreatici; l'entità della risposta del pancreas è direttamente proporzionale alla massa di tessuto pancreatico funzionante	Sufficientemente sensibile nel dimostrare patologie occulte; comporta tuttavia la necessità di un'intubazione duodenale e di un controllo fluoroscopico; scarsa definizione della risposta enzimatica normale; sovrapposizione dei valori in caso di pancreatite cronica; elevata riserva secretoria funzionale del pancreas
Determinazione dei prodotti della digestione intraluminale		
1. Esame microscopico delle feci per la ricerca di grassi e di fibre carnee indigerite	La carenza di enzimi proteolitici e lipolitici determina una ridotta digestione delle fibre carnee e dei trigliceridi alimentari	Test semplice e attendibile, ma dotato di sensibilità insufficiente per diagnosticare le forme più lievi di insufficienza pancreatica
2. Determinazione quantitativa dei grassi fecali	La carenza di enzimi lipolitici comporta una ridotta digestione dei grassi alimentari	Attendibile; costituisce la metodica di riferimento per valutare la gravità del malassorbimento; non discrimina tuttavia tra maldigestione e malassorbimento
3. Azoto fecale	La carenza di enzimi proteolitici comporta una ridotta digestione delle proteine alimentari, determinando un aumento dell'azoto fecale	Non consente di distinguere tra maldigestione e malassorbimento; bassa sensibilità
Dosaggio degli enzimi pancreatici nelle feci		
1. Elastasi	Espressione della secrezione pancreatica di enzimi proteolitici	Specificità eccellente; sensibilità simile a quella del test del tripsinogeno sierico
Altri esami		
1. Test di Schilling con doppia marcatura	Il fattore intrinseco-[^{57}Co]cobalamina e la proteina di maiale R-[^{58}Co]cobalamina vengono somministrate insieme. Poiché le proteasi sono necessarie per il distacco della proteina R, il rapporto della cobalamina marcata escreta con le urine è un indice di alterata funzionalità del pancreas esocrino	Richiede tempo ed è costoso

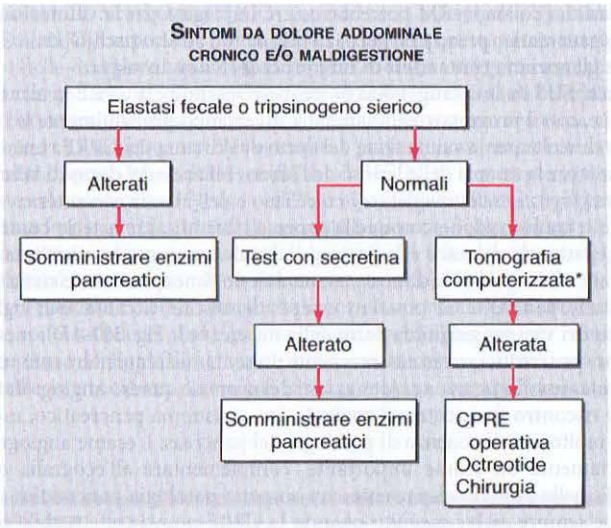


FIGURA 306-1 Approccio al paziente con sospetta pancreatite cronica. *L'ecoendoscopia e la colangiopancreatografia-RM reppresentano alternative diagnostiche appropriate. CPRE, colangiopancreatografia retrograda endoscopica.

sente in molti altri organi (ghiandole salivari, fegato, intestino tenue, rene, ovaie) e, inoltre, può essere prodotto da vari tumori (carcinoma esofageo, polmonare, mammario e ovarico). In queste situazioni può essere molto utile la determinazione del tripsinogeno sierico (eseguibile presso numerosi laboratori di analisi clinica). Poiché questo enzima viene secreto specificamente dal pancreas, un livello sierico normale di tripsinogeno in un paziente con incremento minimo dell'amilasi sierica consente, in pratica, di escludere una pancreatite acuta. I dosaggi dell'amilasi nelle urine, compresa la determinazione del rapporto tra clearance dell'amilasi e clearance della creatinina, non offrono alcun vantaggio in termini di sensibilità o di specificità rispetto al dosaggio dell'amilasi sierica. Il dosaggio delle isoamilasi non consente di distinguere accuratamente l'iperamilasemia da pancreatite da quella correlata a cause non pancreatiche, soprattutto quando l'iperamilasemia è modesta.

TABELLA 306-2 CAUSE DI IPERAMILASEMIA E IPERAMILASURIA

Malattie pancreatiche

I. Pancreatite
  A. Acuta
  B. Cronica: ostruzione duttale
  C. Complicanze della pancreatite
    1. Pseudocisti pancreatica
    2. Ascite pancreatica
    3. Ascesso pancreatico
    4. Necrosi pancreatica
II. Trauma pancreatico
III. Carcinoma del pancreas

Malattie extrapancreatiche

I. Insufficienza renale
II. Lesioni delle ghiandole salivari
  A. Parotite
  B. Calcoli
  C. Scialoadenite da terapia radiante
  D. Chirurgia maxillofacciale
III. Iperamilasemia da "tumori"
  A. Carcinoma polmonare
  B. Carcinoma esofageo
  C. Carcinomi ovarico e mammario
IV. Macroamilasemia
V. Ustioni
VI. Chetoacidosi diabetica
VII. Gravidanza
VIII. Trapianto renale
IX. Traumi cerebrali
X. Farmaci: morfina

Altre malattie addominali

I. Malattie delle vie biliari: colecistite, coledocolitiasi
II. Malattie intraddominali
  A. Ulcera peptica perforata o penetrante
  B. Occlusione o infarto intestinale
  C. Rottura di gravidanza ectopica
  D. Peritonite
  E. Aneurisma aortico
  F. Epatopatie croniche
  G. Iperamilasemia post-operatoria

In corso di pancreatite acuta si può osservare anche un aumento dei livelli di amilasi nel liquido ascitico, che tuttavia può essere riscontrato anche nelle seguenti altre condizioni: 1) ascite pancreatica da rottura di pseudocisti o dello stesso dotto pancreatico principale; 2) quadri addominali che possono simulare una pancreatite acuta (per es., occlusione intestinale, infarto intestinale, ulcera peptica perforata). Un aumento dei livelli di amilasi nel liquido pleurico può essere rilevato, oltre che in corso di pancreatite acuta, anche in presenza di pancreatite cronica, carcinoma polmonare e perforazione esofagea.

Il dosaggio della lipasi sierica è attualmente il singolo test migliore per la diagnosi di pancreatite acuta. I più recenti progressi tecnologici in tema di substrati hanno migliorato le possibilità diagnostiche soprattutto quando si impiega un test turbidimetrico. Le più recenti metodiche per la determinazione della lipasi impiegano come cofattore una colipasi e sono completamente automatizzate.

La determinazione del tripsinogeno sierico (o degli immunoreagenti simil-tripsinici) avrebbe il vantaggio teorico, rispetto al dosaggio dell'amilasi e della lipasi, di una maggiore accuratezza diagnostica, legata al fatto che il pancreas è l'unico organo in cui è presente questo enzima. Questo test è utile nella diagnosi di pancreatite acuta e cronica. La sensibilità e la specificità sono simili a quelle della determinazione dell'amilasi e della lipasi. Poiché il tripsinogeno viene escreto a livello renale, in corso di insufficienza renale si ha un aumento dei suoi livelli sierici, come avviene per i livelli sierici dell'amilasi e della lipasi. *Nessun test su siero, considerato singolarmente, è affidabile per la diagnosi di pancreatite acuta nei pazienti con insufficienza renale.* Stabilire se un paziente con insufficienza renale e dolore addominale abbia o meno una pancreatite rimane un problema clinico di difficile soluzione. Un recente studio ha dimostrato che nei pazienti con patologia renale i livelli sierici dell'amilasi risultano elevati solo quando la clearance della creatinina è inferiore a 0,8 ml/s (50 ml/min). Nei pazienti esaminati in questo studio, i livelli sierici dell'amilasi erano invariabilmente inferiori a 8,3 μkat/l (500 UI/l) in assenza di segni obiettivi di pancreatite acuta, e le concentrazioni sieriche della lipasi e della tripsina presentavano un andamento analogo a quello delle amilasi sieriche.

In un altro studio recente sono state confrontate la sensibilità e la specificità di cinque diversi test per la diagnosi di pancreatite acuta: due per il dosaggio dell'amilasi, uno per il dosaggio della lipasi, un altro per il dosaggio degli immunoreagenti simil-tripsinici e un altro ancora per il dosaggio delle isoamilasi pancreatiche. Ne è emerso che ai migliori valori di *cut-off* tutti i test sono dotati di un'analoga specificità; ciò fa ritenere, pertanto, che la semplice determinazione dell'amilasemia totale costituisca un test attendibile per la diagnosi di pancreatite acuta. Il limite di questo studio e di altri è tuttavia rappresentato dal fatto che l'iperamilasemia costituisce già il criterio indispensabile per la diagnosi di pancreatite acuta e, pertanto, è impossibile che qualunque test di confronto sia caratterizzato da una maggiore accuratezza diagnostica. Infatti, in altri studi nei quali la diagnosi di pancreatite si basava su una conferma "obiettiva" ecografica, radiologica (mediante TC) o laparotomica, la sensibilità diagnostica dell'amilasemia totale è risultata decisamente più bassa (circa il 68%). Sulla base di questi risultati si può pertanto concludere che i test di screening da raccomandare nel sospetto di pancreatite acuta sono rappresentati dal *dosaggio sierico delle amilasi totali e del dosaggio sierico della lipasi.* Valori di amilasemia due o tre volte superiori al valore normale devono essere considerati altamente specifici.

Indagini riguardanti la struttura pancreatica • ***ESAMI RADIOLOGICI*** Il semplice esame radiologico diretto dell'addome è in grado di fornire utili informazioni diagnostiche in caso di pancreatite acuta. Le alterazioni che vengono più frequentemente documentate sono: 1) un ileo generalmente localizzato alla porzione prossimale del digiuno ("ansa sentinella"); 2) un ileo generalizzato con livelli idroaerei; 3) il cosiddetto "segno del colon sospeso", consistente in un'isolata distensione gassosa del colon trasverso; 4) una distensione localizzata del duodeno con livelli idroaerei; 5) una massa che corrisponde in genere a una pseudocisti. In corso di pancreatite cronica un importante segno radiologico è rappresentato dalle calcificazioni pancreatiche, caratteristicamente localizzate accanto e anteriormente alla seconda vertebra lombare (vedi Fig. 307-3*A*).

L'*esame radiologico del tratto gastroenterico superiore* può documentare una dislocazione in senso anteriore dello stomaco a opera di una massa retroperitoneale (vedi Fig. 307-2*A*) o un allargamento e un'obliterazione della C duodenale, tutti segni che suggeriscono la presenza di massa pancreatica di natura infiammatoria, cistica o neoplastica. Questo esame, tuttavia, è stato ampiamente sostituito dall'ecografia.

L'*ecografia* è in grado di fornire importanti informazioni nei casi di pancreatite acuta, pancreatite cronica, calcificazioni pancreatiche, pseudocisti e carcinoma del pancreas. Il quadro ecografico, inoltre, può evidenziare la

presenza di edema, infiammazione, calcificazioni (non evidenti all'esame radiologico diretto dell'addome), pseudocisti, masse e calcoli biliari (vedi Figg. 307-2*B* e 307-3*B*). In caso di pancreatite acuta l'organo appare caratteristicamente aumentato di volume. In presenza di pseudocisti pancreatica l'aspetto ecografico è quello di una raccolta liquida, rotondeggiante, anecogena. Nei pazienti con carcinoma del pancreas la normale struttura dell'organo appare distorta e si apprezzano masserelle anecogene di diametro superiore ai 3 cm. L'ecografia costituisce abitualmente l'indagine strumentale iniziale nella maggior parte dei pazienti con sospetta patologia pancreatica. Tuttavia alcune condizioni, quali obesità, meteorismo intestinale o presenza di mezzo di contrasto per un recente esame radiologico del canale digerente, possono interferire con l'esame ecografico.

La *TC* rappresenta la migliore metodica di imaging nella valutazione iniziale del paziente con sospetta patologia pancreatica cronica e nello studio delle complicanze della pancreatite acuta e di quella cronica. Risulta particolarmente utile nella diagnosi dei tumori pancreatici, delle lesioni a contenuto liquido (pseudocisti e ascessi) e delle calcificazioni (vedi Figg. 307-3*C* e 307-4*A*). All'esame tomografico la maggior parte delle patologie pancreatiche si rende evidente con aumento delle dimensioni dell'organo, distorsione dei suoi contorni e/o presenza di lesioni a contenuto liquido che si differenziano dal tessuto normale circostante per il diverso coefficiente di attenuazione. Tuttavia, può risultare difficile differenziare le lesioni infiammatorie da quelle neoplastiche. La somministrazione per via orale, nel corso della TC, di mezzi di contrasto idrosolubili che permettono di opacizzare lo stomaco e il duodeno consente una più precisa delimitazione dei vari organi e quindi delle eventuali lesioni. Scansioni TC dinamiche (con rapida somministrazione endovenosa del mezzo di contrasto) permettono di valutare il grado di necrosi pancreatica e di prevedere la morbilità e la mortalità. La TC spirale (elicoidale) fornisce immagini chiare in tempi molto più rapidi e, in particolare, elimina gli artefatti causati dai movimenti del paziente (vedi Fig. 307-2*D*).

Con l'*ecoendoscopia* (EUS) si ottengono immagini ad alta risoluzione del parenchima e dei dotti pancreatici utilizzando una sonda ecografica fissata a un endoscopio, che può essere diretta verso la superficie del pancreas attraverso la parete gastrica o duodenale. Questo esame sta progressivamente sostituendo la CPRE in molti centri. L'ecoendoscopia permette di ottenere informazioni relative al dotto e al parenchima pancreatici e non è gravata da complicanze, in contrasto con il 5-20% di pancreatiti osservate dopo CPRE. L'ecoendoscopia è una metodica appropriata anche per la diagnosi di litiasi del dotto biliare comune. Le masse pancreatiche, inoltre, possono essere biopsiate mediante ecoendoscopia e nel corso di tale esame è anche possibile attuare un blocco dell'innervazione. Sebbene siano stati stabiliti alcuni criteri per la valutazione delle anomalie rilevabili alla EUS in caso di grave malattia pancreatica, la sensibilità e la specificità effettive di questo esame devono ancora essere definite. Attualmente la diagnosi di pancreatite cronica viene posta all'EUS se si riscontrano tre o più anomalie tra quelle elencate nella **tabella 306-3**. Questo procedimento diagnostico è stato tuttavia messo in dubbio dal momento che anche soggetti sani o pazienti con dispepsia non ulcerosa possono presentare tale combinazione di reperti all'EUS. Molti ecoendoscopisti ricercano almeno cinque o più anomalie all'esame ecoendoscopico per porre la diagnosi di pancreatite cronica. Recenti studi di comparazione tra EUS e test con secretina in pazienti con dolore addominale che induceva il sospetto di pancreatite cronica hanno dimostrato una sensibilità e specificità notevolmente maggiori del test con secretina nell'individuazione delle alterazioni iniziali della pancreatite cronica. Il ruolo preciso dell'EUS nei confronti della TC, della CPRE e dei test funzionali deve essere ancora definito.

La *colangio-risonanza magnetica* è oggi impiegata per visualizzare sia l'albero biliare sia il dotto pancreatico. Tecniche di acquisizione tridimensionale sincronizzate con la respirazione, che quindi non necessitano che il paziente trattenga a lungo il respiro, nonché tecniche con turbo-spin echo, sono utilizzate per ottenere immagini di ottima qualità. Possono essere ben visualizzati il dotto pancreatico principale e il coledoco, ma deve essere ancora chiarito se sia possibile o meno visualizzare adeguatamente i dotti secondari. La colangio-RM potrebbe essere impiegata per la valutazione del dotto pancreatico principale nei pazienti ritenuti ad alto rischio per la CPRE, come gli anziani, trattandosi di una procedura non invasiva.

Sia la EUS sia la colangio-RM potrebbero sostituire la CPRE in alcuni pazienti e, con il progressivo affinamento, diverranno probabilmente le metodiche di scelta per la valutazione del dotto di Wirsung. La CPRE rimane necessaria per la terapia delle lesioni dell'albero biliare e del dotto di Wirsung.

L'*angiografia selettiva* del tronco celiaco e dell'arteria mesenterica superiore, in combinazione con quella superselettiva di altre arterie come l'arteria epatica, la splenica e la gastroduodenale, consente la visualizzazione del pancreas e quindi la dimostrazione di lesioni neoplastiche e cistiche. Le neoplasie pancreatiche possono essere identificate a causa dell'inglobamento dei vasi sanguigni da parte della massa (vedi Fig. 307-1*D*), mentre i tumori pancreatici ormono-secernenti presentano frequentemente un'aumentata vascolarizzazione. Alterazioni del normale quadro angiografico sono di riscontro frequente nei pazienti con carcinoma pancreatico, mentre sono molto rare in assenza di patologia del pancreas. L'esame angiografico è certamente un esame importante, complementare all'ecografia e alla CPRE, nello studio del paziente con sospetta patologia pancreatica e dovrebbe sempre essere eseguito quando la CPRE non sia effettuabile o non risulti diagnostica.

La *CPRE* consente di visualizzare il sistema dei dotti pancreatici: fornisce pertanto informazioni di estrema utilità nella diagnosi differenziale delle malattie pancreatiche (vedi Figg. 307-1*C*, 307-3*D* e 307-4*B*). In caso di carcinoma del pancreas si osservano in genere stenosi od ostruzione dei dotti pancreatici o del coledoco e, spesso, alterazioni a carico di entrambi. In caso di pancreatite cronica le alterazioni riscontrabili alla CPRE sono rappresentate da: 1) stenosi dei dotti; 2) irregolarità diffuse del sistema duttale con alternanza di stenosi, dilatazioni, sacculazioni ed ectasie; 3) ostruzione dei dotti a opera di depositi di calcio. La presenza di stenosi e irregolarità dei dotti può rendere difficile la diagnosi differenziale tra pancreatite cronica e carcinoma. È importante tenere presente che alterazioni colangiografiche attribuite a pancreatite cronica possono in realtà essere dovute agli effetti dell'invecchiamento a livello dei dotti pancreatici o al fatto che l'esame sia stato eseguito dopo diverse settimane da un attacco di pancreatite acuta. Sebbene l'invecchiamento possa determinare importanti alterazioni duttali, esso non influenza i risultati dei test di funzionalità pancreatica (per es., del test con secretina). Elevati livelli sierici e/o urinari di amilasi dopo CPRE sono stati riportati nel 25-75% dei pazienti, con prevalenza di pancreatite nel 5-20% degli stessi. Non esistono terapie farmacologiche che possano prevenire la pancreatite post-CPRE, sebbene siano stati proposti e valutati diversi farmaci. Il modo migliore per evitare la pancreatite post-CPRE è quello di non eseguire questa procedura a scopo diagnostico in pazienti ad alto rischio, tra cui le donne con pancreatite acuta ricorrente in cui non vi sia evidenza di ostruzione biliare e i pazienti con dolore addominale inspiegato, ma senza altre anomalie. Se in un paziente con ripetuti attacchi di pancreatite acuta non si riscontrano lesioni a carico dei dotti biliari e/o pancreatici, può essere indicato uno studio manometrico dello sfintere di Oddi, che comporta tuttavia un aumento del rischio di pancreatite acuta post-CPRE/manometria. La pancreatite post-CPRE sembra essere più frequente nei pazienti con dotti pancreatici non dilatati.

BIOPSIA PANCREATICA SOTTO CONTROLLO RADIOLOGICO La biopsia pancreatica percutanea mediante aspirazione di una massa pancreatica permette spesso di distinguere le lesioni infiammatorie da quelle neoplastiche.

TABELLA 306-3 CRITERI ECOENDOSCOPICI PER LA DIAGNOSI DI PANCRETITE CRONICA

Duttale	Parenchimale
Calcoli	Strie ecogene
Ecogenicità delle pareti duttali	Foci ecogeni
Irregolarità delle pareti duttali	Calcificazioni
Stenosi	Profilo lobulare
Rami duttali laterali visibili	Cisti
Dilatazione duttulare	

TEST DI FUNZIONALITÀ DEL PANCREAS ESOCRINO

I test di funzionalità pancreatica (Tab. 306-1) possono essere suddivisi nelle seguenti categorie:

1. *Test di stimolazione pancreatica diretta* mediante infusione per via endovenosa di secretina o di secretina più colecistochinina (CCK), a cui fanno seguito la raccolta e la misurazione della secrezione pancreatica ottenuta mediante intubazione duodenale.
2. *Studio dei prodotti della digestione intraluminale* mediante determinazione fecale delle fibre carnee indigerite, dei grassi e dell'azoto fecale.
3. *Determinazione del contenuto fecale di enzimi pancreatici come l'elastasi.*

Il test con secretina, comunemente utilizzato per la diagnosi di patologie che interessano il pancreas in modo diffuso, si basa sul principio fisiologico secondo cui la risposta secretoria pancreatica è direttamente proporzionale alla massa di tessuto pancreatico funzionante. Nel test convenzionale la secretina, umana o suina di sintesi, viene somministrata per via endovenosa (in bolo o in infusione continua) alla dose di 0,2 µg per kg di peso corporeo. Viene considerata normale una risposta al test caratterizzata da: 1) un volume secretorio superiore a 2 ml per kg di peso corporeo in 1 ora; 2) una con-

centrazione di bicarbonato (HCO_3^-) superiore a 80 mmol/l; 3) una secrezione di HCO_3^- superiore a 10 mmol in 1 ora. Tra questi parametri, quello dotato della maggiore capacità di discriminazione tra soggetti normali e pazienti con pancreatite cronica è la concentrazione massima di bicarbonato.

Si può avere una discrepanza tra il risultato del test con secretina e quello dei test di assorbimento. Per esempio, i pazienti con pancreatite cronica presentano spesso una ridotta secrezione di HCO_3^- al test con secretina, ma un normale contenuto di grassi nelle feci. Ciò è legato al fatto che il test con secretina fornisce una stima della capacità secretoria dell'epitelio dei dutturi pancreatici, mentre il contenuto di grassi fecali riflette la concentrazione di lipasi nel lume intestinale. La steatorrea si verifica solo quando vi è una marcata riduzione della concentrazione intraluminale di lipasi, dal momento che sono sufficienti anche piccoli quantitativi dell'enzima per consentire la digestione dei lipidi alimentari. Un test con secretina positivo indica solamente l'esistenza di un danno pancreatico cronico, ma non fornisce informazioni utili per la diagnosi differenziale tra pancreatite cronica e carcinoma del pancreas.

Il *livello di tripsinogeno sierico*, che è determinato con metodo radioimmunologico, ha anch'esso un'eccellente specificità ma non è molto sensibile. È un semplice test sul sangue che può evidenziare una grave malattia del pancreas esocrino. I valori normali oscillano tra i 28 e i 58 ng/ml e valori inferiori 20 ng/ml indicano una steatorrea di origine pancreatica.

La misurazione dei *prodotti della digestione intraluminale*, come fibre carnee indigerite, grassi fecali e azoto fecale, è discussa nel capitolo 288. La quantità di elastasi umana nelle feci riflette la secrezione pancreatica di questo enzima proteolitico. La ricerca di una riduzione dell'attività elastasica fecale è un test eccellente per evidenziare una grave insufficienza del pancreas esocrino nei pazienti con pancreatite cronica e fibrosi cistica. **I test utili nella diagnosi dell'insufficienza pancreatica esocrina e nella diagnosi differenziale del malassorbimento sono discussi anche nei capitoli 288 e 307.**

307 Pancreatite acuta e cronica

Norton J. Greenberger, Phillip P. Toskes

BIOCHIMICA E FISIOLOGIA DELLA SECREZIONE PANCREATICA ESOCRINA

CONSIDERAZIONI GENERALI

Il pancreas secerne da 1500 a 3000 ml/die di liquido alcalino (pH >8) isoosmotico, contenente circa 20 diversi enzimi e zimogeni. La secrezione pancreatica fornisce infatti la maggior parte degli enzimi necessari per i processi digestivi che avvengono nell'apparato gastroenterico e garantisce un pH ottimale per l'attività di tali enzimi.

REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE PANCREATICA

Il pancreas esocrino è soggetto a uno stretto controllo nervoso e ormonale. La secrezione *acida gastrica* costituisce lo stimolo alla liberazione di secretina. La secretina, a sua volta, stimola a livello pancreatico la secrezione di acqua ed elettroliti. La liberazione di colecistochinina (CCK) a livello duodenodigiunale è indotta principalmente dagli acidi grassi a catena lunga, da alcuni aminoacidi essenziali (triptofano, fenilalanina, valina, metionina) e dallo stesso acido gastrico. La CCK stimola fortemente la secrezione di enzimi pancreatici. Il controllo nervoso della secrezione pancreatica è esercitato dal *sistema nervoso parasimpatico* (attraverso il nervo vago). La secretina e la CCK stimolano la secrezione pancreatica per mezzo delle vie vagali afferenti ed efferenti. Ciò vale in particolare per la secrezione enzimatica, mentre la secrezione di acqua e bicarbonati è strettamente dipendente dagli effetti ormonali della secretina e della CCK. Inoltre, la stimolazione vagale determina la liberazione del peptide intestinale vasoattivo (*vasoactive intestinal peptide*, VIP), un agonista della secretina. Anche i sali biliari stimolano la secrezione pancreatica, risultandone un'interazione tra le funzioni delle vie biliari, del pancreas e dell'intestino tenue.

La secrezione esocrina pancreatica è influenzata da neuropeptidi inibitori, quali la somatostatina, il polipeptide pancreatico, il peptide YY, il neuropeptide Y, l'encefalina, la pancreastatina, i peptidi legati al gene della calcitonina, il glucagone e la galantina. Sebbene il polipeptide pancreatico e il peptide YY possano agire principalmente sui nervi situati al di fuori del parenchima pancreatico stesso, la somatostatina è in grado di agire a diversi livelli. Anche l'ossido nitrico (monossido d'azoto) rappresenta un importante neurotrasmettitore. Tuttavia, il meccanismo d'azione relativo a questi diversi fattori non è ancora stato totalmente identificato.

SECREZIONE DI ACQUA ED ELETTROLITI

Il bicarbonato rappresenta lo ione di primaria importanza nella fisiologia della secrezione pancreatica. Le cellule duttali secernono bicarbonato di derivazione prevalentemente plasmatica (93%), piuttosto che derivante dal metabolismo intracellulare (7%). Il bicarbonato entra attraverso il co-trasportatore sodio-bicarbonato, coadiuvato dalla depolarizzazione causata dall'efflusso di cloro attraverso il regolatore transmembrana della conduttanza della fibrosi cistica (*cystic fibrosis transmembrane concuctance regulator*, CFTR). La secretina e il VIP, incrementando i livelli di AMP-ciclico intracellulare, agiscono sulle cellule dei dotti aprendo il CFTR e favorendo così la secrezione. La CCK, agendo come neuromodulatore, aumenta notevolmente gli effetti stimolatori della secretina. Anche l'acetilcolina svolge un ruolo importante nella secrezione delle cellule duttali.

SECREZIONE ENZIMATICA

La cellula acinare è altamente compartimentalizzata ed è deputata alla secrezione degli enzimi pancreatici. Le proteine sintetizzate dal reticolo endoplasmatico vengono processate nell'apparato di Golgi e quindi incanalate verso specifici siti, tra cui quelli per i granuli di zimogeno, i lisosomi o altri compartimenti cellulari. Gli *enzimi amilolitici*, quali l'amilasi, idrolizzano gli amidi in oligosaccaridi e nel disaccaride maltosio. Gli *enzimi lipolitici* sono rappresentati da lipasi, fosfolipasi A e colesterolo esterasi. I sali biliari inibiscono la lipasi, ma la colipasi, un altro componente della secrezione pancreatica, si lega alla lipasi e impedisce questa inibizione. I sali biliari, invece, attivano la fosfolipasi e la colesterolo esterasi. Gli *enzimi proteolitici* sono costituiti da *endopeptidasi* (tripsina e chimotripsina), che agiscono sui legami peptidici interni delle proteine e dei polipeptidi, *esopeptidasi* (carbossipeptidasi e aminopeptidasi), che agiscono rispettivamente sulle estremità libere carbossiterminale e aminoterminale, ed *elastasi*. Gli enzimi proteolitici sono secreti in forma di precursori inattivi (zimogeni). Si ha, inoltre, la secrezione di ribonucleasi (desossiribonucleasi e ribonucleasi). Sebbene di solito si abbia una secrezione parallela di enzimi pancreatici, può verificarsi anche una secrezione non parallela, come conseguenza di esocitosi da differenti regioni all'interno del pancreas. L'*enterochinasi*, un enzima presente nella mucosa duodenale, scinde il legame lisina-isoleucina del tripsinogeno e lo trasforma in tripsina. Quest'ultima, poi, attiva gli altri zimogeni mediante una reazione a cascata. Tutti gli enzimi pancreatici hanno un pH ottimale di azione su valori di alcalinità. Il sistema nervoso stimola la secrezione pancreatica attraverso un impulso di tipo colinergico che coinvolge l'innervazione estrinseca mediante la stimolazione del nervo vago e la conseguente innervazione da parte dei rami nervosi colinergici intrapancreatici. I neurotrasmettitori stimolatori sono l'acetilcolina e i peptidi che rilasciano gastrina. Essi attivano i sistemi dei secondi messaggeri calcio-dipendenti, a cui consegue il rilascio dei granuli di zimogeno. Il VIP si trova nei nervi intrapancreatici ed è in grado di potenziare gli effetti dell'acetilcolina. Diversamente da altre specie, nell'uomo non vi sono recettori per la CCK a livello delle cellule acinari. La CCK, a concentrazioni fisiologiche, stimola la secrezione pancreatica attraverso l'attivazione del nervo vago e dei rami nervosi intrapancreatici.

AUTOPROTEZIONE DEL PANCREAS

Il pancreas è protetto dall'autodigestione mediante l'immagazinamento delle proteasi sotto forma di precursori e la sintesi di inibitori delle proteasi, come l'inibitore secretorio pancreatico della tripsina (*pancreatic secretory trypsin inhibitor*, PSTI) e l'inibitore della serinproteasi, tipo 1 kajal (*serine protease inhibitor, kazal type 1*, SPINK1). Questi inibitori delle proteasi si ritrovano nelle cellule acinari, nelle secrezioni pancreatiche e nelle frazioni α_1 e α_2 delle globuline plasmatiche. Inoltre, basse concentrazioni di calcio all'interno del pancreas diminuiscono l'attività delle tripsine. La perdita di uno o più di questi meccanismi di protezione conduce all'attivazione degli zimogeni, all'autodigestione e, infine, alla pancreatite acuta.

RELAZIONI TRA FUNZIONE ENDOCRINA ED ESOCRINA

L'insulina sembra essere necessaria alla secretina e alla CCK per l'attivazione della secrezione esocrina; pertanto, essa agisce in senso stimolatore nei confronti di questi due ormoni.

ASSE ENTEROEPATICO E INIBIZIONE A FEEDBACK

La secrezione di enzimi pancreatici nell'uomo è controllata almeno in parte da un meccanismo a feedback negativo indotto dalla presenza di protea-

si seriniche attive nel duodeno. Si è osservato in effetti che l'infusione duodenale di fenilalanina determina un rapido aumento delle concentrazioni plasmatiche di CCK e della secrezione di chimotripsina; tuttavia, la simultanea somministrazione di tripsina riduce entrambe le risposte. Per contro, l'infusione duodenale di inibitori proteasici comporta un'ipersecrezione enzimatica. Le evidenze disponibili avvalorano il concetto che il duodeno contenga un peptide, chiamato fattore di rilascio (*releasing factor*) della colecistochinina (CCK-RF), che sarebbe coinvolto nella stimolazione della secrezione di CCK. Sembra che proteasi seriniche inibiscano la secrezione pancreatica agendo su un peptide stimolante la secrezione di CCK nel lume dell'intestino tenue. Pertanto, il risultato della secrezione del bicarbonato e degli enzimi pancreatici dipende da un meccanismo di feedback. L'acidificazione a livello duodenale promuove il rilascio di secretina, che stimola il sistema vago-vagale e altri circuiti neurologici all'attivazione delle cellule duttali pancreatiche e alla secrezione di bicarbonato. Il bicarbonato neutralizza l'acido presente nel duodeno e il circuito a feedback si completa. Le proteine duodenali inducono una riduzione delle proteasi libere e un aumento del CCK-RF. Il CCK-RF, rilasciato nel plasma in concentrazioni fisiologiche, agisce attraverso il sistema neurologico (vago-vagale) e promuove la secrezione degli enzimi pancreatici acetilcolina-mediati. Le proteasi continuano a essere secrete dal pancreas sino a che le proteine presenti nel duodeno e il CCK-RF non vengono digeriti. A questo punto, le proteasi duodenali libere aumentano nuovamente, completando così il processo di feedback.

PANCREATITE ACUTA

CONSIDERAZIONI GENERALI

Le affezioni infiammatorie del pancreas possono essere distinte sulla base di criteri clinici in: 1) pancreatite acuta; 2) pancreatite cronica. Lo spettro anatomo-patologico della pancreatite acuta va dalla *pancreatite interstiziale*, che è la forma più lieve a risoluzione spontanea, alla *pancreatite necrotizzante*, nella quale il grado di necrosi pancreatica è strettamente correlato alla gravità dell'attacco e alle sue manifestazioni sistemiche.

L'incidenza della pancreatite acuta varia nei diversi Paesi e dipende primariamente da cause quali l'alcol, la patologia litiasica, alcuni fattori metabolici e certi farmaci (Tab. 307-1). L'incidenza annuale stimata in Inghilterra è di 5,4/100 000, mentre negli Stati Uniti è di 79,8/100 000, con più di 200 000 nuovi casi di pancreatite cronica all'anno.

TABELLA 307-1 CAUSE DI PANCREATITE ACUTA

Cause comuni
Calcoli (inclusa la microlitiasi)
Alcol (alcolismo acuto e cronico)
Ipertrigliceridemia
Colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE), in particolare dopo manometria biliare
Trauma (prevalentemente traumi addominali acuti)
Post-operatoria (interventi addominali ed extraddominali)
Farmaci (azatioprina, 6-mercaptopurina, sulfonamidi, estrogeni, tetracicline, acido valproico, farmaci anti-HIV)
Alterazioni dello sfintere di Oddi
Cause poco comuni
Alterazioni vascolari e vasculiti (stati di ischemia e ipoperfusione dopo interventi di cardiochirurgia)
Patologie del tessuto connettivo e porpora trombotica trombocitopenica (PTT)
Cancro del pancreas
Ipercalcemia
Diverticolo periampollare
Pancreas divisum
Pancreatite ereditaria
Fibrosi cistica
Insufficienza renale
Cause rare
Infezioni (parotite, coxackievirus, citomegalovirus, echovirus, parassiti)
Autoimmuni (per es., sindrome di Sjögren)
Cause da considerare in pazienti con pancreatiti acute ricorrenti senza causa rilevabile
Patologie occulte dell'albero biliare o dei dotti pancreatici, in particolare microlitiasi e sabbia biliare
Farmaci
Ipertrigliceridemia
Pancreas divisum
Cancro del pancreas
Alterazioni dello sfintere di Oddi
Fibrosi cistica
Forma idiopatica

EZIOLOGIA E PATOGENESI

I fattori eziopatogenetici della pancreatite acuta sono molteplici (Tab. 307-1), ma i meccanismi attraverso i quali tali fattori scatenano l'infiammazione acuta del pancreas sono ancora sconosciuti. I calcoli continuano a rappresentare la causa principale di pancreatite acuta (30-60%). L'assunzione di alcol è la seconda causa principale, responsabile di circa il 10-30% dei casi negli Stati Uniti. L'incidenza di pancreatite nei soggetti alcolisti è tuttavia sorprendentemente bassa (5/100 000), indicando che, oltre all'assunzione di alcol, nella pancreatite legata a tale eziologia intervengono ulteriori fattori di suscettibilità al danno pancreatico. Il meccanismo che conduce al danneggiamento del parenchima pancreatico non è ancora del tutto noto. L'ipertrigliceridemia è la causa della pancreatite acuta nell'1,3-3,8% dei casi; i livelli plasmatici di trigliceridi sono generalmente superiori a 11,3 mmol/l (>1000 mg/dl). La maggior parte dei pazienti con ipertrigliceridemia presenta una sottostante alterazione del metabolismo lipidico, probabilmente non correlata alla pancreatite. I pazienti affetti da diabete mellito che hanno sviluppato chetoacidosi o quelli che assumono particolari tipi di farmaci possono presentare livelli alterati di trigliceridi plasmatici. Nel 5-20% dei pazienti sottoposti a CPRE si sviluppa una pancreatite acuta. Circa il 2-5% dei casi di pancreatite acuta è causato da farmaci (Tab. 307-1). I farmaci possono causare una pancreatite sia mediante una reazione di ipersensibilità che per effetto di un metabolita tossico, anche se in alcuni casi non è chiaro quale dei due meccanismi sia il vero responsabile.

Una delle teorie patogenetiche proposte è quella dell'autodigestione, secondo la quale gli enzimi proteolitici (tripsinogeno, chimotripsinogeno, proelastasi e fosfolipasi A) verrebbero attivati nel pancreas invece che nel lume intestinale. Si ritiene, a questo riguardo, che numerosi fattori (quali endo- ed esotossine, infezioni virali, ischemia, anossia e traumi diretti) siano in grado di attivare tali proenzimi. Gli enzimi proteolitici attivati, in particolare la tripsina, non solo sono in grado di digerire i tessuti pancreatici e peripancreatici, ma attivano anche altri enzimi, quali l'elastasi e la fosfolipasi.

ATTIVAZIONE DEGLI ENZIMI PANCREATICI NELLA PATOGENESI DELLA PANCREATITE ACUTA

Alcuni studi recenti hanno suggerito la presenza di tre differenti fasi di evoluzione alla base della pancreatite. La fase iniziale è caratterizzata dall'attivazione degli enzimi digestivi intrapancreatici e dal danno alle cellule acinari. L'attivazione degli zimogeni sembra essere mediata dalle idrolasi lisosomiali, come la catepsina B, che si localizza, come gli enzimi digestivi, a livello degli organelli intracellulari; è ormai consolidata la teoria secondo la quale il danno alle cellule acinari rappresenti la conseguenza dell'attivazione degli zimogeni. La seconda fase della pancreatite coinvolge l'attivazione, la chemoattrazione e il sequestro dei neutrofili a livello pancreatico, con conseguente sviluppo di una reazione infiammatoria di gravità variabile. La deplezione dei neutrofili, indotta dalla preventiva somministrazione di un siero anti-neutrofili, ha determinato una diminuzione della gravità della pancreatite stimolata sperimentalmente. Vi sono evidenze che dimostrano, inoltre, come il sequestro dei neutrofili induca l'attivazione del tripsinogeno. Pertanto, l'attivazione del tripsinogeno acinare intrapancreatico potrebbe essere il risultato di un processo costituito da due fasi: l'una neutrofilo-indipendente e l'altra neutrofilo-dipendente. La terza fase alla base dello sviluppo della pancreatite acuta è rappresentata dagli effetti degli enzimi proteolitici e delle citochine rilasciati dal pancreas infiammato a livello degli altri organi. Una volta attivati, questi enzimi (soprattutto la tripsina) non solo provocherebbero una digestione del tessuto pancreatico e peripancreatico, ma potrebbero anche attivare altri enzimi quali l'elastasi e la fosfolipasi. Gli enzimi attivi sarebbero poi responsabili della digestione delle membrane cellulari, della proteolisi, dell'edema, dell'emorragia interstiziale, del danno vascolare, della necrosi coagulativa, della necrosi grassa e della necrosi delle cellule parenchimali. Il danno cellulare e la morte sono il risultato del rilascio di bradichinine, sostanze vasoattive e istamina, in grado di produrre vasodilatazione, aumentare la permeabilità vascolare e causare edema, con effetti devastanti su diversi organi, in particolare il polmone. La sindrome da risposta infiammatoria sistemica (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) e la sindrome da distress respiratorio acuto (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS), così come un'insufficienza multiorgano, rappresentano le conseguenze di questa cascata di eventi.

Il decorso della pancreatite acuta sembra essere influenzato da fattori genetici che possono aumentare la suscettibilità e/o modificare la gravità del danno pancreatico. Quattro geni di suscettibilità sono stati individuati: 1) mutazioni del tripsinogeno cationico (PRSS1m, R122Hm e N291); 2) inibitore secretorio pancreatico della tripsina (PSTI); 3) regolatore transmembrana della

conduttanza della fibrosi cistica (CFTR); 4) proteina chemiotattica dei monociti (*monocyte chemotactic protein*, MCP-1). Dati sperimentali e clinici indicano che la MCP-1 potrebbe rappresentare un importante mediatore infiammatorio nel processo patogenetico iniziale della pancreatite acuta, un fattore determinante della gravità della risposta infiammatoria e un promotore dell'insufficienza d'organo. La MCP-1 contribuisce a dirigere la risposta infiammatoria in seguito al danno pancreatico. Il polimorfismo allelico MCP-1 2518 G è un promotore con acquisizione di funzione (*gain-of-function*) che aumenta l'espressione di MCP-1. In uno studio recente su 14 pazienti con pancreatite grave, tutti presentavano aumentati livelli di MCP-1, con un valore medio 8 volte superiore rispetto ai 116 controlli e parimenti 8 volte superiore ai 63 pazienti con pancreatite lieve; dei 14 pazienti con pancreatite grave, 5 sono deceduti. L'allele MCP-1 2518 G è un fattore di rischio per la pancreatite acuta grave. I livelli di MCP-1 misurati precocemente nel corso della pancreatite acuta sembrano essere predittivi di una forma grave e potenzialmente mortale.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Dolore addominale

Il *dolore addominale* costituisce il sintomo più importante della pancreatite acuta. La sua intensità può essere estremamente variabile: da un dolore lieve e tollerabile a un dolore violento, continuo e gravemente invalidante. Il dolore, in genere continuo e fastidioso, è caratteristicamente localizzato nelle regioni epigastrica e periombelicale, spesso irradiato al dorso e al torace, ai fianchi e ai quadranti addominali inferiori; di solito il dolore è più intenso in posizione supina ed è alleviato dall'assunzione della posizione seduta con il tronco flesso e le ginocchia sollevate. Altri sintomi frequentemente lamentati dal paziente sono nausea, vomito e distensione addominale dovuti a ipomotilità gastrointestinale e peritonite chimica.

All'esame obiettivo il paziente appare sofferente e ansioso; si rilevano, abbastanza frequentemente, febbre non elevata, tachicardia e ipotensione. È piuttosto frequente lo shock, che può dipendere da: 1) ipovolemia secondaria a una massiva essudazione di liquidi e proteine nello spazio retroperitoneale (una sorta di "ustione retroperitoneale"); 2) vasodilatazione e aumento della permeabilità vascolare conseguenti all'aumentata sintesi e liberazione di chinine; 3) effetti sistemici degli enzimi proteolitici e lipolitici immessi in circolo. L'ittero è infrequente; se presente, è dovuto all'edema della testa del pancreas che determina una compressione della porzione intrapancreatica del coledoco; talvolta sono presenti noduli eritematosi sottocutanei provocati dalla necrosi del grasso sottocutaneo. Nel 10-20% dei pazienti si osservano manifestazioni polmonari che possono variare da semplici rantoli basilari ad atelettasia e versamento pleurico (quest'ultima complicanza è più spesso a carico dell'emitorace sinistro). Iperestesia e contrattura di difesa addominale possono essere presenti in grado variabile, ma sono comunque di scarsa entità se paragonati alla gravità della sintomatologia dolorosa. La peristalsi intestinale è in genere ridotta o addirittura assente. A volte la palpazione dei quadranti superiori dell'addome può evidenziare un pancreas aumentato di volume con necrosi organizzata o una pseudocisti. In corrispondenza della regione periombelicale può essere presente una debole colorazione brunastra, espressione di emoperitoneo (segno di Cullen), mentre una colorazione blu-rosso porpora o verde-marrone può evidenziarsi ai fianchi (segno di Turner), espressione quest'ultima di un catabolismo tissutale dell'emoglobina. Questi due segni, peraltro poco frequenti, indicano la presenza di una grave pancreatite necrotizzante.

INDAGINI DI LABORATORIO E STRUMENTALI

La diagnosi di pancreatite acuta viene generalmente posta sulla base del riscontro di un aumento delle amilasi sieriche. Valori tre volte maggiori della norma sono diagnostici, posto che siano state escluse patologie a carico delle ghiandole salivari e una perforazione o un infarto intestinale. Tuttavia non vi è una precisa correlazione tra grado di elevazione delle amilasi e gravità della pancreatite. Dopo 48-72 ore dall'esordio clinico, anche se sono ancora presenti i sintomi e i segni della malattia, i valori delle amilasi tendono a ritornare nella norma, mentre i livelli di isoamilasi pancreatiche e di lipasi possono permanere elevati anche per 7-14 giorni. Va tenuto presente, peraltro, che un aumento delle amilasi sieriche e urinarie può verificarsi in molte altre patologie (vedi Tab. 306-2). È importante ricordare che i pazienti con *acidemia* (pH arterioso ≤7,32) possono presentare un innalzamento fittizio delle amilasi. In uno studio è stato documentato che in 12 dei 33 pazienti con acidemia era presente iperamilasemia, ma solo in uno anche iperlipasemia; in 9 casi l'isoenzima amilasico prevalente era di tipo salivare. Questo riscontro spiega il motivo per cui i pazienti con chetoacidosi diabetica presentano una marcata iperamilasemia senza alcuna dimostrazione di pancreatite acuta. I livelli sierici di lipasi aumentano parallelamente a quelli di amilasi. Il dosaggio di entrambi gli enzimi è importante, in quanto le amilasi sieriche tendono a essere più elevate nella pancreatite da calcoli e le lipasi sieriche nella pancreatite alcol-associata. L'aumento di tre volte dei livelli sierici di lipasi è solitamente diagnostico di pancreatite acuta. Questo test si rivela di particolare utilità nei pazienti con iperamilasemia da cause non pancreatiche (Tab. 307-2). Anche il riscontro di aumentati livelli di amilasi (>1500 nmol/l o 5000 unità/dl) nei versamenti ascitico e pleurico, quando presenti, ha un notevole valore diagnostico.

TABELLA 307-2 FATTORI PROGNOSTICI NEGATIVI PER LA SOPRAVVIVENZA NELLA PANCREATITE ACUTA

Pancreatite acuta grave
1. Associazione con insufficienza d'organo e/o complicanze locali come la necrosi
2. Manifestazioni cliniche
a. Obesità (BMI >30)
b. Emoconcentrazione (ematocrito >44%)
c. Età >70 anni
3. Insufficienza d'organo[a]
a. Shock
b. Insufficienza respiratoria (P_{O_2} <60)
c. Insufficienza renale (CR >2 mg%)
d. Sanguinamento gastrointestinale
4. Tre o più criteri di Ranson (non pienamente applicabile prima di 48 ore)
5. Apache II *score* >8 (difficile da utilizzare)

[a] In genere a comparsa precoce dopo l'esordio.

La *leucocitosi* (15 000-20 000 leucociti/μl) è molto frequente. Nei casi più gravi si può rilevare emoconcentrazione, con valori di ematocrito superiori al 44%, a causa della perdita di plasma nello spazio retroperitoneale e nella cavità peritoneale. L'emoconcentrazione può preannunciare una malattia più grave, cioè necrosi pancreatica. Si riscontra frequentemente anche *iperglicemia* causata da molteplici fattori, tra cui una ridotta liberazione in circolo di insulina e un aumento della secrezione di glucagone, glucocorticoidi surrenali e catecolamine. In circa il 25% dei casi vi è *ipocalcemia*, la cui patogenesi non è ancora del tutto chiara. Secondo le più vecchie teorie veniva attribuita a una ridotta risposta delle paratiroidi alla diminuzione del calcio sierico, ma studi più recenti non hanno confermato tale ipotesi. Occasionalmente nelle aree di necrosi grassa intraperitoneale si verifica la saponificazione di calcio da parte degli acidi grassi, con successiva dissoluzione o sospensione di grandi quantità (fino a 6 g) nel liquido ascitico. Questo "fenomeno di saponificazione" può essere significativo anche nei pazienti con pancreatite, moderata ipercalcemia e versamento ascitico minimo o assente. In circa il 10% dei pazienti si osserva *iperbilirubinemia* (bilirubina sierica superiore a 68 μmol/l o 4 mg/dl); si tratta, tuttavia, di un ittero transitorio e i livelli di bilirubinemia ritornano ai valori normali nel giro di 4-7 giorni. Parallelamente all'aumento della bilirubinemia si verifica anche un incremento transitorio della fosfatasi alcalina e dell'aspartato aminotrasferasi (AST). Un marcato aumento dei livelli sierici di lattico deidrogenasi (LDH) (>8,5 μmol/l o 500 U/dl) si associa, invece, a una prognosi negativa. L'albumina sierica è diminuita (≤30 g/l o 3 g/dl) in circa il 10% dei casi e questo sta in genere a indicare una pancreatite più grave con un alto tasso di mortalità (Tab. 307-2). Un'*ipertrigliceridemia* si osserva nel 15-20% dei casi e i livelli sierici di amilasi e lipasi in tali pazienti sono spesso falsamente normali (vedi Cap. 306). Circa il 25% dei pazienti presenta *ipossiemia* (P_{O_2} arteriosa ≤60 mmHg), che può rappresentare il segno iniziale della ARDS. Occasionalmente, infine, si possono riscontrare alterazioni elettrocardiografiche a carico del tratto ST e dell'onda T che possono simulare un'ischemia miocardica.

La tomografia computerizzata (TC) è in grado di confermare il sospetto clinico di pancreatite acuta anche in presenza di normali livelli di amilasi sieriche. È importante ricordare che la TC è molto utile nello stabilire la gravità della pancreatite acuta e il rischio di morbilità e mortalità, così come nella valutazione delle complicanze (vedi oltre). L'ecografia è utile nella pancretite acuta per studiare la colecisti. **Gli esami radiologici utili nella diagnosi di pancreatite acuta sono discussi nel capitolo 306 ed elencati nella tabella 306-1.**

DIAGNOSI

La pancreatite acuta deve essere sempre presa in considerazione in presenza di un improvviso e violento dolore addominale o dorsale. Tale ipotesi diagnostica, in ogni caso, va considerata nel paziente che presenta condizioni predisponenti alla pancreatite e che giunge all'osservazione del medico per intenso e continuo dolore addominale, nausea, vomito, febbre, tachicardia e alterazioni dell'obiettività addominale. Le indagini di laborato-

rio e strumentali evidenziano, in genere, leucocitosi, ipocalcemia e iperglicemia. La diagnosi viene di solito confermata dal riscontro di un aumento di tre o più volte delle amilasi e/o lipasi sieriche. Ovviamente non è necessario che siano presenti tutti i suddetti elementi per porre diagnosi di pancreatite acuta. Importanti indizi per la diagnosi sono l'emoconcentrazione (ematocrito >44%) e i segni di insufficienza d'organo (Tab. 307-2).

La *diagnosi differenziale* deve essere posta con le seguenti patologie: 1) perforazione di un viscere addominale (soprattutto ulcera peptica); 2) colecistite acuta o colica biliare; 3) occlusione intestinale acuta; 4) occlusione vascolare mesenterica; 5) colica renale; 6) infarto miocardico; 7) aneurisma da dissezione dell'aorta; 8) collagenopatia con vasculite; 9) polmonite; 10) chetoacidosi diabetica. L'ulcera duodenale penetrante può essere in genere agevolmente esclusa mediante uno studio di diagnostica per immagini o un'endoscopia; un'ulcera duodenale perforata viene prontamente diagnosticata mediante la dimostrazione di aria libera intraperitoneale. Può essere invece difficile differenziare una colecistite acuta da una pancreatite acuta, dal momento che in entrambe le patologie si può avere un aumento dell'amilasemia. Comunque, il dolore di origine biliare è più spesso riferito a destra o all'epigastrio che nell'area periombelicale, ha un'insorgenza più graduale e non si associa generalmente a ileo; l'ecografia e la scintigrafia sono d'aiuto nello stabilire una diagnosi di colelitiasi e di colecistite. Un'occlusione intestinale da cause meccaniche può essere differenziata dalla pancreatite acuta sulla base di una storia di dolore con carattere colico e di segni obiettivi e radiologici indicativi di ostruzione di tipo meccanico. Un'occlusione vascolare mesenterica acuta si osserva in genere in soggetti anziani debilitati che presentano marcata leucocitosi, distensione addominale e diarrea ematica; in tal caso la paracentesi esplorativa evidenzierà liquido ematico e un'angiografia dimostrerà l'occlusione vascolare. Tuttavia, nei pazienti con infarto intestinale i livelli di amilasi nel siero e nel liquido peritoneale sono in genere aumentati. Il lupus eritematoso sistemico e la poliarterite nodosa possono essere confusi con la pancreatite soprattutto perché una pancreatite si può sviluppare come complicanza di entrambe le malattie. Anche la chetoacidosi diabetica si accompagna spesso a dolore addominale e a rialzo delle amilasi sieriche totali, tanto da simulare una pancreatite acuta. In questi casi, tuttavia, la lipasi sierica è normale.

DECORSO DELLA MALATTIA E COMPLICANZE

È importante identificare, fra i pazienti affetti da pancreatite acuta, quelli con elevato rischio di mortalità. I diversi sistemi di punteggio (Ranson, Imrie, Apache II) sono difficili da utilizzare, possiedono un basso potere predittivo e non vengono impiegati uniformemente dai clinici. Gli indicatori chiave della gravità di un attacco di pancreatite acuta sono elencati nella tabella 307-2 e includono età superiore a 70 anni, indice di massa corporea (*body mass index*, BMI) superiore a 30, ematocrito superiore a 44% e proteina C reattiva superiore a 150 mg/l. Tuttavia, è l'insufficienza d'organo, e in particolare l'insufficienza respiratoria (P_{O_2} <60 mmHg), che determina la prognosi nella maggior parte dei casi di pancreatite di difficile gestione. La presenza di shock (pressione sistemica inferiore a 90 mmHg o tachicardia >130), insufficienza renale [creatinina sierica >177 μmol/l (>2 mg/dl)] e sanguinamento gastrointestinale (>500 ml/24 ore) rappresentano ulteriori fattori chiave. Questi pazienti seriamente compromessi presentano un'elevata mortalità per insufficienza d'organo, specialmente durante la prima settimana, e necessitano di controlli radiologici intensivi e/o della combinazione di provvedimenti radiologici e chirurgici, come verrà specificato in seguito.

Le complicanze locali e sistemiche della pancreatite acuta sono elencate nella tabella 307-3. Spesso i pazienti sviluppano una massa infiammatoria entro le prime 2-3 settimane dalla pancreatite. Questa può essere dovuta a necrosi pancreatica organizzata (con o senza infezione) o essere costituita da una pseudocisti. L'ascesso pancreatico si sviluppa più tardivamente, di solito dopo 6 settimane. Le complicanze sistemiche si instaurano a livello polmonare, cardiocircolatorio, ematologico, renale, metabolico e del sistema nervoso centrale. Pancreatite e ipertrigliceridemia costituiscono un'associazione in cui causa ed effetto rimangono ancora non del tutto chiari; si possono tuttavia ipotizzare alcune conclusioni: 1) l'ipertrigliceridemia può precedere e verosimilmente causare lo sviluppo di pancreatite; 2) la maggior parte (>80%) dei pazienti con pancreatite acuta non ha un'ipertrigliceridemia; 3) quasi tutti i pazienti con pancreatite e ipertrigliceridemia hanno preesistenti alterazioni del metabolismo delle lipoproteine; 4) numerosi pazienti con questa associazione mantengono valori di trigliceridemia patologici anche dopo la risoluzione della pancreatite e l'astensione dagli alcolici e sono inclini a sviluppare episodi ricorrenti di pancreatite; 5) qualsiasi fattore (per es., farmaci o alcol) capace di provocare un incremento improvviso dei livelli sierici dei trigliceridi fino a valori superiori a 11 mmol/l (1000 mg/dl) può determinare una ripresa della pancreatite, la quale può essere accompagnata da importanti complicanze e divenire anche fulminante. Per evitare il rischio di innescare una pancreatite, il dosaggio dei trigliceridi sierici deve essere eseguito a digiuno prima che venga iniziata la terapia estrogenica nelle donne in età menopausale. Livelli inferiori a 300 mg/die non comportano alcun rischio, mentre livelli superiori a 750 mg/die sono associati a un'elevata probabilità che si sviluppi una pancreatite. Infine, nei pazienti con deficit di apolipoproteina CII vi è un'aumentata incidenza di pancreatite; l'apolipoproteina CII attiva la lipoproteinlipasi che svolge un ruolo essenziale nella rimozione dal circolo dei chilomicroni.

TABELLA 307-3 COMPLICANZE DELLA PANCREATITE ACUTA

Locali

- Necrosi
  - Asettica
  - Complicata da infezione
  - Organizzata
- Raccolte liquide pancreatiche
  - Ascesso pancreatico
  - Pseudocisti pancreatica
    - Dolore
    - Rottura
    - Emorragia
    - Infezione
    - Occlusione gastroenterica (stomaco, duodeno, colon)
- Ascite pancreatica
  - Rottura del dotto pancreatico principale
  - Rottura di pseudocisti
- Coinvolgimento di altri organi in corso di pancreatite necrotizzante
  - Emorragia intraperitoneale massiva
  - Trombosi venosa (vena splenica, vena porta)
  - Infarto intestinale
- Ittero ostruttivo

Sistemiche

- Polmonari
  - Versamento pleurico
  - Atelettasia
  - Ascesso mediastinico
  - Polmonite
  - Sindrome da distress respiratorio dell'adulto
- Cardiovascolari
  - Ipotensione
  - Ipovolemia
  - Ipoalbuminemia
  - Morte improvvisa
  - Alterazioni elettrocardiografiche aspecifiche del tratto ST e dell'onda T che simulano un infarto miocardico
- Versamento pericardico
- Ematologiche
  - Coagulazione intravascolare disseminata
- Emorragia gastrointestinale
  - Ulcera peptica
  - Gastrite erosiva
  - Necrosi emorragica del pancreas con erosione vascolare
  - Trombosi della vena porta, emorragia da varici
- Renali
  - Oliguria
  - Iperazotemia
  - Trombosi arteriosa e/o venosa renale
  - Necrosi tubulare acuta
- Metaboliche
  - Iperglicemia
  - Ipertrigliceridemia
  - Ipocalcemia
  - Encefalopatia
  - Cecità improvvisa (retinopatia di Purtscher)
- A carico del sistema nervoso centrale
  - Psicosi
  - Embolia adiposa
- Necrosi grassa
  - A carico dei tessuti sottocutanei (noduli eritematosi)
  - A carico dell'osso
  - A carico di altre strutture (mediastino, pleura, sistema nervoso centrale)

La *retinopatia di Purtscher* è una rara complicanza della pancreatite acuta che si manifesta clinicamente con un'improvvisa e grave perdita della visione. Essa è caratterizzata da un particolare aspetto del fondo dell'occhio, con macchie cotoniformi ed emorragie confinate a un'area delimitata dalla papilla e dalla macula; si ritiene che sia provocata dall'occlusione dell'arteria retinica posteriore da parte di aggregati granulocitari.

Le due cause più frequenti di pancreatite acuta sono le malattie delle vie biliari e l'alcolismo; le altre cause sono elencate nella tabella 307-1. Nei pazienti con almeno un calcolo biliare di diametro inferiore a 5 mm, il rischio di pancreatite acuta è quattro volte superiore a quello dei pazienti con calcoli di diametro maggiore. In circa il 30% dei pazienti, tuttavia, non è possibile, dopo uno studio convenzionale, identificare una causa specifica.

In una casistica comprendente 31 pazienti con diagnosi iniziale di pancreatite acuta idiopatica, in 23 casi venne identificata, quale causa occulta, una litiasi delle vie biliari; pertanto, circa due terzi dei pazienti con pancreatite acuta ricorrente senza una causa evidente hanno in realtà una litiasi delle vie biliari. Altre malattie delle vie biliari e dei dotti pancreatici in grado di causare una pancreatite acuta includono coledococele, neoplasie della papilla di Vater, pancreas divisum, calcoli pancreatici, stenosi e neoplasie. Circa il 2-4% dei pazienti con carcinoma del pancreas giunge all'osservazione clinica per pancreatite acuta.

Pancreatite ricorrente Circa il 25% dei pazienti che ha sviluppato un attacco di pancreatite acuta presenta una recidiva. I due fattori eziologici più comuni sono l'alcol e la colelitiasi. Nei pazienti con pancreatiti ricorrenti senza causa ovvia, la diagnosi differenziale comprende le patologie occulte del tratto biliare, tra cui la microlitiasi, l'ipertrigliceridemia, l'assunzione di farmaci, le neoplasie del pancreas, la disfunzione dello sfintere di Oddi, il pancreas divisum e la fibrosi cistica (Tab. 307-1).

Pancreatite nei pazienti con AIDS Nei pazienti con AIDS l'incidenza della pancreatite acuta è aumentata per due ragioni: 1) l'elevata frequenza di infezioni che coinvolgono il pancreas, come quelle da citomegalovirus, *Cryptosporidium* e *Mycobacterium avium*; 2) il frequente utilizzo, da parte dei pazienti con AIDS, di farmaci quali la didanosina, la pentamidina, il trimetoprim-sulfametoxazolo e gli inibitori della proteasi dell'HIV (vedi Cap. 182).

PANCREATITE ACUTA

Nella maggior parte dei pazienti con pancreatite acuta (85-90%) la malattia si risolve spontaneamente, in genere entro 3-7 giorni dall'inizio del trattamento. Le usuali misure terapeutiche comprendono: 1) somministrazione di analgesici per alleviare il dolore; 2) somministrazione di liquidi ed espansori del plasma al fine di mantenere un adeguato volume circolante; 3) sospensione dell'alimentazione per via orale. Studi clinici controllati hanno dimostrato che in realtà l'aspirazione nasogastrica non offre definiti vantaggi nel trattamento delle forme di pancreatite acuta lievi o moderatamente gravi; il suo impiego, pertanto, deve essere considerato elettivo e non obbligatorio.

In quattro diversi modelli sperimentali di pancreatite acuta è stato dimostrato che la secrezione pancreatica stimolata dalla CCK è completamente abolita. Questo spiega probabilmente l'inefficacia dei farmaci che inibiscono la secrezione pancreatica in caso di attacco acuto. Per questo e altri motivi i farmaci anticolinergici non sono indicati nella pancreatite acuta. In aggiunta all'aspirazione nasogastrica e ai farmaci anticolinergici, altre forme di terapia volte a "mettere a riposo l'organo" attraverso l'inibizione della secrezione pancreatica non modificano il decorso della malattia.

RUOLO DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA Il beneficio della profilassi antibiotica nel trattamento della pancreatite acuta necrotizzante rimane controverso. Una revisione del database Cochrane di quattro trial randomizzati e controllati (218 pazienti) ha confrontato la terapia antibiotica con la terapia medica di supporto. La terapia antibiotica riduceva la mortalità da qualsiasi causa dal 17 al 6% e la frequenza di sepsi pancreatica dal 32 al 21%, ma non differiva dalla terapia medica di supporto per quanto riguardava i tassi di infezione extrapancreatica, la necessità di trattamento chirurgico e le infezioni fungine, né per la durata dell'ospedalizzazione. Tuttavia, nessuno dei quattro studi era stato condotto in doppio cieco e vi era variabilità nella casistica di pazienti, nel tipo e nella durata della terapia antibiotica.

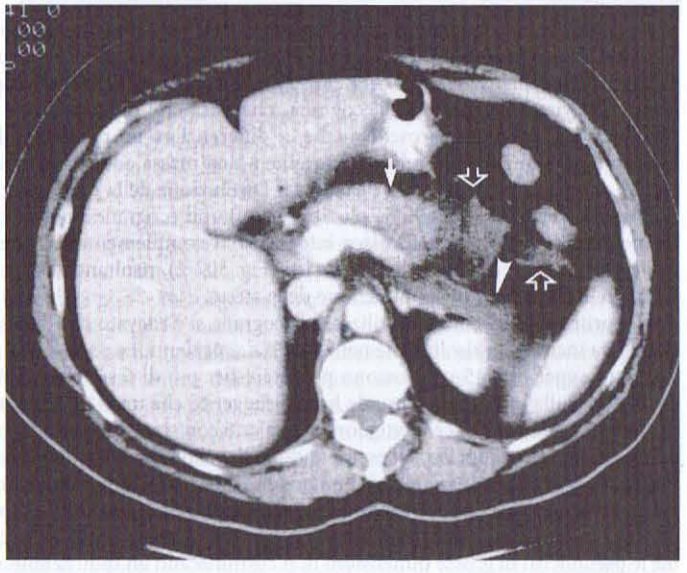
Un recente trial in doppio cieco controllato con placebo ha valutato l'effetto di ciprofloxacina e metronidazolo sull'andamento e gli esiti di 114 pazienti con pancreatite acuta grave. Sebbene vi fossero meno casi di insufficienza multiorgano e infezioni extrapancreatiche nel gruppo trattato con antibiotici, questo studio non ha evidenziato alcun beneficio della profilassi antibiotica in riferimento al rischio di necrosi pancreatica infetta. Tuttavia, l'elevato passaggio alla terapia antibiotica, condotto in 21 dei 56 pazienti del gruppo placebo, potrebbe avere contribuito a questo risultato negativo.

Sebbene il tipo e la durata della terapia antibiotica rimangano poco definiti, è attualmente raccomandata, per il paziente con pancreatite acuta necrotizzante, la somministrazione di un antibiotico sistemico come l'imipenem cilastatina, alla dose di 500 mg tre volte al giorno per 7 giorni.

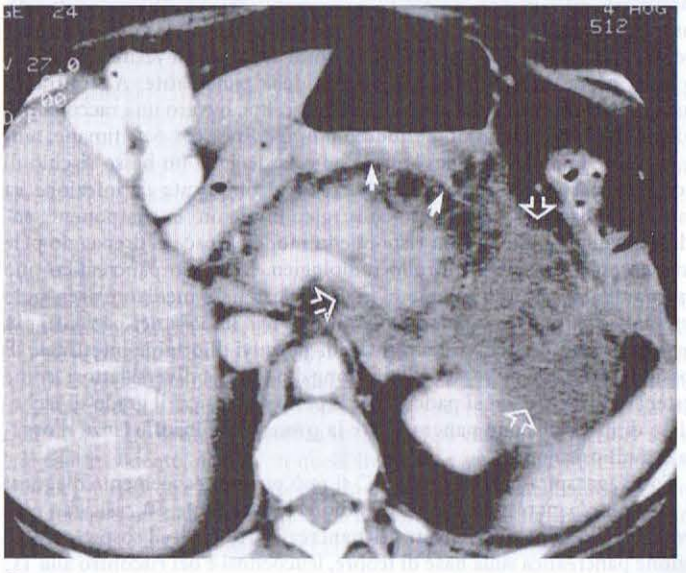
L'incidenza dell'infezione intraddominale da *Candida* in corso di pancreatite acuta sta aumentando ed è associata all'incremento dell'utilizzo di antibiotici. In uno studio, che è rappresentativo della situazione globale, l'infezione intraddominale da *Candida* è stata dimostrata in 13 pazienti su 37 e la mortalità è risultata fino a quattro volte superiore a quella associata alla sola infezione batterica intraddominale. Dato l'impatto dell'infezione da *Candida* sul tasso di mortalità nella pancreatite acuta necrotizzante e in considerazione dell'evidente beneficio di un'antibioticoterapia profilattica, sembra opportuno procedere alla somministrazione di farmaci fungicidi in una fase precoce della malattia.

Molti altri farmaci sono stati valutati nel trattamento della pancreatite acuta attraverso studi prospettici controllati, dimostrandosi inefficaci. Tra questi vi sono il glucagone, gli H_2-antagonisti, alcuni inibitori delle proteasi come l'aprotinina, i glucocorticoidi, la calcitonina, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e il lexiplafant, un inibitore del fattore di attivazione piastrinico. Una recente metanalisi sull'impiego di somatostatina, octreotide e un inibitore delle proteasi, il gabesato mesilato, nella terapia della pancreatite acuta ha rilevato una riduzione della mortalità, ma non delle complicanze, con l'octreotide e una riduzione del danno pancreatico, ma non della mortalità, con il gabesato.

La TC, in particolare quella dinamica con intensificazione del contrasto, fornisce importanti informazioni sulla gravità e sulla prognosi della pancreatite acuta **(Fig. 307-1)**; la TC con intensificazione del contrasto permette in particolare la valutazione della presenza e dell'estensione della necrosi pancreatica. Studi recenti suggeriscono che il rischio di pancreatite prolungata o di complicanze gravi sia trascurabile quando l'indice TC di gravità è 1 o 2 e meno probabile con un punteggio da 3 a 6. I pazienti con un punteggio da 7 a 10 presentano una morbilità del 92% e una mortalità del 17%. La necrosi è presente nel 12-20% dei pazienti con pancreatite acuta. In quelli con necrosi il tasso di morbilità è del 50% e la mortalità è pari al 20%, mentre nei pazienti in cui non vi è necrosi la morbilità è minore del 10% e il tasso di mortalità è trascurabile. Alcuni studi retrospettivi hanno suggerito che l'infusione precoce di mezzo di contrasto endovenoso nei casi di pancreatite acuta possa aggravare il danno necrotico. Tuttavia, dal momento che non sono a tutt'oggi disponibili studi prospettici sull'uomo, appare ragionevole riservare la TC con mezzo di contrasto ai pazienti con pancreatite grave o con sospette complicanze settiche locali.



A



B

FIGURA 307-1 Evoluzione di una pancreatite alla TC. *A.* Immagine TC dell'addome con intensificazione del contrasto effettuata all'ingresso in ospedale in un paziente con evidenza clinica di pancreatite acuta. Da notare la modesta riduzione di densità del corpo del pancreas a sinistra della linea mediana (*freccia*). La scarsa definizione del pannicolo adiposo peripancreatico suggerisce la presenza di processi infiammatori (*frecce aperte*). Si evidenzia inoltre una piccola raccolta liquida nello spazio pararenale anteriore (*punta di freccia*). ***B.*** Nove giorni dopo il ricovero si osserva un marcato peggioramento con grave infiammazione pancreatica, evidenziata dalla dislocazione anteriore della parete posteriore gastrica (*frecce*), dall'aumento dei processi infiammatori a carico del grasso peripancreatico e dall'aumento di liquidi di origine pancreatica nello spazio anteriore perirenale e attorno alla vena splenica (*frecce aperte*). (Per gentile concessione del dottor PR Ros, University of Florida College of Medicine; riproduzione autorizzata.)

Il paziente con pancreatite lieve o moderata necessita di solito di un trattamento basato sulla somministrazione di liquidi per via endovenosa e digiuno. In 3ª-6ª giornata viene, in genere, somministrata una dieta liquida blanda e in 5ª-7ª giornata una dieta normale. La decisione di reintrodurre la formulazione orale è generalmente basata sui seguenti criteri: 1) diminuzione o scomparsa del dolore addominale; 2) il paziente riferisce di avere appetito; 3) risoluzione di un'eventuale disfunzione d'organo. L'aumento delle amilasi/lipasi o la persistenza di alterazioni di tipo infiammatorio alla TC non dovrebbe scoraggiare l'alimentazione per via orale nel paziente che riferisce di avere appetito. In questi casi, infatti, l'aumento delle amilasi/lipasi e le alterazioni radiologiche persistono per alcune settimane o addirittura mesi. Il paziente con *pancreatite fulminante* richiede, di solito, la somministrazione di elevate quantità di liquidi e una rigorosa osservazione clinica per lo sviluppo di complicanze potenzialmente fatali quali collasso cardiocircolatorio, insufficienza respiratoria e infezione pancreatica. In questi casi è necessaria una combinazione di provvedimenti radiologici e chirurgici (vedi oltre). Benché studi iniziali non controllati avessero suggerito l'utilità, nella pancreatite grave, del *lavaggio peritoneale* attraverso un catetere di dialisi percutaneo, studi recenti hanno dimostrato che questa procedura non influenza l'evoluzione delle manifestazioni cliniche. Un trattamento chirurgico aggressivo, con asportazione del tessuto necrotico (necrosectomia), andrebbe intrapreso non appena viene confermata la presenza di tessuto necrotico infetto; ciò può richiedere diversi reinterventi. Poiché la mortalità per pancreatite acuta necrotizzante sterile è di circa il 10%, se la terapia convenzionale non rallenta l'evoluzione della malattia va considerata l'eventualità di una laparotomia con drenaggio e rimozione del tessuto necrotico. L'impiego della nutrizione parenterale totale (NPT) consente di fornire un adeguato supporto nutrizionale al paziente con pancreatite acuta grave o protratta, incapace di alimentarsi per via orale. È stato suggerito che la nutrizione enterale per mezzo di un sondino naso-digiunale possa essere preferibile alla NPT per il minore rischio di infezioni. Tuttavia, la nutrizione enterale, meno costosa, soddisfa circa il 50% dei fabbisogni nutrizionali, mentre la NPT ne copre il 90%. Non sono stati condotti ampi trial controllati volti a raffrontare la nutrizione enterale con quella parenterale nei pazienti con pancreatite acuta grave. Solo una piccola percentuale dei pazienti con pancreatite acuta richiede un'iperalimentazione.

Va ricordato, infine, che nei pazienti con pancreatite acuta indotta da litiasi biliare l'effettuazione di una papillotomia entro le prime 36-72 ore dall'esordio può indurre un deciso miglioramento del quadro clinico. Gli studi condotti finora suggeriscono che la CPRE andrebbe presa in considerazione solamente nei pazienti con una forma grave di pancreatite biliare. Infine, la terapia dei pazienti con pancreatite associata a ipertrigliceridemia prevede: 1) calo ponderale fino a raggiungere il peso ideale; 2) dieta povera di lipidi; 3) attività fisica; 4) sospensione dell'assunzione di alcolici e di farmaci eventualmente in grado di aumentare i livelli sierici dei trigliceridi (per es., estrogeni, vitamina A, diuretici tiazidici e propranololo); 5) controllo del diabete.

NECROSI PANCREATICA CON INFEZIONE, ASCESSO E PSEUDOCISTI

La necrosi pancreatica complicata da infezione va differenziata dall'ascesso pancreatico. La prima è un'infezione diffusa di un'area di pancreas necrotico con reazione infiammatoria acuta che si verifica più spesso nelle prime 1-2 settimane dall'inizio della pancreatite. Al contrario, l'ascesso pancreatico è una patologia circoscritta, ovvero una raccolta purulenta che evolve dopo un periodo più lungo, spesso 4-6 settimane, tende ad avere una prognosi favorevole ed è associata a un basso rischio di mortalità chirurgica. La necrosi pancreatica complicata da infezione va trattata mediante sbrigliamento chirurgico in quanto la componente solida del pancreas infetto non risponde in modo efficace al drenaggio percutaneo eseguito sotto controllo radiologico. L'ascesso pancreatico può essere trattato chirurgicamente o, in casi selezionati, mediante drenaggio percutaneo. Il pancreas necrotico si infetta nel 30-35% dei pazienti, più frequentemente a opera di batteri Gram-negativi di origine intestinale. È possibile che il sovrapporsi dell'infezione dipenda da diversi fattori, come l'estensione della necrosi pancreatica e peripancreatica, il grado di ischemia e di ipoperfusione pancreatica e la presenza di insufficienza d'organo o multiorgano.

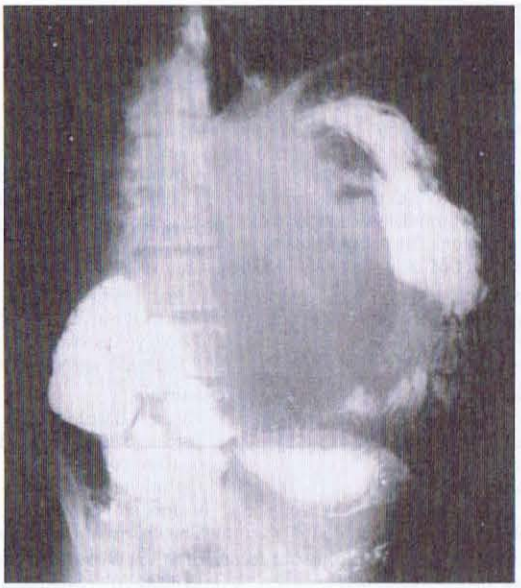
Con l'agoaspirato sotto guida TC si può porre precocemente diagnosi di infezione pancreatica. In uno studio comprendente 60 casi, che rappresentavano il 5% dei ricoveri per pancreatite, fu posto il sospetto di infezione pancreatica sulla base di febbre, leucocitosi e del riscontro alla TC di flemmone, pseudocisti o raccolta liquida extrapancreatica. È interessante osservare come nel 60% dei casi fu accertata un'infezione pancreatica e come nel 55% di questi pazienti l'infezione si sviluppò entro 2 settimane. Questi reperti suggeriscono come solo un'aspirazione guidata sia in grado di distinguere una pancreatite asettica da una necrosi infetta. Nei pazienti che soddisfano i criteri elencati precedentemente è opportuno seguire i seguenti accorgimenti: 1) aspirare prontamente le pseudocisti nei pazienti gravemente compromessi perché più della metà di questi può infettarsi, mentre le pseudocisti asintomatiche non richiedono l'aspirazione; 2) non è necessario aspirare urgentemente le raccolte extrapancreatiche in quanto nella maggior parte dei casi sono asettiche; 3) se a una valutazione iniziale si rileva una necrosi pancreatica sterile ma persistono febbre e leucocitosi, è opportuno aspettare 5-7 giorni prima di attuare un'aspirazione, perché spesso si osserva un miglioramento clinico; 4) se si ha una recidiva di febbre o di leucocitosi dopo un intervallo di benessere, va presa in considerazione la possibilità di procedere di nuovo a un'aspirazione.

Fattori chiave per lo sviluppo di un ascesso pancreatico sono: pancreatite grave con presenza di tre o più fattori di rischio; pancreatite post-operatoria; alimentazione per via orale troppo precoce; laparotomia precoce; probabilmente, errato impiego di antibiotici che si verifica nel 3-4% dei pazienti affetti da pancreatite acuta. Un ascesso pancreatico può anche formarsi in caso di pseudocisti comunicante con il colon, a causa dell'incompleto drenaggio chirurgico di una pseudocisti o dopo puntura di una pseudocisti. I sintomi caratteristici dell'ascesso pancreatico sono rappresentati da febbre, leucocitosi, ileo e rapido deterioramento delle condizioni cliniche del paziente dopo iniziale risoluzione della pancreatite acuta. Talvolta, tuttavia, gli unici sintomi possono essere febbre e una persistenza dei segni di infiammazione pancreatica. Il drenaggio di ascessi pancreatici (che oggi si osservano meno frequentemente) mediante puntura percutanea sotto controllo TC ha avuto frequentemente successo, con risoluzione nel 50-60% dei casi; talvolta si rende necessaria una laparotomia con drenaggio chirurgico e resezione del tessuto necrotico.

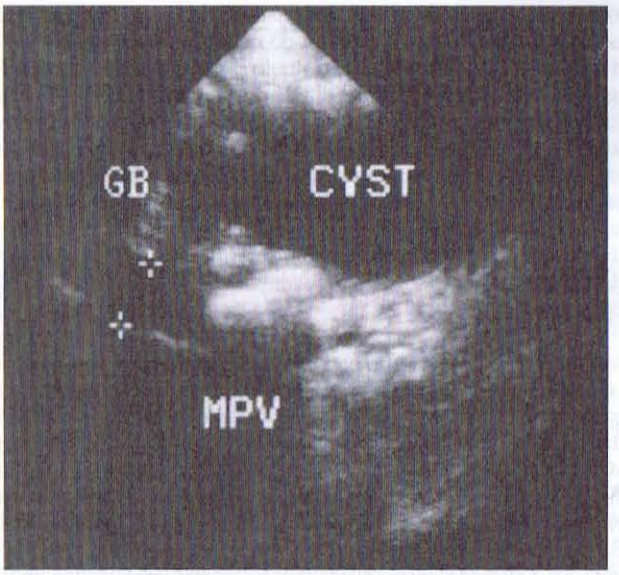
Le *pseudocisti* pancreatiche sono raccolte di materiale liquido, detriti cellulari, enzimi pancreatici e sangue che si sviluppano entro 4-6 settimane dall'esordio della pancreatite acuta in circa il 15% dei pazienti. A differenza delle cisti vere, le pseudocisti non hanno un rivestimento epiteliale e le pareti sono costituite da tessuto necrotico, fibrotico e di granulazione. Molte lesioni che hanno l'aspetto radiologico di una pseudocisti sono in realtà aree di necrosi organizzata. Frequentemente la pseudocisti determina un sovvertimento del sistema dei dotti pancreatici, le cui conseguenze possono essere estremamente variabili: da un continuo stillicidio in cavità peritoneale di succo pancreatico che porterà alla formazione di ascite, a una spontanea restitutio ad integrum. Nel 90% dei casi la pseudocisti fa seguito a una pancreatite acuta, mentre nel rimanente 10% è conseguente a traumi del pancreas. Per quanto concerne la localizzazione, nell'85% dei casi esse sono situate nel corpo o nella coda del pancreas e nel 15% a livello della testa. Talvolta possono essere multiple. Per quanto riguarda il quadro clinico, il sintomo più comune è costituito dal dolore addominale con o senza irradiazione al dorso; in una discreta percentuale di pazienti vi è anche una massa palpabile in sede epigastrica o all'ipocondrio sinistro. Nel 75% dei casi si registra nel corso della malattia un aumento delle amilasi sieriche che possono comunque presentare notevoli fluttuazioni nel tempo.

Nel 75% dei pazienti l'esame radiologico del tubo digerente fornisce utili informazioni diagnostiche, evidenziando una dislocazione di uno dei suoi tratti a opera della pseudocisti (Fig. 307-2). L'esame diagnostico per eccellenza, tuttavia, è costituito dall'ecografia, che permette di identificare la pseudocisti. L'ecografia permette anche di differenziare un pancreas edematoso e infiammato, che può dare origine a una massa addominale palpabile, da una vera pseudocisti. Per seguire l'evoluzione della pseudocisti e dimostrarne eventualmente la risoluzione, sono utili ecografie ripetute nel tempo. La TC addominale fornisce informazioni complementari a quelle dell'ecografia nella diagnosi di pseudocisti (Fig. 307-2), risultando particolarmente utile in caso di suppurazione della stessa.

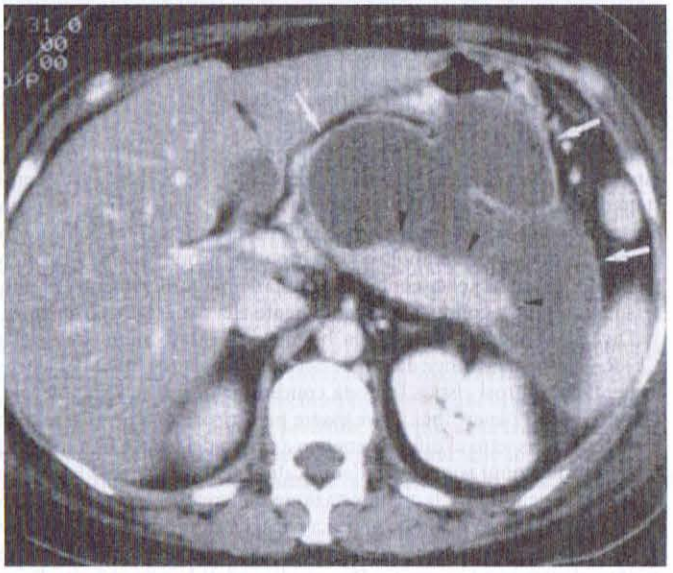
Nei primi studi che hanno utilizzato l'ecografia si è rilevato che la pseudocisti va incontro a risoluzione nel 25-40% dei pazienti. Le pseudocisti di diametro superiore a 5 cm possono persistere per più di 6 settimane. Recenti studi sulla loro storia naturale hanno suggerito che un atteggiamento di attesa rappresenta la scelta migliore in pazienti con sintomi lievi, non bevitori, in cui le pseudocisti, all'esame radiologico, appaiono mature e non mostrano aspetti simili a quelli di una neoplasia cistica. Un numero significativo di queste pseudocisti tende a risolversi spontaneamente in poco più di 6 settimane dalla loro formazione. Inoltre, questi studi dimostrano come le pseudocisti di grosse dimensioni non costituiscano un'indicazione assoluta alla terapia interventistica e come le raccolte liquide peripancreatiche dimostrate dalla TC nei casi di pancreatite acuta si risolvano spontaneamente. Una pseudocisti che non regredisce spontaneamente può portare a gravi complicanze, tra cui le più importanti sono: 1) dolore causato dall'espansione della lesione e dalla compressione di altri visceri; 2) rottura; 3) emorragia; 4) ascesso. In particolare, la rottura della pseudocisti rappresenta una complicanza molto grave che comporta quasi sempre l'instaurarsi di un quadro di shock con una mortalità che oscilla da un minimo del 14%,



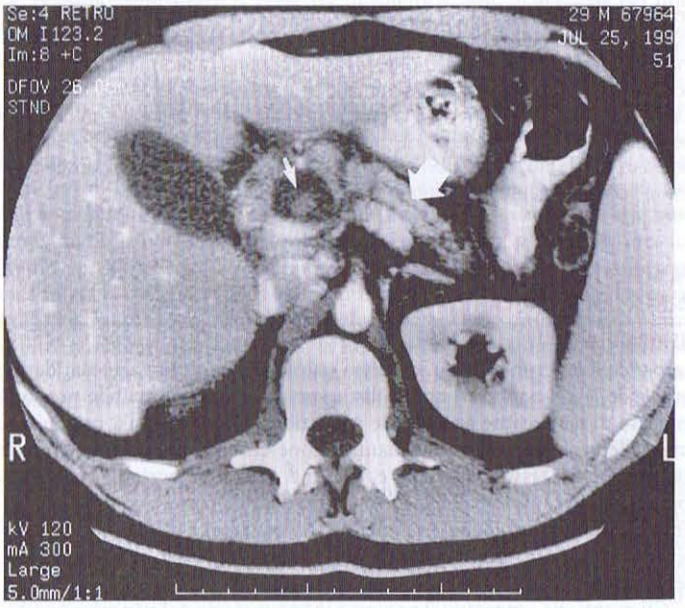
A



B



C



D

FIGURA 307-2 **Pseudocisti pancreatica.** ***A.*** Esame radiologico delle vie digestive superiori che mostra dislocazione dello stomaco da parte di una pseudocisti. ***B.*** Immagine ecografica di una pseudocisti (*cyst*). GB, colecisti; MVP, vena porta. Dietro alla voluminosa pseudocisti è visibile la testa calcificata del pancreas. È visibile anche il coledoco dilatato (*asterischi*). ***C.*** Immagine TC di una pseudocisti. Da notare l'ampia e lobulata raccolta liquida (*frecce*) che circonda la coda del pancreas (*punte di freccia*) e la densa e sottile linea periferica che rappresenta la capsula fibrosa della pseudocisti. ***D.*** Immagine di una pseudocisti (*freccia piccola*) con pseudoaneurisma (area chiara nella pseudocisti) ottenuta con TC spirale. Appare evidente il dotto pancreatico principale (*freccia grande*), sebbene esso risulti minimamente dilatato alla CPRE. (*A* e *B*: per gentile concessione del dottor CE Forsmark, University of Florida College of Medicine; *C* e *D*: per gentile concessione del dottor PR Ros, University of Florida College of Medicine; riproduzione autorizzata.)

se la rottura non è associata a emorragia, a un massimo del 60% se si è verificata quest'ultima situazione. La rottura e l'emorragia rappresentano le principali cause di mortalità per pseudocisti pancreatica. Un'emorragia da pseudocisti pancreatica dovrebbe essere sospettata in presenza della seguente triade: 1) aumento delle dimensioni della massa; 2) rilievo di un murmure localizzato in corrispondenza della massa; 3) caduta improvvisa dei livelli di emoglobina e di ematocrito senza evidenti perdite ematiche esterne. Pertanto, nei pazienti in condizioni cliniche stabili e senza complicanze in cui ripetute ecografie abbiano dimostrato la progressiva riduzione del diametro della pseudocisti è indicata una terapia conservativa. Viceversa, se la pseudocisti tende ad aumentare di volume e si complica con rottura, emorragia o ascesso, diventa necessaria la terapia chirurgica. Con l'aiuto dell'ecografia o della TC le pseudocisti croniche asettiche possono essere trattate senza rischi mediante uno o più agoaspirati o mediante drenaggio con cateterismo prolungato, con una percentuale di successo pari al 45-75%. Il tasso di successo di queste tecniche in presenza di pseudocisti infette è di molto inferiore (40-50%). I pazienti che non rispondono al drenaggio sono candidati all'intervento chirurgico, che consiste nel drenaggio interno o esterno della cisti.

Sino nel 10% dei pazienti affetti da pancreatite acuta si sviluppano pseudoaneurismi con una distribuzione sovrapponibile a quella delle pseudocisti e delle raccolte liquide (Fig. 307-2*D*). L'arteria più frequentemente interessata è quella splenica, seguita dalle arterie pancreaticoduodenali inferiore e superiore. La diagnosi dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con pancreatite in presenza di emorragia digestiva superiore senza una causa evidente, nonché in quelli in cui una scansione TC multistrato (spirale) mostri una lesione iperdensa in prossimità o nel contesto di una pseudocisti sospetta. L'arteriografia è necessaria per confermare la diagnosi e consentire il trattamento.

ASCITE PANCREATICA E VERSAMENTO PLEURICO DI ORIGINE PANCREATICA

L'ascite pancreatica è generalmente conseguente alla rottura del dotto pancreatico principale, spesso associata alla presenza di fistola interna tra il dotto stesso e la cavità peritoneale, oppure a continua perdita di contenuto da una pseudocisti (vedi Cap. 44). La diagnosi di ascite pancreatica va sospettata nel paziente che presenti elevati livelli di amilasi sieriche con alti livelli di albumina (>30 g/l o 3 g/l) e di amilasi nel liquido ascitico. Il liquido di un'ascite pancreatica pura, di solito, ha una concentrazione di amilasi supe-

riore a 20 000 U/l, come risultato della rottura di un dotto o della perdita da una pseudocisti. Incrementi più lievi possono riscontrarsi nel liquido peritoneale dei pazienti con pancreatite acuta. Inoltre, la CPRE spesso dimostra il passaggio di mezzo di contrasto dal dotto pancreatico principale o dalla pseudocisti nella cavità peritoneale. Circa il 15% dei pazienti con pseudocisti del pancreas ha una concomitante ascite pancreatica. La diagnosi differenziale di questa patologia comprende la carcinosi peritoneale, la peritonite tubercolare, la pericardite costrittiva e la sindrome di Budd-Chiari.

ASCITE PANCREATICA E VERSAMENTO PLEURICO DI ORIGINE PANCREATICA

In caso di rottura posteriore del dotto pancreatico si può formare una fistola interna tra il dotto pancreatico e il cavo pleurico, con conseguente versamento pleurico, generalmente a sinistra e di entità significativa. Questa complicanza è trattata al meglio mediante posizionamento di stent nel corso di una CPRE e raramente richiede la toracentesi e il drenaggio pleurico. Se la rottura del dotto pancreatico avviene anteriormente si verifica un accumulo peritoneale di liquidi con elevata concentrazione di amilasi e lipasi. La CPRE con posizionamento di stent è l'approccio terapeutico iniziale di scelta.

Il trattamento si basa in genere sull'aspirazione nasogastrica e l'alimentazione parenterale totale (al fine di ridurre la secrezione pancreatica), nonché sull'effettuazione di paracentesi evacuative, se necessarie, allo scopo di eliminare il versamento e, se possibile, impedirne la riformazione. Nel trattamento dell'ascite pancreatica e del versamento pleurico è utile l'octreotide, l'analogo della somatostatina a lunga durata d'azione; se l'ascite continua a riformarsi dopo un periodo di terapia medica di 2-3 settimane, è necessario intervenire chirurgicamente previa effettuazione di una pancreatografia per stabilire la conformazione anatomica del dotto alterato. È probabile che i pazienti in cui la CPRE ha evidenziato due o più siti di stravaso non rispondano al trattamento conservativo e/o al posizionamento dello stent.

PANCREATITE CRONICA E INSUFFICIENZA PANCREATICA ESOCRINA

FISIOPATOLOGIA

La pancreatite cronica è un processo patologico caratterizzato dal danno irreversibile del pancreas, che si distingue dal danno reversibile prodotto in corso di pancreatite acuta. Tale condizione è definita dalla presenza di anomalie istologiche, tra cui infiammazione cronica, fibrosi e progressiva distruzione del tessuto esocrino e, alla fine, anche endocrino. Varie patologie possono causare pancreatite cronica, e tutte possono condurre da ultimo al danno morfologico irreversibile del pancreas e alle complicanze tipiche della pancreatite cronica, come dolore addominale, steatorrea e diabete mellito.

Gli eventi che innescano il processo infiammatorio nel pancreas non sono ancora stati ben compresi. Osservazioni sperimentali e cliniche hanno dimostrato che l'alcol ha un effetto tossico diretto sul pancreas. Se generalmente i pazienti con pancreatite alcol-correlata consumano grandi quantità di alcol, va detto che in alcuni casi il consumo alcolico può essere assai limitato, anche meno di 50 g/die. Il consumo protratto di quantità socialmente accettabili di alcol è compatibile con lo sviluppo di pancreatite cronica. Il riscontro autoptico di un'estesa fibrosi pancreatica in pazienti deceduti durante il primo attacco di pancreatite acuta indotta dall'alcolo avvalora l'ipotesi che questi pazienti fossero affetti da pancreatite cronica.

I meccanismi biochimici e molecolari rilevanti nella patogenesi della pancreatite cronica continuano a essere studiati. È stata riportata la sovraespressione di fibroblasti e fattori di crescita in pazienti con pancreatite cronica. Elevati livelli di fattore di crescita trasformante α (*transforming growth factor* α, TGFα) e del suo recettore, la proteina epidermica, sono stati rilevati in pazienti con pancreatite cronica. Rimane ancora da dimostrare se queste osservazioni siano realmente rilevanti nella patogenesi di questa malattia.

EZIOLOGIA

Nella popolazione adulta degli Stati Uniti l'alcolismo è la causa più comune di pancreatite cronica clinicamente manifesta, mentre nella popolazione pediatrica la causa predominante è la fibrosi cistica. Tuttavia, fino nel 25% dei pazienti adulti affetti da pancreatite cronica negli Stati Uniti la causa non è nota; tali casi sono classificati come *pancreatite cronica idiopatica*. Recenti studi hanno evidenziato che fino al 15% dei pazienti con pancreatite idiopatica potrebbe in effetti essere affetto da una pancreatite da cause genetiche (Tab. 307-4).

Whitcomb e collaboratori hanno studiato diverse ampie famiglie con pancreatite cronica ereditaria e hanno identificato un difetto genetico a livello del gene che codifica per il tripsinogeno; diversi altri difetti genetici a carico di questo gene sono stati descritti. Tale difetto rende il tripsinogeno resistente all'azione dell'inibitore della tripsina e in grado di attivarsi spontaneamente e di rimanere attivato. Viene ipotizzato che questo continuo stato di attivazione degli enzimi digestivi all'interno del parenchima ghiandolare conduca a un danno acuto e infine alla pancreatite cronica. Questo gruppo di ricercatori ha inoltre descritto una seconda forma di pancreatite cronica ereditaria che tende a manifestarsi più tardivamente, predilige il sesso femminile e conduce frequentemente alla pancreatite cronica.

Diversi altri gruppi di ricerca hanno dimostrato mutazioni del gene *CFTR*. Questo gene funge da canale del cloro regolato dall'AMP ciclico. Nei pazienti con fibrosi cistica l'elevata concentrazione di macromolecole può ostruire i dotti pancreatici. Deve essere però ricordato che esiste un'ampia eterogeneità rispetto al difetto genetico a carico del gene *CFTR*: più di 1000 possibili mutazioni sono state identificate. I tentativi di stabilire una relazione tra il genotipo e la manifestazione pancreatica sono stati ostacolati dall'elevato numero di mutazioni. La capacità di individuare le mutazioni di *CFTR* ha dimostrato che lo spettro clinico della malattia è più ampio di quanto si ritenesse in passato. Due studi recenti hanno chiarito l'associazione tra mutazioni di *CFTR* e una forma monosintomatica di fibrosi cistica, ossia la pancreatite cronica. È stato stimato che in pazienti affetti da pancreatite idiopatica la frequenza di una singola mutazione di *CFTR* è 11 volte superiore a quella attesa e la frequenza di due alleli mutati è 80 volte superiore a quella attesa. In questi studi i pazienti erano adulti quando veniva posta diagnosi di pancreatite; nessuno presentava alcuna evidenza clinica di patologia polmonare e il test del sudore non era diagnostico per fibrosi cistica. La prevalenza di queste mutazioni non è chiara e sono certamente necessari ulteriori studi. Inoltre, le implicazioni terapeutiche e prognostiche nella gestione della pancreatite rimangono da definire. È pertanto necessario un follow-up a lungo termine dei pazienti affetti. Le mutazioni di *CFTR* sono comuni nella popolazione generale. Non è chiaro se una mutazione di *CFTR* di per sé possa produrre pancreatite, come una patologia autosomica recessiva. Uno studio recente ha valutato 39 pazienti con pancreatite cronica idiopatica per valutare il rischio associato a tali mutazioni. Nei pazienti con due mutazioni di *CFTR* (eterozigoti composti) la funzione di *CFTR* era intermedia tra quella osservata nei soggetti affetti da fibrosi cistica e nei portatori della fibrosi cistica, ed essi presentavano un aumento di 40 volte del rischio di pancreatite. La presenza di una mutazione di *N34S SPINK1* aumentava il rischio di 20 volte. La combinazione di due mutazioni di *CFTR* e una mutazione di *N34S SPINK1* aumentava il rischio di pancreatite di 900 volte. La tabella 307-4 elenca le cause di pancreatite cronica e di insufficienza pancreatica esocrina.

TABELLA 307-4 PANCREATITE CRONICA E INSUFFICIENZA ESOCRINA PANCREATICA: SISTEMA DI CLASSIFICAZIONE TIGAR-O

Tossico-metabolica
- Alcol
- Fumo di sigaretta
- Ipercalcemia
- Iperlipidemia
- Insufficienza renale cronica
- Farmaci – abuso di fenacetina
- Tossine – composti dell'organotina (per es., DBTC)

Idiopatica
- A insorgenza precoce
- A insorgenza tardiva
- Tropicale

Genetica
- Pancreatite ereditaria
- Tripsinogeno cationico
- Mutazioni di CFTR
- Mutazioni di SPINK1

Autoimmune
- PC autoimmune isolata
- PC autoimmune associata
  - a Sindrome di Sjögren
  - Malattie infiammatorie intestinali
  - Cirrosi biliare primitiva

Ricorrente (pancreatite acuta grave e ricorrente)
- Post-necrotica (pancreatite acuta grave)
- Pancreatite acuta ricorrente
- Patologie vascolari/ischemia
- Post-terapia radiante

Ostruttiva
- Pancreas divisum
- Patologie dello sfintere di Oddi (controverso)
- Ostruzione duttale (per es., neoplasie)
- Cisti della parete duodenale pre-ampollare
- Lesioni post-traumatiche del dotto pancreatico

Abbreviazioni: PC, pancreatite cronica; TIGAR-O, tossico-metabolica, idiopatica, genetica, autoimmune, ricorrente (pancreatite acuta grave e ricorrente), ostruttiva.

PANCREATITE AUTOIMMUNE

La pancreatite autoimmune (PAI) è una patologia di sempre più frequente riscontro, a eziologia autoimmune e associata a caratteristici reperti clinici, morfologici e istologici (Tab. 307-5). È stata definita in vario modo, tra cui *pan-*

TABELLA 307-5 CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA PANCREATITE AUTOIMMUNE (PAI)

- Sintomi lievi, in genere dolore addominale senza frequenti attacchi di pancreatite, che sono generalmente atipici
- Presentazione clinica con ittero ostruttivo
- Diffuso edema e ingrandimento del pancreas, specialmente a livello della testa, che può simulare un carcinoma pancreatico
- Diffuso e irregolare assottigliamento del dotto pancreatico alla CPRE
- Aumentati livelli sierici di γ-globuline, in particolare IgG_4
- Presenza di altri autoanticorpi (ANA), fattore reumatoide (FR)
- Può coesistere con altre patologie autoimmuni: sindrome di Sjögren, colangite
- Alterazioni delle vie biliari extrapancreatiche, quali stenosi della via biliare principale e delle vie biliari intraepatiche
- Assenza di calcificazioni o cisti pancreatiche
- Le biopsie pancreatiche dimostrano estesa fibrosi e infiltrato linfo-plasmocitario
- I glucocorticoidi sono efficaci nell'alleviare i sintomi, ridurre il volume del pancreas e nel far regredire le alterazioni istologiche
- 2/3 dei pazienti si presentano con ittero ostruttivo o una massa a carico della testa del pancreas che simula un carcinoma

creatite sclerosante, *pancreatite edematosa* e *pancreatite non alcolica destruente*, a seconda dello specifico reperto anatomopatologico e della presenza di manifestazioni extrapancreatiche. Tuttavia, si ritiene che l'eterogeneità anatomopatologica possa riflettere diversi stadi o manifestazioni della stessa patologia.

Caratteristiche cliniche della pancreatite cronica I pazienti con pancreatite cronica si rivolgono al medico principalmente per due sintomi: dolore addominale e maldigestione. Il dolore addominale può essere variabile per quanto riguarda localizzazione, gravità e frequenza. Può essere costante o intermittente, con frequenti intervalli liberi. Il pasto può esacerbare il dolore e ciò conduce a un ridotto apporto alimentare e a un conseguente calo ponderale. Infine, per intensità il dolore può variare da lieve a grave, e in quest'ultimo caso è frequente lo sviluppo di una dipendenza da narcotici. La maldigestione si manifesta con diarrea cronica, steatorrea, calo ponderale e astenia. I pazienti che si presentano con dolore addominale possono o meno manifestare successivamente maldigestione, e il 20% dei pazienti presenta sintomi da maldigestione in assenza di dolore addominale. I pazienti con pancreatite cronica hanno significativi tassi di morbilità e mortalità e utilizzano una quota significativa di risorse sanitarie. Nonostante la steatorrea, il deficit clinicamente apprezzabile di vitamine liposolubili è sorprendentemente poco comune. L'esame obiettivo in questi pazienti è in genere sostanzialmente negativo e, pertanto, vi è disparità tra la gravità del dolore addominale e la scarsità dei reperti obiettivi, che in genere consistono in lieve dolorabilità addominale e lieve incremento della temperatura corporea.

È utile differenziare la pancreatite cronica nelle sue differenti forme. In genere si usa distinguere la pancreatite cronica con dotti dilatati da quella con dotti non dilatati. La **tabella 307-6** descrive le caratteristiche peculiari di questi due tipi di pancreatite. La patogenesi, l'approccio diagnostico, l'andamento clinico e i risultati terapeutici variano ampiamente tra queste due forme di pancreatite. A differenza della pancreatite acuta, amilasi e lipasi sieriche non sono in genere aumentate nella pancreatite cronica. L'aumento della bilirubina sierica e della fosfatasi alcalina può essere suggestivo di colestasi secondaria all'infiammazione cronica e/o a stenosi del dotto biliare comune. Molti pazienti presentano ridotta tolleranza al glucosio, con elevati livelli di glicemia a digiuno. Il test diagnostico con maggiore sensibilità e specificità è il test di stimolazione ormonale con secretina; tale test risulta alterato quando almeno il 60% della funzione pancreatica esocrina è venuta meno e questo in genere risulta ben correlato alla comparsa del dolore addominale cronico. Circa il 40% dei pazienti con pancreatite cronica presenta malassorbimento di cobalamina (vitamina B_{12}) e tale deficit può essere corretto con la somministrazione di enzimi pancreatici per via orale. Il tripsinogeno sierico e il test di escrezione del D-xilosio sono utili in pazienti con steatorrea di origine pancreatica. I livelli di tripsinogeno sono alterati, mentre l'escrezione del D-xilosio è generalmente normale. Una diminuzione del tripsinogeno sierico a livelli inferiori a 20 mg/ml è fortemente suggestiva di insufficienza pancreatica esocrina grave, così come una concentrazione fecale di elastasi inferiore a 100 μg per grammo di feci.

Utilizzando tecniche radiologiche (**Figg. 307-3** e **307-4**) può essere dimostrato che la presenza di calcificazioni diffuse alla radiografia dell'addome indica in genere un danno di circa l'80% del parenchima pancreatico. Se da un lato l'alcol è di gran lunga la causa più frequente di calcificazioni pancreatiche, esse si associano anche a grave malnutrizione calorico-proteica, pancreatite ereditaria, pancreatite post-traumatica, pancreatite da ipercalcemia, tumori delle cellule insulari e pancreatite cronica idiopatica. L'ecografia dell'addome, la TC e la CPRE sono di grande aiuto nella diagnosi della patologia pancreatica (Fig. 307-3). Oltre a escludere la presenza di pseudocisti e neoplasie pancreatiche, l'ecografia e la TC possono dimostrare la presenza di calcificazioni, dilatazione dei dotti o atrofia del pancreas. La CPRE e la colangiopancreatografia a RM (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) consentono una diretta visualizzazione del dotto pancreatico e possono evidenziare una pseudocisti non individuata all'ecografia o alla TC. Il ruolo dell'ecoendoscopia (*endoscopic ultrasound*, EUS) nella diagnosi della pancreatite cronica iniziale è attualmente in fase di valutazione. L'EUS è complementare ai test di funzionalità pancreatica e la combinazione di test di funzionalità mediante stimolazione ormonale ed EUS rappresenta la migliore modalità di valutazione della presenza e gravità della pancreatite cronica (vedi Cap. 306). Se la EUS sia in grado di diagnosticare la pancreatite cronica iniziale, ossia la malattia con dotti non dilatati, con la stessa accuratezza del test di stimolazione ormonale è controverso. Dati recenti di confronto avrebbero dimostrato che la EUS non rappresenta un test sensibile per la diagnosi di pancreatite cronica iniziale (vedi Cap. 306) e che può condurre a risultati falsi positivi in pazienti con dispepsia e persino in controlli sani.

Complicanze della pancreatite cronica Le complicanze della pancreatite cronica, elencate nella **tabella 307-7**, sono proteiformi. Sebbene la maggior parte dei pazienti presenti una ridotta tolleranza al glucosio, la chetoacidosi diabetica e il coma sono rari. Parimenti raro è il danno d'organo (retinopatia, neuropatia, nefropatia). Una retinopatia non diabetica può essere dovuta al deficit di vitamina A e/o di zinco. Può presentarsi sanguinamento gastrointestinale derivante da ulcera peptica, gastrite, una pseudocisti che abbia eroso la parete duodenale o la rottura di varici secondaria alla trombosi della vena splenica dovuta al processo flogistico della coda pancreatica. Ittero, colestasi e cirrosi biliare possono derivare dalla reazione infiammatoria cronica attorno alla porzione intrapancreatica della via biliare principale. A 20 anni dalla diagnosi di pancreatite cronica il rischio cumulativo di carcinoma pancreatico è del 4%. I pazienti con pancreatite ereditaria presentano un rischio 10 volte superiore di cancro del pancreas.

TABELLA 307-6 RAFFRONTO TRA PANCREATITE CRONICA A DOTTI DILATATI E A DOTTI NON DILATATI

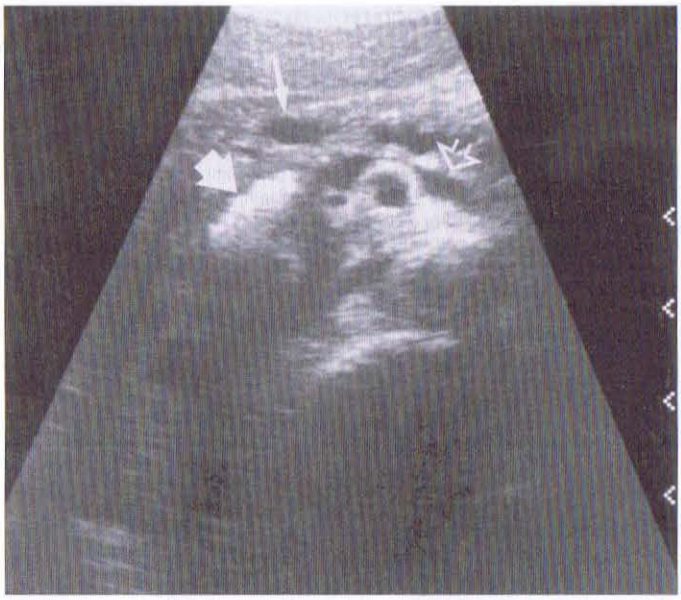
	Dotti dilatati	Dotti non dilatati
Sesso più colpito	Maschile	Femminile
Test diagnostici		
Test alla secretina	Alterato	Alterato
Tripsinogeno sierico	Spesso alterato	Generalmente normale
Elastasi fecale	Spesso alterato	Generalmente normale
Presenza di calcificazioni pancreatiche alla radiografia dell'addome	Frequente	Rara
CPRE	Spesso marcatamente alterata	Normale o solo lievemente alterata
Storia naturale		
Progressione a steatorrea	Frequente	Rara
Trattamento del dolore		
Enzimi pancreatici	Scarsa risposta	Risposta buona od ottima
Procedure chirurgiche	A volte efficaci	In genere non indicate

T PANCREATITE CRONICA

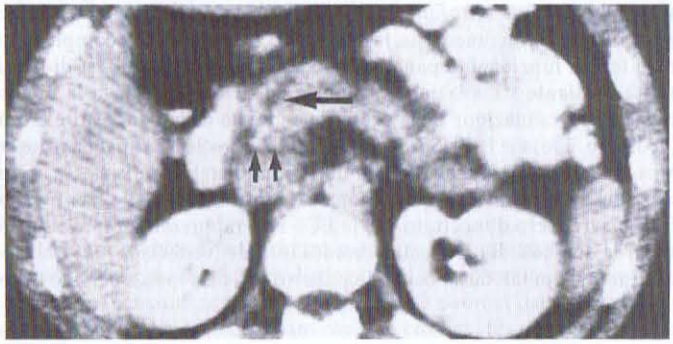
Il trattamento della steatorrea con gli enzimi pancreatici è semplice, sebbene una completa regressione della steatorrea sia inusuale. La terapia con enzimi pancreatici in genere è in grado di controllare la diarrea e ripristinare un livello accettabile di assorbimento dei grassi. Pertanto gli enzimi pancreatici, in larga misura di origine suina, sono la pietra miliare della terapia della pancreatite cronica. Per il trattamento della steatorrea è importante utilizzare una formulazione pancreatica ad alta concentrazione, che sia in grado di veicolare una quantità sufficiente di lipasi nel duodeno per correggere la maldigestione e diminuire la steatorrea **(Tab. 307-8)**.

Il trattamento del dolore nei pazienti con pancreatite cronica è invece problematico. Nei pazienti con malattia con dotti dilatati, in genere indotta dall'alcol, la decompressione del dotto è la terapia di scelta. Tra questi pazienti l'80% sembra trarre un beneficio immediato dalla

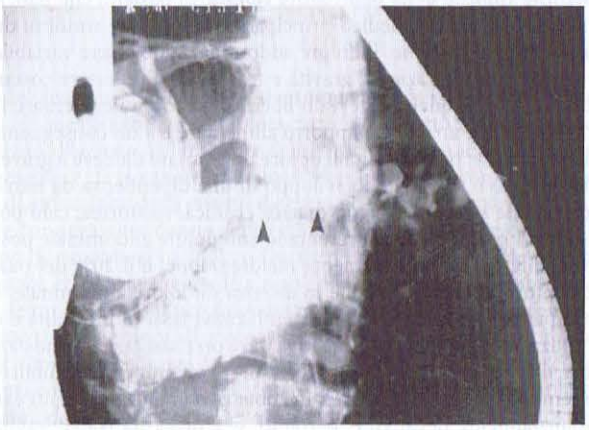
A



B

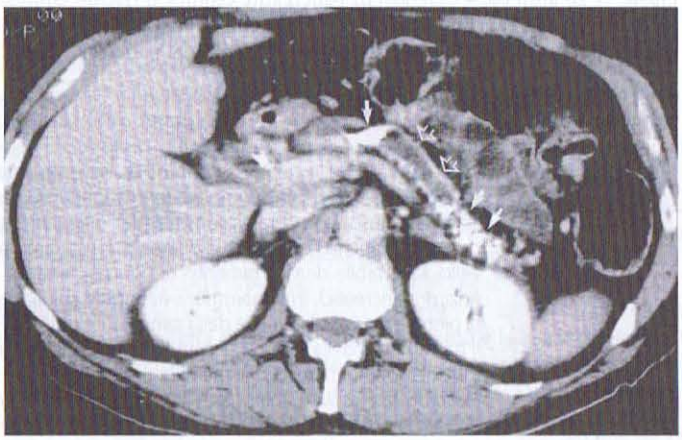


C

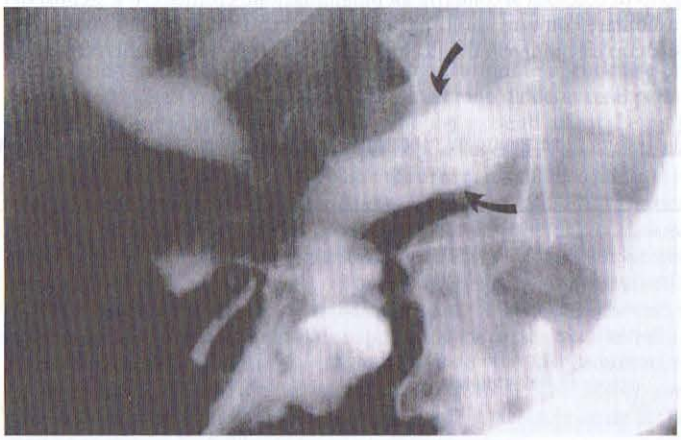


D

FIGURA 307-3 Alterazioni radiologiche nella pancreatite cronica. ***A.*** Colangiografia transepatica percutanea che dimostra la presenza di calcificazioni pancreatiche (*frecce*) e stenosi (assottigliamento) della porzione intraepatica del dotto biliare comune. ***B.*** Dimostrazione ecografica di calcificazioni pancreatiche (*freccia bianca grande*). Da notare il dotto pancreatico dilatato (*freccia bianca sottile*) e la vena splenica (*freccia vuota*). ***C.*** Immagine TC di calcificazioni pancreatiche (*frecce verticali*) e dilatazione del dotto pancreatico (*freccia orizzontale*). ***D.*** CPRE che dimostra una dilatazione grossolana dei dotti pancreatici (*punte di freccia*) in un paziente con pancreatite di lunga durata.



A



B

FIGURA 307-4 Immagine TC e dimostrazione alla CPRE di pancreatite cronica e calcoli pancreatici. ***A.*** In questa immagine TC dell'addome con intensificazione del contrasto si osserva atrofia del pancreas con calcificazioni multiple (*frecce nere*). Si nota anche il dotto pancreatico marcatamente dilatato a livello del corpo e della coda del pancreas (*frecce aperte*). ***B.*** La CPRE evidenzia, nello stesso paziente, il dotto pancreatico dilatato con un calcolo intraduttale (*frecce*). Questi riscontri risultano ben correlati con quelli della TC.

TABELLA 307-7 COMPLICANZE DELLA PANCREATITE CRONICA

Dipendenza da narcotici	Sanguinamento gastrointestinale
Ridotta tolleranza al glucosio	Ittero
Gastroparesi	Colangite e/o cirrosi biliare
Malassorbimento di cobalamina	Necrosi del grasso sottocutaneo
Retinopatia non diabetica	Dolore osseo
Versamenti con elevato contenuto di amilasi	Cancro del pancreas

disostruzione, quantunque a 3 anni la metà dei pazienti vada incontro a recidiva del dolore. Dati preliminari suggeriscono che l'octreotide ad alte dosi possa alleviare il dolore nei pazienti con malattia con dotti dilatati.

L'octreotide era stata inizialmente valutata per il trattamento del dolore addominale associato alla pancreatite cronica con dotti dilatati. Si tratta di un analogo della somatostatina che inibisce la secrezione pancreatica e diminuisce i livelli sierici di CCK. Uno studio multicentrico in doppio cieco controllato con placebo ha dimostrato che l'octreotide, al dosaggio di 200 μg tre volte al giorno per via sottocutanea, era superiore al placebo nel diminuire il dolore addominale. In alcuni pazienti con pancreatite cronica grave, l'octreotide controlla in maniera significativa il dolore refrattario ad altre forme di terapia, compresa quella chirurgica.

In pazienti con malattia con dotti non dilatati, le comuni preparazioni non gastroprotette di enzimi pancreatici contenenti elevate concentrazioni di serinproteasi sono in grado di controllare il dolore. I pazienti che rispondono meglio alla terapia con proteasi sono quelli con test di stimolazione ormonale alterato o minime alterazioni alla CPRE e normale assorbimento dei grassi. Sembra che queste proteasi sieriche controllino il dolore catabolizzando un peptide di rilascio della CCK, riducendo quindi i livelli sierici di CCK e determinando pertanto una minore stimolazione del pancreas. Questo meccanismo di inibizione a feedback sembra essere attivo nel segmento prossimale dell'intestino tenue. Gli enzimi in formulazione non gastroprotetta sono da preferirsi perché quando somministrati in associazione con un inibitore della pompa protonica, una volta sfuggiti alla distruzione da parte degli acidi gastrici vengono trasportati direttamente nel duodeno, dove è operativo il meccanismo di regolazione a feedback. Al contrario, gli enzimi in formulazione gastroprotetta, sebbene adeguati per la correzione della steatorrea, non rappresentano gli agenti di scelta per trattare il dolore addominale perché è stato dimostrato che il rivestimento, una volta superato il duodeno, si apre nel tratto intermedio del piccolo intestino e in tale sede non è operativo il meccanismo di regolazione a feedback. La preparazione di enzimi pancreatici ideale sarebbe quella con lipasi in rivestimento gastroprotetto e proteasi libere. Le proteasi libere passerebbero in questo modo nel duodeno evocando un meccanismo di controllo a feedback positivo, mentre le lipasi verrebbero rilasciate oltre il duodeno e consentirebbero così di aumentare l'assorbimento dei grassi. Nella tabella 307-8 sono elencate le preparazioni di enzimi pancreatici di più frequente utilizzo negli Stati Uniti.

La gastroparesi è piuttosto comune nei pazienti con pancreatite cronica, in particolare in quelli con pancreatite cronica con dotti non dilatati e associata a dolore. È importante riconoscerla in quanto il trattamento con enzimi può non risultare efficace semplicemente perché la gastroparesi impedisce agli enzimi di raggiungere il piccolo intestino, dove sarebbero in grado di attivare il processo di inibizione a feedback. Nei pazienti affetti da pancreatite cronica con dotti non dilatati e con dolore addominale è quindi importante valutare lo svuotamento gastrico; se si individuano alterazioni devono essere impiegati agenti procinetici. In tal caso la terapia con enzimi pancreatici ha più probabilità di successo.

Il trattamento endoscopico del dolore dovuto a pancreatite cronica comprende la sfinterotomia, il posizionamento di stent, l'estrazione di calcoli e il drenaggio di pseudocisti. L'intervento sul dotto pancretico sembra più appropriato in presenza di una stenosi dominante, qualora un calcolo duttale abbia determinato ostruzione. Il posizionamento endoscopico di stent in pazienti con dolore cronico ma senza una stenosi dominante non si è dimostrato efficace in alcun trial controllato. È noto che in seguito al posizionamento di stent possono insorgere complicanze significative come sanguinamento, colangite, migrazione dello stent e ostruzione dello stent. Ciascuna di queste può a sua volta condurre a pancreatite. È importante sottolineare che un danno al parenchima e al dotto pancretico può derivare dal posizionamento dello stent.

La pancreasectomia totale e il trapianto autologo di cellule insulari sono stati eseguiti in pazienti selezionati con pancreatite cronica e dolore addominale refrattario alla terapia convenzionale. I pazienti che a oggi hanno ottenuto i migliori risultati sono quelli con pancreatite cronica non sottoposti precedentemente a intervento chirurgico sul pancreas e senza evidenza di insufficienza delle cellule insulari. Il ruolo di questa procedura rimane da definire, ma essa potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica alternativa alla decompressione duttale chirurgica o alla resezione pancreatica in pazienti con malattia con dotti non dilatati e dolore intrattabile, dal momento che la terapia chirurgica standard tende a ridurre la resa delle cellule insulari.

TABELLA 307-8 FORMULAZIONI DI ENZIMI PANCREATICI DI FREQUENTE UTILIZZO[a]

	Proteasi[b] (× 1000)	Lipasi[b] (× 1000)
Formulazioni non gastroprotette		
Viokase 8 (Axcan Scandipharm, Birmingham, AL)[c]	30	8
Viokase 16 (Axcan Scandipharm)[c]	60	16
Kuzyme HP (Schwartz, Milwaukee, WI)[c]	30	8
Cotazym (Organon, East Orange, NJ)[c]	30	8
Formulazioni gastroprotette		
Creon 5 (Solvay, Marietta, GA)	18,75	5
Creon 10 (Solvay)	37,5	10
Creon 20 (Solvay)	75	20
Pancrease MT4 (McNeil Pharmaceuticals, Ft. Washington, PA)	12	4
Pancrease MT10 (McNeil Pharmaceuticals)	30	10
Pancrease MT16 (McNeil Pharmaceuticals)	48	16
Ultrase 12 (Scandipharm, Birmingham, AL)[c]	39	12
Ultrase 18 (Scandipharm)[c]	58,5	18
Ultrase 20 (Scandipharm)[c]	65	20
Cotazym-S (Organon)[c]	20	5

[a] In Italia sono inoltre disponibili altre due formulazioni gastroresistenti: Pancrex (MiPharm) ed Enzipan (Abbott). [*N.d.C.*]
[b] Unità per compressa o capsula secondo la farmacopea statunitense. Il nome e la sede dell'azienda produttrice sono indicati accanto a ciascun prodotto. Per il dolore da 4 a 8 comprese non gastroprotette 4 volte al giorno. Per la maldigestione 1-2 capsule gastroprotette ogni pasto.
[c] Non disponibili in Italia. [*N.d.C.*]

PANCREATITE EREDITARIA

La pancreatite ereditaria è una rara patologia simile alla pancreatite cronica, dalla quale tuttavia si differenzia per la più precoce età d'insorgenza e per l'esistenza di ereditarietà (di tipo autosomico dominante a penetranza incompleta). Una ricerca estesa a tutto il genoma con la tecnica dell'analisi di linkage ha identificato il gene della pancreatite ereditaria sul cromosoma 7. Mutazioni nei codoni 29 (esone 2) e 122 (esone 3) del gene cationico del tripsinogeno causano forme autosomiche dominanti di pancreatite cronica. Le mutazioni del codone 122 causano la sostituzione dell'arginina corrispondente con un altro aminoacido, generalmente l'istidina. Tale sostituzione annulla il sito di sicurezza di autodistruzione della tripsina, necessario a eliminare la tripsina attivata prematuramente nelle cellule acinari. Questi pazienti riferiscono crisi ricorrenti di intenso dolore addominale che può protrarsi per alcuni giorni o per alcune settimane. Durante l'attacco acuto si può dimostrare un aumento dei livelli sierici di amilasi e di lipasi, ma questi di solito sono normali. I pazienti frequentemente sviluppano calcificazioni pancreatiche, diabete mellito e steatorrea; inoltre, presentano un maggior rischio di carcinoma pancreatico, con un'incidenza cumulativa che può raggiungere il 40% a 70 anni. I pazienti spesso necessitano di decompressione duttale per alleviare il dolore. Il riscontro di disturbi addominali nei parenti di primo grado di pazienti con pancreatite ereditaria deve far sospettare la presenza di una patologia pancreatica.

Mutazioni del gene dell'inibitore secretorio pancreatico della tripsina Il PSTI (*pancreatic secretory trypsin inhibitor*), o SPINK1, è un polipeptide a 56 aminoacidi in grado di inibire selettivamente la tripsina mediante un blocco fisico del suo sito attivo. SPNK1 agisce come prima difesa contro il tripsinogeno attivato prematuramente nelle cellule acinari. Recentemente è stato dimostrato come la frequenza delle mutazioni di SPINK1 sia notevolmente aumentata nei pazienti con pancreatite cronica idiopatica, suggerendo pertanto un'associazione tra tali mutazioni e lo sviluppo di pancreatite.

TUMORI ENDOCRINI DEL PANCREAS

I tumori pancreatici endocrini sono trattati nel capitolo 344.

ALTRE PATOLOGIE

PANCREAS ANULARE

Quando, durante lo sviluppo embrionale, non si instaura la comunicazione del pancreas ventrale con quello dorsale, rimane un anello di tessuto pancreatico che circonda il duodeno. Questo pancreas anulare può determinare una occlusione duodenale sia nel neonato sia nell'adulto. Sintomi come senso di pienezza postprandiale, dolore epigastrico, nausea e vomito possono persistere per anni prima che venga posta una diagnosi corretta. L'immagi-

ne radiologica caratteristica è quella di una dilatazione simmetrica del duodeno prossimale con formazione di recessi su entrambi i lati dell'anello stenosante e scomparsa del disegno mucoso duodenale; questi segni sono particolarmente accentuati nella proiezione obliqua anteriore destra e non si modificano nelle immagini successive. La diagnosi differenziale deve essere posta con le membrane duodenali, i tumori del pancreas e del duodeno, l'ulcera peptica postbulbare, l'enterite regionale e le aderenze. Nei pazienti con pancreas anulare vi è un'aumentata incidenza di pancreatite e di ulcera peptica. A causa di queste e di altre gravi potenziali complicanze è indicato in questi pazienti un trattamento chirurgico, anche se la patologia è presente da molti anni. L'intervento chirurgico di scelta è costituito dalla duodenodigiunostomia, anche se alcuni chirurghi preferiscono eseguire una gastrectomia con anastomosi Billroth II o una gastroenteroanastomosi con vagotomia.

PANCREAS DIVISUM

Questa anomalia è dovuta a una mancata fusione, durante lo sviluppo embrionale, tra la parte ventrale e quella dorsale del pancreas, cosicché il drenaggio della secrezione pancreatica avviene principalmente attraverso la papilla accessoria. Il pancreas divisum è la più comune anomalia congenita del pancreas nell'uomo. I dati disponibili dimostrano che, nella maggior parte dei casi, non è una condizione predisponente allo sviluppo di pancreatite. Tuttavia, la combinazione di un pancreas divisum e di un piccolo sbocco del dotto accessorio può causare ostruzione del dotto dorsale. Non è facile identificare i pazienti con patologia del dotto dorsale. L'incannulazione endoscopica del dotto dorsale non è semplice come quella del dotto ventrale. I pazienti con pancreatite e pancreas divisum accertati mediante CPRE devono essere sottoposti a un trattamento conservativo. In molti di questi soggetti la pancreatite è idiopatica e non correlata al pancreas divisum. Manovre endoscopiche o interventi chirurgici sono indicati solo in caso di fallimento degli altri provvedimenti. Se si evidenzia una significativa dilatazione del dotto dorsale, è consigliabile l'intervento chirurgico decompressivo; per contro, nei pazienti senza dilatazione del dotto dorsale i provvedimenti terapeutici non sono ben definiti. Va sottolineato che l'aspetto del pancreas divisum alla CPRE, cioè di un dotto ventrale di piccolo calibro con aspetto arboriforme, può essere confuso con l'ostruzione del dotto pancreatico principale da parte di una lesione occupante spazio.

MACROAMILASEMIA

Si tratta di una condizione nella quale l'amilasi presente in circolo è in forma di polimero troppo grande per poter essere escreto con facilità a livello renale. Questi pazienti, pertanto, presentano elevati livelli sierici di amilasi ma bassa amilasuria e un rapporto clearance dell'amilasi/clearance della creatinina inferiore all'1%. La presenza di macroamilasi può essere dimostrata con la cromatografia del siero. La prevalenza di questa condizione tra la popolazione generale adulta ospedalizzata che non riferisce abuso di alcolici è dell'1,5%. Si tratta, in genere, di una condizione che viene diagnosticata casualmente in soggetti asintomatici e che non si associa a patologie del pancreas o a carico di altri organi.

Una macrolipasemia è stata descritta in un paziente con linfoma non Hodgkin e in un altro con cirrosi epatica; gli studi ecografici e la TC del pancreas erano negativi in entrambi i pazienti. La lipasi appare unita a formare complessi con le immunoglobuline di classe A; pertanto, nei pazienti con elevati livelli ematici di questi enzimi si dovrebbero prendere in considerazione sia la macroamilasemia sia la macrolipasemia.

RINGRAZIAMENTI

Questo capitolo è una versione riveduta del capitolo scritto dai dottori Norton G. Greenberg, Phillip P. Toskes e Kurt J. Isselbacher, presente nelle ultime edizioni di questo volume.

BIBLIOGRAFIA

GUPTA V, TOSKES PP: Diagnosis and management of chronic pancreatitis. Postgrad Med J 81:491, 2005

ISENMAN R et al: Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: A placebo controlled, double-blinded trial. Gastroenterology 126:997, 2004

SOMOGYI L et al: Recurrent acute pancreatitis: An algorithmic approach to identification and elimination of inciting factors. Gastroenterology 120:708, 2001

THOMSON A: Enteral versus parenteral nutritional support in acute pancreatitis: A clinical review. J Gastroenterol Hepatol 21:22, 2006

YADAY Y et al: A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 97:1309, 2002

PARTE 14: Malattie del sistema immunitario, del tessuto connettivo e delle articolazioni

SEZIONE 1 SISTEMA IMMUNITARIO NORMALE E PATOLOGICO

308 Introduzione al sistema immunitario

Barton F. Haynes, Kelly A. Soderberg, Anthony S. Fauci

DEFINIZIONI

- *Anticorpi*: molecole prodotte dai linfociti B e dalle plasmacellule (cellule B), codificate da geni che si riarrangiano nel corso dello sviluppo delle cellule B. Sono formati da catene pesanti e leggere di immunoglobuline le quali, assieme, costituiscono la componente centrale dei recettori delle cellule B per l'antigene. Gli anticorpi esistono sia sotto forma di recettori per il riconoscimento dell'antigene sulla superficie delle cellule B, sia come molecole solubili nel plasma o in altri liquidi biologici (Tab. 308-11).
- *Antigeni*: molecole estranee o proprie dell'organismo ("self"), il cui riconoscimento da parte del sistema immunitario innato e acquisito determina l'attivazione sia delle cellule della risposta naturale sia dei linfociti T (cellule T), nonché la produzione di anticorpi da parte delle cellule B.
- *Apoptosi*: il processo di *morte cellulare programmata* che, attraverso vari "recettori di morte" presenti sulla superficie cellulare [per es., recettori per il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF), CD95], innesca una cascata di segnali che coinvolge l'attivazione delle molecole della famiglia delle caspasi, induce la frammentazione del DNA e la morte cellulare. L'apoptosi non genera un processo infiammatorio, mentre la necrosi cellulare produce una risposta infiammatoria.
- *Cellule dendritiche:* cellule presentanti l'antigene (*antigen-presenting cells*, APC) del sistema immunitario innato appartenenti alla linea mieloide e/o linfoide. Le cellule dendritiche immature, o i precursori delle cellule dendritiche, sono componenti essenziali del sistema immunitario innato in quanto reagiscono alle infezioni producendo grandi quantità di citochine. Le cellule dendritiche hanno un ruolo chiave nell'avvio della risposta immune innata, tramite la produzione di citochine, così come della risposta immune acquisita tramite la presentazione dell'antigene alle cellule T (Figg. 308-2, 308-3, Tab. 308-5).
- *Chemochine:* molecole solubili che determinano, regolano e indirizzano la migrazione e la circolazione delle cellule immunitarie.
- *Citochine:* proteine solubili che interagiscono con specifici recettori cellulari coinvolti nella regolazione della crescita e dell'attivazione delle cellule del sistema immunitario e nella stimolazione delle risposte infiammatorie immunitarie (Tabb. 308-6, 308-8, 308-9).
- *Classificazione in CD* (cluster of differentiation) *degli antigeni di differenziazione dei linfociti umani*: lo sviluppo della tecnologia degli anticorpi monoclonali ha portato alla scoperta di un gran numero di nuove molecole leucocitarie di superficie. Nel 1982 fu tenuto il primo International Workshop on Leukocyte Differentiation Antigens allo scopo di stabilire la nomenclatura delle molecole di superficie dei leucociti umani. Da questo e dai successivi congressi si è giunti alla classificazione degli antigeni leucocitari in gruppi di differenziazione (o *cluster* di differenziazione, CD) (Tab. 308-1).
- *Complemento*: serie di enzimi plasmatici e proteine effettrici che si attivano a cascata, la cui funzione è quella di lisare patogeni e/o di renderli bersaglio per i processi di fagocitosi da parte dei neutrofili e dalle cellule della linea monocito-macrofagica del sistema reticoloendoteliale (Fig. 308-5).
- *Grandi linfociti granulari* (*large granular lymphocytes*, LGL): linfociti del sistema immune innato caratterizzati dalla presenza di granuli azzurrofili; questi linfociti hanno attività NK e sono capaci di distruggere cellule estranee ed endogene che non esprimono, o esprimono in scarsa misura, antigeni di classe I del complesso (sistema) maggiore di istocompatibilità (*major histocompatibility complex*, MHC) (Fig. 308-4).
- *Linfociti B*: linfociti derivati dal midollo osseo, equivalenti a quelli originati nella borsa di Fabrizio degli uccelli, che esprimono le immunoglobuline di superficie (le quali costituiscono il recettore per l'antigene) e producono anticorpi specifici dopo l'interazione con l'antigene (Figg. 308-2, 308-6).
- *Linfociti natural killer*: linfociti a grandi granuli che uccidono le cellule bersaglio senza o con pochissime molecole HLA di classe I, come le cellule tumorali e le cellule infettate da virus. I linfociti NK (cellule NK) esprimono recettori che inibiscono la loro funzione citotossica quando sono presenti sul bersaglio le molecole MHC di classe I (Fig. 308-4).
- *Linfociti T:* linfociti derivati dal timo che mediano le risposte dell'immunità acquisita, comprese le funzioni effettrici T cellulari helper, regolatorie e citotossiche (Figg. 308-2, 308-3, 308-6).
- *Molecole co-stimolatrici*: molecole delle cellule presentanti l'antigene (quali il B7-1 e B7-2 o CD40) che contribuiscono all'attivazione delle cellule T tramite il loro legame con specifici ligandi (come il CD28 e CD40 ligando) posti sulla superficie di queste ultime (Fig. 308-7).
- *Pattern molecolari associati ai patogeni* (pathogen-associated molecular patterns, PAMP): strutture molecolari invariabili espresse da un vasto numero di recettori di riconoscimento dei pattern nella mediazione dell'immunità innata (Fig. 308-1).
- *Peptidi antimicrobici*: piccoli peptidi, di lunghezza inferiore ai 100 aminoacidi, prodotti dalle cellule del sistema immunitario innato e che svolgono attività inibitoria nei confronti degli agenti infettivi (Tab. 308-2).
- *Recettore per l'antigene delle cellule B*: complesso di molecole di superficie derivato da riarrangiamenti nel corso dello sviluppo postnatale delle cellule B, costituito da immunoglobuline (Ig) di superficie e molecole di una catena α e una β associata alle Ig. Il complesso è in grado di riconoscere in modo specifico un determinato antigene attraverso le regioni variabili della catena pesante e leggera e di inviare alle cellule B un segnale per la loro differenziazione terminale e per la produzione dell'anticorpo antigene-specifico (Fig. 308-8).
- *Recettore per l'antigene delle cellule T*: complesso di molecole di superficie codificato da geni che si riarrangiano nel corso dello sviluppo postnatale delle cellule T. È costituito da catene clonotipiche α e β del recettore delle cellule T (*T cell receptor*, TCR), associate con il complesso CD3, composto dalle catene invariabili γ, δ, ϵ, ζ e η. Le catene α e β del TCR clonale riconoscono il peptide di antigeni proteici fisicamente legati alle molecole della classe I e II dell'MHC. Questa interazione induce la trasmissione del segnale tramite il complesso CD3, il quale porta all'attivazione delle funzioni effettrici della cellula (Fig. 308-7).
- *Recettori di riconoscimento dei pattern* (pattern recogniton receptors, *PRR*): recettori, codificati da geni non riarrangiati (linea germinale), espressi dalle cellule del sistema immunitario innato che riconoscono i pattern molecolari associati ai patogeni (PAMP) (Tab. 308-3).
- *Sistema dell'immunità acquisita*: sistema delle risposte immuni mediate dai linfociti T e B di recente evoluzione. Le risposte immuni da parte di queste cellule sono basate sul riconoscimento di un antigene specifico tramite recettori clonali prodotti da geni che si riarrangiano nel corso della sviluppo e nel corso della vita dell'organismo. Altre cellule dell'immunità acquisita includono svariate cellule con capacità di presentare l'antigene.
- *Sistema dell'immunità innata:* primordiale sistema di riconoscimento dell'ospite mediato da cellule con recettori di riconoscimento dei pattern (PRR) in grado di riconoscere i patogeni e di attivare una serie di meccanismi per la loro eliminazione. Le cellule del sistema immunitario innato comprendono i linfociti natural killer (NK), i monociti/macrofagi, le cellule dendritiche immature o i loro precursori, i neutrofili, i basofi-

li, gli eosinofili, i mastociti tissutali e le cellule epiteliali (Tabb. 308-2, 308-3, 308-4, 308-5, 308-10).

- *Tolleranza*: linfociti B e T non reattivi nei confronti di antigeni che provengono dall'incontro con linfociti T e B in assenza di espressione di molecole co-stimolatrici da parte delle cellule presentanti l'antigene. La tolleranza verso gli antigeni può essere indotta e mantenuta da molteplici meccanismi, sia centrali (timo per i linfociti T e midollo osseo per i linfociti B) sia periferici (varie sedi del sistema immunitario periferico).

INTRODUZIONE

Il sistema immunitario umano si è evoluto nel corso di milioni di anni, a partire dagli organismi invertebrati e vertebrati, sviluppando meccanismi sempre più specifici e sofisticati per combattere l'invasione dei patogeni. I sistemi immuni si sono evoluti con lo scopo di proteggere l'ospite dai microbi e dai loro prodotti invasivi. Il sistema immunitario normale possiede tre proprietà fondamentali: un repertorio altamente diversificato di recettori per l'antigene, che consente il riconoscimento di un numero praticamente infinito di patogeni; la memoria immunologica, che garantisce una risposta rapida in seguito a un secondo incontro con lo stesso antigene; la tolleranza immunologica, che previene l'aggressione immunitaria nei confronti dei tessuti autologhi normali. L'uomo ha ereditato il sistema immunitario innato dagli invertebrati, un primordiale sistema di difesa che utilizza le proteine codificate da geni non riarrangiati per riconoscere i patogeni. Le cellule del sistema immunitario innato, come i macrofagi, le cellule dendritiche e i linfociti natural killer, riconoscono i pattern molecolari patogeno-associati (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMP) altamente conservati tra le varie specie di microbi, e utilizzano una serie di recettori per il riconoscimento dei pattern, detti PRR (*pattern recognition receptors*). Componenti rilevanti del riconoscimento dei patogeni da parte del sistema immunitario innato sono i seguenti: 1) riconoscimento da parte delle molecole dell'ospite codificate da geni non riarrangiati; 2) riconoscimento dei fattori chiave di virulenza dei microbi, ma non di elementi propri del *self*; 3) mancato riconoscimento di molecole non patogene o microbi innocui. Dopo il contatto con i patogeni, i macrofagi e le cellule NK possono uccidere i patogeni stessi direttamente oppure, di concerto con le cellule dendritiche, rallentare la progressione dell'infezione e attivare il braccio più recentemente sviluppato del sistema immunitario: il sistema immunitario acquisito.

L'immunità acquisita è presente solo nei vertebrati e si basa sulla generazione di recettori per antigeni, presenti sui linfociti T e B, attraverso il riarrangiamento genico, così che singoli linfociti T o B esprimono sulla loro superficie recettori per singoli antigeni e sono capaci di riconoscere specificamente diversi antigeni delle miriadi di agenti infettivi ambientali. Accoppiati con specifici meccanismi di riconoscimento, finemente modulati, che mantengono la tolleranza (non reattività) verso gli antigeni self, i linfociti T e B determinano sia *specificità* sia *memoria immunologica* nelle difese dell'ospite nei vertebrati.

In questo capitolo sono descritti i componenti cellulari, le molecole chiave (Tab. 308-1) e i meccanismi che determinano il funzionamento dei sistemi immunitari innato e acquisito e le modalità con cui il sistema acquisito è reclutato alla difesa dell'ospite dalla risposta immune innata. La comprensione delle basi molecolari e cellulari delle risposte immuni innate e acquisite è fondamentale per la comprensione della patogenesi delle malattie infiammatorie, autoimmuni e infettive, nonché delle immunodeficienze.

SISTEMA IMMUNITARIO INNATO

Tutti gli organismi multicellulari, incluso l'uomo, hanno sviluppato l'uso di una serie limitata di molecole codificate da geni non riarrangiati in gra-

TABELLA 308-1 ANTIGENI DI SUPERFICIE DEI LEUCOCITI UMANI: CLASSIFICAZIONE IN CD (*CLUSTER OF DIFFERENTIATION*) DEGLI ANTIGENI DI DIFFERENZIAZIONE LEUCOCITARIA

Antigene di superficie (altre denominazioni)	Famiglia	Massa molecolare, kDa	Distribuzione	Ligando(i)	Funzione
CD1a (T6, HTA-1)	Ig	49	CD, timociti corticali, cellule dendritiche di Langerhans	Linfociti T TCRγδ	Molecole CD1 presentano gli antigeni lipidici dei batteri intracellulari come *L. leprae* e *M. tubercolosis* alle cellule T con TCRγδ
CD1b	Ig	45	CD, timociti corticali, cellule dendritiche di Langerhans	Linfociti T TCRγδ	
CD1c	Ig	43	Cellule dendritiche, timociti corticali, sottogruppo dei linfociti B, cellule dendritiche di Langerhans	Linfociti T TCRγδ	
CD1d	Ig	?	Timociti corticali, epitelio intestinale, cellule dendritiche di Langerhans	Linfociti T TCRγδ	
CD2 (T12, LFA-2)	Ig	50	Linfociti T, NK	CD58, CD48, CD59, CD15	Attivazione alternativa dei linfociti T, anergia dei linfociti T, produzione di citochine da parte dei linfociti T, citolisi NK-mediata, apoptosi dei linfociti T, adesione cellulare
CD3 (T3, Leu-4)	Ig	γ:25-28 δ21-28 ε20-25 η21-22 ζ16	Linfociti T	Associato al TcR	Attivazione e funzione linfociti T; ζ è il segnale di trasduzione facente parte del complesso CD3
CD4 (T4, Leu-3)	Ig	55	Linfociti T, cellule mieloidi	MHC-II, HIV, gp120, IL-16, k-12 (CD7L)	Selezione e attivazione linfociti T; il segnale di trasduzione con p56lck rappresenta il recettore primario per l'HIV
CD7 (3A1, Leu-9)	Ig	40	Linfociti T, NK	K-12 (CD7L)	Trasduttore di segnale per i linfociti T e NK e regolazione produzione di IFNγ e TNFα
CD8 (T8, Leu-2)	Ig	34	Linfociti T	MHC-I	Selezione e attivazione linfociti T, trasduzione di segnale tramite p56*lck*
CD14 (recettore per LPS)	LRG	53-55	Monociti, granulociti (debole), assente sui progenitori delle cellule mieloidi	Endotossine (lipopolisaccaride), acido lipotecoico, PI	TLR4 media con l'LPS e altri PAMP l'attivazione dell'immunità innata
CD19 (B4)	Ig	95	Linfociti B (eccetto le plasmacellule), FDC	Sconosciuto	Si associa al CD21 e CD81 a formare un complesso coinvolto nella trasduzione del segnale; attivazione e differenziazione dei linfociti B in via di sviluppo
CD20 (B1)	Non assegnato	33-37	Linfociti B (eccetto le plasmacellule)	Sconosciuto	Trasduzione del segnale cellulare, potrebbe essere importante per l'attivazione e la proliferazione dei linfociti B

(*Segue*)

TABELLA 308-1 ANTIGENI DI SUPERFICIE DEI LEUCOCITI UMANI: CLASSIFICAZIONE IN CD *(CLUSTER OF DIFFERENTIATION)* DEGLI ANTIGENI DI DIFFERENZIAZIONE LEUCOCITARIA (CONTINUA)

Antigene di superficie (altre denominazioni)	Famiglia	Massa molecolare, kDa	Distribuzione	Ligando(i)	Funzione
CD21 (B2, CR2, EBV-R, C3dR)	RCA	145	Linfociti B maturi, FDC, sottotipi di timociti	C3d, C3dg, iC3b, CD23, EBV	Si associa a CD19 e CD81 a formare un complesso coinvolto nella trasduzione del segnale; attivazione e differenziazione dei linfociti B in via di sviluppo; recettore per il virus Epstein-Barr
CD22 (BL-CAM)	Ig	130-140	Linfociti B maturi	CDw75	Adesione cellulare,trasduzione del segnale tramite p72*sky*, p53/56*lyn*, PI3 chinasi, SHP1, fLCγ
CD23 (FcεRII, B6, Leu-20, BLAST-2)	Lectina tipo C	45	Linfociti B, monociti, FDC	IgE, CD21, CD11b, CD11c	Regola la sintesi di IgE, rilascio di citochine da parte dei monociti
CD28	Ig	44	Linfociti T, plasmacellule	CD80, CD86	Co-stimolatore per l'attivazione dei linfociti T; coinvolto nella scelta tra attivazione e anergia dei linfociti T
CD40	TNFR	48-50	Linfociti B, cellule dendritiche, cellule endoteliali, macrofagi, tumori	CD154	Attivazione, proliferazione e differenziazione dei linfociti B, formazione dei centri germinativi, switch isotipico, prevenzione dell'apoptosi
CD45 (LCA, T200, B220)	PTP	180, 200, 210, 220	Tutti i leucociti	Galectina-1, CD2, CD3, CD4	Attivazione dei linfociti T e B, sviluppo timociti, trasduzione del segnale, apoptosi
CD45RA	PTP	210, 220	Sottotipi linfociti T, timociti midullari, linfociti T vergini (*naive*)	Galectina-1, CD2, CD3, CD4	Isoforma del CD45 contenente l'esone 4 (A), ristretto a un sottogruppo di linfociti T
CD45RB	PTP	200, 210, 220	Tutti i leucociti	Galectina-1, CD2, CD3, CD4	Isoforma del CD45 contenente l'esone 5 (B)
CD45RC	PTP	210, 220	Sottotipi linfociti T, timociti medullari, linfociti T "naive"	Galectina-1, CD2, CD3, CD4	Isoforma del CD45 contenente l'esone 6 (C), ristretto a un sottogruppo di linfociti T
CD45RO	PTP	180	Sottotipi linfociti T, timociti corticali, linfociti T "memoria"	Galectina-1, CD2, CD3, CD4	Isoforma del CD45 non contenente esoni scissi in modo differenziale, ristretto a un sottogruppo di linfociti T
CD80 (B7-1, BB1)	Ig	60	Linfociti T e B attivati, macrofagi, cellule dendritiche	CD28, CD152	Co-regolatore dell'attivazione dei linfociti T; la trasduzione del segnale tramite il CD28 stimola l'attivazione dei linfociti T, mentre il CD152 l'inibisce
CD86 (B7-2, B70)	Ig	80	Sottogruppo linfociti B, cellule dendritiche, cellule endoteliali, linfociti T attivati, epitelio timico	CD28, CD152	Co-regolatore dell'attivazione dei linfociti T; la trasduzione del segnale tramite il CD28 stimola l'attivazione dei linfociti T, mentre il CD152 l'inibisce
CD95 (APO-1, Fas)	TNFR	135	Linfociti T e B attivati	Fas ligando	Media l'apoptosi
CD152 (CTLA-4)	Ig	30-33	Linfociti T attivati	CD80, CD86	Inibisce la proliferazione dei linfociti T
CD154 (CD40L)	TNF	33	Linfociti T CD4+ attivati, sottogruppo linfociti T CD8+, NK, monociti, basofili	CD40	Molecola co-stimolatrice per l'attivazione di linfociti T, proliferazione e differenziazione dei linfociti B

Nota: ADCC, citotossicità cellulare anticorpo-dipendente; AMP, adenosina monofosfato, BL-CAM, molecole di adesione dei linfociti B, BLAST, antigeni di attivazione linfociti B-specifici, CALLA, antigene per la leucemia linfoblastica acuta comune; CTLA, proteina associata ai linfociti T citotossici; FcγRIIIA, isoforma del recettore per le IgG a bassa affinità; GPI, glicosil fosfotidilinositolo; H-CAM, molecole di adesione associate all'*homing*; HTA, antigene timocitico umano; ICAM, molecola di adesione intracellulare; In(Lu), inibitore lutheran; LCA, antigene comune leucocitario; LFA, antigene della funzione leucocitaria; LPS, lipopolisaccaride; LRG, ripetizioni ricche di leucina; MadCAM, molecole di adesione delle cellule mucosali-adressina; PI, fosfotidilinositolo; PI3K, fosfotidilinositolo 3-chinasi; PLC, fosfolipasi C; PTP, proteina tirosina fosfatasi, SABP, proteina di secrezione legante l'actina; TCR, recettore delle cellule T; TNF, fattore di necrosi tumorale; TNFR, recettore per il TNF; VLA, antigene di attivazione molto tardivo. Per una più ampia lista degli antigeni umani *cluster of differentiation* (CD), vedi Harrison Online al sito http://harrisons.accessmedicine.com; per un elenco completo degli antigeni CD umani tratto dal più recente Human Workshop on Leucocyte Differentiation Antigens (VII), vedi http//www.ncib.nlm.nih.gov/prow/guide.

Fonte: T Kishimoto et al. (eds), *Leukocyte Typing VI*, New York, Garland Publishing 1997; R Brines et al., *Immunology Today* 18S:1, 1997; S Shaw (ed), *Protein Reviews on the Web* http://www.ncbi.nlm.nih.gov/prow/guide.

do di riconoscere un vasto numero di patogeni. A causa della miriade di patogeni umani, le molecole del sistema immunitario innato dell'ospite avvertono "i segnali di pericolo" e riconoscono sia i PAMP, le strutture molecolari comuni condivise da molti patogeni, sia le molecole dell'ospite prodotte in risposta all'infezione come le proteine dello shock termico e i frammenti della matrice extracellulare. I PAMP sono strutture vitali che devono essere conservate per la virulenza e la sopravvivenza dei patogeni, come le endotossine batteriche, così che i patogeni non possano mutare le molecole dei PAMP per evadere le risposte dell'immunità umana innata. I PRR sono proteine del sistema immunitario innato dell'ospite che riconoscono i PAMP o le molecole dei segnali di pericolo (Tabb. 308-2, 308-3). Pertanto, il riconoscimento delle molecole dei patogeni da parte di tipi cellulari emopoietici e non emopoietici porta all'attivazione/produzione della cascata del complemento, delle citochine e dei peptidi antimicrobici in qualità di molecole effettrici. In aggiunta, i PAMP del patogeno e le molecole dei segnali di pericolo inducono le cellule dendritiche a maturare e a esprimere molecole sulla superficie cellulare che ottimizzano la presentazione dell'antigene in risposta agli antigeni estranei.

TABELLA 308-2 COMPONENTI PRINCIPALI DEL SISTEMA IMMUNITARIO INNATO

Recettori per il riconoscimento dei pattern (PRR)	Lectine tipo C, proteine ricche di leucina, recettori *scavanger*, pentraxine, transferasi dei lipidi, integrine
Peptidi antimicrobici	α-difensine, β-difensine, catelina, protegrina, granulosina, istamina, inibitori della leucoproteasi secretoria, probiotici
Cellule	Macrofagi, cellule dendritiche, linfociti NK, linfociti T-NK, neutrofili, eosinofili, mastociti, basofili, cellule epiteliali
Componenti del complemento	Via classica e alternativa del complemento, proteine che si legano ai componenti del complemento
Citochine	Citochine autocrine, paracrine ed endocrine che mediano la difesa dell'ospite e i processi infiammatori e nello stesso tempo reclutano, dirigono e regolano la risposta immune acquisita

Nota: Linfociti NK, linfociti *natural killer*.

TABELLA 308-3 PRINCIPALI RECETTORI PER IL RICONOSCIMENTO DI PATTERN (PRR) DEL SISTEMA IMMUNITARIO INNATO

Famiglia di proteine PRR	Siti di espressione	Esempi	Ligandi (PAMP)	Funzioni del PRR
Recettori Toll-like	Numerosi tipi cellulari	TLR2-10	(vedi Fig. 308-1 e Tab. 308-4) Carboidrati batterici e virali	Attiva la risposta delle cellule del sistema immunitario innato nei confronti di vari patogeni e dà inizio alle risposte del sistema immunitario acquisito
Lectine di tipo C	Proteine plasmatiche	Collectine		Opsonizzazione dei batteri e dei virus, attivazione del complemento
Umorali			Mannoso terminale	
Cellulari	Macrofagi, cellule dendritiche	Recettore per il mannoso dei macrofagi	Carboidrati sulle molecole HLA	Fagocitosi dei patogeni
	Cellule natural killer (NK)	NKG2-A		Inibisce l'uccisione delle cellule dell'ospite che esprimono peptidi HLA *self*
Proteine ricche di leucina	Macrofagi, cellule dendritiche, cellule epiteliali	CD14	Lipopolisaccaride (LPS)	Lega l'LPS e le proteine Toll
Recettori *scavanger* (spazzini)	Macrofagi	Recettori per scavenger dei macrofagi	Parete cellulare batterica	Fagocitosi dei batteri
Pentraxine	Proteine plasmatiche	Proteina C-reattiva	Fosfatidil-colina	Opsonizzazione dei batteri, attivazione del complemento
	Proteine plasmatiche	Amiloide-P sierica	Parete cellulare batterica	Opsonizzazione dei batteri, attivazione del complemento
Trasferasi lipidiche	Proteine plasmatiche	Proteina legante l'LPS	LPS	Lega l'LPS, trasferisce l'LPS al CD14
Integrine	Macrofagi, cellule dendritiche, cellule NK	CD11b, c; CD18	LPS	Segnale cellulare, attiva la fagocitosi

Nota: PAMP, pattern molecolare patogeno-associato.
Fonte: R Medzhitov e CA Janeway Jr., *Curr Opin Immunol* 9:4, 1997; con modifiche, riproduzione autorizzata.

MODALITÀ DI RICONOSCIMENTO

Le principali famiglie di proteine PRR sono costituite da lectine tipo C, proteine ricche di leucina, proteine recettoriali per i macrofagi, pentraxine plasmatiche, transferasi lipidiche e integrine (Tab. 308-3). Un cospicuo gruppo di glicoproteine PRR del collagene con domini lectina di tipo C è definito "collectine" e include la sieroproteina lectina legante il mannoso. Il mannoso e altre collectine, così come due altre famiglie di proteine – le pentraxine (per es., la proteina C reattiva e l'amiloide P sierica) e i recettori dei macrofagi – hanno tutte la capacità di opsonizzare (rivestire) i batteri preparandoli per la fagocitosi da parte dei macrofagi. Esse possono anche attivare la cascata del complemento per indurre lisi batterica. Le integrine sono molecole di adesione della superficie cellulare che inviano segnali alle cellule dopo che queste hanno legato il lipopolisaccaride (LPS) batterico e attivano le cellule fagocitiche a ingerire i patogeni.

Una serie di recenti scoperte ha rivelato i meccanismi di connessione tra il sistema immune innato e acquisito; questi includono 1) una proteina del plasma, proteina legante l'LPS, che lega e trasferisce l'LPS sul CD14, recettore per l'LPS dei macrofagi; 2) una famiglia di proteine umane chiamata *Toll-like receptor* (TLR) associata al CD14, che lega l'LPS e induce le cellule epiteliali, le cellule dendritiche e i macrofagi a produrre citochine e sovraesprimere le molecole di superficie che segnalano l'inizio della risposta immunitaria acquisita (Fig. 308-1, Tabb. 308-3, 308-4). Le proteine della famiglia Toll (TLR 1-10) possono essere espresse su macrofagi, cellule dendritiche e linfociti B, così come su una varietà di cellule non emopoietiche che includono le cellule epiteliali respiratorie (Tabb. 308-4, 308-5). Una volta legati, questi recettori attivano una serie di eventi intracellulari che sfociano nell'uccisione del batterio e delle cellule infettate dai virus e nel reclutamento e nell'attivazione dei linfociti T e B antigene-specifici (Fig. 308-1). È importante segnalare che l'attivazione dei macrofagi tramite TLR4 da parte di quantità elevate di LPS provoca il rilascio di una grande quantità di citochine, in grado di mediare lo shock indotto da LPS. Nel topo, mutazioni a carico di TLR4 risultano protettive nei confronti dello shock da LPS; nell'uomo, le stesse mutazioni sono protettive nei confronti di malattie infiammatorie indotte da LPS, come l'asma indotta dal LPS (Fig. 308-1).

Le cellule degli invertebrati e dei vertebrati producono piccoli peptidi antimicrobici contenenti meno di 100 aminoacidi che possono agire come anticorpi endogeni (Tab. 308-2). Alcuni di questi peptidi sono prodotti dall'epitelio che riveste vari organi, mentre altri sono riscontrabili nei macrofagi o nei neutrofili che fagocitano i patogeni. Sono stati identificati peptidi antimicrobici in grado di uccidere batteri quali lo *Pseudomonas*, l'*Escherichia coli* e il *Mycobacterium tuberculosis*.

CELLULE EFFETTRICI DELL'IMMUNITÀ INNATA

Le cellule del sistema immune innato e il loro ruolo di prima barriera nella difesa dell'ospite sono elencati nella tabella 308-5. Il loro ruolo di mediatori nella risposta immune innata è altrettanto importante di quello svolto nel reclutamento delle cellule T e B antigene specifiche del sistema immune acquisito per l'avvio di una risposta antigene-specifica.

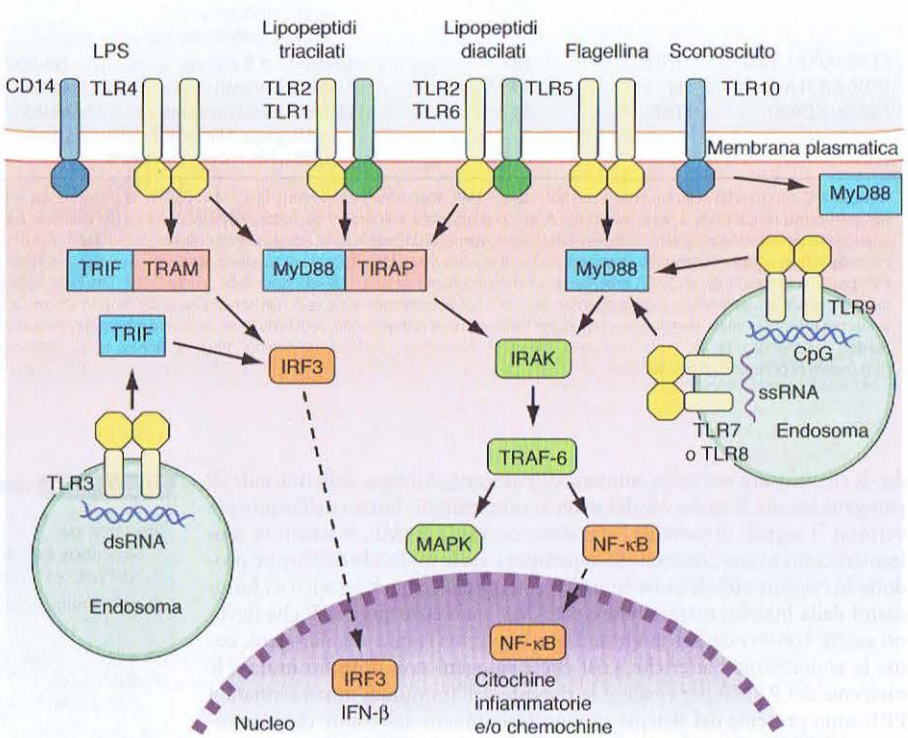


FIGURA 308-1 Schema generale delle principali vie di trasduzione del segnale dei TLR. Tutti i TLR trasducono il segnale mediante MyD88, con l'eccezione delle sottofamiglie TLR3, TLR4 e TLR2 (TLR1, TLR2, TLR6) che utilizzano anche TIRAP. Il TLR3 utilizza TRIF. TRIF è anche coinvolto, insieme a TRAM, nella via di trasduzione del segnale, indipendente da MyD88, del TLR4. Le linee tratteggiate indicano la traslocazione all'interno del nucleo. LPS, lipopolisaccaride; dsRNA, RNA a doppia elica; ssRNA, RNA a singola elica; MAPK, proteinchinasi attivata da mitogeno; NF-κB fattore nucleare κB; IRF3, fattore di regolazione dell'interferone 3 (*Da:* D van Duin, R Medzhitov, AC Shaw, 2005; con modifiche, riproduzione autorizzata.)

TABELLA 308-4 RUOLO DEI PRR NELLA MODULAZIONE DELLA RISPOSTA DEI LINFOCITI T

Famiglia di proteine PRR	PRR	Ligando	Risposta citochinica di CD e macrofagi	Risposta immunitaria acquisita
TLR	TLR2 (eterodimeto con TLR1 o TLR6)	Lipopeptidi Pam-3-cys (TLR 2/1) MALP (TLR 2/6)	Diminuzione IL-12p70 Aumento IL-10 IL-6	T_H1 T_H2 T regolatoria
	TLR3	dsRNA	IL-12p70 IFN-α IL-6	T_H1
	TLR4	LPS di *E. coli*	Aumento IL-12p70 IL-10 su valori intermedi IL-6	T_H1
	TLR5	Flagellina	Aumento IL-12p70 Diminuzione IL-12p70	T_H1 T_H2
	TLR7/8	ssRNA Imidazochinoline	Aumento IL-12p70 IFN-α IL-6	T_H1
	TLR9	CpG DNA	Aumento IL-12p70 Diminuzione IL-10 IL-6 IFN-α	T_H1
	TLR10	?	?	?
Pectine tipo C	DC-SIGN	Capside dell'HIV; proteine del core dell'HCV; componenti di *M. tubercolosis*; *H. pylori*, Ag Lewis	*H. pylori*, Ag. Lewis Sopressione IL-12p70 Soppressione della trasduzione del segnale di TLR nelle CD	T_H2 T regolatoria
NOD	NOD2	Muramil-dipeptide del peptidoglicano	Induzione IL-10 nelle CD	Debole risposta T (tollerogenica?)
Recettore per il mannoso	Recettore per il mannoso	Lipoarabinomannani mannosilati del bacillo di Calmette-Guérin e del *M. tubercolosis*	Soppressione dell'IL-12 e della trasduzione del segnale di TLR	Debole risposta T (tollerogenica?)

Nota: CD, cellule dendritiche; CpG, sequenze del DNA riconosciute dal TLR9; DC-SIGN, lectina di tipo C specifica delle CD; dsRNA, RNA a doppia elica; HCV, virus dell'epatite C; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; LPS, lipopolisaccaride; MALP, lipopeptide di attivazione dei macrofagi; NOD, dominio della proteina NOTCH; ssRNA, RNA a singola elica; T_H1, cellule T helper tipo 1; T_H2, cellule T helper tipo 2; TLR, recettore Toll-like.

TABELLA 308-5 CELLULE DEL SISTEMA IMMUNITARIO INNATO E LORO RUOLO NELL'INDUZIONE DELL'IMMUNITÀ ACQUISITA

Tipo cellulare	Ruolo principale nell'immunità innata	Ruolo principale nell'immunità acquisita
Macrofagi	Fagocitano e uccidono i batteri; producono peptidi antimicrobici; legano i lipopolisaccaridi (LPS); producono citochine infiammatorie	Producono l'interleuchina (IL) 1 e il fattore di necrosi tumorale (TNF) α allo scopo di aumentare l'espressione delle molecole di adesione linfocitarie e delle chemochine per attirare i linfociti antigene-specifici; producono IL-12 per il reclutamento di T helper di tipo T_H1; aumentano l'espressione delle molecole co-stimolatorie e delle molecole MHC per facilitare il riconoscimento e l'attivazione dei linfociti T e B; i macrofagi e le cellule dendritiche, in seguito al segnale da parte del LPS, aumentano l'espressione delle molecole co-stimolatorie B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86), fondamentali per l'attivazione dei linfociti T antipatogeni antigene-specifici; vi sono anche proteine Toll-simili sui linfociti B e sulle cellule dendritiche, che dopo il legame con l'LPS inducono l'espressione di CD80 e CD86 sulla loro superficie per la presentazione dell'antigene alle cellule T
Cellule dendritiche plasmocitoidi della linea linfoide	Producono grandi quantità di interferone α (IFNα) che ha attività antitumorale e antivirale e si trovano nelle zone T degli organi linfoidi: circolano nel sangue periferico	L'IFNα è un potente induttore dei processi di fagocitosi e di presentazione dell'antigene ai linfociti T e B da parte dei macrofagi e delle cellule dendritiche mature
Cellule dendritiche mieloidi di due tipi: interstiziali e derivate dalle cellule di Langherans	Le cellule dendritiche interstiziali sono potenti produttori di IL-12 e IL-10 e sono localizzate nelle zone T degli organi linfoidi, circolano nel sangue e sono presenti nell'interstizio polmonare, cardiaco e renale; le cellule dendritiche di Langherans sono forti produttrici di IL-12; sono localizzate nelle zone T dei linfonodi, nell'epitelio cutaneo e nella zona midollare del timo e circolano nel sangue periferico	Le cellule dendritiche interstiziali sono potenti attivatrici dei macrofagi e delle cellule dendritiche mature per la fagocitosi di patogeni invasivi e presentano gli antigeni microbici ai linfociti T e B
Linfociti natural killer (NK)	Uccidono le cellule estranee e quelle dell'ospite che esprimono bassi livelli di peptidi MHC del self. Esprimono recettori NK che inibiscono la funzione NK in presenza di un'elevata espressione di molecole MHC del self	Producono TNFα e IFNγ che orientano la risposta T helper in senso T_H1
Linfociti NK/T	Linfociti che esprimono sulla loro superficie marker di membrana sia delle cellule T sia delle cellule NK; riconoscono antigeni lipidici dei batteri intracellulari, come *M. tubercolisis*, tramite le molecole CD1 e uccidono le cellule dell'ospite infettate da tali agenti	Producono IL-4, che orienta la risposta T helper in senso T_H2, inducendo la produzione di IgG1 e IgE
Neutrofili	Fagocitano e uccidono i batteri, producono peptidi anti-microbici	Producono l'ossido nitrico sintasi e l'ossido nitrico, che inibiscono l'apoptosi dei linfociti e prolungano la risposta immune acquisita
Eosinofili	Uccidono i parassiti	Producono IL-5, che stimola la risposta anticorpale IgE-specifica
Mastociti e basofili	Rilasciano TNFα, IL-6 e IFNγ in risposta a una grande quantità di PAMP batterici	Producono IL-4, che orienta la risposta T helper in senso T_H2, inducendo la produzione di IgG1 e la risposta anticorpale IgE-specifica
Cellule epiteliali	Producono peptidi antimicrobici; l'epitelio specifico dei tessuti produce mediatori locali dell'immunità innata: per es., le cellule dell'epitelio polmonare producono proteine del surfattante (appartenenti alla famiglia delle collectine), che legano e stimolano la clearance dei microbi infettanti il polmone	Producono TGFβ, che stimola la risposta anticorpale IgA-specifica

Nota: MHC, complesso maggiore di istocompatibilità; PAMP, pattern molecolare patogeno-associato.
Fonte: R Medzhitov e CA Janeway, Innate immunity: Impact on the adaptive immune response, *Curr Opinion Immunol* 9: 4-9, 1997; con modifiche, riproduzione autorizzata.

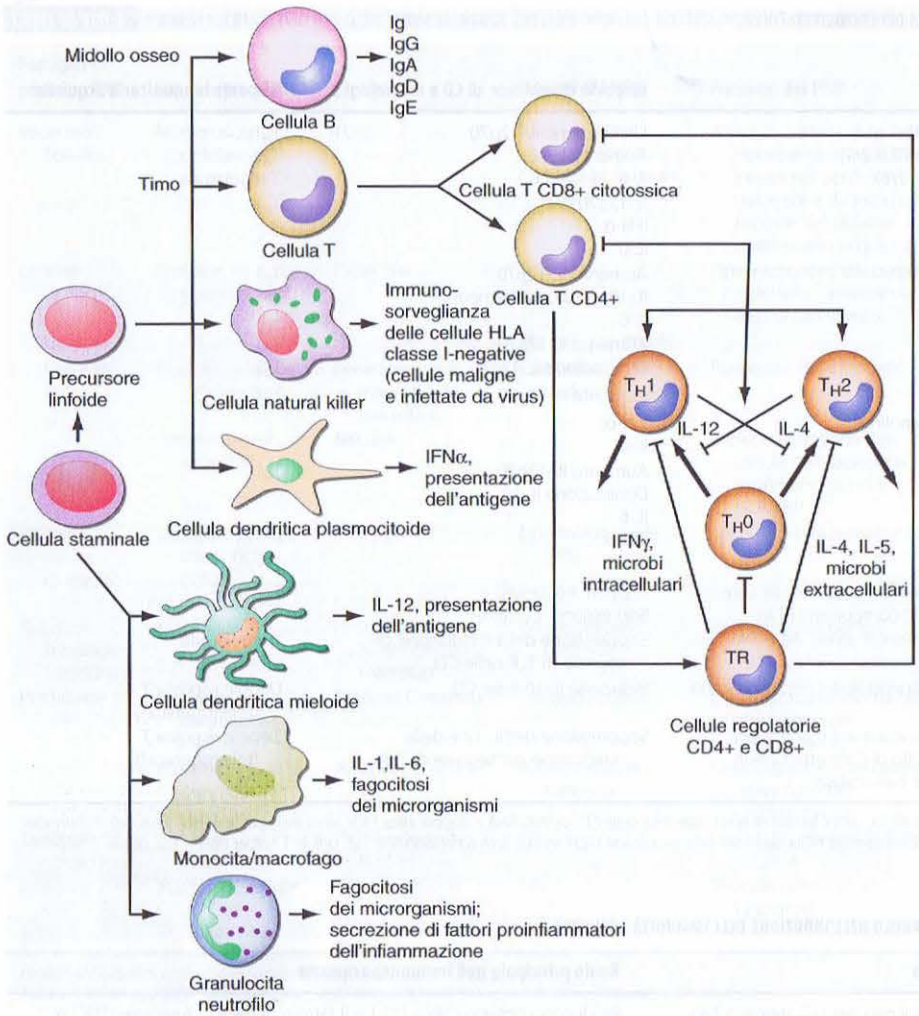


FIGURA 308-2 Rappresentazione schematica delle interazioni tra le cellule del sistema immunitario acquisito. Le *frecce* indicano che le cellule si sviluppano a partire da cellule progenitrici o che producono citochine o anticorpi; le linee che terminano con un trattino indicano le interazioni intercellulari inibitorie. Le cellule staminali si differenziano in linfociti T, cellule dendritiche presentanti l'antigene, linfociti natural killer, macrofagi, granulociti o linfociti B. Gli antigeni vengono processati dalle cellule dendritiche e i frammenti peptidici sono presentati ai linfociti T CD4+ e/o CD8+. L'attivazione dei linfociti T CD8+ porta alla generazione di linfociti T citotossici (CTL) e di linfociti T CD8+ citochino-secernenti. Per quanto riguarda la produzione di anticorpi diretti contro il medesimo antigene, l'antigene si lega alle Ig di superficie del complesso recettoriale B e induce la maturazione dei linfociti B in plasmacellule secernenti Ig. I linfociti CD4+ T_H1 o T_H2 che producono interleuchina (IL) 4, IL-5 o interferone (IFN) γ regolano lo *switch* isotipico delle Ig e determinano il tipo di anticorpo prodotto. I linfociti regolatori CD4+ CD25+ producono IL-10 e modulano negativamente le risposte dei linfociti B e T quando il microrganismo è stato eliminato.

Monociti/macrofagi I monociti si sviluppano da precursori nel midollo osseo (Fig. 308-2) e circolano con un'emivita di 1-3 giorni. I monociti lasciano il circolo periferico aderendo alla parete dei capillari e poi migrando nel vasto comparto extravascolare. I macrofagi tissutali originano sia dalla migrazione dei monociti circolanti che sono fuoriusciti dal circolo sia da precursori presenti nei tessuti che proliferano in loco. Le sedi dove i macrofagi tissutali (e alcuni dei loro sottotipi specializzati) si ritrovano comunemente sono: linfonodi, milza, midollo osseo, tessuto connettivo perivascolare, cavità sierose (quali peritoneo e pleura), cute, polmoni (macrofagi alveolari), fegato (cellule di Kupfer), osso (osteoclasti), sistema nervoso centrale (cellule della microglia) e sinovia (cellule di rivestimento di tipo A).

In generale, le cellule monocito-macrofagiche rappresentano la prima linea di difesa dell'immunità innata e sono in grado di fagocitare e distruggere i microrganismi utilizzando sostanze tossiche come il perossido d'idrogeno (H_2O_2) e il monossido d'azoto od ossido nitrico (*nitric oxide*, NO). Le sostanze pro-infiammatorie prodotte dai macrofagi attraggono nel sito d'infezione altre cellule effettrici, come i granulociti neutrofili. I mediatori prodotti dai macrofagi includono le prostaglandine, i leucotrieni, il fattore di attivazione delle piastrine (*platelet activating factor*, PAF), citochine come l'interleuchina (IL) -1, il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) α, l'IL-6 e l'IL-12 e le chemochine (Tabb. 308-6, 308-7, 308-8, 308-9).

Sebbene i monociti/macrofagi siano stati originariamente considerati le principali cellule del sistema immunitario con capacità di presentazione dell'antigene (*antigen-presenting cells*, APC), è ormai chiaro che le cellule dendritiche e le cellule di Langherans sono le APC più potenti ed efficaci (vedi oltre). I monociti/macrofagi mediano alcune funzioni effettrici su bersagli opsonizzati da anticorpi che portano alla distruzione di batteri, di cellule tumorali, o anche di cellule emopoietiche normali in alcuni tipi di citopenie autoimmuni. I monociti/macrofagi fagocitano i batteri o vengono infettati dai virus e nel fare ciò vanno frequentemente incontro ad apoptosi. I macrofagi "stressati" da agenti infettanti intracellulari vengono riconosciuti dalle cellule dendritiche come infetti e come cellule apoptotiche e vengono fagocitati. In questo modo le cellule dendritiche "cross-presentano" ai linfociti T antigeni di agenti infettanti dei macrofagi. I macrofagi attivati possono anche mediare un'attività citolitica non antigene-specifica ed eliminare alcuni tipi di cellule, come quelle neoplastiche, in assenza di anticorpi. Questa attività è mediata principalmente dalle citochine (per es., IL-1 e TNFα). I monociti/macrofagi esprimono molecole linea-specifiche (per es., il recettore di superficie per il LPS, CD14), così come recettori di superficie per una serie di molecole, tra cui la regione Fc delle IgG, componenti del complemento attivati e diverse citochine (Tab. 308-6).

Cellule dendritiche Le cellule dendritiche (CD) umane sono eterogenee e includono due sottotipi: le CD mieloidi e le CD plasmocitoidi. Le CD mieloidi possono differenziarsi sia in monociti-macrofagi che in CD tessuto-specifiche come le cellule di Langerhans della cute. Le CD plasmocitoidi non presentano l'antigene ma producono grandi quantità di interferoni di tipo I (per es., IFNα) in risposta alle infezioni virali. La maturazione delle CD è regolata da meccanismi di contatto intercellulare e da fattori solubili; inoltre, le CD sono in grado di richiamare cellule immunitarie effettrici grazie alla produzione di chemochine.

Quando le cellule dendritiche giungono in contatto con prodotti batterici, proteine virali o proteine dell'ospite rilasciate come segnali di danno (Figg. 308-2, 308-3), vengono attivate dal legame delle molecole dell'agente infettivo ai TLR e rilasciano quindi citochine e chemochine che guidano le cellule del sistema immunitario innato ad attivarsi in risposta all'organismo invasore e reclutano linfociti T e B del sistema immunitario acquisito. Le CD plasmocitoidi producono IFNα, che possiede proprietà antivirali, promuove la citotossicità dei linfociti NK nei confronti delle cellule infettate e induce la maturazione dei linfociti T in linfociti T killer. In seguito al contatto con i patogeni, sia le CD plasmocitoidi sia le CD mieloidi producono chemochine in grado di richiamare linfociti T helper, linfociti B, polimorfonucleati e cellule T *naïve* (vergini), di memoria e regolatorie. Queste ultime "spengono" la risposta immune quando l'infezione si è risolta. Il legame del TLR sulla cellula dendritica determina una sovraregolazione dell'espressione dell'MHC di classe II, B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86), che potenzia la presentazione dell'antigene e induce la produzione di citochine da parte delle cellule dendritiche (Tab. 308-1). Di conseguenza, le cellule dendritiche sono importanti "ponti di connessione" tra l'immunità innata e acquisita. Le CD modulano e determinano il tipo di risposta immunitaria indotta dai patogeni attraverso i TLR (TLR7-9 sulle CD plasmocitoidi, TLR4 sulle CD monocitoidi) e le proteine adattatrici che si associano ai TLR (Fig. 308-2, Tab. 308-4). Inoltre, altri PRR, come le lectine tipo C, NOD e i recettori per il mannoso, in seguito al legame con molecole microbiche attivano le cellule del sistema immunitario acquisito e, come per i TLR, la stimolazione da parte di differenti fattori determina il tipo e la qualità della risposta immune innescata (Tab. 308-4).

Grandi linfociti granulari/linfociti natural-killer I grandi linfociti granulari (*large granular lymphocytes*, LGL), o linfociti NK, rappresentano il 5-10% dei linfociti del sangue periferico. I linfociti NK sono cellule non aderenti

TABELLA 308-6 CITOCHINE E RECETTORI PER LE CITOCHINE

Citochina	Recettore	Fonte cellulare	Cellule bersaglio	Attività biologica
IL-1α,β	IL-1r di tipo 1 e di tipo 2	Monociti/macrofagi, linfociti B, fibroblasti, molte cellule epiteliali, comprese quelle timiche, cellule endoteliali	Tutte le cellule	Stimola l'espressione delle molecole di adesione e la migrazione dei neutrofili e macrofagi, media lo shock e la febbre, stimola la produzione epatica delle proteine della fase acuta, facilita l'ematopoiesi
IL-2	IL-2r α, β, γ comune	Linfociti T	Linfociti T e B, cellule NK, monociti/macrofagi	Proliferazione e attivazione dei linfociti T, crescita dei linfociti B, proliferazione e attivazione dei linfociti NK, aumento dell'attività citolitica dei monociti/macrofagi
IL-3	IL-3r, β comune	Linfociti T, cellule NK, mastociti	Monociti/macrofagi, mastociti, eosinofili progenitori del midollo osseo	Stimola i progenitori ematopoietici
IL-4	IL-4r α, γ comune	Linfociti T, mastociti, basofili	Linfociti T e B, cellule NK, monociti/macrofagi, neutrofili, eosinofili, cellule endoteliali, fibroblasti	Stimola la differenziazione e proliferazione T_H2 dei linfociti T helper, stimola i linfociti B allo switch isotipico verso IgG1 e IgE, azione antinfiammatoria sui linfociti T e monociti
IL-5	IL-5r α, β comune	Linfociti T, mastociti, eosinofili	Eosinofili, basofili, linfociti B murini	Regola la migrazione e l'attivazione degli eosinofili
IL-6	IL-6r, gp130	Monociti/macrofagi, linfociti B, fibroblasti, molte cellule epiteliali, comprese quelle timiche, cellule endoteliali	Linfociti T e B, cellule epiteliali, epatociti, monociti/macrofagi	Induce la produzione delle proteine di fase acuta, la differenziazione e la crescita dei linfociti T e B, la crescita delle cellule di mieloma, l'attivazione e la crescita degli osteoclasti
IL-7	IL-7r α, γ comune	Midollo osseo, cellule epiteliali timiche	Linfociti T e B, cellule del midollo osseo	Differenziazione dei precursori dei linfociti T e B e dei linfociti NK, attivazione dei linfociti T e dei linfociti NK
IL-8	CXCR1, CXCR2	Monociti/macrofagi, linfociti T, neutrofili, fibroblasti, cellule endoteliali, cellule epiteliali	Neutrofili, linfociti T, monociti/macrofagi, cellule endoteliali, basofili	Induce la migrazione di neutrofili, monociti e linfociti T, induce l'adesione dei neutrofili alle cellule endoteliali e il rilascio di istamina da parte dei basofili, stimola l'angiogenesi, sopprime la proliferazione dei precursori epatici
IL-10	IL-10r	Monociti/macrofagi, linfociti B e T, cheratinociti, mastociti	Monociti/macrofagi, linfociti T e B, cellule NK, mastociti	Inibisce la produzione di citochine macrofagiche proinfiammatorie, riduce l'espressione degli antigeni di classe II e di B7-1/B7-2, inibisce la differenziazione T_H1 dei linfociti T helper, inibisce la funzione dei linfociti NK, stimola la proliferazione e la funzione dei mastociti e l'attivazione e differenziazione dei linfociti B
IL-11	IL-11, gp130	Cellule stromali del midollo osseo	Megacariociti, linfociti B, epatociti	Induce la formazione e la maturazione di colonie di megacariociti, aumenta la risposta anticorpale, stimola la produzione delle proteine della fase acuta
IL-12 (subunità di 35 kDa e 40 kDa)	IL-12R	Macrofagi attivati, cellule dendritiche, neutrofili	Linfociti T, cellule NK	Induce la formazione di linfociti T helper di tipo T_H1 e delle cellule killer attivate da linfochine (LAK), aumenta l'attività dei linfociti citotossici CD8+, ↓IL-17 e ↑IFNγ
IL-13	IL-13/IL-4r	Linfociti T (T_H2)	Monociti/macrofagi, linfociti B, cellule endoteliali, cheratinociti	Aumenta l'espressione di VCAM-1 e delle chemochine C-C sulle cellule endoteliali, l'attivazione e la differenziazione dei linfociti B, inibisce la produzione macrofagica di citochine proinfiammatorie
IL-14	Sconosciuto	Linfociti T	Linfociti β normali e maligni	Induce la proliferazione dei linfociti B
IL-15	IL-15r α, γ comune, IL-2rβ	Monociti, macrofagi, linfociti T, fibroblasti	Linfociti T e NK	Induce l'attivazione e il differenziamento dei linfociti T, stimola l'angiogenesi e i linfociti NK
IL-16	CD4	Mastocisti, eosinofili, linfociti T CD8+, epitelio respiratorio	Linfociti T CD4+, monociti/macrofagi, eosinofili	Recluta i linfociti T CD4+, i monociti e gli eosinofili; inibisce la replicazione dell'HIV; inibisce l'attivazione dei linfociti T mediata da CD3/TCR
L-17	IL-17R	Linfociti T CD4+	Fibroblasti, endotelio, epitelio	Aumenta la secrezione di citochine
IL-18	IL-18r (proteina IL-1R-associata)	Cheratinociti, macrofagi	Cellule T, cellule B, cellule NK	Stimola la produzione di IFNγ, aumenta la citotossicità dei linfociti NK
IL-21	Catena IL-δγ/ IL-21R	Linfociti CD4	Linfociti NK	Diminuisce i livelli delle molecole attivatorie delle cellule NK (NKG2D/DAP10)
IL-23	IL12Rb1/IL-23R	Macrofagi, altre cellule	Linfociti T	Effetti opposti all'IL-12 (↑IL-17 e ↓IFNγ)
IFNα	Recettore di tipo I per l'interferone	Tutte le cellule	Tutte le cellule	Attività antivirale, stimola l'attività di linfociti T, macrofagi e linfociti NK, effetti antitumorali diretti; aumenta l'espressione degli antigeni MHC di classe I, usato nella terapia di infezioni virali e malattie autoimmuni
IFNβ	Recettore di tipo I per l'interferone	Tutte le cellule	Tutte le cellule	Attività antivirale, stimola l'attività di linfociti T, macrofagi e cellule NK, effetti antitumorali diretti; aumenta l'espressione degli antigeni MHC di classe I, usato nella terapia di infezioni virali e malattie autoimmuni
IFNγ	Recettore di tipo II per l'interferone	Linfociti T, linfociti NK	Tutte le cellule	Regola l'attivazione dei macrofagi e delle cellule NK, stimola la secrezione di immunoglobuline da parte dei linfociti B, induce l'espressione degli antigeni MHC di classe II e la differenziazione dei linfociti T helper in senso T_H1
TFNα	TNF-rI, TNF-rII	Monociti-macrofagi, mastociti, basofili, eosinofili, linfociti NK, linfociti B, linfociti T, cheratinociti, fibroblasti, cellule epiteliali del timo	Tutte le cellule eccetto gli eritrociti	Febbre, anoressia, shock, sindrome da stravaso capillare, aumenta l'attività citotossica dei leucociti, la funzione delle cellule NK e la sintesi delle proteine di fase acuta e induce le citochine proinfiammatorie
TNFβ	TNFrI, TNFrII	Linfociti T e B	Tutte le cellule tranne gli eritrociti	Citotossicità cellulare, sviluppo di milza e linfonodi
LTβ	LTβR	Linfociti T	Tutte le cellule tranne gli eritrociti	Citotossicità cellulare, sviluppo linfonodale normale

(Segue)

TABELLA 308-6 CITOCHINE E RECETTORI PER LE CITOCHINE (CONTINUA)

Citochina	Recettore	Fonte cellulare	Cellule bersaglio	Attività biologica
G-CSF	G-CSFr, gp130	Monociti/macrofagi, fibroblasti, cellule endoteliali, cellule epiteliali del timo, cellule stromali	Cellule mieloidi, cellule endoteliali	Regola la mielopoiesi, aumenta la sopravvivenza e la funzionalità dei neutrofili; utilizzato per contrastare la neutropenia da chemioterapia
GM-CSF	GM-CSFr, β comune	Linfociti T, monociti-macrofagi, fibroblasti, cellule endoteliali, cellule epiteliali del timo	Monociti/macrofagi, neutrofili, eosinofili, fibroblasti, cellule endoteliali	Regola la mielopoiesi, aumenta l'attività battericida e tumoricida dei macrofagi; è un fattore di maturazione e attivazione delle cellule dendritiche; aumenta l'attività dei linfociti NK; utilizzato per contrastare la neutropenia da chemioterapia
M-CSF	M-CSFr (proto-oncogene *c-fms*)	Fibroblasti, cellule endoteliali, monociti-macrofagi, linfociti T, linfociti B, cellule epiteliali incluse le cellule epiteliali del timo	Monociti/macrofagi	Regola la funzione e la produzione di monociti/macrofagi
LIF	LIFr; gp130	Linfociti T attivati, cellule stromali del midollo osseo, epitelio timico	Megacariociti, monociti, epatociti, probabilmente alcune sottopopolazioni linfocitarie	Induce la produzione epatica delle proteine di fase acuta; stimola la differenziazione dei macrofagi, la crescita delle cellule di mieloma e dei progenitori emopoietici e la trombopoiesi
OSM	OSM; LIFr: gp130	Monociti/macrofagi attivati, linfociti T, cellule stromali del midollo osseo, alcune linee cellulari del carcinoma mammario, cellule di mieloma	Neuroni, epatociti, monociti/macrofagi, cellule dell'epitelio alveolare, cellule staminali embrionali, melanociti, cellule endoteliali, fibroblasti, cellule di mieloma	Induce la produzione epatica delle proteine di fase acuta; stimola la differenziazione dei macrofagi, la crescita delle cellule di mieloma e dei progenitori emopoietici e la trombopoiesi; promuove la crescita delle cellule del sarcoma di Kaposi
SCF	SCFR (proto-oncogene *c-kit*)	Cellule stromali del midollo osseo e fibroblasti	Cellule staminali embrionali, progenitori mieloidi e linfoidi, mastociti	Stimola la crescita dei progenitori ematopoietici e la crescita dei mastociti; promuove la migrazione delle cellule staminali embrionarie
TGFβ (3 isoforme)	Recettore del TGFβ di tipo I, II, III	Numerosi tipi cellulari	Numerosi tipi cellulari	Riduce la risposta di linfociti T, macrofagi e granulociti; stimola la sintesi di proteine della matrice; promuove l'angiogenesi
Linfotactina SCM-1	Sconosciuto	Linfociti NK, mastociti, timociti doppio-negativi, linfociti CD8+ attivati	Linfociti T, linfociti NK	Effetto chemiotattico sui linfociti; l'unica chemochina conosciuta appartenente alla classe C
MCP-1	CCR2	Fibroblasti, cellule muscolari lisce, cellule mononucleate attivate del sangue periferico	Monociti/macrofagi, linfociti NK, cellule T memoria, basofili	Effetto chemiotattico su monociti, linfociti T memoria attivati e linfociti NK; induce la degranulazione dei linfociti T CD8+ e dei linfociti NK; è un potente fattore di rilascio istaminico per i basofili; blocca la proliferazione dei progenitori ematopoietici; regola la produzione della proteasi macrofagica
MCP-2	CCR1, CCR2	Fibroblasti, PBMC attivati	Monociti/macrofagi, linfociti T, eosinofili, basofili, linfociti NK	Effetto chemiotattico su monociti, linfociti T di memoria e *naïve*, eosinofili e, forse, linfociti NK; attiva basofili ed eosinofili; regola la produzione della proteasi macrofagica
MCP-3	CCR1, CCR2	Fibroblasti, PBMC attivati	Monociti/macrofagi, linfociti T, eosinofili, basofili, linfociti NK, cellule dendritiche	Effetto chemiotattico su monociti, linfociti T memoria e *naïve*, cellule dendritiche, eosinofili e, forse, linfociti NK; attiva basofili ed eosinofili; regola la produzione della proteasi macrofagica
MCP-4	CCR2, CCR3	Cellule epiteliali del polmone, del colon e dell'intestino tenue; cellule endoteliali attivate	Monociti/macrofagi, linfociti T, eosinofili, basofili	Effetto chemiotattico su monociti, linfociti T, basofili ed eosinofili.
Eotaxina	CCR3	Cellule epiteliali polmonari, cuore	Eosinofili, basofili	Potente effetto chemiotattico su basofili ed eosinofili; induce le malattie allergiche delle vie aeree; agisce di concerto con l'IL-5 nell'attivazione degli eosinofili; gli anticorpi diretti contro l'eotaxina inibiscono la flogosi delle vie aeree
TARC	CCR4	Timo, cellule dendritiche, linfociti T attivati	Linfociti T, linfociti NK	Effetto chemiotattico su linfociti T e NK
MDC	CCR4	Monociti/macrofagi, cellule dendritiche, timo	Linfociti T attivati	Effetto chemiotattico su linfociti T attivati; inibisce l'infezione delle cellule T da parte dell'HIV
MIP-1α	CCR1, CCR5	Monociti/macrofagi, linfociti T	Monociti/macrofagi, linfociti T, cellule dendritiche, linfociti NK, eosinofili, basofili	Effetto chemiotattico su monociti, linfociti T, cellule dendritiche e linfociti NK e debole effetto chemiotattico su eosinofili e basofili; attiva i linfociti NK; inibisce la proliferazione dei progenitori emopoietici; essenziale nella miocardite associata a infezione da virus Coxsackie. Inibisce l'infezione dei monociti da parte dell'HIV
MIP-1β	CCR5	Monociti/macrofagi, linfociti T	Monociti/macrofagi, linfociti T, linfociti NK, cellule dendritiche	Effetto chemiotattico su monociti, linfociti T e NK; attiva i linfociti NK; inibisce l'infezione dei monociti da parte dell'HIV
RANTES	CCR1, CCR2, CCR5	Monociti/macrofagi, linfociti T, fibroblasti, eosinofili	Monociti/macrofagi, linfociti T, linfociti NK, cellule dendriche, eosinofili, basofili	Effetto chemiotattico su monociti/macrofagi, linfociti T CD4+, CD45Ro+, linfociti T CD8+, linfociti NK, eosinofili e basofili; induce il rilascio di istamina da parte dei basofili. Inibisce l'infezione dei monociti da parte dell'HIV
LARC/MIP-3α/Exodus-1	CCR6	Cellule dendritiche, cellule epatiche fetali, linfociti T attivati	Linfociti T, linfociti B	Effetto chemiotattico sui linfociti T
ELC/MIP-3β	CCR7	Cellule epiteliali timiche, linfonodi, appendice	Linfociti T attivati, linfociti B	Effetto chemiotattico su linfociti T e B; il recettore viene sovraespresso sui linfociti B infettati da EBV e sui linfociti T infettati da HSV
I-309/TCA-3	CCR8	Linfociti T attivati	Monociti/macrofagi, linfociti T	Effetto chemiotattico sui monociti; impedisce l'apoptosi indotta da glucocorticoidi in alcune linee cellulari

(Segue)

TABELLA 308-6 CITOCHINE E RECETTORI PER LE CITOCHINE (CONTINUA)

Citochina	Recettore	Fonte cellulare	Cellule bersaglio	Attività biologica
SLC/TCA-4/Exodus-2	Sconosciuto	Cellule epiteliali timiche, linfonodi, appendice vermiforme e milza	Linfociti T	Effetto chemiotattico sui linfociti T; inibisce l'emopoiesi
DC-CK1/PARC	Sconosiuto	Cellule dendritiche dei tessuti linfoidi secondari	Linfociti T *naïve*	Può svolgere un ruolo nell'induzione della risposta immunitaria
TECK	Sconosciuto	Cellule dendritiche, timo, fegato e intestino tenue	Linfociti T, monociti/macrofagi, cellule dendritiche	Citochina derivata dalle cellule dendritiche timiche. Forse coinvolta nello sviluppo dei linfociti T
GROα/MGSA	CXCR2	Granulociti attivati, monociti/macrofagi e cellule epiteliali	Neutrofili, cellule epiteliali, forse cellule endoteliali	Effetto chemiotattico e attivatorio sui neutrofili; effetto mitogeno su alcune linee cellulari di melanoma; inibisce la proliferazione dei progenitori emopoietici; attività angiogenica
GROβ/MIP-2α	CXCR2	Granulociti attivati e monociti/macrofagi	Neutrofili e, forse, cellule endoteliali	Effetto chemiotattico e attivatorio sui neutrofili; attività angiogenica
NAP-2	CXCR2	Piastrine	Neutrofili, basofili	Deriva dalla proteina basica delle piastrine; effetto chemiotattico e attivatorio sui neutrofili
IP-10	CXCR3	Monociti/macrofagi, linfociti T, fibroblasti, cellule endoteliali, cellule epiteliali	Linfociti T attivati, linfociti infiltranti i tumori, forse cellule endoteliali, forse linfociti NK	Proteina inducibile dall'IFNγ che esercita un effetto chemiotattico sui linfociti T; inibisce la proliferazione dei progenitori emopoietici
MIG	CXCR3	Monociti/macrofagi, linfociti T, fibroblasti	Linfociti T attivati, linfociti infiltranti i tumori	Proteina inducibile dall'IFNγ che esercita un effetto chemiotattico sui linfociti T; inibisce la proliferazione dei progenitori emopoietici
SDF-1	CXCR4	Fibroblasti	Linfociti T, cellule dendritiche, forse basofili, forse cellule endoteliali	Effetto chemiotattico sui linfociti T (bassa potenza e alta efficacia); necessaria per lo sviluppo dei linfociti B; inibisce l'infezione delle cellule T CD4+ CXCR4+ da parte dell'HIV
Fractalkina	CX3CR1	Cellule endoteliali attivate	Linfociti NK, linfociti T, monociti/macrofagi	Molecola ibrida (chemochina/mucina) della superficie cellulare che funge da fattore chemiotattico, attivatore leucocitario e molecola di adesione
PF-4	Sconosciuto	Piastrine, megacariociti	Fibroblasti, cellule endoteliali	Effetto chemiotattico sui fibroblasti; inibisce la proliferazione dei progenitori emopoietici; inibisce la proliferazione delle cellule endoteliali e l'angiogenesi

Nota: IL, interleuchina; NK, natural killer; T_H1 e T_H2, sottotipi di linfociti T helper; Ig, immunoglobuline; CXCR, recettore per le chemochine di tipo CXC; B7-1, CD80, B7-2, CD86; VCAM, molecola di adesione delle cellule vascolari; IFN, interferone; MHC, complesso maggiore di istocompatibilità; TNF, fattore di necrosi tumorale; G-CSF, fattore stimolante le colonie di granulociti; GM-CSF, fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi; M-CSF, fattore stimolante le colonie di macrofagi; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; LIF, *leukemia inhibitory factor*; OSM, oncostatina M; SCF, *stem cell factor*; TGF, fattore di crescita trasformante; MCP, proteina chemiotattica per i monociti; CCR, recettore per le chemochine di tipo CC; TARC, *thymus and activation-regulated chemokine*; MDC, chemochina di derivazione macrofagica; MIP, proteina infiammatoria macrofagica; RANTES, *regulated on activation, normally T-cell expressed and secreted*; LARC, *liver and activation-regulated chemokine*; *EBV*: virus di Epstein-Barr; ELC, *EB11 ligand chemokine* (MI P-1β); HSV , virus herpes simplex; TCA, proteina di attivazione dei linfociti T; DC-CK, chemochina delle cellule dendritiche; PARC, *pulmonary and activation-regulated chemokine*; SLC, chemochina del tessuto linfoide secondario; TECK, *thymus expressed chemokine*; GRP, peptide correlato alla crescita; MGSA, *melanoma growth-stimulating activity*; NAP, proteina attivante i neutrofili; IP-10, proteina 10 inducibile dall'IFNγ; MIG, monochina indotta dall'IFNγ; SDF, *stromal cell-derived factor*; PF, fattore piastrinico.

Fonte: Sundy JS, Patel DD, Haynes BF, Appendice B, in *Inflammation, Basic Principles and Clinical Correlates*, 3ª ed., J Gallin and R Snyderman (eds), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 1999; riproduzione autorizzata.

né fagocitiche, dotate di granuli citoplasmatici azzurofili. Le cellule NK esprimono sulla loro superficie recettori per la porzione Fc delle IgG (CD16) e per NCAM-1 (CD56); inoltre, molte cellule NK esprimono marcatori della linea T (specialmente il CD8) e proliferano in risposta all'IL-2. Le cellule NK si sviluppano sia nel microambiente midollare che in quello timico.

Le cellule NK hanno caratteristiche funzionali simili ai monociti-macrofagi e ai neutrofili, in quanto sono in grado di mediare sia la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), sia l'attività natural killer (NK). Per ADCC si intende un fenomeno per cui una cellula bersaglio opsonizzata (cioè ricoperta dall'anticorpo) viene legata da una cellula effettrice, attraverso l'interazione fra la regione Fc dell'anticorpo opsonizzante e il recettore Fc sulla membrana della cellula effettrice, con conseguente lisi della cellula bersaglio. Per attività NK si intende la lisi di una cellula bersaglio mediata da una cellula effettrice attraverso un meccanismo non immune (la cellula effettrice non ha mai incontrato prima il bersaglio) né anticorpo-mediato. Le cellule bersaglio sono generalmente cellule maligne o eterologhe trapiantate; pertanto l'attività NK può avere un ruolo importante nella sorveglianza immunologica e nella distruzione di cellule maligne e infettate da virus. Una ridotta risposta NK si osserva anche in pazienti con la *sindrome di Chédiak-Higashi*, una malattia autosomica recessiva associata a fusione di granuli intracitoplasmatici e alterata degranulazione dei lisosomi dei neutrofili.

La capacità delle cellule NK di uccidere le cellule bersaglio è inversamente proporzionale all'espressione, da parte di questi linfociti, delle molecole MHC di classe I. Pertanto, le cellule NK sono in grado di uccidere le cellule bersaglio che esprimono bassi livelli di MHC di classe I o non ne esprimono affatto, ma non quelle che esprimono alti livelli di MHC di classe I. I linfociti NK possiedono recettori inibitori, appartenenti alla superfamiglia delle immunoglobuline (*killer immunoglobulin-like receptors*, KIR), che legano le molecole MHC di classe I in maniera polimorfica e inibiscono l'uccisione delle cellule che esprimono il complesso maggiore di istocompatibilità (HLA). L'inibizione dei linfociti NK mediata dai KIR rappresenta un meccanismo centrale per la protezione delle cellule normali. Per eliminare le cellule tumorali o infettate da virus, le cellule NK necessitano anche di un segnale di attivazione da parte di molecole attivatorie situate sulle cellule bersaglio (**Fig. 308-4**). Tre molecole espresse dai linfociti NK (NKp46, NKp30 e NKp44), definite "recettori naturali per la citotossicità" (*natural citotoxicity receptors*, NCR), mediano l'attivazione delle cellule NK da parte delle cellule bersaglio; i ligandi degli NCR non sono ancora stati identificati. Inoltre, due co-recettori presenti sui linfociti NK, 2B4 e NTB-A, possono operare sia come attivatori che come inibitori, a seconda del ligando e delle vie di trasduzione del segnale attivate. Questo insieme altamente coordinato di segnali attivatori e inibitori assicura che i linfociti NK non rispondano alle cellule non infettate e non trasformate autologhe, ma possano eliminare le cellule infettate o neoplastiche. Dati recenti suggeriscono che i linfociti NK, sebbene non presentino riarrangiamenti a livello dei geni coinvolti nel riconoscimento immunitario specifico, siano in grado di sviluppare risposte secondarie nell'ambito di certe reazioni immunitarie come l'ipersensibilità da contatto.

Alcune cellule NK esprimono il CD3 e sono definite *cellule NK/T*. Le cellule NK/T possono esprimere anche forme oligoclonali di TCR per l'antigene in grado di riconoscere molecole lipidiche dei batteri intracellulari presentati nel contesto delle molecole CD1 sulle APC. Tale modalità di riconoscimento di batteri intracellulari, come *Listeria monocytogenes* e *M. tubercolosis*, da parte delle cellule NK/T conduce all'induzione dell'attivazione delle cellule dendritiche e si ritiene che rappresenti un importante meccanismo di difesa nei confronti di questi microrganismi.

Neutrofili, eosinofili e basofili I granulociti sono presenti in pressoché tutti i tipi di infiammazione e agiscono come amplificatori ed effettori della risposta immune innata (Fig. 308-3). L'accumulo e l'attivazione incontrollata di granulociti attivati può causare danno ai tessuti dell'ospite, come si osserva

TABELLA 308-7 FAMIGLIE DI CHEMOCHINE (CC, CXC_1, CX_3, C_1 E XC) E RECETTORI PER LE CHEMOCHINE

Recettore per la chemochina	Ligandi della chemochina	Tipi cellulari	Malattie correlate
CCR1	CCL3 (MIP-1α), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL14 (HCCI)	Linfociti T, monociti, eosinofili, basofili	Artrite reumatoide, sclerosi multipla
CCR2	CCL2 (MCP-1), CCL8 (MCP-2), CCL7 (MCP-3), CCL13 8MCP-4), CCL16 (HCC4)	Monociti, cellule dendritiche immature, linfociti T di memoria	Aterosclerosi, artrite reumatoide, sclerosi multipla, resistenza ai patogeni intracellulari, diabete mellito di tipo 2
CCR3	CCL11 (eotaxina), CCL13 (eotaxina-2), CCL7 (MCP-3), CCL5 (RANTES), CCL8 (MCP-2), CCL13 (MCP-4)	Eosinofili, basofili, mastociti, T_H2, piastrine	Asma allergica, rinite
CCR4	CCL17 (TARC), CCL22 (MDC)	Linfociti T_H2, cellule dendritiche mature, basofili, macrofagi, piastrine	Infezioni parassitarie, rigetto di trapianto, *homing* verso la cute dei linfociti T
CCR5	CCL3 (MIP-1α), ccl4 (mip-1β), CCL5 (RANTES), CCL11 (eotaxina), CCL14 (HCC1), CCL16 (HCC4)	Linfociti T, monociti	Co-recettore per l'HIV-1 (ceppi T-tropi), rigetto di trapianto
CCR6	CCL20 (MIP-3β, LARC)	Linfociti T (regolatori e memoria), linfociti B, cellule dendritiche	Immunità mucosale umorale, asma allergica, *homing* verso l'intestino dei linfociti T
CCR7	CCL19 (ELC), CCL21 (SLC)	Linfociti T, cellule dendritiche mature	Migrazione dei linfociti T e delle cellule dendritiche nei linfonodi, presentazione dell'antigene, immunità cellulare
CCR8	CCL1 (1309)	Linfociti T_H2, monociti, cellule dendritiche	Migrazione delle cellule dendritiche nei linfonodi, immunità cellulare di tipo 2, formazione di granulomi
CCR9	CCL25 (TECK)	Linfociti T, plasmacellule IgA+	*Homing* verso la cute dei linfociti T e delle plasmacellule IgA+, malattie infiammatorie intestinali
CCR	CCL7 (CTACK, CCL28 (MEC)	Linfociti T	*Homing* verso la cute e l'intestino dei linfociti T
CXCR1	CXCL8 (interluchina-8), CXCL6 (GCP2)	Neutrofili, monociti	Malattie polmonari infiammatorie, BPCO
CXCR2	CXCL8, CXCL1 (GROa), CXCL (GRO β), CXCL3 (GROγ), CXCL5 (ENA-78), CXCL6	Neutrofili, monociti, cellule endoteliali microvascolari	Malattie polmonari infiammatorie, BPCO, angiogenesi nella crescita tumorale
CXCR3-A	CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC)	Linfociti helper di tipo 1, mastociti, cellule mesangiali	Malattie infiammatorie della cute, sclerosi multipla, rigetto di trapianto
CXC3-B	CXCL4 (PF4), CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC)	Cellule endoteliali microvascolari, cellule neoplastiche	Effetto angiostatico nella crescita tumorale
CXCR4	CXCL12 (SDF-1)	Espresso su numerosi tipi cellulari	Co-recettore per l'HIV-1 (ceppi T-tropi), metastasi tumorali, rigetto di trapianto
CXCR5	CXCL13 (BCA-1)	Linfociti B, linfociti T helper follicolari,	Formazione dei follicoli B
CXCR6	CXCL16 (SR-PSOX)	Linfociti T CD8+, linfociti NK, linfociti T CD4+ memoria	Malattie infiammatorie del fegato, aterosclerosi (CXCL16)
CX_3CR1	CXCL1 (fractalkina)	Macrofagi, cellule endoteliali, cellule muscolari lisce	Aterosclerosi
XCR1	XCL1 (linfotactina), XCL2	Linfociti T, linfociti NK	Artrite reumatoide, nefropatia da IgA, risposta antitumorale

Nota: MIP, proteina infiammatoria macrofagica; MCP, proteina chemiotattica per i monociti; HCC, *hemofiltrate chemokine*; T_H2, linfociti T helper tipo 2; TARC, *thymus and activation-regulated chemokine*; MDC, chemochina di derivazione macrofagica; ELC, *Epstein-Barr 11-ligand chemokine*; SLC, chemochina del tessuto linfoide secondario; TECK, *thymus expressed chemokine*; CTACK, *cutaneous T-cell-attracting chemokine*; MEM, *mammary-enriched chemokine*. GCP, proteina chemiotattica granulocitaria; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; GRO, *growth-regulated oncogene*; ENA, *epithelial-cell-derived neutrophil-activating peptide*; *MIG, monochina indotta dall'IFNγ*; *IP-10, proteina 10 inducibile dall'IFNγ*; *I-TAC, IFN-inducible T cell alpha chemoattractant*; *PF, fattore piastrinico*; *SDF, stromal cell-derived factor*; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; BCA-1, *B- cell chemoattractant 1*; SR-PSOX, *scavenger receptor for phosfatidilserine-containing oxidized lipids*.
Fonte: Charo e Ramsohff, 2006; riproduzione autorizzata.

nella *vasculite necrotizzante sistemica* mediata da neutrofili e eosinofili. I granulociti derivano dalle cellule staminali del midollo osseo. Ogni singolo tipo di granulocita (neutrofili, eosinofili, basofili) deriva da una differente sottoclasse di progenitori che è stimolata a proliferare da fattori stimolanti le colonie (Tab. 308-6). Durante la parte finale della maturazione dei granulociti si evidenziano la morfologia nucleare e i granuli citoplasmatici classe-specifici che permettono l'identificazione istologica dei diversi sottotipi granulocitari.

I granulociti neutrofili esprimono il recettore per il frammento Fc delle IgG (CD16) e il recettore per le componenti attivate del complemento (C3b

TABELLA 308-8 PRINCIPALI FAMIGLIE STRUTTURALI DELLE CITOCHINE

Famiglia delle quattro α-eliche	Sottofamiglia dell'interleuchina 2 (IL-2) Interleuchine IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-21, IL-23 Altre citochine non denominate interleuchine: fattore stimolante le colonie-1 (CSF-1), fattore stimolante le colonie di granulociti/macrofagi (CSF-2), ligando dell'Flt-3, eritropoietina (EPO), trombopoietina (THPO), fattore di inibizione leucocitaria (LIF) Non interleuchine: ormone della crescita (GH1), prolattina (PRL), leptina (LEP), cardiotropina (CTF1), fattore neurotrofico ciliare (CNTF), fattore 1 *cytokine receptor-like* (CLC o CLF) Sottofamiglia dell'interferone: IFNβ, IFNα Sottofamiglia dell'IL-10: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 e IL-26
Famiglia dell'IL-1	IL-1α (IL1A), IL-1β (IL1B), IL18 (IL-18) e analoghi IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F
Chemochine	IL-18, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, eotaxina, TARC, LARC/MIP-3α, MDC, MIP-1α, MIP-1β, I-309, SLC, PARC, TECK, GROα, GROβ, NAP-2, IP-10, MIG, SDF-1, PF4

Nota: GRO, peptide correlato alla crescita; IFN, interferone; IL, interleuchina; IP, proteina inducibile dall'IFNγ; MCP, proteina chemiotattica per i monociti; MDC, chemochina di derivazione macrofagica; MIG, monochina indotta dall'IFNγ; MIP, proteina infiammatoria macrofagica; NAP, proteina attivatrice dei neutrofili, RANTES, *regulated on activation normally T cell expressed and secreted*; PARC, chemochina polmonare e regolata dall'attivazione; PF4, fattore piastrinico; SDF, fattore derivato dalle cellule stromali; SLC, tessuto linfatico secondario; TECK, chemochina espressa dal timo.
Fonte: JW Schrader, *Trends Immunol* 23:573, 2002; con modifiche, riproduzione autorizzata.

TABELLA 308-9 FAMIGLIE CITOCHINICHE RAGGRUPATE PER AFFINITÀ STRUTTURALE

Ematopoietine	IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-15, IL-16, IL-17, IL-21, IL-23, EPO, LIF, GM-CSF, G-CSF, OSM, CNTF, GH e TPO TNFα, LT-β, CD40L, CD30L, CD27L, 4-1BBL, OX40, OPG e FasL
IL-1	IL-1α, IL-1β, IL-1ra, IL-18, bFGF, aFGF, ECGF
PDGF	PDGF A, PDGF B e M-CSF
TGF-β	TGFβ e BMP (1,2,4 etc.)
Chemochine C-X-C	IL-8, Gro-α/β/γ, NAP-2, ENA78, GCP-2, PF4, CTAP-3, MIG e IP-10
Chemochine C-C	MCP-1, MCP-2, MCP-3, MIP-1α, MIP-1β, RANTES

Nota: aFGF, *acidic fibroblast growth factor*; 4-1 BBL, *401 BB ligand*; *bFGF, basic fibroblast growth factor*; *BMP, bone marrow morphogenetic proteins*; C-C, cisteina-cisteina; CD, *cluster of differentiation*; CNTF, *ciliary neurotrophic factor*; CTAP, *connective tissue activating peptide*; C-X-C, cisteina-x-cisteina; ECGF, fattore di crescita delle cellule endoteliali; EPO, eritropoietina; FasL; Fas ligando; GCP-2, *granulocyte chemotactic protein-2*; G-CSF, fattore stimolante le colonie di granulociti; GH, ormone della crescita; GM-CSF, fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi; Gro, *growth-related gene products*; IFN, interferone; IL, interleuchina; IP, proteina inducibile dall'IFNγ; LIF, *leukemia inhibitory factor*; LT, linfotossina; MCP, proteina chemiotattica per i monociti; M-CSF, fattore stimolante le colonie di macrofagi; MIG, monochina indotta dall'IFNγ; MIP, proteina infiammatoria macrofagica; NAP-2, *neutrophil activating protein-2*; OPG, osteoprotegerina; OSM, oncostatina M; PDGF, fattore di crescità di derivazione piastrinica; PF, fattore piastrinico; R, recettore; RANTES, *regulated on activation, normal T-cell-expressed and -secreted*; TGF, fattore di crescita trasformante; TNF, fattore di necrosi tumorale. TPO, tireoperossidasi.

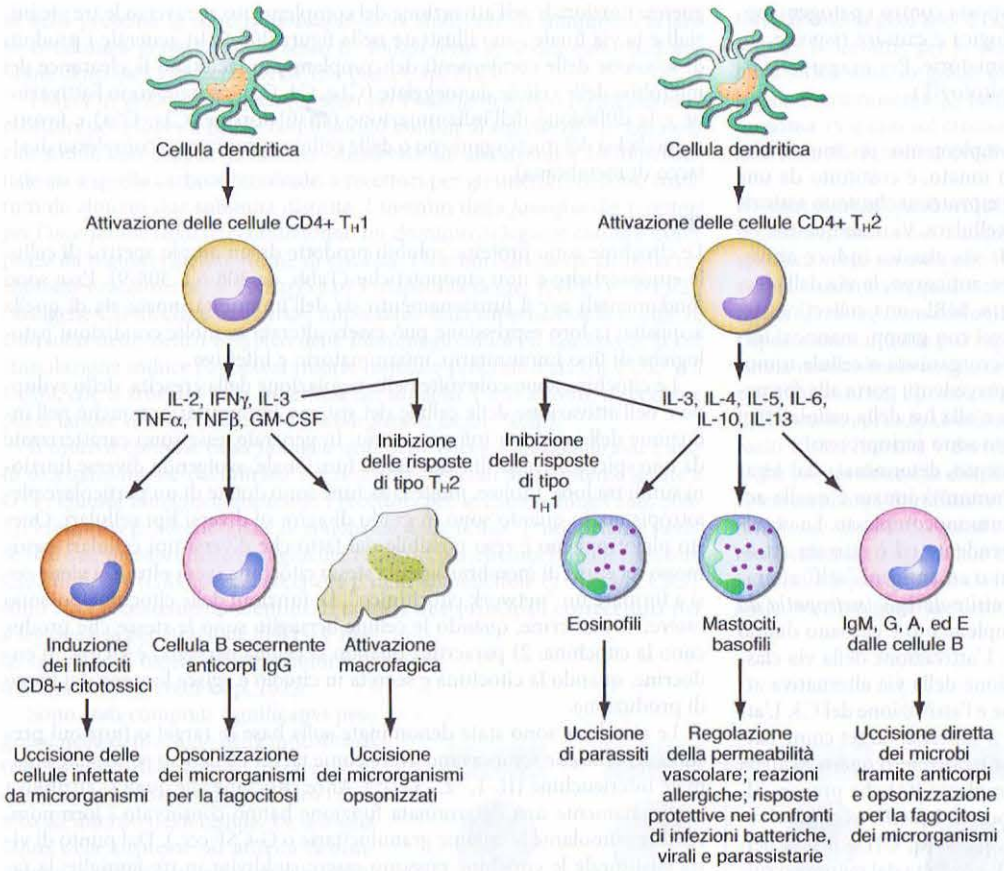


FIGURA 308-3 I linfociti T helper CD4 + di tipo I (T_H1) e T_H2 secernono una serie di citochine distinte, ma in parte sovrapponibili. I linfociti T CD4+ T_H1 vengono attivati principalmente durante le risposte immunitarie e infiammatorie contro batteri intracellulari e virus. I linfociti CD4+ T_H2 vengono attivati per la produzione di determinati tipi di anticorpi contro parassiti e batteri extracellulari capsulati e partecipano alle risposte allergiche. GM-CSF, fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi; IFN, interferone; IL, interleuchina; TNF, fattore di necrosi tumorale. (*Da*: S Romagnani, CD4 effector cells, in J Gallin, R Snyderman (eds), *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3ª ed., Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 1999; con modifiche, riproduzione autorizzata.)

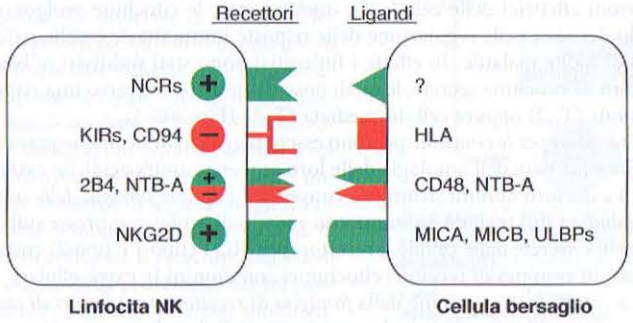


FIGURA 308-4 Recettori e ligandi coinvolti nella citotossicità mediata dai linfociti NK umani. L'attivazione dei linfociti NK è il risultato finale della stimolazione di numerosi recettori dotati di funzioni opposte. Nella figura viene rappresentato un modello semplificato dei recettori e dei ligandi coinvolti nel processo di attivazione (in *verde*) o di inibizione (in *rosso*) dei linfociti NK. I KIR sono i *killer immunoglobulin-like receptors*. Se non vi sono segnali inibitori, il legame dei recettori NK attivatori con i ligandi presenti sulle cellule bersaglio determina l'attivazione della cellula NK e la lisi della cellula bersaglio. Ciò si verifica per le cellule che non esprimono MHC di classe I, come le cellule tumorali o infettate da virus. Nel caso di cellule normali che esprimono MHC di classe I, l'interazione tra i recettori inibitori e le molecole MHC di classe I genera segnali intracellulari che inibiscono l'attivazione della cellula, impedendo la lisi della cellula bersaglio. I ligandi per i "recettori per la citotossicità naturale" (NCR) non sono ancora stati identificati, mentre i ligandi per NKG2D sono costituiti dalle proteine inducibili dallo stress MICA, MICB e ULBP. Il ligando per 2B4 è il CD48, che è espresso sulle cellule emopoietiche, mentre il ligando per NTB-A è rappresentato dallo stesso NTB-A presente sulle cellule bersaglio. I simboli + e – rappresentano, rispettivamente, i segnali attivatori e inibitori. (*Da*: Moretta A et al., *Nature Immunol*, vol.3, 2002; riproduzione autorizzata.)

o CD35). In seguito all'interazione con i batteri opsonizzati o con gli immunocomplessi, i neutrofili rilasciano i granuli azzurrofili (contenenti mieloperossidasi, lisozima, elastasi e altri enzimi) e granuli specifici (contenenti lactoferrina, lisozima, collagenasi e altri enzimi), mentre alla loro superficie sono generati radicali superossido (O_2^-) ad azione microbicida. La produzione di superossido porta all'infiammazione tramite un danno diretto dei tessuti e di macromolecole come il collagene o il DNA.

I granulociti eosinofili presentano il recettore per il frammento Fc delle IgG (CD32) e sono potenti effettori citotossici diretti contro vari parassiti. Nell'infezione da elminti *Nippostrongylus brasiliensis*, gli eosinofili sono le cellule effettrici citotossiche fondamentali nella rimozione di questi parassiti. Gli effettori della regolazione della citotossicità eosinofila contro gli elminti *N. brasiliensis* sono i linfociti T helper antigene-specifici, che producono IL-4; questo è infatti un esempio di regolazione delle risposte immunitarie innate attraverso linfociti T antigene-specifici dell'immunità acquisita. Molte sostanze intracitoplasmatiche degli eosinofili, come la proteina basica principale, la proteina eosinofila cationica e la neurotossina eosinofila, sono in grado di danneggiare direttamente i tessuti e possono essere in parte responsabili dell'alterazione sistemica d'organo nella *sindrome da ipereosinofilia* (vedi Cap. 61). Dal momento che i granuli degli eosinofili contengono enzimi antinfiammatori (istaminasi, arilsulfatasi, fosfolipasi D), essi sono in grado di modulare negativamente o di porre fine alla risposta infiammatoria.

I basofili e i mastociti tissutali sono potenti riserve di citochine come l'IL-4 e, attraverso i numerosi TLR espressi sulla loro superficie, possono rispondere a batteri e virus secernendo citochine antimicrobiche. Inoltre, mastociti e basofili possono montare una risposta immunitaria in seguito al legame con anticorpi che si fissano specificamente alla superficie batterica. Quest'ultimo rappresenta un meccanismo di difesa particolarmente importante nei confronti delle malattie parassitarie. I basofili esprimono recettori ad alta affinità per le IgE (FcRI) e il legame crociato delle IgE legate al basofilo da parte degli antigeni determina il rilascio di mediatori dell'ipersensibilità di tipo immediato (anafilassi) come l'istamina, il fattore chemiotattico degli eosinofili e le proteasi neutre (Tab. 308-10). Inoltre, i basofili esprimono i recettori per i fattori di attivazione del complemento (C3a, C5), attraverso i quali è possibile indurre il rilascio diretto dei mediatori. Pertanto i basofili, come altre cellule del sistema immunitario, possono essere attiva-

TABELLA 308-10 MEDIATORI RILASCIATI DAI MASTOCITI E DAI GRANULOCITI BASOFILI UMANI

Mediatore	Azione
Istamina	Contrazione della muscolatura liscia, aumento della permeabilità vascolare
Sostanza a reazione lenta dell'anafilassi (SRSA) (leucotriene C_4, D_4, E_4)	Contrazione della muscolatura liscia
Fattore chemiotattico per gli eosinofili-anafilassi (ECF-A)	Attrazione chemiotattica degli eosinofili
Fattore di attivazione piastrinica	Stimola le piastrine a secernere serotonina e altri metaboliti; contrazione della muscolatura liscia; induce permeabilità vascolare
Fattore per la chemiotassi dei neutrofili (NCF)	Attrazione chemiotattica dei neutrofili
Attività leucotattica (leucotriene B_4)	Attrazione chemiotattica dei neutrofili
Eparina	Anticoagulante
Callicreina dell'anafilassi dei basofili (BK-A)	Formazione di bradichinina mediante scissione del chininogeno

ti a difesa dell'organismo per garantire una risposta contro i patogeni, oppure possono essere attivati in maniera patologica e causare risposte abnormi, come nelle malattie allergiche o infiammatorie. **Per maggiori dettagli sui mastociti tissutali si rimanda al capitolo 311.**

Sistema del complemento Il sistema del complemento, un importante componente solubile del sistema immunitario innato, è costituito da una serie di enzimi plasmatici, proteine regolatrici e proteine che sono attivate a cascata, la cui azione finale consiste nella lisi cellulare. Vi sono quattro vie di attivazione del sistema del complemento: la via classica induce attivazione attraverso gli immunocomplessi antigene-anticorpo, la via della lectina legante il mannoso (*mannose-binding lectin*, MBL, una collectina sierica; Tab. 308-3) viene attivata da microrganismi con gruppi mannosi terminali, la via alternativa viene innescata da microrganismi o cellule tumorali e la via terminale, che è comune a tutte le precedenti, porta alla formazione del complesso di attacco alla membrana e alla lisi della cellula (Fig. 308-5). Gli enzimi del sistema del complemento sono serinproteasi.

L'attivazione della via classica del complemento, determinata dal legame dell'immunocomplesso al C1q, collega l'immunità innata e quella acquisita attraverso un anticorpo specifico nell'immunocomplesso. La via alternativa del complemento è anticorpo-indipendente ed è attivata attraverso il legame del C3 direttamente a patogeni o ad antigeni "self" alterati, come le cellule tumorali. Nella glomerulonefrite da IgA (*nefropatia da IgA*), le IgA attivano la via alternativa del complemento e causano danno glomerulare e riduzione della funzione renale. L'attivazione della via classica attraverso i fattori C1, C4 e C2 e l'attivazione della via alternativa attraverso i fattori D, C3 e B inducono la scissione e l'attivazione del C3. L'attivazione dei frammenti del C3, quando legati a superfici target come batteri o altri antigeni estranei, inducono l'opsonizzazione (copertura della membrana cellulare da parte di anticorpi e complemento) che prepara alla fagocitosi. La via dell'MBL utilizza le serinproteasi (*MBL-associated serine proteases*, MASP) 1 e 2 associate all'MBL per C1q, C1r e il C1s nell'attivazione C4. L'attivazione della via dell'MBL è indotta dal mannoso sulla superficie dei batteri e dei virus.

Le tre vie di attivazione del complemento convergono tutte nella via terminale finale comune. La scissione del C3 da parte di ciascuna via esita nell'attivazione di C5, C6, C7, C8 e C9 e nella formazione del complesso di attacco di membrana, che materialmente si inserisce sulle membrane delle cellule bersaglio e dei batteri e le lisa.

Di conseguenza, l'attivazione del complemento è una componente critica dell'immunità innata nella risposta alle infezioni microbiche. Le conseguenze funzionali dell'attivazione del complemento attraverso le tre vie iniziali e la via finale sono illustrate nella figura 308-5. In generale i prodotti di scissione delle componenti del complemento facilitano la clearance dei microbi o delle cellule danneggiate (C1q, C4, C3), promuovono l'attivazione e la diffusione dell'infiammazione (anafilatossine, C3a, C5a) e favoriscono la lisi del microrganismo o delle cellule opsonizzate (complesso di attacco di membrana).

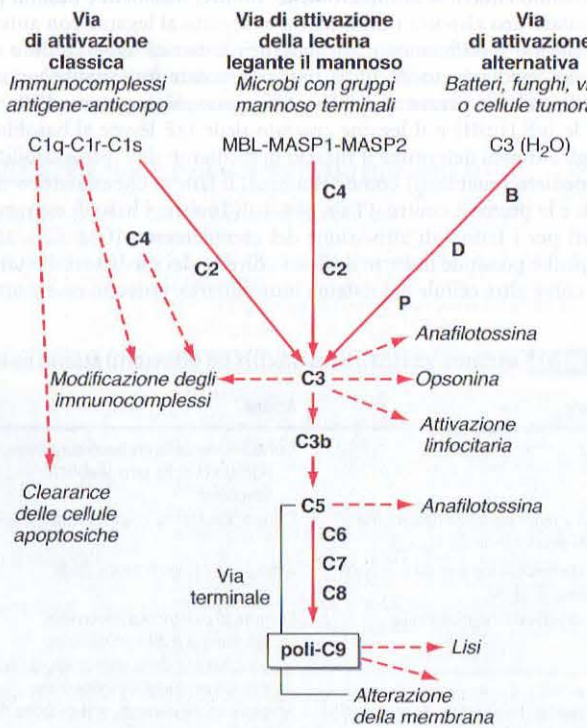


FIGURA 308-5 Le quattro vie e i meccanismi effettori del sistema del complemento. Le *frecce tratteggiate* indicano le funzioni dei componenti della via di attivazione. (*Da*: BJ Morley, MJ Walport, *The Complement Facts Books*, London, Academic Press, Cap. 2, 2000; riproduzione autorizzata.)

CITOCHINE

Le citochine sono proteine solubili prodotte da un ampio spettro di cellule emopoietiche e non emopoietiche (Tabb. da 308-6 a 308-9). Esse sono fondamentali per il funzionamento sia dell'immunità innata sia di quella acquisita; la loro espressione può essere alterata in molte condizioni patologiche di tipo immunitario, infiammatorio e infettivo.

Le citochine sono coinvolte nella regolazione della crescita, dello sviluppo e dell'attivazione delle cellule del sistema immunitario, nonché nell'induzione della risposta infiammatoria. In generale, esse sono caratterizzate da uno spiccato grado di ridondanza funzionale, svolgendo diverse funzioni simili tra loro. Inoltre, molte citochine sono dotate di un particolare pleiotropismo, in quanto sono in grado di agire su diversi tipi cellulari. Questo pleiotropismo è reso possibile dal fatto che diversi tipi cellulari esprimono recettori di membrana per la stessa citochina (vedi oltre); si viene così a formare un "network citochinico". Le funzioni delle citochine possono essere: 1) autocrine, quando le cellule bersaglio sono le stesse che producono la citochina; 2) paracrine, quando la cellula bersaglio è vicina; 3) endocrine, quando la citochina è secreta in circolo e agisce lontano dal luogo di produzione.

Le citochine sono state denominate sulla base di target o funzioni presunte. Quelle che sembravano avere come target i leucociti sono state chiamate interleuchine (IL-1, -2, -3 ecc.). Altre citochine alle quali si attribuiva originariamente una determinata funzione hanno conservato i loro nomi (fattore stimolante le colonie granulocitarie o G-CSF ecc.). Dal punto di vista strutturale le citochine possono essere suddivise in tre famiglie: la famiglia delle emopoietine, la famiglia che include il TNF, l'IL-1, il fattore di crescita di derivazione piastrinica (*platelet-derived growth factor*, PDGF) e il fattore di crescita trasformante β (*transforming growth factor* β, TGFβ) e, infine, la famiglia delle chemochine CXC e CC (Tab. 308-8). Le chemochine sono citochine che regolano gli spostamenti e il traffico cellulare, agiscono su recettori accoppiati alle proteine G e possiedono una conformazione tridimensionale caratteristica. L'IL-8 è l'unica chemochina che originariamente fu definita come interleuchina (Tab. 308-6).

In generale, le citochine svolgono la loro funzione controllando l'attivazione dei geni che regolano l'attivazione, la crescita e la differenziazione cellulare, l'espressione delle molecole funzionali sulla membrana cellulare e le funzioni effettrici delle cellule. In questo senso, le citochine svolgono un ruolo decisivo nella regolazione delle risposte immunitarie e nella patogenesi di molte malattie. In effetti, i linfociti T sono stati suddivisi in base al pattern di citochine secrete, le quali possono indirizzare verso una risposta umorale (T_H2) oppure cellulo-mediata (T_H1) (Fig. 308-3).

I *recettori per le citochine* possono essere raggruppati in cinque grandi famiglie sulla base dell'omologia delle loro sequenze aminoacidiche extracellulari e dei loro domini strutturali conservati. La *superfamiglia delle immunoglobuline* (Ig) include un numeroso gruppo di proteine espresse sulla superficie e secrete dalle cellule. I recettori per l'IL-1 (tipo 1 e tipo 2) costituiscono un esempio di recettori citochinici con domini Ig extracellulari.

La caratteristica comune della *famiglia di recettori per i fattori di crescita ematopoietici (tipo 1)* è che le regioni extracellulari di ogni recettore contengono due sequenze conservate. Una di queste è localizzata nella regione N-terminale, ricca di residui di cisteina, mentre l'altra è localizzata nel segmento C-termino-prossimale della regione transmembrana e comprende cinque residui aminoacidici: triptofano-serina-X-triptofano-serina (WSXWS). I recettori citochinici che esprimono la sequenza WSXWS sono quindi classificati nella "famiglia di recettori citochinici di tipo I". Questa famiglia può essere ulteriormente suddivisa sulla base del numero di subunità recettoriali e della condivisione di subunità comuni. I recettori comuni spesso hanno un ruolo fondamentale nella trasduzione del segnale. Alcuni recettori citochinici, per esempio quelli per IL-6, IL-11, IL-12 e il LIF (*leukemia inhibitory factor*) sono accoppiati alla proteina comune gp130. Esiste anche una subunità comune di 150-kDa che è condivisa dall'IL-3, dall'IL-5 e dai recettori per il fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF). La catena gamma (γ_c) del recettore per l'IL-2 è comune per i recettori per l'IL-2, l'IL-4, l'IL-7, l'IL-9 e l'IL-15. Pertanto, mentre ogni specifico recettore citochinico è responsabile del legame ligando-specifico, le subunità come la gp130, la subunità da 150 kDa e la γ_c sono importanti nella trasduzione del segnale. Il gene γ_c si trova sul cromosoma X e mutazio-

ni della proteina γ_c sono responsabili della sindrome da immunodeficienza combinata grave legata al sesso (*X-linked form of severe combined immune deficiency syndrome*, X-SCID) (vedi Cap. 310).

I membri della *famiglia dei recettori per l'interferone (tipo II)* includono i recettori per l'IFNγ e β, che condividono domini di legame di 210 aminoacidi simili, con coppie di cisteina conservate sia all'estremità aminoterminale sia a quella carbossiterminale. I recettori per gli interferoni sono costituiti da almeno due subunità distinte. I membri della *famiglia dei recettori per l'interferone (tipo III)* condividono un dominio di legame comune composto da regioni ripetute ricche di cisteina. I membri di questa famiglia includono: i recettori per il TNF p55 e p75 (rispettivamente, TNFR1 e TNFR2); l'antigene CD40, che è un marker importante sulla superficie delle cellule B, coinvolto nello *switch* isotipico delle immunoglobuline; il fas/Apo-1, la cui stimolazione induce l'apoptosi (morte cellulare programmata); il CD27 e il CD30, che si trovano sulla superficie dei linfociti T e B attivati; il recettore per il fattore di crescita nervosa (*nerve growth factor*, NGF).

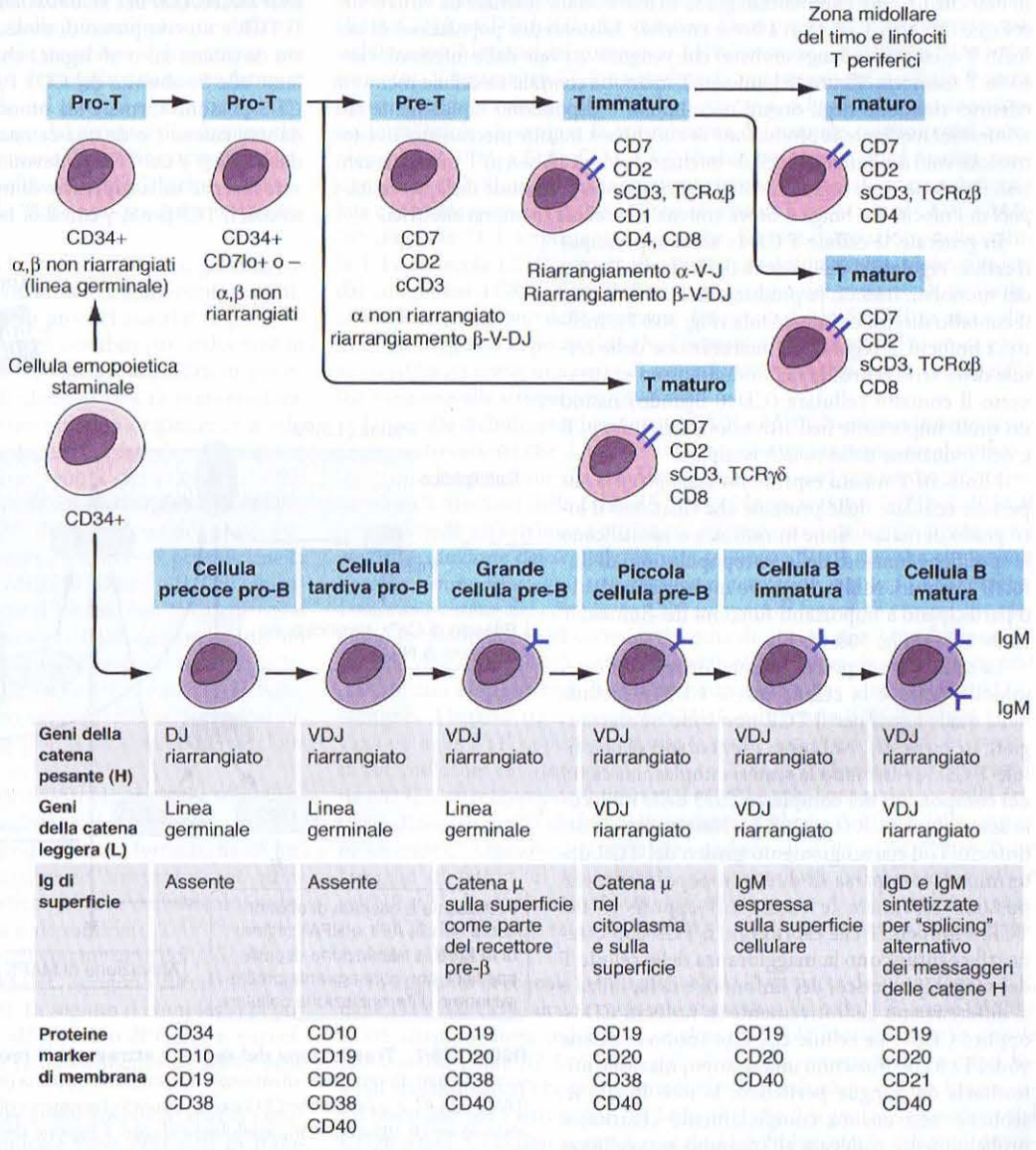
Il motivo comune della *famiglia delle sette eliche transmembrana* è stato originariamente riscontrato nei recettori associati alle proteine legate a GTP. Questa famiglia comprende i recettori per le chemochine (Tab. 308-7), i recettori β-adrenergici e la rodopsina della retina. È importante notare che due membri della famiglia dei recettori per chemochine, il recettore CXC di tipo 4 (CXCR4) e il recettore β delle chemochine di tipo 5 (CCR5), sono stati recentemente identificati come i due principali co-recettori per il legame e la penetrazione dell'HIV nelle cellule dell'ospite che esprimono il marcatore CD4 (vedi Cap. 182).

Sono stati compiuti significativi progressi nella definizione della modalità di trasmissione del segnale attraverso il quale le citochine svolgono il loro compito all'interno della cellula. La famiglia Janus delle proteine ad attività tirosinchinasica (JAK) è un elemento determinante coinvolto nella trasmissione del segnale rilasciato dai recettori per l'ematopoietina. Sono note quattro JAK chinasi, JAK1, JAK2, JAK3 e Tyk2, che si legano preferibilmente a subunità recettoriali diverse. Il legame della citochina al suo recettore determina il legame con subunità e permette a una coppia di JAK di transfosforilare e di attivarsi una con l'altra. Successivamente, le JAK fosforilano i residui tirosinici del recettore, permettendo alle molecole di segnale di legarsi al recettore, quindi vengono a loro volta fosforilate. Queste molecole di segnale possono legare i recettori in quanto possiedono domini (SH2 o *src homology 2 domains*) in grado di legarsi a residui tirosinici fosforilati. Vi sono numerose molecole di segnale di questo tipo, come la molecola adattatrice SHC, in grado di collegare il recettore alla via di attivazione della proteinchinasi mitogeno-attivata. Inoltre, una classe molto importante di substrati delle JAK è costituita dalla famiglia dei trasduttori del segnale e attivatori della trascrizione (*signal transducer and activators of transcription*, STAT). I fattori STAT presentano domini SH2 che li rendono capaci di legarsi ai recettori fosforilati, a livello dei quali essi vengono a loro volta fosforilati dalle JAK. Sembra che STAT diversi possiedano specificità per subunità recettoriali diverse. Nella fasi successive i fattori STAT si dissociano dal recettore e migrano verso il nucleo, dove si legano a sequenze di DNA che sono in grado di riconoscere, regolandone l'espressione genica. I vari STAT si legano a sequenze di DNA che mostrano solo piccole differenze tra loro e, in questo modo, controllano presumibilmente la trascrizione di geni specifici. L'importanza di questa via di trasduzione del segnale è rilevante per lo sviluppo del sistema linfoide. Anche le mutazioni di JAK3 sono in grado di determinare una malattia identica alla SCID legata al cromosoma X; tuttavia, dal momento che JAK3 si trova sul cromosoma 19 e non sul cromosoma X, il deficit può manifestarsi sia nei maschi sia nelle femmine (vedi Cap. 310).

SISTEMA IMMUNITARIO ACQUISITO

Il sistema immunitario acquisito è caratterizzato da una risposta antigene-specifica verso un antigene estraneo o un patogeno. Una caratteristica chiave dell'immunità acquisita è che in seguito al primo contatto iniziale con l'antigene (*priming* immunologico), la successiva esposizione allo stesso porta a risposte immunitarie più rapide e vigorose (memoria immunologica). Il sistema immunitario acquisito è costituito da due bracci: l'immunità cellulare e quella umorale. I principali effettori dell'immunità cellulare sono i linfociti T, mentre i principali effettori di quella umorale sono i linfociti B. Sia i linfociti B sia i linfociti T derivano da cellule staminali comuni (Fig. 308-6).

La proporzione e la distribuzione delle cellule immunocompetenti nei vari tessuti riflette il traffico cellulare, le caratteristiche di *homing* e le capacità funzionali. Il midollo osseo è il principale sito di maturazione per linfociti B, monociti/macrofagi, cellule dendritiche e granulociti; inoltre contiene cellule staminali pluripotenti che, sotto l'influenza di vari fattori stimolanti le colonie, possono generare tutti i tipi di cellule ematopoietiche. Anche i precur-



	Cellula precoce pro-B	Cellula tardiva pro-B	Grande cellula pre-B	Piccola cellula pre-B	Cellula B immatura	Cellula B matura
Geni della catena pesante (H)	DJ riarrangiato	VDJ riarrangiato	VDJ riarrangiato	VDJ riarrangiato	VDJ riarrangiato	VDJ riarrangiato
Geni della catena leggera (L)	Linea germinale	Linea germinale	Linea germinale	VDJ riarrangiato	VDJ riarrangiato	VDJ riarrangiato
Ig di superficie	Assente	Assente	Catena μ sulla superficie come parte del recettore pre-β	Catena μ nel citoplasma e sulla superficie	IgM espressa sulla superficie cellulare	IgD e IgM sintetizzate per "splicing" alternativo dei messaggeri delle catene H
Proteine marker di membrana	CD34 CD10 CD19 CD38	CD10 CD19 CD20 CD38 CD40	CD19 CD20 CD38 CD40	CD19 CD20 CD38 CD40	CD19 CD20 CD40	CD19 CD20 CD21 CD40

FIGURA 308-6 Stadi di sviluppo dei linfociti T e dei linfociti B. Gli elementi del recettore per l'antigene dei linfociti T e B sono rappresentati schematicamente. La distinzione in vari stadi di sviluppo dei linfociti B è definita principalmente dai riarrangiamenti dei geni delle catene pesanti (H) e leggere (L) delle Ig e dalla presenza o assenza di specifici marcatori di superficie [*Da*: CA Janeway et al. (eds), *Immunobiology. The Immune System in Health and Disease*, 4ª ed., New York, Garland, 1999; con modifiche, riproduzione autorizzata]. La classificazione in vari stadi di sviluppo dei linfociti T si basa sull'espressione di determinati marcatori di superficie (sCD3, CD3 espresso in superficie; cCD3, CD3 espresso nel citoplasma; TCR, recettore dei linfociti T).

sori dei linfociti T derivano dalle cellule staminali ematopoietiche e migrano nel timo per completare il processo maturativo. Una volta maturi, i linfociti T, i linfociti B, i monociti e le cellule dendritiche entrano in circolo e migrano negli organi linfoidi periferici (linfonodi, milza), nella cute, nelle mucose e nel tessuto linfatico associato alle mucose (*mucosal surface-associated lymphoid tissue*, MALT) del tratto intestinale, genitourinario e respiratorio, in attesa di essere attivati in seguito al contatto con un antigene estraneo.

Linfociti T L'insieme di linfociti T (o cellule T) effettori si costituisce nel timo agli stadi iniziali della vita ed è mantenuto durante il corso della vita sia dalla produzione di nuovi linfociti T, sia dalla espansione antigene-indotta di linfociti T periferici vergini (*naive*) che si trasformano in linfociti T "memoria" e risiedono negli organi linfoidi periferici. Il timo esporta circa il 2% del numero totale di timociti ogni giorno, per tutta la vita, con un totale di cellule timiche che fuoriescono dal timo che decresce di circa il 3% all'anno durante le prime quattro decadi di vita.

I linfociti T maturi costituiscono il 70-80% dei linfociti normali del sangue periferico (solo il 2% del numero totale dei linfociti dell'intero organismo è presente nel sangue periferico), il 90% dei linfociti del dotto toracico, il 30-40% delle cellule dei linfonodi e il 20-30% delle cellule linfoidi della milza. Nei linfonodi i linfociti T occupano le aree paracorticali profonde attorno ai centri germinativi dei linfociti B; nella milza essi sono localizzati nelle aree periarteriolari della polpa bianca (vedi Cap. 60). I linfociti T sono i principali effettori dell'immunità cellulo-mediata, con una sottopopolazione che matura in linfociti T CD8+ citotossici in grado di lisare cellule infettate da virus o eterologhe (linfociti T effettori a breve emivita). Esistono due popolazioni di linfociti T memoria (a lunga emivita) che vengono attivate dalle infezioni: i linfociti T memoria effettori e i linfociti T memoria centrali. Le cellule memoria effettrici risiedono negli organi non linfoidi e rispondono rapidamente alle reinfezioni mediante la produzione di citochine e tramite meccanismi di citotossicità volti a eliminare le cellule infettate da virus. I linfociti T memoria centrali risiedono negli organi linfatici e riforniscono, a seconda delle necessità, i *pool* di linfociti T a lunga o breve emivita e le cellule memoria effettrici.

In generale, le cellule T CD4+ sono le principali cellule regolatrici dell'attività dei linfociti T e B e dei monociti, tramite la produzione di citochine e il contatto diretto cellula-cellula (Fig. 308-2). Inoltre, i linfociti T regolano la maturazione delle cellule della serie eritroide nel midollo osseo e, attraverso il contatto cellulare (CD40 ligando) hanno un ruolo importante nell'attivazione dei linfociti B e nell'induzione dello *switch* isotipico.

I linfociti T umani esprimono sulla propria superficie cellulare delle proteine che riflettono il loro grado di maturazione intratimica o identificano le specifiche funzioni delle sottopopolazioni di linfociti T maturi. Molte di queste molecole mediano o partecipano a importanti funzioni dei linfociti T (Tab. 308-1; Fig. 308-6).

La cellula T più precocemente identificabile nel midollo osseo è la cellula pro-T CD34+ (cellula nella quale i geni per il TCR non sono né riarrangiati, né espressi). Nel timo, i precursori delle cellule T CD34+ iniziano la sintesi citoplasmatica (c) dei componenti del complesso CD3 delle molecole associate al TCR (Fig. 308-6). Nei precursori dei linfociti T, il riarrangiamento genico del TCR determina la comparsa di due sottopopolazioni che possono esprimere le catene αβ oppure γδ del TCR. I linfociti T che esprimono il TCR con catene αβ costituiscono la maggioranza delle cellule T del sangue periferico, dei linfonodi e della milza e si differenziano definitivamente in linfociti CD4+ oppure CD8+. Le cellule che esprimono le catene γδ del TLR costituiscono una sottopopolazione minoritaria del sangue periferico; la loro funzione, sebbene non ancora completamente chiarita, è probabilmente collegata all'immuno-sorveglianza a livello delle superfici epiteliali e, attraverso il riconoscimento di lipidi batterici, alla difesa contro micobatteri e altri microrganismi batterici intracellulari.

Nel timo il riconoscimento dei peptidi del self espressi sulle cellule epiteliali, sui macrofagi timici e sulle cellule dendritiche riveste un ruolo di rilievo nel determinare il repertorio di riconoscimento degli antigeni estranei dei linfociti T (*selezione positiva*) e nell'eliminare i linfociti T altamente reattivi nei confronti del self (*selezione negativa*). Una volta che i timociti immaturi della corticale iniziano a esprimere sulla loro superfice il TCR per l'antigene, i timociti autoreattivi vengono distrutti (selezione negativa), mentre i timociti con TCR in grado di interagire con peptidi antigenici estranei nel contesto degli antigeni MHC del self sono attivati per andare incontro alla loro completa maturazione (selezione positiva); i timociti con TCR non adatto per il legame con gli antigeni MHC del self muoiono perché non vengono stimolati (mancata selezione). I timociti maturi che sono stati selezionati positivamente possono essere linfociti T helper CD4+ o linfociti T citotossici (killer) *ristretti per l'MHC di classe II*; in alternativa, essi possono diventare linfociti T CD8+ destinati a diventare cellule T citotossiche *ristrette per l'MHC di classe I*. Per i linfociti T, essere *MCH classe I o classe II-ristretti* significa riconoscere esclusivamente frammenti peptidici antigenici presentati nel sito di riconoscimento per l'antigene delle molecole di classe I o II, rispettivamente (vedi Cap. 309).

Dopo la maturazione e la selezione dei timociti, i timociti CD4 e CD8 lasciano il timo e migrano in tutti i siti del sistema immunitario periferico. Il timo continua a contribuire al funzionamento del sistema immunitario periferico anche nella vita adulta, sia in condizioni fisiologiche sia quando il pool dei linfociti T risulta essere danneggiato da condizioni patologiche, come avviene nel corso dell'AIDS e nella chemioterapia per il cancro.

BASI MOLECOLARI DEL RICONOSCIMENTO DELL'ANTIGENE DA PARTE DEI LINFOCITI T

Il TCR è un complesso di molecole costituito da un eterodimero (composto da catene αβ o γδ legate) che si associa mediante un legame non covalente alle 5 subunità del CD3 (γ, δ, ϵ, ζ e η) (Fig. 308-7). Le catene ζ del CD3 possono formare sia omodimeri (CD3-ζ_2) sia eterodimeri (costituiti da una catena ζ e da una catena η), legati da ponti disolfuro. Le molecole del TCRαβ o del TCRγδ devono essere associate alle molecole CD3 per essere inserite sulla superficie di membrana dei linfociti T; il TCRα è appaiato con il TCRβ e il γ con il δ. Le molecole del complesso CD3 mediano la

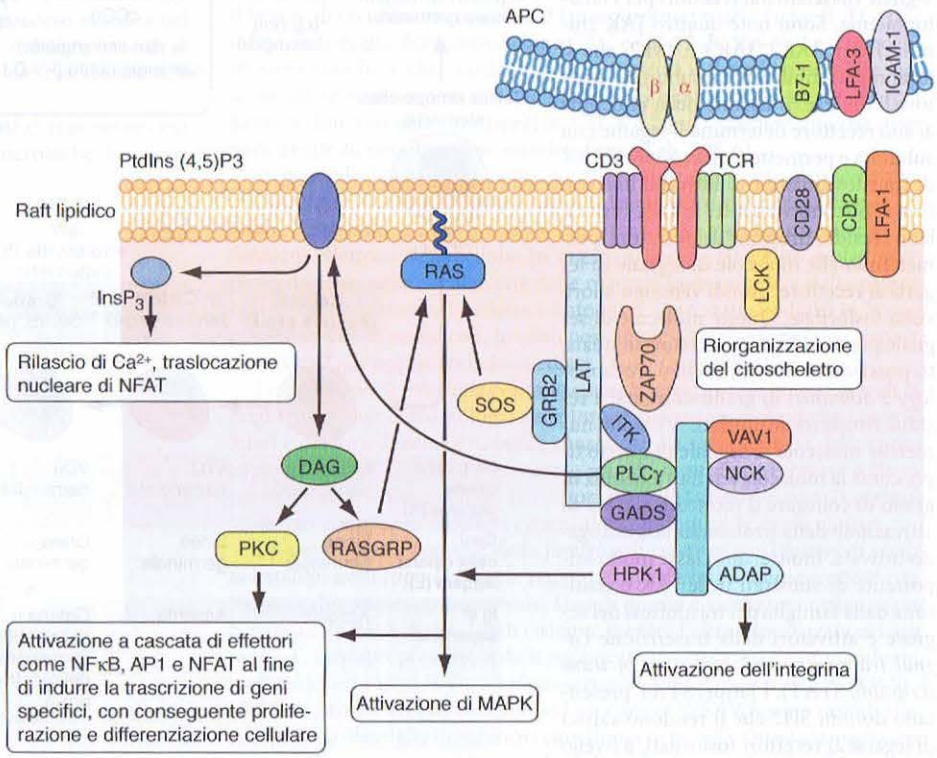


FIGURA 308-7 Trasduzione del segnale attraverso il recettore dei linfociti T. I segnali di attivazione sono mediati da sequenze di attivazione contenenti tirosina (*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*, ITAM) sul LAT e sulle catene CD3 (*barre azzurre*) che legano gli enzimi e trasducono i segnali al nucleo attraverso le vie di attivazione intracellulare indicate. Il legame del recettore dei linfociti T (TCR) con l'MHC complessato con l'antigene comporta l'attivazione sequenziale di LCK e della proteinchinasi di 70 kDa associata alla catena γ del CD3 (ZAP70). ZAP70 fosforila a cascata numerose molecole, comprese LAT (*linker for activation of T cells*) e SLP76 [*SCR homology 2 (SH2) domain-containing leukocyte protein of 76 kDa*]. SLP76 viene indirizzata su LAT (legata alla membrana) grazie all'interazione costitutiva con GADS (GRB2-*related adaptor protein*). Unendosi, SLP76 e LAT formano un complesso multimolecolare di trasduzione del segnale che induce una serie di risposte a cascata [modulazione del flusso di calcio, attivazione della proteinchinasi mitogeno-attivata (MAPK), attivazione dell'integrina, riorganizzazione del citoscheletro]. [Da: GA Koretzky, F Abtahian, MA Silverman, *Nature* 6(1): 67-78, 2006; con modifiche, riproduzione autorizzata.]

trasduzione del segnale di attivazione dei linfociti T attraverso il TCR, mentre le molecole del TCR α e β o γ e δ si dispongono in modo da formare il sito di legame dell'antigene.

I TCRαβ e γδ per l'antigene presentano omologia di sequenza aminoacidica e strutturale con le catene pesanti e leggere delle immunoglobuline e appartengono alla superfamiglia delle immunoglobuline. I geni che codificano per le molecole del TCR sono localizzati in gruppi di segmenti genici che vanno incontro a riarrangiamenti durante la maturazione delle cellule T. Questo crea un efficiente e compatto meccanismo per far fronte alle esigenze di diversità delle molecole dei recettori per l'antigene. La catena α del TCR si trova sul cromosoma 14 e consiste di una serie di regioni V (variabili), J (di unione o *joining*) e C (costanti). La catena β del TCR è sul cromosoma 7 e consta di multipli loci TCRβ , ovvero V, D (diversità), J e C. La catena γ del TCR si trova sul cromosoma 7, mentre la catena δ del TCR è localizzata al centro del locus TCRα sul cromosoma 14. Pertanto, le molecole del TCR per l'antigene sono fornite di regioni costanti (strutturali o *framework*) e variabili. I segmenti genici che codificano per le catene α, β, δ e γ di queste molecole sono ricombinati e selezionati nel timo, in un processo che si conclude con la produzione definitiva di molecole complete. Nei precursori delle cellule T e B (vedi oltre), i riarrangiamenti del DNA dei geni per il recettore per l'antigene coinvolgono gli stessi enzimi, cioè geni attivatori delle ricombinasi (RAG)1 e RAG 2, entrambi proteinchinasi DNA-dipendenti.

La diversità del TCR è costituita dai diversi segmenti V, D e J, che sono resi disponibili per ogni catena recettoriale tramite le molte permutazioni delle combinazioni dei segmenti V, D e J, dalla "diversificazione della regione N" legata all'aggiunta di nucleotidi alla giunzione del segmento genico riarrangiato, nonché dall'appaiamento di singole catene per formare un dimero di TCR. Durante la maturazione nel timo, il repertorio dei linfociti T reattivi per l'antigene viene modificato dai processi di selezione che eliminano molte cellule T autoreattive, stimolano la proliferazione delle cellule che funzionano adeguatamente con molecole MHC del self e con l'antigene e che inducono la morte delle cellule T che non presentano riarrangiamenti produttivi del TCR.

I linfociti del TCRαβ non riconoscono le proteine native o gli antigeni costituiti da carboidrati. Al contrario, essi riconoscono frammenti peptidici (circa 9-13 aminoacidi) derivati da antigeni proteici assorbiti o prodotti dalle APC. Gli antigeni estranei possono essere assorbiti per endocitosi in vescicole intracellulari acide o attraverso la fagocitosi e degradati in piccoli peptidi che si associano alle molecole di classe II (via di presentazione esogena dell'antigene). Altri antigeni estranei possono originare in modo endogeno nel citoplasma cellulare (per es., da virus in fase di replicazione) e successivamente essere degradati in piccoli peptidi che si associano alle molecole dell'MCH di classe I (via di presentazione endogena dell'antigene). Le cellule presentanti l'antigene, o APC, degradano quindi proteoliticamente le proteine estranee e ne espongono i frammenti peptidici nella nicchia specifica localizzata sulla molecola MHC di classe I o II. Qui i frammenti peptidici estranei sono disponibili per il legame con le catene αβ o γδ del TCR delle cellule T reattive. Le molecole CD4 agiscono come un collante e stabilizzano l'interazione del TCR con il peptide antigenico legandosi alle molecole MHC di classe II (DR, DQ o DP) (Fig. 308-7). Analogamente, anche le molecole CD8 possono agire da collanti legandosi direttamente alle molecole del MHC di classe I (A, B o C), stabilizzando l'interazione TCR-antigene.

Gli antigeni che si sviluppano all'interno del citoplasma e che sono processati tramite la via di presentazione endogena dell'antigene sono degradati in piccoli peptidi da un complesso di proteasi formato da 28 subunità e definito *proteasoma*. I frammenti peptidici antigenici sono quindi trasportati dal proteasoma citoplasmatico al lume del reticolo endoplasmatico da un complesso eterodimerico denominato TAP (*transporters associated with antigen processing*). Nelle membrane del reticolo endoplasmatico le molecole di classe I dell'MHC vengono fisicamente associate ai peptidi citoplasmatici processati. In seguito il complesso peptide-molecola di classe I viene trasportato all'apparato di Golgi e, successivamente, alla superficie cellulare per il riconoscimento da parte delle cellule T CD8+.

Gli antigeni che vengono incorporati per endocitosi dallo spazio extracellulare nelle vescicole intracellulari acidificate sono degradati in frammenti peptidici dalle proteasi vescicolari. Le vescicole intracellulari che contengono molecole del MHC di classe II si fondono con le vescicole contenenti il peptide, favorendone così il legame fisico. Il complesso peptide-MHC di classe II verrà quindi trasportato verso la superficie cellulare per il riconoscimento da parte delle cellule T CD4+ (vedi Cap. 309).

Sebbene sia generalmente accettato che i recettori TCRαβ riconoscano antigeni peptidici nel contesto delle molecole di classe I o II, dati recenti indicano che i lipidi della parete cellulare dei batteri intracellulari, come *M. tubercolosis*, possono essere anche presentati a un'ampia gamma di cellule T, comprendente sottotipi di linfociti T TCRαβ, CD4 e CD8, linfociti T γδ e una sottopopolazione di linfociti TCRαβ CD8+. È importante notare che gli antigeni lipidici batterici non sono presentati nel contesto delle molecole dell'MHC di classe I o II, ma piuttosto nel contesto delle molecole CD1 associate all'MHC. Alcuni linfociti T γδ che riconoscono antigeni lipidici attraverso le molecole CD1 hanno un'utilizzazione del TCR molto ristretta, non hanno bisogno del *priming* da parte dell'antigene per rispondere ai lipidi batterici e possono essere pertanto considerate più una forma di immunità innata che acquisita nei confronti dei batteri intracellulari.

Così come gli antigeni estranei vengono degradati e i loro frammenti peptidici presentati nel contesto delle molecole MHC di classe I e II sulle APC, anche le proteine endogene del self sono sottoposte agli stessi processi di degradazione e di presentazione di loro frammenti peptidici alle cellule T nel contesto delle molecole di classe I e II sulle APC. Negli organi linfoidi periferici sono presenti linfociti T capaci di riconoscere frammenti proteici del self, essi però sono normalmente *anergici* o *tolleranti*, cioè non reattivi allo stimolo autoantigenico, a causa dell'incapacità dell'antigene proprio di indurre l'espressione sulle APC di molecole co-stimolatorie come B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86) (vedi oltre).

Una volta stabilito il legame tra TCR di un linfocita T maturo e il peptide presentato nel contesto delle molecole di classe I o II, un legame tra coppie di molecole di adesione non antigene-specifiche, quali CD54-CD11/CD18 e CD58/CD2, che vengono iperespresse in queste circostanze, stabilizzano il legame del complesso MHC-peptide (Fig. 308-7). Una volta formatosi il legame tra TCR e antigene, la membrana della cellula T viene ripartita in *micro-domini lipidici di membrana*, o *lipid rafts*, che raccolgono le molecole chiave per la trasmissione del segnale costituite dal complesso TCR/CD3, CD28, CD2, LAT (*linker for activation of T cells*), tirosinchinasi della famiglia delle src attivate (defosforilate) all'interno della cellula e la fondamentale proteina-70 ad attività PTK associata al CD3ζ (ZAP-70) (Fig. 308-7). È importante notare che durante l'attivazione delle cellule T la molecola CD45, dotata di attività tirosinfosfatasica, viene staccata dal complesso TCR per permettere l'attivazione dei processi di fosforilazione. La ripartizione delle molecole di segnale dei linfociti T in microdomini ha suggerito la possibilità che l'interazione cellule T-APC possa essere considerata come una sorta di *sinapsi immunologica*, molto simile nella sua funzione alle sinapsi neurologiche.

Una volta stabilizzato il legame tra TCR e MHC, vengono trasmessi segnali di attivazione che dalla membrana cellulare raggiungono il nucleo e inducono l'espressione dei prodotti genici necessari per mediare l'ampia gamma di funzioni delle cellule T, tra cui la secrezione dell'IL-2. Il TCR non possiede un'intrinseca attività di segnale, ma è collegato a numerose vie di trasduzione del segnale tramite sequenze di attivazione contenenti tirosina (*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*, ITAM) espresse su varie catene del complesso CD3 e capaci di legare gli enzimi che mediano la trasduzione del segnale. Ognuna di queste vie di trasduzione del segnale determina l'attivazione di particolari fattori di trasduzione che controllano l'espressione di geni per citochine e per i loro recettori. Per esempio, il legame tra il complesso MHC-antigene e il TCR induce l'attivazione delle PTK appartenenti alle famiglie src, fyn e lck (lck è associata alle molecole co-stimolatorie CD4 o CD8), la fosforilazione della catena CD3ζ, l'attivazione delle chinasi ZAP-70 e syk, l'attivazione a valle della via della calcineurina calcio-dipendente, delle vie del ras e della proteina chinasi C. Ognuna di queste vie conduce all'attivazione di specifiche famiglie di fattori di trascrizione (comprendenti NF-AT, fos e jun e rel/NF-κB) che formano eteromultimeri in grado di indurre l'espressione dell'IL-2 e del suo recettore, dell'IL-4, del TNFα e degli altri mediatori delle cellule T.

In aggiunta ai segnali forniti alla cellula T da parte del complesso TCR, dal CD4 e dal CD8, alcune molecole presenti sulla cellula T, come CD28 e ICOS (costimolatore inducibile), e altre molecole localizzate sulle cellule dendritiche, come B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86), emettono importanti segnali co-stimolatori che fanno aumentare la produzione di citochine e sono essenziali per l'attivazione dei linfociti T. Se il segnale che proviene dal CD28 o dall'ICOS non si attiva, o se il CD28 è bloccato, la cellula T diventa *anergica* piuttosto che attivata (vedi oltre, "Tolleranza immunologica e autoimmunità).

SUPERANTIGENI DELLE CELLULE T Gli antigeni convenzionali legano le molecole MHC di classe I e II nella nicchia formata dagli eterodimeri αβ e successivamente si legano alle cellule T tramite le regioni V delle catene α e β del TCR. Al contrario, i superantigeni si legano direttamente alle

porzioni laterali della catena β del TCR e alla catena β dell'MHC di classe II, stimolando le cellule T sulla base del tipo di segmento genico Vβ utilizzato, indipendentemente da quali sequenze D, J e Vα siano presenti. I *superantigeni* sono molecole proteiche capaci di attivare fino al 20% del pool delle cellule T periferiche, mentre gli antigeni convenzionali attivano meno di 1 cellula T su 10000. I superantigeni delle cellule T comprendono le enterotossine stafilococciche e altri prodotti batterici. La stimolazione delle cellule T periferiche umane da parte di un superantigene si verifica nel contesto clinico della sindrome da shock tossico stafilococcico, che determina una massiva produzione di citochine da parte delle cellule T (vedi Cap. 129).

Linfociti B I linfociti B maturi rappresentano il 10-15% dei linfociti periferici umani, il 20-30% delle cellule linfonodali, il 50% dei linfociti nella milza e circa il 10% dei linfociti nel midollo osseo. I linfociti B o cellule B esprimono sulla loro superficie molecole immunoglobuliniche (Ig) intramembrana che svolgono la funzione di recettori (BCR) per l'antigene in un complesso formato dalle molecole di segnale α e β associate alle Ig, che hanno proprietà simili a quelle già descritte per le cellule T (Fig. 308-8). Al contrario delle cellule T, che riconoscono esclusivamente i frammenti peptidici incastonati nella nicchia delle molecole MHC di classe I e II delle cellule presentanti l'antigene, le cellule B sono in grado di proliferare in seguito al riconoscimento di una moltitudine di antigeni nativi, non processati, tramite il legame dell'antigene con il loro recettore Ig di superficie (sIg). Le cellule B esprimono anche recettori di superficie per il frammento Fc delle IgG (CD32) e recettori per componenti del complemento attivato (C3d o CD21, C3b o CD35). La funzione principale delle cellule B è quella di produrre anticorpi. Fungono anche da cellule presentanti l'antigene e sono altamente efficienti nel processare gli antigeni. La loro funzione di presentazione dell'antigene è potenziata da una varietà di citochine. Le cellule B mature originano dai precursori midollari che si differenziano con continuità per tutto l'arco della vita (Fig. 308-6).

Lo sviluppo dei linfociti B può essere diviso in due fasi; una antigene-indipendente e una antigene-dipendente. Lo sviluppo antigene-indipendente delle cellule B avviene negli organi linfoidi centrali (che comprendono il fegato fetale e il midollo osseo) e include tutti gli stadi della maturazione delle cellule B fino a quello di cellula B matura con immunoglobuline di membrana o di superficie (sIg+). La maturazione antigene-dipendente è legata all'interazione dell'antigene con l'sIg, che porta allo sviluppo delle cellule B "memoria" e delle plasmacellule. La maturazione antigene-dipendente avviene negli organi linfoidi secondari che comprendono i linfonodi, la milza e le placche di Peyer. A differenza del repertorio delle cellule T, che si genera nel timo prima del contatto con gli antigeni estranei, il repertorio dei linfociti B, cellule che esprimono diversi siti combinatori per l'espressione delle diverse specificità antigeniche, si sviluppa in seguito a ulteriori mutazioni dei geni delle immunoglobuline dopo il contatto con l'antigene; questo processo, chiamato *mutazione somatica*, si verifica nei centri germinativi del linfonodo.

Durante lo sviluppo delle cellule B, la diversità della regione variabile delle Ig che ne costituisce il sito combinatorio per l'antigene è generata da una serie di riarrangiamenti successivi e programmati del gene per le Ig, simili a quelli a cui vanno incontro i geni per le catene α, β, γ e δ del TCR. Il riarrangiamento dei geni per la catena pesante precede quello per la catena leggera. Dapprima, nel corso di questo processo, il segmento D (*diversity*) viene avvicinato a quello J (*joining*) e viene inserito in prossimità del segmento V (*variable*). Successivamente i tre segmenti, avvicinati a quello C (*constant*), che codifica per la regione costante, formano un gene funzionale per la catena pesante dell'immunoglobulina (V-D-J-C). Il passaggio successivo è costituito dal riarrangiamento genico dei segmenti V e J che porta alla produzione di catene leggere κ o λ. Il riarrangiamento di tutti questi segmenti genici permette, infine, di ottenere geni funzionali codificanti le catene pesanti e leggere delle immunoglobuline.

Il processo di riarrangiamento dei geni per le Ig è regolato in modo che in ogni cellula B si abbia la produzione di anticorpi con singola specificità anticorpale e che ogni molecola di Ig prodotta da ciascuna cellula B sia formata da una catena leggera e da una catena pesante. Sebbene ogni cellula B contenga una coppia di geni sia per le catene leggere che per le catene pesanti delle Ig, solo uno dei due geni viene riarrangiato ed espresso, in un processo denominato *esclusione allelica*.

Vi sono circa 300 geni V_κ e 5 geni J_κ, e il risultato della combinazione dei geni V_κ e J_κ porta alla formazione di più di 1500 differenti catene leggere. Questo numero di catene leggere κ che può essere generato è accresciuto dalle mutazioni somatiche tra i geni V_κ e J_κ e permette di ottenere un'ampia gamma di possibili specificità partendo da un numero relativamente ristretto di informazioni genetiche presenti nella linea germinale. Come già ricordato, durante il riarrangiamento dei geni per le catene pesanti delle Ig, il segmento genico che codifica per la regione VH della catena viene formato in seguito alla combinazione di ognuno dei tre tipi di segmenti genici della linea germinale, denominati V_H, D_H e J_H; tale fenomeno permette una diversità maggiore nelle regioni variabili delle catene pesanti rispetto alle catene leggere.

I precursori più immaturi delle cellule B (cellule "early pro-B") non esprimono Ig citoplasmatiche (cIg) o di membrana (sIg) (Fig. 308-6). La grande cellula pre-B è caratterizzata dall'acquisizione sulla sua superficie di un pre-BCR formato da una catena pesante (H) μ e da una catena leggera pre-B, definita ψLC. La catena ψLC è un surrogato della catena leggera del recettore ed è codificata dai loci non riarrangiati V pre-B e λ5 (il pre-BCR). Le cellule pro- e pre-B sono indotte a proliferare e a maturare da segnali che provengono dallo stroma del midollo osseo, in particolare dall'IL-7. Il riarrangiamen-

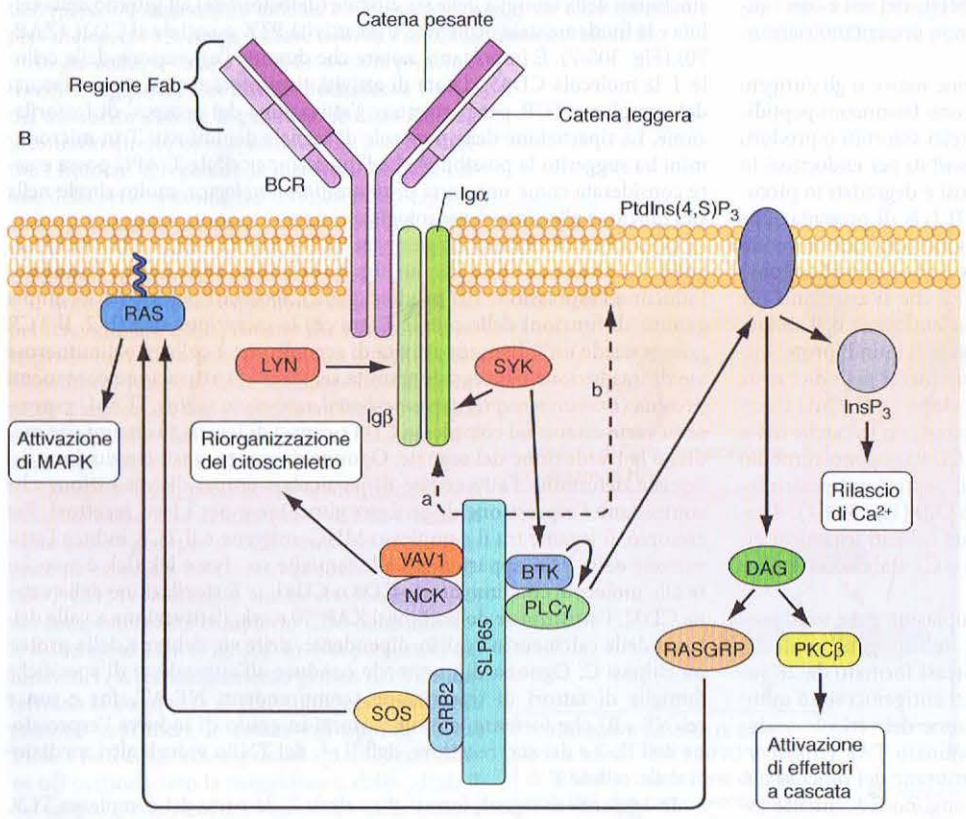


FIGURA 308-8 Attivazione del recettore dei linfociti B (BCR). L'attivazione del BCR determina l'attivazione sequenziale di varie tirosinchinasi; questo evento induce la formazione di un complesso di trasduzione del segnale e l'attivazione a cascata di diverse vie intracellulari. SLP76 viene reclutata a livello della membrana cellulare mediante GADS e LAT mediante un processo ancora non del tutto chiaro. Sono stati suggeriti due possibili meccanismi: a) legame diretto dei domini SH2 di SLP65 all'immunoglobulina (Ig) del complesso BCR; b) reclutamento a livello della membrana attraverso un dominio *leucine zipper* nella porzione amino-terminale di SLP65 e un partner di legame ancora ignoto. ADAP, *adhesion- and degranulation-promoting adaptor protein;* AP1, *activator protein* 1; BTK, tirosinchinasi di Bruton; DAG, diacilglicerolo; GRB2, *growth-factor-receptor-bound protein* 2; HPK1, *hematopoietic progenitor kinase* 1; $InsP_3$, inositolo-1,4,5-trifosfato; ITK, *interleukin-2-inducible T-cell kinase;* NCK, regione non catalitica della tirosinchinasi; NF-B, fattore nucleare B; PKC, proteinchinasi C; PLC, fosfolipasi C; PtdIns (4,5) P_2, fosfatidilinositolo-4,5-difosfato; RASGRP, RAS *guanyl-releasing protein;* SOS, *son of sevenless homologue;* SYK, tirosinchinasi splenica. [*Da:* GA Koretzky, F Abtahian, MA Silverman, *Nat Rev Immunol* 6(1): 67-78, 2006; con modifiche, riproduzione autorizzata.]

to della catena leggera avviene allo stadio di piccole cellule pre-B in modo tale che il BCR completo è espresso a livello di cellule B immature. Le cellule B immature hanno i geni delle catene leggere riarrangiati ed esprimono le sIgM. A mano a mano che le cellule B immature si sviluppano in cellule B mature si ha l'espressione di sIgD, oltre che delle sIgM. A questo punto, lo sviluppo della linea maturativa delle cellule B a livello del midollo osseo è completo e le cellule B passano nel circolo periferico per migrare negli organi linfoidi secondari con lo scopo di incontrare i loro antigeni specifici.

I riarrangiamenti casuali dei geni delle Ig possono talvolta generare anticorpi autoreattivi; pertanto, devono essere predisposti specifici meccanismi per correggere tali errori. Uno di questi meccanismi è l'*editing* del BCR, grazie al quale i BCR autoreattivi vanno incontro a mutazioni con lo scopo di prevenire la produzione di anticorpi diretti contro autoantigeni. Se l'editing del recettore non ottiene lo scopo di eliminare le cellule B autoreattive, le stesse vanno incontro a una selezione negativa a livello del midollo osseo, tramite l'induzione dell'apoptosi quando si verifica il contatto tra il BCR e l'autoantigene.

Dopo avere lasciato il midollo osseo, le cellule B popolano i siti periferici per le cellule B, come i linfonodi e la milza, e attendono il contatto con gli antigeni estranei che reagiscono con lo specifico recettore clonotipico delle cellule B. L'attivazione antigene-indotta delle cellule B avviene tramite il BCR e si verifica un processo conosciuto con il termine di *ipermutazione somatica*, nel quale mutazioni puntiformi nei geni riarrangiati di H e L danno origine a molecole di sIg mutate, alcune delle quali sono in grado di legarsi meglio agli antigeni rispetto alle sIg originarie. L'ipermutazione somatica, pertanto, è un processo grazie al quale le cellule B memoria presenti negli organi linfoidi periferici acquisiscono una maggiore capacità di legame, ovvero una più alta affinità anticorpale. Questo processo di continuo miglioramento dell'anticorpo è denominato *maturazione dell'affinità dell'anticorpo*.

I linfociti che sintetizzano IgG, IgA e IgE derivano da linfociti B maturi IgM+ e IgD+. Lo switch della classe Ig avviene nel linfonodo e in altri centri germinativi dei tessuti linfoidi periferici. Il CD40 sui linfociti B e il ligando per il CD40 sui linfociti T costituiscono molecole critiche per l'immunostimolazione. L'associazione del CD40+ sui linfociti B e del ligando per il CD40 sui linfociti T guida lo switch isotipico delle immunoglobuline della cellula B attraverso citochine prodotte dai linfociti T, come IL-4 e TGF β. IL-1, -2, -4, -5 e -6 hanno attività sinergica nell'indurre i linfociti B maturi a proliferare e a differenziarsi in cellule che producono immunoglobuline.

Mediatori umorali dell'immunità acquisita: immunoglobuline Le immunoglobuline sono prodotte dalle cellule B mature e costituiscono il braccio umorale della risposta immunitaria. La principale funzione degli anticorpi consiste nel legarsi specificamente all'antigene e causare l'inattivazione o la rimozione delle tossine, dei microrganismi, dei parassiti o di altre sostanze estranee all'organismo che possono recare danno. La struttura delle immunoglobuline e l'organizzazione dei geni che codificano per le immunoglobuline hanno contribuito alla comprensione del ruolo che hanno normalmente gli anticorpi nell'immunità e di quello che possono avere nelle reazioni immunopatologiche mediate da immunocomplessi o dalla produzione di autoanticorpi.

Tutte le immunoglobuline hanno una struttura base formata da due catene pesanti e due catene leggere (Fig. 308-8); l'isotipo delle immunoglobuline (cioè, G, M, A, D e E) è determinato dal tipo di catena pesante utilizzato. Per gli isotipi IgG e IgA si possono distinguere ulteriori sottoclassi (IgG1, G2, G3, G4 e IgA1, A2) classificate in base alla presenza di determinanti antigenici specifici sulle catene pesanti stesse. Le caratteristiche delle imunoglobuline umane sono riportate nella **tabella 308-11**. Le quattro catene sono legate covalentemente da ponti disolfuro e ogni catena è formata da una regione variabile (V) e una regione costante (C), ciascuna composta a sua volta di unità di circa 110 aminoacidi (chiamate anche *domini*). Le catene leggere (*light*) hanno una regione variabile (V_L) e una regione costante (C_L), mentre nelle catene pesanti (*heavy*) vi sono una regione variabile (V_H) e tre o quattro regioni costanti (C_H), a seconda dell'isotipo. Come suggerisce il nome, le regioni costanti delle molecole delle immunoglobuline sono costituite da sequenze omologhe e, nell'ambito delle catene delle immunoglobuline dello stesso isotipo e della stessa sottoclasse, condividono la stessa struttura primaria. Le regioni costanti hanno un ruolo importante nella funzione biologica delle immunoglobuline. Il dominio C_{H2} delle IgG e le unità C_{H4} delle IgM sono coinvolti nel legame della porzione C1q del C1 durante l'attivazione del complemento. La porzione carbossiterminale delle IgG si lega ai recettori Fc di superficie (CD16, CD32, CD64) dei macrofagi, delle cellule dendritiche, delle cellule NK, delle cellule B, dei neutrofili e degli eosinofili.

Le regioni variabili (V_L) e (V_H) formano la regione della molecola destinata a legarsi all'antigene (frammento Fab). Nell'ambito delle regioni variabili (V_L) e (V_H) vi sono regioni ipervariabili (caratterizzate da estrema variabilità di sequenza) che costituiscono il sito combinatorio di legame dell'antigene, il quale è unico per ogni molecola immunoglobulinica. L'idiotipo è definito dalla regione specifica della porzione Fab della molecola immunoglobulinica dove avviene il legame con l'antigene. Anticorpi diretti contro la porzione idiotipica di una molecola anticorpale sono chiamati *anticorpi anti-idiotipo*; la produzione di anticorpi anti-idiotipo in vivo durante la risposta anticorpale delle cellule B può generare un segnale negativo e bloccare la produzione di anticorpi.

Gli anticorpi IgG costituiscono circa il 75-85% del totale delle immunoglobuline nel siero. Le quattro sottoclassi delle IgG sono numerate progressivamente secondo la loro concentrazione sierica; pertanto, le IgG1 sono le più numerose e le IgG4 sono le meno numerose. Le sottoclassi delle

TABELLA 308-11 CARATTERISTICHE FISICHE, CHIMICHE E PROPRIETÀ BIOLOGICHE DELLE IMMUNOGLOBULINE UMANE

Proprietà	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Forma molecolare usuale	Monomero	Monomero, dimero	Pentamero, esamero	Monomero	Monomero
Altre catene	Nessuna	Catena J, SC	Catena J	Nessuna	Nessuna
Sottoclassi	G1, G2, G3, G4	A1, A2	Nessuna	Nessuna	Nessuna
Allotipi delle catene pesanti	Gm (circa 30)	No A1, A2m (2)	Nessuno	Nessuno	Nessuno
Massa molecolare (kDa)	150	160, 400	950, 1150	175	190
Costante di sedimentazione (Sw20)	6,6S	7S, 11S	19S	7S	8S
Contenuto percentuale di carboidrati	3	7	10	9	13
Livello sierico medio nell'adulto (mg/ml)	9,5-12,5	1,5-2,6	0,7-1,7	0,04	0,0003
Percentuale delle Ig sieriche totali	75-85	7-15	5-10	0,3	0,019
Emivita plasmatica (giorni)	23	6	5	3	2,5
Velocità di sintesi (mg/kg/die)	33	65	7	0,4	0,016
Valenza anticorpale	2	2,4	10, 12	2	2
Attivazione della via classica del complemento	+ (G1, 2?, 3)	–	++	–	–
Attivazione della via alternativa del complemento	+ (G4)	+	–	+	–
Legame con le cellule tramite l'Fc	Macrofagi, neutrofili, grandi linfociti granulari	Linfociti	Linfociti	Nessuna	Mastociti, basofili, linfociti B
Proprietà biologiche	Attraversano la placenta, costituiscono la maggioranza degli anticorpi nella maggior parte delle risposte secondarie contro i patogeni	Immunolobuline secretorie	Risposta anticorpale primaria	Marker per i linfociti B maturi	Allergia, risposta antiparassitaria

Fonte: L Carayannopoulos e JD Capra, in WE Paul (ed), Fundamental Immunology, 3ª ed., New York, Raven, 1993; riproduzione autorizzata.

IgG hanno importanza clinica per la loro diversa capacità di legarsi al recettore per l'Fc sui macrofagi o neutrofili e per la capacità di attivare il complemento (Tab. 308-11). Inoltre, carenze relative di alcune sottoclassi di IgG danno origine a sindromi cliniche nelle quali il paziente è suscettibile a particolari infezioni batteriche. Le IgG sono, in genere, gli anticorpi predominanti al secondo contatto dell'ospite con l'antigene (risposta anticorpale secondaria).

Gli anticorpi IgM circolano normalmente sotto forma di un pentamero di 950 kDa costituito da monomeri di 160 kDa aggregati tramite la *catena J*, una molecola non immunoglobulinica di 15 kDa che partecipa anche alla polimerizzazione delle IgA. Le IgM sono le prime immunoglobuline a comparire nella risposta immunitaria (risposta anticorpale primaria) e sono il primo tipo di anticorpi prodotti nel neonato. Le IgM di membrana, nella forma monomerica, agiscono anche come recettore per l'antigene sulla superficie delle cellule B mature (Fig. 308-8). Le IgM sono componenti importanti degli immunocomplessi nelle malattie autoimmuni; per esempio, anticorpi IgM contro molecole IgG (fattore reumatoide) sono presenti con titolo elevato nell'*artrite reumatoide*, in altre connettiviti e in alcune malattie infettive (*endocardite batterica subacuta*).

Le IgA costituiscono solo il 7-15% delle immunoglobuline totali del siero, ma sono le immunoglobuline predominanti nelle secrezioni. Le IgA presenti nelle secrezioni (lacrime, saliva, secrezioni nasali, gastrointestinali e latte umano) sono, nella forma secretoria (sIgA), un polimero costituito da due monomeri IgA, una molecola di giunzione (la *catena J*) e una glicoproteina chiamata *proteina secretoria*. Delle due sottoclassi delle IgA, l'IgA1 si ritrova principalmente nel siero, mentre l'IgA2 prevale nelle secrezioni. Le IgA fissano il complemento attraverso la via alternativa e svolgono nell'uomo una intensa attività antivirale in quanto impediscono il legame del virus alle cellule epiteliali dell'apparato respiratorio e gastrointestinale.

Le IgD sono presenti solo in minima quantità nel siero ma costituiscono, assieme alle IgM, i principali recettori per l'antigene sulle cellule B. Sebbene presente nel siero a una concentrazione molto bassa, la classe di immunoglobuline IgE è la più importante per l'attivazione di mastociti e basofili, in quanto si lega a queste cellule tramite un legame con la porzione Fc dell'anticorpo. Il legame antigene-IgE-basofili/mastociti determina il rilascio dei mediatori della risposta da ipersensibilità di tipo immediato (Tab. 308-11).

INTERAZIONI CELLULARI NELLA REGOLAZIONE DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA NORMALE

Il risultato finale dell'attivazione da parte degli antigeni estranei dei bracci umorale (cellule B) e cellulare (cellule T) del sistema immunitario acquisito è l'eliminazione dell'antigene stesso tramite l'azione diretta di cellule T effettrici specifiche o con l'aiuto di anticorpi specifici. La figura 308-2 è un diagramma semplificato che illustra schematicamente le risposte T e B e le principali interazioni che si verificano tra queste risposte.

L'espressione della funzione delle cellule dell'immunità acquisita è il risultato di una complessa serie di eventi immunoregolatori che si susseguono in fasi successive. Entrambi i linfociti T e B mediano funzioni immunitarie e ognuno di questi tipi cellulari, quando riceve appropriati stimoli, progredisce per stadi di attivazione, proliferazione e differenziamento fino alla funzione effettrice. La funzione effettrice che viene attivata può rappresentare il momento culminante della risposta; questa può essere la secrezione di anticorpi da parte di una plasmacellula differenziata o una funzione regolatrice che modula altre funzioni, come avviene per i linfociti CD4+ e CD8+ i quali modulano sia la differenziazione delle cellule B sia l'attivazione delle cellule T citotossiche CD8+.

I linfociti T helper CD4+ possono essere suddivisi sulla base delle citochine prodotte (Fig. 308-2). I linfociti T helper di tipo T_H1 producono IL-2, IFNγ, IL-3, TNFα, GM-CSF e TNFβ, mentre i linfociti T helper di tipo T_H2 producono IL-3, -4, -5, -6, -10 e -13. I linfociti T CD4+ di tipo T_H1, attraverso la produzione di IFN, hanno un ruolo centrale nel mediare l'uccisione intracellulare di una grande varietà di patogeni. Queste cellule inducono anche la generazione di linfociti T citotossici e di alcuni tipi di anticorpi opsonizzanti. Esse riconoscono gli antigeni che inducono risposte immunitarie di ipersensibilità di tipo ritardato nei confronti di molti virus e batteri (come l'HIV o il *M. tubercolosis*). Al contrario, le cellule T_H2 hanno un ruolo primario nella regolazione dell'immunità umorale e dello switching isotipico. Le cellule T_H2, tramite la produzione di IL-4 e IL-10, inibiscono la risposta pro-infiammatoria mediata dalle cellule T_H1 (Fig. 308-2). Inoltre le cellule CD4+ T_H2 forniscono anche aiuto alle cellule B per la produzione di Ig specifiche e nella risposta nei confronti di antigeni che richiedono alti livelli anticorpali per essere eliminati (batteri extracellulari caspulati come lo *Streptococcus pneumoniae* e alcuni parassiti). Il tipo di risposta T-cellulare generata in una risposta immune dipende dai PAMP microbici presentati alle cellule dendritiche, dai recettori TLR sulle cellule dendritiche che si attivano, dal tipo di cellula dendritica e dalle citochine prodotte (Tab. 308-4). Generalmente, le cellule dendritiche mieloidi secernono IL-12 e attivano le risposte cellulari T_H1 che conducono alla produzione di IFNγ e all'attivazione di linfociti T citotossici. Le cellule dendritiche plasmocitoidi secernono IFNα e conducono alla risposta T_H2, che esita nella produzione di IL-4 e nell'aumento delle risposte anticorpali.

Come illustrato nelle figure 308-2 e 308-3, in seguito all'attivazione da parte di APC come le cellule dendritiche, si generano sottopopolazioni di cellule T regolatrici che producono IL-2, IL-3, IFNγ e/o IL-4, -5, -6, -10 e -13 ed esercitano un'influenza negativa o positiva sulle cellule T effettrici o sulle cellule B. Per le cellule B, gli effetti trofici sono mediati da una varietà di citochine, specialmente quelle di produzione T (come le IL-3, -4, -5 e -6), che a livello di stadi successivi della loro maturazione ne determinano la proliferazione, la differenziazione e, da ultimo, la secrezione. Per le cellule T citotossiche i fattori trofici sono costituiti da IL-2 e IFNγ prodotti dalle cellule T stesse, nonché dall'IL-12.

Un importante tipo di cellula T immunomodulante che controlla le risposte immuni è rappresentato dai *linfociti T regolatori CD4+* e *CD8+*. Queste cellule, che esprimono costitutivamente la catena α del recettore dell'IL-2 (CD25), producono grandi quantità di IL-10 e possono sopprimere le risposte cellulari sia T sia B. Le cellule T regolatorie possono essere indotte dalle cellule dendritiche immature e svolgono un ruolo chiave nel mantenere la tolleranza periferica nei confronti degli antigeni self. La perdita delle cellule T regolatorie causa lo sviluppo di malattie autoimmuni nel topo, come tiroiditi autoimmuni, surrenalite e ooforite (vedi oltre, "Tolleranza immunologica e autoimmunità"). Le cellule T regolatorie rivestono anche un ruolo chiave nel controllo dell'entità e della durata delle risposte immuni nei confronti dei patogeni. Normalmente, dopo la risposta immune iniziale nei confronti di un microrganismo in grado di eliminare l'invasore, le cellule T regolatorie vengono attivate per sopprimere la risposta antimicrobica e prevenire il danno dell'ospite. Alcuni microrganismi si sono adattati a indurre l'attivazione delle cellule T regolatorie nel sito d'infezione per promuovere le infezioni parassitarie e la loro sopravvivenza. Nell'infezione da *Leishmania*, il parassita induce localmente l'accumulo di cellule T regolatorie nei siti di infezione cutanea, il che limita le risposte T cellulari antileishmania e impedisce l'eliminazione del parassita. Si pensa che molte infezioni croniche, come quella da *M. tubercolosis*, siano associate a un'anomala attivazione delle cellule T regolatorie che previene l'eliminazione del microrganismo.

Sebbene le cellule B siano in grado di riconoscere l'antigene nativo tramite i loro recettori per le Ig di superficie, esse hanno bisogno dell'aiuto delle cellule T per produrre anticorpi ad alta affinità, di diversi isotipi, in grado di fornire la risposta più efficace per eliminare gli antigeni estranei. Verosimilmente, questa dipendenza dalle cellule T ha lo scopo di regolare la risposta B e di impedire un'eccessiva produzione di autoanticorpi. Le interazioni fra la cellula T e la cellula B che determinano la produzione di anticorpi ad alta affinità richiedono le seguenti condizioni: 1) processazione dell'antigene nativo da parte delle cellule B ed espressione di frammenti peptidici sulla loro superficie per la successiva presentazione alle cellule T helper; 2) legame delle cellule B sia con il TCR sia con il CD40 ligando delle cellule T; 3) induzione del processo definito come *switch isotipico anticorpale* nei cloni di cellule B antigene-specifici; 4) induzione del processo di maturazione dell'affinità degli anticorpi nei centri germinativi dei follicoli dei linfonodi e della milza.

Le cellule B vergini esprimono sulla loro superficie le IgD e IgM; il loro primo contatto con l'antigene è mediato dal legame tra le IgM di membrana e l'antigene stesso. Le citochine prodotte dalle cellule T, dopo il contatto fra le cellule T_H2 con le le cellule B o per un effetto "bystander", inducono alterazioni nella conformazione dei geni Ig causandone la ricombinazione. In una cellula B attivata questi eventi determinano successivamente lo switching di espressione dei geni delle catene H, portando alla produzione di anticorpi IgG, IgA o, in alcuni casi, IgE diretti contro un'ampia gamma di batteri extracellulari, protozoi ed elminti, che hanno la stessa regione V e quindi la stessa specificità antigenica degli anticorpi IgM originari. L'espressione del CD40 ligando sulle cellule T attivate è fondamentale per l'induzione dello switching isotipico degli anticorpi prodotti dalle cellule B e per la reattività di queste ultime alle citochine. Le cellule B dei pazienti con mutazioni del CD40 ligando espresso sulle cellule T non sono in grado di effettuare lo switching isotipico, risultando pertanto incapaci di generare cellule B memoria nel quadro clinico della sindrome da immunodeficienza nota come sindrome *iper-IgM X-linked* (vedi Cap. 310).

TOLLERANZA IMMUNOLOGICA E AUTOIMMUNITÀ

La tolleranza immunologica è definita come l'assenza di attivazione autoreattiva patologica. Le malattie autoimmuni sono sindromi causate dall'attivazione dei linfociti T o B (o di entrambi) in assenza di altre cause come infezioni o neoplasie (vedi Cap. 312). In passato si pensava che la tolleranza immunologica e l'autoimmunità fossero mutualmente esclusive, ma oggi si ritiene che siano entrambe presenti nel soggetto sano e, quando alterate, rappresentino l'estremizzazione dello stato di normalità. Per esempio, è noto che bassi livelli di autoreattività da parte dei linfociti T e B contro antigeni self in periferia sono necessari alla loro sopravvivenza. Analogamente, bassi livelli di autoreattività e il riconoscimento degli antigeni self da parte dei timociti nel timo sono i meccanismi attraverso i quali: 1) i linfociti T normali vanno incontro alla selezione positiva per sopravvivere, lasciare il timo e rispondere ai microrganismi in periferia; 2) i linfociti T altamente reattivi nei confronti degli antigeni self vanno incontro alla selezione negativa e muoiono per evitare che un numero eccessivo di linfociti T autoreattivi giunga in periferia (tolleranza centrale). D'altra parte, non tutti gli antigeni self sono espressi nel timo per eliminare i linfociti T autoreattivi; esistono infatti meccanismi per l'induzione della tolleranza in periferia. Diversamente dalla presentazione di antigeni microbici da parte delle cellule dendritiche mature, la presentazione degli antigeni self da parte delle cellule dendritiche immature non attiva né induce le cellule dendritiche a esprimere alti livelli di molecole co-stimolatorie come B7-1 (CD80) o B7-2 (CD86). Quando i linfociti T periferici sono stimolati dalle cellule dendritiche che esprimono antigeni self nel contesto di molecole HLA, un certo grado di stimolazione è necessario alla loro sopravvivenza; in caso contrario queste rimangono anergiche o non responsive fino a quando non incontrano una cellula dendritica che presenti antigeni microbici con alti livelli di molecole co-stimolatorie. Nel secondo caso i linfociti T normali vengono poi attivati per rispondere ai patogeni. Se i linfociti B hanno recettori BCR con alta reattività per il self, normalmente vanno incontro a un "editing" recettoriale per esprimere recettori meno reattivi o ricevono un segnale di morte. Sebbene molte malattie autoimmuni siano caratterizzate dall'anormale o patologica produzione di anticorpi (Tab. 308-12), la maggior parte delle malattie autoimmuni è causata da una combinazione di reattività eccessiva dei linfociti T e B.

Molteplici fattori contribuiscono alla genesi delle malattie autoimmuni: suscettibilità genetica (Tab. 308-13), fattori ambientali stimolanti il sistema immunitario, come alcuni farmaci (per es., l'associazione tra procainamide e idantoina con il lupus eritematoso sistemico), agenti infettivi (per es., l'associazione tra il virus di Epstein-Barr e la produzione di anticorpi anti-globuli rossi e piastrine) e la perdita delle cellule T regolatorie (che induce tiroiditi, surrenaliti e ooforiti).

Immunità in corrispondenza delle mucose La mucosa che riveste l'apparato respiratorio, digestivo, urogenitale, la congiuntiva oculare, l'orecchio interno e i dotti escretori di tutte le ghiandole esocrine contiene cellule del sistema immunitario innato e acquisito che proteggono queste aree nei confronti dei patogeni. Negli individui adulti sani, il tessuto linfoide associato alla mucosa (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT) contiene l'80% di tutte le cellule immunitarie dell'organismo e rappresenta il più grande organo linfoide dei mammiferi.

Il MALT svolge tre funzioni principali: 1) proteggere le mucose dai patogeni invasivi; 2) impedire l'assorbimento di antigeni estranei provenienti da alimenti, microrganismi commensali, patogeni aerei e materiale particolato; 3) prevenire le risposte immunitarie patologiche nei confronti di antigeni estranei che non abbiano superato la barriera mucosale.

Il MALT è un sistema cellulare compartimentalizzato che opera in maniera indipendente rispetto agli altri organi del sistema immunitario. Mentre gli altri organi del sistema immunitario, in condizioni normali, sono essenzialmente sterili e rispondono energicamente nei confronti di ciascun patogeno, le cellule immunitarie del MALT, che entrano continuamente in contatto con microrganismi commensali e proteine estranee, devono operare una selezione degli antigeni da eliminare. Il MALT contiene gruppi di cellule immunitarie, anatomicamente definiti, a livello dell'intestino, delle tonsille, dell'appendice vermiforme e delle aree peribronchiali, che agiscono come siti induttori della risposta immunitaria mucosale. Da questi aree i linfociti T e B possono migrare nel parenchima della mucosa e nelle ghiandole esocrine per eliminare le cellule infettate. In aggiunta alla capacità di sviluppare risposte immunitarie, tutte le mucose sono dotate di forti barriere fisiche e chimiche e di sistemi di detersione per allontanare i germi patogeni.

Tra gli elementi fondamentali del MALT vi sono cellule epiteliali specializzate, chiamate cellule "membrana" o "M", in grado di prelevare gli antigeni e trasferirli alle cellule dendritiche o ad altre APC. Le cellule effettrici del MALT comprendono i linfociti B, che producono anticorpi in grado di neutralizzare i patogeni (IgA secretorie, IgG), i linfociti T (che sintetizzano citochine simili a quelle prodotte nella risposta immunitaria sistemica) e i linfociti T helper e T citotossici (che rispondono nei confronti delle cellule infettate).

Le IgA secretorie sono prodotte in quantità superiori a 50 mg/kg di peso corporeo/24 ore e hanno le seguenti funzioni: 1) inibire l'adesione batterica; 2) impedire l'assorbimento di macromolecole a livello intestinale; 3) neutralizzare i virus; 4) facilitare l'eliminazione degli immunocomplessi mediante il legame delle IgA a specifici recettori.

Studi recenti hanno dimostrato l'importanza della popolazione microbica commensale dell'intestino e di altre mucose per il corretto funzionamento del sistema immunitario. A livello intestinale, la popolazione microbica commensale ha un effetto antiinfiammatorio e protegge le cellule epiteliali dai patogeni grazie alla stimolazione dei TLR e altri PRR. Se l'intestino viene depauperato della popolazione microbica commensale, si determinano anomalie della risposta immunitaria, con perdita della funzione dei linfociti T_H1. Il ripristino della popolazione microbica intestinale può ristabilire un normale equilibrio tra le differenti popolazioni T helper. L'integrità della barriera mucosale intestinale garantisce che gli antigeni non attraversino l'epitelio intestinale e assicura, qualora alcuni patogeni la superino, che essi vengano eliminati tramite la risposta immunitaria protettiva del sistema locale (Fig. 308-9). Tuttavia, quando la barriera intestinale si altera, le risposte immunitarie contro gli antigeni della popolazione microbica commensale possono innescare malattie infiammatorie intestinali come la malattia di Crohn e, forse, la colite ulcerosa (Fig. 308-9) (vedi Cap. 289). Una risposta incontrollata del MALT nei confronti di antigeni alimentari, come il glutine, è alla base della malattia celiaca (vedi Cap. 289).

CONTROLLO CELLULARE E MOLECOLARE DELLA MORTE PROGRAMMATA DELLA CELLULA

L'apoptosi (morte cellulare programmata) svolge un ruolo fondamentale nel regolare la risposta immunitaria. In generale, una grande varietà di stimoli può attivare le vie dell'apoptosi allo scopo di eliminare cellule infettate, cellule con DNA danneggiato o cellule immunitarie attivate non più necessarie (Fig. 308-10). La famiglia più conosciuta di "*death receptor*" è costituita dai recettori per il fattore di necrosi tumorale (TNF-R) [TNF-R1, TNF-R2, Fas (CD95), *death receptor* 3 (DR3), *death receptor* 4 (DR4, TRAIL-R1) e *death receptor* 5 (DR5, TRAIL-R2)]; tutti i loro ligandi appartengono alla famiglia del TNFα. Il legame dei *death receptors* ai rispettivi ligandi determina una cascata di segnali che induce l'attivazione della famiglia delle *caspasi*, che porta alla scissione del DNA e alla morte cellulare. Due altre vie della morte cellulare programmata includono la *p53* nucleare per l'eliminazione della cellula con DNA anormale e il *citocromo c mitocondriale* per l'eliminazione delle cellule danneggiate (Fig. 308-10). Sono state descritte diverse malattie che colpiscono l'uomo associate a mutazioni dei geni dell'apoptosi (Tab. 308-13). Queste includono mutazioni del TNF-R1 nella febbre periodica ereditaria (febbre mediterranea familiare; vedi Cap. 291), del Fas e del Fas ligando nelle sindromi autoimmuni e linfoproliferative, oltre a molteplici associazioni tra le mutazioni dei geni dell'apoptosi e le neoplasie.

MECCANISMI DEL DANNO IMMUNOMEDIATO NEI CONFRONTI DEI PATOGENI O DEI TESSUTI DELL'OSPITE

Molte risposte dell'immunità innata e acquisita dell'organismo nei confronti di microrganismi estranei culminano in un'eliminazione rapida ed efficiente del germe stesso. In questo contesto, i componenti del sistema immunitario acquisito (cellule B e T) collaborano con altre cellule (macrofagi, cellule dendritiche, cellule NK, neutrofili, basofili) e prodotti solubili (peptidi microbici, pentraxine, sistema del complemento e della coagulazione) del sistema immunitario innato (vedi Cap. 61 e 311).

La risposta immune può essere schematicamente suddivisa in cinque fasi: 1) migrazione dei leucociti nelle sedi di localizzazione dell'antigene; 2) riconoscimento non antigene-specifico dei patogeni da parte dei macrofagi e di altre cellule e sistemi dell'immunità innata; 3) riconoscimento specifico degli antigeni estranei da parte dei linfociti T e B; 4) amplificazione della risposta infiammatoria con reclutamento di cellule effettrici specifiche e non specifiche da parte di componenti del complemento, citochine, chinine, metaboliti dell'acido arachidonico e prodotti dei mastociti; 5) partecipazione dei macrofagi, neutrofili e linfociti alla distruzione dell'antigene con rimozione finale delle particelle di antigene tramite fagocitosi (da parte dei neutrofili e macrofagi) o meccanismi di citotossicità diretta (che coinvolge macrofagi, neutrofili, cellule dendritiche e linfociti). In condizioni normali, la progressione delle difese dell'organismo attraverso queste fasi permette di ottenere una risposta immune e infiammatoria con-

TABELLA 308-12 AUTOANTIGENI RICOMBINANTI O PURIFICATI RICONOSCIUTI DA AUTOANTICORPI ASSOCIATI A MALATTIE AUTOIMMUNI

Autoantigeni	Malattie autoimmuni	Autoantigeni	Malattie autoimmuni
Autoimmunità cellulare od organo-specifica			
Actina	Epatite cronica attiva, cirrosi biliare primitiva	21-Idrossilasi (ICA512)	Malattia di Addison
Adrenorecettore β	Miocardiopatia dilatativa	Insulina	Diabete di tipo 1, sindrome ipoglicemica insulinica (malattia di Hirata)
17-α-Idrossilasi (CYP17)	Sindrome polighiandolare autoimmune 1	Miosina	Febbre reumatica
Antigene leucocitario funzione-associato (LFA-1)	Artrite di Lyme trattamento-resistente	Perossidasi tiroidea	Tiroidite di Hashimoto
Citocromo P450 2D6 (CYP2D6)	Epatite autoimmune	Proteina basica della mielina	Sclerosi multipla, malattie demielinizzanti
Coattivatore trascrizionale p75	Dermatite atopica	Proteina battericida che accresce la permeabilità (Bpi)	Fibrosi cistica, vasculiti
Collagene di tipo IV-catena-α3	Sindrome di Goodpasture	Proteina condivisa da tiroide e muscoli oculari	Oftalmopatia tiroide-associata
Collina p-80	Dermatite atopica	Recettore del glutammato (GLUR)	Encefalite di Rasmussen
Complesso piruvato-deidrogenasi E2 (PDC-E2)	Cirrosi biliare primitiva	Recettore dell'acetilcolina	Miastenia gravis
Decarbossilasi dell'L-aminoacido aromatico	Sindrome poliendocrina autoimmune di tipo 1 (APS-1)	Recettore dell'asialoglicoproteina	Epatite autoimmune
Desmina	Malattia di Crohn, malattia coronarica	Recettore insulinico	Resistenza insulinica tipo B, acantosi, lupus eritematoso sistemico (LES)
Desmogleina 1	Pemfigo foliaceo	Recettore per la tireotropina	Malattia di Graves
Desmogleina 3	Pemfigo volgare	Recettore sensibile al calcio	Ipoparatiroidismo acquisito
Enzima di clivaggio della catena del colesterolo (CYP11a)	Sindrome polighiandolare autoimmune 1	SOX-10	Vitiligine
F-actina	Epatite autoimmune	Simporter sodio iodato (NIS)	Malattia di Graves, ipotiroidismo autoimmune
Fattore intrinseco tipo 1	Anemia perniciosa	Tireoglobulina	Tiroidite autoimmune
Gangliosidi GM	Sindrome di Guillain-Barré	Tirosin-idrossilasi	Sindrome polighiandolare autoimmune 1
Glicoproteina mielina-associata (MAG)	Polineuropatia	Tirosinasi	Vitiligo, melanoma metastatico
Glicoproteina mielinica dell'oligodendrocita (MOG)	Sclerosi multipla	Traduttore dell'adenina nucleotide (ANT)	Miocardiopatia dilatativa, miocardite
Glutammato-decarbossilasi (GAD65)	Diabete di tipo 1, sindrome dell'uomo rigido	Transglutaminasi tissutale	Malattia celiaca
H/K ATPasi	Gastrite autoimmune	Triptofano idrossilasi	Sindrome polighiandolare autoimmune 1
IA-2 (ICA512)	Diabete di tipo 1		
Autoimmunità sistemica			
ACTH	Deficit di ACTH	Ku nucleoproteina	Connettivite
Aminoacil-tRNA sintetasi (diverse)	Polimiosite, dermatomiosite	Ku-DNA protein-chinasi	LES
Aminoacil-tRNA-istidil sintetasi	Miosite, dermatomiosite	LA fosfoproteina (La 55-B)	Sindrome di Sjögren
Anidrasi carbonica II	LES, sindrome di Sjögren, sclerosi sistemica	Mieloperossidasi	Glomerulonefrite necrotizzante con semilune (NCGN), vasculite sistemica
ATPasi DNA-dipendente nucleosino-stimolata	Dermatomiosite	Proteina dello shock termico	Vari disordini immuno-correlati
β_2 glicoproteina 1 (B2-GPI)	Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi primitiva	Proteina emidesmosomiale 180	Pemfigoide bolloso, herpes gestazionale, pemfigoide cicatriziale
Cardiolipina	LES	Proteina di riconoscimento del segnale (SRP54)	Polimiosite
Collagene (vari tipi)	Artrite reumatoide (AR), LES, sclerosi sistemica progressiva	Proteinasi 3 (PR 3)	Granulomatosi di Wegener, sindrome di Churg-Strauss
Cheratina	AR	Proteine associate al centromero	Sclerosi sistemica
Fibrillarina	Sclerodermia	RNA polimerasi I-III (RNP)	Sclerosi sistemica, LES
Fibronectina	LES, AR, morfea	Recettore IgE	Orticaria cronica idiopatica
Glucosio-6-fosfato isomerasi	AR	Topoisomerasi-1 (Scl-70)	Sclerodermia, sindrome di Raynaud
Golgina (95,97,160,180)	Sindrome di Sjögren, LES, AR	Tubulina	Malattie epatiche croniche, leishmaniosi viscerale
Istone H2A-H2B-DNA	LES	Vimentina	Malattie autoimmuni sistemiche
Autoimmunità delle proteine del plasma e delle citochine			
C1q	LES, glomerulonefrite membrano-proliferativa (MPGN)	Glicoproteina IIb/IIIg e Ib/IX	Porpora trombocitopenica autoimmune
Citochine (IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-10, LIF)	AR, sclerosi sistemica, soggetti normali	IgA	Immunodeficienza associata a LES, anemia perniciosa, tiroidite, sindrome di Sjögren ed epatite cronica attiva
Fattore II, fattore V, fattore VII, fattore VIII, fattore IX, fattore X, fattore XI, trombina Vw	Prolungato tempo di coagulazione	Inibitore del C1	Deficit autoimmune di C1
		LDL ossidate (OxLDL)	Aterosclerosi
Autoimmunità neoplastica e paraneoplastica			
Amfifisina	Neuropatia, carcinoma polmonare a piccole cellule	Proteina Ri	Atassia opsoclono-mioclono paraneoplastica
Canali del calcio voltaggio-dipendenti	Sindrome miastenica di Lambert-Eaton	Proteina Yo	Degenerazione cerebellare paraneoplastica
Ciclina B1	Carcinoma epatocellulare	Proteine Hu	Encefalomielite paraneoplastica
DNA topoisomerasi II	Cancro del fegato	Recettore neuronale acetilcolinico nicotinico	Neuropatia subacuta autonomica, cancro
Desmoplachina	Pemfigo paraneoplastico	Recoverina	Retinopatia associata a cancro
Gefirina	Sindrome dell'uomo rigido paraneoplastica	Sinaptotagmina	Sindrome miastenica di Lambert-Eaton
p53	Cancro, LES	Spectrina βIV	Sindrome del motoneurone inferiore
P62 (IGF-II proteina legante l'mRNA)	Carcinoma epatocellulare (Cina)		

Fonte: A Lernmark et al., *J Clin Invest* 108:1091, 2001; riproduzione autorizzata.

TABELLA 308-13 DIFETTI DELLE MOLECOLE DEL SISTEMA IMMUNITARIO, NELL'UOMO E IN MODELLI ANIMALI, CHE CAUSANO SINDROMI AUTOIMMUNI O NEOPLASIE

Proteina	Difetto	Malattia o sindrome	Osservazione nell'uomo o in modelli animali
Citochine e proteine di segnale			
Fattore di necrosi tumorale (TNF) α	Sovraespressione	Malattia infiammatoria intestinale (*inflammatory bowel disease*, IBD), artrite, vasculite	Topo
TNFα	Sottoregolazione	Lupus eritematoso sistemico (LES)	Topo
Antagonista recettoriale dell'interleuchina-1	Sottoregolazione	Artrite	Topo
IL-2	Sovraespressione	IBD	Topo
IL-7	Sovraespressione	IBD	Topo
IL-10	Sovraespressione	IBD	Topo
Recettore IL-2	Sovraespressione	IBD	Topo
Recettore IL-10	Sovraespressione	IBD	Topo
IL-3	Sovraespressione	Sindrome demielinizzante	Topo
Interferone δ	Sovraespressione nella cute	LES	Topo
STAT-3	Sottoregolazione	IBD	Topo
STAT-4	Sovraespressione	IBD	Topo
Fattore di crescita trasformante (TGF) β	Sottoregolazione	*Wasting syndrome* sistemica e IBD	Topo
Recettore del TGFβ sui linfociti T	Sottoregolazione	LES	Topo
Morte programmata (PD-1)	Sottoregolazione	Sindrome lupus-simile	Topo
Linfocita T citotossico, antigene 4 (CTLA-4)	Sottoregolazione	Malattie linfoproliferative sistemiche	Topo
IL-10	Sottoregolazione	IBD (topo)	
		Diabete di tipo 1, malattie tiroidee	Topo e uomo
Loci molecolari[a] del complesso maggiore di istocompatibilità			
HLA B27	Espressione o sovraespressione dell'allele	IBD	Ratto e uomo
Deficit di fattori del complemento C1,2, 3 o 4	Sottoregolazione		Uomo
LIGHT (superfamiglia 14 del TNF)	Sovraespressione	Malattie sistemiche linfoproliferative (topo) e autoimmuni	Topo
HLA classe II DQB10301, DQB 10302	Espressione dell'allele	Diabete giovanile	Uomo
HLA classe II DQB 10401, DQB 10402	Espressione dell'allele	Artrite reumatoide	Uomo
HLA classe I B27	Espressione dell'allele	Spondilite anchilosante, IBD	Ratto e uomo
Proteine dell'apoptosi			
Recettore del TNF di tipo 1 (TNF-R1)	Sottoregolazione	Febbre familiare periodica	Uomo
Fas (CD95; Apo-1)	Sottoregolazione	Sindromi linfoproliferative autoimmuni di tipo 1 (ALPS I); linfoma maligno; cancro della vescica	Uomo
Fas ligando	Sottoregolazione	LES (solo un caso identificato)	Uomo
Perforina	Sottoregolazione	Linfoistiocitosi emofagocitica familiare (FHL)	Uomo
Caspasi 10	Sottoregolazione	Sindrome autoimmune linfoproliferativa tipo 2 (ALPS II)	Uomo
bcl-10	Sottoregolazione	Linfoma non Hodgkin	Uomo
P53	Sottoregolazione	Varie neoplasie maligne	Uomo
Bax	Sottoregolazione	Cancro del colon; neoplasie emopoietiche	Uomo
bcl-2	Sottoregolazione	Linfoma non Hodgkin	Uomo
c-IAP2	Sottoregolazione	Linfoma MALT a basso grado	Uomo
NAIP1	Sottoregolazione	Atrofia muscolare spinale	Uomo

[a] Molte malattie autoimmuni sono associate a una miriade di geni che codificano per alleli del sistema maggiore di istocompatibilità (HLA). Nella tabella sono elencati solo alcuni esempi.
Nota: MALT, tessuto linfoide associato alle mucose.
Fonte: L Mullauer et al, *Mutat Res* 488:211, 2001; A Davidson, B Diamond, *N Engl J Med* 345:340, 2001; riproduzione autorizzata.

trollata in grado di proteggere l'organismo stesso dall'antigene patogeno. Tuttavia, il malfunzionamento di uno qualsiasi di questi sistemi di difesa può provocare un danno ai tessuti, inducendo quadri clinici patologici. Inoltre, per alcuni patogeni e antigeni, la stessa riposta immune normale può contribuire in modo sostanziale nel determinare un danno tissutale. Per esempio, la risposta immunologica e infiammatoria che si verifica nell'encefalo in seguito al contatto con alcuni patogeni, come *M. tubercolosis*, può essere responsabile della maggior parte del danno che questa malattia provoca al sistema nervoso centrale (vedi Cap. 158). Inoltre, la morbilità associata ad alcune polmoniti, come quella causata da *Pneumocystis carinii*, è associata maggiormente agli infiltrati infiammatori che alle conseguenze distruttive effettivamente legate all'azione del microrganismo stesso (vedi Cap. 200).

Basi molecolari dell'interazione fra linfociti e cellule endoteliali Il controllo delle modalità di circolazione dei linfociti fra la corrente ematica e gli organi linfoidi periferici avviene attraverso interazioni fra linfociti ed endotelio. Queste regolano il passaggio delle varie sottopopolazioni linfocitarie all'interno degli organi. Analogamente, l'interazione linfociti-cellule endoteliali regola l'ingresso dei linfociti nei siti di infiammazione. L'espressione di molecole di adesione da parte dei linfociti e delle cellule endoteliali regola la ritenzione e il susseguente efflusso dalle sedi tissutali dove avviene lo stimolo antigenico; le molecole di adesione servono a ritardare la fuoriuscita delle cellule dai tessuti e a prevenire il loro rientro nella circolazione (Fig. 308-11). Tutti i tipi di migrazione dei linfociti iniziano con il legame del linfocita a zone specializzate dei vasi, denominate *venule a endotelio alto* (*high endothelial venules*, HEV). Un'importante proprietà di molte delle molecole di adesione è che generalmente esse non si legano ai loro ligandi fino a quando nelle molecole di adesione non si verifica un cambiamento di conformazione (attivazione del ligando) che permette l'interazione con il ligando stesso; il segnale per l'induzione di una determinata conformazione in una molecola di adesione può essere suscitato dal legame con altre molecole di adesione sulla cellula, oppure attraverso citochine.

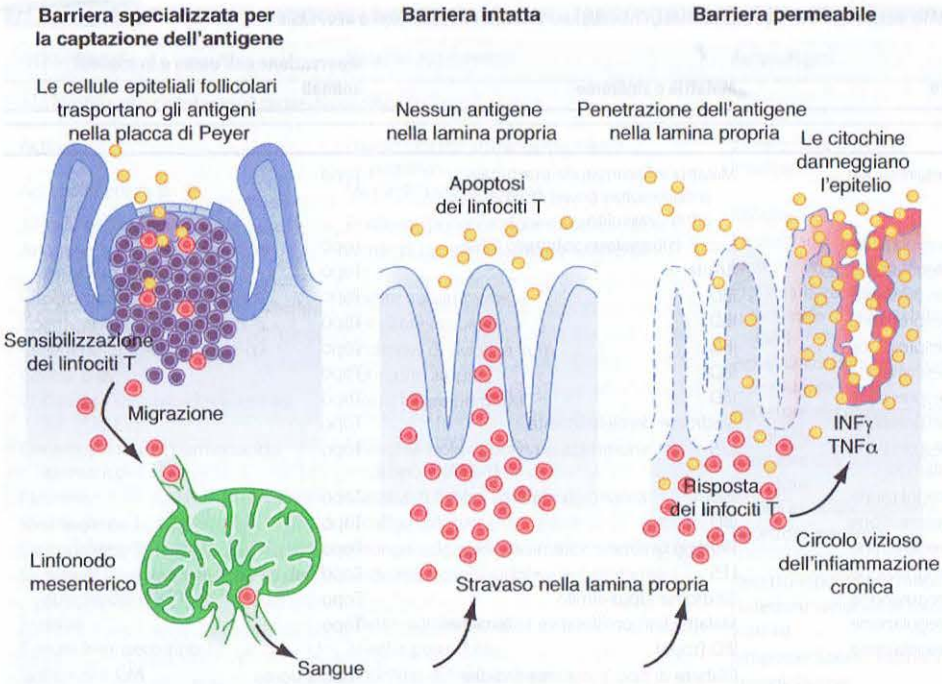


FIGURA 308-9 L'aumento della permeabilità epiteliale può svolgere un ruolo importante nell'insorgenza dell'infiammazione cronica intestinale mediata dai linfociti T. I linfociti T CD4 vengono attivati dagli antigeni intestinali nelle placche di Peyer e successivamente migrano nella lamina propria. Nei soggetti sani, queste cellule muoiono per apoptosi. L'aumentata permeabilità dell'epitelio può consentire il passaggio all'interno della lamina propria di antigeni che attivano i linfociti T, con conseguente alterazione della tolleranza immunologica, normalmente garantita da citochine immunosoppressive e, verosimilmente, da linfociti T regolatori. Le citochine pro-infiammatorie aumentano ulteriormente la permeabilità epiteliale dando luogo a un circolo vizioso di infiammazione cronica. (*Da:* T MacDonald, G Monteleone, *Science* 307:1924, 2005; riproduzione autorizzata.)

Il primo passaggio per l'interazione dei linfociti con le cellule endoteliali, chiamato *adesione reversibile*, avviene quando i linfociti lasciano il flusso sanguigno in una venula postcapillare e scivolano lungo le cellule dell'endotelio (Fig. 308-11). Lo scivolamento (*rolling*) dei linfociti è mediato dalla molecola L-selectina (LECAM-1, LAM-1, CDL), che rallenta il tempo di transito attraverso le venule lasciando così il tempo per l'attivazione delle cellule aderenti.

Il secondo passaggio dell'interazione linfociti-endotelio, denominato attivazione dell'adesione, con la marginazione attivazione-dipendente, richiede la stimolazione dei linfociti da parte dei fattori chemiotattici o delle citochine prodotte dalle cellule endoteliali. Le citochine che si ritiene partecipino all'attivazione dei leucociti adesi comprendono membri della famiglia dell'IL-8, il fattore di attivazione piastrinico, il leucotriene B_4 e il C5a. Inoltre, le venule a endotelio alto esprimono chemochine, SLC (CCL21) ed ELC (CCL19), che partecipano a questo processo. In seguito all'attivazione da parte degli agenti chemiotattici, i linfociti rilasciano la L-selectina dalla superficie cellulare e regolano in senso positivo altre molecole leucocitarie come CD11b/18 (MAC-1) o CD11a/18 (LFA-1), che a loro volta contribuiscono allo stretto legame tra linfociti e venule a endotelio alto.

L'insediamento dei linfociti nei linfonodi periferici implica l'adesione della L-selectina a ligandi glicoproteici delle venule a endotelio alto, definiti "addressine dei linfonodi periferici" (*peripheral node addressin*, PNAd), mentre l'insediamento nelle placche di Peyer dell'intestino è mediato dall'adesione dell'integrina α4, β7 all'addressina MAdCAM-1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*) espressa sulle venule a endotelio alto delle placche di Peyer. Tuttavia, per migrare verso gli aggregati linfoidi delle placche di Peyer i linfociti vergini utilizzano prevalentemente l'L-selectina, mentre i linfociti memoria utilizzano l'integrina α4,β7. Le interazioni tra α4, β1 (CD49d/CD29, VLA-4) e VCAM-1 sono importanti anche nella fase iniziale dell'interazione delle cellule T memoria con le venule a endotelio alto degli organi sede di infiammazione (Tab. 308-14).

La terza fase della migrazione leucocitaria nelle venule a endotelio alto è rappresentata dall'*adesione* e dalla *marginazione*. L'adesione del linfocita alle cellule endoteliali e la marginazione nel sito di attacco sono mediate prevalentemente dal legame dell'integrina LFA-1 αL,β2 all'integrina ligando ICAM-1 sulle venule a endotelio alto. Mentre i primi tre passaggi dell'interazione linfociti-venule a endotelio alto avvengono in pochi secondi, il quarto passaggio, detto *migrazione transendoteliale*, richiede circa 10 minuti. Sebbene non sia stato possibile caratterizzare in modo completo i meccanismi molecolari che controllano la migrazione transendoteliale dei linfociti, si pensa che un ruolo preminente nella regolazione di questo fenomeno venga svolto dalle molecole CD44 e dal glicocalice (matrice extracellulare) delle venule a endotelio alto (Fig. 308-11). Infine, l'espressione delle metalloproteasi della matrice in grado di digerire la membrana basale sottoendoteliale (che è ricca di collagene non fibrillare) sembra essere un requisito necessario per la penetrazione delle cellule linfoidi nei siti extravascolari.

L'anomala induzione della formazione di venule a endotelio alto e l'alterata espressione delle molecole discusse precedentemente sono state chiamate in causa come possibile meccanismo responsabile dell'induzione e del mantenimento dell'infiammazione in numerose malattie infiammatorie croniche. In modelli animali è stato dimostrato che nel diabete mellito di tipo 1 MAdCAM-1 e GlyCAM-1 sono fortemente espresse sulle venule a endotelio al-

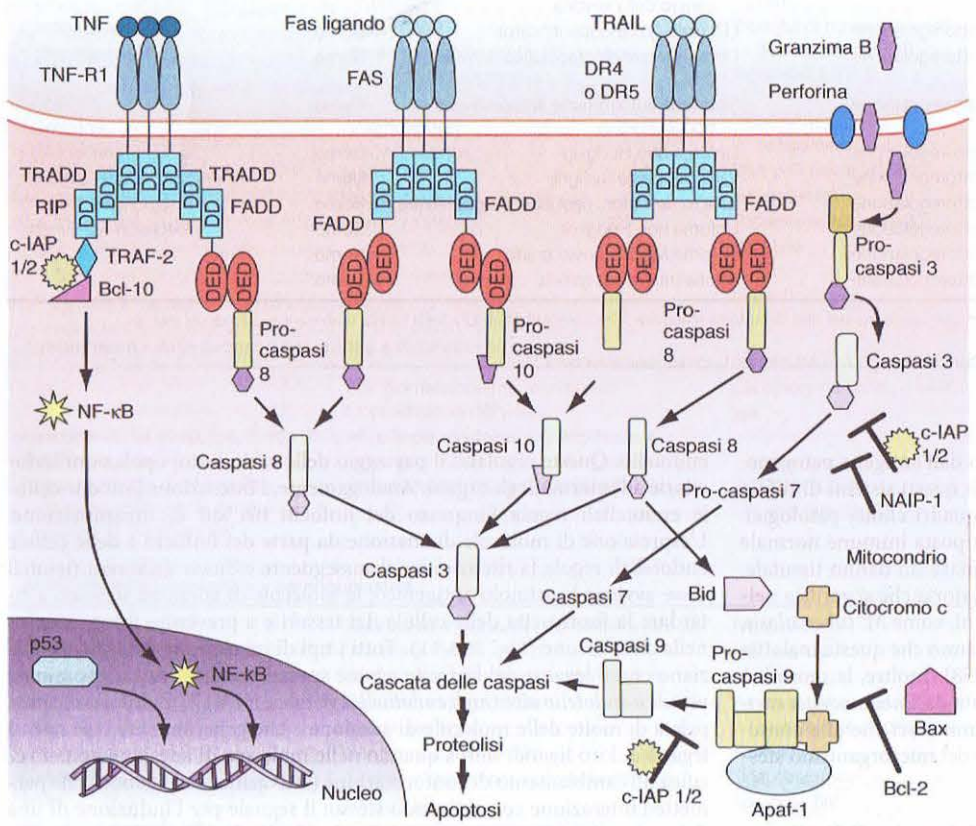


FIGURA 308-10 Schema delle principali vie dell'apoptosi. DD, *death domain*; DED, *death effector domain*. (*Da:* L Mullauer et al., *Mutat Res* 488:211, 2001; riproduzione autorizzata.)

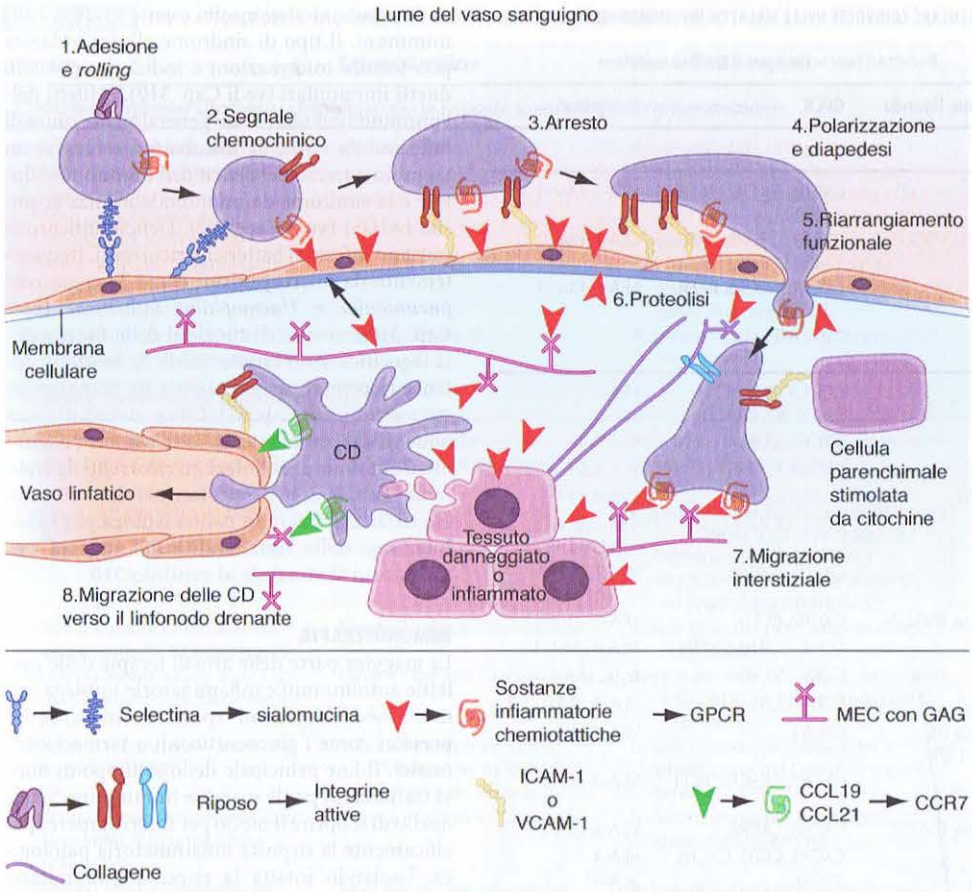


FIGURA 308-11 Passaggi fondamentali della migrazione delle cellule immunitarie nei siti infiammatori. La flogosi, dovuta a danno tissutale o infezione, determina il rilascio di citochine (non raffigurate) e sostanze proinfiammatorie chemiotattiche (*punte di freccia rosse*) da parte delle cellule stromali sofferenti e di "cellule sentinella professioniste" come i mastociti e i macrofagi (non raffigurati). I segnali infiammatori determinano la sovraespressione delle selectine endoteliali e di molecole di adesione appartenenti alla superfamiglia delle immunoglobuline, in particolare ICAM-1 e/o VCAM-1. Le sostanze chemiotattiche, in particolare le chemochine, vengono traslocate attraverso le cellule endoteliali venulari (*punte di freccia rossa*) o prodotte direttamente da queste e, una volta raggiunto il lume vascolare, risultano accessibili ai leucociti in fase di *rolling* (rotolamento). Questi leucociti, se esprimono le molecole di *trafficking* (traffico cellulare) appropriate, iniziano la fase di adesione (passaggi 1-3) e quindi si polarizzano e attraversano la parete venulare mediante diapedesi (passaggi 4-5). La diapedesi richiede il distacco momentaneo delle giunzioni endoteliali e la penetrazione attraverso la membrana basale sottostante (passaggio 6). Una volta penetrate nello spazio extravascolare (interstizio), le cellule in fase di migrazione utilizzano varie integrine per attaccarsi alle fibre collagene, alle altre molecole della matrice extracellulare (MEC) (per es., la laminina e la fibronectina) e a ICAM-1, la cui espressione sulle cellule parenchimali viene indotta dalla flogosi (passaggio 7). Le cellule in fase di migrazione ricevono "segnali-guida" da varie sostanze chemiotattiche, in particolare le chemochine, che possono essere legate ai glicosamminoglicani (GAG) presenti sulle proteine della matrice e sulle cellule stromali. I segnali infiammatori inducono anche la maturazione delle cellule dendritiche (CD). Quando le CD processano il materiale proveniente dai tessuti danneggiati e dai microrganismi patogeni, sovraesprimono il CCL21 (legando del CCR7) e il CCL9. Nei linfonodi, le CD mature caricate con l'antigene attivano i linfociti T vergini ed espandono il *pool* di linfociti effettori, i quali entrano nel flusso ematico e ritornano al sito di infiammazione. Anche i linfociti T tissutali usano la via CCR7-dipendente per migrare dai siti periferici ai linfonodi drenanti attraverso i vasi linfatici afferenti. GPCR (*G-protein coupled receptors*), recettori accoppiati alle proteine G. (*Da:* AD Luster, R Alon, UH von Andrian, *Nat Immunol* 6(12):1182-1190, 2005; con modifiche, riproduzione autorizzata.)

to nelle insule pancreatiche infiammate e che il trattamento di questi animali con inibitori della funzione dell'L-selectina e dell'integrina α4 blocca lo sviluppo della malattia (vedi Cap. 338). Un simile ruolo di alterazione della migrazione linfocitaria per anomala espressione di molecole di adesione è stato suggerito nell'*artrite reumatoide* (vedi Cap. 314), nella *tiroidite di Hashimoto* (vedi Cap. 335), nella *malattia di Graves* (vedi Cap. 335), nella *sclerosi multipla* (vedi Cap. 375), nella *malattia di Crohn* (vedi Cap. 289) e nella *colite ulcerosa* (vedi Cap. 289).

Formazione di immunocomplessi L'eliminazione dell'antigene per mezzo della formazione di immunocomplessi fra antigene e anticorpo è un meccanismo molto efficace delle difese dell'ospite; tuttavia, gli immunocomplessi possono anche causare danno alle cellule dell'ospite, a seconda della quantità di immunocomplessi formati e delle loro proprietà chimico-fisiche. Alcuni tipi di immunocomplessi, che si formano in seguito alla reazione antigene-anticorpo continuano a circolare liberamente in forma solubile e, se non vengono captati dal sistema reticoloendoteliale, possono depositarsi nella parete dei vasi sanguigni o in altre sedi (come i glomeruli renali) e causare *sindromi vasculitiche* o *glomerulonefriti* (vedi Capp. 277 e 319).

Ipersensibilità di tipo immediato Le cellule T helper che guidano la risposta IgE contro gli allergeni sono generalmente cellule T inducer di tipo T_H2 che secernono IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. I mastociti e i granulociti basofili hanno i recettori per il frammento Fc delle IgE (Fc RI) e le IgE anti-allergene legate alla cellula "armano" i mastociti e i basofili. Il rilascio dei mediatori è determinato dall'interazione dell'antigene (allergene) con le IgE legate al recettore Fc delle cellule; i mediatori che vengono rilasciati sono responsabili delle alterazioni fisiopatologiche caratteristiche delle *malattie allergiche* (Tab. 308-10). I mediatori rilasciati da mastociti e granulociti basofili possono essere operativamente suddivisi in tre categorie funzionali: 1) quelli che aumentano la permeabilità vascolare e la contrazione della muscolatura liscia (istamina, fattore di attivazione piastrinico, SRS-A, BK-A); 2) quelli chemiotattici che attraggono e attivano altre cellule infiammatorie (ECF-A, NCF, leucotriene B_4); 3) quelli che modulano il rilascio di altri mediatori (BK-A e fattore di attivazione piastrinico) (vedi Cap. 311).

Reazioni citotossiche anticorpo-mediate In questo tipo di lesioni immunomediate, gli anticorpi (IgM, IgG1, IgG2, IgG3) che fissano il complemento (cioè legano il C1) si legano a cellule normali o anche estranee, oppure a tessuti, e attivano la via classica del complemento, iniziando una sequenza di eventi simili a quelli scatenati dalla deposizione di immunocomplessi con lisi cellulare o danno tissutale. Esempi di risposta citotossica anticorpo-mediata comprendono la lisi dei globuli rossi nelle *reazioni da trasfusione*, la *sindrome di Goodpasture* caratterizzata dalla formazione di anticorpi contro la membrana basale dei glomeruli e il *pemfigo volgare* nel quale anticorpi antiepidermide provocano una patologia cutanea bollosa.

Classiche reazioni da ipersensibilità ritardata La reazione infiammatoria iniziata da leucociti mononucleati (e non da anticorpi) viene denominata *reazione di ipersensibilità di tipo ritardato*. Il termine *ritardato* è stato usato per la risposta cellulare secondaria che compare dopo 48-72 ore dall'esposizione dell'antigene, in contrapposizione con la risposta da ipersensibilità *immediata* che compare generalmente entro 12 ore dall'esposizione antigenica ed è scatenata dalla liberazione di mediatori da parte dei granulociti basofili o da anticorpi preesistenti. Per esempio, in un soggetto precedentemente infettato da *Mycobacterium tuberculosis*, l'inoculo intradermico di un peptide purificato (*purified-protein derivative*, PPD) derivante dal micobatterio provoca una risposta che si manifesta con un'area di indurimento cutaneo dopo 48-72 ore, la quale è interpretata come indice della pregressa esposizione al micobatterio.

Gli eventi cellulari che conducono a una risposta ritardata sono incentrati sui linfociti T (principalmente, sebbene non esclusivamente, i linfociti T helper T_H1 che secernono IFNγ, TNFα e IL-2) e sui macrofagi. Recentemente è stato suggerito che anche i linfociti NK siano coinvolti nelle forme di ipersensibilità ritardata conseguente al contatto cutaneo con vari immunogeni. All'inizio, le risposte immuni e infiammatorie a livello del sito di localizzazione dell'antigene estraneo aumentano l'espressione sulle cellule endoteliali delle molecole di adesione, promuovendo l'accumulo di linfociti a livello tissutale. Nello schema generale evidenziato nelle figure 308-2 e 308-3, l'antigene viene processato dalle cellule dendritiche e presentato a un piccolo numero di linfociti T CD4+ che esprimono un TCR specifico

TABELLA 308-14 MOLECOLE DI REGOLAZIONE DEL TRAFFICO CELLULARE COINVOLTE NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE

Malattia	Cellula effettrice principale	Recettori leucocitari per il traffico cellulare		
		L-selectina, ligando	GPCR	Integrina[a]
Infiammazione acuta				
Infarto del miocardio	Neutrofilo	PSGL-1	CXCR1, CXCR2, PAFR, BLT1	LFA-1, Mac-1
Ictus	Neutrofilo	L-selectina, PSGL-1	CXCR1, CXCR2, PAFR, BLT1	LFA-1, Mac-1
Ischemia-riperfusione	Neutrofilo	PSGL-1	CXCR1, CXCR2, PAFR, BLT1	LFA-1, Mac-1
Reazione infiammatoria T_H1				
Aterosclerosi	Monocita	PSGL-1	CCR1, CCR2, BLT1, CXCR2, CX3CR1	VLA-4
	T_H1	PSGL-1	CXCR3, CCR5	VLA-4
Sclerosi multipla	T_H1	PSGL-1 (?)	CXCR3, CXCR6	VLA-4, LFA-1
	Monocita	PSGL-1 (?)	CCR2, CCR1	VLA-4, LFA-1
Artrite reumatoide	Monocita	PSGL-1	CCR1, CCR2	VLA-1, VLA-2, VLA-4, LFA-1
	T_H1	PSGL-1	CXCR3, CXCR6	VLA-1, VLA-2, VLA-4, LFA-1
	Neutrofilo	L-selectina, PSGL-1	CXCR2, BLT1	LFA-1[b]
Psoriasi	T_H1 della cute	CLA	CCR4, CCR10, CXCR3	VLA-4[c], LFA-1
Malattia di Crohn	T_H1 dell'intestino	PSGL-1	CCR9, CXCR3	$\alpha_4\beta_7$, LFA-1
Diabete di tipo 1	T_H1	PSGL-1 (?)	CCR4, CCR5	VLA-4, LFA-1
	CD8	L-selectina (?), PSGL-1 (?)	CXCR3	VLA-4, LFA-1
Rigetto di trapianto	CD8	PSGL-1	CXCR3, CX3CR1, BLT1	VLA-4, LFA-1
	Linfocita B	L-selectina, PSGL-1	CXCR5, CXCR4	VLA-4, LFA-1
Epatite	CD8	PSGL-1	CXCR3, CCR5, CXCR6	VLA-4
LES	T_H1	Nessuno	CXCR6	VLA-4[d]
	Cellula dendritica plasmacitoide	L-selectina, CLA	CCR7, CXCR3, ChemR23	LFA-1, Mac-1
	Linfocita B	CLA (?)	CXCR5, CXCR4	LFA-1
Reazione infiammatoria TH2				
Asma bronchiale	T_H2	PSGL-1	CCR4, CCR8, BLT1	LFA-1
	Eosinofilo	PSGL-1	CCR3, PAFR, BLT1	VLA-4, LFA-1
	Mastocita	PSGL-1	CCR2, CCR3, BLT1	VLA-4, LFA-1
Dermatite atopica	T_H2 della cute	CLA	CCR4, CCR10	VLA-4, LFA-1

Nota: GPCR, recettori accoppiati alle proteine G.
[a] Varie integrine β_1 sono state correlate in vari modi alla lamina basale e alla migrazione nell'interstizio di differenti tipi cellulari e a condizioni infiammatorie.
[b] In certe situazioni, Mac-1 è correlato al processo di trasmigrazione.
[c] Il CD44 può agire unitamente a VLA-4 in alcuni modelli di arresto leucocitario.
[d] I linfociti T_H2 richiedono VAP-1 per migrare verso il fegato infiammato.
Fonte: AD Luster, UH von Adrian, *Nature Immunol*, vol. 6, 2005; riproduzione autorizzata.

per l'antigene stesso. L'IL-2 prodotta dalle APC induce i linfociti T a produrre IFNγ (risposta T_H1). I macrofagi frequentemente vanno incontro alla trasformazione in cellule epitelioidi e si fondono per formare cellule giganti multinucleate in risposta all'IFNγ. Questo tipo di infiltrato di cellule mononucleate viene definito *infiammazione granulomatosa*. Esempi di malattie in cui l'ipersensibilità di tipo ritardato svolge un ruolo fondamentale sono le infezioni fungine (*istoplasmosi*; vedi Cap. 192), le infezioni da micobatteri (*tubercolosi, lebbra*; vedi Capp. 158 e 159), le infezioni da *Chlamydia* (*linfogranuloma venereo*; vedi Cap. 169), le infezioni da elminti (*schistosomiasi*; vedi Cap. 212), le reazioni alle tossine (*berilliosi*; vedi Cap. 250) e le reazioni da ipersensibilità alle polveri organiche (*polmoniti da ipersensibilità*; vedi Cap. 249). In aggiunta, le risposte da ipersensibilità di tipo ritardato sono importanti nel danno tissutale nelle malattie autoimmuni come l'*artrite reumatoide*, l'*arterite temporale* e la *granulomatosi di Wegener* (vedi Capp. 314 e 319).

VALUTAZIONE CLINICA DELLA FUNZIONALITÀ IMMUNITARIA

La valutazione clinica dell'immunità richiede lo studio delle quattro principali componenti del sistema immunitario che partecipano alle difese dell'ospite e alla patogenesi delle malattie autoimmuni: 1) immunità umorale (cellule B); 2) immunità cellulo-mediata (cellule T, monociti); 3) cellule fagocitiche del sistema reticoloendoteliale (macrofagi e anche leucociti polimorfonucleati); 4) complemento. I problemi clinici che richiedono una valutazione dell'immunità sono le infezioni croniche o ricorrenti, le infezioni da agenti infettivi insoliti e certe sindromi autoimmuni. Il tipo di sindrome clinica indagata può fornire informazioni e indizi per possibili difetti immunitari (vedi Cap. 310). I difetti dell'immunità cellulare sono generalmente causa di infezioni da virus, da micobatteri e funghi; un esempio estremo del deficit dell'immunità cellulare è la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) (vedi Cap. 182). Deficit anticorpali causano infezioni batteriche ricorrenti, frequentemente da microrganismi come *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (vedi Cap. 310), mentre disfunzioni della funzionalità fagocitica sono caratterizzate da infezioni cutanee ricorrenti, spesso causate da *Staphylococcus aureus* (vedi Cap. 61). Infine, deficit di componenti del complemento sono associati a fenomeni autoimmuni o infezioni ricorrenti da *Neisseria* (Tab. 308-15). **Per ulteriori dettagli sugli esami da utilizzare in prima istanza per la valutazione della funzionalità del sistema immunitario si rimanda al capitolo 310.**

IMMUNOTERAPIA

La maggior parte delle attuali terapie delle malattie autoimmuni e infiammatorie impiega immunomodulatori non specifici, immunosoppressori come i glucocorticoidi o farmaci citotossici. Il fine principale dello sviluppo di nuovi trattamenti per le malattie immunomediate è quello di scoprire il modo per interrompere specificamente la risposta infiammatoria patologica, lasciando intatta la risposta immunitaria normale. Le nuove strategie per bloccare le risposte immuni attualmente in corso di sperimentazione includono: l'uso di citochine antinfiammatorie o di inibitori specifici delle citochine come gli agenti antinfiammatori; l'uso di anticorpi monoclonali contro linfociti T o B come agenti terapeutici; l'induzione di anergia attraverso la somministrazione della proteina solubile CTLA-4; l'uso di immunoglobuline endovena per alcune infezioni e malattie mediate da immunocomplessi; l'impiego di specifiche citochine per ricostituire i componenti del sistema immunitario; il trapianto di midollo osseo per rimpiazzare il sistema immunitario alterato con un sistema normale (Tab. 308-16) (vedi Capp. 61, 310 e 182).

TABELLA 308-15 MALATTIE ASSOCIATE A DEFICIT DEL COMPLEMENTO

Componenti	Malattie associate
Via classica	
C1q, C1r, C1s, C4	Sindrome da immunocomplessi[a], infezioni da piogeni
C2	Sindrome da immunocomplessi[a], raramente con infezioni da piogeni
Inibitore C1	Rare malattie da immunocomplessi, raramente con infezioni da piogeni
C3 e via alternativa	
C3	Sindrome da immunocomplessi[a], infezioni da piogeni
D	Infezioni da piogeni
Properdina	Infezioni da *Neisseria*
I	Infezioni da piogeni
H	Sindrome uremico-emolitica
Complesso di attacco alla membrana	
C5, C6, C7, C8	Infezioni ricorrenti da *Neisseria*, malattia da immunocomplessi
C9	Rare infezioni da *Neisseria*

[a] La sindrome da immunocomplessi comprende il lupus eritematoso sistemico e sindromi affini, la glomerulonefrite e sindromi vasculitiche.
Fonte: JA Schifferli e DK Peters, *Lancet* 88:957, 1983; riproduzione autorizzata.

TABELLA 308-16 STATO ATTUALE DELLO SVILUPPO DEGLI AGENTI IMMUNOMODULATORI

Agente	Criterio di utilizzo	Fase di studio attuale
Citochine e inibitori citochinici che inibiscono le risposte immunitarie e l'infiammazione		
Anticorpi monoclonali anti-TNFα: MAb chimerico umanizzato murino, infliximab MAb completamente umanizzato, adalimumab	Inibisce il TNFα	Approvato dalla FDA per l'artrite reumatoide e la colite di Crohn (infliximab); approvato dalla FDA per l'artrite reumatoide (adalimumab)
Proteina di fusione ricombinante Ig-recettore del TNF (etanercept)	Inibisce il TNFα	Approvato dalla FDA per l'artrite reumatoide, l'artrite reumatoide giovanile e la psoriasi
Recettore antagonista per l'IL-1 ricombinante (IL-1Ra) (anakinra)	Inibisce l'IL1α e β	Approvato dalla FDA per l'artrite reumatoide
Anticorpi monoclonali contro i linfociti T o B		
Anticorpo monoclonale anti-CD3 (anti-linfociti T) murino (OKT3)	Inibisce la funzione dei linfociti T, induce linfopenia dei linfociti T	Approvato dalla FDA per il rigetto di trapianto cardiaco e renale allogenico
Proteina di fusione tossina difterica-IL-2	Elimina i linfociti T attivati	Approvato dalla FDA per il trattamento della GVDH, in fase di studio per l'eliminazione dei linfociti T regolatori in associazione con la vaccinazione antitumorale
Anticorpo monoclonale anti-CD3 umanizzato (hOKT3 gamma 1)	Elimina i linfociti T autoreattivi	In fase di studio per il diabete di tipo 1 e la psoriasi
Anticorpo monoclonale anti-CD25 (IL-2R) umanizzato (daclizumab)	Elimina i linfociti T attivati	Approvato dalla FDA per il trattamento della GVDH, in fase di studio per la colite ulcerosa
Anticorpo monoclonale anti-CD40 ligando (CD154)	Inibisce l'interazione CD40-CD40 ligando, induce la tolleranza dei linfociti T	In fase di studio su primati per la prevenzione del rigetto di trapianto renale
Anticorpo monoclonale anti-CD20 (anti-linfociti B) umanizzato (infliximab)	Elimina i linfociti B autoreattivi	In fase di studio per il trattamento delle vasculiti ANCA+
Anticorpo monoclonale anti-IgE umanizzato (omalizumab)	Blocca le allergie IgE-mediate	In fase di studio per il trattamento delle allergie
Molecole solubili dei linfociti T		
Proteina CTLA-4 solubile	Inibisce le interazioni tra CD28 e B7-1 e B7-2; induce tolleranza verso gli organi trapiantati, inibisce la reattività autoimmune dei linfociti T in corso di malattie autoimmuni	In sperimentazione per la prevenzione della GVHD nel trapianto di midollo osseo e per il trattamento della psoriasi e del lupus eritematoso sistemico
Immunoglobuline per via endovenosa		
IGEV	Blocco delle cellule reticoloendoteliali; inibizione del complemento; regolazione del sistema idiotipo/anti-idiotipo; modulazione della produzione di citochine; modulazione della produzione di linfociti	Approvato dalla FDA per la malattia di Kawasaki e la porpora trombocitopenica autoimmune; trial clinici ne avvalorano l'uso per il trattamento di GVHD, sclerosi multipla, miastenia gravis, sindrome di Gullain-Barré, polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica
Citochine per la ricostituzione immunologica		
IL-2	Induce la proliferazione dei linfociti T memoria CD4+ e CD8+	In sperimentazione per il trattamento dell'infezione da HIV
IL-7	Induce il rinnovamento della timopoiesi	In sperimentazione per il trattamento delle malattie associate a deficit di linfociti T
Trapianto di cellule emopoietiche		
Trapianto di cellule emopoietiche per l'immuno-ricostituzione	Rimuove il sistema immunitario patologicamente autoreattivo e ripristina un'immunità meno autoreattiva	Studi clinici in corso in pazienti con lupus eritematoso sistemico, sclerosi multipla e sclerodermia

Nota: ANCA, anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili; FDA, Food and Drug Administration; GHVD, malattia del trapianto contro l'ospite.

Citochine e inibitori delle citochine Recentemente, un anticorpo monoclonale (*monoclonal antibody*, MAb) murino umanizzato anti-TNFα si è dimostrato efficace sia nell'artrite reumatoide sia nella colite ulcerosa. La terapia con anticorpi anti-TNFα ha permesso di ottenere un netto miglioramento clinico nei pazienti e ha aperto la strada per una strategia potenzialmente efficace anche in molte altre gravi malattie autoimmuni e/o infiammatorie. Il blocco del TNFα si è dimostrato efficace nell'*artrite reumatoide*, nella *psoriasi*, nella *malattia di Crohn* e nella *spondilite anchilosante*. Negli Stati Uniti un anticorpo molecolare anti-TNFα (infliximab) è stato approvato per il trattamento di pazienti con artrite reumatoide.

Altri inibitori delle citochine in corso di studio sono i recettori solubili per il TNFα ricombinanti (R) fusi con un'immunoglobulina umana e il recettore solubile per l'IL-1 (definito *recettore antagonista per l'IL-1*, o IL-1ra). Il recettore solubile per il TNFα (etanercept) e l'IL-1ra agiscono inibendo l'attività delle citochine nell'artrite reumatoide, (TNFα e IL-1). Analogamente, gli anti-IL-6, IFNα e IL-11 agiscono inibendo le citochine proinfiammatorie patogenetiche. L'anti-IL-6 inibisce l'attività dell'IL-6, mentre l'IFNβ e l'IL-11 riducono la produzione di TNFα.

Sono degni di nota i buoni risultati nell'impiego dell'IFNγ nel trattamento del difetto delle cellule fagocitiche nella *malattia granulomatosa cronica* (vedi Cap. 61). Le infusioni intermittenti di IL-2 nei pazienti infetti da HIV, negli stati precoci e intermedi della malattia, hanno prodotto sostanziali e duraturi aumenti delle cellule T CD4+.

Anticorpi monoclonali contro le cellule B e T Gli anticorpi monoclonali OKT3 MAb diretti contro le cellule T umane sono stati usati per molti anni come agenti immunosoppressivi specifici per le cellule T, in grado di sostituire le globuline antitimocita (*anti-thymocyte globulis*, ATG) di cavallo nel trattamento della reazione di rigetto di trapianto solido. L'OKT3 causa meno reazioni allergiche dell'ATG, anche se induce la produzione di anticorpi umani anti-Ig di topo, che ne limitano pertanto l'uso. La terapia con anticorpi monoclonali anti-CD4 è stata utilizzata in studi clinici su pazienti con artrite reumatoide. Questi anticorpi inducono una profonda immunosoppressione, ma anche una considerevole suscettibilità nei confronti di infezioni gravi. È in corso di studio il trattamento dei pazienti con anticorpi monoclonali contro la molecola del CD40 ligando (CD154) espressa dalle cellule T, con l'intento di indurre tolleranza nei confronti dei trapianti d'organo. Questo approccio ha fornito risultati promettenti negli studi su modelli animali. Anticorpi monoclonali anti-recettore del CD25 (IL-2α) sono stati impiegati nel trattamento della *malattia da trapianto contro l'ospite* (*graft-versus-host disease*, GVHD) in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo. L'anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab) è utilizzato in via sperimentale nell'ambito della terapia anti-linfociti B *nelle vasculiti associate ad anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili* (vedi Cap. 319). L'anticorpo monoclonale anti-IgE (omalizumab) è in corso di valutazione per l'utilizzo volto a bloccare le IgE antigene-specifiche che causano le allergie (vedi Cap. 311).

Induzione della tolleranza L'immunoterapia specifica è entrata in una nuova era con l'introduzione della proteina CTLA-4 solubile negli studi clinici. L'uso di questa molecola per bloccare l'attivazione della cellula T tramite il legame TCR/CD28 nel corso di trapianto d'organo o di midollo osseo ha avuto risultati promettenti negli animali e nei primi studi clinici sull'uomo. Più precisamente, il

trattamento del midollo con CTLA-4 riduce il rigetto del midollo trapiantato nei casi non compatibili per HLA. Inoltre, sono stati segnalati risultati promettenti nella modulazione della risposta autoimmune delle cellule T nel trattamento della psoriasi; sono in corso studi volti a valutarne l'efficacia nella terapia del lupus eritematoso sistemico (vedi Cap. 313).

Immunoglobuline per via endovenosa Le immunoglobuline per via endovenosa (IGEV) sono state utilizzate con successo per bloccare la funzione delle cellule reticoloendoteliali e la clearance degli immunocomplessi in varie citopenie immunomediate, come la trombocitopenia autoimmune (vedi Cap. 109). Inoltre, le IGEV si sono dimostrate efficaci nella prevenzione del danno tissutale in alcune sindrome infiammatorie come la malattia di Kawasaki (vedi Cap. 319) e come trattamento sostitutivo in alcuni deficit di immunoglobuline (vedi Cap. 310). Studi clinici controllati avvalorano l'uso delle IGEV in pazienti selezionati con malattia del trapianto contro l'ospite, nella sclerosi multipla, nella miastenia gravis, nella sindrome di Gulliain-Barré e nella polineuropatia cronica demielinizzante (Tab.308-16).

Trapianto di cellule staminali Il trapianto di cellule staminali emopoietiche è attualmente in studio per il trattamento di malattie autoimmuni quali il lupus eritematoso sistemico, la sclerosi multipla e la sclerodermia. L'obiettivo della ricostituzione immunitaria nelle malattie autoimmuni è quello di rimpiazzare un sistema immunitario alterato con un repertorio di cellule immunitarie normalmente reattive. I risultati preliminari in pazienti con sclerodermia e lupus sono stati incoraggianti. Studi clinici controllati su queste tre malattie sono attualmente in corso, negli Stati Uniti e in Europa, per ottenere dati comparativi circa la tossicità e l'efficacia dei trattamenti immunosoppressivi convenzionali e del trapianto di midollo mieloablativo autologo.

In conclusione, il recente ampliamento delle conoscenze circa le funzioni del sistema immunitario ha aperto nuovi campi all'immunoterapia interventistica e aumentato le possibilità di sviluppo di trattamenti specifici e non tossici per le malattie immunitarie e infiammatorie.

BIBLIOGRAFIA

ANDREAKOS ETH et al: Role of cytokines, in *Rheumatoid Arthritis*, EW St. Clair et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 134–149

BACKHED F et al: Host-bacterial mutualism in the human intestine. Science 307:1915, 2005

BLANDER JM et al: Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells. Nature 440:808, 2006

COLONNA M et al: Dendritic cells at the host-pathogen interface. Nat Immunol 7:117, 2006

DAVIDSON A, DIAMOND B: Autoimmune diseases. N Engl J Med 345:340, 2001

DIAMOND B et al: The immune tolerance network and rheumatic disease: Immune tolerance comes to the clinic. Arthritis Rheum 44:1730, 2001

DRAYTON DL et al: Lymphoid organ development: From ontogeny to neogenesis. Nat Immunol 7:344, 2006

HAYNES BF et al: The role of the thymus in immune reconstitution in aging bone marrow transplantation and AIDS. Annu Rev Immunol 18:529, 2000

HOLMGREN J et al: Mucosal immunity and vaccines. Nat Med 11(4 Suppl):S45, 2005

JANEWAY CA et al (eds): *Immunobiology. The Immune System in Health and Disease*, 5th ed. New York, Garland, 1999

KELLEY WN et al (eds): *Textbook of Rheumatology*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1993, chaps. 6, 7, 10, 13, 15, 16

KORETZKY GA et al: SLP76 and SLP65: Complex regulation of signalling in lymphocytes and beyond. Nat Rev Immunol 6:67, 2006

LERNMARK A: Autoimmune diseases: Are markers ready for prediction? J Clin Invest 108:1091, 2001

LUSTER AD et al: Immune cell migration in inflammation: Present and future therapeutic targets. Nat Immunol 6:1182, 2005

MACDONALD TT et al: Immunity, inflammation, and allergy in the gut. Science 307:1920, 2005

MORETTA A et al: Major histocompatibility complex class I–specific receptors on human natural killer and T lymphocytes. Immunol Rev 155:105, 1997

—— et al: What is a natural killer cell? Nat Immunol 3:6, 2002

MORETTA L et al: Human natural killer cells: Molecular mechanisms controlling NK cell activation and tumor cell lysis. Immunol Lett 100:7, 2005

MORLEY BJ, WALPORT MJ: *The Complement Facts Books*. London, Academic Press, 2000, chap. 2

MULLAUER L et al: Mutations in apoptosis genes: A pathogenetic factor for human disease. Mutat Res 488:211, 2001

RIVERA J et al: Molecular regulation of mast cell activation. J Allergy Clin Immunol 6:1214, 2006

ROMAGNANI S: CD4 effector cells, in *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3d ed, J Gallin, R Snyderman (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp 177–184

SAKAGUCHI S: Regulatory T cells: Mediating compromises between host and parasite. Nat Immunol 4:10, 2003

SCHRADER JW: Interleukin is as interleukin does. Trends Immunol 23:573, 2002

SHEVACH EM: Regulatory T cells in autoimmunity. Annu Rev Immunol 18:423, 2000

SHINKAI K et al: Helper T cells regulate type-2 innate immunity in vivo. Nature 420:825, 2002

SARTOR RB: Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: Antibiotics, probiotics, and prebiotics. Gastroenterology 6:1620, 2004

VAN DUIN D et al: Triggering TLR signaling in vaccination. Trends Immunol 27:49, 2006

YOKOYAMA WM: Contact hypersensitivity: Not just T cells! Nat Immunol 7:437, 2006

309 Sistema maggiore di istocompatibilità

Gerald T. Nepom

COMPLESSO HLA E SUOI PRODOTTI

Il complesso (o sistema) maggiore di istocompatibilità (*major histocompatibility complex*, MHC), comunemente definito complesso antigenico leucocitario umano (*human leukocyte antigen*, HLA), è costituito da una regione di 4 megabasi (Mb) situata sul cromosoma 6 in una porzione densamente popolata di geni espressi. I geni meglio conosciuti sono quelli che codificano per l'HLA di classe I e II, i cui prodotti sono fondamentali per la specificità immunologica, l'istocompatibilità nei trapianti e la suscettibilità a numerose malattie autoimmuni. Molti altri geni della regione HLA sono essenziali per il funzionamento della risposta immunitaria innata e antigene-specifica. La regione dell'HLA presenta una forte affinità con la regione MHC di altri mammiferi per quanto riguarda l'organizzazione genomica, la sequenza genica, la struttura proteica e la funzione. Gran parte delle conoscenze sull'MHC derivano dallo studio dell'MHC murino, denominato *complesso H-2*, e in minor misura da quello di altre specie animali. Tuttavia, in questo capitolo la discussione verterà sull'MHC umano.

I *geni HLA di classe I* sono localizzati in una regione di 2Mb del DNA situata nella porzione telomerica terminale della regione HLA (Fig. 309-1). L'MHC di classe Ia (o classico) è costituito dai loci HLA-A, -B e -C, i cui prodotti sono espressi su tutte le cellule nucleate e costituiscono una parte essenziale della risposta immune nei confronti di batteri intracellulari e tumori e nel rigetto dei trapianti. Questi loci sono contraddistinti da un alto polimorfismo nella popolazione. Il termine *polimorfismo* si riferisce all'esistenza di un'ampia variabilità allelica nell'ambito di un locus genico; ciò comporta una grande variabilità tra i differenti individui che esprimono alleli differenti. Sono stati identificati, in varie popolazioni, oltre 450 alleli per l'HLA-A, 780 per l'HLA-B e 230 per l'HLA-C; questa variabilità fa sì che questo sia il segmento di genoma umano conosciuto più polimorfico. Ogni allele codifica per una particolare *catena pesante* (definita anche catena α) che si associa in maniera non covalente a una catena leggera non polimorfica, denominata *β_2-microglobulina*, codificata sul cromosoma 15.

L'attuale nomenclatura dei geni HLA e dei loro prodotti è il risultato di nuove nozioni derivate dal sequenziamento del DNA sovrapposte al vecchio sistema basato sulla sierologia. Per quanto riguarda i geni di classe I, gli alleli dei loci HLA-A, -B e -C sono stati identificati negli anni '50, '60, e '70 con allo-antisieri ottenuti per lo più da donne multipare, che in corso di gravidanza producevano in modo fisiologico anticorpi contro antigeni paterni espressi sulla superficie delle cellule fetali. Gli allotipi sierologici erano contraddistinti da numeri consecutivi, per esempio HLA-A1, HLA-B8. Attualmente, nella nomenclatura dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), gli alleli di classe I sono contrassegnati da una singola denomi-

nazione che indica il locus, la specificità sierologica e il sottotipo secondo la loro sequenza. Per esempio, l'HLA-A*0201 indica il sottotipo 1 dell'allele sierologicamente definito HLA-A2. I sottotipi che differiscono tra loro per un nucleotide, ma non per la sequenza aminoacidica, sono identificati mediante un ulteriore numero; per esempio, HLA-B*07 021 e HLA-B*07 022 sono due varianti del sottotipo HLA-B*702 dell'HLA-B7. La nomenclatura dei geni di classe II, discussa più avanti, è resa più complessa dal fatto che entrambe le catene che costituiscono la molecola di classe II sono codificate da loci HLA strettamente concatenati tra di loro, ed entrambi potenzialmente polimorfici, e dalla presenza di un differente numero di loci DRB isotipici in individui diversi. È ormai chiaro che un'accurata classificazione genotipica dell'HLA presume il sequenziamento del DNA; l'identificazione degli alleli a livello di sequenza genica ha infatti contribuito enormemente alla comprensione del ruolo svolto dalle molecole HLA come ligandi per i peptidi, all'individuazione di associazioni tra determinati alleli HLA e alcune malattie, allo studio della genetica delle popolazioni del sistema HLA, e a una sempre più completa comprensione del ruolo svolto dai polimorfismi dell'HLA nel rigetto dei trapianti e nella malattia da reazione del trapianto contro l'ospite (*graft-versus-host disease*, GVDH). L'elenco aggiornato delle sequenze degli HLA di classe I e II è consultabile tramite internet, per esempio dal database IMGT/HLA (http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla); gli aggiornamenti di questo elenco sono frequentemente pubblicati su varie riviste scientifiche.

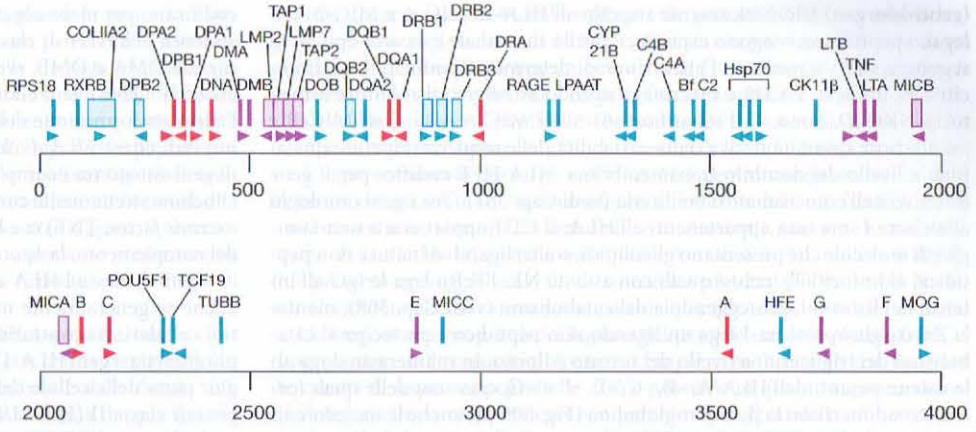


FIGURA 309-1 Mappa della regione HLA che mostra i loci di classe I e II, altri loci di rilevanza immunologica e un insieme di altri geni mappati nella regione. L'orientamento genico è indicato dalle *punte di freccia*. La scala è espressa in kilobasi (kb). La distanza genetica approssimativa tra DP e A è di circa 3,2 cM. Tale valore è dato da 0,8 cM tra A e B (compresi 0,2 cM tra C e B), 0,4-0,8 cM tra B e DR-DQ e 1,6-2 cM tra DRQ e DP.

Il significato biologico della diversità genetica dell'MHC, che determina un'estrema variabilità nella popolazione, diviene evidente se si considera la funzione delle molecole MHC. Come illustrato nella figura 309-2, i geni degli MHC di classe I e II codificano per molecole in grado di legare piccoli peptidi; questo complesso (pMHC; peptide-MHC) costituisce il ligando per il recettore antigene-specifico dei linfociti T (*T-cell receptor*, TCR). Esiste un legame diretto tra la variazione genetica e questa interazione strutturale: le variazioni alleliche della sequenza genica determinano, per ogni molecola MHC, differenze in termini di capacità di legame con peptide e TCR. In questo modo differenti complessi pMHC legano differenti antigeni e vengono riconosciuti da diverse cellule T.

Le molecole MHC di classe I e II (Fig. 309-2*B* e 309-2*C*), pur presentando alcune differenze sostanziali, sono accomunate da una grande analogia strutturale. Sebbene entrambe le molecole siano in grado di legare peptidi e presentarli ai linfociti T, i siti di legame per il peptide presentano profili differenti che influenzano il tipo di risposta immune generata (come discusso più avanti). Nella porzione prossimale alla membrana delle molecole di classe I e di classe II vi sono siti di legame, rispettivamente, per le molecole CD8 e CD4 dei linfociti T. Ciò garantisce che le cellule T che rispondono ai peptidi antigenici presentati dalle molecole di classe I siano prevalentemente CD8 e, analogamente, i linfociti T che rispondono al complesso pMHC di classe II siano principalmente CD4.

Le molecole dell'MHC di classe Ib (dette anche non classiche) HLA-E, -F e -G hanno un polimorfismo notevolmente inferiore rispetto all'MHC di classe Ia e sembrano avere funzioni distinte. La molecola HLA-E, che ha un repertorio peptidico ristretto alle proteine di segnale scisse dalle molecole dell'MHC di classe Ia, costituisce il principale bersaglio di riconoscimento del *self* per i recettori inibitori NKG2A e NKG2C associati al CD94 delle cellule natural killer (NK) (vedi oltre e Cap. 308); sono noti quattro alleli HLA-E. L'HLA-G è espresso selettivamente dai trofoblasti extravillosi, la popolazione di cellule fetali direttamente in contatto con il tessuto materno. L'HLA-G lega un'ampia serie di peptidi ed è espresso in sei forme differenti, generate mediante *splicing* alternativo. Invia segnali inibitori ai linfociti NK e ai linfociti T, verosimilmente con lo scopo di mantenere la tolleranza materno-fetale. La funzione dell'HLA-F resta ampiamente sconosciuta.

Sono stati identificati altri geni analoghi a quelli di classe I, alcuni collegati alle molecole HLA, altri codificati da cromosomi differenti; questi geni presentano una scarsa omologia di sequenza con le molecole di classe Ia e Ib, ma hanno in comune la stessa struttura tridimensionale. I geni situati sul cromosoma 6p21 includono MIC-A e MIC-B, che si trovano centromericamente rispetto all'HLA-B, e l'HLA-HFE, che è localizzato 3-4 cM

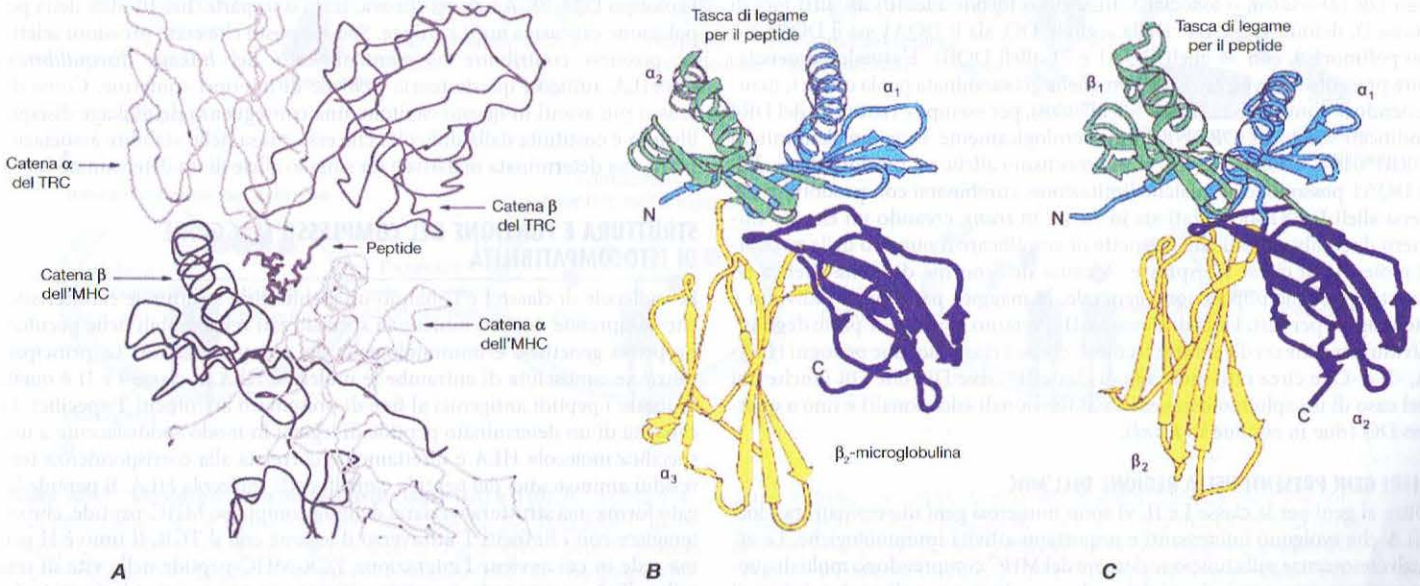


FIGURA 309-2 *A.* Il complesso trimolecolare costituito dal TCR (in alto), dall'MHC (*in basso*) e dal peptide costituisce la struttura fondamentale per il riconoscimento specifico dell'antigene. Nelle figure ***B*** e ***C*** è illustrata la struttura, organizzata in domini, delle molecole MHC di classe I (B) e di classe II (C). I domini α_1 e α_2 della classe I e i domini α_1 e β_1 della classe II formano una piattaforma a foglietto β che costituisce il pavimento della tasca di legame con il peptide. Le α-eliche che formano le pareti della tasca. I domini α_3 (A) e β_2 (B) sporgono dalla superficie cellulare e costituiscono il sito di contatto, rispettivamente, per il CD8 e il CD4.

(centi-Morgan) telomericamente rispetto all'HLA-E. MIC-A e MIC-B non legano peptidi ma vengono espressi, a livello intestinale e su altri epiteli, in seguito a stress e mediano l'attivazione di determinati linfociti T γδ, linfociti NK, linfociti T CD8 e macrofagi, agendo attraverso il recettore attivatorio NKG2D. Sono stati identificati 61 alleli MIC-A e 25 alleli MIC-B e un'ulteriore diversità deriva dalla variabilità delle sequenze ripetute di alanina a livello del dominio transmembrana. HLA-HFE codifica per il gene difettivo nell'emocromatosi ereditaria (vedi Cap. 351). Tra i geni omologhi alla classe I, ma non appartenenti all'HLA, il CD1 appartiene a una famiglia di molecole che presentano glicolipidi, o altri ligandi di natura non peptidica, ai linfociti T, inclusi quelli con attività NK; l'FcRn lega le IgG all'interno dei lisosomi, proteggendole dal catabolismo (vedi Cap. 308); mentre la Zn-α_2-glicoproteina-I lega un ligando non peptidico e partecipa al catabolismo dei trigliceridi a livello del tessuto adiposo. In maniera analoga alle catene pesanti dell'HLA-A, -B, -C, -E, -F e -G, ciascuna delle quali forma eterodimeri con la β_2-microglobulina (Fig. 309-2), anche le molecole simil-classe I HLA-HFE, FcRn e CD1 si legano alla β_2-microglobulina, mentre MIC-A, MIC-B e Zn-α_2-glicoproteina-I non vi si legano.

La *regione HLA di classe II* è schematizzata nella figura 309-1. Molti geni di classe II sono disposti entro 1 Mb dalla regione centromerica dell'HLA, dove formano aplotipi distinti. Il termine *aplotipo* definisce un insieme di alleli con loci polimorfici allineati lungo un segmento cromosomico. Nel contesto dell'HLA, l'aplotipo si può riferire sia a un ampio segmento della regione HLA comprendente più loci HLA polimorfici (denominato anche *aplotipo esteso*), sia a un segmento più ristretto, come nel caso dei loci strettamente associati DR e DQ. In un singolo aplotipo sono presenti geni multipli di classe II, radunati attorno a tre sottoregioni principali: HLA-DR, -DQ e -DP. Ognuna di queste sottoregioni contiene almeno un locus funzionale α (A) e uno β (B). Insieme, queste regioni codificano per proteine che formano le catene polipeptidiche α e β di una molecola HLA di classe II matura. Quindi, i geni DRA e DRB codificano per una molecola HLA-DR; i prodotti dei geni DQA1 e DQB1 formano una molecola HLA-DQ; i geni DPA1 e DPB1 codificano per una molecola HLA-DP. Vi sono molteplici geni DRB (DRB1, DRB2, DRB3 ecc), per cui le due molecole HLA-DR espresse nella maggior parte degli aplotipi derivano dalla combinazione della catena α prodotta dal gene DRA e da diverse catene β. Sono stati individuati oltre 438 alleli nel locus HLA-DRB1, e la maggior parte delle variazioni è concentrata all'interno delle sequenze codificanti i residui che interagiscono con l'antigene. L'analisi dettagliata delle sequenze e della distribuzione di questi alleli nella popolazione suggerisce fortemente che tale diversità sia attivamente selezionata da pressioni ambientali correlate alle diversità dei patogeni.

Originariamente la regione della classe II era stata denominata *regione D*; i prodotti dei geni allelici venivano identificati in base alla loro capacità di stimolare la proliferazione linfocitaria nella cosiddetta "reazione linfocitaria mista" (*mixed lymphocytes reaction*, MLR) e denominati Dw1, Dw2 ecc. Successivamente fu utilizzata la sierologia per identificare i prodotti di tali geni sulle cellule B del sangue periferico e gli antigeni furono denominati DR (*D-related*, o associati). In seguito furono identificati altri loci di classe II, definiti DQ e DP. Nella regione DQ, sia il DQA1 sia il DQB1 sono polimorfici, con 34 alleli DQA1 e 71 alleli DQB1. L'attuale nomenclatura presenta notevoli analogie con quella già esaminata per la classe I, mantenendo la convenzione "locus*allele". Così, per esempio, i sottotipi del DR4 codificati dal locus DRB1 definiti sierologicamente vengono denominati DRB1*0401, -0402 ecc. Oltre al polimorfismo allelico, i prodotti degli alleli DQA1 possono, con qualche limitazione, combinarsi con prodotti di diversi alleli DQB1 localizzati sia in *cis* sia in *trans*, creando un elevato numero di combinazioni che permette di amplificare il numero delle possibili molecole di classe II espresse. A causa dell'enorme diversità allelica riscontrabile nella popolazione generale, la maggior parte degli individui è eterozigote per tutti i loci di classe I e II. Pertanto la maggior parte degli individui esprime sei diverse molecole di classe I classiche (due per ogni HLA-A, -B e -C) e circa otto molecole di classe II – due DP, due DR (anche più nel caso di un aplotipo con geni DRB funzionali addizionali) e fino a quattro DQ (due in *cis*, due in *trans*).

ALTRI GENI PRESENTI NELLA REGIONE DELL'MHC

Oltre ai geni per la classe I e II, vi sono numerosi geni disseminati fra i loci HLA che svolgono interessanti e importanti attività immunologiche. Le attuali conoscenze sulla funzione dei geni del MHC comprendono molti di questi geni supplementari, alcuni dei quali sono altamente polimorfici. Infatti, il confronto diretto dell'intera sequenza di DNA (4 Mb) di due regioni MHC con aplotipi differenti mostra più di 18 000 variazioni, evidenziando così un enorme potenziale di diversità biologica. Esempi specifici sono rappresentati dai geni TAP e LMP che, come discusso in maggior dettaglio più avanti, codificano per molecole che partecipano ai processi intermedi nella via biosintetica dell'HLA di classe I. Un altro gruppo di geni dell'HLA, che comprende DMA e DMB, svolge una funzione analoga per la formazione della classe II. Questi geni codificano per una molecola intracellulare che facilita l'adeguata formazione del complesso tra molecola HLA di classe II e antigene (vedi oltre). *HLA di classe III* è la denominazione coniugata a un gruppo di geni situato tra i complessi di classe I e II e che comprende i geni per due citochine strettamente correlate tra loro, il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) α e la linfotossina (TNF) β, le componenti C2, C4 e Bf del complemento, la *heat shock protein* (HSP) 70 e l'enzima 21-idrossilasi.

I geni di classe I HLA-A, -B e -C sono espressi da tutte le cellule nucleate, anche se generalmente in misura maggiore dai leucociti rispetto agli altri tipi cellulari. Al contrario, i geni di classe II presentano una distribuzione più ristretta: i geni HLA-DR e -DP sono espressi costitutivamente sulla maggior parte delle cellule della linea mieloide, mentre tutte e tre le famiglie di geni di classe II (HLA-DR, -DQ e -DP) sono inducibili in seguito allo stimolo da parte di citochine infiammatorie quali l'interferone γ. L'espressione della classe II è ampiamente controllata a livello trascrizionale attraverso un insieme di elementi del promotore che interagiscono con una proteina denominata *CIITA*. L'induzione citochino-mediata di CIITA costituisce il principale meccanismo attraverso il quale viene controllata l'espressione tessuto-specifica dei geni HLA. Anche altri geni HLA coinvolti nelle risposte immunitarie, come TAP e LMP, possono essere sovraregolati in risposta a stimoli specifici, come per esempio l'interferone γ. La sequenza completa della regione HLA è disponibile su Internet (per esempio, http://www.sanger.ac.uk/HGP/Chr6/MHC). Sono stati scoperti molti nuovi geni, la cui funzione è ancora sconosciuta, così come numerose regioni microsatellite e altri elementi genetici. La densità genica della regione della classe II è alta, con circa una proteina codificata ogni 30 kb, e quella delle regioni delle classi I e III è addirittura superiore, con circa una proteina ogni 15 kb.

LINKAGE DISEQUILIBRIUM

Oltre all'esteso polimorfismo dei loci della classe I e II, un'altra caratteristica del complesso HLA è rappresentata dal cosiddetto *linkage disequilibrium*, formalmente definito come una deviazione dall'equilibrio di Hardy-Winberg per alleli a loci concatenati. Tale situazione si riflette in un grado di ricombinazione molto basso tra alcuni loci all'interno del complesso HLA. Per esempio, la combinazione tra i loci DR e DQ non è quasi mai osservata in studi di famiglie, così come alcuni aplotipi caratteristici con raggruppamenti di particolari alleli DR e DQ sono comunemente riscontrabili in ogni popolazione. Analogamente, i componenti C2 e C4 e Bf del complemento sono pressoché costantemente ereditati insieme e alleli a questi loci sono riscontrabili in aplotipi caratteristici. Al contrario, nonostante la loro stretta vicinanza, vi è un'elevata frequenza di ricombinazione tra DQ e DP, che sono fisicamente separati tra loro da una distanza genetica di 1 o 2 cM. Inoltre, si possono facilmente riscontrare degli aplotipi estesi che comprendono l'intervallo da DQ alla regione della classe I; il più conosciuto è l'aplotipo DR3-B8-A1 che si ritrova, tutto o in parte, nel 10-30% della popolazione caucasica nord europea. Si è supposto che certe pressioni selettive possano contribuire al mantenimento del *linkage disequilibrium* dell'HLA; tuttavia, questa teoria richiede di ulteriori conferme. Come discusso più avanti in questo capitolo, una conseguenza del linkage disequilibrium è costituita dalla difficoltà che esso causa nello stabilire associazioni fra una determinata malattia e un singolo allele di un determinato locus.

STRUTTURA E FUNZIONE DEL COMPLESSO MAGGIORE DI ISTOCOMPATIBILITÀ

Le molecole di classe I e II hanno un'architettura strutturale caratteristica che comprende domini funzionali specializzati responsabili delle peculiari proprietà genetiche e immunologiche del complesso HLA. La principale funzione conosciuta di entrambe le molecole HLA di classe I e II è quella di legare i peptidi antigenici al fine di presentarli ai linfociti T specifici. La capacità di un determinato peptide di legarsi in modo soddisfacente a una specifica molecola HLA è direttamente correlata alla corrispondenza tra i residui aminoacidici del peptide e quelli della molecola HLA. Il peptide legato forma una struttura terziaria definita complesso MHC-peptide, che interagisce con i linfociti T attraverso il legame con il TCR. Il timo è la prima sede in cui avviene l'interazione TCR-MHC-peptide nella vita di una cellula T. In questa sede, i peptidi *self* vengono presentati ai linfociti in fase di maturazione dalle molecole MHC espresse dalle cellule epiteliali timiche e dalle cellule presentanti l'antigene di origine ematopoietica, che sono rispettivamente le principali responsabili della selezione positiva e della selezione negativa (vedi Cap. 308). In questo modo, a livello timico si pla-

sma il repertorio TCR dei linfociti T. Una volta raggiunta la periferia, i linfociti T maturi incontreranno le molecole MHC sia per il mantenimento della tolleranza (vedi Cap. 312) sia per l'avvio della risposta immunitaria. L'interazione TCR-MHC-peptide costituisce l'evento centrale nell'avvio della risposta immune antigene-specifica, dal momento che questo evento è alla base della specificità del processo. Per quanto riguarda i peptidi potenzialmente immunogeni, la capacità di un determinato antigene di essere processato e presentato su una molecola HLA condiziona la possibilità che sia indotta o meno una risposta immunitaria contro di esso; il repertorio di peptidi che le molecole HLA di un individuo possono presentare ha una considerevole influenza sulla specificità della risposta immunitaria di quel determinato individuo.

Quando una molecola TCR lega il complesso HLA-peptide, forma contatti intermolecolari sia con il peptide antigenico che con la stessa molecola HLA. L'esito di questo evento dipende dall'intensità e dalla durata dell'interazione di legame, il che determina la necessità di una doppia specificità per l'attivazione dei linfociti T. Ciò significa che il TCR deve essere specifico sia per il peptide antigenico che per la molecola HLA. La natura polimorfica delle molecole presentanti e l'influenza che questo fenomeno svolge sul repertorio peptidico di ogni molecola HLA danno luogo alla cosiddetta *restrizione MHC* della specificità delle cellule T per un determinato peptide. Anche il legame delle molecole CD8 e CD4, rispettivamente con le molecole di classe I e II, partecipa all'interazione tra le cellule T e il complesso HLA-peptide, dal momento che garantisce l'attivazione selettiva dei linfociti T appropriati.

STRUTTURA DELLA CLASSE I

(Fig. 309-2*B*) Come precedentemente osservato, le molecole MHC di classe I presentano sulla superficie cellulare peptidi derivanti da proteine intracellulari e forniscono il segnale di riconoscimento del *self* per le cellule NK. Le molecole di classe I espresse sulla membrana sono costituite da una catena pesante glicoproteica di 44 kD, codificata da geni MHC, da una catena leggera, la β_2-microglobulina, di 12 kD, codificata da geni non MHC; e da un peptide antigenico lungo tipicamente da 8 a 11 aminoacidi, che deriva da proteine prodotte a livello intracellulare. La catena pesante presenta una nicchia per il legame per il peptide. Nelle molecole HLA-A e HLA-B la nicchia è lunga circa 3 nm e ha una larghezza massima di 1,2 nm (30 Å × 12 Å), mentre è apparentemente più larga nell'HLA-C. I peptidi antigenici sono legati in forma distesa, in modo non covalente, all'interno della nicchia di legame, con entrambe le estremità, N-terminale e C-terminale, ancorate a specifiche tasche della nicchia (rispettivamente, tasca A e tasca F). In molti casi il peptide presenta un'angolatura o un arco a circa a un terzo dall'estremità N-terminale, che innalza la catena principale del peptide dalla base della nicchia.

Un'importante proprietà del legame del peptide con le molecole MHC è rappresentata dalla capacità di formare complessi molto stabili con un grande varietà di sequenze peptidiche. Ciò è possibile in quanto si possono formare legami in parte dipendenti e in parte indipendenti dalla sequenza primaria del peptide. I primi constano di ponti idrogeno e di interazioni di van der Waals tra residui conservati nella nicchia per il peptide antigenico e atomi "caricati", o polari, lungo la struttura portante peptidica. I secondi sono dipendenti dalle sei tasche laterali che si formano sulla superficie irregolare della nicchia per protusione dall'interno di questa di catene aminoacidiche laterali. Queste catene laterali interagiscono con alcune catene collaterali del peptide. Il polimorfismo delle sequenze tra i diversi alleli e isotipi di classe I interessa prevalentemente i residui che delimitano queste tasche, e l'interazione di tali residui con quelli dei peptidi antigenici spiega la dipendenza del legame MHC-peptide dalla sequenza aminoacidica; pertanto, ogni molecola MHC può legare uno spettro di peptidi dipendente da queste sequenze.

BIOSINTESI DELLA CLASSE I

(Fig. 309-3*A*) La biosintesi delle molecole MHC di classe I classiche riflette il loro ruolo nella presentazione di peptidi endogeni. La catena pesante

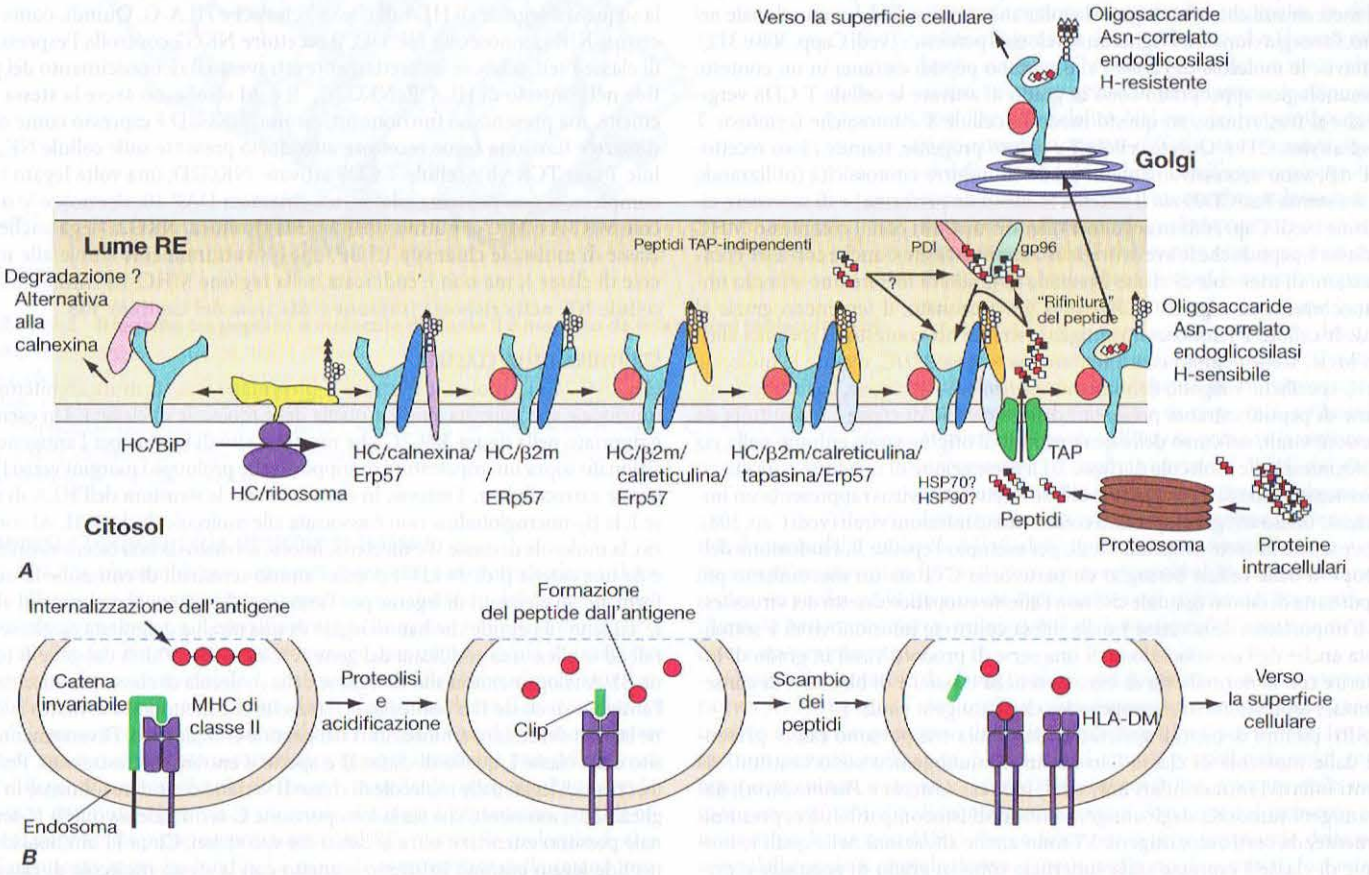


FIGURA 309-3 Biosintesi delle molecole di classe I (*A*) e II (*B*). *A.* La catena pesante (*heavy chain*, HC) in formazione viene associata alla β_2-microgloulina (β2m) e al peptide tramite le interazioni con una serie di chaperonine. I peptidi generati dal proteosoma sono trasportati nel reticolo endoplasmatico (RE) dai trasportatori associati alla processazione dell'antigene (TAP). Nel RE i peptidi vano incontro a un processo di rifinitura nel segmento N-terminale e si associano ad altre chaperonine, quali la gp96 e il PDI. Una volta che il peptide si è legato al complesso HC-β2m, il complesso trimerico esce dal RE ed è trasportato verso la superficie cellulare. Nell'apparato di Golgi gli oligosaccaridi associati ai gruppi NH vanno incontro a maturazione, con l'aggiunta di residui di acido sialico. Le molecole non sono necessariamente riportate in scala. ***B.*** Processo di assemblaggio della molecola HLA di classe II e di processazione dell'antigene. Dopo il trasporto attraverso l'apparato di Golgi e il compartimento post-Golgi, il complesso formato dalla classe II e dalla catena invariabile si sposta verso un endosoma acidico, dove la catena invariabile viene scissa proteoliticamente in frammenti e sostituita dai peptidi antigenici, con il contributo delle interazioni con le proteine di trasporto DMA-DMB. Successivamente il complesso molecola di classe II-peptide viene trasportato verso la superficie cellulare.

viene inserita nella membrana del reticolo endoplasmatico (RE), dove viene glicosilata e successivamente associata alle proteine di trasporto calnexina ed Erp57. Forma quindi un complesso con la β_2-microglobulina e tale complesso si associa alla chaperonina calreticulina e alla tapasina, molecola codificata dai geni MHC che lega fisicamente la molecola di classe I a TAP (trasportatore codificato da geni MHC associato alla processazione dell'antigene). Contemporaneamente, i peptidi generati nel citosol a partire da proteine intracellulari per azione del proteosoma (complesso multicatalitico composto da numerose subunità), vengono attivamente trasportati da TAP nel RE, dove sono scissi da una peptidasi conosciuta come ERAAP (amino-peptidasi del RE associata alla processazione dell'antigene). A questo punto, i peptidi con adeguata complementarietà di sequenza si legano alle molecole di classe I specifiche, in modo da formare un complesso trimerico (catena pesante-β_2-microglobulina-peptide) completo e correttamente ripiegato. Questo complesso viene rapidamente trasportato dal RE al *cis*- e *trans*-Golgi, dove l'oligosaccaride N-terminale viene ulteriormente processato, e da qui alla superficie cellulare.

La maggior parte dei peptidi trasportati da TAP è prodotta nel citosol dalla scissione proteolitica di proteine intracellulari da parte del proteosoma, un complesso con molte subunità e multicatalitico; inibitori del proteosoma riducono in modo drammatico l'espressione di peptidi antigenici di classe I. Anche l'ossido-riduttasi tiolo-dipendente Erp57, che è coinvolta nel riarrangiamento dei ponti disolfuro, sembra rivestire un ruolo importante nel ripiegamento del complesso classe I-peptide per formare una molecola stabile a più componenti. Le subunità del proteosoma LMP2 e LMP7, codificate da geni MHC, possono influenzare lo spettro dei peptidi prodotti, ma non sono necessarie per il funzionamento del proteosoma.

FUNZIONE DELLA CLASSE I

Presentazione di antigeni peptidici Per ogni data cellula, la molecola di classe I è espressa in 100000-200000 copie e lega da centinaia a migliaia di diversi peptidi. La grande maggioranza di questi peptidi è costituita da peptidi del self, verso i quali il sistema immune dell'ospite è tollerante grazie a uno o più dei meccanismi che mantengono la tolleranza, ovvero la delezione clonale nel timo, l'anergia clonale o l'"ignoranza" clonale periferica (vedi Capp. 308 e 312). Tuttavia, le molecole di classe I che portano peptidi estranei in un contesto immunologico appropriato sono in grado di attivare le cellule T CD8 vergini, che si trasformano in questo modo in cellule T citotossiche (*cytotoxic T lymphocytes*, CTL). Queste cellule T e la loro progenie, tramite i loro recettori T $\alpha\beta$, sono successivamente in grado di indurre citotossicità (utilizzando sia il sistema Fas/CD95 sia il sistema mediato da perforina) e di secernere citochine (vedi Cap. 308) in seguito a ulteriori incontri con il complesso MHC di classe I-peptide che le aveva originariamente attivate o anche con altre combinazioni di molecole di classe I-peptide in grado di fornire uno stimolo immunochimico analogo al TCR. Come già accennato, il fenomeno grazie al quale le cellule T riconoscono antigeni estranei nel contesto di specifici alleli dell'MHC viene definito con il termine *restrizione MHC*, mentre le molecole MHC specifiche vengono denominate *elementi di restrizione*. La fonte più comune di peptidi estranei presentati dalle molecole di classe I è costituita da infezioni virali, nel corso delle quali peptidi di origine virale entrano nella via di biosintesi delle molecole di classe I. La generazione di una forte risposta citotossica in grado di distruggere le cellule infettate dai virus rappresenta un'importante difesa antigene-specifica contro molte infezioni virali (vedi Cap. 308). Si pensa che in certe infezioni virali, per esempio l'epatite B, l'induzione dell'apoptosi delle cellule bersaglio da parte delle CTL sia un meccanismo più importante di danno tissutale che non l'effetto citopatico diretto del virus stesso. L'importanza della classe I nella difesa contro le infezioni virali è sottolineata anche dall'identificazione di una serie di prodotti virali in grado di interferire con la normale via di biosintesi della classe I e di bloccare, di conseguenza, l'espressione immunogenetica degli antigeni virali.

Altri esempi di peptidi generati nella cellula che possono essere presentati dalle molecole di classe I in modo immunogenico sono costituiti da agenti infettivi intracellulari non virali (per es., *Listeria* e *Plasmodium*), dagli antigeni tumorali, dagli antigeni minori di istocompatibilità e, presumibilmente, da certi autoantigeni. Vi sono anche situazioni nelle quali le molecole di classe I espresse sulla superficie sono in grado di acquisire e presentare peptidi di derivazione esogena.

Recettori per MHC di classe I e riconoscimento delle cellule NK (Vedi Cap. 308) Le cellule NK, che svolgono un ruolo importante nella risposta immune innata, sono attivate in senso citotossico o stimolate verso la produzione citochinica in seguito al contatto con cellule che non esprimono le molecole MHC di classe I sulla loro superficie. Al contrario, la loro attivazione è inibita dalle cellule che esprimono le molecole di classe I. Nell'uomo, il riconoscimento di molecole di classe I da parte delle cellule NK è mediato da tre famiglie di recettori: la famiglia dei recettori inibitori delle cellule killer (KIR); la famiglia dei recettori Ig-simili (LIR) e la famiglia dei CD94/NKG2. La famiglia dei KIR, anche detta CD158, è situata sul cromosoma 19q13.4. La nomenclatura dei geni dei KIR si basa sul numero di domini (2D o 3D) e sulla presenza di domini citoplasmatici corti (S) o lunghi (L). Le molecole KIR2DL1 e S1 riconoscono principalmente gli alleli dell'HLA-C che presentano una lisina in posizione 80 (HLA-Cw2, -4, -5 e -6), mentre le famiglie KIR2DL2/S2 e KIR2DL3/S3 riconoscono principalmente gli alleli HLA-C con un'asparagina in posizione 80 (HLA-Cw1, -3, -7 e -8). Le molecole KIR3DL1 e S1 riconoscono gli alleli dell'HLA-B della classe HLA-Bw4 definita dai residui 77-83 del dominio α_1 della catena pesante, mentre KIR2DL4 è un recettore attivatorio che riconosce l'HLA-G. L'aplotipo KIR più comune nei soggetti caucasici è formato da un gene KIR attivatorio e da sei geni KIR inibitori, pur esistendo un'enorme diversità nella popolazione generale, con più di 100 combinazioni differenti. Sembra che la maggior parte degli individui presenti almeno un KIR inibitorio per una molecola HLA di classe I self, così da porre la base strutturale per la specificità sul bersaglio delle cellule NK, che contribuisce a impedire che questi linfociti atacchino le cellule normali.

La famiglia dei geni LIR (CD85, anche detto ILT) è localizzata nella porzione centromerica del locus KIR sul cromosoma 19q13.4 e codifica per diversi recettori inibitori caratterizzati da struttura simil-immunoglobulinica, espressi su linfociti e altre cellule della linea emopoietica. L'interazione tra LIR-1 (ILT2) e linfociti T o NK ne inibisce l'attivazione e la citotossicità, attraverso il coinvolgimento di diverse molecole HLA di classe I, inclusa HLA-G. Anche HLA-F sembra interagire con le molecole LIR, ma il contesto e il significato funzionale di tale interazione non sono ancora stati chiariti.

La terza famiglia di recettori NK per HLA è codificata nel complesso NK sul cromosoma 12p12.3-13.1 ed è formata da CD94 e cinque geni NKG2, A/B, C, E/H, D e F. Queste molecole sono lectine di tipo C (leganti calcio) e la maggior parte funziona come eterodimeri, legati da ponti disolfuro, tra CD94 e una delle proteine NKG2. Il principale ligando del recettore CD94/NKG2A è la molecola HLA-E, associata a un peptide derivante dalla sequenza segnale di HLA di classe I classici e HLA-G. Quindi, come i recettori KIR riconoscono HLA-C, il recettore NKG2 controlla l'espressione di classe I self, sebbene indirettamente attraverso il riconoscimento del peptide nel contesto di HLA-E. NKG2C, -E e -H sembrano avere la stessa specificità, ma presentano funzione attivatoria. NKG2D è espresso come omodimero e funziona come recettore attivatorio presente sulle cellule NK, cellule T con TCR $\gamma\delta$ e cellule T CD8 attivate. NKG2D, una volta legato in un complesso a una proteina adattatrice chiamata DAP 10, riconosce le molecole MIC-A e MIC-B e attiva una risposta citolitica. NKG2D lega anche una classe di molecole chiamata ULBP, che è strutturalmente simile alle molecole di classe I, ma non è codificata nella regione MHC. **La funzione delle cellule NK nella risposta immune è discussa nel capitolo 308.**

STRUTTURA DELLA CLASSE II

(Fig. 309-2C) Le molecole di classe II presentano una struttura architettonica funzionale specializzata simile a quella delle molecole di classe I. Un esempio è riportato nella figura 309-2C, che mostra il sito di legame per l'antigene posizionato sopra un'impalcatura di supporto che prolunga i margini verso l'ambiente extracellulare. Tuttavia, in contrasto con la struttura dell'HLA di classe I, la β_2-microglobulina non è associata alle molecole di classe II. Al contrario, la molecola di classe II è un eterodimero, formato da una catena α di 29 kD e da una catena β di 34 kD. I domini amino-terminali di entrambe le catene formano gli elementi di legame per l'antigene che, come le molecole di classe I, "cullano" il peptide che hanno legato in una nicchia delimitata da estese spirali ad α-elica, una codificata dal gene A (catena α) e l'altra dal gene B (catena β). Analogamente al sito di legame della molecola di classe I, la nicchia per l'antigene di classe II è punteggiata da tasche che mettono in contatto le catene laterali dei residui aminoacidici del peptide complessato. Diversamente dal sito della classe I, quello di classe II è aperto a entrambe le estremità. Pertanto, i peptidi legati dalle molecole di classe II variano considerevolmente in lunghezza, dal momento che sia la loro porzione C-terminale sia quella N-terminale possono estendersi oltre ai limiti del sito stesso. Circa 11 aminoacidi del peptide legato entrano in stretto contatto con la stessa molecola di classe II, sia con legami idrogeno nella struttura sia con specifiche interazioni a lato della catena, allo scopo di fornire al legame stabilità e specificità (Fig. 309-4).

I polimorfismi genetici che caratterizzano i diversi geni della classe II corrispondono a differenze nella composizione aminoacidica delle molecole di classe II. Queste parti variabili si radunano prevalentemente attorno alla strutture a tasca presenti nel sito per il legame con l'antigene. Come avviene per la classe I, questa rappresenta una caratteristica fondamentale delle molecole di classe II, che spiega la ragione per cui individui geneticamente diversi hanno molecole HLA funzionalmente differenti.

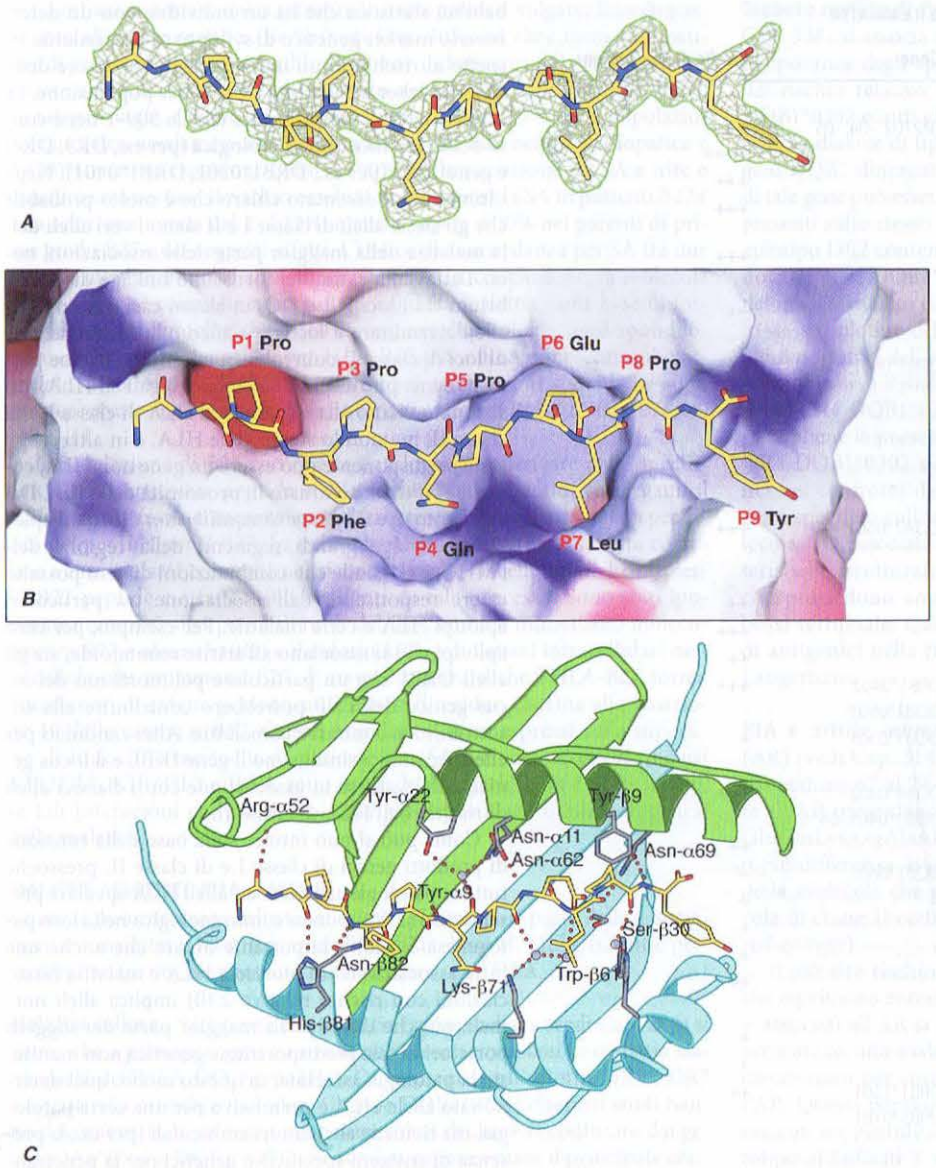


FIGURA 309-4 Il legame tra peptide e molecole di classe II è mediato da interazioni molecolari specifiche. Una breve sequenza peptidica derivata dall'alfa-gliadina (***A***) è ripiegata all'interno del sito di legame della molecola MHC di classe II tramite interazioni specifiche tra le catene laterali del peptide (i residui P1-P9 mostrati nella figura ***B***) e le corrispettive tasche dell'MHC di classe II. Queste ultime derivano dal polimorfismo genetico del gene MHC, che in questo caso codifica per la molecola HLA-DQ2. ***C.*** È illustrata la vasta rete di legami idrogeno che lega il complesso pMHC e l'elemento di restrizione per il riconoscimento da parte dei linfociti T CD4. (*Da*: C Kim et al.)

BIOSINTESI E FUNZIONE DELLE MOLECOLE DI CLASSE II

(Fig. 309-3*B*) L'assemblaggio intracellulare delle molecole di classe II avviene all'interno di compartimenti specializzati del tutto differenti da quelli descritti per la classe I. Come illustrato nella figura 309-3*B*, la molecola di classe II si assembla nel RE in associazione con una molecola di trasporto, denominata *catena invariabile*. La catena invariabile svolge almeno due funzioni. In primo luogo, essa si lega alle molecole di classe II bloccandone il sito di legame per l'antigene, in modo da impedire che vi si possano legare peptidi antigenici. Questa caratteristica sembra costituire una delle principali differenze tra le molecole di classe I e quelle di classe II, oltre a rendere conto del motivo per cui le molecole di classe I presentano peptidi endogeni derivati da proteine sintetizzate dal RE, mentre le molecole di classe II non sono in grado di farlo. La seconda caratteristica della catena invariabile è legata al fatto che essa contiene segnali di localizzazione molecolare in grado di dirigere le molecole di classe II in compartimenti post-Golgi denominati *endosomi*, che si sviluppano in compartimenti acidici specializzati dove le proteasi scindono la catena invariabile al fine di rendere disponibile ai peptidi antigenici il sito di legame della molecola di classe II. La specificità e la distribuzione tissutale di queste proteasi sembrano essere una via importante attraverso la quale il sistema immunitario regola l'accesso alla nicchia peptidica e le cellule T vengono esposte ad antigeni self. Differenze nell'espressione di proteasi nel timo e in periferia possono determinare in parte quali specifiche sequenze peptidiche siano comprese nel repertorio periferico per il riconoscimento da parte delle cellule T. È a questo punto del metabolismo intracellulare che, dopo la scissione della catena invariabile, la molecola DM codificata dall'MHC facilita cataliticamente lo scambio di peptidi all'interno della nicchia della molecola di classe II, in modo da ottimizzare la specificità e la stabilità del complesso MHC-peptide.

Una volta che il complesso peptide-MHC viene espresso sulla membrana esterna della cellula, esso diventa il bersaglio per il riconoscimento da parte dei linfociti T attraverso i TCR. Siccome l'ambiente endosomico contiene proteine internalizzate derivate dall'ambiente extracellulare, il complesso peptide-classe II contiene spesso antigeni originariamente derivati da proteine extracellulari. In questo modo le modalità di assorbimento dei peptidi da parte della classe II forniscono un meccanismo per la sorveglianza immunologica dello spazio extracellulare. Ciò sembra rappresentare una caratteristica distintiva che permette alle molecole di classe II di legare peptidi estranei in modo diverso dai meccanismi di presentazione di peptidi endogeni che caratterizza la classe I.

RUOLO DEL SISTEMA HLA NEL TRAPIANTO

Lo sviluppo delle moderne tecniche di trapianto nelle decadi successive al 1950 ha fornito un particolare impulso alla comprensione del sistema HLA, dal momento che la sopravvivenza dei trapianti è più alta quando donatore e ricevente sono HLA-identici. Sebbene vi siano molti eventi molecolari che partecipano al rigetto del trapianto, le differenze allogeniche dei loci di classe I e II sono quelle che svolgono il ruolo prevalente. Le molecole di classe I sono in grado di promuovere le risposte T con diverse modalità. Nel caso dei trapianti nei quali donatore e ricevente differiscono in uno o più loci della classe I, le cellule T dell'ospite possono essere attivate attraverso il meccanismo classico di *alloreattività diretta*, nel quale i recettori per l'antigene sulle cellule T dell'ospite reagiscono nei confronti delle molecole di classe I estranee espresse sul tessuto trapiantato. In questa situazione, la specificità del TCR di ogni cellula può essere determinata prevalentemente dalla molecola MHC allogenica, dal peptide a essa legato o da entrambi in combinazione. Un altro tipo di risposta T cellulare al trapianto da parte dell'ospite prevede la cattura e il processamento degli antigeni del MHC del donatore da parte delle cellule presentanti l'antigene dell'ospite e la successiva presentazione dei loro peptidi da parte delle molecole MHC dell'ospite. Questo meccanismo è denominato *alloreattività indiretta* o *cross-priming*. Sembra che tale meccanismo svolga un ruolo qualitativamente significativo nel rigetto dei trapianti, anche se le basi molecolari e cellulari dell'elaborazione dell'antigene devono essere ancora chiarite.

Quando le molecole di classe I sul tessuto trapiantato sono le stesse del ricevente, la risposta T dell'ospite può comunque essere ancora scatenata in virtù di peptidi presentati da molecole di classe I del tessuto trapiantato, ma non presenti nell'ospite. L'esistenza di questi peptidi antigenici endogeni, denominati *antigeni minori di istocompatibilità*, è legata nella maggior parte dei casi alla diversità genetica tra il donatore e il ricevente a livello di un locus non MHC che codifica per il gene strutturale della proteina dalla quale il peptide deriva. Questi loci sono denominati *loci minori di istocompatibilità*; individui non identici differiscono tipicamente per molti di questi loci. Le cellule T CD4 rispondono a differenze analoghe della classe II, dirette e indirette, e differenze nella classe II, da sole, sono sufficienti a indurre il rigetto di trapianto.

ASSOCIAZIONE TRA ALLELI HLA E SUSCETTIBILITÀ A MALATTIE

L'ipotesi secondo cui gli agenti infettivi costituiscono lo stimolo per la diversificazione allelica osservabile nel sistema HLA è sostenuta da tempo. Un importante corollario di questa ipotesi è che la resistenza a patogeni speci-

TABELLA 309-1 ASSOCIAZIONI SIGNIFICATIVE TRA HLA DI CLASSE I E II E MALATTIE

	Marker	Gene	Livello di associazione
Spondiloartropatie			
Spondilite anchilosante	B27	B*2702, -04, -05	++++
Sindrome di Reiter	B27		++++
Uveite anteriore acuta	B27		+++
Artrite reattiva (*Yersinia, Salmonella, Shigella, Chlamydia*)	B27		+++
Spondilite psoriasica	B27		+++
Connettiviti/vasculiti			
Artrite giovanile pauciarticolare	DR8		++
	DR5		++
Artrite reumatoide	DR4	DRB1*0401, -04, -05	+++
Sindrome di Sjögren	DR3		++
Lupus eritematoso sistemico			
Nei caucasici	DR3		+
Nei giapponesi	DR2		++
Malattie autoimmuni intestinali e cutanee			
Enteropatia glutine-sensibile (malattia celiaca)	DR3	DQA1*0501	+++
	DQB1*0201		
Epatite cronica attiva	DR3		++
Dermatite erpetiforme	DR3		+++
Psoriasi volgare	Cw6		++
Pemfigo volgare	DR4	DRB1*0402	+++
	DQ1	DQB1*0503	
Pemfigo bolloso	DQ7	DQB1*0301	+
Endocrinopatie autoimmuni			
Diabete mellito di tipo 1	DR4	DQB1*0302	+++
	DQ8	DQB1*0401,-04	
	DR3		++
	DR2	DQB1*0602	–[a]
Ipertiroidismo (malattia di Graves)	B8		+
	DR3		+
Ipertiroidismo (nei giapponesi)	B35		+
Insufficienza surrenalica	DR3		++
Neuropatie autoimmuni			
Miastenia gravis	B8		+
	DR3		+
Sclerosi multipla	DR2	DRB1*1501	++
		DRB5*0101	
Altre malattie			
Malattia di Behçet	B51		++
Ipoplasia surrenalica congenita	B47	21-OH (Cyp21B)	+++
Narcolessia	DR2	DQB1*0302	++++
Sindrome di Goodpasture (anti-MBG)	DR2		++

[a] Forte associazione negativa, cioè associazione genetica con protezione nei confronti del diabete.

fici può essere differente da individuo a individuo, sulla base del genotipo HLA. Le osservazioni di geni HLA specifici associati a resistenza alla malaria o alla dengue, alla persistenza dell'epatite B o alla progressione di malattia nell'infezione da HIV sono a sostegno di questo modello. Per esempio, la persistenza dell'infezione virale nei casi di epatite B o C cronica potrebbe riflettere l'incapacità di alcune molecole HLA di presentare in maniera efficiente gli antigeni virali ai linfociti T. Analogamente, sono state descritte associazioni alleliche che conferiscono protezione o aumentano il rischio di sviluppare neoplasie della cervice uterina associate a papillomavirus, il che suggerisce che l'MHC possa influenzare l'eliminazione del virus in questa forma tumorale.

La diversità dei patogeni costituisce probabilmente la pressione selettiva maggiore, favorente l'eterozigosi dell'HLA. La straordinaria varietà della diversità allelica dell'HLA aumenta la probabilità cha la maggior parte dei nuovi patogeni sia riconosciuta da qualche HLA, assicurando l'adattabilità del sistema immunitario dell'ospite. Un'altra conseguenza della diversificazione, però, è che alcuni alleli possono diventare preferenzialmente selettivi anche per il riconoscimento di antigeni self. Infatti, particolari alleli HLA sono fortemente associati ad alcuni stati di malattia, in particolare alcune malattie autoimmuni (vedi Cap. 312). Molte di queste associazioni, alcune delle quali sono elencate nella tabella 309-1, sono state identificate attraverso la comparazione delle frequenze alleliche in pazienti con una certa patologia e in soggetti di controllo. La forza dell'associazione genetica viene indicata dal cosiddetto *rischio relativo*, che rappresenta la probabilità statistica che ha un individuo con un determinato marker genetico di sviluppare una malattia rispetto al rischio di un individuo non portatore dello stesso marker nell'ambito della stessa popolazione. La nomenclatura riportata nella tabella 309-1 tiene conto della classificazione sierologica (per es., DR3, DR4) e genotipica (per es., DRB1*0301, DRB1*0401). Negli ultimi anni è diventato chiaro che è molto probabile che gli stessi alleli di classe I e II siano i veri alleli della malattia nella maggior parte delle associazioni note. Tuttavia, a causa del fortissimo linkage disequilibrium tra i loci DR e DQ, in alcuni casi è stato difficile determinare il locus specifico o la combinazione di loci di classe II coinvolti. In taluni casi il gene predisponente può essere uno dei geni legati all'HLA, posizionato vicino alla regione dell'HLA di classe I o di classe II, ma non lo stesso gene HLA, e in altri casi il gene predisponente può essere un gene non HLA, come il TNFα, che è situato in prossimità dell'HLA. Dal momento che il *linkage disequilibrium* di alcuni aplotipi coinvolge grandi segmenti della regione dell'MHC, è possibile che combinazioni di geni possano essere responsabili dall'associazione tra particolari aplotipi HLA e certe malattie. Per esempio, per certi aplotipi che si associano all'artrite reumatoide, sia gli alleli DRB1 che un particolare polimorfismo del locus genico del TNF potrebbero contribuire alla suscettibilità a contrarre la malattia. Altri candidati per effetti epistatici simili sono il gene IKBL e il locus genico MICA, forse in associazione con i classici alleli di rischio dell'HLA di classe II.

Come può si può intuire sulla base della funzione di prodotti genici di classe I e di classe II, pressoché tutte le patologie associate ad alleli HLA specifici presentano una componente immunologica nella loro patogenesi. È molto importante notare che anche una forte associazione tra molecola HLA e malattia (associazioni con rischio relativo ≥10) implica alleli normali, più che difettivi. La maggior parte dei soggetti portatori di tale predisposizione genetica non manifesta la patologia associata; in questo modo, quel determinato allele HLA è permissivo per una certa patologia, ma richiede altri fattori ambientali (per es., la presenza di antigeni specifici) o genetici per la penetranza completa. In ogni caso studiato, anche in malattie e caratterizzate da forte associazione con l'HLA, la concordanza di malattia nei gemelli omozigoti è maggiore rispetto ai gemelli dizigoti HLA identici o ad altre coppie di fratelli, a indicare che geni non HLA contribuiscono alla predisposizione e possono sostanzialmente modificare il rischio attribuibile all'HLA.

Un altro gruppo di malattie è geneticamente associato al sistema HLA, non per le funzioni immunologiche degli alleli HLA, ma perché esse sono determinate dalla mutazione autosomica dominante o recessiva di alleli situati in loci che risiedono all'interno o nelle vicinanze della regione HLA. Ne sono esempi il deficit di 21-idrossilasi (vedi Cap. 336), l'emocromatosi (vedi Cap. 351) e l'atassia spinocerebellare (vedi Cap. 369).

MALATTIE ASSOCIATE ALLA CLASSE I

Sebbene l'associazione di particolari aplotipi o alleli HLA con malattie umane riguardi prevalentemente la regione della classe II, vi sono anche importanti patologie associate ad alleli di classe I. Queste comprendono l'associazione della malattia di Behçet (vedi Cap. 320) con HLA-B51, della psoriasi volgare (vedi Cap. 53) con HLA-Cw6 e, fatto ancor più rilevante, delle spondiloartropatie (vedi Cap. 318) con HLA-B27. Venticinque alleli del locus HLA-B, numerati da HLA-B*2701 a HLA-B*2725, codificano per la famiglia delle molecole di classe I HLA-B27. Tutti i sottotipi condividono una tasca B comune nella nicchia di legame con il peptide; tale tasca, profonda e carica negativamente, presenta una forte preferenza per il legame con la catena laterale dell'arginina. Inoltre, B27 è la più negativa tra le catene pesanti di classe I e la generale preferenza è per peptidi a carica positiva. HLA-B*2705 è il sottotipo predominante nei soggetti caucasici e nella maggior parte delle popolazioni non orientali; tale sottotipo è fortemente associato alla spondilite anchilosante (SA) (vedi Cap. 318) in entrambe le sue forme, quella idiopatica e quella correlata alla ma-

lattia infiammatoria cronica intestinale o alla psoriasi volgare. È inoltre associato all'artrite reattiva (ReA) (vedi Cap. 305), ad altre forme idiopatiche di artrite periferica (spondiloartropatie indifferenziate) e all'uveite anteriore acuta ricorrente. B27 è osservato nel 50-90% degli individui affetti da tali patologie, a fronte di una prevalenza di circa il 7% nella popolazione caucasica nordamericana. La prevalenza del B27 nella SA idiopatica è del 90%, mentre raggiunge quasi il 100% nell'associazione tra SA e irite o insufficienza aortica. Il rischio assoluto di sviluppare la SA in pazienti B27+ non selezionati varia dal 2 al 13%, mentre supera il 20% nei parenti di primo grado B27+ dei soggetti affetti. L'indice di concordanza per SA tra due gemelli identici è molto alto, almeno il 65%. In conclusione, la molecola B27 è di per sé coinvolta nella patogenesi della malattia, sulla base di forti evidenze epidemiologiche e dell'insorgenza di patologia simil-spondiloartrosica in ratti transgenici per HLA-B27. AS e ReA sono entrambe associate ai sottotipi B27 B*2702, -04 e-05 e associazioni sporadiche sono state osservate anche per quanto concerne i sottotipi B*2701, -03, -07, -08, -10 e -11.

L'associazione di B27 con queste patologie può derivare dalla specificità di un particolare peptide o di una famiglia di peptidi che legano il B27, o attraverso un meccanismo alternativo indipendente dalla specificità del peptide per il B27. La prima ipotesi può essere a sua volta correlata a meccanismi coinvolti nel riconoscimento T cellulare del complesso B27-peptide e a fattori indipendenti da tale processo. Sono stati ipotizzati numerosi altri possibili ruoli del B27, come il mimetismo molecolare tra B27 e alcuni batteri e il ridotto *killing* di batteri intracellulari nelle cellule che esprimono B27. È stato dimostrato che l'HLA-B27 forma omodimeri di catena pesante, utilizzando il residuo cisteina alla posizione 67 della catena α B57. Questi omodimeri sono espressi sulla superficie di linfociti e monociti di pazienti con SA e alcuni recettori, inclusi KIR3DL1, KIR3DL2 e ILT4, sono in grado di legarli. Non è noto, a oggi, se tali interazioni contribuiscano alla predisposizione o alla patogenesi della malattia.

MALATTIE ASSOCIATE ALLA CLASSE II

Come si può osservare nella tabella 309-1, la maggior parte delle associazioni tra malattia e HLA riguarda gli alleli di classe II. Molte malattie presentano una complessa associazione genetica con l'HLA.

Malattia celiaca Nel caso della malattia (sprue) celiaca (vedi Cap. 288) si pensa che i principali geni coinvolti nell'associazione con la malattia siano quelli dell'HLA-DQ. I geni HLA-DQ presenti sugli aplotipi DR3 e DR7 associati alla celiachia includono il gene DQB1*0201; ulteriori studi hanno documentato la presenza di un dimero αβ di classe II codificato dai geni DQA1*0501 e DQB1*0201, che sembra rappresentare il principale contributo genetico del sistema HLA alla suscettibilità nei confronti della malattia celiaca. Per questa specifica associazione HLA con la malattia celiaca può essere fornita una spiegazione diretta: i peptidi derivati dal glutine della gliadina vengono associati alle molecole codificate da DQA1*0501 e DQB1*0201 e presentate alle cellule T. Un peptide derivato dalla gliadina, implicato in questa attivazione immunitaria, si lega in modo ottimale al dimero di classe II DQ quando nel peptide è presente una sostituzione aminoacidica con glutamina al posto di acido glutamico. È stato ipotizzato che la transglutaminasi tissutale, un enzima presente in quantità elevate nelle cellule intestinali dei pazienti celiaci, converta la glutamina ad acido glutammico nella gliadina, creando peptidi in grado di legarsi alle molecole DQ2 per la presentazione alle cellule T.

Pemfigo volgare Nel caso del pemfigo volgare (vedi Cap. 55) vi sono due aplotipi HLA associati alla malattia: DRB1*0402 e DQB1*0503. I peptidi derivati dalla desmogleina 3, un autoantigene dell'epidermide, legano le molecole HLA DRB1*0402 e DQB1*0503, e questa combinazione di legame specifico del peptide e molecole di classe II associate alla malattia è sufficiente per stimolare i linfociti T specifici per la desmogleina. Una variante clinica, il pemfigoide bolloso, che non coinvolge il riconoscimento della desmogleina, si associa all'HLA-DQB1*0301.

Artrite giovanile L'artrite giovanile pauciarticolare (vedi Cap. 314) è una malattia autoimmune associata a geni localizzati nel loci DRB1 e DPB1. I pazienti con entrambi gli alleli di suscettibilità DPB1*0201 e DRB1 (generalmente DRB1*08 o -*05) hanno un rischio più alto rispetto all'effetto additivo atteso dei geni isolati. Nei pazienti pediatrici affetti dalla forma poliarticolare fattore reumatoide-positiva, gli eterozigoti per DRB1*0401 e -*0404 hanno un rischio relativo superiore a 100, riflettendo un'apparente sinergia negli individui che ereditano entrambi questi geni di suscettibilità.

Diabete mellito di tipo 1 Il diabete mellito di tipo 1 (autoimmune) (vedi Cap. 338) si associa a più di un aplotipo dei geni MHC. La presenza contemporanea degli aplotipi DR3 e DR4 determina un aumento di 20 volte del rischio relativo di malattia; la singola associazione più forte è con DQB1*0302 e tutti gli aplotipi che contengono il gene DQB1*0302 si associano a diabete di tipo 1, contrariamente agli aplotipi correlati portatori di geni DQB1 differenti. Tuttavia, il rischio relativo associato all'ereditarietà di tale gene può essere modificato a seconda della presenza di altri geni HLA presenti sullo stesso aplotipo o su un altro. Per esempio la presenza di un aplotipo DR2 contenente un gene DQB1*0602 è associata a un rischio minore. Il gene DQB1*0602 è pertanto considerato protettivo nei confronti del diabete mellito di tipo 1. Anche un gene DRB1 che può presentarsi sullo stesso aplotipo del DQB1*0302 può modulare il rischio, per cui gli individui portatori dell'aplotipo DR4 che contiene DRB1*0403 sono meno suscettibili verso il diabete di tipo 1 rispetto agli individui con aplotipi diversi dal DR4-DQB1*0302.

Sebbene la presenza di un aplotipo DR3 in associazione con l'aplotipo DR4-DQB1*0302 sia una combinazione ad alto rischio per la suscettibilità nei confronti del diabete, non è stato ancora possibile individuare il gene specifico sull'aplotipo DR3 responsabile di questa sinergia. La molecola DQ associata al diabete codificata da DQB1*0302 presenta caratteristiche strutturali peculiari, in particolare la capacità di legare peptidi che possiedono aminoacidi caricati negativamente nella porzione carbossi-terminale. Questo potrebbe suggerire un ruolo per specifici peptidi antigenici nella risposta immunitaria contro le proteine delle isole di Langerhans.

HLA e artrite reumatoide I geni HLA associati all'artrite reumatoide (AR) (vedi Cap. 314) codificano per una sequenza distinta di aminoacidi dal codone 67 al 74 della molecola DRb: le molecole di classe II associate all'AR presentano la sequenza LeuLeuGluGlnArgArgAlaAla o LeuLeu GluGlnLysArgAlaAla, mentre geni non associati ad AR presentano una o più differenze in questa regione. Questi residui formano una porzione della molecola che giace al centro della porzione ad α-elica della molecola di classe II codificata dal DRB1, denominata *epitopo condiviso* (*shared epitope*).

Il più alto rischio di suscettibilità per l'AR si evidenzia negli individui che esprimono entrambi i geni DRB1*0401 e DRB1*0404. Questi alleli DR4 + associati all'AR si riscontrano con maggiore frequenza nei pazienti che presentano una malattia erosiva più grave. Sono stati proposti numerosi meccanismi per correlare l'epitopo condiviso con l'immunoreattività dell'AR. Questa porzione della molecola di classe II potrebbe favorire il legame con un peptide artritogeno, potrebbe facilitare l'espansione di un sottotipo di linfociti T autoreattivi, oppure potrebbe far parte, essa stessa, del ligando pMHC riconosciuto dal TCR che dà inizio alla risposta immune nei confronti del tessuto sinoviale.

MECCANISMI MOLECOLARI DELL'ASSOCIAZIONE HLA-MALATTIA

Come già sottolineato, le molecole dell'HLA rivestono un ruolo chiave nella selezione e nella formazione del repertorio delle cellule T antigene-specifiche e nella successiva attivazione delle stesse cellule T durante l'avvio della risposta immunitaria. Specifici polimorfismi genetici, caratteristici per i singoli alleli, determinano la specificità di queste interazioni e orientano quindi gli eventi immuni antigene-specifici. Lo stesso meccanismo geneticamente determinato è anche implicato nella patogenesi delle malattie quando specifici geni HLA sono responsabili della suscettibilità nei confronti di malattie autoimmuni.

Il destino dei linfociti T in via di sviluppo nel timo è determinato dall'affinità dell'interazione tra il TCR e le molecole HLA che esprimono i peptidi *self*; quindi, gli aplotipi HLA di ogni singolo individuo determinano la precisa specificità del repertorio T cellulare (vedi Cap. 308). Le basi fondamentali per la suscettibilità HLA-mediata in alcune malattie potrebbero fondarsi su questi processi di maturazione timica. La selezione positiva di cellule T potenzialmente autoreattive, basata sulla presenza di specifici geni HLA di suscettibilità, può stabilire la soglia di rischio per la malattia in un particolare individuo.

Al momento dell'avvio di una successiva risposta immune, il ruolo principale della molecola HLA è quello di legare il peptide e presentarlo alle cellule T antigene-specifiche. Il complesso HLA può pertanto essere considerato come un insieme di determinanti genetici che codificano per precisi eventi di attivazione immunologica. I peptidi antigenici che legano particolari molecole HLA sono capaci di stimolare la risposta immune delle cellule T; i peptidi che non si legano all'HLA non possono essere presentati alle cellule T e non sono pertanto immunogeni. Questo controllo genetico della risposta immune è mediato da siti polimorfici che si trovano

nella nicchia di legame per l'antigene dell'HLA che interagisce con i peptidi. È verosimile che nelle malattie autoimmuni o immunomediate specifici antigeni tissutali bersaglio per i linfociti patogenetici siano associati alle molecole dell'HLA codificate da specifici alleli di suscettibilità. Nelle malattie autoimmuni a eziologia infettiva è probabile che le risposte immunitarie nei confronti dei peptidi derivati dal patogeno scatenante siano attivate in seguito al legame e alla presentazione di questi peptidi da parte di particolari molecole HLA (allo scopo di attivare i linfociti T) e che queste risposte svolgano un ruolo iniziale nella patogenesi della malattia. Il concetto che i primi eventi della malattia sono scatenati da specifici complessi HLA-peptide offre alcune prospettive di intervento terapeutico, dal momento che può essere possibile sintetizzare composti in grado di interferire con la formazione o la funzione delle specifiche interazioni tra HLA, peptide e TCR.

Quando si considerano i meccanismi alla base dell'associazione dell'HLA con la risposta immune e con le malattie, è bene ricordare che, così come la genetica dell'HLA è complessa, altrettanto lo sono i numerosi meccanismi verosimilmente coinvolti. La malattia immunomediata è un processo a più fasi; una delle funzioni dell'HLA è quella di approntare un repertorio di cellule T potenzialmente reattive; un'altra funzione è quella di assicurare la specificità di legame con il peptide, essenziale per il riconoscimento da parte delle cellule T. Nelle malattie caratterizzate da associazioni genetiche multiple con l'HLA, è possibile che entrambe queste interazioni abbiano luogo e agiscano in maniera sinergica nel determinare un'accelerazione delle fasi patogenetiche della malattia.

BIBLIOGRAFIA

COLBERT RA: The immunobiology of HLA-B27: Variations on a theme. Curr Mol Med 4:21, 2004

HERTL M et al: T cell control in autoimmune bullous skin disorders. J Clin Invest 116:1159, 2006

JONES EY et al: MHC class II proteins and disease: A structural perspective. Nat Rev Immunol 6:271, 2006

KIM C et al: Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. Proc Natl Acad Sci USA 101:4175, 2004

MARTIN M, CARRINGTON M: Immunogenetics of viral infections. Curr Opin Immunol 17:510, 2005

NEPOM GT: Major histocompatibility complex-directed susceptibility to rheumatoid arthritis. Adv Immunol 68:315, 1998

——, KWOK WW: Molecular basis for HLA-DQ associations with IDDM. Diabetes 47:1177, 1998

SHIINA T et al: An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004. Tissue Antigens 64:631, 2004

TROWSDALE J: HLA genomics in the third millennium. Curr Opin Immunol 17:498, 2005

310 Immunodeficienze primitive

Max D. Cooper, Harry W. Schroeder, Jr.

La risposta immunitaria acquisita (specifica) è mediata da diverse classi di linfociti, che pur avendo avuto un processo maturativo indipendente, sono in grado di interagire tra loro. I linfociti T mediano la risposta cellulare, mentre i linfociti B, dopo la maturazione a plasmacellule, producono anticorpi che mediano l'immunità umorale. Nella difesa dell'ospite l'attività dei linfociti T e B e dei loro prodotti solubili è strettamente integrata con le funzioni dell'immunità innata di altre cellule che appartengono al sistema reticoloendoteliale. I macrofagi, le cellule dendritiche e le cellule di Langerhans nella cute svolgono un ruolo importante nell'induzione della risposta immunitaria, in quanto catturano e presentano gli antigeni ai linfociti T e B. I macrofagi svolgono anche funzioni effettrici, soprattutto quando sono attivati dai prodotti solubili dei linfociti. L'attività di *scavenger* ("spazzini") dei polimorfonucleati e dei macrofagi è guidata e resa specifica dall'intervanto congiunto degli anticorpi, delle citochine e del sistema del complemento. Le cellule *natural killer* (NK), una popolazione di linfociti con citoplasma granulare e con recettori specifici per le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (*major istocompatibility complex*, MHC) di classe I, possono spontaneamente uccidere cellule neoplastiche o cellule infettate da virus, funzioni queste che vengono potenziate dalle citochine prodotte dalle cellule immunocompetenti e dalle cellule infiammatorie. L'attività citotossica delle cellule NK può venire indirizzata verso obiettivi opsonizzati da anticorpi IgG per i quali le cellule NK possiedono recettori di membrana. Per quanto riguarda l'interazione tra i basofili e i mastociti tissutali con gli anticorpi di classe IgE nel determinismo dell'ipersensibilità immediata, l'argomento verrà trattato nel capitolo 311, anche se la discussione di queste interazioni è una parte importante dell'analisi dei pazienti con sospetta immunodeficienza.

DIFFERENZIAZIONE DEI LINFOCITI T E B

I difetti funzionali che sono caratteristici sia delle immunodeficienze congenite sia delle immunodeficienze acquisite vanno interpretati come la conseguenza di alterazioni che si verificano a differenti stadi lungo l'asse differenziativo delle cellule immunocompetenti. I progenitori linfoidi, derivanti dalle cellule staminali emopoietiche, migrano nel timo dove danno origine alla linea maturativa dei linfociti T, oppure possono rimanere nel fegato fetale o nel midollo osseo dove possono maturare come cellule B o NK (Fig. 310-1). I linfociti T e B immaturi successivamente migrano attraverso il circolo ematico nella milza, nei linfonodi, nell'intestino e negli altri organi linfoidi periferici. In questi distretti le cellule possono entrare in contatto con gli antigeni presentati dalle cellule dendritiche o dai macrofagi e rispondere con proliferazione, differenziazione e mediazione delle risposte immuni. Il capitolo 308 fornisce un resoconto generale dei rispettivi compiti dell'immunità umorale e cellulare.

La maturazione dei linfociti T e dei B può venire arrestata sia nelle fasi precoci sia in quelle più tardive, fatto che dipende dalle complesse interazioni cellulari coinvolte nella risposa immunitaria e dall'importanza fondamentale dei linfociti T. Le immunodeficienze che coinvolgono primitivamente i linfociti T sono accompagnate anche da alterazioni funzionali dei linfociti B.

MANIFESTAZIONI CLINICHE COMUNI ALLE IMMUNODEFICIENZE

Le sindromi da immunodeficienza, siano esse congenite, acquisite spontaneamente o iatrogene, sono caratterizzate da un'abnorme suscettibilità alle infezioni e, non infrequentemente sono associate a manifestazioni autoimmuni e a tumori a carico del sistema reticoloendoteliale. Il tipo di infezione fornisce spesso i primi elementi utili per individuare la natura del difetto immunologico.

I pazienti con *deficit dell'immunità umorale* presentano infezioni ricorrenti o croniche a carico delle vie aeree superiori e inferiori, meningiti e disseminazioni batteriche: i germi più frequentemente in causa sono rappresentati dai piogeni come *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* e gli stafilococchi. Questi e altri batteri piogeni possono anche causare infezioni recidivanti in soggetti con neutropenia o un deficit del fondamentale terzo componente del complemento (C3). La triplice collaborazione tra anticorpi, complemento e fagociti nella difesa contro i piogeni rende indispensabile una valutazione di questi tre sistemi nei soggetti con anomala suscettibilità alle infezioni batteriche.

I pazienti con una riduzione degli anticorpi circolanti (ipogammaglobulinemia), nei quali è conservata la funzione immunitaria cellulo-mediata, presentano una buona risposta alle infezioni virali. Il decorso clinico dell'infezione primaria da virus, come varicella-zoster o virus rubeolico, non differisce in modo significativo da quello di un soggetto normale, se non per il fatto che può essere più facilmente complicato da sovrainfezioni batteriche. D'altra parte, si possono avere recidive multiple di morbillo o di varicella. Queste considerazioni suggeriscono che l'integrità della funzione dei linfociti T possa essere sufficiente per controllare le infezioni virali in atto, mentre gli anticorpi rivestono un ruolo estremamente importante nel limitare la disseminazione iniziale del virus e nel provvedere a una protezione a lungo termine. Le eccezioni a questa regola, tuttavia, sono numerose. È noto, per esempio, che i pazienti con agammaglobulinemia non riescono a eliminare il virus dell'epatite B dal circolo e soffrono perciò di epatiti a decorso progressivo e spesso fatale; altri pazienti, invece, contraggono la poliomielite in seguito alla vaccinazione con virus vivo. È degno di nota il fatto che i pazienti affetti da deficit anticorpali possono sviluppare un'infezione cronica e continuare a eliminare grandi quantità di virus per anni. Nei soggetti con agammaglobulinemia congenita l'encefalite cronica, con decorso progressivo della durata di mesi o anni, rappresenta una grave minaccia. In questi pazienti vengono a volte isolati echovirus e adenovirus dal tessuto cerebrale, dal liquido cerebrospinale o da altri tessuti.

L'emergenza di un'infezione particolarmente grave, per esempio una meningite sostenuta da *Haemophilus influenzae*, in un bambino grandicello o

in un adulto, richiede la valutazione di un eventuale deficit del sistema umorale: peraltro, questa possibilità è suggerita anche da polmoniti batteriche recidivanti. L'otite media cronica è un'infezione particolarmente frequente nei pazienti con ipogammaglobulinemia e rappresenta di conseguenza un evento estremamente significativo, mentre è relativamente rara nei soggetti adulti normali. Per contro, la sinusite, anche se pressoché invariabilmente presente nei pazienti con deficit anticorpali, è un riscontro di minore significato, poiché non è rara nemmeno nei soggetti apparentemente sani. Le infezioni batteriche a carico della cute o delle vie urinarie sono relativamente più rare nei pazienti ipogammaglobulinemici. L'infestazione intestinale da *Giardia lamblia* rappresenta una causa relativamente frequente di diarrea nei pazienti con deficit anticorpale.

Le *alterazioni dell'immunità cellulo-mediata* predispongono alla disseminazione delle infezioni da virus, soprattutto virus latenti come herpes simplex (vedi Cap. 172), varicella-zoster (vedi Cap. 173) e citomegalovirus (vedi Cap. 175). Inoltre, i pazienti che presentano un deficit delle cellule T sviluppano pressoché invariabilmente candidosi mucocutanea e sono particolarmente suscettibili ad ammalarsi di infezioni fungine che tendono a disseminarsi; molto frequenti sono pure le polmoniti causate dal protozoo *Pneumocystis carinii* (vedi Cap. 200). Enteriti gravi, causate da infezioni da *Cryptosporidium*, possono coinvolgere le vie biliari ed essere causa di colangite sclerosante.

Il deficit dei linfociti T è costantemente accompagnato da anomalie nella risposta anticorpale (Fig. 310-1), che non si identificano necessariamente nella condizione di ipogammaglobulinemia. Questo spiega perché i pazienti con deficit primitivi dei linfociti T vadano anche incontro a frequenti sovrainfezioni batteriche disseminate e gravi.

La forma più grave di immunodeficienza si verifica quando ambedue le funzioni del sistema immunitario, sia quella cellulo-mediata sia quella umorale, risultano contemporaneamente deficitarie nello stesso individuo. Gli individui affetti da immunodeficienza combinata grave (*severe combined immunodeficiency*, SCID) sono suscettibili a un ampio spettro di agenti infettivi, compresi alcuni microrganismi usualmente considerati non patogeni. A causa di queste caratteristiche, spesso possono verificarsi, anche contemporaneamente, infezioni causate da virus, da batteri e da funghi. Poiché gli emoderivati contengono linfociti del donatore che non possono essere eliminati dal ricevente, le trasfusioni possono determinare spesso una fatale malattia del trapianto contro l'ospite (*graft-versus-host disease*, GVHD).

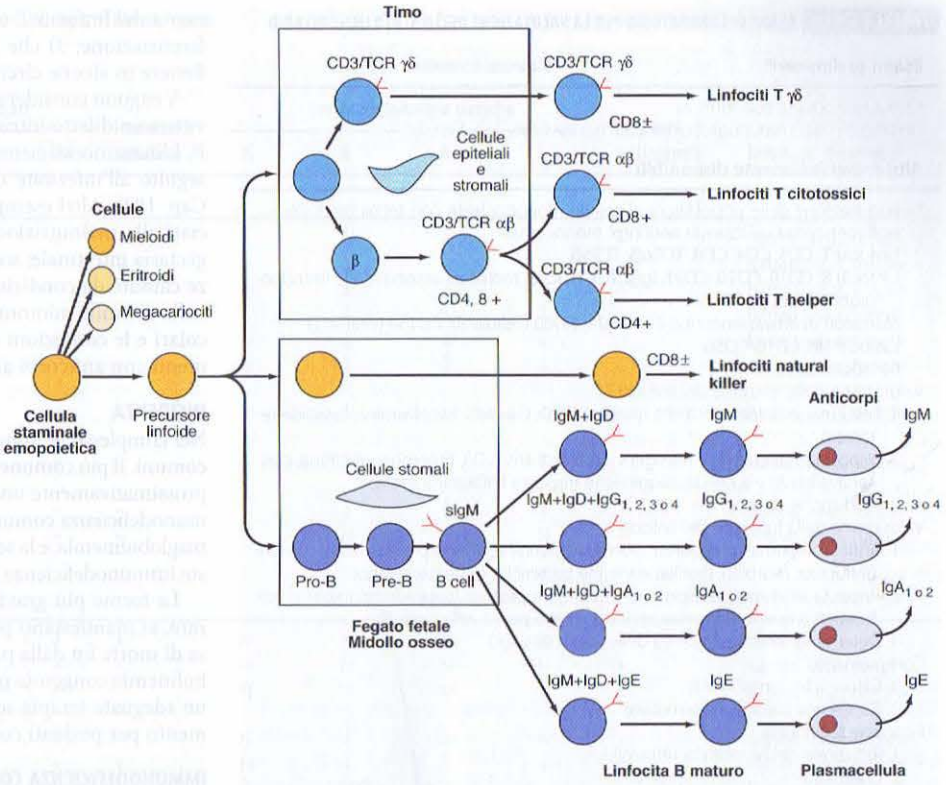


FIGURA 310-1 Modello ipotetico di differenziazione delle cellule staminali emopoietiche verso le linee B, T o NK. Le cellule dendritiche presentanti l'antigene, che non sono illustrate nella figura, derivano dai progenitori linfoidi e mieloidi. Difetti nello sviluppo dei linfociti T e B possono derivare o da alterazioni della cellula staminale o da errori congeniti del metabolismo che coinvolgono pertanto tutti e due gli stipiti cellulari. Raramente, possono essere assenti anche altre linee cellulari emopoietiche. La totale mancanza dei linfociti T o B suggerisce l'esistenza di un cattivo funzionamento dei tessuti linfoidi centrali rappresentati dal timo e dal complesso fegato fetale-midollo osseo. Il deficit dei linfociti B può essere il risultato di un difetto nella produzione di linfociti pre-B dai precursori staminali o di un'incapacità dei linfociti pre-B di dare origine alla progenie dei linfociti B. Analogamente, all'interno della linea T linfocitaria la maturazione si può arrestare a qualsiasi livello: nei pazienti con immunodeficienza sono stati rilevati arresti maturativi a livello del timocita e difetti nello sviluppo delle sottopopolazioni helper-inducer. La condizione di agammaglobulinemia con deficit di alcune funzioni dei linfociti T può manifestarsi anche in presenza di un normale numero di linfociti T o B in circolo. Un difetto della differenziazione dei linfociti B in plasmacellule può essere dovuto a un intrinseco deficit cellulare o a un difetto di regolazione da parte dei linfociti T.

VALUTAZIONE DEI PAZIENTI CON IMMUNODEFICIENZA

Da un'anamnesi accurata e dall'esame obiettivo è di solito possibile trarre indicazioni sulla natura del problema di base, cioè se esso sia riferibile al sistema anticorpo-complemento-fagociti o al sistema cellulo-mediato. Il rilievo anamnestico di una dermatite da contatto da edera velenosa depone per una sostanziale integrità del sistema immunitario cellulo-mediato. Una candidosi mucocutanea persistente suggerisce un deficit dell'immunità cellulo-mediata. Una situazione di linfopenia e/o l'assenza di linfonodi palpabili costituiscono reperti assai importanti, anche se alcuni pazienti con gravi immunodeficienze possono presentare un'iperplasia linfoide. Molti esami di laboratorio impiegati per valutare con esattezza le funzioni immunitarie nell'uomo sono disponibili solo in centri altamente specializzati; peraltro, molte immunodeficienze possono essere diagnosticate con l'impiego di test meno sofisticati, disponibili in molti laboratori clinici. La tabella 310-1 elenca una serie di indagini di laboratorio facilmente disponibili.

IMMUNITÀ UMORALE

Con rare eccezioni, il deficit dell'immunità umorale è accompagnato da una diminuita concentrazione sierica di una o più classi di immunoglobuline. I valori considerati normali variano con l'età: livelli sierici pari a quelli dell'adulto sono raggiunti all'età di circa un anno per le IgM (1 ± 0,4 g/l), all'età di 5 o 6 anni per le IgG (10 ± 3 g/l) e alla pubertà per le IgA (2,5 ± 1 g/l) (vedi Cap. 308). Inoltre, anche i valori normali dell'adulto sono assai variabili, creando difficoltà nel definire i limiti inferiori della norma. Stime ragionevoli dei valori minimi possono situarsi intorno a 0,4 g/l per le IgM, 5 g/l per le IgG e 0,5 g/l per le IgA. In presenza di una modesta ipogammaglobulinemia con valori prossimi ai limiti inferiori della norma, diventa essenziale indagare la capacità del paziente di produrre anticorpi specifici. Le isoemoagglutinine sono test standard facilmente valutabili; la misurazione, inoltre, del titolo anticorpale prima e dopo l'immunizzazione con anatossina tetanica, anatossina difterica, polisaccaride capsulare di *H. influenzae* e i vari sierotipi di *S. pneumoniae*, permette una valutazione completa della risposta umorale.

La conta dei linfociti B circolanti ha avuto grande importanza nell'interpretazione patogenetica di alcune forme di immunodeficienza. I linfociti B vengono individuati soprattutto in base alla presenza delle immunoglobuline di membrana, delle catene α e β a esse associate e di altre molecole di superficie caratteristiche della linea B (Tab. 310-1), che vengono identificate e definite per mezzo di anticorpi monoclonali specifici.

Dal momento che la condizione clinica di deficit anticorpale può essere simulata da deficit di componenti del complemento, la misurazione dell'attività emolitica totale del complemento (CH_{50}) deve far parte della valutazione delle difese immunitarie; il solo dosaggio del C3 è infatti insufficiente, poiché la carenza dei componenti sia della fase precoce che di quella tardiva della cascata complementare può predisporre a infezioni batteriche recidivanti (vedi Cap. 308).

IMMUNITÀ CELLULARE

I linfociti T umani possono essere individuati in base all'espressione sulla loro superficie del complesso formato dal recettore delle cellule T (*T cell re-*

TABELLA 310-1 ESAMI DI LABORATORIO PER LA VALUTAZIONE DELLO STATO IMMUNITARIO

Esami preliminari[a]
Conta leucocitaria con formula
Dosaggio delle immunoglobuline sieriche: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE
Altri esami facilmente disponibili
Determinazione delle popolazioni di cellule mononucleate con tecniche di immunofluorescenza utilizzando anticorpi monoclonali[b]
Linfociti T: CD3, CD4, CD8, TCRαβ, TCRγδ
Linfociti B: CD19, CD20, CD21, Ig(μ, δ, γ, α, κ, λ), molecole associate alle immunoglobuline (α, β)
Marcatori di attivazione: HLA-DR, CD25, CD80 (cellule B); CD154 (cellule T)
Linfociti NK: CD16/CD56
Monociti: CD15
Valutazione della funzione dei linfociti T
1. Test cutanei di ipersensibilità ritardata (PPD, *Candida*, istoplasmina, tossoide tetanico)
2. Risposta proliferativa ai mitogeni (anticorpi anti-CD3, fitoemoagglutinina, concanavalina A) e a cellule allogeniche (risposta linfocitaria mista)
3. Produzione di citochine
Valutazione della funzione dei linfociti B
1. Anticorpi naturali o acquisiti: isoemoagglutinine, anticorpi verso virus comuni (influenza, morbillo, rosolia) e tossine batteriche (difterite, tetano)
2. Risposta all'immunizzazione verso antigeni proteici (tossoide tetanico) e carboidrati (vaccino pneumococcico, vaccino per *H. influenzae B*)
3. Determinazione quantitativa delle sottoclassi IgG
Complemento
1. CH_{50} e altri componenti
2. C3, C4 (via classica e alternativa)
Funzione fagocitaria
1. Riduzione del nitroblu di tetrazolio
2. Chemiotassi
3. Attività battericida

[a] Se associati ad anamnesi ed esame obiettivo, questi test sono in grado di individuare più del 95% dei pazienti con immunodeficienze primitive.
[b] Il pannello di anticorpi monoclonali può essere ampliato o ridotto per valutare particolari condizioni cliniche.

ceptor, TCR) e dal CD3 (TCR/CD3). La molecola CD4 è un marcatore dei linfociti T helper, ma è espressa in piccole quantità anche dai macrofagi. La molecola CD8 αβ è invece espressa dalle cellule T citotossiche. La molecola CD8 è anche espressa da alcuni linfociti T γδ e dai linfociti NK, sebbene per lo più sotto forma di molecole omodimeriche CD8αα.

Normali livelli di immunoglobuline sieriche e di risposte anticorpali sono un indice attendibile dell'integrità della funzione delle cellule T helper. La funzione dei linfociti T può essere valutata anche in vivo mediante i test cutanei di ipersensibilità ritardata, utilizzando un certo numero di antigeni nei confronti dei quali la maggioranza dei bambini già grandi e degli adulti si è sensibilizzata. Il test cutaneo di gran lunga più utile è rappresentato dal tossoide tetanico, diluito 1:5 e iniettato per via intradermica, proprio perché quasi tutti gli individui sono stati precedentemente sensibilizzati con la vaccinazione; possono comunque essere utilizzate altre sostanze quali la tubercolina (*purified protein derivative*, PPD), l'istoplasmina, gli antigeni del virus della parotite e gli estratti di *Candida* o di *Trichophyton*.

La funzione dei linfociti T può essere valutata in vitro in termini di risposta proliferativa alla stimolazione con antigeni nei confronti dei quali il paziente è stato precedentemente sensibilizzato, oppure alla stimolazione con linfociti di un donatore non imparentato, o con anticorpi che si legano al complesso CD3/TCR, oppure ancora con mitogeni dei linfociti T come la fitoemoagglutinina e la concanavalina A. La risposta è di solito valutata dopo 3 giorni misurando la quantità di timidina radioattiva incorporata nel DNA sintetizzato ex novo. Inoltre, è possibile misurare la produzione di citochine da parte dei linfociti T attivati, così come, in colture miste linfocitarie, misurare la capacità delle cellule T attivate di lisare le cellule bersaglio. Infine, esistono metodiche per rilevare difetti nell'espressione dei recettori di membrana delle cellule T e in specifici elementi delle vie di trasduzione del segnale.

CLASSIFICAZIONE

Le immunodeficienze *primitive* possono essere congenite o manifestarsi più tardivamente nel corso della vita. Esse vengono abitualmente classificate tenendo conto delle modalità di trasmissione e del fatto che il difetto genico coinvolga i linfociti T, i linfociti B o entrambi (Tab. 310-2). Questa classificazione sottolinea tre concetti correlati: 1) che l'approccio più logico alle immunodeficienze è quello di considerarle come difetti di differenziazione cellulare; 2) che questi difetti possono coinvolgere o la differenziazione primaria dei linfociti T o B oppure la fase antigene-dipendente della loro differenziazione; 3) che i difetti nella formazione dei linfociti B possono riflettere in alcune circostanze difetti di cooperazione tra linfociti T e B.

Vengono considerate *secondarie* le immunodeficienze che non sono dovute a un difetto intrinseco dello sviluppo o della funzione dei linfociti T o B. L'immunodeficienza secondaria più nota è l'AIDS, malattia che può far seguito all'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) (vedi Cap. 182). Altri esempi di immunodeficienza secondaria sono quelli associati alla malnutrizione, all'enteropatia protido-disperdente e alla linfangectasia intestinale; sono considerate secondarie anche le immunodeficienze causate da condizioni di ipercatabolismo, come quelle che si verificano nella distrofia miotonica, le immunodeficienze associate a tumori linforeticolari e le condizioni di immunodeficienza dovute a radioterapia e trattamenti con anticorpi antilinfocitari o farmaci citostatici.

INCIDENZA

Nel complesso le immunodeficienze primitive sono sindromi relativamente comuni. Il più comune deficit, l'immunodeficienza isolata di IgA, colpisce approssimativamente un soggetto su 600 in Europa e nel Nordamerica. L'immunodeficienza comune variabile, un disturbo caratterizzato da panipogammaglobulinemia, è la seconda patologia in ordine di frequenza. Entrambe queste immunodeficienze spesso divengono sintomatiche negli adulti giovani.

Le forme più gravi di immunodeficienza primitiva sono relativamente rare, si manifestano precocemente e fin troppo frequentemente sono causa di morte fin dalla prima infanzia. Tuttavia, i pazienti con ipogammaglobulinemia congenita possono condurre una vita relativamente normale con un'adeguata terapia sostitutiva con immunoglobuline. Nei centri di riferimento per pazienti con immunodeficienze, circa due terzi sono adulti.

IMMUNODEFICIENZA COMBINATA GRAVE

Questa sindrome è caratterizzata da un grave danno funzionale sia dell'immunità umorale sia di quella cellulo-mediata, nonché da una suscettibilità a infezioni fungine, batteriche e virali devastanti. La sindrome viene ereditata con modalità sia autosomica recessiva che legata al cromosoma X. Raramente i bambini colpiti da tale malattia sopravvivono oltre il primo anno di età senza una terapia adeguata.

L'incidenza complessiva della SCID varia da 1/100 000 a 1/1 000 000. Questa sindrome può associarsi a mutazioni di uno dei numerosi geni i cui prodotti sono necessari per una normale differenziazione dei linfociti T, B e, talvolta, anche dei linfociti NK. I deficit genetici a carico di Orai1, un canale del calcio fondamentale per i linfociti T, e a carico del CD45, una tirosinfosfatasi essenziale per lo sviluppo e per la trasduzione del segnale del TCR, possono causare un fenotipo SCID T^-B^+ NK^+. Un fenotipo SCID T^-B^+ NK^+ può anche essere causato da una mutazione a carico del gene che codifica per la *catena α del recettore dell'IL-7* (*IL-7RA*), in quanto la generazione e la sopravvivenza dei linfociti T dipendono dalla stimolazione dell'IL-7.

In una forma autosomica recessiva di immunodeficienza combinata grave caratterizzata da grave linfopenia, l'insufficiente sviluppo sia delle cellule T che delle cellule B è dovuto a mutazioni nei geni *RAG-1* o *RAG-2*, la cui attività combinata è necessaria per la ricombinazione V(D)J. Una mutazione con perdita di funzione dei geni della *tirosinchinasi DNA-dipendente*, *Artemis*, della *ligasi IV (LIG4)* o *Cernunnos* può causare SCID, poiché questi stessi geni codificano anch'essi per enzimi essenziali per il processo di riarrangiamento V(D)J. Quasi la metà dei pazienti con SCID autosomica recessiva risulta deficitaria di un enzima coinvolto nel metabolismo purinico, l'adenosina deaminasi (ADA), in seguito a mutazioni nel gene *ADA*. La differenziazione linfoide abortiva associata al deficit di ADA è dovuta all'accumulo intracellulare di nucleotidi di adenosina e desossiadenosina, che inducono l'apoptosi di cellule immature della linea T e B.

Le SCID possono presentarsi con un tipo di ereditarietà legata al cromosoma X. Una differenziazione abortiva dei timociti e l'assenza di cellule T periferiche e di cellule NK sono state osservate nella *SCID legata al cromosoma X*. I linfociti B sono presenti in numero normale, ma sono funzionalmente difettosi. Il gene alterato codifica per una catena γ comune ai recettori per IL-2, -4, -7, -9, -15, impedendo la normale funzione di questo importante gruppo di linfochine. Lo stesso fenotipo della SCID osservato nella forma legata al cromosoma X ($T^-NK^-B^+$) può essere ereditato come forma autosomica recessiva dovuta a mutazioni nel gene per la proteinchinasi JAR3. Questo enzima è associato alla catena comune γ dei recettori per le interleuchine IL-2, -4, -7, -9, -15, in quanto elemento chiave nelle relative vie di trasduzione del segnale.

IMMUNODEFICIENZA COMBINATA GRAVE

I difetti cellulari nei pazienti affetti da SCID hanno origine dalla cellula staminale emopoietica pluripotente o dal progenitore linfoide. Comunemente i deficit

TABELLA 310-2 IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE: CARATTERISTICHE CLINICHE E DI LABORATORIO

	Linfociti			Immunità cellulare	Immunità umorale: Immunoglobuline sieriche				Risposte anticorpali	Infezioni frequenti
	B	T	NK		M	G	A	E		
Immunodeficienza combinata grave (SCID)										
Deficit di adenosina deaminasi (ADA)	–	–	+	–	↓	↓	↓	↓	–	Batteri, virus, funghi
Deficit del gene Artemis (SCIDA)	–	–	+	–	↓	↓	↓	↓	–	Batteri, virus, funghi
Deficit di CD45	+	–	–	–	↓	↓	↓	↓	–	Batteri, virus, funghi
Deficit del gene Cernunnos	–	–	+	–	↓	↓	↓	↓	–	Batteri, virus, funghi
Deficit della DNA-ligasi IV (LIG4)	–	–	+		↓	↓	↓	↓	–	Batteri, virus, funghi
Deficit della catena γ del recettore delle citochine (SCID legata al cromosoma X)	+	–	–	–	N	↓	↓	↓	–	Batteri, virus, funghi
Deficit della chinasi 3 Janus-associata (JAK 3)	+	–	–	–	N	↓	↓	↓	–	Batteri, virus, funghi
Deficit del gene attivante la ricombinasi (RAG 1/2)	–	–	+	–	↓	↓	↓	↓	–	Batteri, virus, funghi
Disgenesia reticolare	–	–	–	–	↓	↓	↓	↓	–	Batteri, virus, funghi
Deficit di TAP-1 o TAP-2 (deficit di MHC di classe I)	+	±	+	–	N	N	N	N	+	Batteri, virus, funghi
Deficit primitivo delle cellule T										
Deficit di cellule CD8	+	±	+	±	N	N	N	N	+	Batteri
Sindrome di DiGeorge	+	–	+	–	N	N	N	N	±	Batteri, virus, funghi
Deficit della catena α del recettore dell'interleuchina 7 (IL-7RA)	+	–	+	–	N	N	N		±	Batteri, virus, funghi
Deficit di MHC classe II	+	±	+	+	N	↓	↓	↓	±	Batteri, virus, funghi
Deficit di LCK	+	±	+	+	N	↓	↓	↓	±	Batteri, virus, funghi
Deficit di Orai1	+	+	±		↑	N/↑	↑		±	Batteri, virus, funghi
Sindrome "nude" (mutazione del gene *wing helix nude*	+	–	+	–	N	N/↓	N/↓	N/↓	±	Batteri, virus, funghi
Deficit della fosforilasi dei nucleosidi purinici (PNP)	+	–	+	–	N	↓	↓	↓	±	Batteri, virus, funghi
Deficit del recettore delle cellule T (deficit delle catene γ, δ, ε e ζ del CD3)	+	±	+	–	N	N	N	N	±	Batteri, virus, funghi
Deficit di tirosinchinasi Zap70	+	±	+	–	N	N/↓	N/↓	N/↓	±	Batteri, virus, funghi
Deficit anticorpale predominante										
Deficit di sottoclassi delle IgG	+	+	+	+	N	N/↓	N/↓	N	±	Batteri
Agammaglobulinemia autosomica (recessiva con deficit di λ5, Igβ o BLNK; dominante con deficit di LRRC8)	–	+	+	+	↓	↓	↓	↓	–	Batteri, *Giardia lamblia*
Immunodeficienza comune variabile (MHC-associata, ICOS, TACI, BAFFR, CD19)	+	+	+	+	N/↓	↓	↓	↓	–	Batteri, *Giardia lamblia*
Deficit selettivo di IgA (MHC-associato, TACI)	+	+	+	+	N	N	↓	N	±	Batteri, *Giardia lamblia*
Agammaglobulinemia legata al cromosoma X	–	+	+	+	↓	↓	↓	↓	–	Batteri, *Giardia lamblia*
Sindrome da iper-IgM										
Deficit della citidina deaminasi indotta dall'attivazione (AID)	+	+	+	+	N/↑	↓	↓	↓	±	Batteri
Deficit di uracil-DNA glicosilasi (UNG)	+	+	+	+	N/↑	↓	↓	↓	±	Batteri
Deficit di CD40 ligando legato al cromosoma X	+	+	+	+	N/↑	↓	N/↓	↓	±	Batteri, virus, funghi
Deficit di IKK-γ (NEMO) legato al cromosoma X	+	+	+	+	N/↑	↓	↓	↓	±	Batteri, virus, funghi
Deficit di CD40	+	+	+	+	N/↑	↓	N/↓	↓	±	Batteri, virus, funghi
Altre sindromi da immunodeficienza ben definite										
Sindrome da iper-IgE	+	+	+	+	N	N	N	↑↑↑	+	Batteri
Sindrome di Wiskott-Aldrich	+	±	+	±	↓	N	↑	↑	±	Batteri
Deficit del recettore dell'IFN-γ	+	+	+	+	N	N	N	N	+	Microbatteri, virus
Deficit della chinasi 4 associata al recettore dell'IL-1	+	+	+	+	N	N	N	N	±	Batteri, funghi
Deficit di IL-12 e del recettore dell'IL-12	+	+	+	+	N	N	N	N	+	Micobatteri, *Salmonella*
Sindrome WHIM	+	+	+	+	N/↓	↓	N/↓		+	Batteri, papillomavirus
Sindrome linfoproliferativa legata al cromosoma X	+	+	+	+	N	N/↓	N/↓	N/↓	±	Virus di Epstein-Barr

B, linfociti; N, T, linfociti T; N, normale; NK, linfociti *natural killer*; +, livelli normali; –, ridotti o assenti. N, ↑, ↓, immunoglobuline sieriche normali, aumentate o ridotte.

immunologici, in tutte le diverse varietà di pazienti con SCID, possono essere corretti con il trapianto di midollo istocompatibile come fonte di cellule staminali, il che indica come il microambiente stromale di questi soggetti sia intatto e conservi la capacità di sostenere lo sviluppo delle cellule T e B. Comunque, un deficit di anticorpi che richiede la terapia sostitutiva con immunoglobuline può persistere per anni nei pazienti con deficit di γc, JAK3, IL-7Rd, Orai1 e CD45, a meno che le cellule B difettose non siano eliminate prima del trapianto per favorire la sostituzione con le cellule B normali del donatore. L'inserimento ex vi-

vo in progenitori midollari di un transgene γc ha corretto con successo l'immunodeficienza X-correlata in pazienti con SCID. È però importante ricordare che, in diversi pazienti trattati, l'inserzione casuale del transgene γc vicino a un gene di soppressione tumorale è stata associata allo sviluppo di una malattia linfoproliferativa a cellule T. Nei casi di deficit di ADA in cui non sono disponibili donatori di midollo osseo istocompatibili, la somministrazione di enzima ADA esogeno (coniugato con glicolpolietilene per prolungarne l'emivita) può migliorare la funzionalità immunologica e le condizioni cliniche. La terapia genica con cellule staminali emopoietiche è stata utilizzata con successo anche nel trattamento di pazienti SCID con deficit di ADA; è però necessario un condizionamento mieloablativo per fare spazio nel midollo osseo alle cellule trasdotte con ADA. Il trattamento dei pazienti affetti da SCID dovrebbe essere effettuato soltanto in centri specializzati che conducono ricerche in questo campo. È fondamentale che questi pazienti vengano individuati e trattati precocemente. Vaccini con virus vivi ed emotrasfusioni devono essere evitati, in quanto nei pazienti con SCID possono causare infezioni fatali e malattia del trapianto contro l'ospite.

IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA A CARICO DEI LINFOCITI T

A causa della varietà di funzioni svolte dai linfociti T, le alterazioni di maturazione di queste cellule possono provocare un ampio spettro di deficit immunitari che variano da varie forme di immunodeficienza combinata a difetti selettivi dell'immunità cellulo-mediata, fino a sindromi che si presentano come difetti anticorpali. Questi deficit possono essere acquisiti (vedi Cap. 182), oppure congeniti.

Sindrome di DiGeorge Questa malattia, che rappresenta un esempio classico di immunodeficienza T-cellulare isolata, è causata da un alterato sviluppo di elementi epiteliali timici, derivati dalla terza e quarta tasca branchiale. Nella maggior parte dei pazienti con sindrome di DiGeorge il difetto genico è stato mappato sulla posizione cromosomica 22q11 e in una minoranza sulla posizione 10p. L'alterato sviluppo degli organi derivati da cellule che originano dalla cresta neurale embrionale comprende malformazioni cardiache congenite, soprattutto a carico dei grossi vasi, tetania ipocalcemica da mancato sviluppo delle paratiroidi e assenza di un timo normale. Possono coesistere malformazioni facciali come un anomalo impianto delle orecchie, un filtro labiale accorciato, micrognatia e ipertelorismo. La concentrazione sierica di immunoglobuline è normale nella maggior parte dei casi, ma le risposte anticorpali, soprattutto di classe IgG e IgA, sono generalmente difettose. I livelli di cellule T sono ridotti, mentre quelli di cellule B sono normali. Gli individui affetti presentano spesso un timo piccolo, istologicamente normale, posto vicino alla base della lingua o nel collo, che permette alla maggioranza dei pazienti di sviluppare un certo numero di cellule T funzionali che può risultare adeguato o non adeguato per la difesa immunitaria.

Sindrome "*nude*" La controparte umana della condizione patologica del cosiddetto *topo nudo* è causata da mutazioni del gene *whn* (*winged-helix-nude*) che determinano anomalie dello sviluppo del follicolo pilifero e dell'epitelio timico. La presentazione fenotipica di questa immunodeficienza "*nude*" è caratterizzata da calvizie congenita, onicodistrofia e grave deficit dei linfociti T.

Deficit del recettore dei linfociti T Poiché l'espressione e la funzionalità del TCR antigene-specifico dipende dalle sue catene di trasduzione del segnale, quali CD3γ, δ, ε e ζ, geni difettosi per ognuno di questi componenti recettoriali possono impedire lo sviluppo e la funzionalità della cellula T. Mutazioni di CD3γ causano un deficit selettivo di cellule T CD8, mentre mutazioni di CD3ε conducono a una riduzione soprattutto delle cellule T CD4; questi dati indicano che vi sono differenze nei ruoli nel processo di trasduzione del segnale per ogni componente del CD3. I deficit di CD3δ e CD3ζ possono determinare una totale assenza di sviluppo dei linfociti T.

Deficit di MHC di classe II Poiché le cellule T sono necessarie per le risposte delle cellule B alla maggior parte degli antigeni, ogni difetto genetico (o alterazione acquisita) che interferisca con lo sviluppo delle cellule T e l'immunità cellulo-mediata comprometterà anche la produzione anticorpale e l'immunità umorale. Il deficit di MHC di classe II causa un'immunodeficienza di questo tipo in quanto il recettore TCRαβ deve riconoscere gli antigeni proteici come frammenti peptidici trattenuti nelle nicchie delle α-eliche proprie delle molecole di classe II e I codificate dall'MHC. Le cellule presentanti l'antigene negli individui con questo disturbo relativamente raro non esprimono le molecole di classe II DP, DQ e DR sulla loro superficie. Sebbene alcuni soggetti affetti producano, a livello timico, linfociti T dotati di CD4, questi non possono riconoscere in maniera appropriata l'antigene e quindi non sono in grado di operare come cellule T helper normali. L'alterato funzionamento dei linfociti T determina l'insorgenza di infezioni broncopolmonari ricorrenti, diarrea cronica e gravi infezioni virali che generalmente sono letali prima dei 4 anni di età. Questa forma di immunodeficienza è causata da mutazioni dei geni che codificano per fattori di trascrizione essenziali che si legano agli elementi promotori dei geni dell'MHC di classe II. In un sottogruppo di pazienti con deficit di MHC di classe II, il gene transattivatore di classe II è mutato. In altre famiglie, invece, mutazioni dei geni RFX, che codificano per altri fattori di trascrizione dei geni dell'MHC di classe II, sono responsabili dello sviluppo difettivo e del cattivo funzionamento delle cellule T CD4+: in alcuni casi ne è responsabile la mutazione RFXANK (sottogruppo B), in altri RFX5 (sottogruppo C), in altri ancora RFXAP (sottogruppo D).

Deficit di tirosinchinasi ZAP70 Gli individui con deficit di tirosinchinasi ZAP70, un componente di primaria importanza nella cascata di trasduzione del segnale del TCR/CD3, presentano infezioni ricorrenti e opportunistiche entro il primo anno di vita. La rara eredità di mutazioni in entrambi gli alleli del gene *ZAP70* causa un deficit selettivo delle cellule T CD8 e disfunzione delle cellule T CD4, che sono numericamente normali. Una grave immunodeficienza è l'inevitabile conseguenza.

Deficit della fosforilazione dei nucleosidi purinici Mutazioni del gene della purina nucleoside fosforilasi, con conseguente perdita di funzione, sono associate a un deficit selettivo e grave della funzionalità di linfociti T. Questo enzima agisce nella via di "salvataggio" delle purine, analogamente all'ADA; si ritiene che gli effetti tossici del deficit di PNP siano correlati all'accumulo intracellulare della deossiguanosina trifosfato.

Atassia-telangectasia L'atassia-telangectasia (AT) è un'alterazione genetica autosomica recessiva caratterizzata da atassia cerebellare, telangectasia oculocutanea e immunodeficienza. Il gene mutante AT (ATM) ha una sequenza simile alle fosfatidil-inositolo-3 chinasi che sono coinvolte nella trasduzione del segnale. Il gene ATM appartiene a una famiglia di geni conservati che controllano la riparazione del DNA e coordinano la sintesi del DNA con la divisione cellulare. Gli effetti deleteri del gene ATM sono molto estesi. L'atassia del tronco diviene solitamente evidente nell'infanzia, quando il bambino inizia a camminare, ed è progressivamente ingravescente. La telangectasia è una manifestazione precoce e all'esordio si manifesta con la presenza di vasi sanguigni dilatati nella sclera oculare, oppure sul volto con aspetto a farfalla, o sull'orecchio. L'immunodeficienza può manifestarsi clinicamente con sinusiti e infezioni polmonari ricorrenti e croniche che evolvono in bronchiectasia, sebbene non tutti i pazienti siano palesemente immunodepressi. L'agenesia ovarica è frequente. La persistenza di altissimi livelli sierici di proteine oncofetali, tra cui l'α-fetoproteina e l'antigene carcinoembrionario, può essere di importanza diagnostica. Le più frequenti cause di morte sono rappresentate dalle malattie polmonari croniche e dai tumori: il linfoma è la neoplasia più diffusa, ma si riscontrano anche carcinomi.

Le anomalie immunologiche sembrano essere correlate a un anomalo sviluppo del timo. Il timo si presenta marcatamente ipoplasico e apparentemente simile al timo embrionale. Il numero delle cellule T periferiche è ridotto, in particolare nel compartimento linfatico tissutale. Sono di frequente osservazione l'anergia cutanea e le reazioni ritardate di rigetto di allotrapianti cutanei. Anche se i linfociti B sono di solito presenti in numero normale, la maggior parte dei pazienti presenta livelli indosabili di IgE e di IgA sieriche; in un piccolo numero di casi i livelli sierici di IgG sono ridotti, soprattutto relativamente alle sottoclassi IgG2 e IgG4.

Il difetto nei meccanismi di riparazione del DNA in questi pazienti rende le loro cellule altamente suscettibili al danno cromosomico indotto dalle radiazioni e ha come conseguenza un'alta incidenza di tumori. L'AT è una malattia rara, con incidenza di 1/10 000-1/100 000 individui, ma l'1% della popolazione è eterozigote per una mutazione AT. Questo dato epidemiologico è importante, poiché anche lo stato eterozigote predispone a un aumento della radiosensibilità cellulare e al cancro, soprattutto quello mammario nelle donne (vedi Cap. 368).

T IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA A CARICO DEI LINFOCITI T

Per questo gruppo di pazienti le opzioni terapeutiche, oltre alla terapia sintomatica, sono scarse. Vaccini con microrganismi vitali e trasfusioni di sangue contenenti cellule T vitali devono essere attentamente evitati. Anche l'esposizione ai raggi X deve essere evitata nei pazienti con AT. Interventi terapeutici, costituiti da trapianto di cellule epiteliali timiche, sono in grado di migliorare il deficit di

cellule T in pazienti con la sindrome *nude* e nei casi più gravi di sindrome di DiGeorge quando le cellule T sono assenti. In alcuni casi, in pazienti con deficit di PNP o di MHC di classe II, è efficace il trapianto di midollo osseo dopo condizionamento mieloablativo. Deve essere presa in considerazione una terapia profilattica, a base di trimetoprim-sulfametoxazolo, per *P. carinii*. L'infusione di immunoglobuline è raccomandata negli individui con deficit delle cellule T e grave carenza di anticorpi dimostrata da bassi livelli sierici di IgG.

SINDROMI DA DEFICIT DI IMMUNOGLOBULINE

Agammaglobulinemia legata al cromosoma X (X-linked) I maschi con questa sindrome spesso iniziano a presentare le prime infezioni batteriche recidivanti nel corso del primo anno di vita, alla scomparsa delle immunoglobuline di provenienza materna. Sebbene nel midollo osseo vi siano progenitori dei linfociti B, gli individui affetti presentano un numero notevolmente ridotto di linfociti B con immunoglobuline di superficie circolanti e, caratteristicamente, non hanno follicoli linfatici primari e secondari negli organi linfoidi. Mutazioni del gene della tirosinchinasi di Bruton (*Btk*) sono responsabili dell'agammaglobulinemia legata al cromosoma X. Il blocco maturativo è evidente a livello del linfocita pre-B ed è dovuto alla mancanza di questa proteina di trasduzione del segnale per il pre-BCR e il BCR (Fig. 310-1). Nelle femmine eterozigoti portatrici, i linfociti B utilizzano solamente il cromosoma X con il gene *Btk* normale, mentre i linfociti T e le cellule mieloidi esprimono in maniera casuale uno dei due cromosomi X. L'*agammaglobulinemia legata al cromosoma X con deficit dell'ormone somatotropo*, una variante della malattia, è stata messa in relazione con mutazioni di *Btk* che codificano per messaggeri troncati.

Il termine agammaglobulinemia è in realtà inesatto in quanto molti di questi pazienti sono in grado di sintetizzare piccole quantità di immunoglobuline. Nell'ambito della stessa famiglia, alcuni maschi affetti hanno livelli bassi, ma dosabili, di IgM, IgG e IgA, mentre altri sono quasi agammaglobulinemici. I pazienti con deficit di Btk sono tipicamente pressoché privi di linfociti B circolanti. I pochi linfociti B che aggirano il blocco maturativo allo stadio pre-B non sono in grado di rispondere adeguatamente alla stimolazione antigenica, rendendo indispensabile la terapia sostitutiva con immunoglobuline.

Le infezioni sinopolmonari recidivanti rappresentano il problema clinico più frequente. In alcuni pazienti le infezioni da micoplasma possono causare artrite. Un'encefalite cronica a eziologia virale, talora associata a dermatomiosite, può essere una complicanza fatale. Il trattamento con immunoglobuline per via endovenosa limita la probabilità di sviluppare tutte queste complicanze.

Agammaglobulinemia autosomica Questa sindrome può derivare da mutazioni di una serie di geni i cui prodotti sono indispensabili per la differenziazione dei linfociti B. Una mutazione omozigote di uno qualsiasi dei geni che codificano per le proteine che formano il recettore pre-B – catena pesante μ, *surrogate light chain (VpreB e VLL1)*, Igα e Igβ – può determinare il blocco maturativo del linfocita pre-B e causare l'assenza di linfociti B, agammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti. Il blocco dello sviluppo del linfocita B può anche essere dovuto a mutazioni dei geni che codificano per elementi chiave nella via di trasduzione del segnale del recettore pre-B, come per esempio BLNK (*B-cell linker*). Il troncamento di *LRRC8*, un gene a funzione ignota che viene espresso nei progenitori delle cellule B, può determinare l'assenza di linfociti B maturi negli individui eterozigoti.

Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia Si tratta di una sindrome reversibile in cui la normale e fisiologica ipogammaglobulinemia dell'infanzia è insolitamente grave e di più lunga durata. I livelli di IgG di solito scendono a valori di 3-4 g/l tra il terzo e il sesto mese di vita, quando le IgG materne vengono catabolizzate; i livelli di IgG tendono poi a salire, riflettendo la produzione di anticorpi da parte del lattante. Sono necessarie periodiche determinazioni delle γ-globuline sieriche per distinguere un'ipogammaglobulinemia transitoria da altre forme di deficit anticorpali. La terapia sostitutiva con γ-globuline è raccomandabile solo nei rari casi di infezioni gravi o recidivanti.

Deficit di IgA Il deficit di IgA e l'ipogammaglobulinemia comune variabile (*common variable immunodeficiency*, CVID) rappresentano gli estremi di un ampio spettro clinico dovuto, in gran parte dei pazienti, allo stesso difetto genico. Entrambe le patologie sono caratterizzate da un arresto maturativo dei linfociti B sovrapponibile, e si differenziano solamente per il numero delle classi immunoglobuliniche mancanti. Nel corso degli anni, i pazienti con deficit selettivo di IgA possono sviluppare la panipogammaglobulinemia tipica della CVID e viceversa. Entrambi i deficit si possono manifestare all'interno di una stessa famiglia.

Un deficit nella produzione delle sottoclassi IgA1 e IgA2 si riscontra all'incirca in 1 su 600 soggetti di origine europea, con un'incidenza notevolmente maggiore rispetto alle altre immunodeficienze primitive. Il deficit di IgA e la CVID sono frequentemente associati a particolari aplotipi MHC che sono più frequenti nei caucasici. Di conseguenza, il deficit selettivo di IgA è molto meno frequente in individui di origine sub-sahariana o asiatica. In Giappone, per esempio, l'incidenza è di circa 1/18 500 individui. Mutazioni a carico di diversi geni non MHC sono state descritte all'interno delle famiglie di individui affetti da deficit di IgA/CVID. Queste mutazioni possono interessare ICOS, una molecola co-stimolatoria utilizzata dai linfociti T per attivare le cellule B nei centri germinativi, BAFFR e TACL, i recettori per il fattore attivante i linfociti B (BAFF) e CD19, il recettore costimolatorio dei linfociti B.

I soggetti con deficit selettivo di IgA possono essere asintomatici oppure presentare un'aumentata suscettibilità alle infezioni respiratorie acute e croniche, che possono condurre a bronchiectasie. Possono manifestarsi anche sindromi diarroiche croniche. In alcuni individui con deficit di IgA, la concomitante riduzione dei livelli di IgG2 e IgG4 si associa a un'aumentata incidenza di infezioni. Nei soggetti con deficit di IgA l'asma e le malattie atopiche sono particolarmente frequenti. Per contro, si è calcolato che l'incidenza del deficit di IgA nei bambini atopici è più di 20 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Il deficit di IgA può anche associarsi all'insorgenza di artrite (vedi Cap. 314) e lupus eritematoso sistemico (vedi Cap. 313). Frequentemente i pazienti affetti da deficit di IgA producono autoanticorpi; possono produrre anticorpi anti-IgA che li rendono suscettibili a gravi reazioni anafilattiche in occasione di trasfusioni con sangue intero o emoderivati contenenti IgA.

Le conseguenze cliniche del deficit di IgA possono essere apprezzate al meglio attraverso il monitoraggio per tutta la vita degli individui affetti. In 204 giovani adulti sani in cui il deficit di IgA era stato identificato casualmente al momento di donare il sangue, sono stati riscontrati episodi infettivi, allergia a farmaci, disturbi autoimmuni e atopia nell'80% dei casi in uno studio durato per circa 20 anni. Questi pazienti presentavano un'aumentata suscettibilità alle polmoniti e agli episodi ricorrenti di infezioni respiratorie, nonché una maggiore incidenza di malattie autoimmuni come vitiligine, tiroidite autoimmune e artrite reumatoide.

Sebbene il deficit di IgA sia spesso familiare, è stato anche riscontrato in associazione con infezioni congenite intrauterine come toxoplasmosi, rosolia e infezioni da citomegalovirus. Può anche fare seguito a trattamenti con fenitoina (difenilidantoina), penicillamina o altri farmaci in soggetti geneticamente predisposti.

Il trattamento dei soggetti con deficit selettivo di IgA è essenzialmente sintomatico. Le IgA non possono venire efficacemente sostituite con l'infusione di immunoglobuline o di plasma, il cui impiego aumenterebbe il rischio che il soggetto sviluppi anticorpi anti-IgA. In ogni caso, l'infusione di immunoglobuline può essere utile nei pazienti con deficit di IgA associato a deficit di IgG2 e IgG4 che presentano infezioni gravi. Nei pazienti affetti da deficit di IgA che necessitano di trasfusioni, si deve controllare l'eventuale presenza di anticorpi anti-IgA e, idealmente, si dovrebbe infondere loro solo sangue proveniente da donatori con deficit di IgA.

Immunodeficienza comune variabile Questa categoria diagnostica comprende un gruppo molto eterogeneo di soggetti per lo più adulti, che presentano come manifestazione clinica comune il difetto di produzione di tutte le classi di anticorpi. La maggior parte di questi pazienti ipogammaglobulinemici possiede un numero normale di linfociti B, che sono policlonali ma fenotipicamente immaturi. I linfociti B di questi individui sono in grado di riconoscere gli antigeni e di proliferare in risposta a essi, ma non riescono a differenziarsi in linfociti B memoria o in plasmacellule; questa differenziazione abortiva determina il quadro di iperplasia nodulare dei linfociti B (con splenomegalia e iperplasia linfoide intestinale), che talora raggiunge proporzioni massive.

È importante prendere in considerazione la diagnosi di immunodeficienza comune variabile nei soggetti adulti con infezioni polmonari croniche, alcuni dei quali si presentano con bronchiectasie. In questo gruppo di pazienti sono comuni le malattie intestinali, compresa la giardiasi cronica, il malassorbimento e la gastrite atrofica associata ad anemia perniciosa. L'immunodeficienza comune variabile può manifestarsi con segni e sintomi che possono essere suggestivi di una malattia linfoproliferativa, come per esempio febbre, perdita di peso, anemia, trombocitemia, splenomegalia, linfoadenomegalia generalizzata e linfocitosi. L'esame istologico dei tessuti linfoidi evidenzia in genere iperplasia dei centri germinativi che può essere difficile da differenziare dal linfoma nodulare (vedi Cap. 105). La dimostrazione di un normale rapporto tra le catene leggere κ e λ e altre evidenze di policlonalità dei linfociti B circolanti e tissutali possono essere uti-

li per escludere una neoplasia monoclonale dei linfociti B associata a ipogammaglobulinemia secondaria. La somministrazione di adeguate dosi di immunoglobuline per via endovenosa (vedi oltre) è parte essenziale del trattamento e della prevenzione di tutte queste complicanze.

Deficit di sottoclassi di IgG In alcuni pazienti con infezioni recidivanti si possono dimostrare difetti selettivi di una o più delle quattro sottoclassi di IgG. Il deficit di sottoclassi di IgG può essere facilmente misconosciuto quando si dosa il livello sierico totale delle IgG, dato che IgG2, IgG3 e IgG4 insieme rappresentano il 30-40% delle immunoglobuline di classe IgG. In ogni caso, la disponibilità di anticorpi monoclonali specifici permette la corretta determinazione dei livelli delle sottoclassi IgG.

Delezioni omozigotiche di geni che codificano per la regione costante di differenti catene γ sono la causa del deficit di una sottoclasse di IgG che si può riscontrare in alcuni individui. Per esempio, delezioni dei geni Cα1, Cγ2, Cγ4 e Cε nel locus della catena pesante su entrambi i cromosomi 14 sono all'origine dell'incapacità di un dato individuo di produrre IgA1, IgG2, IgG4 e IgE. Dato che gli altri componenti del sistema immune sono intatti, individui con questa o altri tipi di delezione dei geni C_H possono non presentare infezioni particolari.

La maggior parte dei soggetti con deficit delle sottoclassi IgG che presentano infezioni recidivanti sembra avere anomalie di regolazione che interferiscono con una normale differenziazione delle cellule B. Questa alterazione può coinvolgere anche altri sottotipi. Un deficit di IgA può associarsi a una riduzione di sottoclassi IgG2 e IgG4 (vedi sopra); un'incapacità a produrre IgM verso antigeni polisaccaridici spesso riflette un più ampio difetto della risposta anticorpale. Anche se i pazienti con deficit delle sottoclassi di IgG possono trarre beneficio dalla somministrazione di immunoglobuline, è necessario uno studio immunologico approfondito per identificare quei soggetti, relativamente rari, che richiedono realmente questo approccio terapeutico.

Immunodeficienza legata al cromosoma X con iper-IgM In questa sindrome i livelli sierici di IgG e IgA sono tipicamente molto bassi, mentre i livelli di IgM possono essere elevati, normali o persino bassi. Il normale sviluppo dei linfociti B con IgM e IgD di membrana e l'assenza di linfociti B con IgG e IgA sono indicativi di un difetto dello "switch" isotipico; in questi pazienti il gene *CD40L* (*CD154*) difettoso codifica per una molecola transitoriamente espressa sulla membrana dei linfociti T attivati, cioè il ligando per la molecola CD40, che è localizzata sulle cellule dendritiche (D) e sui linfociti B. Mutazioni geniche che precludono la normale espressione del CD40-ligando impediscono la collaborazione tra cellule T e B, la formazione del centro germinativo, la diversificazione delle regioni V tramite ipermutazione somatica e lo switch isotipico. La risposta dei linfociti T è anch'essa compromessa in questi pazienti con deficit di CD40-ligando, poiché viene a mancare per le cellule T un importante stimolo da feedback positivo a causa delle interazioni difettive tra cellule T, D e B (vedi Cap. 308). Di conseguenza, questi soggetti possono andare incontro a infezioni più gravi rispetto ai pazienti con ipogammaglobulinemia. In aggiunta alle infezioni batteriche ricorrenti, possono svilupparsi polmoniti causate da *P. carinii*, citomegalovirus, *Aspergillus*, *Cryptosporidium* e altri agenti patogeni non comuni. Gravi enteriti dovute a criptosporidi possono estendersi fino alle vie biliari e portare a colangite sclerosante e cirrosi epatica. La neutropenia è frequente nei maschi affetti e aumenta la loro vulnerabilità alle infezioni. Un'immunodeficienza con iper-IgM è stata anche osservata in pazienti di entrambi i sessi portatori di mutazioni del gene che codifica per il CD40, oppure con mutazioni dei geni codificanti alcuni componenti della via di trasduzione del segnale del CD40/CD40L. L'alterata trasduzione del segnale attraverso il fattore nucleare kappa B (NF-κB) dovuta a mutazioni di *NF-κB essential modulator* (NEMO) possono portare a una forma di iper-IgM legata al cromosoma X accompagnata da displasia ectodermica anidrotica (XHM-ED), associata o meno a osteopetrosi e linfedema.

La sindrome da iper-IgM può derivare anche da mutazioni dei geni della citidina deaminasi indotta da attivazione (*activation-induced cytidine deaminase*, AID) o della *uracil-DNA glicosidasi* (UNG). Sia l'AID, che è espressa solamente nelle cellule B, che la UNG, che rimuove dal DNA l'uracile derivante dalla deaminazione della citosina, sono direttamente coinvolte nell'ipermutazione somatica della regione variabile delle immunoglobuline e nello switch isotipico, ma non partecipano alla funzione immunitaria delle cellule T. Gli anticorpi IgM prodotti dai pazienti con deficit di AID sono caratterizzati da una bassa affinità dovuta alla mancanza dell'ipermutazione somatica. Il quadro di immunodeficienza osservabile nei pazienti con deficit di AID o di UNG è simile a quello che si rileva in altre condizioni di ipogammaglobulinemia pura.

TERAPIA SINDROMI DA DEFICIT DI IMMUNOGLOBULINE

La terapia sostitutiva con immunoglobuline umane costituisce il cardine del trattamento dei pazienti con deficienza anticorpale, soggetti a infezioni ricorrenti e carenti di IgG. Il mantenimento di livelli sierici di IgG sopra i 6 g/l previene in questi pazienti la maggior parte delle infezioni sistemiche. Questi livelli possono essere ottenuti con l'infusione endovenosa di immunoglobuline, alla dose di 400-500 mg/kg, a intervalli di 3 o 4 settimane. La somministrazione di immunoglobuline per via sottocutanea è una valida alternativa terapeutica, soprattutto nei pazienti ad alto rischio di manifestare eventi avversi durante l'infusione endovenosa o nei casi in cui non sia disponibile personale medico. Per i pazienti con deficit di IgG moderato (concentrazioni sieriche tra 3 a 5 g/l) o con deficit isolato di specifiche sottoclassi IgG, la decisione di intraprendere un trattamento deve essere basata sulla sintomatologia clinica e sulla valutazione della risposta anticorpale a una stimolazione antigenica. Dal momento che le preparazioni farmaceutiche di immunoglobuline per via endovenosa sono costituite quasi interamente da IgG, esse non sono utili per correggere il deficit di classi diverse dalle IgG. Le infusioni di immunoglobuline non sono scevre da rischi. Episodi di diffusione del virus dell'epatite C in pazienti ipogammaglobulinemici in trattamento sostitutivo con immunoglobuline contaminate hanno indotto ad adottare più strette misure di sicurezza nell'allestimento dei preparati commerciali. Alcuni pazienti con deficit anticorpale sviluppano sintomi quali diaforesi, tachicardia, dolore ai fianchi e ipotensione durante l'infusione di immunoglobuline. In associazione con una rapida infusione di immunoglobuline, sono state riportate anche complicanze di tipo trombotico, quali ictus, infarto miocardico ed embolia polmonare. Reazioni più gravi di tipo anafilattico possono avvenire come conseguenza della produzione di anticorpi contro le immunoglobuline dei donatori, in particolar modo IgA (vedi Cap. 107). La potenziale pericolosità di questa terapia richiede che le somministrazioni iniziali di immunoglobuline avvengano sotto sorveglianza del medico in ambito clinico.

Un'aumentata attenzione al sospetto di infezione è essenziale nei pazienti con deficit anticorpale. È anche molto importante la corretta identificazione degli agenti infettivi per scegliere l'appropriata terapia antibiotica, antiparassitaria o antivirale. Poiché l'infusione di immunoglobuline di solito non è sufficiente per eliminare un'infezione sinopolmonare cronica da *H. influenzae* e altri microrganismi, per il trattamento efficace di queste infezioni e per prevenire lo sviluppo di fibrosi polmonare e bronchiectasie può essere richiesta una terapia antibiotica prolungata. Il regolare drenaggio posturale con percussione toracica può essere particolarmente importante nel trattamento di questi pazienti. L'infestazione da *G. lambdia*, un comune agente eziologico di diarrea cronica in questi pazienti con deficit anticorpale, di solito risponde alla terapia con metronidazolo.

Le infezioni da criptosporidi nei pazienti con deficit di CD40-ligando possono rispondere a trattamenti prolungati con anfotericina B e flucitosina. In questi pazienti la neutropenia, frequentemente associata alle infezioni, può regredire grazie alla terapia appropriata delle infezioni e alla terapia sostitutiva con immunoglobuline. Il trapianto di midollo osseo, preceduto da una terapia pretrapianto di tipo mieloablativo, può essere curativo per i maschi con questa grave immunodeficienza. Questa terapia ha maggiori probabilità di successo se effettuata in giovane età.

ALTRE SINDROMI DA IMMUNODEFICIENZA

Le infezioni da *Candida albicans* sono un evento pressoché costante che si accompagna ai gravi difetti dell'immunità mediata dalle cellule T. La *candidosi mucocutanea cronica* è una situazione differente, in quanto una candidosi limitata alle superfici cutanee e mucose rappresenta la principale manifestazione di immunodeficienza in questa sindrome; questi pazienti raramente sviluppano un'infezione sistemica da *Candida* o da altri agenti fungini e, in genere, non sono particolarmente soggetti a infezioni batteriche o virali. In questi soggetti non è stata identificata una comune lesione del sistema immunitario. L'immunità umorale è di regola conservata, compresa la capacità di produrre anticorpi specifici anti-*Candida*. Alcuni pazienti sono anergici nei confronti di differenti antigeni, altri solo alla *Candida*. La sindrome è spesso congenita e può essere associata a endocrinopatie singole o multiple, nonché a deficit di ferro. Il trattamento delle condizioni associate può determinare un miglioramento o anche la definitiva risoluzione dell'infezione da *Candida*. In altri pazienti un trattamento intensivo con amfotericina, associato a rimozione chirurgica della unghie infette, ha portato a un sostanziale miglioramento. Agenti antifungini orali, come il fluconazolo e l'itraconazolo, possono anch'essi essere efficaci.

Una patologia genetica ben definita, la *poliendocrinopatia autoimmune-candidosi-distrofia ectodermica* (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis ectodermal dystrophy*, APECED) è causata da mutazioni del gene regolatore dell'autoimmunità (*autoimmune regulator*, AIRE). Il fattore di trascrizione AIRE promuove l'espressione a livello timico di molte proteine extra-timiche tessuto-specifiche, come l'insulina, allo scopo di indurre la tolleranza dei linfociti T nei confronti degli antigeni autologhi. I pazienti che manifestano i tre sintomi principali dell'APECED normalmente svi-

luppano candidosi, ipoparatiroidismo e malattia di Addison, in quest'ordine cronologico, durante l'infanzia, sebbene solo due di queste manifestazioni siano necessarie per formulare la diagnosi. Altri sintomi meno comuni sono il diabete mellito insulino-dipendente, le malattie autoimmuni della tiroide, la gastrite atrofica, l'epatite cronica attiva, la vitiligine e la colelitiasi; queste manifestazioni possono comparire anche nella quinta o sesta decade di vita.

Deficit del recettore per l'interferone γ Questa immunodeficienza è caratterizzata da gravi infezioni causate dalla vaccinazione con il bacillo di Calmette-Guérin (BCG) e dai micobatteri non tubercolari. In una minoranza di casi si verificano infezioni da *Salmonella*. Questa sindrome può essere causata da mutazioni geniche a carico della catena di trasduzione del segnale del recettore dell'interferone γ (*interferon γ receptor signal-transducing chain*, IFNGR2) o della catena per il ligando del recettore dell'interferone γ (*ligand binding chain of the interferon γ receptor*, IFNGR1). Mutazioni "null" in entrambi gli alleli *IFNGR1* sono responsabili di una forma più grave con trasmissione autosomica recessiva. Una forma di minore gravità, ereditata con modalità autosomica dominante, è causata da mutazioni di *IFNGR1* in corrispondenza di un frammento che va incontro a delezione, con conseguente produzione di un recettore di membrana incompleto, privo dell'estremità citoplasmatica. L'accumulo del recettore difettivo sulla superficie dei macrofagi ne compromette la risposta all'interferone γ e, di conseguenza, risulta ridotta la capacità di eliminare i micobatteri fagocitati.

Deficit del recettore per l'interleuchina 12 Mutazioni del gene codificante la subunità β_1 del recettore per l'IL-12 possono predisporre a infezioni disseminate da BCG, da micobatteri non tubercolari atipici e, in alcuni casi, a infezioni da *Salmonella non typhi*. Sebbene le manifestazioni cliniche siano di solito meno gravi che nei pazienti con deficit di IFNGR1, il deficit del recettore per l'IL-12 può predisporre gli individui allo sviluppo di un'infezione tubercolare conclamata. Spesso i pazienti con deficit del recettore dell'IL-12 presentano anche un difetto di produzione di IFNγ da parte dei linfociti NK e T, peraltro normali; in questi soggetti l'uso terapeutico dell'IFNγ può essere curativo in caso di infezioni micobatteriche.

Immunodeficienza associata a timoma L'associazione tra ipogammaglobulinemia e timoma a cellule fusate (*spindle cell thymoma*) si osserva di solito in fasi relativamente avanzate della vita. Infezioni batteriche e una grave diarrea spesso accompagnano il deficit di anticorpi, mentre le infezioni fungine e virali sono complicanze poco frequenti. Il numero dei linfociti T e i processi di immunità cellulo-mediata sono generalmente normali; tuttavia, questi pazienti hanno un grave deficit di linfociti B circolanti e di cellule pre-B nel midollo osseo. Essi frequentemente presentano eosinopenia e possono anche sviluppare un'aplasia eritrocitaria. Un'insufficienza midollare completa è meno comune. La relazione tra timoma benigno a cellule fusiformi e anomalie di varie popolazioni ematopoietiche rimane tuttora ipotetica e il trattamento è limitato alla somministrazione di immunoglobuline e alla terapia sintomatica.

Sindrome di Wiskott-Aldrich Si tratta di una malattia genetica legata al sesso caratterizzata da eczema, piastrinopenia e infezioni ricorrenti, causata da mutazioni nel gene *WASP*. La proteina WASP è espressa nelle cellule di tutte le linee emopoietiche, sebbene rivesta un ruolo nell'organizzazione del citoscheletro, finalizzato a facilitare la trasmissione del segnale, particolarmente importante nelle piastrine e nei linfociti T. Le piastrine con deficit di WASP sono piccole e hanno un'emivita ridotta. I maschi affetti presentano emorragie sin dalla prima infanzia e la maggior parte non sopravvive oltre i primi anni di vita e muore per complicanze emorragiche o infettive o a causa di tumori del sistema linforeticolare. I difetti immunologici riguardano i bassi livelli sierici di IgM, con normali livelli di IgA e IgG, mentre le IgE sono frequentemente elevate. Sebbene il numero e la distribuzione dei linfociti B siano solitamente normali, questi pazienti non riescono a produrre anticorpi diretti contro gli antigeni polisaccaridici e, nelle fasi avanzate della malattia, possono essere alterate anche le risposte ad antigeni proteici. Molti pazienti, alla fine, sviluppano un grave deficit di cellule T che li rende soggetti a gravi infezioni da virus dell'herpes simplex e altri agenti infettivi.

Il trapianto di midollo istocompatibile, dopo terapia mieloablativa, può correggere il difetto ematologico e immunologico. Qualora manchi un donatore istocompatibile, l'infusione di immunoglobuline per via endovenosa e la splenectomia possono portare a un miglioramento della conta piastrinica e ridurre il rischio di incidenti emorragici. I pazienti splenectomizzati andrebbero sottoposti a profilassi con penicillina per il possibile rischio di sepsi pneumococciche.

Sindrome linfoproliferativa legata al cromosoma X Questa malattia è caratterizzata da una selettiva incapacità di eliminare il virus di Epstein-Barr (EBV). In circa la metà dei maschi affetti l'infezione da EBV determina una patologia fulminante, rapidamente fatale. Nel 30% di questi pazienti si sviluppa un'ipogammaglobulinemia, mentre all'incirca nel 25% l'infezione da EBV è seguita da una malattia linfoproliferativa delle cellule B. La malattia può manifestarsi dalla prima infanzia in poi, a seconda del momento di insorgenza dell'infezione da EBV. Le femmine portatrici superano normalmente l'infezione da EBV. Negli individui sani la produzione di linfociti T citotossici e di cellule NK è il principale meccanismo di controllo dell'infezione da EBV. Nei maschi con sindrome linfoproliferativa legata al cromosoma X, questo processo è alterato come conseguenza di mutazioni a carico di un gene codificante una molecola-segnale delle cellule T e NK, chiamata SH2D1A oppure SAP. Immunoglobuline per via endovenosa devono essere somministrate ai maschi affetti che sviluppano ipogammaglobulinemia. Il trapianto di midollo osseo da un donatore HLA-compatibile può essere curativo, soprattutto nei bambini più piccoli affetti da questa sindrome. La chemioterapia mieloablativa è un prerequisito indispensabile per il successo del trapianto di midollo osseo, il che aumenta i rischi connessi a questa procedura.

Sindrome da iper-IgE La sindrome da iper-IgE (vedi Cap. 61) è caratterizzata da altissimi livelli sierici di IgE e da ascessi recidivanti che possono interessare la cute, i polmoni o altri organi interni. I livelli di IgE possono diminuire col passare del tempo e raggiungere valori normali in circa il 20% degli adulti colpiti. Le infezioni stafilococciche sono comuni in quasi tutti i pazienti, anche se molti presentano infezioni causate da altri microrganismi piogeni. L'alterazione della chemiotassi dei neutrofili è un dato incostante ed è stata rilevata una ridotta risposta anticorpale dopo immunizzazione secondaria. Aspetti non immunologici di questa sindrome includono: difettosa perdita della prima dentatura, fratture ossee ricorrenti, articolazioni iperestensibili e scoliosi. Il fatto che maschi e femmine possano essere colpiti suggerisce l'esistenza di un difetto genico, autosomico dominante, con penetranza variabile, la cui natura non è stata individuata. La profilassi con penicilline penicillinasi-resistenti o con cefalosporine è fortemente raccomandata allo scopo di prevenire le infezioni stafilococciche. L'insorgenza di pneumatocele, come frequente complicanza della polmonite, può richiedere l'escissione chirurgica.

DIFETTI METABOLICI ASSOCIATI ALLE IMMUNODEFICIENZE

Sono già stati discussi i rapporti tra immunodeficienza e deficit di alcuni enzimi della via di "salvataggio" delle purine, come l'adenosina deaminasi e la nucleoside fosforilasi. L'*acrodermatite enteropatica* è caratterizzata da gravi lesioni cutanee desquamanti, diarrea intrattabile, segni neurologici bizzarri, immunodeficienza combinata di grado variabile e decorso spesso fatale. La malattia è apparentemente causata da un errore congenito del metabolismo che porta a malassorbimento dello zinco presente nella dieta. Può essere curata efficacemente mediante somministrazione di zinco per via parenterale o per via orale, a dosi particolarmente elevate. Il deficit di zinco potrebbe in parte spiegare anche l'immunodeficienza che si riscontra nelle gravi malnutrizioni. Di natura ereditaria è il deficit di transcobalamina II, proteina sierica responsabile del trasporto della vitamina B_{12} dal circolo ai tessuti: il difetto è associato a un'alterazione della produzione di immunoglobuline, spesso accompagnata da anemia megaloblastica, leucopenia, trombocitopenia e grave malassorbimento. Tutte queste alterazioni sono reversibili e scompaiono in seguito al trattamento con vitamina B_{12} a dosi farmacologiche. Infine, le immunodeficienze primarie risultano associate, o sono secondarie, a un numero elevato di diverse patologie (vedi Cap. e26).

CONCLUSIONI

Sono stati identificati geni difettivi nella maggioranza delle immunodeficienze primitive attualmente conosciute (vedi Cap. e26). Si può prevedere che numerose e differenti mutazioni geniche saranno identificate in altri individui con aumentata suscettibilità alle infezioni. L'identificazione dei geni mutati è il primo passo verso una migliore comprensione della patogenesi delle immunodeficienze e la ricerca di nuove e più efficaci terapie. L'obiettivo finale per questi soggetti rimane la terapia genica.

BIBLIOGRAFIA

BONILLA FA, GEHA RS: Update on primary immunodeficiency diseases. J Allergy Clin Immunol 117:S435, 2006

BUCKLEY RH: Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. Ann Rev Immunol 22:625, 2004

CHINEN J, PUCK JM: Successes and risks of gene therapy in primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 113:595, 2004

OCHS HD et al (eds): *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Cellular Approach*, 2d ed. New York, Oxford University Press, 2006

ORANGE JS: Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. J Allergy Clin Immunol 117:S525, 2006

SALZER U, GRIMBACHER B: TACItly changing tunes: Farewell to a yin and yang of BAFF receptor and TACI in humoral immunity? New genetic defects in common variable immunodeficiency. Curr Opin Allergy Clin Immunol 5:496, 2005

SHEARER WT, FISCHER A: The last 80 years in primary immunodeficiency: How far have we come, how far need we go? J Allergy Clin Immunol 117:748, 2006

SEZIONE 2 MALATTIE DA LESIONI IMMUNO-MEDIATE

311 Allergia, anafilassi e mastocitosi sistemica

K. Frank Austen

Il termine *atopia* o *allergia atopica* implica una tendenza familiare a manifestare condizioni allergiche, come l'asma, la rinite, l'orticaria e l'eczema (dermatite atopica), isolate o in combinazioni variabili. Tuttavia, individui senza familiarità atopica sviluppano reazioni di ipersensibilità, soprattutto orticaria e manifestazioni di tipo anafilattico, mediate dalla stessa classe di anticorpi responsabili dell'atopia, cioè le IgE. Poiché il mastocita (mastcellula) è la cellula effettrice chiave della risposta biologica nella rinite allergica, nell'orticaria, nell'anafilassi e nella mastocitosi sistemica, nell'introdurre queste problematiche cliniche verrà fatto cenno allo sviluppo, ai meccanismi di attivazione, alla varietà dei prodotti e ai tessuti bersaglio di questo tipo di cellula.

Il legame delle IgE ai mastociti e ai basofili, processo noto come *sensibilizzazione*, predispone queste cellule alla successiva attivazione antigene-specifica. La sensibilizzazione del recettore Fc ad alta affinità per le IgE, definito FcεRI, stabilizza inoltre l'espressione cellulare del recettore stesso. FcεRI è composto da una catena α e una catena β e da due catene γ legate da ponti disolfuro che assieme attraversano la membrana cellulare sette volte. La catena α è responsabile del legame della IgE e le catene β e γ provvedono alla trasduzione del segnale derivante dall'aggregazione dei recettori tetramerici sensibilizzati da parte di un antigene polimerico. La trasduzione del segnale viene avviata grazie all'azione di una tirosina chinasi correlata alla famiglia Src, denominata *Lyn*, associata costitutivamente alla catena β. Lyn trans-fosforila le sequenze di attivazione, basate sulla tirosina, tipiche dei recettori immunologici (*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*, ITAM), delle catene βe γdel recettore, determinando il reclutamento di una maggiore quantità di Lyn attiva sulla catena β e della tirosina chinasi Syk. Le tirosine fosforilate nelle ITAM fungono da siti di legame per i domini tandem omologhi per *src* (*src homology two*, SH2) nell'ambito della Syc. La Syc attiva non solo la fosfolipasi Cγ, che si associa al "legante dei linfociti T attivati" a livello della membrana citoplasmatica, ma anche la fosfatidilinositol 3-chinasi, così da produrre fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato, che permette l'aggancio alla membrana della chinasi Btk, della famiglia Tec, e la sua attivazione da parte di Lyn. Inoltre, la tirosina chinasi Fyn, della famiglia Src, si attiva in seguito all'aggregazione dei recettori per le IgE e fosforila la proteina adattatrice Gab2, che potenzia l'attivazione della fosfatidilinositol 3-chinasi. In effetti, questo stimolo aggiuntivo è essenziale per l'attivazione dei mastociti, ma può essere parzialmente inibito dalla Lyn: ciò indica che l'entità dell'attivazione mastocitaria è in parte regolata dai rapporti intercorrenti fra queste chinasi della famiglia src. La fosfolipasi Cγ attivata scinde i substrati della membrana fosfolipidica a formare inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3) e 1,2-diacilgliceroli (1,2-DAG), così da mobilizzare il calcio intracellulare e attivare la proteinchinasi C. L'apertura dei canali attivati, calcio-regolati, genera un aumento persistente del calcio intracellulare, necessario per reclutare le proteinchinasi mitogeno-attivate, ERK, JNK e p38 (serina e treonina chinasi), che consentono l'avvio della cascata che conduce ad aumento del rilascio dell'acido arachidonico e mediano la traslocazione nucleare di fattori di trascrizione per diverse citochine. L'attivazione calcio-dipendente delle fosfolipasi causa l'idrolisi dei fosfolipidi di membrana e la formazione di lisofosfolipidi che, come il 1,2-DAG, possono facilitare la fusione delle membrane perigranulari dei granuli secretori con la membrana cellulare. Questa tappa permette la liberazione verso l'esterno del contenuto dei granuli, cioè dei mediatori preformati che rappresentano i principali responsabili dell'attività biologica dei mastociti.

I granuli secretori dei mastociti umani hanno una struttura di tipo cristallino, a differenza dei mastociti delle specie animali meno evolute. L'attivazione cellulare IgE mediata esita nella solubilizzazione e nel rigonfiamento del contenuto dei granuli entro un minuto dal legame al recettore di membrana; tale reazione è seguita dall'ordinata disposizione dei filamenti intermedi attorno al granulo rigonfio che si dirige verso la superficie cellulare; segue la fusione delle membrane perigranulari con quelle di altri granuli e con la membrana plasmatica per formare i canali extracellulari che consentono il rilascio dei mediatori, senza compromettere la vitalità cellulare.

Oltre all'esocitosi, l'aggregazione di FcεRI attiva altre due vie metaboliche che portano alla sintesi di prodotti bioattivi, specificamente i mediatori lipidici e le citochine. Non sono state ancora chiaramente definite le tappe biochimiche che nei mastociti portano all'espressione di citochine come il fattore di necrosi tumorale α (*tumor necrosis factor α*, TNFα), l'interleuchina (IL) 1, IL-6, IL-4, IL-5, IL-13, il fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) e altre ancora, tra cui una serie di chemochine. Studi sull'inibizione della sintesi di particolari citochine (IL-1β, TNFα, IL-6) nei mastociti murini, con ciclosporina A o FK506, hanno dimostrato il legame specifico con un ligando, noto come immunofillina, e l'attenuazione dell'attività serina/treonina fosfatasica della calcineurina, che è calcio- e calmodulina-dipendente.

La produzione di mediatori lipidici (Fig. 311-1) comporta la traslocazione della fosfolipasi A_2 calcio-dipendente dal compartimento citosolico verso la membrana nucleare esterna, con successivo rilascio di acido arachidonico che viene utilizzato in vie metaboliche distinte: la prima porta alla sintesi di prostaglandine, la seconda alla formazione di leucotrieni. L'endoperossido prostaglandin-sintasi 1 presente costitutivamente (PGHS-1/ciclossigenasi 1) e la PGSH-2 inducibile de novo (ciclossigenasi 2) determinano la conversione dell'acido arachidonico libero in intermedi delle prostaglandine (PG) G_2 e H_2. La PGD_2-sintasi emopoietica glutatione-dipendente converte la PGH_2 in PGD_2, che è la prostaglandina più rappresentata a livello mastocitario. I recettori della PGD_2, DP_1 e DP_2, sono distribuiti sulla muscolatura liscia, oltre che sui linfociti T_H2, sugli eosinofili e sui basofili coinvolti nel processo infiammatorio allergico.

Nella via metabolica che porta alla sintesi dei leucotrieni, l'acido arachidonico viene metabolizzato dalla 5-lipossigenasi (5-LO) in presenza di una proteina integrale della membrana nucleare, nota come proteina attivante la 5-lipossigenasi (*5-lipoxygenase activating protein*, FLAP). La traslocazione calcio-dipendente della 5-lipossigenasi verso la membrana perinucleare induce la conversione dell'acido arachidonico nei suoi prodotti intermedi successivi, cioè in acido 5-idroperossieicosatetraenoico e leucotriene-A_4 (LTA_4). LTA_4 è coniugato con il glutatione ridotto dalla LTC_4 sintasi, una proteina integrale della membrana nucleare con spiccata omologia per FLAP. L'LTC_4 intracellulare è rilasciato per mezzo di un meccanismo di trasporto carrier-specifico per essere convertito all'esterno della cellula in LTD_4 e LTE_4, attraverso la successiva rimozione dell'acido glutammico e della glicina. Una LTA_4 idrolasi citosolica converte parte dell'LTA_4 nell'idrossi-leucotriene LTB_4 che viene esportato all'esterno. Due recettori per LTB_4, chiamati BLT_1 e BLT_2, mediano la chemiotassi dei neutrofili. Due recettori per i cisteinil-leucotrieni chiamati $CysLT_1$ e $CysLT_2$ sono presenti sulla muscolatura liscia delle vie respiratorie e dei piccoli vasi, e su cellule della linea emopoietica quali i macrofagi, gli eosinofili e i mastociti. Laddove $CysLT_1$ ha maggiore affinità per LTD_4 ed è bloccato da antagonisti recettoriali specifici nell'uso clinico, $CysLT_2$ è allo stesso modo affine a LTC_4 e non viene bloccato da questi antagonisti. Il lisofosfolipide che si forma

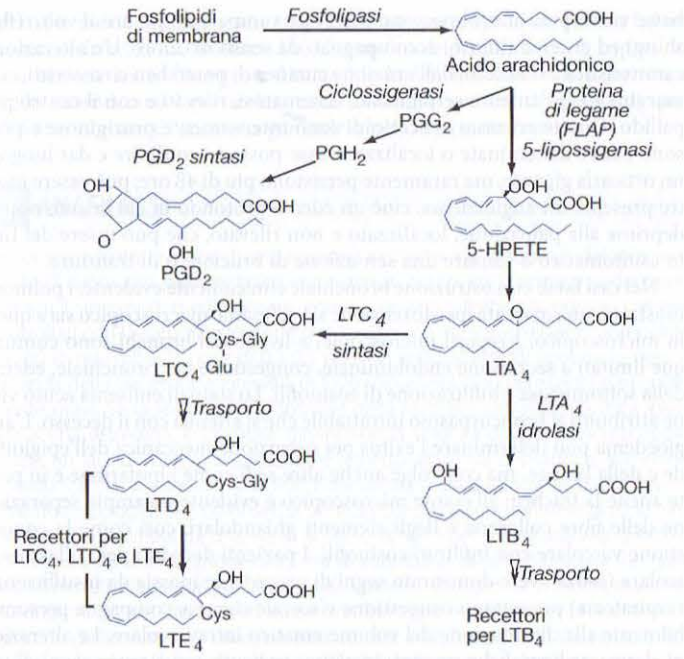


FIGURA 311-1 Vie metaboliche di sintesi e rilascio dei mediatori lipidici di membrana da parte dei mastociti. Nella via della 5-lipossigenasi, il leucotriene A_4 (LTA_4) è il prodotto intermedio dal quale gli enzimi delle fasi finali di questa via metabolica producono il leucotriene C_4 (LTC_4) e il leucotriene B_4 (LTB_4); questi mediatori fuoriescono dalla cellula attraverso due distinti sistemi saturabili di trasporto. Successivamente, la γ-glutamiltranspeptidasi e una dipeptidasi scindono l'acido glutammico e la glicina dall'LTC_4, formando rispettivamente LTD_4 e LTE_4. La PGD_2 è la principale sostanza prodotta dai mastociti che deriva dalla via della ciclossigenasi.

dalla liberazione di acido arachidonico dalla 1-*O*-alchil-2-acil-*sn*-gliceril-3-fosforilcolina può venire acetilato in posizione 2 per formare il fattore attivante le piastrine (*platelet-activating factor*, PAF).

Diversamente dalla maggior parte delle altre cellule che originano a livello del midollo osseo, i mastociti lasciano il midollo osseo e circolano in forma di progenitori privi di granuli secretori e del caratteristico FcεRI. Questi progenitori esprimono il recettore c-*kit* per il fattore delle cellule staminali (*stem cell factor*, SCF) e, a differenza di altre linee, conservano e accrescono l'espressione di questo recettore con la maturazione. L'interazione tra SCF e c-*kit* è un requisito fondamentale per il successivo sviluppo in mastociti tissutali che risiedono nella cute e nei tessuti più profondi e per l'attività di reclutamento T_H2-dipendente dei mastociti a livello delle mucose. Nelle situazioni cliniche di deficit di linfociti T, infatti, i mastociti sono assenti dalla mucosa intestinale, ma sono presenti nella sottomucosa. Sulla base di studi immunoistochimici sulle proteasi neutre dei granuli secretori, è stato dimostrato che i mastociti del parenchima polmonare e della mucosa intestinale esprimono selettivamente triptasi; i mastociti presenti a livello della sottomucosa intestinale e delle vie aeree, della cute, dei linfonodi e del parenchima mammario esprimono triptasi, chimasi e carbossipeptidasi A (CPA). I granuli secretori dei mastociti contenenti triptasi presentano, alla microscopia elettronica, strutture lamellari concentriche con un certo grado di periodicità che suggeriscono una conformazione di tipo cristallino; i granuli dei mastociti secernenti proteasi multiple hanno invece una struttura amorfa o "a lattice".

I mastociti sono distribuiti sulle superfici cutanee e mucose e, nei tessuti più profondi, attorno alle venule e possono regolare l'entrata di sostanze estranee grazie alla loro rapida capacità di risposta (Fig. 311-2). In seguito ad attivazione da parte di uno stimolo specifico, l'istamina e altre idrolasi acide contenute nei granuli secretori vengono solubilizzate, mentre le proteasi neutre, dotate di carica positiva, rimangono in gran parte complessate a proteoglicani anionici come l'eparina e il condroitin solfato E. Agendo in cooperazione, l'istamina e vari mediatori lipidici (PGD_2, $LTC_4/D_4/E_4$ e PAF) alterano la permeabilità delle venule e permettono l'afflusso di proteine plasmatiche come complemento e immunoglobuline, mentre LTB_4 provoca l'adesione cellulare leucocito-endoteliale e la successiva migrazione dei leucociti (chemiotassi). L'accumulo dei linfociti e delle piastrine plasmatiche favorisce la difesa del microambiente. La risposta infiammatoria può anche essere dannosa, come nell'asma bronchiale, in cui l'attività di costrizione della muscolatura liscia indotta dai cisteinil-leucotrieni è molto più potente di quella indotta dall'istamina.

La componente cellulare della risposta infiammatoria mediata dai mastociti viene sostenuta e amplificata dalle citochine e chemochine di origine mastocitaria. L'attivazione IgE-dipendente dei mastociti presenti nella cute determina la produzione e il rilascio locale di TNFα che causa aumento della permeabilità endoteliale e favorisce l'adesione leucocitaria. L'attivazione in vitro di mastociti purificati dal polmone umano o derivanti dal sangue di cordone induce una spiccata produzione di citochine proinfiammatorie (TNFα) e immunomodulanti (IL-4, IL-5, IL-13) e di chemochine. Studi immunoistochimici su biopsie della mucosa bronchiale di soggetti con asma dimostrano che i mastociti sono positivi per IL-4 e IL-5, ma che IL-4, IL-5 e GM-CSF si localizzano in maniera prevalente nelle cellule T. Queste ultime sono definite come T_H2 proprio in base al profilo di citochine prodotte. IL-4 modula il fenotipo delle cellule T verso un profilo T_H2 e determina lo switch isotipico IgE (come anche l'IL-13); inoltre, induce un aumento dell'espressione delle citochine mediata dall'FcεRI da parte dei mastociti.

Una fase immediata e una tardiva (o cellulare) dell'infiammazione allergica possono essere indotte in soggetti allergici in seguito alla stimolazione con allergeni a livello della cute, del naso o del polmone. Nella fase immediata, dopo stimolazione locale, si manifestano prurito e secrezione acquosa dal naso, broncospasmo e secrezione mucosa a livello polmonare e una reazione eritematosa pomfoide con prurito a livello cutaneo. L'ostruzione nasale, le alterazioni della funzionalità polmonare o l'evidente eritema cutaneo con edema si associano, nella risposta tardiva dopo 6-8 ore, a un aspetto istologico alla biopsia caratterizzato da un infiltrato di cellule T attivate, di tipo T_H2, eosinofili attivati, basofili e persino alcuni neutrofili. Questo processo flogistico di tipo allergico, che da un'iniziale attivazione dei mastociti evolve verso una tardiva infiltrazione cellulare, viene considerato l'equivalente sperimentale della rinite perenne o dell'asma bronchiale. Peraltro, nell'asma bronchiale vi è una variabile indipendente, l'iperreattività intrinseca delle vie aeree.

Gli studi sui meccanismi dell'ipersensibilità di tipo immediata si sono focalizzati in larga misura sul riconoscimento da parte delle IgE di sostanze per altri versi non nocive. Una regione del cromosoma 5 (5q23-31) contiene geni implicati nel controllo del livello di IgE, tra i quali IL-4 e IL-13, oltre a IL-3 e IL-9 coinvolte nell'iperplasia mastocitaria reattiva e IL-5 e GM-CSF, indispensabili per la maturazione degli eosinofili e la loro aumentata sopravvivenza nei tessuti. Altri geni legati alla risposta specifica delle IgE verso determinati allergeni comprendono anche quelli codificanti per il complesso maggiore di istocompatibilità (*major histocompatibility complex*, MHC) e per alcune catene (αβ) del recettore delle cellule T (*T cell receptor*, TCR). La complessità dello stato atopico e delle patologie a esso associate include la suscettibilità, la gravità e la risposta terapeutica e ciascuno di questi aspetti è una variabile modulata dagli stimoli dell'immunità innata e acquista.

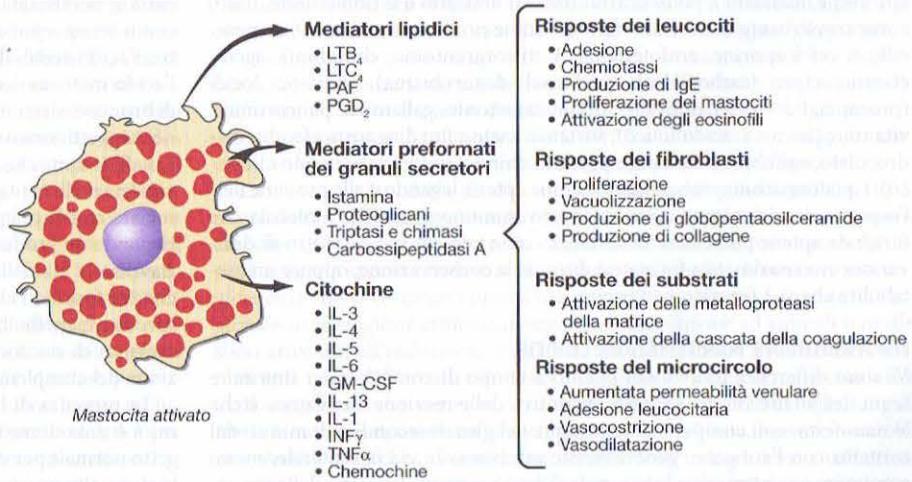


FIGURA 311-2 Mediatori attivi appartenenti a tre categorie, prodotti dai mastociti di topo in seguito all'attivazione da parte delle IgE, sono in grado di stimolare in modo sequenziale cellule bersaglio comuni, inducendo e sostenendo la risposta infiammatoria. GM-CSF, fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi; IL, interleuchina; INF, interferone; LT, leucotriene; PAF, fattore di attivazione piastrinica; PGD_2, prostaglandina D_2; TNF, fattore di necrosi tumorale.

L'induzione di una malattia allergica richiede che soggetti predisposti vengano sensibilizzati con un allergene specifico. L'infanzia e l'adolescenza sono i periodi in cui vi è una maggiore predisposizione a sviluppare malattie allergiche. L'allergene è processato da parte delle cellule presentanti l'antigene, che comprendono una serie di cellule della linea monocitica, localizzate sulle superfici di contatto con l'ambiente esterno in ogni zona del corpo, come naso, polmoni, occhi, cute e intestino. Queste cellule presentanti l'antigene presentano i peptidi con gli epitopi rilevanti per mezzo delle loro molecole MHC a particolari sottopopolazioni di cellule T helper. La risposta delle cellule T dipende sia dal riconoscimento dell'antigene tramite l'interazione ligando/recettore, sia dal contesto citochinico del microambiente. IL-4 indirizza verso una risposta T_H2, mentre l'interferone γ (IFNγ) facilita una risposta T_H1. La risposta T_H2 è associata con l'attivazione delle cellule B specifiche che possono sia presentare l'antigene sia andare incontro a maturazione in plasmacellule che producono anticorpi. La sintesi e il rilascio nel siero di IgE allergene-specifiche si traducono nella sensibilizzazione delle cellule dotate di recettore specifico per le IgE, tra cui i mastociti e i basofili, che divengono così in grado di attivarsi in seguito all'esposizione all'allergene specifico. In alcune patologie, tra cui quelle associate all'atopia, la popolazione dei monociti e degli eosinofili può esprimere un recettore trimerico FcεRI che manca della catena β, ma ancora risponde alla sua aggregazione.

ANAFILASSI

DEFINIZIONE

La risposta anafilattica, che può mettere a repentaglio la vita di un soggetto sensibilizzato, compare entro pochi minuti dall'esposizione all'allergene specifico e si manifesta con dispnea, edema laringeo e/o intenso broncospasmo, spesso seguiti da collasso cardiovascolare o da shock; quest'ultimo può, a volte, non essere preceduto da segni di difficoltà respiratoria. Manifestazioni cutanee come prurito e orticaria, con e senza angioedema, sono caratteristiche in corso di reazioni anafilattiche sistemiche; le manifestazioni gastrointestinali comprendono nausea, vomito, dolori addominali crampiformi e diarrea.

FATTORI PREDISPONENTI ED EZIOLOGIA

Non sussiste alcuna prova convincente che età, sesso, etnia o fattori geografici possano costituire fattori predisponenti per lo sviluppo di manifestazioni anafilattiche nell'uomo, se non attraverso l'esposizione a particolari antigeni; secondo la maggior parte degli studi, l'atopia non è un fattore predisponente allo sviluppo di una reazione anafilattica nei confronti della penicillina o del veleno di insetti, ma è un fattore di rischio per allergeni contenuti nel cibo o nel lattice.

Nell'uomo le sostanze in grado di indurre una reazione anafilattica sistemica sono le seguenti: proteine eterologhe sotto forma di ormoni (insulina, vasopressina, paratormone), enzimi (tripsina, chimotripsina, penicillinasi, streptochinasi), estratti di pollini (ambrosia, erba, alberi), estratti non pollinici (acari della polvere, forfora di pelo di gatti, cani, cavalli, animali di laboratorio), alimenti (arachidi, latte, uova, pesce, nocciole, cereali, fagioli, gelatina in capsule), anticorpi monoclonali, prodotti di particolari lavorazioni (derivati della gomma, lattice) e veleno di imenotteri (calabroni, api, vespe, formiche); polisaccaridi come il destrano o il tiomerosale, usato come conservante nei vaccini; farmaci come protamina e antibiotici (penicilline, cefalosporine, amfotericina B, nitrofurantoina, chinoloni), agenti chemioterapici (carboplatino, paclitaxel, doxorubicina), anestetici locali (procaina, lidocaina), miorilassanti (suxametonio, gallamina, pancuronio), vitamine (tiamina, acido folico); sostanze usate a fini diagnostici (sodio deidrocolato, sulfobromoftaleina); prodotti chimici industriali (ossido etilenico), i quali agiscono probabilmente come apteni, legandosi alle proteine dell'ospite e dando origine a un composto immunogenico. La molecola che funge da aptene può essere la sostanza come tale, un suo prodotto di derivazione non enzimatica formatosi durante la conservazione, oppure un metabolita che si è formato nell'ospite.

FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAZIONI CLINICHE

Vi sono differenze individuali quanto a tempo di comparsa dei sintomi e segni dell'anafilassi, ma l'aspetto distintivo della reazione anafilattica è che le manifestazioni compaiono comunque nel giro di secondi o di minuti dal contatto con l'antigene, generalmente attraverso la via parenterale, meno comunemente attraverso la via orale. Vi può essere ostruzione delle vie aeree superiori, delle vie aeree inferiori o di entrambe; l'edema della laringe può essere avvertito come un "nodo alla gola", raucedine o stridore franco, mentre l'ostruzione bronchiale è accompagnata dalla sensazione di costrizione toracica e/o fischi francamente percepibili. I pazienti che già soffrono di asma bronchiale sono predisposti a un coinvolgimento grave delle basse vie respiratorie. Si possono osservare vampate di rossore al volto (flushing) ed eritema diffuso, accompagnati da senso di calore. Un'alterazione caratteristica è costituita dall'eruzione cutanea di pomfi ben circoscritti, con margini ad andamento serpiginoso, eritematosi, rilevati e con il centro più pallido. Queste eruzioni orticarioidi sono intensamente pruriginose e possono essere disseminate o localizzate; esse possono confluire e dar luogo a un orticaria gigante, ma raramente persistono più di 48 ore; può essere inoltre presente un angioedema, cioè un edema profondo in cui la cute non si deprime alla palpazione, localizzato e non rilevato, che può essere del tutto asintomatico o causare una sensazione di bruciore o di trafitture.

Nei casi fatali con ostruzione bronchiale clinicamente evidente, i polmoni mostrano una marcata iperdistensione sia all'esame macroscopico sia a quello microscopico. I reperti microscopici a livello dei bronchi sono comunque limitati a secrezione endoluminale, congestione peribronchiale, edema della sottomucosa e infiltrazione di eosinofili. Lo stato di enfisema acuto viene attribuito al broncospasmo intrattabile che si attenua con il decesso. L'angioedema può determinare l'exitus per ostruzione meccanica dell'epiglottide e della laringe, ma coinvolge anche altre sedi come l'ipofaringe e in parte anche la trachea: all'esame microscopico è evidente un'ampia separazione delle fibre collagene e degli elementi ghiandolari, così come la congestione vascolare con infiltrati eosinofili. I pazienti deceduti per collasso vascolare (senza avere dimostrato segni di precedente ipossia da insufficienza respiratoria) presentano congestione viscerale che si accompagna presumibilmente alla diminuzione del volume ematico intravascolare. Le alterazioni elettrocardiografiche presenti in alcuni pazienti, con o senza segni di infarto, possono rappresentare un evento primitivo mediato dai mastociti, oppure essere l'effetto della riduzione critica del volume plasmatico.

Le manifestazioni di angioedema e di orticaria nella sindrome anafilattica sono state attribuite al rilascio di istamina endogena, anche se molto probabilmente i leucotrieni cisteinici rivestono un ruolo importante nel provocare un'evidente costrizione bronchiolare. Studi sperimentali hanno dimostrato che il collasso vascolare non preceduto da difficoltà respiratoria in risposta all'iniezione di veleno di imenotteri si accompagna a una marcata e prolungata elevazione dei livelli di istamina sierica, alla comparsa di coagulazione intravasale e alla produzione di chinine. La scoperta che pazienti con mastocitosi sistemica ed episodi di collasso vascolare secernono grandi quantità di metaboliti della PGD_2 oltre all'istamina, suggerisce che la PGD_2 abbia un ruolo importante nelle reazioni anafilattiche con ipotensione. A livello dei tessuti bersaglio, gli effetti dei diversi mediatori derivati dai mastociti sono probabilmente additivi o sinergici.

DIAGNOSI

La diagnosi di reazione anafilattica è per lo più formulata sulla base di un'anamnesi che metta in evidenza come la comparsa dei sintomi sia avvenuta entro pochi minuti dal contatto con la sostanza responsabile. È appropriato escludere la possibilità di una patologia da immunocomplessi complemento-dipendente, di una risposta idiosincrasica a farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), o un'azione diretta di certi farmaci o agenti diagnostici sui mastociti. La somministrazione per via endovenosa di sostanze chimiche che inducono degranulazione dei mastociti, come accade con gli oppiacei e i mezzi di contrasto radiografici, può causare orticaria generalizzata, angioedema e sensazione di oppressione retrosternale con o senza segni clinici evidenti di broncocostrizione o ipotensione. Inoltre, l'acido acetilsalicilico e altri FANS come l'indometacina, l'aminopirina, l'acido mefenamico possono precipitare un episodio potenzialmente fatale di broncocostrizione delle basse o delle alte vie respiratorie, particolarmente nei soggetti asmatici, con un quadro clinico indistinguibile da quello dell'anafilassi, ma che non si associa alla presenza di IgE specifiche, né a un'elevazione della triptasi plasmatica. Questa sindrome, che è comunemente associata con la poliposi nasale, è dovuta all'inibizione di PGHS-1, con corrispondente produzione deregolata e amplificata di cisteinil leucotrieni attraverso la via della 5-lipossigenasi/LTC_4 sintasi. Nelle reazioni anafilattiche trasfusionali che avvengono nei pazienti con deficit di IgA, la risposta specifica è attribuibile ad anticorpi IgG o IgE anti-IgA; si ritiene che il meccanismo di reazione mediato da IgG anti-IgA proceda attraverso l'attivazione del complemento con partecipazione secondaria dei mastociti.

La presenza di IgE specifiche nel sangue di pazienti con anafilassi sistemica è stata dimostrata mediante trasferimento passivo del siero in un soggetto normale per via intradermica: dopo 24 ore l'iniezione dell'antigene nello stesso sito provocava lo sviluppo di una reazione eritemato-pomfoide (*reazione di Prausnitz-Küstner*). Per evitare il pericolo di trasmettere l'epatite o altre infezioni, alla reazione di Prausnitz-Küstner è preferibile la sensibilizzazione di leucociti umani arricchiti di basofili con il siero del soggetto in esame e la loro successiva stimolazione con l'antigene misurando il rilascio di istamina in vitro. Inoltre, mediante tecniche radioimmunologiche con an-

tigeni purificati possono essere individuati anticorpi specifici di classe IgE in pazienti con reazioni anafilattiche. L'aumento dei livelli sierici di triptasi in una reazione anafilattica generalizzata è indice di attivazione dei mastociti a livello sistemico ed è particolarmente indicativo nei casi di episodi di ipotensione in corso di anestesia generale o nei casi a esito fatale.

ANAFILASSI

Il riconoscimento precoce di una reazione anafilattica è d'obbligo, dal momento che il decesso si può verificare entro minuti od ore dalla comparsa dei primi sintomi. I sintomi di media gravità, come il prurito o l'orticaria, possono essere controllati con la somministrazione sottocutanea o intramascellare di adrenalina 1:1000 (1 mg/ml), alla dose di 0,3-0,5 ml, con la possibilità di ripetere le dosi, a seconda della necessità, a intervalli di 5-20 minuti nel caso di reazioni particolarmente gravi. Se la sostanza responsabile della reazione antigenica è stata iniettata a una estremità, è possibile diminuirne la velocità di assorbimento applicando un laccio in regione prossimale rispetto alla zona di reazione, somministrando 0,2 ml di adrenalina 1:1000 nella stessa sede e cercando di rimuovere l'eventuale pungiglione dell'insetto, se reperibile, senza comprimere la zona. Andrebbe subito preparata una via di accesso venoso per l'eventualità di dover ricorrere alla somministrazione di 2,5 ml di adrenalina, diluita 1:10000, a intervalli di 5-10 minuti, di sostituti plasmatici, di soluzione fisiologica e di vasopressori (per es., dopamina), nel caso si verificasse una ipotensione difficilmente trattabile. Il ripristino della volemia, conseguente a perdita a livello delle venule postcapillari, può richiedere l'infusione di diversi litri di soluzione fisiologica. L'adrenalina possiede effetti sia α- sia β-adrenergici, determinando vasocostrizione, rilasciamento della muscolatura liscia e riduzione della permeabilità venulare. Quando l'adrenalina non è in grado di controllare la reazione anafilattica, si deve considerare la possibilità di ipossia dovuta a ostruzione delle vie respiratorie, a insorgenza di un'aritmia cardiaca o a entrambe le cause. In questi casi può essere utile la somministrazione di ossigeno da solo o con albuterolo nebulizzato; tuttavia, l'intubazione endotracheale o la tracheostomia sono d'obbligo se l'ipossia assume un andamento progressivo. Farmaci ausiliari, per esempio gli antistaminici (difenidramina, 50-100 mg per via intramuscolare o endovenosa) e l'aminofillina (0,25-0,5 g per via endovenosa), sono rispettivamente utili nell'orticaria-angioedema e nel broncospasmo. I glucocorticoidi per via endovenosa (0,5-1 mg/kg di medrol) non sono utili nel trattamento di un episodio acuto, ma possono alleviare l'insorgenza più tardiva di broncospasmo, ipotensione od orticaria.

PREVENZIONE

La prevenzione dell'anafilassi deve tenere conto della sensibilità del soggetto, della dose e delle caratteristiche della sostanza usata per scopi diagnostici o terapeutici e dell'effetto della via di somministrazione sulla velocità di assorbimento. I β-bloccanti sono relativamente controindicati nei soggetti a rischio di reazioni anafilattiche, specialmente se sensibili al veleno di imenotteri o se sottoposti all'immunoterapia per un'allergia respiratoria. Se l'anamnesi è inequivocabilmente positiva per reazioni anafilattiche precedenti, anche se di modesta entità, è consigliabile scegliere un'altra sostanza non strutturalmente correlata. È inoltre indispensabile conoscere l'eventuale reattività crociata esistente tra i vari agenti, dal momento che, per esempio, le cefalosporine possiedono una struttura ad anello che presenta reattività crociata con le penicilline. Il prick test o lo scratch test cutaneo dovrebbero precedere il test intradermico, dal momento che quest'ultimo ha una più elevata probabilità di determinare reazioni anafilattiche. Questi test dovrebbero essere eseguiti prima della somministrazione di alcune sostanze che facilmente determinano reazioni anafilattiche, come gli estratti allergenici. I test cutanei per gli antibiotici o gli agenti chemioterapici devono esser eseguiti solo nei pazienti con anamnesi clinica compatibile con una reazione mediata da IgE e che necessitano con urgenza dell'antibiotico in questione; i test cutanei non sono di utilità nelle eruzioni cutanee non mediate da IgE. Per quanto riguarda la penicillina, due terzi dei pazienti con anamnesi di reazione o con test intradermico positivo alla benzilpenicilloil-polilisina (BPL) e/o a una miscela di determinanti minori (MDM) derivati dalla benzilpenicillina vanno incontro a reazioni allergiche se vengono trattati con questo farmaco, e la reazione è pressoché costantemente di tipo anafilattico nei pazienti che reagiscono alla MDM. Anche i pazienti senza anamnesi di precedenti reazioni clinicamente evidenti hanno un'incidenza del 2-6% circa di test cutanei positivi alle due sostanze e il 3 per 1000 dei soggetti con anamnesi negativa vanno incontro ad anafilassi, se trattati, con una mortalità di circa 1 ogni 100000.

Per la maggior parte degli antibiotici e altre classi di farmaci, la desensibilizzazione può avvenire per via endovenosa, sottocutanea od orale. Generalmente si somministrano quantità crescenti di farmaci per la via scelta, raddoppiando le dosi fino al raggiungimento della dose terapeutica. Dato il rischio di anafilassi sistemica, la procedura di desensibilizzazione può essere eseguita solo se si dispone di un adeguato equipaggiamento per le eventuali manovre di rianimazione e dopo avere predisposto un accesso venoso. È della massima importanza somministrare il farmaco a intervalli regolari nel corso del trattamento per prevenire il ricostituirsi di un pool di cellule sensibilizzate quantitativamente rilevante.

Una formula di protezione differente prevede l'induzione di anticorpi bloccanti di classe IgG, che sono protettivi nei confronti dell'anafilassi provocata dal veleno di imenotteri in quanto, interagendo con l'antigene, lo bloccano; di conseguenza, questo raggiunge in minore quantità i mastociti tissutali sensibilizzati. Il massimo rischio di sviluppare una reazione anafilattica in seguito alla puntura di imenotteri si ha nei soggetti sensibili che risultano positivi al test cutaneo. Il grado di reattività crociata tra il veleno di ape e quello di vespa è basso, mentre si osserva una cross reattività notevole tra il veleno di una vespa e quello degli altri vespidi (calabrone o *vespula vulgaris*). La prevenzione deve essere attuata modificando le attività all'aperto e soprattutto evitando di stare a piedi nudi, di usare accessori da bagno profumati, di mangiare in aree nelle quali possano venire attirati gli insetti, di raccogliere erba o sterpi dal terreno e di trasportare immondizie e frutti caduti dagli alberi. Come nel caso di altri individui sensibili all'anafilassi, i soggetti a rischio devono indossare un braccialetto informativo e aver sempre a portata di mano un kit di autosomministrazione di adrenalina non scaduto. Le limitazioni delle normali attività e il relativo impatto a livello psicologico possono giustificare l'impiego dell'immunoterapia. Attualmente si tende a proseguire la terapia a un dosaggio di mantenimento per un tempo indefinito o fino a che non si verifichi la completa negativizzazione del test cutaneo e del test per il dosaggio delle IgE nel siero; tuttavia, è stato documentato che un trattamento di 5 anni induce uno stato di resistenza alle punture di insetto, indipendentemente dai livelli sierici di IgG o IgE specifiche. Nei bambini in cui le reazioni sistemiche restano limitate alla cute, le probabilità di un successivo coinvolgimento polmonare o vascolare sono scarse, per cui l'immunoterapia non è raccomandata.

ORTICARIA E ANGIOEDEMA

DEFINIZIONE

L'orticaria e l'angioedema possono comparire separatamente o contemporaneamente come manifestazioni cutanee di edema localizzato e senza fovea. Un processo simile può verificarsi sulle mucose del tratto respiratorio superiore e dell'apparato gastroenterico. L'*orticaria* coinvolge solamente le porzioni superficiali del derma, presentandosi in forma di pomfi ben circoscritti con margini serpiginosi, eritematosi e rilevati e con un centro più pallido. Questi elementi possono confluire assumendo l'aspetto di lesioni giganti. L'*angioedema* è un edema localizzato, ben demarcato, che coinvolge gli strati più profondi della cute e anche il tessuto sottocutaneo. Episodi ricorrenti di orticaria e/o angioedema della durata di meno di 6 settimane sono considerati acuti, mentre episodi che persistono oltre questo periodo vengono considerati cronici.

FATTORI PREDISPONENTI ED EZIOLOGIA

La frequenza dell'orticaria e dell'angioedema è probabilmente molto più elevata di quella solitamente riportata, proprio in virtù dell'evanescenza e della risoluzione spontanea di queste eruzioni, che di rado richiedono l'attenzione del medico quando sono limitate alla sola cute. Anche se soggetti di ogni gruppo di età possono avere un episodio di orticaria acuta o cronica e/o angioedema, queste lesioni sono più frequenti dopo l'adolescenza, con un picco di incidenza nel corso del terzo decennio di vita; per esempio, un'indagine tra studenti universitari ha dimostrato che dal 15 al 20% di questi soggetti aveva avuto una precedente esperienza di reazioni pomfoidi pruriginose.

La classificazione dell'orticaria/angioedema riportata nella **tabella 311-1** puntualizza i differenti meccanismi che possono causare le manifestazioni cliniche e può essere di aiuto nella diagnosi differenziale; tuttavia, molti casi di orticaria cronica si devono considerare idiopatici. L'orticaria e/o angioedema che si verificano invece nei pazienti con allergia respiratoria stagionale nella stagione critica o in seguito all'esposizione ad animali o muffe sono attribuiti all'inalazione, rispettivamente, di pollini, di forfora di animali e di spore delle muffe. Tuttavia, l'orticaria e l'angioedema secondari a inalazione sono relativamente rari rispetto a quelli causati dall'ingestione di frutta fresca, pesci, crostacei, cioccolata, derivati del latte, legumi, noccioline e vari farmaci che possono innescare non solo una reazione anafilattica, dominata da sintomi gastrointestinali, ma anche un'orticaria cronica.

Altre cause comprendono stimoli fisici, quali freddo, calore, raggi solari, esercizio fisico e irritazione meccanica. L'orticaria da agenti fisici può essere riconosciuta sulla base dell'evento scatenante e di alcuni aspetti del quadro clinico. Il *dermografismo*, che si riscontra nell'1-4% della popolazione, è caratterizzato dalla comparsa di una lesione pomfoide lineare sulla cute in se-

TABELLA 311-1 CLASSIFICAZIONE DELL'ORTICARIA E/O ANGIOEDEMA

1. IgE-mediati
   a. Sensibilizzazione verso un antigene specifico (pollini, alimenti, farmaci, funghi, muffe, veleno di imenotteri, parassiti)
   b. Da cause fisiche: dermografismo, freddo, luce solare
   c. Autoimmune
2. Mediati dalla bradichinina
   a. Angioedema ereditario: deficit dell'inibitore del C1: mancanza dell'inibitore del C1 (tipo 1) e alterata funzione dell'inibitore del C1 (tipo 2)
   b. Angioedema acquisito: deficit dell'inibitore del C1: anticorpi anti-idiotipo e anti-inibitore del C1
   c. Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina
3. Mediati dal complemento
   a. Vasculite necrotizzante
   b. Malattia da siero
   c. Reazioni trasfusionali
4. Su base non immunologica
   a. Farmaci che causano direttamente la degradazione del complemento: oppiacei, antibiotici, curari, D-tubocurarina, mezzi di contrasto
   b. Agenti che alterano il metabolismo dell'acido arachidonico: acido acetilsalicilico, farmaci antinfiammatori non steroidei, coloranti azotati e benzoati
5. Idiopatici

guito a una leggera abrasione mediante un oggetto appuntito. Il picco massimo di prevalenza del dermografismo si osserva tra i 10 e i 30 anni di età. La presenza di questo segno non è correlata a un'eventuale diatesi atopica e la sua durata media è generalmente inferiore a 5 anni. L'*orticaria da pressione*, che accompagna frequentemente l'orticaria cronica idiopatica, si manifesta in seguito a stimolazioni persistenti, come quelle dovute a spalline o a cinture di sicurezza (spalla), alla corsa (piedi) o all'esecuzione di lavori manuali (mani). Le lesioni dell'*orticaria colinergica* si caratterizzano per le piccole dimensioni della lesione pomfoide (1-2 mm), che è pruriginosa e circondata da una zona intensamente iperemica; gli attacchi possono essere scatenati dalla febbre, da un bagno o da una doccia calda o dall'esercizio fisico e sono presumibilmente da mettere in relazione all'aumento della temperatura corporea centrale. L'*anafilassi legata all'esercizio fisico* può essere precipitata dalla sola attività fisica o può essere associata alla precedente ingestione di particolari cibi. Può manifestarsi sotto forma di flushing e lesioni eritematose od orticarioidi pruriginose che possono evolvere in angioedema del volto, dell'orofaringe e della laringe o in un collasso circolatorio. Si differenzia dall'orticaria colinergica per le normali dimensioni della lesione pomfoide e per non essere legata alla presenza di febbre o di un'esposizione al caldo. L'*orticaria da freddo* si presenta nelle zone esposte alla bassa temperatura ambientale o al contatto con un oggetto freddo (per es., un cubetto di ghiaccio), ma può determinare un grave collasso circolatorio in seguito all'immersione di tutto il corpo in acqua fredda. L'*orticaria da esposizione ai raggi solari* viene classificata in sei gruppi in base alla lunghezza d'onda a cui il soggetto è sensibile. L'*angioedema da vibrazioni* può essere idiopatico o può verificarsi dopo anni di esposizione professionale; si può manifestare assieme all'orticaria colinergica. Altre rare forme di allergia da cause fisiche, sempre caratterizzate da uno stimolo scatenante specifico, includono l'*orticaria localizzata da calore*, l'*orticaria acquagenica*, da contatto con acqua a qualsiasi temperatura (talvolta associata a policitemia vera), e *l'orticaria da contatto con sostanze chimiche*, dovute a interazione diretta con alcune sostanze chimiche.

Un angioedema senza orticaria, dovuto alla generazione di bradichinina, insorge in soggetti con deficit di inibitore del C1q (C1INH), deficit che può essere congenito (tratto autosomico dominante) o acquisito, legato alla comparsa di un autoanticorpo. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) possono indurre una manifestazione clinica simile nello 0,1-0,5% dei pazienti con ipertensione, a causa della ridotta degradazione della bradichinina. L'orticaria e l'angioedema associati alla classica malattia da siero o alle angioiti cutanee necrotizzanti ipocomplementemiche sono considerati malattie da immunocomplessi. Le reazioni farmacologiche ad agenti che inducono la degranulazione dei mastociti o ai FANS possono essere sistemiche e assomigliare a quelle anafilattiche o essere limitate ai siti cutanei.

FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le reazioni orticarioidi sono caratteristicamente pruriginose, possono coinvolgere qualunque zona del corpo, dal cuoio capelluto alla pianta dei piedi, e compaiono in gettate successive della durata di 12-36 ore; le lesioni più vecchie impallidiscono mentre ne compaiono di nuove. La maggior parte delle orticarie fisiche (da freddo, colinergica, dermografismo) costituisce un'eccezione, con lesioni singole che durano meno di 2 ore. Le zone più frequentemente coinvolte sono rappresentate dalle estremità e dal viso, mentre l'angioedema si manifesta soprattutto nella regione degli occhi e delle labbra. Anche se limitato e a risoluzione spontanea, l'angioedema delle vie respiratorie superiori può essere pericoloso per la vita proprio a causa dell'ostruzione laringea. L'interessamento gastrointestinale può presentarsi clinicamente come colica addominale, con o senza nausea o vomito, portando, talvolta, a un intervento chirurgico non necessario. Sia le lesioni di tipo orticarioide sia quelle di tipo angioedematoso non causano alterazioni cromatiche residue, a meno che un processo patologico concomitante favorisca uno stravaso emorragico.

L'aspetto istopatologico è caratterizzato dalla presenza di edema a carico del derma superficiale nell'orticaria e del tessuto sottocutaneo e del derma profondo nell'angioedema. Nelle aree colpite i fasci di collagene sono separati da ampi spazi e le venule sono a volte dilatate; l'infiltrato perivascolare è rappresentato da linfociti, eosinofili, neutrofili, presenti in numero e rapporto variabili.

Forse l'esempio meglio studiato di orticaria e angioedema mediato da IgE e mastociti è rappresentato dall'*orticaria da freddo*. Possono essere riscontrate crioglobuline, o agglutinine da freddo, che sono tuttavia assenti nella maggior parte dei casi. L'immersione di un braccio in un bagno di ghiaccio innesca nel giro di alcuni minuti la reazione, con angioedema della porzione distale e con orticaria nella zona vicina a quella immersa. Studi istologici evidenziano una marcata degranulazione dei mastociti con edema del derma e del tessuto sottocutaneo. Nella vena efferente dell'estremità sottoposta alla stimolazione con freddo (e di conseguenza angioedematosa) vi è un contenuto molto elevato di istamina, mentre la vena efferente dell'estremità controlaterale non esposta al freddo non ha alcun incremento di istamina. Nei pazienti con dermografismo, orticaria da pressione, angioedema da vibrazione, orticaria da raggi solari e orticaria da caldo è stato rilevato un aumento dei livelli di istamina anche nel liquido prelevato da vescicole indotte sperimentalmente. L'analisi ultrastrutturale ha permesso di dimostrare che la sequenza della degranulazione nei mastociti nell'orticaria da freddo è identica a quella osservata nel corso di una risposta IgE-mediata, con solubilizzazione del contenuto dei granuli, fusione delle membrane perigranulari con quelle cellulari e liberazione del contenuto dei granuli. Nelle lesioni dermografiche, invece, si osserva un'ulteriore degranulazione zonale frammentaria. Un aumento dei livelli di istamina plasmatica con degranulazione dei mastociti, documentata biopticamente, si verifica peraltro anche in corso di episodi sistemici di *orticaria colinergica* e di *anafilassi legata all'esercizio fisico* in quei soggetti che si allenano su nastro trasportatore e indossano abiti umidi; tuttavia, solo nel caso dell'orticaria colinergica vi è una contemporanea riduzione della funzionalità polmonare.

Sino al 40% dei pazienti con orticaria cronica ha autoanticorpi anti-IgE o, più comunemente, anti-catena α dell'FcϵRI. In questi pazienti, il siero autologo iniettato nella cute può indurre la formazione di pomfi dovuti all'attivazione dei mastociti. È stata osservata spesso una correlazione con anticorpi diretti contro la perossidasi microsomiale e/o la tireoglobulina in pazienti con tiroidite di Hashimoto clinicamente significativa. Studi in vitro hanno dimostrato che questi autoanticorpi possono mediare la degranulazione dei basofili attraverso un incremento sierico del C5a (frammento anafilattoide).

L'angioedema ereditario, in circa l'85% dei pazienti, è una malattia autosomica dominante dovuta al deficit di C1INH (tipo 1); è legato invece alla presenza di una proteina non funzionale (tipo 2) nella restante percentuale. Nelle forme acquisite vi è un eccessivo consumo di C1INH dovuto sia alla presenza di immunocomplessi formati dall'anticorpo anti-idiotipo e dalla IgG monoclonale presentata dalla cellula B, sia alla presenza di un autoanticorpo diretto contro il C1INH. C1INH blocca le funzioni catalitiche del fattore XII (fattore di Hageman) attivato, della callicreina e dei componenti C1r/C1s del C1. Durante gli attacchi di angioedema, i pazienti con deficit del C1INH presentano elevati livelli plasmatici di bradichinina, particolarmente nelle vene efferenti delle estremità coinvolte, e ridotti livelli di pre-callicreina e di chininogeno ad alto peso molecolare, da cui la bradichinina viene scissa. Il decremento parallelo nei substrati del complemento C4 e C2 riflette l'azione del C1 attivato durante gli attachi. Topi con deficit del gene del C1INH mostrano un incremento cronico nella permeabilità vascolare. L'insorgenza della patologia è aggravata dalla somministrazione di ACE-inibitori (captopril) ed è ridotta nei topi che nascono dall'accoppiamento di esemplari deficitari per il C1INH con quelli deficitari per il recettore della bradichinina 2 (Bk2R). Poiché l'ACE è anche descritto come chininasi II, l'impiego di inibitori dell'enzima determina una difettosa degranulazione della bradichinina e spiega l'angioedema che insorge in pazienti ipertesi con normale C1INH.

DIAGNOSI

La comparsa rapida e la tendenza alla risoluzione spontanea sono caratteristiche distintive dell'eruzione orticarioide e angioedematosa. Caratteristiche ul-

teriori sono il reperto di gettate orticarioidi a vari stadi di evoluzione e la distribuzione asimmetrica delle lesioni nell'angioedema. L'orticaria e/o l'angioedema che coinvolgono meccanismi IgE-dipendenti sono spesso identificabili mediante indagini anamnestiche che portano a identificare specifici allergeni o stimoli fisici, l'incidenza stagionale o l'esposizione a determinati ambienti. La riproducibilità della lesione con stimoli fisici è di particolare valore diagnostico in quanto consente di identificarne in via definitiva la causa. La diagnosi di sospetto posta su base anamnestica può essere confermata mediante test cutanei o la dimostrazione nel siero di IgE allergene-specifiche. L'orticaria e/o l'angioedema mediati da IgE possono accompagnarsi o meno a un'elevazione dei livelli di IgE totali o a eosinofilia periferica. Febbre, leucocitosi ed elevazione della velocità di eritrosedimentazione (VES) sono assenti.

La classificazione della condizione di orticaria e di angioedema (Tab. 311-1) in base ai possibili meccanismi patogenetici include necessariamente alcuni elementi di diagnostica differenziale. Per esempio, l'ipocomplementemia non si riscontra nella patologia mediata da mastociti attivati da IgE e può rappresentare un'alterazione acquisita – generalmente attribuibile alla formazione di immunocomplessi – o un deficit congenito di C1INH. Un'orticaria cronica ricorrente, che generalmente si verifica nel sesso femminile e che è accompagnata da artralgie, elevazione della VES e livelli normali o ridotti di complemento, suggerisce la presenza di un'angioite necrotizzante. L'orticaria vasculitica persiste tipicamente per più di 72 ore, mentre l'orticaria classica ha spesso una durata inferiore a 24-48 ore. La conferma è bioptica: si dimostrano infiltrati cellulari, detriti nucleari e necrosi fibrinoide a carico delle venule. Lo stesso processo patologico è alla base delle manifestazioni orticarioidi che si riscontrano in alcune malattie sistemiche come il lupus eritematoso sistemico o l'epatite virale, associate o meno ad arterite. La malattia da siero in sé o le forme cliniche farmaco-indotte a essa assimilabili non sono caratterizzate soltanto da orticaria, ma anche da febbre, linfoadenopatia, mialgie, artralgie e/o artrite. Le reazioni orticarioidi agli emoderivati o alle immunoglobuline per via endovenosa sono strettamente legate all'evento scatenante e generalmente non mostrano una tendenza alla progressione, tranne che nel caso di pazienti con deficit di IgA, nella prima situazione, o che le immunoglobuline contengano degli aggregati, nella seconda.

La diagnosi di angioedema ereditario è suggerita non solo da un'anamnesi familiare positiva, ma anche dalla totale mancanza di lesioni orticarioidi e di prurito, mentre predominano episodi ricorrenti di coliche addominali e di edema della laringe. La diagnosi di laboratorio dipende dalla dimostrazione della mancanza dell'antigene C1INH (tipo 1) o della presenza di una proteina antigenicamente intatta ma non funzionante (tipo 2). Mentre i livelli del C1 sono normali, i livelli dei suoi substrati, C4 e C2, sono cronicamente diminuiti e decrescono ancora durante gli attacchi per l'ulteriore attivazione del C1. La forma acquisita di deficit del C1INH si presenta con le stesse manifestazioni cliniche, ma differisce da quella ereditaria per la mancanza di una storia familiare positiva e per la presenza di una riduzione della funzione del C1 e della proteina C1q, così come di C1INH, C4 e C2. Il deficit congenito e acquisito del C1INH e l'angioedema da ACE-inibitori sono associati a elevati livelli di bradichinina.

L'orticaria e l'angioedema devono essere differenziati dalla dermatite da contatto, eruzione vescicolosa che evolve verso un ispessimento cronico della cute se persiste l'esposizione all'allergene. La diagnosi differenziale si pone anche nei confronti della dermatite atopica, condizione che può presentarsi con eritema, edema, papule, vescicole ed essudazione e che può evolvere verso uno stadio subacuto e cronico in cui le vescicole sono meno evidenti o addirittura assenti e in cui il quadro clinico è dominato da desquamazione, fissurazione e lichenificazione della cute, soprattutto e caratteristicamente a carico della superficie flessoria degli arti. Nella mastocitosi cutanea le macule e le papule di colore rosso-marrone, caratteristiche dell'orticaria pigmentosa, evocano una sensazione di prurito dopo ogni trauma, mentre nella mastocitosi sistemica, con o senza orticaria pigmentosa, vi sono episodi di eritema sistemico, eventualmente accompagnati da orticaria, ma non da angioedema.

TRATTAMENTO ORTICARIA E ANGIOEDEMA

L'identificazione del fattore o dei fattori eziologici e il loro allontanamento rappresentano il programma terapeutico migliore e certamente più efficace: questo tipo di approccio è realizzabile, in differente misura, per le reazioni IgE-mediate agli allergeni o agli stimoli fisici. Per la maggior parte delle forme di orticaria, gli antistaminici anti-H_1 (come la clorfeniramina o la difenidramina) e anche farmaci con minore effetto sedativo (come la loratadina, la desloratadina, la fexofenadina e la cetirizina) sono efficaci nell'attenuare sia l'entità delle lesioni sia il prurito. La ciproeptadina, alla dose iniziale di 8 mg per raggiungere i 32 mg/die, e soprattutto l'idrossizina, iniziando con 40 mg per giungere fino a 200 mg/die, si sono dimostrate efficaci quando gli H_1-antistaminici risultavano inadeguati. L'aggiunta di un H_2-antagonista come la cimetidina, la ranitidina o la famotidina, ai dosaggi convenzionali, può aumentare il beneficio quando gli H_1-antistaminici sono insufficienti. La doxepina, un composto triciclico dotato di attività antagonista nei confronti sia dei recettori H_1 sia di quelli H_2, rappresenta un'ulteriore alternativa. Una terapia aggiuntiva può essere costituita da un antagonista del CystLT$_1$ come il montelukast (10 mg/die) o lo zafirlukast (20 mg due volte al giorno). I glucocorticoidi topici non sono efficaci; nelle orticarie idiopatiche, allergiche e da stimoli fisici la terapia steroidea sistemica non viene generalmente utilizzata per la tossicità a lungo termine. I glucocorticoidi sistemici sono utili nel trattamento dei pazienti con orticaria da pressione, orticaria vasculitica (specialmente se associata a cospicua eosinofilia) o angioedema idiopatico, con o senza orticaria, o con orticaria cronica che risponde poco ai trattamenti convenzionali. Nell'orticaria vasculitica persistente, la colchicina e l'idrossiclorochina possono essere aggiunte al trattamento dopo l'idrossizina e prima dei glucocorticoidi sistemici, oppure contemporaneamente a questi. La ciclosporina può risultare efficace nei pazienti con forme di orticaria idiopatica cronica o autoimmune cronica gravi e che rispondono scarsamente ad altre modalità di trattamento e/o quando il fabbisogno di glucocorticoidi risulti eccessivo.

La terapia del deficit congenito di C1INH è stata semplificata dalla scoperta che gli androgeni attenuati correggono il difetto biochimico e hanno un effetto profilattico per i successivi attacchi; la loro efficacia è stata attribuita alla produzione, da parte del gene normale, di una quota di C1INH sufficiente a controllare l'attivazione spontanea del C1. L'agente antifibrinolitico acido ε-aminocaproico può essere utilizzato per la profilassi preoperatoria, ma è controindicato in pazienti con trombofilia o ischemia da aterosclerosi. L'infusione di proteina C1INH isolata e la somministrazione sottocutanea di un antagonista del recettore della bradichinina 2 sono in corso di valutazione come misure per ottenere un'attenuazione degli attacchi.

MASTOCITOSI SISTEMICA

DEFINIZIONE

La *mastocitosi sistemica* è definita come un'espansione clonale dei mastociti che, nella maggior parte dei casi, risulta indolente e non neoplastica. La proliferazione dei mastociti è generalmente rilevabile soltanto a livello del midollo osseo e nei normali siti periferici di distribuzione di queste cellule, come la cute, la mucosa gastrointestinale, il fegato e la milza. La mastocitosi può colpire tutte le fasce di età e ha un'incidenza lievemente maggiore nei maschi. La prevalenza della mastocitosi sistemica è tuttora ignota e raramente si osservano casi familiari; le manifestazioni atopiche non sono aumentate.

CLASSIFICAZIONE E FISIOPATOLOGIA

Una recente classificazione della mastocitosi sistemica distingue una forma cutanea con diverse varianti e quattro forme sistemiche (Tab. 311-2). La forma definita come *mastocitosi sistemica indolente* è di gran lunga la più frequente; in questa forma non vi è evidenza di disturbi ematologici, alterazioni epatiche o linfoadenopatie e la malattia non sembra modificare la normale aspettativa di vita. Nella *mastocitosi sistemica associata a disturbi ematologici*, la prognosi è determinata dalla natura della patologia associata, che può variare dalla dismielopoiesi alla leucemia. Nella *mastocitosi sistemica aggressiva* l'infiltrazione/proliferazione in molteplici organi, come il fegato, la milza, l'intestino, il SNC e/o l'osso determina una prognosi sfavorevole; un sottogruppo di questi pazienti presenta un'evidente eosinofilia con epato-splenomegalia e linfadenopatia. La *leucemia mastocitica* è la forma più rara e il suo decorso è invariabilmente fatale; nel sangue periferico sono presenti mastociti atipici con colorazione metacromatica.

Una mutazione puntiforme da A a T del codone 816 di *c-kit*, che causa una sostituzione dell'acido aspartico con valina, è stata individuata in diverse linee

TABELLA 311-2 CLASSIFICAZIONE DELLA MASTOCITOSI

Mastocitosi cutanea
Orticaria pigmentosa/mastocitosi cutanea maculopapulare
Varianti: forma a placche, forma nodulare; telangectasia macularis eruptiva perstans; mastocitosi diffusa cutanea
Mastocitoma cutaneo solitario
Mastocitosi sistemica indolente
Mastocitosi sistemica associata a disturbi ematologici
Mastocitosi sistemica aggressiva
Variante: mastocitosi con linfoadenopatie ed eosinofilia
Leucemia mastocitica
Sarcoma mastocitico

Fonte: P Valent et al., in ES Jaffee et al. (eds), *World Health Organization Classification of Tumors; Pathology and Genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*, Lyon, IARC Press, 2001; con modifiche.

cellulari di pazienti affetti da mastocitosi; essa indica una mutazione somatica con acquisizione (o guadagno) di funzione. Questa sostituzione e altre mutazioni di *c-kit* sono presenti caratteristicamente in pazienti adulti affetti da mastocitosi associata a disturbi ematologici, ma sono anche state ritrovate in pazienti con forma indolente e con forma cutanea, perché i mastociti presenti in qualsiasi sede derivano dalla linea midollare. Nei neonati e nei bambini con manifestazioni cutanee tipo orticaria pigmentosa o lesioni bollose, generalmente l'interessamento viscerale è assente e spesso si osserva la risoluzione dei sintomi in quanto le mutazioni con acquisizione di funzione sono rare.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le manifestazioni cliniche della mastocitosi sistemica, distinte da una complicanza leucemica, sono dovute all'infiltrazione tissutale da parte di una vasta popolazione di mastociti, oppure alla risposta tissutale a tale massa nonché al rilascio di mediatori chimici con effetto a livello sia locale sia sistemico. I sintomi indotti dai mediatori chimici sono il prurito, le vampate di rossore al volto, le palpitazioni, il collasso circolatorio, i disturbi gastrici, i dolori addominali crampiformi e la cefalea ricorrente. L'iperplasia cellulare si manifesta a livello cutaneo con la comparsa di piccole maculopapule rossastre (orticaria pigmentosa) e determina direttamente l'insorgenza di dolori ossei e di malassorbimento. Le lesioni fibrotiche indotte dai mastociti si osservano nel fegato, nella milza e nel midollo osseo, ma non a livello della cute o del tessuto gastrointestinale. Tuttavia, studi eseguiti con tecniche di immunofluorescenza sul midollo osseo o sulle lesioni cutanee nella mastocitosi sistenica indolente, e sulla cute, sulla milza e sui linfonodi nella mastocitosi sistemica aggressiva hanno evidenziato l'esistenza di un unico fenotipo cellulare, e cioè cellule con poche strutture lamellari che esprimono triptasi, chimasi e carbossipeptidasi A (CPA).

Le lesioni cutanee dell'orticaria pigmentosa insorgono in seguito a trauma (segno di Darier) e si presentano in forma di papule o macule rosso-brune associate a prurito ed eritema. L'incidenza di queste lesioni è valutata attorno al 90% nei pazienti con forma indolente sistemica e in meno del 50% nei pazienti con forma associata a disturbi ematologici o con forma aggressiva. Circa l'1% dei pazienti con forma indolente sistemica presenta lesioni cutanee simili a macchie color caffèlatte con chiazze eritematose e aree di telangectasie (teleangectasia macularis eruptiva perstans). A livello del tratto gastrointestinale superiore la gastrite e l'ulcera peptica rappresentano i problemi clinici più comuni. Nel tratto gastrointestinale inferiore, l'insorgenza di diarrea e di dolore addominale è attribuibile all'aumentata motilità causata dai mediatori liberati dai mastociti; questi sintomi possono essere aggravati da malassorbimento, che può anche causare malnutrizione e osteomalacia. La fibrosi periportale legata all'infiltrazione di mastociti ed eosinofili può, talvolta, determinare l'insorgenza di ipertensione portale e ascite. In alcuni pazienti, il flushing e i collassi cardiocircolatori recidivanti sono aggravati in maniera importante da una risposta idiosincrasica ai FANS, anche se somministrati a dosi molto basse. I disturbi di natura neuropsichiatrica più evidenti consistono nella diminuzione della memoria a breve termine, nella riduzione dei tempi di attenzione e nell'insorgenza di una cefalea simil-emicranica. I pazienti possono presentare un'esacerbazione della sintomatologia clinica in seguito all'ingestione di alcol, al consumo di narcotici in grado di interagire con i mastociti e all'assunzione di FANS.

DIAGNOSI

Sebbene il più delle volte la diagnosi di mastocitosi possa essere sospettata sulla base della storia clinica e dell'esame obiettivo, la conferma diagnostica richiede alcuni esami di laboratorio e un esame istologico. Secondo i più recenti criteri diagnostici, la diagnosi di mastocitosi sistemica è in gran parte basata sulla biopsia osteo-midollare e può essere formulata in presenza di un criterio maggiore più un criterio minore o di tre criteri minori (Tab. 311-3). La biopsia osteo-midollare fornisce il criterio maggiore per la diagnosi attraverso l'identificazione di aggregati mastocitari, spesso frammisti a eosinofili e linfociti, presenti nelle zone paratrabecolari e perivascolari; i criteri minori sono rappresentati dalla morfologia della cellula patologica, da un immunofenotipo di membrana anomalo o dalla mutazione nel codone 816. Il livello di triptasi sierica e/o la ricerca nelle urine delle 24 ore dell'istamina, dei suoi metaboliti o dei metaboliti della PGD_2 sono approcci non invasivi da considerare prima della biopsia osteo-midollare. La forma α della triptasi è elevata in più della metà dei pazienti con mastocitosi sistemica e rappresenta un criterio minore per la diagnosi: la forma β è aumentata in pazienti che hanno avuto una reazione anafilattica. Ulteriori accertamenti, suggeriti dai sintomi dell'esordio, comprendono: studio radiologico dello scheletro (scintigrafia ossea); studi radiologici con mezzi di contrasto del tratto gastroenterico superiore, seguiti da quelli dell'intestino tenue; tomografia computerizzata (TC); endoscopia; valutazione neuropsichiatrica che preveda anche un elettroencefalogramma.

TABELLA 311-3 CRITERI DIAGNOSTICI DELLA MASTOCITOSI SISTEMICA[a]

Maggiore: Infiltrati multifocali di mastociti nel midollo osseo o in altri tessuti extracutanei, con conferma mediante individuazione della triptasi tramite immunoistologia o di metacromasia
Minori: Anormale morfologia cellulare dei mastociti con nucleo fusato, multilobato o eccentrico
Aberrante fenotipo di membrana dei mastociti con espressione del CD25 e del CD2 (recettore dell'IL-2), oltre al C117 (c-kit)
Mutazione del codone 816 nelle cellule del sangue periferico, nelle cellule midollari o nei tessuti lesionati
Aumento della triptasi sierica (soprattutto alfa) con valori superiori a 20 ng/ml

[a] Per la diagnosi sono necessari o un criterio maggiore e un criterio minore, oppure tre criteri minori.

La diagnosi differenziale richiede l'esclusione di altre possibili cause di flushing. La valutazione dell'escrezione dell'acido 5-idrossi-indolacetico e delle metanefrine nelle urine delle 24 ore permette di escludere la presenza di un carcinoide o di un feocromocitoma. La maggior parte dei pazienti con crisi anafilattiche ricorrenti, inclusi quelli con forme idiopatiche, presenta angioedema e dispnea, che non rientrano nel novero delle manifestazioni cliniche della mastocitosi sistemica.

TRATTAMENTO MASTOCITOSI SISTEMICA

Il trattamento della mastocitosi sistemica dipende dalle manifestazioni cliniche predominanti: include gli antistaminici anti-H_1 per il flushing e il prurito, gli antistaminici anti-H_2 o gli inibitori della pompa protonica per l'ipersecrezione acida gastrica, il cromoglicato di sodio per la diarrea e per il dolore addominale e l'acido acetilsalicilico per il flushing associato o meno a collasso cardiocircolatorio, qualora fallisca la terapia convenzionale con antistaminici, per il blocco della biosintesi della PGD_2. I glucocorticoidi sistemici sembrano alleviare il malassorbimento. Le cefalee vengono generalmente curate con antidepressivi triciclici o altri agenti che modulano la neurotrasmissione. Il ketotifene è stato usato per alleviare il flushing in pazienti con intolleranza gastrica ai FANS e in quelli con dolore osseo o cefalea intrattabile. L'efficacia dell'IFNα nella mastocitosi aggressiva è controversa e ciò può dipendere da dosaggi inadeguati, a causa dei molti effetti collaterali. Il trattamento con idrossiurea per ridurre i precursori mastocitari può essere utilizzato nella forma aggressiva. La chemioterapia è indicata nelle forme francamente leucemiche. Benché *c-kit* sia una tirosina chinasi recettoriale, la mutazione con acquisizione di funzione del codone 816 non è suscettibile di inibizione da parte dell'imatinib mesilato.

RINITE ALLERGICA

DEFINIZIONE

La rinite allergica è caratterizzata da starnuti, rinorrea, ostruzione nasale, prurito congiuntivale, nasale e faringeo e lacrimazione che si manifestano in seguito a esposizione all'allergene. Benché la forma più comune di rinite allergica sia quella stagionale, strettamente correlata alla concentrazione dei pollini nell'aria, le manifestazioni cliniche della rinite allergica possono presentarsi tutto l'anno, in situazioni di esposizione cronica ad antigeni ambientali. L'incidenza della rinite allergica nel Nordamerica è di circa il 7%, con un picco nei bambini e negli adolescenti, mentre la prevalenza si aggira intorno al 20%.

FATTORI PREDISPONENTI ED EZIOLOGIA

La rinite allergica colpisce generalmente gli individui atopici, ovvero soggetti con anamnesi familiare positiva per patologie simili o strettamente correlate e storia personale di allergie collaterali manifestatesi sotto forma di dermatite eczematosa, orticaria e/o asma (vedi Cap. 248). Fino al 40% di pazienti con rinite allergica presenta asma, laddove circa il 70% dei pazienti con asma ha anche la rinite allergica. I sintomi compaiono di solito prima del quarto decennio di vita e tendono quindi a diminuire gradualmente di intensità con l'età, anche se una remissione spontanea completa è piuttosto infrequente. Esiste un numero relativamente limitato di arbusti, di erbe e di alberi – la cui impollinazione dipende dal vento, piuttosto che dagli insetti – i quali producono quantità di polline sufficienti per essere dispersi nell'aria ed essere in grado di scatenare la rinite allergica stagionale. Il periodo dell'anno in cui avviene l'impollinazione di queste specie ha generalmente minime variazioni annuali in una determinata regione, ma può essere abbastanza differente in altre zone climatiche. Nelle regioni temperate del Nordamerica, il periodo di impollinazione va tipicamente da marzo a maggio per gli alberi, da giugno ai primi di luglio per le graminacee, dalla metà di agosto all'inizio di ottobre per l'ambrosia. Le muffe, che sono ampiamente diffuse in natura, trovandosi nel terriccio e nelle sostanze organiche in decomposizione, disperdono le

proprie spore in modo diverso a seconda delle diverse condizioni climatiche. La rinite allergica perenne insorge in risposta agli allergeni che sono presenti tutto l'anno, come l'epitelio di desquamazione presente nella forfora degli animali, le proteine derivanti dalla blatta, le spore o la polvere che contengono acari come *Dermatofagoides farinae* e *D. pteronyssinus*. Gli acari presenti nella polvere si nutrono delle desquamazioni della cute umana e ricoprono con sostanze proteiche da loro prodotte il materiale digerito, che viene successivamente escreto come materiale fecale. In più della metà dei pazienti con rinite perenne non si è in grado di determinare l'agente causale. La capacità degli allergeni di indurre una rinite, piuttosto che sintomi a carico delle vie respiratorie inferiori, può dipendere dalle loro dimensioni voluminose (variabili da 10 a 100 μm) e, di conseguenza, dalla diversa possibilità di attraversare le vie aeree o di essere bloccati a livello nasale.

FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAZIONI CLINICHE

Episodi di rinorrea, starnuti e ostruzione delle vie nasali, con lacrimazione e prurito della congiuntiva, della mucosa nasale e orofaringea, sono gli aspetti clinici salienti della rinite allergica. La mucosa nasale è pallida e soffice, la congiuntiva può risultare congesta ed edematosa, mentre la faringe non presenta alterazioni rimarchevoli. Un edema dei turbinati e delle mucose, con ostruzione degli osti, dei seni e delle tube di Eustachio, può facilitare il sovrapporsi di infezioni secondarie, rispettivamente dei seni paranasali e dell'orecchio medio. I polipi nasali, che rappresentano protrusioni mucosali contenenti liquido edematoso con un numero variabile di eosinofili, possono accentuare i sintomi ostruttivi e svilupparsi contemporaneamente all'interno del nasofaringe o dei seni. I polipi nasali possono svilupparsi indipendentemente dalla rinite allergica nei pazienti con intolleranza all'acido acetilsalicilico, che presentano la triade rinosinusite e asma.

Grazie alle anse dei turbinati, il naso è provvisto di un'ampia superficie mucosa che serve a regolare temperatura e umidità dell'aria inalata e a filtrare le particelle solide superiori ai 10 μm, le quali vengono semplicemente intrappolate nel panno mucoso: il coinvolgimento delle ciglia spinge successivamente le particelle intrappolate verso la faringe. Il sequestro dei pollini e la digestione dei loro strati più esterni da parte di enzimi presenti nella mucosa, come il lisozima, determina il rilascio di proteine allergeniche di peso molecolare compreso tra 10000 e 40000. L'iniziale interazione si verifica tra allergeni e mastociti intraepiteliali e poi procede, coinvolgendo mastociti perivenulari localizzati più in profondità, entrambi sensibilizzati dalle IgE specifiche. Durante la stagione dei sintomi, quando la mucosa è già edematosa e iperemica, si assiste a un aumento della reattività non solo ai pollini stagionali ma anche, per aumentata penetrazione di allergeni, a pollini antigenicamente diversi, nei confronti dei quali vi sia già un certo grado di ipersensibilità. Campioni bioptici di mucosa nasale prelevata durante la rinite stagionale evidenziano la presenza di un edema nasale sottomucoso con infiltrato di eosinofili e di qualche leucocita basofilo e neutrofilo.

I fluidi presenti sulle mucose contengono IgA, che sono presenti grazie alla loro componente secretoria, ma anche IgE che giungono dalle plasmacellule distribuite in prossimità delle superfici mucose, apparentemente per diffusione. Le IgE si fissano ai mastociti della mucosa e della sottomucosa e l'intensità della risposta clinica agli allergeni inalati è proporzionale alla quantità di polline presente naturalmente nell'aria. Negli individui sensibili l'introduzione dell'allergene nel naso causa starnuti, "senso di naso chiuso" e ipersecrezione nasale; il muco contiene istamina, PGD_2 e leucotrieni, a dimostrazione del fatto che i mastociti della mucosa e della sottomucosa nasale, in seguito a una reazione IgE-dipendente, sono in grado di produrre e di rilasciare mediatori che provocano edema tissutale e infiltrato di eosinofili.

DIAGNOSI

La diagnosi di rinite allergica stagionale dipende in larga misura da un'anamnesi accurata, focalizzata sulla frequenza di episodi rinitici in coincidenza con i periodi di impollinazione degli arbusti, delle erbe o degli alberi incriminati. Il carattere continuo della rinite allergica perenne dovuta a contaminazione della casa o del posto di lavoro rende difficile una corretta analisi anamnestica; può sussistere, tuttavia, una certa variabilità di sintomi correlabile alla forfora di animali, ad allergeni degli acari della polvere domestica e/o di altri insetti, a spore fungine o ad allergeni presenti nel luogo di lavoro (per es., il lattice). I pazienti con rinite perenne sviluppano comunemente la patologia nel corso della vita adulta e presentano congestione e secrezione nasali frequentemente associate all'ispessimento delle membrane dei seni nasali, evidente all'indagine radiologica. La rinite non allergica perenne associata a eosinofili nasali (*nonallergic rhinitis associated with nasal eosinophils*, NARES) insorge nella mezza età ed è caratterizzata da ostruzione nasale, anosmia, sinusite cronica e frequente intolleranza all'acido acetilsalicilico. Il termine *rinite vasomotoria* designa una condizione di aumentata reattività del nasofaringe, in cui un complesso sintomatico simile a quello della rinite allergica perenne si manifesta in seguito a stimoli non specifici e in assenza di eosinofilia tissutale o di un'eziologia allergica. Altre entità cliniche da escludere sono le anomalie strutturali del nasofaringe, l'esposizione ad agenti irritanti, la rinite gustatoria o etanolo-indotta, l'ipotiroidismo, le infezioni delle prime vie respiratorie, la gravidanza con edema preminente della mucosa nasale, l'uso protratto di agenti α-adrenergici sotto forma di gocce nasali (rinite medicamentosa) e l'utilizzo di certi agenti terapeutici come rauwolfia, antagonisti β-adrenergici, estrogeni, progesterone, ACE-inibitori, acido acetilsalicilico e FANS, oltre a farmaci per la cura della disfunzione erettile (inibitori della fosfodiesterasi-5).

Le secrezioni nasali dei soggetti allergici sono ricche di eosinofili e una modesta eosinofilia periferica è una caratteristica piuttosto frequente. Una neutrofilia sistemica o locale depone per un'infezione. Le IgE sieriche totali sono spesso elevate, ma per la diagnosi eziologica è fondamentale la dimostrazione di IgE specifiche. I test per via epicutanea (scratch- e prick-test) con gli allergeni sospetti rappresentano un approccio rapido e attendibile per identificare le IgE allergene-specifiche che hanno sensibilizzato i mastociti cutanei. Un test intradermico positivo con un rapporto peso/volume da 1:10 a 1:20 di estratto ha un alto valore predittivo per la presenza di allergia. Un ulteriore test intradermico con una diluizione da 1:500 a 1:1000 di 0,05 ml può essere eseguito in un secondo momento se emergono sospetti diagnostici in base ai dati anamnestici e se i test epicutanei risultano negativi; tuttavia, sebbene più seensibile, esso è meno attendibile a causa del fatto che con questa metodica anche individui asintomatici possono mostrare reattività alla dose test. I test intradermici per allergeni alimentari possono avvalorare i dati anamnestici. Una stimolazione in doppio cieco con somministrazione di placebo può essere utile per documentare un'allergia alimentare, ma questa procedura comporta il rischio di una reazione anafilattica. Una dieta di eliminazione è più sicura, ma più fastidiosa e meno precisa. L'allergia alimentare è raramente causa di rinite allergica.

Le nuove metodologie per misurare le IgE totali, compresi i test immunoenzimatici (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) che impiegano anticorpi anti-IgE in fase solida o legati a particelle paramagnetiche in fase liquida, forniscono una determinazione rapida, efficiente e relativamente economica. La titolazione delle IgE specifiche nel siero si esegue cimentando il siero del paziente con un allergene specifico e determinando successivamente la quantità di IgE adsorbite con anticorpi anti-IgE marcati. Se comparata con i test cutanei, questa tecnica è meno sensibile ma altamente specifica.

PREVENZIONE

Il più efficiente strumento per il controllo delle malattie allergiche consiste nell'evitare l'esposizione all'allergene o agli allergeni incriminati; può essere necessario l'allontanamento degli animali domestici dalla casa per evitarne la forfora, l'utilizzo di apparecchi di filtrazione dell'aria per ridurre al minimo le concentrazioni dei pollini, l'eliminazione della presenza degli insetti con insetticidi e un'attenta conservazione degli alimenti, l'attraversamento di zone prive di pollini durante i periodi critici o persino un trasferimento di domicilio per eliminare il problema delle spore delle muffe. Il controllo degli acari della polvere è attuabile evitando gli allergeni e comprende l'uso di fodere plasticate per materassi, cuscini e trapunte, oltre che di aspirapolveri dotati di filtro, il lavaggio della biancheria da letto e degli indumenti a temperature superiori a 54,5 °C e l'eliminazione di tappeti e tendaggi.

TRATTAMENTO RINITE ALLERGICA

Sebbene l'allontanamento dell'allergene sia il trattamento più efficace nella gestione della rinite allergica, l'impiego di farmaci rappresenta l'approccio standard per la rinite stagionale e perenne. I farmaci antistaminici orali anti-H_1 sono efficaci nel ridurre il senso di prurito a livello del nasofaringe, gli starnuti, la rinorrea e le manifestazioni oculari, quali il prurito, la lacrimazione e l'iperemia congiuntivale, ma hanno una scarsa efficacia sulla congestione nasale. Gli antistaminici di prima generazione hanno un effetto sedativo e la loro azione può determinare alterazioni psicomotorie, inclusa una ridotta coordinazione nei movimenti con compromissione dell'attività di guida. La loro azione anticolinergica (muscarinica) determina inoltre alterazioni visive, ritenzione urinaria e stipsi. Grazie alla minore lipofilia e alla maggiore selettività per il recettore dei farmaci antistaminici anti-H_1 più recenti, come la fexofenadina, la loratadina, la desloradina, la cetirizina e l'azelastina, la loro capacità di attraversare la barriera ematoencefalica è ridotta e gli effetti sedativi e anticolinergici sono minori. Questi nuovi antistaminici non differiscono in maniera apprezzabile dai precedenti per quanto riguarda l'efficacia nel ridurre la rinite e/o gli starnuti. Gli antistaminici orali hanno scarsi effetti sulla congestione nasale. Lo spray nasale a base di azelastina può avere effetti benefici in individui con rinite vasomotoria non allergica, ma può causare disgeusia (alterazione del gusto) in alcuni pazienti. Poiché gli antistaminici hanno uno scarso effetto sulla congestione, per alleviarla e diminuire l'ostruzione nasale sono in genere utilizzati agen-

ti α-adrenergici per via topica, come la fenilefrina o l'oximetazolina. Tuttavia, la loro efficacia è limitata nel tempo a causa della rinite "di rimbalzo" (l'uso continuato per 7-14 giorni può causare rinite medicamentosa) e della possibilità di risposte sistemiche come l'ipertensione. I farmaci α-adrenergici per via orale che contengono pseudoefedrina sono utili nel controllare la congestione nasale, di solito in associazione con gli antistaminici. I prodotti a base di pseudoefedrina possono causare insonnia e sono preclusi ai pazienti con glaucoma ad angolo acuto, ritenzione urinaria, ipertensione grave o malattia coronarica importante, nonché durante il primo trimestre di gravidanza. L'uso del bloccante del CysLT1 montelukast è stato approvato sia per la rinite stagionale sia per quella perenne. Il disodiocromoglicato, somministrato per spray nasale, è praticamente privo di effetti collaterali e viene utilizzato a scopo profilattico durante la stagione allergica. L'efficacia clinica del disodiocromoglicato usato per profilassi è minore di quella degli antistaminici orali di seconda generazione. I glucocorticoidi somministrabili per via nasale sono i farmaci più potenti attualmente disponibili per controllare una rinite ormai conclamata sia stagionale che perenne e, spesso, sono efficaci nel ridurre l'ostruzione nasale. Questi farmaci sono efficaci e hanno effetti collaterali sostanzialmente ridotti, se paragonati a quelli della stessa classe di farmaci somministrati per via orale. L'effetto collaterale più frequente è rappresentato dall'irritazione locale della mucosa, mentre la sovrapposizione di un'infezione da *Candida* è un evento raro. I glucocorticoidi somministrabili per via nasale attualmente disponibili (beclometasone, flunisolide, bludesonide, fluticasone e mometasone) sono tutti egualmente efficaci e sono in grado di controllare più del 70% dei sintomi con alcune variazioni per quanto concerne la rapidità d'azione. L'ipatropio topico è un agente anticolinergico in grado di controllare la rinorrea, anche nei pazienti con rinite perenne, e può essere ancora più efficace quando somministrato in aggiunta ai glucocorticoidi intranasali. Il trattamento locale con disodiocromoglicato può risultare efficace per la congiuntivite allergica lieve. Gli antistaminici per via topica, come l'olopatadina, l'azelastina o l'epinastina, procurano un rapido sollievo da prurito e arrossamento e sono più efficaci rispetto agli antistaminici orali.

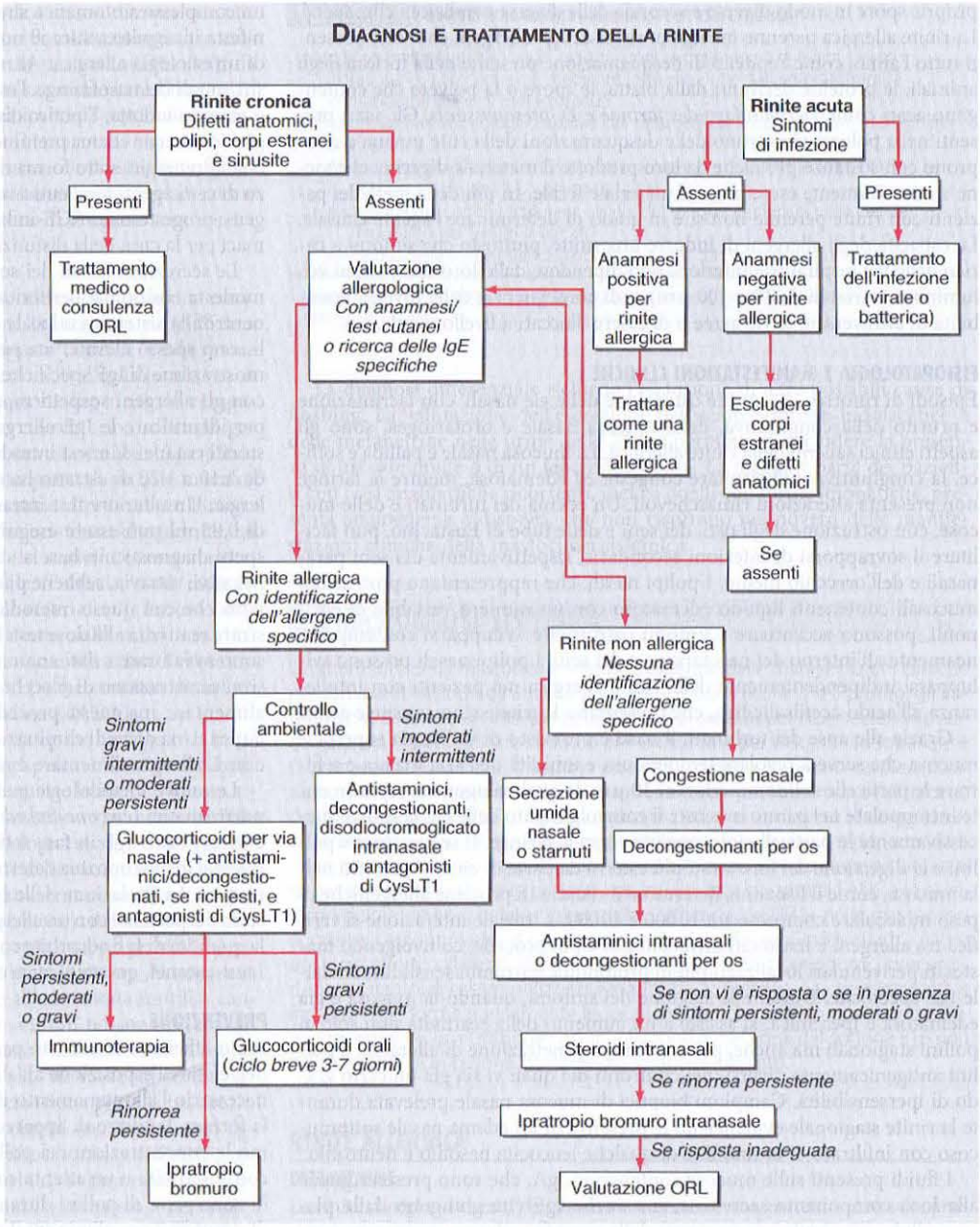


FIGURA 311-3 Algoritmo per la diagnosi e il trattamento della rinite. ORL, otorinolaringoiatrica.

L'*immunoterapia*, spesso denominata *iposensibilizzazione*, consiste in una serie di iniezioni sottocutanee a concentrazioni gradualmente crescenti dell'allergene o degli allergeni che si considerano specificamente responsabili dello scatenamento dei sintomi. Studi controllati sulla somministrazione di allergeni dell'ambrosia, delle graminacee, degli acari della polvere e della forfora di gatto per il trattamento della rinite allergica hanno dimostrato un miglioramento almeno parziale dei sintomi e dei segni. L'immunoterapia ha una durata dai 3 ai 5 anni e si può interrompere se si hanno manifestazioni minime per due stagioni consecutive. Benefici clinici sembrano essere correlati alla somministrazione di alte dosi di allergene a cadenza settimanale o mensile. I pazienti, dopo la somministrazione dell'allergene, devono rimanere in osservazione per almeno 20 minuti perché si possa prestare soccorso in caso di eventuale anafilassi. Le reazioni locali come eritema e la flogosi indurativa non sono infrequenti e possono persistere per 1-3 giorni. L'immunoterapia è controindicata nei pazienti con gravi malattie cardiovascolari o con asma instabile; inoltre, dovrebbe essere usata con particolare cautela in tutti i pazienti in trattamento con β-bloccanti, a causa della difficoltà di trattare una reazione anafilattica. La risposta all'immunoterapia dipende da un complesso di effetti cellulari e umorali che determinano una modulazione della produzione di citochine da parte delle cellule T. L'immunoterapia dovrebbe essere riservata ai pazienti con rinite perenne o stagionale chiaramente documentata, clinicamente correlata all'esposizione a ben definito allergene e confermata dalla presenza di IgE allergene-specifiche. Studi preliminari indicano che il trattamento sistemico con un anticorpo monoclonale anti-IgE (omalizumab), che blocca la sensibilizzazione dei mastociti, è utile contro la rinite allergica e può essere condotto insieme all'immunoterapia per aumentarne la sicurezza e l'efficacia. Tuttavia, attualmente questa terapia è approvata solo per i pazienti con asma allergico persistente non controllabile mediante inalazione di glucocorticoidi. L'approccio alla gestione clinica della rinite perenne o allergica basato sulla specifica identificazione dell'allergene e su fasi successive volte a controllare i sintomi dovrebbe includere i seguenti punti: 1) identificazione dell'allergene o degli allergeni responsabili della patologia con esame anamnestico e conferma della presenza delle IgE allergene-specifiche attraverso test epicutanei e/o test sierologici; 2) prevenzione dall'esposizione all'allergene; 3) trattamento medico a fasi successive **(Fig. 311-3)**. I sintomi lievi della rinite allergica vengono trattati con antistaminici orali o intranasali, antagonisti orali di CysLT1, oppure utilizzando il disodiocromoglicato intranasale per la profilassi. Per i sintomi di entità moderata-grave vengono impiegati i glucocorticoidi per via nasale più antistaminici orali, antagonisti orali di CysLT1 o associazioni antistamino-decongestionanti. La rinite allergica perenne richiede l'impiego giornaliero di glucocorticoidi per via nasale, con aggiunta di antistaminici orali, decongestionanti o ipratropio topico; i pazienti di questo tipo vanno considerati per l'immunoterapia specifica. Anche una breve somministrazione di prednisone orale può essere indicata.

BIBLIOGRAFIA

AUSTEN KF, KANAOKA Y: *Lipids*, in SHE Kaufmann, R Medzhitov, S Gordon (eds): *The Innate Immune Response to Infection*. Washington, DC, ASM Press, 2004, pp 417–431

BENOIST C, MATHIS D: Mast cells in autoimmune disease. Nature 420:875, 2002

GALLI SJ et al: Mast cells in the development of adaptive immune responses. Nat Immunol 6:135, 2005
SOTER NA, KAPLAN AP: Urticaria and angioedema, in IM Freedberg et al (eds): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2003, pp 1129–1139

312 Autoimmunità e malattie autoimmuni

Peter E. Lipsky, Betty Diamond

Una delle caratteristiche classicamente accettate del sistema immunitario è la capacità di distinguere i componenti propri (*self*) da quelli estranei (*non self*). Sebbene la maggior parte degli animali sia in grado di riconoscere e di sviluppare una risposta nei confronti di un ampio spettro di molecole esogene, in condizioni normali essi non generano alcuna risposta immunitaria nei confronti degli autoantigeni, risultando pertanto tolleranti verso il proprio self. Considerato che il riconoscimento del self ha un ruolo importante nel processo di generazione (*shaping*) del repertorio sia dei linfociti T (cellule T) sia dei linfociti B (cellule B) e che svolge anche un ruolo essenziale nel riconoscimento degli antigeni nominali da parte delle cellule T, la possibilità che si possa sviluppare una risposta potenzialmente dannosa nei confronti di autoantigeni è generalmente preclusa. L'autoimmunità risulta, pertanto, dal mancato funzionamento di uno o più meccanismi che regolano la tolleranza immunologica.

Il carattere distintivo di una malattia autoimmune è legato al fatto che il danno tissutale è causato da una reazione immunologica dell'organismo contro i proprio tessuti. Al contrario, il termine autoimmunità si riferisce solamente alla presenza di anticorpi o linfociti T in grado di rispondere contro autoantigeni; ciò non comporta necessariamente che lo sviluppo di una reattività contro il self abbia conseguenze patologiche.

L'autoimmunità può essere osservata in individui normali e, con maggiore frequenza, in soggetti anziani sani. Inoltre, fenomeni di autoreattività si possono sviluppare nel corso di numerose condizioni infettive. L'espressione dell'autoimmunità può essere autolimitante, come nel corso di molti processi infettivi, o persistente. Quando l'autoimmunità è indotta da un evento scatenante, come un'infezione o un danno tissutale da trauma o infarto, può derivarne o meno un processo patologico. Persino in presenza di lesioni tissutali può essere difficile stabilire se il danno sia mediato dall'autoimmunità. Pertanto, la presenza di una reattività nei confronti del self può essere sia la causa sia la conseguenza di un processo patologico in atto.

MECCANISMI DELL'AUTOIMMUNITÀ

Fin da quando Ehrlich, nel 1900, per primo postulò l'esistenza di meccanismi atti a prevenire il manifestarsi dell'autoreattività, le ipotesi concernenti la natura di meccanismi di controllo dell'autoreattività si sono sviluppate parallelamente ai progressi compiuti nella comprensione della funzione del sistema immunitario. La teoria della selezione clonale di Burnet implicava l'idea che l'interazione delle cellule linfoidi con i loro antigeni specifici nel corso della vita fetale o immediatamente postnatale portasse all'eliminazione dei cosiddetti "cloni proibiti". Questa ipotesi divenne, però, insostenibile quando fu dimostrato da diversi ricercatori che le malattie autoimmuni potevano essere indotte da semplici procedure di immunizzazione, che le cellule con la capacità di legare gli autoantigeni potevano essere facilmente isolate dal circolo di individui sani e che fenomeni autoimmuni a risoluzione spontanea si sviluppavano frequentemente nel corso di infezioni. Queste osservazioni indicarono che cloni di cellule in grado di rispondere nei confronti di autoantigeni erano presenti nel repertorio di cellule antigene-reattive di individui adulti sani e suggerirono l'esistenza di meccanismi di controllo responsabili della prevenzione della loro attivazione, oltre a quelli della delezione clonale.

Attualmente si pensa che tre meccanismi principali siano responsabili del mantenimento della selettiva mancanza di reattività agli autoantigeni (Tab. 312-1): 1) sequestro degli autoantigeni, che li rende inaccessibili al sistema immunitario; 2) specifica incapacità di rispondere (tolleranza o anergia) delle cellule T e B specifiche; 3) limitazione della reattività potenziale da parte di meccanismi regolatori.

TABELLA 312-1 MECCANISMI DI PREVENZIONE DELL'AUTOIMMUNITÀ

1. Sequestro degli autoantigeni
2. Induzione e mantenimento della tolleranza
   a. Delezione centrale di linfociti autoreattivi
   b. Anergia periferica di linfociti autoreattivi
   c. Sostituzione recettoriale da parte di linfociti autoreattivi
3. Meccanismi di regolazione

VALENTINE MD: Insect venom allergy, in KF Austen et al (eds): *Immunologic Diseases*, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001
WOROBEC A, METCALFE DD: Anaphylactic syndrome, in KF Austen et al (eds): *Immunologic Diseases*, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001

L'alterazione di questi processi fisiologici può predisporre allo sviluppo dell'autoimmunità (Tab. 312-2). In generale, queste risposte abnormi sono secondarie alla stimolazione da parte di agenti esogeni, generalmente batteri o virus, o ad alterazioni intrinseche delle cellule del sistema immunitario. Superantigeni di origine batterica, come la proteina A stafilococcica e le enterotossine stafilococciche, sono sostanze in grado di stimolare un'ampia gamma di cellule B e T sulla base di specifiche interazioni con famiglie selezionate di recettori immunitari, a prescindere dalla loro specificità antigenica. Quando cellule B e/o T dotate di reattività contro autoantigeni esprimono tali recettori, il processo autoimmune può avere inizio. In alternativa, il mimetismo molecolare o la reattività crociata tra prodotti batterici e autoantigeni può indurre l'attivazione di linfociti autoreattivi. Uno dei migliori esempi di autoreattività e di patologia autoimmune secondaria a fenomeni di mimetismo molecolare è rappresentato dalla febbre reumatica. In questa malattia gli anticorpi contro la proteina M dello streptococco cross-reagiscono con la miosina, la laminina e con altre proteine della matrice. La deposizione di questi autoanticorpi a livello cardiaco induce una risposta infiammatoria. Il mimetismo molecolare tra le proteine del microrganismo e i tessuti dell'ospite è stato riscontrato anche nel diabete mellito di tipo 1, nell'artrite reumatoide e nella sclerosi multipla. La possibilità che una stimolazione aspecifica del sistema immune possa predisporre allo sviluppo dell'autoimmunità è stata studiata in diversi modelli sperimentali. Un esempio è fornito dall'effetto degli adiuvanti sullo sviluppo dell'autoimmunità. Gli autoantigeni acquisiscono infatti una maggiore immunogenicità quando vengono somministrati insieme a un adiuvante. Si pensa, pertanto, che agenti infettivi possano essere in grado di eludere la tolleranza verso il self grazie all'azione di alcune loro molecole, quali le endotossine batteriche, che esercitano un effetto simil-adiuvante sul sistema immunitario attraverso la stimolazione cellulare mediata dai recettori Toll-like.

Alterazioni endogene del sistema immunitario possono anch'esse indurre la perdita di tolleranza immunologica nei confronti degli autoantigeni e favorire lo sviluppo dell'autoimmunità (Tab. 312-2). Molti autoantigeni sono localizzati in sedi immunologicamente privilegiate, come il cervello o la camera anteriore dell'occhio. Queste sedi sono caratterizzate dall'incapacità dei tessuti trapiantati di suscitare una risposta immunitaria. Questo "privilegio immunologico" è il risultato di diversi eventi, tra cui il limitato afflusso di proteine da queste sedi nei linfatici, la produzione locale di alcune citochine immunosoppressive come il fattore di crescita trasformante β (*transforming growth factor β*, TGFβ) e l'espressione locale di molecole come il Fas ligando, in grado di indurre apoptosi nelle cellule T attivate. Le cellule linfoidi rimangono pertanto in uno stato di "ignoranza immunologica" (né attivate, né anergizzate) nei confronti di proteine espresse unicamente nelle sedi immunologicamente privilegiate. Se i siti privilegiati vengono danneggiati da un trauma o da un processo infiammato-

TABELLA 312-2 MECCANISMI DELL'AUTOIMMUNITÀ

I. Esogeni
   A. Mimetismo molecolare
   B. Stimolazione superantigenica
   C. Azione adiuvante batterica
II. Endogeni
   A. Alterazione della presentazione dell'antigene
      1. Perdita del "privilegio immunologico"
      2. Presentazione di epitopi nuovi o criptici ("propagazione dell'epitopo")
      3. Alterazione dell'autoantigene
      4. Aumentata funzionalità delle cellule presentanti l'antigene
         a. Espressione di molecole co-stimolatorie
         b. Produzione di citochine
   B. Aumentata attività delle cellule T helper
      1. Produzione di citochine
      2. Molecole co-stimolatorie
   C. Aumentata funzione delle cellule B
   D. Difetti dell'apoptosi
   E. Squilibrio della produzione di citochine
   F. Alterazione dei meccanismi di immunoregolazione

rio, oppure se le cellule T vengono attivate in altra sede, le proteine espresse in tali sedi possono diventare il bersaglio di un attacco immunologico. Un evento simile può manifestarsi nella sclerosi multipla o nell'oftalmia simpatica, nelle quali antigeni selettivamente espressi, rispettivamente nel cervello e nell'occhio, diventano il bersaglio di cellule T attivate.

Alterazioni delle modalità di presentazione dell'antigene possono contribuire allo sviluppo dell'autoimmunità. Ciò può avverarsi nella cosiddetta "propagazione dell'epitopo" (*epitope spreading*), nella quale determinanti proteici (*epitopi*) normalmente non riconosciuti dai linfociti (*epitopi criptici*) vengono riconosciuti a causa di una reattività immunologica nei confronti di molecole a essi associati. Per esempio, animali immunizzati con un componente proteico di un complesso multimolecolare possono essere indotti a produrre anticorpi verso gli altri componenti del complesso. Infine, l'infiammazione, l'esposizione a farmaci o la fisiologica senescenza possono causare un'alterazione chimica nella struttura delle proteine che esita nella generazione di una risposta immune che cross-reagisce con le proteine normali. Modificazioni nella disponibilità e nella presentazione degli autoantigeni possono essere componenti di rilievo per lo sviluppo della reattività immunologica in diversi modelli di malattie autoimmuni organo-specifiche. Inoltre, questi meccanismi possono avere un ruolo di rilievo nella patogenesi di varie condizioni autoimmuni farmaco-indotte. Tuttavia, la diversità delle manifestazioni autoreattive nelle malattie sistemiche non organo-specifiche suggerisce che queste condizioni possano essere il risultato di un'attivazione più generalizzata del sistema immunitario piuttosto che dell'alterazione di un singolo autoantigene.

Diversi modelli sperimentali hanno indicato che un'intensa stimolazione dei linfociti T può produrre una serie di segnali non specifici che, senza l'intervento di una cellula T helper specifica, stimolano direttamente l'attivazione policlonale delle cellule B per la produzione di diversi autoanticorpi. Un esempio di questo fenomeno è fornito dalla produzione di anticorpi antinucleo, antieritrociti e antilinfociti nel corso della reazione cronica del trapianto verso l'ospite (*chronic graft-versus-host reaction*). In tale condizione si possono anche sviluppare vere e proprie malattie autoimmuni, quali l'anemia emolitica autoimmune e la glomerulonefrite da immunocomplessi. Così come l'attivazione diffusa dei linfociti T helper è chiaramente in grado di indurre fenomeni di autoimmunità, la stimolazione non specifica dei linfociti B può ugualmente stimolare la produzione di autoanticorpi. La somministrazione di attivatori policlonali delle cellule B, quali le endotossine batteriche, a topi sani induce, per esempio, la produzione di diversi autoanticorpi, compresi quelli contro il DNA e le IgG (fattore reumatoide).

Anche la selezione aberrante del repertorio dei linfociti B o T al momento dell'espressione del recettore antigenico può predisporre all'autoimmunità. Per esempio, l'immunodeficienza di linfociti B causata da un'assenza della chinasi associata ai recettori dei linfociti B, la tirosina chinasi di Bruton, provoca una forma X-linked di agammaglobulinemia. Questa sindrome è caratterizzata da riduzione dell'attivazione dei linfociti B, ma anche da diminuita selezione negativa dei linfociti B autoreattivi, con conseguente aumento dell'autoreattività nell'ambito di un repertorio difettivo dei linfociti B. Analogamente, la selezione negativa dei linfociti T autoreattivi nel timo richiede l'espressione del gene regolatore autoimmune (AIRE), che rende possibile l'espressione di proteine tessuto-specifiche nelle cellule epiteliali della midollare timica. Peptidi derivati da queste proteine sono espressi nel contesto molecolare dell'MHC e mediano l'eliminazione dei linfociti T autoreattivi. L'assenza di espressione del gene AIRE causa un deficit della selezione negativa delle cellule autoreattive, produzione di autoanticorpi e grave distruzione infiammatoria di numerosi organi. I soggetti con deficit dell'espressione del gene AIRE sviluppano una forma autoimmune di poliendocrinopatia-candidosi-distrofia ectodermica denominata APECED (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*).

Alterazioni primitive della funzionalità dei linfociti T e/o B, del bilancio citochinico e dei meccanismi di regolazione del sistema immunitario costituiscono ulteriori meccanismi in grado di indurre lo sviluppo dell'autoimmunità. Un esempio è fornito dalla riduzione dell'apoptosi che, negli animali con difetto di espressione del Fas (CD95) o del Fas-ligando e nei pazienti con anomalie correlate, si può associare allo sviluppo di manifestazioni autoimmuni. Analogamente, la diminuita produzione di fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) e di interleuchina (IL) 10 è stata anch'essa associata al possibile sviluppo di autoimmunità.

L'autoimmunità può anche svilupparsi a causa di un'anomalità dei meccanismi immunoregolatori. Alcune osservazioni effettuate sia in modelli animali sia in malattie autoimmuni umane suggeriscono che difetti nella generazione e nell'espressione dell'attività delle cellule T regolatrici possono condurre all'autoimmunità. È stato recentemente accertato che la sindrome IPEX (alterazioni immunologiche, poliendocrinopatia, enteropatia X-linked) è la conseguenza dell'assenza di espressione del gene FOXP3, che codifica per una molecola cruciale per la differenziazione dei linfociti T regolatori. La somministrazione di linfociti T regolatori normali o di fattori da essi derivati è in grado di prevenire lo sviluppo di patologia autoimmune in modelli murini.

Dovrebbe risultare evidente come nessun singolo meccanismo sia in grado di spiegare tutte le variegate manifestazioni dell'autoimmunità. Inoltre, studi genetici hanno dimostrato che è necessario un determinato numero di anomalie per indurre una malattia autoimmune. Tra i fattori aggiuntivi che sembrano importanti per lo sviluppo dell'autoimmunità vi sono età, sesso (molte malattie autoimmuni sono più comuni nel sesso femminile), background genetico, esposizione ad agenti infettivi e fattori ambientali. Le modalità attraverso le quali questi diversi fattori potrebbero influire sullo sviluppo dell'autoreattività sono attualmente oggetto di studio.

CONSIDERAZIONI GENETICHE Nell'uomo la dimostrazione dell'esistenza di geni per la suscettibilità all'autoimmunità proviene da studi familiari e, specialmente, dallo studio dei gemelli. Alcuni studi sul diabete mellito di tipo 1, sull'artrite reumatoide, sulla sclerosi multipla e sul lupus eritematoso sistemico (LES) hanno dimostrato una concordanza nello sviluppo della malattia in gemelli monozigoti che va dal 15 al 30%, rispetto a meno del 5% rilevabile nei gemelli eterozigoti. La comparsa di malattie autoimmuni differenti in una stessa famiglia ha suggerito che certi geni di suscettibilità possano predisporre l'individuo a una varietà di malattie autoimmuni. Con la mappatura genetica si è iniziato a identificare le regioni cromosomiche che predispongono a specifiche malattie autoimmuni. Uno dei geni studiati è PTPN22, che codifica per una fosfatasi espressa da varie cellule ematopoietiche che opera una *downregulation* sulla stimolazione mediata dal recettore antigenico. Un polimorfismo che causa perdita di funzione di questo gene è associato, in alcune popolazioni, sia con il diabete mellito di tipo 1 sia con l'artrite reumatoide. Oltre a queste evidenze nell'uomo, si è dimostrato che alcuni ceppi murini sono in grado di sviluppare malattie autoimmuni, sia spontaneamente sia sperimentalmente, in modo riproducibile, mentre altri ceppi non presentano mai questa caratteristica. Queste osservazioni hanno portato all'estesa ricerca di geni potenzialmente in grado di determinare la suscettibilità nei confronti dello sviluppo di malattie autoimmuni.

La maggiore suscettibilità allo sviluppo di malattie autoimmuni è correlata alla presenza di alcuni alleli del complesso maggiore di istocompatibilità (*major histocompatibility complex*, MHC). È stato ipotizzato che l'associazione tra un genotipo MHC e una malattia autoimmune sia collegata a differenze nella modalità di presentazione dei peptidi autoantigenici ai linfociti T autoreattivi da parte delle diverse varianti alleliche delle molecole dell'MHC. Un'ipotesi alternativa richiama il ruolo degli alleli MHC nel regolare il repertorio dei recettori delle cellule T durante il loro sviluppo nel timo. Inoltre, gli stessi prodotti di geni specifici dell'MHC potrebbero essere la fonte di peptidi riconoscibili dalle cellule T. La cross-reattività tra alcuni peptidi MHC e peptidi derivati dalle proteine di comuni agenti infettivi può indurre autoimmunità tramite mimetismo molecolare. Tuttavia, il genotipo MHC non è in grado, da solo, di determinare lo sviluppo di autoimmunità. Gemelli identici hanno una probabilità di gran lunga maggiore di sviluppare la stessa malattia autoimmune rispetto a due fratelli MHC-identici, ma non gemelli. Tale osservazione suggerisce che fattori genetici differenti dall'MHC svolgano un ruolo nel controllare la suscettibilità all'autoimmunità. Recenti studi sulla genetica del diabete tipo 1, del LES, dell'artrite reumatoide e della sclerosi multipla nell'uomo e nel topo hanno dimostrato che, oltre l'MHC, esistono diversi loci di suscettibilità alla malattia che segregano in modo indipendente.

Vi sono evidenze sperimentali che indicano il ruolo di numerosi altri geni nell'aumentare la suscettibilità nei confronti delle malattie autoimmuni. Nell'uomo il deficit omozigote ereditario delle prime proteine della via classica del complemento (C1, C4 e C2) è fortemente associato allo sviluppo del LES. Nel topo e nell'uomo l'alterazione dei geni che codificano per le proteine coinvolte nei processi di apoptosi, come Fas (CD95, superfamiglia 6 del recettore per il fattore di necrosi tumorale) e Fas-ligando (CD95-ligando; CD178, superfamiglia 6 del ligando per il fattore di necrosi tumorale) sono fortemente associati allo sviluppo dell'autoimmunità. È inoltre chiaro che variazioni geneticamente determinate dei livelli di espressione di alcune citochine, quali il TNFα e l'IL-10, possono aumentare la suscettibilità nei confronti delle malattie autoimmuni.

Un ulteriore fattore di rilievo nella suscettibilità verso le malattie è rappresentato dallo stato ormonale del paziente. Molte malattie autoimmuni presentano, infatti, una netta sproporzione nell'incidenza tra i sessi, che sembra dipendere, nella maggior parte dei casi, dallo stato ormonale femminile.

MECCANISMI IMMUNOPATOGENETICI NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

I meccanismi di danno tissutale in corso di malattie autoimmuni possono essere suddivisi in processi anticorpo-mediati e cellulo-mediati. Esempi rappresentativi sono riportati nella **tabella 312-3**.

TABELLA 312-3 MECCANISMI DI DANNO TISSUTALE NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

Effettore	Meccanismo	Bersaglio	Malattia
Autoanticorpo	Blocco o inattivazione	Catena α del recettore nicotinico dell'acetilcolina	Miastenia gravis
		Complesso fosfolipide-β_2 glicoproteina I	Sindrome da antifosfolipidi
		Recettore per l'insulina	Diabete mellito insulino-resistente
		Fattore intrinseco	Anemia perniciosa
	Stimolazione	Recettore per il TSH (LATS)	Malattia di Graves
		Proteinasi 3 (ANCA)	Granulomatosi di Wegener
		Caderina$_1$ epidermica	Pemfigo volgare
		Desmogleina 3	
	Attivazione del complemento	Catena α_3 del collagene di tipo IV	Sindrome di Goodpasture
	Formazione di immunocomplessi	DNA a doppia elica	Lupus eritematoso sistemico
		Ig	Artrite reumatoide
	Opsonizzazione	GpIIb:IIIa piastrinica	Porpora trombocitopenica autoimmune
		Antigeni Rh, antigene I	Anemia emolitica autoimmune
	Citotossicità cellulomediata anticorpo-dipendente	Perossidasi tiroidea, tireoglobulina	Tiroidite di Hashimoto
Cellule T	Produzione di citochine	?	Artrite reumatoide, sclerosi multipla, diabete mellito di tipo 1
	Citotossicità cellulare	?	Diabete mellito di tipo 1

Nota: ANCA, anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili; LATS, stimolatori della tiroide ad azione prolungata; TSH, ormone tireostimolante.

La patogenicità degli autoanticorpi può essere mediata da diversi meccanismi, come l'opsonizzazione di cellule o di fattori solubili, l'attivazione della cascata infiammatoria tramite il sistema del complemento e l'interferenza con la funzione fisiologica di molecole solubili o di cellule.

Nella porpora trombocitopenica autoimmune l'opsonizzazione delle piastrine ne rende possibile l'eliminazione da parte dei fagociti. Analogamente, nell'anemia emolitica autoimmune il legame delle immunoglobuline con la membrana dei globuli rossi porta alla fagocitosi e alla lisi delle cellule opsonizzate. La sindrome di Goodpasture, una malattia caratterizzata da emorragie polmonari e da una grave glomerulonefrite, rappresenta un esempio di come il legame con l'anticorpo possa determinare l'attivazione locale del complemento, con conseguente accumulo e successiva attivazione dei neutrofili. In questa malattia gli autoanticorpi si legano alla catena α_3 del collagene di tipo IV a livello della membrana basale. Uno dei principali meccanismi di danno renale nel LES è probabilmente rappresentato dall'attivazione della cascata del complemento nella sede di deposizione delle immunoglobuline a livello del glomerulo renale.

Gli autoanticorpi possono anche interferire con le normali funzioni fisiologiche delle cellule o dei fattori solubili. Gli autoanticorpi contro i recettori ormonali sono in grado di stimolare o inibire la funzione cellulare, interferendo con la trasmissione del segnale a livello recettoriale. Per quanto riguarda la tiroide, autoanticorpi che legano il recettore dell'ormone tireostimolante (TSH) e che determinano una protratta stimolazione ghiandolare sono presenti nella malattia di Graves e funzionano da agonisti, inducendo la tiroide ad attivarsi come se vi fosse un eccesso di TSH. In un'altra condizione gli anticorpi contro il recettore dell'insulina causano il diabete mellito insulino-resistente, tramite il blocco recettoriale. Nell'85-90% dei soggetti affetti da miastenia gravis possono essere riscontrati anticorpi contro il recettore per l'acetilcolina, che sono la causa della debolezza muscolare. La particolare localizzazione dell'epitopo antigenico, la valenza e l'affinità dell'anticorpo e, probabilmente, altre caratteristiche, determinano se il legame antigene-anticorpo sarà seguito dall'attivazione o dall'inibizione della funzione cellulare.

Gli anticorpi antifosfolipidi sono associati a fenomeni tromboembolici nella sindrome da antifosfolipidi, sia primitiva sia secondaria; la presenza di questi anticorpi è stata anche associata ad aborti ricorrenti. La maggior parte di tali anticorpi è diretta contro il complesso formato da fosfolipidi e β_2-glicoproteina I ed esercita verosimilmente un effetto procoagulante. Nel pemfigo volgare gli autoanticorpi si legano a un componente dei desmosomi delle cellule epidermiche, la desmogleina 3, rivestendo un ruolo patogenetico nella induzione della malattia. Infatti essi esercitano il loro effetto patogenetico distruggendo le giunzioni cellula-cellula mediante l'attivazione di proteasi epiteliali: tale evento determina la formazione delle vescicole. Gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili con pattern citoplasmatico (c-ANCA) riscontrabili nella granulomatosi di Wegener sono diretti contro un antigene intracellulare, una proteasi serinica di 29 kDa (proteinasi-3). Studi in vitro hanno dimostrato che gli anti c-ANCA di classe IgG sono in grado di determinare l'attivazione e la degranulazione dei neutrofili sensibilizzati.

È importante sottolineare che autoanticorpi dotati di una determinata specificità sono in grado di causare malattia solo in soggetti geneticamente suscettibili, come è stato dimostrato in modelli sperimentali di miastenia gravis. Infine, alcuni autoanticorpi sembrano essere marcatori di malattia, ma non è stato ancora possibile stabilirne il ruolo patogenetico.

MALATTIE AUTOIMMUNI

Segni di autoimmunità si riscontrano in diverse condizioni patologiche. Tuttavia, la loro presenza non implica necessariamente che il processo patologico sia una malattia autoimmune. Sono stati effettuati alcuni tentativi per stabilire criteri formali per la diagnosi delle malattie autoimmuni, ma nessuno di questi è ritenuto universalmente valido. Nella tabella 312-4 è riportato un insieme di criteri che, tuttavia, dovrebbero essere considerati semplicemente come un ausilio per la definizione del problema.

Per classificare una malattia come autoimmune è necessario dimostrare che la risposta immunitaria contro un autoantigene è responsabile della patologia osservata. In passato la dimostrazione che nel siero dei pazienti affetti da una determinata malattia vi erano anticorpi contro il tessuto malato era ritenuta un'evidenza sufficiente per considerare autoimmune la malattia. Tuttavia, questi autoanticorpi possono talvolta essere riscontrati anche quando il danno tissutale è secondario a trauma o infezione e la formazione di autoanticorpi è secondaria al danno stesso. Pertanto, è necessario dimostrare che il processo autoimmune è realmente patogenetico, prima di classificare la malattia come autoimmune.

Se gli autoanticorpi sono patogeni, può essere possibile trasferire la malattia in modelli animali sperimentali somministrando gli autoanticorpi e inducendo nel ricevente lo sviluppo di una malattia con le stesse caratteristiche di quella del donatore. È stato possibile dimostrare tale evidenza, per esempio, nella malattia di Graves. Alcune malattie autoimmuni possono anche essere trasferite dalla madre al feto e sono osservabili nei neonati nati da madri affette. I sintomi della malattia generalmente scompaiono nel neonato non appena diminuiscono i titoli degli anticorpi materni. Un'eccezione è costituita dal blocco cardiaco congenito, nel quale il danno causato dal trasferimento materno di anticorpi anti-Ro al sistema di conduzione cardiaco in via di sviluppo determina un blocco cardiaco permanente.

In molte situazioni non sono stati ancora identificati i fattori critici che trasformano i fenomeni di autoreattività in malattie autoimmuni vere e proprie. La relazione tra autoimmunità e sviluppo di malattie autoimmuni potrebbe essere dipendente dalla specificità degli anticorpi o dalle cellule T, oppure dalle particolari funzioni effettrici delle cellule T stesse. In molte circostanze non è stato possibile comprendere l'esatto meccanismo attraver-

TABELLA 312-4 MALATTIE AUTOIMMUNI NELL'UOMO: EVIDENZE PRESUNTIVE DI UNA PATOGENESI IMMUNOLOGICA

Criteri maggiori

1. Presenza di autoanticorpi o evidenza di reattività cellulare nei confronti del self
2. Documentazione evidente di autoanticorpi specifici o infiltrato linfocitario nelle lesioni tissutali
3. Dimostrazione che autoanticorpi o di cellule T sono in grado di causare danno tissutale
   a. Trasmissione transplacentare
   b. Trasferimento passivo agli animali
   c. Effetti sulle funzioni cellulari in vitro

Evidenze aggiuntive

1. Modelli animali compatibili
2. Effetto benefico degli agenti immunosoppressori
3. Associazione con altre evidenze di autoimmunità
4. Mancata evidenza di infezione o di altre cause

TABELLA 312-5 ALCUNE MALATTIE AUTOIMMUNI

Organo-specifiche	
Malattia di Graves	Anemia emolitica autoimmune
Tiroidite di Hashimoto	Porpora trombocitopenica autoimmune
Sindrome poliendocrina autoimmune	Anemia perniciosa
Diabete mellito insulino-dipendente	Miastenia gravis
Diabete mellito di tipo 1	Sclerosi multipla
Infertilità immuno-mediata	Sindrome di Guillain-Barré
Malattia di Addison autoimmune	Sindrome dell'uomo rigido (*stiff-man syndrome*)
Pemfigo volgare	Reumatismo articolare acuto
Pemfigo foliaceo	Oftalmia simpatica
Dermatite erpetiforme	Sindrome di Goodpasture
Alopecia autoimmune	
Vitiligine	
Non organo-specifiche (sistemiche)	
Lupus eritematoso sistemico	Granulomatosi di Wegener
Artrite reumatoide	Sindrome da antifosfolipidi
Vasculite sistemica necrotizzante	Sindrome di Sjögren

so il quale gli autoanticorpi causano il danno tissutale. Un ruolo di rilievo nella patogenesi di alcune malattie autoimmuni può essere ricoperto dallo sbilanciamento nella produzione citochinica da parte delle cellule T helper (T_H). È noto, infatti, che le cellule T possono differenziarsi in cellule effettrici specializzate che producono prevalentemente interferone γ (T_H1) o IL-4 (T_H2) (vedi Cap. 308). Le prime stimolano l'attivazione macrofagica e la classica risposta dell'immunità cellulomediata, mentre si pensa che le seconde svolgano un ruolo di regolazione, partecipando ai meccanismi della normale risposta immunitaria; inoltre, esse sono coinvolte nella risposta nei confronti delle infezioni di una vasta gamma di parassiti. In molte malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide, la sclerosi multipla, il diabete mellito di tipo 1 e la malattia di Crohn, sembra che vi sia uno sbilanciamento in senso T_H1, con conseguente danno d'organo.

MALATTIE AUTOIMMUNI ORGANO-SPECIFICHE E SISTEMICHE

Le malattie autoimmuni formano un ampio spettro che si estende da malattie che interessano elettivamente un singolo organo ad affezioni sistemiche in grado di coinvolgere diversi organi (Tab. 312-5). La tiroidite autoimmune di Hashimoto è probabilmente uno degli esempi più studiati di malattia autoimmune organo-specifica (vedi Cap. 335). In questa patologia vi è una lesione specifica della tiroide associata a un infiltrato di cellule mononucleate e danno delle cellule follicolari. Nella pressoché completa totalità dei casi possono essere dimostrati anticorpi rivolti contro costituenti della tiroide. Altre malattie autoimmuni organo-specifiche o tessuto-specifiche includono il pemfigo volgare, l'anemia emolitica autoimmune, la porpora trombocitopenica idiopatica, la sindrome di Goodpasture, la miastenia gravis e l'oftalmia simpatica. Una caratteristica importante di alcune malattie autoimmuni organo-specifiche è la tendenza a sovrapporsi, per cui un soggetto portatore di una determinata malattia risulta maggiormente esposto a svilupparne una seconda. Per esempio, vi è un'elevata incidenza di anemia perniciosa nei soggetti affetti da tiroidite autoimmune. Più sorprendente è la tendenza di alcuni individui affetti da malattie autoimmuni organo-specifiche a sviluppare una serie di manifestazioni autoimmuni in assenza di danno d'organo. Infatti, circa il 50% dei pazienti con anemia perniciosa possiede anticorpi non reattivi verso costituenti della tiroide, mentre i pazienti con miastenia gravis possono sviluppare anticorpi antinucleo, antitiroide, antilinfociti, fattore reumatoide e ipergammaglobulinemia policlonale. Una spiegazione, almeno parziale, di questi fenomeni può essere ricercata in possibili caratteristiche genetiche comuni condivise dai soggetti affetti da queste diverse malattie.

Le malattie autoimmuni sistemiche differiscono da quelle organo-specifiche per la presenza di lesioni patologiche estese a diversi organi e tessuti. L'elemento caratterizzante di queste condizioni è rappresentato dalla presenza di rilevanti manifestazioni autoimmuni associate, verosimilmente responsabili del danno d'organo. Il LES rappresenta il prototipo di questo gruppo di malattie in virtù dell'abbondanza delle manifestazioni autoimmuni che ne caratterizzano il quadro.

Il LES è una malattia proteiforme che coinvolge di solito i reni, le articolazioni, la cute, le superfici sierose, i vasi e il sistema nervoso centrale (vedi Cap. 313). La malattia è associata a una vasta gamma di autoanticorpi la cui produzione appare correlata all'iperattività generalizzata del sistema immune umorale. Altre manifestazioni del LES comprendono, infatti, un'eccessiva risposta delle cellule B, ipergammaglobulinemia policlonale e incremento del titolo degli anticorpi diretti contro i più comuni antigeni virali.

T MALATTIE AUTOIMMUNI

Il trattamento delle malattie autoimmuni deve essere basato sulla soppressione dell'autoimmunità e sul ripristino dei normali meccanismi regolatori o sull'inibizione dei meccanismi effettori. Per eliminare le cellule autoreattive sono comunemente utilizzate terapie immunosoppressive o ablative. Negli ultimi anni è stato dimostrato che il blocco delle citochine è efficace nel prevenire l'attivazione immunitaria in alcune patologie. Sono attualmente in corso studi clinici con nuovi farmaci che hanno come bersagli più specifici le cellule linfoidi, sia attraverso il blocco dei segnali costimolatori per l'attivazione delle cellule B e T, sia mediante l'eliminazione delle cellule T o B effettrici, sia attraverso l'uso degli stessi autoantigeni per indurre tolleranza. Uno dei principali successi nell'inibizione dei meccanismi effettori è stato ottenuto con l'introduzione del blocco delle citochine, in particolare il TNF e l'IL-1. Queste terapie sembrano limitare il danno d'organo in alcune malattie. È stato recentemente approvato, per il trattamento dell'artrite reumatoide, anche l'impiego di agenti biologici che interagiscono con l'attivazione dei linfociti T (abatacept) o distruggono i linfociti B (rituximab). Le terapie che riescono a prevenire il danno d'organo o a sostenerne le funzioni rimangono un importante approccio alle malattie autoimmuni.

BIBLIOGRAFIA

BECHLER EC et al: Gene Expression profiling in human autoimmunity. Immunol Rev 210:120, 2006

FIJINAMI RS et al: Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: Infections and autoimmune disease. Clin Microbiol Rev 19:80, 2006

GEULD SB et al: Silencing of autoreactive B cells by anergy: A fresh perspective. Curr Opin Immunol 18:292, 2006

KANG HK, DATTA SK: Regulatory T cells in lupus. Int Rev Immunol 25(1–2):5, 2006

KIROU KA et al: Soluble mediators as therapeutic targets in systemic lupus erythematosus: Cytokines, immunoglobulin receptors, and the complement system. Rheum Dis Clin North Am 32:103, 2006

NOTARANGELO LD et al: Immunodeficiencies with autoimmune consequences. Adv Immunol 89:321, 2006

SEELEN MA et al: Role of complement in innate and autoimmunity. J Nephrol 18:642, 2005

SHEPAHELOVICH D, SHOENFELD Y: Prediction and prevention of autoimmune diseases: Additional aspects of the mosaic of autoimmunity. Lupus 15:183, 2006

SIGAL LH: Protecting against autoimmunity-tolerance: Mechanisms of negative selection in the thymus. J Clin Rheumatol 12:99, 2006

YOUINOU P et al: B lymphocytes on the front line of automimmunity. Autoimmun Rev 5:215, 2006

313 Lupus eritematoso sistemico

Bevra Hannahs Hahn

DEFINIZIONE E PREVALENZA

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune nella quale organi e cellule vanno incontro a danno mediato da autoanticorpi e immunocomplessi che si legano ai tessuti. Il 90% dei pazienti è costituito da donne in età fertile; sono comunque esposte alla malattia persone di entrambi i sessi, di tutte le età e di tutti i gruppi etnici. La prevalenza del LES negli Stati Uniti è di 15-50 casi/100 000 persone; nell'ambito dei vari gruppi etnici studiati, la prevalenza più alta è negli afroamericani.

PATOGENESI ED EZIOLOGIA

I meccanismi patogenetici ipotizzati per il LES sono illustrati nella figura 313-1. Interazioni fra geni di suscettibilità e fattori ambientali danno origine a risposte immunitarie anomale. Tali risposte comprendono: 1) attivazione dell'immunità innata (cellule dendritiche) da parte di DNA CpG, DNA presente negli immunocomplessi e RNA negli autoantigeni RNA/proteine; 2) abbassamento delle soglie d'attivazione delle cellule immunitarie

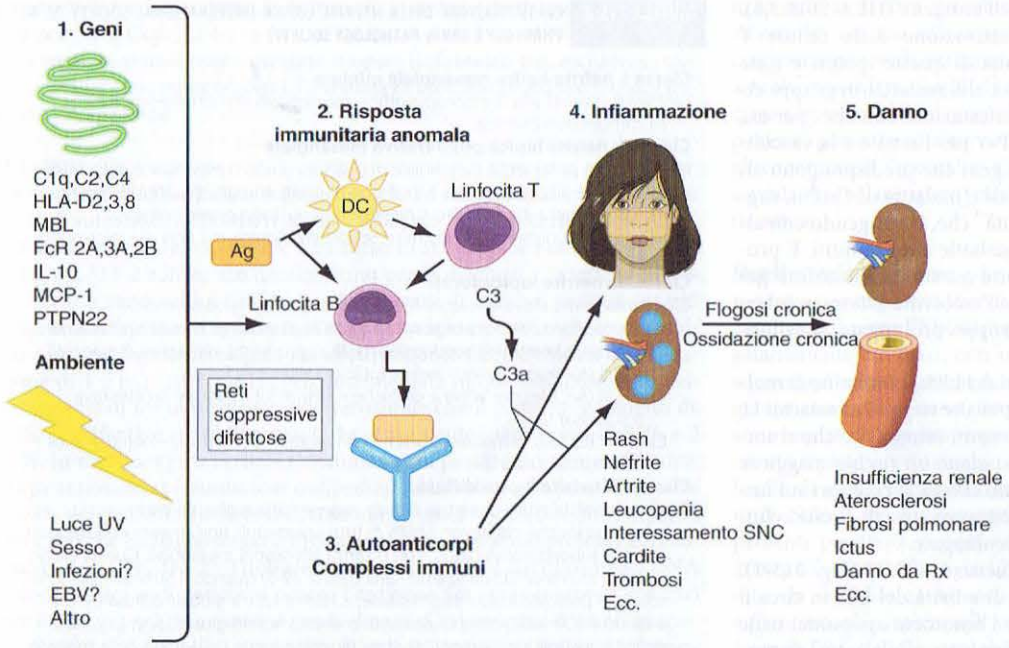


FIGURA 313-1 Patogenesi del LES. Sono elencati i geni confermati in più di una coorte indipendente come favorenti la suscettibilità al LES o alla nefrite lupica. Le interazioni fra geni e ambiente danno origine a risposte immunitarie anomale che generano autoanticorpi e complessi immuni patogeni che si depositano nei tessuti, attivano il complemento, causano infiammazione e, nel tempo, portano a danno d'organo irreversibile. Ag, antigene; C1q, sistema del complemento; C3, componente del complemento, SNC, sistema nervoso centrale; DC, cellula dendritica; EBV, virus di Epstein-Barr; FcR, recettore che lega il frammento Fc delle immunoglobuline; HLA, antigene leucocitario umano; IL, interleuchina; MBL, ligando per il mannosio; MCP, proteina chemiotattica per i monociti; PTPN, fosfotirosina fosfatasi; UV, ultravioletto.

adattative (linfociti T e B antigene-specifici); 3) inefficacia delle cellule T regolatrici e inibitorie CD4+ e CD8+; 4) ridotta *clearance* delle cellule apoptotiche e degli immunocomplessi. Gli antigeni *self* (DNA/proteine nucleosomiali, RNA/proteine in Sm, Ro e La, fosfolipidi) sono accessibili al riconoscimento da parte del sistema immunitario nelle vescicole superficiali delle cellule apoptotiche; pertanto, antigeni, autoanticorpi e immunocomplessi persistono per periodi prolungati, lasciando il tempo al processo infiammatorio e alla malattia di svilupparsi. L'attivazione immune di cellule circolanti e tissutali è accompagnata da aumento della secrezione di sostanze proinfiammatorie, come il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) α, gli interferoni (IFN) di tipo 1 e 2 e le citochine che guidano le cellule B, ovvero il *B lymphocyte stimulator*, (BLyS) e interleuchina (IL) 10. La sovraregolazione (*upregulation*) dei geni indotta dagli interferoni è un "contrassegno" genetico del LES. Tuttavia, le cellule T e natural killer (NK) del lupus non sono in grado di produrre una sufficiente quantità di IL-2 e fattore di crescita trasformante (*transforming growth factor*, TGF), tale da indurre le cellule T regolatrici CD4+ e inibitorie CD8+. La conseguenza di queste anomalie è la produzione continua di autoanticorpi patogeni (illustrati nella Fig. 313-1 ed elencati nella **tabella 313-1**) e immunocomplessi che si legano ai tessuti bersaglio, con attivazione del complemento e di cellule fagocitarie che riconoscono le cellule ematiche circolanti rivestite di Ig. L'attivazione del complemento e delle cellule immunitarie porta al rilascio di chemiotassine, citochine, chemiochine, peptidi vasoattivi ed enzimi distruttivi. Nel quadro di un processo infiammatorio cronico, l'accumulo di fattori di crescita e di prodotti ossidativi cronici contribuisce al danneggiamento tissutale irreversibile di glomeruli, arterie, polmoni e altri tessuti.

Il LES è una malattia multigenica. Nella maggior parte dei soggetti geneticamente suscettibili, gli alleli normali di geni multipli normali apportano ciascuno una piccola quantità di reazioni immunitarie abnormi; se si accumula un numero sufficiente di variazioni, insorge la malattia. Alcuni dei geni predisponenti, confermati in almeno due coorti indipendenti, sono elencati nella figura 313-1. I deficit omozigoti di componenti precoci del complemento (C1q,r,s; C2; C4) conferiscono una forte predisposizione al LES, ma sono rari. Ciascuno degli altri geni elencati aumenta solo di 1,5-3 volte il rischio di LES. Alcuni alleli probabilmente contribuiscono alla suscettibilità alla malattia influenzando la *clearance* delle cellule apoptotiche (C1q, MBL) o degli immuno-

TABELLA 313-1 AUTOANTICORPI NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

Anticorpo/i	Prevalenza %	Antigene riconosciuto	Utilità clinica
Anticorpi antinucleo	98	Antigeni nucleari multipli	Migliore test di screening; test negativi ripetuti rendono improbabile la diagnosi di LES
Anti-dsDNA	70	DNA (doppia elica)	Titoli elevati sono LES-specifici e in alcuni pazienti risultano correlati all'attività di malattia, nefrite e vasculite
Anti-Sm	25	Proteina associata a 6 specie di RNA U1 nucleare	Specifico per il LES; nessuna correlazione clinica stabilita, la maggioranza dei pazienti ha anche anti-RNP; più comune negli afroamericani e asiatici che nei caucasici
Anti-RNP	40	Proteina associata a RNA γ U1	Non specifico per il LES: titoli elevati associati a sindromi che possono presentare aspetti sovrapposti di molte forme reumatiche, compreso il LES; più comune negli afroamericani
Anti-Ro (SS-A)	30	Proteina associata a RNA hY, principalmente 60 kDa e 52 kDa	Non specifico per il LES; associato a sindrome secca, lupus cutaneo subacuto, lupus neonatale con blocco cardiaco congenito; associato a riduzione del rischio di nefrite
Anti-La (SS-B)	10	Proteina di 47 kDa associata a RNA hY	Di solito associato ad anti-Ro; associato a riduzione del rischio di nefrite
Anti-istoni	70	Istoni associati a DNA (nei nucleosomi e nella cromatina)	Più frequente nel lupus da farmaci che nel LES
Antifosfolipidi	50	Fosfolipidi, cofattore β_2-glicoproteina 1, protrombina	Tre test disponibili: ELISA per cardiolipina e β_2G1, tempo di protrombina sensibile (DRVVT); predispone a trombosi, aborto spontaneo e trombocitopenia
Anti-eritrociti	60	Membrana eritrocitaria	Misurato come test di Coomb diretto; una piccola percentuale sviluppa emolisi conclamata
Anti-piastrine	30	Antigeni di superficie e antigeni citoplasmatici alterati delle piastrine	Associato a trombocitopenia, ma sensibilità e specificità non buone; non è un test clinicamente utile
Antineuronali (comprendono gli anti-recettore del glutammato)	60	Antigeni di superficie neuronali e linfocitari	In alcune casistiche un test positivo nel liquor risulta correlato a lupus attivo del SNC
Anti-P ribosomiale	20	Proteina ribosomiale	In alcune casistiche un test positivo nel siero risulta correlato a depressione o psicosi dovute a lupus del SNC

Nota: DRVVT, (*dilute Russel viper venom time*), tempo di protrombina attivata con veleno di vipera di Russel; ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*.

complessi (FcR 2A e 3A), la presentazione dell'antigene (HLA-DR2,3,8), la maturazione delle cellule B (IL-10), l'attivazione delle cellule T (PTPN22) o la chemiotassi (MCP-1). Nessuna di queste ipotesi è stata comprovata. Oltre a influire sulla suscettibilità alla malattia in gruppi etnici diversi, alcuni geni condizionano le manifestazioni cliniche (per es., FcR2A/3A, MBL, PDCD1 per la nefrite; MCP-1 per l'artrite e la vasculite). Una regione del cromosoma 16 contiene geni che predispongono all'insorgenza di LES, artrite reumatoide, psoriasi e malattia di Crohn, suggerendo la presenza di "geni dell'autoimmunità" che, interagendo con altri geni, favoriscono l'insorgenza di diverse malattie autoimmuni. È probabile che esistano anche alleli protettivi. Tutte queste combinazioni genetiche influenzano le risposte immunitarie all'ambiente esterno e interno; quando tali risposte sono esagerate e/o troppo prolungate, si sviluppa la malattia autoimmune.

Il sesso femminile è permissivo nei confronti del LES: le femmine di molti mammiferi presentano reazioni anticorpali più alte rispetto ai maschi. Le donne che assumono contraccettivi orali contenenti estrogeni o che si sottopongono a terapia ormonale sostitutiva presentano un rischio maggiore di sviluppare LES (da 1,2 a 2 volte). L'estradiolo si lega ai recettori sui linfociti T e B, incrementando l'attivazione e la sopravvivenza di queste cellule e favorendo, quindi, risposte immunitarie prolungate.

Numerosi stimoli ambientali possono influenzare il LES (Fig. 313-1). L'esposizione alla luce ultravioletta causa fasi di attività del LES in circa il 70% dei pazienti, probabilmente aumentando i fenomeni apoptotici nelle cellule cutanee, oppure alterando DNA e proteine intracellulari, così da renderli antigenici. È probabile che alcune infezioni inducano una risposta immunitaria normale che matura fino a dar luogo ad alcune cellule T e B che riconoscono antigeni self; tali cellule non sono regolate in maniera adeguata, e si verifica produzione di autoanticorpi. La maggior parte dei pazienti affetti da LES presenta autoanticorpi per 3 anni e oltre prima che compaiano i primi sintomi della malattia, indicando che l'autoregolazione controlla il grado di autoimmunità per anni, prima che la quantità e la qualità di autoanticorpi e di cellule B e T patogene causino effettivamente la malattia clinica. Il virus di Epstein-Barr (EBV) può essere uno degli agenti infettivi in grado di scatenare il LES negli individui suscettibili. I bambini e gli adulti affetti da LES hanno maggiori probabilità di essere infettati dall'EBV rispetto ai controlli della stessa età, sesso e appartenenza etnica: si tratta di un'osservazione confermata in adulti afroamericani e in un'altra popolazione. L'EBV attiva e infetta i linfociti B e sopravvive per decenni in queste cellule; inoltre, contiene sequenze di aminoacidi che simulano quelle di spliceosomi umani (antigeni RNA/proteine spesso riconosciuti da autoanticorpi nei soggetti con LES). Quindi, le interazioni fra suscettibilità genetica, ambiente, sesso e reazioni immunitarie anomale danno origine all'autoimmunità (vedi Cap. 312).

ANATOMIA PATOLOGICA

Nel LES le biopsie della cute affetta dimostrano deposizione di Ig a livello della giunzione dermo-epidermica (GDE), danneggiamento dei cheratinociti basali e infiammazione, dominata da linfociti T, alla GDE e intorno ai vasi sanguigni e agli annessi cutanei. Anche nella cute non affetta si può evidenziare deposizione di Ig in corrispondenza della GDE.

Nelle biopsie renali il pattern e la gravità delle lesioni sono importanti per la diagnosi e la scelta della terapia migliore. La maggior parte degli studi clinici sulla nefrite da lupus pubblicati utilizza la classificazione dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità). Tuttavia, la Società Internazionale di Nefrologia (*International Society of Nephrology*, ISN) e la Società di Patologia Renale (*Renal Pathology Society*, RPS) hanno pubblicato una nuova classificazione, simile a quella dell'OMS (Tab. 313-2), che probabilmente sostituirà gli standard sin qui utilizzati. Uno dei vantaggi della classificazione ISN/RPS consiste nell'aggiunta di una "a" e di una "c", rispettivamente per le alterazioni attive e croniche, fornendo al medico informazioni sulla potenziale reversibilità della malattia. Tutti i sistemi di classificazione si focalizzano sulla patologia glomerulare, benché la presenza di lesioni tubulari interstiziali e vascolari sia importante per gli esiti clinici. In generale, le malattie di classe III e IV, come pure quella di classe V accompagnata da patologia di classe III o IV, devono essere trattate, se possibile, con una terapia immunosoppressiva aggressiva, poiché vi è un rischio elevato di malattia renale terminale qualora i pazienti non vengano sottoposti a trattamento o vengano trattati in maniera insufficiente. La terapia per la nefrite da lupus non è raccomandata nei pazienti con malattia di classe I o II o con alterazioni estese e irreversibili. Nei bambini la diagnosi di LES può essere formulata sulla base dell'istologia renale, senza che debbano essere soddisfatti altri criteri diagnostici (Tab. 313-3).

Anche le anomalie istologiche dei vasi sanguigni sono determinanti per la terapia. I quadri vasculitici non sono specifici, ma possono indicare la

TABELLA 313-2 CLASSIFICAZIONE DELLA NEFRITE LUPICA (INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY E RENAL PATHOLOGY SOCIETY)

Classe I: nefrite lupica mesangiale minima
Glomeruli normali alla microscopia ottica, ma depositi immuni mesangiali all'immunofluorescenza.

Classe II: nefrite lupica proliferativa mesangiale
Ipercellularità puramente mesangiale di qualsiasi grado o espansione della matrice mesangiale alla microscopia ottica, con depositi immuni mesangiali. Alcuni depositi isolati subepiteliali o subendoteliali possono essere visibili all'immunofluorescenza o alla microscopia elettronica, ma non alla microscopia ottica

Classe III: nefrite lupica focale
Glomerulonefrite attiva o inattiva focale, segmentaria o globale endo- o extracapillare che coinvolge meno del 50% di tutti i glomeruli, tipicamente con depositi immuni subendoteliali focali, con o senza alterazioni mesangiali
- Classe III (A): lesioni attive – nefrite lupica proliferativa focale
- Classe III (A/C): lesioni attive e croniche – nefrite lupica focale proliferativa e sclerosante
- Classe III (C): lesioni inattive croniche con cicatrici glomerulari – nefrite lupica sclerosante focale

Classe IV: nefrite lupica diffusa
Glomerulonefrite attiva o inattiva diffusa, segmentaria o globale endo- o extracapillare che coinvolge il 50% di tutti i glomeruli, tipicamente con depositi immuni subendoteliali diffusi, con o senza alterazioni mesangiali. Questa classe si divide in nefrite lupica segmentaria diffusa (IV-S) quando il 50% dei glomeruli coinvolti presenta lesioni segmentarie, e nefrite lupica globale diffusa (IV-G) quando il 50% dei glomeruli coinvolti presenta lesioni globali. *Segmentaria* è definita una lesione glomerulare che coinvolge meno della metà della matassa glomerulare. Questa classe comprende casi con depositi ad ansa "a fil di ferro" diffusi, ma con proliferazione glomerulare scarsa o assente
- Classe IV-S (A): lesioni attive – nefrite lupica proliferativa segmentaria diffusa
- Classe IV-G (A): lesioni attive – nefrite lupica proliferativa globale diffusa
- Classe IV-S (A/C): lesioni attive e croniche – nefrite lupica proliferativa e sclerosante segmentaria diffusa
- Classe IV-G (A/C): lesioni attive e croniche – nefrite lupica proliferativa e sclerosante globale diffusa
- Classe IV-S (C): lesioni inattive croniche con cicatrici – nefrite lupica sclerosante segmentaria diffusa
- Classe IV-G (C): lesioni inattive croniche con cicatrici – nefrite lupica sclerosante globale diffusa

Classe V: nefrite lupica membranosa
Depositi immuni subepiteliali globali o segmentari o loro sequele morfologiche alla microscopia ottica e all'immunofluorescenza o alla microscopia elettronica, con o senza alterazioni mesangiali. La nefrite lupica di classe V può presentarsi in combinazione con la nefrite di classe III o IV, caso in cui saranno diagnosticate entrambe. La nefrite lupica di classe V può mostrare sclerosi avanzata.

Classe VI: nefrite lupica sclerotica avanzata
Il 90% o più dei glomeruli è globalmente sclerosato, senza alcuna attività residua

Nota: Indicare e segnalare la gravità (lieve, moderata, grave) di atropia tubulare, infiammazione e fibrosi interstiziale, aterosclerosi o altre lesioni vascolari.
Fonte: JJ Weening et al; *Kidney Int* 65:521; per gentile concessione di Macmillian Publishers Ltd, Copyright 2004.

TABELLA 313-3 CRITERI DIAGNOSTICI PER IL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Rash malare	Eritema fisso, piano o rilevato, a livello delle eminenze malari
Rash discoide	Placche eritematose rilevate circolari, con desquamazione cheratosica aderente e addensamento follicolare; possibile cicatrizzazione atrofica
Fotosensibilità	L'esposizione ai raggi ultravioletti provoca rash
Ulcere orali	Comprende ulcere orali e nasofaringee osservate dal medico
Artrite	Artrite non erosiva di due o più articolazioni periferiche con dolenzia, gonfiore o versamento
Sierosite	Pleurite o pericardite documentata da ECG o sfregamento o evidenza di versamento
Nefropatia	Proteinuria >0,5 g/die o ≥3+, oppure cilindri cellulari nelle urine
Disturbi neurologici	Convulsioni o psicosi in assenza di altre cause
Disturbi ematologici	Anemia emolitica o leucopenia (<4000/μl) o linfopenia (<1500/μl) o trombocitopenia (<100 000/μl) in assenza di farmaci responsabili
Disturbi immunologici	Anticorpi anti-dsDNA, anti-Sm e/o antifosfolipidi
Anticorpi antinucleo	Un titolo anomalo di ANA all'immunofluorescenza o a un test equivalente in qualsiasi momento, in assenza di farmaci con capacità nota di indurre la produzione di ANA

La presenza di 4 o più criteri ben documentati, in qualunque momento dell'anamnesi del paziente, rende probabile la diagnosi di LES. La specificità è intorno al 95% e la sensibilità è di circa il 75%.
Nota: ANA, anticorpi antinucleo; dsDNA, DNA a doppia elica; ECG, elettrocardiogramma.
Fonte: Criteri pubblicati da EM Tan e al., *Arthitis Rheum* 25:1271, 1982; aggiornati da Mc Hochberg, Arthitis Rheum 40:1725, 1997.

presenza di malattia attiva: la forma più comune è la vasculite leucocitoclastica (vedi Cap. 319).

Vengono abitualmente eseguite biopsie linfonodali per escludere infezioni o neoplasie maligne. Nel LES si osserva un'infiammazione cronica diffusa non specifica.

DIAGNOSI

La diagnosi di LES è basata sugli aspetti clinici caratteristici e sulla presenza degli autoanticorpi. I criteri attuali (2006) per la classificazione sono elencati nella tabella 313-3, mentre è in corso lo sviluppo di nuovi criteri; nella **figura 313-2** è illustrato un algoritmo per la diagnosi e la terapia iniziale. I criteri sono volti a confermare la diagnosi di LES nei pazienti inseriti negli studi; l'Autore li utilizza, nei singoli pazienti, per stimare le probabilità che una forma patologica sia effettivamente LES. Qualsiasi combinazione di 4 o più criteri su 11, ben documentata in qualsiasi momento nell'anamnesi di un individuo, rende verosimile che il paziente sia affetto da LES. Specificità e sensibilità sono, rispettivamente, pari a circa il 95% e il 75%. In molti soggetti i criteri si sommano col passare del tempo. Gli anticorpi antinucleari (*antinuclear antibodies*, ANA) risultano positivi in oltre il 98% dei pazienti durante il decorso della malattia; test negativi ripetuti indicano che la diagnosi non è LES, a meno che non siano presenti altri autoanticorpi (Fig. 313-2). Titoli elevati di anticorpi IgG diretti contro il DNA a doppia elica e di anticorpi contro l'antigene Sm sono entrambi specifici per il LES e, pertanto, confermano la diagnosi in presenza di manifestazioni cliniche compatibili. La presenza di autoanticorpi multipli in un soggetto privo di sintomi clinici non va considerata diagnostica per il LES, anche se questi soggetti sono a maggior rischio dal momento che il LES clinicamente evidente esordisce, nella maggior parte dei casi, anni dopo la comparsa degli autoanticorpi.

INTERPRETAZIONE DELLE MANIFESTAZIONI CLINICHE

Quando la diagnosi di LES è confermata, è importante stabilire la gravità e la reversibilità potenziale della malattia e stimare le possibili conseguenze dei vari interventi terapeutici. Nei paragrafi che seguono sono descritte alcune manifestazioni patologiche, a partire dai disturbi relativamente lievi fino a quelli potenzialmente letali.

Quadro globale e manifestazioni sistemiche Al suo esordio, il LES può interessare uno o più apparati; col passare del tempo possono aggiungersi altre manifestazioni (**Tab. 313-4**; vedi anche Tab. 313-3). La maggior parte degli autoanticorpi caratteristici di ciascun individuo è presente al momento della comparsa dei segni clinici (Tabb. 313-1 e 313-3). L'intensità del LES varia da lieve e intermittente a grave e fulminante. La maggioranza dei pazienti va incontro a esacerbazioni intervallate da periodi di relativa quiescenza; è rara la remissione completa permanente, cioè l'assenza di sintomi senza alcun trattamento. I sintomi sistemici, in particolare astenia e mialgie/artralgie, sono presenti per la maggior parte del tempo. Una grave malattia sistemica, che richiede una terapia con glucocorticoidi, può manifestarsi con febbre, prostrazione, perdita di peso e anemia, con o senza altri segni a livello degli organi bersaglio.

Manifestazioni muscolo-scheletriche La maggior parte dei pazienti affetti da LES presenta poliartrite intermittente, di entità da lieve a invalidante, caratterizzata da tumefazione dei tessuti molli e dolorabilità articolare e più comune a livello di mani, polsi e ginocchia. Solo nel 10% dei casi si sviluppano deformità articolari di mani e piedi. Il reperto radiologico di erosioni articolari è raro e la sua presenza suggerisce un'artropatia infiammatoria non da lupus, come l'artrite reumatoide (vedi Cap. 314); alcuni esperti ritengono che possano verificarsi erosioni anche nel LES. Se vi è dolore persistente di una sola articolazione, per esempio ginocchio, spalla o anca, va considerata una diagnosi di necrosi ischemica, soprattutto in assenza di altre manifestazioni di LES attivo. Nel LES aumenta la prevalenza di necrosi ischemica dell'osso, specialmente nei pazienti trattati con glucocorticoidi sistemici. Si può osservare miosite con segni clinici di astenia muscolare, livelli elevati di creatinchinasi, positività alla RM, necrosi e infiammazione muscolare alla biopsia; tuttavia, la maggior parte dei pazienti presenta mialgie senza miosite franca. Anche i trattamenti con glucocorticoidi (spesso) e gli antimalarici (raramente) possono causare astenia muscolare; questi effetti avversi devono essere distinti dalla malattia attiva.

Manifestazioni cutanee La dermatite da lupus può essere classificata come lupus eritematoso discoide (LED), rash sistemico, lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS), oppure "altro". Le lesioni discoidi sono grossolanamente circolari, con margini eritematosi leggermente rialzati, desquamanti e iperpigmentati e centro depigmentato e atrofico in cui tutti gli annessi cutanei sono distrutti in maniera permanente. Le lesioni possono essere deturpanti, soprattutto al volto e al cuoio capelluto. Il trattamento consiste principalmente nell'applicazione topica o nell'iniezione locale di glucocorticoidi e nella somministrazione di antimalarici sistemici. Solo il 5% dei soggetti con LED è affetto da LES, benché la metà presenti positività per gli ANA; tuttavia, fra i soggetti con LES, sino al 20% può essere affetto da LED. Il rash più comune nel LES è rappresentato da un eritema fotosensibile, lievemente rilevato, occasionalmente squamoso, che interessa il volto (in particolare guance e naso, cosiddetto rash "a farfalla"), orecchie, mento, regione a V del collo, parte superiore del dorso e superfici estensorie delle braccia. Gli accessi di malattia sistemica sono spesso accompagnati da peggioramento del rash. Il LECS è caratterizzato da placche arrossate squamose simili a quelle della pso-

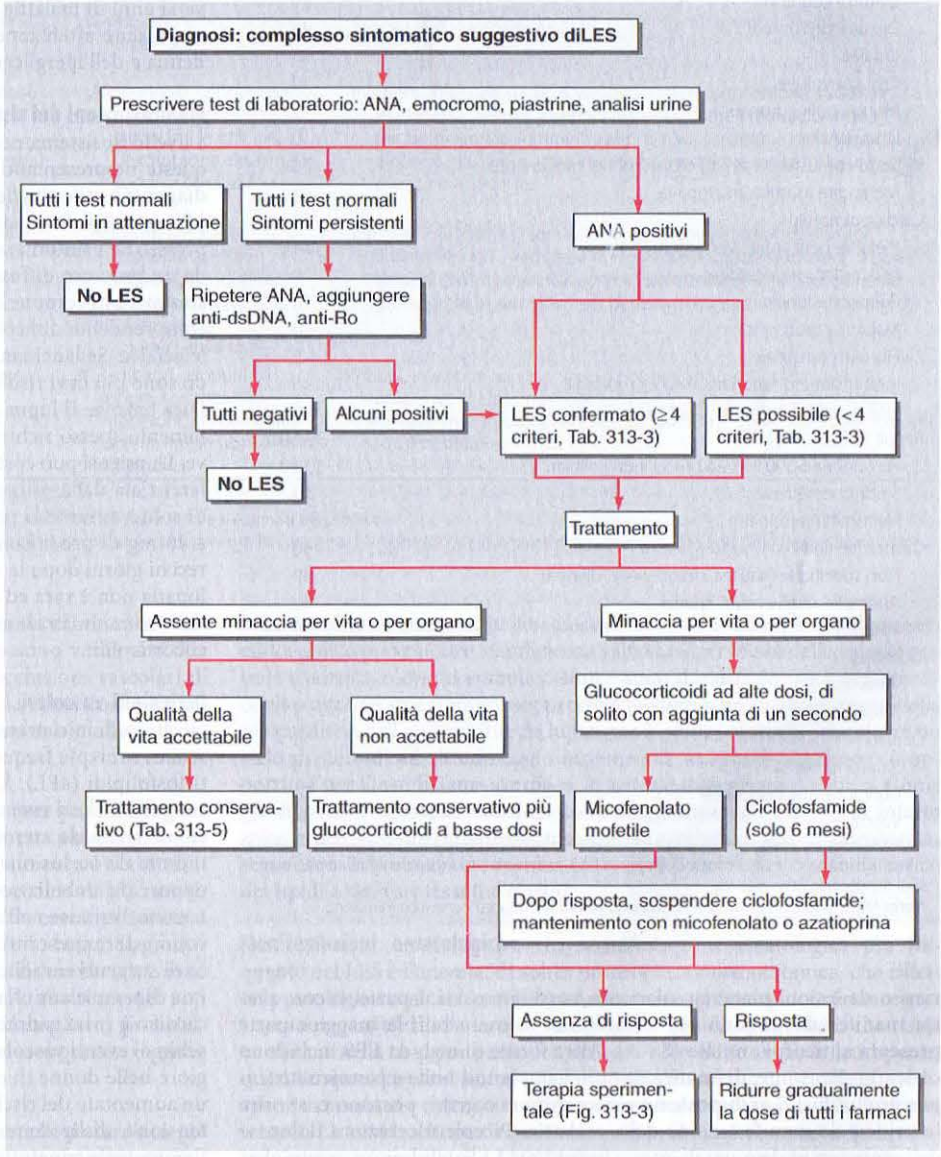


FIGURA 313-2 Algoritmo per la diagnosi e la terapia iniziale del LES. ANA, anticorpi antinucleo.

TABELLA 313-4 MANIFESTAZIONI CLINICHE DEL LUPUS ERIMATOSO SISTEMICO E LORO PREVALENZA DURANTE L'INTERO DECORSO DELLA MALATTIA[a]

Manifestazioni	Prevalenza, %
Sistemiche: astenia, malessere, febbre, anoressia, perdita di peso	95
Muscolo-scheletriche	95
Artralgie/mialgie	95
Poliartrite non erosiva	60
Deformità delle mani	10
Miopatia/miosite	25/5
Necrosi ischemica dell'osso	15
Cutanee	80
Fotosensibilità	70
Rash malare	50
Ulcere orali	40
Alopecia	40
Rash discoide	20
Rash vasculitico	20
Altre (per es., orticaria, lupus cutaneo subacuto)	15
Ematologiche	85
Anemia (malattia cronica)	70
Leucopenia (<4000/μl)	65
Linfopenia (<1500/μl)	50
Trombocitopenia (<100 000/μl)	15
Linfadenopatia	15
Splenomegalia	15
Anemia emolitica	10
Neurologiche	60
Disturbi cognitivi	50
Disturbi dell'umore	40
Cefalea	25
Crisi convulsive	20
Mono-, polineuropatia	15
Ictus, TIA	10
Stato confusionale acuto o disturbi del movimento	2-5
Meningite asettica, mielopatia	<1
Cardiopolmonari	60
Pleurite, pericardite, versamenti	30-50
Miocardite, endocardite	10
Polmonite lupica	10
Malattia coronarica	10
Fibrosi interstiziale	5
Ipertensione polmonare, ARDS. Emorragia	<5
Sindrome del polmone coartato	<5
Renali	30-50
Proteinuria >500 mg/24 ore, cilindri cellulari	30-50
Sindrome nefrosica	25
Nefropatia terminale	5-10
Gastrointestinali	40
Non specifiche (nausea, dolore lieve, diarrea)	30
Anomalie degli enzimi epatici	40
Vasculite	5
Trombosi	15
Venosa	10
Arteriosa	5
Oculari	15
Sindrome secca	15
Congiuntivite, episclerite	10
Vasculite	5

[a] I numeri indicano la percentuale di pazienti che hanno le manifestazioni in un momento qualsiasi nel decorso della malattia.
Nota: ARDS, sindrome da distress respiratorio acuto; TIA, attacco ischemico transitorio.

riasi o da lesioni piane circolari con bordi arrossati. I pazienti con queste manifestazioni sono particolarmente fotosensibili; la maggior parte presenta anticorpi anti-Ro (SS-A). Altre forme di rash da LES includono orticaria ricorrente, dermatite simil-lichen planus, bolle e pannicolite (*lupus profundus*). I rash possono essere minori o gravi; possono costituire la principale manifestazione della malattia. Piccole ulcerazioni dolorose della mucosa orale o nasale sono comuni nel LES; tali lesioni assomigliano alle ulcere aftose.

Manifestazioni renali La nefrite è generalmente la manifestazione più grave del LES, in particolare per il fatto che nefrite e infezioni sono le principali cause di morte nel primo decennio di malattia. Poiché la nefrite è asintomatica in molti pazienti con lupus, l'analisi delle urine va prescritta in ogni persona con sospetto LES. La classificazione della nefrite lupica è in primo luogo istologica (vedi sopra, "Anatomia patologica"; vedi anche Tab. 313-2). La biopsia renale è utile per pianificare le terapie del momento e da attuare nel prossimo futuro. I pazienti con forme proliferative pericolose di danno glomerulare (ISN III e IV) presentano di solito ematuria microscopica e proteinuria (>500 mg/24 ore); circa la metà va incontro a sindrome nefrosica e la maggioranza sviluppa ipertensione. Se la glomerulonefrite proliferativa diffusa (GNPD) non viene trattata, praticamente tutti i pazienti vanno incontro a malattia renale terminale (*end stage renal disease*, ESRD) entro 2 anni dalla diagnosi. Pertanto, è indicata una terapia immunosoppressiva aggressiva, di solito a base di glucocorticoidi più un farmaco citotossico, tranne nei casi in cui il danno è irreversibile (Tab. 313-5; vedi anche Fig. 313-2). Gli afroamericani hanno maggiori probabilità di sviluppare malattia renale terminale rispetto ai caucasici, anche con le terapie più attuali. Globalmente, negli Stati Uniti, circa il 20% dei soggetti con GNPD da lupus muore o sviluppa malattia renale terminale entro 10 anni dalla diagnosi. Questi individui necessitano di un controllo aggressivo del LES e delle complicanze sia della patologia renale che della terapia. Una piccola percentuale di pazienti affetti da LES con proteinuria (di solito nel range nefrosico) presenta alterazioni glomerulari membranose, senza proliferazione visibile sulla biopsia renale. La prognosi di questi soggetti è migliore rispetto a quelli con GNPD, ma la proteinuria ha minori probabilità di miglioramento con le terapie immunosoppressive per la nefrite lupica. La nefrite da lupus tende a essere una malattia progressiva, con esacerbazioni che richiedono un nuovo trattamento nell'arco di molti anni. Per la maggior parte delle persone con nefrite lupica, dopo diversi anni di malattia diventa importante l'aterosclerosi accelerata; occorre prestare attenzione al controllo della pressione arteriosa, dell'iperlipidemia e dell'iperglicemia.

Manifestazioni del sistema nervoso Esistono molte complicanze del LES a livello di sistema nervoso centrale (SNC) e periferico; in alcuni pazienti queste rappresentano la causa principale di morbilità e mortalità. Per la diagnosi è utile chiedesi innanzitutto se i sintomi siano la conseguenza del LES o di un'altra patologia (come un'infezione in individui immunodepressi). Se i sintomi sono correlati al LES, va determinato se siano causati da un processo diffuso o da una malattia occlusiva vascolare. La manifestazione più comune del lupus del SNC diffuso è la disfunzione cognitiva, comprendente difficoltà di memoria e ragionamento. Sono comuni anche le cefalee. Se lancinanti, spesso indicano un attacco di LES, mentre quando sono più lievi risultano difficili da distinguere dall'emicrania o dalla cefalea tensiva. Il lupus può causare crisi epilettiche di qualsiasi tipo; il trattamento spesso richiede terapie sia anticonvulsive, sia immunosoppressive. La psicosi può costituire la manifestazione dominante del LES, e va differenziata dalla psicosi indotta da glucocorticoidi. Quest'ultima compare di solito durante la prima settimana di terapia, a dosaggi pari o superiori a 40 mg di prednisone o equivalenti; la psicosi si risolve nell'arco di parecchi giorni dopo la riduzione o sospensione dei glucocorticoidi. La mielopatia non è rara ed è spesso invalidante; la terapia standard è costituita dalla somministrazione rapida di immunosoppressori, iniziando con i glucocorticoidi.

Occlusioni vascolari Nei pazienti con LES aumenta la prevalenza di attacchi ischemici transitori, ictus e infarto miocardico. Questi eventi vascolari sono più frequenti, ma non esclusivi, nei pazienti con anticorpi anti-fosfolipidi (aPL). È probabile che questi ultimi siano correlati a ipercoagulabilità ed eventi trombotici acuti, mentre la malattia cronica è accompagnata da aterosclerosi accelerata. L'ischemia cerebrale può essere indotta da occlusione focale (non infiammatoria o associata a vasculite), oppure da embolizzazione a partire da placche carotidee oppure da vegetazioni fibrinose nell'endocardite di Libman-Sacks. In questi pazienti devono essere prescritti test adeguati per gli aPL (vedi oltre) e per la ricerca di sorgenti emboliche, al fine di valutare la necessità, l'intensità e la durata di terapie antinfiammatorie e/o anticoagulanti. Nel LES l'infarto miocardico è principalmente espressione di un'aterosclerosi accelerata. Il rischio di eventi vascolari è globalmente più elevato di 7-10 volte, ed è maggiore nelle donne di età inferiore a 45 anni. Le caratteristiche associate a un aumentato del rischio di aterosclerosi comprendono età avanzata, ipertensione, dislipidemia, lipoproteine ad alta densità disfunzionali proinfiammatorie, ripetuti punteggi elevati per malattia attiva, dosaggi elevati quotidiani o cumulativi di glucocorticoidi e alti livelli di omocisteina.

TABELLA 313-5 FARMACI PER IL TRATTAMENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Farmaco	Range di dosaggio	Interazioni farmacologiche	Effetti avversi gravi o comuni
FANS, salicilati	Sono generalmente necessarie dosi prossime al limite massimo raccomandato	A2R/ACE-inibitori, glucocorticoidi, fluconazolo, metotrexato, tiazidi	FANS: incidenza più elevata di meningite asettica, "transaminite", riduzione della funzione renale, vasculite cutanea; l'intera classe, specialmente gli inibitori COX-2-specifici, può aumentare il rischio di infarto miocardico Salicilati: ototossicità, tinnito Entrambi: eventi e sintomi gastrointestinali, reazioni allergiche, dermatite, vertigini, insufficienza renale acuta, edema, ipertensione
Glucocorticoidi topici	Potenza media per il viso; potenza medio-alta per le altre aree	Non note	Atrofia della cute, dermatite da contatto, follicolite, ipopigmentazione, infezioni
Creme con protezione solare	Fattore di protezione solare almeno 15; meglio 30+	Non note	Dermatite da contatto
Idrossiclorochina[a] (la quinacrina può essere aggiunta o utilizzata in sostituzione)	200-400 mg/die (100 mg/die)	Non note	Danno retinico, agranulocitosi, anemia aplastica, atassia, miocardiopatia, vertigini, miopatia, ototossicità, neuropatia periferica, pigmentazione cutanea, convulsioni, trombocitopenia La quinacrina causa abitualmente una diffusa colorazione giallastra della cute
Deidroepiandrosterone	200 mg/die	Non chiare	Acne, irregolarità mestruali, alti livelli sierici di testosterone
Metotrexato[b] (per dermatite, artrite)	10-25 mg una volta/settimana per os o s. c. con acido folico; ridurre la dose se CrCl <60 ml/min	Acitretina, leflunomide, FANS e salicilati, penicilline, probenecid, sulfonamidi, trimethoprim	Anemia, soppressione midollare, leucopenia, trombocitopenia, epatotossicità, nefrotossicità, infezioni, neurotossicità, fibrosi polmonare, polmonite, dermatite grave, convulsioni
Glucocorticoidi orali[a] (diversi marchi specifici sono approvati dalla FDA per l'uso nel LES)	Prednisone, prednisolone: 0,5-1 mg/kg/die per LES grave 0,07-0,3 mg/kg/die o a giorni alterni per forme più lievi	A2R/ACE antagonisti, antiaritmici di classe III, ciclosporina, FANS e salicilati, fenotiazine, fenitoine, chinoloni, rifampicina, risperidone, tiazidi, sulfoniluree, warfarin	Infezioni, infezione da virus varicella-zoster, ipertensione, iperglicemia, ipokaliemia, acne, reazioni allergiche, ansia, necrosi asettica dell'osso, alterazioni cushingoidi, scompenso cardiaco congestizio, fragilità cutanea, insonnia, irregolarità mestruali, instabilità dell'umore, osteoporosi, psicosi
Metilprednisolone sodio succinato e.v.[a] (approvato per la nefrite lupica)	Per malattia grave, 1 g/die e.v. per 3 giorni	Come per i glucocorticoidi orali	Come i glucocorticoidi orali (se usato ripetutamente); anafilassi
Ciclofosfamide[b] Per via endovenosa	7-25 mg/kg ogni mese per 6 mesi; considerare somministrazione contemporanea di mesna	Allopurinolo, soppressori midollari, fattori stimolanti le colonie, doxorubicina, rituximab, succinilcolina, zidovudina	Infezioni, infezione da virus varicella-zoster, soppressione midollare, leucopenia, anemia, trombocitopenia, cistite emorragica (meno frequente con la somministrazione e.v.), carcinoma della vescica, alopecia, nausea, diarrea, malessere, neoplasie maligne, insufficienza ovarica e testicolare
Per os	1,5-3 mg/kg/die Ridurre la dose se CrCl <25 ml/min		
Micofenolato mofetil[b]	2-3 g/die per os; ridurre la dose se CrCl <25 ml/min	Aciclovir, antiacidi, azatioprina, resine leganti gli acidi biliari, ganciclovir, ferro, sali, probenecid, contraccettivi orali	Infezioni, leucopenia, anemia, trombocitopenia, linfoma, disturbi linfoproliferativi, neoplasie maligne, alopecia, tosse, diarrea, febbre, sintomi gastrointestinali, cefalea, ipertensione, ipercolesterolemia, ipokaliemia, insonnia, edemi periferici, "transaminite", tremore, rash
Azatioprina[b]	2-3 mg/kg/die per os; ridurre la frequenza delle somministrazioni se CrCl <50 ml/min	ACE-inibitori, allopurinolo, soppressori midollari, interferoni, micofenolato mofetil, rituximab, warfarin, zidovudina	Infezioni, infezione da virus varicella-zoster, soppressione midollare, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancreatite, epatotossicità, neoplasie maligne, alopecia, febbre, sindrome simil-influenzale, sintomi gastrointestinali

[a]Indica che il farmaco è approvato per l'uso nel LES dalla FDA degli Stati Uniti.
[b]Indica che il farmaco è stato usato in associazione con glucocorticoidi nell'ambito di studi clinici e si è dimostrato efficace.
Nota: A2R, recettore dell'angiotensina 2; ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; CrCl, clearance della creatinina; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; FDA, Food and Drug Administration.

Quando è più probabile che un evento derivi da trombosi, viene privilegiata la terapia anticoagulante a lungo termine. Possono verificarsi due processi contemporaneamente, cioè vasculite più occlusioni vascolari di lieve entità: in questo caso è opportuno trattare il paziente con anticoagulanti più immunosoppressivi. È attualmente in corso uno studio sul ruolo della terapia con statine.

Manifestazioni polmonari La manifestazione polmonare più comune del LES è la pleurite, con o senza versamento pleurico. Questa patologia, se lieve, può rispondere al trattamento con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS); quando è più grave, è necessario un breve ciclo di glucocorticoidi. Come espressione di LES attivo si possono anche osservare infiltrati polmonari, difficili da distinguere dalle infezioni nelle indagini diagnostiche per immagini. Le manifestazioni polmonari potenzialmente letali sono costituite da flogosi interstiziale che conduce a fibrosi, sindrome del polmone coartato ed emorragie intra-alveolari; tutte richiedono, probabilmente, l'istituzione precoce di un trattamento immunosoppressivo aggressivo, oltre alla terapia di supporto.

Manifestazioni cardiache La pericardite è la manifestazione cardiaca più frequente; di solito risponde alla terapia antiinfiammatoria e raramente causa tamponamento. Espressioni più gravi dell'interessamento cardiaco sono la miocardite e l'endocardite fibrinosa di Libman-Sacks. Il coinvolgimento endocardico può causare insufficienza valvolare, per lo più delle valvole mitrale e aortica, o eventi embolici. Non è stato dimostrato che i glucocorticoidi o altre terapie immunosoppressive portino a un miglioramento della miocardite o dell'endocardite da lupus, ma è pratica abituale prescrivere un ciclo di steroidi ad alto dosaggio insieme alla terapia di sostegno più opportuna per l'insufficienza cardiaca, le aritmie o gli eventi embolici. Come già riportato, i pazienti con LES sono maggiormente a rischio di infarto miocardico, di solito causato da aterosclerosi accelerata, probabilmente conseguente a infiammazione cronica e/o a danno ossidativo cronico a carico dei lipidi e dei vari tessuti e organi.

Manifestazioni ematologiche La manifestazione ematologica più frequente del LES è l'anemia, di solito normocitica normocromica, che riflette la patologia cronica. L'emolisi può avere un esordio rapido ed essere grave, con necessità di una terapia con glucocorticoidi ad alte dosi, che risulta efficace nella maggior parte dei pazienti. È comune anche la leucopenia, quasi sempre dovuta a linfopenia e non a granulocitopenia; questa predispone raramente a infezioni e di per sé generalmente non richiede alcuna terapia. La trombocitopenia può essere un problema ricorrente. Se la conta piastrinica è superiore a 40 000/μl ed è assente un sanguinamento spontaneo, può non essere necessaria alcuna terapia. Il trattamento con gluco-

corticoidi ad alte dosi (per es., 1 mg/kg/die di prednisone o equivalenti) è di solito efficace per i primi episodi di trombocitopenia grave. Forme ricorrenti o prolungate di anemia o trombocitopenia, o una patologia che richiede la somministrazione di dosi quotidiane eccessivamente alte di glucocorticoidi, dovrebbero essere affrontate con una strategia aggiuntiva (vedi oltre, "Terapia").

Manifestazioni gastrointestinali La nausea, talvolta accompagnata da vomito, e la diarrea possono essere manifestazioni di un episodio acuto di LES, come pure un dolore addominale diffuso causato da peritonite e/o vasculite intestinale di origine autoimmune. Quando il LES è attivo, è comune l'aumento nel siero dell'aspartato aminotransferasi (AST) e dell'alanina aminotransferasi (ALT). Queste manifestazioni migliorano di solito rapidamente durante la terapia con glucocorticoidi sistemici. La vasculite che coinvolge l'intestino è potenzialmente letale: complicanze frequenti sono rappresentate da perforazione, ischemia, sanguinamento e sepsi. La terapia immunosoppressiva aggressiva con glucocorticoidi ad alte dosi è raccomandata per il controllo a breve termine della malattia; l'evenienza di recidive è un'indicazione per l'istituzione di terapie aggiuntive.

Manifestazioni oculari La sindrome secca (malattia di Sjögren; vedi Cap. 317) e una congiuntivite non specifica sono comuni nel LES e raramente costituiscono una minaccia per la vista. Al contrario, la vasculite retinica e la neurite ottica sono manifestazioni gravi: nel giro di alcuni giorni o settimane il paziente può andare incontro a cecità. È raccomandata l'immunosoppressione aggressiva, benché non esistano trial controllati che ne provino l'efficacia. Le complicanze della terapia con glucocorticoidi comprendono cataratta (comune) e glaucoma.

ESAMI DI LABORATORIO

I test di laboratorio vengono eseguiti allo scopo di: 1) confermare o escludere la diagnosi; 2) seguire il decorso della malattia e, in particolare, indicare una riacutizzazione o lo sviluppo di un danno d'organo; 3) identificare gli effetti avversi della terapia.

Test per gli autoanticorpi (Tabb. 313-1 e 313-3) Dal punto di vista diagnostico, gli anticorpi più importanti da identificare sono gli ANA, poiché il test è positivo in oltre il 95% dei pazienti, di solito all'esordio dei sintomi. Alcuni pazienti sviluppano gli ANA entro un anno, e può quindi essere utile ripetere il test. Esiste anche un lupus ANA-negativo, che è tuttavia molto raro negli adulti ed è abitualmente associato ad altri autoanticorpi (anti-Ro o anti-DNA). Titoli elevati di anticorpi IgG contro il DNA a doppia elica (dsDNA), ma non contro il DNA a singola elica, sono specifici del LES. Non esistono test standardizzati a livello internazionale per gli ANA, e la variabilità fra i diversi laboratori è alta. Il test ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) e le reazioni di immunofluorescenza del siero con il dsDNA del flagellato *Crithidia luciliae* hanno una sensibilità di circa il 60% per il LES; l'identificazione di anti-dsDNA ad alta affinità mediante il test di Farr non è così sensibile, ma risulta meglio correlata al rischio di nefrite. I titoli degli anti-dsDNA variano nel tempo. In alcuni pazienti, l'aumento del titolo anticorpale anti-dsDNA preannuncia una riacutizzazione, in particolare di nefrite o vasculite. Anche gli anticorpi anti-Sm sono specifici per il LES e favoriscono la diagnosi; di solito non sono correlati all'attività della malattia o alle manifestazioni cliniche. Gli aPL non sono specifici per il LES, ma la loro presenza soddisfa un criterio classificativo e identifica i pazienti che presentano un maggior rischio di trombosi venosa o arteriosa, trombocitopenia e aborto spontaneo. Due sono i test più ampiamente accettati per il dosaggio di anticorpi differenti (anti-cardiolipina e anti-coagulante lupico): 1) il test ELISA per l'anti-cardiolipina (standardizzato a livello internazionale con buona riproducibilità); 2) un test che misura il tempo di protrombina attivata basato sui fosfolipidi, come il test con veleno di vipera di Russel. Alcuni centri raccomandano anche la valutazione del titolo anticorpale anti-β_2-glicoproteina 1, un cofattore proteico del siero che è il bersaglio della maggior parte degli anticorpi anti-cardiolipina e di alcuni anti-coagulanti. Titoli elevati di IgG anti-cardiolipina (> 50 UI) indicano un alto rischio di episodi clinici di trombosi. La quantità di aPL può variare notevolmente nel tempo; è giustificata l'esecuzione di test ripetuti se compaiono le manifestazioni cliniche della sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi. Per formulare la diagnosi di questa sindrome, con o senza LES, è necessaria la presenza di trombosi e/o aborti spontanei ricorrenti, più almeno due test positivi per aPL a distanza di almeno 12 settimane.

Un test aggiuntivo per l'identificazione di autoanticorpi dotato di valore predittivo (non usato per la diagnosi) individua gli anti-Ro: un riscontro positivo indica un aumento del rischio di lupus neonatale, sindrome secca e lupus cutaneo subacuto. Le donne fertili affette da LES dovrebbero essere sottoposte a screening per aPL e anti-Ro.

Test diagnostici standard L'esame emocromocitometrico, la conta piastrinica e l'analisi delle urine possono individuare anomalie che contribuiscono alla diagnosi e influiscono sulle decisioni riguardanti il trattamento.

Test utili per seguire il decorso della malattia È opportuno seguire l'andamento di test che indicano lo stato di coinvolgimento d'organo presente durante le riacutizzazioni del LES. Questi esami consistono nei livelli di emoglobina, conta piastrinica, analisi delle urine e livelli sierici di creatinina o albumina. Vi è un grande interesse per l'identificazione di altri marker di attività della malattia; fra i candidati, vi sono livelli di autoanticorpi anti-DNA, diversi componenti del complemento (il C3 è il più ampiamente disponibile), prodotti attivati del complemento (compresi quelli che si legano al recettore C4d sugli eritrociti), geni IFN-inducibili, IL-2 solubile e adiponectina urinaria o proteina chemiotattica dei monociti 1. Per nessuno di questi marker vi è un consenso generale riguardo all'affidabilità nell'indicare una riacutizzazione o la risposta agli interventi terapeutici. Il medico deve stabilire, per ciascun paziente, se determinate modificazioni degli esami di laboratorio preannuncino una riacutizzazione; in questo caso, è stato dimostrato che una variazione della terapia in risposta a tali cambiamenti evita l'episodio. Inoltre, dato l'aumento della prevalenza di aterosclerosi nel LES, è consigliabile seguire le raccomandazioni del National Cholesterol Education Program per i test e il trattamento, tenendo conto del LES come fattore di rischio indipendente, analogamente al diabete mellito.

T LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Non esiste una terapia risolutiva per il LES e le remissioni complete durature sono rare. Pertanto, il medico deve pianificare il controllo terapeutico delle riacutizzazioni gravi e quindi sviluppare strategie di mantenimento che attenuino i sintomi fino a livelli accettabili e prevengano il danno d'organo. Di solito i pazienti presentano alcuni effetti avversi dei farmaci. Le scelte terapeutiche scaturiscono dal fatto che: 1) le manifestazioni patologiche siano o meno potenzialmente letali o abbiano probabilità di causare danno d'organo, giustificando eventuali terapie aggressive; 2) le manifestazioni siano o meno potenzialmente reversibili; 3) si valutino i migliori approcci volti a evitare le complicanze della malattia e del suo trattamento. Terapie, dosaggi ed effetti avversi sono elencati nella tabella 313-5.

TERAPIE CONSERVATIVE PER IL TRATTAMENTO DELLE FORME NON POTENZIALMENTE LETALI Per i pazienti con astenia, dolore e autoanticorpi del LES, ma senza d'interessamento degli organi principali, il trattamento può essere diretto all'eliminazione dei sintomi. I presidi più importanti sono gli analgesici e gli antimalarici. I FANS sono analgesici/antinfiammatori particolarmente utili per artriti/artralgie. Tuttavia, due questioni importanti suggeriscono attualmente di usarli con cautela. Innanzi tutto, rispetto alla popolazione generale i pazienti affetti da LES sono maggiormente a rischio di effetti avversi indotti dai FANS, quali meningite asettica, aumento delle transaminasi nel siero, ipertensione e disfunzione renale. In secondo luogo, tutti i FANS, in particolare quelli che inibiscono specificamente la ciclossigenasi-2, possono aumentare il rischio di infarto miocardico. L'uso di paracetamolo per controllare il dolore può essere una buona strategia, ma in alcuni pazienti i FANS possono risultare più efficaci, e il rischio relativo del trattameto con FANS rispetto alla terapia con glucocorticoidi a basse dosi non è ancora stato ben definito. Gli antimalarici (idrossiclorochina, clorochina e quinacrina) spesso attenuano la dermatite, l'artrite e l'astenia. Un trial prospettico randomizzato e controllato con placebo ha dimostrato che l'idrossiclorochina riduce il numero di attacchi; può anche attenuare l'accumulo di danni tissutali nel tempo. A causa della potenziale tossicità retinica, i pazienti che assumono antimalarici dovrebbero essere sottoposti a un esame oftalmologico almeno una volta l'anno. Un trial prospettico controllato con placebo indica che la somministrazione di deidroepiandrosterone può ridurre l'attività della malattia. Se nonostante l'applicazione di queste misure conservative la qualità della vita risulta inadeguata, può rendersi necessario un trattamento con glucocorticoidi sistemici a basse dosi.

LES POTENZIALMENTE LETALE: FORME PROLIFERATIVE DI NEFRITE LUPICA Il caposaldo del trattamento di ogni manifestazione del LES che minacci la vita del paziente o la funzione di un organo è rappresentato dalla somministrazione sistemica di glucocorticoidi (0,5-2 mg/kg/die per os o 1000 mg/die e.v. di metilprednisolone sodio succinato per 3 giorni, seguiti da 0,5-1 mg/kg/die di prednisone o equivalenti). La prova che la terapia con glucocorticoidi ha un effetto salvavita deriva da studi retrospettivi dell'era pre-dialisi; la sopravvivenza è significativamente migliore nei pazienti con glomerulonefrite proliferativa diffusa trattati con glucocorticoidi ad alte dosi (40-60 mg/die di prednisone per 4-6 mesi), rispetto a quelli trattati con dosaggi inferiori. At-

tualmente si raccomandano dosi elevate per periodi molto più brevi: trial recenti sul trattamento di forme gravi di LES suggeriscono una durata di 4-6 settimane. Successivamente le dosi vengono ridotte il più rapidamente possibile, in base alle condizioni cliniche, di solito fino a un dosaggio di mantenimento che varia da 5 a 10 mg/die di prednisone o equivalenti, oppure da 10 a 20 mg a giorni alterni. La maggior parte dei pazienti che presentano un episodio di lupus grave necessita di molti anni di terapia di mantenimento con glucocorticoidi a basse dosi, che possono essere aumentate per prevenire o trattare le riacutizzazioni. È consigliabile effettuare frequenti tentativi di ridurre gradualmente i glucocorticoidi, poiché praticamente tutti i pazienti vanno incontro a effetti avversi importanti (Tab. 313-5). Studi prospettici controllati su pazienti con nefrite lupica attiva hanno rilevato che la somministrazione di alte dosi di glucocorticoidi (1000 mg/die di metilprednisolone per 3 giorni) per via endovenosa, rispetto alla somministrazione orale quotidiana, abbrevia il tempo di miglioramento massimo di alcune settimane, ma non conduce a una migliore funzione renale. È divenuta pratica comune iniziare la terapia per il LES attivo potenzialmente letale con boli di glucocorticoidi ad alte dosi per via endovenosa, in base a studi effettuati sulla nefrite lupica. Questo approccio deve essere subordinato ad attente valutazioni della eventuale presenza di patologie influenzate negativamente dai glucocorticoidi, come infezioni, iperglicemia, ipertensione, osteoporosi ecc.

Per il trattamento delle forme gravi di LES sono raccomandati gli agenti citotossici/immunosoppressivi, in aggiunta ai glucocorticoidi. Quasi tutti i trial prospettici controllati in cui venivano utilizzati agenti citotossici sono stati condotti in pazienti con nefrite lupica, e sempre in associazione con glucocorticoidi. Pertanto, le raccomandazioni che seguono si applicano al trattamento della nefrite, mentre vi sono scarse informazioni sull'efficacia del micofenolato mofetil in altre forme di LES. La ciclofosfamide (un agente alchilante) o il micofenolato mofetil (un inibitore relativamente linfocito-specifico dell'inosina monofosfatasi e, quindi, della sintesi delle purine) costituiscono entrambi una scelta accettabile per l'induzione di un miglioramento nei pazienti gravemente compromessi; l'azatioprina (un analogo purinico e antimetabolita ciclo-specifico) può essere efficace, ma influisce più lentamente sulla risposta. Nei pazienti la cui biopsia renale rileva una patologia di grado III o IV ISN il trattamento precoce con associazioni di glucocorticoidi e ciclofosfamide riduce la progressione verso la malattia renale terminale (ESRD) e migliora la sopravvivenza. Studi a breve termine con glucocorticoidi più micofenolato mofetil dimostrano che questo regime terapeutico è più sicuro e non inferiore alla ciclofosfamide nell'indurre un miglioramento, e che il micofenolato (o l'azatioprina) è più sicuro della ciclofosfamide nel mantenere il miglioramento dopo una fase d'induzione di 6 mesi. Se viene usata la ciclofosfamide, la dose raccomandata è di 500-750 mg/m^2 e.v., una volta al mese per 3-6 mesi, dopo di che si sospende e si introduce il micofenolato o l'azatioprina. L'incidenza di insufficienza ovarica, un effetto comune della terapia con ciclofosfamide, può essere ridotta grazie a un trattamento con un agonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine prima di ogni somministrazione di ciclofosfamide. Alcuni studi europei hanno indicato che la ciclofosfamide alla dose totale di 500 mg ogni 2 settimane per 6 volte, è efficace quanto le dosi più elevate e le terapie più prolungate sopra citate, in un periodo di 5-7 anni. La grande maggioranza dei pazienti osservati era caucasica; non è chiaro se i dati possano essere applicati a tutta la popolazione degli Stati Uniti. La risposta alla ciclofosfamide e al micofenolato inizia da 3 a 16 settimane dopo l'inizio della terapia, mentre la risposta ai glucocorticoidi può manifestarsi entro 24 ore. La risposta al trattamento è improbabile nei pazienti con livelli sierici elevati di creatinina [per es., ≥ 265 μmol/l (≥ 3 mg/dl)] per molti mesi e alti indici di cronicità alla biopsia renale. Per quanto riguarda l'efficacia del micofenolato rispetto alla ciclofosfamide, la maggior parte degli studi sul primo farmaco sono stati di breve durata (<5 anni). Tali dati sono utili ma possono non descrivere adeguatamente l'utilità complessiva di questo approccio terapeutico, dato che la ciclofosfamide, paragonata ai soli glucocorticoidi, riduce la ESRD, e questa variazione può essere individuata nelle coorti in studio dopo circa 5 anni dall'inizio della terapia. Esistono opinioni controverse sulla durata della terapia con ciclofosfamide. Vi sono dati a favore del trattamento; 1) una volta al mese e.v. per 6 mesi, seguito da altri 2 anni di somministrazioni trimestrali; 2) per 12 settimane, seguito da azatioprina; 3) per 6 mesi, seguito da azatioprina o micofenolato. In generale, la ciclofosfamide può essere sospesa quando è chiaro che il paziente sta migliorando; le probabilità di riacutizzazione sono ridotte proseguendo la terapia con uno dei farmaci citotossici/immunosoppressivi sopra citati. La risposta della nefrite lupica alla ciclofosfamide e ai glucocorticoidi è migliore nei caucasici che negli afroamericani. Il micofenolato può costituire una scelta migliore per questi ultimi, ma è necessario attendere i risultati degli studi a lungo termine prima che queste raccomandazioni possano essere convalidate. Gli effetti avversi che più probabilmente influiscono su una scelta contraria del paziente all'uso della ciclofosfamide sono rappresentati dal tasso elevato di insufficienza ovarica o testicolare con dosaggi crescenti cumulativi, dalla nausea e del malessere che accompagnano spesso ciascuna somministrazione endovenosa, nonché dall'alopecia e dalle frequenti infezioni.

Poiché la terapia a base di glucocorticoidi più ciclofosfamide ha molti effetti avversi ed è spesso sgradita ai pazienti, sono state svolte ricerche per individuare terapie differenti e meno tossiche; ciò ha portato ai recenti studi sull'uso del micofenolato. L'azatioprina, un antagonista purinico, aggiunta ai glucocorticoidi, riduce il numero di riacutizzazioni del LES e consente di diminuire il dosaggio di mantenimento necessario di glucocorticoidi, oltre a prolungare il miglioramento indotto da trattamenti ad azione più rapida (glucocorticoidi più micofenolato o ciclofosfamide). I pazienti omozigoti per il deficit dell'enzima TMPT (tiopurina metiltrasferasi), necessario per metabolizzare la 6-mercaptopurina derivata dall'azatioprina, non dovrebbero assumere azatioprina a causa dell'aumento del rischio di soppressione midollare. Per via orale, l'azatioprina somministrata una volta al giorno presenta minori effetti avversi rispetto alla ciclofosfamide. Un buon miglioramento si osserva in circa l'80% dei pazienti con nefrite lupica trattati con ciclofosfamide o micofenolato dopo 1-2 anni di follow-up. Tuttavia, almeno il 50% di questi soggetti presenta attacchi di nefrite nel corso dei 5 anni successivi, ed è necessario un nuovo trattamento. Il clorambucile è un agente alchilante che può sostituire la ciclofosfamide; tuttavia, aumenta il rischio di soppressione midollare. Il metotrexato, un antagonista dell'acido folinico, può svolgere un ruolo nel trattamento dell'artrite e della dermatite, ma probabilmente non è altrettanto efficace in caso di malattia potenzialmente letale. È attualmente in corso di valutazione l'efficacia della leflunomide, un antagonista pirimidinico relativamente specifico per i linfociti, il cui uso è autorizzato per l'artrite reumatoide. La ciclosporina, che inibisce la produzione di IL-2 e la funzione dei linfociti T, non è stata ancora studiata in studi prospettici controllati nel LES, ma viene comunque utilizzata da alcuni clinici. Data la sua potenziale nefrotossicità, ma assenza di tossicità midollare, l'Autore la somministra (alla dose di 3-5 mg/kg/die per os) ai pazienti con citopenia da LES resistente agli steroidi o ai soggetti steroido-resistenti che hanno sviluppato soppressione midollare in seguito a terapia con gli agenti citotossici standard.

È importante notare che sono scarsi, se non del tutto assenti, gli studi prospettici randomizzati e controllati sugli agenti attivi in forme potenzialmente letali di LES che non includano la nefrite. Pertanto, l'uso di glucocorticoidi più ciclofosfamide o micofenolato in altre patologie che mettono a rischio la vita del paziente è basato sugli studi effettuati in soggetti con nefrite lupica.

CONDIZIONI PARTICOLARI NEL LES CHE POSSONO RICHIEDERE TERAPIE AGGIUNTIVE O DIFFERENTI **Lupus e gravidanza** Nei pazienti affetti da LES, uomini e donne, la fertilità è probabilmente nella norma. Tuttavia, il tasso di aborti spontanei è aumentato di circa 2-3 volte. La mortalità fetale è più elevata nelle madri con malattia altamente attiva, anticorpi anti-fosfolipidi e/o nefrite. È possibile ottenere la soppressione dell'attività di malattia somministrando glucocorticoidi sistemici. Un enzima placentare, la 11β-deidrogenasi, inattiva i glucocorticoidi; è più efficace nell'inattivare il prednisone e il prednisolone rispetto ai glucocorticoidi fluorurati desametasone e betametasone. Pertanto, il LES materno va tenuto sotto controllo con prednisone/prednisolone alle dosi minime efficaci per il periodo più breve possibile. I possibili effetti avversi dell'esposizione prenatale ai glucocorticoidi (soprattutto betametasone) sul neonato consistono in basso peso alla nascita, anomalie dello sviluppo del SNC e predisposizione alla sindrome metabolica in età adulta. Nelle pazienti con aPL (riscontrati in almeno due occasioni) e precedenti aborti spontanei, è stato dimostrato in studi prospettici controllati che il trattamento con eparina (standard o a basso peso molecolare) più acido acetilsalicilico a basse dosi aumenta significativamente la percentuale di nati vivi. Un problema aggiuntivo per il feto può essere la presenza di anticorpi anti-Ro, talvolta associati a lupus neonatale con rash e blocco cardiaco congenito. Poiché quest'ultimo è potenzialmente letale, la presenza di anti-Ro richiede un attento monitoraggio della frequenza cardiaca, con possibilità di un rapido intervento (possibilmente il parto) nel caso insorga sofferenza fetale. Le donne affette da LES di solito tollerano la gravidanza senza riacutizzazioni della malattia. Tuttavia, una piccola percentuale sviluppa attacchi gravi, che richiedono una terapia aggressiva con glucocorticoidi o parto anticipato. Gli esiti materni sfavorevoli sono più frequenti nelle donne con nefrite attiva o danno d'organo irreversibile a livello renale, cerebrale o cardiaco.

Lupus e sindrome da anticorpi antifosfolipidi I pazienti affetti da LES con trombosi arteriose o venose e/o aborti spontanei ripetuti, e almeno due test positivi per aPL, presentano la sindrome da anticorpi antifosfolipidi e devono essere sottoposti a terapia anticoagulante a lungo termine. Si raccomanda il raggiungimento di un valore di INR (*international normalized ratio*) di 2-2,5 per i pazienti con un solo episodio di trombosi venosa; l'obiettivo è un INR di 3-3,5 per i pazienti con trombosi ricorrenti o trombosi arteriosa, soprattutto a livello del SNC. Le raccomandazioni sono basate su studi retrospettivi e prospettici sugli eventi trombotici post-trattamento e gli effetti avversi della terapia anticoagulante.

Crisi trombotiche microvascolari (porpora trombotica trombocitopenica, sindrome uremico-emolitica) Questa sindrome, caratterizzata da emolisi, trombocitopenia e trombosi microvascolare nel rene, nel cervello e in altri tessuti, comporta un'elevata mortalità e si osserva più comunemente in soggetti giovani con nefrite lupica. I test di laboratorio più utili consistono nell'identificazione di schistociti su strisci di sangue periferico e di livelli sierici elevati di lattato deidrogenasi. La plasmaferesi o il *plasma exchange* di solito salva la vita al paziente, mentre non vi sono evidenze che i farmaci citotossici siano efficaci.

Dermatite lupica I pazienti affetti da qualsiasi forma di dermatite lupica dovrebbero ridurre al minimo l'esposizione ai raggi ultravioletti, utilizzando in-

dumenti appropriati e creme solari con fattore di protezione di almeno 15. Glucocorticoidi per via topica e antimalarici (come l'idrossiclorochina) sono efficaci nel ridurre la gravità delle lesioni nella maggior parte dei pazienti e sono relativamente sicuri. Il trattamento sistemico con acido retinoico è una strategia utile per i pazienti che mostrano un miglioramento inadeguato con glucocorticoidi topici e antimalarici; gli effetti avversi sono potenzialmente gravi, in particolare per quanto riguarda le anomalie fetali, e negli Stati Uniti esistono norme rigorose per la denuncia. Le dermatiti estese pruriginose, bollose o ulcerative di solito migliorano rapidamente con la somministrazione di glucocorticoidi per via sistemica; la riduzione graduale del dosaggio può essere accompagnata da riacutizzazione delle lesioni e richiede l'uso di un secondo farmaco, come l'idrossiclorochina, i retinoidi o agenti citotossici come metotrexato o azatioprina. Nella dermatite lupica resistente alla terapia sono stati segnalati successi terapeutici con tacrolimus per via topica (da usare con cautela per il possibile aumento del rischio di neoplasie maligne) o con dapsone o talidomide per via sistemica (l'estremo pericolo di deformità fetali da talidomide richiede, negli Stati Uniti, l'autorizzazione e la supervisione di chi fornisce il farmaco).

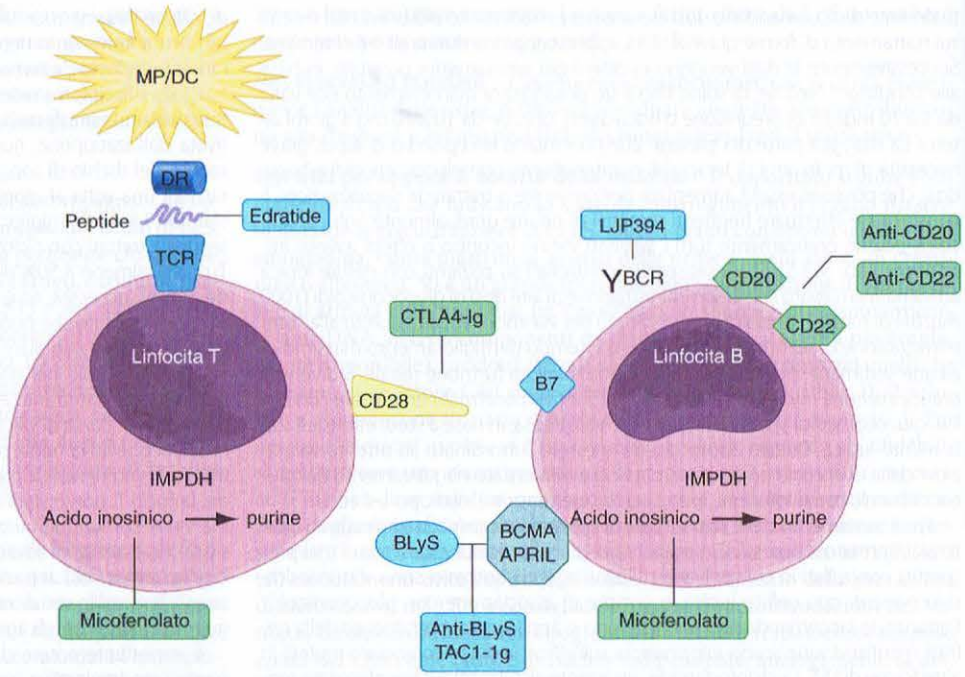


FIGURA 313-3 Terapie sperimentali per il LES nei trial clinici (2006). *I riquadri verdi* indicano interventi autorizzati dalla FDA degli Stati Uniti per la terapia di malattie diverse dal LES. *I riquadri blu* indicano prodotti sperimentali non ancora autorizzati per nessuna malattia. APRIL, un ligando inducente proliferazione; BCMA, antigene di maturazione dei linfociti B; BCR, recettore dei linfociti B; BLys, stimolatore dei linfociti B; CTLA4, antigene dei linfociti T citotossici; DR, molecola antigenica leucocitaria umana; IMPDH, inosina monofosfato deidrogenasi; MP/DC, cellula dendritica/macrofago; TCR, recettore dei linfociti T.

TERAPIE PREVENTIVE La prevenzione delle complicanze del LES e della sua terapia comprende l'esecuzione di un programma vaccinale appropriato (nei pazienti con LES è stata studiata la somministrazione di vaccini contro influenza e pneumococco; le percentuali di riacutizzazione sono simili a quelle dei pazienti trattati con placebo), oltre alla soppressione delle infezioni ricorrenti delle vie urinarie. Inoltre, nella maggior parte dei pazienti che probabilmente richiederanno una terapia a lungo termine con glucocorticoidi e/o che presentano altri fattori predisponenti vanno avviate strategie per la prevenzione dell'osteoporosi. Sono raccomandati anche il controllo dell'ipertensione e appropriate strategie preventive per l'aterosclerosi, che comprendono il monitoraggio e il trattamento delle dislipidemie, dell'iperglicemia e dell'obesità.

TERAPIE SPERIMENTALI Nella **figura 313-3** sono illustrati i bersagli di diversi agenti biologici di recente introduzione e del micofenolato, tutti in corso di sperimentazione clinica. La maggior parte delle strategie è indirizzata ai linfociti T o B, in particolare a quelli che vanno incontro ad attivazione piuttosto che all'intera popolazione cellulare. Alcune terapie, come indicato nei riquadri verdi, sono autorizzate dalla FDA (Food and Drug Administration) degli Stati Uniti per l'impiego in patologie diverse dal LES. In vari studi sono state impiegate un'energica immunosoppressione con ciclofosfamide ad alte dosi più strategie anti-linfociti T, con recupero mediante trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe per il trattamento del LES grave e refrattario. Una segnalazione recente ha documentato una mortalità stimata nell'arco di 5 anni pari al 15% e una remissione prolungata della malattia nel 50% dei pazienti. Si auspica che nella prossima edizione di questo volume, sulla base di alcune di queste strategie, sarà possibile consigliare approcci terapeutici più efficaci e meno tossici.

ESITI CLINICI, PROGNOSI E SOPRAVVIVENZA

La sopravvivenza dei pazienti affetti da LES negli Stati Uniti, in Canada, in Europa e in Cina è, approssimativamente, del 95% a 5 anni, del 90% a 10 anni e del 78% a 20 anni. Negli Stati Uniti gli afroamericani e gli ispanici meticci hanno una prognosi peggiore dei caucasici, mentre ciò non si osserva negli africani che vivono in Africa e negli ispano-americani di origine portoricana. Non è nota l'importanza relativa delle mescolanze genetiche e delle differenze ambientali che rendono conto delle diversità etniche. Nelle società in cui un'assistenza medica moderna (e la possibilità di trapianto d'organo) è disponibile solo a pagamento, le terapie a base di glucocorticoidi sono abitualmente le uniche accessibili per il lupus grave; la prognosi è peggiore che nei Paesi sviluppati. Una prognosi sfavorevole (circa 50% di mortalità entro 10 anni) è associata, nella maggior parte delle casistiche, alla presenza, al momento della diagnosi, di elevati livelli sierici di creatinina [>124 µmol/l (>1,4 mg/dl)], ipertensione, sindrome nefrosica (proteinuria delle 24 ore >2,6 g), anemia [emoglobina <124 g/l (<12, 4 g/dl)], ipoalbuminemia, ipocomplementemia, aPL, sesso maschile e appartenenza a particolari gruppi etnici (afroamericani, ispanici e meticci). I dati riguardanti gli esiti clinici nei pazienti con LES sottoposti a trapianto renale sono eterogenei: in alcune casistiche si evidenzia una frequenza di rigetto due volte superiore rispetto ai pazienti con nefropatia terminale da altre cause, mentre in altre non si rileva alcuna differenza. La sopravvivenza globale è equiparabile (85% a 2 anni). La nefrite lupica si manifesta in circa il 10% dei reni trapiantati. Nei pazienti affetti da LES è comune la disabilità dovuta principalmente ad astenia cronica, artrite e dolori, oltre alla patologia renale. Fino al 25% dei pazienti può andare incontro a remissioni, talvolta della durata di alcuni anni, ma raramente permanenti. Le cause principali di morte nei primi 10 anni sono l'attività sistemica della malattia, l'insufficienza renale e le infezioni; successivamente, la causa più frequente è l'insorgenza di eventi tromboembolici.

LUPUS DA FARMACI

Si tratta di una sindrome caratterizzata da positività degli ANA, associata a sintomi quali febbre, malessere, artrite o artralgie/mialgie intense, sierosite e/o rash. La sindrome compare nel corso della terapia con alcuni farmaci e agenti biologici, è predominante nei caucasici, ha una minore predilezione per il sesso femminile rispetto al LES, coinvolge raramente il rene o l'encefalo, è raramente associata ad anticorpi anti-dsDNA (mentre sono comunemente presenti anticorpi anti-istoni) e di solito si risolve nell'arco di alcune settimane dopo la sospensione del farmaco responsabile. L'elenco delle sostanze che possono indurre una patologia lupus-simile è lungo. Tra le cause più frequenti vi sono gli antiaritmici procainamide, disopiramide e propafenone, l'antipertensivo idralazina, numerosi ACE-inibitori e β-bloccanti, l'antitiroideo propiltiouracile, gli antipsicotici clorpromazina e litio, gli anticonvulsivanti carbamazepina e fenitoina, gli antibiotici isoniazide, minociclina e macrodantin, l'antireumatico sulfasalazina, il diuretico idroclorotiazide, gli ipolipemizzanti lovastatina e simvastatina e, infine, gli interferoni e gli inibitori del TNF. Generalmente, gli ANA compaiono prima dei sintomi; tuttavia, molti dei farmaci sopra menzionati ne inducono la produzione in pazienti che non svilupperanno mai la sintomatologia del lupus da farmaci. È opportuno eseguire un test per gli ANA al primo accenno di sintomi e utilizzare i risultati degli esami per decidere se sospendere la somministrazione del farmaco sospetto.

BIBLIOGRAFIA

DOOLEY MA, GINZLER EM: Newer therapeutic approaches for SLE: Immunosuppressive agents. Rheum Dis Clin North Am 32:91, 2006

KASITANON N et al: Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. Medicine (Baltimore) 85:147, 2006

KRISHNAN S et al: Autoimmunity in systemic lupus erythematosus: Integrating genes and biology. Semin Immunol 18:230, 2006

WALLACE DJ, HAHN BH (eds): *Dubois' Lupus Erythematosus*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006

314 Artrite reumatoide

Peter E. Lipsky

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia sistemica cronica a eziologia sconosciuta. La malattia è caratterizzata da diverse manifestazioni sistemiche, ma il quadro tipico dell'AR conclamata è rappresentato da una sinovite infiammatoria persistente che interessa generalmente le articolazioni periferiche in modo simmetrico. L'elemento distintivo della malattia è costituito dall'infiammazione sinoviale che determina danno alla cartilagine, erosioni ossee e, in seguito, deformità articolari. Il decorso dell'AR, nonostante le sue potenzialità distruttive, può essere assai eterogeneo. Alcuni pazienti possono presentare semplicemente una malattia pauciarticolare di modesta entità e di breve durata con danno articolare minimo, ma nella maggior parte dei casi la malattia si manifesta con poliartrite progressiva senza fasi di remissione e con notevole deficit funzionale.

EPIDEMIOLOGIA E GENETICA

La prevalenza dell'AR è di circa lo 0,8% nella popolazione generale (range: 0,3-2,1%); le donne sono colpite circa tre volte di più dei maschi. La prevalenza aumenta con l'età e le differenze tra i due sessi diminuiscono nella popolazione più anziana. L'AR colpisce tutte le razze in tutte le parti del mondo, ma l'incidenza e la gravità sembrano essere minori nelle zone rurali dell'Africa subsahariana e tra i neri caraibici. L'insorgenza è frequente tra la quarta e la quinta decade di vita; l'80% dei pazienti sviluppa la malattia in un'età compresa tra i 35 e i 50 anni. L'incidenza dell'AR è sei volte maggiore nelle donne dai 60 ai 64 anni rispetto a quelle dai 18 ai 29. Dati recenti indicano che tale incidenza è in diminuzione. Inoltre, sembra che la gravità della malattia stia diminuendo, benché non sia chiaro se questo dato rifletta l'adozione di interventi terapeutici più incisivi.

La predisposizione genetica alla malattia è indicata da studi familiari. Per esempio, l'AR grave si riscontra con un tasso circa quattro volte superiore all'atteso nei parenti di primo grado di soggetti con malattia associata alla presenza di fattore reumatoide; circa il 10% dei pazienti con AR avrà un parente di primo grado colpito dalla malattia. Inoltre, i gemelli monozigoti hanno una probabilità quattro volte maggiore di essere concordanti per l'AR rispetto ai gemelli dizigoti, i quali presentano un rischio di sviluppare la malattia uguale a quello dei fratelli non gemelli. Solo il 15-20% dei gemelli monozigoti presenta concordanza per l'AR, il che indica che, oltre a quelli genetici, anche altri fattori rivestono un importante ruolo eziopatogenetico. Ciò nonostante, si ritiene che i fattori genetici rendano conto di circa il 60% della suscettibilità alla malattia. In particolare, il più alto rischio per la concordanza di AR è stato descritto nei gemelli che presentano due alleli HLA-DRB1, che sono associati all'artrite reumatoide. L'allele HLA-DR4 (DRB1*0401) del complesso maggiore di istocompatibilità e gli alleli correlati sono riconosciuti come maggiori fattori di rischio genetico per l'AR. Studi preliminari avevano dimostrato che addirittura il 70% dei pazienti con AR esprime HLA-DR4, rispetto al 28% dei soggetti di controllo. Questa correlazione è particolarmente marcata per i soggetti che sviluppano AR associata ad anticorpi diretti contro i polipeptidi citrullinati ciclici (*cyclic citrullinated polypeptides*, CCP). Un'associazione con l'HLA-DR4 è stata osservata in molte popolazioni, ma non in tutte. In alcuni gruppi, come gli ebrei israeliani, gli indiani asiatici e gli indiani Yakima dell'America del Nord, non vi è correlazione fra sviluppo di AR e HLA-DR4. In questi soggetti si osserva invece una correlazione fra AR e l'allele strettamente correlato HLA-DR1 (DRβ1*0101). Il termine *epitopo condiviso* viene utilizzato per identificare gli alleli HLA-β1 che sembrano conferire un aumento del rischio di AR perché possiedono aminoacidi simili nella terza regione ipervariabile del nucleo di legame peptidico della molecola. Si stima che il rischio di sviluppare AR in un soggetto portatore di DRβ1*0401 o dell'allele strettamente correlato DRβ1*0404 sia rispettivamente di 1/35 e di 1/20, mentre la presenza di entrambi gli alleli espone a un rischio ancora maggiore. In alcune popolazioni sembra mancare una chiara associazione tra gli epitopi correlati all'HLA-DR4 e l'AR. Infatti, quasi il 75% dei pazienti afroamericani con AR non è portatore di questo marker genetico. Inoltre, è stata descritta un'associazione con HLA-DR10 (DRβ1*1001) in pazienti italiani e spagnoli, con HLA-DR9 (DRβ1*0901) in pazienti cileni e con HLA-DR3 (DRβ1*0301) nelle popolazioni arabe.

Altri geni del complesso HLA-D possono conferire un'alterata suscettibilità nei confronti dell'AR. Questi comprendono porzioni della regione HLA al di fuori delle regioni codificanti delle molecole HLA-DR che aumentano il rischio. Inoltre, certi alleli HLA-DR, compresi HLA-DR5 (DRβ1*1101), HLA-DR2 (DRβ1*1501), HLA-DR3 (DRβ1*0301) e HLA-DR7 (DRβ1*0701), potrebbero conferire protezione contro lo sviluppo di AR, in quanto vengono riscontrati con frequenza inferiore nei pazienti con AR rispetto ai controlli. Una recente classificazione degli alleli HLA-β1, sulla base della sequenza della terza regione ipervariabile che codifica per una porzione della tasca di legame per il peptide, ha definito una gerarchia della suscettibilità alla malattia. Gli alleli di un gruppo che contiene una lisina in posizione 71 conferiscono il rischio più alto; gli alleli di un gruppo con un'arginina in posizione 71 trasmettono, comunque, un rischio più elevato rispetto a tutti gli altri alleli HLA-β1. È stato stimato che i geni HLA contribuiscono per circa un terzo alla suscettibilità genetica nei confronti dell'AR. Pertanto, vi contribuiscono anche geni al di fuori del complesso HLA. Analisi recenti hanno identificato come geni che favoriscono la suscettibilità all'AR, almeno in alcune popolazioni, PTPN22, una fosfatasi coinvolta nella trasmissione del segnale del recettore antigenico nei linfociti, FcRL3, una molecola che partecipa alla regolazione dell'attivazione dei linfociti B, PADI4, un enzima implicato nella conversione della citrullina ad arginina nelle proteine, e CTLA4, una molecola coinvolta nella regolazione dell'attivazione dei linfociti T. A eccezione di PADI4, questi geni sembrano anche essere associati a un aumento del rischio di insorgenza di altre malattie autoimmuni.

Non è possibile spiegare l'incidenza di AR soltanto sulla base di fattori genetici di rischio e vi sono indicazioni che fattori ambientali possano avere un ruolo eziologico nella malattia; questo concetto è sostenuto in particolare dai risultati degli studi epidemiologici in Africa, i quali hanno dimostrato l'importanza del clima e del grado di urbanizzazione nell'incidenza e nella gravità dell'AR in gruppi con simile substrato genetico. Il fumo è stato chiaramente identificato come fattore di rischio per l'AR nei soggetti che esprimono un allele di suscettibilità HLA-β1. Questi soggetti hanno un maggior rischio di sviluppare AR grave associata ad anticorpi anti-CCP.

EZIOLOGIA

La causa dell'AR rimane sconosciuta. È stato ipotizzato che l'AR possa essere una manifestazione clinica secondaria al contatto con un determinato agente infettivo in individui geneticamente predisposti e, vista la distribuzione su scala mondiale dell'AR, si ritiene che l'agente in questione sia ubiquitario. Numerosi agenti infettivi sono stati chiamati in causa, tra cui *Mycoplasma*, il virus di Epstein-Barr, il citomegalovirus, i parvovirus e il virus della rosolia, ma finora non è emersa alcuna evidenza che possa dimostrare in modo definitivo che questi o altri agenti possano essere indicati come la causa dell'AR. Il meccanismo attraverso il quale un agente infettivo potrebbe causare un'artropatia infiammatoria cronica con una distribuzione caratteristica resta sconosciuto.

ISTOPATOLOGIA E PATOGENESI

Nella sinovite reumatoide la lesione più precoce è rappresentata da un danno microvascolare e da un aumento numerico delle cellule sinoviali che rivestono la cavità articolare. La natura dell'agente causale di tale modificazione non è nota. Successivamente, l'aumento numerico delle cellule sinoviali si associa a un'infiltrazione perivascolare di leucociti mononucleati. Prima dello sviluppo dei sintomi clinici l'infiltrato perivascolare è composto in maniera predominante da cellule mieloidi, mentre nell'artrite sintomatica si possono riscontrare anche linfociti T, sebbene il loro numero non appaia correlato con la sintomatologia. Con l'evolvere della malattia, la sinovia diviene edematosa e protrude nella cavità articolare sotto forma di proiezioni villose.

L'esame in microscopia ottica evidenzia un insieme di elementi caratteristici rappresentati da iperplasia e ipertrofia delle cellule sinoviali che rivestono la cavità articolare, modificazioni vascolari focali o segmentarie con danno microvascolare, trombosi e neovascolizzazione, edema e infiltrazioni di cellule mononucleate, spesso raggruppate in aggregati intorno ai piccoli vasi (Fig. 314-1). Le cellule endoteliali della sinovia reumatoide hanno lo stesso aspetto delle venule a endotelio alto degli organi linfoidi che sono state alterate dall'esposizione alle citochine al fine di facilitare l'ingresso delle cellule nel tessuto; esse, inoltre, esprimono un aumentato numero di molecole di adesione coinvolte in questo processo. Sebbene sia caratteristico dell'AR, questo quadro anatomopatologico può essere osservato in numerose altre artriti croniche infiammatorie. Gli accumuli di cellule mononucleate possono variare sia nella composizione che nelle dimensioni. La cellula prevalente negli infiltrati è il linfocita T. I linfociti CD4+ prevalgono sui linfociti CD8+ e possono essere frequentemente osservati in prossimità di macrofagi e di cellule dendritiche HLA-DR+. Nella sinovia è stato anche riscontrato un incremento di una particolare popolazione di cellule T che esprimono la forma γδ del recettore delle cellule T; tuttavia, si tratta di una popolazione minore, il cui possibile ruolo nell'AR non è stato ancora chiarito. La popolazione predominante di cellule T nella sinovia reumatoide è quella costituita da cellule CD4+ memoria che si ritrovano prevalen-

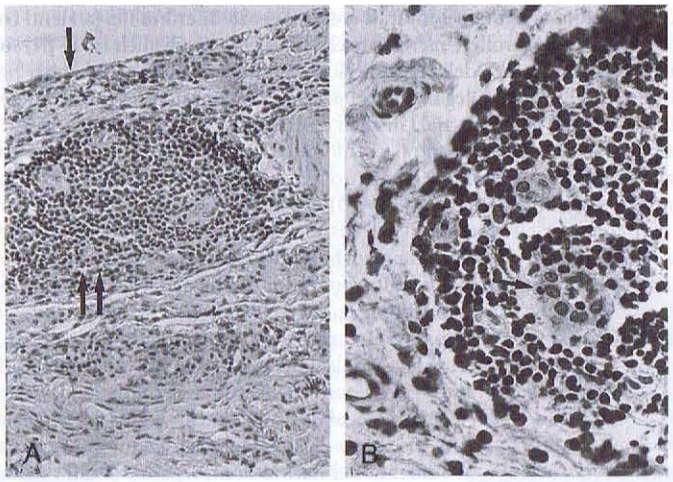


FIGURA 314-1 Quadro istologico della sinovite reumatoide. *A.* Aspetti caratteristici dell'infiammazione reumatoide, con iperplasia delle cellule sinoviali che rivestono la cavità articolare (*freccia*) e sottostanti infiltrati di cellule mononucleate (*doppia freccia*). ***B.*** A un maggiore ingrandimento, l'infiltrato risulta costituito prevalentemente da linfociti T CD4+ attorno alle venule postcapillari (*freccia*).

temente in forma di aggregati cellulari attorno alle venule postcapillari. Vi sono anche cellule T CD8+ sparse nel contesto del tessuto. Entrambe le popolazioni esprimono l'antigene di attivazione precoce CD69. Oltre all'accumulo di linfociti T, la sinovite reumatoide è anche caratterizzata da un infiltrato, numericamente variabile, di linfociti B e plasmacellule che producono anticorpi. Nella malattia avanzata si possono osservare nella sinovia, in un piccolo numero di pazienti, strutture simili ai centri germinativi propri degli organi linfoidi secondari. Sia immunoglobuline policlonali sia il fattore reumatoide sono prodotti all'interno del tessuto sinoviale, con conseguente formazione di immunocomplessi a livello locale. All'infiammazione possono contribuire anche anticorpi contro componenti del tessuto sinoviale. Dati recenti indicano che gli anticorpi anti-CCP, prodotti in ambito sinoviale, possono contribuire alla sinovite dell'AR. Nella sinovia reumatoide si osserva anche un aumento del numero di mastociti attivati; il rilascio locale del contenuto dei loro granuli può contribuire all'infiammazione. Infine, nell'AR i fibroblasti della sinovia mostrano segni di attivazione in quanto producono enzimi, come collagenasi e catepsina, che sono in grado di degradare i componenti della matrice articolare. Questi fibroblasti attivati sono particolarmente numerosi a livello della sinovia che ricopre la cartilagine e dell'interfaccia tra l'osso e la cartilagine. Nelle sedi di erosione ossea sono anche particolarmente rappresentati gli osteoclasti. Nella sinovia reumatoide si osservano anche cellule stromali mesenchimali attivate, simili a quelle presenti nel midollo osseo normale.

La sinovia reumatoide è caratterizzata dalla presenza di numerosi prodotti di secrezione dei linfociti attivati, dei macrofagi e dei fibroblasti. Si ritiene che la produzione locale di queste citochine spieghi molte delle manifestazioni istopatologiche e cliniche dell'AR. Queste molecole effettrici comprendono quelle prodotte dai linfociti T, quelle originate da cellule mieloidi attivate e quelle secrete da altri tipi cellulari della sinovia (come fibroblasti e cellule endoteliali). Sembra che queste citochine siano responsabili di molte delle manifestazioni della sinovite reumatoide, quali l'infiammazione della sinovia stessa e del liquido sinoviale, la proliferazione sinoviale, il danno osseo e cartilagineo. Inoltre, esse sono responsabili delle manifestazioni sistemiche dell'AR. Oltre a citochine che promuovono il processo infiammatorio, vengono prodotti localmente anche fattori capaci di rallentarlo; tra questi vi sono inibitori specifici dell'attività delle citochine e altre citochine, come il fattore di crescita trasformante β (*transforming growth factor* β, TGFβ), in grado di inibire molte delle manifestazioni della sinovite reumatoide (quali l'attivazione e la proliferazione delle cellule T, la differenziazione dei linfociti B e la migrazione di cellule nell'area sede di infiammazione), e che potrebbero essere coinvolte nella generazione di una popolazione di linfociti T di regolazione, come mezzo per controllare l'infiammazione.

Queste osservazioni hanno suggerito che la propagazione dell'AR sia un fenomeno immuno-mediato, anche se l'evento iniziatore non è stato ancora identificato. Una possibile ipotesi è che il processo infiammatorio tissutale sia guidato dai linfociti CD4+ che infiltrano la sinovia. Questa ipotesi è sostenuta dalle seguenti osservazioni: 1) preponderanza di linfociti T CD4+ nella sinovia; 2) aumento dei recettori solubili per l'interleuchina 2 (IL-2), un prodotto delle cellule T attivate, nel sangue e nel liquido sinoviale dei pazienti con AR; 3) miglioramento della malattia dopo rimozione di linfociti T mediante drenaggio del dotto toracico, linfaferesi periferica o soppressione farmacologica della loro proliferazione o funzione utilizzando ciclosporina, leflunomide, anticorpi monoclonali anti-CD4 non depletogeni o inibitori dell'attivazione T cellulare, come il competitore della stimolazione T CTLA-4-Ig (abatacept). Inoltre, l'associazione tra l'AR e alcuni alleli HLA-DR, le cui uniche funzioni conosciute sono quelle di contribuire alla formazione del repertorio delle cellule T CD4+ durante l'ontogenesi nel timo e di legare e presentare i peptidi antigenici alle cellule T CD4+ in periferia, rappresenta un'ulteriore evidenza del ruolo svolto dalle cellule T CD4+ nella patogenesi della malattia. Nella sinovia reumatoide i linfociti T CD4+ si differenziano in maniera predominante in cellule effettrici T_H1, producendo la citochina proinfiammatoria IFNγ, mentre sembrano incapaci di generare una sufficiente quantità di linfociti T_H2, in grado di produrre la citochina antinfiammatoria IL-4. Come risultato della crescente produzione di IFNγ, senza l'influenza modulatrice dell'IL-4, i macrofagi vengono attivati a produrre citochine proinfiammatorie come IL-1 e fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF), e aumentano anche l'espressione di molecole HLA. Il contatto diretto tra cellule T attivate e cellule mieloidi può anch'esso portare alla produzione di citochine proinfiammatorie da parte di queste ultime. Inoltre, i linfociti T esprimono in superficie molecole come CD154 (CD40 ligando) e producono tutta una varietà di citochine che promuovono la proliferazione di cellule B e la loro differenziazione in cellule producenti anticorpi; possono quindi determinare una stimolazione locale delle cellule B. La produzione di immunoglobuline e di fattore reumatoide può determinare la formazione di immunocomplessi con conseguente attivazione del complemento e l'accentuazione del processo di infiammazione in seguito alla liberazione delle anafilotossine C3a e C5a e del fattore chemiotattico C5a. Inoltre, possono essere prodotti anticorpi contro altri antigeni self, come i CCP, e questi possono contribuire alla patogenesi della malattia. L'infiammazione tissutale ricorda quella delle risposte infiammatorie croniche contro microrganismi persistenti, anche se è ormai assodato che i linfociti T che producono citochine come l'IFNγ, sono in numero minore rispetto a quanto si osserva nelle reazioni di ipersensibilità di tipo ritardato, forse a causa dell'abbondante produzione locale nella sinovia di forme reattive dell'ossigeno che possono inibire la funzione delle cellule T o l'attività di cellule di regolazione ad azione locale. Non è ancora chiaro se la persistente attività delle cellule T sia una risposta a un antigene esogeno persistente o a un autoantigene alterato come il collagene, le immunoglobuline, una delle *heat shock protein* oppure i CCP. In alternativa, vi potrebbe essere una risposta persistente contro cellule autologhe attivate, come potrebbe verificarsi, per esempio, in seguito a un'infezione cronica da virus di Epstein-Barr o in caso di una risposta persistente ad antigeni o a superantigeni esogeni presenti nel tessuto sinoviale. Infine, l'infiammazione dell'AR potrebbe riflettere uno stato di attivazione cronica delle cellule T da parte di alcuni antigeni sinoviali che cross-reagiscono con determinanti antigenici introdotti nel corso di una precedente esposizione ad antigeni esogeni o ad agenti infettivi. Il contributo fondamentale dei linfociti B al processo infiammatorio cronico è stato enfatizzato dall'osservazione che il trattamento con un anticorpo monoclonale (rituximab) contro un marker della cellula B, il CD20, determina una rapida deplezione di linfociti B, una riduzione del titolo sierico di fattore reumatoide e un parziale miglioramento dei segni e dei sintomi della malattia.

Al processo infiammatorio cronico del tessuto sinoviale si sovrappone (superandolo, talvolta, in intensità) un'infiammazione acuta nel liquido sinoviale. L'essudato sinoviale contiene più leucociti polimorfonucleati che cellule mononucleate. Svariati meccanismi possono contribuire a stimolare l'essudazione del liquido sinoviale. Gli immunocomplessi e gli anticorpi contro componenti tissutali prodotti localmente possono attivare il sistema del complemento e indurre la generazione di anafilotossine e di fattori chemiotattici. La produzione locale di chemochine e citochine con attività chemiotattica, così come di mediatori della risposta infiammatoria, quali il leucotriene B_4 e i prodotti dell'attivazione del complemento, contribuisce a richiamare neutrofili. Inoltre, numerosi di questi stessi fattori possono stimolare le cellule endoteliali delle venule postcapillari a legarsi con maggiore efficienza alle cellule circolanti. Il risultato finale è un aumentato afflusso dei leucociti polimorfonucleati nella sinovia. Mediatori vasoattivi, come l'istamina prodotta dai mastociti, che nell'AR infiltrano la sinovia, possono facilitare il passaggio di cellule infiammatorie nel liquido sinoviale. Infine, la vasodilatazione causata dalla prostaglandina E_2, prodotta localmente, può facilitare il reclutamento di cellule infiammatorie nell'area di infiammazione. Una volta raggiunto il liquido sinoviale, i leucociti polimorfonucleati possono fagocitare immunocomplessi e liberare metaboliti attivi dell'ossigeno e altri mediatori dell'infiammazione, che vanno ad aggiungersi al preesistente substrato infiammatorio. Citochine e chemochine prodotte localmente possono stimolare ulteriormente i leucociti polimorfonucleati. L'ac-

cumulo nel liquido sinoviale e nei tessuti di notevoli quantità di metaboliti dell'acido arachidonico, prodotti attraverso la via della lipo- e della ciclossigenasi, aumenta ulteriormente i fenomeni infiammatori.

I precisi meccanismi che portano alla distruzione dell'osso e della cartilagine non sono stati ancora chiariti. Il liquido sinoviale contiene numerosi enzimi potenzialmente in grado di erodere la cartilagine. Tuttavia, la distruzione maggiore si verifica in corrispondenza del contatto con la sinovia infiammata, o panno, che si allarga per ricoprire la cartilagine articolare. Questo tessuto di granulazione riccamente vascolarizzato è composto da fibroblasti in proliferazione, piccoli vasi sanguigni e un numero variabile di cellule mononucleate e produce un gran numero di enzimi di degradazione, come la collagenasi e la stromelisina, che possono facilitare il danno tissutale. L'IL-1 e il TNF svolgono un'importante attività di stimolo nei confronti delle cellule del panno in quanto favoriscono il rilascio di collagenasi e altre proteasi neutre. Queste stesse citochine attivano anche i condrociti in situ, stimolandoli a produrre enzimi proteolitici che possono degradare la cartilagine localmente e inibire la sintesi di nuove molecole della matrice. Infine, queste due citochine, insieme all'IL-6, possono contribuire alla demineralizzazione locale dell'osso contribuendo all'attivazione degli osteoclasti che si accumulano nel sito di riassorbimento. Anche la prostaglandina E_2 prodotta da fibroblasti e macrofagi può contribuire alla demineralizzazione ossea. I meccanismi comuni che determinano l'erosione ossea coinvolgono verosimilmente l'attivazione degli osteoclasti presenti in gran numero nel sito infiammatorio. Le manifestazioni sistemiche dell'AR possono essere determinate dal rilascio di molecole flogogene a livello della sinovia. Tra queste vi sono l'IL-1, il TNF e l'IL-6, che sono verosimilmente responsabili di molte delle manifestazioni sistemiche dell'AR in fase attiva (senso di malessere, astenia e aumento dei livelli plasmatici delle proteine di fase acuta). L'importanza del TNF nel determinare queste manifestazioni è sottolineata dall'immediato miglioramento dei sintomi dopo la somministrazione ai pazienti con AR di un anticorpo monoclonale diretto contro il TNF stesso o di una molecola sintetica costituita dal recettore solubile per il TNF e un frammento immunoglobulinico. Ciò si associa a un calo della produzione di altre citochine proinfiammatorie come IL-1 e IL-6. Anche altre citochine, tra cui l'IL-17, possono contribuire all'ambiente infiammatorio. Inoltre, gli immunocomplessi prodotti nella sinovia e successivamente rilasciati in circolo possono spiegare altre manifestazioni della malattia, come per esempio la vasculite sistemica.

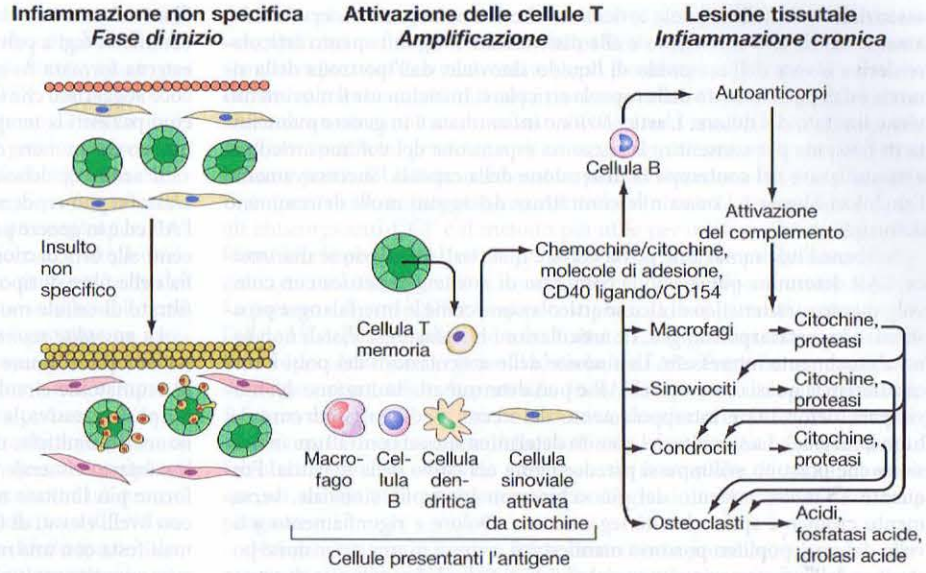


FIGURA 314-2 Progressione della sinovite reumatoide. La figura illustra l'evoluzione dei meccanismi patogenetici e le alterazioni patologiche finali coinvolte nello sviluppo della sinovite reumatoide. Gli stadi dell'artrite reumatoide sono suddivisi in 3 fasi: 1) fase di inizio, caratterizzata da un processo infiammatorio non specifico; 2) fase di amplificazione dovuta all'attivazione delle cellule T; 3) fase di infiammazione cronica e danno tissutale. Una varietà di stimoli può dar luogo alla fase iniziale di infiammazione non specifica, che può durare per un periodo protratto con sintomatologia scarsa o assente. Quando, in individui geneticamente suscettibili, avviene l'attivazione dei linfociti T memoria in risposta a una varietà di peptidi presentati dalle cellule presentanti l'antigene, si ha amplificazione del processo infiammatorio con produzione locale di fattore reumatoide e altri autoanticorpi e aumento della capacità di causare danno tissutale.

Come illustrato nella figura 314-2, l'istopatologia dell'AR evolve con il perdurare della malattia. I primi eventi sembrano essere rappresentati da una risposta infiammatoria aspecifica scatenata da stimoli tuttora sconosciuti e caratterizzata da un accumulo di macrofagi e altre cellule mononucleate nello spessore della sinovia, al di sotto del rivestimento superficiale. L'attività di queste cellule è dimostrata da un aumento delle citochine macrofagiche, tra cui TNF, IL-1β, IL-6. Successivamente si osservano attivazione e differenziazione delle cellule T CD4+ memoria, presumibilmente in risposta a peptidi antigenici presentati da una varietà di cellule presentanti l'antigene nel tessuto sinoviale. Le cellule T memoria attivate sono in grado di produrre citochine, specialmente l'IFNγ, in grado di amplificare e perpetuare la risposta infiammatoria. La presenza di cellule T attivate che esprimono CD154 (CD40-ligando) può indurre la stimolazione policlonale di cellule B e la differenziazione in cellule B memoria e plasmacellule, con conseguente produzione locale di autoanticorpi. La cascata di citochine prodotte nella sinovia attiva una varietà di cellule sinoviali dell'osso e della cartilagine, con produzione di molecole effettrici che possono causare un danno tissutale, tipico delle infiammazioni croniche. È importante sottolineare che non esiste, al momento, alcun modo di prevedere nel singolo paziente la progressione dal primo stadio infiammatorio a quello successivo; inoltre, una volta iniziato il processo, ogni tappa influenza le successive. Importanti caratteristiche di questo modello sono: 1) gli eventi patologici maggiori di questa malattia cronica variano; 2) il tempo necessario per passare da uno stadio a un altro della malattia varia da paziente a paziente; inoltre, una volta instauratasi la patologia, vi può essere la presenza concomitante di stadi diversi; 3) gli eventi patogenetici, una volta instaurati, possono cambiare in tempi diversi in ogni singolo paziente; 4) il processo è cronico e reiterativo con eventi successivi che stimolano la progressiva amplificazione del processo infiammatorio; 5) una volta che cellule T e B memoria sono state generate, la terapia antinfiammatoria e anticitochinica può sopprimere le manifestazioni di malattia, ma non prevenirne la riattivazione quando la terapia viene sospesa. Queste considerazioni hanno importanti implicazioni nella scelta del trattamento appropriato.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Esordio Caratteristicamente, l'AR è una poliartrite cronica. In circa i due terzi dei pazienti l'esordio è insidioso, con astenia, anoressia, debolezza generalizzata e vaghi sintomi muscoloscheletrici fino a quando non si rende evidente la comparsa di sinovite. I sintomi prodromici possono durare settimane o mesi ed essere di non facile diagnosi. I sintomi specifici compaiono in genere gradualmente: numerose articolazioni, specialmente quelle delle mani, dei polsi, delle ginocchia e dei piedi, vengono colpite in modo simmetrico. In circa il 10% dei soggetti l'esordio è più acuto, con la comparsa rapida di una poliartrite spesso associata a sintomi sistemici come febbre, linfoadenopatia e splenomegalia. In circa un terzo dei pazienti i sintomi possono limitarsi inizialmente a una o a poche articolazioni. Anche se in alcuni pazienti l'interessamento articolare può rimanere asimmetrico, il coinvolgimento simmetrico è certamente più caratteristico della malattia.

Segni e sintomi del coinvolgimento articolare Inizialmente il dolore, il rigonfiamento e la dolorabilità sono difficilmente localizzabili a livello delle articolazioni. La manifestazione più comune dell'AR stabilizzata è costituita dal dolore, aggravato dal movimento, a livello delle articolazioni affette: esso dipende dal coinvolgimento articolare, ma non sempre è proporzionale all'entità dell'infiammazione. Frequente è la rigidità generalizzata, in genere maggiore dopo periodi di inattività. La rigidità mattutina di durata superiore a un'ora è una caratteristica pressoché costante dell'artrite infiammatoria. È tuttavia degno di nota il fatto che la presenza di rigidità mattutina può essere un sintomo che non facilita la distinzione tra artriti croniche infiammatorie e non infiammatorie, poiché è di frequente riscontro anche in queste ultime. La maggior parte dei pazienti manifesta sintomi sistemici come astenia, facile affaticabilità, anoressia e perdita di peso. Sebbene possano esservi occasionali manifestazioni febbrili sopra i 40 °C, elevazioni della temperatura corporea superiori a 38 °C non sono abituali e suggeriscono piuttosto la presenza di affezioni intercorrenti, per esempio di tipo infettivo.

Dal punto di vista clinico, l'infiammazione sinoviale determina rigonfiamento, dolorabilità e limitazione dei movimenti. Inizialmente, l'impotenza funzionale è determinata dal dolore e dall'infiammazione e tale invalidità è una caratteristica precoce e frequente nell'AR aggressiva. Le articolazioni colpite appaiono calde, specialmente le grandi articolazioni come il ginocchio; non è invece frequente la presenza di eritema. Il dolore deriva

essenzialmente dalla capsula articolare, che è ampiamente innervata ed è assai sensibile allo stiramento e alla distensione. Il rigonfiamento articolare deriva invece dall'accumulo di liquido sinoviale, dall'ipertrofia della sinovia e dall'ispessimento della capsula articolare. Inizialmente il movimento viene limitato dal dolore. L'articolazione infiammata è in genere mantenuta in flessione per consentire la massima espansione del volume articolare e minimizzare nel contempo la distensione della capsula. Successivamente l'anchilosi fibrosa od ossea o le contratture dei tessuti molli determinano deformità stabili.

Sebbene l'infiammazione possa colpire qualsiasi articolazione diartrosica, l'AR determina più spesso la comparsa di artrite simmetrica con coinvolgimento caratteristico di alcune articolazioni, come le interfalangee prossimali e le metacarpofalangee. Le articolazioni interfalangee distali non sono abitualmente interessate. La sinovite delle articolazioni dei polsi è una caratteristica quasi costante dell'AR e può determinare limitazione dei movimenti, deformità e intrappolamento del nervo mediano (sindrome del tunnel carpale). La sinovite del gomito determina spesso contratture in flessione che possono svilupparsi precocemente nel corso della malattia. Frequente è l'interessamento del ginocchio, con ipertrofia sinoviale, versamento cronico e spesso lassità legamentosa. Dolore e rigonfiamento a livello del cavo popliteo possono manifestarsi a causa di una estensione posteriore dell'infiammazione sinoviale (cisti di Baker). Lo sviluppo di artrite all'avampiede, a livello della caviglia e delle articolazioni subtalari può rendere estremamente dolorosa la deambulazione e causare deformità. Il coinvolgimento della colonna vertebrale è di solito limitato al tratto cervicale superiore. La colonna lombare non è interessata e il dolore in questa sede non può essere attribuito a un'infiammazione reumatoide. Talvolta l'infiammazione a carico della sinovia articolare e delle borse della colonna vertebrale cervicale superiore determina una sublussazione dell'atlante, che si manifesta clinicamente con dolore a livello occipitale, ma raramente può determinare anche compressione del midollo spinale.

Con il persistere dell'infiammazione si manifestano deformità articolari caratteristiche. Queste possono essere determinate da una varietà di eventi patologici, tra cui lassità dei tessuti molli di supporto, distruzione o indebolimento dei legamenti, dei tendini o della capsula articolare, distruzione della cartilagine, sbilanciamento della trazione muscolare e vizi di posizione nei movimenti delle articolazioni colpite. Deformità caratteristiche a carico della mano sono: 1) deviazione radiale del polso con deviazione ulnare delle dita, spesso associata a sublussazione palmare delle falangi prossimali (deformità a "Z"); 2) iperestensione delle articolazioni interfalangee prossimali con flessione compensatoria delle interfalangee distali (deformità "a collo di cigno"); 3) deformazione in flessione delle articolazioni interfalangee prossimali accompagnata da estensione delle interfalangee distali (deformità a boutonnière); 4) iperestensione della prima interfalangea con flessione della prima metacarpofalangea, con conseguente perdita di mobilità e limitazione dei movimenti del pollice e incapacità di compiere movimenti di "pizzicotto". Deformità caratteristiche possono inoltre svilupparsi a livello dei piedi, con rotazione del retropiede (articolazione subtalare), sublussazione plantare delle teste metatarsali, allargamento dell'avampiede, alluce valgo e deviazione laterale con sublussazione dorsale dell'alluce. Nelle fasi più tardive della malattia, l'invalidità è dovuta principalmente al danno strutturale delle componenti articolari.

Manifestazioni extrarticolari L'AR è una malattia sistemica che presenta varie manifestazioni extrarticolari. Si stima che fino al 40% dei pazienti possa presentare manifestazioni extrarticolari, che si rivelano gravi in circa il 15% dei casi. Occasionalmente, i fenomeni extrarticolari possono costituire l'aspetto più evidente dell'attività della malattia e causare disturbi che richiedono un trattamento specifico. Di regola tali manifestazioni si verificano in individui con titoli elevati di autoanticorpi contro la porzione Fc delle immunoglobuline G (fattore reumatoide) o con anticorpi anti-CCP. Benché il numero di pazienti con gravi manifestazioni extrarticolari sembri in calo, questi soggetti presentano una mortalità superiore rispetto agli altri individui affetti da AR e agli individui sani di pari età.

I *noduli reumatoidi* si possono sviluppare sino nel 20-30% dei pazienti con AR. Sono in genere localizzati a livello delle strutture periarticolari, delle superfici estensorie o di altre aree soggette a pressione meccanica, ma possono presentarsi anche in altri distretti come pleura e meningi. Le localizzazioni più comuni sono rappresentate dalla borsa dell'olecrano, dall'ulna prossimale, dal tendine di Achille e dall'occipite. Le dimensioni e la consistenza dei noduli sono variabili. Essi raramente sono sintomatici, ma talvolta possono rompersi per effetto di traumi o infettarsi. I noduli sono presenti quasi esclusivamente in individui con fattore reumatoide circolante. Dal punto di vista istologico, i noduli reumatoidi sono costituiti da una zona centrale di materiale necrotico che comprende fibrille di collagene, altri filamenti non correlati al collagene e detriti cellulari, una zona intermedia con macrofagi a palizzata che esprimono antigeni HLA-DR e una zona più esterna formata da tessuto di granulazione. L'esame di noduli in fase precoce suggerisce che l'evento iniziale possa essere una vasculite focale. In alcuni pazienti la terapia con metotrexato può portare a un aumento drammatico del numero dei noduli.

Il senso di debolezza e l'atrofia dei muscoli scheletrici sono comuni. L'atrofia può rendersi evidente entro alcune settimane dall'insorgenza dell'AR ed è in genere particolarmente appariscente nei gruppi muscolari adiacenti alle articolazioni interessate. La biopsia muscolare dimostra un'atrofia delle fibre di tipo II e una necrosi delle fibre muscolari con o senza infiltrato di cellule mononucleate.

La *vasculite reumatoide* (vedi Cap. 319) può interessare qualsiasi organo ed è più comune nei pazienti con AR grave e con titoli elevati di fattore reumatoide circolante; è molto rara negli afroamericani. Nella sua forma più aggressiva, la vasculite reumatoide può causare polineuropatia e mononeuriti multiple, ulcere cutanee con necrosi del derma, gangrena digitale e infarto viscerale. Forme così diffuse di vasculite sono molto rare, ma le forme più limitate non sono infrequenti, soprattutto nei pazienti bianchi con livelli elevati di fattore reumatoide. Una malattia neurovascolare che si manifesta con una neuropatia sensitiva distale di entità modesta o con una mononeurite multipla può costituire talvolta l'unica manifestazione di vasculite. La vasculite cutanea si presenta di solito sotto forma di piccole macchie brunastre, raggruppate nei letti o nelle pieghe ungueali, e nei polpastrelli delle dita. Talvolta possono verificarsi ulcerazioni ischemiche di maggiori dimensioni, specialmente a carico delle estremità inferiori. Sono stati descritti casi di infarto del miocardio, secondari a vasculite reumatoide; analogamente, sono stati segnalati casi di coinvolgimento vasculitico dei polmoni, dell'intestino, del fegato, della milza, del pancreas, dei linfonodi e dei testicoli. È assai rara, invece, la vasculite renale.

Le *manifestazioni pleuropolmonari*, più comuni nei soggetti di sesso maschile, comprendono la pleurite, la fibrosi interstiziale, i noduli pleuropolmonari, la polmonite e l'arterite. Il riscontro di pleurite è frequente all'esame autoptico, mentre è raro che la malattia si renda sintomatica durante la vita. Di solito, in assenza di infezione, il liquido pleurico contiene basse concentrazioni di glucosio. Anche i livelli di fattori del complemento nel liquido pleurico sono più bassi di quelli sierici, in rapporto alla concentrazione proteica totale dei due liquidi biologici. La fibrosi polmonare può determinare un'alterazione delle capacità di diffusione a livello polmonare. I noduli polmonari possono essere singoli o raggruppati; quando compaiono in individui con pneumoconiosi, può insorgere un processo fibrotico nodulare diffuso (sindrome di Caplan). Talvolta i noduli polmonari possono escavarsi, determinando l'insorgenza di un pneumotorace o di fistole broncopleuriche. L'insorgenza di ipertensione polmonare secondaria a occlusione dei vasi polmonari è rara. Oltre all'interessamento pleuropolmonare, si può verificare un'ostruzione delle alte vie respiratorie dovuta ad artrite cricoaritenoidea o a noduli laringei.

Patologie cardiache clinicamente evidenti attribuibili alla malattia reumatoide sono state tradizionalmente ritenute rare; tuttavia, all'esame autoptico si riscontra la presenza di pericardite asintomatica nel 50% dei casi. Il versamento pericardico contiene una bassa concentrazione di glucosio e spesso si associa a versamento pleurico. Anche se la pericardite è di solito asintomatica, in casi eccezionali è stato osservato tamponamento cardiaco che ha causato l'exitus. Può inoltre svilupparsi una pericardite costrittiva cronica. Più recentemente, è stato messo in relazione con l'AR un aumento dell'incidenza di scompenso cardiaco congestizio e di decessi dovuti a patologia cardiovascolare. Ciò è correlato al livello di attività della malattia e il rischio può essere ridotto con un'appropriata terapia antinfiammatoria.

Neuropatie periferiche possono manifestarsi in seguito a vasculiti, mentre l'AR tende a risparmiare il sistema nervoso centrale. *Manifestazioni neurologiche* possono anche derivare da sublussazioni atlanto-assiali o mediocervicali. Neuropatie da intrappolamento a carico del nervo mediano, dell'ulnare, del radiale (branca interossea) o del tibiale anteriore possono essere causate da lesioni al nervo secondarie a una sinovite proliferativa o a deformità articolare.

L'artrite reumatoide interessa l'*occhio* in meno dell'1% dei casi. Gli individui affetti presentano in genere una malattia di lunga durata, caratterizzata dallo sviluppo di noduli. Le due manifestazioni principali sono rappresentate dall'episclerite, in genere transitoria e di modesta entità, e dalla sclerite, che interessa le regioni più profonde dell'occhio e rappresenta un processo infiammatorio più grave. Istologicamente la lesione è simile a quella di un nodulo reumatoide e può determinare ispessimento e perforazione del globo (scleromalacia perforans). Il 15-20% dei pazienti con AR può sviluppare la sindrome di Sjögren, con conseguente cheratocongiuntivite secca.

La *sindrome di Felty* è costituita da un'AR cronica associata a splenomegalia, neutropenia e, occasionalmente, ad anemia e trombocitopenia. È particolarmente frequente in soggetti con malattia di lunga durata; questi pazienti presentano spesso livelli elevati di fattore reumatoide, noduli sottocutanei e altri segni di interessamento sistemico. La sindrome di Felty è molto rara nei soggetti afroamericani. La sindrome di Felty può insorgere dopo che il processo infiammatorio a carico delle articolazioni è regredito. Sono frequentemente presenti immunocomplessi circolanti e vi può essere consumo di complemento. La leucopenia è determinata da una neutropenia selettiva con conta dei leucociti polimorfonucleati inferiore a 1500/μl e talvolta anche a 1000/μl. L'esame del midollo dimostra in genere una modesta ipercellularità con scarsità di neutrofili maturi. Tuttavia, il midollo può anche apparire normale, iperattivo o ipoattivo; talvolta è presente un arresto maturativo. L'ipersplenismo è stato indicato tra le cause possibili di leucopenia, ma il riscontro di splenomegalia non è costante e non sempre la splenectomia corregge l'anomalia. Alla granulocitopenia può contribuire la marginazione dei granulociti causata dalla presenza di anticorpi contro di essi, dall'attivazione del complemento o dal legame con immunocomplessi. In genere, nei pazienti con sindrome di Felty e neutropenia vi è un'aumentata frequenza di infezioni; ciò può essere dovuto, oltre che a un difetto numerico dei leucociti polimorfonucleati, anche a un loro difetto funzionale.

È comune l'*osteoporosi* secondaria all'interessamento reumatoide, che può essere aggravata dalla terapia cortisonica. Anche se utilizzati a basse dosi, i glucocorticoidi possono causare una diminuzione significativa della massa ossea, specialmente nelle fasi precoci del trattamento. L'osteopenia può coinvolgere sia segmenti ossei iuxtarticolari sia ossa lunghe, anche in segmenti non contigui alle articolazioni interessate. L'AR è associata a una modesta diminuzione della massa ossea media e a un discreto aumento del rischio di fratture. La diminuzione di massa ossea è direttamente proporzionale alla limitazione funzionale e all'attività del processo infiammatorio, specie nelle fasi precoci della malattia.

L'AR è associata ad aumentata incidenza di linfomi, specialmente il linfoma B a grandi cellule. È importante notare che questo si osserva specialmente in pazienti con patologia infiammatoria persistente.

Artrite reumatoide negli anziani L'incidenza dell'AR continua ad aumentare oltre i 60 anni di età. È stato ipotizzato che l'esordio dell'AR nel corso della vecchiaia sia associato a una prognosi peggiore, come documentato da una maggiore durata della fase attiva di malattia, da una maggiore frequenza delle manifestazioni sistemiche e delle lesioni radiologiche e da un più rapido declino funzionale. La forma aggressiva è per lo più circoscritta a quei pazienti con alti titoli di fattore reumatoide, mentre i soggetti anziani che sviluppano AR in assenza di fattore reumatoide (sieronegativi) generalmente presentano una malattia meno grave e spesso a risoluzione spontanea.

DATI DI LABORATORIO

Non esistono test specifici per la diagnosi di AR; tuttavia, il fattore reumatoide – che rappresenta in effetti un gruppo di autoanticorpi che reagiscono con il frammento Fc delle IgG – è presente in più dei due terzi dei pazienti adulti affetti dalla malattia ed è stato tradizionalmente utilizzato per la valutazione dei pazienti con AR. I test più comunemente utilizzati servono per lo più a dimostrare fattori reumatoidi di classe IgM. La presenza di fattore reumatoide non è specifica per l'AR, poiché esso viene riscontrato anche nel 5% dei soggetti sani. La frequenza del fattore reumatoide nella popolazione generale aumenta con l'età: il 10-20% dei soggetti di età superiore a 65 anni presenta un test positivo. Inoltre, numerose condizioni patologiche, oltre all'AR, si associano alla presenza di fattore reumatoide; queste comprendono il LES, la sindrome di Sjögren, le malattie epatiche croniche, la sarcoidosi, la fibrosi polmonare interstiziale, la mononucleosi infettiva, l'epatite B, la tubercolosi, la lebbra, la sifilide, l'endocardite batterica subacuta, la leishmaniosi viscerale, la schistosomiasi e la malaria. Il fattore reumatoide può anche comparire transitoriamente in soggetti normali dopo vaccinazioni o trasfusioni e può essere presente anche nei parenti dei soggetti con AR.

La presenza del fattore reumatoide non è sufficiente per porre diagnosi di AR, dato che il valore predittivo della presenza del fattore reumatode per la diagnosi di AR è scarso. Infatti, nell'ambito di soggetti non selezionati con fattore reumatoide positivo, meno di un terzo è in realtà affetto da AR. Il test non è pertanto utile nello screening. Il riscontro del fattore reumatoide può avere un significato prognostico, poiché pazienti con titolo elevato tendono a presentare una malattia più grave e progressiva con manifestazioni extrarticolari associate. Il fattore reumatoide è di regola presente nei pazienti con noduli o vasculite. In sintesi, un test per la presenza di fattore reumatoide può essere impiegato per confermare la diagnosi negli individui con presentazione clinica suggestiva e, in presenza di un titolo elevato, può essere utile nell'individuare i pazienti a rischio di grave malattia sistemica.

Anche gli anticorpi diretti contro i CCP (definiti anti-CCP) possono essere utilizzati per la valutazione dei pazienti affetti da AR. Benché si riscontrino più comunemente nei soggetti positivi per il fattore reumatoide, occasionalmente questi anticorpi possono essere identificati anche in assenza di questo. Inoltre, il test anti-CCP ha una sensibilità analoga e una migliore specificità per l'AR e, di conseguenza, alcuni ne hanno proposto l'uso, al posto del fattore reumatoide, per la valutazione dei pazienti affetti; in particolare, nei soggetti con AR in fase iniziale la determinazione degli anticorpi anti-CCP è il metodo più utile per confermare la diagnosi e formulare la prognosi. Il riscontro di questi anticorpi è più comune in soggetti con malattia aggressiva, con tendenza allo sviluppo di erosioni ossee. La presenza di anti-CCP è frequente soprattutto nei pazienti portatori dell'allele HLA-β1 AR-associato e nei fumatori, e si può osservare prima dello sviluppo delle manifestazioni cliniche dell'AR. Tuttavia, come nel caso del fattore reumatoide, la presenza di anti-CCP non è utile per prevedere il futuro sviluppo di AR, poiché si riscontra anche in circa l'1,5% delle persone sane, la maggior parte delle quali non si ammala successivamente, e talvolta in pazienti affetti da altre malattie reumatiche. Si tratta, comunque, di un test utile per confermare la diagnosi di AR e per formulare la prognosi.

Nei pazienti con AR attiva è frequentemente presente un'anemia normocromica normocitica. Si ritiene che essa rifletta una eritropoiesi inefficace: nel midollo si riscontrano abbondanti depositi di ferro. In linea di massima, l'anemia e la trombocitosi sono un buon indice di attività della malattia. La conta dei globuli bianchi è in genere normale, ma a volte può essere presente una modesta leucocitosi. Talvolta si riscontra leucopenia, anche in assenza degli altri sintomi caratteristici della sindrome di Felty. La presenza di eosinofilia riflette in genere un coinvolgimento sistemico grave.

La velocità di eritrosedimentazione (VES) è elevata nella quasi totalità dei pazienti con AR in fase attiva. Analogamente, risultano aumentate le concentrazioni di svariate proteine della fase acuta, come la ceruloplasmina e la proteina C-reattiva: in genere tali parametri sono correlati all'attività della malattia e alla probabilità di sviluppare un danno articolare progressivo.

L'analisi del liquido sinoviale conferma la presenza di un'artrite infiammatoria, anche se nessuno dei parametri rilevabili è specifico per l'AR. In genere il liquido articolare appare torbido, con viscosità ridotta, aumento della concentrazione proteica e concentrazione di glucosio normale o leggermente diminuita. La conta di globuli bianchi varia tra 5 e 50 000/μl, con predominanza di leucociti polimorfonucleati. Un numero di leucociti del liquido sinoviale superiore a 2000/μl con più del 75% di polimorfonucleati è fortemente indicativo di artrite infiammatoria, anche se non diagnostico di AR. L'attività emolitica totale del complemento, il C3 e il C4 nel liquido sinoviale sono nettamente diminuiti rispetto alla concentrazione proteica totale; ciò è dovuto all'attivazione del complemento attraverso la via classica da parte di immunocomplessi prodotti localmente.

VALUTAZIONE RADIOLOGICA

Nella fase iniziale della malattia, le radiografie delle articolazioni interessate non sono in genere utili per formulare la diagnosi. Infatti, esse consentono solamente di confermare ciò che è già evidente dall'esame obiettivo, in particolare la tumefazione dei tessuti molli e il versamento articolare. Col progredire della malattia, alcune anomalie si rendono più evidenti, anche se nessuno dei dati radiologici è diagnostico. La diagnosi è comunque avvalorata da un insieme caratteristico di alterazioni, come per esempio la tendenza al coinvolgimento simmetrico delle articolazioni. Un'osteoporosi iuxtarticolare può essere rilevabile entro poche settimane dall'esordio; la perdita delle cartilagini articolari e le erosioni ossee si manifestano invece dopo alcuni mesi di malattia in fase florida. L'utilità principale dell'esame radiologico consiste nel valutare l'entità della distruzione della cartilagine e delle erosioni ossee prodotte dalla malattia, soprattutto quando si voglia stimare l'aggressività della malattia, monitorare l'efficacia di una terapia con farmaci in grado di modificare la malattia o valutare la possibilità di un intervento chirurgico. Altre metodiche per lo studio delle ossa e delle articolazioni, quali la scintigrafia ossea con ^{99m}Tc bisfosfonato o la risonanza magnetica (RM), possono essere in grado di rilevare precoci alterazioni infiammatorie non evidenti alle radiografie standard, ma raramente sono necessarie per una valutazione di routine del paziente con AR.

DECORSO CLINICO E PROGNOSI

Il decorso clinico della AR è sicuramente variabile e piuttosto imprevedibile nel singolo paziente. L'attuale approccio terapeutico, che prevede interventi incisivi in fase precoce, sembra aver mitigato il decorso clinico del-

l'AR, con infiammazione meno persistente, disabilità e danno articolare inferiori e calo della mortalità. Classicamente, la maggior parte dei pazienti presentava una malattia persistente ma fluttuante, accompagnata da anomalie articolari e compromissione funzionale di entità variabile. Dopo 10-12 anni non vi erano segni di disabilità o di danni articolari in una percentuale inferiore al 20% dei casi. Inoltre, entro 10 anni, circa il 50% dei malati non era più in grado di lavorare. Si ritiene che tutti questi esiti siano stati influenzati positivamente dal trattamento "aggressivo" in fase iniziale. Un certo numero di caratteristiche cliniche è correlato a una maggiore probabilità di sviluppare deformazioni articolari o invalidità. Tra queste, la presenza di più di 20 articolazioni con segni di flogosi, il marcato aumento della VES, l'esistenza di lesioni ossee radiologicamente rilevabili, la presenza di noduli reumatoidi, un elevato titolo di fattore reumatoide o anticorpi anti-CCP, la presenza di deficit funzionali, la persistenza dello stato infiammatorio, l'età avanzata all'esordio, la coesistenza di altre condizioni patologiche, il basso livello socioeconomico o di istruzione e la presenza dell'HLA-DRβ1*0401 o DRβ*0404. La presenza di più di una di queste condizioni è correlata a una malattia più aggressiva e a un maggior rischio di sviluppare deformazioni articolari ingravescenti e disabilità permanente. Tra gli elementi che indicano una maggiore probabilità di futura inabilità lavorativa vi sono la VES persistentemente elevata, le deformità articolari ingravescenti e il dolore, mentre una sinovite persistente di durata superiore a 12 settimane è associata a una maggiore probabilità di sviluppo di erosioni ossee. I pazienti nei quali queste caratteristiche cliniche sono assenti tendono a sviluppare una malattia più blanda con più lenta progressione verso le deformazioni articolari e l'invalidità. Le caratteristiche cliniche dell'esordio della malattia non permettono di prevedere il possibile sviluppo di invalidità. Circa il 15% dei pazienti con AR può manifestare un processo flogistico di breve durata che va incontro a remissione spontanea e non lascia importanti deformità. Questi individui in genere non presentano le manifestazioni cliniche che, come già ricordato, sono correlate a un decorso più aggressivo della malattia.

Diverse caratteristiche dei pazienti con AR hanno significato prognostico. Le remissioni si verificano più comunemente nel corso del primo anno. Le donne bianche hanno maggiori probabilità, rispetto ai maschi, di sviluppare una sinovite persistente ed erosioni ossee progressive. La prognosi peggiore va riservata ai soggetti con titoli elevati di fattore reumatoide e anti-CCP e alte concentrazioni di proteina C-reattiva e di aptoglobina, nonché a quei pazienti che, fin dall'esordio, presentano noduli sottocutanei o evidenze radiologiche di erosioni ossee. La presenza di una malattia in fase attiva di durata superiore a un anno è indicativa di prognosi sfavorevole e la persistenza di elevati livelli delle proteine di fase acuta sembra essere strettamente correlata con la progressione radiografica della malattia. Prima dell'introduzione della terapia aggressiva in fase precoce, entro 2 anni dall'esordio un gran numero di articolazioni interessate dal processo infiammatorio presentava erosioni ossee, mentre la successiva progressione delle anomalie articolari era notevolmente variabile. In generale, comunque, nei pazienti con AR il danno osseo documentato radiograficamente sembra progredire con velocità costante. Le articolazioni del piede sono più frequentemente coinvolte rispetto a quelle della mano. Nonostante la diminuzione della velocità di progressione del danno articolare nel tempo, le alterazioni funzionali che compaiono precocemente nel corso della malattia continuano a progredire in modo costante nel tempo, anche se la velocità di perdita funzionale è più elevata nei primi 2 anni. Nelle fasi precoci della malattia la disabilità è correlata al dolore e alla flogosi, mentre più avanti il principale contributo è rappresentato dal danneggiamento delle strutture articolari.

L'aspettativa di vita mediana dei soggetti con AR è accorciata di 3-7 anni rispetto ai controlli, con un aumento della mortalità di 2,5 volte, a cui l'AR come tale contribuisce per il 15-30%. L'incremento del tasso di mortalità appare limitato ai soggetti con malattia articolare particolarmente grave ed è da attribuirsi soprattutto alle infezioni e alle emorragie gastrointestinali, nonché all'aumento del rischio di malattie cardiovascolari. Studi recenti sottolineano come la malattia cardiaca svolga un ruolo importante nell'aumentata mortalità dei soggetti con AR; tale rischio sembra ridursi con un'efficace terapia antinfiammatoria. Anche la terapia farmacologica è probabilmente un fattore importante nell'aumento del tasso di mortalità che si osserva in questi pazienti. I fattori maggiormente correlati a mortalità precoce includono l'invalidità, la gravità e la durata della malattia, l'infiammazione persistente, il ricorso ai glucocorticoidi, l'età all'esordio e il basso livello socioeconomico e di istruzione.

DIAGNOSI

La diagnosi di AR può essere posta tardivamente a causa della natura non specifica dei primi sintomi. La diagnosi non pone problemi particolari nei pazienti con malattia conclamata nella sua forma tipica. L'indicazione diagnostica è data dal caratteristico quadro di poliartrite infiammatoria bilaterale e simmetrica delle piccole e grandi articolazioni sia degli arti superiori che degli arti inferiori; vengono caratteristicamente risparmiate le strutture scheletriche assiali, a eccezione della colonna cervicale. La diagnosi è avvalorata da alcune caratteristiche sistemiche indicative della natura infiammatoria della malattia e dalla rigidità mattutina. Un utile elemento diagnostico è rappresentato dalla dimostrazione di noduli sottocutanei. Inoltre, la presenza di fattore reumatoide, di anticorpi anti-CCP e di un liquido sinoviale infiammatorio con aumento della quota di leucociti polimorfonucleati, nonché la dimostrazione radiologica di una demineralizzazione dell'osso iuxtarticolare e di erosioni a carico delle articolazioni affette, rafforzano l'orientamento diagnostico.

Può risultare più difficile porre la diagnosi corretta nelle fasi precoci, in cui sono presenti solo sintomi generali o artralgie, oppure artriti intermittenti a distribuzione asimmetrica. In questi casi può rendersi necessario un prolungato periodo di osservazione. La diagnosi definitiva di AR dipende anzitutto dalla presenza di un quadro clinico caratteristico e dall'esclusione di altre possibili malattie infiammatorie. Il riscontro isolato di positività per il fattore reumatoide e per gli anti-CCP, o di VES o PCR elevata, specialmente in persone anziane con dolori articolari, non è sufficiente per porre diagnosi di AR.

Nel 1987 l'American College of Rheumatology ha modificato i criteri precedentemente utilizzati per la classificazione dell'artrite reumatoide (Tab. 314-1). Questi criteri hanno dimostrato di possedere una sensibilità del 91-94% e una specificità dell'89% se usati per classificare pazienti con AR in confronto con soggetti di controllo affetti da malattie reumatiche diverse dall'AR. Tali criteri, formulati con lo scopo di fornire una classificazione della malattia a fini epidemiologici, rappresentano anche un utilissimo metodo per l'impostazione di una diagnosi clinica. Tuttavia, la non corrispondenza di un quadro clinico a questi criteri classificativi, in particolare nelle fasi precoci della malattia, non esclude necessariamente la diagnosi di AR. Di fatto, questi criteri non differenziano in modo sostanziale i pazienti con AR di recente insorgenza dai soggetti affetti da una svariata gamma di altre forme di artrite infiammatoria all'esordio. Inoltre, nei pazienti con artrite precoce tali criteri non sono in grado di indicare quali soggetti svilupperanno una malattia persistente, invalidante o erosiva.

TABELLA 314-1 CRITERI UTILIZZATI PER LA CLASSIFICAZIONE DELL'ARTRITE REUMATOIDE (1987)

1. Linee guida per la classificazione
   a. Sono necessari da quattro a sette criteri per stabilire che un paziente è affetto da artrite reumatoide
   b. Non vengono esclusi i pazienti con due o più diagnosi cliniche
2. Criteri[a]
   a. Rigidità mattutina: la rigidità all'interno e intorno alle articolazioni persiste per un'ora prima del massimo miglioramento
   b. Artrite di tre o più articolazioni: almeno tre zone articolari, osservate contemporaneamente da un medico, presentano edema molle o versamento articolare e non semplice ipertrofia ossea. Le 14 possibili articolazioni interessate sono: articolazioni interfalangee destre o sinistre, metacarpo-falangee, del polso, del gomito, del ginocchio, dell'anca e metatarso-falangee
   c. Artrite delle articolazioni della mano: artrite del polso, dell'articolazione metacarpo-falangea o dell'interfalangea prossimale
   d. Artrite simmetrica: simultaneo interessamento di aree articolari in entrambi i lati del corpo
   e. Noduli reumatoidi: noduli sottocutanei in prossimità delle prominenze ossee, sulle superfici estensorie o in regioni iuxta-articolari (riscontrati da un medico)
   f. Fattore reumatoide sierico: dimostrazione di livelli patologici di fattore reumatoide nel siero utilizzando qualsiasi metodica i cui risultati siano positivi in meno del 5% dei soggetti normali di controllo
   g. Alterazioni radiografiche: tipiche alterazioni dell'AR alle radiografie in proiezione anteroposteriore della mano e del polso, che devono comprendere erosioni o decalcificazioni ossee inequivocabili a carico dell'articolazione interessata o in stretta vicinanza

[a] I criteri a-d devono essere soddisfatti per almeno 6 settimane. I criteri b-e devono essere valutati da un medico.
Fonte: Arnett et al.

T ARTRITE REUMATOIDE

PRINCIPI GENERALI Gli obiettivi della terapia dell'AR sono i seguenti: 1) attenuare il dolore; 2) ridurre l'infiammazione; 3) proteggere le strutture articolari; 4) mantenerne la capacità funzionale; 5) controllare l'eventuale coinvolgimento sistemico. Poiché l'eziologia dell'AR è tuttora sconosciuta, la patogenesi

è nota soltanto in parte e il meccanismo d'azione della maggior parte dei farmaci impiegati è poco chiaro, la terapia è essenzialmente empirica. Nessuno degli interventi terapeutici è curativo e tutti devono essere considerati come palliativi volti ad alleviare i sintomi della malattia. Le varie terapie impiegate mirano a una soppressione non specifica del processo infiammatorio e immunologico, allo scopo di alleviare i sintomi e di prevenire lo sviluppo di un danno progressivo a carico delle strutture articolari.

La terapia dei pazienti con AR comporta un approccio interdisciplinare al fine di ovviare ai loro svariati problemi, compresi quelli funzionali o psicosociali. La fisioterapia può essere utile nel ridurre la sintomatologia dell'AR. Il riposo allevia i sintomi e può essere una componente importante del programma terapeutico. Inoltre, può risultare utile l'uso di docce per ridurre una mobilità scorretta delle articolazioni infiammate. Un altro aspetto importante del protocollo terapeutico è rappresentato dall'esercizio fisico, volto a conservare la forza muscolare e la mobilità articolare senza esacerbare l'infiammazione. L'utilizzazione di alcuni strumenti ortopedici può essere utile al fine di fornire un supporto e allineare le articolazioni deformate, avendo come obiettivo la riduzione del dolore e il miglioramento della funzionalità. L'informazione del paziente e della famiglia è una componente importante della strategia terapeutica al fine di aiutarli a valutare l'impatto della malattia sul soggetto e di apportare le opportune variazioni nello stile di vita in modo da minimizzare lo stress articolare e ottimizzare le prestazioni.

La terapia medica dell'AR comprende cinque tipi di approcci. Il primo si basa sull'uso di altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e di semplici analgesici per controllare i sintomi e i segni legati al processo infiammatorio locale. Questi farmaci consentono di pervenire rapidamente a una riduzione della sintomatologia, ma esercitano un effetto minimo sulla progressione della malattia. Di recente sono stati sviluppati specifici inibitori dell'isoforma della ciclossigenasi (COX) che è iperespressa nelle sedi di infiammazione (COX-2). È stato dimostrato che gli inibitori della COX (noti come coxib), che inibiscono selettivamente COX-2 e non COX-1, hanno pari efficacia rispetto ai classici FANS (che inibiscono entrambe le isoforme della COX), ma causano ulcere gastroduodenali in misura assai minore. Tuttavia, poiché questi farmaci sono correlati a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari, il loro impiego deve essere guidato da un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici. Un'importante terapia di seconda linea si basa sull'utilizzo di glucocorticoidi per via orale a basso dosaggio. Sebbene i glucocorticoidi a basso dosaggio siano stati ampiamente usati con l'intento di sopprimere i segni e i sintomi dell'infiammazione, osservazioni recenti indicano un loro ruolo effettivo anche nel ritardare lo sviluppo e la progressione delle erosioni ossee. Inoltre, l'uso di glucocorticoidi a basse dosi incrementa gli effetti antinfiammatori di farmaci quali il metotrexato, come pure l'azione protettiva di questi agenti sul danno osseo. Un ciclo iniziale di glucocorticoidi a basse dosi va quindi preso in considerazione, da solo o in associazione con una terapia con farmaci antireumatici che modificano la malattia (*disease modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD). Quando la terapia sistemica risulta inefficace nel risolvere l'infiammazione, infiltrazioni intrarticolari di glucocorticoidi possono alleviare transitoriamente il dolore. I farmaci di terzo livello comprendono i DMARD appena citati: questi agenti sembrano efficaci nel diminuire gli elevati livelli di proteine della fase acuta; pertanto, si pensa siano in grado di ridurre l'entità della componente infiammatoria della AR e, di conseguenza, la sua capacità distruttiva. I farmaci in questione comprendono metotrexato, sulfasalazina, idrossiclorochina, sali d'oro e D-penicillamina, anche se attualmente gli ultimi due sono usati di rado. Le associazioni di DMARD sembrano più efficaci rispetto ai singoli farmaci nel controllare i segni e sintomi dell'AR. Un quarto gruppo di farmaci è costituito dagli agenti biologici, che comprendono gli agenti TNF-neutralizzanti (infliximab, etanercept e adalimumab), gli agenti IL-1-neutralizzanti (anakinra), i farmaci che inducono deplezione dei linfociti B (rituximab) e quelli che interferiscono con l'attivazione dei linfociti T (abatacept). Questi agenti hanno dimostrato di esercitare importanti effetti sui segni e sintomi della malattia, nonché di rallentare il danno progressivo a carico delle strutture articolari. Un quinto gruppo è costituito da farmaci immunosoppressori e citotossici, come la leflunomide, la ciclosporina, l'azatioprina e la ciclofosfamide, che in alcuni pazienti si sono dimostrati in grado di attenuare il processo patologico. Sono stati tentati anche altri approcci, sempre nel tentativo di controllare i segni e i sintomi della malattia. Sembra che un miglioramento della sintomatologia sia stato ottenuto in pazienti affetti da AR aggiungendo alla dieta gli acidi grassi omega-3 (come l'acido eicosapentaenoico, che si ritrova in certi oli di pesce) in sostituzione degli acidi grassi essenziali omega-6 propri della carne. È stata inoltre affermata la possibile utilità di alcuni approcci non tradizionali nel trattamento dell'AR: diete, uso di estratti animali e vegetali, vaccini, ormoni e preparazioni topiche di ogni sorta. Molti di tali presidi terapeutici sono costosi e nessuno si è dimostrato efficace. Tuttavia, alcuni pazienti credono nella loro efficacia e continuano a utilizzarli.

FARMACI Farmaci antireumatici che modificano la malattia (DMARD) L'esperienza clinica ha consentito di individuare una serie di farmaci – DMARD – che sembrano possedere la capacità di modificare il decorso dell'AR. Nonostante le differenze chimiche e farmacologiche, in pratica tutti questi farmaci condividono alcune caratteristiche fondamentali. Essi possiedono una scarsissima azione antinfiammatoria o analgesica aspecifica diretta e, pertanto, nel corso della loro somministrazione si deve proseguire il trattamento con altri farmaci antinfiammatori non steroidei; fanno eccezione quei pochi casi in cui si ottengono delle vere remissioni mediante il solo impiego di questi farmaci. Occorrono, in genere, alcune settimane o mesi perché si possano manifestare i benefici derivanti dall'impiego di questi farmaci. Questa terapia consente il miglioramento clinico in due terzi dei casi, ma l'induzione di vere e proprie remissioni è poco comune. Oltre al miglioramento clinico è frequente anche un miglioramento dei dati sierologici di attività della malattia: in genere diminuiscono i titoli del fattore reumatoide, della proteina C-reattiva e la VES. Inoltre la terapia con DMARD, specialmente nelle fasi precoci della malattia, ritarda lo sviluppo delle erosioni ossee.

Non è emersa alcuna caratteristica particolare dei pazienti che possa fornire indicazioni sul grado di risposta a un DMARD. Inoltre, le indicazioni per iniziare la terapia con uno di questi agenti terapeutici non sono ben definite. Recenti evidenze mostrano che l'inizio della terapia con DMARD precocemente nel corso dell'AR ha un chiaro impatto sullo sviluppo di erosioni ossee e sulla progressione dell'invalidità. È convinzione comune che questa terapia debba essere iniziata non appena formulata la diagnosi di AR, specialmente in quei pazienti in cui vi sia l'evidenza di una forma aggressiva della malattia con prognosi infausta.

Vi sono ancora controversie su quale DMARD debba essere indicato come farmaco di prima scelta; studi clinici controllati non sono riusciti a dimostrare un vantaggio significativo di un farmaco rispetto agli altri. Ciò nonostante, specialmente nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di erosioni ossee o sinovite persistente di durata superiore a 3 mesi, il metotrexato è emerso come il DMARD di scelta per la rapidità d'azione, la capacità di ottenere miglioramenti prolungati e la possibilità di mantenere i pazienti in terapia per lungo tempo. Il metotrexato viene di solito utilizzato secondo un protocollo settimanale di 7,5-25 mg, in somministrazioni suddivise per via orale oppure, se necessario, per via sottocutanea o intramuscolare per evitare la tossicità gastrointestinale. Studi clinici controllati hanno documentato l'efficacia del metotrexato e la maggiore rapidità di azione nei confronti degli altri antireumatici; inoltre, i pazienti tendono a rimanere più a lungo in trattamento con metotrexato che non con altri farmaci del gruppo per la migliore risposta clinica e la minore tossicità. Studi clinici a lungo termine hanno indicato che il metotrexato non induce la remissione della malattia, ma piuttosto sopprime i sintomi nel periodo in cui viene somministrato. Il massimo beneficio viene osservato dopo 6 mesi di trattamento, con un minimo ulteriore miglioramento nei mesi successivi. Gli effetti tossici principali sono la dispepsia, le ulcere orali, le alterazioni della funzione epatica (che sembrano essere dose-dipendenti e reversibili) e la fibrosi epatica. Quest'ultima può essere particolarmente insidiosa e richiedere nei suoi stadi iniziali una diagnosi con biopsia. È stata riportata anche una polmonite farmacoindotta. La biopsia epatica è raccomandata nei soggetti che presentano alterazioni persistenti o ripetute della funzionalità epatica. La somministrazione contemporanea di acido folico o folinico può ridurre la frequenza di alcuni effetti collaterali, benché l'efficacia possa risultare leggermente inferiore. A questo proposito, tutti i DMARD presentano un certo grado di tossicità, ed è quindi necessario un attento monitoraggio del paziente. Anche la tossicità dei diversi farmaci è importante nella scelta della terapia. È da rilevare come il fallimento terapeutico o lo sviluppo di tossicità con un farmaco non precluda la possibilità di risposta positiva a un altro DMARD. Una certa percentuale di pazienti con AR che non ha risposto a un particolare DMARD può rispondere alla terapia con un altro farmaco di questo tipo.

GLUCOCORTICOIDI La terapia cortisonica sistemica può efficacemente ridurre i sintomi dei pazienti con AR. Per il controllo dei sintomi è stato proposto l'impiego, come terapia aggiuntiva, di prednisone a basse dosi (meno di 7,5 mg/die). Inoltre, dati recenti indicano che la terapia con glucocorticoidi a basse dosi può ritardare la progressione delle erosioni ossee e che un ciclo iniziale di tale terapia può esercitare un effetto protettivo a lungo termine nei confronti del danno osseo. Cicli mensili di glucocorticoidi ad alte dosi possono risultare utili in alcuni pazienti e sono in grado di accelerare la risposta clinica quando viene avviato il trattamento con un DMARD. Infine, un ciclo di glucocorticoidi a basse dosi associato alla terapia con DMARD può essere di beneficio nel controllare rapidamente segni e sintomi e ritardare a lungo termine lo sviluppo delle erosioni ossee.

AGENTI BIOLOGICI Da alcuni anni sono disponibili agenti biologici che legano e neutralizzano il TNF. Uno di questi è un recettore di tipo II del TNF legato a una IgG1 (etanercept); un altro è un anticorpo monoclonale chimerico umano/murino contro il TNF (infliximab) e il terzo è un anticorpo totalmente umano contro il TNF (adalimubab). Studi clinici hanno dimostrato che gli agenti neutralizzanti il TNF, somministrati per via parenterale hanno notevole efficacia nel controllare i segni e i sintomi dell'AR nei pazienti che non hanno tratto beneficio dalla terapia con i DMARD o che non l'hanno ancora iniziata. La terapia ripetuta con questi agenti è efficace con o senza la somministrazione contemporanea di metotrexato, benché la terapia combinata con questo farmaco o con un altro DMARD sembri offrire i maggiori vantaggi. Questi agenti sono notevolmente efficaci non solo nel controllare in maniera persistente i segni e i sintomi nella maggioranza dei pazienti, ma anche nel rallentare la velocità di progressione del danno articolare valutato radiologicamente e nel ridurre l'invalidi-

tà. Gli effetti collaterali comprendono la possibilità di aumento del rischio di infezioni gravi. In particolare va ricordata la capacità degli anti-TNF di aumentare il rischio di riaccensione della tubercolosi. È necessario pertanto eseguire un test cutaneo per la tubercolina e, se necessario, ulteriori accertamenti radiografici al torace prima di iniziare la terapia con un agente anti-TNF al fine di eliminare la possibilità di riaccensione della tubercolosi. La terapia anti-TNF ha anche la potenzialità di aumentare il rischio di linfoma e, probabilmente, di altre neoplasie maligne nei pazienti trattati. Il trattamento TNF-neutralizzante è in grado, inoltre, di indurre la produzione di anticorpi anti-DNA, ma raramente compaiono segni e sintomi di lupus eritematoso sistemico. Altri effetti collaterali includono reazioni cutanee nel sito di infusione o iniezione e, raramente, lo sviluppo di malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale. Sebbene questi effetti collaterali siano infrequenti, nell'eventualità che possano manifestarsi, la terapia con agenti neutralizzanti il TNF deve essere condotta sotto la supervisione di un medico esperto.

L'anakinra è un antagonista ricombinate del recettore per IL-1 che blocca competitivamente il legame di IL-1β e IL-1α al recettore per IL-1 e quindi inibisce l'attività di queste due citochine proinfiammatorie. È stato dimostrato che l'anakinra migliora i segni e i sintomi dell'AR, riduce l'invalidità e rallenta la progressione del danno articolare dimostrato radiograficamente. Può essere somministrata in monoterapia o in combinazione con il metotrexato. I principali effetti collaterali sono le reazioni in corrispondenza della sede di iniezione. In generale, l'impatto clinico dell'anakinra sembra essere inferiore a quello della terapia TNF-neutralizzante, ma il farmaco può essere utilizzato in coloro che non possono essere sottoposti a questa terapia. È raramente efficace nei pazienti in cui la terapia TNF-neutralizzante non ha avuto effetti.

L'associazione dell'anakinra con un agente TNF-bloccante non ne aumenta l'efficacia ed è correlata a una maggiore frequenza di infezioni; non è pertanto consigliabile. Il rituximab, un anticorpo chimerico diretto contro il CD20 che causa deplezione dei linfociti B maturi, è stato approvato per il trattamento dei pazienti con AR che non hanno risposto alla terapia anti-TNF. In associazione con il metotrexato, è in grado di migliorare segni e sintomi in questi pazienti e anche di ritardare l'evoluzione del danno osseo. I principali eventi avversi sono correlati a reazioni trasfusionali e possono essere tenuti sotto controllo con i glucocorticoidi. Benché non sia stato definito un regime terapeutico ottimale, la terapia può di solito essere ripetuta a intervalli di 6 mesi, quando ricompaiono linfociti B circolanti.

L'abatacept è una proteina di fusione costituita da CTLA4 e dalla porzione Fc dell'IgG1. Inibisce l'attivazione dei linfociti T mediante inibizione competitiva della co-stimolazione dei linfociti T, che risulta dall'interazione fra CD28 espresso dai linfociti T e CD80/86 espresso dalle cellule presentanti l'antigene. Può essere utilizzato con o senza metotrexato, benché l'associazione con questo farmaco migliori la sua efficacia. Ha un effetto positivo sui segni e sintomi dell'AR e ritarda anche il danno osseo progressivo. Viene di solito riservato ai pazienti che non hanno risposto alla terapia TNF-neutralizzante o che presentano controindicazioni a tale terapia. L'abatacept è tollerato piuttosto bene. L'uso combinato con un agente TNF-bloccante non ne aumenta l'efficacia e si associa a maggiori effetti avversi, come infezioni gravi; non è pertanto raccomandato.

IMMUNOSOPPRESSORI L'azatioprina, la leflunomide, la ciclosporina e la ciclofosfamide, farmaci immunosoppressori, si sono dimostrati efficaci nel trattamento dell'AR; l'efficacia terapeutica riscontrata è simile a quella dei farmaci antireumatici che modificano la malattia. Tuttavia, i farmaci immunosoppressori determinano la comparsa di numerosi effetti collaterali tossici e la ciclofosfamide sembra predisporre all'insorgenza di tumori maligni. L'impiego di questi farmaci, pertanto, viene riservato ai pazienti che non hanno risposto al trattamento con DMARD e agenti biologici. Talvolta la terapia immunosoppressiva citotossica può essere utilizzata per forme extrarticolari come la vasculite reumatoide.

La leflunomide è metabolizzata a un metabolita attivo che agisce inibendo la diidroorotato deidrogenasi, un enzima essenziale della via biosintetica delle pirimidine. La sua azione principale è quella di inibire la proliferazione dei linfociti T. Questo farmaco si è dimostrato efficace nel controllare i segni e i sintomi dell'AR e nel rallentare la progressione del danno articolare al pari del metotrexato. La leflunomide può essere somministrata da sola o in associazione con il metotrexato, ed è l'immunosoppressore più frequentemente utilizzato nel trattamento di pazienti con AR. È utilizzato in monoterapia nei pazienti che hanno presentato affetti avversi al metotrexato o scarsa risposta allo stesso. Il principale effetto collaterale è l'associato aumento degli enzimi di funzionalità epatica, che si osserva nel 5% dei pazienti trattati con leflunomide da sola e in più del 50% di coloro che assumono leflunomide più metotrexato.

CHIRURGIA La chirurgia ha un ruolo importante nel trattamento dei pazienti con articolazioni gravemente compromesse. Anche se le artroplastiche e le protesi articolari totali possono essere eseguite su numerose articolazioni, i maggiori successi si sono registrati a livello delle anche, delle ginocchia e delle spalle. Gli obiettivi realistici di tali interventi terapeutici sono la riduzione del dolore, la correzione delle deformità e qualche miglioramento della funzionalità. La terapia ricostruttiva della mano può portare a miglioramenti estetici e a qualche beneficio funzionale. Nei pazienti con monoartrite persistente, specialmente del ginocchio, può essere utile una sinoviectomia a cielo aperto o per via artroscopica. Sebbene la sinoviectomia possa determinare un temporaneo miglioramento della sintomatologia, non vi è alcuna evidenza che essa ritardi la distruzione ossea o modifichi la storia naturale della malattia. La tenosinoviectomia precoce del polso può prevenire la rottura tendinea.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Artrite reumatoide

La **figura 314-3** sintetizza una possibile strategia terapeutica per i pazienti affetti da AR. I principi che ne sono alla base tengono conto del valore di una terapia precoce e adeguatamente aggressiva, della variabilità della malattia, della tendenziale cronicità dello stato infiammatorio e della conseguente capacità di provocare invalidità, della correlazione esistente tra la persistenza dell'infiammazione, la comparsa di erosioni ossee e la mortalità, della necessità di rivalutare i pazienti frequentemente per controllare la risposta al trattamento, della tendenza

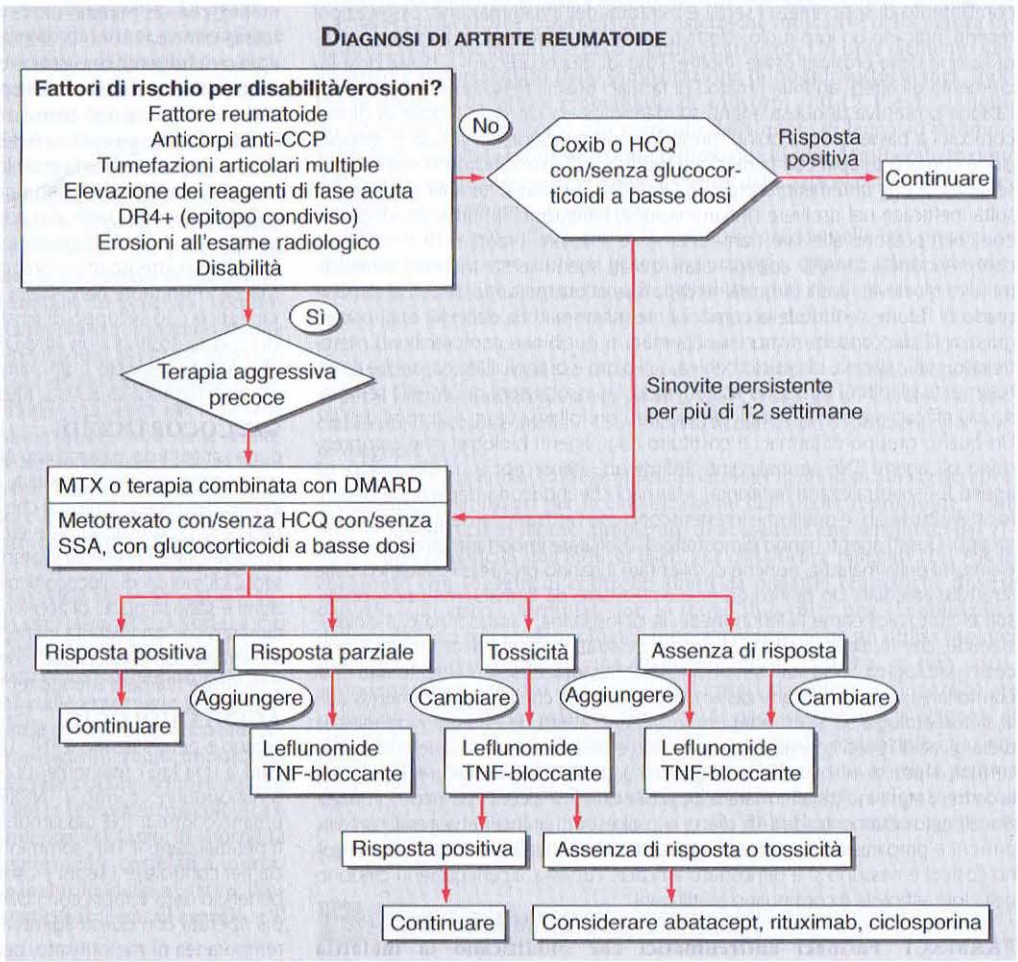


FIGURA 314-3 Algoritmo per il trattamento medico dell'artrite reumatoide. Coxib, inibitori della COX-2; DMARD, farmaco antireumatico che modifica la malattia; CCP, polipeptidi citrullinati ciclici; MTX, metotrexato; SSA, sulfasalazina; TNF, fattore di necrosi tumorale; HCQ, idrossiclorochina.

alla progressione del danno articolare e dell'invalidità, nonché degli effetti collaterali della terapia. È difficile prevedere fin dall'esordio la storia naturale dell'AR nel singolo paziente. Pertanto, l'approccio convenzionale mirava ad alleviare la sintomatologia con l'uso di FANS o coxib. Alcuni pazienti possono presentare una malattia lieve che non richiede ulteriori terapie. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti avrà bisogno di una terapia aggiuntiva, e il medico curante deve essere attento e pronto a istituire il trattamento adeguato non appena questo risulti indicato. Poiché quasi tutti i pazienti traggono beneficio da un ciclo di glucocorticoidi a basse dosi, questa terapia va attuata di routine. Se il paziente presenta segni di malattia aggressiva, come descritto precedentemente, o sinovite persistente per più di 3 mesi, l'avvio del trattamento con DMARD va considerato il prima possibile. Nei pazienti con AR sembra essere presente una "finestra di opportunità" all'insorgenza della patologia, durante la quale l'inizio di una terapia aggressiva può avere importanti conseguenze sul danno successivo alle strutture articolari e sull'invalidità.

Nella maggior parte dei pazienti vi è comunque un momento del decorso in cui viene presa in considerazione la possibilità di iniziare la terapia con DMARD. La presenza di fattori di rischio per danno osseo o disabilità, oppure una sinovite persistente per più di 3 mesi, rappresenta solitamente l'indicazione per istituire la terapia con DMARD. La decisione di iniziare la somministrazione di DMARD e/o di glucocorticoidi a basse dosi per via orale richiede esperienza e discernimento clinico, come pure la capacità di valutare accuratamente la tumefazione e l'attività funzionale delle articolazioni, la tolleranza del paziente al dolore e le sue aspettative riguardo al trattamento. In questo senso, il paziente deve essere correttamente informato e deve perciò svolgere un ruolo attivo nella decisione di iniziare una terapia con DMARD e/o glucocorticoidi orali a basse dosi dopo aver preso attentamente in considerazione le potenzialità terapeutiche e tossiche dei vari farmaci. Se la terapia con un DMARD, di norma il metotrexato, fallisce nel controllare i segni e i sintomi di AR, va presa in considerazione la possibilità di aggiungere o sostituire il farmaco con un agente biologico. Questi farmaci sono abbastanza potenti nel controllare i segni e i sintomi di AR, rallentano il danno alle strutture articolari e limitano l'invalidità, ma sono molto costosi e associati a effetti collaterali gravi. La decisione di utilizzare questi farmaci richiede una notevole esperienza, giudizio e il consenso di un paziente ben informato.

Se il paziente risponde alla terapia con i farmaci che modificano la malattia, il protocollo terapeutico viene continuato con controlli accurati per evitare possibili fenomeni di tossicità. Tutti questi farmaci esercitano un effetto soppressivo e pertanto richiedono una somministrazione prolungata nel tempo. Anche nei casi in cui la terapia è efficace, può rendersi necessaria l'iniezione locale di glucocorticoidi al fine di diminuire l'infiammazione, che può persistere a livello di alcune articolazioni. Inoltre, allo scopo di alleviare i sintomi, può essere necessaria la somministrazione di FANS o coxib. Anche dopo la completa risoluzione del processo infiammatorio può rendersi necessario un trattamento aggiuntivo per i sintomi derivanti dalla perdita della cartilagine o da una sopravvenuta malattia articolare degenerativa, oppure per trattare le alterazioni della funzione articolare. Un trattamento chirurgico può rendersi necessario al fine di ridurre il dolore o di contrastare la riduzione funzionale secondaria allo sviluppo di alterazioni della funzione articolare.

BIBLIOGRAFIA

ARNETT FC et al: The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 31:315, 1988

BERGLIN E et al: Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. Ann Rheum Dis 65(4):453, 2006

BONGARTZ T et al: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA 295(19):2275, 2006

BREEDVELD FC et al: The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum 54(1):26, 2006

COHEN SB et al: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. Ann Rheum Dis 63(9):1062, 2004 Epub 2004 Apr 13

COSTENBADER KH et al: Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. Am J Med 119(6):503, 2006

DA SILVA JA et al: Safety of low-dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: Published evidence and prospective trial data. Ann Rheum Dis 65(3):285, 2006 Epub 2005 Aug 17. Review

EMERY P et al: The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Arthritis Rheum 54(5):1390, 2006

FINCKH A et al: The effectiveness of anti-tumor necrosis factor therapy in preventing progressive radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum 54(1):54, 2006

GOLDBACH-MANSKY R, LIPSKY PE: New concepts in the treatment of rheumatoid arthritis. Annu Rev Med 54:197, 2003 Epub 2001 Dec 3. Review

KUHN KA et al: Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis. J Clin Invest 116(4):961, 2006

LIPSKY PE et al: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med 343(22):1594, 2000

MESSORI A et al: New drugs for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 351(9):937, 2004

SMOLEN JS et al and the ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF PATIENTS RECEIVING INFLIXIMAB FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS OF EARLY ONSET (ASPIRE) STUDY GROUP: Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. Arthritis Rheum 54(3):702, 2006

TURESSON C, MATTESON EL: Genetics of rheumatoid arthritis. Mayo Clin Proc 81(1):94, 2006

315 Febbre reumatica acuta

Jonathan R. Carapetis

La febbre reumatica acuta (FRA) è una malattia multisistemica che deriva da una reazione autoimmune in seguito a un'infezione da streptococchi di gruppo A. Nonostante possano essere interessate diverse parti dell'organismo, quasi tutte le manifestazioni si risolvono spontaneamente. L'unica eccezione è rappresentata dal danno valvolare cardiaco [cardiopatia reumatica (CR)], che può persistere dopo che gli altri aspetti si sono risolti.

FRA e CR sono patologie della povertà. Erano comuni in tutti i Paesi fino all'inizio del ventesimo secolo, quando la loro incidenza iniziò a decrescere negli stati industrializzati. Questo declino è stato ampiamente attribuito al miglioramento delle condizioni di vita – in particolare, abitazioni meno affollate e igiene migliore – che ha comportato una ridotta trasmissione di streptococchi di gruppo A. L'introduzione degli antibiotici e i migliori sistemi di assistenza medica hanno avuto un effetto supplementare. Le epidemie ricorrenti di FRA sono iniziate nel 1980 nella regione delle Montagne Rocciose degli Stati Uniti, dove persistono elevati tassi d'incidenza.

La scomparsa virtuale della FRA e la riduzione dell'incidenza della CR nei Paesi industrializzati durante il ventesimo secolo sfortunatamente non si è ripetuta nelle nazioni in via di sviluppo, dove l'incidenza di queste malattie è tuttora elevata. La CR è la causa più comune di malattia cardiaca nei bambini dei Paesi in via di sviluppo ed è, inoltre, causa importante di mortalità e morbilità degli adulti. È stato recentemente stimato che tra i 15 e i 19 milioni di persone in tutto il mondo sono affetti da CR, con approssimativamente un quarto di milione di morti ogni anno. Circa il 95% dei casi di FRA e delle morti per CR si verifica oggi nelle nazioni in via di sviluppo.

Sebbene la FRA e la CR siano relativamente comuni in tutte le nazioni in via di sviluppo, esse hanno un tasso particolarmente elevato in determinate regioni. Questi "punti caldi" sono l'Africa sub-sahariana, le nazioni del Pacifico, l'Asia australe e il subcontinente indiano (Fig. 315-1).

EPIDEMIOLOGIA

La FRA è una patologia che colpisce prevalentemente bambini di età compresa tra i 5 e i 14 anni. Gli episodi iniziali sono meno comuni negli adolescenti e giovani, e sono rari negli individui di età superiore a 30 anni. Al

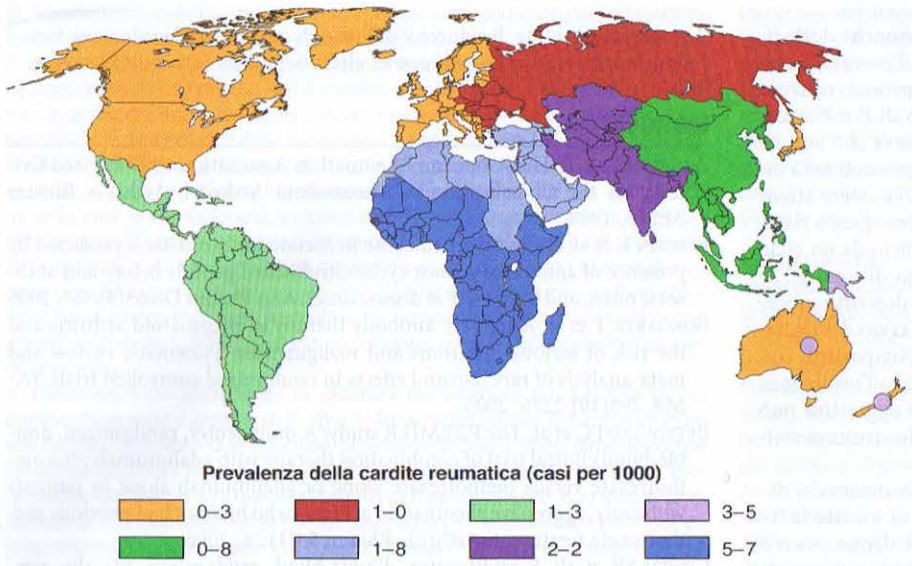


FIGURA 315-1 Prevalenza della cardite reumatica nei bambini di età compresa fra 5 e 14 anni. I cerchi in Australia e Nuova Zelanda rappresentano le popolazioni indigene e gli abitanti delle Isole del Pacifico in Nuova Zelanda. (*Da:* JR Caropetis et al., *Lancet Infect Dis*; riproduzione autorizzata.)

contrario, gli episodi ricorrenti di FRA restano relativamente comuni negli adolescenti e nei giovani. Questo andamento è in contrasto con la prevalenza di CR, che presenta un picco tra i 25 e i 40 anni. Non vi è una chiara associazione di sesso per la FRA, mentre la CR colpisce più comunemente le femmine ed è, talvolta, fino a due volte più frequente che nei maschi.

PATOGENESI

Fattori legati al microrganismo In base alle evidenze attualmente disponibili, la FRA è causata esclusivamente da un'infezione delle vie respiratorie superiori da parte di streptococchi di gruppo A. Si pensa oggi che ogni ceppo di streptococco di gruppo Ad abbia la potenzialità di causare FRA. È in corso di studio il ruolo potenziale di infezioni della cute e degli streptococchi dei gruppi C e G. È stato ipotizzato che sia necessaria una serie di infezioni streptococciche pregresse per "innescare" il sistema immunitario prima dell'infezione finale che causa direttamente la malattia.

Fattori dell'ospite Circa il 3-6% di ogni popolazione è suscettibile alla FRA e questa percentuale non varia molto tra le diverse popolazioni. La presenza, talvolta, di più casi nella stessa famiglia e la concordanza nei gemelli omozigoti – in particolare per la corea – conferma che la suscettibilità alla FRA è un carattere ereditario. In particolare, sembra vi sia una forte associazione con particolari alleli HLA di classe II. Sono inoltre state descritte correlazioni con alti livelli circolanti di lectina legante il mannosio e polimorfismi dei geni del fattore di crescita trasformante β_1 e delle immunoglobuline. Sono stati rinvenuti alti livelli di espressione di un particolare alloantigene presente sui linfociti B, D8-17, in pazienti con anamnesi positiva per FRA in molte popolazioni, con espressione a livelli intermedi in familiari di primo grado; ciò suggerisce che questo possa essere un marker di suscettibilità ereditaria.

Risposta immune Quando un ospite suscettibile viene a contatto con uno streptococco di gruppo A, si ha una reazione autoimmune che porta al danneggiamento dei tessuti come risultato della reattività crociata tra epitopi del microrganismo e dell'ospite (Fig. 315-2).

Gli epitopi presenti nella parete cellulare, nella membrana e le regioni ripetute A, B e C della proteina M streptococcica sono immunologicamente simili a molecole presenti nell'uomo nella miosina, tropomiosina, cheratina, actina, laminina, vimentina e *N*-acetilglucosamina. Questo mimetismo molecolare è alla base della risposta autoimmune che porta alla FRA. È stato ipotizzato che le molecole umane – in particolare gli epitopi della miosina cardiaca – causino sensibilizzazione dei linfociti T. Questi vengono poi richiamati in seguito all'esposizione a streptococchi di gruppo A che possiedono epitopi simili dal punto di vista immunologico.

In ogni caso, la cross-reattività della miosina con la proteina M non spiega il danno valvolare tipico delle carditi reumatiche, dato che la miosina non è presente nel tessuto valvolare. La connessione può essere rappresentata dalla laminina, un'altra proteina con domini ad α-elica spiraliformi come la miosina e la proteina M, che si trova nell'endotelio cardiaco ed è riconosciuta da linfociti T anti-miosina e anti-proteina M. Inoltre, gli anticorpi contro il tessuto delle valvole cardiache cross-reagiscono con la *N*-acetilglucosamina nei carboidrati degli streptococchi di gruppo A e vi sono evidenze che questi anticorpi possano essere responsabili del danno valvolare.

CARATTERISTICHE CLINICHE

Vi è un periodo di latenza di circa 3 settimane (1-5 settimane) tra l'infezione scatenante da streptococchi di gruppo A e la comparsa delle manifestazioni cliniche della FRA. Le eccezioni sono rappresentate dalla corea e dalla cardite indolente, che possono seguire prolungati periodi di latenza che durano fino a 6 mesi. Sebbene molti pazienti riferiscano un precedente mal di gola, l'infezione streptococcica di gruppo A precedente è in genere subclinica; in questi casi essa può essere solo confermata eseguendo il test per rilevare la presenza di anticorpi anti-streptococcici. La presentazione clinica più comune della FRA è costituita da poliartrite e febbre. La poliartrite è presente nel 60-75% dei casi e la cardite nel 50-60%. La prevalenza della corea nella FRA varia sostanzialmente in base alle popolazioni, oscillando da meno del 2% al 30%. L'eritema marginato e i noduli sottocutanei sono rari al giorno d'oggi e si rinvengono in meno del 5% dei casi.

Interessamento cardiaco Fino al 60% dei casi di FRA evolve in CR. Possono essere interessati l'endocardio, il pericardio o il miocardio. Il danno valvolare è il segno principale della cardite reumatica. La valvola mitrale è colpita quasi sempre, talvolta insieme alla valvola aortica; l'interessamento isolato della valvola aortica è raro. Il danno valvolare precoce porta a rigurgito. Col passare degli anni, di solito in seguito a episodi ricorrenti, i lembi valvolari possono andare incontro a ispessimento, cicatrizzazione, calcificazioni e stenosi valvolare. La pericardite è la causa più comune di rumori da sfregamento o di piccoli versamenti visibili all'ecocardiografia e può occasionalmente causare dolore toracico centrale pleuritico. L'interessamento miocardico non è quasi mai responsabile di per sé di insufficienza cardiaca. Quindi, la manifestazione caratteristica della cardite in individui precedentemente non affetti è l'insufficienza mitralica, talvolta accompagnata da insufficienza aortica. L'infiammazione miocardica può interessare le vie di conduzione elettrica, portando a un prolungamento dell'intervallo P-R (blocco AV di primo grado o, raramente, di grado superiore) e ad attenuazione del primo tono cardiaco.

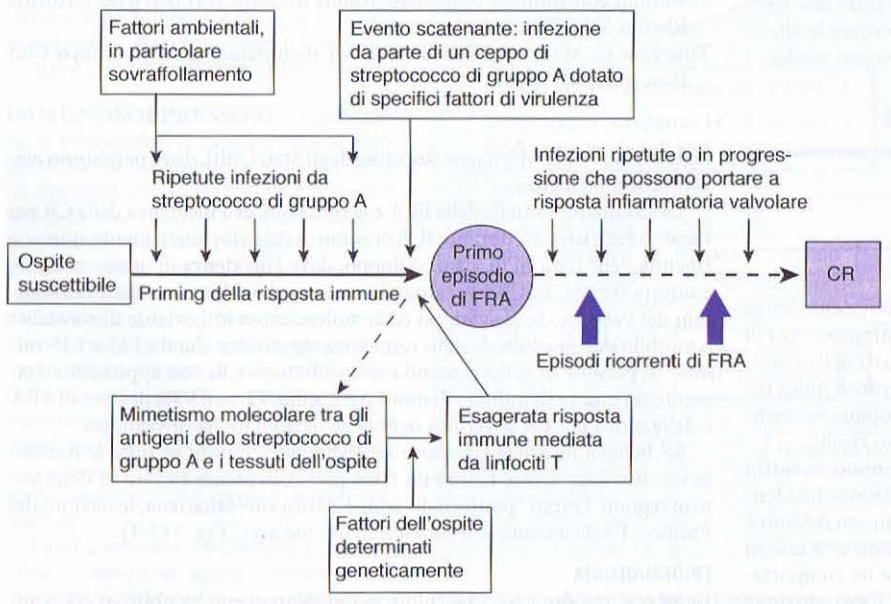


FIGURA 315-2 Meccanismi patogenetici della febbre reumatica acuta e della cardite acuta. FRA, febbre reumatica acuta; CR, cardite reumatica. (*Da: Lancet* 366:155, 2005; riproduzione autorizzata.)

Interessamento articolare Per essere classificato come manifestazione maggiore, l'interessamento articolare nella FRA deve essere artritico, ossia deve essere presente un'evidenza obiettiva di infiammazione con articolazioni calde, gonfie, arrossate e/o dolenti e coinvolgimento di più di un'articolazione (cioè poliartrite). L'artrite tipica è migrante, spostandosi da un'articolazione all'altra nel giro di ore. La FRA colpisce quasi sempre le grandi articolazioni – più comunemente ginocchia, caviglie, anche e gomiti – ed è asimmetrica. Il dolore è intenso e generalmente invalidante, fino a quando non viene alleviato da farmaci antinfiammatori.

Un interessamento articolare meno grave è anch'esso relativamente comune, ma viene considerato solo come una manifestazione minore. L'artralgia senza infiammazione articolare obiettiva di solito colpisce le grandi articolazioni con lo stesso andamento migrante della poliartrite. In alcune popolazioni, una monoartrite asettica può essere una manifestazione d'esordio della FRA. Questa può insorgere a causa dell'istituzione precoce di una terapia antinfiammatoria, prima che si stabilisca il tipico andamento migrante.

Le manifestazioni articolari della FRA rispondono in modo efficace ai salicilati e agli altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Infatti, un interessamento articolare che persista per più di 1 o 2 giorni dall'inizio della somministrazione di salicilati è difficilmente dovuto a FRA. Al contrario, se la somministrazione di salicilati viene iniziata nelle fasi precoci della malattia, prima che si siano manifestate febbre e poliartrite migrante, può essere difficile porre diagnosi di FRA. Per questa ragione, i salicilati e altri FANS dovrebbero essere sospesi – e il dolore trattato con paracetamolo o codeina – fino alla conferma della diagnosi.

Corea La corea di Sydenham insorge tipicamente in assenza di altre manifestazioni, fa seguito a un periodo prolungato di latenza in seguito a infezione streptococcica di gruppo A e si osserva prevalentemente nelle femmine. I movimenti coreiformi interessano in particolar modo la testa (causando i caratteristici movimenti saettanti della lingua) e gli arti superiori (vedi Cap. 367). Possono essere generalizzati o limitati a un lato del corpo (emicorea). La corea può avere gravità variabile: nei casi lievi può essere evidente solo a un esame attento, mentre nei casi più gravi gli individui affetti non sono in grado di svolgere le attività della vita quotidiana e rischiano di farsi male. La corea alla fine si risolve completamente, in genere entro 6 settimane.

Manifestazioni cutanee Il rash caratteristico della FRA è l'*eritema marginato* (vedi Cap. 18), che si manifesta con macchie rosate che si schiariscono centralmente, lasciando un margine serpiginoso e diffuso. Il rash è evanescente, appare e scompare sotto gli occhi dell'esaminatore. Insorge di solito al tronco, talvolta agli arti, ma quasi mai al volto.

I *noduli sottocutanei* insorgono come masse indolenti, piccole (0,5-2 cm) e mobili sotto la pelle che ricopre prominenze ossee, in particolare a livello di mani, piedi, gomiti, occipite e, occasionalmente, vertebre. Rappresentano una manifestazione ritardata, compaiono 2-3 settimane dopo l'insorgenza della malattia, durano da pochi giorni a 3 settimane e sono comunemente associati alla cardite.

Altre manifestazioni La febbre è presente nella maggior parte dei casi di FRA, sebbene si osservi raramente nei casi di corea pura. Nonostante una temperatura elevata (≥39° C) sia la norma, non sono infrequenti innalzamenti minori della temperatura. Nella maggior parte dei casi sono inoltre presenti proteine di fase acuta. La proteina C-reattiva (PCR) e la velocità di eritrosedimentazione (VES) sono spesso estremamente elevate. Occasionalmente la conta dei leucociti periferici è lievemente aumentata.

Dimostrazione di una pregressa infezione da streptococco di gruppo A Con l'eccezione della corea e della cardite di lieve entità, che possono manifestarsi entrambe dopo diversi mesi, per porre la diagnosi di FRA è essenziale la dimostrazione di una pregressa infezione da streptococco di gruppo A. Dal momento che nella maggioranza dei casi non si ottiene un risultato positivo con la coltura del tampone faringeo o il test antigenico rapido, è di solito necessaria la positività sierologica. I test sierologici più comuni sono il titolo anti-streptolisina O e l'anti-DNAsi B (ADB). Ove possibile, dovrebbero essere definiti range di riferimento età-specifici in una popolazione locale di individui sani, privi di un'infezione recente da streptococco di gruppo A.

Altre sindromi post-streptococciche che possono essere confuse con la febbre reumatica L'artrite reattiva post-streptococcica (*post-streptococcal reactive arthritis*, PSRA) si differenzia dalla FRA sulla base delle seguenti caratteristiche: 1) interessa le piccole articolazioni, spesso in modo simmetrico; 2) ha breve periodo di latenza che segue l'infezione streptococcica (<1 settimana); 3) è causata occasionalmente da un'infezione da streptococco β-emolitico non di gruppo A; 4) risponde più lentamente ai salicilati; 5) sono assenti altre caratteristiche della FRA, in particolare la cardite.

"Disturbi neuropsichiatrici autoimmuni pediatrici associati a infezione streptococcica" (*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection*, PANDAS) è un termine che mette in relazione una serie di tic nervosi e sintomi ossessivo-compulsivi con infezioni causate da streptococchi di gruppo A. Si ritiene che i soggetti con PANDAS non siano a rischio di cardite, al contrario dei pazienti con corea di Sydenham. La diagnosi di PANDAS e PSRA dovrebbe essere posta raramente in popolazioni con elevata incidenza di FRA.

Conferma della diagnosi Poiché non esiste un test definitivo, la diagnosi di FRA si basa sulla presenza di una combinazione di manifestazioni cliniche tipiche unite all'evidenza di un'infezione scatenante streptococcica di gruppo A e all'esclusione di altre diagnosi. Queste incertezze portarono il dottor T. Duckett Jones, nel 1944, a sviluppare una serie di criteri (conosciuti in seguito come *criteri di Jones*) per agevolare la diagnosi. Un *expert panel* dell'OMS ha chiarito l'uso dei criteri di Jones nelle recidive di FRA (Tab. 315-1). Questi criteri includono una precedente infezione da streptococco di gruppo A, oltre ad alcune combinazioni di manifestazioni maggiori e minori.

T FEBBRE REUMATICA ACUTA

I pazienti con sospetta FRA dovrebbero essere seguiti attentamente per accertarsi che la diagnosi venga confermata, che venga attuato il trattamento dell'insufficienza cardiaca e degli altri sintomi e che si proceda a misure preventive che includono l'inizio della profilassi secondaria, l'iscrizione in un registro di FRA e l'educazione sanitaria. L'ecocardiografia dovrebbe essere eseguita in tutti i casi sospetti per favorire la diagnosi e determinare la gravità iniziale dell'eventuale cardite. Altri test che dovrebbero essere eseguiti sono elencati nella **tabella 315-2**.

Nessun trattamento della FRA si è dimostrato in grado di modificare le probabilità di sviluppo di CR o la gravità di questa forma. Con l'eccezione del trattamento dell'insufficienza cardiaca, che può salvare la vita in caso di cardite grave, la terapia della FRA è sintomatica.

ANTIBIOTICI A tutti i pazienti con FRA vanno somministrati antibiotici per il trattamento dell'infezione scatenante da streptococchi di gruppo A (vedi Cap. 130). La penicillina è il farmaco di scelta e può essere assunta per via orale (come penicillina, 500 mg per os due volte al giorno per 10 giorni) o intramuscolare come dose singola di 1,2 milioni di unità di penicillina G benzatina. L'eritromicina, 250 mg due volte/die, può essere utilizzata nei pazienti allergici alla penicillina. Poiché è necessaria una profilassi secondaria a lungo termine – e la penicillina è il farmaco di scelta – un'allergia alla penicillina riferita dal paziente deve essere confermata, preferibilmente con l'aiuto di un allergologo.

SALICILATI E FANS Questi farmaci possono essere usati per il trattamento di artrite, artralgie e febbre, una volta confermata la diagnosi. Non sono di alcuna utilità nel trattamento della cardite o della corea. L'acido acetilsalicilico è il farmaco di scelta. Una dose iniziale di 80-100 mg/kg/die nei bambini (4-8 g/die negli adulti), suddivisa in 4-5 somministrazioni, è spesso necessaria per i primi giorni, fino a 2 settimane. Una dose più bassa va usata se insorgono sintomi di tossicità dei salicilati, quali nausea, vomito o tinnito. Quando i sintomi acuti sono sostanzialmente risolti, la dose può essere ridotta a 60-70 mg/kg/die per altre 2-4 settimane. Febbre, manifestazioni articolari ed elevazione delle proteine di fase acuta talvolta ricorrono fino a 3 settimane dopo che il trattamento medico è terminato. Ciò non indica una recidiva e può essere gestito con un nuovo breve ciclo di salicilati. Benché sia stato studiato meno approfonditamente, è stato osservato che il naproxene, alla dose di 10-20 mg/kg/die, conduce a una buona risposta sintomatica.

INSUFFICIENZA CARDIACA CONGESTIZIA Glucocorticoidi L'uso di glucocorticoidi nella FRA rimane controverso. Due metanalisi non hanno dimostrato un vantaggio dei glucocorticoidi rispetto a placebo o a salicilati nel migliorare la prognosi a breve e a lungo termine della cardite. Tuttavia, gli studi inclusi in questa metanalisi sono stati effettuati oltre 40 anni fa e non hanno utilizzato i farmaci d'uso comune al giorno d'oggi. Molti clinici trattano i casi di cardite grave (causa di insufficienza cardiaca) con glucocorticoidi, nella convinzione che possano ridurre l'infiammazione acuta e che portino a una risoluzione più rapida dello scompenso. Comunque, i potenziali benefici di questo trattamento dovrebbero essere soppesati tenendo conto dei possibili effetti avversi, che includono sanguinamenti gastrointestinali e ritenzione idrica. Se si decide di utilizzare questi farmaci, è raccomandato l'impiego di prednisone o prednisolone alla dose di 1-2 mg/kg/die (massimo 80 mg). Il metilprednisolone endovenoso può essere usato nelle carditi molto gravi. I glucocorticoidi sono spesso necessari solo per alcuni giorni o fino a un massimo di 3 settimane.

TABELLA 315-1 CRITERI 2002-2003 DELL'ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ PER LA DIAGNOSI DI FEBBRE REUMATICA E CARDITE REUMATICA (BASATI SUI CRITERI DI JONES REVISIONATI NEL 1992)

Categorie diagnostiche	Criteri
Episodio primario di febbre reumatica[a]	Due manifestazioni maggiori o una maggiore e due minori *più* evidenza di pregressa infezione streptococcica di gruppo A
Attacchi ricorrenti di febbre reumatica in un paziente senza cardite reumatica confermata	Due manifestazioni maggiori o una maggiore e due minori *più* evidenza di pregressa infezione streptococcica di gruppo A
Attacchi ricorrenti di febbre reumatica in un paziente con cardite reumatica confermata[b]	Due manifestazioni minori *più* evidenza di pregressa infezione streptococcica di gruppo A[c]
Corea reumatica	Non sono necessarie altre manifestazioni maggiori o l'evidenza di una pregressa infezione streptococcica di gruppo A
Cardite reumatica a esordio insidioso[b]	
Lesioni valvolari croniche da cardite reumatica (pazienti che manifestano per la prima volta stenosi mitralica pura o valvulopatia mitralica mista e/o valvulopatia aortica)[d]	Non è necessario alcun criterio ulteriore per porre la diagnosi di cardite reumatica
Manifestazioni maggiori	Cardite Poliartrite Corea Eritema marginato Noduli sottocutanei
Manifestazioni minori	Clinica: febbre, poliartralgie Laboratorio: elevata velocità di eritrosedimentazione o conta leucocitaria[e] Elettrocardiogramma: prolungamento dell'intervallo P-R
Evidenza a supporto di una pregressa infezione da streptococco di gruppo A negli ultimi 45 giorni	Titolo anti-streptolisinico O elevato o in aumento, o altri anticorpi streptococcici, *oppure* Esame colturale della faringe positivo, *oppure* Test rapido per gli antigeni di streptococco di gruppo A, *oppure* Recente scarlattina[e]

[a] I pazienti possono presentare poliartrite (o solo poliartralgie o monoartrite) e numerose (3 o più) altre manifestazioni minori, in associazione con l'evidenza di una recente infezione streptococcica di gruppo A. Alcuni di questi casi possono successivamente rivelarsi casi di febbre reumatica. È prudente considerarli casi di "probabile febbre reumatica" (una volta escluse le altre diagnosi) e consigliare una profilassi secondaria regolare. Questi pazienti richiedono un attento follow-up e un regolare controllo cardiologico. Questo approccio prudente è in particolar modo raccomandabile per i pazienti appartenenti a una fascia di età vulnerabile in contesti caratterizzati da elevata incidenza.

[b] Deve essere esclusa l'endocardite infettiva.

[c] Alcuni pazienti con attacchi ricorrenti possono non soddisfare questi criteri.

[d] Devono essere escluse cardiopatie congenite.

[e] I criteri di Jones rivisti del 1992 non includono una conta leucocitaria elevata come manifestazione minore di laboratorio (ma comprendono l'innalzamento della PCR), né considerano la scarlattina recente come evidenza a sostegno di una pregressa infezione streptococcica.

Fonte: WHO Expert Consultation on Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease (2001: Ginevra, Svizzera), *Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Report of a WHO Expert Consultation* (WHO Tech Rep Ser, 923), Ginevra, World Health Organization, 2004; riproduzione autorizzata.

TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO

Vedi Cap. 227.

RIPOSO A LETTO Le raccomandazioni tradizionali per l'allettamento a lungo termine, una volta il caposaldo del trattamento, non sono più ampiamente attuate. Al contrario, il riposo a letto dovrebbe essere prescritto secondo necessità quando siano presenti artrite e artralgie, e ai pazienti con insufficienza cardiaca. Una volta che i sintomi siano ben controllati, può essere iniziata una graduale mobilizzazione, se tollerata.

TABELLA 315-2 TEST RACCOMANDATI IN CASO DI POSSIBILE FEBBRE REUMATICA ACUTA

Raccomandati in tutti i casi
- Conta dei globuli bianchi
- Velocità di eritrosedimentazione
- Proteina C-reattiva
- Emocoltura (se febbrile)
- Elettrocardiogramma (ripetuto dopo 2 settimane e 2 mesi se l'intervallo P-R è allungato o in presenza di altre anomalie del ritmo)
- Radiografia del torace se è presente evidenza clinica o ecocardiografica di cardite
- Ecocardiogramma (ripetere dopo 1 mese se negativo)
- Tampone faringeo (preferibilmente prima dell'assunzione di antibiotici) – coltura per lo streptococco di gruppo A
- Sierologia anti-streptococco: sia titolo anti-streptolisinico O sia titolo anti-DNAsi B, se possibile (ripetere dopo 10-14 giorni se il primo test non è indicativo)

Test per diagnosi alternative, in base alle caratteristiche cliniche
- Ripetute emocolture per possibile endocardite
- Analisi del liquido sinoviale (esame microscopico e colturale) per possibile artrite settica
- Rame, ceruloplasmina, anticorpi anti-nucleo, screening dei farmaci per movimenti coreiformi
- Sierologia e marker autoimmuni per artrite da arbovirus, autoimmune o reattiva

Fonte: National Heart Foundation of Australia; riproduzione autorizzata.

COREA I farmaci per il controllo dei movimenti anomali non modificano la durata o l'esito della corea. I casi lievi possono di solito essere trattati assicurando un ambiente tranquillo. Nei pazienti con corea grave, la carbamazepina o il sodio valproato sono preferibili all'aloperidolo. Può non essere visibile alcuna risposta per 1-2 settimane, e una risposta positiva può consistere solo nella riduzione, piuttosto che risoluzione dei movimenti anomali. I farmaci dovrebbero essere assunti ancora per 1-2 settimane dopo la scomparsa dei sintomi.

IMMUNOGLOBULINE PER VIA ENDOVENOSA (IgEV) Studi di piccole dimensioni hanno rilevato che le IgEV possono portare a una più rapida risoluzione della corea, ma non sono stati dimostrati benefici sugli esiti a breve e lungo termine di cardite nella FRA senza corea. In assenza di dati migliori, le IgEV *non* sono raccomandate, tranne nei casi di corea grave refrattaria ad altri trattamenti.

PROGNOSI

Se non trattata, la FRA dura in media 12 settimane. Con il trattamento, i pazienti vengono di solito dimessi dall'ospedale entro 1-2 settimane. I marker di infiammazione dovrebbero essere monitorati ogni 1-2 settimane fino a quando non si siano normalizzati (in genere entro 4-6 settimane) e va eseguito un ecocardiogramma dopo 1 mese per accertare se la cardite è progredita. I casi con cardite più grave necessitano di uno stretto monitoraggio clinico ed ecocardiografico a lungo termine.

Una volta risolto l'episodio acuto, la priorità del trattamento consiste nel garantire un follow-up clinico a lungo termine e l'aderenza al regime di profilassi secondaria. I pazienti dovrebbero essere iscritti nel registro locale della FRA e occorre contattare il medico di base per assicurare la pianificazione del follow-up e la gestione della profilassi secondaria, prima della dimissione. I pazienti e i loro familiari dovrebbero inoltre essere istruiti riguardo alla malattia, enfatizzando l'importanza dell'adesione alla profilassi secondaria. Se è presente cardite, dovrebbero anche essere informati della necessità di una profilassi antibiotica contro l'endocardite in caso di interventi odontoiatrici e chirurgici.

PREVENZIONE

Prevenzione primaria Idealmente, la prevenzione primaria dovrebbe comportare l'eliminazione dei principali fattori di rischio per l'infezione streptococcica, in particolare il sovraffollamento in ambiente domestico e l'inadeguatezza delle strutture igieniche; ciò è tuttavia di difficile realizzazione nella maggior parte dei Paesi in cui la FRA è comune.

Di conseguenza, il caposaldo della prevenzione primaria per la FRA resta la profilassi primaria, ossia il trattamento completo e tempestivo della faringite da streptococco di gruppo A mediante antibiotici. Se iniziato entro 9 giorni dall'insorgenza del mal di gola, un ciclo di 10 giorni di penicillina V (500 mg due volte al giorno per os negli adulti) o una singola iniezione intramuscolare di 1,2 milioni di unità di penicillina G benzatina previene quasi tutti i casi di FRA che si potrebbero altrimenti sviluppare. Questa importante strategia poggia sul fatto che un soggetto con mal di gola richieda la valutazione medica, sulla disponibilità di personale sanitario esperto in microbiologia e di materiali e infrastrutture per l'esecuzione di tamponi faringei, nonché sull'adeguata disponibilità di penicillina. Sfortunatamente, molti di questi elementi non sono fruibili nei Paesi in via di sviluppo. Inoltre, la maggior parte dei casi di FRA non fa seguito a un mal di gola sufficientemente grave da spingere il paziente a recarsi dal medico.

Prevenzione secondaria Il caposaldo del controllo della FRA e della CR è la prevenzione secondaria. Poiché i pazienti con FRA presentano un rischio drammaticamente più elevato, rispetto alla popolazione generale, di sviluppare un ulteriore episodio di FRA dopo un'infezione da streptococco di

gruppo A, essi dovrebbero essere sottoposti a una profilassi a lungo termine con penicillina per prevenire le recidive. Il migliore antibiotico per la profilassi secondaria è la penicillina G benzatina (1,2 milioni di unità o 600 000 unità se il peso corporeo è <30 kg), somministrata ogni 4 settimane o più frequentemente (per es. ogni 3 settimane o persino ogni 2 settimane) in soggetti considerati a rischio particolarmente alto. La penicillina V per via orale (250 mg) può essere assunta due volte al giorno, ma è leggermente meno efficace rispetto alla penicillina G benzatina. I pazienti allergici alla penicillina possono assumere eritromicina (250 mg) due volte al giorno.

La durata della profilassi secondaria è determinata da diversi fattori, in particolare il tempo trascorso dall'ultimo episodio di FRA (le recidive diventano più rare col passare del tempo), l'età (le recidive sono meno frequenti con l'avanzare dell'età) e la gravità della CR (se grave, può essere prudente evitare persino un rischio minimo di recidiva, per le conseguenze potenzialmente gravi) (Tab. 315-3). La profilassi secondaria è più efficace se fa parte di un programma coordinato di controllo della CR, basato su un registro dei pazienti. I registri migliorano la possibilità di seguire i pazienti e di identificare coloro che sono inadempienti rispetto alla profilassi, oltre che di attuare strategie per migliorare l'aderenza alla terapia.

TABELLA 315-3 DURATA SUGGERITA DELLA PROFILASSI SECONDARIA[a]

Categoria	Durata della profilassi
Paziente senza cardite dimostrata	Per 5 anni dopo l'ultimo attacco o fino ai 18 anni di età (se il paziente ha meno di 13 anni)
Paziente con cardite dimostrata (rigurgito mitralico lieve o cardite guarita)	Per 10 anni dopo l'ultimo attacco o fino ai 25 anni di età (se il paziente ha meno di 15 anni)
Malattia valvolare più grave	A vita
Chirurgia valvolare	A vita

[a] Si tratta di semplici raccomandazioni, che devono essere modificate in base alle situazioni e alle esigenze individuali.
Fonte: WHO Expert Consultation on Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease (2001: Ginevra, Svizzera), *Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Report of a WHO Expert Consultation* (WHO Tech Rep Ser, 923), Ginevra, World Health Organization, 2004; riproduzione autorizzata.

BIBLIOGRAFIA

CARAPETIS JR et al: Acute rheumatic fever. Lancet 366:155, 2005

CARAPETIS JR et al: The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis 5:685, 2005

CILLIERS AM: Rheumatic fever and its management. BMJ 333:1153, 2006

GUILHERME L et al: Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease. Autoimmunity 39:31, 2006

NATIONAL HEART FOUNDATION OF AUSTRALIA: *Diagnosis and Management of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in Australia: Complete Evidence-Based Review and Guideline.* Melbourne, National Heart Foundation of Australia, 2006

SPECIAL WRITING GROUP OF THE COMMITTEE ON RHEUMATIC FEVER, ENDOCARDITIS AND KAWASAKI DISEASE OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION: Guidelines for the diagnosis of acute rheumatic fever: Jones criteria, 1992 update. JAMA 268:2069, 1992

316 Sclerosi sistemica (sclerodermia) e patologie correlate

John Varga

DEFINIZIONE

La sclerosi sistemica (*systemic sclerosis*, SSc) è una malattia cronica sistemica a eziologia sconosciuta, caratterizzata da ispessimento della cute (sclerodermia) e tipico interessamento di molteplici organi interni, in particolare polmoni, tratto gastrointestinale, cuore e reni. Gli stadi precoci della malattia, associati a importanti manifestazioni infiammatorie, sono seguiti dallo sviluppo di estese alterazioni funzionali e strutturali in vari letti vascolari e progressiva disfunzione organica viscerale dovuta a fibrosi. La presenza di ispessimento cutaneo distingue la SSc dalle altre malattie del tessuto connettivo. Un indurimento della cute simile alla sclerodermia può essere presente in diverse patologie, oltre che nelle forme localizzate di sclerodermia (Tab. 316-1), ed è importante differenziare accuratamente questi disturbi dalla SSc. La malattia è altamente eterogenea. I pazienti con SSc possono essere classificati in due differenti gruppi definiti dai pattern di distribuzione e dall'estensione dell'interessamento cutaneo, oltre che da altre manifestazioni cliniche e di laboratorio (Tab. 316-2). La SSc cutanea diffusa (dcSSc) si presenta con un progressivo indurimento della pelle, che parte dalle dita delle mani e risale verso le porzioni prossimali degli arti superiori, il volto e il tronco. Questi pazienti sono a rischio di fibrosi polmonare precoce e di interessamento renale acuto. Nella SSc cutanea limitata (lcSSc), i pazienti di solito riferiscono la presenza di fenomeno di Raynaud da lungo tempo, prima della comparsa di altre manifestazioni della SSc. L'indurimento della cute è limitato alle dita (sclerodattilia), alle estremità distali e al volto, mentre il tronco non è interessato. Un gruppo di soggetti con lcSSc ha importanti calcinosi cutanee, fenomeno di Raynaud, dismotilità esofagee, sclerodattilia e telangectasie, un quadro chiamato *sindrome CREST*. In ogni caso, queste manifestazioni possono essere osservate anche in pazienti con dcSSc. L'interessamento degli organi viscerali nella lcSSc tende ad avere un'evoluzione insidiosa. Sebbene la prognosi a lungo termine della lcSSc sia migliore rispetto a quella della dcSSc, negli stadi avanzati della prima possono manifestarsi ipertensione arteriosa polmonare (IAP), ipotiroidismo e cirrosi biliare primitiva. In alcuni pazienti il fenomeno di Raynaud e le altre manifestazioni tipiche della SSc si manifestano in assenza di evidente ispessimento cutaneo. Questa sindrome è stata denominata *SSc sine scleroderma*.

TABELLA 316-1 PATOLOGIE ASSOCIATE A INDURIMENTO SIMIL-SCLERODERMICO

- Sclerosi sistemica
  - SSc cutanea limitata
  - SSc cutanea diffusa
- Sclerodermia localizzata
  - Morfea guttata, morfea diffusa
  - Sclerodermia lineare, *coup de sabre*, atrofia emifacciale
- Sindromi da sovrapposizione
  - Connettivite mista
  - SSc/polimiosite
- Connettivite indifferenziata
- Scleredema e scleredema diabetico
- Scleromixedema (mucinosi papulare)
- Sindrome fibrosante nefrogenica (dermopatia fibrosante nefrogenica)
- Malattia del trapianto contro l'ospite cronica
- Fascite diffusa con eosinofilia (malattia di Shulman, fascite eosinofila)
- Sindrome eosinofilia-mialgia
- Patologie simil-sclerodermiche indotte da agenti chimici
  - Malattia da cloruro di vinile
  - Fibrosi cutanea da pentazocina
- Sindrome paraneoplastica

EPIDEMIOLOGIA

La SSc è una malattia sporadica acquisita con una distribuzione mondiale, che colpisce tutte le razze. Negli Stati Uniti l'incidenza è di 9-19 casi/milione per anno. L'unica indagine basata sulla popolazione generale sinora condotta ha rilevato una prevalenza di 286 casi/milione. È stata stimata la presenza di 100 000 casi di SSc negli Stati Uniti, ma questo numero potrebbe essere significativamente più alto se fossero inclusi anche i pazienti che non rispecchiano strettamente i criteri di classificazione. Studi condotti in Inghilterra, Australia e Giappone hanno rilevato tassi di SSc più bassi rispetto a quelli degli Stati Uniti. Età, sesso ed etnia sono importanti fattori che determinano la suscettibilità alla malattia. Come altre patologie del connettivo, la SSc presenta una predominanza femminile, più elevata nell'età fertile e in diminuzione dopo la menopausa. Sebbene la SSc possa presentarsi a ogni età, l'esordio è più comune tra i 30 e i 50 anni. Gli afroamericani hanno un'incidenza maggiore rispetto ai bianchi e la malattia si manifesta a un'età inferiore. Inoltre, gli afroamericani sono più soggetti alla forma di SSc cutanea diffusa con interessamento polmonare interstiziale e prognosi peggiore.

CONSIDERAZIONI GENETICHE La SSc mostra un pattern di ereditarietà non mendeliano. Il tasso di concordanza nei gemelli è basso (4,7%), sebbene la concordanza per la presenza di anticorpi antinucleo sia signifi-

TABELLA 316-2 FORME DI SCLEROSI SISTEMICA (SSc): DIFFERENZE TRA SSc CUTANEA LIMITATA E SSc CUTANEA DIFFUSA

Caratteristiche	SSc cutanea limitata	SSc cutanea diffusa
Interessamento cutaneo	Limitato alle dita, distalmente fino ai gomiti, volto; progressione lenta	Diffuso: dita, estremità, volto, tronco; progressione rapida
Fenomeno di Raynaud	Precede l'interessamento cutaneo; associato a ischemia critica	Insorgenza contemporanea all'interessamento cutaneo
Fibrosi polmonare	Può insorgere, moderata	Frequente, precoce e grave
Ipertensione arteriosa polmonare	Frequente, tardiva, può essere isolata	Può insorgere, associata a fibrosi polmonare
Crisi renale sclerodermica	Molto rara	Nel 15% dei casi, precoce
Calcinosi cutanea	Frequente, preminente	Può essere presente, lieve
Autoanticorpi caratteristici	Anti-centromero	Anti-topoisomerasi-I (Scl-70)

cativamente maggiore. Un contributo genetico alla suscettibilità alla malattia è indicato dal fatto che l'1,6% dei pazienti con SSc ha un parente di primo grado con SSc. Il rischio di altre malattie autoimmuni, incluso il lupus eritematoso sistemico (vedi Cap. 313) e l'artrite reumatoide (vedi Cap. 314) è aumentato. Tra i nativi americani Choctaw, è stata riportata una prevalenza di SSc di 4690/milione. Le indagini genetiche nella SSc si sono focalizzate finora sui polimorfismi di geni candidati, in particolare quelli implicati in processi immunitari e infiammatori, funzioni vascolari e omeostasi del tessuto connettivo. Sono state evidenziate associazioni di polimorfismi di singolo nucleotide (*single nucleotide polymorphisms*, SNP) con la SSc nei geni che codificano per l'enzima di conversione dell'angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE), per l'endotelina-1 e l'ossido nitrico sintasi, per marker di cellule B (CD19), per chemiochine (proteina chemiotattica per i monociti-1) e per recettori per le chemiochine, per citochine [interleuchina 1α, IL-4 e fattore di necrosi tumorale α (TNFα)], per fattori di crescita e loro recettori [fattore di crescita del tessuto connettivo (CTGF)] e fattore di crescita trasformante β (TGFβ)] e per proteine della matrice extracellulare [fibronectina, fibrillina e proteine secretorie acide ricche in cisteina (*secreted protein acidic-rich in cysteine*, SPARC)].

FATTORI AMBIENTALI

I pazienti con SSc presentano un aumento di anticorpi sierici contro il citomegalovirus umano (hCMV) e gli autoanticorpi anti-topoisomerasi-I (Scl-70) riconoscono gli epitopi antigenici presenti sulle proteine hCMV-derivate, suggerendo che il mimetismo molecolare rappresenti un possibile legame tra l'infezione da hCMV e la SSc. È stata inoltre segnalata l'infezione da parvovirus B19 in pazienti con SSc; comunque, il ruolo eziologico dei virus non è ancora provato. Le segnalazioni di apparenti raggruppamenti geografici di casi di SSc, che suggeriscono un'esposizione ambientale comune, non sono state confermate da indagini accurate. In Spagna, negli anni'80, si è verificata un'epidemia di una nuova sindrome con caratteristiche compatibili con la SSc. L'epidemia, denominata *sindrome dell'olio tossico*, ha colpito più di 20 000 individui ed è stata collegata al consumo di oli di semi di colza contaminati, usati per cucinare. Un analogo episodio epidemico, denominato *sindrome eosinofilia-mialgia* (SEM), è avvenuto 10 anni più tardi negli Stati Uniti. Gli individui affetti presentavano marcata eosinofilia periferica e gravi mialgie, seguite dallo sviluppo di lesioni cutanee croniche simil-sclerodermiche. L'epidemia era legata al consumo di partite di L-triptofano importate e usate come integratori alimentari. Il tasso d'incidenza di nuovi casi di SEM si è ridotto notevolmente in seguito al ritiro, a livello nazionale, dei prodotti a base di L-triptofano. Benché entrambe queste sindromi tossico-epidemiche apparentemente nuove fossero caratterizzate da alterazioni cutanee simil-sclerodermiche e da interessamento variabile di organi viscerali, le loro caratteristiche cliniche, anatomo-patologiche e di laboratorio si differenziavano chiaramente dalla SSc. L'incidenza di SSc è maggiore tra i minatori esposti al silicio. Altre esposizioni professionali sperimentalmente correlate alla SSc includono il polivinilcloruro, le resine epossidiche e gli idrocarburi aromatici, inclusi toluene e tricloroetilene. Tra i farmaci coinvolti in patologie simil-SSc vi sono la bleomicina, la pentazocina e la cocaina, oltre ad anoressizzanti correlati a ipertensione polmonare. Descrizioni di casi clinici e casistiche che segnalavano la SSc in donne con impianti mammari in silicone hanno indotto apprensione riguardo a un possibile ruolo eziologico del silicone nella SSc. Tuttavia, indagini epidemiologiche su larga scala non hanno dimostrato un aumento del rischio di SSc.

PATOGENESI

Una visione complessiva della patogenesi della SSc deve tenere in considerazione le tre manifestazioni cardinali della malattia: 1) vasculopatia; 2) immunità cellulare e umorale; 3) fibrosi progressiva vascolare e viscerale in molteplici organi (Fig. 316-1). L'autoimmunità, le alterate funzioni delle cellule endoteliali e la reattività vascolare possono essere le manifestazioni più precoci della SSc. Si ritiene che il processo fibrotico sia avviato, e successivamente amplificato e sostenuto, da complesse interazioni tra questi processi.

Modelli animali di malattia Non esiste un solo modello animale che riproduca tutti i tre processi cardinali alla base della patogenesi della SSc, ma alcuni modelli riassumono singole caratteristiche patologiche. Il topo con cute ispessita è un modello di fibrosi che esiste in natura, caratterizzato da ispessimento cutaneo spontaneo. La mutazione responsabile di questo fenotipo, una duplicazione del gene della fibrillina 1, comporta un difettoso assemblaggio della matrice extracellulare e un'attivazione aberrante del TGFβ. Non sono state descritte mutazioni del gene della fibrillina 1 in pazienti con SSc. Fibrosi cronica nella cute e nei polmoni può essere indotta nei topi tramite iniezioni di bleomicina o grazie al trapianto di midollo osseo o di cellule spleniche con antigeni HLA non compatibili. La manipolazione di topi tramite mutagenesi o modificazioni genetiche guidate, come modelli knockout o transgenici, viene sempre più utilizzata per creare nuovi modelli per la SSc e per analizzare i ruoli di singole molecole nei processi di base. Per esempio, avendo come bersaglio il gene di Smad3, un trasduttore di segnale intracellulare per il TGFβ, o della proteina chemiotattica-1 per i monociti (MCP-1), sono stati prodotti topi resistenti alla sclerodermia indotta da bleomicina.

Vasculopatia L'interessamento vascolare della SSc è esteso e ha importanti conseguenze cliniche. Il fenomeno di Raynaud, una manifestazione precoce, è caratterizzato da un'alterata risposta del flusso sanguigno al freddo. Questa anomalia vascolare, inizialmente reversibile, è associata ad alterazioni del sistema nervoso periferico e autonomico, con compromissione della produzione di neuropeptidi (come il peptide legato al gene della calcitonina) da parte di nervi sensitivi afferenti e aumentata sensibilità dei recettori α_2-adrenergici situati sulle cellule muscolari lisce vasali. Mentre il fenomeno di Raynaud isolato è relativamente benigno e non progressivo, nei pazienti con SSc questo è associato ad alterazioni morfologiche e funzionali irreversibili. Virus, radicali superossidi e fattori citotossici vascola-

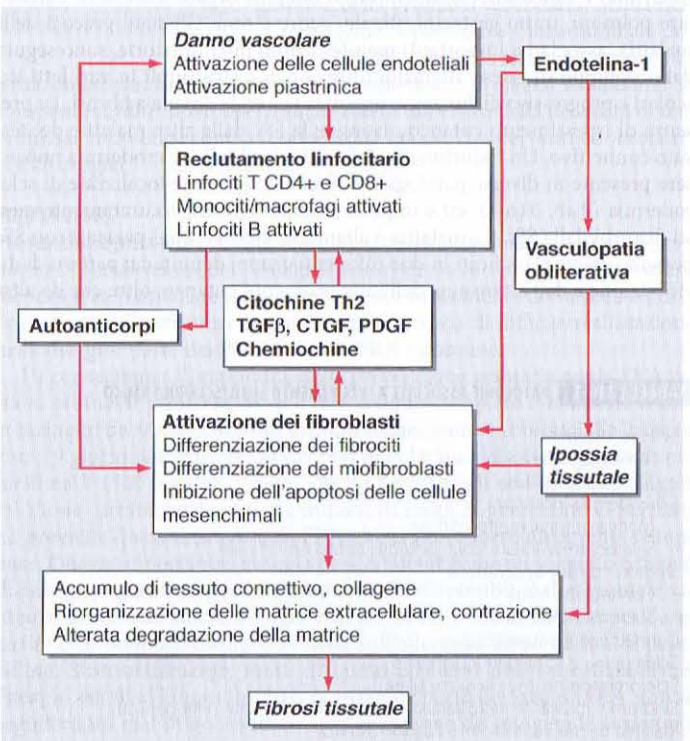


FIGURA 316-1 Patogenesi della sclerosi sistemica. Il danno vascolare iniziale, negli individui geneticamente suscettibili, porta ad alterazioni vascolari strutturali e funzionali, infiammazione e autoimmunità. Le risposte infiammatorie e immuni innescano e sostengono l'attivazione e la differenziazione dei fibroblasti, inducendo una fibrogenesi patologica e un danno tissutale irreversibile.

ri, quali proteasi sieriche, complemento e autoanticorpi circolanti anti-cellule endoteliali, possono contribuire al danno endoteliale nelle fasi precoci della SSc. Il danno endoteliale comporta una produzione alterata di sostanze endotelio-derivate vasodilatatrici (ossido nitrico e prostaciclina) e vasocostrittrici (endotelina-1), oltre a un'aumentata espressione di molecole di adesione intercellulare (ICAM-1) e di altre molecole di adesione superficiale. I capillari mostrano una maggiore permeabilità e diapedesi leucocitaria trans-endoteliale, attivazione della cascata della coagulazione e della cascata fibrinolitica e aggregazione piastrinica. Le cellule miointimali simili alle cellule muscolari lisce proliferano, la membrana basale è ispessita e duplicata e si sviluppa fibrosi della tonaca avventizia. Il processo vasculopatico interessa capillari, arteriole e anche vasi più grandi in molti organi, comportando una riduzione del flusso sanguigno e un'alterata ossigenazione tissutale.

L'occlusione progressiva del lume dovuta all'ipertrofia dell'intima e della media e alla fibrosi dell'avventizia, unita alla persistenza del danno endoteliale con apoptosi, creano un circolo vizioso che culmina nell'impressionante assenza di vasi sanguigni osservata nell'angiografia delle mani e dei reni dei pazienti con malattia in fase avanzata. Il danno endoteliale promuove l'aggregazione piastrinica, con rilascio dei granuli piastrinici α che contengono trombossano, un potente vasocostrittore, e di fattore di crescita di derivazione piastrinica (*plateled derived growth factor*, PDGF). La compromissione vascolare è inoltre aggravata dalla fibrinolisi difettosa. Lo stress ossidativo dovuto all'ischemia-riperfusione è associato alla generazione di radicali liberi che danneggiano ulteriormente l'endotelio mediante perossidazione dei lipidi di membrana. Paradossalmente, nella SSc è difettoso il processo di rivascolarizzazione che di norma ristabilisce il flusso sanguigno nel tessuto ischemico. Il fallimento dell'angiogenesi avviene in un contesto di elevati livelli sierici del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) e di altri fattori angiogenetici. Il numero di cellule progenitrici endoteliali CD34+ CD133+ derivate dal midollo osseo è marcatamente ridotto nella circolazione, e la loro differenziazione in vitro a cellule endoteliali mature è compromessa. Perciò, la vasculopatia obliterativa diffusa e l'assenza di riparazione dei vasi danneggiati sono segni caratteristici della SSc.

Autoimmunità cellulare e umorale Negli stadi precoci della SSc i linfociti T attivati e i monociti/macrofagi si accumulano nelle lesioni cutanee, nei polmoni e negli altri organi affetti. I linfociti T infiltranti esprimono CD45 e marker di attivazione HLA-DR e mostrano profili recettoriali ristretti che indicano un'espansione oligoclonale in risposta ad antigeni (sconosciuti). I linfociti T CD4+ circolanti hanno livelli elevati di recettori per le chemiochine e di molecole di adesione integrine α_1, responsabili della loro maggiore capacità di legarsi all'endotelio e ai fibroblasti. Le cellule endoteliali esprimono ICAM-1 e altre molecole di adesione che facilitano la diapedesi leucocitaria. I macrofagi attivati e i linfociti T mostrano una risposta immune di tipo i T_H2 e secernono IL-4 e IL-13. Le citochine T_H2 inducono la produzione di TGFβ e promuovono la sintesi di collagene e altre risposte profibrotiche, mentre l'interferone γ (IFNγ), citochina T_H1, inibisce la sintesi di collagene e blocca l'attivazione dei fibroblasti mediata dalle citochine. Poiché il TGFβ stimola la propria sintesi, così come quella del CTGF (anche chiamato CCN2) e di altre citochine, esso provoca un ciclo di stimolazione autocrina/paracrina che sostiene l'attivazione di fibroblasti e di altre cellule effettrici (vedi Capp. 308 e 312).

Autoanticorpi circolanti sono presenti praticamente in tutti i pazienti con SSc. Questi autoanticorpi, reciprocamente esclusivi, sono altamente specifici per la SSc e mostrano una forte associazione con singoli fenotipi patologici e aplotipi HLA geneticamente determinati. I livelli di autoanticorpi risultano correlati alla gravità della malattia e il loro titolo varia in base all'attività dell'affezione. Alcuni autoanticorpi specifici per la SSc sono anti-nucleo e diretti contro le proteine coinvolte nella mitosi, come la topoisomerasi-I, il centromero e la RNA polimerasi; altri sono diretti contro antigeni cellulari di superficie o proteine secrete. Mentre gli autoanticorpi hanno un'utilità clinica ben stabilita come marker diagnostici e prognostici, il loro ruolo patogenetico nelle manifestazioni cliniche della SSc resta incerto. Gli autoanticorpi anti-topoisomerasi-I sono in grado di legarsi direttamente ai fibroblasti, e in pazienti con SSc sono stati rinvenuti autoanticorpi contro fibroblasti, cellule endoteliali, recettori di superficie per il PDGF, fibrillina-1 e metallo-proteinasi della matrice. Alcuni di questi autoanticorpi possono rivestire un ruolo diretto nel danno tissutale.

Sono stati proposti molteplici potenziali meccanismi per spiegare la generazione di autoanticorpi nella SSc. Secondo una teoria, nei pazienti con SSc alcune proteine subiscono modificazioni quali scissione proteolitica, aumentata espressione o alterata localizzazione subcellulare, con conseguente loro riconoscimento da parte del sistema immunitario. Per esempio, la proteasi granzima B è rilasciata dai linfociti T citotossici, scinde i peptidi e genera potenziali neo-epitopi che possono rompere la tolleranza immunologica. Studi recenti vedono implicati i linfociti B sia nella risposta autoimmune sia in quella fibrotica. In aggiunta al loro ben noto ruolo nella produzione di anticorpi, le cellule B possono anche presentare l'antigene, produrre IL-6 e TGFβ e modulare la funzione dei linfociti T e delle cellule dendritiche. Nei pazienti con SSc i linfociti B mostrano un'espressione elevata del recettore di membrana CD19, il compartimento dei linfociti B nativi è espanso e il numero di cellule B memoria e delle plasmacellule precoci è ridotto. L'analisi del profilo dell'espressione genica nelle lesioni cutanee ha identificato un pattern di espressione di mRNA caratteristico dei linfociti B attivati.

Fibrosi La fibrosi che coinvolge molteplici organi distingue la SSc dalle altre malattie del tessuto connettivo. La fibrosi fa caratteristicamente seguito all'autoimmunità e al danno vascolare e si ritiene che ne sia una conseguenza. Il processo, caratterizzato dalla progressiva sostituzione della normale architettura tissutale con tessuto connettivo denso, spiega la consistente morbilità e mortalità della SSc. I fibroblasti sono cellule mesenchimali responsabili del mantenimento dell'integrità funzionale e strutturale del tessuto connettivo. Quando sono attivati dal TGFβ e da fattori correlati, i fibroblasti proliferano, migrano, producono collagene e matrice extracellulare, secernono fattori di crescita e citochine, esprimono recettori di superficie per questi e si trans-differenziano in miofibroblasti. Insieme, in circostanze normali queste risposte permettono ai fibroblasti di riparare il danno tissutale. Mentre il programma di riparazione da parte di fibroblasti è rapido e autolimitante in condizioni fisiologiche, la loro attivazione nella fibrosi patologica è prolungata e amplificata, causando un esagerato rimodellamento della matrice e formazione di cicatrici.

In aggiunta ai fibroblasti residenti nel tessuto connettivo, anche le cellule progenitrici mesenchimali circolanti di origine midollare contribuiscono alla fibrosi. I fattori che regolano la produzione di progenitori mesenchimali nel midollo osseo e il loro passaggio dalla circolazione al tessuto lesionato e che promuovono la loro differenziazione in situ in fibrociti contrattili e adesivi che sintetizzano matrice sono ancora sconosciuti. I fibroblasti possono trans-differenziarsi in miofibroblasti simili alle cellule muscolari lisce. Mentre i miofibroblasti possono essere presenti temporaneamente durante la normale guarigione delle ferite, essi persistono nel tessuto in corso di fibrogenesi patologica, probabilmente a causa dell'anormale resistenza all'apoptosi. I miofibroblasti contribuiscono alla formazione della cicatrice grazie alla loro capacità di produrre collagene e TGFβ e di contrarre la matrice extracellulare circostante, convertendola in una cicatrice densa.

I fibroblasti espiantati da tessuti lesionati sclerodermici mostrano un fenotipo anomalo in coltura, indicativo di attivazione autonoma. Confrontati con i fibroblasti normali, quelli della SSc sono caratterizzati da un aumento variabile della velocità di trascrizione del gene del collagene. Inoltre, presentano filamenti actinici da stiramento delle cellule muscolari lisce, aumentata sintesi e secrezione di molecole della matrice extracellulare, citochine e fattori di crescita, espressione di recettori per chemiochine e molecole di adesione superficiale, resistenza all'apoptosi e *signaling* del TGFβ autocrino costitutivo. Il "fenotipo sclerodermico" anomalo persiste durante il passaggio seriale di queste cellule in vitro. I meccanismi sottostanti all'attivazione autonoma del fenotipo sono sconosciuti; potrebbe essere implicata un'attivazione fibroblastica persistente grazie a circuiti stimolatori autocrini che comprendono TGFβ, una selezione di sottopopolazioni attivate di fibroblasti indotti da ipossia o da fattori immuni, anomalie intrinseche nei fibroblasti della SSc e alterate interazioni cellula-matrice. Studi recenti indicano che il blocco intracellulare della trasduzione del segnale del TGFβ può in parte "normalizzare" il fenotipo attivato nei fibroblasti lesionali della SSc, suggerendo che il *signaling* del TGFβ autocrino contribuisca alla persistenza del fenotipo fibrogenico dei fibroblasti della SSc. I risultati delle analisi complessive dei transcriptomi dei fibroblasti evidenzia un'espressione differenziale di molti geni della matrice extracellulare, inclusi quelli per i collageni, la fibronectina e le fibrilline. Gran parte dei geni espressi in modo anormale potrebbe essere meccanicisticamente legata alle risposte al TGFβ, ma nella SSc sono operanti anche altre vie di *signaling* fibrogenico.

ANATOMIA PATOLOGICA

L'aspetto anatomopatologico distintivo della SSc è l'associazione di una vasculopatia obliterativa sistemica delle piccole arterie e arteriole con la fibrosi cutanea e degli organi interni. Mentre nella SSc conclamata queste lesioni si verificano in assenza di infiammazione, negli stadi relativamente precoci della malattia possono essere presenti infiltrati cellulari perivascolari in diversi organi, prima della comparsa della fibrosi. Nella cute gli

infiltrati sono localizzati nel derma reticolare e sono composti principalmente da linfociti T CD4+. Inoltre, possono essere riscontrati linfociti T CD8+, monociti/macrofagi, plasmacellule, mastociti e occasionalmente linfociti B. Nei polmoni la maggioranza dei linfociti T infiltranti è CD8+. Può essere evidenziata una degranulazione eosinofila in assenza di eosinofili intatti. La lesione vascolare è caratterizzata da proliferazione intimale nelle arterie di piccolo e medio calibro, e ciò determina un restringimento del lume. La vasculopatia obliterativa è un reperto tardivo più evidente in corrispondenza del cuore, dei polmoni, dei reni e del tratto intestinale. Si osserva fibrosi tissutale nella cute, nei polmoni, nel tratto gastrointestinale, nel cuore, nelle guaine tendinee, nel tessuto perifascicolare che circonda i muscoli scheletrici e in alcuni organi endocrini. In questi tessuti, l'accumulo di tessuto connettivo composto da collagene, fibronectina, proteoglicani e altre macromolecole strutturali porta alla progressiva sostituzione della normale architettura tissutale, con conseguente alterazione funzionale degli organi interessati.

Cute Nella cute la fibrosi causa una massiva espansione dermica e l'obliterazione dei follicoli piliferi, delle ghiandole sudoripare e di altri annessi (Fig. 316-2*A*). L'accumulo di fibre collagene è cospicuo nel derma reticolare e il processo fibrotico invade il sottostante strato adiposo, intrappolando gli adipociti. L'epidermide è atrofica e l'epitelio interpapillare è cancellato.

Polmoni L'infiltrazione irregolare delle pareti alveolari da parte di linfociti CD8+, macrofagi ed eosinofili avviene nelle prime fasi della malattia. Con la progressione della malattia, la fibrosi interstiziale e il danno vascolare dominano il quadro patologico e spesso coesistono all'interno delle stesse lesioni nei pazienti con dcSSc. La fibrosi polmonare è caratterizzata dall'espansione dell'interstizio alveolare, con accumulo di collagene e altre proteine del tessuto connettivo. Il quadro istologico più comune è la polmonite interstiziale non specifica (Fig. 316-2*B*). L'ispessimento progressivo dei setti alveolari porta all'obliterazione degli spazi aerei e a un aspetto a nido d'ape, così come alla perdita di capillari sanguigni polmonari. Questo processo ostacola gli scambi gassosi e contribuisce al peggioramento dell'ipertensione polmonare. L'ispessimento intimale delle arterie polmonari, meglio osservato con la colorazione per l'elastina, è alla base dell'ipertensione polmonare (Fig. 316-2*C*) e, all'autopsia, è spesso associato a emboli polmonari multipli e a segni di fibrosi miocardica.

Tratto gastrointestinale Alterazioni patologiche possono essere osservate a ogni livello, dalla bocca al retto. L'esofago distale è frequentemente interessato, con cospicua fibrosi della lamina propria e della sottomucosa e atrofia degli strati muscolari; la muscolatura striata nel terzo superiore dell'esofago è in genere risparmiata. Sono spesso presenti lesioni vascolari caratteristiche. La sostituzione della normale architettura del tratto gastrointestinale comporta alterazioni dell'attività peristaltica, con reflusso gastroesofageo, dismotilità e ostruzione dell'intestino tenue. Il reflusso cronico è associato, a livello dell'esofago, a infiammazione, ulcerazioni e formazione di stenosi e può portare alla metaplasia preneoplastica di Barrett.

Rene Nei reni predominano lesioni nelle arterie interlobulari, mentre la glomerulonefrite è rara. L'ischemia renale cronica è associata a coartazione dei glomeruli. I pazienti con crisi renale sclerodermica mostrano alterazioni notevoli delle piccole arterie renali, con duplicazione della lamina elastica, marcata proliferazione intimale e restringimento del lume, spesso accompagnate da trombosi ed emolisi microangiopatica.

Cuore Il cuore è frequentemente interessato, con coinvolgimento prevalente del miocardio e del pericardio. Le lesioni arteriolari caratteristiche, con proliferazione intimale e restringimento del lume, sono accompagnate da necrosi delle bande contrattili, che rispecchiano il danno da ischemia-riperfusione, e fibrosi miocardica a zolle che può anche interessare il sistema di conduzione.

Altri organi Nella SSc precoce possono essere riscontrate sinoviti; comunque, con la progressione della malattia la sinovia diventa fibrotica. La fibrosi delle guaine tendinee e delle fasce produce sfregamento palpabile e talvolta udibile dei tendini. Sono reperti comuni le miositi infiammatorie e, negli stadi tardivi, l'atrofia e la fibrosi muscolare. Può essere osservata fibrosi della tiroide e delle ghiandole salivari minori.

CARATTERISTICHE CLINICHE

Quadro generale La sclerosi sistemica può colpire virtualmente ogni organo (Tab. 316-3). La malattia mostra una grande variabilità nell'espressione clinica da un paziente all'altro. I pazienti possono essere classificati in due gruppi principali, definiti dal grado di interessamento clinico cutaneo (Tab. 316-2). Nella dcSSc l'interessamento degli organi interni avviene precocemente ed è spesso progressivo. Al contrario, la lcSSc si manifesta con fenomeno di Raynaud di lunga durata, è associata a coinvolgimento cutaneo meno marcato e interessamento limitato degli organi interni e si caratterizza per una prognosi migliore. Benché la classificazione della SSc in forme cutanee diffuse e limitate sia utile, l'espressione della malattia è molto più complessa e all'interno di ogni gruppo si riconoscono molti fenotipi diversi. Per esempio, il 10-15% dei pazienti con lcSSc sviluppa iper-

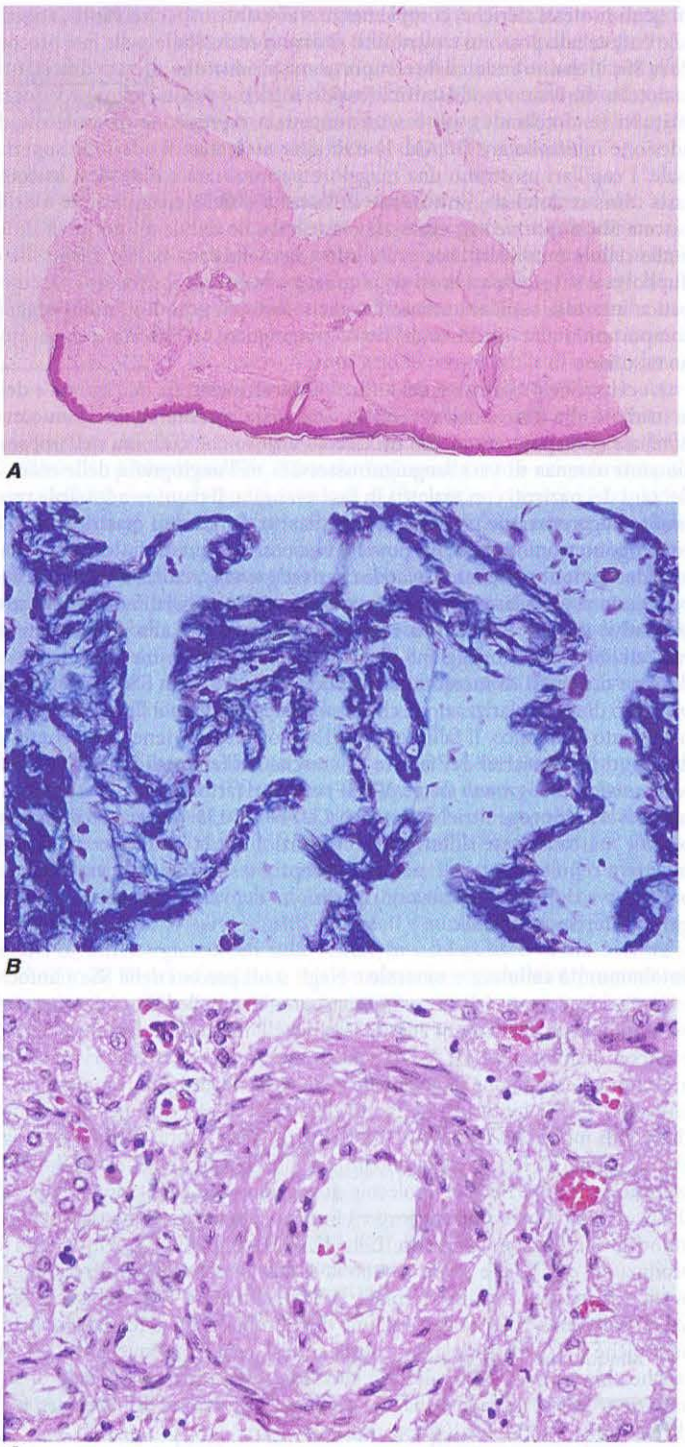


FIGURA 316-2 Reperti patologici nella sclerosi sistemica. *A.* Sclerosi dermica. La cute è ispessita a causa della marcata espansione del derma. Spessi fasci di collagene densamente impaccato sostituiscono gli annessi cutanei. ***B.*** Pneumopatia interstiziale iniziale. Fibrosi diffusa dei setti alveolari e infiltrato cellulare infiammatorio cronico. Colorazione tricromica. ***C.*** Vasculopatia obliterativa arteriosa polmonare. Notevole iperplasia dell'intima e restringimento del lume di una piccola arteria polmonare, con fibrosi interstiziale minima, in un paziente con SSc cutanea limitata.

TABELLA 316-3 INTERESSAMENTO DI ORGANI INTERNI: FORME CUTANEA LIMITATA E CUTANEA DIFFUSA DELLA SCLEROSI SISTEMICA

Caratteristiche	SSc cutanea limitata (%)	SSC cutanea diffusa (%)
Interessamento cutaneo	90[a]	100
Fenomeno di Raynaud	99	98
Interessamento esofageo	90	80
Fibrosi polmonare	35	65
Ipertensione arteriosa polmonare	25	15
Miopatia	11	23
Interessamento cardiaco	9	12
Crisi renale sclerodermica	2	15

[a] Il 10% dei pazienti con SSc cutanea limitata è affetto da SSc sine scleroderma.

tensione arteriosa polmonare grave in assenza di patologia polmonare interstiziale significativa. Altri pazienti hanno sintomi sistemici senza interessamento cutaneo apprezzabile (SSc sine scleroderma). I diversi fenotipi clinici di SSc sono associati ad autoanticorpi specifici (Tab. 316-4). I pazienti con sindrome "overlap" (da sovrapposizione) presentano le tipiche manifestazioni della SSc associate a segni clinici e di laboratorio di altre malattie autoimmuni, quali polimiosite, patologie tiroidee autoimmuni, sindrome di Sjögren, poliartrite, epatopatia autoimmune o lupus eritematoso sistemico.

Il termine *sclerodermia* si riferisce alla sclerosi dermica localizzata ed è usato per descrivere un gruppo di alterazioni cutanee fibrosanti localizzate che colpiscono principalmente i bambini (Tab. 316-1). Diversamente dalla SSc, la sclerodermia localizzata è raramente associata a coinvolgimento degli organi interni. La morfea si manifesta con chiazze circolari singole o multiple di cute ispessita e, meno comunemente, con indurimento esteso (morfea generalizzata); le dita sono risparmiate. La sclerodermia lineare – bande di cute ispessita, tipicamente in uno o in entrambi gli arti inferiori – può interessare i tessuti sottocutanei con fibrosi e atrofia delle strutture di sostegno, muscoli e ossa. Nei bambini la crescita delle ossa lunghe colpite può essere ritardata. Quando le lesioni sclerodermiche lineari attraversano le articolazioni, possono svilupparsi importanti contratture.

Presentazione clinica iniziale La presentazione clinica iniziale è piuttosto differente nelle due forme cutanee della malattia, diffusa e limitata. Nella dcSSc, l'intervallo tra il fenomeno di Raynaud e la comparsa di altre manifestazioni è in genere breve (da settimane a mesi). L'edema dei tessuti molli e il prurito intenso sono segni della fase precoce infiammatoria "edematosa" della dcSSc. La cute delle dita, delle mani, delle porzioni distali degli arti e del volto è di solito la prima a essere interessata. I pazienti possono notare un'iperpigmentazione diffusa. Può essere presente la sindrome del tunnel carpale. Le artralgie sono comuni e possono essere associate a debolezza muscolare e ridotta mobilità articolare. Durante le successive settimane o nei mesi che seguono, la fase infiammatoria edematosa evolve nella fase "fibrotica". La fibrosi inizia nel derma ed è associata a perdita della peluria corporea, ridotta produzione di sebo e calo della sudorazione. Viene colpito il tessuto sottocutaneo, con atrofia del tessuto adiposo e fibrosi delle fasce sottostanti, di muscoli e altre strutture dei tessuti molli. Ne risulta una progressiva contrattura in flessione delle dita. Vengono inoltre interessati polsi, gomiti, spalle, cingolo pelvico e ginocchia a causa della fibrosi delle strutture articolari di supporto. In questa fase della malattia, mentre l'interessamento cutaneo è la più visibile manifestazione della dcSSc attiva precoce, si ha anche un progressivo coinvolgimento degli organi interni. Il periodo in cui si verifica una rapida evoluzione dell'interessamento sistemico sono i primi 4 anni dall'inizio della malattia; se non si instaura uno scompenso d'organo in questo periodo, il processo sistemico può successivamente stabilizzarsi senza ulteriori evoluzioni.

Il decorso della lcSSc è meno eclatante e relativamente benigno. Il periodo tra l'insorgenza del fenomeno di Raynaud e la manifestazioni aggiuntive quali reflusso gastroesofageo, telangectasie o calcinosi è in genere di diversi anni. Il fenomeno di Raynaud tende a essere più grave nella lcSSc ed è frequentemente associato a ischemia digitale critica, ulcerazioni e auto-amputazioni. Sebbene un interessamento renale significativo e la fibrosi polmonare siano poco comuni, nel 10-15% dei pazienti con lcSSc si sviluppa un'ipertensione arteriosa polmonare isolata. La sovrapposizione della SSc con altre sindromi autoimmuni, tra cui sindrome secca, poliartriti, vasculiti cutanee e cirrosi biliare, si verifica prevalentemente nella forma lcSSc.

INTERESSAMENTO D'ORGANO

Fenomeno di Raynaud Il fenomeno di Raynaud, definito come vasocostrizione episodica delle dita di mani e piedi, si manifesta praticamente in tutti i pazienti con SSc. In alcuni casi gli episodi possono anche interessare la punta del naso e i lobi delle orecchie. Gli attacchi sono scatenati dall'esposizione al freddo, da una diminuzione della temperatura, da stress emotivo e da vibrazioni. Nei climi più freddi i pazienti vanno incontro comunemente a un aumento della frequenza e della gravità degli episodi durante i mesi invernali. Gli attacchi tipici iniziano con pallore, seguito da cianosi di durata variabile. Infine si sviluppa un eritema, spontaneamente o con il riscaldamento delle dita. La progressione dei colori delle tre fasi rispecchia i meccanismi patogenetici che ne sono alla base: vasocostrizione, ischemia e riperfusione. Alcuni pazienti con il fenomeno di Raynaud possono manifestare solo pallore o cianosi.

Fino al 3-5% della popolazione generale presenta un fenomeno di Raynaud, che è più frequente nelle donne. In assenza di segni o sintomi di una patologia sottostante, il fenomeno di Raynaud è classificato come primitivo e rappresenta un'esagerata risposta fisiologica al freddo. Il fenomeno di Raynaud secondario si verifica come complicanza della SSc e altre malattie del tessuto connettivo, disturbi ematologici, endocrini e occupazionali, così come in associazione con l'assunzione di β-bloccanti quali l'atenololo, antitumorali come cisplatino e bleomicina e diversi altri farmaci. La distinzione della forma primitiva del fenomeno di Raynaud dalla forma secondaria può presentare difficoltà diagnostiche: l'assenza di una causa sottostante sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, una storia familiare positiva, l'assenza di necrosi tissutale digitale, di ulcerazioni o gangrena e un test negativo per gli autoanticorpi antinucleo avvalorano la diagnosi di fenomeno di Raynaud primitivo. Il fenomeno di Raynaud secondario tende a svilupparsi in soggetti di età superiore (>30 anni), è clinicamente più grave (episodi più frequenti, prolungati e dolorosi) ed è frequentemente associato a lesioni ischemiche e infarti delle dita (Fig. 316-3). I capillari cutanei del letto ungueale possono essere osservati, attraverso una goccia di olio da immersione di grado B, con un microscopio

TABELLA 316-4 AUTOANTICORPI NELLA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Antigene bersaglio	Sottotipo di SSc	Associazioni cliniche caratteristiche
Topoisomerasi-I	dcSSc	ILD, interessamento cardiaco, crisi renale sclerodermica
Proteine centromeriche	lcSSc	Ischemia digitale, calcinosi, IAP isolata
U3-RNP	dcSSc	IAP, ILD, crisi renale sclerodermica, miosite
Th/TO	lcSSc	ILD, IAP
PM/Scl	lcSSc	Calcinosi, miosite
U1-RNP	Connettivite mista	IAP
RNA polimerasi III	dcSSc	Cute estesa, crisi renale sclerodermica

Nota: dcSSc, SSc cutanea diffusa; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; ILD (*interstitial lung disease*), pneumopatia interstiziale; lcSSc, SSc cutanea limitata.

FIGURA 316-3 Necrosi digitale. Necrosi nettamente demarcata della punta delle dita in un paziente con SSc cutanea limitata.

stereoscopico a bassa risoluzione. La microscopia del letto ungueale può essere utile nella caratterizzazione del fenomeno di Raynaud; i pazienti con fenomeno di Raynaud primitivo hanno capillari normali che appaiono come anse vascolari parallele regolarmente distanziate, mentre nella SSc e in altre malattie del tessuto connettivo i capillari del letto ungueale sono distorti, con anse ampie e irregolari, presentano lumi dilatati e aree avascolari. Nei pazienti con SSc l'anomala reattività vascolare simil-Raynaud può coinvolgere diversi letti vascolari e sono stati documentati vasospasmi episodici indotti dal freddo nella circolazione polmonare, renale, gastrointestinale e coronarica.

Quadro cutaneo L'ispessimento cutaneo clinicamente visibile è il segno principale della SSc, che la distingue dalla altre malattie del tessuto connettivo. La distribuzione dell'ispessimento cutaneo è invariabilmente simmetrica e bilaterale. Negli stadi precoci della dcSSc l'edema è gradualmente rimpiazzato da cute indurita che avanza caratteristicamente dalle aree distali a quelle prossimali delle estremità con un andamento centripeto ascendente. Nelle aree interessate la cute è dura, ruvida e spessa. Le estremità e il tronco possono essere pigmentate di scuro. In alcuni pazienti un'abbronzatura diffusa in assenza di esposizione solare è una manifestazione molto precoce di interessamento cutaneo. Nei pazienti con pelle scura può manifestarsi un'ipopigmentazione simile alla vitiligine. Dal momento che la perdita di pigmentazione risparmia le aree perifollicolari, può essere presente un aspetto tipo "sale e pepe" della cute; questo pattern è più comune al cuoio capelluto, alla porzione superiore della schiena e al torace. La sclerosi dermica dovuta alla deposizione di collagene porta all'obliterazione di follicoli piliferi, ghiandole sebacee e sudoripare, comportando perdita di peli, ridotta sudorazione e cute secca. Le pieghe trasversali sul dorso delle dita scompaiono (Fig. 316-4). Le dita sviluppano contratture fisse in flessione, con ridotta mobilità della mano e atrofia muscolare. L'ispessimento della cute, insieme alla fibrosi dei tendini sottostanti, è responsabile delle contratture di polsi, gomiti e ginocchia. Spessi cordoni a livello del collo, dovuti alla forte aderenza della cute al sottostante muscolo platisma, interferiscono con la sua estensione. La faccia assume una caratteristico aspetto "a muso di topo" (*mauskopf*), con cute tesa e lucente, perdita delle rughe e, occasionalmente, inespressività dovuta alla ridotta mobilità di palpebre, bocca e guance. Completano il quadro l'assottigliamento delle labbra con accentuazione della diastasi centrale dei denti e rughe sottili (solchi radiali) intorno alla bocca. L'apertura orale può essere fortemente ridotta; la microstomia interferisce con l'alimentazione e l'igiene orale. Il naso assume un aspetto appuntito, simile a un becco.

Nella SSc conclamata di lunga durata, la cute affetta è saldamente adesa al grasso sottocutaneo e va incontro ad assottigliamento e atrofia. Telangectasie maculari di 2-20 mm di diametro si osservano frequentemente, in particolare nella lcSSc. Queste lesioni cutanee, che somigliano a quelle osservate nella telangectasia emorragica ereditaria, sono localizzate prevalentemente al volto, alle mani, alle labbra e alla cavità orale. La rottura della cute atrofica porta a ulcerazioni che guariscono con difficoltà, più comuni sulle superfici estensorie delle articolazioni interfalangee prossimali. Altre sedi di ulcerazioni cutanee comprendono la faccia volare della punta delle dita e le prominenze ossee, quali i gomiti e i malleoli. Le ulcere croniche sono dolorose e possono infettarsi secondariamente, portando a osteomielite. La guarigione delle ulcerazioni sulle punte delle dita ischemiche lascia caratteristiche punteggiature digitali. La perdita di tessuto molle sulla punta delle dita, dovuta a ischemia, è frequente e può essere associata a un marcato riassorbimento delle falangi terminali (acro-osteolisi) (Fig. 316-5).

Nella cute e nei tessuti molli si osservano depositi di calcio, in particolare nei pazienti con lcSSc positivi per gli anticorpi anti-centromero. I depositi, che variano in dimensioni da piccole lesioni puntiformi fino a grandi masse conglomerate, sono composte da cristalli di idrossiapatite di calcio e possono essere facilmente visualizzati alla radiografia. Localizzazioni frequenti comprendono i polpastrelli delle dita, le palme delle mani, le superfici estensorie degli avambracci, l'olecrano e le borse prepatellari (Fig. 316-6). Calcificazioni paraspinali possono essere causa di complicanze neurologiche. I depositi calcifici sono generalmente descritti come masse sottocutanee dure, permanenti e non dolenti e possono talvolta ulcerare la cute sovrastante, portando al drenaggio di materiale bianco calcareo, dolore e infiammazione locale.

FIGURA 316-5 Acro-osteolisi. Dissoluzione delle falangi terminali in un paziente con SSc cutanea limitata di lunga durata.

Quadro polmonare L'interessamento polmonare può essere documentato nella maggior parte dei pazienti con SSc ed è oggi la causa predominante di morte. I due tipi principali di interessamento polmonare significativo sono la pneumopatia interstiziale e l'ipertensione arteriosa polmonare; molti pazienti sviluppano in misura variabile entrambe le complicanze. Manifestazioni polmonari meno frequenti includono polmoniti da aspirazione che complicano il reflusso gastroesofageo, emorragie polmonari dovute a telangectasie endobronchiali, bronchiolite obliterativa, reazioni pleuriche, difetti ventilatori restrittivi dovuti a fibrosi della parete toracica e pneumotorace spontaneo. L'incidenza di cancro polmonare, in particolare di carcinoma broncoalveolare, può essere aumentata nei pazienti con SSc.

L'interessamento polmonare può restare asintomatico fino a uno stadio avanzato. I sintomi d'esordio di interessamento polmonare più frequenti – dispnea da sforzo, astenia e ridotta tolleranza all'esercizio – sono spesso subdoli e lentamente progressivi. Può essere presente una tosse stizzosa cronica. L'esame obiettivo può rivelare crepitii "a velcro" alle basi polmonari. I test di funzionalità polmonare (TFP) sono un metodo sensibile per rilevare l'interessamento polmonare precoce in pazienti asintomatici. Le alterazioni più comuni sono la riduzione della capacità vitale forzata (CVF) e la diminuzione della capacità di diffusione a singolo respiro (DLCO). Una riduzione della DLCO che è significativamente sproporzionata rispetto alla riduzione della CVF suggerisce una pneumopatia vascolare, ma può an-

FIGURA 316-4 Sclerodattilia. Indurimento cutaneo e contratture in flessione fissa delle articolazioni interfalangee prossimali in un paziente con SSc cutanea limitata.

FIGURA 316-6 Calcinosi della cute. Voluminoso deposito calcifico che lacera la cute di un paziente con SSc cutanea limitata.

che essere dovuta all'anemia. Con l'esercizio fisico questi pazienti mostrano una riduzione della P_{O_2}.

PNEUMOPATIA INTERSTIZIALE Segni di pneumopatia interstiziale (*interstitial lung disease*, ILD) possono essere riscontrati all'autopsia sino nel 90% dei pazienti con SSc, e nell'85% dei casi possono essere evidenziati alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione con sezioni sottili (*high resolution computed tomography*, HRCT). ILD e fibrosi polmonare causano una patologia polmonare restrittiva con alterazioni degli scambi gassosi, caratterizzata ai TFP da ridotte CVF e DLCO, ma con velocità di flusso inalterate. Una ILD clinicamente significativa si sviluppa nel 16-43% dei pazienti con SSc; la frequenza dipende dai metodi diagnostici utilizzati e dalle caratteristiche della popolazione di pazienti. I fattori di rischio includono il sesso maschile, la razza afroamericana, l'interessamento cutaneo diffuso, il reflusso gastroesofageo grave e la presenza di anticorpi anti-topoisomerasi-1, come pure una bassa CVF o DLCO alla presentazione iniziale. Nei pazienti che sviluppano una ILD significativa, la progressione più rapida della patologia polmonare avviene precocemente nel corso della malattia (entro i primi 3 anni), quando la CVF declina in media del 32% all'anno.

La radiografia del torace è utile per escludere infezioni e altre cause di interessamento polmonare, ma è relativamente poco sensibile per il rilevamento della ILD iniziale. La HRCT del torace è più sensibile e può evidenziare opacità lineari reticolari soprattutto nei lobi inferiori, persino in pazienti asintomatici (Fig. 316-7). Reperti aggiuntivi comprendono linfadenopatia mediastinica, noduli e aspetto a nido d'ape. Un'opacità a vetro smerigliato, osservata nel 50% dei pazienti, non è specifica per alveolite o per prevedere un'evoluzione rapida della malattia. Il lavaggio broncoalveolare (*bronchoalveolar lavage*, BAL) può essere utile per identificare un'infiammazione del tratto respiratorio inferiore e per escludere infezioni. In alcuni studi, un'elevata percentuale di neutrofili (>2%) e/o di eosinofili (>3%) nel liquido del BAL è risultata correlata a una malattia polmonare più estesa, a un declino più rapido della CVF e a una ridotta sopravvivenza. La biopsia polmonare è indicata solo nei pazienti con reperti atipici alla radiografia del torace e dovrebbe essere eseguita sotto guida toracoscopica. Il pattern istologico della biopsia polmonare può essere d'aiuto nel prevedere il rischio di progressione della ILD. Il pattern più comune nella SSc, la polmonite interstiziale aspecifica, comporta una prognosi migliore rispetto alla polmonite interstiziale usuale. Studi recenti suggeriscono che la misurazione di marker sierici quali la KL-6, una glicoproteina rinvenuta nei pneumociti di tipo II e nei macrofagi alveolari, può essere utile per l'identificazione e il monitoraggio seriale dell'ILD nei pazienti con SSc.

IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP), definita come una pressione arteriosa polmonare media superiore a 25 mmHg a riposo, determinata tramite cateterismo del cuore destro, è sempre più riconosciuta come una complicanza maggiore della SSc. In circa 12-25% dei pazienti con SSc vi è evidenza di IAP. In questi soggetti, la IAP può insorgere in associazione con la ILD o come un'alterazione polmonare isolata. La storia naturale della IAP associata a SSc è variabile, ma in molti pazienti segue un decorso peggiorativo progressivo con sviluppo di cuore polmonare cronico e mortalità significativa. I fattori di rischio per la IAP includono la forma di malattia limitata alla cute con anticorpi anti-centromero, l'età avanzata all'esordio della malattia, il fenomeno di Raynaud grave e la presenza di anticorpi anti-U1-RNP, U3-RNP (fibrillarina) e B23.

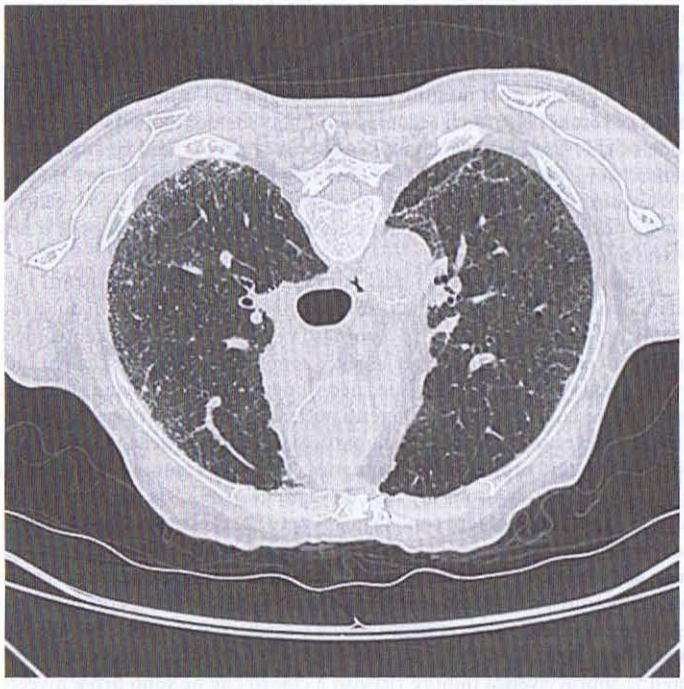


FIGURA 316-7 TC ad alta risoluzione (HRCT) dei polmoni. Opacità reticolonodulari bilaterali periferiche nei lobi polmonari inferiori di un paziente con SSc cutanea diffusa.

I pazienti con IAP iniziale sono in genere asintomatici. I primi sintomi sono tipicamente la dispnea da sforzo e la ridotta capacità di esercizio. Con la progressione compaiono angina, pre-sincope da sforzo e segni e sintomi di scompenso cardiaco destro. L'esame obiettivo evidenzia tachipnea, un secondo tono polmonare preminente, itto palpabile del ventricolo destro, elevata pressione venosa giugulare ed edemi declivi. L'ecocardiografia Doppler fornisce una stima della pressione sistolica arteriosa polmonare e inoltre indica la presenza di alterazioni vascolari o di una disfunzione ventricolare sinistra sistolica o diastolica che potrebbe causare ipertensione polmonare dovuta alle elevate pressioni venose polmonari. Valori stimati, dedotti dall'ecocardiogramma, di pressione arteriosa polmonare sistolica che eccedono i 40 mmHg a riposo suggeriscono la presenza di IAP. I test di funzionalità polmonare possono evidenziare una ridotta DLCO, isolata o associata a un quadro restrittivo. Il cateterismo cardiaco destro è necessario per confermare la presenza di IAP e determinarne con precisione la gravità. Studi recenti indicano che elevati livelli sierici di peptide natriuretico cerebrale (*brain natriuretic peptide*, BNP) e BNP N-terminale sono correlati alla presenza e alla gravità della IAP, suggerendo un potenziale ruolo della valutazione del BNP sia nello screening dei pazienti con SSc sia nel monitoraggio della risposta al trattamento. La prognosi della IAP è determinata dal grado d'innalzamento della pressione arteriosa polmonare.

Interessamento gastrointestinale Il tratto gastrointestinale è colpito sino nel 90% dei pazienti con SSc; tale coinvolgimento può essere asintomatico o manifestarsi con perdita di peso inspiegabile. L'interessamento gastrointestinale è caratterizzato da anomala motilità dell'esofago, dello stomaco e dell'intestino tenue e crasso. Le caratteristiche anatomo-patologiche sono simili lungo tutta l'estensione del tratto gastrointestinale, con importante atrofia e fibrosi della muscolatura liscia, mucosa integra e vasculopatia obliterativa dei piccoli vasi. Le manifestazioni orofaringee sono frequenti e dovute alla combinazione di xerostomia, ridotta apertura orale e periodontopatia. I sintomi della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) si sviluppano precocemente. La maggior parte dei pazienti lamenta bruciori, rigurgiti e disfagia. Una combinazione di ridotta pressione dello sfintere esofageo inferiore, alterata clearance esofagea del contenuto del reflusso gastrico (dovuta alla diminuita motilità dei due terzi distali dell'esofago) e svuotamento gastrico ritardato depone per la presenza di MRGE. Una grave esofagite erosiva può essere rilevata all'endoscopia in pazienti con sintomi minimi. L'endoscopia può essere necessaria per escludere infezioni opportunistiche da *Candida*, herpes virus e citomegalovirus. La stenosi esofagea e l'esofago di Barrett possono complicare una MRGE cronica. Dal momento che l'esofago di Barrett è associato all'adenocarcinoma, i pazienti con SSc con questa lesione devono sottoporsi a endoscopia e biopsia a intervalli regolari. Possono essere presenti manifestazioni extraesofagee della MRGE, come raucedine, tosse cronica e polmoniti da aspirazione che aggravano la ILD.

La gastroparesi è comune e può causare senso di sazietà precoce, distensione e dolore addominale e aggravamento dei sintomi da reflusso. La presenza e la gravità della gastroparesi possono essere determinate mediante studi con radionuclidi dello svuotamento gastrico. L'ectasia vascolare gastrica può essere presente a livello dell'antro. Queste lesioni sottoepiteliali, facenti parte della vasculopatia diffusa dei piccoli vasi presente nella SSc, conferiscono un tipico aspetto "ad anguria" all'esame endoscopico. I pazienti con stomaco "ad anguria" possono avere episodi ricorrenti di sanguinamento occulto gastrointestinale, responsabili di un'anemia inspiegabile. Il test manometrico mostra anomalie della parte superiore dell'intestino tenue nella maggior parte dei pazienti con SSc. Un'alterata motilità può comportare malassorbimento e diarrea cronica secondaria all'iperproliferazione batterica. Seguono il malassorbimento di grassi e proteine e il deficit di vitamine B_{12} e D, che talvolta culminano in una grave malnutrizione. La funzione motoria intestinale alterata può anche causare pseudo-ostruzione intestinale. I pazienti presentano episodi ricorrenti di dolore addominale acuto, nausea e vomito. Studi radiografici mostrano un'ostruzione intestinale acuta e la sfida diagnostica principale consiste nel differen-

ziare la pseudo-ostruzione, che risponde a terapie di supporto e a integrazioni nutrizionali per via endovenosa, dall'ostruzione meccanica. Il coinvolgimento del colon può causare stipsi, incontinenza fecale e prolasso del retto. Negli stadi avanzati della SSc possono formarsi pseudodiverticoli del colon, causa di perforazione e sanguinamento. Un reperto radiologico occasionale è la pneumatosi cistoide intestinale dovuta all'intrappolamento di aria nelle pareti dell'intestino, che possono rompersi e causare pneumoperitoneo benigno. Alla SSc può associarsi una cirrosi biliare primitiva.

Interessamento renale L'ipertensione e la proteinuria cronica non progressiva sono frequenti nella SSc. La crisi renale sclerodermica, che è la complicanza più temuta della SSc, si manifesta nel 20-25% dei pazienti, più frequentemente entro 4 anni dall'insorgenza della malattia. Prima dell'avvento degli ACE-inibitori la sopravvivenza a breve termine di pazienti con crisi renale sclerodermica era inferiore al 10%. La patogenesi della crisi renale sclerodermica è legata alla vasculopatia obliterativa delle arterie corticali renali. La progressiva riduzione del flusso ematico renale, aggravata dal vasospasmo, porta a iperplasia dell'apparato iuxtaglomerulare, a secrezione di renina e ad attivazione dell'asse renina-angiotensina, con ulteriore vasocostrizione renale che dà inizio a un circolo vizioso che culmina nell'ipertensione maligna. I fattori che compromettono ulteriormente il già alterato flusso sanguigno renale, come la disidratazione e l'ipotensione, contribuiscono ad accelerare la comparsa delle crisi renali sclerodermiche. I fattori di rischio includono la razza afroamericana, il sesso maschile, un interessamento cutaneo diffuso e rapidamente progressivo e la presenza di autoanticorpi contro la RNA polimerasi III. La presenza di sfregamenti palpabili da frizione tendinea, versamento pericardico, anemia inspiegabile di nuova insorgenza e trombocitopenia può preannunciare una crisi renale sclerodermica imminente. I pazienti ad alto rischio dovrebbero essere strettamente monitorati e si deve consigliare loro un controllo quotidiano della pressione arteriosa. I pazienti con lcSSc sviluppano solo raramente crisi renali sclerodermiche. Poiché vi è un'associazione significativa tra uso di glucocorticoidi e insorgenza di crisi renali sclerodermiche, il prednisone dovrebbe essere evitato nei pazienti con SSc ad alto rischio.

I pazienti caratteristicamente si presentano con ipertensione maligna a insorgenza improvvisa; possono accusare cefalea intensa, offuscamento della vista e dolore toracico, e presentare un aumento marcato della pressione arteriosa. In circa il 10% dei pazienti la pressione rimane normale (crisi renale normotesa). L'analisi delle urine evidenzia proteinuria ed ematuria microscopica; si osservano trombocitopenia e segni di emolisi microangiopatica con globuli rossi frammentati. Generalmente, compare un'insufficienza renale oligurica rapidamente progressiva. In alcuni pazienti la crisi renale sclerodermica viene erroneamente diagnosticata come porpora trombotica trombocitopenica. Una creatininemia superiore a 3 mg/dl alla presentazione preannuncia una prognosi sfavorevole, con emodialisi permanente ed elevata mortalità. Un intervento aggressivo e tempestivo con ACE-inibitori per ottenere un buon controllo della pressione arteriosa prima dell'insufficienza renale comporta un miglioramento significativo della prognosi.

Interessamento cardiaco L'interessamento cardiaco si manifesta con malattia miocardica e pericardica e con anomalie del sistema di conduzione. Il coinvolgimento cardiaco può anche essere secondario alla IAP e alla crisi renale sclerodermica. Nonostante la presenza, nella SSc, di vasculopatia obliterativa diffusa, la frequenza di malattia coronarica clinica o anatomopatologica non è elevata. La maggior parte dei pazienti con interessamento cardiaco resta asintomatica finché non insorgono scompenso cardiaco o gravi aritmie. Segni evidenti di coinvolgimento cardiaco nella SSc sono accompagnati da aumento della mortalità. Gli studi di perfusione con tallio documentano una perfusione cardiaca anomala nella maggioranza dei casi. È stato descritto un vasospasmo episodico simil-Raynaud delle arterie coronarie. È frequente l'evidenza ecocardiografica di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro. La disfunzione diastolica può essere dovuta a ipertensione o a fibrosi miocardica, ma il suo significato clinico non è chiaro. Può svilupparsi miocardite in associazione con polimiosite infiammatoria. Sono frequenti difetti di conduzione e aritmie, a causa della fibrosi o dell'ischemia del sistema di conduzione. Può essere presente versamento pericardico, responsabile di sintomi e, raramente, di tamponamento.

Complicanze muscoloscheletriche La sindrome del tunnel carpale è frequentemente presente e può essere una manifestazione di esordio della SSc. Artralgie generalizzate e rigidità sono dominanti nelle fasi precoci. La mobilità delle articolazioni è progressivamente ridotta, specialmente nei pazienti con dcSSc. Le più comunemente interessate sono le articolazioni delle mani, con contratture alle articolazioni interfalangee prossimali e ai polsi, talvolta accompagnate da sfregamenti tendinei caratterizzati da crepitii simili a quelli prodotti dal cuoio, che possono essere auscultati o palpati durante il movimento passivo. Gli sfregamenti tendinei sono dovuti alla fibrosi estesa e all'adesione delle guaine tendinee e dei piani fasciali a livello delle articolazioni colpite. Il movimento di gomiti, spalle e ginocchia è spesso ridotto. Un'infiammazione articolare vera e propria è rara; comunque, alcuni pazienti sviluppano quadri simili a quelli dell'artrite reumatoide e, raramente, una grave poliartrite erosiva asimmetrica delle articolazioni della mano. La debolezza muscolare può essere secondaria alla mancanza di esercizio, all'atrofia da disuso e alla malnutrizione. Meno comunemente, possono verificarsi miositi infiammatorie indistinguibili dalla polimiosite idiopatica. Una miopatia cronica non infiammatoria, caratterizzata da atrofia e fibrosi in assenza di innalzamento dei livelli degli enzimi muscolari, si osserva in alcuni pazienti con SSc in stadio avanzato. Il riassorbimento osseo, una frequente complicanza tardiva, avviene più frequentemente nelle falangi terminali, dove causa la perdita delle porzioni distali (acro-osteolisi) (Fig. 316-5). L'acro-osteolisi dei condili mandibolari può portare a difficoltà di masticazione. L'osteolisi può anche interessare le coste e le porzioni distali delle clavicole.

Altre manifestazioni della malattia Molti pazienti con SSc sviluppano secchezza oculare e orale (sindrome secca). La biopsia delle ghiandole salivari minori evidenzia fibrosi e non si rilevano le infiltrazioni linfocitarie focali tipiche della sindrome di Sjögren primaria (vedi Cap. 317). L'ipotiroidismo è comune e generalmente dovuto a fibrosi della tiroide. Mentre il sistema nervoso centrale è in genere risparmiato nella SSc, può insorgere una neuropatia sensitiva trigeminale dovuta a fibrosi o a vasculopatia, che si presenta con l'insorgenza graduale di dolore e intorpidimento. La gravidanza, nelle donne affette da SSc, è associata a un aumento del tasso di conseguenze fetali avverse. Inoltre, durante la gravidanza può verificarsi un peggioramento dell'interessamento cardiopolmonare, e sono state descritte crisi renali sclerodermiche di nuova insorgenza. La disfunzione erettile è frequente negli uomini con SSc e può essere la prima manifestazione della malattia. L'incapacità di ottenere o mantenere l'erezione del pene è dovuta all'insufficienza vascolare e alla fibrosi.

DATI DI LABORATORIO

L'anemia è frequente nei pazienti con SSc e può avere diverse eziologie. La forma più comune è un'anemia lieve normocitica o microcitica dovuta all'infiammazione cronica. Il ferro sierico è basso o normale, mentre i livelli di ferritina sono aumentati. Un'anemia da carenza di ferro può essere segno di sanguinamento gastrointestinale associato alla presenza di stomaco ad anguria o esofagite cronica. Un'anemia macrocitica, che indica un'alterazione della maturazione, può essere causata da deficit di folato e vitamina B_{12} dovuto all'iperproliferazione batterica nell'intestino tenue e al malassorbimento, o da farmaci che interferiscono con il metabolismo del DNA cellulare, come il metotrexato o gli agenti alchilanti. Un'anemia emolitica microangiopatica acuta, causata dal trauma meccanico e dalla frammentazione dei globuli rossi durante il loro passaggio nei capillari rivestiti di fibrina o trombi piastrinici, accompagna frequentemente le crisi renali sclerodermiche. Trombocitopenia e leucopenia si riscontrano raramente e in genere sono segno di tossicità da farmaci. Diversamente da altre malattie del tessuto connettivo, la velocità di eritrosedimentazione (VES) è generalmente normale; un aumento può indicare la coesistenza di miosite o neoplasie maligne.

Autoanticorpi anti-nucleo possono essere rinvenuti in quasi tutti i pazienti con SSc e sono presenti all'esordio della malattia. Alcuni di questi autoanticorpi, come quelli contro la topoisomerasi-I (Scl-70) e il centromero, hanno un'elevata specificità per la SSc e sono mutualmente esclusivi. Inoltre, il profilo autoanticorpale specifico di ogni paziente rimane stabile nel tempo. Ciascuno degli otto differenti autoanticorpi descritti nella SSc mostra una forte associazione con un particolare fenotipo della malattia (Tab. 316-4). Gli anticorpi anti-topoisomerasi-I si riscontrano nel 31% dei pazienti con dcSSc, ma solo nel 13% dei pazienti con lcSSc; al contrario, gli anticorpi anti-centromero sono presenti nel 38% dei pazienti con lcSSc, ma solo nel 2% dei pazienti con dcSSc. Gli anticorpi anti-topoisomerasi-I in genere sono presenti in pazienti con dcSSc e ILD a insorgenza precoce. Gli anticorpi anti-centromero vengono riscontrati in pazienti con lcSSc con IAP, nonostante l'interessamento renale e cardiaco e una ILD rilevante siano rari in questi pazienti. I pazienti con anticorpi anti-topoisomerasi-I hanno una sopravvivenza minore rispetto a coloro che ne sono privi; invece, i pazienti con anticorpi anti-centromero hanno una prognosi migliore rispetto a quelli in cui questi anticorpi sono assenti. Il caratteristico pattern di immunofluorescenza nucleolare della SSc al test sierologico è dovuto al

riconoscimento da parte degli anticorpi di U3-RNP (fibrillarina), Th/To e PM/Scl. Non è stato stabilito alcun ruolo patogenetico diretto per gli autoanticorpi associati alla SSc; comunque, studi recenti indicano che il titolo anticorpale è correlato alla gravità della malattia e varia con la sua attività.

DIAGNOSI

La diagnosi di SSc viene formulata principalmente su base clinica e non presenta generalmente difficoltà nei pazienti con malattia conclamata. La presenza di indurimento cutaneo, con un tipico pattern di distribuzione simmetrico, associato a caratteristiche manifestazioni a carico di organi viscerali definisce la diagnosi con un alto grado di certezza. Benché le malattie elencate nella tabella 316-1 possano essere accompagnate da un ispessimento cutaneo variabile, il quadro di distribuzione di queste lesioni, l'assenza del fenomeno di Raynaud e l'assenza di tipiche manifestazioni d'organo viscerali o di autoanticorpi specifici per la SSc aiutano a differenziare queste malattie dalla SSc. Occasionalmente, una biopsia a tutto spessore della cute può essere indicata per porre la diagnosi di scleredema, scleromixedema o fibrosi sistemica nefrogena. Nella lcSSc una storia di pregresso fenomeno di Raynaud o di sintomi da reflusso gastroesofageo, unitamente alla presenza di sclerodattilia, spesso associata a telangectasie e calcinosi della cute, aiuta a confermare la diagnosi. Il ritrovamento di cicatrici puntiformi sulla punta delle dita e di segni radiologici di fibrosi polmonare nei lobi inferiori sono particolarmente utili per la diagnosi. Il fenomeno di Raynaud primitivo è un disturbo comune, che deve essere differenziato dalla SSc iniziale o limitata. L'esame microscopico del letto ungueale è di particolare aiuto in questa situazione, poiché nel fenomeno di Raynaud primitivo i capillari del letto ungueale sono normali, mentre nella SSc possono essere evidenziate anomalie capillari persino prima delle altre manifestazioni della malattia . Definire la diagnosi in fase iniziale può essere difficile.

Nei pazienti con dcSSc i primi sintomi sono spesso aspecifici e legati all'infiammazione. Il fenomeno di Raynaud può essere assente in questa fase, e i pazienti accusano astenia, gonfiore, dolore e rigidità; l'astenia muscolare e la perdita di peso possono essere rilevanti. L'esame obiettivo può evidenziare edema diffuso e gonfiore delle dita. Ai pazienti viene talvolta diagnosticata l'artrite reumatoide in fase iniziale, il lupus eritematoso sistemico, una miosite o, più comunemente, una malattia del tessuto connettivo indifferenziata. Entro alcune settimane o mesi compare il fenomeno di Raynaud e la malattia assume le tipiche caratteristiche cliniche, con progressivo indurimento della cute. La presenza di autoanticorpi anti-nucleo e specifici della SSc, più comunemente anti-centromero e anti-topoisomerasi-I, garantisce un alto grado di specificità diagnostica. Il fenomeno di Raynaud con ulcerazioni della punta delle dita o altri segni di ischemia digitale, insieme alle telangectasie, alla dismotilità esofagea distale, alla ILD o IAP inspiegabile o all'ipertensione maligna con insufficienza renale, in assenza di indurimento cutaneo, suggerisce la diagnosi di SSc sine scleroderma. Questi pazienti in genere presentano anticorpi anti-centromero.

T SCLEROSI SISTEMICA

PRINCIPI GENERALI A oggi, nessuna terapia ha dimostrato di modificare in maniera significativa la storia naturale della SSc. Per contro, numerosi interventi sono notevolmente efficaci nell'alleviare i sintomi e nel rallentare la progressione del danno d'organo cumulativo. Negli ultimi 25 anni è stata notata una riduzione significativa della mortalità legata alla malattia. A causa della marcata eterogeneità di presentazione clinica, i pazienti con SSc necessitano di attenti approfondimenti e la valutazione e l'approccio terapeutico devono essere adattati individualmente, in base alle necessità proprie di ogni paziente. Il trattamento ottimale include i seguenti principi: diagnosi tempestiva e accurata; classificazione e stratificazione del rischio sulla base della valutazione clinica e di laboratorio; riconoscimento precoce di complicanze d'organo e determinazione della loro entità, gravità e probabilità di peggioramento; monitoraggio regolare continuo della progressione e attività della malattia e della risposta alla terapia; educazione continua del paziente. Per ridurre al minimo il danno d'organo irreversibile, l'approccio al trattamento delle complicanze potenzialmente letali deve essere proattivo, con screening regolari e inizio degli interventi appropriati il prima possibile. Alla luce della natura molto complessa e multisistemica della SSc, è raccomandato un approccio olistico che integri la cure da parte di specialisti di molteplici discipline. La maggior parte dei pazienti è trattata con una combinazione di farmaci che agiscono su differenti aspetti della malattia. È importante che i pazienti assumano familiarità con l'intero spettro delle potenziali complicanze, abbiano una piena comprensione delle opzioni terapeutiche e della storia naturale della malattia e siano incoraggiati a collaborare con i propri medici in questo percorso. Ciò richiede tipicamente una relazione a lungo termine tra paziente e medico curante, con continui consulti e incoraggiamenti.

Terapie che modificano la malattia Gli agenti immunosoppressori che sono efficaci nel controllo di altre malattie del tessuto connettivo hanno in genere dimostrato di apportare un beneficio modesto o nullo nel trattamento della SSc. I glucocorticoidi possono ridurre la rigidità e il dolore nei pazienti con dcSSc in fase iniziale, ma non influenzano la progressione dell'interessamento cutaneo o degli organi interni. Inoltre, l'uso di glucocorticoidi a dosi elevate è associato a un maggior rischio di crisi renale sclerodermica. Pertanto, i glucocorticoidi dovrebbero essere evitati ogni qualvolta sia possibile; quando assolutamente necessari, dovrebbero essere somministrati alla minima dose possibile e solo per brevi periodi. La ciclofosfamide è stata ampiamente studiata, alla luce della sua efficacia nel trattamento delle vasculiti (vedi Cap. 319), del lupus eritematoso sistemico (vedi Cap. 313) e di altre malattie autoimmuni (vedi Cap. 312). Un certo numero di studi clinici retrospettivi non controllati ha valutato l'efficacia della ciclofosfamide endovenosa intermittente e orale quotidiana nella ILD correlata a SSc. Questi studi, così come un recente trial clinico multicentrico controllato con placebo, hanno dimostrato che la ciclofosfamide riduce la progressione della ILD nei pazienti con malattia iniziale sintomatica, inducendo una stabilizzazione e, raramente, un modesto miglioramento delle anomalie della funzione polmonare e delle alterazioni riscontrabili alla HRCT. È stata inoltre rilevata un'attenuazione dell'entità dell'ispessimento cutaneo. I pazienti con SSc in stadio iniziale ed evidenza di interessamento polmonare progressivo sembrano essere i candidati alla terapia con ciclofosfamide. La ciclofosfamide è in genere somministrata per 6-12 mesi, ma la durata ottimale della terapia non è stata definita. I vantaggi della ciclofosfamide devono essere soppesati tenendo contodella sua potenziale tossicità. Gli effetti avversi, ben noti, includono soppressione midollare, infezioni opportunistiche, cistite emorragica e cancro della vescica, insufficienza ovarica prematura e neoplasie tardive secondarie.

In piccoli trial clinici il metotrexato, un antimetabolita ampiamente utilizzato nel trattamento dell'artrite reumatoide, ha apportato un modesto beneficio terapeutico. I potenziali effetti fibrotici del metotrexato, espressi come rare forme di cirrosi epatica e ILD, hanno sollevato preoccupazioni riguardo al suo impiego in una patologia fibrotica. In studi non controllati, il trattamento con micofenolato mofetil risultava correlato a miglioramento dell'indurimento cutaneo ed era in genere ben tollerato. L'immunomodulazione terapeutica mediante ciclosporina, azatioprina, fotoforesi extracorporea, talidomide o rapamicina non è al momento indicata dalla letteratura medica. Nella SSc è stata tentata l'immuno-ablazione mediante chemioterapia ad alte dosi, seguita da ricostituzione con cellule staminali periferiche autologhe. Poiché alcuni studi non controllati hanno dimostrato che il trapianto di cellule staminali, in pazienti con SSc estesa e prognosi sfavorevole, era associato a una risposta clinica variabile, questa forma di intervento è al momento sottoposta a valutazione in trial clinici prospettici randomizzati. Alla luce della significativa morbilità e mortalità a cui è associato, il trapianto di cellule staminali autologhe nella SSc è ancora considerato sperimentale.

Poiché nella dcSSc l'estesa fibrosi tissutale causa un progressivo danno d'organo, i farmaci che interferiscono con il processo fibrotico rappresentano un approccio razionale alla terapia. La D-penicillamina è stata ampiamente usata nella SSc come agente antifibrotico. Studi retrospettivi indicano che, in virtù della sua attività immunosoppressiva e della capacità di evitare il cross-linking delle fibre di collagene extracellulare, la D-penicillamina stabilizza e migliora l'indurimento cutaneo, previene nuovi coinvolgimenti di organi interni e migliora la sopravvivenza. Comunque, un trial clinico randomizzato e controllato, condotto su pazienti con SSc precoce attiva, non ha rilevato differenze nell'entità dell'interessamento cutaneo tra i pazienti trattati con la dose standard (750 mg/die) o con dosi molto basse (125 mg a giorni alterni) di D-penicillamina. La minociclina, la relaxina ricombinante e l'IFNγ non hanno apportato benefici clinici significativi in piccoli studi.

L'obiettivo della terapia vascolare è di controllare gli episodi di fenomeno di Raynaud, prevenire lo sviluppo e aumentare la guarigione delle complicanze ischemiche, oltre a rallentare la progressione della vasculopatia obliterativa. Ai pazienti con fenomeno di Raynaud dovrebbe essere raccomandato di indossare indumenti caldi, ridurre al minimo l'esposizione al freddo o lo stress ed evitare farmaci che possono scatenare o esacerbare gli episodi vasospastici. Alcuni pazienti possono rispondere alla terapia con biofeedback. I calcio-antagonisti, come la nifedepina o il diltiazem, sono comunemente usati ma mostrano solo modesti benefici e il loro utilizzo è spesso limitato dagli effetti collaterali (palpitazioni, edemi declivi, capogiri). Mentre gli ACE-inibitori non sono efficaci nel ridurre la frequenza o la gravità degli episodi, i bloccanti recettoriali dell'angiotensina II, come il losartan, sono efficaci e in genere ben tollerati. Terapie vasoattive aggiuntive per il fenomeno di Raynaud includono i bloccanti dei recettori α_1-adrenergici (per es. la prazosina), gli inibitori della 5-fosfodiesterasi (per es., il sildenafil), gli inibitori della ricaptazione della serotonina (per es., la fluoxetina), la nitroglicerina topica e le prostaglandine per via endovenosa. Acido acetilsalicilico a basse dosi e dipiridamolo prevengono l'aggregazione piastrinica e possono avere un ruolo aggiuntivo. In pazienti con ulcerazioni ischemiche alle dita, l'antagonista del recettore per l'endotelina-I bosentan riduce lo sviluppo di nuove ulcere. La simpatectomia digitale può risultare efficace in alcuni pazienti con fenomeno di Raynaud grave associato a ischemia. La terapia empirica a lungo termine con statine e antiossidanti può ritardare la progressione del danno e dell'obliterazione vascolare.

Terapia delle complicanze gastrointestinali Poiché il reflusso gastrointestinale è molto comune, tutti i pazienti con SSc dovrebbero essere trattati per questa complicanza. Un reflusso significativo può essere presente in assenza di

sintomi. I pazienti dovrebbero essere istruiti a sollevare il letto dalla parte della testa e ad assumere pasti piccoli e frequenti. Gli inibitori della pompa protonica e gli H_2-bloccanti sono efficaci e può essere necessario somministrarli a dosi relativamente elevate. Sanguinamenti ricorrenti per ectasia vascolare dell'antro gastrico (stomaco ad anguria) sono passibili di trattamento con fotocoagulazione laser. L'iperproliferazione batterica dovuta a dismotilità dell'intestino tenue causa gonfiore e diarrea e può portare a malassorbimento e grave malnutrizione. Il trattamento aggressivo con brevi cicli a rotazione di antibiotici ad ampio spettro, quali metronidazolo, eritromicina e tetraciclina, può eradicare questi batteri. L'iperalimentazione parenterale è indicata nel caso si sviluppi malnutrizione. L'ipomotilità cronica dell'intestino tenue può rispondere a iniezioni di octreotide.

Terapia dell'ipertensione arteriosa polmonare I pazienti con SSc dovrebbero essere sottoposti regolarmente a screening per la presenza di IAP. Quando la IAP è sintomatica, il trattamento dovrebbe essere iniziato con antagonisti dei recettori dell'endotelina-1 per via orale. La maggior parte dei pazienti dovrebbe inoltre assumere diuretici, anticoagulanti orali e digossina quando appropriato. È stato dimostrato che gli antagonisti dei recettori dell'endotelina-1, come il bosentan, migliorano la tolleranza all'esercizio e rallentano la velocità di deterioramento clinico nell'ipertensione arteriosa polmonare. Se viene documentata ipossiemia, va somministrato ossigeno supplementare tramite una cannula nasale, in modo da evitare la vasocostrizione polmonare secondaria indotta dall'ipossia. È stato documentato che gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (per es., il sildenafil) sono efficaci a breve termine nella IAP e possono essere usati in combinazione con il bosentan. Se si riscontra una risposta clinica inadeguata o se la malattia progredisce, possono essere usati analoghi della prostaciclina per via parenterale. L'epoprostenolo o il treprostinil vengono somministrati per via endovenosa o tramite infusione sottocutanea continua, e l'iloprost mediante frequenti inalazioni. Il trapianto di polmone resta un'opzione per alcuni pazienti con SSc che non rispondono alla terapia.

Terapia delle crisi renali La crisi renale sclerodermica è un'emergenza medica, poiché il suo esito è ampiamente determinato dall'estensione del danno presente al momento dell'inizio della terapia aggressiva. Il rapido riconoscimento di una crisi renale sclerodermica imminente o iniziale è perciò essenziale e ci si deve sforzare di evitare questa situazione. I pazienti ad alto rischio con SSc iniziale e interessamento cutaneo esteso e progressivo dovrebbero essere istruiti a monitorare quotidianamente la propria pressione arteriosa e a riferire immediatamente al medico le alterazioni rilevanti. Vanno evitati i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e glucocorticoidi. Quando si verifica una crisi renale sclerodermica, deve essere iniziato immediatamente un trattamento con ACE-inibitori. La biopsia renale è raramente indicativa in questo contesto. La dialisi a breve termine può essere appropriata, in particolare perché successivamente alla crisi renale può avvenire un recupero significativo, e i pazienti potrebbero essere in grado di interrompere la dialisi. Il trapianto renale viene preso in considerazione per i pazienti che non sono in grado di interrompere la dialisi dopo 1-2 anni.

Cura della cute Dal momento che l'interessamento cutaneo non mette mai in pericolo di vita, si stabilizza e può persino regredire spontaneamente nel tempo, il trattamento generale della malattia non dovrebbe essere condizionato dalle manifestazioni cutanee. I sintomi infiammatori dell'interessamento cutaneo iniziale possono essere efficacemente controllati con antistaminici sistemici e un cauto uso di glucocorticoidi a basse dosi (meno di 5 mg/die di prednisone) per brevi periodi. Studi retrospettivi hanno dimostrato che la D-penicillamina riduce l'entità e la progressione dell'indurimento cutaneo; tuttavia, non è stato possibile documentare questi benefici in un trial prospettico controllato. Anche la ciclofosfamide e il metotrexato hanno dimostrato di esercitare effetti modesti sull'indurimento cutaneo. Poiché l'ispessimento è associato a secchezza, i pazienti dovrebbero usare unguenti idrofili e oli da bagno. Un regolare massaggio della pelle è utile. Le telangectasie possono rappresentare un problema estetico, specialmente quando si presentano al volto. Il trattamento con *pulsed dye laser* può essere efficace. Le ulcerazioni della punta delle dita dovrebbero essere protette da fasciature occlusive per favorire la guarigione e prevenire le infezioni. Le ulcere cutanee infettate sono trattate con antibiotici topici. Può essere indicato lo sbrigliamento chirurgico. Nessuna terapia si è dimostrata efficace nel prevenire la formazione di depositi calcifici nei tessuti molli o nel favorire la loro dissoluzione.

DECORSO E PROGNOSI

La storia naturale della SSc è altamente variabile e difficile da prevedere, specialmente negli stadi iniziali, quando la variante di malattia – forma cutanea diffusa o limitata – non è chiara. I pazienti con dcSSc presentano un decorso più rapidamente progressivo e hanno prognosi peggiore rispetto a quelli con lcSSc.

Nella dcSSc i sintomi infiammatori precoci quali astenia, edema, artralgie e prurito tendono a regredire 2-4 anni dopo l'esordio della malattia e l'estensione dell'indurimento cutaneo raggiunge un plateau, seguito in genere da una lenta regressione. È durante la fase edematosa iniziale, solitamente di durata inferiore a 3 anni, che si sviluppa ed evolve l'interessamento degli organi viscerali. Benché il coinvolgimento di organi interni già esistente, come la fibrosi polmonare, possa continuare a progredire, un nuovo coinvolgimento d'organo è raro dopo che le manifestazioni cutanee hanno raggiunto il picco. La crisi renale sclerodermica avviene quasi invariabilmente entro i primi 4 anni della malattia. Nei pazienti con dcSSc in fase avanzata (>6 anni), la pelle è di solito morbida e atrofica. La regressione cutanea avviene caratteristicamente in senso contrario all'interessamento iniziale, con ammorbidimento al tronco e in seguito alle porzioni prossimali e poi distali degli arti. La sclerodattilia e le contratture delle dita in genere persistono. Le telangectasie cutanee e le calcinosi sono comuni, rendendo difficile differenziare gli stadi tardivi della dcSSc dalla lcSSc. Le recidive di ispessimento cutaneo sono rare dopo che è stato raggiunto il picco di interessamento cutaneo. I pazienti con lcSSc seguono un decorso clinico che è marcatamente diverso da quelli con dcSSc e la lcSSc comporta una prognosi migliore. In questa variante di SSc, il fenomeno di Raynaud tipicamente precede di anni o persino decenni le altre manifestazioni della malattia. Le complicanze a livello di organi viscerali, come la IAP, di solito si sviluppano tardivamente e tendono a progredire lentamente.

La SSc conferisce un sostanziale aumento del rischio di morte prematura, con tassi di mortalità corretti in base al sesso e all'età 5-8 volte più elevati rispetto alla popolazione generale. In uno studio di popolazione su pazienti con SSc affetti da tutte le forme della malattia, la sopravvivenza mediana era di 11 anni. Nei pazienti con dcSSc la sopravvivenza a 5 e 10 anni è rispettivamente del 70 e del 55%, mentre nei pazienti con lcSSc essa è del 90 e del 75%. La prognosi della SSc è correlata all'estensione dell'interessamento cutaneo, che è di per sé un surrogato del coinvolgimento degli organi viscerali. Le principali cause di morte sono la IAP, la fibrosi polmonare, l'interessamento gastrointestinale e cardiaco e la crisi renale sclerodermica. Anche le neoplasie polmonari e le cause cardiovascolari contribuiscono ad aumentare la mortalità. Le caratteristiche che indicano una prognosi peggiore sono il sesso maschile, un'età elevata all'esordio della malattia, la razza afroamericana, un ispessimento cutaneo esteso con interessamento del tronco, segni di coinvolgimento significativo o progressivo di organi interni e presenza di anticorpi anti-topoisomerasi-I. Reperti aggiuntivi, dimostrabili alla valutazione iniziale, associati a un incremento della mortalità includono VES elevata, anemia e proteinuria. In uno studio i pazienti affetti da SSc con interessamento cutaneo esteso, capacità vitale polmonare inferiore al 55% del valore teorico, coinvolgimento gastrointestinale significativo (pseudo-ostruzione o malassorbimento), evidenze di interessamento cardiaco (aritmie o insufficienza cardiaca congestizia) o crisi renale sclerodermica presentavano una sopravvivenza cumulativa a 9 anni inferiore al 40%. La gravità della IAP è di per sé fortemente associata alla mortalità e i pazienti affetti da SSc con pressione arteriosa polmonare media superiore o uguale al 45 mmHg mostravano una sopravvivenza del 33% a 3 anni. L'introduzione degli ACE-inibitori nei primi anni '80 ha avuto un impatto drammatico sulla sopravvivenza dei pazienti con crisi renale sclerodermica: da una sopravvivenza a 1 anno inferiore al 20% nell'era pretrattamento, infatti, si è giunti all'attuale sopravvivenza a 1 anno superiore al 70%.

MALATTIA MISTA DEL TESSUTO CONNETTIVO

I pazienti con segni e sintomi di lcSSc associati a manifestazioni del lupus sistemico eritematoso, della polimiosite e dell'artrite reumatoide possono essere affetti da malattia mista del tessuto connettivo (*mixed connective tissue disease*, MCTD). Questa sindrome da sovrapposizione è in genere accompagnata da un elevato titolo di autoanticorpi anti-U1-RNP. La presentazione iniziale caratteristica è il fenomeno di Raynaud associato a dita gonfie e mialgie. Gradualmente si sviluppano aspetti tipici della lcSSc: sclerodattilia, calcinosi e telangectasie cutanee. Si osservano rash cutanei suggestivi di lupus eritematoso sistemico (rash malare, fotosensibilità) o dermatomiosite (rash eliotropo alle palpebre, rash eritematoso alle nocche). Mentre le artralgie sono comuni, alcuni pazienti vanno incontro a poliartrite erosiva. Possono svilupparsi fibrosi polmonare e IAP isolata o secondaria. Altre manifestazioni comprendono dismotilità esofagea, pericardite, sindrome di Sjögren e patologie renali, in particolare glomerulonefrite membranosa. La valutazione di laboratorio indica un'infiammazione, con VES elevata e ipergammaglobulinemia. Mentre gli anticorpi anti-U1-RNP sono rilevabili nel siero ad alti titoli, non si riscontrano autoanticorpi specifici della SSc. Diversamente dalla SSc, i pazienti con connettivite mista presentano spesso una buona risposta al trattamento con glucocorticoidi e la prognosi a lungo termine è migliore di quella della SSc. Resta ancora controverso se la MCTD sia realmente un'entità distinta o piuttosto una forma di lupus eritematoso sistemico o SSc.

FASCITE EOSINOFILA

La fascite eosinofila è una malattia idiopatica rara, associata a indurimento della cute simil-sclerodermico che in genere si sviluppa rapidamente e che

coinvolge le estremità superiori. Sono interessati principalmente gli adulti. La pelle ha un aspetto grossolanamente "ad acciottolato" o a "buccia d'arancia". Al contrario della SSc, l'interessamento di organi interni è raro nella fascite eosinofila, mentre il fenomeno di Raynaud è assente. Inoltre, l'interessamento cutaneo risparmia le dita. La biopsia a tutto spessore delle lesioni cutanee evidenzia una marcata fibrosi sottocutanea e l'ispessimento dei piani fasciali sottocutanei. L'infiammazione e l'infiltrazione eosinofila nella fascia sono presenti in modo variabile. Nella fase acuta della malattia è in genere presente eosinofilia nel sangue periferico, che può essere transitoria. Non si riscontrano autoanticorpi. Il trattamento con glucocorticoidi porta a un'immediata risoluzione dell'eosinofilia, ma le alterazioni cutanee vanno incontro solo a un miglioramento lento e incostante. La prognosi dei pazienti con fascite eosinofila è generalmente buona.

BIBLIOGRAFIA

ABRAHAM DJ, VARGA J: Scleroderma: From cell and molecular mechanisms to disease models. Trends Immunol 26:587, 2005

FEGHALI-BOSTWICK C et al: Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. Arthritis Rheum 48:1956, 2003

KUWANA M et al: Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. Lancet 364:603, 2004

MAYES MD et al: Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. Arthritis Rheum 48:2246, 2003

SATO S et al: Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: Expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. Arthritis Rheum 50:1918, 2004

SCUSSEL-LONZETTI L et al: Predicting mortality in systemic sclerosis: Analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. Medicine (Baltimore) 81:154, 2002

TASHKIN DP et al: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med 354:2655, 2006

WHITFIELD ML et al: Systemic and cell type-specific gene expression patterns in SSc skin. Proc Natl Acad Sci U S A 100:12319, 2003

317 Sindrome di Sjögren

Haralampos M. Moutsopoulos

DEFINIZIONE, INCIDENZA E PREVALENZA

La sindrome di Sjögren è una malattia autoimmune a decorso lentamente progressivo, caratterizzata da un'infiltrazione linfocitaria delle ghiandole esocrine che determina xerostomia e secchezza oculare. Circa un terzo dei pazienti presenta manifestazioni extraghiandolari (sistemiche); alcuni possono sviluppare un linfoma maligno. Questa patologia può presentarsi sia isolatamente (sindrome di Sjögren primitiva) sia in associazione con altre patologie reumatiche autoimmuni (sindrome di Sjögren secondaria) (Tab. 317-1).

La malattia colpisce prevalentemente le donne di media età (il rapporto femmine/maschi è di 9:1), benché possano essere interessate tutte le età, compresa quella pediatrica. La prevalenza della forma primitiva è di circa lo 0,5-1%, mentre circa il 30% dei pazienti con malattie reumatiche autoimmuni presenta la forma secondaria della sindrome.

PATOGENESI

La sindrome di Sjögren è caratterizzata sia da un'infiltrazione delle ghiandole esocrine da parte dei linfociti T, sia da in un'iperattività dei linfociti B. Fino nel 25% dei pazienti questo fenomeno è accompagnato da un'attivazione oligomonoclonale dei linfociti B che si manifesta con la presenza nel siero di immunoglobuline monoclonali crioprecipitabili con attività simil-fattore reumatoide.

Il siero dei pazienti con sindrome di Sjögren contiene spesso autoanticorpi diretti contro antigeni non organo-specifici come le immunoglobuline (fattori reumatoidi) e gli antigeni citoplasmatici o estraibili dal nucleo (Ro/SS-A, La/SS-B). L'autoantigene Ro/SS-A è formato da due polipeptidi (di 52 e 60 kDa) in connessione con l'RNA citoplasmatico. L'antigene La/SS-B (una proteina da 48 kDa), invece, è legato al prodotto di trascrizione di una RNA polimerasi III. La presenza di autoanticorpi diretti contro gli antigeni Ro/SS-A e La/SS-B, rilevabile al momento della diagnosi, è associata a un più precoce esordio della malattia, a una sua maggiore durata, all'ingrossamento delle ghiandole salivari, a un'estensione più pronunciata dell'infiltrato linfocitario nelle ghiandoli salivari minori e ad alcune manifestazioni extraghiandolari. Nel siero di pazienti con sindrome di Sjögren sono stati riscontrati anticorpi diretti contro l'α-fodrina, una proteina di 120 kDa specifica delle ghiandole salivari. Le cellule maggiormente rappresentate nell'infiltrato delle ghiandole esocrine sono i linfociti B e T attivati. Raramente si osservano macrofagi e cellule *natural killer*. Nelle lesioni croniche è presente un numero piccolo, ma persistente, di cellule dendritiche organizzate in formazioni simil-follicolari linfoidi che assomigliano a centri germinativi. Le cellule epiteliali ghiandolari vanno incontro a morte per apoptosi, indotta da meccanismi sia extracellulari (Fas/FasLigando e Perforina/granzimi), sia intracellulari (aumento delle molecole apoptotiche rispetto a quelle anti-apoptotiche, per es., Bax rispetto a Bcl-2). I linfociti infiltranti non solo inviano messaggi apoptotici alle cellule epiteliali, ma tendono anche a essere resistenti all'apoptosi. Le cellule epiteliali duttali e acinari sembrano svolgere un ruolo significativo nell'avvio e nel mantenimento del danno autoimmune: esprimono molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (*major histocompatibility complex*, MHC) di classe II e co-stimolatorie, e sono quindi in grado di produrre segnali fondamentali per l'attivazione linfocitaria. Autoantigeni che normalmente sono intracellulari vengono esposti sulla superficie delle cellule, probabilmente attraverso i meccanismi apoptotici sopra menzionati. Infine, queste cellule producono in maniera inappropriata citochine proinfiammatorie e chemochine che attraggono i linfociti, necessarie per sostenere la lesione autoimmune e per l'evoluzione verso la formazione di centri germinativi ectopici più perfezionati. Studi recenti hanno dimostrato che anche i linfociti B CD40+, come i linfociti T, hanno la tendenza a resistere all'apoptosi. È stato osservato che il fattore attivante i linfociti B (*B cell activating factor*, BAFF) è elevato nei pazienti affetti da sindrome di Sjögren, soprattutto in presenza di ipergammaglobulinemia, e probabilmente è responsabile dell'effetto anti-apoptotico. È interessante notare che le cellule epiteliali ghiandolari sembrano svolgere un ruolo attivo nella produzione di BAFF. Si ritiene che il fattore scatenante l'attivazione epiteliale sia un'infezione enterovirale persistente (probabilmente da ceppi di virus Coxsackie).

È stato proposto un meccanismo patogenetico basato su un deficit dell'attività colinergica mediata dal recettore M3, che porta a disfunzione neuroepiteliale e diminuzione delle secrezioni ghiandolari. Infine, l'osservazione che la proteina del canale dell'acqua aquaporina-5 si ridistribuisce dalle membrane apicali al citoplasma delle cellule epiteliali acinari offre un'ulteriore teoria alternativa per la patogenesi della sindrome di Sjögren.

Alcuni studi di immunogenetica hanno dimostrato che nei casi di sindrome di Sjögren primitiva prevalgono gli antigeni HLAB8, HLA-DR3 e HLA-DRw52. L'analisi molecolare dei geni HLA di classe II ha dimostrato che la malattia, indipendentemente dall'appartenenza etnica, presenta un'elevata associazione con l'allele HLA DQA1*0501, sottolineando la possibilità di un ruolo importante della predisposizione genetica.

TABELLA 317-1 ASSOCIAZIONE TRA SINDROME DI SJÖGREN E ALTRE MALATTIE AUTOIMMUNI

Artrite reumatoide
Lupus eritematoso sistemico
Sclerodermia
Connettivite mista
Cirrosi biliare primitiva
Vasculiti
Epatite cronica attiva

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La maggioranza dei pazienti con sindrome di Sjögren presenta sintomi correlati alla riduzione della funzionalità delle ghiandole lacrimali e salivari. Nella maggior parte dei casi il decorso della sindrome primitiva è lento e benigno. La malattia può esordire con secchezza delle mucose o aspecifica; spesso intercorre un periodo di 8-10 anni tra l'inizio dei sintomi e la comparsa di un quadro clinico conclamato.

A livello del cavo orale la principale manifestazione clinica della sindrome di Sjögren è rappresentata dalla secchezza delle fauci (xerostomia). I pazienti avvertono difficoltà a deglutire i cibi secchi e a parlare speditamente, senza interruzioni. Inoltre, accusano una sensazione di bruciore alla bocca e hanno una maggiore predisposizione alle carie; l'applicazione di protesi dentarie risulta difficoltosa. All'esame obiettivo la mucosa orale si presenta secca e iperemica. Si può riscontrare un'atrofia delle papille filiformi della lingua, accompagnata da una riduzione della salivazione. Nei due terzi dei pazienti affetti dalla forma primitiva della sindrome è presente un aumento di volume delle parotidi o delle altre ghiandole salivari, mentre ciò si verifica raramente nelle forme secondarie. Tra i test diagnostici più importanti ricordiamo la scialometria, la scialografia e la scintigrafia. La biopsia delle ghiandole salivari labiali minori ha una maggiore specificità, in quanto permette la dimostrazione istologica dell'infiltrazione linfocitaria focale.

L'interessamento oculare è l'altra manifestazione clinica tipica della sindrome di Sjögren. I pazienti, generalmente, accusano una senzazione di secchezza agli occhi, come se avessero della "sabbia sotto le palpebre". Altri sintomi comprendono bruciore oculare, accumulo di secrezioni filamentose dense a livello dell'angolo mediale dell'occhio, arrossamento della congiuntiva, diminuzione della lacrimazione, prurito, facile faticabilità oculare e aumentata sensibilità alla luce. Tale sintomatologia è legata alla distruzione dell'epitelio congiuntivale bulbare e corneale definita *cheratocongiuntivite secca*. I test diagnostici per valutare la cheratocongiuntivite secca comprendono la quantificazione del flusso lacrimale con il test di Schirmer e l'analisi della composizione del liquido lacrimale attraverso la determinazione del tempo di rottura del film lacrimale o del contenuto lacrimale di lisozima. L'esame della cornea e della congiuntiva con la lampada a fessura dopo colorazione con rosa Bengala evidenzia ulcerazioni corneali puntiformi e presenza di filamenti di epitelio corneale.

L'estensione della patologia ad altre ghiandole esocrine si verifica meno frequentemente e può dar luogo a una diminuzione della secrezione delle ghiandole mucose delle vie respiratorie superiori e inferiori con conseguente secchezza nasale, faringea e tracheale (xerotrachea), nonché a una riduzione dell'attività secretiva delle ghiandole esocrine del tratto gastrointestinale, che può causare un'atrofia della mucosa dell'esofago o dello stomaco o dar luogo a una pancreatite subclinica. È possibile, inoltre, riscontrare una dispareunia secondaria alla secchezza della mucosa vaginale, oltre a secchezza della cute.

Le manifestazioni extraghiandolari (sistemiche) si riscontrano in circa un terzo dei pazienti affetti dalla forma primitiva della sindrome di Sjögren (Tab. 317-2), mentre la loro frequenza è estremamente più bassa nei pazienti con sindrome di Sjögren associata ad artrite reumatoide. In questi pazienti i sintomi più frequenti consistono in facile stancabilità, febbricola, fenomeno di Raynaud, mialgie e artralgie. La maggior parte dei pazienti con sindrome di Sjögren primitiva presenta almeno un episodio di artrite non erosiva nel corso della malattia. Le manifestazioni dell'interessamento polmonare sono frequentemente evidenti sotto il profilo istologico, ma raramente rilevanti dal punto di vista clinico. Una tosse secca è la manifestazione più tipica ed è attribuibile all'interessamento delle piccole vie aeree. Il coinvolgimento renale consiste in una nefrite interstiziale, che clinicamente si manifesta con ipostenuria e disfunzione tubulare renale, con o senza acidosi. L'acidosi non trattata può determinare una nefrocalcinosi. Il riscontro di una glomerulonefrite è un evento raro e limitato a quei pazienti nei quali la sindrome di Sjögren è associata a una crioglobulinemia mista o a lupus eritematoso sistemico. La vasculite, generalmente, interessa i vasi di piccolo e medio calibro. Le manifestazioni cliniche più comuni sono la porpora, l'orticaria recidivante, le ulcerazioni cutanee, la glomerulonefrite e la mononeurite multipla. In circa la metà dei pazienti con sindrome di Sjögren si riscontra un'ipoacusia neurosensoriale che è correlata alla presenza di anticorpi anticardiolipina, mentre la positività per gli anticorpi anti-Ro/SSA è associata a blocco cardiaco congenito.

È stato ipotizzato che la sindrome di Sjögren primitiva associata a vasculite possa manifestarsi anche con segni e sintomi neurologici multifocali, ricorrenti e progressivi, come emiparesi, mielite trasversa, deficit sensoriali, convulsioni e disturbi della mobilità. In alcuni pazienti sono state inoltre osservate meningite asettica e sclerosi multipla.

Il linfoma è una ben nota manifestazione della sindrome di Sjögren, che solitamente compare tardivamente nel corso della malattia. Un aumento di volume persistente della ghiandola parotide e il riscontro di porpora, leucopenia, crioglobulinemia e bassi livelli di C4 sono manifestazioni che suggeriscono il possibile sviluppo di linfoma. È interessante osservare che i medesimi fattori di rischio valgono per la glomerulonefrite e sono quelli che inducono un aumento della mortalità. La maggior parte dei linfomi è extralinfonodale, B-cellulare della zona marginale e a basso grado di malignità. Essi rappresentano di solito un riscontro incidentale durante la valutazione della biopsia del labbro. I linfonodi affetti sono generalmente periferici. La sopravvivenza è ridotta nei pazienti con sintomi B, massa linfonodale di diametro superiore a 7 cm e grado di malignità istologico alto o intermedio.

I test di laboratorio di routine dimostrano la presenza di un'anemia normocromica e normocitica e, nel 70% dei casi, un'elevazione della velocità di eritrosedimentazione (VES).

DIAGNOSI E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi di sindrome di Sjögren primitiva viene posta in presenza di secchezza oculare e/o orale, test oculare positivo per cheratocongiuntivite secca, valutazione del cavo orale positiva per le classiche manifestazioni della sindrome, reazione del siero del paziente agli autoantigeni Ro/SS-A e/o La/SS-B. La biopsia labiale è necessaria quando la diagnosi è incerta o per escludere altre condizioni che possono causare secchezza oculare, orale o ingrossamento delle ghiandole salivari (Tabb. 317-3 e 317-4). I criteri diagnostici sono stati definiti in seguito a uno studio europeo e successivamente perfezionati da un gruppo di studio europeo e americano (Tab. 317-5). Occorre escludere un'infezione da virus dell'epatite C perché, eccezion fatta per i test sierologici, il quadro clinico-patologico è quasi identico a quello della sindrome di Sjögren.

TRATTAMENTO SINDROME DI SJÖGREN

Il trattamento della sindrome di Sjögren è sintomatico e mira a limitare gli effetti locali dannosi della xerostomia e della cheratocongiuntivite secca attraverso la sostituzione lacrimale o salivare (Fig. 317-1).

TABELLA 317-2 INCIDENZA DELLE MANIFESTAZIONI EXTRAGHIANDOLARI NELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA

Manifestazione clinica	Percentuale
Artralgie/artrite	60
Fenomeno di Raynaud	37
Linfoadenopatia	14
Interessamento polmonare	14
Vasculite	11
Interessamento renale	9
Interessamento epatico	6
Linfoma	6
Splenomegalia	3
Neuropatia periferica	2
Miosite	1

TABELLA 317-3 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA SINDROME SECCA

Xerostomia	Xeroftalmia	Tumefazione bilaterale delle parotidi
Infezioni virali	Processi infiammatori	Infezioni virali
Farmaci	Sindrome di Stevens-Johnson	Parotite
Psicofarmaci	Pemfigoide	Influenza
Parasimpaticolitici	Congiuntivite cronica	Virus di Epstein-Barr
Antipertensivi	Blefarite cronica	Virus coxsackie A
Psicogena	Sindrome di Sjögren	Citomegalovirus
Da radiazioni	Di origine tossica	HIV
Diabete mellito	Ustioni	Sarcoidosi
Da traumi	Farmaci	Amiloidosi
Sindrome di Sjögren	Cause neurologiche	Sindrome di Sjögren
	Ridotta funzionalità delle ghiandole lacrimali	Disturbi metabolici
	Alterazioni funzionali delle palpebre	Diabete mellito
	Altre condizioni	Iperlipoproteinemie
	Traumi	Pancreatite cronica
	Ipovitaminosi A	Cirrosi epatica
	Deficit dell'ammiccamento	Disturbi endocrini
	Cicatrici palpebrali	Acromegalia
	Insensibilità corneale	Ipogonadismo
	Anomalie epiteliali	

TABELLA 317-4 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA SINDROME DI SJÖGREN

Sindrome secca nell'infezione da HIV	Sindrome di Sjögren	Sarcoidosi
Colpisce prevalentemente i giovani maschi	Colpisce prevalentemente le donne di mezza età	Nessuna prevalenza
Mancanza di autoanticorpi verso Ro/SS-A e/o LaSS-B	Presenza di autoanticorpi	Mancanza di autoanticorpi verso Ro/SS-A e/o LaSS-B
Infiltrazione linfocitaria delle ghiandole salivari da parte di linfociti CD8+	Infiltrazione linfocitaria delle ghiandole salivari da parte di linfociti CD4+	Granulomi nelle ghiandole salivari
Associazione con l'antigene di istocompatibilità HLA-DR5	Associazione con gli antigeni di istocompatibilità HLA-DR3 e DRw52	Associazione sconosciuta
Positività dei test sierologici per l'HIV	Negatività dei test sierologici per l'HIV	Negatività dei test sierologici per l'HIV

TABELLA 317-5 CRITERI DIAGNOSTICI PER LA SINDROME DI SJÖGREN RIELABORATI DALL'AMERICAN-EUROPEAN CONSENSUS GROUP[a,b,c]

I. Sintomi oculari: risposta positiva ad almeno una delle seguenti domande:
   1. Ha disturbi legati alla secchezza oculare giornalmente e in modo persistente da più di 3 mesi?
   2. Ha la sensazione ricorrente di sabbia o di polvere negli occhi?
   3. Usa le lacrime artificiali per più di tre volte al giorno?

II. Sintomi orali: risposta positiva ad almeno una delle tre seguenti domande:
   1. Ha la sensazione di secchezza della bocca giornalmente da più di 3 mesi?
   2. Presenta frequentemente e in modo persistente tumefazione delle ghiandole salivari?
   3. Beve frequentemente per aiutarsi nella deglutizione di cibi solidi?

III. Segni oculari: evidenza oggettiva di interessamento oculare confermata dal risultato positivo in almeno uno dei seguenti due test:
   1. Test di Schirmer, eseguito senza anestesia (≤5 mm in 5 min)
   2. Test al Rosa Bengala (≥4 in accordo con il sistema di classificazione di van Bijsterveld)

IV. Istopatologia: scialoadenite linfocitaria focale nelle ghiandole salivari minori, con punteggio ≥1

V. Coinvolgimento delle ghiandole salivari: evidenza obiettiva di coinvolgimento delle ghiandole salivari stabilita con la positività in almeno uno dei seguenti test diagnostici:
   1. Flusso salivare senza stimolazione (≤1,5 ml in 15 min)
   2. Scialografia della parotide
   3. Scintigrafia salivare

VI. Anticorpi sierici contro gli antigeni Ro/SS-A, La/SS-B o entrambi

[a]Criteri di esclusione: precedenti trattamenti radioterapici nella regione della testa e del collo, epatite C, AIDS, preesistente linfoma, sarcoidosi, malattia del trapianto contro l'ospite, uso di farmaci anticolinergici.
[b]Sindrome di Sjögren primitiva: almeno quattro dei sei criteri, a condizione che il punto IV (istopatologia) o il punto VI (sierologia) sia positivo, oppure almeno tre dei quattro criteri obiettivi (punti III, IV, V, VI).
[c]In pazienti con una patologia associata (per es., un'altra malattia del connettivo ben definita), la presenza del punto I o II, più almeno due tra i punti III, IV e V, è indicativa di sindrome di Sjögren secondaria.
Fonte: Vitali C et al.

Per sostituire le lacrime mancanti, sono disponibili numerosi preparati oftalmici (per es., metilcellulosa 0,5%). Se sono presenti ulcerazioni corneali, sono raccomandati il bendaggio dell'occhio e impacchi a base di acido borico. I farmaci che possono ridurre la secrezione lacrimale e salivare, come i diuretici, gli antipertensivi, gli anticolinergici e gli antidepressivi, dovrebbero essere evitati.

Per la xerostomia il miglior sostituto è l'acqua. Gel all'acido propionico possono essere usati per la secchezza vaginale. Per stimolare le secrezioni, la pilocarpina (5 mg tre volte al giorno) o la cevimelina (30 mg tre volte al giorno), somministrate per via orale, sembrano migliorare le manifestazioni della sindrome secca, con una buona tollerabilità. L'idrossiclorochina (200 mg) è utile per le artralgie.

I pazienti con acidosi tubulare da nefrite interstiziale devono essere trattati con sodio bicarbonato per via orale (da 0,5 a 2 mmol/kg in quattro dosi). I glucocorticoidi (1 mg/kg/die) e/o farmaci immunosoppressori (per es., ciclofosfamide) sono indicati solo nel trattamento della vasculite sistemica. I farmaci anti-fattore di necrosi tumorale sembrano inefficaci, mentre la terapia con anticorpi monoclonali anti-CD20, in associazione con un classico regime CHOP, migliora la sopravvivenza dei pazienti con linfoma.

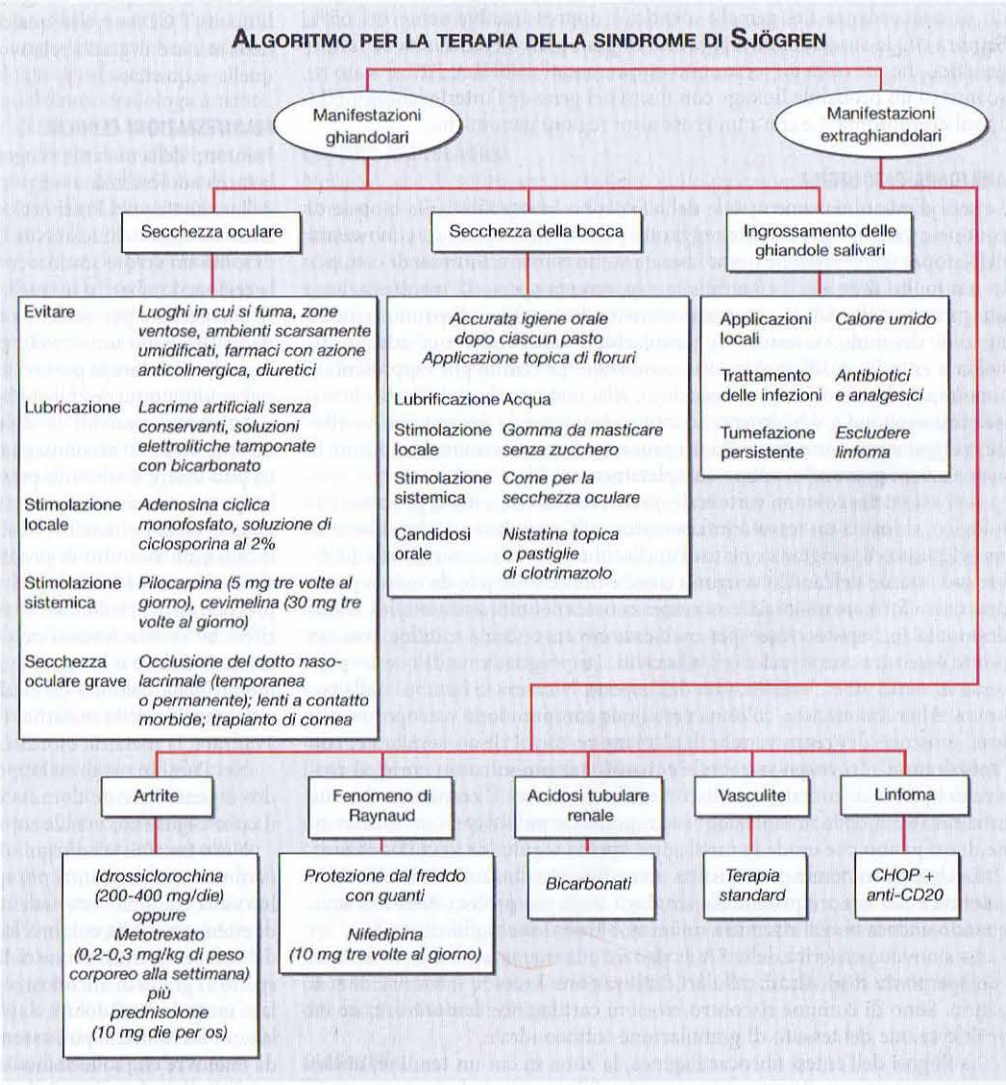


FIGURA 317-1 Algoritmo per la terapia della sindrome di Sjögren.

BIBLIOGRAFIA

KASSAN S, MOUTSOPOULOS HM: Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. Arch Intern Med 164:1275, 2004

MAVRAGANI CP et al: The management of Sjögren's syndrome. Nat Clin Pract Rheum 2:252, 2006

MITSIAS DI et al: The role of epithelial cells in the initiation and perpetuation of autoimmune lesion: Lessons from Sjögren's syndrome (autoimmune epithelitis). Lupus 15:255, 2006

PIJPE J et al: Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: An open-label phase II study. Arthritis Rheum 52:2740, 2005

TRIANTAFYLLOPOULOU A et al: Evidence for coxsackievirus infection in primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 50:2897, 2004

VITALI C et al: Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 61:554, 2002

318 Spondiloartropatie

Joel D. Taurog

Le spondiloartropatie sono un gruppo di malattie che hanno in comune alcune caratteristiche cliniche e associazioni genetiche. Fanno parte di quest'insieme di disturbi la spondilite anchilosante, l'artrite reattiva, l'artrite e la spondilite psoriasica, le artriti e spondiliti eteropatiche, la spondiloartropatia a esordio giovanile e la non meglio definita spondiloartropatia indifferenziata. La similitudine delle manifestazioni cliniche e la comune predisposizione genetica suggeriscono che le spondiloartropatie possono essere correlate a meccanismi patogenetici simili.

SPONDILITE ANCHILOSANTE

La spondilite anchilosante (SA) è una malattia infiammatoria, a eziologia sconosciuta, che interessa principalmente lo scheletro assiale; sono spesso interessate anche articolazioni periferiche e strutture extrarticolari. La malattia esordisce generalmente nella seconda o terza decade di vita e la prevalenza nel sesso maschile è 2-3 volte superiore a quella nel sesso femminile. In passato la SA veniva definita anche *malattia di Marie-Strümpell* o *malattia di Bechterew*.

EPIDEMIOLOGIA

La SA presenta una stretta associazione con l'antigene di istocompatibilità HLA-B27 e si manifesta in tutto il mondo con una prevalenza che è grossolanamente proporzionale a quella di questo antigene (Vedi Cap. 309). Nella popolazione caucasica nordamericana, la prevalenza dell'HLA-B27 è del 7%, mentre raggiunge il 90% nei pazienti affetti da SA, indipendentemente dalla gravità della malattia.

Secondo indagini di popolazione, la SA è presente nell'1-6% degli adulti che hanno ereditato l'HLA-B27, mentre la prevalenza è del 10-30% negli adulti B27+ che sono parenti di primo grado dei probandi con SA. Il grado di concordanza nei gemelli identici è approssimativamente del 65%. Sembra che la suscettibilità alla SA sia in gran parte determinata da fattori genetici, che per circa un terzo sono rappresentati dall'HLA-B27. È stato riscontrato un probabile linkage con il sito del gene dell'interleuchina 1 (IL-1) sul cromosoma 2 e con numerose altre regioni genomiche.

ANATOMIA PATOLOGICA

Le sedi d'infiammazione assiale della SA sono inaccessibili alle biopsie di routine e vengono raramente raggiunte per via chirurgica. La conoscenza dell'istopatologia assiale è quindi basata su un numero limitato di casi, per lo più molto avanzati. La sacroileite rappresenta spesso la manifestazione più precoce della SA. Si osservano sinovite, formazione di panno, aspetto mixoide del midollo, tessuto di granulazione sottocondrale ed edema midollare, entesite e differenziazione condroide. Le cellule più rappresentate sono macrofagi, linfociti T e osteoclasti. Alla fine i margini dell'articolazione erosi vengono gradualmente sostituiti dapprima da tessuto fibrocartilagineo rigenerato e in seguito da un processo di ossificazione. Da ultimo, le articolazioni possono risultare completamente saldate.

A livello della colonna vertebrale, precocemente durante il processo patologico, si forma un tessuto infiammatorio di granulazione che si localizza nel punto di congiunzione tra l'anello fibroso e l'osso vertebrale. Le fibre più esterne dell'anello vengono erose e infine sostituite da osso, venendosi così a formare un'iniziale escrescenza ossea definita *sindesmofita*. Il sindesmofita in seguito cresce per ossificazione encondrale e infine crea un ponte osseo tra corpi vertebrali adiacenti. La progressione di questo processo in senso ascendente è causa dell'aspetto "a canna di bambù" della colonna. Altre lesioni della colonna vertebrale comprendono osteoporosi diffusa, erosione dei corpi vertebrali al margine con il disco vertebrale, con "squadratura" del corpo vertebrale e manifestazioni infiammatorie ed erosive del punto di contatto tra disco vertebrale e osso. È comune un'artrite infiammatoria delle articolazioni interapofisarie posteriori, con formazione di un panno che erode la cartilagine, spesso seguita da anchilosi ossea.

La densità minerale ossea risulta notevolmente diminuita a livello della colonna e del femore prossimale sin dagli stadi più precoci della malattia, quando ancora non si riscontra un'immobilizzazione significativa.

La sinovite periferica della SA evidenzia una marcata vascolarizzazione, con iperplasia degli strati cellulari, infiltrazione linfoide e formazione di panno. Sono di comune riscontro erosioni cartilaginee centrali causate da proliferazione del tessuto di granulazione sottocondrale.

La flogosi dell'entesi fibrocartilaginea, la zona in cui un tendine, un legamento o una capsula articolare si unisce all'osso, è una lesione caratteristica della SA e di altre spondiloartriti, in sede sia assiale sia periferica. L'entesite si accompagna a edema massivo dell'adiacente osso midollare e spesso si manifesta con lesioni infiammatorie erosive che possono evolvere verso l'ossificazione.

PATOGENESI

La patogenesi della SA non è ancora completamente chiarita, ma è quasi certamente immuno-mediata. È in atto un vivace dibattito sulla sede primaria della malattia. Un concetto universalmente accettato è che il processo patologico della SA abbia inizio nei punti d'inserzione all'osso delle cartilagini articolari, dei legamenti e di altre strutture. La marcata risposta della malattia al trattamento con bloccanti del fattore di necrosi tumorale α (*tumor necrosis factor* α, TNFα) indica che questa citochina svolge un ruolo fondamentale nell'immunopatogenesi della SA. L'articolazione sacroiliaca infiammata è infiltrata da linfociti T CD4+ e CD8+ e da macrofagi e presenta livelli elevati di TNFα, soprattutto nelle fasi precoci della malattia. Nelle lesioni più avanzate è stato riscontrato abbondante TNFβ. La sinovite periferica della SA e delle altre spondiloartropatie è caratterizzata dalla presenza di neutrofili, macrofagi che esprimono CD68 e CD163, linfociti T CD4+ e CD8+ e linfociti B. Si osserva un'intensa positività per ICAM-1, VCAM-1, metalloproteinasi della matrice-3 (MMP-3) e proteine mieloidocorrelate 8 e 14 (MRP-8 e MRP-14). Diversamente dalla sinovia dell'artrite reumatoide (AR), sono assenti le proteine citrullinate e i complessi MHC-peptide gp39 della cartilagine.

Non è stato identificato un particolare evento o un agente esogeno che possa scatenare la malattia, sebbene aspetti in comune con le artriti reattive e con le malattie infiammatorie intestinali suggeriscano un possibile ruolo dei batteri intestinali. Nei pazienti con SA è frequente il riscontro di alti titoli sierici di anticorpi contro alcuni enterobatteri; tuttavia, non è stato accertato alcun ruolo di questi anticorpi nella patogenesi della malattia. Una prova del fatto che l'HLA-B27 riveste un ruolo diretto è fornita da studi di epidemiologia genetica e dall'osservazione che i ratti transgenici per l'HLA-B27 sviluppano spontaneamente forme gravi di artrite e spondilite. Resta da chiarire se questo antigene sia coinvolto nella classica presentazione ai linfociti T CD8+ e/o in qualche altro meccanismo. Più in generale, resta da determinare il grado relativo di partecipazione dell'immunità innata e di quella acquisita.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

I sintomi della malattia vengono solitamente osservati per la prima volta nella tarda adolescenza o nei primi anni dell'età adulta; l'età mediana di esordio della malattia, nei Paesi occidentali, è di 23 anni. Nel 5% dei pazienti la malattia esordisce clinicamente dopo i 40 anni. La manifestazione di esordio è di solito un dolore sordo a comparsa insidiosa, localizzato in profondità nella regione lombare o in quella glutea e associato a rigidità mattutina lombare che persiste per qualche ora e migliora con il movimento; il dolore può riapparire dopo un periodo prolungato di inattività. Entro pochi mesi dall'esordio, il dolore in genere diventa persistente e bilaterale, con frequenti esacerbazioni notturne che obbligano il paziente ad alzarsi e a muoversi.

In alcuni pazienti la dolorabilità ossea (che presumibilmente indica un'entesite) può accompagnare il dolore al dorso o la rigidità, mentre in altri può essere il sintomo prevalente. Sedi comuni possono essere le articolazioni costosternali, i processi spinosi, le creste iliache, i grandi trocanteri, le tuberosità ischiatiche, i tubercoli tibiali e i talloni. Talvolta il dolore toracico è un sintomo di presentazione. Un'artrite delle anche e delle spalle si manifesta nel 25-35% dei pazienti e può anche essere causa di sintomi precoci. Artriti, solitamente asimmetriche, a carico di altre articolazioni periferiche si manifestano nel 30% dei pazienti in qualsiasi stadio della malattia. Il dolore e la rigidità della regione cervicale indicano un interessamento della colonna cervicale, e rappresentano generalmente manifestazioni tardive della malattia. In pochi pazienti, soprattutto quelli di età più avanzata, la malattia esordisce con prevalenti sintomi sistemici.

Nei Paesi in via di sviluppo la SA ha spesso un esordio giovanile. Il quadro è generalmente dominato dall'artrite periferica e dall'entesite, mentre il coinvolgimento assiale sopravviene nella tarda adolescenza.

Nella fase iniziale i segni obiettivi riflettono l'andamento del processo infiammatorio. I riscontri più specifici comprendono la riduzione della motilità della colonna vertebrale nei movimenti di flessione in avanti e laterali e di estensione della colonna lombare, oltre a una limitazione dell'espansione del torace. La limitazione della mobilità è generalmente sproporzionata rispetto al grado di anchilosi ossea, ma è il risultato della contrazione muscolare secondaria al dolore e all'infiammazione. Il dolore a livello delle articolazioni sacroiliache può essere provocato sia dalla compressione diretta che da manovre che sollecitano l'articolazione. Inoltre, vi è comunemente dolorabilità alla palpazione delle zone di dolorabilità ossea precedentemente descritte ed è spesso presente una contrazione dei muscoli paravertebrali.

Il test di Schober permette di valutare l'entità dei movimenti di flessione della colonna vertebrale. Il paziente è posto in posizione eretta con i piedi uniti e si segnano due punti sulla colonna vertebrale 5 cm al di sotto e 10 cm al di sopra della giunzione lombosacrale (individuata dalla linea orizzontale che congiunge le spine iliache posterosuperiori). Il paziente viene invitato a piegarsi quanto più possibile in avanti e si misura la distanza tra i due punti descritti. Nel soggetto con una mobilità lombare normale la distanza aumenta di 5 o più centimetri, mentre la variazione è inferiore a 4 cm nel caso di una riduzione della mobilità lombare. L'espansione toracica è misurata come la differenza tra la massima inspirazione e la massima espirazione forzata a livello del quarto spazio intercostale nel maschio e subito al di sotto della mammella nella donna. L'espansione toracica normale è maggiore o uguale a 5 cm.

Se le articolazioni delle anche o delle spalle sono interessate, è presente anche una limitazione funzionale o dolore durante il movimento. Deve essere sottolineato che nelle fasi iniziali delle forme più lievi i sintomi possono essere blandi e non specifici e l'esame obiettivo può essere completamente normale.

L'andamento della malattia è estremamente variabile; si possono osservare individui con lieve rigidità e con interessamento radiologico dubbio delle articolazioni sacroiliache e pazienti con colonna totalmente anchilosata, con grave artrite e anchilosi bilaterale delle anche, associate a gravi fenomeni artritici alle articolazioni periferiche e a manifestazioni extrarticolari. Nelle fasi iniziali della malattia il dolore diventa persistente, per divenire in seguito intermittente con un alternarsi di fasi di esacerbazione a fasi di sollievo. Nel caso di malattia grave non trattata che evolve in spondilite con formazione di sindesmofiti, la postura del paziente presenta alterazioni caratteristiche con riduzione della lordosi lombare, atrofia dei glutei e accentuazione della cifosi dorsale. Possono anche essere presenti una flessione in avanti del collo e una contrattura in flessione delle anche, compensata dalla flessione delle ginocchia. La progressione della malattia può essere valutata clinicamente sulla base della riduzione dell'altezza, della limitazione dell'espansione toracica e della flessione spinale e della distanza tra regione occipitale e una parete rigida. Occasionalmente è possibile osservare pazienti che presentano segni clinici indicativi di SA di lunga data, ma che riferiscono di non avere mai presentato una sintomatologia significativa.

Per ciascun paziente, la velocità di evoluzione del danno radiologicamente dimostrabile è lineare nel corso dei decenni. In alcuni studi, ma non in tutti, l'esordio della malattia durante l'adolescenza e l'interessamento precoce delle anche risultavano correlati a una prognosi peggiore. Nella donna la malattia tende ad avere una minore progressione verso l'anchilosi totale della colonna vertebrale, anche se alcuni dati sono a favore di una maggiore incidenza di anchilosi isolata della colonna cervicale e di artriti periferiche nelle donne con SA. Nei Paesi industrializzati l'artrite periferica (ovvero distale rispetto alle anche e alle spalle) è presente in meno del 50% dei pazienti, di solito come manifestazione clinica tardiva; nei Paesi in via di sviluppo la prevalenza è invece decisamente superiore, con esordio tipicamente precoce. La gravidanza non avrebbe effetti importanti sulla SA, in quanto si riscontrano con la stessa frequenza un miglioramento della sintomatologia durante la gravidanza, una stabilizzazione o un peggioramento della stessa.

La complicanza più grave dell'interessamento del rachide è la frattura, che può verificarsi in seguito a traumi anche lievi in una colonna osteoporotica e irrigidita. Il tratto più frequentemente coinvolto è quello cervicale inferiore. Queste fratture sono spesso scomposte e possono danneggiare il midollo spinale. Una recente indagine suggerisce un rischio superiore al 10% di fratture nel corso della vita. Occasionalmente, la frattura attraverso un'articolazione intervertebrale e l'arco neurale adiacente, che viene definita *pseudoartrosi* e si verifica più spesso nella colonna toracolombare, può rappresentare una fonte non riconosciuta di dolore localizzato persistente e/o di disfunzione neurologica. La cuneizzazione delle vertebre toraciche è comune ed è accompagnata da cifosi accentuata.

L'uveite acuta anteriore è la manifestazione extrarticolare di più comune osservazione; si manifesta nel 40% dei pazienti e può precedere l'insorgenza della spondilite. La patologia è tipicamente unilaterale, causa dolore, fotofobia e aumentata lacrimazione; essa tende a recidivare, spesso controlateralmente. Cataratta e glaucoma secondario sono sequele abbastanza frequenti. Più del 60% dei pazienti presenta lesioni infiammatorie del colon o dell'ileo; di solito sono asintomatiche, ma il 5-10% dei soggetti con SA sviluppa nel tempo una malattia infiammatoria cronica intestinale conclamata (vedi oltre, "Artropatie associate a malattie intestinali"). Circa il 10% dei pazienti che soddisfano i criteri per la diagnosi di SA è affetto da psoriasi (vedi oltre, "Artrite psorisiasica"). L'insufficienza aortica, che talvolta può determinare il quadro clinico di insufficienza cardiaca congestizia, si manifesta in una piccola percentuale di pazienti, occasionalmente in una fase precoce dell'interessamento vertebrale, ma più frequentemente nelle fasi più tardive. Il blocco atrio-ventricolare di terzo grado può essere presente da solo oppure insieme all'insufficienza aortica. Relativamente comuni risultano le lesioni polmonari e le disfunzioni cardiache subcliniche. Rare complicanze tardive della SA sono la sindrome della cauda equina e una fibrosi lentamente progressiva dei lobi polmonari superiori. La fibrosi retroperitoneale è una rara condizione associata. Nella SA è stato riportato un aumento di incidenza di prostatite. Solo raramente si può manifestare amiloidosi (vedi Cap. 324).

Recentemente è stata confermata la validità di diversi parametri che sarebbero indicativi dello stato di attività della malattia e delle implicazioni funzionali della stessa. Nonostante la persistenza della malattia, la maggior parte dei pazienti con spondilite anchilosante è in grado di proseguire la normale attività lavorativa. Secondo alcuni studi, ma non tutti, la SA determinerebbe una riduzione dell'aspettativa di vita rispetto alla popolazione generale. La mortalità attribuibile alla SA è, fondamentalmente, conseguenza di traumi vertebrali, insufficienza aortica, insufficienza respiratoria, nefropatia amiloidosica o complicanze iatrogene, quali un'emorragia del tratto gastroenterico superiore.

DATI DI LABORATORIO

Non esiste un'indagine di laboratorio diagnostica per la SA. Nella maggior parte dei gruppi etnici, il gene HLA-B27 è presente in circa il 90% dei pazienti. La velocità di eritrosedimentazione (VES) e la proteina C-reattiva (PCR) sono spesso, ma non sempre, elevate. Può esservi una lieve anemia normocromica normocitica. I pazienti con malattia grave possono presentare elevati tassi di fosfatasi alcalina ed è comune un aumento dei tassi sierici delle IgA. Il fattore reumatoide, gli anticorpi anti-CCP e gli anticorpi antinucleo (*antinuclear antibodies*, ANA) sono ampiamente assenti, a meno che non siano l'espressione di una patologia coesistente; gli ANA possono peraltro comparire nel corso della terapia con anti-TNF. Nella SA il liquido sinoviale delle articolazioni periferiche infiammate non è particolarmente diverso da quello di altre malattie articolari infiammatorie. Nei casi in cui si verifica una riduzione della motilità della parete toracica, i test di funzionalità respiratoria possono evidenziare una riduzione della capacità vitale e un aumento del volume residuo, mentre sono normali le determinazioni del flusso e della funzione ventilatoria polmonare.

QUADRO RADIOLOGICO

Nella SA vi è di solito una sacroileite radiologicamente dimostrabile. A un normale esame radiografico, l'alterazione più precoce è lo scompaginamento del margine corticale dell'osso sottocondrale, seguito da erosioni e sclerosi. L'evoluzione dell'erosione causa uno pseudoallargamento degli spazi articolari. Quando sopravvengono la fibrosi e poi l'anchilosi ossea, le articolazioni possono presentarsi radiologicamente saldate. Le alterazioni ossee e la progressione della malattia sono generalmente simmetriche.

Nella colonna lombare la progressione della malattia determina rettilineizzazione secondaria alla perdita della lordosi lombare e sclerosi reattiva causata da un'osteite degli angoli anteriori dei corpi vertebrali. Questa osteite determina un'erosione, che a sua volta causa un'alterazione con squadratura dei corpi vertebrali. La progressiva ossificazione conduce alla formazione di sindesmofiti marginali dimostrabili radiologicamente, in sede anteriore o laterale, sotto forma di ponti ossei che collegano corpi vertebrali contigui.

Nei casi lievi possono passare anni prima che si manifestino lesioni inequivocabili, radiologicamente evidenti, a carico delle articolazioni sacroiliache. È stato dimostrato che la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM) possono individuare lesioni caratteristiche in fasi più precoci della malattia rispetto alla radiografia convenzionale. La RM dinamica con soppressione del grasso, sia con sequenza STIR (*short tau inversion recovery*) che con immagini pesate in T1 e intensificazione del contrasto, è altamente sensibile e specifica per identificare precocemente l'infiammazione intrarticolare, le alterazioni della cartilagine e l'edema midollare sottostante nella sacroileite (Fig. 318-1). Queste tecniche sono anche estremamente sensibili per la valutazione delle alterazioni spinali acute e croniche (Fig. 318-2).

La riduzione della densità minerale ossea può essere rilevata mediante mineralometria a doppio raggio fotonico (*dual-energy x-ray absorptiometry*, DEXA) a livello della testa del femore e del tratto lombare della colonna. Risultati falsamente elevati, riscontrabili in caso di ossificazione a carico della colonna, possono essere evitati ricorrendo alla proiezione laterale del corpo vertebrale di L3.

DIAGNOSI

È importante porre la diagnosi di SA in fase precoce, prima cioè dello sviluppo di deformazioni irreversibili. Questo obiettivo presenta difficoltà per di-

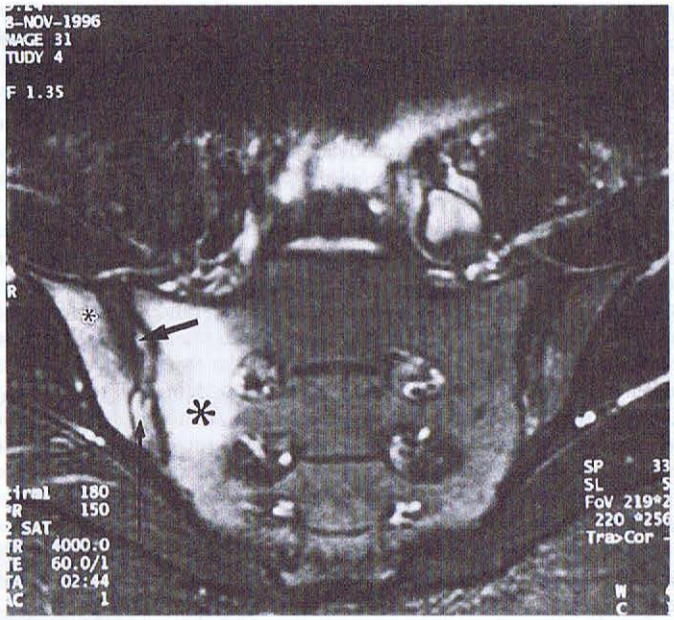


FIGURA 318-1 Sacroileite in fase iniziale in un caso di spondilite anchilosante. La sacroileite è indicata da importante edema midollare sacrale (*asterischi*) in un'immagine coronale obliqua ottenuta mediante RM STIR. (*Da:* DS Levine et al., *Clin Radiol* 59:400, 2004.)

verse ragioni: 1) il dolore alla schiena è molto comune, mentre la SA è decisamente meno frequente; 2) una diagnosi presuntiva precoce spesso si basa sul quadro clinico e richiede un'esperienza considerevole; 3) i giovani con SA iniziale sono spesso riluttanti a rivolgersi al medico. I criteri modificati di New York (1984) sono quelli più ampiamente utilizzati, ma rappresentano una classificazione più che criteri diagnostici, e sono scarsamente sensibili nei casi precoci o lievi. Essi consistono in: 1) anamnesi positiva per dolore alla colonna di tipo infiammatorio (vedi oltre); 2) limitazione del movimento della colonna lombare sui piani sagittale e frontale; 3) ridotta espansione toracica; 4) sacroileite documentata all'esame radiografico. Il criterio 4, insieme a uno qualsiasi degli altri tre, è sufficiente per formulare la diagnosi di SA. La RM dinamica è decisamente più sensibile della normale radiografia. Benché restino da definire con precisione la sensibilità e la specificità, è raccomandata nei casi sospetti nei quali la radiografia non riesce a evidenziare alterazioni ben definite o non è consigliabile (per es., in giovani donne o bambini).

La presenza dell'HLA-B27 non è necessaria né sufficiente per la diagnosi; tuttavia, in accordo con il teorema di Bayes, la sua presenza o assenza aumenta o riduce in maniera significativa, rispettivamente, le probabilità di diagnosi di SA nei pazienti con un quadro clinico dubbio che non presentano alterazioni radiologicamente evidenti. Inoltre, l'assenza dell'HLA-B27 in un caso tipico di SA aumenta significativamente le probabilità di una coesistente malattia infiammatoria intestinale.

La SA deve essere differenziata da numerose altre cause di dolore lombosacrale, alcune delle quali di gran lunga più comuni. Per parecchi decenni, al fine di distinguere il dolore alla schiena infiammatorio della SA sono state usate le seguenti cinque caratteristiche: 1) età d'insorgenza inferiore a 40 anni; 2) esordio insidioso; 3) durata superiore a 3 mesi prima della richiesta di valutazione medica; 4) rigidità mattutina; 5) miglioramento con l'esercizio o l'attività fisica. Le cause più comuni di dolore alla schiena in malattie diverse dalla SA sono soprattutto meccaniche o degenerative, piuttosto che primariamente infiammatorie, e non presentano l'insieme delle caratteristiche descritte sopra. Un recente riesame ha portato alla formulazione dei seguenti criteri per il dolore alla schiena infiammatorio negli adulti di età uguale o inferiore a 50 anni: 1) rigidità mattutina per più di 30 minuti; 2) miglioramento con l'esercizio fisico, ma non con il riposo; 3) risveglio causato dal dolore alla schiena solo durante la seconda metà della notte; 4) dolore gluteo alternante.

Più raramente, deve essere distinto dalla SA il dolore alla schiena da cause metaboliche, infettive e neoplastiche, tra cui quello dovuto a spondilite, spondilodiscopatia e sacroileite infettive. L'ocronosi può produrre un fenotipo clinicamente e radiograficamente simile alla SA. Calcificazione e ossificazione dei legamenti paraspinali si osservano nell'*iperostosi scheletrica idiopatica diffusa* (ISID), che si osserva in soggetti di mezza età e anziani e di solito non induce la comparsa di sintomi. La calcificazione legamentosa conferisce ai corpi vertebrali anteriori un aspetto "a colata di cera". Gli spazi discali intervertebrali sono preservati e le articolazioni sacroiliache e apofisarie appaiono normali, favorendo la differenziazione della ISID rispettivamente dalla spondilosi e dalla SA.

SPONDILITE ANCHILOSANTE

Tutti i protocolli di trattamento della SA devono includere un programma di esercizio fisico concepito per mantenere la postura e la possibilità di movimento. Fino a tempi recenti, la pietra miliare della terapia farmacologica della SA era rappresentata dai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Questi farmaci riducono il dolore e aumentano la mobilità in molti pazienti. Inoltre, in un recente studio controllato randomizzato durato 2 anni, è stato osservato che la progressione della SA era significativamente più lenta nei pazienti che assumevano quotidianamente FANS rispetto a quelli che li utilizzavano solo al bisogno, in caso di maggiore intensità del dolore o della rigidità. Tuttavia, molti soggetti con SA continuano a manifestare sintomi e sviluppano deformità nonostante la terapia con FANS. A partire dal 2000, sono state segnalate risposte brillanti alla terapia con anti-TNFα da parte di pazienti affetti da SA e da altre spondiloartropatie. Nei soggetti affetti da SA trattati con infliximab (anticorpo monoclonale anti-TNFα chimerico umano/murino) oppure etanercept (proteina di fusione del recettore p75 solubile del TNFα con IgG), o ancora adalimumab (anticorpo monoclonale anti-TNFα umano), sono state dimostrate riduzioni rapide e prolungate di tutti gli indici clinici e di laboratorio dell'attività di malattia. Nei pazienti con malattia in stadio avanzato e in alcuni di quelli con completa anchilosi della colonna, si è dimostrato un considerevole miglioramento degli indici di attività soggettivi e oggettivi, inclusi rigidità mattutina, dolore, mobilità della colonna, edema delle articolazioni periferiche e livelli di PCR e VES. La valutazione con RM indica una sostanziale riduzione dell'edema midollare, delle entesiti, del versamento nell'articolazione sacroiliaca, nella colonna e nelle articolazioni periferiche (Fig. 318-2). Risultati analoghi sono stati ottenuti in ampi trial randomizzati e controllati condotti utilizzando tutti e tre gli agenti e in molti studi *open label*. Circa la metà dei pazienti ha presentato una riduzione superiore al 50% del *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI), l'indice più comunemente usato per misurare l'attività di malattia. Un aumento della densità minerale ossea si osserva già dopo sole 24 settimane dall'inizio della terapia. Non è ancora stato accertato se la progressione radiografica della malattia sia rallentata.

Il dosaggio di questi agenti per i pazienti con SA è generalmente simile a quello utilizzato nell'AR. L'infliximab si somministra per infusione endovenosa, generalmente alla dose di 3-5 mg/kg di peso corporeo; l'infusione viene quindi ripetuta a distanza di 2 settimane, 6 settimane e poi ogni 8 settimane. Un certo successo terapeutico è stato ottenuto anche con intervalli più lunghi e con l'infusione solo in caso di recidiva dei sintomi. L'etanercept viene iniettato per via sottocutanea alla dose di 25 mg due volte alla settimana o di 50 mg una volta alla settimana. L'adalimumab viene somministrato per iniezione sottocutanea alla dose di 40 mg ogni due settimane.

Benché questi potenti agenti immunosoppressivi si siano finora dimostrati relativamente sicuri, non sono rari sette tipi di effetti collatera-

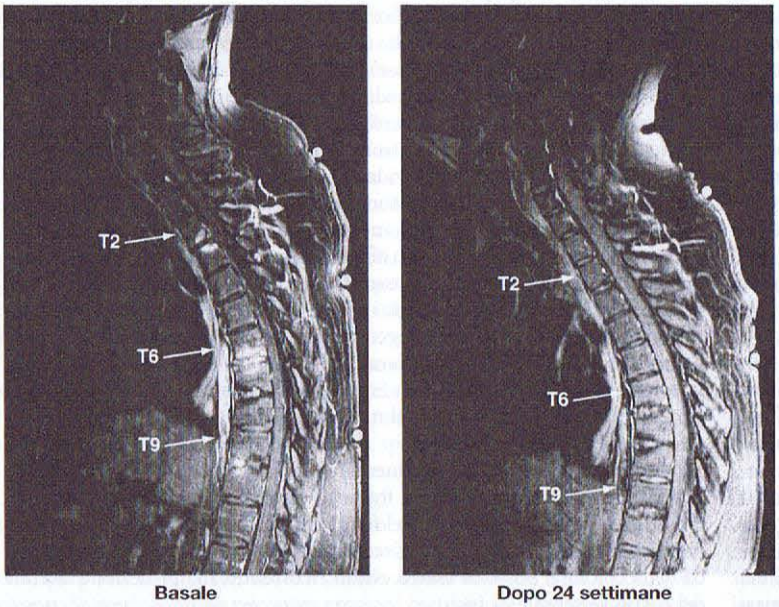


FIGURA 318-2 Infiammazione spinale (spondilodiscite) in un paziente con spondilite anchilosante e risposta assai evidente al trattamento con infliximab. Immagini ottenute mediante RM pesata in T1 dopo somministrazione di gadolinio, con saturazione del grasso, alla presentazione e dopo 24 settimane di terapia con infliximab.

li: 1) infezioni gravi, inclusa la tubercolosi disseminata; 2) alterazioni ematologiche come la pancitopenia; 3) patologie demielinizzanti; 4) esacerbazione dell'insufficienza cardiaca congestizia; 5) autoanticorpi e quadro clinico simil-lupus eritematoso sistemico; 6) reazioni da ipersensibilità nella sede d'infusione o di iniezione; 7) epatopatia grave. L'aumento dell'incidenza di neoplasie maligne è una preoccupazione teorica, ma non è stato osservato in pazienti con SA trattati per un periodo fino a 5 anni.

A causa del costo elevato, degli effetti collaterali potenzialmente gravi e degli effetti sconosciuti a lungo termine, l'uso di questi agenti va limitato ai pazienti con diagnosi confermata e malattia attiva (BASDAI ≥4 su 10 e opinione da parte di uno specialista) che non risponde adeguatamente alla terapia con almeno due FANS differenti. Prima di iniziare una terapia con anti-TNF, tutti i pazienti devono essere sottoposti al test della tubercolina, e quelli con reazione positiva (≥5 mm) vanno trattati con agenti antitubercolari. Le controindicazioni comprendono la presenza d'infezioni attive o di un rischio elevato d'infezione, le forme neoplastiche o pre-neoplastiche, l'anamnesi positiva per lupus eritematoso sistemico, sclerosi multipla o autoimmunità correlata. Gravidanza e allattamento sono controindicazioni relative. La prosecuzione della terapia oltre le 12 settimane richiede una riduzione del 50% del BASDAI (o la riduzione assoluta di 2 su 10) e l'opinione favorevole di uno specialista. La sulfasalazina, a dosi di 2-3 g/die, ha dimostrato un'efficacia modesta, principalmente in caso di artrite periferica. Un ciclo terapeutico con questo farmaco dovrebbe precedere l'impiego di agenti anti-TNF nei pazienti con artrite prevalentemente periferica. Il metotrexato, benché trovi un vasto impiego, non si è dimostrato efficace nella SA, così come non è stato documentato alcun ruolo terapeutico per l'oro o per i glucocorticoidi per via orale. È stato segnalato un beneficio potenziale della talidomide, alla dose di 200 mg/die, che si ritiene agisca forse inibendo il TNFα.

Nei pazienti con SA l'indicazione più frequente per la chirurgia è la grave artrite dell'articolazione dell'anca. In questi casi, un'artroprotesi totale spesso risolve in modo netto il dolore e la rigidità. Un esiguo numero di pazienti trae beneficio dalla correzione chirurgica di deformazioni secondarie a eccessiva flessione della colonna o a sublussazione atlantoassiale.

Gli attacchi di uveite sono di solito trattati efficacemente con la somministrazione locale di glucocorticoidi in associazione con agenti midriatici, benché in alcuni casi possano essere necessari glucocorticoidi sistemici o anche farmaci immunosoppressivi e, raramente, l'infliximab. Gli inibitori del TNF riducono la frequenza degli episodi di uveite nei pazienti con SA. Alcuni individui hanno sviluppato uveite di nuova insorgenza o recidiva in seguito all'uso di un inibitore del TNF, in particolare l'etanercept.

Una coesistente malattia cardiaca può richiedere l'impianto di un pacemaker o la sostituzione della valvola aortica. Il trattamento dell'osteoporosi dello scheletro assiale è simile a quello dell'osteoporosi primitiva, dal momento che non sono disponibili dati specifici per la SA.

ARTRITE REATTIVA

Con il termine *artrite reattiva* si definisce un'artrite acuta non purulenta che complica un'infezione localizzata in un altro distretto dell'organismo. Negli ultimi anni questo termine è stato utilizzato principalmente per indicare spondiloartropatie secondarie a infezioni intestinali o urogenitali. **Altre forme di artriti reattive non associate al B27 e che mostrano caratteristiche cliniche differenti dalle spondiloartropatie, come la febbre reumatica o la malattia di Lyme, sono discusse nei capitoli 315 e 166.**

CENNI STORICI

L'associazione tra artrite acuta ed episodi di diarrea o di uretrite è nota da secoli. Il riscontro di un numero elevato di casi clinici durante la prima e la seconda guerra mondiale attirò l'attenzione sulla triade sintomatologica costituita da artrite, uretrite e congiuntivite, spesso associate a lesioni mucocutanee, che venne denominata *sindrome di Fiessenger-Leroy-Reiter*. Questo eponimo è ora di puro interesse storico.

L'identificazione di specie batteriche in grado di scatenare la sindrome clinica e l'osservazione che molti pazienti presentano l'antigene HLA-B27 hanno condotto al concetto unificatore di artrite reattiva, definita come sindrome clinica scatenata da un agente eziologico specifico in un soggetto geneticamente predisposto. Un quadro di manifestazioni cliniche simili può essere scatenato da un'infezione intestinale da parte di ciascuna delle diverse specie di *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* o *Campylobacter*, da infezioni dell'apparato genitale da *Chlamydia trachomatis* e, forse, da altri agenti. La triade artrite, uretrite e congiuntivite rappresenta solo una parte dello spettro delle manifestazioni cliniche delle artriti reattive. In questo capitolo, il termine artrite reattiva sarà limitato a quei casi di spondiloartropatia nei quali è possibile almeno ipotizzare una correlazione con un'infezione precedente. I casi con caratteristiche cliniche delle artriti reattive, ma in cui non si ha la dimostrazione di una pregressa infezione, devono essere classificati come *spondiloartropatie indifferenziate* e saranno trattati più avanti.

EPIDEMIOLOGIA

In seguito alle prime segnalazioni di associazione dell'artrite reattiva con l'antigene HLA-B27, nella maggioranza delle casistiche ospedaliere in cui gli agenti infettivi scatenanti erano *Shigella, Yersinia* o *Chlamydia* si osservò che il 60-85% dei pazienti erano B27-positivi, con una prevalenza inferiore nei casi di artrite reattiva innescati da *Salmonella* e *Campylobacter*. In studi più recenti, basati su dati di popolazione o su fonti epidemiologiche comuni, la prevalenza di B27 si è rivelata spesso inferiore al 50%, e in alcuni casi non era per nulla elevata. La fascia d'età più colpita è quella fra i 18 e i 40 anni, ma l'artrite reattiva può manifestarsi sia in bambini di età superiore a 5 anni, sia negli anziani.

Il rapporto tra i sessi nell'artrite reattiva conseguente a infezioni intestinali è di circa 1:1. Le artriti reattive secondarie a malattie veneree si manifestano prevalentemente nel maschio. La prevalenza globale e l'incidenza delle artriti reattive sono difficilmente valutabili a causa della variabilità della prevalenza delle infezioni scatenanti e dei fattori di suscettibilità genetica nelle varie popolazioni. Nei Paesi scandinavi è stata riportata un'incidenza annuale di 10-28 casi/100000 abitanti. In passato le spondiloartropatie erano quasi sconosciute nell'Africa subsahariana. Adesso, in seguito all'epidemia di AIDS, l'artrite reattiva e altre spondiloartropatie sono divenute le più comuni malattie reumatiche nella popolazione africana, senza che vi sia una correlazione con l'HLA-B27, molto raro in queste popolazioni. In queste regioni le spondiloartropatie in soggetti HIV-positivi generalmente insorgono nello stadio I della malattia (secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità). Sono spesso le prime manifestazioni dell'infezione e generalmente vanno incontro a remissione con il progredire della malattia infettiva. Al contrario, nei Paesi occidentali i pazienti con HIV affetti da spondiloartropatie sono generalmente B27-positivi e l'artrite insorge negli stadi avanzati della malattia.

ANATOMIA PATOLOGICA

L'istologia della sinovia è simile a quella di altre spondiloartropatie. Nell'entesite si ha un aumento della vascolarizzazione e dell'infiltrato macrofagico a livello della cartilagine. Microscopicamente, è stato osservato un quadro istologico di flogosi nel colon o nell'ileo di alcuni pazienti con artrite reattiva conseguente a malattie veneree o, molto più raramente, intestinali. Le lesioni cutanee della dermatosi cheratosica blenorragica, associate soprattutto alla spondiloartropatia acquisita per via venerea, sono indistinguibili istologicamente da quelle della psoriasi.

EZIOLOGIA E PATOGENESI

Delle quattro specie di *Shigella* (*S. sonnei, S. boydii, S. flexneri* e *S. dysenteriae*), *S. flexneri* è stata quella più spesso implicata in casi di artrite reattiva, sia sporadici sia epidemici. Dati recenti indicano che *S. sonnei* e *S. dysenteriae* innescano alcuni casi di artrite reattiva.

Altri batteri definitivamente individuati come agenti in grado di scatenare l'artrite reattiva sono varie specie di *Salmonella, Yersinia enterocolitica, Y. pseudotuberculosis, Campylobacter jejuni* e *Chlamydia trachomatis*. Vi sono anche prove crescenti del possibile intervento di *Clostridium difficile, Campylobacter coli*, alcune forme tossigene di *E. coli* e, forse, *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma genitalium*. È stata anche ritenuta implicata l'infezione respiratoria da *Chlamydia pneumoniae*. Vi sono numerose descrizioni di artriti reattive precedute da infezioni causate da altri batteri, virus o parassiti: non è ancora chiaro, tuttavia, se i microrganismi interessati siano veramente gli agenti scatenanti dell'artrite reattiva.

Non è stato stabilito se le artriti reattive che si verificano in seguito all'infezione da parte di ciascuno di questi diversi microrganismi seguano lo stesso iter patogenetico, né per alcuno dei microrganismi conosciuti è stato chiarito completamente il meccanismo patogenetico coinvolto. La maggior parte dei microrganismi che scatenano l'artrite produce lipopolisaccaride (LPS) ed è in grado di attaccare le superfici mucose, di invadere le cellule ospiti e di sopravvivere nell'ambiente intracellulare. È stato inoltre dimostrato che antigeni di *Chlamydia, Yersinia, Salmonella* e *Shigella* persistono nella sinovia e/o nei leucociti del liquido sinoviale dei pazienti con artrite reattiva per lunghi periodi dopo gli attacchi acuti. Nel caso dell'artrite reattiva scatenata da *Y. enterocolitica*, antigeni batterici, quali l'LPS e la *heat shock protein* (proteina dello shock termico), si ritrovano nelle cellule del sangue periferico persino a distanza di anni dall'episodio infettivo scatenante. Sono stati identificati DNA di *Yersinia* e DNA e RNA di *C. trachomatis* nel tessuto sinoviale di pazienti con artrite reattiva: ciò indica la presenza di microrganismi vitali, nonostante la costante negatività degli esami colturali effettuati su questi campioni. La forma latente di *C. trachomatis* che persiste nella sinovia causa attivazione trascrizionale di molti geni ortologhi rispetto ai geni che subiscono tale attivazione nell'infezione persistente da *M. tuberculosis*.

Linfociti T che rispondono in maniera specifica agli antigeni dei batteri scatenanti sono stati rintracciati nella sinovia infiammata, ma non nel sangue periferico di pazienti affetti da artrite reattiva. Queste cellule sono prevalentemente CD4+, ma linfociti T CD8+ citolitici specifici per i batteri e con restrizione per B27 sono stati altresì isolati in casi di artrite reattiva indotta da *Yersinia* e da *C. trachomatis*. Nei linfociti T sinoviali B27-ristretti dell'artrite reattiva è stata identificata un'unica sequenza conservata del recettore antigenico. Diversamente dalle cellule T CD4+ sinoviali dell'AR, che esprimono prevalentemente il fenotipo T_H1, quelle dell'artrite reattiva mostrano anche un fenotipo T_H2. Nella sinovia dell'artrite reattiva è stata anche rilevata la presenza di un fenotipo T regolatore 1 (Tr1) con elevata IL-10, nonché di TGFβ in linee cellulari T, B e macrofagiche. Gli aplotipi IL-10-*promoter* sono significativamente differenti nei pazienti con artrite reattiva rispetto ai controlli B27-positivi.

L'HLA-B27 sembra associato a forme più gravi e croniche di artrite reattiva, ma resta da chiarire il suo ruolo patogenetico. L'HLA-B27 prolunga in maniera significativa la sopravvivenza intracellulare di *Y. enterocolitica* e di *S. enteritidis* in linee cellulari umane e murine. Il prolungamento della sopravvivenza batterica intracellulare indotta dal B27 o da altri fattori permette la migrazione di leucociti infettati dal sito dell'infezione primario alle articolazioni, dove la risposta T cellulare agli antigeni batterici persistenti può indurre artrite.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le manifestazioni cliniche dell'artrite reattiva costituiscono uno spettro che spazia da un'artrite isolata monoarticolare e transitoria fino a una malattia multisistemica grave. Generalmente, un'attenta anamnesi può dimostrare un'infezione verificatasi da 1 a 4 settimane prima dell'inizio dei sintomi della malattia reattiva. Tuttavia, in una minoranza non trascurabile di casi non si riescono a dimostrare segni clinici o laboratoristici di pregressa infezione. In molti casi di artrite reattiva secondaria a presunte infezioni sessuali è riferita la presenza di un nuovo partner sessuale, anche in assenza di segni laboratoristici di infezione.

I sintomi costituzionali sono frequenti e comprendono astenia, malessere, febbre e calo ponderale. La sintomatologia muscoloscheletrica ha generalmente esordio acuto. L'artrite in genere è asimmetrica e si diffonde a ondate successive, con interessamento di nuove articolazioni che si verifica in un periodo variabile da pochi giorni a 1-2 settimane. Le articolazioni degli arti inferiori, in particolare le ginocchia e le caviglie, le articolazioni subtalari, le metatarso-falangee e quella interfalangea dell'alluce sono le sedi più frequentemente colpite, ma possono essere interessate anche le articolazioni del polso e delle dita. L'artrite è generalmente piuttosto dolorosa e non sono infrequenti versamenti articolari tesi e abbondanti, in particolare a carico delle ginocchia. I pazienti spesso non sono in grado di camminare senza aiuto. Dattiliti o "dita a salsicciotto", cioè una tumefazione diffusa dell'alluce o di un altro dito, sono quadri tipici sia dell'artrite reattiva sia di altre spondiloartropatie, ma possono essere presenti anche nell'artrite gottosa poliarticolare e nella sarcoidosi. Tendiniti e fasciti sono lesioni particolarmente caratteristiche che causano dolore a livello dei siti di inserzione (entesi), specialmente dell'inserzione del tendine di Achille, della fascia plantare e dei tendini dei muscoli paravertebrali. Il dolore lombosacrale e quello alla colonna vertebrale sono decisamente comuni: possono essere causati da fenomeni infiammatori nei punti di inserzione, spasmo muscolare, sacroileite acuta e, forse, artrite delle articolazioni intervertebrali.

Durante la malattia si possono manifestare disturbi a carico dell'apparato urogenitale. Nei maschi l'uretrite può causare manifestazioni eclatanti o essere relativamente asintomatica. Inoltre, essa può rappresentare sia un sintomo dell'infezione iniziale, sia la conseguenza della fase reattiva della malattia. Anche la prostatite rappresenta una patologia comune. Nella donna, analogamente a quanto si verifica nell'uomo, cerviciti o salpingiti possono essere causate dall'agente infettante, oppure rappresentare un processo reattivo non infettivo.

L'interessamento oculare è comune e va da una congiuntivite transitoria e asintomatica fino a una forma aggressiva di uveite anteriore, talora resistente al trattamento e causa di cecità.

Le lesioni mucocutanee sono frequenti. Le ulcerazioni del cavo orale tendono a localizzarsi superficialmente, a essere transitorie e spesso asintomatiche. La manifestazione cutanea caratteristica, la dermatosi cheratosica blenorragica (*keratoderma blenorrhagica*), è costituita da vesciche che diventano ipercheratosiche, formano una crosta e poi scompaiono. Questa lesione si localizza con maggiore frequenza alle palme delle mani e alle piante, dei piedi, ma può presentarsi dovunque. Nei pazienti sieropositivi per HIV queste lesioni possono essere estremamente gravi ed estese, fino al punto di dominare il quadro clinico (vedi Cap. 182). Nel maschio è comune l'interessamento del glande, definito *balanite circinata*; esso si manifesta sotto forma di vescicole che si rompono rapidamente e danno luogo a erosioni superficiali poco dolorose. Nei soggetti circoncisi queste possono formare croste simili a quelle della dermatosi cheratosica blenorragica. Le alterazioni delle unghie sono frequenti e sono rappresentate da onicolisi, pigmentazione gialla distale e/o ipercheratosi ipertrofica.

Manifestazioni meno frequenti o rare dell'artrite reattiva sono i difetti di conduzione cardiaca, l'insufficienza aortica, le lesioni del sistema nervoso centrale o periferico e gli infiltrati pleuropolmonari.

L'artrite persiste nei casi tipici per 3-5 mesi, ma il decorso può prolungarsi fino a un anno. Sintomi articolari cronici persistono in circa il 15% dei pazienti, e fino al 60% nelle casistiche ospedaliere. Sono comuni anche recidive della sindrome acuta. L'inabilità al lavoro o la necessità di cambiare occupazione sono frequenti nei soggetti con sintomi articolari persistenti. Il dolore cronico ai talloni è spesso un sintomo particolarmente fastidioso. Dolore lombo-sacrale, sacroileite e una SA franca son anch'essi conseguenze comuni. Nella maggior parte delle casistiche, i pazienti HLA-B27+ hanno un'evoluzione peggiore dei pazienti negativi per questo antigene. I pazienti con artrite indotta da *Yersinia* presentano una malattia che va incontro meno facilmente a cronicizzazione rispetto ai soggetti nei quali la malattia segue una shigellosi epidemica.

DATI DI LABORATORIO E QUADRO RADIOLOGICO

Nella fase acuta della malattia la VES è elevata. Vi possono essere lieve anemia e aumento delle proteine di fase acuta. Il liquido sinoviale presenta caratteristiche infiammatorie non specifiche. Nella maggior parte dei gruppi etnici circa il 50% dei pazienti è positivo per B27. L'infezione scatenante persiste di rado in sede mucosa iniziale fino all'esordio della fase reattiva, ma è talvolta possibile isolare il microrganismo patogeno, soprattutto nelle malattie indotte da *Yersinia* o *Chlamydia*. Inoltre i dati sierologici, per esempio un marcato aumento degli anticorpi per *Yersinia, Salmonella* o *Chlamydia*, possono indicare un'infezione recente. Si ritiene che la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) per la ricerca del DNA di *Chlamydia* sulle prime urine del mattino abbia un'elevata sensibilità.

Nella malattia in fase precoce o con sintomatologia lieve, le alterazioni radiologiche possono mancare o limitarsi a un'osteoporosi periarticolare. Nei pazienti con malattia persistente e di lunga durata si possono riscontrare erosioni marginali e perdita dello spazio articolare. Una periostite con formazione di tessuto osseo neoformato è caratteristica di questa malattia, così come di tutte le spondiloartropatie. È comune la presenza di "speroni" nel punto di inserzione della fascia plantare.

Quali complicanze tardive si possono osservare una sacroileite e una spondilite simili a quelle descritte per la SA. Tuttavia, la sacroileite è più frequentemente asimmetrica e la spondilite, anziché diffondersi dai segmenti lombari della colonna in senso ascendente e simmetrico, può iniziare in qualsiasi punto della colonna. I sindesmofiti possono essere irregolari e possono originare dal centro del corpo vertebrale invece di avere una collocazione marginale, fenomeno questo di raro riscontro nella SA. La progressione verso la fusione delle vertebre è una sequela rara nell'artrite reattiva.

DIAGNOSI

La diagnosi è essenzialmente clinica, non vi sono test di laboratorio o quadri radiologici specifici. Questa malattia deve essere presa in considerazione in ogni paziente che manifesti forme recidivanti di artrite o tendinite acuta, infiammatoria, asimmetrica e additiva. L'inquadramento clinico di questi pazienti deve comprendere un'attenta anamnesi su precedenti situazioni scatenanti, come episodi di diarrea o di disuria. All'esame obiettivo si deve porre particolare attenzione alla localizzazione dell'interessamento articolare e tendineo, nonché a possibili aree di lesioni extrarticolari come occhi, mucose, cute, unghie e genitali. Il prelievo e l'analisi di liquido sinoviale può essere utile per escludere artriti settiche o da cristalli. Le colture, le indagini sierologiche o la biologia molecolare possono essere di aiuto nell'identificare l'agente scatenante.

La ricerca dell'antigene HLA-B27 non è necessaria per la conferma diagnostica nei casi tipici, ma ha significato prognostico in termini di gravità della malattia, di possibilità di cronicizzazione e di predisposizione verso la spondilite e l'uveite. Inoltre, se positiva, può essere utile per la diagnosi nei casi atipici, mentre un test negativo ha scarso valore diagnostico. Il test per l'HIV è spesso indicato ed è necessario per impostare una terapia adeguata.

È importante differenziare l'artrite reattiva da una malattia gonococcica disseminata (vedi Cap. 137), dal momento che entrambe possono essere contratte per via sessuale e si possono associare a uretrite. A differenza dell'artrite reattiva, l'artrite e la tenosinovite gonococcica interessano in uguale misura le estremità superiori e inferiori, tendono a risparmiare la colonna e sono associate a caratteristiche lesioni cutanee vescicolari. La positivi-

tà degli esami colturali per il gonococco in campioni prelevati dall'uretra o dalla cervice uterina non esclude la diagnosi di artrite reattiva; tuttavia, l'isolamento dei gonococchi dal sangue, dalle lesioni cutanee o dalla sinovia permette di porre la diagnosi di malattia gonococcica disseminata. La PCR per *Neisseria gonorrheae* e *C. trachomatis* può essere d'aiuto. In alcuni casi il solo modo per distinguere i due processi è sottoporre il paziente a una terapia antibiotica.

L'artrite reattiva condivide molti aspetti clinici con l'artrite psoriasica, sebbene quest'ultima abbia di solito uno sviluppo graduale: tende a interessare inizialmente le estremità superiori e vi è una minore associazione con la periartrite. L'artrite psoriasica non è associata a lesioni aftose del cavo orale, né a uretrite o a disturbi del tratto gastrointestinale.

ARTRITE REATTIVA

La maggior parte dei pazienti con artrite reattiva trae un certo beneficio dalla somministrazione di FANS, benché la remissione completa dei sintomi acuti sia rara e alcuni individui non rispondano per nulla alla terapia. L'indometacina, alla dose di 75-150 mg/die in somministrazioni suddivise, è il farmaco di prima scelta nella terapia iniziale; tuttavia, è possibile compiere un tentativo con altri FANS.

Un trattamento antibiotico tempestivo e adeguato dell'infezione enterica o dell'uretrite acuta da clamidie può prevenire l'insorgenza dell'artrite reattiva. Tuttavia, numerosi trial controllati non sono stati in grado di dimostrare alcun beneficio di una terapia antibiotica istituita dopo l'esordio dell'artrite. In uno studio di follow-up a lungo termine è stato ipotizzato che, benché il trattamento antibiotico non abbia effetto nell'episodio acuto di artrite reattiva, esso possa favorire la prevenzione della spondiloartrite cronica susseguente. Un altro studio analogo non ha dimostrato alcun vantaggio a lungo termine.

Studi multicentrici hanno suggerito che la sulfasalazina, a dosi fino a 3 g/die in somministrazioni suddivise, possa essere di beneficio nei pazienti con artrite reattiva persistente.* Pazienti con malattia che si presenta in forma persistente rispondono all'azatioprina (da 1 a 2 mg/kg/die) o al metotrexato (fino a 20 mg alla settimana). Sebbene non siano stati condotti studi sull'utilizzo dei farmaci anti-TNFα nell'artrite reattiva, qualche segnalazione aneddotica sostiene l'utilità di questi agenti nella forma cronica grave, anche se in alcuni casi non vi è stata alcuna risposta clinica.

I pazienti con tendiniti e altre entesiti possono talora trarre beneficio dalla somministrazione intralesionale di glucocorticoidi. L'uveite può richiedere un trattamento aggressivo con glucocorticoidi per prevenire conseguenze gravi. Le lesioni cutanee richiedono generalmente solo un trattamento sintomatico. I pazienti con infezione da HIV e artrite reattiva, molti dei quali presentano un grave interessamento cutaneo, rispondono alla terapia antiretrovirale. Le complicanze cardiache sono trattate con la terapia convenzionale e il trattamento delle complicanze neurologiche è di tipo sintomatico.

Nella gestione della malattia deve essere inoltre inclusa l'informazione al paziente circa il modo di evitare le infezioni a trasmissione sessuale e l'esposizione a enterobatteri, così come sull'uso appropriato della fisioterapia. Sono indicati il counseling professionale e il monitoraggio continuo delle complicanze a lungo termine come la spondilite anchilosante.

ARTRITE PSORIASICA

Il termine artrite psoriasica (AP) si riferisce a un'artrite infiammatoria che caratteristicamente si manifesta in individui affetti da psoriasi.

CENNI STORICI

L'associazione tra artrite e psoriasi era già conosciuta nel diciannovesimo secolo. Negli anni '60, sulla base di studi epidemiologici e clinici, è risultato chiaro che, a differenza dell'AR, l'artrite associata alla psoriasi era generalmente sieronegativa, spesso interessava le articolazioni interfalangee distali (IFD) delle mani, la colonna e l'articolazione sacroiliaca, mostrava particolari caratteristiche radiografiche e presentava un'evidente familiarità. Negli anni '70 l'AP è stata inclusa nell'ampia categoria delle spondiloartropatie per le caratteristiche simili alla spondilite anchilosante e all'artrite reattiva.

EPIDEMIOLOGIA

Tra gli individui con psoriasi la prevalenza dell'AP è, secondo diverse stime, compresa tra il 5 e il 30%. Nella popolazione caucasica si stima che la psoriasi abbia una prevalenza che varia dall'1 al 3%. La psoriasi e l'AP sono meno comuni in altri gruppi etnici in assenza dell'infezione da HIV. I parenti di primo grado dei pazienti affetti da AP hanno un elevato rischio di sviluppare la psoriasi, la stessa AP o altre forme di spondiloartropatia. Tra i pazienti con psoriasi, il 30% ha un parente di primo grado affetto dalla malattia. Nei gemelli monozigoti la concordanza della malattia psoriasica è superiore o uguale al 65% e superiore o uguale al 30% per l'AP. È stata dimostrata l'associazione con alcuni alleli dell'HLA. Il gene HLA-Cw6 è direttamente associato alla psoriasi, in particolare alla forma familiare a insorgenza giovanile (tipo 1). L'HLA-B27 è associato alla spondilite psoriasica (vedi oltre), mentre l'HLA-DR7, DQ3 e B57 risultano associati all'AP per il *linkage disequilibrium* con il Cw6. Altre associazioni includono B13, B37, B38, B39 e DR4. L'allele MIC-A-A9 nel locus MIC-A legato all'HLA-B è stato recentemente associato all'AP e contiene alcuni alleli dei recettori KIR (*killer immunoglobulin-like receptor*). La complessità dei meccanismi di trasmissione genetica della psoriasi e dell'AP suggerisce che una serie di loci non legati sia necessaria per la suscettibilità alla malattia. Comunque, solo per il complesso maggiore di istocompatibilità si è dimostrato un legame consistente nei diversi studi.

ANATOMIA PATOLOGICA

L'infiammazione sinoviale nell'AP è simile a quella dell'AR, sebbene vi siano una minore iperplasia delle cellule sinoviali, una minore cellularità e una maggiore vascolarizzazione. Alcuni studi indicano un'elevata tendenza alla fibrosi sinoviale e, a differenza dell'AR, nell'AP si ha prevalentemente un'entesite con caratteristiche istologiche simili alle altre spondiloartropatie.

PATOGENESI

L'AP è quasi certamente di origine immuno-mediata e probabilmente condivide alcuni meccanismi patogenetici con la psoriasi. Nell'AP, la sinovia evidenzia infiltrazione di linfociti T e B, macrofagi e cellule che esprimono il recettore NK, con sovraespressione dei recettori per l'*homing* dei leucociti. Nell'AP è frequente la presenza di linfociti T CD8+ con espansione clonale. La produzione di citochine a livello sinoviale è simile a quella delle lesioni cutanee psoriasiche e della sinovia nell'AR, con pattern predominante di tipo T_H1. Nella sinovia dell'AP, o nel liquido sinoviale, si riscontrano interleuchina (IL) 2, interferone γ, TNFα e IL-1β, -6, -8, -10, -12, -13 e -15. Coerentemente con la presenza di estese lesioni ossee, nei pazienti affetti da AP si osserva un aumento notevole di precursori osteoclastici nel sangue periferico e sovraespressione di RANKL (*receptor activator of NF-κβ ligand*, ligando del recettore dell'attivatore dell'NF-κβ) nello strato di rivestimento sinoviale.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Nel 60-70% dei casi la psoriasi precede le manifestazioni articolari. Nel 15-20% le due manifestazioni compaiono entro un anno l'una dall'altra e in circa il 15-20% dei casi l'artrite precede lo sviluppo della psoriasi, costituendo quindi un problema diagnostico. La malattia compare con uguale frequenza negli uomini e nelle donne, sebbene le caratteristiche in qualche modo differiscano nei due sessi; può insorgere durante l'infanzia o nell'età adulta, ma tipicamente si manifesta nella quarta o quinta decade di vita, con un'età media di 37 anni.

Lo spettro di manifestazioni articolari associate alla psoriasi è molto ampio ed è stata proposta una serie di classificazioni. Nello schema originale di Wright e Moll, vengono descritti cinque tipi di artropatia: 1) artrite delle articolazioni interfalangee distali; 2) oligoartrite asimmetrica; 3) poliartrite simmetrica simile all'AR; 4) interessamento di tipo "spondilitico" assiale (colonna e articolazioni sacroiliache); 5) artrite mutilante, una forma gravemente distruttiva. Questi quadri non sono statici, e quello che persiste cronicamente spesso è differente dal pattern iniziale. Uno schema più semplice, di più recente introduzione, distingue tre pattern: oligoartrite, poliartrite e artrite assiale.

Nel 90% dei pazienti con AP si osserva un caratteristico coinvolgimento delle unghie, mentre nei pazienti con la sola manifestazione cutanea le modificazioni ungueali sono presenti solo nel 40% dei casi; la psoriasi pustolosa è associata a un'artrite più grave. Una serie di caratteristiche articolari permette di distinguere l'AP da altre patologie delle articolazioni. La dattilite si manifesta in più del 30% dei pazienti; le entesiti e le tenosinoviti sono anch'esse molto comuni e sono probabilmente presenti nella maggioranza dei pazienti, sebbene spesso non risultino evidenti all'esame fisico. La riduzione della lunghezza delle dita dovuta al sottostante processo osteolitico è caratteristica dell'AP e vi è una maggiore tendenza, rispetto all'AR, alla fibrosi e all'anchilosi delle piccole articolazioni. La rapida anchilosi delle articolazioni interfalangee prossimali nelle fasi precoci della malattia è poco frequente. È molto comune la lombalgia con rigidità mattutina.

L'interessamento articolare localizzato esclusivamente alle articolazioni interfalangee distali si ha nel 15% dei casi e alterazioni ungueali nelle

* Al momento della pubblicazione di questo volume l'azatioprina, il metotrexato, la sulfasalazina, il pamidronato e la talidomide non sono stati approvati per l'impiego in questi pazienti da parte della Food and Drug Administration degli Stati Uniti.

dita affette sono quasi sempre presenti. Inoltre, queste articolazioni sono spesso colpite nelle altre forme di AP. Circa il 30% dei pazienti ha un'oligoartrite asimmetrica, che coinvolge generalmente le ginocchia o altre grandi articolazioni e poche piccole articolazioni delle dita, spesso con dattilite. La poliartrite simmetrica si manifesta all'esordio nel 40% dei pazienti con AP e può essere indistinguibile dall'AR in termini di coinvolgimento articolare, ma altre caratteristiche dell'AP sono spesso presenti. In generale, le articolazioni periferiche tendono a essere meno dolenti rispetto all'AR, anche se si rilevano segni di infiammazione e quasi tutte le articolazioni periferiche possono essere coinvolte dal processo infiammatorio. La forma di artropatia spondilitica senza coinvolgimento periferico si osserva in circa il 5% dei pazienti. Questa forma può essere indistinguibile dalla SA idiopatica, sebbene si rilevi più frequentemente il coinvolgimento del collo e meno frequentemente l'interessamento della colonna toracolombare; inoltre, nella SA non sono presenti modificazioni ungueali. Circa il 5% dei pazienti con AP ha la forma di artropatia mutilante, nella quale si verificano riduzioni diffuse della lunghezza delle dita (dita "a telescopio"), che talvolta possono coesistere con l'anchilosi e la contrattura di altre dita.

Sono stati identificati sei differenti tipi di coinvolgimento ungueale: depressioni puntiformi, ondulazioni orizzontali, onicolisi, decolorazione giallastra dei margini ungueali, ipercheratosi distrofica e la combinazione di tutte queste alterazioni. Sono frequenti anche le altre manifestazioni extrarticolari delle spondiloartropatie. L'interessamento oculare, sia con congiuntivite sia con uveite, è stato riportato nel 7-33% dei pazienti e, a differenza dell'uveite associata alla SA, quella in corso di AP è più spesso bilaterale, cronica e/o posteriore. L'insufficienza aortica è presente in meno del 4% dei pazienti, generalmente in caso di patologia di lunga durata.

Un'importante variabilità di esiti clinici è stata descritta per l'AP; nelle forme più gravi l'artrite mutilante è deformante e invalidante come l'AR grave, ma a differenza di quest'ultima può andare incontro a periodi di remissione temporanea. La forma erosiva si sviluppa nella maggioranza dei pazienti e la forma progressiva con deformità e disabilità è comune; in ampie statistiche è stato riportato che la mortalità, se comparata con la popolazione generale, è più elevata in questi pazienti.

La psoriasi e l'artropatia a essa associata osservate nei pazienti affetti da HIV tendono a essere gravi; inoltre, possono manifestarsi anche in popolazioni in cui i soggetti non affetti da HIV sono raramente colpiti da psoriasi. In questi casi sono presenti una grave entesopatia, dattilite e una rapida e progressiva distruzione delle articolazioni; l'interessamento della colonna è raro. Questa condizione risponde molto bene alla terapia antiretrovirale, sia come profilassi sia come trattamento.

DATI DI LABORATORIO E QUADRO RADIOLOGICO

Non esistono dati di laboratorio diagnostici. La VES e la PCR sono spesso elevate. In un'esigua percentuale di pazienti può esservi un basso titolo di fattore reumatoide o di anticorpi antinucleo. L'acido urico può essere elevato in presenza di una psoriasi estesa. L'HLA-B27 è rinvenuto nel 50-70% dei pazienti con AP assiale, ma in meno del 15-20% dei pazienti con interessamento delle sole articolazioni periferiche.

Le artropatie periferiche e assiali nell'AP mostrano caratteristiche radiografiche che permettono di distinguerle dall'AR e dalla SA. Le caratteristiche dell'AP periferica sono rappresentate dall'interessamento delle articolazioni interfalangee distali, inclusa la classica deformazione a "matita nel cappuccio", da erosioni marginali con proliferazione dell'osso adiacente, anchilosi delle piccole articolazioni, osteolisi delle falangi e del metacarpo, con dita "a telescopio" e periostite associata a neoformazioni ossee nei siti di entesite (Fig. 318-3). La sacroileite asimmetrica è una caratteristica dell'AP assiale; rispetto alla SA idiopatica, presenta meno frequentemente artrite delle articolazioni intervertebrali, meno sindesmofiti simmetrici, minore iperostosi dei corpi vertebrali, maggiore coinvolgimento della colonna cervicale con tendenza alla sublussazione atlanto-assiale, ma con risparmio della colonna toraco-lombare e, infine, ossificazioni paravertebrali. L'ecografia e la RM mostrano entesite ed edema delle guaine tendinee che difficilmente possono essere evidenziati dall'esame fisico. Una recente indagine effettuata mediante RM su 68 pazienti con AP ha evidenziato sacroileite nel 35% dei casi, non correlata all'HLA-B27 ma accompagnata da limitazione della motilità del rachide.

DIAGNOSI

La diagnosi dell'AP è principalmente clinica e si basa sulla presenza di psoriasi e dei caratteristici segni, sintomi e immagini radiologiche delle articolazioni vertebrali o periferiche. Può essere difficoltosa quando l'artrite precede la psoriasi o quando la diagnosi di psoriasi non è certa o il coinvolgimento articolare è tipico di altre forme di artrite. L'AP va sospettata in qualsiasi paziente con artropatia infiammatoria di origine incerta. La raccolta anamnestica deve includere domande sulla presenza di psoriasi nel paziente e nei familiari. L'esame fisico deve valutare tutta la superficie corporea del paziente e le lesioni psoriasiche devono essere ricercate nel cuoio capelluto, nelle orecchie, nell'ombelico, nella piega glutea e in tutti i siti più accessibili; anche le dita e le unghie devono essere accuratamente esaminate. I sintomi o i segni assiali, la dattilite, l'entesite, l'anchilosi, il tipo di interessamento articolare e le caratteristiche radiografiche sono utili per la diagnosi. La diagnosi differenziale in caso di interessamento isolato delle articolazioni interfalangee distali è facile. L'osteoartrosi (noduli di Heberden) generalmente non è infiammatoria; la gotta che interessa più di un'articolazione interfalangea distale coinvolge spesso anche altre articolazioni ed è accompagnata dalla presenza di tofi. La reticoloistiocitosi multicentrica, forma molto rara, coinvolge altre articolazioni e si presenta con piccoli noduli periungeali perlacei caratteristici; nella rara forma di osteoartrite infiammatoria, come nelle altre ora citate, manca il coinvolgimento ungueale tipico dell'AP. Il quadro radiografico può essere utile nei casi in cui sia difficile distinguere tra spondilite psoriasica e SA idiopatica. Una storia di traumi dell'articolazione interessata che precede lo sviluppo dell'artrite è più frequente nell'AP che in altri tipi di artriti, il che riflette forse il fenomeno di Koebner, nel quale le lesioni psoriasiche cutanee possono insorgere nella sede di un trauma cutaneo.

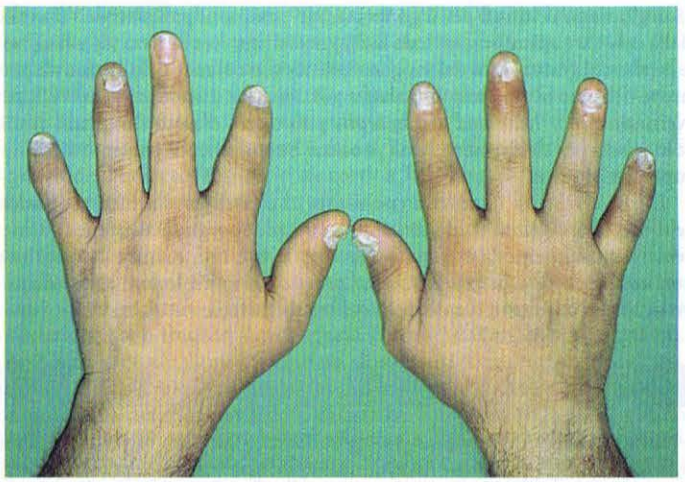


FIGURA 318-3 Lesioni caratteristiche dell'artrite psoriasica. L'infiammazione è prevalente a livello delle articolazioni interfalangee distali (5ª 4ª e 2ª a sinistra; 3ª e 5ª a destra) e delle articolazioni interfalangee prossimali (2ª a sinistra; 2ª, 4ª e 5ª a destra). Si osserva dattilite del 2° e 1° dito a sinistra, con pronunciato aspetto "a telescopio" del 2°. La distrofia ungueale (ipercheratosi e onicolisi) colpisce tutte le dita tranne il 3° dito sinistro, l'unico risparmiato dall'artrite. (Per gentile concessione del dottor Donald Raddatz; riproduzione autorizzata.)

TRATTAMENTO DELL'ARTRITE PSORIASICA

Idealmente, in corso di AP la terapia è diretta al trattamento sia delle lesioni cutanee sia di quelle articolari. Come descritto precedentemente per la SA, l'impiego di agenti anti-TNFα ha rivoluzionato anche il trattamento dell'AP. Una rapida e marcata risoluzione sia delle lesioni artritiche sia di quelle cutanee è stata osservata in ampi trial controllati e randomizzati con l'etanercept, l'infliximab e l'adalimumab. Molti dei pazienti che hanno risposto alla terapia presentavano una malattia di lunga durata resistente a tutti i tentativi terapeutici precedenti, oltre a un'estesa patologia cutanea. La risposta clinica è più evidente che nell'AR, ed è stato documentato radiologicamente che il trattamento ritarda la progressione della malattia. L'alefacept, un agente biologico anti-linfociti T, in associazione con il metotrexato, si è dimostrato efficace sia per l'artrite psoriasica sia per la psoriasi.

Gli altri trattamenti per l'AP sono basati sull'utilizzo di farmaci che hanno efficacia nell'AR e/o nella psoriasi. Sebbene sia stato rilevato, in diversi studi, che il metotrexato alla dose di 15-25 mg alla settimana e la sulfasalazina (generalmente somministrata alla dose di 2-3 g/die) sono efficaci nel controllo dei sintomi, questi farmaci non sembrano arrestare la progressione dell'erosione articolare. Altri agenti efficaci nella psoriasi, per esempio la ciclosporina, i derivati dell'acido retinoico e gli psoraleni più raggi ultravioletti (PUVA), sembrano essere efficaci an-

che nell'AP. L'efficacia dei sali d'oro e degli antimalarici, farmaci ampiamente utilizzati per l'AR, è ancora controversa. È stato dimostrato, in un trial controllato e randomizzato, che l'inibitore della pirimidina sintetasi leflunomide ha un effetto benefico sia nella psoriasi sia nell'AP.

Tutti questi trattamenti necessitano di un attento monitoraggio. La terapia immunosoppressiva può essere utilizzata, con cautela, nell'AP HIV-associata qualora l'infezione da HIV sia ben controllata.

In un ampio studio prospettico, per il 7% dei pazienti con AP si è resa necessaria la chirurgia, in media dopo circa 13 anni dall'esordio della malattia. Le indicazioni per la chirurgia sono simili a quelle dell'AR, sebbene vi sia l'impressione che nell'AP la prognosi sia meno soddisfacente.

SPONDILOARTROPATIA INDIFFERENZIATA E GIOVANILE

Molti pazienti, generalmente giovani adulti, presentano alcune caratteristiche cliniche di una o più delle spondiloartropatie descritte precedentemente, ma non soddisfano tutti i criteri che permettono una diagnosi precisa. Per esempio, un paziente può presentarsi con sinovite infiammatoria di un ginocchio, tendinite dell'achilleo e dattilite di un dito o sacroileite, in assenza di altri criteri diagnostici di SA. Attualmente è comune definire un simile paziente come affetto da spondiloartropatia indifferenziata o semplicemente spondiloartropatia, secondo le linee indicate dall'European Spondiloarthropathy Study Group (criteri ESSG; Fig. 318-4). Alcuni di questi pazienti hanno in realtà un'artrite reattiva in cui l'infezione scatenante rimane clinicamente silente. In altri casi, il paziente sviluppa successivamente una malattia infiammatoria cronica intestinale o la psoriasi, oppure il quadro clinico può ulteriormente evolvere fino a soddisfare i criteri diagnostici per la SA. Poiché circa la metà dei pazienti con spondiloartropatia indifferenziata è HLA-B27-positiva, la negatività dell'HLA-B27 non costituisce un elemento di esclusione o conferma per la diagnosi. Nei casi familiari, che sono molto più frequentemente HLA-B27-positivi, vi è spesso una progressione verso la SA.

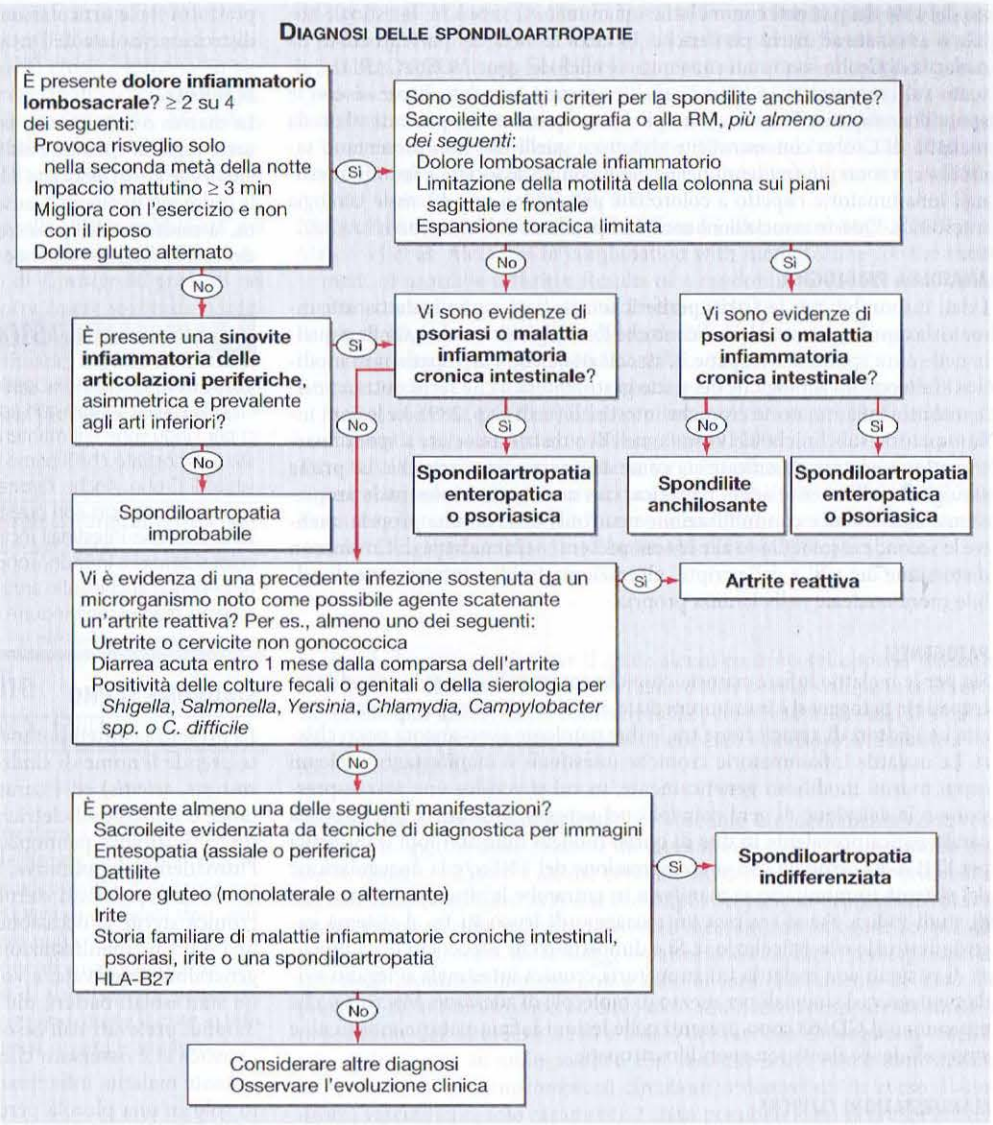


FIGURA 318-4 Algoritmo per la diagnosi delle spondiloartropatie elaborato sulla base dei criteri dell'European Spondyloarthropathy Study Group e dei criteri di Amor. (*Da:* M Dougados et al., *Arthritis Rheum* 34:1218, 1991; B Amor, *Rev Rhum Mal Osteoartic* 57:85, 1990). La specificità e la sensibilità per ogni braccio decisionale sono di circa l'80%. Se viene posta una diagnosi di artrite psoriasica, artrite reattiva o spondiloartropatia indifferenziata sulla base dell'artropatia periferica, va presa in considerazione l'infezione da HIV.

La spondiloartropatia giovanile, che esordisce tra i 7 e i 16 anni, colpisce prevalentemente i maschi (69-80%) e si manifesta come un'oligoartrite asimmetrica, che predilige gli arti inferiori, associata a entesite, in assenza di manifestazioni extrarticolari. La prevalenza del B27 in questa condizione, per la quale è stato utilizzato anche il termine di sindrome SEA (*seronegative, enthesopathy, arthropathy*), è approssimativamente dell'80%. Molti di questi pazienti tendono a sviluppare una tipica SA nella tarda adolescenza o in età adulta.

Il trattamento della spondiloartropatia indifferenziata è simile a quello delle altre spondiloartropatie. La risposta alla terapia con anti-TNFα è stata documentata e questo trattamento è indicato nelle forme gravi, persistenti e refrattarie ad altri farmaci. In uno studio recente è stata segnalata l'efficacia di un trattamento con doxiciclina e rifampicina per 9 mesi in pazienti con spondiloartropatia indifferenziata di lunga durata. Questi dati, tuttavia, devono ancora essere confermati.

Per il trattamento della spondiloartropatia giovanile si rimanda ai trattati e alle riviste di pediatria. Nella figura 318-4 è illustrato un algoritmo per la diagnosi delle spondiloartropatie dell'adulto.

ARTROPATIE ASSOCIATE A MALATTIE INTESTINALI

CENNI STORICI

La relazione tra artrite e malattia infiammatoria cronica intestinale era stata già descritta negli anni '30. Questa relazione è stata successivamente definita meglio da studi epidemiologici effettuati negli anni '50 e '60 e fatta rientrare nel concetto di spondiloartropatie negli anni '70.

EPIDEMIOLOGIA

Sia la colite ulcerosa sia la malattia di Crohn (vedi Cap. 289) possono associarsi a spondiloartropatie; entrambe le forme hanno una prevalenza dello 0,05-0,1% e si ritiene che la loro incidenza sia aumentata nelle recenti decadi. La SA e le artriti periferiche possono associarsi alle malattie infiammatorie croniche intestinali. Ampie variazioni sono state riportate nella stima della frequenza di associazione di queste due malattie. Secondo casistiche recenti, la SA è diagnosticata nell'1-10% e l'artrite periferica nel 10-50% dei pazienti affetti da una malattia infiammatoria intestinale. Il dolore lombosacrale di tipo infiammatorio e l'entesopatia sono comuni e in molti soggetti si rileva una sacroileite agli studi di imaging.

Si pensa che la prevalenza della colite ulcerosa e della malattia di Crohn nei pazienti con SA vari dal 5 al 10%. Comunque, uno studio endoscopico su pazienti con spondiloartropatia ha dimostrato che da un terzo a due terzi dei pazienti con SA presentano una malattia infiammatoria intestinale subclinica, evidente macroscopicamente o istologicamente. Queste lesioni sono state anche riscontrate in pazienti con spondiloartropatia indifferenziata o con artrite reattiva (associate sia a malattie intestinali sia a malattie urogenitali).

Sia la colite ulcerosa sia la malattia di Crohn hanno la tendenza all'aggregazione familiare (in particolare la colite ulcerosa). L'associazione con l'HLA è debole e incostante. L'HLA-B27 è stato rinvenuto fino nel 70% dei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali e con SA, ma in me-

no del 15% dei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali isolate o associate ad artriti periferiche. In circa la metà dei pazienti affetti da malattia di Crohn sono stati rinvenuti tre alleli del gene *NOD2/CARD15*, situato sul cromosoma 16. Questi alleli non sono correlati di per sé con le spondiloartropatie. Tuttavia, sono più spesso presenti nei pazienti affetti da malattia di Crohn con sacroileite rispetto a quelli che non presentano sacroileite, e sono più frequenti nei pazienti con SA associata a lesioni intestinali infiammatorie rispetto a coloro che presentano una normale istologia intestinale. Queste associazioni sono indipendenti dall'antigene HLA-B27.

ANATOMIA PATOLOGICA

I dati disponibili per le artriti periferiche associate a una malattia infiammatoria cronica intestinale indicano che l'istologia sinoviale è simile a quella delle altre spondiloartropatie. L'associazione con l'artropatia non modifica le alterazioni istologiche del tratto gastroenterico che si riscontrano nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (vedi Cap. 289). Le lesioni infiammatorie subcliniche nel colon e nell'ileo distale associate a spondiloartropatie sono state classificate sia come acute sia come croniche. Le prime somigliano all'enterite acuta batterica, con architettura intestinale ampiamente conservata e con infiltrazione neutrofila della lamina propria, mentre le seconde assomigliano alle lesioni presenti nella malattia di Crohn, con distorsione dei villi e delle cripte, ulcerazioni aftoidi e infiltrazione di cellule mononucleate nella lamina propria.

PATOGENESI

Sia per le malattie infiammatorie croniche intestinali sia per le spondiloartropatie la patogenesi è immunomediata, ma i meccanismi patogenetici specifici e i fattori di associazione tra le due patologie sono ancora poco chiari. Le malattie infiammatorie croniche intestinali si manifestano in alcuni ceppi murini modificati geneticamente, in cui si verifica una sovraespressione o la delezione di geni coinvolti nei processi immuni. L'artrite è una caratteristica prevalente in due di questi modelli murini, i topi transgenici per l'HLA-B27 e quelli con sovraespressione del TNFα, e la disregolazione del sistema immunitario si manifesta in entrambe le situazioni. Una serie di studi indica che si realizza un passaggio di leucociti tra il sistema gastrointestinale e le articolazioni. Si è dimostrato che i leucociti della mucosa di pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale si legano avidamente ai vasi sinoviali per mezzo di molecole di adesione. Macrofagi che esprimono il CD163 sono presenti nelle lesioni infiammatorie intestinali e sinoviali dei pazienti con spondiloartropatie.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La SA associata a malattia infiammatoria cronica intestinale è indistinguibile sul piano clinico dalla forma idiopatica, ha un'evoluzione indipendente da quella della malattia intestinale e in molti pazienti precede, alcune volte anche di diversi anni, lo sviluppo della malattia intestinale. Non raramente l'artrite periferica si manifesta prima dell'esordio della malattia intestinale conclamata. Lo spettro dell'artrite periferica comprende attacchi acuti di oligoartrite a risoluzione spontanea, che spesso coincidono con recidive della malattia infiammatoria intestinale, e forme più croniche di artrite poliarticolare simmetrica, che presentano un decorso indipendente dalla malattia intestinale. I quadri di interessamento articolare sono analoghi nella colite ulcerosa e nella malattia di Crohn. In generale, le erosioni e le deformità sono poco frequenti nelle artriti periferiche associate a malattie infiammatorie intestinali e la chirurgia è raramente necessaria. Anche le dattiliti e le entesopatie sono talvolta presenti. In aggiunta al 20% dei pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale e spoandiloartropatia, una percentuale simile presenta solo artralgie o sintomi fibromialgici.

In aggiunta alle artropatie, anche altre manifestazioni extraintestinali sono state descritte in questi pazienti; queste includono l'uveite, il pioderma gangrenoso, l'eritema nodoso e l'ippocratismo digitale, che sono tutte manifestazioni più comuni nella colite ulcerosa che nella malattia di Crohn. L'uveite ha caratteristiche comuni con la forma associata all'AP.

DATI DI LABORATORIO E QUADRO RADIOLOGICO

I dati di laboratorio riflettono le manifestazioni infiammatorie e metaboliche della malattia infiammatoria cronica intestinale. Nel liquido articolare generalmente si rileva una lieve infiammazione. Dei pazienti con SA e malattia infiammatoria intestinale, il 30-70% è positivo per l'HLA-B27, rispetto a più del 90% dei pazienti con SA da sola e al 50-70% dei pazienti con SA e psoriasi. Un quadro clinico compatibile con SA in individui negativi per il B27, in assenza di psoriasi, dovrebbe suggerire una manifestazione gastrointestinale subclinica. Le modificazioni radiografiche nello scheletro assiale sono le stesse presenti nelle forme di SA non complicate. Le erosioni sono poco frequenti nelle artriti periferiche, ma possono presentarsi soprattutto nelle articolazioni metatarsofalangee. È stata inoltre descritta la distruzione isolata dell'articolazione coxofemorale.

DIAGNOSI

La diarrea e l'artrite sono condizioni comuni che possono coesistere per diverse ragioni. Quando risultano eziopatogeneticamente correlate, l'artrite reattiva e le artriti associate alla malattia infiammatoria cronica intestinale sono le cause più frequenti. Cause più rare comprendono la malattia (sprue) celiaca, la sindrome dell'ansa cieca e la malattia di Whipple. Nella maggior parte dei casi la diagnosi dipende dalle indagini condotte sulla malattia intestinale.

TRATTAMENTO ARTROPATIE ASSOCIATE A MALATTIE INTESTINALI

Come nelle spondiloartropatie, il trattamento della malattia di Crohn è stato rivoluzionato dalla terapia con agenti anti-TNF. Infliximab e adalimumab sono efficaci per l'induzione e il mantenimento della remissione clinica della malattia, ed è stato dimostrato che il primo ha un effetto positivo sulle forme fistolizzanti di malattia di Crohn. Anche l'artrite associata alle malattie infiammatorie intestinali risponde alla terapia con questi farmaci. Altri trattamenti per le malattie infiammatorie croniche intestinali includono sulfasalazina e farmaci analoghi, glucocorticoidi sistemici e immunosoppressori, agenti che solitamente esercitano un effetto benefico anche sulle artriti periferiche. I FANS sono generalmente utili e ben tollerati, ma possono indurre riaccensioni della malattia infiammatoria intestinale.

SINDROME SAPHO

La presenza contemporanea di sinovite, acne, pustolosi, iperostosi e osteite prende il nome di sindrome SAPHO (*synovitis, acne, pustolosis, hyperostosis, osteitis*) ed è caratterizzata da una varietà di manifestazioni cutanee e muscoloscheletriche. Le manifestazioni dermatologiche includono la pustolosi palmoplantare, l'acne conglobata, l'acne fulminans e l'idroadenite suppurativa. Le principali caratteristiche muscoloscheletriche sono l'iperostosi sternoclavicolare e spinale, i focolai di osteomielite cronica sterile e, occasionalmente, l'artrite assiale o periferica. Casi con una o poche manifestazioni sono probabilmente i più comuni. La VES è generalmente elevata, a volte anche in modo marcato. In alcuni casi sono stati isolati batteri, più spesso *Propionibacterium acnes*, da campioni bioptici prelevati dall'osso e occasionalmente da altre sedi. In un'ampia casistica si è osservato che nell'8% dei pazienti era presente una concomitante malattia infiammatoria intestinale. L'antigene B27 è stato rilevato solo in una piccola percentuale di malati. Per la diagnosi risulta utile la scintigrafia ossea o la TC. Il dolore osseo può essere attenuato mediante somministrazione di FANS ad alte dosi. Sono state recentemente riportate numerose casistiche non controllate e segnalazioni di casi clinici in cui si sarebbe dimostrata efficace la terapia con pamidronato o altri bisfosfonati. È stata anche osservata una risposta alla terapia anti-TNFα, benché in alcuni casi questa abbia indotto una riacutizzazione delle manifestazioni cutanee. È stata altresì riferita l'efficacia di una terapia antibiotica prolungata.

MALATTIA DI WHIPPLE

La malattia di Whipple (vedi Cap. 288) è una rara affezione batterica ad andamento cronico che compare più frequentemente nella mezza età e in soggetti caucasici di sesso maschile ed è causata da *Tropheryma whippelii*. Almeno il 75% degli individui affetti sviluppa oligoartrite o poliartrite. Le manifestazioni articolari generalmente precedono gli altri sintomi della malattia di 5 anni o più, e ciò è di particolare interesse perché la terapia antibiotica è risolutiva, mentre la malattia non trattata è frequentemente fatale. Possono essere coinvolte grandi e piccole articolazioni periferiche e le articolazioni sacroiliache. Lo sviluppo dell'artrite è improvviso, l'interessamento articolare è di tipo migrante, della durata di ore o di pochi giorni, e si risolve spontaneamente. La poliartrite cronica e la perdita dello spazio articolare, evidente alla radiografia, possono essere presenti ma non sono tipiche. In alcuni casi si sviluppa diarrea persistente, malassorbimento e perdita di peso. Altre manifestazioni della malattia sistemica includono febbre, edema, sierositi, endocardite, polmonite, ipotensione, linfoadenomegalia, iperpigmentazione, noduli sottocutanei, ippocratismo digitale e uveite. L'interessamento del sistema nervoso centrale, evidenziabile alla RM, si sviluppa nell'80% dei pazienti non trattati e si manifesta con disturbi cognitivi, cefalea, diplopia e papilledema. Possono essere presenti alterazioni del tono della muscolatura oculofacciale e masticatoria, che possono essere accompagnate da nistagmo verticale e sono ritenute patognomoniche. I più importanti dati di laboratorio sono l'anemia e alterazioni

ematochimiche da malassorbimento. Vi è, al massimo, una debole associazione con l'HLA-B27. È spesso presente sinovite. Sono rari i casi in cui l'esame radiologico dimostra la presenza di aspetti erosivi; tuttavia, in pazienti con impegno della colonna è comune il reperto di sacroileite. La TC addominale può dimostrare la presenza di linfoadenopatie. Macrofagi schiumosi contenenti residui batterici PAS-positivi sono presenti in campioni bioptici prelevati dall'intestino tenue, dalla sinovia, dai linfonodi e da altri tessuti.

La sequenza genomica completa di *T. whippelii* è stata pubblicata nel 2003. La diagnosi è confermata dall'amplificazione mediante PCR di sequenze del gene ribosomiale 16S o di altri geni di *T. whippelii* presenti nel campione bioptico. In futuro questa tecnica potrà essere sostituita o integrata da test sierologici. La sindrome risponde al trattamento con penicillina (o ceftriaxone) e streptomicina per 2 settimane, seguite da trimetoprim-sulfametoxazolo per 1 o 2 anni. Uno stretto monitoraggio del sistema nervoso centrale è di cruciale importanza per prevenire le recidive.

BIBLIOGRAFIA

BORENSTEIN D: Inflammatory arthritides of the spine: Surgical versus nonsurgical treatment. Clin Orthop Relat Res 443:208, 2006

BRAUN J et al: Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. Arthritis Rheum 54:1646, 2006

FELDTKELLER E et al: Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int 26:234, 2006

KIM TH et al: Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. Curr Opin Rheumatol 17:400, 2005

LEIRISALO-REPO M: Reactive arthritis. Scand J Rheumatol 34:251, 2005

MEASE PJ et al: Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 54:1638, 2006

REVEILLE JD, ARNETT FC: Spondyloarthritis: Update on pathogenesis and management. Am J Med 118:592, 2005

RUDWALEIT M et al: Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. Arthritis Rheum 54:569, 2006

TAYLOR W et al: Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum, 54:2665, 2006

ZOCHLING J et al: ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 65:442, 2006

319 Sindromi vasculitiche

Carol A. Langford, Anthony S. Fauci

DEFINIZIONE

La *vasculite* è un'entità clinico-patologica caratterizzata da infiammazione e danno dei vasi sanguigni con restringimento del lume e conseguente ischemia dei tessuti irrorati. Questo processo patologico causa numerose sindromi cliniche, in quanto possono essere colpiti vasi di qualsiasi tipo, calibro e sede. La vasculite (con le sue conseguenze) può costituire la manifestazione primaria o anche l'unica manifestazione di una malattia; in altri casi rappresenta una manifestazione secondaria di altre malattie primitive. La vasculite può essere localizzata in un singolo organo, come la cute, o può, viceversa, interessare contemporaneamente diversi organi e apparati.

CLASSIFICAZIONE

Le sindromi vasculitiche sono caratterizzate da un'elevata eterogeneità e, nel contempo, da una considerevole sovrapposizione nosografica. Tali eterogeneità e sovrapposizioni aggiunte alla scarsa conoscenza della patogenesi di queste sindromi, hanno reso difficile lo sviluppo di un sistema di classificazione coerente. Nella tabella 319-1 sono elencate le principali sindromi vasculitiche, le cui caratteristiche peculiari e comuni sono discusse in questo capitolo.

FISIOPATOLOGIA E PATOGENESI

Si ritiene che la maggior parte delle sindromi vasculitiche sia mediata, almeno in parte, da meccanismi immunologici che intervengono in risposta a determinati stimoli antigenici (Tab. 319-2). Tuttavia, le evidenze a supporto di tale ipotesi sono per la maggior parte indirette e possono rappresentare epifenomeni di malattia, piuttosto che cause dirette. Inoltre, ancora non è chiaro il motivo per il quale alcuni pazienti sviluppano vasculite in risposta a determinati antigeni, mentre altri non la sviluppano. È verosimile che più fattori siano coinvolti nella patogenesi delle vasculiti: genetici, ambientali, meccanismi regolatori associati alla risposta immune a determinati antigeni.

Formazione di immunocomplessi La vasculite è generalmente compresa nell'ampio spettro delle *malattie da immunocomplessi*, che includono anche la malattia da siero e alcune connettiviti, delle quali il lupus eritematoso sistemico (vedi Cap. 313) è il prototipo. Sebbene la deposizione di immunocomplessi sulla parete dei vasi sia il meccanismo patogenetico più comunemente accettato, nella maggior parte delle vasculiti il ruolo patogenetico degli immunocomplessi non è stato ancora chiaramente definito. La presenza di immunocomplessi circolanti non necessariamente dà luogo a deposizione dei complessi stessi a livello dei vasi con conseguente vasculite e, d'altra parte, in molti pazienti con vasculite attiva non è dimostrabile la presenza di immunocomplessi circolanti o depositati. In corso di sindromi vasculitiche, solo raramente è stato possibile identificare gli antigeni contenuti negli immunocomplessi. A tale proposito, in un sottogruppo di pazienti con vasculite sistemica, in particolare nella poliarterite nodosa (PAN; vedi oltre), sono stati ritrovati antigeni dell'epatite B negli immunocomplessi circolanti e depositati. La sindrome da crioglobulinemia mista essenziale è fortemente associata all'infezione da virus dell'epatite C e complessi antigene-anticorpo del virus dell'epatite C sono stati identificati nei crioprecipitati di questi pazienti (vedi oltre).

I meccanismi di danno tissutale propri delle vasculiti mediate da immunocomplessi sono simili a quelli descritti nella malattia da siero. In questo modello, si formano complessi antigene-anticorpo in eccesso di antigene; tali complessi si depositano nelle pareti dei vasi la cui permeabilità è aumentata dal rilascio di sostanze vasoattive (quali istamina, bradichinina e leucotrieni) da parte delle piastrine o per degranulazione dei mastociti mediata da

TABELLA 319-1 SINDROMI VASCULITICHE

Sindromi vasculitiche primitive	Sindromi vasculitiche secondarie
Granulomatosi di Wegener	Vasculite farmaco-indotta
Sindrome di Churg-Strauss	Malattia da siero
Poliarterite nodosa	Vasculite associata ad altre malattie primitive
Poliangioite microscopica	Infezioni
Arterite a cellule giganti	Neoplasie
Arterite di Takayasu	Malattia reumatica
Porpora di Schönlein-Henoch	
Vasculite cutanea idiopatica	
Crioglobulinemia mista essenziale	
Sindrome di Behçet	
Vasculite isolata del sistema nervoso centrale	
Sindrome di Cogan	
Malattia di Kawasaki	

TABELLA 319-2 POTENZIALI MECCANISMI PATOGENETICI DI DANNO VASCOLARE NELLE SINDROMI VASCULITICHE

Formazione in situ e/o deposito di immunocomplessi
Porpora di Schönlein-Henoch
Vasculiti associate a malattie del connettivo
Malattia da siero e sindromi vasculitiche cutanee
Crioglobulinemia mista essenziale associata a epatite C
Poliarterite nodosa associata a epatite B
Produzione di anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili
Granulomatosi di Wegener
Sindrome di Churg-Strauss
Poliangioite microscopica
Azione diretta di linfociti T e formazione di granulomi
Arterite a cellule giganti
Arterite di Takayasu
Granulomatosi di Wegener
Sindrome di Churg-Strauss

Fonte: Sneller e Fauci; con modifiche.

IgE. La deposizione degli immunocomplessi determina attivazione del sistema del complemento e, in particolare, formazione di C5a, dotato di potente attività chemiotattica per i neutrofili. Queste cellule infiltrano successivamente le pareti dei vasi, fagocitano gli immunocomplessi e rilasciano enzimi intracitoplasmatici, determinando un danno a carico delle pareti vasali. Quando il processo diviene subacuto o cronico, vi è un infiltrato di cellule mononucleate nella parete vasale. Il comune denominatore delle sindromi che ne derivano è rappresentato dalle modificazioni del lume vasale con alterazioni ischemiche dei tessuti irrorati. Diverse variabili possono spiegare il motivo per cui soltanto alcuni tipi di immunocomplessi determinano vasculite e soltanto alcuni vasi vengono colpiti in determinati pazienti. Queste comprendono la capacità del sistema reticolo-endoteliale di rimuovere gli immucomplessi dal sangue, le dimensioni degli immunocomplessi, le loro caratteristiche chimico-fisiche, la turbolenza del flusso ematico, la pressione idrostatica nei diversi vasi e il preesistente stato di integrità endoteliale.

Anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili Gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA) sono anticorpi diretti contro alcune proteine dei granuli citoplasmatici di neutrofili e monociti. Tali autoanticorpi sono presenti in un'alta percentuale di pazienti con determinate sindromi vasculitiche sistemiche, in particolare la granulomatosi di Wegener e la poliangioite microscopica, e in pazienti con glomerulonefrite necrotizzante e a semilune. Si riconoscono due categorie principali di ANCA, a seconda della loro diversa specificità per differenti determinanti antigenici. Con il termine ANCA *citoplasmatico* (c-ANCA) si definisce il quadro di immunofluorescenza caratterizzato da granulazioni citoplasmatiche diffuse osservabile quando gli anticorpi presenti nel siero del paziente si legano a particolari antigeni citoplasmatici dei neutrofili; questi sono prevalentemente costituiti dalla proteinasi-3, una serina proteinasi neutra del peso molecolare di 29 kDa localizzata nei granuli azzurrofili dei neutrofili. Più del 90% dei pazienti con granulomatosi di Wegener tipica attiva presenta positività per gli anticorpi contro la proteinasi-3 (vedi oltre). Il termine ANCA *perinucleare* (p-ANCA) si riferisce al pattern di colorazione dei neutrofili localizzato a livello perinucleare o nucleare. Il bersaglio principale del p-ANCA è l'enzima mieloperossidasi; altre proteine che possono determinare un pattern tipo p-ANCA alla colorazione sono l'elastasi, la catepsina G, la lattoferrina, il lisozima e la proteina battericida-permeabilizzante la membrana. Tuttavia, solo gli anticorpi contro la mieloperossidasi sono stati associati in modo convincente alla vasculite. Anticorpi anti-mieloperossidasi sono stati rinvenuti in vari pazienti affetti da poliangioite microscopica, sindrome di Churg-Strauss, glomerulonefrite a semilune, sindrome di Goodpasture e granulomatosi di Wegener (vedi oltre). Un pattern di colorazione p-ANCA non dovuto alla presenza di anticorpi antimieloperossidasi è stato associato a entità nosologiche non vasculitiche, come malattie autoimmuni reumatiche e non reumatiche, malattie infiammatorie croniche dell'intestino, alcuni farmaci e infezioni quali l'endocardite o le infezioni batteriche delle vie aeree superiori in pazienti con fibrosi cistica.

Non è chiaro perché pazienti con queste vasculiti sviluppano anticorpi contro la mieloperossidasi o la proteinasi-3, mentre tali anticorpi sono rari in altre malattie infiammatorie o autoimmunitarie. Vari dati in vitro suggeriscono possibili meccanismi mediante i quali tali anticorpi possono contribuire alla patogenesi delle sindromi vasculitiche. La proteinasi-3 e la mieloperossidasi risiedono nei granuli azzurrofili e nei lisosomi di neutrofili e monociti "resting", dove sono apparentemente inaccessibili agli anticorpi sierici. Tuttavia, quando i neutrofili o i monociti sono attivati dal fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) α o dall'interleuchina (IL) 1, la proteinasi-3 e la mieloperossidasi sono traslocate sulla membrana cellulare dove possono interagire con ANCA extracellulari. I neutrofili, quindi, vanno incontro a degranulazione e producono specie reattive dell'ossigeno, che possono causare danno tissutale. Inoltre, i neutrofili attivati dagli ANCA possono aderire a cellule endoteliali e ucciderle in vitro. L'attivazione dei neutrofili e dei monociti da parte degli ANCA induce anche il rilascio di citochine proinfiammatorie, quali IL-1 e IL-8. Studi recenti di trasferimento adottivo in topi geneticamente modificati confermano ulteriormente il ruolo patogenetico diretto svolto dagli ANCA in vivo. Per contro, varie osservazioni cliniche e di laboratorio mettono in discussione il ruolo patogenetico primario degli ANCA; tra queste, il fatto che i pazienti possono presentare granulomatosi di Wegener attiva anche in assenza di ANCA, che il valore assoluto del titolo anticorpale non risulta correlato all'attività di malattia e l'osservazione che pazienti con granulomatosi di Wegener in remissione possono presentare alti titoli di anti-proteinasi-3 (c-ANCA) per anni (vedi oltre). In conclusione, il ruolo di tali autoanticorpi nella patogenesi delle vasculiti sistemiche rimane da chiarire.

Azione diretta dei linfociti T e formazione dei granulomi Oltre a quelli classici causati dalla deposizione di immunocomplessi, altri meccanismi immunomediati possono contribuire a determinare danno vascolare e quindi vasculite. Tra questi, i più importanti sono rappresentati dall'ipersensibilità ritardata e dal danno immunologico cellulo-mediato, esemplificato dal quadro istopatologico della vasculite granulomatosa. Tuttavia, anche gli immunocomplessi di per sé possono determinare risposte granulomatose. Le cellule endoteliali possono esprimere molecole HLA di classe II quando attivate da citochine come l'interferone γ (IFNγ). Questo permette a tali cellule di partecipare a reazioni immunologiche come l'interazione con i linfociti T CD4+, comportandosi in modo simile ai macrofagi presentanti l'antigene. Le cellule endoteliali possono secernere IL-1, che può attivare i linfociti T e iniziare o propagare in loco processi immunologici a carico dei vasi sanguigni. L'IL-1 e il TNFα hanno, inoltre, la capacità di indurre l'espressione della molecola endoteliale di adesione per i leucociti 1 (*endothelial-leukocyte adhesion molecule* 1, ELAM-1) e della molecola leucocitaria di adesione per le cellule vascolari (*vascular cell adhesion molecule* 1, VCAM-1), le quali aumentano l'adesione dei leucociti alle cellule endoteliali della parete vasale. In casi particolari di vasculite sono stati prospettati altri meccanismi, come la citotossicità cellulare diretta, la presenza di anticorpi specifici verso componenti dei vasi o, ancora, la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente. Tuttavia, non vi sono prove definitive a favore dell'intervento di tali meccanismi alternativi nella patogenesi delle sindromi vasculitiche note.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Vasculite

La diagnosi di vasculite viene sospettata ogni volta che un paziente presenta una patologia sistemica non altrimenti spiegata. Tuttavia, esistono alcune manifestazioni cliniche che, quando presenti da sole o in associazione, dovrebbero suggerire la diagnosi di vasculite. Tali manifestazioni comprendono la porpora palpabile, gli infiltrati polmonari e l'ematuria microscopica, la sinusite infiammatoria cronica, la mononeurite multipla, gli eventi ischemici non spiegati e la glomerulonefrite con evidenza di malattia multisistemica. Altre patologie, non vasculitiche, si possono presentare con una o più di queste manifestazioni. Quindi, il primo passo nello studio di un paziente con sospetta vasculite è l'esclusione di altre malattie che possono presentarsi con sintomi simili a quelli della vasculite (Tab. 319-3). È molto importante escludere patologie infettive con caratteristiche sovrapponibili a quelle della vasculite, specialmente in pazienti con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti e per i quali si prospetta un trattamento empirico con immunosoppressori.

Una volta escluse le patologie che possono mimare una vasculite, il procedimento diagnostico dovrebbe seguire una serie di passi successivi che portino alla diagnosi di vasculite e determinino, se possibile, la categoria della sindrome vasculitica (Fig. 319-1). Queste modalità di approccio so-

TABELLA 319-3 CONDIZIONI CHE POSSONO SIMULARE UNA VASCULITE

Malattie infettive
Endocardite batterica
Infezione gonococcica disseminata
Istoplasmosi polmonare
Coccidioidomicosi
Sifilide
Malattia di Lyme
Febbre maculosa delle montagne rocciose
Malattia di Whipple
Coagulopatie/microangiopatie trombotiche
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
Porpora trombotica trombocitopenica
Neoplasie
Mixoma atriale
Linfoma
Carcinomatosi
Tossicità da farmaci
Cocaina
Amfetamine
Alcaloidi dell'ergot
Metisergide
Arsenico
Sarcoidosi
Malattia ateroembolica
Sindrome di Goodpasture
Amiloidosi
Emicrania
Criofibrinogenemia

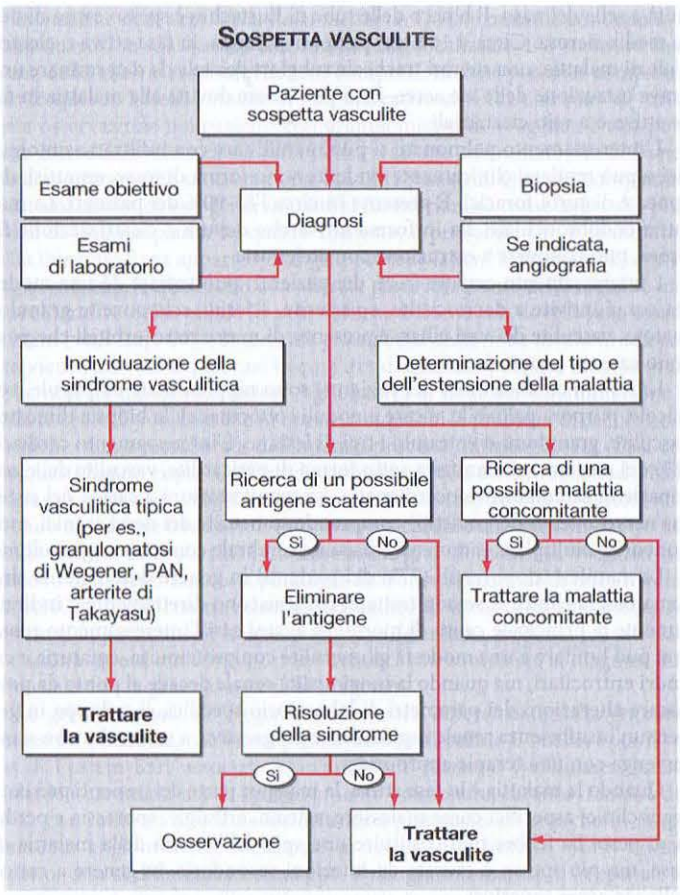


FIGURA 319-1 Algoritmo per l'approccio al paziente con sospetta diagnosi di vasculite. PAN, poliarterite nodosa.

no molto importanti, dal momento che alcune sindromi vasculitiche richiedono una terapia aggressiva a base di glucocorticoidi e farmaci citotossici, mentre altre tendono a risolversi spontaneamente e richiedono esclusivamente un trattamento sintomatico. La diagnosi definitiva di vasculite si basa sul risultato della biopsia del tessuto coinvolto. La percentuale di successo delle biopsie eseguite "alla cieca" su organi che non presentano segni soggettivi od oggettivi di coinvolgimento è molto bassa e pertanto queste biopsie dovrebbero essere evitate. Quando si sospettano sindromi quali la PAN, l'arterite di Takayasu o la vasculite isolata del sistema nervoso centrale, è consigliabile eseguire un'angiografia degli organi dei quali si sospetta il coinvolgimento; l'angiografia non dovrebbe, tuttavia, essere utilizzata di routine nei pazienti che presentano una vasculite cutanea localizzata senza alcuna indicazione clinica di coinvolgimento d'organo.

L'insieme dei rilievi clinici, di laboratorio, bioptici e radiologici permette generalmente di classificare una data vasculite nell'ambito di una sindrome specifica e, quando necessario, di instaurare la terapia appropriata (vedi oltre). Nel caso sia individuato l'antigene scatenante, questo, se possibile, dovrebbe essere rimosso. Se la vasculite è associata a una malattia infettiva, a una neoplasia o a una connettivite concomitante, queste dovrebbero essere adeguatamente trattate. Se la sindrome non si risolve con la rimozione dell'agente infettivo, o con il trattamento della patologia sottostante, o nel caso in cui non vi sia una patologia sottostante riconoscibile, il trattamento deve essere iniziato seguendo quello indicato per la categoria della sindrome vasculitica. Le opzioni terapeutiche saranno illustrate per ogni singola sindrome (vedi oltre) e i principi generali del trattamento verranno discussi nell'ultima parte di questo capitolo.

GRANULOMATOSI DI WEGENER

Definizione La *granulomatosi di Wegener* è un'entità clinico-patologica ben definita, caratterizzata da vasculite granulomatosa delle vie respiratorie superiori e inferiori associata a glomerulonefrite. Inoltre, può essere presente una vasculite diffusa di varia entità a carico sia delle piccole arterie sia delle vene.

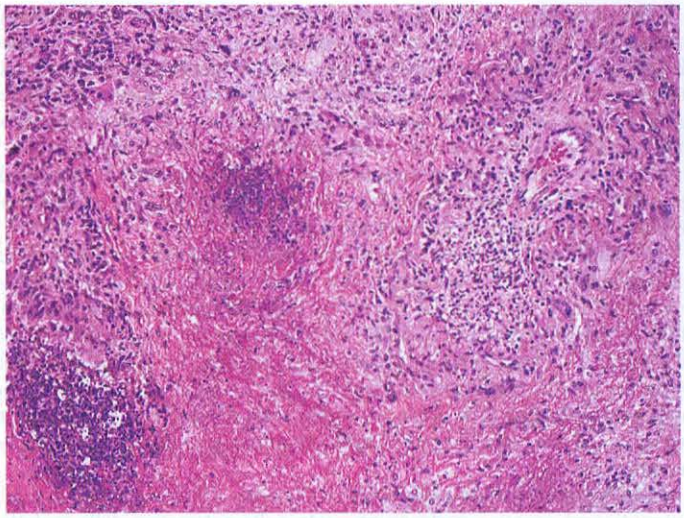


FIGURA 319-2 Istologia polmonare nella granulomatosi di Wegener. Area di necrosi con margine serpiginoso, costituito da istiociti e cellule giganti, che circonda una zona necrotica centrale. È presente anche vasculite, con neutrofili e linfociti che infiltrano la parete di una piccola arteriola (*in alto a destra*). (Per gentile concessione del dottor William D. Travis.)

Incidenza e prevalenza La granulomatosi di Wegener è una malattia rara, con una prevalenza stimata di 3 ogni 100000. È particolarmente rara nei soggetti neri rispetto ai bianchi; il rapporto fra maschi e femmine è di 1:1. Interessa qualsiasi età della vita; il 15% circa dei pazienti ha meno di 19 anni, ma la malattia insorge raramente prima dell'adolescenza e l'età media all'esordio è di circa 40 anni.

Anatomia patologica e patogenesi Il quadro istopatologico caratteristico della granulomatosi di Wegener è rappresentato da una vasculite necrotizzante delle piccole arterie e vene associata alla formazione di granulomi intra- o extravascolari (Fig. 319-2). Nel polmone sono presenti infiltrati cavi nodulari multipli e bilaterali (Fig. 319-3) che, all'esame istologico, presentano quasi costantemente il tipico aspetto di vasculite necrotizzante granulomatosa. Le lesioni delle alte vie respiratorie, in particolare quelle nei seni e nel nasofaringe, presentano tipicamente infiammazione, necrosi e formazione di granuloma, in presenza o in assenza di vasculite.

Nella sua forma più precoce, l'interessamento renale è caratterizzato da glomerulite segmentaria e focale che può evolvere in glomerulonefrite rapidamente progressiva con formazione di semilune. Raramente si riscontrano granulomi alla biopsia renale. Rispetto ad altre forme di glomerulonefrite, nella granulomatosi di Wegener non vi è evidenza di depositi di immunocomplessi nelle lesioni renali. Oltre alla triade classica di malattia del tratto respiratorio superiore, del tratto respiratorio inferiore e del rene, virtualmente ogni altro organo può essere colpito da vasculite, granulomatosi o entrambe.

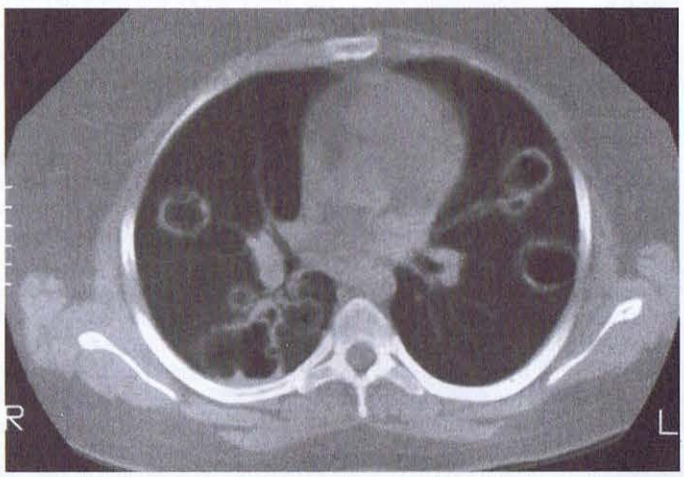


FIGURA 319-3 Tomografia computerizzata polmonare di un paziente affetto da granulomatosi di Wegener. Il paziente ha sviluppato bilateralmente numerosi infiltrati nodulari e cavitari.

L'immunopatogenesi della malattia non è chiara, anche se l'interessamento delle vie aeree superiori e dei polmoni nei soggetti affetti da vasculite granulomatosa suggerisce il possibile ruolo di una risposta immune cellulo-mediata aberrante, da ipersensibilità verso antigeni esogeni che penetrano nelle vie aeree superiori o anche di antigeni endogeni che vi siano localizzati. È stato riportato che lo stato di portatore cronico di *Staphylococcus aureus* a livello nasale si associa a una più alta incidenza di recidive di granulomatosi di Wegener; tuttavia, non vi è alcuna evidenza certa del ruolo patogenetico di questo microrganismo.

Le cellule mononucleate ottenute dal sangue periferico di pazienti con granulomatosi di Wegener presentano un'aumentata secrezione di IFNγ, ma non di IL-4, IL-5 o IL-10, rispetto ai controlli normali. Inoltre, la produzione di TNFα da parte di cellule mononucleate del sangue periferico o di linfociti T CD4+ è elevata e i monociti di pazienti con granulomatosi di Wegener producono livelli più elevati di IL-12. Questi dati indicano che nella granulomatosi di Wegener vi è un assetto di citochine sbilanciato in senso T_H1, il che potrebbe avere implicazioni patogenetiche e, forse, anche terapeutiche.

Molti pazienti con granulomatosi di Wegener sviluppano ANCA e tali autoanticorpi possono svolgere un ruolo nella patogenesi della malattia (vedi sopra).

Dati clinici e di laboratorio Nel 95% dei pazienti con granulomatosi di Wegener è presente un coinvolgimento delle vie aeree superiori. I pazienti si presentano spesso con gravi manifestazioni a carico dell'apparato respiratorio superiore, con dolore e sinusite dei seni paranasali e secrezione purulenta o ematica dal naso con o senza ulcerazioni della mucosa nasale (Tab. 319-4). In alcuni casi si osserva la perforazione del setto nasale, con deformità a sella del naso. Il blocco delle tube di Eustachio è spesso causa di otite media sierosa. Circa il 16% dei pazienti sviluppa, in fase attiva o cicatriziale di malattia, una stenosi tracheale subglottidea tale da determinare una grave ostruzione delle vie aeree. Essa può essere dovuta alla malattia in fase attiva o a esiti cicatriziali.

TABELLA 319-4 GRANULOMATOSI DI WEGENER: FREQUENZA DELLE MANIFESTAZIONI CLINICHE IN 158 PAZIENTI STUDIATI PRESSO I NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (STATI UNITI)

Manifestazioni	Percentuale all'esordio della malattia	Percentuale durante il decorso della malattia
Rene		
Glomerulonefrite	18	77
Vie aeree superiori	73	92
Sinusite	51	85
Interessamento nasale	36	68
Otite media	25	44
Ipoacusia	14	42
Stenosi sottoepiglottica	1	16
Otalgia	9	14
Ulcere orali	3	10
Polmone	45	85
Infiltrati polmonari	25	66
Noduli polmonari	24	58
Emottisi	12	30
Pleurite	10	28
Occhi		
Congiuntivite	5	18
Dacriocistite	1	18
Sclerite	6	16
Proptosi	2	15
Dolore oculare	3	11
Perdita del visus	0	8
Lesioni retiniche	0	4
Lesioni corneali	0	1
Irite	0	2
Altre[a]		
Artralgie/artrite	32	67
Febbre	23	50
Tosse	19	46
Manifestazioni cutanee	13	46
Perdita di peso (superiore al 10% del peso corporeo)	15	35
Neuropatia periferica	1	15
Malattia del sistema nervoso centrale	1	8
Pericardite	2	6
Ipertiroidismo	1	3

[a] In meno dell'1% dei pazienti è stato riscontrato un coinvolgimento delle parotidi, dell'arteria polmonare, del tessuto mammario o dell'apparato genitourinario (uretra, cervice, vagina, testicoli).
Fonte: Hoffman et al.

L'interessamento polmonare si può manifestare con infiltrati asintomatici o può rendersi clinicamente evidente sotto forma di tosse, emottisi, dispnea e disturbi toracici. È presente in circa l'85-90% dei pazienti. La malattia endobronchiale, sia in forma attiva che dovuta a cicatrizzazione fibrosa, può condurre a ostruzione con atelettasie.

L'interessamento oculare (52% dei pazienti) può variare da una modesta congiuntivite a dacriocistite, episclerite, sclerite, sclerouveite granulomatosa, vasculite dei vasi ciliari e presenza di masse retro-orbitali che possono causare proptosi.

Le lesioni cutanee (46% dei pazienti) sono rappresentate da papule, vescicole, porpora palpabile, ulcere e noduli sottocutanei; la biopsia dimostra vasculite, granulomi o entrambi i tipi di lesione. L'interessamento cardiaco (8% dei pazienti) si manifesta sotto forma di pericardite, vasculite delle coronarie o, raramente, miocardiopatia. Le manifestazioni a carico del sistema nervoso (23% dei pazienti) comprendono neurite dei nervi cranici, mononeurite multipla e, raramente, vasculite cerebrale con o senza granulomi.

Le manifestazioni renali (77% dei pazienti) in genere dominano la sintomatologia clinica e, se non trattate, costituiscono direttamente o indirettamente la principale causa di morte. In alcuni casi l'interessamento renale si può limitare a una modesta glomerulite con proteinuria, ematuria e cilindri eritrocitari, ma quando la funzionalità renale decade al punto da provocare alterazioni dei parametri di laboratorio specifici, si sviluppa in genere un'insufficienza renale rapidamente progressiva, a meno che non si intervenga con una terapia appropriata.

Quando la malattia è in fase attiva, la maggior parte dei pazienti presenta segni clinici aspecifici come malessere, astenia, artralgie, anoressia e perdita di peso. La febbre può costituire una spia dell'attività della malattia di base, ma più spesso è causata da infezioni secondarie, in genere a carico delle vie aeree superiori.

I tipici dati di laboratorio sono costituiti da velocità di eritrosedimentazione (VES) particolarmente elevata, modesta anemia e leucocitosi, discreta o modesta ipergammaglobulinemia (soprattutto a carico delle IgA) e titolo di fattore reumatoide modicamente aumentato. La trombocitosi è interpretabile come indice di risposta della fase acuta. Circa il 90% dei pazienti con granulomatosi di Wegener attiva presenta positività per gli ANCA anti-proteinasi-3. Tuttavia, in assenza di malattia attiva, la sensibilità scende a circa il 60-70%. Un'esigua percentuale di pazienti con granulomatosi di Wegener può presentare, al posto degli anticorpi anti-proteinasi-3, anticorpi antimieloperossidasi.

È stato osservato che i pazienti con granulomatosi di Wegener vanno incontro più facilmente a eventi trombotici venosi. Benché la terapia anticoagulante non venga abitualmente raccomandata a tutti i pazienti, è necessaria un'attenzione particolare a qualsiasi caratteristica clinica che suggerisca la possibile presenza di trombosi venosa profonda o embolia polmonare.

Diagnosi La diagnosi di granulomatosi di Wegener viene posta con la dimostrazione di vasculite granulomatosa necrotizzante su biopsia tissutale in pazienti con caratteristiche cliniche compatibili. Il tessuto polmonare (meglio se ottenuto mediante toracotomia a cielo aperto) offre le migliori opportunità diagnostiche, poiché quasi sempre consente di dimostrare la vasculite granulomatosa. La biopsia delle vie aeree superiori evidenzia in genere un'infiammazione granulomatosa con necrosi, ma non sempre dimostra la presenza di vasculite. La biopsia renale può confermare la presenza di una glomerulonefrite pauci-immune.

Un titolo positivo anti-proteinasi-3 ANCA ha un'alta specificità per la granulomatosi di Wegener, specie in presenza di glomerulonefrite in fase attiva. Tuttavia, la presenza di ANCA dovrebbe essere un criterio diagnostico aggiuntivo e, con rarissime eccezioni, non dovrebbe sostituire il riscontro istologico. Titoli falsamente positivi per c-ANCA sono stati rilevati in alcune malattie infettive e neoplastiche.

Nella sua forma classica, il quadro clinico-patologico della granulomatosi di Wegener consente una facile diagnosi differenziale rispetto ad altre malattie. Tuttavia, se non sono presenti tutte le manifestazioni tipiche della sindrome è necessario porre una diagnosi differenziale con altre vasculiti, con la sindrome di Goodpasture (vedi Cap. 277) con la policondrite ricorrente (vedi Cap. 321), con i tumori delle vie aeree superiori e dei polmoni, con alcune malattie infettive come l'istoplasmosi (vedi Cap. 192), la leishmaniosi mucocutanea (vedi Cap. 205) e il rinoscleroma (vedi Cap. 31), nonché con malattie granulomatose non infettive.

Di particolare interesse è la distinzione dal *granuloma della linea mediana* e dai *tumori delle alte vie respiratorie*, che fanno parte dello spettro

delle *malattie destruenti della linea mediana*. Queste malattie conducono a vaste distruzioni dei tessuti con mutilazioni localizzate alle strutture mediane delle alte vie respiratorie, seni compresi. Inoltre, possono comparire con frequenza lesioni cutanee di tipo ulcerativo al volto, che sono di rarissima osservazione nei pazienti con granulomatosi di Wegener. I vasi possono essere coinvolti a causa dell'intensa reazione infiammatoria e della necrosi, ma raramente si osserva una vasculite primaria. Quando compaiono i sintomi sistemici, essi generalmente si caratterizzano come legati alla presenza di una neoplasia. In questo contesto, è probabile che il granuloma della linea mediana appartenga al gruppo delle *lesioni immunoproliferative angiocentriche*, le quali sono considerate parte integrante delle malattie linfoproliferative delle cellule T post-timiche e come tali dovrebbero essere trattate (vedi Cap. 105). Il termine *granuloma della linea mediana idiopatico* viene riservato a quei casi in cui l'iter diagnostico, incluse biopsie multiple, non ha dimostrato lesioni significative al di là dell'infiammazione e della necrosi. È possibile che in queste condizioni la presenza di cellule neoplastiche venga mascherata dall'intenso processo infiammatorio. Casi come questi hanno risposto all'irradiazione locale con 50 Gy (5000 rad). Nella granulomatosi di Wegener le lesioni delle vie respiratorie superiori non devono mai essere irradiate. È importante ricordare che anche il danno tissutale indotto dalla cocaina può simulare la granulomatosi di Wegener nei pazienti che presentano una patologia distruttiva isolata della linea mediana. ANCA diretti contro l'elastasi dei neutrofili umani possono essere riscontrati in pazienti con lesioni distruttive della linea mediana causate dalla cocaina; questi anticorpi possono rendere più complessa la diagnosi differenziale con la granulomatosi di Wegener.

La granulomatosi di Wegener deve essere differenziata dalla *granulomatosi linfomatoide*, che è una proliferazione di cellule B positive per il virus di Epstein-Barr associata a un'anormale reazione T-cellulare. Questa malattia è caratterizzata da interessamento polmonare, cutaneo, renale e del SNC, con infiltrati di cellule linfocitoidi e plasmacitoidi atipiche in atteggiamento angioinvasivo, localizzati in tessuti non linfoidi. Sotto questo aspetto, essa si differenzia nettamente dalla granulomatosi di Wegener, in quanto non è una vasculite infiammatoria in senso stretto, ma piuttosto un'infiltrazione dei vasi da parte di cellule mononucleate atipiche; nei tessuti interessati possono essere presenti granulomi. Sino al 50% dei pazienti può sviluppare un vero e proprio linfoma maligno.

GRANULOMATOSI DI WEGENER

INDUZIONE CON CICLOFOSFANIDE PER LA FORMA GRAVE

Fino a qualche anno fa, la granulomatosi di Wegener rappresentava una malattia che portava inevitabilmente alla morte, in genere entro pochi mesi dalla comparsa di segni clinici di interessamento renale. L'impiego dei glucocorticoidi da soli ha prodotto qualche miglioramento sintomatico, senza peraltro incidere sull'evoluzione finale della malattia. È ormai accertato che la terapia di scelta è rappresentata dalla ciclofosfamide (2 mg/kg/die per via orale) in associazione con glucocorticoidi. È importante monitorare la conta leucocitaria nel corso della terapia; si dovrebbe aggiustare la dose terapeutica della ciclofosfamide in modo da mantenere il numero dei globuli bianchi a valori superiori a 3000/μl, assicurando così una concentrazione di neutrofili di circa 1500/μl. Con tale terapia, in genere è possibile ottenere la remissione clinica e mantenerla senza determinare leucopenia grave e quindi senza aumentare il rischio di infezioni. La ciclofosfamide deve essere continuata per circa un anno dopo l'induzione di una remissione completa, per poi ridurre gradualmente il dosaggio fino alla sospensione.

La terapia iniziale si basa sull'associazione di glucocorticoidi e ciclofosfamide. Utile è l'impiego di prednisone, alla dose iniziale di 1 mg/kg/die per un mese, passando quindi gradualmente a una terapia a giorni alterni, seguita da una riduzione e infine dalla sospensione del farmaco in circa 6 mesi.

Con l'utilizzo di questo protocollo la prognosi della malattia è eccellente: più del 90% dei pazienti va incontro a un sostanziale miglioramento della sintomatologia e il 75% o più ottiene una remissione completa. Alcuni pazienti, che avevano sviluppato un'insufficienza renale irreversibile ma che avevano poi ottenuto la remissione clinica della granulomatosi con terapia appropriata, sono stati sottoposti con successo a trapianto renale.

Nonostante la possibilità di indurre in modo così eclatante la remissione della malattia con il regime terapeutico sopra menzionato, studi di follow-up a lungo termine nei pazienti trattati hanno rilevato che circa il 50% presenta almeno una ricaduta. Nella maggior parte dei casi è possibile ottenere una nuova remissione, anche se in un'alta percentuale di pazienti sono riscontrabili alcune lesioni permanenti e irreversibili legate alla malattia (glomerulonefrite di vario grado, ipoacusia, stenosi tracheale, deformità a sella del naso o sinusite cronica). La diagnosi di recidiva dovrebbe basarsi sull'evidenza obiettiva di attività della malattia, escludendo accuratamente altre patologie che possono simulare la malattia stessa, come infezioni, tossicità della terapia o esiti di malattia cronica. Il titolo degli ANCA può indurre confusione; infatti, molti pazienti che giungono alla remissione continuano ad avere titoli elevati per anni. Inoltre, uno studio ha valutato che più del 40% dei pazienti che erano in remissione e presentavano un aumento di quattro volte del titolo degli ANCA non andava incontro a ricaduta della malattia. I pazienti che vanno incontro a una recidiva possono non mostrare sintomi fino a mesi o anni dopo l'aumento degli ANCA. Quindi, un aumento dei titoli degli ANCA non è di per sé un segnale di ricaduta immediata di malattia e non dovrebbe indurre a ricominciare o potenziare la terapia immunosoppressiva. Tuttavia, il riscontro di un aumento degli ANCA dovrebbe stimolare il medico a esaminare il paziente con cura per accertare una qualsiasi evidenza obiettiva di malattia attiva e a monitorare strettamente il paziente stesso.

Alcuni tipi di morbilità sono correlati agli effetti tossici del trattamento. Gli effetti collaterali correlati ai glucocorticoidi comprendono diabete mellito, cataratta, complicanze infettive che possono mettere in pericolo la vita, grave osteoporosi e sindrome cuschingoide. Il rischio di tale tossicità può essere ridotto con l'utilizzo di un regime corticosteroideo a giorni alterni, come spiegato in precedenza. La tossicità correlata alla ciclofosfamide è più frequente e grave; si osservano infatti cistiti di vario grado in almeno il 30% dei pazienti, carcinoma della vescica nel 6%, mielodisplasia nel 2%; inoltre, esiste un alto rischio di infertilità permanente in uomini e donne.

Alcuni studi hanno sottolineato la possibilità di ottenere un buon successo terapeutico, unitamente a minori effetti collaterali, con l'uso di boli intermittenti di ciclofosfamide (1 g/m^2 al mese) per via endovenosa, al posto della somministrazione giornaliera per via orale. Tuttavia, sia gli Autori di questo capitolo che altri ricercatori hanno osservato un aumento del tasso di ricadute nei pazienti trattati con boli endovenosi di ciclofosfamide. Pertanto si raccomanda che il farmaco venga somministrato per via orale come terapia giornaliera.

Nei pazienti in pericolo immediato di vita, come quelli con glomerulonefrite rapidamente progressiva, il trattamento di scelta per indurre la remissione è la somministrazione giornaliera di ciclofosfamide e glucocorticoidi. Tuttavia, non appena i pazienti raggiungono la remissione, il che generalmente si verifica nell'arco di 3-6 mesi, si deve considerare di sospendere la ciclofosfamide e iniziare una terapia di mantenimento della remissione con metotrexato o azatioprina. Questo approccio ha il fine di ridurre la tossicità associata alla terapia cronica con ciclofosfamide. Il metotrexato si somministra oralmente a un dosaggio iniziale di 0,3 mg/kg una volta alla settimana, fino a un massimo di 15 mg/settimana. Se il trattamento è ben tollerato dopo 1 o 2 settimane, il dosaggio dovrebbe essere aumentato di 2,5 mg alla settimana fino a una dose di 20-25 mg/settimana e mantenuto a questo livello. Tale regime viene somministrato per un periodo di 2 anni dopo la remissione e successivamente viene ridotto di 2,5 mg ogni mese fino all'interruzione. Per ridurne la tossicità, il metotrexato è spesso somministrato con l'acido folico, 1 mg al giorno, o con l'acido folinico, da 5 a 10 mg una volta alla settimana 24 ore dopo il metotrexato. Anche l'azatioprina, 2 mg/kg al giorno, si è dimostrata efficace nel mantenimento della remissione dopo induzione con ciclofosfamide. A tutt'oggi non esistono studi che abbiano confrontato il metotrexato e l'azatioprina per il mantenimento della remissione; in assenza di tali dati, la scelta del farmaco è spesso basata sul profilo di tossicità, considerato che il metotrexato non può essere somministrato a pazienti con insufficienza renale o malattia epatica cronica. Per i pazienti che non sono in grado di assumere metotrexato o azatioprina o che hanno presentato recidive durante questo tipo di terapia, dati recenti indicano che in casi selezionati anche il micofenolato mofetil (1000 mg due volte al giorno) può essere in grado di mantenere la remissione dopo l'induzione con ciclofosfamide.

INDUZIONE CON METOTREXATO PER LA FORMA NON GRAVE

In pazienti selezionati, non in pericolo immediato di vita, o nei pazienti che hanno presentato una significativa tossicità da ciclofosfamide, il metotrexato associato ai glucocorticoidi, ai dosaggi descritti sopra, può essere considerato come un'alterativa per la terapia iniziale.

TERAPIE BIOLOGICHE I trattamenti biologici vengono sempre più studiati per la granulomatosi di Wegener. L'etanercept, una proteina di fusione dimerica contenente il recettore per il TNF da 75 kDa legato alla IgG1 umana, non si è dimostrato in grado di sostenere la remissione se somministrato in aggiunta alla terapia standard e non dovrebbe essere usato nel trattamento della granulomatosi di Wegener. Sono stati segnalati risultati preliminari positivi in seguito all'impiego del rituximab (anti-CD20). Tuttavia, in attesa di ulteriori indagini su questo farmaco mediante rigorosi trial prospettici, il rituximab non va utilizzato in sostituzione delle terapie standard di provata efficacia.

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOLO Sebbene alcune osservazioni abbiano indicato che l'associazione trimetoprim-sulfametoxazolo (TMP-SMX) può essere di qualche utilità nel trattamento della granulomatosi di Wegener, non vi è alcun dato definitivo a sostegno, specialmente nei pazienti con grave interessamento renale e polmonare. In uno studio volto a valutare l'effetto dell'associazione TMP-SMX sulle recidive, una riduzione della frequenza di ricadute è stata osservata soltanto nell'ambito delle vie aeree superiori, mentre non sono state riscontrate differenze nelle ricadute a carico degli organi principali. L'associazione TMP-SMX in monoterapia non deve essere utilizzata per trattare la granulomatosi di Wegener attiva che coinvolge aree diverse dalle vie aeree superiori.

TERAPIA ORGANO-SPECIFICA Non tutte le manifestazioni della granulomatosi di Wegener richiedono la terapia citotossica o rispondono a essa. Nel-

la gestione della malattia che non interessa strutture vitali, per esempio quella confinata ai seni paranasali, alle articolazioni o alla cute, deve essere attentamente soppesato il rischio rispetto al beneficio. Nel trattamento della malattia isolata dei seni paranasali, è raramente giustificata la terapia con ciclofosfamide, data la potenziale tossicità di questo agente. Sebbene i pazienti con malattia di organi non maggiori possano essere trattati efficacemente senza terapia citotossica, tali soggetti devono essere monitorati strettamente per individuare lo sviluppo di una malattia attiva a carico di polmoni, reni o altri organi maggiori. La stenosi sottoepiglottica tracheale e la stenosi endobronchiale sono esempi di manifestazioni di malattia che non rispondono al trattamento immunosoppressivo.

SINDROME DI CHURG-STRAUSS

Definizione La sindrome di Churg-Strauss, detta anche *angioite granulomatosa allergica*, descritta nel 1951 da Churg e Strauss, è caratterizzata da asma grave, eosinofilia periferica e tissutale, formazione di granulomi extravascolari e vasculite di più organi.

Incidenza e prevalenza La sindrome di Churg-Strauss è una malattia rara, con un'incidenza annuale stimata di 1-3 per milione. La malattia può comparire a qualunque età, con l'eccezione, peraltro non certa, di quella infantile. L'età media all'esordio è di 48 anni e il rapporto tra femmine e maschi è 1,2:1.

Anatomia patologica e patogenesi La vasculite necrotizzante della sindrome di Churg-Strauss coinvolge arterie muscolari di piccolo e medio calibro, capillari, vene e venule. La caratteristica istopatologica è rappresentata da reazioni granulomatose localizzate a livello tissutale o persino all'interno delle pareti vasali. Esse sono in genere associate a un infiltrato tissutale di eosinofili. Questo quadro può interessare qualsiasi distretto corporeo; predomina l'interessamento polmonare, ma anche la cute, il sistema cardiovascolare, il rene, il sistema nervoso periferico e l'apparato digerente sono frequentemente colpiti. Sebbene sfugga la precisa patogenesi della malattia, la sua associazione significativa con l'asma e le manifestazioni clinico-patologiche, compresi eosinofilia, granulomi e vasculite, suggeriscono la presenza di un processo immunopatologico aberrante.

Dati clinici e di laboratorio I pazienti con sindrome di Churg-Strauss presentano spesso manifestazioni aspecifiche come febbre, malessere, anoressia e perdita di peso, che sono caratteristiche di una malattia sistemica. L'interessamento polmonare nella sindrome di Churg-Strauss domina il quadro clinico, con gravi episodi asmatici e presenza di infiltrati polmonari. La mononeurite multipla è la seconda più comune manifestazione, presentandosi nel 72% dei pazienti. La rinite allergica e la sinusite si presentano nel 61% dei pazienti e sono spesso osservate precocemente nel corso della malattia. Una cardiopatia clinicamente manifesta è presente in circa il 14% dei pazienti ed è una causa importante di mortalità. Lesioni cutanee sono presenti in circa il 51% dei pazienti e comprendono porpora, oltre a noduli cutanei e sottocutanei. La malattia renale, nella sindrome di Churg-Strauss, è meno comune e generalmente meno grave di quella osservata nella granulomatosi di Wegener e nella poliangioite microscopica.

Il dato di laboratorio caratteristico, presente in virtualmente tutti i pazienti con sindrome di Churg-Strauss, è un'importante eosinofilia, che raggiunge valori anche superiori ai 1000 eosinofili/μl in più dell'80% dei pazienti. Nell'81% dei pazienti si rilevano evidenze di infiammazione, come un aumento di VES, fibrinogeno o α_2-globulina. Gli altri dati di laboratorio riflettono il coinvolgimento d'organo. Circa il 48% dei pazienti con sindrome di Churg-Strauss presenta ANCA circolanti, normalmente anti-mieloperossidasi.

Diagnosi Sebbene la diagnosi ottimale della sindrome di Churg-Strauss venga formulata attraverso una biopsia in un paziente con manifestazioni caratteristiche (vedi sopra), la conferma istologica può essere difficoltosa, dal momento che le caratteristiche patognomoniche spesso non insorgono simultaneamente. Per la diagnosi di sindrome di Churg-Strauss il paziente deve presentare evidenza di asma, eosinofilia nel sangue periferico e caratteristiche cliniche compatibili con una vasculite.

T SINDROME DI CHURG-STRAUSS

La prognosi della sindrome di Churg-Strauss non trattata è sfavorevole e la sopravvivenza a 5 anni è del 25%. Con il trattamento, la prognosi è favorevole: uno studio ha infatti rilevato una sopravvivenza a 78 mesi del 72%. Il coinvolgimento cardiaco è la causa di morte più frequente ed è responsabile del 39% della mortalità. La terapia corticosteroidea da sola sembra essere efficace in molti pazienti, ma la riduzione del dosaggio è spesso limitata dall'asma e molti pazienti richiedono un mantenimento con basse dosi di prednisone per molti anni dopo la remissione della vasculite a causa dell'asma persistente. In caso di fallimento della terapia steroidea, così come nei pazienti che presentano patologia multiorgano fulminante, il trattamento di scelta è un protocollo combinato di ciclofosfamide e prednisone giornalieri (vedi la sezione sulla terapia della granulomatosi di Wegener per una descrizione dettagliata di questo schema terapeutico).

POLIARTERITE NODOSA

Definizione La poliarterite (o panarterite) nodosa (PAN), anche detta *PAN classica*, è stata descritta nel 1866 da Kussmaul e Maier. È una vasculite necrotizzante sistemica che interessa le arterie muscolari di piccolo e medio calibro e coinvolge principalmente le arterie renali e viscerali. La PAN classica non interessa le arterie polmonari, anche se possono essere colpiti i vasi bronchiali. La presenza di granulomi, una significativa eosinofilia e una diatesi allergica non fanno parte del quadro di PAN classica.

Incidenza e prevalenza È difficile stabilire l'esatta incidenza della PAN, in quanto molte segnalazioni includono PAN e poliangioite microscopica, così come altre vasculiti correlate. Si tratta comunque di una malattia poco frequente.

Anatomia patologica e patogenesi La lesione vascolare della PAN classica è un'infiammazione necrotizzante delle arterie muscolari di piccolo e medio calibro. Le lesioni sono segmentarie e tendono a interessare le biforcazioni e le ramificazioni delle arterie; esse possono diffondersi nei piani circostanti interessando le vene adiacenti. Tuttavia, l'interessamento delle venule non fa parte della PAN classica e, se presente, suggerisce la presenza di una poliangioite microscopica (vedi oltre). Nella fase acuta della malattia i neutrofili infiltrano tutti gli strati della parete vasale e le aree perivascolari e ciò provoca degenerazione della parete vasale e proliferazione dell'intima. Quando le lesioni progrediscono verso uno stadio subacuto o cronico, vi è un infiltrato di cellule mononucleate. Seguono quindi necrosi fibrinoide dei vasi, che compromette il lume, trombosi, infarti dei tessuti irrorati e, in alcuni casi, emorragie. La riparazione delle lesioni avviene con deposizione di collagene, che può anche determinare un ulteriore restringimento del lume vasale. Caratteristiche della PAN classica sono le dilatazioni aneurismatiche, fino a 10 mm di diametro, lungo le arterie interessate. Non sono caratteristici, invece, granulomi eosinofili e infiltrati di eosinofili nei tessuti; quando presenti, essi indicano piuttosto la sindrome di Churg-Strauss (vedi sopra).

Molti organi sono interessati dalla malattia e il quadro clinico riflette il grado e la localizzazione delle lesioni vascolari e delle modificazioni ischemiche che ne derivano. Come si è detto, le arterie polmonari non vengono interessate nella PAN e il coinvolgimento delle arterie bronchiali è raro. Le modificazioni patologiche a carico del rene sono soprattutto di natura arteritica, senza glomerulonefrite. Nei soggetti con ipertensione significativa si può osservare il quadro istopatologico caratteristico della glomerulosclerosi. Inoltre, segni anatomopatologici di ipertensione possono essere dimostrati in qualsiasi organo.

A favore di una patogenesi immuno-mediata sono la dimostrazione della presenza in circolo degli antigeni dell'epatite B in circa il 10-30% dei pazienti con vasculite sistemica (specie nella PAN classica), il riscontro di immunocomplessi circolanti costituiti da immunoglobuline e antigeni dell'epatite B, nonché la dimostrazione in immunofluorescenza di antigeni dell'epatite B, IgM e complemento nelle pareti vasali. La PAN classica può essere associata alla leucemia "a cellule capellute" (*hairy cell leukemia*): il meccanismo patogenetico di tale associazione è sconosciuto.

Dati clinici e di laboratorio La PAN classica è caratterizzata da una sintomatologia clinica non specifica. In più della metà dei casi è presente febbre associata a perdita di peso e a malessere. I pazienti, in genere, accusano una sintomatologia vaga con debolezza, malessere, cefalea, dolori addominali e mialgia, che può evolvere rapidamente in una patologia fulminante. Il quadro clinico iniziale (ma anche quello dell'intero decorso della malattia) può talvolta essere caratterizzato da una sintomatologia strettamente associata all'interessamento vascolare di un singolo organo (Tab. 319-5). Nella PAN classica l'interessamento renale si manifesta soprattutto con ipertensione, insufficienza renale o emorragie dovute alla presenza di microaneurismi.

Non esistono test sierologici diagnostici per la PAN. In più del 75% dei pazienti è presente leucocitosi a prevalenza neutrofila. Raramente si osserva eosinofilia che, quando presente in grado elevato, suggerisce piuttosto la sindrome di Churg-Strauss. In quasi tutti i casi si riscontra l'anemia tipica delle malattie croniche ed è quasi sempre presente un aumento della VES. Altri dati di

TABELLA 319-5 MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA POLIARTERITE NODOSA CLASSICA LEGATE ALL'INTERESSAMENTO DEI VARI ORGANI E APPARATI

Organo o apparato	Percentuali di incidenza	Manifestazioni cliniche
Rene	60	Insufficienza renale, ipertensione
Sistema muscolo-scheletrico	64	Artrite, artralgie, mialgie
Sistema nervoso periferico	51	Neuropatia periferica, mononeurite multipla
Apparato digerente	44	Dolore addominale, nausea e vomito, sanguinamento, infarto e perforazione intestinale, colecistite, infarto epatico, infarto pancreatico
Cute	43	Rash, porpora, noduli, infarti cutanei, livedo reticularis, fenomeno di Raynaud
Cuore	36	Insufficienza cardiaca congestizia, infarto del miocardio, pericardite
Apparato urogenitale	25	Dolore testicolare, ovarico o dell'epididimo
Sistema nervoso centrale	23	Accidenti cerebrovascolari, alterazioni mentali, crisi epilettiche

Fonte: TR Cupps, AS Fauci, *The vasculitides*, Filadelfia, Saunders, 1981.

laboratorio possono riflettere l'interessamento preferenziale di un organo. Può esservi ipergammaglobulinemia; la ricerca dell'antigene di superficie dell'epatite B è positiva in circa il 30% dei casi. Nei pazienti con PAN si osservano raramente anticorpi anti-mieloperossidasi e anti-proteinasi-3 (ANCA).

Diagnosi La diagnosi di PAN classica si fonda sulla dimostrazione del caratteristico quadro di vasculite all'esame bioptico degli organi interessati. In assenza di organi facilmente accessibili per l'esame bioptico, la dimostrazione angiografica dell'interessamento vascolare, soprattutto sotto forma di aneurismi delle arterie di piccolo e medio calibro dell'albero vascolare renale, epatico e viscerale, è sufficiente per la diagnosi. Tuttavia, gli aneurismi non sono patognomonici di PAN classica; inoltre, la presenza di aneurismi non è costante e i dati angiografici possono anche limitarsi alla presenza di segmenti stenotici o di zone di obliterazione vasale. Particolarmente utile ai fini diagnostici è la biopsia degli organi sintomatici, come i noduli cutanei, i testicoli dolenti, i nervi e i muscoli interessati.

T POLIARTERITE NODOSA

La prognosi della PAN non trattata è estremamente sfavorevole, con una sopravvivenza media a 5 anni tra il 10 e il 20%. La morte è in genere causata da complicanze gastroenteriche, soprattutto infarti e perforazioni intestinali, e da eventi cardiovascolari. Un'ipertensione intrattabile spesso aggrava le alterazioni a carico di altri organi, come i reni, il cuore e il SNC, contribuendo in tal modo alla morbilità e alla mortalità tardiva. Con l'introduzione della terapia la sopravvivenza è aumentata sostanzialmente. Risultati assai favorevoli sono stati riportati nella PAN con l'impiego combinato di prednisone e ciclofosfamide (vedi la sezione sulla terapia della granulomatosi di Wegener per una descrizione dettagliata di questo schema terapeutico). In casi meno gravi di PAN, i glucocorticoidi hanno dimostrato di condurre a remissione. Risultati favorevoli sono stati riportati anche nel trattamento della PAN correlata al virus dell'epatite B con farmaci antivirali in combinazione con glucocorticoidi e plasmaferesi. Un attento controllo dell'ipertensione arteriosa permette di ridurre la mortalità e la morbilità legate alle complicanze renali, cardiache e neurologiche della PAN. Dopo una terapia condotta con successo, una ricaduta si verifica solo nel 10% dei pazienti.

POLIANGIOITE MICROSCOPICA

Definizione Il termine *poliarterite microscopica* è stato introdotto da Davson nel 1948 dopo il riconoscimento della presenza di glomerulonefrite in pazienti con PAN. Nel 1992, la Chapel Hill Consensus Conference sulla nomenclatura delle vasculiti sistemiche ha adottato il termine *poliangioite microscopica* per connotare una vasculite necrotizzante caratterizzata da una scarsa quantità di immunocomplessi, o dalla loro assenza, a carico dei piccoli vasi (capillari, venule o arteriole). La glomerulonefrite è molto comune nella poliangioite microscopica e spesso si osserva capillarite polmonare. L'assenza dell'infiammazione granulomatosa nella poliangioite microscopica la differenzia dalla granulomatosi di Wegener.

Incidenza e prevalenza L'incidenza della poliangioite microscopica non è stata ancora stabilita con certezza a causa della sua precedente inclusione come parte della PAN. L'età media di insorgenza è circa 57 anni e i maschi sono più frequentemente colpiti delle donne.

Anatomia patologica e patogenesi Le lesioni vascolari nella poliangioite microscopica sono istologicamente simili a quelle della PAN. A differenza della PAN, la vasculite della poliangioite microscopica predilige i capillari e le venule, oltre che piccole e medie arterie. La colorazione immunoistochimica evidenzia rare deposizioni di immunoglobuline nelle lesioni vascolari della poliangioite microscopica, a suggerire che la formazione di immunocomplessi non è coinvolta nella patogenesi di questa sindrome. Le lesioni renali osservate nella poliangioite microscopica sono identiche a quelle della granulomatosi di Wegener. Come la granulomatosi di Wegener, anche la poliangioite microscopica è fortemente associata alla presenza degli ANCA, che potrebbero rivestire un ruolo nella patogenesi di questa sindrome (vedi sopra).

Dati clinici e di laboratorio La poliangioite microscopica e la granulomatosi di Wegener presentano caratteristiche cliniche simili, a causa del coinvolgimento dei piccoli vasi. L'insorgenza della patologia può essere graduale con sintomi iniziali quali febbre, perdita di peso e dolore muscoloscheletrico; tuttavia, è spesso acuta. La glomerulonefrite si osserva in almeno il 79% dei pazienti e può essere rapidamente progressiva portando a insufficienza renale. L'emottisi può essere il primo sintomo di emorragia alveolare, che insorge nel 12% dei pazienti. Altre manifestazioni comprendono la mononeurite multipla e vasculiti del tratto intestinale e cutanee. Non sono tipiche della poliangioite microscopica manifestazioni patologiche delle alte vie respiratorie e noduli polmonari che, se presenti, suggeriscono la granulomatosi di Wegener.

Possono essere presenti indici di infiammazione, compresi l'aumento della VES, anemia, leucocitosi e trombocitosi. Gli ANCA sono presenti nel 75% dei pazienti con poliangioite microscopica, con predominanza di quelli anti-mieloperossidasi.

Diagnosi La diagnosi si basa sull'evidenza istologica di vasculite o glomerulonefrite pauci-immune in un paziente con caratteristiche cliniche compatibili con una malattia sistemica. Anche se la poliangioite microscopica è fortemente associata agli ANCA, non sono stati condotti studi sulla sensibilità e specificità degli ANCA in questa patologia.

T POLIANGIOITE MICROSCOPICA

La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti con poliangioite microscopica trattati è del 74%. Il decesso correlato alla malattia interviene per emorragie alveolari o patologie gastrointestinali, cardiache o renali. A tutt'oggi esistono poche informazioni sul trattamento della poliangioite microscopica. I dati disponibili e la nota predilezione di questa patologia per i piccoli vasi avvalorano l'idea di un approccio terapeutico simile a quello utilizzato nella granulomatosi di Wegener. I pazienti in pericolo di vita dovrebbero essere trattati con la combinazione di prednisone e ciclofosfamide (vedi la sezione sulla terapia della granulomatosi di Wegener per una descrizione dettagliata di questo schema). Una ricaduta di malattia è stata osservata in almeno il 34% dei pazienti. Il trattamento di tali recidive dovrebbe essere simile a quello utilizzato al momento della presentazione iniziale e basato sulla sede e sulla gravità della malattia.

ARTERITE A CELLULE GIGANTI

Definizione L'*arterite a cellule giganti*, detta anche *arterite cranica*, *arterite temporale* o *arterite di Horton*, è un processo infiammatorio a carico delle arterie di medio e grosso calibro. Colpisce in modo caratteristico uno o più rami della carotide, in particolare l'arteria temporale. Si tratta, tuttavia, di una malattia sistemica che può interessare le arterie in sedi multiple, coinvolgendo in particolare l'aorta e i suoi rami principali.

L'arterite a cellule giganti è strettamente correlata alla *polimialgia reumatica*, che è caratterizzata da rigidità, dolenzia e dolore alla muscolatura del collo, delle spalle, dell'area lombo-sacrale, delle anche e delle cosce. Per lo più la polimialgia reumatica si sviluppa come malattia singola, ma può essere osservata nel 40-50% dei pazienti con arterite a cellule giganti. Inoltre, circa il 10-20% dei pazienti che inizialmente presentano le caratteristiche della sola polimialgia reumatica sviluppano successivamente l'arterite a cellule giganti. Questa forte correlazione clinica, insieme ai dati scaturiti da studi fisiopatologici, sostiene l'ipotesi secondo cui l'arterite a cellule giganti e la polimialgia reumatica rappresentano spettri clinici differenti di un singolo processo patologico.

Incidenza e prevalenza L'arterite a cellule giganti insorge quasi esclusivamente in soggetti con più di 50 anni. È più comune nelle donne che negli uomini ed è rara nella razza nera. L'incidenza dell'arterite temporale varia

notevolmente da studio a studio e a seconda delle aree geografiche interessate. È stata osservata un'alta incidenza della patologia in Scandinavia e in regioni degli Stati Uniti ad alta concentrazione di popolazione di origine scandinava, rispetto a una bassa incidenza nell'Europa meridionale. L'incidenza annua nei soggetti con più di 50 anni varia da 6,9 a 32,8 ogni 100000 abitanti. È stata riportata familiarità per la patologia, così come un'associazione con l'HLA-DR4. Inoltre, studi di immunogenetica hanno dimostrato un'associazione tra arterite a cellule giganti e alleli al locus HLA-DRB1, in particolare le varianti HLA-DRB1*04. Nella contea di Olmsted (Minnesota), l'incidenza annuale di polimialgia reumatica nei soggetti con più di 50 anni è di 58,7 ogni 100000 abitanti.

Anatomia patologica e patogenesi Anche se l'arteria temporale è quella più frequentemente interessata nell'arterite a cellule giganti, i pazienti presentano spesso una vasculite sistemica delle arterie di grosso e medio calibro, che può passare inosservata. Istologicamente, la malattia è una panarterite caratterizzata da infiltrati infiammatori di cellule mononucleate nello spessore delle pareti vasali, con frequente formazione di cellule giganti. Si riscontrano proliferazione dell'intima e frammentazione della lamina elastica interna. Le lesioni d'organo sono secondarie a processi ischemici conseguenti alle lesioni vascolari.

Alcuni dati sperimentali sostengono l'ipotesi che l'arterite a cellule giganti sia una malattia antigene-guidata, nella cui patogenesi linfociti T attivati, macrofagi e cellule dendritiche svolgono un ruolo cruciale. L'analisi di sequenze dei recettori delle cellule T infiltranti le lesioni dell'arterite a cellule giganti indica un'espansione clonale ristretta, che suggerisce la presenza di un antigene localizzato nella parete arteriosa. Si ritiene che l'arterite a cellule giganti abbia inizio a livello di avventizia, dove i linfociti T CD4+ vanno incontro ad attivazione e coordinano la differenziazione macrofagica. I linfociti T reclutati nelle lesioni vasculitiche dei pazienti con arterite a cellule giganti producono prevalentemente IL-2 e IFNγ, ed è stato ipotizzato che quest'ultimo sia coinvolto nella progressione all'arterite conclamata.

Dati clinici e di laboratorio L'arterite a cellule giganti è caratterizzata clinicamente dal complesso rappresentato da febbre, anemia, aumento della VES e cefalea in pazienti con età superiore ai 50 anni. Altre manifestazioni sono malessere, affaticamento, anoressia, perdita di peso, sudorazione profusa e artralgie, oltre alla polimialgia reumatica associata.

Nei pazienti con interessamento dell'arteria temporale, il segno clinico più importante è rappresentato dalla cefalea, talora associato a un'arteria dolente, ispessita o nodulare, che nelle fasi iniziali della malattia conserva la pulsatilità ma che successivamente può occludersi. Possono essere presenti dolori nella regione del cuoio capelluto e claudicatio a carico della mandibola e della lingua. Una complicanza ben nota e particolarmente temuta dell'arterite a cellule giganti, soprattutto nei pazienti non trattati, è rappresentata da un interessamento oculare dovuto innanzitutto a neurite ischemica del nervo ottico. Questa può causare importanti problemi di vista e, in alcuni casi, perfino cecità improvvisa. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti lamenta cefalea e disturbi oculari prima della perdita del visus. Il precoce riconoscimento di tali sintomi e la conseguente applicazione degli opportuni provvedimenti terapeutici (vedi oltre) possono prevenire l'insorgenza delle complicanze sopra menzionate. Sono stati descritti casi di claudicatio degli arti inferiori, ictus, infarto del miocardio e infarto viscerale. È importante sottolineare che l'arterite a cellule giganti si associa a un rischio marcatamente aumentato di aneurisma dell'aorta, il quale solitamente è una complicanza tardiva e può portare a dissezione e a morte.

I dati di laboratorio caratteristici, oltre alla VES elevata, comprendono un'anemia normocromica o lievemente ipocromica. Sono comuni alterazioni della funzionalità epatica, soprattutto sotto forma di aumenti dei livelli di fosfatasi alcalina. Sono stati descritti livelli elevati di IgG e complemento. Non vi è aumento dei livelli degli enzimi indicativi di danno muscolare, come per esempio la creatininchinasi sierica.

Diagnosi La diagnosi di arterite temporale e delle sindromi clinico-patologiche associate si basa sulla dimostrazione del quadro clinico costituito da febbre, anemia e aumento della VES, con o senza i sintomi della polimialgia reumatica in soggetti con età superiore a 50 anni. La diagnosi viene confermata dall'esame bioptico dell'arteria temporale. Poiché l'interessamento dei vasi può essere segmentario, la probabilità di un risultato positivo aumenta ottenendo un segmento bioptico di 3-5 cm ed eseguendo sezioni seriate del materiale bioptico. È stato segnalato che l'ecografia dell'arteria temporale può essere utile ai fini diagnostici. In presenza di segni e sintomi oculari si deve procedere al più presto alla biopsia dell'arteria temporale; in questa circostanza non si deve attendere il referto bioptico per iniziare la terapia. A questo proposito, è stato segnalato che le biopsie delle arterie temporali possono mostrare persistenza di segni di vasculite anche dopo 14 giorni o più di dall'inizio della terapia con glucocorticoidi. Una netta risposta clinica a un ciclo di terapia steroidea può avvalorare ulteriormente la diagnosi.

La polimialgia reumatica isolata viene diagnosticata clinicamente per la presenza dei tipici sintomi di rigidità, dolenzia e dolore ai muscoli dei cingoli scapolare e pelvico, con aumento della VES, assenza delle caratteristiche cliniche dell'arterite a cellule giganti e pronta risposta terapeutica al prednisone a basse dosi.

ARTERITE A CELLULE GIGANTI E POLIMIALGIA REUMATICA

La mortalità correlata alla malattia è molto bassa, con decesso derivante da eventi cerebrovascolari, infarto miocardico e rottura di aneurisma aortico.

Gli obiettivi della terapia, per quanto concerne l'arterite a cellule giganti, consistono nel ridurre la sintomatologia e soprattutto nel prevenire la perdita del visus. L'arterite a cellule giganti e i sintomi associati sono particolarmente sensibili alla terapia steroidea. Il trattamento deve essere iniziato con prednisone alla dose di 40-60 mg/die per circa un mese, con successiva riduzione progressiva del dosaggio. In presenza di segni clinici oculari, è importante che la terapia sia iniziata o aggiustata con la principale finalità di ottenere il controllo della sintomatologia oculare. Sebbene la durata ottimale della terapia corticosteroidea non sia stata stabilita, dall'esperienza accumulata finora sembra che il paziente debba essere trattato per almeno 2 anni. Nel 60-85% dei pazienti con arterite a cellule giganti si osserva una recidiva sintomatica durante la progressiva riduzione del dosaggio di prednisone; ciò richiede la somministrazione di dosi più alte. La VES può essere utilizzata come parametro di attività della malattia infiammatoria nel monitoraggio della terapia e nella verifica del programma di riduzione della stessa. Tuttavia, vi può essere un modesto aumento della VES quando si riduce il dosaggio del prednisone, dato questo che non riflette necessariamente un'esacerbazione dell'arterite, specie nei pazienti asintomatici. In queste circostanze, è necessario continuare la riduzione dei dosaggi con cautela. La tossicità da glucocorticoidi compare nel 35-65% dei pazienti ed è un'importante causa di morbilità. Poiché è stato osservato che l'acido acetilsalicilico riduce le complicanze ischemiche craniche dell'arterite a cellule giganti, dovrebbe essere somministrato in aggiunta ai glucocorticoidi qualora non vi siano controindicazioni. L'impiego settimanale di metotrexato come agente per ridurre il dosaggio corticosteroideo è stato studiato in due studi randomizzati controllati con placebo, che hanno però raggiunto conclusioni contrastanti.

I pazienti affetti da polimialgia reumatica isolata rispondono rapidamente al prednisone, che può essere inizialmente somministrato a un dosaggio più basso, pari a 10-20 mg/die. Come nell'arterite a cellule giganti, la VES è un indice utile per il monitoraggio e la riduzione della dose di prednisone. Durante la progressiva riduzione del dosaggio si manifesta una recidiva sintomatica nella maggioranza dei pazienti con polimialgia. In uno studio sul trattamento settimanale con metotrexato è stato osservato che la somministrazione di questo farmaco riduceva il dosaggio di prednisone, in media, di solo 1 mg e non attenuava gli effetti collaterali indotti dal prednisone.

ARTERITE DI TAKAYASU

Definizione L'*arterite di Takayasu* è una malattia infiammatoria stenosante delle arterie di medio e grosso calibro, in particolare dell'arco aortico e delle sue ramificazioni. Per questa ragione, essa viene denominata anche *sindrome dell'arco aortico*.

Incidenza e prevalenza L'arterite di Takayasu è una malattia rara, con un'incidenza annuale stimata di 1,2-2,6 casi per milione. Colpisce particolarmente le adolescenti e le donne giovani e può interessare tutte le razze senza risparmiare nessuna regione geografica, anche se è più frequente in Asia.

Anatomia patologica e patogenesi La malattia interessa le arterie di medio e grosso calibro con una netta predilezione per l'arco aortico e i suoi rami; può essere interessata anche l'arteria polmonare (Tab. 319-6). L'interessamento dei rami principali dell'aorta è assai più marcato nelle zone di ramificazione piuttosto che nei segmenti distali. La malattia è una panarterite con infiltrati infiammatori di cellule mononucleate e occasionali cellule giganti. Vi è una notevole proliferazione dell'intima con fibrosi, cicatrizzazione e vascolarizzazione della media e rottura e degenerazione della lamina elastica. Ne consegue un restringimento del lume vasale con o senza trombosi. L'interessamento dei vasa vasorum è frequente. Le modificazioni fisiopatologiche dei vari organi a valle riflettono la compromissione del flusso ematico attraverso i vasi interessati.

Si presume che nella patogenesi della malattia siano coinvolte alterazioni immunitarie, la cui natura non è tuttavia nota; come in molte altre sindromi vasculitiche, è stata dimostrata la presenza di immunocomplessi circolanti, ma il loro significato in termini patogenetici non è chiaro.

TABELLA 319-6 FREQUENZA DELLE ANOMALIE ARTERIOGRAFICHE E DELLE POSSIBILI MANIFESTAZIONI CLINICHE LEGATE ALL'INTERESSAMENTO ARTERIOSO NELL'ARTERITE DI TAKAYASU

Arteria	Percentuale di anomalie arteriografiche	Possibili manifestazioni cliniche
Succlavia	93	Claudicatio dell'arto superiore, fenomeno di Raynaud
Carotide comune	58	Disturbi del visus, sincope, attacchi ischemici transitori, ictus
Aorta addominale[a]	47	Dolore addominale, nausea, vomito
Renale	38	Ipertensione, insufficienza renale
Arco dell'aorta o radice aortica	35	Insufficienza aortica, insufficienza cardiaca congestizia
Vertebrale	35	Disturbi del visus, vertigini
Tripode celiaco[a]	18	Dolore addominale, nausea, vomito
Mesenterica superiore[a]	18	Dolore addominale, nausea, vomito
Iliaca	17	Claudicatio dell'arto inferiore
Polmonare	10-40	Dolore toracico atipico, dispnea
Coronaria	<10	Dolore toracico, infarto del miocardio

[a] Le lesioni arteriografiche in queste sedi sono generalmente asintomatiche, ma possono causare i sintomi riportati.
Fonte: Kerr et al.

Dati clinici e di laboratorio L'arterite di Takayasu è una malattia sistemica con segni clinici generalizzati e sintomi vascolari. La sintomatologia sistemica comprende malessere, febbre, sudorazione notturna, artralgie, anoressia e perdita di peso, che possono insorgere anche molti mesi prima che si renda evidente l'interessamento vascolare. Tali sintomi possono associarsi a quelli di compromissione vascolare e ischemia d'organo. I polsi dei vasi interessati sono in genere assenti, particolarmente a livello dell'arteria succlavia. La frequenza delle anomalie arteriografiche e delle possibili manifestazioni cliniche è riportata nella tabella 319-6. Una percentuale di soggetti variabile tra il 32 e il 93% è affetta da ipertensione, che contribuisce al progredire delle alterazioni renali, cardiache e cerebrali.

I dati di laboratorio caratteristici sono rappresentati da VES elevata, modesta anemia e aumento dei livelli delle immunoglobuline sieriche.

Diagnosi L'arterite di Takayasu deve essere sospettata soprattutto nei casi di donne giovani che presentano diminuzione o assenza dei polsi periferici, discrepanze di pressione arteriosa e soffi arteriosi. La diagnosi viene confermata dal tipico quadro angiografico che consiste in pareti vascolari irregolari, stenosi e dilatazioni post-stenotiche, formazione di aneurismi, occlusioni e presenza di circoli collaterali. Si dovrebbe eseguire un'arteriografia aortica completa con contrasto introdotto mediante catetere, oppure un'angio-RM, al fine di determinare con precisione la distribuzione e l'entità della patologia arteriosa. La dimostrazione istologica di lesioni di natura infiammatoria del vaso rappresenta un'ulteriore conferma diagnostica, anche se raramente è possibile ottenere materiale utilizzabile per l'esame istologico.

T ARTERITE DI TAKAYASU

La prognosi a lungo termine dei pazienti con arterite di Takayasu è variabile nei diversi studi. Sebbene due studi statunitensi riportino una sopravvivenza media pari o superiore al 94%, altri dati indicano una mortalità tra lo 0 e il 35% a 5 anni. La morte correlata alla malattia avviene più frequentemente per scompenso cardiaco congestizio, ictus, infarto miocardico, rottura di aneurisma o insufficienza renale. Anche quando si manifesta in forma non grave, la malattia di Takayasu è associata a un'elevata morbilità. Il decorso della malattia è variabile e, sebbene siano possibili remissioni spontanee, l'arterite di Takayasu è, di norma, una patologia cronica con riaccensioni periodiche. Sebbene la terapia con prednisone alla dose di 40-60 mg/die riduca la sintomatologia, non vi sono prove certe che tale trattamento prolunghi la sopravvivenza. La combinazione di terapia steroidea per i segni e i sintomi acuti e di un aggressivo approccio chirurgico o angioplastico sui vasi stenotici ha migliorato in modo rilevante la sopravvivenza e abbassato la morbilità. In questo modo si riduce infatti il rischio di ictus, si corregge l'ipertensione dovuta alla stenosi dell'arteria renale e si induce un miglioramento del flusso ematico ai visceri e agli arti ischemici. Tuttavia il trattamento chirurgico deve essere perseguito solo quando il processo infiammatorio è controllato dai farmaci, a meno che non vi siano elementi clinici che lo impongano. In alcuni soggetti refrattari ai glucocorticoidi, o in cui sia impossibile ridurne il dosaggio, il metotrexato a dosi fino a 25 mg alla settimana ha fornito risultati incoraggianti.

PORPORA DI SCHÖNLEIN-HENOCH

Definizione La *porpora di Schönlein-Henoch*, nota anche con il termine di *porpora anafilattoide*, è una ben definita vasculite sistemica che interessa i piccoli vasi, caratterizzata da porpora palpabile (localizzata prevalentemente a livello dei glutei e degli arti inferiori), artralgie, segni di impegno gastrointestinale e glomerulonefrite.

Incidenza e prevalenza La malattia si osserva solitamente nei bambini (più frequentemente tra i 4 e i 7 anni), ma può verificarsi anche nei neonati e negli adulti. Non è una malattia rara: uno studio epidemiologico in un ospedale pediatrico ha rilevato un'incidenza di 5-24 casi per anno. Il rapporto maschi-femmine è 1,5:1. La malattia sembra avere un andamento stagionale, con picco di incidenza in primavera.

Anatomia patologica e patogenesi La porpora di Schönlein-Henoch sembra riconoscere una patogenesi da deposizione di immunocomplessi. Numerosi fattori sono stati implicati nella patogenesi: infezioni delle prime vie aeree, farmaci, alcuni alimenti, punture di insetto e immunizzazioni. Negli immunocomplessi e nei campioni bioptici renali di questi pazienti si riscontrano più frequentemente anticorpi della classe IgA.

Dati clinici e di laboratorio La tipica porpora palpabile si riscontra virtualmente in tutti i pazienti. Il coinvolgimento articolare si manifesta solitamente con artralgie in assenza di una vera artrite. L'interessamento gastrointestinale, che si osserva in circa il 70% dei bambini, è caratterizzato da coliche addominali associate generalmente a nausea, vomito, diarrea o stipsi, con frequente emissione di feci mucosanguinolente; raramente si può presentare un'intussescezione intestinale. L'interessamento renale è presente nel 10-50% dei pazienti ed è in genere caratterizzato da una modesta glomerulonefrite, con proteinuria, ematuria microscopica e cilindri eritrocitari nella maggioranza dei pazienti (vedi Cap. 277); la maggior parte dei pazienti guarisce spontaneamente senza bisogno di terapia. Raramente si sviluppa una glomerulonefrite rapidamente progressiva. Negli adulti, i sintomi di esordio sono più frequentemente a carico della cute e delle articolazioni, mentre più raramente sono a carico dell'intestino. Sebbene alcuni studi abbiano osservato che la malattia renale sia più frequente e più grave negli adulti, tali osservazioni non si sono dimostrate sempre valide. Tuttavia, negli adulti la nefropatia può avere un decorso più insidioso e richiede pertanto controlli più frequenti. Nei soggetti adulti può verificarsi un interessamento cardiaco, che è invece raro nei bambini.

Le analisi di laboratorio evidenziano generalmente una lieve leucocitosi, un normale numero di piastrine e, occasionalmente, eosinofilia. La complementemia è normale e in metà dei pazienti è presente un incremento delle IgA.

Diagnosi La diagnosi di porpora di Schönlein-Henoch si basa sui segni e sui sintomi clinici. La biopsia cutanea può essere utile nel confermare, mediante immunofluorescenza, la vasculite leucocitoclastica con depositi di IgA e C3. La biopsia renale è raramente necessaria per la diagnosi, ma può fornire importanti informazioni prognostiche in alcuni pazienti.

T PORPORA DI SCHÖNLEIN-HENOCH

La prognosi della porpora di Schönlein-Henoch è favorevole. La mortalità è molto bassa e soltanto nell'1-5% dei bambini la malattia progredisce verso l'insufficienza renale terminale. Gran parte dei pazienti guarisce spontaneamente e talvolta non è necessario intraprendere alcuna terapia. Il trattamento è identico nei bambini e negli adulti. Nei casi in cui si rende necessario il ricorso alla terapia steroidea, l'uso di prednisone alla dose di 1 mg/kg/die, con graduale riduzione del dosaggio in funzione della risposta clinica, si è dimostrato utile nella riduzione dell'edema, delle artralgie e dei dolori addominali. I glucocorticoidi, tuttavia, non sembrano essere efficaci nel trattamento della porpora e della nefropatia, né riducono la durata della malattia o il rischio di recidive. È stato segnalato che alcuni pazienti con glomerulonefrite rapidamente progressiva rispondono alla terapia con plasmaferesi associata a farmaci citotossici. Recidive sono state osservate nel 10-40% dei pazienti.

VASCULITE CUTANEA IDIOPATICA

Definizione Il termine *vasculite cutanea* si può più ampiamente definire come un'infiammazione dei vasi sanguigni del derma. A causa della sua eterogeneità, la vasculite cutanea è stata descritta con un'ampia varietà di termini, tra cui *vasculite da ipersensibilità* e *angioite leucocitoclastica cutanea*. Tuttavia, la vasculite cutanea non è un'entità nosologica specifica, ben-

sì una manifestazione clinica che può essere osservata in numerose altre patologie. In più del 70% dei casi la vasculite cutanea si presenta come parte del quadro clinico di una vasculite primitiva sistemica, oppure come vasculite secondaria a un agente inducente o a una patologia sottostante (vedi oltre, "Vasculiti secondarie"). Nel restante 30% dei casi la vasculite cutanea è idiopatica.

Incidenza e prevalenza La vasculite cutanea rappresenta la vasculite più comunemente osservata nella pratica clinica. L'incidenza precisa di questa malattia non è ancora stata determinata a causa della sua tendenza a essere associata ad altre condizioni morbose e dell'estrema variabilità del decorso clinico.

Anatomia patologica e patogenesi La tipica caratteristica istopatologica della vasculite cutanea è la presenza di vasculite dei piccoli vasi. Le venule postcapillari sono quelle più comunemente coinvolte; i capillari e le arteriole possono essere interessati, ma meno frequentemente. La vasculite è caratterizzata dalla presenza di *leucocitoclasia*, termine che si riferisce ai frammenti nucleari provenienti dai neutrofili che hanno infiltrato la parete vasale o si sono localizzati attorno a essa durante la fase acuta di malattia. Nella fase subacuta o cronica, invece, predominano gli infiltrati di cellule mononucleate e, in alcuni sottotipi, di eosinofili. Spesso si osserva uno stravaso di eritrociti dai vasi interessati, che è alla base della porpora palpabile.

Dati clinici e di laboratorio La caratteristica della vasculite cutanea idiopatica è la predominanza del coinvolgimento cutaneo. Le lesioni cutanee possono assumere il tipico aspetto della porpora palpabile; tuttavia, possono essere presenti altre manifestazione di natura vasculitica come macule, papule, vescicole, bolle, noduli sottocutanei, ulcere e orticaria cronica o ricorrente. Le lesioni cutanee possono essere pruriginose e talvolta dolorose, con sensazione di bruciore e di formicolio. A causa delle diverse pressioni idrostatiche sulle venule postcapillari, le lesioni interessano generalmente le estremità degli arti inferiori nei pazienti deambulanti e la zona sacrale in quelli costretti a letto. L'edema può accompagnare alcune lesioni e in corrispondenza di lesioni croniche o ricorrenti si osserva iperpigmentazione.

Non esistono test specifici di laboratorio per la diagnosi di vasculite cutanea idiopatica. Generalmente si osservano una modesta leucocitosi (con o senza eosinofilia) e un aumento della VES. Le indagini di laboratorio dovrebbero essere indirizzate verso l'identificazione di un'eventuale patologia sottostante o di una vasculite sistemica.

Diagnosi La diagnosi di vasculite cutanea si basa sulla dimostrazione della vasculite nel materiale bioptico. Un importante elemento della diagnosi è la ricerca della causa della vasculite, per esempio un agente esogeno come un farmaco o un'infezione, o una condizione endogena come una malattia sottostante (Fig. 319-1). È necessario, inoltre, condurre un accurato esame obiettivo che, unitamente agli esami di laboratorio, dovrà essere mirato all'esclusione di possibili vasculiti sistemiche. Questo approccio va iniziato con le metodiche diagnostiche meno invasive e, se indicato dal quadro clinico, dovrebbe essere completato con tecniche più invasive.

T VASCULITE CUTANEA IDIOPATICA

Quando si individua un possibile stimolo antigenico esogeno come agente scatenante, esso dovrebbe essere eliminato; nel caso di infezioni batteriche, dovrebbe essere instaurata un'adeguata terapia antibiotica. Se la vasculite è associata a un'altra malattia, il trattamento di quest'ultima generalmente porta al miglioramento del quadro cutaneo. Se la malattia tende a risolversi spontaneamente, non è necessario instaurare alcun trattamento, se non di tipo sintomatico. Quando la malattia persiste ma non si identifica un agente scatenante né si rileva un'associazione con un'altra malattia o con una vasculite sistemica, la decisione di instaurare un trattamento dovrebbe basarsi sulla valutazione del rapporto tra la gravità dei sintomi da un lato e i rischi connessi alla terapia dall'altro. Alcuni casi di vasculite cutanea idiopatica si risolvono spontaneamente, mentre altri vanno incontro a periodiche remissioni e ricadute. Nei pazienti con vasculite persistente, sono stati tentati vari protocolli terapeutici con risultati variabili; in generale, la terapia della vasculite cutanea idiopatica non raggiunge risultati soddisfacenti. Fortunatamente, la malattia è generalmente limitata alla cute e tale scarsa risposta alla terapia, normalmente, non comporta pericolo di vita per il paziente. Per la terapia della vasculite cutanea idiopatica sono spesso utilizzati i glucocorticoidi; il trattamento è di solito costituito da prednisone (1 mg/kg al giorno), con rapida riduzione della dose appena possibile, fino all'interruzione o a una terapia a giorni alterni seguita dalla sospensione. In casi refrattari può essere indicato un tentativo con agenti citotossici. I pazienti con vasculite cronica di alcune isolate venule cutanee raramente rispondono alla terapia, indipendentemente dal protocollo terapeutico, e gli agenti citotossici dovrebbero essere utilizzati solo in ultima istanza in questi pazienti. In casi singoli è stato riportato l'impiego di metotrexato e azatioprina. Sebbene la ciclofosfamide sia la terapia più efficace nelle vasculiti sistemiche, non dovrebbe essere utilizzata nei pazienti con vasculite cutanea idiopatica, a causa della potenziale tossicità. Altri agenti che hanno ottenuto un certo successo in casi isolati sono il dapsone, la colchicina e i farmaci antinfiammatori non steroidei.

CRIOGLOBULINEMIA MISTA ESSENZIALE

Definizione Le crioglobuline sono immunoglobuline monoclonali o policlonali che precipitano a freddo. La crioglobulinemia può essere associata a vasculiti sistemiche caratterizzate da porpora palpabile, artralgie, astenia, neuropatia e glomerulonefrite. Tali manifestazioni si possono osservare in altre condizioni cliniche quali mieloma multiplo, patologie linfoproliferative, malattie del connettivo, infezioni ed epatopatie, ma in molti casi sono idiopatiche. L'assenza apparente di una patologia sottostante e la presenza di crioprecipitato contenente immunoglobuline oligoclonali/policlonali definivano un'entità nosologica chiamata *crioglobulinemia mista essenziale*. Dopo la scoperta del virus dell'epatite C, si è stabilito che nella maggioranza dei pazienti la crioglobulinemia mista essenziale è correlata a una risposta immune aberrante all'infezione cronica da virus dell'epatite C.

Incidenza e prevalenza L'incidenza e la prevalenza della crioglobulinemia mista essenziale non sono ancora state stabilite. È stato stimato, tuttavia, che circa il 5% dei pazienti affetti da epatite cronica C svilupperà la sindrome da crioglobulinemia mista essenziale.

Anatomia patologica e patogenesi Le biopsie cutanee nella crioglobulinemia mista essenziale mostrano un infiltrato infiammatorio che circonda e comprende le pareti dei vasi sanguigni, con necrosi fibrinoide, iperplasia delle cellule endoteliali ed emorragia. Sono comuni i depositi di immunoglobuline e complemento. Anomalie della cute non coinvolta comprendono alterazioni della membrana basale e la presenza di depositi nelle pareti vascolari. La glomerulonefrite membrano-proliferativa è responsabile dell'80% di tutte le lesioni renali nella crioglobulinemia mista essenziale.

L'associazione tra epatite C e crioglobulinemia mista essenziale è avvalorata dall'alta frequenza di infezioni da virus dell'epatite C documentate, dalla presenza dell'RNA del virus dell'epatite C e di anticorpi anti-virus dell'epatite C nei crioprecipitati sierici, dall'evidenza di antigeni dell'epatite C nelle lesioni vasculitiche cutanee e dall'efficacia della terapia antivirale sulla patologia (vedi oltre). Evidenze recenti suggeriscono che, nella maggior parte dei casi, la crioglobulinemia mista essenziale insorge quando un'aberrante risposta immunitaria al virus dell'epatite C porta alla formazione di immunocomplessi formati da antigeni dell'epatite C, IgG policlonali specifiche per il virus dell'epatite C e fattore reumatoide IgM monoclonale. Il deposito di tali immunocomplessi nella parete dei vasi innesca una cascata infiammatoria che esita nella sindrome clinica della crioglobulinemia mista essenziale.

Dati clinici e di laboratorio La crioglobulinemia mista essenziale si manifesta più comunemente con vasculite cutanea, artrite, neuropatia periferica e glomerulonefrite. La patologia renale si sviluppa nel 10-30% dei pazienti. Raramente si osservano manifestazioni tali da mettere in pericolo la vita, quali glomerulonefrite rapidamente progressiva o vasculite del SNC, del tratto gastrointestinale o del cuore.

La presenza di crioprecipitati circolanti è il reperto fondamentale nella crioglobulinemia mista essenziale. Il fattore reumatoide è positivo nella quasi totalità dei casi e può indurre a sospettare la patologia quando le crioglobuline sono negative. Nei pazienti si osserva ipocomplementemia nel 90% dei casi e frequentemente un aumento della VES e anemia. Tutti i pazienti devono essere indagati per l'infezione da virus dell'epatite C, con la ricerca di anticorpi anti-virus dell'epatite C e dell'RNA virale.

T CRIOGLOBULINEMIA MISTA ESSENZIALE

La mortalità per crioglobulinemia mista essenziale in fase acuta è rara, ma la presenza di glomerulonefrite è un elemento prognostico negativo per il decorso

della malattia. Il 15% dei casi progredisce verso una nefropatia terminale, con il 40% dei pazienti che presenta poi patologia cardiovascolare fatale, infezioni o insufficienza epatica. Come descritto in precedenza, la maggior parte dei casi è associata all'epatite C. In questi pazienti il trattamento con ribavirina e INFα (vedi Cap. 298) può fornire risultati positivi; il miglioramento clinico in seguito alla terapia antivirale è dipendente dalla risposta virale al trattamento. I pazienti che eliminano il virus dell'epatite C dal sangue presenta no un miglioramento obiettivo della vasculite, corrispondente a una riduzione in circolo del livello di crioglobuline, IgM e fattore reumatoide. Tuttavia, buona parte dei pazienti con epatite C non risponde a tale terapia e la vasculite ricade tipicamente con il nuovo aumento della viremia. Sebbene si rilevi un miglioramento transitorio con la terapia corticosteroidea, una risposta completa si osserva solo nel 7% dei pazienti. In casi singoli sono stati utilizzati la plasmaferesi e i farmaci citotossici, ma i benefici di tali regimi non sono stati confermati e l'utilizzo di queste terapie comporta un certo rischio.

SINDROME DI BEHÇET

La *sindrome di Behçet* è un'entità clinico-patologica caratterizzata da episodi recidivanti di ulcerazioni della mucosa orale e genitale, irite e lesioni cutanee. Il processo patologico di base consiste in una venulite leucocitoclastica, anche se possono essere coinvolti vasi di vario calibro in qualsiasi organo. **Questa affezione è descritta in dettaglio nel capitolo 320.**

VASCULITE ISOLATA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

La *vasculite isolata del sistema nervoso centrale*, detta anche angioite primitiva del SNC, è un'entità clinico-patologica poco comune, caratterizzata dalla presenza di vasculite limitata ai vasi del SNC, senza apparente interessamento sistemico. Anche se i vasi più colpiti sono le arteriole, possono essere interessati i vasi di ogni calibro. Il processo infiammatorio è caratterizzato dalla presenza di infiltrati mononucleati, con o senza formazione di granulomi.

I pazienti possono accusare cefalea grave, alterazione della funzione psichica e difetti neurologici focali. Sono in genere assenti sintomi sistemici. In relazione all'estensione dell'interessamento vascolare, possono insorgere gravi alterazioni neurologiche. La diagnosi può essere suggerita dalla presenza di anomalie alla RM cerebrale o alla puntura lombare e/o dalla dimostrazione di alterazioni vascolari caratteristiche all'arteriografia (Fig. 319-4), ma viene confermata dalla biopsia del parenchima cerebrale e delle leptomeningi. Se non viene eseguita una biopsia cerebrale, deve essere posta attenzione a non interpretare come vasculite anomalie angiografiche che potrebbero invece essere dovute a cause differenti. La diagnosi differenziale deve essere posta con infezioni, aterosclerosi, emboli, malattie del tessuto connettivo, sarcoidosi, neoplasie, vasospasmo e malattie associate a farmaci. La prognosi della malattia è sfavorevole; tuttavia, alcuni dati indicano che la terapia corticosteroidea, da sola o associata a ciclofosfamide, somministrata come descritto in precedenza, è in grado di indurre remissioni cliniche prolungate in una piccola percentuale di pazienti.

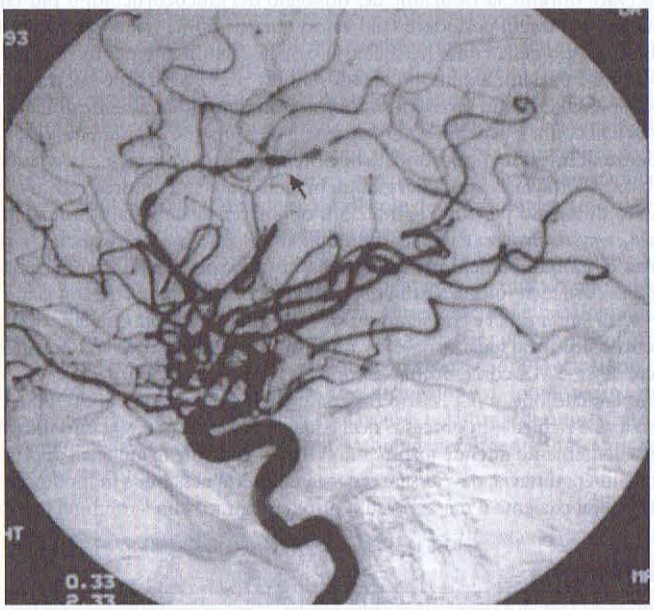


FIGURA 319-4 Angiografia cerebrale di un uomo di 32 anni affetto da vasculite del sistema nervoso centrale. Si osservano le immagini a corona di rosario (*freccia*) tipiche della vasculite.

SINDROME DI COGAN

La *sindrome di Cogan* è una malattia caratterizzata da cheratite interstiziale e sintomi vestibolari e uditivi. Può associarsi a una vasculite sistemica, in particolare un'aortite con coinvolgimento della valvola aortica. I glucocorticoidi sono il caposaldo della terapia. L'inizio precoce del trattamento, appena dopo l'esordio della perdita dell'udito, aumenta le probabilità di un'evoluzione favorevole della malattia.

MALATTIA DI KAWASAKI

La *malattia di Kawasaki*, anche detta *sindrome mucocutanea linfonodale*, è una malattia sistemica acuta dell'infanzia che si manifesta con febbre. In circa l'80% dei casi si presenta entro i 5 anni, con picco di incidenza intorno ai 2 anni. È caratterizzata da adenite cervicale non purulenta e alterazioni a carico di cute e mucose, quali edema, infiammazione congiuntivale, eritema palmare, del cavo orale e delle labbra e desquamazione della cute della punta delle dita. Benché sia in genere benigna e a risoluzione spontanea, la malattia può associarsi allo sviluppo di aneurismi delle arterie coronarie approssimativamente nel 25% dei casi, con un tasso complessivo di mortalità dello 0,5-2,8%. Queste complicanze insorgono in genere tra la terza e la quarta settimana di malattia, durante il periodo di convalescenza. In quasi tutti i casi fatali, all'autopsia è stata rilevata una vasculite delle coronarie. Vi è una tipica proliferazione dell'intima con infiltrazione della parete vascolare da parte di cellule mononucleate. Lungo le arterie si possono osservare aneurismi "a grani" e trombosi. Altre manifestazioni della sindrome sono rappresentate da pericardite, miocardite, ischemia e infarto del miocardio e cardiomegalia.

Se si escludono i pazienti che sviluppano complicanze fatali (fino al 2,8%), la prognosi della malattia è eccellente. Le γ-globuline ad alte dosi per via endovenosa (2 g/kg in infusione singola nelle 10 ore), associate ad acido acetilsalicilico (100 mg/kg/die per 14 giorni, seguiti da 3-5 mg/kg/die per alcune settimane), si sono dimostrate efficaci nel ridurre l'insorgenza di alterazioni delle arterie coronarie se somministrate precocemente.

SINDROMI POLIANGIOITICHE DA SOVRAPPOSIZIONE

Alcuni pazienti con vasculite sistemica presentano caratteristiche clinico-patologiche che non rientrano precisamente in nessuna delle malattie specifiche, ma mostrano caratteristiche sovrapposte di diverse vasculiti (*overlap syndromes*). Una vasculite sistemica attiva di questo tipo presenta lo stesso potenziale di danno d'organo irreversibile delle sindromi definite nella tabella 319-1. Per questi pazienti le considerazioni terapeutiche e diagnostiche, così come la prognosi, dipendono dalla sede e dalla gravità della vasculite attiva. I pazienti con vasculite che potrebbe causare danno d'organo irreversibile dovrebbero essere trattati come descritto nel paragrafo sulla terapia della granulomatosi di Wegener (vedi sopra).

VASCULITI SECONDARIE

VASCULITE FARMACO-INDOTTA

La vasculite associata alle reazioni da farmaci di solito si presenta sotto forma di porpora palpabile che può essere generalizzata o localizzata alle estremità inferiori o ad altre aree declivi. Tuttavia, è possibile osservare anche lesioni orticarioidi, ulcere e vescicole emorragiche (vedi Cap. 56). I segni e i sintomi possono essere limitati alla cute, oppure si possono osservare manifestazioni cliniche sistemiche come febbre, senso di malessere e poliartralgie. La cute è l'organo prevalentemente interessato, ma una reazione ai farmaci può determinare anche una vasculite sistemica. Tra i farmaci responsabili dell'insorgenza di vasculiti vanno ricordati l'allopurinolo, i diuretici tiazidici, i sulfamidici, la fenitoina e la penicillina (vedi Cap. 56).

È stato osservato che numerosi farmaci possono determinare vasculiti associate a positività degli ANCA anti-mieloperossidasi; tra questi farmaci, le evidenze maggiori esistono per idralazina e propiltiouracile. Le manifestazioni cliniche delle vasculiti ANCA-positive indotte da farmaci possono variare da lesioni cutanee, a glomerulonefrite, a emorragie polmonari. La terapia, una volta sospeso il farmaco, deve essere commisurata alla gravità della vasculite stessa; pazienti con vasculite dei piccoli vasi in immediato pericolo di vita devono essere trattati fin dall'inizio con glucocorticoidi e

ciclofosfamide, come indicato nella granulomatosi di Wegener. Una volta osservato un miglioramento clinico, si può considerare di ridurre il dosaggio di questi farmaci in modo relativamente più rapido.

MALATTIA DA SIERO E REAZIONI ANALOGHE

Queste reazioni sono caratterizzate dalla comparsa di febbre, orticaria, poliartralgie e linfoadenopatia a distanza di 7-10 giorni dalla prima (o di 2-4 giorni dalla seconda) esposizione a proteine eterologhe (malattia da siero classica) o a farmaci non proteici come la penicillina o i sulfamidici (reazione simil-malattia da siero). La maggior parte delle manifestazioni descritte non è legata alla vasculite; tuttavia, alcuni pazienti possono talvolta presentare una venulite cutanea tipica che può evolvere, seppur raramente, in una vasculite sistemica.

VASCULITI ASSOCIATE AD ALTRE MALATTIE

Alcune *infezioni* possono essere associate a un processo infiammatorio dei vasi; le rickettsie, per esempio, hanno la capacità di invadere e di proliferare all'interno delle cellule endoteliali dei piccoli vasi sanguigni e sono in grado di determinare una vasculite (vedi Cap. 167). Inoltre, la risposta infiammatoria che si sviluppa attorno ai vasi in alcune malattie sistemiche causate da miceti, come l'istoplasmosi (vedi Cap. 192), può simulare un processo vasculitico primitivo. Una vasculite leucocitoclastica, che coinvolge prevalentemente la cute e occasionalmente altri organi, può presentarsi come componente minore in altre infezioni. Queste ultime comprendono l'*endocardite batterica subacuta*, l'*infezione da virus di Epstein-Barr*, l'*infezione da HIV* e molte altre infezioni.

La vasculite può comparire in associazione con *neoplasie*, in particolare quelle di origine linfoide o reticoloendoteliale. La manifestazione più comune è una venulite leucocitoclastica limitata alla cute; tuttavia, si può osservare anche una vasculite sistemica diffusa. È importante notare l'associazione tra *leucemia a cellule capellute* (vedi Cap. 105) e PAN.

Numerose *malattie del tessuto connettivo* danno luogo a vasculite come manifestazione secondaria del processo patologico primitivo. Prime tra queste sono il *lupus eritematoso sistemico* (vedi Cap. 313), l'*artrite reumatoide* (vedi Cap. 314), la *miosite infiammatoria* (vedi Cap. 383), la *policondrite ricorrente* (vedi Cap. 321) e la *sindrome di Sjögren* (vedi Cap. 317). La forma di vasculite più comune in queste patologie è la venulite dei piccoli vasi limitata alla cute. Tuttavia, alcuni pazienti possono sviluppare una vasculite sistemica necrotizzante fulminante.

Altre vasculiti secondarie sono state osservate in seguito a *colite ulcerosa*, *deficit congenito di varie componenti del complemento*, *fibrosi retroperitoneale*, *cirrosi biliare primitiva*, *deficit di α_1-antitripsina* e *chirurgia per bypass intestinale*.

PRINCIPI DI TRATTAMENTO

Una volta stabilita la diagnosi di vasculite, deve essere decisa la strategia terapeutica da seguire (Fig. 319-1). Le sindromi vasculitiche costituiscono un ampio spettro di malattie con diversa gravità. In considerazione dei potenziali effetti collaterali di alcuni regimi terapeutici, il rapporto rischi/benefici di ogni trattamento deve essere valutato attentamente. Gli schemi terapeutici specifici per le varie sindromi vasculitiche sono stati descritti nei rispettivi paragrafi; in questa sede verranno esposte alcune considerazioni generali sui principi che devono guidare l'approccio terapeutico. Da un lato vi sono i glucocorticoidi e/o la terapia citotossica, che dovrebbero essere utilizzati immediatamente nelle forme nelle quali si ha evidenza certa di un interessamento d'organo irreversibile associato a morbilità e mortalità elevate. La granulomatosi di Wegener rappresenta il prototipo della vasculite sistemica grave che richiede questo tipo di approccio (vedi sopra). D'altra parte, il trattamento aggressivo dovrebbe essere evitato, se possibile, in quelle manifestazioni vasculitiche che raramente sfociano in un interessamento d'organo irreversibile e che, peraltro, di solito rispondono in modo insoddisfacente a questo regime terapeutico. Per esempio, i pazienti con vasculite cutanea idiopatica isolata generalmente guariscono spontaneamente con un trattamento sintomatico e raramente traggono giovamento da un trattamento con cicli prolungati di glucocorticoidi. Gli agenti citotossici non si sono dimostrati efficaci in queste forme; inoltre, i loro effetti collaterali generalmente tendono a superare l'eventuale beneficio. Nelle vasculiti sistemiche non ben caratterizzate o per le quali non è definito un protocollo terapeutico, si deve iniziare con i glucocorticoidi. I farmaci citotossici devono essere introdotti solo quando i glucocorticoidi non inducono o non mantengono la remissione, oppure raggiungono questo obiettivo a costo di un dosaggio gravato da una pesante tossicità. Una volta raggiunta la remissione, si deve nuovamente tentare di ridurre il dosaggio passando alla somministrazione a giorni alterni fino alla sospensione, non appena possibile. Quando si utilizzano terapie citotossiche, la scelta dovrebbe basarsi su dati disponibili a supporto della sua efficacia in quella determinata patologia, sulla gravità del coinvolgimento d'organo e sulla tossicità della terapia stessa.

TABELLA 319-7 PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI DEI FARMACI PIÙ FREQUENTEMENTE UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DELLE VASCULITI SISTEMICHE

Glucocorticoidi	
Osteoporosi	Aspetto cushingoide
Cataratta	Ritardo di crescita nei bambini
Glaucoma	Ipertensione
Diabete mellito	Necrosi asettica dell'osso
Alterazioni elettrolitiche	Miopatia
Alterazioni metaboliche	Alterazioni dell'umore
Soppressione della risposta immunitaria e infiammatoria con conseguenti possibili infezioni opportunistiche	Psicosi
	Pseudotumor cerebri
	Ulcera peptica
	Pancreatite
Ciclofosfamide	
Soppressione del midollo osseo	Ipogammaglobulinemia
Cistite	Fibrosi polmonare
Carcinoma vescicale	Mielodisplasia
Soppressione gonadica	Oncogenesi
Intolleranza gastroenterica	Teratogenicità
	Infezioni opportunistiche
Metotrexato	
Intolleranza gastroenterica	Polmonite
Stomatite	Teratogenicità
Soppressione del midollo osseo	Infezioni opportunistiche
Epatotossicità (che può condurre a fibrosi e cirrosi)	

I medici devono essere pienamente consapevoli dei possibili effetti collaterali dei farmaci impiegati (Tab. 319-7). Molti degli effetti collaterali da glucocorticoidi possono essere notevolmente ridotti con il passaggio da un regime giornaliero a quello a giorni alterni. Quando la ciclofosfamide è somministrata cronicamente a dosi di 2 mg/kg/die per lungo tempo (da uno a molti anni), l'incidenza di cistite è almeno del 30% e quella di neoplasia vescicale è almeno del 6%. Il carcinoma della vescica può insorgere a distanza di diversi anni dalla sospensione della terapia con ciclofosfamide; pertanto, i controlli per tale possibile complicanza dovrebbero essere continuati indefinitamente qualora il paziente sia stato sottoposto a un trattamento prolungato con ciclofosfamide somministrata quotidianamente. Al fine di ridurre i danni vescicali, è utile istruire il paziente ad assumere la dose indicata di ciclofosfamide al mattino e a bere molti liquidi nel corso della giornata per mantenere le urine molto diluite. La comparsa di un'alopecia significativa è rara con i regimi terapeutici prolungati a basse dosi. Infertilità permanente si può osservare sia negli uomini sia nelle donne. La soppressione midollare è un importante effetto tossico della ciclofosfamide e si può osservare durante la riduzione del dosaggio dei glucocorticoidi o più tardi, anche dopo lunghi periodi in cui i valori ematochimici risultano normali. Il monitoraggio della conta leucocitaria ogni 1-2 settimane per tutto il periodo in cui i pazienti assumono ciclofosfamide può essere utile nel prevenire la citopenia. Quando i pazienti non assumono quotidianamente glucocorticoidi e la conta leucocitaria si mantiene generalmente sopra i 3000/μl, l'incidenza di infezioni opportunistiche potenzialmente mortali è estremamente bassa. Tuttavia, la conta dei globuli bianchi non è un fattore predittivo accurato di rischio per tutte le infezioni opportunistiche; infatti, infezioni da *Pneumocystis jiroveci* e da alcuni funghi si possono osservare anche in presenza di globuli bianchi nei limiti della norma, specialmente in pazienti in terapia corticosteroidea. Tutti i pazienti affetti da vasculite che non siano allergici ai sulfamidici e che siano sottoposti a una terapia giornaliera con glucocorticoidi in associazione con un farmaco citotossico dovrebbero assumere TMP-SMX come profilassi contro l'infezione da *P. jiroveci*.

In conclusione, è necessario ricordare che ogni paziente rappresenta una caso a sé e richiede un processo decisionale personalizzato. Quanto illustrato precedentemente intende fornire uno schema generale di guida all'approccio terapeutico; tuttavia, deve essere prevista una certa flessibilità in modo da fornire a ogni paziente il massimo supporto terapeutico con la minima tossicità.

BIBLIOGRAFIA

GUILLEVIN L et al: Microscopic polyangiitis. Clinical and laboratory findings in eighty-five patients. Arthritis Rheum 42:421, 1999

HOFFMAN GS, SPECKS U: Antineutrophil cytoplasmic antibodies. Arthritis Rheum 41:1521, 1998

—— et al: Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients. Ann Intern Med 116:488, 1992
JENNETTE JC et al: Nomenclature of systemic vasculitis. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 37:187, 1994
KERR G et al: Takayasu arteritis. Ann Intern Med 120:919, 1994
LANGFORD CA et al: Use of cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of autoimmune disease. Part 2: Inflammatory bowel disease, systemic vasculitis, and therapeutic toxicity. Ann Intern Med 129:49, 1998

320 Sindrome di Behçet

Haralampos M. Moutsopoulos

DEFINIZIONE, INCIDENZA E PREVALENZA

La sindrome di Behçet è una malattia sistemica che esordisce con ulcere ricorrenti del cavo orale e dei genitali, associate a interessamento oculare. La diagnosi è clinica e si basa su criteri concordati in sede internazionale (Tab. 320-1).

La sindrome interessa i giovani, maschi e femmine, originari delle regioni del Mediterraneo, del Medio ed Estremo Oriente, suggerendo un legame con l'antica Via della Seta. I due sessi sono colpiti in egual misura, ma nei maschi spesso la malattia è più grave. I neri si ammalano molto raramente.

PATOGENESI

L'eziologia e la patogenesi di questa sindrome rimangono oscure. La principale lesione anatomopatologica è la perivasculite sistemica, caratterizzata da infiltrazione precoce di neutrofili, edema endoteliale e necrosi fibrinoide. Oltre ai neutrofili, nell'infiltrato si osserva un aumento delle cellule Tγδ. Negli stadi avanzati della malattia sono presenti autoanticorpi circolanti diretti contro l'α-enolasi delle cellule endoteliali e *anticorpi anti-Saccharomyces cerevisiae* (ASCA, caratteristici della malattia di Crohn). Una tendenza alla formazione di trombi venosi è responsabile di molte delle conseguenze della sindrome di Behçet, benché non sia chiaro se sia dovuta a fattori trombofilici aggiuntivi, come una mutazione del fattore V di Leiden o ridotti livelli di proteina C attivata, oppure al processo infiammatorio vasculitico di per sé. Infine, le basi genetiche della sindrome di Behçet sono sottolineate dalla forte correlazione con l'alloantigene HLA-B5 (B51), presente quasi esclusivamente nelle zone della sopra citata Via della Seta, e dal fatto che circa un paziente su dieci ha un parente affetto dalla malattia.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La presenza di ulcere aftose ricorrenti è un requisito essenziale per porre la diagnosi. Le ulcere sono dolenti, superficiali o profonde, con base necrotica centrale giallastra, distribuite in maniera isolata o a grappolo e localizzate ovunque nella cavità orale. Le ulcere persistono per 1-2 settimane e guariscono senza lasciare cicatrici. Le ulcere genitali sono meno comuni ma più specifiche, non interessano il glande o l'uretra e inducono lesioni scrotali.

L'interessamento della cute è caratterizzato da follicolite, eritema nodoso ed esantema di tipo acneiforme e, più raramente, dalla presenza di vasculite. Un'aspecifica reattività cutanea di tipo infiammatorio in seguito a un graffio o all'iniezione intradermica di soluzione fisiologica (test di patergia) è una manifestazione frequente e specifica.

La complicanza più temuta è costituita dall'interessamento oculare, caratterizzato da esiti cicatriziali e panuveite bilaterale, in quanto può talvolta progredire rapidamente fino alla cecità; generalmente la patologia oculare è presente già all'esordio, ma può anche comparire entro i primi anni. Oltre all'irite, in alcuni casi si osservano uveite posteriore, occlusione dei vasi retinici e neurite ottica. L'uveite con formazione di ipopion, una manifestazione specifica ma rara della malattia, è costituita da uno strato di pus visibile nella camera anteriore dell'occhio; generalmente indica un grave interessamento vascolare retinico.

TABELLA 320-1 CRITERI DIAGNOSTICI PER LA SINDROME DI BEÇHET

Ulcere ricorrenti del cavo orale, più 2 tra:
Ulcere genitali ricorrenti
Lesioni oculari
Lesioni cutanee
Test di patergia positivo

—— et al: Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. Am J Med 114:463, 2003
LUDVIKSSON BR et al: Active Wegener's granulomatosis is associated with HLA-DR+ CD4+ T cells exhibiting an unbalanced Th-1 type T cell cytokine pattern: Reversal with IL-10. J Immunol 160:3602, 1998
SNELLER MC, FAUCI AS: Pathogenesis of vasculitis syndromes. Med Clin North Am 81:221, 1997

L'artrite della sindrome di Behçet non è deformante; colpisce soprattutto le ginocchia e le caviglie.

In un quarto dei pazienti si osserva trombosi venosa periferica superficiale o profonda. L'embolia polmonare è una complicanza estremamente rara. Talvolta è presente occlusione della vena cava superiore, con manifestazioni cliniche drammatiche. Raro è l'interessamento delle arterie, con aortite o aneurismi arteriosi periferici e trombosi arteriosa. È stato recentemente segnalato che il 5% dei pazienti presenta una vasculite dell'arteria polmonare che si manifesta con dispnea, tosse, dolore toracico, emottisi e infiltrati visibili alla radiografia del torace; questa patologia va differenziata dalla malattia tromboembolica, in quanto richiede una terapia antinfiammatoria e non trombolitica.

L'interessamento neurologico (5-10% dei casi) si manifesta soprattutto con forme parenchimali (80%); è associato a coinvolgimento troncoencefalico e ha una prognosi sfavorevole [*sindrome di Behçet del sistema nervoso centrale* (SNC)]. La presenza di trombi nei seni durali (20% dei casi) è accompagnata da cefalea e aumento della pressione intracranica. La risonanza magnetica (RM) e/o la spettroscopia protonica a RM sono estremamente sensibili e devono essere utilizzate nei casi di sospetta sindrome di Behçet del SNC.

L'interessamento gastrointestinale si manifesta con ulcerazioni della mucosa enterica, simili a quelle della malattia di Crohn.

I dati di laboratorio sono costituiti per lo più da indici infiammatori non specifici, come leucocitosi e innalzamento della velocità di eritrosedimentazione (VES), come pure dei livelli di proteina C-reattiva; possono essere presenti autoanticorpi (vedi sopra).

TRATTAMENTO DELLA SINDROME DI BEHÇET

La gravità della malattia in genere si attenua con il tempo. Se si escludono i casi di sindrome di Behçet del SNC e di patologia dei grandi vasi, le prospettive di vita sono analoghe a quelle dei soggetti normali; la sola complicanza grave è la cecità.

Le lesioni mucose rispondono ai glucocorticoidi per uso topico sotto forma di colluttorio o dentifricio. Nei casi più gravi è efficace la talidomide (100 mg/die). La tromboflebite è trattata con acido acetilsalicilico alla dose di 325 mg/die. La colchicina può avere un effetto positivo sulle manifestazioni mucocutanee della sindrome. Per l'uveite e la sindrome di Behçet del SNC è necessaria una terapia sistemica con glucocorticoidi (prednisone, 1 mg/kg/die) e azatioprina (2-3 mg/kg/die). L'interferone si è dimostrato molto efficace non solo per la sindrome di Behçet del SNC, ma anche per l'uveite refrattaria. Dati preliminari indicano che il trattamento anti-TNF (*tumor necrosis factor*, fattore di necrosi tumorale) può rappresentare una modalità terapeutica alternativa per la panuveite. Un avvio precoce della somministrazione di azatioprina tende a influire positivamente sulla prognosi a lungo termine della sindrome di Behçet.

BIBLIOGRAFIA

INTERNATIONAL STUDY GROUP FOR BEHÇET'S DISEASE: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet 335:1078, 1990
KURAL-SEYAHI E et al: The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: A 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine (Baltimore) 82:60, 2003
LEE KH et al: Human alpha-enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behçet's disease. Arthritis Rheum 48:2025, 2003
MELIKOGLU M et al: Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: A double blind, placebo controlled study. J Rheumatol 32:98, 2005
VERITY DH et al: Behçet's disease: From Hippocrates to the third millennium. Br J Ophthalmol 87:1175, 2003
YURDAKUL S et al: Behçet syndrome. Curr Opin Rheumatol 16:38, 2004

321 Policondrite ricorrente

Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland*

La policondrite ricorrente è una rara malattia infiammatoria a eziologia sconosciuta, caratterizzata da un andamento episodico e spesso progressivo che coinvolge primariamente il tessuto cartilagineo dell'orecchio, del naso e dell'albero tracheobronchiale. Altre manifestazioni includono sclerite, ipoausia neurosensoriale, poliartrite, anomalie cardiache, lesioni cutanee e glomerulonefrite. L'età d'insorgenza è generalmente tra i 40 e i 50 anni, ma la policondrite ricorrente può colpire anche gli adolescenti e le persone anziane. Si manifesta in tutti i gruppi etnici ed entrambi i sessi sono ugualmente colpiti, senza tendenza alla familiarità. Nei pazienti con policondrite ricorrente è stata osservata una maggiore frequenza dell'antigene HLA-DR4 rispetto ai controlli normali senza una prevalenza di un particolare sottotipo allelico. Circa il 30% dei pazienti con policondrite ricorrente è affetto da altre patologie di pertinenza reumatologica, tra cui le più frequentemente associate sono le vasculiti, l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico (LES), la sindrome di Sjögren e la spondilite anchilosante. Patologie non reumatiche associate alla policondrite ricorrente sono rappresentate dalle malattie infiammatorie intestinali, dalla cirrosi biliare primitiva e dalle sindromi mielodisplastiche (Tab. 321-1).

I criteri diagnostici sono stati suggeriti più di 20 anni fa da McAdam e collaboratori e modificati da Damiani e Levine alcuni anni dopo e tutt'oggi continuano a essere usati nella pratica clinica. McAdam e collaboratori hanno proposto i seguenti criteri: 1) condrite ricorrente di entrambi i padiglioni auricolari; 2) artrite infiammatoria non erosiva; 3) condrite della cartilagine nasale; 4) infiammazione delle strutture oculari (congiuntiviti, cheratiti, scleriti/epicleriti e/o uveiti); 5) condriti delle cartilagini laringee e/o tracheali; 6) danno cocleare e/o vestibolare che si manifesta con perdita neurosensoriale dell'udito, tinnito e/o vertigini. La diagnosi è certa quando sono presenti tre o più criteri, con biopsia positiva della cartilagine dell'orecchio, del naso o dell'albero tracheobronchiale. Damiani e Levine hanno successivamente suggerito che la diagnosi possa essere posta quando sono presenti uno o più dei precedenti criteri con la positività bioptica, oppure due o più siti di infiammazione cartilaginea con risposta positiva ai glucocorticoidi o al dapsone, oppure tre o più dei suddetti criteri. La biopsia non è necessaria nella maggior parte dei pazienti in cui la malattia è clinicamente evidente.

ANATOMIA PATOLOGICA E FISIOPATOLOGIA

Le alterazioni più precoci a livello cartilagineo sono costituite, sul piano istologico, dalla perdita della basofilia sia focale che diffusa, espressione di una riduzione della quota proteoglicanica nella matrice cartilaginea. Infiltrati flogistici sono spesso evidenti nelle zone adiacenti la cartilagine affetta e mostrano una predominanza di elementi mononucleati e di occasionali plasmacellule. Nelle fasi acute, si può osservare una maggiore percentuale di granulociti neutrofili. La distruzione della cartilagine inizia dalle parti più esterne e prosegue in direzione centripeta. Si osservano lacerazioni e frammentazioni lacunari con scomparsa dei condrociti. La cartilagine degenerata viene sostituita da tessuto di granulazione e più tardivamente da fibrosi e aree circoscritte di calcificazione, anche se possono persistere piccole zone di rigenerazione del tessuto cartilagineo. Gli studi con l'immunofluorescenza hanno dimostrato la presenza di immunoglobuline e complemento nelle aree interessate dal processo morboso. Con la microscopia elettronica si evidenzia la presenza di materiale extracellulare finemente granulare nelle zone di degenerazione cartilaginea; si ritiene che questo materiale sia costituito da enzimi, immunoglobuline o proteoglicani.

Alcune alterazioni immunitarie rivestono un ruolo importante nella patogenesi di questa malattia. Depositi di immunoglobuline e complemento sono stati osservati a livello delle aree di infiammazione; inoltre, anticorpi anti-collagene di tipo II e anti-matrilina-1 e immunocomplessi sono riscontrabili nel siero di alcuni pazienti. La possibilità che un'anomala risposta immunitaria verso il collagene di tipo II sia parte integrante della patogenesi della malattia è convalidata dal riscontro, a livello sperimentale, di una condrite auricolare in ratti immunizzati verso il collagene di tipo II. Anticorpi diretti contro questo tipo di collagene sono infatti presenti nel plasma di questi animali e depositi immuni sono evidenti in corrispondenza dei siti di flogosi auricolare. Una risposta immunoumorale verso il collagene di tipo IX e di tipo X, verso la matrilina-1 e verso una proteina oligomerica della matrice cartilaginea è stata evidenziata in alcuni pazienti. In uno studio, topi immunizzati con matrilina-1 hanno sviluppato stridore inspiratorio ed edema del setto nasale, mentre la cartilagine articolare e dell'orecchio non era coinvolta; i topi presentavano un'importante infiammazione con erosioni delle cartilagini coinvolte, le cellule T CD4+ e CD8+ erano quelle maggiormente rappresentate nelle lesioni infiammatorie e tutti avevano anticorpi IgG antimatrilina-1. La matrilina-1 è una proteina non collagenosica presente nella matrice extracellulare della cartilagine; si rileva in alte concentrazioni nella trachea e nel setto nasale, ma non nella cartilagine articolare. Uno studio successivo ha dimostrato la presenza di anticorpi antimatrilina-1 nel 13% dei pazienti con policondrite ricorrente, dei quali circa il 70% presentava sintomi respiratori. L'immunità cellulo-mediata può essere importante nel determinare il danno tissutale, poiché un'attivazione linfocitaria può essere dimostrata quando linfociti provenienti da pazienti con policondrite vengono messi in contatto con estratti di origine cartilaginea. Cellule T specifiche per il collagene di tipo II sono state osservate in alcuni pazienti e cellule T CD4+ sono presenti nei siti di infiammazione. I dati disponibili suggeriscono che sia l'immunità umorale che quella cellulo-mediata svolgano un ruolo importante nella patogenesi della malattia.

La dissoluzione della matrice cartilaginea può anche essere indotta, in conigli giovani, con la somministrazione per via endovenosa di papaina, un enzima proteolitico che provoca il rammollimento della matrice cartilaginea rigida dell'orecchio in 4 ore; il ripristino di una situazione normale avviene nell'arco di una settimana. Nella policondrite ricorrente la perdita della matrice cartilaginea dipende verosimilmente dall'azione di enzimi proteolitici che vengono liberati da condrociti, neutrofili e monociti in seguito alla loro attivazione da parte di mediatori dell'infiammazione.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

L'esordio della policondrite ricorrente è generalmente improvviso, con interessamento di uno o due siti di infiammazione cartilaginea. Febbre, astenia e perdita di peso possono precedere di settimane le manifestazioni cliniche tipiche della malattia. La policondrite ricorrente può essere misconosciuta per diversi mesi o addirittura anni in pazienti in cui il sintomo di esordio è rappresentato solo da artralgie intermittenti associate o meno a tumefazione, oppure in soggetti che presentano infiammazione oculare inspiegata, perdita dell'udito, valvulopatie cardiache o sintomi polmonari. Il quadro del coinvolgimento cartilagineo e la frequenza degli episodi variano ampiamente da paziente a paziente.

La condrite del padiglione auricolare è il più comune sintomo di esordio della policondrite ricorrente (nel 40% dei casi) e può essere presente in circa l'85% dei pazienti (Tab. 321-2). Possono essere coinvolti sia uno che entrambi i padiglioni, in successione o simultaneamente, e la patologia si manifesta con dolore improvviso, dolorabilità e tumefazione della porzione cartilaginea dell'orecchio (Fig. 321-1). I lobi auricolari sono risparmiati, in quanto privi di cartilagine: la cute sovrastante mostra un colorito rosso carnoso o violaceo. Episodi prolungati o ricorrenti provocano la deformazione dell'orecchio, che diventa flaccido e cadente per la distruzione del tessuto cartilagineo. La tumefazione può comportare la chiusura della tuba uditiva (causando un'otite media) o del meato acustico esterno con riduzione dell'udito. L'infiammazione dell'arteria uditiva interna e della sua branca cocleare può provocare sordità, vertigini, atassia, nausea e vomito. La vertigine è quasi sempre accompagnata da perdita dell'udito. Le cartilagini nasali sono coinvolte dal processo infiammatorio al primo attacco o nel corso dei successivi episodi nel 50% dei pazienti. I pazienti lamentano senso di congestione nasale, rinorrea ed epistassi; il dorso del naso diviene arrossato, tumefatto e dolente e, per fenomeni di collasso, può comparire la cosiddetta deformazione del naso "a sella" (Fig. 321-2). In alcuni pazienti tale defor-

* Il dottor Gilliland, che ha contribuito alla stesura di alcuni capitoli del presente volume sin dall'11ª edizione, è deceduto il 17 febbraio 2007.

TABELLA 321-1 MALATTIE ASSOCIATE ALLA POLICONDRITE RICORRENTE[a]

Vasculite sistemica
Artrite reumatoide
Lupus eritematoso sistemico
Sindrome di Sjögren
Spondiloartropatie
Sindrome di Behçet
Malattie infiammatorie intestinali
Cirrosi biliare primitiva
Sindrome mielodisplastica

[a] La vasculite sistemica è la più comune malattia associata, seguita dall'artrite reumatoide, dal lupus eritematoso sistemico e dalla sindrome di Sjögren.
Fonte: Michet; con modifiche.

TABELLA 321-2 MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA POLICONDRITE RICORRENTE

Sintomo clinico	Frequenza (%)	
	Esordio	Totale
Condrite auricolare	43	89
Artrite	32	72
Condrite nasale	21	61
Infiammazione oculare	18	59
Sintomi laringotracheali	23	55
Riduzione dell'udito	7	40
Deformità "a sella" del naso	11	25
Manifestazioni cutanee	4	25
Stenosi laringotracheale	15	23
Vasculite	2	14
Creatinina elevata	7	13
Rigurgito aortico o mitralico	0	12

Fonte: Kent et al., con modifiche.

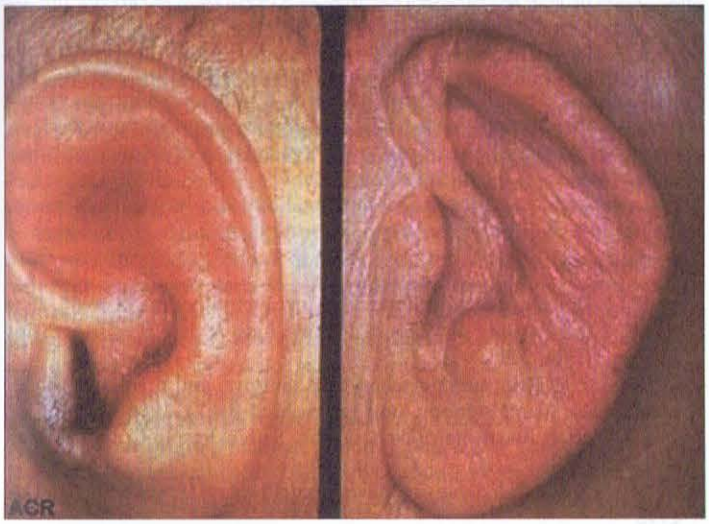


FIGURA 321-1 ***A sinistra:*** padiglione auricolare eritematoso, tumefatto e dolorabile. Non è visibile il lobo auricolare, risparmiato dalla malattia per l'assenza di tessuto cartilagineo. ***A destra:*** padiglione auricolare ispessito e deformato. La distruzione della cartilagine determina il rammollimento del padiglione. (*Da: Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases*, ©1991, 1995, 1997, 1998, 1999; riproduzione autorizzata dall'American College of Rheumatology.)

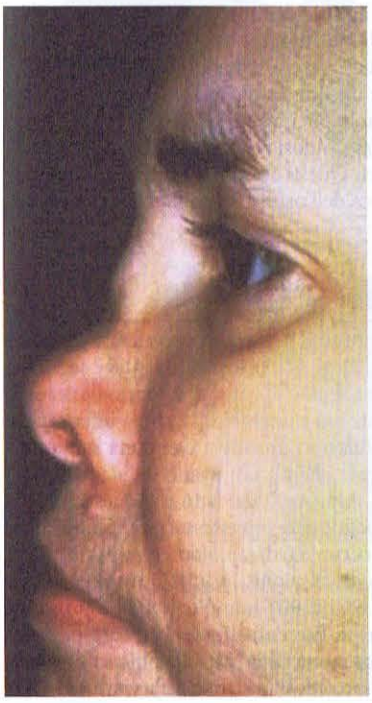


FIGURA 321-2 Naso "a sella" causato dalla distruzione e dal collasso della cartilagine nasale. (*Da: Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases*, ©1991, 1995, 1997, 1998, 1999; riproduzione autorizzata dall'American College of Rheumatology.)

mità si instaura insidiosamente, senza evidenti fenomeni flogistici, e si osserva più frequentemente in pazienti giovani, in particolare donne.

L'artrite costituisce il sintomo d'esordio della policondrite ricorrente in circa un terzo dei casi e può persistere per diversi mesi prima che compaiano altri segni o sintomi clinici. Nel complesso, l'artropatia colpisce più della metà dei pazienti; si tratta di un'artropatia asimmetrica, oligo- o poliarticolare, che può interessare tanto le piccole che le grandi articolazioni. Gli episodi flogistici durano da pochi giorni a parecchie settimane e tendono alla risoluzione spontanea senza lasciare reliquati. L'attacco artritico può non avere alcuna correlazione temporale con gli altri sintomi della malattia. Le articolazioni coinvolte si presentano calde, dolenti alla pressione e tumefatte. Oltre al coinvolgimento articolare periferico, vi può essere un impegno delle articolazioni costocondrali, sternoclaveari e della sincondrosi tra manubrio e corpo sternale, la cui compromissione può dar luogo alla comparsa di alterazioni della parete toracica anteriore (pectus excavatum). La policondrite ricorrente si può manifestare in pazienti con preesistente artrite reumatoide, sindrome di Reiter, artrite psoriasica o spondilite anchilosante.

Le manifestazioni oculari compaiono in più della metà dei pazienti e comprendono congiuntivite, episclerite, sclerite, irite e cheratite. Le manifestazioni oculari sono raramente il sintomo d'esordio. Talora possono manifestarsi ulcerazioni e perforazioni della cornea che possono determinare cecità. Altre alterazioni comprendono edema palpebrale e periorbitale, proptosi, cataratta, neurite ottica, paralisi della muscolatura estrinseca dell'occhio, vasculite retinica e occlusione della vena retinica.

La compromissione laringo-tracheobronchiale si manifesta in circa il 50% dei soggetti. La sintomatologia clinica comprende raucedine e tosse non produttiva, oltre che dolore alla pressione in corrispondenza della laringe o del primo tratto della trachea. L'edema mucoso, le stenosi e/o le gravi compromissioni strutturali della laringe e delle cartilagini tracheali possono provocare stridore e ostruzione delle vie aeree, che in alcuni casi richiedono la tracheotomia. Il collasso delle cartilagini bronchiali può causare episodi di polmonite e, nei casi gravi, insufficienza respiratoria.

Un'insufficienza aortica si osserva nel 5% dei pazienti ed è secondaria alla progressiva dilatazione dell'anello valvolare o alla distruzione delle cuspidi aortiche. Anche la mitrale e altre valvole cardiache possono presentare alterazioni simili, seppure con minore frequenza. Ulteriori manifestazioni cardiache includono pericarditi, miocarditi e turbe della conduzione. Possono anche svilupparsi aneurismi dell'aorta prossimale, toracica o addominale; essi compaiono anche in assenza di condrite attiva e occasionalmente vanno incontro a rottura.

In corso di policondrite possono anche manifestarsi vasculiti sistemiche, tra cui la vasculite cutanea isolata, la poliarterite nodosa, l'arterite a cellule giganti e l'arterite di Takayasu (vedi Cap. 319). La vasculite è generalmente responsabile di manifestazioni neurologiche come epilessia, ictus, atassia e neuropatie dei nervi periferici e dei nervi cranici (i più frequentemente coinvolti sono i nervi II, III, VI e VII). In circa il 25% dei pazienti compaiono lesioni cutanee, nessuna delle quali è caratteristica della policondrite ricorrente; tali lesioni, che possono riflettere una vasculite associata, includono la porpora, l'eritema nodoso, l'eritema multiforme, l'orticaria/angioedema, la livedo reticularis e la panniculite. Una glomerulonefrite necrotizzante segmentaria con formazione di semilune è stata osservata in alcuni pazienti; solitamente è associata a una poliangioite microscopica, ma può svilupparsi anche in assenza di una vasculite sistemica.

Il decorso della malattia è estremamente vario, con episodi flogistici che durano da pochi giorni a parecchie settimane, seguiti da risoluzione spontanea. Gli attacchi possono recidivare a intervalli variabili da settimane a mesi. In alcuni pazienti si può osservare un andamento cronico con attività modesta; in un piccolo numero di casi la malattia può essere limitata a uno o due fenomeni flogistici. In uno studio epidemiologico, il tasso di sopravvivenza a 5 anni è stato del 74% e a 10 anni del 55%. In contrasto a quanto riscontrato nelle prime ricerche sulla policondrite, attualmente soltanto la metà dei decessi può essere attribuita alla malattia o alle complicanze secondarie. Le complicanze polmonari sono responsabili soltanto del 10% dei decessi e, in generale, i pazienti con malattia più diffusa sono quelli gravati da prognosi peggiore.

DATI DI LABORATORIO

Una lieve leucocitosi e un'anemia normocromica e normocitica fanno frequentemente parte del quadro bioumorale, mentre l'eosinofilia è presente nel 10% dei pazienti. La velocità di eritrosedimentazione (VES) e la proteina C-reattiva (PCR) sono generalmente elevate, mentre il fattore reumatoide e gli anticorpi antinucleo sono solo occasionalmente positivi a basso titolo. Anticorpi contro il collagene di tipo II sono presenti in meno della metà dei pazienti e non sono specifici. Immunocomplessi circo-

lanti sono rilevabili soprattutto nei pazienti con malattia in fase attiva all'esordio. Frequente è il riscontro di elevati livelli di γ-globuline. In alcuni pazienti con malattia in fase attiva sono rilevabili anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA), sia citoplasmatici (c-ANCA) che perinucleari (p-ANCA). Le vie respiratorie superiori e inferiori possono essere valutate con la tomografia lineare, la laringotracheografia, la tomografia computerizzata (TC) e la broncoscopia. La risonanza magnetica (RM) può essere utile nella valutazione della laringe e della trachea. La broncografia consente di apprezzare eventuali restringimenti dell'albero bronchiale, mentre la spirometria è utile per apprezzare l'ostruzione delle vie aeree intratoraciche. La radiografia del torace può dimostrare la presenza di restringimenti della trachea o dei bronchi principali, dilatazioni aneurismatiche dell'aorta ascendente o discendente e cardiomegalia nel caso di insufficienza aortica. La RM può anche essere usata per valutare la presenza di un eventuale aneurisma aortico. Con la radiografia convenzionale è talora possibile il riscontro di calcificazioni in corrispondenza dei tessuti cartilaginei compromessi (orecchie, naso, laringe, trachea).

DIAGNOSI

La diagnosi si basa sul riscontro dei tipici segni clinici della malattia. Prelievi bioptici a carico delle cartilagini interessate (orecchio, naso, prime vie aeree) si rendono necessari quando le manifestazioni cliniche sono atipiche. I pazienti con granulomatosi di Wegener possono presentare il naso a sella e compromissione polmonare, ma la diagnosi differenziale può essere posta in base all'assenza del coinvolgimento del padiglione auricolare e alla presenza delle tipiche lesioni granulomatose a carico dell'albero tracheobronchiale. Nei pazienti con sindrome di Cogan si osservano cheratite interstiziale e anomalie a carico dell'apparato uditivo e vestibolare, ma non si rilevano alterazioni dell'albero respiratorio e del padiglione auricolare. La sindrome di Reiter può simulare la policondrite ricorrente, in quanto nelle fasi iniziali si presenta con oligoartrite e compromissione oculare; successivamente, tuttavia, può esserne facilmente differenziata per la comparsa di uretrite e delle tipiche lesioni mucocutanee, nonché per l'assenza di interessamento delle cartilagini auricolari e nasali. Anche nell'artrite reumatoide iniziale si può osservare l'associazione tra artrite e manifestazioni oculari. In questa malattia, tuttavia, l'artrite è generalmente simmetrica ed erosiva; inoltre, il titolo del fattore reumatoide è mediamente più elevato rispetto a quanto si osserva nella policondrite ricorrente. Infezioni batteriche del padiglione possono essere erroneamente confuse con la policondrite, ma colpiscono di regola un solo orecchio e coinvolgono anche i lobi.

La cartilagine auricolare può presentare lesioni anche in seguito a eventi traumatici e a congelamento.

La policondrite ricorrente può comparire in soggetti con altre patologie di tipo autoimmune, come il LES, l'artrite reumatoide, la sindrome di Sjögren e le vasculiti. Nella maggior parte dei casi l'esordio di tali malattie precede quello della policondrite di mesi o anni. È probabile che questi soggetti presentino anomalie immunologiche che predispongono allo sviluppo di patologie di tipo autoimmune.

TRATTAMENTO POLICONDRITE RICORRENTE

Nei pazienti con malattia in fase attiva il prednisone, alla dose di 40-60 mg/die, è spesso efficace nel periodo di acuzie; successivamente la dose va gradualmente ridotta sino a ottenere un controllo ottimale della malattia. In alcuni casi si riesce a raggiungere la completa sospensione del trattamento, mentre in altri il prednisone va mantenuto a dosi di 10-15 mg/die per ottenere un soddisfacente controllo della situazione clinica. In alternativa al prednisone, anche il dapsone si è dimostrato efficace nel risolvere l'infiammazione in alcuni pazienti. I farmaci immunosoppressori, come il metotrexato, la ciclofosfamide, l'azatioprina o la ciclosporina, sono da riservare ai casi in cui non si ottengono i risultati sperati con il prednisone o in cui sono necessarie alte dosi di questo farmaco per il controllo della malattia. In caso di impegno oculare è spesso necessario l'uso di glucocorticoidi intraoculari o alte dosi di prednisone per via sistemica. La sostituzione valvolare aortica o l'intervento chirurgico di ricostruzione dell'aorta in caso di aneurisma possono essere necessari in alcuni casi. Nei pazienti con grave ostruzione sottoglottica è necessaria la tracheotomia. Nei pazienti con collasso tracheobronchiale si può ricorrere all'uso di stent.

BIBLIOGRAFIA

KENT PD et al: Relapsing polychondritis. Curr Opin Rheumatol 16:56, 2004

LETKO E et al: Relapsing polychondritis: A clinical review. Semin Arthritis Rheum 31:384, 2002

MICHET CJ et al: Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. Ann Intern Med 104:74, 1986

STAATS BA et al: Relapsing polychondritis. Semin Respir Crit Care Med 23:145, 2002

TRENTHAM DE, LE CH: Relapsing polychondritis. Ann Intern Med 129:114, 1998

322 Sarcoidosi

Robert P. Baughman, Elyse E. Lower

DEFINIZIONE

La sarcoidosi è una malattia infiammatoria caratterizzata dalla presenza di granulomi non caseosi. La malattia è spesso multisistemica ed è necessario l'interessamento di due o più organi per formulare la diagnosi. Il riscontro di granulomi non è specifico della sarcoidosi, e devono essere escluse altre patologie granulomatose: queste forme comprendono infezioni da micobatteri e da funghi e neoplasie maligne, così come condizioni dovute a sostanze ambientali come il berillio. Benché la sarcoidosi possa colpire praticamente qualsiasi apparato, il polmone è l'organo più comunemente affetto. Altri organi spesso colpiti sono il fegato, la cute e l'occhio. Gli esiti clinici della sarcoidosi sono variabili; la remissione si osserva in oltre la metà dei pazienti entro alcuni anni dalla diagnosi, mentre gli altri sviluppano una malattia cronica che dura decenni.

EZIOLOGIA

Nonostante estese ricerche, la causa della sarcoidosi rimane sconosciuta. Attualmente, l'eziologia ritenuta più probabile è un agente infettivo o non infettivo ambientale che scatena una risposta infiammatoria in un ospite geneticamente suscettibile. Fra i possibili agenti infettivi, studi accurati hanno dimostrato un'incidenza molto più elevata di *Propionibacterium acnes* nei linfonodi dei pazienti affetti da sarcoidosi rispetto ai controlli. In un modello animale è stato osservato che *P. acnes* è in grado di indurre nel topo una reazione granulomatosa simile alla sarcoidosi. Altre ricerche sostengono la possibilità dell'intervento di un micobatterio atipico; tuttavia, questo deve essere ancora confermato da studi in cieco con controlli adeguati. Alcune indagini recenti hanno dimostrato la presenza di una proteina micobatterica [catalasi-perossidasi di *Mycobacterium tuberculosis* (mKatG)] nei granulomi di alcuni pazienti con sarcoidosi. Questa proteina è molto resistente alla degradazione e può rappresentare l'antigene persistente della sarcoidosi. L'esposizione ambientale a insetticidi e muffe è stata messa in relazione con un aumento del rischio di malattia. Inoltre, gli operatori sanitari sembrano presentare un rischio più elevati. Alcuni autori hanno ipotizzato che la sarcoidosi non sia causata da un singolo agente, ma rappresenti una particolare reazione dell'ospite a molteplici agenti. Un approccio interessante alla ricerca dell'eziologia della sarcoidosi consiste nel correlare le esposizioni ambientali a marker genetici. Questi studi hanno fornito sostegno all'ipotesi che la suscettibilità genetica dell'ospite sia un fattore cruciale della patologia.

INCIDENZA E PREVALENZA

La sarcoidosi è presente in tutto il mondo; la prevalenza più alta è nelle popolazioni nordiche. Negli Stati Uniti la malattia è segnalata più frequentemente nei neri rispetto ai bianchi, con un rapporto da 3:1 fino a 17:1. Le donne sembrano lievemente più suscettibili. La stima inferiore è il risultato di uno studio recente effettuato in un'ampia comunità sanitaria a Detroit. Gli studi americani precedenti, che riscontravano un'incidenza più elevata nei neri, possono essere stati influenzati dal fatto che questi soggetti sembrano sviluppare una patologia polmonare più estesa e cronica. Poiché la maggior parte dei centri clinici che si occupano di sarcoidosi è gestita da pneumologi, potrebbe trattarsi di un *bias* da selezione. In tutto il mondo, la prevalenza della malattia varia da 20 a 60/100 000 in molte popolazioni, come giapponesi, italiani e americani bianchi. Percentuali più alte si osservano in Irlanda e nei Paesi nordici: in una comunità della Svezia tenuta sotto stretta osservazione, il rischio di sviluppare sarcoidosi nel corso della vita era del 3%.

Spesso la sarcoidosi si manifesta in adulti giovani altrimenti sani. Non è raro che la malattia sia diagnosticata in soggetti di età inferiore a 18 anni. Tuttavia, è oggi noto che un secondo picco d'incidenza si sviluppa intorno ai 60 anni. In uno studio effettuato negli Stati Uniti, che coinvolgeva oltre 700 pazienti con diagnosi recente di sarcoidosi, la metà aveva più di 40 anni al momento della diagnosi.

Benché la maggior parte dei casi di sarcoidosi sia sporadica, esiste anche una forma familiare della malattia. Almeno il 5% dei pazienti ha un familiare affetto. Nei pazienti irlandesi o afroamericani il tasso di familiarità sembra da due a tre volte più elevato.

FISIOPATOLOGIA E IMMUNOPATOGENESI

Il granuloma è la lesione anatomopatologica tipica della sarcoidosi. Una caratteristica distintiva della malattia è rappresentata dall'accumulo locale di cellule infiammatorie. Ampi studi sui polmoni dei soggetti affetti, effettuati mediante lavaggio broncoalveolare (*bronchoalveolar lavage*, BAL) hanno dimostrato che la risposta infiammatoria iniziale consiste in un afflusso di linfociti T helper. Inoltre, vi è accumulo di monociti attivati. Nella figura 322-1 è illustrato un ipotetico modello patogenetico per la sarcoidosi. Utilizzando il complesso HLA-CD4, le cellule presentanti l'antigene (*antigen-presenting cells*, APC) espongono un antigene sconosciuto al linfocita T helper. Alcuni studi hanno chiarito che aplotipi HLA specifici, come HLA-DRB1*1101, sono associati a un aumento del rischio di sviluppo di sarcoidosi. Inoltre, differenti aplotipi HLA sono associati a differenti esiti clinici.

L'interazione di macrofagi e linfociti T helper porta ad attivazione, con aumento del rilascio di numerose citochine: fra queste, l'interleuchina (IL) 2 rilasciata dal linfocita T e l'interferone γ e il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) liberati dal macrofago. La cellula T è una componente indispensabile della risposta infiammatoria iniziale. Nei casi avanzati e non curati di infezione da HIV, i pazienti privi di linfociti T helper sviluppano raramente sarcoidosi. Al contrario, numerose segnalazioni confermano che la sarcoidosi si manifesta quando i soggetti HIV-positivi sono sottoposti a terapia anti-retrovirale, con successivo ripristino del loro sistema immunitario. Viceversa, il trattamento della sarcoidosi polmonare accertata con ciclosporina, un farmaco che inibisce le reazioni dei linfociti T helper, sembra avere uno scarso impatto sulla malattia.

La reazione granulomatosa della sarcoidosi si può risolvere con o senza terapia. Tuttavia, almeno nel 20% dei pazienti affetti si sviluppa una forma cronica della malattia, associata alla secrezione di elevati livelli di IL-8. Inoltre, in alcuni studi è stato osservato che nei pazienti che presentano la forma persistente vengono liberate quantità eccessive di TNF nelle aree d'infiammazione.

È talvolta difficile prevedere, in fase precoce, quelli che saranno gli esiti clinici definitivi della sarcoidosi. Una forma particolare della malattia, la *sindrome di Löfgren*, è caratterizzata da eritema nodoso, adenopatia ilare visibile alla radiografia del torace e uveite. La sindrome di Löfgren ha una prognosi favorevole: oltre il 90% dei pazienti guarisce entro 2 anni. Studi recenti hanno dimostrato che l'aplotipo HLA-DQB1*0201 è fortemente correlato a questa sindrome. Al contrario, i pazienti colpiti dalla patologia cutanea deturpante detta lupus pernio, o con interessamento cardiaco o neurologico, raramente vanno incontro a remissione della malattia.

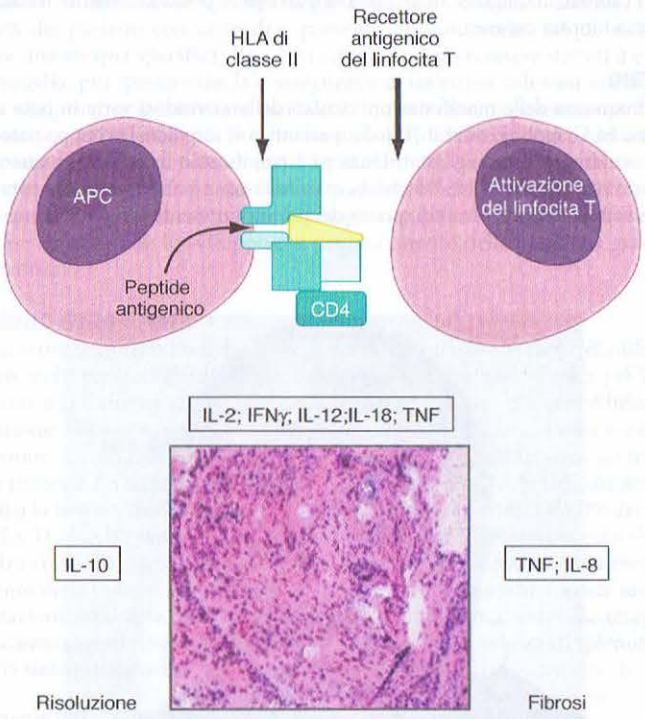


FIGURA 322-1 Rappresentazione schematica degli eventi iniziali della sarcoidosi. Il complesso costituito della cellula presentante l'antigene (*antigen-presenting cell*, APC) e dal linfocita T helper porta al rilascio di molteplici citochine. Si forma così un granuloma. Col passare del tempo, il granuloma si può risolvere o può causare malattia cronica e fibrosi.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La presentazione della sarcoidosi varia dalle forme asintomatiche a quelle con insufficienza d'organo. Non è chiaro quale sia la frequenza delle prime. Nei Paesi in cui viene eseguito uno screening abituale con radiografie del torace, il 20-30% dei casi di interessamento polmonare viene identificato in soggetti asintomatici. L'inattuabilità di uno screening per altre forme asintomatiche indicherebbe che fino a un terzo dei pazienti è asintomatico.

I disturbi respiratori, come tosse e dispnea, sono i sintomi iniziali più comuni. In molti casi il paziente riferisce che i sintomi durano da 2 a 4 settimane. Sfortunatamente, a causa della natura non specifica dei sintomi polmonari, il paziente può essere visitato da diversi medici, anche per un anno, prima che la diagnosi sia confermata, di solito in seguito ai riscontri di una radiografia toracica.

I sintomi correlati alla patologia cutanea e oculare sono al secondo posto per frequenza. Le lesioni cutanee sono spesso non specifiche. Tuttavia, poiché queste lesioni sono di solito valutate tempestivamente, il medico è spesso in grado di formulare la diagnosi. Diversamente dai pazienti affetti dalla malattia polmonare, quelli con lesioni cutanee hanno maggiori probabilità di ottenere una diagnosi entro 6 mesi dalla comparsa dei sintomi.

I sintomi sistemici non specifici comprendono astenia, febbre, sudorazione notturna e perdita di peso; il primo è forse il più comune e, data la sua natura insidiosa, i pazienti non si rendono conto della correlazione con la sarcoidosi fino a quando la malattia non si risolve.

La frequenza con cui i vari organi vengono coinvolti dalla sarcoidosi al momento della diagnosi e successivamente è riportata nella tabella 322-1. Col passare del tempo, l'interessamento cutaneo e il coinvolgimento oculare e neurologico sembrano più evidenti. Negli Stati Uniti la frequenza del coinvolgimento di organi specifici sembra influenzata da età, razza e sesso. Per esempio, la patologia oculare è più comune fra i neri. Sotto i 40 anni, si osserva più spesso nelle donne; tuttavia, quando la diagnosi viene formulata dopo i 40 anni, è più frequente negli uomini.

POLMONE

I polmoni sono interessati in più del 90% dei pazienti affetti da sarcoidosi. Il metodo diagnostico più comunemente utilizzato è tuttora la radiografia del torace. Nella figura 322-2 è illustrata la radiografia di un paziente con adenopatia ilare bilaterale. Benché l'approccio diagnostico alle pneumopatie interstiziali sia stato modificato dalla TC, questa non viene abitualmente considerata uno strumento di monitoraggio dei pazienti con sarcoidosi. La figura 322-3 evidenzia alcuni degli aspetti tomografici caratteristici, come l'ispessimento peribronchiale e le alterazioni nodulari reticolari, che sono prevalentemente sottopleuriche. L'ispessimento peribronchiale osserva-

TABELLA 322-1 FREQUENZA DI INTERESSAMENTO DEGLI ORGANI PIÙ SPESSO COINVOLTI NELLA SARCOIDOSI COMUNI E RISCHIO NEL CORSO DELLA VITA[a]

	Presentazione,%[b]	Follow-up,%[c]
Polmone	95	94
Cute	24	43
Occhio	12	29
Linfonodi extra-toracici	15	16
Fegato	12	14
Milza	7	8
Sistema nervoso	5	16
Cuore	2	3

[a] I pazienti possono presentare interessamento di più di un organo.
[b] Dallo studio ACCESS, condotto su 736 pazienti valutati entro 6 mesi dalla diagnosi.
[c] In base al follow-up di 1024 pazienti con sarcoidosi osservati presso l'Interstitial Lung Disease and Sarcoidosis Clinic dell'Università di Cincinnati dal 2002 al 2006.

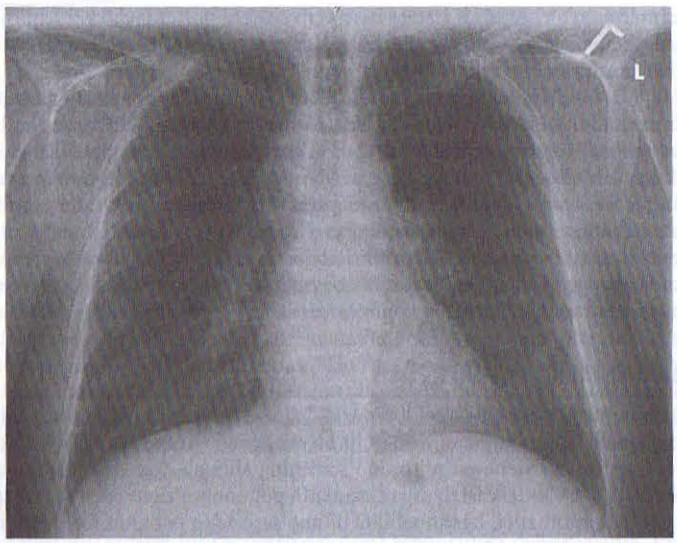


FIGURA 322-2 Radiografia in proiezione postero-anteriore del torace che evidenzia adenopatia ilare bilaterale, stadio 1 della malattia.

to alla TC sembra spiegare l'elevata presenza di granulomi nelle biopsie bronchiali effettuate per la diagnosi.

Benché la TC sia più sensibile, il sistema standard di punteggio descritto nel 1961 da Scadding per la radiografia del torace resta il metodo preferito per caratterizzare l'interessamento toracico. Lo stadio 1 è caratterizzato da adenopatia ilare isolata (Fig. 322-2), spesso con coinvolgimento paratracheale destro. Lo stadio 2 è una combinazione di adenopatia e infiltrati, mentre lo stadio 3 evidenzia solo infiltrati. Lo stadio 4 consiste in fibrosi. Di solito, gli infiltrati della sarcoidosi rappresentano prevalentemente un processo che interessa il lobo superiore. Solo in alcune malattie non infettive si osserva una predominanza della patologia a livello del lobo superiore: oltre alla sarcoidosi, la diagnosi differenziale comprende la polmonite da ipersensibilità, la silicosi e l'istiocitosi a cellule di Langerhans. Per quanto riguarda le malattie infettive, la tubercolosi e la polmonite da *Pneumocystis* possono spesso manifestarsi come malattie dei lobi superiori.

L'esame dei volumi, della meccanica e della diffusione polmonare è utile per la valutazione delle pneumopatie interstiziali come la sarcoidosi; la diffusione del monossido di carbonio (D_{L-CO}) è il test più sensibile per le patologie polmonari interstiziali. Una riduzione dei volumi polmonari riflette la pneumopatia restrittiva che si osserva nella sarcoidosi. Tuttavia, un terzo dei pazienti che presentano la malattia ha ancora volumi entro i limiti della norma, nonostante la presenza di alterazioni radiologiche e di dispnea.

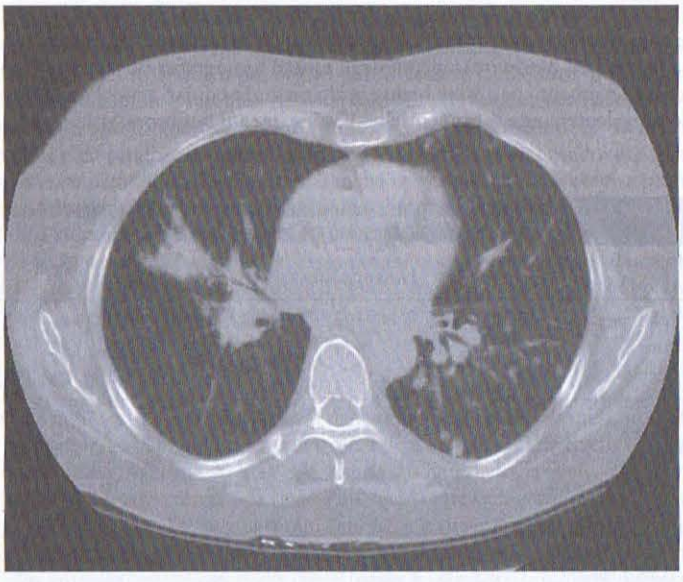


FIGURA 322-3 TC ad alta risoluzione del torace che evidenzia nodularità reticolare a zolle, con aree di confluenza.

Circa la metà dei pazienti con sarcoidosi manifesta una patologia ostruttiva, espressa da un ridotto rapporto tra volume espiratorio forzato nell'unità di tempo e capacità vitale forzata (FEV_1/FVC). La tosse è un sintomo molto comune: alla sua base vi è, nella maggior parte dei pazienti, un interessamento delle vie aeree che causa gradi variabili di ostruzione. Comunque, l'iper-reattività delle vie aeree determinata mediante il test della metacolina risulta positiva in alcuni di questi soggetti. Alcuni pazienti con tosse rispondono alla semplice monoterapia con i broncodilatatori tradizionali. In alcuni casi è utile anche la sola somministrazione di glucocorticoidi per via inalatoria.

L'ipertensione arteriosa polmonare è descritta in almeno il 5% dei pazienti con sarcoidosi e può essere causata da coinvolgimento vascolare diretto o essere la conseguenza di alterazioni fibrotiche del polmone. Circa il 70% dei pazienti affetti da sarcoidosi con fibrosi in stadio terminale in attesa di trapianto di polmone presenta ipertensione arteriosa polmonare. Questa incidenza è molto superiore rispetto a quella segnalata per altre pneumopatie fibrotiche. L'ipertensione arteriosa polmonare è stata osservata anche nel 50% dei casi meno avanzati, ma comunque sintomatici. Poiché la risposta alla terapia è buona, nei pazienti che presentano sintomi persistenti è necessaria una valutazione per l'ipertensione arteriosa polmonare.

CUTE

L'interessamento cutaneo viene identificato in oltre un terzo dei pazienti affetti da sarcoidosi. Le lesioni classiche sono costituite da eritema nodoso, lesioni maculo-papulari, iper- e ipopigmentazione, formazione di cheloidi e noduli sottocutanei. Un complesso specifico, caratterizzato da interessamento del dorso del naso, dell'area intorno agli occhi e delle guance, è definito *lupus pernio* (Fig. 322-4) ed è diagnostico per una forma cronica di sarcoidosi.

Al contrario, l'eritema nodoso è un rash transitorio che si può osservare in associazione con adenopatia ilare e uveite (sindrome di Löfgren). L'eritema nodoso è più comune nelle donne e in certi gruppi demografici come i caucasici e i portoricani. Negli Stati Uniti le altre manifestazioni della sarcoidosi cutanea, in particolare il lupus pernio, sono più comuni nei neri rispetto ai bianchi.

Le lesioni maculo-papulari della sarcoidosi rappresentano la più comune forma cronica della malattia (Fig. 322-5). Sono spesso sottovalutate da pazienti e medici, essendo croniche e non dolenti. Inizialmente, queste lesioni sono di solito rappresentate da papule violacee rilevate, di spessore fino a 1 cm e di diametro inferiore a 3 cm; possono quindi confluire e infiltrare vaste aree cutanee. Con il trattamento, la colorazione e l'indurimento si possono attenuare. Poiché queste lesioni sono causate da granulomi non caseosi, la diagnosi di sarcoidosi può essere posta facilmente mediante una biopsia cutanea.

OCCHIO

La frequenza delle manifestazioni oculari della sarcoidosi varia in base alla razza. In Giappone, oltre il 70% dei pazienti con sarcoidosi sviluppa patologia oculare, mentre negli Stati Uniti ne è colpito solo il 30% più frequentemente neri che bianchi. Benché la manifestazione più comune consista in un'uveite anteriore, oltre un quarto dei pazienti presenta infiammazione del

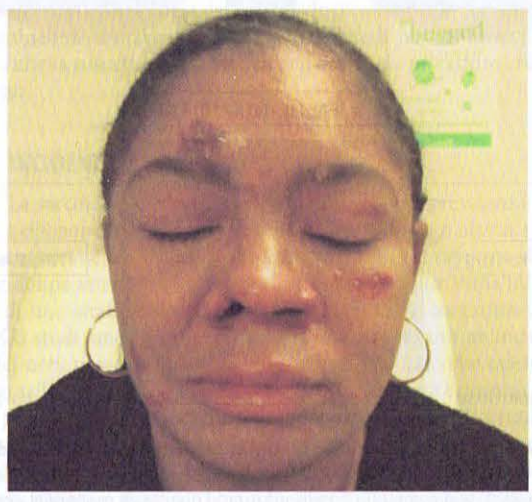


FIGURA 322-4 Lesioni infiammatorie croniche intorno a naso, occhi e guance, definite lupus pernio.

FIGURA 322-5 Lesioni maculo-papulari sul tronco di un paziente affetto da sarcoidosi.

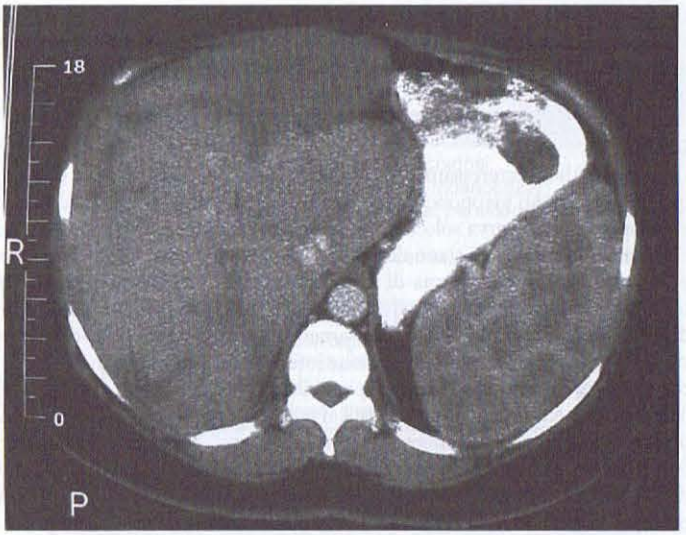


FIGURA 322-6 TC dell'addome dopo somministrazione di mezzo di contrasto per via orale ed endovenosa. Lo stomaco è compresso dalla milza ingrossata. Nella milza si identificano aree ipo- e iperdense.

segmento posteriore dell'occhio, comprese la retinite e la pars planite. Possono manifestarsi sintomi quali fotofobia, offuscamento della vista e aumento della lacrimazione; tuttavia, un'infiammazione attiva può essere presente anche in pazienti asintomatici. Anche i pazienti inizialmente asintomatici possono, alla fine, andare incontro a cecità. Pertanto, si raccomanda che tutti i pazienti affetti dalla malattia vengano sottoposti a un esame oftalmologico specifico. Si osserva una sindrome secca in oltre la metà dei pazienti cronici; la secchezza sembra il risultato di una precedente patologia delle ghiandole lacrimali. Benché il paziente possa non presentare più un processo infiammatorio attivo, può essere necessaria l'instillazione di lacrime artificiali o di altri lubrificanti.

FEGATO

Utilizzando biopsie per identificare la patologia granulomatosa, un interessamento epatico può essere individuato in oltre la metà dei pazienti con sarcoidosi. Tuttavia, gli esami di funzionalità epatica sono alterati solo nel 20-30% dei pazienti. L'anomalia più comune è un innalzamento dei livelli di fosfatasi alcalina, compatibile con un pattern ostruttivo; inoltre, possono aumentare i livelli delle transaminasi. Un innalzamento della bilirubina caratterizza un'epatopatia più avanzata. Complessivamente, solo il 5% dei pazienti con sarcoidosi presenta sintomi epatici tali da richiedere una terapia specifica. Benché i sintomi possano essere dovuti a epatomegalia, più spesso sono la conseguenza di un'estesa colestasi intraepatica che provoca ipertensione portale. In questo caso, si possono osservare ascite e varici esofagee. È raro che un malato di sarcoidosi necessiti di trapianto del fegato, perché anche i pazienti con cirrosi rispondono alla terapia sistemica. Per precauzione, i pazienti affetti sia da sarcoidosi sia da epatite C dovrebbero evitare la terapia con interferone α, a causa della correlazione con lo sviluppo o il peggioramento della patologia granulomatosa.

MIDOLLO OSSEO E MILZA

Una o più manifestazioni di patologia midollare possono essere identificate in molti pazienti affetti da sarcoidosi; l'alterazione ematologica più frequente è la linfopenia, dovuta al sequestro dei linfociti nelle aree d'infiammazione. Si osserva anemia nel 20% dei casi, mentre la leucopenia è meno comune. L'esame del midollo osseo evidenzia granulomi in circa un terzo dei pazienti. La splenomegalia può essere individuata nel 5-10% dei malati, ma la biopsia splenica dimostra la presenza di granulomi nel 60% dei casi. La TC è relativamente specifica per la diagnosi di interessamento della milza (Fig. 322-6). Sia il coinvolgimento del midollo osseo, che l'interessamento della milza sono più comuni nei neri che nei bianchi. Queste manifestazioni, se isolate, costituiscono raramente un'indicazione alla terapia. Occasionalmente può essere indicata la splenectomia in caso di splenomegalia sintomatica massiva o importante pancitopenia.

METABOLISMO DEL CALCIO

In circa il 10% circa dei soggetti con sarcoidosi si osserva ipercalcemia e/o ipercalciuria. Tale alterazione è più comune nei bianchi rispetto ai neri e negli uomini rispetto alle donne. Il meccanismo patogenetico delle anomalie del metabolismo del calcio consiste nell'aumentata produzione di 1,25-diidrossivitamina D da parte del granuloma. La vitamina provoca un aumento dell'assorbimento intestinale di calcio, che porta a ipercalcemia con soppressione dei livelli di paratormone (PTH) (vedi Cap. 347). L'aumento dell'apporto di vitamina D esogena con la dieta o l'esposizione alla luce solare possono esacerbare il problema. La determinazione della calcemia deve essere parte della valutazione iniziale di tutti i pazienti con sarcoidosi, ed esami ripetuti possono risultare utili durante i mesi estivi, con l'aumento dell'esposizione al sole. Nei pazienti con anamnesi positiva per calcoli renali va effettuata la misurazione della calciuria delle 24 ore. Se un malato di sarcoidosi con anamnesi positiva per calcolosi renale deve essere sottoposto a integrazioni di calcio, va successivamente valutato il livello del calcio nelle urine delle 24 ore.

RENE

Un interessamento renale diretto si osserva in meno del 5% dei pazienti con sarcoidosi. È correlato alla presenza di granulomi renali e può portare a nefrite. Tuttavia, l'ipercalcemia è la causa più probabile della nefropatia associata a sarcoidosi. Nell'1-2% dei casi si manifesta un'insufficienza renale acuta in seguito a ipercalcemia. Il trattamento con glucocorticoidi e altri farmaci spesso migliora la disfunzione renale, ma non la risolve completamente.

SISTEMA NERVOSO

Una patologia neurologica è segnalata nel 5-10% dei pazienti con sarcoidosi e sembra avere una frequenza analoga in tutti i gruppi etnici. Può essere colpita qualsiasi parte del sistema nervoso centrale o periferico. Un processo infiammatorio granulomatoso è spesso visibile alla risonanza magnetica (RM). La RM con mezzo di contrasto (gadolinio) può evidenziare lesioni con effetto massa, ma può essere negativa perché le lesioni sono troppo piccole o perché la terapia sistemica riduce l'infiammazione. Nel liquido cerebrospinale si osservano segni di meningite linfocitaria con un lieve aumento delle proteine. Il glucosio liquorale è di solito nella norma, ma può essere più basso. Alcune aree del sistema nervoso sono colpite più frequentemente nella neurosarcoidosi: si possono osservare interessamento dei nervi cranici, meningite basilare, mielopatia e patologia ipotalamica anteriore con diabete insipido associato (vedi Cap. 334). Si osservano anche crisi epilettiche e alterazioni cognitive. Per quanto riguarda i nervi cranici, la paralisi del VII nervo cranico può essere transitoria e può essere scambiata per una paralisi di Bell (paralisi idiopatica del nervo facciale). Poiché questa forma di neurosarcoidosi spesso si risolve entro alcune settimane e non recidiva, è possibile che si sia presentata prima della formulazione della diagnosi definitiva. Un'altra manifestazione legata all'interessamento dei nervi cranici è la neurite ottica; si tratta di una forma maggiormente cronica, che di solito richiede una terapia sistemica a lungo termine. Può essere associata a uveite sia anteriore sia posteriore. A volte la diagnosi differenziale fra neurosarcoidosi e sclerosi multipla può presentare difficoltà. La neurite ottica può svilupparsi in entrambe le malattie. In alcuni malati di sarcoidosi alla RM possono essere riscontrate molteplici anomalie della sostanza bianca simili a quelle della sclerosi multipla. In questi casi, la diagnosi di neurosarcoidosi è suggerita dalla presenza di intensificazione meningea o di coinvolgimento ipotalamico, oltre che da segni di patologia ex-

tra-neurologica, per esempio polmonare o cutanea. Poiché la risposta della neurosarcoidosi ai glucocorticoidi e alla terapia citotossica è diversa da quella della sclerosi multipla, la diagnosi differenziale fra le due patologie è importante.

CUORE

La presenza di un interessamento cardiaco è influenzata dalla razza. Oltre un quarto dei pazienti giapponesi affetti da sarcoidosi sviluppa una cardiopatia, mentre questa si osserva solo nel 5% dei malati negli Stati Uniti e in Europa. Tuttavia, non sembra vi siano differenze fra bianchi e neri. La cardiopatia si presenta di solito sotto forma di insufficienza congestizia o di aritmie. Entrambe le manifestazioni sono il risultato dell'infiltrazione del muscolo cardiaco da parte di granulomi. L'interessamento granulomatoso diffuso del miocardio può portare a frazioni di eiezione inferiori al 10%. Anche in queste circostanze, con la terapia sistemica è possibile ottenere un miglioramento della frazione di eiezione. Possono verificarsi aritmie sia in caso di infiltrazione miocardica diffusa sia di interessamento "a chiazze" del tessuto miocardico. Se è infiltrato il nodo AV, è possibile il blocco cardiaco, individuabile mediante elettrocardiogramma di routine. Le aritmie ventricolari e la morte improvvisa dovuta a tachicardia ventricolare sono comuni cause di morte. Le aritmie si identificano più facilmente con il monitoraggio continuo nelle 24 ore. Poiché le aritmie ventricolari sono di solito multifocali, a causa dei granulomi multipli sparsi nel cuore, la terapia ablativa non è utile. Per i pazienti con aritmie ventricolari significative va considerato l'impianto di un defibrillatore, che sembra ridurre la frequenza dei decessi causati da sarcoidosi cardiaca. Benché la terapia sistemica possa risultare efficace, possono presentarsi aritmie maligne anche dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento, e il rischio di aritmie ricorrenti si ripresenta ogni volta che il dosaggio dei farmaci viene ridotto.

SISTEMA MUSCOLOSCHELETRICO

Un interessamento granulomatoso diretto dell'osso e del muscolo, documentato attraverso radiografie, RM (Fig. 322-7), scintigrafia con gallio o prelievo bioptico, è osservabile in circa il 10% dei pazienti con sarcoidosi. Tuttavia, una percentuale maggiore di malati accusa mialgie e artralgie. Questi disturbi sono simili a quelli riferiti in corso di altre malattie infiammatorie, comprese infezioni croniche come la mononucleosi. Per molti pazienti l'astenia associata alla sarcoidosi può essere intollerabile. Studi recenti hanno dimostrato la presenza, nella sarcoidosi, di un legame fra astenia e patologia delle piccole fibre nervose periferiche.

INTERESSAMENTO DI ALTRI ORGANI

La sarcoidosi può colpire qualsiasi organo; tuttavia, raramente coinvolge la mammella, i testicoli, le ovaie o lo stomaco. Per questo motivo, la presenza di una massa in una di queste aree richiede l'esecuzione di una biopsia per escludere altre malattie, incluso il cancro. Per esempio, in uno studio sulle alterazioni mammarie in donne affette da sarcoidosi, una lesione mammaria aveva maggiori probabilità di essere un granuloma da sarcoidosi piuttosto che un cancro. Tuttavia, i reperti dell'esame obiettivo o della mammografia non sono in grado di differenziare in maniera affidabile le due patologie. È importante anche osservare che, con l'avanzare dell'età, nelle donne con sarcoidosi il cancro mammario diventa più frequente. Pertanto, è consigliabile eseguire uno screening di routine che comprenda la mammografia, insieme ad altri studi di diagnostica per immagini (ecografia, RM) o biopsia, secondo l'indicazione clinica.

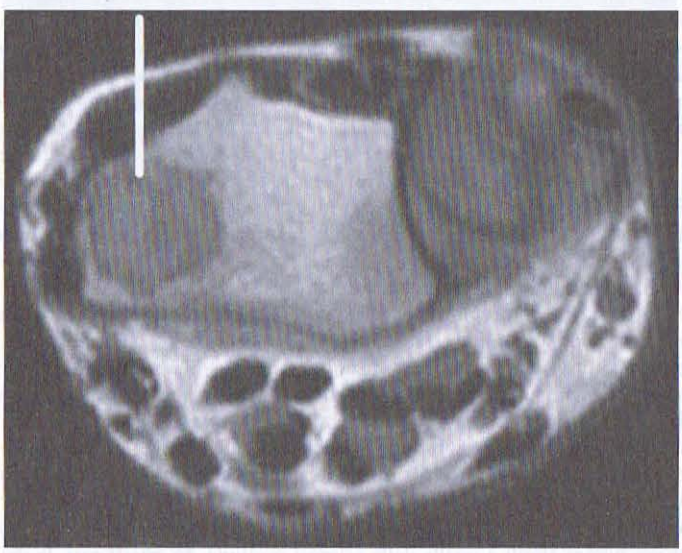


FIGURA 322-7 RM del polso che evidenzia un'ampia cisti (*barra bianca*) in un paziente con sarcoidosi.

COMPLICANZE

La sarcoidosi è di solito una malattia a risoluzione spontanea, che non costituisce una minaccia per la vita del paziente. Tuttavia, essa può provocare importanti danni d'organo. Le complicanze comprendono cecità, paraplegia o insufficienza renale. Il decesso si verifica in circa il 5% dei pazienti che fanno riferimento a centri specializzati. Le cause più comuni di morte sono correlate al coinvolgimento polmonare, cardiaco, neurologico o epatico. In caso di insufficienza respiratoria, un innalzamento della pressione atriale destra è un segno prognostico sfavorevole. Le complicanze polmonari possono comprendere anche infezioni come il micetoma, che può successivamente portare a emorragia massiva. Inoltre, l'uso di farmaci immunosoppressivi può aumentare l'incidenza di gravi infezioni.

ESAMI DI LABORATORIO

La radiografia del torace rimane lo strumento più usato per la valutazione dell'interessamento polmonare nella sarcoidosi. Come già osservato, il quadro radiologico viene classificato in quattro stadi: lo stadio 1 e lo stadio 2 sono caratterizzati da adenopatia ilare e paratracheale. La TC viene sempre più utilizzata per valutare la pneumopatia interstiziale. La presenza di adenopatia e di un infiltrato nodulare non è specifica della sarcoidosi. Un'adenopatia fino a 2 cm può essere presente in altre patologie polmonari infiammatorie, come la fibrosi idiopatica. Tuttavia, un'adenopatia il cui asse corto misuri più di 2 cm suggerisce una maggiore probabilità di sarcoidosi rispetto alle altre pneumopatie interstiziali.

La scintigrafia con gallio 67 è stata utilizzata nel corso degli anni per identificare un'attività infiammatoria in varie parti del corpo. La negatività della scintigrafia può facilmente essere male interpretata, poiché questo esame torna rapidamente nella norma durante la terapia con glucocorticoidi. Inoltre, il test richiede che il paziente torni dopo 2-4 giorni. Più recentemente, con la tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET), che utilizza fluorodeossiglucosio radiomarcato come marker, sono state ottenute informazioni simili a quelle fornite dalla scintigrafia con gallio. Benché nella sarcoidosi la sensibilità della PET non sia ancora stata del tutto valutata, è importante ricordare che una PET positiva può essere dovuta alla presenza di granulomi sarcoidosici e non a una neoplasia maligna disseminata.

I livelli sierici di enzima di conversione dell'angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) possono essere utili per la diagnosi di sarcoidosi. Tuttavia, il test presenta sensibilità e specificità piuttosto basse. Livelli elevati di ACE sono segnalati nel 60% dei pazienti con malattia acuta e solo nel 20% dei malati cronici. Benché esistano numerose cause per un lieve innalzamento dell'ACE, compreso il diabete, aumenti superiori al 50% rispetto al limite superiore della norma si osservano solo in alcune malattie, come la sarcoidosi, la lebbra, la malattia di Gaucher, l'ipertiroidismo e le infezioni granulomatose disseminate come la tubercolosi miliare. Il livello dell'ACE nei pazienti con linfoma è generalmente inferiore alla norma: ciò può essere utile per la diagnosi differenziale rispetto alla sarcoidosi. Esiste un polimorfismo da inserzione/delezione (I/D) del gene *ACE*, in una parte del gene ritenuta "non critica". Vi è una differenza fenotipica per i livelli di ACE, che sono minimi nel polimorfismo II e massimi nel polimorfismo DD, sia nei pazienti con sarcoidosi sia nei controlli sani. Non è stata trovata una chiara correlazione fra fenotipo ACE e manifestazioni cliniche della malattia. Poiché il livello di ACE viene determinato mediante un test biologico, l'uso contemporaneo di un ACE-inibitore come il lisinopril conduce al riscontro di un valore molto basso.

DIAGNOSI

La diagnosi di sarcoidosi richiede la presenza contemporanea di aspetti clinici e istologici compatibili. Poiché la causa della sarcoidosi rimane oscura, la diagnosi non può essere certa al 100%. Ciò nonostante, può essere posta con relativa sicurezza sulla base dell'anamnesi e delle caratteristiche obiettive, insieme ai reperti anatomopatologici e di laboratorio.

I pazienti vengono di solito valutati per il sospetto di sarcoidosi sulla base di due quadri clinici (Fig. 322-8). Nel primo scenario, il paziente può essere sottoposto a una biopsia che evidenzia un granuloma non caseoso in

sede polmonare o extra-polmonare. Se la presentazione clinica è compatibile con la sarcoidosi e non vi sono cause alternative per i granulomi identificati, si ritiene che il paziente sia affetto da sarcoidosi.

Nel secondo scenario, possono essere presenti segni o sintomi suggestivi di sarcoidosi, come adenopatia bilaterale, in un paziente altrimenti asintomatico o in un paziente con uveite o rash compatibile con sarcoidosi. A questo punto, va eseguita una procedura diagnostica. Nei pazienti con lesioni cutanee compatibili, deve essere eseguita una biopsia cutanea. Altre biopsie da prendere in considerazione sono quella epatica, di un linfonodo extra-toracico o muscolare. In alcuni casi, può non essere facile eseguire una biopsia dell'organo colpito (per es. in caso di lesione cerebrale o del midollo spinale). In altre situazioni, come per la biopsia endomiocardica, le probabilità di un riscontro positivo sono scarse. A causa delle elevate percentuali di interessamento polmonare in questi casi, può essere più agevole raggiungere il polmone tramite una broncoscopia. Durante questa procedura è possibile eseguire una biopsia transbronchiale o bronchiale, oppure un agoaspirato transbronchiale di un linfonodo mediastinico aumentato di volume.

Se la biopsia evidenzia la presenza di granulomi, è necessario escludere diagnosi alternative come un'infezione o una neoplasia. Il liquido di lavaggio broncoalveolare può essere inviato al laboratorio per l'esame colturale volto alla ricerca di funghi e del micobatterio tubercolare. Per il patologo, maggiore è la quantità di tessuto fornita, più agevole è la diagnosi di sarcoidosi. Un agoaspirato può essere adeguato nella forma classica della malattia, ma risultare insufficiente in un paziente in cui un linfoma o un'infezione fungina sono probabili diagnosi alternative. Poiché è possibile osservare granulomi ai margini di un linfoma, la presenza di alcuni granulomi in un agoaspirato può non essere sufficiente per porre una diagnosi di certezza. La mediastinoscopia rimane la procedura d'elezione per confermare la presenza o l'assenza di un linfoma nel mediastino. In alternativa, per la maggior parte dei pazienti, la diagnosi di sarcoidosi può essere ulteriormente suffragata da segni di patologia extra-toracica (per es., interessamento oculare).

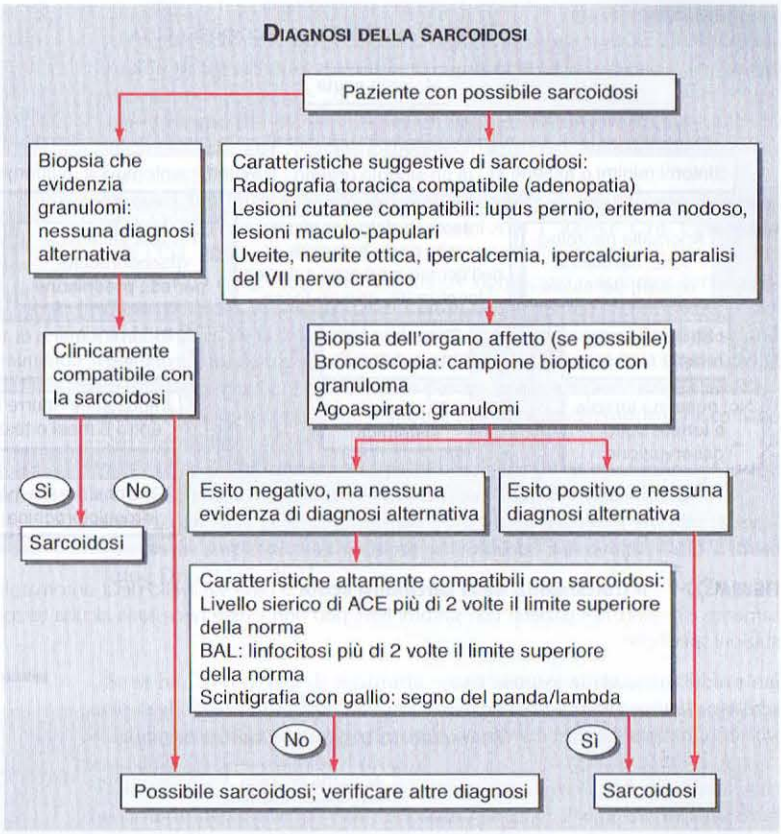


FIGURA 322-8 Proposta di approccio diagnostico al paziente con possibile sarcoidosi. La presenza di una o più delle seguenti caratteristiche è a sostegno della diagnosi di sarcoidosi: uveite, neurite ottica, ipercalcemia, ipercalciuria, paralisi del VII nervo cranico, diabete insipido. BAL, liquido di lavaggio broncoalveolare; ACE, enzima di conversione dell'angiotensina.

Per i pazienti con esame anatomopatologico negativo, alcuni test positivi di supporto possono aumentare le probabilità di diagnosi di sarcoidosi. Questi test comprendono un livello elevato di ACE, che può essere alto anche in altre malattie granulomatose, ma non in caso di neoplasia maligna. Una scintigrafia con gallio positiva può favorire la diagnosi se si osserva un aumento dell'attività nelle parotidi e nelle ghiandole lacrimali (*segno del panda*) o nell'area paratracheale destra e ilare sinistra (*segno del lambda*). Spesso, durante la broncoscopia viene eseguito il BAL; un aumento della percentuale di linfociti è a sostegno della diagnosi di sarcoidosi. I marker linfocitari CD4 e CD8 possono essere utilizzati per determinare il rapporto linfocitario CD4/CD8 nel BAL: un rapporto superiore a 3,5 è fortemente suggestivo di sarcoidosi, ma è meno sensibile del semplice aumento dei linfociti. Benché, in generale, l'aumento dei linfociti nel BAL favorisca la diagnosi, devono essere tenute in considerazione altre malattie.

Questi test di supporto, quando siano presenti aspetti clinici comunemente correlati alla sarcoidosi, anche se non patognomonici per la malattia, aumentano le probabilità diagnostiche. Tali aspetti non diagnostici comprendono uveite, calcoli renali, ipercalcemia, paralisi del VII nervo cranico o eritema nodoso.

La *procedura di Kviem-Siltzbach* è un test diagnostico specifico per la sarcoidosi. Un tessuto preparato in maniera particolare, proveniente dalla milza di un malato con sarcoidosi nota, viene iniettato per via intradermica e la sede dell'iniezione viene sottoposta a biopsia dopo 4-6 settimane. Nel caso si osservino granulomi non caseosi, il test è positivo e altamente specifico per la diagnosi di sarcoidosi. Sfortunatamente, il reagente di Kviem-Siltzbach non è disponibile in commercio, e alcune partite preparate localmente hanno una sensibilità inferiore. Pertanto, questo test ha un interesse storico ma viene raramente usato nella pratica clinica attuale.

Poiché la diagnosi di sarcoidosi non può mai essere assolutamente certa, col passare del tempo possono manifestarsi altre caratteristiche che conducono a una diagnosi alternativa. D'altra parte, l'evidenza di un nuovo interessamento d'organo può alla fine confermare la diagnosi di sarcoidosi.

PROGNOSI

Il rischio di morte o di perdita della funzione di un organo resta piuttosto basso. Esiti sfavorevoli si osservano di solito in pazienti con malattia avanzata, in cui il trattamento sembra avere scarsi effetti. In questi casi, si sono frequentemente verificate alterazioni fibrotiche irreversibili.

Per la maggior parte dei pazienti la malattia si rende manifesta in fase granulomatosa, come illustrato nella figura 322-1. È ormai chiaro che in molti casi la sarcoidosi si risolve entro 2-5 anni. Si ritiene che questi pazienti siano affetti dalla forma acuta autolimitante della malattia. D'altra parte, esiste anche un tipo di sarcoidosi che non guarisce nei primi 2-5 anni; è possibile identificare questi pazienti con malattia cronica sulla base di alcuni fattori di rischio, presenti già in fase iniziale, come fibrosi alla radiografia del torace, presenza di lupus pernio, cisti ossee, patologia cardiaca o neurologica (tranne che nel caso di paralisi isolata del VII nervo cranico) o calcoli renali da ipercalciuria. Studi recenti indicano che i pazienti che necessitano di glucocorticoidi per una qualsiasi manifestazione della malattia nei primi 6 mesi dopo l'esordio hanno una probabilità superiore al 50% di essere affetti dalla forma cronica. Per contro, in meno del 10% dei pazienti che richiedono una terapia sistemica nei primi 6 mesi è necessario istituire un trattamento cronico.

T SARCOIDOSI

Le indicazioni per la terapia devono basarsi sulla sintomatologia. I pazienti che presentano soltanto test di funzionalità epatica alterati o anomalie alla radiografia del torace probabilmente non traggono beneficio dal trattamento. Tuttavia, questi soggetti devono essere monitorati per evidenziare un'eventuale patologia progressiva e sintomatica.

Uno degli approcci alla terapia è riassunto nelle **figure 322-9** e **322-10**. L'approccio è diversificato a seconda che si curi la forma acuta o quella cronica della malattia. Per la malattia acuta, l'assenza di terapia rimane un'opzione possibile per i pazienti privi di sintomi o con sintomatologia lieve. Per i sintomi confinati a un solo organo, la terapia topica è preferibile. In caso di patologia multiorgano o troppo estesa per il trattamento topico, viene delineato un approccio alla terapia sistemica. I glucocorticoidi sono tuttora la terapia di scelta. Tuttavia, la decisione di continuare a trattare il paziente con glucocorticoidi o di aggiungere agenti che consentano una riduzione della dose di steroidi dipende dalla tollerabilità, dalla durata e dal dosaggio dei glucocorticoidi stessi. Nella **tabella 322-2** sono riassunti dosi e monitoraggio di numerosi farmaci di uso comune. In accordo con i trial disponibili, vengono emesse raccomandazioni ba-

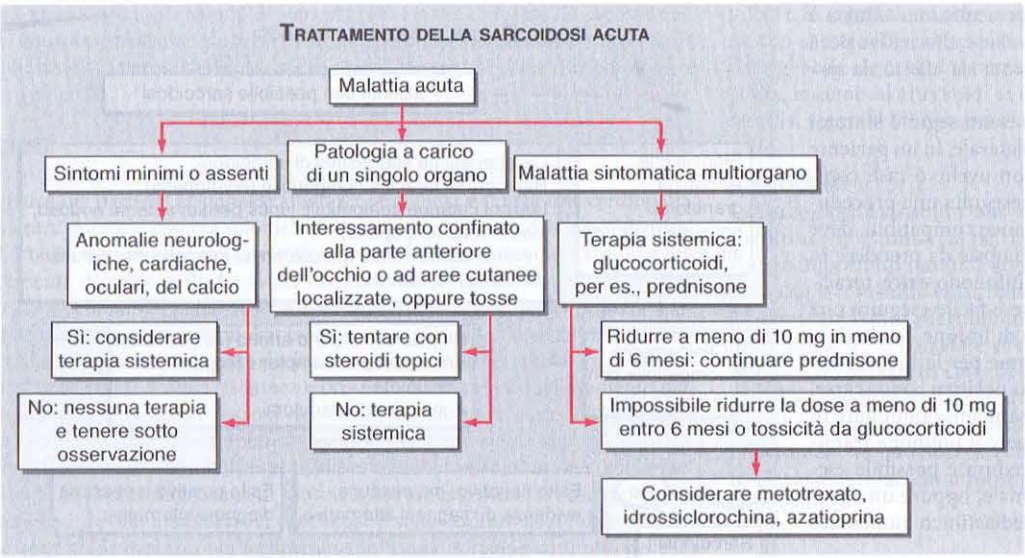


FIGURA 322-9 **Il trattamento della sarcoidosi acuta** si basa sul livello della sintomatologia e sull'entità dell'interessamento d'organo. Nei pazienti con sintomi lievi, può non essere necessaria alcuna terapia se non si rilevano manifestazioni specifiche.

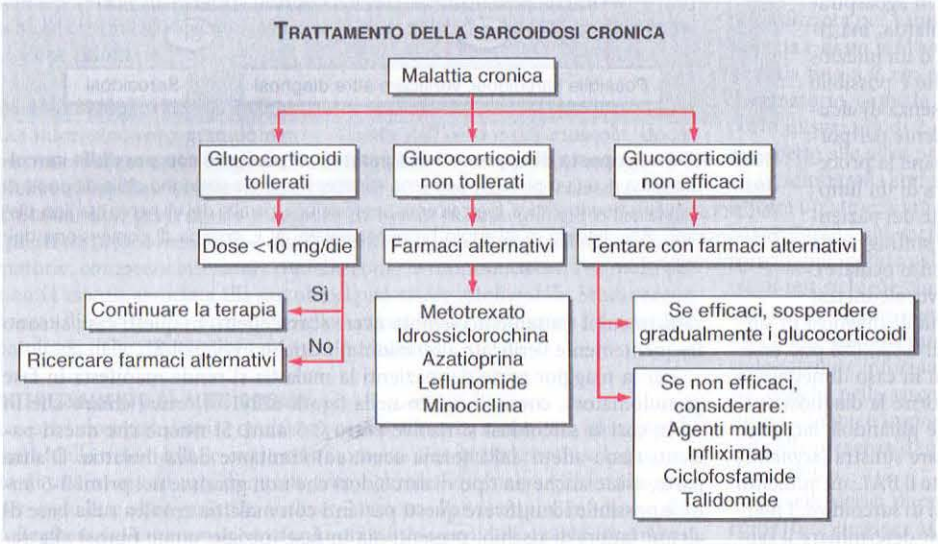


FIGURA 322-10 **L'approccio alla sarcoidosi cronica** si basa sul fatto che la terapia con glucocorticoidi sia o meno tollerata.

sate sull'evidenza. La maggior parte di tali raccomandazioni riguarda la sarcoidosi polmonare, poiché molti trial sono stati effettuati solo su questa forma. Le raccomandazioni terapeutiche per la malattia extrapolmonare sono generalmente simili, con alcune modifiche. Per esempio, il dosaggio dei glucocorticoidi è di solito più elevato per la neurosarcoidosi e più basso per la forma cutanea. Alcuni dati indicano che dosi più elevate sarebbero efficaci per la sarcoidosi cardiaca, ma in uno studio è stato rilevato che dosaggi iniziali di prednisone superiori a 40 mg/die erano correlati a esiti peggiori.

Benché la maggior parte dei pazienti assuma glucocorticoidi come terapia sistemica iniziale, la tossicità associata a un trattamento prolungato spesso induce a considerare altri farmaci. Gli antimalarici, come l'idrossiclorochina, sono più efficaci per la forma cutanea che per quella polmonare. Anche la minociclina può risultare utile per la sarcoidosi cutanea. Per la malattia polmonare e per le altre forme extra-polmonari sono spesso utilizzati agenti citotossici tra cui il metotrexato, l'azatioprina, il clorambucile e la ciclofosfamide. L'agente più studiato è il metotrexato. Questo farmaco è efficace in circa due terzi dei pazienti affetti da sarcoidosi, indipendentemente dalle manifestazioni della malattia. Come riportato nella tabella 322-2, sono state pubblicate linee guida specifiche per il monitoraggio della terapia. I modulatori delle citochine, come la talidomide e la pentossifillina, sono stati utilizzati in un numero limitato di casi.

Recentemente sono stati presi in esame gli agenti anti-TNF e sono stati completati trial prospettici sia con l'etanercept sia con l'infliximab. Il primo ha un ruolo limitato come agente per il "risparmio" degli steroidi. D'altra parte, l'infliximab migliora significativamente la funzione polmonare quando somministrato a pazienti con malattia cronica già in terapia con glucocorticoidi e agenti citotossici. La differenza nella risposta a questi due agenti è simile a quella osservata nella malattia di Crohn, nella quale l'infliximab è efficace mentre l'etanercept non lo è. Per l'infliximab, rispetto all'etanercept, si segnala un aumento del rischio di riattivazione della tubercolosi. Il diverso tasso di risposta potrebbe essere spiegato dalla diversità del meccanismo d'azione, poiché l'etanercept è un antagonista dei recettori per il TNF,

TABELLA 322-2 **FARMACI COMUNEMENTE UTILIZZATI NELLA TERAPIA DELLA SARCOIDOSI**

Farmaco	Dose iniziale	Dose di mantenimento	Monitoraggio	Tossicità	Terapia di supporto[a]	Monitoraggio di supporto[a]
Prednisone	20-40 mg/die	Ridurre a 5-10 mg	Glicemia, pressione arteriosa, densità ossea	Diabete, osteoporosi	A: Polmonare acuta D: Extrapolmonare	
Idrossiclorochina	200-400 mg/die	400 mg/die	Esame dell'occhio ogni 6-12 mesi	Oculare	B: Alcune forme di malattia	D: Esame dell'occhio di routine
Metotrexato	10 mg/settimana	2. 5-15 mg/settimana	Emocromo, funzionalità epatica e renale ogni 2 mesi	Ematologica, nausea, epatica, polmonare	B: Risparmio di steroidi C: Alcune forme di malattia cronica	D: Monitoraggio ematologico, renale ed epatico di routine
Azatioprina	50-150 mg/die	50-200 mg/die	Emocromo, funzionalità renale ogni 2 mesi	Ematologica, nausea	C: Alcune forme di malattia cronica	D: Monitoraggio ematologico di routine
Infliximab	3-5 mg/kg ogni 2 settimane per 2 dosi	3-10 mg/kg ogni 4-8 settimane	PPD iniziale	Infezioni, reazioni allergiche, carcinogeno	B: Malattia polmonare cronica	C: Cautela nei pazienti con tubercolosi latente o insufficienza cardiaca congestizia avanzata

[a]Grado A: sostenuto da almeno due trial controllati e randomizzati in doppio cieco. Grado B: sostenuto da studi prospettici di coorte. Grado C: sostenuto principalmente da due o più studi retrospettivi. Grado D: un solo studio retrospettivo o basato sull'esperienza in altre malattie.

Nota: PPD, test cutaneo per l'identificazione della tubercolosi con derivato proteico purificato.

Fonte: Da Baugham e Selroos; con modifiche.

mentre l'infliximab è un anticorpo monoclonale diretto contro il TNF. Anche il picco di dosaggio del farmaco può essere differente, dato che l'etanercept viene somministrato per via sottocutanea e l'infliximab per via endovenosa. Un picco più elevato può comportare una migliore penetrazione intracellulare e quindi influenzare il TNF transmembrana. Diversamente dall'etanercept, l'infliximab si lega al TNF sulla superficie di alcune cellule che liberano TNF, e ciò può condurre a lisi cellulare. Questo effetto è stato documentato nella malattia di Crohn.

Il ruolo degli agenti terapeutici di nuova generazione nella sarcoidosi è tuttora in evoluzione. Tuttavia, queste terapie dirette contro un obiettivo specifico confermano che il TNF può rappresentare un bersaglio importante, specialmente nel trattamento della malattia cronica. In ogni caso, la maggior parte dei pazienti non richiede alcuna terapia o può essere tenuta sotto controllo con l'uso di glucocorticoidi e agenti citotossici.

BIBLIOGRAFIA

BAUGHMAN RP, SELROOS O: Evidence-based approach to treatment of sarcoidosis, in PG Gibson et al (eds): *Evidence-Based Respiratory Medicine*. Oxford, BMJ Books Blackwell, 2005, pp 491–508

——— et al: Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 164:1885, 2001

HUNNINGHAKE GW et al: ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 16:149, 1999

JUDSON MA and the ACCESS Research group: Defining organ involvement in sarcoidosis: The ACCESS proposed instrument. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 16:75, 1999

NEWMAN LS et al: A case control etiologic study of sarcoidosis: Environmental and occupational risk factors. Am J Respir Crit Care Med 170:1324, 2004

ROSSMAN MD et al: HLA-DRB1*1101: A significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. Am J Hum Genet 73:720, 2003

SATO H et al: HLA-DQB1*0201: A marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. Am J Respir Cell Mol Biol 27:406, 2002

SONG Z et al: Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. J Exp Med 201:755, 2005

YEAGER H et al: Pulmonary and psychosocial findings at enrollment in the ACCESS study. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 22:147, 2005

ZIEGENHAGEN MW et al: Exaggerated TNF-alpha release of alveolar macrophages in corticosteroid resistant sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 19:185, 2002

323 Febbre mediterranea familiare

Daniel L. Kastner

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

La febbre mediterranea familiare (FMF) è il prototipo di un gruppo di malattie ereditate (Tab. 323-1) caratterizzate da episodi ricorrenti di febbre con infiammazione sierosa, sinoviale o cutanea e, in alcuni individui, dallo sviluppo finale dell'amiloidosi sistemica AA (vedi Cap. 324). A causa della relativa rarità di alti titoli di autoanticorpi o di cellule T antigene-specifiche, il termine *autoinfiammatorio*, piuttosto che autoimmune, è stato proposto per descrivere queste patologie.

BASI E FISIOPATOLOGIA

La FMF era stata inizialmente riconosciuta tra gli armeni, gli arabi, i turchi e gli ebrei non ashkenazi (principalmente nordafricani e iracheni). Con l'avvento dei test genetici, la FMF è stata documentata con crescente frequenza tra gli ebrei ashkenazi e gli italiani e casi occasionali sono stati confermati anche in assenza di nota ascendenza mediterranea. La FMF è ereditata in modo recessivo, ma soprattutto nei Paesi dove le famiglie sono piccole un'anamnesi familiare positiva può essere evidenziata solo nel 50% circa dei casi. Il test del DNA dimostra un'alta frequenza dei portatori, fino a 1:3 tra le popolazioni interessate, suggerendo un vantaggio per gli eterozigoti.

Il gene della FMF codifica per una proteina di 781 aminoacidi e 95 kDa denominata *pirina* (o *marenostrina*), che è espressa nei granulociti, negli eosinofili, nei monociti, nelle cellule dendritiche e nei fibroblasti sinoviali e peritoneali. I 92 aminoacidi dell'estremità N-terminale della pirina definiscono una sequenza peptidica, il dominio PIRINA, simile nella struttura ai domini "morte", ai domini effettori di necrosi e ai domini di reclutamento della caspasi. Il dominio PIRINA media interazioni omotipiche proteina-proteina ed è stato rinvenuto in diverse altre proteine, inclusa la criopirina, che è mutata in tre altre sindromi febbrili periodiche. Attraverso numerosi meccanismi, tra cui l'interazione del dominio PIRINA con una proteina adattatrice intermedia, la pirina regola la caspasi-1 [enzima di conversione dell'interleuchina (IL) 1β], e perciò la secrezione di IL-1β. Il topo con delezione della pirina mostra un'elevata sensibilità all'endotossina, un'eccessiva produzione di IL-1β e una diminuita apoptosi monocitaria.

ATTACCHI ACUTI

Gli episodi febbrili nella FMF possono iniziare precocemente anche nell'infanzia; il 90% dei pazienti ha avuto il primo attacco entro l'età di 20 anni. Gli episodi tipici di FMF generalmente durano da 24 a 72 ore, con attacchi artritici tendenti a durare leggermente più a lungo. In alcuni pazienti gli episodi si verificano con regolarità, ma più spesso la frequenza degli attacchi varia nel tempo, estendendosi da frequenti attacchi ogni pochi giorni fino a remissioni che durano diversi anni. Gli attacchi sono spesso imprevedibili, sebbene alcuni pazienti li correlino all'esercizio fisico, agli stress emozionali o alle mestruazioni; la gravidanza può essere associata a remissione.

Se si ha l'avvertenza di misurarla, quasi sempre si riscontra febbre nel corso degli attacchi di FMF. Una grave iperpiressia e anche convulsioni febbrili si possono osservare nei neonati e la febbre è talora l'unica manifestazione della FMF nei bambini piccoli.

Oltre il 90% dei pazienti con FMF sperimenta attacchi addominali in qualche periodo della vita. Gli episodi variano in gravità a partire da pesantezza, dolorabilità e distensione con lieve dolenzia alla palpazione diretta, fino all'intenso dolore generalizzato con peristalsi assente, rigidità e dolorabilità al rimbalzo e livelli idroaerei alla radiografia in ortostatismo. La tomografia computerizzata (TC) può dimostrare un piccolo versamento sieroso nella cavità addominale. Se tali pazienti vengono sottoposti a laparotomia esplorativa, si ritrova un essudato peritoneale sterile, ricco di neutrofili, talora con aderenze derivanti da precedenti attacchi sierositici. L'ascite è rara.

Gli attacchi pleuritici generalmente compaiono con dolore toracico unilaterale, acuto, a pugnalata. Una radiografia può dimostrare atelettasia e talora un versamento; la toracentesi, qualora si decida di eseguirla, dimostra un versamento essudativo ricco di neutrofili. Dopo ripetuti attacchi si può sviluppare un ispessimento pleurico.

L'artrite da FMF è molto frequente tra i soggetti omozigoti per la mutazione M694V, che è particolarmente comune nella popolazione ebrea non ashkenazi. L'artrite acuta nella FMF è generalmente monoarticolare e riguarda il ginocchio, la caviglia o l'anca, sebbene si possano osservare altre modalità soprattutto nei bambini. Un importante versamento sterile ricco di neutrofili è frequente, senza proporzionale eritema o calore. Anche dopo ripetuti attacchi artritici, le alterazioni radiografiche sono rare. Prima dell'avvento della profilassi con colchicina, l'artrite cronica del ginocchio o dell'anca veniva osservata nel 5% dei pazienti con FMF e artrite. Una sacroileite cronica si può presentare nella FMF indipendentemente dall'antigene HLA-B27, nonostante la terapia colchicinica. Negli Stati Uniti, i pazienti con FMF hanno molte più probabilità di presentare artralgie che artrite.

La più caratteristica manifestazione cutanea della FMF è l'eritema simil-erisipela, cioè un rash eritematoso rilevato che più comunemente si osserva sul dorso del piede, alla caviglia o alla parte distale dell'arto inferiore, da solo o in combinazione con dolore addominale, pleurite o artrite. La biopsia dimostra infiltrati perivascolari di granulociti e monociti. Questo rash viene osservato più spesso nei soggetti omozigoti M694V ed è relativamente raro negli Stati Uniti.

Una mialgia (non febbrile) indotta dall'esercizio è comune nella FMF e una piccola percentuale di pazienti sviluppa una mialgia protratta febbrile che può durare molte settimane. Una pericardite sintomatica è rara, sebbene in alcuni pazienti si rilevino piccoli versamenti pericardici come reperti accidentali ecocardiografici. Un'infiammazione unilaterale acuta scrotale può verificarsi nei ragazzi prepuberi. Una meningite asettica è stata riportata, ma la relazione causale è controversa. Una vasculite, che può comprendere la porpora di Schönlein-Henoch e la panarterite nodosa (vedi Cap. 319), si può osservare con frequenza aumentata nella FMF.

Gli aspetti di laboratorio degli attacchi di FMF sono compatibili con un'infiammazione acuta e includono elevata velocità di eritrosedimentazione(VES), leucocitosi e trombocitosi (nei bambini), oltre a elevazioni della proteina C reattiva, del fibrinogeno, dell'aptoglobina e delle immu-

TABELLA 323-1 SINDROMI FEBBRILI PERIODICHE EREDITARIE

	FMF	TRAPS	HIDS	MWS	FCAS	NOMID
Etnia	Ebrei, arabi turchi, armeni, italiani	Qualunque gruppo etnico	Prevalentemente olandese e nordeuropea	Qualunque gruppo etnico	Qualunque gruppo etnico	Qualunque gruppo etnico
Ereditarietà	Recessiva	Dominante	Recessiva	Dominante	Dominante	Usualmente mutazioni de novo
Gene/cromosoma	*MEFV*/16p13.3	*TNFRSF1A*/12p3	*MVK*/12q24	*CIAS1*/1q44	*CIAS1*/1q44	*CIAS1*/1q44
Proteina	Pirina	Recettore TNF p55	Mevalonato chinasi	Criopirina	Criopirina	Criopirina
Durata dell'attacco	1-3 giorni	Spesso >7 giorni	3-7 giorni	1-2 giorni	Minuti-3 giorni	Continuo con riaccensioni
Sierosite	Pleurite, peritonite, versamento pericardico asintomatico	Pleurite, peritonite, pericardite	Dolore addominale, ma raramente peritonite; infrequenti la pericardite e la pleurite	Dolore addominale, comune; rare la pleurite e la pericardite	Rara	Rara
Cute	Eritema erisipelatoide	Eritema migrante in senso centrifugo	Rash maculopapulare diffuso; ulcere orali	Rash orticarioide diffuso	Rash orticarioide indotto dal freddo	Rash orticarioide diffuso
Articolazioni	Monoartrite acuta; coxartrite cronica rara	Monoartrite acuta, artralgia	Artralgia, oligoartrite	Artralgia, oligoartrite delle grandi articolazioni	Poliartralgia	Escrecenze epifisarie, rotulee, ippocratismo digitale
Muscolo	Comune la mialgia da esercizio, rare le mialgie febbrili protratte	Mialgie migranti	Raramente interessato	Comuni le mialgie	Talora mialgie	Talora mialgie
Occhi, orecchie	Raramente interessati	Edema periorbitario, congiuntivite, raramente uveite	Raramente interessati	Congiuntivite, episclerite, edema del disco ottico, ipoacusia neurosensoriale	Congiuntivite	Congiuntivite, uveite edema del disco ottico, cecità, ipoacusia neurosensoriale
SNC	Meningite asettica (rara)	Cefalea	Cefalea	Cefalea	Cefalea	Meningite asettica, convulsioni
Amiloidosi	Più comune nell'omozigosi M694V	~15% dei casi	Non descritta	~25% dei casi	Rara	Complicazione tardiva
Terapia	Profilassi con colchicina orale	Glucocorticoidi, etanercept	FANS per la febbre; inibitori dell'IL-1β e del TNF in corso di valutazione	Anakinra (antagonista recettoriale dell'IL-1)	Anakinra	Anakinra

Abbreviazioni: FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; FCAS, sindrome familiare autoinfiammatoria da freddo; FMF, febbre mediterranea familiare; HIDS, iperimmunoglobulinemia D con sindrome della febbre periodica; MWS, sindrome di Muckle-Wells; NOMID, malattia multisistemica infiammatoria a esordio neonatale; SNC, sistema nervoso centrale; TNF, fattore di necrosi tumorale; TRAPS, sindrome periodica associata al recettore del TNF.

noglobuline sieriche. Si possono osservare anche ematuria e albuminuria transitoria.

AMILOIDOSI

Prima dell'avvento della profilassi colchicinica, l'amiloidosi sistemica era una comune complicanza della FMF. Essa è causata dalla deposizione di un frammento dell'amiloide A sierica, un reagente di fase acuta, nel rene, nelle surrenali, nell'intestino, nella milza, nel polmone e nei testicoli (vedi Cap. 324). L'amiloidosi dovrebbe essere sospettata nei pazienti con proteinuria tra gli attacchi; la biopsia renale o rettale è spesso utilizzata per confermare la diagnosi. I fattori di rischio includono il genotipo M694V omozigote, un'anamnesi familiare positiva (indipendente dallo status delle mutazioni FMF), il genotipo SAA 1, il sesso maschile, la non aderenza alla terapia con colchicina e l'essere cresciuti in Medio Oriente.

DIAGNOSI

Nei casi tipici, il medico con esperienza di questa malattia può spesso porre la diagnosi solo su basi cliniche. I criteri clinici per la FMF hanno dimostrato alta sensibilità ed elevata specificità nelle aree del mondo dove la probabilità pre-test di FMF è elevata. Il test genetico può inoltre essere utile in casi ambigui o per medici non esperti. La maggior parte delle mutazioni FMF associate alla malattia è nell'esone 10 del gene, con un più piccolo gruppo di mutazioni nell'esone 2. Un elenco aggiornato delle mutazioni per la FMF e delle altre febbri periodiche ereditarie può essere consultato online al sito http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/.

Il test genetico ha permesso un ampliamento dello spettro clinico e della distribuzione geografica della FMF e può essere di valore prognostico. La maggior parte degli studi indica che gli omozigoti M694V hanno un'età d'esordio più precoce e una più elevata frequenza di artrite, rash e amiloidosi. La mutazione E148Q è, invece, comunemente associata a una malattia più lieve. La E148Q si trova talvolta in *cis* con le mutazioni dell'esone 10, il che complica l'interpretazione dei risultati del test genetico. Solo circa il 70% dei pazienti con FMF clinicamente tipica ha due mutazioni in *trans* identificabili, suggerendo una delle seguenti possibilità: 1) gli attuali metodi di screening non identificano tutte le mutazioni rilevanti; 2) una mutazione può essere sufficiente a causare la malattia in particolari condizioni. In questi casi il giudizio clinico è molto importante e talora un tentativo terapeutico con la colchicina può aiutare a confermare la diagnosi. Il test genetico dei soggetti non affetti è solitamente sconsigliabile per la possibilità di non penetranza e per il potenziale impatto di un test positivo sulla futura assicurabilità.

Se un paziente viene osservato durante il suo primo attacco, la diagnosi differenziale può essere molto ampia, sebbene delimitata dal coinvolgimento di un organo specifico. Dopo diversi attacchi la diagnosi differenziale può includere: altre sindromi febbrili periodiche ereditarie (Tab. 323-1); la sindrome della febbre periodica con ulcere aftose, faringite e adenopatia cervicale (*periodic fever with aphthous ulcers, pharyngitis, and cervical adenopathy*, PFAPA); l'artrite reumatoide giovanile a esordio sistemico o la malattia di Still dell'adulto; la porfiria; l'angioedema ereditario; le malattie infiammatorie intestinali; nelle donne, malattie ginecologiche.

TRATTAMENTO FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

Il trattamento di scelta per la FMF è rappresentato dalla colchicina orale, che riduce la frequenza e l'intensità degli attacchi e previene lo sviluppo dell'amiloi-

dosi nei pazienti ligi alle prescrizioni. Il dosaggio intermittente all'inizio dell'attacco non è efficace come la profilassi giornaliera e non è di provato valore nella prevenzione dell'amiloidosi. La comune dose di colchicina per l'adulto è 1,2-1,8 mg/die, che produce una sostanziale riduzione dei sintomi in due terzi dei pazienti e un discreto miglioramento in una percentuale superiore al 90%. I bambini possono richiedere dosi più basse, sebbene non proporzionate al loro peso corporeo.

Comuni effetti collaterali della colchicina includono distensione e crampi addominali, intolleranza al lattosio e diarrea. Essi possono essere minimizzati cominciando a basse dosi e progredendo gradualmente finché la dose è tollerata, con il frazionamento della dose, con l'uso di simetecone per le flatulenze ed evitando i latticini. Se assunta da uno dei genitori al momento del concepimento, la colchicina può causare un piccolo incremento del rischio di trisomia 21 (sindrome di Down). Nei pazienti anziani con insufficienza renale, la colchicina può causare una mioneuropatia caratterizzata da debolezza muscolare prossimale ed elevazione della creatinchinasi. La ciclosporina inibisce l'escrezione epatica di colchicina per i suoi effetti sul sistema di trasporto MDR-1, producendo talora una tossicità da colchicina nei pazienti che siano stati sottoposti a trapianto renale per amiloidosi. La colchicina endovena non dovrebbe generalmente essere somministrata ai pazienti già in trattamento orale con colchicina, poiché una grave tossicità, talora fatale, può sopraggiungere in queste condizioni.

Non esistono alternative definite per l'esiguo numero di pazienti che non risponde alla colchicina o non è in grado di tollerare i dosaggi terapeutici, benché siano in corso di sperimentazione l'antagonista del recettore di IL-1 e inibitori dell'interferone α e del fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF). Per la FMF refrattaria è stato suggerito il trapianto di midollo osseo, ma il rapporto rischi/benefici è attualmente considerato inaccettabile.

ALTRE FEBBRI RICORRENTI EREDITARIE

Nei 5 anni dopo la scoperta del gene della FMF sono stati identificati tre altri geni che possono causare cinque diverse febbri periodiche ereditarie, con conseguente cambiamento dell'approccio alla diagnosi e al trattamento di queste patologie.

SINDROME PERIODICA ASSOCIATA AL RECETTORE DEL TNF La TRAPS (*TNF receptor-associated periodic syndrome*) è causata da mutazioni ereditate in modo dominante nei domini extracellulari del recettore del TNF di 55-kDa (TNFRSF1A, p55). Sebbene originariamente descritta in una vasta famiglia irlandese (da cui il nome *febbre iberniese familiare*), la TRAPS ha un'ampia distribuzione etnica. Gli attacchi febbrili della TRAPS spesso iniziano nell'infanzia. La durata degli attacchi varia da 1 a 2 giorni fino a diverse settimane e, nei casi gravi, i sintomi possono essere pressoché continui. In aggiunta ad attacchi peritoneali, pleurici e sinoviali simili a quelli della FMF, i pazienti con TRAPS hanno frequentemente infiammazione oculare (più spesso congiuntivite e/o edema periorbitario) e una distinta mialgia migrante con sovrastante eritema doloroso. I pazienti con TRAPS generalmente rispondono meglio ai glucocorticoidi che alla colchicina profilattica. Circa il 15% sviluppa amiloidosi. La diagnosi di TRAPS è basata sulla dimostrazione di mutazioni del gene *TNFRSF1A* in presenza dei sintomi caratteristici. I leucociti dei pazienti con determinate mutazioni della TRAPS mostrano un difetto nel rilascio dalla membrana cellulare dei recettori del TNF, che probabilmente altera la normale omeostasi. Tuttavia, sta emergendo un quadro più complesso, con diverse anomalie funzionali, alcune delle quali indipendenti dal ligando, che contribuiscono al fenotipo autoinfiammatorio. L'etanercept, un inibitore del TNF, migliora gli attacchi di TRAPS, benché non sia dimostrato un suo effetto sull'amiloidosi.

Iperimmunoglobulinemia D con sindrome della febbre periodica La HIDS (*hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome*) è una sindrome febbrile ricorrente, ereditata con modalità recessiva, che si riscontra principalmente in soggetti di ascendenza nord-europea. Essa è causata da mutazioni nel gene della mevalonato chinasi (*MVK*), che codifica per un enzima coinvolto nella sintesi del colesterolo e degli isoprenoidi non steroidei. Gli attacchi solitamente iniziano nell'infanzia e durano 3-5 giorni. Aspetti clinicamente distintivi comprendono una linfoadenopatia cervicale dolorosa, un diffuso rash maculopapulare, che talora interessa le palme delle mani e le piante dei piedi, e ulcere aftose; la pleurite è rara, come pure l'amiloidosi. Sebbene originariamente definita dalla persistente elevazione delle IgD sieriche, l'attività di malattia non è correlata al livello di IgD e anche alcuni pazienti con FMF o TRAPS possono presentare un modesto aumento delle IgD sieriche. Inoltre, occasionali pazienti con mutazioni del gene *MVK* e febbre periodica hanno normali livelli di IgD. Tutti i pazienti che presentano la mutazione hanno livelli urinari notevolmente elevati di mevalonato durante gli attacchi febbrili, benché le manifestazioni infiammatorie siano probabilmente dovute a un deficit di isoprenoidi piuttosto che a un eccesso di mevalonato. Attualmente non è stato definito alcun trattamento per la HIDS.

Criopirinopatie Tre sindromi febbrili ereditarie – la sindrome familiare autoinfiammatoria da freddo (*familial cold autoinflammatory syndrome*, FCAS), la sindrome di Muckle-Wells (*Muckle-Wells syndrome*, MWS) e la malattia infiammatoria multisistemica a esordio neonatale (*neonatal onset multisystem inflammatory disease*, NOMID) – sono causate da mutazioni di *CIAS1*, il gene che codifica per la criopirina (o NALP3), e rappresentano aspetti diversi di uno stesso spettro clinico. I pazienti con FCAS sviluppano brividi, febbre, cefalea, artralgia, congiuntivite e un rash orticarioide in risposta all'esposizione generalizzata al freddo. Anche nei soggetti con MWS è stato osservato un rash orticarioide, ma esso non è solitamente indotto dal freddo. I pazienti con MWS sviluppano anche febbre, dolore addominale, dolore agli arti, artrite, congiuntivite e, con il tempo, perdita dell'udito di natura neurosensoriale. La NOMID è la più grave delle tre patologie, con meningite cronica asettica, artropatia e rash. Come la pirina, proteina della FMF, anche la criopirina ha un dominio PIRINA N-terminale. La criopirina regola la produzione di IL-1β mediante formazione di un complesso macromolecolare denominato *infiammosoma*. I macrofagi dei topi con deficit di criopirina mostrano una ridotta produzione di IL-1β in risposta a determinati batteri Gram-positivi, all'RNA batterico e ai cristalli di urato monosodico. I pazienti affetti da tutte e tre le criopirinopatie rispondono in maniera eclatante all'iniezione quotidiana di anakinra, l'antagonista del recettore dell'IL-1.

BIBLIOGRAFIA

HOFFMAN HM et al: Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. Lancet 364:1779, 2004

HULL KM et al: The TNF receptor–associated periodic syndrome (TRAPS). Emerging concepts of an autoinflammatory disorder. Medicine (Baltimore) 81:349, 2002

LOBITO AA et al: Abnormal disulfide-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS). Blood 108:1320, 2006

MANDEY SH et al: A role for geranylgeranylation in interleukin-1β secretion. Arthritis Rheum 54:3690, 2006

MARIATHASAN S, MONACK DM: Inflammasome adaptors and sensors: Intracellular regulators of infection and inflammation. Nat Rev Immunol 7:31, 2007

MASTERS SL et al: Recent advances in the molecular pathogenesis of hereditary recurrent fevers. Curr Opin Allergy Clin Immunol 6:428, 2006

324 Amiloidosi

David C. Seldin, Martha Skinner

PRINCIPI GENERALI

Il termine *amiloidosi* è utilizzato per un gruppo di malattie causate dalla deposizione extracellulare in organi e tessuti di fibrille costituite da proteine polimeriche insolubili. Queste malattie appartengono a una categoria sempre più vasta di patologie provocate da alterazioni nel ripiegamento delle proteine. Fra queste sono annoverate la malattia di Alzheimer e altre malattie neurodegenerative, le malattie trasmissibili da prioni e alcune patologie di origine genetica causate da mutazioni che portano ad alterazioni del ripiegamento e perdita della funzione delle proteine, come accade in alcune forme di fibrosi cistica. Tutte le fibrille di amiloide hanno in comune una conformazione strutturale a foglietto β ripiegato, che conferisce loro particolari proprietà tintoriali. Il nome *amiloide* è attribuito al patologo Virchow, che nel 1854 riteneva che questi depositi fossero simili alla cellulosa.

Le amiloidosi sono definite in base alla natura biochimica della proteina accumulata nei depositi fibrillari; la classificazione si basa sul fatto che siano sistemiche o localizzate, acquisite o ereditarie, e sulle caratteristiche

cliniche (Tab. 324-1). La nomenclatura attualmente accettata è *AX*, in cui *A* significa amiloidosi e *X* rappresenta la proteina che costituisce le fibrille. *AL* è la sigla che indica l'amiloide composta da catene leggere delle immunoglobuline (Ig), e la malattia è denominata *amiloidosi sistemica primitiva*; ha origine da un'alterazione clonale dei linfociti B, come il mieloma. La sigla *AF* comprende le amiloidosi familiari, per lo più dovute alla transtiretina, la proteina che trasporta l'ormone tiroideo e che lega il retinolo. L'amiloide *AA* è composta dalla proteina sierica dell'amiloide A (*serum amyloid A*, SAA), reagente di fase acuta, e si manifesta nel quadro di patologie croniche infiammatorie o infettive. La malattia associata all'amiloide AA è denominata *amiloidosi secondaria*. La sigla $A\beta_2M$ designa l'amiloide composta da β_2-microglobulina, che si osserva nei soggetti con malattia renale terminale di lunga durata. L'*Aβ* è la forma più comune di amiloidosi localizzata: si trova nel cervello dei pazienti affetti da malattia d'Alzheimer e deriva dalla processazione proteolitica anomala della proteina precursore dell'amiloide (*amyloid precursor protein*, APP).

La diagnosi e il trattamento delle amiloidosi si fondano sull'identificazione anatomopatologica dei depositi e sulla caratterizzazione immunoistochimica o biochimica del tipo di amiloide (Fig. 324-1). Nelle amiloidosi sistemiche si possono sottoporre a biopsia gli organi interessati, ma è possibile reperire depositi di amiloide in qualsiasi tessuto del corpo. Storicamente, venivano esaminati i vasi sanguigni della mucosa gengivale o rettale; tuttavia, il tessuto più facilmente accessibile, che risulta positivo in oltre l'80% dei pazienti affetti da amiloidosi sistemica, è il tessuto adiposo. Dopo anestesia locale, un agoaspirato di grasso periombelicale può essere posto su un vetrino e colorato, così da evitare anche una minima procedura chirurgica. Se il materiale ottenuto è negativo, si può considerare l'opportunità di una biopsia renale, endomiocardica, epatica o endoscopica. La struttura regolare a foglietti β ripiegati dei depositi di amiloide evidenzia una peculiare birifrangenza verde alla luce polarizzata dopo colorazione con rosso Congo; inoltre, le fibrille del diametro di 10 nm sono ben visibili al microscopio elettronico. Una volta individuata l'amiloide, è necessario determinare il tipo di proteina, di solito mediante analisi immunoistochimica o immunomicroscopia elettronica. Un'attenta valutazione del profilo del paziente e del quadro clinico, comprendente età e appartenenza etnica, interessamento organico, malattie di base e anamnesi familiare, fornisce alcuni indizi per guidare la tipizzazione dell'amiloide.

I meccanismi patogenetici della formazione delle fibrille e della tossicità tissutale rimangono controversi. Un meccanismo comune di base comporta la formazione di dimeri intermolecolari mediante interazioni *trans* di foglietti β di APP parzialmente non ripiegato, che porta alla formazione di multimeri e di polimeri di grado più alto. I fattori che contribuiscono alla fibrillogenesi comprendono: una struttura variante o instabile della proteina, un'estesa conformazione a foglietti β della proteina precursore, la processazione proteolitica della proteina precursore, l'associazione con elementi del siero o della matrice extracellulare [per es., componente P dell'amiloide, presenza di "fattore di accrescimento dell'amiloide" (*amyloid enhancing factor*, AEF) in estratti di milza, apolipoproteina E o glicosaminoglicani] e, infine, alcune proprietà fisiche locali, come il pH del tessuto. Una volta che le fibrille hanno raggiunto una dimensione critica, diventano insolubili e si depositano in sedi tissutali extracellulari. Questi depositi macromolecolari interferiscono con la funzione dell'organo, almeno in parte a causa della captazione cellulare di precursori oligomerici dell'amiloide con effetto tossico su alcune popolazioni cellulari bersaglio.

Le sindromi cliniche delle amiloidosi sono accompagnate da alterazioni relativamente aspecifiche degli esami di laboratorio di routine. L'emocromo è generalmente normale, benché la velocità di eritrosedimentazione (VES) sia spesso elevata. I pazienti con interessamento renale presentano di solito proteinuria, che può raggiungere anche i 30 g/die e provocare un'ipoalbuminemia con albumina inferiore a 1 g/dl. I soggetti con interessamento cardiaco mostrano spesso innalzamento del peptide natriuretico cerebrale (*brain natriuretic peptide*, BNP), del pro-BNP e della troponina. Questi dati possono essere utili per il monitoraggio dell'attività di malattia e sono stati proposti come fattori prognostici; possono essere falsamente elevati in presenza di insufficienza renale. I pazienti con interessamento epatico, anche avanzato, manifestano di solito colestasi con aumento della fosfatasi alcalina, ma innalzamento minimo delle transaminasi e mantenimento della funzione di sintesi. Nell'amiloidosi AL si possono verificare endocrinopatie, con esami di laboratorio che documentano ipotiroidismo, iposurrenalismo e perfino ipopituitarismo. Questi reperti non sono specifici per l'amiloidosi. La diagnosi di amiloidosi si fonda su due cardini: l'identificazione dei depositi fibrillari nei tessuti e la tipizzazione dell'amiloide.

TABELLA 324-1 PROTEINE COSTITUENTI LE FIBRILLE DI AMILOIDE E LORO PRECURSORI

Proteina amiloide	Precursore	Forma sistemica (S) o localizzata (L)	Sindrome o tessuti coinvolti
AL	Catena leggera delle immunoglobuline	S, L	Primitiva Associata a mieloma
AH	Catena pesante delle immunoglobuline	S, L	Primitiva Associata a mieloma
ATTR	Transtiretina	S	Familiare Sistemica senile
		L(?)	Tenosinovia
$A\beta_2M$	β_2-microglobulina	S	Emodialisi
		L(?)	Articolazioni
AA	Amiloide sierica (apo) AA	S	Secondaria, reattiva
AApoAI	Apolipoproteina AI	S	Familiare
		L	Aortica
AApoAII	Apolipoproteina AII	S	Familiare
AGel	Gelsolina	S	Familiare
ALys	Lisozima	S	Familiare
AFib	Catena α del fibrinogeno	S	Familiare
ACys	Cistatina C	S	Familiare
ABri[a]	ABriPP	L, S(?)	Demenza familiare (britannica)
ADan[a]	*ADanPP*	*L*	*Demenza familiare (danese)*
Aβ	Proteina precursore dell'Aβ (AβPP)	L	Malattia di Alzheimer, invecchiamento
APrP	Proteina prionica	L	Encefalopatie spongiformi
ACal	(Pro) calcitonina	L	Tumori tiroidei a cellule C
AIAPP	Polipeptide amiloide delle isole pancreatiche	L	Isole di Langerhans Insulinomi
AANF	Fattore natriuretico atriale	L	Atri cardiaci
APro	Prolattina	L	Invecchiamento (ipofisi) Prolattinomi
AIns	Insulina	L	Iatrogena
AMed	Lactaderina	L	Aortica senile, media
AKer	Cherato-epitelina	L	Cornea; familiare
A(tbn)[b]	*tbn*[b]	*L*	*Tumori di Pindborg*
ALac	*Lattoferrina*	*L*	*Cornea; familiare*

[a] ADan deriva dallo stesso gene di Abri e ha una sequenza *N*-terminale identica. Sarà argomento di ulteriori dibattiti se ADan debba essere inclusa nella nomenclatura come proteina separata (vedi testo).
[b] In attesa di denominazione.
Nota: I nomi delle proteine in *corsivo* sono provvisori.
Fonte: P Westermark et al., A primer of amyloid nomenclature, *Amyloid* 14(3):179-183, 2007; riproduzione autorizzata da Taylor & Francis Ltd. (http://www.tandf.co.uk/journals).

AMILOIDOSI AL

EZIOLOGIA E INCIDENZA

L'amiloidosi AL è per lo più causata da un'espansione monoclonale, a livello del midollo osseo, di plasmacellule che secernono una catena leggera immunoglobulinica che si deposita nei tessuti sotto forma di fibrille di amiloide. Sembra puramente casuale il fatto che le plasmacellule clonali producano una catena leggera che si ripiega in maniera errata e provoca amiloidosi AL, oppure si ripiega correttamente permettendo alle cellule di moltiplicarsi inesorabilmente nel tempo e sviluppare un mieloma multiplo (vedi Cap. 106). È anche possibile che i due processi abbiano eziologie molecolari differenti. L'amiloidosi AL può manifestarsi in corso di mieloma multiplo e altre malattie linfoproliferative B, come il linfoma non Hodgkin (vedi Cap. 105) e la macroglobulinemia di Waldenström (vedi Cap. 106). L'amiloidosi AL è la forma più comune di amiloidosi sistemica nell'America del Nord, con un'incidenza stimata di 4,5 casi/100 000 persone; tuttavia, gli accertamenti diagnostici continuano a essere inadeguati, e la vera incidenza potrebbe essere molto più elevata. L'amiloido-

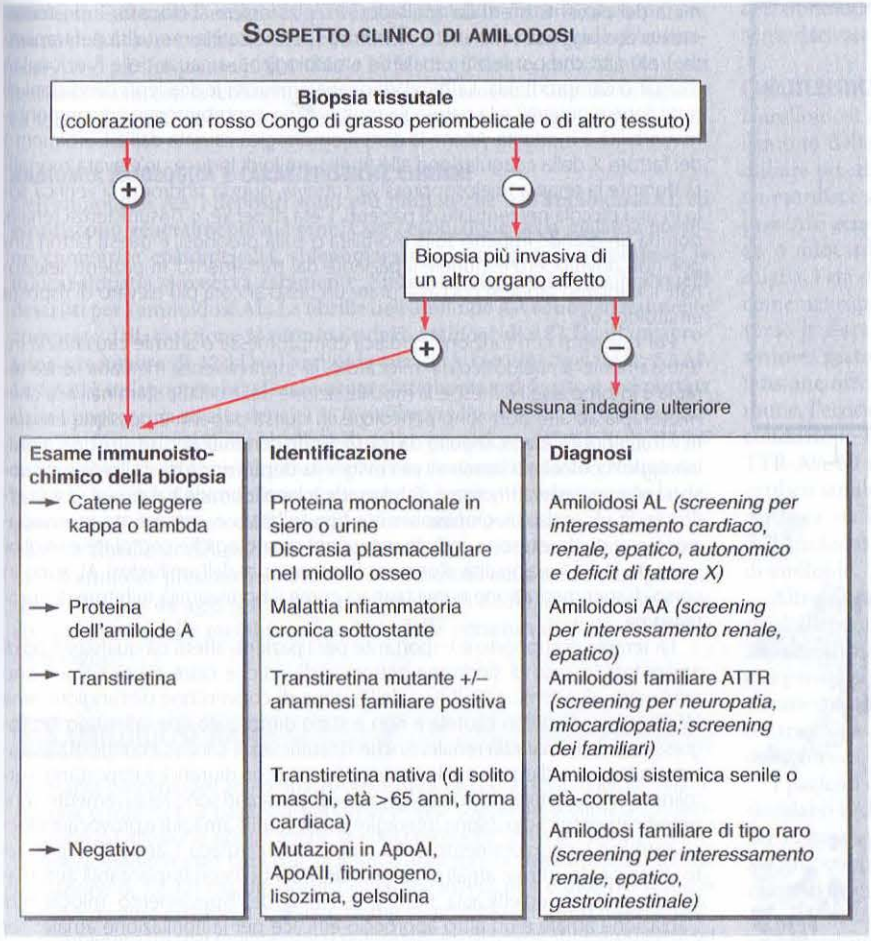


FIGURA 324-1 Algoritmo per la diagnosi e la tipizzazione dell'amiloidosi. Sospetto clinico: forme inspiegabili di nefropatia, miocardiopatia, neuropatia, enteropatia, artropatia e macroglossia. ApoAI, apolipoproteina AI; ApoAII, apolipoproteina AII.

si AL, come altre patologie plasmacellulari, insorge di solito dopo i 40 anni e, se non trattata, è spesso rapidamente progressiva e fatale. Si osserva in circa il 15% dei casi di mieloma; intorno al 20% di tutti i pazienti colpiti da amiloidosi AL è affetto da mieloma, mentre i restanti hanno altre malattie dei linfociti B.

DIAGNOSI

L'identificazione di una discrasia plasmacellulare monoclonale differenzia l'AL dagli altri tipi di amiloidosi. Oltre il 90% dei malati presenta una componente monoclonale Ig nel siero o nelle urine, individuabile mediante elettroforesi con immunofissazione (Fig. 324-2*A*) o quantificazione delle catene leggere libere. L'elettroforesi standard delle proteine del siero e delle proteine urinarie non è utile come test di screening poiché l'Ig monoclonale nell'amiloidosi AL, diversamente dal mieloma multiplo, spesso non è presente nel siero in quantità tale da produrre un "picco M" monoclonale. Un test nefelometrico disponibile in commercio è in grado di quantificare con precisione le catene leggere libere circolanti, prive di catene pesanti, sia nel mieloma multiplo sia nell'amiloidosi AL. In quest'ultima si osservano nel 75% dei pazienti elevati livelli di catene leggere libere, con uno spostamento del normale rapporto kappa:lambda. Nell'amiloidosi AL le catene leggere lambda sono più comuni rispetto alle kappa; la valutazione del rapporto è fondamentale, poiché in caso di insufficienza renale la clearance delle catene leggere libere è ridotta ed entrambi i tipi presentano valori più elevati. Inoltre, nel midollo osseo di circa il 90% dei pazienti si nota un aumento della percentuale di plasmacellule, che risultano monoclonali per kappa o lambda all'esame immunoistochimico (Fig. 324-2*B*) o mediante citofluorimetria. Tuttavia, la presenza di una componente monoclonale nel siero non è di per sé diagnostica di amiloidosi, poiché una gammopatia monoclonale di significato incerto (*monoclonal gammopathy of uncertain significate*, MGUS) è comune negli anziani (vedi Cap. 106). In ogni caso, quando la MGUS viene riscontrata in un paziente con amiloidosi documentata dalla biopsia, il tipo AL è fortemente sospetto. La caratterizzazione immunoistochimica dei depositi di amiloide è utile se questi vengono marcati da un antisiero diretto contro un tipo di catene leggere e non dall'altro; alcuni depositi AL legano in maniera aspecifica diversi antisieri. L'immunomicroscopia elettronica è molto più affidabile, ma non è ampiamente disponibile. L'analisi micro-sequenziale mediante spettrometria di massa di piccole quantità di proteine estratte dai depositi potrebbe dimostrarsi la tecnica più attendibile per identificare i componenti delle fibrille. Nei casi dubbi, è opportuno escludere accuratamente le altre forme di amiloidosi.

ANATOMIA PATOLOGICA E CARATTERISTICHE CLINICHE

Nell'amiloidosi AL i depositi di amiloide sono di solito diffusi e possono essere presenti nell'interstizio di qualsiasi organo tranne il sistema nervoso centrale. Le fibrille amiloidi sono composte da catene leggere immunoglobuliniche monoclonali intatte di 23 kDa o da frammenti più piccoli, delle dimensioni di 11-18 kDa, che rappresentano la sola regione variabile (V) oppure la regione V e una porzione della regione costante (C). Benché nelle fibrille dell'amiloide AL siano stati identificati tutti i sottotipi di catene leggere kappa e lambda, i sottotipi lambda sono prevalenti, e il sottotipo lambda VI sembra essere dotato di particolari proprietà strutturali che favoriscono la formazione di fibrille, spesso a livello renale.

L'amiloidosi AL è generalmente una malattia rapidamente progressiva che si manifesta con sindromi cliniche caratteristiche, il riconoscimento delle quali è cruciale per la diagnosi. I sintomi iniziali di astenia e perdita di peso sono comuni, ma la diagnosi viene raramente posta prima che compaiano sintomi riferibili a un organo specifico. Il rene è l'organo colpito più frequentemente (80%). L'amiloidosi renale si manifesta di solito con proteinuria, spesso nel range nefrosico e accompagnata da ipoalbuminemia significativa ed edema o anasarca; raramente, una deposizione di amiloide tubulare anziché glomerulare può provocare iperazotemia senza proteinuria significativa. I sintomi cardiaci rappresentano la seconda manifestazione iniziale più comune (40%), ma la disfunzione cardiaca è causa di morte nel 75% dei pazienti. L'elettrocardiogramma può evidenziare basso voltaggio con un pattern pseudo-infartuale. In caso di interessamento cardiaco significativo l'ecocardiogramma evidenzia ventricoli ispessiti in maniera concentrica (lo spessore del setto interventricolare è un parametro utile da monitorare) e disfunzione diastolica, mentre la funzione sistolica è preservata fino alle fasi avanzate della malattia. Per quanto riguarda il sistema nervoso, possono essere presenti neuropatia periferica sensitiva (18%), sindrome del tunnel carpale (25%) e/o disfunzione autonomica con turbe della motilità intestinale (sazietà precoce, diarrea, stipsi) e ipotensione ortostatica (16%). La macroglossia, caratterizzata da lingua ingrossata, frastagliata o immobile, è patognomonica dell'amiloidosi AL e si osserva nel 10% dei pazienti. L'epatomegalia, presente nel 34% dei malati, può essere massiva, con anomalie della funzione epatica di tipo colestatico, anche se l'insufficienza epatica è rara. La milza è frequentemente interessata e può essere presente iposplenismo funzionale in assenza di splenomegalia significativa. Molti pazienti riferiscono una "propensione ai lividi", a causa dei depositi amiloidi nei capillari e del deficit del fattore X della coagulazione; compaiono ecchimosi cutanee, particolarmente intorno agli occhi, che conferiscono l'aspetto "da procione". Altri reperti consistono in distrofia delle unghie, alopecia e artropatia amiloide con ispessimento delle membrane sinoviali (Fig. 324-3).

TRATTAMENTO AMILOIDOSI AL

L'amiloidosi AL è caratterizzata da un esteso coinvolgimento multisistemico e la sopravvivenza mediana in assenza di trattamento è generalmente di circa un anno dal momento della diagnosi. Le terapie attuali hanno come bersaglio le plasmacellule monoclonali del midollo osseo e prevedono gli stessi approcci utilizzati in caso di mieloma multiplo. Il trattamento con cicli di melfalan e prednisone per via orale riesce a ridurre il numero di plasmacellule, ma induce una remissione ematologica completa solo in una piccola percentuale di pazienti e dà risultati scarsi in termini di risposta d'organo e miglioramento della sopravvivenza (mediana: 2 anni). La sostituzione del prednisone con boli di desametasone ad alte dosi determina un tasso di risposta più elevato e remissioni più durevoli, benché questo farmaco non sia sempre ben tollerato dai pazienti con cardiopatia o edemi importanti. Il trattamento con alte dosi di melfalan per via

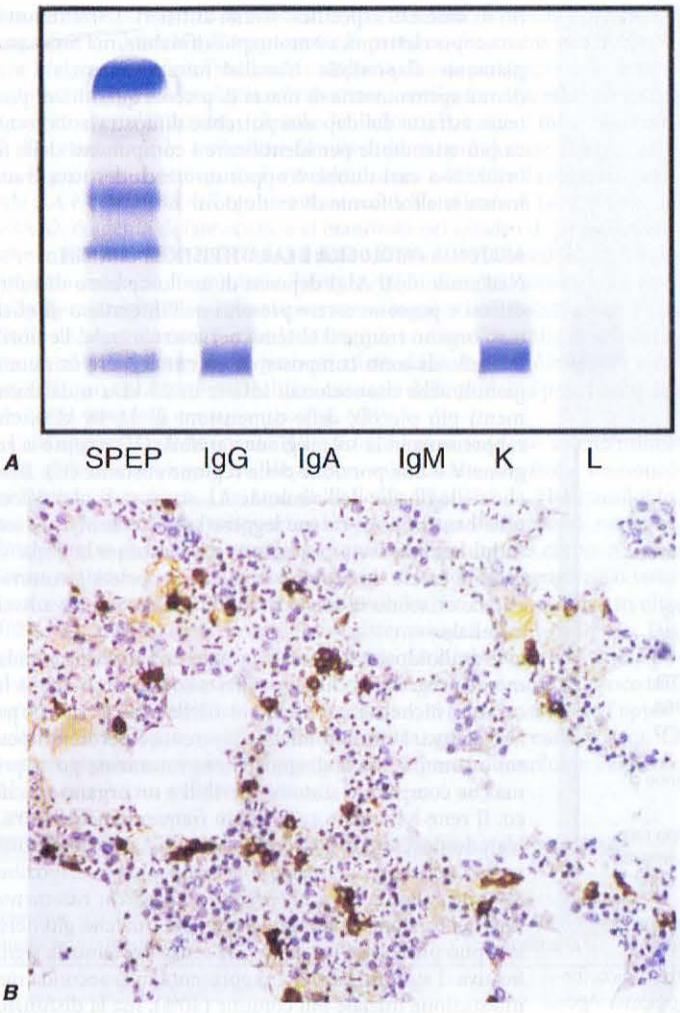


FIGURA 324-2 Dati di laboratorio dell'amiloidosi AL. ***A.*** L'elettroforesi con immunofissazione del siero rivela una proteina monoclonale IgGκ; l'elettroforesi delle proteine del siero è spesso normale. ***B.*** Un campione bioptico di midollo osseo di un altro paziente, marcato con un anticorpo anti-catene leggere λ e sviluppato con perossidasi di rafano, evidenzia plasmacellule clonotipiche λ-positive (400x); la colorazione con anticorpo anti-κ mostrerebbe scarsità o assenza di cellule κ-positive. (Per gentile concessione di C. O'Hara; riproduzione autorizzata.)

endovenosa, seguite da trapianto autologo di cellule staminali, è di gran lunga più efficace di melfalan e prednisone per via orale. La percentuale di risposta ematologica completa è intorno al 40%, valutata sulla base della totale scomparsa delle plasmacellule monoclonali nel midollo osseo e delle catene leggere monoclonali all'elettroforesi con immunofissazione. Nei pazienti che non presentano una risposta ematologica completa, si osserva spesso un miglioramento significativo dei parametri ematologici. Un'analoga evoluzione positiva si rileva per quanto riguarda funzionalità organica e qualità della vita, con un prolungamento della sopravvivenza che supera ogni precedente. Le risposte ematologiche complete sembrano più durevoli di quelle osservate nel mieloma multiplo e possono addirittura segnalare la guarigione, dato che sono state documentate remissioni superiori ai 10 anni. Sfortunatamente, solo circa la metà dei pazienti affetti da amiloidosi AL può essere sottoposta a un trattamento così aggressivo, e anche nei centri specializzati la mortalità peritrapianto è più alta che per le altre malattie ematologiche, a causa della funzionalità d'organo compromessa. La miocardiopatia amiloide, le scadenti condizioni di nutrizione e generali e la patologia multiorgano contribuiscono a incrementare morbilità e mortalità. Anche la diatesi emorragica causata dall'adsorbimento del fattore X della coagulazione alle fibrille amiloidi induce un'elevata mortalità durante la terapia mielosoppressiva; tuttavia, questa sindrome si verifica solo in una piccola percentuale di pazienti. L'età di per sé, o l'insufficienza renale, non ha un grande impatto sulla morbilità o sulla prognosi, e questi fattori singoli non dovrebbero escludere il paziente dal trattamento. In pazienti selezionati, il trapianto tandem può assicurare un tasso ancora più elevato di risposta ematologica.

Per i pazienti con funzione cardiaca compromessa o aritmie causate da interessamento amiloidosico del miocardio, la sopravvivenza mediana senza terapia è intorno a soli 6 mesi, e la mobilizzazione delle cellule staminali e la chemioterapia ad alte dosi sono pericolose. In questi pazienti è possibile eseguire il trapianto cardiaco, seguito da trattamento con melfalan ad alte dosi e "salvataggio" con cellule staminali per evitare la deposizione di amiloide nel cuore trapiantato o in altri organi. Talidomide e lenalidomide hanno una certa efficacia; la seconda è ragionevolmente ben tollerata e, soprattutto in associazione con desametasone, induce remissioni ematologiche complete e miglioramento della funzionalità d'organo. Per la terapia dell'amiloidosi AL sono in corso di sperimentazione nuovi farmaci come il bortezomib, inibitore del proteasoma.

La terapia di supporto è importante per i pazienti affetti da qualsiasi tipo di amiloidosi. In caso di sindrome nefrosica, diuretici e calze elastiche possono migliorare gli edemi; gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) vanno usati con cautela e non è stato dimostrato che rallentino la progressione della malattia renale. Anche l'insufficienza cardiaca congestizia causata dalla miocardiopatia amiloidosica è trattata con diuretici; è importante sottolineare che digitale, calcio-antagonisti e β-bloccanti sono relativamente controindicati, dato che possono interagire con le fibrille amiloidi e provocare blocco cardiaco e peggioramento dello scompenso cardiaco. L'amiodarone è stato usato per le aritmie atriali e ventricolari. I defibrillatori impiantabili automatici presentano un'efficacia ridotta, a causa dell'ispessimento miocardico. L'ablazione atriale è un altro approccio efficace per la fibrillazione atriale; per le anomalie della conduzione può essere indicato il pacing ventricolare. La disfunzione contrattile atriale è comune nella miocardiopatia da amiloide, e costituisce un'indicazione per la terapia anticoagulante. La neuropatia autonomica può essere trattata con α-agonisti come la midodrina per sostenere la pressione arteriosa; la disfunzione gastrointestinale può rispondere ad agenti di massa o che favoriscono la motilità. Anche l'integrazione nutrizionale, per via orale o parenterale, è importante.

Nell'AL localizzata i depositi di amiloide possono essere prodotti da plasmacellule monoclonali infiltranti aree localizzate nelle vie aeree, nella vescica, nella cute o nei linfonodi (Tab. 324-1). I depositi possono rispondere alla terapia chirurgica o radiante, mentre il trattamento sistemico è generalmente inappropriato. I pazienti devono essere inviati a un centro di riferimento con esperienza nella gestione di queste rare manifestazioni dell'amiloidosi.

AMILOIDOSI AA

EZIOLOGIA E INCIDENZA

L'amiloidosi AA può insorgere in associazione con un qualsiasi stato infiammatorio cronico (per es., artrite reumatoide, lupus, malattia di Crohn) o infezioni croniche come la tubercolosi o l'endocardite batterica subacuta. Negli Stati Uniti e in Europa l'amiloidosi AA è diventata rara, verificandosi in meno dell'1% dei pazienti affetti da queste malattie, forse a causa dei progressi delle terapie antinfiammatorie e antibiotiche. Ciò nono-

FIGURA 324-3 Segni clinici dell'amiloidosi AL ***A.*** Macroglossia. ***B.*** Ecchimosi periorbitali. ***C.*** Distrofia ungueale.

stante, in Finlandia l'amiloidosi AA è stata segnalata come la causa più comune di sindrome nefrosica nei pazienti con artrite reumatoide. L'amiloidosi AA è più frequente in Turchia e in Medio Oriente, dove si manifesta in associazione con la febbre mediterranea familiare (vedi Cap. 323). È l'unica forma di amiloidosi sistemica che si osserva nei bambini.

ANATOMIA PATOLOGICA E CARATTERISTICHE CLINICHE

Nell'amiloidosi AA i depositi sono più limitati che nell'amiloidosi AL ed esordiscono generalmente nel rene. Con l'evoluzione della malattia possono comparire epatomegalia, splenomegalia e neuropatia autonomica; la miocardiopatia si osserva raramente. Sintomi e segni sono simili a quelli descritti per l'amiloidosi AL. Le fibrille dell'amiloide AA sono generalmente composte dalla porzione *N*-terminale di 76 aminoacidi e 8 kDa di una proteina precursore di 12 kDa, l'amiloide sierica A (*serum amyloid A*, SAA). La SAA è un'apoproteina di fase acuta sintetizzata nel fegato e trasportata dalla lipoproteina ad alta densità 3 (*high-density lipoprotein*, HDL3) nel plasma. La formazione delle fibrille è di solito preceduta da una malattia infiammatoria che dura molti anni e provoca un innalzamento cronico della SAA, benché alcune infezioni possano indurre più velocemente la deposizione di AA. In modelli murini e forse anche nell'uomo, la formazione delle fibrille di AA può essere accelerata da un fattore di accrescimento dell'amiloide presente in elevate concentrazioni nella milza (che può essere costituito da aggregati iniziali o depositi di SAA), dal proteoglicano eparan solfato delle membrane basali, o dalla presenza di AA o di fibrille eterologhe.

T AMILOIDOSI AA

La terapia primaria dell'amiloidosi AA consiste nella cura della malattia infiammatoria o infettiva di base. Un trattamento che sopprime o elimina l'infiammazione o l'infezione riduce anche la concentrazione della proteina SAA. Per la febbre mediterranea familiare, la terapia appropriata consiste nella somministrazione di 1,2-1,8 mg/die di colchicina, che invece non è utile per l'amiloidosi AA da altre cause o per le altre forme di amiloidosi. È stato recentemente completato un trial multicentrico randomizzato di fase III sull'eprodisato, un agente ideato per interferire con l'interazione fra proteina dell'amiloide AA e glicosaminoglicani a livello tissutale e quindi prevenire o sovvertire la formazione delle fibrille. Questo farmaco è ben tollerato e sembra ritardare marcatamente la progressione della malattia renale, indipendentemente dal processo infiammatorio sottostante. L'eprodisato è il primo inibitore disponibile finalizzato alla terapia delle malattie da alterazione del ripiegamento e deposizione di proteine.

AMILOIDOSI AF

Le amiloidosi ereditarie AF sono malattie autosomiche dominanti in cui una proteina plasmatica variante forma depositi amiloidi, a partire dalla mezza età. Queste patologie sono rare, avendo un'incidenza stimata inferiore a 1 caso/100 000 persone. La forma più comune di AF è causata da mutazioni della proteina transtiretina (TTR, chiamata anche *prealbumina*), abbondante nel plasma. Sono note oltre 100 mutazioni della TTR e la maggior parte è associata ad amiloidosi ATTR. Una particolare variante, Ile122, presenta una frequenza di portatori addirittura del 4% nella popolazione afroamericana ed è associata ad amiloidosi cardiaca a esordio tardivo. L'effettiva incidenza della malattia negli afroamericani è oggetto di numerose ricerche cliniche attualmente in corso; comunque, sarebbe saggio tenerla sempre presente nella diagnosi differenziale dei pazienti afroamericani che manifestano ipertrofia cardiaca concentrica e segni di disfunzione diastolica, che abbiano o meno anamnesi positiva per ipertensione. Anche la TTR nativa (*wild-type*) è in grado di formare fibrille, causando la cosiddetta amiloidosi sistemica senile nei pazienti più anziani. Questa può essere riscontrata in sede autoptica in una percentuale fino al 25% dei pazienti di età superiore a 80 anni, e può provocare una sindrome clinica caratterizzata da miocardiopatia amiloidosica simile a quella che si osserva in soggetti più giovani con TTR mutante. Altre amiloidosi familiari, causate da forme varianti di apolipoproteina AI o AII, gelsolina, fibrinogeno Aα o lisozima, sono segnalate solo in alcune famiglie in tutto il mondo.

Nell'ATTR e in altre forme di amiloidosi familiare la struttura variante della proteina precursore è il fattore cruciale per la formazione delle fibrille. Il ruolo dell'invecchiamento è interessante, dato che i pazienti nati con la proteina variante non presentano la malattia conclamata fino alla mezza età, nonostante la presenza della proteina anomala per tutta la vita. Un'ulteriore prova a favore di un "fattore scatenante" età-correlato è l'evenienza dell'amiloidosi sistemica senile nell'anziano, causata dalla deposizione di fibrille derivate da TTR normale.

CARATTERISTICHE CLINICHE

L'amiloidosi AF si manifesta in modo variabile, ma di solito costante nell'ambito delle famiglie con la stessa proteina mutante. Un'anamnesi familiare positiva rende l'AF più probabile, ma in molti pazienti la malattia esordisce sporadicamente con nuove mutazioni. L'amiloidosi ATTR si presenta generalmente con una sindrome caratterizzata da polineuropatia o miocardiopatia familiari da amiloide; nell'ambito di una stessa famiglia, l'età di esordio è di solito costante. La neuropatia periferica inizia come neuropatia sensitivo-motoria delle estremità inferiori e progredisce verso le estremità superiori. La neuropatia autonomica si manifesta con sintomi gastrointestinali, come diarrea associata a perdita di peso, e ipotensione ortostatica. Nei pazienti con TTR Met-30, la mutazione più comune, l'ecocardiogramma è nella norma, ma si possono rilevare difetti di conduzione che richiedono l'impianto di un pacemaker. I pazienti con TTR Ala-60 e diverse altre mutazioni presentano un ispessimento miocardico simile a quello causato dall'amiloidosi AL, benché l'insufficienza cardiaca sia meno comune e la prognosi sia migliore. Patognomoniche dell'amilodasi ATTR sono le opacità del corpo vitreo causate da depositi di amiloide.

Altre sindromi AF comprendono quelle associate a mutazioni ereditarie dell'apolipoproteina AI (AApoAI), dell'apolipoproteina AII (AApoAII), del fibrinogeno (AFib), del lisozima (ALys) e della gelsolina (AGel), che provocano deposizione di fibrille amiloidi. Si tratta di patologie molto rare caratterizzate da disfunzione lentamente progressiva di reni, fegato, tratto gastrointestinale e, nel caso della gelsolina, dei nervi cranici e della cornea.

I pazienti con amiloidosi AF possono manifestare sindromi cliniche che simulano l'AL; quelli che non hanno un'affezione plasmacellulare dovrebbero essere sottoposti a screening per AF. Ciò è particolarmente importante nei gruppi etnici con elevata frequenza di portatori di alleli AF (per es., pazienti di origine portoghese o afroamericani). Le proteine TTR mutate possono di solito essere identificate mediante *focusing* isoelettrico, ma il sequenziamento del DNA rappresenta il test di riferimento per la diagnosi di ATTR e delle altre mutazioni AF.

T AMILOIDOSI ATTR

Senza alcun intervento terapeutico la sopravvivenza dei pazienti con amiloidosi ATTR è di 5-15 anni a partire dall'esordio. Il trapianto di fegato ortotopico rimuove la fonte principale di produzione della TTR variante e la sostituisce con una sorgente di TTR normale; inoltre, arresta la progressione della malattia e induce un miglioramento della neuropatia autonomica e periferica in alcuni pazienti. La miocardiopatia spesso non migliora e, in alcuni soggetti, dopo il trapianto di fegato può peggiorare, forse a causa della deposizione di TTR nativa, come si osserva nell'amiloidosi sistemica senile. Sono stati identificati composti che stabilizzano la TTR in una conformazione tetramerica non patogena; il primo di questi, il diflunisal, è in corso di studio in un trial multicentrico di fase III, ed è in corso la valutazione di altri farmaci.

AMILOIDOSI $A\beta_2M$

L'amiloidosi $A\beta_2M$ è dovuta all'accumulo di β_2-microglobulina, la catena invariabile degli antigeni leucocitari umani di classe I, e provoca manifestazioni reumatologiche nei pazienti sottoposti a emodialisi a lungo termine. La β_2-microglobulina è escreta dal rene e i suoi livelli diventano elevati in caso di malattia renale terminale. La massa molecolare della β_2-M è di 11,8 kDa, al di sopra della soglia di massa molecolare di alcune membrane da dialisi. L'incidenza di questa malattia sembra essere in calo con le tecniche di dialisi più moderne.

L'amiloidosi $A\beta_2M$ si manifesta di solito con sindrome del tunnel carpale, versamenti articolari persistenti, spondiloartropatia e lesioni ossee cistiche. La sindrome del tunnel carpale rappresenta spesso il primo sintomo della malattia. In passato, versamenti articolari persistenti accompagnati da lievi disturbi si osservavano sino nel 50% dei pazienti sottoposti a dialisi per più di 12 anni. L'interessamento è bilaterale e sono colpite più frequentemente le grandi articolazioni (spalle, ginocchia, polsi e anche). Il liquido sinoviale ha caratteristiche non infiammatorie ed è possibile osservare depositi di amiloide β_2M nel sedimento colorato con rosso Congo. Benché meno comuni, depositi viscerali possono essere occasionalmente riscontrati nel tratto gastrointestinale, nel cuore, nei tendini e nel tessuto sottocutaneo dei glutei. Non esiste una terapia specifica per l'amiloidosi $A\beta_2M$, ma la sospensione della dialisi dopo allotrapianto renale può indurre un miglioramento dei sintomi.

RIASSUNTO

La diagnosi di amiloidosi deve essere presa in considerazione nei pazienti che presentano forme inspiegabili di nefropatia, miocardiopatia (in particolare con disfunzione diastolica), neuropatia (periferica o autonomica), enteropatia o alterazioni patognomoniche dei tessuti molli, come macroglossia ed ecchimosi periorbitali. È possibile l'identificazione anatomopatologica delle fibrille di amiloide: il test iniziale di scelta nella maggior parte dei casi consiste nella colorazione con rosso Congo di grasso periombelicale ottenuto mediante agoaspirato. Una tipizzazione accurata, utilizzando una combinazione di test immunologici, biochimici e genetici, è essenziale per la scelta della terapia appropriata (vedi l'algoritmo diagnostico illustrato nella Fig. 324-1). Per i casi più difficili, i centri di riferimento possono fornire tecniche diagnostiche specializzate e accesso a trial clinici.

BIBLIOGRAFIA

AKAR H et al: Quantitative serum free light-chain assay in the diagnostic evaluation of AL amyloidosis. Amyloid J Protein Folding Disorders 12:210, 2005

BENSON M: Amyloidosis, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw- Hill, 2001, pp 5345–5378

DEMBER LM et al: Effect of intravenous melphalan and autologous blood stem cell transplant on AL amyloidosis–associated renal disease. Ann Intern Med 134:746, 2001

MERLINI G, BELLOTTI V: Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 349:583, 2003

RAJKUMAR SV, GERTZ MA: Advances in the treatment of amyloidosis. N Engl J Med 356:2413, 2007

SELDIN DC et al: Improvement in quality of life of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. Blood 104:1888, 2004

—— et al: Successful treatment of AL amyloidosis with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in patients over age 65. Blood 108:3945, 2006

SKINNER M et al: High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: An 8-year study. Ann Intern Med 140:85, 2004

SEZIONE 3 MALATTIE DELLE ARTICOLAZIONI E DEI TESSUTI ADIACENTI

325 Approccio alle malattie articolari e del sistema muscoloscheletrico

John J. Cush, Peter E. Lipsky

Negli Stati Uniti, i sintomi muscoloscheletrici sono la causa di più di 315 milioni di visite l'anno. Recenti statistiche dei Centers for Disease Control and Prevention indicano che il 33% della popolazione americana (69,9 milioni di persone) è affetta da artrite o disturbi articolari. In molti casi si tratta di malattie a risoluzione spontanea che richiedono solo uno studio minimo, terapia sintomatica e rassicurazione del paziente. Tuttavia, in altri casi, i disturbi muscoloscheletrici o la loro persistenza possono anticipare o nascondere patologie più gravi che richiedono una valutazione più attenta ed esami di laboratorio supplementari per confermare la diagnosi e definire l'entità della patologia. L'obiettivo della valutazione muscoloscheletrica è formulare una diagnosi accurata in modo da poter prescrivere una terapia adeguata, evitando inutili procedure diagnostiche e terapie non necessarie (Tab. 325-1). Vi sono numerose situazioni che devono essere prontamente diagnosticate al fine di evitare sequele invalidanti o mortali. Alcune di queste sono l'artrite settica, l'artrite acuta da deposizione di microcristalli (come la gotta) e le fratture. Ognuna di queste condizioni andrebbe sospettata quando ci si trova di fronte a un esordio acuto di malattia con presentazione monoarticolare o focale (vedi oltre).

I soggetti con sintomi muscoloscheletrici devono essere valutati con un protocollo basato su un'accurata indagine anamnestica, un esame obiettivo completo e, se necessario, appropriate indagini di laboratorio. Lo scopo del primo approccio clinico è di definire se i sintomi muscoloscheletrici sono; 1) di origine *articolare* o *non articolare*; 2) di natura *infiammatoria* o *non infiammatoria*; 3) *acuti* o *cronici*; 4) *localizzati*, *diffusi* o *sistemici*.

Tale tipo di approccio e la comprensione del processo fisiopatologico che è alla base dei sintomi muscoloscheletrici consentono di formulare una diagnosi nella maggior parte degli individui. Tuttavia, alcuni pazienti non sono immediatamente classificabili in una definita categoria diagnostica. Infatti, molti disturbi muscoloscheletrici possono non essere differenziabili all'esordio e talvolta occorrono mesi prima che evolvano in un'entità clinica nosologicamente distinguibile. Tali considerazioni dovrebbero fugare il desiderio e la tentazione di formulare una diagnosi definitiva al primo approccio clinico.

TABELLA 325-1 VALUTAZIONE DEI PAZIENTI CON MALATTIE MUSCOLOSCHELETRICHE

Obiettivi
Diagnosi accurata
Inizio tempestivo della terapia
Evitare indagini diagnostiche non necessarie
Approccio
Localizzazione anatomica del dolore (articolare o non articolare)
Determinazione della natura del processo patologico (infiammatorio o non infiammatorio)
Determinazione del grado di estensione della patologia (monoarticolare, poliarticolare, focale, diffuso)
Determinazione dell'evoluzione temporale (processo acuto o cronico)
Considerare in primo luogo le malattie più comuni
Formulazione di una diagnosi differenziale

DOLORE DI ORIGINE ARTICOLARE E NON ARTICOLARE

La valutazione clinica del paziente deve discriminare le sedi anatomiche di origine del dolore muscoloscheletrico. Per esempio, un dolore alla caviglia può essere causato da numerose condizioni patologiche che coinvolgono differenti strutture anatomiche, comprese l'artrite gonococcica, la frattura calcaneale, la tendinite achillea, le artriti reattive, la neuropatia periferica. La distinzione tra patologia articolare ed extrarticolare richiede un esame attento e meticoloso. Le strutture articolari comprendono la membrana sinoviale, il liquido sinoviale, la cartilagine articolare, i legamenti intrarticolari, la capsula articolare e l'osso subcondrale. Le strutture non articolari (o periarticolari), quali i legamenti di contenzione extrarticolari, i tendini, le borse, i muscoli, le fasce, l'osso, i nervi e la cute sovrastante, possono anch'essi essere coinvolti nel processo patologico. Sebbene i disturbi muscoloscheletrici vengano spesso ascritti alle articolazioni, la vera causa di questi sintomi è più frequentemente rappresentata da malattie non articolari, piuttosto che articolari. Per un medico non esperto, la diagnosi differenziale tra queste potenziali cause di dolore può essere difficile. Le patologie articolari possono estrinsecarsi, dal punto di vista clinico, con dolore profondo o diffuso alle articolazioni e limitazione dei movimenti (attivi o passivi), tumefazione (dovuta a proliferazione della membrana sinoviale, versamento o iperplasia dei capi ossei), crepitio, instabilità, blocco o deformità. Per contro, nelle patologie non articolari solitamente risultano dolorosi i movimenti attivi, ma non la mobilizzazione passiva dell'articolazione; in più, sono evidenziabili sedi dolenti in regioni distinte dalle strutture articolari e si possono rilevare reperti fisici distanti dalla capsula articolare. Inoltre, i disturbi di origine non articolare raramente determinano tumefazione, crepitio, instabilità o deformità.

PATOLOGIE INFIAMMATORIE E NON INFIAMMATORIE

Durante la valutazione del sistema muscoloscheletrico, l'esaminatore deve determinare la natura del processo patologico sottostante e definire se esistono segni di patologia flogistica o meno. Le affezioni infiammatorie pos-

sono essere di natura infettiva (infezione da *Neisseria gonorrhoeae* o *Mycobacterium tubercolosis*), dovute a deposizione di microcristalli (gotta, pseudogotta), immunomediate [artrite reumatoide (AR), lupus eritematoso sistemico (LES)], reattive (febbre reumatica, sindrome di Reiter) o idiopatiche. Le patologie infiammatorie possono essere identificate per la presenza dei segni cardinali dell'infiammazione (arrossamento, calore, dolore e tumefazione) o di sintomi sistemici (astenia, febbre, esantema cutaneo, perdita di peso) o attraverso la valutazione degli indici di flogosi [velocità di eritrosedimentazione (VES) o proteina C-reattiva (PCR) elevate, trombocitosi, anemia iporigenerativa da malattia cronica o ipoalbuminemia]. La rigidità articolare è un reperto comune nelle malattie muscoloscheletriche croniche; tuttavia, la gravità e la durata del sintomo possono essere importanti per l'inquadramento diagnostico. La rigidità mattutina in corso di patologie infiammatorie (come l'AR o la polimialgia reumatica) è aggravata dal riposo prolungato, viene descritta come grave, dura alcune ore e spesso migliora con l'attività fisica o con l'utilizzo di farmaci antinfiammatori. Per contro, la rigidità intermittente (anche nota come *gel phenomenon*) associata a patologie non infiammatorie [come l'osteoartrosi (OA)] è peggiorata da brevi periodi di riposo, solitamente ha una durata inferiore ai 60 minuti e si accentua con l'attività fisica. L'astenia può associarsi alla flogosi (come nell'AR o nella polimialgia reumatica), ma può anche essere il sintomo principale in corso di fibromialgia (una patologia non infiammatoria), anemia, scompenso cardiaco, endocrinopatie, scarsa alimentazione, riduzione del sonno o depressione. Le patologie non infiammatorie possono essere dovute a traumi (rottura della cuffia dei rotatori), utilizzo articolare ripetitivo (borsiti, tendiniti), degenerazione o riparazione inefficace (OA), neoplasie (sinovite pigmentata villonodulare) o amplificazione del dolore (fibromialgia). I disturbi non infiammatori sono spesso caratterizzati da dolore senza tumefazione o calore, assenza di sintomi infiammatori locali o sistemici, rigidità intermittente durante il giorno invece che rigidità mattutina e reperti di laboratorio normali (in rapporto all'età del soggetto).

L'identificazione della natura del processo patologico responsabile della malattia e della sua sede anatomica consente di restringere le ipotesi diagnostiche e di decidere se sia necessario procedere a interventi diagnostici o terapeutici immediati piuttosto che a un monitoraggio del quadro clinico nel tempo. La figura 325-1 presenta un algoritmo per la valutazione del paziente con disturbi muscoloscheletrici.

Durante il processo di diagnosi differenziale il medico dovrà tenere ben presenti le cause più comuni di disturbi muscoloscheletrici (Fig. 325-2), dal momento che l'alta prevalenza di queste malattie nella popolazione generale può rendere più agevole una diagnosi precoce. Poiché traumi, fratture e fibromialgia sono i quadri più comunemente osservabili, tali condizioni dovrebbero essere indagate in occasione della prima visita. La frequenza di queste malattie può essere meglio illustrata dividendo i pazienti per fasce d'età. I pazienti con meno di 60 anni sono generalmente colpiti da disturbi legati all'uso ripetitivo/traumatismo articolare, gotta (uomini), AR, spondiloartropatie e artrite infettiva. I pazienti con più di 60 anni sono più frequentemente colpiti da OA, artropatia da microcristalli (gotta, pseudogotta), polimialgia reumatica, fratture osteoporotiche e artrite settica.

ANAMNESI

Numerosi elementi anamnestici possono rappresentare indizi importanti ai fini della diagnosi. Le caratteristiche del paziente, l'evoluzione temporale del disturbo, il numero di articolazioni coinvolte e i fattori scatenanti possono fornire informazioni importanti. Certe patologie sono più frequenti in determinati gruppi di *età* (Fig. 325-2). Il LES e le artriti reattive si manifestano più frequentemente nei giovani, la fibromialgia e l'AR sono più frequenti nell'età adulta, mentre l'OA e la polimialgia reumatica colpiscono prevalentemente i soggetti anziani. La prevalenza di determinate malattie varia anche in rapporto al *sesso*. La gotta e le spondiloartropatie (per es., la spondilite anchilosante) sono più frequenti nel sesso maschile, mentre l'AR, la fibromialgia e il LES sono più frequenti nelle donne. Anche l'associazione tra malattia e *razza* può essere importante. Per esempio, la polimialgia reumatica, l'arterite a cellule giganti e la granulomatosi di Wegener sono comuni nei soggetti di razza bianca, mentre gli afroamericani presentano una maggiore prevalenza di sarcoidosi e LES. In alcune patologie si può osservare una *diatesi familiare*, per esempio nella spondilite anchilosante, nella gotta, nell'AR, nell'osteoartrosi con noduli di Heberden.

Importanti informazioni diagnostiche derivano dall'andamento temporale del sintomo in relazione a *insorgenza*, *evoluzione* e *durata*. L'insorgenza di patologie come l'artrite settica o la gotta tende a essere improvvisa, mentre l'osteoartrosi, l'AR e la fibromialgia possono avere un esordio più

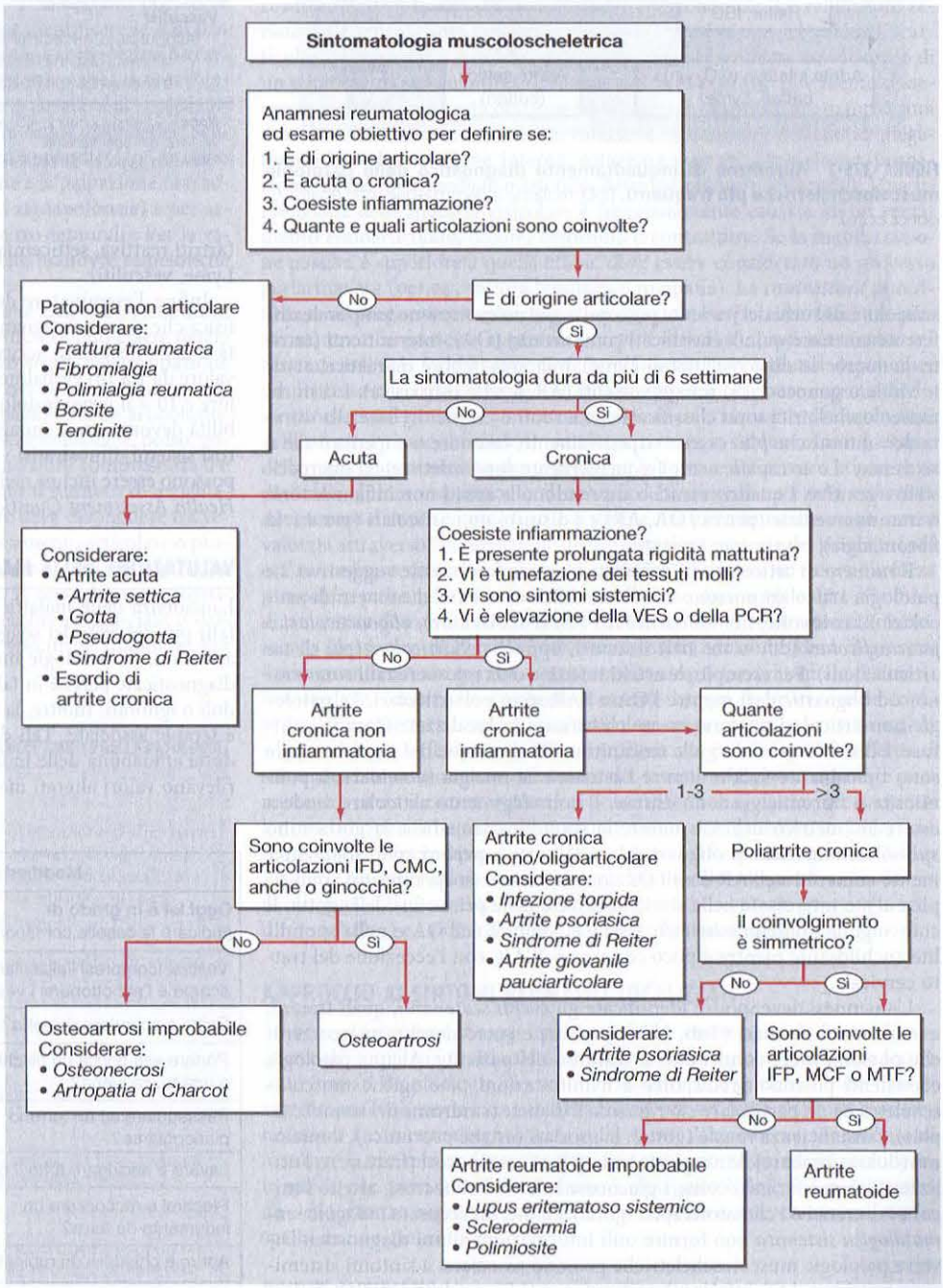


FIGURA 325-1 Algoritmo per la diagnosi delle malattie muscoloscheletriche. Tale approccio considera la formulazione di diagnosi differenziali (riportate in *corsivo*). (VES, velocità di eritrosedimentazione; PCR, proteina C-reattiva; IFD, interfalangee distali; CMC, carpometacarpali; IFP, interfalangee prossimali; MCF, metacarpofalangee; MTF, metatarsofalangee).

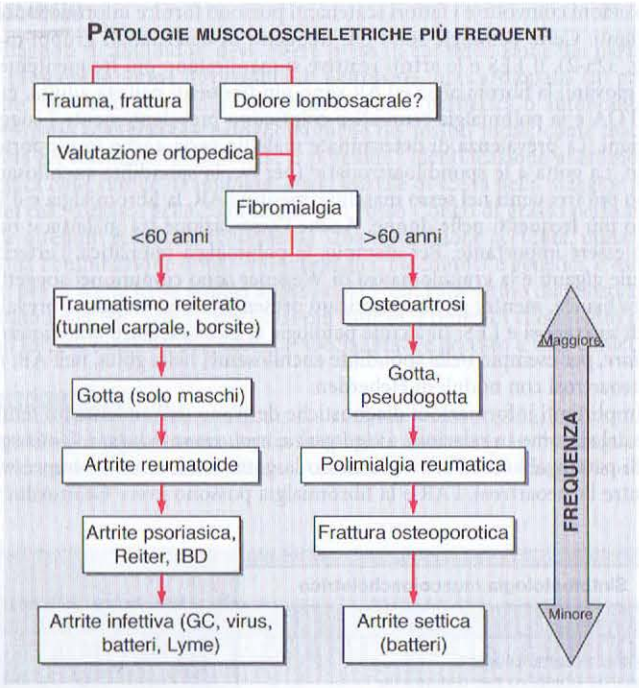


FIGURA 325-2 Algoritmo di inquadramento diagnostico delle patologie muscoloscheletriche più frequenti. (IBD, malattie infiammatorie intestinali; GC, gonococco).

subdolo. I disturbi del paziente possono avere un'evoluzione temporale differente ed essere quindi classificati come cronici (OA), intermittenti (artrite da microcristalli o malattia di Lyme), migranti (febbre reumatica, artrite virale o gonococcica) o ingravescenti (AR, artrite psoriasica). I disturbi muscoloscheletrici sono classificati come acuti o cronici in base alla durata dei sintomi che può essere, rispettivamente, inferiore o superiore alle 6 settimane. Le artropatie acute frequentemente sono infettive, da microcristalli o reattive. I quadri cronici comprendono le artriti non infiammatorie o immunomediate (per es., OA, AR) e i disturbi non articolari (per es., la fibromialgia).

Il *numero* di articolazioni coinvolte è spesso fortemente suggestivo. Le patologie articolari possono essere classificate, in base al numero di articolazioni coinvolte, in *monoarticolari* (un'articolazione), *oligoarticolari* o *pauciarticolari* (due o tre articolazioni), oppure *poliarticolari* (più di tre articolazioni). Per esempio, le artriti infettive o da microcristalli sono mono- od oligoarticolari mentre l'OA e l'AR sono poliarticolari. Le patologie non articolari possono essere classificate in localizzate (focali) o diffuse. I disturbi secondari alle tendiniti o alla sindrome del tunnel carpale sono tipicamente focali, mentre l'astenia e la mialgia secondarie a polimiosite o fibromialgia sono diffuse. Il coinvolgimento articolare tende a essere simmetrico nell'AR mentre le spondiloartropatie e la gotta sono spesso asimmetriche e oligoarticolari. Gli arti superiori sono frequentemente coinvolti nell'AR e nell'OA, mentre le estremità inferiori sono tipicamente interessate nelle artriti reattive e nelle prime fasi della gotta. Il coinvolgimento dello scheletro assiale è comune nell'OA e nella spondilite anchilosante mentre è poco comune nell'AR, con l'eccezione del tratto cervicale.

L'anamnesi deve inoltre identificare gli *eventi scatenanti*, quali traumi, assunzione di farmaci (Tab. 325-2), malattie antecedenti o intercorrenti che possono avere contribuito al disturbo del paziente. Alcune patologie coesistenti possono predisporre a manifestazioni patologiche muscoloscheletriche. In particolare ciò riguarda il diabete (sindrome del tunnel carpale), l'insufficienza renale (gotta), la psoriasi (artrite psoriasica), il mieloma (dolore lombare), le neoplasie (miositi) e l'osteoporosi (fratture) o l'utilizzo di alcuni farmaci come i glucocorticoidi (osteonecrosi, artrite settica) e i diuretici o i chemioterapici (gotta). Infine, un'accurata *indagine reumatologica sistemica* può fornire utili informazioni ai fini diagnostici. Diverse patologie muscoloscheletriche possono associarsi a sintomi sistemici come febbre (LES, infezioni), rash cutaneo (LES, sindrome di Reiter, dermatomiosite), mialgie (fibromialgia) o astenia (polimiosite). Inoltre, alcune condizioni si associano all'interessamento di altri organi, come gli occhi (malattia di Beçhet, sarcoidosi, spondiloartriti), il tratto gastroenterico (sclerodermia, malattie infiammatorie intestinali), il tratto genitourinario

TABELLA 325-2 CONDIZIONI PATOLOGICHE MUSCOLOSCHELETRICHE FARMACO-INDOTTE

Artralgie
Chinidina, cimetidina, chinolonici, uso cronico di aciclovir, interferone, IL-2, nicardipina, vaccini, rifabutina, inibitori dell'aromatasi e della proteasi dell'HIV

Mialgie/miopatia
Glucocorticoidi, penicillamina, idrossiclorochina, AZT, lovastatina, simvastatina, pravastatina, clofibrato, interferone, IL-2, alcol, cocaina, taxolo, docetaxel, colchina, chinolonici, ciclosporina, cerivastatina[a]

Rottura tendinea
Chinolonici, glucocorticoidi

Gotta
Diuretici, acido acetilsalicilico, farmaci citotossici, ciclosporina, alcol, etambutolo

Lupus farmaco-indotto
Idralazina, procainamide, chinidina, fenitoina, carbamazepina, metildopa, isoniazide, clorpromazina, litio, penicillamina, tetracicline, inibitori del TNF, ACE-inibitori, ticlopidina

Osteonecrosi
Glucorticoidi, alcol, radiazioni, bisfosfonati

Osteopenia
Glucocorticoidi, uso cronico di eparina, fenitoina, metotrexato

Sclerodermia
Cloruro di vinile, bleomicina, pentazocina, solventi organici, carbidopa, triptofano, olio tossico

Vasculiti
Allopurinolo, amfetamine, cocaina, tiazidici, penicillamina, propiltiouracile, montelukast, inibitori del TNF, vaccino per l'epatite B, trimetoprim/sulfametoxazolo

Nota: IL-2, interleuchina 2; AZT, azatioprina; TNF, fattore di necrosi tumorale; ACE, enzima di conversione dell'angiotensina.
[a] Farmaco aggiunto dal curatore dell'edizione italiana. [*N.d.E.*]

(artriti reattive, setticemia da gonococco) o il sistema nervoso (malattia di Lyme, vasculiti).

Infine, l'esaminatore deve stabilire l'entità del dolore e della limitazione fisica che si accompagnano al disturbo. L'intensità del dolore, della rigidità o della debolezza accusati dal paziente può essere quantificata (con un valore da 1 a 10) verbalmente o mediante l'uso di una scala (0 = nessun dolore e 10 = il peggior dolore possibile). La limitazione funzionale e la disabilità devono essere indagate e registrate per confronti futuri. Tra i numerosi sistemi dimostratisi validi nella quantificazione della funzionalità, che possono essere inclusi nella valutazione muscoloscheletrica, vi è il *Modified Health Assessment Questionary* (Fig. 325-3).

VALUTAZIONE DELLE MALATTIE REUMATICHE NELL'ANZIANO

L'incidenza delle malattie reumatiche aumenta con l'invecchiamento; infatti più del 58% dei soggetti di età superiore ai 65 anni presenta sintomi articolari. Le patologie muscoloscheletriche nell'anziano sono spesso non diagnosticate perché in tali soggetti i segni e i sintomi possono essere subduli o ignorati. Inoltre, la sintomatolgia è spesso alterata da altre patologie e terapie associate. Tali difficoltà sono ulteriormente complicate dalla ridotta affidabilità delle indagini di laboratorio nell'anziano, in cui spesso si rilevano valori alterati ma non patologici. Per esempio, la VES può essere

Modified Health Assessment Questionary

Oggi lei è in grado di (indicare la casella corrispondente)	Senza difficoltà	Con qualche difficoltà	Con molta difficoltà	Non sono in grado
Vestirsi (compresi l'allacciarsi le scarpe e l'abbottonarsi i vestiti)?				
Salire e scendere dal letto?				
Portare alla bocca un bicchiere o una tazza piena?				
Passeggiare su un terreno pianeggiante?				
Lavare e asciugare tutto il corpo?				
Piegarsi e raccogliere un indumento da terra?				
Aprire e chiudere un rubinetto?				
Salire e scendere da un'autovettura?				

FIGURA 325-3 Modified Health Assessment Questionary. (*Da:* T Pincus et al., *Arthritis Rheum* 26:1346, 1983; riproduzione autorizzata.)

elevata e il fattore reumatoide e gli anticorpi antinucleo (*antinuclear antibodies*, ANA) possono essere presenti a basso titolo in una notevole percentuale di soggetti anziani (fino al 15%). Anche se pressoché tutte le malattie reumatiche possono colpire soggetti anziani, talune malattie, comprese alcune indotte da farmaci (Tab. 325-2), sono più comuni in questo gruppo di età. L'approccio al paziente anziano deve essere lo stesso che si riserva a tutti i pazienti con sintomatologia muscoloscheletrica, con l'aggiunta di un'attenzione particolare volta a individuare le potenziali conseguenze reumatologiche delle malattie concomitanti e dei farmaci assunti dal soggetto. L'OA, l'osteoporosi, il LES indotto da farmaci, la polimialgia reumatica, le vasculiti, la gotta e la pseudogotta, la tossicità cronica da salicilati sono tutti quadri più comuni nei soggetti anziani. Durante l'esame obiettivo vanno identificate con attenzione la natura dei sintomi muscoloscheletrici e le eventuali malattie coesistenti che potrebbero interferire con la diagnosi e la terapia.

ESAME OBIETTIVO

Scopo principale dell'esame obiettivo è stabilire quali strutture siano interessate, la natura, le conseguenze funzionali della malattia e la presenza di eventuali manifestazioni sistemiche (Tab. 325-3). È necessario possedere una certa conoscenza dell'anatomia topografica per identificare le sedi primarie interessate dal processo e differenziare malattie a coinvolgimento articolare, periarticolare o extrarticolare. L'esame obiettivo specifico dell'apparato muscoloscheletrico si basa su un'ispezione accurata, sulla palpazione e sull'insieme di manovre fisiche atte a rilevare segni diagnostici. Sebbene gran parte delle articolazioni dello scheletro appendicolare possano essere esaminate in tal modo, un'adeguata ispezione e la palpazione non sono possibili per molte articolazioni assiali (per es., zigoapofisarie) e per articolazioni non accessibili (per es., sacroiliache o coxo-femorali). Per la valutazione di tali articolazioni ci si affida a specifiche manovre semeiotiche e alla diagnostica per immagini.

La presenza di *calore*, *arrossamento* e *tumefazione* articolare viene valutata mediante il confronto con articolazioni indenni. Devono essere determinati il numero delle sedi e il livello di dolore provocato dalla palpazione o dal movimento articolare. Un sistema consiste nel contare il numero di articolazioni in cui si evoca dolore durante la palpazione di 28 articolazioni di facile accesso (interfalangee prossimali, metacarpofalangee, polso, gomito, spalle e ginocchia), ottenendo il tal modo un valore compreso tra 0 e 28. Analogamente, può essere calcolato e registrato il numero di articolazioni tumefatte (0-28). Un attento esame articolare deve distinguere tra vera tumefazione endoarticolare (determinata da versamento articolare o proliferazione sinoviale) e coinvolgimento non articolare (o periarticolare) che normalmente si estende oltre i margini articolari. Il versamento endoarticolare può essere distinto dall'iperplasia della membrana sinoviale o dall'ipertrofia ossea mediante la palpazione o con specifiche manovre. Per esempio, modesti o lievi versamenti possono essere evidenziati dal "segno della protrusione" o dal "ballottamento della rotula". I versamenti nelle borse (a livello dell'olecrano e in sede prepatellare) sono spesso focali, periarticolari e si estendono al di sopra delle prominenze ossee, sono fluttuanti e hanno confini ben definiti. La *stabilità* articolare viene valutata mediante la palpazione e con opportune sollecitazioni manuali per stimare il grado di mobilità su piani differenti. La *sublussazione* e la *lussazione*, che possono essere secondarie a eventi traumatici, meccanici o infiammatori, vengono indagate mediante l'ispezione e la palpazione. Quest'ultima consente anche di stabilire il grado di *tumefazione* o *volume* articolare. La distensione della capsula articolare, quale che ne sia la causa, determina un'evidente tumefazione e dolore, che il paziente cerca di minimizzare mantenendo l'articolazione nella posizione che rende massimo il volume e minima la pressione intrarticolare e che in genere è rappresentata dalla flessione parziale. Per questo motivo, l'edema infiammatorio può dare origine a contratture in flessione. Clinicamente, ciò può manifestarsi sotto forma di evidenti tumefazioni fluttuanti e di deformità in flessione, oppure con una diminuita mobilità dei movimenti articolari, specie all'estensione, che comporta diminuzione dei volumi articolari. La *motilità*, valutata con movimenti attivi e passivi, deve essere opportunamente studiata secondo tutti i piani e confrontata con quella dell'articolazione controlaterale. Le valutazioni seriate delle articolazioni devono includere la registrazione del numero di articolazioni tumefatte o dolenti e del loro grado di mobilità, con l'ausilio di un goniometro per quantificare l'ampiezza dell'angolo di movimento. È necessario che ciascuna articolazione sia esaminata passivamente in tutti i suoi movimenti (flessione, estensione, rotazione, abduzione, adduzione, piegamento laterale, rotazione interna, rotazione esterna, supinazione, pronazione, deviazione mediale o laterale, flessione plantare o dorsale). Una limitazione della motilità articolare è frequentemente causata da un versamento endoarticolare, dolore, deformità o contrattura. Se la mobilizzazione passiva è superiore a quella attiva, deve essere considerato un processo periarticolare (per es., rottura tendinea o miopatia). La *contrattura* può riflettere un pregresso processo flogistico sinoviale o un trauma. Durante queste manovre si possono apprezzare *crepitii* articolari, particolarmente accentuati nell'OA. La presenza di *deformità* articolari in genere depone per un processo che data da tempo; le deformità possono essere causate da distruzione dei legamenti, contratture dei muscoli, aumento di dimensioni delle strutture ossee, anchilosi, patologie erosive o sublussazioni. L'esame della muscolatura serve a documentarne la forza e a ricercare la presenza di atrofia, dolore o spasmo. La debolezza della muscolatura delle estremità deve essere distinta in prossimale o distale. La forza muscolare può essere valutata attraverso l'osservazione delle prestazioni motorie del paziente (per es., camminare, alzarsi da una sedia, stringere il pugno, scrivere). La forza muscolare può anche essere misurata sulla base di una scala da 1 a 5: 0 indica assenza di movimento; 1 tracce di movimento o contrazione; 2 movimento in assenza di gravità; 3 movimento solo contro la forza di gravità; 4 movimento contro gravità e contro resistenza; 5 forza normale. L'esaminatore deve, inoltre, ricercare attentamente i segni di un'eventuale compromissione periarticolare o non articolare, soprattutto nei casi in cui la sintomatologia articolare non si accompagna a segni obiettivi di sofferenza sinoviale. L'identificazione del dolore dei tessuti molli/non articolare permette di evitare il ricorso a ulteriori accertamenti diagnostici, spesso inutili e costosi. Specifiche manovre possono svelare anomalie non articolari comuni come, per esempio, la sindrome del tunnel carpale (segno di Tinel o Phalen). Altri esempi di anomalie dei tessuti molli comprendono la borsite olecranica, l'epicondilite (gomito da tennista), le entesiti (per es., la tendinite achillea) e i punti dolorosi associati alla fibromialgia.

TABELLA 325-3 GLOSSARIO DELLA TERMINOLOGIA UTILIZZATA NELL'AMBITO DELLA PATOLOGIA MUSCOLOSCHELETRICA

Crepitio	Sensazione palpatoria (meno comunemente udibile) di vibrazione o scricchiolio evocata dalla mobilizzazione dell'articolazione; un crepitio articolare fine è comune e spesso privo di significato a livello delle grandi articolazioni; un crepitio articolare grossolano indica alterazioni della cartilagine di grado avanzato e di tipo degenerativo (come nell'osteoartrosi)
Sublussazione	Alterazione dell'allineamento articolare che impedisce alle superfici articolari di contrapporsi completamente
Lussazione	Dislocazione anomala dei capi articolari che impedisce il contatto delle superfici
Range di mobilità	Per le articolazioni vere o diartrosi, è l'arco di movimento misurabile dell'articolazione su un singolo piano
Contrattura	Perdita del completo movimento conseguente a una resistenza fissa dovuta a uno spasmo tonico dei muscoli (reversibile) o a fibrosi delle strutture periarticolari (permanente)
Deformità	Forma o dimensione anormale di una struttura; può essere dovuta a ipertrofia ossea, disassamento dei capi articolari o danno delle strutture periarticolari di supporto
Entesite	Infiammazione delle entesi (inserzioni dei tendini e dei legamenti sull'osso)
Epicondilite	Infezione o infiammazione che coinvolge l'epicondilo

APPROCCIO AI SINTOMI REUMATICI LOCALIZZATI

Sebbene sia previsto che ogni paziente debba essere valutato in modo sequenziale completo, molti casi di sintomatologia muscoloscheletrica focale sono causati da patologie di comune riscontro che presentano un tipo di esordio, un'evoluzione e una localizzazione prevedibili e che spesso possono essere facilmente diagnosticate sulla scorta di una breve anamnesi e di manovre o test mirati. Quantunque tale approccio possa essere considerato valido per quasi tutte le articolazioni, di seguito è descritta la valutazione delle quattro regioni anatomiche più comunemente coinvolte (mano, spalla, anca e ginocchio).

DOLORE ALLA MANO

Un dolore focale o unilaterale alla mano può essere dovuto a trauma, uso eccessivo, infezione o a un'artrite reattiva o da microcristalli. Per contro, un dolore bilaterale depone generalmente per un processo patologico degenerativo (per es., OA) o un'eziologia sistemica di tipo infiammatorio/immu-

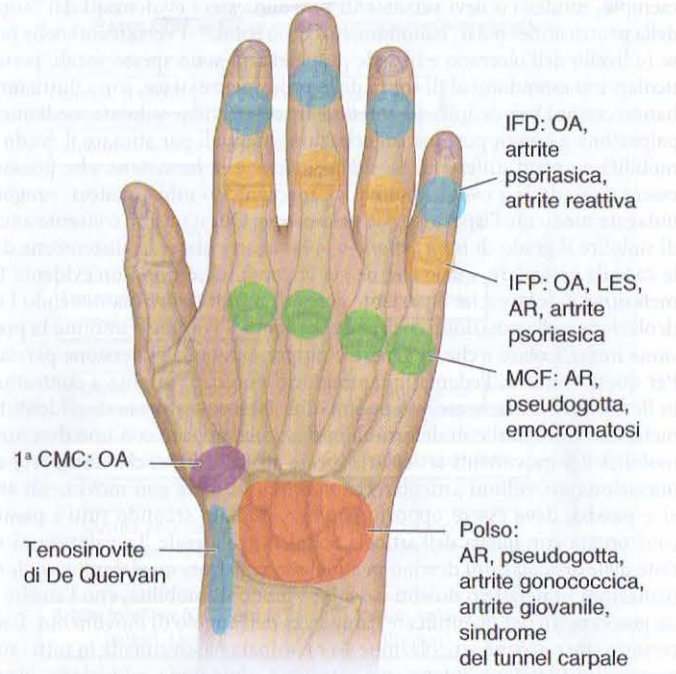


FIGURA 325-4 Coinvolgimento delle varie articolazioni della mano e del polso e possibili associazioni con malattie. (IFD, articolazioni interfalangee distali; OA, osteoartrosi; IFP, articolazioni interfalangee prossimali; LES, lupus eritematoso sistemico; AR, artrite reumatoide; MCF, articolazioni metacarpofalangee; CMC, articolazione carpometacarpale). (*Da:* Cush et al.; riproduzione autorizzata.)

nomediato (per es., AR). La distribuzione o il quadro di coinvolgimento articolare possono fornire importanti informazioni ai fini diagnostici (Fig. 325-4). Così, l'osteartrosi può manifestarsi con dolore delle articolazioni interfalangee distali (IFD) e prossimali (IFP) e ipertrofia ossea che si manifestano rispettivamente con i noduli di Heberden e di Bouchard. Il dolore, con o senza tumefazione ossea della base del pollice (prima articolazione carpometacarpale), è altamente suggestivo di osteoartrosi. L'AR tende a coinvolgere le articolazioni interfalangee prossimali, metacarpofalangee, intercarpali e carpometacarpali (polso), con dolore, rigidità prolungata e ipertrofia della membrana sinoviale clinicamente palpabile. L'artrite psoriasica può simulare il quadro di coinvolgimento articolare osservabile nell'OA (articolazioni IFD e IFP), ma può essere riconoscibile per la presenza di segni infiammatori (eritema, tumefazione, calore), accompagnati o meno da coinvolgimento del carpo, *pitting* ungueale od onicolisi. L'emocromatosi può determinare alterazioni degenerative (ipertrofia ossea) a livello della seconda e terza articolazione metacarpofalangea, in associazione con condrocalcinosi o artrite infiammatoria del polso ad andamento intermittente.

Una tumefazione dei tessuti molli localizzata sul dorso della mano può indicare una flogosi delle guaine dei tendini (tenosinovite) dei muscoli estensori ed è solitamente ascrivibile a un'artropatia infiammatoria (per es., AR), alla gotta o a un'infezione gonococcica. La diagnosi viene suggerita dalla presenza di calore locale, tumefazione o edema improntabile, e può essere confermata quando il dolore è indotto mantenendo il polso in posizione fissa e neutra e flettendo le dita distalmente all'articolazione metacarpofalangea al fine di stirare le guaine dei tendini dei muscoli estensori.

Un dolore localizzato dal lato radiale del polso può essere dovuto alla tenosinovite di De Quervain, un processo infiammatorio che coinvolge le guaine tendinee dell'abduttore lungo del pollice o dell'estensore breve del pollice (Fig. 325-4). Questa condizione è solitamente conseguenza di un uso eccessivo o si manifesta dopo la gravidanza; la diagnosi può essere semplicemente posta mediante il test di Finkelstein. Quest'ultimo risulta positivo quando si induce dolore al polso piegando passivamente il pollice sulla palma della mano a pugno chiuso e il paziente piega il polso in senso ulnare. La sindrome del tunnel carpale è un'altra patologia delle mani di frequente riscontro. Essa è causata dalla compressione del nervo mediano all'interno del canale del carpo e si manifesta clinicamente con parestesie del pollice e del secondo, terzo e metà radiale del quarto dito; inoltre, nel tempo, si osserva atrofia dell'eminenza tenar. La sindrome del tunnel carpale è spesso associata a gravidanza, traumi, edemi, OA, artriti e patologie infiltrative (per es., amiloidosi). La diagnosi clinica è suggerita dalla positività dei segni di Tinel o Phalen. In ognuno dei due test, le parestesie nel territorio di distribuzione del nervo mediano sono indotte o aumentate o dalla percussione sul lato volare del polso (segno di Tinel) o premendo la superficie estensoria dei due polsi flessi contrapposti (segno di Phalen).

DOLORE ALLA SPALLA

Nel corso della valutazione della spalla, l'esaminatore dovrebbe eseguire un'accurata anamnesi di eventuali traumi, fibromialgia, infezioni, malattie infiammatorie, rischi professionali o pregresse patologie del rachide cervicale. Inoltre, il paziente deve essere interrogato sulle attività e sui movimenti che provocano il dolore alla spalla. Un dolore in tale sede è frequentemente riferito al rachide cervicale, ma può anche essere dovuto a lesioni intratoraciche (per es., tumore di Pancoast) e a malattie della colecisti, epatiche o diaframmatiche. Si deve sospettare la fibromialgia quando il dolore gleno-omerale si associa a un dolore periarticolare diffuso (per es., subacromiale, bicipitale) e alla presenza di *tender point* (per es., a livello del muscolo trapezio o sovraspinato). È necessario uno studio accurato di tutti i movimenti attivi e passivi (con l'assistenza dell'esaminatore) della spalla: flessione anteriore, estensione, abduzione, adduzione e rotazione. L'esame ispettivo delle strutture periarticolari fornisce spesso importanti informazioni ai fini diagnostici. Importante, inoltre, è la digitopressione sulla borsa subacromiale, che è posta lateralmente e immediatamente al di sotto dell'acromion. La borsite subacromiale è una causa frequente di dolore alla spalla. Anteriormente alla borsa subacromiale, il tendine del muscolo bicipite brachiale attraversa la doccia bicipitale; il tendine è facilmente localizzabile palpando la doccia bicipitale mentre il paziente ruota l'omero internamente ed esternamente: il dolore provocato dalla digitopressione del tendine è indicativo di una tendinite bicipitale. Con la palpazione dell'articolazione acromionclaveare si possono rilevare dolorabilità locale, ipertrofia ossea o, più raramente, una tumefazione della membrana sinoviale. Sebbene l'OA e l'AR possano interessare l'articolazione acromionclaveare, l'osteoartrosi raramente colpisce l'articolazione gleno-omerale, se non in presenza di cause traumatiche o professionali. L'articolazione gleno-omerale è meglio apprezzabile anteriormente palpando con il pollice la testa omerale (inferiormente e medialmente al processo coracoideo), mentre il paziente ruota l'omero internamente ed esternamente. Il dolore localizzato in tale sede è indicativo di una patologia gleno-omerale. Il versamento e l'iperplasia sinoviale sono raramente palpabili, ma se presenti devono far sospettare un'infezione, un'AR o una rottura acuta della cuffia dei rotatori.

La tendinite, con o senza rottura della cuffia dei rotatori, è una causa molto comune di dolore alla spalla. La cuffia dei rotatori è formata dai tendini dei muscoli sovraspinoso, infraspinoso, piccolo rotondo e sottoscapolare. Una tendinite della cuffia dei rotatori è suggerita dalla presenza di dolore durante l'abduzione attiva (ma non passiva), dolore a livello del muscolo deltoide, dolore notturno e segno dell'*impingement*. Questa manovra si esegue sollevando il braccio del paziente in flessione forzata e bloccando la scapola per prevenirne la rotazione. Il test viene considerato positivo se compare dolore prima dei 180° di flessione anteriore. La rottura completa della cuffia dei rotatori è più comune negli anziani e spesso è la conseguenza di un trauma; può manifestarsi con lo stesso quadro di una tendinite, ma è meno frequente. La diagnosi è suggerita dal test dell'arto cadente, nel quale il paziente è incapace di mantenere l'arto disteso una volta abdotto passivamente dall'esaminatore. Se il paziente non è capace di mantenere sollevato il braccio abdotto a 90°, il test è positivo. La tendinite o la rottura della cuffia dei rotatori può essere confermata mediante RM o ecografia.

DOLORE AL GINOCCHIO

Un'accurata anamnesi è necessaria per definire la cronologia del dolore al ginocchio e l'eventuale presenza di condizioni predisponenti, traumi o terapie che potrebbero essere alla base della sintomatologia. Per esempio, la patologia rotuleo-femorale (per es., OA) può determinare dolore anteriore al ginocchio che si aggrava nel salire le scale. È importante osservare anche l'andatura del paziente. Il ginocchio deve essere ispezionato in ortostatismo (sotto carico) e in clinostatismo per la valutazione di tumefazioni, eritema, contusioni, lacerazioni e disassamenti. Le più comuni forme di disassamento del ginocchio sono il *varismo* e il *valgismo*. Le tumefazioni ossee del ginocchio sono solitamente dovute ad alterazioni ipertrofiche osservabili in patologie quali l'OA e l'artropatia neuropatica. Le tumefazioni causate da ipertrofia della sinovia o versamento endoarticolare possono manifestarsi sotto forma di tumefazione fluttuante, ballottabile, della borsa sovrapatellare (recesso sovrapatellare della cavità sinoviale) o della regione mediale o laterale alla patella. Un versamento endoarticolare può inoltre essere rilevato ballottando la patella contro la troclea femorale o mediante il segno della protrusione. Per evocare tale segno, l'esaminatore comprime manualmente il liquido sinoviale verso la fossa soprapatellare e lateralmente verso

la patella. L'applicazione di una pressione manuale laterale alla rotula può determinare un visibile spostamento di liquido sinoviale e può causare un rigonfiamento mediale (<100 ml). Questa manovra è efficace solo in caso di lievi o modesti versamenti (fino a 100 ml). Malattie infiammatorie come l'AR, la gotta, la pseudogotta e l'artrite reattiva possono interessare il ginocchio con dolore, rigidità, tumefazione e calore. Una *cisti poplitea* o *di Baker* si palpa meglio con il ginocchio parzialmente flesso ed è maggiormente visibile posteriormente, con il paziente in piedi a ginocchia completamente estese, in modo da visualizzare più facilmente la tumefazione o il gonfiore in sede polplitea.

La borsite anserina è una causa periarticolare spesso misconosciuta di gonalgia negli adulti. La borsa anserina è localizzata al di sotto il tendine del muscolo semimembranoso e può infiammarsi e causare dolore in seguito a traumi, uso eccessivo o in corso di malattie infiammatorie sistemiche; è spesso dolente nei pazienti con fibromialgia. La borsite anserina si manifesta principalmente con dolore localizzato inferiormente e medialmente alla patella e al di sopra del piatto mediale della tibia. Tumefazione ed eritema possono non essere presenti. Altre forme di borsite possono manifestarsi con gonalgia. La borsa prepatellare è posta superficialmente in corrispondenza della porzione inferiore della patella. La borsa infrapatellare si trova più profondamente al di sotto del legamento rotuleo, prima della sua inserzione sul tubercolo tibiale.

Alterazioni interne del ginocchio possono derivare da traumi o da processi degenerativi. Le lesioni dei menischi (mediale o laterale) sono frequentemente causa di gonalgia cronica o intermittente. Tale patologia deve essere sospettata in presenza di una storia di trauma o attività atletica e quando il paziente riferisce una sintomatologia di blocco, scatti o instabilità del ginocchio. Il dolore può essere evocato mediante digitopressione dell'emirima ipsilaterale del ginocchio, oppure quando il ginocchio è sottoposto a trazione laterale o mediale. La positività del test di McMurray è indicativa di una rottura del menisco. Per l'esecuzione di tale test, dapprima il ginocchio è flesso a 90° e quindi la gamba è estesa imprimendo contemporaneamente una torsione mediale e laterale dell'estremità inferiore. La comparsa di un scatto doloroso durante la rotazione interna è indicativa della rottura del menisco laterale, mentre lo stesso segno durante la rotazione esterna è indicativo di rottura del menisco mediale. Infine, una lesione dei legamenti crociati deve essere sospettata in caso di dolore a esordio acuto, eventualmente con tumefazione, traumi o liquido sinoviale ematico. La valutazione dei legamenti crociati si esegue ricercando il segno del cassetto. Con il paziente in posizione supina, il ginocchio deve essere parzialmente flesso e il piede stabilizzato sulla superficie d'appoggio; l'esaminatore deve tentare di dislocare manualmente la tibia anteriormente e posteriormente rispetto al femore. In presenza di uno spostamento anteriore della tibia si deve sospettare una lesione del legamento crociato anteriore, mentre uno spostamento posteriore è indicativo di una lesione del legamento crociato posteriore. La valutazione del ginocchio controlaterale è di ausilio nel rilevare spostamenti significativi.

DOLORE ALL'ANCA

Il modo migliore per valutare l'anca è l'osservazione del paziente durante la deambulazione. La maggior parte dei pazienti che riferiscono un "dolore all'anca", lo localizza unilateralmente in regione glutea (Fig. 325-5). Tale dolore può essere associato o meno a una lombalgia e tende a irradiarsi verso la regione posterolaterale della coscia. Può coesistere una riduzione antalgica della mobilità dell'anca. Una tale sintomatologia è frequentemente dovuta a un'artropatia degenerativa del rachide lombosacrale e il dolore segue comunemente una distribuzione dermatomerica per il coinvolgimento delle radici nervose da L2 a S1. Alcuni pazienti localizzano il "dolore all'anca" lateralmente, nella zona sovrastante la borsa trocanterica. Essendo quest'ultima posta in profondità, tumefazione e calore sono generalmente assenti. La diagnosi di borsite trocanterica può essere confermata dalla dolorabilità locale alla digitopressione. Il dolore a livello del gluteo o del trocantere può anche suggerire una sottostante fibromialgia. L'ampiezza dei movimenti può essere limitata dal dolore. Il dolore all'articolazione dell'anca è meno frequente e tende a localizzarsi anteriormente in corrispondenza del legamento inguinale; esso può irradiarsi medialmente all'inguine o alla regione anteromediale della coscia. Raramente, una borsite dell'ileopsoas può manifestarsi come una vera coxalgia. La diagnosi di borsite dell'ileopsoas può essere sospettata per la presenza di un'artropatia infiammatoria o di un pregresso trauma. Il dolore da borsite dell'ileopsoas è localizzato all'inguine o alla parte anteriore della coscia e tende a esacerbarsi con l'iperestensione dell'anca che provoca la distensione della borsa; per questo motivo, molti pazienti tendono a flettere e ruotare esternamente l'anca per detendere la borsa.

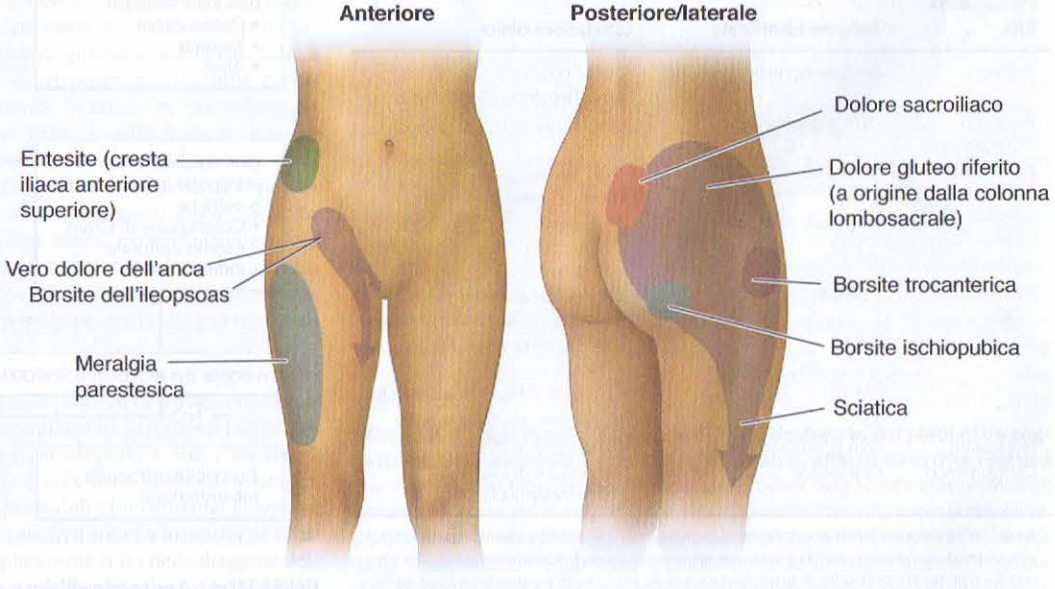


FIGURA 325-5 Cause di dolore e disestesie all'anca. (*Da:* Cush et al.; riproduzione autorizzata.)

INDAGINI DI LABORATORIO

La maggior parte delle malattie muscoloscheletriche può essere diagnosticata facilmente in base a un'anamnesi accurata e a un esame obiettivo completo. Tuttavia, in alcuni casi sono necessarie ulteriori indagini per confermare la diagnosi o per avvalorare un sospetto eziologico. Alcune caratteristiche cliniche sono utili nell'indirizzare verso una valutazione più approfondita. I pazienti con *monoartrite acuta* richiedono ulteriori indagini, così come quelli che presentano alterazioni *post-traumatiche* o *infiammatorie* e quelli con *segni neurologici* o *sistemici* che depongono per una malattia grave. Infine, è opportuno procedere a ulteriori indagini anche di fronte a pazienti con sintomi *cronici* (che durano da più di 6 settimane), anche se modesti. Il tipo e il numero delle indagini aggiuntive dipendono dal tipo di interessamento e dal sospetto diagnostico. I test di laboratorio dovrebbero essere usati per confermare una diagnosi clinica specifica e non come strumento per valutare pazienti con vaghi dolori reumatici. L'uso indiscriminato di un ampio numero di test diagnostici e di procedure radiografiche raramente è utile o economicamente conveniente per giungere a una diagnosi.

Gli esami di routine comprendono l'esame emocromocitometrico completo con conta dei globuli bianchi e formula differenziale, nonché la valutazione in fase acuta della VES e della PCR, che possono essere utili nel discriminare le patologie infiammatorie da quelle non infiammatorie. Entrambi i test sono poco costosi e facilmente eseguibili; i valori di VES e PCR possono essere elevati in corso di infezioni, patologie infiammatorie, patologie autoimmuni, neoplasie, gravidanza, insufficienza renale e nell'età avanzata.

Il dosaggio dell'acido urico sierico risulta utile soltanto quando è stata posta diagnosi di gotta e si voglia valutare la terapia. L'acido urico è il prodotto finale del metabolismo delle purine e viene escreto prevalentemente nelle urine. I valori sierici sono compresi tra 238-516 µmol/l (4-8,6 mg/dl) nell'uomo; i valori più bassi osservabili nella donna [178-351 µmol/l (3-5,9 mg/dl)] sono legati all'effetto uricosurico degli estrogeni. I valori urinari di acido urico sono normalmente inferiori a 750 mg nelle 24 ore. Sebbene l'iperuricemia, [soprattutto quando raggiunge valori superiori a 535 µmol/l (9 mg/dl)], si associ a un aumento dell'incidenza di gotta e nefrolitiasi, i suoi livelli non risultano correlati alla gravità della malattia. I livelli di acido urico (e il rischio di gotta) possono aumentare nelle alterazioni congenite del

metabolismo (sindrome di Lesch-Nyhan), in alcune situazioni patologiche (insufficienza renale, malattie mieloproliferatrive, psoriasi) o in seguito all'utilizzo di alcuni farmaci (alcol, farmaci citotossici, diuretici tiazidici). Sebbene quasi tutti i pazienti con gotta, prima o poi, presentino iperuricemia nel corso della malattia, fino nel 40% dei pazienti con attacco gottoso acuto si rileva un'uricemia normale. Il monitoraggio dei livelli di acido urico sierico può essere utile per la valutazione della risposta alla terapia ipouricemizzante o alla chemioterapia.

I test sierologici per il fattore reumatoide, gli anticorpi anti-peptide citrullinato ciclico (*cyclic citrullinated peptide*, CCP), gli ANA, il livello del complemento, i marcatori per la malattia di Lyme, gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA) o il titolo antistreptolisina O (ASO) devono essere eseguiti soltanto quando esistono evidenze cliniche suggestive, poiché qualora vengano usati in fase di screening il loro valore predittivo è piuttosto limitato, soprattutto quando la probabilità pre-test è bassa. Infatti, anche se il 4-5% della popolazione generale è positivo al test per il fattore reumatoide e per gli ANA, solo l'1% e meno dello 0,04% è affetto, rispettivamente, da AR o LES. Il fattore reumatoide IgM (autoanticorpi contro la porzione Fc dell'IgG) è presente nell'80% dei pazienti con AR e può essere rilevato a basso titolo anche in pazienti con malattie infettive croniche (tubercolosi, lebbra), in altre malattie autoimmuni (LES, sindrome di Sjögren) o in corso di malattie croniche polmonari, epatiche e renali. Nel caso dell'AR, gli anticorpi anti-CCP, detti anche anti-citrullina, possiedono la stessa sensibilità, ma una maggiore specificità rispetto al fattore reumatoide. Nell'AR la presenza degli anticorpi anti-CCP e del fattore reumatoide può indicare un maggior rischio di poliartrite grave ed erosiva. Gli ANA sono riscontrabili in quasi tutti i pazienti affetti da LES, ma possono essere presenti anche in pazienti con altre malattie autoimmuni (polimiosite, sclerodermia, sindrome da anticorpi antifosfolipidi), lupus da farmaci (indotto da idralazina, procainamide, chinidina, tetracicline, inibitori del TNF), nelle malattie croniche epatiche e renali e nell'età avanzata. La positività per gli ANA è osservabile nel 5% degli adulti e fino nel 14% dei soggetti di età avanzata o con patologie croniche. La ricerca degli ANA è un test molto sensibile ma poco specifico per il lupus, in quanto meno del 5% dei risultati positivi è riconducibile al solo lupus. L'interpretazione della positività per gli ANA deve considerare il titolo e il *pattern* di immunofluorescenza in microscopia (Tab. 325-4). I pattern diffuso e punteggiato sono poco specifici, mentre un pattern periferico, o marginale [correlabile con la presenza di anticorpi anti-DNA a doppia elica (DNA nativo)], è altamente specifico e suggestivo di lupus. Il pattern centromerico è osservabile nei pazienti con sclerodermia limitata (sindrome CREST) o nella cirrosi biliare primitiva, mentre un pattern nucleolare è riscontrabile nella sclerodermia diffusa o nella miosite infiammatoria.

L'aspirazione e l'analisi del liquido sinoviale sono sempre indicate in caso di monoartrite acuta o quando si sospetti un'artrite settica o un'artropatia da microcristalli. L'analisi del liquido sinoviale può differenziare i processi infiammatori da quelli non infiammatori, sulla base di alcune caratteristiche quali aspetto, viscosità e numero di cellule. Non è consigliabile la valutazione nel liquido sinoviale di glucosio, proteine, lattato deidrogenasi, acido lattico o autoanticorpi, giacché tali determinazioni sono prive di valore diagnostico. Il liquido sinoviale non infiammatorio è trasparente, viscoso, color ambra, con numero di leucociti inferiore a 2000/μl e prevalenza di cellule mononucleate. La viscosità del liquido sinoviale viene valutata facendo gocciolare il liquido dalla siringa. Normalmente il liquido è filante con una lunga coda che segue ogni singola goccia. I versamenti articolari in corso di OA o traumatici hanno solitamente questa viscosità normale. Il liquido infiammatorio è torbido e giallo, con elevato numero di leucociti (da 2000 a 50000 cellule/μl) e prevalenza di leucociti polimorfonucleati. Il liquido infiammatorio ha inoltre una ridotta viscosità, un contenuto inferiore di ialuronato e gocciola senza filare. Tale tipo di versamento è presente nell'AR, nella gotta e in altre artropatie infiammatorie. Il liquido sinoviale settico è purulento e opaco, con conta leucocitaria generalmente superiore a 50000/μl, predominanza di leucociti polimorfonucleati (>75%) e bassa viscosità. Tali versamenti sono tipici dell'artrite settica, sebbene possano essere osservati anche nell'AR o nella gotta. Infine, un liquido sinoviale emorragico può essere osservato nell'emartro, nei traumi o nell'artrite neuropatica. Nella figura 325-6 è schematiz-

TABELLA 325-4 PATTERN DI IMMUNOFLUORESCENZA DEGLI ANTICORPI ANTI-NUCLEO (ANA) E CORRELAZIONI CLINICHE

Pattern degli ANA	Antigene identificato	Correlazione clinica
Diffuso	Desossiribonucleoproteina	Aspecifico
	Istoni	Lupus farmaco-indotto, lupus
Periferico (marginale)	DNA a doppia elica	50% dei casi di LES (specifica)
Punteggiato	U1-RNP	>90% dei casi di MCTD
	Sm	30% dei casi di LES (specifica)
	Ro (SS-A)	60% dei casi di Sjögren, SCLE, lupus neonatale, lupus ANA-negativo
	La (SS-B)	50% dei casi di sindrome di Sjögren, 15% dei casi di lupus
	Scl-70	40% dei casi di sclerodermia diffusa
	PM-70	Polimiosite (PM), dermatomiosite
	Jo-1	PM con pneumopatia + artrite
Nucleolare	RNA polimerasi I, altri	40% dei casi di PSS
Centromerico	Cinetocore	75% dei casi di CREST (sclerodermia limitata)

Nota: CREST, calcinosi, fenomeno di Raynaud, esofagopatia, sclerodattilia, teleangectasie; LES, lupus eritematoso sistemico, MCTD (*mixed connective tissue disease*), connettivite mista; PSS (*progressive systemic sclerosis*), sclerosi sistemica progressiva; SCLE (*subacute cutaneous lupus erythematosus*), lupus cutaneo subacuto.

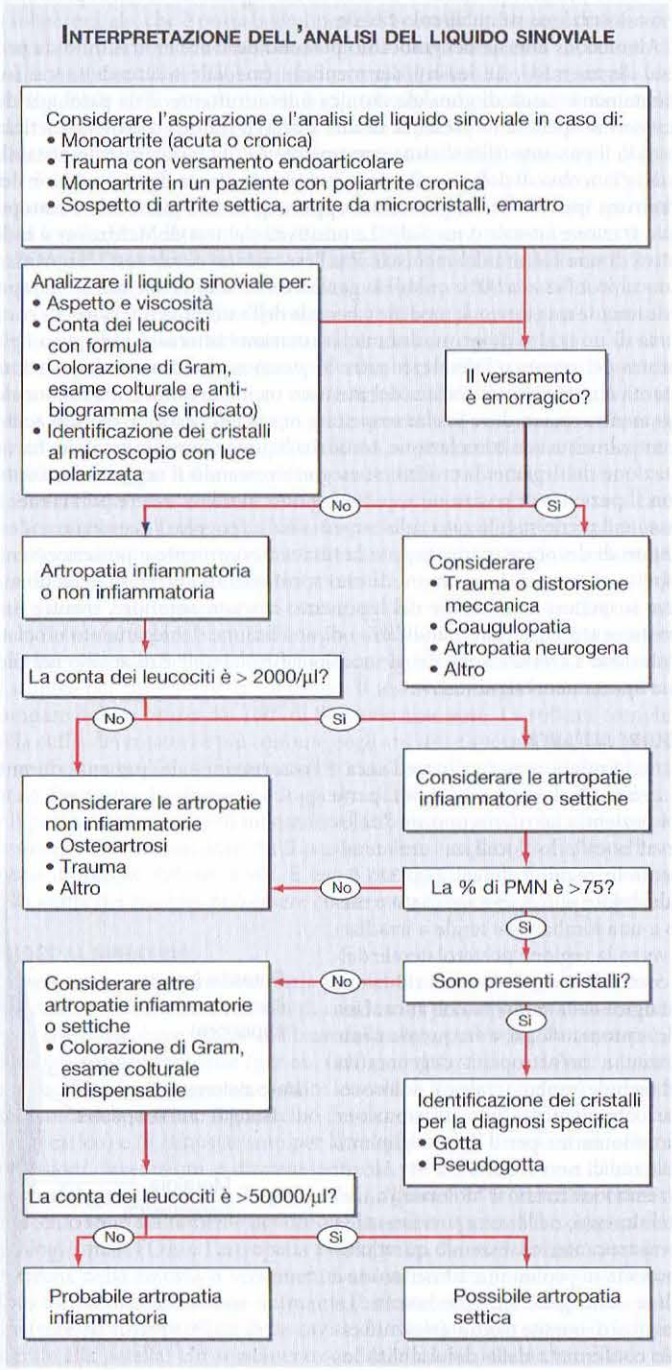


FIGURA 325-6 Approccio all'uso e all'interpretazione dell'aspirazione del liquido sinoviale e rispettiva analisi. PMN, polimorfonucleati.

TABELLA 325-5 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI NELLE MALATTIE MUSCOLOSCHELETRICHE

Metodo	Tempo di esecuzione (ore)	Costi[a]	Indicazioni
Ecografia[b]	<1	+	Cisti sinoviali Rottura della cuffia dei rotatori Lesioni tendinee
Scintigrafia con radionuclidi			
^{99m}Tc	1-4	++	Ricerca di metastasi ossee Valutazione della malattia ossea di Paget Osteomielite acuta e cronica
Leucociti marcati con ^{111}In	24	+++	Infezione acuta Infezione di protesi articolare Osteomielite acuta
^{67}Ga	24-48	++++	Infezione acuta e cronica Osteomielite acuta
Tomografia computerizzata	<1	+++	Ernia del disco intervertebrale Sacroileite Stenosi rachidea Trauma rachideo Osteoma osteoide Frattura da stress
Risonanza magnetica	1/2-2	+++++	Necrosi avascolare Osteomielite Alterazioni intrarticolari e lesioni dei tessuti molli Alterazioni dello scheletro assiale e del midollo spinale Ernia del disco intervertebrale Sinovite villonodulare pigmentata Malattie muscolari infiammatorie e metaboliche

[a] Costo relativo per tecnica di indagine.
[b] Risultati dipendenti dall'operatore.

zato un algoritmo per l'aspirazione e l'analisi del liquido sinoviale. Il liquido sinoviale deve essere immediatamente analizzato per la valutazione dell'aspetto e della viscosità e la conta cellulare. I microcristalli di urato monosodico (caratteristici della gotta) vengono osservati mediante microscopia a luce polarizzata e sono lunghi, aghiformi, con birifrangenza negativa e normalmente intracellulari. Nella condrocalcinosi e nella pseudogotta i cristalli di calcio pirofosfato diidrato sono generalmente corti, romboidali e con birifrangenza positiva. In caso di sospetta artrite infettiva, è necessario eseguire la colorazione di Gram del liquido sinoviale e un esame colturale; quest'ultimo deve essere approntato con specifici terreni di coltura in caso di sospetta artrite gonococcica. Inoltre, nelle monoartriti croniche deve essere presa in considerazione l'esecuzione di colture del liquido sinoviale per la ricerca del *M. tuberculosis* e di miceti. Possibile, infine, è la coesistenza nella stessa articolazione di un'artrite da microcristalli e di un'artrite settica.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI NELLE ARTROPATIE

La radiologia convenzionale ha rappresentato un utile supporto nella diagnosi e nella stadiazione delle patologie articolari. Lo studio radiografico trova la principale indicazione in caso di artropatia traumatica, sospetta infezione cronica, inabilità progressiva e coinvolgimento monoarticolare; è inoltre indicato nella valutazione basale di artropatie a verosimile evoluzione cronica. Tuttavia, nell'artrite infiammatoria acuta l'esame radiografico all'esordio della sintomatologia è raramente d'ausilio nella definizione della diagnosi e può semplicemente rilevare la tumefazione dei tessuti molli o l'osteoporosi iuxta-articolare. Con il progredire della malattia si possono verificare calcificazioni (cartilaginee, ossee o dei tessuti molli), riduzione della rima articolare, erosioni, anchilosi ossea, neoformazione ossea (sclerosi, osteofiti, periostite) e formazione di cisti subcondrali che consentono un corretto orientamento diagnostico. Tecniche e proiezioni ottimali, suggerite da un radiologo, possono evitare la necessità di ricorrere a ulteriori metodiche di indagine.

Altre tecniche di immagine possono essere dotate di una maggiore sensibilità diagnostica e consentire una diagnosi precoce in un numero limitato di patologie articolari; pertanto, sono indicate in particolari circostanze quando la radiologia convenzionale non sia adeguata o non consenta di porre le diagnosi (Tab. 325-5). L'*ecografia* è utile nello studio di anomalie dei tessuti molli non completamente apprezzabili clinicamente; l'esame è poco costoso, ma è il metodo di indagine elettivo solo in un numero limitato di circostanze. La più importante applicazione si ha nella diagnosi delle cisti sinoviali (cisti di Baker), nella rottura della cuffia dei rotatori e in altre alterazioni tendinee; in quest'ultimi due casi è essenziale il contributo di un operatore con esperienza. La *scintigrafia con radionuclidi* fornisce utili informazioni sullo stato metabolico dell'osso e, insieme alla radiografia, consente una buona valutazione globale del grado e della distribuzione del coinvolgimento scheletrico. La scintigrafia è una tecnica molto sensibile, ma poco specifica, per la valutazione dei processi infiammatori e delle alterazioni metaboliche dell'osso e dei tessuti molli periarticolari. Essa ha uno scarso potere di risoluzione nel definire il contrasto tra tessuti contigui; pertanto, la distinzione tra alterazioni ossee e periarticolari può richiedere l'ausilio della risonanza magnetica (RM). La scintigrafia mediante radionuclidi come il ^{99m}Tc (tecnezio), il ^{67}Ga (gallio) o con globuli bianchi marcati con ^{111}In (indio-GB) è stata utilizzata con risultati diversi in varie situazioni morbose (Tab. 325-5). Sebbene la scintigrafia con [^{99m}Tc] pertecnato o [^{99m}Tc] difosfonato (Fig. 325-7) possa essere utile per l'identificazione di infezioni ossee, neoplasie, infiammazione, iperemia, rimodellamento osseo, tessuto osseo eterotopico e nella necrosi avascolare, nella maggioranza dei casi è preferibile la RM. La scarsa specificità della scintigrafia con ^{99m}Tc ha limitato il suo utilizzo a valutazioni seriali di metastasi ossee e nella malattia di Paget dell'osso. La scintigrafia con gallio prevede l'utilizzo di ^{67}Ga, che lega la transferrina e la lattoferrina sieriche e cellulari e viene captato preferenzialmente da neutrofili, macrofagi, batteri e tessuto neoplastico (per es., linfomi). Per tale motivo viene principalmente utilizzata per l'identificazione di infezioni occulte e neoplasie. La scintigrafia con leucociti marcati con ^{111}In è stata utilizzata per valutare le osteomieliti e le artriti settiche o infiammatorie. Ciò nonostante, l'impiego della scintigrafia con ^{67}Ga o con leucociti marcati con ^{111}In è stato ampiamente superato dall'uso della RM, tranne quando vi sia il sospetto di infezioni a livello di protesi articolari.

La *tomografia computerizzata* (TC) consente una visualizzazione dettagliata dello scheletro assiale. Le articolazioni precedentemente considerate difficilmente valutabili con la radiologia tradizionale (per es., le articolazioni intervertebrali, sacroiliaca, sternoclaveare e coxofemorale) possono essere accuratamente studiate mediante TC. La TC è utile nello studio delle sindromi lombalgiche (per es., per distinguere una stenosi spinale da un'ernia discale), nelle sacro-ileiti, nell'osteoma osteoide e nelle fratture da stress. La TC elicoidale o spirale (con o senza angiografia con mezzo di contrasto) è una nuova tecnica rapida, economica e sensibile per la diagnosi di embolia polmonare o fratture nascoste, spesso nel contesto di un quadro

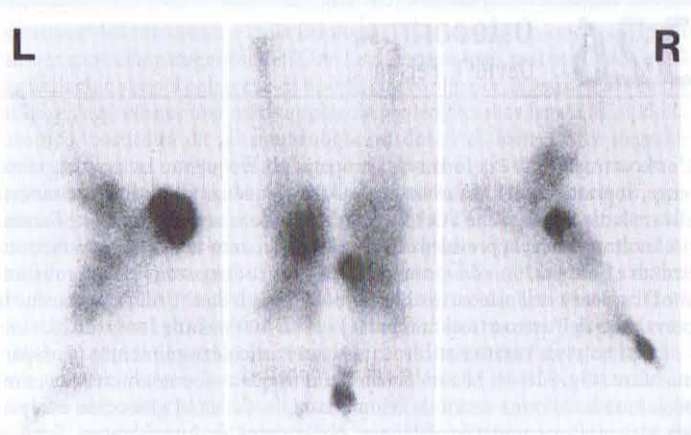


FIGURA 325-7 Scintigrafia ossea con [^{99m}Tc]difosfonato dei piedi di un soggetto di sesso maschile e razza nera, di 33 anni, affetto da artrite reattiva che si era manifestata con sacroileite, uretrite, uveite, oligoartrite asimmetrica ed entesite. Le immagini scintigrafiche evidenziano un'aumentata captazione del radionuclide, indicativa di un processo entesitico, a carico delle inserzioni del tendine di Achille sinistro, dell'aponeurosi plantare e del tendine del muscolo tibiale posteriore destro, oltre a un coinvolgimento sinovitico a carico della prima articolazione interfalangea di destra.

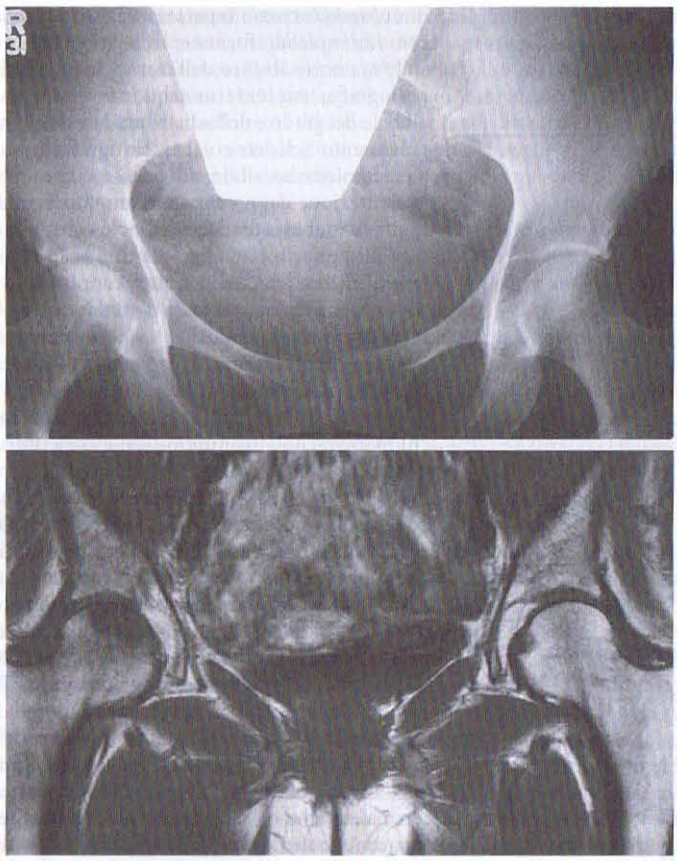


FIGURA 325-8 Dimostrazione della maggiore sensibilità della risonanza magnetica nella diagnosi di osteonecrosi della testa femorale. Una donna di 45 anni in trattamento con alte dosi di glucocorticoidi presentava dolore all'anca destra. La radiografia convenzionale (*in alto*) dimostra solo una lieve sclerosi della testa femorale destra. Alla RM pesata in T_1 (*in basso*) si rileva un segnale a bassa densità della testa femorale destra, che consente di porre diagnosi di osteonecrosi.

clinico con dati iniziali poco chiari o scarsamente indicativi. La TC ad alta risoluzione può essere utilizzata nella valutazione della malattia interstiziale polmonare sospetta o franca (per es., nel polmone sclerodermico o reumatoide). La recente introduzione di tecniche ibride [tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET)/TC e tomografia a emissione di singolo fotone (*single photon emission computed tomography*, SPECT/TC)] nello studio delle metastasi ha incorporato la TC per fornire una migliore localizzazione anatomica delle anomalie scintigrafiche.

La *risonanza magnetica* si è dimostrata particolarmente efficace nello studio dell'apparato muscoloscheletrico. La RM ha il vantaggio di fornire immagini multiplanari ricche di accurati dettagli anatomici e di contrasto (Fig. 325-8), che determinano una migliore capacità di visualizzare il midollo osseo e i tessuti molli periarticolari. Sebbene sia più costosa e richieda un maggior tempo di esecuzione in rapporto alla TC, la RM è diventata la tecnica di scelta nella valutazione di condizioni patologiche muscoloscheletriche complesse.

La RM fornisce immagini dettagliate di fasce muscolari, vasi sanguigni, nervi, muscoli, cartilagini e legamenti, nonché della membrana sinoviale, dei versamenti articolari e del tessuto osseo corticale e midollare. La visualizzazione di tali strutture può essere migliorata modificando la sequenza degli impulsi. Nello studio del sistema muscoloscheletrico le tecniche più frequentemente utilizzate sono la "spin-echo", la "gradient-echo" e l'"inversion recovery" (comprendente lo "short tau inversion recovery" o STIR) pesate in T_1 e T_2. La RM, grazie alla sensibilità nel rilevare variazioni del contenuto di grasso midollare, rappresenta una metodica sensibile, ma non specifica, nell'individuare un'osteonecrosi, un'osteomielite o un'infiammazione midollare che indicano una concomitante sinovite od osteite (Fig. 325-8). La maggiore risoluzione di contrasto nei riguardi dei tessuti molli rende la RM superiore all'artrografia e alla TC nella diagnosi di lesioni tissutali (rotture meniscali e della cuffia dei rotatori), alterazioni intrarticolari, anomalie midollari (osteonecrosi, mieloma), lesioni del midollo spinale o alle radici nervose e sinoviti.

BIBLIOGRAFIA

AVOUAC J et al: Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. Ann Rheum Dis 65(7):845, 2006

CUSH JJ et al: Evaluation of musculoskeletal complaints, in *Rheumatology: Diagnosis and Therapeutics*, 2d ed, JJ Cush, A Kavanaugh, CM Stein (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 3–20

HOOTMAN JM, HELMICK CG: Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations. Arthritis Rheum 54(1):226, 2006

KAVANAUGH A: The utility of immunologic laboratory tests in patients with rheumatic diseases. Arthritis Rheum 44:2221, 2001

ORY PA: Radiography in the assessment of musculoskeletal conditions. Best Pract Res Clin Rheumatol 17(3):495, 2003

RUDWALEIT M et al: How to diagnose axial spondyloarthritis early. Ann Rheum Dis 63(5):535, 2004

SHMERLING RH et al: Synovial fluid tests: What should be ordered? JAMA 264:1009, 1990

SIVA C et al: Diagnosing acute monoarthritis in adults: A practical approach for the family physician. Am Fam Physician 68(1):83, 2003

326 Osteoartrosi

David T. Felson

L'osteoartrosi (OA) è la forma di artropatia più frequente. La sua alta prevalenza, soprattutto nell'età avanzata, e l'alta frequenza di disabilità connessa alla malattia fanno sì che l'OA sia la principale causa di disabilità nell'anziano. Inoltre, poiché la prevalenza dell'invecchiamento nelle popolazioni occidentali e l'obesità, uno dei principali fattori di rischio, sono in aumento, anche l'incidenza dell'osteoartrosi è in crescita. Negli Stati Uniti, si stima che la prevalenza dell'osteoartrosi aumenterà del 66-100% entro l'anno 2020.

L'OA colpisce caratteristicamente alcune articolazioni mentre ne risparmia altre (Fig. 326-1). Le articolazioni più frequentemente interessate comprendono la colonna cervicale e lombosacrale, l'anca, il ginocchio e la prima articolazione metatarsofalangea. Nelle mani, le interfalangee distali e prossimali e la radice del pollice sono spesso colpite. Polso, gomito e caviglia sono generalmente risparmiati. Le articolazioni sono state progettate, in senso evoluzionistico, quando la specie umana era ancora allo stadio evolutivo delle scimmie arboree (che utilizzano le braccia per spostarsi da un albero all'altro). L'OA si è quindi sviluppata in quelle articolazioni sottoposte a un utilizzo per il quale non erano state concepite, per esempio nelle articolazioni delle mani coinvolte nella presa e nelle articolazioni degli arti inferiori che sostengono il peso corporeo. Alcune articolazioni, come la caviglia, potrebbero essere risparmiate in quanto possiedono una cartilagine articolare eccezionalmente resistente agli stress indotti dal carico.

L'OA può essere diagnosticata sulla base delle anomalie strutturali o dei sintomi che queste anomalie determinano. Studi autoptici hanno dimostrato che i cambiamenti strutturali caratteristici dell'OA sono presenti in praticamente tutti gli individui di età avanzata. Queste anomalie includono la perdita di tessuto cartilagineo (radiologicamente si osserva la scomparsa dello spazio articolare) e la presenza degli osteofiti. Molti individui con segni radiologici di OA non presentano sintomatologia e, mentre la prevalenza delle anomalie strutturali è interessante per la comprensione della patogenesi della malattia, ciò che è più importante dal punto di vista clinico e di salute pubblica è la prevalenza dell'OA sintomatica. I sintomi, specialmente il dolore articolare, sono alla base della disabilità, della necessità di visite mediche e dei costi legati alla malattia.

L'OA sintomatica del ginocchio (dolore pressoché quotidiano nell'ultimo mese con segni di radiologici di OA) colpisce, negli Stati Uniti, circa il 12% degli individui di età superiore ai 60 anni e il 6% di tutti i soggetti di età superiore o uguale a 30 anni. La frequenza dell'OA sintomatica dell'anca è circa un terzo della forma a carico del ginocchio. Sebbene i segni radiografici di OA delle articolazioni della mano (Fig. 326-2) e la comparsa di deformazioni ossee nelle articolazioni colpite siano estremamente frequenti nei soggetti anziani, la maggioranza dei casi decorre asintomatica. Ciò nonostante, studi recenti suggeriscono che l'OA sintomatica della mano colpisca circa il 10% degli anziani e spesso determini una limitazione funzionale obiettivabile.

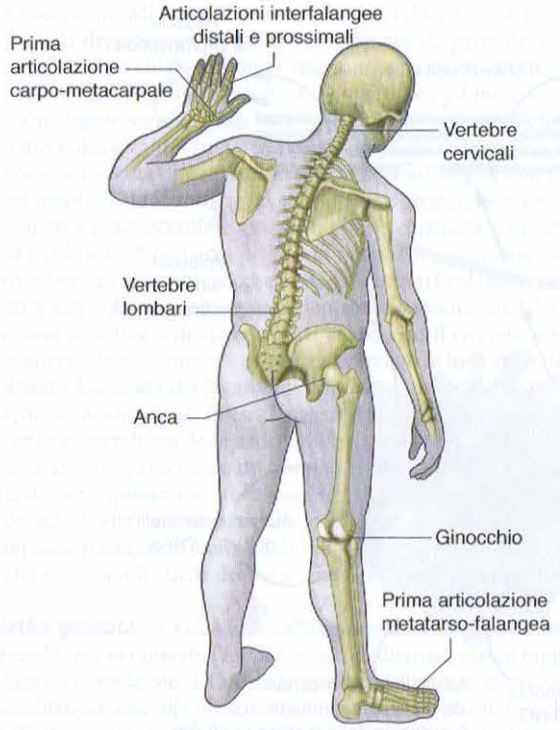


FIGURA 326-1 Articolazioni colpite dall'osteoartrosi.

La prevalenza di OA è strettamente correlata all'età. A prescindere da come venga definita, l'OA è poco frequente nei soggetti di età inferiore ai 40 anni mentre è molto frequente negli individui con più di 60 anni e, almeno nell'età adulta e avanzata, è più frequente nella donna rispetto all'uomo. Le differenze di prevalenza legate al sesso aumentano con l'avanzare dell'età. Segni radiologici di OA sono frequenti a livello del collo e in sede lombare, ma il dolore lombare e quello cervicale non sono sempre correlabili con la presenza di reperti radiologici di OA. Perciò, il dolore lombare e cervicale vengono trattati separatamente (vedi Cap. 16).

DEFINIZIONE

L'OA è una forma di "scompenso" articolare, una patologia in cui tutte le strutture dell'articolazione hanno subito cambiamenti patologici, spesso combinati. Dal punto di vista anatomopatologico, la "conditio sine qua non" che caratterizza l'OA è la perdita di cartilagine ialina articolare, che inizialmente avviene in maniera focale e non uniforme. Tutto ciò si accompagna all'inspessimento e alla sclerosi del piano osseo subcondrale, alla comparsa di osteofiti sul margine articolare, allo stiramento della capsula articolare, a una lieve sinovite in molte articolazioni coinvolte e a ipostenia dei muscoli che sostengono l'articolazione. Nel ginocchio, la degenerazione dei menischi fa parte del quadro patologico. Esistono molteplici meccanismi che possono determinare lo "scompenso" dell'articolazione, ma spesso il "primum movens" è rappresentato da un danno articolare dovuto all'inefficacia dei meccanismi di protezione.

FIGURA 326-2 Osteoartrosi grave delle mani che colpisce le articolazioni interfalangee distali (noduli di Heberden) e le articolazioni interfalangee prossimali (noduli di Bouchard). Non si osservano deformazioni ossee a livello della radice del pollice, sebbene quest'ultima sia una sede frequentemente interessata.

MECCANISMI DI PROTEZIONE ARTICOLARE E LORO INEFFICACIA

I sistemi di protezione dell'articolazione comprendono la capsula articolare e i legamenti, i muscoli, i recettori sensitivi e l'osso subcondrale. La capsula articolare e i legamenti proteggono l'articolazione consolidandone la struttura e ponendo un limite all'estensione dei movimenti articolari.

Il liquido sinoviale riduce l'attrito tra le superfici cartilaginee articolari: in questo modo funge da principale sistema di protezione della cartilagine contro i danni indotti dalla frizione. Questa funzione di lubrificante dipende dalla molecola *lubricina*, una glicoproteina mucinosa secreta dai fibroblasti della membrana sinoviale, la cui concentrazione diminuisce in seguito ai danni articolari e all'infiammazione della membrana sinoviale.

I legamenti, insieme alla cute sovrastante e ai tendini, contengono meccanocettori sensitivi. Questi meccanocettori inviano impulsi a frequenze differenti durante tutto l'ambito del movimento articolare, permettendo al midollo spinale di esercitare un controllo a feedback su muscoli e tendini. Di conseguenza, i muscoli e i tendini possono assumere la tensione corretta a seconda del punto di estensione dell'articolazione e funzionano come sistema di protezione articolare anticipando l'arrivo del carico.

I muscoli e i tendini che avvolgono l'articolazione costituiscono un meccanismo di protezione articolare fondamentale. Le loro contrazioni, coordinate con il movimento articolare, assegnano la giusta potenza e accelerazione affinché l'arto possa svolgere il suo compito. Lo stress focale sull'articolazione viene minimizzato dalla contrazione muscolare che rallenta il movimento articolare prima dell'impatto e assicura che quest'ultimo, una volta avvenuto, si distribuisca uniformemente su tutta la superficie articolare.

L'osso subcondrale può svolgere una funzione di assorbimento dell'impatto, in quanto può deformarsi impercettibilmente in risposta alla pressione esercitata dal carico articolare.

L'inefficienza di questi sistemi di protezione aumenta il rischio di danno articolare e di OA. Per esempio, in modelli sperimentali animali si è osservato che l'OA si sviluppa rapidamente qualora si sezioni un nervo sensitivo dell'articolazione e si inducano danni a carico dell'articolazione. Nell'uomo l'artropatia di Charcot, una forma di OA grave e rapidamente progressiva, insorge per traumatismi minori che avvengono in presenza di neuropatia periferica. Un altro esempio di deficit dei sistemi di protezione articolare è la rottura dei legamenti, una causa nota di OA precoce.

Cartilagine e suo ruolo nello "scompenso" articolare Oltre a essere il principale tessuto colpito dalla malattia, la cartilagine può fungere da sistema di protezione articolare. La cartilagine forma una superficie sottile all'estremità di due ossa contrapposte, è lubrificata dal liquido sinoviale e funge, praticamente senza attrito, da superficie di snodo per i due capi ossei. La resistenza e la comprimibilità della cartilagine consentono all'articolazione di assorbire gli impatti. Sia la superficie liscia che la comprimibilità servono da sistema protettivo per la prevenzione del danno articolare.

I cambiamenti più precoci osservabili nell'OA interessano la cartilagine e queste anomalie accelerano l'evoluzione della malattia; pertanto, la comprensione della struttura e della fisiologia della cartilagine sono fondamentali per capire la patogenesi dell'OA. Le due principali macromolecole della cartilagine sono il collagene di tipo II, che conferisce la resistenza alla trazione, e l'aggrecano, una macromolecola proteoglicanica legata all'acido ialuronico, costituita da glicosaminoglicani dotati di forte carica negativa. Nella cartilagine normale il collagene di tipo II è strutturato in modo da formare una trama fitta che imprigiona al suo interno le molecole di aggecano, obbligando queste molecole, dotate di forte carica negativa, a restare in stretto contatto tra loro. L'aggrecano, grazie alla repulsione elettrostatica delle sue cariche negative, conferisce elasticità alla cartilagine. I condrociti, le sole cellule presenti all'interno di questo tessuto non vascolarizzato, sintetizzano tutti gli elementi della matrice. Inoltre, possono produrre enzimi in grado di degradare la matrice e citochine e fattori di crescita, che a loro volta modulano la sintesi delle molecole della matrice attraverso un circuito autocrino/paracrino (Fig. 326-3). La sintesi e il catabolismo della matrice cartilaginea mantengono un equilibrio dinamico influenzato dal microambiente di citochine e fattori di crescita e dagli stress meccanici. Sebbene i condrociti sintetizzino numerosi enzimi, in particolare le metalloproteinasi della matrice (*matrix metalloproteinases*, MMP), solo alcuni di essi sono fondamentali nella regolazione della degradazione della cartilagine. La cartilagine di tipo 2 è degradata principalmente dalla MMP-13 (collagenasi 3), con l'intervento minoritario di altre collagenasi. La degradazione dell'aggrecano è complessa ma sembra dipendere, almeno in parte, dall'attivazione dell'aggrecanasi 1 (ADAMTS-4) e forse dalle MMP. Sia la

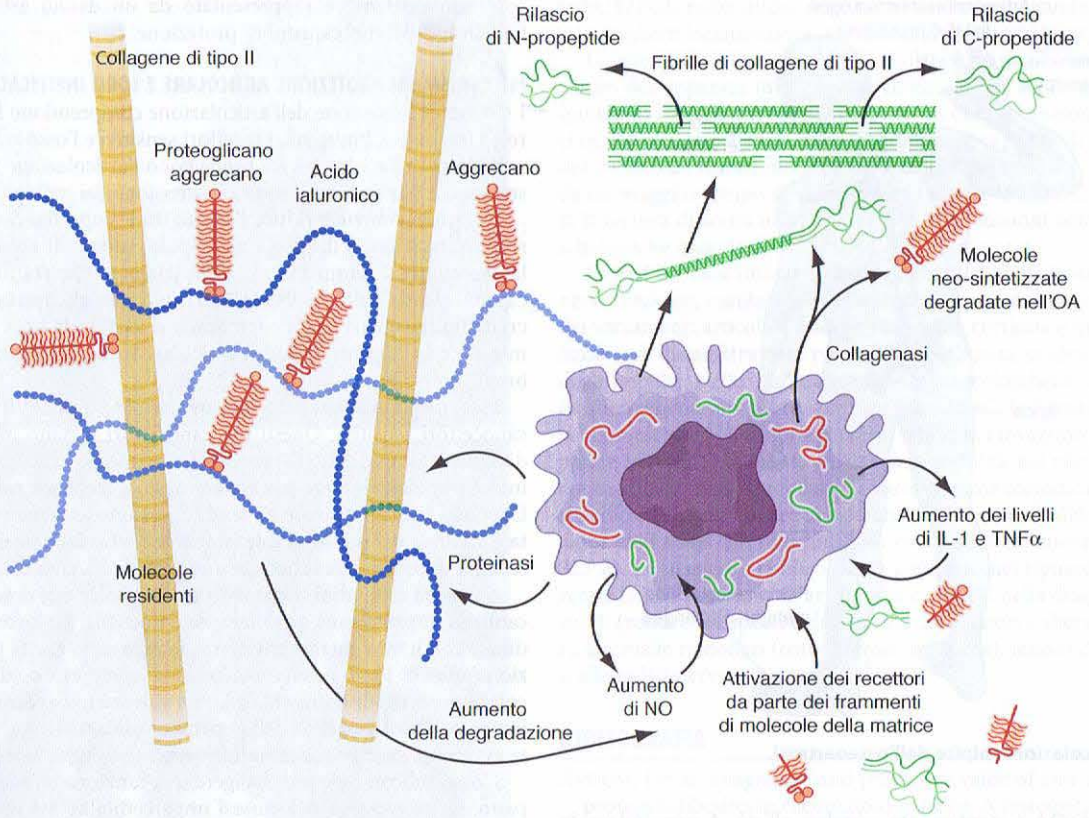


FIGURA 326-3 Il condrocita e i suoi prodotti (collagene di tipo II, aggrecano ed enzimi che degradano queste strutture), insieme alle molecole che regolano l'attività condrocitaria. NO, ossido nitrico. [*Da:* AR Poole et al., *Ann Rheum Dis* 61 (S): ii78, 2002.]

collagenasi che l'aggrecanasi agiscono principalmente nell'area circostante i condrociti; tuttavia, quando insorge il processo artrosico, le loro attività e i loro effetti si propagano a tutta la matrice, specialmente a livello degli strati superficiali della cartilagine.

La membrana sinoviale e i condrociti sintetizzano numerosi fattori di crescita e citochine. La principale è l'interleuchina (IL) 1 che, tramite un effetto di induzione trascrizionale sui condrociti, stimola la produzione delle proteinasi e inibisce la sintesi della matrice cartilaginea. Nei modelli animali di OA, il blocco dell'IL-1 previene la perdita di cartilagine. Il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) α riveste un ruolo simile a quello dell'IL-1. Queste citochine inducono i condrociti a sintetizzare prostaglandina E_2, monossido d'azoto (ossido nitrico) e BNP-2 (*bone morphogenic protein*-2) che, a loro volta, esercitano effetti complessi sulla sintesi e sulla degradazione della matrice. L'ossido nitrico inibisce la sintesi dell'aggrecano e stimola l'attività proteinasica, mentre il BMP-2 è un potente mediatore anabolico. Nelle prime fasi di risposta ai danni articolari e nelle risposte fisiologiche al carico, l'effetto netto della stimolazione citochinica può favorire il ricambio della matrice, ma alla lunga l'eccesso di IL-1 innesca il processo di degradazione. Nella matrice gli enzimi sono mantenuti inattivi da specifici inibitori dell'attivazione, come l'inibitore tissutale delle metalloproteinasi (*tissue inhibitor of metalloproteinase*, TIMP). Anche i fattori di crescita fanno parte di questo sistema articolato: per esempio, il fattore di crescita simil-insulinico di tipo 1 (*insulin-like growth factor type 1*, IGF-1) e il fattore di crescita trasformante (*transforming growth factor*, TGF) β esercitano un importante effetto anabolizzante sui codrociti.

Mentre la cartilagine sana è metabolicamente poco attiva, con un ricambio della matrice lento e un bilancio netto tra sintesi e degradazione, la cartilagine colpita da OA o che ha subito un danno diviene metabolicamente molto attiva. In quest'ultima condizione, i condrociti stimolati sintetizzano enzimi e nuove molecole della matrice, e l'attivazione degli enzimi determina il rilascio di aggrecano degradato e di collagene di tipo II a livello della cartilagine e del liquido sinoviale. Nell'OA la cartilagine è caratterizzata da un impoverimento progressivo di aggrecano, da una disaggregazione della struttura del collagene e da una perdita di collagene di tipo II. Questi cambiamenti determinano una perdita di elasticità della cartilagine e, di conseguenza, un aumento della sua vulnerabilità.

FATTORI DI RISCHIO

La vulnerabilità e il carico articolare sono i due fattori che maggiormente contribuiscono allo sviluppo dell'OA. Da un lato, un'articolazione vulnerabile, cioè con sistemi di protezione compromessi, può sviluppare OA con livelli di carico minimi, persino con i livelli riscontrabili nell'attività quotidiana. D'altra parte, in un'articolazione giovane, con sistemi di protezione efficienti, la malattia insorge solamente in seguito a un trauma acuto rilevante oppure per sovraccarico cronico. Pertanto, i fattori di rischio per l'OA possono essere descritti in termini di vulnerabilità o di carico articolare (Fig. 326-4).

Fattori di rischio sistemici L'età è il fattore di rischio più importante per l'OA, con un'incidenza e una prevalenza di malattia che aumentano drasticamente con l'invecchiamento. Segni radiologici di OA sono rari in soggetti di età inferiore a 40 anni; per contro, in alcune articolazioni, come le mani, l'OA compare in più del 50% degli individui di età superiore ai 70 anni. L'invecchiamento aumenta la vulnerabilità articolare attraverso nu-

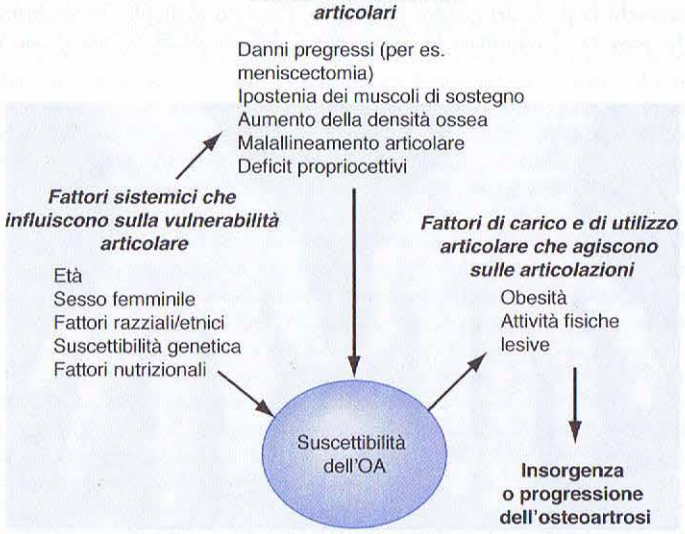


FIGURA 326-4 I fattori di rischio dell'OA possono contribuire alla vulnerabilità dell'articolazione (fattori sistemici e fattori articolari locali), oppure possono determinare un aumento del carico articolare. Generalmente è necessaria la concomitanza di fattori di carico e di suscettibilità affinché l'OA insorga o progredisca.

merosi meccanismi. Mentre nel giovane il carico dinamico delle articolazioni stimola la deposizione di matrice cartilaginea da parte dei condrociti, la cartilagine invecchiata risponde scarsamente a questi stimoli. È proprio a causa di questa scarsa capacità di risposta, che gli interventi di trapianto di cartilagine sono di gran lunga più complessi nei soggetti anziani che negli individui giovani. In parte a causa di questa incapacità a sintetizzare matrice in risposta al carico, la cartilagine si assottiglia con l'età, e la cartilagine assottigliata è sottoposta a uno stress maggiore a livello degli strati basali ed è più suscettibile ai danni. L'invecchiamento, inoltre, comporta una perdita di efficacia dei principali sistemi di protezione articolare. Con l'invecchiamento, i muscoli che sostengono le articolazioni diventano più deboli e rispondono meno velocemente alle sollecitazioni. La conduzione nervosa sensitiva rallenta con l'età, ritardando il circuito a feedback tra i meccanorecettori e muscoli e tendini, correlato al loro stato di tensione e posizione. La lassità dei legamenti dovuta all'invecchiamento li rende meno capaci di assorbire gli stress. L'insieme di questi fattori concorre ad aumentare la vulnerabilità delle articolazioni senescenti.

Le donne anziane presentano un rischio elevato di sviluppare OA in tutte le articolazioni: questo rischio si manifesta quando la donna raggiunge la sesta decade di vita. Sebbene la perdita degli ormoni che si accompagna alla menopausa possa contribuire a tale vulnerabilità, molto poco è noto riguardo alla suscettibilità delle donne anziane nei confronti dell'OA.

Ereditarietà e genetica L'OA è una malattia caratterizzata da una forte componente ereditaria, per quanto l'influenza dell'ereditarietà vari in rapporto alle articolazioni considerate. L'OA della mano e dell'anca è ascrivibile per il 50% all'ereditarietà, cioè alla presenza di malattia in altri membri della stessa famiglia. Tuttavia, nel caso dell'OA del ginocchio la percentuale attribuibile all'ereditarietà è circa il 30%, e alcuni studi sostengono addirittura che non esista alcuna ereditarietà. Sebbene molti individui affetti da OA presentino numerose articolazioni colpite, questa forma di "OA generalizzata" non viene ereditata ed è, più frequentemente, una conseguenza dell'invecchiamento.

Dati recenti suggeriscono che le mutazioni dei geni che codificano per i fattori di trascrizione delle principali molecole della cartilagine si associno a un rischio elevato di sviluppare OA. Un gene implicato è *FRZB*, la cui mutazione determinerebbe un alto rischio di OA dell'anca nella donna. *FRZB* è il gene che codifica per la proteina Frizzle, che antagonizza un ligando extracellulare di Wnt, e la via di trasduzione del segnale di Wnt riveste un ruolo fondamentale nella sintesi della matrice e nello sviluppo articolare.

Considerazioni globali L'OA dell'anca è rara in Cina e negli immigrati cinesi degli Stati Uniti. Tuttavia, nei cinesi la frequenza dell'OA del ginocchio è simile, o addirittura superiore, a quella dei caucasici degli Stati Uniti, e in Cina l'OA del ginocchio è una delle principali cause di disabilità. Le differenze anatomiche a livello dell'anca, tra cinesi e caucasici, potrebbero spiegare questa differente prevalenza; infatti, nell'anca dei caucasici si riscontra una maggiore prevalenza di fattori anatomici predisponenti all'OA. Anche gli africani, ma non gli afroamericani, presentano una bassa prevalenza di artrosi dell'anca.

Fattori di rischio a livello articolare Alcuni fattori di rischio locali (intrinseci all'articolazione) possono aumentare la vulnerabilità articolare. Per esempio, in seguito a cambiamenti della normale anatomia dell'articolazione il carico non si distribuisce più in maniera uniforme sulla superficie articolare e, di conseguenza, si crea un aumento dello stress focale. A livello dell'anca, tre rare anomalie dello sviluppo che possono verificarsi in utero o nell'infanzia, quali la displasia congenita, la malattia di Legg-Perthes e lo scivolamento epifisario del femore, inducono alterazioni anatomiche che possono favorire l'insorgenza di OA. Le bambine sono colpite prevalentemente dalla displasia acetabolare, una forma lieve di lussazione articolare congenita, mentre le altre patologie colpiscono più frequentemente i maschi. A seconda della gravità delle anomalie anatomiche, l'OA dell'anca può manifestarsi nell'infanzia (anomalie gravi) o più tardi (anomalie lievi).

I traumi maggiori a carico di un'articolazione possono generare alterazioni anatomiche che rendono l'articolazione maggiormente suscettibile all'OA. Per esempio, una frattura della superficie articolare spesso determina OA in articolazioni, come la caviglia e il polso, dove altrimenti la malattia è rara. La necrosi avascolare può causare, a livello della superficie articolare, il cedimento dell'osso danneggiato, e quest'ultimo fenomeno determina delle anomalie anatomiche che possono favorire l'insorgenza di OA.

Lesioni a carico dei legamenti che proteggono le articolazioni, come il legamento crociato anteriore del ginocchio e il "labrum" acetabolare, possono aumentare la vulnerabilità dell'articolazione e determinare un'OA precoce. Così come le lesioni a carico del menisco possono aumentare il rischio di OA, gli interventi di meniscectomia, comprese le metodiche su-

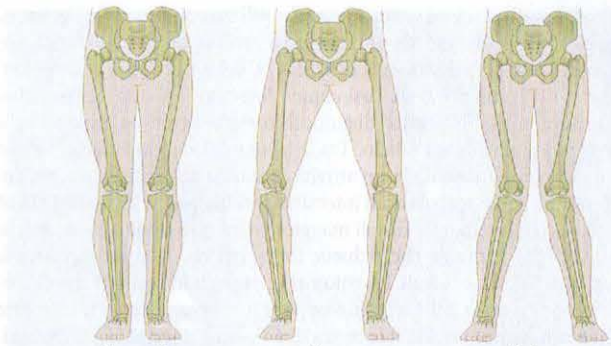


FIGURA 326-5 Le due tipologie di malallineamento degli arti inferiori sul piano frontale. Ginocchio varo: il carico si concentra sul versante mediale dell'articolazione del ginocchio; gionocchio valgo: il carico si distribuisce sul versante laterale dell'articolazione del ginocchio.

perselettive, aumentano il rischio di malattia tardiva, probabilmente in maniera indipendente dal danno che ha richiesto l'intervento chirurgico. Persino i traumi che non inducono lesioni articolari conclamate possono aumentare il rischio di OA, forse perché la lesione strutturale non viene riconosciuta al momento del traumatismo. Nei soggetti valutati nello studio di Framingham, gli uomini con anamnesi di traumi maggiori a carico del ginocchio, non sottoposti a interventi chirurgici, presentavano un aumento di 3,5 volte del rischio di sviluppare gonartrosi.

Un'altra fonte di anomalie anatomiche è rappresentata dalle anomalie dell'allineamento dell'articolazione (malallineamenti) (Fig. 326-5). Questo fattore è stato studiato in maniera dettagliata nel ginocchio, che rappresenta il fulcro del sistema di leva più lungo dell'organismo. Nel ginocchio varo colpito da OA si osserva perdita cartilaginea a livello del compartimento mediale o interno del ginocchio, mentre nel valgismo l'allineamento anomalo dell'articolazione predispone a una perdita di cartilagine a livello del distretto laterale. I malallineamenti articolari determinano una diminuzione dell'area di contatto durante la fase di carico, e aumentano in tal modo lo stress a livello di una zona limitata di cartilagine che alla fine si deteriora. Esistono dati che suggeriscono che il malallineamento del ginocchio determina, oltre a perdita cartilaginea, danni a livello dell'osso sottostante, con lesioni midollari visibili alla risonanza magnetica (RM).

Sebbene sia probabile che la debolezza dei muscoli che sostengono l'articolazione possa aumentare il rischio di OA nell'articolazione stessa, non esistono prove definitive a tale riguardo.

I pazienti affetti da OA del ginocchio manifestano deficit propriocettivi a livello del ginocchio e ciò può predisporre a un'ulteriore progressione della malattia. Il ruolo dell'osso come sistema "ammortizzatore" per gli impatti non è chiaro, ma i soggetti con densità ossea aumentata hanno un rischio maggiore di OA, il che suggerisce che la resistenza dell'osso agli impatti conseguenti all'utilizzo articolare possa svolgere un ruolo nello sviluppo della malattia.

Fattori relativi al carico • ***OBESITÀ*** Appoggiandosi su di una gamba sola si esercita, sul ginocchio, un carico corrispondente a 3-6 volte il peso corporeo. Quindi, ogni aumento ponderale deve essere moltiplicato per questo fattore per poter comprendere il sovraccarico che grava, durante la deambulazione, sull'articolazione del ginocchio di un individuo sovrappeso. L'obesità rappresenta un noto e importante fattore di rischio per l'OA del ginocchio e, in misura minore, per l'OA dell'anca, e caratteristicamente precede lo sviluppo della malattia e non è solamente una conseguenza dell'inattività dei pazienti. L'obesità costituisce un fattore di rischio più rilevante nelle donne rispetto agli uomini; inoltre, nelle donne la relazione tra peso e rischio di malattia è lineare, così che per ogni aumento di peso il rischio di malattia aumenta in maniera proporzionale. Nel sesso femminile la perdita di peso riduce il rischio di sviluppare una malattia sintomatica. Non solo l'obesità rappresenta un fattore di rischio per le articolazioni che sopportano il peso corporeo, ma i pazienti obesi manifestano anche una sintomatologia osteoartrosica più grave.

L'effetto dell'obesità sullo sviluppo e sulla progressione della malattia è mediato prevalentemente dall'aumento del carico sulle articolazioni che sostengono il peso corporeo. Tuttavia, una modesta associazione tra obesità e aumento del rischio di OA della mano suggerisce la presenza di un fattore metabolico circolante che incrementa il rischio di malattia nei soggetti obesi.

USO RIPETITIVO DELL'ARTICOLAZIONE Esistono due tipi di utilizzo ripetitivo delle articolazioni: occupazionale e connesso ad attività ricreative. I lavoratori che svolgono compiti ripetitivi per molti anni hanno un alto rischio di sviluppare

OA a livello delle articolazioni sottoposte a tale utilizzo continuativo. Per esempio, gli agricoltori presentano un alto rischio di sviluppare OA dell'anca, nei minatori si rileva un'aumentata incidenza di OA del ginocchio e della colonna e gli operai dei cantieri navali, così come i lavoratori portuali, presentano una prevalenza di malattia a carico di ginocchio e dita superiore rispetto a coloro che svolgono mansioni d'ufficio. Tra le lavoratrici di una fabbrica tessile, le donne il cui compito richiede un'attività manuale di precisione (con aumento dello stress per le articolazioni interfalangee) hanno un'incidenza di OA delle articolazioni interfalangee distali maggiore rispetto a donne coetanee che svolgono un'attività manuale che richiede forza, ma che non sovraccarica le articolazioni interfalangee distali. I lavoratori impegnati in compiti che richiedono la flessione ripetuta del ginocchio oppure il sollevamento o il trasporto di carichi pesanti hanno un'alta frequenza di OA del ginocchio. Una possibile interpretazione dell'insorgenza della patologia in questi lavoratori suggerisce che l'attività lavorativa protratta possa causare un affaticamento muscolare e, di conseguenza, la perdita della funzione protettiva svolta dai muscoli.

Sebbene l'attività fisica sia un elemento cardine della terapia dell'OA, alcuni tipi di esercizio possono paradossalmente aumentare il rischio di malattia. Sebbene nei podisti non si rilevi un rischio aumentato di OA del ginocchio, alcuni studi suggeriscono che possano presentare un modesto incremento del rischio di malattia a carico dell'anca. In ogni caso, gli individui che hanno già subito traumi articolari maggiori a carico del ginocchio presentano un rischio aumentato di gonartrosi progressiva dovuto alla corsa. Paragonati ai non corridori, i podisti di alto livello (professionisti e membri delle squadre olimpiche), hanno un rischio aumentato di OA del ginocchio e dell'anca. Visto il diffondersi di raccomandazioni per l'adozione di uno stile di vita più salutare che preveda un buon livello di attività fisica, gli studi epidemiologici longitudinali sull'esercizio fisico impongono una certa cautela. Per esempio, le donne che svolgono attività fisica, sia adolescenti che cinquantenni, presentano un aumento del rischio di sviluppare un'osteoartrosi sintomatica dell'anca durante la vita rispetto alle donne sedentarie. Le attività sportive che determinano un alto rischio di danno articolare, come il football, possono predisporre all'OA.

ANATOMIA PATOLOGICA

Il quadro anatomopatologico dell'OA è caratterizzato da un coinvolgimento panarticolare. Nelle fasi iniziali la cartilagine presenta irregolarità e fibrillazioni (fissurazioni verticali) superficiali. Successivamente si sviluppano erosioni focali che, con il progredire della malattia, possono estendersi all'osso sottostante. Con un'ulteriore evoluzione della patologia, l'erosione cartilaginea si espande coinvolgendo una porzione maggiore della superficie articolare, quantunque l'OA resti una malattia focale con perdita di cartilagine non uniforme (Fig. 326-6).

In seguito a un danno a carico della cartilagine, i condrociti iniziano a dividersi e a formare dei raggruppamenti (*cluster*). Nonostante l'attività metabolica di questi cluster di condrociti sia alta, l'effetto netto di quest'attività è quello di promuovere la deplezione dei proteoglicani dalla matrice circostante i condrociti. Ciò dipende dal fatto che l'attività catabolica è superiore rispetto a quella sintetica. Quando la malattia progredisce, la matrice di collagene viene danneggiata, le cariche negative dei proteoglicani vengono esposte e la cartilagine si rigonfia a causa dell'attrazione ionica sulle molecole d'acqua. Poiché nella cartilagine danneggiata i proteoglicani non sono più strettamente stipati, la cartilagine perde la sua normale elasticità, e quindi diviene vulnerabile a ulteriori traumi. I condrociti dello strato basale della cartilagine vanno incontro ad apoptosi.

In concomitanza con la perdita di cartilagine compaiono le alterazioni a carico dell'osso subcondrale. In seguito alla stimolazione da parte di citochine e fattori di crescita, gli osteoclasti e gli osteoblasti del piano osseo subcondrale vengono attivati. L'apposizione di tessuto osseo determina un inspessimento e un irrigidimento dell'osso subcondrale ancor prima che la cartilagine si ulceri. I traumi ossei, durante la fase di carico articolare, potrebbero rappresentare il fattore causale principale di questa reazione a livello osseo, in quanto la riparazione del danno (comprese le microfratture) determinerebbe l'irrigidimento dell'osso. Piccole aree di osteonecrosi sono generalmente presenti nelle articolazioni con malattia in stadio avanzato. Inoltre, la necrosi ossea potrebbe essere dovuta a traumi ossei che causano un danno microvascolare, con conseguente interruzione dell'apporto ematico in alcune aree dell'osso.

Ai margini dell'articolazione, in prossimità delle aree di perdita cartilaginea, si formano gli osteofiti. Gli osteofiti sono inizialmente costituiti da sporgenze di neo-cartilagine mentre successivamente, per effetto dell'invasione dei neovasi provenienti dall'osso, subiscono un processo di ossificazione. Gli osteofiti sono reperti radiologici caratteristici dell'OA. Nelle articolazioni malallineate gli osteofiti si ingrandiscono in corrispondenza del versante articolare sottoposto a maggiore stress (per es., nel ginocchio varo gli osteofiti si sviluppano maggiormente sul lato mediale).

La membrana sinoviale produce un fluido lubrificante che minimizza l'attrito durante il movimento. Nelle articolazioni sane la membrana sinoviale è formata da un singolo strato discontinuo occupato da grasso e include due tipi cellulari, macrofagi e fibroblasti; tuttavia, nell'OA la membrana sinoviale può alterarsi e divenire edematosa e infiammata: in tal caso si osserva una migrazione di macrofagi all'interno del tessuto e la proliferazione delle cellule che rivestono la membrana sinoviale. Gli enzimi secreti dalla membrana sinoviale digeriscono la matrice cartilaginea distaccatasi dalla superficie della cartilagine.

Ulteriori cambiamenti anatomopatologici sono visibili a livello della capsula articolare, che si distende, diviene edematosa e può diventare fibrotica.

Il quadro anatomopatologico non appare identico in tutte le articolazioni. Nelle articolazioni della mano con OA grave, per esempio, si osservano spesso erosioni cartilaginee nella parte centrale dell'articolazione, probabilmente causate dalla pressione esercitata dall'altro capo osseo. Il rimodellamento osseo è una caratteristica saliente dell'OA della mano; ciò si verifica probabilmente perché le articolazioni della mano hanno una cartilagine sottile. Nell'OA della mano si possono riscontrare anomalie anatomopatologiche anche a livello dei siti di inserzione dei tendini, il che potrebbe favorire la propagazione della malattia.

Microcristalli di calcio fosfato e di calcio pirofosfato diidrato sono visibili, mediante microscopia, nella maggioranza delle articolazioni con malattia avanzata. Il loro ruolo nel processo artrosico non è chiaro, ma probabilmente la loro presenza nel liquido articolare innesca l'infiammazione sinoviale che, a sua volta, determina il rilascio di enzimi e stimola i recettori nocicettivi.

FIGURA 326-6 Alterazioni anatomopatologiche dell'osteoartrosi in corrispondenza di un'articolazione di un dito del piede. Da notare la perdita non uniforme di cartilagine (*punta di freccia* vs *freccia nera*), l'aumento di spessore dello strato osseo subcondrale (*freccia nera*) e la presenza di un osteofita (*freccia bianca*). (*Da:* American College of Rheumatology, collezione iconografica.)

FONTI DI DOLORE

Poiché la cartilagine non è innervata, la perdita di tessuto cartilagineo non si accompagna a dolore. Quindi, nell'OA il dolore deriva da strutture diverse dalla cartilagine. Le strutture innervate dell'articolazione comprendono la membrana sinoviale, i legamenti, la capsula articolare, i muscoli e l'osso subcondrale. La maggior parte di queste strutture non è visualizzabile alla radiografia e la gravità delle alterazioni radiologiche è scarsamente correlabile all'intensità del dolore.

Studi sul dolore articolare nella gonartrosi condotti con la RM e studi di mappatura della dolenzia articolare suggeriscono che le probabili sorgenti di dolore siano costituite dalla flogosi della membrana sinoviale, dal versamento articolare e dall'edema del midollo osseo. Una modesta sinovite si sviluppa in molte, ma non in tutte, le articolazioni colpite da OA. Alcune articolazioni affette non presentano sinovite, mentre altre mostrano una flogosi quasi sovrapponibile all'artrite reumatoide (vedi Cap. 314). La presenza di sinovite alla RM risulta correlata alla presenza e alla gravità del dolore al ginocchio. Lo stiramento capsulare indotto dal versamento articolare stimola fibre nocicettive che veicolano il dolore. L'aumentato carico focale, che fa parte della malattia, non solo danneggia la cartilagine ma probabilmente danneggia anche l'osso sottostante. Di conseguenza, alla RM compare edema a carico del midollo osseo; istologicamente questo edema può indicare la presenza di microfratture o di cicatrici, che costituiscono le conseguenze del traumatismo. Queste lesioni possono stimolare le fibre nocicettive ossee.

Nell'OA si osserva anche un aumento della pressione all'interno dell'osso e lo stesso aumento pressorio può a sua volta stimolare le fibre nocicettive determinando dolore. Infine, anche gli osteofiti possono costituire una fonte di dolore. Infatti, quando gli osteofiti si accrescono, l'innervazione neurovascolare proveniente dall'osso penetra nella cartilagine e negli stessi osteofiti.

Il dolore può provenire anche da strutture esterne all'articolazione, come le borse articolari attigue all'articolazione. Cause comuni di dolore in prossimità del ginocchio sono la borsite anserina e la sindrome della banda ileotibiale.

CARATTERISTICHE CLINICHE

Il dolore articolare dell'OA è correlato all'attività fisica. Il dolore si manifesta caratteristicamente sia durante che dopo l'uso dell'articolazione, e poi si risolve gradualmente. Si possono citare, a titolo esemplificativo, il dolore al ginocchio o all'anca nel salire o scendere le scale, il dolore alle articolazioni che sostengono il peso corporeo durante la deambulazione e, per l'OA della mano, il dolore dopo avere cucinato. All'inizio della malattia il dolore è episodico, spesso innescato dall'uso eccessivo dell'articolazione colpita per un giorno o due: per esempio, i soggetti con gonartrosi manifestano dolore per alcuni giorni dopo una lunga corsa. Con il progredire della malattia, il dolore diviene continuo e può iniziare a presentarsi di notte. Sebbene la rigidità articolare possa essere notevole, la rigidità mattutina generalmente è di breve durata (<30 minuti).

Nelle ginocchia può comparire instabilità, in parte ascrivibile alla debolezza dei muscoli che sostengono l'articolazione. I sintomi meccanici come l'instabilità, l'"inceppamento" o il blocco dell'articolazione possono anche derivare da una lesione intrarticolare, come un danno al menisco, e devono quindi essere indagati attentamente. A livello del ginocchio, il dolore scatenato da attività che richiedono la flessione della gamba, come salire le scale o alzarsi da una poltrona, origina spesso dal compartimento rotuleofemorale, che non è attivamente coinvolto nel movimento articolare fino a quando il ginocchio non viene flesso di circa 35 gradi.

L'OA rappresenta la causa più frequente di dolore al ginocchio negli individui con più di 45 anni, ma il processo di diagnosi differenziale può essere lungo. L'artrite infiammatoria deve essere presa in considerazione se esiste un'importante rigidità mattutina e se sono coinvolte numerose articolazioni. Poiché le borsiti sono frequenti in prossimità del ginocchio e dell'anca, l'esame obiettivo dovrebbe chiarire se la dolenzia è al di sopra dell'articolazione (nel punto di unione di due ossa attorno alle quali si snoda l'articolazione) o al di fuori di essa. La borsite anserina, mediale e distale rispetto al ginocchio, è una causa estremamente frequente di dolore cronico del ginocchio che può trarre beneficio da infiltrazioni con glucocorticoidi. Un dolore notturno considerevole, in assenza di OA in fase molto avanzata, richiede uno studio particolare. Nei pazienti con dolore all'anca, l'OA può essere messa in evidenza dall'accentuazione del dolore in seguito all'intrarotazione della gamba durante la mobilizzazione passiva, mentre la presenza di dolore limitato a un'area situata lateralmente rispetto all'articolazione può indicare una borsite trocanterica.

In genere, per lo studio dei pazienti affetti da OA non è necessario eseguire esami ematochimici, a meno che il quadro clinico non suggerisca la presenza di un'artrite infiammatoria. Per l'inquadramento diagnostico l'esame del liquido sinoviale è spesso più utile rispetto alla radiografia convenzionale. Se il numero di globuli bianchi nel liquido sinoviale supera i 1000/μl, è probabile si tratti di artrite infiammatoria, oppure gotta o pseudogotta; queste ultime due condizioni si associano anche alla presenza di microcristalli.

L'esame radiologico può essere indicato per valutare un dolore cronico alla mano o all'anca che si suppone sia dovuto a OA, in quanto la diagnosi risulta spesso incerta in assenza di una conferma radiologica. Per il dolore al ginocchio, le radiografie sono indicate quando il quadro clinico non sia caratteristico dell'OA o se il dolore persiste anche dopo un trattamento adeguato. Nell'OA i reperti radiologici (Fig. 326-7) risultano scarsamente correlati alla presenza o alla gravità del dolore. Inoltre, negli stadi precoci della malattia i reperti possono essere normali in quanto l'esame radiologico non è in grado di evidenziare la perdita di cartilagine e le altre alterazioni precoci.

Sebbene la RM possa fornire un quadro molto dettagliato del coinvolgimento articolare in corso di OA, questa tecnica non rientra nel normale iter diagnostico. Reperti quali un danno del menisco o lesioni ossee sono riscontrabili nella maggior parte dei pazienti con OA del ginocchio, ma raramente giustificano un cambiamento della terapia.

T OSTEOARTROSI

Gli obiettivi della terapia dell'OA consistono nell'alleviare il dolore e minimizzare la perdita di efficienza fisica. Dato che il dolore e la perdita della funzionalità articolare sono dovuti alla flogosi, alla debolezza e alla lassità delle strutture che sostengono l'articolazione e all'instabilità articolare, il trattamento dell'OA richiede un intervento volto alla correzione di questi alterazioni. Una terapia efficace prevede un approccio articolato che includa interventi farmacologici e non farmacologici.

FIGURA 326-7 Radiografia di un ginocchio colpito da osteoartrosi mediale. Da notare lo spazio articolare ristretto unicamente sul versante mediale dell'articolazione (*freccia bianca*), la sclerosi ossea mediale causata dall'inspessimento dell'osso corticale (*freccia nera*) e la presenza di osteofiti in corrispondenza della porzione mediale del femore (*triangolo bianco*).

Le forme di OA che si accompagnano a sintomi modesti e intermittenti richiedono solo la rassicurazione del paziente e una terapia non farmacologica, mentre i casi con dolore invalidante e persistente necessitano di un approccio sia farmacologico che non farmacologico.

Il trattamento dell'OA del ginocchio è stato studiato più approfonditamente rispetto all'OA dell'anca, della mano o di altre articolazioni. Di conseguenza, poiché i principi della terapia sono identici per tutte le articolazioni, la discussione che segue si focalizza sul trattamento dell'OA del ginocchio, sottolineando eventuali raccomandazioni specifiche per altre articolazioni.

INTERVENTI NON FARMACOLOGICI Poiché l'eziopatogenesi dell'OA è su base meccanica, il trattamento deve essere incentrato sulla riduzione del carico che grava sull'articolazione dolente e sul potenziamento dei meccanismi di protezione articolare al fine di ottimizzare la distribuzione del carico sull'articolazione. I sistemi per ridurre il carico articolare includono:

1) l'astensione dalle attività che sovraccaricano l'articolazione e che determinano dolore;
2) il rafforzamento e l'allenamento dei muscoli che sostengono l'articolazione, al fine di migliorare la loro funzione;
3) la riduzione del carico articolare, sia ridistribuendo il carico all'interno dell'articolazione con tutori o docce, sia alleggerendo l'articolazione con l'utilizzo di ausili per la deambulazione (bastoni, stampelle).

Spesso il trattamento più semplice ed efficace per molti pazienti consiste nell'evitare quelle attività che scatenano il dolore. Per esempio, i pazienti che avvertono dolore al ginocchio dopo la corsa possono alleviare la sintomatologia svolgendo una forma di attività fisica con minore carico articolare. Le persone più anziane che riferiscono dolore al ginocchio quando affrontano le salite o le discese, possono prevenire la comparsa dei sintomi scegliendo percorsi senza dislivelli.

Ogni mezzo chilogrammo di peso corporeo esercita sul ginocchio un carico effettivo moltiplicato da 3 a 6 volte. Per analogia, la riduzione del peso corporeo può avere un effetto benefico moltiplicativo, determinando una riduzione del carico su anca e ginocchio. Pertanto un calo ponderale, soprattutto se di una certa entità, può diminuire i sintomi correlati all'OA dell'anca e del ginocchio.

Per quanto riguarda l'OA della mano, l'utilizzo di tutori ortopedici, limitando i movimenti, spesso riduce il dolore dovuto al coinvolgimento della radice del pollice o delle articolazioni interfalangee prossimali e distali. Con una doccia ortopedica (*splint*) adeguata spesso si può conservare la funzionalità articolare. L'uso di un bastone di sostegno, con la mano opposta all'articolazione colpita, può ridurre il carico sulle articolazioni che sostengono il peso corporeo, come l'anca o il ginocchio. Un fisioterapista può istruire il paziente al corretto utilizzo del bastone, per esempio verificando che l'altezza del supporto sia ottimale per garantire il giusto sostegno. Stampelle e deambulatori possono offrire un beneficio analogo.

Esercizio Il dolore causato dall'OA a livello di anche e ginocchia determina una riduzione dell'attività motoria svolta dal paziente e, poiché l'OA è una malattia molto comune, l'inattività fisica causata dalla malattia può determinare un incremento del rischio di malattie cardiovascolari e di obesità e costituire per-

tanto un problema di salute pubblica. La capacità aerobica, negli anziani affetti da gonartrosi sintomatica, è piuttosto scarsa e comunque peggiore rispetto ai soggetti di controllo di pari età.

L'ipostenia che si sviluppa nella muscolatura satellite delle articolazioni affette da OA ha un'eziologia multifattoriale. Primo, esiste un declino della forza muscolare legato all'età. Secondo, la ridotta mobilità induce un'atrofia muscolare da disuso. Terzo, i pazienti affetti da OA del ginocchio o dell'anca modificano la loro andatura al fine di ridurre il carico sull'articolazione malata e ciò diminuisce ulteriormente l'utilizzo muscolare. Quarto, può instaurarsi un'"inibizione artrogena" in cui la contrazione dei muscoli che supportano l'articolazione viene inibita da un circuito a *feedback* che origina dalla capsula articolare stirata ed edematosa; questo meccanismo impedisce il raggiungimento di uno sforzo volontario massimale. Forza muscolare e allenamento sono fattori essenziali per la protezione articolare e, di conseguenza, l'ipostenia che si sviluppa nella muscolatura satellite di un'articolazione malata facilita la progressione del danno e l'insorgenza del dolore. Il grado di ipostenia muscolare è fortemente correlato alla gravità del dolore articolare e al livello di limitazione fisica. Un elemento fondamentale nel trattamento dell'OA è il miglioramento della funzionalità dei muscoli che sostengono l'articolazione.

Almeno per quanto riguarda il ginocchio, è stato dimostrato che l'allenamento riduce il dolore e migliora la funzionalità fisica. Gli schemi di esercizio fisico più efficaci consistono nell'allenamento aerobico e/o di resistenza, quest'ultimo mirato al rafforzamento dei muscoli che sostengono l'articolazione. Gli esercizi sono particolarmente utili quando allenano i muscoli necessari allo svolgimento delle attività quotidiane. Alcuni esercizi possono, in realtà, aumentare il dolore articolare, e quindi vanno evitati; lo schema di allenamento deve essere personalizzato al fine di ottimizzare l'efficacia e minimizzare il disagio. Gli esercizi che aumentano l'escursione motoria articolare ma non rafforzano i muscoli, così come gli esercizi isometrici, che potenziano la muscolatura ma non incrementano l'escursione articolare, non sono efficaci. L'esercizio isocinetico e isotonico (per es., quando una persona flette o estende le ginocchia contro resistenza) ha chiaramente dimostrato di essere efficace. Gli esercizi con impatto minimo, come la ginnastica aerobica e l'allenamento di resistenza svolti in acqua, sono spesso meglio tollerati rispetto agli esercizi che implicano un maggiore stress articolare, come la corsa o il *tapis roulant*. Il paziente dovrebbe essere indirizzato a un corso di ginnastica o recarsi da un fisioterapista che organizzi uno schema di allenamento personalizzato; in un secondo tempo si potrà elaborare un programma di esercizi da eseguire a domicilio.

Non esistono prove certe che i pazienti affetti da OA dell'anca o della mano possano trarre beneficio dall'esercizio fisico; tuttavia, per ogni paziente con OA può essere utile un tentativo con un programma di allenamento individualizzato. La difficoltà maggiore di una prescrizione di esercizio fisico è rappresentata dall'aderenza agli allenamenti a lungo termine. Studi clinici condotti su pazienti affetti da gonartrosi trattati con terapia a base di esercizi riportano che da un terzo a più della metà dei pazienti interrompe gli allenamenti entro 6 mesi dall'inizio e che dopo un anno meno del 50% dei pazienti continua a svolgere un esercizio regolare. I pazienti che hanno svolto in passato attività fisica hanno una maggiore probabilità di non interrompere gli allenamenti prescritti. Il medico curante deve ribadire l'importanza dell'allenamento fisico a ogni visita, deve aiutare il paziente a individuare le difficoltà nell'allenamento in atto e deve identificare i momenti appropriati per gli esercizi da eseguirsi continuativamente. L'associazione di esercizio e restrizione calorica risulta particolarmente efficace nella riduzione del dolore.

Uno studio clinico ha evidenziato che nei pazienti affetti da OA in stadio molto precoce l'allenamento porta a un miglioramento dei processi biochimici cartilaginei e delle alterazioni radiologiche visibili alla RM. In ogni caso, vi sono ancora poche prove che il rafforzamento muscolare o altri esercizi possano avere un qualche effetto sulla struttura articolare.

Correzione del malallineamento articolare I difetti di allineamento articolare sul piano frontale (varismo-valgismo) aumentano notevolmente lo stress sull'articolazione e ciò può condurre alla progressione della malattia e alla comparsa di dolore e disabilità (Fig. 326-5). La correzione del malallineamento, sia chirurgica che con tutori, può alleviare il dolore nei pazienti con malallineamento del ginocchio. Il malallineamento si sviluppa nell'arco di alcuni anni come conseguenza di alterazioni anatomiche graduali a carico dell'articolazione e dell'osso, e spesso la sua correzione è molto difficile. Un approccio per correggere il malallineamento si basa sull'utilizzo di tutori conformati che, nel caso di un ginocchio artrosico varo, correggono l'allineamento mediante l'induzione di un valgismo. Sfortunatamente, molti pazienti sono poco propensi a utilizzare i tutori ortopedici per il ginocchio e, inoltre, nei pazienti obesi il sostegno può spostarsi e perdere la sua efficacia correttiva. I tutori sono indicati nei pazienti motivati e in grado di comprenderne il corretto utilizzo, e nei quali il tutore non si dislochi.

Altri presidi per correggere il malallineamento del ginocchio includono le solette ortopediche. Tuttavia, sebbene possano avere un modesto effetto sull'allineamento del ginocchio, a oggi non vi sono studi scientifici in grado di dimostrare l'efficacia di una soletta laterale a cuneo rispetto a una soletta placebo.

Il dolore che ha origine dal distretto patello-femorale può essere determinato dall'inclinazione della rotula, oppure da un difettoso allineamento della patella associato a dislocazione laterale (o più raramente mediale) rispetto al solco trocleare del femore. Alcuni studi clinici hanno dimostrato che l'utilizzo di un tutore o di un bendaggio per riportare in sede la rotula può diminuire il dolore patello-femorale. Tuttavia, i pazienti possono trovare difficile il posizionamento del bendaggio e, inoltre, frequentemente le bende causano irritazione cutanea. I tutori patellari potrebbero essere una valida alternativa, ma la loro efficacia non è ancora stata dimostrata con certezza.

I manicotti in neoprene indossati a livello del ginocchio riducono il dolore, sono di facile utilizzo e ben tollerati dai pazienti; tuttavia, la loro efficacia nella correzione del malallineamento articolare è discutibile e la spiegazione del loro effetto antalgico non è chiara.

Nei pazienti affetti da OA del ginocchio l'agopuntura determina un lieve miglioramento del dolore rispetto al placebo e può quindi rappresentare un trattamento supplementare.

TERAPIA FARMACOLOGICA Sebbene i trattamenti non farmacologici costituiscano il cardine della terapia, la terapia farmacologica svolge un importante ruolo complementare nel trattamento dell'OA. I farmaci disponibili vengono somministrati per via orale, topica e intrarticolare.

Paracetamolo, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e inibitori della ciclossigenasi-2 Il paracetamolo (acetaminofene) è l'analgesico di scelta per i pazienti con OA del ginocchio, dell'anca e delle mani. In alcuni pazienti risulta efficace nel controllare i sintomi, e in questi casi si può evitare l'utilizzo di farmaci con tossicità maggiore, come i FANS. Si possono impiegare dosaggi fino a 1 grammo per quattro volte al giorno **(Tab. 326-1)**.

I FANS sono i farmaci più utilizzati per il trattamento del dolore artrosico. È stato dimostrato che i FANS determinano un miglioramento del dolore di circa il 30% superiore rispetto al paracetamolo ad alte dosi. Alcuni pazienti trattati con FANS ot-

TABELLA 326-1 TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'OSTEOARTROSI

Terapia	Dosaggio	Commenti
Paracetamolo	Fino a 1 g quattro volte al giorno	Aumenta l'emivita del warfarin
FANS[a]		Da assumere con il cibo. Alta frequenza di effetti collaterali gastrointestinali, tra cui ulcere e sanguinamenti. I pazienti a elevato rischio di effetti collaterali gastrointestinali dovrebbero assumere un inibitore della pompa protonica o il misoprostolo.[b] Il rischio di effetti collaterali (gastrointestinali ed emorragici) è maggiore in caso di assunzione anche di acido acetilsalicilico. I FANS possono anche causare edemi e insufficienza renale
INaprossene	375-500 mg due volte al giorno	
Salsalato	1500 mg due volte al giorno	
Ibuprofene	600-800 mg 3-4 volte al giorno	
Inibitori della ciclossigenasi-2 Celecoxib	100-200 mg al giorno	Alte dosi sono associate a un aumento del rischio di infarto miocardico e ictus. Possono causare edemi e insufficienza renale
Oppiacei	Variabile	Gli effetti collaterali più comuni comprendono capogiri, sedazione, nausea o vomito, secchezza delle fauci, stipsi, ritenzione urinaria e prurito. Talora possono verificarsi depressione respiratoria e del sistema nervoso centrale
Capsaicina	Crema allo 0,025-0,075% 3-4 volte al giorno	Può irritare le mucose
Infiltrazioni intrarticolari		
Ialuronani	Da 3 a 5 somministrazioni alla settimana a seconda della preparazione	Dolore da lieve a moderato nel sito di iniezione. Esistono controversie riguardo all'efficacia
Corticosteroidi		

[a] FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei.
[b] Sono da considerare pazienti ad alto rischio quelli con precedenti disturbi gastroenterici, i soggetti con più di 60 anni e gli individui che assumono glucocorticoidi. Studi scientifici hanno dimostrato l'efficacia degli inibitori della pompa protonica e del misoprostolo nel prevenire le ulcere e i sanguinamenti. Il misoprostolo si associa con alta frequenza a diarrea e crampi addominali; pertanto gli inibitori della pompa protonica sono utilizzati più frequentemente per ridurre l'incidenza dei disturbi gastrointestinali da FANS.
Fonte: Felson; con modifiche.

tengono un'eccezionale riduzione del dolore, mentre altri riportano soltanto un modesto beneficio. Inizialmente i FANS dovrebbero essere assunti secondo necessità, poiché l'utilizzo di bassi dosaggi a intermittenza può essere molto efficace ed è gravato da meno effetti collaterali. Se l'utilizzo "al bisogno" non è efficace, è indicato un trattamento quotidiano con FANS a dosaggio anti-infiammatorio (Tab. 326-1). Per evitare interazioni farmacologiche, i pazienti trattati con acido acetilsalicilico a basse dosi (a scopo antiaggregante) dovranno assumere i FANS a orari differenti.

I FANS presentano effetti collaterali frequenti e importanti, il più comune dei quali è rappresentato dalla tossicità a livello del tratto gastrointestinale superiore, con dispepsia, nausea, distensione addominale, sanguinamenti gastroenterici e ulcera. Circa il 30-40% dei pazienti manifesta effetti collaterali a carico del tratto gastrointestinale superiore di gravità tale da rendere necessaria l'interruzione del trattamento. Strategie per evitare o minimizzare gli effetti gastrointestinali correlati ai FANS comprendono:

- Assumere il farmaco dopo i pasti.
- Evitare l'uso contemporaneo di due FANS.
- Utilizzare un FANS relativamente sicuro. In termini di tossicità gastrointestinale, le metanalisi suggeriscono che i salicilati non acetilati, come ibuprofene e nabumetone, sono tra i FANS più sicuri; i più pericolosi comprendono il piroxicam, il ketorolac e il ketoprofene.
- Prescrivere un farmaco gastroprotettivo nei soggetti con rischio elevato di sanguinamento e/o di complicanze gastrointestinali.

I più importanti effetti collaterali gastrointestinali dei FANS si osservano nei soggetti che non accusano sintomi gastrointestinali. In uno studio su pazienti ricoverati per sanguinamento gastrointestinale, l'81% non aveva manifestato sintomi premonitori.

Altri effetti collaterali comuni dei FANS sono la tendenza a sviluppare edemi a causa dell'inibizione delle prostaglandine a livello dei vasi del glomerulo renale e, per un meccanismo analogo, la suscettibilità all'insufficienza renale reversibile. Alcuni pazienti trattati con FANS possono presentare un modesto incremento della pressione arteriosa.

Un'alternativa ai farmaci antinfiammatori è rappresentata dagli inibitori della ciclossigenasi-2 (COX-2). Sebbene la frequenza di effetti collaterali gastrointestinali possa essere inferiore in rapporto ai FANS tradizionali, il rischio di edema e insufficienza renale è sovrapponibile. Inoltre, gli inibitori della COX-2, soprattutto ad alte dosi, aumentano il rischio di infarto miocardico e di ictus. Ciò avviene in quanto l'inibizione selettiva della COX-2 riduce la produzione di prostaglandina I_2 da parte dell'endotelio vascolare, ma non blocca la produzione piastrinica di trombossano A_2, determinando un aumento del rischio di trombosi intravascolare.

Iniezioni intrarticolari (infiltrazioni): glucocorticoidi e acido ialuronico Nei pazienti con OA l'infiammazione sinoviale è probabilmente la principale causa di dolore; pertanto, i trattamenti antinfiammatori locali (somministrati a livello intrarticolare) possono essere efficaci nel ridurre il dolore, almeno temporaneamente. Le infiltrazioni di glucocorticoidi risultano efficaci, ma risultano superiori rispetto al placebo solamente per 1 o 2 settimane. Ciò potrebbe dipendere dal fatto che l'OA è dovuta a fattori meccanici e, quando il paziente ricomincia a utilizzare l'articolazione, i fattori di carico che determinano il dolore tornano a esercitare il loro effetto. Le infiltrazioni di glucocorticoidi sono utili per permettere al paziente di superare le fasi di riacutizzazione del dolore e possono essere particolarmente indicate nei soggetti affetti contemporaneamente da OA e malattia da microcristalli, in particolare da cristalli di calcio pirofosfato (vedi Cap. 327). Non vi sono prove che infiltrazioni ripetute di glucorticoidi possano essere pericolose.

Le infiltrazioni di acido ialuronico possono essere utilizzate nel trattamento dell'OA dell'anca e del ginocchio, ma vi è disaccordo riguardo alla loro efficacia rispetto al placebo (Tab. 326-1).

La terapia ottimale per l'OA viene spesso definita in seguito a tentativi ed errori, con risposte soggettive del paziente nei confronti dei singoli trattamenti. L'artroplastica totale articolare è indicata, almeno per l'anca e il ginocchio, quando la terapia medica fallisce, la qualità di vita diviene inaccettabile e il dolore e la disabilità persistono.

TERAPIA CHIRURGICA Per l'OA del ginocchio sono disponibili varie tipologie di intervento chirurgico. La tecnica più utilizzata, almeno negli Stati Uniti, è l'artroscopia con eliminazione delle aderenze (sbrigliamento) e lavaggio. Tuttavia, uno studio randomizzato ha dimostrato che questa metodica non ha un'efficacia superiore al placebo nel ridurre il dolore e la disabilità. Esistono pareri discordanti sulla possibilità che sintomi meccanici come l'instabilità, che è molto comune nei pazienti con OA del ginocchio, possano rispondere allo sbrigliamento artroscopico. Sebbene l'instabilità generalmente sia dovuta all'ipostenia muscolare, una storia di traumatismo articolare recente associato a "inceppamento" e blocco articolare può sottendere un danno a carico del menisco. In questi casi può essere consigliata l'artroscopia con sbrigliamento e resezione parziale del menisco.

Nei pazienti con gonartrosi circoscritta al distretto mediale del ginocchio, interventi di riallineamento, volti a ridurre il carico articolare mediale, possono attenuare il dolore. Questi interventi comprendono l'osteotomia tibiale alta, in cui la tibia viene sezionata al di sotto del piano articolare tibiale e riallineata al fine di caricare il distretto laterale sano, oppure la sostituzione unicompartimentale con riallineamento. Ognuno di questi interventi chirurgici può concedere al paziente anni di sollievo dal dolore prima che si renda necessaria una sostituzione protesica totale.

Infine, quando il paziente con OA dell'anca o del ginocchio non trae beneficio dalla terapia medica e continua ad accusare dolore, con limitazioni delle funzioni fisiche che compromettono la qualità di vita, deve essere indirizzato verso l'artroplastica. Esistono interventi molto efficaci che riducono il dolore e migliorano la funzionalità articolare nella maggioranza dei pazienti. Oggigiorno la frequenza di fallimenti si aggira intorno all'1% all'anno, sebbene tale percentuale sia maggiore nei pazienti obesi. La probabilità di successo dell'intervento di artroprotesi sono maggiori nei centri dove si eseguono almeno 50 operazioni all'anno o quando l'intervento è eseguito da un chirurgo che esegue annualmente un numero analogo di operazioni. Per la sostituzione chirurgica del ginocchio e dell'anca, è fondamentale la scelta del momento più opportuno per eseguire l'intervento. Se il paziente presenta una malattia di lunga durata con elevato declino funzionale associato a debolezza muscolare rilevante, il recupero post-operatorio può essere inferiore a quello ottenibile in pazienti operati in una fase di malattia più precoce.

Rigenerazione della cartilagine I trapianto di condrociti non si è dimostrato efficace nell'OA, probabilmente perché la malattia è legata a un'alterazione della meccanica articolare, che non viene corretta dal trapianto. L'efficacia dell'artroplastica mediante abrasione (condroplastica) non è ancora stata studiata dettagliatamente nei pazienti con OA; tuttavia, questa tecnica sembra limitata dal fatto che la cartilagine ialina danneggiata rimossa viene sostituita da fibrocartilagine (che presenta una minore resistenza alle forze compressive e tensive). Entrambi questi tentativi chirurgici mirati a rigenerare e ricostituire la cartilagine articolare potrebbero essere più efficaci negli stadi più precoci di malattia, ovvero prima che si manifestino il difetto di allineamento articolare o le altre anomalie non cartilaginee tipiche dell'OA.

BIBLIOGRAFIA

BENNELL K, HINMAN R: Exercise as a treatment for osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 17: 634, 2005

BRANDT K et al (eds): *Osteoarthritis*, 2d ed. Oxford, Oxford University Press, 2003

FELSON DT: Osteoarthritis of the knee. N Engl J Med 354: 841, 2006

KROHN K: Footwear alterations and bracing as treatments for knee osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 17: 653, 2005

LO G et al: Intraarticular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis. A meta-analysis. JAMA 290:3115, 2003

327 Gotta e altre artropatie da cristalli

H. Ralph Schumacher, Lan X. Chen

L'introduzione, nel 1961, del microscopio a luce polarizzata per lo studio del liquido sinoviale a opera di McCarty e Hollander e la successiva applicazione di tecniche cristallografiche, come la microscopia elettronica, l'analisi energia-dispersiva degli elementi, e la diffrazione a raggi X, hanno consentito agli studiosi di identificare il ruolo dei differenti microcristalli, come l'urato monosodico, il calcio pirofosfato diidrato, l'idrossiapatite di calcio e l'ossalato di calcio, nell'insorgenza delle artriti acute e croniche e delle periartriti. Le manifestazioni cliniche indotte dalla deposizione dell'urato monosodico, del calcio pirofosfato diidrato, dell'idrossiapatite di calcio e dell'ossalato di calcio presentano numerose similitudini ma anche notevoli differenze. Prima dell'introduzione in reumatologia delle tecniche cristallografiche, molti casi diagnosticati come artrite gottosa in realtà non lo erano. Dal momento che i quadri clinici possono essere molto simili, occorre sottolineare la necessità di eseguire l'analisi del liquido sinoviale per distinguere il tipo di cristallo coinvolto. La microscopia a luce polarizzata da sola è in grado di identificare i cristalli più caratteristici, a eccezione dell'idrossiapatite di calcio. L'aspirazione del versamento e l'analisi del liquido articolare è inoltre importante per escludere un'eventuale infezione. A prescindere dall'identificazione del materiale microcristallino o di microrganismi, nelle patologie indotte da cristalli le caratteristiche del liquido sinoviale non sono specifiche e tale liquido può essere sia infiammatorio sia non infiammatorio. Un elenco delle possibili manifestazioni muscoloscheletriche nelle artriti da microcristalli è illustrata nella **tabella 327-1**.

GOTTA

La gotta è una malattia metabolica che colpisce più frequentemente gli uomini di età medio-avanzata e le donne in età postmenopausale ed è deter-

TABELLA 327-1 MANIFESTAZIONI MUSCOLOSCHELETRICHE NELLE ARTRITI DA MICROCRISTALLI

Mono- o poliartrite acuta	Artropatie erosive
Borsite	Pseudoartrite reumatoide
Tendinite	Pseudospondilite anchilosante
Entesite	Stenosi spinale
Tofi	*Crown dens syndrome*
Forme peculiari di osteoartrosi	Sindrome del tunnel carpale
Osteocondromatosi sinoviale	Rottura tendinea

minata da un incremento del *pool* dell'acido urico che si accompagna a iperuricemia. La gotta è caratterizzata da artrite acuta o cronica dovuta alla deposizione di cristalli di urato monosodico nelle articolazioni, dalla formazione di tofi a livello del tessuto connettivo e dal rischio di nefropatia interstiziale (per deposizione di urato nell'interstizio renale) e di nefrolitiasi da acido urico (vedi Cap. 353).

ARTRITE ACUTA E CRONICA

L'artrite acuta è la più frequente tra le prime manifestazioni cliniche della gotta. In genere, all'inizio solo un'articolazione è colpita, ma una gotta poliarticolare può presentarsi negli attacchi successivi, così come nelle donne in postmenopausa. Spesso è coinvolta l'articolazione metatarsofalangea dell'alluce, ma in molti casi sono affette anche le articolazioni tarsali, le caviglie e le ginocchia. In particolare nei soggetti anziani e nelle fasi avanzate della malattia, possono essere coinvolte le articolazioni delle dita. L'infiammazione dei noduli di Heberden o di Bouchard può essere la prima manifestazione dell'artrite gottosa. Di frequente il primo episodio dell'artrite gottosa acuta inizia di notte, con gonfiore e dolore molto intenso all'articolazione. Rapidamente le articolazioni diventano calde, rosse e tese e spesso l'aspetto clinico è simile a quello della cellulite. Nell'arco di 3-10 giorni gli attacchi iniziali tendono a cessare spontaneamente e la maggior parte dei pazienti non accusa ulteriori sintomi fino all'episodio successivo. Diversi fattori possono aggravare l'artrite acuta gottosa: eccessi alimentari, traumi, interventi chirurgici, abuso di alcol, terapia ipouricemica e patologie gravi come l'infarto del miocardio e l'ictus.

Dopo molti attacchi mono- od oligoarticolari, una parte dei pazienti può presentare una sinovite cronica asimmetrica, il che talvolta dà luogo a una potenziale confusione diagnostica con l'artrite reumatoide (vedi Cap. 314). Meno comunemente l'artrite gottosa cronica resta l'unica manifestazione e, più raramente, in assenza di sinovite la malattia si manifesta soltanto sotto forma di depositi tofacei periarticolari. Le donne rappresentano solo dal 5 al 20% di tutti i pazienti gottosi. La gotta premenopausale è un evento raro ed è riscontrata per lo più in pazienti con un'importante storia familiare di gotta. Sono stati descritti casi familiari di gotta precoce in giovani donne, provocati da una diminuita clearance renale dell'urato e da insufficienza renale. La maggior parte delle donne con artrite gottosa è in postmenopausa, è anziana, presenta osteoartrosi e ipertensione arteriosa che causa una lieve insufficienza renale e di solito sta assumendo diuretici.

Diagnosi di laboratorio Anche se l'evidenza clinica orienta fortemente verso la gotta, la diagnosi dovrebbe essere confermata mediante artrocentesi o aspirazione di materiale tofaceo dall'articolazione colpita in maniera acuta o cronica. L'artrite acuta settica, diverse altre artropatie associate a microcristalli, il reumatismo palindromico e l'artrite psoriasica possono avere caratteristiche simili. Durante l'attacco gottoso acuto i cristalli di urato monosodico aghiformi, a spiccata birifrangenza negativa, sono tipicamente visibili sia a livello intracellulare che extracellulare (Fig. 327-1). La conta cellulare del liquido sinoviale è aumentata da 2000 a 60 000 elementi/ml. Il versamento appare torbido a causa dell'aumento del numero di globuli bianchi. I cristalli presenti in grande quantità producono occasionalmente una massa densa e un liquido articolare "gessoso". L'infezione batterica può essere associata alla presenza dei cristalli di urato all'interno del liquido sinoviale; se vi è il sospetto di un'artrite settica, deve essere eseguito anche un esame colturale del liquido sinoviale.

Spesso i cristalli di urato monosodico possono anche essere rinvenuti nella prima articolazione metatarsofalangea (MTF) e a livello delle ginocchia che non sono coinvolte acutamente dalla gotta. L'artrocentesi di queste articolazioni è una tecnica utile per formulare la diagnosi di gotta nell'intervallo tra due attacchi.

Durante l'attacco acuto i livelli di acido urico nel siero possono essere normali o bassi, in quanto le citochine infiammatorie possono svolgere un'azione uricosurica e, in questa fase, l'introduzione di una terapia ipouricemizzante può peggiorare gli attacchi. Questo limita il valore diagnostico delle determinazioni dell'acido urico sierico nella gotta. Ciò nonostante, livelli elevati di acido urico sierico sono quasi sempre riscontrabili nel corso della malattia e sono importanti nel monitoraggio dell'efficacia della terapia ipouricemizzante. Una raccolta delle urine delle 24 ore può essere utile per determinare il rischio di calcolosi e chiarire se vi è sovrapproduzione o ridotta escrezione di acido urico, e quindi per decidere se la terapia uricosurica sia indicata o meno (vedi Cap. 353). L'escrezione di più di 800 mg di acido urico nelle 24 ore (con una dieta regolare) suggerisce una sovrapproduzione di purine. L'analisi delle urine, la creatinina sierica, l'emoglobina, la conta dei globuli bianchi, i test di funzionalità epatica e i lipidi sierici devono essere monitorati a causa delle possibili sequele patologiche della gotta o di altre malattie associate e al fine di disporre di una determinazione basale nell'eventualità di effetti avversi indotti dalla terapia.

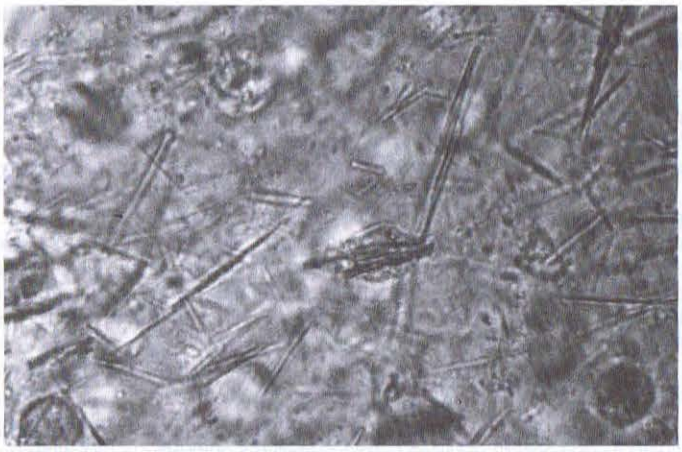


FIGURA 327-1 Cristalli di urato monosodico extra- e intracellulari in un preparato a fresco di liquido sinoviale. Si osservano cristalli aghiformi e a bastoncino, con forte birifrangenza negativa (microscopio a luce polarizzata compensata; 400×).

Caratteristiche radiologiche All'esordio della malattia lo studio radiologico potrebbe solamente confermare la tumefazione già clinicamente evidente. Le alterazioni cistiche, le erosioni con margini sclerotici (che spesso superano i contorni ossei) e le masse a livello dei tessuti molli sono caratteristiche radiografiche della gotta cronica tofacea.

TRATTAMENTO GOTTA

ARTRITE GOTTOSA ACUTA Il cardine terapeutico in caso di attacco acuto è la somministrazione di antinfiammatori, come i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), la colchicina oppure i glucocorticoidi. I FANS vengono generalmente utilizzati nei soggetti senza complicanze correlate a patologie associate. Sia la colchicina sia i FANS possono essere poco tollerati e potenzialmente pericolosi nell'anziano e in caso di insufficienza renale e sanguinamento gastrointestinale. Negli attacchi che coinvolgono una o due articolazioni, le infiltrazioni intrarticolari con glucocorticoidi possono essere efficaci e quindi preferibili. Gli impacchi con ghiaccio e il riposo delle articolazioni coinvolte può essere d'aiuto. La colchicina somministrata per via orale, se usata all'inizio dell'attacco, rappresenta il trattamento standard ed è generalmente efficace. Si possono somministrare una o due compresse da 0,6 mg ogni 6-8 ore per alcuni giorni, con successiva riduzione progressiva del dosaggio. Questa posologia è generalmente meglio tollerata rispetto al vecchio schema terapeutico basato sulla somministrazione oraria del farmaco. La somministrazione del farmaco deve essere immediatamente interrotta al primo segno di diarrea, che richiede una terapia sintomatica. La colchicina può essere occasionalmente utilizzata per via endovenosa per esempio nella profilassi pre- e post-operatoria, alla dose di 1-2 mg, quando il paziente non può assumere farmaci per via orale. È stata dimostrata una grave tossicità e vi sono stati casi di morte improvvisa in caso di somministrazione di più di 4 mg al giorno di colchicina per via endovenosa. Il farmaco va somministrato lentamente nell'arco di 10 minuti in soluzione; la dose totale non deve mai superare i 4 mg.

I FANS somministrati a dosaggio antinfiammatorio sono efficaci in circa il 90% dei pazienti e la risoluzione del quadro avviene solitamente in 5-8 giorni. I farmaci più efficaci sono quelli dotati di breve emivita e comprendono l'indometacina (25-50 mg tre volte al giorno), l'ibuprofene (800 mg tre volte al giorno) oppure il diclofenac (50 mg tre volte al giorno). I glucorticoidi per via orale, come il prednisone somministrato alla dose di 30-50 mg/die all'inizio con graduale riduzione del dosaggio alla risoluzione dei sintomi, possono essere efficaci nella gotta con coinvolgimento poliarticolare. In caso di coinvolgimento di una sola o di poche articolazioni, la somministrazione intrarticolare di triam-

cinolone (20-40 mg) o di metilprednisolone (25-50 mg) si è dimostrata efficace e ben tollerata. L'ormone adrenocorticotropo (ACTH), somministrato in singola dose (40-80 UI) oppure ogni 12 ore per 1-2 giorni, può essere efficace nei pazienti con gotta acuta poliarticolare refrattaria o in caso di controindicazioni all'utilizzo della colchicina o dei FANS.

TERAPIA IPOURICEMIZZANTE Il trattamento efficace della gotta richiede la correzione dell'anomalia alla base della malattia, cioè l'iperuricemia. Per portare l'acido urico sierico a livelli normali, ovvero inferiori a 300-360 µmol/l (5-6 mg/dl), al fine di prevenire gli attacchi acuti ed eliminare i depositi tofacei, è necessaria una terapia ipouricemizzante a lungo termine che generalmente va proseguita per tutta la vita. La terapia ipouricemizzante deve essere prescritta nei casi in cui l'iperuricemia non può essere corretta con semplici misure comportamentali, quali il controllo del peso corporeo, una dieta a basso contenuto di purine, maggiore assunzione di liquidi, limitazione dell'assunzione di alcol e astensione dall'uso di diuretici. La decisione di prescrivere una terapia ipouricemizzante è influenzata dal numero di attacchi acuti (la riduzione degli urati sierici può essere indicata dopo due attacchi acuti), dal livello di acido urico nel siero [la progressione della malattia è più rapida per livelli di acido urico >535 µmol/l (9 mg/dl)], dalla volontà del paziente di iniziare una terapia che dovrà continuare per tutta la vita e dalla presenza di calcoli di urato. La terapia ipouricemizzante dovrebbe essere prescritta a ogni paziente con tofi o artrite gottosa cronica. Gli agenti uricosurici come il probenecid possono essere utilizzati in pazienti con buona funzionalità renale che eliminano meno di 600 mg di acido urico urinario nelle 24 ore. La diuresi deve essere favorita bevendo almeno un litro e mezzo di acqua al giorno. La somministrazione di probenecid può essere iniziata con un dosaggio di 250 mg due volte al giorno, aumentando progressivamente la dose fino a 3 grammi al giorno per mantenere un'uricemia inferiore a 300 µmol/l (5 mg/dl). Il probenecid generalmente non è efficace nei pazienti con creatininemia superiore a 177 µmol/l (2 mg/dl). Questi pazienti possono assumere allopurinolo o benzbromarone (non disponibile negli Stati Uniti); quest'ultimo è un farmaco uricosurico particolarmente efficace nei pazienti con insufficienza renale. Studi recenti hanno rilevato che il losartan, il fenofibrato e l'amlodipina possono svolgere un lieve effetto uricosurico.

L'allopurinolo, un inibitore della xantina-ossidasi, è di gran lunga il farmaco ipouricemizzante più utilizzato ed è il più efficace per ridurre l'acido urico negli individui iperproduttori, nei pazienti predisposti alla formazione di calcoli e in quelli con insufficienza renale. Può essere somministrato in un'unica dose mattutina di 100-300 mg, aumentando il dosaggio, se necessario, fino a 800 mg. Nei pazienti con insufficienza renale cronica il dosaggio iniziale di allopurinolo dovrebbe essere più basso e deve essere regolato in base alla creatininemia: per esempio, a un paziente con clearance della creatinina di 10 ml/min si dovrebbero somministrare 10 mg a giorni alterni. Le dosi potranno poi essere gradualmente aumentate per raggiungere i livelli di uricemia prestabiliti; in ogni caso, sono necessari altri studi per delineare uno schema terapeutico più preciso. I pazienti con attacchi acuti frequenti possono richiedere un dosaggio iniziale più basso per evitare possibili riesacerbazioni. La tossicità dell'allopurinolo si manifesta più frequentemente nei pazienti con insufficienza renale che fanno uso di diuretici tiazidici e nei pazienti allergici alla penicillina e all'ampicillina. Gli effetti collaterali più gravi comprendono un rash cutaneo che può progredire fino all'epidermolisi tossica letale, vasculiti sistemiche, inibizione midollare, epatite granulomatosa e insufficienza renale. Nei pazienti che abbiano presentato reazioni cutanee lievi si può riconsiderare l'uso di un farmaco uricosurico, oppure tentare una terapia desensibilizzante per l'allopurinolo. Questi pazienti devono inoltre prestare una maggiore attenzione alla dieta e possono essere indirizzati verso nuovi farmaci alternativi in fase di studio (vedi oltre). Il trattamento con farmaci ipouricemizzanti non dovrebbe essere iniziato durante gli attacchi acuti, bensì prescritto quando il paziente è stabile e dopo la somministrazione di colchicina a basse dosi per ridurre il rischio di riacutizzazioni indotte dall'abbassamento dell'uricemia. Di solito la profilassi con colchicina, alla dose di 0,6 mg 1 o 2 volte al giorno, viene continuata in associazione con la terapia ipouricemizzante fino a quando il paziente non presenti livelli di uricemia normali e non trascorrano almeno 6 mesi senza attacchi, oppure fino alla scomparsa dei tofi. I nuovi farmaci ipouricemizzanti in fase di studio comprendono l'uricasi PEGilata e il febuxostat, un nuovo inibitore specifico della xantina-ossidasi.

MALATTIA DA DEPOSIZIONE DI CALCIO PIROFOSFATO DIIDRATO

PATOGENESI

La precipitazione dei cristalli di calcio pirofosfato diidrato nei tessuti articolari è più frequente negli anziani: colpisce dal 10 al 15% degli individui di età compresa tra i 65 e 75 anni e dal 30 al 50% dei soggetti con più di 85 anni. Nella maggioranza dei casi questo processo è asintomatico e la causa della precipitazione del calcio pirofosfato diidrato non è nota. In considerazione del fatto che oltre l'80% dei pazienti ha più di 60 anni e il 70% di questi presenta un danno articolare preesistente legato ad altri fattori, è verosimile che i mutamenti biochimici dell'invecchiamento o il deterioramento cartilagineo favoriscano la nucleazione dei cristalli. Nella cartilagine dei pazienti con artrite da calcio pirofosfato diidrato si possono riscontrare un'aumentata produzione di pirofosfato inorganico e ridotti livelli di pirofosfatasi. Mutazioni del gene *ANKH*, descritte sia in casi familiari che sporadici, possono aumentare la processazione e il trasporto extracellulare del pirofosfato. L'incremento della produzione di fosfato sembra essere correlato alla maggiore attività della ATP-pirofosfoidrolasi e della 5′-nucleotidasi, che catalizzano la reazione di idrolisi dell'ATP in pirofosfato e adenosina. Questo pirofosfato può combinarsi con calcio per formare cristalli di calcio pirofosfato diidrato nelle vescicole della matrice o sulle fibre collagene. Vi è una riduzione dei livelli di glicosaminoglicani nella cartilagine, che normalmente inibiscono e controllano la formazione dei nuclei di cristalli. Studi in vitro hanno dimostrato che il fattore di crescita trasformante β1 e il fattore di crescita dell'epidermide stimolano la produzione di pirofosfato e perciò possono contribuire alla precipitazione dei cristalli di calcio pirofosfato diidrato.

La liberazione dei cristalli di calcio pirofosfato diidrato all'interno dell'articolazione è seguita dalla loro fagocitosi a opera di cellule monocito-macrofagiche e neutrofili, che a loro volta reagiscono rilasciando sostanze chemiotattiche e proinfiammatorie.

Una minoranza di pazienti con artropatia da calcio pirofosfato diidrato presenta alterazioni metaboliche o malattia da calcio pirofosfato diidrato ereditaria (Tab. 327-2). Queste associazioni sottolineano come una varietà di differenti prodotti del metabolismo possa favorire la precipitazione di cristalli di pirofosfato di calcio diidrato, sia alterando direttamente la cartilagine sia inibendo la pirofosfatasi inorganica. Tra queste condizioni favorenti vi sono l'iperparatiroidismo, l'emocromatosi, l'ipofosfatasia e l'ipomagnesiemia. Il riscontro di un'artrite da cristalli di pirofosfato di calcio diidrato in soggetti di età inferiore ai 50 anni dovrebbe indurre a prendere in considerazione queste alterazioni metaboliche e le forme ereditarie della malattia, incluse quelle identificate in vari gruppi etnici (Tab. 327-2). Studi genomici condotti su diversi gruppi familiari hanno suggerito un possibile difetto genetico a carico dei cromosomi 8q o 5p, in un segmento che codifica per un canale di membrana per il pirofosfato (gene *ANKH*). Le mutazioni del gene *ANKH* descritte in una famiglia di soggetti affetti da artrite da cristalli di pirofosfato di calcio possono indurre l'aumento del pirofosfato extracellulare e la formazione di cristalli di calcio pirofosfato diidrato. La valutazione dei pazienti con depositi di cristalli di calcio pirofosfato diidrato più giovani deve includere la ricerca di un'eventuale familiarità per la malattia e la determinazione dei livelli sierici di calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, magnesio, ferro e transferrina.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

L'artropatia da calcio pirofosfato diidrato può essere asintomatica, acuta, subacuta o cronica, oppure causare una sinovite acuta a livello delle articolazioni già coinvolte in modo cronico. Originariamente l'artrite acuta da calcio pirofosfato diidrato fu definita "pseudogotta" da McCarty e collaboratori, a causa della sua notevole somiglianza con la gotta. Altre manifestazioni cliniche della precipitazione di calcio pirofosfato diidrato comprendono: 1) induzione o peggioramento delle forme tipiche di osteartrosi; 2) induzione di un quadro patologico distruttivo grave, che radiologicamente ricorda l'artrite neuropatica; 3) comparsa di sinoviti proliferative simmetriche simili all'artrite reumatoide, più frequenti nelle forme familiari a esordio precoce; 4) calcificazione dei dischi e dei legamenti intervertebrali con ridotta mobilità spinale, con aspetto simile alla spondilite anchilosante (osservabile anche nelle forme ereditarie); 5) raramente, stenosi del canale spinale (più frequente negli anziani) (Tab. 327-1).

L'articolazione più frequentemente colpita nell'artropatia da calcio pirofosfato diidrato è il ginocchio. Altre sedi sono il polso, la spalla, l'anca, il

TABELLA 327-2 CONDIZIONI ASSOCIATE ALLA MALATTIA DA DEPOSIZIONE DI CALCIO-PIROFOSFATO DIIDRATO

Invecchiamento
Malattie
Ipertiroidismo primario
Emocromatosi
Ipofosfatasia
Ipomagnesiemia
Gotta cronica
Post-meniscectomia
Displasie epifisarie
Ereditarietà: slovacchi-ungheresi, spagnoli, spagnoli-americani (argentini,[a] colombiani e cileni), francesi,[a] svedesi, tedeschi, canadesi, messicani-americani, italo-americani,[a] tedeschi-americani, giapponesi, tunisini, ebrei, inglesi[a]

[a] Mutazioni del gene *ANKH*.

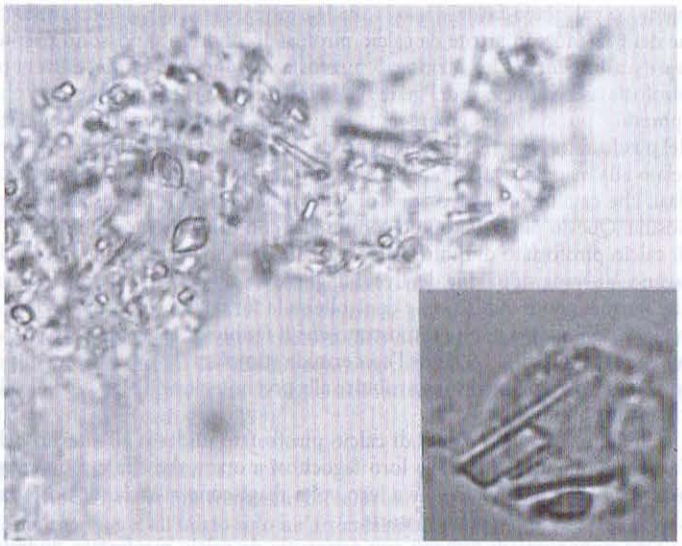


FIGURA 327-2 Cristalli di calcio pirofosfato diidrato intra- ed extracellulari in un preparato a fresco di liquido sinoviale. Si osservano cristalli rettangolari, a forma di bastoncino e romboidi, dotati di debole birifrangenza positiva (microscopio a luce polarizzata compensata; 400×).

gomito e le mani. Raramente sono coinvolti l'articolazione temporomandibolare e l'apparato legamentoso della colonna vertebrale. L'evidenza clinica e radiografica indica che in almeno due terzi dei pazienti la precipitazione di calcio pirofosfato diidrato è poliarticolare. Quando il quadro clinico assomiglia a quello dell'osteoartrosi lentamente progressiva, la diagnosi può risultare difficile. La distribuzione delle lesioni alle articolazioni può fornire importanti indicazioni riguardo alla malattia da deposizione di calcio pirofosfato diidrato. Per esempio, l'osteoartrosi primaria raramente coinvolge le articolazioni metacarpofalangee, il polso, il gomito, la spalla o l'anca. Se le radiografie evidenziano depositi puntiformi e/o lineari nell'articolazione fibrocartilaginea del menisco o nella cartilagine articolare ialina (*condrocalcinosi*), il sospetto diagnostico di malattia da deposizione di calcio pirofosfato diidrato viene ulteriormente avvalorato. La *diagnosi definitiva* richiede l'individuazione dei tipici cristalli nel liquido sinoviale o nel tessuto articolare (Fig. 327-2). In mancanza di versamento articolare o di indicazioni alla biopsia sinoviale, si deve presumere che la condrocalcinosi sia legata alla precipitazione di calcio pirofosfato diidrato. Un'eccezione è la condrocalcinosi dovuta all'ossalato di calcio nei pazienti con insufficienza renale cronica.

Gli attacchi acuti di artrite da calcio pirofosfato diidrato possono andare incontro a peggioramento in seguito a traumi. Anche il calo repentino della concentrazione di calcio nel siero, come può accadere in corso di patologie gravi o dopo un intervento chirurgico (specialmente paratiroidectomia), può portare ad attacchi di pseudogotta.

Nel 50% dei casi gli episodi di infiammazione indotta dal calcio pirofosfato diidrato sono associati a febbricola e, occasionalmente, a febbre elevata (fino a 40 °C). Anche quando la presenza di condrocalcinosi sia radiologicamente evidente nell'articolazione coinvolta, l'analisi del liquido sinoviale con esame culturale è essenziale per escludere la possibilità di infezione. Infatti, in un'articolazione che presenta un processo di precipitazione microcristallina l'infezione può portare alla dispersione dei cristalli e alla successiva sinovite sia da cristalli sia da microrganismi. Nella gotta acuta da calcio pirofosfato diidrato il liquido sinoviale ha caratteristiche infiammatorie. Il numero dei globuli bianchi può variare da alcune migliaia a 100 000 cellule/μl (con una media di circa 24 000 cellule/μl) e i neutrofili sono gli elementi predominanti. La microscopia a luce polarizzata generalmente evidenzia cristalli romboidi o a bastoncino con debole birifrangenza positiva all'interno dei frammenti tissutali, nei coaguli di fibrina e all'interno dei neutrofili (Fig. 327-2). In alcuni casi si possono rilevare cristalli di calcio pirofosfato diidrato insieme a cristalli di urato monosodico e di idrossiapatite.

MALATTIA DA DEPOSIZIONE DI CALCIO PIROFOSFATO DIIDRATO

Attacchi acuti non trattati possono durare da pochi giorni a un mese. L'artrocentesi e i FANS, oppure l'iniezione intrarticolare di glucocorticoidi, possono far cessare gli attacchi nell'arco di 10 giorni. Nei pazienti con attacchi ricorrenti di pseudogotta, una terapia profilattica quotidiana con basse dosi di colchicina può ridurre la frequenza degli attacchi. Di solito gli attacchi poliarticolari gravi richiedono un trattamento per brevi periodi con glucocorticoidi. Sfortunatamente non esiste un metodo efficace per rimuovere i depositi di calcio pirofosfato diidrato dalla cartilagine e dalla sinovia. Studi non controllati suggeriscono che nel controllo della sinovite persistente può essere utile la somministrazione di antimalarici o persino di metotrexato. La protesi articolare può essere indicata nei pazienti con artropatia articolare destruente di una grande articolazione.

MALATTIA DA DEPOSIZIONE DI IDROSSIAPATITE DI CALCIO

PATOGENESI

L'apatite è il minerale più importante presente nell'osso e nei denti normali. Un aumento di questa sostanza si può osservare in aree di tessuto danneggiato (calcificazione distrofica), negli stati di ipercalcemia e di iperparatiroidismo (calcificazione metastatica) e in alcune condizioni a eziologia ignota (Tab. 327-3). Nell'insufficienza renale cronica l'iperfosfatemia può contribuire alla precipitazione dell'apatite sia all'interno che intorno alle articolazioni. La familiarità è rara e non è mai stata descritta un'associazione con mutazioni del gene *ANKH*. I cristalli di apatite si depositano principalmente a livello dei vasi della matrice. Alterazioni, ancora poco conosciute, a carico di proteoglicani, fosfatasi, ormoni e citochine presenti nella matrice possono presumibilmente influenzare la formazione dei cristalli.

Aggregati di apatite sono spesso presenti nel liquido sinoviale in un'artropatia cronica e altamente destruente dell'anziano che colpisce in prevalenza la spalla (spalla di Milwaukee), in un processo simile che coinvolge anche e ginocchia, così come nell'osteoartrosi erosiva delle dita. La distruzione articolare si associa a un danno della cartilagine e delle strutture di sostegno che porta a instabilità e deformità articolare. Il peggioramento tende a essere lento e il numero di globuli bianchi nel liquido sinoviale è di solito inferiore a 2000/μl. La sintomatologia varia da una lieve dolorabilità a un grave dolore con invalidità che può portare all'intervento chirurgico di sostituzione dell'articolazione. È ancora da definire se i pazienti gravemente affetti rappresentino soltanto un gruppo caratterizzato da una risposta destruente del tessuto sinoviale ai cristalli di apatite, evento peraltro frequente nell'osteoartrosi. Quando le colture di cellule sinoviali vengono esposte ai cristalli di idrossiapatite (o ai cristalli di calcio pirofosfato diidrato) si osserva un aumento del rilascio di collegenasi e di proteasi neutre, il che sottolinea il potenziale distruttivo delle cellule sinoviali quando stimolate in modo abnorme.

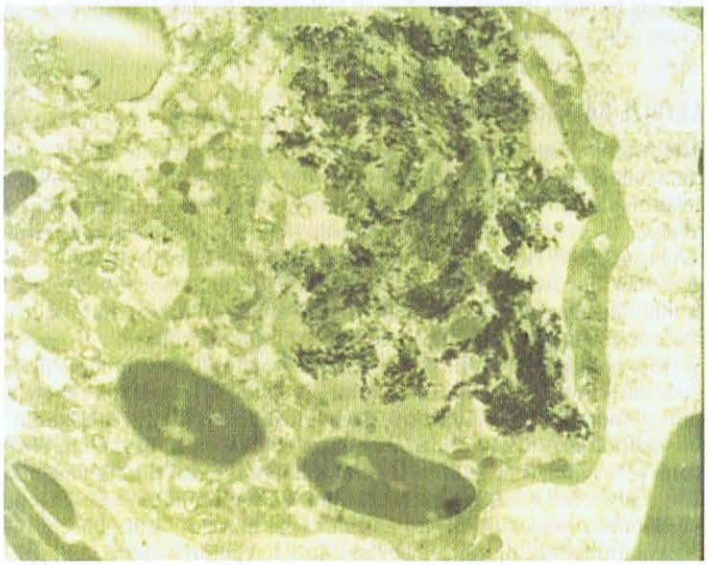
MANIFESTAZIONI CLINICHE

I depositi periarticolari o articolari possono associarsi ad alterazioni acute e/o croniche della capsula articolare, dei tendini, delle borse o delle superfici articolari. Le sedi più comuni di precipitazione dell'idrossiapatite comprendono le borse e i tendini all'interno o intorno alle articolazioni delle ginocchia, delle spalle, delle anche e delle dita. Le manifestazioni cliniche comprendono alterazioni radiografiche in assenza di sintomi, sinoviti acute, borsiti, tendiniti e artropatia destruente cronica. Anche se l'incidenza reale dell'artrite da cristalli di apatite non è nota, il 30-50% dei pazienti con osteoartrosi presenta microcristalli di apatite nel liquido sinoviale. Tali cristalli possono spesso essere identificati nelle articolazioni dei pazienti con

TABELLA 327-3 CONDIZIONI ASSOCIATE ALLA MALATTIA DA DEPOSIZIONE DI IDROSSIAPATITE

Invecchiamento
Osteoartrosi
Versamenti emorragici della spalla nell'anziano (spalla di Milwaukee)
Artropatia degenerativa
Tendinite, borsite
Calcinosi tumorale (casi sporadici)
Malattie
Iperparatiroidismo
Sindrome latte-alcali
Insufficienza renale/dialisi a lungo termine
Malattie del tessuto connettivo [sclerosi sistemica, miosite idiopatica, lupus eritematoso sistemico (LES)]
Calcificazione eterotopica successiva a gravi lesioni neurologiche (ictus, lesioni midollari)
Ereditarietà
Borsite, artrite
Calcinosi tumorale
Fibrodisplasia ossificante progressiva

A



B

FIGURA 327-3 ***A.*** Radiografia in cui si osserva una calcificazione da cristalli di apatite che circonda un'articolazione erosa. ***B.*** Microfotografia elettronica che dimostra la presenza di cristalli di idrossiapatite (scuri e aghiformi) all'interno di un vacuolo di una cellula mononucleata del liquido sinoviale (30 000×).

osteoartrosi clinicamente stabile, ma è più probabile che si evidenzino in soggetti che hanno recentemente presentato un peggioramento acuto o subacuto del dolore articolare associato a tumefazione. Nell'artrite da idrossiapatite, nonostante la sintomatologia drammatica, la conta leucocitaria nel liquido sinoviale è tipicamente bassa (<2000/μl), con prevalenza di cellule mononucleate.

DIAGNOSI

Reperti radiologici di calcificazioni intra- o periarticolari possono essere visibili in associazione o meno con alterazioni erosive, degenerative o ipertrofiche (Fig. 327-3). Queste devono essere distinte dalle calcificazioni lineari caratteristiche della malattia da deposito di cristalli di calcio pirofosfato diidrato.

La diagnosi definitiva di artropatia da idrossiapatite di calcio si basa sull'identificazione dei cristalli nel liquido sinoviale o nei tessuti (Fig. 327-3). I singoli cristalli, che contengono prevalentemente carbonato apatite, sono molto piccoli e possono essere visualizzati soltanto al microscopio elettronico. Gli aggregati microcristallini possono essere visibili come ammassi lucenti intra- o extracellulari di dimensioni variabili da 1 a 20 μm, che assumono un colore violaceo con la colorazione di Wright e rosso vivo con l'alizarina rossa. Un'identificazione certa è possibile solo mediante l'utilizzo di microscopia elettronica, analisi elementare energia-dispersiva, diffrazione a raggi X o spettroscopia a infrarossi; tuttavia, queste tecniche non sono generalmente necessarie per la diagnosi clinica.

T MALATTIA DA DEPOSIZIONE DI IDROSSIAPATITE DI CALCIO

Il trattamento dell'artrite e della periartrite da idrossiapatite di calcio non è specifico. Gli attacchi acuti di borsite o sinovite possono risolversi spontaneamente nell'arco di pochi giorni o di diverse settimane. Sembrano accorciare la durata e l'intensità dei sintomi l'aspirazione del versamento e l'uso di FANS o di colchicina per os (terapia di 2 settimane), nonché l'iniezione intra- o periarticolare di glucocorticoidi a lento rilascio. I depositi periarticolari possono essere riassorbiti con la risoluzione dell'attacco acuto. Farmaci in grado di abbassare la fosfatemia possono essere utilizzati per indurre il riassorbimento dei depositi nei pazienti con insufficienza renale in terapia emodialitica. Di solito la risposta alla terapia è minore nei pazienti con marcate alterazioni articolari degenerative.

MALATTIA DA DEPOSIZIONE DI OSSALATO DI CALCIO

PATOGENESI

L'*ossalosi primitiva* è un raro disturbo metabolico ereditario (vedi Cap. 358). L'eccessiva produzione di acido ossalico può derivare da alterazioni di almeno due diversi enzimi, portando a iperossalemia e deposito di cristalli di ossalato di calcio nei tessuti. Di solito la nefrocalcinosi, l'insufficienza renale e la morte sopraggiungono prima dei 20 anni di età. Durante gli ultimi anni di malattia un'artrite acuta e/o cronica da ossalato di calcio e una periartrite possono complicare l'ossalosi primitiva.

L'*ossalosi secondaria* è più comune di quella primitiva; è una delle molte alterazioni metaboliche che complicano lo stadio finale dell'insufficienza renale. Nei pazienti con nefropatia cronica, depositi di ossalato di calcio sono stati individuati negli organi viscerali, nei vasi sanguigni, nelle ossa e anche nella cartilagine. Comunque, solo nel 1982 è stato dimostrato che tali depositi sono una delle cause dell'artrite nell'insufficienza renale cronica. Fino ad allora i casi descritti si riferivano a pazienti sottoposti per lungo tempo a emodialisi o dialisi peritoneale (vedi Cap. 275) e a molti di questi pazienti era stato somministrato acido ascorbico. L'acido ascorbico è metabolizzato a ossalato, che non viene adeguatamente eliminato in corso di uremia e dalla dialisi. Attualmente l'integrazione con vitamina C viene evitata nei programmi di dialisi a causa del rischio di iperossalosi e delle sue conseguenze.

MANIFESTAZIONI CLINICHE E DIAGNOSI

I depositi di ossalato di calcio possono essere rinvenuti nell'osso, nella cartilagine articolare, nella sinovia e nei tessuti periarticolari. I cristalli possono essere liberati da queste sedi, causando una sinovite acuta. I depositi persistenti di ossalato di calcio possono, come quelli di apatite di calcio e di calcio pirofosfato diidrato, stimolare la proliferazione sinoviale e l'attivazione enzimatica, causando una progressiva degenerazione articolare. Depositi sono stati individuati a carico delle dita, dei polsi, dei gomiti, delle ginocchia, delle anche e dei piedi.

Le caratteristiche cliniche dell'artrite acuta da ossalato di calcio possono essere indistinguibili da quelle dell'artrite acuta da urato monosodico, da calcio pirofosfato diidrato o da apatite. Le radiografie possono evidenziare condrocalcinosi o calcificazioni dei tessuti molli. I versamenti sinoviali indotti dall'ossalato di calcio sono generalmente non infiammatori (meno di 2000 leucociti/μl) o scarsamente infiammatori, con prevalenza di neutrofili o cellule mononucleate. I cristalli di ossalato di calcio hanno forma e birifrangenza variabili alla luce polarizzata. Le forme più facilmente riscontrate sono bipiramidali, presentano una spiccata birifrangenza (Fig. 327-4) e si colorano con il rosso d'alizarina S.

T MALATTIA DA DEPOSIZIONE DI OSSALATO DI CALCIO

I risultati del trattamento dell'artropatia da ossalato di calcio con FANS, colchicina, glucocorticoidi per via intrarticolare e/o aumento delle sedute dialitiche sono stati scarsi. Nell'ossalosi primitiva il trapianto di fegato ha portato a una significativa riduzione dei depositi microcristallini (vedi Cap. 358).

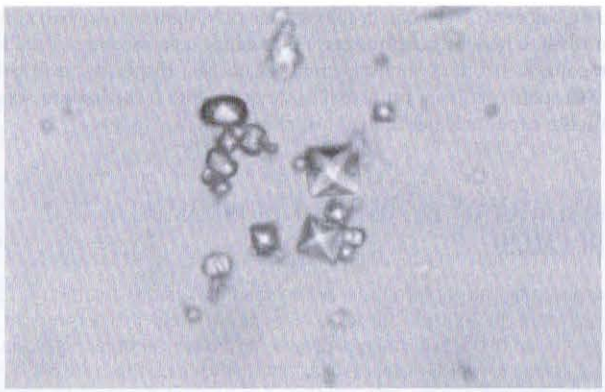


FIGURA 327-4 I cristalli di ossalato di calcio a morfologia bipiramidale o polimorfica sono un reperto caratteristico nel liquido sinoviale in caso di artropatia da ossalato di calcio (microscopia ottica; 400X).

RINGRAZIAMENTI

Questo capitolo è stato aggiornato a partire dalla versione originale scritta dal dottor Antonio Reginato per edizioni precedenti del presente volume.

BIBLIOGRAFIA

CHOI HK et al: Pathogenesis of gout. Ann Intern Med 143:499-516, 2005

MALDONADO I et al: Oxalate crystal deposition disease. Curr Rheumatol Rep 4:257, 2002

MOLLOY ES, MCCARTHY GM: Hydroxyapatite deposition disease of the joint. Curr Rheumatol Rep 5:215, 2003

SCHUMACHER HR, CHEN LX: Newer therapeutic approaches: Gout. Rheum Dis Clin North Am 32:235, 2006

WORTMANN RL et al (eds): *Crystal-Induced Arthropathies: Gout, Pseudogout and Apatite-Associated Syndromes*. New York, Taylor & Francis, 427 pp, 2006

ZAKA R, WILLIAMS CJ: Genetics of chondrocalcinosis. Osteoarthritis Cartilage, 13:745, 2005

328 Artriti infettive

Lawrence C. Madoff

INTRODUZIONE

Staphyloccoccus aureus, *Neisseria gonorrhoeae* e altri batteri sono gli agenti eziologici più comuni dell'artrite infettiva; tuttavia, altri patogeni quali micobatteri, spirochete, funghi e virus possono infettare le articolazioni (Tab. 328-1). Poiché un'infezione batterica acuta può rapidamente distruggere la cartilagine articolare, tutte le articolazioni infiammate devono essere esaminate con urgenza per escludere processi non infettivi e approntare un'appropriata terapia antimicrobica e un eventuale drenaggio articolare. Per informazioni più dettagliate sulle singole artriti infettive si rimanda ai capitoli sui microrganismi responsabili.

L'infezione batterica acuta coinvolge tipicamente una singola articolazione, raramente più articolazioni. Una monoartrite od oligoartrite subacuta o cronica depone per un'infezione da micobatteri o funghi; un'infiammazione episodica può realizzarsi in corso di sifilide o malattia di Lyme e un'artrite reattiva può seguire infezioni intestinali o un'uretrite da *Chlamydia*. Una flogosi acuta poliarticolare si verifica con un meccanismo immuno-mediato in corso di endocardite, febbre reumatica, infezione gonococcica disseminata ed epatite acuta da virus B. I batteri e i virus raramente infettano più articolazioni, i primi più comunemente in pazienti affetti da artrite reumatoide.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Artriti infettive

L'aspirazione del liquido sinoviale, manovra essenziale per la valutazione di articolazioni potenzialmente infette, può essere facilmente eseguita nella maggior parte dei casi inserendo un ago di grosso calibro nel punto di massima fluttuazione o dolorabilità o tramite la via più facilmente accessibile. L'ecografia o la fluoroscopia possono essere di ausilio per guidare l'aspirazione di versamenti di difficile localizzazione dell'anca e, occasionalmente, della spalla e di altre articolazioni. Il liquido sinoviale normale contiene meno di 180 cellule/μl (prevalentemente elementi mononucleati). Un numero medio di 100 000 cellule/μl (da 25 000 a 250 000 cellule/μl), con oltre il 90% di leucociti neutrofili, è caratteristico di un'infezione batterica acuta. I pazienti con artrite da microcristalli, artrite reumatoide e altre artropatie infiammatorie presentano solitamente meno di 30 000-50 000 cellule/μl; conte cellulari di 10 000-30 000/μl, con 50-70% di neutrofili e il resto linfociti, si riscontrano comunemente nelle infezioni da micobatteri e funghi. La diagnosi definitiva di un processo infettivo si basa sull'identificazione dell'agente patogeno su strisci di liquido sinoviale, sull'isolamento del microrganismo da colture di liquido sinoviale e sangue, oppure sull'identificazione degli acidi nucleici e proteine microbiche mediante tecniche immunologiche e di biologia molecolare [reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR)].

ARTRITE BATTERICA ACUTA

Patogenesi I batteri penetrano nell'articolazione dal torrente ematico, per contiguità da un sito di infezione osseo o dei tessuti molli, oppure per inoculazione diretta durante interventi chirurgici, infiltrazioni intrarticolari o traumi, tra cui i morsi umani o di animali. Nelle infezioni ematogene i batteri raggiungono l'articolazione attaverso i capillari sinoviali, che sono privi di membrana basale, e provocano entro poche ore una sinovite con marcato infiltrato neutrofilo. I neutrofili e i batteri giungono nel cavo articolare e successivamente i batteri aderiscono alla cartilagine articolare. La distruzione della cartilagine ha inizio entro 48 ore in seguito all'aumento della pressione intrarticolare, al rilascio di proteasi e citochine dai condrociti e dai macrofagi sinoviali e all'invasione del tessuto cartilagineo da batteri e cellule infiammatorie. Lo studio istologico dimostra la presenza di batteri che rivestono la membrana sinoviale e la cartilagine e di ascessi che si estendono nella sinovia, nella cartilagine e, nei casi gravi, nell'osso subcondrale. La proliferazione sinoviale dà origine a un panno che riveste la cartilagine e si verifica la formazione di trombi nei vasi sinoviali. I fattori batterici che appaiono importanti nella patogenesi delle artriti infettive comprendono i recettori per il collagene presenti su *S. aureus* (che consentono l'adesione alla cartilagine) e le endotossine (che promuovono la degradazione condrocito-mediata della cartilagine).

TABELLA 328-1 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE ARTROPATIE INFIAMMATORIE

Monoartrite acuta	Monoartrite cronica	Poliartriti
Staphylococcus aureus	*Mycobacterium tuberculosis*	*Neisseria meningitidis*
Streptococcus pneumoniae	Micobatteri non tubercolari	*Neisseria gonorrhoeae*
Streptococchi β-emolitici	*Borrelia burgdorferi*	Batteri non gonococcici
Bacilli Gram-negativi	*Treponema pallidum*	Endocardite batterica
Neisseria gonorrhoeae	*Candida* spp.	*Candida* spp.
Candida spp.	*Sporothrix schenkii*	Malattia di Poncet (reumatismo tubercolare)
Artrite da microcristalli	*Coccidioides immitis*	Virus dell'epatite B
Fratture	*Blastomyces dermatidis*	Parvovirus B19
Emartro	*Aspergillus* spp.	HIV
Corpi estranei	*Criptococcus neoformans*	HTLV-1
Osteoartrosi	*Nocardia* spp.	Virus della rosolia
Necrosi avascolare	*Brucella* spp.	Virus veicolati da artropodi
Artrite reumatoide monoarticolare	Malattia di Legg-Calvé-Perthes	Anemia falciforme (drepanocitosi)
	Osteoartrosi	Artrite reattiva
		Malattia da siero
		Febbre reumatica
		Malattie infiammatorie intestinali
		Lupus eritematoso sistemico
		Artrite reumatoide/malattia di Still
		Altre vasculiti
		Sarcoidosi

Microbiologia La via di infezione più comune a tutte le età è quella ematogena; inoltre quasi tutti i patogeni batterici sono in grado di provocare un'artrite settica. Nei neonati i patogeni usuali sono rappresentati da streptococchi del grupppo B, enterobatteri Gram-negativi e *S. aureus*. Dopo l'avvento del vaccino contro l'*Haemophilus influenzae*, nei bambini di età inferiore ai 5 anni sono divenuti predominanti *S. aureus* e *Streptococcus pyogenes* (streptococco di gruppo A) e, in alcuni centri, *Kingella kingae*. Tra i giovani adulti e gli adolescenti il microrganismo maggiormente implicato è la *N. gonorrhoeae*. Lo *S. aureus* è, tra i batteri non gonococcici, quello isolato con maggiore frequenza a tutte le età; i bacilli Gram-negativi, gli pneumococchi e gli streptococchi di gruppo A e di gruppo B, ma anche dei gruppi C, G e F, sono coinvolti in un terzo delle artriti infettive degli anziani, soprattutto in quelli affetti da malattie concomitanti.

Le infezioni che seguono interventi chirurgici o traumi sono generalmente dovute a *S. aureus* e occasionalmente ad altri batteri Gram-positivi o bacilli Gram-negativi. Le infezioni da stafilococchi coagulasi-negativi sono rare, tranne che a seguito di impianti di protesi articolari o artroscopie. I microrganismi anaerobi, spesso in associazione con aerobi o batteri patogeni facoltativi, vengono isolati dopo morsi umani o quando ulcere da decubito o ascessi intraddominali si diffondono per contiguità alle articolazioni adiacenti. Infezioni polimicrobiche possono complicare lesioni traumatiche contaminate. Morsi o graffi di gatto possono causare artriti infettive da *Pasteurella multocida*, mentre i morsi umani possono introdurre nelle articolazioni *Eikenella corrodens* o altri componenti della flora orale.

Artrite batterica non gonococcica • ***EPIDEMIOLOGIA*** Anche se le infezioni ematogene da microrganismi virulenti quali *S. aureus*, *H. influenzae* e streptococchi piogeni si verificano in soggetti sani, in molti casi di artrite settica è presente una qualche condizione predisponente. I pazienti con artrite reumatoide presentano la più alta frequenza di artriti infettive, soprattutto da *S. aureus*, a causa della flogosi articolare cronica, della terapia cortisonica e della frequente rottura dei noduli reumatoidi, delle ulcere vascolari e della cute sovrastante le articolazioni deformate. Il diabete mellito, la terapia steroidea, l'emodialisi e le neoplasie aumentano il rischio di infezioni da *S. aureus* e bacilli Gram-negativi. Gli inibitori del fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF), come l'etanercept e l'infliximab, sempre più usati nella terapia dell'artrite reumatoide, predispongono a infezioni da micobatteri ed eventualmente da altri batteri piogeni e potrebbero essere associati all'insorgenza di artriti settiche in questa popolazione di pazienti. Le infezioni da pneumococchi complicano l'alcolismo, i deficit dell'immunità umorale e le emoglobinopatie. Pneumococchi, *Salmonella* e *H. influenzae* sono causa di artrite settica in soggetti affetti da HIV. I soggetti con deficit primitivo di immunoglobuline sono a rischio per quanto concerne l'artrite da micoplasma, che degenera a danno articolare permanente qualora non venga prontamente effettuata una terapia con tetracicline associata a trasfusione endovenosa di immunoglobuline. I tossicodipendenti possono infettarsi con saprofiti cutanei (stafilococchi e streptococchi) o con *Pseudomonas* e altri Gram-negativi veicolati dalle droghe e dalle siringhe.

MANIFESTAZIONI CLINICHE Il 90% dei pazienti presenta un coinvolgimento monoarticolare: solitamente il ginocchio, meno frequentemente l'anca e ancora meno la spalla, il polso e il gomito. Le piccole articolazioni delle mani e dei piedi vengono coinvolte solitamente tramite inoculazione diretta o da un morso. Tra i tossicodipendenti per via endovenosa, le infezioni del rachide o delle articolazioni sacroiliache e sternoclaveari (Fig. 328-1) sono più frequenti di quelle dello scheletro appendicolare. Le infezioni poliarticolari si osservano con maggiore frequenza nei pazienti con artrite reumatoide e possono simulare una riacutizzazione della malattia sottostante.

Il sintomo di presentazione più comune è il dolore, da lieve a intenso, che interessa l'articolazione in modo uniforme, seguito da versamento endoarticolare, spasmo muscolare e deficit della funzionalità articolare. È comune il riscontro di febbre (38,3-39,9 °C), che tuttavia può essere anche assente, specialmente nei soggetti con artrite reumatoide, insufficienza epatica o renale, oppure patologie che necessitano di terapie immunosoppressive. La flogosi e la tumefazione articolare sono visibili all'ispezione, eccetto che nel caso di articolazioni localizzate profondamente, come quelle dell'anca e sacroiliaca. Celluliti, borsiti e osteomieliti acute possono avere un quadro clinico simile a quello dell'artrite settica, dalla quale si differenziano per la minore compromissione della funzionalità articolare e per la tumefazione non uniforme. Va sempre ricercato un focus settico extrarticolare (per es., foruncolo, polmonite); sono solitamente presenti una leucocitosi neutrofila con deviazione a sinistra della formula di Arneth e aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES) o della proteina C-reattiva.

FIGURA 328-1 Artrite settica acuta dell'articolazione sternoclaveare. Un uomo di circa 40 anni, affetto da cirrosi, è giunto all'osservazione medica per febbre e dolore alla base del collo di recente insorgenza. Il paziente non aveva precedenti anamnestici di utilizzo di droghe per via endovenosa o di posizionamento di cateteri. All'esame fisico era presente ittero e si rilevava una tumefazione dolente a livello dell'articolazione sternoclaveare sinistra. L'emocoltura eseguita durante il ricovero ha permesso di isolare uno streptococco di gruppo B. Il paziente è guarito in seguito a terapia con penicillina e.v. (Per gentile concessione del dottor Francisco M. Marty, Brigham and Women's Hospital, Boston; riproduzione autorizzata.)

Lo studio radiologico rileva la tumefazione dei tessuti molli, lo slargamento della rima articolare e la dislocazione dei tessuti per la distensione della capsula. Il restringimento della rima articolare e le erosioni ossee sono indici di uno stadio avanzato dell'infezione e di una prognosi sfavorevole. L'ecografia consente di rilevare versamenti endoarticolari dell'anca, mentre le artriti settiche dell'articolazione sacroiliaca e del rachide sono ben evidenziate dalla tomografia computerizzata (TC) e dalla risonanza magnetica (RM).

DATI DI LABORATORIO Prima di instaurare una terapia antibiotica è opportuno prelevare campioni di sangue periferico e di liquido sinoviale. Le emocolture sono positive nel 50-70% dei casi di infezione da *S. aureus*, mentre lo sono meno frequentemente nelle infezioni da altri microrganismi. Il liquido sinoviale ha un aspetto torbido, sieroematico o francamente purulento, con un'alta percentuale di leucociti neutrofili. I livelli di proteine totali e di lattato deidrogenasi nel liquido sinoviale sono aumentati, mentre sono ridotti i livelli di glucosio; tali valori, tuttavia, non sono rilevanti ai fini diagnostici in quanto non indicano necessariamente un'infezione. È consigliabile anche la ricerca di microcristalli nel liquido sinoviale, poiché la gotta e la pseudogotta possono simulare un'artrite settica e, sebbene raramente, infezione e artrite da microcristalli possono coesistere. I corpi batterici sono evidenziabili nello striscio di liquido sinoviale in circa il 75% delle infezioni da *S. aureus* e streptococchi e nel 30-50% delle infezioni sostenute da batteri Gram-negativi e di altro tipo. Le colture di liquido sinoviale sono positive in oltre il 90% dei casi; l'inoculazione del liquido sinoviale in provette contenenti brodo di coltura aumenta la possibilità di isolamento dei patogeni specialmente se si tratta di un microrganismo esigente e se il paziente sta assumendo un antibiotico. Quantunque non siano ancora disponibili in tutti i centri, le analisi basate sulla PCR per il DNA batterico saranno certamente utili nella diagnosi delle artriti nei pazienti che hanno già iniziato un trattamento o con coltura batterica negativa.

TRATTAMENTO ARTRITE BATTERICA NON GONOCOCCICA

La tempestiva somministrazione di antibiotici per via sistemica e il drenaggio dell'articolazione coinvolta può prevenire la distruzione della cartilagine, l'artropatia degenerativa postinfettiva, l'instabilità articolare o la deformità. Una volta allestito lo studio colturale del sangue e del liquido sinoviale, deve essere iniziata la terapia antibiotica, anche se non mirata, sulla base dello striscio o contro l'agente ritenuto più probabile, tenendo conto dell'età e dei fattori di rischio del paziente. Il trattamento iniziale prevede la somministrazione per via endovenosa di un antibatterico; l'infiltrazione diretta di antibiotico nell'articolazione non è necessaria per raggiungere un adeguato livello di farmaco nel liquido sinoviale e nel tessuto. Nei casi in cui allo striscio non si evidenzia alcun microrganismo, in gran parte delle infezioni dell'adulto acquisite in comunità un'adeguata copertura può essere ottenuta mediante somministrazione endovenosa di una cefalosporina di terza generazione, per esempio cefotaxime (1 g ogni 8 ore) o cef-

triaxone (1-2 g ogni 24 ore). Se lo striscio evidenzia la presenza di cocchi Gram-positivi può essere utilizzata l'oxacillina o la nafcillina (2 g ogni 4 ore). In caso di probabile infezione da *S. aureus* meticillino-resistente (per es., quando questo batterio è diffuso nella comunità in cui vive il paziente, oppure in pazienti ospedalizzati), deve essere utilizzata la vancomicina (1 g e.v. ogni 12 ore). Inoltre, deve essere somministrato un aminoglicoside o una cefalosporina di terza generazione ai tossicodipendenti o ai pazienti con probabile infezione da *Pseudomonas aeruginosa*.

La terapia definitiva si basa sull'identificazione e sulla sensibilità antibiotica del batterio isolato all'esame colturale. Le infezioni dovute a stafilococchi sono trattate con oxacillina, nafcillina o vancomicina per 4 settimane. Le infezioni streptococciche e pneumococciche da batteri penicillino-sensibili rispondono a 2 settimane di terapia con penicillina G (2 milioni di unità e.v. ogni 4 ore); le infezioni da *H. influenzae* e da ceppi di *S. pneumoniae* penicillino-resistenti possono essere risolte con cefotaxime o ceftriaxone somministrati per 2 settimane. Gran parte delle infezioni da enterobatteri Gram-negativi può essere trattata in 3-4 settimane con una cefalosporina di seconda o terza generazione somministrata per via endovenosa o con un fluorochinolone come la levofloxacina (500 mg e.v. o per os ogni 24 ore). Le infezioni da *P. aeruginosa* devono essere trattate per almeno 3 settimane con un aminoglicoside in associazione con una penicillina ad ampio spettro, come la mezlocillina (3 g e.v. ogni 24 ore) oppure una cefalosporina, come la ceftazidime (1 g e.v. ogni 8 ore). Se tollerata, la terapia deve essere continuata per ulteriori 2 settimane; in alternativa si può utilizzare un fluorochinolone come la ciprofloxacina (750 mg per os ogni 12 ore), in monoterapia o in associazione con la penicillina o la cefalosporina, in sostituzione dell'aminoglicoside.

Il drenaggio articolare del materiale purulento e necrotico facilita la risoluzione dell'infezione. L'artrocentesi di articolazioni facilmente accessibili, come il ginocchio, è talvolta sufficiente nel caso la presenza di recessi o di materiale particolato nell'articolazione non ostacolino la completa decompressione. Il ricorso al drenaggio e il lavaggio per via artroscopica sono necessari quando ripetute artrocentesi non inducono un miglioramento della sintomatologia, la riduzione del volume e della conta dei leucociti del liquido sinoviale e la scomparsa dei batteri dagli strisci e dalle colture. In alcuni casi si rende necessaria l'artrotomia per rimuovere loculazioni e detriti infetti di membrana sinoviale, cartilagine od osso. L'artrotomia è consigliabile nell'artrite settica dell'anca, in particolare nei bambini, nei quali l'infezione potrebbe causare la distruzione della testa femorale. L'immobilizzazione delle articolazioni infette non è necessaria, eccetto che per il controllo del dolore prima dell'effetto dell'antibioticoterapia. È indispensabile evitare il carico meccanico finché persistono i segni dell'infiammazione; è tuttavia indicata la mobilizzazione passiva dell'articolazione per mantenerne la funzionalità. Benché l'aggiunta di glucocorticoidi alla terapia antibiotica si sia dimostrata efficace nell'artrite da *S. aureus* negli animali da esperimento, nessuno studio clinico ha valutato questo approccio negli esseri umani.

Artrite gonococcica • ***EPIDEMIOLOGIA*** Nonostante l'incidenza sia in progressiva riduzione negli ultimi anni, negli Stati Uniti l'artrite gonococcica (vedi Cap. 137) rende conto di più del 70% degli episodi di artrite infettiva nei soggetti con età inferiore ai 40 anni. L'artrite da *Neisseria gonorrhaeae* è la conseguenza di una batteriemia causata da un'infezione gonococcica o, più frequentemente, da una colonizzazione asintomatica della mucosa dell'uretra, della cervice o della faringe. Le donne sono a maggior rischio durante il periodo mestruale e, globalmente, il loro rischio di sviluppare un'infezione gonococcica disseminata e un'artrite è 2-3 volte maggiore che negli uomini. Gli individui con deficit del sistema del complemento, in particolare dei componenti terminali, sono maggiormente soggetti a sviluppare episodi ricorrenti di gonococcemia. I tipi di gonococco più facilmente responsabili di infezioni disseminate sono quelli che producono colonie trasparenti in coltura, che hanno la proteina di membrana di tipo IA o che appartengono al tipo auxotrofo AUH.

MANIFESTAZIONI CLINICHE E DATI DI LABORATORIO La più comune manifestazione clinica dell'infezione gonococcica disseminata è una sindrome caratterizzata da febbre, brividi, eruzione cutanea e coinvolgimento articolare. Sul tronco e sulla superficie estensoria delle estremità distali compaiono papule che evolvono in pustole emorragiche. Le artriti e tenosinoviti migranti interessano prevalentemente ginocchia, polsi, mani, piedi e caviglie. Si ritiene che le lesioni cutanee e l'artropatia siano conseguenza della reazione immune contro i gonococchi circolanti e la successiva deposizione di immunocomplessi. Pertanto, il tentativo di isolare il gonococco dal liquido sinoviale risulta negativo, mentre le emocolture sono positive in circa il 45% dei casi. Il liquido sinoviale si preleva con difficoltà dall'articolazione infiammata e generalmente contiene 10 000-20 000 leucociti/μl.

Una vera artrite settica da gonococco si riscontra meno frequentemente dell'infezione gonococcica disseminata e fa sempre seguito all'infezione disseminata, che risulta asintomatica in un terzo dei pazienti. In caso di artrite settica, questa è solitamente monoarticolare (anca, ginocchio, polso, caviglia). Il liquido sinoviale si ottiene facilmente e contiene oltre 50 000 leucociti/μl; il gonococco è visibile solo occasionalmente negli strisci colorati con il Gram e le colture del liquido sinoviale sono positive in meno del 40% dei casi. Le emocolture sono pressoché sempre negative.

Poiché l'isolamento del gonococco dal liquido sinoviale risulta difficile, sarebbe opportuno approntare colture da campioni di mucose potenzialmente infette. Le colture e gli strisci preparati dalle lesioni cutanee sono raramente positivi. I campioni per gli esami colturali devono essere posti su agar di Thayer-Martin o su speciali terreni di trasporto subito dopo il prelievo, rapidamente trasferiti in un laboratorio microbiologico e incubati in un'atmosfera al 5% di CO_2. La PCR è notevolmente sensibile per la ricerca del DNA gonococcico nel liquido sinoviale. Il considerevole miglioramento della sintomatologia entro 12-24 ore dopo l'inizio della terapia antibiotica mirata rappresenta un criterio per confermare la diagnosi clinica di infezione gonococcica disseminata in caso di colture sinoviali negative.

T ARTRITE GONOCOCCICA

La terapia iniziale consiste nella somministrazione di ceftriaxone (1 g e.v. o i.m. ogni 24 ore) per la copertura di eventuali patogeni penicillino-resistenti. Dopo la risoluzione dei segni locali e sistemici e se l'antibiogramma del germe isolato lo permette, il ciclo terapeutico di 7 giorni può essere completato con un antibiotico somministrato oralmente, come la ciprofloxacina (500 mg ogni 12 ore). La ciprofloxacina (500 mg per os/400 mg e.v. due volte al giorno) può essere utilizzata anche come terapia iniziale nelle zone dove la resistenza a questo farmaco non sia diffusa; se vengono isolati batteri penicillino-sensibili, può essere utilizzata l'amoxicillina (500 mg tre volte al giorno). L'artrite settica solitamente risponde a un ciclo di antibioticoterapia di 7-14 giorni e all'artrocentesi. Il lavaggio mediante artroscopia e l'artrotomia sono raramente necessari. I pazienti con infezione gonococcica disseminata devono essere sottoposti a trattamento anche per infezione da *Chlamydia trachomatis*, a meno che tale infezione non sia stata esclusa con test di laboratorio appropriati.

È importante sottolineare che in corso di menigococcemia è presente una sintomatologia articolare simile a quella osservabile nell'infezione disseminata da gonococco. Sono state descritte una sindrome dermatite-artrite, una monoartrite settica e una poliartrite reattiva, che rispondono alla terapia con penicillina per via endovenosa.

ARTRITE DA SPIROCHETE

Malattia di Lyme La malattia di Lyme (vedi Cap. 166) è causata da un'infezione della spirocheta *Borrelia burgordferi*, che provoca artrite in una percentuale di soggetti non trattati che può raggiungere il 70%. Artralgie intermittenti e mialgie, ma non artriti, si osservano nei primi giorni o settimane dall'infezione della spirocheta, che si trasmette mediante il morso della zecca *Ixodes*. Si possono distinguere tre tipi di coinvolgimento articolare: 1) il 50% dei pazienti non trattati può sviluppare una monoartrite o un'oligoartrite del ginocchio e/o di altre grandi articolazioni; l'artrite ha un decorso fluttuante senza alcuna terapia e ogni anno il 10-20% dei pazienti riferisce la scomparsa dei sintomi articolari; 2) il 20% dei soggetti non trattati sviluppa artralgie a carattere fluttuante; 3) il 10% dei pazienti non trattati sviluppa un'artrite cronica erosiva con lesioni articolari distruttive. I test sierologici per la ricerca di anticorpi IgG anti-*B. burgdoferi* sono positivi in più del 90% dei soggetti con artrite di Lyme e la PCR evidenzia il DNA della *Borrelia* nell'85% dei casi.

T ARTRITE DI LYME

La malattia di Lyme risponde solitamente in modo eccellente alla terapia. È consigliabile un ciclo per via orale con doxiciclina (100 mg due volte al giorno per 30 giorni), oppure amoxicillina (500 mg quattro volte al giorno per 30 giorni) o ceftriaxone per via parenterale (2 g/die per 2-4 settimane). I pazienti che non rispondono a un trattamento di 2 mesi per via orale o di 1 mese per via parenterale raramente traggono beneficio da un'ulteriore terapia antibiotica e sono trattati con farmaci antinfiammatori o sinoviectomia. L'insuccesso della terapia è condizionato da fattori predisponenti dell'ospite, come la presenza dell'aplotipo HLA-DR4, la persistente reattività alla OspA (proteina A di superficie) o la presenza dell'antigene hLFA-1 (*human leukocyte function-associated antigen-1*) che presenta reazioni crociate con la OspA.

Artrite luetica Le manifestazioni articolari possono insorgere in differenti stadi della sifilide (vedi Cap. 162). Nella sifilide congenita precoce, la tumefazione periarticolare e l'immobilizzazione degli arti coinvolti (pseudoparalisi di Parrot) complicano l'osteocondrite delle ossa lunghe. L'artropatia di Clut-

ton, una manifestazione tardiva della sifilide congenita, che tipicamente si sviluppa tra gli 8 e i 15 anni, è causata da una sinovite cronica non dolente con versamento delle grandi articolazioni, in particolare ginocchio e caviglia. In corso di sifilide secondaria possono comparire artralgie, artrite simmetrica delle ginocchia e delle caviglie (occasionalmente delle spalle e dei polsi) e sacroileite. L'artrite ha un decorso da subacuto a cronico; è presente una pleiocitosi del liquido sinoviale con neutrofili e cellule mononucleate (conta cellulare tipica: 5000-15 000/μl). Meccanismi immunologici possono essere coinvolti nella patogenesi dell'artrite e i sintomi generalmente migliorano rapidamente con la penicillina. Nella sifilide terziaria un'artropatia di Charcot, non sensibile alla penicillina, si sviluppa come conseguenza della tabe dorsale.

ARTRITE DA MICOBATTERI

L'artrite tubercolare (vedi Cap. 158) costituisce circa l'1% di tutti i casi di tubercolosi e il 10% dei casi extrapolmonari. La presentazione più comune è una monoartrite cronica granulomatosa. Una sindrome inusuale, la malattia di Poncet o di Grocco-Poncet, è considerata un'artrite "reattiva" simmetrica che colpisce i pazienti con tubercolosi viscerale o disseminata. In questa forma non si riscontrano micobatteri nell'articolazione e i sintomi si risolvono con la terapia antitubercolare.

A differenza dell'osteomielite tubercolare (vedi Cap. 120), che coinvolge tipicamente il rachide dorsolombare (50% dei casi), l'artrite tubercolare interessa principalmente le grandi articolazione sottoposte a maggior carico (anche, ginocchia e caviglie) e solo occasionalmente le piccole articolazioni. Una tumefazione monoarticolare dolente si sviluppa progressivamente nell'arco di mesi o anni e una sintomatologia sistemica si osserva solamente nella metà dei casi. L'artrite tubercolare si osserva nel contesto di un'infezione primaria disseminata o di una riattivazione tardiva, spesso in soggetti con infezione da HIV o comunque immunodepressi. Raramente coesiste una tubercolosi polmonare in fase attiva.

Il liquido sinoviale contiene mediamente 20 000 cellule/μl, con circa il 50% di leucociti neutrofili. La ricerca di bacilli acido-alcol resistenti è positiva in meno di un terzo dei casi e le colture lo sono nell'80%. La coltura di biopsie di tessuto sinoviale risulta positiva nel 90% circa dei casi e l'esame istologico dimostra la presenza di una flogosi granulomatosa. L'impiego di tecniche di amplificazione del DNA, come la PCR, può consentire di ridurre i tempi diagnostici a 1 o 2 giorni. Lo studio radiologico evidenzia erosioni nelle sedi di attacco della membrana sinoviale sull'osso, osteopenia iuxta-articolare ed eventualmente il restringimento della rima articolare. La terapia dell'artrite tubercolare è identica a quella della tubercolosi polmonare, richiedendo una polichemioterapia per un periodo di 6-9 mesi. La terapia è più protratta nei soggetti immunosoppressi, come quelli con infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana).

Vari micobatteri atipici (vedi Cap. 160) presenti nell'acqua e nel terreno possono causare un'artrite cronica paucisintomatica. L'infezione si verifica per inoculazione diretta in seguito a traumi durante attività acquatiche, agricole o di giardinaggio. Le articolazioni maggiormente coinvolte sono le piccole articolazioni delle mani e dei piedi, i polsi e le ginocchia. Tipico è l'interessamento delle guaine tendinee e delle borse. I micobatteri responsabili sono *Mycobacterium marinum, M. avium-intracellulare, M. terrae, M. kansasii, M. fortuitum* e *M. chelonae*. Nei soggetti HIV positivi o sottoposti a terapie immunosoppressive, *M. avium-intracellulare, M. haemophilum* e *M. kansasii* possono raggiungere le articolazioni per via ematogena. La diagnosi richiede lo studio bioptico e l'esame colturale e la terapia si basa sulla sensibilità dei micobatteri isolati agli antimicrobici.

ARTRITE DA MICETI

I funghi costituiscono una causa alquanto rara di artrite cronica monoarticolare. Un'infezione articolare granulomatosa da funghi dimorfici endemici, quali *Coccidioides immitis, Blastomyces dermatidis* e (meno frequentemente) *Histoplasma capsulatum* (Fig. 328-2), si verifica per disseminazione ematogena e per contiguità da lesioni ossee in soggetti con micosi sistemica. Raramente si può sviluppare un'artropatia da sporotricosi (*Sporothrix schenckii*) tra i giardinieri o in altri soggetti che lavorano a contatto con la terra o con il muschio. La sporotricosi è sei volte più frequente nei maschi che nelle femmine e un'infezione poliarticolare può svilupparsi in soggetti alcolisti o debilitati.

L'infezione da *Candida* coinvolge solitamente una singola articolazione, generalmente il ginocchio, l'anca o la spalla, e si verifica in seguito a interventi chirurgici, infiltrazioni intrarticolari o per via ematogena (in pazienti con malattie debilitanti, come il diabete mellito e l'insufficienza epatica o renale, o in trattamento con immunosoppressori). L'infezione da *Candida* nei tossicodipendenti per via endovenosa interessa tipicamente il rachide, le articolazioni sacroiliache e altre articolazioni fibrocartilaginee. Rari casi di artrite da *Aspergillus, Cryptococcus neoformans, Pseudoallescherichia boydii* e miceti della famiglia delle Dematiceae sono stati riportati in soggetti immunocompromessi, nei quali l'infezione era avvenuta per inoculazione diretta o per via ematogena.

Il liquido sinoviale contiene generalmente 10 000-40 000 cellule/μl, con circa il 70% di neutrofili. Lo studio del liquido sinoviale può risultare negativo, mentre l'esame istologico e la coltura del tessuto sinoviale spesso confermano la diagnosi. La terapia consiste nel drenaggio e nel lavaggio dell'articolazione e nella somministrazione per via sistemica di antifungini specifici per il patogeno isolato. La dose e la durata della terapia sono uguali a quelle delle micosi sistemiche (vedi Parte 7, Sezione 16). In associazione con la terapia per via endovenosa è stata anche impiegata l'instillazione intrarticolare di amfotericina B.

ARTRITE VIRALE

I virus sono causa di artrite in quanto possono infettare la membrana sinoviale in corso di virosi sistemiche o indurre una reazione immune che coin-

FIGURA 328-2 Artrite cronica da *Histoplasma capsulatum* a carico del ginocchio sinistro. *A.* Un uomo di circa 60 anni originario di El Salvador è giunto all'osservazione medica riferendo dolore ingravescente al ginocchio e difficoltà nella deambulazione sviluppatisi nel corso di alcuni anni. Circa 7 anni prima il paziente era stato sottoposto ad artroscopia per una lesione del menisco (senza beneficio); inoltre era stato trattato con numerose infiltrazioni intrarticolari con glucocorticoidi. Col passare del tempo, il paziente ha sviluppato una deformità del ginocchio di grado notevole, associata ad abbondante versamento sul versante laterale dell'articolazione. ***B.*** La radiografia del ginocchio evidenziava numerose alterazioni, quali una grave riduzione dello spazio articolare femoro-tibiale mediale, numerose cisti subcondrali all'interno della tibia e del compartimento patello-femorale, un voluminoso versamento sovrapatellare e una massa voluminosa formata da tessuti molli, che protrudeva sul versante laterale del ginocchio. ***C.*** La RM ha fornito ulteriori dettagli di queste alterazioni, consentendo di dimostrare la natura cistica delle anomalie rilevabili nella porzione laterale del ginocchio. Le biopsie sinoviali dimostrarono la presenza di infiammazione cronica con cellule giganti, mentre l'esame culturale permise l'isolamento, dopo 3 settimane di incubazione, di *H. capsulatum*. Tutte le lesioni cistiche e il versamento si risolsero con una terapia a base di itraconazolo della durata di un anno. Per completare il trattamento il paziente è stato succesivamente sottoposto a sostituzione protesica totale del ginocchio sinistro. (Per gentile concessione del dottor Francisco M. Marty, Brigham and Women's Hospital, Boston; riproduzione autorizzata.)

volge le articolazioni. Circa il 50% delle donne sviluppa artralgie persistenti e il 10% una vera artrite entro 3 giorni dall'eruzione cutanea che segue l'infezione naturale da virus della rosolia ed entro 2-6 settimane dalla vaccinazione con virus vivo attenuato. Episodi ricorrenti di flogosi articolare simmetrica delle dita, dei polsi e delle ginocchia possono talvolta verificarsi per oltre un anno, mentre una sindrome caratterizzata da affaticamento cronico, febbricola, cefalea e mialgie può persistere per mesi o anni. La somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa può essere utile in casi selezionati. Un'artrite monoarticolare o una poliartrite migrante a risoluzione spontanea possono svilupparsi entro 2 settimane dall'infezione da virus della parotite; tale sequela è più frequente negli uomini che nelle donne. Circa il 10% dei bambini e il 60% delle donne sviluppano un'artrite dopo l'infezione da parvovirus B19. Negli adulti l'artropatia può verificarsi senza febbre o eruzione cutanea. Il dolore e la rigidità articolare, con tumefazione di lieve entità (soprattutto delle mani, ma anche delle ginocchia, dei polsi e delle caviglie), si risolvono solitamente in poche settimane, sebbene in una piccola percentuale di donne si possa sviluppare un'artropatia cronica.

Circa 2 settimane prima della comparsa dell'ittero, fino al 10% dei pazienti con epatite acuta da virus B sviluppa una reazione, mediata dalla formazione di immunocomplessi, simile alla malattia da siero, con eruzione cutanea maculopapulare, orticaria, febbre e artralgie. Con minore frequenza può comparire un'artrite simmetrica di mani, polsi, gomiti o caviglie, con rigidità mattutina che simula l'artrite reumatoide in fase acuta. La sintomatologia si risolve alla comparsa dell'ittero. Molti dei pazienti con epatite C cronica presentano artralgia o artrite, sia in presenza sia in assenza di crioglobulinemia. Un'artrite molto dolorosa delle grandi articolazioni, spesso associata a febbre ed eruzione cutanea, può comparire in corso di infezioni virali trasmesse da artropodi, comprese quelle causate dai virus chikungunya, O'nyong-nyong, Ross River, Mayaro e Barmah Forest. Un'artrite simmetrica delle mani e dei polsi può essere osservata durante la fase di convalescenza dell'infezione da virus della coriomeningite linfocitaria. I pazienti con infezione da enterovirus riferiscono frequentemente artralgie, e gli echovirus sono spesso isolati da pazienti con poliartrite acuta.

In corso di infezione da HIV si possono sviluppare diverse patologie reumatiche. In questi pazienti, una sindrome di Reiter con oligoartrite persistente degli arti inferiori fa spesso seguito a episodi di uretrite. La sindrome di Reiter HIV-associata è estremamente frequente in soggetti con aplotipo HLA-B27, ma le articolazioni sacroiliache sono interessate piuttosto raramente e, in questi casi, la maggior parte dei pazienti non ha l'aplotipo HLA-B27. In circa un terzo dei pazienti con infezione da HIV e psoriasi si sviluppa un'artrite psoriasica. Occasionalmente possono comparire una monoartropatia e una poliartropatia simmetrica persistente, non dolente. Un'oligoartrite cronica di spalle, polsi, mani e ginocchia si osserva in donne con infezione da virus T-linfotropico umano di tipo I (HTLV-I). Essa è tipicamente caratterizzata da ispessimento della membrana sinoviale, distruzione della cartilagine articolare e presenza di linfociti atipici leucemico-simili nel liquido sinoviale. Tuttavia, è rara la progressione verso una leucemia T linfocitica.

ARTRITE DA PARASSITI

L'artrite dovuta a infezione da parassiti è alquanto rara. Il verme *Dracunculus medinensis* può essere responsabile di lesioni articolari distruttive agli arti inferiori: le femmine del parassita invadono l'articolazione durante il periodo riproduttivo o provocano ulcere dei tessuti molli adiacenti, che possono successivamente infettarsi. In corso di infezione da *Echinococcus granulosus* le cisti idatidee infettano l'osso nell'1-2% dei casi. Le cisti, espandendosi, possono diffondersi per contiguità nelle articolazioni adiacenti, soprattutto anca e bacino, provocando un'artrite distruttiva. In rari casi, una sinovite cronica è stata associata al reperto di uova di schistosoma alla biopsia della sinovia. Nei bambini affetti da filariosi linfatica la monoartrite sembra rispondere alla terapia con dietilcarbamazina anche in assenza di microfilarie nel liquido sinoviale. Infine, sono stati riportati casi di artrite reattiva in corso di infezioni da *Strongyloides*, *Cryptosporidum* e *Giardia*, che tuttavia necessitano di ulteriori conferme.

ARTRITE POST-INFETTIVA O REATTIVA

Una sindrome caratterizzata da poliartrite reattiva può svilupparsi, in circa l'1% dei casi, alcune settimane dopo un'uretrite non gonococcica e nel 2% dei casi dopo infezioni enteriche, in particolare da *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni* e *Salmonella* spp. Solo in una minoranza di questi pazienti, tuttavia, si riscontrano altri segni e sintomi della classica sindrome di Reiter, tra cui uretrite, congiuntivite, uveite, ulcere orali ed eruzione cutanea. Alcuni ricercatori hanno identificato frammenti di DNA o antigeni microbici nel liquido sinoviale o nel siero di pazienti con artrite reattiva. Tuttavia, la patogenesi di tale patologia rimane in gran parte sconosciuta.

L'artrite reattiva è più frequente tra i maschi giovani (tranne che in caso di infezione da *Yersinia*) ed è associata all'aplotipo HLA-B27 quale fattore genetico predisponente. I pazienti riferiscono una oligoartrite asimmetrica dolente che coinvolge principalmente le ginocchia, le caviglie e i piedi. È frequente la comparsa di lombalgia, mentre il reperto radiologico di una sacroileite si osserva nei pazienti con malattia cronica. Molti pazienti guariscono entro 6 mesi, sebbene un decorso protratto di tipo ricorrente sia più frequente in caso di uretrite non gonococcica. I farmaci antinfiammatori hanno un effetto sintomatico, mentre controverso è il ruolo della terapia antibiotica nell'eliminazione degli antigeni microbici dalla sinovia.

Una poliartrite migrante e la febbre costituiscono il quadro clinico d'esordio più frequente negli adulti con febbre reumatica acuta (vedi Cap. 315). Questo quadro è diverso da quello dell'artrite reattiva post-streptococcica, che fa anch'essa seguito all'infezione da streptococco β-emolitico di gruppo A ma non è di tipo migrante, dura più delle tipiche 3 settimane (al massimo) della febbre reumatica acuta e risponde scarsamente all'acido acetilsalicilico.

INFEZIONI DELLE PROTESI ARTICOLARI

Le infezioni complicano gli impianti di protesi articolari nell'1-4% dei casi. La maggior parte delle infezioni si verifica durante o immediatamente dopo l'intervento chirurgico in seguito a cedimento della ferita chirurgica o infezione; meno frequentemente, le infezioni articolari si sviluppano tardivamente dopo l'impianto della protesi per inoculazione diretta o per diffusione ematogena. L'esordio può essere acuto, con febbre, dolore e segni locali di infiammazione, soprattutto in caso di infezione da *S. aureus*, streptococchi piogeni ed enterobatteri. In alternativa, quando sono coinvolti batteri meno virulenti, quali i difteroidi o gli streptococchi coagulasi-negativi, l'infezione può persistere per mesi o anni senza causare una sintomatologia apprezzabile. Tali infezioni paucisintomatiche sono generalmente contratte durante l'impianto della protesi e sono scoperte durante la valutazione di dolori cronici inspiegabili o in seguito al reperto radiologico del distacco della protesi; in questi casi la VES e la proteina C-reattiva sono solitamente elevate.

L'artrocentesi dell'articolazione interessata consente una diagnosi accurata; l'introduzione accidentale di microrganismi durante l'artrocentesi deve essere meticolosamente evitata. Una pleiocitosi del liquido sinoviale con prevalenza di leucociti polimorfonucleati è altamente suggestiva di artrite infettiva, poiché è infrequente che la protesi articolare sia interessata da altri processi infiammatori. La coltura e la colorazione di Gram generalmente sono sufficienti per identificare l'agente patogeno. In caso di negatività degli esami colturali di routine e in anaerobiosi, si rende necessario l'uso di mezzi di coltura particolari per patogeni inusuali, quali funghi, micobatteri atipici e micoplasmi.

TRATTAMENTO INFEZIONI DELLE PROTESI ARTICOLARI

La terapia è di tipo chirurgico, in associazione con alte dosi di antibiotici per via parenterale, da somministrare per un periodo di 4-6 settimane poiché solitamente è coinvolto anche l'osso. In gran parte dei casi, per risolvere l'infezione la protesi deve essere sostituita. L'impianto di una nuova protesi deve essere differita di alcune settimane o mesi poiché il rischio di reinfezione è elevato. In alcuni casi il reimpianto della protesi non è possibile e il paziente può rimanere privo dell'articolazione, con un'anchilosi articolare, oppure si può rendere necessaria l'amputazione. La risoluzione dell'infezione senza la rimozione della protesi è possibile nei casi causati da streptococchi o pneumococchi e nei quali non si sia verificato il distacco della protesi. In questi pazienti l'antibioticoterapia deve essere iniziata entro alcuni giorni dall'inizio dell'infezione e l'articolazione deve essere drenata mediante artroscopia o artrotomia. In pazienti selezionati che non accettano l'elevato rischio di morbilità correlato all'asportazione e al reimpianto articolare, la soppressione dell'infezione con terapia antibiotica rimane un obiettivo ragionevole. È stata segnalata una buona percentuale di guarigione, senza necessità di rimuovere la protesi, nel caso in cui venga somministrata a soggetti con recente infezione stafilococcica della protesi una combinazione orale di rifampicina e ciprofloxacina per 3-6 mesi. Questo approccio, che si basa sulla capacità della rifampicina di eliminare i microrganismi che aderiscono alla superficie del materiale estraneo e che sono nella fase stazionaria della crescita, richiede ulteriori studi di conferma.

Prevenzione Per prevenire le disastrose conseguenze di un'infezione, i pazienti candidati all'impianto di una protesi articolare devono essere at-

tentamente selezionati. La frequenza di infezioni è particolarmente elevata nei pazienti affetti da artrite reumatoide, nei soggetti precedentemente sottoposti a interventi chirurgici sull'articolazione e negli individui affetti da patologie che richiedono l'uso di immunosoppressori. La profilassi antibiotica perioperatoria, generalmente con cefazolina, così come l'applicazione di misure che riducono il rischio di contaminazione intraoperatoria, come il flusso laminare, hanno abbassato in molti centri la frequenza di infezione perioperatoria a meno dell'1%. Dopo l'impianto si deve porre particolare attenzione a prevenire e trattare rapidamente le infezioni extrarticolari che potrebbero raggiungere la protesi per via ematogena. L'efficacia della profilassi antibiotica per prevenire la disseminazione ematogena dei batteri in seguito a terapie odontoiatriche non è stata dimostrata; in effetti, lo streptococco viridans e gli altri saprofiti della flora orale sono una causa estremamente rara di infezione della protesi articolare. Per queste ragioni l'American Dental Association e l'American Academy of Orthopaedic Surgeons non consigliano la profilassi antibiotica per la maggior parte dei pazienti con protesi articolari che si sottopongono a cure dentarie. Tuttavia, è consigliata la profilassi nel caso di soggetti che possono presentare un rischio elevato di infezione ematogena, come quelli con artropatie infiammatorie, diabete mellito di tipo 1, precedente infezione della protesi, malnutrizione o emofilia. La profilassi va istituita anche nei soggetti in cui la protesi è stata sostituita nei precedenti 2 anni e nei pazienti immunodepressi. L'antibiotico raccomandato è l'amoxicillina, alla dose di 2 g per os un'ora prima dell'inizio di procedure dentali associate a un'alta incidenza di batteriemia. La clindamicina (600 mg per os) è consigliata in caso di allergia alla penicillina.

RINGRAZIAMENTI

L'Autore desidera ringraziare James H. Maguire e il compianto Scott J. Thaler per il loro contributo alla stesura di questo capitolo in edizioni precedenti del presente volume.

BIBLIOGRAFIA

BARDIN T: Gonococcal arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 17:201, 2003

DONATTO KC: Orthopedic management of septic arthritis. Rheum Dis Clin North Am 24:275, 1998

FRANSSILA R, HEDMAN K: Infection and musculoskeletal conditions: Viral causes of arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 20:1139, 2006

HARRINGTON JT: Mycobacterial and fungal arthritis. Curr Opin Rheumatol 10:335, 1998

MEDINA RODRIGUEZ F: Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. Rheum Dis Clin North Am 29:145, 2003

MEEHAN AM et al: Outcome of penicillin-susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis. Clin Infect Dis 36:845, 2003

SHIRTLIFF ME, MADER JT: Acute septic arthritis. Clin Microbiol Rev 15:527, 2002

STENGEL D et al: Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. Lancet Infect Dis 1:175, 2001

TARKOWSKI A: Infection and musculoskeletal conditions: Infectious arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 20:1029, 2006

ZIMMERLI W et al: Prosthetic-joint infections. N Engl J Med 351:145, 2004

329 Fibromialgia

Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland*

La fibromialgia è una malattia di frequente riscontro, caratterizzata da algie muscoloscheletriche diffuse, rigidità, parestesie, disturbi del sonno e facile affaticabilità, associati a punti dolorosi multipli, diffusi e simmetrici nei tessuti molli. La fibromialgia prevale nettamente nel sesso femminile, con un rapporto di 9 a 1 rispetto agli uomini, è diffusa nella maggior parte dei Paesi, delle etnie e in tutti i tipi di clima. La prevalenza della fibromialgia, recentemente rilevata nella popolazione generale in una comunità degli Stati Uniti, calcolata utilizzando i criteri classificativi (vedi oltre) dell'American College of Rheumatology (ACR), è risultata pari al 3,4% nelle donne e allo 0,5% negli uomini. In passato si riteneva che questa condizione prevalesse nelle donne giovani, mentre studi recenti hanno dimostrato che essa è più frequente dopo i 50 anni d'età. La sua frequenza aumenta con il progredire dell'età, essendo del 7,4% nelle donne tra i 70 e i 79 anni d'età. Seppur raramente, la fibromialgia colpisce anche i bambini. In alcuni centri di reumatologia, la fibromialgia è stata diagnosticata con una frequenza del 20%. La maggior parte dei pazienti con fibromialgia ha tra i 30 e i 50 anni d'età.

PATOGENESI

Nella fibromialgia sono stati proposti numerosi meccanismi patogenetici per spiegare la percezione anormale del dolore. Sono state suggerite alcune anomalie del sistema nervoso centrale (SNC) e il disturbo del sonno sembra essere un importante fattore patogenetico. In molti pazienti affetti da fibromialgia sono evidenziabili un sonno non ristoratore o un risveglio disturbato. Studi elettroencefalografici del sonno in pazienti con fibromialgia hanno dimostrato alterazioni dello stadio 4 del sonno (sonno non REM, *non rapid eye movement*) per la presenza di molte onde α ripetute. Tale alterazione del sonno, tuttavia, è stata rilevata anche in soggetti sani, in soggetti con stress emotivi e in pazienti con apnea durante il sonno, febbre, osteoartrosi o artrite reumatoide. Bassi livelli di metaboliti della serotonina sono stati ritrovati nel liquido cerebrospinale (*cerebrospinal fluid*, CSF) di pazienti con fibromialgia, suggerendo che un deficit di serotonina, un neurotrasmettitore che regola il dolore e il sonno NREM, possa essere coinvolto nella patogenesi della malattia. In pazienti con fibromialgia sono stati osservati, da alcuni ricercatori, bassi livelli di ormone della crescita, che è importante nella riparazione muscolare e nel potenziare la forza. L'ormone della crescita è secreto normalmente durante lo stadio 4 del sonno, che appare disturbato nei pazienti con fibromialgia. La riduzione dell'ormone della crescita può spiegare i lunghi periodi di dolori muscolari che seguono l'esercizio in questi pazienti. La sostanza P, un neurotrasmettitore i cui livelli risultano aumentati nel CSF dei pazienti con fibromialgia, potrebbe mediare la diffusione del dolore muscolare. Pazienti con fibromialgia presentano una ridotta risposta cortisolemica allo stress. Bassi livelli di cortisolo libero urinario e una ridotta risposta cortisolemica all'ormone di rilascio della corticotropina suggeriscono un'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Si è ipotizzato che disturbi del sistema nervoso autonomo e periferico siano coinvolti nella patogenesi della fibromialgia. Alcuni pazienti presentano ipotensione ortostatica al tilt test e possono mostrare tachicardia in posizione supina a riposo. Alterazioni del sistema nervoso autonomo e periferico possono giustificare la sindrome secca, la sensibilità al freddo e i sintomi Raynaud-simili osservati in pazienti con fibromialgia. La tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (*single photon emission computed tomography*, SPECT) ha dimostrato flussi sanguigni ridotti al talamo, al nucleo caudato e al tetto pontino, che sono aree del cervello coinvolte nella segnalazione, integrazione e modulazione del dolore. I pazienti con fibromialgia presentano una percezione degli stimoli, come il calore o la pressione dolorosa, a un minor grado di stimolazione rispetto a soggetti normali. La soglia reale per la rilevazione degli stimoli appare simile in entrambi i gruppi, pazienti e soggetti sani. Alcuni studi hanno anche suggerito che i pazienti affetti da fibromialgia potrebbero presentare anomalie psicofisiologiche che compromettono la capacità di inibire gli stimoli somatosensitivi irrilevanti.

Molti pazienti con fibromialgia presentano disturbi di tipo psicologico; a oggi non è chiaro se alcuni di tali fattori siano espressione di una reattività al dolore cronico o se la sintomatologia della fibromialgia dipenda direttamente da essi. Circa il 30% dei pazienti rientra in una diagnosi psichiatrica, che nella maggior parte è costituita da depressione, ansia, somatizzazione e ipocondria. È stata inoltre dimostrata un'alta prevalenza di disturbi sessuali e dell'alimentazione. Tuttavia, la fibromialgia insorge anche in pazienti senza importanti disturbi psichiatrici.

Considerato che i pazienti presentano dolori a partenza da siti muscolari e muscolotendinei, molti studi sono stati condotti per esaminare il muscolo dal punto di vista strutturale e fisiologico. Non sono state osservate infiammazione o anomalie muscolari diagnostiche. I dati indicano un decondizionamento dei muscoli e i pazienti sperimentano un grado maggiore di dolore post-esercizio rispetto a soggetti sani. Per una migliore comprensione della fibromialgia si attendono nuovi studi.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La sintomatologia è caratterizzata da algie, rigidità muscoloscheletrica generalizzata e astenia. I pazienti possono lamentare dolore lombare che può irradiarsi ai glutei e agli arti inferiori. Altri accusano dolore e rigidità al collo e nella regione cervicale. Alcuni pazienti riferiscono dolore muscolare anche dopo sforzi lievi e un certo grado di dolenzia muscolare è sempre presente. Il dolore è stato descritto come urente o tormentoso, oppure come una con-

* Il dottor Gilliland, che ha contribuito alla stesura di alcuni capitoli del presente volume sin dall'11ª edizione, è deceduto il 17 febbraio 2007.

trattura dolorosa e irritante; può inizialmente interessare una sola regione, come le spalle, il collo o i lombi (vedi Cap. 330), prima di diventare diffuso. I pazienti possono lamentare artralgie e avere la sensazione che le loro articolazioni siano tumefatte; tuttavia, all'esame obiettivo le articolazioni sono del tutto normali. La rigidità è presente normalmente al mattino e di solito migliora durante la giornata, sebbene in alcuni pazienti duri tutto il giorno. I pazienti possono lamentare un intorpidimento delle mani e dei piedi, riferiscono spesso di avere freddo e alcuni possono presentare fenomeni simil-Raynaud o il fenomeno di Raynaud stesso. I pazienti riferiscono di sentirsi esausti e di svegliarsi stanchi. Si svegliano frequentemente la notte e presentano difficoltà nel riaddormentarsi; possono presentare alterazioni cognitive con difficoltà ideative e perdita della memoria a breve termine. La cefalea, inclusa l'emicrania, è un sintomo comune. Altri presentano episodi di sensazione di "testa vuota", vertigini, ansia o depressione. I sintomi sono peggiorati dallo stress, dall'ansia, dal freddo, dall'umidità e dal troppo esercizio. I pazienti spesso stanno meglio nei periodi caldi e durante le vacanze.

Il segno clinico tipico della fibromialgia è la dimostrazione di specifici punti dolorosi (*tender points*), particolarmente dolenti alla pressione rispetto alle regioni adiacenti. I criteri ACR per la fibromialgia definiscono 18 punti dolorosi (Fig. 329-1). Questi punti di dolorabilità sono straordinariamente costanti nella loro posizione. Nella palpazione digitale dovrebbe essere utilizzata una pressione moderata e paragonabile da punto a punto. Come linea guida per ridurre la variabilità dell'interpretazione dei punti di dolorabilità, la forza applicata dovrebbe essere di circa 4 kg, che è il grado di forza necessario a rendere bianco il pollice dell'esaminatore. Tale grado di pressione non desta significativa dolorabilità o dolore in soggetti normali. Alcuni suggeriscono di palpare il sito di dolorabilità con un movimento di rotazione, che può essere più efficace nello stimolare la sensazione di dolore. Il tender point può essere esaminato utilizzando il dolorimetro, che è un misuratore di pressione a molla; tuttavia, la palpazione digitale sembra essere ugualmente efficace e accurata. Alcuni studiosi hanno quantificato il grado di dolorabilità e di dolore, ma il numero di tender point rimane maggiormente diagnostico. Alcuni pazienti presentano dolorabilità diffusa, ma comunque accentuata nei punti specifici di dolorabilità.

Può essere presente dolorabilità nelle pieghe cutanee, specialmente nella regione sovrascapolare. Noduli sottocutanei si possono rilevare nei tender point; nelle stesse posizioni, questi noduli non sono dolorabili nei soggetti sani.

La fibromialgia può essere scatenata da stress emotivi, infezioni e malattie concomitanti, interventi chirurgici, ipotiroidismo e traumi. Può comparire in associazione con l'infezione da virus dell'epatite C, da HIV e da parvovirus B19 o nella malattia di Lyme. In quest'ultima patologia la fibromialgia può perdurare nonostante un'adeguata terapia antibiotica, e pazienti particolarmente ansiosi possono credere nella persistenza della malattia di Lyme stessa. Patologie frequentemente associate alla fibromialgia comprendono l'intestino irritabile, la vescica irritabile, la cefalea (compresa l'emicrania), la dismenorrea, la sindrome premestruale, la sindrome delle gambe senza riposo, il dolore toracico non cardiaco, il fenomeno di Raynaud e la sindrome secca.

Il decorso della fibromialgia è variabile. I sintomi sono fluttuanti in alcuni pazienti, mentre in altri dolore e astenia persistono nonostante la terapia. Studi medici dimostrano una prognosi sfavorevole nei pazienti ricoverati in case di cura, mentre le prospettive sono migliori nei soggetti curati in comunità. In uno studio condotto su pazienti curati in comunità, dopo 2 anni di terapia il 24% era in remissione e il 47% non rientrava più nei criteri ACR per la diagnosi di fibromialgia.

DIAGNOSI

La diagnosi di fibromialgia si pone in seguito a una storia di dolore muscoloscheletrico diffuso presente da almeno 3 mesi e alla dimostrazione di una significativa dolorabilità in almeno 11 dei 18 tender point alla palpazione digitale (vedi Fig. 329-1). I criteri ACR sono utili per la standardizzazione della diagnosi; tuttavia, non tutti i pazienti con fibromialgia soddisfano in questi criteri (Tab. 329-1). Alcuni pazienti presentano un minor numero di tender point e un dolore regionale più accentuato; in questi casi, la diagnosi di fibromialgia è considerata probabile.

L'esame muscoloscheletrico e quello neurologico sono normali nei pazienti con fibromialgia e non vi sono anomalie di laboratorio specifiche. La fibromialgia può insorgere in soggetti con artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico (LES), altre malattie del tessuto connettivo, altre patologie. Non esiste più la distinzione tra fibromialgia primaria e secondaria (associata ad altre patologie), dal momento che i sintomi e i segni sono simili. La fibromialgia e la sindrome da affaticamento cronico possono presentare molti aspetti simili (vedi Cap. 384). Entrambe sono associate ad astenia, alterazioni del sonno, algie muscoloscheletriche, difetti della memoria e della concentrazione e condizioni psichiatriche quali forme di depressione non gravi e ansia. Pazienti con sindrome da affaticamento cronico, tuttavia, presentano con maggiore probabilità sintomi che richiamano un'infezione virale. Questi comprendono febbricola, faringodinia e dolore ai linfonodi ascellari e cervicali anteriori e posteriori. L'insorgenza della sindrome da affaticamento cronico è di solito improvvisa e i pazienti sono normalmente in grado di riferire la data di insorgenza. Sebbene molti di questi pazienti presentino punti di dolorabilità, la loro presenza non è necessaria per effettuare la diagnosi. Pazienti con fibromialgia possono essere er-

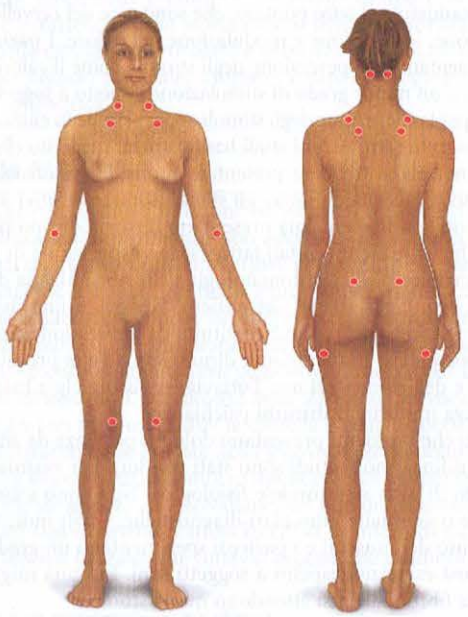


FIGURA 329-1 "Tender point" nella fibromialgia. Inserzione del muscolo suboccipitale alla base del capo; superficie anteriore degli spazi tra i processi traversi C5-C7; punto mediano del bordo superiore del muscolo trapezio; superiormente alla spina della scapola, vicino al suo bordo mediale; seconda giunzione costocondrale; epicondilo laterale; quadrante supero-esterno del gluteo; parte posteriore del grande trocantere; cuscinetto adiposo mediale del ginocchio (tutti bilaterali) (*Da: Fibromialgia, Arthritis Information, Advice and Guidance, Disease Series*; riproduzione autorizzata dall'Arthritis Foundation.)

TABELLA 329-1 CRITERI DELL'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (1990) PER LA CLASSIFICAZIONE DELLA FIBROMIALGIA[a]

1. Presenza di dolore diffuso. Il dolore è considerato tale quando tutti i seguenti sintomi sono presenti:
   a) Dolore dell'emisoma sinistro
   b) Dolore dell'emisoma destro
   c) Dolore al di sopra del cingolo pelvico
   d) Dolore al di sotto del cingolo pelvico
   e) Dolore dello scheletro assiale (rachide cervicale, torace anteriore, rachide dorsale o rachide lombare)
2. Dolore alla digitopressione in almeno 11 dei seguenti 18 tender point (vedi Fig. 329-1)
   a) Occipite: bilaterale, all'inserzione del muscolo suboccipitale
   b) Rachide cervicale: bilaterale, superficie anteriore degli spazi tra i processi trasversi C5-C7
   c) Muscolo trapezio: bilaterale, punto mediano del bordo superiore
   d) Muscolo sovraspinoso: bilaterale, all'origine, sulla spina della scapola vicino al suo bordo mediale
   e) Seconda costa: bilaterale, alla seconda giunzione costocondrale, appena lateralmente alla giunzione sulla superficie anteriore
   f) Epicondilo laterale: bilaterale, 2 cm distalmente all'epicondilo
   g) Gluteo: bilaterale, quadrante supero-esterno del gluteo, in corrispondenza della piega anteriore del muscolo
   h) Grande trocantere: bilaterale, sulla superficie posteriore
   i) Ginocchio: bilaterale, in corrispondenza del cuscinetto adiposo mediale, prossimalmente all'interlinea articolare

La digitopressione deve essere eseguita applicando una pressione di media entità. Per considerare un tender point positivo, il paziente deve riferire che la palpazione era dolorosa; una sensazione di fastidio non è sufficiente

[a] Ai fini classificativi, la diagnosi di fibromialgia viene posta se entrambi i criteri sono soddisfatti. I I dolore diffuso deve essere presente da almeno 3 mesi. Una malattia concomitante non esclude la diagnosi di fibromialgia.

Fonte: F Wolfe et al., *Arthritis Rheum* 33:171, 1990; con modifiche.

roneamente considerati affetti da LES o da sindrome di Sjögren, dal momento che queste patologie ne condividono alcuni sintomi, quali dolore muscoloscheletrico, sindrome secca, mani fredde e astenia. Gli anticorpi antinucleo (*antinuclear antibodies*, ANA) possono essere positivi. La percentuale di pazienti con fibromialgia e positività per gli ANA, tuttavia, è la stessa che nella popolazione sana. Il valore predittivo di un test per gli ANA positivo in un paziente senza sintomi caratteristici e senza segni obiettivi di malattia del connettivo è abbastanza basso. È opportuno usare con prudenza prima di richiedere questo test. I pazienti con fibromialgia possono lamentare debolezza muscolare, ma al test della forza muscolare presentano una debolezza secondaria al dolore. La debolezza dei muscoli prossimali e l'aumento degli enzimi muscolari contraddistinguono i pazienti con polimiosite. La polimialgia reumatica si distingue dalla fibromialgia nel paziente anziano per la presenza di rigidità e dolore muscolare prossimale e per l'aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES). I pazienti dovrebbero essere valutati per l'ipotiroidismo, che può causare sintomi simili alla fibromialgia o può accompagnarla. Disturbi del sonno, algie muscoloscheletriche e astenia sono presenti in pazienti con apnea durante il sonno e nella sindrome delle gambe senza riposo. Una caratteristica dell'apnea durante il sonno è la sonnolenza diurna. Tali pazienti dovrebbero essere inviati a un centro del sonno per la valutazione e il trattamento. La sindrome del dolore miofasciale, che coinvolge l'area delle spalle e del collo, può rappresentare una forma localizzata di fibromialgia (vedi Cap. 330). Alcuni pazienti con questa sindrome sviluppano la fibromialgia.

La diagnosi di fibromialgia ha acquisito un significato più complesso in relazione a problemi di lavoro e di produzione industriale. È stato riportato che il 10-25% dei pazienti non è abile al lavoro, mentre altri richiedono una modifica delle mansioni lavorative. La valutazione di invalidità nella fibromialgia è controversa. La diagnosi di fibromialgia non è accettata da tutti. È difficile valutare la capacità lavorativa dei pazienti sulla base di disturbi soggettivi; anche la determinazione dei tender point può essere soggettiva da parte del medico e del paziente, specie se sono coinvolti fattori legati a un'indennità. I pazienti incontrano a loro volta difficoltà a vedere riconosciuta la loro patologia come un'invalidità. I medici di base ricoprono un ruolo inappropriato nel valutare l'invalidità dei pazienti, in quanto non sono qualificati per quantificare il grado di capacità lavorativa, compito che spetta agli specialisti di medicina del lavoro. Sono chiaramente necessari migliori strumenti per stimare l'invalidità, specialmente nei pazienti con fibromialgia.

T FIBROMIALGIA

I pazienti dovrebbero essere informati che sono affetti da una condizione che non è paralizzante, deformante o degenerativa e che una terapia è disponibile. Il primo passo nel trattamento è migliorare la qualità del sonno. L'impiego di antidepressivi triciclici, come l'amitriptilina (da 10 a 50 mg), la nortriptilina (da 10 a 75 mg) e la doxepina (da 10 a 25 mg), o di una sostanza farmacologicamente simile, la ciclobenzaprina (da 10 a 40 mg), 1 o 2 ore prima di coricarsi può consentire al paziente un sonno ristoratore (stadio 4 del sonno), con conseguente miglioramento clinico. I pazienti dovrebbero iniziare con basse dosi, aumentate secondo necessità. Gli effetti collaterali dei triciclici e della ciclobenzaprina limitano il loro utilizzo; questi comprendono stipsi, secchezza delle fauci, aumento di peso, sonnolenza e difficoltà di pensiero. Il trazodone o zolpidem migliora anch'esso la qualità del sonno. Nei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo può essere efficace il clonazepam. La depressione e l'ansia dovrebbero essere trattate con farmaci appropriati e, se indicato, con supporto psichiatrico. La duloxetina, un inibitore della ricaptazione della serotonina/noradrenalina, si è dimostrata efficace nel trattamento dei sintomi associati alla fibromialgia sia in pazienti affetti da un disturbo depressivo maggiore sia in soggetti che non presentavano depressione.

Fluoxetina, sertralina, paroxetina e citalopram, o altri più recenti inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, possono essere utilizzati come antidepressivi. Altri antidepressivi utili sono il trazodone e la venlafaxina. Alprazolam e lorazepan sono efficaci contro l'ansia. I pazienti possono inoltre trarre beneficio da un esercizio fisico aerobico regolare, da iniziare una volta che il sonno, il dolore e l'astenia siano migliorati. L'esercizio dovrebbe essere lieve e va aumentato gradualmente. Pertanto, il paziente dovrebbe fare esercizio fisico per 20-30 minuti per 3-4 volte alla settimana. Anche esercizi regolari di allungamento sono molto importanti. I salicilati e altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) migliorano i sintomi solo parzialmente. I glucocorticoidi hanno dimostrato di avere scarsi effetti e dovrebbero essere evitati in questi pazienti. Dovrebbero essere evitati anche gli analgesici oppiacei. Per il dolore possono essere utili il paracetamolo e il tramadolo. Anche la gabapentina (da 300 a 1200 mg/die in più somministrazioni) può ridurre il dolore. Misure locali quali calore, massaggi, infiltrazioni di steroidi o lidocaina nei punti dolorosi e agopuntura inducono solo un miglioramento temporaneo nei punti dolorosi. Altre terapie che possono essere utili a vari livelli comprendono il biofeedback, modificazioni comportamentali, ipnosi, gestione dello stress e tecniche di rilassamento. Lo stress dovrebbe essere identificato e discusso e il paziente dovrebbe essere aiutato a trovare il modo di affrontare tale stress. I pazienti possono beneficiare di un approccio multidisciplinare che coinvolga un esperto in malattie mentali, un fisioterapista, un fisiatra e uno specialista della riabilitazione. Terapie di gruppo possono essere d'aiuto. I pazienti dovrebbero essere ben informati circa la loro patologia ed essere a conoscenza dell'importanza dell'auto-aiuto. In molti Paesi esistono gruppi di supporto ai malati. Sebbene il trattamento della fibromialgia sia efficace in alcuni pazienti, altri continuano a presentare una patologia cronica, che migliora solo parzialmente, se non per nulla.

BIBLIOGRAFIA

BRADLEY LA, ALARCON GS: Fibromyalgia, in *Arthritis and Allied Conditions*, 15th ed, WJ Koopman (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 1869–1910

BURKHAM J: Fibromyalgia, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7th ed, ED Harris et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005, pp 522–536

GOLDENBERG DL: Fibromyalgia syndrome a decade later: What have we learned? Arch Intern Med 159:777, 1999

WOLFE F et al: The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis Rheum 38:19, 1995

330 Artrite associata a malattie sistemiche e altre artropatie

Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland*

ARTROPATIE ASSOCIATE A MALATTIE SISTEMICHE

ARTROPATIA ACROMEGALICA

L'acromegalia è il risultato di un'eccessiva produzione di ormone della crescita (*growth hormone*, GH) da un adenoma dell'ipofisi anteriore (vedi Cap. 333). La malattia colpisce maggiormente soggetti di mezza età. L'ipersecrezione di ormone della crescita e del fattore di crescita simil-insulinico I (*insulin-like grouth factor I*, IGF-I) stimola la proliferazione della cartilagine, del tessuto connettivo periarticolare e dell'osso, determinando varie malattie muscoloscheletriche, incluse osteoartriti, rachialgie, debolezza muscolare e sindrome del tunnel carpale.

In corso di acromegalia si osserva comunemente un'artropatia molto simile all'osteoartrosi, che colpisce più spesso le ginocchia, le spalle, le anche e le mani, con impegno mono- o poliarticolare. L'aumentata produzione di collagene determina inizialmente un allargamento della rima articolare. La nuova cartilagine non è prodotta in modo organizzato ed è quindi suscettibile di fissurazioni, ulcerazioni e distruzione. La lassità legamentosa dell'articolazione indotta dalla crescita del tessuto connettivo contribuisce a sua volta allo sviluppo dell'osteoartrosi. La rottura e la perdita delle cartilagini comporta il restringimento dello spazio articolare e compaiono all'esame radiologico sclerosi subcondrale e osteofitosi. L'esame obiettivo articolare evidenzia marcati crepitii e ipermobilità articolare. Il liquido sinoviale è di tipo non infiammatorio. In alcuni casi, nella cartilagine dei soggetti con artropatia acromegalica si trovano cristalli di calcio pirofosfato diidrato che possono disperdersi nell'articolazione e determinare attacchi di pseudogotta. Radiograficamente si può osservare condrocalcinosi. Circa la metà dei pazienti con acromegalia presenta rachialgie, prevalentemente lombo-sacrali. L'ipermobilità del rachide può contribuire alla patogenesi delle lombalgie. La radiografia della colonna mostra spazi discali intervertebrali normali o aumentati, ostofiti ipertrofici anteriori e calcificazioni legamentose. Tali alterazioni sono simili a quelle osservate in pazienti con poliartropatia iperostosante dismetabolica idiopatica. La cifosi dorsale, in congiunzione con l'allungamento delle coste, contribuisce allo sviluppo del torace a botte tipico dei pazienti con acromegalia. Le ma-

*Il dottor Gilliland, che ha contribuito alla stesura di alcuni capitoli del presente volume sin dall'11ª edizione, è deceduto il 17 febbraio 2007.

ni e i piedi divengono slargati per proliferazione dei tessuti molli, le dita sono ispessite e presentano l'estremità distale a forma di pala. Un terzo dei pazienti presenta un ispessimento del tallone e nel 25% dei casi compare il fenomeno di Raynaud.

Una sindrome del tunnel carpale insorge in circa la metà dei pazienti ed è dovuta sia a compressione del nervo mediano per l'eccessiva crescita di tessuto connettivo nel tunnel carpale, sia all'aumento di spessore del nervo stesso. I pazienti con acromegalia sviluppano anche debolezza muscolare prossimale, che si pensa sia causata dall'azione dell'ormone della crescita sul muscolo. Gli enzimi muscolari e l'elettromiografia sono normali. La biopsia muscolare mostra fibre muscolari di varie dimensioni, mentre sono assenti alterazioni infiammatorie.

ARTROPATIA IN CORSO DI EMOCROMATOSI

L'emocromatosi è un disturbo del metabolismo e della deposizione del ferro. Eccessive quantità di ferro sono assorbite nell'intestino, portando a depositi di ferro nelle cellule parenchimali e causando danno tissutale e deficit funzionale di vari organi (vedi Cap. 351). I sintomi dell'emocromatosi compaiono tra i 40 e i 60 anni, ma possono insorgere anche più precocemente. L'artropatia, che insorge nel 20-40% dei pazienti, inizia normalmente dopo i 50 anni e può essere il primo segno clinico di emocromatosi. L'artropatia è una patologia simile all'osteoartrosi che coinvolge le piccole articolazioni delle mani, seguita successivamente dall'interessamento di grandi articolazioni quali ginocchia, caviglie, spalle e anche. Le prime articolazioni affette sono spesso la seconda e la terza articolazione metacarpo-falangea di entrambe le mani; tale reperto può essere importante ai fini diagnostici. I pazienti presentano rigidità e dolore e la rigidità mattutina dura di solito meno di mezz'ora. Le articolazioni colpite sono edematose e moderatamente dolenti. Il tessuto sinoviale non è apprezzabilmente aumentato. Le immagini radiografiche mostrano un irregolare restringimento della rima articolare, sclerosi subcondrale e cisti subcondrali. Si osserva una proliferazione dell'osso iuxta-articolare, con frequenti osteofiti a forma di uncino. Il liquido sinoviale è di tipo non infiammatorio. La sinovia mostra proliferazione, da lieve a moderata, delle cellule dello strato superficiale, fibrosi e scarse cellule infiammatorie mononucleate. In circa la metà dei pazienti è evidente la presenza di malattia da depositi di calcio pirofosfato (*calcium pyrophosphate deposition disease*, CPPD) e tali pazienti possono presentare attacchi di pseudogotta. Il ferro può essere rilevato nelle cellule dello strato superficiale della sinovia e anche nei condrociti.

Il ferro può danneggiare la cartilagine articolare con diversi meccanismi. Esso catalizza la perossidazione lipidica attraverso la sintesi di anione superossido, che può svolgere un ruolo nel danno articolare. In modelli animali è stato accertato che lo ione ferrico interferisce con la sintesi del collagene. È stato altresì dimostrato che il ferro aumenta il rilascio di enzimi lisosomiali da parte delle cellule della sinovia e può inoltre essere coinvolto nella genesi della condrocalcinosi. Il ferro inibisce la pirofosfatasi tissutale sinoviale in vitro e, quindi, potrebbe inibirla anche in vivo, determinando condrocalcinosi; il ferro nelle cellule sinoviali può determinare inibizione dell'eliminazione del calcio pirofosfato dall'articolazione.

T ARTROPATIA IN CORSO DI EMOCROMATOSI

Il trattamento dell'emocromatosi consiste in ripetute flebotomie. Sfortunatamente questo provvedimento ha uno scarso effetto sull'artropatia che, insieme alla condrocalcinosi, normalmente continua a progredire. Il trattamento dell'artropatia consiste nella somministrazione di paracetamolo e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Attacchi acuti di pseudogotta vengono trattati con una dose più alta di FANS o con un breve ciclo di glucocorticoidi. Nelle fasi avanzate della malattia si è dimostrata utile la sostituzione chirurgica dell'anca o del ginocchio.

ARTROPATIA EMOFILICA

L'emofilia è una malattia genetica a trasmissione recessiva legata al sesso, caratterizzata dal deficit totale o parziale del fattore VIII (emofilia A, o emofilia classica) o del fattore IX (emofilia B o malattia di Christmas) (vedi Cap. 110). L'emofilia A è di gran lunga la più comune, manifestandosi nell'85% dei casi. L'emartro spontaneo è una manifestazione comune a entrambe le emofilie e può portare ad artrite deformante cronica. La frequenza e la gravità dell'emartro sono correlate al grado di deficit dei fattori della coagulazione. L'emartro si osserva raramente in altre coagulopatie ereditarie, come la malattia di von Willebrand o il deficit di fattore V.

L'emartro compare generalmente dopo il primo anno di vita, quando il bambino comincia a correre e a camminare. In ordine di frequenza, le articolazioni maggiormente colpite sono le ginocchia, le caviglie, i gomiti, le spalle e le anche. Solo occasionalmente sono coinvolte le piccole articolazioni delle mani e dei piedi.

Nello stadio iniziale dell'artropatia, l'emartro si manifesta con una tumefazione articolare tesa, calda e dolente. Il paziente mantiene l'articolazione colpita immobile e in flessione. Il sangue nell'articolazione rimane liquido perché nella sinovia sono assenti i fattori intrinseci della coagulazione e la tromboplastina tissutale. Il sangue viene riassorbito nell'arco di una o più settimane a seconda dell'entità dell'emartro. La funzione articolare, di norma, ritorna normale, o allo stato precedente, in circa 2 settimane.

L'emartro recidivante porta allo sviluppo di un'artrite cronica. Le articolazioni coinvolte rimangono tumefatte, con comparsa di deformità in flessione. Negli ultimi stadi dell'artropatia, la mobilità articolare è ridotta ulteriormente e la funzionalità severamente limitata. Caratteristiche dello stadio terminale della malattia sono l'anchilosi, la sublussazione o la lassità articolare.

Un ulteriore aspetto del coinvolgimento muscoloscheletrico in corso di emofilia è rappresentato dalla formazione di ematomi muscolari. L'ematoma del muscolo ileopsoas provoca una coxalgia e l'anca è mantenuta in flessione in atteggiamento antalgico, risultandone una contrattura in flessione dell'anca. La rotazione dell'anca è conservata e ciò consente di distinguere l'ematoma del muscolo ileopsoas dall'emartro dell'anca. L'espansione dell'ematoma può determinare pressione sul nervo femorale, determinando neuropatia femorale. L'emorragia del gastrocnemio può causare l'accorciamento del tendine achilleo. Un'emorragia in uno spazio anatomico chiuso, come il compartimento della faccia volare dell'avambraccio, può determinare necrosi muscolare, neuropatia e deformità in flessione del polso e delle dita. Quando l'emorragia coinvolge il periostio o l'osso, dà origine alla formazione di pseudotumori. Questi compaiono distalmente ai gomiti e alle ginocchia nei bambini e migliorano con il trattamento dell'emofilia. Il trattamento chirurgico di rimozione dello pseudotumore è indicato se questo continua a espandersi. Negli adulti, gli pseudotumori insorgono nel femore e nel bacino e sono normalmente refrattari al trattamento. Quando il sanguinamento avviene nel muscolo, si possono formare cisti la cui aspirazione è controindicata perché tale operazione può indurre grave emorragia.

Nell'emofilia può insorgere un'artrite settica, non facilmente distinguibile clinicamente dall'emartro. Ogni qual volta vi sia il sospetto di un'artrite settica, il versamento endoarticolare dovrebbe essere immediatamente aspirato e il liquido coltivato; in attesa del risultato degli esami colturali, va iniziata una terapia antibiotica ad ampio spettro. Il paziente dovrebbe essere trasfuso con i fattori della coagulazione di cui è deficiente prima che l'articolazione sia drenata per ridurre il rischio di ulteriori emorragie.

Le immagini radiografiche rispecchiano lo stadio di malattia. Nei primi stadi è presente soltanto una distensione della capsula articolare; successivamente, si sviluppano osteoporosi iuxta-articolare, erosioni marginali e cisti subcondrali. Negli stadi avanzati di malattia, la rima articolare è ristretta e si rileva una proliferazione dell'osso. Le alterazioni sono simili a quelle osservate nell'osteoartrosi. Uniche caratteristiche dell'artropatia emofilica sono l'allargamento della fessura intercondiloidea, lo slargamento della porzione prossimale del radio e lo squadramento del segmento distale della rotula.

Gli emartri recidivanti producono iperplasia e ipertrofia sinoviale, con formazione di un panno che ricopre la cartilagine. La cartilagine è danneggiata dalle collagenasi e da altri enzimi degradativi rilasciati dalle cellule mononucleate della sovrastante sinovia. L'emosiderina che si ritrova nelle cellule della membrana sinoviale, nella subsinovia e nei condrociti può svolgere un ruolo nella distruzione della cartilagine.

T EMARTRO

Il trattamento dell'emartro inizia con l'immediata infusione di fattore VIII o IX al primo segno di emorragia articolare o muscolare. Il paziente deve essere messo a riposo, con l'articolazione interessata nella posizione di massima estensione tollerabile. Come terapia antalgica possono essere utili dosi analgesiche di FANS o l'applicazione locale di ghiaccio. I FANS possono essere somministrati per un breve periodo di tempo, nonostante il loro effetto antiaggregante piastrinico. Gli studi eseguiti dimostrano l'assenza di anomalie significative della funzione piastrinica o del tempo di sanguinamento in pazienti emofilici trattati con ibuprofene. Gli inibitori della ciclossigenasi-2 non interferiscono con la funzione piastrinica e possono essere somministrati a scopo analgesico quando si ritenga che il loro impiego sia sicuro e indicato sotto il profilo del rapporto rischi/benefici. La sinoviectomia, a cielo aperto o in artroscopia, trova indicazione in pazienti con proliferazione sinoviale cronica ed emartrosi ricorrenti. La sinovia ipertrofica è molto vascolarizzata e facilmente soggetta a emorragie. Entrambi i tipi di sinoviectomia riducono gli episodi di emartro e rallentano la progressione radiografica dell'artropatia emofilica. La sinoviectomia a cielo aperto, tuttavia, è asso-

ciata a un certo grado di perdita della motilità. La radiosinoviectomia con ittrio 90 silicato o con fosforo 31 colloide è a sua volta efficace e può essere utilizzata nei casi in cui la chirurgia non sia praticabile. La sostituzione totale dell'articolazione è indicata nei casi di grave distruzione articolare e di dolore invalidante. A causa della giovane età dei pazienti emofilici, può essere necessaria la ripetuta sostituzione delle protesi articolari nel corso della vita.

ARTROPATIE ASSOCIATE A EMOGLOBINOPATIE

Anemia falciforme L'anemia a cellule falciformi (vedi Cap. 99) è associata a molte anomalie muscoloscheletriche (Tab. 330-1). Bambini di età inferiore a 5 anni possono sviluppare una tumefazione diffusa, calda e dolente alle mani e ai piedi, della durata di 1-3 settimane. Tale manifestazione, chiamata *dattilite falciforme* o *sindrome mano-piede*, è stata osservata anche in corso di anemia a cellule falciformi associata a talassemia (*sickle cell thalassemia*). Sembra che la dattilite derivi da un infarto del midollo osseo e dell'osso corticale che comporta periostite ed edema dei tessuti molli. Le immagini radiografiche mostrano scollamento del periostio, neo-formazione ossea subperiostale e aree radiotrasparenti e radiopache che coinvolgono i metatarsi, i metacarpi e le falangi prossimali. Queste alterazioni ossee scompaiono dopo molti mesi, con scarse o assenti alterazioni residue. Considerato che l'ematopoiesi, nelle piccole ossa di mani e piedi cessa con l'età, la sindrome si osserva raramente in soggetti con più di 4 o 5 anni e non si osserva negli adulti.

Le crisi di falcizzazione sono spesso associate a dolore periarticolare e versamento endoarticolare. L'articolazione e l'area periarticolare sono calde e dolenti. Le articolazioni più colpite sono le ginocchia e i gomiti, ma anche altre possono essere interessate. I versamenti articolari sono non infiammatori, con globuli bianchi inferiori a 1000 cellule/μl e una predominanza di cellule mononucleate. Occasionalmente sono presenti versamenti infiammatori sterili con alte conte cellulari, costituite da leucociti polimorfonucleati. Biopsie sinoviali hanno dimostrato una moderata proliferazione delle cellule sinoviali e trombosi del microcircolo. Studi scintigrafici hanno rilevato un ridotta captazione midollare in prossimità dell'articolazione coinvolta. Il versamento articolare e il dolore periarticolare sono considerati il risultato dell'ischemia e dell'infarto sinoviale, dell'osso e del midollo osseo adiacenti. Il trattamento è quello della crisi falciforme (vedi Cap. 99).

I pazienti con anemia falciforme possono inoltre sviluppare osteomielite, che coinvolge solitamente le ossa lunghe (vedi Cap. 120). Questi pazienti sono particolarmente suscettibili a infezioni batteriche, specialmente da *Salmonella*, che si osservano in più della metà dei casi. La *Salmonella* isolata più comunemente è la *typhimurium* (vedi Cap. 146). Le immagini radiografiche del sito coinvolto mostrano inizialmente scollamento del periostio, seguito dall'interruzione della corticale. Il trattamento dell'infezione porta alla risoluzione delle lesioni ossee. L'anemia falciforme è inoltre associata a infarto osseo dovuto a trombosi secondaria dei piccoli vasi per la falcizzazione dei globuli rossi. L'infarto osseo si osserva anche nella patologia da emoglobina S-C e nella talassemia a cellule falciformi (vedi Cap. 99). Il dolore osseo che si osserva nella crisi falcemica è dovuto a infarto dell'osso e del midollo osseo. Nei bambini, l'infarto del piatto di crescita epifisiale interferisce con la normale crescita delle estremità interessate. Radiologicamente, l'infarto della corteccia ossea produce uno scollamento del periostio e un ispessimento irregolare della corteccia. L'infarto del midollo osseo produce lisi, fibrosi e nuova formazione di osso.

La necrosi avascolare della testa del femore si osserva in circa il 5% dei pazienti; avviene inoltre nella testa dell'omero e, meno comunemente, nel femore distale, nei condili tibiali, nel radio distale, nei corpi vertebrali e in altri siti iuxta-articolari. Il meccanismo della necrosi avascolare è molto probabilmente lo stesso dell'infarto osseo. L'emorragia subcondrale può rivestire un ruolo nel deterioramento della cartilagine articolare. Irregolarità della testa del femore o di altre superfici ossee colpite da necrosi avascolare determinano alla fine una patologia degenerativa dell'articolazione. Le immagini radiografiche delle articolazioni colpite possono mostrare chiazze radiotrasparenti e dense, seguite da appiattimento dell'osso. La risonanza magnetica (RM) è una metodica molto sensibile per evidenziare la necrosi avascolare precoce, così come infarto osseo in altre sedi. La sostituzione totale dell'articolazione dell'anca o il posizionamento di protesi articolari in altre sedi può migliorare la funzione e ridurre il dolore in pazienti con distruzione articolare grave.

TABELLA 330-1 ALTERAZIONI MUSCOLOSCHELETRICHE NELL'ANEMIA FALCIFORME

Dattilite falciforme	Necrosi avascolare
Versamenti articolari durante le crisi di falcizzazione	Alterazioni ossee secondarie all'iperplasia midollare
Osteomielite	Artrite settica
Infarto osseo	Artrite gottosa
Infarto del midollo osseo	

L'artrite settica si osserva solo occasionalmente nella sindrome falcemica (vedi Cap. 328), ma possono essere affette più articolazioni. L'infezione articolare può derivare da diffusione ematogena o dalla diffusione di un'osteomielite contigua. I microrganismi identificati includono *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli* e *Salmonella*. Quest'ultima si osserva nelle artriti settiche meno frequentemente che nelle osteomieliti. L'artrite gottosa acuta è rara nella sindrome falcemica, sebbene il 40% dei pazienti presenti iperuricemia dovuta a iperproduzione di acido urico secondaria a un aumento del turnover dei globuli rossi. Gli attacchi possono essere poliarticolari.

L'iperplasia del midollo osseo nell'anemia falciforme determina allargamento del canale midollare, assottigliamento della corticale e cavitazioni centrali dei corpi vertebrali. Queste alterazioni sono osservate, in minor misura, anche nella malattia da emoglobina *sicke cell* e nella talassemia falciforme. In soggetti normali, il midollo rosso è localizzato prevalentemente nello scheletro assiale, mentre nell'anemia falciforme è localizzato nelle ossa periferiche e persino nelle ossa carpali e tarsali. La compressione vertebrale può portare a cifosi dorsale e il rammollimento dell'acetabolo ne causa la protrusione.

Talassemia La β-talassemia è un'alterazione congenita della sintesi dell'emoglobina caratterizzata da alterata sintesi delle catene β (vedi Cap. 99). Nella β-talassemia si osservano alterazioni ossee e articolari, più comunemente nei gruppi major e intermedio. In uno studio, circa il 50% dei pazienti con β-talassemia presentava un'artropatia simmetrica delle caviglie, caratterizzata da dolore sordo aggravato dal carico. L'insorgenza è più frequente nella seconda o terza decade di vita. Il grado di dolore articolare alla caviglia ha entità variabile. Alcuni pazienti presentano un dolore che si presenta solo dopo un'intensa attività fisica e che si risolve spontaneamente in alcuni giorni o settimane. Altri pazienti presentano dolore cronico articolare alla caviglia, che si aggrava con la deambulazione. Tali sintomi scompaiono, infine, in un piccolo gruppo di pazienti. La compressione della caviglia, del tallone e dell'avampiede esacerba il dolore in un certo numero di pazienti. Il liquido sinoviale di due pazienti era di tipo non infiammatorio. Le radiografie delle caviglie mostrano osteopenia, allargamento degli spazi midollari, assottigliamento della corticale e irregolarità dell'osso trabecolare. Tali reperti sono la conseguenza di un'iperplasia del midollo osseo. Lo spazio articolare è preservato. Biopsie ossee di tre pazienti hanno evidenziato osteomalacia, osteopenia e microfratture. Un aumento degli osteoblasti e un maggior numero di focolai di riassorbimento osseo sono presenti sulla superficie ossea. Depositi di ferro si ritrovano sulle trabecole ossee, nell'osso osteoide e sull'orletto di calcificazione. La sinovia mostra iperplasia delle cellule sinoviali, che contenevano depositi di emosiderina. Tale artropatia è considerata correlata alla sottostante patologia ossea. Il ruolo dell'eccesso di ferro o di un alterato metabolismo osseo è sconosciuto. L'artropatia è trattata con analgesici e immobilizzazione. L'emotrasfusione riduce l'ematopoiesi e l'espansione midollare.

I pazienti con β-talassemia major e intermedia presentano inoltre interessamento di altre articolazioni, comprese ginocchia, anche e spalle. Un'emocromatosi secondaria con artropatia è stata descritta in un paziente con talassemia. Possono insorgere un'artrite gottosa e un'artrite settica; la necrosi avascolare non è una caratteristica della talassemia in quanto non si osserva la falcizzazione dei globuli rossi che comporta trombosi e infarto.

La β-talassemia minor (*trait*) è a sua volta associata a manifestazioni articolari. È stata descritta un'oligoartrite cronica sieronegativa che colpisce prevalentemente caviglie, polsi e gomiti. Tali pazienti presentano una moderata sinovite persistente senza importanti versamenti. Non si sono osservate erosioni articolari. Sono state inoltre segnalate artriti acute asimmetriche; tali episodi si risolvono in meno di una settimana e possono colpire ginocchia, caviglie, spalle, gomiti, polsi e articolazioni metacarpo-falangee. Il meccanismo di questa artropatia è sconosciuto. Il trattamento con farmaci non steroidei non si è dimostrato particolarmente efficace.

MALATTIE MUSCOLOSCHELETRICHE ASSOCIATE A DISLIPIDEMIE

(Vedi anche Cap. 350) Manifestazioni muscoloscheletriche possono essere i primi indicatori di disturbi ereditari del metabolismo lipoproteico. I pazienti con ipercolesterolemia familiare (chiamata in passato *iperlipoproteinemia di tipo II*) possono presentare poliartriti migranti ricorrenti che

coinvolgono ginocchia, altre grandi articolazioni periferiche e, in misura minore, piccole articolazioni periferiche. In alcuni pazienti l'artrite è monoarticolare e può essere accompagnata da febbre. Il dolore può essere moderato, grave o invalidante. Le articolazioni coinvolte possono essere calde, eritematose, tumefatte e dolenti. L'artropatia ha di solito un esordio brusco, dura da alcuni giorni a 2 settimane e non provoca danni all'articolazione. Gli episodi di dolore articolare possono mimare un attacco gottoso acuto. Il liquido sinoviale delle articolazioni colpite è di tipo non infiammatorio e contiene pochi leucociti e nessun cristallo. Il coinvolgimento articolare è verosimilmente l'espressione di periartrite infiammatoria o peritendinite, e non di una patologia intrarticolare. La febbre ricorrente e la natura transitoria dell'artropatia possono ricordare la febbre reumatica, considerato anche il fatto che i pazienti con iperlipoproteinemia possono avere una velocità di eritrosedimentazione (VES) elevata e un titolo antistreptolisinico O falsamente positivo. I pazienti possono inoltre presentare infiammazione del tendine di Achille, talora molto dolorosa. Accessi di tendinite insorgono gradualmente e persistono per pochi giorni, in assenza di febbre. I pazienti possono essere completamente asintomatici tra gli episodi. Durante l'attacco il tendine di Achille è caldo, eritematoso, edematoso e dolorabile. La tendinite achillea o altre manifestazioni articolari precedono spesso la comparsa di xantomi e possono essere la prima manifestazione clinica di iperlipoproteinemia. Episodi di tendinite possono verificarsi in seguito alla terapia ipolipidemizzante. È possibile che i pazienti presentino xantomi anche nel tendine di Achille, nella patella e nei tendini estensori delle mani e dei piedi. Sono stati osservati xantomi anche nel tendine peroniero, nell'aponeurosi plantare e nel periostio soprastante la porzione distale della tibia. Gli xantomi sono localizzati all'interno delle fibre tendinee. Gli xantomi tuberosi sono masse sottocutanee molli localizzate sulla superficie estensoria di gomiti, ginocchia e mani, così come sulle natiche. Compaiono nell'infanzia nei soggetti omozigoti e dopo i 30 anni in quelli eterozigoti. I pazienti con livelli plasmatici elevati di lipoproteine a bassissima densità (*very low density lipoprotein*, VLDL) e trigliceridi (condizione definita in passato *iperlipoproteinemia di tipo IV*) possono presentare una moderata artrite infiammatoria in grandi e piccole articolazioni periferiche, di norma asimmetrica, con poche articolazioni coinvolte contemporaneamente. L'insorgenza dell'artrite si osserva di solito nell'età media; l'artrite può essere persistente o ricorrente, con episodi che durano da pochi giorni a settimane. Il dolore articolare è intenso in alcuni pazienti e può essere presente rigidità mattutina. Anche algie articolari e iperestesia periarticolare possono essere presenti, così come ispessimento della sinovia. Il liquido sinoviale è di solito non infiammatorio e i cristalli sono assenti, ma può essere rilevato un aumento dei leucociti, prevalentemente monociti. Il liquido sinoviale è talvolta di aspetto lattescente. Le immagini radiografiche possono mostrare osteoporosi iuxta-articolare e cisti ossee, che in alcuni pazienti possono essere di dimensioni notevoli. Xantomi e cisti ossee vengono osservati anche in altre lipoproteinemie. La patogenesi dell'artropatia nei pazienti con ipercolesterolemia familiare o con elevati livelli di VLDL e trigliceridi non è nota. I salicilati, altri FANS e i semplici analgesici consentono solitamente un miglioramento della sintomatologia. Un miglioramento clinico può verificarsi in pazienti trattati con farmaci ipolipemizzanti; tuttavia, pazienti trattati con HMG CoA-riduttasi possono presentare mialgie e alcuni possono sviluppare polimiosite o persino rabdomiolisi. Anche con l'impiego della niacina è stata riportata l'insorgenza di miosite (vedi Cap. 384).

ALTRE ARTROPATIE

ARTROPATIA NEUROPATICA

L'artropatia neuropatica o malattia di Charcot è un'artrite destruente progressiva associata a perdita della sensibilità dolorifica, di quella propriocettiva o di entrambe. Inoltre, i normali riflessi muscolari che modulano la motilità articolare sono ridotti. In assenza di tali meccanismi protettivi, le articolazioni sono soggette a traumi ripetuti, che conducono a un danno cartilagineo e osseo progressivo. L'artropatia neuropatica è stata descritta per la prima volta da Jean Martin Charcot nel 1868 in pazienti affetti da tabe dorsale. Il termine "artropatia di Charcot" è utilizzato comunemente come sinonimo di *artropatia neuropatica*. Attualmente la causa più frequente di questa artropatia è il diabete mellito (Fig. 330-1). Una grande varietà di altre patologie è associata all'artrite neuropatica, incluse lebbra, framboesia, siringomielia, mielomeningocele, insensibilità congenita al dolore, atrofia muscolare peroneale (malattia di Charcot Marie Tooth) e amiloidosi. Un'artrite che simula un'artropatia neuropatica si osserva in pazienti sottoposti a frequenti infiltrazioni intrarticolari di steroidi in un'articolazione sotto carico e nei pazienti con malattia da depositi di calcio pirofosfato. La distribuzione del coinvolgimento articolare dipende dal disturbo neurologico sottostante (Tab. 330-2): nella tabe dorsale sono prevalentemente colpite le ginocchia, le anche e le caviglie, nella siringomielia l'articolazione gleno-omerale, il gomito e i polsi, nel diabete mellito le articolazioni tarsali e metatarsali.

FIGURA 330-1 Artropatia di Charcot associata al diabete mellito. La radiografia del piede in proiezione laterale evidenzia la completa perdita dell'arco dovuta a frammentazione e spostamento ossei in corrispondenza della porzione media del piede. (Per gentile concessione del dottor Andrew Neckers e della dottoressa Jean Schils; riproduzione autorizzata.)

Anatomia patologica e fisiopatologia Le alterazioni anatomopatologiche sono simili a quelle rilevabili nell'osteoartrosi grave. Si osserva frammentazione e scomparsa della cartilagine articolare con eburneazione dell'osso sottostante. Al margine delle articolazioni si ritrovano osteofiti. Nella patologia più avanzata sono presenti erosioni sulla superficie articolare. Si possono osservare fratture, parti ossee devitalizzate e frammenti intrarticolari liberi. Frammenti di cartilagine e osso si rinvengono nel tessuto sinoviale.

Almeno due meccanismi sottostanti sono osservati nella patogenesi dell'artropatia neuropatica. Un'alterazione del sistema nervoso autonomo potrebbe essere responsabile dell'aumentato flusso ematico all'articolazione e quindi dell'incremento del riassorbimento osseo. La perdita di osso, specialmente nel piede diabetico, può essere uno dei segni precoci, seguito dalla perdita della sensibilità dolorifica profonda, della propriocezione e dei riflessi neuromuscolari protettivi; l'articolazione è soggetta a danni ripetuti, compresi la rottura dei legamenti e le fratture ossee. Il meccanismo di danno che avviene in seguito a ripetute infiltrazioni intrarticolari di glucocorticoidi è probabilmente conseguenza dell'effetto analgesico degli steroidi, che conduce all'abuso di un'articolazione già compromessa, con progressione accelerata del danno della cartilagine. Non è ancora chiaro perché solo pochi pazienti affetti da neuropatie sviluppino un'artropatia neuropatica.

Manifestazioni cliniche L'artropatia neuropatica esordisce di norma in una singola articolazione e progredisce coinvolgendo altre articolazioni, a seconda del disturbo neurologico di base. Le articolazioni interessate presentano un progressivo ingrandimento dovuto all'ipertrofia dei capi ossei e alla presenza di versamento sinoviale. Si possono apprezzare, alla palpazione, corpi mobili nella cavità articolare. Con la progressione della malattia compaiono instabilità articolare, sublussazioni e crepitii articolari. L'artropatia neuropatica può insorgere improvvisamente e in alcuni pazienti esitare in articolazioni totalmente disorganizzate, con multipli frammenti ossei, entro settimane o mesi. L'intensità del dolore avvertito dal paziente è inferiore a quella attesa, considerato il coinvolgimento articolare. I pazienti possono presentare dolore articolare improvviso da rottura intrarticolare di osteofiti o di parti dei capi ossei.

L'artropatia neuropatica si osserva più comunemente in pazienti con diabete mellito, con un'incidenza stimata di circa lo 0,5%. L'età di insorgenza è comunemente sopra i 50 anni, dopo molti anni di patologia diabetica, ma vi sono eccezioni. Le articolazioni tarsale e tarso-metatarsale sono colpite più frequentemente, seguite dalla metatarsofalangea e dalla talo-tibiale. Le ginocchia e la colonna sono coinvolte occasionalmente. In

TABELLA 330-2 MALATTIE ASSOCIATE ALL'ARTROPATIA NEUROPATICA

Diabete mellito	Amiloidosi
Tabe dorsale	Lebbra
Mielomeningocele	Insensibilità congenita al dolore
Siringomielia	Atrofia muscolare peroneale

circa il 20% dei casi l'artrite neuropatica può essere presente in entrambi i piedi. I pazienti attribuiscono spesso l'insorgenza del dolore ai piedi a un trauma antecedente, come una distorsione della caviglia. Le alterazioni neuropatiche possono svilupparsi rapidamente e seguire una frattura del piede o una lussazione. Una tumefazione del piede o della caviglia è spesso presente. Il collasso verso il basso dell'osso tarsale conduce alla convessità della pianta (piede a dondolo). Voluminosi osteofiti possono protrudere dal dorso del piede e si formano frequenti callosità sopra la testa metatarsale, che possono degenerare in ulcere infette e osteomielite. Le immagini radiografiche possono mostrare riassorbimento e assottigliamento dell'osso distale metatarsale. Il termine *frattura-lussazione di Lisfranc* è talvolta utilizzato per descrivere le alterazioni distruttive dell'articolazione tarso-metatarsale.

Diagnosi La diagnosi di artropatia neuropatica si basa sulle caratteristiche cliniche e radiografiche in un paziente affetto da neuropatia sensitiva. La diagnosi differenziale delle artropatie neuropatiche comprende l'osteomielite, l'osteonecrosi, l'osteoartrosi avanzata, le fratture da stress e la CPPD. Le immagini radiografiche nell'artrite neuropatica mostrano inizialmente alterazioni di tipo osteoartrosico con assottigliamento dello spazio articolare, sclerosi dell'osso subcondrale, osteofiti e versamento articolare, seguite poi da marcate alterazioni distruttive e ipertrofiche. Edema dei tessuti molli, riassorbimento osseo, fratture, grossi osteofiti, frammenti ossei extrarticolari e sublussazione sono presenti nell'artropatia avanzata. Le immagini radiografiche possono essere difficili da differenziare da quelle dell'osteomielite, specialmente nel piede diabetico. I margini articolari in un'articolazione neuropatica tendono a essere distinti, mentre nell'osteomielite sono sfumati. Studi di imaging ed esami colturali del liquido sinoviale sono spesso necessari per escludere l'osteomielite. La RM è utile nel differenziare queste due patologie. Un'altra indagine utile è la scintigrafia ossea con indio 111; globuli bianchi o IgG marcati con indio 111 danno luogo a un'aumentata captazione nell'osteomielite, ma non nell'artropatia neuropatica. La scintigrafia con tecnezio non distingue l'osteomielite dall'artrite neuropatica; infatti, in entrambe si osserva un'aumentata captazione. Il liquido sinoviale nell'artrite neuropatica è non infiammatorio, può essere xantocromico o ematico e può contenere frammenti di sinovia, cartilagine e ossa. Il ritrovamento di cristalli di calcio pirofosfato suggerisce la diagnosi di artropatia da cristalli simil-neuropatica. In assenza di tali cristalli, la presenza di un aumentato numero di leucociti può suggerire l'osteomielite.

TRATTAMENTO ARTROPATIA NEUROPATICA

Il primo obiettivo della terapia è provvedere alla stabilità articolare. La terapia della patologia sottostante, anche se risolutiva, non influisce sulle alterazioni articolari. Busti e tutori ortopedici possono essere utili. Il loro utilizzo richiede una stretta sorveglianza, dal momento che i pazienti possono essere incapaci di sopportare i carichi eccessivi derivanti da un utilizzo improprio di tali supporti. Nel paziente diabetico, il precoce riconoscimento e trattamento del piede di Charcot, attraverso l'obbligata posizione in scarico del piede per almeno 8 settimane, può prevenire lo sviluppo di una malattia grave. La fusione di articolazioni molto instabili può migliorarne la funzione, ma la mancata coesione è frequente, specialmente quando l'immobilizzazione dell'articolazione è inadeguata.

OSTEOARTROPATIA IPERTROFICA E IPPOCRATISMO DIGITALE

L'osteoartropatia ipertrofica (OAI) è caratterizzata da ippocratismo digitale e, in stati più avanzati, da neoformazione di osso periostale e da versamento sinoviale. L'OAI può essere primitiva o familiare e comparire nell'età adolescenziale. La forma secondaria dell'OAI è associata alla presenza di neoplasie maligne intratoraciche, pneumopatie suppurative, cardiopatie congenite e una varietà di altre affezioni, ed è più comune negli adulti. L'ippocratismo digitale è quasi sempre una manifestazione dell'OAI, ma può presentarsi in forma isolata (Fig. 330-2). La presenza di ippocratismo digitale rappresenta generalmente uno stadio iniziale o un'espressione parziale dell'OAI. La sola presenza dell'ippocratismo in un paziente ha generalmente lo stesso significato clinico dell'OAI completa.

Anatomia patologica e fisiopatologia Nell'OAI le alterazioni ossee alle estremità distali iniziano come una periostite seguita da nuova formazione ossea. A tale stadio un'area translucida può essere osservata tra il nuovo osso periostale e la sottostante corteccia. Con la progressione del processo, vengono depositati strati multipli di nuovo osso, che diventano contigui alla corteccia e determinano ispessimento corticale. La porzione esterna dell'osso è all'apparenza laminata, con superficie irregolare. Inizialmente il processo di formazione di nuovo osso periostale coinvolge le diafisi prossimali e distali di tibia, perone, radio e ulna e, meno frequentemente, femore, omero, metacarpi, metatarsi e falangi. Sono colpite occasionalmente anche scapole, clavicole, coste e ossa pelviche. Nella malattia di lunga durata tali alterazioni si estendono a coinvolgere le metafisi e le inserzioni muscolotendinee. Anche l'adiacente membrana interossea può diventare ossificata e la distribuzione delle alterazioni ossee è di solito bilaterale e simmetrica. I tessuti molli soprastanti il terzo distale delle braccia e delle gambe possono essere ispessiti. Nei tessuti molli adiacenti si osserva la presenza di un infiltrato di cellule mononucleate, mentre una proliferazione di tessuto connettivale si apprezza a livello del letto ungueale e dei cuscinetti adiposi in corrispondenza della superficie volare delle dita delle mani, realizzando il tipico ippocratismo a carico delle falangi distali. In tali distretti i vasi capillari si presentano dilatati, la loro parete è ispessita e il numero delle anastomosi arterovenose risulta aumentato. La membrana sinoviale delle articolazioni interessate è edematosa e mostra vari gradi di proliferazione delle cellule sinoviali, ispessimento subsinoviale, congestione vascolare, ostruzione trombotica vascolare e scarso infiltrato linfocitario.

FIGURA 330-2 Ippocratismo digitale. (*Da:* Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, Copyright 1991, 1995; riproduzione autorizzata dall'American College of Rheumatology.)

Varie teorie sono state suggerite per la patogenesi dell'OAI. Molte sono state confutate o non spiegano il processo di sviluppo di tutti i quadri clinici associati all'OAI. Le teorie neurogena e umorale proposte non sono più considerate probabili spiegazioni. La teoria neurogena era basata sull'osservazione che la vagotomia comportava un miglioramento della sintomatologia in un esiguo numero di pazienti con tumori polmonari. Era postulato che lo stimolo vagale dal sito del tumore portava, attraverso un arco riflesso, a impulsi efferenti alle estremità distali che causavano l'OAI. Tale teoria, però, non spiegava l'insorgenza di OAI in assenza di stimolo vagale, come nella cardiopatia congenita cianogena o nell'aneurisma aortico. La teoria umorale prospettava l'ipotesi della produzione di sostanze solubili normalmente inattivate o rimosse durante il passaggio attraverso i polmoni, che raggiungendo il circolo sistemico in forma attiva avrebbero potuto determinare le alterazioni dell'OAI. Le sostanze coinvolte comprendevano prostaglandine, ferritina, bradichinina, estrogeni e ormone della crescita. Tali sostanze sembrano però candidati improbabili, dal momento che il loro livello ematico nei pazienti con OAI è sovrapponibile a quello dei soggetti sani. Inoltre, tali sostanze non spiegavano lo sviluppo di OAI localizzata associata ad aneurisma aortico o trapianti vascolari infettati.

Studi recenti suggeriscono un ruolo per le piastrine nello sviluppo dell'OAI. È stato osservato che megacariociti e voluminose particelle piastriniche presenti nel circolo venoso vengono frammentati nel passaggio attraverso il polmone normale. In pazienti con cardiopatia congenita cianogena e con altre patologie associate a shunt destra-sinistra, queste grandi particelle piastriniche aggirano il polmone e raggiungono le estremità distali, dove possono interagire con le cellule endoteliali. La formazione di ammassi piastrinici è stata dimostrata in valvole cardiache infette nell'endocardite batterica, nella parete di un aneurisma arterioso e in trapianti vascolari infetti. L'attivazione piastrine-endotelio nella porzione distale delle estremità porta quindi al rilascio di fattore di crescita derivato dalle piastrine (*platelet-derived growth factor*, PDGF) e di altri fattori che portano alla proliferazione del tessuto connettivo e del periostio. La stimolazione dei fibroblasti da parte di PDGF e fattore di crescita trasformante β (*transforming growth factor* β, TGFβ) determina crescita cellulare e sintesi di collagene. Elevati livelli plasmatici di fattore di von Willebrand sono stati evidenziati in pazienti con forme sia primarie sia secondarie di OAI; tale re-

perto indica attivazione o danno endoteliale. Alterazioni della sintesi del collagene sono state dimostrate nella cute interessata di pazienti con OAI primitiva. I fibroblasti della cute affetta presentano un'aumentata sintesi di collagene, un aumento dell'mRNA per l'α1(I) procollagene ed evidenza di sovraregolazione della trascrizione del collagene. Senza dubbio, altri fattori sono coinvolti nella patogenesi dell'OAI e sono necessari ulteriori studi per meglio comprendere questa patologia.

Manifestazioni cliniche L'OAI familiare o primitiva, nota anche come *pachidermoperiostosi* o *sindrome di Touraine-Solente-Golé*, esordisce di solito insidiosamente all'epoca della pubertà e in un esiguo numero di pazienti nel primo anno di vita. È una forma ereditaria, a trasmissione autosomica dominante e penetranza variabile ed è nove volte più frequente nel sesso maschile. Circa un terzo di pazienti ha una storia familiare di OAI primitiva.

L'OAI primitiva è caratterizzata da ippocratismo digitale, periostite e caratteristiche particolari della cute. Un esiguo numero di pazienti con questa sindrome non presenta ippocratismo digitale. Le caratteristiche preminenti sono le alterazioni cutanee e la periostite. La cute diventa ispessita e ruvida, la cute del capo e del volto presenta solchi nasolabiali profondi, con rughe frontali e del cuoio capelluto accentuate. I pazienti possono presentare ptosi palpebrale. La cute è spesso grassa e vi è un'eccessiva sudorazione, in particolare a carico della palma della mano e della pianta del piede. I pazienti possono inoltre presentare acne volgare, seborrea e follicolite. In alcuni pazienti la cute del cuoio capelluto diventa molto spessa e corrugata, caratteristica che è stata descritta con il nome di cutis verticis gyrata. Le estremità distali, particolarmente le gambe, sono ispessite a causa della proliferazione di nuovo osso e tessuto molle e, nei casi in cui il fenomeno è particolarmente evidente, si può osservare un piede di tipo elefantino. La periostosi non è normalmente dolente, come invece può avvenire nell'OAI secondaria. L'ippocratismo digitale può essere esteso, con deformità a bulbo e riduzione del senso del tatto, e può coinvolgere anche le dita dei piedi. I pazienti possono presentare dolore articolare e periarticolare, specialmente alle caviglie e alle ginocchia, e la mobilità articolare può essere parzialmente ridotta a causa della crescita periarticolare dell'osso. Versamenti di tipo non infiammatorio si osservano ai polsi, alle ginocchia e alle caviglie; non si rileva ipertrofia sinoviale. In pazienti con OAI primitiva si osservano patologie associate, quali gastropatia ipertrofica, insufficienza midollare, ginecomastia e difetti di sutura del cranio; i sintomi scompaiono al raggiungimento dell'età adulta.

L'OAI secondaria a una patologia concomitante è più frequente della forma primitiva. Si associa a numerose affezioni morbose, la cui sintomatologia può precedere anche di molti mesi. L'ippocratismo digitale è più frequente della sindrome completa in pazienti con patologie associate. Considerato che l'ippocratismo digitale si manifesta lentamente nel corso di molti mesi ed è di solito asintomatico, di solito viene apprezzato prima dal medico che dal paziente. I pazienti possono riferire sensazioni di calore e bruciore all'apice delle dita. L'ippocratismo si caratterizza per l'allargamento dell'estremità distale delle dita, l'ipertrofia dei cuscinetti adiposi volari, la convessità delle unghie e la perdita della normale angolatura di 15° tra la parte prossimale dell'unghia e la cuticola. L'ispessimento del dito alla base dell'unghia è maggiore di quello presente a carico dell'articolazione interfalangea distale. Una misura obiettiva dell'ippocratismo può essere eseguita determinando il diametro alla base dell'unghia e all'articolazione interfalangea distale di tutte e dieci le dita. L'ippocratismo è presente quando la somma delle singole frazioni digitali è superiore a 10. Al letto del paziente l'ippocratismo può essere apprezzato chiedendo al soggetto in esame di appoggiare le superfici dorsali delle falangi distali delle quattro dita contro le unghie delle quattro dita dell'altra mano. Normalmente è presente un'area aperta tra le basi delle unghie opposte; quando è presente l'ippocratismo, tale spazio aperto non è più visibile. La base dell'unghia mostra una consistenza spugnosa alla pressione e la stessa unghia può fuoriuscire facilmente dal suo letto. Un cospicuo eritema periungheale è generalmente presente. Quando l'ippocratismo digitale è marcato, le dita mostrano il tipico aspetto a bacchetta di tamburo e l'articolazione interfalagea distale può essere distesa. Il coinvolgimento periostale può determinare l'insorgenza di dolore urente e profondo. La dolorabilità può essere francamente invalidante, si accentua mantenendo gli arti in posizione declive e si attenua inalzandoli. Il tessuto molle sovrastante può essere edematoso e la cute lievemente eritematosa. Una pressione esercitata a carico dell'estremità distale dell'avambraccio e della gamba può evocare un forte dolore.

I pazienti riferiscono dolore articolare, più frequentemente localizzato a caviglie, polsi e ginocchia. Versamenti articolari possono essere presenti, ma generalmente sono di modesta entità e non infiammatori. Le piccole articolazioni delle mani sono raramente colpite. Un intenso dolore articolare od osseo può essere il sintomo d'esordio di un sottostante tumore polmonare e può precedere la comparsa di ippocratismo. Inoltre, la progressione dell'OAI tende a essere più rapida nei casi in cui si associa a neoplasie maligne, in particolare al carcinoma broncogeno. A differenza dell'OAI primaria, l'eccessiva sudorazione, l'ipersecrezione sebacea e l'ispessimento della cute del volto sono invece rari nell'OAI secondaria.

TABELLA 330-3 MALATTIE ASSOCIATE ALL'OSTEOARTROPATIA IPERTROFICA

Polmonari	Cardiovascolari
Carcinoma broncogeno e altre neoplasie	Cardiopatie congenite cianogene
Ascessi, empiema e bronchiectasie	Endocardite batterica subacuta
Polmonite interstiziale cronica	Innesti arteriosi infetti[a]
Fibrosi cistica	Aneurismi dell'aorta[b]
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	Aneurismi delle principali arterie degli arti[a]
Sarcoidosi	Pervietà del dotto arterioso[b]
Gastrointestinali	Fistole arteriovenose dei principali vasi degli arti[a]
Malattie infiammatorie intestinali	Tiroidee (acropachia tiroidea)
Sprue	Ipertiroidismo (malattia di Graves)
Neoplasie: esofago, fegato, intestino	

[a] Interessamento monolaterale.
[b] Interessamento bilaterale a livello delle estremità inferiori.

L'OAI compare nel 5-10% dei pazienti con tumori maligni intratoracici, fra i quali i più rappresentati sono il carcinoma broncogeno e le neoplasie pleuriche (Tab. 330-3). Le metastasi polmonari sono raramente causa di OAI, mentre la malattia è stata osservata in pazienti con infezioni intratoraciche, come ascessi polmonari, empiema, bronchiectasie, broncopneumopatia cronica ostruttiva e, più raramente, tubercolosi. L'OAI si può anche associare a polmoniti interstiziali croniche, sarcoidosi e fibrosi cistica. In quest'ultima patologia l'ippocratismo digitale è più frequente rispetto all'espressione clinica completa dell'OAI. In altri casi l'ippocratismo digitale è associato a cardiopatie congenite con shunt destra-sinistra, endocardite batterica, malattia di Crohn, colite ulcerosa, sprue, tumori esofagei, epatici e intestinali. In soggetti cardiopatici con shunt destra-sinistra congenito, il solo ippocratismo compare più frequentemente rispetto alla sindrome completa dell'OAI.

Un ippocratismo monolaterale è stato osservato in associazione con aneurismi delle principali arterie delle estremità, trapianti vascolari infetti o fistole arterovenose dei vasi brachiali. L'ippocratismo digitale dei piedi, non associato a quello delle mani, è stato descritto in pazienti con aneurismi dell'aorta addominale colpiti da processi infettivi o dotto arterioso pervio. L'ippocratismo di un singolo dito può rappresentare la conseguenza di traumi ed è stato osservato anche in corso di gotta e sarcoidosi. Mentre l'ippocratismo si rileva più comunemente della sindrome completa nella maggior parte delle patologie, la periostosi in assenza di ippocratismo è stata rilevata negli arti affetti di pazienti sottoposti a trapianto di arteria colpiti da infezioni.

L'ipertiroidismo (malattia di Graves), sia trattato sia non trattato, può essere occasionalmente associato a ippocratismo digitale e periostite delle ossa di mani e piedi. Tale condizione morbosa viene descritta come *acropachia tireotossica*. La periostite è asintomatica e compare a carico delle porzioni medie e diafisarie delle ossa metacarpali e delle falangi, con raro interessamento delle ossa lunghe degli arti. Nel siero di questi pazienti si osservano elevati livelli di stimolatore tiroideo ad azione protratta (*long acting thyroid stimulator*, LATS).

Dati di laboratorio Le alterazioni bioumorali riflettono quelle delle patologie concomitanti. Il liquido sinoviale delle articolazioni interessate mostra un modesto contenuto di leucociti (inferiore a 500/μl) con predominanza di elementi mononucleati. La radiologia mostra una fine linea radiolucente che si proietta sotto il periostio neoformato lungo le diafisi delle ossa lunghe e a livello delle loro estremità terminali. Tali anomalie sono più frequentemente osservabili a carico delle caviglie, dei polsi e delle ginocchia. Le estremità distali delle ultime falangi possono presentare fenomeni di riassorbimento osseo. Lo studio scintigrafico evidenzia un'ipercaptazione lineare pericorticale a carico delle ossa lunghe, che può essere presente anche in assenza di alterazioni radiografiche.

TRATTAMENTO OSTEOARTROPATIA IPERTROFICA

Il trattamento dell'OAI deve mirare all'identificazione della patologia sottostante e alla sua più opportuna terapia. La sintomatologia e i segni clinici dell'OAI possono risolversi completamente con l'asportazione del tumore o un'ade-

guata chemioterapia, o ancora in seguito al drenaggio o al trattamento antibiotico nel caso di infezioni polmonari croniche. La vagotomia o blocchi percutanei del nervo vago possono indurre benefici sintomatici in alcuni pazienti. L'acido acetilsalicilico e gli altri FANS o analgesici possono favorire il controllo dei sintomi dell'OAI.

ALGONEURODISTROFIA RIFLESSA

L'algoneurodistrofia riflessa è attualmente chiamata anche *sindrome complessa da dolore regionale di tipo I*, in base alla nuova classificazione dell'International Association for the Study of Pain. È caratterizzata da dolore e tumefazione, normalmente alle estremità distali, accompagnati da instabilità vasomotorie, alterazioni trofiche della cute e rapido sviluppo di demineralizzazione ossea. L'algoneurodistrofia riflessa e il suo trattamento sono discussi in dettaglio nel capitolo 371.

SINDROME DI TIETZE E COSTOCONDRITE

La sindrome di Tietze è caratterizzata dalla tumefazione dolorosa di una o più articolazioni costocondrali. L'età di insorgenza è generalmente inferiore ai 40 anni e i due sessi ne sono interessati con frequenza sovrapponibile. La maggior parte dei pazienti mostra l'impegno di una singola giunzione costocondrale, più comunemente la seconda o la terza. La comparsa del dolore toracico anteriore può essere brusca o graduale. Il dolore si irradia alla spalla o agli arti superiori, viene esacerbato dagli starnuti, dai colpi di tosse, dalle inspirazioni profonde e dai movimenti di torsione del busto. Il termine "costocondrite" viene spesso utilizzato come sinonimo di *sindrome di Tietze*, ma alcuni autori ne limitano l'impiego alle forme dolorose non accompagnate da tumefazione locale. La costocondrite si osserva più comunemente in soggetti ultraquarantenni, tende a interessare la terza, quarta e quinta articolazione costocondrale ed è più frequente nel sesso femminile. Entrambe le patologie possono mimare le algie di origine cardiaca e addominale superiore. L'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante e la sindrome di Reiter possono comprendere l'impegno delle articolazioni costocondrali, ma vengono facilmente distinte da tali forme per il concomitante coinvolgimento di altre sedi. Altre cause di dolore toracico anteriore secondario a sofferenze di tipo muscoloscheletrico sono le xifodalgie e la sindrome della costa fluttuante. Quest'ultima colpisce generalmente la decima costa. Alcuni processi neoplastici maligni, come il cancro della mammella, quello della prostata, il plasmocitoma e il sarcoma, possono invadere le coste, il tratto toracico della colonna vertebrale o la parete toracica e dar luogo a un quadro sintomatologico simile a quello della sindrome di Tietze. Tali condizioni dovrebbero essere facilmente distinguibili mediante gli opportuni esami radiologici e bioptici. La terapia si avvale di farmaci analgesici, di FANS e di infiltrazioni locali di glucocorticoidi.

SINDROME MIOFASCIALE

La sindrome da dolore miofasciale è caratterizzata da dolore muscoloscheletrico localizzato e dolorabilità associata a trigger point. Il dolore è profondo e può essere accompagnato da sensazione di bruciore. Il dolore miofasciale può essere dovuto a traumi o alla prolungata contrazione statica di un muscolo o di gruppo muscolare, come può avvenire quando si legge o scrive alla scrivania o si lavora al computer. Inoltre, questa sindrome può essere associata a osteoartrosi cervicale o lombare. I trigger point sono la caratteristica diagnostica di questa sindrome. Il dolore a partenza dai trigger point viene riferito a specifiche aree distanti dai punti dolenti originali. La palpazione dei trigger point riproduce o accentua il dolore. I trigger point sono di solito localizzati al centro del muscolo, ma anche in altri siti, come articolazioni costo-sternali, processo xifoideo, inserzioni di legamenti e tendini, fasce e grasso sottocutaneo. I trigger point nei muscoli sono stati descritti come duri e tesi al tatto, e la palpazione può determinare una contrazione muscolare. Tali reperti, tuttavia, non sono specifici della sindrome da dolore miofasciale, dal momento che in uno studio controllato erano presenti anche in pazienti con fibromialgia e in soggetti normali. Il dolore miofasciale coinvolge più frequentemente la zona cervicale e lombare, le spalle e il torace. Un dolore cronico nei muscoli della zona cervicale può sovrapporsi al dolore riferito al muscolo erettore del collo e al margine superiore del muscolo trapezio, la cui stimolazione induce dolore riferito al capo e cefalea persistente che può durare alcuni giorni. I trigger point nei muscoli paraspinali del rachide lombare possono causare dolore riferito al gluteo. Il dolore può essere riferito all'arto inferiore da un trigger point del gluteo medio e può mimare una sciatalgia. Un trigger point nel muscolo sottospinoso può produrre dolore locale e riferito al deltoide laterale e alla superficie laterale del braccio fino alla mano. L'iniezione di anestetico locale (come la lidocaina all'1%) in un trigger point conduce spesso a un miglioramento del dolore. Un'altra tecnica utile è la nebulizzazione, dal trigger point verso l'area di dolore riferito, con un agente come il cloruro di etile, seguita dall'allungamento del muscolo. Può essere necessario ripetere tale manovra più volte. Possono indurre beneficio i massaggi e l'applicazione di ultrasuoni sull'area colpita. I pazienti dovrebbero essere istruiti a evitare lo stress muscolare correlato al lavoro e al tempo libero. La postura e la posizione di riposo sono importanti nel prevenire la tensione muscolare. La prognosi è buona nella maggior parte dei pazienti. In alcuni la sindrome può evolvere in fibromialgia (vedi Cap. 329). I pazienti più a rischio sono coloro che presentano ansia, depressione, alterazioni del sonno e astenia.

TUMORI DELLE ARTICOLAZIONI

Le neoplasie primitive e le patologie simil-tumorali della membrana sinoviale sono rare, ma devono essere considerate nella diagnostica differenziale delle patologie monoarticolari. Va inoltre ricordato che le metastasi ossee e le neoplasie ossee primitive a carico di segmenti vicini alle articolazioni possono produrre una sintomatologia clinica articolare. **Per una discussione più approfondita si rimanda al capitolo 94.**

La *sinovite pigmentosa villonodulare* è caratterizzata da un'esuberante proliferazione delle cellule sinoviali a carico, solitamente, di una singola articolazione. Colpisce preferenzialmente i giovani adulti (dai 20 ai 30 anni di età) e si presenta con frequenza leggermente superiore nel sesso femminile. L'eziologia della malattia è tuttora ignota.

La membrana sinoviale mostra un colorito brunastro e presenta numerose e voluminose estroflessioni villose che si fondono a formare noduli peduncolati. All'interno della componente stromale dei villi si osserva una marcata iperplasia sinoviocitaria e granuli di emosiderina e di lipidi sono visibili nel citoplasma di macrofagi e di cellule interstiziali. Talora si rinvengono voluminose cellule giganti plurinucleate. Il tessuto sinoviale ipertrofico cresce in direzione del tessuto sottosinoviale e invade l'adiacente cartilagine e l'osso.

Il quadro clinico della sinovite pigmentosa villonodulare è caratterizzato dall'esordio insidioso di tumefazione e dolore a carico di una singola articolazione, più comunemente di un ginocchio. Tra le altre possibili localizzazioni vi sono le anche, le caviglie, l'articolazione calcaneocuboidea, i gomiti e le piccole articolazioni delle dita di mani e piedi. La malattia può anche coinvolgere la guaina del flessore comune delle dita, mentre più raramente sono interessate le guaine tendinee del polso, della caviglia o del piede. La sintomatologia è generalmente sfumata, intermittente e spesso dura anni prima che il paziente si rivolga al medico. Lo studio radiologico consente di apprezzare una riduzione dell'interlinea articolare, nonché la presenza di erosioni e cisti subcondrali. Il liquido sinoviale è di tipo ematico, di colorito rossastro e talvolta nerastro. Macrofagi infarciti di materiale lipidico sono talora presenti nel suo contesto; tuttavia, il liquido può essere limpido nei casi in cui non si è manifestata una reazione emorragica.

La terapia della sinovite pigmentosa villonodulare consiste nella sinoviectomia totale. Nei casi in cui viene effettuata una sinoviectomia parziale, la malattia recidiva e la velocità di crescita del tessuto neoformato può risultare maggiore rispetto alla situazione originaria. In alcuni pazienti è stata attuata con successo l'irradiazione delle articolazioni colpite.

La *condromatosi sinoviale* è un'affezione contraddistinta da focolai multipli di metaplasia e crescita di tessuto cartilagineo a carico della membrana sinoviale e delle guaine tendinee. Frammenti di cartilagine giungono anche a liberarsi nel cavo articolare come corpi inclusi e mantengono intatte le loro potenzialità di crescita. Quando i fenomeni di calcificazione e di ossificazione di tali frammenti si completano, la malattia viene denominata *osteocondromatosi sinoviale*. Si tratta di una patologia monoarticolare che colpisce soggetti giovani e/o di età media; il ginocchio è la sede più frequentemente coinvolta, seguita in ordine decrescente da anche, gomito e spalla. La sintomatologia clinica comprende dolore, tumefazione e riduzione funzionale a carico dell'articolazione interessata dal processo morboso. Lo studio radiologico mostra la presenza di numerose calcificazioni rotondeggianti nel cavo articolare. La terapia è rappresentata dalla sinoviectomia, anche se la malattia può recidivare.

Un *emangioma* può svilupparsi a carico sia della membrana sinoviale sia delle guaine tendinee. Il ginocchio è la sede preferenziale. Episodi recidivanti di tumefazione articolare e di dolore locale iniziano nel periodo adolescenziale. Il liquido sinoviale è ematico. Il trattamento consiste nell'exeresi chirurgica della neoplasia. I *lipomi* possono svilupparsi in corrispondenza del ginocchio, originando dal tessuto adiposo subsinoviale di entrambi i lati del tendine rotuleo. Possono inoltre comparire a carico delle guaine sinoviali dei tendini della mano, del polso, del piede e della caviglia.

Il *sarcoma sinoviale* (sinovioma maligno) è un tumore maligno che si rinviene spesso in prossimità di grandi articolazioni, sia degli arti supe-

riori sia, più frequentemente, degli arti inferiori. Raramente insorge all'interno dell'articolazione stessa. I sarcomi sinoviali costituiscono il 10% dei sarcomi. Si crede che il tumore derivi dal tessuto mesenchimale primitivo, che si differenzia in cellule epiteliali e/o fusiformi. Nella massa tumorale possono essere presenti piccoli focolai di calcificazione. Si riscontra più spesso nei giovani adulti e in particolare nei maschi. Il tumore si presenta come una massa a crescita lenta situata vicino a un'articolazione, senza dolore accentuato. La sede più frequente è l'area delle ginocchia, seguita da quella del piede, della caviglia, del gomito e della spalla. Altre localizzazioni primitive comprendono le natiche, la parete addominale, il retroperitoneo e il mediastino. Il tumore si diffonde lungo le superfici tissutali. La sede più frequente di metastasi viscerali è il polmone. La diagnosi è di tipo istologico. La terapia prevede un'ampia resezione chirurgica del tumore, comprendente il tessuto muscolare e i linfonodi regionali, seguita da chemioterapia e radioterapia. I chemioterapici comunemente utilizzati sono doxorubicina, ifosfamide e cisplatino. Talvolta si rende necessaria l'amputazione dell'arto prossimale coinvolto. La chemioterapia può essere utile in alcuni pazienti con metastasi. Le metastasi polmonari isolate possono essere asportate chirurgicamente. La sopravvivenza a 5 anni dei soggetti sottoposti a terapia dipende dallo stadio della neoplasia e varia dal 25 al 60% o più. Il sarcoma sinoviale tende a recidivare localmente e a metastatizzare ai linfonodi regionali, al polmone e alle ossa.

331 Disturbi periarticolari degli arti

Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland*

I casi di interessamento periarticolare sono diventati più comuni rispetto a due o tre decadi fa, in parte a causa della crescente partecipazione a sport ricreativi da parte di soggetti di età molto variabile. In questo capitolo sono discusse alcune delle più frequenti patologie periarticolari degli arti.

BORSITE

Si tratta di una flogosi delle borse sinoviali, strutture sacciformi a pareti sottili delimitate da tessuto sinoviale. La loro funzione è quella di facilitare lo scorrimento di tendini e muscoli sopra le superfici ossee. Un aumento delle forze di attrito, traumi, artropatie sistemiche (per es., artrite reumatoide, gotta) e infezioni sono le cause più frequenti di borsite. La forma più comune è la *borsite subacromiale* (o sottodeltoidea). La borsa subacromiale, che è contigua a quella subdeltoidea, è localizzata tra la superficie inferiore dell'acromion e la testa dell'omero, ed è coperta dal deltoide. La borsite è spesso associata alla tendinite della cuffia dei rotatori. Un altro esempio è la *borsite trocanterica* che interessa la borsa posta in prossimità dell'inserzione del gluteo medio sul gran trocantere del femore. In quest'ultimo caso i pazienti accusano dolore in corrispondenza del versante laterale dell'anca e della coscia (parte superiore) e si può evocare il dolore con la pressione sulla superficie posteriore del grande trocantere. L'extrarotazione e l'abduzione contrastata dell'anca evocano anch'esse dolore. La *borsite olecranica* si verifica nella parte posteriore del gomito e nei casi di infiammazione acuta vanno escluse una genesi infettiva e la gotta mediante aspirazione, coltura e ricerca di cristalli di acido urico nel liquido sinoviale. La *borsite achillea* interessa la borsa sopra l'inserzione del tendine al calcagno e può essere secondaria a un sovraccarico meccanico o all'uso di calzature troppo strette. La *borsite retrocalcaneale* coinvolge invece la borsa fra il calcagno e la superficie posteriore del tendine di Achille. Il dolore viene avvertito dietro il tallone e una tumefazione può comparire sulla superficie mediale e/o laterale del tendine stesso. È frequente in concomitanza di spondiloartropatie, di artrite reumatoide, di gotta e di episodi traumatici. La *borsite ischiatica* ("natica della tessitrice") colpisce la borsa che separa il gluteo medio dalla tuberosità ischiatica e si manifesta dopo periodi prolungati in posizione seduta su un piano rigido. La *borsite dell'ileopsoas* interessa invece la borsa che giace fra questo muscolo e l'articolazione coxofemorale e si trova lateralmente ai vasi femorali. Il dolore viene avvertito in corrispondenza di questa zona e può essere acuito dall'estensione e dalla flessione dell'anca. La *borsite anserina* è l'infiammazione della borsa del sartorio, localizzata sul versante mediale della tibia, appena sotto il ginocchio. Il dolore è particolarmente intenso nel salire le scale ed è evocabile con la pressione sulla zona di cute che corrisponde al tendine congiunto del sartorio, del muscolo gracile e del semitendinoso. La *borsite prepatellare* ("ginocchio della lavandaia") compare a carico della borsa fra la rotula e la cute sovrastante ed è provocata da una posizione inginocchiata prolungata su superfici dure. La gotta e le infezioni possono coinvolgere questo sito. La terapia di ogni forma di borsite consiste nella prevenzione dei fattori aggravanti e/o scatenanti, nel riposo della parte corporea interessata, nell'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) qualora lo si ritenga appropriato nel singolo paziente e nelle infiltrazioni locali con glucocorticoidi.

TENDINITE DELLA CUFFIA DEI ROTATORI E SINDROME DA ATTRITO

La tendinite della cuffia dei rotatori rappresenta la più frequente causa di dolore alla spalla e si ritiene generalmente che sia dovuta a infiammazione dei tendini. La cuffia dei rotatori, composta dai tendini del sopraspinoso, del sottospinoso, del sottoscapolare e del piccolo rotondo, si inserisce sulle tuberosità omerali. Fra i tendini che costituiscono la cuffia dei rotatori, quello più frequentemente coinvolto è il tendine del sopraspinoso, probabilmente in considerazione del suo continuo attrito fra la testa omerale e la superficie interna del terzo anteriore dell'acromion e del legamento coracoacromiale superiore, nonché come conseguenza dalla riduzione dell'apporto di sangue nei movimenti di abduzione dell'arto (Fig. 331-1). Meno frequentemente è coinvolto il tendine dell'infraspinato o il capo lungo del bicipite. Il processo morboso mostra un decorso che evolve dall'edema all'emorragia della cuffia dei rotatori, seguiti da ispessimento fibrotico ed eventualmente degenerazione della cuffia, con rotture tendi-

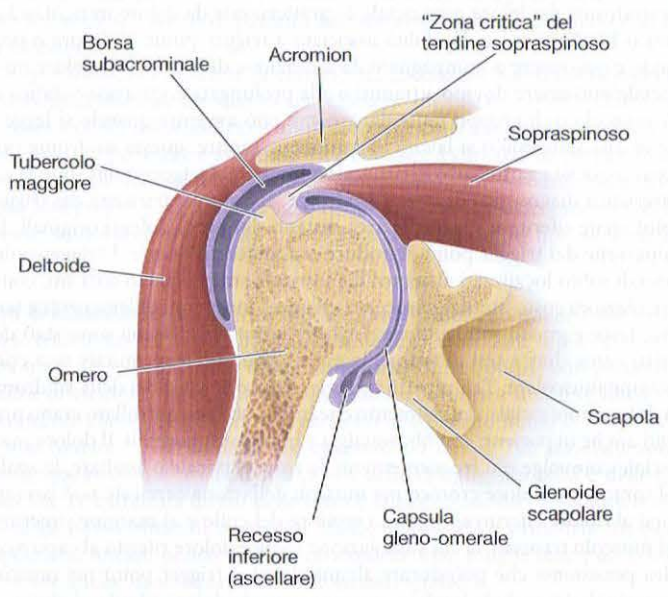


FIGURA 331-1 Sezione coronale della spalla che mostra le relazioni anatomiche tra articolazione gleno-omerale, capsula articolare, borsa subacromiale e cuffia dei rotatori (tendine del sopraspinoso). [*Da:* F Kozin, in WJ Koopman (ed), *Arthritis and Allied Conditions*, 13ª ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1997; riproduzione autorizzata.]

BIBLIOGRAFIA

ALTMAN RD, TENENBAUM J: Hypertrophic osteoarthropathy, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7th ed, ED Harris et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005, pp 1748–1753

CRONIN ME: Rheumatic aspects of endocrinopathies, in *Arthritis and Allied Conditions*, 15th ed, WJ Koopman (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 2559–2576

HECK LW JR: Arthritis associated with hematologic disorders, storage diseases, disorders of lipid metabolism, and dysproteinemias, in *Arthritis and Allied Conditions*, 15th ed, WJ Koopman (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 1969–1990

* Il dottor Gilliland, che ha contribuito alla stesura di alcuni capitoli del presente volume sin dall'11ª edizione, è deceduto il 17 febbraio 2007.

nee e formazione di speroni ossei; a questa sindrome si associa una borsite sottoacromiale. La sintomatologia, in genere, compare in seguito a sovraccarico meccanico e/o a traumi, in particolare durante lo svolgimento di attività che comportano l'elevazione del braccio con alcuni gradi di flessione anteriore. Tale sindrome si realizza in soggetti che praticano il baseball, il tennis o il nuoto, oppure che esercitano professioni nelle quali è necessario alzare continuamente un braccio. Sono particolarmente suscettibili i soggetti di età superiore ai 40 anni. I pazienti presentano un dolore profondo alla spalla che può provocare disturbi del sonno. Un dolore particolarmente acuto può essere avvertito quando il braccio viene abdotto attivamente, sino a essere portato sopra la testa. Il dolore è più acuto tra 60 e 120°. Una dolorabilità alla pressione è evocabile sulla superficie laterale della testa omerale, appena sotto l'acromion. La terapia con FANS, le infiltrazioni locali con glucocorticoidi e la fisioterapia permettono di ridurre l'intensità dei sintomi. La decompressione chirurgica dello spazio subacromiale può essere necessaria nei pazienti refrattari ai trattamenti più conservativi.

Una rottura del tendine del sopraspinoso può essere la conseguenza di una caduta a braccia aperte o di un brusco sollevamento di un peso. La sintomatologia consiste in dolore locale, associato a deficit dei movimenti di abduzione e rotazione esterna della spalla. Si sviluppa atrofia del muscolo sopraspinoso. La diagnosi viene confermata mediante artrografia, studio ecografico o risonanza magnetica (RM). Nei pazienti che non rispondono a terapie di tipo conservativo è necessario l'intervento chirurgico. L'intervento chirurgico è comunque indicato nei soggetti con grave deficit funzionale.

TENDINITE CALCIFICA

La tendinite calcifica è contraddistinta dalla deposizione di sali di calcio, specialmente idrossiapatite, nel contesto di un tendine. L'esatto meccanismo patogenetico che porta a tale deposizione non è noto, ma si ritiene che possano essere importanti fenomeni ischemici e degenerativi del tendine. Il tendine del sopraspinoso è quello che più frequentemente va incontro a tendinite calcifica per il suo continuo attrito fra due superfici ossee e il deficit di apporto ematico durante i movimenti di abduzione del braccio. Questa forma compare generalmente dopo i 40 anni di età. La presenza delle calcificazioni può provocare una flogosi acuta con dolore grave e a esordio improvviso alla spalla. Una calcificazione tendinea può comunque essere del tutto asintomatica e non essere riconducibile ai disturbi soggettivi avvertiti dal paziente.

TENDINITE BICIPITALE E ROTTURA DEL TENDINE DEL BICIPITE

Una tendinite o una tenosinovite bicipitale può essere prodotta dall'attrito provocato dal capo lungo del tendine al suo passaggio attraverso il solco bicipitale. Quando la flogosi è acuta, il paziente riferisce un dolore in corrispondenza della superficie anteriore della spalla, a irradiazione distale verso il ventre muscolare e l'avambraccio. L'abduzione e la rotazione esterna del braccio provocano dolore e risultano limitate. La palpazione del solco bicipitale evoca intenso dolore; inoltre, una dolorabilità può essere elicitata lungo il decorso del tendine invitando il paziente a supinare l'avambraccio contro resistenza, a gomito flesso a 90° (segno della supinazione di Yergason). Una rottura acuta del tendine può essere il risultato di sforzi eccessivi ed è spesso dolorosa. Nei giovani pazienti richiede la riparazione chirurgica, mentre negli anziani può essere associata ad assenza di dolore o a una lieve dolorabilità. In questi casi può essere riconosciuta per la presenza di una tumefazione persistente del bicipite ("segno di Popeye"), legata alla retrazione del capo lungo del bicipite; l'intervento chirurgico non è solitamente necessario.

TENOSINOVITE DI DE QUERVAIN

In questa condizione, l'infiammazione coinvolge l'adduttore lungo e l'estensore breve del pollice nel punto in cui questi tendini passano attraverso la guaina fibrosa del processo radiale stiloideo. La causa più frequente è la torsione ripetitiva del polso. Può insorgere durante la gravidanza e spesso colpisce le madri che sollevano i loro bambini con i pollici iperestesi. I pazienti lamentano dolore nell'atto di afferrare oggetti con i pollici o di pizzicare. Tumefazione e dolore sono spesso presenti al di sopra dell'area del processo radiale stiloideo. Il segno di Finkelstein è positivo ed è evocato dall'attrito del tendine generato facendo porre il pollice del paziente sulla palma della mano e chiudendo le dita attorno a esso. Il polso assume quindi una deviazione ulnare che induce dolore in corrispondenza della guaina tendinea coinvolta nell'area del processo stiloideo radiale. Il trattamento consiste inizialmente nell'immobilizzare il polso e nella somministrazione di FANS. Nei casi gravi o refrattari ai trattamenti conservativi, risultano molto efficaci le infiltrazioni con glucocorticoidi.

TENDINITE PATELLARE (GINOCCHIO DEL SALTATORE)

La tendinite coinvolge il tendine patellare nella sua inserzione sul polo inferiore della rotula. I pazienti riferiscono dolore quando saltano durante le partite di basket o di pallavolo, quando salgono le scale o si inginocchiano. All'esame obiettivo del polo inferiore della rotula si nota un'estrema dolorabilità. Il trattamento consiste nel riposo, applicazioni di ghiaccio e FANS seguiti da esercizi di rinforzo e di aumento della flessibilità.

CAPSULITE ADESIVA

Nota anche come "spalla congelata", la capsulite adesiva è caratterizzata da dolore e limitazione funzionale della spalla, generalmente in assenza di patologie articolari intrinseche. Il dolore insorge spesso di notte nella spalla colpita. Una capsulite adesiva può tuttavia costituire la sequela di borsiti e tendiniti della spalla o può essere associata a patologie sistemiche quali pneumopatie croniche, infarto miocardico e diabete mellito. La prolungata immobilità dell'arto contribuisce allo sviluppo di una capsulite adesiva ed è probabile che le algodistrofie riflesse possano costituirne un importante fattore patogenetico. La capsula della spalla si presenta ispessita e può essere rilevabile un lieve infiltrato infiammatorio associato a fenomeni fibrotici.

La capsulite adesiva compare più frequentemente nelle donne di età superiore a 50 anni. Il dolore e la rigidità si manifestano gradualmente in alcuni pazienti, nel giro di mesi o di un anno, ma possono presentare un decorso più rapido. Il dolore può disturbare il riposo notturno. La spalla è dolente alla palpazione e tanto i movimenti attivi che quelli passivi risultano limitati. Lo studio radiologico evidenzia una certa osteopenia. La diagnosi può essere confermata dall'artrografia, nella quale soltanto una piccola quota di mezzo di contrasto, generalmente inferiore a 15 ml, può essere iniettata sotto pressione nella cavità articolare.

La maggior parte dei pazienti migliora spontaneamente dopo 1-3 anni dall'esordio della malattia. Mentre il dolore spesso si riduce, in alcuni casi si ha una permanente riduzione della mobilità della spalla. Una precoce mobilizzazione del braccio dopo un trauma della spalla può prevenire la comparsa di questa malattia. Una lenta, ma vigorosa, iniezione di mezzo di contrasto nella cavità articolare può detendere le aderenze e distendere la capsula, con miglioramento della funzionalità della spalla. Sono talora indicate manipolazioni in narcosi. Una volta che la forma è conclamata, la terapia ha pochi effetti sul decorso naturale della malattia. Un sollievo sintomatologico può essere ottenuto con i FANS, le infiltrazioni locali con glucocorticoidi e/o la fisioterapia.

EPICONDILITE LATERALE (GOMITO DEL TENNISTA)

L'epicondilite laterale, o "gomito da tennista", è una condizione dolorosa che interessa i tessuti molli della supeficie laterale del gomito. Il dolore origina in prossimità o in corrispondenza dell'inserzione degli estensori comuni sull'epicondilo e può irradiarsi all'avambraccio e sulla superficie dorsale del polso. Si ritiene che l'epicondilite sia causata da piccole lacerazioni dell'aponeurosi degli estensori provocate dalla contrazione ripetuta contro resistenza dei muscoli estensori. Il dolore compare solitamente dopo attività occupazionali o ricreative che comportano movimenti ripetuti di estensione e supinazione del polso contro resistenza. L'epicondilite può svilupparsi durante altre attività (oltre al tennis), quali strappare l'erba, trasportare valigie o usare un giravite. Nel tennis, la lesione solitamente si verifica colpendo la palla di rovescio a gomito flesso. Il dolore può essere riesacerbato applaudendo, aprendo una porta o urtando il gomito contro una superficie solida.

La terapia consiste generalmente nel riposo insieme alla somministrazione di FANS. Il dolore può essere alleviato dall'applicazione di ultrasuoni, ghiaccio e massaggi. In caso di dolore intenso è opportuno immobilizzare il gomito flesso a 90° mediante un bendaggio o un tutore. In presenza di dolore acuto e ben localizzato, risulta spesso efficace l'infiltrazione di glucocorticoidi mediante aghi di piccolo calibro. Successivamente all'infiltrazione, il paziente deve tenere a riposo l'arto per almeno un mese ed evitare sforzi. Dopo la scomparsa della sintomatologia dolorosa, prima di riprendere la normale attività, il paziente deve iniziare la riabilitazione mirata a rinforzare e aumentare la flessibilità dei muscoli estensori. Una fascia, posta sull'avambraccio 2,5-5 cm al di sotto del gomito, può essere di ausilio per ridurre la tensione dei muscoli estensori sul loro punto di inserzione sull'epicondilo. Il paziente dovrebbe, comunque, evitare attività che richiedano l'estensione e la supinazione forzata del polso. Il miglioramento clinico può richiedere parecchi mesi; il paziente può continuare a lamentare un lieve dolore ma, con le opportune cautele, è possibile prevenire la ricomparsa del dolore acuto. Occasionalmente si rende necessario l'allungamento chirurgico dell'aponeurosi degli estensori.

EPICONDILITE MEDIALE

L'epicondilite mediale o epitrocleite è una sindrome caratterizzata da dolore in corrispondenza del lato mediale del gomito che si irradia verso l'avambraccio. È causata dalla flessione e dalla pronazione ripetute del polso contro resistenza, che provocano microlacerazioni e la formazione di tessuto di granulazione a livello delle inserzioni tendinee e dei muscoli pronatore rotondo e flessori dell'avambraccio, in particolare del flessore radiale del carpo. Tale sindrome da iperabuso compare generalmente in pazienti con più di 35 anni ed è molto meno frequente dell'epicondilite laterale. Si verifica più spesso durante particolari attività occupazionali, ma anche nel corso di attività sportive, quali il golf ("gomito del golfista") o il lancio della palla da baseball. All'esame obiettivo si rileva dolore alla digitopressione immediatamente al di sopra dell'epitroclea o epicondilo mediale, in corrispondenza dell'inserzione dei muscoli flessori dell'avambraccio. Il dolore può essere evocato mediante flessione e pronazione contrastata del polso a gomito esteso. Lo studio radiologico solitamente non evidenzia alcuna anomalia. La diagnosi differenziale dell'epitrocleite deve essere posta con le lesioni del tendine del muscolo pronatore rotondo, con la rottura acuta del legamento collaterale mediale e con l'instabilità del legamento collaterale mediale. Nel 25-50% dei casi l'epitrocleite è associata a comparsa di dolore alla palpazione del nervo ulnare al gomito e alla presenza di parestesia e iperestesie sul lato ulnare della mano.

Il trattamento dell'epicondilite mediale è inizialmente di tipo conservativo e consiste in riposo, somministrazione di FANS, massaggi, ultrasuoni e ghiaccio. In alcuni pazienti è necessaria l'immobilizzazione del gomito mediante tutore. L'infiltrazione di glucocorticoidi è spesso efficace. Il paziente deve restare a riposo almeno un mese e iniziare la fisioterapia quando non avverte più dolore. Nei pazienti con grave epitrocleite cronica, refrattaria ai trattamenti conservativi per almeno 1 anno, si rende necessario (ed è spesso efficace) l'allungamento chirurgico dei tendini dei muscoli flessori.

FASCITE PLANTARE

La fascite plantare rappresenta una causa comune di dolore al piede nell'adulto, con un picco di incidenza nei soggetti di età compresa tra i 40 e i 60 anni. Inoltre, si può riscontrare più frequentemente in soggetti giovani che svolgono attività particolari, quali la corsa o la danza. Il dolore origina a livello, o in prossimità, del punto di inserzione della fascia plantare sulla tuberosità mediale del calcagno. La fascia plantare è una banderella sottile costituita da tessuto fibroso che si estende distalmente dividendosi in cinque strisce che si inseriscono a livello dei capi ossei metatarsali. Il suo compito è quello di tendere e sollevare l'arco plantare longitudinale e di ruotare la parte posteriore del piede durante la fase di spinta della marcia. Si pensa che la fascite plantare sia causata da microtraumi ripetuti. Nella fascite plantare l'esame anatomopatologico evidenzia la degenerazione del tessuto fibroso, accompagnata o meno da proliferazione dei fibroblasti o da infiammazione cronica. Tra i numerosi fattori che aumentano il rischio di fascite cronica vi sono l'obesità, il "pes planus" (eccessiva pronazione del piede), il "pes cavus" (piede con arco plantare eccessivamente accentuato), la limitazione nella dorsiflessione della caviglia, il mantenimento prolungato della posizione eretta, la marcia su superfici dure e l'utilizzo di calzature inappropriate. Per esempio, nei corridori l'esercizio eccessivo e la corsa su superfici dure possono favorire la comparsa della fascite plantare.

La diagnosi di fascite plantare generalmente si basa sulla storia clinica e sull'esame obiettivo. La comparsa di dolore al tallone è tipicamente graduale, ma in alcuni soggetti può essere improvvisa. I pazienti lamentano dolore durante i primi passi dopo il risveglio o dopo un periodo prolungato di inattività. Il dolore generalmente si riduce durante il giorno con il movimento, ma tende a peggiorare con l'attività prolungata. Il dolore peggiora camminando a piedi nudi o salendo le scale. Durante l'esame obiettivo, esercitando una pressione sul tallone (nella sede di inserzione della fascia plantare) si elicita la risposta dolorosa massimale.

La diagnostica per immagini può essere indicata nei casi dubbi. La radiografia tradizionale può evidenziare la presenza di una spina calcaneale, che in realtà ha scarso significato diagnostico in quanto può essere presente anche in assenza di fascite plantare, oppure una frattura da stress calcaneale. La scintigrafia ossea possiede una sensibilità maggiore nell'individuare questo tipo di frattura e, nella fascite plantare, può rilevare un'iperdensità a livello dell'inserzione della fascia plantare sul calcagno. L'esame ecografico può evidenziare un assottigliamento della fascia e un'ipoecogenicità diffusa che indica la presenza di edema a livello dell'inserzione della fascia plantare sul calcagno. La RM è una metodica sensibile per lo studio della fascite plantare, ma generalmente non è necessaria per porre la diagnosi.

La diagnosi differenziale del dolore del tallone comprende le fratture da stress del calcagno, le spondiloartriti, l'artrite reumatoide, la gotta, i processi infiltrativi o neoplastici e le sindromi da compressione/incarceramento del nervo. La diagnosi di queste condizioni patologiche si basa sulle caratteristiche cliniche, sulla diagnostica per immagini e sugli esami di laboratorio, e il loro corretto inquadramento permette di distinguerle dalla fascite plantare.

Studi a lungo termine hanno rilevato che in più dell'80% dei pazienti con fascite plantare la guarigione avviene nell'arco di 12 mesi. La terapia deve iniziare immediatamente dopo che è stata posta la diagnosi. Il paziente dovrebbe ridurre o interrompere tutte le attività che possono esacerbare la fascite plantare. Il trattamento iniziale consiste in applicazioni di ghiaccio o calore e sul massaggio e lo *stretching*. Lo stretching della fascia plantare e del polpaccio è generalmente consigliato e può essere d'aiuto. Le solette ortopediche offrono sostegno all'arco plantare e possono essere efficaci nel ridurre i sintomi. Il bendaggio viene impiegato frequentemente, e alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'utilizzo, durante la notte, di docce ortopediche che mantengono la caviglia in posizione neutra. Nei casi in cui la gravità del quadro lo giustifichi, può essere prescritta una breve terapia con FANS per alleviare i sintomi. Le iniezioni locali di glucocorticoidi si sono dimostrate efficaci, ma possono associarsi a un aumento del rischio di rottura della fascia plantare. La fasciotomia plantare viene riservata ai pazienti che non presentano miglioramenti dopo 6-12 mesi di terapia conservativa.

BIBLIOGRAFIA

BUCHBINDER R: Plantar fasciitis. N Engl J Med 350:2159, 2004

FRIEMAN BG et al: Rotator cuff disease: A review of diagnosis, pathophysiology, and current trends in treatment. Arch Phys Med Rehabil 75:604, 1994

HUSNI EM, DONOHUE JP: Painful shoulder and reflex sympathetic dystrophy syndrome, in *Arthritis and Allied Conditions*, 15th ed, WJ Koopman (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 2133–2152

MARTIN SD, THORNHILL TS: Shoulder pain, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7th ed, ED Harris et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005, pp 557–587

NEER CS II: Impingement lesions. Clin Orthop 173:70, 1983

SEZIONE 1 ENDOCRINOLOGIA

332 Principi di endocrinologia

J. Larry Jameson

La gestione delle malattie endocrine richiede un'ampia comprensione del metabolismo intermedio, della fisiologia della riproduzione, del metabolismo osseo e dell'accrescimento. La pratica dell'endocrinologia è quindi intimamente legata a un'intelaiatura concettuale necessaria per la comprensione della secrezione ormonale, dell'azione ormonale e del controllo a feedback. Il sistema endocrino viene valutato principalmente dosando i livelli circolanti dei diversi ormoni che forniscono al clinico notizie importanti ai fini diagnostici. Nella maggior parte dei casi le malattie endocrine possono essere trattate con facilità, una volta che sia stata formulata una diagnosi corretta. I deficit endocrini vengono trattati con una terapia sostitutiva ormonale, mentre le forme da eccesso ormonale, in genere legate a adenomi benigni delle diverse ghiandole endocrine, sono trattate asportando chirurgicamente il tumore o riducendo i livelli ormonali circolanti con agenti farmacologici.

OBIETTIVI DELL'ENDOCRINOLOGIA

L'endocrinologia studia le ghiandole e gli ormoni da esse prodotti. Il termine "endocrino" è stato coniato da Starling per mettere in contrasto l'azione degli ormoni secreti internamente (endocrini) a quella degli ormoni secreti esternamente o all'interno di un lume (esocrini) quale il tratto gastrointestinale. Il termine ormone deriva dal greco *hormon* e descrive le azioni dinamiche di queste sostanze circolanti che inducono una risposta cellulare e regolano una serie di processi fisiologici attraverso meccanismi di feedback.

Contrariamente a molti altri settori della medicina, non è possibile definire l'endocrinologia solo ed esclusivamente su base anatomica. Le ghiandole endocrine classiche – ipofisi, tiroide, paratiroidi, isole pancreatiche, surrene e gonadi – comunicano con altri organi attraverso il sistema nervoso, gli ormoni, le citochine e i fattori di crescita. Oltre alle note funzioni sinaptiche, il cervello produce un grande varietà di ormoni peptidici, dando luogo alla disciplina della neuroendocrinologia. Il sistema nervoso centrale (SNC), attraverso i cosiddetti fattori di rilascio (o liberazione) ipotalamici, controlla la secrezione ormonale ipofisaria (vedi Cap. 333). Il sistema nervoso periferico stimola la midollare del surrene. Il sistema endocrino è poi intimamente legato al sistema immunitario. I glucocorticoidi surrenali (cortisolo) sono, infatti, potenti immunosoppressori. Le citochine e le interleuchine (IL) esercitano una profonda influenza sulla funzione ipofisaria, gonadica, surrenale e tiroidea. Le comuni malattie endocrine, quali la tiroidite autoimmune e il diabete mellito di tipo 1, sono causate da un'alterata regolazione del sistema di tolleranza e sorveglianza immunitaria. Anche patologie meno frequenti, quali le poliendocrinopatie ghiandolari autoimmuni, la malattia di Addison e l'ipofisite linfocitaria, riconoscono una base immunitaria.

Il coinvolgimento dell'endocrinologia nei processi fisiologici trattati da altre specialità mediche spesso rende meno evidente il ruolo degli ormoni. È nota infatti l'importanza degli ormoni nel controllo della pressione arteriosa, del volume intravascolare e delle resistenze periferiche nel sistema cardiovascolare. Sostanze vasoattive quali le catecolamine, l'angiotensina II, l'endotelina e l'ossido nitrico sono coinvolti nelle modificazioni dinamiche del tono vascolare, oltre ad agire in numerosi altri tessuti. Il cuore è la principale fonte di peptide natriuretico atriale, che agisce in senso endocrino classico su un organo bersaglio distante (il rene), favorendo la natriuresi. L'eritropoietina, un tradizionale ormone circolante, viene prodotto a livello renale e stimola l'eritropoiesi nel midollo osseo (vedi Cap. 58). Il rene è anche coinvolto nell'asse renina-angiotensina (vedi Cap. 336) e rappresenta un bersaglio di numerosi ormoni quali il paratormone (PTH), i mineralcorticoidi e la vasopressina. Il tratto gastrointestinale produce un sorprendente numero di ormoni peptidici quali la colecistochinina, la ghrelina, la gastrina, la secretina e il peptide vasoattivo intestinale. I tumori carcinoidi e quelli delle isole pancreatiche possono secernere questi ormoni in quantità eccessive dando origine alle caratteristiche sindromi cliniche (vedi Cap. 344). Molti di questi cosiddetti ormoni gastrointestinali vengono prodotti anche nel SNC, dove il loro ruolo resta ancora da chiarire. Ormoni di recente identificazione quali l'inibina, la ghrelina e la leptina sono utilizzati clinicamente sulla base della loro funzione piuttosto che del loro tessuto d'origine.

La caratterizzazione dei recettori ormonali frequentemente evidenzia rapporti insospettabili con fattori coinvolti in discipline non endocrine. I recettori dell'ormone della crescita (GH) e della leptina, per esempio, sono membri della famiglia recettoriale delle citochine. I recettori accoppiati alle proteine G (GPCR), che mediano l'azione di numerosi ormoni peptidici, sono coinvolti in numerosi processi fisiologici tra i quali la vista, l'odorato e la neurotrasmissione.

NATURA DEGLI ORMONI

Gli ormoni possono essere classificati in cinque classi principali: 1) derivati degli aminoacidi quali la dopamina, le catecolamine e gli ormoni tiroidei; 2) piccoli neuropeptidi quali il fattore od ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH), il fattore od ormone di rilascio dell'ormone tireotropo (TRH), la somatostatina e la vasopressina; 3) voluminose proteine quali l'ormone luteinizzante (LH) e il PTH; 4) ormoni steroidei quali il cortisolo e gli estrogeni, che sono sintetizzati da precursori a base di colesterolo; 5) derivati vitaminici quali i retinoidi (vitamina A) e la vitamina D. Alcuni fattori di crescita peptidici, la maggior parte dei quali agisce localmente, condivide con gli ormoni tutta una serie di effetti biologici. Mentre i derivati aminoacidici e gli ormoni peptidici agiscono attraverso recettori di membrana, gli steroidi, gli ormoni tiroidei, la vitamina D e i retinoidi sono liposolubili e interagiscono con recettori nucleari.

FAMIGLIE RECETTORIALI E ORMONALI

Molti recettori e ormoni possono essere raggruppati in famiglie sulla base delle analogie strutturali (Tab. 332-1). L'evoluzione di queste famiglie ha dato origine a vie di trasduzione del segnale ormonale altamente selettive. La conoscenza di questi rapporti consente di estrapolare le informazioni note di un ormone o di un recettore dagli altri membri della stessa famiglia.

La famiglia degli ormoni glicoproteici, composta dall'ormone tireotropo o tireostimolante (TSH), dall'ormone follicolostimolante (FSH), dall'LH e dalla gonadotropina corionica umana (hCG), hanno molte caratteristiche in comune. Gli ormoni glicoproteici sono eterodimeri costituiti da una subunità α comune e da subunità β specifiche per ogni ormone, che ne determinano la specifica azione biologica. La struttura tridimensionale delle subunità β è sostanzialmente simile, dal momento che la presenza di ponti disolfuro altamente conservati ne condiziona la conformazione proteica. L'identificazione di geni codificanti per la subunità β in specie diverse suggerisce che questa famiglia abbia origine da un gene ancestrale comune, probabilmente per duplicazione genica e successiva divergenza con conseguente evoluzione verso nuove funzioni biologiche.

Con l'aumentare e il divergere delle diverse famiglie ormonali, anche i loro recettori devono co-evolvere, affinché si determinino nuove azioni biologiche. Nel caso degli ormoni glicoproteici, si sono sviluppati recettori accoppiati alle proteine G (GPCR) specifici per ciascuno di tali ormoni. Questi recettori sono simili dal punto di vista strutturale e ciascuno di essi è accoppiato alla via di segnale $G_s\alpha$. Tuttavia vi è una minima sovrapposizione del legame ormonale. Il TSH, infatti, si lega con elevata specificità al recettore del TSH, ma interagisce molto debolmente con quelli dell'LH o dell'FSH. Nonostante ciò, la seppur modesta reattività crociata recettoriale può

TABELLA 332-1 PRINCIPALI FAMIGLIE DEI RECETTORI DI MEMBRANA E LORO VIE DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE

Recettori	Effettori	Vie di segnale
Recettori associati alle proteine G		
β-adrenergici LH, FSH, TSH	$G_s\alpha$, adenilato ciclasi	Stimolazione della produzione di AMP-ciclico, proteinchinasi A
Glucagone PTH, PTHrP ACTH, MSH, GHRH, CRH	Canali del Ca^{2+}	Calmodulina, chinasi Ca^{2+}-dipendenti
α-Adrenergici Somatostatina	$G_i\alpha$	Inibizione della produzione di AMP-ciclico Attivazione dei canali K^+; Ca^{2+}
TRH, GnRH	G_q, G_{11}	Fosfolipasi C, diacilglicerolo, IP_3, proteinchinasi C, canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti
Recettore tirosinchinasico		
Insulina, IGF-I	Tirosinchinasi, IRS	Chinasi MAP, chinasi PI-3, AKT, nota anche come proteinchinasi B o PKB
EGF, NGF	Tirosinchinasi, ras	Raf, chinasi MAP, RSK
Chinasi legata a recettori per le citochine		
GH, PRL	JAK, tirosinchinasi	STAT, chinasi MAP, chinasi PI-3, IRS-1
Serinchinasi		
Attivina, TGFβ, MIS	Serinchinasi	Smad

Nota: IP_3, inositolo trifosfato; IRS, substrati del recettore dell'insulina; MAP, proteina attivata dai mitogeni; MIS, sostanza inibitrice dei dotti mülleriani; MSH, ormone melanocito-stimolante; NGF, fattore di crescita nervoso; PI, fosfatidilinositolo; RSK, chinasi ribosomiale S6, TGFβ, fattore di crescita trasformante β. Per le altre abbreviazioni vedi il testo.

comportare conseguenze anche importanti dal punto di vista fisiologico. Nel corso della gravidanza, per esempio, gli elevati livelli di hCG stimolano il recettore del TSH e aumentano i livelli circolanti degli ormoni tiroidei, con conseguente riduzione compensatoria del TSH.

L'insulina e i fattori di crescita simil-insulinici (IGF-I e l'IGF-II) presentano analogie strutturali che appaiono ancora più evidenti quando si confrontano i rispettivi precursori. Contrariamente all'elevata specificità dimostrata per gli ormoni glicoproteici, i membri della famiglia dell'insulina/IGF sono caratterizzati da un discreto interscambio (*cross-talk*). Elevate concentrazioni del precursore dell'IGF-II, secondarie alla presenza di neoplasie (quali i sarcomi), possono causare ipoglicemia come conseguenza, in parte, del legame con i recettori dell'insulina e dell'IGF-I (vedi Cap. 96). Elevate concentrazioni di insulina possono legarsi ai recettori dell'IGF-I, giustificando una parte delle manifestazioni cliniche caratteristiche della grave resistenza all'insulina.

Un altro esempio di "cross-talk" è offerto dal PTH e dal peptide correlato al PTH (*parathyroid hormone-related peptide*, PTHrP) (vedi Cap. 347). Il PTH è prodotto dalle paratiroidi, mentre il PTHrP viene espresso in modo significativo durante lo sviluppo e da alcuni tipi di neoplasie (vedi Cap. 96). Questi ormoni presentano una certa somiglianza nella sequenza aminoacidica, in particolare in corrispondenza della regione amino-terminale. Entrambi gli ormoni si legano a un solo recettore che viene espresso a livello osseo e renale. L'eccessiva produzione di entrambi gli ormoni porta alla comparsa di ipercalcemia e ipofosfatemia, rendendo difficoltosa la diagnosi differenziale tra iperparatiroidismo e ipercalcemia neoplastica sulla base dei soli esami di laboratorio. La disponibilità di metodiche di dosaggio del PTH e del PTHrP con specificità e sensibilità elevate ha tuttavia reso più agevole la distinzione tra queste due patologie.

Sulla base della specificità dei rispettivi siti di legame al DNA, i recettori nucleari possono essere suddivisi in recettori di tipo 1 (GR, MR, AR, ER, PR) che legano steroidi e recettori di tipo 2 (TR, VDR, RAR, PPAR) che legano gli ormoni tiroidei, la vitamina D, l'acido retinoico o i derivati lipidici. Alcuni domini funzionali, quali i domini di legame al DNA a "dita di zinco", sono fortemente conservati nei diversi recettori nucleari; comunque, differenze selettive tra gli aminoacidi conferiscono specificità alle sequenze del DNA. I domini di legame sono più variabili, procurando grande diversità all'insieme di piccole molecole che possono legarsi ai diversi recettori nucleari. Con poche eccezioni, il dominio di legame ormonale è specifico per un singolo tipo di recettore nucleare. Un'eccezione è costituita dai recettori dei mineralcorticoidi e dei glucocorticoidi. Poiché i mineralcorticoidi si legano con elevata affinità anche ai recettori dei glucocorticoidi, un enzima (11β-idrossisteroido deidrogenasi) localizzato nel tubulo renale inattiva i glucorticoidi, consentendo un'adeguata e selettiva risposta ai mineralcorticoidi quali l'aldosterone. Tuttavia, in presenza di elevati livelli circolanti di glucocorticoidi, come accade nella sindrome di Cushing, la via di degradazione dei glucocorticoidi è rapidamente saturata e il cortisolo riesce a esplicare effetti mineralcorticoidi (ritenzione di sodio, perdita di potassio). Questo fenomeno è particolarmente importante nelle sindromi da ACTH ectopico (vedi Cap. 336). Un altro esempio è offerto dal recettore degli estrogeni, un recettore che può legare una serie di composti, alcuni dei quali caratterizzati da poche somiglianze strutturali con l'estradiolo. Questa caratteristica rende il recettore degli estrogeni attivabile da "estrogeni ambientali" quali il resveratrolo, l'octifenolo e altri idrocarburi aromatici. Questa bassa specificità consente anche la possibilità di sintetizzare una serie di antagonisti utili dal punto di vista clinico (quali il tamoxifene) e di modulatori selettivi della risposta estrogenica (SERM) quali il raloxifene. Questi composti inducono una serie di modificazioni conformazionali che alterano le interazioni del recettore con le diverse componenti dell'apparato trascrizionale (vedi oltre), producendo la loro azione specifica.

SINTESI E PROCESSAZIONE ORMONALE

La sintesi degli ormoni peptidici e dei rispettivi recettori segue la via classica dell'espressione genica: trascrizione → mRNA → processamento proteico post-traduzione → selezione intracellulare, integrazione nella membrana oppure secrezione (vedi Cap. 62).

Molti ormoni sono contenuti in precursori di grosse dimensioni che vanno incontro a processi proteolitici fino a che non si ottiene l'ormone biologicamente attivo. Alcuni esempi sono rappresentati da: pro-opiomelanocortina (POMC) → ACTH; proglucagone → glucagone; proinsulina → insulina; pro-PTH → PTH. Il fatto che questi precursori siano biologicamente inattivi può rappresentare un ulteriore meccanismo di regolazione dell'azione ormonale. Questo è vero non solo per gli ormoni peptidici, ma anche per alcuni steroidi (testosterone → diidrotestosterone) e per gli ormoni tiroidei ($T_4 \rightarrow T_3$).

L'elaborazione dei precursori ormonali è intimamente legata alle vie intracellulari di distribuzione coinvolte nel trasporto delle proteine alle appropriate vescicole e ai complessi enzimatici specifici. Ne consegue il succedersi di varie fasi di tagli enzimatici seguite dal ripiegamento della proteina e dalla sua traslocazione nei granuli secretori. Gli ormoni destinati alla secrezione vengono trasferiti attraverso il reticolo endoplasmatico grazie all'azione di una sequenza di segnale aminoterminale che viene successivamente eliminata. I recettori di membrana sono inseriti nella membrana grazie a segmenti costituiti da aminoacidi idrofobici che restano ancorati al doppio strato lipidico. Durante la traslocazione attraverso l'apparato di Golgi e il reticolo endoplasmatico gli ormoni e i recettori vanno incontro a modificazioni post-traduzionali, quali la glicosilazione e la fosforilazione, che alterano la conformazione della proteina e ne modificano l'emivita e l'attività biologica.

La sintesi della maggior parte degli steroidi si basa su modificazioni successive del precursore, il colesterolo. La sintesi di testosterone (vedi Cap. 340), estradiolo (vedi Cap. 341), cortisolo (vedi Cap. 336) e vitamina D (vedi Cap. 346) richiede numerosi passaggi enzimatici. Questo elevato numero di geni coinvolti nell'espressione dei vari enzimi giustifica l'elevato numero di disturbi della steroidogenesi sia per mutazioni genetiche che acquisite.

Sebbene i geni endocrini contengano elementi di regolazione del DNA regolatori simili a quelli che si ritrovano in molti altri geni, il loro particolare controllo da parte di altri ormoni richiede anche la presenza di specifici elementi di risposta a tali ormoni. Per esempio, i geni del TSH vengono direttamente repressi dagli ormoni tiroidei attraverso il proprio recettore (*thyroid hormone receptor*, TR) membro della superfamiglia dei recettori nucleari. In maniera analoga, l'espressione dei geni codificanti per gli enzimi steroidogenetici richiedono l'intervento di specifici fattori di trascrizione quali il fattore sterogenico 1 (SF-1), che interagiscono con i segnali trasmessi da specifici ormoni trofici (come l'ACTH o l'LH). Per alcuni ormoni la regolazione avviene a livello dell'efficienza traduzionale. La biosintesi dell'insulina, che pure richiede la trascrizione del gene, è regolata principalmente a livello traduzionale in risposta alla presenza di elevati livelli di glucosio o aminoacidi.

SECREZIONE, TRASPORTO E DEGRADAZIONE ORMONALE

I livelli circolanti degli ormoni dipendono dalla secrezione e dall'emivita del singolo ormone. Gli ormoni peptidici (GHRH, GH, insulina) vengono depositati in granuli secretori che, una volta giunti a maturazione, si posizionano in prossimità della membrana plasmatica in attesa di essere im-

messi in circolo. Nella maggior parte dei casi lo stimolo è rappresentato da un fattore di rilascio o da un segnale neuronale che porta a una rapida modificazione delle concentrazioni intracellulari di calcio, con conseguente fusione tra il granulo di secrezione e la membrana e successiva liberazione del suo contenuto nell'ambiente extracellulare e in circolo. Gli ormoni steroidei vengono secreti in circolo immediatamente dopo la loro sintesi. È quindi chiaro come il tasso di secrezione sia strettamente legato alla velocità di sintesi. L'LH e l'ACTH inducono la steroidogenesi stimolando l'attività della proteina di regolazione acuta della steroidogenesi [*steroidogenic acute regulatory* (StAR) *protein*], che trasporta il colesterolo nei mitocondri e di altre tappe chiave della via di sintesi degli steroidi (per es. il CYP11A o *cholesterol side-chain cleavage enzyme*).

Il trasporto e la degradazione ormonale determinano la rapidità con la quale decade il segnale ormonale. Alcuni ormoni danno luogo a un segnale fugace (è questo il caso della somatostatina), mentre altri, quali il TSH, inducono un segnale di lunga durata. Poiché la somatostatina agisce virtualmente in tutti i tessuti, un'emivita di breve durata fa sì che le sue concentrazioni e i suoi effetti possano essere controllati localmente. Modificazioni strutturali che alterano la degradazione della somatostatina sono state utilizzate per generare analoghi a lunga durata d'azione quali l'octreotide (vedi Cap. 333). Le azioni del TSH sono invece altamente specifiche a livello tiroideo e la sua prolungata emivita giustifica la presenza in circolo di concentrazioni relativamente stabili nonostante la secrezione pulsatile dell'ormone.

La conoscenza dell'emivita degli ormoni circolanti è importante per instaurare una adeguata terapia sostitutiva ormonale, poiché la frequenza delle somministrazioni e i dosaggi necessari per raggiungere una condizione di equilibrio sono strettamente legati alla velocità di degradazione dell'ormone. Nel caso della T_4 è necessario che trascorra più di un mese perché venga raggiunta una nuova condizione di equilibrio, poiché l'emivita dell'ormone è di 7 giorni, ma è sufficiente un singola somministrazione giornaliera di T_4 per ottenere livelli circolanti costanti. La T_3, invece, ha un'emivita di 1 giorno. La sua somministrazione si associa a livelli sierici più dinamici e deve essere ripetuta dalle due alle tre volte al giorno. Anche nel caso dei glucocorticoidi l'emivita è alquanto variabile. I composti a maggiore emivita (come il desametasone) danno luogo a una maggiore soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. La maggior parte degli ormoni proteici [quali il GH, l'ACTH, la prolattina (PRL), il PTH e l'LH] presenta un'emivita relativamente breve (< 20 minuti) e si caratterizza quindi per la presenza di bruschi picchi di secrezione. L'unico modo per valutare adeguatamente la frequenza e l'ampiezza di questi picchi secretori è la misurazione di tali ormoni in campioni prelevati ogni 10 minuti per un lungo periodo di tempo (da 8 a 24 ore). Questo approccio non è certamente pratico in ambito clinico; si può quindi dosare l'ormone su un pool di tre o quattro campioni prelevati ogni 30 minuti, ricordando però che la secrezione pulsatile rende difficile lo stabilire un ristretto range di normalità. La rapida degradazione ormonale può essere utile in alcune situazioni cliniche. Nel caso del PTH è infatti possibile utilizzare il dosaggio intraoperatorio del paratormone al fine di confermare il successo della rimozione chirurgica di un adenoma delle paratiroidi. Ciò è particolarmente utile dal punto di vista diagnostico quando è possibile la presenza di una malattia multifocale o un'iperplasia delle paratiroidi, come si osserva nella sindrome da neoplasie endocrine multiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) o nell'insufficienza renale.

Molti ormoni circolano legati a proteine di trasporto. Alcuni esempi sono rappresentati dal legame di: 1) T_3 e T_4 con la *thyroxine-binding globulin* (TBG), con l'albumina e con la *thyroxine-binding prealbumin* (TBPA); 2) cortisolo con la *cortisol-binding globulin* (CBG); 3) androgeni ed estrogeni con la *sex hormone-binding globulin* (SHBG) (nota anche come *testosterone-binding globulin*); 4) IGF-I e II con le *IGF-binding protein* (IGFBP); 5) GH con le *GH-binding proteins* (GHBP), un frammento circolante del dominio extracellulare del recettore del GH; 6) attivina con la follistatina. Questa interazione tra ormone e proteine di trasporto consente di avere una riserva ormonale, previene la rapida degradazione dell'ormone in forma libera, riduce l'accesso dell'ormone a sedi particolari (IGFBP) e modula i livelli circolanti delle forme non legate o libere dell'ormone. Benché siano state identificate numerose alterazioni delle proteine di trasporto, queste si associano nella maggior parte dei casi a conseguenze cliniche modeste, creando a volte problemi diagnostici. Per esempio il deficit di TBG può portare a una significativa riduzione dei livelli totali degli ormoni tiroidei, mentre le concentrazioni di T_3 e T_4 libere restano nella norma. Le epatopatie e alcuni farmaci possono modificare i livelli circolanti delle proteine di trasporto (gli estrogeni possono aumentare i livelli di TBG) o impedirne il legame con gli ormoni (il salsalato può liberare la T_4 dalla TBG). In generale solo gli ormoni non legati possono interagire con i recettori e dare luogo alla specifica azione biologica. Alterazioni di breve durata delle proteine di trasporto modificano le concentrazioni di ormone libero con conseguente attivazione del feedback che porta a una sorta di adattamento compensatorio. Un'eccezione è rappresentata dalle modificazioni dei livelli di SHBG nelle donne. Quando i livelli di SHBG si riducono in presenza di insulino-resistenza o di eccesso di androgeni, aumentano le concentrazioni di testosterone non legato con conseguente possibile comparsa di irsutismo (vedi Cap. 50). L'aumento dei livelli di testosterone non legato non dà luogo a un meccanismo di compensazione, poiché sono gli estrogeni, e non il testosterone, i principali regolatori dell'asse riproduttivo.

Un'ulteriore eccezione all'ipotesi dell'ormone libero (non legato), coinvolge la megalina, membro della famiglia del recettore delle LDL, che funge da recettore endocitosico per le vitamine A e D legate al rispettivo trasportatore e per gli androgeni e gli estrogeni legati alla SHBG. Dopo l'internalizzazione, le proteine di trasporto vengono degradate nei lisosomi e rilasciano così i loro ligandi all'interno della cellula. Nel topo il deficit di megalina compromette la discesa del testicolo androgeno-dipendente e l'apertura della vagina estrogeno-mediata, a conferma del suo ruolo funzionale in questi eventi steroido-dipendenti.

AZIONE ORMONALE ATTRAVERSO I RECETTORI

I recettori ormonali sono divisi in due classi: di membrana e nucleari. I *recettori di membrana* si legano a ormoni peptidici e alle catecolamine. I *recettori nucleari* si legano invece a piccole molecole che possono passare attraverso la membrana cellulare, come nel caso degli ormoni tiroidei, degli steroidi e della vitamina D. Alcuni principi generali si applicano alle interazioni recettore-ormone, indipendentemente dalla classe di appartenenza del recettore. Gli ormoni si legano ai recettori in maniera specifica e con un'elevata affinità che in genere coincide con le normali concentrazioni circolanti dell'ormone. Basse concentrazioni dell'ormone libero (in genere tra 10^{-12} e 10^{-9} M) si associano e si dissociano rapidamente dai recettori con una reazione bimolecolare. L'occupazione del recettore è quindi funzione della concentrazione ormonale e dell'affinità del recettore per l'ormone. Il numero dei recettori varia da tessuto a tessuto e tale variabilità rappresenta uno dei principali fattori che determinano la specificità della risposta tissutale agli ormoni circolanti. I recettori dell'ACTH, per esempio, sono localizzati quasi esclusivamente nella corteccia surrenale e quelli dell'FSH sono presenti solo a livello gonadico. Al contrario, la diffusa distribuzione dei recettori dell'insulina e degli ormoni tiroidei riflette la necessità di risposte metaboliche in tutti i tessuti.

RECETTORI DI MEMBRANA

I recettori di membrana possono essere classificati in quattro tipi: 1) recettori a sette domini transmembrana accoppiati alle proteine G (GPCR); 2) recettori tirosinchinasici; 3) recettori delle citochine; 4) recettori serinchinasici (Fig. 332-1). La famiglia *a sette domini transmembrana* dei GPCR lega un gran numero di ormoni, tra i quali proteine di grosse dimensioni (come l'LH e il PTH), piccoli peptidi (quali il TRH e la somatostatina), catecolamine (adrenalina e dopamina) e anche minerali (come il calcio). I domini extracellulari dei GPCR sono di dimensioni variabili e rappresentano la sede di legame per gli ormoni di grosse dimensioni. Le regioni transmembrana sono costituite da domini idrofobici ad α-elica che attraversano il doppio strato lipidico. Si pensa che questi domini, come accade per alcuni canali ionici, siano in grado di formare una tasca idrofobica dove vanno a posizionarsi alcuni piccoli ligandi. Il legame con l'ormone porta a modificazioni conformazionali di questi domini e al conseguente coinvolgimento dei domini intracellulari coinvolti nel legame con le proteine G.

La grande famiglia delle *proteine G*, così chiamate perché legano nucleotidi guaninici (GTP, GDP), permette una grande varietà di combinazioni tra i recettori e le differenti vie di trasduzione del segnale. Le proteine G formano un complesso eterotrimerico costituito da varie subunità α e βγ. La subunità α contiene un sito di legame per il nucleotide guaninico e idrolizza il GTP in GDP. Le subunità βγ sono strettamente legate e, oltre a modulare l'attività della subunità α, interagiscono direttamente con altre vie di trasduzione del segnale intracellulare. L'attività della proteina G è regolata da un ciclo che prevede l'idrolisi del GTP e interazioni dinamiche tra le subunità α e βγ. Il legame dell'ormone con il recettore induce la dissociazione del GDP con conseguente legame della subunità α con il GTP. In questo modo la subunità α si può dissociare dalla subunità βγ attivandosi e mediando la trasduzione del segnale attraverso una serie di enzimi quali l'adenilato ciclasi o la fosfolipasi C. L'idrolisi del GTP a GDP induce la riassociazione della subunità α con le subunità βγ, con conseguente inattivazione. Come descritto successivamente, sono note patologie endocrine causate da mutazioni delle proteine G o da mutazioni recettoriali che impediscono una corretta interazione tra il recettore e le proteine G.

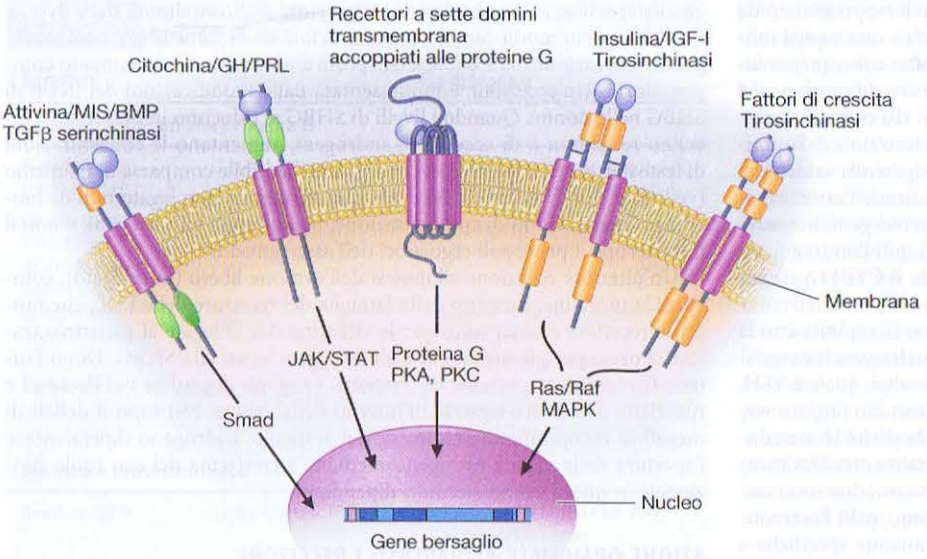


FIGURA 332-1 Segnali intracellulari mediati dai diversi recettori. MAPK, proteinchinasi attivata da mitogeni; PKA, proteinchinasi A; PKC, proteinchinasi C; TGF, fattore di crescita trasformante. Per le altre abbreviazioni vedi il testo.

Sono note più di dodici isoforme della subunità Gα. L'adenilato ciclasi, un enzima coinvolto nella formazione di AMP ciclico e nella conseguente attivazione della proteinchinasi A (Tab. 332-1), viene stimolata dalla $G_s\alpha$ e inibita dalla $G_i\alpha$. La $G_q\alpha$ si lega alla fosfolipasi C con conseguente formazione di diacilglicerolo e inositoltrifosfato, attivando in questo modo la proteinchinasi C e il rilascio di calcio intracellulare.

I *recettori tirosinchinasici* trasducono il segnale dell'insulina e di una serie di fattori di crescita quali l'IGF-I, il fattore di crescita epidermico (*epidermal growth factor*, EGF), il fattore di crescita nervoso, il fattore di crescita derivato dalle piastrine e il fattore di crescita dei fibroblasti. I domini extracellulari ricchi di cisteina contengono legami per i fattori di crescita. In seguito al legame tra recettore e fattore di crescita si ha un'autofosforilazione del recettore con conseguente interazione con proteine adattatrici intracellulari quali la Shc e i substrati dei recettori dell'insulina. Nel caso del recettore dell'insulina, vengono attivate numerose chinasi, quali le vie Raf-Ras-MAPK e Atk/proteinchinasi B. I recettori tirosinchinasici rivestono un ruolo importante nel controllo della crescita e della differenziazione cellulare, come pure del metabolismo intermedio.

I recettori del GH e della PRL appartengono alla famiglia dei *recettori delle citochine* (vedi Cap. 308). Analogamente a quanto si osserva per i recettori tirosinchinasici, l'ormone induce il legame del recettore con chinasi intracellulari [le *Janus kinases* o JAK, che fosforilano membri della famiglia STAT (*signal transduction and activator of transduction*)] o con altre vie di trasduzione del segnale intracellulare (Ras, PI3-K, MAPK). Le proteine STAT attivate passano nel nucleo e stimolano l'espressione di geni bersaglio.

I *recettori serinchinasici* mediano gli effetti dell'attivina, del fattore di crescita trasformante α, della MIS (*müllerian-inhibiting substance*), nota anche come ormone anti-mülleriano o AMH e della BMP (*bone morphogenic protein*). Questa famiglia di recettori (costituiti dalle subunità I e II) agisce attraverso proteine chiamate *smad* (dall'unione dei termini *Caenorhabditis elegans* sma + mammalian mad). Le proteine smad, come le proteine STAT, agiscono sia come trasduttori del segnale sia come fattori di trascrizione. Le azioni pleomorfe di questi fattori di crescita impongono che essi agiscano principalmente con modalità autocrina o paracrina. Proteine di legame quali la follistatina (che lega l'attivina e altri membri di questa famiglia) agiscono inattivando i fattori di crescita e riducendone la distribuzione.

RECETTORI NUCLEARI

La famiglia dei recettori nucleari conta a oggi quasi 100 membri, molti dei quali sono ancora classificati come recettori "orfani" poiché non ne è stato identificato il ligando (Fig. 332-2). Benché tutti i recettori nucleari agiscano aumentando o diminuendo la trascrizione genica, alcuni di essi (come il recettore dei glucocorticoidi) sono localizzati principalmente nel citoplasma mentre altri (quali il recettore degli ormoni tiroidei) sono sempre a localizzazione nucleare. Dopo il legame con lo specifico ligando, i recettori a localizzazione citoplasmatica traslocano nel nucleo. Vi sono sempre più dati che dimostrano che alcuni recettori nucleari (come quelli per i glucocorticoidi o gli estrogeni) possono anche agire a livello della membrana plasmatica o del citoplasma, attivando o reprimendo percorsi di trasduzione del segnale, fornendo così un meccanismo per un "dialogo incrociato" tra recettori di membrana e recettori nucleari.

La struttura dei recettori nucleari è stata estensivamente studiata, anche con la cristallografia. Il dominio di legame con il DNA è costituito da due "dita di zinco" (*zinc fingers*) e prende contatto con alcune specifiche sequenze di riconoscimento del DNA dei geni bersaglio. La maggior parte dei recettori nucleari si lega al DNA come dimero. Di conseguenza, ciascun monomero riconosce un singolo motivo del DNA, noto come *half site*. I recettori degli steroidi (glucocorticoidi, progesterone, estrogeni, androgeni) si legano al DNA come omodimeri. In questo caso i loro half site di riconoscimento del DNA sono palindromici. I recettori degli ormoni tiroidei, dei retinoidi e della vitamina D, così come il recettore attivato del fattore di proliferazione del perossisoma, si legano al DNA preferenzialmente come eterodimeri in combinazione con i recettori X dei retinoidi (RXR). I loro half site sono organizzati come "direct repeat". La specificità recettoriale per le sequenze del DNA dipende: 1) dalla sequenza del half-site; 2) dall'orientamento del half-site (palindromico, *direct repeat*); 3) dalla distanza tra gli half-site. I recettori degli ormoni tiroidei, della vitamina D e dei retinoidi, per esempio, riconoscono half site ripetuti (TAAGTCA) separati rispettivamente da tre, quattro o cinque nucleotidi.

Il dominio carbossi-terminale di legame ormonale media il controllo trascrizionale. Nel caso dei recettori di tipo II, come il recettore degli ormoni tiroidei (*thyroid hormone receptor*, TR) e il recettore dell'acido retinoico (*retinoic acid receptor*, RAR), i corepressori si legano al recettore in assenza dell'ormone, con conseguente blocco della trascrizione genica. Il legame ormonale induce modificazioni conformazionali tali da indurre la liberazio-

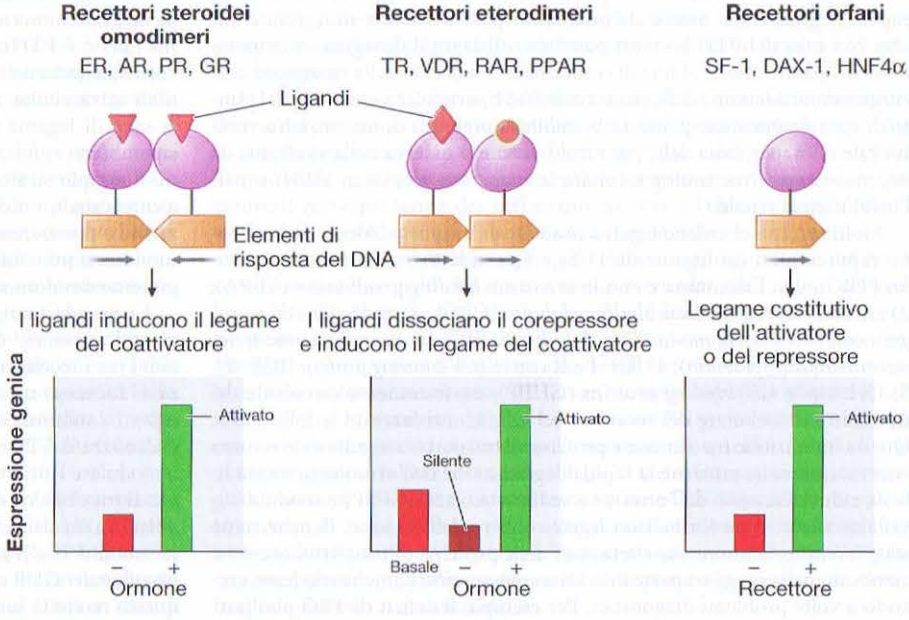


FIGURA 332-2 Segnali intracellulari mediati dai recettori nucleari. ER, recettore degli estrogeni; AR, recettore degli androgeni; PR, recettore del progesterone; GR, recettore dei glucocorticoidi; TR, recettore degli ormoni tiroidei; VDR, recettore della vitamina D; RAR, recettore dell'acido retinoico; PPAR, recettore attivato del fattore di proliferazione del perossisoma; SF-1, fattore steroidogenico 1; DAX-1, fattore di reversione del sesso dosaggio-sensibile, ipoplasia surrenale congenita, cromosoma X; HNFA4α, fattore nucleare epatico 4α.

ne del corepressore e il reclutamento di coattivatori che stimolano la trascrizione genica. Questi recettori sono quindi in grado di influire in modo drammatico sui livelli dell'attività genica. Alcune malattie sono state messe in relazione con alterazioni dei meccanismi coinvolti nella regolazione di questi eventi. Mutazioni del TR impediscono il rilascio del corepressore dando luogo a una forma dominante di resistenza ormonale (vedi Cap. 335) Nella leucemia promielocitica la fusione del RARα con altre proteine nucleari porta a un aberrante silenziamento genico e impedisce la normale differenziazione cellulare. Il trattamento con acido retinoico annulla questa repressione e consente una normale differenziazione cellulare e l'apoptosi. La maggior parte dei recettori steroidei di tipo I interagisce debolmente con i corepressori, ma il legame con il ligando media l'interazione con una serie di coattivatori. La cristallografia a raggi X ha dimostrato che i diversi SERM inducono specifiche conformazioni recettoriali. Le risposte tessuto-specifiche legate all'azione di questi composti a livello osseo, mammario e uterino sembrano riflettere le diverse interazioni con i coattivatori. Il complesso recettore-coattivatore stimola la trascrizione genica in diversi modi: 1) reclutando enzimi (istone acetiltrasferasi) che modificano la struttura cromatinica; 2) interagendo con altri fattori di trascrizione sul gene bersaglio; 3) interagendo direttamente con componenti dell'apparato trascrizionale al fine di aumentare la trascrizione mediata dall'RNA polimerasi II. Studi sulla trascrizione nucleare mediata da recettori hanno rilevato che questi sono eventi dinamici che coinvolgono un ricilaggio relativamente rapido (30-60 min) di complessi trascrizionali in un dato gene bersaglio.

FUNZIONE DEGLI ORMONI

Le funzioni dei diversi ormoni sono descritte in dettaglio nei capitoli successivi. È comunque utile illustrare come la maggior parte delle risposte biologiche richieda l'integrazione di differenti vie ormonali. Gli effetti fisiologici degli ormoni possono essere raggruppati in tre gruppi generali: 1) crescita e differenziazione; 2) mantenimento dell'omeostasi; 3) riproduzione.

CRESCITA

Sono numerosi gli ormoni e i fattori nutrizionali coinvolti nel complesso fenomeno della crescita (vedi Cap. 333). Una bassa statura può essere causata dal deficit di GH, dall'ipotiroidismo, dalla sindrome di Cushing, dalla pubertà precoce, dalla malnutrizione, da malattie croniche o da alterazioni genetiche che interferiscono con l'accrescimento delle cartilagini epifisarie di coniugazione (mutazioni di *FGFR3* o *SHOX*). Molti fattori (GH, IGF-I, ormoni tiroidei) stimolano la crescita, mentre altri (per es., gli steroidi sessuali) portano alla chiusura delle epifisi. La comprensione di queste interazioni ormonali è importante per la diagnosi e il trattamento dei disturbi della crescita. Per esempio, la ritardata esposizione a elevati livelli di steroidi sessuali può aumentare l'efficacia del trattamento con GH.

MANTENIMENTO DELL'OMEOSTASI

Pressoché tutti gli ormoni influenzano l'omeostasi. I principali sono:

1. Ormoni tiroidei: controllano il 25% del metabolismo nella maggior parte dei tessuti.
2. Cortisolo: ha un effetto permissivo per altri ormoni, oltre che un'azione diretta.
3. PTH: regola i livelli di calcio e di fosforo.
4. Vasopressina: regola l'osmolalità plasmatica controllando l'eliminazione renale di acqua libera.
5. Mineralcorticoidi: controllano il volume vascolare e le concentrazioni degli elettroliti plasmatici (Na^+, K^+).
6. Insulina: mantiene l'euglicemia a digiuno e dopo assunzione di cibo.

La difesa contro l'ipoglicemia è un esempio eclatante di azione ormonale integrata (vedi Cap. 339). In risposta al digiuno e alla riduzione della glicemia, la secrezione di insulina è soppressa, con conseguente riduzione della captazione del glucosio e aumento della glicogenolisi, della lipolisi, della proteolisi e della gluconeogenesi al fine di mobilizzare substrati energetici. Se compare ipoglicemia (in genere dopo assunzione di sulfaniluree o insulina) si osserva un'articolata risposta controregolatoria – il glucagone e l'adrenalina stimolano rapidamente la glicogenolisi e la gluconeogenesi, mentre il GH e il cortisolo agiscono nel lungo periodo aumentando la glicemia e antagonizzando l'azione dell'insulina.

Benché l'eliminazione di acqua libera sia controllata principalmente dalla vasopressina, anche il cortisolo e gli ormoni tiroidei sono importanti in quanto facilitano la risposta del tubulo renale alla vasopressina (vedi Cap. 334). Il PTH e la vitamina D agiscono in modo integrato sul controllo del metabolismo del calcio (vedi Cap. 346). Il PTH stimola la sintesi renale di 1,25 diidrossivitamina D, che a sua volta aumenta l'assorbimento intestinale di calcio e l'azione del PTH sull'osso. Gli elevati livelli di calcio e la vitamina D sopprimono la secrezione di PTH mantenendo l'equilibrio del calcio.

A seconda della gravità dello stress e del fatto che sia acuto o cronico, vengono attivate diverse vie endocrine e di citochine al fine di attivare un'appropriata risposta fisiologica. Negli stress acuti, quali traumi e shock, il sistema nervoso simpatico viene attivato con conseguente rilascio delle catecolamine. In questo modo aumenta la gittata cardiaca e la risposta dell'apparato muscoloscheletrico. Le catecolamine aumentano anche la pressione arteriosa media e stimolano la produzione di glucosio. Le vie attivate dallo stress convergono sull'ipotalamo stimolando alcuni ormoni quali la vasopressina e il fattore od ormone di rilascio della corticotropina (*corticotropin releasing hormone*, CRH). Questi ormoni, oltre alle citochine (fattore di necrosi α, IL-2, IL-6), stimolano la secrezione di ACTH e GH. L'ACTH stimola a sua volta la corticale del surrene con aumento della secrezione di cortisolo che contribuisce a sostenere la pressione arteriosa e riduce la risposta infiammatoria. La vasopressina, infine, preserva l'acqua libera.

RIPRODUZIONE

Le fasi della riproduzione sono: 1) la determinazione del sesso durante la vita fetale (vedi Cap. 343); 2) la maturazione sessuale durante la pubertà (vedi Capp. 340 e 341); 3) il concepimento, l'allattamento e l'allevamento dei bambini (vedi Cap. 341); 4) la cessazione della capacità riproduttiva dopo la menopausa (vedi Cap. 342). In ciascuna di queste fasi intervengono molteplici ormoni in modo integrato, fenomeno questo ben illustrato dalle modificazioni ormonali dinamiche che si osservano in ogni singolo giorno nel corso del ciclo mestruale. Nella fase follicolare precoce la secrezione pulsatile di LH e FSH stimola la progressiva maturazione del follicolo ovarico. Ne consegue il progressivo incremento dei livelli di estrogeni e progesterone, con aumento della sensibilità ipofisaria al GnRH. Tale aumentata sensibilità, associata a un'accelerata secrezione di GnRH, porta al picco di LH e alla rottura del follicolo maturo. L'inibina, una proteina prodotta dalle cellule della granulosa, aumenta la crescita follicolare e agisce a livello ipofisario inibendo selettivamente la secrezione di FSH ma non di LH. Fattori di crescita, come l'EGF e l'IGF-I, modulano la risposta follicolare alle gonadotropine. Il fattore di crescita dell'endotelio vascolare e le prostaglandine svolgono un ruolo importante nella vascolarizzazione e nella rottura del follicolo.

Nel corso della gravidanza l'aumentata produzione di prolattina prepara, in combinazione con gli steroidi di origine placentare, le mammelle alla lattazione. Gli estrogeni inducono la produzione di recettori del progesterone con aumento della risposta a tale ormone. Infine, oltre a questi e ad altri ormoni coinvolti nella lattazione, il sistema nervoso centrale e l'ossitocina mediano la risposta allo stimolo della suzione e la secrezione di latte.

SISTEMI DI REGOLAZIONE ORMONALE A FEEDBACK

Il *feedback positivo* e il *feedback negativo* rappresentano una caratteristica fondamentale dei sistemi endocrini. Il feedback negativo controlla i principali assi ipotalamo-ipofisi-ormone consentendo il mantenimento delle concentrazioni ormonali entro limiti relativamente ristretti (vedi Cap. 333). Tra gli esempi di feedback negativo vanno ricordati i seguenti: 1) azione degli ormoni tiroidei sull'asse TRH-TSH; 2) azione del cortisolo sull'asse CRH-ACTH; 3) azione degli steroidi gonadici sull'asse GnRH-LH/FSH; 4) azione dell'IGF-I sull'asse GHRH-GH (Fig. 332-3). Questi circuiti regolatori prevedono componenti inibitorie (quali la T_3 e la T_4) e componenti stimolatorie (come il TRH e il TSH) che contribuiscono al controllo dei livelli ormonali. Una piccola riduzione dei livelli circolanti degli ormoni tiroidei induce il rapido aumento delle concentrazioni di TRH e TSH, con stimolazione della tiroidea e aumento della sintesi degli ormoni tiroidei. Quando i livelli circolanti degli ormoni tiroidei si normalizzano, contribuiscono alla soppressione del TRH e del TSH determinando di fatto una nuova condizione di equilibrio. Il meccanismo di feedback interessa anche sistemi che non coinvolgono l'ipofisi. È questo il caso dell'azione del calcio sulla secrezione di PTH, della glicemia sui livelli sierici di insulina e della leptina a livello ipotalamico. La conoscenza di questi meccanismi di regolazione fornisce importanti informazioni sui principi su cui si basano i test endocrini (vedi oltre).

Oltre al feedback negativo, è descritto un feedback positivo come quello esercitato dagli estrogeni sulla secrezione di LH alla metà del ciclo mestruale. Mentre l'esposizione cronica a bassi livelli di estrogeni ha un effetto di inibizione, il progressivo aumento degli estrogeni induce la stimolazione della secrezione di LH. Questo effetto, che rappresenta un chiaro esempio di ritmo endocrino (vedi oltre), coinvolge il centro preposto al controllo della secrezione pulsatile di GnRH. Va inoltre ricordato come le cellule gonadotrope siano più sensibili al GnRH per effetto degli estrogeni, con un'amplificazione di 10-20 volte della risposta dell'LH.

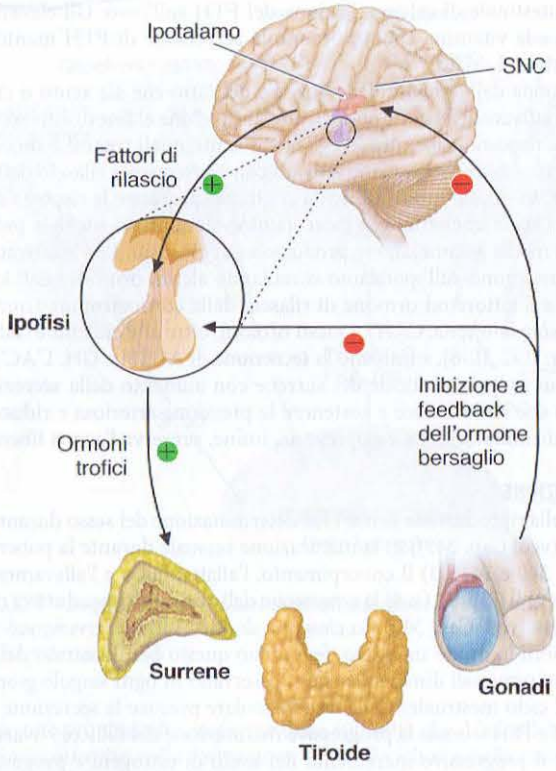


FIGURA 332-3 Regolazione a feedback degli assi endocrini. SNC, sistema nervoso centrale.

CONTROLLO PARACRINO E AUTOCRINO

Gli esempi di feedback sopra descritti coinvolgono vie endocrine classiche in cui l'ormone viene secreto da una ghiandola per poi agire su ghiandole bersaglio a distanza. Tuttavia, ai sistemi di regolazione locale, che spesso coinvolgono fattori di crescita, viene riconosciuto un ruolo sempre più importante. Per *regolazione paracrina* si intende l'effetto che una sostanza esercita sulla cellula adiacente a quella che lo ha prodotto nel contesto dello stesso tessuto. La somatostatina, secreta dalle cellule δ del pancreas, è in grado di inibire la secrezione di insulina da parte delle cellule β pancreatiche. La regolazione autocrina prevede l'azione di una sostanza sulla stessa cellula che lo ha prodotto. L'IGF-I agisce su molti dei tessuti che lo producono. Tra questi vi sono i condrociti, l'epitelio mammario e le cellule gonadiche. I controlli paracrini e autocrini sono difficilmente documentabili poiché le concentrazioni locali dei fattori di crescita non sono facilmente misurabili.

I rapporti anatomici dei sistemi ghiandolari influenzano anch'essi, in maniera notevole, l'esposizione agli ormoni: l'organizzazione delle cellule delle isole pancreatiche favorisce la comunicazione intercellulare; la vascolarizzazione portale ipotalamico-ipofisaria fa sì che l'ipofisi venga esposta a elevate concentrazioni di fattori di rilascio ipotalamici; i tubuli seminiferi testicolari sono esposti a elevati livelli di testosterone prodotto dalle cellule interstiziali di Leydig; il pancreas riceve informazioni sui nurienti da parte del tratto gastrointestinale; il fegato è il bersaglio prossimale dell'insulina grazie al drenaggio portale del pancreas.

RITMI ORMONALI

I meccanismi di feedback si sovrappongono ai ritmi endocrini che consentono l'adattamento dell'individuo all'ambiente. Le modificazioni stagionali, il ciclo notte-giorno, il sonno, i pasti e lo stress rappresentano alcuni degli eventi ambientali che influiscono sui ritmi endocrini. Il *ciclo mestruale* si ripete ogni 28 giorni, il tempo necessario per la maturazione del follicolo e l'ovulazione (vedi Cap. 341). Essenzialmente tutti gli ormoni ipofisari presentano una secrezione legata al sonno e al ritmo circadiano, fornendo un profilo secretorio riproducibile che si ripete ogni 24 ore circa. L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene mostra picchi secretori di ACTH e cortisolo nelle prime ore del mattino con un nadir durante la notte. La conoscenza di questi ritmi è importante per la corretta interpretazione degli esami di laboratorio e per instaurare una terapia adeguata. I pazienti con sindrome di Cushing mostrano livelli notturni di cortisolo elevati rispetto ai soggetti normali (vedi Cap. 336). La cortisolemia del mattino è invece sovrapponibile nei due gruppi, poiché in questo momento della giornata la cortisolemia è normalmente elevata nei soggetti sani. L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è più facilmente sopprimibile quando i glucocorticoidi vengono somministrati la notte, poiché in questo modo si riduce il picco mattutino di ACTH. La conoscenza di questi ritmi consente di instaurare una terapia sostitutiva con glucocorticoidi che più si avvicini alla produzione giornaliera di cortisolo. Si somministreranno quindi dosi maggiori di glucocorticoidi al mattino e dosi più basse il pomeriggio. Le alterazioni del ritmo del sonno possono modificare la regolazione ormonale; per esempio, la privazione di sonno causa una lieve resistenza all'insulina e ipertensione che, almeno a breve termine, risultano reversibili.

La secrezione di altri ormoni segue ritmi più rapidi. Molti ormoni peptidici vengono secreti con picchi che si susseguono a intervalli di poche ore. La secrezione di LH e FSH dipende dalla secrezione pulsatile del GnRH. La secrezione pulsatile del GnRH consente infatti il mantenimento di un'adeguata sensibilità ipofisaria all'azione dell'ormone di rilascio (o liberazione), mentre l'esposizione continua a tale fattore di liberazione induce una desensibilizzazione ipofisaria. Questa caratteristica dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi rappresenta la base per l'utilizzo degli agonisti a lunga durata d'azione del GnRH nel trattamento della pubertà precoce o nella riduzione della testosteronemia nei pazienti con cancro della prostata.

È importante essere consapevoli della natura pulsatile della sintesi e della secrezione ormonale nell'interpretazione dei livelli dei diversi ormoni circolanti. In alcuni casi sono stati identificati marker integrati utili nel superare i problemi legati alle fluttuazioni della secrezione ormonale. Tra questi marker ricordiamo la determinazione della cortisoluria nelle urine delle 24 ore per il cortisolo, l'IGF-I per il GH e l'HbA1c per la valutazione a lungo termine (da settimane a mesi) del controllo glicemico.

Spesso si devono intepretare i dati endocrini nel contesto degli altri ormoni. I livelli di PTH devono essere intepretati alla luce della calcemia. Un'ipercalcemia associata a elevati livelli di PTH è suggestiva di iperparatiroidismo primario. Al contrario, elevati livello di calcio in presenza di PTH soppresso suggeriscono una diagnosi di ipercalcemia da neoplasia maligna o da altre cause. I livelli di TSH dovrebbero essere elevati quando quelli di T_3 e T_4 sono bassi, riflettendo il venir meno del feedback negativo degli ormoni tiroidei sulla secrezione delle cellule tireotrope ipofisarie. Quando ciò non accade, è importante prendere in considerazione altre possibili alterazioni dell'asse, quali l'ipotiroidismo centrale causato da patologie dell'asse ipotalamo-ipofisario.

MECCANISMI PATOGENETICI DELLE MALATTIE ENDOCRINE

Le malattie endocrine possono essere divise in tre gruppi: 1) da eccesso ormonale; 2) da deficit ormonale; 3) da resistenza agli ormoni (**Tab. 332-2**).

CAUSE DI ECCESSO ORMONALE

Le sindromi da eccesso ormonale possono essere causate dalla crescita neoplastica di cellule endocrine, da disturbi autoimmuni, dall'eccessiva somministrazione di ormone. I tumori endocrini benigni quali gli adenomi paratiroidei, ipofisari e surrenali spesso continuano a produrre ormoni, forse perché restano relativamente ben differenziati. Molti tumori endocrini sono caratterizzati da un'alterazione, anche lieve, del set point per la regolazione a feedback. Nella malattia di Cushing l'alterata inibizione a feedback della secrezione di ACTH si associa a una funzione autonoma. Tuttavia, le cellule tumorali non sono del tutto resistenti al feedback, come dimostrato dal fatto che l'ACTH viene soppresso da dosi maggiori di desametasone (test di soppressione con desametasone ad alte dosi) (vedi Cap. 336). Alterazioni simili del set point sono tipiche dell'adenoma paratiroideo e dei noduli tiroidei iperfunzionanti.

Le basi molecolari di alcuni tumori endocrini, quali le sindromi MEN (MEN 1, 2A, 2B), hanno fornito importanti informazioni sui meccanismi della genesi tumorale (vedi Cap. 345). La MEN 1 è principalmente caratterizzata dalla presenza di tumori paratiroidei, pancreatici e ipofisari. La MEN 2 predispone al carcinoma midollare della tiroide, al feocromocitoma e all'iperparatiroidismo. Il gene *MEN1*, localizzato sul cromosoma 11q13, probabilmente codifica per un gene di soppressione tumorale. Analogamente a quanto descritto per il retinoblastoma, i pazienti affetti ereditano una copia mutata del gene *MEN1* e la genesi tumorale ha inizio quando si determina una seconda lesione (*hit*) somatica che porta alla perdita di funzione del gene *MEN1* normale (in seguito a delezioni o a mutazioni puntiformi)

Se nella MEN 1 e nella maggior parte della altre sindromi neoplastiche ereditarie si osserva l'inattivazione di un gene soppressore tumorale, la MEN 2 è invece causata da mutazioni attivanti che interessano un singolo allele. In questi pazienti mutazioni attivanti del proto-oncogene RET (che codifica per un recettore tirosinchinasico) inducono iperplasia delle cellule C nei bambini, che evolve poi nel carcinoma midollare della tiroide. Il chiarimento di questo meccanismo patogenetico ha consentito uno screening genetico precoce per le mutazioni di RET in tutti i soggetti a rischio di MEN 2, rendendo possibile l'identificazione dei pazienti da sottoporre a tiroidectomia profilattica e allo screening biochimico per l'iperparatiroidismo e il feocromocitoma.

TABELLA 332-2 CAUSE DI DISFUNZIONE ENDOCRINA

Tipo di disturbo endocrino	Esempi
Iperfunzione	
Neoplastica	
Benigna	Adenomi ipofisari, iperparatiroidismo, noduli tiroidei o surrenali autonomi, feocromocitoma
Maligna	Cancro del surrene, carcinoma midollare della tiroide, carcinoide
Ectopica	ACTH ectopico, SIADH
Neoplasia endocrina multipla	MEN 1, MEN 2
Autoimmune	Malattia di Graves
Iatrogena	Sindrome di Cushing, ipoglicemia
Infettiva/infiammatoria	Tiroidite subacuta
Mutazioni attivanti il recettore	Recettori dell'LH, del TSH, del Ca^{2+} e del PTH, $G_s\alpha$
Ipofunzione	
Autoimmune	Tiroidite di Hashimoto, diabete mellito di tipo 1, malattia di Addison, insufficienza polighiandolare
Iatrogena	Ipopituitarismo da irradiazione, ipotiroidismo chirurgico
Infettiva/infiammatoria	Insufficienza surrenale, sarcoidosi ipotalamica
Mutazioni dell'ormone	GH, LHB, FSHβ, vasopressina
Difetti enzimatici	Deficit di 21-idrossilasi
Difetti dello sviluppo	Sindrome di Kallmann, sindrome di Turner, fattori di trascrizione
Deficit nutrizionali/vitaminici	Deficit di vitamina D, deficit di iodio
Emorragia/infarto	Sindrome di Sheehan, insufficienza surrenale
Resistenza ormonale	
Mutazioni recettoriali	
Di membrana	GH, vasopressina, LH, FSH, ACTH, GnRH, GHRH, PTH, leptina, Ca^{2+}
Nucleari	AR, TR, VDR, ER, GR, PPAR
Mutazioni delle vie di trasduzione del segnale	Osteodistrofia ereditaria di Albrigth
Post-recettoriali	Diabete mellito di tipo 2, resistenza alla leptina

Nota: AR, recettore degli androgeni; ER, recettore degli estrogeni; GR, recettore dei glucocorticoidi; PPAR, recettore attivato del fattore di proliferazione del perossisoma; SIADH, sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico; TR, recettore degli ormoni tiroidei; VDR, recettore della vitamina D. Per le altre abbreviazioni vedi il testo.

Mutazioni in grado di attivare la trasduzione del segnale intracellulare mediato dai recettori ormonali sono state descritte nei GPCR. Mutazioni attivanti del recettore dell'LH causano, nei soli maschi, una pubertà precoce a trasmissione autosomica dominante. Tale situazione riflette la prematura stimolazione della sintesi di testosterone nelle cellule del Leydig (vedi Cap. 340). Nei GPCR le mutazioni attivanti sono principalmente localizzate nei domini transmembrana e inducono l'accoppiamento con la proteina $G_s\alpha$ anche in assenza del ligando. Di conseguenza, l'adenilato ciclasi è costitutivamente attivata e i livelli di AMP ciclico aumentano come in presenza dell'ormone. Una situazione simile si osserva in presenza di mutazioni attivanti a carico della proteina $G_s\alpha$. Quando tali mutazioni compaiono precocemente nello sviluppo, possono causare la sindrome di McCune-Albright. Quando interessano le sole cellule somatotrope, le mutazioni attivanti della proteina $G_s\alpha$ causano tumori GH-secernenti e acromegalia (vedi Cap. 333).

Nella malattia autoimmune di Graves, l'interazione degli anticorpi con il recettore del TSH mima l'azione dell'ormone tireotropo, con conseguente iperproduzione ormonale (vedi Cap. 335). Analogamente a quanto osservato in presenza di mutazioni attivanti del recettore del TSH, questi autoanticorpi tireostimolanti inducono modificazioni conformazionali recettoriali con conseguente accoppiamento alle proteine G.

CAUSE DI DEFICIT ORMONALE

La maggior parte delle malattie da difetto ormonale può essere attribuita alla distruzione della ghiandola da cause autoimmuni, chirurgiche, infettive, infiammatorie, infartuali, emorragiche o neoplastiche (Tab. 332-2). Le lesioni autoimmuni della ghiandola tiroidea (tiroidite di Hashimoto) e delle cellule β del pancreas (diabete mellito tipo 1) sono le principali cause di malattia endocrina. Deficit ormonali possono essere causati anche da mutazioni a carico di ormoni, recettori ormonali, fattori di trascrizione, enzimi e canali.

RESISTENZA AGLI ORMONI

La maggior parte delle gravi sindromi da resistenza ormonale è causata da difetti dei recettori di membrana, dei recettori nucleari o delle vie di trasduzione del segnale ormonale. Queste malattie sono caratterizzate da deficitaria azione ormonale, nonostante la presenza di elevati livelli ormonali circolanti. Nella resistenza completa agli androgeni le mutazioni del recettore degli androgeni portano alla nascita di soggetti geneticamente maschi (XY), caratterizzati però da un fenotipo femminile, nonostante siano presenti elevati livelli plasmatici di LH e testosterone (vedi Cap. 343). Oltre a queste rare malattie, tra le forme più comuni di resistenza ormonale acquisita vanno ricordate e la resistenza insulinica nel diabete di tipo 2, la resistenza alla leptina nell'obesità e la resistenza al GH negli stati catabolici. La patogenesi di una resistenza funzionale coinvolge la *down-regulation* recettoriale e la desensibilizzazione delle vie di trasduzione del segnale intracellulare. Va infine ricordato come le forme funzionali di resistenza ormonale siano in genere reversibili.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Malattie endocrine

Poiché l'endocrinologia riguarda numerosi sistemi fisiologici, non esistono un esame obiettivo standard e un'anamnesi propriamente endocrinologica. La maggior parte delle ghiandole è relativamente inaccessibile; pertanto l'esame obiettivo si focalizza sull'identificazione delle manifestazioni da eccesso o da difetto ormonale e sull'esame diretto delle ghiandole palpabili (quali la tiroide e le gonadi). È quindi importante valutare i pazienti nel contesto dei sintomi di presentazione, dell'esame dei diversi sistemi e apparati, dell'anamnesi familiare e sociale e della possibile esposizione a farmaci in grado di interferire con il sistema endocrino. L'identificazione di segni e sintomi, anche sfumati, suggestivi di una malattia endocrina richiede una particolare abilità clinica. Nel caso della sindrome di Cushing il paziente può presentare, oltre ai segni caratteristici della malattia (quali strie rubre, redistribuzione centrale dell'adipe e debolezza della muscolatura prossimale), anche manifestazioni cliniche comuni alla popolazione generale quali obesità, ipertensione, intolleranza ai carboidrati e pletora. L'esordio insidioso dell'ipotiroidismo, con rallentamento mentale, astenia, secchezza della cute e altri segni e sintomi, può essere difficile da differenziare da sintomi simili e aspecifici osservabili nella popolazione generale. Una valutazione clinica basata sulla conoscenza della prevalenza e della fisiopatologia della malattia è di importanza fondamentale nel decidere quando sia opportuno approfondire dal punto di vista diagnostico l'importanza di questi disturbi. Gli esami di laboratorio rivestono un ruolo essenziale, dal momento che consentono una valutazione quantitativa e dinamica dei livelli ormonali. Nella diagnosi delle malattie endocrine vengono anche utilizzate tecniche di diagnostica per immagini come la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM), l'ecografia e la scintigrafia tiroidea. Tali indagini diagnostiche vanno tuttavia utilizzate solo dopo che sia stata identificata un'anomalia endocrina sulla base degli esami di laboratorio.

MISURAZIONE DEGLI ORMONI E TEST ENDOCRINI I dosaggi radioimmunologici rappresentano un importantissimo strumento diagnostico in campo endocrinologico in quanto consentono una determinazione sensibile, specifica e quantitativa dei livelli ormonali e delle loro modificazioni dinamiche. I dosaggi radioimmunometrici utilizzano anticorpi specifici diretti contro i diversi ormoni. Per molti ormoni peptidici, questi saggi utilizzano attualmente due anticorpi diversi al fine di aumentare la sensibilità e la specificità del dosaggio. Sono note numerose varianti di questi test; in genere si utilizza un anticorpo per catturare l'antigene (ormone) e immobilizzarlo e un secondo anticorpo, marcato con una molecola chemioluminescente (ICMA) o radioattiva (IRMA), per la sua identificazione. Questi dosaggi sono sufficientemente sensibili per identificare concentrazioni plasmatiche dell'ormone in un range compreso tra il pico- e il nanomolare. Sono inoltre in grado di distinguere l'ormone da proteine con caratteristiche simili (per es., il PTH dal PTHrP). La misurazione di alcuni ormoni si basa su altre tecniche quali la spettroscopia di massa, la cromatografia e metodi enzimatici. Oggigiorno si utilizzano raramente dosaggi biologici.

La maggior parte dei dosaggi ormonali viene eseguita su siero o su plasma. Sono tuttavia ancora utili le determinazioni ormonali nelle urine, soprattutto in alcune condizioni morbose. La raccolta delle urine delle 24 ore consente una valutazione integrata della produzione di un ormone o di suoi metaboliti, molti dei quali variano nel corso della giornata. È importante che la raccolta delle urine delle 24 ore sia eseguita correttamente. La contemporanea misurazione della creatinina rappresenta un controllo interno in grado di confermare l'adeguatezza della

raccolta e può essere utilizzato per normalizzare alcuni dosaggi ormonali. Il dosaggio del cortisolo libero nelle urine delle 24 ore riflette la quantità di cortisolo libero circolante e fornisce un ragionevole indice della disponibilità biologica dell'ormone. Le determinazioni urinarie sono utilizzate per la valutazione dei 17-chetosteroidi, dell'acido vanillilmandelico (VMA), della metanefrina, delle catecolamine, dell'acido 5-idrossindoloacetico (5-HIAA) e del calcio.

Le misurazioni quantitative degli ormoni circolanti hanno valore solo se interpretate alla luce del contesto clinico. Il range di normalità della maggior parte degli ormoni è relativamente ampio (spesso con variazioni comprese tra le due e le dieci volte). I range di normalità sono anche, nel caso di alcuni ormoni, età- e sesso-dipendenti. Si deve sempre ricordare la natura pulsatile di alcuni ormoni e tenere in considerazione la possibile presenza di fattori che possono influenzare la secrezione ormonale (quali il sonno, i pasti, i farmaci). Per esempio, la cortisolemia aumenta di cinque volte tra la mezzanotte e l'alba e i livelli degli ormoni riproduttivi variano durante il ciclo mestruale.

Nel caso di molti sistemi endocrini, numerose informazioni possono essere desunte dalla determinazione basale dei livelli ormonali circolanti, soprattutto quando siano stati valutati contemporaneamente più ormoni appartenenti a un singolo asse endocrino. Per esempio, il riscontro di bassi livelli di testosterone e di livelli aumentati di LH suggerisce la presenza di un disturbo primitivamente gonadico, mentre va sospettata un'alterazione ipotalamico-ipofisaria quando sia il testosterone sia l'LH sono bassi. Poiché il TSH è un indicatore sensibile della funzione tiroidea, il suo dosaggio viene in genere considerato come l'esame di prima linea nella diagnosi dei disturbi della tiroide. La presenza di elevati livelli di TSH è in genere la conseguenza di un ipotiroidismo primario, mentre bassi livelli di TSH sono per lo più considerati un indice di tireotossicosi. Queste diagnosi possono essere confermate dosando i livelli circolanti della tiroxina libera. La presenza di ipercalcemia e di elevati livelli di PTH suggerisce la diagnosi di iperparatiroidismo primario, mentre un'ipercalcemia con PTH soppresso è indicativa di neoplasia maligna o malattia granulomatosa. L'ipercortisolemia (o la presenza di elevati livelli di cortisolo libero urinario) con ACTH soppresso viene osservata nei pazienti con adenoma surrenalico iperfunzionante.

Non è tuttavia infrequente che nelle endocrinopatie i livelli ormonali basali possano essere sovrapponibili a quelli dei soggetti normali. In questi casi sono utili i cosiddetti test dinamici che si basano sui principi della regolazione a feedback e le cui risposte possono essere valutate sulla base delle vie che governano i diversi assi endocrini. I *test di soppressione* vengono utilizzati nei pazienti in cui si sospetti una iperfunzione endocrina. Un esempio è rappresentato dal test di soppressione con desametasone utilizzato nel sospetto di sindrome di Cushing (vedi Capp. 333 e 336). I *test di stimolazione* vengono invece utilizzati per lo studio dei pazienti con sospetto deficit ormonale. Il test di stimolazione con ACTH viene utilizzato per studiare la risposta dei surreni nei pazienti in cui si sospetti un'insufficienza surrenalica. Altri test di stimolo utilizzano fattori di liberazione ipotalamici quali il TRH, il GnRH, il GHRH e il CRH al fine di valutare la riserva ipofisaria (vedi Cap. 318). L'ipoglicemia insulinica stimola la risposta dell'ACTH e del GH. Sono attualmente poco utilizzati i test di stimolo basati sulla riduzione o sull'inibizione di ormoni endogeni. Tra questi test vi sono il test di inibizione della sintesi del cortisolo con metopirone* (metirapone) e quello di inibizione del feedback degli estrogeni con clomifene.

SCREENING E VALUTAZIONE DELLE PATOLOGIE ENDOCRINE PIÙ COMUNI Molte endocrinopatie sono prevalenti nell'età adulta (**Tab. 332-3**) e possono essere diagnosticate e trattate dai medici generali o da specialisti in medicina interna. L'elevata incidenza e le importanti conseguenze di alcune malattie endocrine giustificano una particolare attenzione nell'identificazione delle specifiche manifestazioni cliniche nel corso dell'esame obiettivo di routine. Lo screening di laboratorio è invece da riservare alla popolazione ad alto rischio per particolari patologie.

* Il test con metopirone è ormai desueto. In Italia il prodotto è fuori commercio. [*N.d.C.*]

TABELLA 332-3 ESEMPI DELLE PIÙ FREQUENTI MALATTIE ENDOCRINE DELL'ADULTO

Malattia	Prevalenza approssimativa negli adulti[a]	Raccomandazioni per lo screening e gli esami[b]	Capitolo/i
Obesità	31% BMI >30 65% BMI>25	Calcolare il BMI Misurare la circonferenza dei fianchi Escludere cause secondarie Considerare le complicanze	75
Diabete mellito di tipo 2	>7%	Controllare ogni 3 anni o più frequentemente nei gruppi ad alto rischio: glicemia a digiuno (FPG) >126 mg/dl; glicemia random >200 mg/dl Presenza di livelli elevati di HbA1c Considerare le complicanze	338
Iperlipidemia	20-25%	Controllo della colesterolemia almeno ogni 5 anni; più frequentemente nei gruppi ad alto rischio Studio delle lipoproteine (LDL, HDL) in presenza di colesterolo elevato, MC, diabete Considerare possibili cause secondarie	350
Ipotiroidismo	5-10%, donne 0,5-2%, uomini	TSH; confermare con T_4 libera Sottoporre a screening le donne dopo i 35 anni e successivamente ogni 5 anni	335
Malattia di Graves	1-3% donne 0,1%, uomini	TSH; T_4 libera	335
Noduli e neoplasie tiroidee	5% palpabili >25% con ecografia	Esame obiettivo della tiroide Ecografia, agoaspirato	335
Osteoporosi	5-10%, donne 2-4%, uomini	Misurazione della densità minerale ossea nelle donne di età superiore a 65 anni o nelle donne in postmenopausa e negli uomini a rischio Escludere cause secondarie	348
Iperparatiroidismo	0,1-0,5%, donne > uomini	Calcemia PTH, se vi è ipercalcemia Identificare condizioni di comorbilità	347
Infertilità	10%, coppie	Studiare i membri della coppia Esame dello sperma nel maschio Valutazione dei cicli ovulatori nella donna Test specifici se necessario	340, 341
Sindrome dell'ovaio policistico	5-10%, donne	Testosterone libero, DHEAS Considerare possibili comorbilità	341
Irsutismo	5-10%	Testosterone libero, DHEAS Escludere cause secondarie Ulteriori test quando indicato	50
Menopausa	Età mediana 51 anni	FSH	342
Iperprolattinemia	15% nelle donne con amenorrea o galattorrea	Prolattinemia RM (se non farmacologica)	333
Disfunzione erettile	20-30%	Accurata raccolta dell'anamnesi, PRL, testosterone Considerare possibili cause secondarie (diabete)	49

(*Segue*)

TABELLA 332-3 ESEMPI DELLE PIÙ FREQUENTI MALATTIE ENDOCRINE DELL'ADULTO (CONTINUA)

Malattia	Prevalenza approssimativa negli adulti[a]	Raccomandazioni per lo screening e gli esami[b]	Capitolo/i
Ginecomastia	Comune negli uomini anziani	Spesso non sono necessari esami Considerare la sindrome di Klinefelter Considerare l'assunzione di farmaci, epatopatie, ipogonadismo	340
Sindrome di Klinefelter	0,2%, uomini	Cariotipo Testosterone	343
Sindrome di Turner	0,03%, donne	Cariotipo Considerare possibili comorbilità	343

[a] La prevalenza della maggior parte delle malattie varia in rapporto ai gruppi etnici e con l'età. Dati basati principalmente sulla popolazione degli Stati Uniti.
[b] Vedi i capitoli specifici per ulteriori dettagli sulla diagnosi e il trattamento. Una valutazione precoce è indicata nei pazienti con segni e sintomi della malattia e nei gruppi a rischio.
Nota: BMI, indice di massa corporea; DHEAS, deidroepiandrosterone; HDL, lipoproteine ad alta densità; LDL, lipoproteine a bassa densità; MC, malattia coronarica; RM, risonanza magnetica. Per le altre abbreviazioni vedi il testo.

BIBLIOGRAFIA

DeGroot LJ, Jameson JL (eds): *Endocrinology*, 5th ed. Philadelphia, Elsevier, 2006

Hammes A et al: Role of endocytosis in cellular uptake of sex steroids. Cell 122:751, 2005

Leo CP et al: Hormonal genomics. Endocr Rev 23:369, 2002

Marx SJ, Simonds WF: Hereditary hormone excess: Genes, molecular pathways, and syndromes. Endocr Rev 26:615, 2005

Smith CL et al: Coregulator function: A key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. Endocr Rev 25:45, 2004

Weinstein LS et al: Minireview: GNAS: Normal and abnormal functions. Endocrinology 145:5459, 2004

333 Malattie dell'ipofisi anteriore e dell'ipotalamo

Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

L'ipofisi anteriore viene spesso denominata "ghiandola coordinatrice" dal momento che, insieme all'ipotalamo, controlla le complesse funzioni regolatrici di numerose altre ghiandole endocrine. L'ipofisi anteriore produce sei ormoni principali: 1) la prolattina (PRL); 2) l'ormone della crescita (GH); 3) l'ormone adrenocorticotropo o corticotropina (ACTH); 4) l'ormone luteinizzante (LH); 5) l'ormone follicolostimolante (FSH); 6) l'ormone tireostimolante (TSH) (Tab. 333-1). Gli ormoni ipofisari vengono secreti in maniera pulsatile e tale secrezione viene stimolata da parte di una serie di fattori rilasciati dall'ipotalamo. Ognuno di questi ormoni evoca poi risposte specifiche in diversi tessuti bersaglio periferici. I prodotti ormonali di questi organi periferici esercitano infine, a loro volta, un feedback sia a livello ipotalamico che ipofisario, al fine di modulare la funzione ipofisaria stessa (Fig. 333-1). I tumori ipofisari possono essere causa di caratteristiche sindromi da eccesso ormonale. Diversi deficit ormonali possono invece svilupparsi come sindromi genetiche o acquisite. Fortunatamente esistono cure per le varie sindromi da eccesso o da deficit di ormoni ipofisari. Tutte queste diagnosi sono però spesso difficili e questo sottolinea l'importanza di riconoscere manifestazioni cliniche anche sottili e di richiedere, quando necessario, i test diagnostici di laboratorio corretti. **Per la discussione delle malattie dell'ipofisi posteriore, o neuroipofisi, si rimanda al capitolo 334.**

ANATOMIA E SVILUPPO DELL'IPOFISI

ANATOMIA

La ghiandola ipofisaria pesa circa 600 mg ed è localizzata all'interno della sella turcica, ventralmente al diaframma sellare; è composta da due lobi, anteriore e posteriore, distinti anatomicamente e funzionalmente. La sella è contigua a diverse strutture vascolari e neurologiche, compresi i seni cavernosi, i nervi cranici e il chiasma ottico. Quindi processi espansivi patologici intrasellari possono essere causa di importanti effetti massa, oltre che di alterazioni endocrine.

Le cellule nervose ipotalamiche sintetizzano specifici fattori di rilascio e di inibizione; questi ormoni vengono secreti direttamente nel sistema vascolare portale del peduncolo ipofisario. L'apporto arterioso della ghiandola ipofisaria deriva dalle arterie ipofisarie superiore e inferiore (Fig. 333-2). Il plesso portale ipotalamico-ipofisario rappresenta la principale fonte di sangue per l'ipofisi anteriore, permettendo il trasporto dei peptidi ipotala-

TABELLA 333-1 ESPRESSIONE E REGOLAZIONE DEGLI ORMONI DELL'IPOFISI ANTERIORE

Cellula	Corticotropa	Somatotropa	Lattotropa	Tireotropa	Gonadotropa
Fattori di trascrizione tessuto-specifici	T-Pit	Prop-1, Pit-1	Prop-1, Pit-1	Prop-1, Pit-1, TEF	SF-1, DAX-1
Epoca fetale di comparsa	6 settimane	8 settimane	12 settimane	12 settimane	12 settimane
Ormone	POMC	GH	PRL	TSH	FSH LH
Locus cromosomico	2p	17q	6	α-6q, β-1p	β-11p, β-19q
Proteina	Polipeptide	Polipeptide	Polipeptide	Glicoproteina α, subunità β	Glicoproteina α, subunità β
Aminoacidi	266 (ACTH:1-39)	191	199	211	210, 204
Fattori stimolanti	CRH, AVP, citochine Gp-130	GHRH, ghrelina	Estrogeni, TRH, VIP	TRH	GnRH, activine, estrogeni
Fattori inibenti	Glucocorticoidi	Somatostatina, IGF-1	Dopamina	T_3,T_4, dopamina, somatostatina, glucocorticoidi	Steroidi sessuali, inibina
Ghiandola bersaglio	Surrene	Fegato, altri tessuti	Mammella, altri tessuti	Tiroide	Ovaio, testicolo
Effetti trofici	Produzione di steroidi	Produzione di IGF-1, stimolo alla crescita, insulino-antagonismo	Produzione di latte	Sintesi e secrezione di T_4	Produzione di steroidi sessuali, crescita follicolare, maturazione cellule germinali
Range normale	ACTH, 4-22 pg/l	<0,5 μg/l[a]	M <15; F <20 μg/l	0,3-4 mU/l	M, 5-20 UI/l, F (basale), 5-20 UI/l

[a] Secrezione di ormone nelle 24 ore.
Nota: M, maschio; F, femmina. Per le altre abbreviazioni vedi il testo.
Fonte: I Shimon, S Melmed, in P Conn, S Melmed (eds), *Endocrinology: Basic and Clinical Principles*. Totowa, NJ, Humana, 2005; con modifiche.

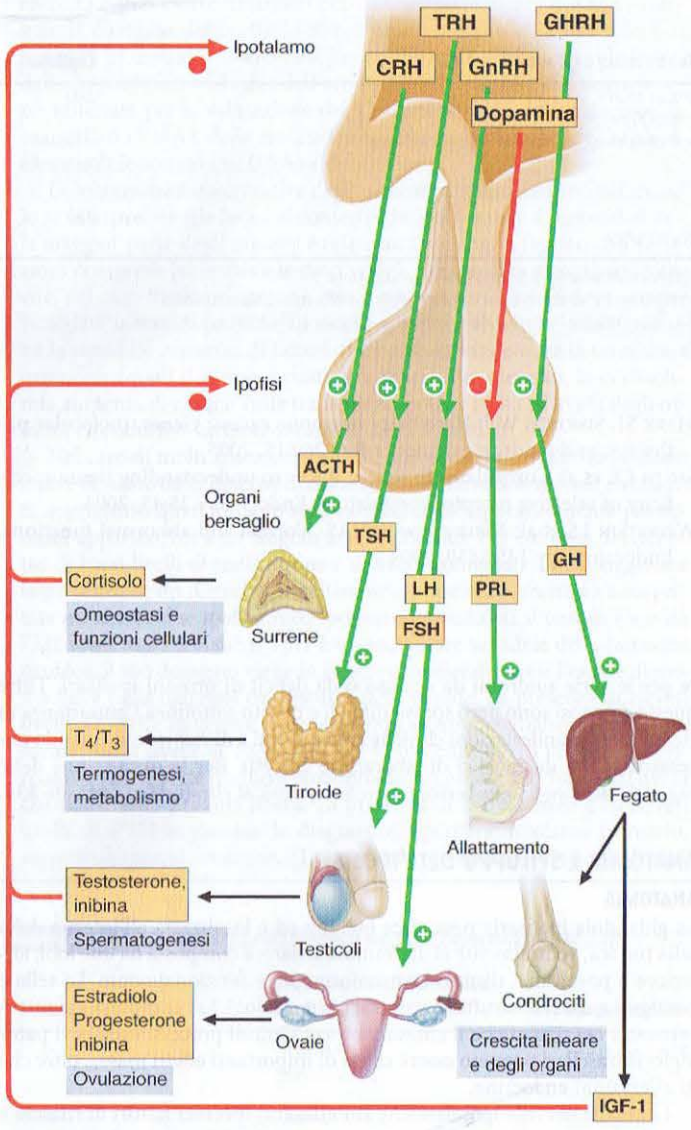


FIGURA 333-1 Rappresentazione schematica degli assi ipofisari. I peptidi ipotalamici regolano la secrezione degli ormoni dell'ipofisi anteriore che, a loro volta, stimolano la secrezione nelle ghiandole bersaglio. Il feedback operato dagli ormoni periferici regola la produzione ormonale da parte dell'ipotalamo e dell'ipofisi. Per le abbreviazioni vedi il testo.

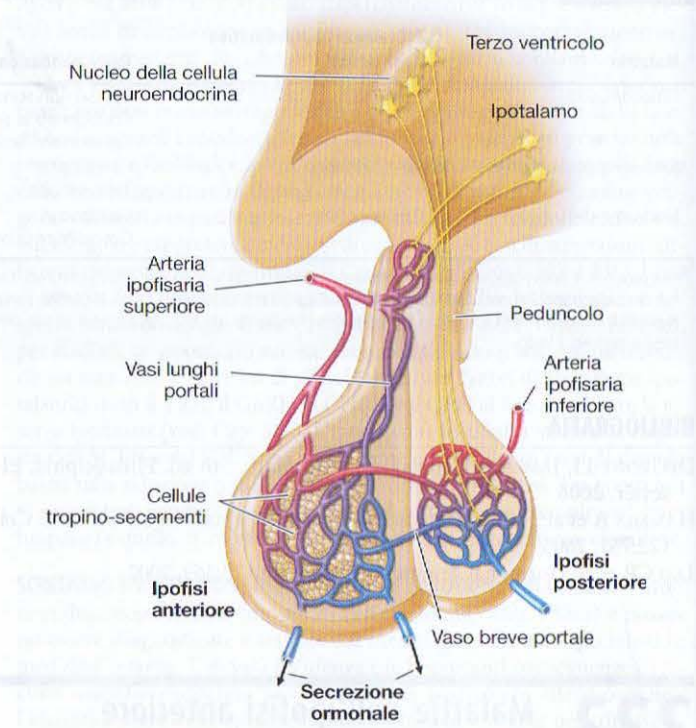


FIGURA 333-2 Schema della vascolarizzazione ipotalamo-ipofisaria. I nuclei ipotalamici producono ormoni che attraversano il sistema portale e agiscono sulle cellule ipofisarie regolandone la secrezione ormonale. Gli ormoni dell'ipofisi posteriore sono prodotti direttamente da neuroni.

mici senza che subiscano una significativa diluizione a livello sistemico; di conseguenza, le cellule ipofisarie sono esposte a marcati picchi secretivi di fattori di rilascio provenienti dall'ipotalamo e l'ipofisi, a sua volta, rilascia i propri ormoni in modo pulsatile (Fig. 333-3).

L'ipofisi posteriore è irrorata dalle arterie ipofisarie inferiori. Contrariamente all'ipofisi anteriore, il lobo posteriore è direttamente innervato dai neuroni ipotalamici (tratti nervosi sovraotticoipofisario e tuberoipofisario) attraverso il peduncolo ipofisario (vedi Cap. 334). Ne deriva che la secrezione di vasopressina (ormone antidiuretico, ADH) e di ossitocina da parte dell'ipofisi posteriore risulta essere particolarmente sensibile ai danni neurologici causati da lesioni che interessano il peduncolo ipofisario o l'ipotalamo.

SVILUPPO

La differenziazione embrionale e la maturazione dell'ipofisi anteriore sono state chiarite nei dettagli. Lo sviluppo dell'ipofisi dalla tasca di Rathke coinvolge una complessa interazione tra fattori di trascrizione linea-specifici, espressi nelle cellule staminali pluripotenti, e variazioni nell'espressione di fattori di crescita prodotti a livello locale (Fig. 333-1). Il fattore di trascrizione Pit-1 determina l'espressione cellulo-specifica di GH, PRL e TSH nelle cellule somatotrope, lattotrope e tireotrope, rispettivamente. L'espressione di alti livelli di recettori per gli estrogeni nelle cellule che contengono Pit-1 favorisce l'espressione della PRL, mentre il fattore tireotropo embrionario (TEF) induce l'espressione del TSH. Pit-1 si lega a sequenze geniche regolatrici di GH, PRL e TSH, come pure a siti di riconoscimento sul suo stesso promotore, innescando così un meccanismo che mantiene selettivamente la stabilità fenotipica ipofisaria. Il fattore di trascrizione Prop-1 promuove lo sviluppo delle linee cellulari Pit-1-specifiche, oltre che delle cellule gonadotrope. Lo sviluppo delle cellule gonadotrope viene poi ulteriormente definito dell'espressione cellulo-specifica di alcuni recettori nucleari, quali il fattore steroidogenico SF-1 e DAX-1. La differenziazione delle cellule corticotrope, che esprimono il gene per la pro-opiomelanocortina (POMC), richiede la presenza del fattore di trascrizione T-Pit. Anomalie di sviluppo della ghiandola ipofisaria causate da mutazioni dei geni che codificano per Pit-1, Prop-1, SF-1, DAX-1 e T-Pit conducono a una serie di deficit ormonali rari, selettivi o combinati.

DEFICIT IPOTALAMICI E DELL'IPOFISI ANTERIORE

L'ipopituitarismo deriva da un'insufficiente produzione di uno o più ormoni secreti dall'ipofisi anteriore. Una funzione ipofisaria ridotta può essere dovuta a patologie ereditarie, ma più comunemente è un disturbo acquisito che riflette l'effetto massa di tumori sellari o la conseguenza di processi infiammatori o danni vascolari. Questi processi possono anche compromettere la sintesi o la secrezione dei peptici ipotalamici, con conseguente deficit ipofisario (Tab. 333-2).

IPOPITUITARISMO DA CAUSE GENETICHE E DA ANOMALIE DI SVILUPPO

Displasia ipofisaria La displasia ipofisaria può determinare uno sviluppo della ghiandola ipofisaria di tipo aplastico, ipoplastico o ectopico. Dato che

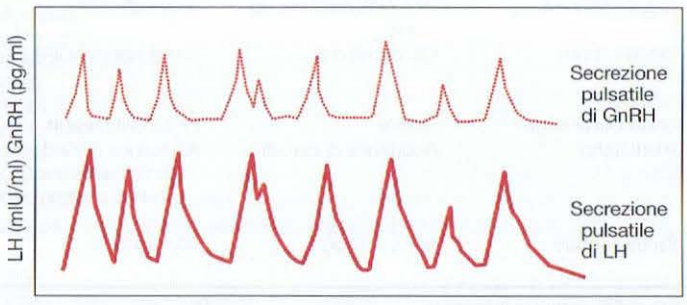


FIGURA 333-3 Secrezione pulsatile di GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) ipotalamico, che induce la secrezione, anch'essa pulsatile, di ormone luteinizzante (LH).

TABELLA 333-2 EZIOLOGIA DELL'IPOPITUITARISMO[a]

Difetti di sviluppo e struttura
Deficit di fattori di trascrizione
Displasia/aplasia ipofisaria
Tumori congeniti del sistema nervoso centrale, encefalocele
Sella vuota primitiva
Difetti ipotalamici congeniti (displasia setto-ottica, sindrome di Prader-Willi, sindrome di Laurence-Moon-Biedl, sindrome di Kallmann)
Traumi
Resezione chirurgica
Danni da irradiazione
Traumi cranici
Neoplasie
Adenomi ipofisari
Masse parasellari (meningioma, germinoma, ependinoma, glioma)
Cisti della tasca di Rathke
Craniofaringioma
Amartoma ipotalamico, gangliocitoma
Metastasi ipofisarie (carcinoma della mammella, del polmone, del colon)
Linfomi e leucemie
Meningiomi
Cause infiltrative/infiammatorie
Ipofisite linfocitaria
Emocromatosi
Sarcoidosi
Istiocitosi X
Ipofisite granulomatosa
Cause vascolari
Apoplessia ipofisaria
Associate alla gravidanza (infarto con diabete insipido; necrosi post-partum)
Malattia a cellule falciformi
Arteriti
Infezioni
Fungine (istoplasmosi)
Parassitarie (toxoplasmosi)
Tubercolosi
Pneumocystis carinii

[a] I deficit delle tropine ipofisarie conseguenti a compressione o distruzione della ghiandola generalmente si manifestano in ordine sequenziale: GH > FSH > LH > TSH > ACTH. Durante l'infanzia la prima manifestazione clinica è il ritardo di crescita, mentre nell'adulto è l'ipogonadismo.

lo sviluppo dell'ipofisi richiede la migrazione di cellule lungo la linea mediana dalla tasca nasofaringea di Rathke, tutte le anomalie craniofacciali di questa zona possono essere associate a displasia ipofisaria. Deficit ipofisari acquisiti nel neonato possono inoltre essere la conseguenza di traumi alla nascita quali un'emorragia cranica, l'asfissia e il parto podalico.

DISPLASIA SETTO-OTTICA Disfunzioni ipotalamiche e ipopituitarismo possono derivare da disgenesie del setto pellucido o del corpo calloso. I bambini affetti da questo disturbo sono portatori di mutazioni a carico del gene *HESX-1*, coinvolto nello sviluppo precoce del proencefalo ventrale. Questi bambini sviluppano combinazioni variabili di palatoschisi, sindattilia, deformità del padiglione auricolare, ipertelorismo, atrofia ottica, micropene e anosmia. La compromissione ipofisaria porta invece a diabete insipido, a deficit di GH con bassa statura e, più raramente, a deficit di TSH.

Mutazioni di fattori tessuto-specifici Numerosi fattori di trascrizione ipofisi-specifici, quali Pit-1 e Prop-1, svolgono un ruolo critico nel determinare lo sviluppo e la funzione delle linee cellulari ipofisi-specifiche. Mutazioni autosomiche dominanti o recessive del gene che codifica per Pit-1 causano deficit combinati di GH, PRL e TSH. I pazienti portatori di tali mutazioni si presentano clinicamente con deficit di crescita e diversi gradi di ipotiroidismo. La ghiandola ipofisaria può inoltre apparire ipoplasica alla risonanza magnetica (RM).

Prop-1 è espresso durante lo sviluppo ipofisario precoce e sembra essere necessario per la funzionalità di Pit-1. Mutazioni sporadiche o familiari di *PROP* causano quindi deficit combinati di GH, PRL, TSH e gonadotropine, in presenza di una secrezione conservata di ACTH. Più dell'80% di questi pazienti presenta ritardo di crescita; nell'età adulta tutti sviluppano deficit di TSH e gonadotropine, e una piccola parte sviluppa più tardi deficit di ACTH. A causa del deficit di gonadotropine, questi pazienti non vanno incontro a uno spontaneo sviluppo puberale. In alcuni casi l'ipofisi è aumentata di volume. Mutazioni di *TPIT* determinano deficit di ACTH associato a ipocortisolismo.

Disfunzioni dello sviluppo ipotalamico • ***SINDROME DI KALLMANN*** Questa sindrome è dovuta a un deficit di sintesi di GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) ipotalmico ed è associata ad anosmia dovuta ad agenesia o ipoplasia dei bulbi olfattivi (vedi Cap. 340). La sindrome si può inoltre associare a cecità per i colori, atrofia ottica, sordità neurologica, palatoschisi, anomalie renali, criptorchidismo e anomalie neurologiche quali i tipici movimenti speculari. Mutazioni inattivanti il gene *KAL*, che mappa sul cromosoma Xp22.3, impediscono la migrazione dei neuroni che producono GnRH dal placode olfattorio all'ipotalamo durante l'embriogenesi. Altre anomalie genetiche, oltre a quelle che coinvolgono il gene *KAL*, possono essere causa di deficit isolato di GnRH, dal momento che sono state descritte forme di sindrome di Kallmann a trasmissione autosomica dominante (*FGFR1*) e recessiva (*GPR54*). Il deficit di GnRH impedisce lo sviluppo puberale. I maschi si presentano con pubertà ritardata e marcati segni di ipogonadismo, incluso il micropene, che probabilmente sono dovuti al deficit di testosterone durante l'infanzia. Le femmine presentano amenorrea primaria e mancato sviluppo dei caratteri sessuali secondari.

La sindrome di Kallmann, così come le altre cause di deficit congenito di GnRH, è caratterizzata da bassi livelli di LH, FSH e di steroidi sessuali (testosterone o estradiolo). In casi sporadici di deficit isolato di gonadotropine, la diagnosi è spesso di esclusione, dopo avere considerato le altre possibili cause di disfunzione ipotalamico-ipofisaria. Somministrazioni ripetute di GnRH ristabiliscono in questi pazienti una normale risposta delle gonadotropine ipofisarie, indicando quindi un difetto ipotalamico quale causa dell'ipogonadismo.

Il trattamento a lungo termine con gonadotropina corionica umana (hCG) o testosterone nei maschi affetti induce lo sviluppo puberale e la comparsa dei caratteri sessuali secondari; le femmine possono essere trattate con somministrazioni cicliche di estrogeni e progestinici. La fertilità può essere ripristinata da una terapia con gonadotropine o dalla somministrazione pulsatile sottocutanea di GnRH tramite pompe portatili a infusione.

SINDROME DI BARDET-BIEDL Questo raro ed eterogeneo disturbo genetico è caratterizzato da ritardo mentale, anomalie renali, obesità ed esadattilia, sindattilia o brachidattilia. Un diabete insipido centrale può o meno essere associato a tale sindrome. Il deficit di GnRH è presente in circa il 75% dei maschi affetti e nella metà delle femmine. La degenerazione retinica inizia nella prima infanzia e la maggior parte dei pazienti è cieca all'età di 30 anni. Sono stati identificati 10 sottotipi genetici della sindrome di Bardet-Biedl (*Bardet-Biedl sindrome*, BBS) con linkage genetico a 9 loci differenti. Molti di questi loci contengono geni coinvolti nella funzione ciliare, il che potrebbe rendere conto così delle diverse manifestazioni cliniche.

MUTAZIONI DELLA LEPTINA E DEL RECETTORE DELLA LEPTINA Il deficit di leptina o del suo recettore causa un vasto spettro di alterazioni ipotalamiche quali iperfagia, obesità e ipogonadismo centrale (vedi Cap. 74). La ridotta produzione di GnRH determina, in questi pazienti, una riduzione della sintesi e del rilascio di LH e FSH da parte dell'ipofisi.

Sindrome di Prader-Willi Si tratta di una sindrome da geni contigui dovuta a delezione delle copie paterne del gene *SNRPN* soggetto a imprinting, del gene NECDIN e, probabilmente, di altri geni situati sul cromosoma 15q. La Sindrome di Prader-Willi è associata a ipogonadismo ipogonadotropo, iperfagia-obesità, ipotonia muscolare cronica, ritardo mentale e diabete mellito a insorgenza nell'età adulta (vedi Cap. 63). Difetti somatici multipli coinvolgono inoltre il cranio, gli occhi, le orecchie, le mani e i piedi. È stata anche descritta una riduzione dei nuclei ipotalamici che rilasciano vasopressina e ossitocina. Il deficit di sintesi di GnRH è suggerito dall'osservazione che la terapia cronica con GnRH ripristina una normale secrezione ipofisaria di LH e FSH.

IPOPITUITARISMO ACQUISITO

L'ipopituitarismo può essere la conseguenza di numerosi eventi patologici: traumi accidentali o neurochirurgici; eventi vascolari come l'apoplessia; neoplasie ipotalamiche o ipofisarie come gli adenomi ipofisari, i craniofaringiomi e i tumori metastatici; malattie infiammatorie quali l'ipofisite linfocitaria e malattie infiltrative come la sarcoidosi, l'emocromatosi (vedi Cap. 351) o la tubercolosi; radiazioni.

Un numero crescente di evidenze indica che i pazienti con lesioni cerebrali dovute a trauma, emorragia subaracnoidea o radiazioni presentano un ipopituitarismo transitorio e necessitano di un follow-up endocrino intermittente a lungo termine, in quanto nel 25-40% dei casi si può sviluppare una disfunzione ipotalamica o ipofisaria permanente.

Malattie infiltrative ipotalamiche Queste patologie, che comprendono sarcoidosi, emocromatosi, istiocitosi X e amiloidosi, coinvolgono frequen-

temente sia l'ipotalamo sia l'ipofisi, inducendo un danno neuronale e biochimico. Di conseguenza, per esempio, il diabete insipido è presente in circa la metà dei pazienti colpiti; se la ridotta secrezione di GH inizia prima della saldatura epifisaria si osserva ritardo di crescita. Anche l'ipogonadismo ipogonadotropo e l'iperprolattinemia sono piuttosto comuni.

Lesioni infiammatorie Un danno ipofisario con conseguente ipofunzione si osserva nelle infezioni croniche quali la tubercolosi, le infezioni fungine opportunistiche associate all'AIDS e la sifilide terziaria. Altri processi infiammatori, come i granulomi o la sarcoidosi, possono mimare le caratteristiche degli adenomi ipofisari. Queste lesioni possono causare danni estesi a livello ipotalamico e ipofisario, conducendo quindi a deficit ormonali.

Irradiazione cranica L'irradiazione cranica può provocare, a lungo termine, una disfunzione ipotalamica e ipofisaria in special modo nei bambini e negli adolescenti, che sono più suscettibili ai danni da irradiazione terapeutica del cranio, della testa o del collo. La probabilità di sviluppare alterazioni ormonali è correlata alla dose dell'irradiazione e al tempo intercorso dal termine dell'irradiazione stessa. Fino a due terzi dei pazienti irradiati con una dose media di 50 Gy (5000 rad) alla base del cranio sviluppa nel tempo deficit endocrini. Lo sviluppo di ipopituitarismo avviene dai 5 ai 15 anni dopo l'irradiazione e generalmente riflette un danno ipotalamico piuttosto che la distruzione primaria delle cellule ipofisarie. Nonostante il quadro di deficit ormonale sia molto variabile, il primo a instaurarsi è il deficit di GH, seguito poi da quello di gonadotropine e ACTH. Quando un deficit endocrino viene accertato, è molto probabile che sia già presente una diminuzione della riserva endocrina anche delle altre tropine ipofisarie. Di conseguenza, la funzione ipofisaria dovrebbe essere valutata accuratamente e a lungo termine in tutti i pazienti precedentemente irradiati, in modo da instaurare, se necessario, una terapia sostitutiva adeguata (vedi oltre).

Ipofisite linfocitaria Questa malattia insorge spesso nel periodo post-partum; generalmente si presenta con iperprolattinemia ed evidenza, alla RM, di una massa ipofisaria che assomiglia frequentemente a un adenoma, con livelli di prolattinemia modestamente aumentati. Il deficit ipofisario causato da infiltrazione linfocitaria diffusa può essere transitorio oppure permanente, ma in ogni caso richiede una valutazione e una terapia tempestive. Raramente sono stati descritti deficit endocrini isolati, che suggeriscono un processo autoimmune selettivo verso specifici tipi cellulari. La maggior parte dei soggetti colpiti manifesta sintomi progressivi da effetto massa con cefalea e disturbi visivi. La velocità di eritrosedimentazione (VES) è spesso elevata. Dal momento che il reperto RM può essere indistinguibile da quello di un adenoma ipofisario, l'ipofisite dovrebbe essere sospettata in tutte le donne che sono nel periodo post-partum e presentano una massa ipofisaria appena diagnosticata, al fine di evitare interventi chirurgici non necessari. Il processo infiammatorio generalmente si risolve dopo alcuni mesi di terapia con glucocorticoidi e la funzione ipofisaria, a seconda dell'estensione del danno, può essere pienamente recuperata.

Apoplessia ipofisaria Eventi vascolari emorragici acuti intraipofisari possono provocare imponenti danni alla ghiandola ipofisaria e alle strutture a essa adiacenti. L'apoplessia ipofisaria può insorgere spontaneamente in un adenoma preesistente, oppure nel periodo post-partum (sindrome di Sheehan), o ancora in associazione con diabete, ipertensione, anemia a cellule falciformi e shock acuto. Il fisiologico ingrandimento iperplastico della ghiandola ipofisaria proprio della gravidanza aumenta di per sé il rischio di emorragia e infarto. L'apoplessia è un'"urgenza endocrina" che può portare a grave ipoglicemia, ipotensione, emorragia del sistema nervoso centrale (SNC) e morte. I sintomi a insorgenza acuta possono comprendere cefalea intensa accompagnata da segni di irritazione meningea, disturbi visivi bilaterali, oftalmoplegia e, nei casi gravi, collasso cardiocircolatorio e perdita di coscienza. La tomografia computerizzata (TC) e la RM possono evidenziare segni di emorragia intratumorale o intrasellare, con deviazione del peduncolo ipofisario e compressione del normale tessuto ipofisario.

I pazienti senza evidenza di perdita dell'acuità visiva e senza perdita di coscienza possono essere tenuti in osservazione e trattati in modo conservativo con alte dosi di glucocorticoidi. Quelli, invece, con perdita significativa e progressiva dell'acuità visiva o perdita di coscienza richiedono una decompressione chirurgica urgente. Il recupero della vista dopo l'intervento è tanto più probabile quanto minore è il tempo trascorso dall'evento acuto. Quindi, un'oftalmoplegia severa o deficit visivi rappresentano indicazioni all'intervento chirurgico urgente. L'insorgenza di ipopituitarismo è molto frequente in seguito all'apoplessia.

Sella vuota Una sella turcica parzialmente o totalmente vuota (*empty sella*) rappresenta spesso un reperto occasionale rilevato alla RM. Questi pazienti generalmente hanno una funzione ipofisaria normale, indicando la presenza di almeno una rima di tessuto ipofisario perfettamente funzionante. L'ipopituitarismo può comunque insorgere in maniera insidiosa. Alcune masse ipofisarie possono andare incontro a infarto clinicamente silente con successivo sviluppo di una parziale o totale sella vuota dovuta al liquido cerebrospinale (LCS) che riempie l'erniazione durale. Raramente tumori ipofisari funzionanti possono insorgere dalla rima di tessuto ipofisario esistente e, in questi casi, non sono sempre visualizzabili alla RM.

MANIFESTAZIONI CLINICHE E DIAGNOSI

Le manifestazioni cliniche dell'ipopituitarismo dipendono dal tipo di ormoni deficitari e dall'estensione del deficit. Il deficit di GH provoca ritardo di crescita nei bambini e alterazioni della composizione corporea negli adulti (vedi oltre). Il deficit di gonadotropine porta ad alterazioni del ciclo mestruale associate a infertilità nella donna e a una diminuita funzione sessuale, infertilità e perdita dei caratteri sessuali secondari nell'uomo. I deficit di TSH e ACTH si sviluppano in genere più tardivamente. Il deficit di TSH è causa di ritardo di crescita nei bambini e di ipotiroidismo sia nel bambino sia nell'adulto. L'insufficienza surrenalica secondaria a deficit di ACTH provoca ipocortisolismo con secrezione mineralcorticoide parzialmente conservata. Il deficit di PRL porta a incapacità ad allattare. Quando le lesioni interessano l'ipofisi posteriore, il deficit di vasopressina si manifesta con poliuria e polidipsia. Studi epidemiologici hanno dimostrato un aumento del tasso di mortalità nei pazienti con ipopituitarismo di lunga durata, prevalentemente ascrivibile a un incremento del rischio di malattie cardiovascolari e cerebrovascolari.

INDAGINI DI LABORATORIO

La diagnosi biochimica di ipopituitarismo viene effettuata con la dimostrazione di ridotti livelli di tropine ipofisarie, in presenza di altrettanto ridotti livelli degli ormoni secreti dagli organi bersaglio. Per esempio, bassi valori di tiroxina in presenza di valori di TSH bassi o inappropriatamente bassi suggeriscono un ipotiroidismo secondario. Analogamente, valori ridotti di testosterone senza incremento delle gonadotropine indicano un ipogonadismo ipogonadotropo. A volte sono necessari test di stimolazione per valutare la riserva ormonale ipofisaria (Tab. 333-3): la risposta del GH a stimoli come l'ipoglicemia insulinica, l'arginina, la L-dopa e il GHRH, o a peptidi che inducono il rilascio di GH o GH-liberatori (*GH-releasing peptides*, GHRP), può essere usata per la valutazione della riserva di GH. La somministrazione di ormone di rilascio della corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH) induce il rilascio di ACTH, mentre quella di ACTH sintetico evoca il rilascio di cortisolo surrenalico, che può essere utilizzato come marker indiretto della riserva ipofisaria di ACTH (vedi Cap. 336). La riserva di ACTH è comunque meglio valutabile durante l'ipoglicemia insulino-indotta, anche se questo test deve essere eseguito con cautela nei pazienti con sospetto ipocortisolismo, data la maggiore suscettibilità di questi soggetti all'ipoglicemia e all'ipotensione. Il test dell'ipoglicemia insulino-indotta è controindicato nei pazienti con coronaropatia attiva o disturbi epilettici.

T IPOPITUITARISMO

La terapia sostitutiva ormonale, che include l'utilizzo di glucocorticoidi, ormone tiroideo, steroidi sessuali, ormone della crescita e vasopressina, è generalmente sicura e priva di complicanze. Posologie che riproducono la produzione fisiologica di ciascun ormone permettono il mantenimento di una soddisfacente risposta clinica. La **tabella 333-4** riporta alcuni schemi di dosaggio specifici per i diversi ormoni deficitari. I pazienti che necessitano di una terapia sostitutiva con glucocorticoidi richiedono sempre un attento adeguamento della dose durante qualsiasi evento stressante, come una malattia acuta, un intervento odontoiatrico, traumi e ospedalizzazioni (vedi Cap. 336).

MASSE IPOTALAMICHE, IPOFISARIE E ALTRE MASSE SELLARI

TUMORI IPOFISARI

Gli adenomi ipofisari rappresentano la causa più comune di ipersecrezione ormonale ipofisaria nonché delle più frequenti sindromi da ipofunzione ipofisaria dell'adulto. Costituiscono circa il 10% di tutte le neoplasie intracraniche. In sede autoptica, fino nel 25% di tutte le ghiandole ipofisarie si riscontra un adenoma non sospettato in vita (<10 mm di diametro). Analogamente, le indagini radiologiche evidenziano piccole lesioni ipofisarie,

TABELLA 333-3 TEST PER LA VALUTAZIONE DEL DEFICIT IPOFISARIO

Ormone	Test	Campioni di sangue	Interpretazione
GH	Test di tolleranza insulinica (0,05-0,15 U/kg e.v.)	– 30, 0, 30, 60, 120 min per glicemia e GH	Glicemia <40 mg/dl; GH >3 µg/l
	Test con GHRH: 1 µg/kg e.v.	0, 15, 30, 45, 60, 120 min per GH	Normale: GH >3 µg/dl
	Test con L-arginina: 30 g e.v. in 30 min	0, 30, 60, 120 min per GH	Normale: GH >3 µg/dl
	Test con L-dopa: 500 mg per os	0, 30, 60, 120 min per GH	Normale: GH >3 µg/dl
PRL	Test con TRH: 200-500 µg e.v.	0, 20, 60 min per TSH e PRL	PRL basale >2 µg/dl con aumento >200%
ACTH	Test di tolleranza insulinica (0,05-0,15 U/kg e.v.)	– 30, 0, 30, 60, 90 min per glicemia e cortisolo	Glicemia <40 mg/dl Cortisolo aumentato di 7 µg/dl o fino a >20 µg/dl
	Test con CRH: 1 µg/kg di CRH ovino e.v. alle ore 8	0, 15, 30, 60, 90, 120 min per ACTH e cortisolo	Incremento ACTH di 2-4 volte, picco a 20-100 pg/ml Cortisolo >20-25 µg/dl
	Test con metopirone: metopirone (30 mg/kg) alle ore 24	11-desossicortisolo e cortisolo alle ore 8; può essere dosato anche l'ACTH	Il cortisolo plasmatico deve essere <4 µg/dl per assicurare un'adeguata risposta Risposta dell'11-desossicortisolo >7,5 µg/dl, ACTH >75 pg/ml
	Test standard con ACTH: ACTH 1-24, 0,25 mg i.m. o e.v.	0, 30, 60 min per cortisolo e aldosterone	Risposta normale: cortisolo >21 µg/dl; aldosterone 4 ng/dl sopra il livello basale
	Test con ACTH a basse dosi: ACTH 1-24, 1 µg e.v.	0, 30, 60 min per cortisolo	Cortisolo >21 µg/dl
	Test di stimolo per 3 gg con ACTH: ACTH 0,25 mg e.v. ogni 8 ore		Cortisolo >21 µg/dl
TSH	Funzione tiroidea basale: TSH, FT_4, FT_3	Prelievo basale	Riduzione degli ormoni tiroidei liberi, con TSH che non aumenta adeguatamente
	Test con TRH: 200-500 µg e.v.	0, 20, 60 min per TSH e PRL[a]	TSH aumentato di almeno 5 mU/l se gli ormoni tiroidei non sono elevati
LH, FSH	LH, FSH, testosterone, estrogeni	Prelievo basale	LH, FSH basali aumentati in post-menopausa Bassi valori di testosterone con livelli ridotti di LH e FSH
	Test con GnRH: GnRH (100 µg) e.v.	0, 30, 60 min per LH e FSH	LH aumentato di 10 IU/l ed FSH aumentato di 2 IU/l nella maggior parte degli adulti Le risposte normali sono variabili
Ormoni multipli	Test di funzione ipofisaria combinata: GHRH (1 µg/kg), CRH (1 µg/kg), GnRH (100 µg), TRH (200 µg), tutti e.v.	– 30, 0, 15, 30, 60, 90, 120 min per GH, ACTH, cortisolo, LH, FSH e TSH	Le risposte degli ormoni ipofisari devono essere nell'ambito di una normale funzione delle ghiandole bersaglio; il test può non essere diagnostico (vedi il testo)

[a] La risposta della PRL allo stimolo indica integrità delle cellule lattotrope.
Nota: Per le abbreviazioni vedi il testo.

clinicamente inapparenti, in almeno il 10% dei soggetti sottoposti a tale esami per altri motivi.

Patogenesi Gli adenomi ipofisari sono neoplasie benigne che hanno origine da uno dei 5 tipi cellulari che costituiscono l'ipofisi anteriore. Il fenotipo clinico e biochimico degli adenomi ipofisari dipende dal tipo cellulare da cui derivano e viene descritto in dettaglio più avanti. Quindi, tumori a origine dalle cellule lattotrope (PRL), somatotrope (GH), corticotrope (ACTH), tireotrope (TSH) o gonadotrope (LH, FSH) ipersecernono i rispettivi ormoni (Tab. 333-5). Esistono poi tumori pluriormonali che esprimono combinazioni di GH, PRL, TSH, ACTH e di subunità glicoproteica α e che possono essere diagnosticati dopo un'attenta indagine immunocitochimica, oppure possono manifestarsi con sindromi comprendenti segni e sintomi che dipendono dagli ormoni ipersecreti. Morfologicamente questi tumori possono originare da una singola cellula polisecernente, oppure possono albergare cellule con funzioni miste all'interno dello stesso tumore.

I tumori endocrinologicamente attivi sono caratterizzati da una secrezione ormonale autonoma, accompagnata da una ridotta capacità di risposta ai meccanismi inibitori fisiologici. La secrezione endocrina non sempre appare correlata con le dimensioni del tumore. Piccoli adenomi secernenti possono provocare talvolta imponenti sindromi da iperfunzione, mentre adenomi più voluminosi, ma che producono quantità di ormoni non significative, possono essere clinicamente silenti e rimanere non diagnosticati (a meno che non si instaurino fenomeni compressivi centrali). Circa un terzo di tutti gli adenomi è clinicamente non funzionante e non provoca, pertanto, alcuna sindrome da ipersecrezione ormonale. La maggior parte di questi origina dalle cellule gonadotrope e può secernere piccole quan-

TABELLA 333-4 TERAPIA SOSTITUTIVA ORMONALE NELL'IPOPITUITARISMO DELL'ADULTO[a]

Deficit ormonale	Terapia sostitutiva
ACTH	Idrocortisone (10-20 mg al mattino; 10 mg la sera) Cortisone acetato (25 mg al mattino; 12,5 mg la sera) Prednisone (5 mg al mattino; 2,5 mg la sera)
TSH	L-tiroxina (0,075-0,15 mg/die)
FSH/LH	Maschi Testosterone enantato (200 mg i.m. ogni 2 settimane) Cerotto di testosterone (5 mg/die) Femmine Estrogeni coniugati (0,65-1,25 mg/die per 25 giorni) Progesterone (5-10 mg/die) dal 16° al 25° giorno Cerotto agli estrogeni (0,5 mg ogni 2 giorni) Per la fertilità: gonadotropine menopausiali, gonadotropina corionica umana
GH	Adulti: somatotropina (0,1-1,25 mg s.c.) Bambini: somatotropina (0,02-0,05 mg/kg/die)
Vasopressina	Desmopressina intranasale (5-20 µg, 2 volte/die) Desmopressina per os (300-600 µg/die)

[a] Tutte le dosi devono essere personalizzate e aggiustate in caso di stress, interventi chirurgici, gravidanza. Le dosi per ristabilire la fertilità, sia nei maschi sia nelle femmine, vanno valutate come descritto nel capitolo 45.
Nota: Per le abbreviazioni vedi il testo.

TABELLA 333-5 CLASSIFICAZIONE DEGLI ADENOMI IPOFISARI[a]

Origine cellulare dell'adenoma	Prodotto ormonale	Sintomi clinici
Lattotropa	PRL	Ipogonadismo, galattorrea
Gonadotropa	FSH, LH, subunità	Silente o ipogonadismo
Somatotropa	GH	Acromegalia/gigantismo
Corticotropa	ACTH	Malattia di Cushing
Cellule a secrezione mista GH/PRL	GH, PRL	Acromegalia, ipogonadismo, galattorrea
Altre cellule pluriormonali	Variabile	Misti
Cellule staminali acidofile	PRL, GH	Ipogonadismo, galattorrea
Mammosomatotropa	PRL, GH	Ipogonadismo, galattorrea
Tireotropa	TSH	Tireotossicosi
Cellula "null"	Nessuno	Ipopituitarismo
Oncocitoma	Nessuno	Ipopituitarismo

[a] I tumori sono elencati in ordine decrescente di frequenza. Tutti possono causare effetti di compressione locale, con disturbi visivi, deficit dei nervi cranici e cefalea.
Nota: Per le abbreviazioni vedi il testo.
Fonte: S Melmed, in JL Jameson (ed.), *Principles of Molecular Medicine*, Totowa, Humana Press, 1998; con modifiche.

tità di subunità α e β degli ormoni glicoproteici o, più raramente, gonadotropine integre circolanti. Veri carcinomi ipofisari con metastasi extracraniche documentate sono estremamente rari.

Quasi tutti gli adenomi ipofisari sono di origine monoclonale in quanto acquisiscono una o più mutazioni somatiche che conferiscono un vantaggio di crescita selettivo. Oltre che dagli studi effettuati direttamente su mutazioni di oncogeni, questo modello è anche avvalorato dall'analisi dell'inattivazione del cromosoma X in tumori di donne eterozigoti per geni X-linked. In accordo con la loro origine monoclonale, la completa asportazione chirurgica di piccoli adenomi ipofisari generalmente è in grado di far cessare l'ipersecrezione ormonale. Ciò nonostante, ormoni ipotalamici come il GHRH o il CRH, oltre ad avere un ruolo nella regolazione endocrina ipofisaria, possono indurre un aumento dell'attività mitotica delle rispettive cellule bersaglio. Ne deriva che pazienti portatori di rari tumori addominali e toracici che producono GHRH o CRH ectopici possono presentarsi con iperplasia somatotropa o corticotropa.

Numerosi eventi genetici sono stati implicati nell'eziologia degli adenomi ipofisari: lo studio della patogenesi di forme sporadiche di acromegalia è stato particolarmente importante come modello di genesi tumorale. Il GHRH, dopo essersi legato al suo recettore somatotropo accoppiato alle proteine G (*G protein-coupled receptor*, GPCR), utilizza l'AMP ciclico come secondo messaggero per stimolare la secrezione di GH nonché la proliferazione cellulare. Un gruppo di tumori ipofisari GH-secernenti (circa il 35%) presenta mutazioni sporadiche a carico del gene che codifica per la Gsα (Arg201 → Cys o His; Gln227 → Arg). Queste mutazioni inibiscono l'attività GTP-asica intrinseca, con conseguente aumento costitutivo dei livelli di AMP ciclico, induzione di Pit-1 e attivazione della proteina di legame che risponde all'AMP ciclico (CREB); il risultato finale è quello di promuovere la proliferazione cellulare è la secrezione di GH.

Una perdita di eterozigosi caratteristica è stata dimostrata in diversi cromosomi di adenomi di grandi dimensioni e invasivi, suggerendo la presenza di probabili geni oncosoppressori in questi loci. Una perdita di eterozigosi delle regioni cromosomiche 11q13, 13, e 9 è presente in circa il 20% dei tumori ipofisari sporadici, che possono essere GH-, PRL- o ACTH- secernenti, oppure non funzionanti.

Prove convincenti indicano un ruolo dei fattori di crescita nel promuovere la proliferazione dei tumori ipofisari. Il fattore di crescita basico dei fibroblasti (*basic fibroblast growth factor*, bFGF) si trova in concentrazioni abbondanti nell'ipofisi ed è stato dimostrato che induce la mitogenesi delle cellule ipofisarie. Altri eventi coinvolti nell'iniziazione e nella promozione dei tumori ipofisari includono la perdita del controllo a feedback negativo (come si osserva nell'ipotiroidismo e nell'ipogonadismo primitivi) e l'angiogenesi paracrina mediata dagli estrogeni. Le caratteristiche di crescita e il comportamento neoplastico possono anche essere influenzati da numerosi oncogeni attivati, come *RAS* e *PTTG* (*pituitary tumor transforming gene*).

Sindromi genetiche associate a tumori ipofisari Numerose sindromi familiari sono associate a tumori ipofisari e, per alcune di queste, sono stati chiariti i meccanismi genetici.

La sindrome da *neoplasie endocrine multiple* (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) 1 è una sindrome a trasmissione autosomica dominante caratterizzata principalmente da una predisposizione genetica a sviluppare adenomi paratiroidei, ipofisari e delle isole pancreatiche (vedi Cap. 345). La MEN 1 è causata da mutazioni germinali inattivanti a carico del gene denominato *MENIN*, gene oncosoppressore costitutivamente espresso e localizzato sul cromosoma 11q13. La perdita di eterozigosi, o una mutazione somatica dell'allele normale del gene *MENIN*, induce il processo di sviluppo tumorale. Circa la metà dei pazienti affetti sviluppa prolattinomi, mentre più raramente si osservano acromegalia o sindrome di Cushing.

La *sindrome di Carney* è caratterizzata da pigmentazione cutanea a chiazze, mixomi e tumori endocrini quali adenomi testicolari, surrenalici e ipofisari. Nel 20% dei pazienti è presente acromegalia. Un sottogruppo di questi pazienti presenta una mutazione della subunità regolatrice R1α della proteinchinasi A (*PRKAR1A*).

La *sindrome di McCune-Albright* consiste in displasia fibrosa poliostosica, macchie cutanee color caffèlatte e una varietà di alterazioni endocrine che includono adenomi ipofisari GH-secernenti, adenomi surrenalici e un quadro di funzione ovarica autonoma (vedi Cap. 341). L'ipersecrezione ormonale è dovuta a una produzione costituzionale di AMP ciclico, causata dall'attivazione dell'attività GTPasica della Gsα. Queste mutazioni attivanti la Gsα avvengono in fase postzigotica, dando luogo a un quadro di espressione a mosaico della mutazione stessa.

L'*acromegalia familiare* è una malattia rara in cui membri della stessa famiglia possono manifestare acromegalia o gigantismo. La malattia si associa a perdita di eterozigosi su un locus del cromosoma 11q13 diverso da quello su cui mappa *MENIN*.

ALTRE MASSE SELLARI

I craniofaringiomi sono masse cistiche benigne, sovrasellari, che si manifestano con cefalea, deficit campimetrici e ipopituitarismo di grado variabile. Derivano dalla tasca di Rathke, in genere si sviluppano vicino al peduncolo e si estendono verso la cisterna sovrasellare. Questi tumori sono spesso di grandi dimensioni, cistici e localmente invasivi. Molti sono parzialmente calcificati, con aspetti caratteristici alla radiografia del cranio e alla TC. Più della metà dei pazienti che si reca dal medico ha un'età inferiore ai 20 anni e quasi tutti si presentano con segni di aumento della pressione intracranica, quali cefalea, vomito, papilledema e idrocefalo. Altri sintomi associati includono anomalie del campo visivo, alterazioni della personalità con deterioramento delle funzioni cognitive, danni ai nervi cranici, alterazioni del sonno e aumento ponderale. Una condizione di ipopituitarismo è presente in circa il 90% dei casi e il diabete insipido in circa il 10%. Circa la metà dei bambini affetti presenta ritardo di crescita. La RM è in genere migliore della TC nel valutare le componenti cistiche e solide dei craniofaringiomi. La TC è utile per definire le calcificazioni e valutare l'invasione delle strutture ossee circostanti e dei seni paranasali.

La terapia in genere è costituita dalla rimozione chirurgica per via transcranica o trans-sfenoidale, seguita da radioterapia post-operatoria del residuo tumorale. La chirurgia da sola è efficace come cura definitiva in meno della metà dei pazienti a causa dell'aderenza del tumore a strutture vitali o per la presenza di piccoli depositi tumorali a livello dell'ipotalamo o del parenchima cerebrale. Lo scopo della chirurgia è quello di rimuovere più tessuto tumorale possibile evitando le complicanze che frequentemente si associano ai tentativi di rimuovere tessuti fortemente adesi o inaccessibili. Senza radioterapia, circa il 75% dei tumori recidiva, e la sopravvivenza a 10 anni è inferiore al 50%. Nei pazienti con resezione incompleta, la radioterapia migliora il tasso di sopravvivenza a 10 anni, che raggiunge il 70-90%, ma si associa a un aumento del rischio di neoplasie secondarie. La maggior parte dei pazienti richiede una terapia ormonale sostitutiva per tutta la vita.

La mancata chiusura della tasca di Rathke può portare allo sviluppo di cisti della tasca di Rathke: sono cisti di piccole dimensioni (<5 mm) circondate da epitelio squamoso; tali cisti rappresentano, inoltre, un reperto comune nelle autopsie (circa il 20%). Sebbene nella maggior parte dei casi queste cisti non abbiano tendenza accrescersi e vengano diagnosticate incidentalmente, circa un terzo dei pazienti presenta poi, in età adulta, sintomi compressivi, diabete insipido e iperprolattinemia da compressione del peduncolo ipofisario. Più raramente si osserva idrocefalo. La diagnosi viene posta, prima dell'intervento, con la visualizzazione della parete della cisti alla RM, reperto che la distingue dal craniofaringioma. Il contenuto cistico varia da un liquido simile a quello cerebrospinale a materiale di tipo mucoso. Le *cisti aracnoidee* sono invece rare e generano alla RM un'immagine isointensa rispetto al liquor.

I *cordomi della sella* si presentano con erosione del clivus, invasività locale e, talvolta, calcificazioni. Il tessuto ipofisario normale può essere visibile alla RM, permettendo così la distinzione tra cordomi e adenomi ipofisari aggressivi. Tramite agoaspirato con ago sottile è possibile prelevare materiale mucoso.

I *meningiomi* che si sviluppano nella regione sellare sono difficilmente distinguibili dagli adenomi ipofisari non funzionanti. I meningiomi presentano caratteristicamente un'intensificazione del contrasto alla RM, con possibile presenza di calcificazioni o erosioni ossee. Questi tumori possono causare sintomi di tipo compressivo.

L'*istiocitosi X* comprende una varietà di sindromi associate a foci di granulomi eosinofili. Diabete insipido, esoftalmo e lesioni osteolitiche (*malattia di Hand-Shüller-Christian*) si associano spesso a lesioni granulomatose identificabili alla RM; spesso si osserva, inoltre, un tipico rash cutaneo ascellare. Più raramente viene coinvolto il peduncolo ipofisario.

Metastasi ipofisarie si osservano in circa il 3% dei pazienti con tumore maligno. Depositi metastatici ematici si ritrovano soprattutto nell'ipofisi posteriore. Di conseguenza, il diabete insipido può essere una manifestazione clinica di tumori polmonari, gastrointestinali, mammari e di altre metastasi ipofisarie. Circa la metà di queste metastasi ha origine da tumori mammari e circa il 25% delle pazienti con cancro mammario metastatico presenta metastasi ipofisarie. Di rado il peduncolo ipofisario viene interessato e, in questi casi, si manifestano sintomi da disfunzione dell'ipofisi anteriore. La diagnosi differenziale tra metastasi e adenomi ipofisari aggressivi non è di facile attuazione con la RM e, spesso solo con l'analisi istologica del pezzo operatorio si può porre la diagnosi definitiva. Anche linfomi primitivi o metastatici, leucemia e plasmacitomi possono svilupparsi all'interno della sella turcica.

Amartomi ipotalamici e *gangliocitomi* possono avere origine dagli astrociti, dagli oligodendrociti e da neuroni con diversi gradi di differenziazione. Questi tumori possono produrre neuropeptidi ipotalamici come il GnRH, il GHRH o il CRH. Nel caso dei tumori che producono GnRH, i bambini affetti manifestano pubertà precoce, ritardo psicomotorio e crisi epilettiche. Il trattamento medico con analoghi del GnRH a lunga durata d'azione induce la soppressione della produzione di GnRH e può quindi contrastare lo sviluppo puberale precoce. Raramente gli amartomi si associano ad altre caratteristiche cliniche quali alterazioni craniofacciali, ano imperforato, anomalie renali, cardiache e polmonari e insufficienza ipofisaria, configurando la sindrome di Pallister-Hall, che è causata da mutazioni nel segmento carbossi-terminale del gene *GLI3*. Gli amartomi ipotalamici si sviluppano spesso in stretta contiguità con l'ipofisi e la diagnosi preoperatoria con la RM può non essere possibile. Il reperto, all'esame istologico, di neuroni ipotalamici all'interno del tessuto asportato durante un intervento eseguito per via trans-sfenoidale rappresenta spesso il primo segno di lesione ipotalamica.

I *gliomi ipotalamici* e i *gliomi ottici* si manifestano soprattutto nel bambino, che generalmente si presenta con perdita dell'acuità visiva. I gliomi dell'adulto sono invece più aggressivi. Circa un terzo di questi tumori è associato a neurofibromatosi.

Nella regione intrasellare possono svilupparsi *tumori cerebrali a cellule germinali*. Tra questi vi sono i *disgerminomi*, che si associano frequentemente a diabete insipido e riduzione della vista e che solo raramente metastatizzano. Anche *germinomi*, *carcinomi embrionali*, *teratomi* e *coriocarcinomi* possono svilupparsi nella regione parasellare e produrre hCG. Tutti questi tumori a cellule germinali si manifestano con pubertà precoce, diabete insipido, alterazioni del campo visivo e alterazioni della regolazione del senso della sete. Molti di questi pazienti presentano deficit di GH e bassa statura.

TABELLA 333-6 MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLE LESIONI ESPANSIVE SELLARI[a]

Struttura interessata	Segni e sintomi
Ipofisi	Ipogonadismo Ipotiroidismo Deficit di crescita e iposomatotropismo nell'adulto Iposurrenalismo
Chiasma ottico	Perdita della percezione del colore rosso Emianopsia bitemporale Difetto del campo visivo superiore o bitemporale Scotomi Cecità
Ipotalamo	Alterazioni della regolazione della temperatura corporea Alterazioni dell'appetito e del senso di sete Obesità Diabete insipido Disturbi del sonno Disturbi comportamentali Disfunzioni autonomiche
Seno cavernoso	Oftalmoplegia con o senza ptosi o diplopia Paralisi del nervo facciale
Lobo frontale	Disturbi della personalità Anosmia
Cervello	Cefalea Idrocefalo Psicosi Demenza Crisi epilettiche

[a] Con l'espandersi della lesione, si osserva dapprima compressione del tessuto ipofisario, poi invasione dorsale attraverso la dura con sollevamento del chiasma ottico, oppure invasione laterale verso i seni cavernosi. L'erosione ossea è rara, così come la compressione del tessuto encefalico. I microadenomi possono manifestarsi con cefalea.

EFFETTI METABOLICI DELLE LESIONI IPOTALAMICHE

Le lesioni che coinvolgono le regioni anteriori e preottiche dell'ipotalamo provocano vasocostrizione paradossa, tachicardia e ipertermia. L'ipertermia acuta è generalmente dovuta a un insulto emorragico, ma può sopraggiungere anche poichilotermia. Disturbi della termoregolazione sono invece dovuti a danni dell'ipotalamo posteriore. La *sindrome da ipotermia periodica* è caratterizzata da episodi ricorrenti di temperatura rettale inferiore a 30 °C, con sudorazione, vasodilatazione, vomito e bradicardia (vedi Cap. 20). Danni al nucleo ventromediale dovuti a craniofaringiomi, traumi ipotalamici o malattie infiammatorie si possono manifestare con *iperfagia* e *obesità*. Questa regione sembra infatti contenere un centro di energia-sazietà, in cui recettori per la melanocortina sono regolati da leptina, insulina, prodotti del POMC e peptidi gastrointestinali (vedi Cap. 74). Lesioni all'eminenza mediana portano a diabete insipido nella metà dei soggetti colpiti. Gliomi ipotalamici dell'età infantile possono associarsi a sindrome diencefalica, caratterizzata da grave deperimento progressivo e da deficit di crescita. Polidipsia e ipodispsia si associano, invece, a danni agli osmorecettori centrali localizzati nel nucleo preottico (vedi Cap. 334). Lesioni ipotalamiche a lento accrescimento possono causare sonnolenza e alterazione del ciclo del sonno, nonché obesità, ipotermia e disturbi dell'emotività. Lesioni dell'ipotalamo centrale possono stimolare i neuroni simpatici, determinando un'elevazione dei livelli di catecolamine e di cortisolo. Questi pazienti sono quindi predisposti allo sviluppo di aritmie, ipertensione e ulcere gastriche.

VALUTAZIONE CLINICA

Effetti massa locali Le manifestazioni cliniche delle lesioni intrasellari variano a seconda della localizzazione anatomica della lesione e della sua estensione (Tab. 333-6). La parete dorsale della sella rappresenta la regione di minore resistenza all'espansione di tessuti molli dalla sella; di conseguenza gli adenomi ipofisari si estendono prevalentemente nella regione sovrasellare, sebbene si possa verificare invasione ossea.

La cefalea è un sintomo comune dei piccoli tumori intrasellari, anche quando non vi sono evidenze di espansione sovrasellare. Data la posizione dell'ipofisi, anche piccole variazioni della pressione intrasellare provocano uno stiramento della lamina durale; comunque, l'entità della cefalea appare scarsamente correlata alle dimensioni e all'estensione del tumore.

L'estensione sovrasellare può provocare disturbi della vista attraverso meccanismi diversi, il più comune dei quali è la compressione del chiasma ottico; possono, però, esserne responsabili anche l'invasione diretta dei nervi ottici o l'ostruzione al flusso di liquor. La compressione del peduncolo ipofisario da parte di masse intrasellari, funzionanti o meno, può determinare a sua volta una compressione dei vasi portali, impedendo così l'accesso degli ormoni ipotalamici e della dopamina all'ipofisi. Questo determina iperprolattinemia e concomitante caduta dei livelli degli altri ormoni ipofisari. Questo fenomeno di "deconessione del peduncolo" può anche derivare da traumi, colpi di frusta con compressione del peduncolo o fratture della base cranica. Masse a estensione laterale possono invadere il seno cavernoso e comprimere i nervi in esso contenuti, con deficit dei nervi cranici III, IV e VI, così come danneggiare i rami oftalmico e mascellare del V nervo cranico (vedi Cap. 371). I pazienti possono quindi presentare diplopia, ptosi, oftalmoplegia e deficit sensitivi a livello facciale, a seconda dell'entità e dell'estensione del danno neurologico. L'estensione nel seno sfenoidale indica erosione del pavimento sellare da parte della lesione ipofisaria. Tumori aggressivi possono, seppur raramente, invadere il palato e provocare ostruzione nasofaringea, infezioni e rinoliquorrea. Il coinvolgimento dei lobi temporali e frontali può condurre a crisi epilettiche, disturbi della personalità e anosmia. L'invasione diretta dell'ipotalamo da parte di una massa ipofisaria porta a importanti sequele metaboliche, tra cui pubertà precoce o ipogonadismo, diabete insipido, disturbi del sonno e della regolazione termica e alterazioni dell'appetito.

Risonanza magnetica Scansioni sagittali e coronali pesate in T_1, prima e dopo la somministrazione di gadolinio, permettono una precisa visualizzazione della ghiandola ipofisaria e una chiara definizione dell'ipotalamo, del peduncolo ipofisario e del tessuto ipofisario con le strutture circostanti: cisterne sovrasellari, seni cavernosi, seno sfenoidale e chiasma ottico. L'altezza della ghiandola ipofisaria varia dai 6 mm nel bambino agli 8 mm nell'adulto; in gravidanza e nella pubertà può arrivare fino a 10-12 mm. Il perimetro superiore della ghiandola adulta appare piatto o lievemente concavo, mentre negli adolescenti e nelle donne gravide la superficie diviene convessa, come conseguenza del fisiologico ingrandimento dell'ipofisi. Il peduncolo ipofisario deve essere localizzato sulla linea mediana e apparire verticale. L'esecuzione di una TC è indicata quando è necessario definire l'estensione dell'erosione ossea o ricercare la presenza di calcificazioni.

La consistenza del tessuto dell'ipofisi anteriore appare lievemente eterogenea alla RM e l'intensità del segnale in T_1 è paragonabile a quella dei tessuti cerebrali (Fig. 334-4). La densità del tessuto adenomatoso è invece generalmente minore rispetto al tessuto normale circostante in T_1, mentre l'intensità del segnale tende ad aumentare in T_2. L'alto contenuto di fosfolipidi nell'ipofisi posteriore determina un segnale decisamente più intenso ("macchia brillante ipofisaria").

Le lesioni sellari vengono spesso diagnosticate come reperti occasionali alla RM e la maggior parte risulta poi essere costituita da adenomi ipofisari (incidentalomi). Questo dato è in accordo con il fatto che microadenomi ipofisari non funzionanti vengono riscontrati in sede autoptica in circa il 25% dei soggetti. In assenza di ipersecrezione ormonale, queste lesioni

FIGURA 333-4 Adenoma ipofisario. L'immagine RM pesata in T_1 su un piano coronale dopo somministrazione di mezzo di contrasto evidenzia una massa che assume il contrasto in maniera omogenea (*punte di freccia*) nella sella turcica, con espansione nella regione sovrasellare, compatibile con un adenoma ipofisario; le *frecce* indicano le arterie carotidi.

possono essere attentamente monitorate nel tempo con la RM, esame che deve essere eseguito inizialmente con cadenza annuale e poi meno frequentemente nel caso non vi siano evidenze di crescita. La resezione chirurgica deve invece essere presa in considerazione nel caso di macroadenomi, dal momento che fino a un terzo di questi tumori tende a diventare invasivo o a determinare effetti compressivi locali. Se è presente un'ipersecrezione ormonale, l'approccio terapeutico deve essere specifico in funzione dell'ormone ipersecreto. Quando si riscontrano lesioni di dimensioni superiori a 1 cm, occorre sempre considerare la possibilità di una massa non adenomatosa. I meningiomi si associano spesso a iperostosi ossea; i craniofaringiomi sono generalmente calcificati e ipodensi, mentre i gliomi appaiono iperdensi in T_2.

Valutazione oftalmologica Data la contiguità della regione sellare con i tratti ottici, valutazioni riproducibili del campo visivo che utilizzino tecniche perimetriche devono essere eseguite in tutti i pazienti che presentano una massa sellare a ridosso del chiasma ottico (vedi Cap. 29). L'emianopsia bitemporale o difetti bitemporali superiori si osservano con relativa frequenza, come conseguenza della localizzazione di questi tratti nervosi nelle parti posteriore e inferiore del chiasma. I deficit omonimi riflettono lesioni postchiasmatiche, mentre i deficit monoculari del campo visivo sono dovuti a lesioni prechiasmatiche. La perdita della percezione del colore rosso è un segno precoce di compressione del tratto ottico. Una diagnosi precoce riduce il rischio di cecità, scotomi e altri disturbi visivi.

Indagini di laboratorio La presentazione clinica caratteristica dei diversi adenomi ipofisari funzionanti (acromegalia, prolattinomi o sindrome di Cushing) dovrebbe sempre guidare la scelta dei test di laboratorio da eseguire (Tab. 333-7). Comunque, nel caso di masse intrasellari senza chiare manifestazioni cliniche da ipersecrezione ormonale, gli esami di laboratorio vengono richiesti con lo scopo di meglio determinare la natura della lesione e di escludere la presenza di ipopituitarismo. In particolare, quando un adenoma dell'ipofisi viene sospettato sulla base di un'immagine RM, la valutazione ormonale generalmente comprende: 1) PRL basale; 2) IGF-I; 3) cortisolo libero urinario (CLU) delle 24 ore e/o test di soppressione *overnight* con desametasone; 4) subunità α, FSH e LH; 5) esami di funzionalità tiroidea. Ulteriori esami vanno richiesti sulla base dei risultati di questi test. In attesa di una valutazione della funzionalità ipofisaria più accurata, l'anamnesi mestruale, i livelli di testosterone, la cortisolemia alle 8 del mattino e gli esami di funzionalità tiroidea sono generalmente in grado di individuare i pazienti con deficit endocrini che necessitano di una terapia sostitutiva prima di procedere all'esecuzione di altre indagini o all'intervento chirurgico.

Esame istologico L'esame immunoistochimico del pezzo operatorio asportato nel corso di un intervento eseguito per via trans-sfenoidale conferma il sospetto diagnostico indotto dai rilievi clinici e biochimici ed è in grado di definire la diagnosi nei casi dubbi in presenza di adenomi ipofisari non funzionanti. Solo di rado si rende necessaria l'analisi ultrastrutturale al microscopio elettronico per formulare una diagnosi di certezza.

TABELLA 333-7 TEST DI SCREENING PER GLI ADENOMI IPOFISARI FUNZIONANTI

	Test	Commenti
Acromegalia	Livelli sierici di IGF-1	Valutare i livelli di IGF-1 considerando l'età e il sesso
	Test di tolleranza al glucosio con GH, ai tempi basale, 30 e 60 minuti	Nei soggetti sani vi è soppressione della secrezione di GH <1 μg/l
Prolattinoma	Livelli sierici di prolattina	Escludere l'assunzione di farmaci Dovrebbe essere prescritta una RM della sella se i livelli di prolattina risultano elevati
Malattia di Cushing	Livelli di cortisolo libero urinario nelle 24 ore	Assicurarsi che la raccolta delle urine sia accurata e completa
	Somministrazione di desametasone (1 mg) alle 11 di sera e misurazione della cortisolemia alle 8 del mattino successivo	Nei soggetti normali vi è soppressione <5 μg/dl
	Dosaggio dell'ACTH	Permette di distinguere le forme surrenaliche (livelli di ACTH soppressi) dalle forme ACTH-dipendenti ectopiche o dalla malattia di Cushing (livelli di ACTH normali o elevati)

Nota: Per le abbreviazioni vedi il testo.

T MASSE IPOTALAMICHE, IPOFISARIE E ALTRE MASSE SELLARI

PRINCIPI GENERALI La gestione ottimale del paziente con massa intrasellare richiede una corretta diagnosi che permetta di operare una scelta adeguata tra le opzioni terapeutiche. La maggior parte dei tumori ipofisari è benigna e a lenta crescita. Le manifestazioni cliniche derivano dall'effetto massa o dall'iper/iposecrezione ormonale causata direttamente dall'adenoma o dal trattamento. Per questo motivo è necessario seguire il paziente per tutta la vita.

Le tecniche di RM con somministrazione di gadolinio, unitamente ai progressi ottenuti dalla chirurgia trans-sfenoidale e dalla radioterapia stereotassica (compresa la radioterapia con gamma-knife) e ai nuovi farmaci disponibili, hanno decisamente migliorato la gestione dei pazienti con tumori ipofisari. Gli obiettivi della terapia includono la normalizzazione dell'ipersecrezione ormonale, con miglioramento dei sintomi e segni a essa legati, nonché la riduzione o la distruzione totale delle masse di maggiori dimensioni con conseguente riduzione della compressione sulle strutture circostanti. La funzione ipofisaria residua dovrebbe sempre essere conservata e può talvolta essere recuperata dopo rimozione della massa tumorale. Idealmente dovrebbero essere evitate le recidive dell'adenoma.

CHIRURGIA TRANS-SFENOIDALE Questo approccio è sicuramente da preferire, quando possibile, a quello classico per via transfrontale, tranne che per le rare masse invasive sovrasellari che circondano la fossa frontale o media o i nervi ottici, oppure che invadono posteriormente il clivus. L'uso della microscopia intraoperatoria permette una migliore distinzione tra tessuto ipofisario normale e adenomatoso, così come l'escissione di piccole lesioni, non visibili alla RM (**Fig. 333-5**). La chirurgia trans-sfenoidale limita inoltre l'invasività e la manipolazione di tessuto cerebrale indispensabili nell'approccio transfrontale. Le tecniche endoscopiche con localizzazione intraoperatoria tridimensionale hanno infine migliorato la visualizzazione e l'accesso alla sede del tumore.

Oltre che per la correzione dell'ipersecrezione ormonale, la chirurgia è anche indicata per le masse che invadono i tessuti circostanti. La decompressione e la resezione chirurgica sono quindi indicate per le lesioni ipofisarie accompagnate da cefalea persistente, deficit progressivi del campo visivo, paralisi dei nervi cranici, idrocefalo e, più raramente, emorragia e apoplessia ipofisarie. Talvolta l'intervento per via trans-sfenoidale viene eseguito al fine di effettuare una biopsia per la diagnosi istologica.

Quando possibile, la lesione ipofisaria deve essere rimossa in modo selettivo; il tessuto normale dovrebbe quindi essere manipolato o rimosso solo se ciò risulta indispensabile per l'effettiva dissezione della massa. L'emi-ipofisectomia o l'ipofisectomia totale può essere indicata solo se non è identificabile alcuna mas-

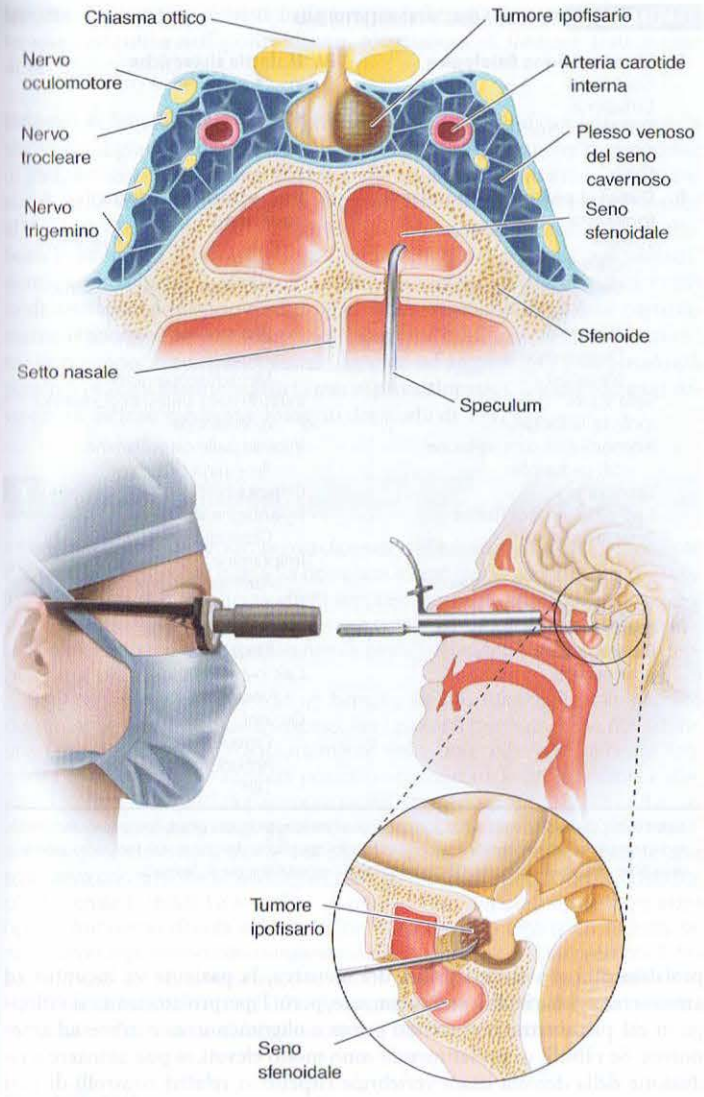


FIGURA 333-5 Resezione di una massa ipofisaria per via trans-nasosfenoidale. (*Da:* Fahlbusch R, *Endocrinol Metab Clin* 21:669, 1992; con modifiche.)

sa patologica, se sono presenti lesioni multifocali o qualora il tessuto residuo normale presenti chiari segni di necrosi. Questa procedura, tuttavia, comporta frequentemente la comparsa di ipopituitarismo e, quindi, la necessità di una terapia sostitutiva per tutta la vita.

Segni preoperatori di compressione locale, come disturbi del campo visivo o un deficit della funzione ipofisaria, possono essere reversibili dopo l'intervento chirurgico, soprattutto quando non sono presenti da lungo tempo. Quando il tumore è invasivo e di grandi dimensioni, è necessario giungere a un compromesso tra rimozione massimale della lesione e conservazione della funzione ipofisaria, soprattutto nel caso di pazienti giovani, in cui è importante salvaguardare la crescita e la funzione riproduttiva. Allo stesso modo, nel caso di tumori che si estendono al di fuori della sella e che sono, quindi, di difficile accesso per il chirurgo, è necessario valutare il rapporto rischi/benefici di una rimozione estesa.

Effetti collaterali Le dimensioni del tumore, la sua invasività e l'esperienza del chirurgo incidono notevolmente sulla frequenza delle complicanze intraoperatorie. La mortalità legata all'intervento è di circa l'1%. Diabete insipido e ipopituitarismo transitori si osservano fino nel 20% dei pazienti. Diabete insipido permanente, danno ai nervi cranici, perforazione del setto nasale e disturbi visivi sono invece presenti fino nel 10% dei soggetti operati. Il 4% dei pazienti presenta liquorrea, mentre complicanze più rare comprendono danni alla carotide interna, perdita della vista, lesioni ipotalamiche e meningite. I danni permanenti sono in generale molto più rari negli interventi per la rimozione di microadenomi.

RADIOTERAPIA La radioterapia può essere utilizzata come trattamento primario per masse ipofisarie o parasellari oppure, nella maggior parte dei casi, dopo la terapia chirurgica o il trattamento medico. L'irradiazione mirata ad alto voltaggio è attuabile solo dopo precisa localizzazione della lesione alla RM, usando un acceleratore lineare ad alto voltaggio e un arco rotazionale isocentrico. Fattore determinante per un'irradiazione accurata è la possibilità di riprodurre la posizione della testa del paziente nel corso di sedute ripetute e di mantenere il capo assolutamente immobile. Una dose totale inferiore ai 50 Gy (5000 rad) viene somministrata in frazioni di 180-cGy (180 rad) in circa 6 settimane. Con la radiochirurgia stereotassica viene rilasciata un'alta dose di energia in un'unica seduta da una sorgente di cobalto 60 (gamma-knife), un acceleratore lineare o un ciclotrone. Gli effetti a lungo termine di questo approccio non sono a oggi del tutto noti.

Il ruolo della radioterapia nel trattamento dei tumori ipofisari dipende da molteplici fattori, quali la natura del tumore, l'età del paziente e la disponibilità di personale con esperienza in campo chirurgico e radioterapico. Dato il lungo periodo di tempo necessario per la comparsa dei suoi effetti, questo approccio viene generalmente riservato a una fase post-chirurgica. Come adiuvante alla chirurgia, la radioterapia viene pertanto utilizzata per il trattamento dei residui tumorali e per la prevenzione della ricrescita tumorale. L'irradiazione rappresenta l'unico metodo efficace per la terapia post-operatoria dei residui di adenomi ipofisari non funzionanti. Per contro, i tumori secernenti PRL o GH, e talvolta quelli secernenti ACTH, sono passibili di terapia medica.

Effetti collaterali Nel breve periodo possono manifestarsi nausea e astenia. L'alopecia e la perdita del gusto e dell'olfatto possono durare a lungo. Una perdita di funzione ipofisaria è di frequente riscontro dopo irradiazione della testa o del collo, o dopo terapia radiante direttamente sulla regione ipofisaria. Più della metà dei pazienti presenta infatti deficit della secrezione di GH, ACTH, TSH e/o di gonadotropine entro 10 anni dal trattamento radiante; questo è generalmente ascrivibile a danno ipotalamico. Per questo motivo in tali pazienti è necessario un follow-up a vita della funzione ipofisaria. In circa il 2% di essi si rileva anche un danno al nervo ottico con disturbi della vista. Lesioni dei nervi cranici sono oggi molto rari, essendo i pazienti trattati con dosi inferiori ai 2 Gy (200 rad) per seduta e comunque con dosi complessive inferiori ai 50 Gy (5000 rad). L'impiego della radioterapia stereotassica può ulteriormente ridurre il danno alle strutture circostanti. La radioterapia dei tumori ipofisari è stata associata a un aumento della mortalità, dovuto principalmente a malattie cerebrovascolari. Il rischio cumulativo di sviluppare un secondo tumore dopo radioterapia convenzionale è dell'1,3% a 10 anni e dell'1,9% a 20 anni.

TERAPIA MEDICA La terapia farmacologia dei tumori ipofisari è altamente specifica e dipende dal tipo di tumore. Per i prolattinomi il trattamento di scelta è costituito dai dopamino-agonisti. Per l'acromegalia e i tumori TSH-secernenti sono indicati gli analoghi della somatostatina e, più raramente, i dopamino-agonisti. I tumori ACTH-secernenti e i tumori non funzionanti generalmente non rispondono alla terapia medica e richiedono pertanto il trattamento chirurgico e/o radiante.

PROLATTINA

SINTESI

La prolattina (PRL) è una proteina di 198 aminoacidi, con peso molecolare di 21 500 kDa; presenta una debole omologia con il GH e il lattogeno placentare umano (*human placental lactogen*, hPL), conseguente alla duplicazione e diversificazione di un gene precursore comune alle tre molecole, situato sul cromosoma 6. La PRL viene sintetizzata nelle cellule lattotrope, che costituiscono circa il 20% dell'ipofisi anteriore. Gli elementi lattotropi e somatotropi derivano da un precursore comune che può dare origine a tumori secernenti entrambi gli ormoni. Un'iperplasia marcata delle cellule lattotrope si verifica negli ultimi due trimestri di gravidanza e durante i primi mesi di lattazione. Questi adattamenti funzionali transitori vengono indotti dagli estrogeni.

SECREZIONE

Il range di normalità dei livelli sierici nell'adulto e di 10-25 μg/l nella donna e di 10-20 μg/l nell'uomo. La secrezione di PRL avviene in maniera pulsatile, con i principali picchi secretivi che si osservano durante il sonno REM (*rapid eye movement*). Il picco dei livelli sierici di PRL si osserva tra le 4 e le 6 del mattino. L'emivita di questo ormone è di circa 50 minuti.

La PRL è l'unico ormone ipofisario il cui controllo è principalmente di tipo inibitorio, essendo il rilascio soppresso dalla secrezione di dopamina. Questo controllo rende conto dell'ipersecrezione di PRL che si osserva dopo sezione del peduncolo ipofisario, spesso conseguenza della presenza di lesioni compressive occupanti spazio alla base del cranio. I recettori della dopamina di tipo 2 ipofisari mediano l'inibizione della secrezione di PRL. La distruzione specifica dei recettori D_2 nel ratto (gene knockout) dà luogo a un'iperprolattinemia e alla proliferazione delle cellule lattotrope. Come discusso più avanti, gli agonisti della dopamina rivestono un ruolo fondamentale nei disturbi dovuti a un eccesso di PRL.

L'ormone di rilascio della tireotropina (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH) (piro Glu-His-Pro-NH_2) è un tripeptide ipotalamico che induce il rilascio di PRL dopo 15-30 minuti dalla sua somministrazione endovenosa. L'importanza del ruolo fisiologico del TRH sulla PRL non è ancora chiara, e la sua funzione principale è quella di stimolare il rilascio di TSH (vedi Cap. 335). Anche il peptide intestinale vasoattivo (*vasoactive intestinal pep-*

tide, VIP) è in grado di indurre il rilascio di PRL, mentre i glucocorticoidi e l'ormone tiroideo ne sopprimono lievemente la secrezione.

I livelli sierici di PRL aumentano in maniera transitoria dopo l'esercizio fisico, i pasti, i rapporti sessuali, gli interventi chirurgici minori, l'anestesia generale, l'infarto miocardio acuto e altre forme di stress acuto. La PRL, aumenta in modo significativo (di circa 10 volte) durante la gravidanza e si riduce bruscamente dopo 2 settimane dal parto, a meno che non inizi l'allattamento, nel qual caso i livelli di PRL rimangono elevati; il riflesso di suzione induce un'elevazione della PRL che dura dai 30 ai 45 minuti. L'alimentazione al seno attiva le vie neurali afferenti all'ipotalamo, che stimolano il rilascio dell'ormone. Col tempo queste risposte si riducono e la concentrazione di PRL tra una poppata e l'altra ritorna a livelli normali.

AZIONE

Il recettore della PRL appartiene alla famiglia dei recettori per le citochine di tipo 1, della quale fanno anche parte i recettori del GH e dell'interleuchina (IL) 6. Il legame con il ligando induce la dimerizzazione del recettore, e l'attivazione delle vie intracellulari di trasduzione del segnale mediate dalla chinasi Janus (JAK), che stimola la traslocazione dei componenti della famiglia degli attivatori della trascrizione STAT per attivare i geni bersaglio. Nella mammella l'epitelio lobuloalveolare prolifera in risposta alla PRL, ai lattogeni placentari, agli estrogeni, al progesterone e a fattori di crescita locali, tra cui l'IGF-I.

La PRL agisce per indurre e in seguito mantenere la lattazione, per ridurre la funzione riproduttiva e per sopprimere l'impulso sessuale. Questi processi sono innescati per assicurare che la lattazione venga mantenuta e non interrotta da una successiva gravidanza. La PRL è in grado di inibire la capacità riproduttiva sopprimendo la secrezione di GnRH da parte dell'ipotalamo e la secrezione di gonadotropine ipofisarie, nonché interferendo con la steroidogenesi gonadica sia nella femmina sia nel maschio. Nell'ovaio la PRL blocca la follicologenesi e inibisce l'attività aromatasica delle cellule della granulosa, portando perciò a ipoestrogenismo e anovulazione. La PRL possiede inoltre un effetto luteolitico, inducendo una fase luteale del ciclo mestruale accorciata o inadeguata. Nel maschio la ridotta secrezione di LH provoca una diminuzione dei livelli di testosterone e una ridotta spermatogenesi. Tutte queste alterazioni ormonali sono causa della riduzione della libido e della fertilità che si osserva nei pazienti iperprolattinemici.

IPERPROLATTINEMIA

Eziologia L'iperprolattinemia è la più comune causa di ipersecrezione ormonale da parte dell'ipofisi, sia nell'uomo sia nella donna. Gli adenomi PRL-secernenti (prolattinomi) sono la causa più frequente di valori di prolattinemia superiori a 100 μg/l (vedi oltre). Un innalzamento dei valori di PRL al di sotto di questa soglia può essere osservato anche in presenza di un microprolattinoma, ma più facilmente è provocato da farmaci, da compressione del peduncolo ipofisario, da ipotiroidismo o da insufficienza renale (Tab. 333-8).

La gravidanza e l'allattamento sono importanti cause fisiologiche di iperprolattinemia. L'iperprolattinemia legata al sonno scompare dopo un'ora di veglia. La stimolazione del capezzolo e l'orgasmo provocano un incremento dei livelli di PRL. Anche la stimolazione della parete toracica o traumi alla stessa (compresi interventi chirurgici e herpes zoster) inducono il riflesso di suzione, determinando quindi iperprolattinemia. L'insufficienza renale cronica è causa di iperprolattinemia per la ridotta clearance periferica di PRL. L'ipotiroidismo primario si associa a modesta iperprolattinemia, probabilmente in seguito all'elevazione compensatoria dei livelli di TRH.

Lesioni della regione ipotalamico-ipofisaria che compromettono la sintesi di dopamina, il suo trasporto attraverso i vasi portali o la risposta degli elementi lattotropi si accompagnano a iperprolattinemia. Di conseguenza, tumori ipotalamici, cisti, malattie infiltrative e danni indotti da radioterapia determinano un innalzamento dei livelli di PRL, che generalmente rimane a livelli compresi tra i 30 e i 100 μg/l. Adenomi pluriormonali (tumori GH- e ACTH-secernenti) possono secernere direttamente PRL, mentre le masse ipofisarie, compresi i tumori ipofisari non funzionanti, possono indurre iperprolattinemia a causa della compressione del peduncolo ipofisario.

La distruzione o la compromissione della funzione dei recettori per la dopamina indotta da farmaci è una causa frequente di iperprolattinemia (Tab. 333-8). Pertanto, gli antipsicotici e gli antidepressivi rappresentano una causa relativamente comune di lieve iperprolattinemia. La metildopa inibisce la sintesi di dopamina, mentre il verapamil ne blocca il rilascio. Agiscono come induttori della secrezione di PRL alcuni ormoni come gli estrogeni, gli antiandrogeni e il TRH.

Manifestazioni cliniche e diagnosi Amenorrea, galattorrea e infertilità sono le caratteristiche principali dell'iperprolattinemia nella donna. Se l'iperprolattinemia si sviluppa prima del menarca, la paziente va incontro ad amenorrea primaria. Più comunemente, però, l'iperprolattinemia si sviluppa in età più avanzata, portando prima a oligomenorrea e infine ad amenorrea. Se i livelli di prolattinemia sono molto elevati, si può assistere a riduzione della densità ossea vertebrale rispetto ai relativi controlli di pari età; questo avviene soprattutto nei casi di concomitante ipoestrogenismo. La galattorrea è presente fino nell'80% delle donne con iperprolattinemia. Nonostante sia di solito spontanea e bilaterale, in alcune donne la galattorrea è unilaterale o si verifica solo se provocata manualmente. Le pazienti possono inoltre presentare riduzione della libido, aumento ponderale e modesto irsutismo.

Negli uomini con iperprolattinemia la perdita della libido, l'infertilità e le alterazioni della vista (dovute a compressione delle vie ottiche) sono generalmente i principali sintomi di presentazione. La soppressione delle gonadotropine porta a riduzione dei livelli di testosterone con impotenza e oligospermia. La galattorrea è rara nei maschi iperprolattinemici. Se il disturbo è di lunga durata, diventano evidenti gli effetti secondari all'ipogonadismo, quali l'osteopenia, la riduzione delle masse muscolari e la diminuzione della velocità di crescita della barba.

La diagnosi di iperprolattinemia idiopatica viene posta dopo esclusione di tutte le cause note di iperprolattinemia, in presenza di un quadro normale alla RM. Alcuni di questi pazienti possono comunque essere portatori di microprolattinomi di dimensioni inferiori rilevabili dalla RM (circa 2 mm).

TABELLA 333-8 EZIOLOGIA DELL'IPERPROLATTINEMIA

- **I. Ipersecrezione fisiologica**
  - Gravidanza
  - Lattazione
  - Stimolazione della parete toracica
  - Sonno
  - Stress
- **II. Danni al peduncolo ipotalamo-ipofisario**
  - Tumori
    - Craniofaringioma
    - Estensione sovrasellare di masse ipofisarie
    - Meningioma
    - Disgerminoma
    - Metastasi
  - Sella vuota
  - Ipofisite linfocitaria
  - Adenomi con compressione del peduncolo
  - Granulomi
  - Cisti della tasca di Rathke
  - Terapia radiante
  - Traumi
    - Resezione del peduncolo
    - Chirurgia sovrasellare
- **III. Ipersecrezione ipofisaria**
  - Prolattinomi
  - Acromegalia
- **IV. Malattie sistemiche**
  - Insufficienza renale cronica
  - Ipotiroidismo
  - Cirrosi
  - Pseudociesi
  - Crisi epilettiche
- **V. Ipersecrezione indotta da farmaci**
  - Farmaci che bloccano il recettore della dopamina
    - Fenotiazine: clorpromazina, perfenazina
    - Butirrofenoni: aloperidolo
    - Tioxanteni
    - Metoclopropamide
  - Inibitori della sintesi di dopamina
    - α-Metildopa
  - Inibitori delle catecolamine
    - Reserpina
  - Oppiacei
  - H_2-antagonisti
    - Cimetidina, ranitidina
  - Imipramine
    - Amitriptilina, amoxapina
  - Inibitori della ricaptazione della serotonina
    - Fluoxetina
  - Calcio-antagonisti
    - Verapamil
  - Ormoni
    - Estrogeni
    - Antiandrogeni
    - TRH

Nota: Valori di prolattinemia >100 μg/l sono quasi sempre indicativi di adenoma ipofisario PRL-secernente. Prima di sottoporre il paziente ad analisi specifiche, devono essere esclusi le cause fisiologiche di iperprolattinemia, l'ipotiroidismo e l'iperprolattinemia da farmaci.

GALATTORREA

La *galattorrea*, ovvero l'inappropriata secrezione di un liquido simile al latte dalla mammella, è considerata anomala se persiste per più di 6 mesi dopo il parto o l'interruzione dell'allattamento. Nel post-partum la galattorrea associata ad amenorrea è un disturbo a risoluzione spontanea che si accompagna a un modesto aumento dei livelli di PRL. La galattorrea può verificarsi spontaneamente o essere provocata dalla spremitura del capezzolo. Sia nei maschi che nelle femmine il liquido secreto può variare per quanto concerne il colore e la consistenza (liquido trasparente, lattescente o ematico) e la galattorea può essere monolaterale o bilaterale. La mammografia o l'ecografia sono indicate quando è presente secrezione ematica (in particolare da un singolo dotto), che può essere causata da un cancro mammario. La galattorrea è frequentemente associata a iperprolattinemia causata da una delle condizioni elencate nella tabella 333-8. In circa un terzo dei pazienti acromegalici è presente anche galattorrea. Il trattamento della ga-

lattorrea solitamente consiste nella terapia delle malattie sottostanti (per es., terapia sostitutiva nell'ipotiroidismo, sospensione di farmaci, trattamento di un prolattinoma).

Indagini di laboratorio Vanno misurati i livelli basali di prolattinemia, la mattina a digiuno (normalmente meno di 20 μg/l). Dato che la secrezione di PRL avviene in maniera pulsatile e che i livelli possono essere molto variabili nello stesso individuo con iperprolattinemia, è necessario procedere al dosaggio in più occasioni, soprattutto se il sospetto diagnostico è alto. Sono possibili sia falsi positivi sia falsi negativi. Nei pazienti con prolattinemia molto elevata (>1000 μg/l) i valori possono risultare più bassi a causa di artefatti del metodo di dosaggio. In questi casi per valutare correttamente il campione sono necessarie opportune diluizioni. Valori falsamente alti possono, al contrario, essere associati ad aggregati di PRL circolanti, peraltro biologicamente inattivi (macroprolattinemia). L'ipotiroidismo deve essere escluso mediante dosaggio dei livelli di TSH e T_4.

T IPERPROLATTINEMIA

Il trattamento dell'iperprolattinemia dipende dall'eziologia. Indipendentemente dalla causa, comunque, la terapia dovrebbe essere mirata a normalizzare i livelli di PRL al fine di eliminare gli effetti soppressivi sulla funzione gonadica, bloccare la galattorrea e preservare la densità ossea. I dopamino-agonisti sono efficaci in molte forme di iperprolattinemia (vedi il paragrafo sulla terapia del prolattinoma, più avanti).

Se il paziente sta assumendo un farmaco iperprolattinizzante, tale farmaco dovrebbe, se possibile, essere sospeso. Per i pazienti psichiatrici che richiedono una terapia neurolettica, l'aggiustamento della dose ed eventualmente l'aggiunta di un dopamino-agonista possono normalizzare la prolattinemia e alleviare i sintomi. I farmaci dopamino-agonisti, specialmente se somministrati ad alte dosi, possono tuttavia peggiorare i sintomi psichiatrici di base. L'iperprolattinemia generalmente si risolve nei pazienti ipotiroidei dopo adeguata terapia sostitutiva con ormone tiroideo e nei pazienti con insufficienza renale dopo trapianto renale o dialisi. La resezione di masse sellari o ipotalamiche normalizza l'iperprolattinemia dovuta a riduzione del tono dopaminergico. Gli infiltrati granulomatosi rispondono occasionalmente al trattamento con glucocorticoidi. Nei pazienti con danno ipotalamico irreversibile nessun trattamento garantisce risultati soddisfacenti. Fino nel 30% dei pazienti l'iperprolattinemia, con o senza microadenoma evidenziabile, va incontro a risoluzione spontanea.

PROLATTINOMA

Eziologia e prevalenza I tumori che derivano dalle cellule lattotrope rappresentano circa la metà di tutti i tumori ipofisari funzionanti, con un'incidenza annua di 3 casi su 100000 abitanti. Talvolta alcuni pazienti presentano invece tumori misti, secernenti PRL e GH, ACTH e PRL, o più raramente TSH e PRL. Questi tumori pluriormonali si riconoscono generalmente all'immunoistochimica, senza apparenti manifestazioni cliniche. Si definiscono microadenomi i tumori di diametro inferiore a 1 cm, che generalmente non invadono le regioni parasellari. I macroadenomi hanno invece un diametro superiore a 1 cm, possono essere localmente invasivi e comprimere le strutture adiacenti. Il rapporto maschi/femmine per i microprolattinomi è di circa 1:20, mentre sale a 1:1 per i macroadenomi. Le dimensioni del tumore generalmente sono ben correlate con i livelli di PRL circolanti; valori superiori a 100 μg/l si associano più frequentemente a macroadenomi. I maschi tendono a presentarsi con tumori di maggiori dimensioni, probabilmente perché i sintomi dell'ipogonadismo sono meno evidenti. I valori di PRL rimangono stabili nella maggior parte dei pazienti, riflettendo la crescita lenta di questi tumori. Circa il 5% dei microadenomi presenta una progressione a macroadenoma nel corso del tempo. L'iperprolattinemia si risolve invece spontaneamente in circa il 30% dei microadenomi.

Manifestazioni cliniche e diagnosi Le donne si presentano generalmente con amenorrea, infertilità e galattorrea. A questi sintomi si possono aggiungere, se il tumore si estende al di là della sella, difetti del campo visivo o altri effetti massa. I maschi si presentano spesso con impotenza, perdita della libido, infertilità e segni compressivi sul SNC, quali cefalea e deficit visivi. Una volta esclusa l'iperprolattinemia fisiologica e indotta da farmaci (Tab. 333-8), la diagnosi di prolattinoma è verosimile in presenza di valori di PRL superiori a 100 μg/l. Valori inferiori a 100 μg/l possono essere dovuti a microadenomi, ad altre lesioni sellari che riducano il tono dopaminergico o a cause non neoplastiche di iperprolattinemia. Per questa ragione tutti i pazienti con accertata ipeprolattinemia dovrebbero essere sottoposti a RM. È importante ricordare che l'iperprolattinemia secondaria all'effetto massa da parte di lesioni non lattotrope risponde comunque al trattamento con dopamino-agonisti, anche se le dimissioni del tumore non si riducono. Di conseguenza, la soppressione dei livelli di PRL da parte di questi farmaci non indica necessariamente che la natura della lesione sia un prolattinoma.

T PROLATTINOMA

Dato che molto raramente i microprolattinomi evolvono in macroprolattinomi, nessuna terapia è necessaria se non vi è desiderio di iniziare una gravidanza. Una terapia sostitutiva con estrogeni è indicata per preservare la massa ossea e per prevenire gli altri effetti dell'ipoestrogenismo; tale terapia non appare essere associata a un rischio di aumento delle dimensioni del tumore. Questi pazienti devono poi essere regolarmente monitorati con RM e misurazione dei livelli di PRL.

Per i microadenomi sintomatici gli obiettivi terapeutici includono il controllo dell'iperprolattinemia, la riduzione delle dimensioni del tumore, la regolarizzazione del ciclo mestruale e della fertilità, e la risoluzione della galattorrea. Le dosi di dopamino-agonisti devono essere aggiustate in modo da assicurare la massima soppressione della prolattinemia e il ritorno a una normale funzione riproduttiva **(Fig. 333-6)**. La normalizzazione dei livelli di PRL non assicura la riduzione delle dimensioni del tumore. Per contro, raramente si osserva riduzione delle dimensioni nei casi di mancata riduzione della prolattinemia. Per i macroadenomi, prima di iniziare il trattamento farmacologico è indicata l'esecuzione di un esame del campo visivo. La RM e l'esame del campo visivo devono essere ripetuti a 6 e 12 mesi di intervallo fino a riduzione della massa tumorale, poi annualmente fino all'ottenimento della massima riduzione.

TERAPIA MEDICA I dopamino-agonisti per via orale (cabergolina e bromocriptina) rappresentano il trattamento di scelta dei pazienti con micro- e macroprolattinomi. I dopamino-agonisti sono in grado di sopprimere la sintesi e la secrezione della PRL, nonché la proliferazione delle cellule lattotrope. Una resistenza al farmaco si osserva in circa il 20% dei pazienti, che possono avere un ridotto numero di recettori D_2 oppure un difetto post-recettoriale. Mutazioni del gene codificante il recettore D_2 non sono state ancora segnalate.

Cabergolina Derivato dell'ergolina, la cabergolina è un dopamino-agonista a lunga durata d'azione con alta affinità per i recettori D_2. Il farmaco è in grado di sopprimere efficacemente la PRL per più di 14 giorni dopo un'unica somminі-

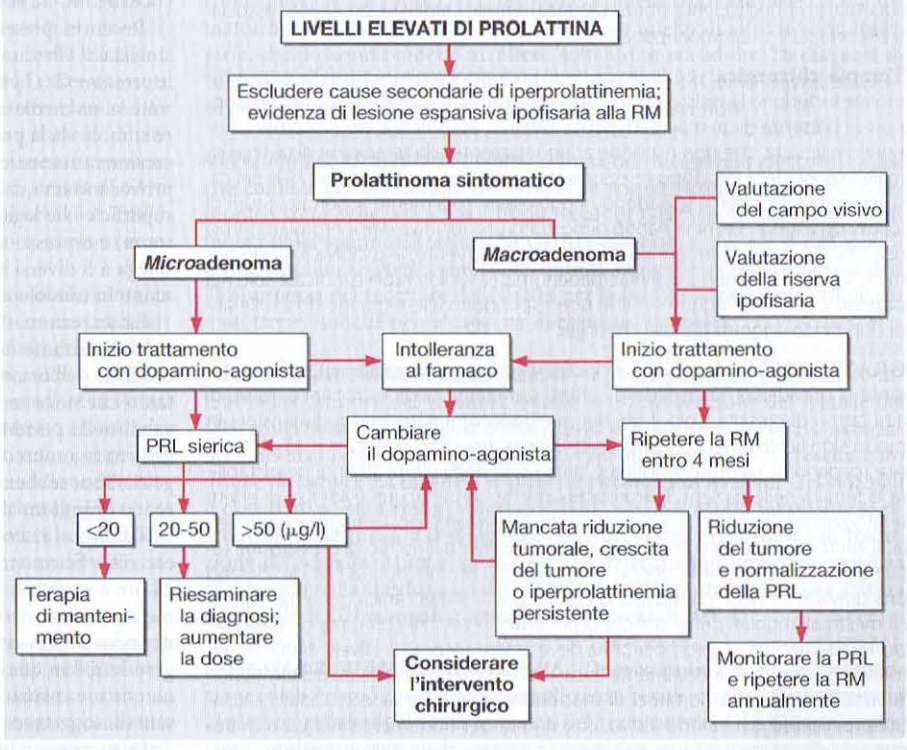


FIGURA 333-6 Diagnosi e trattamento del prolattinoma. RM, risonanza magnetica; PRL, prolattina.

strazione orale e porta a riduzione di volume del prolattinoma nella maggior parte dei pazienti. La cabergolina (0,5-1 mg due volte alla settimana) induce normoprolattinemia e recupero della funzione gonadica nell'80% dei pazienti con microprolattinoma; la galattorrea si riduce o si risolve nel 90% dei casi. Per quanto riguarda i macroprolattinomi, la cabergolina normalizza la PRL e riduce la massa tumorale nel 70% dei casi. Entro pochi giorni dall'inizio del trattamento con cabergolina si osserva inoltre un drastico miglioramento dei sintomi da effetto massa quali cefalea e disturbi del campo visivo; il miglioramento della funzione sessuale richiede generalmente diverse settimane, ma può verificarsi anche prima della normalizzazione dei livelli di PRL. Dopo il raggiungimento della normalizzazione della prolattinemia, la dose di cabergolina dovrebbe essere ridotta alla dose minima efficace. In circa il 5% dei pazienti trattati l'iperprolattinemia può risolversi e non recidivare dopo la sospensione del farmaco che fa seguito a una lunga terapia. La cabergolina può essere efficace anche nei pazienti che non rispondono alla bromocriptina. Effetti collaterali e intolleranza al farmaco sono decisamente più rari di quanto non si osservi con la bromocriptina.

Bromocriptina Alcaloide derivato dalla segale cornuta, la bromocriptina mesilato è un agonista del recettore per la dopamina che sopprime la secrezione di PRL. Poiché ha una breve durata d'azione, questo farmaco è indicato quando la paziente desidera una gravidanza. Nei microadenomi la bromocriptina induce una rapida normalizzazione dei livelli di PRL in circa il 70% dei pazienti, riduce la dimensioni del tumore e ristabilisce la funzione gonadica. Nei pazienti con macroprolattinomi si assiste alla normalizzazione della prolattinemia nel 70% dei soggetti e a una riduzione significativa della massa tumorale (>50%) nel 40% dei casi.

La terapia va iniziata con una bassa dose di bromocriptina (0,625-1,25 mg), da assumere prima di coricarsi, a stomaco pieno; tale dose va poi aumentata gradualmente. La maggior parte dei pazienti richiede una dose giornaliera inferiore a 7,5 mg (2,5 mg tre volte al giorno).

Altri dopamino-agonisti Tra questi vi sono il *pergolide mesilato*, derivato dell'ergot con proprietà dopaminergiche, la lisuride, derivato dell'ergot, e la *quinagolide*, dopamino-agonista orale non ergot-derivato con attività specifica sui recettori D_2.

Effetti collaterali Gli effetti collaterali dei dopamino-agonisti includono stipsi, congestione nasale, secchezza delle fauci, incubi, insonnia e vertigini; la riduzione della dose generalmente si accompagna a un miglioramento dei disturbi citati. Circa il 25% dei pazienti lamenta nausea, vomito e ipotensione ortostatica con lipotimie all'inizio del trattamento. Tali sintomi possono persistere in alcuni pazienti. In generale la cabergolina dà luogo a un minor numero di effetti collaterali. Per i pazienti che non tollerano la somministrazione orale di bromocriptina (circa il 15%) può essere utile la cabergolina, meglio tollerata. Anche la somministrazione intravaginale di bromocriptina è spesso efficace nelle pazienti che presentano effetti collaterali gastrointestinali intrattabili. Allucinazioni uditive, depressione e variazioni del tono dell'umore si osservano in circa il 5% dei pazienti e sono ascrivibili agli effetti propri dei dopamino-agonisti o all'acido lisergico presente in queste formulazioni. Sono stati infine riportati rari casi di leucopenia, trombocitopenia, fibrosi pleurica, aritmie cardiache ed epatite associati alla terapia con bromocriptina.

Terapia chirurgica Le indicazioni alla riduzione chirurgica della massa tumorale includono la resistenza o l'intolleranza al trattamento farmacologico, oppure la presenza di un macroadenoma invasivo, accompagnato da compromissione della vista, che non risponde adeguatamente alla terapia medica. La normalizzazione della PRL dopo resezione chirurgica viene ottenuta nel 70% dei casi, ma solo il 30% dei macroadenomi può essere totalmente asportato. Studi di follow-up a lungo termine hanno dimostrato una recidiva dell'iperprolattinemia nel 20% dei pazienti entro il primo anno dall'intervento; la recidiva a lungo termine supera il 50% nei casi di macroadenoma. La radioterapia è indicata solo nei pazienti con tumori aggressivi che non rispondono alle massime dosi tollerate di dopamino-agonisti e/o alla chirurgia.

GRAVIDANZA La ghiandola ipofisaria si ingrandisce fisiologicamente durante la gravidanza, riflettendo gli effetti stimolatori degli estrogeni e, forse, di altri fattori di crescita. Solo il 5% dei microadenomi aumenta di dimensioni in modo significativo nel corso della gravidanza, ma ciò si verifica nel 15-30% dei macroadenomi. La bromocriptina è stata usata negli ultimi 30 anni per ristabilire la fertilità nelle pazienti iperprolattinemiche, senza alcuna evidenza di effetti teratogeni sul prodotto del concepimento. Nonostante ciò, la maggior parte delle autorità sanitarie raccomanda di ridurre al minimo il rischio di esposizione fetale a tale farmaco. Per le donne in terapia con bromocriptina che desiderano una gravidanza viene consigliata la contraccezione meccanica per almeno 3 cicli mestruali regolari prima del concepimento. In caso di conferma di gravidanza, il trattamento con bromocriptina deve essere sospeso e i livelli di PRL monitorati regolarmente, specialmente in caso di insorgenza di cefalea o disturbi della vista. Per le donne portatrici di macroadenoma viene raccomandato il controllo periodico del campo visivo, con ripresa del trattamento nel caso di aumento delle dimensioni tumorali. Anche se l'esecuzione della RM sembra sicura durante la gravidanza, questa indagine dovrebbe essere riservata alle pazienti sintomatiche con cefalea grave e/o disturbi del campo visivo. La decompressione chirurgica può essere indicata in presenza di gravi deficit visivi. Nonostante numerosi dati indichino l'efficacia e la relativa sicurezza della gravidanza "favorita" dalla bromocriptina, le pazienti devono essere avvertite di potenziali effetti sconosciuti di questo trattamento e del rischio di crescita tumorale durante la gravidanza. Poiché la cabergolina ha una lunga durata d'azione e un'alta affinità per i recettori D_2, il suo uso non è raccomandabile qualora la donna desideri mantenere la fertilità.

ORMONE DELLA CRESCITA

SINTESI

L'ormone della crescita (*growth hormone*, GH) è l'ormone presente in quantità più abbondante nell'ipofisi anteriore e le cellule somatotrope secernenti GH costituiscono circa il 50% della popolazione cellulare dell'adenoipofisi. Le cellule mammosomatotrope, che coesprimono GH e PRL, possono essere identificate mediante tecniche di doppia immuno-istochimica. Lo sviluppo delle cellule somatotrope e la trascrizione del GH sono determinati dall'espressione di un fattore di trascrizione nucleare cellulo-specifico: Pit-1. Cinque geni distinti localizzati sul cromosoma 17q22 codificano per il GH e altre proteine a esso correlate. Il gene ipofisario per il GH (*hGH-N*) codifica per due prodotti genici derivanti da splicing alternativo che danno origine a due molecole di GH, una di 22 kDa (191 aminoacidi) e una, meno abbondante, di 20 kDa, con attività biologica simile. Le cellule del sinciziotrofoblasto placentare esprimono una variante genica per il GH (*hGH-V*); la somatotropina corionica umana (*human chorionic somatotropin*, HCS) viene espressa da membri distinti dello stesso cluster genico. La HCS presenta un'elevata omologia con la molecola del GH, ma mostra solo minime proprietà promuoventi la crescita.

SECREZIONE

La secrezione del GH è sotto un complesso controllo di fattori ipotalamici e periferici. Il GHRH è un peptide ipotalamico di 44 aminoacidi che stimola la sintesi e il rilascio del GH. La ghrelina, un peptide acilato di derivazione gastrica, così come agonisti sintetici del recettore GHRP, esercitano un effetto di induzione sul GHRH e sono inoltre in grado di stimolare direttamente il rilascio di GH. La *somatostatina* (*somatotropin-release inhibiting factor*, SRIF) viene sintetizzata nell'area preottica mediale dell'ipotalamo e inibisce la secrezione di GH. Il GHRH viene secreto per impulsi che stimolano la secrezione di GH, mentre la SRIF è responsabile del tono basale di GH. La SRIF è espressa anche in altri tessuti extraipotalamici, quali il SNC, il tratto gastroenterico e il pancreas, dove agisce inibendo la secrezione ormonale delle isole pancreatiche. L'IGF-I, l'ormone bersaglio periferico del GH, ha un'azione di feedback negativo sul GH stesso; gli estrogeni promuovono la secrezione di GH, mentre un eccesso cronico di glucocorticoidi ne sopprime il rilascio.

Recettori presenti sulla superficie delle cellule somatotrope regolano la sintesi e il rilascio di GH. Il recettore per il GHRH è un recettore legato alle proteine G (*G protein-compled receptor*, GPCR) che trasduce il segnale tramite la via mediata dal cAMP intracellulare. L'attivazione di questo recettore stimola sia la proliferazione cellulare degli elementi somatotropi sia la secrezione ormonale. Mutazioni inattivanti il gene per il recettore del GHRH provocano un quadro di grave nanismo (vedi oltre). Un diverso recettore di superficie che lega la ghrelina, un secretogogo di derivazione gastrica (vedi sopra) è espresso nell'ipotalamo e nell'ipofisi. La somatostatina ipotalamica si lega a 5 diversi sottotipi recettoriali (SSTR1-SSTR5). I sottotipi 2 e 5 agiscono in modo specifico inibendo la secrezione di GH (e di TSH).

La secrezione di GH avviene in modo pulsatile, con livelli massimi misurabili durante la notte, in particolare all'inizio del sonno. Il tasso di secrezione dell'ormone, inoltre, decresce marcatamente nel corso degli anni, tanto che nella mezza età i livelli ormonali sono pari al 15% di quelli rilevabili nella pubertà. Questa riduzione si attua in modo parallelo a quella della massa muscolare magra. La secrezione di GH è inoltre ridotta nei soggetti obesi, sebbene la produzione di IGF-I possa essere conservata, suggerendo quindi un'alterazione della soglia di controllo di feedback. Livelli elevati di GH si riscontrano entro un'ora di sonno profondo, così come dopo esercizio fisico, stress, traumi o durante la sepsi. La secrezione totale nelle 24 ore è maggiore nella donna e viene ulteriormente aumentata dal trattamento estrogenico. Con i kit di dosaggio standard, i livelli di GH appaiono indosabili in circa il 50% dei campioni raccolti durante il giorno da soggetti sani e in quasi tutti i soggetti anziani o obesi. Quindi, una misurazione unica e casuale dei livelli di GH non è in grado di distinguere soggetti sani da soggetti con deficit di GH.

La secrezione di GH è inoltre influenzata in modo sostanziale da fattori nutrizionali. Con i nuovi metodi di dosaggio ultrasensibili (sensibilità pari

a 0,002 μg/l) che utilizzano la chemiluminescenza, un carico orale di glucosio abbassa i livelli di GH a 0,7 μg/l nelle donne e a meno di 0,07 μg/l nei maschi. Negli stati di malnutrizione cronica o digiuno prolungato si osserva un aumento della frequenza di immissione in circolo di GH, nonché dell'ampiezza dei picchi. La secrezione di GH è stimolata dalla somministrazione endovenosa di L-arginina, dopamina e apomorfina (agonista del recettore della dopamina), nonché dall'attivazione della via α-adrenegica. Il blocco β-adrenergico provoca invece il rilascio di GH e incrementa quello del GHRH e dell'insulina.

AZIONE

Il tipo di secrezione del GH influenza la risposta a livello dei tessuti. La maggiore intermittenza che si osserva nei maschi, rispetto alla secrezione relativamente più continua tipica delle donne, potrebbe essere un fattore biologico importante per spiegare le differenze nei due sessi nel quadro di crescita lineare e nell'induzione degli enzimi epatici.

Il recettore periferico del GH, una proteina di 70 kDa, presenta un'omologia strutturale con la superfamiglia delle citochine/ematopoietine. Un frammento del dominio extracellulare del recettore dà origine a una proteina solubile legante il GH (*GH-binding protein*, GHBP), che interagisce con l'ormone circolante. Il fegato e la cartilagine contengono il maggior numero di recettori. Il legame del GH con i dimeri recettoriali è seguita dalla trasduzione del segnale attraverso la via JAK/STAT. Le proteine STAT attivate traslocano nel nucleo, dove modulano l'espressione dei geni bersaglio del GH. Esistono analoghi del GH in grado di legarsi al recettore ma non di mediarne il segnale, che sono potenti antagonisti dell'azione dell'ormone. Un antagonista del recettore del GH (pegvisomant) è stato approvato per il trattamento dell'acromegalia.

Il GH promuove la sintesi proteica e la ritenzione di azoto e riduce la tolleranza glucidica antagonizzando l'azione dell'insulina. Il GH, inoltre, stimola la lipolisi, provocando un aumento degli acidi grassi circolanti con conseguente riduzione della massa grassa viscerale e aumento della massa magra. Il GH induce ritenzione di acqua, sodio e potassio e provoca l'elevazione dei livelli sierici di fosfato inorganico. La crescita ossea lineare è il risultato di una complessa interazione tra ormoni e fattori di crescita, tra i quali l'IGF-I riveste un ruolo importante. Il GH stimola la differenziazione dei precondrociti epifisari. Inoltre, questi precursori sono in grado di sintetizzare a livello locale IGF-I e rispondono direttamente al fattore di crescita stesso.

FATTORI DI CRESCITA INSULINO-SIMILI

Nonostante il GH eserciti alcuni effetti direttamente sui tessuti bersaglio, molti dei suoi effetti fisiologici sono mediati indirettamente dal fattore di crescita insulino-simile I (*insulin-like growth factor I*, IGF-I), potente fattore di crescita e di differenziazione. La fonte principale dell'IGF-I circolante è il fegato. Nei tessuti periferici l'IGF-I esercita azioni locali paracrine che sembrano essere nel contempo dipendenti e indipendenti dal GH. Così, la somministrazione di GH induce un aumento dei livelli circolanti di IGF-I e parallelamente stimola l'espressione dell'IGF-I in diversi tessuti.

Sia l'IGF-I sia l'IGF-II sono legati a proteine di legame circolanti ad alta affinità (*IGF-binding protein*, IGFBP), che ne modulano l'attività biologica. I livelli di IGFBP3 sono GH-dipendenti e questa proteina rappresenta la più importante proteina di legame per l'IGF-I. Stati di deficit di GH e malnutrizione si associano generalmente a riduzione dei livelli di IGFBP3. Le IGFBP1 e 2 regolano invece l'azione dell'IGF-I tissutale, ma non sembrano legarne grandi quantità a livello del circolo.

Le concentrazioni sieriche di IGF-I sono influenzate profondamente da fattori fisiologici. I livelli aumentano durante la pubertà, con un picco attorno ai 16 anni, e diminuiscono poi nel tempo fino a ridursi dell'80% durante il processo di invecchiamento. I livelli sono più alti nella donna che nell'uomo. Poiché il GH è il più importante fattore determinante la sintesi di IGF-I a livello epatico, qualsiasi alterazione della sua sintesi o azione (per es., ipopituitarismo, deficit di recettori del GHRH o difetti nel recettore del GH stesso) provoca una riduzione dei livelli di IGF-I. Condizioni di ridotto apporto calorico si associano a resistenza al GH e, di conseguenza, i livelli di IGF-I appaiono diminuiti negli stati di malnutrizione, cachessia e sepsi. Nell'acromegalia i livelli di IGF-I sono invariabilmente elevati e riflettono una relazione logaritmica con la concentrazione di GH.

Fisiologia dell'IGF-I L'IGF-I è stato approvato per l'impiego in pazienti con sindrome da resistenza al GH. L'iniezione di IGF-I (100 μg/kg) determina ipoglicemia e basse dosi di IGF-I aumentano la sensibilità insulinica in pazienti con grave insulino-resistenza e diabete. Nei soggetti cachettici l'infusione di IGF-I (12 μg/kg/ora) stimola la ritenzione di azoto e riduce i livelli di colesterolo. Iniezioni sottocutanee di questo fattore, ad azione più prolungata, esercitano un marcato effetto anabolizzante con elevata sintesi proteica. Nonostante venga stimolata la produzione di marker di neoformazione ossea, anche il turnover complessivo osseo sembra essere stimolato dall'IGF-I.

Gli effetti collaterali dell'IGF-I sono dose-dipendenti. Un'overdose acuta può determinare ipoglicemia, ipotensione, ritenzione di liquidi, dolore all'articolazione temporo-mandibolare e aumento della pressione intracranica, tutti effetti comunque reversibili. È stata altresì riportata necrosi avascolare della testa del femore. Un eccesso cronico di IGF-I porterebbe presumibilmente allo stesso quadro clinico osservato nell'acromegalia.

ALTERAZIONI DELLA CRESCITA E DELLO SVILUPPO

Maturazione scheletrica e crescita somatica La formazione della placca di accrescimento dipende da una varietà di stimoli ormonali, tra cui quello di GH, IGF-I, steroidi sessuali, ormoni tiroidei, fattori di crescita paracrini e citochine. Il processo di crescita richiede inoltre energia, aminoacidi, vitamine e metalli e causa il consumo di circa il 10% della produzione totale di energia. La malnutrizione, quindi, danneggia l'attività dei condrociti e provoca una riduzione dei livelli circolanti di IGF-I e IGFBP3.

La velocità di crescita lineare è molto alta durante l'infanzia ed è ipofisi-dipendente. La velocità media di crescita è di circa 6 cm/anno nell'infanzia avanzata e si mantiene generalmente sullo stesso percentile nelle apposite curve di crescita. I picchi di crescita si osservano durante la pubertà, quando l'età ossea raggiunge i 12 anni per le bambine e i 13 per i bambini. Lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari si associa ad aumento degli steroidi sessuali che provocano una progressiva saldatura delle cartilagini di accrescimento. L'*età ossea* risulta ritardata nei pazienti con qualsiasi forma di vero deficit di GH o con difetti recettoriali che provocano una ridotta azione dell'ormone.

La *bassa statura* può essere il risultato di difetti di crescita costituzionali, oppure di fattori estrinseci acquisiti che alterano il normale processo di crescita. In generale, un'età ossea ritardata in un bambino con bassa statura è suggestiva di deficit ormonale o di malattia sistemica, mentre un'età ossea compatibile con quella cronologica in un bambino con bassa statura è più verosimilmente dovuta a una displasia cartilaginea di origine genetica o a un difetto genetico nella placca di accrescimento (vedi Cap. 357).

Deficit di ormone della crescita nel bambino ***CARENZA DI ORMONE DELLA CRESCITA*** Il deficit di GH isolato è caratterizzato da bassa statura, micropene, aumento della massa grassa, voce acuta e tendenza all'ipoglicemia, dal momento che viene a mancare l'azione anti-insulinica del GH. In circa un terzo dei pazienti è presente una trasmissione di tipo familiare, che può essere autosomica dominante, recessiva, oppure X-linked. Circa il 10% dei bambini presenta mutazioni a carico del gene *GH-N*: queste possono essere ampie delezioni, oppure mutazioni puntiformi. Mutazioni di fattori di trascrizione quali Pit-1 e Prop-1, che regolano la differenziazione delle cellule somatotrope, causano deficit di GH associato a quello di altre tropine ipofisarie, che possono rendersi manifesti soltanto in età adulta. La diagnosi di "deficit di GH idiopatico" (*idiopatic GH deficiency*, IGHD) dovrebbe essere posta solo dopo l'esclusione dei difetti molecolari noti.

MUTAZIONI DEL RECETTORE DEL GHRH Mutazioni recessive a carico del gene che codifica per il recettore del GHRH in soggetti con grave nanismo armonico sono associate a bassi livelli basali di GH non possono essere stimolati dalla somministrazione di GHRH esogeno, di GHRP o dall'ipoglicemia insulinica. Questa sindrome, quindi, rappresenta una conferma dell'importanza del recettore del GHRH per la proliferazione delle cellule somatotrope, nonché per la capacità di risposta ormonale.

INSENSIBILITÀ ALL'ORMONE DELLA CRESCITA Questa patologia è causata da difetti nella struttura del recettore o della via di trasduzione del segnale del GH. Mutazioni in omozigosi o eterozigosi del recettore del GH si associano a insensibilità totale o parziale al GH e, quindi, deficit di crescita (*sindrome di Laron*). La diagnosi si basa sul riscontro di livelli di GH normali o elevati associati a ridotti valori di GHBP e IGF-I. Molto raramente si riscontrano difetti dell'IGF-I, del suo recettore o della relativa via di traduzione del segnale. Mutazioni di *STAT5B* determinano immunodeficienza con blocco della trasduzione del segnale del GH, portando a bassa statura con livelli di GH normali o elevati e bassi livelli di IGF-I.

BASSA STATURA DI ORIGINE NUTRIZIONALE Deprivazione calorica e malnutrizione, diabete mal controllato e insufficienza renale cronica rappresentano cause secondarie di alterata funzione del recettore del GH. Queste condizioni, inoltre, inducono la sintesi di citochine proinfiammatorie che potenziano il blocco del segnale mediato dal GH stesso. I bambini affetti da

queste patologie generalmente presentano le caratteristiche di un deficit di crescita acquisito, con valori elevati di GH e bassi valori di IGF-I. Anticorpi diretti contro il recettore del GH possono essere, seppur raramente, causa di insensibilità al GH.

BASSA STATURA DI ORIGINE PSICOSOCIALE Deprivazioni emotive e sociali portano a ritardo di crescita accompagnato da ritardo nell'acquisizione del linguaggio, iperfagia e risposta ridotta alla somministrazione di GH. Il miglioramento delle condizioni ambientali generalmente induce il recupero della velocità di crescita.

Manifestazioni cliniche e diagnosi La bassa statura è di frequente riscontro nella pratica clinica e la decisione di valutare questi bambini dipende dal giudizio clinico associato ai dati auxologici e alla storia familiare. Una bassa statura dovrebbe essere attentamente indagata quando l'altezza del bambino è più di 3 DS sotto la media in base all'età, in presenza di una riduzione della velocità di crescita. La maturazione scheletrica viene valutata tramite misurazione radiologica dell'età ossea e si basa principalmente sul grado di fusione delle cartilagini di accrescimento. L'altezza finale del paziente può essere calcolata tramite l'utilizzo di tabelle standardizzate (Bayley-Pinneau o Tanner-Whitehouse) o, in alternativa, può essere stimata aggiungendo (nei maschi) e sottraendo (nelle femmine) 6,5 cm alla media delle altezze dei genitori.

Indagini di laboratorio Poiché la secrezione di GH è pulsatile, il deficit di GH viene meglio valutato esaminando la risposta agli stimoli provocativi quali l'esercizio fisico, l'ipoglicemia indotta dall'insulina e altri test farmacologici, che sono in grado di indurre nel bambino normale un aumento dei livelli di GH superiore a 7 μg/l. Misurazioni estemporanee di GH non sono in grado di distinguere bambini normali da quelli con vero deficit di GH. Eventuali terapie sostitutive con ormoni surrenalici e tiroidei devono essere istituite prima della valutazione. La determinazione dei livelli di IGF-I, con successivo raffronto con valori di controllo che tengano conto dell'età e del sesso, non è sufficientemente sensibile e specifica per consentire di definire la diagnosi, ma può essere utile per confermare l'eventuale deficit di GH. Una RM dell'ipofisi può mettere in evidenza lesioni tumorali o difetti strutturali.

T ALTERAZIONI DELLA CRESCITA E DELLO SVILUPPO

La terapia sostitutiva con GH ricombinante (0,02-0,05 mg/kg/die per via sottocutanea) ristabilisce la velocità di crescita nei bambini con deficit di GH fino a 10 cm/anno. Se viene documentato un deficit ipofisario, gli altri eventuali deficit tropinici devono essere corretti, specialmente quello di ormone corticosurrenalico. La terapia con GH è moderatamente efficace anche nella correzione del deficit di crescita nelle bambine affette da sindrome di Turner o insufficienza renale cronica.

Nei bambini con insensibilità al GH e ritardo di crescita dovuto a mutazioni del recettore del GH, il trattamento con IFG-I consente di aggirare la disfunzione recettoriale.

DEFICIT DI ORMONE DELLA CRESCITA NELL'ADULTO

Questo disturbo è generalmente causato da un danno ipotalamico o ipofisario. L'insufficienza ipofisaria acquisita segue un quadro definito di deficit funzionale in cui la perdita di un'adeguata riserva di GH precede gli altri deficit tropinici. L'ordine sequenziale di perdita dei diversi ormoni ipofisari di solito è la seguente: GH LH/FSH TSH ACTH.

Manifestazioni cliniche e diagnosi Le manifestazioni cliniche del deficit di GH nell'adulto (*adult growth hormone deficiency*, AGHD) includono variazioni della composizione corporea e del metabolismo lipidico, compromissione della qualità di vita e disfunzioni cardiovascolari (Tab. 333-9). Le alterazioni della composizione corporea sono di frequente riscontro e includono riduzione della massa magra, aumento della massa grassa con deposito selettivo di grasso viscerale intraddominale e rapporto vita-fianchi aumentato. Possono inoltre essere presenti iperlipidemia, alterazioni della funzione ventricolare sinistra, ipertensione arteriosa e aumento dei livelli plasmatici di fibrinogeno. La densità ossea si riduce, con conseguente aumento del numero di fratture. I pazienti possono presentare tendenza all'isolamento sociale, depressione e difficoltà a mantenere il proprio posto di lavoro. L'ipopituitarismo dell'adulto si associa a un aumento di circa tre volte della mortalità cardiovascolare rispetto ai coetanei e questo dato può essere riconducibile al deficit di GH.

Indagini di laboratorio L'AGHD è una patologia rara e, data la natura aspecifica dei sintomi a esso correlati, i pazienti da sottoporre a test diagnostici specifici devono essere selezionati sulla base di criteri ben definiti. Salvo poche eccezioni, le indagini dovrebbero essere limitate ai pazienti che presentano i seguenti fattori predisponenti: 1) pregresso intervento chirurgico ipofisario; 2) tumori o granulomi della regione ipotalamico-ipofisaria; 3) anamnesi positiva per irradiazione cranica; 4) evidenza radiologica di lesione ipofisaria; 5) terapia sostitutiva con GH durante l'infanzia; 6) livelli ridotti di IGF-I (più raramente). Il passaggio dall'adolescenza all'età adulta di un soggetto in terapia con GH richiede una rivalutazione del quadro per accertare la persistenza del deficit nell'adulto. Fino al 20% dei pazienti trattati per deficit di GH nell'infanzia presenta un quadro di GH-sufficienza nell'età adulta.

Una percentuale significativa (circa il 25%) degli adulti con vero deficit di GH presenta normali valori di IGF-I circolanti. Quindi, come per la valutazione del bambino, la determinazione di tali livelli confrontati con quelli di soggetti di pari età e dello stesso sesso fornisce un utile indice di risposta terapeutica, ma non è sufficientemente sensibile da possedere validità diagnostica. Il test con sensibilità maggiore per discriminare i pazienti con deficit di GH è il test dell'ipoglicemia indotta dall'insulina (0,05-0,1 U/kg). Quando si raggiunge una riduzione dei valori di glicemia al di sotto dei 40 mg/dl, la maggior parte dei soggetti manifesta sintomi neuroglicopenici (vedi Cap. 339) e parallelamente si assiste a un picco di GH entro 60 minuti, che persiste nelle 2 ore successive. Circa il 90% dei soggetti adulti normali presenta una risposta del GH superiore a 5 μg/l; l'AGHD viene definito sulla base di valori del picco di risposta del GH all'ipoglicemia inferiore a 3 μg/l. Sebbene il test dell'ipoglicemia indotta dall'insulina sia sicuro se eseguito sotto adeguato controllo, esso è controindicato nel paziente diabetico, con malattia cardiaca ischemica, con malattia cerebrovascolare, nel paziente epilettico e nel soggetto anziano. Test di stimolazione alternativi comprendono il test con L-dopa (500 mg per os), con arginina e.v. (30 g), con GHRH (1 μg/kg) e con GHRP-6 (90 μg). Diverse combinazioni di questi test possono evocare risposte in soggetti che non rispondono a un singolo test.

TABELLA 333-9 CARATTERISTICHE DEL DEFICIT DI ORMONE DELLA CRESCITA NELL'ADULTO

Cliniche	**Radiologiche**
Alterazione della qualità della vita	Ipofisi: lesione espansiva o danno strutturale
Riduzione dell'energia	Osso: riduzione della densità minerale ossea
Riduzione della concentrazione	Addome: eccesso di grasso viscerale
Bassa autostima	**Di laboratorio**
Isolamento sociale	GH sotto stimolo <3 ng/ml
Alterazioni della composizione corporea	IGF-I e IGFBP3 bassi o normali
Aumento della massa grassa	Aumento del colesterolo LDL
Distribuzione centripeta del grasso	Possibile deficit concomitante di gonadotropine, TSH e/o ACTH
Aumento del rapporto vita/fianchi	
Riduzione della massa magra	
Diminuzione del rendimento nell'esercizio fisico	
Riduzione della massima captazione di O_2	
Alterazioni della funzione cardiaca	
Riduzione della massa muscolare	
Fattori di rischio cardiovascolari	
Alterazioni della struttura e della funzione cardiaca	
Profilo lipidico anormale	
Riduzione dell'attività fibrinolitica	
Aterosclerosi	
Obesità viscerale	

Nota: LDL, lipoproteine a bassa densità. Per le altre abbreviazioni vedi il testo.

T DEFICIT DI ORMONE DELLA CRESCITA NELL'ADULTO

Una volta stabilita la diagnosi inequivocabile di AGHD, è indicata la terapia sostitutiva con GH. Controindicazioni a tale terapia comprendono la presenza di neoplasia in fase attiva, ipertensione intracranica, diabete non controllato e retinopatia. La dose iniziale è di 0,1-0,2 mg/die e il dosaggio deve essere aggiustato (fino a un massimo di 1,25 mg/die) fino al raggiungimento di livelli di IGF-I nella norma in base al sesso e all'età **(Fig. 333-7)**. Le donne generalmente richiedono una dose maggiore di quella degli uomini, mentre i pazienti anziani necessitano di dosi minori. Il trattamento a lungo termine con GH mantiene livelli di IGF-I costantemente nella norma e induce variazioni nella composizione

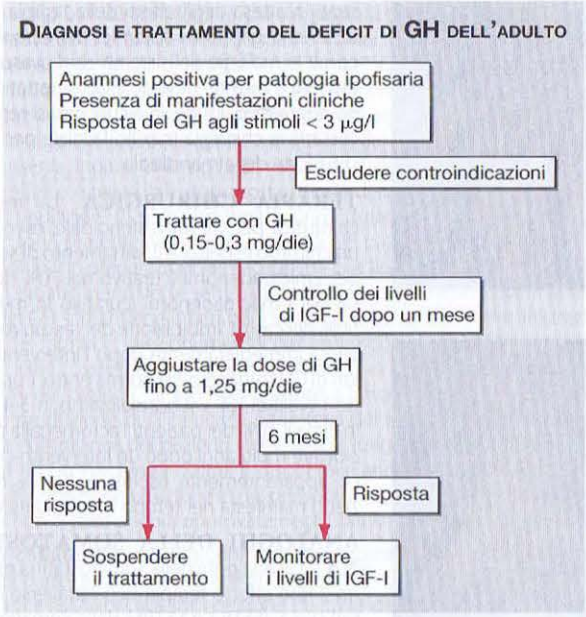


FIGURA 333-7 Diagnosi e trattamento del deficit di ormone della crescita (GH) dell'adulto. IGF, fattore di crescita insulino-simile.

corporea, con aumento della massa magra e diminuzione della massa grassa. Le lipoproteine ad alta densità si elevano, mentre non si assiste a sostanziali variazioni della concentrazione di colesterolo totale e insulina. La densità minerale ossea a livello lombare aumenta, ma questo avviene in tempi relativamente lunghi (più di 1 anno). Molti pazienti riferiscono un significativo miglioramento della qualità di vita, quando questo aspetto è valutato con questionari standardizzati. L'effetto della terapia sostitutiva con GH sul tasso di mortalità negli adulti con deficit di GH è al momento oggetto di studi prospettici a lungo termine.

Circa il 30% dei pazienti trattati presenta ritenzione di liquidi dose-dipendente e reversibile, dolori articolari e sindrome del tunnel carpale, mentre fino al 40% lamenta mialgie e parestesie. I pazienti già in terapia con insulina devono essere monitorati attentamente in quanto il GH è un potente ormone controregolatore nei confronti dell'insulina. I pazienti con diabete mellito di tipo 2 sviluppano inizialmente un'ulteriore insulino-resistenza. Comunque, il controllo glicemico migliora con la sostanziale perdita di massa grassa addominale che accompagna la terapia a lungo termine con GH. Più raramente è stata segnalata la comparsa di cefalea, aumento della pressione intracranica, ipertensione, fibrillazione atriale, o tinnito. Sono in corso studi per valutare la prevalenza di ricrescita tumorale ipofisaria e la potenziale progressione di lesioni cutanee. Al momento, comunque, la probabilità di sviluppo di questi potenziali effetti collaterali non appare significativa.

ACROMEGALIA

Eziologia L'ipersecrezione di GH è generalmente il risultato di adenomi di origine somatotropa, ma raramente è causata da lesioni extraipofisarie (Tab. 333-10). Oltre ai più comuni adenomi somatotropi GH-secernenti, tumori misti somatomammotropi e adenomi acidofili a cellule staminali possono secernere sia GH sia PRL. Nei pazienti con adenomi a cellule staminali le manifestazioni dell'iperprolattinemia (ipogonadismo e galattorrea) generalmente predominano rispetto ai segni meno evidenti dell'acromegalia. Di rado sono segnalati tumori misti pluriormonali che, oltre al GH, secernono anche ACTH, subunità degli ormoni glicoproteici o TSH. Pazienti con sella vuota parziale possono presentarsi con ipersecrezione di GH dovuta a piccoli adenomi GH-secernenti derivati dalla sottile rima di tessuto ipofisario residuo; alcuni di questi sono il riflesso della necrosi spontanea a cui possono andare incontro adenomi che avevano in precedenza dimensioni maggiori. Rari tumori GH-secernenti originano, infine, da residui di tessuto ipofisario ectopico localizzato a livello del nasofaringe o dei seni della linea mediana.

Esistono casi di secrezione ectopica di GH da parte di tumori pancreatici, ovarici, polmonari o del sistema emopietico. L'eccesso di GHRH può provocare acromegalia in seguito all'iperstimolazione delle cellule somatotrope. Questi pazienti presentano le classiche caratteristiche cliniche dell'acromegalia, valori elevati di GH, ingrandimento dell'ipofisi alla RM e alterazioni patologiche dell'iperplasia ipofisaria. La causa più comune di acromegalia mediata dal GHRH è rappresentata dai carcinoidi toracici o addominali. Nonostante questi tumori spesso presentino positività immunoistochimica per il GHRH, le caratteristiche cliniche dell'acromegalia sono

TABELLA 333-10 CAUSE DI ACROMEGALIA

	Prevalenza, %
Ipersecrezione di GH	
Ipofisaria	98
Adenomi somatotropi a cellule densamente o finemente granulate	60
Adenomi a cellule miste, GH e PRL-secernenti	25
Adenomi a cellule mammosomatotrope	10
Adenomi pluriormonali	
Carcinomi o metastasi a cellule somatotrope	
Neoplasia endocrina multipla di tipo 1 (adenoma somatotropo)	
Sindrome di McCune-Albright	
Adenoma ipofisario ectopico del seno sfenoidale o paranasale	
Tumori extraipofisari	
Tumori delle isole pancreatiche	<1
Linfomi	
Ipersecrezione di GHRH	
Centrale	<1
Amartoma, coristoma o ganglioneuroma ipotalamico	<1
Periferica	<1
Carcinoide bronchiale, tumore delle isole pancreatiche, tumore a piccole cellule del polmone, adenoma surrenalico, carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma	

Fonte: S Melmed, *N Engl J Med* 322:966, 1990; con modifiche.

presenti solo in una minoranza di pazienti. Un eccesso di GHRH può anche derivare dalla sua produzione da parte di tumori ipotalamici, generalmente neuromi o coristomi.

Manifestazioni cliniche e diagnosi Le manifestazioni cliniche dell'ipersecrezione di GH e IGF-I vengono spesso diagnosticate solo dopo 10 anni o più dall'insorgenza della malattia. La caratteristica crescita delle ossa acrali si manifesta con protrusione frontale, aumento delle dimensioni di mani e piedi, ingrandimento della mandibola con prognatismo e aumento dello spazio tra i due denti incisivi inferiori. Nei bambini e negli adolescenti, se l'ipersecrezione di GH inizia prima della saldatura delle epifisi delle ossa lunghe, si assiste allo sviluppo del gigantismo ipofisario (Fig. 333-8). L'imbibizione dei tessuti molli porta a un aumento dello spessore del calcagno e delle ossa della mano, con aumento della misura di scarpe e guanti; gli anelli diventano stretti e compaiono particolari caratteristiche del viso, con lineamenti grossolani e naso largo e carnoso. Altre manifestazioni di frequente riscontro clinico includono iperidrosi, voce profonda e bassa, cute oleosa, artropatia, cifosi, sindrome del tunnel carpale, indebolimento della muscolatura prossimale, acanthosis nigricans e macchie cutanee. Infine, i pazienti presentano una visceromegalia generalizzata, che interessa organi quali il cuore, la lingua e la tiroide.

L'impatto clinico principale di tale processo si osserva a livello del sistema cardiovascolare: malattia coronarica, miocardiopatia associata ad aritmie, ipertrofia ventricolare sinistra, riduzione della funzione diastolica e ipertensione arteriosa si riscontrano in circa il 30% dei soggetti affetti. L'ostruzione delle vie aeree superiori, accompagnata da apnea durante il sonno, si osserva in più del 60% dei pazienti ed è la conseguenza sia dell'imbibizione dei tessuti molli laringei con conseguente ostruzione, sia della disfunzione dei centri del sonno che si verifica a livello centrale. Il 25% dei pazienti con acromegalia sviluppa diabete mellito, mentre la maggior parte mostra intolleranza glucidica se sottoposta a un test da carico orale di glucosio (il GH antagonizza l'azione dell'insulina). L'acromegalia si associa, inoltre, a un aumento del rischio di sviluppo di polipi e di neoplasie maligne del colon; la presenza di polipi viene dimostrata in circa un terzo dei pazienti acromegalici. La mortalità globale è aumentata di 3 volte rispetto alla popolazione generale e ciò è dovuto principalmente alle malattie cardiovascolari e cerebrovascolari e alle patologie respiratorie. Se non si ottiene il controllo della secrezione di GH, la sopravvivenza si riduce di circa 10 anni rispetto a una popolazione di controllo di pari età.

Indagini di laboratorio I livelli di IGF-I sono invariabilmente elevati rispetto ai controlli paragonabili per sesso ed età. Di conseguenza, la determinazione dei livelli circolanti di IGF-I rappresenta un utile screening quando il qua-

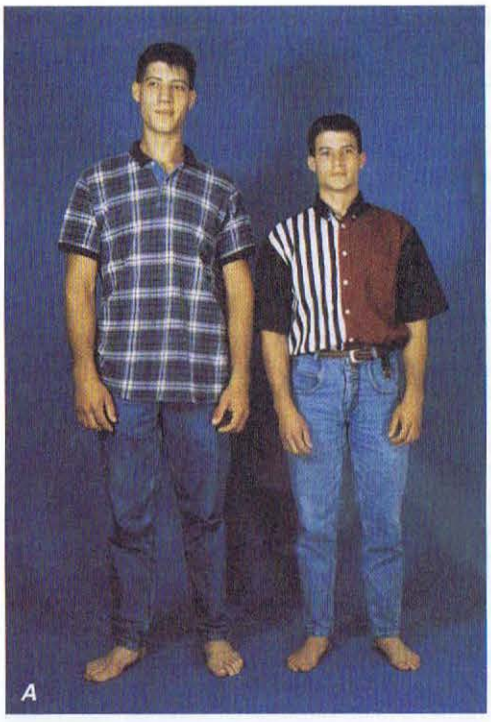


FIGURA 333-8 Caratteristiche cliniche dell'acromegalia/gigantismo. La figura di sinistra è una fotografia di un ragazzo di 22 anni con gigantismo dovuto a eccesso di ormone della crescita, al cui fianco compare il fratello gemello. Da notare, nel fratello affetto, l'altezza elevata e il prognatismo (***A***), le mani (***B***) e i piedi (***C***) ingranditi. Il fenotipo aveva cominciato a differenziarsi, nei due fratelli, a partire dall'età di 13 anni. (*Da:* R Gagel, IE McCutcheon, *N Engl J Med* 324:524, 1999; riproduzione autorizzata.)

dro clinico orienta verso un sospetto diagnostico di acromegalia. Data la natura pulsatile della secrezione di GH, una misurazione casuale dei livelli di GH non risulta utile per la conferma o l'esclusione del sospetto diagnostico e, inoltre, non è correlato al livello di gravità della malattia. La diagnosi di acromegalia viene confermata dalla mancata riduzione del GH al di sotto di 1 μg/l a 1 e 2 ore dalla somministrazione di un carico orale di glucosio (75 g). Utilizzando i nuovi metodi ultrasensibili per il dosaggio del GH, il normale nadir dei livelli di GH è persino più basso (<0,05 μg/l). Circa il 20% dei pazienti presenta un aumento paradosso del GH dopo carico di glucosio. La PRL va sempre dosata nei pazienti con acromegalia, dato che risulta elevata in circa il 25% dei casi. Le funzioni tiroidea, gonadica e surrenalica devono essere indagate in quanto possono risultare compromesse a causa di un effetto massa esercitato dal tumore. Dal momento che la maggior parte dei pazienti verrà sottoposta a intervento chirurgico con copertura con glucocorticoidi, un test per la riserva di ACTH nei pazienti asintomatici può essere più opportunamente eseguito dopo l'intervento.

ACROMEGALIA

La resezione chirurgica degli adenomi GH-secernenti costituisce il trattamento di prima scelta per la maggior parte dei pazienti **(Fig. 333-9)**. Gli analoghi della somatostatina vengono utilizzati come terapia adiuvante in fase preoperatoria per ottenere una riduzione del tumore nei casi di macroadenomi invasivi di grandi dimensioni; vengono inoltre utilizzati per raggiungere un rapido sollievo dai sintomi debilitanti della malattia, nei pazienti debilitati con elevata morbilità, nei pazienti che rifiutano l'intervento chirurgico, oppure quando la chirurgia non risulta sufficiente a mantenere il controllo biochimico della patologia. L'irradiazione o un secondo intervento possono essere necessari in quei pazienti che non rispondono al trattamento medico. L'alta incidenza di ipopituitarismo e la lentezza della risposta biochimica (5-15 anni) costituiscono i principali svantaggi della radioterapia. Questa è inoltre relativamente inefficace nel normalizzare i valori di IGF-I. L'ablazione stereotassica degli adenomi GH-secernenti mediante radioterapia con gamma-knife sembra essere promettente, ma non sono ancora noti gli effetti a lungo termine, così come non ne sono ancora stati delineati gli effetti collaterali. Analoghi della somatostatina possono essere somministrati in attesa degli effetti della terapia radiante. Anche gli effetti sistemici dell'acromegalia, come le malattie del sistema cardiovascolare, il diabete e l'artrite, devono essere trattati in modo aggressivo. Infine, in alcuni casi si rende necessaria la chirurgia maxillo-facciale per la ricostituzione della mandibola.

TERAPIA CHIRURGICA La resezione chirurgica per via trans-sfenoidale, eseguita da un chirurgo esperto, è il trattamento di scelta sia per i microadenomi (curativo nel 70% dei casi), sia per i macroadenomi (curativo in meno del 50% dei casi). L'imbibizione dei tessuti molli migliora immediatamente dopo l'intervento. I valori di GH tornano nella norma entro 1 ora, mentre i livelli di IGF-I si normalizzano in 3-4 giorni. In circa il 10% dei pazienti l'acromegalia può recidivare molti anni dopo un intervento chirurgico apparentemente risolutivo. Il 15% dei pazienti manifesta nel tempo ipopituitarismo.

ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA Gli analoghi della somatostatina esercitano il loro effetto terapeutico attraverso i recettori 2 e 5 (SSTR2 e SSTR5) della somatostatina, entrambi espressi invariabilmente nei tumori GH-secernenti. L'octreotide acetato è un analogo sintetico di 8 aminoacidi che, al contrario della somatostatina nativa, presenta una certa resistenza alla degradazione nel plasma. La sua emivita è di 2 ore e risulta essere almeno 40 volte più potente della somatostatina nel sopprimere la secrezione di GH. L'octreotide viene somministrata per via sottocutanea, iniziando con una dose di 50 μg tre volte al giorno; tale dose può poi essere gradualmente aumentata fino ai 1500 μg/die. Una mancata risposta a questo analogo si osserva in meno del 10% dei pazienti; esso è infatti in grado di sopprimere i livelli di GH al di sotto dei 5 μg/l in circa il 70% dei soggetti trattati e al di sotto dei 2 μg/l fino nel 60%. Una normalizzazione dell'IGF-I si ottiene in circa il 75% dei pazienti. L'uso prolungato di octreotide non provoca densensibilizzazione, neanche per trattamenti del-

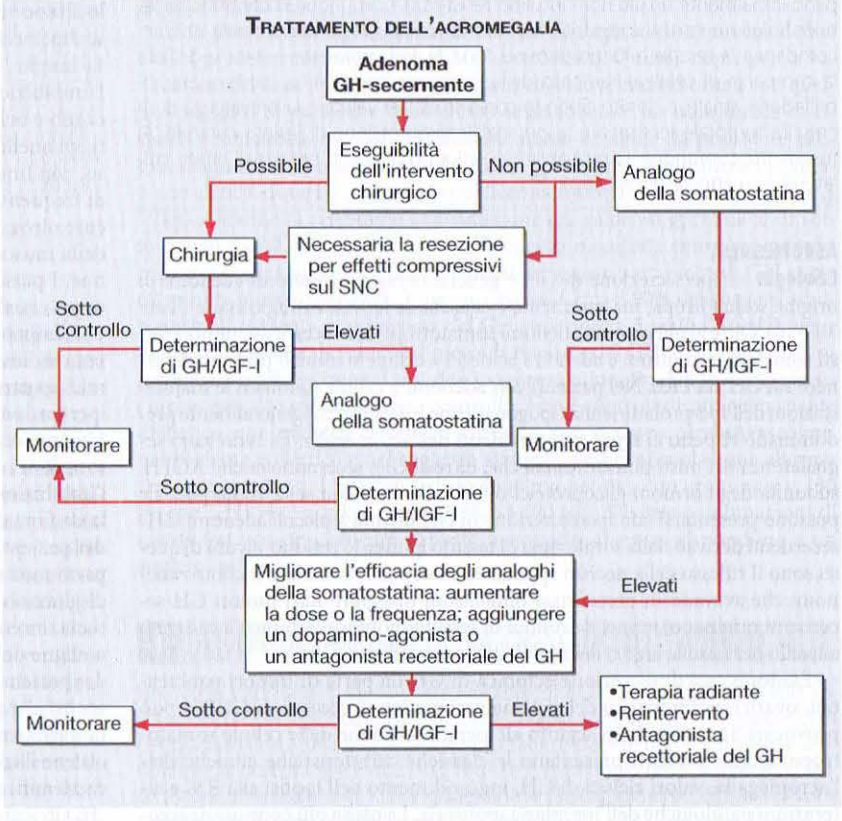


FIGURA 333-9 Trattamento dell'acromegalia. GH, ormone della crescita; SNC, sistema nervoso centrale; IGF, fattore di crescita insulino-simile. (*Da:* S. Melmed et al., *J Clin Endocrinol Metab* 83:2646, 1998; con modifiche. © The Endocrine Society.)

la durata di più di 20 anni. Cica il 75% dei pazienti trattati riferisce un rapido miglioramento della cefalea e del rigonfiamento dei tessuti molli entro pochi giorni o settimane dall'inizio del trattamento. Il miglioramento dei sintomi soggettivi è comunque più frequente di quello dei valori biochimici; così, la maggior parte dei pazienti trae beneficio del trattamento in termini di riduzione della cefalea, della traspirazione, delle apnee ostruttive e dei sintomi cardiaci. Nel 40% dei casi si osserva, inoltre, una modesta riduzione delle dimensioni del tumore, ma questo effetto è reversibile dopo sospensione della terapia.

Le formulazioni di somatostatina a lunga durata d'azione, octreotide e lanreotide, sono preferite nella terapia medica del paziente acromegalico. Esse sono disponibili in preparazioni farmaceutiche che assicurano il mantenimento dei livelli plasmatici per diverse settimane dall'iniezione intramuscolare: la soppressione del GH si mantiene infatti per circa 6 settimane dalla somministrazione di 30 mg del farmaco; iniezioni mensili per un lungo periodo mantengono valori di GH e IGF-I costantemente soppressi e riducono anche le dimensioni tumorali nel 50% dei pazienti. La somministrazione a lungo termine di tali farmaci controlla la produzione di GH in circa i due terzi dei pazienti trattati e, inoltre, migliora la compliance dei pazienti stessi, dato il lungo intervallo di tempo che intercorre tra un'iniezione e l'altra. È disponibile anche una formulazione di lanreotide a lunga durata d'azione in gel per somministrazione sottocutanea. La lanreotide non è stata ancora approvata negli Stati Uniti.

Effetti collaterali Gli analoghi della somatostatina sono ben tollerati nella maggior parte dei pazienti; gli effetti collaterali sono infatti generalmente di breve durata e ascrivibili alla soppressione da parte del farmaco della motilità e secrezione gastrointestinale. Nausea, dolori addominali, malassorbimento dei grassi, diarrea e flatulenza vengono riferiti da un terzo dei soggetti, e gran parte di questi sintomi solitamente regredisce entro 2 settimane. L'octeotide inibisce la contrazione postprandiale della cistifellea e ne ritarda lo svuotamento; circa il 30% dei pazienti sviluppa, a lungo termine, calcoli di colesterolo asintomatici o sabbia biliare evidenziabile ecograficamente. Altri effetti collaterali includono una modesta intolleranza glucidica, dovuta alla soppressione transitoria dell'insulina, bradicardia asintomatica, ipotiroxinemia e dolore locale in sede di iniezione.

ANTAGONISTI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA Il pegvisomant antagonizza l'azione del GH endogeno bloccandone il legame con il rispettivo recettore a livello periferico. Di conseguenza, i livelli sierici di IGF-I vengono soppressi, riducendo potenzialmente gli effetti deleteri dell'eccesso di GH endogeno. Il pegvisomant viene somministrato mediante iniezioni sottocutanee (10-20 mg) e normalizza l'IGF-I in più del 90% dei pazienti. I livelli di GH, comunque, rimangono elevati in quanto il farmaco non ha un'azione diretta sul tumore o sulla secrezione ormonale. Gli effetti collaterali comprendono un aumento reversibile degli enzimi epatici, lipodistrofia e dolore al sito d'iniezione. Le dimensioni del tumore devono essere monitorate mediante RM.

Il trattamento combinato con iniezioni mensili di octreotide-LAR e iniezioni settimanali o bisettimanali di pegvisomant è stato utilizzato con successo in pazienti resistenti.

DOPAMINO-AGONISTI Bromocriptina e cabergolina possono sopprimere la secrezione di GH in alcuni pazienti, in particolare quelli in cui vi è co-secrezione di PRL. In genere sono necessarie alte dosi di bromocriptina (>20 mg/die) per ottenere un effetto terapeutico, seppur modesto, sui livelli di GH. Anche la cabergolina sopprime lievemente il GH se somministrata a dosi relativamente elevate (0,5 mg/die). Con il trattamento combinato octreotide/cabergolina si può ottenere un maggiore controllo biochimico rispetto a quello raggiunto con ciascun farmaco in monoterapia.

TERAPIA RADIANTE La terapia radiante esterna o le tecniche stereotassiche di radioterapia ad alta energia vengono utilizzate come terapia adiuvante. Un vantaggio di questo tipo di terapia è costituito dalla non dipendenza dalla compliance a lungo termine da parte del paziente. La massa tumorale viene ridotta e i livelli di GH si abbassano col tempo. Comunque, nella metà dei pazienti sono necessari più di 8 anni per ottenere valori di GH ridotti al di sotto dei 5 μg/l; il 90% dei pazienti trattati raggiunge tale livello, che comunque riflette una soppressione subottimale del GH, dopo 18 anni dall'irradiazione. I pazienti devono quindi essere sottoposti, nel frattempo, a terapia medica in attesa dei benefici derivanti dalla radioterapia. La maggior parte dei pazienti va inoltre incontro a un danno ipotalamico-ipofisario che conduce a deficit di gonadotropine, ACTH e/o TSH entro 10 anni dalla terapia radiante.

In conclusione, l'intervento chirurgico è la terapia di prima scelta nel paziente acromegalico con microadenoma (Fig. 333-9). L'alta frequenza di elevati livelli di GH che si osserva dopo l'intervento di asportazione di un macroadenoma fa sì che questi pazienti necessitino della terapia medica come trattamento adiuvante o primario. Infine, i pazienti che non rispondono alla terapia medica unimodale possono trarre beneficio da terapie combinate o essere sottoposti a radioterapia.

ORMONE ADRENOCORTICOTROPO (Vedi anche Cap. 336)

SINTESI

Le cellule corticotrope ACTH-secernenti costituiscono circa il 20% della popolazione cellulare ipofisaria. L'ACTH è una proteina di 39 aminoacidi che deriva da un precursore di 266 aminoacidi, la pro-opiomelanocortina (POMC), da cui hanno origine diversi altri peptidici: la β-lipotropina, la β-endorfina, la metencefalina, l'ormone melanocito-stimolante (MSH) α e la proteina del lobo intermedio simile alla corticotropina (*corticotropin-like intermediate lobe protein*, CLIP). Il gene che codifica per la POMC viene potentemente inibito dai glucocorticoidi e stimolato dal CRH, dall'arginina-vasopressina (AVP) e dalle citochine proinfiammatorie, tra cui l'IL-6, nonché dal fattore di inibizione della leucemia (*leukemia inhibiting factor*, LIF).

Il CRH è un peptide ipotalamico di 46 aminoacidi, sintetizzato nel nucleo paraventricolare e in centri cerebrali superiori, che rappresenta il principale fattore stimolante la sintesi e il rilascio di ACTH. Il recettore del CRH è un GPCR espresso sulle cellule corticotrope che induce la trascrizione di POMC.

SECREZIONE

La secrezione di ACTH è pulsatile e presenta un ritmo tipicamente circadiano, con picco alle 6 del mattino e nadir intorno a mezzanotte. La secrezione di glucocorticoidi surrenali, indotta dall'ACTH, segue lo stesso pattern secretivo giornaliero. La ritmicità circadiana dall'ACTH viene determinata da variazioni nell'ampiezza delle secrezioni pulsatili più che da cambiamenti della loro frequenza. La secrezione di ACTH aumenta in risposta alla AVP, all'esercizio fisico, allo stress, a malattie acute e all'ipoglicemia insulinica.

La mancanza di inibizione da parte del cortisolo, come avviene nell'insufficienza surrenale primitiva, dà come risultato livelli decisamente aumentati di ACTH. Il controllo di tipo negativo mediato dai glucocorticoidi sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (IIS) avviene tramite soppressione del CRH e inibizione diretta dell'espressione del POMC, quindi del rilascio di ACTH.

Un'infiammazione acuta o una sepsi attivano l'asse IIS attraverso l'azione integrata di citochine proinfiammatorie, tossine batteriche e segnali nervosi. Contemporaneamente, la cascata attivata dalle citochine ACTH-stimolanti [fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF), IL-1, -2, -6 e LIF] attiva la secrezione ipotalamica di CRH e AVP, l'espressione del gene POMC e circuiti locali paracrini di citochine ipofisarie. L'aumento del cortisolo che ne deriva limita e circoscrive la risposta infiammatoria e costituisce una protezione per l'ospite. Parallelamente, la resistenza centrale citochino-mediata del recettore dei glucocorticoidi riduce l'inibizione degli stessi sull'asse IIS. Quindi, la risposta neuroendocrina allo stress è il riflesso di un complesso circuito integrato di segnali ipotalamici e ipofisari, di ormoni periferici e citochine.

AZIONE

La principale funzione dell'asse IIS è quella di mantenere l'omeostasi metabolica e di mediare la risposta neuroendocrina allo stress. L'ACTH induce la steroidogenesi nella corteccia surrenale controllandone la proliferazione cellulare e la funzione. Il recettore dell'ACTH, chiamato *recettore della melanocortina di tipo 2*, è un GPCR che induce la steroidogenesi attivando la cascata degli enzimi steroidogenetici (vedi Cap. 336).

DEFICIT DI ORMONE ADRENOCORTICOTROPO

Manifestazioni cliniche e diagnosi L'insufficienza surrenale secondaria è il risultato di un deficit ipofisario di secrezione dell'ACTH. È caratterizzata da astenia, debolezza, anoressia, nausea, vomito e, talvolta, ipoglicemia. Contrariamente al deficit surrenale primitivo, l'iposurrenalismo di origine ipofisaria non si accompagna a iperpigmentazione cutanea e a deficit di mineralcorticoidi.

Il deficit di ACTH è generalmente dovuto a brusca sospensione di una terapia steroidea a cui si associa abitualmente inibizione dell'asse IIS. Un deficit isolato di ACTH può manifestarsi dopo asportazione chirurgica di un adenoma ACTH-secernente che ha inibito l'asse IIS e tale fenomeno è segno di guarigione chirurgica. L'effetto massa determinato da altri adenomi ipofisari o da altre lesioni sellari, può portare a deficit di ACTH, che però generalmente si associa ad altri deficit ormonali. Un deficit parziale di ACTH viene talvolta smascherato da patologie acute di natura medica o chirurgica, quando un ipocortisolismo clinicamente significativo è il riflesso di un'insufficiente riserva di ACTH.

Indagini di laboratorio Livelli di ACTH inappropriatamente bassi e associati a livelli di cortisolo ridotti sono caratteristici di una riserva di ACTH diminuita. Una diminuzione dei livelli basali di cortisolo si associa a una ridotta risposta dello stesso ai test di stimolazione con ACTH, ipoglicemia indotta dall'insulina, metopirone o CRH. **Per la descrizione dei test di stimolazione si rimanda al paragrafo "Esami di laboratorio per la valutazione della funzione corticosurrenale" nel capitolo 336.**

T DEFICIT DI ORMONE ADRENOCORTICOTROPO

La terapia sostitutiva con glucocorticoidi porta a un miglioramento di molti dei sintomi da deficit di ACTH. La dose giornaliera totale di idrocortisone non dovrebbe superare i 30 mg, suddivisi in due o tre somministrazioni. Il prednisone (5 mg il mattino e 2,5 mg la sera) ha una maggiore durata d'azione e ha una minore attività mineralcorticoide rispetto all'idrocortisone. Per evitare manifestazioni tipo Cushing, la dose di mantenimento dovrebbe essere quella minima efficace. Il dosaggio va aumentato adeguatamente (di diverse volte) durante episodi di malattia o stress.

SINDROME DI CUSHING (ADENOMI ACTH-SECERNENTI) (Vedi anche Cap. 336)

Eziologia e prevalenza Gli adenomi ipofisari corticotropi rendono conto di circa il 70% dei casi di sindrome di Cushing di tipo endogeno. Tuttavia, bisogna ricordare che l'ipercortisolismo iatrogeno rimane la causa più frequente delle manifestazioni cushingoidi. Altre cause sono rappresentate da tumori secernenti ACTH ectopico e da adenomi, carcinomi e processi iperplastici surrenali delle cellule secernenti cortisolo. Più raramente si riscontrano tumori con produzione ectopica di CRH.

Gli adenomi secernenti ACTH rappresentano il 10-15% di tutti i tumori ipofisari. Dal momento che le manifestazioni cliniche della sindrome di Cushing spesso portano a una diagnosi precoce del tumore, la maggior parte di questi adenomi sono microadenomi. Tuttavia, esistono anche macroadenomi, mentre alcuni adenomi ACTH-secernenti sono clinicamente silenti. La malattia di Cushing colpisce le donne 5-10 volte più frequentemente degli uomini. Questi adenomi sono caratterizzati da una secrezione di ACTH non controllata, che stimola l'ipersecrezione di cortisolo. Tuttavia, possono essere parzialmente inibiti da alte dosi di glucocorticoidi esogeni, fornendo un utile mezzo per discriminare, tramite test dinamici, le cause ipofisarie di sindrome di Cushing da quelle non ipofisarie.

Manifestazioni cliniche e diagnosi La diagnosi di sindrome di Cushing richiede la risoluzione di due problemi importanti: 1) distinguere i pazienti con eccesso patologico di cortisolo da quelli con aumento fisiologico o con altri disturbi della produzione dello stesso; 2) determinare l'origine dell'eccesso di cortisolo.

Le manifestazioni tipiche di un eccesso cronico di glucocorticoidi sono rappresentate da cute sottile e fragile, obesità centrale, ipertensione, faccia pletorica a luna piena, strie rubre, facilità alle ecchimosi, intolleranza glucidica o franco diabete mellito, disfunzione gonadica, osteoporosi, debolezza dei muscoli prossimali, segni di iperandrogenismo (acne, irsutismo) e disturbi psichici (depressione, mania, psicosi) (Tab. 333-11). A livello ematopoietico l'ipercortisolismo porta a leucocitosi con linfopenia ed eosinopenia. La soppressione dei processi immunitari provoca ipersensibilità ritardata. Le proteiformi manifestazioni iniziali dell'ipercortisolismo rendono difficile individuare i pazienti da sottoporre a esami di laboratorio più specifici. Alcune manifestazioni rendono comunque il sospetto clinico più verosimile: la redistribuzione di tipo centrale del grasso sottocutaneo, la cute sottile con strie e microcontusioni, la debolezza muscolare prossimale. Nei bambini e nelle giovani donne l'osteoporosi precoce può essere particolarmente imponente. La principale causa di morte in questi soggetti è rappresentata dalle malattie cardiovascolari, ma risultano aumentati anche le infezioni e il rischio di suicidio.

Quando le manifestazioni dell'ipercortisolismo si instaurano rapidamente e sono associate a iperpigmentazione cutanea e miopatia grave, l'ipercortisolismo è più frequentemente dovuto a produzione ectopica di ACTH. Inoltre, in questi pazienti sono più pronunciati l'ipertensione, l'alcalosi ipokaliemica, l'intolleranza glucidica e gli edemi. Valori di potassiemia inferiori a 3,3 mmol/l si riscontrano nel 70% dei soggetti con secrezione ectopica di ACTH, mentre sono evidenziabili in meno del 10% dei pazienti con sindrome di Cushing.

Indagini di laboratorio La diagnosi di sindrome di Cushing si basa sulla documentazione biochimica di ipercortisolismo endogeno. La misurazione del cortisolo libero urinario (CLU) delle 24 ore è un test di screening affidabile ed economico. In alternativa, i pazienti con ipercortisolismo endogeno possono essere identificati per la mancata inibizione del cortisolo plasmatico dopo somministrazione di 1 mg di desametasone overnight. Dato che il nadir della cortisolemia è attorno a mezzanotte, valori elevati misurati durante la notte sono suggestivi di sindrome di Cushing. La determinazione dei livelli basali di ACTH spesso permette di discriminare i pazienti con sindrome ACTH-indipendente (origine surrenale o esogena) da quelli con sindrome ACTH-dipendente (di origine ipofisaria o ectopica). La media dei livelli basali di ACTH è circa 8 volte maggiore nei soggetti con secrezione ectopica di ACTH rispetto a quelli con adenomi iposari ACTH-secernenti. Tuttavia, la consistente sovrapposizione tra queste due categorie preclude l'utilizzo di questo esame per distinguere inequivocabilmente una malattia dall'altra. A questo scopo si preferiscono test dinamici che si basano sulla differente sensibilità al meccanismo di feedback dei glucocorticoidi, o sulla diversa risposta dell'ACTH allo stimolo con CRH (Tab. 333-12). Molto raramente, risultano elevati i livelli di CRH circolante, il che riflette una secrezione ectopica dell'ormone. **I test dinamici utilizzati nella sindrome di Cushing sono ulteriormente discussi nel capitolo 336.**

La maggior parte dei tumori ipofisari ACTH-secernenti è di dimensioni inferiori ai 5 mm e circa la metà non è visualizzabile con le tecniche più

TABELLA 333-11 CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA SINDROME DI CUSHING (A TUTTE LE ETÀ)

Segni/sintomi	Frequenza, %
Obesità o incremento ponderale (>115% del peso ideale)	80
Cute sottile	80
Facies a luna piena	75
Ipertensione arteriosa	75
Strie rubre	65
Irsutismo	65
Intolleranza al glucosio	55
Impotenza	55
Disturbi del ciclo mestruale (generalmente amenorrea)	60
Pletora	60
Debolezza dei muscoli prossimali	50
Obesità centripeta	50
Acne	45
Fragilità vascolare ed ematomi	45
Disturbi comportamentali	45
Osteoporosi	40
Edemi declivi	30
Iperpigmentazione	20
Alcalosi ipokaliemica	15
Diabete mellito	15

Fonte: MA Magiakou et al., in ME Wierman (ed.), *Diseases of the Pituitary*, Totowa, NJ, Humana, 1997; con modifiche.

TABELLA 333-12 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA SINDROME DI CUSHING ACTH-DIPENDENTE[a]

	Tumore ipofisario ACTH-secernente	Secrezione ectopica di ACTH
Eziologia	Adenoma ipofisario corticotropo Adenoma pluriormonale	Carcinoide addominale o bronchiale Tumore a piccole cellule del polmone Timoma
Sesso	F > M	M > F
Manifestazioni cliniche	A lenta insorgenza	A rapida insorgenza Iperpigmentazione Miopatia grave
Potassiemia <3,3 µg/l	<10%	75%
Cortisolo libero urinario (CLU) delle 24 ore	Elevato	Elevato
ACTH basale	Inappropriatamente elevato	Molto elevato
Soppressione con desametasone 1 mg overnight		
Basse dosi (0,5 mg ogni 6 ore)	Cortisolo >5 µg/dl	Cortisolo >5 µg/dl
Alte dosi (2 mg ogni 6 ore)	Cortisolo >5 µg/dl	Cortisolo >5 µg/dl
Soppressione del CLU >80%	Microadenomi: 90% Macroadenomi: 50%	10%
Cateterismo dei seni petrosi (CSP)		
Basale		
CSP/periferico	>2	<2
Dopo CRH		
CSP/periferico	>3	<3

[a] La causa della sindrome di Cushing ACTH-indipendente viene individuata in base ai livelli soppressi di ACTH e alla presenza di una massa surrenale in pazienti con ipercortisolismo. La sindrome di Cushing iatrogena deve essere esclusa in base all'anamnesi.

Nota: ACTH, ormone adrenocorticotropo; F, femmina; M, maschio; CRH, ormone di rilascio dell'ormone adrenocorticotropo.

sensibili di RM. L'alta prevalenza di microadenomi ipofisari incidentali diminuisce ulteriormente la sensibilità della RM nell'individuare i tumori secernenti ACTH.

Cateterismo dei seni petrosi inferiori Dal momento che la RM con gadolinio non risulta sufficientemente sensibile per individuare piccoli adenomi ACTH-secernenti (<2 mm), per distinguere queste lesioni da tumori ectopici secernenti ACTH che possono avere le stesse caratteristiche cliniche e biochimiche può essere necessaria l'esecuzione del cateterismo dei seni petrosi inferiori bilaterali prima e dopo somministrazione di CRH. La determinazione simultanea dei livelli di ACTH a livello delle vene petrose inferiori e del circolo sistemico costituisce un valido mezzo per individuare la sede di produzione di ACTH. La raccolta dei campioni viene effettuata a 0, 2, 5 e 10 minuti dall'iniezione endovenosa di CRH ovino (1 μg/kg). Un rapporto aumentato (>2) tra seni venosi e circolo periferico conferma la presenza di sindrome di Cushing. Dopo iniezione di CRH, se questo rapporto è uguale o superiore 3 la presenza di un adenoma ipofisario ACTH-secernente è confermata. La sensibilità di questo test è del 95% e i falsi positivi sono molto rari. Risultati falsi negativi si registrano in pazienti con drenaggio venoso aberrante. Il cateterismo dei seni petrosi è una manovra tecnicamente difficile da eseguire e circa lo 0,05 % dei pazienti sottoposti a questo esame sviluppa complicanze neurovascolari. Tale procedura non deve essere effettuata in pazienti con ipertensione, né in quelli in cui sia ben documentabile alla RM la presenza di un adenoma ipofisario.

TRATTAMENTO DELLA SINDROME DI CUSHING

Il trattamento di scelta della sindrome di Cushing è la resezione trans-sfenoidale selettiva **(Fig. 333-10)**. Il tasso di remissione dalla malattia è di circa l'80% per i microadenomi e del 50% per i macroadenomi. Dopo una resezione chirurgica riuscita, la maggior parte dei pazienti va incontro a un periodo di insufficienza surrenale asintomatica che può durare fino a 12 mesi. Questi soggetti necessitano generalmente di una terapia sostitutiva steroidea a basse dosi, dal momento che la maggior parte tende a sviluppare sintomi da improvvisa riduzione della cortisolemia e a presentare un'inibizione dell'asse HS. Recidive biochimiche avvengono in circa il 5% dei pazienti in cui l'intervento chirurgico era sembrato risolutivo.

Quando invece la chirurgia risulta inefficace, è talvolta indicato un secondo intervento, specialmente nei casi in cui l'origine ipofisaria della sindrome di Cushing è ben documentata. Nei pazienti più anziani, in cui il processo di crescita e la fertilità rappresentano aspetti meno importanti, può essere necessaria l'esecuzione di un'ipofisectomia totale o parziale se non si riesce a evidenziare l'adenoma. I pazienti in cui l'intervento chirurgico non sia stato risolutivo possono essere sottoposti a radioterapia, anche se questa risulta curativa soltanto nel 15% dei soggetti. Dato che gli effetti si manifestano lentamente e che la radioterapia è scarsamente efficace nei soggetti adulti, vengono somministrati anche inibitori della steroidogenesi per bloccare l'effetto di livelli persistentemente elevati di ACTH.

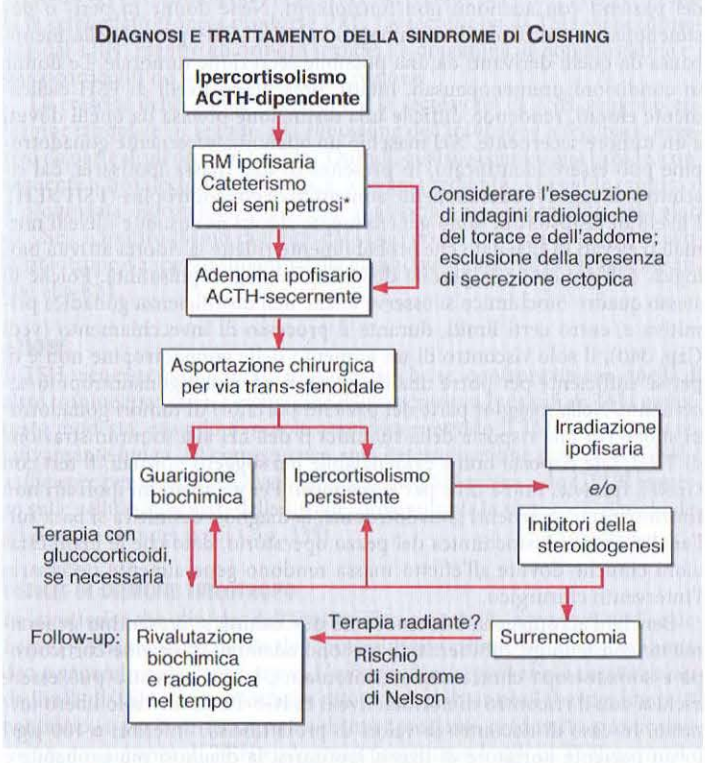


FIGURA 333-10 Diagnosi e trattamento della sindrome di Cushing. ACTH, ormone adrenocorticotropo; RM, risonanza magnetica; *, generalmente non richiesto.

Il *ketoconazolo* è un derivato imidazolico con azione antimicotica che inibisce diversi enzimi P450; se somministrato due volte al giorno (600-1200 mg/die) riduce in modo efficace i livelli di cortisolo nella maggior parte dei pazienti con sindrome di Cushing. I più comuni effetti collaterali sono rappresentati da aumento delle transaminasi, ginecomastia, impotenza, alterazioni gastrointestinali ed edema. Il *metopirone* o metirapone (2-4 g/die) inibisce l'attività della 11β-idrossilasi ed è in grado di normalizzare l'ipercortisolemia nel 75% dei soggetti trattati. Gli effetti collaterali comprendono nausea e vomito, rash cutanei ed esacerbazione di acne e irsutismo. Il *mitotano* (*o,p'*-DDD), alla dose di 3-5 g/die per os in quattro somministrazioni, inibisce l'ipersecrezione di cortisolo bloccando l'11β-idrossilasi e gli enzimi che scindono la catena laterale del colesterolo, nonché distruggendo le cellule della corticale del surrene. Gli effetti collaterali del mitotano comprendono sintomi gastrointestinali, vertigini, ginecomastia, iperlipidemia, rash cutanei ed elevazione degli enzimi epatici. Può inoltre provocare ipoaldosteronismo. Altri agenti utilizzati sono l'*aminoglutetimide* (250 mg tre volte al giorno), il *trilostano* (200-1000 mg/die), la *ciproeptadina* (24 mg/die) e l'*etomidato* e.v. (0,3 mg/kg/ora). Un altro potenziale effetto collaterale di tutti questi agenti è, naturalmente, l'insufficienza surrenale.

Il diffuso utilizzo degli inibitori della steroidogenesi ha fatto sì che diminuisse la necessità di procedere alla surrenectomia bilaterale. La rimozione chirurgica di entrambe le ghiandole surrenali corregge l'ipercortisolismo, ma si associa a una significativa morbilità e, inoltre, rende necessaria la terapia sostitutiva con glucocorticoidi e mineralcorticoidi a vita. La surrenectomia, eseguita in caso di successo dell'adenomectomia ipofisaria, predispone all'insorgenza della *sindrome di Nelson*, caratterizzata dal rapido aumento di volume del tumore ipofisario e iperpigmentazione secondaria agli alti valori di ACTH. La radioterapia è indicata per la prevenzione della sindrome di Nelson dopo surrenectomia.

GONADOTROPINE: FSH E LH

SINTESI E SECREZIONE

Le cellule gonadotrope costituiscono circa il 10% della popolazione cellulare dell'ipofisi anteriore e producono due gonadotropine, LH e FSH. Come il TSH e la hCG, l'LH e l'FSH sono ormoni glicoproteici costituiti da due subunità: α e β. La subunità α è comune a tutti questi ormoni glicoproteici e la specificità viene conferita dalle differenti subunità β, codificate da geni diversi.

La sintesi e il rilascio delle gonadotropine sono fenomeni dinamicamente regolati. Questo è vero in particolare nella donna, in cui i livelli rapidamente fluttuanti degli steroidi gonadici variano durante il ciclo mestruale. Il GnRH ipotalamico, un peptide di 10 aminoacidi, regola la sintesi e la secrezione di entrambe le gonadotropine. Il GnRH viene secreto a impulsi ogni 60-120 minuti e questi impulsi, a loro volta, determinano quelli di LH e FSH (Fig. 333-3). La modalità pulsatile della secrezione è fondamentale per l'azione del GnRH; essa infatti determina il priming delle cellule gonadotrope, mentre la produzione continua dell'ormone ne provoca la desensibilizzazione. Basandosi su questo fenomeno, gli analoghi del GnRH vengono utilizzati per sopprimere i livelli di gonadotropine nei bambini con pubertà precoce e negli uomini con carcinoma della prostata (vedi Cap. 91), e sono usati in alcuni protocolli per indurre l'ovulazione al fine di ridurre la produzione endogena di gonadotropine (vedi Cap. 341). Gli estrogeni agiscono a livello ipotalamico e ipofisario per regolare la secrezione di gonadotropine. L'esposizione cronica agli estrogeni ha un effetto inibitorio, mentre livelli crescenti di estrogeni, come si osserva nel picco preovulatorio, esercitano un feedback positivo, aumentando l'ampiezza e la frequenza di secrezione delle gonadotropine. Il progesterone, al contrario, riduce la frequenza della pulsatilità ma esalta la risposta delle gonadotropine al GnRH. Nei maschi il feedback negativo esercitato dal testosterone si esplica a livello sia ipotalamico sia ipofisario ed è in parte mediato dalla conversione periferica in estrogeni.

Nonostante il GnRH sia il fattore principale che regola la secrezione di FSH e LH, la sintesi di FSH è anche sotto il controllo dei peptici gonadici activina e inibina, che fanno parte della famiglia dei fattori di crescita trasformanti β (*transforming growth factor β*, TGFβ). L'inibina inibisce selettivamente la secrezione di FSH, mentre l'attivina ne stimola la sintesi (vedi Cap. 341).

AZIONE

Le gonadotropine interagiscono con i rispettivi GPCR espressi sull'ovaio e sul testicolo, inducendo lo sviluppo e la maturazione delle cellule germina-

li e la biosintesi degli steroidi sessuali. Nella donna l'FSH regola lo sviluppo dei follicoli ovarici e stimola la produzione di estrogeni da parte dell'ovaio stesso. L'LH è invece responsabile del fenomeno dell'ovulazione e del mantenimento del corpo luteo. Nell'uomo l'LH induce la sintesi e la secrezione di testosterone da parte delle cellule di Leydig, mentre l'FSH stimola lo sviluppo dei tubuli seminiferi e regola la spermatogenesi.

DEFICIT DI GONADOTROPINE

L'ipogonadismo è il quadro clinico più frequente di ipopituitarismo nell'adulto, anche quando sono deficitarie altre tropine ipofisarie. È spesso il primo segno di lesioni che danneggiano la secrezione di GnRH o il suo trasporto attraverso il peduncolo ipofisario. Come menzionato precedentemente, l'ipogonadismo ipogonadotropo è anche una manifestazione comune all'iperprolattinemia.

Diverse patologie ereditarie o acquisite si associano a *ipogonadismo ipogonadotropo isolato* (*isolated hypogonadotropic hypogonadism*, IHH) (vedi Cap. 340). Le malattie ipotalamiche associate a deficit di GnRH includono due patologie legate al cromosoma X, la sindrome di Kallmann (vedi sopra) e le mutazioni nel gene *DAX1*, così come mutazioni dominanti di *FGFR1*. Mutazioni di GPR54, del gene che codifica per il recettore del GnRH e dei geni che codificano per le subunità β dell'FSH e dell'LH sono cause ulteriori di deficit isolato di gonadotropine. Forme acquisite di deficit di GnRH con conseguente ipogonadismo si osservano in associazione all'anoressia nervosa (vedi Cap. 76), lo stress, il digiuno e l'esercizio fisico molto intenso, ma il deficit può anche essere idiopatico. L'ipogonadismo ipogonadotropo è reversibile con la rimozione della causa o il ripristino di un adeguato apporto calorico.

Manifestazioni cliniche e diagnosi Nelle donne in premenopausa l'ipogonadismo si manifesta con ridotta funzione gonadica e conseguente oligoamenorrea, infertilità, ridotte secrezioni vaginali, diminuzione della libido e atrofia mammaria. Il maschio adulto ipogonadico si presenta con deficit testicolare secondario e, quindi, con diminuzione della libido e della potenza sessuale, infertilità, diminuzione della massa muscolare e debolezza, riduzione della crescita di barba e peli corporei, diminuzione della consistenza dei testicoli e caratteristiche fini rughe facciali. In entrambi i sessi si sviluppa osteoporosi se l'ipogonadismo non viene trattato.

Indagini di laboratorio L'ipogonadismo centrale si associa a normali livelli di gonadotropine sieriche in presenza di basse concentrazioni di ormoni sessuali (testosterone nel maschio, estradiolo nella femmina). Poiché la secrezione di gonadotropine è pulsatile, una valutazione affidabile può richiedere misurazioni ripetute o l'utilizzo di più campioni di sangue. I pazienti maschi presentano anomalie all'esame spermatico.

La somministrazione di GnRH (100 μg) per via endovenosa stimola le cellule gonadotrope a secernere LH (che raggiunge un picco dopo 20 minuti dall'iniezione) e FSH (che raggiunge un plateau entro 60 minuti dall'esecuzione del test). La normalità delle risposte varia a seconda della fase del ciclo mestruale, dell'età e del sesso del paziente. Generalmente i livelli di LH aumentano di circa tre volte, mentre la risposta dell'FSH è meno pronunciata. Nel caso di deficit di gonadotropine, una normale risposta di queste ultime al GnRH indica una normale funzione delle cellule gonadotrope, suggerendo un deficit ipotalamico. Una mancata risposta, tuttavia, non distingue inequivocabilmente l'origine ipotalamica o ipofisaria dell'ipogonadismo. Per questa ragione il test con GnRH generalmente aggiunge poche informazioni a quelle ottenute dallo studio basale dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, fatta eccezione per il deficit isolato di GnRH (per es., sindrome di Kallmann).

Lo studio tramite RM della regione sellare e la valutazione delle altre funzioni ipofisarie sono indicati nei pazienti con ipogonadismo centrale documentato.

T DEFICIT DI GONADOTROPINE

Nei maschi la terapia sostitutiva con testosterone è necessaria per il mantenimento di una crescita e uno sviluppo normali dei genitali esterni, dei caratteri sessuali secondari, del comportamento sessuale di tipo maschile e degli effetti fisiologici anabolici degli androgeni, come il mantenimento delle masse muscolari e della massa ossea. Il testosterone può essere somministrato per via intramuscolare ogni 1-4 settimane, oppure tramite cerotti da cambiare ogni giorno (vedi Cap. 340). È disponibile anche sotto forma di crema. Iniezioni di gonadotropine (hCG o hMG, gonadotropina umana menopausale) effettuate per 12-18 mesi vengono utilizzate invece per il recupero della fertilità. La terapia con GnRH pulsatile (25-150 ng/kg ogni 2 ore), somministrato tramite pompa a infusione sottocutanea, rappresenta un altro trattamento efficace quando si desidera mantenere la fertilità.

Nelle donne in età fertile la terapia sostitutiva ciclica con estroprogestinici mantiene i caratteri sessuali secondari e l'integrità della mucosa del tratto genitourinario e previene l'osteoporosi precoce (vedi Cap. 341). La terapia con gonadotropine è invece riservata all'induzione dell'ovulazione. L'hMG o l'FSH ricombinante vengono utilizzati per iniziare il processo di crescita e maturazione follicolare; successivamente si inietta hCG per indurre l'ovulazione. Come nell'uomo, la terapia con GnRH pulsatile può essere utilizzata per trattare cause ipotalamiche di deficit delle gonadotropine.

ADENOMI IPOFISARI NON FUNZIONANTI E GONADOTROPINO-SECERNENTI

Eziologia e prevalenza Sono considerati adenomi ipofisari non funzionanti tutti gli adenomi che non producono ormoni ipofisari o che ne secernono una quantità talmente bassa da non provocare manifestazioni cliniche. Rappresentano i più comuni adenomi ipofisari e sono generalmente voluminosi (macroadenomi) al momento della diagnosi, proprio per l'assenza di manifestazioni cliniche fino allo sviluppo di un effetto massa. In realtà, basandosi sull'immunoistochimica, la maggior parte di questi adenomi sembra avere origine dalle cellule gonadotrope. Questi tumori spesso producono piccole quantità di gonadotropine intatte (più frequentemente FSH), insieme a subunità α e β di FSH e LH non combinate. La secrezione tumorale può talvolta determinare elevati livelli circolanti di subunità α e di FSH β, più raramente di LH β. Alcuni adenomi esprimono solo la subunità α. La somministrazione di TRH spesso evoca un aumento paradosso delle gonadotropine o delle loro subunità.

Manifestazioni cliniche e diagnosi I tumori clinicamente non secernenti si rendono spesso manifesti con segni di compressione del chiasma ottico e altri sintomi di espansione locale, oppure possono essere scoperti occasionalmente durante indagini neuroradiologiche (RM) eseguite per altri motivi (incidentalomi). Raramente, in presenza di grandi tumori secernenti gonadotropine, nella donna si osservano disturbi del ciclo mestruale o iperstimolazione ovarica. Più comunemente la compressione da parte del tumore del peduncolo ipofisario o di altre strutture adiacenti provoca una forma attenuata di ipogonadismo. I livelli di PRL sono in genere lievemente aumentati, soprattutto a causa della compressione del peduncolo ipofisario. È importante distinguere questa evenienza da un vero prolattinoma, dal momento che la maggior parte dei tumori non funzionanti risponde poco alla terapia con dopamino-agonisti.

Indagini di laboratorio Il fine delle indagini di laboratorio nei pazienti con tumori non funzionanti è quello di identificare il tipo di tumore e i marker ormonali di attività della malattia, oltre che di individuare un eventuale ipopituitarismo. I livelli di subunità α sono elevati in circa il 10-15% dei pazienti con adenomi non funzionanti. Nelle donne in peri- o postmenopausa è difficile discriminare i valori di FSH propri della menopausa da quelli derivanti da una possibile secrezione tumorale. Le donne in condizioni premenopausali, infatti, presentano livelli di FSH ciclicamente elevati, rendendo difficile una distinzione precisa da quelli dovuti a un tumore secernente. Nel maschio un adenoma secernente gonadotropine può essere identificato, in presenza di una massa ipofisaria, dal riscontro di valori moderatamente aumentati di gonadotropine (FSH >LH). I livelli di testosterone sono generalmente ridotti nonostante i livelli normali o elevati di LH, dato che probabilmente riflette la ridotta attività biologica dell'ormone o la perdita della sua fisiologica pulsatilità. Poiché lo stesso quadro biochimico si osserva anche nell'insufficienza gonadica primitiva e, entro certi limiti, durante il processo di invecchiamento (vedi Cap. 340), il solo riscontro di un aumento delle gonadotropine non è di per sé sufficiente per porre una diagnosi di adenoma gonadotropino-secernente. Nella maggior parte dei pazienti portatori di tumori gonadotropi si osserva una risposta della subunità β dell'LH alla somministrazione di TRH; tale risposta non è evidenziabile nei soggetti normali. Il test con GnRH, tuttavia, non è utile per la diagnosi. Per gli adenomi ipofisari non funzionanti o secernenti gonadotropine, la diagnosi definitiva si basa sull'analisi immunoistochimica del pezzo operatorio, dato che le manifestazioni cliniche dovute all'effetto massa rendono generalmente necessario l'intervento chirurgico.

Benché l'acromegalia e la sindrome di Cushing si presentino generalmente con fenotipi caratteristici, esistono adenomi di origine corticotropa e somatotropa clinicamente asintomatici, la cui presenza può essere esclusa con il riscontro di normali livelli di IGF-I e di cortisolo libero urinario. In caso di riscontro di valori di prolattinemia inferiori a 100 μg/l in un paziente portatore di massa ipofisaria, la diagnosi più probabile è quella di un adenoma non funzionante con compressione del peduncolo ipofisario.

T ADENOMI IPOFISARI NON FUNZIONANTI E GONADOTROPINO-SECERNENTI

Gli adenomi ipofisari di piccole dimensioni, asintomatici, che non causano alterazioni della vista, possono essere seguiti nel tempo con regolari esami RM e del campo visivo, senza necessità di un intervento chirurgico immediato. Al contrario, in caso di macroadenomi l'intervento chirurgico per via trans-sfenoidale è in grado di ridurre sia le dimensioni della lesione tumorale che la sintomatologia dovuta all'effetto massa **(Fig. 333-11)**. Benché non sia sempre possibile asportare l'intero adenoma, il 70% dei pazienti con precedenti alterazioni del campo visivo presenta un significativo miglioramento del quadro clinico. Anche un eventuale ipopituitarismo preesistente derivante dall'effetto massa spesso migliora o si risolve completamente. A partire da circa 6 mesi dopo l'intervento, i pazienti dovrebbero essere sottoposti annualmente a indagini RM al fine di individuare un'eventuale ricrescita tumorale. In circa il 15% di questi tumori, operati apparentemente con successo, si assiste a una recidiva entro 5-6 anni dall'intervento. Quando dopo l'intervento chirurgico resta una discreta massa tumorale, il paziente può essere eventualmente sottoposto a terapia radiante adiuvante per impedire un'ulteriore ricrescita. Se invece al primo controllo radiologico postchirurgico non vi sono segni di recidiva, l'irradiazione può essere rimandata.

I tumori ipofisari non funzionanti rispondono poco al trattamento con dopamino-agonisti e solo in meno del 10% dei casi tale terapia induce una modesta regressione del tumore. Nonostante sia stato dimostrato che questi tumori esprimono i recettori di tipo 2 e 5 per la somatostatina, la terapia con octreotide si è dimostrata ampiamente inefficace nel ridurre la massa tumorale. Il Nal-Glu GnRH, antagonista selettivo del GnRH, è in grado di sopprimere la secrezione di FSH in questi soggetti, ma non ha alcun effetto nel ridurre le dimensioni dell'adenoma.

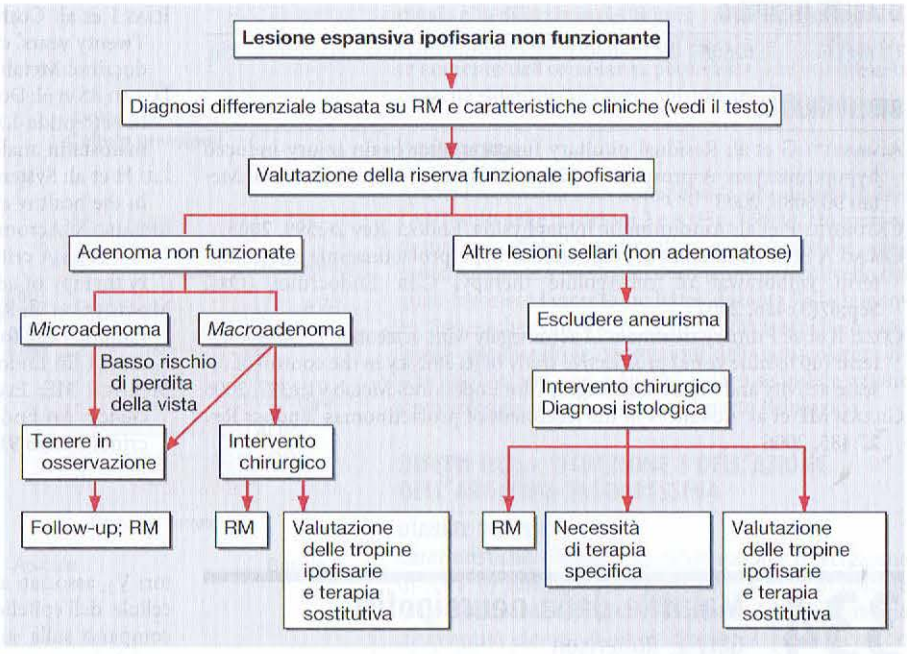


FIGURA 333-11 Diagnosi e trattamento dell'adenoma ipofisario non funzionante.

ORMONE TIREOTROPO (TIREOSTIMOLANTE)

SINTESI E SECREZIONE

Le cellule secernenti TSH costituiscono il 5% della popolazione cellule dell'ipofisi anteriore. Il TSH è correlato strutturalmente alle gonadotropine, con le quali ha in comune la subunità α, mentre la subunità β conferisce a questo ormone la specificità. Il TRH è un peptide ipotalamico di 3 aminoacidi (piroglutamil-istidil-prolinamide) che esplica la sua azione attraverso un GPCR, stimolando la sintesi e secrezione del TSH; inoltre, stimola le cellule lattotrope a produrre PRL. La secrezione di TSH viene stimolata dal TRH, mentre gli ormoni tiroidei, la dopamina, la somatostatina e i glucocorticoidi ne sopprimono la secrezione.

La crescita delle cellule tireotrope e la secrezione di TSH vengono entrambe stimolate in seguito alla rimozione dell'inibizione a feedback negativo da parte degli ormoni tiroidei. Quindi, qualsiasi danno alla tiroide, conseguente a tiroidectomia chirurgica, a terapia radiante, a tiroidite cronica o a prolungata esposizione gozzigena, si associa a un incremento dei valori di TSH. L'ipotiroidismo di lunga data può portare a iperplasia delle cellule tireotrope e a ingrandimento della ghiandola ipofisaria, evidenziabile anche alla RM.

AZIONE

Il TSH viene secreto in modo pulsatile, anche se, confrontata con quella di altre tropine ipofisarie, l'escursione delle secrezioni pulsatili di TSH è piuttosto modesta, essendo di scarsa ampiezza e avendo il TSH un'emivita relativamente lunga. Di conseguenza, una determinazione singola del TSH è sufficiente per valutarne i livelli circolanti. Il TSH si lega a un GPCR espresso sulle cellule follicolari della tiroide, dove stimola la sintesi e il rilascio degli ormoni tiroidei (vedi Cap. 335).

DEFICIT DI ORMONE TIREOTROPO

Le caratteristiche cliniche dell'ipotiroidismo centrale, dovuto quindi a deficit di TSH, mimano quelle dell'ipotiroidismo primitivo, anche se il quadro è generalmente meno grave. L'ipotiroidismo ipofisario è caratterizzato da livelli di TSH bassi, associati a ridotti valori di ormoni tiroidei liberi. Al contrario, i pazienti con ipotiroidismo ipotalamico (dovuto presumibilmente a mancanza di TRH endogeno) presentano livelli di TSH normali o modestamente aumentati. Il TSH prodotto in queste circostanze sembra avere un'attività biologica ridotta a causa di alterazioni della glicosilazione.

L'iniezione endovenosa di TRH (200 μg) provoca un aumento di 2-3 volte dei livelli di TSH (e PRL) entro i primi 30 minuti. Benché il test con TRH possa essere utilizzato per valutare la riserva ipofisaria di TSH, esso è raramente indicato per diagnosticare difetti dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide, per cui è sufficiente la determinazione dei valori basali di TSH e T_4 libera.

La terapia sostitutiva con ormone tiroideo deve essere instaurata solo dopo che sia stata accertata un'adeguata funzione surrenalica. L'aggiustamento della dose di ormone si basa sui livelli degli ormoni tiroidei e su parametri clinici, piuttosto che sui valori del TSH.

ADENOMI TSH-SECERNENTI

I macroadenomi che secernono TSH sono rari, ma al momento della diagnosi sono spesso di grandi dimensioni e localmente invasivi. I pazienti si presentano generalmente con gozzo e ipertiroidismo, come conseguenza dell'iperproduzione di TSH. La diagnosi viene posta in presenza di aumentati livelli di T_4 libera con valori di TSH inappropriatamente elevati, in associazione con l'evidenza RM di adenoma ipofisario.

È importante escludere altre cause di inappropriata secrezione di TSH, come per esempio la resistenza agli ormoni tiroidei, un disturbo autosomico dominante causato da mutazioni del gene che codifica per il recettore β dell'ormone tiroideo (vedi Cap. 335). La presenza di una massa ipofisaria e di valori aumentati di subunità α è suggestiva di adenoma TSH-secernente. Le sindromi da ipertiroxinemia disalbuminemica, causate da mutazioni delle proteine di legame dell'ormone tiroideo circolante, sono caratterizzate anch'esse da livelli aumentati di ormoni tiroidei totali, in presenza però di valori di TSH normali piuttosto che soppressi. Comunque, i livelli di ormoni tiroidei liberi in questi soggetti sono normali e spesso queste patologie sono familiari.

T ADENOMI TSH-SECERNENTI

Il primo approccio terapeutico è quello di rimuovere il tumore chirurgicamente, o quanto meno di ridurne le dimensioni; questo può essere ottenuto sia per via trans-sfenoidale sia con approccio subfrontale. La resezione totale si ottiene in una minoranza di pazienti, dal momento che queste lesioni sono generalmente grandi e localmente invasive. La normalizzazione degli ormoni tiroidei liberi si ottiene in circa due terzi dei pazienti operati. Nei rimanenti si possono utilizzare farmaci tireostatici (metimazolo o propiltiouracile), oppure si può procedere all'ablazione della tiroide, per raggiungere gli stessi risultati. Il trattamento con analoghi della somatostatina permette spesso di ottenere la normalizzazione del TSH e della subunità α, con riduzione del volume tumorale nella metà dei pazienti e miglioramento del campo visivo in circa il 75%; l'eutiroidismo viene raggiunto nella maggioranza dei casi. In alcuni pazienti l'octreotide sopprime marcatamente i valori di TSH, con conseguente ipotiroidismo e conseguente necessità di una terapia sostitutiva. In alternativa all'octreotide può essere utilizzata la lanreotide, analogo della somatostatina a lunga durata d'azione (vedi sopra), alla dose di 30 mg per via intramuscolare ogni 14 giorni.

La diagnosi e la terapia del diabete insipido sono discusse nel capitolo 334.

BIBLIOGRAFIA

AIMARETTI G et al: Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: A prospective 12-month study. J Clin Endocrinol Metab 90:6085, 2005

CATUREGLI P et al: Autoimmune hypophysitis. Endocr Rev 26:599, 2005

COLAO A et al: Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy. Clin Endocrinol (Oxf) Sep;67(3):426, 2007

COZZI R et al: Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: A long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. J Clin Endocrinol Metab 91:1397, 2006

GILLAM MP et al: Advances in the treatment of prolactinomas. Endocr Rev 27:485, 2006

ILIAS I et al: Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: Twenty years' experience at the National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab 90:4955, 2005

JALLAD RS et al: Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue? Clin Endocrinol (Oxf) 67:310, 2007

LIU H et al: Systematic review: The safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. Ann Intern Med 146:104, 2007

MELMED S: Acromegaly. N Engl J Med 355(24):2558, 2006

—— et al: A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary therapy of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 90:4405, 2005

MINNITI G et al: Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenomas: Update after an additional 10 years. J Clin Endocrinol Metab 90:800, 2005

MOLITCH ME: Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 91:1621, 2006

334 Malattie della neuroipofisi

Gary L. Robertson

La neuroipofisi, o ipofisi posteriore, è costituita dai prolungamenti assonici che dai corpi cellulari localizzati nei nuclei ipotalamici sopraottico e paraventricolare si proiettano nella parte posteriore della sella turcica. La neuroipofisi produce due ormoni: 1) arginina-vasopressina (AVP), conosciuta anche come ormone antidiuretico (ADH); 2) ossitocina. L'AVP agisce sui tubuli renali riducendo la perdita di acqua con conseguente concentrazione delle urine. L'ossitocina stimola la secrezione lattea post-partum in risposta alla suzione. Il deficit di AVP causa il diabete insipido (DI), caratterizzato dalla produzione di elevate quantità di urine diluite. L'eccessiva o inappropriata secrezione di AVP predispone all'iponatriemia se l'apporto idrico non viene ridotto parallelamente alla diminuzione della diuresi.

VASOPRESSINA

AZIONE

L'AVP è un nonapeptide costituito da un anello di 6 aminoacidi chiusi da un ponte disolfuro e da una coda tripeptidica la cui estremità C-terminale è amidata (Fig. 334-1). La principale, se non unica, azione fisiologica dell'AVP è esercitata sul controllo dell'escrezione di acqua, promuovendo la concentrazione delle urine. L'effetto antidiuretico è legato all'aumento della permeabilità idro-osmotica delle cellule che rivestono il tubulo distale e i dotti collettori midollari del rene (Fig. 334-2). In assenza di AVP queste cellule sono impermeabili all'acqua e mostrano un ridotto riassorbimento del filtrato renale che giunge dal nefrone prossimale. Questo determina l'eliminazione di un grande volume (circa 0,2 ml/kg/min) di urine molto diluite (con peso specifico e osmolarità intorno a 1000 e 50 mOsmol/l, rispettivamente), condizione definita *diuresi idrica*. In presenza di AVP queste cellule diventano selettivamente permeabili all'acqua permettendone il recupero contro il gradiente osmotico creatosi a livello dell'ambiente ipertonico della midollare renale. I liquidi che passano attraverso i tubuli vanno quindi incontro a un processo di concentrazione con riduzione del flusso urinario. L'entità di questo effetto antidiuretico è proporzionale alle concentrazioni plasmatiche di AVP e ai massimi livelli induce una riduzione del flusso urinario fino a 0,35 ml/min e un'osmolarità urinaria che raggiunge le 1200 mOsmol/l. Tale effetto è mediato dal legame dell'AVP con i recettori V_2, associati alle proteine G e localizzati sulla membrana apicale delle cellule dell'epitelio tubulare, dall'attivazione dell'adenilato ciclasi e dalla comparsa sulla superficie luminale di canali per l'acqua costituiti da una proteina nota come *aquaporina* 2.

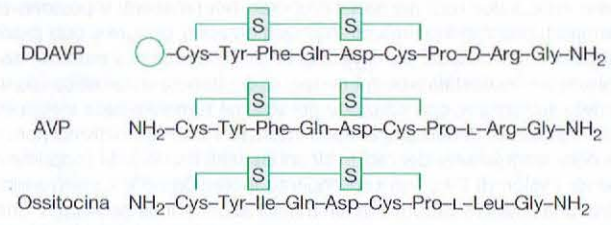


FIGURA 334-1 Struttura primaria dell'arginina-vasopressina (AVP), dell'ossitocina e della desmopressina.

L'AVP a elevate concentrazioni svolge numerose altre azioni: partecipa alla contrazione della muscolatura liscia della parete vascolare a livello cutaneo e gastrointestinale, influenza la glicogenolisi epatica, potenzia la risposta dell'ACTH all'azione di stimolo del fattore di rilascio della corticotropina. Questi effetti sono mediati dai recettori V_{1a} e V_{1b}. Il loro ruolo, sempre che ve ne sia uno, nella fisiologia/fisiopatologia umana non è stato ancora chiarito.

SINTESI E SECREZIONE

L'AVP viene sintetizzata a partire da un precursore polipeptidico comprendente una proteina di legame nota come neurofisina II e un peptide glicosilato chiamato copeptina. Dopo il processo preliminare di processazione e avvolgimento, il precursore viene accumulato nelle vescicole neurosecretrici e trasportato lungo l'assone, ulteriormente processato ad AVP e immagazzinato fino a quando l'ormone e altri componenti vengono rilasciati per esocitosi nel sangue periferico.

La secrezione di AVP è principalmente regolata dalla pressione osmotica "effettiva" dei liquidi. Questo controllo è mediato da cellule ipotalamiche specializzate note come osmocettori, particolarmente sensibili a piccole modificazioni delle concentrazioni plasmatiche di sodio e altri soluti, ma insensibili ad altri soluti come il glucosio e l'urea. Gli osmocettori sembrerebbero presentare una componente stimolatoria e una inibitoria che funzionano di concerto nello stabilire una soglia di regolazione per il rilascio di AVP. Al di sotto di questa soglia la secrezione di AVP è ridotta a un livello che permette la massima diuresi idrica possibile. Al di sopra della soglia i livelli di AVP aumentano in modo direttamente proporzionale all'osmolarità plasmatica, raggiungendo rapidamente livelli tali da determinare il massimo effetto antidiuretico. I livelli assoluti del rapporto tra osmolarità plasmatica e natriemia in cui si verificano la massima e la minima attività dell'AVP variano apprezzabilmente da soggetto a soggetto, probabilmente per un'influenza genetica sulla regolazione e la sensibilità del sistema. Comunque, mediamente la soglia di questo sistema per il rilascio di AVP corrisponde a un'osmolarità plasmatica di 280 mOsmol/l e a livelli di sodio di 135 mEq/l rispettivamente; livelli del 2-4% più elevati del normale determinano un effetto antidiuretico massimale. Benché sia relativamente stabile negli adulti sani, la soglia di questo sistema osmoregolatore può essere abbassata dalla gravidanza, dal ciclo mestruale, dagli estrogeni e da modificazioni relativamente importanti dei livelli pressori e del volume plasmatico.

Gli effetti dei cambiamenti repentini del volume plasmatico e della pressione arteriosa sono in gran parte mediati da vie afferenti assonali che hanno origine nei barocettori transmurali localizzati negli atri e nei grossi vasi arteriosi e, tramite il nervo vago e il glossofaringeo, giungono fino al SNC, da dove proiezioni post-sinaptiche ascendono fino all'ipotalamo. Questa via mantiene un tono tonico inibitorio che diminuisce quando il volume plasmatico o la pressione si riducono di più del 10-20%. Questo sistema di baroregolazione riveste probabilmente una minore importanza nella fisiologia della secrezione di AVP, dato che le modificazioni emodinamiche necessarie per influenzarlo non si verificano nel corso delle normali attività giornaliere. Il sistema di baroregolazione svolge tuttavia un ruolo indubbio

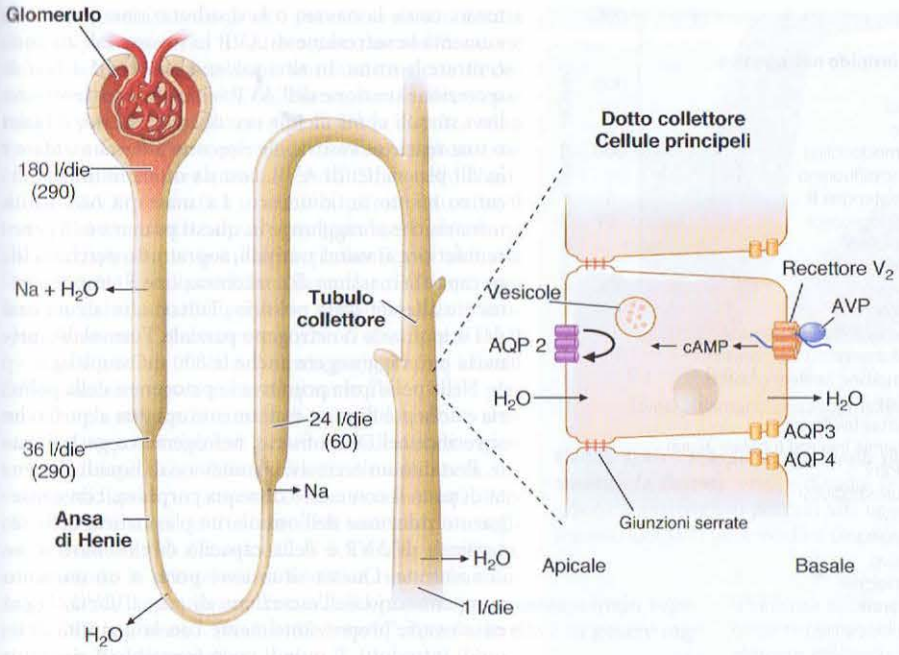


FIGURA 334-2 Effetto antidiuretico dell'arginina-vasopressina (AVP) nella regolazione del volume urinario. In un adulto di 70 kg il rene filtra circa 180 l al giorno di plasma. Circa 144 l (80%) vengono riassorbiti iso-osmoticamente nel tubulo prossimale e altri 8 l (4-5%) sono riassorbiti senza soluti nel tratto discendente dell'ansa di Henle. La quota restante del filtrato viene diluita fino a raggiungere un'osmolarità di 60 mOsm/l con un processo di riassorbimento selettivo del sodio e del cloro nel tratto ascendente. In assenza di AVP le urine giungono dall'ansa di Henle, attraverso i tubuli distali e i tubuli collettori, quasi del tutto immodificate, con conseguente diuresi idrica. In presenza di AVP, l'acqua libera da soluti viene riassorbita osmoticamente attraverso le cellule principali dei dotti collettori, con conseguente escrezione di un volume minore di urine concentrate. L'effetto antidiuretico è mediato dal recettore V_2 (recettore associato alle proteine G), la cui attivazione induce l'aumento dell'AMP ciclico con conseguente traslocazione dell'aquaporina 2 (AQP 2; canali dell'acqua) sulla membrana apicale. Il conseguente aumento della permeabilità consente l'afflusso di acqua che, per diffusione, fuoriesce dalla cellula attraverso i canali dell'acqua AQP 3 e AQP 4, localizzati sulla superficie basolaterale. Il flusso attraverso la cellula dipende dal numero dei canali dell'acqua AQP 2 presenti sulla membrana apicale e dall'entità del gradiente osmotico tra il liquido tubulare e la midollare del rene. La presenza di giunzioni serrate sulla superficie laterale della cellula previene un flusso d'acqua incontrollato.

nel controllo della secrezione di AVP nei pazienti con disturbi gravi o acuti della funzione emodinamica.

La secrezione di AVP può essere influenzata anche da variabili non osmotiche quali la nausea, l'ipoglicemia acuta, il deficit di glucocorticoidi, il fumo e, forse, anche l'iperangiotensinemia. Gli stimoli emetici sono estremamente potenti poiché in genere inducono un aumento dei livelli circolanti di AVP di 50-100 volte, anche quando la nausea è transitoria e non si associa a vomito o altri sintomi. Gli stimoli emetici opererebbero attraverso il centro bulbare del vomito e tale effetto può essere completamente bloccato utilizzando antiemetici quali la flufenazina. Non vi sono evidenze di un possibile ruolo del dolore o di altri stress sulla secrezione di AVP, tranne che nei casi in cui questi fattori stimolano una reazione vasovagale con conseguente comparsa di nausea e vomito.

METABOLISMO

Dal circolo venoso l'AVP si distribuisce rapidamente in uno spazio corrispondente per dimensioni al volume dei liquidi extracellulari. Viene eliminata irreversibilmente da questo spazio con un tempo di dimezzamento ($t_{1/2}$) di 10-30 minuti. L'eliminazione dell'AVP è per lo più dovuta a degradazione epatica e renale. Nel corso della gravidanza, la clearance metabolica dell'AVP è aumentata di 3-4 volte per la produzione placentare di peptidasi N-terminali.

SETE

Poiché l'AVP non può arginare la perdita idrica al di sotto di un livello minimo determinato dal carico di soluti urinari, dall'evaporazione dalla cute e dalla perdita attraverso la respirazione, è necessario un meccanismo per assicurare un adeguato apporto idrico e prevenire la disidratazione. Questo meccanismo vitale è la sete. Come nel caso dell'AVP, la sete è regolata principalmente da un sistema di osmocettori localizzati nell'ipotalamo anteromediale in grado di identificare anche le più piccole variazioni della natriemia e di altri soluti. Il valore soglia di questo meccanismo sembra essere del 5% più elevato di quello dell'AVP. In questo modo la sete, la polidipsia e la diluizione dei liquidi corporei non si manifestano fino a quando la disidratazione e il conseguente aumento dell'osmolarità plasmatica non superano la capacità difensiva del meccanismo antidiuretico.

OSSITOCINA

Anche l'ossitocina è un nonapeptide, che differisce dall'AVP solo nelle posizioni 3 e 8 (Fig. 334-1). Ha un modestissimo effetto antidiuretico e sembrerebbe agire principalmente a livello dei dotti mammari, a livello dei quali favorisce l'escrezione lattea durante l'allattamento. Può anche contribuire all'inizio del travaglio o facilitarlo stimolando le contrazioni della muscolatura liscia uterina, ma non è ancora chiaro se questa azione sia fisiologica o necessaria per il parto fisiologico.

DIFETTI DELLA SECREZIONE E DELL'AZIONE DELL'ARGININA-VASOPRESSINA

DIABETE INSIPIDO

Caratteristiche cliniche La ridotta azione o secrezione di AVP in genere si manifesta sotto forma di diabete insipido, una sindrome caratterizzata dalla produzione di quantità elevate di urine diluite. Il flusso urinario giornaliero è superiore a 50 ml/kg di peso corporeo e l'osmolarità è inferiore alle 300 mOsmol/l. La poliuria si associa a sintomi quali l'urgenza minzionale, l'enuresi e/o la nicturia, che può disturbare il sonno e portare a stanchezza o sonnolenza nel corso della giornata. Si associa anche a sete e a un aumento dell'assunzione di liquidi (polidipsia). I segni clinici della disidratazione si manifestano piuttosto raramente, sempre che non sia compromesso l'apporto di liquidi.

Eziologia Il deficit di AVP può essere primitivo o secondario. La forma primitiva è in genere legata all'agenesia o alla distruzione irreversibile della neuroipofisi e viene in genere definita come *DI neuroipofisario, DI ipofisario* o *DI centrale*. Può essere dovuto a una serie di condizioni congenite, acquisite o genetiche, ma nella metà dei pazienti è idiopatico (Tab. 334-1). La forma genetica di DI neuroipofisario viene in genere trasmessa con modalità autosomica dominante ed è dovuta a mutazioni della regione codificante del gene AVP-neurofisina II (o *AVP-NPII*). Tutte le mutazioni determinano un'alterazione di uno o più aminoacidi critici per il corretto ripiegamento del pro-ormone, interferendo così con la degradazione enzimatica e il passaggio attraverso il reticolo endoplasmatico. Il deficit di AVP e il DI si manifestano da diversi mesi a diversi anni dopo la nascita e sembrano derivare da una degenerazione selettiva dei neuroni magnocellulari che producono AVP, degenerazione probabilmente causata dall'accumulo di precursori anomali. Sono state descritte anche una forma autosomica recessiva dovuta a una mutazione inattivante nella porzione del gene codificante per l'AVP, una forma X-linked recessiva dovuta a un gene non ancora identificato su Xq28, e una forma autosomica recessiva legata a mutazioni del gene *WFS 1*, responsabile della sindrome di Wolfram (diabete insipido, diabete mellito, atrofia ottica e sordità neurosensoriale). La riduzione dei livelli circolanti di AVP può anche essere legata all'aumento della produzione di aminopeptidasi N-terminali di origine placentare. In questo caso si parla di *DI gestazionale* o *gravidico* poiché i segni e i sintomi si manifestano durante la gravidanza e si risolvono alcune settimane dopo il parto. In queste pazienti è possibile dimostrare un deficit subclinico della secrezione di AVP anche in assenza di gravidanza, il che suggerisce che un danno della neuroipofisi può contribuire al deficit di AVP.

Deficit secondari di AVP sono dovuti all'inibizione della secrezione dell'ormone quando si introducono liquidi in eccesso. Questa situazione viene definita come *polidipsia primitiva*, che può essere classificata in tre categorie. Una di queste, detta *dipsogena*, è caratterizzata da una sete inappropriata secondaria alla riduzione del "set point" dei meccanismi di osmoregolazione. A volte si manifesta in associazione con malattie cerebrali multifocali quali i neurosarcoidosi, la meningite tubercolare e la sclerosi multipla, ma spesso viene definita come idiopatica. La seconda forma, chiamata *polidipsia psicogena*, non è associata alla sete e la polidipsia sembra essere una manifestazione di tipo psicotico. La terza forma, *polidipsia iatrogena*, deriva dalla raccomandazione di assumere grandi quantità di liquidi per i presunti benefici sulla salute.

TABELLA 334-1 CAUSE DI DIABETE INSIPIDO

Diabete insipido ipofisario
Acquisito
Traumi cranici (chiusi e penetranti)
Neoplasie
Primitive
Craniofaringioma
Adenoma ipofisario (soprasellari)
Disgerminoma
Meningioma
Metastasi (polmoni, mammelle)
Ematologiche (linfoma, leucemia)
Granulomi
Neurosarcoidosi
Istiocitosi
Xantomi disseminati
Infezioni
Meningite cronica
Encefalite virale
Toxoplasmosi
Malattie infiammatorie
Infundibuloneuroipofisite linfocitaria
Granulomatosi di Wegener
Lupus eritematoso
Sclerodermia
Agenti tossici
Tetrodotossina
Veleno di serpente
Cause vascolari
Sindrome di Sheehan
Aneurisma (carotide interna)
Bypass aortocoronarico
Encefalopatia ipossica
Gravidanza (vasopressina)
Forma idiopatica
Malformazioni congenite
Displasia setto-ottica
Difetti craniofacciali
Oloprosencefalia
Ipogenesia, ectopia ipofisaria
Alterazioni genetiche
Autosomica dominante (*gene AVP-neurofisina*)
Autosomica recessiva (*gene AVP-neurofisina*)
Autosomica recessiva di Wolfram (gene 4p WFS1
Recessiva X linked (Xq28)
Delezione del cromosoma 7q
Diabete insipido nefrogenico
Acquisito
Farmaci
Litio
Demeclociclina
Metossifluorano
Amfotericina B
Aminoglicosidi
Cisplatino
Rifampicina
Foscarnet
Metabolico
Ipercalcemia, ipercalciuria
Ipokaliemia
Da ostruzione (uretere o uretra)
Vascolare
Anemia falciforme
Ischemia (necrosi tubulare acuta)
Granulomi
Neurosarcoidosi
Neoplasie
Sarcoma
Infiltrativo
Amiloidosi
Gravidanza
Forma idiopatica
Genetico
Recessivo legato al cromosma X (gene del recettore 2 dell'AVP)
Autosomico dominante (aquaporina-2)
Autosomico recessiva (aquaporina-2)
Polidipsia primaria
Acquisita
Psicogena
Schizofrenia
Disturbi ossessivo-compulsivi
Dipsogena (alterazione della sete)
Granulomi
Neurosarcoidosi
Infezioni
Meningite tubercolare
Trauma cranico (chiuso o penetrante)
Demielinizzazione
Sclerosi multipla
Farmaci
Litio
Carbamazepina
Idiopatica
Iatrogena

Difetti primitivi dell'azione dell'AVP danno origine al *DI nefrogenico* (Tab. 334-1). Possono essere su base genetica, acquisiti o da esposizione a diversi agenti farmacologici. La forma genetica è in genere trasmessa come carattere legato al cromosoma X ed è dovuta a mutazioni della regione codificante del gene del recettore V_2. La forma autosomica dominante e quella autosomica recessiva sono invece causate da mutazioni del gene dell'aquaporina, una proteina che partecipa alla formazione dei canali dell'acqua nel nefrone distale.

I deficit secondari sono legati direttamente alla poliuria. Sembrano essere causati dalla scomparsa del gradiente di concentrazione a livello midollare e/o dalla soppressione della funzione dell'aquaporina. In genere queste forme si risolvono dopo 24-48 ore dalla correzione della poliuria, ma spesso rendono più difficile l'interpretazione di alcuni esami, condotti in fase acuta, utilizzati per la diagnosi differenziale.

Fisiopatologia Quando la secrezione o l'effetto antidiuretico dell'AVP si riducono a livelli inferiori all'80-85% del normale, la concentrazione delle urine cessa e il flusso urinario aumenta fino a causare sintomi. Se il difetto è primitivo (pazienti con DI ipofisario, gestazionale o nefrogenico), la poliuria porta a una modesta riduzione dell'acqua corporea e a un corrispondente aumento dell'osmolarità plasmatica e della natriemia, con conseguente aumento della sete e dell'assunzione compensatoria di acqua. È quindi chiaro che in questa situazione *non si sviluppano altri segni o alterazioni di laboratorio caratteristici della disidratazione, a meno che il paziente non presenti un disturbo del meccanismo della sete o non beva per qualche altro motivo.*

La gravità del difetto della funzione antidiuretica è alquanto variabile tra i pazienti con DI ipofisario, gestazionale e nefrogenico. In alcuni soggetti il difetto della secrezione o dell'azione dell'AVP è così grave da indurre un flusso urinario elevato, fino a 10-15 litri al giorno; persino uno stimolo intenso, come la nausea o la disidratazione grave, non aumenta la secrezione di AVP in misura tale da concentrare le urine. In altri pazienti, invece, il deficit di secrezione o azione dell'AVP è incompleto, tanto che lievi stimoli come alcune ore di assetamento, il fumo o una reazione vasovagale riescono a far aumentare i livelli plasmatici di AVP, così da ottenere un significativo effetto antidiuretico. La massima osmolarità urinaria che si raggiunge in questi pazienti è in genere inferiore ai valori normali, soprattutto perché la loro capacità massima di concentrazione è temporaneamente alterata dalla poliuria. Tuttavia, in alcuni casi di DI ipofisario o nefrogeno parziale, l'osmolalità urinaria può raggiungere anche le 800 mOsmol/kg.

Nella polidipsia primitiva la patogenesi della poliuria e della polidipsia è esattamente opposta a quella che si verifica nel DI ipofisario, nefrogenico o gestazionale. Pertanto un'eccessiva assunzione di liquidi aumenta di poco il contenuto di acqua corporea, con conseguente riduzione dell'osmolarità plasmatica, della secrezione di AVP e della capacità di eliminare urine concentrate. Questa situazione porta a un aumento compensatorio dell'escrezione di acqua libera, la cui entità varia proporzionalmente con la quantità di liquidi introdotti. È quindi poco frequente il riscontro dei segni clinici di iperidratazione, a meno che la diuresi non sia alterata da farmaci o da malattie che stimolano o mimano l'azione dell'AVP endogeno.

Nella forma dipsogena della polidipsia primitiva l'apporto di liquidi è in eccesso in quanto la soglia osmotica per la regolazione della sete è spostata a sinistra, spesso ben oltre quella richiesta per la secrezione di AVP. Durante l'assetamento o dopo altri stimoli osmotici e non osmotici acuti, in questi pazienti si osserva un normale aumento dei livelli circolanti di AVP e una ridotta capacità di concentrare le urine poiché anche la capacità del rene di concentrare le urine viene a essere ridotta dalla poliuria cronica. La risposta antidiuretica appare quindi indistinguibile da quella dei pazienti con DI ipofisario parziale, gestazionale parziale o nefrogenico parziale. I pazienti con polidipsia psicogena o iatrogena rispondono in modo simile alla restrizione di liquidi, ma di solito non accusano sete e forniscono altre spiegazioni per il loro elevato apporto idrico.

Diagnosi differenziale Quando sono presenti sintomi quali minzione frequente, enuresi, nicturia e/o sete persistente, dovrebbe essere eseguita una raccolta delle urine delle 24 ore senza limitazioni nell'apporto di liquidi. Se il volume supera 50 ml/kg al giorno (3500 ml in un uomo di 70 kg), si pone la diagnosi di poliuria. Se l'osmolarità è superiore a 300 mOsmol/l, la poliuria è dovuta a diuresi di soluti e si dovranno escludere la glicosuria e altre forme meno comuni di escrezione eccessiva di soluti. Qualora l'osmolarità delle urine delle 24 ore sia inferiore alle 300 mOsmol/kg, si dovrà identificare la forma di DI alla base di questa diuresi idrica.

Nel differenziare le diverse forme di DI possono essere di qualche utilità l'anamnesi, l'esame obiettivo e gli esami di laboratorio, ricordando però che nessuno di essi è realmente patognomonico. Con l'eccezione dei rari soggetti chiaramente disidratati in condizioni di normale apporto di liquidi, l'esame del paziente deve iniziare con il *test dell'assetamento*. Per minimizzare i disagi del paziente, evitare la disidratazione eccessiva e ottenere il maggior numero di informazioni, il test deve essere iniziato al mattino e il bilancio idrico deve essere monitorato costantemente con misurazioni orarie del peso corporeo, dell'osmolarità plasmatica e/o della natriemia, del volume e dell'osmolarità urinaria.

Se la privazione di liquidi non porta alla concentrazione delle urine (osmolarità >300 mOsmol/kg, peso specifico >1010) prima che si osservi una riduzione del peso corporeo superiore al 5% o che l'osmolarità plasmatica e/o la natriemia superino i limiti superiori del range normale, il paziente ha un grave DI ipofisario o nefrogenico. Queste due patologie possono di solito essere distinte somministrando desmopressina (DDAVP, 0,03 µg/kg s.c. o e.v.) e ripetendo la misurazione dell'osmolarità urinaria 1-2 ore più tardi. Un aumento superiore al 50% è indice di grave DI ipofisario, mentre una risposta di entità minore o assente è fortemente suggestiva di DI nefrogenico.

Se la privazione di liquidi determina concentrazione dell'urina, la diagnosi differenziale è più difficile, in quanto il paziente potrebbe essere affetto

da DI ipofisario o nefrogenico parziale o da una forma di polidipsia primaria. In questo caso, la modificazione dell'osmolarità urinaria dopo somministrazione di desmopressina non permette di differenziare le diverse patologie, perché in questi tre tipi di DI le risposte sono variabili e a volte sovrapponibili. Il modo migliore e sicuro per differenziare queste forme di DI è quello di misurare l'AVP plasmatica o urinaria prima e durante il test dell'assetamento e di valutare i risultati in relazione alla corrispondente osmolarità plasmatica o urinaria (Fig. 334-3). È così possibile differenziare il DI nefrogenico parziale da quello ipofisario parziale e dalla polidispsia primaria. Ciò consente anche di distinguere il DI ipofisario parziale dalla polidipsia primitiva se i livelli dell'ormone vengono misurati quando l'osmolarità plasmatica o la natriemia sono al di sopra dei limiti di normalità. I requisiti richiesti per una disidratazione ipertonica possono essere difficili da ottenere con la sola privazione di liquidi, in presenza di urine concentrate. Perciò, in genere è necessario infondere una soluzione salina ipertonica (3%) alla velocità di 0,1 ml/kg al minuto, continuando la privazione di liquidi e ripetendo i dosaggi dell'AVP non appena l'osmolarità plasmatica aumenta a livelli superiori a 300 mOsmol/L (Na^+ >145 mmol/l). Questo livello è in genere raggiunto in 30-120 minuti.

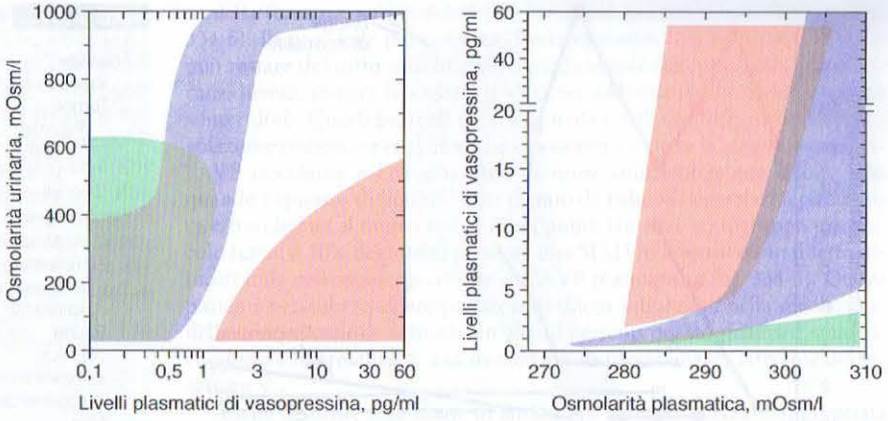


FIGURA 334-3 Rapporto tra livelli plasmatici di AVP e osmolalità urinaria (*a sinistra*) e plasmatica (*a destra*) prima e durante l'esecuzione di un test di assetamento-infusione di soluzione fisiologica ipertonica in pazienti sani (aree azzurre), con polidipsia primitiva (aree azzurre), con diabete insipido ipofisario (aree verdi) e con diabete insipido nefrogenico (aree rosa).

La diagnosi differenziale del DI può anche essere facilitata dalla RM della regione ipotalamo-ipofisaria. Nella maggior parte degli adulti e dei bambini sani l'ipofisi posteriore emette un segnale iperintenso nelle immagini medio-sagittali T_1-pesate. Questo "segnale brillante" è quasi sempre presente nei pazienti con polidipsia primaria, mentre è sempre assente o ridotto nei pazienti con DI ipofisario. Tale segnale è di solito ridotto o assente anche nei pazienti con DI nefrogenico, probabilmente a causa dell'elevata secrezione e dell'elevato turnover di vasopressina. Pertanto, un segnale normale praticamente esclude il DI ipofisario, depone contro il DI nefrogenico ed è fortemente suggestivo di polidipsia primaria. La mancanza dello "spot brillante" è meno d'aiuto, dato che tale segnale è assente non solo nel DI nefrogenico e ipofisario, ma anche in alcuni soggetti normali e in pazienti con "sella vuota" che, però, non presentano DI.

L'altro modo per operare una distinzione tra i tre fondamentali tipi di DI è di monitorare strettamente gli effetti della terapia antidiuretica sui cambiamenti del bilancio idrico.

DIABETE INSIPIDO

I segni e i sintomi del DI ipofisario non complicato possono essere completamente eliminati con la desmopressina, un analogo sintetico dell'AVP (Fig. 334-1) che agisce selettivamente sui recettori V_2 aumentando il processo di concentrazione delle urine e riducendo il flusso urinario con modalità dose-dipendente (**Fig. 334-4**). La desmopressina (DDAVP) è più resistente ai processi di degradazione rispetto all'AVP e i suoi effetti hanno una durata 3-4 volte maggiore. La DDAVP può essere somministrata per via endovenosa o sottocutanea, per via nasale o in compresse per os. Le dosi necessarie per un adeguato controllo del DI ipofisario sono alquanto variabili e dipendono dal paziente e dalla via di somministrazione. In genere sono necessari 1-2 μg/die o due volte al giorno per via iniettiva, 10-20 μg due o tre volte al giorno come spray nasale, 100-400 μg due o tre volte al giorno per via orale. L'azione del farmaco è rapida: sono necessari, infatti, solo 15 minuti se la DDAVP è somministrata per via iniettiva e 60 minuti se è somministrata per via orale. Quando viene somministrata al dosaggio adeguato per ottenere una completa normalizzazione dell'osmolarità e del flusso urinario, la desmopressina induce un lieve aumento (1-3%) del contenuto totale di acqua dell'organismo, associato a una corrispondente riduzione dell'osmolarità plasmatica e della natriemia con rapida scomparsa della sete e della polidipsia. In questo modo viene mantenuto il bilancio idrico e non si manifesta iponatriemia, a meno che il paziente non presenti anche un'alterazione del meccanismo di osmoregolazione della sete o assuma eccessive quantità di liquidi. Fortunatamente, la sete è spesso normale nei pazienti con DI ipofisario e le altre cause di eccessivo apporto di liquidi possono essere facilmente eliminate spiegando al paziente i rischi legati al bere per ragioni diverse dalla sete. Pertanto, la desmopressina può essere di solito somministrata in dosi sicure ed efficaci nel mantenere una normale diuresi senza sottoporre il paziente a disagevoli sospensioni intermittenti della terapia per evitare un'intossicazione da acqua.

La polidipsia primaria non può invece essere trattata in maniera sicura con desmopressina. Il farmaco, infatti, corregge la poliuria ma, al contrario di quanto avviene nel DI, non elimina il desiderio di bere, determinando quasi sempre un'intossicazione d'acqua entro 24-48 ore. La polidipsia iatrogena può essere corretta con un adeguato supporto psicologico, ma non esistono trattamenti realmente efficaci per le forme dipsogene e psicogene.

I segni e i sintomi del DI nefrogenico non sono modificati dal trattamento con desmopressina, ma possono essere attenuati somministrando un diuretico tiazidico e/o amiloride e associando una dieta a basso contenuto di sodio. Gli inibitori della sintesi delle prostaglandine (per es., l'indometacina) possono anch'essi essere molto efficaci in alcuni pazienti.

IPERNATRIEMIA ADIPSICA

Caratteristiche cliniche L'ipernatriemia adipsica è una sindrome caratterizzata da disidratazione ipertonica cronica o ricorrente causata da un difetto nell'osmoregolazione della sete. La gravità dell'ipernatriemia è ampiamente variabile e di solito si associano segni di ipovolemia, quali tachicardia, ipotensione ortostatica, uremia, iperuricemia e ipokaliemia. Possono manifestarsi anche debolezza muscolare, dolore, rabdomiolisi, iperglicemia,

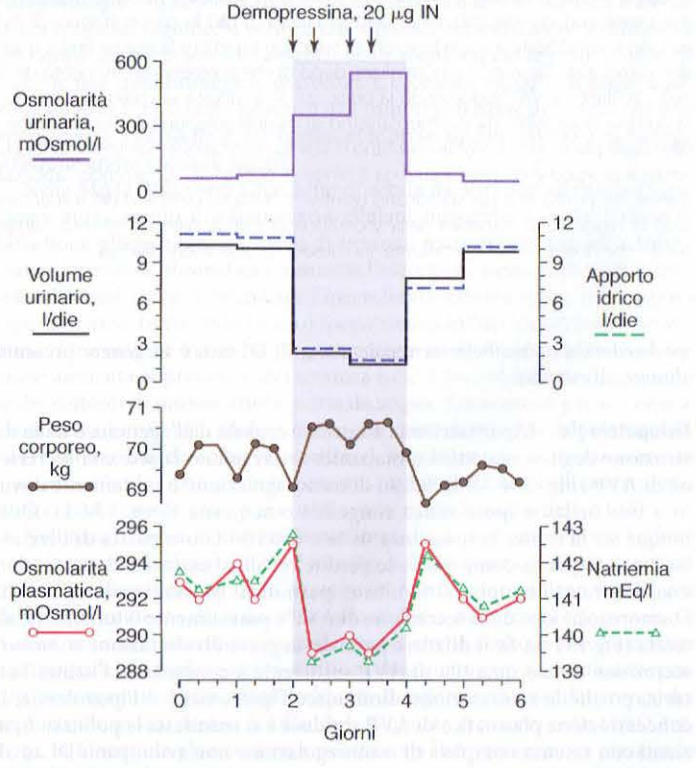


FIGURA 334-4 Effetto della terapia con desmopressina sul bilancio idrico in un paziente con diabete insipido non complicato. Da notare come il trattamento normalizzi la sete, l'assunzione di liquidi e il flusso urinario, con lieve aumento del contenuto corporeo di acqua (peso) e riduzione dell'osmolalità plasmatica/natriemia. IN, intranasale. [*Da:* P Felig, L Frohman (eds), *Endocrinology and Metabolism*, 4ª ed., New York, McGraw-Hill, 2001; riproduzione autorizzata.]

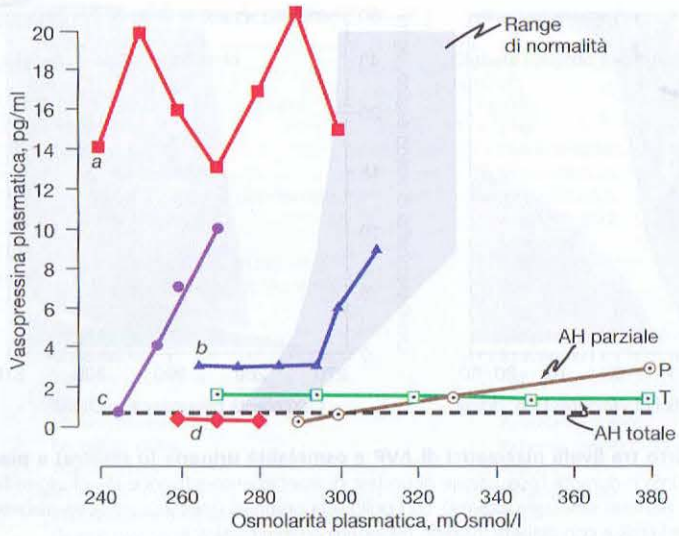


FIGURA 334-5 Eterogeneità della disfunzione del sistema di osmoregolazione nei pazienti con ipernatriemia adipsica e con sindrome da inappropriata antidiuresi. Ciascuna linea illustra schematicamente il rapporto tra l'arginina-vasopressina (AVP) circolante e l'osmolarità plasmatica durante carico di acqua e/o infusione di una soluzione fisiologica al 3% in pazienti con ipernatriemia adipsica (*adipsic hypernatremia*, AH) (linee P e T) o sindrome da inappropriata antidiuresi (SIAD), (linee a-d). L'area ombreggiata indica i valori normali di tale rapporto. La linea tratteggiata orizzontale indica i livelli di AVP al di sotto dei quali l'ormone non è dosabile e non è operante il meccanismo della concentrazione delle urine. Le linee P e T rappresentano i pazienti con un deficit selettivo della regolazione osmotica della sete e dell'AVP, che può essere sia parziale (○) sia totale (□). In quest'ultima situazione i livelli plasmatici di AVP non si modificano in risposta all'aumento o alla riduzione dell'osmolarità plasmatica, ma restano nell'ambito di valori sufficienti a indurre concentrazione urinaria anche quando l'eccessiva idratazione dà luogo a iponatriemia ipotonica. Per contro, se il deficit dell'osmoregolazione è parziale (○), la reidratazione porta alla soppressione dei livelli plasmatici di AVP, con conseguente comparsa di poliuria e diluizione urinaria prima che la natriemia e l'osmolarità plasmatica si siano normalizzate. Le linee *a-d* rappresentano difetti diversi della regolazione osmotica dei livelli plasmatici di AVP in pazienti con SIAD. Nella situazione *a* (■) i livelli di AVP sono marcatamente aumentati e fluttuano senza alcun rapporto con le modificazioni dell'osmolarità plasmatica, indicando la perdita completa del meccanismo di osmoregolazione. Nella situazione *b* (▲) le concentrazioni di AVP restano immodificate a valori lievemente superiori rispetto alla norma fino a quando l'osmolarità plasmatica si normalizza, dopo di che si osserva un aumento dei livelli circolanti di AVP, suggerendo la presenza di un difetto selettivo che interessa la componente inibitoria del meccanismo di osmoregolazione. Nella situazione *c* (●) i livelli plasmatici di AVP aumentano in stretta correlazione con l'osmolarità plasmatica prima che questa raggiunga il range di normalità, suggerendo l'abbassamento del punto di stato stazionario osmotico. Nella situazione *d* (♦), il meccanismo di regolazione osmotica della secrezione di AVP appare conservato, suggerendo che l'inappropriata antidiuresi sia causata da alterazioni diverse.

iperlipidemia e insufficienza renale acuta. Il DI non è in genere presente, almeno all'esordio.

Fisiopatologia L'ipernatriemia adipsica è causata dall'agenesia o dalla distruzione degli osmocettori ipotalamici che regolano la sete e la secrezione di AVP (Fig. 334-5). Il difetto di osmoregolazione è solitamente dovuto a una malattia ipotalamica congenita o acquisita (Tab. 334-2). Qualunque sia la causa, la mancanza di sete determina incapacità di bere abbastanza acqua da compensare le perdite renali ed extrarenali, portando a una disidratazione ipernatriemica e ipertonica. In molti pazienti, anche l'osmoregolazione della secrezione di AVP è parzialmente o totalmente alterata (Fig 334-5). Se il difetto è parziale, la grave disidratazione stimola la secrezione di una quantità di AVP sufficiente a concentrare l'urina. Tuttavia, poiché la reidratazione diminuisce l'ipertonicità e l'ipovolemia, la concentrazione plasmatica di AVP si riduce e si manifesta la poliuria. I pazienti con assenza completa di osmoregolazione non sviluppano DI ad alcun livello di idratazione, in quanto non possono né sopprimere né stimolare la secrezione di AVP mediante il meccanismo basato sull'osmolarità. Pertanto, essi presentano una condizione di antidiuresi permanentemente inappropriata e sviluppano iponatriemia se iperidratati durante la terapia. In molti pazienti, sia la neuroipofisi che la risposta dell'AVP a stimoli emodinamici o emetici sono normali. Di conseguenza, l'ipovolemia

TABELLA 334-2 CAUSE DI IPERNATRIEMIA ADIPSICA

Acquisite
Vascolari: occlusione dell'arteria comunicante anteriore
Tumori
Primitivi
Craniofaringioma
Pinealoma, germinoma
Meningioma
Glioma
Metastatici (polmone, mammella)
Granulomatose
Neurosarcoidosi
Istiocitosi
Traumi
Chiusi
Penetranti (chirurgia ipotalamico-ipofisaria)
Psicogene: depressione psicotica
Altre
Idrocefalo
Neurodegenerative
AIDS, encefalite da citomegalovirus
Forma idiopatica
Congenite
Malformazioni della linea mediana (setto e corpo calloso)
Microcefalia
Genetiche: autosomica recessiva (sindrome di Schinzel-Giedion)

e/o l'ipotensione diventano i fattori dominanti nell'influenzare il rilascio di AVP, specialmente quando la disidratazione è grave. In alcuni casi, comunque, anche la neuropofisi è alterata, determinando una combinazione di DI ipofisario cronico e ipodipsia, condizione particolarmente difficile da trattare.

Diagnosi differenziale L'ipernatriemia adipsica dovrebbe essere differenziata dall'ipernatriemia causata dall'impossibilità fisica di bere (per es., coma, paralisi, restrizioni, assenza di acqua) o da assunzione di elevate quantità di sodio. Ciò è possibile sulla base della storia del paziente, dell'esame obiettivo e degli esami di laboratorio di routine. Se il paziente cosciente nega di avere sete e/o non beve adeguatamente in presenza di ipernatriemia, è possibile porre una diagnosi di ipo- o adipsia indipendentemente dalla volemia. Se il paziente presenta un ottundimento del sensorio o se non è comunque in grado di rispondere o di bere al momento dell'osservazione clinica, la possibilità che si tratti di ipernatriemia adipsica dovrebbe essere presa in esame dopo la reidratazione, valutando i livelli di AVP circolanti e la sete in risposta a un test di assetamento o all'infusione di una soluzione ipertonica, cioè con gli stessi test utilizzati per la diagnosi del DI. Anche una storia di uno o più episodi di ipernatriemia è praticamente diagnostica.

TRATTAMENTO IPERNATRIEMIA ADIPSICA

La grave disidratazione dovuta a ipernatriemia adipsica dovrebbe essere corretta somministrando acqua per os se il paziente è cosciente o infondendo una soluzione fisiologica allo 0,45% per via endovenosa qualora il paziente non sia collaborante o versi in stato di incoscienza. I litri di acqua libera necessari per correggere il deficit (ΔFW) possono essere calcolati sulla base del peso corporeo del paziente (BW) e della sodiemia espressa in mmol/l (S_{Na}) secondo la formula $\Delta FW = 0{,}5BW \times [(S_{Na} - 140)/140]$. Se la glicemia ($S_{Glu}$) è elevata, la S_{NA} dovrebbe essere corretta ($S_{Na}{}^*$) in accordo con la formula $S_{Na}{}^* = S_{Na} + [(S_{Glu} - 90)/36]$. Si dovrebbe quindi somministrare, in 24-48 ore, il numero di litri così ottenuto più una quota aggiuntiva legata alle perdite renale e a quella insensibile. Uno stretto monitoraggio dei livelli sierici di sodio, dell'assunzione di liquidi e delle perdite urinarie è fondamentale perché, a seconda del grado di deficit degli osmorecettori (Fig. 334-5), alcuni pazienti possono sviluppare un DI da deficit di AVP e richiedere una terapia con desmopressina per completare la reidratazione; altri potrebbero sviluppare iponatriemia e un quadro simile alla sindrome da inappropriata antidiuresi (*syndrome of inappropriate antidiuresis*, SIAD) se iperidratati. Se sono presenti iperglicemia o ipokaliemia, dovrebbero essere somministrati anche insulina e/o potassio, sospendendoli non appena la reidratazione è completa. È inoltre necessario uno stretto monitoraggio dell'urea e della creatinina plasmatiche, la cui elevazione può indicare un'insufficienza renale acuta.

Una volta che il paziente è stato reidratato, devono essere eseguiti una RM cerebrale e adeguati test di valutazione della funzione dell'ipofisi anteriore al fine di ricercare la causa e l'eventuale presenza di deficit concomitanti di altre funzioni ipotalamiche. Si deve poi instaurare un trattamento a lungo termine che consenta di prevenire o minimizzare la ricomparsa di episodi di squilibrio

idro-elettrolitico. Si dovrebbe, tra l'altro, suggerire un criterio pratico e semplice che il paziente possa utilizzare per adeguare l'assunzione di liquidi sulla base delle variazioni giornaliere dell'equilibrio idrico. La maniera più efficace di raggiungere questi obiettivi è quella di prescrivere desmopressina per controllare il DI, qualora sia presente, e insegnare al paziente in che modo le modificazioni giornaliere del peso corporeo possono essere utilizzate come guida per regolare la quantità di liquidi da assumere. Ciò può essere ottenuto anche monitorando le variazioni giornaliere del sodio sierico mediante l'uso di strumentazioni di recente sviluppo adatte all'uso domiciliare. La prescrizione di un'assunzione di liquidi costante è inefficace e potenzialmente pericolosa perché non tiene conto delle perdite non quantificabili e incontrollate che inevitabilmente derivano dai cambiamenti della temperatura ambientale e dall'attività fisica.

AUMENTO DELLA SECREZIONE E DELL'AZIONE DELL'ARGININA-VASOPRESSINA

IPONATRIEMIA (Vedi anche Cap. 46)

Caratteristiche cliniche L'eccessiva secrezione o azione dell'AVP causa una riduzione del flusso urinario con urine particolarmente concentrate. Se non si associa una parellela riduzione di liquidi o un aumento delle perdite insensibili, la riduzione della quantità di urine determina un'eccessiva ritenzione idrica con espansione e diluizione di tutti i liquidi corporei. In alcuni pazienti, l'eccessiva assunzione deriva da una sete inappropriata. Se l'iponatriemia si sviluppa con gradualità o è presente da più giorni, può essere ampiamente asintomatica. Qualora invece si manifesti acutamente, si associa spesso ai segni e ai sintomi dell'intossicazione da acqua quali lieve cefalea, stato confusionale, anoressia, nausea, vomito, coma e convulsioni. L'iponatriemia grave può essere letale.

Eziologia L'iponatriemia e l'alterazione della diluizione urinaria possono essere causate da un'alterazione primitiva della regolazione dell'azione o della secrezione dell'AVP o essere secondarie a uno stimolo non osmotico quale l'ipovolemia, l'ipotensione, la nausea o il deficit di glucocorticoidi. Le forme primitive sono note come SIAD. Riconoscono diverse cause, quali la produzione ectopica di AVP da parte di carcinomi polmonari o di altre neoplasie, la secrezione eutopica di AVP sostenuta da varie malattie o farmaci, la somministrazione esogena di AVP, desmopressina o elevate quantità di ossitocina (Tab. 334-3). Le forme ectopiche sono probabilmente dovute a un'alterata espressione del gene *AVP-NPII* nelle neoplasie primitive o nelle loro metastasi. Le forme eutopiche si manifestano per lo più in pazienti con infezioni acute o ictus, sebbene siano state associate a molte altre malattie e lesioni. I meccanismi coinvolti nell'alterazione dei meccanismi di osmoregolazione non sono noti. Il difetto della regolazione osmotica della funzione antidiuretica può assumere quattro forme distinte (Fig. 334-5). In una delle più comuni ("reset osmostat") la secrezione di AVP può restare del tutto sensibile alle modificazioni dell'osmolarità plasmatica/sodiemia, mentre la soglia o il *set point* del sistema di osmoregolazione sono ridotti. Questi pazienti differiscono da quelli con altri difetti della regolazione osmotica per il fatto che è possibile ottenere la soppressione dell'AVP circolante e l'eliminazione di urine sufficientemente diluite solo quando l'apporto di liquidi è così elevato da ridurre l'osmolarità plasmatica e/o sodiemia al nuovo valore di set point. Un altro sottogruppo più piccolo (circa il 10% del totale) presenta una SIAD in assenza di un difetto dimostrabile nell'osmoregolazione dell'AVP plasmatica (Fig. 334-5). Questi pazienti potrebbero essere portatori di difetti intrarenali nella regolazione della concentrazione urinaria. In alcuni pazienti questo quadro è stato ricondotto alla presenza di una mutazione costitutivamente attivante del recettore V_2.

Anche le forme secondarie di antidiuresi osmoticamente inappropriata hanno diverse cause e sono di solito suddivise in tre tipi a seconda della natura dello stimolo anomalo e dello stato del volume dei liquidi extracellulari. Il tipo I si osserva in condizioni di ritenzione di sodio o formazione di edemi, quali lo scompenso cardiaco congestizio, la cirrosi o la sindrome nefrosica, ed è associato a marcata ipervolemia del compartimento extravascolare. Si ritiene che l'antidiuresi sia dovuta allo stimolo della secrezione di AVP da parte di notevoli contrazioni del volume plasmatico "effettivo", causate da una riduzione della gittata cardiaca e/o dalla ridistribuzione del plasma dal compartimento intravascolare allo spazio interstiziale. Il tipo II si sviluppa nelle condizioni di deplezione di sodio, dovute a gravi gastroenteriti, abuso di diuretici o deficit di mineralcorticoidi, ed è dovuto alla secrezione di AVP stimolata da un'ingente riduzione del volume plasmatico e/o della pressione sanguigna. In entrambi i tipi, l'alterata secrezione di AVP sembra essere dovuta a un riassestamento dell'"osmostat" (sistema di osmoregolazione) simile a quello che si verifica in alcuni pazienti con SIAD. Il tipo IIIA deriva dalla stimolazione dell'AVP causata da nausea o da deficit isolato di glucocorticoidi. In questo caso l'iponatriemia non si associa a una franca iper- o ipovolemia e la condizione può assomigliare strettamente alla SIAD (tipo IIIB, in cui anche il volume extracellulare sembra essere normale) (Tab. 334-4). Tuttavia, queste due forme devono essere distinte in quanto il trattamento è diverso. Nel tipo IIIA l'eccesso di secrezione di AVP può essere corretto in maniera rapida e completa da terapie (antiemetici e glucocorticoidi) che non sono utili nel tipo IIIB (SIAD).

Fisiopatologia Quando la soppressione osmotica dell'antidiuresi è alterata per qualsiasi ragione, si verifica una significativa espansione e diluizione dei liquidi corporei solo se l'assunzione di acqua supera le perdite urinarie e quelle non quantificabili o insensibili. L'eccessivo apporto di acqua è talvolta dovuto a un difetto associato nell'osmoregolazione della sete, ma può anche essere psicogeno o iatrogeno, compreso quello dovuto a somministrazione endovenosa di liquidi.

Nella SIAD l'eccessiva ritenzione di acqua ha altri due effetti: in primo luogo, aumentando il volume extracellulare, aumentano anche il tasso di filtrazione glomerulare e i livelli di ormone natriuretico atriale, si riduce l'attività reninica plasmatica e aumenta l'escrezione urinaria di sodio. Questa natriuresi serve a bilanciare l'ipervolemia extracellulare, ma aggrava l'iponatriemia. In secondo luogo, l'iponatriemia induce un aumento del volume intracellulare in tutti gli organi, compreso il cervello. Questa imbibizione aumenta la pressione intracranica e ciò è probabilmente responsabile dei sintomi di intossicazione acuta da acqua. Entro pochi giorni l'espansione del volume intracellulare può essere controbilanciata dall'inattivazione o eliminazione dei soluti intracellulari, determinando una remissione dei sintomi sebbene l'iponatriemia persista. La fisiopatologia dell'iponatriemia di tipo IIIA (euvolemica) è probabilmente simile a quella della SIAD.

Nell'iponatriemia di tipo I (edematosa) o di tipo II (ipovolemica) l'effetto antidiuretico del rilascio di AVP indotto dallo stimolo emodinamico è aumentato dalla riduzione della quantità di filtrato glomerulare distale, che deriva dall'aumento del riassorbimento di sodio nei nefroni prossimali. Di nuovo, se la marcata riduzione della diuresi che si instaura non è associata a una parallela riduzione dall'assunzione di acqua o a un aumento delle perdite non quantificabili, i fluidi corporei si espandono e si diluiscono, determinando iponatriemia. A differenza di quanto si osserva nella SIAD, tuttavia, la filtrazione glomerulare è ridotta e sia l'attività reninica plasmatica che i livelli di aldosterone sono elevati a causa dello stimolo ipovolemico. Quindi, il sodio urinario è basso (a meno che il riassorbimento di sodio non venga alterato da un diuretico) e l'iponatriemia è di solito accompagnata da ipokaliemia, iperazotemia e iperucemia. La ritenzione di sodio è una risposta compensatoria appropriata alla grave deplezione di volume e di sodio presente nel disturbo di tipo II, ma è inappropriata e dannosa nel tipo

TABELLA 334-3 CAUSE DELLA SINDROME DA INAPPROPRIATA ANTIDIURESI (SIAD)

- Neoplasie
  - Carcinomi
    - Polmone
    - Duodeno
    - Pancreas
    - Ovaio
    - Vescica, uretere
  - Altre neoplasie
    - Timoma
    - Mesotelioma
    - Adenoma bronchiale
    - Carcinoide
    - Gangliocitoma
    - Sarcoma di Ewing
- Traumi cranici (chiusi e penetranti)
- Infezioni
  - Polmonite batterica o virale
  - Ascesso cerebrale o polmonare
  - Cavitazioni
  - Tubercolosi polmonare o cerebrale
  - Meningite batterica o virale
  - Encefalite
  - AIDS
- Vascolari
  - Ostruzione cerebrovascolare, emorragie
  - Trombosi del seno cavernoso
- Neurologiche
  - Sindrome di Guillain-Barré
  - Sclerosi multipla
  - Delirium tremens
  - Sclerosi laterale amiotrofica
  - Idrocefalo
  - Psicosi
  - Neuropatia periferica
- Malformazioni congenite
  - Agenesia del corpo calloso
  - Labio-palatoschisi
  - Altri difetti della linea mediana
- Metaboliche
  - Porfiria acuta intermittente
- Polmonari
  - Asma
  - Pneumotorace
  - Respirazione a pressione positiva
- Farmaci
  - Vasopressina o desmopressina
  - Clorpropamide
  - Ossitocina ad alte dosi
  - Vincristina
  - Carbamazepina
  - Nicotina
  - Fenotiazine
  - Ciclofosfamide
  - Antidepressivi triciclici
  - Inibitori delle monoamino-ossidasi
  - Inibitori della ricaptazione della serotonina

TABELLA 334-4 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL'IPONATRIEMIA BASATA SULLA VALUTAZIONE CLINICA DEL VOLUME EXTRACELLULARE

Reperti clinici	Tipo I, ipervolemica	Tipo II, ipovolemica	Tipo IIIA, euvolemica	Tipo IIIB, euvolemica (SIAD)
Anamnesi	Sì	No	No	No
Insufficienza cardiaca congestizia, cirrosi o sindrome nefrosica	No	Sì	No	No
Perdita idrica e salina	No	No	Sì	No
Deficit di cortisolo-ACTH e/o nausea e vomito	Sì	No	No	No
Esame obiettivo				
Edemi diffusi, ascite	Possibile	Possibile	Possibile[a]	No
Ipotensione ortostatica	Elevate-normali	Elevate-normali	Basse-normali	Basse-normali
Reperti di laboratorio				
Azotemia, creatinina	Elevato-normale	Elevato-normale	Basso-normale	Basso-normale
Acido urico	Basso-normale	Basso-normale[b]	Normale[c]	Normale
Potassio sierico	Bassa-normale	Elevata-normale	Normale	Normale
Cortisolo sierico	Normale-elevato	Normale-elevato[d]	Basso[e]	Normale
Attività reninica plasmatica	Elevata	Elevata	Bassa[f]	Bassa
Sodio urinario (mEq/tempo)[g]	Basso	Basso[h]	Alto[i]	Alto[i]

[a] L'ipotensione ortostatica può essere presente nell'insufficienza surrenale secondaria (ACTH-dipendente), anche se il volume extracellulare e i livelli di aldosterone sono generalmente normali.
[b] I livelli sierici di potassio possono essere elevati se l'ipovolemia dipende da un deficit di aldosterone.
[c] I livelli sierici di potassio possono essere ridotti se il vomito causa alcalosi.
[d] I livelli sierici di cortisolo sono ridotti se l'ipovolemia è causata da un'insufficienza surrenale primitiva (malattia di Addison).
[e] I livelli sierici di cortisolo sono elevati o normali se la causa è rappresentata da nausea e vomito piuttosto che da un'insufficienza surrenale secondaria (ACTH-dipendente).
[f] L'attività reninica plasmatica può essere elevata se la causa è un'insufficienza surrenale secondaria (ACTH-dipendente).
[g] Il sodio urinario dovrebbe venire espresso come frazione di escrezione piuttosto che come concentrazione. In un adulto iponatriemico, una frazione di escrezione >25 mEq/die (o 25 μEq/mg di creatinina) deve essere considerata elevata.
[h] La frazione di escrezione del sodio dovrebbe risultare elevata se l'ipovolemia è causata da abuso di diuretici, insufficienza surrenale primitiva o altre alterazioni renali che portano a perdita di sodio.
[i] La frazione di escrezione del sodio può essere ridotta se l'apporto è diminuito a causa dei sintomi o della terapia.
Nota: ACTH, ormone adrenocorticotropo o corticotropina; SIAD, sindrome da inappropriata antidiuresi.

I, dal momento che il sodio corporeo e il volume extracellulare sono già marcatamente aumentati.

Diagnosi differenziale La diagnosi di SIAD viene posta per esclusione, solitamente in base alla storia clinica, ai dati di laboratorio e ai riscontri dell'esame obiettivo. In un paziente con iponatriemia, la possibilità di un'emodiluizione dovuta allo spostamento dell'acqua dal compartimento intracellulare a quello extracellulare per meccanismi osmotici dovrebbe venire esclusa grazie alla determinazione dei livelli plasmatici di glucosio e dell'osmolarità plasmatica. Se la glicemia non è elevata al punto da causare iponatriemia (i livelli di sodio plasmatici diminuiscono di circa 1 mEq/l per ogni incremento della glicemia di 2 mmol/l o 36 mg/dl) e/o l'osmolarità plasmatica è ridotta in maniera proporzionale al sodio (ogni riduzione della natriemia di 1 mEq/l determina una riduzione dell'osmolarità plasmatica di circa 2 mOsmol/l), si è in presenza di una "vera" iponatriemia che può essere caratterizzata o classificata sulla base di indicatori clinici standard del volume di liquido extracellulare (Tab. 334-4). Se i risultati sono ambigui o contraddittori, può essere utile la determinazione dell'escrezione urinaria di sodio o dell'attività reninica plasmatica. Questi dati possono essere tuttavia fuorvianti qualora la SIAD sia stabile o in fase di risoluzione in pazienti con iponatriemia di tipo II causata da un'alterazione renale primitiva dei meccanismi di risparmio del sodio, abuso di diuretici o ipoaldosteronismo iporeninemico. Quest'ultima condizione va sospettata qualora la potassiemia sia elevata, e non bassa come si osserva caratteristicamente nell'iponatriemia di tipo II. Il dosaggio dell'AVP non ha attualmente alcun valore diagnostico dal momento che le anomalie sono simili in tutti e tre i tipi di iponatriemia. Nei pazienti che soddisfano i criteri clinici per la diagnosi di iponatriemia di tipo III (euvolemica) si dovrebbe valutare la cortisolemia per escludere la presenza di un'insufficienza corticosurrenale secondaria. Se il cortisolo è normale e all'anamnesi non sono presenti nausea/vomito o altre cause di iponatriemia di tipo III, dovrebbe essere condotta anche un'attenta ricerca di un eventuale tumore polmonare occulto.

TRATTAMENTO IPONATRIEMIA

Il trattamento dei pazienti con iponatriemia è diverso a seconda non solo della forma clinica, ma anche della gravità e della durata dei sintomi. In un paziente con SIAD (tipo IIIB) e pochi sintomi, l'obiettivo è di ridurre gradualmente la quantità di acqua corporea restringendo l'apporto totale di liquidi fino a una quantità inferiore alla somma delle perdite urinarie e non quantificabili. Poiché solitamente l'acqua derivante dal cibo (300-700 ml/die) in un soggetto adulto è approssimativamente uguale alle perdite insensibili, l'assunzione totale (di tutti i liquidi) dovrebbe essere inferiore di almeno 500 ml rispetto alla quantità di urina emessa. In questo modo si riduce l'acqua corporea e la natriemia dell'1-2% al giorno. Se è necessaria una più rapida correzione dell'iponatriemia in presenza di segni o sintomi importanti, oltre alla restrizione dei liquidi si può procedere all'infusione endovenosa di soluzione fisiologica ipertonica (3%). Questo trattamento ha il vantaggio di correggere il deficit di sodio, che contribuisce solo parzialmente all'iponatriemia, e di dare luogo a una diuresi da soluti che consente l'eliminazione di parte dell'eccesso di acqua. Tuttavia, se la soluzione ipertonica viene infusa troppo rapidamente in un paziente in cui l'iponatriemia è presente da più di 24-48 ore, questa potrebbe determinare mielolisi centrale pontina, una sindrome neurologica acuta e potenzialmente fatale caratterizzata da tetraparesi, atassia e movimenti extraoculari anormali. È possibile minimizzare il rischio di questa complicanza seguendo una serie di accorgimenti: 1) la soluzione fisiologica al 3% deve essere infusa a una velocità non superiore a 0,05 ml/kg di peso corporeo al minuto; 2) l'effetto dovrebbe essere costantemente monitorato procedendo a determinazioni della sodiemia almeno ogni 2 ore; 3) l'infusione deve essere interrotta quando la sodiemia aumenta di 12 nmol/l o raggiunge le 130 mmol/l. Si deve controllare con attenzione il flusso urinario, poiché la remissione spontanea della SIAD può verificarsi in ogni momento e portare a una diuresi idrica acuta che accelera l'aumento della natriemia conseguente alla restrizione di liquidi e all'infusione di soluzione fisiologica al 3%.

Nella SIAD cronica persistente l'iponatriemia può essere corretta trattando il paziente con demeclociclina (150-300 mg per os tre o quattro volte al giorno) o con fludrocortisone (0,05-0,2 mg per os due volte al giorno). L'effetto della demeclociclina, che induce una forma reversibile di DI nefrogenico, si manifesta in 7-14 giorni e tra i possibili effetti collaterali si segnala la fototossicità e l'iperazotemia. Il fludrocortisone, i cui effetti si osservano dopo 1-2 settimane, agisce in parte aumentando la ritenzione di sodio e, forse, anche inibendo la sete. Il fludrocortisone aumenta anche l'escrezione urinaria di potassio, tanto da rendere necessario un aggiustamento della potassiemia attraverso la dieta o la somministrazione di supplementi di potassio. Il fludrocortisone, infine, può causare ipertensione, tanto da rendere talvolta necessaria la sospensione del trattamento.

Gli antagonisti non peptidici dell'AVP, che bloccano il suo effetto antidiuretico, sono stati usati in via sperimentale nella SIAD sia acuta che cronica. Questi agenti determinano un aumento dose-dipendente dell'escrezione urinaria di acqua libera che, in associazione con una modesta restrizione dell'introduzione di liquidi, gradualmente riduce l'acqua corporea e corregge l'iponatriemia. In questi studi non sono stati rilevati effetti collaterali ma, come per l'infusione di soluzione salina ipertonica, vi è il rischio che questi antagonisti inducano demielinizzazione osmotica se l'iponatriemia viene corretta troppo rapidamente. Uno di essi, un antagonista dei recettori V_2/V_{1a}, è stato recentemente approvato per l'uso ospedaliero nel trattamento a breve termine della SIAD; un altro è attualmente sottoposto a studi clinici di fase III.

Quando un'iponatriemia euvolemica è causata da vomito e nausea protratti o da un deficit isolato di glucocorticoidi (tipo III A), tutte le alterazioni possono essere corrette somministrando, rispettivamente, antiemetici o idrocortisone. Anche in questi casi si deve prestare attenzione a che la sodiemia non aumenti troppo e o troppo rapidamente.

Anche nell'iponatriemia di tipo I la restrizione di liquidi è appropriata e talvolta efficace, se può essere mantenuta. L'infusione di soluzione salina ipertonica è tuttavia controindicata in quanto induce un aumento del sodio corporeo totale e dell'edema e può favorire lo sviluppo di uno scompenso cardiovascolare. Studi preliminari con gli antagonisti dei recettori V_2 suggeriscono che nell'iponatriemia di tipo I questi farmaci siano efficaci quasi quanto lo sono nella SIAD, ma essi non sono stati ancora approvati per questa indicazione.

Nell'iponatriemia di tipo II il difetto della secrezione di AVP e del bilancio idrico può essere di solito corretto rapidamente e con facilità bloccando la perdita di sodio e acqua e/o compensando tale perdita per os, oppure somministrando per via endovenosa soluzione fisiologica normale o ipertonica. Come per le altre forme di iponatriemia, anche in questo caso si deve evitare che la sodiemia aumen-

ti troppo rapidamente. Sono invece controindicate la restrizione idrica e la somministrazione degli antagonisti dell'AVP, in quanto potrebbero aggravare la sottostante deplezione del volume circolante e causare un collasso emodinamico.

BIBLIOGRAFIA

BICHET DG: Hereditary polyuric disorders: New concepts and differential diagnosis. Semin Nephrol 26:224, 2006

CHRISTENSEN JH, RITTIG S: Familial neurohypophyseal diabetes insipidus—an update. Semin Nephrol 26:209, 2006

FELDMAN BJ et al: Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 352:1884, 2005

ROBERTSON GL: Antidiuretic hormone: Normal and disordered function. Endocrinol Metab Clin North Am 30:671, 2001

VERBALIS JG: Vasopressin V2 receptor antagonists. J Mol Endocrinol 29:1, 2002

——— (ed): Hyponatremia: New understanding, new therapy. Am J Med 119(Suppl 1): 1, 2006

335 Malattie della tiroide

J. Larry Jameson, Anthony P. Weetman

La tiroide produce due ormoni tra loro correlati, la tiroxina (T_4) e la triiodotironina (T_3) (Fig. 335-1). Agendo attraverso recettori nucleari, questi ormoni svolgono un ruolo critico nella differenziazione cellulare durante lo sviluppo e aiutano a mantenere l'omeostasi termogenica e metabolica nell'adulto. Gli ormoni tiroidei agiscono attraverso recettori nucleari al fine di modulare l'espressione genica. Alterazioni della ghiandola tiroidea derivano principalmente da processi autoimmuni che possono o stimolare un'aumentata produzione di ormoni tiroidei (*tireotossicosi*) o causare la distruzione ghiandolare e deficit di ormoni tiroidei (*ipotiroidismo*). Inoltre, noduli benigni e diverse forme di cancro della tiroide sono relativamente comuni e rilevabili con l'esame obiettivo.

ANATOMIA E SVILUPPO

La tiroide (dal greco *thyreos*, scudo, ed *eidos*, forma) è costituita da due lobi connessi tra loro da un istmo. È localizzata nel collo, anteriormente alla trachea, tra la cartilagine cricoidea e l'incisura soprasternale. Normalmente pesa da 12 a 20 g, è altamente vascolarizzata e ha consistenza soffice. Posteriormente a ogni polo della tiroide sono localizzate quattro ghiandole paratiroidee, che producono ormone paratiroideo (vedi Cap. 347). I nervi laringei ricorrenti decorrono sui margini laterali della tiroide e devono essere identificati durante gli interventi chirurgici sulla tiroide per evitare la paralisi delle corde vocali.

La ghiandola tiroidea si sviluppa dal pavimento della faringe embrionaria durante la terza settimana di gestazione. La ghiandola in via di sviluppo migra dal foramen cecum, alla base della lingua, lungo il dotto tireoglosso per raggiungere la sua localizzazione finale nel collo. Questa caratteristica spiega la rara localizzazione ectopica di tessuto tiroideo alla base della lingua (tiroide linguale), così come le cisti del dotto tireoglosso lungo la via di migrazione. La sintesi dell'ormone tiroideo normalmente inizia intorno all'undicesima settimana di gestazione.

Cellule provenienti dalla cresta neurale del corpo ultimo branchiale danno origine alle cellule C parafollicolari o midollari che producono calcitonina, un ormone che riduce i livelli di calcio. Le cellule C sono disperse in tutta la tiroide, sebbene la loro densità sia maggiore a livello della giunzione del terzo superiore e i due terzi inferiori della ghiandola.

Lo sviluppo della ghiandola tiroidea è controllato dall'espressione coordinata di una serie di fattori di trascrizione. Il fattore di trascrizione tiroideo (*thyroid transcription factor*, TTF)1, il TTF-2 (noto anche come FKHL15) e il *paired homeobox-8* (PAX-8) sono espressi selettivamente, ma non esclusivamente, nella ghiandola tiroidea. Insieme, essi orchestrano lo sviluppo della cellula tiroidea e l'induzione di geni tiroide-specifici come quelli per la tireoglobulina (Tg), la tireoperossidasi (TPO), il trasportatore sodio/ioduro (*Na/I symporter*, NIS) e il recettore dell'ormone tireostimolante (TSH-R). Mutazioni a carico di questi fattori trascrizionali di sviluppo o a livello dei loro geni bersaglio a valle sono cause rare di agenesia tiroidea o di disormonogenesi, sebbene le cause della maggior parte delle forme di ipotiroidismo congenito restino sconosciute (Tab. 335-1). Dato che l'ipotiroidismo congenito si verifica in circa 1 su 4000 neonati, nella maggior parte dei Paesi industrializzati attualmente viene eseguito lo screening neonatale (vedi oltre). Il passaggio transplacentare degli ormoni tiroidei materni avviene prima che la tiroide fetale cominci a funzionare e assicura un supporto parziale al feto con ipotiroidismo congenito. Nei neonati con ipertiroidismo congenito la terapia sostitutiva precoce con ormoni tiroidei previene alterazioni mentali potenzialmente gravi durante lo sviluppo.

La tiroide è formata da numerosi follicoli sferici costituiti da cellule follicolari tiroidee che circondano la colloide secreta, un liquido proteico che contiene grandi quantità di tireoglobulina, che è il precursore degli ormoni tiroidei (Fig. 335-2). Le cellule follicolari tiroidee sono polarizzate: la membrana basolaterale è disposta verso il torrente ematico e la membrana apicale verso il lume follicolare. Un'aumentata richiesta di ormone tiroideo, mediata dal legarsi della tireotropina od ormone tireostimolante (TSH) al suo recettore sulla membrana basolaterale, porta al riassorbimento della Tg dalla cavità follicolare e alla proteolisi nelle cellule al fine di ottenere ormoni tiroidei disponibili per la secrezione in circolo.

REGOLAZIONE DELL'ASSE TIROIDEO

Il TSH secreto dalle cellule tireotrope dell'ipofisi anteriore ha un ruolo fondamentale nel controllo dell'asse tiroideo e funge da principale e utile marcatore dell'azione degli ormoni tiroidei. Il TSH è un ormone di 31 kDa costituito da una subunità α e da una subunità β; la subunità α è comune agli altri ormoni glicoproteici [ormone luteinizzante, ormone follicolo-stimolante, gonadotropina corionica umana (hCG)], mentre la subunità β è specifica del TSH. Il grado e la natura della modifica dei carboidrati sono modulati dalla stimolazione da parte dell'ormone di liberazione (o rilascio) della tireotropina TRH (*thyrotropin releasing hormone*) e influenzano l'attività biologica del TSH.

L'asse tiroideo costituisce un esempio classico di feedback endocrino. Il TRH ipotalamico stimola la produzione ipofisaria di TSH che, a sua volta, stimola la sintesi e la secrezione degli ormoni tiroidei. Gli ormoni tiroidei agiscono mediante feedback negativo inibendo la produzione di TRH e TSH (Fig. 335-2). Il "set point" di questo asse è stabilito dal TSH. Il TRH è il principale regolatore positivo della sintesi e secrezione del TSH. Il picco di secrezione del TSH si verifica circa 15 minuti dopo la somministrazione di TRH esogeno. Dopamina, glucocorticoidi e somatostatina sopprimono il TSH, ma non hanno un ruolo fisiologico importante a meno che vengano somministrati a dosi farmacologiche. La riduzione dei livelli degli ormoni tiroidei determina un incremento della produzione basale di TSH e aumenta la stimolazione TRH-mediata del TSH. Elevati livelli di ormoni tiroidei sopprimono rapidamente e in modo diretto l'espressione genica e la secrezione di TSH e inibiscono la stimolazione TRH-mediata del TSH, a sottolineare come gli ormoni tiroidei siano i principali regolatori della produzione di TSH. Come altri ormoni ipofisari, il TSH viene rilasciato in modo pulsatile e la secrezione ha un ritmo circadiano, con livelli massimi durante la notte. In ogni caso,

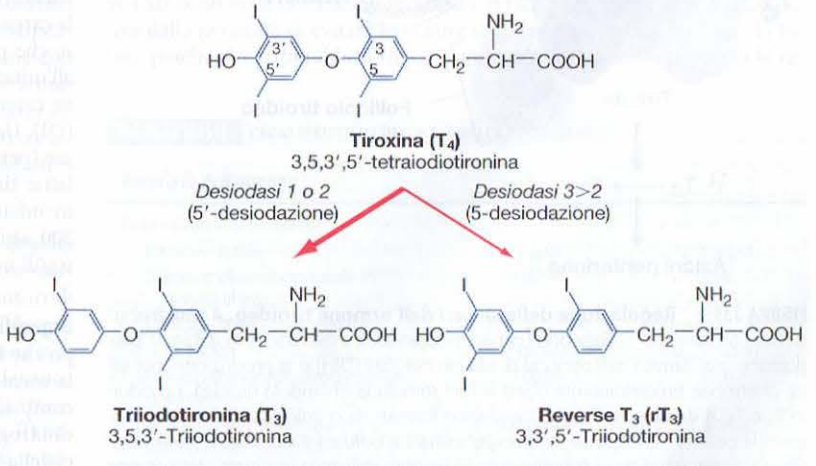


FIGURA 335-1 Struttura degli ormoni tiroidei. La tiroxina (T_4) contiene quattro atomi di iodio. La desiodazione porta alla produzione dell'ormone tiroideo più potente, la triiodotironina (T_3), o di un ormone inattivo, la *reverse* T_3 (rT_3).

TABELLA 335-1 CAUSE GENETICHE DI IPOTIROIDISMO CONGENITO

Proteina alterata	Ereditarietà	Effetti
PROP-1	Autosomica recessiva	Deficit associato di ormoni ipofisari con preservazione dell'ormone adrenocorticotropo
PIT-1	Autosomica recessiva Autosomica dominante	Deficit associato di ormone della crescita, prolattina, ormone tireostimolante (TSH)
TSHβ	Autosomica recessiva	Deficit di TSH
TTF-1 (TSTF-1)	Autosomica dominante	Variabile ipoplasia tiroidea, coreoatetosi, disturbi polmonari
TTF-2 (FOXE-1)	Autosomica recessiva	Agenesia tiroidea, atresia delle coane, "spiky hair" (sindrome dei capelli irti)
PAX-8	Autosomica dominante	Disgenesia tiroidea
Recettore del TSH	Autosomica recessiva	Resistenza al TSH
$G_s\alpha$ (osteodistrofia ereditaria di Albright)	Autosomica dominante	Resistenza al TSH
Trasportatore Na^+/I^-	Autosomica recessiva	Incapacità di trasportare lo iodio
THOX2	Autosomica dominante	Deficit dell'organificazione
Tireoperossidasi	Autosomica recessiva	Alterata organificazione dello iodio
Tireoglobulina	Autosomica recessiva	Ridotta sintesi degli ormoni tiroidei
Pendrina (trasportatore di anioni)	Autosomica recessiva	Sindrome di Pendred: sordità neurosensoriale e difetto parziale dell'organificazione tiroidea
Dealogenasi	Autosomica recessiva	Perdita del ricircolo dello iodio

queste escursioni del TSH sono modeste rispetto a quelle di altri ormoni ipofisari, in parte a causa dell'emivita relativamente lunga (50 min) del TSH. Di conseguenza, misurazioni singole del TSH risultano adeguate per stimarne i livelli in circolo. Il TSH viene misurato utilizzando saggi immunoradiometrici che sono altamente sensibili e specifici. Questi esami sono prontamente in grado di distinguere tra valori normali e soppressi di TSH; pertanto il TSH può essere utilizzato per la diagnosi di ipertiroidismo (TSH basso) e di ipotiroidismo (TSH elevato).

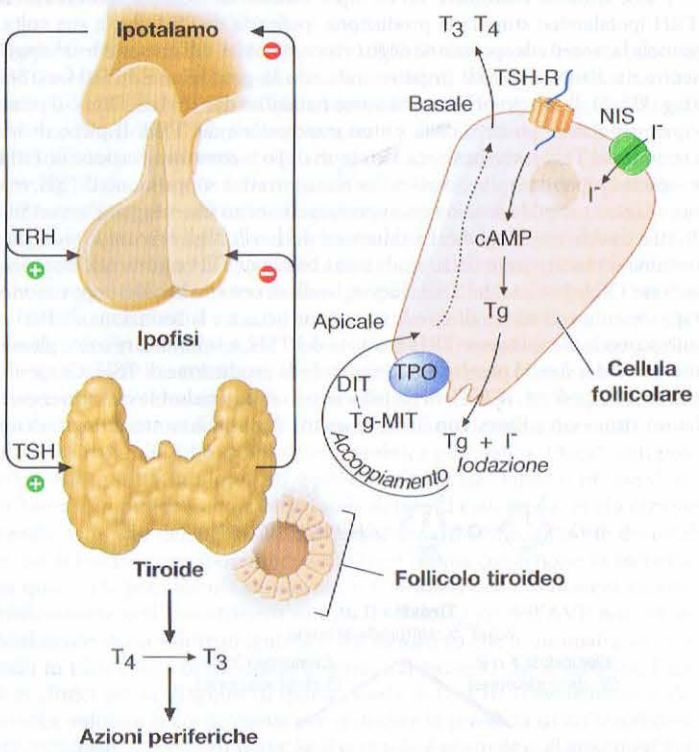


FIGURA 335-2 Regolazione della sintesi dell'ormone tiroideo. ***A sinistra:*** gli ormoni tiroidei T_4 e T_3 agiscono con un meccanismo a feedback per inibire la produzione ipotalamica dell'ormone di rilascio del TSH (TRH) e la produzione ipofisaria di ormone tireostimolante (TSH). Il TSH stimola la ghiandola tiroidea a produrre T_4 e T_3. ***A destra:*** i follicoli tiroidei sono formati da cellule epiteliali che circondano la colloide, che contiene tireoglobulina. Le cellule follicolari, che sono polarizzate, sintetizzano tireoglobulina e sono responsabili della biosintesi dell'ormone tiroideo (vedi il testo per i dettagli). TSH-R, recettore del TSH; Tg, tireoglobulina; NIS, trasportatore sodio/ioduro; TPO, tireoperossidasi; DIT, diiodotirosina; MIT, monoiodotirosina.

SINTESI, METABOLISMO E AZIONE DEGLI ORMONI TIROIDEI

SINTESI DEGLI ORMONI TIROIDEI

Gli ormoni tiroidei derivano dalla Tg, una voluminosa glicoproteina iodata. Dopo la secrezione all'interno del follicolo tiroideo, la Tg viene iodata a livello di specifici residui di tirosina che vengono successivamente uniti per mezzo di un legame estere. Il riassorbimento della Tg nella cellula follicolare tiroidea consente la proteolisi e il rilascio di T_4 e T_3 di nuova sintesi.

Metabolismo e trasporto dello iodio La captazione dello iodio costituisce un passaggio critico nella sintesi degli ormoni tiroidei. Lo iodio ingerito viene legato dalle proteine sieriche, in particolare dall'albumina. Lo iodio non legato viene escreto con le urine. La tiroide preleva lo iodio dal sangue in modo assai efficiente. Infatti, dal 10 al 25% di un tracciante radioattivo (per es., ^{123}I) viene captato dalla ghiandola tiroidea normale in 24 ore; questo valore può aumentare fino al 70-90% nei pazienti con malattia di Graves. La captazione di iodio è mediata dal trasportatore Na^+/I^- (NIS), che è espresso sulla membrana basolaterale della cellula follicolare tiroidea. Il NIS è espresso in abbondanza nella ghiandola tiroidea, ma è anche presente a bassi livelli nelle ghiandole salivari, nella mammella durante l'allattamento e nella placenta. Il meccanismo di trasporto dello iodio è finemente regolato, consentendo un adattamento alle variazioni dell'apporto con la dieta. Bassi livelli di iodio fanno aumentare l'espressione del NIS e stimolano la captazione, mentre livelli elevati di iodio la sopprimono. L'espressione selettiva di NIS nella tiroide è alla base della scintigrafia tiroidea, del trattamento dell'ipertiroidismo e della terapia del cancro tiroideo con radioisotopi dello iodio, senza che si verifichino effetti significativi sugli altri organi. Mutazioni del gene *NIS* sono una rara causa di ipotiroidismo congenito, il che sottolinea l'importanza di questo trasportatore nella sintesi degli ormoni tiroidei. Un altro trasportatore di iodio, la pendrina, è localizzato sulla superficie apicale delle cellule tiroidee e media la fuoriuscita di iodio nel lume follicolare. Mutazioni del gene *PENDRIN* causano la sindrome di Pendred, una malattia caratterizzata da un difetto dell'organificazione dello iodio, gozzo e sordità neurosensoriale.

La carenza di iodio ha un'alta prevalenza in molte regioni montane, nell'Africa centrale, nelle zone centrali del Sudamerica e nell'Asia settentrionale (Fig. 335-3). Nelle aree di relativa carenza iodica si osserva un'aumentata prevalenza di gozzo e, quando la carenza è grave, di ipotiroidismo e cretinismo. Il *cretinismo* è caratterizzato da ritardo mentale e di crescita e si verifica quando bambini che vivono in aree di carenza iodica non vengono trattati con iodio o con ormoni tiroidei al fine di ristabilire normali livelli di ormoni tiroidei durante la prima fase della vita. Spesso questi bambini nascono da madri con carenza iodica ed è probabile che il deficit di ormoni tiroidei materni aggravi questa condizione. Una carenza concomitante di selenio può inoltre contribuire alle manifestazioni neurologiche del cretinismo. La profilassi iodica attuata mediante l'aggiunta di iodio al sale da cucina o ad altre sostanze alimentari ha drasticamente ridotto la prevalenza del cretinismo. Sfortunatamente, tuttavia, la carenza di iodio resta la principale causa di deficit mentale dovuto a cause che potrebbero essere eliminate, spesso a causa della resistenza sociale all'utilizzo di additivi nel cibo o dei costi della supplementazione. Una lieve carenza iodica può portare a lieve riduzione del quoziente intellettivo (QI). Un'eccessiva assunzione di iodio, mediante additivi o cibi ricchi di iodio (per es., crostacei, alghe), è associata a un aumento dell'incidenza di malattie tiroidee autoimmuni. L'apporto giornaliero medio di iodio raccomandato è di 150 μg/die per gli adulti, da 90 a 120 μg/die per i bambini e 200 μg/die per le donne in gravidanza. Lo iodio urinario è superiore a 10 μg/dl nelle popolazioni con apporto adeguato.

Organificazione, accoppiamento, immagazzinamento e liberazione Dopo che lo iodio è entrato nella tiroide, esso viene captato e trasportato alla membrana apicale delle cellule follicolari, dove viene ossidato in una complessa reazione di organificazione che coinvolge la TPO e il perossido di idrogeno. Lo iodio organificato viene legato a specifici residui tirosinici della Tg, una voluminosa (660 kDa) proteina dimerica costituita da 2769 aminoacidi. Le iodotirosine della Tg vengono successivamente unite per mezzo di un legame estere in una reazione catalizzata dalla TPO. Da questa reazione possono essere prodotte sia T_4 che T_3, a seconda del numero

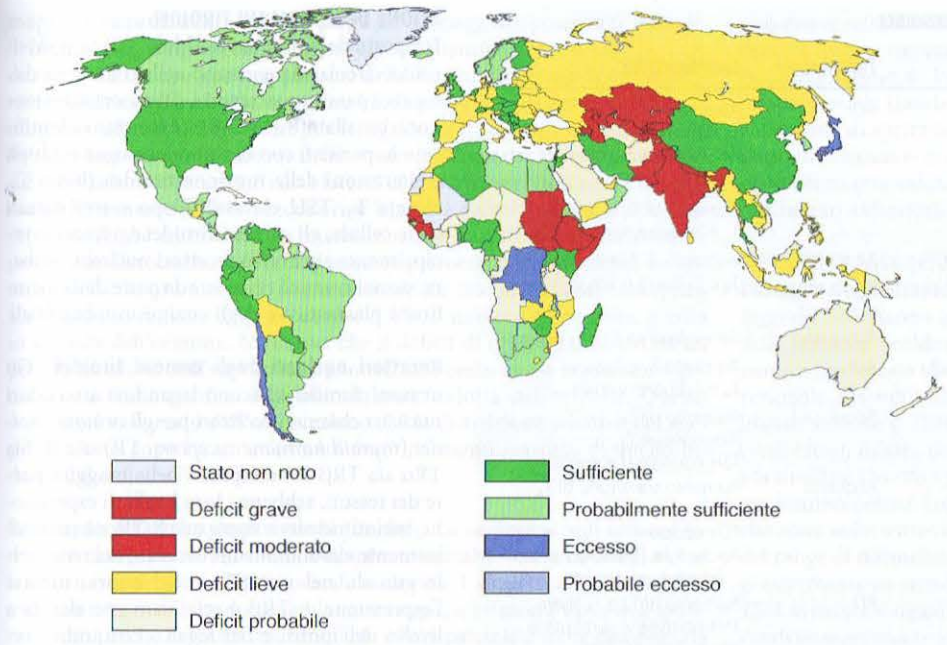


FIGURA 335-3 Stato del tenore alimentare di iodio nel mondo. Dati forniti dall'OMS e dall'International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (http://indorgs.virginia.edu/iccidd/mi/cdds.html).

di atomi di iodio presenti nelle iodotirosine. Dopo la reazione di accoppiamento, la Tg viene riassorbita nella cellula tiroidea, dove viene processata all'interno dei lisosomi per rilasciare T_4 e T_3. Le mono- e diiodotirosine (MIT, DIT) non accoppiate vengono deiodate dall'enzima dealogenasi, consentendo così il riutilizzo degli atomi di iodio che non sono stati convertiti in ormoni tiroidei.

Alterazioni della sintesi degli ormoni tiroidei sono cause rare di ipotiroidismo congenito. Gran parte di queste anomalie è dovuta a mutazioni recessive della TPO o della Tg, sebbene siano stati identificati anche difetti del recettore del TSH, del NIS, della pendrina, della generazione di perossido di idrogeno e della dealogenasi. A causa del difetto di biosintesi, la ghiandola è incapace di sintetizzare una quantità adeguata di ormoni e ciò determina un aumento del TSH e la formazione di un gozzo di grosse dimensioni.

Azione del TSH Il TSH regola la funzione della tiroide attraverso il recettore del TSH (TSH-R), un recettore accoppiato alla proteina G (*G-coupled receptor*, GPCR) a 7 domini transmembrana. Il TSH-R è accoppiato alla subunità α di una proteina G stimolatrice ($G_{s\alpha}$) che attiva l'adenilato-ciclasi, determinando un incremento della produzione di AMP ciclico (cAMP). Il TSH stimola, inoltre, il turnover del fosfatidilinositolo tramite l'attivazione di una fosfolipasi C. Il ruolo funzionale del TSH-R è indicato dagli effetti che conseguono a mutazioni spontanee. Mutazioni recessive inattivanti sono una causa rara di ipoplasia tiroidea e di ipotiroidismo congenito. Mutazioni dominanti attivanti causano ipertiroidismo sporadico o familiare non autoimmune, che è caratterizzato da gozzo, iperplasia delle cellule tiroidee e autonomia funzionale. La maggior parte di queste mutazioni attivanti si verifica in corrispondenza del dominio transmembrana del recettore. Si ritiene che esse diano luogo a modificazioni conformazionali del recettore simili a quelle indotte dal legame con il TSH o dall'interazione delle immunoglobuline tireostimolanti (*thyroid-stimulating immunoglobulins*, TSI) nella malattia di Graves. Mutazioni attivanti del TSH-R possono inoltre avvenire a livello somatico e portare alla selezione di un clone con conseguente espansione della cellula tiroidea affetta (vedi oltre).

Altri fattori che influenzano la sintesi e la liberazione degli ormoni tiroidei Il TSH è il principale regolatore ormonale della crescita e della funzionalità della ghiandola tiroidea. Va però considerato che svariati altri fattori di crescita, la maggior parte dei quali prodotti dalla tiroide, influenzano la sintesi degli ormoni tiroidei. Tra questi vi sono il fattore di crescita insulino-simile (*insulin-like growth factor*, IGF-I), il fattore di crescita epidermico (*epidermal growth factor*, EGF), il fattore di crescita trasformante β (*transforming growth-factor β*, TGFβ), le endoteline e numerose citochine. Il ruolo quantitativo di questi fattori non è ancora ben conosciuto, anche se essi sono coinvolti in specifiche condizioni patologiche. Nell'acromegalia, per esempio, gli aumentati livelli di ormone della crescita e di IGF-I sono associati a gozzo e alla predisposizione al gozzo multinodulare. Alcune citochine e interleuchine (IL) prodotte in corso di malattie tiroidee autoimmuni inducono un aumento delle dimensioni della tiroide, mentre altre determinano apoptosi. La carenza di iodio aumenta il flusso ematico tiroideo e stimola una maggiore captazione aumentando l'espressione del NIS. Un eccesso di iodio inibisce transitoriamente l'organificazione, fenomeno noto come *effetto Wolff-Chaikoff*. Nei soggetti con tiroide normale, la ghiandola sfugge a questo effetto inibitorio e l'organificazione dello iodio si ristabilisce; l'azione soppressiva svolta dagli elevati livelli di iodio può comunque persistere nei pazienti con patologia tiroidea autoimmune.

TRASPORTO E METABOLISMO DEGLI ORMONI TIROIDEI

Proteine sieriche di legame La T_4 viene secreta dalla tiroide in una quantità circa 20 volte superiore a quella della T_3 (Tab. 335-2). Entrambi gli ormoni circolano legati a proteine plasmatiche, tra cui la proteina legante la tiroxina (*thyroxine binding globulin*, TBG), la transtiretina (TTR; in passato nota come *thyroxine-binding prealbumin* o TBPA) e l'albumina. Le proteine di legame sieriche aumentano il pool di ormoni circolanti, rallentano la clearance ormonale e possono regolare la distribuzione degli ormoni ai diversi tessuti. La concentrazione di TBG è relativamente bassa (da 1 a 2 mg/dl), ma a causa della sua elevata affinità per gli ormoni tiroidei ($T_4 > T_3$) essa trasporta circa l'80% degli ormoni legati. L'albumina ha un'affinità relativamente bassa per gli ormoni tiroidei, ma presenta un'elevata concentrazione plasmatica (circa 3,5 g/dl) e si lega a più del 10% della T_4 e al 30% della T_3. TTR trasporta circa il 10% di T_4 e una piccola quota di T_3.

Quando gli effetti delle varie proteine di legame sono combinati, circa il 99,98% di T_4 e il 99,7% di T_3 risultano legati. Dal momento che la T_3 è legata meno strettamente della T_4, la quota di T_3 non legata è maggiore di quella della T_4, sebbene vi sia una minore quantità di T_3 totale in circolo. Le concentrazioni degli ormoni non legati, o liberi, sono circa 2×10^{-12} *M* per la T_4 e circa 6×10^{-12} *M* per la T_3 e corrispondono approssimativamente alle costanti di affinità del recettore degli ormoni tiroidei per questi ormoni (vedi oltre). L'ormone libero è considerato la forma biologicamente attiva e disponibile a livello dei tessuti bersaglio; tuttavia, la scoperta della megalina come specifico trasportatore di steroidi legati a proteine solleva la possibilità dell'esistenza di distinti sistemi di trasporto per ormoni legati e non legati. Ciò nonostante, i meccanismi omeostatici che regolano l'asse tiroideo sono diretti al mantenimento di normali livelli circolanti di ormoni liberi.

Anomalie delle proteine di legame degli ormoni tiroidei Le proteine di legame degli ormoni tiroidei possono essere interessate da numerose alterazioni ereditarie o acquisite. La carenza di TBG legata al cromosoma X è associata a livelli molto bassi di T_4 e T_3 totali. Tuttavia, poiché i livelli di ormoni liberi sono normali, i pazienti sono eutiroidei e le concentrazioni di TSH sono nella norma. L'importanza di riconoscere questa patologia deriva dalla necessità di evitare le misure tese a normalizzare i livelli di T_4 totale, poiché ciò porterebbe a tireotossicosi, oltre a essere inutile data la ra-

TABELLA 335-2 CARATTERISTICHE DELLA T_4 E DELLA T_3 CIRCOLANTI

Proprietà dell'ormone	T_4	T_3
Concentrazioni nel siero		
Ormone totale	8 µg/dl	0,14 µg/dl
Frazione di ormone totale in forma libera	0,02%	0,3%
Ormone libero (non legato)	21×10^{-12} M	6×10^{-12} M
Emivita sierica	7 giorni	0,75 giorni
Frazione proveniente direttamente dalla tiroide	100%	20%
Quantità prodotta (inclusa la conversione periferica)	90 µg/die	32 µg/die
Frazione di ormone intracellulare	~20%	~70%
Attività metabolica relativa	0,3	1
Legame al recettore	10^{-10} M	10^{-11} M

TABELLA 335-3 CONDIZIONI ASSOCIATE ALL'IPERTIROXINEMIA EUTIROIDEA

Disturbo	Cause	Trasmissione	Caratteristiche
Ipertiroxinemia disalbuminemica familiare	Mutazioni dell'albumina, generalmente R218H	AD	Aumento di T_4 T_4 libera normale Raramente aumento di T_3
TBG			
Eccesso familiare	Aumentata produzione di TBG	XL	Aumento di T_3 e T_4 totali T_4 e T_3 libere normali
Eccesso acquisito	Farmaci (estrogeni, gravidanza, cirrosi, epatite)	Acquisita	Aumento di T_4 e T_3 totali T_4 e T_3 libere normali
Transtiretina[a]			
Eccesso	Tumore a cellule insulari	Acquisita	Generalmente T_4 e T_3 normali
Mutazioni	Aumentata affinità per la T_4 o la T_3	AD	Aumento T_3 e T_4 totali T_4 e T_3 libere normali
Farmaci: propranololo, acido iopanoico, amiodarone	Ridotta conversione da T_4 a T_3	Acquisita	Aumento di T_4 Riduzione di T_3 TSH normale o aumentato
Sindrome del malato eutiroideo	Malattie acute, specialmente disturbi psichiatrici	Acquisita	Aumento transitorio di T_4 libera TSH ridotto Anche T_4 e T_3 possono essere ridotte (vedi testo)
Resistenza agli ormoni tiroidei	Mutazioni del recettore β degli ormoni tiroidei	AD	Aumento di T_4 e T_3 libere TSH normale o aumentato Alcuni pazienti sono clinicamente ipertiroidei

[a] Nota anche come *thyroxine-binding prealbumin* (TBPA).
Nota: AD, autosomica dominante; XL, *X-linked* (legata al cromosoma X).

pida clearance ormonale che si verifica in assenza di TBG. I livelli di TBG sono aumentati dagli estrogeni, che inducono un aumento della sializzazione e ritardano la clearance della TBG. Di conseguenza, nelle donne in gravidanza o che assumono contraccettivi contenenti estrogeni, gli elevati livelli di TBG fanno aumentare i livelli di T_4 e T_3 totali; tuttavia, i livelli di T_4 e T_3 libere sono normali. Queste caratteristiche spiegano perché le donne affette da ipotiroidismo richiedono una maggiore quantità di L-tiroxina quando i livelli di TBG sono aumentati a causa della gravidanza o di una concomitante terapia con estrogeni. Mutazioni a carico di TBG, TTR e albumina che conducono a un aumento dell'affinità di legame per T_4 e/o T_3 sono alla base di malattie note con il nome di *ipertiroxinemia eutiroidea* o di *ipertiroxinemia disalbuminemica familiare* (*familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia*, FDH) (Tab. 335-3). Queste affezioni determinano un aumento dei livelli di T_4 e/o T_3 totali, mentre i livelli di ormoni liberi sono normali. La natura familiare di queste malattie, unitamente al fatto che i livelli di TSH sono normali piuttosto che soppressi, dovrebbe suggerire la diagnosi. Nella FDH i livelli di ormoni liberi (idealmente misurati mediante dialisi) sono normali. La diagnosi può essere confermata utilizzando test che valutino le affinità di legame dell'ormone marcato a specifiche proteine di trasporto o tramite l'analisi della sequenza dei geni che codificano per le proteine di trasporto alterate.

Alcuni farmaci, come i salicilati e i salsalati, possono spiazzare gli ormoni tiroidei dalle proteine di trasporto circolanti. Pertanto, queste sostanze alterano transitoriamente l'asse tiroideo facendo aumentare i livelli di ormoni tiroidei liberi; il TSH risulta soppresso fino a quando non viene raggiunto un nuovo equilibrio e si ristabilisce la condizione di eutiroidismo. Anche fattori circolanti associati a malattie acute possono spiazzare gli ormoni tiroidei dalle proteine di legame (vedi oltre).

Desiodazione La T_4 può essere considerata il precursore della più potente T_3. La T_4 viene convertita a T_3 dalle desiodasi (Fig. 335-1). La desiodasi di tipo I, localizzata principalmente a livello della tiroide, del fegato e del rene, ha un'affinità relativamente bassa per la T_4. La desiodasi di tipo II ha un'affinità maggiore per la T_4 e si ritrova principalmente nell'ipofisi, nel cervello, nel grasso bruno e nella tiroide. L'espressione della desiodasi di tipo II consente la regolazione locale delle concentrazioni di T_3, una proprietà che può essere importante nel contesto della terapia con levo-tiroxina (L-T_4). La desiodasi di tipo II è regolata inoltre dagli ormoni tiroidei (l'ipotiroidismo stimola l'enzima determinando un aumento della conversione della T_4 in T_3 in organi come il cervello e l'ipofisi). La conversione della T_4 in T_3 può essere ridotta dal digiuno, da malattie sistemiche o traumi acuti, dai mezzi di contrasto e da svariati farmaci (per es., propiltiouracile, propranololo, amiodarone, glucocorticoidi). La desiodasi di tipo III inattiva T_4 e T_3 ed è la fonte più importante di reverse T_3 (rT_3). Emangiomi massivi che esprimono la desiodasi di tipo III sono una rara causa di ipotiroidismo infantile.

AZIONE DEGLI ORMONI TIROIDEI

Trasporto degli ormoni tiroidei Gli ormoni tiroidei circolanti penetrano nelle cellule per diffusione passiva e attraverso il trasportatore monocarbossilato 8 (MCT8), che è stato identificato in pazienti con deficit neurologici multipli e alterazioni della funzione tiroidea (bassa T_4, elevata T_3, TSH elevato). Dopo essere entrati nelle cellule, gli ormoni tiroidei agiscono principalmente attraverso recettori nucleari, sebbene stimolino anche risposte da parte della membrana plasmatica e degli enzimi mitocondriali.

Recettori nucleari degli ormoni tiroidei Gli ormoni tiroidei agiscono legandosi a recettori nucleari chiamati *recettori per gli ormoni tiroidei* (*thyroid hormone receptors*, TR) α e β. Sia TRα sia TRβ sono espressi nella maggior parte dei tessuti, sebbene i loro livelli di espressione varino nei diversi organi. Il TRα è particolarmente abbondante nel cervello, nel rene, nelle gonadi, nel muscolo e nel cuore, mentre l'espressione di TRβ è relativamente elevata a livello dell'ipofisi e del fegato. Entrambi i recettori sono processati in modo diverso a formare specifiche isoforme. L'isoforma TRβ2, che ha una porzione aminoterminale specifica, è espressa selettivamente nell'ipotalamo e nell'ipofisi, dove sembra rivestire un ruolo rilevante nel controllo a feedback dell'asse tiroideo. L'isoforma TRα2 contiene una porzione carbossiterminale specifica che impedisce il legame dell'ormone tiroideo; essa può bloccare l'azione di altre isoforme del TR.

I TR contengono un dominio di legame del DNA centrale e un dominio C-terminale di legame del ligando. Essi si legano a specifiche sequenze di DNA, denominate elementi di risposta agli ormoni tiroidei (*thyroid response elements*, TRE) nelle regioni *promoter* dei geni bersaglio (Fig. 335-4). I recettori si legano come omodimeri o come eterodimeri con i recettori X dell'acido retinoico (RXR) (vedi Cap. 332). I recettori attivati possono sia stimolare la trascrizione genica (per es., catena pesante α della miosina) sia inibire la trascrizione (per es., gene della subunità β del TSH), a seconda della natura degli elementi regolatori del gene bersaglio.

Gli ormoni tiroidei (T_3 e T_4) si legano con affinità simili al TRα e al TRβ. Tuttavia, differenze strutturali nel dominio di legame per il ligando rendono possibile il potenziale sviluppo di agonisti e antagonisti con selettività per il recettore. La T_3 viene legata con un'affinità da 10 a 15 volte

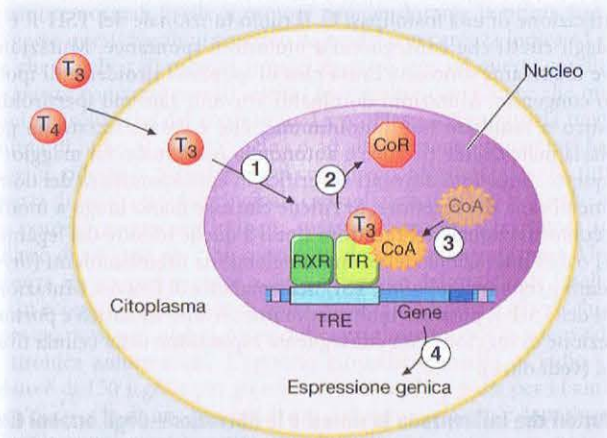


FIGURA 335-4 Meccanismi d'azione del recettore degli ormoni tiroidei. Il recettore degli ormoni tiroidei (TR) e il recettore X dell'acido retinoico (RXR) formano eterodimeri che si legano specificamente agli elementi di risposta degli ormoni tiroidei (TRE) nelle regioni promoter dei geni bersaglio. In assenza di ormone, il TR si lega a un corepressore (CoR) che abolisce l'espressione genica. I numeri fanno riferimento a una serie di reazioni sequenziali che si verificano in risposta all'ormone tiroideo: 1) la T_4 o la T_3 entrano nel nucleo; 2) il legame della T_3 dissocia il CoR dal TR; 3) i coattivatori (CoA) vengono reclutati dal complesso T_3-recettore; 4) l'espressione genica viene modificata.

maggiore rispetto alla T_4, il che spiega la sua maggiore potenza ormonale. Sebbene la T_4 venga prodotta in maggiore quantità rispetto alla T_3, i recettori sono occupati principalmente della T_3. Questo spiega la conversione periferica da T_4 a T_3, la maggiore biodisponibilità plasmatica di T_3 e la maggiore affinità dei recettori per la T_3. Dopo il legame ai TR, l'ormone tiroideo induce modificazioni nella conformazione dei recettori che modificano la loro interazione con i fattori di trascrizione. In assenza di legame dell'ormone tiroideo, i recettori si legano a proteine denominate "corepressori" che inibiscono la trascrizione genica. Il legame dell'ormone provoca la dissociazione dei corepressori e permette il reclutamento di "coattivatori" che promuovono la trascrizione. Le interazioni con i corepressori rendono ragione della capacità dei TR di inibire l'espressione genica in assenza dell'ormone. Ne deriva che il deficit di ormone tiroideo ha un profondo effetto sull'espressione genica, in quanto causa repressione genica, così come perdita della stimolazione indotta dall'ormone. Questo concetto è rafforzato dall'osservazione che la distruzione selettiva dei geni per i TR nel topo ha un effetto sul fenotipo meno marcato di quello indotto dal deficit di ormone.

Resistenza all'azione degli ormoni tiroidei La resistenza agli ormoni tiroidei è una malattia autosomica dominante caratterizzata da livelli elevati di ormoni tiroidei e TSH normale o elevato. I soggetti affetti da questa malattia non manifestano generalmente i segni e i sintomi tipici dell'ipotiroidismo perché la resistenza ormonale è solo parziale e viene compensata dagli aumentati livelli di ormoni tiroidei. Le caratteristiche cliniche della resistenza agli ormoni tiroidei possono comprendere gozzo, deficit dell'attenzione, lieve riduzione del QI, ritardo della maturazione scheletrica, tachicardia e ridotta risposta metabolica agli ormoni tiroidei.

La resistenza degli ormoni tiroidei è causata da mutazioni del gene del recettore TRβ. Queste mutazioni, localizzate in regioni ristrette del dominio di legame del ligando, provocano una perdita della funzione recettoriale. In ogni caso, poiché i recettori mutati mantengono la capacità di dimerizzare con gli RXR, di legarsi al DNA e di reclutare i corepressori, essi agiscono come se fossero antagonisti dei recettori TRβ e TRα normali. Questa proprietà, nota come "dominanza negativa", spiega la modalità autosomica dominante di trasmissione della malattia. La diagnosi deve essere sospettata quando i livelli di ormoni tiroidei liberi sono aumentati in assenza di soppressione del TSH. Anomalie ormonali simili si ritrovano anche in altri familiari affetti; va comunque considerato che mutazioni de novo del TRβ si verificano in circa il 20% dei pazienti. L'analisi della sequenza del gene TRβ consente una diagnosi definitiva. La resistenza agli ormoni tiroidei deve essere distinta da altre cause di ipertiroxinemia eutiroidea (per es., ipertiroxinemia disalbuminemica familiare) e da forme di inappropriata secrezione di TSH dovute ad adenomi ipofisari TSH-secernenti (vedi Cap. 333). Nella maggior parte dei pazienti non è indicato alcun trattamento; l'importanza di porre la diagnosi è rappresentata dalla necessità, da un lato, di evitare un inadeguato trattamento per ipertiroidismo e, dall'altro, di fornire una consulenza genetica.

ESAME OBIETTIVO

Oltre all'esame della tiroide, l'esame obiettivo dovrebbe includere la ricerca dei segni di alterata funzione tiroidea e delle manifestazioni extratiroidee, quali l'oftalmopatia e la dermopatia (vedi oltre). L'esame del collo inizia con l'ispezione del paziente seduto, eseguita dal davanti e da un lato, osservando ogni eventuale cicatrice chirurgica, massa evidente o turgore delle vene del collo. La tiroide può essere palpata con entrambe le mani posizionandosi dietro o davanti al paziente, utilizzando i polpastrelli per palpare ciascun lobo. È consigliabile utilizzare entrambi i metodi, soprattutto qualora siano presenti piccoli noduli. Il collo del paziente dovrebbe essere leggermente flesso in modo da rilassare i muscoli del collo. Dopo avere localizzato la cartilagine cricoidea, l'istmo può essere identificato e seguito lateralmente in modo da palpare ciascun lobo (di norma il lobo destro è lievemente più grande del sinistro). Chiedendo al paziente di deglutire sorsi d'acqua, si potrà apprezzare meglio la consistenza della tiroide palpando la ghiandola che si muove sotto le dita dell'esaminatore.

Tra le caratteristiche che vanno annotate sono comprese le dimensioni della tiroide, la consistenza, la nodularità e ogni eventuale porzione più dura o fissa. Dovrebbe essere stimato il peso della tiroide (normalmente da 12 a 20 g); un disegno è spesso il modo migliore per registrare quanto riscontrato. Comunque, l'ecografia è la metodica di scelta qualora sia importante determinare in modo accurato le dimensioni della tiroide. Vanno altresì definite le dimensioni, la localizzazione e la consistenza di ogni nodulo. Il rilievo di soffi e/o fremiti in corrispondenza della ghiandola indica un'aumentata vascolarizzazione, tipica dell'ipertiroidismo. Se i margini inferiori dei lobi tiroidei non sono chiaramente apprezzabili, il gozzo può essere retrosternale. Gozzi retrosternali di grandi dimensioni possono causare turgore dei vasi del collo e difficoltà respiratoria, soprattutto a braccia alzate (segno di Pemberton). In presenza di un'eventuale massa localizzata sopra la tiroide e sulla linea centrale del collo, si dovrebbe chiedere al paziente di aprire la bocca e tirare fuori la lingua, poiché così le cisti del dotto tireoglosso si muovono verso l'alto. L'esame della tiroide non è completo senza una valutazione di eventuali linfoadenopatie nelle regioni sopraclaveari e cervicali.

INDAGINI DI LABORATORIO

Dosaggio degli ormoni tiroidei L'aumentata sensibilità e specificità dei *dosaggi del TSH* hanno sensibilmente migliorato la valutazione di laboratorio della funzione tiroidea. Poiché i livelli di TSH si modificano in maniera dinamica in risposta alle variazioni dei livelli di T_4 e T_3 libere, un approccio razionale alla valutazione della funzione tiroidea è quello di determinare inizialmente se il TSH è soppresso, normale o elevato. Con rare eccezioni (vedi oltre), infatti, normali livelli di TSH escludono un'alterata funzionalità tiroidea. Questo approccio si basa sull'impiego di dosaggi immunochemioluminometrici (*immunochemiluminometric assays*, ICMA) del TSH, che sono sufficientemente sensibili per discriminare tra il limite più basso del range di normalità e i valori soppressi tipici della tireotossicosi. Dosaggi estremamente sensibili (di quarta generazione) possono rilevare livelli di TSH inferiori o uguali a 0,004 mU/l, sebbene per scopi pratici siano sufficienti dosaggi con sensibilità per livelli pari o inferiori a 0,1 mU/l. La diffusa disponibilità del dosaggio IRMA del TSH ha reso il test di stimolo con TRH virtualmente obsoleto, dal momento che il mancato aumento del TSH dopo un bolo e.v. di 200-400 μg di TRH ha lo stesso significato del riscontro di un livello di TSH basale soppresso misurato con metodica ICMA.

Il rilievo di livelli alterati di TSH deve essere seguito dal dosaggio degli ormoni tiroidei circolanti al fine di confermare la diagnosi di ipertiroidismo (TSH soppresso) o di ipotiroidismo (TSH elevato). Dosaggi radioimmunologici sono disponibili per la *T_4 totale* e la *T_3 totale* sieriche. La T_4 e la T_3 sono in gran parte legate alle proteine di trasporto e numerosi fattori (malattie, farmaci, fattori genetici) possono influenzare tale legame. È utile, pertanto, misurare i livelli di ormone libero, o non legato, che corrispondono al pool ormonale biologicamente disponibile. Per misurare gli *ormoni tiroidei liberi* vengono utilizzati due metodi diretti: 1) metodo competitivo con T_4 (o un analogo) radiomarcata per il legame con un anticorpo in fase solida; 2) separazione della frazione contenente gli ormoni liberi mediante ultracentrifugazione o dialisi all'equilibrio. Sebbene i primi dosaggi degli ormoni liberi risentissero di possibili artefatti, i dosaggi più recenti danno luogo a risultati pressoché sovrapponibili a quelli ottenuti con le metodiche di separazione fisica, che però sono più impegnative dal punto di vista tecnico e più costose. Un metodo indiretto per stimare i livelli di ormoni tiroidei liberi è quello di calcolare l'indice di T_3 o T_4 libera partendo dalla concentrazione di T_4 e T_3 totali e dal *rapporto di legame dell'ormone tiroideo* (*thyroid hormone binding ratio*, THBR). Quest'ultimo viene calcolato con l'esecuzione del *test di fissazione della T_3 su resina*, che determina la distribuzione della T_3 marcata tra una resina adsorbente e le proteine di legame degli ormoni tiroidei presenti nel campione. Il legame della T_3 marcata alla resina è aumentato quando sono ridotti i siti non occupati delle proteine di legame (per es., deficit di TBG) oppure quando sono aumentati i livelli di ormoni tiroidei nel campione; è ridotto nelle condizioni opposte. Il prodotto del THBR e delle concentrazioni totali di T_4 e T_3 fornisce l'*indice di T_4 e T_3 libere*. In effetti, questo indice corregge i valori anomali di ormone tiroideo totale dovuti ad anomalie del legame ormone-proteina.

I livelli di ormoni tiroidei totali sono aumentati quando la TBG è elevata per effetto degli estrogeni (gravidanza, contraccettivi orali, terapia ormonale sostitutiva, tamoxifene) e diminuiti quando il legame alla TBG è ridotto (androgeni, sindrome nefrosica). Malattie genetiche e malattie acute possono inoltre provocare anomalie delle proteine di legame degli ormoni tiroidei e vari farmaci [fenitoina, carbamazepina, salicilati e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)] possono interferire con il legame degli ormoni tiroidei. Poiché in tutte queste circostanze i livelli di ormoni tiroidei sono normali e il paziente è eutiroideo, i dosaggi delle frazioni libere sono preferibili a quelli degli ormoni totali.

Nella maggior parte dei casi, i livelli di T_4 libera sono sufficienti per confermare la tireotossicosi, sebbene il 2-5% dei pazienti presenti livelli elevati solo di T_3 (T_3 tireotossicosi). Per questo motivo i livelli di T_3 libera dovrebbero essere valutati nei pazienti con TSH soppresso, ma normali livelli di T_4 libera.

Esistono numerose condizioni cliniche nelle quali l'utilizzo del TSH come test di screening può essere fuorviante, soprattutto in assenza della contemporanea determinazione della T_4 libera. Qualunque malattia grave non tiroidea può associarsi a livelli alterati di TSH (vedi oltre). Sebbene l'ipo-

tiroidismo sia la causa più comune di elevazione dei livelli di TSH, altre cause rare sono i tumori ipofisari secernenti TSH (vedi Cap. 333), la resistenza all'azione degli ormoni tiroidei e gli artefatti di laboratorio. Viceversa, un livello soppresso di TSH, in particolare se inferiore a 0,1 mU/l, in genere indica tireotossicosi, ma può anche essere osservato durante il primo trimestre di gravidanza (come conseguenza della secrezione di hCG), dopo trattamento dell'ipertiroidismo (poiché il TSH può rimanere soppresso per varie settimane) e in risposta ad alcuni farmaci (per es., alte dosi di glucocorticoidi o dopamina). L'ipotiroidismo secondario, causato da una malattia ipotalamico-ipofisaria, è associato a livelli variabili di TSH (da bassi a elevati-normali) che sono inappropriati rispetto ai bassi livelli di T_4 libera. Pertanto, *il TSH non dovrebbe essere utilizzato per stabilire la funzione tiroidea in pazienti nei quali si sospetti o sia nota una malattia ipofisaria.*

La valutazione degli effetti periferici dell'eccesso o della carenza di ormoni tiroidei, come la determinazione del metabolismo basale, dei riflessi tendinei (velocità di rilasciamento) o del colesterolo sierico, non è utile nella determinazione clinica della funzione tiroidea.

Indagini per stabilire l'eziologia della disfunzione tiroidea Le malattie tiroidee autoimmuni vengono facilmente individuate dosando gli anticorpi circolanti anti-Tg e anti-TPO. Dal momento che gli anticorpi anti-Tg non sono comuni, è ragionevole dosare solo gli anti-TPO. Circa il 5-15% delle donne eutiroidee e fino al 2% degli uomini eutiroidei presentano anticorpi antitiroidei; tali soggetti hanno un rischio più elevato di sviluppare una patologia tiroidea. Quasi la totalità dei pazienti con ipotiroidismo autoimmune e fino all'80% di quelli con malattia di Graves hanno anticorpi anti-TPO, generalmente a livelli elevati.

Le TSI sono anticorpi che stimolano il TSH-R nella malattia di Graves. Possono essere dosate con saggi biologici oppure, indirettamente, con saggi che valutino il legame dell'anticorpo al recettore. L'utilizzo principale di questi dosaggi è nella diagnosi precoce della tireotossicosi neonatale dovuta a elevati livelli materni di TSI nell'ultimo trimestre di gravidanza.

I *livelli sierici di Tg* sono elevati in tutti i tipi di tireotossicosi, a eccezione di quella *factitia*, cioè dovuta ad autosomministrazione di ormoni tiroidei. Un aumento particolarmente significativo si osserva nelle tiroiditi, a causa della distruzione del tessuto tiroideo e del rilascio di Tg. Il ruolo principale del dosaggio della Tg è tuttavia nel follow-up dei pazienti affetti da carcinoma tiroideo. Dopo tiroidectomia totale e terapia con radioiodio, i livelli di Tg dovrebbero essere indosabili; livelli dosabili indicano un'incompleta ablazione del residuo tiroideo o una recidiva neoplastica.

Captazione del radioiodio e scintigrafia tiroidea La tiroide capta selettivamente i radioisotopi dello iodio (^{123}I, ^{125}I, ^{131}I) e il ^{99m}Tc pertenectato, permettendo la visualizzazione della ghiandola e la valutazione della captazione del tracciante marcato.

L'immagine scintigrafica della malattia di Graves è caratterizzata da una ghiandola ingrandita e da un'aumentata captazione del tracciante, che è distribuito in maniera omogenea. Gli adenomi tossici appaiono come aree focali di aumentata captazione, con captazione soppressa nel restante parenchima tiroideo. Nel gozzo multinodulare tossico la ghiandola è ingrandita, spesso con morfologia distorta, e vi sono varie aree di captazione relativamente aumentata o ridotta. Nella tiroidite subacuta la captazione è molto bassa come conseguenza del danno alle cellule follicolari e del TSH soppresso. Anche la tireotossicosi factitia è associata a bassi livelli di captazione.

Sebbene l'utilizzo dell'agoaspirazione con ago sottile (*fine needle aspiration*, FNA) abbia ridotto l'impiego della scintigrafia tiroidea nella valutazione dei noduli singoli, le caratteristiche funzionali di un nodulo possono avere un significato prognostico. I cosiddetti noduli "freddi", che presentano una ridotta captazione, sono generalmente benigni. Tuttavia, la probabilità che siano maligni è più alta (circa il 5-10%) rispetto ai cosiddetti noduli "caldi", che non sono praticamente mai maligni.

La scintigrafia tiroidea è anche utilizzata nel follow-up del cancro della tiroide. Dopo tiroidectomia e ablazione con ^{131}I, si osserva una ridotta captazione del radioiodio nel letto tiroideo, consentendo l'individuazione delle metastasi del carcinoma tiroideo che mantengono la capacità di captare lo iodio. La scintigrafia totale corporea con 111-185 MBq (3-5 mCi) di ^{131}I viene classicamente eseguita dopo la sospensione della terapia con ormone tiroideo, per consentire l'elevazione del TSH, oppure dopo somministrazione di TSH umano ricombinante.

Ecografia tiroidea L'ecografia viene sempre più frequentemente utilizzata nella diagnosi di patologie nodulari della tiroide, come conseguenza dei limiti dell'esame obiettivo e dei progressi tecnologici in campo ecografico. Utilizzando sonde a 10 MHz, la risoluzione spaziale e la qualità dell'immagine sono eccellenti e permettono l'individuazione di noduli e cisti di dimensioni superiori a 3 mm. Oltre all'individuazione dei noduli tiroidei, l'ecografia permette di monitorare le dimensioni dei noduli, nonché di eseguire lo svuotamento delle lesioni cistiche. La biopsia eco-guidata delle lesioni tiroidee mediante agoaspirato con ago sottile riduce il tasso di campionamenti inadeguati. L'ecografia viene anche utilizzata nella valutazione delle recidive e/o metastasi del cancro tiroideo, in particolare a livello dei linfonodi del collo.

IPOTIROIDISMO

La carenza iodica rimane la causa più comune di ipotiroidismo in tutto il mondo. Nelle aree di adeguato apporto iodico sono più comuni la malattia autoimmune (tiroidite di Hashimoto) e le cause iatrogene (terapia dell'ipertiroidismo) (Tab. 335-4).

IPOTIROIDISMO CONGENITO

Prevalenza L'ipotiroidismo si manifesta in circa 1 su 4000 neonati. Può essere transitorio, specialmente se la madre ha anticorpi bloccanti il TSH-R o se è stata trattata con farmaci antitiroidei, ma nella maggior parte dei casi l'ipotiroidismo è permanente. L'ipotiroidismo neonatale è dovuto alla disgenesia della ghiandola tiroidea nell'80-85% dei casi, a errori congeniti della sintesi degli ormoni tiroidei nel 10-15% ed è mediato da anticorpi anti-TSH-R nel 5% dei neonati affetti. Le alterazioni dello sviluppo sono due volte più frequenti nel sesso femminile. Sebbene sempre più frequentemente vengano riconosciute mutazioni che causano ipotiroidismo congenito, la grande maggioranza dei casi rimane idiopatica (Tab. 335-1).

Manifestazioni cliniche La maggioranza dei bambini appare normale alla nascita e meno del 10% dei casi viene diagnosticato sulla base delle caratteristiche cliniche, che includono ittero fisiologico prolungato, difficoltà nell'alimentazione, ipotonia, macroglossia, ritardata maturazione scheletrica ed ernia ombelicale. È importante sottolineare che se il trattamento viene ritardato si può verificare un danno neurologico permanente. Possono anche essere presenti le tipiche caratteristiche dell'ipotiroidismo dell'adulto (Tab. 335-5). Altre malformazioni congenite, specialmente cardiache, sono quattro volte più frequenti nell'ipotiroidismo congenito.

Diagnosi e terapia In considerazione delle gravi conseguenze neurologiche dell'ipotiroidismo congenito non trattato, sono stati approntati programmi di screening neonatale. Questi sono generalmente basati sul dosaggio dei livelli di TSH o di T_4 su campioni di sangue. Quando la diagnosi viene confermata, si inizia la terapia con tiroxina alla dose di 10-15 μg/kg

TABELLA 335-4 CAUSE DI IPOTIROIDISMO

Primitivo
Ipotiroidismo autoimmune: tiroidite di Hashimoto, tiroidite atrofica
Iatrogeno: trattamento con ^{131}I, tiroidectomia subtotale o totale, radiazioni esterne sul collo per linfoma o cancro
Farmaci: eccesso di iodio (compresi i mezzi di contrasto iodati e l'amiodarone), litio, farmaci antitiroidei, acido aminosalicilico, interferone α e altre citochine, aminoglutetimide
Ipotiroidismo congenito: ghiandola tiroidea assente o ectopica, disormonogenesi, mutazioni del TSH-R
Carenza iodica
Patologie infiltrative: amiloidosi, sarcoidosi, emocromatosi, sclerodermia, cistinosi, tiroidite di Riedel
Iperespressione della desiodasi di tipo 3 negli emangiomi infantili
Transitorio
Tiroidite silente, compresa la tiroidite post-partum
Tiroidite subacuta
Sospensione del trattamento con tiroxina in soggetti con tiroide normale
Dopo terapia con ^{131}I o tiroidectomia subtotale per malattia di Graves
Secondario
Ipopituitarismo: tumori, chirurgia o irradiazione ipofisaria, patologie infiltrative, sindrome di Sheehan, traumi, forme genetiche di deficit associati di ormoni ipofisari
Deficit isolato di TSH o presenza di TSH inattivo
Trattamento con bexarotene
Malattie ipotalamiche: tumori, traumi, patologie infiltrative, idiopatiche

Nota: TSH, ormone tireostimolante; TSH-R, recettore del TSH.

TABELLA 335-5 SEGNI E SINTOMI DELL'IPOTIROIDISMO (IN ORDINE DESCRESCENTE DI FREQUENZA)

Sintomi	Segni
Astenia, debolezza	Cute secca; estremità fredde
Cute secca	Edema del viso, delle mani e dei piedi (mixedema)
Sensazione di freddo	Alopecia diffusa
Perdita di capelli	Bradicardia
Difficoltà a concentrarsi e perdita della memoria	Iporeflessia tendinea
Stipsi	Sindrome del tunnel carpale
Aumento ponderale e riduzione dell'appetito	Versamenti nelle cavità sierose
Dispnea	
Voce roca	
Menorragia (in stadi più avanzati oligomenorrea o amenorrea)	
Parestesie	
Ipoacusia	

al giorno e il dosaggio viene aggiustato mediante lo stretto monitoraggio dei livelli di TSH. Il fabbisogno di T_4 durante il primo anno di vita è relativamente elevato e generalmente sono necessari alti livelli di T_4 circolante per normalizzare il TSH. Il trattamento precoce con tiroxina porta a normali livelli di QI, sebbene fini anomalie neurologiche e di sviluppo possano essere rilevate nei soggetti con ipotiroidismo più grave alla diagnosi o quando il trattamento non è ottimale.

IPOTIROIDISMO AUTOIMMUNE

Classificazione L'ipotiroidismo autoimmune può essere associato a gozzo (*tiroidite di Hashimoto*) o, nelle fasi avanzate della malattia, alla presenza di minimi residui di tessuto tiroideo (*tiroidite atrofica*). Dal momento che il processo autoimmune riduce gradualmente la funzione tiroidea, vi è una fase di compensazione durante la quale normali livelli di ormoni tiroidei vengono mantenuti dall'elevazione del TSH. Sebbene alcuni pazienti possano avere sintomi, seppur lievi, questa condizione è denominata *ipotiroidismo subclinico*. In seguito i livelli di T_4 non legata si abbassano e quelli di TSH aumentano ulteriormente; in questo stadio (generalmente TSH >10 mUI/l), che è denominato *ipotiroidismo clinico* o *manifesto*, i sintomi diventano evidenti.

Prevalenza L'incidenza media annuale di ipotiroidismo autoimmune è di 4:1000 nelle donne e 1:1000 negli uomini. È più comune in alcune popolazioni, come quella giapponese, probabilmente come conseguenza di fattori genetici e dell'esposizione cronica a una dieta con alto contenuto di iodio. L'età media alla diagnosi è circa 60 anni e la prevalenza dell'ipotiroidismo manifesto aumenta con l'età. L'ipotiroidismo subclinico si rileva nel 6-8% delle donne (10% sopra i 60 anni) e nel 3% degli uomini. Il rischio annuale di sviluppare un ipotiroidismo manifesto è di circa il 4% quando l'ipotiroidismo subclinico è associato con anticorpi anti-TPO positivi.

Patogenesi Nella tiroidite di Hashimoto vi è un'importante infiltrazione linfocitaria della tiroide con formazione di centri germinali, atrofia dei follicoli accompagnata da metaplasia ossifila, assenza di colloide e fibrosi da lieve a moderata. Nella tiroidite atrofica la fibrosi è molto più estesa, l'infiltrazione linfocitaria è meno marcata e i follicoli tiroidei sono quasi completamente assenti. La tiroidite atrofica rappresenta verosimilmente lo stadio finale della tiroidite di Hashimoto, piuttosto che una patologia distinta. Come per la maggior parte delle malattie autoimmuni, la suscettibilità all'ipotiroidismo autoimmune è determinata da una combinazione di fattori genetici e ambientali. Il rischio di ipotiroidismo autoimmune o di malattia di Graves è aumentato tra fratelli. I polimorfismi dell'HLA-DR (specialmente HLA-DR3, -DR4 e -DR5 nella razza caucasica) sono i fattori genetici di rischio meglio documentati per l'ipotiroidismo autoimmune. Esiste anche una debole associazione tra ipotiroidismo autoimmune e polimorfismi del *CTLA-4*, un gene di regolazione dei linfociti T. Queste associazioni sono comuni ad altre malattie autoimmuni. Ciò può spiegare la relazione tra ipotiroidismo e altre malattie autoimmuni, specialmente il diabete mellito di tipo 1, la malattia di Addison, l'anemia perniciosa e la vitiligine (vedi Cap. 345). I polimorfismi dell'HLA-DR e del *CTLA-4* sono responsabili di circa il 50% della sucettibilità genetica all'ipotiroidismo autoimmune. Gli altri loci coinvolti devono ancora essere identificati. Un gene sul cromosoma 21 può essere responsabile dell'associazione tra ipotiroidismo autoimmune e sindrome di Down. È verosimile che la preponderanza di autoimmunità tiroidea nel sesso femminile sia dovuta agli effetti degli steroidi sessuali sulla risposta immunitaria, ma è anche possibile un fattore genetico correlato al cromosoma X, che potrebbe essere responsabile dell'elevata frequenza di ipotiroidismo autoimmune nella sindrome di Turner. I fattori ambientali di suscettibilità sono al momento poco definiti. Un elevato apporto di iodio può aumentare il rischio di ipotiroidismo autoimmune mediante effetti immunologici o una tossicità tiroidea diretta. Non esistono prove convincenti a favore di un ruolo di fattori infettivi, a eccezione della rosolia congenita, nella quale vi è un'elevata frequenza di ipotiroidismo autoimmune. La tiroidite virale non induce il successivo sviluppo di una malattia tiroidea autoimmune.

Nell'ipotiroidismo autoimmune l'infiltrato linfocitario tiroideo è costituito di linfociti CD4+ e CD8+ attivati e da linfociti B. La distruzione delle cellule tiroidee è mediata principalmente dai linfociti T CD8+ citotossici, che distruggono le cellule bersaglio mediante necrosi indotta dalle perforine o mediante apoptosi indotta dal granzyme-B. Inoltre, la produzione locale da parte dei linfociti T di citochine come il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF), l'IL-1 e l'interferone (IFN) γ può rendere le cellule tiroidee più suscettibili all'apoptosi mediata dai *death receptors*, come Fas, attivati dai rispettivi ligandi espressi sui linfociti T. Inoltre, queste citochine alterano direttamente l'attività delle cellule tiroidee e inducono l'espressione da parte delle cellule tiroidee stesse di altre molecole proinfiammatorie (citochine, molecole HLA di classe I e II, molecole di adesione, CD40 e ossido nitrico). La somministrazione di alte dosi di citochine a scopo terapeutico (specialmente IFNa) si associa a un aumento della patologia tiroidea autoimmune, forse con meccanismi simili a quelli coinvolti nella malattia spontanea.

Gli anticorpi anti-Tg e anti-TPO sono marcatori di autoimmunità tiroidea utili nella pratica clinica, ma la loro importanza patogenetica è limitata a un ruolo secondario di amplificazione della risposta autoimmune già in atto. Gli anticorpi anti-TPO fissano il complemento e, in effetti, nell'ipotiroidismo autoimmune si riscontrano nella tiroide i complessi di attacco alla membrana (*membrane attack complex*, MAC) del complemento. Tuttavia, il passaggio transplacentare degli anticorpi anti-TPO e anti-Tg non ha effetti sulla tiroide fetale; ciò suggerisce che per avviare il processo autoimmune a danno della tiroide sia necessaria l'azione lesiva dei linfociti T.

Fino al 20% dei pazienti con ipotiroidismo autoimmune presenta anticorpi contro il TSH-R che, a differenza delle TSI, non avrebbero attività stimolante, bensì bloccante il TSH-R. Questi anticorpi bloccanti il TSH-R determinano quindi ipotiroidismo e, specialmente in pazienti asiatici, atrofia tiroidea. Il loro passaggio transplacentare può indurre ipotiroidismo neonatale transitorio. In rari casi i pazienti presentano sia TSI sia anticorpi bloccanti il TSH-R, e l'attività tiroidea può oscillare tra ipertiroidismo e ipotiroidismo a seconda che prevalga l'azione di un anticorpo o dell'altro. Prevedere il decorso della malattia in questi pazienti è difficile ed essi richiedono uno stretto controllo dell'attività tiroidea. Possono essere utilizzati saggi biologici per documentare che anticorpi bloccanti il TSH-R riducono l'aumento dell'AMP ciclico indotto dal TSH in colture di cellule che esprimono il TSH-R; tuttavia, questi metodi sono di difficile esecuzione. Le metodiche che misurano il legame degli anticorpi al recettore mediante la competizione con TSH radiomarcato [immunoglobuline inibenti il legame del TSH (*TSH-binding inhibiting immunoglobulins*, TBII)] non distinguono le TSI dagli anticorpi bloccanti il TSH-R, ma un risultato positivo in pazienti con ipotiroidismo spontaneo è una prova convincente della presenza di anticorpi bloccanti. L'uso di queste tecniche generalmente non modifica la gestione clinica; tuttavia, esse possono essere utili per confermare la causa di un ipotiroidismo neonatale transitorio.

Manifestazioni cliniche Le principali caratteristiche cliniche dell'ipotiroidismo sono riassunte nella tabella 335-5. L'esordio è generalmente insidioso e il paziente può rendersi conto dei sintomi solo quando viene ristabilito l'eutiroidismo. I pazienti con tiroidite di Hashimoto possono giungere all'osservazione clinica a causa del gozzo piuttosto che dei sintomi di ipotiroidismo. Il gozzo può non essere di grandi dimensioni, ma è generalmente irregolare e di consistenza dura. È spesso possibile palpare il lobo piramidale, normalmente solo una vestigia del dotto tireoglosso. Raramente una tiroidite di Hashimoto non complicata è associata a dolore.

I pazienti con tiroidite atrofica, lo stadio più avanzato della tiroidite di Hashimoto, manifestano sintomi e segni di ipotiroidismo. La cute è secca e la sudorazione è ridotta, l'epidermide è sottile e lo strato corneo è ipercheratosico. L'aumentato contenuto di glicosaminoglicani del derma fa sì che l'acqua venga trattenuta, dando luogo a cute ispessita senza segno della fovea (*mixedema*). Caratteristiche tipiche sono anche il volto gonfio con palpebre edematose (Fig. 335-5) e l'edema pretibiale non improntabile. È presente pallore, spesso con una sfumatura giallastra dovuta all'accumulo di carotene, la crescita delle unghie è rallentata, i capelli sono secchi, fragili, ribelli e cadono facilmente. Oltre all'alopecia diffusa, vi è un diradamen-

FIGURA 335-5 Aspetto del volto nell'ipotiroidismo. Da notare l'edema palpebrale e la cute spessa e pallida.

to del terzo esterno delle sopracciglia, sebbene questo non sia un segno specifico di ipotiroidismo.

Altre caratteristiche comuni sono la stipsi e l'aumento di peso (nonostante l'appetito sia scarso). L'aumento di peso, tuttavia, è generalmente modesto ed è dovuto principalmente alla ritenzione di liquidi nei tessuti mixedematosi. La libido è ridotta in entrambi i sessi e può esservi oligomenorrea o, nella malattia di lunga data, amenorrea, benché sia comune anche la menorragia. La fertilità è ridotta e l'incidenza di aborti è aumentata. I livelli di prolattina sono spesso lievemente aumentati (vedi Cap. 333) e ciò può contribuire alle alterazioni della libido e della fertilità, oltre a causare galattorrea.

La contrattilità del miocardio e la frequenza cardiaca sono ridotte e portano a un ridotto volume di eiezione e a bradicardia. L'aumentata resistenza periferica può essere accompagnata da ipertensione, in particolare diastolica. Il flusso sanguigno è ridotto a livello cutaneo è dà luogo a ipotermia delle estremità. Versamenti pericardici si verificano in circa il 30% dei pazienti, ma raramente compromettono la funzione cardiaca. Sebbene siano state documentate alterazioni dell'espressione della catena pesante della miosina, la miocardiopatia è rara. Liquidi si possono accumulare in altre cavità sierose e anche nell'orecchio medio, dando luogo a sordità da alterata conduzione. La funzionalità respiratoria è generalmente normale, anche se si possono verificare dispnea (dovuta a versamento pleurico, a ridotta attività della muscolatura respiratoria o a diminuita capacità ventilatoria) oppure episodi di apnea durante il sonno.

La sindrome del tunnel carpale e altre sindromi da incarceramento sono comuni, così come la riduzione della funzione muscolare con rigidità, crampi e dolore. All'esame clinico può essere rilevato un rallentamento dei riflessi tendinei e pseudomiotonia. La memoria e la concentrazione sono ridotte. Rare manifestazioni neurologiche includono atassia cerebellare reversibile, demenza, psicosi e coma irreversibile. L'*encefalopatia di Hashimoto* è definita come una sindrome sensibile al trattamento con steroidi, associata ad anticorpi anti-TPO, mioclonie e attività a onde lente all'elettroencefalogramma; tuttavia, una relazione diretta con l'autoimmunità tiroidea o con l'ipotiroidismo non è stata ancora stabilita. La voce roca e l'eloquio rallentato che si osservano nell'ipotiroidismo riflettono l'edema delle corde vocali e della lingua.

Le caratteristiche sopra descritte sono dovute alla carenza di ormone tiroideo. L'ipotiroidismo autoimmune può anche essere associato a segni e sintomi di altre malattie autoimmuni, in particolare la vitiligine, l'anemia perniciosa, la malattia di Addison, l'alopecia areata e il diabete mellito di tipo 1. Associazioni meno comuni includono la malattia celiaca, la dermatite erpetiforme, l'epatite cronica attiva, l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico (LES) e la sindrome di Sjögren. L'oftalmopatia tiroide-associata, che generalmente si sviluppa nella malattia di Graves (vedi oltre), può essere rilevata in circa il 5% dei pazienti con ipotiroidismo autoimmune.

L'ipotiroidismo autoimmune è raro nei bambini e generalmente si manifesta con rallentamento della crescita e ritardata maturazione facciale. Anche la comparsa della dentatura definitiva è ritardata. La miopatia con imbibizione dei muscoli è più comune nei bambini che negli adulti. Nella maggioranza dei casi la pubertà è ritardata, anche se a volte si osserva pubertà precoce. Se l'esordio avviene prima dei 3 anni e il deficit ormonale è grave, può esservi una riduzione delle capacità intellettive.

Indagini di laboratorio Le principali indagini utilizzate per stabilire l'esistenza e la causa dell'ipotiroidismo sono riportate nella figura 335-6. Livelli normali di TSH escludono l'ipotiroidismo primitivo (ma non quello secondario). Se il TSH è elevato, è necessario valutare i livelli di T_4 libera per confermare la presenza di ipotiroidismo clinico, sebbene il dosaggio della T_4 libera sia di minore utilità rispetto al dosaggio del TSH come test di screening e non sia in grado di evidenziare un ipotiroidismo subclinico. I livelli di T_3 non legata circolante sono normali in circa il 25% dei pazienti come conseguenza della risposta di adattamento della desiodasi all'ipotiroidismo. La misurazione della T_3 non è quindi indicata.

Una volta che l'ipotiroidismo clinico o subclinico sia stato confermato, l'eziologia viene generalmente determinata con la dimostrazione della presenza di anticorpi anti-TPO, che si ritrovano in più del 90% dei pazienti con ipotiroidismo autoimmune. Le TBII possono essere rilevate nel 10-20% dei pazienti, ma queste determinazioni non sono necessarie di routine. Se vi sono dei dubbi sulle cause di un gozzo con associato ipotiroidismo, la biopsia con ago sottile può essere eseguita per confermare la presenza di una tiroidite autoimmune. Altri rilievi di laboratorio alterati nell'ipotiroidismo possono includere aumentati livelli di creatinfosfochinasi, elevati livelli di colesterolo e trigliceridi e anemia (generalmente normocitica o macrocitica). A eccezione di quando è accompagnata da iposideremia, l'anemia e altre alterazioni si risolvono gradualmente con la somministrazione di tiroxina.

Diagnosi differenziale Un gozzo asimmetrico nella tiroidite di Hashimoto può essere confuso con un gozzo multinodulare o con un carcinoma tiroideo, condizioni nelle quali possono essere presenti anticorpi antitiroidei. L'ecografia può essere utilizzata per differenziare un nodulo singolo o un gozzo multinodulare dall'eterogeneo aumento di dimensioni tipico della ti-

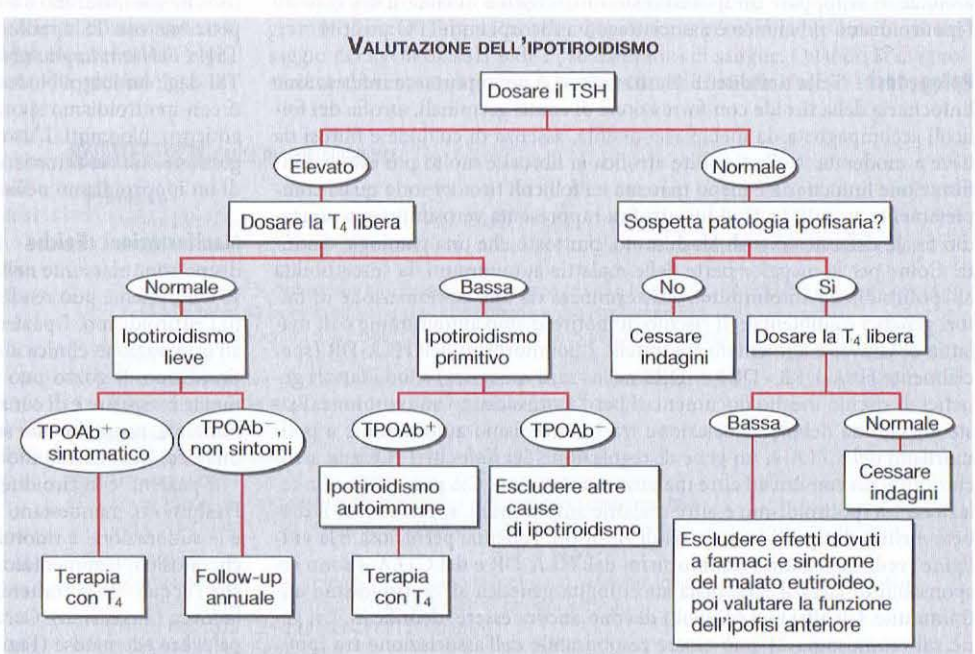


FIGURA 335-6 Valutazione dell'ipotiroidismo. TPOAb$^+$, positivo per gli anticorpi anti-TPO; TPOAb$^-$, negativo per gli anticorpi anti-TPO; TSH, ormone tireostimolante.

roidite di Hashimoto. La biopsia con ago sottile è utile per esaminare noduli focali. Di seguito sono riportate altre cause di ipotiroidismo che possono a volte causare problemi diagnostici (Tab. 335-4).

ALTRE CAUSE DI IPOTIROIDISMO

L'*ipotiroidismo iatrogeno* è una causa comune di ipotiroidismo e può essere spesso diagnosticato con lo screening prima che i sintomi si manifestino. Nei 3-4 mesi che seguono una terapia radioiodica si può verificare un ipotiroidismo transitorio dovuto a un danno da radiazione reversibile. Il trattamento con basse dosi di tiroxina può essere sospeso se si verifica il recupero della funzionalità. Dal momento che i livelli di TSH sono soppressi dall'ipertiroidismo, i livelli di T_4 libera rispecchiano meglio la funzionalità tiroidea, rispetto al TSH, nei mesi che seguono la terapia radioiodica. Il lieve ipotiroidismo che segue una tiroidectomia subtotale si risolve dopo alcuni mesi, dal momento che il residuo ghiandolare viene stimolato dai livelli aumentati di TSH.

La carenza iodica è responsabile del gozzo endemico e del cretinismo, ma è una causa rara di ipotiroidismo dell'adulto a meno che l'assunzione di iodio sia molto bassa o che intervengano altri fattori come il consumo di tiocianati della cassava o il deficit di selenio. Sebbene l'ipotiroidismo da carenza iodica possa essere trattato con la tiroxina, è auspicabile che questo problema possa essere eliminato aumentando l'assunzione di iodio con misure di sanità pubblica. Il sale e il pane iodato o un singolo bolo di olio iodato per via orale o intramuscolare sono stati utilizzati con successo.

Paradossalmente, anche l'eccesso cronico di iodio può indurre gozzo e ipotiroidismo. Gli eventi intracellulari alla base di questo effetto non sono chiari, ma i soggetti con tiroidite autoimmune ne sono particolarmente suscettibili. L'eccesso di iodio è responsabile dell'ipotiroidismo che si verifica nel 13% dei pazienti trattati con amiodarone (vedi oltre). Anche altri farmaci, in particolare il litio, possono causare ipotiroidismo. L'ipotiroidismo transitorio dovuto a tiroidite è discusso più avanti.

L'*ipotiroidismo secondario* viene generalmente diagnosticato nel contesto di altri deficit ormonali dell'ipofisi anteriore; il deficit isolato di TSH è molto raro (vedi Cap. 333). I livelli di TSH nell'ipotiroidismo secondario possono essere bassi, normali o anche lievemente aumentati; quest'ultima condizione è dovuta alla secrezione di forme di TSH immunoreattive ma bioinattive. La diagnosi è confermata dal rilievo di bassi livelli di T_4 libera. Lo scopo della terapia è di mantenere i livelli di T_4 libera nella metà superiore dei limiti di riferimento, dal momento che i livelli di TSH non possono essere utilizzati come guida per modificare il dosaggio.

IPOTIROIDISMO

IPOTIROIDISMO CLINICO In assenza di una residua funzionalità tiroidea, la dose sostitutiva giornaliera di tiroxina è generalmente di 1,6 μg/kg di peso corporeo (tipicamente 100-150 μg). In molti pazienti, dosi inferiori sono sufficienti fino a quando il tessuto tiroideo residuo non viene completamente distrutto. Nei pazienti che sviluppano ipotiroidismo dopo trattamento per malattia di Graves vi è spesso una funzionalità autonoma residua e sono quindi indicate dosi sostitutive inferiori (tipicamente 75-125 μg/die).

I pazienti adulti di età inferiore ai 60 anni, senza evidenza di cardiopatia, possono iniziare con 50-100 μg di levo-tiroxina (L-T_4) al giorno. Il dosaggio viene aggiustato sulla base dei livelli di TSH con lo scopo di ottenere un TSH normale, preferibilmente nella metà inferiore del limite di riferimento. La risposta del TSH è graduale e dovrebbe essere valutata circa due mesi dopo l'inizio del trattamento o dopo ogni successiva variazione del dosaggio di L-T_4. Gli effetti clinici della terapia sostitutiva si manifestano spesso lentamente. I pazienti possono non notare la completa remissione dei sintomi fino a 3-6 mesi dopo che normali livelli di TSH siano stati raggiunti. Le modificazioni del dosaggio di L-T_4 vengono attuate con incrementi di 12,5 o 25 μg se il TSH è alto; riduzioni della stessa entità devono essere apportate se il TSH è soppresso. I pazienti con TSH soppresso per qualunque motivo, incluso il sovradosaggio di L-T_4, presentano un rischio aumentato di fibrillazione atriale e di riduzione della densità ossea.

Sebbene siano disponibili preparazioni di tiroide animale essiccata (estratti tiroidei), esse non sono raccomandate dal momento che il rapporto tra T_3 e T_4 non è fisiologico. È stato proposto l'utilizzo di L-T_4 in associazione con liotironina (L-T_3), ma gli iniziali benefici osservati con questa terapia non sono stati confermati da diversi studi prospettici. La terapia sostitutiva a lungo termine con la sola L-T_3 non è indicata a causa della breve emivita, che comporta l'assunzione di tre o quattro dosi giornaliere e che dà luogo a livelli di T_3 fluttuanti.

Una volta raggiunti livelli stabili di TSH, è raccomandato il dosaggio annuale del TSH con aumento dell'intervallo fra i controlli (ogni 2-3 anni) se normali livelli di TSH vengono mantenuti per molti anni. È comunque importante assicurarsi del mantenimento dell'aderenza alla terapia, dal momento che i pazienti, non notando alcuna differenza per non avere assunto alcune dosi di L-T_4, a volte interrompono autonomamente il trattamento.

Nei pazienti con normale peso corporeo che assumono 200 μg o più di L-T_4 al giorno, elevati livelli di TSH sono spesso segno di scarsa compliance. Questa è anche la spiegazione più probabile nel caso di livelli fluttuanti di TSH, nonostante un dosaggio costante di L-T_4. Questi pazienti spesso hanno livelli di T_4 libera normali o alti in presenza di un TSH elevato perché essi ricordano di assumere il farmaco per qualche giorno prima del controllo; questo è sufficiente a normalizzare i livelli di T_4, ma non quelli di TSH. È importante considerare le variabili introdotte dalla compliance, dal momento che questi dati di laboratorio della funzione tiroidea possono essere altrimenti suggestivi di alterazioni associate a inappropriata secrezione di TSH (Tab. 335-3). Dal momento che la T_4 ha una lunga emivita (7 giorni), ai pazienti che saltano una somministrazione può essere suggerito di assumere fino a tre dosi in una volta. Devono essere escluse altre cause di aumentata richiesta di L-T_4, in particolare il malassorbimento (per es., malattia celiaca, chirurgia dell'intestino tenue), una terapia estrogenica e l'assunzione di farmaci che interferiscono con l'assorbimento della T_4 o con la sua clearance, come la colestiramina, il solfato di ferro, il calcio, la lovastatina, l'idrossido di alluminio, la rifampicina, l'amiodarone, la carbamazepiana e la fenitoina.

IPOTIROIDISMO SUBCLINICO Per definizione, l'ipotiroidismo subclinico o lieve si riferisce all'evidenza biochimica di deficit di ormoni tiroidei in pazienti che presentano scarse evidenze cliniche o nessun segno clinico di ipotiroidismo. Non vi sono raccomandazioni unanimemente accettate per il trattamento dell'ipotiroidismo subclinico, ma le linee guida pubblicate più recentemente non consigliano il trattamento quando i livelli di TSH sono inferiori a 10 mU/l. È importante confermare che l'aumento del TSH si sia mantenuto per un periodo di almeno 3 mesi prima di iniziare la terapia. Se si evita un trattamento eccessivo, non vi è alcun rischio nel correggere un TSH lievemente aumentato. Inoltre, esiste un certo rischio che la condizione progredisca verso un ipotiroidismo manifesto, in particolare quando i livelli di TSH sono elevati e sono presenti anticorpi anti-TPO. Il trattamento va iniziato con una bassa dose di L-T_4 (25-50 μg/die) e ha l'obiettivo di normalizzare il TSH. Se non viene iniziata una terapia con L-T_4, l'attività tiroidea dovrebbe essere valutata annualmente.

PARTICOLARI CONSIDERAZIONI SULLA TERAPIA Raramente, nei bambini la terapia sostitutiva con L-T_4 si associa a *pseudotumor cerebri*. Il quadro clinico sembra essere legato a idiosincrasia e si manifesta mesi dopo l'inizio del trattamento. Le donne con un'anamnesi positiva o un alto rischio di ipotiroidismo dovrebbero assicurarsi di essere eutiroidee prima del concepimento e durante le prime fasi della gravidanza, dal momento che l'ipotiroidismo materno può influenzare negativamente lo sviluppo neurologico del feto. La funzione tiroidea deve essere valutata appena confermata la gravidanza e all'inizio del secondo e del terzo trimestre. Può essere necessario aumentare la dose di L-T_4 del 50% o più durante la gravidanza, con ritorno al dosaggio precedente dopo il parto. I pazienti *anziani* possono richiedere una dose di L-T_4 inferiore anche del 20% rispetto a quella somministrata ai soggetti più giovani. Negli anziani, specialmente nei pazienti con coronaropatia nota, la dose iniziale di L-T_4 è di 12,5-25 μg/die con analoghi incrementi ogni 2-3 mesi fino alla normalizzazione del TSH. In alcuni pazienti può essere impossibile raggiungere la sostituzione completa nonostante si associ un trattamento ottimale della coronaropatia. Gli *interventi chirurgici di emergenza* possono generalmente essere eseguiti in sicurezza nei pazienti con ipotiroidismo non trattato, ma gli interventi non urgenti in un paziente ipotiroideo dovrebbero essere rimandati a quando sia stato raggiunto l'eutiroidismo.

Il *coma mixedematoso* presenta ancora un alto tasso di mortalità, nonostante la terapia intensiva. Le manifestazioni cliniche includono ridotti livelli di coscienza (a volte associati a convulsioni) insieme alle altre caratteristiche dell'ipotiroidismo (Tab. 335-5). L'ipotermia può raggiungere i 23 °C. Può esservi una storia di ipotiroidismo trattato con scarsa compliance, oppure l'ipotiroidismo può risultare misconosciuto. Il coma mixedematoso si verifica praticamente sempre nell'anziano ed è generalmente precipitato da fattori che riducono la respirazione, come farmaci (specialmente sedativi, anestetici, antidepressivi), polmonite, scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico, sanguinamento gastrointestinale o ischemie cerebrali. Anche la sepsi dovrebbe essere sospettata. L'esposizione al freddo può essere anch'essa un fattore di rischio. L'ipoventilazione, portando all'ipossia e all'ipercapnia, svolge il ruolo principale nella patogenesi; l'ipoglicemia e l'iponatriemia da diluizione contribuiscono anch'esse allo sviluppo del coma mixedematoso.

La L-T_4 può essere inizialmente somministrata come singolo bolo di 500 μg per via endovenosa come dose da carico. Sebbene altra L-T_4 non sia strettamente necessaria per alcuni giorni, la terapia viene di solito proseguita alla dose di 50-100 μg/die. Se non è disponibile la preparazione per via endovenosa, la stessa dose iniziale di L-T_4 può essere somministrata con un sondino nasogastrico (benché l'assorbimento possa essere ridotto nel mixedema). Un'alternativa è quella di somministrare L-T_3 per via endovenosa o con sondino nasogastrico a dosi variabili da 10 a 25 μg ogni 8-12 ore. Questo trattamento è preferibile dal momento che nel coma mixedematoso la conversione da T_4 a T_3 è ridotta. Tuttavia, un eccesso di L-T_3 presenta il rischio potenziale di provocare aritmie. Un'altra opzione è quella di combinare L-T_4 (200 μg) e L-T_3 (25 μg) come bolo sin-

golo iniziale endovenoso, seguito da terapia giornaliera con L-T_4 (50-100 μg/die) e L-T_3 (10 μg ogni 8 ore).

Va inoltre istituita una terapia di supporto per correggere le alterazioni metaboliche associate. Il riscaldamento è indicato solo se la temperatura corporea è inferiore a 30 °C, dal momento che esso potrebbe provocare un collasso cardiovascolare (vedi Cap. 20). Dovrebbero essere utilizzate coperte per prevenire un'ulteriore perdita di calore. Inoltre, è utile somministrare idrocortisone per via parenterale (50 mg ogni 6 ore), dal momento che nell'ipotiroidismo grave la riserva surrenalica è ridotta. Ogni fattore precipitante dovrebbe essere trattato, includendo l'utilizzo precoce di antibiotici a largo spettro per evitare il rischio di infezioni. È generalmente necessario, durante le prime 48 ore, un supporto respiratorio associato alla regolare esecuzione di emogasanalisi. Nel caso di grave iponatriemia o ipoglicemia può essere necessaria la somministrazione di soluzione salina ipertonica o glucosata per via endovenosa. Andrebbe evitata la somministrazione di liquidi ipotonici per via endovenosa, dal momento che essi potrebbero esacerbare la ritenzione idrica secondaria alla ridotta perfusione renale e all'inappropriata secrezione di vasopressina. Il catabolismo della maggior dei farmaci è ridotto e i sedativi vanno, se possibile, evitati o usati a basse dosi. Inoltre, i livelli ematici di tali farmaci andrebbero monitorati al fine di aggiustare adeguatamente il dosaggio.

TIREOTOSSICOSI

Si definisce *tireotossicosi* uno stato caratterizzato da un eccesso di ormoni tiroidei; non è un sinonimo di *ipertiroidismo* che indica, invece, un'eccessiva funzione tiroidea. Va comunque considerato che le principali cause di tireotossicosi sono gli ipertiroidismi provocati dalla malattia di Graves, dal gozzo multinodulare tossico e dall'adenoma tossico. Altre cause di tireotossicosi sono elencate nella tabella 335-6.

MALATTIA DI GRAVES

Epidemiologia La malattia di Graves è responsabile del 60-80 % delle tireotossicosi, sebbene la prevalenza vari tra le diverse popolazioni, principalmente in relazione all'apporto di iodio (un apporto elevato è associato a un'aumentata prevalenza di malattia di Graves). La malattia di Graves colpisce più del 2% delle donne; negli uomini la frequenza è di un decimo rispetto alle donne. La malattia inizia raramente prima dell'adolescenza e tipicamente compare tra i 20 e i 50 anni di età, ma può manifestarsi anche negli anziani.

Patogenesi Come nell'ipotiroidismo autoimmune, contribuisce alla suscettibilità alla malattia di Graves una combinazione sia di fattori genetici, tra cui i polimorifismi dell'HLA-DR, del *CTLA-4* e del *PTPN22* (un gene di regolazione delle cellule T), sia di fattori ambientali. La concordanza della malattia di Graves è del 20-30% nei gemelli monozigoti, a fronte di meno del 5% nei gemelli dizigoti. Prove indirette suggeriscono che lo stress sia un importante fattore ambientale, che opera presumibilmente attraverso effetti neuroendocrini sul sistema immunitario. Il fumo è un fattore di rischio minore per la malattia di Graves e un fattore di rischio maggiore per lo sviluppo dell'oftalmopatia. Un improvviso aumento dell'apporto di iodio può innescare la malattia di Graves; vi è inoltre un aumento di tre volte dell'incidenza della malattia nel periodo dopo il parto.

L'ipertiroidismo della malattia di Graves è causato dalle TSI che sono sintetizzate nella tiroide, nel midollo osseo e nei linfonodi. Questi anticorpi possono essere individuati con saggi biologici o utilizzando metodi competitivi (TBII), più ampiamente disponibili. La presenza di TBII in un paziente con tireotossicosi implica l'esistenza di TSI. Questi metodi sono utili per seguire le pazienti con malattia di Graves in gravidanza, durante la quale elevati livelli di TSI possono attraversare la placenta e causare tireotossicosi neonatale. Nei pazienti con malattia di Graves si riscontrano anche altri fenomeni legati all'autoimmunità tiroidea, simili a quelli dell'ipotiroidismo autoimmune (vedi sopra). In particolare, fino all'80% dei casi presenta anticorpi anti-TPO, che sono utili come marcatori di autoimmunità facilmente dosabili. Poiché anche la coesistente tiroidite può alterare la funzione tirodiea, nella malattia di Graves non esiste una correlazione diretta tra i livelli di TSI e i livelli di ormoni tiroidei. Nel lungo periodo, fino al 15% dei pazienti con malattia di Graves sviluppa un ipotiroidismo autoimmune spontaneo.

Le citochine sembrano avere un ruolo importante nell'oftalmopatia tiroide-associata. Si verifica infatti l'infiltrazione dei muscoli extraoculari da parte di cellule T attivate; il rilascio di citochine come IFNγ, TNF e IL-1 determina l'attivazione dei fibroblasti e aumenta la sintesi di glicosaminoglicani che trattengono acqua portando alla caratteristica imbibizione dei muscoli. Nelle fasi avanzate della malattia è presente una fibrosi irreversibile dei muscoli. I fibroblasti orbitali potrebbero essere particolarmente sensibili alle citochine, il che spiegherebbe la localizzazione anatomica della risposta autoimmune. Sebbene la patogenesi dell'oftalmopatia tiroide-associata rimanga non chiarita, vi sono sempre più evidenze che il TSH-R possa essere un autoantigene condiviso espresso nell'orbita, il che spiegherebbe la stretta associazione con le tireopatie autoimmuni. L'aumento del tessuto adiposo rappresenta una causa aggiuntiva dell'espansione tessutale retrobulbare. L'aumento della pressione intraorbitale può condurre a proptosi, diplopia e neuropatia ottica.

Manifestazioni cliniche I segni e sintomi includono sia caratteristiche comuni a tutti i tipi di tireotossicosi (Tab. 335-7), sia quelle specifiche della malattia di Graves. Il quadro clinico dipende dalla gravità della tireotossicosi, dalla durata della malattia, dalla suscettibilità individuale all'eccesso di ormoni tiroidei e dall'età del paziente. Negli anziani le caratteristiche della tireotossicosi possono essere subdole o mascherate e i pazienti possono presentarsi principalmente con astenia e perdita di peso; si parla in questo caso di *ipertiroidismo apatetico.*

La tireotossicosi può provocare un'inspiegabile perdita di peso, nonostante un aumento dell'appetito, dovuta a un incremento del metabolismo basale. Tuttavia, nel 5% dei pazienti si può osservare un incremento ponderale come conseguenza dell'aumentato apporto calorico. Altre caratteristiche cliniche includono iperattività, nervosismo e irritabilità, che portano in alcuni pazienti a una maggiore tendenza all'affaticamento. Sono inoltre frequenti l'insonnia e la difficoltà alla concentrazione; la tireotossicosi apatetica dell'anziano può essere confusa con la depressione. Un segno frequente è costituito dai tremori fini che vengono facilmente evidenziati chiedendo al paziente di stendere le dita e avvertendo il tremore delle punte delle dita con il palmo della mano. Manifestazioni neurologiche comuni comprendono l'iper-reflessia, l'esaurimento muscolare e la miopatia prossimale senza fascicolazioni. La corea è una manifestazione rara. La tireotossicosi è talvolta associata a una forma di paralisi periodica ipokaliemica; questo disturbo è particolarmente comune nei maschi asiatici con tireotossicosi.

TABELLA 335-6 CAUSE DI TIREOTOSSICOSI

Tireotossicosi primitiva
- Malattia di Graves
- Gozzo multinodulare tossico
- Adenoma tossico
- Metastasi funzionanti da carcinoma tiroideo
- Mutazioni attivanti del recettore del TSH
- Mutazioni attivanti di $G_{s\alpha}$ (sindrome di McCune-Albright)
- Struma ovarii
- Farmaci: eccesso di iodio (fenomeno di Jod-Basedow)

Tireotossicosi senza ipertiroidismo
- Tiroidite subacuta
- Tiroidite silente
- Altre cause di distruzione tiroidea: amiodarone, radiazioni, emorragia all'interno dell'adenoma
- Assunzione di ormone tiroideo in quantità eccessiva (tireotossicosi factitia) o di tessuto tiroideo

Tireotossicosi secondaria
- Adenoma ipofisario TSH-secernente
- Sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei: alcuni pazienti possono presentare sintomi di tireotossicosi
- Tumori secernenti gonatropina corionica[a]
- Tireotossicosi gestazionale[a]

[a] In queste forme di tireotossicosi secondaria i livelli di TSH circolante sono bassi.
Nota: TSH, ormone tireostimolante.

TABELLA 335-7 SEGNI E SINTOMI DELLA TIREOTOSSICOSI (IN ORDINE DECRESCENTE DI FREQUENZA)

Sintomi	Segni[a]
Iperattività, irritabilità, alterazioni dell'umore	Tachicardia; fibrillazione atriale nell'anziano
Intolleranza al caldo e sudorazione	Tremori
Palpitazioni	Gozzo
Astenia e debolezza	Cute calda e sudata
Perdita di peso con aumento dell'appetito	Debolezza muscolare, miopatia prossimale
Diarrea	Retrazione palpebrale o incompleta chiusura della palpebra
Poliuria	Ginecomastia
Oligomenorrea, calo della libido	

[a] Non sono compresi l'oftalmopatia e il mixedema pretibiale caratteristici della malattia di Graves.

La manifestazione cardiovascolare più comune è la tachicardia sinusale, spesso associata a palpitazioni, causata talvolta da tachicardia sopraventricolare. L'elevata gittata cardiaca è responsabile del polso pieno e del murmure sistolico aortico. La tireotossicosi può portare al peggioramento di un'angina pectoris o all'infarto del miocardio negli anziani o in pazienti affetti da una preesistente patologia cardiaca. La fibrillazione atriale è più comune nei pazienti di età superiore a 50 anni. Il trattamento della tireotossicosi è in grado, da solo, di convertire una fibrillazione atriale al normale ritmo sinusale in poco meno della metà dei pazienti, indicando l'esistenza di un problema cardiologico sottostante nei rimanenti casi.

La cute è generalmente calda e sudata e il paziente può lamentare sudorazione e intolleranza al caldo, soprattutto in estate. Si possono osservare eritema palmare, onicolisi e, meno comunemente, prurito, orticaria e iperpigmentazione diffusa. I capelli possono diventare sottili e fino al 40% dei pazienti può presentare un'alopecia diffusa, che persiste per mesi dopo il raggiungimento dell'eutiroidismo. La riduzione del tempo di transito gastrointestinale determina un aumento della frequenza delle evacuazioni, spesso con diarrea e occasionalmente con lieve steatorrea. Le donne presentano frequentemente oligomenorrea o amenorrea; negli uomini si possono osservare una ridotta funzione sessuale e, raramente, ginecomastia. Nelle tireotossicosi di lunga durata gli effetti diretti degli ormoni tiroidei sul riassorbimento osseo provocano osteopenia; una lieve ipercalcemia si verifica in circa il 20% dei pazienti, sebbene l'ipercalciuria sia più frequente. Nei pazienti con anamnesi di tireotossicosi vi è un lieve incremento dell'incidenza di fratture.

Nella malattia di Graves la tiroide è di solito diffusamente ingrandita e raggiunge un volume 2-3 volte superiore rispetto a quello normale. La consistenza è dura, ma meno che nel gozzo multinodulare. Possono essere rilevati un soffio e/o un fremito a causa dell'aumentata vascolarizzazione della ghiandola e all'aumentata velocità di circolo.

In ogni forma di tireotossicosi si può osservare retrazione palpebrale, che dà luogo alla tipica espressione "spaventata" e che è il risultato dell'iperattività simpatica. Tuttavia, la malattia di Graves è associata a segni oculari specifici che identificano l'*oftalmopatia basedowiana* (Fig. 335-7A). Questa condizione è chiamata anche *oftalmopatia tiroide-associata*, poiché nel 10% dei pazienti si verifica in assenza di malattia di Graves. La maggior parte di questi ultimi pazienti presenta un ipotiroidismo autoimmune o risulta positivo per gli anticorpi antitiroidei. L'esordio dell'oftalmopatia basedowiana avviene nel 75% dei pazienti in un intervallo di tempo compreso tra un anno prima e un anno dopo la diagnosi di tireotossicosi, ma può talvolta precedere o seguire la tireotossicosi di diversi anni; si parla, in questi casi, di oftalmopatia eutiroidea.

FIGURA 335-7 Caratteristiche della malattia di Graves. *A.* Oftalmopatia nella malattia di Graves: sono evidenti la retrazione palpebrale, l'edema periorbitario e la proptosi. ***B.*** Dermopatia tiroidea in corrispondenza della parte laterale della gamba. ***C.*** Acropachia tiroidea.

Alcuni pazienti con malattia di Graves hanno scarse evidenze cliniche di oftalmopatia. Tuttavia, in quasi tutti i pazienti sottoposti a ecografia o a tomografia computerizzata (TC) delle orbite può essere individuato l'aumento di dimensioni dei muscoli extraoculari tipico della malattia e altre caratteristiche meno evidenti. Fino al 10% dei pazienti ha segni unilaterali. Le manifestazioni più precoci dell'oftalmopatia sono generalmente la sensazione di "sabbia negli occhi", il fastidio oculare e l'eccessiva lacrimazione. Circa un terzo dei pazienti presenta proptosi, meglio individuata con la visualizzazione della sclera tra il bordo inferiore dell'iride e la palpebra inferiore con gli occhi in posizione primaria di sguardo. L'entità della proptosi può essere quantificata utilizzando un esoftalmometro. Nei casi gravi la proptosi può provocare l'esposizione della cornea e un suo danneggiamento, soprattutto quando le palpebre non sono in grado di chiudersi durante il sonno. Anche l'edema periorbitario, l'iniezione e l'iperemia delle sclere e la chemosi sono frequenti. Nel 5-10% dei pazienti il rigonfiamento dei muscoli extraoculari è così grave da determinare diplopia, tipicamente (ma non esclusivamente) quando il paziente volge lo sguardo verso l'alto o lateralmente. La manifestazione più grave è la compressione del nervo ottico all'apice dell'orbita, che causa papilledema, difetti campimetrici periferici e, nei casi non trattati, perdita permanente della vista.

Sono stati proposti e utilizzati molti sistemi di valutazione mediante punteggio per determinare l'estensione e l'attività delle modificazioni orbitali nella malattia di Graves. Lo schema "NO SPECS" è un acronimo derivante dalle seguenti classi di modificazioni oculari:

0 = Nessun segno o sintomo
1 = Solo (*only*) segni (retrazione palpebrale o lagoftalmo), assenza di sintomi
2 = Coinvolgimento dei tessuti molli (*soft tissues*) (edema periorbitale)
3 = Proptosi (>22 mm)
4 = Coinvolgimento dei muscoli extraoculari (*extraocular*) (diplopia)
5 = Coinvolgimento corneale
6 = Perdita della vista (*sight*)

Sebbene utile dal punto di vista mnemonico, l'indice NO SPECS è insufficiente per definire completamente la malattia oculare e i pazienti non progrediscono necessariamente da una classe all'altra. Quando l'oftalmopatia di Graves è attiva e grave è indicata la valutazione oculistica e sono necessarie determinazioni obiettive come la misurazione dell'ampiezza della rima palpebrale, la colorazione corneale con fluoresceina e la valutazione della funzione dei muscoli extraoculari (per es., schema di Hess), la misurazione del tono oculare e la valutazione dei campi visivi, dell'acuità visiva e della visione dei colori.

La *dermopatia tiroidea* si verifica in meno del 5% dei pazienti con malattia di Graves (Fig. 335-7B), quasi sempre in presenza di oftalmopatia moderata o grave. Sebbene sia più frequente lungo le superfici anteriore e laterale della gamba (da cui il nome di *mixedema pretibiale*) le modificazioni della pelle possono comparire anche in altre sedi, soprattutto dopo un trauma. La lesione tipica è una placca indurita, non infiammata, di colore rosa scuro o porpora con aspetto a "buccia d'arancia". La lesione può diventare nodulare e può, seppur raramente, estendersi all'intera gamba e al piede, mimando l'elefantiasi. Con il termine *acropachia tiroidea* ci si riferisce a una forma di ingrossamento osseo a livello delle falangi distali che si osserva in meno dell'1% dei pazienti con malattia di Graves (Fig. 335-7C). Essa è così strettamente associata alla dermopatia tiroidea che, nel caso di un paziente con malattia di Graves e acropachia non associata a coinvolgimento cutaneo e oculare, si deve pensare a una causa alternativa alla base di tale manifestazione.

Indagini di laboratorio Gli esami utilizzati per determinare l'esistenza e la causa della tireotossicosi sono riassunti nella figura 335-8. Nella malattia di Graves i livelli di TSH sono soppressi e i livelli di ormoni tiroidei liberi e totali sono aumentati. Nel 2-5% dei pazienti (e in una percentuale maggiore nelle aree in cui l'apporto iodico è appena sufficiente) sono aumentati solo i livelli di T_3 (T_3-tossicosi). La condizione inversa (T_4-tossicosi), con livelli elevati di T_4 totale e libera e con normali livelli di T_3, si osserva occasionalmente quando l'ipertiroidismo è indotto da un eccesso di iodio, che fornisce un eccesso di materia prima per la sintesi degli ormoni tiroidei. Il dosaggio degli anticorpi anti-TPO è utile per la diagnosi differenziale. Il dosaggio delle TBII o delle TSI è in grado di confermare la diagnosi, ma non è in genere necessario. Anomalie associate, che possono causare difficoltà diagnostiche in corso di tireotossicosi, comprendono elevazioni della bilirubina, degli enzimi epatici e della ferritina. Si possono osservare anche anemia microcitica e trombocitopenia.

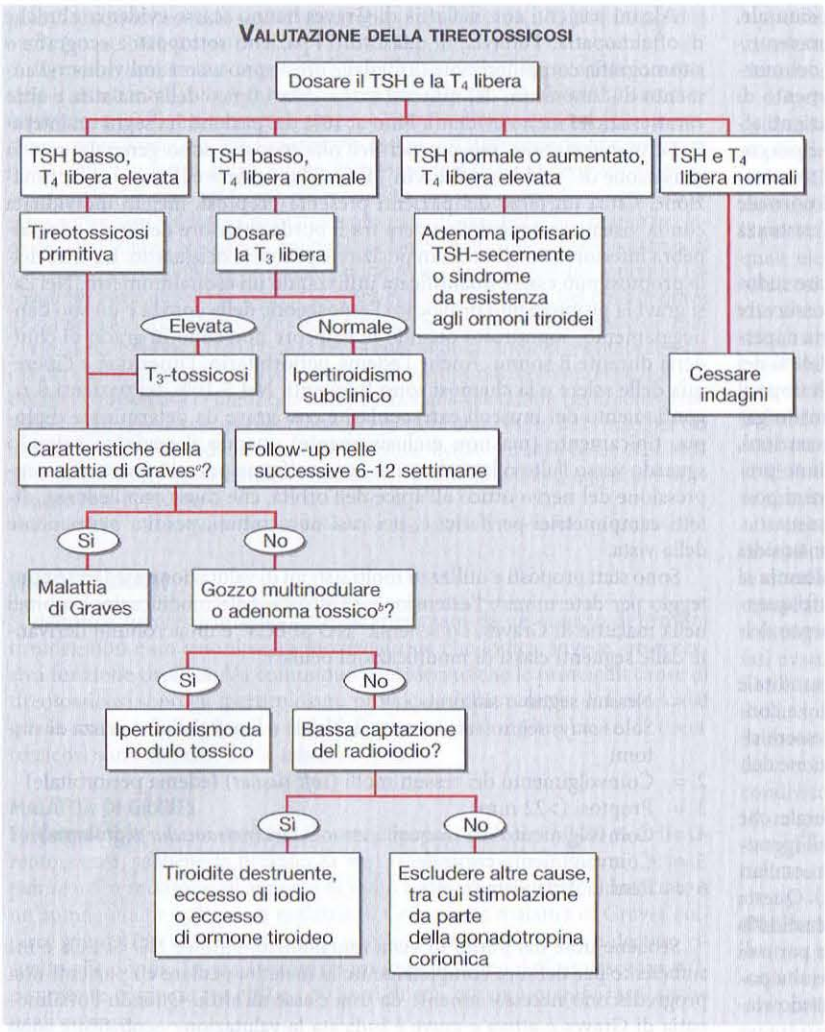


FIGURA 335-8 Valutazione della tireotossicosi. [a] Gozzo diffuso, positività per gli anticorpi anti-TPO, oftalmopatia, mixedema pretibiale. [b] Può essere confermato con la scintigrafia. TSH, ormone tireostimolante.

Diagnosi differenziale La diagnosi di malattia di Graves è facile in un paziente con tireotossicosi confermata biochimicamente, gozzo diffuso alla palpazione, oftalmopatia, positività per gli anticorpi anti-TPO e storia familiare di malattie autoimmuni. Per i pazienti con tireotossicosi che non presentano tutte queste caratteristiche, l'esame diagnostico più utile è la scintigrafia tiroidea con radionuclidi (^{99m}Tc, ^{123}I o ^{131}I), che è in grado di differenziare la captazione diffusa ed elevata della malattia di Graves dalla malattia nodulare tiroidea, dalla tiroidite destruente, dal tessuto tiroideo ectopico e dalla tireotossicosi factitia. Il gozzo diffuso è presente anche nell'ipertiroidismo secondario dovuto a un adenoma ipofisario TSH-secernente. Tuttavia, la presenza di livelli di TSH non soppressi e il reperto di un adenoma ipofisario alla TC o alla risonanza magnetica (RM) permettono di identificare facilmente questi pazienti.

Le caratteristiche cliniche della tireotossicosi possono mimare certi aspetti di altre malattie, tra cui gli attacchi di panico, la mania, il feocromocitoma e la perdita di peso associata a neoplasie maligne. La diagnosi di tireotossicosi può essere facilmente esclusa se i valori di TSH e T_3 non legata sono normali. Un TSH normale, inoltre, esclude la malattia di Graves quale causa di gozzo diffuso.

Decorso clinico Il quadro clinico generalmente peggiora in assenza di trattamento; prima dell'introduzione di una terapia adeguata la mortalità era compresa tra il 10 e il 30%. Alcuni pazienti con malattia di Graves lieve presentano recidive e remissioni spontanee. Raramente si osservano fluttuazioni tra ipo- e ipertiroidismo dovute a modificazioni dell'attività funzionale degli anticorpi anti-TSH-R. Circa il 15% dei pazienti che presentano una remissione dopo il trattamento con farmaci antitiroidei sviluppa un ipotiroidismo da 10 a 15 anni più tardi come conseguenza del processo distruttivo autoimmune.

Il decorso clinico dell'oftalmopatia non segue quello della malattia tiroidea. L'oftalmopatia tipicamente peggiora nei primi 3-6 mesi, ha una fase di plateau durante i successivi 12-18 mesi, con miglioramento spontaneo soprattutto per quanto riguarda le alterazioni a carico dei tessuti molli. Tuttavia, circa il 5% dei pazienti presenta un decorso fulminante; in questi casi, in presenza di compressione del nervo ottico o se vi sono ulcere corneali, è necessario l'intervento chirurgico durante la fase acuta. La diplopia che può comparire più tardivamente nel corso della malattia è dovuta alla fibrosi dei muscoli extraoculari. Alcuni studi hanno evidenziato come il trattamento dell'ipertiroidismo con radioiodio possa peggiorare la malattia oculare in una piccola percentuale di pazienti (soprattutto fumatori). I farmaci antitiroidei o la chirurgia non hanno invece effetti negativi sul decorso clinico dell'oftalmopatia. La dermopatia tiroidea, quando presente, compare in genere da 1 a 2 anni dopo lo sviluppo di ipertiroidismo da malattia di Graves; essa può migliorare spontaneamente.

TRATTAMENTO MALATTIA DI GRAVES

L'*ipertiroidismo* da malattia di Graves viene trattato riducendo la sintesi degli ormoni tiroidei mediante farmaci antitiroidei, oppure riducendo la quantità di tessuto tiroideo con il trattamento con radioiodio (^{131}I) o con la tiroidectomia. I farmaci antitiroidei costituiscono il trattamento di scelta in numerosi centri in Europa e in Giappone, mentre il trattamento radiometabolico è quello più utilizzato nel Nordamerica. Queste differenze evidenziano come non esista un singolo approccio ottimale e come i pazienti possano necessitare di trattamenti multipli per ottenere la remissione.

I principali *farmaci antitiroidei* sono le tionamidi come il propiltiouracile, il carbimazolo e il metabolita attivo di quest'ultimo, il metimazolo. Tutti inibiscono la funzione della TPO riducendo l'ossidazione e l'organificazione dello iodio. Questi farmaci riducono inoltre i livelli di anticorpi antitiroidei attraverso un meccanismo che rimane da chiarire; di conseguenza essi aumentano la percentuale di remissione stabile della malattia. Il propiltiouracile inibisce la desiodazione della T_4 a T_3. Si tratta peraltro di un effetto lieve, che è però importante nei casi più gravi di tireotossicosi; tale effetto è inoltre ridotto dall'emivita del propiltiouracile, che è più breve (90 min) rispetto a quella del metimazolo (6 ore).

Esistono numerosi schemi di terapia con farmaci antitiroidei. La dose iniziale di carbimazolo o di metimazolo è generalmente di 10-20 mg ogni 8 o 12 ore anche se, una volta raggiunto l'eutiroidismo, è possibile passare a un'unica somministrazione giornaliera. Il propiltiouracile viene somministrato alla dose di 100-200 mg ogni 6-8 ore e le dosi frazionate vengono in genere mantenute durante il decorso della malattia. In aree di carenza iodica possono essere sufficienti dosi minori di ciascun farmaco. La dose iniziale dei farmaci antitiroidei può essere gradualmente ridotta (regime di titolazione) se la tireotossicosi migliora. Alternativamente, possono essere somministrate alte dosi associate a supplementazione con levo-tiroxina (regime di blocco e sostituzione) al fine di ottenere un ipotiroidismo indotto farmacologicamente. I superiori tassi di remissione con il regime di blocco e sostituzione evidenziati da alcuni studi preliminari non sono stati confermati in numerosi altri studi. Il regime di titolazione viene spesso preferito perché permette di ridurre al minimo la dose di farmaco antitiroideo e perché fornisce buone indicazioni sulla risposta al trattamento.

I test di funzionalità tiroidea e le manifestazioni cliniche devono essere rivalutati dopo 3-4 settimane dall'inizio del trattamento e la dose va modificata in base ai livelli di T_4 libera. La maggior parte dei pazienti non raggiunge l'eutiroidismo fino a 6-8 settimane dopo che il trattamento è stato intrapreso. I livelli di TSH rimangono spesso soppressi per molti mesi e pertanto non costituiscono un indice sensibile di risposta al trattamento. Le comuni dosi giornaliere di mantenimento nel regime di titolazione sono comprese tra 2,5 e 10 mg di carbimazolo o metimazolo e tra 50 e 100 mg di propiltiouracile. Nel regime di blocco e sostituzione, la dose iniziale di farmaco antitiroideo viene mantenuta costante e la dose di levo-tiroxina viene modificata al fine di mantenere i livelli di T_4 libera nella norma. Una volta sbloccata la soppressione del TSH, i livelli di questo ormone possono essere utilizzati per monitorare la terapia.

I maggiori tassi di remissione (fino al 30-50% in alcune popolazioni) vengono raggiunti tra i 18 e i 24 mesi con il regime di titolazione e in circa 6 mesi con il regime di blocco e sostituzione. Per ragioni non chiare, le percentuali di remissione sembrano variare nelle diverse aree geografiche. I pazienti con ipertiroidismo grave e gozzo di grosse dimensioni vanno più frequentemente incontro a recidive dopo la sospensione del trattamento, ma l'esito è difficile da prevedere. Tutti i pazienti dovrebbero essere strettamente controllati, al fine di evidenziare prontamente le recidive durante il primo anno dopo il termine del trattamento e almeno una volta all'anno successivamente.

Gli effetti collaterali più comuni dei farmaci antitiroidei sono il rash cutaneo, l'orticaria e le artralgie (nell'1-5% dei pazienti). Questi possono risolversi sponta-

neamente o dopo la sostituzione con un altro farmaco antitiroideo. Effetti collaterali rari, ma più gravi, comprendono l'epatite, una sindrome lupus eritematoso sistemico-simile e, di maggiore importanza, l'agranulocitosi (<1%). È essenziale che i farmaci antitiroidei vengano sospesi e non somministrati nuovamente se il paziente sviluppa uno degli effetti collaterali gravi. Dovrebbero essere fornite ai pazienti istruzioni scritte relative ai sintomi dell'agranulocitosi (mal di gola, febbre e ulcere del cavo orale) e alla necessità di sospendere il trattamento fino a quando la conta leucocitaria non confermi la risoluzione dell'agranulocitosi. La condotta terapeutica in caso di agranulocitosi è descritta nel capitolo 102. Dal momento che l'esordio dell'agranulocitosi è idiosincrasico e improvviso, è inutile controllare nel tempo la conta leucocitaria.

Il *propranololo* (da 20 a 40 mg al giorno) o i β-bloccanti a più lunga durata d'azione, come l'atenololo, possono essere d'aiuto per il controllo dei sintomi adrenergici, soprattutto negli stadi precoci, prima che il trattamento con i farmaci antitiroidei inizi ad avere efficacia. La possibilità di istituire una terapia anticoagulante con warfarin dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti con fibrillazione atriale. In numerosi stati tireotossici, se si sta utilizzando digossina, è spesso necessario aumentare il dosaggio.

Il *radioiodio* provoca una progressiva distruzione delle cellule tiroidee e può essere utilizzato come trattamento iniziale o come terapia delle recidive dopo trattamento con farmaci antitiroidei. Vi è un piccolo rischio di crisi tireotossiche (vedi oltre) dopo radioiodio, che può essere notevolmente ridotto tramite un pre-trattamento con farmaci antitiroidei per almeno un mese prima della terapia radiometabolica. In tutti i pazienti anziani o in quelli con disturbi cardiaci, deve essere attuato il pretrattamento con farmaci antitiroidei, al fine di esaurire gli ormoni tiroidei immagazzinati prima della somministrazione del radioiodio. Il carbimazolo, o il metimazolo, deve essere sospeso almeno 3 giorni prima del radioiodio per consentire un'ottimale captazione dello iodio.

Gli sforzi tesi a calcolare la dose ottimale di radioiodio che permetta di raggiungere l'eutiroidismo, senza un'elevata incidenza di recidive o progressione verso l'ipotiroidismo, non hanno avuto successo. Alcuni pazienti recidivano inevitabilmente dopo una singola dose poiché gli effetti biologici delle radiazioni variano tra gli individui e, d'altro canto, l'ipotiroidismo non può essere uniformemente evitato anche utilizzando un'accurata dosimetria. Una strategia pratica è quella di fornire una dose fissa che si basa sulle caratteristiche cliniche, come la gravità della tireotossicosi, le dimensioni del gozzo (aumentano in proporzione le dosi necessarie) e i livelli di captazione dello iodio (diminuiscono in proporzione le dosi necessarie). La dose di ^{131}I è generalmente compresa tra 185 MBq (5 mCi) e 555 MBq (15 mCi). Un trattamento incompleto o recidive precoci sono più comuni nei maschi e nei pazienti con meno di 40 anni di età. Molti autori preferiscono un approccio teso all'ablazione tiroidea (piuttosto che all'ottenimento dell'eutiroidismo), dal momento che il trattamento sostitutivo con levo-tiroxina è semplice e la maggior parte dei pazienti progredirebbe in ogni caso verso l'ipotiroidismo nei successivi 5-10 anni, frequentemente con un certo ritardo nella diagnosi di ipotiroidismo.

Sono necessarie alcune misure di radioprotezione nei primi giorni successivi al trattamento con radioiodio, sebbene le linee guida varino a seconda dei protocolli locali. In generale, i pazienti dovrebbero evitare contatti ravvicinati e prolungati con bambini e donne in gravidanza per alcuni giorni a causa della possibile esposizione alle radiazioni emanate dalla tiroide. Raramente, nelle prime 2 settimane dopo il trattamento i pazienti possono notare un lieve dolore dovuto alla tiroidite da radiazione. L'ipertiroidismo può persistere per 2-3 mesi prima che il radioiodio abbia completato il suo effetto. Per tale ragione, durante questo intervallo possono essere utilizzati β-bloccanti e farmaci antitiroidei per controllare i sintomi. L'ipertiroidismo persistente può essere trattato con una seconda dose di radioiodio, in genere 6 mesi dopo la prima dose. Il rischio di ipotiroidismo dopo radioiodio dipende dalla dose, ma è almeno del 10-20 % nel primo anno e del 5% nell'anno successivo. I pazienti, che dovrebbero essere informati di questa possibilità prima del trattamento, richiedono uno stretto follow-up durante il primo anno e un controllo annuale della funzione tiroidea.

Gravidanza e allattamento al seno sono controindicazioni assolute al trattamento con radioiodio, ma le pazienti possono concepire in sicurezza da 6 a 12 mesi dopo il trattamento. La presenza di una grave oftalmopatia richiede cautela e alcuni autori consigliano, al fine di prevenire l'esacerbazione dell'oftalmopatia, l'uso di prednisone alla dose di 40 mg/die al momento del trattamento con radioiodio, con riduzioni scalari nei successivi 2-3 mesi. Negli adulti il rischio di sviluppare un cancro dopo trattamento con radioiodio non è aumentato; quantunque numerosi medici evitino di utilizzare il radioiodio nei bambini e negli adolescenti sulla base dei rischi teorici di sviluppare una neoplasia, alcuni dati recenti indicano che il radioiodio può essere usato con sicurezza nei bambini più grandi.

La *tiroidectomia subtotale* o *quasi totale* è un'altra opzione terapeutica per i pazienti che recidivano dopo terapia con farmaci antitiroidei e che preferiscono questo trattamento al radioiodio. Alcuni esperti raccomandano la chirurgia nei pazienti giovani, soprattutto qualora il gozzo sia molto voluminoso. Prima della chirurgia, per evitare una crisi tireotossica e ridurre la vascolarizzazione della ghiandola, è necessario un controllo attento della tireotossicosi con farmaci antitiroidei, seguito dalla somministrazione di ioduro di potassio (3 gocce di soluzione satura di ioduro di potassio tre volte al giorno per os). Le principali complicanze della chirurgia (emorragie, edema laringeo, ipoparatiroidismo e lesione dei nervi laringei ricorrenti) sono poco comuni se l'intervento viene eseguito da chirurghi con la necessaria esperienza. Il tasso di recidive nelle migliori casistiche è inferiore al 2%, ma la quota di ipotiroidismo è solo lievemente inferiore a quella che fa seguito al trattamento con radioiodio.

Per il trattamento della malattia di Graves in *gravidanza* dovrebbe essere utilizzato il regime di titolazione dei farmaci antitiroidei, dal momento che dosi bloccanti di questi farmaci possono provocare un ipotiroidismo fetale. Generalmente viene utilizzato il propiltiouracile, per la sua capacità relativamente bassa di attraversare la placenta e per il fatto che blocca la conversione da T_4 in T_3. Inoltre, carbimazolo e metimazolo sono stati associati a rari casi di *aplasia cutis* e ad altri difetti fetali come l'atresia delle coane nasali. Dovrebbe essere somministrata la dose efficace più bassa possibile ed è spesso opportuno sospendere il trattamento nell'ultimo trimestre dal momento che le TSI tendono a ridursi durante la gravidanza. Tuttavia, il passaggio transplacentare di questi anticorpi può raramente causare una *tireotossicosi fetale* o *tireotossicosi neonatale*. Uno scarso accrescimento intrauterino, una frequenza cardiaca fetale superiore a 160 battiti/min ed elevati livelli materni di TSI nell'ultimo trimestre della gravidanza dovrebbero far sospettare questa complicanza. I farmaci antitiroidei somministrati alla madre possono essere utilizzati per trattare il feto e possono essere necessari per 1-3 mesi dopo il parto, fino a quando gli anticorpi materni scompaiono dal torrente ematico del bambino. Il periodo post-partum è quello a maggior rischio di recidiva della malattia di Graves. L'allattamento al seno materno è sicuro se la madre assume dosi basse di farmaci antitiroidei. La malattia di Graves nei *bambini* viene solitamente trattata con i farmaci antitiroidei, spesso somministrati per lunghi periodi in regime di titolazione. La terapia chirurgica o il trattamento con radioiodio possono essere indicati per le forme gravi. Nei bambini può essere utilizzato anche il radioiodio, sebbene la maggior parte degli esperti rimandi questo trattamento quanto meno fino all'adolescenza.

La *crisi tireotossica* o *tempesta tiroidea* è rara e si manifesta come un'esacerbazione dell'ipertiroidismo che può essere mortale e che si accompagna a febbre, delirium, convulsioni, coma, vomito, diarrea e ittero. Il tasso di mortalità dovuto a insufficienza cardiaca, aritmia o ipertermia raggiunge il 30% nonostante il trattamento. Le crisi tireotossiche vengono generalmente precipitate da malattie acute (per es., infarto, infezione, trauma, chetoacidosi diabetica), da interventi chirurgici (soprattutto dalla tiroide) o dalla terapia radiometabolica in un paziente con ipertiroidismo trattato parzialmente o non trattato. Il trattamento richiede un controllo continuo e cure di sostegno, l'identificazione e il trattamento delle cause precipitanti e misure che riducano la sintesi di ormoni tiroidei. Dosi elevate di propiltiouracile (dose di carico da 600 mg e 200-300 mg ogni 6 ore) vanno somministrate per via orale o attraverso un sondino naso-gastrico o per via rettale; l'azione inibitoria del farmaco sulla conversione da T_4 a T_3 lo rende il farmaco antitiroideo di prima scelta. Un'ora dopo la prima dose di propiltiouracile viene somministrato ioduro stabile al fine di bloccare la sintesi degli ormoni tiroidei sfruttando l'effetto Wolff-Chaikoff (lo ioduro viene somministrato un'ora dopo per permettere al farmaco antitiroideo di evitare che l'eccesso di iodio venga incorporato a formare nuovi ormoni tiroidei). È possibile somministrare per via orale una soluzione satura di ioduro di potassio (5 gocce ogni 6 ore) o di acido iopanoico (0,5 mg ogni 12 ore). (Lo ioduro di sodio, 0,25 g per via endovenosa ogni 6 ore è un'alternativa, ma non è generalmente disponibile). Dovrebbe inoltre essere somministrato propranololo al fine di ridurre la tachicardia e altre manifestazioni adrenergiche (da 40 a 60 mg per via orale ogni 4 ore o 2 mg e.v. ogni 4 ore). Sebbene si possano utilizzare altri β-bloccanti, alte dosi di propranololo diminuiscono la conversione da T_4 a T_3 e le dosi possono essere facilmente modificate. È necessaria attenzione al fine di evitare gli effetti inotropi negativi acuti, ma il controllo della frequenza cardiaca è importante dal momento che alcuni pazienti sviluppano un'insufficienza cardiaca ad alta portata. Misure terapeutiche aggiuntive includono i glucocorticoidi (per es., desametasone, 2 mg ogni 6 ore), antibiotici se è presente un'infezione, il raffreddamento, l'ossigenoterapia e l'infusione di liquidi per via endovenosa.

L'*oftalmopatia* non richiede una terapia attiva quando è lieve o moderata, poiché vi è di solito un miglioramento spontaneo. Per quanto concerne le misure generali, è necessario ricordare la necessità di controllare attentamente i livelli degli ormoni tiroidei, di consigliare caldamente al paziente di smettere di fumare e di illustrare chiaramente la storia naturale dell'oftalmopatia. Il fastidio oculare può essere alleviato con la somministrazione di lacrime artificiali (per es., metilcellulosa all'1%), con unguenti oculari e mediante l'utilizzo di lenti scure con protezioni laterali. L'edema periorbitario può migliorare se si dorme con la testa in posizione più elevata e può rispondere ai diuretici. L'esposizione corneale durante il sonno può essere evitata coprendo gli occhi con appositi bendaggi. I gradi minori di diplopia migliorano con le lenti prismatiche. L'oftalmopatia grave, con coinvolgimento del nervo ottico o con chemosi e danno corneale, costituisce un'emergenza che richiede l'intervento dell'oculista. Benefici a breve termine possono essere ottenuti in circa un terzo dei pazienti con l'utilizzo di glucocorticoidi ad alte dosi (per es., prednisone da 40 a 80 mg al giorno), talvolta in combinazione con la ciclosporina. Le dosi di glucocorticoidi vengono ridotte di 5 mg ogni 1-2 settimane, anche se la riduzione spesso provoca la ricomparsa dei sintomi irritativi. Viene anche utilizzata la terapia con boli endovenosi di metilprednisolone (per es., 1 g di metilprednisolone in 250 ml di soluzione fisiologica, infusi in 2 ore ogni giorno per una settimana), seguita da terapia per os. Qualora i glucocorticoidi si dimostrino inefficaci, la decompressione orbitale può essere attuata rimuovendo

frammenti di osso da una delle pareti dell'orbita, consentendo in questo modo lo spostamento del grasso e dei muscoli extraoculari edematosi. L'approccio transantrale è quello più frequentemente utilizzato, dal momento che non richiede l'incisione esterna. La proptosi si riduce di circa 5 mm, ma la diplopia può permanere o anche peggiorare. Una volta che la malattia oculare si è stabilizzata, può essere indicato l'intervento chirurgico per correggere sia la diplopia sia l'aspetto estetico. La radioterapia esterna delle orbite è stata utilizzata per molti anni, in particolare nei casi di oftalmopatia di recente insorgenza, ma non è ancora chiaro il reale beneficio derivante da questo approccio.

Il *mixedema pretibiale* o *dermopatia tiroidea* generalmente non richiede terapia, ma può causare problemi estetici e difficoltà nell'indossare le calzature. La rimozione chirurgica non è indicata; il trattamento, nei casi in cui si rende necessario, consiste in glucocorticoidi ad alta potenza applicati sulla cute con bendaggio occlusivo. Anche l'octreotide può apportare qualche beneficio.

ALTRE CAUSE DI TIREOTOSSICOSI

La tiroidite destruente (tiroidite subacuta o silente) si presenta tipicamente con una breve fase tireotossica dovuta al rilascio degli ormoni tiroidei presenti nella tiroide e al catabolismo della Tg (vedi oltre). Non è presente un reale ipertiroidismo, come dimostrato dalla bassa captazione del radioiodio. I livelli circolanti di Tg e di IL-6 sono generalmente aumentati. Altre cause di tireotossicosi con bassa o assente captazione tiroidea includono la *tireotossicosi factitia*, l'eccesso di iodio e, raramente, la presenza di tessuto tiroideo ectopico, in particolare i teratomi dell'ovaio (*struma ovarii*); infine, le metastasi funzionanti di carcinoma follicolare. La scintigrafia totale corporea con radioiodio può dimostrare la presenza di tessuto tiroideo ectopico e la tireotossicosi *factitia* può essere distinta dalla tiroidite destruente in base alle caratteristiche cliniche e ai bassi livelli di Tg. La terapia con amiodarone è associata a tireotossicosi nel 10% circa dei pazienti, particolarmente in zone di carenza iodica (vedi oltre).

L'*adenoma ipofisario TSH-secernente* è una causa rara di tireotossicosi. Può essere identificato dalla presenza di livelli di TSH inappropriatamente normali o elevati in un paziente con ipertiroidismo, gozzo diffuso ed elevati livelli di T_3 e T_4 (vedi Cap. 333). Elevati livelli della subunità α del TSH, rilasciati dall'adenoma TSH-secernente suggeriscono la diagnosi, che può essere confermata dalla dimostrazione del tumore ipofisario alla RM o alla TC. Per normalizzare il TSH può essere necessario associare la chirurgia trans-sfenoidale con l'irradiazione della sella e la terapia con octreotide, poiché molti di questi tumori sono voluminosi e localmente invasivi al momento della diagnosi. Per controllare l'ipertiroidismo possono essere utilizzati il radioiodio o i farmaci antitiroidei.

La tireotossicosi causata dal *gozzo multinodulare tossico* e dai *noduli singoli iperfunzionanti* è discussa più avanti.

TIROIDITI

La classificazione delle tiroiditi utile dal punto di vista clinico è basata sulla modalità di comparsa e sulla durata della malattia (Tab. 335-8).

TIROIDITE ACUTA

La tiroidite acuta è rara ed è dovuta a un'infezione suppurativa della tiroide. Nei bambini e nei giovani adulti la causa più comune è la presenza del seno piriforme, un residuo della quarta tasca branchiale che connette l'orofaringe alla tiroide. Questi seni si trovano generalmente nella parte sinistra del collo. Nell'anziano, fattori di rischio possono essere costituiti da un gozzo di vecchia data e dalla degenerazione in cancro tiroideo. Il paziente presenta dolore a livello tiroideo, spesso riferito alla gola o alle orecchie, e un gozzo piccolo e duro che può essere asimmetrico. Sono comuni la febbre, la disfagia e l'eritema in corrispondenza della regione tiroidea, così come i sintomi sistemici di infezione e la linfoadenopatia.

La diagnosi differenziale del *dolore tiroideo* include la tiroidite subacuta o, raramente, cronica, l'emorragia in una cisti, i cancri (compreso il linfoma) e, raramente, la tiroidite indotta da amiodarone o l'amiloidosi. Tuttavia, l'esordio improvviso e le caratteristiche cliniche della tiroidite acuta raramente danno luogo a dubbi diagnostici. La velocità di eritrosedimentazione (VES) e la conta dei globuli bianchi sono generalmente aumentate, ma la funzione tiroidea è normale. La citologia su agoaspirato evidenzia un'infiltrazione di leucociti polimorfonucleati. La coltura del campione può identificare il microrganismo. È necessario prestare particolare attenzione nei pazienti immunodepressi, dal momento che in questi casi si può verificare una tiroidite da miceti, da micobatteri o da *Pneumocystis*. La terapia antibiotica viene guidata inizialmente dalla colorazione di Gram e in seguito dal risultato dell'esame colturale. Per drenare l'ascesso, che può essere localizzato con la TC o con l'ecografia, può essere necessario un intervento chirurgico. Ostruzione tracheale, setticemia, ascesso retrofaringeo, mediastinite e trombosi delle vene giugulari possono complicare la tiroidite acuta, anche se si verificano raramente quando la terapia antibiotica viene instaurata prontamente.

TABELLA 335-8 CAUSE DI TIROIDITE

Acuta
Infezione batterica: soprattutto da stafilococchi, streptococchi ed *Enterobacter*
Infezione micotica: *Aspergillus*, *Candida*, *Coccidioides*, *Histoplasma* e *Pneumocystis*
Tiroidite da radiazioni dopo terapia con ^{131}I
Amiodarone (la tiroidite può anche essere subacuta o cronica)
Subacuta
Tiroidite virale (o granulomatosa)
Tiroidite silente (compresa la tiroidite post-partum)
Infezione da micobatteri
Cronica
Autoimmune: tiroidite focale, tiroidite di Hashimoto, tiroidite atrofica
Tiroidite di Riedel
Tiroidite da parassiti: echinococcosi, strongiloidiasi, cisticercosi
Traumatica: dopo palpazione

TIROIDITE SUBACUTA

Questa forma è chiamata anche *tiroidite di de Quervain*, *tiroidite granulomatosa* o *tiroidite virale*. Sono stati implicati molti virus, tra cui quelli della parotite, i coxsackie, i virus dell'influenza, gli adenovirus e gli echovirus, ma i tentativi di individuare il virus in un determinato paziente sono spesso vani e non influenzano il trattamento. La diagnosi di tiroidite subacuta spesso non viene presa in considerazione, dal momento che i sintomi possono mimare una faringite. Il picco di incidenza è tra i 30 e i 50 anni e le donne vengono colpite tre volte più frequentemente degli uomini.

Fisiopatologia La tiroide presenta un caratteristico infiltrato infiammatorio a chiazze distinte, con distruzione dei follicoli tiroidei e cellule giganti polinucleate all'interno di alcuni follicoli. Queste modificazioni follicolari progrediscono verso la formazione di granulomi accompagnati da fibrosi. Infine, la tiroide ritorna alla normalità, generalmente alcuni mesi dopo l'esordio. Durante la fase iniziale di distruzione follicolare si ha il rilascio di Tg e di ormoni tiroidei che porta a un aumento dei livelli circolanti di T_3 e di T_4 e alla soppressione del TSH (Fig. 335-9). Durante questa fase distruttiva la captazione del radioiodio è bassa o assente. Dopo alcune settimane le scorte di ormone tiroideo nella tiroide sono esaurite e si passa a una fase di ipotiroidismo con bassi livelli di T_4 libera (e talvolta di T_3 libera) e livelli modicamente aumentati di TSH. La captazione ritorna normale o è addirittura aumentata come conseguenza dell'elevazione del TSH, Infine, i livelli di ormoni tiroidei e di TSH ritornano alla normalità con la guarigione.

Manifestazioni cliniche Il paziente generalmente si presenta con una tiroide dolente e ingrandita e a volte con febbre. Vi possono essere caratte-

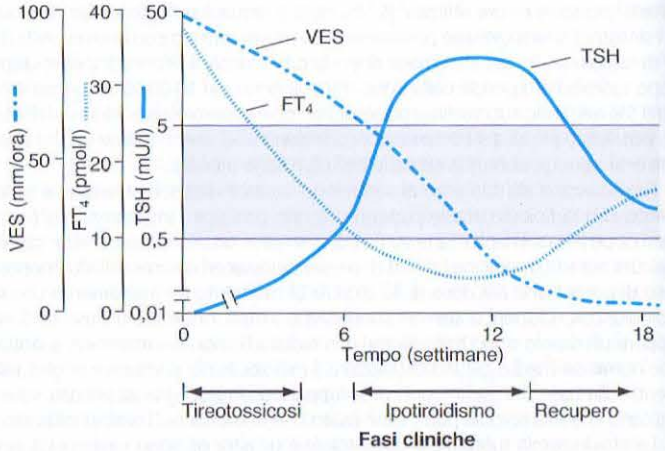


FIGURA 335-9 Decorso clinico della tiroidite subacuta. Il rilascio di ormoni tiroidei è inizialmente associato a una fase tireotossica e alla soppressione dell'ormone tireostimolante (TSH). In seguito si ha una fase di ipotiroidismo, con bassa T_4 e livelli di TSH che sono inizialmente bassi, ma che aumentano progressivamente. Durante la fase di recupero gli aumentati livelli di TSH associati alla risoluzione del danno tiroideo portano alla normalizzazione della funzione tiroidea, spesso diversi mesi dopo l'inizio della malattia. VES, velocità di eritrosedimentazione; FT_4, T_4 libera (non legata).

ristiche di iper- o di ipotiroidismo, a seconda della fase della malattia. Malessere e sintomi da infezione delle vie respiratorie superiori possono precedere di alcune settimane i disturbi legati alla tiroide. In altri pazienti l'esordio è acuto, grave e senza segni precedenti. Il paziente si lamenta tipicamente di mal di gola e l'esame obiettivo evidenzia un piccolo gozzo caratteristicamente dolente alla palpazione. Il dolore è spesso riferito alla mandibola o all'orecchio. Generalmente si ha una risoluzione completa, anche se si può verificare un ipotiroidismo definitivo, in particolare nei pazienti con concomitante autoimmunità tiroidea. In una piccola percentuale di pazienti la malattia dura molti mesi e presenta una o più recidive.

Indagini di laboratorio Come riportato nella figura 335-9, i test di funzione tiroidea attraversano caratteristicamente 3 diverse fasi in un periodo di circa 6 mesi: 1) fase tireotossica; 2) fase ipotiroidea; 3) fase di recupero. Nella fase tireotossica i livelli di T_4 e T_3 sono aumentati in conseguenza del loro rilascio dalle cellule tiroidee danneggiate e il TSH è soppresso. Il rapporto T_4/T_3 è maggiore che nella malattia di Graves o nei casi di autonomia funzionale della tiroide, nei quali la T_3 è spesso aumentata in maniera sproporzionata. La diagnosi è confermata dalla VES elevata e dalla bassa captazione del radiodiodio. I livelli sierici di IL-6 aumentano durante la fase tireotossica. La conta leucocitaria può essere aumentata e gli anticorpi antitiroidei sono negativi. Se vi sono dubbi diagnostici può essere utile la citologia su agoaspirato, in particolare per distinguere una tiroidite unilaterale dall'emorragia all'interno di una cisti o dalle neoplasie.

TIROIDITE SUBACUTA

In molti casi per controllare i sintomi sono generalmente sufficienti dosi relativamente elevate di acido acetilsalicilico (600 mg ogni 4-6 ore) o FANS. Se questo trattamento non è adeguato o se il paziente ha importanti sintomi locali o sistemici, dovrebbero essere utilizzati i glucocorticoidi. La normale dose di attacco è di 40-60 mg di prednisone, a seconda della gravità. La dose viene gradualmente ridotta nel giro di 6-8 settimane seguendo il miglioramento dei sintomi e della VES. Se si verifica una recidiva durante la sospensione dei glucocorticoidi, la terapia dovrebbe essere ripresa e sospesa più gradualmente. In questi pazienti è utile attendere la normalizzazione della captazione tiroidea prima di sospendere la terapia. La funzionalità tiroidea va controllata ogni 2-4 settimane dosando i livelli di TSH e T_4 libera. I sintomi da ipertiroidismo migliorano spontaneamente, ma possono essere ridotti dai β-bloccanti; i farmaci antitiroidei non hanno un ruolo nella terapia della fase tireotossica. Se la fase ipotiroidea si prolunga, può essere necessaria la terapia sostitutiva con levo-tiroxina, ma le dosi dovrebbero essere sufficientemente basse (50-100 μg/die) da permettere il recupero TSH-mediato.

TIROIDITE SILENTE

La *tiroidite "indolore"* o *"silente"* si manifesta in pazienti con sottostante malattia tiroide autoimmune. Ha un andamento clinico simile a quello della tiroidite subacuta, tranne per il fatto che l'aumento di consistenza della tiroide è scarso o assente. Questa malattia colpisce fino al 5% delle donne da 3 a 6 mesi dopo la gravidanza e in questi casi è denominata *tiroidite postpartum*. Tipicamente, i pazienti presentano una breve fase di tireotossicosi che dura da 2 a 4 settimane, seguita da ipotiroidismo per 4-12 settimane e poi dalla risoluzione; tuttavia, spesso si osserva solo una di queste fasi. Questa condizione si associa alla presenza di anticorpi anti-TPO prima del parto ed è tre volte più frequente nelle donne con diabete mellito di tipo 1. Come nella tiroidite subacuta, la captazione del radiodiodio è inizialmente assente. Oltre che per il gozzo non dolente, la tiroidite silente può essere distinta dalla tiroidite subacuta per la VES normale e per la presenza di anticorpi anti-TPO. La terapia con glucocorticoidi non è indicata nella tiroidite silente. In caso di importanti sintomi da ipertiroidismo può essere effettuato un breve ciclo di terapia con propranololo, da 20 a 40 mg tre o quattro volte al giorno. La terapia sostitutiva con tiroxina può essere necessaria nella fase di ipotiroidismo, ma dovrebbe essere sospesa dopo 6-9 mesi dal momento che il recupero è la regola. In seguito è raccomandato un controllo annuale in quanto una parte di questi soggetti sviluppa un ipotiroidismo permanente.

TIROIDITE DA FARMACI

I pazienti in terapia con citochine come l'IFNα o l'IL-2 possono sviluppare una tiroidite silente. L'IFNα, utilizzato per trattare l'epatite cronica B o C e nella terapia di neoplasie maligne ematologiche e cutanee, causa disfunzione tiroidea in circa il 5% dei pazienti. Ciò è stato associato alla tiroidite silente, all'ipotiroidismo e alla malattia di Graves ed è più frequente in donne che presentano anticorpi TPO prima del trattamento. Gli effetti dell'amiodarone sono presi in esame più avanti.

TIROIDITE CRONICA

Una tiroidite focale viene rilevata nel 20-40% dei soggetti eutiroidei sottoposti ad autopsia e si associa alla presenza di marcatori sierologici di autoimmunità, in particolare gli anticorpi anti-TPO. Nella popolazione apparentemente sana questi anticorpi sono da 4 a 10 volte più frequenti nelle donne che negli uomini. La causa più comune di tiroidite cronica clinicamente evidente è la *tiroidite di Hashimoto*, una malattia autoimmune che si presenta spesso con un gozzo duro di varie dimensioni (vedi sopra). La *tiroidite di Riedel* è una malattia rara che si verifica tipicamente in donne di mezza età. Si presenta con un gozzo insidioso, non dolente, con sintomi locali dovuti alla compressione dell'esofago, della trachea, delle vene del collo o dei nervi laringei ricorrenti. Una densa fibrosi distrugge la normale architettura tiroidea e si può estendere oltre la capsula tiroidea. Nonostante queste importanti modificazioni istologiche, è rara un'alterazione della funzione tiroidea. Il gozzo duro, spesso asimmetrico e fisso, induce il sospetto di una neoplasia maligna. La diagnosi richiede spesso la biopsia a cielo aperto dal momento che la citologia su agoaspirato è generalmente inadeguata. La terapia è chirurgica ed è diretta a eliminare i sintomi compressivi. Anche la somministrazione di tamoxifene può essere di beneficio. Vi è un'associazione tra la tiroidite di Riedel e la fibrosi idiopatica in altre strutture (retroperitoneo, mediastino, albero biliare, polmone e orbita).

SINDROME DEL MALATO EUTIROIDEO

Ogni malattia acuta grave può causare alterazioni dei livelli circolanti del TSH o degli ormoni tiroidei in assenza di sottostanti patologie tiroidee, rendendo questi rilievi potenzialmente fuorvianti. La causa principale di queste variazioni ormonali è il rilascio di citochine come l'IL-2. A meno che non si sospetti fortemente una patologia tiroidea, il dosaggio di routine della funzione tiroidea nei pazienti con malattia acuta dovrebbe essere evitato.

Il più comune quadro ormonale nella sindrome del malato eutiroideo (*sick euthyroid syndrome*, SES) è una riduzione dei livelli totali e liberi di T_3 (sindrome da bassa T_3) con normali livelli di T_4 e TSH. Il grado di riduzione della T_3 è correlato alla gravità della malattia. La conversione della T_4 in T_3 dovuta alla desiodazione periferica è ridotta e porta a un aumento della reverse T_3 (rT_3). Nonostante questo effetto, la causa principale dell'aumento della rT_3 è la ridotta clearance piuttosto che l'aumentata produzione. Inoltre, la T_4 viene alternativamente metabolizzata a T_3 solfato, che è inattiva. È generalmente accettato che questa condizione di bassa T_3 sia dovuta a un meccanismo compensatorio, dal momento che può essere indotta dal digiuno in soggetti normali. Finalisticamente, la caduta dei livelli di T_3 può rappresentare un meccanismo per limitare il catabolismo in pazienti a digiuno o malati.

I pazienti con gravi malattie possono presentare una notevole riduzione sia di T_4 sia di T_3 totale (sindrome da bassa T_4). Questa condizione indica una prognosi infausta. Il fattore chiave alla base della caduta dei livelli di T_4 è l'alterato legame alla TBG. In questi pazienti il dosaggio della T_4 libera generalmente evidenzia livelli normali, a seconda del metodo utilizzato. Anche la fluttuazione dei livelli di TSH crea problemi nell'interpretazione della funzione tiroidea nei pazienti malati. I livelli di TSH possono variare da meno di 0,1 a più di 20 mU/l; queste alterazioni regrediscono dopo la guarigione, confermando l'assenza di una sottostante patologia tiroidea. Almeno parzialmente, la riduzione di livelli di TSH può essere dovuta all'elevazione del cortisolo o alla somministrazione di glucocorticoidi. L'esatto meccanismo alla base dei livelli di TSH inferiori o superiori alla norma che si osservano rispettivamente nel 10 e nel 5% dei pazienti malati non è chiaro, ma potrebbe essere mediato da citochine come l'IL-12 e l'IL-18.

Tutte le malattie gravi possono provocare variazioni dei livelli di ormoni tiroidei, anche se alcune patologie mostrano un quadro caratteristico. Le patologie acute del fegato si associano a un iniziale aumento di T_3 e di T_4 totali (ma non libere) in seguito al rilascio di TBG; questi livelli diventano inferiori alla norma con la progressione verso l'insufficienza epatica. Nel 5-30% dei pazienti con malattie psichiatriche acute si osserva un aumento transitorio dei livelli di T_4 totale e libera, generalmente con normali livelli di T_3. In questi pazienti le concentrazioni di TSH possono essere transitoriamente basse, normali o alte. Nella fase iniziale dell'infezione da HIV, i livelli di T_3 e di T_4 aumentano, nonostante vi sia perdita di peso. Con la progressione verso l'AIDS i livelli di T_3 cadono, ma le concentrazioni di TSH rimangono normali. Le patologie renali sono spesso accompagnate da bassi livelli di T_3 ma con livelli di rT_3 normali e non aumentati, in seguito all'azione di un fattore sconosciuto che aumenta la captazione di rT_3 nel fegato.

La diagnosi di SES è difficile. Le informazioni anamnestiche possono essere limitate e i pazienti hanno spesso varie alterazioni metaboliche. Elementi utili da considerare sono una storia pregressa di patologia tiroidea e di alterata funzionalità tiroidea, la valutazione della gravità e della durata

della malattia acuta del paziente, la ricerca di farmaci che possano alterare la funzione tiroidea o i livelli di ormoni tiroidei e il dosaggio della rT_3 insieme agli ormoni tiroidei liberi e al TSH. La diagnosi di SES è frequentemente presuntiva e va considerata nel contesto clinico e sulla base dei valori di laboratorio; solo la normalizzazione dei dati di laboratorio relativi alla funzione tiroidea al momento della guarigione può chiaramente stabilire la diagnosi. La terapia della SES con ormoni tiroidei (T_4 e/o T_3) è controversa, ma la maggior parte degli autori raccomanda di controllare la funzionalità tiroidea del paziente durante il recupero senza somministrare ormone tiroideo, a meno che non vi siano evidenze anamnestiche o cliniche suggestive di ipotiroidismo. È improbabile che questa controversia terapeutica venga risolta nel prossimo futuro da studi controllati e randomizzati su ampi campioni utilizzando ormoni tiroidei, dal momento che la presentazione clinica e l'andamento della malattia sono estremamente variabili.

EFFETTI DELL'AMIODARONE SULLA FUNZIONE TIROIDEA

L'amiodarone è un antiaritmico di tipo III di frequente utilizzo (vedi Cap. 226). È strutturalmente correlato agli ormoni tiroidei e il 39% del suo peso è costituito da iodio. Pertanto, dosi convenzionali di amiodarone (200 mg/die) rappresentano un apporto di iodio molto elevato che porta a un aumento di più di 40 volte dei livelli plasmatici e urinari di iodio. Inoltre, dal momento che l'amiodarone viene immagazzinato nel tessuto adiposo, gli elevati livelli di iodio persistono per più di 6 mesi dopo la sospensione del farmaco. L'amiodarone inibisce l'attività desiodasica e i suoi metaboliti sono deboli antagonisti dell'azione degli ormoni tiroidei. L'amiodarone esercita i seguenti effetti sulla funzione tiroidea: 1) soppressione transitoria e acuta della funzione tiroidea; 2) ipotiroidismo in pazienti suscettibili agli effetti inibitori di alte dosi di iodio; 3) ipertiroidismo che può essere causato da almeno 3 meccanismi – l'effetto Jod-Basedow dovuto al carico di iodio in presenza di gozzo multinodulare, una condizione tiroidite-simile e, potenzialmente, l'induzione della malattia di Graves.

L'inizio della terapia con amiodarone è associato a una transitoria riduzione dei livelli di T_4 in accordo con l'effetto inibitorio dello iodio. Subito dopo, la maggior parte dei soggetti sfugge alla soppressione iodio-dipendente della tiroide (effetto Wolff-Chaikoff) e l'effetto inibitorio sull'attività desiodasica e sul recettore degli ormoni tiroidei diventa dominante. Questi eventi portano al seguente caratteristico assetto della funzione tiroidea: aumento di T_4, riduzione di T_3, aumento di rT_3 e transitorio aumento del TSH (fino a 20 mU/l). I livelli di TSH si normalizzano o diventano lievemente soppressi nell'arco di circa 1-3 mesi.

L'incidenza dell'ipotiroidismo da amiodarone varia a seconda dell'area geografica ed è apparentemente correlata all'assunzione di iodio. L'ipotiroidismo si verifica in circa il 13% dei pazienti trattati con amiodarone nelle aree ricche di iodio, come gli Stati Uniti, mentre è meno frequente (incidenza <6%) in zone a più basso apporto iodico, come l'Italia o la Spagna. La patogenesi sembra essere associata all'incapacità della tiroide a sfuggire all'effetto di Wolff-Chaikoff nella tiroidite autoimmune. Conseguentemente, l'ipotiroidismo amiodarone-associato è più comune nelle donne e nei soggetti con anticorpi anti-TPO positivi. Generalmente non è necessario sospendere l'amiodarone per questo effetto collaterale, dal momento che per normalizzare la funzione tiroidea può essere utilizzata la levo-tiroxina (L-T_4). Dovrebbero essere controllati i livelli di TSH, dal momento che la T_4 è spesso aumentata per i motivi descritti sopra.

Il trattamento della tireotossicosi indotta da amiodarone (*amiodarone-induced thyrotoxicosis*, AIT) è complicato dal fatto che vi sono molte cause di tireotossicosi e dal riscontro che gli aumentati livelli di ormone tiroideo possono esacerbare sottostanti aritmie o coronaropatie. La terapia con amiodarone causa tireotossicosi nel 10% dei pazienti che vivono in aree a basso apporto iodico e nel 2% dei pazienti provenienti da aree a elevato apporto iodico. Vi sono due forme principali di AIT, ma alcuni pazienti presentano caratteristiche proprie di entrambe le forme. La AIT di tipo 1 è associata a una sottostante patologia tiroidea (malattia di Graves preclinica o gozzo nodulare). La sintesi di ormoni tiroidei diventa eccessiva come conseguenza dell'aumentata esposizione allo iodio (fenomeno Jod-Basedow). La AIT di tipo 2 si sviluppa in soggetti senza patologie tiroidee ed è il risultato dell'attivazione lisosomiale indotta dal farmaco, che porta a una tiroidite destruente con accumulo di istiociti nella tiroide. Forme lievi di AIT di tipo 2 si possono risolvere spontaneamente o possono occasionalmente portare a ipotiroidismo. L'ecografia color-Doppler della tiroide mostra un'aumentata vascolarizzazione nella AIT di tipo 1 e una ridotta vascolarizzazione nella AIT di tipo 2. La scintigrafia tiroidea è difficile da interpretare in questa situazione, dal momento che gli elevati livelli endogeni di iodio diminuiscono la captazione del tracciante. Tuttavia, la presenza di una captazione normale o aumentata fa propendere per una AIT di tipo 1.

Nei pazienti con AIT il farmaco dovrebbe essere sospeso, sebbene ciò sia spesso difficile a causa della patologia cardiaca di base. La sospensione dell'amiodarone non ha un effetto rapido a causa del suo immagazzinamento e della lunga emivita di questo farmaco. Nella AIT di tipo 1 possono essere utilizzate alte dosi di farmaci antitiroidei, che però sono spesso inefficaci. Nell'AIT di tipo 2 i mezzi di contrasto orali, come il sodio ipodato (500 mg/die) o il sodio tiropanoato (500 mg 1-2 volte/die), riducono rapidamente i livelli di T_4 e di T_3, riducono la conversione della T_4 in T_3 e possono bloccare la captazione tissutale degli ormoni tiroidei. Per ridurre il contenuto di iodio intratiroideo è stato utilizzato il perclorato di potassio, alla dose di 200 mg ogni 6 ore. La terapia con perclorato può causare agranulocitosi, sebbene il rischio sia relativamente basso nell'uso a breve termine. Nella AIT di tipo 2 i glucocorticoidi, con le stesse modalità di somministrazione usate nella tiroidite subacuta, possono apportare un beneficio di entità variabile. Il litio blocca il rilascio degli ormoni tiroidei e può apportare modesti benefici. La tiroidectomia con asportazione di quasi tutta la tiroide riduce rapidamente i livelli di ormoni tiroidei e può essere la soluzione a lungo termine più efficace, sempre che il paziente possa essere sottoposto senza rischi all'intervento.

FUNZIONE TIROIDEA IN GRAVIDANZA

Cinque fattori modificano la funzione tiroidea durante la gravidanza: 1) il transitorio aumento, durante il primo trimestre, della hCG, che stimola il TSH-R; 2) l'aumento della TBG indotto dagli estrogeni, che inizia nel primo trimestre e si mantiene durante tutta la gravidanza; 3) le modificazioni del sistema immunitario, che portano all'insorgenza, all'esacerbazione o al miglioramento di una sottostante patologia autoimmune tiroidea (vedi sopra); 4) l'aumento del metabolismo degli ormoni tiroidei da parte della placenta; 5) l'aumentata escrezione urinaria di iodio, che può causare una ridotta sintesi di ormoni tiroidei in aree geografiche in cui l'apporto di iodio è appena sufficiente. Le donne con un apporto iodico appena sufficiente (<50 μg/die) sono quelle più a rischio di sviluppare un gozzo durante la gravidanza; in questi casi dovrebbe essere presa in considerazione una supplementazione di iodio per prevenire l'ipotiroidismo materno e fetale e lo sviluppo di gozzo neonatale.

L'aumento dei livelli circolanti di hCG durante il primo trimestre è accompagnato dalla diminuzione del TSH che continua fino alla metà della gravidanza. Questo sembra essere dovuto al debole legame al TSH-R della hCG, che è presente a livelli molto elevati. Sono stati descritti casi rari di soggetti con mutazioni del TSH-R che aumentano il legame della hCG e l'attivazione dello stesso TSH-R. Queste alterazioni della funzione tiroidea indotte dalla hCG possono provocare un ipertiroidismo gestazionale transitorio e/o l'*iperemesi gravidica*, una condizione caratterizzata da nausea grave con vomito e rischio di ipovolemia. I farmaci antitiroidei sono raramente necessari ed è generalmente sufficiente la somministrazione di liquidi per via parenterale fino a quando la condizione si risolve.

L'ipotiroidismo materno si verifica nel 2-3% delle donne in età fertile ed è associato a un aumento del rischio di ritardo di sviluppo nel nascituro. Di conseguenza, lo screening per l'ipotiroidismo mediante il dosaggio del TSH è indicato all'inizio della gravidanza e dovrebbe essere preso in considerazione nelle donne che stanno pianificando una gravidanza, in particolare se presentano gozzo o hanno un'anamnesi familiare positiva per malattie autoimmuni tiroidee. Durante la gravidanza la richiesta di ormone tiroideo è aumentata di 25-50 μg/die.

GOZZO E PATOLOGIA NODULARE TIROIDEA

Con il termine *gozzo* si indica una ghiandola tiroidea ingrandita. Sebbene con meccanismi diversi, sia i difetti della biosintesi sia il deficit di iodio, sia le malattie autoimmuni e le patologie nodulari possono portare a gozzo. I difetti di biosintesi e il deficit di iodio sono associati a una ridotta efficienza della sintesi di ormone tiroideo che porta a un aumento della sintesi di TSH, che a sua volta stimola la crescita della tiroide come meccanismo compensatorio atto a ovviare al blocco della sintesi ormonale. Anche la malattia di Graves e la tiroidite di Hashimoto sono associate al gozzo. Nella malattia di Graves il gozzo è principalmente la conseguenza degli effetti delle TSI, mediati dal TSH-R. Il gozzo sulla tiroidite di Hashimoto si verifica come conseguenza di un difetto acquisito nella sintesi degli ormoni tiroidei, che porta a un aumento dei livelli di TSH e al conseguente effetto sulla crescita. Anche l'infiltrazione linfocitaria e i fattori di crescita indotti dal sistema immunitario contribuiscono all'aumento del volume della tiroide nella tiroidite di Hashimoto. La patologia nodulare è caratterizzata dalla crescita disordinata di cellule tiroidee, spesso associata al graduale sviluppo di fibrosi. Poiché il trattamento del gozzo dipende dall'eziologia, il rilievo di un

aumento di dimensioni della tiroide all'esame obiettivo dovrebbe indurre a una valutazione più approfondita per identificare la causa sottostante.

La patologia nodulare tiroidea è comune e interessa circa il 3-7% degli adulti valuti con l'esame obiettivo. Se si utilizzano tecniche più sensibili come l'ecografia, esso risulta presente in più del 25% dei soggetti adulti. I noduli tiroidei possono essere singoli o multipli e possono essere funzionanti o non funzionanti.

GOZZO DIFFUSO (SEMPLICE) NON TOSSICO

Eziologia e patogenesi Quando un aumento di dimensioni diffuso della tiroide si verifica in assenza di noduli e di ipertiroidismo, si parla di *gozzo diffuso non tossico*. Questo viene a volte denominato *gozzo semplice*, per via dell'assenza di noduli, o *gozzo colloide* a causa della presenza di follicoli ripieni di colloide. In tutto il mondo, il gozzo diffuso è principalmente dovuto alla carenza iodica e, quando colpisce più del 5% della popolazione, viene denominato *gozzo endemico*. Nelle zone non endemiche si può trovare il *gozzo sporadico*, la cui causa è generalmente sconosciuta. L'aumento di dimensioni della tiroide negli adolescenti viene a volte denominato *gozzo giovanile*. Generalmente il gozzo è più comune nelle donne che negli uomini, probabilmente a causa della maggiore prevalenza di patologie autoimmuni nelle femmine e dell'aumentata richiesta di iodio durante la gravidanza.

Nelle *aree con carenza di iodio* l'aumento di volume della tiroide è dovuto a un meccanismo compensatorio messo in atto per captare lo iodio e per produrre quantità sufficienti di ormoni in una condizione in cui la sintesi ormonale è relativamente inefficiente. I livelli di TSH, peraltro, risultano generalmente normali o solo lievemente aumentati, probabilmente come conseguenza di un'aumentata sensibilità al TSH o all'attivazione di altri meccanismi che portano all'aumento di volume della tiroide. Lo iodio sembra esercitare un'azione diretta sulla vascolarizzazione tiroidea e può indirettamente agire sulla crescita tramite sostanze vasoattive come le endoteline e l'ossido nitrico. Il gozzo endemico può essere anche causato dall'esposizione a *gozzigeni* ambientali come la radice di cassava (che contiene un tiocianato), a vegetali della famiglia delle Cruciferae (cavoletti di Bruxelles, cavolo e cavolfiore) e a latte proveniente da regioni dove sostanze gozzigene sono presenti nei foraggi. Sebbene siano relativamente rari, anche i difetti ereditari della sintesi degli ormoni tiroidei causano un gozzo diffuso non tossico. Sono state descritte alterazioni a ogni livello della sintesi ormonale, tra cui il trasporto dello iodio (NIS), la sintesi di Tg, l'organificazione e la reazione di accoppiamento (TPO) e il ricircolo dello iodio (dealogenasi).

Manifestazioni cliniche e diagnosi Se la funzione tiroidea è normale, la maggior parte dei gozzi è asintomatica. Il sanguinamento spontaneo all'interno di una cisti o di un nodulo può causare l'improvvisa comparsa di dolore e tumefazione localizzati. L'esame obiettivo di un gozzo diffuso evidenzia una ghiandola aumentata di dimensioni in maniera simmetrica, non dolente, generalmente soffice e senza noduli palpabili. Si parla di gozzo, forse arbitrariamente, quando un lobo ha un volume superiore a quello del pollice del soggetto in esame. Se la tiroide è molto ingrandita, può comprimere la trachea o l'esofago. Tuttavia, in assenza di noduli e fibrosi ciò è infrequente. Il *gozzo retrosternale* può ostruire lo stretto toracico. Il segno di Pemberton è positivo quando, dopo avere fatto posizionare al paziente le braccia sopra la testa (una manovra che porta la tiroide nello stretto toracico), compaiono sintomi di debolezza, con evidenza di congestione del volto e ostruzione delle vene giugulari. La rilevazione del flusso respiratorio e la TC o la RM possono essere utilizzate per valutare il gozzo retrosternale in pazienti con segni o sintomi ostruttivi.

La valutazione della funzione tiroidea dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti con gozzo per escludere l'iper- o l'ipotiroidismo. Non è infrequente, soprattutto nelle zone di carenza iodica, rilevare bassi livelli di T_4 totale, con T_3 e TSH normali, come conseguenza dell'aumentata conversione della T_4 in T_3. Un TSH basso, soprattutto in pazienti anziani, suggerisce la possibilità di un'autonomia tiroidea o di una malattia di Graves non diagnosticata che causa un ipertiroidismo subclinico. Il dosaggio degli anticorpi anti-TPO può essere utile per identificare i pazienti a rischio di patologia autoimmune. Il rilievo di bassi livelli di ioduro urinario (<10 μg/dl) avvalora la diagnosi di carenza iodica. La scintigrafia tiroidea non è generalmente necessaria, anche se può evidenziare un'aumentata captazione in caso di carenza iodica e consentire la diagnosi della maggior parte delle patologie da disormonogenesi. L'ecografia non è generalmente indicata nella valutazione del gozzo diffuso, a meno che all'esame obiettivo non sia palpabile un nodulo.

T GOZZO DIFFUSO (SEMPLICE) NON TOSSICO

La somministrazione di iodio o di ormone tiroideo dà luogo a una riduzione del gozzo nelle aree di carenza iodica, di entità variabile a seconda della durata del gozzo e del grado di fibrosi che ne consegue. In considerazione della possibile presenza di una sottostante autonomia funzionale, deve essere prestata molta attenzione prima di iniziare la terapia soppressiva con tiroxina in un paziente con gozzo, in particolare se i livelli basali di TSH sono nel range normale/basso. Nei pazienti più giovani si può iniziare con una dose di levo-tiroxina di 100 μg/die, modificando il dosaggio per sopprimere il TSH nel range normale/basso, ma dosabile. La dose iniziale nei pazienti anziani dovrebbe essere di 50 μg/die. L'efficacia della terapia soppressiva è maggiore nei pazienti giovani e in quelli con gozzo di consistenza soffice. Una riduzione significativa si osserva generalmente nei primi 3-6 mesi di terapia; è raro che si verifichi più tardi. Nei pazienti più anziani e in quelli con patologia nodulare o fibrosi, significative riduzioni del gozzo si osservano in meno di un terzo dei casi. La terapia chirurgica è raramente indicata per il gozzo diffuso, a meno che non venga documentata la compressione tracheale o l'ostruzione dello stretto toracico; tali manifestazioni sono però più frequentemente associate a gozzi multinodulari retrosternali (vedi oltre). La tiroidectomia subtotale o quasi totale per questi motivi o per ragioni estetiche dovrebbe essere eseguita da un chirurgo esperto per ridurre al minimo le complicanze, che possono verificarsi nel 10% dei casi. La chirurgia dovrebbe essere seguita da terapia soppressiva con levo-tiroxina a basso dosaggio per prevenire il riformarsi del gozzo. Il radioiodio riduce le dimensioni del gozzo di circa il 50% nella maggior parte dei pazienti. Raramente si associa a una transitoria tumefazione acuta della tiroide che non ha generalmente conseguenze, a meno che non vi sia una grave compressione tracheale. Se non vengono trattati con levo-tiroxina, i pazienti dovrebbero comunque essere seguiti dopo la terapia radiometabolica, a causa del possibile sviluppo di ipotiroidismo.

GOZZO MULTINODULARE NON TOSSICO

Eziologia e patogenesi A seconda della popolazione studiata, fino al 12% dei soggetti adulti presenta un gozzo multinodulare (GMN). Il GMN è più frequente nelle donne e la sua prevalenza aumenta con l'età. È più comune nelle regioni con carenza di iodio, ma si rileva anche in regioni a normale apporto iodico, evidenziando come influenze multiple, genetiche, autoimmuni e ambientali, possano essere coinvolte nella patogenesi.

Vi è una caratteristica variabilità delle dimensioni dei noduli. L'esame istologico evidenzia uno spettro di alterazioni che va da regioni ipercellulate ad aree cistiche piene di colloide. La fibrosi è spesso estesa e si possono rinvenire aree di emorragia o di infiltrazione linfocitaria. Utilizzando tecniche di biologia molecolare è stato dimostrato che la maggior parte dei GMN sono di origine policlonale, indicando una risposta iperplastica a fattori di crescita e citochine prodotti localmente. Il TSH, che generalmente non è elevato, potrebbe rivestire un ruolo permissivo o adiuvante. Si possono rilevare anche lesioni monoclonali, indice di mutazioni in geni che conferiscono un vantaggio selettivo di crescita alla cellula progenitrice.

Manifestazioni cliniche La maggioranza dei pazienti con GMN non tossico è asintomatica e, per definizione, eutiroidea. Il GMN si sviluppa tipicamente nel corso di molti anni e viene identificato o all'esame clinico di routine, o quando il soggetto si accorge di un aumento di dimensioni del collo. Se il gozzo è abbastanza grande, può portare a sintomi da compressione che includono difficoltà alla deglutizione, distress respiratorio (da compressione tracheale) o pletora (da congestione venosa), anche se questi sintomi sono poco comuni. I GMN sintomatici sono generalmente enormi e/o associati allo sviluppo di aree fibrotiche che causano compressione. Un improvviso dolore al collo in un paziente con GMN è solitamente sintomo di emorragia all'interno di un nodulo, ma può anche essere indicativo di invasività da parte di una neoplasia. Anche l'abbassamento del tono della voce, che indica un interessamento del nervo ricorrente, può essere indice di malignità.

Diagnosi All'esame obiettivo la morfologia della tiroide è alterata e si possono apprezzare vari noduli di diverse dimensioni. Dal momento che molti noduli sono situati nella parte interna della tiroide, oppure posteriormente o nella regione sottogiugulare, non è possibile palpare tutti i noduli. Deve essere dosato il TSH per escludere un iper- o un ipotiroidismo subclinico, anche se la funzionalità tiroidea è generalmente normale. La deviazione tracheale è comune, anche se la compressione deve indurre a una riduzione di più del 70% del diametro tracheale per causare una compromissione significativa delle vie aeree. La funzione polmonare può essere indagata per valutare gli effetti funzionali della compressione e per evidenziare la tracheomalacia, che caratteristicamente causa stridore inspiratorio. Per valutare l'anatomia del gozzo e la sua estensione retrosternale, che è spesso superiore a quanto rilevato con l'esame obiettivo, possono essere utilizzate la TC o la RM. Una radiografia dell'esofago dopo pasto baritato può evidenziare il grado di compressione esofagea. Il rischio di sviluppo di neoplasie nel GMN è simile a quello as-

sociato ai noduli singoli. L'ecografia può essere utilizzata per identificare quali noduli vadano sottoposti a biopsia, tra i quali vi sono quelli dominanti e voluminosi o quelli con caratteristiche ecografiche suggestive di malignità (per es., microcalcificazioni, ipoecogenicità, aumento della vascolarizzazione).

GOZZO MULTINODULARE NON TOSSICO

La maggior parte dei casi di GMN può essere trattata in maniera conservativa. La terapia TSH-soppressiva con L-T_4 è raramente efficace nel ridurre le dimensioni del gozzo e comporta il rischio di tireotossicosi, in particolare nel caso in cui vi sia una sottostante autonomia funzionale o qualora essa si sviluppi durante il trattamento. Se si utilizza la levo-tiroxina, è necessario iniziare con basse dosi (50 μg) e aumentare gradualmente il dosaggio controllando i valori di TSH per evitare un'eccessiva soppressione. Non devono essere assunti mezzi di contrasto e altre sostanze contenenti iodio per evitare il rischio di un effetto Jod-Basedow, condizione caratterizzata da un aumento della produzione di ormoni tiroidei da parte di noduli autonomi. Il radiodiodio viene utilizzato con frequenza sempre maggiore, dal momento che spesso induce una riduzione delle dimensioni del gozzo e può distruggere selettivamente le regioni di autonomia. La dose di ^{131}I dipende dalle dimensioni del gozzo e dalla captazione, ma è generalmente di 3,7 MBq (0,1 mCi) per grammo di tessuto, corretta per la captazione [dose tipica pari a 370-1070 MBq (10-29 mCi)]. Può essere necessario ripetere il trattamento. È possibile ottenere una riduzione del 40-50% delle dimensioni del gozzo nella maggior parte dei pazienti. Le iniziali perplessità, derivate dal possibile verificarsi di un rigonfiamento della tiroide e di una compressione tracheale radio-indotti, sono state superate dalla dimostrazione in studi recenti della rarità di tali complicanze. Quando si verifica una compressione acuta, può essere necessario il trattamento con glucocorticoidi o l'intervento chirurgico. L'ipotiroidismo radio-indotto è meno comune rispetto a quanto si verifica nel trattamento della malattia di Graves. Tuttavia, una tireotossicosi autoimmune post-terapia si può verificare nel 5% dei pazienti trattati per GMN non tossico. La terapia chirurgica resta molto efficace, ma non è scevra da rischi, particolarmente nei pazienti anziani con concomitante patologia cardiopolmonare.

GOZZO MULTINODULARE TOSSICO

La patogenesi del gozzo multinodulare tossico sembra essere simile a quella del GMN non tossico, tenendo conto che la principale differenza è costituita dall'autonomia funzionale presente nel GMN tossico. Le basi molecolari dell'autonomia nel GMN tossico sono ancora ignote. Come nei gozzi non tossici, molti noduli sono policlonali, mentre altri sono monoclonali. Le alterazioni genetiche note per la capacità di conferire autonomia funzionale, come le mutazioni attivanti del TSH-R o della $G_{s\alpha}$ (vedi oltre), di solito non vengono riscontrate nelle regioni autonome del GMN tossico.

Oltre alle caratteristiche del gozzo, la presentazione clinica del GMN tossico include l'ipertiroidismo subclinico o una tireotossicosi lieve. Il paziente è generalmente anziano e può presentare fibrillazione atriale o palpitazioni, tachicardia, nervosismo, tremori o perdita di peso. Una recente esposizione a elevate quantità di iodio, come quelle contenute nei mezzi di contrasto o in altri preparati, possono precipitare o esacerbare l'ipertiroidismo. I livelli di TSH sono bassi. I livelli di T_4 sono normali o lievemente aumentati; i livelli di T_3 sono generalmente più elevati di quelli di T_4. La scintigrafia tiroidea evidenzia una captazione eterogenea, con aree in cui la captazione è aumentata e zone in cui è diminuita; la captazione alla 24ª ora può non essere aumentata.

GOZZO MULTINODULARE TOSSICO

Il trattamento del GMN tossico è controverso. I farmaci antitiroidei, spesso in associazione con i β-bloccanti, possono normalizzare la funzione tiroidea e risolvere le caratteristiche cliniche di tireotossicosi. Tuttavia, questa terapia spesso stimola la crescita del gozzo e, al contrario della malattia di Graves, non si verifica mai la remissione spontanea dell'ipertiroidismo. Il radioiodio può essere utilizzato per trattare le aree di autonomia e per diminuire le dimensioni del gozzo. Generalmente, però, un certo grado di autonomia rimane, probabilmente perché altre aree autonome si rendono manifeste in seguito al trattamento delle prime. Ciò nonostante, un tentativo di terapia radiometabolica dovrebbe essere compiuto prima di sottoporre i pazienti, generalmente anziani, all'intervento chirurgico. La terapia chirurgica costituisce un trattamento definitivo sia per l'ipertiroidismo che per il gozzo. Prima dell'intervento i pazienti dovrebbero essere resi eutiroidei utilizzando farmaci antitiroidei.

NODULO SOLITARIO IPERFUNZIONANTE

Un nodulo tiroideo singolo, autonomamente funzionante, viene definito *adenoma tossico*. La patogenesi di questa affezione è stata chiarita dalla dimostrazione degli effetti funzionali delle mutazioni che stimolano la via metabolica del TSH-R. La maggior parte dei pazienti con adenoma tossico presenta mutazioni somatiche attivanti il TSH-R (**Fig. 335-10**). Queste mutazioni, localizzate principalmente nei domini transmembrana del recettore, inducono il costitutivo accoppiamento del recettore alla $G_{s\alpha}$, aumentando i livelli di cAMP e portando a un aumento della proliferazione e della funzione delle cellule follicolari. Meno comunemente, mutazioni somatiche vengono identificate nella $G_{s\alpha}$. Queste mutazioni, che sono simili a quelle osservate nella sindrome di McCune-Albright (vedi Cap. 341) e in una sottopopolazione di adenomi ipofisari GH-secernenti (vedi Cap. 333), riducono l'idrolisi del GTP, anche in questo caso dando luogo all'attivazione costitutiva della via metabolica dell'AMP ciclico. Nella maggior parte delle casistiche, le mutazioni del gene del TSH-R o della $G_{s\alpha}$ sono evidenziabili in più del 90% dei pazienti con adenoma tossico.

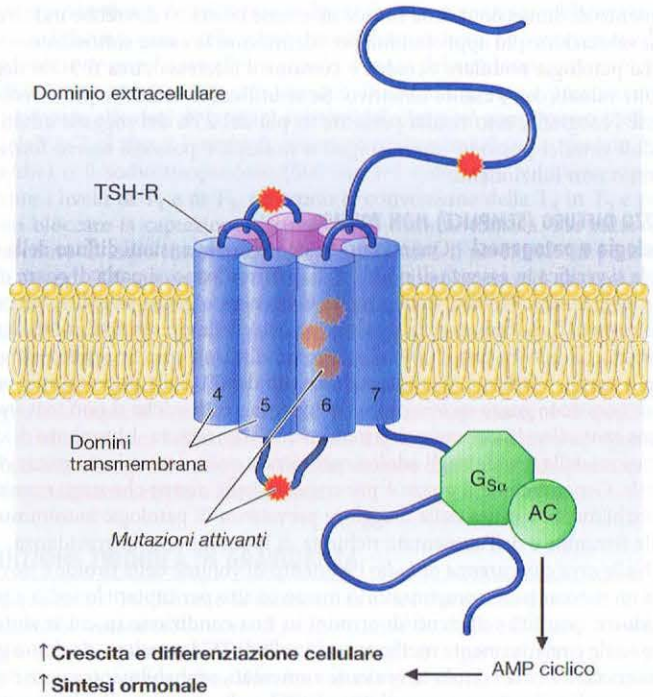


FIGURA 335-10 Mutazioni attivanti del TSH-R. Le mutazioni (*) che attivano il recettore dell'ormone tireostimolante (TSH-R) sono localizzate soprattutto nel quinto dominio transmembrana e nella terza ansa intracellulare, sebbene possano essere rilevate anche in molte altre regioni. L'effetto di queste mutazioni è di indurre cambiamenti conformazionali che mimano il legame del TSH, portando così al legame con la proteina stimolatrice G ($G_{s\alpha}$) e all'attivazione dell'adenilatociclasi (AC), enzima che genera l'AMP ciclico (cAMP).

La tireotossicosi è generalmente lieve. Questa malattia viene sospettata per la presenza di un nodulo tiroideo, generalmente abbastanza grande da essere palpato, in un paziente senza le caratteristiche cliniche della malattia di Graves o di altre condizioni che causano tireotossicosi. La scintigrafia tiroidea è l'esame che consente una diagnosi di certezza, dal momento che evidenzierà una captazione localizzata al nodulo iperfunzionante e una ridotta captazione nel rimanente parenchima, come conseguenza della soppressione dell'attività della ghiandola normale.

NODULO SOLITARIO IPERFUNZIONANTE

L'ablazione con radioiodio è generalmente il trattamento di scelta. Dal momento che la normale funzionalità tiroidea è soppressa, il radioiodio viene concentrato selettivamente nel nodulo iperfunzionante, con minima captazione e relativo lieve danno al tessuto tiroideo normale. È stato riportato che dosi relativamente elevate di radioiodio [per es., 370-1110 MBq (10-29 mCi) di ^{131}I] sono in grado di correggere l'ipertiroidismo in circa il 75% dei pazienti entro 3 mesi. Un ipotiroidismo si osserva in meno del 10% dei pazienti nei successivi 5 anni. Anche l'exeresi chirurgica è efficace ed è generalmente limitata all'enucleazione dell'adenoma o alla lobectomia, conservando così la funzione tiroidea e riducendo il rischio di ipoparatirodismo o di danno ai nervi ricorrenti. La terapia medica con farmaci antitiroidei e β-bloccanti può normalizzare la funzione tiroidea, ma non è raccomandata a lungo termine. L'iniezione intranodulare di etanolo sotto guida ecografica è stata utilizzata con successo, in alcuni centri, per distruggere i noduli iperfunzionanti. Per ridurre le dimensioni del nodulo sono ne-

cessarie iniezioni ripetute (spesso più di 5 sessioni). Con questa tecnica, nella maggior parte dei pazienti può essere ottenuta una normale funzione tiroidea.

NEOPLASIE BENIGNE

I vari tipi di noduli tiroidei benigni sono riportati nella tabella 335-9. Queste lesioni sono comuni (5-10% degli adulti) particolarmente quando ricercate con tecniche sensibili quali l'ecografia. Il rischio di malignità è molto basso per gli *adenomi macrofollicolari* e per gli *adenomi normofollicolari*. Le varianti *microfollicolare, trabecolare* e a *cellule di Hürtle* generano maggiore preoccupazione e l'istologia è più difficile da interpretare. Circa un terzo dei noduli palpabili è costituito da *cisti tiroidee*. Possono essere riconosciute per il loro aspetto ecografico o sulla base dell'aspirazione di notevoli quantità di liquido rosa o giallastro (colloide). Molte sono lesioni miste cistiche/solide e in questi casi è opportuno aspirare la componente cellulare sotto guida ecografica o prelevare le cellule dal sedimento dopo centrifugazione del liquido cistico. Le cisti si riformano spesso e possono richiedere l'asportazione chirurgica se sono voluminose o se la citologia è sospetta. Agenti sclerosanti sono stati utilizzati con risultati variabili, ma spesso la procedura è dolorosa e può essere complicata dall'infiltrazione pericistica delle sostanze sclerosanti.

L'approccio terapeutico al nodulo benigno è simile a quello del GMN. La terapia TSH-soppressiva con levo-tiroxina riduce le dimensioni di circa il 30% dei noduli e può prevenirne l'ulteriore accrescimento. I livelli di TSH dovrebbero essere soppressi nel range basso-normale, sempre che non vi siano controindicazioni; in alternativa, le dimensioni del nodulo possono essere controllate senza effettuare la terapia soppressiva. Se le dimensioni del nodulo non diminuiscono dopo 6-12 mesi di terapia soppressiva, il trattamento dovrebbe essere sospeso dal momento che probabilmente si trarrà scarso beneficio da una terapia a lungo termine.

CANCRO DELLA TIROIDE

Il cancro della tiroide è la più comune neoplasia maligna del sistema endocrino. I tumori maligni derivati dall'epitelio follicolare sono classificati sulla base delle caratteristiche istologiche. I tumori differenziati, come il carcinoma papillifero (CP) o follicolare (CF), sono spesso curabili e la prognosi è buona per i pazienti identificati in fase precoce. Al contrario, il cancro anaplastico (CA) è aggressivo, risponde scarsamente al trattamento ed è associato a una prognosi infausta.

TABELLA 335-9 CLASSIFICAZIONE DELLE NEOPLASIE TIROIDEE

Benigne	
Adenomi a cellule epiteliali follicolari	
Macrofollicolare (colloide)	
Normofollicolare (semplice)	
Microfollicolare (fetale)	
Trabecolare (embrionale)	
Variante a cellule di Hürtle (oncocitario)	
Maligne	**Prevalenza approssimativa, %**
Cellule epiteliali follicolari	
Carcinomi ben differenziati	
Carcinomi papilliferi	80-90
Papilliferi puri	
Variante follicolare	
Variante sclerosante	
Variante a cellule alte, colonnari	
Carcinomi follicolari	5-10
Minimamente invasivo	
Ampiamente invasivo	
Carcinoma a cellule di Hürtle (oncocitario)	
Carcinoma insulare	
Carcinomi indifferenziati (anaplastico)	
Cellule C (che producono calcitonina)	
Carcinoma midollare	10
Sporadico	
Familiare	
MEN 2	
Altri cancri	
Linfomi	1-2
Sarcomi	
Metastasi	
Altri	

MEN, sindrome da neoplasie endocrine multiple.

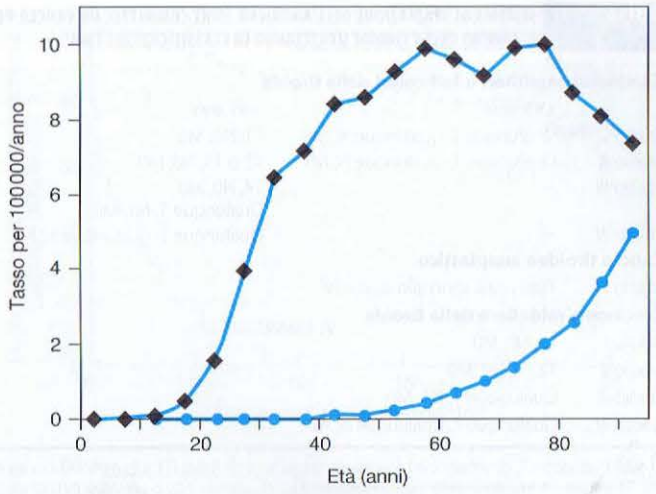


FIGURA 335-11 Incidenza associata all'età (—◆—) e curva di mortalità (—●—) per il cancro tiroideo invasivo. [*Da:* LAG Ries et al. (eds), *SEER Cancer Statistics Review*, 1973-1996, Bethesda, National Cancer Institute, 1999; con modifiche.]

L'incidenza del carcinoma tiroideo (circa 9/100 000 per anno) aumenta con l'età, con un plateau intorno ai 50 anni (Fig. 335-11). L'età è anche un importante fattore prognostico; infatti, il cancro insorto in giovane età (<20 anni) o in persone più anziane (>45 anni) è associato a una prognosi peggiore. Il cancro della tiroide è due volte più frequente nelle donne che negli uomini, ma nel sesso maschile la prognosi è peggiore. Altri importanti fattori di rischio sono costituiti da una storia di irradiazione della testa e/o del collo durante l'infanzia, dalle grosse dimensioni del nodulo (≥4 cm), dall'evidenza di fissità del tumore o di metastasi linfonodali e dalla presenza di metastasi a distanza (Tab. 335-10).

Diverse caratteristiche tipiche del cancro della tiroide rendono relativamente facile il suo trattamento: 1) i noduli tiroidei sono facilmente palpabili, permettendo quindi una diagnosi precoce e una diagnosi citologica mediante agoaspirazione; 2) i radioisotopi dello iodio possono essere usati per diagnosticare (^{123}I) e per trattare (^{131}I) il carcinoma differenziato della tiroide, grazie all'esclusiva captazione di questo anione da parte della ghiandola tiroidea; 3) marcatori tumorali quali la tireoglobulina (Tg) per il CP e il CF e la calcitonina (CT) per il carcinoma midollare della tiroide (CMT) permettono di individuare la presenza di malattia residua o recidivante.

CLASSIFICAZIONE

Le neoplasie maligne della tiroide possono avere origine da ognuno dei tipi cellulari che popolano la ghiandola e quindi dalle cellule follicolari, dalle cellule C che producono calcitonina, dai linfociti, dagli elementi stromali e vascolari; inoltre, possono anche essere dovute a metastatizzazione da altri organi (Tab. 335-9). L'American Joint Committee on Cancer (AJCC) ha proposto un sistema di stadiazione che si basa sulla classificazione TNM (Tab. 335-11). Molti altri sistemi di classificazione e di stadiazione, alcuni dei quali conferiscono maggiore importanza alle caratteristiche istologiche o ai fattori di rischio come l'età o il sesso, vengono ampiamente utilizzati.

TABELLA 335-10 FATTORI DI RISCHIO PER IL CARCINOMA TIROIDEO NEI PAZIENTI CON NODULO TIROIDEO

Storia di irradiazione della testa e del collo	Storia familiare di cancro della tiroide o di MEN 2
Età <20 o >45 anni	Paralisi delle corde vocali, raucedine
Aumento delle dimensioni del nodulo (>4 cm)	Nodulo fisso alle strutture adiacenti
Patologia bilaterale	Estensione extratiroidea
Massa al collo di recente insorgenza o che aumenta di dimensioni	Sospetto coinvolgimento linfonodale
Sesso maschile	Deficit di iodio (carcinoma follicolare)

Nota: MEN, sindrome da neoplasie endocrine multiple.

TABELLA 335-11 SISTEMA DI STADIAZIONE DELL'AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER PER IL CANCRO DELLA TIROIDE UTILIZZANDO LA CLASSIFICAZIONE TNM[a]

Carcinomi papillliferi o follicolari della tiroide		
	<45 anni	>45 anni
Stadio I	Qualunque T, qualunque N, M0	T1, N0, M0
Stadio II	Qualunque T, qualunque N, M1	T2 o T3, N0, M0
Stadio III	–	T4, N0, M0 Qualunque T, N1, M0
Stadio IV	–	Qualunque T, qualunque N, M1
Cancro tiroideo anaplastico		
Stadio IV	Tutti i casi sono allo stadio IV	
Carcinoma midollare della tiroide		
Stadio I	T1, N0, M0	
Stadio II	T2-T4, N0, M0	
Stadio III	Qualunque T, N1, M0	
Stadio IV	Qualunque T, qualunque N, M1	

[a] I criteri includono: T, dimensione ed estensione del tumore primitivo (T1 ≤1 cm; T2 >1 cm e ≤4 cm; T3 >4 cm; T4: invasione della capsula della tiroide); N, assenza (N0) o presenza (N1) di interessamento linfonodale loco-regionale; M, assenza (M0) o presenza (M1) di metastasi a distanza.
Fonte: American Joint Commitee on Cancer staging system for thyroid cancers using the TNM classification.

PATOGENESI E BASI GENETICHE

Radiazioni I primi studi sull'eziopatogenesi del cancro della tiroide erano focalizzati sul ruolo delle radiazioni esterne, in quanto esse predispongono a rotture cromosomiche, presumibilmente portando a riarrangiamenti genetici e a perdita di geni oncosoppressori. L'irradiazione esterna sul mediastino, sul volto, sulla testa e sulle regioni del collo veniva utilizzata in passato per trattare alcune condizioni, tra cui l'acne e l'iperplasia del timo, delle tonsille e delle adenoidi. L'esposizione alle radiazioni esterne aumenta il rischio di noduli tiroidei benigni e maligni, è associata a cancro multifocale e sposta l'incidenza del cancro della tiroide a una fascia di età più bassa. Anche le radiazioni derivanti da "fallout" nucleare aumentano il rischio di cancro della tiroide. I bambini sembrano essere più predisposti degli adulti agli effetti delle radiazioni. Va considerato che la radiazione derivata dalla terapia con ^{131}I sembra contribuire pochissimo o per nulla all'aumento del rischio di cancro della tiroide.

TSH e fattori di crescita Molti tumori differenziati della tiroide esprimono il recettore del TSH e, quindi, rispondono allo stimolo del TSH. Questa osservazione fornisce le basi concettuali per la soppressione del TSH con la L-T_4 nei pazienti con cancro della tiroide. L'espressione dei recettore del TSH permette inoltre la captazione TSH-stimolata dello ^{131}I somministrato a scopo terapeutico (vedi oltre).

Oncogeni e geni oncosoppressori I tumori maligni della tiroide hanno un'origine monoclonale, in accordo con l'ipotesi che essi traggano origine da mutazioni che conferiscono un vantaggio di crescita a una singola cellula. In aggiunta all'aumentato tasso di proliferazione, alcuni cancri tiroidei sono caratterizzati da un'alterata apoptosi e da elementi che aumentano l'invasività, l'angiogenesi e la metastatizzazione. Sulla base del modello di carcinogenesi a passaggi multipli (*multistep*) proposta per il cancro del colon (vedi Cap. 79), le neoplasie tiroidee sono state analizzate alla ricerca di una serie di alterazioni genetiche, ma senza una chiara prova di acquisizione sequenziale di mutazioni somatiche durante la progressione dalla benignità alla malignità. D'altro canto, alcune mutazioni sono relativamente specifiche di una particolare neoplasia tiroidea e alcune sono correlate con le caratteristiche istologiche (Tab. 335-12).

Mutazioni attivanti del recettore del TSH e della subunità $G_{s\alpha}$ sono associate ai noduli autonomi iperfunzionanti. Sebbene tali mutazioni inducano proliferazione cellulare, questi noduli sono praticamente sempre benigni.

Una serie di riarrangiamenti coinvolgono il gene *RET* (localizzato sul cromosoma 10) e portano questo recettore tirosinchinasico sotto il controllo di altri promotori, conducendo alla sua sovraespressione. Riarrangiamenti di *RET* si rilevano nel 20-40% dei casi di CP in diverse casistiche e sono stati segnalati con maggiore frequenza nei tumori insorti dopo l'in-

TABELLA 335-12 ALTERAZIONI GENETICHE NELLE NEOPLASIE TIROIDEE

Gene/proteina	Tipo di gene	Localizzazione cromosomica	Alterazione genetica	Tumore
Recettore del TSH	Recettore GPCR	14q31	Mutazioni puntiformi	Adenoma tossico, carcinomi differenziati
$G_{s\alpha}$	Proteina G	20q13.2	Mutazioni puntiformi	Adenoma tossico, carcinomi differenziati
RET/PTC	Recettore tirosinchinasico	10q11.2	Riarrangiamenti PTC1: (inv(10)q11.2q21) PTC2: (t(10;17)(q11.2;q23)) PTC3: ELE1/TK	Carcinoma papillifero della tiroide
RET	Recettore tirosinchinasico	10q11.2	Mutazioni puntiformi	MEN 2, carcinoma midollare della tiroide
BRAF	MEK chinasi	7q24	Mutazioni puntiformi, riarrangiamenti	Carcinoma papillifero della tiroide
TRK	Recettore tirosinchinasico	1q23-24	Riarrangiamenti	Gozzo multinodulare, carcinoma papillifero della tiroide
RAS	Proteina p21 di trasduzione del segnale	Hras 11p15.5 Kras 12p12.1: Nras 1p13.2	Mutazioni puntiformi	Carcinomi differenziati della tiroide, adenomi
p53	Oncosoppressore, controllo del ciclo cellulare, apoptosi	17p13	Mutazioni puntiformi Delezioni, inserzioni	Cancro anaplastico
APC	Oncosoppressore, gene della poliposi adenomatosa del colon	5q21-q22	Mutazioni puntiformi	Cancro anaplastico, anche associato con poliposi familiare del colon
p16 (MTS1, CDKN2A)	Oncosoppressore, controllo del ciclo cellulare	9p21	Delezioni	Carcinomi differenziati
p21/WAF	Oncosoppressore, controllo del ciclo cellulare	6p21.2	Sovraespressione	Cancro anaplastico
MET	Recettore tirosinchinasico	7q31	Sovraespressione	Carcinoma follicolare della tiroide
c-MYC	Recettore tirosinchinasico	8q24.12-13	Sovraespressione	Carcinomi differenziati
PTEN	Fosfatasi	10q23	Mutazioni puntiformi	Carcinoma papillifero della tiroide nella sindrome di Cowden (amartomi multipli, tumori della mammella, polipi gastrointestinali, tumori della tiroide)
CTNNB1	β-Catenina	3p22	Mutazioni puntiformi	Cancro anaplastico
Perdita di eterozigosi (LOH)	Oncosoppressore?	3p; 11q13 Altri loci	Delezioni	Carcinomi differenziati della tiroide, cancro anaplastico
PAX8-PPARγ1	Fattore di trascrizione Fusione di recettori nucleari	t(2:3)(q13;p25)	Traslocazione	Carcinoma o adenoma follicolare

Nota: TSH, ormone tireostimolante; $G_{s\alpha}$, subunità α della proteina stimolatrice G; RET, proto-oncogene (riarrangiato durante trasfezione); PTC, carcinoma papillifero della tiroide; TRK, recettore tirosinchinasico; RAS, proto-oncogene (sarcoma del ratto); p53, gene soppressore tumorale; MET, proto-oncogene met (recettore del fattore di crescita dell'epatocita); c-MYC, proto-oncogene (omologo cellulare del virus della mielocitomatosi); PTEN, omologo della fosfatasi e della tensina; APC, poliposi adenomatosa del colon; MTS, oncosoppressori multipli; CDKN2A, inibitore chinasico 2A ciclina-dipendente; P21, soppressore tumorale p21; WAF, frammento attivato della p53 *wild-type*; GPCR, recettore accoppiato alle proteine G; ELE1/TK, gene attivante di RET, ele1/tirosinchinasi; MEN 2, neoplasia endocrina multipla di tipo 2; PAX8, fattore di trascrizione del dominio a coppia; PPARγ1, recettore γ1 attivato del fattore di proliferazione del perossisoma; BRAF, v-raf omologo B1; MEK, chinasi regolata da segnali mitogeni extracellulari.
Fonte: P Kopp, JL Jameson, in JL Jameson (ed), *Principles of Molecular Medicine*, Totowa, NJ, Humana Press, 1998; con modifiche, riproduzione autorizzata.

cidente nucleare di Chernobyl. Riarrangiamenti nel CP sono stati riportati anche per il gene di un altro recettore tirosinchinasico, *TRK1*, che è localizzato sul cromosoma 1. Finora l'identificazione di CP con riarrangiamenti di *RET* o *TRK1* non si è dimostrata utile nel fornire indicazioni sulla prognosi o la risposta al trattamento. Le mutazioni di *BRAF* sembrano essere l'alterazione genetica più comune nel CP. Queste mutazioni attivano la chinasi, la quale stimola la cascata della proteinchinasi attivata da mitogeni (MAP-chinasi o MAPK). Mutazioni di *RAS*, che ugualmente stimolano la cascata della MAPK, vengono riscontrate in circa il 20-30% delle neoplasie tiroidee, compresi il CP e il CF. Degno di nota è il fatto che mutazioni simultanee di *RET*, *BRAF* e *RAS* non si verificano nello stesso tumore, suggerendo che l'attivazione della cascata della MAPK sia critica per lo sviluppo del tumore, indipendentemente dal passaggio che innesca tale cascata.

Come già detto, mutazioni di *RAS* si verificano anche nel CF. Inoltre, un riarrangiamento del fattore di trascrizione coinvolto nello sviluppo tiroideo PAX8 con il recettore nucleare PPARγ viene riscontrato in una quota significativa di CF. Nel CF è comune anche la perdita di eterozigosità di 3p o 11q, compatibile con una delezione di geni oncosoppressori.

La maggior parte delle mutazioni riscontrate nei cancri tiroidei differenziati sono state riscontrate anche nel CA. Mutazioni di *CTNNB1*, che codifica per la β-catenina, si verificano in circa due terzi dei CA, ma non nei CP o nei CF. Anche le mutazioni del gene oncosoppressore *p53* svolgono un ruolo importante nello sviluppo del CA. Dal momento che p53 riveste un ruolo nella sorveglianza del ciclo cellulare, nella riparazione del DNA e nell'apoptosi, la sua perdita può contribuire alla rapida acquisizione di un'instabilità genetica, così come alla scarsa risposta al trattamento (vedi Cap. 80 e Tab. 335-12).

Il carcinoma midollare della tiroide (CMT), quando associato alla sindrome da neoplasie endocrine multiple (MEN) di tipo 2, presenta una mutazione ereditaria del gene *RET*. A differenza dei riarrangiamenti di *RET* riportati per il CP, nella MEN 2 le mutazioni sono puntiformi e producono l'attivazione costitutiva del recettore tirosinochinasico (vedi Cap. 345). Il CMT è preceduto dall'iperplasia delle cellule C; è quindi ipotizzabile che altri passaggi, non ancora identificati portino alla trasformazione cellulare. In una certa percentuale di CMT sporadici è possibile evidenziare mutazioni somatiche che attivano *RET*.

CARCINOMA TIROIDEO BEN DIFFERENZIATO

Carcinoma papillifero Il CP è il tipo più comune di cancro della tiroide e rappresenta il 70-90% dei carcinomi tiroidei ben differenziati. CP microscopici sono presenti fino nel 25% delle ghiandole tiroidee all'esame autoptico, ma molte di queste lesioni sono assai piccole (alcuni mm) e clinicamente non significative. Le caratteristiche citologiche del CP aiutano a porre la diagnosi dopo aspirazione con ago sottile o dopo l'intervento chirurgico; queste includono i corpi psammomatosi, le incisure nucleari, i nucleoli voluminosi e la formazione di strutture papillari.

Il CP tende a essere multifocale e a invadere localmente all'interno della ghiandola tiroidea o anche a estendersi oltre la capsula tiroidea infiltrando le strutture adiacenti del collo. Metastizza preferibilmente attraverso il sistema linfatico, ma può anche metastatizzare per via ematica, soprattutto al polmone e all'osso. Come conseguenza della crescita relativamente lenta del tumore, si possono ritrovare numerose metastasi polmonari, generalmente accompagnate da scarsissima sintomatologia. Le implicazioni prognostiche della metastatizzazione linfonodale sono oggetto di dibattito. Il coinvolgimento linfonodale può essere molto ben tollerato, ma probabilmente aumenta il rischio di recidiva e di mortalità, particolarmente nei pazienti anziani. La stadiazione del CP secondo il sistema TNM è riportata nella tabella 335-11. La maggior parte dei CP viene identificata in fase precoce (più dell'80% allo stadio I o II) e ha una prognosi eccellente, con curve di sopravvivenza simili a quelle di soggetti sani (Fig. 335-12*A*). La mortalità aumenta notevolmente nei pazienti con tumore allo stadio IV (metastasi a distanza), ma questo gruppo comprende solo circa l'1% dei pazienti. Il trattamento del CP è descritto più avanti.

Carcinoma follicolare L'incidenza del CF è molto variabile nelle diverse parti del mondo; è più comune nelle aree di carenza iodica. Il carcinoma follicolare è difficile da diagnosticare mediante citologia su agoaspirato con ago sottile, dal momento che la diagnosi differenziale tra neoplasie follicolari benigne e maligne si basa principalmente sulla valutazione dell'invasione dei vasi, dei nervi o delle strutture adiacenti. Il CF tende a metastatizzare per via ematica interessando osso, polmone e sistema nervoso centrale. Il tasso di mortalità associato al CF è più elevato rispetto al CP, in parte a causa del fatto che una percentuale maggiore di pazienti presenta alla diagnosi un tumore in stadio IV (Fig. 335-12*B*). Devono essere considerate come indici

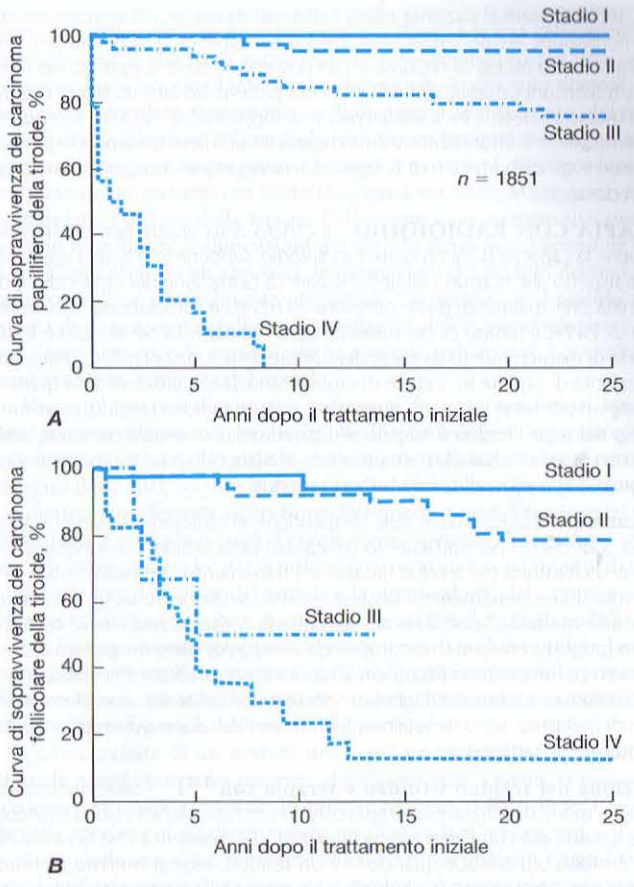


FIGURA 335-12 Curve di sopravvivenza nei pazienti con carcinoma tiroideo differenziato. ***A.*** Carcinoma papillifero, coorte di 1851 pazienti. I, 1107 (60%); II, 408 (22%); III, 312 (17%); IV, 24 (5%); *n* = 1851. ***B.*** Carcinoma follicolare, coorte di 153 pazienti. I, 42 (27%); II, 82 (54%); III, 6 (4%); IV, 23 (15%); *n* = 153. [*Da:* PR Larsen et al., *William's Textbook of Endocrinology*, 9ª ed., JD Wilson et al. (eds), Philadelphia, Saunders, 1998, pagg. 389-575; con modifiche; riproduzione autorizzata.]

prognostici negativi la presenza di metastasi a distanza, un'età superiore a 50 anni, dimensioni del tumore primitivo superiori a 4 cm, la presenza di cellule di Hürtle all'esame istologico e una significativa invasione vascolare.

T CARCINOMA TIROIDEO BEN DIFFERENZIATO

TERAPIA CHIRURGICA Tutti i cancri ben differenziati della tiroide dovrebbero essere asportati chirurgicamente. Oltre a rimuovere il tumore primitivo, l'intervento permette di porre un'accurata diagnosi e di procedere alla stadiazione. Va inoltre considerato che la malattia può essere multicentrica con presenza di foci nel lobo tiroideo controlaterale. L'interessamento linfonodale può essere accertato e i linfonodi asportati. Le raccomandazioni circa l'estensione della tiroidectomia nello stadio I variano, dal momento che in questo caso le curve di sopravvivenza dopo lobectomia e tiroidectomia quasi totale sono sovrapponibili. La lobectomia è associata a una minore incidenza di ipoparatiroidismo e di lesioni ai nervi ricorrenti. Per contro, in presenza di un lobo tiroideo residuo non è possibile né monitorare i livelli di tireoglobulina né effettuare la scintigrafia totale corporea. Inoltre, se la stadiazione finale o il follow-up successivo indicano la necessità di effettuare una scintigrafia totale corporea o un trattamento radiometabolico, sarà necessario effettuare un nuovo intervento chirurgico per asportare il tessuto tiroideo residuo. L'esecuzione della tiroidectomia quasi totale è pertanto da preferire praticamente in tutti i pazienti; i tassi di complicanza sono accettabili se l'intervento viene effettuato da un chirurgo esperto. L'ablazione postchirurgica con radioiodio del tessuto tiroideo residuo viene sempre più utilizzata in quanto è in grado di distruggere un eventuale carcinoma tiroideo residuo o multifocale e rende possibile utilizzare la scintigrafia e procedere alla determinazione dei livelli di Tg nel follow-up a lungo termine.

TERAPIA TSH-SOPPRESSIVA Dal momento che la maggior parte dei tumori risponde ancora al TSH, la soppressione del TSH mediante levo-tiroxina è un aspetto fondamentale del trattamento del cancro della tiroide. Sebbene con la soppressione del TSH si ottengano chiari benefici clinici, non esistono studi prospettici che identifichino il livello ottimale di soppressione del TSH. Un obiettivo ragionevole è quello di ottenere la maggiore soppressione del TSH pos-

sibile, senza causare al paziente effetti collaterali da eccesso di ormone tiroideo quali fibrillazione atriale, osteopenia, ansia e altri sintomi di tireotossicosi. Per i pazienti a basso rischio di recidiva, il TSH dovrebbe essere soppresso nel range basso, ma ancora dosabile (0,1-0,5 U/l). Per i pazienti ad alto rischio di recidiva, o con metastasi note, è indicata la completa soppressione del TSH, sempre che non siano presenti importanti controindicazioni a una lieve tireotossicosi. In questo caso i livelli di T_4 libera o di T_3 libera dovranno essere monitorati per evitare il sovradosaggio.

TERAPIA CON RADIOIODIO Il cancro della tiroide ben differenziato mantiene la capacità di incorporare il radioiodio, sebbene in maniera meno efficiente rispetto alle normali cellule follicolari. La captazione del radioiodio è determinata principalmente dall'espressione di NIS ed è stimolata dal TSH, in presenza di TSH-R. Il tempo di permanenza della radioattività nel tessuto è legato al grado di mantenimento da parte del tumore delle funzioni differenziate, quali la capacità di captare lo iodio e di organificarlo. Dopo tiroidectomia quasi totale, spesso permane una certa quantità di tessuto tiroideo residuo, soprattutto a livello del letto tiroideo e intorno alle paratiroidi. Conseguentemente, l'ablazione con terapia radiometabolica è necessaria per eliminare la rimanente tiroide normale ed eventuali cellule tumorali residue.

Indicazioni L'utilizzo delle dosi terapeutiche di radioiodio rimane un argomento controverso nel trattamento del cancro della tiroide. Comunque, l'ablazione postchirurgica del residuo tiroideo e il trattamento con radioiodio di CP o CF residui riduce nettamente il tasso di recidiva, sebbene abbia un minore impatto sulla mortalità, specialmente nei pazienti a rischio relativamente basso. Questo gruppo a basso rischio comprende la maggior parte dei pazienti con CP allo stadio I e tumore primitivo di dimensioni inferiori a 1,5 cm. Per i pazienti con CP più voluminosi, con coinvolgimento dei linfonodi adiacenti, con CF o con evidenza di metastasi, sono generalmente indicate l'ablazione del residuo tiroideo e la terapia con radioiodio.

Ablazione del residuo tiroideo e terapia con ^{131}I Come discusso sopra, la decisione di utilizzare la terapia con ^{131}I per l'ablazione tiroidea dovrebbe essere combinata con l'approccio chirurgico, dal momento che la radioablazione è molto più efficace quando vi è un residuo, seppur minimo, di tiroide normale. Una strategia tipica è quella che prevede il trattamento del paziente, per alcune settimane dopo l'intervento chirurgico, con levo-triiodotironina (25 μg due o tre volte al giorno), con successiva sospensione del farmaco. Teoricamente il TSH dovrebbe raggiungere livelli superiori a 50 mU/l nell'arco di 3 o 4 settimane. L'entità dell'aumento del TSH è legata principalmente alla quantità di tessuto tiroideo normale presente dopo l'intervento. Anche il TSH ricombinante umano (*recombinant human TSH*, rhTSH) è stato utilizzato per aumentare la captazione di ^{131}I nell'ablazione postchirurgica. Sembra possedere un'efficacia almeno pari a quella della sospensione della terapia con ormone tiroideo, e dovrebbe risultare particolarmente utile nei casi in cui del tessuto tiroideo residuo impedisce un adeguato aumento del TSH endogeno. L'uso del rhTSH è attualmente approvato nell'ablazione post-operatoria in Europa, ma non negli Stati Uniti.

Una scintigrafia pretrattamento con ^{131}I [in genere 111-185 MBq (3-5 mCi)] può consentire di quantificare il tessuto residuo e fornire indicazioni sulla dose di radioiodio necessaria per l'ablazione. Tuttavia, a causa delle preoccupazioni per la presenza del fenomeno di "stunning" radioattivo, che comprometterebbe il successivo trattamento, vi è la tendenza a evitare una scintigrafia pretrattamento e a procedere direttamente con l'ablazione, a meno che non vi sia il sospetto che la quota di tessuto residuo possa alterare la terapia. Negli Stati Uniti la dose massima per un paziente seguito in regime ambulatoriale è 1110 MBq (29,9 mCi), sebbene l'ablazione risulti spesso più completa utilizzando dosi maggiori [1850-3700 MBq (50-100 mCi)]. I pazienti dovrebbero seguire una dieta a basso contenuto di iodio (iodio urinario <50 μg/die) per aumentare la captazione del radioiodio. Nei pazienti con malattia residua nota, dosi superiori saranno necessarie per ottenere l'ablazione della tiroide e la distruzione delle cellule tumorali residue. Una scintigrafia totale corporea effettuata dopo il trattamento con ^{131}I è utile per identificare eventuali metastasi.

Follow-up con scintigrafia totale corporea e determinazione dei livelli di tireoglobulina La prima scintigrafia totale corporea (STC) deve essere eseguita circa 6 mesi dopo l'intervento chirurgico e l'ablazione del residuo tiroideo. Il follow-up del cancro della tiroide è stato modificato dalla disponibilità dell'rhTSH, che è in grado di stimolare la captazione di ^{131}I, nonché dalla maggiore sensibilità del dosaggio della Tg; entrambi sono di valido aiuto nell'identificazione di malattia residua o recidiva. Uno schema per l'utilizzo sia della sospensione della terapia con L-T_4 sia del rhTSH in previsione della SCT è riassunto nella **figura 335-13**. Dopo l'ablazione del residuo tiroideo, il TSH ricombinante può essere utilizzato nel follow-up per stimolare la captazione di ^{131}I senza sottoporre i pazienti alla sospensione dell'ormone tiroideo (con i relativi sintomi di ipotiroidismo e il rischio di crescita tumorale conseguenti a una prolungata stimolazione da parte del TSH). Alternativamente, nei pazienti che verosimilmente necessiteranno della terapia radiometabolica, per aumentare il TSH può essere utilizzato l'approccio tradizionale che prevede la sospensione della terapia con ormone tiroideo. A questo proposito è necessario far passare i pazienti dalla terapia con L-T_4 a quella con L-T_3, che ha un'emivita inferiore, consentendo quindi al TSH di aumentare più rapidamente. Poiché il TSH fa aumentare i livelli di Tg, il dosaggio della Tg deve essere eseguito dopo la somministrazione del TSH ricombinante o quando i livelli di TSH risultano aumentati dopo la sospensione della terapia con ormone tiroideo.

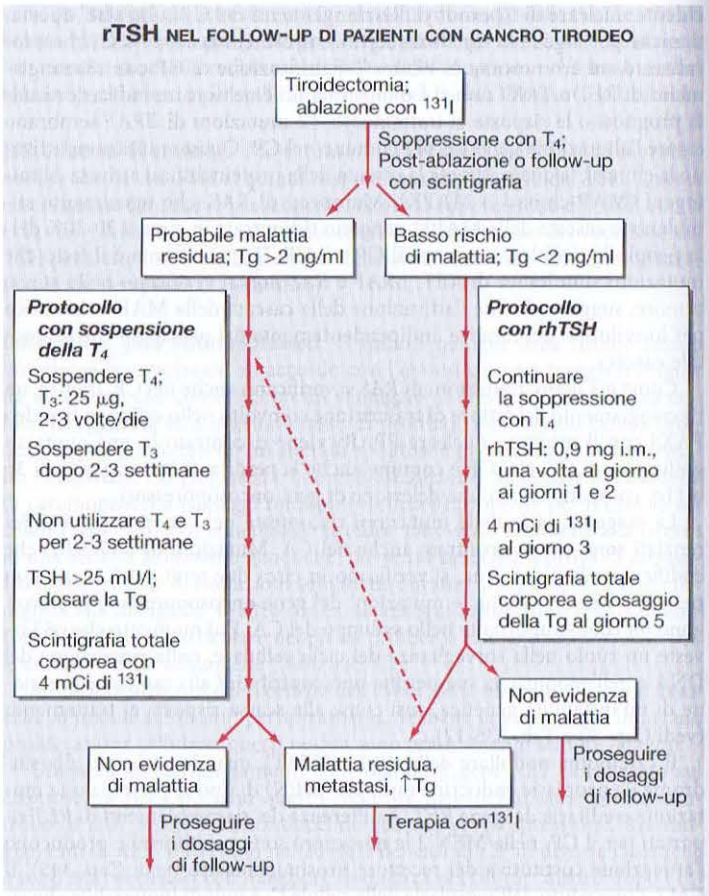


FIGURA 335-13 Impiego dell'ormone tireostimolante ricombinante (rTSH) nel follow-up dei pazienti con carcinoma tiroideo. Tg, tireoglobulina; TSH, ormone tireostimolante.

Nei pazienti a basso rischio, che non hanno evidenza clinica di malattia residua dopo ablazione e che presentano valori basali di Tg inferiori a 1 ng/ml, vi sono sempre più evidenze a sostegno dell'uso dei livelli di Tg stimolati con rhTSH, a un anno dall'ablazione, senza necessità della scintigrafia con radioiodio. Se i livelli stimolati di Tg sono bassi (<2 ng/ml) o virtualmente indosabili, questi pazienti possono essere sottoposti a terapia TSH-soppressiva, con dosaggio della Tg non stimolata ogni 6-12 mesi. In questi pazienti deve essere confermata l'assenza di anticorpi anti-Tg. Al contrario, i pazienti con malattia residua alla scintigrafia total-body, o quelli con livelli elevati di Tg, richiedono un'ulteriore terapia con ^{131}I. Molti specialisti suggeriscono l'uso della terapia radiometabolica anche nei casi di STC negativa, ma con livelli positivi di Tg (>5-10 ng/ml), dal momento che alcuni pazienti traggono beneficio dalla terapia con alte dosi di ^{131}I.

Oltre alla terapia radiometabolica, per alcune lesioni metastatiche si può utilizzare anche la radioterapia esterna, in particolare quando causano dolore osseo o danno neurologico (per es., metastasi vertebrali).

CANCRO ANAPLASTICO E ALTRI TIPI DI CANCRO DELLA TIROIDE

Cancro anaplastico della tiroide Come discusso sopra, il CA è un tumore scarsamente differenziato e aggressivo. La prognosi è infausta e la maggior parte dei pazienti muore entro 6 mesi dalla diagnosi. A causa della sdifferenziazione di questi tumori, l'assorbimento del radioiodio è trascurabile, anche se può essere utilizzato a scopo terapeutico se esiste una residua captazione tiroidea. Varie associazioni chemioterapiche, tra cui quelle che utilizzano antracicline e paclitaxel, sono state sperimentate, ma si sono dimostrate generalmente inefficaci. Se il tumore è radiosensibile, si può compiere un tentativo anche con la radioterapia esterna.

Linfoma della tiroide Il linfoma della tiroide spesso ha origine da una sottostante tiroidite di Hashimoto. Una massa tiroidea rapidamente espansiva suggerisce la possibilità che il paziente sia affetto da questa malattia. Il tipo più comune a livello tiroideo è il linfoma a grandi cellule. La citologia evidenzia cellule linfoidi che possono essere difficilmente distinguibili da

quelle del carcinoma polmonare a piccole cellule o del CA. Questi tumori sono spesso molto sensibili alla radioterapia esterna. L'asportazione chirurgica dovrebbe essere evitata perché potrebbe far sì che la malattia si diffonda alla tiroide da altre sedi. Se la stadiazione individua localizzazioni anche in altre sedi, dovrebbero essere seguite le linee guida utilizzate per le altre forme di linfoma (vedi Cap. 105).

CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE

Il CMT può essere sporadico o familiare e costituisce circa il 5-10% dei cancri della tiroide. Vi sono 3 forme familiari di CMT: MEN 2A, MEN 2B e CMT senza le altre caratteristiche delle MEN (vedi Cap. 345). In genere il CMT familiare è più aggressivo nella MEN 2B che nella MEN 2A ed è più aggressivo del CMT sporadico. Livelli sierici elevati di calcitonina sono indice di malattia residua o recidiva. È utile valutare, in tutti i pazienti affetti da CMT, la presenza di mutazioni del gene RET, dal momento che una consulenza genetica può essere offerta agli individui che risultano positivi per le mutazioni e può essere eseguita l'analisi dei familiari.

Il trattamento del CMT è principalmente chirurgico. A differenza dei tumori che derivano dalla linea follicolare, queste neoplasie non captano il radioiodio. La radioterapia esterna e la chemioterapia possono essere considerati trattamenti palliativi nei pazienti con malattia avanzata (vedi Cap. 345).

APPROCCIO AL PAZIENTE: Paziente con nodulo tiroideo

Noduli tiroidei palpabili si riscontrano in circa il 5% degli adulti, ma la prevalenza è molto variabile nelle diverse aree geografiche. Data questa prevalenza, è frequente per il medico di famiglia identificare noduli tiroidei. Lo scopo principale della valutazione del nodulo è quello di identificare, tenendo in considerazione anche il rapporto costi/benefici, il piccolo sottogruppo di pazienti con lesioni maligne.

Come descritto sopra, i noduli sono più comuni nelle aree con carenza di iodio, nelle donne e con l'avanzare dell'età. La maggior parte dei noduli palpabili è di dimensioni superiori a 1 cm, ma la possibilità di identificare un nodulo alla palpazione è correlata alla sua localizzazione nella tiroide (superficiale piuttosto che profonda), all'anatomia del collo del paziente e all'esperienza dell'esaminatore. I metodi più sensibili di individuazione, come la TC l'ecografia e gli studi autoptici, hanno evidenziato la presenza di noduli tiroidei in più del 20% delle ghiandole. La presenza di questi "incidentalomi" tiroidei ha alimentato molti dibattiti su come identificare i noduli e quali noduli sottoporre a ulteriori studi. La maggior parte degli specialisti si basa sulla palpazione per identificare i noduli, riservando all'ecografia il compito di controllare le dimensioni del nodulo o utilizzandola come ausilio nell'esecuzione della biopsia tiroidea.

Un approccio alla valutazione del nodulo singolo è illustrato nella **figura 335-14**. La maggior parte dei pazienti con noduli tiroidei ha una normale funzionalità tiroidea. Ciò nonostante, la funzionalità deve essere valutata dosando il TSH, che potrebbe essere soppresso da uno o più noduli iperfunzionanti. Se il TSH è soppresso, è indicata l'esecuzione di una tireoscintigrafia per determinare se il nodulo è "caldo", dal momento che le lesioni con aumentata iodocaptazione non sono praticamente mai maligne e la citologia non è necessaria. In caso contrario, l'esame citologico con ago sottile dovrebbe essere il primo passo nella valutazione del nodulo tiroideo. La citologia ha una buona sensibilità e specificità quando eseguita da specialisti esperti e quando i risultati sono interpretati da citopatologi con altrettanta esperienza. La tecnica è particolarmente utile nell'individuazione del CP. La distinzione tra lesioni follicolari benigne e maligne è generalmente impossibile con la sola citologia.

Diversi studi su ampi campioni hanno evidenziato che generalmente si ottengono reperti citologici compatibili con benignità nel 70% dei casi, reperti indicativi di malignità certa o presunta nel 10% e risultati non diagnostici o strisci a scarsa cellularità nel 20% dei casi. Il rilievo di caratteristiche che depongono per una neoplasia maligna impone l'intervento chirurgico. Anche una diagnosi di neoplasia follicolare rappresenta un'indicazione all'intervento, dal momento che la diagnosi differenziale tra tumore benigno e maligno non può essere eseguita su preparati citologici o su sezioni estemporanee. Il trattamento dei pazienti con noduli benigni è variabile. Molti autori raccomandano l'utilizzo della terapia TSH-soppressiva, mentre altri preferiscono monitorare le dimensioni del nodulo senza la soppressione del TSH. Con entrambi gli approcci, le dimensioni del nodulo devono essere controllate possibilmente utilizzando l'ecografia. Se il nodulo aumenta di dimensioni è indicata la ripetizione dell'esame citologico e, in ogni caso, un secondo agoaspirato va eseguito nell'arco di 2-5 anni per confermare la benignità del nodulo.

Una citologia non diagnostica può essere dovuta a vari fattori, tra cui una reazione fibrosa con meno cellule disponibili per l'aspirazione, o una lesione cistica nella quale la componente cellulare sia localizzata ai margini della cisti, oppure la presenza di un nodulo troppo piccolo per permettere un'adeguata aspirazione. Per questi motivi, l'agoaspirazione ecoguidata è indicata quando l'esame viene ripetuto. L'ecografia è sempre più utilizzata, anche per le prime agoaspirazioni, con l'intento di migliorare la localizzazione del nodulo e la significatività del campione. Le caratteristiche ecografiche sono utili anche nel decidere quali noduli sottoporre ad ago-aspirazione quando sono presenti noduli multipli. Le caratteristiche ecografiche suggestive di malignità includono la presenza di microcalcificazioni all'interno del nodulo, l'aumentata vascolarizzazione e l'ipoecogenicità all'interno del nodulo.

La valutazione di un nodulo tiroideo è un evento che sottopone a stress la maggioranza dei pazienti; che sia espressa o meno, la preoccupazione è di essere affetto da un tumore maligno della tiroide. È quindi utile scegliere il migliore approccio diagnostico e rassicurare il paziente quando non viene riscontrato alcun tumore maligno. Quando viene identificata una lesione sospetta o maligna, è necessario ricordare al paziente la prognosi generalmente favorevole di questi tumori e illustrare le molte opzioni terapeutiche disponibili.

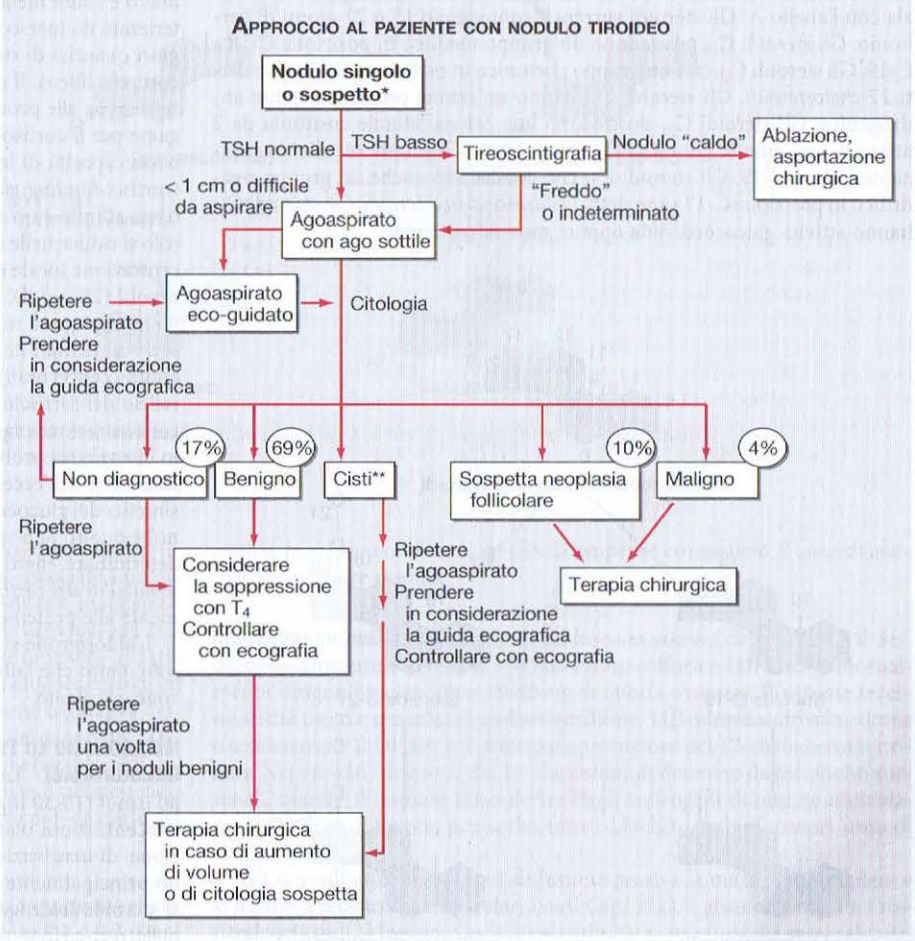


FIGURA 335-14 Approccio al paziente con nodulo tiroideo. *Vedi il testo e la bibliografia per maggiori dettagli. ** Circa un terzo dei noduli è cistico o misto (solido-cistico). TSH, ormone tireostimolante.

ABALOVICH M et al: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 92(Suppl):S1, 2007

COOPER DS: Antithyroid drugs. N Engl J Med 352:905, 2005

——— et al: Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 16:1, 2006

DE FELICE M, DI LAURO R: Thyroid development and its disorders: Genetics and molecular mechanisms. Endo Rev 25:722, 2004

DEGROOT LJ et al: Thyroid gland (Part 10, Vol 2), in *Endocrinology*, 5th ed, LJ DeGroot, JL Jameson (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006

ESCOBAR-MORREALE HF et al: Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. J Clin Endocrinol Metab 90:4946, 2005

GHARIB H et al: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab 90:581, 2005

GRUTERS A ET AL: Molecular genetic defects in congenital hypothyroidism. Eur J Endocrinol 151(Suppl 3):U39, 2004

KONDO T et al: Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular cell neoplasia. Nat Rev Cancer 6:292, 2006

PEARCE EN: Diagnosis and management of thyrotoxicosis. BMJ 332(7554):1369, 2006

ROBERTS CGP, LADENSON PW: Hypothyroidism. Lancet 363:793, 2004

WEETMAN AP: Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol 61:405, 2004

336 Malattie della corticale surrenale

Gordon H. Williams, Robert G. Dluhy

BIOCHIMICA E FISIOLOGIA

Sono tre le principali classi di steroidi prodotti dalla corticale (corteccia) surrenale: glucocorticoidi, mineralcorticoidi e androgeni. La funzione surrenale è quindi importante nella modulazione del metabolismo intermedio e della risposta immunitaria (glucocorticoidi), nella regolazione della pressione arteriosa, del volume ematico e dell'equilibrio elettrolitico (mineralcorticoidi) e per la determinazione dei caratteri sessuali secondari nelle donne (androgeni). L'asse ipofisi-surrene svolge un ruolo importante nella risposta allo stress con il rapido aumento della cortisolemia. I disturbi dell'asse prevedono l'iperfunzione (sindrome di Cushing) e l'ipofunzione (insufficienza surrenale) e una serie di alterazioni genetiche della steroidogenesi.

NOMENCLATURA DEGLI STEROIDI

La struttura di base degli steroidi è costituita da un nucleo di 5 anelli (Fig. 336-1). Gli atomi di carbonio sono numerati secondo una sequenza che inizia con l'anello A. Gli steroidi surrenali contengono 19 o 21 atomi di carbonio. Gli steroidi C_{19} possiedono un gruppo metilico in posizione C-18 e C-19. Gli steroidi C_{19} con un gruppo chetonico in posizione C-17 sono detti *17-chetosteroidi*. Gli steroidi C_{19} hanno un'azione prevalentemente androgenica. Gli steroidi C_{21} possiedono una catena laterale costituita da 2 atomi di carbonio (C-20 e C-21) in posizione 17 e gruppi metilici in posizione C-18 e C-19. Gli steroidi C_{21} che possiedono anche un gruppo ossidrilico in posizione C-17 sono detti *17-idrossicorticosteroidi*. Gli steroidi C_{21} hanno attività glucocorticoide oppure mineralcorticoide.

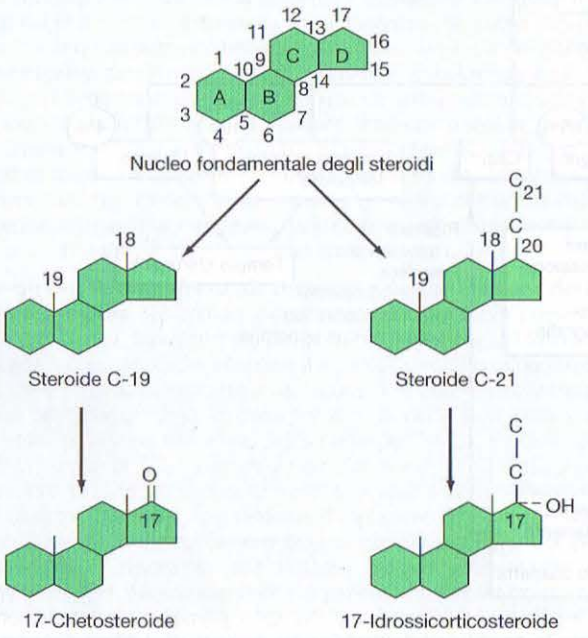


FIGURA 336-1 Struttura fondamentale e nomenclatura degli steroidi.

BIOSINTESI DEGLI STEROIDI SURRENALI

Il colesterolo proveniente dalla dieta o dalla sintesi endogena è il substrato della steroidogenesi. La captazione del colesterolo da parte della ghiandola surrenale è mediata dai recettori per le lipoproteine a bassa densità (LDL), il cui numero aumenta dopo esposizione per lungo tempo alla corticotropina (ormone adrenocorticotropo, ACTH). Tre principali vie biosintetiche permettono la formazione di glucocorticoidi (cortisolo), mineralcorticoidi (aldosterone) e androgeni surrenali (deidroepiandrosterone). La sintesi ormonale è diversa a seconda della zona di corteccia interessata (Fig. 336-2). Questa suddivisione in zone si accompagna alla selettiva espressione dei geni codificanti gli enzimi coinvolti specificamente nella sintesi di un particolare ormone: l'aldosterone sintasi è espressa normalmente nella zona glomerulare, mentre la 21- e 17-idrossilasi sono espresse solo nella zona fascicolata-reticolare, dove avviene la sintesi di cortisolo e androgeni.

TRASPORTO DEGLI STEROIDI

Il cortisolo circola nel plasma in tre forme: cortisolo libero, cortisolo legato alle proteine e metaboliti del cortisolo. Il *cortisolo libero* è l'ormone fisiologicamente attivo non legato alle proteine plasmatiche e pertanto rappresenta la forma di cortisolo che agisce a livello tissutale. Normalmente meno del 5% del cortisolo circolante è costituito da cortisolo libero. Solo il cortisolo libero e i suoi metaboliti vengono filtrati dai glomeruli. In situazioni caratterizzate da ipersecrezione di cortisolo, vengono escrete con le urine maggiori quantità di steroide libero in quanto aumenta la quota plasmatica di cortisolo libero. Il *cortisolo legato alle proteine* è la porzione legata in modo reversibile alle proteine plasmatiche. Nel plasma esistono due sistemi di legame per il cortisolo: uno è costituito da un'α_2-globulina ad alta affinità e bassa capacità di legame, detta *transcortina* o *globulina legante il cortisolo* (*cortisol-binding globulin* o CBG), l'altro dall'*albumina*, che possiede una bassa affinità e un'alta capacità di legame. Il legame della CBG con il cortisolo si riduce nelle aree di infiammazione, così che risulta aumentata la concentrazione locale di cortisolo libero. Quando la cortisolemia supera le 700 nmol/l (25 μg/dl), la quota in eccesso si lega in piccola parte all'albumina, mentre la quota maggiore resta in circolo in forma libera. I livelli di CBG sono aumentati negli stati di iperestrogenismo (per es., gravidanza, uso di contraccettivi orali). L'aumento della CBG si accompagna a un aumento parallelo del *cortisolo legato alle proteine*, determinando un incremento della concentrazione plasmatica totale di cortisolo. Tuttavia, il livello del cortisolo libero resta probabilmente nella norma e sono pertanto assenti le manifestazioni dell'eccesso di glucocorticoidi. La maggior parte degli analoghi sintetici dei glucocorticoidi ha meno affinità per la CBG (circa il 70% in meno) e questo può spiegare la maggiore facilità di alcuni analoghi sintetici di determinare effetti secondari di tipo cushingoide anche a bassi dosaggi. I *metaboliti del cortisolo* sono biologicamente inattivi e si legano solo debolmente alle proteine plasmatiche circolanti.

L'aldosterone si lega alle proteine in quantità inferiore rispetto al cortisolo, tanto che l'ultrafiltrato plasmatico contiene più del 50% dell'aldosterone circolante.

METABOLISMO ED ESCREZIONE DEGLI STEROIDI

Glucocorticoidi La secrezione giornaliera di cortisolo è compresa tra 40 e 80 μmol (15-30 mg, 8-10 mg/m^2) e presenta un andamento circadiano. Le concentrazioni plasmatiche di cortisolo dipendono dalla velocità di secrezione, di inattivazione e di escrezione di cortisolo libero. Il fegato è l'organo principalmente coinvolto nell'inattivazione degli steroidi. L'11β-idrossi-steroidodeidrogenasi (11β-HSD) è l'enzima principalmente coinvolto nella regolazione del metabolismo del cortisolo. Sono note due isoforme dell'enzima: 11β-HSD I (espressa principalmente nel fegato, agisce come una riduttasi e converte il cortisone in cortisolo, il glucocorticoide attivo)

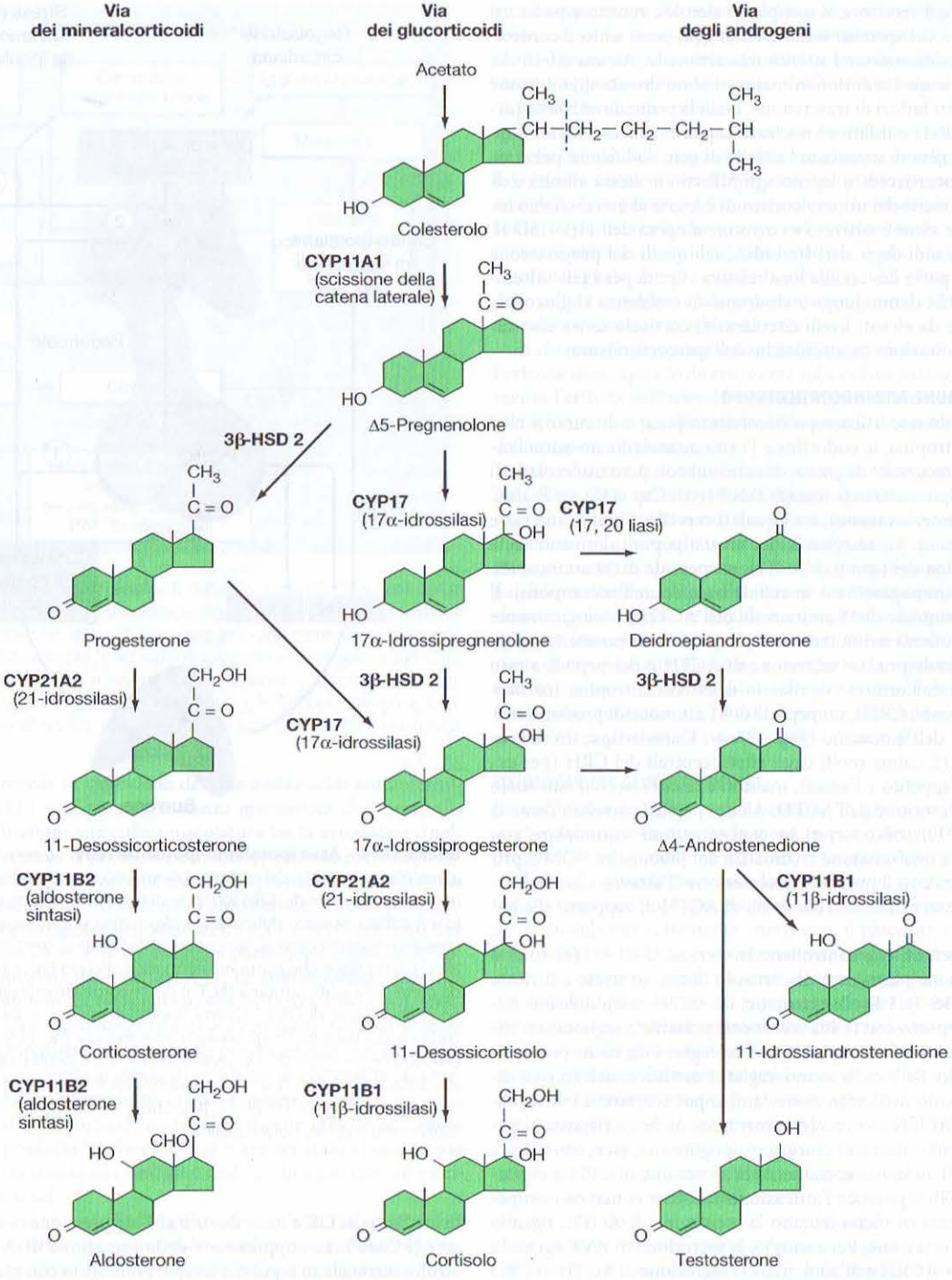


FIGURA 336-2 Vie biosintetiche degli steroidi surrenali; vie principali della sintesi di mineralcorticoidi, glucocorticoidi e androgeni. 3β-HSD, 3β-idrossi-steroidedeidrogenasi.

e 11β-HSD II (espressa in numerosi tessuti, converte il cortisolo nel cortisone inattivo). Mutazioni del gene per la 11β-HSD I sono associate a un rapido turnover del cortisolo, che porta all'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e a un'eccessiva produzione di androgeni surrenali nel sesso femminile. In modelli animali, l'aumentata espressione omentale di 11β-HSD I conduce a un aumento della produzione locale di glucocorticoidi ed è associata a obesità centrale e insulino-resistenza. L'azione ossidativa della 11β-HSD I è aumentata nell'ipotiroidismo. Mutazioni del gene della 11β-HSD II causano la sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi, riflettendo l'insufficiente inattivazione del cortisolo nel rene e permettendo l'inappropriata attivazione dei recettori per i mineralcorticoidi da parte del cortisolo (vedi oltre).

Mineralcorticoidi Nei soggetti normali con un adeguato apporto di sale, la secrezione media giornaliera di aldosterone è compresa tra 0,1 e 0,7 μmol (50-250 μg). Più del 75% dell'aldosterone circolante viene inattivato durante il primo passaggio epatico mediante coniugazione con acido glucuronico. In alcune condizioni, quali lo scompenso congestizio, il tasso di inattivazione appare ridotto.

Androgeni surrenali Il principale androgeno secreto dal surrene è il deidroepiandrosterone (DHEA) e il suo estere solforico (DHEAS). Giornalmente vengono secreti circa 15-30 mg di questa sostanza. Il surrene secerne anche piccole quantità di androstenedione, 11β-idrossiandrostenedione e testosterone. Il DHEA è il principale precursore dei 17-chetosteroidi urinari. Nei maschi i due terzi dei 17-chetosteroidi derivano da metaboliti surrenali, mentre il restante terzo deriva dagli androgeni di origine testicolare. Nella donna, invece, pressoché tutti i 17-chetosteroidi urinari sono di origine surrenale.

Gli steroidi attraversano per diffusione passiva la membrana cellulare e si legano a recettori intracellulari (vedi Cap. 332). I glucocorticoidi e i mineralcorticoidi si legano con la stessa affinità ai recettori dei mineralcorticoidi (*mineralcorticoidi receptors*, MR). Solo i glucocorticoidi, però, si legano ai recettori dei glucocorticoidi (*glucocorticoid receptors*, GR). Dopo il le-

game tra lo steroide e il recettore, il complesso steroide-recettore passa nel nucleo, dove si lega a siti specifici localizzati su geni posti sotto il controllo degli steroidi, modificandone l'attività trascrizionale. Alcuni effetti dei glucocorticoidi (come quello antinfiammatorio) sono dovuti all'inibizione mediata dai GR di altri fattori di trascrizione, quali la proteina attivante (*activating protein* 1, AP-1) e il fattore nucleare kappa B (*nuclear factor kappa*-B, NFκB), che in genere stimolano l'attività di geni codificanti per citochine. Poiché i glucocorticoidi si legano agli MR con la stessa affinità dell'aldosterone, la specificità dei mineralcorticoidi è legata al metabolismo locale del cortisolo che viene inattivato a cortisone a opera dell'11β-HSD II. Gli effetti glucocorticoidi degli altri steroidi, quali quelli del progesterone ad alte dosi, sono in parte dovuti alla loro relativa affinità per i GR. Alterazioni congenite dei GR danno luogo a sindromi da resistenza ai glucocorticoidi, caratterizzate da elevati livelli circolanti di cortisolo senza che siano presenti le manifestazioni caratteristiche dell'ipercortisolismo.

FISIOLOGIA DELL'ORMONE ADRENOCORTICOTROPO

L'ACTH (ormone adrenocorticotropo o corticotropina) e numerosi altri peptidi (quali la lipotropina, le endorfine e l'ormone melanocito-stimolante) derivano da un precursore di grosse dimensioni con peso molecolare di circa 31 000, la pro-opiomelanocortina (POMC) (vedi Cap. 333). La POMC viene prodotta in numerosi tessuti, tra i quali il cervello, l'ipofisi anteriore e posteriore e i linfociti. La secrezione dei diversi peptidi derivanti dalla POMC varia a seconda dei tessuti. L'ACTH, un peptide di 39 aminoacidi, viene sintetizzato e immagazzinato in cellule basofile dell'adenoipofisi. Il frammento aminoterminale di 18 aminoacidi dell'ACTH è biologicamente attivo, mentre i frammenti aminoterminali più corti sono caratterizzati da una ridotta attività biologica. La secrezione di ACTH e dei peptidi a esso correlati è stimolata dall'ormone di rilascio della corticotropina (*corticotropin releasing hormone*, CRH), un peptide di 41 aminoacidi prodotto nell'eminenza mediana dell'ipotalamo (Fig. 336-3). L'urocortina, un neuropeptide simile al CRH, mima molti degli effetti centrali del CRH (per es., la soppressione dell'appetito e l'ansia), ma non è ancora noto il suo ruolo nel controllo della secrezione dell'ACTH. Alcuni peptidi correlati, come la β-lipotropina (β-LPT), sono secreti in concentrazione equimolare con l'ACTH, il che indica una scissione enzimatica dal precursore POMC prima o in concomitanza con il processo di secrezione. Tuttavia, i livelli di β-endorfina possono essere differenti dai livelli di ACTH in rapporto alla natura degli stimoli.

I fattori più importanti che controllano la secrezione di ACTH sono il CRH, la concentrazione plasmatica di cortisolo libero, lo stress e il ritmo sonno-veglia (Fig. 336-3). I livelli plasmatici di ACTH si modificano durante il giorno in rapporto con la sua secrezione pulsatile e seguono un ritmo circadiano, con un picco poco prima del risveglio e un nadir poco prima dell'ora del riposo. Se il ciclo sonno-veglia si modifica, nell'arco di diversi giorni l'andamento della secrezione cambia per adattarsi a tale modificazione. I livelli di ACTH e cortisolo aumentano anche in risposta al pasto. Lo stress (pirogeni, interventi chirurgici, ipoglicemia, esercizio fisico e traumi emotivi gravi) aumenta acutamente la secrezione di CRH e arginina-vasopressina (AVP) e provoca l'attivazione del sistema nervoso simpatico. Queste modificazioni incrementano la secrezione di ACTH, agendo isolatamente o in associazione. Per esempio, la secrezione di AVP agisce in maniera sinergica con il CRH nell'aumentare la secrezione di ACTH. Il CRH stimola anche il locus coeruleus e, attraverso questo, l'attività simpatico-adrenergica. La secrezione di ACTH legata allo stress abolisce il ritmo circadiano dei livelli di ACTH, ma è soppressa da una precedente somministrazione di glucocorticoidi ad alte dosi. La normale organizzazione pulsatile e circadiana dell'ACTH è regolata dal CRH; questo meccanismo è detto di feedback a circuito aperto. La secrezione di CRH è a sua volta influenzata dai neurotrasmettitori ipotalamici, compresi i sistemi serotoninergici e colinergici. Anche il sistema immunitario è in grado di influenzare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Fig. 336-4). Per esempio, le citochine infiammatorie [fattore di necrosi tumorale α (TNFα), interleuchina (IL) 1α, IL-1β e IL-6], prodotte dai monociti, aumentano la secrezione di ACTH stimolando la secrezione di CRH e/o AVP. Infine, la secrezione di ACTH è regolata dal livello plasmatico di cortisolo libero. Il cortisolo riduce la capacità di risposta delle cellule corticotrope ipofisarie al CRH. Va ricordato che i glucocorticoidi riducono anche la risposta al CRH dell'mRNA della POMC. I glucocorticoidi inibiscono l'attivazione del sistema simpatico da parte del locus coeruleus e la secrezione di CRH. Quest'ultimo punto sottolinea il ruolo primario del cortisolo nella regolazione della secrezione di ACTH. L'inibizione dell'ACTH avviene in due fasi: 1) un feedback rapido mediato dagli MR, di durata inferiore ai 10 minuti, che dipende dall'entità dell'aumento dei livelli dei glucocorticoidi e dallo specifico glucocorticoide somministrato; 2) un feedback ritardato, tempo-dipendente, probabilmente mediato dai GR e forse dovuto alla soppressione della sintesi dei precursori (POMC). La soppressione della secrezione di ACTH che determina atrofia surrenale in seguito a terapia *prolungata* con glucocorticoidi può dipendere principalmente dalla soppressione della secrezione ipotalamica di CRH, in quanto in tali situazioni la somministrazione esogena di CRH determina ancora un aumento plasmatico dell'ACTH. Inoltre, il cortisolo esercita un feedback sui più alti centri nervosi cerebrali (ippocampo, sistema reticolare e setto) e forse anche sulla corticale surrenale.

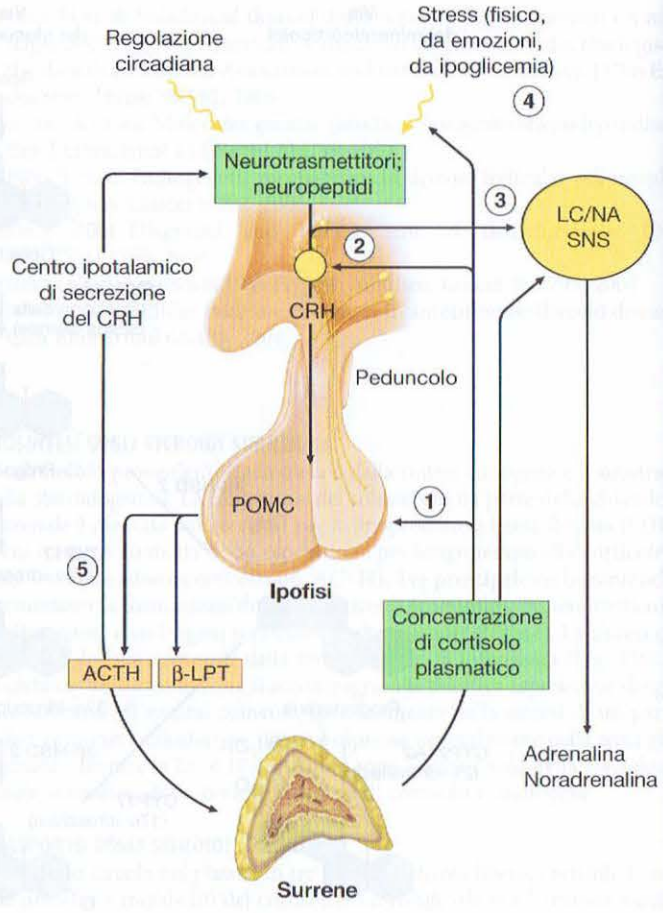


FIGURA 336-3 Asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Le principali sedi del controllo a feedback esercitato dal cortisolo plasmatico sono l'ipofisi (1) e il centro ipotalamico di produzione del CRH (ormone di rilascio della corticotropina) (2). Il controllo a feedback operato dal cortisolo plasmatico si esercita anche a livello di locus coeruleus/sistema nervoso simpatico (SNS) (3) e può coinvolgere centri nervosi più alti (4). È possibile che esista un feedback a circuito breve per l'inibizione del CRH da parte della corticotropina (ACTH) (5). I neurotrasmettitori ipotalamici influenzano la liberazione di CRH; i sistemi serotoninergico e colinergico stimolano la secrezione di CRH e ACTH; gli agonisti adrenergici e l'acido γ-aminobutirrico (GABA) probabilmente inibiscono la secrezione di CRH. I peptidi oppioidi β-endorfina ed encefalina inibiscono, mentre la vasopressina e l'angiotensina II aumentano, la secrezione di CRH e ACTH. β-LPT, β-lipotropina; POMC, pro-opiomelanocortina; LC, locus coeruleus; NA, noradrenalina.

L'emivita plasmatica dell'ACTH è inferiore a 10 minuti. Anche l'azione dell'ACTH è rapida: entro pochi minuti dalla sua secrezione aumenta la concentrazione degli steroidi nel sangue venoso refluo dal surrene. L'ACTH stimola la steroidogenesi attraverso l'attivazione dell'adenilato ciclasi di membrana. L'adenosina 3′,5′-monofosfato ciclico (cAMP), a sua volta, stimola gli enzimi proteinchinasici, determinando una fosforilazione delle proteine che attivano la biosintesi degli steroidi.

FISIOLOGIA DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

La renina è un enzima proteolitico prodotto e immagazzinato nei granuli delle cellule iuxtaglomerulari che circondano le arteriole afferenti dei glomeruli renali. La renina agisce su un substrato fondamentale, l'angiotensinogeno (un'α_2-globulina circolante prodotta nel fegato), formando il decapeptide angiotensina I (Fig. 336-5). L'angiotensina I viene quindi enzimaticamente convertita nell'octapeptide angiotensina II dall'enzima di conversione dell'angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE), espresso principalmente nell'endotelio vascolare polmonare. Tale proces-

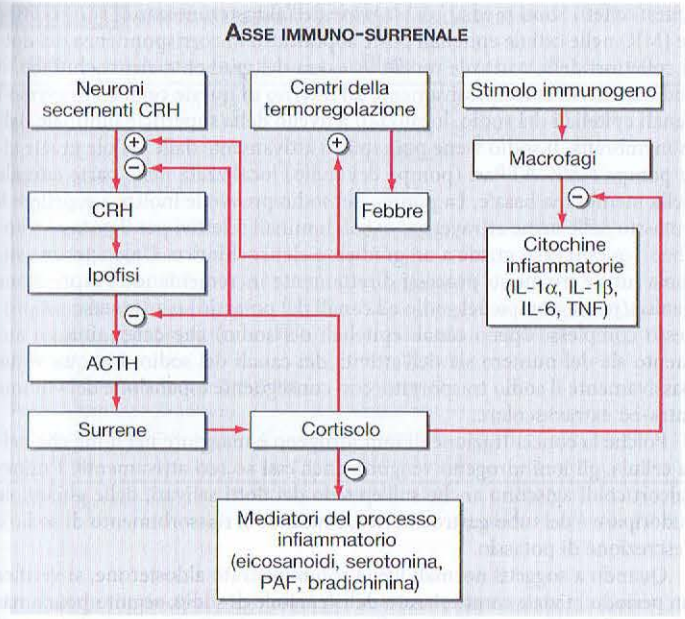


FIGURA 336-4 Asse immuno-surrenale. Il cortisolo possiede proprietà antinfiammatorie, determinando effetti sul microcircolo, azioni cellulari e soppressione delle citochine infiammatorie (il cosiddetto asse immuno-surrenale). Un evento stressante come la sepsi aumenta la secrezione surrenale e il cortisolo, a sua volta, sopprime la risposta immunitaria attraverso questo sistema. –, soppressione; +, stimolazione; CRH, ormone di rilascio della corticotropina; ACTH, corticotropina; IL, interleuchina; TNF, fattore di necrosi tumorale; PAF, fattore di attivazione piastrinica.

so di conversione prevede la rimozione dei due aminoacidi aminoterminali. L'angiotensina II è una potente sostanza ipertensiva che esercita la sua azione agendo direttamente sulla muscolatura liscia arteriolare. Inoltre l'angiotensina II stimola la produzione di aldosterone da parte della zona glomerulare della corticale surrenale; anche l'eptapeptide angiotensina III è in grado di stimolare la produzione di aldosterone. Le due principali classi di recettori dell'angiotensina sono dette AT1 e AT2; esistono due sottotipi di recettori AT1, α e β. La maggior parte degli effetti delle angiotensine II e III è mediata dai recettori AT1. Le angiotensinasi degradano rapidamente l'angiotensina II (la cui emivita è di circa 1 minuto), mentre l'emivita della renina è più lunga (da 10 a 20 minuti). Oltre al sistema renina-angiotensina circolante, molti tessuti possiedono un sistema renina-angiotensina locale e sono in grado di produrre angiotensina II. Questi tessuti comprendono l'utero, la placenta, le pareti vascolari, il cuore, l'encefalo e, soprattutto, la corticale surrenale e il rene. Anche se il ruolo dell'angiotensina II prodotta localmente non è ancora stato chiarito, essa potrebbe modulare la crescita e la funzione della corticale surrenale e della muscolatura liscia vasale.

La quantità di renina secreta riflette gli effetti combinati di quattro fattori indipendenti. Le *cellule iuxtaglomerulari*, cellule mioepiteliali specializzate che circondano le arteriole afferenti, agiscono come trasduttori pressori in miniatura, risultando sensibili alla pressione renale di perfusione e ai corrispettivi cambiamenti della pressione di perfusione nell'arteriola afferente. Per esempio, quando il volume ematico circolante si riduce, si ha una corrispondente diminuzione della pressione di perfusione renale e, quindi, della pressione nell'arteriola afferente (Fig. 336-5). Questo è percepito dalle cellule iuxtaglomerulari come una diminuita tensione esercitata sulle pareti dell'arteriola afferente. Di conseguenza, le cellule iuxtaglomerulari secernono maggiori quantità di renina nel circolo renale. Da ciò deriva la formazione di angiotensina I, che viene poi convertita in angiotensina II dall'ACE a livello renale e perifericamente. L'angiotensina II influenza l'omeostasi del sodio attraverso due meccanismi principali: 1) modificando il flusso ematico renale, così da mantenere costante la filtrazione glomerulare con conseguente modificazione della frazione di filtrazione del sodio; 2) stimolando la secrezione di aldosterone dalla corticale surrenale. L'aumento dei livelli circolanti di aldosterone incrementa la ritenzione renale di sodio con conseguente espansione del volume del liquido extracellulare (VLEC) che, a sua volta, riduce lo stimolo per la secrezione di renina. In questo contesto il sistema renina-angiotensina-aldosterone esercita un controllo del volume tramite opportune modificazioni dell'emodinamica renale e del trasporto di sodio a livello dei tubuli.

Un secondo meccanismo di controllo della secrezione di renina è situato nelle cellule della *macula densa*: un gruppo di cellule epiteliali del tubulo contorto distale in diretta prossimità e giustapposte alle cellule iuxtaglomerulari. Esse possono funzionare come chemocettori sensibili al carico di sodio (o dei cloruri) che giunge nel tubulo distale. In condizioni di aumentato afflusso di sodio al tubulo distale e alla macula densa, viene attivato un segnale che promuove la riduzione del rilascio di renina da parte delle cellule iuxtaglomerulari; pertanto vengono modulati la filtrazione glomerulare e il carico di sodio filtrato.

Il *sistema nervoso simpatico* regola la secrezione di renina in risposta all'ortostatismo, agendo direttamente sulle cellule iuxtaglomerulari, in cui aumenta l'attività dell'adenilato ciclasi, e indirettamente ancora sulle cellule iuxtaglomerulari o sulle cellule della macula densa tramite vasocostrizione dell'arteriola afferente.

Infine, alcuni fattori circolanti possono influenzare la secrezione di renina. Una dieta ricca di *potassio* riduce direttamente la secrezione di renina, mentre una ridotta introduzione di potassio l'aumenta: non è chiaro il significato di questi effetti esercitati dal potassio. La stessa *angiotensina II* può agire con un meccanismo a feedback negativo sulla secrezione di renina indipendentemente da alterazioni del flusso ematico renale, della pressione o della secrezione di aldosterone; anche i *peptidi natriuretici atriali* possono inibire la secrezione di renina. Pertanto, il controllo della secrezione di renina è complesso ed è costituito da meccanismi *intrarenali* (barocettori e macula densa) ed *extrarenali* (sistema nervoso simpatico, potassio, angiotensina ecc.). I livelli di renina all'equilibrio riflettono tutti questi fattori, in particolare i meccanismi intrarenali.

FISIOLOGIA DEI GLUCOCORTICOIDI

La suddivisione degli steroidi surrenali in glucocorticoidi e mineralcorticoidi è arbitraria in quanto la maggior parte dei glucocorticoidi ha alcune proprietà simili ai mineralcorticoidi. Il termine descrittivo *glucocorticoidi* si applica agli steroidi che possiedono un'attività prevalentemente sul metabolismo intermedio. I glucocorticoidi tendono ad aumentare la produzione di un substrato altamente energetico, il glucosio, e a ridurre tutte le altre attività metaboliche non direttamente coinvolte in questo processo. L'attivazione continua porta a una situazione patologica nota come sindrome di Cushing. I glucocorticoidi, il più importante dei quali è il cortisolo (idrocortisone), agiscono sul metabolismo intermedio attraverso i GR. Gli effetti fisiologici dei glucocorticoidi comprendono la regolazione del metabolismo di proteine, carboidrati, lipidi e acidi nucleici. I glucocorticoidi aumentano i livelli plasmatici di glucosio agendo come antagonisti dell'insulina e sopprimendo la secrezione di insulina, inibendo di conseguenza la captazione periferica del glucosio; questi fenomeni stimolano la sintesi epatica di glucosio (gluconeogenesi) e aumentano il contenuto epatico di glicogeno. Le azioni sul metabolismo proteico sono principalmente di tipo catabolico, dando luogo a un aumento del catabolismo proteico e dell'escrezione di azoto. Queste azioni riflettono in gran parte la mobilizzazione di precursori aminoacidici glicogenici dalle strutture periferiche di supporto, come l'osso, la cute, il muscolo e il tessuto connettivo; la mobilizzazione in questione è dovuta al catabolismo proteico e all'inibizione della sintesi pro-

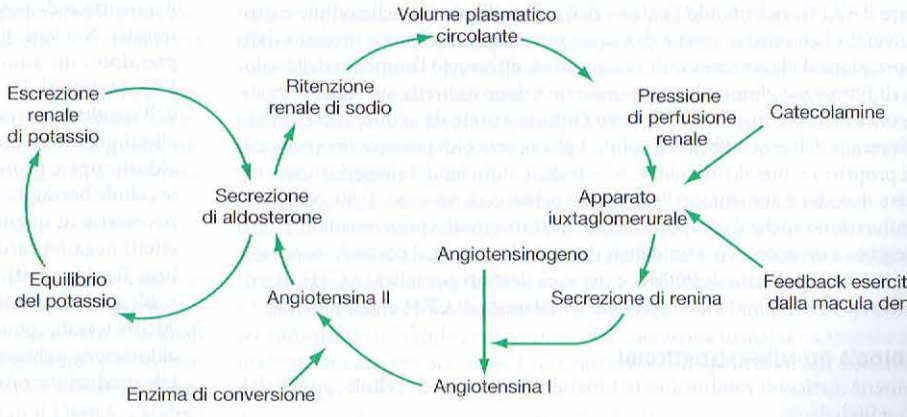


FIGURA 336-5 Interazioni dei circuiti a feedback di controllo del volume plasmatico e del potassio sulla secrezione di aldosterone. L'integrazione dei segnali provenienti da ciascun circuito determina il livello di secrezione dell'aldosterone.

teica e della captazione degli aminoacidi. L'iperaminoacidemia, inoltre, facilita la gluconeogenesi attraverso la stimolazione della secrezione di glucagone. I glucocorticoidi agiscono direttamente sul fegato stimolando la sintesi di alcuni enzimi come la tirosina aminotrasferasi e la triptofano pirrolasi. I glucocorticoidi regolano la mobilizzazione degli acidi grassi aumentando l'attivazione della lipasi cellulare da parte degli ormoni lipomobilizzanti (per es., catecolamine e ormoni proteici ipofisari).

Le azioni del cortisolo sulle proteine e sul tessuto adiposo sono diverse nei diversi distretti corporei. Per esempio, dosi farmacologiche di cortisolo possono impoverire la matrice proteica del rachide (osso trabecolare), mentre le ossa lunghe (che sono costituite da osso compatto) sono intaccate solo in minima parte; analogamente, la massa di tessuto adiposo periferico diminuisce, mentre si espande il grasso addominale e interscapolare.

I glucocorticoidi possiedono proprietà antiinfiammatorie, le quali sono probabilmente correlate agli effetti sul microcircolo e alla soppressione delle citochine infiammatorie. In tal senso i glucocorticoidi modulano la risposta immunitaria, agendo attraverso il cosiddetto asse immunosurrenale (Fig. 336-4). Questo "circuito" rappresenta un meccanismo attraverso cui uno stress, come la sepsi, aumenta la secrezione di ormoni surrenali e l'elevato livello di cortisolo sopprime la risposta immunitaria. Per esempio, il cortisolo mantiene la risposta vascolare ai vasocostrittori circolanti e contrasta l'aumento della permeabilità capillare che si verifica durante l'infiammazione acuta. I glucocorticoidi producono leucocitosi facilitando il rilascio di cellule mature da parte del midollo osseo e inibendone l'uscita dal circolo attraverso la parete capillare. I glucocorticoidi provocano una deplezione degli eosinofili circolanti e delle cellule linfatiche, in particolare delle cellule T, causando una ridistribuzione dal circolo verso altri compartimenti. Di conseguenza, il cortisolo compromette l'immunità cellulo-mediata. I glucorticoidi, inoltre, inibiscono la produzione e l'azione dei mediatori dell'infiammazione, come le linfochine e le prostaglandine. I glucocorticoidi inibiscono l'azione e la produzione dell'interferone da parte dei linfociti T e la produzione di IL-1 e IL-6 da parte dei macrofagi. L'azione antipiretica dei glucocorticoidi può essere spiegata attraverso l'effetto sull'IL-1, la quale sembra rappresentare un fattore pirogeno endogeno (vedi Cap. 17). I glucocorticoidi inibiscono inoltre la produzione del fattore di crescita delle cellule T (IL-2) da parte dei linfociti T. I glucorticoidi contrastano l'attivazione dei macrofagi e antagonizzano l'azione del fattore inibente la migrazione macrofagica (*migration-inhibiting factor*, MIF), portando a una ridotta adesione dei macrofagi all'endotelio vascolare. I glucocorticoidi inducono una riduzione della produzione di prostaglandine e leucotrieni, inibendo l'attività della fosfolipasi A_2 e quindi bloccando la liberazione di acido arachidonico dai fosfolipidi. Infine, i glucocorticoidi inibiscono la produzione e gli effetti infiammatori della bradichinina, del fattore di attivazione piastrinica e della serotonina. Probabilmente, solo a dosaggi farmacologici la produzione di anticorpi è ridotta dai glucocorticoidi e le membrane lisosomiali sono stabilizzate; quest'ultimo effetto si ottiene in seguito alla soppressione della liberazione delle idrolasi acide.

I livelli di cortisolo rispondono nell'arco di qualche minuto allo stress fisico (trauma, chirurgia, esercizio fisico), psichico (ansia, depressione) o fisiologico (ipoglicemia, febbre). Le ragioni per cui livelli elevati di glucocorticoidi proteggono l'organismo sotto stress non sono note, ma in condizioni di deficit di glucocorticoidi tali stress possono causare ipotensione, shock e morte. Di conseguenza, nei soggetti con insufficienza surrenale la somministrazione di glucocorticoidi deve essere aumentata nel corso di stress.

Il cortisolo esercita effetti importanti sui liquidi corporei. Contribuisce a regolare il VLEC, rallentando l'entrata dell'acqua all'interno delle cellule e promuovendo l'escrezione renale di acqua; quest'ultimo effetto è mediato dalla soppressione della secrezione di vasopressina, attraverso l'aumento della velocità di filtrazione glomerulare e tramite un'azione indiretta sul tubulo renale. La conseguenza è quella di prevenire l'intossicazione da acqua, aumentando la clearance dell'acqua libera da soluti. I glucocorticoidi possiedono anche deboli proprietà mineralcorticoidi e, ad alte dosi, stimolano il riassorbimento tubulare di sodio e aumentano l'escrezione urinaria di potassio. I glucocorticoidi influenzano anche il comportamento; disturbi emotivi possono manifestarsi in seguito a un eccesso o a un deficit di cortisolo. Infine, il cortisolo sopprime la secrezione ipofisaria di POMC e dei suoi derivati peptidici (ACTH, β-endorfina, β-lipotropina) e la secrezione ipotalamica di CRH e vasopressina.

FISIOLOGIA DEI MINERALCORTICOIDI

I mineralcorticoidi modificano le funzioni di due tipi di cellule: epiteliali e non epiteliali.

Effetti sulle cellule epiteliali Classicamente i mineralcorticoidi sono considerati i principali regolatori del VLEC e del metabolismo del potassio. Questi effetti sono mediati dal legame dell'aldosterone con il suo recettore (MR) nelle cellule epiteliali poste soprattutto in corrispondenza dei dotti collettori della corticale renale. A causa del gradiente elettrochimico, il sodio urinario entra passivamente all'interno di queste cellule attraverso i canali epiteliali del sodio, localizzati a livello della superficie luminale della membrana. Il sodio viene poi espulso attivamente dalle cellule grazie alla pompa Na/K-ATPasi (pompa del sodio) localizzata nella parte laterale della membrana basale. La pompa del sodio provvede inoltre a espellere il potassio nelle urine attraverso i canali luminali selettivi per il potassio, anche in questo caso grazie a un gradiente elettrochimico. L'aldosterone stimola tutti e tre questi processi direttamente incrementando l'espressione genica (per la pompa del sodio e i canali del potassio) o attraverso un processo complesso (per i canali epiteliali del sodio) che determina un aumento sia del numero sia dell'attività dei canali del sodio. L'acqua segue passivamente il sodio trasportato, con conseguente espansione del volume intra-ed extravascolare.

Poiché la concentrazione di ioni idrogeno è maggiore nel lume che nella cellula, gli ioni idrogeno vengono anch'essi secreti attivamente. I mineralcorticoidi agiscono anche sull'epitelio dei dotti salivari, delle ghiandole sudoripare e del tubo gastroenterico, causando il riassorbimento di sodio e l'escrezione di potassio.

Quando a soggetti normali viene somministrato aldosterone, si verifica un periodo iniziale caratterizzato da ritenzione di sodio, seguito poi da natriuresi; l'equilibrio viene ristabilito dopo 3-5 giorni. Come risultato, non si sviluppa edema. Questo processo viene detto *fenomeno di fuga* ("escape") del tubulo renale dall'azione favorente la ritenzione di sodio dell'aldosterone. I fattori emodinamici renali possono svolgere un certo ruolo nel favorire tale fenomeno e, a questo proposito, anche il livello di peptide natriuretico atriale risulta aumentato. Tuttavia, è importante sottolineare che non si verifica una fuga dagli effetti ipokaliemici dei mineralcorticoidi.

Effetti sulle cellule non epiteliali I recettori per i mineralcorticoidi sono stati identificati anche in cellule non epiteliali, come i neuroni cerebrali, i miociti, le cellule endoteliali e le cellule muscolari lisce vascolari. In queste cellule l'azione dell'aldosterone si differenzia da quella che esercita sulle cellule epiteliali nei seguenti modi:

1. L'omeostasi sodio-potassio non viene modificata.
2. I geni regolati sono diversi, sebbene solo pochi siano conosciuti; per esempio, nelle cellule non epiteliali l'aldosterone modifica l'espressione di alcuni geni codificanti per il collagene che controllano fattori di crescita quali il fattore di crescita trasformante β (*transforming growth factor β*, TGFβ), l'inibitore di tipo 1 dell'attivatore del plasminogeno (*plasminogen activator inhibitor, type* 1, PAI-1), l'adiponectina e la leptina.
3. In alcuni tessuti (per es., miocardio e cervello) i recettori per i mineralcorticoidi non sono protetti dall'enzima 11β-HSD 2. Pertanto il cortisolo, più che l'aldosterone, è in grado di attivare questi recettori. In altri tessuti (per es., sistema vascolare) la 11β-HSD 2 è espressa in maniera simile a quanto avviene nel rene. Pertanto l'aldosterone attiva i recettori per i mineralcorticoidi.
4. Alcuni effetti sulle cellule non epiteliali potrebbero essere non genomici. Queste azioni sono troppo rapide (richiedono 1-2 minuti con un picco entro 5-10 minuti) per essere considerate effetti genomici, suggerendo che possano essere secondarie all'attivazione di recettori di superficie. Tuttavia, non sono stati identificati recettori di superficie per i mineralcorticoidi, il che induce a ipotizzare che gli stessi recettori per i mineralcorticoidi possano mediare sia effetti genomici sia effetti non genomici. Nei vasi, gli effetti non genomici mediati dall'aldosterone comprendono un aumento della fosforilazione della proteinchinasi C e di ERK (*extracellular regulated kinase*) e una riduzione della fosforilazione dell'ossido nitrico sintasi. Nell'organismo intatto, alcuni (se non tutti) gli effetti genomici e non genomici sono mediati dall'interazione tra MR, aldosterone e proteine situate in aree specializzate della membrana delle cellule bersaglio dette caveole. Tuttavia, le caveoline non sono sempre necessarie in quanto, per esempio, l'aldosterone è in grado di produrre effetti negativi cardiovascolari anche in animali knock-out per le caveoline. Rapidi effetti non genomici sono stati descritti anche per altri steroidi quali l'estradiolo, il progesterone e la vitamina D.
5. Alcuni tessuti, come il miocardio e il sistema vascolare, potrebbero produrre aldosterone, sebbene vi siano ancora dubbi in proposito e sia possibile che tale produzione ormonale possa essere specie- e condizione-specifica.

Regolazione della secrezione di aldosterone Tre importanti meccanismi controllano la secrezione surrenale di aldosterone: il sistema renina-angiotensina, i livelli di potassio e l'ACTH (Tab. 336-1). Non è noto se questi

TABELLA 336-1 FATTORI CHE REGOLANO LA SINTESI DELL'ALDOSTERONE

Fattori	Effetto
Sistema renina-angiotensina	Stimolazione
Ione sodio	Inibizione (fisiologica?)
Ione potassio	Stimolazione
Neurotrasmettitori	
Dopamina	Inibizione
Serotonina	Stimolazione
Ormoni ipofisari	
ACTH	Stimolazione
Altri ormoni ipofisari (per es., ormone della crescita)	Permissivo (per una risposta ottimale alla restrizione di sodio)
β-endorfina	Stimolazione
Ormone γ-melanocito-stimolante	Permissivo
Peptide natriuretico atriale	Inibizione
Fattori oubaina-simili	Inibizione
Endotelina	Stimolazione

Nota: ACTH, corticotropina.

siano anche i principali regolatori dell'eventuale produzione non surrenale di questo ormone. Il sistema renina-angiotensina controlla il VLEC attraverso la regolazione della secrezione di aldosterone (Fig. 336-5). In effetti, il sistema renina-angiotensina mantiene costante il volume di sangue circolante, determinando una ritenzione di sodio aldosterone-indotta in caso di ipovolemia e riducendo la ritenzione di sodio indotta dall'aldosterone nell'ipervolemia. Evidenze sempre più numerose indicano che alcuni tessuti, oltre al rene, producono angiotensina II. Essi potrebbero partecipare, quindi, alla regolazione della secrezione di aldosterone sia surrenale sia extrasurrenale. È interessante il fatto che anche il surrene stesso sia in grado di sintetizzare angiotensina II. Non è noto il ruolo fisiologico della produzione extrarenale di angiotensina II. Comunque sia, il sistema renina-angiotensina tissutale è attivato nella vita intrauterina in risposta alla crescita fetale e allo sviluppo e/o più avanti nella vita in risposta a danni tissutali.

Gli ioni potassio stimolano direttamente la secrezione di aldosterone, indipendentemente dal sistema renina-angiotensina circolante, che viene soppresso (Fig. 336-5). Oltre all'effetto diretto, il potassio influenza indirettamente la secrezione di aldosterone in seguito all'attivazione del sistema renina-angiotensina intrinseco della zona glomerulare. Questo effetto può essere bloccato dagli ACE-inibitori, che riducono la produzione locale di angiotensina II riducendo la risposta acuta dell'aldosterone al potassio. Un aumento della potassiemia di 0,1 mmol/l può già aumentare la secrezione di aldosterone in particolari condizioni. Il carico orale di potassio incrementa quindi la secrezione, i livelli plasmatici e l'escrezione di potassio.

Dosi fisiologiche di ACTH stimolano in modo acuto la secrezione di aldosterone, ma questa azione non è sostenuta nel tempo a meno che l'ACTH venga somministrato con modalità pulsatile. La maggior parte degli studi indica che l'ACTH svolge un ruolo secondario nel controllo dell'aldosterone. Per esempio, i soggetti sottoposti a un trattamento con alte dosi di glucocorticoidi, con presumibile completa soppressione della secrezione di ACTH, presentano una normale risposta dell'aldosterone alla restrizione di sodio.

Una precedente introduzione di sodio e potassio con la dieta può alterare l'entità della risposta dell'aldosterone a uno stimolo acuto. Questo effetto è legato a modificazioni dell'espressione e dell'attività dell'aldosterone sintasi. L'aumentata introduzione di potassio o la diminuita introduzione di sodio potenzia la risposta delle cellule glomerulari alla stimolazione acuta con ACTH, angiotensina II e/o potassio.

Neurotrasmettitori (dopamina e serotonina) e alcuni peptidi come il peptide natriuretico atriale, l'ormone γ-melanocitostimolante (γ-MSH) e la β-endorfina, intervengono anch'essi nel regolare la secrezione di questo ormone (Tab. 336-1). Pertanto, il controllo della secrezione dell'aldosterone coinvolge fattori sia stimolatori sia inibitori.

FISIOLOGIA DEGLI ANDROGENI

Gli androgeni regolano i caratteri sessuali secondari nel maschio e causano sintomi di virilizzazione nelle femmine (vedi Cap. 50). Gli androgeni surrenali hanno peraltro un effetto minimo nei maschi, i cui caratteri sessuali sono principalmente sotto il controllo degli steroidi gonadici (testosterone). Nelle femmine molti effetti androgeno-simili sono mediati dagli androgeni surrenali. I principali androgeni surrenali sono il DHEA, l'androstenedione e l'11-idrossiandrostenedione. Il DHEA e l'androstenedione sono deboli androgeni ed esercitano i loro effetti attraverso la conversione nel più potente androgeno, il testosterone, a livello dei tessuti extraghiandolari. Il DHEA possiede effetti poco chiari sui sistemi immunitario e cardiovascolare. La formazione degli androgeni surrenali è regolata dall'ACTH e non dalle gonadotropine. Gli androgeni surrenali sono soppressi dalla somministrazione di glucocorticoidi esogeni.

ESAMI DI LABORATORIO PER LA VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE CORTICOSURRENALE

Un concetto ampiamente diffuso è che la misurazione dei livelli plasmatici o urinari di un determinato steroide rifletta la *secrezione* surrenale di quello steroide. Tuttavia i valori di *escrezione* urinaria possono non riflettere realmente la secrezione, per errori nella raccolta del campione o per alterazioni del metabolismo ormonale. I livelli plasmatici riflettono il livello di secrezione solo nel momento in cui viene effettuato il prelievo. Il livello plasmatico (*plasma level*, PL) dipende da due fattori: il tasso di secrezione (*secretion rate*, SR) dell'ormone e la velocità con cui esso viene metabolizzato, cioè il tasso di clearance metabolica (*metabolic clearance rate*, MCR). Questi tre valori possono essere correlati matematicamente nel seguente modo:

$$PL = SR/MCR \quad \text{o} \quad SR = MCR \times PL$$

LIVELLI EMATICI

Peptidi L'ACTH e l'angiotensina II possono essere misurati con tecniche di dosaggio immunologico. La secrezione basale di ACTH mostra un ritmo circadiano, con livelli circolanti più bassi la sera. L'ACTH è secreto in modo pulsatile con fluttuazioni rapide che si vanno a sovrapporre al ritmo circadiano. Anche i livelli di angiotensina II variano nel corso della giornata e sono influenzati dall'apporto di sodio e potassio con la dieta e dalla postura. Sia la stazione eretta che la restrizione di sodio provocano un aumento dei livelli di angiotensina II.

La maggior parte delle valutazioni cliniche del sistema renina-angiotensina si basa sulla misurazione dell'*attività reninica plasmatica* (*plasma renin activity*, PRA) in cui l'attività reninica è valutata in base alla generazione di angiotensina durante un periodo di incubazione standardizzato. Questo metodo dipende dalla presenza di una quantità sufficiente di angiotensinogeno nel plasma. L'angiotensina I prodotta viene quindi valutata con metodo radioimmunologico. La PRA dipende dall'introduzione di sodio con la dieta e dal fatto che il paziente sia costretto a letto o meno. Nei soggetti normali il ritmo giornaliero dell'attività reninica è caratterizzato da un picco di attività al mattino e da una riduzione successiva, sino a un minimo nel pomeriggio. In alternativa, è possibile misurare la renina attiva circolante, i cui livelli non sono dipendenti dalla concentrazione dei substrati endogeni. La PRA e la renina attiva mostrano una buona correlazione nelle diete a basso tenore di sodio, mentre la correlazione risulta meno stretta nelle diete ad alto contenuto di sodio.

Steroidi Sia il cortisolo sia l'aldosterone sono secreti in modo episodico e i livelli si riducono durante il giorno, con un picco al mattino e livelli più bassi alla sera. Inoltre, i livelli plasmatici dell'aldosterone, ma non quelli del cortisolo, aumentano dopo un'eccessiva introduzione di potassio con la dieta, dopo restrizione del sodio o assunzione della stazione eretta. La determinazione del DHEA solfato è un indice utile per la valutazione della secrezione degli androgeni surrenali poiché esso viene prodotto solo in piccola quantità nelle gonadi e ha un'emivita di 7-9 ore. Tuttavia, i livelli di DHEA solfato riflettono sia la produzione di DHEA sia l'attività della solfatasi.

LIVELLI URINARI

Nella valutazione della secrezione glucocorticoide il dosaggio dei 17-idrossicorticosteroidi è stato ampiamente sostituito dalla misurazione del cortisolo libero urinario. Elevati livelli di cortisolo libero urinario sono correlati agli stati di ipercortisolismo, riflettendo cambiamenti nei livelli di cortisolo circolante non legato e quindi fisiologicamente attivo. Normalmente, la velocità di escrezione è più alta nelle ore diurne (dalle ore 7 alle 19) che in quelle notturne (dalle ore 19 alle 7).

I 17-chetosteroidi urinari derivano sia dalle gonadi che dal surrene. Nella donna il 90% dei chetosteroidi è di origine surrenale, mentre nel maschio solo il 60-70% è di derivazione surrenale. I livelli di 17-chetosteroidi urinari sono più elevati nel giovane adulto e si riducono con l'età.

Un'accurata raccolta delle urine è il prerequisito fondamentale per la determinazione dei valori di escrezione. La creatinina urinaria va misurata simultaneamente per accertare l'accuratezza e l'adeguatezza della procedura di raccolta.

TEST DI STIMOLAZIONE

I test di stimolazione sono utili nella diagnostica delle condizioni di deficit ormonale.

Test di valutazione della riserva di glucocorticoidi Dopo pochi minuti dalla somministrazione di ACTH la cortisolemia aumenta. Questa risposta può essere utilizzata come indice di riserva funzionale del surrene per la produzione di cortisolo. In condizioni di stimolazione massima da parte dell'ACTH, la secrezione di cortisolo aumenta di 10 volte, fino a 800 μmol/die (300 mg/die), ma la stimolazione massima può essere raggiunta solo dopo prolungate infusioni di ACTH.

Un test di screening (il cosiddetto test rapido di stimolazione con ACTH) consiste nel somministrare 25 unità (0,25 mg) di ACTH sintetico 1-24 (tetracosactide) per via endovenosa o intramuscolare e nel determinare i livelli plasmatici di cortisolo prima del test e dopo 30 e 60 minuti; il test può essere eseguito a qualunque ora del giorno. Il criterio più sicuro per la valutazione di una risposta normale è dato da livelli di cortisolo sotto stimolo superiori a 500 nmol/l (18 μg/dl), con incremento minimo normale del cortisolo dopo stimolo superiore a 200 nmol/l (7 μg/dl) rispetto ai valori basali. Pazienti gravemente malati con elevati livelli basali di cortisolo possono non mostrare ulteriori incrementi dopo somministrazione acuta di ACTH.*

Test di valutazione della riserva di mineralcorticoidi e di stimolazione del sistema renina-angiotensina Si utilizzano test basati sulla deplezione programmata di volume ottenuta mediante restrizione di sodio, somministrazione di diuretici o assunzione della posizione ortostatica. Un test semplice e molto efficace consiste in un'importante restrizione di sodio associata all'assunzione della posizione ortostatica. Dopo 3-5 giorni in cui l'apporto di sodio è limitato a 10 mmol/die, la secrezione di aldosterone o l'escrezione urinaria dovrebbero aumentare da 2 a 3 volte rispetto ai valori precedenti. I livelli di aldosterone plasmatico dosati al mattino in posizione supina solitamente aumentano da 3 a 6 volte. In aggiunta, i livelli plasmatici aumentano da 2 a 4 volte dopo 2 o 3 ore di posizione ortostatica.

Quando l'apporto di sodio con la dieta è normale, i test di stimolazione richiedono la somministrazione di un potente diuretico, per esempio 40-80 mg di furosemide, seguita da 2-3 ore di ortostatismo. La risposta normale consiste in un aumento da 2 a 4 volte dei livelli plasmatici di aldosterone.

TEST DI SOPPRESSIONE

I test di soppressione sono utilizzati per documentare un'ipersecrezione di ormoni surrenali e si basano sulla misurazione della risposta di un ormone bersaglio in seguito alla soppressione standardizzata del suo ormone di stimolo.

Test di soppressione dell'asse ipofisi-surrene La secrezione di ACTH è influenzata dai livelli di glucocorticoidi circolanti. Quando, nei soggetti normali, si ha un aumento dei livelli plasmatici di glucocorticoidi, si ottiene una riduzione della secrezione di ACTH e secondariamente viene prodotta una minore quantità di steroidi da parte del surrene. L'integrità di questo meccanismo a feedback può essere valutata clinicamente mediante la somministrazione di un potente glucocorticoide e valutando la soppressione della secrezione di ACTH, misurando l'escrezione urinaria di steroidi e/o i livelli plasmatici di cortisolo e di ACTH. Viene utilizzato un potente glucocorticoide come il desametasone, in modo tale che possa essere somministrato a dosi così piccole da non contribuire significativamente al pool di steroidi da utilizzare.

Il migliore metodo di *screening* è il test di soppressione notturna con desametasone. Con questo test si valutano i livelli plasmatici di cortisolo alle 8 del mattino dopo somministrazione di 1 mg di desametasone alla mezzanotte precedente. Nei soggetti normali il cortisolo plasmatico alle ore 8 dovrebbe essere inferiore a 140 nmol/l (5 μg/dl).

Il test dirimente per la valutazione della soppressione surrenale è basato sulla somministrazione di 0,5 mg di desametasone ogni 6 ore per due giorni consecutivi, raccogliendo le urine delle 24 ore per la determinazione della creatinina e del cortisolo libero e/o valutando i livelli di cortisolo plasmatico. In un paziente con normale meccanismo ipotalamico-ipofisario di secrezione dell'ACTH, al secondo giorno di somministrazione si osserva una caduta del cortisolo libero urinario a livelli inferiori a 25 nmol/die (10 μg/die), o del cortisolo plasmatico a livelli inferiori a 140 nmol/l (5 μg/dl).

Una risposta normale a entrambi i test di soppressione è indice di una normale regolazione della secrezione di ACTH e del controllo che l'ACTH esercita sui surreni. Tuttavia, una risposta alterata isolata, soprattutto al test di soppressione notturna, non implica necessariamente la presenza di una condizione patologica a livello ipofisario o surrenale.

Test di soppressione dei mineralcorticoidi Questi test si basano sull'espansione del VLEC che dovrebbe ridurre l'attività reninica plasmatica e la secrezione o l'escrezione di aldosterone. I diversi test proposti differiscono per l'entità dell'espansione dei liquidi extracellulari che deve essere raggiunta. Uno di questi prevede la somministrazione, per via endovenosa, di 500 ml/ora di soluzione fisiologica per 4 ore. In condizioni normali si assiste alla riduzione della secrezione di aldosterone al di sotto delle 220 pmol/l (<8 ng/dl) in pazienti con dieta a ridotto tenore di sodio, o al di sotto delle 140 pmol/l (<5 ng/dl) nei soggetti a dieta libera. In alternativa, il paziente può seguire per tre giorni una dieta a elevato tenore sodico, associata all'assunzione di 0,2 mg di fludrocortisone due volte al giorno. L'escrezione di aldosterone viene misurata al terzo giorno e dovrebbe essere inferiore alle 28 nmol/die (10 μg/die). Questi test non dovrebbero essere eseguiti nei pazienti con deficit di potassio in quanto possono indurre ipokaliemia.

TEST DI RISPOSTA DELL'ASSE IPOFISI-SURRENE

Alcuni stimoli quali l'ipoglicemia insulinica, l'arginina vasopressina e i pirogeni inducono una secrezione di ACTH dall'ipofisi tramite un'azione sui centri nervosi superiori o sulla stessa ipofisi. Particolarmente utile è il test dell'ipoglicemia insulinica in quanto viene stimolata la secrezione sia dell'ormone della crescita (GH) sia dell'ACTH. In questo test vengono somministrate per via endovenosa, in forma di bolo, da 0,05 a 0,1 unità di insulina rapida per kg di peso corporeo, allo scopo di portare la glicemia a digiuno a valori pari al 50% di quelli basali. Nei soggetti normali il cortisolo aumenta fino a valori superiori a 500 nmol/l (18 μg/dl). La glicemia deve essere monitorata durante il test dell'ipoglicemia insulinica e, se il soggetto sviluppa sintomi di ipoglicemia, deve essere somministrato glucosio per via orale o endovenosa. Questo test è controindicato nei pazienti con malattia coronarica o con storia di manifestazioni epilettiche.

Il metopirone** (metirapone) è un farmaco che inibisce l'11β-idrossilasi a livello surrenale e, quindi, la conversione dell'11-deossicortisolo (composto S) in cortisolo, aumentando la quantità di 11-desossicortisolo che si accumula nel sangue e diminuendo parallelamente i livelli plasmatici di cortisolo (Fig. 336-2). L'asse ipotalamico-ipofisario risponde alla riduzione della cortisolemia aumentando la secrezione di ACTH. È da notare che *la valutazione della risposta dipende sia dall'integrità dell'asse ipotalamico-ipofisario sia dall'integrità del surrene.*

Sebbene siano state apportate modifiche al test con metopirone, generalmente si preferisce somministrare 750 mg di farmaco per os ogni 4 ore nell'arco di 24 ore e confrontare i livelli plasmatici di 11-desossicortisolo, cortisolo e ACTH basali e dopo somministrazione di metopirone. Nei soggetti normali i livelli di 11-desossicortisolo dovrebbero superare le 210 nmol/l (7 μg/dl), mentre quelli di ACTH dovrebbero essere superiori alle 17 pmol/l (75 pg/ml) dopo somministrazione di metopirone. Il test con metopirone non riflette adeguatamente la riserva di ACTH nei pazienti in trattamento con glucocorticoidi o con farmaci che accelerano il metabolismo del metopirone (per es., fenitoina).

Un test diretto e selettivo per valutare la funzione delle cellule corticotrope ipofisarie è quello con CRH. L'iniezione di CRH in bolo (corticorelina ovina: 1 μg/kg di peso) stimola entro 15-60 minuti la secrezione di ACTH e di β-LPT nei soggetti normali, con un incremento medio di 9 pmol/l (40 pg/ml). Tuttavia, la risposta dell'ACTH è inferiore a quella che si ottiene con il test dell'ipoglicemia insulinica, il che significa che altri fattori, come la vasopressina, concorrono a determinare la secrezione di ACTH indotta dallo stress.

Il test rapido con ACTH sintetico rende possibile la distinzione tra insufficienza surrenale primitiva e secondaria, in quanto la secrezione di aldosterone è conservata nell'insufficienza surrenale secondaria grazie al sistema renina-angiotensina e al potassio. La cosintropina (tetracosactide; 0,25 mg) viene somministrata per via endovenosa o intramuscolare e i livelli plasmatici di cortisolo e aldosterone vengono misurati prima del test e a distanza di 30 e 60 minuti dalla somministrazione. La risposta del cortisolo è patologica in entrambi i gruppi di soggetti, ma i pazienti con insufficienza surrenale secondaria presentano un aumento dei livelli di aldosterone almeno fino a 140 pmol/l (5 ng/dl). Nei pazienti con corticale surrenale distrutta, non si osserva alcuna risposta dell'aldosterone. In alternativa, per diagnosticare un iposurrenalismo secondario si può utilizzare il test con ACTH a basse dosi (*low-dose ACTH test*; 1 μg). Una risposta alterata è definita analogamente al test rapido con ACTH. Tuttavia, i livelli di cortisolo devono essere dosati dopo 30 minuti e l'ACTH deve essere iniettato rapidamente in vena perché può essere assorbito dal tubicino di pla-

* Negli anni più recenti, va diffondendosi l'utilizzo di dosi molto più basse di tetracosactide o cosintropina (1 μg invece di 250 μg). Il test di stimolazione a bassa dose (*low-dose ACTH test*) è utile per diagnosticare alcune condizioni cliniche nelle quali si presuppone inadeguata la secrezione di glucocorticoidi. [*N.d.C.*]

** In Italia il test con metopirone è considerato desueto e la sostanza è fuori commercio. [*N.d.C.*]

stica del deflussore. Poiché l'utilizzo di un bolo esogeno di ACTH non esclude invariabilmente l'iposurrenalismo secondario, i test che valutano la riserva ipofisaria di ACTH (test con metopirone, test dell'ipoglicemia insulinica) possono essere utili in situazioni cliniche specifiche.

IPERFUNZIONE DELLA CORTICALE SURRENALE

Un eccesso di cortisolo è associato alla sindrome di Cushing; un eccesso di aldosterone causa l'iperaldosteronismo e un eccesso di androgeni surrenali provoca virilizzazione. Queste sindromi non si verificano sempre in forma "pura", ma possono presentarsi in modo sovrapposto.

SINDROME DI CUSHING

Eziologia Si deve a Cushing la descrizione di una sindrome caratterizzata da obesità a livello del tronco, ipertensione, astenia e facile affaticabilità, amenorrea, irsutismo, strie rubre addominali, edema, glicosuria, osteoporosi e tumore basofilo dell'ipofisi. Con l'estendersi della conoscenza di questa sindrome, la sua diagnosi è stata ampliata in base alla classificazione riportata nella **tabella 336-2**. Indipendentemente dall'eziologia, tutti i casi di sindrome di Cushing endogena sono dovuti all'aumentata produzione di cortisolo da parte dei surreni. Nella maggior parte dei casi la causa è un'*iperplasia surrenale bilaterale* dovuta all'ipersecrezione ipofisaria di ACTH o alla produzione ectopica (extra-ipofisaria) di ACTH. L'incidenza dell'iperplasia surrenale ipofiso-dipendente è tre volte maggiore nelle donne rispetto agli uomini e l'età media di insorgenza è compresa tra la terza e la quarta decade di vita. La malattia è in larga maggioranza legata alla presenza di un adenoma ipofisario secernente ACTH, come dimostrato dal fatto che tale formazione tumorale presente in più del 90% dei pazienti con iperplasia surrenale bilaterale. In alternativa, in rari casi il difetto potrebbe risiedere a livello ipotalamico o nei centri nervosi superiori, dando luogo a una secrezione di CRH inappropriata rispetto ai livelli circolanti di cortisolo. Questo difetto primitivo porterebbe a un'iperstimolazione dell'ipofisi, con conseguente iperplasia delle cellule corticotrope, o anche alla formazione di un tumore. Nelle casistiche chirurgiche la maggior parte dei soggetti con ipersecrezione ipofisaria di ACTH presenta un microadenoma (con diametro inferiore a 10 mm; nel 50% dei casi si ha un diametro di 5 mm o meno), ma può essere presente un macroadenoma ipofisario (con dimensioni superiori a 10 mm) o un'iperplasia diffusa delle cellule corticotrope. Tradizionalmente, solo i soggetti con adenoma ipofisario secernente ACTH sono definiti come affetti da *malattia di Cushing*, mentre con il termine *sindrome di Cushing* si riferisce a tutte le cause di eccesso di cortisolo: tumori extra-ipofisari secernenti ACTH, tumori surrenali, tumori ipofisari secernenti ACTH, somministrazione esogena di glucocorticoidi.

La *sindrome da secrezione ectopica di ACTH* è causata da tumori non ipofisari che secernono ACTH e/o CRH e che inducono lo sviluppo di un'iperplasia surrenale bilaterale (vedi Cap. 96). La produzione ectopica di CRH determina quadri clinici, biochimici e radiologici indistinguibili da quelli determinati dall'ipersecrezione ipofisaria di ACTH. Talora i segni clinici e i sintomi della sindrome di Cushing sono assenti in caso di produzione ectopica di ACTH, mentre una manifestazione importante è l'alcalosi ipokaliemica. La maggior parte di questi casi è associata a carcinoma polmonare a piccole cellule (a chicchi d'avena) o a tumori carcinoidi timici, pancreatici od ovarici, al carcinoma midollare della tiroide o ad adenomi bronchiali. L'insorgenza della sindrome di Cushing può essere improvvisa, particolarmente nei pazienti con carcinoma polmonare; questa caratteristica spiega perché talora non si osservino, in questi pazienti, i classici segni della malattia. Viceversa, nei pazienti con tumori carcinoidi o con feocromocitoma l'insorgenza clinica è più lenta e di solito si osservano le caratteristiche tipiche della sindrome di Cushing. La secrezione ectopica di ACTH si associa anche a un aumento dei livelli plasmatici di frammenti di ACTH e di suoi precursori. Poiché questi tumori possono produrre grandi quantità di ACTH, i valori basali degli steroidi urinari sono spesso notevolmente aumentati e può essere presente un'eccessiva pigmentazione della cute.

Circa il 20-25% dei pazienti con sindrome di Cushing ha una neoplasia surrenale. Questi tumori sono di solito monolaterali e in circa la metà dei casi di natura maligna. Occasionalmente i pazienti hanno dati biochimici indicativi di eccesso di ACTH e di un adenoma surrenale. Questi pazienti possono presentare un'*iperplasia surrenale nodulare bilaterale* che spesso è il risultato di una prolungata esposizione all'ACTH in assenza di un adenoma ipofisario. L'iperplasia nodulare del surrene può essere provocata anche da una malattia familiare che colpisce i bambini e i giovani adulti (la cosiddetta displasia micronodulare pigmentata; vedi oltre) o dalla stimolazione della secrezione di cortisolo da parte del peptide inibitore gastrico (*gastric inhibitory peptide*, GIP) o dell'ormone luteinizzante, legata all'espressione di recettori specifici per questi ormoni nella corteccia surrenale.

La somministrazione di steroidi per trattare altre patologie è la causa più frequente di sindrome di Cushing (*iatrogena*). Sebbene le caratteristiche cliniche siano simili a quelle dei soggetti con adenoma surrenale, questi pazienti sono solitamente distinguibili sulla base dell'anamnesi e delle indagini di laboratorio.

Segni, sintomi e dati di laboratorio La maggior parte dei segni clinici e dei sintomi della sindrome di Cushing dipende logicamente dall'attività ben nota dei glucocorticoidi **(Tab. 336-3)**. La risposta catabolica nel tessuto periferico di supporto causa debolezza muscolare e facile stancabilità, osteoporosi, strie rubre **(Fig. 336-6)** e comparsa di ecchimosi. Questi ultimi segni sono secondari alla fragilità e alla rottura delle fibre di collagene del derma. L'osteoporosi può indurre il collasso dei corpi vertebrali e la frattura patologica in altri distretti scheletrici. La ridotta mineralizzazione ossea è particolarmente evidente nei bambini. L'aumentata gluconeogenesi epatica e l'insulino-resistenza possono determinare intolleranza ai carboidrati. Un diabete mellito conclamato insorge in meno del 20% dei pazienti, probabilmente in quei soggetti che hanno una predisposizione familiare alla malattia. L'aumento del cortisolo determina il deposito di tessuto adiposo in sedi caratteristiche, in particolar modo nella parte superiore del volto (con comparsa della tipica "faccia a luna piena"), nella regione interscapolare (con comparsa del cosiddetto "gibbo a dorso di bufalo"), nella zona sopraclavicolare (cuscinetti di grasso) e nel distretto mesenterico (classica obesità "del tronco") (Fig. 336-6). Raramente si sviluppano lipomi in sede episternale e allargamento del mediastino secondario all'accumulo di lipidi. La causa di tale particolare distribuzione del tessuto adiposo non è conosciuta, ma risulta associata alla resistenza all'azione dell'insulina e/o a elevati livelli di insulina. Il volto appare pletorico anche in assenza di un aumento dell'ematocrito. Si ha spesso ipertensione e frequentemente questi pazienti presentano importanti cambiamenti del carattere che vanno dall'irritabilità o labilità emotiva a una grave depressione, confusione o perfino a una franca psicosi. Nelle donne l'aumentata secrezione surrenale di androgeni determina

TABELLA 336-2 CAUSE DELLA SINDROME DI CUSHING

- Iperplasia surrenale
  - Secondaria a eccessiva produzione di ACTH ipofisario
    - Disfunzione ipotalamo-ipofisaria
    - Micro- o macroadenomi ipofisari secernenti ACTH
  - Secondaria a tumori non endocrini secernenti ACTH o CRH (carcinoma broncogeno, carcinoide del timo, carcinoma pancreatico, adenoma bronchiale)
- Iperplasia surrenale macronodulare (compresa l'espressione ectopica di recettori del GIP nella corticale surrenale)
- Iperplasia surrenale micronodulare
  - Sporadica
  - Familiare (complesso di Carney)
- Neoplasie surrenali
  - Adenoma
  - Carcinoma
- Cause esogene, iatrogene
  - Uso prolungato di glucocorticoidi
  - Uso prolungato di ACTH

Nota: ACTH, corticotropina; CRH, ormone di rilascio della corticotropina; GIP, peptide inibitore gastrico.

TABELLA 336-3 FREQUENZA DEI SEGNI E SINTOMI NELLA SINDROME DI CUSHING

Segno o sintomo	Percentuale di pazienti
Habitus tipico (obesità dal tronco)[a]	97
Aumento ponderale	94
Affaticabilità e debolezza	87
Ipertensione (>150/90)	82
Irsutismo[a]	80
Amenorrea	77
Strie rubre cutanee[a]	67
Modificazioni della personalità	66
Ecchimosi[a]	65
Miopatia prossimale[a]	62
Edema	62
Poliuria, polidipsia	23
Ipertrofia del clitoride	19

[a] Caratteristiche più specifiche della sindrome di Cushing.

FIGURA 336-6 Caratteristiche cliniche della sindrome di Cushing. Da notare l'obesità centrale e le ampie strie violacee (rubre).

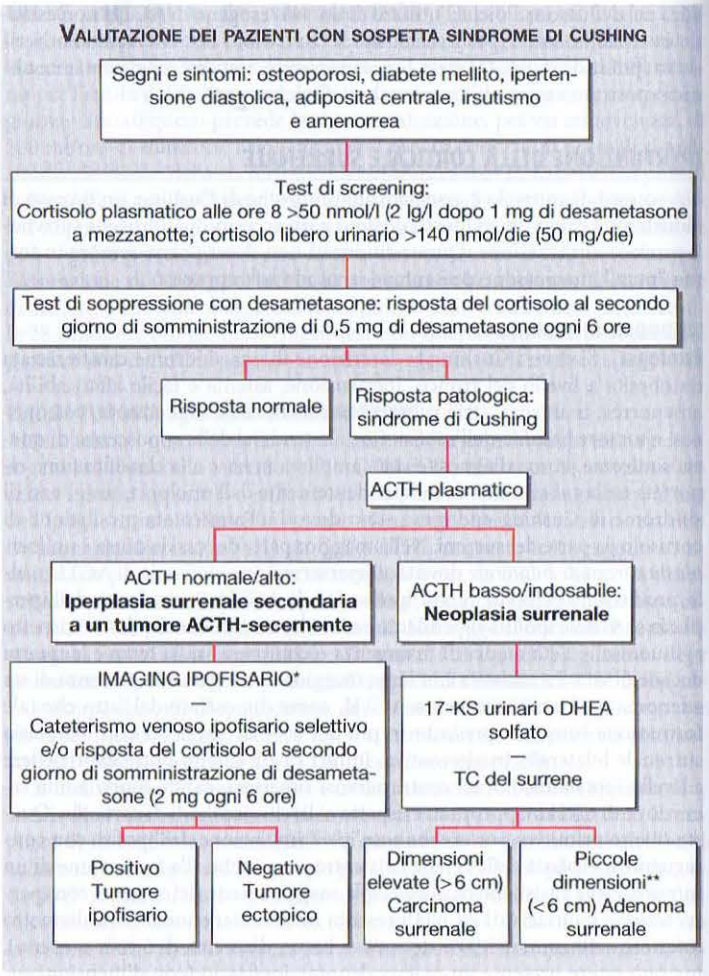


FIGURA 336-7 Valutazione dei pazienti con sospetta Sindrome di Cushing. *Un microadenoma o un macroadenoma può essere visualizzato mediante risonanza magnetica (RM). **Il rischio di carcinoma nei tumori surrenali di 4-6 cm è del 6%. Le peculiarità radiografiche includono eterogeneità tumorale e margini irregolari (vedi Fig. 336-8). 17-KS, 17-chetosteroidi; DHEA, deidroepiandrosterone; ACTH, corticotropina; TC, tomografia computerizzata.

acne, irsutismo e oligomenorrea o amenorrea. Alcuni sintomi e segni dei pazienti con ipercortisolismo, come l'obesità, l'ipertensione, l'osteoporosi e il diabete, non sono specifici e quindi sono meno utili nel diagnosticare tale condizione. D'altra parte, la facilità alle ecchimosi, le strie tipiche, la miopatia e le manifestazioni di iperandrogenismo (benché meno frequenti) sono, se presenti, più indicative della sindrome di Cushing (Tab. 336-3).

Eccetto che nella sindrome di Cushing iatrogena, i livelli di cortisolo plasmatico e urinario sono elevati. Talvolta, in particolare nei soggetti con produzione ectopica di ACTH, sono presenti ipokaliemia, ipocloremia e alcalosi metabolica.

Diagnosi La diagnosi di sindrome di Cushing si basa sulla dimostrazione di un'aumentata produzione di cortisolo e sull'impossibilità di sopprimere come di norma la secrezione endogena di cortisolo con la somministrazione di desametasone (vedi Cap. 333). Stabilita la diagnosi, devono essere eseguite indagini appropriate per individuarne l'eziologia (Fig. 336-7 e Tab. 336-4).

Per uno screening iniziale si raccomanda il test di soppressione notturna con desametasone (vedi sopra). Nei casi difficili (per es., nei pazienti obesi o depressi) si può usare come test di screening la valutazione dell'escrezione urinaria del cortisolo libero nelle 24 ore. Un livello superiore a 140 nmol/die (50 μg/die) è suggestivo di sindrome di Cushing.* La diagnosi definitiva viene posta in presenza di una mancata riduzione dei livelli urinari di cortisolo al di sotto di 25 nmol/die (10 mg/die) o dei livelli plasmatici di cortisolo al di sotto di 140 nmol/l (5 μg/dl) dopo un test di soppressione standard (0,5 mg di desametasone ogni 6 ore per 48 ore). In considerazione della variabilità circadiana della secrezione di cortisolo, i dosaggi della cortisolemia e, parzialmente, dell'ACTH non hanno alcun significato se eseguiti in un singolo campione. Tuttavia, la mancata riduzione del cortisolo alla mezzanotte è suggestiva di sindrome di Cushing in quanto si verifica una perdita del ritmo circadiano del cortisolo.

Il compito di determinare l'eziologia della sindrome di Cushing è complicato dal fatto che tutti i test diagnostici disponibili non sono specifici; inoltre, i tumori che causano questa sindrome sono soggetti a spontanee e spesso drammatiche variazioni nella secrezione ormonale (ormonogenesi periodica). Nessun esame ha una specificità maggiore del 95% e può essere necessario utilizzare un insieme di test per giungere a una diagnosi corretta.

I livelli di ACTH plasmatico possono esssere utili nella diagnosi differenziale delle varie forme di sindrome di Cushing, in particolare nel differenziare le forme ACTH-dipendenti da quelle ACTH-indipendenti. In generale, la misurazione dei livelli plasmatici di ACTH è utile nella diagnosi delle forme di sindrome di Cushing da ACTH ectopico, dal momento che la maggior parte dei tumori surrenali si associa a livelli di ACTH bassi o indeterminabili [<2 pmol/l (10 pg/ml)]. Inoltre, i macroadenomi ipofisari secernenti ACTH e i tumori non endocrini che producono ACTH determinano solitamente elevati livelli di ACTH. Nella sindrome da ACTH ectopico i livelli di ACTH possono essere elevati, oltre 110 pmol/l (500 pg/ml), con valori per lo più superiori a 40 pmol/l (200 pg/ml). Nella sindrome di Cushing dovuta a microadenoma ipofisario o a disfunzione ipotalamo-ipofisaria i livelli di ACTH oscillano da 6 a 30 pmol/l (30-150 pg/ml), mentre nei soggetti normali sono inferiori a 18 pmol/l (<60 pg/ml). Si può affermare che circa la metà di questi pazienti ha valori di ACTH circolante nel range di normalità. Tuttavia, il principale problema associato all'uso dei livelli di ACTH nella diagnosi differenziale della sindrome di Cushing sta nel fatto che i livelli plasmatici dell'ACTH possono essere simili in soggetti con disfunzione ipotalamico-ipofisaria, microadenoma ipofisario, produzione ectopica di CRH e produzione ectopica di ACTH (soprattutto nel caso dei tumori carcinoidi) (Tab. 336-4).

TABELLA 336-4 TEST DIAGNOSTICI PER DETERMINARE IL TIPO DI SINDROME DI CUSHING

Test	Macroadenoma ipofisario	Microadenoma ipofisario	Produzione ectopica di ACTH o CRH	Tumore surrenale
Livelli plasmatici di ACTH	da ↑ a ↑↑	da N a ↑	da ↑ a ↑↑↑	↓
Percentuale di pazienti che rispondono ad alte dosi di desametasone	<10	95	<10	<10
Percentuale di pazienti che rispondono al CRH	>90	>90	<10	<10

Nota: ACTH, corticotropina; CRH, ormone di rilascio della corticotropina; N, normale; ↑, aumento; ↑↑, aumento marcato; ↑↑↑, aumento molto marcato; ↓, riduzione. Per la definizione di "risposta" vedi il testo.

* Va segnalato il crescente utilizzo del dosaggio del cortisolo salivare, ottimo indice del cortisolo circolante libero, biologicamente attivo. Per lo screening della sindrome di Cushing, il cortisolo salivare va misurato su campioni di saliva prelevata nelle ore notturne, intorno alla mezzanotte. Livelli superiori a 8,6 nmol/l (>3 ng/ml) son ritenuti altamente indicativi di sindrome di Cushing. [*N.d.C.*]

È particolarmente utile, al fine di distinguere un paziente con microadenoma secernente ACTH o con disfunzione ipotalamica da quelli con altre forme di sindrome di Cushing, determinare la secrezione del cortisolo in risposta alla somministrazione di alte dosi di desametasone (2 mg ogni 6 ore per 2 giorni). È stato anche proposto un test di soppressione notturna con una singola dose di 8 mg di desametasone. Questo test ha, tuttavia, sensibilità e specificità inferiori rispetto al test tradizionale. In effetti, quando la diagnosi della sindrome di Cushing viene posta sulla base dei valori basali di cortisolo urinario e plasmatico, il test di soppressione con desametasone ad alte dosi può essere eseguito senza che venga preceduto da quello a basse dosi. Il test con desametasone ad alte dosi presenta una specificità quasi del 100% qualora si consideri positivo in presenza di una soppressione dei livelli di cortisolo libero urinario superiore al 90%. Talvolta, anche in pazienti con iperplasia nodulare bilaterale e/o da produzione ectopica di ACTH/CRH la produzione di steroidi può essere soppressa. La mancata soppressione della produzione di cortisolo dopo somministrazione di basse e alte dosi di desametasone (Tab. 336-4) può verificarsi in pazienti affetti da iperplasia surrenale dovuta a un macroadenoma ipofisario ACTH-secernente o a un tumore ACTH-secernente di origine non endocrina, nonché nelle neoplasie surrenali.

A causa di queste difficoltà sono stati proposti numerosi altri test: per esempio il test con metopirone e quello con l'infusione di CRH. Il criterio alla base di questi due test è identico: l'ipersecrezione di steroidi dovuta a un tumore surrenale o alla produzione ectopica di ACTH sopprimerà l'asse ipotalamico-ipofisario; pertanto, l'inibizione della secrezione di ACTH ipofisario può essere dimostrata da entrambi i test. Perciò molti pazienti con disfunzione ipotalamico-ipofisaria e/o microadenoma hanno un aumento degli steroidi o della secrezione di ACTH in risposta al metirapone e alla somministrazione di CRH, che non si verifica invece nella maggioranza dei tumori ectopici secernenti ACTH. La maggior parte dei macroadenomi ipofisari risponde anche al CRH, mentre la risposta al metopirone è variabile. Comunque sia, va detto che i pazienti con ACTH ectopico o con tumori ipofisari possono presentare risultati falsi negativi e falsi positivi al test con CRH.

Il principale quesito diagnostico nella sindrome di Cushing è quello di distinguere i casi dovuti a microadenoma ipofisario da quelli dovuti a tumori (carcinoidi o feocromocitoma) che producono CRH e/o ACTH in sede ectopica. Le manifestazioni cliniche sono simili a meno che il tumore ectopico produca altri sintomi, come diarrea e flushing nel caso dei carcinoidi e ipertensione episodica nel caso del feocromocitoma. Talvolta, come già detto, è possibile distinguere tra produzione ectopica e ipofisaria di ACTH utilizzando il test con metirapone o con CRH. In queste condizioni la tomografia computerizzata (TC) dell'ipofisi è generalmente normale. La risonanza magnetica (RM) con intensificazione del contrasto usando il gadolinio può risultare più utile della TC, ma è in grado di evidenziare i microadenomi ipofisari solo nella metà dei pazienti affetti da malattia di Cushing. Poiché in più del 10-20% dei soggetti senza patologia ipofisaria nota può riscontrarsi occasionalmente la presenza di un microadenoma, un esame di imaging positivo non dimostra che l'ipofisi sia all'origine dell'eccesso di ACTH. Presso molti centri specialistici nei soggetti con esame di imaging negativo viene eseguito il cateterismo venoso selettivo dei seni petrosi, con dosaggio dell'ACTH. I livelli di ACTH sono dosati all'inizio e 2, 5 e 10 minuti dopo l'infusione di CRH ovino (1 μg/kg e.v.). Un rapporto centro/periferia di ACTH superiore a 3 conferma la presenza di un adenoma ipofisario secernente ACTH. Nei centri dove il cateterismo dei seni petrosi viene effettuato frequentemente, è stata documentata l'elevata sensibilità di questo test nel distinguere l'iperproduzione di ACTH ipofisaria da quella non ipofisaria. Tuttavia, la cateterizzazione è difficoltosa dal punto di vista tecnico e si associa a possibili complicanze.

La diagnosi di *adenoma surrenale secernente cortisolo* è suggerita dalla bassa concentrazione di ACTH e dallo sproporzionato aumento, rispetto ai livelli basali, del cortisolo libero urinario con solo modeste anomalie dei 17-chetosteroidi urinari o del DHEA solfato plasmatico. Solitamente, in questi pazienti si ha una riduzione della secrezione degli androgeni surrenali in quanto il cortisolo determina la soppressione dell'ACTH e di conseguenza l'involuzione della zona reticolare che produce androgeni.

La diagnosi di *carcinoma surrenale* è suggerita dalla presenza di una massa addominale palpabile e da livelli basali notevolmente aumentati di 17-chetosteroidi urinari e di DHEA solfato plasmatico. I livelli di cortisolo plasmatico e urinario sono elevati in modo incostante. Il carcinoma surrenale solitamente non risponde né alla stimolazione con ACTH né alla soppressione con desametasone. La secrezione di elevati livelli di androgeni surrenali spesso porta a virilizzazione nelle femmine. I carcinomi della corticale surrenale secerenti estrogeni generalmente si presentano con ginecomastia nel maschio e metrorragia disfunzionale nella femmina. Questi tumori surrenali secernono elevate quantità di androstenedione, il quale viene trasformato perifericamente negli estrogeni estrone ed estradiolo. I carcinomi surrenali responsabili della sindrome di Cushing sono più spesso associati a elevati livelli di prodotti intermedi della biosintesi degli steroidi (specialmente l'11-desossicortisolo), indicando la presenza di una inefficace conversione dei prodotti del metabolismo intermedio in quelli finali. Questa situazione giustifica il caratteristico aumento dei 17-chetosteroidi. Circa il 20% dei carcinomi surrenali non è associato a sindromi endocrine e si presume che tali neoplasie siano non funzionanti o producano precursori steroidei biologicamente inattivi. Inoltre, l'eccesso di produzione di steroidi non è sempre clinicamente evidente (per es., l'eccesso di androgeni nel maschio adulto).

Diagnosi differenziale • ***SINDROME PSEUDO-CUSHING*** Problemi diagnostici si presentano nei pazienti obesi, negli alcolisti cronici, nei depressi e in quelli affetti da malattie acute di qualsiasi tipo. La grave *obesità* non è comune nella sindrome di Cushing; d'altra parte, nell'obesità esogena il deposito adiposo è generalizzato, non limitato al tronco. Solitamente i pazienti con obesità esogena presentano modeste anomalie dei test di funzionalità surrenale: i livelli basali degli steroidi urinari sono normali o solo lievemente elevati e le concentrazioni di cortisolo plasmatico e urinario sono nella norma. I pazienti con *alcolismo cronico* e quelli affetti da *depressione* mostrano alterazioni simili nella secrezione degli steroidi: modesto aumento del cortisolo urinario, alterato ritmo circadiano della secrezione di cortisolo e mancata risposta al test di soppressione notturna con desametasone. Gli alcolisti e i pazienti depressi non mostrano segni e sintomi della sindrome di Cushing. Dopo sospensione dell'assunzione di alcolici e/o miglioramento del tono dell'umore, gli esami tendono a normalizzarsi. Uno o più di questi esami sono stati utilizzati per differenziare una lieve sindrome di Cushing dalla cosiddetta sindrome pseudo-Cushing. I livelli sierici di cortisolo dopo un test di soppressione con desametasone a basse dosi hanno sensibilità e specificità elevate. Mentre il test con CRH è poco utile da solo, è invece efficace nel differenziare queste due condizioni se utilizzato in combinazione con il test di soppressione con desametasone a basse dosi. Infine, i livelli di cortisolo misurati a mezzanotte in un paziente sveglio possono avere un valore predittivo simile a quello del test di soppressione con basse dosi di desametasone se il valore soglia è considerato pari a 210 mmol/l (7,5 μg/dl). I pazienti con *malattia acuta* spesso presentano test di laboratorio alterati e non mostrano una normale soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene dopo test con desametasone, dal momento che gli stress maggiori (quali dolore o febbre) interrompono la normale regolazione della secrezione di ACTH. La *sindrome di Cushing iatrogena*, determinata dalla somministrazione di glucocorticoidi sintetici, è indistinguibile, all'esame obiettivo, dall'iperfunzione surrenale endogena. Tuttavia, è possibile porre una diagnosi differenziale misurando i livelli basali plasmatici o urinari di cortisolo; nelle sindromi iatrogene questi livelli sono ridotti in seguito alla soppressione dell'asse ipofisi-surrene. La gravità della sindrome di Cushing iatrogena dipende dalla dose totale di steroidi, dalla loro emivita biologica e dalla durata della terapia. Inoltre, i soggetti che assumono steroidi nelle ore pomeridiane o serali sviluppano più rapidamente e con minori dosi giornaliere totali del farmaco la sindrome di Cushing rispetto ai pazienti che assumono gli steroidi solo al mattino.

Valutazione radiologica della sindrome di Cushing La TC dell'addome è la metodica radiologica più adeguata per visualizzare i surreni (Fig. 336-8). Questo esame è utile sia per individuare i tumori surrenali, sia per rilevare un'iperplasia bilaterale. In tutti i pazienti in cui si sospetti un'ipersecrezione ipofisaria di ACTH dovrebbe essere eseguita una RM dell'ipofisi con mezzo di contrasto (gadolinio). Persino con questa tecnica, tuttavia, i microadenomi di piccole dimensioni possono non essere visualizzati; viceversa, si possono evidenziare false masse positive dovute a varianti anatomiche non secretive di ipofisi normali. Nei pazienti con secrezione ectopica di ACTH si rivela utile in prima istanza la TC del torace ad alta definizione.

Valutazione di masse surrenali asintomatiche Molte masse scoperte incidentalmente (cosiddetti "incidentalomi") vengono evidenziate durante indagini radiografiche eseguite per patologie diverse e non da esami effettuati per sospetto disturbo surrenale. Questo non stupisce dato che circa il 6% dei soggetti adulti/anziani presenta all'autopsia adenomi surrenali. Comunque, la prevalenza degli incidentalomi è età-dipendente, vale a dire che gli adenomi surrenali sono poco comuni in individui di età inferiore a 30 anni.

Un importante passaggio iniziale nella valutazione degli incidentalomi surrenali è determinare se il paziente ha una storia di pregressa neoplasia maligna. In questa circostanza, la massa surrenale può essere una metastasi in circa la metà dei pazienti. Se il tumore primitivo è stato trattato e non vi sono altre metastasi, è prudente effettuare una biopsia della mas-

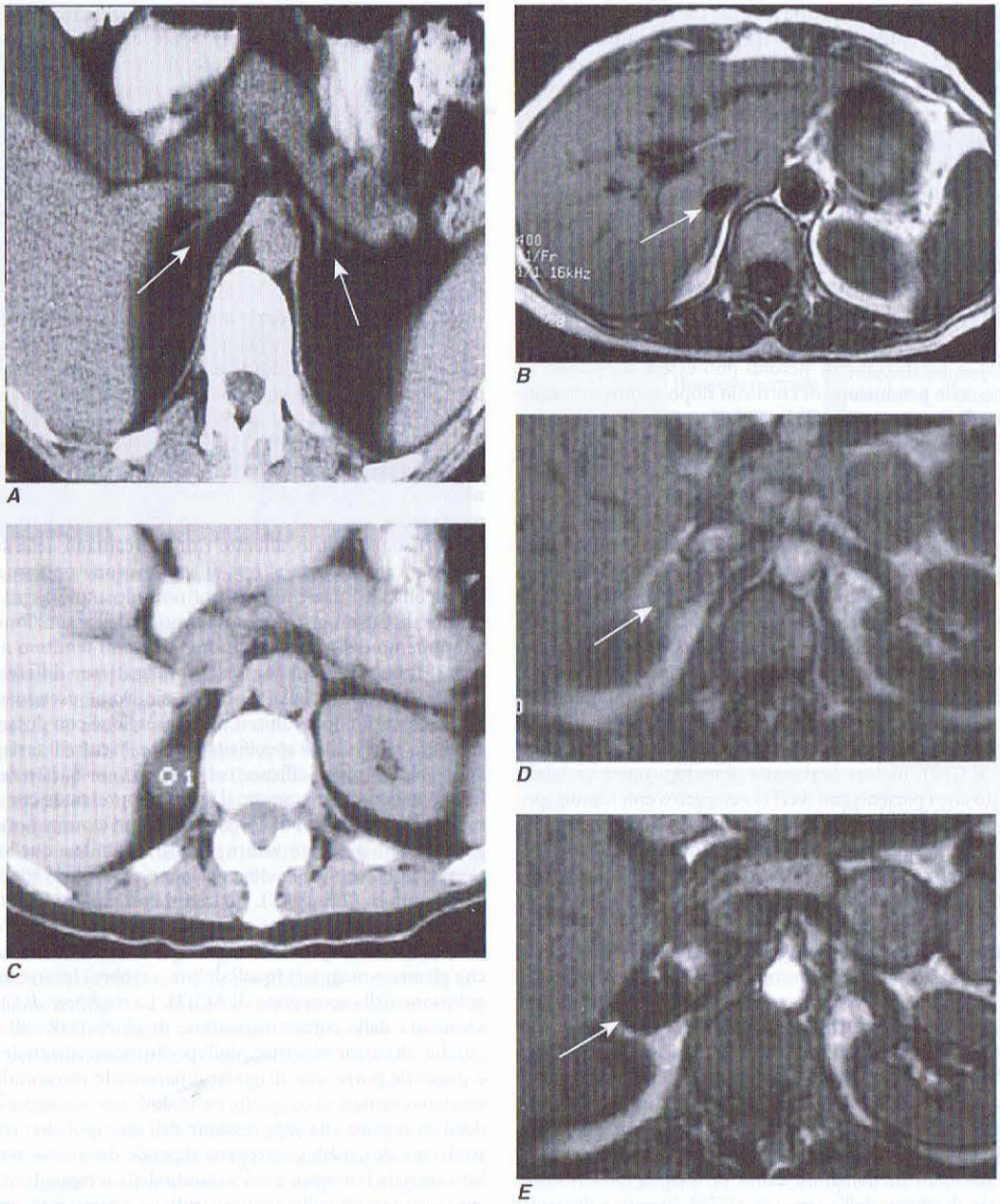


FIGURA 336-8 TC e RM delle ghiandole surrenali. ***A.*** Surrene normale alla TC. ***B.*** Surrene normale alla RM pesata in T_1. ***C.*** Adenoma surrenale benigno alla TC. Massa surrenale destra con attenuazione omogenea di 1,5 cm (–5 unità Hounsfield). ***D.*** Massa surrenale destra (2 cm) che mostra un'intensità di segnale intermedia omogenea alla RM gradient echo "in-phase". ***E.*** Si osserva una perdita omogenea del segnale nella corrispondente sequenza "out-of-phase", compatibile con la diagnosi di adenoma surrenale.

sa. L'agoaspirazione con ago sottile (*fine-needle aspiration*, FNA) TC-guidata è di solito in grado di individuare tessuto non surrenale o metastatico. Tuttavia, prima di effettuare la FNA va sempre esclusa la presenza di un feocromocitoma.

Il passo successivo è determinare se il tumore è funzionante, sebbene la grande maggioranza (70-80%) sia non secernente. Sintomi clinici manifesti sono in genere assenti in caso di masse surrenali scoperte incidentalmente, ma il medico dovrebbe ricercare segni e sintomi anche sfumati di iperproduzione ormonale, quali caratteristiche cushingoidi e sintomatologia parossistica. Tutti i pazienti con masse surrenali scoperte incidentalmente vanno sottoposti a indagini per escludere la presenza di un feocromocitoma (vedi Cap. 337), anche in presenza di caratteristiche radiografiche considerate tipiche dell'adenoma surrenale (vedi oltre). Il dosaggio delle metanefrine libere plasmatiche è il test di scelta per la sua elevata sensibilità, e un test negativo essenzialmente esclude questa patologia. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti anche al test di soppressione con desametasone overnight, poiché la produzione autonoma di cortisolo in pazienti senza caratteristiche tipiche di ipercortisolismo (la cosiddetta sindrome di Cushing preclinica o subclinica) è la sindrome ipersecretiva più comune in caso di masse surrenali scoperte incidentalmente (Fig. 336-9). Questi pazienti possono presentare gli effetti collaterali derivanti da una lieve ipersecrezione di cortisolo (quali ipertensione, intolleranza al glucosio e osteoporosi) e possono trarre beneficio dall'asportazione della massa. I pazienti con ipertensione dovrebbero essere valutati anche per l'iperaldosteronismo primario mediante dosaggio dell'aldosterone plasmatico e dell'attività reninica plasmatica. Infine, i pazienti di sesso femminile con segni di eccesso di androgeni o i maschi con segni di femminilizzazione dovrebbero essere sottoposti a test per la valutazione degli steroidi sessuali.

Una considerazione importante è se la massa scoperta incidentalmente è o non è un carcinoma surrenale (*adrenocortical carcinoma*, ACC). Sebbene la probabilità di ACC sia molto bassa (<0,01%) e la grande maggioranza di masse surrenali sia rappresentata da adenomi benigni, l'ACC è associato a una prognosi negativa, specialmente se scoperto in stadio avanzato. La caratterizzazione radiografica della massa surrenale è di cruciale importanza nell'iter diagnostico-terapeutico: le dimensioni e l'aspetto radiografico sono i migliori elementi predittivi di possibile malignità. Le caratteristiche suggestive di malignità comprendono dimensioni elevate (>4-6 cm), margini irregolari e disomogeneità tumorale, calcificazioni dei tessuti molli visibili alla TC ed elevato valore di attenuazione alla TC senza contrasto (>10 HU). Analoghi riscontri caratteristici di una neoplasia maligna si osservano alla RM in spettroscopia *chemical shift* (spostamento chi-

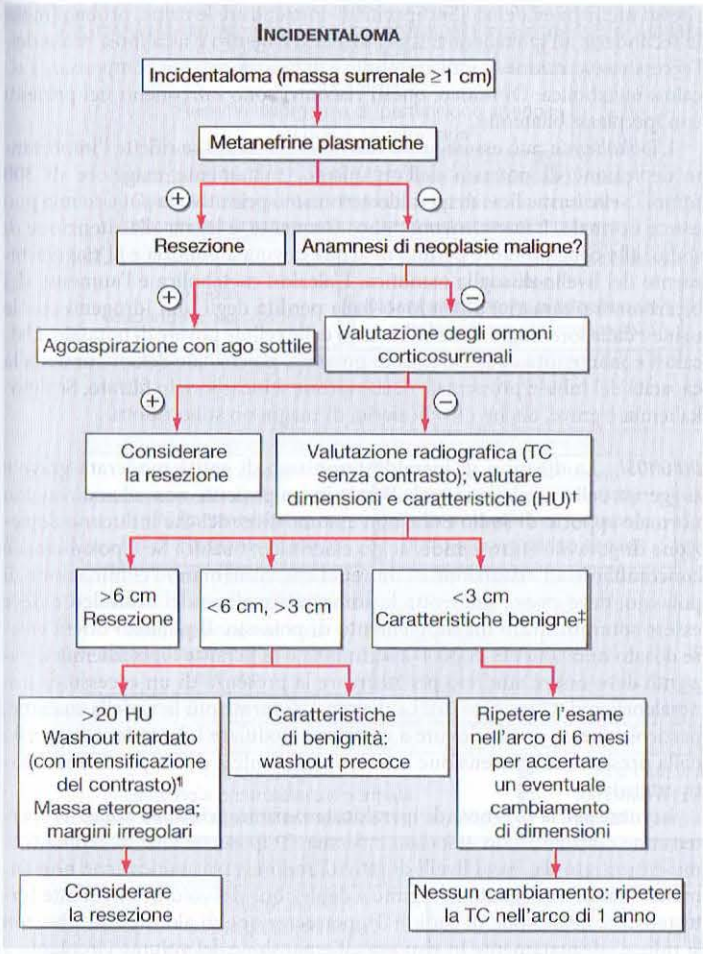


FIGURA 336-9 Incidentaloma. * Valutazione degli ormoni corticosurrenali: test di soppressione con desametasone in tutti i pazienti; rapporto attività reninica plasmatica/aldosterone nei soggetti ipertesi; steroidi sessuali (DHEA solfato nei maschi, estradiolo nelle femmine) in presenza di segni clinici. † Unità Hounfield (HU): misura dell'attenuazione dei raggi X o del contenuto lipidico di una neoplasia. Il riscontro di una massa ricca di lipidi (HU<10) è diagnostico di adenoma corticale benigno. ‡ Caratteristiche di benignità: massa omogenea, margini lisci, HU<10. ¶Gli adenomi corticosurrenali benigni sono caratterizzati anche da un washout dell'intensificazione del contrasto più precoce rispetto ad altre neoplasie.

mico). Al contrario, il comune adenoma surrenale benigno è caratterizzato da un diametro inferiore a 4 cm, omogeneità tumorale, margini netti e bassi valori di attenuazione alla TC senza contrasto (<10 HU). L'FNA non è utile nella diagnosi differenziale tra tumori primitivi surrenali benigni o maligni. Se i criteri radiografici depongono a favore di una neoplasia surrenale benigna, una conferma viene fornita dalla stabilità radiologica delle dimensioni della massa a un follow-up di 3-6 mesi. D'altra parte, adenomi corticosurrenali benigni possono aumentare di dimensioni (fino a 1-2 cm) nel corso di diversi anni di follow-up.

SINDROME DI CUSHING

NEOPLASIA SURRENALE Gli adenomi del surrene possono essere rimossi per via laparoscopica. A causa della possibile atrofia surrenale controlaterale, il paziente va trattato con glucocorticoidi e mineralcorticoidi nel periodo pre- e post-operatorio, come se si dovesse eseguire una surrenectomia bilaterale, anche se la lesione in causa è monolaterale; il trattamento è simile a quello utilizzato nei pazienti addisoniani in caso di intervento chirurgico (vedi oltre).

Nonostante l'intervento chirurgico, la maggior parte dei pazienti con carcinoma surrenale muore nei 3 anni successivi alla diagnosi; le metastasi sono più frequentemente localizzate al fegato e al polmone. Il principale farmaco antitumorale utilizzato per il trattamento del carcinoma surrenale è il mitotane (*o,p'*-DDD), un isomero dell'insetticida DDT. Questo farmaco sopprime la produzione di cortisolo e riduce i livelli plasmatici e urinari degli steroidi. Benché la sua attività citotossica sia relativamente selettiva per la zona della corticale surrenale secernente i glucocorticoidi, può essere inibita anche la secrezione della zona glomerulare. Dato che il mitotane altera anche il metabolismo extrasurrenale del cortisolo, devono essere controllati i livelli plasmatici e urinari del cortisolo allo scopo di valutarne l'effetto. Il farmaco viene in genere somministrato tre o quattro volte al giorno e il dosaggio viene gradualmente aumentato fino a un massimo 6 g al giorno. Quasi tutti i pazienti presentano, a dosi maggiori, effetti collaterali a livello dell'apparato gastroenterico (anoressia, diarrea o vomito) o di tipo neuromuscolare (letargia, sonnolenza, capogiri). Tutti i pazienti trattati con mitotane devono seguire una terapia sostitutiva a lungo termine con glucocorticoidi e in alcuni casi deve essere anche istituita una terapia sostitutiva con mineralcorticoidi. In circa un terzo dei pazienti le metastasi e il tumore primitivo regrediscono, sebbene non risulti modificata la sopravvivenza a lungo termine. In molti pazienti il mitotane inibisce solamente la steroidogenesi e non permette la regressione delle metastasi. Le metastasi ossee sono solitamente refrattarie al farmaco e dovrebbero essere trattate con la terapia radiante. Il mitotane può anche essere somministrato come terapia adiuvante dopo la resezione chirurgica di un carcinoma surrenale, sebbene non vi siano prove che ciò aumenti la sopravvivenza. Poiché non sono stati dimostrati benefici significativi derivanti dall'uso del mitotane a lungo termine, sono stati sperimentati altri agenti chemioterapici a base di platino. Tuttavia, non sono ancora disponibili dati che dimostrino un prolungamento della vita del paziente in relazione a questi protocolli terapeutici.

IPERPLASIA BILATERALE I pazienti con iperplasia surrenale presentano solitamente un aumento relativo o assoluto dei livelli di ACTH. Poiché la terapia dovrebbe essere logicamente diretta a una riduzione dei livelli di ACTH, il trattamento primario ideale per i tumori secernenti ACTH o CRH, sia ipofisari sia ectopici, è la rimozione chirurgica. A volte questo non è possibile, in quanto in alcuni casi la malattia, specie se vi è produzione ectopica di ACTH, è molto avanzata. In questa situazione la surrenalectomia "farmacologica" o chirurgica può essere indicata allo scopo di correggere l'ipercortisolismo.

Quando la fonte dell'ipersecrezione di ACTH non è evidente, il trattamento dell'iperplasia surrenale bilaterale risulta controverso. In alcuni centri i pazienti (soprattutto quelli che mostrano una soppressione ipofiso-surrenale dopo somministrazione di alte dosi di desametasone) vengono sottoposti a esplorazione chirurgica dell'ipofisi per via trans-sfenoidale con l'intento di localizzare il microadenoma (vedi Cap. 333). Tuttavia, nella maggior parte dei casi è consigliabile effettuare il cateterismo con prelievi venosi dai seni petrosi e indirizzare il paziente a un centro specializzato se tale procedura non è eseguibile nel centro a cui il paziente afferisce. Se il microadenoma non viene evidenziato durante l'esplorazione chirurgica, è necessario procedere all'ipofisectomia totale. Le complicanze dell'intervento trans-sfenoidale comprendono la rinorrea, il diabete insipido, il panipopituitarismo e danni al nervo ottico o ai nervi cranici.

In altri centri si preferisce la surrenectomia totale. Con questo trattamento si ottiene circa il 100% di guarigioni, ma è necessario istituire una terapia sostitutiva con mineralcorticoidi e glucocorticoidi per tutta la vita; esiste il 10-20% di probabilità che un tumore ipofisario si sviluppi nei 10 anni successivi e necessiti di terapia chirurgica (sindrome di Nelson; vedi Cap. 333). Non è certo se questi tumori originino ex novo in questi pazienti o siano presenti prima della surrenectomia, pur risultando troppo piccoli per essere individuati. In tutti i soggetti sottoposti a surrenectomia bilaterale per la presenza di sindrome di Cushing si dovrebbero effettuare controlli periodici mediante RM dell'ipofisi e dosaggi ripetuti dei livelli di ACTH. Tali tumori ipofisari possono diventare localmente invasivi e comprimere il chiasma ottico o estendersi ai seni cavernoso o sfenoidale.

Tranne che nei bambini, la radioterapia dell'ipofisi è utilizzata raramente in prima istanza, essendo riservata piuttosto alle recidive postoperatorie. In alcuni centri è possibile l'irradiazione focale con alti livelli di raggi γ della zona prescelta e ridotta diffusione delle radiazioni al tessuto circostante, utilizzando tecniche stereotassiche. Gli effetti collaterali della terapia radiante comprendono la paralisi dei muscoli oculomotori e l'ipopituitarismo. Trascorre un lungo intervallo di tempo tra il trattamento e la remissione e la percentuale di remissione è generalmente inferiore al 50%.

Infine, in alcuni pazienti in cui non è praticabile l'approccio chirurgico può essere indicata la surrenectomia "medica" **(Tab. 336-5)**. L'inibizione della steroidogenesi può essere altresì indicata nei pazienti gravemente cushingoidi prima dell'intervento chirurgico. La surrenectomia chimica può essere associata alla somministrazione di un inibitore della steroidogenesi, come il ketoconazo-

TABELLA 336-5 MODALITÀ DI TRATTAMENTO DEI PAZIENTI AFFETTI DA IPERPLASIA SURRENALE SECONDARIA A IPERSECREZIONE IPOFISARIA DI ACTH

Riduzione della produzione ipofisaria di ACTH
Resezione per via transfenoidale del microadenoma
Radioterapia
Riduzione o eliminazione della secrezione surrenale di cortisolo
Surrenectomia bilaterale
Surrenectomia farmacologica (metirapone, mitotane, aminoglutetimide, ketoconazolo)[a]

[a] Terapia non curativa, ma efficace per un periodo prolungato se somministrata cronicamente a pazienti selezionati.
Nota: ACTH, corticotropina.

lo (600-1200 mg/die). Inoltre, il mitotane (2 o 3 g/die) e/o l'aminoglutetimide (1 g/die), un bloccante della steroidogenesi, così come il metopirone (2-3 g/die), possono essere efficaci da soli o in associazione. Il mitotane esercita i suoi effetti dopo un certo tempo (settimane). Il mifepristone, un inibitore competitivo del legame dei glucocorticoidi con il proprio recettore, può costituire un'opzione terapeutica. L'insufficienza surrenale può rappresentare una complicanza dell'utilizzo di tutti questi farmaci e può essere indicata una terapia sostitutiva steroidea.

IPERALDOSTERONISMO

L'iperaldosteronismo è una sindrome associata all'ipersecrezione del principale mineralcorticoide surrenale: l'aldosterone. Nell'iperaldosteronismo *primitivo* la causa dell'eccessiva produzione di aldosterone risiede nel surrene, mentre nell'iperaldosteronismo *secondario* la causa è extrasurrenale.

Iperaldosteronismo primitivo in presenza di tumore surrenale Nel primo caso descritto di eccessiva e inappropriata secrezione di aldosterone, la malattia era determinata da un *adenoma surrenale secernente aldosterone* (sindrome di Conn). La maggior parte dei casi è dovuta a un adenoma unilaterale, solitamente piccolo, che può presentarsi con uguale frequenza in ciascuno dei due surreni. Raramente l'iperaldosteronismo primitivo compare in associazione con un carcinoma surrenale. L'iperaldosteronismo primitivo è due volte più frequente nelle donne che negli uomini, si manifesta tra i 30 e i 50 anni ed è presente in circa l'1% di pazienti ipertesi non selezionati.

Iperaldosteronismo primitivo in assenza di tumore surrenale In molti pazienti con i segni clinici e biochimici di iperaldosteronismo primitivo, il chirurgo non riscontra la presenza di un nodulo solitario. Questi pazienti presentano invece un quadro di *iperplasia nodulare corticale bilaterale*. In letteratura questa situazione viene anche definita come *iperaldosteronismo idiopatico e/o iperplasia nodulare*. La causa è ancora sconosciuta. Spesso è difficile distinguere questi pazienti da quelli con ipertensione essenziale a bassa renina. A differenza dei pazienti con aldosteronoma, quelli con iperplasia surrenale bilaterale presentano più raramente ipopotassiemia e di solito hanno livelli più bassi di aldosterone e minori evidenze radiologiche di patologia surrenale. Questi pazienti costituiscono probabilmente l'80% dei casi di iperaldosteronismo primitivo e contribuiscono ampiamente all'aumentata prevalenza di iperaldosteronismo primitivo riportata negli ultimi anni. Sebbene la prevalenza della forma tumorale di iperaldosteronismo primitivo nella popolazione generale di ipertesi rimanga al di sotto dell'1%, la prevalenza della forma con iperplasia bilaterale è stata ritenuta pari anche al 10%, a seconda dei criteri utilizzati e della popolazione studiata.

SEGNI E SINTOMI La continua ipersecrezione di aldosterone aumenta lo scambio a livello del tubulo renale distale tra gli ioni potassio e idrogeno secreti e il sodio intratubulare, determinando una progressiva deplezione di potassio dall'organismo e lo sviluppo di ipokaliemia. Molti pazienti presentano ipertensione diastolica (generalmente non molto grave) e lamentano cefalea. L'ipertensione è probabilmente dovuta all'aumentato riassorbimento di sodio e all'espansione del volume extracellulare. La *deplezione di potassio* è responsabile della debolezza e dell'affaticamento muscolare ed è dovuta agli effetti sulla membrana muscolare della deplezione di ioni potassio. La poliuria è causata dall'incapacità di concentrare le urine ed è spesso associata a polidipsia. Alcuni pazienti con malattia in forma lieve, tuttavia, particolarmente quelli affetti da iperplasia bilaterale, possono avere una potassiemia nel sangue normale-basso e quindi non presentare sintomi legati all'ipokaliemia.

L'ipertensione è almeno in parte responsabile dei segni elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare. L'ipertrofia ventricolare sinistra è tuttavia sproporzionata rispetto a quella presente nei pazienti con ipertensione essenziale e tale manifestazione regredisce dopo l'intervento chirurgico anche quando non risultino normalizzati i valori pressori. Se è presente deplezione di potassio, possono esservi segni elettrocardiografici di ipokaliemia, tra i quali vanno ricordati l'onda U prominente, le aritmie e le extrasistoli. Non vi è edema in assenza di scompenso cardiaco, nefropatia o anomalie preesistenti (quali tromboflebiti). Danni strutturali del sistema cerebrovascolare, della circolazione retinica e dei reni si osservano più frequentemente di quanto atteso sulla base dell'entità e della durata dell'ipertensione. La proteinuria può essere presente anche nel 50% dei pazienti con iperaldosteronismo primitivo, mentre l'insufficienza renale interessa sino al 15% dei soggetti affetti. È quindi probabile che l'eccesso di aldosterone induca un danno cardiovascolare indipendente dagli effetti dell'ormone in eccesso sulla pressione arteriosa.

DATI DI LABORATORIO I reperti di laboratorio dipendono sia dalla durata sia dalla gravità della perdita di potassio. Un test di concentrazione notturna spesso mette in evidenza l'incapacità di concentrare le urine, probabilmente secondaria all'ipokaliemia. Il pH urinario è neutro o alcalino a causa dell'eccessiva escrezione di ioni ammonio e di bicarbonati per compensare l'alcalosi metabolica. Di nuovo, questi riscontri sono infrequenti nei pazienti con iperplasia bilaterale.

L'*ipokaliemia* può essere grave (meno di 3 mmol/l) e riflette l'importante deplezione di potassio dell'organismo, solitamente maggiore di 300 mmol. Nelle forme lievi di iperaldosteronismo primitivo la potassiemia può essere normale. L'*ipernatriemia*, poco frequente, è legata alla ritenzione di sodio, alla concomitante perdita di acqua dovuta a poliuria e al riaggiustamento del livello di soglia osmotica. L'alcalosi metabolica e l'aumento dei bicarbonati plasmatici dipendono dalla perdita degli ioni idrogeno con le urine e dalla loro migrazione all'interno delle cellule povere di potassio. L'alcalosi è mantenuta dalla carenza di potassio, poiché tale deficit aumenta la capacità del tubulo prossimale di riassorbire il bicarbonato filtrato. Se l'ipokaliemia è grave, anche i livelli sierici di magnesio sono ridotti.

DIAGNOSI La diagnosi di iperaldosteronismo di entità moderata-grave è suggerita dalla persistente ipokaliemia in un paziente non edematoso con normale apporto di sodio e che non assume diuretici che inducono deplezione di potassio (furosemide, acido etacrinico, tiazidi). Se l'ipokaliemia è concomitante all'assunzione di diuretici che aumentano l'eliminazione di potassio, deve essere interrotta la somministrazione del diuretico e deve essere somministrato un supplemento di potassio. Il potassio dovrà essere dosato nuovamente dopo 1-2 settimane e se persiste l'ipokaliemia il paziente deve essere studiato per ricercare la presenza di un eccesso di mineralcorticoidi (Fig. 336-10). La diagnosi di forme più lievi della malattia, particolarmente quelle dovute a iperplasia nodulare bilaterale, è suggerita dalla presenza di ipertensione arteriosa resistente a due o più farmaci antipertensivi.

I criteri per la diagnosi di iperaldosteronismo primitivo sono: 1) ipertensione diastolica non associata a edema; 2) iposecrezione di renina (come dimostrato dai bassi livelli di attività reninica plasmatica) che non aumenta in modo adeguato in seguito a deplezione del volume circolante (ortostatismo, deplezione di sodio); 3) ipersecrezione di aldosterone che non si riduce adeguatamente in risposta all'espansione del volume circolante.

I pazienti con iperaldosteronismo primitivo *non manifestano edema* poiché presentano un fenomeno di "fuga" dalle conseguenze della ritenzione di sodio dovuta ai mineralcorticoidi. Raramente può essere presente edema pretibiale in pazienti con associata nefropatia e iperazotemia.

La valutazione dell'attività reninica plasmatica è scarsamente utile per distinguere i pazienti con iperaldosteronismo primitivo da quelli con altre cause di ipertensione. Il mancato aumento dell'attività reninica plasmatica durante le manovre di deplezione di volume è un criterio per porre la diagnosi di iperaldosteronismo primitivo; tuttavia, anche nel 25% dei pazienti con ipertensione essenziale si ha una soppressione dell'attività reninica.

Benché il dosaggio della sola renina manchi di specificità, il rapporto tra l'aldosterone plasmatico e l'attività reninica è un test di screening particolarmente utile. Un rapporto aumentato (>30), con l'aldosterone espresso in ng/ml e l'attività reninica plasmatica espressa in ng/ml per ora, è un indizio particolarmente suggestivo di una secrezione autonoma di aldosterone. I livelli di aldosterone circolante devono essere superiori a 500 pmol/l (15 ng/dl) quando l'apporto di sodio non è ridotto. In alcuni centri il rapporto aldosterone/attività reninica plasmatica è utilizzato come test di screening primario in tutti i soggetti normokaliemici con ipertensione arteriosa difficile da controllare, oltre che nei soggetti con ipokaliemia. Per porre diagnosi di iperaldosteronismo primitivo è necessario dimostrare la non sopprimibilità dell'aldosterone (Fig. 336-10). L'autonomia osservata in questi pazienti si riferisce solo alla resistenza alla soppressione della secrezione di aldosterone con l'aumentare del volume circolante. L'aldosterone può e deve rispondere normalmente o pressoché normalmente al carico di potassio o all'infusione di ACTH.

Una volta che siano state dimostrate l'iposecrezione di renina e la mancata sopprimibilità dell'aldosterone, si deve procedere alla localizzazione dell'adenoma secernente aldosterone con la TC, avendo l'accortezza di utilizzare scanner ad alta risoluzione in considerazione delle ridotte (<1 cm) dimensioni della maggior parte degli aldosteronomi. Se la TC è negativa si può procedere alla cateterizzazione venosa transfemorale bilaterale con prelievi dalla vena surrenale destra e sinistra al fine di dimostrare un aumento di 2-3 volte dell'aldosterone plasmatico dal lato affetto. Nei pazienti con iperaldosteronismo associato a iperplasia nodulare bilaterale non si osserva tale lateralizzazione dell'aumento dei livelli plasmatici di aldosterone. È importante che i campioni vengano prelevati contemporaneamente e che si dosi anche il cortisolo, al fine di escludere che la lateralizzazione sia la conseguenza della diluizione o di un aumento dell'aldosterone in-

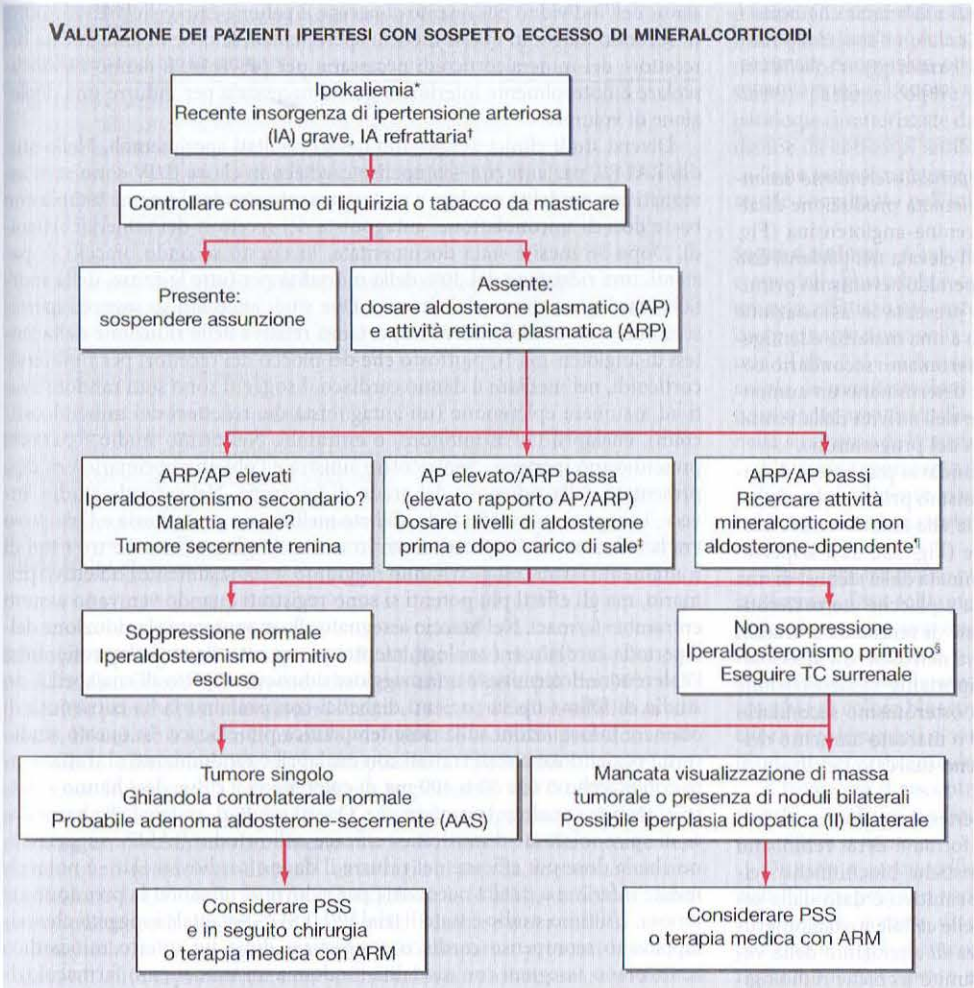


FIGURA 336-10 Iter diagnostico per la valutazione di pazienti con possibile eccesso di mineralcorticoidi, compreso l'iperaldosteronismo primitivo (IP). *Il K^+ sierico può essere normale in alcuni pazienti con lieve eccesso di mineralcorticoidi, in coloro che stanno assumendo diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, triamterene) o nei soggetti con basso apporto di sodio e alto apporto di potassio. †Inadeguato controllo dell'ipertensione arteriosa (IA) con tre antipertensivi (tra cui un diuretico). ‡Questo passaggio non va effettuato se l'ipertensione è grave (pressione diastolica >115 mmHg) o se è presente scompenso cardiaco. Inoltre, prima dell'infusione di soluzione salina dovrebbero essere corretti i livelli sierici di potassio. Metodi alternativi che determinano un'analoga soppressione della secrezione di aldosterone comprendono il carico orale di sodio (200 mmol/die) e la somministrazione di fluoridrocortisone, 0,2 mg due volte al giorno per 3-4 giorni. ¶Per esempio, sindrome di Liddle, sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi o tumore secernente desossicorticosterone. §Considerare la diagnosi di iperaldosteronismo che risponde ai glucorticoidi (*glucocorticoid-remediable aldosteronism*, GRA) in pazienti con esordio precoce di IA (<20 anni) o in quelli con anamnesi familiare positiva per IA a esordio precoce o per iperaldosteronismo primitivo (vedi il testo). PSS, prelievo di sangue bilaterale delle vene surrenali per individuare la ghiandola che produce aldosterone in caso di adenoma aldosterone-secernente (AAS) o confermare l'ipersecrezione bilaterale in caso di iperplasia idiopatica (II) bilaterale; TC, tomografia computerizzata; ARM, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi.

dotto dallo stress o dall'ACTH. In un paziente con adenoma surrenale, dalla parte della lesione si rileva anche lateralizzazione del rapporto aldosterone/cortisolo.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE I pazienti con ipertensione e ipokaliemia possono essere affetti da iperaldosteronismo primitivo o secondario (Fig. 336-11). La valutazione dell'attività reninica plasmatica è utile per distinguere queste due condizioni. L'iperaldosteronismo secondario nei pazienti con ipertensione accelerata è dovuto agli elevati livelli di renina plasmatica, mentre i pazienti con iperaldosteronismo primitivo mostrano livelli di renina plasmatica soppressi. Nei pazienti con concentrazione plasmatica di potassio inferiore a 2,5 mmol/l, un elevato rapporto tra aldosterone plasmatico e attività reninica plasmatica in un campione occasionale è generalmente sufficiente per porre la diagnosi di iperaldosteronismo primitivo, senza effettuare ulteriori test. Nei pazienti con ipertensione e grave ipokaliemia va presa in considerazione la possibilità di una produzione ectopica di ACTH.

Il problema più comune è quello di distinguere tra l'iperaldosteronismo da adenoma e quello secondario all'iperplasia nodulare bilaterale (idiopatico). Questa distinzione è importante in quanto l'ipertensione che si associa all'iperplasia idiopatica in genere non trae beneficio dalla surrenectomia bilaterale, mentre quella associata agli aldosteronomi migliora o si risolve dopo la rimozione dell'adenoma. Benché i pazienti con iperplasia nodulare idiopatica bilaterale tendano a presentare livelli di potassio più elevati (molti nel range normale), livelli di aldosterone più bassi e un'attività reninica plasmatica più elevata, è impossibile distinguere questa condizione dall'iperaldosteronismo primitivo sulla base dei soli segni clinici e/o biochimici. Nella maggior parte dei pazienti con lesione unilaterale si riscontrano elevati livelli circolanti di 18-idrossicorticosterone e un'anomala riduzione posturale dei livelli plasmatici di aldosterone. Questi esami sono tuttavia caratterizzati da un limitato valore diagnostico nel singolo paziente, poiché alcuni adenomi si distinguono per un inaspettato aumento dell'aldosterone plasmatico in ortostatismo (aldosteronoma sensibile alla renina). La diagnosi definitiva viene posta sulla base di esami radiografici, tra i quali va ricordata anche la cateterizzazione bilaterale delle vene surrenali (vedi sopra).

L'iperaldosteronismo primitivo deve essere differenziato anche da altre condizioni caratterizzate da un *eccesso di mineralcorticoidi*. In pochi casi, pazienti ipertesi con alcalosi ipokaliemica sono affetti da un adenoma secernente desossicorticosterone. Questi pazienti presentano una ridotta attività reninica plasmatica in presenza di livelli di aldosterone normali o ridotti. In questi casi si può porre la diagnosi di eccesso di mineralcorticoidi diversi dall'aldosterone. Alcuni pazienti con disturbi ereditari presentano manifestazioni cliniche simili a quelle dell'iperaldosteronismo primitivo (vedi oltre).

IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO

L'iperaldosteronismo primitivo dovuto a un adenoma è di solito trattato chirurgicamente. Quando possibile, si preferisce un approccio laparoscopico. Tuttavia, in molti casi è efficace una dieta iposodica associata ad antagonisti dell'aldosterone come lo spironolattone. L'ipertensione e l'ipokaliemia sono controllate con la somministrazione di 25-100 mg di spironolattone ogni 8 ore. Alcuni pazienti possono essere trattati con successo per molti anni con terapia medica, ma nel maschio la terapia cronica è solitamente limitata nel tempo per l'insorgenza di ginecomastia, la diminuzione della libido e l'impotenza. Anche l'eplerenone, un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi meno potente ma più specifico, con effetti antiandrogeni minimi o assenti, è utile alla dose di 50-150 mg ogni 8 ore.

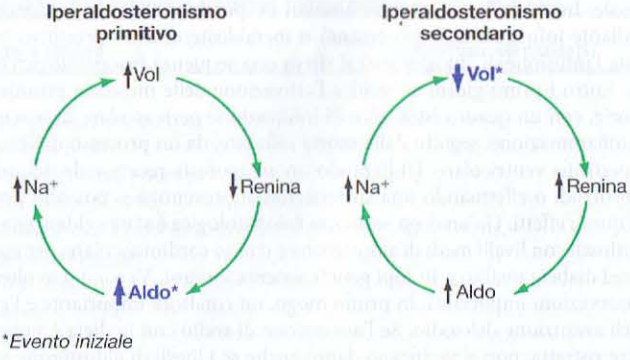


FIGURA 336-11 Risposta del circuito di controllo della volemia mediato dal sistema renina-aldosterone nell'iperaldosteronismo primitivo e secondario.

Quando si sospetti un'iperplasia idiopatica bilaterale, la terapia chirurgica è indicata solo in presenza di un'ipokaliemia sintomatica che non può essere controllata dalla terapia medica (per es., con spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride). L'ipertensione associata a iperplasia idiopatica generalmente non trae vantaggio dalla surrenectomia bilaterale.

Iperaldosteronismo secondario Con il termine *iperaldosteronismo secondario* si indica una condizione in cui si ha un'aumentata produzione di aldosterone in risposta all'attivazione del sistema renina-angiotensina (Fig. 336-11). La produzione di aldosterone è spesso più elevata nei pazienti con iperaldosteronismo secondario che in quelli con iperaldosteronismo primitivo. Di solito l'iperaldosteronismo secondario si presenta in associazione con la fase accelerata dell'ipertensione o in seguito a una malattia edemigena preesistente. Durante la gravidanza, l'iperaldosteronismo secondario costituisce una risposta fisiologica agli estrogeni che determinano un aumento dei livelli circolanti del substrato della renina e dell'attività della renina plasmatica, come pure all'azione antialdosteronica del progesterone.

Negli stati ipertensivi l'iperaldosteronismo secondario può essere dovuto a una primitiva iperproduzione di renina (reninismo primitivo) o determinato da un'iperproduzione di renina secondaria alla riduzione del flusso ematico renale o della pressione di perfusione (Fig. 336-11). L'ipersecrezione secondaria della renina può essere determinata dalla stenosi di una o di entrambe le arterie renali, a sua volta dovuta a placche aterosclerotiche o a iperplasia fibromuscolare. L'iperproduzione di renina da entrambi i reni si manifesta anche come conseguenza di una nefrosclerosi arteriolare grave (ipertensione maligna) oppure di un'importante vasocostrizione renale (fase accelerata dell'ipertensione). L'iperaldosteronismo secondario è caratterizzato da alcalosi ipokaliemica, modesto o marcato aumento dell'attività reninica plasmatica e aumento più o meno marcato dei livelli di aldosterone.

L'iperaldosteronismo secondario associato a ipertensione può essere anche dovuto a rari tumori secernenti renina: tale forma è detta reninismo primitivo. Questi pazienti presentano le caratteristiche biochimiche dell'ipertensione nefrovascolare; tuttavia, il difetto primitivo è dato dalla secrezione di renina per la presenza di un tumore delle cellule iuxtaglomerulari. La diagnosi viene posta sulla base dell'assenza di alterazioni della vascolarizzazione renale e/o della dimostrazione, tramite tecniche radiologiche, di una lesione occupante spazio a livello renale e di un aumento unilaterale dell'attività reninica nella vena renale corrispondente. Questi tumori raramente insorgono in altri tessuti, come quello ovarico.

L'iperaldosteronismo secondario è presente in numerose situazioni di *edema*. L'aumentata secrezione di aldosterone è la regola nei pazienti con edema determinato da cirrosi o da sindrome nefrosica. Nell'insufficienza cardiaca congestizia l'aumento della secrezione di aldosterone è variabile e dipende dalla gravità dello scompenso. In queste situazioni lo stimolo alla secrezione di aldosterone sembra essere l'*ipovolemia arteriosa* e/o l'ipotensione. I diuretici tiazidici e la furosemide spesso accentuano l'iperaldosteronismo secondario attraverso la deplezione del volume extracellulare; in seguito l'ipokaliemia e talvolta l'alcalosi possono diventare reperti biochimici importanti. Talvolta l'iperaldosteronismo può non associarsi a edema o a ipertensione (sindromi di Gitelman e di Bartter; vedi oltre).

Aldosterone e danno cardiovascolare Sebbene molti studi abbiano analizzato il ruolo dell'angiotensina II nel mediare il danno cardiovascolare nei pazienti ipertesi, evidenze ulteriori indicano che l'aldosterone riveste un importante ruolo che è indipendente dall'angiotensina II. I pazienti con iperaldosteronismo primitivo (nei quali i livelli di angiotensina II sono generalmente molto bassi) hanno una più elevata incidenza di ipertrofia ventricolare sinistra, di albuminuria e di ictus rispetto ai soggetti con ipertensione essenziale. In modelli sperimentali animali di iperaldosteronismo secondario (mediante infusione di angiotensina) o iperaldosteronismo primitivo (mediante l'infusione di aldosterone) si rileva una sequenza fisiopatologica analoga. Entro i primi giorni si verifica l'attivazione delle molecole proinfiammatorie, con un quadro istologico di infiltrazione perivascolare di macrofagi e infiammazione, seguito dalla morte cellulare, da un processo di fibrosi e da ipertrofia ventricolare. Utilizzando un antagonista recettoriale dei mineralcorticoidi o effettuando una surrenectomia preventiva si possono prevenire questi effetti. Un'analoga sequenza fisiopatologica è stata evidenziata negli animali con livelli medi di aldosterone e danno cardiovascolare, per esempio nel diabete mellito o in topi geneticamente ipertesi. Vi sono due ulteriori osservazioni importanti. In primo luogo, un cofattore importante è l'entità dell'assunzione del sodio. Se l'assunzione di sodio con la dieta è notevolmente ristretta, non si verificano danni anche se i livelli di aldosterone sono marcatamente elevati. Pertanto non sono i livelli di aldosterone di per sé a essere responsabili del danno, ma i livelli di aldosterone relativamente allo status dell'individuo per quanto concerne il volume extracellulare o il sodio. In secondo luogo, in questi modelli sperimentali, la dose di antagonista del recettore dei mineralcorticoidi necessaria per prevenire il danno cardiovascolare è notevolmente inferiore a quella necessaria per indurre una deplezione di volume.

Diversi studi clinici avvalorano questi risultati sperimentali. Nello studio RALES, pazienti con scompenso cardiaco in classe II/IV sono stati assegnati con modalità random a un trattamento standard o a una terapia con basse dosi di spironolattone, antagonista dei recettori dei mineralcorticoidi. Dopo 36 mesi è stata documentata, in questo secondo braccio di pazienti, una riduzione del 30% della mortalità per tutte le cause, della mortalità cardiovascolare e dei ricoveri. Due studi effettuati su soggetti ipertesi hanno cercato di definire l'importanza relativa della riduzione della sintesi di angiotensina II, piuttosto che del blocco dei recettori per i mineralcorticoidi, nel mediare il danno cardiaco. I soggetti sono stati randomizzati ad assumere eplerenone (un antagonista dei recettori dei mineralcorticoidi), enalapril (ACE-inibitore) o entrambi. Nel primo studio i pazienti presentavano ipertrofia ventricolare sinistra e l'obiettivo primario era rappresentato dalla riduzione del grado di ipertrofia. Nel secondo studio, invece, i soggetti erano affetti da diabete mellito con proteinuria e l'obiettivo era la riduzione della proteinuria. In entrambi gli studi tutti e tre i tipi di trattamento farmacologico hanno raggiunto sostanzialmente l'obiettivo primario, ma gli effetti più potenti si sono registrati quando venivano assunti entrambi i farmaci. Nel braccio assegnato alla monoterapia la riduzione dell'ipertofia cardiaca era analoga, mentre per quanto riguarda la proteinuria, l'eplerenone determinava una maggiore riduzione rispetto all'enalapril. Uno studio di follow-up su pazienti diabetici con proteinuria ha consentito di ottenere informazioni sulla dose terapeutica più efficace. In questo studio tutti i pazienti sono stati trattati con enalapril e randomizzati al trattamento con placebo o con 50 o 100 mg di eplerenone. Le due dosi hanno ridotto in maniera analoga la proteinuria. Questi risultati, insieme alla bassa dose di spironolattone dimostratasi efficace nello studio RALES, suggeriscono che la dose più efficace nel ridurre il danno cardiovascolare è notevolmente inferiore a quella necessaria per ridurre al massimo la pressione arteriosa. L'ultimo studio è stato il trial EPHESUS, nel quale i soggetti che sviluppavano scompenso cardiaco congestizio dopo un infarto miocardico acuto erano assegnati con modalità random a un trattamento farmacologico standard con o senza eplerenone a basse dosi. La somministrazione di eplerenone determinava una riduzione significativamente maggiore della mortalità (15-17%) e dell'ospedalizzazione per disturbi cardiaci rispetto al placebo. Pertanto, questi studi clinici avvalorano fortemente l'ipotesi che l'inibizione del recettore dei mineralcorticoidi rappresenti un vantaggio significativo rispetto ai trattamenti convenzionali nel ridurre la mortalità cardiovascolare e gli eventi cardiovascolari avversi.

SINDROMI DA ECCESSO DI ANDROGENI SURRENALI

Le sindromi da eccesso di androgeni surrenali derivano da un'aumentata produzione di deidroepiandrosterone e androstenedione, che sono convertiti in testosterone nei tessuti extraghiandolari; l'aumento dei livelli di testosterone è la causa della maggior parte dei segni di virilizzazione. L'eccesso di androgeni surrenali può essere associato alla secrezione di quantità più o meno elevate di altri ormoni e può perciò presentarsi come sindrome virilizzante "pura" o come sindrome "mista" associata a un'eccessiva produzione di glucocorticoidi con sindrome di Cushing. **Per ulteriori dettagli sull'irsutismo e la virilizzazione si rimanda al capitolo 50.**

IPOFUNZIONE DELLA CORTICALE SURRENALE

I casi di insufficienza surrenale possono essere suddivisi in due categorie generali: 1) quelli associati a incapacità del surrene di elaborare sufficienti quantità di ormone; 2) quelli associati a un'insufficienza secondaria dovuta a inadeguata produzione o secrezione di ACTH (Tab. 336-6).

INSUFFICIENZA CORTICOSURRENALE PRIMITIVA (MALATTIA DI ADDISON)

La descrizione originaria della malattia di Addison – debolezza generale e debilitazione, spossatezza, ridotta funzione cardiaca, irritazione gastrica e una caratteristica modificazione del colore della cute – riassume le caratteristiche cliniche principali della malattia. Nei casi avanzati la diagnosi è solitamente facile, ma il riconoscimento della malattia nelle fasi precoci può presentare difficoltà.

Incidenza Le forme acquisite di insufficienza surrenale primitiva sono relativamente rare, possono verificarsi a ogni età e interessare entrambi i sessi nella stessa misura. A causa del frequente utilizzo terapeutico di steroidi, l'iposurrenalismo secondario è invece relativamente comune.

TABELLA 336-6 CLASSIFICAZIONE DELL'INSUFFICIENZA SURRENALE

Insufficienza surrenale primitiva
Distruzione anatomica della ghiandola (cronica o acuta)
Atrofia "idiopatica" (autoimmunitaria, adrenoleucodistrofia)
Rimozione chirurgica
Infezioni (tubercolosi, micosi, infezioni virali, specialmente nei pazienti con AIDS)
Emorragia
Invasione metastatica
Incapacità metabolica di produrre l'ormone
Iperplasia surrenale congenita
Inibitori enzimatici (metopirone, ketoconazolo, aminoglutetimide)
Agenti citotossici (mitotane)
Anticorpi bloccanti il recettore per l'ACTH
Mutazioni del gene del recettore per l'ACTH
Iperplasia surrenale congenita
Insufficienza surrenale secondaria
Ipopituitarismo dovuto a malattia ipotalamico-ipofisaria
Soppressione dell'asse ipotalamico-ipofisario
Da steroidi esogeni
Da steroidi endogeni di origine tumorale

Nota: ACTH, corticotropina.

Eziologia e patogenesi La malattia di Addison è il risultato di una progressiva distruzione del surrene, che deve coinvolgere più del 90% delle ghiandole prima che si manifestino i segni e i sintomi dell'insufficienza surrenale. Il surrene è spesso interessato da malattie croniche granulomatose, soprattutto tubercolosi, ma anche istoplasmosi, coccidioidomicosi e criptococcosi. In passato la tubercolosi era responsabile del 70-90% dei casi, mentre oggi il reperto più frequente è l'atrofia *idiopatica*, probabilmente dovuta a un meccanismo autoimmunitario. Raramente si riscontrano condizioni quali adrenoleucodistrofia, emorragia bilaterale, metastasi tumorali, infezione da HIV, infezione da citomegalovirus (CMV), amiloidosi, adrenomieloneuropatia, insufficienza surrenale familiare o sarcoidosi.

Benché la metà dei pazienti con atrofia idiopatica presenti livelli circolanti di anticorpi antisurrene, la distruzione autoimmune è probabilmente dovuta ai linfociti T citotossici. Gli antigeni surrenali contro i quali sono diretti gli autoanticorpi sono la 21-idrossilasi (CYP21A2) e l'enzima di scissione (o clivaggio) della catena laterale del colesterolo. Tuttavia, il ruolo di questi autoanticorpi nella patogenesi dell'insufficienza surrenale è ancora sconosciuto. Alcuni anticorpi causano l'insufficienza surrenale impedendo il legame tra l'ACTH e i suoi recettori. Alcuni pazienti hanno anche anticorpi antitiroide e/o antiparatiroidi e antitessuto gonadico (vedi anche Cap. 345). È stato riscontrato anche un aumento dell'incidenza di tiroidite cronica linfocitaria, insufficienza ovarica prematura, diabete mellito di tipo 1 e ipo- o ipertiroidismo. La presenza nello stesso soggetto di due o più di queste patologie endocrine autoimmunitarie definisce la sindrome polighiandolare autoimmunitaria di tipo II. In questi pazienti si possono riscontrare malattie associate quali anemia perniciosa, vitiligine, alopecia, sprue non tropicale e miastenia gravis. In alcuni gruppi familiari numerose generazioni sono colpite da una o più di queste malattie. La sindrome polighiandolare di tipo II è associata a una mutazione genica nel cromosoma 6, oltre che agli alleli B8 e DR3 del sistema HLA.

L'associazione di ipoparatiroidismo, insufficienza surrenale e candidosi mucocutanea cronica costituisce la sindrome polighiandolare autoimmunitaria di tipo I. Le altre malattie autoimmunitarie di questa sindrome comprendono l'anemia perniciosa, l'epatite cronica attiva, l'alopecia, l'ipotiroidismo primitivo e l'insufficienza gonadica precoce. Non esiste associazione con gli aplotipi HLA; questa sindrome viene ereditata come carattere autosomico recessivo. È causata da mutazioni che interessano il gene "*autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy*" (APECED) localizzato sul cromosoma 21q22.3. Questo gene codifica per un fattore di trascrizione che si pensa sia coinvolto nella funzione linfocitaria. La sindrome di tipo I si manifesta in genere durante l'infanzia, mentre quella di tipo II compare in età adulta.

Nei pazienti con AIDS dovrebbe essere tenuta in considerazione la possibilità di un'insufficienza surrenale (vedi Cap. 182). Invariabilmente il citomegalovirus coinvolge le ghiandole surrenali (la cosiddetta surrenalite necrotizzante da citomegalovirus); sono stati riportati anche casi di interessamento delle ghiandole surrenali da parte di *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Cryptococcus* e sarcoma di Kaposi. L'insufficienza surrenale nei pazienti con AIDS può non essere clinicamente manifesta, ma i test di valutazione della riserva surrenale sono frequentemente anormali. Nell'interpretare gli esami della funzione surrenale è importante ricordare che farmaci quali la rifampicina, la fenitoina, il ketoconazolo e gli oppiacei possono causare o aggravare l'insufficienza surrenale. L'emorragia e l'infarto dei surreni possono colpire pazienti in terapia con anticoagulanti o affetti da patologie caratterizzate da una condizione di ipercoagulabilità (come la sindrome da anticorpi antifosfolipidi).

Sono note alcune rare patologie genetiche che causano insufficienza surrenale soprattutto nell'infanzia (vedi oltre).

Segni e sintomi L'insufficienza surrenale causata da una graduale distruzione della ghiandola è caratterizzata da un'insorgenza insidiosa, con progressiva affaticabilità, astenia, anoressia, nausea e vomito, perdita di peso, iperpigmentazione della cute e delle mucose, ipotensione e talora ipoglicemia (Tab. 336-7). A seconda della durata e del grado di ipofunzione surrenale, le manifestazioni variano da un'astenia cronica lieve a uno shock fulminante associato alla distruzione acuta delle ghiandole, come descritto nella sindrome di Waterhouse e Friderichsen.

L'*astenia* rappresenta il sintomo principale. Inizialmente può essere sporadica, generalmente in occasione di uno stress. Quando la funzione surrenale peggiora, il paziente è costantemente astenico ed è necessario il riposo a letto.

L'*iperpigmentazione* può essere marcata, ma la sua assenza non esclude la diagnosi. Essa solitamente si manifesta con un diffuso iscurimento della pelle, che assume una tonalità bronzea sia nelle zone esposte che non esposte, come i gomiti e le pieghe delle mani, nonché nelle aree normalmente pigmentate, come le areole mammarie. Sulle mucose possono comparire macchie di colore bluastro. In alcuni pazienti compaiono lentiggini scure e talora aree irregolari di vitiligine. Un segno molto precoce può essere un'abbronzatura persistente dopo esposizione solare.

È frequente il riscontro di *ipotensione arteriosa* con accentuazione posturale e in alcuni casi la pressione arteriosa può raggiungere valori intorno a 80/50 o meno.

Disturbi a carico dell'apparato gastroenterico sono spesso i sintomi iniziali. Questi possono variare da una modesta anoressia con perdita di peso, a nausea, vomito, diarrea, e vari tipi di dolore mal definito, che talvolta possono essere così intensi da essere confusi con un addome acuto; inoltre, i pazienti hanno spesso una marcata modificazione della personalità, solitamente sotto forma di un'eccessiva irritabilità e irrequietezza. L'aumento delle capacità sensoriali del gusto, dell'olfatto e dell'udito regredisce con la terapia. I peli ascellari e pubici possono essere diminuiti nella donna, a causa della perdita degli androgeni surrenali.

Dati di laboratorio Nelle prime fasi di un graduale danno del surrene possono non essere dimostrabili anomalie negli esami di laboratorio di routine, ma la riserva surrenale è diminuita (l'escrezione basale di steroidi è normale, ma non si osserva un aumento in risposta allo stress). La stimolazione surrenale con ACTH rileva anomalie in questo stadio della malattia, con risposta insufficiente e/o assente dell'incremento dei livelli di cortisolo rispetto ai livelli basali. Negli stadi più avanzati della malattia si riscontra una riduzione plasmatica del sodio, del cloro e dei bicarbonati, con un aumento del potassio. L'iponatriemia è dovuta alla perdita di sodio con le urine (per la carenza di aldosterone) e al suo passaggio nel compartimento intracellulare. Questa perdita di sodio extravascolare riduce il VLEC e accentua l'ipotensione. Gli elevati livelli plasmatici di vasopressina e angiotensina II possono contribuire all'iponatriemia attraverso una riduzione della clearance dell'acqua libera. L'iperkaliemia è dovuta alla combinazione di

TABELLA 336-7 FREQUENZA DEI SEGNI E SINTOMI DI INSUFFICIENZA SURRENALE

Segni e sintomi	Percentuale dei pazienti
Debolezza	99
Iperpigmentazione cutanea	98
Perdita di peso	97
Anoressia, nausea e vomito	90
Ipotensione (<110/70)	87
Iperpigmentazione delle mucose	82
Dolore addominale	34
"Fame di sale"	22
Diarrea	20
Stipsi	19
Sincope	16
Vitiligine	9

diversi fattori quali il deficit di aldosterone, la ridotta filtrazione glomerulare e l'acidosi. I livelli basali di cortisolo e di aldosterone sono inferiori alla norma e non aumentano dopo la somministrazione di ACTH. Nel 10-20% dei pazienti si riscontra una lieve o moderata ipercalcemia di cui non è nota la ragione. L'elettrocardiogramma può mostrare alterazioni aspecifiche e l'elettroencefalogramma una riduzione generalizzata e un rallentamento dell'attività di base. Possono essere presenti anemia normocitica, linfocitosi relativa e lieve eosinofilia.

Diagnosi La diagnosi di insufficienza surrenale dovrebbe essere posta solo con il test di stimolazione con ACTH per valutare la capacità della riserva surrenale di produrre steroidi (vedi i protocolli del test con ACTH discussi precedentemente). Il migliore test di screening è la risposta del cortisolo 60 minuti dopo la somministrazione intramuscolare o endovenosa di 250 μg di cosintropina (tetracosactide). Nei soggetti normali la cortisolemia dovrebbe superare le 495 nmol/l (18μg/dl). Se la risposta è alterata, la diagnosi differenziale tra iposurrenalismo primitivo e secondario può essere posta dosando sugli stessi campioni ematici i livelli di aldosterone. Nell'iposurrenalismo secondario, ma non in quello primitivo, l'aumento dell'aldosterone sarà normale [≥150 pmol/l (5 ng/dl)]. Inoltre, nell'iposurrenalismo primitivo i livelli di ACTH e dei peptidi a esso associati (β-LPT) sono elevati, poiché viene meno il normale feedback negativo del cortisolo sulla funzione ipotalamico-ipofisaria. Nell'iposurrenalismo secondario i livelli plasmatici di ACTH sono bassi o "inappropriatamente" normali (Fig. 336-12).

Diagnosi differenziale Poiché l'astenia e la stanchezza sono sintomi comuni, la diagnosi clinica di un'iniziale insufficienza surrenale può essere difficile. Tuttavia, la presenza di lievi disturbi gastrointestinali associati a perdita di peso, anoressia e aumento della pigmentazione cutanea rappresenta un'indicazione all'esecuzione del test di stimolazione con ACTH per escludere un'eventuale insufficienza surrenale, in particolare prima di iniziare una terapia steroidea. La perdita di peso è utile per valutare il significato della stanchezza e del malessere generale. La diversa pigmentazione razziale può rappresentare un fattore di confondimento, ma nei pazienti addisoniani con distruzione surrenale graduale viene riferito un *recente* e progressivo *aumento* della pigmentazione; l'iperpigmentazione è in genere assente quando la distruzione ghiandolare è rapida, come nell'emorragia surrenale bilaterale. Il fatto che l'iperpigmentazione si verifichi anche in altre malattie può costituire un problema, ma la comparsa e la distribuzione della pigmentazione nell'insufficienza surrenale sono generalmente caratteristiche. Se persistono dubbi, la valutazione dei livelli di ACTH e l'infusione di ACTH per valutare la riserva surrenale permettono di porre la diagnosi differenziale.

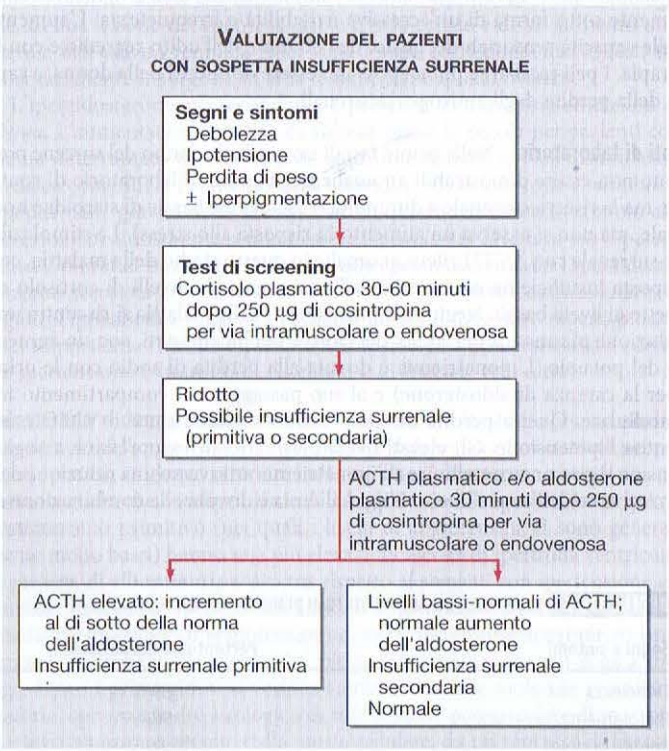


FIGURA 336-12 Diagramma diagnostico in pazienti con sospetta insufficienza surrenale. I livelli di corticotropina (ACTH) sono bassi nell'insufficienza surrenale secondaria. Nell'insufficienza surrenale secondaria a tumori ipofisari o a panipopituitarismo idiopatico sono presenti segni di deficit di altri ormoni ipofisari. In altri casi il deficit di ACTH può essere isolato, come in seguito a prolungato uso di glucocorticoidi esogeni. Poiché i valori plasmatici ottenuti dopo questi test di screening possono non essere dirimenti in alcuni pazienti, per la conferma della diagnosi può essere richiesta l'infusione continua di ACTH per 24 ore. I soggetti normali e i pazienti con insufficienza surrenale secondaria possono essere discriminati tramite il test di tolleranza insulinica o quello con metopirone.

TRATTAMENTO DELL'INSUFFICIENZA SURRENALE

In tutti i casi di insufficienza surrenale dovrebbe essere istituita una terapia sostitutiva. Questi pazienti devono essere attentamente istruiti riguardo alla loro malattia. La terapia sostitutiva dovrebbe correggere il deficit sia dei glucocorticoidi sia dei mineralcorticoidi. L'idrocortisone (cortisolo) rappresenta il cardine della terapia. Nella maggior parte degli adulti (a seconda della massa corporea) la dose è compresa tra 20 e 30 mg/die. Ai pazienti deve essere prescritto di assumere i glucocorticoidi durante i pasti con il latte o un antiacido, poiché il farmaco può aumentare l'acidità gastrica ed esercitare effetti tossici diretti sulla mucosa gastrica. Per riprodurre il normale ritmo diurno della secrezione surrenale, due terzi della dose viene assunta al mattino e il terzo rimanente nel tardo pomeriggio. Alcuni pazienti presentano insonnia, irritabilità ed eccitazione mentale dopo l'inizio della terapia; in questi pazienti il dosaggio deve essere ridotto. Altre situazioni che richiedono dosi inferiori sono l'ipertensione e il diabete mellito. I soggetti obesi e quelli in terapia con anticonvulsivanti richiedono dosaggi superiori. Il dosaggio plasmatico dell'ACTH o del cortisolo, oppure dei livelli di cortisolo urinario, non sembra utile nel determinare il dosaggio ottimale dei glucocorticoidi.

Poiché il dosaggio sostitutivo dell'idrocortisone non sostituisce la funzione mineralcorticoide degli ormoni surrenali, generalmente è necessario un supplemento di mineralcorticoidi. Ciò di solito si ottiene con la somministrazione di 0,05-0,1 mg/die di fludrocortisone per os. I pazienti dovrebbero essere informati anche della necessità di mantenere un buon apporto di sodio (3-4 g/die).

L'adeguatezza della terapia con mineralcorticoidi può essere valutata attraverso la misurazione della pressione arteriosa e il dosaggio degli elettroliti sierici. La pressione arteriosa dovrebbe essere normale e non subire modificazioni con i cambiamenti posturali; i livelli di sodio, potassio, creatinina e urea dovrebbero essere normali. La misurazione dei livelli di renina plasmatica può anch'essa rivelarsi utile per aggiustare il dosaggio della terapia.

Nelle donne con iposurrenalismo anche i livelli degli androgeni sono ridotti. Alcuni ritengono, quindi, che la somministrazione giornaliera di DHEA (25-50 mg per os) possa migliorare la qualità della vita e preservare la densità minerale ossea in queste pazienti.

Le complicanze associate alla terapia con glucocorticoidi, eccetto la gastrite, si osservano raramente ai dosaggi consigliati per il trattamento dell'insufficienza surrenale. Le complicanze della terapia con mineralcorticoidi comprendono ipokaliemia, edema, ipertensione, cardiomegalia e talora insufficienza cardiaca congestizia a causa della ritenzione di sodio. Sono indicati periodici controlli del peso corporeo, del potassio plasmatico e della pressione arteriosa. Tutti i pazienti con insufficienza surrenale, compresi i soggetti sottoposti a surrenectomia bilaterale, dovrebbero essere dotati di una carta di identificazione medica, dovrebbero essere preparati a iniettarsi per via parenterale gli steroidi e, infine, dovrebbero essere registrati presso un servizio medico di emergenza.

Problemi terapeutici particolari Durante i periodi di malattia intercorrente, specialmente in presenza di febbre, la dose di idrocortisone deve essere raddoppiata e aumentata fino a 75-150 mg/die in caso di grave malattia. Quando non è possibile la somministrazione orale, deve essere utilizzata la via parenterale. Allo stesso modo devono essere somministrate dosi supplementari di glucocorticoidi prima di interventi chirurgici o di estrazioni dentarie. Si dovrebbe consigliare ai pazienti di aumentare la dose di fluodrocortisone e di aggiungere sale alla dieta nei periodi caratterizzati da intenso esercizio fisico, in presenza di temperature elevate o di disturbi gastroenterici quali la diarrea. Un semplice accorgimento è quello di integrare la dieta da una a tre volte al giorno con brodo salato [250 ml (1 tazza) di brodo di carne di manzo o di pollo contiene 35 mmol di sodio]. La **tabella 336-8** riporta le modalità di trattamento nei pazienti con insufficienza surrenale che devono essere sottoposti a un importante intervento chirurgico. Questo schema è stato elaborato per ottenere, nel giorno dell'intervento chirurgico, quantità di cortisolo pari a quelle secrete da soggetti normali sottoposti a importanti e prolungati stress (10 mg/ora, 250-300 mg/24 ore). Successivamente, se il paziente sta bene ed è apiretico, la dose di cortisolo è ridotta del 20-30% giornalmente. La somministrazione di mineralcorticoidi non è necessaria quando si somministrano dosi di idrocortisone superiori ai 100 mg al giorno in quanto, a queste dosi, lo stesso dell'idrocortisone esercita effetti mineralcorticoidi.

INSUFFICIENZA CORTICOSURRENALE SECONDARIA

Il deficit di ACTH causa un'insufficienza surrenale *secondaria*; esso può essere selettivo, come si osserva dopo somministrazione prolungata di glu-

cocorticoidi in eccesso, o può verificarsi in associazione con deficit multipli di ormoni ipofisari (panipopituitarismo; vedi Cap. 333). I pazienti affetti da ipofunzione corticosurrenale secondaria presentano numerosi segni e sintomi simili a quelli dei pazienti con insufficienza primitiva, ma *caratteristicamente non presentano un'iperpigmentazione cutanea* in quanto i livelli di ACTH e dei peptidi correlati sono bassi. Infatti, i livelli plasmatici di ACTH permettono di distinguere l'insufficienza surrenale primitiva da quella secondaria: essi sono elevati nel primo caso e diminuiti o indosabili nel secondo. I pazienti con insufficienza ipofisaria totale presentano anche segni e sintomi indicativi di una carenza ormonale multipla. Un ulteriore dato che permette di distinguere l'insufficienza surrenale primitiva da quella secondaria è la presenza di *livelli quasi normali di aldosterone* in caso di deficit globale ipofisario e/o isolato di ACTH (Fig. 336-12). I pazienti con insufficienza ipofisaria possono presentare iponatriemia, che può essere dovuta a emodiluizione o a un deficitario aumento della secrezione di aldosterone in risposta a un'importante restrizione di sodio. Tuttavia, segni di grave *disidratazione*, *iponatremia* e *iperkaliemia* sono caratteristici della grave insufficienza mineralcorticoide e depongono per la diagnosi di insufficienza surrenale primitiva.

TABELLA 336-8 SCHEMA DI TERAPIA STEROIDEA IN PAZIENTI CON INSUFFICIENZA SURRENALE CHE DEVONO ESSERE SOTTOPOSTI A INTERVENTO CHIRURGICO[a]

	Idrocortisone in infusione continua (mg/ora)		Idrocortisone per os		Fludrocortisone per os ore 8
			ore 8	ore 16	
Dose giornaliera di mantenimento			20	10	0,1
Giorno prima dell'intervento			20	10	0,1
Giorno dell'intervento	10				
Periodo post-operatorio					
Giorno 1	5-7,5				
Giorno 2	2,5-5				
Giorno 3	2,5-5	*oppure*	40	20	0,1
Giorno 4	2,5-5	*oppure*	40	20	0,1
Giorno 5			40	20	0,1
Giorno 6			20	20	0,1
Giorno 7			20	10	0,1

[a] Tutte le dosi degli steroidi sono espresse in milligrammi. Un approccio alternativo consiste nella somministrazione di cortisolo in bolo per via endovenosa ogni 6 ore nel giorno dell'intervento (vedi il testo).

I pazienti trattati a lungo con terapia steroidea, nonostante la presenza della sindrome di Cushing, possono sviluppare insufficienza surrenale a causa della prolungata soppressione ipotalamico-ipofisaria e dell'atrofia surrenale che deriva dalla perdita dell'ACTH endogeno. Questi pazienti presentano due difetti: la perdita della sensibilità del surrene all'ACTH e la mancata secrezione di ACTH ipofisario. Si riscontrano bassi livelli ematici sia di cortisolo che di ACTH, ridotta escrezione basale di steroidi e alterata risposta al metopirone e all'ACTH. Col tempo la maggior parte dei pazienti con insufficienza surrenale indotta dagli steroidi presenta una normale risposta dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, ma il tempo di recupero varia da giorni a mesi. Il test rapido con ACTH può essere usato per valutare la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Poiché le risposte del cortisolo plasmatico dopo iniezione di ACTH e durante il test dell'ipoglicemia insulinica sono strettamente correlate, il test rapido con ACTH permette una valutazione integrata della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (vedi sopra, "Test di risposta dell'asse ipofisi-surrene"). Alcuni ricercatori suggeriscono l'uso del test con ACTH a basse dosi (1 μg) qualora si sospetti un iposurrenalismo secondario. Altri test utilizzati per valutare la riserva ipofisaria di ACTH sono il test con metopirone e quello dell'ipoglicemia insulinica.

La terapia sostitutiva con glucocorticoidi nei pazienti con insufficienza surrenale secondaria non è diversa da quella attuata nella malattia primitiva. Di solito non è necessaria la terapia con mineralcorticoidi, poiché la secrezione di aldosterone è conservata.

INSUFFICIENZA CORTICOSURRENALE ACUTA

L'insufficienza surrenale acuta può originare da diversi processi. Da un lato una *crisi surrenale* può subentrare con l'intensificarsi di un'insufficienza surrenale cronica, generalmente scatenata da una sepsi o da uno stress chirurgico. In altri casi la distruzione emorragica acuta di entrambi i surreni può verificarsi in soggetti precedentemente in buona salute. Nei bambini questo evento si associa alla setticemia da *Pseudomonas* o alla sepsi meningococcica (sindrome di Waterhouse-Friderichsen). Nei pazienti adulti in terapia con anticoagulanti o con un deficit della coagulazione si possono verificare emorragie surrenali bilaterali. In alcuni casi l'emorragia surrenale nei neonati deriva da un trauma alla nascita. L'emorragia surrenale è stata osservata anche durante la gravidanza, dopo trombosi idiopatica della vena surrenale e come complicanza della venografia (per es., infarto di un adenoma). Una terza e probabilmente più frequente causa di insufficienza acuta deriva da una sospensione rapida della terapia steroidea in pazienti con atrofia surrenale secondaria alla somministrazione cronica di steroidi. Un'insufficienza surrenale acuta può insorgere anche in pazienti con iperplasia surrenale congenita o in soggetti con ridotta riserva surrenale a cui vengano somministrati farmaci in grado di inibire la sintesi degli steroidi (come il mitotane e il ketoconazolo) o di aumentare il metabolismo degli steroidi (fenitoina, rifampicina).

Crisi surrenale La sopravvivenza a lungo termine dei pazienti affetti da insufficienza surrenale dipende dalla prevenzione delle crisi surrenali. In presenza di infezioni, traumi (compresi quelli chirurgici), disturbi gastrointestinali o altre forme di stress, è necessario un immediato aumento delle dosi di ormoni somministrati. Nei pazienti non trattati si intensificano i sintomi preesistenti. La nausea, il vomito e il dolore addominale possono diventare intrattabili. La febbre può essere elevata, ma può anche essere assente. La letargia diventa profonda e subentra lo shock ipovolemico. Viceversa, i pazienti precedentemente sottoposti a trattamento cronico con glucocorticoidi possono non manifestare una grave disidratazione o ipotensione fino alla fase preterminale, in quanto la secrezione di mineralcorticoidi è parzialmente conservata. In tutti i pazienti in cui si manifesta una crisi deve essere ricercata la causa scatenante.

TRATTAMENTO CRISI SURRENALE

Il trattamento è innanzitutto volto alla reintegrazione dei glucocorticoidi circolanti e al ripristino della perdita di sodio e acqua. Pertanto deve essere infusa per via endovenosa una soluzione di glucosio al 5% in soluzione fisiologica, con un bolo endovenoso di 100 mg di idrocortisone seguito dall'infusione continua di cortisolo alla velocità di 10 mg/ora. Un approccio alternativo prevede la somministrazione di 100 mg di cortisolo in bolo ogni 6 ore per via endovenosa; tuttavia, solo un'infusione continua mantiene il cortisolo costantemente a livelli paragonabili a quelli riscontrabili in condizioni di stress (>830 nmol/l o 30 μg/dl). Il trattamento efficace dell'ipotensione consiste nella somministrazione di glucocorticoidi e nella correzione immediata del deficit di sodio e acqua. Se la crisi è stata preceduta da nausea, vomito e disidratazione prolungati, è necessaria l'infusione di numerosi litri di soluzione fisiologica durante le prime ore. I vasocostrittori (come la dopamina) possono essere indicati in casi estremi in aggiunta alla ricostituzione delle riserve idriche. Con la somministrazione di alte dosi di steroidi, per esempio 100-200 mg di idrocortisone, si ottiene il massimo effetto mineralcorticoide ed è quindi superfluo somministrare i mineralcorticoidi. Dopo il miglioramento, la dose degli steroidi viene ridotta nei giorni successivi, fino al raggiungimento dei livelli di mantenimento, con la reintroduzione, se necessario, di dosi supplementari di mineralcorticoidi (Tab. 336-8).

INSUFFICIENZA CORTICOSURRENALE NEI PAZIENTI CON MALATTIA ACUTA

La fisiologia dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è decisamente alterata in situazioni cliniche di emergenza quali traumi, interventi chirurgici, sepsi e shock. In queste condizioni i livelli di cortisolo aumentano da quattro a sei volte, viene abolito il ritmo circadiano del cortisolo e le frazioni libere di cortisolo aumentano sia in circolo sia nel microambiente degli organi bersaglio. Una produzione inadeguata di cortisolo in queste situazioni può determinare la comparsa di ipotensione, riduzione delle resistenze periferiche, shock e morte.

Un argomento controverso nei pazienti presumibilmente sani che versano in condizioni critiche è la correlazione della prognosi con i livelli di cortisolo. Una produzione di cortisolo subnormale durante gravi malattie acute è stata definita insufficienza surrenale "funzionale" o "relativa". Concettualmente gli elevati livelli di cortisolo che si osservano sono insufficienti a controllare la risposta infiammatoria e a mantenere la pressione arteriosa a livelli adeguati. Dati osservazionali e sperimentali raccolti in corso di malattie acute avvalorano questo concetto, dal momento che dosi sostitutive standard di idrocortisone riducono i marker infiammatori e migliorano la pressione arteriosa e il flusso sanguigno senza compromettere la risposta immune. Quindi questi pazienti, una volta identificati, potrebbero trarre beneficio da un trattamento supplementare con cortisolo.

Dati derivanti da trial clinici evidenziano che molti pazienti con shock settico presentano uno stato di relativa insufficienza surrenale, definita in base al riscontro di un incremento dei livelli di cortisolo dal valore basale a quello di picco inferiore a 255 µmol/l (<9-µg/dl) dopo la somministrazione 250 µg di cosintropina in bolo per via endovenosa. Se i pazienti con insufficienza surrenale relativa vengono trattati per 7 giorni con dosi elevate di idrocortisone (50 mg ogni 6 ore) e 50 µg di 9-alfa fludrocortisone, la sopravvivenza a 28 giorni aumenta e nei soggetti trattati con steroidi vi sono maggiori probabilità che vengano sospesi i farmaci anti-ipotensivi rispetto ai soggetti trattati con placebo. Non è stata riportata alcuna differenza negli eventi avversi tra i pazienti trattati con placebo e quelli trattati con steroidi, e coloro che rispondono alla cosintropina non traggono alcun beneficio dal trattamento.

Quindi, dati sia clinici che sperimentali avvalorano fortemente il trattamento steroideo per una settimana nei pazienti con insufficienza surrenale relativa. Tuttavia, è difficile stabilire, in un paziente con malattia critica, sotto quale livello di cortisolo la terapia sostitutiva con glucorticoidi possa migliorare la prognosi. Nella maggior parte dei casi, il livello di cortisolo ottenuto, sia con modalità random che in seguito al test con cosintropina, va interpretato nel contesto dello specifico quadro clinico. Da molti autori è accettato come indicativo di insufficienza surrenale relativa un livello di random inferiore a 441 nmol/l (15 µg/dl), mentre un livello random superiore a 938 nmol/l (34 µg/dl) in genere esclude tale diagnosi. I pazienti che presentano livelli random di cortisolo compresi tra 441 e 938 nmol/l (15 e 34 µg/dl), un test di stimolazione con cosintropina può identificare i pazienti con ridotta riserva surrenale [incremento <255 nmol/l (9 µg/dl)] che possono beneficiare della somministrazione supplementare di cortisolo. Tuttavia, molti soggetti con malattia acuta, emodinamicamente stabili in assenza di terapia con agenti anti-ipotensivi, presentano valori di cortisolo al di sotto di questo livello. Quindi, il contesto clinico è ancora una volta un fattore importante che va considerato prima di iniziare la terapia steroidea.

Un possibile approccio è quello di assumere, fino a prova contraria, che un paziente con patologia acuta e instabilità emodinamica non secondaria a perdita ematica, soprattutto se è presente shock settico, presenta sicuramente un'insufficienza surrenale relativa. Il trattamento supplementare con cortisolo dovrebbe essere iniziato tempestivamente dopo il dosaggio di cortisolo random e/o il test di stimolazione con cosintripina. Questi pazienti dovrebbero essere trattati con 50-75 mg di idrocortisone somministrati in boli per via endovenosa ogni 6 ore, oppure con la stessa quantità in infusione continua. Questa dose di idrocortisone è sufficiente a saturare i recettori dei mineralcorticoidi, quindi non è necessario un trattamento addizionale con 9-alfa fludrocortisone. Il trattamento può essere terminato se i livelli di cortisolo iniziali raggiungono valori adeguatamente elevati. I pazienti con test alterati dovrebbero, invece, essere trattati per una settimana, con successiva riduzione graduale del dosaggio. Nei pazienti che sopravvivono la funzione ipofiso-surrenale deve essere rivalutata dopo la risoluzione della malattia acuta.

IPOALDOSTERONISMO

Un deficit *isolato* di aldosterone in presenza di una normale secrezione di cortisolo si può verificare nei seguenti casi: in associazione con iporeninemia; nei pazienti con difetto biosintetico ereditario; come conseguenza postoperatoria della rimozione di un adenoma secernente aldosterone; durante la somministrazione protratta di eparina; nelle malattie sovratentoriali del sistema nervoso; nella grave ipotensione posturale.

La caratteristica comune a tutti i pazienti con ipoaldosteronismo è l'incapacità di aumentare adeguatamente la secrezione di aldosterone durante la restrizione di sale. La maggior parte dei pazienti ha un'inspiegata iperkaliemia, spesso esacerbata dalla riduzione dell'assunzione alimentare di sodio. Nei casi gravi si ha perdita di sodio con le urine anche in presenza di una normale introduzione di sale, mentre nelle forme lievi l'eccessiva perdita di sodio con le urine avviene soltanto se vi è restrizione di sale.

La maggior parte dei casi di ipoaldosteronismo isolato si verifica in pazienti con un deficit della produzione di renina (il cosiddetto ipoaldosteronismo con bassa renina), più comunemente negli adulti con diabete mellito e insufficienza renale lieve e in quelli in cui l'iperkaliemia e l'acidosi metabolica non sono proporzionate al grado di compromissione renale. I livelli plasmatici della renina non aumentano, come di norma, dopo restrizione sodica e con i cambiamenti posturali. La patogenesi non è chiara; possibili cause sono una malattia renale (molto verosimilmente), una neuropatia vegetativa, l'espansione del VLEC e un difetto di conversione dei precursori reninici nella renina attiva. Anche i livelli di aldosterone non aumentano, come di norma, dopo restrizione salina e contrazione di volume; ciò è probabilmente dovuto a iporeninismo, in quanto non possono essere solitamente dimostrati difetti biosintetici nella secrezione di aldosterone. In questi pazienti la secrezione di aldosterone aumenta prontamente dopo stimolazione con ACTH, ma è ancora incerto se l'entità della risposta sia nella norma. D'altra parte, i livelli di aldosterone sembrano essere al di sotto della norma se rapportati all'iperkaliemia.

L'ipoaldosteronismo può essere associato a elevati livelli di renina e a livelli ridotti o elevati di aldosterone (vedi oltre). Nei pazienti con grave malattia acuta si può manifestare ipoaldosteronismo iper-reninemico, con mortalità molto elevata (80%). L'iperkaliemia non è presente in questa sindrome. Una possibile spiegazione di questa forma di ipoaldosteronismo può essere la necrosi surrenale (rara) o uno spostamento nella steroidogenesi dai mineralcorticoidi ai glucocorticoidi in relazione alla prolungata e intensa stimolazione con ACTH.

Prima di porre la diagnosi di ipoaldosteronismo isolato in un paziente con iperkaliemia deve essere esclusa con il dosaggio dei livelli plasmatici di potassio una "pseudoiperkaliemia" (per es., da emolisi, da trombocitosi). Successivamente occorre dimostrare una normale risposta del cortisolo allo stimolo con ACTH. In seguito si devono valutare i livelli di renina e aldosterone sotto stimolo (stazione eretta, restrizione sodica): bassi livelli di renina e bassi livelli di aldosterone permettono di porre la diagnosi di ipoaldosteronismo iporeninemico; alti livelli di renina e bassi livelli di aldosterone sono indicativi di un difetto biosintetico dell'aldosterone o di un'insensibilità selettiva all'angiotensina II. Esiste, infine, una condizione che simula clinicamente e biochimicamente l'ipoaldosteronismo con alta renina. I livelli di aldosterone non sono elevati, bensì ridotti; tale condizione viene definita come pseudoipoaldosteronismo. Si tratta di una patologia ereditaria causata da una mutazione del canale epiteliale del sodio (vedi oltre).

T IPOALDOSTERONISMO

L'obiettivo del trattamento dei pazienti con ipoaldosteronismo isolato è di correggere il deficit di mineralcorticoidi. In pratica la somministrazione orale di fludrocortisone alla dose di 0,05-0,15 mg/die dovrebbe riequilibrare il bilancio elettrolitico se l'assunzione di sodio è adeguata (150-200 mmol/die). Tuttavia, i pazienti con ipoaldosteronismo iporeninemico solitamente necessitano di dosi più elevate di mineralcorticoidi per correggere l'iperkaliemia. Ciò crea un rischio nei pazienti ipertesi, con modesta insufficienza renale o insufficienza cardiaca congestizia. Un approccio alternativo consiste nella riduzione dell'assunzione di sale e nella somministrazione di furosemide, che può migliorare l'acidosi e l'iperkaliemia. Occasionalmente risulta efficace la combinazione di questi due trattamenti.

CONSIDERAZIONI GENETICHE Alterazioni dei glucocorticoidi

Iperplasia surrenale congenita L'iperplasia surrenale congenita (*congenital adrenal hyperplasia*, CAH) è la conseguenza di mutazioni recessive che danno luogo a deficit enzimatici specifici (vedi oltre). Poiché il cortisolo è il principale steroide surrenale che regola la secrezione dell'ACTH e l'ACTH, a sua volta, stimola la funzione e il trofismo dei surreni, un blocco della sintesi del cortisolo può causare l'eccessiva produzione degli androgeni e/o dei mineralcorticoidi surrenali a seconda della sede del blocco enzimatico. Nelle forme gravi di iperplasia congenita virilizzante, la secrezione di cortisolo può essere così compromessa da dare luogo a iposurrenalismo nonostante sia presente un'iperplasia surrenale.

La CAH è la più frequente patologia surrenale dell'infanzia (vedi Cap. 343). Deficit enzimatici parziali possono manifestarsi dopo l'adolescenza, soprattutto nelle donne con irsutismo, oligomenorrea e lieve virilizzazione. La cosiddetta iperplasia surrenale e a esordio tardivo (*late onset*) può rendere conto del 5-25% dei casi di irsutismo e oligomenorrea, a seconda della popolazione considerata.

Eziologia I difetti enzimatici coinvolgono la 21-idrossilasi (CYP21A2), la 17α-idrossilasi/17,20-liasi (CYP17), l'11β-idrossilasi (CYP11B1) e la 3β-idrossisteroide deidrogenasi 3β-HSD2 (Fig. 336-2). I geni che codificano per questi enzimi sono stati clonati, ma ciò nonostante la diagnosi di specifici deficit enzimatici con tecniche di genetica non è praticabile, a causa dell'elevato numero di delezioni diverse e di mutazioni missense. Il deficit di CYP21A2 è strettamente legato al locus HLA-B del cromosoma 6. La tipizzazione HLA e/o il polimorfismo del DNA in causa possono essere pertanto utilizzati in alcune famiglie per identificare i portatori in eterozigosi e per l'identificazione dei pazienti affetti. L'espressione clinica è variabile, fino a giungere alla virilizzazione nelle femmine (CYP2/A2) e alla femminilizzazione nei maschi (3β-HSD2) (vedi Cap. 343).

Nelle femmine la virilizzazione alla nascita si associa alla presenza di ambiguità dei genitali esterni (*pseudoermafroditismo femminile*). La virilizzazione ha probabilmente inizio dopo il 5° mese di vita intrauterina. Alla nascita possono essere presenti clitoridomegalia, fusione completa o parziale delle labbra e tal-

volta seno urogenitale. Se la fusione delle labbra è quasi completa, la femmina può presentare genitali esterni simili a un pene con ipospadia. Nel periodo postnatale la CAH si associa a virilizzazione nelle femmine e a precocità isosessuale nei maschi. Gli elevati livelli androgenici portano a una accelerazione della crescita, tanto che l'età ossea appare avanzata rispetto a quella anagrafica. Poiché la saldatura delle epifisi si verifica precocemente, la crescita cessa mentre continua lo sviluppo del tronco. Il bambino appare quindi di bassa statura con tronco molto sviluppato.

La forma più comune di CAH (95% dei casi) è dovuta al deficit di CYP21A2. Oltre al deficit di cortisolo, nei due terzi dei pazienti si osserva una riduzione della secrezione di aldosterone. Nei pazienti con deficit di CYP21A2 la virilizzazione si può associare o meno a perdita di sale secondaria al deficit di aldosterone (Fig. 336-2).

Il deficit di CYP11B1 causa una variante "ipertensiva" della CAH. L'ipertensione e l'ipokaliemia sono secondarie all'alterata conversione dell'11-desossicorticosterone in corticosterone, con accumulo di 11-desossicorticosterone che ha una potente azione mineralcorticoide. Il grado di ipertensione è variabile. I precursori degli steroidi vengono deviati verso la via androgenica.

Il deficit di CYP17 è caratterizzato da ipogonadismo, ipokaliemia e ipertensione. Questa rara affezione determina una riduzione della produzione di cortisolo e i precursori deviano verso la via dei mineralcorticoidi con alcalosi ipokaliemica, ipertensione e soppressione dell'attività reninica plasmatica. Poiché l'idrossilazione mediata da CYP17 è necessaria per la sintesi degli androgeni surrenali, del testosterone e degli estrogeni gonadici, questo deficit enzimatico si associa a immaturità sessuale, a elevati livelli di gonadotropine e a ridotta escrezione urinaria di 17-chetosteroidi. Le pazienti di sesso femminile presentano amenorrea primaria con mancato sviluppo dei caratteri sessuali secondari. I pazienti di sesso maschile possono presentare genitali esterni ambigui o un fenotipo femminile (*ipoandrogenizzazione*). La somministrazione di glucocorticoidi può correggere la sindrome ipertensiva, mentre il trattamento con steroidi gonadici porta alla maturazione sessuale.

Nei pazienti con deficit di 3β-HSD2 è alterata la conversione del pregnenolone in progesterone, con blocco della sintesi di cortisolo e aldosterone, aumento del DHEA e del 17-idrossipregnenolone e conseguente attivazione della via di sintesi degli androgeni. Poiché il DHEA è un debole androgeno e questo deficit enzimatico è presente anche nelle gonadi, i genitali dei feti maschili possono essere virilizzati in modo incompleto oppure femminilizzati. Al contrario, nelle femmine l'eccessiva produzione di DHEA può dar luogo a una parziale virilizzazione.

Diagnosi La diagnosi di CAH dovrebbe essere sospettata nei neonati con episodi di insufficienza surrenale acuta, di perdita di sale o con ipertensione. Il sospetto diagnostico viene ulteriormente confermato dal riscontro di clitoridomegalia, fusione delle labbra o seno urogenitale nella femmina, oppure di precocità isosessuale nel maschio. Nei neonati e nei bambini con deficit di CYP21A2 l'aumento dei 17-chetosteroidi urinari e dei livelli circolanti di DHEA solfato si associa in modo caratteristico a elevati livelli plasmatici di 17-idrossiprogesterone e ad aumentata escrezione urinaria del suo metabolita pregnantriolo. La dimostrazione di elevati livelli di 17-idrossiprogesterone nel liquido amniotico tra la 14ª e la 16ª settimana di gestazione consente la diagnosi prenatale delle femmine affette. Nelle famiglie in cui lo specifico difetto genetico è noto, è possibile l'esecuzione di test genetici prenatali.

La diagnosi di CAH con *perdita di sale* da deficit di CYP21A2 è suggerita dal ripetersi di episodi di insufficienza surrenale acuta con iponatriemia, iperkaliemia, disidratazione e vomito. Questi bambini spesso cercano il sale e presentano dati di laboratorio che suggeriscono un deficit di cortisolo e aldosterone.

Nelle forme di CAH *associate a ipertensione* (da deficit di CYP11B1) si osserva l'aumento in circolo o nelle urine di 11-desossicortisolo. La presenza di elevati livelli plasmatici di 17-idrossiprogesterone non implica la coesistenza di un deficit di CYP21A2.

La presenza di elevati livelli urinari di DHEA e di una ridotta escrezione urinaria di pregnantriolo e di metaboliti del cortisolo è caratteristica dei bambini con deficit della 3β HSD2. In questi casi si può associare una marcata perdita di sale.

Gli adulti con *iperplasia surrenale* a esordio tardivo (deficit parziale di CYP21A2, CYP11B1 o 3β-HSD2) sono caratterizzati da livelli urinari di 17-chetosteroidi e da livelli plasmatici di DHEA solfato normali o modestamente aumentati. La diagnosi viene confermata dal riscontro di elevati livelli basali dei precursori della sintesi del cortisolo (quali 17-idrossiprogesterone, 17-idrossipregnenolone o 11-desossicortisolo) o dal loro aumento dopo stimolo con ACTH. Il dosaggio dei precursori del cortisolo dopo 60 minuti dalla somministrazione di ACTH è in genere sufficiente per giungere alla diagnosi. La secrezione di androgeni è facilmente sopprimibile con il test standard di soppressione con desametasone a basse dosi (2 mg).

TRATTAMENTO IPERPLASIA SURRENALE CONGENITA

La terapia dei pazienti con CAH consiste nella somministrazione giornaliera di glucocorticoidi al fine di sopprimere la secrezione di ACTH. Per i suoi costi e per la durata intermedia della sua emivita, il prednisone è il farmaco di scelta tranne che nei neonati, nei quali di solito si utilizza l'idrocortisone. Negli adulti con iperplasia surrenale *late onset* (a esordio tardivo) si dovrebbero somministrare prima del riposo notturno glucocorticoidi a lunga o intermedia durata d'azione alle dosi più basse necessarie per la soppressione della secrezione ipofisaria di ACTH. Nei bambini con CAH sono necessarie dosi di steroidi da 1 a 1,5 superiori alla normale quota di sintesi del cortisolo, pari quindi a 27-35 μmol (10-13 mg) di cortisolo per metro quadrato di superficie corporea al giorno; nei bambini la terapia deve essere suddivisa in due o tre somministrazioni giornaliere. Il dosaggio viene controllato con analisi ripetute dei 17-chetosteroidi urinari, del DHEA solfato nel plasma e/o dei precursori del cortisolo. La crescita e la maturazione scheletrica devono essere monitorate con attenzione, dal momento che un eccesso nella terapia sostitutiva con glucocorticoidi può ritardare l'accrescimento lineare del bambino.

Mutazioni recettoriali Il *deficit isolato di glucocorticoidi* è una rara malattia autosomica recessiva secondaria a mutazioni del recettore dell'ACTH. In genere in questi pazienti la funzione mineralcorticoide è conservata. L'insufficienza surrenale si manifesta entro i primi 2 anni di vita con iperpigmentazione, convulsioni e/o frequenti episodi di ipoglicemia. In alcuni pazienti l'insufficienza surrenale si associa ad acalasia e ad alacrimia (sindrome di Allgrove o della tripla A). Tuttavia, alcuni di questi soggetti affetti non presentano mutazioni del recettore dell'ACTH, suggerendo la presenza di una diversa alterazione genetica. L'*ipoplasia surrenale congenita* è una rara malattia associata al cromosoma X, causata da una mutazione del gene DAX1. Questo gene codifica per un recettore nucleare orfano che ha un ruolo importante nello sviluppo della corteccia surrenale e dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Questi pazienti si presentano con i segni del deficit di tutti e tre i principali steroidi surrenali (cortisolo, aldosterone e androgeni) e delle gonadotropine. Una rara causa di ipercortisolismo non associato a segni cushingoidi è la *resistenza primitiva ai glucocorticoidi* causata da mutazioni del recettore dei glucocorticoidi. La resistenza è incompleta dal momento che i soggetti affetti non presentano i segni dell'iposurrenalismo.

Altre malattie L'adrenoleucodistrofia causa una grave demielinizzazione e porta precocemente a morte i bambini affetti. L'adrenomieloneuropatia colpisce gli adulti e si manifesta con una neuropatia mista motoria e sensitiva associata a paraplegia spastica. Entrambe le condizioni si associano a elevati livelli circolanti di acidi grassi a lunga catena e a insufficienza surrenale. Mutazioni autosomiche recessive del gene della *steroidogenic acute regulatory protein* (StAR) causano l'iperplasia surrenale lipoide congenita (vedi Cap. 343), caratterizzata da insufficienza surrenale e da alterata steroidogenesi gonadica. Nei soggetti geneticamente maschi questo porta a un fenotipo femminile; nei soggetti con genotipo femminile la differenziazione sessuale è normale, ma si osserva insufficienza ovarica prematura. Poiché la StAR media il trasporto del colesterolo nei mitocondri, le mutazioni della proteina conducono all'accumulo di lipidi nelle cellule steroidogenetiche, con effetti citotossici.

ALTERAZIONI DEI MINERALCORTICOIDI

Alcune forme di CAH si caratterizzano per l'interessamento della componente mineralcorticoide (vedi sopra). Altre sono causate da mutazioni che interessano altri enzimi o canali ionici importanti nel mediare o mimare l'azione dell'aldosterone.

Ipermineralcorticoidismo • ***BASSA ATTIVITÀ RENINICA PLASMATICA*** Raramente l'ipermineralcorticoidismo è causato da un difetto della biosintesi del cortisolo (idrossilazioni in posizione 11 e 17). I livelli di ACTH sono elevati con conseguente aumento della secrezione di 11-desossicorticosterone. L'ipertensione e l'ipokaliemia possono essere corrette dalla somministrazione di glucocorticoidi. La diagnosi definitiva viene posta dimostrando l'aumento dei livelli circolanti e urinari dei precursori della biosintesi del cortisolo o identificando direttamente il difetto genetico.

La somministrazione di glucocorticoidi può migliorare o normalizzare la pressione arteriosa anche quando non si sia potuto dimostrare il deficit dell'idrossilasi. Questi pazienti presentano livelli normali o lievemente aumentati di aldosterone che non si riducono in risposta all'infusione di soluzione fisiologica, ma si abbassano dopo assunzione di desametasone (2 mg ogni 6 ore per due giorni). Questa condizione, nota come *iperaldosteronismo che risponde ai glucocorticoidi*, viene trasmessa con modalità autosomica dominante. È causata da una duplicazione genica chimerica caratterizzata dalla fusione del promoter della 11β-idrossilasi (regolato dall'ACTH) con la sequenza codificante dell'aldosterone sintasi. L'aldosterone sintasi viene quindi espressa in modo ectopico nella zona fascicolata ed è regolata dall'ACTH, con meccanismi analoghi a quelli che controllano la secrezione di cortisolo. Questo difetto viene diagnosticato dimostrando la presenza del gene chimerico. Poiché l'alterazione genica può essere presente

anche in assenza di ipokaliemia, la sua frequenza come causa di ipertensione è sconosciuta. Nei pazienti con soppressione dei livelli plasmatici di renina e con ipertensione a esordio giovanile o con storia di ipertensione a esordio precoce in familiari di primo grado, si dovrebbe escludere la presenza di questa patologia. Nei soggetti con iperaldosteronismo sensibile ai glucocorticoidi si può manifestare un evento cerebrovascolare emorragico anche in età relativamente giovane.

L'iperaldosteronismo che risponde ai glucocorticoidi, confermato dall'analisi genetica, può essere trattato somministrando glucocorticoidi o antimineralcorticoidi quali lo spironolattone, il triamterene o l'amiloride. I glucocorticoidi dovrebbero essere somministrati a dosi tali da non indurre una sindrome di Cushing iatrogena. Spesso è necessario un approccio combinato.

ELEVATA ATTIVITÀ RENINICA PLASMATICA La *sindrome di Bartter*, malattia che esordisce in genere nei bambini, è caratterizzata da grave iperaldosteronismo (alcalosi ipokaliemica) associato a moderato incremento dell'attività reninica e a ipercalciuria. Tuttavia, la pressione arteriosa è normale e non è presente edema. La biopsia renale evidenzia un'iperplasia iuxtaglomerulare. La sindrome di Bartter è causata da una mutazione del gene che codifica per il cotrasportatore renale Na-K-2Cl. La malattia è caratterizzata da un difetto della conservazione renale del sodio o del cloro. Si pensa che la perdita renale di sodio possa stimolare la secrezione di renina e di aldosterone. L'iperaldosteronismo porta a una deplezione di potassio. L'ipokaliemia che ne deriva causa ulteriore aumento della produzione di prostaglandine e dell'attività reninica plasmatica. In alcuni casi l'ipokaliemia può essere aggravata da un difetto di conservazione renale di potassio.

La *sindrome di Gitelman* è una malattia autosomica recessiva caratterizzata dalla perdita di sali con attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. I pazienti affetti sono ipotesi, ipokaliemici, presentano ridotti livelli di magnesio ed elevati livelli di bicarbonati. Contrariamente a quanto osservato nella sindrome di Bartter, l'escrezione urinaria di calcio è ridotta. La sindrome di Gitelman è causata da una mutazione inattivante del cotrasportatore renale Na-Cl sensibile ai tiazidici.

Aumento dell'azione dei mineralcorticoidi La sindrome di Liddle è una rara malattia autosomica dominante che mima l'iperaldosteronismo. È causata da alterazioni dei geni che codificano per le subunità β o η del canale epiteliale del sodio. I livelli di renina e aldosterone sono bassi in seguito all'attivazione costitutiva del canale del sodio e al conseguente eccessivo riassorbimento di sodio nel tubulo renale.

Il deficit della 11β-HSD è una rara causa autosomica recessiva di ipokaliemia e ipertensione. In questi pazienti il cortisolo non può essere convertito in cortisone e si lega agli MR agendo come un mineralcorticoide. Questa condizione, nota come *sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi*, è causata da un difetto del gene che codifica per l'isoforma renale di questo enzima, la 11β-HSD II. I pazienti possono essere identificati documentando un elevato rapporto cortisolo/cortisone nelle urine o sulla base dell'analisi genetica. I pazienti con difetto della 11β-HSD possono essere trattati con piccole dosi di desametasone, che è in grado di sopprimere l'ACTH ma che si lega meno del cortisolo ai recettori dei mineralcorticoidi.

L'ingestione di caramelle contenenti liquirizia o il masticare tabacco possono dar luogo a una sindrome che mima l'iperaldosteronismo primitivo. La sostanza responsabile della ritenzione di sodio è l'acido glicirrizzico che, inibendo l'11β-HSD II, fa sì che il cortisolo possa esercitare un effetto mineralcorticoide. La diagnosi può essere posta o esclusa sulla base di un'attenta anamnesi.

Riduzione della produzione o dell'azione dei mineralcorticoidi Nei pazienti con deficit della biosintesi viene meno la conversione del corticosterone in aldosterone [da difetto del gene che codifica per l'aldosterone sintasi (CYP11B2)]. Questi pazienti presentano una secrezione bassa o del tutto assente di aldosterone ed elevati livelli plasmatici di renina e dei metaboliti intermedi della sintesi dell'aldosterone (corticosterone e 18 idrossicorticosterone).

Lo pseudoipoaldosteronismo tipo I (PHA-I) è una malattia autosomica recessiva che si manifesta nel neonato con perdita di sale, ipotensione, iperkaliemia ed elevati livelli circolanti di renina e aldosterone. Contrariamente alle mutazioni con acquisizione di funzione dei canali epiteliali del sodio tipiche della sindrome di Liddle, nel PHA-I le mutazioni determinano perdita di funzione dei canali epiteliali del sodio.

IMPIEGO FARMACOLOGICO DEGLI STEROIDI SURRENALI

Il diffuso impiego di steroidi surrenali sottolinea la necessità di una profonda conoscenza degli effetti metabolici di questi agenti. Prima di instaurare una terapia con ormoni surrenali dovrebbero essere valutati i vantaggi che si possono ragionevolmente trarre rispetto alle possibili azioni metaboliche indesiderate. Prima di iniziare la terapia ci si dovrebbe porre alcune importanti domande. In primo luogo occorre chiedersi quanto grave è la malattia e se sono maggiori i rischi o i benefici del trattamento. In secondo luogo deve essere valutata la durata del trattamento (più lunga è la terapia, maggiore sarà il rischio di effetti collaterali). Terzo, si deve valutare se il soggetto candidato alla terapia presenta condizioni preesistenti che potrebbero essere peggiorate dal trattamento (Tab. 336-9). Se è così, occorre valutare attentamente il rapporto rischi/benefici per assicurarsi che la terapia con steroidi non danneggi il paziente. Le misure da adottare per ridurre al minimo gli effetti metabolici indesiderati della terapia steroidea sono elencate nella tabella 336-10. Infine, si deve scegliere la migliore formulazione di steroidi da utilizzare.

TABELLA 336-9 CONTROLLI DA ESEGUIRE PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DI GLUCOCORTICOIDI A DOSI FARMACOLOGICHE

Presenza di tubercolosi o di altre infezioni croniche (radiografia del torace, test della tubercolina)
Presenza di alterata tolleranza al glucosio, o anamnesi positiva per diabete gestazionale, o anamnesi familiare fortemente positiva per diabete mellito di tipo 2 nei parenti di primo grado
Evidenza di osteoporosi preesistente o di rischio elevato per osteoporosi (densitometria ossea in pazienti sottoposti a trapianto d'organo o in età postmenopausale)
Anamnesi positiva per ulcera peptica, gastrite o esofagite (ricerca di sangue occulto nelle feci)
Presenza di ipertensione, malattia cardiovascolare o iperlipidemia (livelli di trigliceridi)
Anamnesi positiva per disturbi psichici

I principali fattori da analizzare prima di decidere quale preparato steroideo usare sono i seguenti:

1. *L'emivita biologica.* Lo scopo della terapia a giorni alterni è quello di ridurre al minimo gli effetti metabolici degli steroidi durante l'arco delle 48 ore e allo stesso tempo istituire un'azione farmacologica atta a mantenere la malattia in stato di remissione o a indurla. Un'emivita troppo lunga farà fallire il primo scopo, mentre un'emivita troppo corta farà fallire il secondo. In generale, più potente è uno steroide più lunga è la sua emivita.
2. *L'effetto mineralcorticoide.* Rispetto al cortisolo e al cortisone, la maggior parte degli steroidi sintetici ha un minore effetto mineralcorticoide (Tab. 336-11).
3. *La forma biologicamente attiva.* Il cortisone e il prednisone devono essere convertiti in equivalenti biologicamente attivi per produrre un effetto antinfiammatorio. Per questo motivo, in una condizione clinica in cui si è certi dell'effetto degli steroidi, quando un corretto dosaggio non ha determinato una risposta efficace si deve prendere in considerazione la necessità di sostituire il cortisone o il prednisone con l'idrocortisone o il prednisolone.

TABELLA 336-10 MISURE SUPPLEMENTARI PER MINIMIZZARE GLI EFFETTI METABOLICI INDESIDERATI DEI GLUCORTICOIDI

Dieta
Controllare l'apporto calorico per prevenire il sovrappeso
Dieta per diabetici in presenza di intolleranza al glucosio
Ridurre l'apporto sodico per prevenire l'edema e ridurre l'ipertensione
Somministrare supplementi di potassio, se necessario
Considerare una terapia con antiacidi, H_2-antagonisti e/o inibitori dell'H^+/K^+-ATPasi
Istituire uno schema di somministrazione quotidiana di glucocorticoidi, se possibile
Ai pazienti sottoposti a terapia steroidea per periodi di tempo prolungati (mesi) dovrebbe essere somministrato un supplemento di ormoni durante i periodi di stress acuto. Una regola è quella di *raddoppiare* la dose di mantenimento
Ridurre al minimo la diminuzione della densità ossea
Somministrando una terapia sostitutiva gonadica nelle donne in postmenopausa: 0,625-1,25 mg di estrogeni coniugati insieme a un progestinico, a meno che l'utero sia assente (terapia sostitutiva con testosterone nei maschi ipogonadici)
Assicurando un elevato apporto di calcio (circa 1200 mg/die di calcio elementare)
Somministrando un supplemento di vitamina D (almeno 800-1000 UI/die)
Dosando i livelli di calciferolo e di $1,25(OH)_2$ vitamina D e somministrando un supplemento vitaminico, se necessario
Somministrando a scopo preventivo bisfosfonati, per os o per via parenterale, ai soggetti ad alto rischio

TABELLA 336-11 PREPARAZIONI FARMACOLOGICHE DI GLUCOCORTICOIDI

Nomi usati comunemente[a]	Potenza stimata[b]	
	Glucocorticoide	Mineralcorticoide
A breve durata d'azione		
Cortisolo	1	1
Cortisone	0,8	0,8
A durata d'azione intermedia		
Prednisone	4	0,25
Prednisolone	4	0,25
Metilprednisolone	5	<0,01
Triamcinolone	5	<0,01
A lunga durata d'azione		
Parametasone	10	<0,01
Betametasone	25	<0,01
Desametasone	30-40	<0,01

[a] Gli steroidi vengono suddivisi in tre gruppi in base alla loro durata d'azione. Le preparazioni con breve durata d'azione hanno un'emivita inferiore alle 12 ore; quelle con lunga durata d'azione un'emivita superiore alle 48 ore; quelle con durata d'azione intermedia un'emivita compresa tra le 12 e le 36 ore. Il triamcinolone possiede la più lunga emivita tra le preparazioni a durata intermedia.

[b] Raffronti con l'idrocortisone espressi in milligrammi, ponendo le proprietà glucocorticoidi e mineralcorticoidi del cortisolo uguali a 1. La ritenzione di sodio è trascurabile con le dosi comunemente utilizzate di metilprednisolone, triamcinolone, parametasone, betametasone e desametasone.

4. *Il costo della terapia.* Si tratta di una considerazione molto importante quando la terapia debba essere protratta. Il prednisone è la preparazione steroidea meno costosa.
5. *La formulazione farmaceutica.* Gli steroidi per via topica, rispetto a quelli per os, sono caratterizzati da una ridotta probabilità di effetti collaterali sistemici. Inoltre, alcuni steroidi utilizzati per inalazione sono stati elaborati in modo da aumentarne l'inattivazione epatica riducendo, di fatto, gli effetti collaterali quando vengano ingeriti. Tutti gli steroidi topici possono tuttavia essere assorbiti nella circolazione generale.

BIBLIOGRAFIA

ALLEN DB: Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism, and adrenal function. Adv Periatr 53:101, 2006

BERNINI GP et al: Unique association of non-functioning pheochromocytoma, ganglioneuroma, adrenal cortical adenoma, hepatic and vertebral hemangiomas in a patient with a new intronic variant in the VHL gene. J Endocrinol Invest 28:1032, 2005

DLUHY RG, WILLIAMS GH: Aldosterone: Villain or bystander? N Engl J Med 351:8, 2004

EPSTEIN M et al: Selective aldosterone blockade with eplerenone produces albuminuria in patients with Type 2 diabetes. Clin J Am Soc Nephrol 1:940, 2006

FINDLING JW, RAFF H: Cushing's syndrome: Important issues in diagnosis and management. J Clin Endocrinol Metab 91:3746, 2006

GANNON TA et al: Adrenal insufficiency in the critically ill trauma population. Am Surg 72: 373, 2006

HOOD SJ et al: The spironolactone, amiloride, losartan, and thiazide (SALT) double-blind crossover trial in patients with low-renin hypertension and elevated aldosterone-renin ratio. Circulation 116:268, 2007

MATTSSON C, YOUNG WF JR: Primary aldosteronism: Diagnostic and treatment strategies. Nat Clin Pract Nephrol 2:198, 2006

MOTTA-RAMIREZ GA et al: Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. Am J Roentgenol 185:684, 2005

NAIR KS et al: DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. N Engl J Med 355:1647, 2006

NIEMAN LK, ILIAS I: Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. Am J Med 118:1340, 2005

TORRESANI T, BIASON-LAUBER A: Congenital adrenal hyperplasia: Diagnostic advances. J Inherit Metab Dis 30:563, 2007

YOUNG WF, JR: Clinical practice: The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med 356:601, 2007

337 Feocromocitoma

Hartmut P.H. Neumann

I feocromocitomi e i paragangliomi sono tumori producenti catecolamine e derivanti dal sistema nervoso simpatico o parasimpatico. Questi tumori possono insorgere in maniera sporadica o essere ereditati nell'ambito della neoplasia endocrina multipla di tipo 2 o di altre sindromi feocromocitoma-associate. La diagnosi di feocromocitoma indica una causa potenzialmente curabile di ipertensione arteriosa, e la rimozione chirurgica del tumore può prevenire crisi ipertensive che possono essere letali. La presentazione clinica è variabile, da un incidentaloma surrenalico a un paziente in crisi ipertensiva con complicanze cerebrovascolari o cardiache.

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza del feocromocitoma è stimata in 2-8 casi per milione di persone per anno, e circa lo 0,1% di pazienti ipertesi ha un feocromocitoma. La prevalenza in base a casistiche autoptiche è dello 0,2%. L'età media alla diagnosi è di circa 40 anni, sebbene i tumori possano insorgere dalla prima infanzia fin all'età adulta e anziana. La "regola del 10" per i feocromocitomi indica che circa il 10% è bilaterale, il 10% è extrasurrenalico e il 10% è maligno. Comunque, queste percentuali sono più alte nelle sindromi ereditarie.

EZIOLOGIA E PATOGENESI

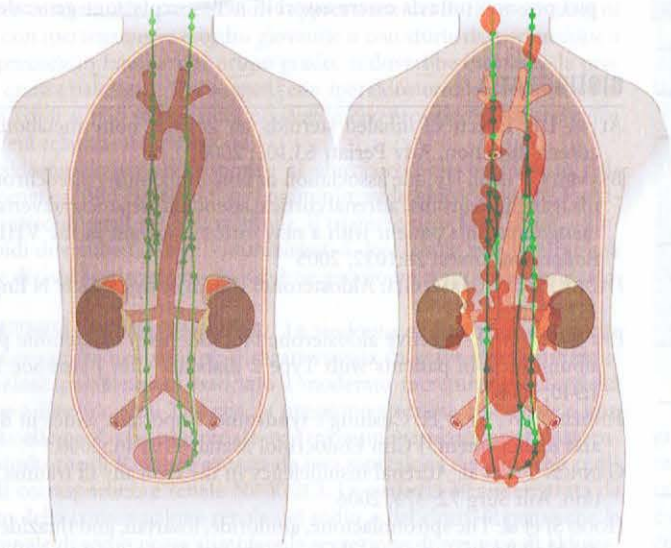
I feocromocitomi e i paragangliomi sono tumori ben vascolarizzati che insorgono da cellule derivanti dai paragangli simpatici (per es., midollare del surrene) o parasimpatici (per es., corpo carotideo, glomo vagale) (Fig. 337-1). Il nome *feocromocitoma* si riferisce al colore scuro causato, in immunofissazione in cromaffina, dall'ossidazione delle catecolamine. Sebbene siano state usate diverse nomenclature per definire questi tumori, la maggior parte dei medici usa il termine feocromocitoma per descrivere tumori sintomatici producenti catecolamine, compresi quelli localizzati in sedi extrasurrenaliche quali il retroperitoneo, la pelvi e il torace. Il termine *paraganglioma* viene invece utilizzato per descrivere tumori producenti catecolamine localizzati nella testa e nel collo, e anche tumori che insorgono dal sistema nervoso parasimpatico, che possono produrre piccole quantità di catecolamine o non produrne affatto.

L'eziologia della maggior parte dei feocromocitomi e dei paragangliomi sporadici non è nota. Tuttavia, circa il 25% dei pazienti ha una condizione patologica ereditaria, incluse mutazioni germinali dei geni *RET, VHL, NF1, SDHB, SDHC* o *SDHD*. Per i geni *VHL, NF1* e *SDH* è stata dimostrata un'inattivazione biallelica, mentre le mutazioni in *RET* sono attivanti e stimolano l'attività di questo recettore tirosinchinasico. SDH è un enzima del ciclo di Krebs e della catena respiratoria mitocondriale. La proteina VHL è una componente dell'ubiquitina E3 ligasi. Mutazioni di *VHL* riducono la degradazione proteica, determinando una sovraregolazione dei componenti coinvolti nella progressione del ciclo cellulare, nel metabolismo lipidico e nella sensibilità all'ossigeno.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

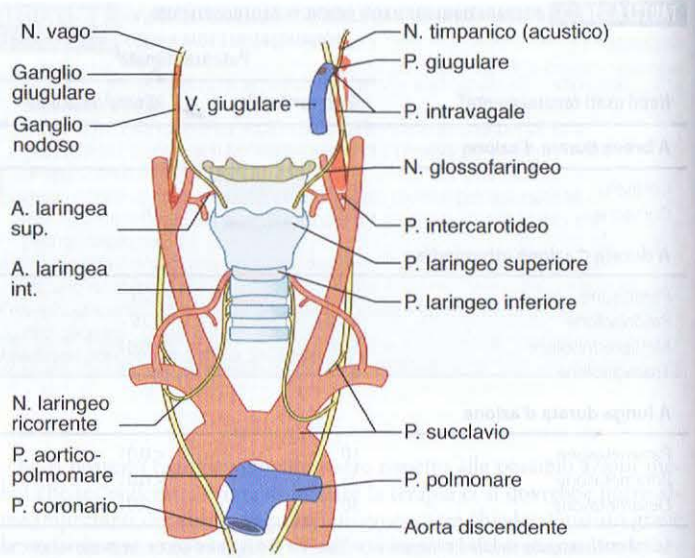
La presentazione clinica è talmente variabile che il feocromocitoma è stato soprannominato "il grande mascheratore" (Tab. 337-1). Tra i sintomi di presentazione, palpitazioni, cefalea e sudorazione profusa sono i più tipici, e costituiscono infatti una triade classica. La presenza di questi tre sintomi assieme, in associazione con ipertensione arteriosa, rende probabile la diagnosi di feocromocitoma. D'altro canto, un feocromocitoma può essere asintomatico per anni, e alcuni tumori crescono fino a dimensioni considerevoli prima che il paziente avverta dei sintomi.

Il segno clinico dominante è l'ipertensione. Classicamente, i pazienti hanno un'ipertensione episodica, ma anche l'ipertensione stabile è frequente. Le crisi da ipersecrezione di catecolamine possono portare a scompenso cardiaco, edema polmonare, aritmie ed emorragia intracranica. Durante gli episodi di rilascio ormonale, che possono verificarsi a intervalli molto diversi, i pazienti si presentano ansiosi, pallidi e lamentano tachicardia e cardiopalmo. Queste crisi parossistiche in genere durano meno di un'ora e possono essere precipitate da interventi chirurgici, da cambiamenti di posizione, dalla minzione (in particolare nel feocromocitoma vescicale) e da diversi farmaci (per es., antidepressivi triciclici, oppiacei, metoclopramide).



A Feocromocitoma surrenalico

B Feocromocitoma extrasurrenalico



C Paraganglioma della testa e del collo

FIGURA 337-1 Il sistema paragangliare e i siti topografici (in rosso) dei feocromocitomi e dei paragangliomi. (***A***, ***B***, *da:* WM Manger, RW Gifford, *Clinical and experimental pheochromocytoma.* Cambrige, Blackwell Science, 1996; e ***C***, *da:* GG Glenner, PM Grimley, *Tumor of the extra-adrenal paraganglion system [including chemoreceptor], Atlas of Tumor Pathology*, 2d Series, Fascicle 9. Washington, DC, AFIP, 1974].

DIAGNOSI

La diagnosi si basa sulla documentazione dell'eccesso di catecolamine mediante test biochimici e sulla localizzazione del tumore con diagnostica per immagini. Questi due mezzi diagnostici sono di pari importanza, sebbene il dosaggio delle catecolamine sia tradizionalmente il primo passo diagnostico.

Test biochimici I feocromocitomi e i paragangliomi sintetizzano e immagazzinano catecolamine, che comprendono noradrenalina, adrenalina e dopamina. Elevati livelli plasmatici e urinari di catecolamine e dei loro metaboliti metilati, le metanefrine, sono fondamentali per la diagnosi. L'attività ormonale del tumore è fluttuante, determinando così una considerevole variabilità nei dosaggi seriati di metanefrine. Per questo, è di particolare importanza riuscire a effettuare il dosaggio durante o appena dopo una crisi sintomatica. D'altra parte, molti tumori rilasciano continuamente metaboliti O-metilati, che vengono rilevati dalla misurazione delle metanefrine.

Le catecolamine e le metanefrine possono essere misurate utilizzando diversi metodi (per es., cromatografia liquida ad alta risoluzione, ELISA [*enzyme-linked immunosorbent assay*] o altri test immunoenzimatici). In un contesto clinico di sospetto feocromocitoma, quando i valori sono aumentati da due o tre volte oltre il limite superiore del normale, la presenza di un feocromocitoma è altamente probabile, indipendentemente dalla metodica utilizzata. Tuttavia, come riassunto nella tabella 337-2, la sensibilità e la specificità dei test diagnostici disponibili è altamente variabile, e queste differenze sono particolarmente importanti quando si valutano pazienti con catecolamine ai limiti superiori della norma o elevate. I dosaggi per la determinazione nelle urine di acido vanilmandelico, metanefrine (totali o frazionate) e catecolamine sono ampiamente disponibili e comunemente usati come test iniziali. Tra questi, i test di dosaggio delle metanefrine frazionate e della catecolamine sono i più sensibili. I test su plasma sono più convenienti e comprendono la misurazione di catecolamine, metanefrine e cromogranina A, un prodotto secretorio delle cellule di natura endocrina. I dosaggi plasmatici delle metanefrine sono i più sensibili e sono meno soggetti a falsi-positivi dovuti a elevazioni legate allo stress, compreso quello da prelievo venoso. Sebbene l'incidenza di falsi-positivi sia stata ridotta grazie all'introduzione di metodiche più moderne, le fisiologiche risposte allo stress e ai farmaci (per es., levodopa, labetalolo e simpatomimetici) che aumentano le catecolamine possono ancora costituire dei fattori confondenti nell'interpretazione dei risultati. In questi casi, test ripetuti, spesso utilizzando metodiche diverse, possono aiutare a chiarire la diagnosi. Se possibile, dovrebbero essere tenuti in considerazione i concomitanti fattori fisiopatologici, come scompenso cardiaco, shock, ipertensione, o eliminati i fattori farmacologici, come clonidina o antidepressivi triciclici, che sono possibili cause di falsi-positivi. Il pattern di catecolamine può aiutare nella localizzazione del tumore, dato che l'adrenalina non è praticamente mai aumentata nei feocromocitomi extrasurrenalici.

Test farmacologici, quali il test con fentolamina, il test di stimolo con glucagone e il test di soppressione con clonidina, hanno una sensibilità relativamente bassa e vengono usati molto raramente.

TABELLA 337-1 MANIFESTAZIONI CLINICHE ASSOCIATE AL FEOCROMOCITOMA

Cefalea	Perdita di peso
Vampate, sudorazione	Risposta paradossa a farmaci antipertensivi
Cardiopalmo, tachicardia	Poliuria e polidipsia
Ipertensione stabile o parossistica	Stipsi
Ansia e attacchi di panico	Ipotensione ortostatica
Pallore	Miocardiopatia dilatativa
Nausea	Eritrocitosi
Dolori addominali	Iperglicemia
Astenia	Ipercalcemia

Diagnostica per immagini Sono stati usati diversi metodi per localizzare feocromocitomi e paragangliomi (Tab. 337-2). TC e RM sono simili per quanto riguarda la sensibilità. La TC dovrebbe essere eseguita con mezzo di contrasto; la RM, in particolare nelle sequenze T2-pesate con gadolinio, è ottimale per identificare i feocromocitomi ed è in qualche modo migliore della TC nella diagnosi di feocromocitomi e paragangliomi extrasurrenalici. Circa il 5% degli incidentalomi surrenalici, in genere individuati alla TC o alla RM, risultano essere feocromocitomi dopo valutazione endocrinologica.

TABELLA 337-2 METODICHE BIOCHIMICHE E D'IMMAGINE UTILIZZATE PER LA DIAGNOSI DI FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMA

Metodica diagnostica	Sensibilità	Specificità
Test su urine della 24 ore		
Acido vanilmandelico	++	++++
Catecolamine	+++	+++
Metanefrine frazionate	++++	++
Metanefrine totali	+++	++++
Test su plasma		
Catecolamine	+++	++
Metanefrine libere	++++	+++
Cromogranina A	+++	++
TC	++++	+++
RM	++++	+++
Scintigrafia con MIBG	+++	++++
Octreoscan[a]	++	++
Dopa (dopamina) PET (dati preliminari)	++++	++++

[a] Sensibilità e specificità particolarmente elevate nei paragangliomi della testa e del collo.
Nota: MIBG, metaiodobenzilguanidina; PET, *positron emission-tomography*.

Questi tumori possono essere localizzati anche usando traccianti radioattivi quali ^{131}I- o ^{123}I-metaiodobenzilguanidina (MIBG), analoghi della somatostatina marcati con ^{111}In, tomografia a emissione di positroni (*positron-emission tomography*, PET) con ^{18}F-dopa (o dopamina). Dato che queste sostanze mostrano una captazione selettiva nei paragangliomi, l'uso della diagnostica per immagini nucleare è particolarmente utile nelle sindromi ereditarie.

Diagnosi differenziale Quando si sta valutando la possibile presenza di un feocromocitoma, altri stati patologici da considerare nella diagnosi differenziale includono: ipertensione essenziale, attacchi d'ansia, uso di cocaina o amfetamine, mastocitosi o sindrome da carcinoide (in genere non è presente ipertensione), lesioni intracraniche, sospensione di clonidina, epilessia autonomica e crisi factizie (di solito da amine simpaticomimetiche). Quando viene identificata una massa surrenalica asintomatica, le diagnosi possibili al di fuori del feocromocitoma sono un tumore surrenalico non funzionante, un aldosteronoma e un tumore producente cortisolo (sindrome di Cushing).

T FEOCROMOCITOMA

La rimozione completa del tumore è il fine terapeutico ultimo. La preparazione preoperatoria del paziente è fondamentale per una chirurgia sicura. Bloccanti α-adrenergici (fenossibenzamina) andrebbero iniziati a dosi relativamente basse (per es., 5-10 mg per via orale tre volte al giorno) e aumentati a seconda della loro tollerabilità a intervalli di pochi giorni. Dato che i pazienti presentano una contrazione dei volumi plasmatici, l'assunzione di sale e l'idratazione libera sono fondamentali per evitare ipotensione ortostatica. Un α-blocco adeguato in genere richiede 10-14 giorni, con una dose finale di fenossibenzamina tipicamente di 20-30 mg tre volte al giorno. La prazosina per via orale o la fentolamina per via endovenosa possono essere utilizzate nella gestione delle crisi parossistiche mentre si attende un adeguato α-blocco. Prima dell'intervento chirurgico, la pressione arteriosa deve essere stabilmente <160/90 mmHg, con moderata ortostasi. Dopo aver iniziato gli α-bloccanti, se la tachicardia persiste, possono essere aggiunti β-bloccanti (per es., 10 mg di propranololo da tre a quattro volte al giorno) e aumentati se necessario. Dato che i beta-bloccanti possono indurre un aumento paradosso della pressione arteriosa in assenza di α-blocco, questi dovrebbero essere somministrati solo dopo effettivo α-blocco. Anche altri antipertensivi quali calcio-antagonisti o ACE (*angiotensin-converting enzyme*)-inibitori sono stati utilizzati quando la pressione arteriosa non veniva controllata dalla sola fenossibenzamina.

L'intervento chirurgico deve essere eseguito da un'équipe di anestesisti e chirurghi con esperienza nella gestione di feocromocitomi. La pressione arteriosa può essere labile durante l'intervento chirurgico, particolarmente all'inizio dell'intubazione o quando viene manipolato il tumore. L'infusione di nitrati è utile nelle crisi ipertensive intraoperatorie, mentre l'ipotensione in genere risponde all'infusione di liquidi. Sebbene la laparotomia sia stata l'approccio chirurgico tradizionale, la laparoscopia, con un approccio transperitoneale o retroperitoneale (per la surrenalectomia bilaterale) è associata a minor incidenza di complicanze e a una degenza più breve. La chirurgia endoscopica atraumatica è stata introdotta nei primi anni '90 ed è ora diventata la metodica di scelta. Può essere possibile conservare la corticale del surrene, in particolare nelle forme ereditarie in cui il feocromocitoma bilaterale è più frequente. Anche i feocromocitomi addominali extrasurrenalici possono essere rimossi endoscopicamente. Nel postoperatorio va documentata la riduzione delle catecolamine. Un test con ACTH (ormone adrenocorticotropo) deve essere effettuato al fine di escludere un deficit di cortisolo nei casi in cui venga effettuata una surrenalectomia bilaterale con risparmio della corteccia surrenalica.

FEOCROMOCITOMA MALIGNO

Circa il 5-10% dei feocromocitomi e dei paragangliomi è maligno. La diagnosi di feocromocitoma maligno è problematica. I tipici criteri istologici di atipia cellulare, presenza di mitosi e invasione di vasi o di tessuti adiacenti non è affidabile nell'identificare quali tumori hanno tendenza a metastatizzare. Quindi, il temine *feocromocitoma maligno* è in genere ristretto a tumori con metastasi a distanza, più comunemente a livello di polmoni, ossa o fegato, suggerendo una via di diffusione vascolare. Dato che le sindromi ereditarie sono associate a sedi tumorali multifocali, questa particolare caratteristica andrebbe comunicata in anticipo ai pazienti con mutazioni di *RET, VHL, SDHD* o *SDHB*. Tuttavia, anche in queste sindromi possono verificarsi metastasi a distanza, specialmente nei portatori di mutazioni *SDHB*.

La terapia del feocromocitoma o del paraganglioma maligno è pesante e difficile. Le opzioni comprendono: riduzione della massa tumorale; alfa-bloccanti per il controllo dei sintomi; chemioterapia; radioterapia nucleare. Il protocollo chemioterapico di Averbuch prevede: dacarbazina (600 mg/m^2 nei giorni 1 e 2), ciclofosfamide (750 mg/m^2 nel giorno 1) e vincristina (1,4 mg/m^2 nel giorno 1), da ripetere ogni 21 giorni per 3-6 cicli. La palliazione (dalla stabilità alla riduzione del tumore) si ottiene in circa la metà dei pazienti. Un'alternativa è il trattamento con ^{123}I-MIBG, utilizzando dosi di 200 mCi a intervalli mensili, per un periodo da 3 a 6 cicli. La prognosi del feocromocitoma o del paraganglioma metastatico è variabile, con una sopravvivenza a 5 anni del 30-60%.

FEOCROMOCITOMA IN GRAVIDANZA

I feocromocitomi vengono occasionalmente diagnosticati durante la gravidanza. L'asportazione endoscopica, preferibile tra il terzo e il sesto mese di gestazione, è possibile e può essere seguita da un parto regolare e senza complicanze. Nelle famiglie con feocromocitoma ereditario, uno screening regolare fornisce l'opportunità di identificare e asportare tumori asintomatici in donne in età fertile.

SINDROMI FEOCROMOCITOMA-ASSOCIATE

Circa il 25-33% dei pazienti con feocromocitoma o paraganglioma ha una sindrome ereditaria (Tab. 337-3). L'età media alla diagnosi è almeno di 15

TABELLA 337-3 SINDROMI ASSOCIATE A FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMA

	MEN 2	VHL	PGL4	PGL3	PGL1	NF1
Età media alla diagnosi	34	16	34	41	26	43
Multifocale	65%	55%	12%	11%	48%	20%
Surrenalico/extra renale addominale	97%/3%	92%/17%	42%/58%	0	86%/57%	94%/6%
Toracico	0	5%	12%	0	29%	0
Paraganglioma della testa e del collo	0	0	6%	100%	48%	0
Malignità	3%	4%	24%	0	0	12%
Tumori associati	Carcinoma midollare della tiroide, iperparatiroidismo primario	Emangiomi dell'occhio, emangioblastomi del SNC, carcinoma renale a cellule chiare, tumori del sacco endolinfatico dell'orecchio interno	Carcinoma renale in una minoranza	Nessuna associazione fissa con altri tumori		Neurofibromi, macchie caffèllatte, lentigginosi ascellare, tumori delle vie ottiche, amartomi dell'iride
Ereditarietà	Autosomica dominante	Autosomica dominante	Autosomica dominante	Autosomica dominante, nessuna manifestazione nei discendenti di madri portatrici	Autosomica dominante	Autosomica dominante
Nome del gene	*RET*	*VHL*	*SDHB*	*SDHC*	*SDHD*	*NF1*
Localizzazione del gene	10q11.2	3p25-26	1p36	1q23	11q23	17q11.2
N. di esoni	21	3	8	6	4	57

Nota: SNC, sistema nervoso centrale; MEN 2, neoplasia endocrina multipla tipo 2; NF1, neurofibromatosi di tipo 1; PGL, sindrome da paraganglioma; VHL, sindrome di von Hippel-Lindau.
Fonte: Freiburg International Pheochromocytoma and Paraganglioma Registry; con modifiche.

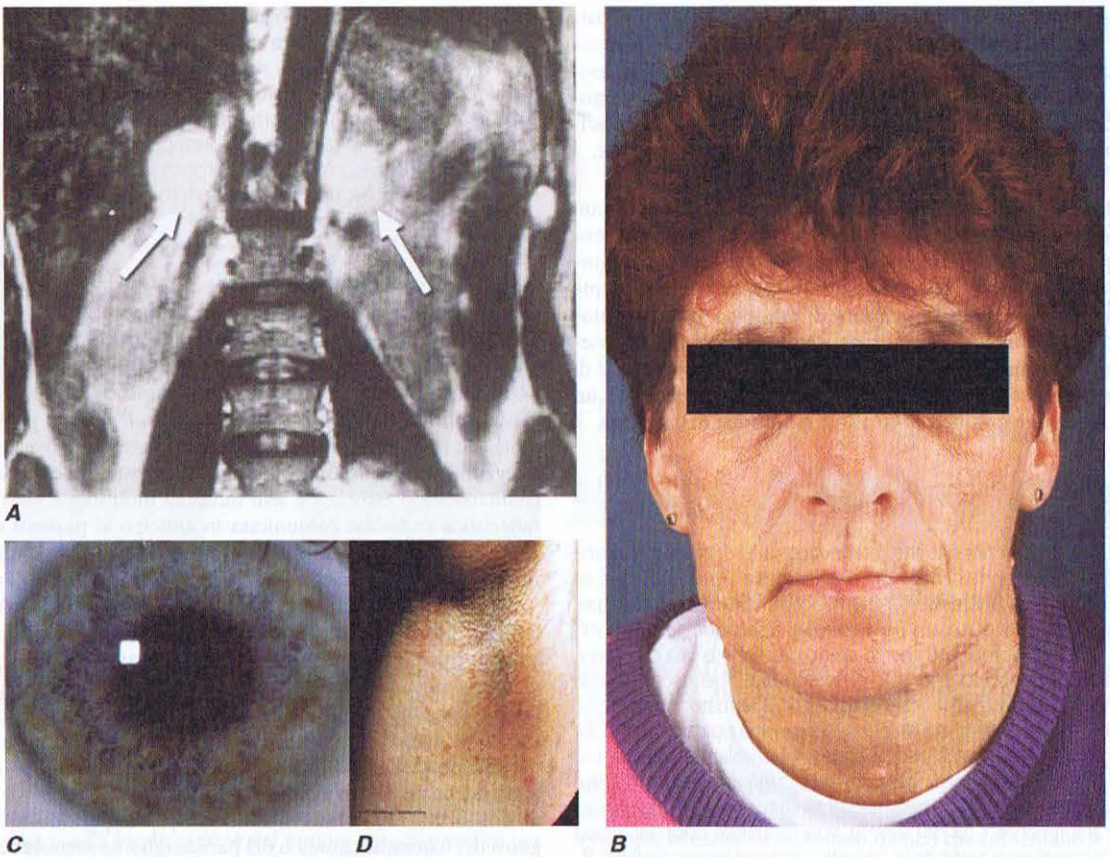


FIGURA 337-2 Neurofibromatosi. *A.* RM di feocromocitoma surrenalico bilaterale. ***B.*** Neurofibromi cutanei. ***C.*** Noduli di Lisch a livello dell'iride. ***D.*** Lentigginosi ascellare. [***A**, da:* HPH Neumann et al., *The Keio J Med* 54(1):15, 2005; riproduzione autorizzata.]

anni più bassa nei pazienti con sindromi ereditarie rispetto a quelli con tumori sporadici.

La *neurofibromatosi di tipo 1* è stata la prima sindrome associata a feocromocitoma a essere descritta (vedi Cap. 374). Il gene *NF1* funziona come oncosoppressore regolando la cascata del segnale di ras. Le caratteristiche classiche della neurofibromatosi comprendono neurofibromi multipli, macchie caffèllatte, lentigginosi ascellare e noduli di Lish a livello dell'iride (Fig. 337-2). I feocromocitomi sono presenti solo in circa l'1% di questi pazienti e sono prevalentemente localizzati nei surreni. Il feocromocitoma maligno non è infrequente.

La più nota sindrome feocromocitoma-associata è il disordine autosomico dominante noto come *neoplasia endocrina multipla di tipo 2A e di tipo 2B (MEN 2A, MEN 2B)* (vedi Cap. 345). Entrambi i tipi di MEN 2 sono causati da mutazioni in *RET* (riarrangiato in transfezione), gene che codifica per una tirosino-kinasi. La localizzazione delle mutazioni di *RET* correla con la gravità della malattia e con il tipo di MEN 2 (vedi Cap. 345). La MEN 2A è caratterizzata da carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma e iperparatiroidismo; anche la MEN 2B include carcinoma midollare della tiroide e feocromocitoma, così come neuromi mucosi multipli, ma tipicamente in essa non è presente iperparatiroidismo. Sebbene il carcinoma midollare della tiroide sia presente praticamente in tutti i pazienti con MEN, il feocromocitoma è presente in circa il 50% dei pazienti. I feocromocitomi sono per la maggior parte benigni, a localizzazione surrenalica e bilaterali (Fig. 337-3) e possono essere sintomatici prima del carcinoma midollare della tiroide. La tiroidectomia preventiva viene praticata in molti portatori di mutazioni del gene *RET*; in questi pazienti la presenza di feocromocitoma andrebbe esclusa prima della chirurgia.

La *sindrome di von Hippel-Lindau (VHL)* è una malattia autosomica dominante che predispone allo sviluppo di emangioblastomi retinici e cerebellari, lesioni che possono formarsi anche a livello del tronco encefalico e del midollo spinale (Fig. 337-4). Altre manifestazioni importanti della sindrome VHL sono: i carcinomi renali a cellule chiare, i tumori delle isole pancreatiche, i tumori del sacco endolinfatico dell'orecchio interno, i cistadenomi dell'epididimo e dei legamenti larghi e le cisti multiple pancreatiche o renali.

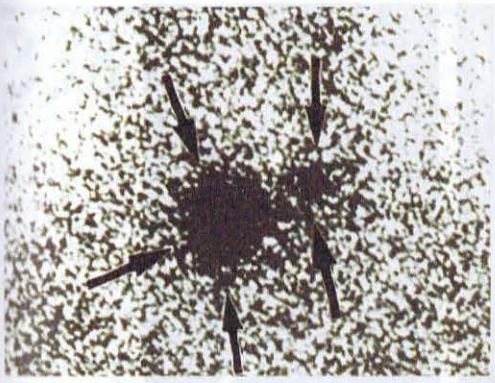
Il gene *VHL* codifica per una ubiquitina E3 ligasi che regola l'espressione di HIF-1 (*hypoxia-inducible factor*) tra altri geni. La perdita di *VHL* si associa a un'aumentata espressione del fattore di crescita vascolare endoteliale (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), che induce angiogenesi. Sebbene il gene *VHL* possa essere inattivato da tutti i tipi di mutazioni, i pazienti con feocromocitoma hanno soprattutto mutazioni puntiformi. Circa il 20-30% dei pazienti con sindrome VHL ha un feocromocitoma, ma in alcune famiglie l'incidenza raggiunge il 90%. Il riconoscimento del feocromocitoma come caratteristica VHL-associata dà la possibilità di diagnosticare, a uno stadio precoce, tumori retinici, renali e del sistema nervoso centrale.

Le *sindromi da paraganglioma (PGL)* sono state classificate dall'analisi genetica di famiglie con paragangliomi della testa e del collo. I geni che danno suscettibilità codificano subunità dell'enzima succinato deidrogenasi (SDH), componente del ciclo di Krebs e del trasporto di elettroni nella catena respiratoria mitocondriale. SDH è formato da quattro subunità (A-D). Mutazioni di *SDHB* (PGL4), *SDHC* (PGL3) e *SDHD* (PGL1) predispongono a tre delle sindromi da paraganglioma (Tab. 337-3). Il gene della PGL2 non è ancora stato identificato. Mutazioni di *SHDA* non predispongono allo sviluppo di paragangliomi, ma causano la malattia di Leigh, una forma di encefalopatia. La trasmissione delle mutazioni di *SDHC* e *SDHB* è autosomica dominante. Al contrario, famiglie con mutazioni SDHD mostrano una condizione di imprinting genetico: solo i discendenti di padre malato sviluppano tumori. In un piccolo numero di pazienti con feocromocitoma familiare non è ancora stata identificata alcuna mutazione.

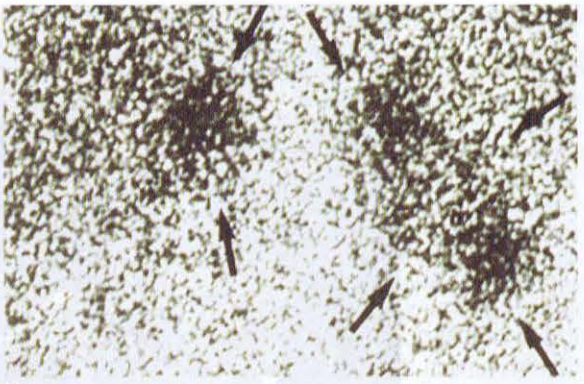
PGL1 è la sindrome più frequente, seguita da PGL4; PGL3 è invece molto rara. Feocromocitomi surrenalici, extrasurrenalici addominali e toracici sono una componente di PGL1 e PGL4, ma non di PGL3 (Fig. 337-5). Circa un terzo dei pazienti sviluppa metastasi.

LINEE GUIDA PER LO SCREENING GENETICO IN PAZIENTI CON FEOCROMOCITOMA O PARAGANGLIOMA

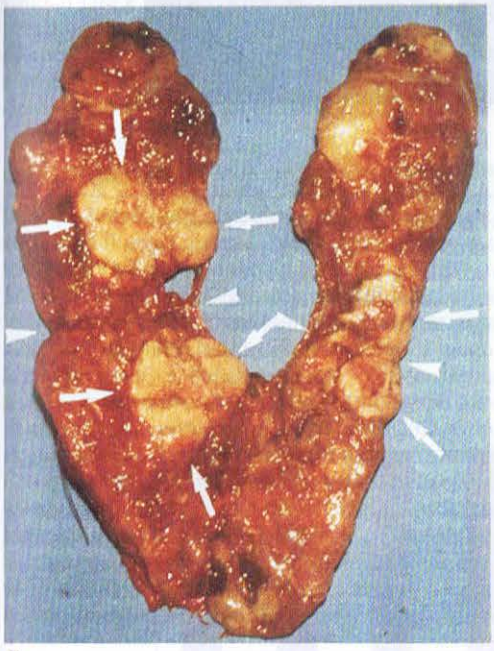
Oltre all'anamnesi familiare, le caratteristiche generali che suggeriscono una sindrome ereditaria includono giovane età, tumori multifocali, tumori extrasurrenalici o tumori maligni (Fig. 337-6). Vista la prevalenza relativamente alta di sindromi ereditarie tra pazienti che presentano focromocitomi o paragangliomi, è utile ricercare la presenza di mutazioni germinali anche in pazienti senza una storia familiare nota. Il primo passo nella ricerca delle caratteristiche di una sindrome ereditaria è cercare di costruire una storia familiare multigenerazionale. Tutte queste sindromi



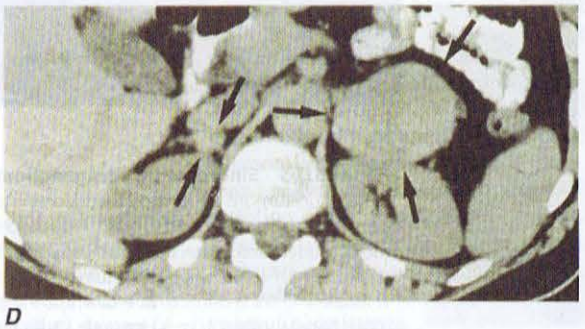
A



C



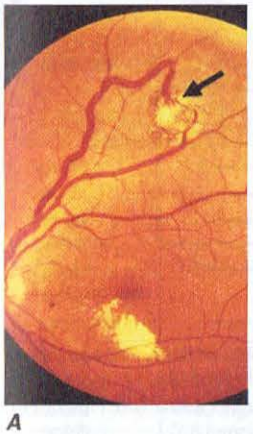
B



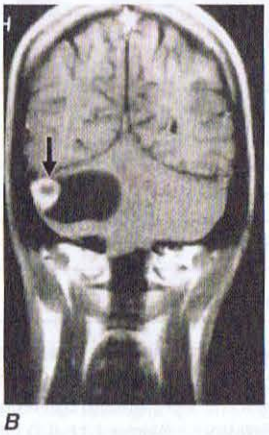
D

E

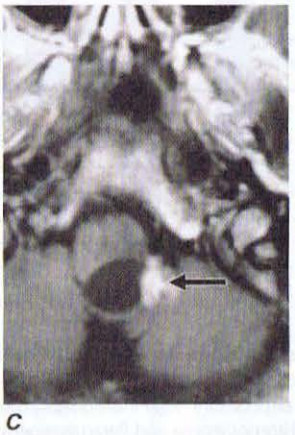
FIGURA 337-3 Neoplasia endocrina multipla di tipo 2. Carcinoma midollare multifocale della tiroide evidenziato da: (***A***) scintigrafia con MIBG e (***B***) campioni operatori; le frecce indicano i tumori; le teste delle frecce mostrano i tralci di tessuto che collegano le parti recise del campione. Feocromocitoma surrenalico bilaterale evidenziato da: (***C***) scintigrafia con MIBG, (***D***) TC, (***E***) campioni operatori. [*Da:* HPH Neumann et al., *The Keio J Med* 54(1):15, 2005; con autorizzazione.]



A

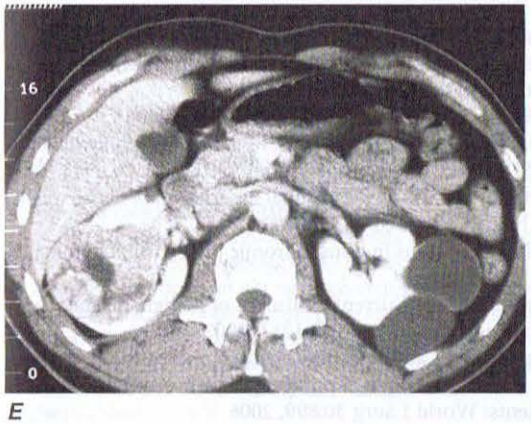


B



C

D



E

F

FIGURA 337-4 Malattia di von Hippel-Lindau con caratteristiche extraparagangliali. Angioma retinico (***A***); emangioblastomi del cervelletto mostrati alla RM del tronco encefalico (***B***) e del midollo spinale (***C*** e ***D***); (***E***) carcinoma del rene destro, cisti del rene sinistro; (***F***) cisti pancreatiche multiple. [***A***, ***D***, *da:* NPH Neumann et al., *Adv Nephrol Necker Hosp* 27:361, 1997. Copyright Elsevier. ***B***, *da:* SH Morgan, J-P Grunfeld (eds), *Inherited disorders of the Kidney*, Oxford, Oxford Univ Press, 1998. ***E***, ***F***, *da:* HOH Neumann et al., *Contrib Nephrol* 136:193, 2001. Copyright S. Karger AG, Basel.]

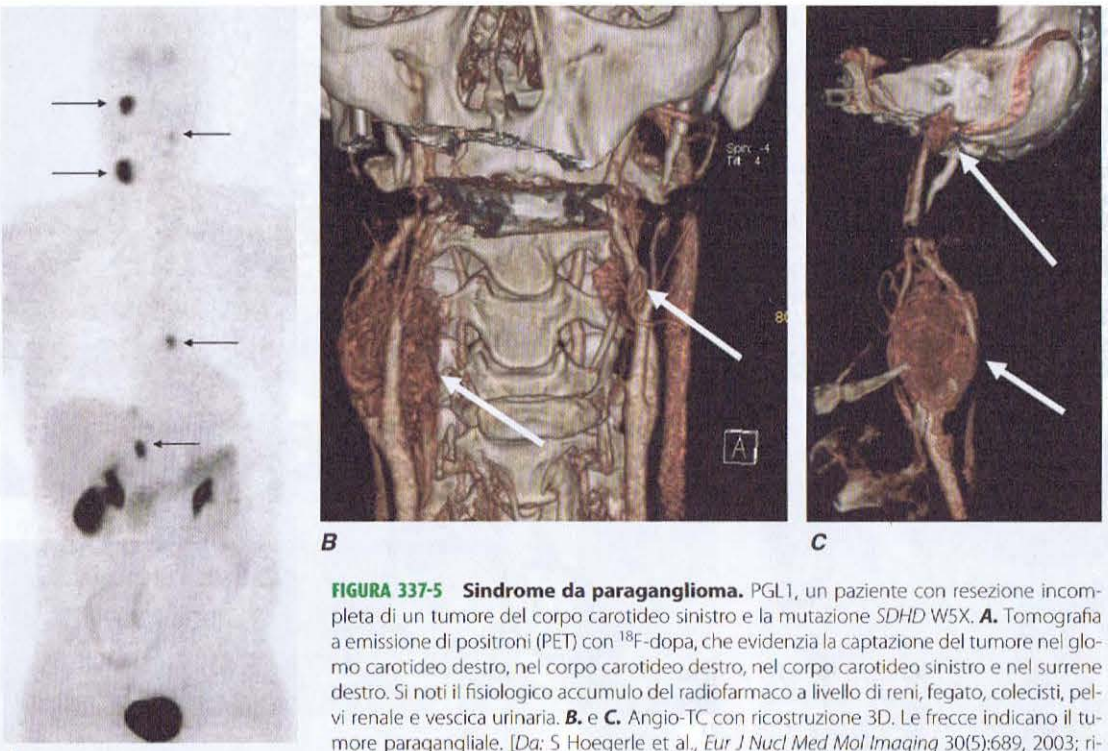


FIGURA 337-5 Sindrome da paraganglioma. PGL1, un paziente con resezione incompleta di un tumore del corpo carotideo sinistro e la mutazione *SDHD* W5X. ***A.*** Tomografia a emissione di positroni (PET) con ^{18}F-dopa, che evidenzia la captazione del tumore nel glomo carotideo destro, nel corpo carotideo destro, nel corpo carotideo sinistro e nel surrene destro. Si noti il fisiologico accumulo del radiofarmaco a livello di reni, fegato, colecisti, pelvi renale e vescica urinaria. ***B.*** e ***C.*** Angio-TC con ricostruzione 3D. Le frecce indicano il tumore paragangliale. [*Da:* S Hoegerle et al., *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30(5):689, 2003; riproduzione autorizzata.]

presentano una modalità di trasmissione autosomica dominante con penetranza variabile (Tab. 337-3). Neurofibromi cutanei, macchie caffèllatte e lentigginosi ascellare suggeriscono la presenza di neurofibromatosi. Mutazioni germinali in *NF1* non sono state riportate nei pazienti con feocromocitoma sporadico. Quindi, non è necessaria la ricerca di mutazioni di *NF1* in assenza di altre caratteristiche cliniche della fibromatosi. Un'anamnesi personale o familiare di carcinoma midollare della tiroide o tumori delle paratiroidi sono fortemente indicativi di MEN 2 e dovrebbero spingere all'analisi del gene *RET*. Un'anamnesi di alterazioni visive o tumori del cervelletto, del rene, del tronco encefalico o del midollo spinale suggeriscono la possibilità di sindrome VHL.

Un singolo feocromocitoma surrenalico in un paziente senza alcuna storia specifica può comunque essere associato a mutazioni nei geni *VHL*, *RET*, *SDHB*, o *SDHD* (in ordine decrescente di frequenza). Due terzi dei tumori extrasurrenalici sono associati a una di queste sindromi, e tumori multifocali si verificano, con frequenza decrescente, in pazienti portatori di mutazioni di *RET*, *SDHD*, *VHL* e *SDHB*. Circa il 25% dei paragangliomi della testa e del collo è associato a mutazioni germinali di uno dei geni delle subunità di SDH (in particolare *SDHD*) e sono rari nei portatori di mutazioni di *VHL* o di *RET*.

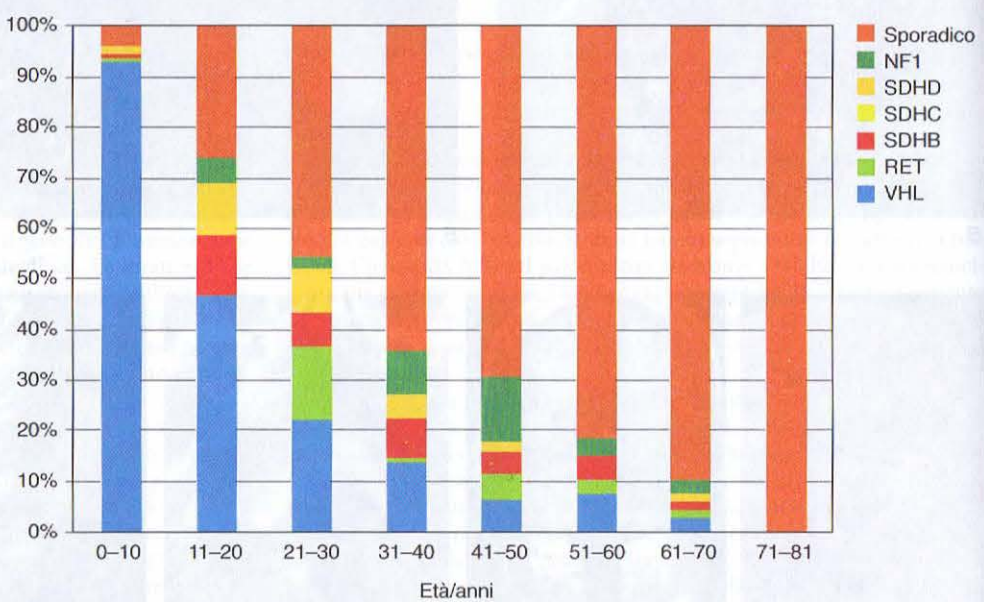


FIGURA 337-6 Distribuzione delle mutazioni nei geni *RET, VHL, NF1, SDHB, SDHC e SDHD*. Le barre indicano la frequenza delle varie forme di feocromocitoma, sporadico o ereditario, in diversi gruppi d'età. I disordini ereditari sono molto più comuni negli individui più giovani che si presentano con feocromocitoma. (*Da:* Freiburg International Pheochromocytoma and Paraganglioma Registry.)

Una volta che è stata identificata una sindrome ereditaria, lo screening genetico può essere esteso ai familiari. Per questo motivo, è necessario identificare la mutazione germinale nel probando e, dopo counseling genetico, effettuare l'analisi della sequenza di DNA del gene responsabile nei familiari per determinare se questi sono affetti (vedi Cap. 64). Altri membri della famiglia potrebbero avvantaggiarsi di uno screening biochimico per il tumore in soggetti portatori di una mutazione germinale.

BIBLIOGRAFIA

BAUSCH B et al: Clinical and genetic characteristics of patients with neurofibromatosis type 1 and pheochromocytoma. N Engl J Med 354:2729, 2006

——— et al: Germline NF1 mutational spectra and loss-of-heterozygosity analyses in patients with pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1. J Clin Endocrinol Metab 92:2784, 2007

LENDERS JW et al: Phaeochromocytoma. Lancet 366:665, 2005

NEUMANN HP et al: Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with *SDHB* and *SDHD* gene mutations. JAMA 292:943, 2004

——— et al: Evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma. N Engl J Med 357:1311, 2007

——— et al: Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 346:1459, 2002

SCHOLZ T et al: Clinical review: Current treatment of malignant pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 92:1217, 2007

WALZ MK et al: Laparoscopic and retroperitoneoscopic treatment of pheochromocytomas and retroperitoneal paragangliomas: Results of 161 tumors in 126 patients. World J Surg 30:899, 2006

338 Diabete mellito

Alvin C. Powers

Il diabete mellito (DM) comprende un gruppo di disturbi metabolici comuni che condividono il fenotipo dell'iperglicemia. Esistono diversi e distinti tipi di DM causati da una complessa interazione di fattori genetici e ambientali. A seconda dell'eziologia del DM, i fattori che contribuiscono all'iperglicemia possono comprendere una ridotta secrezione di insulina, una riduzione dell'utilizzo del glucosio e un incremento della produzione di glucosio. L'alterazione metabolica associata al DM causa modificazioni fisiopatologiche secondarie in molteplici apparati che impongono un enorme peso sull'individuo affetto da DM e sul sistema sanitario. Negli Stati Uniti, il DM è la causa principale di insufficienza renale terminale, di amputazioni non traumatiche agli arti inferiori e di cecità nell'adulto. Esso predispone, inoltre, alle malattie cardiovascolari. Con una crescente incidenza a livello mondiale, il DM probabilmente continuerà a essere la causa principale di morbilità e di mortalità per il prossimo futuro.

CLASSIFICAZIONE

Il DM è attualmente classificato sulla base del meccanismo patogenetico attraverso il quale insorge l'ipoglicemia piuttosto che sui precedenti criteri, quali l'età di esordio o il tipo di terapia (Fig. 338-1). Le due più importanti categorie di DM comprendono il diabete di tipo 1 e il diabete di tipo 2 (Tab. 338-1). Entrambi i tipi di diabete sono preceduti da una fase di alterata omeostasi del glucosio mano a mano che il processo patologico progredisce. Il diabete di tipo 1 è la conseguenza di una carenza insulinica totale o pressoché totale. Il DM di tipo 2 è un gruppo eterogeneo di alterazioni caratterizzate da gradi variabili di insulinoresistenza, alterata secrezione insulinica e aumentata produzione di glucosio. Diversi difetti genetici e metabolici nell'azione e/o nella secrezione dell'insulina determinano il fenotipo comune dell'iperglicemia nel DM di tipo 2. Ciò ha importanti implicazioni terapeutiche potenziali, ora che sono disponibili agenti farmacologici che hanno come bersaglio specifiche alterazioni metaboliche. Il DM di tipo 2 è preceduto da una fase di alterazione dell'omeostasi glicidica classificata come alterata glicemia a digiuno (*impaired fasting glucose*, IFG) o alterata tolleranza glucidica (*impaired glucose tolerance*, IGT).

Due aspetti dell'attuale classificazione del DM divergono dalle classificazioni precedenti. In primo luogo, i termini *diabete mellito insulino-dipendente* (IDDM) e *diabete mellito non insulino-dipendente* (NIDDM) sono divenuti obsoleti in quanto molti soggetti con DM di tipo 2 alla fine necessitano del trattamento insulinico per controllare la glicemia; quindi l'uso del termine NIDDM generava confusione. La seconda differenza consiste nel fatto che l'età non è più usata come criterio nel nuovo sistema di classificazione. Sebbene il DM di tipo 1 più comunemente si sviluppi prima dei 30 anni d'età, un processo autoimmune che distrugge la cellula β può insorgere a qualsiasi età. Si stima che tra il 5 e il 10% degli individui che sviluppano DM dopo i 30 anni abbia un DM di tipo 1A. Analogalmente, anche se il DM di tipo 2 più tipicamente si sviluppa con l'avanzare degli anni, viene attualmente diagnosticato con maggiore frequenza nei bambini e nei giovani adulti, in particolare adolescenti obesi.

ALTRI TIPI DI DIABETE MELLITO

Altre eziologie del DM comprendono specifici difetti genetici nella secrezione o nell'azione dell'insulina, anomalie metaboliche che alterano la secrezione insulinica, anomalie mitocondriali e una serie di condizioni che alterano la tolleranza glucidica (Tab. 338-1). Il *diabete giovanile a insorgenza nell'età matura* (*maturity onset diabetes of the young*, MODY) è un sottotipo di DM caratterizzato da ereditarietà autosomica dominante, insorgenza precoce dell'iperglicemia (solitamente a meno di 25 anni di età) e alterazione della secrezione insulinica (vedi oltre). Mutazioni del recettore dell'insulina causano un gruppo di rari disturbi caratterizzati da grave insulinoresistenza.

Il DM può derivare da una malattia del pancreas esocrino quando la maggioranza delle isole pancreatiche viene distrutta. Gli ormoni che antagonizzano l'azione dell'insulina possono anch'essi determinare DM che, pertanto, è spesso una caratteristica di alcune endocrinopatie come l'acromegalia e la sindrome di Cushing. Infezioni virali sono state implicate nella distruzione delle isole pancreatiche, ma sono una causa estremamente ra-

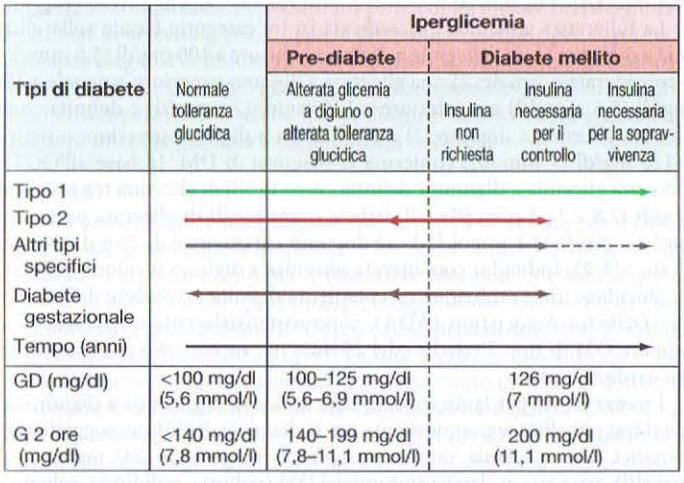


FIGURA 338-1 Spettro dell'omeostasi glucidica e del diabete mellito (DM). Il passaggio dalla normale tolleranza glucidica alla malattia diabetica nel DM di tipo 1, nel DM di tipo 2, in altri tipi specifici di diabete e nel diabete gestazionale è rappresentato da sinistra verso destra. Nella maggior parte dei tipi di DM, l'individuo passa dalla normale tolleranza glucidica all'alterata tolleranza glucidica e al diabete franco. Le *frecce* indicano che le alterazioni della tolleranza glucidica possono essere bidirezionali in alcuni tipi di diabete. Per esempio, gli individui con DM di tipo 2 possono ritornare alla categoria dell'alterata tolleranza glucidica perdendo peso; nel DM gestazionale, il diabete può trasformarsi in alterata tolleranza glucidica o anche in normale tolleranza glucidica dopo il parto. La glicemia a digiuno (GD) e la glicemia dopo 2 ore (G 2 ore), dopo un test da carico di glucosio per le diverse categorie di tolleranza glucidica, sono indicate nella parte inferiore della figura. Questi valori non si applicano alla diagnosi di DM gestazionale. Alcuni tipi di DM possono o meno richiedere insulina per la sopravvivenza (*linea tratteggiata*). (Nella figura sono utilizzate unità di misura convenzionali). (*Da: American Diabetes Association*, 2007; con modifiche.)

TABELLA 338-1 CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA DEL DIABETE MELLITO

I. Diabete di tipo 1 (distruzione della cellula β, che solitamente determina insufficienza insulinica assoluta)
   - A. Immunomediato
   - B. Idiopatico

II. Diabete di tipo 2 (può variare da una forma con predominante insulinoresistenza e carenza insulinica relativa a una forma con predominante difetto secretorio e insulinoresistenza)

III. Altri tipi specifici di diabete
   - A. Difetti genetici della funzione β-cellulare caratterizzati da mutazioni a livello di:
     1. Fattore di trascrizione nucleare degli epatociti (HNF) 4α (MODY 1)
     2. Glucochinasi (MODY 2)
     3. HNF-1α (MODY 3)
     4. Fattore del promoter insulinico (IPF) 1 (MODY 4)
     5. HNF-1β (MODY 5)
     6. NeuroD1 (MODY6)
     7. DNA mitocondriale
     8. Subunità del canale del potassio sensibile all'ATP
     9. Conversione della proinsulina o dell'insulina
   - B. Difetti genetici nell'azione dell'insulina:
     1. Insulinoresistenza di tipo A
     2. Leprecaunismo
     3. Sindrome di Rabson-Mendenhall
     4. Sindromi lipodistrofiche
   - C. Malattie del pancreas esocrino – pancreatiti, pancreasectomia, neoplasia, fibrosi cistica, emocromatosi, pancreopatia fibrocalcolosica, mutazioni delle lipasi degli esteri carbossilici
   - D. Endocrinopatie – acromegalia, sindrome di Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, ipertiroidismo, somatostatinoma, aldosteronoma
   - E. Indotto da farmaci – Vacor, pentamidina, acido nicotinico, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, diazossido, agonisti β-adrenergici, tiazidici, fenitoina, interferone α, inibitori delle proteasi, clozapina
   - F. Infezioni – rosolia congenita, citomegalovirus, virus coxackie
   - G. Forme rare di diabete immunomediato – sindrome "dell'uomo rigido", anticorpi anti-recettore dell'insulina
   - H. Altre sindromi genetiche talvolta associate a diabete – sindrome di Down, sindrome di Klinefelter, sindrome di Turner, sindrome di Wolfram, atassia di Friedrich, corea di Huntington, sindrome di Laurence-Moon-Biedl, distrofia miotonica, porfiria, sindrome di Prader-Willi

IV. Diabete mellito gestazionale (DMG)

Nota: MODY, *maturity onset of diabetes of the young*.
Fonte: American Diabetes Association, 2007; con modifiche.

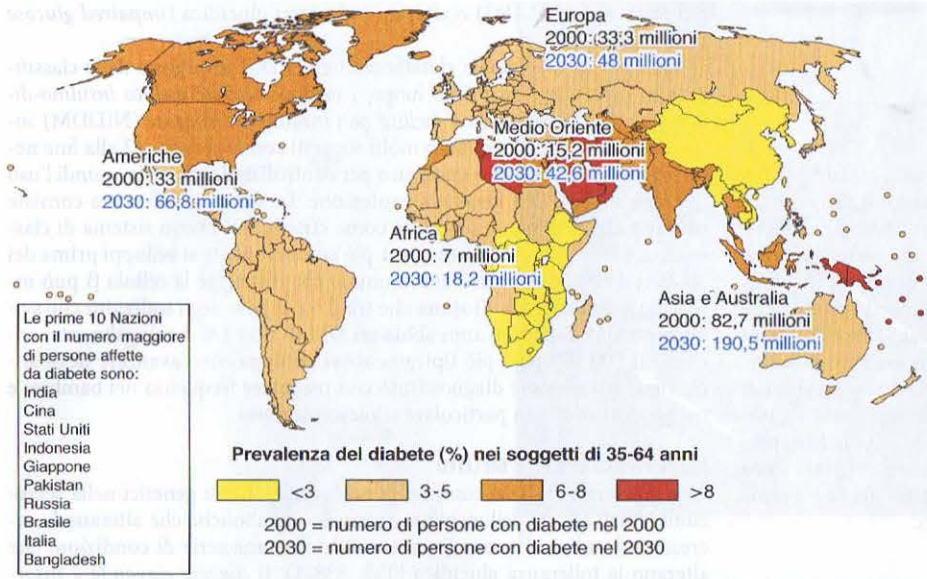


FIGURA 338-2 Prevalenza mondiale del diabete mellito. La prevalenza del diabete nel 2000 e la prevalenza stimata nel 2030 sono indicate per aree geografiche. (*Da: Diabetes Action Now: An Initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation*, 2004; adattata da S. Wild et al., *Diabetes Care* 27:1047, 2004.)

ra di DM. Una forma a esordio acuto di diabete di tipo 1, chiamata *diabete fulminante*, è stata osservata in Giappone e potrebbe essere correlata a una grave infezione virale.

DIABETE MELLITO GESTAZIONALE

Una ridotta tolleranza glucidica si può sviluppare durante la gravidanza. La resistenza insulinica è correlata alle alterazioni metaboliche dell'ultimo periodo della gravidanza e l'aumentato fabbisogno di insulina può condurre ad alterata tolleranza glucidica. Il diabete mellito gestazionale (DMG) è presente in circa il 4% delle gravide negli Stati Uniti; la maggior parte delle donne recupera la normale tolleranza glucidica dopo il parto, ma conserva un rischio sostanziale (dal 30 al 60%) di sviluppare DM successivamente.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza del DM in tutto il mondo è aumentata drammaticamente negli ultimi due decenni, da una stima di 30 milioni di casi nel 1985 a 177 milioni nel 2000. Sulla base dell'attuale tendenza, si ritiene che più di 360 milioni di individui saranno diabetici nell'anno 2030 (Fig. 338-2). Sebbene la prevalenza del DM sia di tipo 1 sia di tipo 2 stia aumentando in tutto il mondo, la prevalenza del DM di tipo 2 sta aumentando più rapidamente a causa dell'incremento dell'obesità e dei ridotti livelli di attività fisica che si osservano man mano che i diversi Paesi divengono più industrializzati. Questo è vero per la maggior parte dei Paesi, e 6 delle prime 10 nazioni con la maggiore prevalenza sono in Asia. Negli Stati Uniti, i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hanno stimato che 20,8 milioni di persone, ossia il 7% della popolazione, avevano il diabete nel 2005 (circa il 30% degli individui con diabete non erano a conoscenza di esserne affetti). Approssimativamente 1,5 milioni di individui di età superiore ai 20 anni hanno scoperto di avere il diabete nel 2005. Il DM aumenta con l'età. Nel 2005, la prevalenza stimata del DM negli Stati Uniti era di 0,22% nei soggetti di età inferiore ai 20 anni e di 9,6% in quelli di età superiore ai 20 anni. La prevalenza è simile nei maschi e nelle femmine nell'ambito della maggior parte delle fasce d'età (10,5% e 8,8% negli individui di età superiore ai 20 anni), ma è leggermente maggiore nei maschi di età superiore ai 60 anni. Si stima che nel 2030, a livello mondiale, il maggior numero di individui con diabete avrà un'età compresa fra 45 e 64 anni.

Esiste una notevole variabilità dell'incidenza a seconda dell'area geografica sia per il DM di tipo 1 che per il DM di tipo 2. La Scandinavia ha una più elevata incidenza di DM di tipo 1 (per es., in Finlandia l'incidenza è di 35/100000 per anno). I Paesi che si affacciano sul Pacifico hanno un'incidenza inferiore di DM di tipo 1 (in Giappone e Cina l'incidenza è di 1-3 casi/100000 per anno); l'Europa settentrionale e gli Stati Uniti presentano un'incidenza intermedia (8-17 casi/100000 per anno). Si ritiene che l'aumento del rischio di DM di tipo 1 rifletta la frequenza degli alleli HLA ad alto rischio tra i gruppi etnici nelle diverse aree geografiche. La prevalenza del DM di tipo 2 e del suo segno premonitore, l'IGT, è più alta in certe isole del Pacifico, intermedia in Paesi come l'India e gli Stati Uniti e relativamente bassa in Russia. Questa variabilità è probabilmente dovuta a fattori genetici e ambientali. La prevalenza del DM inoltre varia all'interno di differenti etnie nell'ambito della regione di appartenenza. Nel 2005, i CDC hanno stimato che la prevalenza del DM negli Stati Uniti era del 13,3% negli afroamericani, del 9,5% nei latini, del 15,1% nei nativi americani (indiani americani e nativi dell'Alaska) e dell'8,7% nei bianchi non ispanici. Gli individui appartenenti ai gruppi etnici americano-asiatico e degli isolani del Pacifico nelle Hawaii hanno il doppio delle probabilità di sviluppare il diabete rispetto ai bianchi non ispanici. L'esordio del DM di tipo 2 avviene in media a un'età più precoce negli altri gruppi etnici rispetto ai bianchi non ispanici.

Il diabete è una delle cause principali di mortalità, ma diversi studi indicano che è probabilmente sottostimato come causa di morte. Negli Stati Uniti, il diabete è stato indicato come sesta causa principale di morte nel 2002: una stima recente ha suggerito che il diabete sia la quinta causa principale di morte nel mondo e che sia responsabile di quasi 3 milioni di morti all'anno (1,7-5,2% delle morti in tutto il mondo).

DIAGNOSI

Il National Diabetes Data Group e l'Organizzazione Mondiale della Sanità hanno rielaborato i criteri per la diagnosi del DM (Tab. 338-2). I criteri aggiornati si basano sulle seguenti premesse: 1) la glicemia a digiuno (*fasting plasma glucose*, FPG) e la risposta a un carico orale di glucosio (*oral glucose tolerance*, OGTT) variano tra i soggetti normali; 2) il DM è definito come il livello di glicemia al quale si manifestano le complicanze specifiche della malattia e non in base al livello di elevazione della glicemia rispetto ai valori medi riscontrati nella popolazione normale. Per esempio, la prevalenza della retinopatia negli americani nativi (popolazione degli Indiani Pima) inizia ad aumentare in presenza di una glicemia superiore a 116 mg/dl (6,4 mmol/l) (Fig. 338-3).

La tolleranza glucidica è classificata in tre categorie basate sulla glicemia a digiuno: 1) una glicemia a digiuno inferiore a 100 mg/dl (5,6 mmol/l) è considerata normale; 2) una glicemia a digiuno superiore o uguale a 100 mg/dl (5,6 mmol/l) ma inferiore a 126 mg/dl (7 mmol/l) è definita come alterata glicemia a digiuno; 3) una glicemia a digiuno superiore o uguale a 126 mg/dl (7 mmol/l) conferma la diagnosi di DM. In base all'OGTT, l'alterata glicemia a digiuno è definita come livelli di glicemia tra 140 e 199 mg/dl (7,8 e 11,1 mmol/l) e il diabete come livelli di glicemia pari a 200 mg/dl o più (>11,1 mmol/l) 2 ore dopo un carico orale di 75 g di glucosio (Tab. 338-2). Individui con alterata glicemia a digiuno o ridotta tolleranza glucidica, una condizione recentemente definita *prediabete* dall'American Diabetes Association (ADA), sono sostanzialmente a rischio di sviluppare DM di tipo 2 (rischio del 25-40% nei successivi 5 anni) e patologia cardiovascolare.

I nuovi criteri per la diagnosi di DM indicano la glicemia a digiuno come il test più efficace e conveniente per la diagnosi di DM nei soggetti asintomatici. Una glicemia random superiore o uguale a 200 mg/dl (11,1 mmol/l), associata ai classici sintomi del DM (poliuria, polidipsia, calo pon-

TABELLA 338-2 CRITERI PER LA DIAGNOSI DI DIABETE MELLITO

- Sintomi del diabete più glicemia random ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l)[a] *oppure*
- Glicemia a digiuno ≥126 mg/dl (7 mmol/l)[b] *oppure*
- Glicemia a 2 ore ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) durante un test per la tolleranza glucidica orale[c]

[a] Random: privo di relazione temporale con l'ultimo pasto.
[b] Digiuno: assenza di apporto calorico da almeno 8 ore.
[c] Il test dovrebbe essere eseguito usando un carico di glucosio contenente l'equivalente di 75 g di glucosio anidro disciolti in acqua: non è raccomandato per l'uso clinico di routine.
Nota: In assenza di un'iperglicemia certa e di uno scompenso metabolico acuto, questi criteri dovrebbero essere confermati da ripetute misurazioni in giorni diversi.
Fonte: American Diabetes Association, 2007; con modifiche.

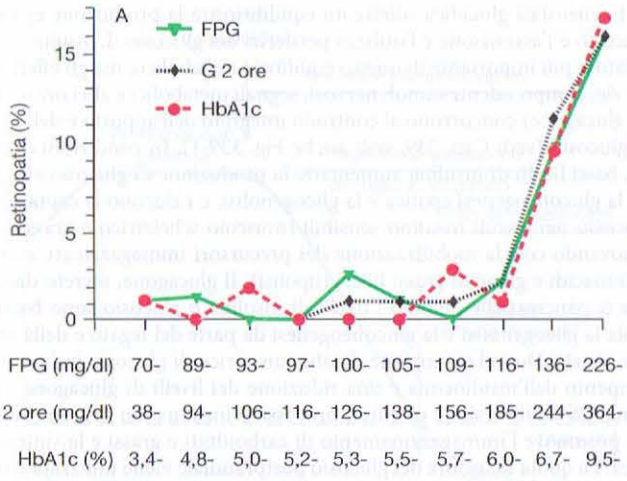


FIGURA 338-3 Relazione tra una complicanza specifica del diabete e tolleranza glucidica. Questa figura mostra l'incidenza della retinopatia negli indiani Pima in funzione della glicemia a digiuno (FPG, *fasting plasma glucose*), della glicemia dopo 2 ore da un carico orale di glucosio da 75 g (G 2 ore) e della percentuale di emoglobina glicosilata (HbA1c). Da notare che l'incidenza della retinopatia aumenta notevolmente in presenza di una glicemia a digiuno >116 mg/dl o di una glicemia a 2 ore di 185 mg/dl, oppure di un'HbA1c >6%. (I valori del glucosio sono riportati in mg/dl: per la conversione a mmol/l, dividere il valore per 18). [*American Diabetes Association*, © 2000. *Da: Diabetes Care 25(Suppl 1)*: S5-S20, 2002.]

derale), è sufficiente per la diagnosi di DM (Tab. 338-2). Il test da carico orale di glucosio, sebbene rimanga valido per la diagnosi di DM, non è raccomandato come esame di routine.

Alcuni ricercatori hanno indicato l'emoglobina A1c (HbA1c) quale test diagnostico per il DM. Anche se esiste una forte correlazione tra l'elevazione della glicemia e l'HbA1c (vedi oltre), la relazione tra la glicemia a digiuno e l'HbA1c negli individui con normale o lieve intolleranza glucidica è meno chiara e per questo il dosaggio dell'HbA1c non è attualmente raccomandato come test per la diagnosi del diabete.

La diagnosi di DM ha profonde implicazioni per un individuo da un punto di vista sia medico sia finanziario. Quindi, è importante che questi criteri siano completamente soddisfatti prima di formulare una diagnosi di DM. I test di screening per il diabete dovrebbero essere ripetuti prima di porre una diagnosi definitiva di DM, a meno che siano presenti alterazioni metaboliche acute o una glicemia marcatamente elevata (Tab. 338-2). I nuovi criteri permettono anche che la diagnosi di DM venga rivista nelle situazioni in cui la glicemia a digiuno torni normale.

SCREENING

L'ampio uso della glicemia a digiuno come test di screening per il DM di tipo 2 viene raccomandato in quanto: 1) un gran numero di individui che soddisfano i criteri correnti per il DM sono asintomatici e inconsapevoli di essere malati; 2) studi epidemiologici suggeriscono che il DM di tipo 2 potrebbe essere presente fino a 10 anni prima della diagnosi; 3) il 50% degli individui affetti da DM di tipo 2 ha una o più complicanze specifiche del DM al momento della diagnosi; 4) il trattamento del DM di tipo 2 può influenzare favorevolmente la storia naturale della malattia. L'ADA raccomanda lo screening ogni 3 anni in tutti gli individui di età superiore ai 45 anni e in età più giovanile negli individui in sovrappeso [indice di massa corporea (*body mass idex*, BMI) >25 kg/m^2] e che presentano fattori di rischio aggiuntivi per il diabete (Tab. 338-3). Al contrario del DM di tipo 2, è raro che un individuo abbia, prima della diagnosi di DM di tipo 1, un lungo periodo asintomatico di iperglicemia. Molti marker immunologici per il DM di tipo 1 stanno diventando disponibili (vedi oltre), ma il loro uso di routine è attualmente scoraggiato, mancando l'identificazione di interventi clinici efficaci per gli individui ad alto rischio di sviluppare il DM di tipo 1.

BIOSINTESI, SECREZIONE E AZIONE DELL'INSULINA

BIOSINTESI

L'insulina è prodotta nelle cellule β delle isole pancreatiche. Inizialmente è sintetizzata come un precursore polipeptidico costituito da una singola catena di 86 aminoacidi, la preproinsulina. Il successivo processo proteolitico rimuove il peptide di segnale aminoterminale, dando origine alla proinsulina. La proinsulina è strutturalmente correlata ai fattori di crescita insulino-simili I e II, che legano debolmente il recettore insulinico. La scissione di un frammento interno di 31 residui aminoacidici dalla proinsulina genera il peptide C e le catene A (21 aminoacidi) e B (30 aminoacidi) dell'insulina, le quali sono legate da ponti disolfuro. Le molecole di insulina matura e di peptide C sono immagazzinate insieme nelle cellule β e secrete nei granuli secretori. Poiché il peptide C, rispetto all'insulina, viene rimosso dal sangue più lentamente, esso costituisce un utile marker della secrezione insulinica e permette di distinguere le fonti esogene e quelle endogene di insulina nello studio dell'ipoglicemia (vedi Capp. 339 e 344). Le cellule β pancreatiche co-secernono il polipeptide insulare amiloide (*islet amyloid polypeptide*, IAPP), o amilina, un peptide di 37 aminoacidi, insieme all'insulina. Il ruolo dell'IAPP nella fisiologia normale non è chiaro, ma è il principale componente delle fibrille di amiloide rinvenute nelle isole pancreatiche dei pazienti con diabete di tipo 2, e un suo analogo viene talvolta utilizzato nel trattamento del DM sia di tipo 1 sia di tipo 2. L'insulina umana viene attualmente prodotta mediante tecnologia del DNA ricombinante; alterazioni strutturali a livello di uno o più residui sono utili per modificare le sue caratteristiche fisiche e farmacologiche (vedi oltre).

TABELLA 338-3 FATTORI DI RISCHIO PER IL DIABETE DI TIPO 2

- Familiarità per diabete (cioè genitori o fratelli con diabete di tipo 2)
- Obesità (BMI ≥27 kg/m^2)
- Sedentarietà abituale
- Razza/etnia (afroamericani, ispanoamericani, americani nativi, americani asiatici; isolani del Pacifico)
- Precedente riscontro di IFG o IGT
- Pregresso DMG o parto di neonato di peso superiore ai 4 kg
- Ipertensione (valori pressori ≥140/90 mmHg)
- Livelli di colesterolo HDL ≤35 mg/dl (0,9 mmol/l) e/o livelli di trigliceridi ≥250 mg/dl (2,82 mmol/l)
- Sindrome dell'ovaio policistico
- Anamnesi di malattia cardiovascolare

Nota: BMI, indice di massa corporea; IFG, alterata glicemia a digiuno; IGT, alterata tolleranza glucidica; DMG, diabete mellito gestazionale; HDL, lipoproteine ad alta densità.
Fonte: American Diabetes Association, 2007; con modifiche.

SECREZIONE

Il glucosio è l'elemento chiave della regolazione della secrezione insulinica dalla cellula β pancreatica, sebbene anche gli aminoacidi, i chetoni, diversi nutrienti, i peptidi gastrointestinali e i neurotrasmettitori influenzino la secrezione insulinica. Livelli di glucosio superiori a 70 mg/dl (3,9 mmol/l) incrementano la sintesi insulinica, principalmente stimolando la traduzione e la processazione delle proteine. Il glucosio stimola la secrezione insulinica iniziando con il suo trasporto all'interno della cellula β mediante il trasportatore del glucosio GLUT2 (Fig. 338-4). La fosforilazione del glucosio a opera della glucochinasi è la tappa limitante che controlla la secrezione insulinica regolata dal glucosio. L'ulteriore metabolismo del glucosio-6-fosfato attraverso la via glicolitica genera ATP, che inibisce l'attività di un canale del K^+ ATP-dipendente. Questo canale è un complesso costituito da due proteine separate, una delle quali è il sito di legame per alcuni ipoglicemizzanti orali (per es., sulfaniluree, meglitinide); l'altra subunità è un canale proteico che genera una corrente interna di K^+ (kir6.2). L'inibizione di questo canale del potassio induce una depolarizzazione della membrana della cellula β, a cui conseguono l'apertura di canali del calcio voltaggio-dipendenti (determinando un afflusso di calcio) e la stimolazione della secrezione di insulina. Il profilo secretorio dell'insulina è caratterizzato da una modalità di rilascio dell'ormone di tipo pulsatile, con piccoli picchi secretori ogni 10 minuti, sovrapposti a oscillazioni di maggiore ampiezza di circa 80-150 minuti. Le incretine vengono rilasciate da cellule neuroendocrine del tratto gastrointestinale in seguito all'ingestione di cibo e stimolano la secrezione di insulina glucosio-mediata, mentre sopprimono la secrezione di glucagone. Il peptide glucagone-simile 1 (GLP-1), la più potente incretina, è rilasciato dalle cellule L nell'intestino tenue e stimola la secrezione insulinica solo quando la glicemia supera i livelli riscontrabili a digiuno. Analoghi delle incretine, come l'exenatide, sono utilizzati per aumentare la secrezione insulinica endogena (vedi oltre).

AZIONE

Una volta che l'insulina è stata secreta nel sistema venoso portale, circa il 50% è rimosso e degradato dal fegato. L'insulina rimanente entra nel circolo sistemico dove si lega ai suoi recettori nei tessuti bersaglio. Il legame dell'insulina al recettore stimola l'attività tirosinochinasica intrinseca, de-

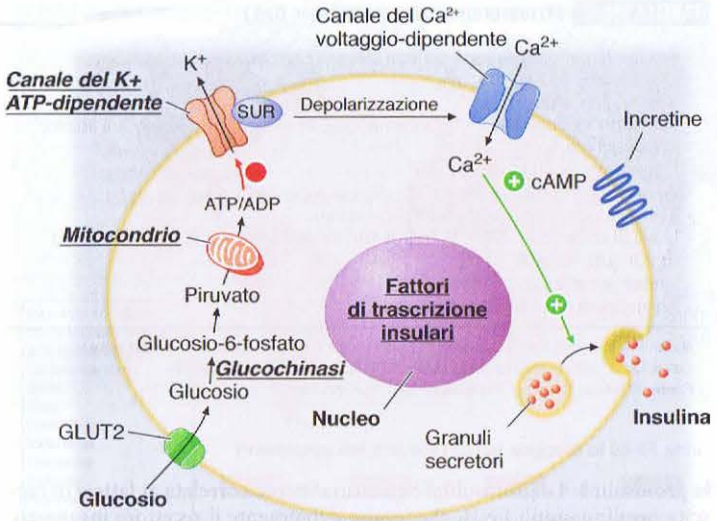


FIGURA 338-4 Diabete e anomalie della secrezione insulinica stimolata dal glucosio. Il glucosio e altri nutrienti regolano la secrezione insulinica della cellula β pancreatica. Il glucosio è trasportato dal trasportatore del glucosio GLUT2; il successivo metabolismo del glucosio nella cellula β modifica l'attività dei canali ionici, determinando la secrezione di insulina. Il recettore per le sulfaniluree (SUR) è il sito di legame per i farmaci che agiscono come segretagoghi. Mutazioni a carico degli elementi sottolineati sono una causa di diabete giovanile a insorgenza nell'età matura (MODY) o di altre forme di diabete. ATP, adenosintrifosfato; ADP, adenosindifosfato; cAMP, adenosinmonofosfato ciclico. [*Da:* WL Lowe, in JL Jameson (ed), *Principles of Molecular Medicine*, Totowa, NJ, Humana, 1998; con modifiche.]

terminando l'autofosforilazione del recettore e il reclutamento di molecole di segnale intracellulari, come i substrati del recettore insulinico (*insulin receptor substrates*, IRS) (Fig. 338-5). Queste e altre proteine adattatrici iniziano una complessa cascata di reazioni di fosforilazione e defosforilazione, risultandone l'ampia varietà di effetti metabolici e mitogenici propri dell'insulina. Per esempio, l'attivazione della via della fosfatidilinositolo-3′-chinasi (PI-3 chinasi) stimola la traslocazione dei trasportatori del glucosio (come GLUT4) verso la superficie cellulare, un evento che è cruciale per l'utilizzo del glucosio nei muscoli scheletrici e nel tessuto adiposo. L'attivazione di altre vie di segnale accoppiate al recettore insulinico induce la glicogenosintesi, la sintesi proteica, la lipogenesi e la regolazione di diversi geni nelle cellule sensibili all'insulina.

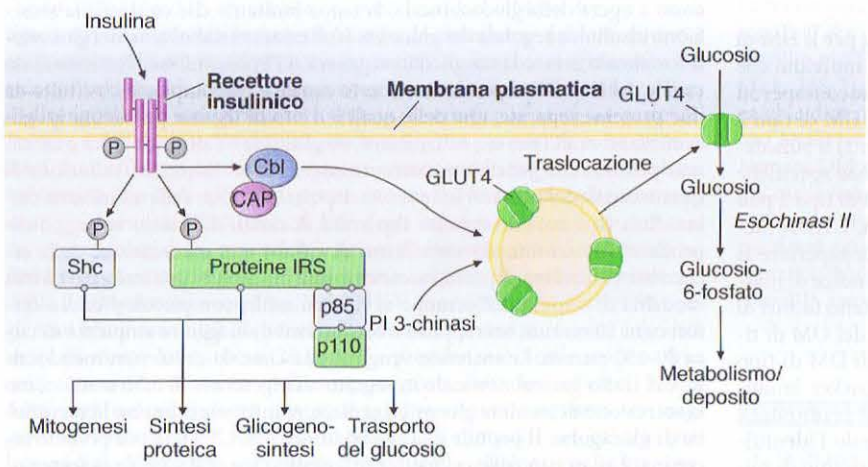


FIGURA 338-5 Via di trasduzione del segnale insulinico nel muscolo scheletrico. Il recettore insulinico possiede un'attività tirosinchinasica intrinseca e interagisce con le proteine substrato del recettore insulinico (IRS e Shc). Molte proteine di ancoraggio si legano a queste proteine cellulari e innescano le azioni metaboliche dell'insulina [Grb-2, SOS, SHP-2, p65, p110 e la fosfatidilinositolo-3′-chinasi (PI-3-chinasi)]. L'insulina aumenta il trasporto del glucosio attraverso la PI-3-chinasi e la via Cbl, che promuove la traslocazione delle vescicole intracellulari contenenti il trasportatore del glucosio GLUT4 verso la membrana plasmatica. [*Da:* WL Lowe, in *Principles of Molecular Medicine*, JL Jameson (ed), Totowa, NJ, Humana, 1998; A Virkamaki et al., *J Clin Invest*, 103:931, 1999; con modifiche. Per ulteriori dettagli vedi AR Saltiel e CR Kahn, *Native* 414:799, 2001.]

L'omeostasi glucidica riflette un equilibrio tra la produzione epatica di glucosio e l'assunzione e l'utilizzo periferici del glucosio. L'insulina è il regolatore più importante di questo equilibrio metabolico, ma gli effetti di altre vie, comprendenti stimoli nervosi, segnali metabolici e altri ormoni (per es. glucagone) concorrono al controllo integrato dell'apporto e dell'utilizzo di glucosio (vedi Cap. 339; vedi anche Fig. 339-1). In condizioni di digiuno, bassi livelli di insulina aumentano la produzione di glucosio stimolando la gluconeogenesi epatica e la glicogenolisi, e riducono la captazione di glucosio nei tessuti insulino-sensibili (muscolo scheletrico e grasso), promuovendo così la mobilizzazione dei precursori immagazzinati, come gli aminoacidi e gli acidi grassi liberi (lipolisi). Il glucagone, secreto dalle cellule α pancreatiche quando i livelli di insulina o glucosio sono bassi, stimola la glicogenolisi e la gluconeogenesi da parte del fegato e della midollare renale. Dopo l'assunzione di cibo, un carico di glucosio induce un incremento dell'insulinemia e una riduzione dei livelli di glucagone, determinando un'inversione di questi processi. L'insulina, un ormone anabolico, promuove l'immagazzinamento di carboidrati e grassi e la sintesi proteica. La quota maggiore del glucosio postprandiale viene utilizzata dai muscoli scheletrici, come conseguenza della captazione di glucosio stimolata dall'insulina. Altri tessuti, in particolare l'encefalo, utilizzano glucosio indipendentemente dall'azione insulinica.

PATOGENESI

DIABETE MELLITO DI TIPO 1

Il DM di tipo 1 è il risultato di interazioni fra fattori genetici, ambientali e immunologici, che portano sostanzialmente alla distruzione delle cellule β pancreatiche e a una carenza insulinica. Il DM di tipo 1 consegue alla distruzione autoimmune delle cellule β e nella maggior parte degli individui affetti, ma non in tutti, vi è evidenza di un processo autoimmune diretto contro le isole pancreatiche. Alcuni soggetti con fenotipo clinico di DM di tipo 1 non hanno marker immunologici indicativi di un processo autoimmune coinvolgente le cellule β. Si crede che questi individui, peraltro predisposti alla chetosi, sviluppino la carenza insulinica attraverso meccanismi ignoti, non autoimmuni; molti sono di ascendenza africana, americana o asiatica. Lo sviluppo cronologico del DM di tipo 1 è illustrato schematicamente, in funzione della massa di cellule β, nella figura 338-6. Gli individui con suscettibilità genetica hanno una normale massa di cellule β alla nascita, ma iniziano a perdere le cellule β in seguito a un processo di distruzione autoimmune che avviene nell'arco di mesi o anni. Si pensa che questo processo autoimmune sia innescato da uno stimolo infettivo o ambientale e sia sostenuto da una molecola specifica della cellula β. Nella maggioranza degli individui i marker immunologici compaiono dopo l'evento scatenante, ma prima che il diabete diventi clinicamente manifesto. La massa di cellule β, quindi, comincia a ridursi e la secrezione di insulina si altera progressivamente, anche se la tolleranza glucidica è conservata. La velocità di riduzione della massa di cellule β varia ampiamente tra gli individui, poiché alcuni casi progrediscono rapidamente verso il diabete clinico mentre altri evolvono più lentamente. Le manifestazioni cliniche del diabete non si evidenziano fino a quando la maggioranza delle cellule β (circa l'80%) non viene distrutta. A questo punto esistono ancora cellule β residue funzionanti, ma sono in numero insufficiente per mantenere la tolleranza glucidica. Gli eventi che innescano il passaggio dalla ridotta tolleranza glucidica al diabete franco sono spesso associati a un aumento delle richieste di insulina, come può verificarsi in corso di infezioni o durante la pubertà. Dopo l'iniziale presentazione clinica del DM di tipo 1, può instaurarsi una fase cosiddetta di "luna di miele" durante la quale il controllo glicemico viene raggiunto con dosi modeste di insulina o, raramente, persino senza insulina. Tuttavia, questa fase fugace della produzione endogena di insulina dalle cellule β residue si esaurisce quando le restanti cellule β sono distrutte dal processo autoimmune e l'individuo diventa completamente carente di insulina.

CONSIDERAZIONI GENETICHE La suscettibilità genetica a sviluppare il DM di tipo 1 coinvolge numerosi geni. La concordanza del DM di tipo 1 nei gemelli monozigoti varia tra il 30 e il 70 %, indicando la possibilità che fattori modulatori aggiuntivi siano coinvolti nel determinare

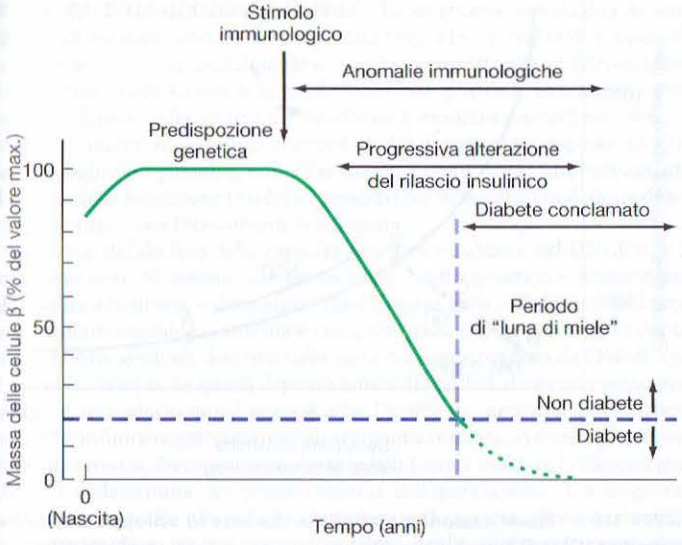


FIGURA 338-6 Modello temporale dello sviluppo del diabete di tipo 1. Gli individui con predisposizione genetica sono esposti a uno stimolo immunologico che innesca un processo autoimmune risultante in un graduale declino della massa di cellule β. L'entità della riduzione della massa delle cellule β varia tra gli individui ed è possibile che non sia costante . Questa progressiva alterazione del rilascio insulinico porta al diabete quando circa l'80% della massa delle cellule β viene distrutta. Si può osservare una fase di "luna di miele" nei primi 1-2 anni dall'insorgenza del diabete, associata a una minore richiesta di insulina. [*Da: Medical Management of Type 1 Diabetes*, 3ª ed., JS Skyler (ed), Alexandria, VA, American Diabetes Association, 1998; con modifiche.]

lo sviluppo del diabete. Il gene principale che determina la suscettibilità al DM di tipo 1A è localizzato nella regione HLA del cromosoma 6. I polimorfismi all'interno del complesso HLA sembrano rendere conto del 40-50% del rischio genetico di sviluppare il DM di tipo 1A. Questa regione contiene geni che codificano per le molecole MHC di classe II, le quali presentano l'antigene alle cellule T helper e quindi sono coinvolte nell'innesco della risposta immune (vedi Cap. 309). La capacità delle molecole MHC di classe II di presentare l'antigene dipende dalla composizione aminoacidica dei loro siti di presentazione dell'antigene. Sostituzioni aminoacidiche possono influenzare la specificità della risposta immunologica, alterando l'affinità di legame dei diversi antigeni per le molecole di classe II.

La maggior parte degli individui affetti da DM di tipo 1A presenta un aplotipo HLA DR3 e/o DR4. Raffinati studi genotipici del locus HLA hanno dimostrato che gli aplotipi DQA1*0301, DQB1*0302 e DQB1*0201 sono associati con maggiore evidenza al DM di tipo 1A. Questi aplotipi sono presenti nel 40% dei bambini affetti da DM di tipo 1A e solo nel 2% della popolazione sana degli Stati Uniti. In ogni caso, la maggior parte degli individui con aplotipi che predispongono al diabete non sviluppa la malattia.

Oltre alle associazioni con il sistema MHC di classe II, almeno 10 differenti loci genetici contribuiscono alla suscettibilità al DM di tipo 1 (loci identificati recentemente comprendono polimorfismi nella regione promoter del gene dell'insulina, del gene CTLA-4, del gene per il recettore dell'interleuchina 2, di *IFIH1* e di PTPN22). Esistono anche geni che conferiscono protezione nei confronti dello sviluppo della malattia. L'aplotipo DQA1*0102, DQB1*0602 è estremamente raro negli individui con DM di tipo 1 (<1%) e sembra conferire protezione dal DM di tipo 1.

Quantunque il rischio di sviluppare DM di tipo 1 sia aumentato di 10 volte nei parenti dei soggetti affetti, il rischio è pur sempre relativamente basso: 3-4% se un genitore ha il diabete di tipo 1 e 5-15% se ne è affetto un fratello/sorella (a seconda di quale aplotipo HLA è condiviso). Quindi, la maggior parte degli individui con DM di tipo 1 non ha un parente di primo grado affetto dalla patologia.

Fisiopatologia Sebbene altri tipi cellulari delle isole pancreatiche [cellule α (che producono glucagone), cellule δ (che producono somatostatina) o cellule PP (polipeptide pancreatico)] siano funzionalmente ed embriologicamente simili alle cellule β ed esprimano la maggior parte delle proteine specifiche delle cellule β, sono inspiegabilmente risparmiate dal processo autoimmune. Quando si ammalano, le isole pancreatiche vengono infiltrate da linfociti (processo denominato *insulite*). Dopo che tutte le cellule β sono state distrutte, il processo infiammatorio si arresta, le isole diventano atrofiche e la maggior parte dei marker immunologici scompare. Studi sul processo autoimmune nell'uomo e in modelli animali di DM di tipo 1 (topi NOD e ratti BB) hanno identificato le seguenti anomalie sia nel braccio umorale sia in quello cellulare del sistema immunitario: 1) autoanticorpi contro le cellule insulari; 2) linfociti attivati nelle isole, nei linfonodi peripancreatici e nel circolo sistemico; 3) linfociti T che proliferano quando stimolati con proteine insulari; 4) rilascio di citochine durante il processo di insulite. Le cellule β sembrano essere particolarmente suscettibili all'effetto tossico di alcune citochine [fattore di necrosi tumorale α (*tumor necrosis factor α*, TNFα), interferone γ e interleuchina 1 (IL-1)]. I precisi meccanismi di morte della cellula β non sono noti, ma potrebbero coinvolgere la formazione di metaboliti dell'ossido nitrico, l'apoptosi e la citotossicità mediata direttamente dalle cellule T CD8+. La distruzione delle isole è mediata dai linfociti T piuttosto che dagli autoanticorpi insulari, perché questi autoanticorpi non reagiscono generalmente con la superficie cellulare delle cellule insulari e non sono in grado di trasferire il DM agli animali. La soppressione del processo autoimmune (ciclosporina, anticorpi anti-linfociti T) al momento della diagnosi di diabete rallenta la distruzione delle cellule β, ma la sicurezza di tali interventi non è nota.

Le molecole delle isole pancreatiche, bersaglio del processo autoimmune, comprendono l'insulina, la decarbossilasi dell'acido glutammico (*glutamic acid decarboxylase* o GAD, cioè l'enzima per la biosintesi del neurotrasmettitore GABA), ICA-512/IA (omologo alle fosfatasi tirosiniche) e una proteina dei granuli secretori dell'insulina, la cosiddetta fogrina. A eccezione dell'insulina, nessuno degli autoantigeni è specifico delle cellule β, per cui nasce il quesito di come le cellule β vengano selettivamente distrutte. Secondo le teorie attuali il processo autoimmune sarebbe inizialmente diretto contro una molecola della cellula β e successivamente interesserebbe altre molecole insulari, distruggendo le cellule β e creando una serie di autoantigeni secondari. Le cellule β degli individui che sviluppano il DM di tipo 1 non differiscono dalle cellule β dei soggetti sani, dal momento che le isole trapiantate vengono distrutte da una riacutizzazione del processo autoimmune del DM di tipo 1A.

Marker immunologici Gli autoanticorpi diretti contro le cellule insulari (*islet cell autoantibodies*, ICA) sono un gruppo di diversi anticorpi diretti contro molecole delle isole pancreatiche come il GAD, l'insulina e l'IA-2/ICA-512, e un ganglioside insulare e fungono da marker del processo autoimmune del DM di tipo 1. In commercio sono attualmente disponibili metodi per la determinazione di autoanticorpi tipo GAD-65. Il dosaggio degli ICA può essere utile nel classificare il DM come tipo 1 e nell'identificare i soggetti non diabetici a rischio di sviluppare DM di tipo 1. Gli ICA sono presenti nella maggior parte degli individui (>75%) con diagnosi di DM di tipo 1 di recente insorgenza, in una significativa minoranza di individui con recente diagnosi di DM di tipo 2 (dal 5 al 10%) e, occasionalmente, in donne con diabete mellito gestazionale (5-10%). Gli ICA sono presenti nel 3-4% dei parenti di primo grado degli individui affetti da DM di tipo 1. Insieme al rilievo di un'alterata secrezione insulinica dopo test di tolleranza glucidica per via endovenosa, indicano un rischio superiore al 50% di sviluppare DM di tipo 1 entro 5 anni. In assenza dell'alterazione della secrezione insulinica, la presenza dei soli ICA indica un rischio di contrarre la malattia entro 5 anni inferiore al 25%. In base a questi dati, il rischio di un parente di primo grado di sviluppare DM di tipo 1 è relativamente basso. Attualmente il dosaggio degli ICA nei soggetti non diabetici è usato solo come strumento di ricerca, in quanto nessun trattamento si è dimostrato in grado di prevenire la comparsa o la progressione del DM di tipo 1.

Fattori ambientali Sono stati proposti numerosi eventi ambientali potenzialmente scatenanti il processo autoimmune nei soggetti geneticamente suscettibili; tuttavia, nessuno è stato conclusivamente associato al diabete. L'identificazione di un evento scatenante ambientale risulta difficile in quanto l'evento può precedere l'insorgenza del DM di diversi anni (Fig. 338-6). Tra i possibili fattori ambientali vi sono virus (in particolare virus coxsackie e virus della rosolia), le proteine del latte vaccino e i composti della nitrosourea.

Prevenzione del diabete mellito di tipo 1 Numerosi interventi sono stati in grado di ritardare o prevenire con successo il diabete nei modelli animali. Alcuni interventi puntano direttamente sul sistema immunitario (immunosoppressione, delezione selettiva del substrato di cellule T, induzione della tolleranza immunologica verso le proteine insulari), mentre altri prevengono la morte delle cellule insulari bloccando le citochine citotossiche o incrementando la resistenza insulare al processo distruttivo. Sebbene i risultati nei modelli animali siano promettenti, la maggior parte di questi interventi non ha avuto successo nel prevenire il DM di tipo 1 nel-

l'uomo. Il Diabetes Prevention Trial-type 1 ha concluso che la somministrazione di insulina (e.v. o per os) a soggetti ad alto rischio di sviluppare il DM di tipo 1 non previene lo sviluppo della malattia. Nei pazienti con diabete di tipo 1 di nuova insorgenza, il trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD3 ha recentemente dimostrato di rallentare la riduzione dei livelli di peptide C.

DIABETE MELLITO DI TIPO 2

L'insulinoresistenza e l'anomala secrezione insulinica sono gli elementi centrali nello sviluppo del DM di tipo 2. Sebbene rimanga controversa la questione riguardante il difetto primitivo, la maggior parte degli studi avvalora l'ipotesi che l'insulinoresistenza preceda il difetto secretivo, ma che il diabete si sviluppi solo quando la secrezione insulinica diviene inadeguata.

CONSIDERAZIONI GENETICHE Il DM di tipo 2 ha una forte componente genetica. La concordanza del DM di tipo 2 nei gemelli monozigoti è tra il 70 e il 90%. Gli individui con un genitore affetto da DM di tipo 2 hanno un rischio aumentato di diabete; se entrambi i genitori hanno un DM di tipo 2, il rischio nei figli può raggiungere il 40%. La resistenza insulinica, come dimostrato dalla ridotta utilizzazione di glucosio nei muscoli scheletrici, è presente in molti parenti di primo grado non affetti da diabete di soggetti con DM di tipo 2. La patologia è poligenica e multifattoriale, in quanto oltre alla suscettibilità genetica, fattori ambientali (come l'obesità, l'alimentazione e l'attività fisica) modulano il fenotipo. I geni che predispongono al DM di tipo 2 non sono stati completamente identificati, ma recenti studi di associazione *genome-wide* hanno identificato diversi geni che conferiscono un rischio relativamente esiguo di DM di tipo 2 (rischio relativo pari a 1,1-1,5). Il più importante è una variante del gene che codifica per il *transcription factor 7-like 2* (TCFL2), che è stato associato al diabete di tipo 2 in molte popolazioni e a un'alterata tolleranza al glucosio in popolazioni ad alto rischio di diabete. Polimorfismi genetici associati al diabete di tipo 2 sono stati inoltre individuati nei geni che codificano per il recettore γ attivato dai proliferatori perossisomiali, per il canale del potassio *inward-rectifying* espresso nelle cellule β, per il trasportatore dello zinco espresso nelle cellule β, per l'IRS e per la calpaina 10. I meccanismi con cui queste alterazioni genetiche aumentano la suscettibilità al diabete di tipo 2 non sono chiari, ma si ritiene che molte di esse alterino la secrezione insulinica. Sono in corso molte ricerche basate sulla scansione dell'intero genoma per individuare polimorfismi legati al DM di tipo 2.

Fisiopatologia Il DM di tipo 2 è caratterizzato da alterata secrezione insulinica, insulinoresistenza, eccessiva produzione epatica di glucosio e alterato metabolismo dei grassi. L'obesità, in particolare quella viscerale o centrale (come evidenziata dal rapporto vita-fianchi), è molto comune nel DM di tipo 2. Nelle fasi precoci della patologia la tolleranza glucidica permane nella norma, nonostante la resistenza insulinica, poiché le cellule β del pancreas attuano un compenso aumentando il rilascio di insulina (Fig. 338-7). Quando l'insulinoresistenza e l'iperinsulinismo compensatorio progrediscono, in alcuni individui le isole pancreatiche diventano incapaci di sostenere lo stato iperinsulinemico. Compare quindi intolleranza glucidica, caratterizzata da un'elevazione dei livelli glicemici postprandiali. Un'ulteriore riduzione della secrezione insulinica e un incremento della produzione epatica di glucosio conducono al diabete conclamato con iperglicemia a digiuno. Infine, può instaurarsi l'insufficienza della cellula β.

Alterazioni metaboliche • ***ALTERAZIONI DEL METABOLISMO MUSCOLARE E DEI GRASSI*** La resistenza all'insulina, ovvero la ridotta capacità dell'insulina di agire efficacemente sui tessuti bersaglio periferici (in primo luogo muscoli e fegato) è l'aspetto principale del DM di tipo 2 ed è la risultante di una combinazione di suscettibilità genetica e obesità. Tale resistenza è relativa, poiché livelli sovrafisiologici di insulinemia normalizzano la glicemia. Le curve dose-risposta dell'insulina mostrano uno spostamento verso destra (che indica una ridotta sensibilità) e una ridotta risposta massimale (che suggerisce una riduzione generale del massimo utilizzo di glucosio, che è del 30-60% inferiore rispetto ai soggetti sani). L'insulinoresistenza riduce l'utilizzo del glucosio da parte dei tessuti insulinosensibili e aumenta la produzione epatica di glucosio: entrambi gli effetti contribuiscono all'iperglicemia. L'aumentato rilascio epatico di glucosio è il principale responsabile dei livelli aumentati di glicemia a digiuno, mentre il ridotto utilizzo periferico di glucosio determina l'iperglicemia postprandiale. Nel muscolo scheletrico si osserva un'alterazione del metabolismo non ossidativo del glucosio (glicogenosintesi) maggiore di quella del metabolismo ossidativo della glicolisi. Il metabolismo del glucosio nei tessuti non insulinodipendenti non è alterato nel DM di tipo 2.

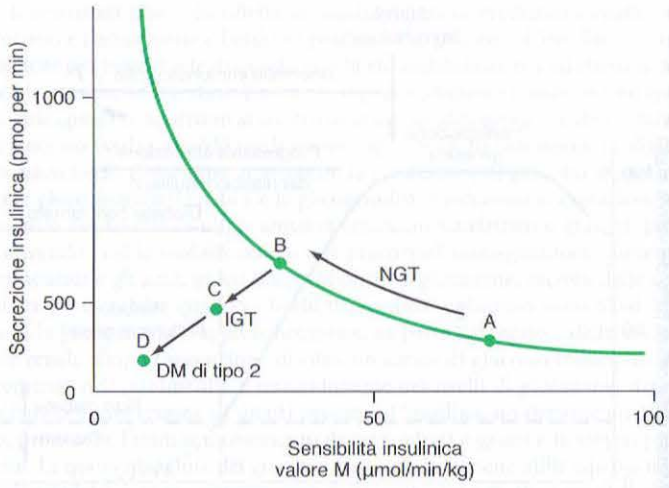


FIGURA 338-7 Modificazioni metaboliche durante lo sviluppo del diabete mellito (DM) di tipo 2. La secrezione insulinica e la sensibilità insulinica sono correlate, e quando il paziente diviene più insulinoresistente (spostandosi dal punto A al punto B) la secrezione insulinica aumenta. L'assenza di compensazione tramite aumento della secrezione insulinica determina inizialmente una riduzione della tolleranza glucidica (punto C) e alla fine lo sviluppo di DM di tipo 2 (punto D). IGT (*impaired glucose tolerance*), alterata tolleranza glucidica; NTG (*normal glucose tolerance*), normale tolleranza glucidica. (*Da:* SE Kahn, *J Clin Endocrinol Metab* 86:4047, 2001; RN Bergman, M Ader, *Trends Endocrinol Metab* 11:351, 2000; con modifiche.)

Il meccanismo molecolare specifico che conduce all'insulinoresistenza nel DM di tipo 2 non è stato chiarito. L'espressione del recettore insulinico e l'attività tirosinochinasica nel muscolo scheletrico appaiono ridotti, ma queste alterazioni sono più probabilmente secondarie all'insulinoresistenza e non rappresentano un difetto primario. Quindi si ritiene che difetti "postrecettoriali" nella fosforilazione/defosoforilazione regolata all'insulina svolgano il ruolo principale nell'insulinoresistenza (Fig. 338-5). Per esempio, un difetto nella via di trasduzione del segnale della PI-3-chinasi può ridurre la traslocazione di GLUT4 verso la membrana plasmatica. Tra le altre anomalie vi è l'accumulo di lipidi nei miociti scheletrici, che può alterare la fosforilazione ossidativa mitocondriale e ridurre la produzione mitocondriale insulino-mediata di ATP. Un'alterata ossidazione degli acidi grassi e un accumulo di lipidi nei miociti scheletrici possono generare specie reattive dell'ossigeno quali i perossidi lipidici. Va ricordato che non tutte le vie di trasduzione dell'insulina sono resistenti agli effetti dell'insulina (per es., quelle che controllano la crescita e la differenziazione cellulare attraverso la via della proteinchinasi mitogeno-attivata). Di conseguenza, l'iperinsulinemia può incrementare l'azione dell'insulina attraverso queste vie, potenzialmente accelerando alcune condizioni correlate al diabete, come l'aterosclerosi.

L'obesità che accompagna il DM di tipo 2, in particolare in sede centrale o viscerale, sembra far parte del processo patogenetico. L'aumentata massa adipocitica induce un aumento dei livelli circolanti di acidi grassi liberi e di altri prodotti delle cellule adipose (vedi Cap. 74). Per esempio, gli adipociti secernono una serie di prodotti biologici (gli acidi grassi liberi non esterificati, la proteina di trasporto del retinolo di tipo 4, la leptina, il TNFα, la resistina e l'adiponectina). Oltre a regolare il peso corporeo, l'appetito e la spesa energetica, le adipochine modulano anche la sensibilità insulinica. L'aumentata produzione di acidi grassi liberi e di alcune adipochine può causare insulinoresistenza nel muscolo scheletrico e nel fegato. Per esempio, gli acidi grassi liberi alterano l'utilizzazione del glucosio nel muscolo scheletrico, promuovono la produzione di glucosio da parte del fegato e alterano la funzione β-cellulare. Al contrario, la produzione di adiponectina, un peptide insulino-sensibilizzante, da parte degli adipociti è ridotta nell'obesità e questo può contribuire alla resistenza insulinica epatica. I prodotti degli adipociti e le adipochine producono anche uno stato infiammatorio e possono spiegare perché i marker di infiammazione, come l'IL-6 e la proteina C-reattiva, sono spesso elevati nel diabete di tipo 2. L'inibizione delle vie del segnale infiammatorio, come la via del fattore nucleare κB (NFκB), sembra ridurre la resistenza insulinica e migliorare l'iperglicemia in modelli animali.

ALTERAZIONI DELLA SECREZIONE INSULINICA La secrezione insulinica e la sensibilità all'insulina sono tra loro correlate (Fig. 338-7). Nel DM di tipo 2 la secrezione insulinica inizialmente aumenta in risposta alla resistenza insulinica al fine di conservare la normale tolleranza glucidica. In un primo momento il difetto della secrezione insulinica è modesto e selettivamente interessa la secrezione insulinica stimolata dal glucosio. La risposta ad altri secretagoghi non glucidici, come l'arginina, è conservata. Successivamente il difetto della secrezione insulinica progredisce verso una condizione di secrezione insulinica francamente inadeguata.

Le cause del declino della capacità secretiva insulinica nel DM di tipo 2 non sono note. Si assume che un secondo difetto genetico – sovrapposto all'insulinoresistenza – determini l'insufficienza della cellula β. Il polipeptide insulare amiloide o amilina è cosecreto dalla cellula β e forma i depositi di fibrille amiloidi descritti nelle isole dei soggetti affetti da DM di tipo 2 da molto tempo. Se questi depositi amiloidi insulari siano un evento primitivo o secondario non è noto. Anche l'ambiente metabolico del diabete potrebbe influire negativamente sulla funzione insulare. Per esempio, l'iperglicemia cronica altera paradossalmente la funzione insulare ("tossicità glucidica") e determina un peggioramento dell'iperglicemia. Un miglioramento nel controllo glicemico è spesso associato a un miglioramento della funzione insulare. Inoltre, anche l'aumento dei livelli di acidi grassi liberi peggiora la funzione insulare ("lipotossicità") così come i grassi introdotti con la dieta. La massa delle cellule β è ridotta nei soggetti con diabete di tipo 2 di lunga durata.

AUMENTO DELLA PRODUZIONE EPATICA DI GLUCOSIO E LIPIDI Nel DM di tipo 2 l'insulinoresistenza epatica riflette l'inefficacia dell'iperinsulinemia nel sopprimere la gluconeogenesi, che provoca iperglicemia a digiuno e ridotto accumulo di glicogeno da parte del fegato nella fase postprandiale. L'aumento della produzione epatica di glucosio si verifica precocemente nello sviluppo del diabete, anche se probabilmente avviene dopo l'insorgenza di anomalie della secrezione insulinica e di insulinoresistenza nel muscolo scheletrico. Come risultato dell'insulinoresistenza nel tessuto adiposo e dell'obesità, il rilascio di acidi grassi liberi (*free fatty acids*, FFA) da parte degli adipociti è aumentato, il che conduce a un aumento della sintesi di lipidi [lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e trigliceridi] negli epatociti. Questo deposito di lipidi nel fegato, o steatosi, può portare a una steatoepatite non alcolica (vedi Cap. 303) e a un'alterazione degli indici di funzionalità epatica. Esso è, inoltre, responsabile della dislipidemia riscontrata nel DM di tipo 2 [aumento dei trigliceridi, riduzione delle lipoproteine ad alta densità (HDL) e aumento delle particelle piccole e dense di lipoproteine a bassa densità (LDL)].

Sindromi da resistenza all'insulina È probabile che la condizione di insulinoresistenza comprenda uno spettro di disturbi di cui l'iperglicemia rappresenta uno degli aspetti più prontamente diagnosticati. *Sindrome metabolica, sindrome dell'insulinoresistenza* e *sindrome X* sono termini usati per descrivere una costellazione di alterazioni metaboliche che comprendono insulinoresistenza, ipertensione, dislipidemia (bassi livelli di HDL ed elevazione dei trigliceridi), obesità di tipo centrale o viscerale, DM di tipo 2 o alterata tolleranza glucidica/alterata glicemia a digiuno e più precoci malattie cardiovascolari. Questa sindrome è discussa nel capitolo 236.

Numerose forme relativamente rare di insulinoresistenza grave sono associate a un fenotipo simile a quello del DM di tipo 2 o della ridotta tolleranza glucidica (Tab. 338-1). *Acanthosis nigricans* e segni di iperandrogenismo (irsutismo, acne e oligomenorrea nelle donne) sono segni fisici comuni. Due distinte sindromi di grave insulinoresistenza sono state descritte negli adulti: 1) il tipo A, che interessa giovani donne ed è caratterizzato da grave iperinsulinemia, obesità e segni di iperandrogenismo; 2) il tipo B, che colpisce donne di età media ed è caratterizzato da grave iperinsulinemia, segni di iperandrogenismo e disturbi autoimmuni. I soggetti affetti da sindrome da insulinoresistenza di tipo A presentano un difetto non definito della risposta legata all'insulina; gli individui affetti da sindrome da insulinoresistenza di tipo B hanno autoanticorpi diretti contro il recettore insulinico. Questi autoanticorpi anti-recettore possono bloccare il legame dell'insulina o possono stimolare il recettore insulinico, conducendo a un'ipoglicemia intermittente.

La *sindrome dell'ovaio policistico* è una patologia comune che colpisce donne in premenopausa ed è caratterizzata da anovulazione cronica e iperandrogenismo (vedi Cap. 341). L'insulinoresistenza viene riscontrata in un significativo sottogruppo di donne con questa sindrome e ciò aumenta sostanzialmente il rischio di DM di tipo 2, indipendentemente dagli effetti dell'obesità.

Prevenzione Il DM di tipo 2 è preceduto da un periodo di alterata tolleranza glucidica, e sia modifiche dello stile di vita sia alcuni farmaci possono prevenire o ritardare l'insorgenza della malattia. Il Diabetes Prevention Program (DPP) ha dimostrato che cambiamenti intensivi dello stile di vita (dieta ed esercizio fisico per almeno 30 minuti al giorno per 5 giorni alla settimana) in soggetti con alterata tolleranza glucidica previene o ritarda lo sviluppo del DM di tipo 2 del 58% in confronto al placebo. Questo effetto può essere osservato in individui indipendentemente dall'età, sesso o gruppo etnico. In alcuni studi la metformina previene o ritarda la comparsa del diabete del 31% rispetto al placebo. I soggetti sottoposti a interventi sullo stile di vita hanno perso dal 5 al 7% del loro peso durante i 3 anni dello studio. Studi sulle popolazioni finlandesi e cinesi hanno evidenziato simili risultati sull'efficacia della dieta e dell'esercizio fisico nella prevenzione o nel ritardo di insorgenza del DM di tipo 2; l'acarbosio, la metformina, i tiazolidinedioni e l'orlistat prevengono o ritardano l'insorgenza del DM di tipo 2, ma non sono approvati per questa indicazione. La pravastatina, quando somministrata a individui non diabetici per altre ragioni (malattie cardiache, riduzione dei lipidi plasmatici), riduce il numero di nuovi casi di diabete. Soggetti con una forte familiarità che sono a rischio di sviluppare il DM di tipo 2, o quelli con alterata tolleranza glucidica e alterata glicemia a digiuno, dovrebbero essere fortemente incoraggiati a mantenere un BMI nella norma e a praticare una regolare attività fisica.

FORME MONOGENICHE GENETICAMENTE DEFINITE DI DIABETE MELLITO

Diverse forme monogeniche di DM sono state identificate. Sei differenti varianti di MODY, dovute a mutazioni nei geni codificanti fattori di trascrizione o glucochinasi a livello delle cellule insulari (Fig. 338-4), sono state identificate finora e tutte vengono trasmesse con modalità autosomica dominante. Il MODY 1, il MODY 3 e il MODY 5 sono causati da mutazioni nei fattori di trascrizione nucleari degli epatociti (*hepatocyte nuclear transcription factors*) HNF-4α, HNF-1α, e HNF-1β, rispettivamente. Come indicano i loro nomi, questi fattori di trascrizione vengono espressi nel fegato, ma sono presenti anche in altri tessuti, tra cui le isole pancreatiche e il rene. È molto probabile che questi fattori influenzino lo sviluppo delle isole pancreatiche o l'espressione di geni importanti per la secrezione insulinica glucosio-dipendente, oppure il mantenimento della massa delle cellule β. Per esempio, i soggetti con mutazione di HNF-4α presentano una riduzione progressiva del controllo glicemico, ma rispondono alle sulfaniluree. In effetti, in alcuni di questi pazienti era stata posta la diagnosi di DM di tipo 1, ma si è successivamente osservata una risposta alle sulfaniluree quando la somministrazione di insulina è stata interrotta. I soggetti con mutazione di HNF-1β vanno incontro a un peggioramento progressivo della secrezione insulinica e a insulinoresistenza epatica, e richiedono un trattamento insulinico (risposta minima alle sulfaniluree). Questi individui spesso presentano altre anomalie, come cisti renali, lieve insufficienza del pancreas esocrino e alterazioni degli indici di funzionalità epatica. I soggetti con MODY 2, dovuto a mutazioni del gene per la glucochinasi, presentano un'iperglicemia stabile, di lieve entità, che non risponde agli ipoglicemizzanti orali. La glucochinasi catalizza la formazione del glucosio-6-fosfato dal glucosio, una reazione che è importante per la sensibilità della cellula β verso il glucosio e per l'utilizzazione del glucosio da parte del fegato. Come risultato della mutazione della glucochinasi, più alti livelli di glucosio sono richiesti per indurre la risposta secretoria insulinica, alterando quindi il *set-point* per la secrezione insulinica. Il MODY 4 è una rara variante causata da mutazioni nel fattore promoter insulinico (*insulin promoter factor*, IPF-1), un fattore di trascrizione che regola sia lo sviluppo del pancreas sia la trascrizione del gene dell'insulina. Mutazioni inattivanti omozigoti determinano agenesia pancreatica, mentre mutazioni eterozigoti causano DM a insorgenza precoce. Studi di popolazione sul DM di tipo 2 suggeriscono che le mutazioni nel gene della glucochinasi e dei vari fattori di trascrizione delle cellule insulari siano cause rare di DM di tipo 2 (<5% dei casi).

Il diabete neonatale transitorio o permamente (esordio prima dei 6 mesi di vita) può essere causato da diverse mutazioni genetiche e richiede il trattamento con insulina. Mutazioni nelle subunità del canale del potassio ATP-sensibile (Kir6.2 e ABCC8) (Fig. 338-4) rappresentano la causa principale del diabete neonatale permanente. Anche se queste mutazioni attivanti riducono la secrezione insulinica glucosio-dipendente, questi soggetti possono rispondere alle sulfaniluree, con miglioramento del controllo glicemico, e possono essere trattati con questi farmaci. Mutazioni della glucochinasi in omozigosi causano una forma grave di diabete neonatale.

COMPLICANZE ACUTE DEL DIABETE MELLITO

La chetoacidosi diabetica (CAD) e lo stato iperosmolare iperglicemico (SII) sono complicanze acute del diabete. La CAD era in passato consi-

TABELLA 338-4 VALORI DI LABORATORIO NELLA CHETOACIDOSI DIABETICA (CAD) E NELLO STATO IPEROSMOLARE IPERGLICEMICO (SII) (LIVELLI SIGNIFICATIVI ALLA DIAGNOSI)

	CAD	SII
Glicemia,[a] mg/dl (μmol/l)	250-600 (13,9-33,3)	600-1200 (33,3-66,6)
Sodio, mEq/l	125-135	135-145
Potassio,[a] mEq/l	Normale o ↑[b]	Normale
Magnesio[a]	Normale[b]	Normale
Cloro[a]	Normale	Normale
Fosfato[a]	↓	Normale
Creatinina, mg/dl (μmol/l)	Leggermente ↑	Moderatamente ↑
Osmolarità, mOsm/ml	300-320	330-380
Chetoni plasmatici[a]	++++	+/−
Bicarbonati sierici,[a] mEq/l	<15 mEq/l	Normali o leggermente ↓
pH arterioso	6,8-7,3	>7,3
P_{CO_2} arteriosa, mmHg	20-30	Normale
Gap anionico[a] [Na − (Cl + HCO_3)], mEq/l	↑	Normale o leggermente ↑

[a] Ampie modificazioni si verificano in corso di trattamento della CAD.
[b] Anche se i livelli plasmatici possono essere normali o elevati all'esordio, i depositi corporei sono solitamente depauperati.

derata un segno distintivo del DM di tipo 1, ma si può osservare anche in soggetti che non hanno i marcatori immunologici tipici del DM di tipo 1 e che possono pertanto essere trattati con ipoglicemizzanti orali (questi soggetti con DM di tipo 2 sono frequentemente ispanici o afroamericani). Lo SII è principalmente osservato in soggetti con DM di tipo 2. Entrambe le patologie sono associate a una carenza assoluta o relativa di insulina, a deplezione di volume e alterazioni dell'equilibrio acido-base. La CAD e lo SII possono manifestarsi in presenza di un ampio intervallo di livelli iperglicemici, con o senza chetosi. Le analogie e le differenze metaboliche tra CAD e SII sono evidenziate nella tabella 338-4. Entrambe le patologie sono associate a complicanze potenzialmente gravi se non diagnosticate e trattate prontamente.

CHETOACIDOSI DIABETICA

Caratteristiche cliniche I sintomi e i segni fisici della CAD, che abitualmente si sviluppano nell'arco di 24 ore, sono elencati nella tabella 338-5. La CAD può essere il complesso di sintomi iniziali che portano alla diagnosi di DM di tipo 1, ma più frequentemente si manifesta negli individui con diabete conclamato. Nausea e vomito sono spesso evidenti e la loro presenza in un soggetto affetto da diabete richiede analisi di laboratorio per la CAD. Il dolore addominale può essere grave e può simulare una pancreatite acuta o una perforazione intestinale. L'iperglicemia determina glicosuria con deplezione del volume plasmatico e tachicardia. L'ipotensione può verificarsi a causa della combinazione di deplezione del volume plasmatico e vasodilatazione periferica. Il respiro di Kussmaul e l'alito con odore di acetone (secondari all'acidosi metabolica e all'incremento dell'acetone) sono segni classici di questa patologia. Letargia e depressione del sistema nervoso centrale possono evolvere fino al coma nelle forme di chetoacidosi grave, ma in questi casi sono necessarie tempestive analisi per escludere altre cause di alterato stato mentale (infezioni, ipossia ecc.). L'edema cerebrale, una gravissima complicanza della CAD, è osservato molto frequentemente

TABELLA 338-5 MANIFESTAZIONI DELLA CHETOACIDOSI DIABETICA

Sintomi	Segni
Nausea/vomito	Tachicardia
Sete/poliuria	Secchezza delle mucose/ridotto turgore cutaneo
Dolore addominale	Disidratazione/ipotensione
Alterazioni dello stato mentale	Tachipnea/respiro di Kussmaul/distress respiratorio
Dispnea	Difesa addominale (può mimare una pancreatite o un addome chirurgico)
Eventi precipitanti	Febbre
Inadeguata somministrazione di insulina	Letargia/ottundimento/edema cerebrale/possibile coma
Infezione (polmonite/IVU/gastroenterite/sepsi)	
Infarto (cerebrale, coronarico, mesenterico, periferico)	
Farmaci (cocaina)	
Gravidanza	

Nota: IVU, infezioni delle vie urinarie.

nei bambini. I segni di un'infezione (che può precipitare la CAD) devono essere sempre ricercati durante l'esame obiettivo, anche in assenza di febbre. Anche l'ischemia tissutale (cuore, cervello) può rappresentare un fattore precipitante.

Fisiopatologia La CAD è il risultato della combinazione di carenza insulinica relativa o assoluta ed eccesso di ormoni controregolatori (glucagone, catecolamine, cortisolo e ormone della crescita). Sia la carenza insulinica sia l'eccesso di glucagone, in particolare, sono necessari per lo sviluppo della CAD. Il ridotto rapporto insulina/glucagone promuove la gluconeogenesi, la glicogenolisi e la formazione di corpi chetonici nel fegato, oltre a incrementare il rilascio di substrati dal tessuto adiposo e dal muscolo (acidi grassi liberi, aminoacidi) verso il fegato.

La concomitanza di carenza insulinica e iperglicemia riduce il livello epatico di fruttosio-2,6-difosfato, il che altera l'attività della fosfofruttochinasi e della fruttosio-1,6-difosfatasi. L'eccesso di glucagone riduce l'attività della piruvato chinasi, mentre il difetto insulinico aumenta l'attività della fosfoenolpiruvato carbossichinasi. Queste alterazioni spostano il metabolismo del piruvato verso la produzione di glucosio, deviandolo dalla glicolisi. La glicogenolisi è stimolata dagli elevati livelli di glucagone e catecolamine nonostante i bassi livelli di insulina. La carenza di insulina riduce anche i livelli del trasportatore del glucosio GLUT4, il che altera l'utilizzo del glucosio nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo e riduce il metabolismo glucidico intracellulare (Fig. 338-5).

La chetosi deriva da un marcato aumento del rilascio di acidi grassi liberi dagli adipociti, che determina uno spostamento del metabolismo epatico verso la sintesi dei corpi chetonici. I ridotti livelli di insulina, unitamente all'incremento delle catecolamine e dell'ormone della crescita, determinano un aumento della lipolisi e del rilascio di acidi grassi liberi. In condizioni normali questi acidi grassi liberi sono convertiti a trigliceridi o a VLDL nel fegato, ma in presenza di CAD l'iperglucagonemia modifica il metabolismo epatico favorendo la formazione di corpi chetonici attraverso l'attivazione dell'enzima carnitina palmitoiltransferasi I. Questo enzima è cruciale per la regolazione del trasferimento degli acidi grassi liberi nel mitocondrio, dove avviene la β-ossidazione e la conversione a corpi chetonici. A pH fisiologico i corpi chetonici sono presenti come chetoacidi e sono neutralizzati dai bicarbonati. Quando i depositi di bicarbonati si esauriscono, si instaura l'acidosi metabolica. Anche l'aumento della produzione di acido lattico contribuisce all'acidosi. Gli acidi grassi liberi, presenti a livelli aumentati, determinano un incremento della produzione di trigliceridi e di VLDL. Il metabolismo delle VLDL appare diminuito a causa della ridotta attività della lipoproteinlipasi insulinosensibile nel muscolo e nel tessuto adiposo. L'ipertrigliceridemia può essere abbastanza grave da causare pancreatite.

La CAD può essere scatenata da inadeguati livelli di insulinemia (Tab. 338-5). Più comunemente la CAD è precipitata in presenza di aumentata richiesta di insulina, come può verificarsi durante una malattia concomitante. L'incapacità di incrementare adeguatamente la terapia insulinica fa parte del problema. Occasionalmente la completa sospensione dell'insulina decisa dal paziente o dal medico curante (in un paziente ospedalizzato affetto da DM di tipo 1) induce la comparsa della CAD. I pazienti che utilizzano dispositivi per infusione di insulina a breve emivita hanno un rischio maggiore di sviluppare CAD, poiché anche una breve interruzione nella somministrazione di insulina (per es., per malfunzionamento meccanico) porta rapidamente a insufficienza insulinica.

Alterazioni di laboratorio e diagnosi La diagnosi tempestiva di CAD è cruciale e permette di iniziare prontamente una terapia. La CAD è caratterizzata da iperglicemia, chetosi e acidosi metabolica (gap anionico aumentato), associate a diverse alterazioni metaboliche secondarie (Tab. 338-4). Occasionalmente i livelli sierici di glucosio sono solo modestamente elevati. La concentrazione di bicarbonati sierici è frequentemente inferiore a 10 mmol/l e il pH arterioso varia tra 6,8 e 7,3, in funzione della gravità dell'acidosi. Nonostante una carenza generale di potassio, al momento della valutazione del paziente il potassio sierico può essere modestamente aumentato, come effetto secondario dell'acidosi. Anche i depositi corporei di sodio, cloro, fosforo e magnesio sono ridotti nella CAD, ma ciò non si riflette con accuratezza nei livelli sierici di queste sostanze a causa della disidratazione e dell'iperglicemia. Elevati livelli di azoto ureico ematico (*blood urea nitrogen*, BUN) e di creatininemia riflettono la deplezione del volume intravascolare. Un'interferenza con l'acido acetoacetico può falsamente elevare i valori della creatininemia. Anche leucocitosi, ipertrigliceridemia e iperlipoproteinemia sono comuni. L'iperamilasemia può suggerire una diagnosi di pancreatite, specialmente quando accompagnata da dolore addominale. Tuttavia, nella CAD le amilasi sono solitamente di origine salivare

e quindi non sono indicative di pancreatite. Se si sospetta una pancreatite devono essere valutati i livelli sierici di lipasi.

La sodiemia è ridotta come conseguenza dell'iperglicemia [riduzione della sodiemia di 1,6 mEq (1,6 mmol/l) per ogni incremento di 100 mg/dl (5,6 mmol/l) della glicemia]. Una sodiemia normale in presenza di CAD indica una deplezione idrica più grave. In unità "convenzionali", l'osmolarità sierica calcolata [2 × (sodiemia + potassiemia) + glicemia (mg/dl)/18 + azotemia/2,8] è lievemente o modestamente elevata, anche se a un grado inferiore di quello osservato nello stato iperosmolare (vedi oltre).

Nella CAD il corpo chetonico acido β-idrossibutirrico è sintetizzato a una velocità tre volte superiore a quella con cui viene sintetizzato l'acido acetoacetico; tuttavia, quest'ultimo è preferenzialmente identificato da un reagente per i chetoni comunemente usato (il nitroprussiato). I chetoni sierici sono presenti a livelli significativi (solitamente positivi a una diluizione sierica di 1:8 o superiore). Una striscia reattiva contenente nitroprussiato è spesso utilizzata per rilevare i chetoni nelle urine; alcuni farmaci come il captopril o la penicillamina possono determinare reazioni falsamente positive. Il dosaggio sierico o plasmatico dell'acido β-idrossibutirrico riflette più accuratamente il reale livello corporeo dei chetoni.

Le alterazioni metaboliche della CAD sono varie, iniziando con una lieve acidosi associata a moderata iperglicemia e progredendo verso manifestazioni più gravi. Il grado di acidosi e quello di iperglicemia non necessariamente sono strettamente correlati, poiché un gran numero di fattori determina i livelli di iperglicemia (apporto orale, perdita urinaria di glucosio). La chetonemia è un aspetto importante della CAD e la distingue dalla semplice iperglicemia. La diagnosi differenziale della CAD comprende la chetosi da digiuno, la chetoacidosi alcolica (bicarbonati solitamente >15 mEq/l) e altre forme di acidosi con aumentato gap anionico (vedi Cap. 48).

TRATTAMENTO CHETOCIDOSI DIABETICA

Il trattamento della CAD è illustrato nella **tabella 338-6**. Dopo l'inizio del ripristino di liquidi per via endovenosa e della terapia insulinica, l'agente o l'evento che ha precipitato l'episodio di CAD dovrebbe essere accuratamente ricercato e prontamente trattato. Se il paziente sta vomitando o presenta uno stato mentale alterato, si dovrebbe posizionare un sondino nasogastrico per prevenire l'aspirazione del contenuto gastrico. Il punto centrale di un efficace trattamento della CAD è un attento monitoraggio con frequenti controlli per verificare che il paziente migliori e le alterazioni metaboliche stiano regredendo. Devono essere registrati i cambiamenti nel tempo dei segni vitali, dell'apporto e della perdita di liquidi e dei valori di laboratorio, in funzione dell'insulina somministrata.

TABELLA 338-6 TRATTAMENTO DELLA CHETOACIDOSI DIABETICA

1. Confermare la diagnosi (↑ glicemia, chetonemia positiva, acidosi metabolica)
2. Ricovero in ospedale; può essere necessario il ricovero in un'unità di terapia intensiva per assicurare un costante monitoraggio, sia se il pH è inferiore a 7, sia se il paziente è privo di coscienza
3. Verificare: Elettroliti (K^+, Na^+, Mg^{2+}, Cl^-, bicarbonato, fosfati)
   Equilibrio acido-base – pH, HCO_3^-, P_{CO_2}
   Funzione renale (creatinina, flusso urinario)
4. Infondere liquidi: 2-3 litri di soluzione salina allo 0,9% nelle prime 1-3 ore (10-15 ml/kg per ora); successivamente soluzione salina allo 0,45% a 150-300 ml/ora; sostituire con glucosata al 5% e salina allo 0,45% a 100-200 ml/ora quando la glicemia raggiunge i 250 mg/dl (14 mmol/l)
5. Somministrare insulina a breve durata d'azione: e.v. (0,1 unità/kg) o i.m. (0,4 unità/kg), poi 0,1 unità/ora mediante infusione e.v. continua; aumentare da 2 a 10 volte se non si ottiene una buona risposta entro 2-4 ore. Se i livelli sierici di potassio inizialmente sono inferiori a 3,3 mmol/l (3,3 mEq/l) non somministrare insulina finché i livelli di potassio non superino le 3,3 mmol/l (3,3 mEq/l)
6. Valutare le condizioni del paziente: che cosa ha scatenato l'episodio (scarsa aderenza alla terapia, infezione, trauma, infarto, cocaina)? Iniziare un'accurata ricerca degli eventi precipitanti [colture, radiografia del torace, elettrocardiogramma (ECG)]
7. Misurare la glicemia capillare ogni 1-2 ore; dosare gli elettroliti (in particolare K^+, bicarbonato e fosfati) e determinare il gap anionico ogni 4 ore per le prime 24 ore
8. Monitorare la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, gli atti respiratori, lo stato mentale, i liquidi somministrati e quelli eliminati ogni 1-4 ore
9. Somministrare potassio: 10 mEq/ora quando la potassiemia è inferiore a 5,5 mEq/l, l'ECG è normale, il flusso urinario e la creatininemia sono normali; somministrare 40-80 mEq/ora quando la potassiemia è inferiore a 3,5 mEq/l o se si somministrano bicarbonati
10. Continuare come sopra fino a quando le condizioni del paziente si stabilizzano; l'obiettivo è una glicemia di 150-250 mg/dl finché l'acidosi si risolve. L'infusione di insulina può essere ridotta a 0,05-0,1 unità/kg/ora
11. Somministrare insulina intermedia o a lunga durata d'azione non appena il paziente riprende ad alimentarsi. Attuare un'opportuna embricazione tra infusione di insulina e iniezioni sottocutanee di insulina

Fonte: M Sperling, in *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998; AE Kitabchi et al., *Diabetes Care*, 29:2739, 2006; con modifiche.

Dopo il carico iniziale di soluzione fisiologica normale, il ripristino della carenza di sodio e di acqua libera viene effettuato nell'arco delle successive 24 ore (il fabbisogno di liquidi è solitamente di 3-5 litri). Quando vengono raggiunte la stabilità emodinamica e un'adeguata diuresi, i liquidi per via endovenosa dovrebbero essere sostituiti con soluzione salina allo 0,45% a una velocità di 200-300 ml/ora, in funzione della deplezione di volume calcolata. La soluzione salina allo 0,45% aiuta a ridurre la tendenza verso l'ipercloremia nelle fasi successive della CAD. Alternativamente, l'utilizzo in prima istanza di una soluzione di Ringer lattato per via endovenosa è in grado di ridurre l'ipercloremia che comunemente si verifica in seguito all'utilizzo della normale soluzione salina.

Un bolo di insulina a rapida durata d'azione per via endovenosa (0,1 unità/kg) o intramuscolare (0,3 unità/kg) dovrebbe essere somministrato immediatamente (Tab. 338-6), e il trattamento successivo deve garantire continui e adeguati livelli circolanti di insulina. È da preferire la somministrazione per via endovenosa (0,1 unità/kg/ora) in quanto assicura una rapida distribuzione e permette una correzione della velocità di infusione non appena il paziente risponde alla terapia. In caso di episodi lievi di CAD, possono essere utilizzati analoghi all'insulina a rapida durata d'azione per via sottocutanea. Si dovrebbe proseguire con l'insulina pronta per via endovenosa fino a quando la chetoacidosi si risolve e il paziente è metabolicamente stabile. Quando la chetoacidosi e la resistenza insulinica associata alla CAD si risolvono, la velocità di infusione dell'insulina può essere ridotta (da 0,05 a 0,1 unità/kg/ora). L'insulina a durata d'azione intermedia o a lunga durata d'azione, in associazione con l'insulina a rapida durata d'azione per via sottocutanea, dovrebbe essere somministrata non appena il paziente riprende ad alimentarsi, in quanto ciò facilita il passaggio verso un regime insulinico adeguato nel paziente a domicilio e riduce la durata dell'ospedalizzazione. È importante continuare l'infusione insulinica fino al conseguimento di adeguati livelli insulinici per via sottocutanea. Anche periodi relativamente brevi di somministrazione insulinica inadeguata durante questa fase di transizione possono indurre una ripresa della CAD.

L'iperglicemia solitamente migliora alla velocità di 75-100 mg/dl/ora (4,2-5,6 mmol/l) quale risultato dell'utilizzo insulino-mediato del glucosio, del ridotto rilascio epatico di glucosio e della reidratazione. Quest'ultima riduce le catecolamine, aumenta la glicosuria ed espande il volume intravascolare. La diminuzione della glicemia entro la prima o seconda ora può essere più rapida ed è in gran parte legata all'espansione del volume. Quando la glicemia raggiunge i 250 mg/dl (13,9 mmol/l), all'infusione di soluzione salina dovrebbe essere aggiunto glucosio allo 0,45% per mantenere la glicemia tra i 200 e i 250 mg/dl (11,1-13,9 mmol/l), continuando l'infusione di insulina. La chetoacidosi comincia a risolversi quando l'insulina riduce la lipolisi, aumenta l'utilizzo periferico dei corpi chetonici, sopprime la loro formazione epatica e promuove la rigenerazione dei bicarbonati. Tuttavia, l'acidosi e la chetosi si risolvono a una velocità inferiore rispetto all'iperglicemia. Non appena la chetoacidosi migliora, l'acido β-idrossibutirrico viene convertito ad acido acetoacetico. I livelli di corpi chetonici possono sembrare in aumento se valutati con metodi di laboratorio che usano la reazione al nitroprussiato, i quali misurano solo i livelli di acido acetoacetico e di acetone. Il miglioramento dell'acidosi e del gap anionico, dovuto alla rigenerazione dei bicarbonati e alla riduzione dei corpi chetonici, è evidenziato da un aumento del livello sierico di bicarbonati e del pH arterioso. A seconda dell'aumento della cloremia, il gap anionico (ma non i bicarbonati) si normalizzerà. Un'acidosi ipercloremica [bicarbonati sierici da 15 a 18 mEq/l (15-18 mmol/l)] spesso fa seguito a un trattamento efficace e si risolve gradualmente quando il rene rigenera i bicarbonati ed elimina il cloro.

I depositi di potassio sono ridotti nella CAD [deficit stimato di 3-5 mmol/kg (3-5 mEq/kg)]. Durante il trattamento con insulina e liquidi, diversi fattori contribuiscono allo sviluppo dell'ipokaliemia. Questi comprendono il trasporto insulino-mediato del potassio all'interno delle cellule, la risoluzione dell'acidosi (che promuove anch'essa l'ingresso del potassio nelle cellule) e la perdita con le urine di sali di potassio di acidi organici. Quindi, la somministrazione di potassio dovrebbe iniziare non appena vengano accertate un'adeguata diuresi e una potassiemia normale. Se il livello iniziale di potassio è elevato, la somministrazione di potassio dovrebbe essere ritardata fino a quando la potassiemia rientra nel range di normalità. L'aggiunta di 20-40 mEq di potassio a ogni litro di liquido per endovena è ragionevole, ma potrebbero essere richiesti ulteriori supplementi di potassio. Per ridurre la quantità di cloro somministrata, fosfato o acetato di potassio possono sostituire i sali di cloro. L'obiettivo è quello di mantenere la potassiemia a livelli superiori a 3,5 mmol/l (3,5 mEq/l). Se i livelli iniziali di potassio sono inferiori a 3,5 mmol/l (3,3 mEq/l), non si deve somministrare insulina finché il potassio non viene reintegrato fino a superare le 3,3 mmol/l (3,3 mEq/l).

Nonostante la deplezione di bicarbonati, l'apporto di bicarbonati non è solitamente necessario. Infatti, argomentazioni teoriche suggeriscono che la somministrazione di bicarbonati e la rapida regressione dell'acidosi possono altera-

re la funzione cardiaca, ridurre l'ossigenazione dei tessuti e accentuare l'ipopotassiemia. I risultati della maggior parte degli studi clinici non incoraggiano l'uso di routine dei bicarbonati; uno studio sui bambini ha evidenziato che l'uso dei bicarbonati è associato ad aumento del rischio di sviluppare edema cerebrale. Comunque, in presenza di grave acidosi (pH arterioso <7 dopo l'iniziale reidratazione) l'ADA consiglia l'uso del bicarbonato [50 mmol/l (mEq/l) di bicarbonato di sodio in 200 ml di acqua sterile con 10 mEq/l di KCl se il pH è compreso tra 6,9 e 7, oppure 100 mmol/l (mEq/l) di bicarbonato di sodio in 400 ml di acqua sterile con 20 mEq/l di KCl in 2 ore se il pH è <6,9]. La somministrazione di bicarbonato deve essere ripetuta ogni 2 ore fino a quando il pH arterioso diventa superiore a 7. Un'ipofosforemia può derivare dall'aumentato consumo di glucosio, ma studi clinici randomizzati non hanno dimostrato che l'integrazione con fosfati sia di beneficio nella CAD. Se la fosforemia è inferiore a 1 mg/dl (0,32 mmol/l), si dovrebbe considerare la supplementazione di fosfati e monitorare la calcemia. Durante il trattamento della CAD si può sviluppare ipomagnesemia che può richiedere una terapia integrativa.

Con un adeguato trattamento la mortalità della CAD è bassa (<5%) ed è maggiormente correlata all'evento sottostante o precipitante, come un'infezione o un infarto miocardico. La principale complicanza non metabolica del trattamento della CAD è l'edema cerebrale, che spesso si sviluppa nei bambini nel momento in cui la CAD si sta risolvendo. L'eziologia e il trattamento ottimale dell'edema cerebrale non sono ben stabiliti, ma si deve evitare un carico eccessivo di acqua libera. Occasionalmente una trombosi venosa, sanguinamenti del tratto digestivo superiore o la sindrome da distress respiratorio acuto possono complicare la CAD.

Dopo il trattamento, medico e paziente dovrebbero rivedere la sequenza degli eventi che hanno condotto alla CAD per prevenire future recidive. Innanzitutto e necessario istruire il paziente sui sintomi della CAD, sui fattori precipitanti e sulla gestione del diabete in presenza di malattie concomitanti. Durante una malattia o quando l'alimentazione per via orale è compromessa, i pazienti dovrebbero: 1) misurare frequentemente la glicemia su sangue capillare; 2) misurare i chetoni urinari quando la glicemia è superiore a 300 mg/dl (16,5 mmol/l); 3) assumere liquidi per mantenere una buona idratazione; 4) continuare con la stessa dose o aumentare l'insulina; 5) recarsi prontamente dal medico se si sviluppano disidratazione, vomito persistente o iperglicemia incontrollata. In questo modo una CAD in fase iniziale può essere prevenuta o diagnosticata e trattata appropriatamente anche in ambito extraospedaliero.

STATO IPEROSMOLARE IPERGLICEMICO

Caratteristiche cliniche Il prototipo del paziente con stato iperosmolare iperglicemico (SII) è un individuo anziano, affetto da DM di tipo 2 con un'anamnesi di alcune settimane di poliuria, perdita di peso e riduzione dell'apporto orale di liquidi che culminano in confusione mentale, letargia o coma. L'esame obiettivo riflette un'importante disidratazione e l'iperosmolarità che evidenzia ipotensione, tachicardia e alterazione dello stato mentale. Da notare che sono assenti i sintomi di nausea, vomito e dolore addominale e il respiro di Kussmaul caratteristici della CAD. Lo SII è spesso precipitato da una grave malattia concomitante, come un infarto miocardico o un ictus. Una sepsi, una polmonite o altre infezioni importanti sono frequenti fattori precipitanti e dovrebbero essere ricercate. Inoltre, una condizione debilitante (precedente ictus o demenza) o situazioni sociali che compromettono l'assunzione di liquidi possono contribuire allo sviluppo della patologia.

Fisiopatologia Il deficit relativo di insulina e l'inadeguato apporto idrico sono le cause sottostanti dello SII. La carenza insulinica aumenta la produzione epatica di glucosio (attraverso la glicogenolisi e la gluconeogenesi) e altera l'utilizzazione del glucosio a livello del muscolo scheletrico (vedi la precedente discussione della CAD). L'iperglicemia induce una diuresi osmotica che determina una profonda deplezione del volume intravascolare, il quale è peggiorato dall'inadeguato apporto di liquidi. L'assenza della chetosi nello SII non è completamente compresa. Presumibilmente la carenza insulinica è solo relativa e meno grave che nella CAD. I livelli di ormoni controregolatori o di acidi grassi liberi sono più bassi nello SII rispetto alla CAD, secondo alcuni studi. È anche possibile che il fegato sia meno capace di sintetizzare corpi chetonici o che il rapporto insulina/glucagone non favorisca la chetogenesi.

Alterazioni di laboratorio e diagnosi Le caratteristiche di laboratorio dello SII sono riassunte nella tabella 338-4. Di grande rilevanza sono la marcata iperglicemia [la glicemia può essere >1000 mg/dl (55,5 mmol/l)], l'iperosmolarità (>350 mOsm/l) e l'iperazotemia prerenale. La determinazione della sodiemia può essere normale o leggermente bassa nonostante la marcata iperglicemia. La sodiemia corretta è solitamente aumentata [aggiungere 1,6 mEq alla sodiemia misurata per ogni 100 mg/dl (5,6 mmol/l) di aumento della glicemia]. In contrasto con la CAD, acidosi e chetonemia sono assenti o lievi. Una minima acidosi metabolica con gap anionico può essere presente secondariamente all'aumento dell'acido lattico. Una moderata chetonuria, se presente, è secondaria al digiuno prolungato.

TRATTAMENTO DELLO STATO IPEROSMOLARE IPERGLICEMICO

La deplezione di volume e l'iperglicemia sono gli aspetti principali sia dello SII sia della CAD. Di conseguenza, il trattamento di questi disturbi implica diversi elementi comuni (vedi Tab. 338-6). In entrambe le condizioni è cruciale un attento monitoraggio dello stato di idratazione del paziente, dei valori di laboratorio e della velocità di infusione dell'insulina. I disturbi sottostanti o precipitanti devono essere ricercati e trattati adeguatamente. Nello SII il deficit idrico e la disidratazione sono solitamente di grado maggiore che nella CAD per via della maggiore durata della malattia. Il paziente con SII è solitamente più anziano, più probabilmente affetto da alterazioni dello stato mentale e quindi più soggetto a presentare un evento rischioso per la vita in caso di malattie concomitanti. Anche con un adeguato trattamento, lo SII ha una mortalità sostanzialmente maggiore che la CAD (fino al 15% in alcune casistiche).

L'apporto idrico dovrebbe inizialmente stabilizzare lo stato emodinamico del paziente (da 1 a 3 litri di soluzione fisiologica allo 0,9% nelle prime 2-3 ore). Poiché il deficit di liquidi nello SII si instaura in un periodo che varia giorni a settimane, la rapidità del riequilibrio dello stato iperosmolare deve bilanciare il bisogno di apporto di acqua libera, ricordando che un recupero troppo rapido può peggiorare la funzione neurologica. Se la sodiemia è superiore a 150 mmol/l (150 mEq/l), dovrebbe essere usata una soluzione salina allo 0,45%. Dopo che è stato raggiunto un buon compenso emodinamico, la somministrazione di fluidi per via endovenosa è diretta a correggere il deficit di acqua libera utilizzando liquidi ipotonici (inizialmente una soluzione salina allo 0,45%, poi glucosata al 5%). Il deficit di acqua libera calcolato (che si aggira sui 9-10 litri) dovrebbe essere riequilibrato nei successivi 1-2 giorni (con una velocità di infusione di 200-300 ml/ora di soluzione ipotonica). La necessità di un supplemento di potassio dovrebbe essere determinata sulla base di ripetute misurazioni della potassiemia. Nei pazienti che assumono diuretici la carenza di potassio può essere significativa e associata a deficit di magnesio. Un'ipofosforemia può subentrare durante il trattamento e può migliorare utilizzando KPO_4 e iniziando l'alimentazione.

Come nella CAD, la reidratazione e l'espansione del volume riducono inizialmente la glicemia, ma alla fine è necessaria l'insulina. Un regime ragionevole per lo SII inizia con un bolo di insulina endovena di 0,1 unità/kg, seguito da insulina endovena a una velocità costante di infusione (0,1 unità/kg all'ora). Se i livelli sierici di glucosio non scendono, si raddoppia la velocità di infusione. Il glucosio, come nella CAD, dovrebbe essere aggiunto ai liquidi per via endovenosa quando la glicemia scende a 250 mg/dl (13,9 mmol/l) e la velocità di infusione dell'insulina dovrebbe essere ridotta a 0,05-0,1 unità/kg all'ora. L'infusione di insulina deve continuare fino a quando il paziente riprende ad alimentarsi e può essere iniziato un trattamento con insulina per via sottocutanea. Il paziente dovrebbe essere dimesso dall'ospedale con prescrizione di insulina, anche se in alcuni casi si può compiere successivamente un tentativo di trattamento con ipoglicemizzanti orali.

COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE MELLITO

Le complicanze croniche del DM colpiscono molti apparati e sono responsabili della maggior parte della morbilità e della mortalità associate a questa malattia. Le complicanze croniche possono essere suddivise in complicanze vascolari e non vascolari (Tab. 338-7). Le complicanze vascolari del DM sono ulteriormente suddivise in microvascolari (retinopatia, neuropatia e nefropatia) e macrovascolari (coronaropatia, arteriopatia periferica, malattia cerebrovascolare). Le complicanze non vascolari comprendono disturbi come la gastroparesi, le infezioni e le alterazioni cutanee. Il diabete di lunga durata può associarsi a perdita dell'udito. Non è chiaro se il DM di tipo 2 nei soggetti anziani si associ a compromissione della funzione mentale.

Il rischio di complicanze croniche aumenta in funzione della durata dell'iperglicemia; solitamente diventano manifeste nella seconda decade di iperglicemia. Dal momento che il DM di tipo 2 può avere un lungo periodo asintomatico di iperglicemia, molti individui affetti da DM di tipo 2 spesso presentano complicanze al momento della diagnosi.

Le complicanze microvascolari del DM, sia di tipo 1 sia di tipo 2, derivano dall'iperglicemia cronica. Ampi studi clinici randomizzati su pazienti con DM di tipo 1 o di tipo 2 hanno dimostrato in modo conclusivo che la riduzione dell'iperglicemia cronica previene o riduce la retinopatia, la neuropatia e la nefropatia. Anche altri fattori non completamente definiti possono modulare lo sviluppo delle complicanze. Per esempio, nonostante

TABELLA 338-7 COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE MELLITO

Microvascolari
Malattia oculare
Retinopatia (non proliferativa/proliferativa)
Edema maculare
Neuropatia
Sensitiva e motoria (mono- e polineuropatia)
Autonomica
Nefropatia
Macrovascolari
Coronaropatia
Arteriopatia periferica
Vasculopatia cerebrale
Altre
Gastrointestinali (gastroparesi, diarrea)
Genitourinarie (uropatia/disfunzione sessuale)
Dermatologiche
Infezioni
Cataratta
Glaucoma
Malattia periodontale

un DM di lunga durata, alcuni soggetti non sviluppano mai nefropatia o retinopatia. Molti di questi pazienti hanno un controllo glicemico del tutto sovrapponibile a quello dei pazienti che sviluppano le complicanze microvascolari, suggerendo una suscettibilità genetica nello sviluppo di particolari complicanze. Tuttavia, i loci genici responsabili di questa suscettibilità non sono stati ancora identificati.

Le evidenze che suggeriscono un ruolo patogenetico per l'iperglicemia cronica nello sviluppo delle complicanze macrovascolari sono meno conclusive. Tuttavia eventi coronaropatici e mortalità sono da due a quattro volte più frequenti nei pazienti con DM di tipo 2. Questi eventi sono correlati ai livelli di glicemia a digiuno e postprandiali, così come alla HbA1c. Anche altri fattori (dislipidemia e ipertensione) rivestono ruoli importanti nello sviluppo delle complicanze macrovascolari.

MECCANISMI DELLE COMPLICANZE

Sebbene l'iperglicemia cronica sia un importante fattore eziologico che induce le complicanze del DM, i meccanismi che determinano la disfunzione cellulare e d'organo non sono noti. Quattro teorie principali, che non sono mutuamente esclusive, sono state proposte per spiegare come l'ipeglicemia possa condurre alle complicanze croniche del DM.

Un'ipotesi suggerisce che l'aumento dei livelli di glucosio intracellulare determini la formazione di prodotti terminali di glicosilazione avanzata (*advanced glycosylation end products*, AGE) attraverso la glicosilazione non enzimatica delle proteine intra- ed extracellulari. La glicosilazione non enzimatica deriva dall'interazione del glucosio con i gruppi aminici sulle proteine. Gli AGE sono in grado di formare legami crociati tra proteine (per es., collagene, proteine della matrice extracellulare), accelerare l'aterosclerosi, promuovere la disfunzione glomerulare, ridurre la sintesi di ossido nitrico, indurre disfunzione endoteliale e alterare la composizione e la struttura della matrice extracellulare. Il livello sierico degli AGE è correlato ai livelli di glicemia e questi prodotti si accumulano non appena la velocità di filtrazione glomerulare diminuisce.

Una seconda ipotesi è basata sull'osservazione che l'iperglicemia aumenta il metabolismo glucidico attraverso la via del sorbitolo. Il glucosio intracellulare è prevalentemente metabolizzato attraverso la fosforilazione e la successiva glicolisi, ma quando il glucosio intracellulare è aumentato, una certa quota di glucosio viene convertita a sorbitolo a opera dell'enzima aldoso riduttasi. L'incremento delle concentrazioni di sorbitolo altera i potenziali redox aumentando l'osmolarità cellulare e generando composti reattivi dell'ossigeno e, probabilmente, determinando ulteriori disfunzioni cellulari. Tuttavia, la verifica di questa teoria nell'uomo, usando inibitori dell'aldoso riduttasi, non ha dimostrato effetti benefici significativi sulla retinopatia, la neuropatia o la nefropatia.

Una terza ipotesi postula che l'iperglicemia aumenti la formazione del diacilglicerolo, inducendo l'attivazione della proteinchinasi. Tra le altre azioni, la PKC altera la trascrizione dei geni per la fibronectina, il collagene di tipo IV, le proteine contrattili e le proteine della matrice extracellulare nelle cellule endoteliali e nei neuroni. Studi clinici sugli inibitori della PKC sono attualmente in corso.

Secondo una quarta ipotesi l'iperglicemia incrementerebbe il flusso della via delle esosoamine che genera il fruttosio-6-fosfato, un substrato per la glicosilazione e la produzione dei proteoglicani. La via delle esosoamine può alterare la funzione cellulare attraverso la glicosilazione di proteine come l'ossido nitrico sintasi endoteliale, o attraverso le modificazioni dell'espressione genica del fattore β di crescita trasformante (*transforming growth factor β*, TGFβ) o del fattore di inibizione dell'attivatore del plasminogeno (*plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1).

I fattori di crescita sembrano svolgere un ruolo importante nello sviluppo delle complicanze correlate al diabete e la loro espressione è aumentata in molte delle vie proposte. Il fattore di crescita dell'endotelio vascolare A (*vascular endothelial growth factor* A, VEGF) è aumentato localmente nella retinopatia diabetica proliferativa e diminuisce dopo fotocoagulazione con il laser. I livelli di TGFβ sono aumentati nella nefropatia diabetica e stimolano la produzione di collagene e fibronectina a livello della membrana basale da parte di cellule mesangiali. È stato suggerito che altri fattori di crescita (come il fattore di crescita derivato dalle piastrine, il fattore di crescita epidermico, il fattore di crescita insulino-simile di tipo I, l'ormone della crescita, il fattore di crescita basico dei fibroblasti e perfino la stessa insulina) rivestano un ruolo nello sviluppo delle complicanze correlate al DM. Un possibile meccanismo unificante è che l'iperglicemia aumenti la produzione di specie reattive dell'ossigeno e anioni superossido nei mitocondri; questi composti possono attivare tutte le quattro vie descritte in precedenza. Sebbene l'iperglicemia serva come fattore iniziale di sviluppo delle complicanze, non è ancora noto se i processi fisiopatologici siano operativi in tutti i tipi di complicanze o se alcune vie predominino in certi organi.

CONTROLLO GLICEMICO E COMPLICANZE

Il Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ha fornito prove definitive che la riduzione dell'iperglicemia cronica può prevenire molte delle complicanze precoci del DM di tipo 1. Questo vasto studio clinico multicentrico, condotto su 1400 individui affetti da DM di tipo 1, ha confrontato il trattamento intensivo e quello convenzionale e ha valutato prospetticamente lo sviluppo di retinopatia, nefropatia e neuropatia. I soggetti appartenenti al gruppo del trattamento intensivo erano sottoposti a più somministrazioni di insulina ogni giorno e ricevevano un intenso supporto educativo, psicologico e medico. I soggetti nel gruppo del trattamento convenzionale invece, erano sottoposti a due iniezioni giornaliere di insulina e a supporto nutrizionale, educativo e clinico ogni 3 mesi. L'obiettivo nel primo gruppo era la normoglicemia; nel secondo gruppo era la prevenzione dei sintomi del diabete. Gli individui del gruppo di trattamento intensivo raggiunsero livelli di HbA1c sostanzialmente più bassi (7,3%) degli individui del gruppo di trattamento convenzionale (9,1%).

Il DCCT ha dimostrato che il miglioramento del controllo glicemico riduceva la retinopatia proliferativa e non proliferativa (riduzione del 47%), la microalbuminuria (riduzione del 39%), la nefropatia clinica (riduzione del 54%) e la neuropatia (riduzione del 60%). Un migliore controllo glicemico rallentava anche la progressione delle complicanze diabetiche precoci. Vi fu una tendenza non significativa verso la riduzione degli eventi macrovascolari nel corso dello studio (la maggior parte degli individui era giovane e presentava un basso rischio di malattie cardiovascolari). I risultati del DCCT hanno indicato che gli individui del gruppo di trattamento diabetico intensivo avrebbero "guadagnato" 7,7 anni addizionali di vista, 5,8 anni in più senza malattia renale terminale e 5,6 anni in più senza amputazione di un arto inferiore. Considerando l'insieme delle complicanze del DM, i soggetti del gruppo di trattamento diabetico intensivo avrebbero goduto di ulteriori 15,3 anni di vita senza significative complicanze microvascolari o neurologiche del DM rispetto ai soggetti sottoposti a terapia standard. Questo si traduce in 5,1 anni in più di aspettativa di vita per i soggetti del gruppo di trattamento intensivo. Il beneficio del migliore controllo glicemico durante il DCCT persisteva anche dopo il termine dello studio, quando il controllo glicemico si riduceva. Per esempio, gli individui assegnati al gruppo di trattamento intensivo del diabete per una media di 6,5 anni presentavano una riduzione del 42-57% degli eventi cardiovascolari [infarto miocardico (IM) non fatale, ictus o morte per un evento cardiovascolare] dopo un monitoraggio medio di 17 anni, anche se il loro livello di controllo glicemico successivo era lo stesso dei soggetti assegnati al gruppo di trattamento convenzionale del diabete.

Il beneficio del migliore controllo glicemico si realizzava nell'intero range di valori dell'HbA1c (Fig. 338-8), suggerendo che a qualsiasi livello di HbA1c si ottengono benefici dal miglioramento del controllo glicemico. L'obiettivo della terapia è di raggiungere un livello di HbA1c il più possibile vicino al normale, senza esporre il paziente a un rischio eccessivo di ipoglicemia.

Lo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKDPS) ha valutato il decorso della malattia di oltre 5000 individui con DM di tipo 2 per più di 10 anni. Questo studio ha utilizzato regimi multipli di trattamento e

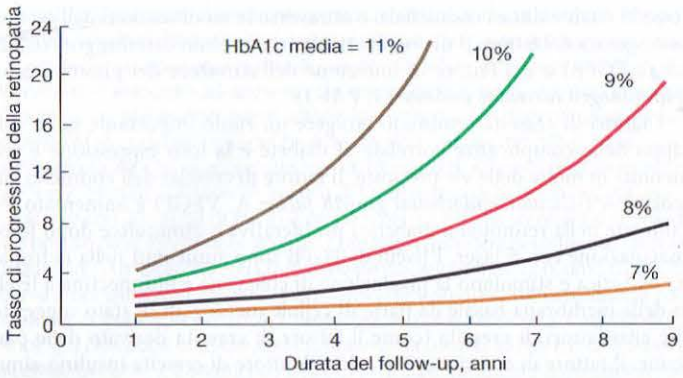


FIGURA 338-8 Correlazione tra controllo glicemico, durata del diabete e retinopatia diabetica. La progressione della retinopatia negli individui seguiti nell'ambito del Diabetes Control and Complication Trial è rappresentata nel grafico in funzione della durata del follow-up con curve diverse per i diversi valori di HbA1c. (*Da:* The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, *Diabetes* 44: 968, 1995; con modifiche.)

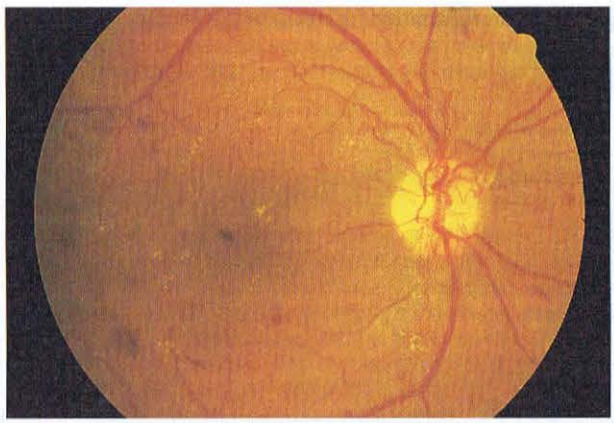


FIGURA 338-9 La retinopatia diabetica determina emorragie diffuse, essudati giallastri e neovascolarizzazione. I pazienti che presentano retinopatia proliferativa a partenza dalla papilla ottica necessitano di intervento urgente di fotocoagulazione con laser.

ha monitorato gli effetti del controllo glicemico intensivo e dei fattori di rischio sullo sviluppo delle complicanze diabetiche. I soggetti con una recente diagnosi di DM di tipo 2 furono suddivisi a caso in due gruppi: 1) trattamento intensivo usando varie combinazioni di insulina, una sulfonilurea o metformina; 2) terapia convenzionale usando modificazioni alimentari e farmacoterapia con l'obiettivo di prevenire i sintomi. Inoltre, gli individui venivano assegnati a caso a diversi regimi antipertensivi. I soggetti in trattamento intensivo raggiungevano una HbA1c del 7%, rispetto al 7,9% del gruppo in trattamento standard. Lo studio UKDPS ha dimostrato che ogni punto percentuale di riduzione dell'HbA1c era associato a una riduzione del 35% delle complicanze microvascolari. Come nel DCCT, vi era una relazione continua tra il controllo glicemico e lo sviluppo delle complicanze. Il migliore controllo glicemico non riduceva in modo definitivo (né peggiorava) la mortalità cardiovascolare, ma era associato a un miglioramento del rischio legato al profilo lipidico, come una riduzione dei trigliceridi e un aumento delle lipoproteine ad alta densità (HDL).

Una delle principali conclusioni dell'UKPDS è che uno stretto controllo pressorio riduceva significativamente sia le complicanze macrovascolari sia quelle microvascolari. Infatti, gli effetti benefici del controllo pressorio erano maggiori degli effetti benefici del controllo glicemico. La riduzione della pressione a livelli moderati (144/82 mmHg) diminuiva il rischio di morte associata al DM, di ictus, di eventi microvascolari, di retinopatia e di insufficienza cardiaca (riduzioni del rischio tra il 32 e il 56%).

Riduzioni simili dei rischi di retinopatia e nefropatia furono osservati anche in un piccolo studio in soggetti giapponesi magri affetti da DM di tipo 2, sottoposti a controllo glicemico intensivo o a terapia standard con insulina (studio Kumamoto). Questi risultati dimostrano l'efficacia del miglioramento del controllo glicemico in individui di diversa etnia e con DM a eziologia presumibilmente diversa (cioè in soggetti fenotipicamente diversi da quelli del DCCT e dell'UKPDS).

I risultati del DCCT, dell'UKPDS e dello studio Kumamoto avvalorano l'idea che l'iperglicemia cronica rivesta un ruolo causale nella patogenesi delle complicanze microvascolari del diabete. Questi studi fondamentali dimostrano il valore del controllo metabolico ed enfatizzano l'importanza del controllo glicemico intensivo in tutte le forme di DM, nonché della diagnosi precoce e dello stretto controllo pressorio nel DM di tipo 2.

COMPLICANZE OCULARI DEL DIABETE MELLITO

Negli Stati Uniti il DM è la causa principale di cecità nella fascia d'età tra i 20 e i 74 anni. La gravità di questo problema è sottolineata dal fatto che gli individui affetti da DM hanno una probabilità 25 volte superiore di diventare ciechi rispetto agli individui senza DM. La cecità è principalmente il risultato di una retinopatia diabetica progressiva e di un edema maculare clinicamente significativo. La retinopatia diabetica è classificata in due stadi: non proliferativa e proliferativa. La *retinopatia diabetica non proliferativa* solitamente compare verso la fine della prima decade o l'inizio della seconda decade di malattia ed è caratterizzato da microaneurismi vascolari della retina, emorragie puntiformi ed essudati cotonosi (Fig. 338-9). La retinopatia lieve non proliferativa progredisce verso una malattia più estesa, caratterizzata da modificazioni del calibro dei vasi venosi, anomalie microvascolari intraretiniche e più numerosi microaneurismi ed emorragie. I meccanismi fisiopatologici invocati nella retinopatia non proliferativa comprendono la perdita dei periciti retinici, l'aumento della permeabilità dei vasi retinici, le alterazioni del flusso ematico retinico e l'abnorme microvascolarizzazione della retina, tutte lesioni che determinano ischemia retinica.

La comparsa di neovascolarizzazione in risposta all'ipossia retinica è il carattere distintivo della retinopatia diabetica proliferativa (Fig. 338-9). Questi vasi neoformati possono svilupparsi in corrispondenza del nervo ottico e/o della macula e possono rompersi facilmente, determinando emorragie del vitreo, fibrosi e, infine, distacco retinico. Non tutti gli individui con retinopatia non proliferativa sviluppano la retinopatia proliferativa, ma più è grave la malattia non proliferativa, maggiore è la possibilità di evoluzione verso la retinopatia proliferativa entro 5 anni. Queste osservazioni indicano una chiara opportunità per un precoce riconoscimento e trattamento della retinopatia diabetica. Un *edema maculare clinicamente significativo* può comparire solo quando è presente retinopatia non proliferativa. La fluorangiografia è spesso utile per identificare l'edema maculare, che è associato a una probabilità del 25% di una moderata perdita visiva nei successivi 3 anni.

La durata del DM e il grado di controllo glicemico sono i migliori indici predittivi dello sviluppo di retinopatia; anche l'ipertensione è un fattore di rischio. La retinopatia non proliferativa è presente in quasi tutti gli individui con DM da più di 20 anni (incidenza del 25% entro 5 anni e dell'80% entro 15 anni del DM di tipo 1). Sebbene esista una suscettibilità genetica per la retinopatia, essa influenza meno lo sviluppo della retinopatia rispetto alla durata del DM e al grado di controllo glicemico.

RETINOPATIA DIABETICA

Il trattamento più efficace per la retinopatia diabetica è la prevenzione. Un controllo intensivo della glicemia e della pressione arteriosa ritarda lo sviluppo o rallenta la progressione della retinopatia negli individui affetti sia da DM di tipo 1 sia da DM di tipo 2. Paradossalmente, durante i primi 6-12 mesi di buon controllo glicemico una retinopatia diabetica preesistente può transitoriamente peggiorare. Fortunatamente questa progressione è temporanea e a lungo termine il buon controllo glicemico è associato a minore gravità della retinopatia diabetica. Gli individui con retinopatia nota sono candidati alla fotocoagulazione profilattica quando iniziano la terapia intensiva. In presenza di retinopatia avanzata il migliore controllo glicemico determina un beneficio minore, sebbene cure oftalmiche adeguate possano prevenire la maggior parte dei casi di cecità.

Controlli oculistici regolari e completi sono essenziali per tutti i soggetti con DM. La maggior parte delle malattie oculari diabetiche può essere trattata con successo se riconosciuta precocemente. Esami oculari abituali di routine, con occhio non dilatato, eseguiti dal medico curante o dallo specialista diabetologo sono inadeguati per riconoscere opportunamente la malattia oculare che deve essere necessariamente diagnosticata e trattata da un oculista con esperienza in questa patologia. La fotocoagulazione con laser è molto efficace nel conservare la vista. La retinopatia proliferativa è solitamente trattata con la fotocoagulazione laser panretinica, mentre l'edema maculare è trattato con la fotocoagulazione laser focale. Sebbene non sia stato conclusivamente dimostrato che l'esercizio fisico peggiori la retinopatia proliferativa diabetica, molti ocu-

listi consigliano ai pazienti con malattia oculare diabetica avanzata di limitare le attività fisiche che comportino ripetute manovre di Valsalva. La terapia con acido acetilsalicilico (650 mg/die) non sembra influenzare la storia naturale della retinopatia diabetica.

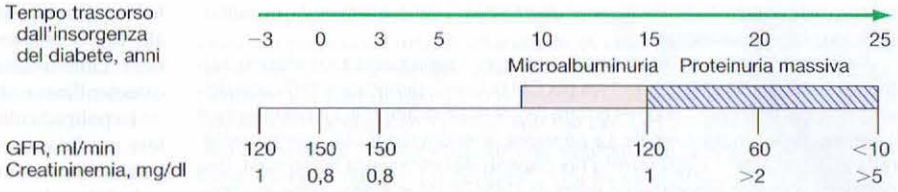


FIGURA 338-10 Sviluppo temporale della nefropatia diabetica. È illustrata la relazione tra il tempo trascorso dall'insorgenza del diabete, il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) e la creatininemia. (*Da:* RA De Fronzo, in *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, 3ª ed., American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998; con modifiche.)

COMPLICANZE RENALI DEL DIABETE MELLITO

La nefropatia diabetica è la causa principale di malattia (insufficienza) renale terminale (*end-stage renal disease*, ESRD) negli Stati Uniti e una delle cause principali di morbilità e mortalità correlate al DM. Nei soggetti con DM sia la micro- sia la macroalbuminuria sono associate a marcata riduzione della sopravvivenza e aumentato rischio di malattia cardiovascolare. Gli individui con nefropatia diabetica presentano frequentemente retinopatia diabetica.

Come per altre complicanze microvascolari, la patogenesi della nefropatia diabetica è correlata all'iperglicemia cronica. I meccanismi attraverso i quali l'iperglicemia cronica determina ESRD, anche se non completamente definiti, sono i seguenti: effetti dei fattori solubili (fattori di crescita, angiotensina II, endotelina, AGE), alterazioni emodinamiche nel microcircolo renale (iperfiltrazione o iperperfusione glomerulare, aumentata pressione capillare glomerulare) e modificazioni strutturali nel glomerulo (aumento della matrice extracellulare, ispessimento della membrana basale, espansione mesangiale, fibrosi). Alcuni di questi effetti possono essere mediati attraverso i recettori dell'angiotensina II. Il fumo accelera il declino della funzione renale. Poiché solo il 20-40% dei soggetti con diabete sviluppa una nefropatia diabetica, devono esistere ulteriori fattori di suscettibilità non ancora identificati. Un fattore di rischio noto è l'anamnesi familiare positiva per nefropatia diabetica.

La storia naturale della nefropatia diabetica è caratterizzata da una prevedibile sequenza di eventi che sono stati inizialmente definiti per i pazienti con DM di tipo 1, ma appare simile anche nel DM di tipo 2 (Fig. 338-10). Iperperfusione glomerulare e ipertrofia renale si sviluppano nei primi anni dopo l'insorgenza del DM e si associano a un incremento del tasso (velocità) di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR). Durante i primi 5 anni di DM un ispessimento della membrana basale del glomerulo, ipertrofia glomerulare ed espansione del volume mesangiale si verificano non appena il GFR ritorna nella norma. Dopo 5-10 anni di DM di tipo 1, circa il 40% degli individui inizia a eliminare piccole quantità di albumina con le urine (microalbuminuria). La *microalbuminuria* è per definizione la presenza di 30-300 mg/die di albumina nella raccolta di urine delle 24 ore o di 30-300 μg/mg di creatinina in un campione di urine (metodo preferito). Anche se la comparsa di microalbuminuria nel DM di tipo 1 è un importante fattore di rischio per la progressione verso la proteinuria conclamata (>300 mg/dl), solo in circa il 50% dei soggetti si verifica una progressione verso la macroalbuminuria nei 10 anni successivi. In alcuni individui con diabete di tipo 1 e microalbuminuria di breve durata, la microalbuminuria regredisce. Una volta che si instaura la microalbuminuria, vi è una costante riduzione del GFR e circa il 50% dei pazienti va incontro a ERSD nell'arco di 7-10 anni. Quando si sviluppa microalbuminuria, la pressione arteriosa aumenta lentamente e le alterazioni istopatologiche divengono pressoché irreversibili. Alcuni individui con DM di tipo 1 o di tipo 2 presentano una riduzione del GFR in assenza di micro- o macroalbuminuria, ed è questa la ragione per cui è necessario valutare il GFR annualmente utilizzando la creatinina sierica.

La nefropatia che si sviluppa nel DM di tipo 2 differisce da quella del DM di tipo 1 per i seguenti aspetti: 1) la microalbuminuria o la macroalbuminuria manifesta può essere presente al momento della diagnosi di DM di tipo 2, indicando il suo lungo periodo asintomatico; 2) l'ipertensione accompagna la micro- o la macroalbuminuria più frequentemente nel DM di tipo 2; 3) la microalbuminuria può essere meno indicativa della progressione verso la nefropatia diabetica e la macroalbuminuria nel DM di tipo 2. Infine, è da notare che la microalbuminuria nel DM di tipo 2 può essere secondaria a fattori non correlati al DM, come ipertensione, scompenso cardiaco, malattia prostatica o infezioni. La nefropatia diabetica e la conseguente ESRD si sviluppano più comunemente nei soggetti afroamericani, nei nativi americani e negli ispanici piuttosto che nei soggetti di razza caucasica affetti da DM di tipo 2.

L'acidosi tubulare renale di tipo IV (ipoaldosteronismo iporeninemico) può presentarsi nei diabetici di tipo 1 e 2. Questi soggetti sviluppano una propensione all'iperkaliemia, la quale può essere esacerbata dai farmaci, specialmente gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) e gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (*angiotensin receptor blokers*, ARB). I pazienti affetti da DM sono anche predisposti a sviluppare nefrotossicità da mezzo di contrasto. I fattori di rischio per questa forma di nefrotossicità sono la presenza di preesistente nefropatia e la deplezione di volume. I soggetti che devono essere sottoposti a indagini radiografiche con mezzo di contrasto devono essere idratati prima e dopo la procedura e i livelli sierici di creatinina si devono essere monitorati per 24 ore a seguire.

T NEFROPATIA DIABETICA

La terapia ottimale per la nefropatia diabetica è la prevenzione attraverso il controllo della glicemia. Come parte di un trattamento diabetico completo, la microalbuminuria dovrebbe essere identificata in uno stadio precoce, quando può ancora essere istituita una terapia efficace. La strategia raccomandata per identificare la microalbuminuria è illustrata nella **figura 338-11** e comprende misurazioni annuali della creatinina sierica per stimare il GFR. Gli interventi efficaci nel rallentare la progressione della microalbuminuria verso la nefropatia manifesta comprendono: 1) misure volte a portare la glicemia a valori prossimi alla normalità; 2) stretto controllo pressorio; 3) somministrazione di ACE-inibitori e ARB. Anche la dislipidemia deve essere trattata.

Un migliore controllo glicemico riduce la velocità con la quale la microalbuminuria compare e progredisce sia nel DM di tipo 1 sia nel DM di tipo 2. Tuttavia, una volta che la macroalbuminuria si è manifestata, non è chiaro se un buon controllo glicemico possa rallentare la progressione della malattia renale. Durante la fase di declino della funzione renale, la richiesta di insulina può diminuire poiché il rene è una sede di degradazione dell'insulina. Inoltre, molti far-

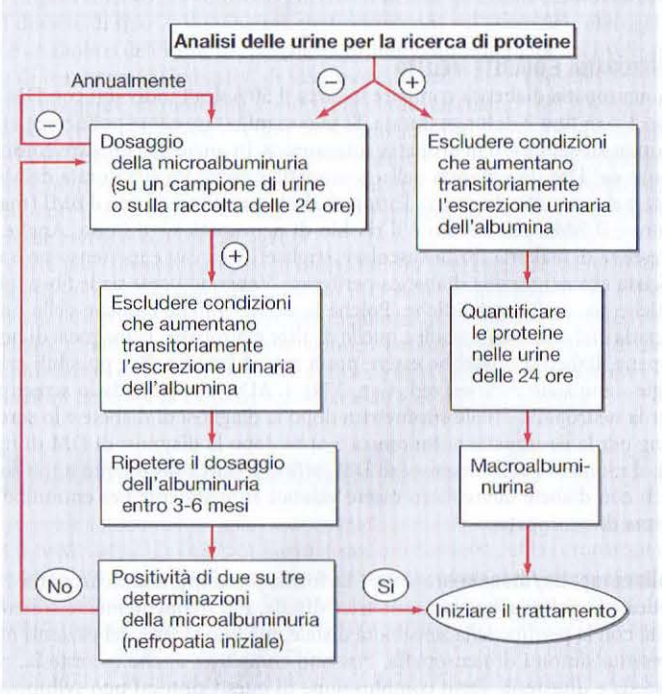


FIGURA 338-11 Screening per la microalbuminuria da attuare nei pazienti con diabete di tipo 1 da più di 5 anni, nei pazienti con diabete di tipo 2 e durante la gravidanza. Condizioni non correlate al diabete che possono aumentare la microalbuminuria sono le infezioni delle vie urinarie, l'ematuria, l'insufficienza cardiaca, gli stati febbrili, l'iperglicemia grave, l'ipertensione arteriosa e l'esercizio fisico intenso. (*Da: RA De Fronzo, in Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, 3ª ed., American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998; con modifiche.)

maci ipoglicemizzanti (sulfaniluree e metformina) sono controindicati nell'insufficienza renale avanzata.

Molti individui con il DM di tipo 1 o di tipo 2 sviluppano ipertensione. Numerosi studi, sia nel DM di tipo 1 sia nel DM di tipo 2, dimostrano l'efficacia dello stretto controllo pressorio nel ridurre l'escrezione di albumina e nel rallentare il declino della funzione renale. La pressione arteriosa dovrebbe essere mantenuta al di sotto dei 130/80 mmHg nei pazienti diabetici senza proteinuria. Una pressione arteriosa leggermente inferiore (125/75) deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti con microalbuminuria o macroalbuminuria (vedi oltre, "Ipertensione").

Gli ACE-inibitori, oppure gli ARB, dovrebbero essere utilizzati per ridurre la progressione da microalbuminuria a macroalbuminuria e il calo del GFR che accompagna la macroalbuminuria nei soggetti con DM di tipo 1 o 2 (vedi oltre, "Ipertensione"). Anche se mancano confronti diretti fra ACE-inibitori e ARB, la maggior parte degli esperti ritiene che le due classi di farmaci siano equivalenti nel trattamento del paziente diabetico. Gli ARB possono essere utilizzati come alternativa nei pazienti che sviluppano tosse associata al trattamento con un ACE-inibitore, oppure angioedema. Dopo 2-3 mesi di terapia, nei pazienti con microalbuminuria la dose del farmaco viene aumentata finché la microalbuminuria scompare oppure viene raggiunta la dose massima. Se non è possibile l'uso né degli ACE-inibitori né degli ARB, dovrebbero essere utilizzati calcio-antagonisti (non diidropiridinici), β-bloccanti oppure diuretici. In ogni caso, la loro utilità nel rallentare la riduzione della filtrazione glomerulare non è provata. Il controllo pressorio con qualsiasi agente è estremamente importante, ma il beneficio di uno specifico farmaco nella nefropatia diabetica, indipendentemente dal controllo pressorio, è stato dimostato solo per gli ACE-inibitori e per gli ARB.

L'ADA suggerisce una modesta restrizione dell'apporto proteico negli individui diabetici con microalbuminuria (0,8 g/kg/die) o macroalbuminuria (<0,8 g/kg/die, che corrisponde alla dose giornaliera raccomandata negli adulti, o circa il 10% dell'apporto calorico quotidiano).

Una visita nefrologica dovrebbe essere eseguita quando il GFR stimato scende sotto i 60 ml/min per 1,743 m^2. Una volta che la macroalbuminuria diventa manifesta, la probabilità di giungere alla ESRD è molto alta. Rispetto agli individui non diabetici, nei pazienti con DM l'emodialisi è associata più frequentemente a complicanze quali ipotensione (dovuta a neuropatia autonomica, perdita della tachicardia riflessa), accesso vascolare più difficile e rapida progressione della retinopatia. La sopravvivenza dopo l'insorgenza della ESRD è più breve nella popolazione diabetica rispetto a quella non diabetica con caratteristiche cliniche simili. L'aterosclerosi è la causa principale di morte negli individui diabetici in dialisi e l'iperlipidemia dovrebbe essere trattata aggressivamente. Il trapianto renale da un donatore vivente è la terapia di scelta, ma richiede l'immunosoppressione cronica. Il trapianto combinato di rene e pancreas può portare alla normoglicemia ed evitare la dialisi.

NEUROPATIA E DIABETE MELLITO

La neuropatia diabetica compare in circa il 50% degli individui con DM di tipo 1 o di tipo 2 di lunga durata. Si può manifestare come polineuropatia, mononeuropatia e/o neuropatia autonomica. In analogia con altre complicanze del DM, lo sviluppo della neuropatia è correlata alla durata del diabete e al controllo glicemico. Fattori di rischio aggiuntivi sono il BMI (maggiore è il BMI, più elevato è il rischio di neuropatia) e il fumo. Anche la presenza di malattia cardiovascolare, trigliceridi elevati e ipertensione è associata alla neuropatia diabetica periferica. Vengono perse sia le fibre mieliniche sia quelle amieliniche. Poiché le caratteristiche cliniche della neuropatia diabetica sono simili a quelle di altre neuropatie, la diagnosi di neuropatia diabetica dovrebbe essere posta solo dopo che altre possibili eziologie siano state escluse (vedi Cap. 379). L'ADA raccomanda lo screening per la neuropatia distale simmetrica dopo la diagnosi di diabete e lo screening per la neuropatia autonomica 5 anni dopo la diagnosi di DM di tipo 1 e al momento della diagnosi di DM di tipo 2. Successivamente tutti i soggetti con diabete dovrebbero essere valutati annualmente per entrambe le forme di neuropatia.

Polineuropatia/mononeuropatia La forma più comune di neuropatia diabetica è la polineuropatia simmetrica distale. Più frequentemente si manifesta con la perdita della sensibilità distale, ma fino al 50% dei pazienti non presenta sintomi di neuropatia. Possono comparire anche iperestesia, parestesia e disestesia. Ogni combinazione di questi sintomi può svilupparsi con il progredire della neuropatia. I sintomi comprendono sensazione di intorpidimento, formicolio, bruciore che inizia ai piedi e si diffonde in direzione prossimale. In alcuni soggetti si sviluppa un dolore neuropatico, occasionalmente preceduto da un miglioramento del controllo glicemico. Il dolore tipicamente coinvolge le estremità inferiori, è solitamente presente a riposo e peggiora di notte. Sono state descritte sia una forma acuta (di durata inferiore ai 12 mesi) sia una forma cronica di neuropatia diabetica dolorosa. Quando la neuropatia diabetica progredisce, il dolore si attenua e alla fine scompare, mentre persiste un deficit sensitivo alle estremità inferiori. Obiettivamente si rilevano perdita di sensibilità, perdita dei riflessi osteotendinei e alterata percezione della posizione.

La poliradiculopatia diabetica è una sindrome caratterizzata da grave dolore invalidante nel territorio di distribuzione di una o più radici nervose. Può essere accompagnato da ipostenia motoria. La radiculopatia intercostale o dorsale causa dolore toracico o addominale. Il coinvolgimento di un plesso lombare o di un nervo femorale può causare un intenso dolore alla coscia o all'anca e può essere associato a debolezza muscolare dei flessori e degli estensori dell'anca (amiotrofia diabetica). Fortunatamente la poliradiculopatia diabetica di solito regredisce spontaneamente, risolvendosi in 6-12 mesi.

La mononeuropatia (disfunzione di un nervo cranico o periferico isolato) è meno comune della polineuropatia nel DM e si presenta con dolore e debolezza motoria nel territorio di distribuzione di un singolo nervo. È stata suggerita eziologia vascolare, ma la patogenesi non è nota. Il coinvolgimento del terzo paio di nervi cranici è molto comune e viene segnalato dalla diplopia. L'esame obiettivo evidenzia ptosi e oftalmoplegia con normale costrizione pupillare alla luce. Talvolta sono interessati anche altri nervi cranici, come il IV, il VI o il VII (paralisi di Bell). Possono anche verificarsi mononeuropatie periferiche o coinvolgenti contemporaneamente più di un nervo (mononeuropatie multiple).

Neuropatia autonomica Gli individui con DM di tipo 1 o tipo 2 di lunga durata possono sviluppare segni di disfunzione autonomica che coinvolge i sistemi colinergico, noradrenergico e peptidergico (peptidi come il polipeptide pancreatico, la sostanza P ecc.). La neuropatia autonomica correlata al DM può coinvolgere diversi apparati, tra cui i sistemi cardiovascolare, gastrointestinale, genitourinario, sudoriparo e metabolico. La neuropatia autonomica che interessa l'apparato cardiovascolare causa tachicardia a riposo e ipotensione ortostatica. Casi di morte improvvisa sono stati attribuiti alla neuropatia autonomica. Anche la gastroparesi e le anomalie dello svuotamento vescicale sono spesso causate dalla neuropatia autonomica osservata nel DM (vedi oltre). L'iperidrosi delle estremità superiori e l'anidrosi delle estremità inferiori sono associate alla disfunzione del sistema nervoso simpatico. L'anidrosi dei piedi può favorire la secchezza cutanea e le fissurazioni, che aumentano il rischio di ulcere ai piedi. La neuropatia autonomica può ridurre la secrezione degli ormoni controregolatori, determinando un'incapacità ad avvertire appropriatamente l'ipoglicemia (ipoglicemia inavvertita o silente; vedi Cap. 339), esponendo quindi il paziente al rischio di ipoglicemia grave e complicando gli sforzi per migliorare il controllo glicemico.

T NEUROPATIA DIABETICA

Il trattamento della neuropatia diabetica è meno che soddisfacente. Un migliore controllo glicemico, che deve essere perseguito con incisività, porta a un miglioramento della velocità di conduzione nervosa, ma non necessariamente i sintomi della neuropatia diabetica regrediscono. Gli sforzi per migliorare il controllo glicemico possono essere resi difficoltosi dalla neuropatia autonomica e dalla conseguente incapacità di avvertire l'ipoglicemia. I fattori di rischio per la neuropatia, come l'ipertensione e l'ipertrigliceridemia, devono essere trattati. Evitare le sostanze neurotossiche (alcol), attuare una supplementazione con vitamine per possibili carenze (B_{12}, B_6, folati; vedi Cap. 71) e instaurare un trattamento sintomatico sono i capisaldi della terapia. La perdita di sensibilità agli arti inferiori pone il paziente a rischio di ulcerazioni e delle relative sequele; conseguentemente, la prevenzione di questi problemi è di importanza fondamentale. I pazienti con segni e sintomi di neuropatia (vedi oltre, "Esame obiettivo") devono controllare i propri piedi ogni giorno e prendere le precauzioni (calzature) utili per prevenire calli e ulcerazioni. Qualora fossero presenti deformazioni dei piedi, deve essere consultato un podologo.

La neuropatia cronica diabetica dolorosa è difficile da trattare, ma può rispondere agli antidepressivi (antidepressivi triciclici come l'amitriptilina, la desipramina, la nortriptilina e l'imipramina, oppure inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, come la duloxetina) o agli anticonvulsivanti (gabapentin, pregabalina, carbamazepina, lamotrigina). Due agenti, duloxetina e pregabalina, sono stati approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti per il dolore associato alla neuropatia diabetica. In ogni caso, mancando ulteriori studi, la maggioranza degli esperti raccomanda di iniziare con altri farmaci, come gli antidepressivi triciclici, e di sostituirli quando non vi è risposta o quando si sviluppano effetti collaterali. Gli inibitori dell'aldoso riduttasi non offrono un significativo beneficio sintomatico. Può essere necessario rivolgersi a un centro di terapia del dolore. Poiché il dolore della neuropatia acuta può risolversi nell'arco del tempo, gli analgesici possono essere sospesi quando si instaura il danno neuronale progressivo da DM.

Anche la terapia dell'ipotensione ortostatica secondaria alla neuropatia autonomica è complessa. Una varietà di agenti ha un'efficacia limitata (fludrocortisone, midodrina, clonidina, octreotide e yohimbina), ma causano ciascuno significativi effetti collaterali. Le manovre non farmacologiche (assunzione adeguata di sale, evitare la disidratazione e i diuretici, calze elastiche agli arti inferiori) possono apportare un certo beneficio.

DISFUNZIONI GASTROINTESTINALI E GENITOURINARIE

Sia DM di tipo 1 sia quello di tipo 2 di lunga durata possono alterare la motilità e la funzione degli apparati gastrointestinale e genitourinario. I principali sintomi gastrointestinali sono il ritardato svuotamento gastrico (gastroparesi) e l'alterata motilità dell'intestino tenue e dell'intestino crasso (stipsi o diarrea). La gastroparesi può presentarsi con sintomi quali anoressia, nausea, vomito, senso di sazietà precoce e distensione addominale. Sono generalmente presenti complicanze microvascolari (retinopatia e neuropatia). La scintigrafia dopo ingestione di un pasto radiomarcato è l'esame migliore per documentare il ritardato svuotamento gastrico, ma non sempre i risultati risultano ben correlati ai sintomi. Sono allo studio "test del respiro" non invasivi dopo ingestione di pasto radiomarcato. Sebbene una disfunzione parasimpatica secondaria all'iperglicemia cronica sia importante nello sviluppo della gastroparesi, anche l'iperglicemia stessa altera lo svuotamento gastrico. La diarrea notturna, alternata a stipsi, è un aspetto comune della neuropatia autonomica correlata al DM. Nel DM di tipo 1 questi sintomi rendono necessaria l'esecuzione di opportuni esami per escludere la malattia (sprue) celiaca, a causa della sua aumentata incidenza. Nel DM di lunga data possono verificarsi disfunzioni esofagee, ma solitamente sono asintomatiche.

La neuropatia diabetica autonomica può determinare disfunzioni genitourinarie comprendenti cistopatia, disfunzione erettile e disfunzione sessuale femminile (ridotto desiderio sessuale, dispareunia, ridotta lubrificazione vaginale). I sintomi di cistopatia diabetica iniziano con un'incapacità ad avvertire il riempimento della vescica e a svuotarla completamente. Quando la contrattilità vescicale peggiora, aumentano la capacità vescicale e il residuo postminzionale, determinando i sintomi di esitazione urinaria, ridotta frequenza delle minzioni, incontinenza e infezioni ricorrenti delle vie urinarie. La valutazione diagnostica include la cistometria e studi urodinamici.

La disfunzione erettile e l'eiaculazione retrograda sono molto comuni nel DM e possono essere tra i segni più precoci di neuropatia diabetica (vedi Cap. 49). La disfunzione erettile, la cui frequenza aumenta con l'età del paziente e la durata del diabete, può comparire in assenza di altri segni di neuropatia diabetica autonomica.

T DISFUNZIONI GASTROINTESTINALI E GENITOURINARIE

I trattamenti attuali di queste complicanze del DM risultano poco efficaci. Il buon controllo glicemico dovrebbe essere l'obiettivo principale, poiché alcuni aspetti (la neuropatia, la funzione gastrica) possono migliorare. Pasti piccoli e frequenti, più digeribili (liquidi) e a basso contenuto di grassi e fibre possono minimizzare i sintomi della gastroparesi. Tra i farmaci che hanno una certa efficacia vi sono i dopamino-antagonisti: metoclopramide, da 5 a 10 mg, e domperidone, da 10 a 20 mg, prima di ogni pasto. L'eritromicina interagisce con i recettori della motilina e può promuovere lo svuotamento gastrico. La diarrea diabetica in assenza di iperproliferazione batterica viene trattata sintomaticamente con loperamide, ma può rispondere anche all'octreotide (50-75 μg due volte al giorno per via sottocutanea). Il trattamento dell'iperproliferazione batterica con antibiotici è talvolta utile (vedi Cap. 288).

La cistopatia diabetica dovrebbe essere trattata con lo svuotamento temporizzato o con l'auto-cateterizzazione, possibilmente con l'aggiunta di betanecolo. I farmaci che inibiscono la fosfodiesterasi di tipo 5 sono efficaci per la disfunzione erettile, ma l'efficacia nei pazienti affetti da DM è leggermente inferiore a quella osservata nella popolazione non diabetica (vedi Cap. 49). La disfunzione sessuale nelle donne può essere migliorata con l'utilizzo di lubrificanti vaginali, il trattamento delle infezioni vaginali e la terapia sostitutiva estrogenica sistemica o locale.

MORBILITÀ E MORTALITÀ CARDIOVASCOLARI

Le malattie cardiovascolari sono più frequenti negli individui affetti da DM di tipo 1 o di tipo 2. Lo studio di Framingham ha evidenziato un marcato aumento, nel DM, di malattia vascolare periferica, scompenso cardiaco, coronaropatia, infarto miocardico e morte improvvisa (un aumento del rischio da una a cinque volte). L'American Heart Association ha indicato il DM come uno dei fattori di rischio maggiori per malattia cardiovascolare (nella stessa categoria del fumo, dell'ipertensione e dell'iperlipidemia). I pazienti affetti da DM di tipo 2 senza precedenti infarti hanno un rischio di coronaropatia ed eventi correlati simile ai soggetti non diabetici che hanno avuto un precedente infarto miocardico. A causa della prevalenza estremamente elevata delle malattie cardiovascolari negli individui con DM (soprattutto nel DM di tipo 2), si dovrebbe ricercare la presenza di malattia aterosclerotica vascolare (per es., con test cardiaci da stress) in ogni individuo con diabete che presenta sintomi suggestivi di ischemia cardiaca, malattia arteriosa carotidea o periferica, che ha un elettrocardiogramma a riposo indicativo di pregresso infarto, che pianifica di iniziare un programma di attività fisica, che presenta proteinuria oppure altri due fattori di rischio cardiaci (raccomandazioni ADA). Se e come valutare per la coronaropatia gli individui con DM asintomatici è un argomento controverso. L'assenza di dolore toracico ("ischemia silente") è comune negli individui con diabete e un monitoraggio cardiaco continuo è indicato nei soggetti che affrontano interventi chirurgici maggiori. La prognosi dei pazienti diabetici con coronaropatia o pregresso infarto miocardico è peggiore rispetto ai non diabetici; nei soggetti con diabete la coronaropatia coinvolge più facilmente vasi multipli.

L'aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare appare correlato al sinergismo dell'iperglicemia con altri fattori di rischio cardiovascolare. Per esempio, dopo il controllo di tutti i fattori di rischio cardiovascolare noti, il DM di tipo 2 aumenta il tasso di mortalità cardiovascolare di due volte negli uomini e di quattro volte nelle donne. I fattori di rischio per malattia macrovascolare negli individui diabetici comprendono la dislipidemia, l'ipertensione, l'obesità, la ridotta attività fisica e il fumo di sigaretta. Fattori di rischio aggiuntivi che hanno una maggiore prevalenza nella popolazione diabetica sono costituiti da microalbuminuria, macroalbuminuria, elevazione della creatininemia e alterata funzione piastrinica. L'insulinoresistenza, che si riflette negli elevati livelli di insulinemia, è associata a un aumento del rischio di complicanze cardiovascolari nei soggetti con e senza DM. Gli individui con insulinoresistenza e DM di tipo 2 hanno elevati livelli di inibitori dell'attivatore del plasminogeno (soprattutto PAI-1) e di fibrinogeno, il che favorisce lo sviluppo di trombosi. Il diabete è anche associato ad alterazioni dell'endotelio e delle fibre muscolari lisce vascolari e a disfunzione delle piastrine.

Non è dimostrato che migliorando il controllo glicemico si riducano le complicanze microvascolari. Nel DCCT, il numero degli eventi cardiovascolari nei pazienti con DM di tipo 1 non differiva nei pazienti trattati in modo standard o intensivo durante il trial, ma risultava ridotto dopo un follow-up di 17 anni (vedi sopra). È stato rilevato un miglioramento del profilo lipidico (meno colesterolo totale e LDL, meno trigliceridi) nei soggetti sottoposti a trattamento intensivo. Sono in corso studi per valutare se un miglioramento del controllo glicemico riduca gli eventi cardiovascolari nel diabete di tipo 2. Rimangono preoccupazioni sul potenziale aterogenico e anabolico dell'insulina, poiché negli individui non diabetici livelli più alti di insulinemia (indicativi di insulinoresistenza) sono associati a un rischio maggiore di morbilità e mortalità cardiovascolare. Nell'UKPDS, un migliore controllo glicemico non ha ridotto significativamente la mortalità cardiovascolare. Da notare che il trattamento con insulina e sulfaniluree non sembrava aumentare il rischio di malattia cardiovascolare negli individui con DM di tipo 2, in contrasto con precedenti affermazioni sul potenziale aterogeno di questi agenti.

Oltre alla coronaropatia, negli individui con DM risultano aumentate le malattie cerebrovascolari (incremento di 3 volte degli ictus). Negli individui con DM si osserva un'aumentata incidenza di scompenso cardiaco congestizio. L'eziologia di questa alterazione è probabilmente multifattoriale e include fattori quali ischemia miocardica da aterosclerosi, ipertensione e disfunzioni dei miociti cardiaci secondarie all'iperglicemia cronica.

T MALATTIE CARDIOVASCOLARI

In generale il trattamento della coronaropatia non è diverso negli individui diabetici (vedi Cap. 237). Le procedure di rivascolarizzazione per la coronaropatia, comprendenti interventi di angioplastica coronarica percutanea (*percutaneous coronary intervention*, PCI) e di bypass coronarico con trapianto arterioso (*coronary artery bypass grafting*, CABG), possono essere meno efficaci nei soggetti diabetici. Le percentuali di successo iniziale della PCI negli individui diabetici sono simili a quelle della popolazione non diabetica, ma i pazienti diabetici presenterebbero, secondo gli studi più vecchi, una percentuale più elevata di ristenosi e più bassa di pervietà e di sopravvivenza a lungo termine. Più recentemente, l'uso di stent medicati e dell'inibitore piastrinico GIIb/IIIa hanno portato a un miglioramento degli esiti nei pazienti diabetici, e non è chiaro se vi sia realmente una differenza di efficacia della PCI nei soggetti con diabete. Anche se il CABG può essere preferibile rispetto alla PCI negli individui diabetici con coronaropatia multivascolare o recente infarto mioardico (con onda Q), la PCI è preferibile nei pazienti con coronaropatia di un singolo vaso op-

pure con malattia bivasale (senza coinvolgimento dell'arteria discendente anteriore sinistra).

L'ADA ha sottolineato l'importanza del controllo glicemico e dell'aggressiva modificazione del rischio cardiovascolare in tutti gli individui con DM (vedi oltre). Nonostante i precedenti dubbi sull'uso dei β-bloccanti nei diabetici, questi farmaci sono certamente indicati anche in questi pazienti, dopo un infarto del miocardio, essendo stato evidenziato un chiaro beneficio. Anche gli ACE-inibitori (o gli ARB) si sono dimostrati particolarmente utili e devono essere presi in considerazione nei soggetti con DM di tipo 2 e altri fattori di rischio (fumo, dislipidemia, presenza di vasculopatia, microalbuminuria). I pazienti con dolore toracico atipico oppure con alterazioni dell'ECG a riposo devono essere sottoposti a valutazione per la malattia coronarica. Lo screening dei pazienti asintomatici è controverso.

La terapia antiaggregante riduce gli eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici con malattia coronarica. Le attuali raccomandazioni dell'ADA includono l'uso dell'acido acetilsalicilico per la prevenzione secondaria di eventi coronarici. Sebbene manchino dati certi sull'efficacia della prevenzione primaria degli eventi coronarici nel DM, la terapia antiaggregante dovrebbe essere presa in seria considerazione soprattutto nei soggetti diabetici di età superiore a 30 anni con altri fattori di rischio coronarico, come ipertensione, fumo, anamnesi familiare positiva o dislipidemia. La dose di acido acetilsalicilico (da 75 a 162 mg) è la stessa degli individui non diabetici. Questa terapia non ha effetti negativi sulla funzione renale o sull'ipertensione, né influenza il decorso della retinopatia diabetica.

Fattori di rischio cardiovascolari • ***DISLIPIDEMIA*** Gli individui affetti da DM possono presentare diverse forme di dislipidemia (vedi Cap. 350). A causa del fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo dell'iperglicemia e dell'iperlipidemia, le anomalie lipidiche dovrebbero essere identificate e trattate come parte del trattamento diabetico complessivo (Fig. 338-12). La modalità di presentazione più comune della dislipidemia è rappresentata dall'ipertrigliceridemia associata a ridotti livelli di colesterolo HDL. Il DM di per sé non aumenta i livelli di LDL, ma le piccole molecole di LDL presenti nel DM di tipo 2 sono più aterogeniche in quanto sono più facilmente glicosate e suscettibili di ossidazione.

Quasi tutti gli studi sulla dislipidemia diabetica sono stati condotti su individui con DM di tipo 2 a causa della maggiore frequenza di dislipidemia in questa forma di diabete. Precise ricerche hanno dimostrato che gli effetti benefici della riduzione delle LDL sono simili nella popolazione diabetica e in quella non diabetica. Ampi studi prospettici sugli interventi primari e secondari per la malattia coronarica hanno incluso alcuni individui affetti da DM di tipo 2 e l'analisi settoriale ha stabilito che la riduzione delle LDL riduce gli eventi cardiovascolari e la morbilità nei pazienti con DM. La maggior parte degli studi clinici ha utilizzato gli inibitori dell'HMG-CoA riduttasi, sebbene anche il gemfibrozil si sia dimostrato efficace. Nessuno studio prospettico ha considerato questi problemi nei soggetti con DM di tipo 1. Poiché la frequenza di malattie cardiovascolari è bassa nei bambini e nei giovani adulti con diabete, la valutazione del rischio cardiovascolare dovrebbe essere inclusa nelle linee guida discusse di seguito.

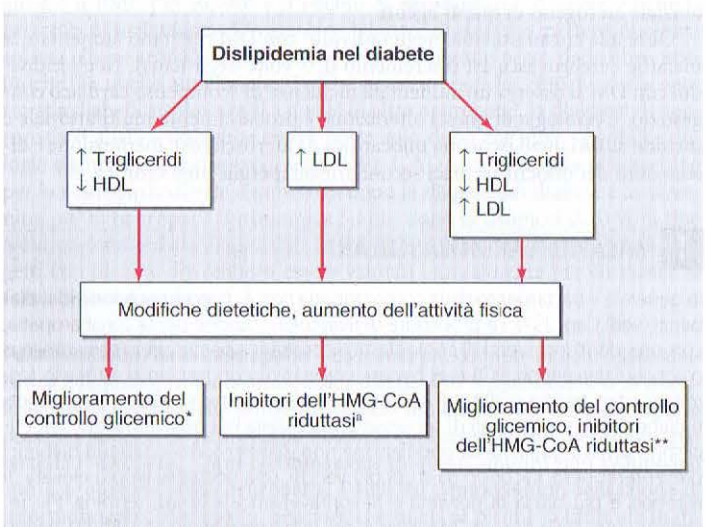


FIGURA 338-12 Trattamento della dislipidemia nel diabete. * Vedi il testo per la terapia farmacologica basata sull'età e sul profilo di rischio. ** Trattamento di seconda linea: derivati del fibrato, ezetimibe, niacina o resine leganti gli acidi biliari. LDL, lipoproteine a bassa densità; HDL, lipoproteine ad alta densità.

In base alle linee guida elaborate dall'ADA e dall'American Heart Association, le priorità nel trattamento dell'iperlipidemia sono: 1) ridurre il colesterolo LDL; 2) aumentare il colesterolo HDL; 3) ridurre i trigliceridi. La strategia di trattamento dipende dal tipo di anomalie delle lipoproteine (Fig. 338-12). La terapia iniziale per tutte le forme di dislipidemia dovrebbe includere le modificazioni del regime alimentare, così come le modificazioni dello stile di vita raccomandate per la popolazione non diabetica (astensione dal fumo, controllo pressorio, calo ponderale, incremento dell'attività fisica). Le raccomandazioni dietetiche per gli individui con DM sono simili a quelle consigliate dal National Cholesterol Education Program (vedi Cap. 350) e comprendono un aumento dei grassi monoinsaturi e dei carboidrati e una riduzione dei grassi saturi e del colesterolo. Sebbene sia considerata importante, la risposta alle modificazioni alimentari è spesso modesta (diminuzione <10% delle LDL). Un migliore controllo glicemico fa diminuire i trigliceridi e ha un modesto effetto benefico nell'aumentare le HDL. Le statine (inibitori della HMG-CoA riduttasi) sono i farmaci di scelta per ridurre i livelli di LDL. Secondo le linee guida dell'ADA e dell'American Heart Association, il profilo lipidico nei soggetti diabetici di età superiore a 40 anni e senza malattia cardiovascolare dovrebbe essere: LDL inferiori a 100 mg/dl (2,6 mmol/l); HDL superiori a 40 mg/dl (1,1 mmol/l) negli uomini e superiori a 50 mg/dl (1,38 mmol/l) nelle donne; trigliceridi inferiori a 150 mg/dl (1,7 mmol/l). La base logica di questi obiettivi è che il rischio di cardiopatia è simile a quello dei pazienti non diabetici che hanno avuto un infartp miocardico. Nei pazienti con più di 40 anni l'ADA raccomanda l'aggiunta di statine, indipendentemente dai livelli di LDL, per ridurre le LDL del 30-40%. Se il paziente ha una malattia cardiovascolare nota, l'ADA raccomanda, come "opzione", un obiettivo di LDL inferiore a 70 mg/dl (1,8 mmol/l) [in accordo con l'evidenza che tale obiettivo apporta benefici negli individui non diabetici con coronaropatia (vedi Cap. 350)]. I fibrati hanno una qualche efficacia e dovrebbero essere considerati quando le HDL sono basse nel contesto di un lieve aumento delle LDL. Una terapia combinata con inibitori dello HMG CoA riduttasi e un fibrato oppure un altro agente ipolipidemizzante (ezetimibe, niacina) può essere necessaria per raggiungere gli obiettivi rigardanti HDL o LDL, ma le combinazioni statine/fibrati aumentano la possibilità di effetti collaterali quali la miosite. L'acido nicotinico aumenta efficacemente le HDL e può essere utilizzato nei pazienti con diabete, ma dosi elevate (>2 g/die) possono peggiorare il controllo glicemico e aumentare l'insulino-resistenza. Le resine leganti gli acidi biliari non dovrebbero essere utilizzate in presenza di ipertrigliceridemia. La terapia farmacologica della dislipidemia per raggiungere livelli di LDL <100 mg/dl (2,6 mmol/l) dovrebbe essere presa in considerazione nei soggetti diabetici con meno di 40 anni di età, senza malattia cardiovascolare, se sono presenti altri fattori di rischio.

IPERTENSIONE L'ipertensione può accelerare le altre complicanze del DM, in particolare le malattie cardiovascolari e la nefropatia. Nell'intento di raggiungere una pressione arteriosa inferiore a 130/80, la terapia richiede innanzitutto modificazioni dello stile di vita (calo ponderale, esercizio fisico, controllo dello stress, restrizione sodica). Poiché di solito è necessario più di un farmaco per raggiungere la pressione arteriosa desiderata, l'ADA raccomanda che tutti i pazienti con diabete e ipertensione siano trattati con un ACE-inibitore oppure un ARB. Successivamente, agenti che riducono il rischio cardiovascolare (β-bloccanti, diuretici tiazidici e calcio-antagonisti) dovrebbero essere introdotti nel regime terapeutico. Sebbene gli ACE-inibitori e gli ARB siano pressoché equivalenti nella maggior parte dei pazienti con diabete e malattia renale, l'ADA ha elaborato le seguenti raccomandazioni: 1) nei pazienti con diabete di tipo 1, ipertensione e micro- o macroalbuminuria, va somministrato un ACE-inibitore per rallentare la progressione verso la nefropatia; 2) nei pazienti con diabete di tipo 2, ipertensione e microalbuminuria si può utlizzare un ACE-inibitore o un ARB per rallentare la progressione verso la macroalbuminuria; 3) nei pazienti con diabete di tipo 1, ipertensione, macroalbuminuria e insufficienza renale si deve somministrare un ARB per rallentare la riduzione del GFR. Ulteriori punti da sottolineare sono:

1. Gli ACE-inibitori possono non avere alcun effetto sul metabolismo glucidico e lipidico oppure avere un effetto benefico, il che agisce positivamente sul rischio cardiovascolare. I calcio-antagonisti, gli antiadrenergici ad azione centrale e i vasodilatatori hanno effetto neutro su lipidi e glicemia.
2. I β-bloccanti e i diuretici tiazidici possono aumentare l'insulinoresistenza e avere un'influenza negativa sul profilo lipidico; i β-bloccanti possono incrementare lievemente il rischio di sviluppare DM di tipo 2. Sebbene sia molto dibattuto il fatto che questi farmaci possano mascherare i sintomi dell'ipoglicemia, i β-bloccanti sono sicuri nella maggior parte dei pazienti e riducono gli eventi cardiovascolari.

3. Gli antagonisti adrenergici ad azione centrale e gli antagonisti α-adrenergici possono peggiorare l'ipotensione ortostatica nei pazienti diabetici con neuropatia autonomica.
4. Un'analoga riduzione dei valori pressori da parte di differenti classi di antipertensivi non si traduce in un'equivalente protezione del rischio cardiovascolare e renale. I diuretici tiazidici, i β-bloccanti, gli ACE-inibitori e gli ARB hanno un impatto positivo sul rischio cardiovascolare (infarto miocardico e ictus).
5. I calcio-antagonisti non diidropirinici (verapamil e diltiazem) sono da preferire nei pazienti diabetici rispetto a quelli di tipo diidropiridinico (amlodipina e nifedipina).
6. L'obiettivo di raggiungere una pressione arteriosa inferiore a 125/77 è suggerito per i soggetti con macroalbuminuria, ipertensione e diabete di tipo 1.
7. I livelli di potassio sierico e la funzione renale dovrebbero essere monitorati nel tempo.

A causa dell'alta prevalenza della malattia aterosclerotica negli individui con DM, la possibilità di ipertensione renovascolare dovrebbe essere presa in considerazione quando si riscontra che la pressione arteriosa non viene prontamente controllata.

COMPLICANZE A CARICO DEGLI ARTI INFERIORI

Il DM è la principale causa di amputazione non traumatica degli arti inferiori negli Stati Uniti. Le ulcere ai piedi e le infezioni sono anche la fonte principale di morbilità negli individui affetti da DM. Le ragioni dell'aumento di incidenza di queste patologie nel DM sono complesse e implicano l'interazione di parecchi fattori patogenetici: neuropatia, alterazioni biomeccaniche dei piedi, arteriopatia periferica e difficoltà nella cicatrizzazione delle ferite. La neuropatia sensitiva periferica interferisce con i normali meccanismi di protezione e consente al paziente di subire un trauma maggiore, o un trauma minore ripetitivo del piede, senza avvertire dolore. La propiocezione alterata causa un carico anomalo durante la deambulazione, con conseguente formazione di callo o ulcerazione. La neuropatia motoria e sensitiva determina un'alterata meccanica della muscolatura e cambiamenti strutturali del piede (dito a martello, dito ad artiglio, prominenza delle teste metatarsali, artropatia di Charcot). La neuropatia autonomica si manifesta con anidrosi e alterazione del circolo ematico superficiale nel piede, che promuovono secchezza della cute e fissurazioni. L'arteriopatia periferica e la difficoltà a riparare le ferite impediscono la guarigione dei traumi minori della cute, permettendo loro di ingrandirsi e di infettarsi.

Circa il 15% degli individui con DM sviluppa un'ulcera a un piede (più frequentemente all'alluce o in corrispondenza delle articolazioni metatarso-falangee) e un sottogruppo significativo va incontro ad amputazione (rischio del 14-24% in seguito all'ulcera presente o con un'ulcera successiva). I fattori di rischio per le ulcere del piede e l'amputazione comprendono: sesso maschile, durata del diabete superiore a 10 anni, neuropatia periferica, struttura anomala del piede (anomalie ossee, calli, ispessimento ungueale), arteriopatia periferica, fumo, anamnesi positiva per ulcerazioni o amputazione e scarso controllo glicemico. Callosità di grandi dimensioni spesso precedono un'ulcerazione o vi si sovrappongono.

TRATTAMENTO COMPLICANZE A CARICO DEGLI ARTI INFERIORI

Il trattamento ottimale per le ulcere del piede e le amputazioni consiste nella prevenzione mediante identificazione dei pazienti ad alto rischio, educazione del paziente e istituzione di misure atte a prevenire le ulcere. I pazienti ad alto rischio dovrebbero essere identificati durante l'esame del piede che va eseguito in tutti i pazienti con DM (vedi oltre). L'educazione del paziente dovrebbe enfatizzare: 1) attenta scelta delle calzature; 2) ispezione giornaliera dei piedi per riconoscere segni precoci di lesioni da calzature poco confortevoli o piccoli traumi; 3) igiene quotidiana dei piedi per mantenere la cute pulita e morbida; 4) evitare l'automedicazione delle lesioni del piede e i comportamenti a rischio (per es., camminare a piedi nudi); 5) pronta consultazione del curante se compare un'alterazione. I pazienti ad alto rischio di ulcera o amputazione possono beneficiare della valutazione di un podologo. Gli interventi diretti a modificare i fattori di rischio comprendono calzature e dispositivi ortopedici, cura dei calli e pedicure, nonché misure profilattiche per ridurre l'aumento della pressione cutanea derivante dall'alterata architettura ossea. Sono inoltre importanti l'attenzione per altri fattori di rischio di malattia vascolare (fumo, dislipidemia, ipertensione) e un buon controllo glicemico.

Nonostante le misure preventive, le ulcere e le infezioni del piede sono comuni e rappresentano un grave problema. A causa della patogenesi multifattoriale, il trattamento delle lesioni ulcerose deve essere multidisciplinare e spesso richiede l'aiuto di specialisti in ortopedia, chirurgia vascolare, endocrinologia, podologia e malattie infettive. La superficie plantare del piede è la sede più comune di ulcerazione. Le ulcere possono essere primariamente neuropatiche (non accompagnate da infezione) o essere circondate da cellulite od osteomielite. Anche la cellulite senza ulcerazione è frequente e dovrebbe essere trattata con antibiotici ad ampio spettro attivi anche contro gli anaerobi (vedi oltre).

Un'ulcera infetta è una diagnosi clinica, poiché le colture superficiali di ogni ulcerazione troveranno verosimilmente un gran numero di possibili patogeni batterici. L'infezione che circonda l'ulcera del piede è spesso dovuta a più microrganismi (batteri Gram-positivi e Gram-negativi e anaerobi) e una gangrena gassosa può svilupparsi in assenza di infezione da clostridio. Le colture di materiale prelevato dalla superficie dell'ulcera non sono d'aiuto; quelle allestite con materiale proveniente dalla base dell'ulcera detersa, oppure dal drenaggio o dall'aspirazione sono le più utili. La profondità della ferita dovrebbe essere determinata mediante ispezione e sondaggio con uno strumento sterile a punta arrotondata. Radiogrammi del piede dovrebbero essere eseguiti per verificare la presenza di osteomielite nelle ulcere croniche che non hanno risposto alla terapia. Una scintigrafia ossea può essere utile, ma l'infezione sottocutanea sovrastante è spesso difficile da distinguere dall'osteomielite. L'utilizzo di globuli bianchi marcati con indio è più utile nel determinare se l'infezione coinvolge le strutture ossee o solo i tessuti molli, ma l'esame è tecnicamente complesso. La risonanza magnetica (RM) può essere più specifica, sebbene sia difficile distinguere la distruzione ossea da osteomielite da quella secondaria ad artropatia di Charcot. Se è necessaria un'escissione chirurgica, la biopsia ossea e la coltura forniscono la risposta.

L'osteomielite è trattata al meglio con l'uso prolungato di antibiotici (per via endovenosa e poi orale) associato a eventuale pulizia dell'osso infetto. Il possibile contributo dell'insufficienza vascolare dovrebbe essere considerato in tutti i pazienti. Studi non invasivi del flusso ematico sono spesso inaffidabili nel DM e può essere richiesta un'angiografia, tenendo presente il rischio di nefrotossicità indotta dal mezzo di contrasto. Le procedure di bypass arterioso periferico sono spesso efficaci nel promuovere la cicatrizzazione delle ferite e nel ridurre la necessità di amputazione del lembo ischemico.

Vi è un numero progressivamente maggiore di trattamenti possibili per le ulcere del piede diabetico, ma tutti devono ancora dimostrare chiaramente la loro efficacia in studi prospettici controllati. Una dichiarazione dell'ADA identifica sei interventi ritenuti efficaci nelle ferite del piede diabetico: 1) scarico plantare; 2) detersione; 3) riepitelizzazione; 4) uso appropriato di antibiotici; 5) rivascolarizzazione; 6) amputazione limitata. Lo scarico plantare consiste nell'evitare completamente il peso che grava sull'ulcera, eliminando il trauma meccanico che ritarda la riparazione della ferita. Il riposo a letto e una serie di presidi ortopedici o di dispositivi che distribuiscono il contatto limitano il carico sulla ferita o i punti di pressione. La detersione chirurgica è importante ed efficace, mentre l'efficacia di altre modalità di pulizia delle ferite (enzimi, impacchi, irrigazioni) è ancora da dimostrare. La medicazione con garze contenenti idrocolloidi promuove la riparazione della ferita creando un ambiente adeguatamente umido e protettivo. Gli antisettici dovrebbero essere evitati. Gli antibiotici topici hanno un'efficacia limitata. L'invio del paziente da uno specialista per una terapia fisica, una valutazione ortopedica e l'eventuale riabilitazione è indicato una volta che l'infezione sia stata controllata.

Le infezioni lievi o non a rischio per l'arto possono essere trattate con antibiotici per os (cefalosporine, clindamicina, amoxicillina/acido clavulanico e fluorochinoloni), escissione chirurgica del tessuto necrotico, cura locale della ferita (evitare il peso sull'ulcera) e stretta sorveglianza della progressione dell'infezione. Le ulcere più gravi possono richiedere antibiotici per via endovenosa, riposo a letto e cura locale della ferita. Può essere richiesta una detersione chirurgica urgente. Uno degli obiettivi deve essere rappresentato dallo stretto controllo della glicemia. Gli antibiotici per via endovenosa dovrebbero garantire una copertura ad ampio spettro diretta contro lo *Staphylococcus aureus*, gli streptococchi, gli aerobi Gram-negativi e gli anaerobi. Il trattamento antimicrobico iniziale comprende ertapenem, piperacillina/tazobactam, cefotetan, ampicillina/sulbactam o la combinazione di clindamicina e un fluorochinolone. Le infezioni gravi o le infezioni che non migliorano dopo 48 ore di terapia antibiotica richiedono un'intensificazione della terapia antimicrobica per eliminare lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (per es., vancomicina) e *Pseudomonas aeruginosa*. Se l'infezione che circonda l'ulcera non migliora con gli antibiotici per via endovenosa, sono indicate una verifica della copertura antibiotica e una riconsiderazione della necessità di detersione chirurgica o rivascolarizzazione. In seguito al miglioramento clinico, l'antibioticoterapia per via orale e la medicazione locale della ferita possono essere continuate in regime ambulatoriale con stretto follow-up.

I nuovi dati riguardanti la biologia delle ferite hanno condotto allo sviluppo di alcune tecnologie (per es., equivalenti cutanei e fattori di crescita come il fattore di crescita basico dei fibroblasti) che possono risultare utili, specialmente in caso di ulcere neuropatiche. Il fattore ricombinante di crescita derivato dalle piastrine presenta alcuni benefici e integra le terapie di base (scarico plantare, detersione chirurgica e antibiotici). È stato utilizzato anche l'ossigeno iperbarico, ma mancano prove certe della sua efficacia. È stato dimostrato che una pressione negativa a livello della lesione accelera la guarigione delle ferite plantari.

INFEZIONI

Gli individui con DM presentano infezioni con frequenza e gravità maggiori. Le ragioni di questo incremento comprendono anomalie non com-

pletamente definite dell'immunità cellulomediata e della fagocitosi associate all'iperglicemia, così come una diminuzione della vascolarizzazione. L'iperglicemia probabilmente favorisce la colonizzazione e la crescita di una varietà di microrganismi (*Candida* e altre specie fungine). Molte infezioni comuni sono più frequenti e gravi nella popolazione diabetica e diverse infezioni rare si osservano quasi esclusivamente nella popolazione diabetica. Esempi di quest'ultima categoria comprendono la mucormicosi rinocerebrale, la colecistite enfisematosa, le infezioni del tratto genitourinario e l'otite esterna "maligna" o invasiva. Quest'ultima è di solito secondaria a infezione da *P. aeruginosa* nei tessuti molli esterni al canale uditivo; solitamente esordisce con dolore e suppurazione ed evolve rapidamente in osteomielite e meningite. Queste infezioni dovrebbero essere ricercate, in particolare nei pazienti che si presentano con SII.

Polmoniti, infezioni delle vie urinarie e infezioni cutanee e dei tessuti molli sono tutte più comuni nella popolazione diabetica. In generale, i microrganismi che causano le infezioni polmonari sono simili a quelli rinvenuti nella popolazione non diabetica; tuttavia, risultano più frequenti le infezioni da microrganismi Gram-negativi, *S. aureus* e *Mycobacterium tuberculosis*. Le infezioni delle vie urinarie (sia del tratto inferiore sia le pielonefriti) sono il risultato dell'azione di agenti batterici comuni come *Escherichia coli*, benché diverse specie di lieviti (*Candida* e *Torulopsis glabrata*) vengano comunemente osservate. Le complicanze delle infezioni delle vie urinarie comprendono la pielonefrite enfisematosa e la cistite enfisematosa. La batteriuria è frequente negli individui con cistopatia diabetica. Vi è un'aumentata suscettibilità alla foruncolosi, alle candidosi superficiali e alle vulvovaginiti. Lo scarso controllo glicemico è un denominatore comune negli individui con queste infezioni. I soggetti diabetici hanno un'aumentata frequenza di colonizzazione da *S. aureus* nelle pieghe della cute e nelle narici. Questi pazienti presentano anche un rischio aumentato di infezione delle ferite chirurgiche. Uno stretto controllo glicemico riduce le infezioni post-operatorie nei pazienti diabetici sottoposti a bypass aortocoronarico. Questo dovrebbe essere l'obiettivo in tutti i soggetti diabetici con infezione.

MANIFESTAZIONI DERMATOLOGICHE

Le manifestazioni cutanee più comuni del DM sono il ritardo nella riparazione delle ferite e le ulcere cutanee. La dermopatia diabetica, talvolta denominata *papule pretibiali pigmentate* o "macchie cutanee diabetiche", inizia come un'area eritematosa ed evolve in un'area di iperpigmentazione circolare. Queste lesioni sono determinate da un trauma meccanico minore a livello della regione pretibiale e sono più comuni nel maschio anziano con DM. Si osservano anche malattie bollose quali la "bullosa diabeticorum" (ulcerazioni superficiali o erosioni nella regione pretibiale). La *necrobiosis lipoidica diabeticorum* è una rara affezione che colpisce principalmente giovani donne con DM di tipo 1, neuropatia e retinopatia. Solitamente inizia nella regione pretibiale come una placca eritematosa o papule che gradualmente si ingrandiscono, diventano scure e sviluppano margini irregolari, con centri atrofici e ulcerazioni centrali. Possono essere dolorose. La vitiligine compare con una frequenza maggiore negli individui con diabete di tipo 1. L'*acanthosis nigricans* (placche vellutate iperpigmentate osservate sul collo, sulle ascelle e sulle superfici estensorie) è talvolta una manifestazione di grave insulinoresistenza associata al diabete. Il *granuloma anulare* generalizzato o localizzato (placche eritematose sulle estremità o sul tronco) e lo *scleredema* (aree di ispessimento cutaneo sul dorso o sul collo nelle sedi di pregresse infezioni superficiali) sono più comuni nella popolazione diabetica. Nei siti di iniezione dell'insulina possono comparire *lipoatrofia* o *lipoipertrofia*, ma sono divenute insolite con l'uso dell'insulina umana. Xerodermia e prurito sono comuni e traggono beneficio dall'impiego di creme emollienti.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Diabete mellito

Il DM e le sue complicanze causano un ampio spettro di sintomi e segni; quelli secondari all'iperglicemia acuta possono comparire in qualsiasi stadio della malattia, mentre quelli correlati alle complicanze croniche iniziano a manifestarsi durante la seconda decade di iperglicemia. Gli individui con DM di tipo 2 precedentemente non identificato possono presentare complicanze croniche del DM al momento della diagnosi. L'anamnesi e l'esame obiettivo dovrebbero verificare i sintomi e i segni dell'iperglicemia acuta e ricercare le complicanze croniche e le condizioni associate al DM.

ANAMNESI Si deve raccogliere un'anamnesi completa con speciale enfasi sugli aspetti rilevanti per il DM, come il peso, la familiarità per DM e le sue complicanze, i fattori di rischio cardiovascolare, attività fisica, fumo, consumo di alcolici. I sintomi dell'iperglicemia comprendono la poliuria, la polidipsia, il calo ponderale, l'affaticabilità, l'astenia, la visione annebbiata, le infezioni superficiali frequenti (vaginiti, micosi cutanee) e la lenta riparazione delle lesioni cutanee dopo traumi minori. Le alterazioni metaboliche sono principalmente correlate all'iperglicemia (diuresi osmotica, ridotto apporto glucidico al muscolo) e allo stato catabolico del paziente (perdita urinaria di glucosio e calorie, catabolismo muscolare dovuto alla degradazione proteica e alla diminuita sintesi proteica). La visione annebbiata deriva da alterazioni del contenuto di acqua del cristallino e si risolve non appena l'iperglicemia è sotto controllo.

In un paziente con DM stabilizzato, la valutazione iniziale deve prendere in esame anche i precedenti trattamenti per il diabete, i livelli precedenti di HbA1c, i risultati del monitoraggio personale della glicemia, la frequenza dell'ipoglicemia, la presenza di complicanze specifiche del DM e le conoscenze del paziente sul diabete, l'esercizio fisico e la nutrizione. Le complicanze croniche possono interessare diversi sistemi e un singolo paziente può presentare alcuni, tutti o nessun sintomo correlato alle complicanze del DM (vedi oltre). Inoltre, deve essere ricercata la presenza di patologie concomitanti correlate al DM (malattia cardiovascolare, ipertensione, dislipidemia).

ESAME OBIETTIVO Oltre a un esame obiettivo completo, si deve prestare una speciale attenzione agli aspetti rilevanti per il DM, come il peso o l'indice di massa corporea (BMI), l'esame retinico, la pressione in ortostatismo, le condizioni dei piedi, i polsi periferici e i siti di iniezione dell'insulina. Livelli pressori superiori a 130/80 mmHg sono già considerati come ipertensione nel paziente diabetico. Un esame attento degli arti inferiori deve ricercare evidenze di neuropatia periferica, callosità, micosi superficiali, malattie ungueali, alterazioni del riflesso achilleo e deformità del piede (dita a martello o ad artiglio e piede di Charcot) al fine di identificare i siti di potenziale ulcerazione cutanea. La sensazione vibratoria (diapason da 128 MHz alla base dell'alluce) e la capacità di percepire il tocco con un monofilamento (monofilamento di 10 g) e la puntura di spillo sono utili per identificare la neuropatia diabetica moderatamente avanzata. Poiché la patologia parodontale è più frequente nel DM, anche denti e gengive devono essere esaminati.

CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO NEL SINGOLO PAZIENTE L'eziologia del diabete in un individuo con malattia all'esordio può essere solitamente distinta sulla base dei criteri clinici. Gli individui con DM di tipo 1 tendono ad avere le seguenti caratteristiche: 1) insorgenza della malattia prima dei 30 anni di età; 2) habitus longilineo; 3) necessità di insulina come terapia iniziale; 4) propensione a sviluppare chetoacidosi; 5) rischio aumentato di altri disturbi autoimmuni come malattie autoimmuni della tiroide, iposurrenalismo, anemia perniciosa e vitiligo. Al contrario, gli individui con DM di tipo 2 spesso presentano i seguenti aspetti: 1) sviluppo del diabete dopo i 30 anni; 2) obesità (l'80% dei pazienti è obesa, ma i soggetti anziani possono essere magri); 3) possono non richiedere inizialmente la terapia con insulina; 4) possibile associazione con insulinoresitenza, ipertensione, malattie cardiovascolari, dislipidemia o sindrome dell'ovaio policistico. Nel DM di tipo 2 l'insulinoresistenza è spesso associata a obesità addominale (in contrapposizione all'obesità dei fianchi e delle cosce) e ipertrigliceridemia. Sebbene la maggior parte degli individui con diagnosi di DM di tipo 2 sia più anziana, l'età dal momento che la diagnosi si sta riducendo e si riscontra un marcato incremento della malattia in bambini e adolescenti sovrappeso. Alcuni soggetti con fenotipo caratteristico del DM di tipo 2 presentano episodi di chetoacidosi ma non hanno i marcatori di autoimmunità e possono essere trattati a lungo con ipoglicemizzanti orali piuttosto che con insulina (condizione definita *DM di tipo 2 suscettibile alla chetosi*). D'altro canto, alcuni individui (5-10%) con apparente fenotipo di DM di tipo 2 non hanno un deficit assoluto di insulina, ma sono presenti i marcatori autoimmunitari (anticorpi ICA e GAD) tipici del DM di tipo 1 (questa forma viene definita *diabete autoimmune latente dell'adulto*). Questi individui hanno maggiori probabilità di avere un'età inferiore a 50 anni, un BMI normale e un'anamnesi familiare positiva per un'altra malattia autoimmune. Essi molto probabilmente necessiteranno di trattamento insulinico nei successivi 5 anni. In ogni caso, rimane difficile classificare con certezza alcuni pazienti. Gli individui che deviano dal profilo clinico del DM di tipo 1 e del DM di tipo 2, o che hanno altri difetti associati come sordità, malattie del pancreas esocrino e altri disturbi endocrini, devono essere adeguatamente classificati (Tab. 338-1).

INDAGINI DI LABORATORIO Le indagini di laboratorio devono in primo luogo determinare se il paziente soddisfa i criteri diagnostici per il DM

(Tab. 338-2) e poi verificare il grado di controllo glicemico (HbA1c; vedi oltre). Oltre alle determinazioni standard di laboratorio, il paziente deve essere valutato per le condizioni associate al DM (per es., microalbuminuria, dislipidemia, distiroidismo). Gli individui ad alto rischio cardiovascolare devono essere esaminati per escludere una coronaropatia asintomatica, utilizzando appropriati test da sforzo quando indicato.

La classificazione del tipo di DM può essere facilitata da esami di laboratorio. La misurazione dei livelli sierici di insulina e di peptide C non sempre è utile a differenziare il DM di tipo 1 dal tipo 2, ma bassi livelli di peptide C confermano che il paziente necessita di trattamento insulinico. Molti soggetti con diagnosi di DM di tipo 1 di recente insorgenza continuano a produrre una certa quantità di peptide C. Il dosaggio degli anticorpi anti-cellule insulari al momento dell'esordio del diabete può essere utile se il tipo di DM non è chiaramente identificato in base alle caratteristiche discusse sopra.

TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE

PRINCIPI GENERALI

Gli obiettivi della terapia del DM di tipo 1 o di tipo 2 sono: 1) eliminare i sintomi correlati all'iperglicemia; 2) ridurre o eliminare le complicanze micro- e macrovascolari del DM; 3) permettere al paziente di raggiungere uno stile di vita il più normale possibile. Per realizzare questi obiettivi, il medico dovrebbe identificare un livello di riferimento del controllo glicemico per ogni paziente, fornire al paziente risorse educative e farmacologiche necessarie per raggiungere questo livello e monitorare/trattare le complicanze correlate al DM. I sintomi del diabete solitamente si risolvono quando la glicemia è inferiore a 200 mg/dl (11,1 mmol/l) e quindi gran parte del trattamento diabetico punta alla realizzazione del secondo e del terzo obiettivo. Gli obiettivi terapeutici per i pazienti diabetici sono riassunti nella **tabella 338-8**.

La cura di un individuo affetto da DM di tipo 1 o di tipo 2 richiede un'équipe multidisciplinare. Importante per il successo di questo gruppo di lavoro è la partecipazione del paziente, la sua motivazione e l'entusiasmo, i quali sono essenziali per il trattamento ottimale del diabete. I membri dell'équipe sanitaria comprendono il medico di base e/o l'endocrinologo o il diabetologo, un educatore specializzato e un nutrizionista. Inoltre, quando insorgono le complicanze del DM sono essenziali altri specialisti (neurologi, nefrologi, chirurghi vascolari, cardiologi, oculisti e podologi) con esperienza nelle complicanze del DM.

Diversi nomi sono talvolta applicati ai differenti approcci del trattamento diabetico, come terapia insulinica intensiva, controllo glicemico intensivo e "controllo stretto". Nel presente capitolo, tuttavia, si userà il termine *trattamento integrato del diabete* per sottolineare il fatto che la terapia diabetica ottimale implica molto più della gestione della glicemia. Sebbene il controllo glicemico sia essenziale per una terapia diabetica ottimale, per un trattamento integrato del diabete, sia di tipo 1 sia di tipo 2, si dovrebbero anche identificare e gestire le complicanze del DM e modificare i fattori di rischio per le malattie associate al DM. Oltre agli aspetti fisici del paziente con DM, possono influenzare la gestione della malattia fattori legati alle condizioni sociali, familiari, finanziarie, culturali e lavorative del paziente. L'International Diabetes Federation (IDF), riconoscendo che le risorse disponibili per la cura del diabete variano molto nelle diverse zone del mondo, ha stabilito linee guida per la cura standard (un servizio di base ben sviluppato e sistemi di finanziamento per l'assistenza sanitaria che utilizzano una porzione significativa del patrimonio nazionale), la cura minima (assistenza sanitaria con risorse molto limitate) e la cura globale (assistenza sanitaria con risorse considerevoli). Questo capitolo fornisce una guida per questo ultimo livello di cura del diabete.L'ADA si riferisce all'educazione circa il piano di gestione individualizzato per il paziente come educazione all'autogestione del diabete (DSME). Un contatto più frequente fra il paziente e l'équipe che si occupa del trattamento del diabete (posta elettronica, telefono ecc.) porta a un miglioramento del controllo glicemico.

TABELLA 338-8 OBIETTIVI TERAPEUTICI NEI PAZIENTI ADULTI AFFETTI DA DIABETE[a]

Indice	Obiettivo
Controllo glicemico[b]	
HbA1c	<7[c]
Glucosio capillare pre-prandiale	90-130 mg/dl (5-7,2 mmol/l)
Picco di glucosio capillare post-prandiale	<180 mg/dl (<10 mmol/l)[d]
Pressione arteriosa	<130/80[e]
Lipidi[f]	
Lipoproteine a bassa densità	<100 mg/dl (<2,6 mmol/l)
Lipoproteine ad alta densità	<40 mg/dl (<1,1 mmol/l)[g]
Trigliceridi	<150 mg/dl (<1,7 mmol/l)

[a] Come raccomandato dall'ADA; gli obiettivi dovrebbero essere adattati al singolo paziente (vedi il testo). Gli obiettivi possono essere diversi per alcuni gruppi di pazienti.
[b] L'HbA1c è l'obiettivo primario.
[c] Sebbene l'ADA in generale raccomandi una HbA1c <7%, nel singolo paziente è consigliata una "HbA1c più vicina possibile alla normalità (<6%), senza significativa ipoglicemia". Il range di normalità per l'HbA1c è 4-6% (dosaggio basato sul DCCT).
[d] Una-due ore dopo l'inizio di un pasto.
[e] Nei pazienti con GFR ridotto e con macroalbuminuria l'obiettivo è <125/75.
[f] In ordine decrescente di priorità.
[g] Per le donne alcuni specialisti suggeriscono un obiettivo di 10 mg/dl (0,25 mmol/l) superiore.
Fonte: American Diabetes Association, 2007; con modifiche.

EDUCAZIONE DEL PAZIENTE, ALIMENTAZIONE ED ESERCIZIO FISICO

Il paziente affetto da DM di tipo 1 o di tipo 2 deve essere istruito sulla nutrizione, sull'attività fisica, sul trattamento del diabete in corso di un'altra malattia e sui farmaci che riducono la glicemia. In associazione con una migliore compliance, l'educazione del paziente permette agli individui con DM di diventare altamente responsabili della propria cura. L'istruzione del paziente dovrebbe essere considerata come un processo continuo, con visite regolari per rinforzarla; non dovrebbe essere un processo che si completa dopo una o due visite con un'infermiera educatrice o un nutrizionista.

Educazione L'educatore deve essere un operatore sanitario (infermiere o dietologo) con esperienza specialistica nell'educazione del paziente sul diabete (che abbia esperienza nella conoscenza e nell'insegnamento del diabete e possieda un'adeguata certificazione). Argomenti importanti da affrontare per una gestione ottimale del diabete sono: l'automonitoraggio della glicemia, il monitoraggio della chetonuria (DM di tipo 1), la somministrazione di insulina, le linee guida per il trattamento del diabete in corso di malattia, la gestione dell'ipoglicemia, la cura dei piedi e della cute, la gestione del diabete prima, durante e dopo l'attività fisica e le attività che modificano i fattori di rischio.

Alimentazione *Terapia medica nutrizionale* (TMN) è il termine usato dall'ADA per descrivere il bilancio ottimale tra l'apporto calorico e gli altri aspetti della terapia del diabete (insulina, attività fisica, calo ponderale). L'ADA ha stabilito raccomandazioni per tre tipi di TMN. Le misure di TMN come prevenzione primaria sono dirette alla prevenzione o al rallentamento dell'esordio del DM di tipo 2 nei soggetti ad alto rischio (obesi o con prediabete), attraverso la promozione della perdita di peso. Il trattamento medico dell'obesità è un'area in rapida evoluzione ed è discussa nel capitolo 75. Le misure di TMN di prevenzione secondaria sono dirette alla prevenzione o al rallentamento delle complicanze correlate al diabete in individui diabetici, migliorando il controllo glicemico. Le misure di TMN di prevenzione terziaria sono volte alla gestione delle complicanze correlate al diabete (malattia cardiovascolare, nefropatia) in individui diabetici. Per esempio, in soggetti con diabete e malattia renale cronica l'apporto proteico dovrebbe essere limitato a 0,8 g/kg di peso corporeo al giorno. La TMN nei pazienti con diabete e malattia cardiovascolare dovrebbe comprendere i principi dietetici utilizzati nei pazienti non diabetici con malattia cardiovascolare. Sebbene le raccomandazioni per tutti e tre i tipi di TMN si sovrappongano, questo capitolo prende in esame principalmente le misure di TMN per la prevenzione secondaria. Gli approcci farmacologici che favoriscono la perdita di peso e la chirurgia bariatrica devono essere presi in considerazione in pazienti selezionati (vedi Cap. 75).

Come per la popolazione generale, è consigliata una dieta che comprenda frutta, verdura, cibi contenenti fibre e latte parzialmente scremato. In analogia con altri aspetti della terapia diabetica, la TMN deve essere adattata in funzione degli obiettivi del singolo paziente. Inoltre, l'educazione alla TMN è una componente importante del trattamento integrato del diabete e dovrebbe essere rinforzata mediante un'educazione regolare del paziente. In generale, i componenti della TMN ottimale sono simili per gli individui affetti da DM di tipo 1 e di tipo 2 **(Tab. 338-9)**. In passato venivano imposti regimi alimentari restrittivi e complessi. La pratica corrente è molto diversa, sebbene molti pazienti e molti medici considerino ancora la dieta per diabetici come monolitica e statica. Per esempio, la moderna TMN include oggi alimenti con saccarosio e cerca di modificare gli altri fattori di rischio come l'iperlipidemia e l'ipertensione piuttosto che focalizzarsi esclusivamente sul calo ponderale negli individui con DM di tipo 2. L'*indice glicemico* è una stima dell'aumento post-prandiale della glicemia quando viene consumata una certa quantità di un determinato cibo. Il consumo di cibi con basso indice glicemico sembra ridurre le escursioni del glucosio post-prandiale e migliorare il controllo glicemico. Riduzione delle calorie e uso

TABELLA 338-9 RACCOMANDAZIONI NUTRIZIONALI PER I SOGGETTI ADULTI AFFETTI DA DIABETE[a]

Grassi
20-35% dell'apporto calorico complessivo
Grassi saturi <7% delle calorie totali
<200 mg/die di colesterolo dalla dieta
2 o più porzioni di pesce alla settimana forniscono acidi grassi polinsaturi omega-3
Minimo consumo di grassi *trans*
Carboidrati
45-65% dell'apporto calorico complessivo (diete a basso contenuto di carboidrati non sono raccomandate)
Sono importanti la quantità e il tipo di carboidrati[b]
Cibi contenenti saccarosio possono essere consumati, previo aggiustamento della dose di insulina
Proteine
10-35% dell'apporto calorico complessivo
Altri componenti
Cibi contenenti fibre possono ridurre le escursioni glicemiche postprandiali
Dolcificanti ipocalorici

[a] Vedi il testo per le differenze tra pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2. Come per la popolazione generale, una dieta sana comprende frutta, verdura e cibi contenenti fibre.
[b] La quantità di carboidrati è determinata calcolando i grammi di carboidrati nella dieta; l'indice glicemico riflette il modo in cui il consumo di un cibo specifico influenza la glicemia.
Fonte: American Diabetes Association, 2007; con modifiche.

di dolcificanti senza valore nutritivo sembrano essere utili. Attualmente non vi sono prove a sostegno della necessità di integrare la dieta con vitamine, antiossidanti (vitamine C ed E) o micronutrienti (cromo) nei pazienti con diabete. L'obiettivo della TMN nell'individuo con DM di tipo 1 è di bilanciare e combinare l'apporto calorico, sia temporalmente sia quantitativamente, con l'appropriata quantità di insulina. La TMN e l'automonitoraggio della glicemia devono essere integrate al fine di definire il regime insulinico ottimale. L'ADA incoraggia i pazienti e i curanti a utilizzare il conteggio dei carboidrati o i sistemi per valutare il contenuto nutritivo di un pasto o di uno spuntino. In base alla stima del paziente del contenuto di carboidrati di un pasto, il rapporto insulina-carboidrati condiziona la dose del bolo di insulina per un pasto o uno spuntino. La TMN deve essere sufficientemente flessibile da permettere l'attività fisica e il regime insulinico deve consentire deviazioni nell'apporto calorico. Una componente importante della TMN nel DM di tipo 1 è quella di minimizzare l'incremento ponderale spesso associato al trattamento diabetico intensivo.

Gli obiettivi della TMN nel DM di tipo 2 sono leggermente differenti e si indirizzano verso il notevole aumento della prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione, dislipidemia, obesità) e di malattie cardiovascolari in questa popolazione. La maggior parte di questi individui è obesa e il calo ponderale viene ancora fortemente incoraggiato e dovrebbe rimanere un obiettivo importante. Le diete ipocaloriche e un modesto calo ponderale (5-7%) spesso determinano una rapida e decisa riduzione della glicemia negli individui con DM di tipo 2 di recente insorgenza. Tuttavia, numerosi studi documentano che il calo ponderale a lungo termine è raro. La TMN per il DM di tipo 2 dovrebbe promuovere una modesta riduzione calorica, una riduzione dell'apporto dei grassi, un'aumentata attività fisica e una riduzione dell'iperlipidemia e dell'ipertensione. Un aumento del consumo di fibre dietetiche solubili può migliorare il controllo glicemico negli individui con DM di tipo 2. Il calo ponderale e l'esercizio fisico riducono l'insulinoresistenza.

Attività fisica L'esercizio ha molti effetti positivi, comprendenti benefici cardiovascolari, ridotta pressione arteriosa, mantenimento della massa muscolare, riduzione del grasso corporeo, calo ponderale ecc. Per gli individui con DM di tipo 1 o di tipo 2, l'esercizio fisico è utile anche per ridurre la glicemia (durante e dopo l'esercizio) e aumentare la sensibilità all'insulina. Per i pazienti con diabete l'ADA raccomanda 150 min/settimana (distribuiti su almeno 3 giorni) di attività fisica aerobica. Nei pazienti con DM di tipo 2 il regime di esercizio fisico dovrebbe comprendere anche un allenamento di resistenza.

Nonostante i suoi benefici, l'attività fisica presenta delle incognite nei soggetti con DM, poiché questi ultimi sono carenti dei normali meccanismi glucoregolatori (caduta dei livelli insulinici e aumento dei livelli di glucagone durante l'esercizio). Il muscolo scheletrico è uno dei siti maggiori di consumo di energia metabolica in condizioni di riposo e l'aumentata attività muscolare durante l'esercizio aerobico sostenuto aumenta notevolmente la richiesta di energia. Gli individui con DM di tipo 1 sono soggetti sia all'iperglicemia sia all'ipoglicemia durante l'esercizio fisico, a seconda della glicemia pre-esercizio, dei livelli circolanti di insulina e del livello di catecolamine indotte dall'esercizio. Se il livello di insulina è troppo basso, l'incremento delle catecolamine può aumentare eccessivamente la glicemia, promuovere la formazione di corpi chetonici e possibilmente condurre alla chetoacidosi. Al contrario, se il livello circolante di insulina è eccessivo, tale iperinsulinemia relativa può ridurre la produzione epatica di glucosio (ridotta glicogenolisi, ridotta gluconeogenesi) e aumentare l'ingresso del glucosio nel muscolo, determinando ipoglicemia.

Per evitare l'iper- o l'ipoglicemia indotte dall'esercizio, gli individui con DM di tipo 1 dovrebbero: 1) controllare la glicemia prima, durante e dopo l'esercizio; 2) ritardare l'esercizio se la glicemia è superiore a 250 mg/dl (14 mmol/l) o se sono presenti chetoni; 3) assumere carboidrati per via orale prima dell'esercizio, al fine di prevenire l'ipoglicemia, se i livelli di glucosio sono inferiori a 100 mg/dl (5,6 mmol/l); 4) controllare la glicemia durante l'esecuzione e assumere carboidrati per prevenire l'ipoglicemia; 5) ridurre le dosi di insulina (in base all'esperienza precedente) prima dell'esercizio e iniettare l'insulina in un'area non coinvolta nell'esercizio; 6) imparare a riconoscere la propria risposta glucidica ai diversi tipi di esercizio e aumentare l'apporto alimentare fino a 24 ore dopo l'esercizio, a seconda dell'intensità e della durata dell'esercizio. Negli individui con DM di tipo 2 l'ipoglicemia indotta dall'esercizio è meno comune, ma può comparire nei soggetti che assumono sia insulina sia farmaci che inducono la secrezione di insulina.

Poiché la cardiovasculopatia asintomatica compare a un'età più bassa, sia nel DM di tipo 1 sia nel DM di tipo 2, è consigliabile eseguire un test di tolleranza all'esercizio fisico negli individui diabetici che presentano le seguenti caratteristiche: età superiore o uguale a 35 anni; DM di tipo 1 di durata superiore a 15 anni o DM di tipo 2 di durata superiore a 10 anni; complicanze microvascolari del DM (retinopatia, microalbuminuria o nefropatia); arteriopatia periferica; altri fattori di rischio per coronaropatia; neuropatia autonomica. La retinopatia proliferativa non trattata è una controindicazione relativa all'esercizio intenso, poiché questo può indurre emorragia del vitreo o distacco retinico.

MONITORAGGIO DEL LIVELLO DI CONTROLLO GLICEMICO

Il monitoraggio ottimale del controllo glicemico implica misurazioni della glicemia da parte del paziente e l'organizzazione di un controllo a lungo termine da parte del medico (misurazione dell'HbA1c e revisione delle automisurazioni glicemiche del paziente). Queste misurazioni sono complementari: le determinazioni del paziente forniscono un quadro del controllo glicemico a breve termine, mentre l'HbA1c riflette il controllo glicemico medio dei precedenti 2-3 mesi.

Automonitoraggio della glicemia L'automonitoraggio della glicemia (AMG) è importante nella gestione del diabete e consente al paziente di controllare la glicemia in ogni momento. Nell'AMG una piccola goccia di sangue e una reazione enzimatica facilmente rilevabile rendono possibile la misurazione della glicemia su sangue capillare. Molti dispositivi sono in grado di misurare la glicemia in modo rapido e accurato (calibrati per fornire i valori di glucosio plasmatico, anche se vengono misurati i valori di glucosio nel sangue intero) in piccole quanità di sangue (3-10 μg) prelevato dai polpastrelli; sedi alternative per il test (per es., avambraccio) sono meno affidabili, specialmente quando la glicemia si sta modificando rapidamente (fase post-prandiale). Un gran numero di dispositivi è disponibile, e l'assistenza di una persona competente ha un ruolo fondamentale nell'aiutare il paziente a scegliere lo strumento ottimale e ad apprenderne l'uso. Integrando le misurazioni glicemiche con la storia alimentare, le modificazioni terapeutiche e l'attività fisica, il medico e il paziente possono migliorare il programma di trattamento.

La frequenza delle misurazioni deve essere individualizzata e adattata sulla base degli obiettivi della cura del diabete. Gli individui con DM di tipo 1 e quelli con DM di tipo 2 che richiedono quotidianamente numerose iniezioni di insulina dovrebbero misurare in maniera continuativa la glicemia da tre o più volte al giorno, per stimare e selezionare i boli di insulina a rapida durata d'azione necessari tra i pasti e per modificare le dosi dell'insulina a lenta durata d'azione. La maggior parte degli individui con DM di tipo 2 richiede monitoraggi meno frequenti, sebbene la frequenza ottimale dell'AMG non sia stata definita con chiarezza. Gli individui con DM di tipo 2 in terapia insulinica dovrebbero utilizzare l'AMG più frequentemente rispetto a quelli in terapia con soli agenti orali. Gli individui con DM di tipo 2 che assumono ipoglicemizzanti orali dovrebbero utilizzare l'AMG come mezzo per verificare l'efficacia della terapia e l'impatto della dieta. Poiché i livelli glicemici fluttuano meno in questi individui, una o due misurazioni al giorno (o meno, nei pazienti che assumono agenti orali o seguono una dieta controllata) possono essere sufficienti. La maggior parte delle misurazioni negli individui con DM di tipo 1 o 2 dovrebbe essere eseguita pri-

ma dei pasti e integrata con misurazioni postprandiali come aiuto per raggiungere gli obiettivi di glicemia postprandiale (Tab. 338-8). La valutazione della glicosuria non fornisce una stima accurata del controllo glicemico.

Gli strumenti per il monitoraggio continuo della glicemia capillare sono oggetto di studio intenso: alcuni sistemi sono stati approvati dalla FDA e altri si trovano in fase di sviluppo. Attualmente l'uso di questi strumenti nella gestione abituale del diabete è limitato e non ha ancora condotto alla sostituzione dei dispositivi tradizionali. Questa tecnologia in rapida evoluzione richiede notevole esperienza da parte del team diabetologico e del paziente. I sistemi di monitoraggio continuo della glicemia misurano il glucosio nel fluido interstiziale, che si trova in equilibrio con il glucosio ematico. Un allarme avverte il paziente se la glicemia scende nel range dell'ipoglicemia. La FDA si riferisce a questi dispositivi come "minimamente invasivi" oppure "non invasivi" a seconda di come viene prelevato il liquido interstiziale. Molti strumenti utilizzano un catetere sottocutaneo impiantabile per dosare il glucosio nel liquido interstiziale e forniscono i valori del glucosio sia in tempo reale che retrospettivamente. Benché l'esperienza clinica con questi dispositivi sia limitata, essi hanno dato buoni risultati negli studi clinici e sembrano fornire in breve tempo informazioni utili sui modi di variazione della glicemia e avere la capacità di rilevare prontamente gli episodi ipoglicemici.

I chetoni urinari sono un indicatore sensibile di chetoacidosi diabetica iniziale e dovrebbero essere dosati negli individui con DM di tipo 1 quando il valore della glicemia è costantemente pari o superiore a 300 mg/dl (16,7 mmol/l), durante una malattia intercorrente o in presenza di sintomi quali nausea, vomito o dolore addominale. La misurazione dei livelli ematici di β-idrossibutirrato è da preferire rispetto alla misurazione urinaria con test al nitroprussiato, che misura solo i livelli di acetone e acetoacetato.

Valutazione del controllo glicemico a lungo termine La misurazione dell'emoglobina glicosilata è il metodo standard per verificare il controllo glicemico a lungo termine. Quando la glicemia è costantemente elevata, si assiste a un incremento della glicosilazione non enzimatica dell'emoglobina; questa alterazione riflette l'andamento glicemico dei precedenti 2-3 mesi, poiché gli eritrociti hanno una vita media di 120 giorni (i livelli glicemici nel mese precedente contribuiscono per circa il 50% al valore dell'HbA1c). Vi sono numerosi metodi di laboratorio per la misurazione delle varie forme di emoglobina glicosilata e talvolta si osservano variazioni significative tra i diversi metodi. Grazie alla maggiore specificità e affidabilità, il dosaggio della HbA1c eseguito con cromatografia liquida ad alta sensibilità (*high-performance liquid chromatography*, HPLC) è diventato il metodo standard di riferimento. Poiché le misurazioni dell'emoglobina glicosilata sono solitamente confrontate con le precedenti, è essenziale che i risultati dei dosaggi possano essere comparabili. A seconda del metodo di dosaggio dell'HbA1c utilizzato, le emoglobinopatie, le anemie, la reticolocitosi, le trasfusioni e l'insufficienza renale possono interferire con il risultato. La misurazione dell'HbA1c al "point of care" permette un più rapido feedback e può quindi essere d'aiuto nell'adeguamento terapeutico.

L'emoglobina glicosilata o HbA1c deve essere misurata in tutti gli individui con DM, durante la valutazione iniziale e come componente del trattamento integrato del diabete. Quale indicatore principale delle complicanze a lungo termine del DM, la HbA1c dovrebbe riflettere almeno in parte le misurazioni a breve termine dell'AMG. Queste due misurazioni sono complementari, in quanto una recente malattia intercorrente può influenzare le misurazioni dell'AMG, e non quella dell'HbA1c. Allo stesso modo, le iperglicemie postprandiali e notturne non possono essere rilevate dall'AMG su sangue capillare a digiuno e preprandiali, ma saranno rilevate dall'HbA1c. In analisi standard l'HbA1c riflette approssimativamente i seguenti livelli medi di glicemia: Hb1Ac del 6% equivale a 135 mg/dl (7,5 mmol/l); Hb1Ac del 7% equivale a 170 mg/dl (9,5 mmol/l); Hb1Ac dell'8% equivale a 205 mg/dl (11,5 mmol/l) ecc. Un incremento dell'1% dell'HbA1c si traduce in un aumento di circa 35 mg/dl (2 mmol/l) di glicemia. Nei pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo terapeutico, l'ADA raccomanda la misurazione dell'HbA1c almeno due volte all'anno. Test effettuati più frequentemente (ogni 3 mesi) sono da considerare quando il controllo glicemico è inadeguato, se la terapia è stata recentemente modificata o in molti pazienti con DM di tipo1. Il grado di glicosilazione delle altre proteine, come l'albumina, può essere utilizzato come indicatore alternativo del controllo glicemico quando il dosaggio dell'HbA1c non è indicativo (anemia emolitica, emoglobinopatie). Il dosaggio della fruttosamina (albumina glicata) riflette lo stato glicemico delle 2 settimane precedenti. Metodi alternativi di valutazione del controllo glicemico (compreso il dosaggio dell'1,5 anidroglucitolo) non dovrebbero essere utilizzati di routine poiché al momento non sembrano in grado di fornire indicazioni accurate circa le complicanze del DM.

DETERMINAZIONE DEL LIVELLO OTTIMALE DEL CONTROLLO GLICEMICO Poiché le complicanze del DM sono correlate al controllo glicemico, la normoglicemia è l'obiettivo desiderato, ma spesso non raggiunto. La normalizzazione della glicemia per lunghi periodi di tempo è estremamente difficile, come dimostrato dal DCCT. A qualsiasi livello di iperglicemia, comunque il miglioramento del controllo glicemico riduce il rischio di complicanze (Fig. 338-8).

L'obiettivo del controllo glicemico (come rilevato dalla HbA1c) deve essere individualizzato e il medico curante dovrebbe stabilire gli obiettivi della terapia in accordo con il paziente dopo avere considerato gli aspetti medici, sociali e lo stile di vita. Alcuni fattori importanti da considerare comprendono l'età del paziente, la capacità che ha di comprendere e attuare un regime di trattamento complesso, la presenza e la gravità delle complicanze del diabete, la capacità di riconoscere i sintomi ipoglicemici, la presenza di altre condizioni patologiche o di trattamenti che potrebbero alterare la risposta alla terapia, lo stile di vita e l'occupazione (per le possibili conseguenze del verificarsi dell'ipoglicemia sul lavoro) e il livello di supporto disponibile da parte della famiglia e degli amici.

L'ADA suggerisce che l'obiettivo sia quello di raggiungere un'HbA1c più vicina possibile ai valori di normalità senza ipoglicemie significative. In generale, il target per l'HbA1c dovrebbe essere inferiore a 7% (Tab. 338-8) con obiettivi più rigorosi (<6%) in molti pazienti. Un'HbA1c più elevata può essere appropriata in soggetti molto giovani o anziani, oppure con limitata aspettativa di vita o con condizioni patologiche associate. La considerazione più importante è la frequenza e la gravità dell'ipoglicemia, dal momento che questa diventa più frequente con un target più rigoroso per l'HbA1c. Altri gruppi (International Diabetes Federation e American Association of Clinical Endocrinology) hanno suggerito un obiettivo per l'HbA1c inferiore a 6,5% nella maggior parte degli individui, basandosi prevalentemente sull'osservazione che non vi è un limite inferiore di HbA1c in termini di riduzione delle complicanze specifiche del diabete.

DIABETE MELLITO DI TIPO 1 Considerazioni generali Le raccomandazioni dell'ADA per le glicemie ottimali a digiuno e di notte e l'HbA1c di riferimento sono riassunte nella tabella 338-8. L'obiettivo è di programmare e attuare regimi insulinici che simulino la secrezione insulinica fisiologica. Poiché nei pazienti con DM di tipo 1 la produzione insulinica endogena è ridotta o annullata, la somministrazione di insulina basale esogena è essenziale per regolare la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la lipolisi e la chetogenesi. Allo stesso modo, la somministrazione insulinica per i pasti dovrebbe essere rapportata all'apporto di carboidrati e promuovere la normale utilizzazione e l'accumulo di glucosio.

Trattamento intensivo Il trattamento intensivo del diabete ha l'obiettivo di raggiungere l'euglicemia o una glicemia quasi normale. Le risorse disponibili per realizzare tale obiettivo comprendono l'educazione approfondita e continua del paziente, la registrazione delle misurazioni glicemiche e dell'apporto alimentare da parte del paziente e un regime insulinico variabile che adatta l'apporto glucidico alla dose di insulina. La terapia insulinica di solito include regimi a componente multipla, iniezioni giornaliere multiple (IGM) o dispositivi di infusione dell'insulina (vedi oltre).

I benefici del trattamento diabetico intensivo comprendono sia una riduzione delle complicanze microvascolari del DM sia una riduzione delle complicanze macrovascolari del DM, che continuano dopo un periodo di glicemia pressoché normale. Dal punto di vista psicologico il paziente sperimenta un maggiore controllo del diabete e spesso nota un migliore senso di benessere, una maggiore flessibilità nella temporizzazione e nel contenuto dei pasti e la capacità di modificare il dosaggio insulinico con l'attività fisica. Inoltre, il trattamento intensivo del diabete durante la gravidanza riduce il rischio di malformazioni fetali e la morbilità. Il trattamento intensivo è fortemente incoraggiato anche nei pazienti con diagnosi recente di DM di tipo 1 poiché può prolungare il periodo di produzione del peptide C, il che può risultare in un migliore controllo glicemico e in una riduzione del rischio di ipoglicemia grave.

Sebbene il trattamento intensivo apporti benefici evidenti, richiedendo un elevato impegno personale ed economico, non è indicato per tutti gli individui.

Preparazioni insuliniche Le attuali preparazioni insuliniche sono prodotte mediante la tecnologia del DNA ricombinante e consistono in sequenze aminoacidiche di insulina umana o varianti di questa. L'insulina animale (di vitello o maiale) non è più utilizzata. Negli Stati Uniti la maggior parte delle insuline è formulata come U-100 (100 unità/ml), mentre in alcuni altri Paesi l'insulina è disponibile in concentrazioni diverse (per es., U-40, ovvero 40 unità/ml). L'insulina umana è stata formulata con diverse farmacocinetiche oppure geneticamente modificata per simulare meglio la secrezione insulinica fisiologica. Le insuline possono essere classificate come ad azione rapida oppure lenta **(Tab. 338-10)**. Per esempio, una formulazione ad azione rapida, l'insulina lispro, è un analogo dell'insulina in cui gli aminoacidi 28 e 29 (lisina e prolina) sulla catena B dell'insulina sono stati invertiti attraverso la tecnologia del DNA ricombinante. L'insulina aspart e l'insulina glulisina sono altri analoghi dell'insulina geneticamente modificati con proprietà simili alla lispro. Questi analoghi dell'insulina hanno un'attività biologica piena, ma una tendenza minore all'autoaggregazione, determinando un as-

TABELLA 338-10 FARMACOCINETICA DELLE PREPARAZIONI INSULINICHE

Preparazione	Tempo d'azione		
	Esordio, ore	Picco, ore	Durata d'azione, ore
Ad azione rapida per via sottocutanea			
Lispro	<0,25	0,5-1,5	3-4
Aspart	<0,25	0,5-1,5	3-4
Glulisina	<0,25	0,5-1,5	3-4
Regolare	0,5-1	2-3	4-6
Ad azione rapida per via inalatoria			
Insulina regolare per inalazione	<0,25	0,5-1,5	4-6
Ad azione lenta			
NPH	1-4	6-10	10-16
Determir	1-4	–[a]	12-20
Glargina	1-4	–[a]	24
Combinazioni di insuline			
75/25-75% protamina lispro, 25% lispro	<0,25	1,5[b]	Fino a 10-16
70/30-70% protamina lispro, 30% aspart	<0,25	1,5[b]	Fino a 10-16
50/50-50% protamina lispro, 50% lispro	<0,25	1,5[b]	Fino a 10-16
70/30-70% NPH, 30% insulina regolare	0,5-1	Duplice	10-16
50/50-50% NPH, 50% insulina regolare	0,5-1	Duplice	10-16

[a] L'insulina glargina ha una minima attività di picco; l'insulina determir ha un certo picco d'azione a 6-14 ore.
[b] Duplice: due picchi, uno a 2-3 ore, il secondo molte ore dopo.
Fonte: JS Skyler, *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*, American Diabetes Association, Alexandria, VA, 2004; con modifiche.

sorbimento e un inizio d'azione più rapidi e una durata d'azione più breve. Queste caratteristiche sono particolarmente vantaggiose per permettere la sincronizzazione dell'iniezione e dell'azione dell'insulina con l'aumento dei livelli glicemici dopo i pasti. La durata d'azione più breve appare associata anche a un minor numero di episodi ipoglicemici, principalmente perché il termine dell'azione dell'insulina corrisponde meglio al declino della glicemia dopo un pasto. Quindi, le insuline aspart, lispro o glulisina sono preferibili rispetto all'insulina regolare per la copertura dei pasti. L'insulina glargina è un'insulina umana biosintetica a lunga durata d'azione che si differenzia dall'insulina normale in quanto l'asparagina in posizione 21 è sostituita dalla glicina e due residui di arginina sono aggiunti all'estremità C-terminale della catena B. Rispetto all'insulina NPH, l'inizio dell'azione dell'insulina glargina è ritardato, la durata d'azione è più lunga (circa 24 ore) e non vi è un picco pronunciato. Una minore incidenza di ipoglicemia, specialmente notturna, è stata riportata con l'insulina glargina quando messa a confronto con l'insulina NPH. L'insulina determir ha una catena laterale di acidi grassi che ne prolunga l'azione rallentandone l'assorbimento e il catabolismo. L'insulina regolare e la NPH presentano la stessa sequenza aminoacidica dell'insulina nativa. L'insulina regolare è disponibile in formulazioni da U-500 (500 unità/ml) e a volte risulta utile nei pazienti notevolmente resistenti all'insulina.

Il fabbisogno insulinico di base è soddisfatto dalle formulazioni di insulina ad azione lenta (insulina NPH, glargina o determir). Queste vengono generalmente combinate con l'insulina rapida allo scopo di mimare il rilascio fisiologico di insulina con i pasti. Sebbene la miscela di formulazioni di insulina NPH e rapida sia comune, essa può alterare il profilo di assorbimento dell'insulina (specialmente quello delle insuline rapide). Per esempio, l'assorbimento dell'insulina lispro è ritardato quando viene mescolata con l'insulina NPH. L'alterazione dell'assorbimento insulinico quando si mescolano diverse formulazioni di insulina non dovrebbe scoraggiare il paziente dall'impiego di insulina miscelata. Tuttavia, dovrebbero essere seguite le seguenti linee guida: 1) mescolare le diverse formulazioni insuliniche nella siringa immediatamente prima dell'iniezione (iniettare entro 2 minuti dopo la preparazione della miscela); 2) se possibile, non conservare l'insulina come miscela; 3) seguire la stessa modalità in termini di miscela dell'insulina e di somministrazione al fine di standardizzare la risposta fisiologica all'iniezione di insulina; 4) non mescolare l'insulina glargina o determir con altre insuline. La miscibilità di insuline umane regolari e NPH permette di produrre formulazioni di insuline combinate che contengono il 70% di NPH e il 30% di regolare (70/30) o uguali concentrazioni di insulina NPH e regolare (50/50). Un'altra combinazione fra formulazioni di insulina è quella tra insulina aspart (70/30) e lispro (75/25 e 50/50). Comprendendo alcuni analoghi dell'insulina miscelati con la protamina, queste combinazioni hanno un profilo a breve e lunga durata d'azione (Tab. 338-10). Anche se sono più pratiche per il paziente (solo 2 iniezioni/die), le formulazioni di insulina combinate non permettono aggiustamenti indipendenti dell'attività dell'azione rapida e lenta. Diverse formulazioni di insulina sono disponibili sotto forma di "penne" che si sono rivelate più comode per alcuni pazienti.

L'insulina può anche essere somministrata per inalazione, utilizzando una formulazione in polvere di insulina regolare e un apparecchio per l'erogazione. Per la somministrazione di insulina, il paziente utilizza una formulazione di insulina in polvere ("blister") e uno speciale inalatore per il rilascio di un puff di insulina in un serbatoio, da cui viene inalata l'insulina nebulizzata. L'insulina inalatoria è ad azione rapida, con un inizio dell'azione simile agli analoghi ma con durata d'azione simile all'insulina regolare. Viene pertanto utilizzata per la copertura dei pasti. L'insulina inalatoria deve essere combinata con un'insulina iniettiva ad azione lenta per fornire una copertura di insulina basale nel DM di tipo 1 o 2 (Tab. 338-10), oppure utilizzata insieme ai farmaci orali nei pazienti con DM di tipo 2. L'insulina inalatoria sembra essere simile all'insulina iniettiva regolare in termini di controllo glicemico. È disponibile in blister da 1 e 3 mg che sono equivalenti a 3-8 unità di insulina iniettiva regolare. Per somministrare una dose maggiore bisogna utilizzare più di un blister. Negli Stati Uniti l'insulina inalatoria non è approvata per l'uso in pazienti fumatori o con malattia polmonare cronica. Una valutazione della funzione polmonare deve essere condotta prima di iniziare la terapia con insulina inalatoria e ripetuta dopo 6 mesi di trattamento e poi annualmente. Gli effetti collaterali comprendono la tosse, che migliora con l'uso continuo, e l'ipoglicemia con frequenza simile a quella osservata con l'insulina iniettiva regolare. La sicurezza a lungo termine dell'insulina inalatoria non è nota. L'uso appropriato dei sistemi di inalazione richiede che il paziente venga adeguatamente istruito. L'insulina inalatoria non ha vantaggi fisiologici rispetto all'insulina ad azione rapida, ma può essere presa in considerazione nei pazienti con DM di tipo 2 che non desiderano utilizzare l'insulina per iniezione. È in corso lo sviluppo di altre formulazioni di insulina per inalazione.

Regimi insulinici I vari regimi insulinici che possono essere utilizzati nel DM di tipo 1 sono illustrati nella **figura 338-13**. Sebbene i profili insulinici siano raffigurati come curve uniformi e simmetriche, esiste una considerevole variabilità da paziente a paziente per quanto concerne il picco e nella durata. In tutti i regimi, le insuline ad azione lenta (NPH, glargina o determir) forniscono l'insulina

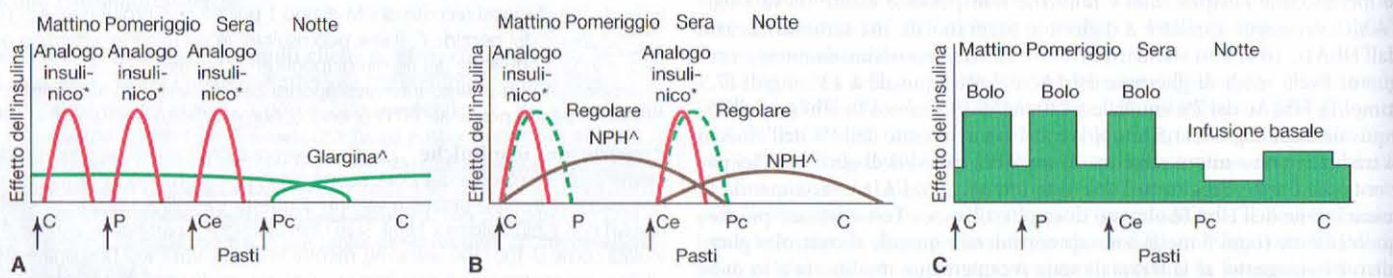


FIGURA 338-13 Schemi di trattamento insulinico per il diabete. In ogni riquadro l'asse delle ordinate corrisponde all'entità dell'effetto insulinico e l'asse delle ascisse ai momenti della giornata. C, colazione; P, pranzo; Ce, cena; Pc, prima di coricarsi. * Possono essere utilizzate sia l'insulina lispro o glulisina che l'insulina aspart. Il momento dell'iniezione di insulina è indicato dalle *frecce*. Il tipo di insulina è segnalato sopra ogni curva insulinica. ***A.*** Regime insulinico multiplo consistente in insulina ad azione lenta (^, un bolo di glargina o due boli di determir) per fornire una copertura insulinica basale e tre boli di glulisina lispro o aspart per assicurare la copertura glicemica per ogni pasto. ***B.*** L'iniezione di due boli di insulina ad azione lenta (^, NPH o determir) e rapida [glulisina, lispro, insulina aspart (*linea rossa continua*)] o regolare (*linea verde tratteggiata*). Viene utilizzata solo una formulazione di insulina ad azione rapida. ***C.*** La somministrazione di insulina mediante dispositivi di infusione è illustrata con un'insulina basale e un bolo iniettivo in corrispondenza di ogni pasto. La velocità di infusione insulinica basale è ridotta durante la notte e aumentata leggermente prima del risveglio del paziente. Nella pompa insulinica vengono utilizzate le insuline glulisina, lispro o aspart. [*Da:* H Lebovitz (ed), *Therapy for diabetes mellitus*, American Diabetes Association, Alexandria, VA, 2004; con modifiche.]

basale, mentre le insuline regolare, aspart, glulisina o lispro provvedono al fabbisogno prandiale. Gli analoghi dell'insulina ad azione rapida dovrebbero essere iniettati subito prima (<20 min) o subito dopo il pasto; l'insulina regolare viene somministrata 30-45 minuti prima del pasto.

Un difetto degli attuali regimi insulinici è che l'insulina iniettata entra immediatamente nel circolo sistemico, mentre l'insulina endogena è secreta nella vena porta. Quindi, la somministrazione di insulina esogena espone il fegato a livelli insulinici subfisiologici. Nessun regime insulinico riproduce il preciso profilo secretorio dell'insulina dalle isole pancreatiche. Tuttavia, i regimi più fisiologici prevedono iniezioni insuliniche più frequenti, un maggiore utilizzo di insulina rapida e misurazioni della glicemia capillare più frequenti. In generale, gli individui con DM di tipo 1 richiedono da 0,5 a 1 U/kg al giorno di insulina suddivisa in dosi multiple, con circa il 40-50% dell'insulina somministrata come insulina basale.

Gli schemi insulinici a componenti multiple si riferiscono alla combinazione di insulina basale, e boli di insulina (insulina a rapida azione preprandiale). La tempistica e le dosi di insulina a rapida azione preprandiale sono modificate per adeguarsi ai risultati dell'AMG, degli anticipi nei consumi alimentari e dell'attività fisica. Questi regimi offrono al paziente con diabete di tipo 1 più flessibilità in termini di stile di vita e una migliore possibilità di raggiungere una glicemia quasi normale. Uno di questi regimi, rappresentato nella figura 338-13*B*, consiste di un livello basale di insulina fornito dall'insulina glargina o detemir e da un'insulina preprandiale tipo lispro, glulisina o aspart. La dose di aspart, glusina o lispro si basa su algoritmi individualizzati che integrano i livelli di glicemia preprandiali e l'apporto anticipato di carboidrati. Per determinare la dose di insulina preprandiale in base alla composizione del pasto, il paziente utilizza il rapporto insulina/carboidrati (un rapporto comune è 1-1,5 unità/10 g di carboidrati, ma questo deve essere determinato per ciascun individuo). A questa dose di insulina viene aggiunta l'insulina supplementare in base alla glicemia preprandiale [una formula utilizza 1 unità di insulina per ogni 2,7 mmol/l (50 mg/dl) al di sopra del target preprandiale; un'altra formula è (peso corporeo in kg) × (glicemia – glicemia desiderata in mg/dl)/1500]. Uno schema insulinico a componenti multiple alternativo consiste in insulina intermedia al momento di coricarsi, una piccola dose di insulina NPH a colazione (dal 20 al 30% della dose serale) e un'insulina rapida preprandiale. Sono utilizzate altre variazioni di questo regime, ma hanno lo svantaggio che l'insulina NPH ha un picco significativo, rendendo l'ipoglicemia più frequente. Frequenti AMG (>3 volte/die) sono assolutamente essenziali per tutti gli schemi insulinici.

Uno schema comunemente applicato consiste in due iniezioni quotidiane di un'insulina a lunga durata d'azione come l'NPH (o l'insulina detemir) combinate con un'insulina rapida prima dei pasti del mattino e della sera (Fig. 338-13*A*). Questi regimi solitamente prevedono due terzi della dose giornaliera totale di insulina al mattino (circa due terzi dati come insulina a lunga durata d'azione e un terzo come insulina rapida) e un terzo prima del pasto serale (circa metà data come insulina intermedia e metà come insulina rapida). Il rovescio della medaglia di questo regime è che impone uno schema rigido nel paziente, sia termini di attività quotidiana sia per quanto riguarda il tipo e il momento dei pasti. Anche se è semplice ed efficiente nell'evitare l'iperglicemia grave, non produce un controllo glicemico vicino alla norma nella maggior parte degli individui con DM di tipo 1. Inoltre, se il momento o il contenuto dei pasti varia o se l'attività fisica è aumentata, si può verificare iperglicemia o ipoglicemia. Spostando l'insulina lenta da prima del pasto serale al momento di coricarsi, si può evitare l'ipoglicemia notturna e si fornisce più insulina quando la glicemia aumenta nel primo mattino (il cosiddetto fenomeno "alba"). La dose insulinica in questi regimi dovrebbe essere aggiustata sulla base dei risultati dell'AMG, seguendo i seguenti principi generali: 1) la glicemia a digiuno è principalmente determinata dall'insulina lenta della sera precedente; 2) la glicemia preprandiale è funzione dell'insulina rapida del mattino; 3) la glicemia prima della cena è funzione dell'insulina lenta del mattino; 4) la glicemia prima di coricarsi è funzione dell'insulina rapida prima di cena. Questo non è un regime ottimale per il paziente con DM di tipo 1, ma viene talvolta utilizzato per i pazienti con diabete di tipo 2.

L'infusione sottocutanea continua di insulina (ISCI) è un regime molto efficace per il paziente con diabete di tipo 1 (Fig. 338-13*C*). Oltre all'infusione basale di insulina, un'insulina preprandiale ("bolo") viene rilasciata dal sistema di infusione insulinica in base alle istruzioni del paziente che utilizza un algoritmo individualizzato che incorpora la glicemia preprandiale e l'apporto stimato di carboidrati (vedi sopra). Questi sofisticati strumenti di infusione insulinica possono rilasciare accuratamente piccole dosi di insulina (microlitri per ora) e hanno numerosi vantaggi: 1) quote multiple di infusione basale possono essere programmate per aggiustare le necessità di insulina basale notturna rispetto a quella giornaliera; 2) le infusioni di insulina basale possono essere modificate durante i periodi di esercizio fisico; 3) differenti curve di infusione insulinica con i boli correlati ai pasti permettono di combinare meglio l'insulina rispetto alla composizione del pasto; 4) gli algoritmi programmati considerano la precedente somministrazione di insulina e i valori della glicemia nel calcolo della dose di insulina. Questi dispositivi richiedono l'aiuto di un sanitario con considerevole esperienza in questo tipo di dispositivi e una notevole interazione del paziente con il gruppo di lavoro per la cura del diabete. I dispositivi di infusione insulinica presentano pericoli peculiari, come l'infezione dell'accesso d'infusione, l'iperglicemia inspiegata dovuta all'ostruzione del dispositivo di infusione o la chetoacidosi diabetica se la pompa si disconnette. Dal momento che la maggior parte dei medici usa l'insulina lispro, glulisina o aspart nell'ISCI, l'emivita estremamente breve di questi composti porta velocemente a carenza insulinica se il sistema di rilascio è interrotto. Essenziale per l'utilizzo sicuro dei dispositivi di infusione è l'educazione del paziente sul funzionamento della pompa e i frequenti AMG. Continuano gli sforzi per creare un sistema a circuito chiuso in cui i dati dalle misurazioni continue della glicemia regolano il tasso di infusione insulinica.

Altri agenti che migliorano il controllo glicemico Il ruolo dell'amilina, un peptide di 37 aminoacidi co-secreto con l'insulina dalle cellule β pancreatiche nella normale omeostasi glicemica è incerto. Comunque, in base al riscontro che i pazienti insulino-deficienti sono anche amilino-deficienti, è stato creato un analogo dell'amilina (pramlintide) ed è stato scoperto che riduce le escursioni glicemiche post-prandiali nei pazienti diabetici di tipo 1 e 2 che assumono insulina. La pramlitide, iniettata appena prima del pasto, riduce lo svuotamento gastrico e sopprime il glucagone, ma non altera i livelli di insulina. La pramlitide è approvata per i pazienti con DM di tipo 1 e 2 trattati con insulina. L'aggiunta di pramlitide determina una modesta riduzione dell'HbA1c e sembra ridurre le escursioni glicemiche correlate ai pasti. Nel diabete di tipo 1 si inizia il trattamento con iniezioni di 15 μg prima di ogni pasto aggiustando poi il dosaggio fino a un massimo di 120 μg. I principali effetti collaterali sono nausea e vomito e gli aumenti del dosaggio dovrebbero essere lenti per limitare questi effetti. Poiché la pramlitide rallenta lo svuotamento gastrico, può influenzare l'assorbimento di altri farmaci e non dovrebbe essere utilizzata in combinazione con agenti che rallentano la motilità gastrointestinale. L'insulina ad azione rapida somministrata prima del pasto dovrebbe essere inizialmente ridotta per evitare episodi ipoglicemici, con successivo aggiustamento della dose quando si manifestano gli effetti della pramlitide. Gli inibitori dell'α-glucosidasi sono un altro tipo di agenti che possono essere utilizzati nei pazienti con DM di tipo 1 (vedi oltre).

DIABETE MELLITO DI TIPO 2

Considerazioni generali Gli obiettivi della terapia del DM di tipo 2 sono simili a quelli del DM di tipo 1. Mentre il controllo glicemico tende a dominare il trattamento del DM di tipo 1, la cura degli individui con DM di tipo 2 deve includere anche il trattamento delle condizioni associate (obesità, ipertensione, dislipidemia, malattie cardiovascolari) e il riconoscimento e trattamento delle complicanze **(Fig. 338-14)**. Le complicanze specifiche del DM possono essere presenti fino nel 20-50% degli individui con recente diagnosi di DM di tipo 2. La riduzione del rischio cardiovascolare è di primaria importanza, poiché le malattie cardiovascolari sono la causa principale di morte in questi individui.

Il trattamento del DM di tipo 2 dovrebbe iniziare con la terapia medica nutrizionale (TMN; vedi sopra) ed essere seguito da un programma di esercizio per aumentare la sensibilità insulinica; dovrebbe essere incentivato il calo ponderale. Gli approcci farmacologici al trattamento del DM di tipo 2 comprendono i farmaci ipoglicemizzanti orali, l'insulina e altri agenti che migliorano il controllo glicemico; la maggior parte dei medici e dei pazienti preferisce gli ipoglicemizzanti orali come scelta iniziale, come discusso più avanti dopo la rassegna dei diversi farmaci. Ogni terapia che migliora il controllo glicemico riduce la "glucotossicità" sulle cellule insulari e migliora la secrezione endogena di insulina. In ogni caso, il DM di tipo 2 è una malattia progressiva che, alla fine, necessita di trattamenti farmacologici multipli, spesso comprendenti l'insulina.

Farmaci ipoglicemizzanti I progressi nella terapia del DM di tipo 2 hanno generato un considerevole entusiasmo per gli ipoglicemizzanti orali che sono mirati verso diversi processi fisiopatologici del DM di tipo 2. In base al loro meccanismo d'azione, gli ipoglicemizzanti sono suddivisi in farmaci che aumentano la secrezione insulinica, farmaci che riducono la produzione di glucosio, farmaci che aumentano la sensibilità insulinica e farmaci che potenziano l'azione del peptide glucagone-simile 1 (GLP-1) **(Tab. 338-11)**. Gli ipoglicemizzanti (a eccezione degli inibitori dell'α-glucosidasi) e degli analoghi dell'amilina sono inefficaci nel DM di tipo 1 e non dovrebbero essere usati per il controllo glicemico dei pazienti con DM di tipo 2 e gravi malattie intercorrenti. Talvolta l'insulina rappresenta l'ipoglicemizzante iniziale.

FIGURA 338-14 Elementi essenziali nel trattamento integrato del diabete di tipo 2.

TABELLA 338-11 TERAPIE IPOGLICEMIZZANTI PER IL DIABETE DI TIPO 2

	Meccanismo d'azione	Esempi	Riduzione dell'HbA1c (%)[a]	Vantaggi agente-specifici	Svantaggi agente-specifici	Controindicazioni/controindicazioni relative
Orali						
Biguanidi	↓ Produzione epatica di glucosio, perdita di peso, utilizzo del glucosio, insulino-resistenza	Metformina	1-2	Perdita di peso	Acidosi lattica, diarrea, nausea	Creatinina sierica >1,5 mg/dl (uomini), >1,4 mg/dl (donne), scompenso cardiaco, indagini radiografiche con mezzo di contrasto, pazienti gravemente malati, acidosi
Inibitori dell'α-glicosidasi	↓ Assorbimento del glucosio	Acarbosio, miglitolo	0,5-0,8	Riducono la glicemia postprandiale	Flatulenza, test di funzionalità epatica	Malattie renali/epatiche
Inibitori della dipeptidil peptidasi IV	Prolungano l'azione del GLP-1 endogeno	Sitagliptina	0,5-1	Non causano ipoglicemia		Ridurre la dose in presenza di malattia renale
Secretagoghi insulinici: sulfaniluree	↑ Secrezione insulinica	Vedi Tab. 338-12	1-2	Riducono la glicemia a digiuno	Ipoglicemia, aumento di peso	Malattie renali/epatiche
Secretagoghi insulinici: non sulfaniluree	↑ Secrezione insulinica	Vedi Tab. 338-12	1-2	Rapido esordio d'azione, riducono la glicemia post-prandiale	Ipoglicemia	Malattie renali/epatiche
Tiazolidinedioni	↓Insulinoresistenza, ↑ utilizzo di glucosio	Rosiglitazone, pioglitazone	0,5-1,4	Riducono il fabbisogno insulinico	Edema periferico, scompenso cardiaco congestizio, aumento di peso, fratture, edema maculare; il rosiglitazone può aumentare il rischio di infarto miocardico	Scompenso cardiaco congestizio, malattia epatica
Parenterali						
Insulina	↑ Utilizzo di glucosio e altre azioni anaboliche	Vedi Tab. 323-11	Senza limite	Noto profilo di sicurezza	Iniezione, aumento di peso, ipoglicemia	
Agonisti del GLP-1	↑ Insulina, ↓ glucagone, rallentano lo svuotamento gastrico	Exenatide	0,5-1	Perdita di peso	Iniezione, nausea, ↑ rischio di ipoglicemia con i secretagoghi insulinici	Malattia renale, altri agenti che riducono la motilità gastrointestinale
Agonista dell'amilina[b]	Rallenta lo svuotamento gastrico, ↓ glucagone	Pramlitide	0,25-0,5	Riduce la glicemia a digiuno, perdita di peso	Iniezione, nausea, ↑ rischio di ipoglicemia con l'insulina	Altri agenti che riducono la motilità gastrointestinale
Terapia medica nutrizionale e attività fisica	↓ Insulinoresistenza, ↑ secrezione insulinica	Dieta ipocalorica ipolipidica, esercizio fisico	1-2	Altri benefici sulla salute	Difficile compliance, basso successo a lungo termine	

[a] La riduzione dell'HbA1c dipende in parte dall'HbA1c di partenza.
[b] L'agonista dell'amilina è approvato per l'uso nel diabete di tipo 1 e 2.

Secretagoghi insulinici I secretagoghi insulinici stimolano la secrezione di insulina interagendo con i canali del potassio ATP-dipendenti della cellula β (Fig. 338-4). Questi farmaci sono più efficaci negli individui con DM di tipo 2 a insorgenza relativamente recente (<5 anni), che presentano una produzione endogena residua di insulina. Alle dosi massimali, le sulfaniluree di prima generazione sono simili in potenza ai farmaci di seconda generazione, ma hanno un'emivita più lunga, sono associate a una maggiore incidenza di ipoglicemia e presentano più frequenti interazioni farmacologiche **(Tab. 338-12)**. Quindi, le sulfaniluree di seconda generazione sono generalmente preferite. Un vantaggio del più rapido inizio d'azione è una migliore copertura dell'incremento glicemico postprandiale, ma l'emivita più breve di questi farmaci richiede più di una dose al giorno. Le sulfaniluree riducono sia la glicemia a digiuno sia quella postprandiale e dovrebbero essere somministrate inizialmente a basse dosi, con incrementi a intervalli di 1-2 settimane in base all'AMG. In generale le sulfaniluree fanno aumentare l'insulina acutamente e quindi dovrebbero essere assunte subito prima di un pasto; con la terapia cronica, però, il rilascio di insulina è più prolungato. Glimepiride e glipizide possono essere somministrate in una singola dose giornaliera e sono preferite rispetto alla gliburide. La repaglinide e la nateniglinide non sono sulfaniluree, ma interagiscono anch'esse con i canali del potassio ATP-sensibili. A causa della loro breve emivita, questi farmaci sono somministrati durante ogni pasto o immediatamente prima al fine di ridurre il picco glicemico correlato al pasto.

I secretagoghi dell'insulina sono, in generale, ben tollerati. Tutti questi farmaci, comunque, hanno la potenzialità di causare un'ipoglicemia grave e persistente, specialmente negli individui anziani. L'ipoglicemia è solitamente correlata a pasti ritardati, incremento dell'attività fisica, consumo di alcol o insufficienza renale. Gli individui che ingeriscono una dose eccessiva di alcuni di questi farmaci sviluppano un'ipoglicemia prolungata e grave e dovrebbero essere monitorati strettamente in ambiente ospedaliero (vedi Cap. 339). La maggior parte delle sulfaniluree è metabolizzata a livello epatico in composti (la maggior parte dei quali è attiva) che sono eliminati dal rene. Quindi, il loro utilizzo in individui con disfunzioni epatiche o renali rilevanti non è consigliabile. L'incremento ponderale, un effetto collaterale comune della terapia con sulfaniluree, è dovuto all'aumento dei livelli di insulina e al migliore controllo glicemico. Alcune sulfani-

TABELLA 338-12 CARATTERISTICHE DEI FARMACI CHE AUMENTANO LA SECREZIONE INSULINICA

Principio attivo	Intervallo di dosaggio giornaliero, mg	Durata d'azione, ore
Sulfaniluree – Prima generazione		
Clorpropamide	100-500	>48
Tolazamide	100-1000	12-24
Tolbutamide	500-3000	6-12
Sulfaniluree – Seconda generazione		
Glimepiride	1-8	24
Glipizide	2,5-40	12-18
Glipizide (a rilascio prolungato)	5-10	24
Gliburide	1,25-20	12-24
Gliburide (micronizzata)	0,75-12	12-24
Non sulfaniluree		
Repaglinide	0,5-16	2-6
Nateglimide	180-360	2-4

Fonte: BR Zimmerman (ed.), *Medical Management of Type 2 Diabetes*, 4ª ed., American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998; con modifiche.

luree hanno significative interazioni farmacologiche con gli alcolici e alcuni farmaci come il warfarin, l'acido acetilsalicilico, il ketoconazolo, gli inibitori dell'α-glucosidasi e il fluconazolo. Un'isoforma correlata dei canali del potassio ATP-sensibili è presente nel miocardio e nel cervello. Tutti questi agenti, a parte la gliburide, hanno una bassa affinità per questa isoforma. Nonostante le preoccupazioni circa la possibilità che questo farmaco potesse alterare la risposta miocardica all'ischemia e gli studi osservazionali che avevano suggerito che le sulfaniluree potessero aumentare il rischio cardiovascolare, l'UKPDS non ha rilevato un aumento della mortalità correlato alla gliburide.

Biguanidi La metformina è la principale rappresentante di questa classe di farmaci. Riduce la produzione epatica di glucosio mediante un meccanismo non definito e migliora leggermente l'utilizzo periferico del glucosio (Tab. 338-11). La metformina riduce la glicemia a digiuno e i livelli di insulina, migliora il profilo lipidico e promuove un modesto calo ponderale. La dose iniziale, 500 mg una o due volte al giorno, può essere aumentata fino a 1000 mg due volte al giorno. È disponibile anche una forma a rilascio prolungato, che potrebbe avere meno effetti collaterali gastrointestinali (diarrea, anoressia, nausea, sapore metallico). A causa del suo inizio d'azione relativamente lento e dei sintomi gastroenterici con le dosi più alte, il dosaggio dovrebbe essere aumentato ogni 2-3 settimane sulla base delle misurazioni AMG. La maggiore conseguenza tossica dell'impiego di metformina, l'acidosi lattica, può essere prevenuta con un'attenta selezione del paziente. La metformina non dovrebbe essere usata nei pazienti con insufficienza renale [creatininemia >1,5 mg/dl (133 μmol/l) nei maschi e >1,4 mg/dl (124 μmol/l) nelle femmine, con correzioni per l'età], con qualsiasi forma di acidosi, in presenza di scompenso cardiaco congestizio, con malattia epatica o con grave ipossia. La metformina dovrebbe essere sospesa nei pazienti gravemente malati, nei pazienti che non possono assumere nulla per via orale e in quelli sottoposti a esami radiografici con mezzi di contrasto.

Inibitori dell'α-glucosidasi Gli inibitori dell'α-glucosidasi (acarbosio o miglitolo) riducono l'iperglicemia postprandiale ritardando l'assorbimento del glucosio; essi non modificano l'utilizzazione del glucosio o la secrezione insulinica (vedi Tab. 338-11). L'iperglicemia postprandiale, secondaria all'alterato controllo epatico e periferico di glucosio, contribuisce significativamente allo stato iperglicemico del DM di tipo 2. Questi farmaci, assunti appena prima di ogni pasto, riducono l'assorbimento del glucosio inibendo l'enzima che degrada gli oligosaccaridi in zuccheri semplici nel lume intestinale. La terapia dovrebbe essere iniziata a basse dosi (25 mg di acarbosio o miglitolo) con il pasto serale e il dosaggio può essere aumentato fino alla dose massimale nell'arco di settimane o mesi (da 50 a 100 mg di acarbosio o 50 mg di miglitolo con ogni pasto). Gli effetti collaterali maggiori (diarrea, flatulenza, distensione addominale) sono dovuti all'aumentato rilascio di oligosaccaridi nell'intestino crasso e possono essere ridotti aumentando gradualmente la dose. Gli inibitori dell'α-glucosidasi possono far aumentare i livelli delle sulfaniluree e l'incidenza di ipoglicemia. Si dovrebbe evitare il trattamento simultaneo con resine degli acidi biliari e antiacidi. Questi farmaci non dovrebbero essere usati negli individui affetti da malattie infiammatorie croniche dell'intestino o gastroparesi, o con creatininemia superiore a 2 mg/dl (177 μmol/l). Questa classe di farmaci non è potente come gli altri ipoglicemizzanti orali nel ridurre l'HbA1c, ma ha la particolarità unica di ridurre l'incremento del glucosio postprandiale anche negli individui con DM di tipo 1. Se si verifica un'ipoglicemia dovuta ad altre terapie per il diabete mentre si stanno assumendo questi farmaci, il paziente deve assumere dei glucidi poiché la degradazione e l'assorbimento degli zuccheri complessi saranno ritardati.

Tiazolidinedioni I tiazolidinedioni riducono l'insulino-resistenza. Questi farmaci si legano al recettore nucleare PPAR-γ (*peroxisome proliferator-activated receptor-γ*). Il recettore PPAR-γ è rinvenuto ad alti livelli negli adipociti, ma è espresso anche in molti altri tessuti, sebbene in minor misura. Gli agonisti di questo recettore regolano un gran numero di geni, promuovono la differenziazione degli adipociti, riducono l'accumulo di grasso epatico e sembrano ridurre indirettamente l'insulinoresistenza, aumentando il deposito di acidi grassi e, probabilmente, inducendo anche un aumento dei livelli di adiponectina (Tab. 338-11). I tiazolidinedioni promuovono una ridistribuzione del grasso dalle aree centrali a sedi periferiche. I livelli circolanti di insulina diminuiscono con l'utilizzo dei tiazolidinedioni, indicando una riduzione dell'insulinoresistenza. Anche se un confronto diretto non è disponibile, i due tiazolidinedioni attualmente in commercio sembrano avere un'efficacia simile; l'intervallo terapeutico per il pioglitazone è tra i 15 e i 45 mg/die in una singola dose giornaliera e per il rosiglitazone la dose giornaliera è tra i 2 e gli 8 mg/die, somministrata una volta al giorno o due volte al giorno in dosi refratte. La capacità dei tiazolidinedioni di influenzare la malattia cardiovascolare o altri aspetti della sindrome metabolica è in corso di valutazione.

Il prototipo di questa classe di farmaci, il troglitazone, è stato sospeso negli Stati Uniti dopo le segnalazioni di epatotossicità e dell'associazione con una reazione epatica idiosincrasica che talvolta porta a insufficienza epatica. Anche se rosiglitazone e pioglitazone non sembrano indurre le alterazioni epatiche osservate con il troglitazone, la FDA raccomanda l'esecuzione dei test di funzionalità epatica prima di iniziare la terapia con un tiazolidinedione e a intervalli regolari durante la terapia (ogni 2 mesi per il primo anno e poi periodicamente). Il rosiglitazone aumenta lievemente le LDL, le HDL e i trigliceridi. Il pioglitazone determina un maggiore aumento delle HDL e un aumento minore delle LDL, ma riduce i trigliceridi. Il significato clinico delle modificazioni dei lipidi in seguito alla somministrazione di questi agenti non è noto e può essere difficile da accertare, dal momento che molti pazienti con diabete di tipo 2 sono trattati anche con una statina. Maggior enfasi dovrebbe essere posta sul raggiungimento degli obiettivi concernenti lipidi, pressione arteriosa e glicemia, piuttosto che sul tipo di terapia necessario per raggiungerli. I tiazolidinedioni si associano a un aumento ponderale (2-3 kg), a una lieve riduzione dell'ematocrito e a un lieve aumento del volume plasmatico. Possono manifestarsi edema periferico e scompenso cardiaco congestizio, che sono più frequenti nei pazienti trattati anche con insulina. Questi farmaci sono controindicati nei pazienti con malattie epatiche o scompenso cardiaco (classe III o IV). Recenti metanalisi hanno suggerito che il rosiglitazone si associ a un aumento del rischio di infarto miocardico. La FDA ha diramato un'avvertenza secondo cui rari pazienti che assumono questi agenti possono presentare un peggioramento dell'edema maculare diabetico. Un aumento del rischio di fratture è stato osservato in donne che assumono questi farmaci. Si è osservato che i tiazolidinedioni sono in grado di indurre l'ovulazione nelle donne in premenopausa con sindrome dell'ovaio policistico. Le donne dovrebbero essere avvertite del rischio di gravidanza, poiché la sicurezza dei tiazolidinedioni in gravidanza non è stata accertata.

Terapia insulinica nel DM di tipo 2 L'insulina dovrebbe essere considerata come terapia iniziale del DM di tipo 2, particolarmente nei soggetti magri o in quelli con importante calo ponderale, negli individui con nefropatia o epatopatia sottostante che preclude l'uso di ipoglicemizzanti orali, nonché nei soggetti ricoverati in ospedale o affetti da malattie acute. La terapia insulinica è, infine, necessaria in un numero significativo di individui con DM di tipo 2 a causa della natura progressiva della malattia e la relativa carenza insulinica che si sviluppa nei pazienti con diabete di lunga durata. La riluttanza sia dei medici che dei pazienti ritarda spesso l'inizio della terapia insulinica, ma il controllo glicemico e il senso di benessere migliorano con il trattamento insulinico nei pazienti che non avevano precedentemente raggiunto l'obiettivo glicemico.

Dal momento che la secrezione endogena di insulina continua ed è in grado di fornire una certa copertura all'apporto calorico con i pasti, la somministrazione di insulina viene solitamente iniziata come singola dose di insulina a lunga durata (0,3-0,4 U/kg/die), prima di colazione o alla sera (NPH) o appena prima di coricarsi (NPH, glargina, detemir). Poiché l'iperglicemia a digiuno e l'aumentata produzione epatica di glucosio sono gli aspetti principali del DM di tipo 2, la somministrazione di insulina al momento di coricarsi è più efficace, negli studi clinici, rispetto a una singola dose di insulina al mattino. La glargina somministrata alla sera dà luogo a meno episodi ipoglicemici notturni dell'insulina NPH. Alcuni medici preferiscono una dose iniziale relativamente bassa e fissa di insulina intermedia (circa 15-20 unità al mattino e 5-10 unità alla sera) per evitare l'ipoglicemia. La dose insulinica può poi essere corretta con aumenti del 10% in base ai risultati dell'AMG. Sia l'insulina lenta mattutina sia quella serale possono essere usate in combinazione con i farmaci ipoglicemizzanti orali (biguanidi, inibitori dell'α-glucosidasi o tiazolidinedioni). La combinazione di insulina e tiazolidinedioni promuove l'aumento ponderale e l'edema ed è la combinazione meno indicata. Inizialmente l'insulina basale può essere sufficiente, ma spesso una copertura insulinica prandiale è necessaria quando il diabete progredisce. Altre formulazioni insuliniche che contengono una combinazione di insulina ad azione rapida e lenta (Tab. 338-10) sono talvolta utilizzate nei pazienti con DM di tipo 2 per motivi di praticità, ma non permettono un aggiustamento indipendente della dose di insulina ad azione rapida e lenta. In pazienti selezionati con DM di tipo 2 (di solito con deficit insulinico in base ai livelli di peptide C), possono essere presi in considerazione i dispositivi per infusione di insulina.

Farmaci che potenziano la trasmissione del segnale del recettore del GLP-1 Le "incretine" amplificano la secrezione insulinica glucosio-mediata. Farmaci che agiscono come agonisti del GLP-1 o che potenziano l'attività del GLP-1 endogeno sono attualmente in corso di sviluppo. L'exenatide, una versione sintetica di un peptide originariamente rinvenuto nella saliva dell'eloderma o "mostro di Gila" (exendina-4), è un analogo del GLP-1. Diversamente dal GLP-1 nativo, che ha un'emivita inferiore a 5 minuti, alcune differenze nella sequenza aminoacidica dell'exenatide la rendono resistente agli enzimi che degradano il GLP-1 (dipeptidil peptidasi IV, o DPP-IV). Quindi, l'exenatide svolge una prolungata azione GLP-1-simile attraverso il legame con i recettori del GLP-1 che si trovano nelle isole pancreatiche, nel tratto gastrointestinale e nel cervello. L'exenatide aumenta la secrezione insulinica glucosio-mediata, sopprime il glucagone e rallenta lo svuotamento gastrico. Il farmaco non promuove l'aumento di peso; in effetti, la maggior parte dei pazienti va incontro a un modesto calo ponderale. Sembra che gli agonisti del GLP-1 siano in grado di ridurre anche l'appetito. L'exenatide, approvato per la terapia combinata con altri agenti orali nel DM di tipo 2, dovrebbe essere inizialmente somministrata per iniezione sottocutanea alla dose di 5 μg prima dei pasti del mattino e della sera, aumentando il dosaggio a 10 μg due volte al giorno a seconda della risposta e degli effetti collaterali (essendo la nausea il fattore limitante). Le riduzioni di HbA1c sono modeste in confronto a quelle ottenibili con alcuni farmaci orali. L'exenatide è approvato solo per l'impiego come terapia aggiuntiva o in combinazione con la metformina o

una sulfanilurea; sono in corso studi sulla sua efficacia in combinazione con altri agenti orali. L'exenatide non dovrebbe essere utilizzata in pazienti che assumono insulina. Gli effetti collaterali principali sono la nausea, il vomito e la diarrea; alcuni pazienti che assumono secretagoghi dell'insulina possono richiedere una riduzione di questi farmaci per prevenire l'ipoglicemia. Poiché riduce lo svuotamento gastrico e può influenzare l'assorbimento di altri farmaci, la tempistica della somministrazione dovrebbe essere ben coordinata. Non è noto se l'exenatide potenzi la sopravvivenza delle cellule β, promuova la loro proliferazione o modifichi la storia naturale del diabete. Altri agonisti del recettore del GLP-1 e altre formulazioni sono in corso di sviluppo. Gli inibitori della DPP-IV rappresentano una nuova classe di agenti orali che inibiscono la degradazione del GLP-1 nativo e, quindi, potenziano l'effetto dell'incretina. Questi farmaci promuovono la secrezione insulinica in assenza di ipoglicemia o aumento ponderale e sembrano avere un effetto preferenziale sulla glicemia postprandiale. La FDA ha approvato il primo inibitore della DPP-IV, la sitagliptina, per l'uso in soggetti adulti con DM di tipo 2, insieme alla dieta e all'esercizio fisico, con l'intento di migliorare il controllo glicemico. Il farmaco può essere anche utilizzato in associazione con metformina o un tiazolidinedione. La sitagliptina viene somministrata alla dose di 100 mg per os una volta al giorno. Dosi ridotte devono essere utilizzate nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min: 50 mg una volta al giorno) o grave (clearance della creatinina <30 ml/min: 25 mg una volta al giorno). La funzionalità renale deve essere valutata prima dell'inizio della terapia con la sitagliptina e a intervalli regolari successivamente. L'esperienza clinica con questo farmaco è limitata.

Scelta del farmaco ipoglicemizzante iniziale Il livello di iperglicemia dovrebbe influenzare la scelta iniziale della terapia. Assumendo che il massimo effetto della TMN e dell'aumento dell'attività fisica sia stato ottenuto, i pazienti con iperglicemia lieve o moderata [glicemia a digiuno <200-250 mg/dl (11,1-13,9 mmol/l)] spesso rispondono bene a un singolo farmaco ipoglicemizzante orale. I pazienti con iperglicemia più marcata [glicemia a digiuno >250 mg/dl (13,9 mmol/l)] possono rispondere parzialmente, ma è improbabile che raggiungano la normoglicemia con una monoterapia per os. Ciò nonostante, può essere adottato un approccio "a gradini", iniziando con un singolo farmaco e aggiungendone un secondo per raggiungere la glicemia ottimale (vedi oltre, "Terapia combinata con farmaci ipoglicemizzanti"). L'insulina può essere usata come terapia iniziale in caso di iperglicemia grave [glicemia a digiuno >250-300 mg/dl (13,9-16,7 mmol/l)] o nei soggetti asintomatici a causa dell'iperglicemia. Questo approccio si basa sul concetto che il più rapido controllo glicemico ridurrà la "tossicità del glucosio" sulle cellule insulari, migliorerà la secrezione endogena di insulina e possibilmente permetterà agli ipoglicemizzanti orali di essere più efficaci. Se questo avviene, l'insulina può essere sospesa.

I secretagoghi dell'insulina, le biguanidi, gli inibitori dell'α-glucosidasi, i tiazolidinedioni e l'insulina sono approvati per la monoterapia del DM di tipo 2. Anche se ogni classe di ipoglicemizzanti orali ha specifici vantaggi e svantaggi, sono possibili alcune generalizzazioni: 1) i secretagoghi insulinici, le biguanidi, gli inibitori della DPP-IV e i tiazolidinedioni migliorano il controllo glicemico allo stesso modo (dall'1 al 2% di riduzione della HbA1c) e sono più efficaci degli inibitori dell'α-glucosidasi; 2) assumendo un grado simile di miglioramento del controllo glicemico, non è stato dimostrato alcun vantaggio clinico per nessuna classe particolare di farmaci e qualsiasi terapia che migliora il controllo glicemico è probabilmente benefica; 3) i secretagoghi dell'insulina e gli inibitori dell'α-glucosidasi iniziano immediatamente a diminuire la glicemia, mentre gli effetti ipoglicemizzanti delle biguanidi e dei tiazolidinedioni sono ritardati (diverse settimane o mesi); 4) non tutti i farmaci sono efficaci in tutti gli individui con DM di tipo 2 (fallimento primario); 5) le biguanidi, gli inibitori dell'α-glucosidasi, gli inibitori della DPP-IV e i tiazolidinedioni non causano direttamente ipoglicemia; 6) la maggior parte degli individui richiede, col tempo, un trattamento con più di una classe di ipoglicemizzanti, rispecchiando la natura progressiva del DM di tipo 2.

Esiste una considerevole esperienza clinica con la metformina e le sulfoniluree in quanto questi farmaci sono disponibili da diversi decenni. Si assume che gli inibitori dell'α-glucosidasi, gli inibitori della DPP-IV e i tiazolidinedioni, che sono le classi più recenti di ipoglicemizzanti orali, riducano le complicanze del DM migliorando il controllo glicemico, anche se non sono ancora disponibili dati a lungo termine. I tiazolidinedioni sono teoricamente interessanti in quanto contrastano un'anomalia fondamentale del DM di tipo 2, cioè l'insulinoresistenza. Tuttavia, tutti questi farmaci sono attualmente più costosi della metformina e delle sulfaniluree.

Un algoritmo terapeutico razionale per il trattamento iniziale prevede la metformina come terapia iniziale in virtù della sua efficacia, il noto profilo degli effetti collaterali e il costo relativamente contenuto (**Fig. 338-15**). La metformina presenta il vantaggio di promuovere un lieve calo ponderale, oltre a ridurre i livelli insulinici e migliorare leggermente il profilo lipidico. In base ai risultati dell'AMG e alla HbA1c, la dose di metformina dovrebbe essere incrementata fino al raggiungimento della glicemia ottimale o fino a quando viene raggiunta la dose massima.

Quando si opta per la monoterapia, circa un terzo dei soggetti raggiunge la glicemia ottimale con la metformina.

Terapia combinata con farmaci ipoglicemizzanti Molte combinazioni di agenti terapeutici sono efficaci nel DM di tipo 2 e il dosaggio dei farmaci nelle combinazioni è lo stesso di quando il farmaco viene usato da solo. Poiché i meccanismi d'azione del primo e del secondo farmaco sono differenti, l'effetto sul controllo glicemico è solitamente additivo. Sono disponibili molte combinazioni di agenti orali a dosi fisse, ma manca la dimostrazione che queste siano superiori rispetto all'aggiustamento della dose di singoli farmaci fino alla dose massima, con successiva aggiunta di un secondo farmaco. Se non viene raggiunto un controllo adeguato con una combinazione di due agenti (basandosi sulla rivalutazione dell'HbA1c ogni 3 mesi), si deve aggiungere un terzo farmaco o un'insulina basale (Fig. 338-15).

La terapia con insulina si rende necessaria quando il DM di tipo 2 entra nella fase di relativa insufficienza insulinica (come si osserva nel DM di lunga durata), evidenziata dall'inadeguato controllo glicemico con uno o due farmaci ipoglicemizzanti orali. L'insulina, da sola o in combinazione, deve essere utilizzata nei pazienti che non riescono a raggiungere la glicemia ottimale. Per esempio, una singola dose di insulina o a lunga durata al momento di coricarsi è efficace in combinazione con la metformina. Quando la produzione endogena di insulina diminuisce ulteriormente, si rendono necessari schemi con iniezioni multiple di insulina lenta e rapida per controllare le escursioni glicemiche postprandiali. Questi regimi insulinici sono identici a quelli combinati con insuline a lunga e a bassa durata d'azione discussi precedentemente per il DM di tipo 1. Dal momento che l'iperglicemia del DM di tipo 2 tende a essere più "stabile", questi regimi possono essere modificati con incrementi del 10% ogni 2-3 giorni in base ai valori della glicemia a digiuno. La dose giornaliera di insulina richiesta può diventare abbastanza elevata (1-2 unità/kg al giorno) quando la produzione endogena di insulina diminuisce e l'insulinoresistenza persiste. Gli individui che richiedono più di 1 unità/kg al giorno di insulina lenta dovrebbero essere esaminati per valutare la possibilità di una terapia combinata con metformina o un tiazolidinedione. L'aggiunta di metformina o di un tiazolidinedione può ridurre il fabbisogno di insulina in alcuni individui con DM di tipo 2, senza alterare o persino migliorando il controllo glicemico. L'insulina aggiunta a un tiazolidinedione promuove l'aumento di peso e si associa a edema periferico. L'aggiunta di un tiazolidinedione al regime insulinico può richiedere una riduzione delle dosi di insulina per evitare l'ipoglicemia.

TERAPIE EMERGENTI Il trapianto totale del pancreas (effettuato in concomitanza con quello di un rene) può normalizzare la tolleranza glucidica ed è un'importante opzione terapeutica nel DM di tipo 1, sebbene richieda un'esperienza specifica e sia associato agli effetti collaterali dell'immunosoppressione. Il trapianto delle isole pancreatiche è gravato dalla difficoltà nell'isolamento delle isole pancreatiche e dalla scarsa sopravvivenza del trapianto, ma rimane un'area attiva di ricerca clinica. Molti soggetti con DM di tipo 1 di lunga durata producono ancora piccole quantità di insulina, oppure hanno ancora cellule insulino-

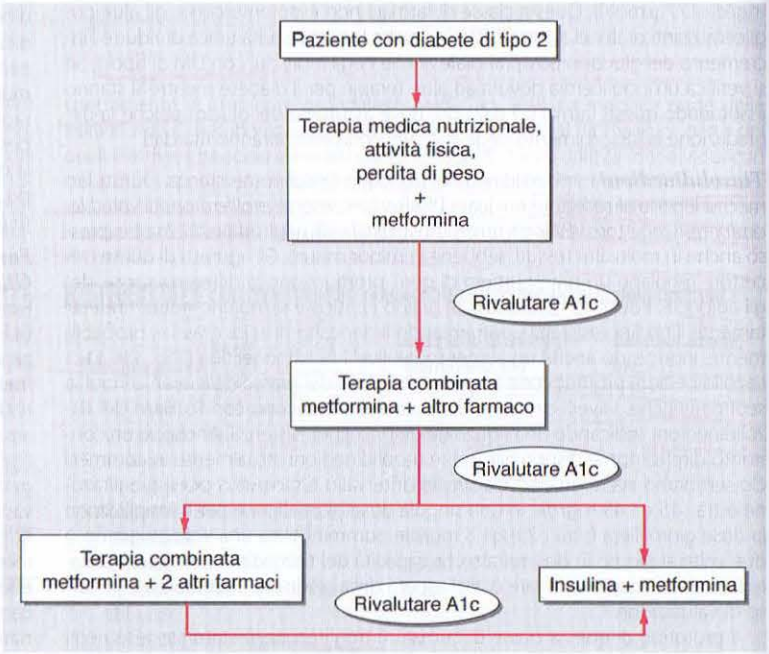


FIGURA 338-15 Controllo della glicemia nel diabete di tipo 2. Vedi il testo per la discussione del trattamento dell'iperglicemia grave e dell'iperglicemia sintomatica. I farmaci che possono essere associati alla metformina comprendono i secretagoghi dell'insulina, i tiazolidinedioni, gli inibitori dell'α-glicosidasi, gli inibitori della DPP-IV e l'exenatide. A1c, emoglobina A1c.

positive nel pancreas. Questo suggerisce che le cellule β si rigenerino lentamente, ma vengano presto distrutte dal processo autoimmune. Perciò, sono in atto tentativi di sopprimere il processo autoimmune e stimolare la rigenerazione delle cellule β sia al momento della diagnosi del DM di tipo 1 sia negli anni successivi. Le pompe a circuito chiuso che infondono quantità appropriate di insulina in risposta alle variazioni dei livelli glicemici sono potenzialmente disponibili, ora che è stata sviluppata la tecnologia per il monitoraggio continuo della glicemia.

COMPLICANZE DELLA TERAPIA DEL DIABETE MELLITO

Come con qualsiasi terapia, i benefici degli sforzi diretti al controllo glicemico devono essere soppesati in relazione ai rischi del trattamento. Gli effetti collaterali del trattamento intensivo comprendono un aumento della frequenza di ipoglicemia clinicamente rilevante, l'incremento ponderale, maggiori costi economici e maggiore responsabilizzazione del paziente. Nel DCCT la qualità di vita era molto simile nel gruppo in terapia intensiva e nel gruppo in terapia standard. La complicanza più grave della terapia del DM è l'ipoglicemia, il cui trattamento con glucosio per os o glucagone per iniezione è discussa nel capitolo 339. Un'ipoglicemia grave e ricorrente rende necessaria una rivalutazione del regime terapeutico e dell'obiettivo glicemico nel singolo paziente. Un incremento ponderale si verifica con la maggior parte delle terapie che migliorano il controllo glicemico (insulina, secretagoghi dell'insulina, tiazolidinedioni), ma non con tutte (metformina, inibitori dell'α-glicosidasi, exenatide). Ciò è in parte dovuto agli effetti anabolici dell'insulina e alla riduzione della glicosuria. Nel DCCT gli individui con incremento ponderale elevato mostravano aumenti del colesterolo LDL e dei trigliceridi, con valori pressori (sia sistolici che diastolici) aumentati, simili a quelli osservati negli individui con DM di tipo 2 e insulinoresistenza. Questi effetti potrebbero aumentare il rischio cardiovascolare. Come discusso precedentemente, un migliore controllo glicemico è talvolta gravato da un peggioramento transitorio della retinopatia e della neuropatia diabetiche.

PROGRESSI NEL TRATTAMENTO INTEGRATO DEL DIABETE

La morbilità e la mortalità correlate alle complicanze del DM possono essere notevolmente ridotte con procedure di sorveglianza costante (Tab. 338-13). Queste procedure di screening sono indicate per tutti gli individui con DM, ma numerosi studi hanno documentato che la maggior parte degli individui con diabete non riceve cure integrate. Annualmente si dovrebbe effettuare lo screening per la dislipidemia e l'ipertensione. In aggiunta al mantenimento della salute in generale, gli individui diabetici dovrebbero essere sottoposti a vaccinazione antipneumococcica e antitetanica (agli intervalli raccomandati) e antinfluenzale (annualmente). Come discusso più avanti, in molti pazienti diabetici deve essere presa in considerazione la terapia con acido acetilsalicilico.

Una visita oculistica dovrebbe essere eseguita ogni anno. Se vengono rilevate anomalie, l'ulteriore valutazione richiede la consulenza di un oculista esperto nella patologia oculare correlata al diabete. Poiché molti individui con DM di tipo 2 presentano un diabete asintomatico per parecchi anni prima della diagnosi, l'ADA raccomanda il seguente programma di esami oftalmici: 1) gli individui con DM di tipo 1 dovrebbero essere sottoposti a una prima valutazione oculistica entro 3-5 anni dalla diagnosi; 2) gli individui con DM di tipo 2 dovrebbero essere sottoposti a un esame oculistico al momento della diagnosi di diabete; 3) le donne con DM che sono gravide o desiderano intraprendere una gravidanza dovrebbero essere sottoposte a un esame oculistico prima del concepimento e durante il primo trimestre; 4) gli individui con esame oculare nella norma devono ripetere l'esame nell'arco di 2-3 anni piuttosto che annualmente.

TABELLA 338-13 LINEE GUIDA PER IL CONTROLLO DEI PAZIENTI DIABETICI

- Automonitoraggio della glicemia (frequenza personalizzata)
- Determinazione dell'emoglobina A1c (2-4 volte all'anno)
- Educazione del paziente sulla gestione del diabete (annuale)
- Terapia medica nutrizionale e informazioni sulla nutrizione (annuale)
- Visita oculistica (annuale)
- Esame del piede (1-2 volte/anno dal medico; ogni giorno dal paziente)
- Screening per la nefropatia diabetica (annuale; vedi Fig. 338-11)
- Misurazione della pressione arteriosa (ogni 3 mesi)
- Profilo lipidico e creatinina sierica (stima del GFR) (annualmente)
- Influenza/vaccino antipneumococcico
- Considerare la terapia anticoagulante (vedi il testo)

Nota: GFR, tasso di filtrazione glomerulare.

L'esame annuale dei piedi deve: 1) verificare il flusso sanguigno, la sensibilità (test del monofilamento, puntura di spillo o diapason), i riflessi achillei e le condizioni delle unghie; 2) verificare la presenza di deformità del piede (dita a martello o ad artiglio; piede di Charcot); 3) identificare i punti di potenziale ulcerazione. Le callosità e le deformità ungueali devono essere trattate da un podologo; il paziente deve essere scoraggiato dal tentare di curare da sé qualsiasi disturbo o lesione ai piedi, ma dovrebbe essere fortemente incoraggiato a controllare i propri piedi quotidianamente per individuare precocemente eventuali lesioni. L'ADA raccomanda un'ispezione esterna dei piedi nei pazienti con segni e sintomi di neuropatia diabetica a intervalli di 3-6 mesi.

Una valutazione annuale della microalbuminuria (rapporto albumina/creatinina su *urine spot*) è consigliabile negli individui con DM di tipo 1 o di tipo 2 senza proteinuria all'analisi delle urine di routine (Fig. 338-10). Se l'esame delle urine evidenzia proteinuria, la quota di proteine dovrebbe essere quantificata mediante misurazioni standard delle proteine urinarie. Se l'esame delle urine era in precedenza negativo per le proteine, la microalbuminuira dovrebbe essere ricercata annualmente. I dosaggi usuali delle proteine urinarie non rilevano bassi livelli di escrezione dell'albumina. Lo screening dovrebbe iniziare 5 anni dopo l'insorgenza del DM di tipo 1 e al momento della diagnosi del DM di tipo 2. Indipendentemente dal rilevamento di un'eventuale proteinuria, il GFR dovrebbe essere stimato annualmente, usando la creatinina sierica, in tutti i pazienti con DM.

CONSIDERAZIONI PARTICOLARI NEL DIABETE MELLITO

ASPETTI PSICOSOCIALI

Come con ogni malattia cronica debilitante, gli individui con DM devono affrontare una serie di sfide che influenzano tutti gli aspetti della vita quotidiana. Il paziente deve accettare il fatto che può sviluppare delle complicanze legate al DM. Anche con uno sforzo considerevole, la normoglicemia può essere un obiettivo difficile da raggiungere e le soluzioni per un controllo glicemico in peggioramento possono non essere facilmente identificabili. Il paziente dovrebbe considerare se stesso come un membro essenziale del gruppo di cura del diabete e non come colui che viene curato da tale gruppo. Lo stress emotivo può provocare una modificazione comportamentale per cui l'individuo non aderisce più ai regimi dietetici, di attività fisica o terapeutici. Questo può determinare la comparsa di iper- o ipoglicemia. I disturbi alimentari (comprendenti "abbuffate" compulsive, bulimia e anoressia) sembrano essere più comuni negli individui con DM di tipo 1 o di tipo 2 (vedi Cap. 76).

GESTIONE DEL PAZIENTE OSPEDALIZZATO

Nella pratica tutte le specializzazioni mediche e chirurgiche sono coinvolte nella cura del paziente diabetico ospedalizzato. L'iperglicemia, sia in un paziente con diabete conosciuto sia nei casi in cui non è noto se il soggetto è diabetico o meno, sembra essere un fattore prognostico negativo nei pazienti ospedalizzati. L'anestesia generale, l'intervento chirurgico, le infezioni e le malattie concomitanti aumentano i livelli degli ormoni controregolatori (cortisolo, ormone della crescita, catecolamine e glucagone) e delle citochine, che possono determinare un'insulinoresistenza e un'iperglicemia transitoria. Questi fattori aumentano il fabbisogno di insulina incrementando la produzione glucidica e alterando l'utilizzazione del glucosio; di conseguenza, essi possono peggiorare il controllo glicemico. Le malattie intercorrenti e le procedure chirurgiche possono determinare una variazione nell'assorbimento dell'insulina e anche impedire, nei pazienti diabetici, una normale alimentazione favorendo lo sviluppo di ipoglicemia. Il controllo glicemico dovrebbe essere verificato (mediante determinazione della HbA1c) e, se possibile, essere ottimizzato prima dell'intervento chirurgico. Anche gli elettroliti, la funzione renale e il volume intravascolare dovrebbero essere valutati. La prevalenza elevata di cardiovasculopatia negli individui con DM (soprattutto nel DM di tipo 2) può richiedere una valutazione cardiologica preoperatoria.

Il controllo glicemico sembra migliorare la prognosi clinica in vari ambiti. In effetti, molti pazienti senza diabete preesistente, ma che sviluppano una modesta iperglicemia durante l'ospedalizzazione, sembrano trarre beneficio dal raggiungimento di una glicemia prossima alla normalità ottenuta con un trattamento insulinico. Per esempio, il mantenimento di una glicemia pressoché normale mediante infusione continua di insulina ha ridotto il rischio di infezioni post-operatorie dopo CABG, così come la mortalità e la morbilità, in pazienti ricoverati in un'unità di terapia chirurgica intensiva. In numerosi studi trasversali su pazienti con diabete, un maggior grado di iperglicemia era associato a peggiori esiti cardiaci, neurologici e infettivi. Gli obiettivi della gestione del diabete durante l'ospedalizzazione sono una glicemia pressoché normale, l'assenza di ipoglicemia e l'ottimiz-

zazione del ritorno verso lo schema di trattamento del diabete a domicilio. L'ADA suggerisce i seguenti obiettivi glicemici per i pazienti con patologie critiche: "glicemia più vicina possibile a 110 mg/dl (6,1 mmol/l) e generalmente inferiore a 180 mg/dl (10 mmol/l, postprandiale)". Nei pazienti che non versano in condizioni critiche, gli obiettivi suggeriti sono: "più vicina possibile a 90-130 mg/dl (5-7,2 mmol/l) prima del pasto e inferiore a 180 mg/dl (10 mmol/l) in fase postprandiale". Questo processo richiede informazioni integrate sulla glicemia, sullo schema di trattamento diabetico e sullo stato clinico del paziente.

Nel periodo perioperatorio, in corso di infezione o di una malattia fisicamente impegnativa, o semplicemente quando il paziente con DM digiuna per una procedura diagnostica, è fondamentale monitorare con precisione la glicemia, adeguare il regime di trattamento diabetico e, se necessario, infondere glucosio. A seconda della gravità della malattia e delle consuetudini dell'ospedale, il medico può utilizzare sia un'infusione di insulina sia l'insulina per via sottocutanea. Un piano di pasti per pazienti diabetici ospedalizzati che preveda "una consistente quantità di carboidrati" fornisce un apporto prevedibile di carboidrati per ciascun pasto (non necessariamente la stessa quantità per colazione, pranzo e cena). La dieta deve essere elaborata da un dietologo. Le diete "ADA" o "a basso contenuto di zuccheri" non sono più utilizzate da tempo. Diversi regimi di trattamento (insulina per via e.v. o sottocutanea) possono essere utilizzati con successo.

Le infusioni di insulina possono controllare efficacemente la glicemia nel periodo perioperatorio e quando il paziente non è in grado di alimentarsi per bocca. L'assorbimento dell'insulina sottocutanea può variare in queste condizioni a causa delle variazioni del flusso ematico. Per l'infusione endovenosa di insulina, l'insulina regolare è preferibile agli analoghi dell'insulina poiché è meno costosa ed egualmente efficace. Il medico deve controllare attentamente le condizioni cliniche in cui viene somministrata un'infusione di insulina, valutando se è disponibile un personale infermieristico adeguato per monitorare frequentemente la glicemia e correggere la velocità di infusione dell'insulina al fine di mantenere i livelli plasmatici di glucosio nell'ambito dell'intervallo normale.

A causa della breve emivita dell'insulina regolare somministrata per via endovenosa, è necessario somministrare insulina ad azione lenta prima dell'interruzione dell'infusione insulinica per evitare un periodo di insufficienza insulinica. Un'alternativa all'infusione insulinica è la somministrazione sottocutanea di insulina ad azione lenta con l'aggiunta, ai pasti, di una "correzione" con un'insulina ad azione rapida (sono preferibili gli analoghi dell'insulina). La dose di insulina rapida preprandiale dovrebbe assicurare la copertura per il consumo di cibo (basata sul noto apporto di carboidrati), più una dose di insulina correttiva o supplementare basata sulla sensibilità del paziente all'insulina e sulla glicemia. Per esempio, se il paziente è magro (e probabilmente insulino-sensibile), la dose di insulina supplementare potrebbe essere 1 unità per ogni 50 mg/dl (2,7 mmol/l) oltre il target glicemico. Se il paziente è obeso e insulino-resistente, il supplemento insulinico potrebbe essere 2 unità per ogni 50 mg/dl (2,7 mmol/l) oltre il target glicemico. È essenziale individualizzare il regime terapeutico e aggiustare frequentemente la dose insulinica basale o pianificata, basandosi sull'insulina correttiva richiesta.

Gli individui con DM di tipo 1 che stanno per sottoporsi ad anestesia generale e chirurgia, o che sono gravemente malati, dovrebbero ricevere insulina in maniera continuativa, attraverso un'infusione insulinica endovena oppure mediante somministrazioni sottocutanee di una dose ridotta di insulina a lunga durata d'azione. L'insulina rapida da sola risulta insufficiente. Il prolungamento di una procedura chirurgica o un ritardo nella stanza per il recupero postchirurgico non è infrequente e può determinare periodi di carenza insulinica che conducono alla chetoacidosi diabetica. L'infusione di insulina è il metodo preferito per trattare i pazienti con DM di tipo 1 nel periodo perioperatorio o quando è presente un'altra importante malattia (0,5-1 unità/ora di insulina rapida). Sono consigliati degli algoritmi di infusione insulinica sviluppati e aggiustati congiuntamente dallo staff medico e infermieristico. Se la procedura diagnostica o chirurgica è breve e viene effettuata in anestesia locale o regionale, una dose ridotta di insulina sottocutanea a lunga durata d'azione può essere sufficiente (riduzione del 30-50%, con l'insulina ad azione rapida mantenuta o ridotta). Questo approccio favorisce il ritorno all'insulina ad azione lenta dopo l'intervento. Può essere somministrato glucosio per infusione al fine di prevenire l'ipoglicemia. La glicemia dovrebbe essere monitorata frequentemente durante la malattia e nel periodo perioperatorio.

I pazienti con DM di tipo 2 possono essere trattati sia con infusioni di insulina regolare che con dosi ridotte di insulina ad azione lenta per via sottocutanea (riduzione del 25-50%) e insulina rapida preprandiale. I farmaci ipoglicemizzanti orali devono venire sospesi al momento del ricovero e non sono utili nel regolare i livelli glicemici in condizioni in cui il fabbisogno insulinico e l'apporto di glucosio cambiano rapidamente. Inoltre, questi farmaci orali possono essere pericolosi se il paziente è a digiuno (per es., ipoglicemia nella terapia con sulfaniluree). La metformina dovrebbe essere sospesa quando devono essere somministrati mezzi di contrasto radiografici o se sono presenti grave scompenso cardiaco congestizio, acidosi o ridotta funzione renale.

Nutrizione parenterale totale (Vedi Cap. 73) La nutrizione parenterale totale (NPT) aumenta notevolmente il fabbisogno insulinico. Inoltre, individui a cui ancora non era stato diagnosticato il DM possono diventare iperglicemici durante la NPT e richiedere un trattamento insulinico. L'infusione endovena di insulina è il trattamento di scelta per l'iperglicemia e una titolazione rapida della dose insulinica richiesta è più agevole da ottenere usando un'infusione separata di insulina. Dopo che è stata determinata la dose insulinica totale, l'insulina può essere aggiunta direttamente alla soluzione NPT o, preferibilmente, somministrata in un'infusione separata. Spesso i pazienti sottoposti a NPT o a nutrizione enterale ricevono il carico calorico continuamente e non ai "tempi del pasto"; di conseguenza, il regime dell'insulina sottocute deve essere corretto.

Glucocorticoidi I glucocorticoidi aumentano l'insulinoresistenza, diminuiscono l'utilizzazione del glucosio, aumentano la produzione epatica di glucosio e alterano la secrezione insulinica. Queste alterazioni determinano un peggioramento del controllo glicemico negli individui con DM e possono precipitare il diabete in altri individui ("diabete indotto da steroidi"). Gli effetti dei glucocorticoidi sull'omeostasi glucidica sono correlati alla dose, sono solitamente reversibili e più marcati nel periodo postprandiale. Se la glicemia a digiuno è vicina ai valori di normalità, gli ipoglicemizzanti orali (per es., sulfaniluree, metformina) possono essere sufficienti per ridurre la glicemia. Se la glicemia a digiuno è superiore a 200 mg/dl (11,1 mmol/l), gli ipoglicemizzanti orali solitamente non sono sufficienti e si rende necessaria la terapia insulinica. Può essere richiesta l'insulina rapida per integrare quella a lunga durata d'azione al fine di controllare le variazioni della glicemia postprandiale.

Capacità riproduttiva La fertilità appare normale sia negli uomini sia nelle donne affetti da DM. I cicli mestruali possono essere associati ad alterazioni del controllo glicemico nelle donne con DM. La gravidanza si associa a marcata insulinoresistenza; l'aumentato fabbisogno insulinico spesso precipita il DM e porta alla diagnosi di diabete mellito gestazionale (DMG). Il glucosio, che a livelli elevati è teratogeno per il feto, attraversa prontamente la placenta, mentre non vi è passaggio di insulina. Quindi l'iperglicemia o l'ipoglicemia della madre è in grado di stimolare la secrezione insulinica del feto. Gli effetti anabolici e proliferativi dell'insulina possono indurre macrosomia. Il DMG complica circa il 4% delle gravidanze negli Stati Uniti. L'incidenza del DMG è molto alta in alcuni gruppi etnici, compresi gli afro-americani e gli ispano-americani, il che corrisponde a un aumento analogo del rischio di DM di tipo 2. Le attuali raccomandazioni consigliano la ricerca dell'intolleranza glucidica tra la 24ª e la 28ª settimana di gestazione nelle donne con elevato rischio di GDM (età ≥25 anni; obesità; familiarità per DM; appartenenza a un gruppo etnico particolare come gli ispano-americani, gli americani nativi, gli americani asiatici, gli afro-americani o gli abitanti delle isole del Pacifico). La terapia del DMG è simile a quella per le donne diabetiche gravide e prevede TMN e insulina, se persiste l'iperglicemia. Gli ipoglicemizzanti orali non sono approvati per l'uso durante la gestazione. Con le terapie attuali, la morbilità e la mortalità della madre con DMG e del feto non differiscono da quelle della popolazione non diabetica. Le donne con DMG sono a elevato rischio di sviluppare il DM di tipo 2 in futuro e dovrebbero essere esaminate periodicamente. La maggior parte delle gravide con DMG ritorna a una normale tolleranza glucidica, ma alcune continuano a presentare un franco diabete o un'alterazione della tolleranza glucidica dopo il parto. Inoltre, i bambini delle donne con DMG sembrano a rischio di obesità e di ridotta tolleranza glucidica e hanno un rischio aumentato di diabete a insorgenza nella fase tardiva dell'adolescenza.

Nelle donne affette da DM sono necessarie una programmazione meticolosa e l'aderenza a stretti regimi terapeutici in caso di gravidanza. Nelle donne affette da DM che stanno programmando una gravidanza va instaurato un trattamento intensivo con l'obiettivo di normalizzare la HbA1c. Il periodo cruciale per il controllo glicemico corrisponde alle fasi più precoci subito dopo la fertilizzazione. Il rischio di malformazioni fetali è aumentato da 4 a 10 volte nelle donne con DM scarsamente controllato al momento del concepimento. Gli obiettivi terapeutici sono il mantenimento di livelli glicemici normali nella fase preconcepimento e durante il periodo dell'organogenesi fetale.

DIABETE MELLITO LIPODISTROFICO

La lipodistrofia, o la perdita del grasso sottocutaneo, può essere generalizzata in certe malattie genetiche come il leprecaunismo. La lipodistrofia generalizzata è associata a grave insulinoresistenza ed è spesso accompagnata da acanthosis nigricans e dislipidemia. L'incidenza della lipodistrofia lo-

calizzata associata alle iniezioni di insulina è stata ridotta considerevolmente con l'uso dell'insulina umana.

Inibitori della proteasi e lipodistrofia Gli inibitori della proteasi virale usati nel trattamento della malattia da HIV (vedi Cap. 182) sono stati associati ad accumulo centripeto di grasso (area viscerale e addominale), accumulo di grasso nella regione dorsocervicale, perdita di tessuto adiposo a livello delle estremità, diminuzione della sensibilità insulinica (elevazione dell'insulinemia a digiuno e ridotta tolleranza glucidica al test di tolleranza glucidica endovena) e dislipidemia. Anche se per molti aspetti fisici questi pazienti sembrano ricordare la sindrome di Cushing, non è stata riscontrata alcuna alterazione significativa della secrezione di cortisolo compatibile con la presenza di questa malattia. Rimane la possibilità che queste manifestazioni siano correlate all'infezione da HIV attraverso un meccanismo indefinito, poiché alcuni aspetti della sindrome sono stati osservati prima dell'introduzione in terapia degli inibitori della proteasi. Il trattamento della lipodistrofia legata all'HIV non è ancora stato ben stabilito.

BIBLIOGRAFIA

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Clinical practice recommendations 2007. Diabetes Care 30:S4, 2007

———: Nutrition recommendations and interventions for diabetes—2006. Diabetes Care 29:2140, 2006

BAX JJ et al: Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. Diabetes Care 30:2729, 2007

BOLEN S et al: Systematic review: Comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 147:386, 2007

EISENBARTH GS: Update in type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 92:2403, 2007

GROSS JL et al: Diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care 28:164, 2005

INZUCCHI SE: Management of hyperglycemia in the hospital setting. N Engl J Med 355:1903, 2006

NATHAN DM et al: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 353:2643, 2005

SAUDEK CD et al: Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. JAMA 295:1688, 2006

STUMVOLL M et al: Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. Lancet 365:1333, 2005

VINIK A et al: Diabetic neuropathies: Clinical manifestations and current treatment options. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2:269, 2006

ZIMMET P et al: Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 414:782, 2001

339 Ipoglicemia

Philip E. Cryer

L'ipoglicemia è comunemente causata da terapie farmacologiche, soprattutto quelle utilizzate nel trattamento del diabete mellito, o da altri farmaci, così come dall'abuso di alcol. Anche altre malattie possono comunque causare ipoglicemia, come l'insulinoma, l'insufficienza acuta d'organo, la sepsi e la cachessia, i deficit ormonali, i tumori delle cellule non-β, le malattie ereditarie del metabolismo e pregressi interventi di chirurgia gastrica (Tab. 339-1). L'ipoglicemia è di solito documentata in modo convincente dalla *triade di Whipple*: 1) sintomi compatibili con l'ipoglicemia; 2) bassa concentrazione di glucosio plasmatico misurata con metodica precisa (non con il monitoraggio glicemico capillare); 3) risoluzione dei sintomi dopo aumento del livello di glicemia. Il limite inferiore della concentrazione plasmatica di glucosio a digiuno è generalmente 70 mg/dl (3,9 mmol/l), ma livelli di glucosio venoso sostanzialmente più bassi possono verificarsi normalmente a distanza dai pasti. Valori di glucosio <55 mg/dl (3 mmol/l), con sintomatologia che prontamente regredisce con l'aumento dei livelli, confermano l'ipoglicemia. L'ipoglicemia può essere causa di seria morbilità e, se grave e prolungata, può essere fatale. Dovrebbe essere considerata in ogni paziente con episodi di confusione mentale, alterato livello di coscienza o epilessia.

TABELLA 339-1 CAUSE DI IPOGLICEMIA

Ipoglicemia a digiuno (postassorbitiva)
Farmaci
Frequentemente insulina, sulfoniluree, etanolo
Occasionalmente chinino, pentamidina
Raramente salicilati, sulfonamidi, altri
Malattie gravi
Insufficienza epatica o renale, scompenso cardiaco
Sepsi
Cachessia
Deficit ormonali
Cortisolo, ormone della crescita o entrambi
Glucagone e adrenalina (nel diabete mellito di tipo 1)
Tumori non β-cellulari
Iperinsulinemia endogena
Insulinoma
Altre alterazioni β-cellulari
Secretagoghi dell'insulina (sulfoniluree, altro)
Autoimmune (autoanticorpi anti-insulina o anti-recettore dell'insulina)
Secrezione ectopica di insulina
Malattie della prima e della seconda infanzia
Intolleranza transitoria al digiuno
Iperinsulinemia congenita
Difetti enzimatici ereditari
Ipoglicemia reattiva (postprandiale)
Alimentare (postgastrectomia)
Sindrome da ipoglicemia pancreatogena non-insulinomica
In assenza di pregressa chirurgia (nesidioblastosi)
In seguito a bypass gastrico (Roux-en-Y)
Altre cause di iperinsulinemia endogena
Intolleranza al fruttosio ereditaria, galattosemia
Idiopatica

BILANCIO SISTEMICO E CONTROREGOLAZIONE DEL GLUCOSIO

In condizioni fisiologiche, il glucosio è un carburante metabolico obbligato per il cervello. Il cervello non può sintetizzare glucosio o immagazzinarne per più di qualche minuto sotto forma di glicogeno, e quindi richiede un continuo rifornimento dalla circolazione arteriosa. Appena la concentrazione arteriosa di glucosio scende sotto il range fisiologico, il trasporto sangue-cervello diventa insufficiente per supportare la funzione energetica e metabolica del cervello. In ogni modo, meccanismi ridondanti di controregolazione glicemica prevengono o correggono rapidamente l'ipoglicemia.

Le concentrazioni plasmatiche di glucosio a digiuno sono mantenute normalmente entro un intervallo relativamente stretto, circa 70-110 mg/dl (3,9-6,1 mmol/l), con aumenti transitori maggiori dopo i pasti, nonostante le ampie variazioni nel supporto di glucosio esogeno e nell'utilizzazione endogena di glucosio da parte, per esempio, del muscolo in esercizio. Tra i pasti e durante il digiuno, i livelli di glucosio plasmatico sono mantenuti dalla produzione endogena di glucosio, dalla glicogenolisi epatica e dalla gluconeogenesi epatica (e renale) (Fig. 339-1). Sebbene le riserve epatiche di glicogeno siano generalmente sufficienti a sostenere i livelli di glicemia plasmatica per circa 8 ore, questo intervallo di tempo può essere ridotto da un'aumentata domanda di glucosio dovuta all'esercizio o, qualora le riserve di glicogeno siano ridotte per malattia o digiuno.

La gluconeogenesi richiede una fornitura coordinata di precursori dai tessuti adiposo e muscolare verso il fegato (e il rene). I muscoli forniscono lattato, piruvato, alanina, glutamina e altri aminoacidi. I trigliceridi del tessuto adiposo vengono idrolizzati in acidi grassi e glicerolo, che è un precursore della gluconeogenesi. Gli acidi grassi forniscono un carburante ossidativo alternativo per i vari tessuti, tranne il cervello (che richiede glucosio).

Il bilancio sistemico del glucosio – il mantenimento di normali livelli di glicemia – viene attuato mediante reti ormonali, segnali neurali ed effetti biochimici che regolano la produzione di glucosio endogena e l'utilizzazione di glucosio da parte dei tessuti non cerebrali (vedi Cap. 338). Tra i fattori regolatori, l'insulina gioca un ruolo preponderante (Tab. 339-2; Fig. 339-1). Appena nel digiuno i livelli di glicemia plasmatica si riducono al limite inferiore del range fisiologico, le cellule β pancreatiche riducono la secrezione di insulina e aumentano di conseguenza la glicogenolisi epatica e la gluconeogenesi epatica (e renale). Bassi livelli di insulina riducono inoltre l'utilizzazione di glucosio da parte dei tessuti periferici, inducendo lipolisi e proteolisi, e di conseguenza favorendo il rilascio di precursori della gluconeogenesi. La riduzione dell'insulina è quindi la prima difesa contro l'ipoglicemia.

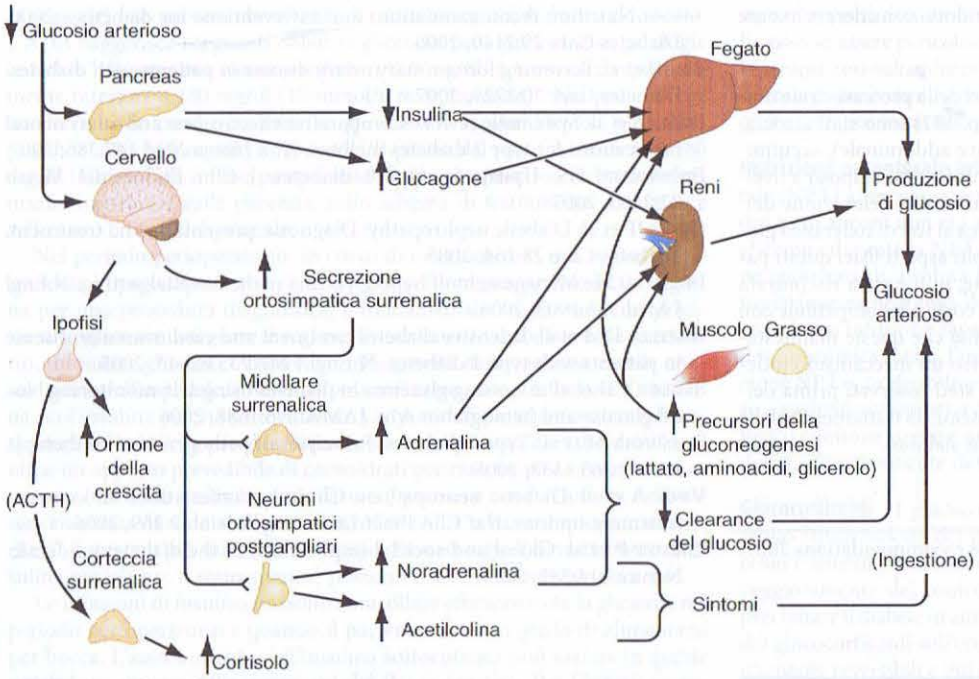


FIGURA 339-1 Fisiologia della controregolazione del glucosio – il meccanismo che normalmente previene o corregge rapidamente l'ipoglicemia. Nel diabete mellito di tipo 1, le risposte controregolatorie fondamentali – soppressione dell'insulina e aumento del glucagone – sono perse e la stimolazione dell'efflusso ortosimpatico/surrenalico è attenuato.

Appena la glicemia si riduce al di sotto del range fisiologico, vengono rilasciati gli ormoni controregolatori (iperglicemizzanti) (Tab. 339-2; Fig. 339-1). Fra questi, il glucagone prodotto dalle cellule α pancreatiche e che stimola la gluconeogenesi epatica riveste un ruolo primario. Il glucagone è la seconda difesa contro l'ipoglicemia. L'adrenalina prodotta dalla midollare surrenalica, che stimola la glicogenolisi epatica e la gluconeogenesi epatica e renale, non ha un ruolo critico in condizioni normali. Diventa però critica quando vi è un deficit di glucagone. L'adrenalina è la terza difesa contro l'ipoglicemia. Quando l'ipoglicemia è prolungata, anche il cortisolo e l'ormone della crescita supportano la produzione di glucosio e ne riducono l'utilizzazione.

Quando la glicemia scende a livelli ancora più bassi, la comparsa di sintomatologia innesca una difesa comportamentale contro l'ipoglicemia che consiste nell'ingestione di cibo (Tab. 339-2; Fig. 339-1).

Le soglie normali per queste risposte alla riduzione della glicemia sono mostrate nella tabella 339-2. Queste soglie sono comunque variabili. Esse possono spostarsi persino a livelli di glicemia più alti del normale in diabetici scarsamente compensati, che possono avere sintomi da ipoglicemia quando i loro livelli di glucosio scendono nel range di normalità. Peraltro, queste soglie possono collocarsi a livelli di glicemia inferiori alla norma in persone con ipoglicemia ricorrente, come per esempio nei diabetici in trattamento aggressivo o nei pazienti con insulinoma. Tali pazienti hanno una sintomatologia ipoglicemica in corrispondenza di livelli di glucosio più bassi di quelli degli individui normali.

TABELLA 339-2 RISPOSTE FISIOLOGICHE ALLA RIDUZIONE DELLA GLICEMIA

Risposta	Soglia glicemica, mmol/l (mg/dl)	Effetti fisiologici	Ruolo nella prevenzione o correzione dell'ipoglicemia (controregolazione glicemica)
↓ Insulina	4,4-4,7 (80-85)	$\uparrow R_a$ ($\downarrow R_d$)	Fattore primario della regolazione della glicemia/prima difesa contro l'ipoglicemia
↑ Glucagone	3,6-3,9 (65-70)	$\uparrow R_a$	Fattore primario della regolazione della glicemia/seconda difesa contro l'ipoglicemia
↑ Adrenalina	3,6-3,9 (65-70)	$\uparrow R_a$, $\downarrow R_c$	Terza difesa contro l'ipoglicemia, critica se vi è deficit di glucagone
↑ Cortisolo e ormone della crescita	3,6-3,9 (65-70)	$\uparrow R_a$, $\downarrow R_c$	Coinvolti nella difesa contro l'ipoglicemia prolungata, non critici
Sintomi	2,8-3,1 (50-55)	Percezione dell'ipoglicemia	Allerta la difesa comportamentale contro l'ipoglicemia (assunzione di cibo)
↓ Coscienza	<2,8 (<50)	–	(Compromette la difesa comportamentale contro l'ipoglicemia)

Nota: R_a, tasso di produzione di glucosio da parte del fegato e del rene; R_c, tasso di clearance del glucosio; R_d, tasso di utilizzazione del glucosio da parte del cervello (inalterato dagli ormoni controregolatori) e dei tessuti insulino-dipendenti, come il muscolo scheletrico (che è regolato da insulina, adrenalina, cortisolo e ormone della crescita).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

I sintomi neuroglicopenici dell'ipoglicemia sono dovuti alla deprivazione di glucosio del sistema nervoso centrale (SNC). Essi comprendono cambiamenti comportamentali, confusione, astenia, epilessia, perdita di conoscenza e, se l'ipoglicemia è grave e prolungata, il decesso. I sintomi neurogenici (o autonomici) sono il risultato della secrezione midollare surrenalica mediata dal SNC e scatenata dall'ipoglicemia. Essi sono fondamentalmente sintomi adrenergici, come palpitazioni, tremori e ansietà (mediati in gran parte dalla noradrenalina rilasciata dai neuroni simpatici postgangliari, ma forse anche dall'adrenalina secreta dalla midollare surrenalica). Sono compresi inoltre sintomi colinergici, come sudorazione, fame e parestesie (mediati dall'acetilcolina, rilasciata dai neuroni parasimpatici postgangliari). Chiaramente, questi sono sintomi non specifici. La loro attribuzione all'ipoglicemia richiede il riscontro corrispondente di ridotta concentrazione di glucosio plasmatico e la risoluzione del quadro sintomatologico dopo l'innalzamento della glicemia (triade di Whipple).

Sudorazione e pallore sono i segni più comuni dell'ipoglicemia. La frequenza cardiaca e la pressione sistolica sono tipicamente aumentate, ma questi riscontri possono non essere importanti. Si possono spesso osservare manifestazioni neuroglicopeniche. Occasionalmente si verificano deficit neurologici focali transitori. I deficit neurologici permanenti sono rari.

EZIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

L'ipoglicemia è in gran parte dovuta alla terapia del diabete. Questo argomento viene perciò trattato prima di considerare altre cause di ipoglicemia.

IPOGLICEMIA NEL DIABETE

Impatto e frequenza L'ipoglicemia è il fattore limitante nel trattamento del diabete. Primo, perché è causa di morbilità ricorrente per la maggior parte dei pazienti con diabete di tipo 1 (DM1) e per molti dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DM2), ed è talvolta fatale. Secondo, perché preclude il mantenimento di un buon compenso glicemico per tutta la durata del diabete e ostacola la realizzazione dei noti benefici di un buon controllo glicemico. Terzo, perché è causa di un circolo vizioso di ipoglicemie ricorrenti, prodotto dall'insufficienza autonomica associata all'ipoglicemia – le sindromi cliniche dovute a deficit di controregolazione glicemica e a ipoglicemia inconsapevole.

L'ipoglicemia è un evento comune per i pazienti con DM1. Essi soffrono in media di due episodi di ipoglicemia sintomatica alla settimana e hanno almeno un episodio all'anno di grave ipoglicemia, temporaneamente disabilitante. L'ipoglicemia è meno comune nel DM2. La metformina, i tiazolidinedioni, gli inibitori dell'α-glucosidasi, gli agonisti o gli analoghi del recettore di GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) e gli inibitori della DPP-IV (*dipeptidyl peptidase IV*) non sono causa di ipoglicemia. Essi ne aumentano comunque il rischio quando sono in combinazione con secretagoghi dell'insulina, come le sulfoniluree, o con l'insulina stessa. Da notare che la frequenza di ipoglicemia raggiunge quella del DM1 quando i pazienti con DM2 sviluppano deficit insulinico e richiedono trattamento con insulina.

Fattori di rischio convenzionali I fattori di rischi convenzionali per l'ipoglicemia nel diabete si basano sulla

premessa che l'eccesso di insulina relativo o assoluto sia l'unico determinante del rischio. L'eccesso di insulina relativo o assoluto si verifica quando: 1) le dosi di insulina (o del secretagogo dell'insulina) sono eccessive, mal temporizzate o di tipo errato; 2) l'influsso di glucosio esogeno è ridotto (per es., durante il digiuno notturno o dopo aver saltato pasti o spuntini); 3) aumenta l'utilizzo insulino-indipendente di glucosio (per es., durante l'esercizio fisico); 4) aumenta la sensibilità all'insulina (per es., in caso di miglioramento del compenso glicemico, durante la notte, tardivamente dopo l'esercizio o in caso di forma fisica migliorata e calo ponderale); 5) è ridotta la produzione endogena di glucosio (per es., dopo assunzione di alcol); 6) è ridotta la clearance dell'insulina (per es., nell'insufficienza renale). In ogni caso, questi fattori di rischio convenzionale spiegano solo una parte minima degli episodi; anche altri fattori sono coinvolti.

Insufficienza autonomica associata a ipoglicemia Mentre il marcato eccesso di insulina può da solo causare ipoglicemia, l'ipoglicemia iatrogena del diabete è tipicamente il risultato di un'interazione fra l'eccesso relativo o assoluto di insulina e la compromessa difesa fisiologica e comportamentale contro la caduta dei livelli di glicemia (Tab. 339-2; Fig. 339-2). L'alterata controregolazione glicemica compromette la difesa fisiologica, mentre l'ipoglicemia inconsapevole compromette la difesa comportamentale.

ALTERATA CONTROREGOLAZIONE GLICEMICA In un quadro di deficit di insulina endogena, i livelli di insulina non si riducono al diminuire dei valori di glucosio plasmatico e viene perduta così la prima difesa contro l'ipoglicemia. Inoltre, dato che in condizioni normali la riduzione dell'insulina intrainsulare è un segnale di stimolo per la secrezione di glucagone, i livelli di questo ormone non aumentano quando la glicemia si riduce ulteriormente; e anche la seconda difesa contro l'ipoglicemia viene persa. Infine, l'aumento dei livelli di adrenalina (la terza difesa) in risposta a un dato livello di ipoglicemia risulta tipicamente attenuato. La soglia glicemica per la risposta simpatica e surrenalica (adrenalina surrenalica e noradrenalina ortosimpatica) è spostata verso concentrazioni più basse di glucosio. Questo è tipicamente il risultato di una recente e antecedente ipoglicemia iatrogena. Insieme all'assente riduzione dell'insulina e all'assente aumento di glucagone, l'attenuata produzione di adrenalina è causa della sindrome clinica da deficit di controregolazione glicemica. I pazienti affetti hanno un rischio 25 volte maggiore di avere una grave ipoglicemia iatrogena durante la terapia antidiabetica aggressiva, rispetto a quelli con normale risposta adrenalinica.

IPOGLICEMIA INCONSAPEVOLE La ridotta risposta ortosimpatica e surrenalica all'ipoglicemia (soprattutto la risposta neurale ortosimpatica) causa la sindrome clinica dell'ipoglicemia inconsapevole, cioè la perdita dei sintomi di allarme, adrenergici e colinergici, che consentivano precedentemente al paziente di riconoscere un'ipoglicemia in corso di sviluppo e di evitare quindi l'episodio mediante ingestione di carboidrati. I pazienti affetti hanno un rischio 6 volte più elevato di sviluppare grave ipoglicemia iatrogena durante terapia antidiabetica aggressiva.

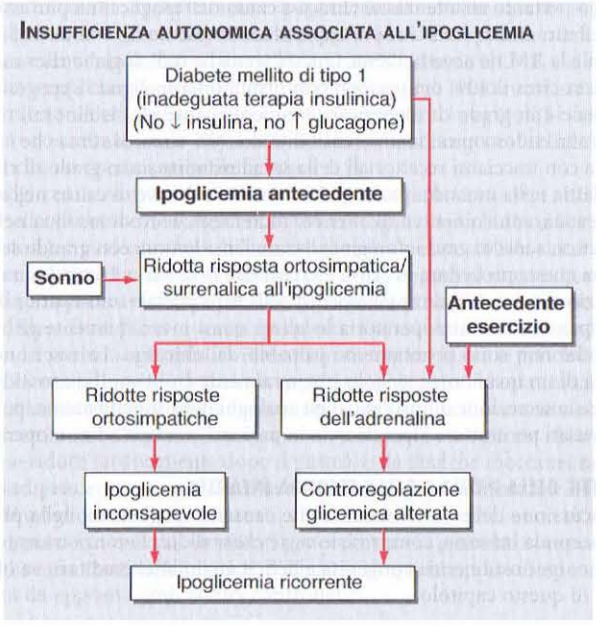


FIGURA 339-2 Insufficienza autonomica associata all'ipoglicemia nel diabete mellito di tipo 1. (*Da:* Cryer PE, *N Engl J Med* 350:2272, 2004. Copyright Massachusetts Medical Society, 2004.)

INSUFFICIENZA AUTONOMICA ASSOCIATA ALL'IPOGLICEMIA Il concetto di insufficienza autonomica associata all'ipoglicemia nel diabete presuppone che una recente e antecedente ipoglicemia iatrogena (o il sonno o l'esercizio antecedente) sia la causa di un deficit della controregolazione glicemica (per riduzione della risposta adrenalinica a un dato livello di ipoglicemia, in corrispondenza di assenti risposte di insulina e glucagone) e di ipoglicemia inconsapevole (riducendo la risposta simpatico-surrenalica a un dato livello di susseguente ipoglicemia). Queste risposte alterate creano un circolo vizioso di ipoglicemie iatrogene ricorrenti (Fig. 339-2). Nella maggior parte dei pazienti, l'ipoglicemia inconsapevole, e in qualche misura anche la ridotta componente adrenalinica del difetto di controregolazione glicemica, sono reversibili dopo 2-3 settimane di scrupolosa attenzione nell'evitare ipoglicemie.

Secondo questo meccanismo fisiopatologico, ulteriori rischi di ipoglicemia nel soggetto diabetico possono essere: 1) deficit di insulina, che significa che i livelli di insulina non diminuiranno e i livelli di glucagone non aumenteranno al ridursi dei livelli di glucosio plasmatico; 2) un'anamnesi positiva per grave ipoglicemia o di ipoglicemia inconsapevole, a causa di recenti antecedenti ipoglicemie, e che suggerisce un'attenuazione della risposta simpatico-surrenale; 3) bassi livelli di HbA_{1c} od obiettivi terapeutici troppo bassi, che, a parità di altri fattori, aumentano la probabilità delle recenti antecedenti ipoglicemie.

Riduzione dei fattori di rischio per ipoglicemia È possibile ridurre il rischio di ipoglicemia mantenendo comunque un certo grado di controllo glicemico nei pazienti diabetici. Questo significa applicare i principi della terapia glicemica aggressiva (vedi Cap. 338): educazione del paziente, frequente automonitoraggio della glicemia capillare, regimi flessibili di insulina (e di altri farmaci) compreso l'utilizzo di analoghi insulinici, obiettivi di compenso individualizzati e continua assistenza al paziente da parte di personale qualificato. Significa anche considerare i fattori di rischio convenzionali e quelli indicativi di alterata controregolazione glicemica. A seguito di un episodio di ipoglicemia inconsapevole, è indicato un periodo di 2-3 settimane di scrupolosa attenzione nell'evitare l'ipoglicemia.

IPOGLICEMIA A DIGIUNO

Vi sono molte cause di ipoglicemia a digiuno (postassorbitiva) (Tab. 339-1). I farmaci sono di gran lunga la causa più comune. Quelli utilizzati per il trattamento del diabete mellito (vedi sopra) sono tra i più frequenti, così come l'assunzione di alcol. La sepsi è la più comune fra le malattie gravi che causano ipoglicemia. Deficit ormonali rilevanti, tumori non β-cellulari e iperinsulinemia endogena, così come le alterazioni ipoglicemiche a esordio infantile o pediatrico, sono rari.

Farmaci L'insulina e i secretagoghi dell'insulina sopprimono la produzione di glucosio e ne stimolano l'utilizzazione. L'etanolo blocca la gluconeogenesi, ma non la glicogenolisi. Pertanto, l'ipoglicemia indotta dall'alcol si verifica tipicamente dopo qualche giorno di eccesso alcolico, durante i quali il soggetto ha assunto pochi alimenti, causando quindi riduzione delle riserve di glicogeno. L'etanolo è generalmente misurabile nel sangue al momento della presentazione clinica, ma i suoi livelli correlano scarsamente con le concentrazioni plasmatiche di glucosio. Dato che la gluconeogenesi diviene la via predominante per la produzione di glucosio durante l'ipoglicemia prolungata, l'alcol può contribuire alla progressione dell'ipoglicemia in pazienti diabetici in terapia insulinica.

Dosi elevate di salicilati possono causare ipoglicemia per inibizione della produzione di glucosio. Anche le sulfonamidi possono portare a ipoglicemia per la stimolazione della secrezione insulinica.

La pentamidina è tossica per le cellule β pancreatiche. Essa causa inizialmente un rilascio di insulina, con ipoglicemie in circa il 10% dei pazienti trattati, e tardivamente può causare diabete mellito. Il chinino stimola anch'esso la secrezione insulinica. Nei pazienti gravemente affetti da malaria, trattati con chinino, il contributo dell'iperinsulinemia nella patogenesi dell'ipoglicemia è ancora dibattuto. Antibiotici chinolonici, in particolare la gatifloxacina, sono stati associati a ipoglicemia, spesso nel quadro di un diabete mellito in trattamento farmacologico. Fra i farmaci antiaritmici, sono stati associati a ipoglicemia la chinidina, la disopiramide e la cibenzolina.

L'ipoglicemia è stata attribuita a molti altri farmaci, compreso l'antagonista β-adrenergico non selettivo propranololo. Dato che l'azione glicemi-

ca dell'adrenalina e i sintomi adrenergici dell'ipoglicemia (ma non dei sintomi colinergici, come la sudorazione) sono mediati dal recettore β_2-adrenergico, è ragionevole utilizzare un antagonista selettivo β_1-adrenergico (per es., atenololo o metoprololo) in una situazione clinica in cui l'ipoglicemia potrebbe verificarsi.

Malattie gravi Tra i pazienti ospedalizzati, le gravi malattie come l'insufficienza renale o epatica, lo scompenso cardiaco, la sepsi e la cachessia sono cause di ipoglicemia seconde solo ai farmaci.

La distruzione rapida ed estesa del parenchima epatico (per es., in epatite tossica) è causa di ipoglicemia a digiuno per il fatto che il fegato è il maggior sito di produzione endogena di glucosio. Il meccanismo dell'ipoglicemia in pazienti con scompenso cardiaco è sconosciuto. Esso può evolvere in congestione epatica e ipossia. Sebbene i reni siano un organo gluconeogenetico, l'ipoglicemia in pazienti con insufficienza renale è causata anche dalla ridotta clearance dell'insulina e dalla ridotta mobilizzazione di precursori della gluconeogenesi.

La sepsi è una causa relativamente comune di ipoglicemia. La produzione di citochine nei tessuti ricchi di macrofagi, come il fegato, la milza e il polmone, induce un'aumentata utilizzazione di glucosio. L'ipoglicemia si sviluppa se la produzione di glucosio stenta a reggere il passo. Anche l'inibizione della gluconeogenesi indotta dalle citochine, in un quadro di deplezione di glicogeno e in combinazione con l'ipoperfusione epatica e renale, può contribuire all'ipoglicemia.

L'ipoglicemia può essere riscontrata nell'inedia, probabilmente a causa della perdita di scorte adipose corporee e conseguente deplezione di precursori della gluconeogenesi (per es., aminoacidi), con la conseguente necessità di un'aumentata utilizzazione di glucosio.

Deficit ormonali Né il cortisolo, né l'ormone della crescita sono determinanti per la prevenzione dell'ipoglicemia, almeno nell'adulto. Ciononostante, l'ipoglicemia compare con il digiuno prolungato nei pazienti con insufficienza surrenalica primaria (malattia di Addison) o ipopituitarismo. Anoressia e calo ponderale sono gli aspetti tipici di deficit cronico di cortisolo e probabilmente causano deplezione di glicogeno. Il deficit di cortisolo è associato ad alterata gluconeogenesi e bassi livelli di precursori della gluconeogenesi, suggerendo che è la gluconeogenesi limitata, in un quadro di deplezione di glicogeno, la causa dell'ipoglicemia. Il deficit di ormone della crescita può causare ipoglicemia nei bambini. In aggiunta al digiuno prolungato, un alto tasso di utilizzazione di glucosio (per es., durante l'esercizio fisico o in gravidanza) o un ridotto tasso di produzione di glucosio (per es., in seguito a ingestione di alcol) possono precipitare l'ipoglicemia in adulti con ipopituitarismo non riconosciuto.

Quando la terapia sostitutiva con glucocorticoidi è adeguata, l'ipoglicemia non si verifica nel deficit di adrenalina conseguente alla surrenectomia bilaterale, e neppure avviene durante il blocco adrenergico farmacologico quando sono intatti altri sistemi regolatori. Il deficit combinato di glucagone e adrenalina ha un ruolo nella patogenesi dell'ipoglicemia iatrogena in soggetti con diabete insulino-dipendente. Negli altri casi, i deficit di questi ormoni non vengono generalmente considerati nella diagnosi differenziale dell'ipoglicemia.

Tumori delle cellule non β L'ipoglicemia a digiuno, spesso denominata ipoglicemia da tumori delle cellule non insulari, avviene occasionalmente in pazienti con grandi tumori mesenchimali o epiteliali (per es., epatomi, carcinomi surrenalici, carcinoidi). La cinetica del glucosio è simile a quella dell'iperinsulinemia (vedi oltre), ma la secrezione di insulina è appropriatamente soppressa durante l'ipoglicemia. In molti casi, l'ipoglicemia è dovuta all'iperproduzione di un precursore dell'*insulin-like growth factor II* ("big IGF-II") non completamente processato, che non è in grado di legarsi normalmente con la proteina di trasporto circolante e quindi può raggiungere più facilmente i tessuti bersaglio. I tumori sono, in genere, clinicamente manifesti e i livelli di IGF-II libero [e di pro-IGF-II (E1-21)] sono elevati. Una chirurgia curativa è raramente possibile, ma la riduzione della massa tumorale può migliorare l'ipoglicemia. È stato riportato che la terapia con glucocorticoidi, ormone della crescita o entrambi, è in grado di alleviare l'ipoglicemia.

Iperinsulinemia endogena L'ipoglicemia dovuta a iperinsulinemia endogena può essere causata da: 1) un'alterazione primaria delle cellule β, tipicamente un tumore delle cellule β (insulinoma), qualche volta multiplo o, specialmente nei bambini, una malattia funzionale delle cellule β caratterizzata da ipertrofia o iperplasia delle cellule β (nesidioblastosi); 2) un secretagogo delle cellule β come le sulfoniluree; 3) autoanticorpi anti-insulina; 4) raramente secrezione ectopica di insulina. Nessuna di queste cause è comune. L'iperinsulinemia endogena è più probabile in un individuo chiaramente sano, senza evidenze di altre potenziali cause di ipoglicemia. Anche la somministrazione accidentale, surrettizia o malevola di un secretagogo dell'insulina o di insulina stessa, dovrebbe essere considerata in questi individui.

Il fattore fisiopatologico fondamentale dell'iperinsulinemia endogena da alterazione primaria delle cellule β o da secretagoghi dell'insulina è l'incapacità dell'insulina di scendere a livelli molto bassi durante l'ipoglicemia. Questo viene verificato mediante misurazione dell'insulina plasmatica, del peptide C (il peptide che connette le due catene dell'insulina e che è ridotto enzimaticamente nella proinsulina per produrre insulina) e della glicemia durante la crisi; anche i livelli di proinsulina possono essere misurati. Insulina, peptide C e proinsulina non devono essere elevati rispetto ai livelli presenti in stati euglicemici; essi sono spesso inappropriatamente elevati in presenza di una bassa glicemia. Per la diagnosi, i riscontri critici sono insulina plasmatica ≥3 μU/ml (≥18 pmol/l) e peptide C ≥0,6 ng/ml (≥0,2 nmol/l) (con proinsulina ≥5,0 pmol/l) in corrispondenza di glicemia inferiore a 55 mg/dl (<3,0 mmol/l), con sintomi da ipoglicemia.

La maggior parte delle alterazioni delle cellule β, come l'insulinoma, causa ipoglicemia a digiuno. La strategia diagnostica consiste nell'effettuare misurazioni mirate durante un'ipoglicemia spontanea e sintomatica, per esempio dopo un digiuno notturno, un digiuno prolungato ambulatoriale o, se necessario, un digiuno prolungato in regime di ricovero ospedaliero (48-72 ore). È necessario testare il plasma per la presenza di sulfoniluree e altri secretagoghi dell'insulina (repaglinide, nateglinide) al momento dell'ipoglicemia, dato che queste producono un quadro di glicemia, insulina e peptide C indistinguibile dal quello prodotto dell'insulinoma. Dovrebbero essere ricercati anche gli autoanticorpi anti-insulina, ma questi non necessitano di essere misurati durante l'ipoglicemia. La sindrome da ipoglicemia pancreatogena non-insulinomica, che è causa anche di ipoglicemia iperinsulinemica postprandiale, sarà discussa più avanti. I rari anticorpi antirecettore dell'insulina sono in qualche caso degli agonisti; la secrezione di insulina è soppressa durante l'ipoglicemia, ma i livelli di insulina tendono a essere inappropriatamente alti, anche a causa della diminuita clearance via recettore. La secrezione ectopica di insulina è stata riportata, ma è decisamente rara e generalmente non viene considerata nella diagnosi differenziale dell'ipoglicemia. Infine, il riscontro di livelli inappropriatamente alti di insulina, con peptide C ridotto durante l'ipoglicemia, indicano somministrazione di insulina esogena. Un algoritmo diagnostico per un paziente con sospetto iperinsulinismo endogeno è riportato in figura 339-3.

Gli insulinomi sono rari – l'incidenza annuale stimata è 1 su 250 000 – ma, dato che sono benigni in più del 90% dei casi, essi sono una causa trattabile di ipoglicemia potenzialmente fatale. In casistiche sporadiche l'età mediana di presentazione è 50 anni, ma generalmente si manifestano nella terza decade di vita all'interno del quadro della sindrome delle neoplasie endocrine multiple di tipo 1 (MEN1; vedi Cap. 345). Più del 99% degli insulinomi sono intrapancreatici e generalmente di piccole dimensioni (nel 90% <2 cm); balzano pertanto all'attenzione clinica a causa dell'ipoglicemia piuttosto che per l'effetto massa. La TC rileva approssimativamente il 70-80% degli insulinomi e la RM ne accerta l'85%. Queste tecniche radiologiche rilevano metastasi in circa il 10% dei pazienti con insulinoma maligno. L'ecografia addominale è in grado di identificare frequentemente gli insulinomi, mentre l'ecografia endoscopica ha una sensibilità del 90% circa. Si stima che la scintigrafia con traccianti recettoriali della somatostatina sia in grado di rilevare la malattia nella metà dei pazienti. Le iniezioni selettive di calcio nell'arteria pancreatica, con l'obiettivo di ottenere incrementi acuti di insulina nella vena epatica, sono in grado di regionalizzare l'insulinoma con grande sensibilità, ma questa procedura invasiva è raramente necessaria. La medesima considerazione vale per il campionamento della vena portale transepatica. L'ecografia pancreatica intraoperatoria localizza quasi invariabilmente gli insulinomi che non sono prontamente palpabili dal chirurgo. La resezione chirurgica di un insulinoma singolo è generalmente curativa. Il diazossido, che inibisce la secrezione di insulina, o gli analoghi della somatostatina, possono essere usati per trattare l'ipoglicemia in pazienti con tumori non operabili.

MALATTIE DELLA PRIMA E DELLA SECONDA INFANZIA

La discussione delle varie malattie che causano ipoglicemia nella prima e nella seconda infanzia, comprese le varie cause di intolleranza transitoria al digiuno, iperinsulinemia congenita e deficit enzimatici ereditari, va oltre lo scopo di questo capitolo.

IPOGLICEMIA REATTIVA

L'ipoglicemia reattiva (postprandiale) avviene esclusivamente dopo i pasti. La sua diagnosi richiede la documentazione della triade di Whipple dopo

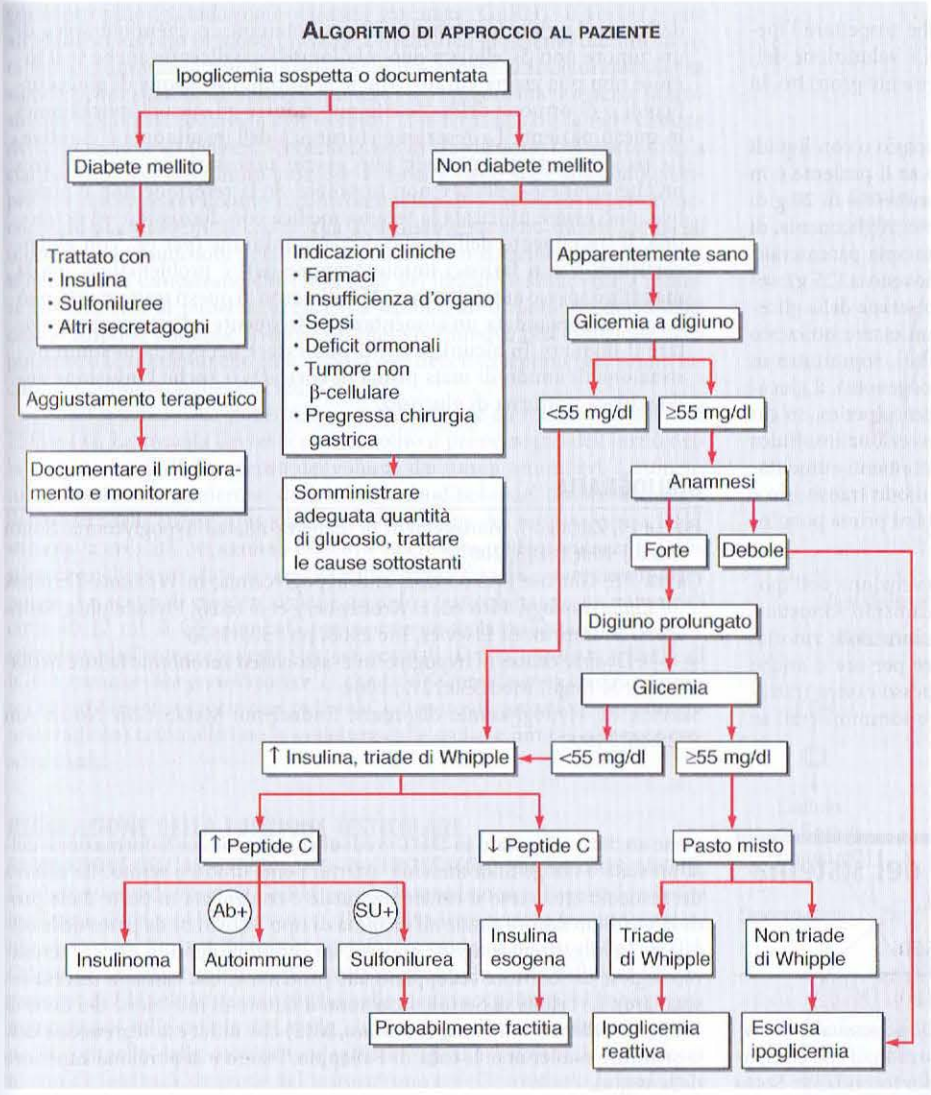


FIGURA 339-3 Approccio diagnostico al paziente con ipoglicemia documentata o sospetta, basato su anamnesi positiva per sintomatologia, bassi livelli di glicemia, o entrambi. Ab+, positivo per anticorpi anti-insulina; SU+ positivo per sulfonilurea (o altri secretagoghi).

un pasto misto. La diagnosi non dovrebbe essere effettuata sulla base di bassi livelli di glicemia dopo un test al carico orale di glucosio. Può verificarsi dopo gastrectomia. Definita anche *ipoglicemia alimentare*, questa si pensa essere dovuta alla precoce iperinsulinemia causata da rapidi incrementi di glicemia e aumentata secrezione dell'incretina intestinale GLP-1, e alla conseguente soppressione della secrezione di glucagone. La somministrazione di un inibitore dell'α-glucosidasi (per es., acarbosio o miglitolo) è un trattamento concettualmente attraente, sebbene manchino studi clinici controllati che ne documentino l'efficacia.

L'ipoglicemia reattiva avviene anche in pazienti con anticorpi anti-insulina e nella sindrome da ipoglicemia pancreatogena noninsulinomica (nesidioblastosi). I pazienti affetti hanno ipoglicemia postprandiale sintomatica con iperinsulinemia (ma con digiuno di 72 ore negativo) che va in remissione dopo pancreasectomia parziale. I riscontri istologici descrivono ipertrofia delle cellule β con o senza iperplasia. È stata descritta una sindrome analoga in pazienti sottoposti a intervento di bypass gastrico per obesità.

L'esistenza di una sindrome da ipoglicemia reattiva idiopatica clinicamente rilevante è dibattuta. La questione è se i sintomi siano causati dall'ipoglicemia (una risposta ortosimpatico-surrenalica esagerata ai livelli di glicemia ridotti tardivamente dopo il pasto), o da qualche meccanismo glucosio-indipendente. In ogni caso, serve cautela prima di formulare una diagnosi di ipoglicemia. Pasti frequenti, senza zuccheri semplici e con alto contenuto proteico sono raccomandati generalmente ai pazienti con probabile ipoglicemia reattiva idiopatica. L'efficacia di questi approcci non è stata stabilita da appositi studi clinici controllati.

IPOGLICEMIA FACTITIA E ARTEFATTUALE

L'ipoglicemia factitia, causata da una surrettizia o anche malevola somministrazione di insulina o di suoi secretagoghi, condivide con l'insulinoma molti aspetti clinici e laboratoristici. È più comune tra i lavoratori del settore della sanità, nei pazienti con diabete o nei loro parenti, e persone con una storia pregressa di altre malattie surrettizie. Dovrebbe essere considerata comunque in tutti i pazienti in corso di valutazione per ipoglicemia di eziologia sconosciuta. Può anche verificarsi l'ingestione accidentale di un secretagogo dell'insulina (per es., come risultato di un errore della farmacia).

Errori nella misurazione della glicemia plasmatica sono rari. Al contrario, i dispositivi utilizzati nel monitoraggio glicemico del diabete non sono quantitativi, soprattutto in caso di bassi livelli glicemici, e non dovrebbero essere utilizzati per la diagnosi definitiva di ipoglicemia. Anche con un metodo quantitativo, la misurazione di basse concentrazioni di glucosio possono essere artefattuali, per esempio come risultato del continuo metabolismo del glucosio da parte delle cellule del sangue ex vivo, particolarmente in caso di leucocitosi, eritrocitosi o trombocitosi, oppure se la separazione del siero dalla parte corpuscolata viene ritardata (pseudoipoglicemia).

APPROCCIO AL PAZIENTE: Ipoglicemia

Oltre al riconoscimento e alla documentazione dell'ipoglicemia, e spesso al trattamento urgente, la diagnosi del meccanismo dell'ipoglicemia è un aspetto critico per la scelta del trattamento che prevenga o almeno minimizzi l'ipoglicemia ricorrente. Un algoritmo diagnostico è mostrato in figura 339-3.

RICONOSCIMENTO E DOCUMENTAZIONE L'ipoglicemia è da sospettare in pazienti con sintomi tipici, in presenza di confusione mentale, livelli di coscienza alterati, epilessia, o in un quadro clinico in cui l'ipoglicemia è probabile. Il trattamento urgente è frequentemente necessario in pazienti con sospetta ipoglicemia. Il sangue dovrebbe essere prelevato, qualora possibile, prima della somministrazione di glucosio, in modo da documentare le basse concentrazioni di glucosio plasmatico. Per documentare correttamente l'ipoglicemia devono essere soddisfatti i criteri che definiscono la triade di Whipple. Il momento ideale per misurare la glicemia è quindi durante l'episodio sintomatico. Un livello di glicemia normale esclude l'ipoglicemia come causa dei sintomi. Un basso livello di glucosio conferma che l'ipoglicemia è la causa dei sintomi, a patto che questi ultimi si risolvano dopo che la glicemia viene corretta. Quando la causa dell'episodio ipoglicemico è oscura, dovrebbero essere effettuati dosaggi addizionali di insulina, peptide C, etanolo e secretagoghi dell'insulina, mentre il livello di glucosio è ancora basso e prima del trattamento.

Quando l'anamnesi suggerisce la presenza di pregressa ipoglicemia e non è evidente un meccanismo eziopatogenetico, la strategia diagnostica è di misurare la glicemia, l'insulina e il peptide C alle condizioni in cui l'ipoglicemia è attesa, tipicamente a digiuno. Peraltro, anche se non può essere ignorata, una bassa concentrazione di glucosio misurata in un paziente asintomatico aumenta la possibilità di un artefatto (pseudoipoglicemia).

DIAGNOSI DEL MECCANISMO IPOGLICEMICO In un paziente con documentata ipoglicemia, un meccanismo plausibile può spesso essere dedotto dall'anamnesi, dall'esame obiettivo e dai dati di laboratorio disponibili (Tab. 339-1; Fig. 339-3). I farmaci, particolarmente quelli utilizzati nel trattamento del diabete, o l'alcol, dovrebbero essere considerati per primi, anche se l'anamnesi farmacologica è negativa, vista la possibilità di somministrazione surrettizia, accidentale o malevola. Altre considerazioni riguardano l'evidenza di grave malattia, deficit ormonali (meno comunemente) e tumori non β-cellulari (raramente) che possono essere opportunamente ricercati. Se queste cause sono assenti, in

un soggetto altrimenti chiaramente sano, si dovrebbe sospettare l'iperinsulinemia endogena e procedere con misurazioni e valutazione della sintomatologia in condizioni di digiuno sufficientemente protratto, in modo da indurre o escludere l'ipoglicemia.

TRATTAMENTO URGENTE Il trattamento orale con glucosio o con liquidi contenenti glucosio, caramelle o cibo è appropriato se il paziente è in grado, e desidera, assumerli. Una dose iniziale ragionevole è di 20 g di glucosio. Se il paziente non è in grado, a causa della neuroglicopenia, di assumere carboidrati per via orale, è necessaria la terapia parenterale. Dovrebbe essere somministrato glucosio per via endovenosa (25 g), seguito da una infusione di glucosio con monitoraggio seriale della glicemia. Se la terapia endovenosa non è praticabile, può essere utilizzato glucagone sottocute o intramuscolo (1 mg nell'adulto), soprattutto in pazienti con DM1. Dato che agisce stimolando la glicogenolisi, il glucagone è inefficace in soggetti con deplezione di glicogeno (per es., in caso di ipoglicemia da alcol). Esso stimola anche la secrezione insulinica ed è di conseguenza meno utile nel DM2. Questi trattamenti aumentano la concentrazione plasmatica di glucosio solo in modo transitorio e ai pazienti dovrebbe essere raccomandato di alimentarsi prima possibile per ricostituire le riserve di glicogeno.

PREVENZIONE DELL'IPOGLICEMIA RICORRENTE La prevenzione dell'ipoglicemia ricorrente richiede la conoscenza del meccanismo sottostante. I farmaci coinvolti possono essere sospesi o la loro dose ridotta. L'ipoglicemia causata da sulfoniluree può persistere per ore o anche per giorni. Le gravi malattie sottostanti possono spesso essere trattate. Cortisolo e ormone della crescita possono essere somministrati se deficitari. La riduzione chirurgica, radioterapica o chemioterapica di un tumore non β-cellulare può migliorare l'ipoglicemia anche se il tumore non può essere curato. Anche la somministrazione di glucocorticoidi o di ormone della crescita può ridurre gli episodi ipoglicemici in questi pazienti. La resezione chirurgica dell'insulinoma è curativa. La pancreasectomia parziale può essere necessaria in pazienti con un'alterazione β-cellulare non tumorale. Se la resezione non è possibile, può essere utilizzata la terapia medica con diazossido od octreotide. Il trattamento dell'ipoglicemia autoimmune (per es., con glucocorticoidi o con farmaci immunosoppressivi) è problematica, ma la malattia è spesso autolimitante. Al fallimento di questi trattamenti, può essere raccomandata un'alimentazione frequente e l'attenzione a evitare il digiuno. In alcuni pazienti può essere necessaria la somministrazione di amido di mais prima di coricarsi o anche l'infusione endogastrica notturna di glucosio.

BIBLIOGRAFIA

BOYLE PJ, ZREBIEC J: Management of diabetes-related hypoglycemia. South Med J 100(2):183, 2007

CRYER PE: Glucose homeostasis and hypoglycemia, in *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed, H Kronenberg et al (eds). Philadelphia, Saunders, an imprint of Elsevier, Inc 2008, pp 1503-1533

——: Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. N Engl J Med 350:2272, 2004

SERVICE FJ: Hypoglycemic disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 28:467, 1999

340 Malattie del testicolo e del sistema riproduttivo maschile

Shalender Bhasin, J. Larry Jameson

Il sistema riproduttivo maschile induce la differenziazione sessuale, lo sviluppo dei caratteri sessuali maschili, le modificazioni ormonali che compaiono alla pubertà e infine la spermatogenesi e la capacità fecondante. Sotto il controllo degli ormoni ipofisari – l'ormone luteinizzante (*luteinizing hormone*, LH) e l'ormone follicolostimolante (*follicle-stimulating hormone*, FSH) – le cellule di Leydig del testicolo producono il testosterone e le cellule germinali vengono indirizzate dalle cellule di Sertoli a dividersi, differenziarsi e maturare divenendo il componente essenziale dello sperma. Durante l'embriogenesi il testosterone e il diidrotestosterone (DHT) inducono la differenziazione dei dotti di Wolff e la virilizzazione dei genitali esterni. Durante la pubertà il testosterone promuove lo sviluppo somatico e lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari. Nell'adulto il testosterone è necessario per la spermatogenesi e per stimolare la libido e la normale funzione sessuale. Questo capitolo si sofferma sugli aspetti fisiologici del testicolo e sulle malattie correlate all'ipogonadismo maschile, che può essere causato da deficit gonadotropinico o da una malattia primitivamente testicolare. Oggi è disponibile una grande varietà di formulazioni farmaceutiche di testosterone che permettono una terapia sostitutiva più fisiologica. L'infertilità colpisce circa il 5% dei maschi ed è sempre più trattabile con terapia sostitutiva ormonale o utilizzando tecniche di trasferimento spermatico. **Per ulteriori approfondimenti sulla disfunzione sessuale, le malattie della prostata e le neoplasie testicolari si rimanda, rispettivamente, ai capitoli 49, 91 e 92.**

SVILUPPO E STRUTTURA DEL TESTICOLO

Il testicolo fetale si sviluppa da una gonade indifferenziata dopo che è avvenuta l'espressione genica promossa dall'SRY (*sex-related gene on the Y chromosome*, gene correlato al sesso espresso sul cromosoma Y) (vedi Cap. 343). L'SRY induce la differenziazione delle cellule di Sertoli che circondano le cellule germinali e, insieme alle cellule muscolari peritubulari, forma l'abbozzo testicolare da cui in seguito si svilupperanno i tubuli seminiferi. Le cellule di Leydig fetali e le cellule endoteliali migrano nelle gonadi dal vicino mesonefro, ma possono anche avere origine dalle cellule intestinali vicine al cavo testicolare. Le cellule di Leydig producono il testosterone, che sostiene la differenziazione e la crescita dei dotti di Wolff che daranno origine all'epididimo, ai vasi deferenti e alle vescicole seminali. Il testosterone viene anche trasformato in DHT (vedi oltre), che induce la formazione della prostata e dei genitali maschili esterni: pene, uretra e scroto. La discesa del testicolo attraverso il canale inguinale è controllata in parte dalla produzione di un fattore simile all'insulina di tipo 3 (INSL3) da parte delle cellule di Leydig, il quale agisce grazie a un recettore definito *Great* (acronimo inglese di recettore accoppiato alle proteine G che causa la discesa testicolare). Le cellule di Sertoli secernono il fattore di inibizione dei dotti di Müller (*müllerian inhibiting substance*, MIS) che induce la regressione delle strutture mülleriane: le tube di Falloppio, l'utero e la porzione superiore della vagina.

NORMALE SVILUPPO PUBERALE MASCHILE

La pubertà, intesa come la maturazione dell'asse riproduttivo e lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari, implica una risposta coordinata di sistemi ormonali multipli che coinvolge anche il surrene e l'ormone della crescita (*growth hormone*, GH) (Fig 340-1). Lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari inizia con l'adrenarca, che normalmente si verifica tra i 6 e gli 8 anni di età, quando il surrene inizia a produrre androgeni nella zona reticolare, la sede principale di sintesi del deidroepiandrosterone (DHEA). Il processo di maturazione sessuale viene poi accelerato dall'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi con la produzione dell'ormone (fattore) di rilascio delle

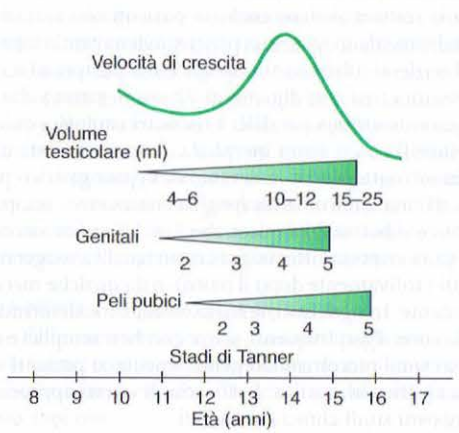


FIGURA 340-1 Manifestazioni puberali nei maschi. Il grado di maturazione sessuale per i genitali e i peli pubici si divide in cinque stadi. (*Da:* WA Marshall, JM Tanner, Variations in the pattern of pubertal changes in boys, *Arch Dis Child* 45:13, 1970.)

gonadotropine (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH). Il GnRH viene attivamente secreto in modo pulsatile a livello dell'ipotalamo durante la vita fetale e durante la prima infanzia, ma poi rimane in fase di quiescenza sino ai primi stadi della pubertà, quando viene gradualmente persa la sensibilità all'inibizione dovuta agli steroidi. Si determina così la riattivazione della secrezione di GnRH. Sebbene le vie di trasduzione che portano alla riattivazione del generatore pulsatile di GnRH siano state sfuggenti, sempre più evidenze avvalorano il coinvolgimento di GPR 54, un recettore accoppiato alle proteine G che si lega al ligando endogeno metastina. Negli individui con mutazioni di GPR54 la pubertà non si verifica ed esperimenti nei primati dimostrano che l'infusione del ligando è sufficiente a indurre la comparsa di pubertà precoce. La leptina, un ormone prodotto dalle cellule adipose, potrebbe rivestire un ruolo permissivo nell'induzione della pubertà, dal momento che gli individui con deficit di leptina non vanno incontro a sviluppo puberale (vedi Cap. 74).

Le fasi precoci della pubertà sono caratterizzate da rilascio notturno di FSH e LH. La crescita dei testicoli è di solito il primo segno dell'inizio della pubertà e riflette l'aumento del volume dei tubuli seminiferi. L'aumento dei livelli di testosterone determina le modifiche del timbro di voce e l'aumento delle masse muscolari. La conversione del testosterone a DHT stimola la crescita dei genitali esterni e la crescita pilifera pubica. Il DHT stimola anche la prostata, la crescita della barba e l'iniziale stempiatura temporale. Lo scatto di crescita avviene quando i testicoli hanno un volume di circa 10-12 ml. Il GH aumenta precocemente nella pubertà ed è in parte stimolato dall'aumento degli steroidi sessuali. Il GH aumenta i livelli di IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) che favoriscono la crescita ossea lineare. La prolungata esposizione puberale agli steroidi gonadici (specialmente estradiolo) causa alla fine la saldatura delle epifisi e limita l'ulteriore crescita ossea.

REGOLAZIONE DELLA FUNZIONE TESTICOLARE

REGOLAZIONE DELL'ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-TESTICOLO NEL MASCHIO ADULTO

Il rilascio ipotalamico di GnRH regola la produzione di gonadotropine ipofisarie, FSH e LH (Fig. 340-2). Il GnRH viene secreto in modo pulsatile circa ogni 2 ore e determina dei corrispondenti picchi di FSH e LH. Questi picchi ormonali dinamici rendono conto in parte della grande variazione di LH e testosterone anche nello stesso soggetto. L'LH agisce primariamente sulle cellule di Leydig, dove stimola la sintesi del testosterone. Il controllo della secrezione degli androgeni è regolato da un meccanismo di feedback da parte del testosterone o dell'estradiolo sia sull'ipofisi che sull'ipotalamo. L'FSH agisce sulle cellule di Sertoli dove regola la spermatogenesi e la produzione di inibina B, che agisce selettivamente sull'ipofisi nel sopprimere la secrezione di FSH. Sebbene queste due vie di regolazione delle cellule di Sertoli e di Leydig seguano meccanismi distinti, la funzione testicolare è integrata a diversi livelli: il GnRH regola entrambe le gonadotropine; la spermatogenesi richiede elevati livelli di testosterone; sono necessarie numerose interazioni di tipo paracrino tra le cellule di Sertoli e di Leydig per il normale funzionamento dell'attività testicolare.

CELLULE DI LEYDIG: SINTESI DEGLI ANDROGENI

L'LH si lega al suo recettore specifico, che comprende 7 porzioni transmembrana ed è collegato a proteine G che attivano la via dell'adenilato ciclasi con aumento del cAMP. La stimolazione del recettore dell'LH determina l'induzione delle proteine di regolazione acuta degli steroidi (dette proteine StAR), che a loro volta attivano diversi enzimi steroidogenici coinvolti nella sintesi di androgeni. Mutazioni del recettore dell'LH causano agenesia o ipoplasia delle cellule di Leydig, sottolineando l'importanza di questo segnale nello sviluppo e nella funzione delle cellule di Leydig. La tappa limitante la sintesi del testosterone è rappresentata dal trasporto del colesterolo all'interno della membrana mitocondriale interna a opera delle proteine StAR. Il recettore periferico delle benzodiazepine, una proteina mitocondriale che lega il colesterolo, è un ulteriore regolatore acuto della steroidogenesi nelle cellule di Leydig. Le cinque principali tappe enzimatiche nella sintesi del testosterone sono descritte nella figura 340-3. Dopo che il colesterolo è stato trasportato all'interno del mitocondrio, la formazione di testosterone da parte di CYP11A1 (enzima di scissione della catena laterale) del colesterolo è la tappa enzimatica limitante. Le reazioni enzimatiche della 17α-idrossilasi e della 17,20 liasi sono catalizzate da un singolo enzima, il CYP17; modifiche post-traduzionali, come la fosforilazione dell'enzima e la presenza di specifici cofattori enzimatici, conferiscono l'attività 17,20-liasica selettivamente nel testicolo e nella zona reticolare del surrene. Il testosterone può venire convertito nella forma più potente, il DHT, dalla 5α-riduttasi, o aromatizzato a estradiolo dall'aromatasi CYP19.

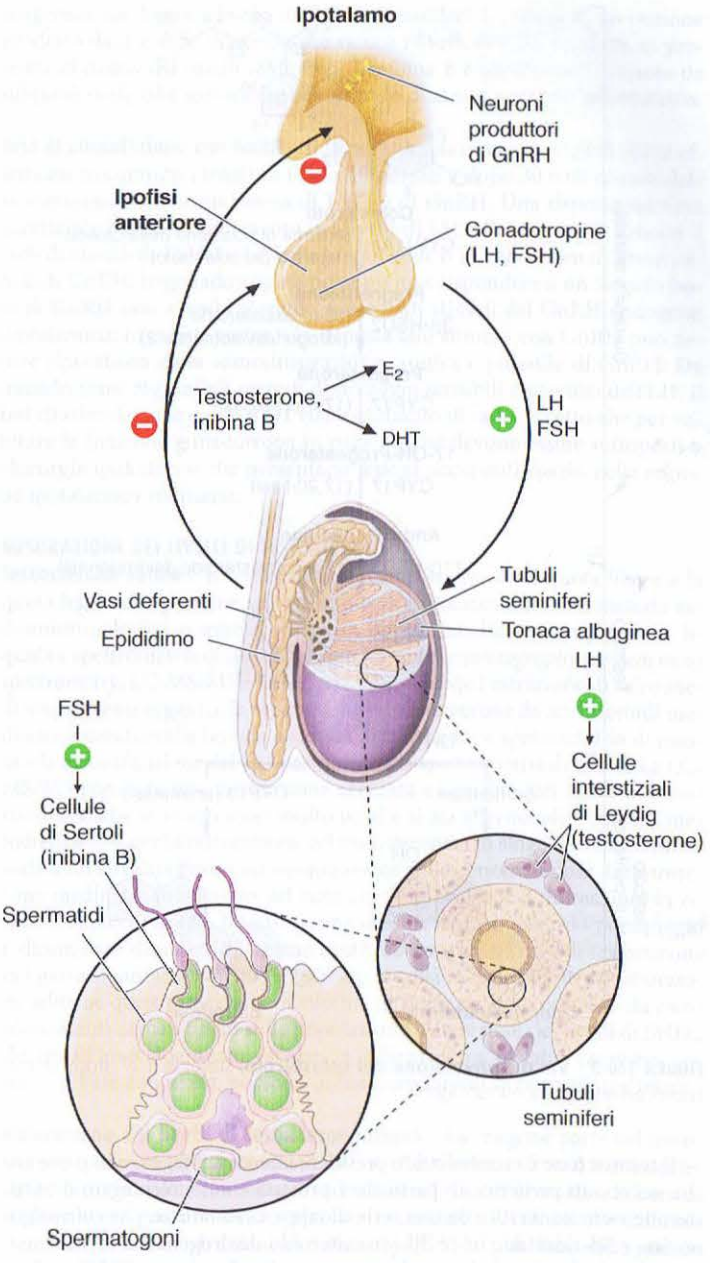


FIGURA 340-2 Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, struttura dei testicoli e dei tubuli seminiferi. E_2, 17β-estradiolo, DHT, diidrotestosterone.

Trasporto e metabolismo del testosterone Nei maschi il 95% del testosterone circolante deriva dalla produzione testicolare (3-10 mg/die). La secrezione diretta di testosterone dal surrene e la conversione periferica dell'androstenedione a testosterone rendono conto, insieme, di altri 0,5 mg/die di testosterone circolante. Il DHT è secreto solo in minima parte (70 μg/die) direttamente dal testicolo; la maggior parte deriva dalla conversione periferica del testosterone in DHT. La maggior parte della produzione giornaliera di estradiolo (approssimativamente 45 μg/die) nei maschi deriva dalla conversione periferica del testosterone e dell'androstenedione mediata dall'aromatasi.

Il testosterone circolante è legato a due proteine plasmatiche: la SHBG (*sex hormone-binding globulin*), la proteina di trasporto degli ormoni sessuali, e l'albumina (Fig. 340-4). La SHBG lega il testosterone con più alta affinità dell'albumina. Solo lo 0,5-3% del testosterone è libero. Secondo l'ipotesi degli ormoni liberi, solo la frazione non legata è biologicamente attiva; peraltro il testosterone legato all'albumina se ne dissocia molto velocemente a livello dei capillari e può diventare biodisponibile. La scoperta che il testosterone legato alla SHBG può essere trasportato all'interno delle cellule mediante endocitosi dopo il legame con una proteina chiamata megalina ha peraltro messo in discussione la classica ipotesi degli ormoni liberi. La concentrazione di SHBG è diminuita dagli androgeni, nell'obesità, dall'insulina e nella sindrome nefrosica. Al contrario, la somministrazione di estrogeni, l'ipertiroidismo, alcune malattie infiammatorie croniche e l'età sono associati a elevati livelli di SHBG.

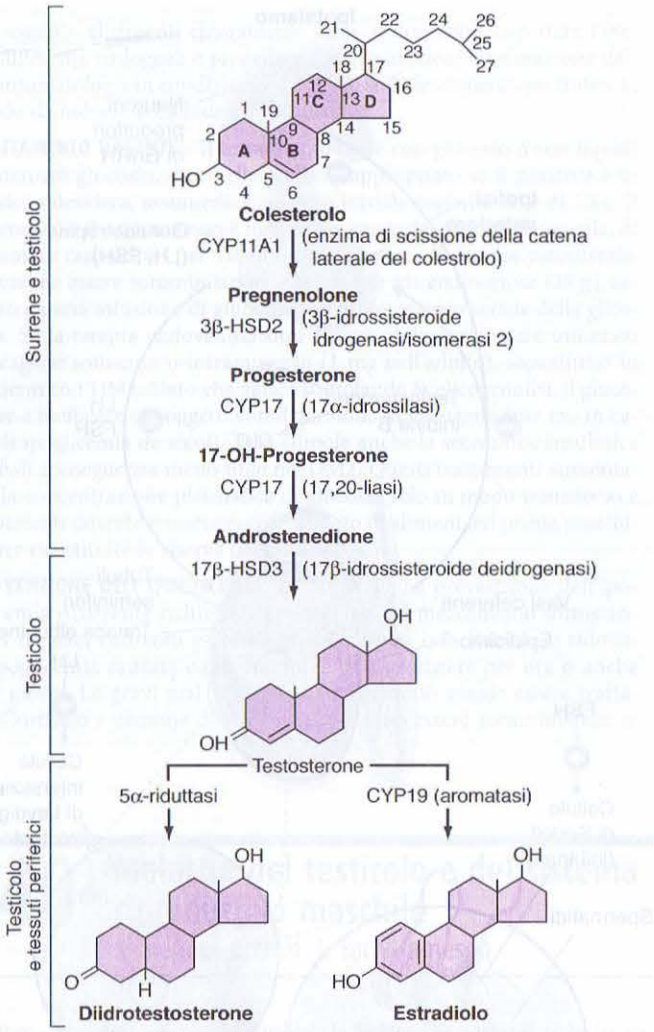


FIGURA 340-3 Vie di conversione del colesterolo, steroide a 27 atomi di carbonio, ad androgeni ed estrogeni.

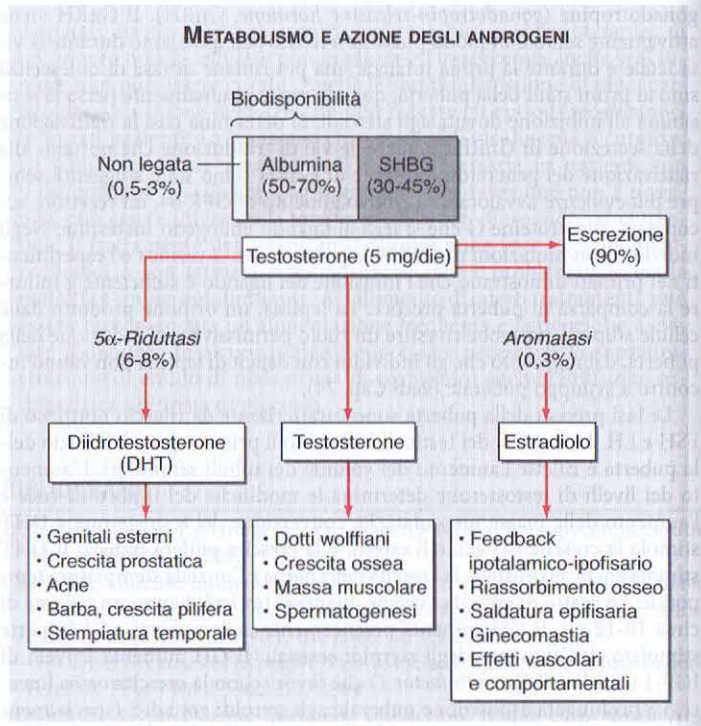


FIGURA 340-4 Metabolismo e azione degli androgeni. SHBG (*sex hormone-binding globulin*), proteina di trasporto degli ormoni sessuali.

Il testosterone è metabolizzato prevalentemente nel fegato e in parte anche nei tessuti periferici, in particolare prostata e cute. Nel fegato il testosterone viene convertito da una serie di tappe enzimatiche, che coinvolgono 5α- e 5β-riduttasi, 3α- e 3β-idrossiteroido deidrogenasi e 17β-idrossisteroido deidrogenasi, in androsterone, etiocolanolone, DHT e 3-α-androstenediolo. Questi composti vengono sottoposti a glucoronazione o solforilazione prima di essere escreti dal rene.

Meccanismo d'azione degli androgeni Il recettore degli androgeni (*androgen receptor*, AR) è strettamente correlato ai recettori nucleari per gli estrogeni, i glucocorticoidi e il progesterone (vedi Cap. 332). L'AR è codificato da un gene localizzato sul braccio lungo del cromosoma X e ha un peso molecolare di 110 kDa. Una regione polimorfica nella porzione aminoterminale del recettore, che contiene un numero variabile di ripetizioni di glutamina, modifica l'attività trascrizionale. L'AR è distribuito sia nel citoplasma che nel nucleo. Il legame degli androgeni all'AR determina la traslocazione del recettore all'interno del nucleo dove il complesso recettore-ormone lega il DNA o altri fattori di trascrizione legati al DNA. Lo stesso complesso, inoltre, induce modificazioni di tipo conformazionale che permettono il reclutamento e l'assemblamento di cofattori tessuto-specifici. Quindi l'AR è un fattore di trascrizione regolato dall'interazione con il ligando specifico. Alcuni effetti degli androgeni possono essere mediati da meccanismi di tipo non genomico. Il testosterone lega l'AR con un'affinità pari a circa la metà di quella del DHT. Il complesso DHT-AR ha anche grande termostabilità e una velocità inferiore di dissociazione rispetto al complesso testosterone-AR. Comunque, le basi molecolari per la selettività di alcuni effetti del testosterone rispetto al DHT non sono state completamente chiarite.

TUBULI SEMINIFERI: SPERMATOGENESI

I tubuli seminiferi sono anse chiuse convolute con entrambe le estremità confluenti nella rete testis, un sistema di dotti progressivamente più larghi che in ultimo formano l'epididimo (Fig. 340-2). I tubuli seminiferi hanno una lunghezza totale di circa 600 m e costituiscono circa i due terzi del volume testicolare. Le pareti dei tubuli sono formate dalle cellule di Sertoli polarizzate che sono apposte alle miocellule peritubulari; giunzioni serrate tra le cellule di Sertoli creano la barriera emato-testicolare. Le cellule germinali costituiscono la maggior parte dell'epitelio seminifero (circa il 60%) e sono intimamente interposte tra le estensioni citoplasmatiche delle cellule di Sertoli che hanno funzione di "nutrimento". Le cellule germinali progrediscono attraverso i diversi stadi delle divisioni mitotica e meiotica. Un certo numero di spermatogoni di tipo A riveste il ruolo di cellule staminali di riserva in grado di autorinnovarsi. Gli spermatociti primari derivano invece da spermatogoni di tipo B e passano attraverso la meiosi prima di progredire a spermatidi e andare incontro alla spermatogenesi (un processo di differenziazione caratterizzato da condensazione della cromatina, acquisizione di un acrosoma, allungamento del citoplasma e formazione di una coda), per essere poi rilasciati dalle cellule di Sertoli come spermatozoi maturi. Il processo completo di differenziazione in spermatozoi maturi richiede 74 giorni. Un'azione simil-peristaltica delle cellule peritubulari mioidi fa progredire gli spermatozoi all'interno dei dotti deferenti. Gli spermatozoi passano altri 21 giorni nell'epididimo, dove vanno incontro a ulteriore maturazione e capacitazione. I testicoli normali dell'adulto producono più di 100 milioni di spermatozoi al giorno.

Il verificarsi di mutazioni nel gene *FSHβ* e nel recettore per FSH conferma l'importante, ma non essenziale, ruolo di questa via nella spermatogenesi. Le donne con queste mutazioni sono ipogonadiche e infertili in quanto i follicoli non giungono a maturazione; i maschi mostrano un grado variabile di riduzione della spermatogenesi, presumibilmente dovuta a un danno di funzione della cellula di Sertoli. Poiché le cellule di Sertoli producono l'inibina B, un inibitore dell'FSH, un danno a livello dei tubuli seminiferi (per es., da radiazioni) può determinare un aumento selettivo dell'FSH. A livello locale, nel testicolo, il testosterone raggiunge concentrazioni molto elevate ed è essenziale per la spermatogenesi, nella cui regolazione sono coinvolti anche alcune citochine e fattori di crescita grazie a meccanismi di tipo autocrino e paracrino. Alcuni modelli di topi *knockout* mostrano un danno a livello delle cellule germinali che compromette la crescita di tali cellule e la spermatogenesi, suggerendo possibili mutazioni associate all'infertilità maschile. Il cromosoma Y umano contiene una piccola regione autosomica che può andare incontro a ricombinazione con regioni omologhe del cromosoma X. La maggior parte del cromosoma Y non va incontro a ricombinazione con il cromosoma X e viene denominata MSY (*male-specific region of the Y*). La regione MSY contiene 156 unità di trascrizione che codificano per 26 proteine, comprese nove famiglie di geni multicopia specifici del cromosoma Y; molti di questi geni sono anche te-

ticolo-specifici e sono necessari per la spermatogenesi. Microdelezioni di diversi geni AZF (*Y cromosome azoospermia factor*, per esempio *RNA binding motif* o RBM e *deleted in azoospermia*, DAZ) sono associate a oligospermia e azoospermia.

INFERTILITÀ MASCHILE

Le opzioni di trattamento dell'infertilità maschile si sono notevolmente ampliate negli ultimi anni. L'ipogonadismo secondario è facilmente trattabile con GnRH pulsatile o gonadotropine (vedi oltre). Tecniche in vitro hanno fornito nuove opportunità terapeutiche per i pazienti con insufficienza testicolare primitiva e alterazioni del trasporto spermatico. La scelta del trattamento iniziale dipende dalla concentrazione e dalla motilità spermatica. Un atteggiamento attendistico può essere inizialmente indicato negli uomini con infertilità lieve (conta spermatica di 15-20 × 10^6/ml e normale motilità). Nell'infertilità maschile moderata (10-15 ×10^6/ml e motilità 20-40%) dovrebbe essere effettuata per prima l'inseminazione intrauterina, da sola o in combinazione con il trattamento della partner con clomifene o gonadotropine, ma può anche essere necessario il ricorso alla fertilizzazione in vitro (*in vitro fertilization*, IVF), con o senza iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI). Per gli uomini con grave deficit della fertilità (conta spermatica minore di 10 × 10^6/ml e motilità 10%) dovrebbe essere effettuata la IVF con ICSI, oppure utilizzato sperma da donatore.

VALUTAZIONI CLINICHE E DI LABORATORIO DELLA FUNZIONE RIPRODUTTIVA MASCHILE

ANAMNESI ED ESAME OBIETTIVO

L'anamnesi deve focalizzarsi sulla storia clinica dell'individuo, sullo sviluppo, sulla pubertà e sullo scatto di crescita puberale, così come su eventi dipendenti dagli androgeni quali le erezioni al primo mattino, la frequenza e l'intensità del desiderio sessuale, la frequenza della masturbazione o dei rapporti sessuali. Sebbene il desiderio sessuale e la frequenza dei rapporti sessuali siano ridotti negli uomini ipogonadici, i giovani con deficit di testosterone possono raggiungere l'erezione in risposta a stimoli visivi erotici. Gli uomini con deficit di androgeni acquisito lamentano invece spesso stanchezza e facile irritabilità.

L'esame obiettivo deve focalizzarsi sui caratteri sessuali secondari come la crescita pilifera, la presenza di ginecomastia, il volume dei testicoli e della prostata, l'altezza e le proporzioni del corpo. Si parla di *proporzioni di tipo eunucoide* quando l'apertura delle braccia supera l'altezza dell'individuo di almeno 2 cm, dato che suggerisce un deficit di androgeni presente prima della fusione delle epifisi. La crescita della barba, dei peli a livello di ascelle, torace e regione pubica dipende dagli androgeni; tuttavia, i cambiamenti possono passare inosservati finché il deficit di androgeni non diventa grave e prolungato. Il ceppo etnico influenza l'intensità della crescita pilifera (vedi Cap. 50). Il volume testicolare è misurato al meglio con l'orchidometro di Prader. I testicoli variano in lunghezza tra 3,5 e 5,5 cm, il che corrisponde a un volume di circa 12-25 ml. L'età avanzata non influenza il volume testicolare, sebbene possa diminuire la consistenza. Gli uomini asiatici in genere hanno testicoli più piccoli rispetto agli europei dell'ovest, indipendentemente dalla taglia corporea. In considerazione del suo potenziale ruolo nell'infertilità, la presenza di un varicocele deve essere valutata con la palpazione a paziente in piedi; è più comune nel lato sinistro. I pazienti con sindrome di Klinefelter hanno una marcata riduzione del volume testicolare (1-2 ml). Nell'ipogonadismo ipogonadotropo congenito il volume testicolare rappresenta un buon indice del grado di deficit gonadotropinico e della possibile risposta terapeutica.

DOSAGGIO DEI LIVELLI DI GONADOTROPINE E INIBINA

Per il dosaggio dei livelli di FSH e LH si utilizzano metodiche "dual site" immunoradiometriche, immunofluorometriche o in chemiluminescenza, che hanno un basso livello di cross-reattività con le altre glicoproteine di origine ipofisaria e con la gonadotropina corionica (*human chorionic gonadotropin*, hCG) e una sufficiente sensibilità per misurare i bassi livelli nei pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo. Negli uomini con livelli di testosterone ridotto, i livelli di LH permettono di distinguere l'ipogonadismo primitivo (livelli di LH elevati) da quello secondario (livelli di LH bassi o inappropriatamente normali.). Livelli di LH elevati indicano un difetto primitivo a livello del testicolo, mentre livelli ridotti o inappropriatamente normali di LH suggeriscono un'alterazione a livello ipotalamico-ipofisario. I picchi di LH si verificano in un intervallo variabile da circa 1 a 3 ore negli uomini sani; pertanto, poiché i livelli di gonadotropine fluttuano, si dovrebbe ripetere il prelievo qualora i risultati non siano chiari. L'FSH è meno pulsatile dell'LH in quanto ha un'emivita più lunga. Un aumento dei livelli di FSH suggerisce un danno a livello dei tubuli seminiferi. L'inibina B, un ormone prodotto dalle cellule di Sertoli che riduce i livelli di FSH, è ridotta in presenza di danno dei tubuli seminiferi. L'inibina B è un dimero costituito da subunità α-β_B ed è misurabile con metodo dual site immunoradiometrico.

Test di stimolazione con GnRH Il test di stimolazione con GnRH viene effettuato misurando i livelli di FSH e LH basali e dopo 30 e 60 minuti dalla somministrazione endovena di 100 μg di GnRH. Una risposta minima accettabile è il raddoppiamento dei livelli di LH e l'aumento di almeno il 50% dei livelli di FSH. In periodo prepuberale o in condizioni di grave deficit di GnRH, le gonadotropine possono non rispondere a un singolo bolo di GnRH non avendo ricevuto precedenti stimoli dal GnRH endogeno ipotalamico; in questi pazienti la risposta allo stimolo con GnRH può venire ripristinata dalla somministrazione cronica e pulsatile di GnRH. Da quando sono disponibili metodi di dosaggio sensibili e specifici dell'LH, il test di stimolazione con GnRH viene utilizzato di rado, eccetto che per valutare la funzione gonadotropa in pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia ipofisaria o che presentano lesioni occupanti spazio nella regione ipotalamico-ipofisaria.

MISURAZIONE DEI LIVELLI DI TESTOSTERONE

Testosterone totale Il testosterone totale comprende la quota libera e la quota legata alle proteine veicolanti e può essere misurato con metodo radioimmunologico o immunometrico, oppure mediante cromatografia liquida e spettrometria di massa tandem (*liquid chromatography tandem mass spectrometry*, LC-MS/MS). La LC-MS/MS richiede l'estrazione di siero mediante solventi organici, la separazione del testosterone da altri steroidi mediante cromatografia liquida a elevata performance e spettrometria di massa e la quantificazione del testosterone con la spettrometria di massa. La LC-MS/MS consente una misurazione accurata e sensibile dei livelli di testosterone anche se questi sono molto bassi e si sta affermando come un metodo di scelta per la misurazione del testosterone. Un singolo prelievo provvede a fornire una buona approssimazione delle concentrazioni di testosterone medie, tenendo conto del fatto che sono soggette a fluttuazioni in risposta ai picchi di LH. Il testosterone tende a ridursi nel tardo pomeriggio e diminuisce durante le malattie acute. La concentrazione di testosterone nei giovani sani varia da 300 a 1000 ng/dl nella maggior parte dei laboratori, sebbene questo intervallo di riferimento non sia stato ottenuto da campionamenti casuali basati sulla popolazione. Alterazioni dei livelli di SHBG dovuti all'invecchiamento, all'obesità, a farmaci o a malattie croniche, oppure su base congenita, possono influenzare i livelli di testosterone totale.

Misurazione dei livelli di testosterone libero La maggior parte del testosterone totale circola legato alla SHBG o all'albumina; solo lo 0,5-3% del testosterone circolante non è legato ed è "libero". Le concentrazioni di testosterone libero possono essere calcolate con tecniche di dialisi all'equilibrio o tramite equazioni di azione di massa reperibili in pubblicazioni specialistiche, che si basano sui livelli di testosterone totale e sulla concentrazione di SHBG e albumina. La frazione libera è misurata al meglio con tecniche di dialisi di equilibrio. Metodi con analoghi traccianti sono relativamente economici e convenienti, ma poco attendibili. Il *testosterone biodisponibile* fa riferimento a quello non legato più la quota di testosterone legata all'albumina; può essere valutato con metodi che utilizzano la precipitazione con ammonio solfato.

Test di stimolazione con hCG Il test con hCG viene effettuato misurando i livelli di testosterone basali e 24, 48, 72 e 120 ore dopo la somministrazione intramuscolo di un singolo bolo di hCG con dose variabile tra 1500 e 4000 unità. Un protocollo alternativo comprende tre iniezioni di 1500 unità di hCG in giorni successivi e la misurazione dei livelli di testosterone 24 ore dopo l'ultima somministrazione. Una risposta accettabile allo stimolo con hCG è il raggiungimento di concentrazioni di testosterone doppie rispetto a quelle basali. In ragazzi prepuberi un aumento dei livelli di testosterone superiore a 150 ng/dl indica la presenza di tessuto testicolare. L'assenza di risposta indica l'assenza di tessuto testicolare o la presenza di un grave deterioramento della funzione delle cellule di Leydig. Anche la misurazione dei livelli di MIS (sostanza inibente mülleriana), un peptide prodotto dalle cellule di Sertoli, è utilizzata per valutare la presenza di tessuto testicolare in ragazzi in età prepubere con criptorchidismo.

ANALISI DEL LIQUIDO SEMINALE

L'analisi del liquido seminale è uno dei passi più importanti nella valutazione dell'infertilità maschile. I campioni vengono raccolti mediante masturbazione dopo un periodo di astinenza di 2 o 3 giorni. Il volume dello sperma e la sua composizione variano ampiamente tra i maschi sani e pos-

sono essere necessarie diverse raccolte prima di concludere che i risultati sono patologici. L'analisi del liquido deve essere eseguita entro un'ora dalla raccolta. Il normale volume dell'eiaculato varia tra 2 a 6 ml e contiene più di 20 milioni/ml di spermatozoi, con una motilità nella norma in più del 50% e morfologia regolare in più del 15%. Alcuni uomini con bassa conta spermatica sono comunque fertili. Sono disponibili molti altri test sulla funzione spermatica eseguibili presso laboratori specializzati, ma il loro contributo ai fini delle opzioni terapeutiche è scarso.

BIOPSIA TESTICOLARE

La biopsia testicolare è utile in alcuni pazienti con oligospermia e azoospermia, sia ai fini della diagnosi che per l'indicazione e la fattibilità di certi tipi di trattamento. Viene eseguita utilizzando un ago sottile in anestesia locale. In alternativa, una biopsia a cielo aperto può essere eseguita in anestesia generale o locale quando è richiesta una maggior quantità di tessuto. Una biopsia normale in un uomo azoospermico con normali livelli di FSH suggerisce l'ostruzione dei vasi deferenti che può venire corretta chirurgicamente. Le biopsie sono anche utilizzate per raccogliere lo sperma per la ICSI e per classificare alcune patologie come l'ipospermatogenesi (spermatozoi in numero ridotto a tutti gli stadi di sviluppo), l'arresto delle cellule germinali (spermatozoi presenti solo al primo stadio di sviluppo) e la sindrome delle sole cellule di Sertoli (assenza di cellule germinali) o la ialinizzazione (sclerosi testicolare con assenza di elementi cellulari).

ALTERAZIONI DELLA DIFFERENZIAZIONE SESSUALE

Vedi il capitolo 343.

MALATTIE PUBERALI

PUBERTÀ PRECOCE

La pubertà nei maschi prima dei 9 anni di età è considerata precoce. La *pubertà precoce isosessuale* si riferisce al prematuro sviluppo di caratteri sessuali con un fenotipo che include caratteristiche come la crescita della barba e l'aumento delle dimensioni del pene. La pubertà precoce isosessuale si divide in gonadotropino-dipendente e gonadotropino-indipendente da eccesso di androgeni (Tab. 340-1). La *pubertà precoce eterosessuale* si riferisce al prematuro sviluppo di caratteri sessuali di tipo estrogenico in soggetti maschi, come lo sviluppo mammario.

TABELLA 340-1 CAUSE DI PUBERTÀ PRECOCE E PUBERTÀ RITARDATA NEI MASCHI

I. Pubertà precoce
- A. Gonadotropino-dipendente
  - 1. Idiopatica
  - 2. Amartoma ipotalamico o altre lesioni
  - 3. Tumori del SNC o malattie infiammatorie
- B. Gonadotropino-indipendente
  - 1. Iperplasia surrenale congenita
  - 2. Tumori secernenti hCG
  - 3. Sindrome di McCune-Albright
  - 4. Mutazione attivante del recettore dell'LH
  - 5. Somministrazione di androgeni

II. Pubertà ritardata
- A. Pubertà ritardata e ridotto accrescimento costituzionale
- B. Malattie sistemiche
  - 1. Malattie croniche
  - 2. Malnutrizione
  - 3. Anoressia nervosa
- C. Neoplasie del SNC e relative terapie (radioterapia e chirurgia)
- D. Cause ipotalamiche di pubertà ritardata (bassi livelli di gonadotropine)
  - 1. Malattie congenite (vedi Tab. 340-2)
    - a. Sindromi ipotalamiche (per es., sindrome di Prader-Willi)
    - b. Ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico
    - c. Sindrome di Kallmann
    - d. Mutazioni del recettore del GnRH
    - e. Iperplasia surrenale congenita
    - f. Mutazioni di *PROP1*
    - g. Altre mutazioni coinvolgenti lo sviluppo o la funzione ipofisaria
  - 2. Malattie acquisite
    - a. Tumori ipofisari
    - b. Iperprolattinemia
- E. Cause gonadiche di pubertà ritardata (livelli di gonadotropine elevate)
  - 1. Sindrome di Klinefelter
  - 2. Testicolo ritenuto bilaterale o anorchia
  - 3. Orchite
  - 4. Chemioterapia o radioterapia
- F. Insensibilità agli androgeni

Nota: GnRH, ormone di rilascio delle gonadotropine; hCG, gonadotropina corionica umana; LH, ormone luteinizzante; SNC, sistema nervoso centrale.

Pubertà precoce isosessuale gonadotropino-dipendente Questo disturbo è anche chiamato *pubertà precoce centrale* ed è meno comune nel maschio rispetto alla femmina. È causato dalla prematura attivazione del generatore pulsatile del GnRH, dovuto a volte a lesioni del sistema nervoso centrale (per es., amartomi dell'ipotalamo), ma più spesso è idiopatico. La *pubertà precoce centrale* è caratterizzata da livelli di gonadotropine inappropriatamente elevati per l'età. Poiché il *priming* ipofisario è già avvenuto, il GnRH suscita una risposta di FSH e LH tipica della pubertà o dell'adulto. Una risonanza magnetica (RM) deve essere eseguita per escludere la presenza di masse, difetti strutturali, infezioni o processi infiammatori nella regione ipotalamico-ipofisaria.

Pubertà precoce gonadotropino-indipendente In questa condizione gli androgeni dei testicoli o del surrene sono elevati, mentre sono ridotti i livelli di gonadotropine. Questo gruppo di patologie comprende: tumori secernenti HCG; iperplasia surrenale congenita; tumori secernenti steroidi del testicolo o del surrene; somministrazione esogena accidentale o volontaria di steroidi sessuali; ipotiroidismo; mutazioni attivanti del recettore dell'LH o della subunità $G_{s\alpha}$.

PUBERTÀ PRECOCE FAMILIARE LIMITATA AI MASCHI Chiamata anche testotossicosi, questa patologia viene trasmessa in modo autosomico dominante. È causata da una mutazione attivante il recettore dell'LH, che determina la stimolazione costitutiva della via dell'AMP ciclico con conseguente produzione di testosterone. Le caratteristiche cliniche includono prematura androgenizzazione nei maschi, crescita accelerata nella prima infanzia, età ossea avanzata seguita da precoce fusione delle epifisi. I livelli di testosterone sono elevati e i livelli di LH soppressi. Le opzioni terapeutiche comprendono gli inibitori della sintesi del testosterone (per es., ketoconazolo), gli antagonisti dei recettori degli androgeni (per es., flutamide) e gli inibitori dell'aromatasi (per es., anastrazolo).

SINDROME DI McCUNE-ALBRIGHT Questa sindrome sporadica è causata da una mutazione somatica (postzigotica) attivante la subunità $G_{s\alpha}$ che lega una proteina G accoppiata al recettore che regola la via del segnale intracellulare (vedi Cap. 349). Le mutazioni determinano una ridotta funzione dell'attività guanosino trifosfatasica della proteina $G_{s\alpha}$ causando l'attivazione costitutiva dell'adenilato ciclasi. Come per le mutazioni attivanti il recettore dell'LH, queste mutazioni stimolano la produzione di testosterone e determinano una pubertà precoce gonadotropino-indipendente. In aggiunta alla precocità sessuale, gli individui affetti possono presentare iperattività autonoma delle ghiandole surrenali, dell'ipofisi e della tiroide. Possono essere presenti delle caratteristiche macchie color caffèllatte sulla cute, espressione del fatto che durante lo sviluppo embrionale è avvenuta la mutazione somatica nei melanociti. La displasia fibrosa poliostotica è causata dall'attivazione del recettore dell'ormone paratiroideo a livello dell'osso. Il trattamento è simile a quello dei pazienti con mutazione attivante del recettore dell'LH. Per trattare le lesioni ossee sono stati utilizzati i bisfosfonati.

IPERPLASIA SURRENALE CONGENITA I maschi con iperplasia surrenale congenita che non vengono ben controllati con la terapia steroidea mirata a sopprimere i livelli di ACTH possono sviluppare virilizzazione prematura a causa dell'eccessiva produzione di androgeni a livello della ghiandola surrenale (vedi Capp. 336 e 343). In questo caso i livelli di LH sono ridotti e i testicoli piccoli. Raramente all'interno dei testicoli possono svilupparsi residui embriogenetici surrenali a causa della cronica stimolazione dell'ACTH.

Precocità sessuale eterosessuale Lo sviluppo di ginecomastia in ragazzi in età prepubere può dipendere da un eccesso di attività aromatasica familiare, da tumori producenti estrogeni a livello delle ghiandole surrenali, da tumori derivanti dalle cellule di Sertoli a livello del testicolo, dall'abitudine a fumare marijuana o dall'uso di estrogeni o di androgeni esogeni. Occasionalmente tumori di origine germinale che producono hCG possono essere associati a ginecomastia causata dall'eccessiva produzione di estrogeni (vedi oltre, "Ginecomastia").

APPROCCIO AL PAZIENTE: Pubertà precoce

In presenza di un paziente con sviluppo precoce sessuale devono essere misurati i livelli di LH e FSH per determinare se i livelli di gonadotropine sono aumentati in relazione all'età cronologica (forma gonado-

tropino-dipendente) o se la secrezione di steroidi sessuali è avvenuta indipendentemente dallo stimolo di LH e FSH (forma gonadotropino-indipendente). Nei bambini con pubertà precoce gonadotropino-dipendente devono essere escluse, tramite l'anamnesi, la RM e l'esame neurologico, lesioni a livello del sistema nervoso centrale. Se non emergono cause organiche, la diagnosi è quella di pubertà precoce centrale idiopatica. I pazienti con elevati livelli di testosterone e valori di LH soppressi presentano una pubertà precoce gonadotropino-indipendente; in questi casi devono essere misurati i livelli di DHEAS e di 17α-idrossiprogesterone. Elevati livelli di testosterone e di 17α-idrossiprogesterone sono suggestivi di un'iperplasia surrenale congenita dovuta a un difetto di 21α-idrossilasi o di 11β-idrossilasi. Se i livelli di testosterone e DHEAS sono elevati, deve essere esclusa la presenza di un tumore surrenale tramite TC. I pazienti con elevati livelli di testosterone, ma senza aumento di 17α-idrossiprogesterone o di DHEAS, devono essere sottoposti a un'attenta valutazione dei testicoli tramite palpazione ed ecografia per escludere la presenza di un tumore derivato dalle cellule di Leydig. Mutazioni attivanti del recettore dell'LH devono essere tenute presenti nei bambini con pubertà precoce gonadotropino-indipendente nei quali siano stati esclusi un'iperplasia surrenale congenita, un abuso di androgeni e tumori testicolari o surrenali.

T PUBERTÀ PRECOCE

Nei pazienti con causa nota (per es., lesioni del sistema nervoso centrale o del testicolo) la terapia deve essere mirata a correggere la malattia sottostante. Nei pazienti con pubertà precoce centrale isosessuale devono essere utilizzati gli analoghi a lunga durata di azione del GnRH per sopprimere i livelli elevati di gonadotropine e diminuire i livelli di testosterone in maniera tale da ritardare lo sviluppo puberale e l'accelerata maturazione ossea, al fine di prevenire la saldatura precoce delle epifisi senza causare osteoporosi. Questo trattamento, se viene iniziato prima dei 6 anni di età, è il più efficace nell'aumentare la statura finale adulta del paziente. Lo sviluppo puberale riprende poi spontaneamente dopo la sospensione degli analoghi del GnRH. In questi casi il supporto psicologico da parte di specialisti può essere molto importante.

Nei bambini con pubertà precoce gonadotropino-indipendente sono stati utilizzati empiricamente gli inibitori della steroidogenesi (come il ketoconazolo) e antagonisti del recettore degli androgeni. È stato riportato, in base a studi clinici non randomizzati condotti su un numero ridotto di maschi con pubertà precoce familiare limitata ai maschi, che un trattamento a lungo termine con spironolattone (un debole antagonista degli androgeni), testolattone (inibitore dell'aromatasi) e ketoconazolo è in grado di normalizzare la velocità di crescita e la maturazione ossea e di indurre un aumento dell'altezza finale prevista.

PUBERTÀ RITARDATA

Nei maschi la pubertà si considera ritardata quando non si è ancora verificata all'età di 14 anni, un'età che è 2-2,5 deviazioni standard al di sopra della media per i bambini sani. La pubertà ritardata è più frequente nei maschi che nelle femmine. Vi sono quattro grandi categorie di pubertà ritardata: 1) ritardo costituzionale di crescita e pubertà (60% dei casi); 2) ipogonadismo-ipogonadotropo funzionale causato da malattie sistemiche e da malnutrizione (20% dei casi); 3) ipogonadismo ipogonadotropo causato da difetti genetici o acquisiti della regione ipotalamico-ipofisaria (circa il 10% dei casi); 4) ipogonadismo ipergonadotropo secondario a primitivo difetto gonadico (15% dei casi) (Tab. 340-1). L'ipogonadismo ipogonadotropo funzionale è più comune nelle femmine che nei maschi. Cause permanenti di ipogonadismo ipogonadotropo o ipergonadotropo vengono identificate in meno del 25% dei ragazzi con pubertà ritardata.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Pubertà ritardata

Deve essere verificata la presenza di una qualsiasi malattia sistemica, di disturbi nell'alimentazione, di esercizio fisico eccessivo, di problemi sociali e psicologici e di un quadro alterato di crescita lineare durante l'infanzia. I ragazzi con pubertà ritardata possono presentare un'immaturità emozionale e fisica rispetto ai loro coetanei, che può far insorgere ansia. L'esame obiettivo deve essere focalizzato sull'altezza del paziente, sulla lunghezza delle braccia, sul peso corporeo, sul campo visivo e sulle caratteristiche sessuali secondarie, compresi la crescita dei peli, il volume dei testicoli, le dimensioni del fallo, lo spessore e la pigmentazione dello scroto. Testicoli di volume superiore a 2,5 centimetri indicano generalmente che il bambino sta entrando nella pubertà.

La difficoltà diagnostica più importante è saper distinguere i soggetti con ritardo puberale costituzionale che entreranno in pubertà a un'età più tarda da quelli in cui vi è un processo patologico sottostante. Un ritardo costituzionale va sospettato in presenza di un'anamnesi familiare suggestiva, di un ritardo nell'età ossea e di bassa statura. Poiché per la normale sintesi e secrezione di LH e FSH è necessario il priming ipofisario da parte del GnRH, si può osservare un'inibizione della risposta dell'LH e del FSH alla somministrazione esogena di GnRH nei soggetti con ritardo puberale costituzionale, deficit di GnRH o malattie ipofisarie (vedi sopra, "Test di stimolazione con GnRH"). D'altro canto, bassi livelli basali normali di gonadotropine e una normale risposta alla somministrazione esogena di GnRH fanno propendere per una pubertà in stadio iniziale, la quale è spesso preannunciata dall'aumento della pulsatilità notturna di secrezione di GnRH. Quindi, la pubertà ritardata costituzionale è una diagnosi posta per esclusione che richiede una valutazione progressiva fino a quando si giunge alla soglia della pubertà e inizia lo scatto di crescita.

T PUBERTÀ RITARDATA

Se esistono le condizioni per istituire una terapia, questa può essere iniziata con testosterone enantato o cipionato alla dose di 25-50 mg ogni due settimane, o utilizzando formulazioni di testosterone in cerotto (2,5 mg) o gel (25 mg). Poiché l'aromatizzazione del testosterone a estrogeni è un passo obbligatorio per mediare gli effetti periferici degli androgeni sulla fusione delle epifisi ossee, deve essere previsto un trattamento concomitante con inibitori dell'aromatasi per cercare di raggiungere la maggiore altezza possibile da adulto. Il trattamento con testosterone va sospeso dopo 6 mesi per verificare se è iniziata la secrezione endogena di FSH ed LH. Devono essere prese in considerazione altre cause di ritardo puberale quando vi sono particolari caratteristiche cliniche o quando il paziente non entra nella pubertà spontaneamente dopo un anno di osservazione o di trattamento.

È appropriato rassicurare i pazienti sul fatto che il trattamento ormonale non è necessario per la maggior parte dei pazienti con presunta pubertà ritardata costituzionale. Tuttavia, va ricordato che il ritardo di crescita staturale e il ritardo puberale nel bambino spesso influenzano in maniera negativa le relazioni sociali e le performance scolastiche. Inoltre, i ragazzi con ritardo costituzionale di crescita hanno minori probabilità di raggiungere la loro piena altezza potenziale e presentano, da adulti, una massa ossea ridotta, principalmente a causa della sottigliezza delle ossa degli arti e delle vertebre derivante dall'alterata espansione periostale durante la pubertà. Nei ragazzi con ritardo costituzionale la somministrazione di androgeni non influenza l'altezza finale, mentre l'associazione con un inibitore dell'aromatasi può addirittura migliorarla.

MALATTIE DELL'APPARATO RIPRODUTTIVO MASCHILE DURANTE L'ETÀ ADULTA

IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO

Poiché l'LH e l'FSH sono ormoni trofici per i testicoli, la ridotta secrezione di queste gonadotropine determina un ipogonadismo secondario che è caratterizzato da bassi livelli di testosterone accompagnati da bassi livelli di LH e FSH. I pazienti con deficit più gravi presentano assenza completa di sviluppo puberale, infantilismo sessuale e, in alcuni casi, ipospadia e testicoli ritenuti. I pazienti con deficit parziale di gonadotropine manifestano un ritardo o un arresto dello sviluppo sessuale. Il profilo secretorio delle 24 ore dell'LH è eterogeneo nei pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo, il che riflette l'ampia variabilità di ampiezza e frequenza nella pulsatilità dell'ormone stesso. Nei casi gravi i livelli basali di LH sono bassi e i picchi di LH assenti. Una piccola parte dei soggetti mostra picchi di LH di bassa ampiezza o di ridotta frequenza pulsatile. Talvolta si verificano picchi pulsatili solo nel sonno, reminescenza del comportamento secretorio che si osserva durante i primi stadi puberali. L'ipogonadismo ipogonadotropo può venire classificato come una malattia congenita o acquisita. La forma congenita il più delle volte è causata da deficit di GnRH, che a sua volta determina deficit di gonadotropine. Le forme acquisite sono molto più comuni di quelle congenite e possono dipendere da masse sellari o lesioni infiltrative della regione ipotalamico-ipofisaria.

Malattie congenite associate a deficit di gonadotropine La maggior parte dei casi di ipogonadismo ipogonadotropo viene definita come idiopatica, nonostante attente e ampie indagini di tipo laboratoristico e radiologico della regione sellare. Tra le cause conosciute, l'ipogonadismo ipogonadotropo familiare può essere trasmesso con modalità legata al cromosoma X (20%) o con tratto autosomico recessivo (30%), o dominante (50%). Alcuni pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo hanno mutazioni sporadiche dello stesso gene che determina la forma ereditaria. La *sindrome di Kallmann* è

una patologia legata al cromosoma X causata da una mutazione del gene *KAL1*, che codifica per l'anosmina, una proteina che media la migrazione dei progenitori neuronali dei bulbi olfattivi e dei neuroni che producono il GnRH. Questi soggetti presentano deficit di GnRH e una variabile combinazione di anosmia, iposmia, difetti renali e alterazioni neurologiche che comprendono movimenti speculari. La secrezione gonadotropinica e la fertilità possono venire ripristinate dalla somministrazione di GnRH pulsatile o dalla terapia sostitutiva con gonadotropine. Mutazioni del gene *FGFR1* causano una forma autosomica dominante di ipogonadismo ipogonadotropo che è simile alla sindrome di Kallmann. Anche la prokineticina 2 (PROK2) codifica per una proteina coinvolta nella migrazione e nello sviluppo dei neuroni olfattori e GnRH-secernenti. Mutazioni recessive di PROK2 causano anosmia e ipogonadismo ipogonadotropo. Il prodotto del gene *FGFR1* è probabilmente il recettore del prodotto del gene *KAL1*, l'anosmina, il che spiegherebbe le somiglianze tra le diverse forme. Altre forme autosomiche dominanti rimangono senza spiegazione. Forme di ipogonadismo ipogonadotropo legate al cromosoma X si verificano nell'ipoplasia surrenale congenita, una malattia causata dalla mutazione del gene *DAX1* che codifica per un recettore nucleare nella ghiandola surrenale e nell'asse riproduttivo. L'*ipoplasia surrenale congenita* è caratterizzata da mancato sviluppo della corticale surrenale, che determina iposurrenalismo neonatale; la pubertà generalmente non si verifica o si arresta, a seconda del diverso grado di deficit gonadotropinico. Sebbene la differenziazione sessuale avvenga normalmente, alcuni pazienti presentano disgenesia testicolare e alterazione della spermatogenesi nonostante la terapia sostitutiva con gonadotropine. Meno comunemente, mutazioni del gene per il fattore steroidogenico 1 (*steroidogenic factor 1*, SF1) possono causare ipoplasia surrenale congenita, inversione del sesso e ipogonadismo. *Mutazioni del recettore del GnRH* rendono conto di circa il 40% dei casi di ipogonadismo ipogonadotropo autosomico recessivo e del 10% dei casi sporadici. Questi pazienti presentano una ridotta risposta dell'LH alla somministrazione esogena di GnRH. Alcune mutazioni recettoriali alterano l'affinità di legame del GnRH, ma consentono un'apparente risposta normale a dosi farmacologiche di GnRH esogeno, mentre altre mutazioni possono alterare la trasduzione del segnale a valle del legame ormonale. Mutazioni recessive del recettore accoppiato alle proteine G GPR54 causano deficit di gonadotropine senza anosmia. I pazienti rispondono alla somministrazione esogena di GnRH, il che suggerisce un'anomalia nella via neuronale di controllo del rilascio del GnRH. Raramente sono state anche descritte mutazioni recessive del gene che codifica per l'LHβ e l'FSHβ in pazienti con deficit selettivo di queste gonadotropine. Non sono state osservate mutazioni o delezioni del gene che codifica per il GnRH nei pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo.

TABELLA 340-2 CAUSE DI IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO

Gene coinvolto	Locus	Ereditarietà	Manifestazioni cliniche associate
KAL1	Xp22	Legata al cromosoma X	Anosmia, agenesia renale, sincinesie, labbro leporino, palatoschisi, difetti oculomotori/visuospaziali, malrotazioni dell'intestino
NELF	9q34.3	AR	Anosmia, ipogonadismo
FGFR1	8p11-p12	AD	Anosmia, labbro leporino, palatoschisi, sincinesie, sindattilia
PROK2	20p13	AR	Anosmia, ipogonadismo ipogonadotropo
LEP	7q31	AR	Obesità
LEPR	1p31	AR	Obesità
PC1	5q15-21	AR	Obesità, diabete mellito, deficit di ACTH
HESX1	3p21	AR	Displasia setto-ottica, CPHD
		AD	Deficit isolato di GH
LHX3	9q34	AR	CPHD (con risparmio dell'ACTH), rigidità spinale cervicale
PROP1	5q35	AR	CPHD (con abituale risparmio dell'ACTH)
GPR54	19p13	AR	Nessuna
GNRHR	4q21	AR	Nessuna
FSHβ	11p13	AR	↑LH
LHβ	19q13	AR	↑FSH
SF1 (NR5A1)	9p33	AD/AR	Insufficienza surrenale primitiva, inversione di sesso XY
DAX1 (NR0B1)	Xp21	Legata al cromosoma X	Insufficienza surrenale primitiva, alterazioni della spermatogenesi

Abbreviazioni: ACTH, corticotropina; AD, autosomica dominante; AR, autosomica recessiva; CPHD, deficit combinato di tropine ipofisarie; DAX1, *dosage-sensitive sex reversal*, ipoplasia surrenale congenita, cromosoma X; FGFR1, fattore di crescita dei fibroblasti 1; FSHβ, ormone follicolostimolante, subunità β; GNRHR, recettore del fattore di rilascio delle gonadotropine; GPR54, recettore 54 accoppiato alle proteine G; HESX1, *homeobox gene* espresso nelle cellule staminali embrionali 1; KAL1, interval-1gene; LEP, leptina; LEPR, recettore della leptina; LHβ, ormone luteinizzante, subunità β; LHX3, LIM *homeobox gene* 3; NELF, fattore LHRH embrionale nasale; PC1, pro-ormone convertasi 1; PROP1, profeta di Pit 1; SF1, fattore di stimolo della steroidogenesi 1.

Un certo numero di fattori di trascrizione omodominio è coinvolto nello sviluppo e nella differenziazione di cellule specializzate a produrre ormoni a livello ipofisario (Tab. 340-2). I pazienti con mutazioni di *PROP1* presentano una combinazione di deficit ormonali ipofisari che comprendono il deficit di ormone della crescita (GH), di prolattina (PRL), di tireotropina (TSH), di LH e FSH, ma non di ACTH. Mutazioni di *LHX3* determinano un deficit combinato di ormoni ipofisari in associazione con rigidità della colonna cervicale. Mutazioni di tipo *HESX1* causano displasia setto-ottica con deficit degli ormoni ipofisari.

La *sindrome di Prader-Willi* è caratterizzata da obesità, ipotonia muscolare, ritardo mentale, ipogonadismo, bassa statura e mani e piedi di piccole dimensioni. Si tratta di una malattia genetica causata dalla delezione della porzione prossimale del cromosoma 15q di derivazione paterna, dalla disomia uniparentale degli alleli materni, oppure da mutazioni dei geni/loci coinvolti nell'imprinting (vedi Cap. 63). La *sindrome di Laurence-Moon* è una malattia autosomica recessiva caratterizzata da obesità, ipogonadismo, ritardo mentale, polidattilia e retinite pigmentosa. Mutazioni recessive della leptina o del suo recettore determinano grave obesità e arresto puberale, apparentemente causati da un difetto ipotalamico di GnRH (vedi Cap. 74).

Ipogonadismo acquisito • *MALATTIE GRAVI INTERCORRENTI, STRESS, MALNUTRIZIONE, ESERCIZIO FISICO INTENSO* Queste condizioni possono causare una forma di ipogonadismo reversibile. Il deficit gonadotropinico e la disfunzione riproduttiva conseguenti sono ben documentati nelle donne, ma anche nel maschio si osserva un comportamento simile, anche se meno pronunciato. Diversamente dalle donne, molti corridori maschi e atleti che praticano sport di resistenza hanno un normale pattern gonadotropinico e di steroidi sessuali nonostante la bassa percentuale di grasso corporeo e l'esercizio fisico frequente e intenso. I livelli di testosterone tendono a scendere soltanto quando sopraggiunge una malattia intercorrente e si normalizzano durante la convalescenza. L'entità della riduzione di secrezione gonadotropinica normalmente è correlata con la gravità della malattia. Sebbene l'ipogonadismo ipogonadotropo sia la causa più frequente di deficit di androgeni in pazienti con malattia acuta, alcuni presentano un'elevazione dei livelli di LH e FSH, suggerendo un difetto primario a livello gonadico. Non è nota la fisiopatologia della disfunzione riproduttiva durante una malattia acuta, ma probabilmente coinvolge una combinazione di effetti mediati da citochine e glucocorticoidi. Nei pazienti con malattie croniche come l'infezione da HIV, l'uremia, la BPCO e i tumori maligni, così come nei soggetti trattati con glucocorticoidi, si osservano frequentemente bassi livelli di testosterone. Circa il 20% dei pazienti maschi con AIDS ha bassi livelli di testosterone e livelli elevati di LH e FSH; questi pazienti presentano probabilmente una disfunzione testicolare primitiva. Il rimanente 80% ha livelli di LH e FSH normali o bassi; questi uomini hanno una disfunzione centrale ipotalamico-ipofisaria o un difetto che coinvolge sia il testicolo che i centri ipotalamico-ipofisari. L'ipotrofia muscolare è l'alterazione di più frequente osservazione nei pazienti con malattia cronica associata a ipogonadismo, con ulteriore debilitazione, riduzione della qualità di vita e peggioramento della prognosi della malattia stessa. Vi è un notevole interesse da parte degli studiosi verso le strategie che possono rendere reversibile il deficit androgenico e attenuare l'ipotrofia muscolare associata alle malattie croniche.

Gli uomini che assumono oppioidi per alleviare il dolore oncologico, o che ne sono dipendenti, presentano bassi livelli di testosterone e di LH e il grado di soppressione è dose-dipendente. Gli oppioidi riducono la secrezione di GnRH e alterano la sensibilità al feedback inibitorio da parte degli steroidi gonadici. Gli uomini forti fumatori di marijuana presentano una ridotta secrezione di testosterone e inadeguata produzione di sperma. La riduzione della secrezione di GnRH è il meccanismo con cui la marijuana induce ipogonadismo. La ginecomastia è di frequente osservazione nei soggetti che fumano marijuana e può essere dovuta alla presenza di estrogeni nella preparazione estrattiva.

OBESITÀ Negli uomini con obesità lieve o moderata, i livelli di SHBG possono ridursi in modo proporzionale alla gravità dell'obesità, determinando una ridu-

zione dei livelli totali di testosterone; i livelli di testosterone libero, comunque, rimangono abitualmente nei limiti della norma. La riduzione dei livelli di SHBG è causata dall'aumento dei livelli di insulina circolanti, i quali inibiscono la produzione di SHBG. I livelli di estradiolo sono invece elevati negli uomini obesi rispetto ai controlli sani non obesi, grazie a un'aumentata aromatizzazione del testosterone a estradiolo a livello del tessuto adiposo. Il calo ponderale determina una normalizzazione di queste alterazioni, con aumento dei livelli di testosterone totale e libero e riduzione dei livelli di estradiolo. Una parte dei pazienti maschi gravemente obesi presenta un difetto a livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, evidenziato dai bassi livelli di testosterone e di gonadotropine. Nei maschi adulti l'incremento ponderale può accelerare il declino dei livelli di testosterone correlato all'età.

IPERPROLATTINEMIA (Vedi anche Cap. 333) Elevati livelli di prolattina possono associarsi a ipogonadismo ipogonadotropo. La prolattina inibisce infatti la secrezione ipotalamica di GnRH sia direttamente che indirettamente attraverso un meccanismo di modulazione della via dopaminergica tuberoinfundibulare. I tumori secernenti prolattina possono inoltre distruggere le cellule ipofisarie attigue o comprimere il peduncolo ipofisario. Il trattamento con dopamino-agonisti è in grado di ripristinare la secrezione gonadotropinica, anche se con un certo ritardo.

LESIONI ENDOSELLARI Masse sellari di tipo neoplastico o non neoplastico a livello della regione ipotalamico-ipofisaria possono direttamente o indirettamente alterare la funzione gonadotropa. Negli adulti gli adenomi ipofisari costituiscono la categoria di lesioni occupanti spazio più rappresentata e alterano la secrezione sia delle gonadotropine che degli altri ormoni ipofisari. Gli adenomi ipofisari che si estendono al di sopra della regione sellare possono ridurre la secrezione di GnRH e aumentare lievemente quella di prolattina (usualmente <50 μg/l) in quanto viene danneggiata la via di inibizione tonica dopaminergica. Questi tumori devono essere distinti dai prolattinomi, che tipicamente causano un aumento molto più importante dei livelli di prolattina. La presenza di diabete insipido suggerisce un craniofaringioma, malattie infiltrative o di altre lesioni della regione ipotalamica (vedi Cap. 334).

EMOCROMATOSI (vedi anche Cap. 351) Sia l'ipofisi che il testicolo possono essere danneggiati dall'eccessivo deposito di ferro. Comunque, il difetto a livello ipofisario è predominante rispetto a quello testicolare nella maggior parte dei pazienti con emocromatosi e ipogonadismo. La diagnosi di emocromatosi è suggerita dall'associazione di alterazioni della pigmentazione cutanea, epatomegalia e disfunzione epatica, diabete mellito, artrite, difetti di conduzione cardiaca e ipogonadismo.

CAUSE TESTICOLARI PRIMITIVE DI IPOGONADISMO

Le cause più comuni di disfunzione testicolare includono la sindrome di Klinefelter, il criptorchidismo non sottoposto a correzione, la chemioterapia antitumorale, le radiazioni, i traumi, le torsioni del testicolo, le orchiti infettive, le infezioni da HIV, la sindrome da anorchia e la distrofia miotonica. Malattie primitivamente testicolari possono determinare sia riduzione della spermatogenesi sia riduzione della secrezione di androgeni, o entrambe. **Per una trattazione approfondita dei disturbi dello sviluppo testicolare, della sintesi e dell'azione degli androgeni si rimanda al capitolo 343.**

Sindrome di Klinefelter (Vedi anche Cap. 343) La sindrome di Klinefelter è la forma più comune di alterazione cromosomica associata a disfunzione testicolare e infertilità maschile. Si verifica in circa 1 su 1000 nati vivi maschi. La presenza di azoospermia è l'elemento chiave nei maschi che hanno un cariotipo 47,XXY; i pazienti con mosaicismo possono tuttavia presentare l'anomalia cromosomica a livello delle cellule germinali, specialmente se la sindrome è diagnosticata in età molto giovane. L'istologia testicolare evidenzia ialinizzazione dei tubuli seminiferi e assenza di spermatogenesi. Sebbene la loro funzione sia alterata, il numero di cellule di Leydig sembra aumentato. I livelli di testosterone sono ridotti e quelli di estradiolo aumentati, determinando caratteristiche di ridotta virilizzazione e la presenza di ginecomastia. I soggetti con sindrome di Klinefelter presentano un aumento del rischio di carcinoma della mammella, linfoma non Hodgkin e cancro del polmone, mentre il rischio di cancro prostatico risulta ridotto. In questi soggetti è quindi raccomandata una mammografia periodica per la diagnosi precoce delle neoplasie mammarie.

Criptorchidismo Il criptorchidismo si osserva in presenza di un'incompleta discesa del testicolo dalla cavità addominale fino allo scroto. Circa il 3% dei nati a termine e il 30% dei maschi prematuri possono presentare almeno un testicolo ritenuto alla nascita, ma la discesa abitualmente si completa nelle prime settimane di vita. L'incidenza del criptorchidismo è inferiore all'1% intorno ai 9 mesi di età. Il criptorchidismo è associato a un aumento del rischio di tumori maligni del testicolo e di infertilità. Il criptorchidismo monolaterale, anche quando viene corretto prima della pubertà, è comunque associato a riduzione della conta spermatica, che può riflettere un danno non riconosciuto al testicolo completamente disceso o altri fattori genetici. Evidenze epidemiologiche, cliniche e molecolari avvalorano il concetto secondo cui criptorchidismo, ipospadia, alterata spermatogenesi e cancro testicolare sono correlati a comuni alterazioni genetiche o ambientali e rappresentano componenti della sindrome della disgenesia testicolare.

Difetti testicolari acquisiti Le *orchiti virali* possono essere causate dal virus della parotite epidemica, da ecovirus, dal virus della coriomeningite linfocitaria e dagli arbovirus del gruppo B. Le orchiti si verificano in almeno un quarto dei maschi adulti con parotite epidemica, sono monolaterali in circa due terzi dei pazienti e bilaterali nel restante terzo. Normalmente l'orchite si sviluppa dopo alcuni giorni dall'esordio della parotite, ma può anche precederla. Il testicolo può ritornare di volume e funzione normale, oppure andare incontro ad atrofia. L'analisi dello sperma ritorna normale in circa i tre quarti degli uomini con coinvolgimento monolaterale, ma solo in un terzo di quelli con orchite bilaterale. I *traumi*, compresa la torsione del testicolo, possono causare atrofia secondaria del testicolo. La posizione esposta del testicolo all'interno dello scroto lo rende suscettibile ai traumi termici e fisici.

Il testicolo è molto sensibile al *danno da radiazioni*. Dosi superiori a 200 mGy (20 rad) sono associate a un incremento dei livelli di FSH e LH e a un danno a livello degli spermatogoni. Dosi di circa 800 mGy (80 rad) determinano oligospermia e azoospermia, e dosi più elevate possono obliterare l'epitelio germinativo. Dopo radiazioni a scopo terapeutico non è comune negli uomini un deficit permanente di androgeni; tuttavia la maggior parte dei ragazzi sottoposti a terapia radiante testicolare per leucemia linfoblastica acuta mostra livelli di testosterone permanentemente bassi. In questi pazienti va preso in considerazione un deposito alla banca dello sperma prima del trattamento radiante o chemioterapico.

Alcuni *farmaci* possono interferire con la funzione testicolare attraverso vari meccanismi, che comprendo l'inibizione della sintesi del testosterone (ketoconazolo), il blocco dell'azione androgenica (spironolattone), un aumento degli estrogeni (marijuana), l'inibizione diretta della spermatogenesi (chemioterapia).

La chemioterapia combinata per leucemia acuta, malattia di Hodgkin e carcinoma testicolare o in altra sede può alterare la funzione delle cellule di Leydig e causare infertilità. Il grado di disfunzione gonadica dipende del tipo di agente chemioterapico, dalla dose e dalla durata della terapia. In considerazione dell'alto tasso di risposta e della giovane età di questi uomini, l'infertilità e il deficit di androgeni sta emergendo come un'importante complicanza a lungo termine della chemioterapia. I regimi a base di ciclofosfamide e i protocolli di combinazione contenenti procarbazina sono particolarmente tossici per le cellule germinali. Per tale motivo, il 90% degli uomini con linfoma di Hodgkin sottoposti a un regime con MOPP (mecloretamina, oncovina, procarbazina e prednisone) sviluppa azoospermia o grave oligospermia; protocolli chemioterapici più recenti, che non includono la procarbazina [come l'ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina)], sono meno tossici per le cellule germinali.

L'alcol, quando consumato in eccesso per periodi prolungati, determina una riduzione dei livelli di testosterone, indipendente dal danno epatico o dalla concomitante malnutrizione. Aumento dei livelli di estradiolo e riduzione dei livelli di testosterone possono verificarsi nei soggetti che assumono digitale.

L'anamnesi circa l'attività lavorativa e gli hobby del paziente deve essere ricostruita con attenzione nei maschi con infertilità, al fine di identificare un eventuale *agente chimico* che possa avere determinato un effetto tossico sulla spermatogenesi. Alcuni fattori ambientali riconosciuti come pericolosi sono le microonde, gli ultrasuoni e alcuni agenti chimici come il dibromocloropropano, il cadmio gli ftalati e il piombo. Negli ultimi 50 anni si è osservata in alcune popolazioni una riduzione della conta spermatica di oltre il 40%, che potrebbe essere causata dall'esposizione ambientale agli estrogeni o ad agenti con azione antiandrogena.

Una riduzione della funzione testicolare può anche verificarsi nel contesto di *sindromi polighiandolari autoimmuni* (vedi Cap. 345). Anticorpi antisperma possono dare infertilità isolata in alcuni uomini. In alcuni casi questi anticorpi sono secondari a fenomeni dipendenti dalla distruzione dei dotti deferenti o a vasectomia. Anche malattie di tipo granulomatoso possono colpire il testicolo; l'atrofia testicolare si osserva nel 10-20% degli uo-

mini colpiti da lebbra per diretta invasione del tessuto da parte del micobatterio; inizialmente viene coinvolto il tubulo, quindi seguono endoarterite e distruzione delle cellule di Leydig.

Malattie sistemiche possono causare disfunzione testicolare primitiva, oltre a determinare soppressione della produzione di gonadotropine ipofisarie. Nella cirrosi epatica si osserva una combinazione di alterazioni testicolari e ipofisarie che determina una riduzione dei livelli di testosterone indipendente dall'effetto diretto tossico dell'etanolo. La ridotta estrazione epatica dell'androstenedione prodotto a livello surrenale determina un aumento di conversione periferica a estrone ed estradiolo, che sopprime parzialmente i livelli di LH. Atrofia testicolare e ginecomastia sono presenti nella metà circa dei maschi con cirrosi. Nell'insufficienza renale cronica la sintesi degli androgeni e la produzione di sperma sono ridotte nonostante l'aumento dei livelli di gonadotropine. L'elevazione dei livelli di LH è dovuta alla ridotta eliminazione, ma tale evento non è in grado di ripristinare una normale produzione di testosterone. Circa un quarto dei maschi con insufficienza renale presenta iperprolattinemia. Con l'emodialisi si osserva un miglioramento, anche se incompleto, della produzione di testosterone, mentre con il trapianto renale è possibile ripristinare la normale funzione testicolare. L'atrofia del testicolo è presente in un terzo degli uomini con anemia falciforme. Il difetto può essere a due livelli: testicolare e ipotalamico-ipofisario. La densità dello sperma può ridursi temporaneamente durante malattie febbrili acute intercorrenti, senza che si rilevino modificazioni nella produzione di testosterone. L'infertilità negli uomini affetti da sprue celiaca è caratterizzata da un pattern di resistenza agli androgeni con testosterone e LH elevati.

Alcune malattie neurologiche possono essere associate ad alterata funzione testicolare; tra queste vi sono la distrofia miotonica, l'atrofia muscolare spinobulbare e la paraplegia. Nella distrofia miotonica, testicoli piccoli sono associati a un'alterazione sia della spermatogenesi che della funzione delle cellule di Leydig. L'atrofia muscolare spinobulbare è causata da una ripetizione di sequenze di glutamine a livello della regione aminoterminale del recettore per gli androgeni; questa alterazione determina un'alterata funzione del recettore, ma non è chiaro come sia in relazione con le manifestazioni neurologiche. Gli uomini con atrofia muscolare spinobulbare presentano spesso una ridotta virilizzazione e infertilità come manifestazione tardiva. Lesioni spinali che determinano paraplegia possono causare una temporanea riduzione dei livelli di testosterone e un difetto permanente nella spermatogenesi; alcuni pazienti non sono più in grado di avere erezioni e di eiaculare.

SINDROME DA INSENSIBILITÀ AGLI ANDROGENI

Mutazioni del recettore degli androgeni determinano resistenza all'azione del testosterone e del diidrotestosterone (DHT). Questa mutazione è legata al cromosoma X ed è associata a una variabile alterazione dello sviluppo del fenotipo di tipo maschile e ridotta virilizzazione (vedi Cap. 343). Sebbene non siano tecnicamente delle sindromi da vera insensibilità agli androgeni, due disturbi genetici determinano comunque la riduzione della conversione del testosterone a steroidi sessuali attivi. Le mutazioni del gene *SDR5A2*, che codifica per la 5α-riduttasi di tipo 2, impediscono la conversione del testosterone a DHT, necessario per il normale sviluppo dei genitali esterni maschili. La mutazione del gene *CYP19*, che codifica per l'aromatasi, impedisce la conversione del testosterone a estradiolo; gli uomini con questa mutazione presentano un ritardo nella fusione delle cartilagini epifisarie, alta statura, proporzioni di tipo eunucoide e osteoporosi, in quanto alcune azioni del testosterone sono mediate indirettamente dagli estrogeni.

GINECOMASTIA

Il termine ginecomastia si riferisce a un aumento del volume della mammella nel maschio. È causato da un'eccessiva azione degli estrogeni e da un aumento del rapporto estrogeni/androgeni. La ginecomastia vera è associata a un aumento del volume della ghiandola mammaria superiore a 4 centimetri, con tessuto di consistenza soffice. L'aumento del tessuto ghiandolare deve essere distinto dall'eccesso di deposito adiposo; il tessuto ghiandolare è più consistente e contiene tralci fibrosi. La ginecomastia si verifica come fenomeno fisiologico nei neonati (per passaggio transplacentare di estrogeni materni e placentari), durante la pubertà (per l'aumento del rapporto estrogeni/androgeni negli stadi precoci della pubertà) e con l'invecchiamento (incremento del grasso tissutale e aumento dell'attività aromatasica), ma può anche essere dovuta a condizioni patologiche associate a deficit di androgeni o eccesso di estrogeni. La prevalenza della ginecomastia aumenta con l'età e con l'indice di massa corporea (*body-mass index*, BMI), probabilmente per un aumento dell'attività aromatasica nel tessuto adiposo. I farmaci che alterano il metabolismo o l'azione degli androgeni possono causare ginecomastia. Il rischio relativo di cancro della mammella è aumentato nei maschi con ginecomastia, sebbene il rischio assoluto rimanga relativamente modesto.

GINECOMASTIA PATOLOGICA

Qualunque causa di deficit di androgeni può determinare ginecomastia, riflettendo un aumento del rapporto estrogeni/androgeni, in quanto la sintesi degli estrogeni si verifica ancora attraverso l'aromatizzazione della quota di androgeni di origine surrenale. La ginecomastia è una caratteristica clinica della sindrome di Klinefelter (vedi Cap. 343). Anche nelle sindromi da *insensibilità agli androgeni* si può osservare ginecomastia. L'*eccessiva produzione di estrogeni* può essere causata da tumori, compresi i tumori delle cellule di Sertoli isolati, in associazione sia con la sindrome di Peutz-Jegher sia con il complesso di Carney. I tumori che producono hCG, compresi alcuni tumori testicolari, stimolano le cellule di Leydig a sintetizzare estrogeni. L'*aumentata conversione degli androgeni a estrogeni* può dipendere da un aumento di disponibilità del substrato (androstenedione), da produzione extraghiandolare di estrogeni (iperplasia surrenale bilaterale, ipertiroidismo, tumori surrenali femminilizzanti) o da un diminuito catabolismo dell'androstenedione (malattia epatica), così che i precursori degli estrogeni vengono aromatizzati nei tessuti periferici. L'obesità è associata a un incremento dell'aromatizzazione dei precursori degli androgeni a estrogeni. L'attività aromatasica extraghiandolare può essere aumentata anche nei tumori del fegato o della ghiandola surrenale o, più raramente, in alcune malattie ereditarie. Sono state descritte diverse famiglie con *aumento dell'attività aromatasica periferica* ereditaria, un disturbo genetico autosomico o legato al cromosoma X. In alcune famiglie con questa malattia, un'inversione del cromosoma 15q21.2-3 causa l'attivazione del gene CYP19 da parte di elementi regolatori di geni contigui, provocando un'eccessiva produzione di estrogeni nel tessuto adiposo e in altri tessuti extragonadici. Alcuni *farmaci* possono causare ginecomastia, sia agendo direttamente come sostanze estrogeniche (contraccettivi orali, fitoestrogeni, digitale), sia inibendo la sintesi degli androgeni (ketoconazolo) o la loro azione specifica (spironolattone).

Poiché due terzi dei ragazzi in età puberale e circa la metà dei pazienti di sesso maschile ospedalizzati possono presentare tessuto ghiandolare palpabile, non vi è l'indicazione a indagini dettagliate in tutti i maschi con ginecomastia (Fig. 340-5). Una recente insorgenza di ginecomastia, la rapida crescita e la presenza di tessuto soffice in soggetti tendenzialmente magri deve indurre a eseguire ulteriori valutazioni. Queste devono includere un'attenta anamnesi dei farmaci assunti, la misurazione e l'esame del volume testicolare, la valutazione dei caratteri sessuali secondari, la valutazione della funzionabilità epatica e la misurazione degli ormoni sessuali, compresi il testosterone, l'estradiolo, l'androstenedione, l'LH e l'hCG. L'analisi del cariotipo dovrebbe essere eseguita negli uomini con testicoli molto piccoli, per escludere la sindrome di Klinefelter. Anche con una valutazione intensiva, l'eziologia viene stabilita in meno della metà dei pazienti.

T GINECOMASTIA

Una volta identificate e trattate le cause primitive della ginecomastia, sono necessari alcuni mesi prima di assistere alla riduzione del volume mammario. Comunque, se la ginecomastia è di lunga durata, solo la terapia chirurgica può essere realmente efficace. Le indicazioni per la chirurgia comprendono problemi di tipo psicologico o estetico gravi, la tendenza alla crescita continua del volume mammario o il sospetto di tumore. Nei pazienti con ginecomastia dolorosa che non possono essere sottoposti all'intervento chirurgico e che non sono candidati ad altre terapie può essere utile il trattamento con antiestrogeni come il tamoxifene (20 mg/die), in grado di ridurre il dolore e le dimensioni mammarie in più della metà dei pazienti. Anche gli inibitori dell'aromatasi possono essere efficaci, specie nelle fasi iniziali della malattia, sebbene questo tipo di esperienza sia basata essenzialmente sull'uso del testolactone, un inibitore dell'aromatasi relativamente debole. Sono necessari studi controllati e randomizzati che confrontino l'uso del placebo con altri inibitori dell'aromatasi più potenti, come l'anastrazolo, il fadrozolo, il letrozolo e il formestane. In uno studio randomizzato su uomini con ginecomastia confermata, l'anastrozolo non si è dimostrato più efficace del placebo nel ridurre le dimensioni mammarie.

ALTERAZIONI DELL'APPARATO RIPRODUTTIVO CORRELATE ALL'ETÀ

Numerosi studi di tipo trasversale e longitudinale (come il Baltimore Longitudinal Study of Aging e il Massachusetts Male Aging Study) hanno evidenziato che le concentrazioni di testosterone diminuiscono progressivamente con l'avanzare dell'età. Questo declino età-correlato inizia nella terza decade di vita e progredisce lentamente. La riduzione è più pronuncia-

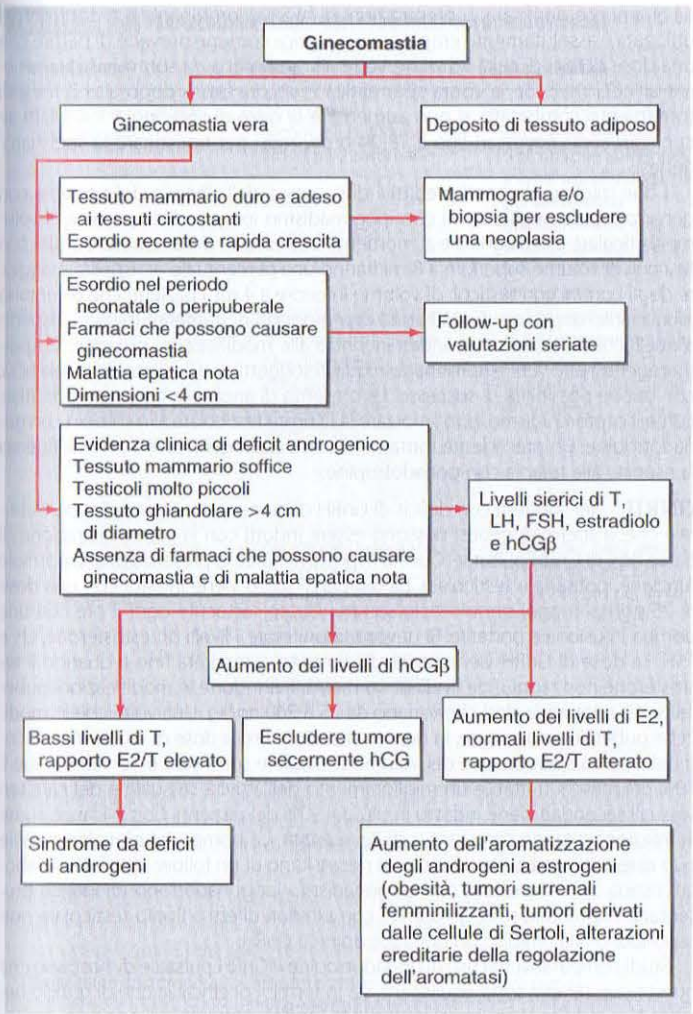


FIGURA 340-5 Valutazione della ginecomastia. T, testosterone; LH, ormone luteinizzante; FSH, ormone follicolostimolante; hCGβ, gonadotropina corionica umana β; E_2, 17β-estradiolo.

ta negli uomini con malattie croniche e in quelli che assumono farmaci rispetto ai controlli sani. Poiché le concentrazioni di SHBG sono più alte negli anziani rispetto ai giovani, le concentrazioni di testosterone libero o biodisponibile diminuiscono con l'età più di quanto non diminuisca la concentrazione totale. Questo declino della concentrazione di testosterone età-correlato è dovuto a un'alterazione a livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo, in quanto la secrezione di GnRH pulsatile è smorzata, si attenua la risposta dell'LH allo stimolo del GnRH e si riduce la risposta del testicolo allo stimolo dell'LH. Tuttavia l'aumento graduale di LH con l'età suggerisce che una disfunzione testicolare primitiva sia la principale causa della riduzione dei livelli androgenici. Il termine *andropausa* è stato utilizzato per definire la riduzione della concentrazione di testosterone età-correlata; questo termine crea una certa confusione, in quanto non esiste un tempo definito in cui le concentrazioni di testosterone diminuiscono in maniera brusca.

In studi epidemiologici, basse concentrazioni di testosterone totale e biodisponibile sono state associate a riduzione della massa muscolare scheletrica, della forza e della funzionalità fisica autopercepita, a elevata massa adiposa viscerale, a resistenza insulinica e a un aumento del rischio di malattia coronarica e mortalità. In revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati e controllati, la terapia con testosterone in maschi sani anziani, con livelli di testosterone bassi o normali-bassi, si associava a un maggiore aumento della massa magra corporea, della forza alla stretta della mano e della funzionalità fisica autopercepita, rispetto al placebo. La terapia con testosterone induceva anche un miglioramento della densità minerale ossea vertebrale, ma non femorale. La terapia con testosterone in uomini anziani con disfunzione sessuale e bassi livelli di testosterone migliora la libido, ma gli effetti sulla funzione erettile e la risposta agli inibitori selettivi delle fosfodiesterasi sono incostanti. La terapia con testosterone non ha dimostrato di essere in grado di migliorare la depressione, il rischio di fratture, la funzione cognitiva o gli esiti clinici nei pazienti anziani. Inoltre, il rischio a lungo termine della supplementazione di testosterone negli uomini anziani rimane largamente ignoto. In particolare, dosi fisiologiche sostitutive di testosterone possono incrementare il rischio di tumore della prostata e malattie cardiovascolari. Screening sulla popolazione anziana maschile per identificare i soggetti con livelli di testosterone ridotti non sono attualmente raccomandati; il test trova indicazione negli uomini che presentino sintomi o caratteristiche cliniche attribuibili a deficit androgenico. La terapia con testosterone non è raccomandata in tutti gli anziani con bassi livelli di testosterone. Negli anziani con sintomi rilevanti a deficit androgenico che presentano livelli di testosterone inferiori a 200 ng/dl, la terapia con testosterone può essere presa in considerazione su base individuale e istituita solo dopo un'attenta discussione del rapporto rischi/benefici con il paziente (vedi oltre, "Terapia sostitutiva con testosterone").

La morfologia testicolare, la produzione di sperma e la fertilità si mantengono fino a un'età molto avanzata negli uomini. Sebbene con l'aumentare dell'età possano esservi, secondo alcuni autori, un aumento di mutazioni nelle cellule germinali e un'alterazione dei meccanismi di riparazione del DNA, la frequenza di aneuploidie cromosomiche o anomalie strutturali dei cromosomi non risulta aumentata nello sperma degli uomini anziani. Comunque, l'incidenza di malattie autosomiche dominanti come l'acondroplasia, la poliposi del colon, la sindrome di Marfan e la sindrome di Apert è aumentata nei figli di uomini di età avanzata, suggerendo la trasmissione di sporadiche mutazioni missense.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Deficit di androgeni

L'ipogonadismo è spesso preannunciato da una riduzione del desiderio sessuale e della frequenza dei rapporti sessuali, dall'incapacità di mantenere l'erezione, da una riduzione della crescita della barba, dalla perdita di massa muscolare, dalla riduzione del volume dei testicoli e dalla comparsa di ginecomastia. Meno del 10% dei pazienti con sola disfunzione erettile presenta deficit di testosterone. Per questo motivo è importante valutare la presenza di un insieme di sintomi e segni suggestivi di deficit androgenico. A parte i casi eclatanti, queste caratteristiche cliniche possono essere difficili da distinguere dalle modificazioni che avvengono normalmente con l'avanzare dell'età. In ogni caso, il deficit di androgeni tende a svilupparsi gradualmente. Studi di popolazione, come il Massachusetts Male Aging Study, evidenziano che circa il 4% dei maschi di età compresa tra i 40 e i 70 anni ha livelli di testosterone inferiori a 150 ng/dl.

Quando i sintomi clinici suggeriscono un possibile deficit di androgeni è necessaria una valutazione di laboratorio per il dosaggio del testosterone totale, preferibilmente al mattino (Fig. 340-6). Livelli di testosterone totali inferiori a 200 ng/dl (rilevati con metodiche affidabili), in presenza di sintomi clinici, depongono per un deficit di androgeni. Livelli di testosterone al mattino superiori a 350 ng/dl rendono assai improbabile un deficit di androgeni. Negli uomini con livelli di testosterone compresi tra 200 e 350 ng/dl, è necessario ripetere il dosaggio e misurare i livelli di testosterone libero. Negli uomini anziani e nei pazienti con altre malattie cliniche associate ad alterazioni dei livelli di SHBG, la misurazione diretta dei livelli di testosterone libero con una tecnica di dialisi di equilibrio può essere utile per smascherare il deficit di testosterone.

Quando il deficit di androgeni è stato confermato da bassi livelli di testosterone, devono essere misurati i livelli di LH per identificare l'origine dell'ipogonadismo: primitivo (elevati livelli di LH) o secondario (livelli di LH bassi o inappropriatamente normali). Un'elevazione dei livelli di LH indica un difetto a livello testicolare. Le cause più comuni di deficit testicolare comprendono la sindrome di Klinefelter, l'infezione da HIV, il criptorchidismo non corretto, la chemioterapia tumorale, le radiazioni, l'orchiectomia chirurgica, le infezioni e le orchiti. Anche nei casi in cui sia nota la causa testicolare di ipogonadismo, negli uomini con livelli ridotti di testosterone e livelli elevati di LH va comunque eseguita l'analisi del cariotipo per escludere la sindrome di Klinefelter. Gli uomini che hanno livelli di testosterone bassi e livelli di LH ridotti o inappropriatamente normali presentano un ipogonadismo secondario e il disturbo ha origine ipotalamico-ipofisaria. Le più frequenti cause di ipogonadismo secondario acquisito includono lesioni della sella occupanti spazio, iperprolattinemia, malattie croniche, emocromatosi, esercizio fisico intenso e abuso di sostanze tossiche. La misurazione dei livelli di prolattina e una RM della regione ipotalamico-ipofisaria possono essere utili per escludere la presenza di lesioni occupanti spazio. Nei pazienti in cui siano state escluse tutte queste cause l'ipogonadismo ipogonadotropo è classificato come idiopatico. Del resto non è così raro che patologie come la sindrome di Kallmann vengano diagnosticate in giovani adulti.

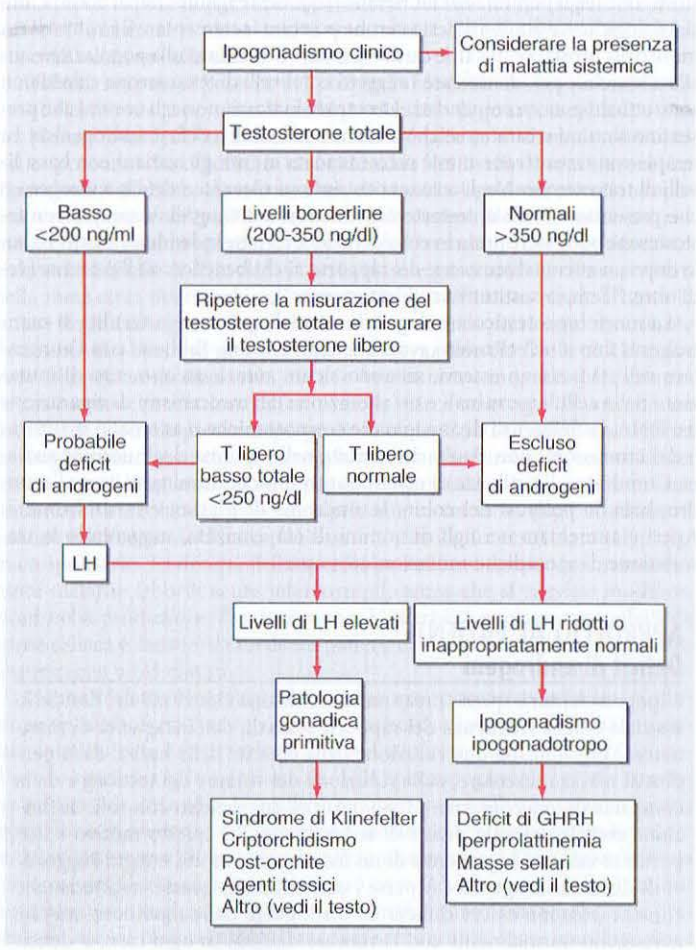


FIGURA 340-6 **Valutazione dell'ipogonadismo.** T, testosterone; LH, ormone luteinizzante; GnRH, ormone di rilascio delle gonadotropine.

T ALTERAZIONI DELL'APPARATO RIPRODUTTIVO CORRELATE ALL'ETÀ

GONADOTROPINE La terapia con gonadotropine viene utilizzata per ripristinare la fertilità nei pazienti con deficit gonadotropinico di varia origine. Sono disponibili in commercio diverse formulazioni. Preparazioni di gonadotropine umane estratte da donne in età menopausale (*human menopausal gonadotropin*, hMG; purificate dalle urine di donne in menopausa) contengono 75 UI di FSH e 75 UI di LH per fiala. Preparazioni di hCG (purificate dalle urine di donne gravide) esercitano una modesta azione di tipo FSH e un'assai più consistente azione di tipo LH, in modo da stimolare la produzione di testosterone a livello delle cellule di Leydig. Formulazioni di hCG ricombinanti non sono attualmente disponibili. Poiché le formulazioni di hMG sono molto costose, il trattamento viene di solito iniziato con hCG da sola e poi, in seguito, viene aggiunta l'hMG per favorire lo sviluppo spermatico FSH-dipendente. Attualmente sono disponibili preparazioni di FSH umano ricombinante (hFSH), indistinguibili dalle preparazioni umane purificate urinarie di hFSH dal punto di vista dell'attività biologica e farmacocinetica in vivo e in vitro, sebbene la subunità β della forma matura dell'hFSH ricombinante abbia sette aminoacidi in meno. Preparazioni di hFSH ricombinante sono disponibili in fiale da 75 UI (circa 7,5 μg di FSH); l'ormone rappresenta oltre il 99% del contenuto proteico totale. Una volta ripristinata la spermatogenesi con l'utilizzo combinato di FSH ed LH, la sola hGC è di solito sufficiente per mantenere la spermatogenesi.

Quantunque siano utilizzati diversi schemi terapeutici, in genere si somministrano come dose di partenza 1500-2000 UI di hCG o LH umano ricombinante (rhLH) tre volte alla settimana. Si devono quindi misurare i livelli di testosterone circa 6-8 settimane dopo, e da 48 a 72 ore dopo l'iniezione di hCG; la dose di hCG deve successivamente essere modificata per riuscire a ottenere livelli di testosterone intorno ai valori medi della norma. La conta spermatica deve essere monitorata mensilmente. Sono necessari in genere alcuni mesi per ripristinare la spermatogenesi; è comunque importante informare il paziente sui costi e sul tempo che questa terapia impiega per essere efficace. Se i livelli di testosterone dopo 6 mesi raggiungono valori di normalità, ma la concentrazione di spermatozoi è ridotta, può essere necessario aggiungere FHS. Questo può essere attuato utilizzando hMG, una preparazione di hFSH urinaria altamente purificata, o preparazioni di hFSH ricombinante. La dose di FSH utilizzata è assolutamente empirica; una pratica comune prevede di partire con una dose di FSH di circa 75 UI tre volte alla settimana da somministrare insieme all'hCG/rhLH. Se la conta spermatica è ancora bassa dopo altri 3 mesi di trattamento combinato, si può aumentare la dose di FSH fino a 150 UI. In alcuni casi sono necessari fino a 18-24 o più mesi per ripristinare la spermatogenesi.

I due migliori elementi predittivi di successo dell'efficacia della terapia con gonadotropine negli uomini con ipogonadismo ipogonadotropo sono il volume testicolare alla diagnosi e al momento dell'esordio della terapia. Uomini con testicoli di volume superiore a 8 ml hanno una percentuale di risposta maggiore degli uomini con testicoli di volume inferiore a 4 ml. I pazienti che diventano ipogonadici dopo la pubertà hanno una prognosi nettamente migliore rispetto a quelli che non sono mai andati incontro alle modificazioni puberali. La spermatogenesi può venire ripristinata, in questi soggetti, con l'utilizzo della sola hCG, con buone possibilità di successo. La presenza di anomalie testicolari primitive, come il criptorchidismo, può smorzare la risposta testicolare allo stimolo con gonadotropine. Un precedente trattamento con androgeni, invece, non influenza la risposta alla terapia con gonadotropine.

GNRH Nei soggetti con deficit di GnRH documentato, sia lo sviluppo puberale che la spermatogenesi possono essere indotti con la somministrazione di basse dosi di GnRH pulsatile. Questa risposta richiede la presenza di una normale funzione ipofisaria e testicolare. La terapia di solito viene iniziata con una dose di 25 ng/kg in ogni singolo bolo somministrato sottocute ogni 2 ore con una pompa infusionale portatile. Si devono monitorare i livelli di testosterone, LH e FSH. La dose di GnRH viene progressivamente aumentata fino a quando il testosterone non raggiunge livelli di normalità. Per indurre le modificazioni puberali sono necessarie dosi che variano da 25 a 200 ng/kg. Una volta che le modifiche puberali sono iniziate, in genere si può ridurre la dose di GnRH. Incrementi della conta spermatica e del volume testicolare sono stati osservati in oltre il 70% dei maschi trattati e un miglioramento dell'attività sessuale e dei caratteri sessuali secondari viene indotto in più del 90% dei pazienti. Complicanze come le infezioni cutanee sono rare e di lieve entità. La pompa infusionale portatile può essere ingombrante e i pazienti necessitano di un follow-up clinico e laboratoristico. Alcuni pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico presentano criptorchidismo; gli uomini con ulteriori difetti a livello testicolare non rispondono alla terapia con gonadotropine e GnRH.

Studi comparativi sull'uso di gonadotropine e GnRH pulsatile dimostrano che queste due terapie sono equivalenti sia in termini di efficacia che di tempo necessario a indurre la spermatogenesi o la fertilità; entrambi gli approcci possono essere utili nell'indurre la spermatogenesi nei pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo da deficit di GnRH. Peraltro, la maggior parte dei soggetti preferisce le iniezioni di gonadotropine alla pompa infusionale continua.

TERAPIA SOSTITUTIVA CON TESTOSTERONE La terapia con androgeni è indicata per ripristinare i normali livelli di testosterone e correggere le manifestazioni cliniche dovute all'ipogonadismo. La terapia sostitutiva migliora l'attività sessuale e la libido, aumenta l'energia, la massa muscolare, la densità ossea e il senso di benessere del paziente. I benefici della terapia sostitutiva con testosterone sono comprovati solo in maschi con livelli ridotti di ormone circolante (<250 ng/dl).

Il testosterone è disponibile in una varietà di diverse formulazioni con diversa farmacocinetica **(Tab. 340-3)**. Funge da pro-ormone e viene convertito a 17β-estradiolo dall'aromatasi e a 5α-diidrotestosterone (DHT) dalla 5α-riduttasi. Pertanto, quando si valuta quale formulazione di testosterone utilizzare, è importante scegliere quella che permette di raggiungere concentrazioni di estradiolo e DHT fisiologiche, oltre che concentrazioni normali di testosterone. Sebbene concentrazioni di testosterone ai limiti inferiori della norma siano in grado di mantenere le funzioni sessuali, non è chiaro se livelli normali-bassi possano mantenere la massa muscolare e la densità ossea. La raccomandazione attuale è quella di ripristinare livelli di testosterone vicini a quelli medi.

Derivati orali del testosterone Il testosterone è ben assorbito per bocca, ma viene velocemente degradato al primo passaggio epatico. In ogni caso non è possibile raggiungere livelli ematici sostanzialmente normali dopo la somministrazione orale di testosterone cristallino. Derivati 17α-alchilati del testosterone (per es., 17α-metil testosterone, oxandrolone, fluoximesterone) sono relativamente resistenti al metabolismo epatico e possono venire somministrati per via orale; comunque, per la loro potenziale epatotossicità (ittero colestatico, epatite cistica, epatomi) queste formulazioni sono sconsigliate come terapia sostitutiva. L'angioedema ereditario dovuto a deficit della C1 esterasi è l'unica eccezione a questa raccomandazione; in questa condizione i derivati del testosterone 17α-alchilati sono utili per stimolare la sintesi epatica dell'inibitore della C1 esterasi.

Preparazioni iniettabili di testosterone L'esterificazione del testosterone in posizione 17β-idrossi determina l'idrofobicità della molecola e la sua durata d'azione. Il lento rilascio di esteri del testosterone da un deposito muscolare condiziona la durata di azione. Gli esteri del testosterone hanno una catena laterale più lunga, una maggiore idrofobicità e una più lunga durata di azione. Per

TABELLA 340-3 FARMACOLOGIA CLINICA DELLE FORMULAZIONI DI TESTOSTERONE

Formulazione	Regime	Farmacocinetica	DHT ed estradiolo	Vantaggi	Svantaggi
Testosterone enantato o cipionato	100 mg i.m. alla settimana o 200 mg i.m. ogni 2 settimane	Dopo una singola iniezione i.m., i livelli sierici di testosterone aumentano a livelli sovrafisiologici e poi decrescono gradualmente fino a livelli ipogonadici verso la fine dell'intervallo terapeutico	I livelli di DHT ed estradiolo aumentano in modo proporzionale all'aumento dei livelli di testosterone; i rapporti T/DHT e T/E_2 rimangono inalterati	Corregge i sintomi da deficit di androgeni Relativamente poco costoso, autosomministrabile Flessibilità nel dosaggio	Richiede iniezione i.m. Picco e valle nei livelli di testosterone
Cerotti di testosterone scrotali[a]	Applicazione quotidiana di un cerotto scrotale che dovrebbe rilasciare 6 mg di testosterone nelle 24 ore	Normalizzazione dei livelli di testosterone in molti, ma non in tutti, i pazienti con deficit di androgeni	I livelli sierici di estradiolo sono nei limiti fisiologici maschili, ma i livelli di DHT aumentano a valori sovrafisiologici; il rapporto T/DHT è significativamente inferiore a quello dei maschi sani	Corregge i sintomi da deficit di androgeni	Per ottenere una buona aderenza del cerotto è necessario lavare la cute dello scroto Alti livelli di DHT
Cerotti di testosterone non scrotali	Applicazione quotidiana, in aree non sottoposte a frizione, di uno o due cerotti che dovrebbero rilasciare da 5 a 10 mg di testosterone nelle 24 ore	Ripristino dei livelli sierici di testosterone, DHT ed estradiolo nei limiti fisiologici maschili	I rapporti T/DHT e T/estradiolo sono nei limiti fisiologici maschili	Facilità di applicazione, corregge i sintomi da deficit di androgeni e simula il ritmo fisiologico della secrezione di testosterone Minore incremento dei livelli di emoglobina rispetto agli esteri iniettabili	I livelli di testosterone in alcuni uomini con deficit di androgeni possono essere ai limiti inferiori della norma; questi pazienti necessitano di 2 cerotti al giorno Irritazione cutanea nel sito di applicazione in alcuni pazienti
Testosterone in gel	Applicazione quotidiana di 50-100 mg di testoterone gel	Ripristino dei livelli di testosterone ed estradiolo nei limiti fisiologici maschili	I livelli di DHT e il rapporto T/DHT sono ridotti nei maschi ipogonadici trattati con testosterone in gel rispetto ai controlli sani eugonadici	Corregge i sintomi da deficit di androgeni, flessibilità nel dosaggio, facilità di applicazione, buona tollerabilità cutanea	Rischio potenziale di trasferire il gel al partner sessuale o a bambini con il contatto diretto cutaneo; livelli moderatamente elevati di DHT
17α-Metil testosterone	Composto attivo per os 17α-alchilato (da evitare per la potenziale epatotossicità)	Attivo per os			Risposte cliniche variabili; potenzialmente epatotossico; da evitare l'uso per il deficit di androgeni
Compresse orali di testosterone bioadesive	Compresse bioadesive di 30 mg a rilascio controllato assunte 2 volte al giorno	Assorbito dalla mucosa orale	Normalizzano i livelli di testosterone e DHT sierici nei maschi ipogonadici	Correggono i sintomi di deficit androgenico nei maschi sani ipogonadici	Effetti avversi gengivali nel 16% dei pazienti trattati
Testosterone undecanoato orale[b]	40-80 mg per via orale 2 o 3 volte al giorno ai pasti	Quando somministrato in formulazione con acido oleico, il testosterone undecanoato viene assorbito attraverso i vasi linfatici, bypassando il sistema portale; considerevole variabilità intra- e interindividuale	Rapporto T/DHT elevato	Praticità della somministrazione orale	Non approvato negli Stati Uniti; risposta clinica variabile, livelli sierici di testosterone variabili, elevato rapporto T/DHT
Testosterone undecanoato in formulazione oleosa[b] iniettabile a lunga durata d'azione	1000 mg i.m., seguiti da 1000 mg dopo 6 settimane, poi 1000 mg ogni 12 settimane	Quando somministrato al dosaggio di 1000 mg i.m., i livelli di testosterone vengono mantenuti nel range normale nella maggior parte dei pazienti trattati	I livelli di DHT ed estradiolo aumentano in proporzione all'aumento dei livelli di testosterone; i rapporti T/DHT e T/E_2 non variano	Corregge i sintomi di deficit androgenico; richiede somministrazioni poco frequenti	Richiede l'iniezione i.m. di grandi volumi (4 ml)
Pellet di testosterone	4-6 pellet da 200 mg impiantati s.c.	Il testosterone sierico presenta un picco dopo un mese, poi si mantiene nel range normale per 4-6 mesi	Rapporti T/DHT e T/E_2 invariati	Corregge i sintomi di deficit androgenico	Richiede un'incisione chirurgica per l'inserimento; i pellet possono essere espulsi spontaneamente

[a] Attualmente non disponibile negli Stati Uniti.
[b] Formulazione non ancora approvata negli Stati Uniti, ma disponibile in altri Paesi.
Nota: i.m., per via intramuscolare; DHT, diidrotestosterone; T, testosterone; E_2,17β-estradiolo; s.c., per via sottocutanea.
Fonte: Endocrine Society Guideline for Testosterone Therapy of Androgen Deficiency Syndromes in Adult Men (Bhasin et al.)

questo le formulazioni di testosterone enantato e cipionato, con catena laterale più lunga, hanno una maggiore durata di azione del testosterone propionato. Entro 24 ore dalla somministrazione intramuscolare di 200 mg di testosterone enantato o cipionato, i livelli di testosterone raggiungono i limiti superiori del range di normalità o arrivano a livelli sovrafisiologici, per poi gradualmente diminuire fino a livelli ipogonadici nelle successive 2 settimane. Un regime bimensile di testosterone enantato o cipionato determina così un picco dei livelli di testosterone, accompagnato da modificazioni dell'umore, del desiderio sessuale e del livello di energia fisica. La cinetica del testosterone enantato e cipionato è simile. I livelli di estradiolo e di DHT sono normali se la dose di testosterone sostitutiva è tale da mantenere i livelli di testosterone circolante entro i limiti fisiologici.

Testosterone transdermico Il cerotto transdermico non genitale, quando applicato a dosi appropriate, può normalizzare il testosterone, i livelli di DHT e di estradiolo nell'arco di 4-12 ore dopo l'applicazione. Negli uomini con deficit di androgeni questi cerotti consentono di ripristinare la funzione sessuale e il senso di benessere. Un cerotto da 5 mg può non essere sufficiente ad aumentare i livelli di testosterone fino ai limiti della norma in tutti gli uomini ipogonadici; alcuni pazienti, infatti, necessitano della somministrazione giornaliera di due cerotti da 5 mg per raggiungere livelli di testosterone fisiologici. I cerotti transdermici sono molto costosi rispetto al testosterone esterificato. Inoltre, l'uso di cerotti al testosterone può essere associato a reazioni cutanee in alcuni individui.

Testosterone in gel Sono oggi disponibili due formulazioni di testosterone in gel, alle dosi di 2,5 e 5 g, che normalmente rilasciano circa 25-50 mg di testosterone nel sito di applicazione. Studi iniziali di farmacocinetica hanno dimostrato che dosi cutanee quotidiane di 5, 7,5 e 10 mg mantengono le concentrazioni di testosterone totali e libere nei limiti della normalità o, meglio, ai limiti superiori della norma negli uomini ipogonadici. Inoltre, le concentrazioni di testosterone totale e libero risultano uniformi nelle 24 ore. Le raccomandazioni correnti sono di iniziare con una dose di 50 mg e quindi modificarla sulla base dei livelli di testosterone raggiunti. I vantaggi della formulazione in gel sono la facilità di applicazione, la non visibilità dopo l'applicazione e la flessibilità nel dosaggio. Il maggiore effetto collaterale è il potenziale rischio di trasferire il gel al partner sessuale o ai bambini che vengono a stretto contatto con il paziente. Il rapporto tra i livelli di DHT e i livelli di testosterone è più alto negli uomini trattati con testosterone in gel.

Sono state anche approvate formulazioni di testosterone in compresse che aderiscono alla mucosa buccale e rilasciano lentamente il testosterone. Dopo due applicazioni di testosterone, da 30 mg, i livelli di testosterone si mantengono nei limiti della norma nella maggior parte dei maschi ipogonadici trattati. Gli effetti collaterali comprendono ulcerazioni buccali e disturbi gengivali in alcuni soggetti. L'esperienza clinica di questa formulazione è oggi limitata e gli effetti del cibo e del dentifricio sull'assorbimento non sono ancora stati valutati in dettaglio.

Formulazioni di testosterone non disponibili negli Stati Uniti Il testosterone undecanoato, quando somministrato oralmente sotto forma di acido oleico, viene assorbito preferenzialmente attraverso il sistema linfatico e da qui nella circolazione sistemica e quindi metabolizzato nel primo passaggio epatico. Vengono abitualmente utilizzate dosi da 40 a 80 mg, somministrate per via orale due o tre volte al giorno. La risposta clinica è tuttavia molto variabile e non sempre ottimale. Il rapporto tra DHT e testosterone è maggiore negli uomini ipogonadici trattati con testosterone orale undecanoato rispetto ai controlli eugonadici.

Impianti sottocutanei di testosterone cristallino possono essere inseriti nei tessuti tramite una piccola incisione cutanea. Il testosterone viene poi rilasciato dalla superficie dell'impianto e assorbito nella circolazione sistemica. Quattro-sei impianti da 200 mg ciascuno sono in grado di mantenere i livelli di testosterone nei limiti della norma per almeno 6 mesi. I potenziali rischi riguardano l'incisione per l'inserzione e la rimozione, l'estrusione spontanea o la fibrosi dei tessuti nella sede d'impianto.

Dopo il priming iniziale, la formulazione oleosa di testosterone undecanoato a lunga durata d'azione, somministrata ogni 12 settimane, mantiene i livelli sierici di testosterone, estradiolo e DHT nell'intervallo di normalità e corregge i sintomi da deficit androgenico nella maggior parte degli uomini trattati. Tuttavia, un relativo inconveniente è rappresentato dalla necessità di iniettare di grandi volumi (4 ml).

Nuove formulazioni di androgeni Attualmente sono in fase di sviluppo nuove formulazioni di androgeni con una migliore farmacocinetica e un miglior profilo d'azione. Una formulazione di testosterone biodegradabile in microsfere è in grado di mantenere i livelli di testosterone nei limiti della norma per circa 10-11 settimane. Due esteri a lunga durata di azione, il testosterone buciclato e il testosterone undecanoato, quando iniettati per via intramuscolare sono in grado di mantenere i livelli testosterone circolanti nei limiti della norma per 7-12 settimane. Studi clinici in fase iniziale hanno dimostrato la fattibilità della somministrazione di testosterone per via sublinguale od orale. Il 7α-metil-19-nortestosterone è un androgeno che non può essere ridotto dalla 5α-riduttasi; rispetto al testosterone ha una maggiore attività agonista nei muscoli e una maggiore attività di tipo gonadotropino-soppressivo, ma una minore attività sulla prostata.

Poiché già esistono modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (per es., il raloxifene), potrebbero essere sviluppati anche modulatori selettivi del recettore degli androgeni (SARM) per riuscire a ottenere gli effetti fisiologici ossei, muscolari e sessuali senza provocare effetti collaterali sulla prostata e sul sistema cardiovascolare.

Usi farmacologici degli androgeni Androgeni e modulatori selettivi del recettore degli androgeni sono in corso di valutazione come terapia anabolica per le limitazioni funzionali associate all'invecchiamento e alle malattie croniche. La supplementazione di testosterone aumenta la massa muscolare scheletrica, la forza massima volontaria e la potenza muscolare in soggetti normali, nei pazienti con ipogonadismo, negli anziani con bassi livelli di testosterone, nei pazienti con infezione da HIV e calo ponderale e nei pazienti che assumono glucocorticoidi. Questi effetti anabolici del testosterone sono correlati alla dose e alle concentrazioni circolanti. Revisioni sistematiche hanno confermato che la terapia con testosterone in uomini con infezione da HIV e calo ponderale promuove un aumento del peso corporeo, della massa magra corporea, della forza muscolare e degli indici di depressione, il che ha condotto alla raccomandazione di considerare il testosterone una terapia aggiuntiva nei pazienti con infezione da HIV e calo ponderale inspiegato che presentano bassi livelli di testosterone. Analogamente, nei pazienti trattati con glucocorticoidi la terapia con testosterone dovrebbe essere presa in considerazione per mantenere massa e forza muscolare e densità minerale ossea vertebrale. Non è noto se la terapia con testosterone negli uomini anziani con limitazioni funzionali possa migliorare la funzionalità fisica, ridurre l'inabilità e migliorare la qualità di vita per quanto concerne gli aspetti correlati alla salute. Considerazioni riguardanti potenziali effetti avversi del testosterone sulla prostata e sul tasso di eventi cardiovascolari hanno incoraggiato lo sviluppo di modulatori selettivi del recettore degli androgeni che siano preferenzialmente anabolici e risparmino la prostata.

La somministrazione di testosterone induce ipertrofia delle fibre muscolari sia di tipo 1 che di tipo 2 e fa aumentare le cellule satellite (progenitrici delle cellule muscolari) e il numero di nuclei delle fibre muscolari. Gli androgeni promuovono la progressione delle cellule progenitrici mesenchimali multipotenti verso una differenziazione miogenica e inibiscono la differenziazione nella linea adipogenica. Il testosterone può avere effetti addizionali sulla replicazione delle cellule satelliti e sulla sintesi delle proteine muscolari, che contribuiscono all'incremento della massa muscolare.

Altre indicazioni alla terapia con androgeni sono l'anemia dovuta a insufficienza midollare in pazienti selezionati (indicazione in gran parte soppiantata dall'impiego di eritropoietina) e l'angioedema ereditario.

Contraccezione ormonale maschile basata sulla somministrazione combinata di testosterone e inibitori delle gonadotropine Dosi sovrafisiologiche di testosterone (200 mg di testosterone enantato alla settimana) agiscono sopprimendo la secrezione di LH e FSH e inducendo azoospermia nel 50% dei soggetti caucasici e in più del 95% dei cinesi. A causa delle preoccupazioni circa gli effetti avversi a lungo termine delle dosi sovrafisiologjche di testosterone, sono in corso di valutazione regimi farmacologici basati sulla combinazione di altri inibitori delle gonadotropine, come gli antagonisti del GnRH e i progestinici, con dosi sostitutive di testosterone. L'etonogestrel, somministrato giornalmente per via orale in combinazione con testosterone undecanoato per via intramuscolare ogni 4-6 settimane, induce azoospermia o grave oligozoospermia (densità spermatica <1 milione/ml) nel 99% dei soggetti trattati per un periodo di un anno. Questo regime si associa ad aumento ponderale, riduzione del volume testicolare e riduzione del colesterolo HDL; la sua sicurezza a lungo termine non è stata dimostrata. Modulatori selettivi del recettore degli androgeni che esercitano una maggiore inibizione sulle gonadotropine rispetto al testosterone e che risparmiano la prostata sembrano essere promettenti per quanto concerne il potenziale contraccettivo.

Schemi terapeutici raccomandati di sostituzione androgenica Gli esteri del testosterone vengono somministrati settimanalmente alla dose di 75-100 mg (o di 150-200 mg ogni 2 settimane) per via intramuscolare. Uno o due cerotti non scrotali da 5 mg di testosterone possono essere applicati giornalmente sulla cute della schiena o su zone non sottoposte a pressione. Il testosterone in gel viene tipicamente applicato su aree epidermiche coperte alle dosi di 50-100 mg al giorno; dopo l'applicazione del gel i pazienti devono lavarsi le mani con cura. Compresse orali bioadesive di testosterone, al dosaggio di 30 mg, vengono solitamente applicate due volte al giorno sulla mucosa del cavo orale.

Valutazione dell'efficacia della terapia sostitutiva con testosterone Poiché non esistono marcatori clinici dell'attività degli androgeni, il ripristino di livelli di testosterone nei limiti della norma rimane l'obiettivo della terapia. Il dosaggio dei livelli di LH e FSH non è utile per valutare l'adeguatezza della terapia sostitutiva. I livelli di testosterone devono essere misurati dopo 3 mesi dall'inizio della terapia per valutarne l'adeguatezza. Nei pazienti che sono trattati con testosterone enantato o cipionato, i livelli di testosterone devono essere compresi tra 350 e 600 ng/dl una settimana dopo l'iniezione. Se i livelli di testosterone sono al di fuori di questo intervallo, devono essere operati aggiustamenti per mantenere i livelli entro il range terapeutico riducendo o aumentando l'intervallo tra le iniezioni. Negli uomini che utilizzano le formulazioni transdermiche o in gel, oppure le compresse orali bioadesive di testosterone, i livelli di testosterone devono rientrare entro i limiti normali (da 500 a 800 ng/dl) 4-12 ore dopo l'applicazione. Se i livelli di testosterone non sono all'interno di questo range, la dose va modificata.

Il ripristino della funzione sessuale, delle caratteristiche sessuali secondarie, del senso di benessere e dell'energia fisica sono tutti obiettivi della terapia sostitutiva con testosterone. Per questo motivo bisogna interrogare il paziente sul suo desiderio sessuale, sulla sua attività sessuale, sulla presenza di erezioni mattutine e sulla capacità di ottenere e di mantenere erezioni valide che permettano il rapporto sessuale. Alcuni uomini ipogonadici continuano a lamentare disfunzioni sessuali anche in corso di terapia sostitutiva; questi pazienti possono

trarre beneficio da un consulto psicologico. La crescita pilifera e della barba in risposta alla terapia sostitutiva è molto variabile e dipende anche dall'etnia. Gli uomini ipogonadici in cui il deficit di androgeni si è manifestato prima della pubertà e che hanno iniziato la terapia con testosterone dopo i 20 o 30 anni possono avere difficoltà a gestire la loro ritrovata sessualità e possono necessitare di un consulto psicologico. Se il paziente ha un partner sessuale, questo deve essere coinvolto nel consulto per le improvvise variazioni comportamentali che la terapia sostitutiva può creare.

Controindicazioni alla somministrazione di androgeni La somministrazione di testosterone è controindicata negli uomini con anamnesi di cancro prostatico in quanto gli androgeni possono favorire la crescita tumorale **(Tab. 340-4)**. Il testosterone non va inoltre prescritto a uomini con gravi sintomi di ipertrofia prostatica benigna (punteggio sintomatologico dell'American Urological Association >19) o con livelli sierici di antigene prostatico specifico (*prostate-specific antigen*, PSA) superiori a 3 mg/ml in assenza di una valutazione urologica. Il testosterone non dovrebbe essere somministrato a pazienti con valori basali di ematocrito superiori al 50%. Questo ormone può indurre o peggiorare l'apnea notturna per i suoi effetti di tipo neuromuscolare sulle alte vie aeree. Il testosterone, inoltre, non deve essere somministrato a uomini con insufficienza cardiaca congestizia e sintomi di classe III o IV.

Esperienza sul monitoraggio degli effetti collaterali L'efficacia clinica e la sicurezza della terapia sostitutiva con testosterone devono essere monitorate dopo 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e poi annualmente **(Tab. 340-5)**. Effetti avversi potenziali comprendono acne, cute untuosa, eritrocitosi, tensione e ingrandimento mammario, edema degli arti inferiori, induzione o esacerbazione dell'apnea notturna durante il sonno e aumento del rischio di carcinoma prostatico, sebbene sembra che aumenti più la frequenza di individuazione che il reale tasso di comparsa. Inoltre, possono esservi effetti avversi specifici per una determinata formulazione, come l'irritazione cutanea con i cerotti transdermici, il rischio di trasferimento del gel al partner se viene utilizzato un gel di testosterone, le ulcerazioni orali e i problemi gengivali con le compresse adesive orali di testosterone e il dolore e le fluttuazioni dell'umore con gli esteri del testosterone iniettabili.

Livelli di emoglobina La somministrazione di testosterone in pazienti ipogonadici è tipicamente associata a un aumento dei livelli di emoglobina dal 3 al 5%, ma l'entità dell'incremento dell'emoglobina potrebbe essere maggiore nei soggetti che presentano apnee notturne, con abitudine di lunga data al fumo di sigaretta o broncopneumopatia cronica ostruttiva. Negli studi clinici sul testosterone, l'eritrocitosi è l'effetto avverso più frequentemente riportato nei pazienti di età media o più anziani ed è anche la causa più frequente di interruzione della terapia. La frequenza di eritrocitosi è più alta negli anziani rispetto ai pazienti più giovani ed è maggiore nei soggetti ipogonadici trattati con esteri del testosterone iniettabili rispetto a quelli trattati con formulazioni transdermiche, presumibilmente a causa della maggiore dose di testosterone somministrata nei tipici regimi con preparati iniettabili. Se l'ematocrito aumenta oltre il 54%, la terapia dovrebbe essere sospesa fino al raggiungimento di livelli inferiori al 50%. La terapia può essere ripresa, a dosaggio minore, dopo una rivalutazione del paziente per escludere la presenza di ipossia e apnee durante il sonno.

Valutazione del volume della prostata e livelli sierici di PSA La terapia sostitutiva con testosterone aumenta il volume della prostata rispetto a controlli sani non trattati, ma non vi è evidenza che determini cancro prostatico. Tuttavia, la somministrazione di androgeni può peggiorare il decorso di un tumore prostatico preesistente. Gli uomini anziani, inoltre, presentano foci microscopici di tumori all'interno della prostata, e non è noto se la terapia a lungo termine con testosterone possa indurre la crescita di questi microfocolai con evoluzione a tumori clinicamente significativi.

TABELLA 340-4 CONDIZIONI IN CUI LA SOMMINISTRAZIONE DI TESTOSTERONE È ASSOCIATA A UN RISCHIO DI ESITI AVVERSI

Condizioni in cui la somministrazione di testosterone è associata a un rischio molto elevato di esiti avversi gravi:
Cancro prostatico metastatico
Cancro della mammella
Condizioni in cui la somministrazione di testosterone è associata a un rischio medio-alto di esiti avversi gravi
Nodulo o indurimento prostatico non diagnosticati
Elevati livelli di PSA inspiegati
Eritrocitosi (ematocrito >50%)
Gravi sintomi delle vie urinarie inferiori associati a ipertrofia prostatica benigna, come indicato da un punteggio American Urologic Association/International prostate symptom >19
Scompenso cardiaco congestizio instabile (classe III o IV)

Nota: PSA, antigene prostatico specifico.
Fonte: Endocrine Society Guideline for Testosterone Therapy of Androgen Deficiency Syndromes in Adult Men (Bhasin et al.).

TABELLA 340-5 MONITORAGGIO DEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON TESTOSTERONE

1. Valutare clinicamente il paziente 3 mesi dopo l'inizio del trattamento e successivamente ogni anno per stabilire la risposta al trattamento e se vi sono effetti avversi
2. Monitorare i livelli di testosterone ogni 2 o 3 mesi dopo l'inizio della terapia. La terapia dovrebbe avere come obiettivo l'aumento dei livelli di testosterone sierico fino a valori medi nell'ambito della norma
   Testosterone enantato o cipionato iniettabile: dosare i livelli di testosterone a metà fra un'iniezione e la successiva. Se il testosterone è >700 ng/dl (24,5 nmol/l) o <350 ng/dl (12,3 nmol/l), aggiustare la dose o la frequenza di somministrazione
   Cerotto transdermico: dosare il testosterone 3-12 ore dopo l'applicazione del cerotto; aggiustare la dose per ottenere livelli di testosterone intorno a valori medi nell'ambito della norma
   Compresse bioadesive orali di testosterone: dosare il testosterone immediatamente prima o dopo l'applicazione di un nuovo dispositivo
   Gel transdermico: dosare il testosterone dopo almeno una settimana di trattamento; aggiustare la dose per ottenere livelli di testosterone intorno a valori medi nell'ambito della norma
   Testosterone undecanoato[a] iniettabile: dosare il testosterone poco prima della successiva iniezione e aggiustare l'intervallo di dosaggio per mantenere il testosterone intorno a valori medi nell'ambito della norma
3. Controllare l'ematocrito prima della terapia, dopo 3 mesi e poi annualmente. Se l'ematocrito è >54%, interrompere la terapia fino alla riduzione dell'ematocrito entro livelli di sicurezza; valutare il paziente per la presenza di ipossia e apnee durante il sonno; riprendere la terapia con dosaggio inferiore
4. Dosare la densità minerale ossea lombare e femorale dopo 1-2 anni di terapia con testosterone in soggetti ipogonadici con osteoporosi o fratture da trauma minimo, in accordo agli standard di cura regionali
5. Effettuare un esame rettale digitale e il dosaggio del PSA prima dell'inizio della terapia, dopo 3 mesi e in seguito periodicamente, in accordo con le linee guida per lo screening del carcinoma prostatico, in base all'età e all'etnia del paziente
6. Richiedere una consulenza urologica in caso di:
   PSA sierico accertato >4 ng/ml
   Incremento del PSA >1,4 ng/ml entro un qualsiasi periodo di trattamento di 12 mesi con testosterone
   Velocità di incremento del PSA >0,4 ng/ml/anno in riferimento al livello di PSA misurato 6 mesi dopo l'inizio della terapia (applicabile solo se i dati sul PSA sono disponibili per un periodo superiore a 2 anni)
   Rilevazione di anomalia prostatica all'esame digitale rettale
   Punteggio AUA/IPSS >19
7. Valutare gli effetti avversi formulazione-specifici a ogni visita
   Compresse bioadesive orali di testosterone: chiedere di eventuali alterazioni del gusto ed esaminare gengive e mucosa orale alla ricerca di irritazioni
   Esteri del testosterone iniettabili (enantato o cipionato): chiedere di eventuali fluttuazioni dell'umore o della libido
   Cerotti di testosterone: esaminare la reazione cutanea nel sito di applicazione
   Gel di testosterone: consigliare la copertura del sito di applicazione con una maglietta e di lavare la pelle con acqua e sapone prima di stretti contatti interpersonali, poiché le formulazioni in gel possono lasciare residui che possono essere trasferiti a donne o bambini che vengano a contatto con il soggetto che ne fa uso. I livelli di testosterone si mantengono invariati quando il sito di applicazione viene lavato 4-6 ore dopo l'applicazione del gel

[a] Non approvato per l'utilizzo clinico negli Stati Uniti.
Nota: PSA, antigene prostatico specifico; AUA, American Urological Association, IPSS, *International prostate symptoms score*.
Fonte: Endocrine Society Guideline for Testosterone Therapy of Androgen Deficiency Syndromes in Adult Men (Bhasin et al.).

Il PSA è ridotto negli uomini con deficit di testosterone e può tornare a livelli normali in seguito alla terapia sostitutiva. Vi è una considerevole variabilità pretest nella misurazione del PSA, con un coefficiente di variabilità intersaggio di circa il 15%. L'intervallo di confidenza al 95% per le modifiche dei valori di PSA, misurati dopo 3 e 6 mesi, è di 1,4 ng/ml. Gli incrementi dei livelli di PSA dopo supplementazione con testosterone negli uomini ipogonadici sono in genere inferiori a 0,5 ng/ml, mentre incrementi superiori a 1 ng/ml dopo un periodo di 3-6 mesi sono rari. Ciò nondimeno, la somministrazione di testosterone a uomini con livelli basali di PSA tra 2,5 e 4 ng/ml può determinare in alcuni casi un aumento dei livelli di PSA al di sopra di 4 ng/ml, e pertanto un certo numero di soggetti dovrebbe essere sottoposto a biopsia prostatica. Un altro criterio è la velocità di aumento del PSA, che può essere utilizzata nei pazienti sottoposti a misurazioni consecutive del PSA per un periodo superiore a 2 anni: una variazione maggiore di 0,4 ng/ml per anno merita uno stretto follow-up urologico.

Valutazione del rischio cardiovascolare Gli effetti a lungo termine della supplementazione con testosterone sull'apparato cardiovascolare non sono attualmente noti. Gli effetti del farmaco sul profilo lipidico dipendono dalla dose (fisiologica o sovrafisiologica) utilizzata, dalla modalità di somministrazione (orale o parenterale) e dalla formulazione impiegata (aromatizzabile o non aromatizzabile). Dosi fisiologiche di testosterone aromatizzabile hanno solo un modesto effetto (o nessun effetto) sulle lipoproteine ad alta densità (HDL). Negli uo-

mini di mezza età con bassi livelli di testosterone, la terapia sostitutiva a dosi fisiologiche migliora la sensibilità insulinica e riduce l'obesità viscerale. In studi epidemiologici la concentrazione di testosterone è risultata inversamente proporzionale al rapporto vita/fianchi e direttamente proporzionale ai livelli di colesterolo HDL. Questi dati suggeriscono che dosi fisiologiche di testosterone siano correlate a fattori che riducono il rischio cardiovascolare. Al momento non esistono studi prospettici che abbiano esaminato gli effetti della terapia sostitutiva con testosterone sul rischio cardiovascolare.

Abuso di androgeni in atleti e *body-builder* dilettanti L'uso illecito degli steroidi androgeni per favorire la performance atletica è diffuso fra atleti professionisti e dilettanti e fra i body-builder dilettanti. Sebbene la supplementazione di androgeni aumenti la massa e la forza dei muscoli scheletrici, non è noto se e come gli androgeni migliorino la performance atletica. Gli steroidi androgeni più comunemente utilizzati sono gli esteri del testosterone, il nandrolone, lo stanozolo, il metandienone e il metenololo. Gli atleti utilizzano generalmente dosi crescenti di più steroidi, nell'ambito di in una pratica nota come *stacking*. La maggior parte degli atleti che abusano di steroidi androgeni assume anche altri farmaci che si presume favoriscano l'aumento della massa muscolare o il miglioramento della performance, come l'ormone della crescita, l'IGF-I, l'insulina, gli stimolanti (per es., le anfetamine), il clenbuterolo, l'efedrina e la tiroxina, così come farmaci ritenuti in grado di ridurre gli effetti avversi, come l'hCG, gli inibitori dell'aromatasi e gli antagonisti degli estrogeni.

Gli effetti avversi dell'abuso di androgeni comprendono un marcato decremento del colesterolo HDL e un aumento del colesterolo LDL, alterazioni dei fattori della coagulazione, soppressione della spermatogenesi con conseguente ridotta fertilità e aumento degli enzimi epatici. Un'elevazione degli enzimi epatici e la comparsa di neoplasie epatiche e peliosi epatica sono state riportate soprattutto in seguito all'utilizzo di androgeni orali 17α-alchilati, ma non con il testosterone o suoi esteri somministrati per via parenterale. Vi sono riscontri aneddotici dell'associazione fra steroidi androgeni e "reazioni di rabbia". Tensione e ipertrofia mammaria non sono rare tra gli atleti che abusano di androgeni aromatizzabili. Gli androgeni 17α-alchilati orali possono anche indurre resistenza insulinica e intolleranza ai carboidrati. Un importante effetto avverso, spesso sottostimato, dell'uso degli androgeni è la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicoli. Dopo la sospensione degli steroidi esogeni, l'asse ipotalamico-ipofisario può impiegare settimane o mesi per ristabilire la sua normale funzionalità. Durante questo periodo, quando i livelli di testosterone sono bassi, gli atleti possono sperimentare alterazioni della funzione sessuale, vampate di calore, astenia e depressione, che in alcuni soggetti provocano la ripresa dell'abuso, perpetuando quindi il ciclo caratterizzato da abuso, sintomi da sospensione e dipendenza. Inoltre, l'utilizzo di aghi non sterili aggiunge il rischio di infezione locale, sepsi, epatite e infezione da HIV. L'aumento sproporzionato della massa muscolare e della forza, senza un adeguato adattamento dei tendini e degli altri tessuti connettivi, può predisporre al rischio di lesioni tendinee.

I laboratori accreditati utilizzano la gas cromatografia-spettrometria di massa o la cromatografia liquida-spettrometria di massa per rilevare l'abuso di steroidi anabolizzanti. Recentemente, la disponibilità della spettrometria di massa ad alta risoluzione e della spettrometria di massa tandem ha ulteriormente migliorato la sensibilità nell'individuazione dell'abuso di androgeni. L'uso illecito di testosterone viene rilevato generalmente con la misurazione del rapporto tra testosterone ed epitestosterone urinario e ulteriormente confermato con l'utilizzo del rapporto $^{13}C/^{12}C$ nel testosterone, mediante l'impiego della spettrometria di massa *isotope ratio combustion*. La somministrazione di testosterone esogeno aumenta l'escrezione di testosterone glucuronato e conseguentemente il rapporto testosterone/epitestosterone. Un rapporto superiore a 6 suggerisce l'uso di testosterone esogeno, ma può anche riflettere variazioni genetiche. Il testosterone sintetico ha un basso rapporto $^{13}C/^{12}C$ rispetto a quello endogeno e queste differenze possono essere rilevate con la spettrometria di massa *isotope ratio combustion*, che viene utilizzata per confermare l'utilizzo di testosterone esogeno negli individui con alto rapporto testosterone/epitestosterone.

BIBLIOGRAFIA

ACHERMANN JC et al: Inherited disorders of the gonadotropin hormones. Mol Cell Endocrinol 179:89, 2001

BHASIN S: An approach to infertile men. J Clin Endocrinol Metab 92:1995, 2007

——— et al: Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 91:1995, 2006

BOLONA ER et al: Testosterone use in men with sexual dysfunction: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Mayo Clin Proc 82:20, 2007

FELDMAN HA et al: Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: Longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Clin Endocrinol Metab 87:589, 2002

FERLIN A et al: Molecular and clinical characterizations of Y chromosome microdeletions in infertile men: A 10-year experience in Italy. J Clin Endocrinol Metab 92:762, 2007

SEDLMEYER IL, PALMERT MR: Delayed puberty: Analysis of a large case series from an academic center. J Clin Endocrinol Metab 87:1613, 2002

341 Sistema riproduttivo femminile: infertilità e contraccezione

Janet E. Hall

Il sistema riproduttivo femminile regola i cambiamenti ormonali responsabili della pubertà e della funzione riproduttiva dell'età adulta. La funzione riproduttiva normale nelle femmine richiede l'integrazione dinamica di segnali ormonali di provenienza ipotalamica, ipofisaria e ovarica, che consente cicli ripetitivi di sviluppo follicolare, ovulazione e preparazione della parete endometriale all'impianto in caso di concepimento.

Per la discussione di altri argomenti correlati, si rimanda ai seguenti capitoli: alterazioni del ciclo mestruale (Cap. 51), iperandrogenismo (Cap. 50), malattie a trasmissione sessuale (Cap. 124), differenziazione sessuale (Cap. 343), menopausa (Cap. 342), tumori ginecologici (Cap. 93) e contraccezione ormonale maschile (Cap. 340).

SVILUPPO OVARICO E CRESCITA FOLLICOLARE INIZIALE

L'ovaio coordina lo sviluppo e il rilascio di ovociti maturi ed elabora ormoni (per es., estrogeni, progesterone, inibina) che sono determinanti per lo sviluppo puberale e la preparazione dell'utero al concepimento, all'impianto e agli stadi iniziali della gravidanza. Per consentire lo svolgimento di queste funzioni in cicli mensili ripetuti, l'ovaio subisce alcuni tra i più dinamici cambiamenti di tutto l'organismo.

Le cellule germinali primordiali possono essere rilevate già dalla 3ª settimana di gestazione e la loro migrazione verso la cresta genitale si completa entro la 6ª settimana di gestazione. Le cellule germinali possono conservarsi solo entro il tubercolo genitale, dove vengono denominate *oogoni*. Al contrario di ciò che si verifica nello sviluppo testicolare, le cellule germinali sono essenziali per l'induzione di un normale sviluppo ovarico, e hanno un ruolo chiave nella formazione dei follicoli primordiali. Sebbene uno dei cromosomi X venga disattivato nelle cellule somatiche, negli oogoni esso viene riattivato e i geni di entrambi i cromosomi X sono richiesti per un normale sviluppo ovarico. Le pazienti con sindrome di Turner (45, X) presentano un ovaio a banderella, contenente solo cellule stromali (vedi Cap. 343).

Partendo dall'8ª settimana circa di gestazione, gli oogoni iniziano a entrare nella profase della prima divisione meiotica e diventano ovociti primari. Questo consente agli ovociti di venire circondati da un singolo strato di cellule piatte della granulosa, a formare il follicolo primordiale. Le cellule della granulosa derivano dalle cellule mesonefriche che migrano nell'ovaio negli stadi precoci del suo sviluppo, sospingendo le cellule germinali verso la periferia della corteccia ovarica. Sebbene studi recenti abbiano riaperto il dibattito, le evidenze supportano il fatto che l'ovaio contenga un pool non rinnovabile di cellule germinali. Attraverso il processo combinato di mitosi, meiosi e atresia, la popolazione di oogoni raggiunge il suo massimo alla 20ª settimana di gestazione (6-7 milioni di cellule), dopodiché vi è un'inesorabile perdita di oogoni e follicoli primordiali per atresia. Alla nascita gli oogoni non sono più presenti nell'ovaio, dove rimangono solo 1-2 milioni di cellule germinali (Fig. 341-1).

L'ovocita rimane nella profase della prima divisione meiotica fino a poco prima dell'ovulazione, quando riprende la meiosi. I follicoli primordiali quiescenti vengono reclutati per crescere e differenziarsi ulteriormente, attraverso un processo altamente regolato, che limita le dimensioni del pool ovocitario in corso di sviluppo in modo da assicurare la follicologenesi per tutta la durata della vita riproduttiva. Il reclutamento iniziale dei follicoli primordiali a formare follicoli primari è caratterizzato dalla crescita degli ovociti e dalla transizione dell'epitelio della granulosa da squamoso a cubico (Fig. 341-2). Le cellule della teca interna, che circondano il follicolo in corso di sviluppo, iniziano a formarsi appena il follicolo primario cresce. La formazione della zona pellucida dall'ovocita e la presenza di alcuni stra-

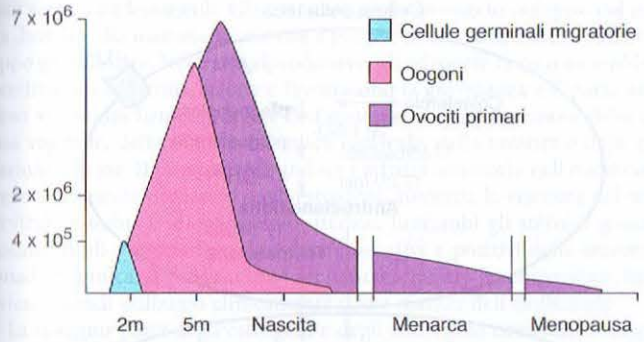


FIGURA 341-1 Il numero delle cellule germinali ovariche è massimo a metà della gestazione, quindi declina velocemente.

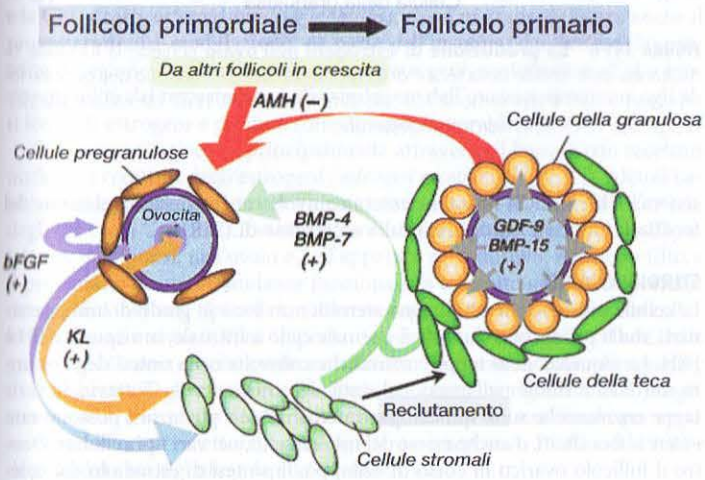


FIGURA 341-2 La transizione da follicolo primordiale a primario coinvolge la differenziazione cellulare somatica in cellule cubiche della granulosa e la formazione dello strato di cellule della teca dalle circostanti cellule stromali. Queste tappe richiedono l'interazione simultanea di vari segnali dall'ovocita e dalle cellule somatiche. AMH, *anti-müllerian hormone* (ormone antimülleriano); bFGF, *basic fibroblast growth factor*; KL, *kit ligand*; BMP, *bone morphogenic protein*. (*Da:* Knight e Glister, 2006; riproduzione autorizzata.)

ti circostanti di cellule cubiche della granulosa evidenziano lo sviluppo dei follicoli secondari. È a questo stadio che le cellule della granulosa esprimono i recettori dell'ormone follicolostimolante (*follicle-stimulating hormone*, FSH), estradiolo e androgeni, e iniziano a comunicare le une con le altre attraverso la formazione di *gap junction*.

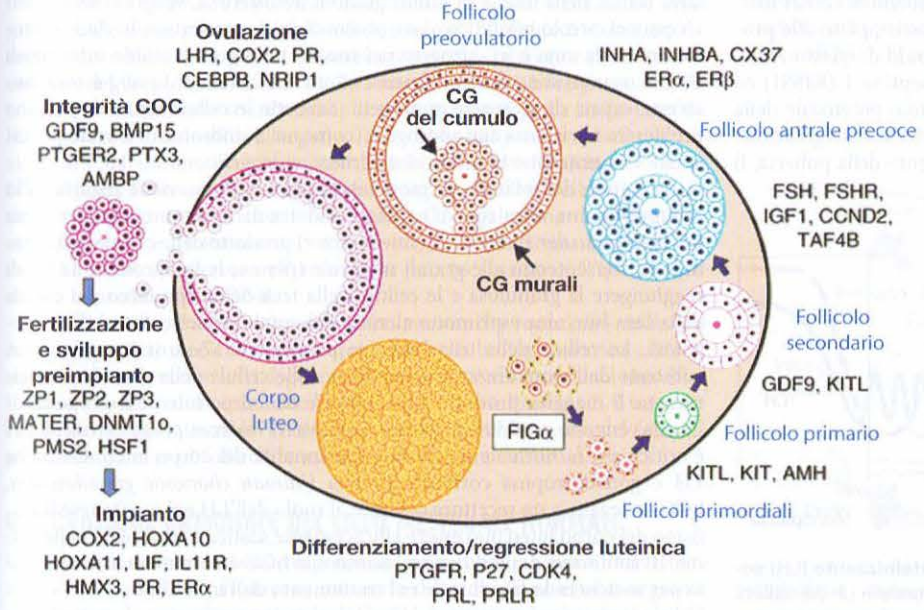


FIGURA 341-3 Geni specifici controllano lo sviluppo ordinato dell'ovaio e la formazione dei follicoli. (*Da:* MM Matzuk, DJ Lamb, *Nat Cell Biol*: Suppl S41-9, 2002; riproduzione autorizzata.)

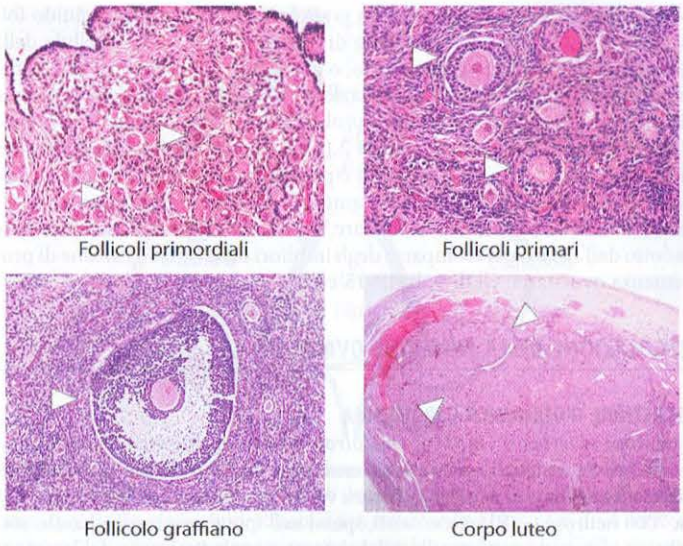


FIGURA 341-4 Sviluppo dei follicoli ovarici. (*Da:* JH Eichorn e D Roberts, Massachusetts General Hospital; riproduzione autorizzata.)

I geni che regolano lo sviluppo ovarico sono stati identificati in modelli murini (Fig. 341-3). I segnali bidirezionali, tra ovociti e cellule somatiche circostanti, sono essenziali per il normale sviluppo follicolare. Per esempio, il fattore FIGα (*oocyte-derived factor in the germline α*) è richiesto per la formazione iniziale del follicolo. L'ormone antimülleriano e le attivine, che derivano dalle cellule somatiche, inducono lo sviluppo dei follicoli primari dai follicoli primordiali. GDF-9 (*oocyte-derived growth differentiation factor 9*) è fondamentale per la migrazione delle cellule pretecali verso la superficie esterna del follicolo in corso di sviluppo (Fig. 341-2). Anche GDF-9 è richiesto per la formazione dei follicoli secondari, così come KITL (*granulosa cell-derived KIT ligand*) e Foxl2 (*forkhead transcription factor*). Tutti questi geni sono potenziali candidati per l'eziopatogenesi dell'insufficienza ovarica prematura, mentre le mutazioni del gene *FOXL2* sono causa della sindrome della blefarofimosi/ptosi/epicanto inverso, che è a sua volta associata a insufficienza ovarica.

SVILUPPO DEL FOLLICOLO MATURO

Gli stadi precoci della crescita follicolare sono indotti soprattutto da fattori intraovarici, mentre la maturazione allo stadio necessario per l'ovulazione, compresa la ripresa della meiosi ovocitaria, richiede lo stimolo combinato di FSH e ormone luteinizzante (*luteinizing hormone*, LH). Il reclutamento dei follicoli secondari dal pool dei follicoli a riposo richiede l'azione diretta di FSH. L'accumularsi di fluido follicolare fra gli strati delle cellule della granulosa crea un antro che divide le cellule della granulosa in due gruppi funzionalmente distinti: le cellule murali, che circondano la parete del follicolo, e le cellule del cumulo ooforo, che circondano l'ovocita (Fig. 341-4). Entro i primi 5-7 giorni dall'inizio della mestruazione, dal pool dei follicoli in crescita emerge un singolo follicolo dominante e la maggior parte dei follicoli reclutati interrompe la crescita e va incontro ad atresia. Le azioni autocrine di attivina e BMP-6 (*bone morphogenic protein 6*), prodotti dalle cellule della granulosa, e le azioni paracrine di GDF-9, BMP-15 e BMP-6, da parte degli ovociti, partecipano alla proliferazione delle cellule della granulosa e alla modulazione della responsività all'FSH. L'esposizione differenziale a questi fattori può spiegare perché un solo follicolo venga selezionato per continuare a crescere fino allo stadio preovulatorio. Il follicolo dominante è caratterizzato dalla sua dimensione, dalla proliferazione delle cellule della granulosa, dal grande numero di recettori dell'FSH espressi, dall'elevata attività aromatasica e dalle elevate concentrazioni di estradiolo e inibina A nel fluido follicolare.

Il follicolo dominante si espande rapidamente durante i 5-6 giorni precedenti l'ovulazione, grazie

alla proliferazione delle cellule della granulosa e all'accumulo di fluido follicolare. L'FSH induce l'espressione di recettori dell'LH sulle cellule della granulosa e il follicolo preovulatorio, o graffiano, si sposta verso la superficie dell'ovaio, preparandosi all'ovulazione. Il picco di LH induce la ripresa della meiosi, la soppressione della proliferazione delle cellule della granulosa e l'induzione di cicloossigenasi 2 (COX-2), prostaglandine e recettori del progesterone, ciascuno dei quali è necessario per l'ovulazione. L'ovulazione consiste nell'espansione del cumulo ooforo e nell'espulsione controllata dell'ovocita e del fluido follicolare. Il processo di luteinizzazione viene indotto dall'LH e dalla scomparsa degli inibitori della luteinizzazione di provenienza ovocitaria: GDF-9, BMP-15 e BMP-6.

REGOLAZIONE DELLA FUNZIONE OVARICA

SECREZIONE IPOTALAMICA E IPOFISARIA

I neuroni secernenti GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) si sviluppano da cellule epiteliali esterne al sistema nervoso centrale che migrano, inizialmente insieme ai neuroni olfattori, verso l'ipotalamo medio-basale. I circa 7000 neuroni GnRH-secernenti, sparsi nell'ipotalamo medio-basale, stabiliscono contatti con i capillari del sistema portale ipofisario dell'eminenza mediana. Il GnRH è secreto nel circolo portale ipofisario in modalità pulsatile e va a stimolare la sintesi e la secrezione di LH e FSH delle cellule gonadotrope ipofisarie, le quali costituiscono il 10% delle cellule ipofisarie (vedi Cap. 333). Alla fine del primo trimestre di gravidanza i neuroni GnRH secernenti del feto stabiliscono delle connessioni funzionali con il sistema portale, che coincide con l'inizio della produzione di gonadotropine. Come nell'ovaio, quindi, le componenti ipotalamiche e ipofisarie del sistema riproduttivo sono presenti già prima della nascita. Nel feto, comunque, gli elevati livelli di estradiolo e di progesterone prodotti dalla placenta sopprimono la secrezione ormonale.

Dopo la nascita e la rimozione degli steroidi placentari, i livelli di gonadotropine aumentano. I livelli di FSH sono molto più alti nei neonati femmine che nei maschi. Questo aumento dell'FSH è associato con l'attivazione ovarica (evidenziabile all'ecografia) e con l'aumento dell'inibina B e dei livelli di estradiolo. Dal 12-20° mese di età, l'asse riproduttivo viene di nuovo soppresso, e il periodo di relativa quiescenza persiste fino alla pubertà (**Fig. 341-5**). All'inizio della pubertà, la ripresa della secrezione pulsatile di GnRH induce la produzione di gonadotropine ipofisarie. Negli stadi precoci della pubertà, la secrezione di LH e FSH è significativa solo durante il sonno e, man mano che la pubertà si sviluppa, la secrezione pulsatile di gonadotropine si verifica durante tutta la giornata.

Il meccanismo responsabile della quiescenza infantile, e della riattivazione puberale dell'asse riproduttivo, non è completamente conosciuto. I neuroni GnRH secernenti dell'ipotalamo rispondono a fattori sia eccitatori, sia inibitori. Durante l'infanzia, vi è un'aumentata sensibilità della secrezione di GnRH al feedback negativo degli steroidi gonadici, con inibizione dell'asse. Alcuni segnali metabolici, come la leptina derivata dal tessuto adiposo, giocano invece un ruolo permissivo nella funzione riproduttiva (vedi Cap. 74). Alcuni studi in pazienti con deficit isolato di GnRH hanno rilevato che le mutazioni del gene del recettore 54 accoppiato alle proteine G (*GPR54*) bloccano l'inizio della pubertà. Il ligando di questo recettore, la metastina, è derivato dal peptide parente kisspeptina-1 (KISS1) ed è un potente stimolatore del rilascio di GnRH. Un ruolo potenziale della metastina nell'inizio della pubertà è stato suggerito dalla sovraregolazione dei trascritti di KISS1 e GPR54 nell'ipotalamo al momento della pubertà. Il sistema KISS/GPR54 potrebbe essere coinvolto anche nella regolazione del feedback negativo estrogenico sulla secrezione di GnRH.

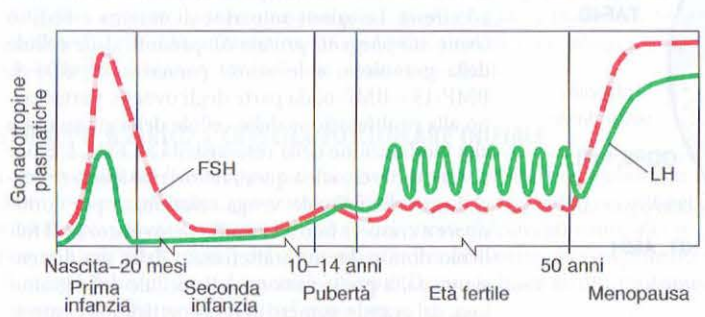


FIGURA 341-5 Gli ormoni follicolostimolante (FSH) e luteinizzante (LH) sono aumentati durante la prima infanzia, ma vanno incontro a un periodo di quiescenza durante la seconda infanzia, prima di aumentare ancora durante la pubertà. I livelli di gonadotropine sono ciclici durante l'età fertile e aumentano in modo marcato con la perdita del feedback negativo che si verifica nella menopausa.

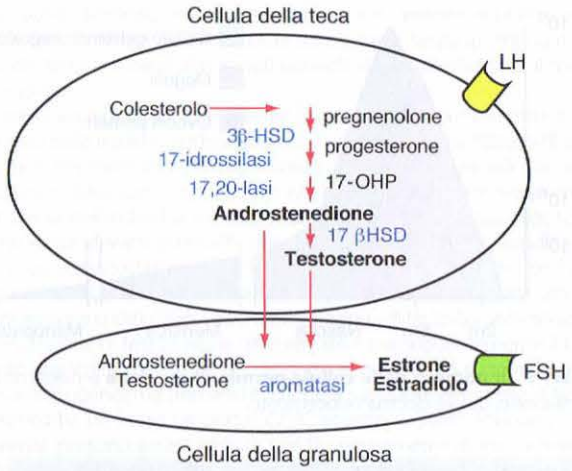


FIGURA 341-6 La produzione di estrogeni nell'ovaio richiede la funzione simultanea delle cellule della teca e della granulosa sotto il controllo dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolostimolante (FSH). HSD, idrossisteroide deidrogenasi; 17-OHP, 17-idrossiprogesterone.

STEROIDI OVARICI

Le cellule ovariche che producono steroidi non sono in grado di immagazzinarli, ma li producono durante il normale ciclo mestruale, in risposta a LH e FSH. La sequenza delle tappe enzimatiche coinvolte nella sintesi degli ormoni steroidei è simile nell'ovaio, nel testicolo e nel surrene. Tuttavia, le varie tappe enzimatiche sono qui compartimentalizzate e gli enzimi possono non essere abbondanti, o anche essere del tutto assenti, nei vari tipi cellulari. Dentro il follicolo ovarico in corso di sviluppo, la sintesi di estradiolo dal colesterolo richiede una stretta interazione tra le cellule della teca e quelle della granulosa – in uno schema talvolta denominato *modello della steroidogenesi bicellulare* (**Fig. 341-6**). I recettori dell'FSH sono confinati nelle cellule della granulosa, mentre i recettori dell'LH sono ristretti alle cellule tecali, anche se, negli stadi più tardivi dello sviluppo follicolare, possono essere espressi anche nella granulosa. Le cellule tecali che circondano il follicolo sono altamente vascolarizzate e utilizzano il colesterolo, fornito principalmente dalle lipoproteine circolanti, come punto di partenza per la sintesi di androstenedione e testosterone, sotto il controllo di LH. L'androstenedione e il testosterone vengono trasferiti alle cellule della granulosa, che non ricevono fornitura sanguigna diretta, attraverso la lamina basale. Le cellule murali della granulosa sono particolarmente ricche di aromatasi e producono estradiolo, sotto il controllo dell'FSH. L'estradiolo è lo steroide principale secreto nella fase follicolare ovarica ed è il più potente estrogeno. L'androstenedione prodotto dalle cellule della teca, e in minor grado il testosterone, vengono secreti anch'essi nel circolo periferico, dove possono essere convertititi in diidrotestosterone nella cute e in estrogeni nel tessuto adiposo. Le cellule interstiziali dell'ilo ovarico sono funzionalmente simili alle cellule di Leydig e sono anch'esse capaci di secernere androgeni. Sebbene le cellule stromali possano proliferare in risposta agli androgeni (come nella sindrome dell'ovaio policistico), esse non sono in grado di secernere androgeni.

La rottura del follicolo, al momento dell'ovulazione, viene seguita dallo sviluppo di una ricca rete di capillari, indotta da fattori angiogenici come il VEGF (*vascular endothelial growth factor*) prodotto dalle cellule della granulosa, consentendo alle grandi molecole (per es., le lipoproteine LDL) di raggiungere la granulosa e le cellule della teca del corpo luteo. Le cellule della teca luteinica esprimono alcuni geni coinvolti nella sintesi di progestinici. Le cellule della teca luteinica producono 17-idrossiprogesterone, substrato dell'aromatizzazione condotta dalle cellule della granulosa luteinizzata. Il maggior prodotto di secrezione del corpo luteo è il progesterone, ma vengono prodotti anche l'estradiolo e il 17-idrossiprogesterone. L'LH è critico per la normale struttura e funzionalità del corpo luteo. Dato che LH e gonadotropina corionica umana (*human chorionic gonadotropin*, hCG) si legano a un recettore comune, il ruolo dell'LH nel mantenere il trofismo del corpo luteo può essere efficacemente sostituito dall'hCG nelle prime 10 settimane dopo il concepimento e la hCG è comunemente utilizzata per sostenere la fase luteale nel trattamento dell'infertilità.

Azioni degli ormoni steroidei (Vedi Cap. 332) Sia gli estrogeni che il progesterone giocano un ruolo determinante nell'induzione dei caratteri ses-

suali secondari femminili. Gli estrogeni promuovono lo sviluppo del sistema duttale della mammella, mentre il progesterone è responsabile dello sviluppo ghiandolare. Nel tratto riproduttivo, gli estrogeni creano un ambiente recettivo per la fertilizzazione e favoriscono la gravidanza e il parto attraverso variazioni ben coordinate dell'endometrio, dello spessore della mucosa vaginale, della fluidità del muco cervicale, della crescita e delle contrazioni uterine. Il progesterone induce l'attività secretoria nell'endometrio precedentemente preparato dagli estrogeni, aumenta la viscosità del muco cervicale e inibisce le contrazioni uterine. Entrambi gli steroidi gonadici giocano ruoli importanti nei feedback negativi e positivi della secrezione gonadotropinica. Il progesterone incrementa inoltre la temperatura basale e viene quindi utilizzato clinicamente come marker dell'ovulazione.

La maggior parte degli estrogeni e degli androgeni circolanti è trasportata nel sangue legata a proteine di trasporto, che riducono la loro libera circolazione nelle cellule, prolungano la loro clearance e fungono da riserva. Le proteine di legame ad alta affinità sono la SHBG (*sex hormone-binding protein*), che lega gli androgeni con affinità maggiore degli estrogeni, e la CBG (*corticosteroid-binding globulin*), che è in grado di legare anche il progesterone. La modulazione, da parte dell'insulina, dei livelli delle proteine di legame degli androgeni e degli estrogeni contribuisce all'alta biodisponibilità del testosterone nella sindrome dell'ovaio policistico e agli alti livelli di estrogeni e progesterone durante la gravidanza.

Gli estrogeni agiscono principalmente attraverso il legame con recettori nucleari, i recettori degli estrogeni (*estrogen receptor*, ER) α e β. Alcuni coattivatori e corepressori trascrizionali sono in grado di modulare l'azione degli ER (vedi Cap. 332). Entrambi i sottotipi di ER sono presenti nell'ipotalamo, nell'ipofisi, nell'ovaio e nell'apparato riproduttivo. Anche se ERα e β presentano alcune ridondanze funzionali, vi è un alto grado di espressione specifica nei vari tipi cellulari. Per esempio, ERα è presente nelle cellule della teca, mentre ERβ è importante per la funzione delle cellule della granulosa. Ci sono anche evidenze a favore di un meccanismo di *signaling* di membrana degli estrogeni. Analoghi meccanismi riguardano il progesterone, che è in grado di effettuare la regolazione trascrizionale per mezzo delle isoforme recettoriali A (*progesteron receptor A*, PRA) e B (PRB) e di possedere un signaling rapido di membrana.

PEPTIDI OVARICI

L'inibina fu inizialmente isolata dai fluidi gonadici in base alla sua capacità di inibire selettivamente la secrezione ipofisaria di FSH. L'inibina è un eterodimero composto da una subunità α e da una subunità βA o βB che formano rispettivamente inibina A e inibina B, entrambe secrete dall'ovaio. L'attivina è un omodimero di subunità β che ha invece la capacità di stimolare la sintesi e la secrezione di FSH. Le inibine e le attivine sono membri della superfamiglia dei TGFβ (*transforming growth factors β*) che sono fattori di crescita e di differenziazione. Durante la purificazione dell'inibina fu scoperta la follistatina, una proteina monomerica in grado di inibire la secrezione di FSH. La follistatina inibisce la secrezione di FSH indirettamente, attraverso il legame e la neutralizzazione dell'attivina.

L'inibina B è secreta dalle cellule della granulosa dei piccoli follicoli antrali, mentre l'inibina A è presente in entrambe le cellule della teca e della granulosa, e viene secreta dai follicoli dominanti. L'inibina A è anche presente nelle cellule della granulosa luteinizzata ed è il maggior prodotto secretorio del corpo luteo. L'inibina B aumenta nel siero in risposta all'FSH ed è usata clinicamente come marker di riserva ovarica; gioca anche un ruolo importante nel feedback negativo estradiolo-indipendente sulla secrezione di FSH, durante il ciclo mestruale. Sebbene anche l'attivina sia secreta dall'ovaio, l'eccesso di follistatina che la lega quasi irreversibilmente rende improbabile un suo ruolo endocrino nella regolazione dell'FSH. Comunque, come indicato sopra, ci sono evidenze che l'attivina ha invece un ruolo autocrino/paracrino nell'ovaio e che può, localmente nell'ipofisi, modulare la produzione di FSH.

Il MIS (*müllerian-inhibiting substance*, noto anche come *anti-müllerian hormone*, AMH) gioca un ruolo importante nella biologia ovarica, oltre al suo tradizionale ruolo nella degenerazione dei dotti mülleriani nel maschio. Il MIS è prodotto dalle cellule della granulosa e, come l'inibina B, è un marcatore della riserva ovarica. Il MIS può inibire il reclutamento dei follicoli primordiali del pool follicolare mediante inibizione dell'aromatasi.

INTEGRAZIONE ORMONALE DEL CICLO MESTRUALE NORMALE

La sequenza di cambiamenti responsabili della funzione riproduttiva matura viene coordinata attraverso una serie di feedback positivi e negativi, che alterano la secrezione pulsatile di GnRH, la risposta ipofisaria al GnRH e la secrezione relativa di LH e FSH. La frequenza e l'ampiezza della secrezione pulsatile di GnRH influenza la sintesi e la secrezione differenziale di

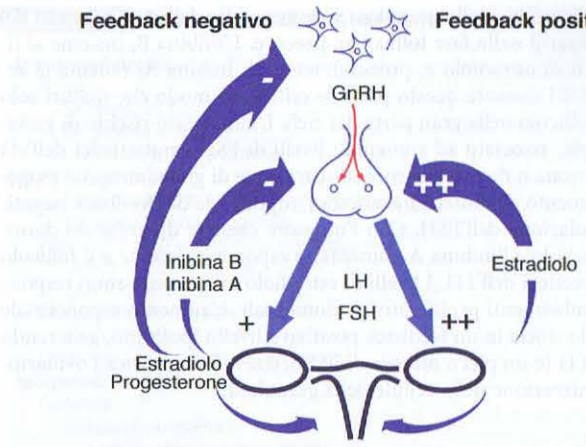


FIGURA 341-7 Il sistema della riproduzione nelle donne è dipendente in modo determinante dal feedback negativo degli steroidi gonadici e dell'inibina sulla secrezione dell'ormone follicolostimolante (FSH) e dal feedback positivo degli estrogeni che provoca il picco preovulatorio di ormone luteinizzante (LH). GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*.

LH e FSH. In particolare, basse frequenze favoriscono la sintesi di FSH, mentre ampiezze aumentate favoriscono la sintesi di LH. L'attivina è prodotta sia dalle cellule gonadotrope che dalle cellule follicolostellate ipofisarie ed è in grado di stimolare la sintesi e la secrezione di FSH. Le inibine funzionano come potenti antagonisti delle attivine, attraverso il sequestro dei recettori dell'attivina. Sebbene l'inibina sia espressa nell'ipofisi, è l'inibina gonadica il principale agente del feedback inibitorio dell'FSH.

Per la maggior parte del ciclo, il sistema riproduttivo funziona con la classica modalità di feedback endocrino negativo. L'estradiolo e il progesterone inibiscono la secrezione di GnRH e le inibine agiscono sull'ipofisi per inibire selettivamente la sintesi e la secrezione di FSH (Fig. 341-7). Questo controllo negativo dell'FSH è critico per lo sviluppo del singolo ovocita maturo, caratteristico della normale funzione riproduttiva nelle donne. In aggiunta a questi feedback negativi, il ciclo mestruale è dipendente da un feedback positivo, indotto da estrogeni, per produrre il picco di LH, essenziale per l'ovulazione di un follicolo maturo. Non è chiaro quale sia il signaling neurale che distingue il feedback negativo da estrogeni da quello positivo.

FASE FOLLICOLARE

Questa fase è caratterizzata dal reclutamento di un gruppo di follicoli secondari e dalla definitiva selezione di un follicolo preovulatorio dominante (Fig. 341-8). La fase follicolare inizia, per convenzione, il primo giorno delle mestruazioni. In ogni caso, il reclutamento follicolare viene avviato dall'aumento dell'FSH che inizia già in tarda fase luteale, in congiunzione con la riduzione del feedback negativo degli steroidi gonadici e, probabilmente, dell'inibina A. Il fatto che un incremento dell'FSH del 20-30% solamente sia adeguato per il reclutamento follicolare, dimostra la marcata sensibilità all'FSH da parte del pool di follicoli a riposo. La conseguente proli-

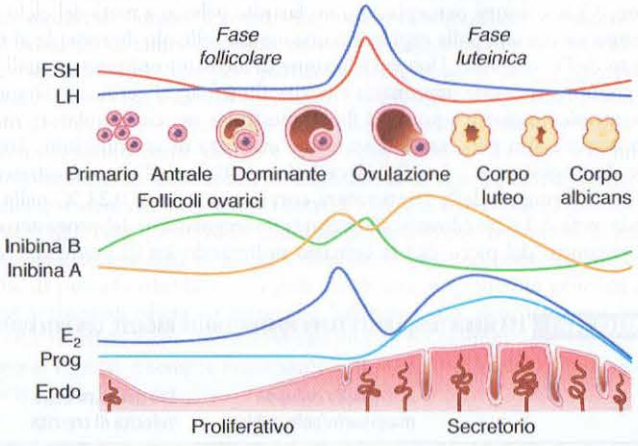


FIGURA 341-8 Relazione tra le gonadotropine, lo sviluppo follicolare, la secrezione gonadica e i cambiamenti endometriali durante il normale ciclo mestruale. FSH, ormone follicolostimolante; LH, ormone luteinizzante; E_2, estradiolo; Prog, progesterone; Endo, endometrio.

ferazione delle cellule della granulosa è responsabile dell'innalzamento dei livelli di inibina B nella fase follicolare precoce. L'inibina B, insieme ai livelli crescenti di estradiolo e, probabilmente, di inibina A, rallenta la secrezione di FSH durante questo periodo critico, in modo che maturi solo un singolo follicolo nella gran parte dei cicli. L'aumentato rischio di gestazione multipla, associato ad aumentati livelli di FSH caratteristici dell'età materna avanzata o dovuti alla somministrazione di gonadotropine esogene nel trattamento dell'infertilità, attesta l'importanza del feedback negativo nella regolazione dell'FSH. Con l'ulteriore crescita del follicolo dominante, l'estradiolo e l'inibina A aumentano esponenzialmente e il follicolo acquisisce recettori dell'LH. I livelli di estradiolo in aumento sono responsabili dei cambiamenti proliferativi endometriali. L'aumento esponenziale dell'estradiolo sfocia in un feedback positivo a livello ipofisario, generando un picco di LH (e un picco minore di FSH), che infine provoca l'ovulazione e la luteinizzazione delle cellule della granulosa.

FASE LUTEALE

Questa fase inizia con la formazione del corpo luteo dopo la rottura del follicolo, in risposta ai segnali ovulatori. Il progesterone e l'inibina A vengono prodotti dalle cellule della granulosa luteinizzata, che continuano ad aromatizzare i precursori androgeni derivanti dalla teca, producendo estradiolo. L'azione combinata di estrogeni e progesterone è responsabile dei cambiamenti della secrezione endometriale necessari per l'impianto. Il corpo luteo è supportato da LH, ma ha una vita funzionale comunque ridotta data la sua decrescente sensibilità a tale ormone. La scomparsa del corpo luteo causa un progressivo declino del supporto ormonale dell'endometrio. L'infiammazione, l'ipossia e l'ischemia locali producono modifiche vascolari dell'endometrio che portano al rilascio di citochine, alla morte cellulare e allo sfaldamento endometriale.

Nel caso avvenga il concepimento, l'hCG prodotta dal trofoblasto si lega ai recettori dell'LH del corpo luteo, prevenendone l'involuzione e supportandone la produzione ormonale steroidea. Il corpo luteo è essenziale per il mantenimento ormonale dell'endometrio durante le prime 6-10 settimane di gravidanza, dopodiché questa funzione verrà espletata dalla placenta.

VALUTAZIONE CLINICA DELLA FUNZIONE OVARICA

Il sanguinamento mestruale dovrebbe diventare regolare entro 2-4 anni dal menarca, sebbene anovularietà e irregolarità mestruali siano comuni prima di allora. Per il resto della vita adulta riproduttiva, la lunghezza del ciclo viene contata dal primo giorno del flusso mestruale fino al primo giorno del flusso successivo, ed è circa di 28 giorni, con un range di 25-35 giorni. In ogni modo, la variabilità individuale fra i vari cicli di una donna è ± 2 giorni. La lunghezza della fase luteale è relativamente costante, fra 12 e 14 giorni nei cicli normali; la maggior variabilità del ciclo mestruale è dovuta alla fase follicolare. La durata del sanguinamento mestruale in cicli ovulatori varia fra 4 e 6 giorni. C'è un graduale accorciamento della lunghezza del ciclo con il passare dell'età, tale che le donne sopra i 35 anni hanno cicli che sono più brevi di quelli presenti nella loro vita riproduttiva più giovane. I cicli anovulatori aumentano man mano che la donna si avvicina alla menopausa e il pattern di sanguinamento può essere erratico.

Le donne che riportano sanguinamento regolare mensile, con cicli che non variano di più di 4 giorni, hanno generalmente cicli ovulatori. Altri segni clinici possono essere considerati per stabilire la probabilità dell'ovulazione. Alcune donne percepiscono un fastidio pelvico a metà del ciclo che si pensa sia causato dalla rapida espansione del follicolo dominante al momento dell'ovulazione. Una costellazione di altri sintomi premestruali come gonfiore, tensione mammaria e voglie alimentari si verificano frequentemente alcuni giorni prima del flusso mestruale nei cicli ovulatori, ma la loro assenza non può essere usata come evidenza di anovulazione. Un livello di progesterone >5 ng/ml circa 7 giorni prima dell'attesa mestruazione, un incremento della temperatura corporea basale di 0,24 °C nella seconda metà del ciclo (dovuto all'effetto termoregolatorio del progesterone) o il riscontro del picco di LH urinario utilizzando kit di predizione dell'ovulazione sono metodi che possono essere usati per determinare se l'ovulazione è avvenuta. Dato che l'ovulazione avviene circa 36 ore dopo il picco di LH, l'LH urinario può essere utile nella temporizzazione del rapporto sessuale, in modo da farlo coincidere con l'ovulazione.

L'ecografia può essere utilizzata per rilevare la crescita dell'antro pieno di fluido del follicolo in sviluppo e per stabilire la proliferazione endometriale della fase follicolare, così come la caratteristica ecogenicità dell'endometrio secretorio della fase luteale.

PUBERTÀ

SVILUPPO PUBERALE NORMALE NELLE RAGAZZE

Il primo ciclo mestruale (*menarca*) avviene relativamente tardi nella serie di tappe che caratterizzano il normale sviluppo puberale (Tab. 341-1). Il menarca è preceduto dalla comparsa di pelo pubico e ascellare dovuta alla maturazione e all'aumentata secrezione di androgeni (in particolare del deidroepiandrosterone o DHEA) da parte della zona reticolare della ghiandola surrenale. I fattori che portano alla comparsa dell'adrenarca non sono noti, ma probabilmente coinvolgono l'aumento dell'indice di massa corporea, fattori fetali e neonatali. Il menarca è preceduto anche dallo sviluppo mammario (*telarca*) che è un processo finemente sensibile ai livelli di estrogeni, anche molto bassi, che provengono dalla conversione periferica degli androgeni surrenalici e anche dai bassi livelli di estrogeni ovarici tipici della fase precoce della pubertà. Lo sviluppo mammario precede l'adrenarca in circa il 60% delle ragazze. L'intervallo tra l'inizio dello sviluppo mammario e il menarca è di circa 2 anni. C'è stato un graduale declino nell'età del menarca durante il secolo passato, attribuito in gran parte ai miglioramenti dell'alimentazione. Vi è infatti una relazione fra adiposità e maturazione sessuale anticipata nelle ragazze. Negli Stati Uniti, il menarca si verifica a un'età media di 12,5 anni (Tab. 341-1). Gran parte della variabilità nella tempistica della pubertà è dovuta a fattori genetici, con un'ereditarietà stimabile nel 50-80%. Sia l'adrenarca che il telarca si verificano circa un anno prima nelle ragazze afroamericane rispetto alle caucasiche, sebbene la comparsa del menarca differisca di soli 6 mesi.

Anche altri importanti cambiamenti ormonali avvengono in congiunzione con la pubertà. I livelli di ormone della crescita (*growth hormone*, GH) aumentano precocemente, stimolati in parte dagli incrementi puberali della secrezione estrogenica. Il GH a sua volta provoca l'aumento dell'IGF-I, che stimola la crescita lineare. Lo spurt puberale è generalmente meno pronunciato nelle ragazze rispetto ai ragazzi, con un picco di velocità di crescita di circa 7 cm/anno. La crescita lineare viene limitata in ultima istanza dalla chiusura delle epifisi delle ossa lunghe, come conseguenza della prolungata esposizione agli estrogeni. La pubertà è anche associata a una lieve insulino-resistenza.

MALATTIE DELLA PUBERTÀ

La diagnosi differenziale della pubertà precoce e ritardata è simile nei maschi e nelle femmine. Ci sono comunque delle differenze nella cronologia della normale pubertà e nella frequenza relativa delle varie malattie fra i due generi.

Pubertà precoce Tradizionalmente la pubertà precoce è stata definita, in base ai dati di Marshall e Tanner derivati da studi su ragazze britanniche degli anni '60, come uno sviluppo di caratteristiche sessuali secondarie prima dell'età di 8 anni. Studi più recenti hanno portato alla raccomandazione che le ragazze siano valutate per pubertà precoce se telarca o peli pubici si verificano prima dei 7 anni nelle ragazze caucasiche o dei 6 anni nelle afroamericane.

La pubertà precoce è molto spesso di origine centrale (Tab. 341-2), dovuta ad attivazione precoce dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. Essa è caratterizzata da secrezione di LH pulsatile e aumentata risposta di LH e FSH al GnRH esogeno (2-3 volte) (Tab. 341-3). La precocità vera è contrassegnata da un avanzamento dell'età ossea di più di 2 deviazioni standard (DS), da una recente accelerazione della crescita e dalla progressione dei caratte-

TABELLA 341-1 ETÀ MEDIA (ANNI) DELLE TAPPE PUBERALI NELLE RAGAZZE, CON INTERVALLO DI CONFIDENZA 95%

	Inizio dello sviluppo mammario/pelo pubico	Età del picco della velocità di crescita	Menarca	Sviluppo mammario/pelo pubico finale	Altezza definitiva
Caucasiche	10,2	11,9	12,6	14,3	17,1
Afroamericane	9,6	11,5	12	13,6	16,5

Fonte: FM Biro et al., *J Pediatr* 148:234, 2006.

TABELLA 341-2 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA PUBERTÀ PRECOCE

Centrale (GnRH dipendente)	Periferica (GnRH indipendente)
Idiopatica	Iperplasia surrenalica congenita
Tumori del SNC	Tumori secernenti estrogeni
Amartomi	Tumori surrenalici
Astrocitomi	Tumori ovarici
Adenomiomi	Tumori secernenti gonadotropine/hCG
Gliomi	Esposizione a estrogeni o androgeni esogeni
Germinomi	Sindrome di McCune-Albright
Infezioni del SNC	Sindrome da eccesso di aromatasi
Trauma cranico	
Iatrogena	
Irradiazione	
Chemioterapia	
Chirurgica	
Malformazioni del SNC	
Cisti dell'aracnoide o soprasellari	
Displasia setto-ottica	
Idrocefalo	

Nota: GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*; SNC, sistema nervoso centrale; hCG, gonadotropina corionica umana.

ri sessuali secondari. Nelle ragazze, la pubertà precoce centrale è idiopatica nell'85% circa dei casi; devono essere considerate comunque anche le cause neurologiche. Gli agonisti del GnRH che inducono desensibilizzazione ipofisaria sono il punto chiave di una terapia atta a prevenire la prematura saldatura epifisaria e a preservare l'altezza attesa, ma è altrettanto importante l'adeguata gestione delle ripercussioni psicosociali della pubertà precoce.

La pubertà precoce mediata da fattori periferici non coinvolge l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio ed è caratterizzata da gonadotropine soppresse in presenza di estradiolo elevato. La gestione della pubertà precoce periferica implica il trattamento della malattia sottostante (Tab. 341-2) e la limitazione degli effetti steroidei mediante l'utilizzo di inibitori dell'aromatasi, di inibitori della steroidogenesi e di antagonisti del recettore degli estrogeni. È importante essere consapevoli che la pubertà precoce centrale può svilupparsi anche in ragazze la cui precocità è stata inizialmente dovuta a fattori periferici, come nella sindrome di McCune-Albright e nell'iperplasia surrenalica congenita.

Possono verificarsi anche forme incomplete e intermittenti di pubertà precoce. Per esempio, uno sviluppo mammario prematuro può avvenire prima dell'età di 2 anni, senza ulteriore progressione e senza significativi avanzamenti dell'età ossea, della produzione di androgeni o futura compromissione dell'altezza. L'adrenarca prematuro può anche presentarsi in assenza di sviluppo puberale progressivo, ma deve essere distinto dall'iperplasia surrenalica congenita *late-onset* e dai tumori secernenti androgeni, nel qual caso può verificarsi *precocità eterosessuale*. L'adrenarca prematuro si può associare a obesità, iperinsulinemia e successiva predisposizione alla sindrome dell'ovaio policistico.

TABELLA 341-3 VALUTAZIONE DELLA PUBERTÀ PRECOCE E RITARDATA

	Precoce	Ritardata
Test iniziali di screening		
Anamnesi ed esame obiettivo	x	x
Valutazione della velocità di crescita	x	x
Età ossea	x	x
LH, FSH	x	x
Estradiolo, testosterone	x	x
DHEAS	x	x
17-idrossiprogesterone	x	
TSH, T_4		x
Emocromo con formula		x
VES, PCR		x
Elettroliti, funzione renale		x
Enzimi epatici		x
IGF-I, IGFBP-3		x
Esame delle urine		x
Test secondari		
Ecografia pelvica	x	x
RM encefalo	x	x
β-hCG	x	
Test di stimolo con GnRH/agonista	x	x
Test di stimolo con ACTH	x	
Screening della malattia intestinale infiammatoria	x	x
Screening del morbo celiaco		x
Prolattina		x
Cariotipo		x

Nota: LH, ormone luteinizzante; FSH, ormone follicolostimolante; DHEAS, deidroepiandrosterone solfato; TSH, ormone tireostimolante; T_4, tiroxina libera; IGF, *insulin-like growth factor*; IGFBP-3, *IGF-binding protein 3*; hCG, gonadotropina corionica umana; ACTH, corticotropina.

TABELLA 341-4 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA PUBERTÀ RITARDATA

Ipergonadotropica
- Ovarica
  - Sindrome di Turner
  - Disgenesia gonadica
  - Chemioterapia/irradiazione
  - Galattosemia
  - Autoimmunità antiovaio
  - Iperplasia lipoide congenita
- Alterazioni degli enzimi della steroidogenesi
  - Deficit di 17α-idrossilasi
  - Deficit di aromatasi
- Mutazioni delle gonadotropine/recettore
  - FSHβ, LHR, FSHR
- Sindrome da resistenza agli androgeni

Ipogonadotropa
- Genetica
  - Sindromi ipotalamiche
    - Leptina/recettore della leptina
    - HESX1 (displasia settoottica)
    - PC1 (proormone convertasi 1)
  - Ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico e sindrome di Kallmann
    - KAL, FGFR1
    - GnRHR, GPR54
  - Alterazioni dello sviluppo/funzione ipofisaria
    - PROP1
- Tumori del SNC
  - Craniofaringioma
  - Astrocitoma, germinoma, glioma
  - Prolattinoma, altri tumori ipofisari
  - Istiocitosi X
- Chemioterapia/irradiazione
- Funzionale
  - Malattie croniche
  - Malnutrizione
  - Esercizio eccessivo
  - Disturbi dell'alimentazione

Nota: FSHβ, catena β dell'ormone follicolostimolante; FSHR, recettore di FSH; LHR, recettore dell'ormone luteinizzante; HESX1, *homeobox, embryonic stem cell expressed 1*; KAL, Kallmann; FGFR1, *fibroblast growth factor 1*; GnRHR, *gonadotropin-releasing hormone receptor*; GPR54, *G protein-coupled receptor 54*; PROP1, profeta di Pit1, *paired-like homeodomain transcription factor*; SNC, sistema nervoso centrale.

Pubertà ritardata La pubertà ritardata (Tab. 341-4) è definita come assenza di caratteri sessuali secondari dopo l'età di 13 anni nelle ragazze. Le considerazioni diagnostiche sono molto simili a quelle dell'amenorrea primaria (vedi Cap. 51). Il 25-40% delle pubertà ritardate nelle ragazze è di origine ovarica, e la maggior parte dei casi è dovuta alla sindrome di Turner. L'ipogonadismo ipogonadotropo funzionale comprende diverse eziologie: soprattutto malattie sistemiche, inclusi morbo celiaco e malattie renali croniche, ed endocrinopatie, come il diabete e l'ipotiroidismo. Le ragazze sembrano inoltre essere particolarmente sensibili agli effetti avversi delle alterazioni del bilancio energetico dovute all'esercizio fisico, alla dieta e/o ai disturbi dell'alimentazione. Tutte insieme, queste condizioni reversibili rendono conto del 25% circa delle pubertà ritardate femminili. L'ipogonadismo ipogonadotropo congenito, nelle ragazze così come nei ragazzi, può essere causato da mutazioni di vari geni o di combinazioni di geni (vedi Cap. 340; Tab. 340-2). Studi su famiglie suggeriscono che le variazioni dei geni associati ad assenza di pubertà possono essere responsabili anche di pubertà ritardata, e vi può essere una suscettibilità genetica agli stress ambientali (dieta ed esercizio). Sebbene cause neuroanatomiche di pubertà ritardata siano considerevolmente meno comuni nelle ragazze rispetto ai ragazzi, è sempre importante escluderle nel quadro di ipogonadismo ipogonadotropo.

INFERTILITÀ

DEFINIZIONE E PREVALENZA

L'infertilità si definisce come incapacità a concepire dopo 12 mesi di rapporti sessuali liberi non protetti. In uno studio su 5574 donne inglesi e ame-

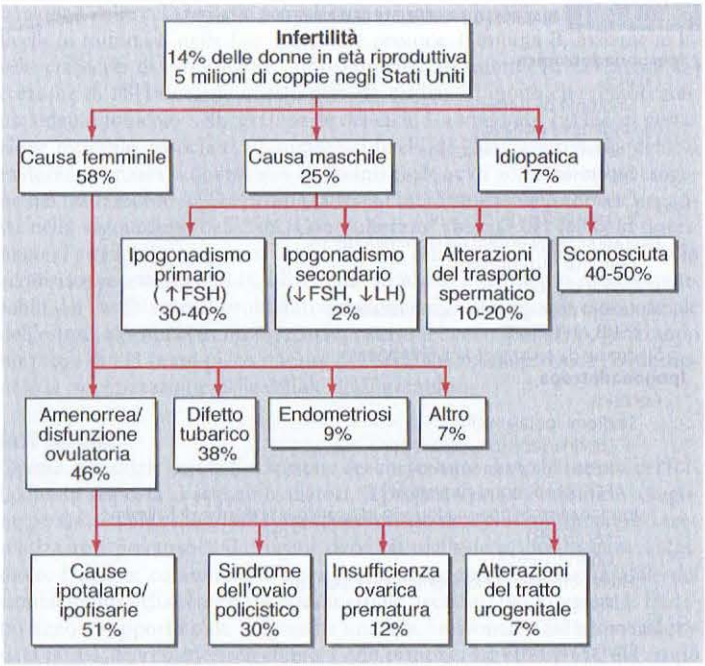


FIGURA 341-9 **Cause di infertilità.** FSH, ormone follicolostimolante; LH, ormone luteinizzante.

ricane, che alla fine hanno concepito, la gravidanza si è verificata nel 50% dei casi entro tre mesi, nel 72% entro sei mesi e nell'85% dopo un anno. Questi riscontri sono compatibili con una modalità di predizione basata sulla fecondabilità, la probabilità cioè di ottenere una gravidanza in un ciclo mestruale (approssimativamente il 20-25% in coppie giovani sane). Assumendo una fecondabilità del 25%, il 98% delle coppie dovrebbe concepire entro 13 mesi. Secondo questa definizione, l'organizzazione National Survey of Family Growth riporta un tasso di infertilità in donne sposate di età compresa fra 15 e 44 anni del 14% negli Stati Uniti. Il tasso di infertilità è rimasto relativamente stabile negli ultimi 30 anni, sebbene la proporzione di coppie senza figli sia aumentata, rispecchiando il trend delle gravidanze tardive. Questo trend ha importanti implicazioni in considerazione della diminuzione della fecondabilità età-dipendente, che inizia a 35 anni e diminuisce marcatamente dopo i 40.

CAUSE DI INFERTILITÀ

Lo spettro dell'infertilità spazia dalla riduzione del tasso di concepimento, alla necessità di intervento medico, fino a cause irreversibili. L'infertilità può essere attribuita principalmente a fattori maschili nel 25%, fattori femminili nel 58% e ignoti nel 17% delle coppie (Fig. 341-9). Non raramente, entrambi i fattori, maschili e femminili, contribuiscono all'infertilità.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Infertilità

VALUTAZIONE INIZIALE In tutte le coppie che si presentano con infertilità, la valutazione iniziale comprende la discussione dell'appropriato timing del rapporto sessuale e la discussione di fattori di rischio modificabili come fumo, alcol, caffeina e obesità. Dovrebbe essere fatta una descrizione del range di indagini che possono essere richieste e una breve spiegazione delle opzioni di trattamento dell'infertilità, compresa l'adozione. Le indagini iniziali sono focalizzate sul chiarire se la causa primaria dell'infertilità sia maschile, femminile o entrambe: comprendono lo spermiogramma nel maschio, la conferma di ovulazione nella femmina e, nella maggior parte delle situazioni, la documentazione di eventuale patologia tubarica nella donna. In alcuni casi succede che, dopo indagini estensive che escludono tutti i fattori maschili e femminili, non possa essere identificata una specifica causa e l'infertilità viene in ultima analisi classificata come idiopatica.

ASPETTI PSICOLOGICI DELL'INFERTILITÀ L'infertilità è invariabilmente associata a stress psicologici relativi non solo alle procedure diagnostiche e terapeutiche in se stesse, ma anche ai ripetuti cicli di speranza e delusione associati a ogni nuova procedura o trattamento a cui non consegue la nascita di un bambino. Questi sentimenti sono spesso accompagnati da un senso di isolamento dagli amici e dalla famiglia. Il counseling e le tecniche di gestione dello stress dovrebbero essere introdotte precocemente nella valutazione dell'infertilità. L'infertilità e il suo trattamento non sembrano essere associati a sequele psicologiche a lungo termine.

CAUSE FEMMINILI I disturbi della funzione del ciclo mestruale costituiscono la causa più comune di infertilità femminile. Queste alterazioni, che includono la disfunzione ovarica e le anormalità dell'utero o del tratto urogenitale, si possono presentare con amenorrea o con cicli mestruali irregolari o brevi. Un'attenta anamnesi e l'esame obiettivo, insieme a un numero limitato di esami di laboratorio, aiuteranno a determinare una delle seguenti cause: 1) ipotalamiche o ipofisarie (bassi livelli di FSH, LH ed estradiolo con o senza incremento della prolattina); 2) sindrome dell'ovaio policistico (cicli irregolari e iperandrogenismo in assenza di altre cause di eccesso androgenico); 3) ovariche (basso estradiolo con FSH aumentato); 4) anormalità uterine o del tratto urogenitale. La frequenza di queste diagnosi dipende dal fatto che l'amenorrea sia primaria o compaia dopo normale pubertà e menarca (vedi Fig. 51-2). **L'approccio all'ulteriore valutazione di queste alterazioni è descritto in dettaglio nel capitolo 51.**

Disfunzione ovulatoria In donne con un'anamnesi di cicli mestruali regolari, l'*evidenza di ovulazione* dovrebbe essere verificata come descritto sopra. La biopsia endometriale, per escludere insufficienza della fase lutea-le, non viene più considerata come parte essenziale dell'indagine nella maggior parte delle pazienti. Anche in presenza di cicli ovulatori, la valutazione della riserva ovarica è raccomandata per le donne con più di 35 anni, da effettuarsi mediante la misurazione di FSH al terzo giorno del ciclo o in risposta al clomifene, un antagonista degli estrogeni (vedi oltre). Un livello di FSH <10 UI/ml al terzo giorno del ciclo mestruale è indice di un'adeguata riserva di ovociti. Sono in corso studi per valutare il conteggio dei follicoli antrali, l'inibina B e il MIS come indicatori della riserva ovarica.

Malattia tubarica La malattia tubarica può conseguire a malattia infiammatoria pelvica (*pelvic inflammatory disease*, PID), appendicite, endometriosi, aderenze pelviche, chirurgia tubarica e pregresso utilizzo di dispositivi intrauterini (*intrauterine device*, IUD). In ogni modo, una causa definita non viene identificata in circa il 50% delle pazienti con infertilità dovuta a fattore tubarico documentato. A causa dell'alta prevalenza della malattia tubarica, la valutazione delle tube mediante isterosalpingografia (HSG) o laparoscopia dovrebbe essere effettuata precocemente nella maggioranza delle coppie infertili. Le infezioni subcliniche di *Chlamiydia trachomatis* possono essere una causa non diagnosticata di infertilità tubarica e richiede il trattamento di entrambi i partner.

Endometriosi L'endometriosi è definita come la presenza di ghiandole endometriali o di stroma fuori della cavità endometriale e della muscolatura uterina. La sua presenza è suggerita da una storia di dispareunia (rapporto sessuale doloroso), dismenorrea ingravescente, che spesso compare prima della mestruazione, o dall'ispessimento del setto retrovaginale o dalla deviazione della cervice all'esame pelvico. La patogenesi dell'infertilità associata all'endometriosi non è chiara, ma può probabilmente implicare degli effetti sull'endometrio normale o delle aderenze. L'endometriosi è spesso clinicamente silente, e comunque può essere esclusa definitivamente solo con la laparoscopia.

CAUSE MASCHILI (Vedi anche Cap. 340) Cause note di infertilità maschile comprendono malattie primarie del testicolo, alterazioni del trasporto spermatico e malattie ipotalamo-ipofisarie che causano ipogonadismo secondario. Comunque, nella metà circa degli uomini con infertilità l'eziologia non è nota. Il test diagnostico chiave è lo *spermiogramma*. I livelli di testosterone dovrebbero essere misurati se la conta spermatica è ripetutamente bassa su misurazioni seriate o se vi è evidenza clinica di ipogonadismo.

T INFERTILITÀ

Il trattamento dell'infertilità dovrebbe essere personalizzato sulla base dei problemi unici di ciascuna coppia. In molte situazioni, compresa l'infertilità idiopatica, l'endometriosi lieve o moderata, e/o parametri seminali borderline, un approccio graduale all'infertilità risulta ottimale: si inizia con interventi a basso rischio e ci si muove verso tecniche più invasive e ad alto rischio solo se necessario. Dopo la determinazione di tutti i fattori di infertilità e la loro correzione, se possibile, questo approccio potrebbe caratterizzarsi, in ordine di complessità ascendente: 1) periodo di attesa; 2) clomifene citrato (vedi oltre) con o senza inseminazione intrauterina (*intrauterine insemination*, IUI); 3) gonadotropine con o senza IUI;

4) fecondazione in vitro (IVF). Il tempo utilizzato per completare la valutazione, la correzione e il periodo di attesa può essere lungo quanto basta nelle donne di età inferiore a 30 anni, ma dovrebbe essere invece abbreviato nelle donne con più di 36 anni. In alcune situazioni un periodo di attesa non è appropriato.

DISFUNZIONE OVULATORIA Il trattamento della disfunzione ovulatoria dovrebbe essere in primo luogo diretto all'identificazione dell'eziologia del disturbo, per consentire un trattamento specifico, quando possibile. Gli agonisti della dopamina, per esempio, possono essere indicati in pazienti con iperprolattinemia (vedi Cap. 333); modificazioni dello stile di vita possono avere successo in donne con basso peso corporeo o con una storia di esercizio intenso (vedi Cap. 76).

Le terapie utilizzate per indurre l'ovulazione sono il clomifene citrato, le gonadotropine e il GnRH pulsatile. Il *clomifene citrato* è un antagonista estrogenico non steroideo che incrementa i livelli di LH e FSH mediante il blocco del feedback negativo degli estrogeni. L'efficacia del clomifene per l'induzione dell'ovulazione è grandemente dipendente dalla selezione della paziente. Esso induce ovulazione nel 60% circa delle donne con sindrome dell'ovaio policistico ed è il trattamento iniziale di scelta. Può essere combinato con agenti che modificano i livelli di insulina, come la metformina. Il clomifene citrato è meno efficace in pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo. Anche gli inibitori dell'aromatasi sono stati studiati per il trattamento dell'infertilità; alcuni studi iniziali sono promettenti, ma queste terapie non sono state approvate per questa indicazione.

Le *gonadotropine* sono molto efficaci per l'induzione dell'ovulazione in donne con ipogonadismo ipogonadotropo e sindrome dell'ovaio policistico e vengono utilizzate per indurre reclutamento follicolare multiplo in casi di infertilità idiopatica e nelle donne con età riproduttiva più avanzata. Gli svantaggi includono un significativo rischio di gestazione multipla e di iperstimolazione ovarica, ma un attento monitoraggio e un approccio conservativo alla stimolazione riducono questo rischio. Le gonadotropine correntemente disponibili comprendono le preparazioni urinarie di LH e FSH, l'FSH altamente purificato e l'FSH ricombinante. Sebbene l'FSH sia il componente chiave, ci sono crescenti evidenze che l'aggiunta di LH (o hCG) possa migliorare i risultati, particolarmente in pazienti ipogonadotropiche.

Il *GnRH pulsatile* è altamente efficace per ristabilire l'ovulazione in pazienti con amenorrea ipotalamica. I tassi di gravidanza sono simili a quelli ottenuti con l'utilizzo di gonadotropine, ma i tassi di gestazione multipla sono minori e non vi sono in pratica rischi di iperstimolazione ovarica. Sfortunatamente, il GnRH pulsatile non è ampiamente disponibile negli Stati Uniti.

Nessuno di questi metodi è efficace in donne con insufficienza ovarica prematura in cui la donazione di ovociti o l'adozione sono i metodi di scelta.

MALATTIA TUBARICA Se l'isterosalpingografia suggerisce un'anormalità tubarica o della cavità uterina, oppure se una paziente ha più di 35 anni al momento della valutazione iniziale, è raccomandata la laparoscopia con lavaggio tubarico, spesso con un'isteroscopia. Sebbene la ricostruzione tubarica possa essere tentata nel caso la malattia tubarica sia identificata, è generalmente preferito l'utilizzo di IVF. Queste pazienti sono ad aumentato rischio di sviluppare una gravidanza ectopica.

ENDOMETRIOSI Sebbene il 60% delle donne con minima o lieve endometrosi possa concepire entro un anno senza trattamento, la resezione laparoscopica o l'ablazione sembra aumentare i tassi di concepimento. La gestione medica, per il controllo dei sintomi, negli stadi avanzati di endometriosi è effettuata ampiamente, ma non sembra mostrare incrementi della fertilità. In casi moderati o gravi, la chirurgia conservativa è associata a tassi di gravidanza del 50 e 39% rispettivamente, in confronto ai tassi del 25 e 5% del solo periodo di attesa. In alcune pazienti, l'IVF può essere il trattamento di scelta.

INFERTILITÀ MASCHILE Le opzioni terapeutiche dell'infertilità maschile si sono notevolmente ampliate negli ultimi anni (vedi Cap. 340). L'ipogonadismo secondario è facilmente trattabile con GnRH pulsatile o gonadotropine. Tecniche in vitro hanno fornito nuove opportunità per i pazienti con insufficienza testicolare primaria e alterazioni del trasporto spermatico. La scelta dell'opzione terapeutica iniziale dipende dalla concentrazione di spermatozoi e dalla loro motilità. Un periodo di attesa dovrebbe essere inizialmente tentato in uomini con infertilità lieve (conta spermatica 15-20 x 10^6/ml e normale motilità). Nel caso di infertilità maschile moderata (10-15 x 10^6/ml e motilità del 20-40%) si dovrebbe iniziare con l'IUI da sola o in combinazione con il trattamento con clomifene o gonadotropine della partner, ma può rendersi necessaria l'IVF con o senza iniezione intracitoplasmatica di spermatozoo (*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI). Per uomini con un grave difetto (conta spermatica <10 x 10^6/ml e motilità del 10%), dovrebbero essere impiegate l'IVF con ICSI omologo o sperma da donatore. Se l'ICSI viene effettuata a causa dell'azoospermia dovuta ad assenza congenita bilaterale dei vasi deferenti, dovrebbero essere effettuati test genetici e counseling per il rischio di fibrosi cistica.

TECNICHE DI RIPRODUZIONE ASSISTITA Lo sviluppo delle tecniche di riproduzione assistita (TRA) ha radicalmente cambiato il trattamento dell'infertilità maschile e femminile. L'IVF è indicata nei pazienti con molte cause di infertilità e che non sono stati trattati con successo con gli approcci più conservativi. IVF o ICSI sono spesso il trattamento di scelta in coppie con un'infertilità maschile significativa o con malattia tubarica, mentre IVF con ovociti da donatore è utilizzata in pazienti con insufficienza ovarica prematura e in donne con età riproduttiva avanzata. I tassi di successo dipendono dall'età della donna e dalla causa di infertilità e sono generalmente del 18-24% per ciclo quando iniziato in donne con meno di 40 anni. In donne con più di 40 anni c'è una marcata riduzione sia del numero di ovociti ottenuto sia della loro capacità di essere fertilizzati. Sebbene spesso efficace, l'IFV è costosa, richiede un attento monitoraggio dell'induzione dell'ovulazione e tecniche invasive come l'aspirazione di molteplici follicoli. L'IVF è associata a un significativo rischio di gestazione multipla (31% bigemellare, 6% trigemellare e 0,2% quadrigemellare o più).

CONTRACCEZIONE

Sebbene varie forme di contraccezione siano ampiamente disponibili, circa il 30% delle nascite negli Stati Uniti sono il risultato di gravidanze non desiderate. Negli Stati Uniti le gravidanze adolescenziali continuano a rappresentare un serio problema di sanità pubblica, con più di un milione di gravidanze non desiderate ogni anno – un'incidenza significativamente più elevata che nelle altre nazioni industrializzate.

I metodi contraccettivi sono ampiamente utilizzati (Tab. 341-5). Solo il 15% delle coppie riferisce di aver avuto rapporti sessuali non protetti nei tre mesi precedenti. In più della metà delle coppie viene utilizzata una forma di contraccezione reversibile, mentre la sterilizzazione (sia maschile che femminile) viene impiegata come forma di contraccezione permanente in più di un terzo delle coppie. L'interruzione di gravidanza è relativamente sicura quando effettuata da personale esperto, ma è raramente l'opzione di scelta.

Nessun metodo contraccettivo è ideale, sebbene tutti siano dal punto di vista sanitario più sicuri del portare a termine una gravidanza. L'efficacia di un dato metodo contraccettivo non dipende solo dall'efficacia intrinseca del metodo stesso. Le discrepanze tra efficacia teorica e reale enfatizzano l'importanza dell'educazione del paziente e della compliance quando si suggeriscono le varie forme di contraccezione (Tab. 341-5). La conoscenza dei vantaggi e degli svantaggi di ciascun metodo contraccettivo è essenziale per il counseling circa i metodi che sono più sicuri e più compatibili con lo stile di vita del singolo. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) mette a disposizione di medici e pazienti risorse riguardanti la pianificazione familiare che possono essere accessibili on line.

METODI DI BARRIERA

I contraccettivi di barriera (come condom e diaframmi) e gli spermicidi sono facilmente disponibili, reversibili e hanno minori effetti collaterali ri-

TABELLA 341-5 EFFICACIA DELLE VARIE FORME DI CONTRACCEZIONE

Metodo contraccettivo	Efficacia[a] teorica %	Efficacia[a] reale %	Percentuale di continuato utilizzo dopo 1 anno[b]	Metodi contraccettivi utilizzati dalle donne negli Stati Uniti[c]
Metodi di barriera				
Profilattici	98	88	63	20
Diaframma	94	82	58	2
"Cap" cervicale	94	82	50	<1
Spermicidi	97	79	43	1
Sterilizzazione				
Maschile	99,9	99,9	100	11
Femminile	99,8	99,6	100	28
Dispositivi intrauterini				1
Nova T380	99	97	78	
Progestasert[d]	98	97	81	
Mirena	99,9	99,8		
Contraccettivi orali			72	27
Combinazione	99,9	97		
Solo progestinico	99,5	97		
Progestinici a lunga durata d'azione				
Depo-provera	99,7	99,7	70	<1

[a] *Da:* J Trussel et al., *Obstet Gynecol* 76:558, 1990; con modifiche.
[b] *Da:* Contraceptive Technology Update. *Contraceptive Technology*, 17:13, 1996; con modifiche.
[c] *Da:* LJ Piccinino e WD Mosher, *Fam Pan Perspective* 30:4, 1998; con modifiche.
[d] Non disponibile in Italia. [*N.d.C.*]

spetto ai metodi ormonali. In ogni caso la loro efficacia dipende grandemente da un utilizzo corretto (Tab. 341-5). Il maggiore vantaggio dei contraccettivi di barriera è la protezione fornita contro le malattie a trasmissione sessuale (MTS) (vedi Cap. 124). L'utilizzo costante è associato a un ridotto rischio di HIV, gonorrea, uretrite non gonococcica e herpes genitale, probabilmente dovuto in parte al concomitante utilizzo di spermicidi. Profilattici con membrana naturale possono essere meno efficaci rispetto a quelli in lattice e i lubrificanti a base di idrocarburi possono degradarli e diminuirne l'efficacia nel prevenire l'infezione da HIV. Un condom femminile molto efficace, che consente anche la protezione contro le MTS, è stato approvato nel 1994 ma non ha raggiunto un uso diffuso.

STERILIZZAZIONE

La sterilizzazione è il metodo di controllo delle nascite maggiormente utilizzato da uomini fertili e donne pluripare con più di 30 anni (Tab. 341-5). La sterilizzazione è una procedura che previene la fertilizzazione mediante interruzione chirurgica delle tube di Falloppio nelle donne o dei vasi deferenti negli uomini. Sebbene la legatura tubarica e la vasectomia siano potenzialmente reversibili, queste procedure dovrebbero essere considerate permanenti e non dovrebbero essere intraprese senza il counseling del paziente.

Sono stati sviluppati vari metodi di *legatura tubarica*, tutti altamente efficaci, con un tasso di gravidanza cumulativo a 10 anni di 1,85 per 100 donne. Comunque, nel caso la gravidanza dovesse verificarsi, il rischio di gravidanza ectopica può essere anche nell'ordine del 30%. Il tasso di successo della rianastomosi tubarica dipende dal metodo utilizzato, ma anche dopo una rianastomosi riuscita, il rischio di gravidanza ectopica rimane elevato. Insieme alla prevenzione della gravidanza, la legatura tubarica riduce il rischio di carcinoma ovarico, limitando probabilmente la migrazione ascendente di potenziali agenti cancerogeni.

La *vasectomia* è una procedura ambulatoriale altamente efficace e a basso rischio. La comparsa di azoospermia può verificarsi anche 2-6 mesi dopo l'intervento; nel frattempo devono essere utilizzate altre forme di contraccezione fino a che due eiaculazioni consecutive senza spermatozoi forniscano la prova della sterilità. La rianastomosi può ristabilire la fertilità nel 30-50% degli uomini, ma il tasso di successo declina con il tempo passato dall'intervento iniziale di vasectomia e la fertilità può essere influenzata dallo sviluppo di anticorpi anti-spermatozoi.

DISPOSITIVI INTRAUTERINI

I dispositivi intrauterini (*intrauterine device*, IUD) inibiscono la gravidanza principalmente attraverso un effetto spermicida causato da una reazione infiammatoria sterile da corpo estraneo nella cavità uterina (copper IUD) oppure per il rilascio di progestinici. Gli IUD forniscono un elevato livello di efficacia in assenza di effetti metabolici sistemici, e non sono richieste motivazioni successive per assicurarne l'efficacia una volta che il dispositivo sia stato posizionato. Comunque solo l'1% delle donne negli Stati Uniti utilizza questo metodo, rispetto alle percentuali del 15-30% in gran parte dell'Europa e in Canada, anche a dispetto dell'evidenza che questi dispositivi non sono associati a infiammazione pelvica e infertilità (come succedeva invece con i dispositivi precedenti). Uno IUD non dovrebbe essere utilizzato in donne ad alto rischio di sviluppare MTS o endocardite batterica; può inoltre non essere efficace in donne con leiomiomatosi uterina, data la possibile alterazione delle dimensioni o della forma della cavità uterina. L'utilizzo di IUD è associato ad aumentato flusso mestruale, sebbene questo sia meno pronunciato con i dispositivi a rilascio di progesterone.

METODI ORMONALI

Pillola contraccettiva orale Data la loro facilità di utilizzo e l'efficacia, i contraccettivi orali sono la forma di contraccezione ormonale maggiormente diffusa. Essi agiscono sopprimendo l'ovulazione, modificando il muco cervicale e alterando l'endometrio. Le formulazioni correnti sono costituite da estrogeni e progestinici di sintesi. La componente estrogenica della pillola consiste di etinil estradiolo o mestranolo, che viene metabolizzato a etinil estradiolo. I progestinici di sintesi utilizzati sono molteplici. Il noretindrone e i suoi derivati sono disponibili in molte formulazioni. Il norgestimato a basse dosi e i progestinici sviluppati più recentemente (desogestrel, gestodene, drospirenone) hanno un minor profilo androgenico; il levonorgestrel sembra essere il più androgenico dei progestinici e dovrebbe essere evitato in pazienti con segni o sintomi di iperandrogenismo. Le principali tre formulazioni di contraccettivi orali sono: 1) combinazioni estroprogestiniche a dosi fisse; 2) combinazioni estroprogestiniche fasiche; 3) solo progestinico. Ciascuna di queste formulazioni viene somministrata quotidianamente per 3 settimane, seguite da una settimana di sospensione, durante la quale avviene generalmente il sanguinamento mestruale. Due contraccettivi orali a lunga durata sono stati recentemente approvati per l'uso negli Stati Uniti: Seasonalle* è una preparazione trimestrale di 0,03 mg di etinilestradiolo e 0,15 mg di levonorgestrel con 84 giorni di terapia attiva e 7 giorni di placebo; Lybrel* è una preparazione continua contenente 90 µg di levonorgestrel e 20 µg di etinil estradiolo. Le dosi correnti di etinil estradiolo vanno da 20 a 50 µg. Indicazioni per dosaggi da 50 µg sono comunque rare e la maggior parte delle formulazioni contiene 35 µg di etinil estradiolo. La riduzione del contenuto di estrogeni e progestinici nelle pillole di seconda e terza generazione ha ridotto sia gli effetti avversi sia i rischi associati all'uso dei contraccettivi orali (Tab. 341-6). Alle dosi utilizzate correntemente, le pazienti devono essere allertate a non dimenticare l'assunzione della pillola per l'eventuale conseguente ovulazione. Gli effetti avversi, compresi sanguinamenti, amenorrea, tensione mammaria e incremento ponderale, sono spesso responsivi a un cambio di formulazione.

La minipillola, con microdosi di solo progestinico, è meno efficace come contraccettivo, avendo un tasso di gravidanza di 2-7 per 100 donne per anno. In ogni caso può essere appropriata per donne con malattia cardiovascolare o che non tollerano estrogeni di sintesi.

TABELLA 341-6 CONTRACCETTIVI ORALI: CONTROINDICAZIONI E RISCHI DI MALATTIA

Controindicazioni
Assolute
Precedente episodio tromboembolico o ictus
Anamnesi di tumore estrogeno-dipendente
Malattia epatica attiva
Gravidanza
Sanguinamento uterino anomalo non diagnosticato
Ipertrigliceridemia
Donne >35 anni che fumano più di 15 sigarette/die
Relative
Ipertensione
Terapia anticonvulsivante
Rischi di malattia
Aumentati
Malattia coronarica – aumentata solo nelle fumatrici >35 anni; nessuna relazione con il tipo di progestinico
Ipertensione – rischio relativo 1,8 (uso attuale) e 1,2 (uso pregresso)
Tromboembolia venosa – rischio relativo circa 4; marcatamente aumentato con mutazioni del fattore V di Leiden o del gene della protrombina
Ictus – aumentato solo in combinazione con ipertensione; relazione non chiara con emicrania
Trombosi delle vene cerebrali – rischio relativo circa 13-15; azione sinergica con le mutazioni del gene della protrombina
Carcinoma della cervice – rischio relativo 2-4
Ridotti
Carcinoma ovarico – riduzione del 50% del rischio
Carcinoma dell'endometrio – riduzione del 40% del rischio

Nuovi metodi È disponibile anche un *cerotto contraccettivo settimanale* (Evra**; 6 mg di novelgestromina e 600 mg di etinil estradiolo) che ha efficacia simile ai contraccettivi orali, ma può essere associato a minore sanguinamento. Il 2% circa dei cerotti non aderisce correttamente alla cute, e una percentuale analoga di donne mostra reazioni cutanee in sede d'applicazione. L'efficacia è minore in donne con peso >90 kg. La quantità di estrogeni assorbita può essere compatibile con quella di un contraccettivo orale da 40 µg di etinil estradiolo, con un aumento del rischio di tromboembolia venosa che deve essere bilanciato con i potenziali benefici per le donne che non possono utilizzare altri metodi. Un *contraccettivo estroprogestinico mensile iniettabile* (Lunelle, 25 mg di medrossiprogesterone acetato e 5 mg di estradiolo cipionato) risulta altamente efficace, con un tasso di fallimento al primo anno <0,2% (ma può essere meno efficace in donne obese). Il suo utilizzo è associato a irregolarità del sanguinamento, che diminuiscono con il tempo. La fertilità ritorna rapidamente dopo la sospensione. Un *anello vaginale mensile* (NuvaRing**) da lasciare in sede durante il rapporto, è disponibile per l'uso contraccettivo; è molto efficace, con un tasso di fallimento annuale dello 0,7%. L'ovulazione ricompare entro il primo ciclo dopo la sospensione.

Contraccettivi a lungo termine La somministrazione di progestinici a lungo termine nella formulazione Depo-provera** (150 mg/ml di medrossiprogesterone acetato) agisce principalmente inibendo l'ovulazione, provocando cambiamenti dell'endometrio e del muco cervicale che comportano una ridotta possibilità d'impianto e di trasporto spermatico. Depo-provera richiede un'iniezione intramuscolare ed è efficace per 3 mesi, ma il ritorno della fertilità dopo la sospensione può essere ritardato fino a 12-18 mesi.

* Non disponibile in Italia. [*N.d.C.*]
** Disponibile anche in Italia. [*N.d.C.*]

Amenorrea, sanguinamenti irregolari e incremento ponderale sono gli effetti avversi più comuni associati a entrambe le forme iniettabili di contraccettivi. Un vantaggio maggiore dei contraccettivi progestinici iniettabili è l'apparente mancanza dell'aumento del rischio tromboembolico venoso e arterioso, ma possono verifcarsi aumenti del rischio di colecistopatie e riduzione della densità ossea.

CONTRACCEZIONE POSTCOITALE

I metodi di contraccezione postcoitale prevengono l'impianto o causano la regressione del corpo luteo, e sono altamente efficaci se utilizzati appropriatamente. Rapporti sessuali non protetti senza tener conto del periodo del mese portano a un'incidenza di gravidanza dell'8%, un tasso che può essere ridotto al 2% mediante l'utilizzo di contraccettivi d'emergenza assunti entro 72 ore dal rapporto. Un comunicato del 1997 della Food and Drug Administration statunitense indica che alcune pillole contraccettive orali possono essere utilizzate entro 72 ore da un rapporto non protetto. L'utilizzo di 50 mg di etinil estradiolo e 0,25 mg di levonorgestrel (per es., Novogyn*) e di 0,75 mg di levonorgestrel (per es., Levonelle*) è attualmente approvato per la contraccezione postcoitale. Con queste alte dosi ormonali, gli effetti collaterali sono comuni e comprendono nausea, vomito e dolorabilità mammaria. Recenti studi suggeriscono che 600 mg di mifepristone (RU486), un antagonista del recettore del progesterone, possono essere efficaci come o più dei regimi ormonali suddetti, con minori effetti collaterali. Il mifepristone* è disponibile negli Stati Uniti e può essere utilizzato con o senza misoprostolo (prostaglandina E_1 sintetica, un'indicazione *off label* per questo utilizzo del misoprostolo).

* Disponibile anche in Italia. [*N.d.C.*]

BIBLIOGRAFIA

BOIVIN J et al: International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: Potential need and demand for infertility medical care. Hum Reprod 22:1506, 2007

FISHER WA, BLACK A: Contraception in Canada: A review of method choices, characteristics, adherence and approaches to counseling. CMAJ 176:953, 2007

KNIGHT PG, GLISTER C: TGF-b superfamily members and ovarian follicle development. Reproduction 132:191, 2006

PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY OF REPRODUCTIVE MEDICINE: Hormonal contraception: Recent advances and controversies. Fertil Steril 86:S229, 2006

ROY A, MATZUK MM: Deconstructing mammalian reproduction: Using knockouts to define fertility pathways. Reproduction 131:207, 2006

SEMINARA SB: Mechanisms of disease: The first kiss—a crucial role for kisspeptin-1 and its receptor, G-protein-coupled receptor 54, in puberty and reproduction. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2:328, 2006

* In Italia è attualmente in sperimentazione in alcuni ospedali. Non è disponibile in commercio e va importata in singole confezioni su richiesta ospedaliera con indicazione del nome della paziente. [*N.d.C.*]

342 Transizione menopausale e terapia ormonale postmenopausale

JoAnn E. Manson, Shari S. Bassuk

La *menopausa* è la cessazione permanente delle mestruazioni, dovuta alla perdita della funzione follicolare ovarica. È diagnosticata retrospettivamente dopo 12 mesi di amenorrea. L'età media della menopausa nelle donne statunitensi è di 51 anni. La *perimenopausa* si riferisce al periodo che precede la menopausa, quando la fertilità si riduce e aumenta l'irregolarità dei cicli mestruali, e dura fino al primo anno dopo la scomparsa delle mestruazioni. L'inizio della perimenopausa precede l'ultimo ciclo mestruale di 2-8 anni e ha una durata media di 4 anni. Il fumo accelera la menopausa di circa 2 anni.

Sebbene i periodi peri- e postmenopausale abbiano in comune molti sintomi, gli aspetti fisiologici e la gestione clinica sono diversi. I contraccettivi orali a basso dosaggio sono diventati il trattamento principale in perimenopausa, mentre la terapia ormonale postmenopausale è diventata utile per alleviare i sintomi.

PERIMENOPAUSA

FISIOLOGIA

La quantità di tessuto ovarico e la fertilità si riducono nettamente dopo i 35 anni e ancora di più durante la perimenopausa; la diminuzione dei follicoli primari, un processo che inizia prima della nascita, continua fino alla menopausa (Cap. 341). Nella perimenopausa, gli intervalli tra una mestruazione e l'altra si riducono significativamente (tipicamente di 3 giorni) per la minor durata della fase follicolare. I livelli dell'ormone follicolostimolante (*follicle-stimulating hormone*, FSH) aumentano, per alterazione della follicologenesi e ridotta secrezione di inibina. A differenza della menopausa, dove si riscontrano elevati livelli di FSH e ridotti livelli di estradiolo, la perimenopausa è caratterizzata da livelli ormonali "irregolarmente irregolari". La tendenza ad avere cicli anovulatori può indurre la comparsa di uno stato di iperestrogenismo e ipoprogesteronismo, che può render conto dell'aumentata incidenza di iperplasia dell'endometrio, carcinoma, polipi uterini e leiomiomi, osservata nelle donne in età perimenopausale. I livelli plasmatici medi di ormoni ipofisari e ovarici durante il periodo della menopausa sono riportati nella figura 342-1. Con la comparsa della menopausa, i livelli di estradiolo si riducono in maniera importante, mentre i livelli di estrone sono relativamente preservati, riflettendo la periferica aromatizzazione degli androgeni surrenali e ovarici. I livelli di FSH aumentano maggiormente rispetto a quelli dell'ormone luteinizzante (*luteinizing hormone*, LH), probabilmente per la perdita di inibina, così come del feedback estrogenico.

TEST DIAGNOSTICI

In considerazione dell'estrema variabilità individuale, i livelli di FSH ed estradiolo sono indicatori diagnostici assai imprecisi di perimenopausa nelle donne che hanno ancora i cicli mestruali. Comunque, ridotti livelli di FSH nella fase precoce follicolare (2-5° giorno) del ciclo mestruale non sono indicativi di perimenopausa. Il dosaggio dell'ormone FSH può essere anche utile nella valutazione dell'infertilità; livelli inferiori a 20 mUI/ml, livelli compresi tra 20 e 30 mUI/ml e livelli superiori o uguali 30 mUI/ml al 3° giorno del ciclo indicano rispettivamente una probabilità buona, discreta e scarsa di avere una gravidanza.

SINTOMI

Stabilire se i sintomi che si sviluppano nella mezza età siano dovuti a senescenza ovarica o ad altri cambiamenti dovuti all'età è difficile. Vi è una forte evidenza che la transizione menopausale possa causare vampate, sudorazioni notturne, flussi irregolari e secchezza vaginale, e una moderata evidenza che l'invecchiamento ovarico sia la maggiore causa di modificazioni dell'umore, depressione, deficit di memoria o di concentrazione, sintomi somatici, incontinenza urinaria e disfunzione sessuale. In uno studio statunitense, circa il 60% delle donne valutate avevano vampate di calore nei 2 anni precedenti la menopausa. L'intensità dei sintomi, la durata e la frequenza sono caratterizzati da ampia variabilità.

T PERIMENOPAUSA

Nelle donne con mestruazioni irregolari o abbondanti, o con sintomi ormonocorrelati che peggiorano la qualità della vita, è indicata la terapia con contrac-

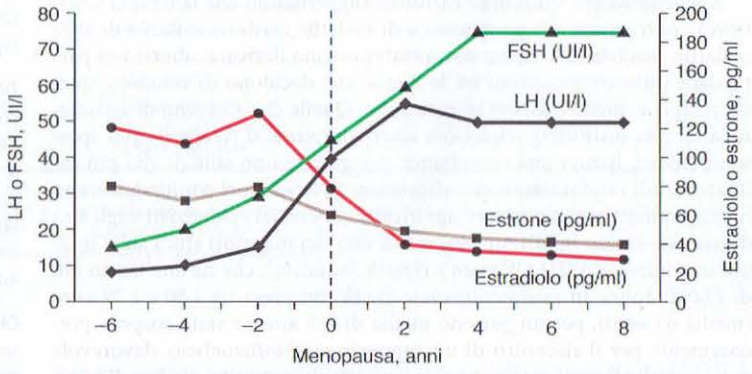


FIGURA 342-1 Livelli medi circolanti degli ormoni ovarici e ipofisari durante la transizione menopausale. FSH, ormone follicolostimolante; LH, ormone luteinizzante. (*Da:* JL Shifren, I Schiff, The aging ovary, *J Women's Health Gend-Based Med* 9:5-3, 2000; riproduzione autorizzata.)

cettivi orali a basso dosaggio. La terapia con estrogeni e progestinici (per es., 20 μg di etinil-estradiolo e 1 mg di noretindrone acetato al giorno per 21 giorni al mese) può eliminare i sintomi vasomotori e ripristinare la regolare ciclicità. I contraccettivi orali determinano altri benefici, per esempio la protezione nei confronti del carcinoma dell'ovaio e dell'endometrio, e incrementano la densità minerale ossea, sebbene non sia chiaro se l'uso in perimenopausa riduca il rischio di fratture negli anni di vita successivi. Inoltre riveste un ruolo importante anche l'effetto contraccettivo, considerando che la frequenza di gravidanze indesiderate nelle donne di 40 anni e oltre è simile a quella delle adolescenti. Le controindicazioni all'utilizzo di contraccettivi orali comprendono l'abitudine al fumo di sigaretta, la presenza di malattie epatiche, un'anamnesi di tromboembolia o malattie cardiovascolari, tumore mammario, sanguinamento vaginale non spiegato. Le formulazioni a base di solo progestinico (per es., 0,35 mg di noretindrone al giorno) o le iniezioni di medrossiprogesterone (Depo-Provera) (per es., 150 mg i.m. ogni 3 mesi) possono rappresentare un'alternativa nel caso di menorragia perimenopausale nelle donne che fumano o presentano fattori di rischio cardiovascolare. Sebbene i progestinici non regolarizzino il ciclo né riducano la durata del sanguinamento, riducono il volume del flusso mestruale.

I trattamenti non ormonali per ridurre il flusso mestruale comprendono l'uso di antinfiammatori non steroidei, come l'acido mefenamico (a dosi iniziali di 500 mg assunti all'inizio delle mestruazioni, poi 250 mg una volta al giorno per 2 o 3 giorni) o, quando fallisce l'approccio farmacologico, l'ablazione endometriale. Bisogna ricordare che la menorragia richiede un'adeguata valutazione per escludere malattie uterine. L'ecografia transvaginale è utile per il riscontro di leiomiomi o polipi e l'aspirato endometriale può permettere di identificare modificazioni in senso iperplastico.

TRANSIZIONE MENOPAUSALE Per le donne che assumono contraccettivi orali per ridurre i sintomi perimenopausali e hanno una vita sessualmente attiva, il problema è quando e se iniziare la terapia sostitutiva. Le dosi di estrogeni e progestinici (sia di sintesi sia naturali) previste per la terapia sostitutiva sono più basse rispetto a quelle contenute nei contraccettivi orali e non è stato dimostrato se tali dosi siano in grado di evitare una gravidanza. Sebbene la presenza di amenorrea da circa un anno indichi con sicurezza la cessazione dell'ovulazione, non è possibile valutare la situazione mestruale naturale di una donna che assuma contraccettivi orali. Le donne dovrebbero passare all'utilizzo di metodi contraccettivi di barriera: se le mestruazioni compaiono spontaneamente, la terapia contraccettiva orale può essere ripresa successivamente. L'età media di comparsa della menopausa tra donne dello stesso gruppo familiare può guidare nella scelta del momento in cui iniziare questo tentativo, che può essere effettuato annualmente fino alla menopausa.

MENOPAUSA E TERAPIA ORMONALE POSTMENOPAUSALE

Uno dei problemi più complessi è se utilizzare o meno la terapia ormonale postmenopausale. In passato la terapia ormonale veniva prescritta principalmente per attenuare i sintomi vasomotori; successivamente è stata rivalutata come strategia per ridurre il rischio di alcune malattie la cui incidenza aumenta dopo la menopausa, come l'osteoporosi e le malattie cardiovascolari. Nel 2000, più del 40% delle donne statunitensi in postmenopausa di età compresa tra i 50 e i 74 anni ha fatto utilizzo della terapia ormonale. L'uso diffuso di questa terapia non trova giustificazione, considerata la scarsità di dati conclusivi (almeno fino a tempi molto recenti) sulle conseguenze che questo trattamento può avere sulla salute a lungo termine. Sebbene molte donne si affidino ai loro medici curanti per una risposta definitiva su quando intraprendere una terapia sostitutiva, la valutazione dei rischi e dei benefici nella singola paziente è assai difficile.

Anche se alcuni studi osservazionali suggeriscono che la terapia sostitutiva contribuisce alla prevenzione di malattie cardiovascolari e di altre malattie croniche, i benefici riscontrati possono derivare, almeno in parte, dalle differenze esistenti tra le donne che decidono di assumere questa terapia e quelle che non la assumono. Quelle che scelgono di assumere la terapia sostitutiva tendono a essere più sane, si rivolgono più spesso ai medici, hanno una compliance maggiore e uno stile di vita più salutare. Studi randomizzati che eliminano questi fattori confondenti non hanno confermato in maniera significativa i benefici evidenziati dagli studi osservazionali. Infatti, un braccio di uno dei maggiori studi sulla terapia sostitutiva, il WHI (*Women's Health Initiative*), che ha analizzato più di 27 000 donne in postmenopausa, di età compresa tra i 50 e i 79 anni (media 63 anni), per un periodo medio di 5-7 anni, è stato sospeso precocemente per il riscontro di un rapporto rischio/beneficio sfavorevole associato alla terapia estroprogestinica e per un eccessivo rischio di ictus, non compensato da una riduzione del rischio di malattia coronarica, nel braccio trattato con soli estrogeni.

I paragrafi successivi offrono una guida per la scelta della terapia, in base alle evidenze disponibili attualmente. Recenti studi clinici randomizzati non hanno confermato con convincente evidenza il beneficio della terapia nei confronti della prevenzione delle malattie cardiovascolari.

RISCHI E BENEFICI DELLA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA (Tab. 342-1)

Benefici sicuri • ***SINTOMI DELLA MENOPAUSA*** Evidenze chiare, comprese quelle che derivano da studi clinici randomizzati, indicano che la terapia estrogenica è molto efficace nel controllare i sintomi vasomotori e genitourinari. Anche approcci alternativi, che comprendono l'uso di antidepressivi (come la venlafaxina, 75-100 mg/die), di gabapentina (300-900 mg/die), di clonidina (0,1-0,2 mg/die) o di vitamina E (400-800 UI/die) o l'assunzione di prodotti a base di soia o altri fitoestrogeni, possono alleviare i sintomi vasomotori, sebbene siano meno efficaci della terapia sostitutiva. Per quanto riguarda i sintomi genitourinari, l'efficacia degli estrogeni per via vaginale è analoga a quella degli estrogeni somministrati per via orale o per via transdermica.

OSTEOPOROSI (vedi anche Cap. 348)

Densità ossea Riducendo il turnover osseo e la velocità di riassorbimento, gli estrogeni rallentano la perdita ossea età-correlata che si verifica in molte donne in postmenopausa. Più di 50 studi clinici randomizzati hanno dimostrato che la terapia estrogenica postmenopausale, con o senza progestinici, aumenta la densità minerale ossea a livello vertebrale del 4-6% e a livello femorale del 2-3%; questo incremento perdura per tutta la durata del trattamento.

Fratture Dati che derivano da studi osservazionali indicano che l'uso di estrogeni comporta una riduzione del 50-80% del rischio di fratture vertebrali e del 25-30% del rischio di fratture d'anca; l'aggiunta del progestinico non sembra modificare questo beneficio. La sospensione della terapia con estrogeni determina una diminuzione dell'effetto protettivo. Nello studio WHI, 5-7 anni di terapia con estroprogestinici o con soli estrogeni hanno determinato una riduzione delle fratture dell'anca del 30-40% e il 20-30% in meno di fratture totali nella popolazione generale non selezionata per osteoporosi. I bisfosfonati (come l'alendronato, 10 mg/die o 70 mg una volta alla settimana, o il risedronato, 5 mg/die o 35 mg alla settimana, o l'ibandronato, 2,5 mg/die o 150 mg una volta al mese o 3 mg endovena ogni tre mesi) e il raloxifene (60 mg/die), un modulatore selettivo dei recettori degli estrogeni (*selective estrogen receptor modulator*, SERM), hanno dimostrato in studi randomizzati di incrementare la massa ossea e di ridurre la percentuale di fratture. Un'opzione recente nel trattamento dell'osteoporosi è il paratormone (teriparatide, 20 μg/die sottocute). Questi farmaci, diversamente dagli estrogeni, non sembrano avere effetti collaterali sull'endometrio e sulla mammella. Inoltre, l'aumento dell'attività fisica e un adeguato apporto di calcio (1000-1500 mg/die in 2 o 3 dosi) e di vitamina D (400-800 UI/die) possono ridurre il rischio di fratture legate all'osteoporosi.

Rischi definiti • ***NEOPLASIA ENDOMETRIALE (CON SOLO ESTROGENO)*** L'analisi combinata di 30 studi di tipo osservazionale ha evidenziato un rischio triplicato di cancro dell'endometrio nelle pazienti che hanno utilizzato la terapia sostitutiva con soli estrogeni per un breve periodo (1-5 anni) e di ben 10 volte superiore nelle pazienti che hanno utilizzato tale terapia per più di 10 anni. Questi dati sono in sostanziale accordo con quanto riportato dai risultati dello studio randomizzato Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI), nel quale il 24% delle donne nel braccio trattato con la terapia sostitutiva con estrogeni per 3 anni ha sviluppato un'iperplasia endometriale atipica (una lesione precancerosa), rispetto al solo 1% delle donne assegnate al braccio trattato con placebo. L'uso del progestinico, che antagonizza gli effetti degli estrogeni sull'endometrio, elimina questi rischi.

TROMBOEMBOLIA VENOSA Una recente metanalisi di 12 studi (8 studi caso-controllo, 1 studio di coorte e 3 studi randomizzati) ha evidenziato che l'uso degli estrogeni è associato a un rischio doppio di tromoembolia venosa nelle donne in età menopausale. Il rischio relativo di eventi tromboembolici è perfino superiore (da 2,7 a 5,1) nei 3 studi randomizzati inclusi nella metanalisi. Anche i risultati del WHI indicano un rischio doppio di tromboembolia venosa e di embolia polmonare associato all'estroprogestinico e un aumento di un terzo del rischio quando la terapia è con soli estrogeni.

CANCRO DELLA MAMMELLA (CON ESTROPROGESTINICO) In diversi studi di tipo osservazionale è stato evidenziato un incremento di rischio di neoplasia della mammella in chi utilizza o ha utilizzato nell'immediato passato estrogeni. Questo rischio è direttamente correlato alla durata della terapia. In una metanalisi di 51 studi di tipo caso-controllo e di coorte, l'utilizzo per breve periodo (<5anni) della terapia ormonale postmenopausale non risultava aumentare l'incidenza di neoplasie mammarie in modo apprezzabile, mentre

TABELLA 342-1 RISCHI E BENEFICI DELLA TERAPIA ORMONALE MENOPAUSALE NEL QUADRO DELLA PREVENZIONE PRIMARIA[a]

		Beneficio o rischio		
		Relativo		Assoluto
Outcome	Effetto	Studi osservazionali	WHI[b], eccetto dove annotato	WHI[b], eccetto dove annotato
Benefici accertati				
Sintomi menopausali	Miglioramento accertato	↓ 70-80% di riduzione del rischio	↓ 65-90% di riduzione del rischio[c]	
Osteoporosi	Aumento accertato della densità minerale ossea e diminuzione del rischio di frattura	↓ 20-50% di riduzione del rischio di frattura	E + P: ↓ 33% di riduzione del rischio di frattura dell'anca E: ↓ 39% di riduzione del rischio di frattura dell'anca	E + P: 50 fratture dell'anca in meno (110 vs 160) per 100 000 donne/anno E: 60 fratture dell'anca in meno (110 vs 170) per 100 000 donne/anno
Rischi accertati				
Carcinoma endometriale	Aumento accertato del rischio col solo estrogeno; nessun incremento del rischio con estroprogestinico	E + P: nessun aumento del rischio E: ↑ aumento >300% del rischio (1-5 anni); aumento del rischio >600% (≥5 anni)	E + P: nessun aumento del rischio E: non applicabile	E + P: nessuna differenza nel rischio E: 46 casi per 100 000 donne/anno in più con solo estrogeno (studi osservazionali)[d]
Tromboembolia venosa	Aumento accertato del rischio	↑ aumento del rischio del 110%	E + P: ↑ 106% di aumento del rischio E: ↑ 32% di aumento del rischio	E + P: 180 casi in più (350 vs 170) per 100 000 donne/anno E: 80 casi in più (300 vs 220) per 100 000 donne/anno
Carcinoma mammario	Aumento del rischio con utilizzo di estroprogestinico a lungo termine (≥5 anni)	E + P: ↑ 63% di aumento del rischio (≥5 anni) E: ↑ 20% di aumento del rischio (≥5 anni)	E + P: ↑ 24% di aumento del rischio E: nessun aumento del rischio	10-30 casi in più per 10 000 donne assumendo la terapia ormonale per 5 anni; 30-90 casi in più per 10 000 donne dopo 10 anni di utilizzo; 50-200 casi in più per 10 000 donne dopo 15 anni di utilizzo (stima derivata da dati osservazionali e riscontri da WHI E + P)
Colecistopatia	Aumento accertato del rischio	↑ aumento del rischio del 110%	E + P: ↑ 67% di aumento del rischio E: ↑ 93% di aumento del rischio	E + P: 180 casi in più (460 vs 280) per 100 000 donne/anno E: 310 casi in più (650 vs 340) per 100 000 donne/anno
Rischi e benefici probabili o incerti				
Malattia coronarica	Probabile aumento del rischio tra le donne più anziane e a distanza di molti anni dall'entrata in menopausa; probabile diminuzione del rischio o nessun effetto nelle donne più giovani o in quelle con menopausa recente	E + P: ↓ 36% di riduzione del rischio E: ↓ 45% di riduzione del rischio	E + P: ↑ 24% di aumento del rischio E: nessun aumento o riduzione del rischio	E + P: 60 casi in più (390 vs 330) per 100 000 donne/anno E: nessuna differenza nel rischio
Ictus	Probabile aumento del rischio	↑ 12% di aumento del rischio	E + P: ↑ 31% di aumento del rischio E: ↑ 39% di aumento del rischio	E + P: 70 casi in più (310 vs 240) per 100 000 donne/anno E: 120 casi in più (440 vs 320) per 100 000 donne/anno
Carcinoma ovarico	Probabile riduzione del rischio in terapia a lungo termine (≥5 anni)	E + P: nessun effetto (uso <4 anni) E: ↑ 80% di aumento del rischio (≥10 anni)	E + P: ↑ 58% di aumento del rischio[e] E: non ancora disponibile	E + P: 10 casi in più (40 vs 30) per 100 000 donne/anno[e]
Carcinoma colorettale	Probabile riduzione del rischio con estroprogestinico	↓ 34% di riduzione del rischio	E + P: ↓ 37% di riduzione del rischio E: no aumento o riduzione del rischio	E + P: 70 casi in meno (90 vs 160) per 100 000 donne/anno E: nessuna differenza nel rischio
Diabete mellito	Probabile riduzione del rischio	↓ 20% di riduzione del rischio	E + P: ↓ 21% di riduzione del rischio E: ↓ 12% di riduzione del rischio[e]	E + P: 150 casi in meno (610 vs 760) per 100 000 donne/anno E: 140 casi in meno (1160 vs 1300) per 100 000 donne/anno[e]
Deficit cognitivo	Riduzione del rischio non dimostrata (dati inconsistenti da studi osservazionali e trial randomizzati)	↓ 34% di riduzione del rischio	↑ 76% di aumento del rischio per demenza all'età ≥65 anni	120-230 casi in più di demenza per 100 000 donne/anno

[a] E, solo estrogeno; E + P, estrogeno più progestinico. La maggior parte degli studi ha valutato estrogeno equino da solo o in combinazione con medrossiprogesterone acetato.
[b] WHI, Women's Health Iniziative. Il braccio con estroprogestinico del WHI ha valutato 5,6 anni di assunzione di estrogeni equini coniugati (0,625 mg/die) più medrossiprogesterone acetato (2,5 mg/die) versus placebo. Il braccio con soli estrogeni del WHI ha valutato 7,1 anni di assunzione di estrogeni equini coniugati (0,625 mg/die) versus placebo.
[c] Dati da altri studi clinici randomizzati. Il WHI non era stato disegnato per valutare gli effetti della terapia ormonale sui sintomi menopausali.
[d] JE Manson, KA Martin: N Engl J Med 345:34,2001.
[e] Non statisticamente significativo.

l'utilizzo per periodi più lunghi (≥5 anni) risultava associato a un consistente aumento del rischio di cancro stimato intorno al 35%. Al contrario di quanto evidenziato per le neoplasie endometriali, la terapia combinata con estrogeni e progestinici sembra aumentare questo rischio più degli estrogeni da soli. Dati ottenuti da studi randomizzati indicano che la terapia sostitutiva estroprogestinica aumenta il rischio di cancro della mammella. Nel WHI, le donne assegnate al braccio della terapia combinata per un periodo di 5,6 anni hanno presentato un rischio maggiore del 24% di sviluppare neoplasia della mammella rispetto alle donne del braccio trattato con placebo, sebbene gli estrogeni da soli non aumentassero questo rischio dopo 7,1 anni di te-

rapia. Infatti, lo studio WHI ha mostrato una tendenza verso la riduzione del rischio di carcinoma mammario con solo estrogeno, sebbene non sia ancora chiaro se questo riscontro sia da attribuire alla formulazione dell'estrogeno, diverso dagli estrogeni equini coniugati, o alla durata del trattamento maggiore di 7 anni. Nell'Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), 4 anni di terapia combinata sono risultati associati a un incremento del 27% del rischio di sviluppare una neoplasia della mammella. Sebbene quest'ultimo dato non sia statisticamente significativo, il totale delle evidenze implica una forte associazione tra l'uso prolungato degli estroprogestinici e lo sviluppo del carcinoma della mammella.

COLECISTOPATIA Grandi studi osservazionali riportano un rischio di colelitiasi o di colecistectomia maggiore di 2-3 volte tra le donne in postmenopausa che assumono estrogeno orale. Nello studio WHI, le donne randomizzate per estroprogestinico e per il solo estrogeno avevano un rischio maggiore del 67% e del 93%, rispettivamente, di sottoporsi a colecistectomia rispetto a quelle assegnate al placebo. Rischi aumentati sono stati osservati anche nello studio HERS. La terapia ormonale transdermica potrebbe non aumentare il rischio di colecistopatia, ma occorrono in proposito ulteriori ricerche.

Rischi e benefici probabili ma non sicuri • ***MALATTIA CORONARICA E ICTUS***

Fino a tempi recenti la terapia sostitutiva veniva raccomandata caldamente per i possibili effetti cardioprotettivi. Negli ultimi 30 anni, molti studi osservazionali hanno evidenziato che l'uso degli estrogeni determina una riduzione stimabile intorno al 35-50% dell'incidenza di malattia cardiovascolare nelle donne in postmenopausa. La plausibilità biologica di questa osservazione deriva da studi osservazionali che hanno dimostrato come la terapia con estrogeni esogeni abbassi i livelli di LDL (*low-density lipoprotein*) e aumenti quelli di HDL (*high-density lipoprotein*) dal 10 al 15%. Inoltre, la somministrazione di estrogeni esercita altri effetti favorevoli sui livelli delle lipoproteine, sull'ossidazione delle LDL, sulla funzione dell'endotelio vascolare, sul fibrinogeno e sul fattore di attivazione del plasminogeno di tipo 1. Gli estrogeni hanno tuttavia anche diversi effetti sfavorevoli su altri marcatori biochimici di rischio cardiovascolare: peggiorano i livelli di trigliceridi; hanno attività procoagulante grazie all'aumento dei fattori della coagulazione, come il fattore VII, i frammenti della protrombina 1 e 2, il fibrinopeptide A; infine, aumentano i livelli di marcatori dell'infiammazione come la proteina C reattiva.

Studi randomizzati in cui sono stati utilizzati gli estrogeni o combinazioni di estroprogestinici in donne con presistente malattia cardiovascolare non hanno confermato i benefici riportati dagli studi di tipo osservazionale. Nell'HERS, uno studio di prevenzione secondaria disegnato per testare l'efficacia e la sicurezza della terapia con estroprogestinici sulla prognosi clinica cardiovascolare, l'incidenza in 4 anni di mortalità per malattia coronarica e di infarto del miocardio non fatale era simile sia nelle pazienti trattate che nelle pazienti che assumevano il placebo; comunque sia, durante il primo anno è stato osservato il 50% di aumento di rischio di eventi coronarici nel braccio trattato con estrogeni. Sebbene sia possibile che i progestinici possano contrastare gli effetti positivi degli estrogeni, lo studio Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) indica che a livello angiografico la progressione dell'aterosclerosi coronarica non è influenzata né dal trattamento con estrogeni né da quello con estroprogestinici. Inoltre, il Papworth Hormone Replacement Therapy Atherosclerosis Study (uno studio sull'estradiolo transdermico con e senza il noretindone), il Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST) (un trial sul 17β-estradiolo orale) e l'EStrogen in the Prevention of ReInfarction Trial (ESPRIT) (uno studio sull'estradiolo valerato orale) non hanno evidenziato benefici di tipo cardiovascolare nei vari schemi analizzati. Pertanto, negli studi clinici la terapia sostitutiva non si è dimostrata efficace nella prevenzione secondaria della malattia cardiovascolare in donne in età postmenopausale.

Inoltre, gli studi di prevenzione primaria suggeriscono che con la terapia estrogenica postmenopausale si verifichi un precoce incremento di rischio cardiovascolare e assenza di cardioprotezione. Risultati dello studio su larga scala WHI suggeriscono addirittura che la terapia ormonale abbia effetti cardiovascolari deleteri. Le donne assegnate al braccio di terapia estroprogestinica della durata di 5,6 anni hanno mostrato un incremento del rischio del 24% di sviluppare una malattia coronarica e del 31% di avere un ictus rispetto a quelle assegnate al placebo. Nel braccio con soli estrogeni del WHI è stato osservato un incremento simile per l'ictus, ma nessun effetto sulla malattia cardiovascolare.

Tuttavia, uno sguardo più attento ai dati disponibili suggerisce che il tempo di inizio della terapia ormonale possa influenzare criticamente l'associazione tra tale terapia e la malattia coronarica. L'estrogeno può rallentare gli stadi precoci dell'aterosclerosi, ma ha effetti sfavorevoli sulle lesioni aterosclerotiche avanzate. È stato ipotizzato che gli effetti protrombotici e proinfiammatori degli estrogeni si manifestino prevalentemente fra le donne con lesioni subcliniche, che iniziano la terapia ormonale molto dopo la transizione menopausale, mentre donne con minore danno arterioso che iniziano la terapia ormonale precocemente in menopausa possono ottenere dei benefici cardiovascolari perché esse non hanno ancora sviluppato lesioni avanzate. Dati su primati non umani supportano questo concetto. Gli estrogeni coniugati non hanno effetto sull'estensione della placca coronarica in scimmie cynomolgus assegnate al solo estrogeno o combinato con progestinico, iniziando 2 anni (approssimativamente 6 anni umani) dopo ooforectomia e ben dopo l'instaurarsi di aterosclerosi. Comunque, la somministrazione di ormoni esogeni immediatamente dopo ooforectomia, durante gli stadi precoci dell'aterosclerosi, riduce l'estensione della placca del 70%.

I risultati di analisi dei sottogruppi di studi osservazionali e dati di trial clinici supportano questa convinzione. Per esempio, sebbene non ci fosse associazione tra la terapia con soli estrogeni e malattia coronarica nel complesso della coorte di pazienti dello studio WHI, tale terapia si associava a una riduzione del rischio di malattia coronarica del 37% tra le partecipanti di età compresa fra 50 e 59 anni. Al contrario, un incremento del rischio del solo 8% era stato osservato fra le donne di 60-69 anni e un incremento del rischio dell'11% era presente fra quelle di età 70-79 anni. A causa del numero relativamente piccolo di casi di infarto del miocardio o morte coronarica (la definizione primaria di malattia coronarica nel WHI), specialmente nelle donne più giovani, queste differenze intra- e intergruppi non erano statisticamente significative. Tuttavia, quando la definizione di malattia coronarica veniva allargata a comprendere l'intervento chirurgico di bypass coronarico o la procedura di intervento coronarico per via percutanea, la terapia con solo estrogeno si associava a una riduzione significativa del 45% della malattia coronarica tra le donne nel gruppo di età più giovane. Inoltre, l'assunzione dell'estrogeno era associato a un minore livello di calcificazione delle arterie coronarie.

Sebbene l'età non avesse un simile effetto nel braccio con estroprogestinico del WHI, il rischio di malattia coronarica aumentava stabilmente con gli anni dalla menopausa. L'estroprogestinico era associato a una riduzione del rischio dell'11% per le donne a meno di 10 anni dalla menopausa, ma era associato a un incremento del 22% del rischio nelle donne dai 10 ai 19 anni dalla menopausa e a un aumento del 71% del rischio per le donne a 20 anni o più dalla menopausa (solo quest'ultimo era statisticamente significativo). Nel grande studio osservazionale Nurses'Health Study, le donne che avevano scelto di iniziare la terapia ormonale entro 4 anni dalla menopausa sperimentavano un minor rischio di malattia coronarica rispetto alle non utilizzatrici, mentre quelle che iniziavano la terapia 10 anni o più dopo la menopausa sembravano averne un minor beneficio coronarico. Dato che questi studi osservazionali includono una grande percentuale di donne che iniziano la terapia ormonale entro 3-4 anni dalla menopausa e i trial clinici includono un'alta percentuale di donne a 12 anni o più dalla menopausa, questi riscontri aiutano a riconciliare alcune delle apparenti discrepanze fra i due tipi di studi.

Non è chiaro se l'età di inizio della terapia ormonale possa influenzare il rischio di ictus. Ulteriori ricerche sono necessarie per quanto riguarda l'età, il tempo trascorso dalla menopausa e altre caratteristiche cliniche, così come la ricerca di biomarker che possano prevedere l'incremento o la diminuzione del rischio cardiovascolare associato alla terapia ormonale. Inoltre, rimane incerto se differenti dosi, formulazione o vie di somministrazione della terapia ormonale possano produrre differenti effetti cardiovascolari.

CANCRO DEL COLON-RETTO Studi osservazionali hanno riportato che la terapia ormonale riduce il rischio di cancro del colon-retto, sebbene l'entità stimata del beneficio relativo vari dall'8 al 34% nelle diverse metanalisi. Nel WHI, l'unico studio che ha esaminato questo aspetto, la terapia con estroprogestinici è risultata associata a una significativa riduzione (del 44%) del rischio di cancro del colon-retto in un periodo di 5,6 anni; non è stato osservato, con 7 anni di terapia, alcun beneficio con la terapia con soli estrogeni.

DETERIORAMENTO COGNITIVO E DEMENZA Una metanalisi di 10 studi di tipo caso-controllo e di 2 studi di coorte suggerisce che la terapia ormonale postmenopausale sia associata a una riduzione del rischio di demenza stimabile intorno al 34%. Successivi studi randomizzati, incluso il WHI, non hanno tuttavia dimostrato alcun beneficio della terapia estrogenica o con solo estrogeno sulla progressione della malattia di Alzheimer da modesto a moderato e indicano un potenziale effetto negativo di tale terapia sull'incidenza della demenza, almeno in donne di età superiore ai 65 anni. Determinare se il tempo d'inizio della terapia ormonale influenzi il risultato cognitivo richiederà ulteriori studi.

CANCRO OVARICO E ALTRE MALATTIE Sulla base di limitati studi di tipo osservazionale e di dati da studi randomizzati, è stato ipotizzato che la terapia ormonale possa incrementare il rischio di tumore ovarico e ridurre il rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2. I risultati del WHI supportano queste ipotesi.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Terapia ormonale postmenopausale

L'uso razionale della terapia ormonale in postmenopausa richiede un attento bilancio dei potenziali rischi e benefici. La figura 342-2 mostra

DIAGRAMMA PER IDENTIFICARE DONNE CANDIDATE ALLA TERAPIA ORMONALE[a]

1. Sintomi significativi della menopausa (sintomi vasomotori da moderati a gravi, sudorazioni notturne)?[b]
   - No → No TO
   - Sì → 2. Controindicazioni alla TO?[c]
     - No → 3. Valutare il rischio di MC e gli anni dall'ultima mestruazione
     - Sì → No TO[g]

3. Valutare il rischio di MC e gli anni dall'ultima mestruazione

Rischio di MC oltre 10 anni (Framingham CHD Risk Score)[d]	Anni dall'ultima mestruazione[e]		
	≤5	6–10	>10
Molto basso (<5%)	Andare a Q4	Andare a Q4	No TO
Basso (dal 5 a <10%)	Andare a Q4	Andare a Q4[f]	No TO
Moderato (dal 10 a <20%)	Andare a Q4[f]	No TO	No TO
Alto (≥20%)	No TO	No TO	No TO

4. Rischio aumentato di ictus (per es., Framingham Stroke Risk Score ≥10% su un periodo di 10 anni)?
   - No → 5. Selezionare la durata della TO in relazione al tipo di terapia e al rischio di carcinoma mammario
   - Sì → No TO

5. Selezionare la durata della TO in relazione al tipo di terapia e al rischio di carcinoma mammario

Rischioi di carcinoma mammario[i]	Estrogeno più progestinico		Solo estrogeno	
	<5 anni	≥5 anni	<7 anni	≥7 anni[j]
Inferiore alla media o medio	TO ok	Incerto; andare a Q6[k]	TO ok	Incerto; andare a Q6
Superiore alla media	Evitare TO[l]	No TO[m]	Evitare TO[l]	No TO[m]

6. Solo se la risposta al precedente Q5 è "incerto" allora considerare:
   A rischio aumentato di fratture osteoporotiche?[n]
   Se no, convertire "incerto" in Q5 a "no TO"
   Se sì, convertire "incerto" in Q5 a "TO ok"

FIGURA 342-2 Diagramma per l'identificazione di candidate appropriate per la terapia ormonale postmenopausale (TO). MC, malattia coronarica.

[a] Rivalutare ciascun passaggio ogni 6-12 mesi (assumendo la continua preferenza della paziente per la terapia ormonale).

[b] Donne che hanno secchezza vaginale senza sintomi vasomotori da moderati a gravi possono essere candidate all'utilizzo di estrogeni vaginali.

[c] Controindicazioni tradizionali: sanguinamento vaginale inspiegato; epatopatia attiva; anamnesi positiva per tromboembolia venosa dovuta a gravidanza, uso di contraccettivi orali o di eziologia sconosciuta; coagulopatie; anamnesi positiva per carcinoma mammario o endometriale; anamnesi positiva per malattia coronarica, ictus, attacco ischemico transitorio o diabete. Per le altre controindicazioni, comprese ipertrigliceridemia (>400 mg/dl), colecistopatia attiva e anamnesi positiva per tromboembolia dovuta a immobilizzazione, chirurgia o frattura ossea, la terapia ormonale orale dovrebbe essere evitata, ma la terapia transdermica può costituire un'opzione (vedi oltre *l*).

[d] Rischio di malattia coronarica a 10 anni, basato sul Framingham Coronary Heart Disease Risk Score (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: JAMA 285:2486,2001), come modificato da JE Manson, con SS Bassuk: *Hot Flashes, Hormones & Your Health*, New York, McGraw-Hill, 2007.

[e] Donne a più di 10 anni dalla menopausa non sono buone candidate a iniziare (primo utilizzo di) la terapia ormonale.

[f] Evitare la terapia ormonale orale. La terapia ormonale transdermica può essere una buona opzione, poiché ha minori effetti sfavorevoli su fattori della coagulazione, livello di trigliceridi e fattori infiammatori rispetto alla terapia ormonale orale.

[g] Considerare inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o della serotonina-noradrenalina, gabapentina, clonidina, soia o alternativi.

[h] La terapia ormonale dovrebbe essere continuata solo se persistono sintomi menopausali da moderati a gravi. Le durate raccomandate del trattamento sono basate sui risultati del trial Women's Health Iniziative con solo estrogeno o estroprogestinico, che durarono 5,6 e 7,1 anni rispettivamente. Nell'utilizzo della terapia ormonale per durate maggiori, il bilancio fra rischi e benefici è sconosciuto.

[i] Rischio di carcinoma mammario sopra la media: una o più parenti di primo grado con carcinoma mammario, geni predisponenti come *BRCA1* o *BRCA2*, o anamnesi personale positiva di biopsia mammaria indicante atipia.

[j] Donne con menopausa prematura chirurgica possono assumere la terapia ormonale fino all'età media di menopausa (51 anni negli Stati Uniti) e poi seguire il diagramma per le decisioni successive.

[k] Se il progesterone è assunto giornalmente, evitare di estenderne la durata. Se il progesterone è assunto ciclicamente o con una bassa frequenza, evitare l'estensione della durata a più di 1-2 anni.

[l] Se i sintomi menopausali sono gravi, estrogeni più progestinici possono essere assunti per 2-3 anni al massimo e gli estrogeni da soli per 4-5 anni al massimo.

[m] Se ad alto rischio di fratture osteoporotiche (vedi Q6), considerare bisfosfonati, raloxifene o alternativi.

[n] Aumentato rischio di fratture osteoporotiche: osteopenia documentata, anamnesi personale o familiare di fratture non traumatiche, fumo attivo o peso inferiore a 56 kg.

Fonte: Adattata da JE Manson con SS Bassuk: *Hot Flashes, Hormones & Your Health*. New York, McGraw-Hill, 2007.

un possibile approccio decisionale. Il medico deve inizialmente valutare se la paziente ha sintomi menopausali da moderati a gravi, il che costituisce l'unica indicazione per iniziare la terapia ormonale (sintomi urogenitali, in assenza di sintomi vasomotori, possono essere trattati con estrogeni vaginali). I rischi e i benefici di questa terapia devono essere discussi con ciascuna paziente, dando maggiore enfasi alle misure assolute di efficacia più che quelle relative e sottolineando le incertezze delle conoscenze cliniche, se rilevanti. A causa del tasso di malattie croniche, che aumenta generalmente con l'età, i rischi assoluti tendono a essere maggiori nelle donne più anziane, anche quando i rischi relativi rimangono simili. Devono essere rimarcati i potenziali effetti collaterali, specialmente il sanguinamento vaginale che può derivare dall'uso combinato di estroprogestinici, che è raccomandato nelle donne con utero integro. Il desiderio della paziente riguardo la terapia deve essere un fattore importante nel prendere una decisione. Le controindicazioni alla terapia sostitutiva devono essere valutate di routine e includono sanguinamento vaginale inspiegato, una malattia epatica attiva, tromboembolia venosa, pregresso carcinoma endometriale (eccetto lo stadio I senza superamento della membrana basale) o tumore mammario e presenza di malattia coronarica o ictus, attacco ischemico transitorio o diabete. Le controindicazioni relative comprendono ipertrigliceridemia (superiore a 400 mg/dl) e malattie della colecisti (in questi casi l'uso di estrogeni transdermici può essere un'opzione terapeutica). Non deve essere considerato un beneficio atteso dalla terapia ormonale la prevenzione cardiovascolare di tipo primario o secondario e devono essere presi in considerazione un aumento del rischio di ictus e un piccolo aumento del rischio di malattia coronarica. Peraltro questa terapia può essere appropriata se i benefici di tipo non coronarico superano chiaramente i rischi. È necessario sospendere immediatamente la terapia con estroprogestinici in una donna che va incontro a un evento coronario o a ictus.

L'*uso per brevi periodi* (meno di 5 anni) della terapia sostitutiva è appropriato per attenuare i sintomi vasomotori nelle donne senza controindicazioni al trattamento. In ogni caso, la terapia ormonale deve essere evitata o almeno presa in considerazione solo in seconda istanza nelle donne con cardiopatia nota o precedente ictus ischemico per l'elevato rischio di futuri eventi cardiovascolari. Le donne che hanno controindicazioni, o che sono contrarie alla terapia, possono beneficiare dell'uso di antidepressivi (come venlafaxina, fluoxetina o paroxetina), della gabapentina, della clonidina, della soia, della *Cimicifuga racemosa*, mentre per i sintomi di tipo genitourinario possono utilizzare creme intravaginali a base di estrogeni.

L'*uso a lungo termine* (≥5 anni) della terapia sostitutiva ormonale è più problematico, in quanto deve essere tenuto presente il rischio elevato di tumore mammario. Candidate a questo tipo di terapia sono soltanto le donne con sintomi di tipo vasomotorio persistenti e/o con aumentato rischio di osteoporosi (per es., pazienti con osteopenia, storia familiare di fratture non traumatiche o peso <56 kg), che non abbiano una storia personale o familiare di cancro mammario in parenti di primo grado o altre controindicazioni, o che manifestino una forte preferenza personale per questo tipo di terapia. Le donne in cui il trattamento ormonale può essere controindicato sono quelle con malattia cardiovascolare, basso rischio di osteoporosi e aumentato rischio di tumore mammario [per es., quelle che hanno una parente di primo grado con neoplasia mammaria, o geni come il *BRCA1* o il *BCRA2* (che indicano un aumento di suscettibilità al tumore mammario), o atipie cellulari alla biopsia mammaria]. Anche nelle donne candidate considerate positivamente, devono essere previste le opportune strategie per minimizzare la dose e la durata della terapia ormonale. Per esempio, le donne in cui questa terapia attenua sensibilmente i sintomi vasomotori dovrebbero sospenderla dopo 5 anni e riprenderla solo se i sintomi vasomotori persistono. A causa del ruolo dei progestinici nell'incremento del rischio di carcinoma mammario, dovrebbero essere preferiti regimi che impiegano esposizioni al progesterone cicliche piuttosto che continue. Per prevenire l'osteoporosi, dovrebbero essere prese in considerazione terapie alternative come quelle con bisfosfonati o con modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (SERM). Le ricerche sulle preparazioni contenenti androgeni sono limitate, particolarmente in termini di sicurezza a lungo termine. Ricerche addizionali sugli effetti di questi agenti sulla malattia cardiovascolare, sulla tolleranza al glucosio e sul cancro della mammella, apporteranno dati di particolare interesse.

Oltre alla terapia ormonale, il controllo dei sintomi e la prevenzione di malattie croniche possono derivare da modificazioni dello stile di vita, comprese l'astensione dal fumo, un'adeguata attività fisica e una dieta salutare. Una sempre maggiore disponibilità di farmaci, per esempio i bisfosfonati, i SERM e altri agenti per l'osteoporosi, e le statine e gli antipertensivi per il rischio cardiovascolare, potrebbe ridurre la necessità di ricorrere alla terapia ormonale. Tuttavia, la terapia ormonale attuata per un breve periodo può apportare benefici in alcune donne.

BIBLIOGRAFIA

ADVISORY PANEL OF THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY: Estrogen and progestin use in peri- and postmenopausal women: March 2007 Position Statement of the North American Menopause Society. Menopause 14:168, 2007

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS TASK FORCE ON HORMONE THERAPY: Hormone therapy. Obstet Gynecol 104:S1, 2004

HSIA J et al: Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. Arch Intern Med 166:357, 2006

MANSON JE et al: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 349:523, 2003

—— et al: Estrogen therapy and coronary-artery calcification. N Engl J Med 356:2591, 2007

MANSON JE, WITH BASSUK SS: *Hot Flashes, Hormones & Your Health*. New York: McGraw-Hill, 2007

ROBERTS H: Managing the menopause. BMJ 334(7596):736, 2007

ROSSOUW JE et al: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 297:1465, 2007

STEERING COMMITTEE FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 291:1701, 2004

WARREN MP: Historical perspectives in postmenopausal hormone therapy: Defining the right dose and duration. Mayo Clin Proc 82(2):219, 2007

343 Anomalie della differenziazione sessuale

John C. Achermann, J. Larry Jameson

La differenziazione sessuale inizia nella vita intrauterina ma continua anche dopo, sino all'adolescenza, con l'acquisizione della maturità sessuale e della capacità riproduttiva. La differenziazione sessuale può essere suddivisa in tre principali componenti: sesso cromosomico, sesso gonadico (determinazione del sesso) e sesso fenotipico (differenziazione del sesso) (Fig. 343-1). Anomalie a livello di ognuno di questi stadi possono determinare disordini nello sviluppo sessuale. Il bambino nato con ambiguità genitale richiede una valutazione pediatrica urgente, in quanto alcune cause, come l'iperplasia surrenale congenita, possono associarsi a insufficienza surrenale acuta, pericolosa per la vita. Sono fondamentali l'assegnazione precoce del sesso e un chiaro colloquio con i genitori sulla diagnosi, sulla prognosi e sul trattamento. Il coinvolgimento di un team multidisciplinare con esperienza risulta cruciale per la pianificazione dell'intervento chirurgico (se necessario), per il trattamento medico e per il counseling. I disturbi della differenziazione sessuale possono anche manifestarsi più tardivamente, per quanto riguarda le forme subcliniche di disfunzione gonadica (per es., sindrome di Klinefelter) e sono generalmente diagnosticate dagli internisti. Poiché le alterazioni della differenziazione sessuale sono associate a una varietà di conseguenze psicologiche, riproduttive e metaboliche, tra il paziente e gli operatori sanitari deve essere stabilito un dialogo aperto, che assicuri continuità e attenzione verso questi problemi.

DIFFERENZIAZIONE SESSUALE NORMALE

Il *sesso cromosomico* descrive il sesso effettivo (46,XY per i maschi; 46,XX per le femmine) che si stabilisce al momento della fecondazione. La pre-

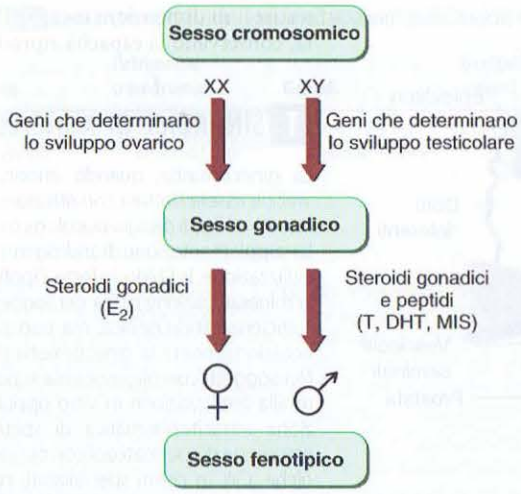


FIGURA 343-1 La differenziazione sessuale può essere suddivisa in tre componenti maggiori: sesso cromosomico, sesso gonadico, sesso fenotipico. T, testosterone; DHT, diidrotestosterone; MIS, sostanza inibente mülleriana; E_2, estradiolo.

senza di un normale cromosoma Y fa sì che avvenga lo sviluppo dei testicoli, anche in presenza di più cromosomi X (per es., 47,XXY, 48,XXXY). La perdita di un cromosoma X danneggia lo sviluppo delle gonadi (45,X o 45,X/46,XY). I feti senza cromosoma X (45,Y) non sopravvivono.

Il *sesso gonadico* si riferisce allo sviluppo in senso testicolare o in senso ovarico del tessuto gonadico. La gonade dell'embrione è bipotente e può svilupparsi (a circa 40 giorni di gestazione) sia in senso testicolare, sia in senso ovarico, a seconda dei geni che sono espressi (Fig. 343-2). Lo sviluppo dei testicoli è indotto dall'azione del gene *SRY* (regione determinante il sesso posta sul cromosoma Y), che codifica per un fattore di trascrizione HMG-box. *SRY* è temporaneamente espresso nelle cellule destinate a diventare cellule di Sertoli e serve per indirizzare lo sviluppo in senso testicolare. Mutazioni di *SRY* impediscono lo sviluppo testicolare nei maschi 46,XY, mentre la traslocazione di *SRY* nelle femmine 46,XX è sufficiente per indurre lo sviluppo testicolare e il fenotipo maschile. Per continuare il normale sviluppo dei testicoli sono necessari altri geni. *SOX9* (*SRY-related HMG-box gene 9*) è fortemente attivato nello sviluppo della

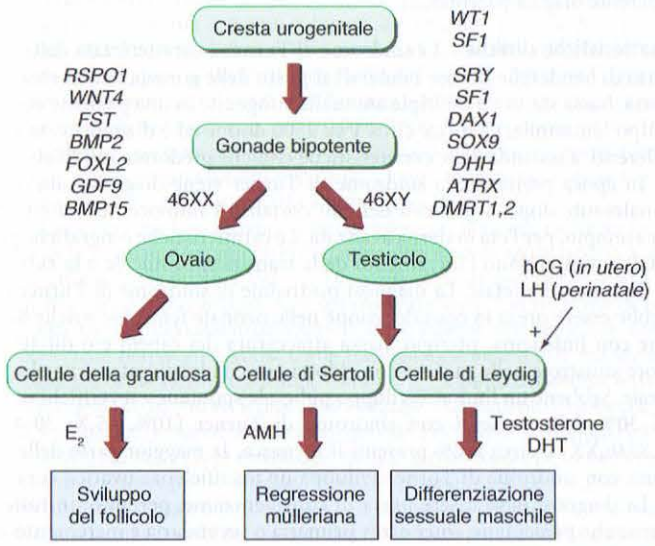


FIGURA 343-2 Regolazione genetica dello sviluppo testicolare. *WT1*, gene 1 correlato al tumore di Wilms; *SF1* fattore 1 steroidogenetico; *SRY*, gene correlato al sesso sul cromosoma Y; *SOX9, SRY-related HMG-box gene 9*; *DHH, desert hedgehog*; *ATRX*, (α-talassemia, ritardo mentale sul cromosoma X); *DAX1, dosage sensitive sex-reversal*, ipoplasia surrenale congenita sul cromosoma X, gene 1; DMRT 1,2, *doublesex MAB3-related transcription factor 1,2*; WNT4, *wingless-type MMTV integration site 4*; FST, follistatina; BMP2 e 15, *bone morpho factors 2 e 15*; FOXL2, *forkhead transcription factor L2*; GDF9, *growth differentiation factor 9*; AMH, ormone anti-mülleriano (sostanza inibente mülleriana); DHT, diidrotestosterone; RSPO1, R-spondin 1.

gonade maschile ed è inibito nella gonade femminile. L'espressione transgenica di *SOX9* è sufficiente per iniziare la formazione dei testicoli nei topi e mutazioni che alterano *SOX9* danneggiano lo sviluppo testicolare. *WT1* (gene 1 correlato al tumore di Wilms) è coinvolto nello sviluppo renale e gonadico. Nei testicoli, *WT1* agisce precocemente sulla via della realizzazione genetica e regola la trascrizione di molti geni, compresi *SF1*, *DAX1* e *AMH* [che codifica per la sostanza inibente mülleriana)*müllerian inhibiting substance*, MIS)]. *SF1* (fattore steroidogenico 1) codifica per un recettore nucleare ed è necessario per lo sviluppo surrenale e gonadico (sia testicolare che ovarico). Funziona insieme ad altri fattori di trascrizione per regolare un numeroso gruppo di geni surrenali e gonadici, inclusi molti geni coinvolti nella steroidogenesi. Le mutazioni di *SF1* in eterozigosi rendono conto di circa il 10% dei pazienti XY con disgenesia gonadica e alterata androgenizzazione, e ciò sta a indicare la sensibilità dei testicolo al dosaggio del gene *SF1*. La precoce espressione di *SF1* nelle gonadi è analoga a quella di altri geni codificanti per recettori nucleari orfani, *DAX1* (*dosage sensitive sex-reversal*, ipoplasia surrenale congenita sul cromosoma X, gene 1). A differenza di *SOX9*, *DAX1* è sottoregolato dallo sviluppo dei testicoli. La duplicazione di *DAX1* danneggia comunque lo sviluppo testicolare, probabilmente perché antagonizza gli effetti di *SRY* e *SF1*. D'altro canto, delezioni o mutazioni di *DAX1* portano alla formazione disordinata dell'abbozzo testicolare, rivelando l'importanza degli effetti genici per quanto attiene la differenziazione gonadica maschile. Oltre ai geni già menzionati, studi su mutazioni umane e murine indicano che almeno altri 15 geni sono coinvolti nella regolazione della posizione finale delle gonadi maschili (Fig. 343-2): questi geni codificano per una serie di molecole di segnale, fattori di crescita paracrini e fattori di trascrizione.

Sebbene lo sviluppo ovarico sia stato considerato come un processo di "default", oggi risulta evidente che specifici geni vengono espressi durante gli stadi precoci dello sviluppo ovarico (per es., la follistatina) (Fig. 343-2). Una volta che l'ovaio si è formato, altri geni sono necessari per il normale sviluppo follicolare [per es., il recettore dell'ormone follicolo-stimolante (*follicle-stimulating hormone*, FSH) e *GDF9*]. La steroidogenesi ovarica richiede lo sviluppo di follicoli contenenti cellule della granulosa e cellule della teca, che circondano gli ovociti (Cap. 341). La steroidogenesi ovarica è quindi relativamente limitata fino a quando, alla pubertà, non verranno prodotte le gonadotropine.

Anche le cellule germinali si sviluppano con una modalità sessualmente dimorfica. Nell'ovaio in corso di sviluppo, le cellule germinali primordiali (*primordial germ cells*, PGC) entrano in meiosi, mentre nel testicolo nella fase dello sviluppo esse dapprima proliferano e poi vengono sottoposte a un arresto del ciclo cellulare. L'entrata in meiosi delle PGC è indotta dell'acido retinoico, che attiva *STRA8* (*stimulated by retinoic acid 8*) e altri geni coinvolti nella meiosi. Il testicolo in fase di sviluppo produce alti livelli di CYP26B1, un enzima che degrada l'acido retinoico e previene quindi l'ingresso delle PGC nella meiosi.

Il *sesso fenotipico* si riferisce ai genitali esterni e interni e ai caratteri sessuali secondari. Il fenotipo maschile richiede la secrezione di ormone antimülleriano [*anti-müllerian hormone*, AMH (o MIS, da *müllerian-inhibiting substance*)] da parte delle cellule di Sertoli e di testosterone da parte delle cellule di Leydig testicolari. L'AMH fa parte della famiglia dei fattori di crescita trasformanti beta (*transforming growth factor*, TGF) e agisce attraverso specifici recettori nel determinare la regressione delle strutture mülleriane (60°-80° giorno di gestazione). Circa al 60°-140° giorno di gestazione, il testosterone determina lo sviluppo delle strutture wolffiane, compresi l'epididimo, i dotti deferenti e le vescicole seminali. Il testosterone è anche il precursore del diidrotestosterone (DHT), un potente androgeno che promuove lo sviluppo dei genitali esterni, compresi pene e scroto (65°-100° giorno di gestazione e oltre) (Fig. 343-3). Il seno urogenitale dà origine alla prostata e alla porzione prostatica dell'uretra nell'uomo, all'uretra e alla parte inferiore della vagina nella donna. Dal tubercolo genitale deriva il glande nel maschio e il clitoride nella femmina. Le creste urogenitali diventano lo scroto e le grandi labbra, mentre le pieghe uretrali si trasformano nelle piccole labbra, oppure si uniscono a formare il corpo del pene e l'uretra maschile. Nella femmina, i dotti wolffiani regrediscono e i dotti mülleriani danno origine alle tube di Falloppio, all'utero e al segmento superiore della vagina. In assenza delle gonadi si sviluppa un normale fenotipo femminile, ma gli estrogeni sono indispensabili per la maturazione uterina e mammaria alla pubertà.

ANOMALIE DEL SESSO CROMOSOMICO

Le anomalie del sesso cromosomico si verificano quando è alterato il numero o la struttura dei cromosomi X o Y (Tab. 343-1).

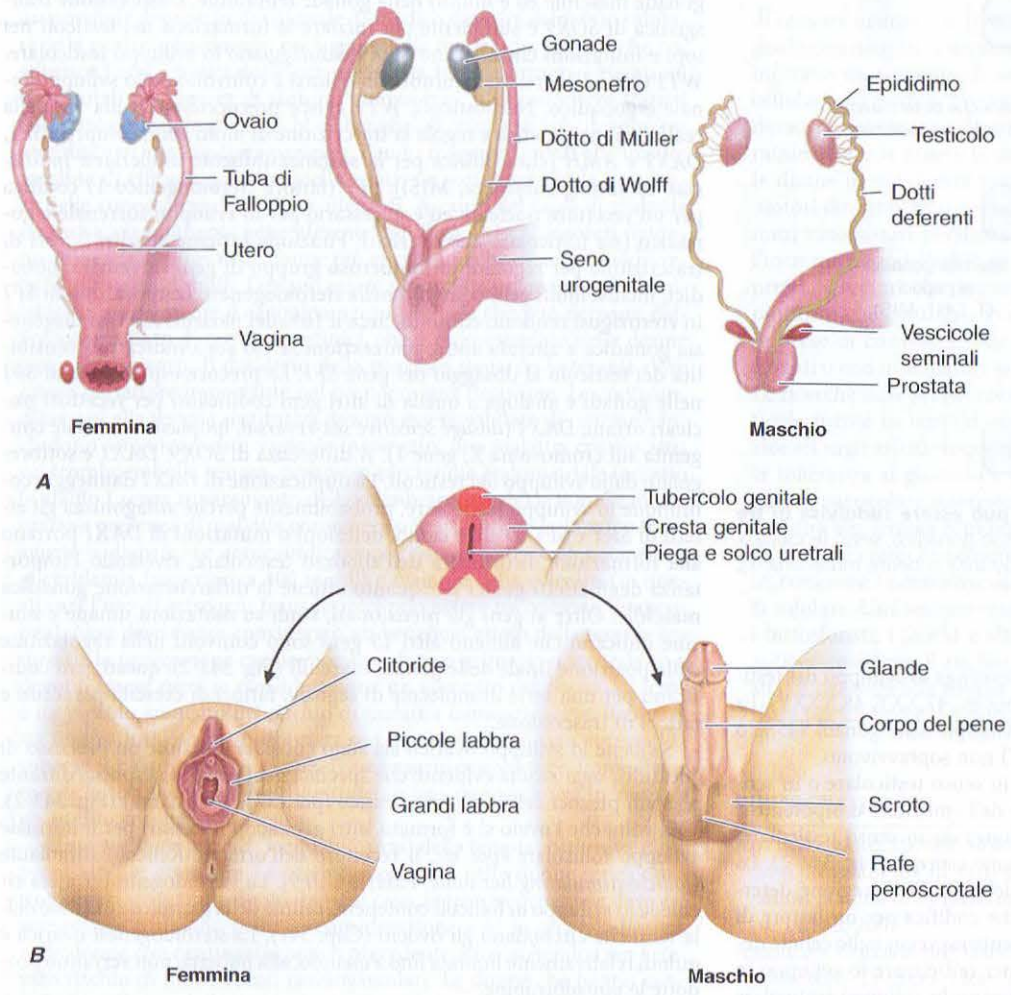


FIGURA 343-3 Differenziazione sessuale normale. *A.* Genitali interni. ***B.*** Genitali esterni. [*Da: JD Wilson, JE Griffin, in E Braunwald et al. (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine, 15ª ed., New York, McGraw-Hill, 2001.*]

SINDROME DI KLINEFELTER (47,XXY)

Fisiopatologia La forma classica di sindrome di Klinefelter (47,XXY) è dovuta alla mancata disgiunzione meiotica dei cromosomi sessuali durante la gametogenesi (il 40% degli errori avviene durante la spermatogenesi, il 60% durante l'oogenesi) (vedi Cap. 63). I mosaicismi della sindrome di Klinefelter (46,XY/47,XXY) sembrano essere la conseguenza della mancata scissione mitotica dei cromosomi durante lo stadio zigotico e si verificano nel 10% dei pazienti con questa patologia. Altre varianti cromosomiche della sindrome di Klinefelter (per es., 48,XXYY; 48,XXXY) sono state descritte, ma sono molto rare.

Caratteristiche cliniche La sindrome di Klinefelter è caratterizzata dalla presenza di testicoli di piccole dimensioni, infertilità, ginecomastia, proporzioni eunucoidi e scarsa virilizzazione in un soggetto di fenotipo maschile. Ha un'incidenza di 1 su 1000 uomini. Nei casi gravi, i soggetti presentano testicoli piccoli in età prepuberale con androgenizzazione insufficiente e ginecomastia in età puberale. Sono descritti ritardo nella crescita e difficoltà nell'apprendimento. Più tardi, caratteri eunucoidi o infertilità possono portare alla diagnosi. I testicoli sono piccoli e duri [ampiezza media di 2,5 cm (volume 4 ml)]; quasi sempre di dimensioni inferiori a 3,5 cm (12 ml) e inappropriatamente piccoli per il grado di androgenizzazione. La biopsia non è in genere necessaria, ma rivela ialinizzazione dei tubuli seminiferi e azoospermia. Altre caratteristiche cliniche della sindrome di Klinefelter sono elencate nella tabella 343-1. Le concentrazioni plasmatiche di ormone follicolostimolante (FSH) e ormone luteinizzante (*luteinizing hormone*, LH) sono aumentate in molti pazienti con cariotipo 47,XXY (90% e 80% rispettivamente) e il testosterone plasmatico è ridotto (50-75%), espressione di insufficienza gonadica primitiva. L'estradiolo è spesso aumentato per la stimolazione cronica delle cellule di Leydig da parte dell'ormone LH e per l'aromatizzazione dell'androstenedione da parte del tessuto adiposo; l'incrementato rapporto estradiolo/testosterone determina ginecomastia. I pazienti con mosaicismi della sindrome di Klinefelter presentano caratteristiche cliniche meno gravi, testicoli di dimensioni maggiori e, talvolta, conservano la capacità riproduttiva.

T SINDROME DI KLINEFELTER

La ginecomastia, quando importante, dovrebbe essere trattata con riduzione chirurgica, se è causa di disagio psicologico (Cap. 340). La supplementazione di androgeni migliora la virilizzazione, la libido, la forza, l'ipofibrinolisi e la mineralizzazione ossea nei soggetti con insufficienza androgenica, ma può peggiorare occasionalmente la ginecomastia (Cap. 340). Nei soggetti con oligospermia si può ricorrere alla fertilizzazione in vitro oppure all'iniezione intracitoplasmatica di sperma dopo estrazione di spermatozoi con opportune tecniche. Ciò, in centri specializzati, consente il recupero di spermatozoi in più del 50% di pazienti con sindrome di Klinefelter senza mosaicismo. Dopo iniezione intracitoplasmatica di sperma e trasferimento embrionale, le gravidanze possono essere ottenute in circa il 50% dei casi.. Bisogna tuttavia tenere in considerazione la possibilità di trasmissione di questa anomalia cromosomica e a questo proposito è sempre opportuno effettuare test di screening pre-impianto.

SINDROME DI TURNER (DISGENESIA GONADICA) (45,X)

Fisiopatologia Circa la metà delle pazienti con sindrome di Turner presenta un cariotipo 45,X, un 20% circa ha un mosaicismo 45,X/46,XX e i restanti casi presentano anomalie strutturali del cromosoma X, come frammenti di X, isocromosomi, anelli. Le caratteristiche cliniche della sindrome di Turner sono la conseguenza dell'aplo-insufficienza di multipli geni del cromosoma X (per es., *short stature homeobox*, *SHOX*). Comunque, i geni soggetti all'imprinting sessuale possono essere influenzati in modo differenziato quando il cromosoma X ereditato ha una differente origine parentale.

Caratteristiche cliniche La sindrome di Turner è caratterizzata dalla presenza di benderelle fibrose bilaterali al posto delle gonadi, amenorrea primaria, bassa statura e multiple anomalie congenite in una paziente con fenotipo femminile. Colpisce circa 1 su 2500 donne ed è diagnosticata a età differenti, a seconda delle caratteristiche cliniche predominanti (Tab. 343-1). In epoca prenatale, la sindrome di Turner viene diagnosticata occasionalmente dopo il prelievo dei villi coriali o l'amniocentesi effettuata, per esempio, per l'età materna avanzata. Le caratteristiche ecografiche prenatali comprendono l'incremento della translucenza nucale e la riduzione della crescita fetale. La diagnosi postnatale di sindrome di Turner dovrebbe essere presa in considerazione nelle neonate femmine o nelle bambine con linfedema, pterigio, bassa attaccatura dei capelli e/o difetti del cuore sinistro e nelle ragazze con ridotta crescita inspiegata o ritardo puberale. Sebbene un limitato sviluppo puberale spontaneo si verifichi in più del 30% delle pazienti con sindrome di Turner (10%, 45,X; 30-40%, 45,X/46,XX) e circa il 2% presenti il menarca, la maggior parte delle pazienti con sindrome di Turner sviluppa un'insufficienza ovarica completa. La diagnosi deve essere presa in considerazione, pertanto, in tutte le donne che presentano amenorrea primaria o secondaria e incremento dei livelli di gonadotropine.

T SINDROME DI TURNER

La gestione delle ragazze e delle donne con sindrome di Turner richiede un approccio multidisciplinare, per il numero di organi potenzialmente coinvolti. Un'attenta valutazione cardiaca e renale deve essere effettuata al momento della diagnosi. Le pazienti con difetti cardiaci congeniti (30%) (valvola aortica bicuspide nel 30-50%; coartazione dell'aorta nel 30%; dilatazione della radice aortica, nel 5%) richiedono un follow-up cardiologico a lungo termine, una profilassi antibiotica pri-

TABELLA 343-1 CARATTERISTICHE CLINICHE DELLE ALTERAZIONI CROMOSOMICHE NELLE MALATTIE DELLO SVILUPPO SESSUALE

Alterazione	Patrimonio cromosomico	Gonadi	Genitali esterni	Genitali interni	Sviluppo mammario	Caratteristiche cliniche
Sindrome di Klinefelter	47,XXY oppure 46,XY/47,XXY	Ialinizzazione dei testicoli	Maschili	Maschili	Ginecomastia	Testicoli piccoli, azoospermia, riduzione dei peli facciali e ascellari, riduzione della libido, alta statura e aumento della lunghezza delle gambe, riduzione della lunghezza del pene, aumentato rischio di tumore mammario, malattia tromboembolica, difficoltà di apprendimento, obesità, diabete mellito, vene varicose
Sindrome di Turner	45,X oppure 45,X/46,XX	Gonadi fibrose o immaturità dell'ovaio	Femminili	Femminili ipoplasici	Femminile immaturo	Neonati: linfedema, pterigio del collo, torace a scudo, bassa attaccatura dei capelli, difetti cardiaci e coartazione aortica, malformazioni dell'apparato urinario e rene a ferro di cavallo Bambini: bassa statura, gomito valgo, collo corto, brevità del 4° metacarpo, unghie ipoplasiche, micrognazia, scoliosi, otite media e perdita dell'udito, ptosi palpebrale e amblopia, multiple formazioni di nevi e cheloidi, tiroidite autoimmune, difficoltà nell'apprendimento visuo-spaziale Adulti: insufficienza puberale e amenorrea primaria, ipertensione, obesità, dislipidemia, ridotta tolleranza glucidica e insulino-resistenza, tiroidite autoimmune, malattie cardiovascolari, dilatazione della radice aortica, osteoporosi, malattie infiammatorie dell'intestino, alterazioni croniche della funzione epatica, aumentato rischio di carcinoma del colon, perdita dell'udito
Disgenesia gonadica mista	45,X/46,XY	Testicoli o gonadi fibrose	Variabili	Variabili	Generalmente maschili	Bassa statura, aumentato rischio di tumori gonadici, alcune caratteristiche della sindrome di Turner
Ermafroditismo vero (anomalia della differenziazione sessuale ovotesticolare)	46,XX/46,XY	Testicolo e ovaio od ovotestis	Variabili	Variabili	Ginecomastia	Possibile aumentato rischio di tumori gonadici

ma di sottoporsi a procedure dentali o chirurgiche ed esami seriati per valutare le dimensioni della radice aortica , la cui progressiva dilatazione è associata a un aumentato rischio di dissecazione aortica. Le pazienti che presentano malformazioni congenite dell'apparato renale e urinario (30%) hanno un aumentato rischio per infezioni delle vie urinarie, ipertensione e nefrocalcinosi. L'ipertensione può essere presente indipendentemente dalle malformazioni cardiache e renali e deve essere controllata e trattata come nei pazienti affetti da ipertensione essenziale. L'ipertrofia del clitoride o altre caratteristiche di virilizzazione suggeriscono la presenza di un frammento nascosto di materiale di cromosoma Y traslocato, che è associato a un aumentato rischio di gonadoblastoma, apparentemente conseguente a geni legati al cromosoma Y, distinti dal gene *SRY*. Durante l'infanzia deve essere effettuata una valutazione della funzione tiroidea, del peso, della dentizione, dell'udito, del linguaggio e della vista. L'otite media e le malattie dell'orecchio medio sono prevalenti nell'infanzia (50-85%) e l'ipoacusia neurosensoriale diventa progressivamente più frequente con l'età (70-90%). L'ipotiroidismo autoimmune (15-30%) può essere presente nell'infanzia, ma solitamente insorge nel terzo decennio di vita. Vanno istituiti supporti psicologici a lungo termine per la crescita e la fertilità. Gruppi di supporto sono attivi in tutto il mondo.

Il trattamento della bassa statura nelle bambine con sindrome di Turner rimane una sfida, in quanto le pazienti non trattate difficilmente raggiungono a fine crescita un'altezza superiore a 150 cm. Elevate dosi di ormone della crescita ricombinante stimolano la velocità di crescita nelle bambine con sindrome di Turner. Questo farmaco può essere utilizzato da solo o insieme a basse dosi di steroidi anabolizzanti non-aromatizzabili, come l'oxandrolone (fino a 0,05 mg/kg/die) nelle bambine di età superiore a 8 anni. Tuttavia, l'incremento dell'altezza finale è spesso modesto (5-10 cm) ed è utile personalizzare il trattamento in base alla risposta. Le ragazze che hanno insufficienza gonadica necessitano di terapia estrogenica sostitutiva per indurre lo sviluppo uterino e mammario, per sostenere la crescita e per mantenere un'adeguata mineralizzazione ossea. La maggior parte dei medici sceglie attualmente di iniziare una terapia con basse dosi di estrogeni (un decimo/un ottavo della dose sostitutiva dell'adulto) per indurre la pubertà a un'età appropriata (circa 12 anni). Le dosi di estrogeni vengono gradualmente aumentate per ottenere adeguata femminilizzazione dopo un periodo di 2-3 anni. I progestinici sono aggiunti successivamente per regolare il sanguinamento da sospensione; attualmente alcune donne con sindrome di Turner riescono a portare a termine con successo una gravidanza dopo donazione di un ovulo o fecondazione in vitro. Il follow-up a lungo termine delle donne con sindrome di Turner prevede un'attenta sorveglianza della terapia ormonale sostitutiva e della capacità riproduttiva, della mineralizzazione ossea, della funzione cardiaca e delle dimensioni della radice aortica, della pressione arteriosa, del peso corporeo e della tolleranza glucidica, del profilo epatico e lipidico, della funzione tiroidea e dell'udito.

DISGENESIA GONADICA MISTA (45,X/46,XY)

La disgenesia gonadica mista generalmente è causata da un mosaicismo 45,X/46,XY. Il fenotipo dei pazienti varia ampiamente. Sebbene alcuni di questi pazienti abbiano un fenotipo a predominanza femminile, con le caratteristiche somatiche della sindrome di Turner, gonadi fibrose e strutture mülleriane, i soggetti con cariotipo 45,X/46,XY hanno per lo più un fenotipo maschile e testicoli, e la diagnosi viene effettuata occasionalmente con l'amniocentesi o durante indagini per l'ipospadia. In pratica, la maggior parte dei bambini visitati presenta genitali ambigui e caratteristiche somatiche variabili. Spesso (60%) questi bambini sono allevati attribuendo loro un sesso femminile, lo sviluppo del pene è scarso e le strutture uterine sono presenti. In qualunque caso, è indicata la gonadectomia per prevenire la secrezione androgenica e lo sviluppo di gonadoblastoma (fino al 25% dei casi). I soggetti allevati come maschi possono avere bisogno di interventi di chirurgia ricostruttiva per l'ipospadia e per rimuovere le gonadi fibrose. I testicoli in sede scrotale possono essere mantenuti, ma devono essere tenuti sotto controllo per il rischio neoplastico. Negli adolescenti è raccomandata la biopsia per il carcinoma in situ e per ottenere la virilizzazione in età puberale è necessaria la supplementazione con testosterone. La crescita in altezza è generalmente limitata.

ANOMALIA DEL SESSO FENOTIPICO OVOSTESTICOLARE

L'anomalia della differenziazione sessuale ovotesticolare (precedentemente denominata *ermafroditismo vero*) si verifica quando in un soggetto sono presenti sia un ovaio sia un testicolo o quando vi è una gonade con le caratteristiche di entrambi (ovotestis). Per ragioni ancora sconosciute l'asimmetria gonadica è caratterizzata dalla presenza di un testicolo a destra e di un ovaio a sinistra. La maggior parte degli individui con questa diagnosi, specialmente nell'Africa subsahariana, ha un cariotipo 46,XX. Un cariotipo chimerico 46,XX/46,XY è meno comune e ha un fenotipo variabile che dipende dalla percentuale di ciascuna linea cellulare. In un sottogruppo di pazienti, l'analisi con FISH (*fluorescence in situ hybridization*) o con la reazione polimerasica a catena (*polimerase chain reaction*, PCR) di *SRY* può rilevare traslocazioni di questa regione del cromosoma Y.

ANOMALIE DELLE GONADI E DEL SESSO FENOTIPICO

Le caratteristiche cliniche dei pazienti con anomalie delle gonadi e del sesso fenotipico si dividono in pseudoermafroditismo maschile, con cariotipo

TABELLA 343-2 ANOMALIE CHE CAUSANO RIDOTTA VIRILIZZAZIONE NEI MASCHI CON CARIOTIPO 46,XY

Anomalie dello sviluppo testicolare
Ermafroditismo vero (46,XY)
Disgenesia gonadica
Sindrome da assenza dei testicoli
Anomalie della sintesi degli androgeni
Mutazioni del recettore per LH
Sindrome di Smith-Lemli-Opitz
Mutazioni della proteina regolatoria acuta della steroidogenesi
Deficit dell'enzima di clivaggio della catena laterale del colesterolo (*CYP11A1*)
Deficit di 3β-idrossisteroido deidrogenasi 2 (*HSD3B2*)
Deficit di 17α-idrossilasi/17,20-liasi (*CYP17*)
Deficit della P450 ossidoriduttasi (POR)
Deficit di 17β-idrossisteroido deidrogenasi 3 (*HSD17B3*)
Deficit di 5α-riduttasi 2 (*SRD5A2*)
Anomalie dell'azione degli androgeni
Sindrome da insensibilità agli androgeni
Difetti dei cofattori dei recettori degli androgeni
Altre anomalie dell'apparato riproduttivo maschile
Sindrome da persistenza del dotto di Müller
Ipospadia isolata
Criptorchidismo o testicoli ritenuti

46,XY, e pseudoermafroditismo femminile, con cariotipo 46,XX. Queste anomalie comprendono uno spettro di fenotipi variabili che vanno dalla completa "inversione del sesso" (per es., 46,XY con fenotipo femminile o 46,XX con fenotipo maschile) all'ambiguità genitale.

ANOMALIA DEL SESSO FENOTIPICO 46,XY

L'insufficiente virilizzazione dell'embrione maschile (46,XY) (precedentemente definita *pseudoermafroditismo maschile*) è la conseguenza di un deficit nella produzione di androgeni o nella loro azione. Può essere determinata da alterazioni dello sviluppo dei testicoli, da difetti nella sintesi androgenica, da resistenza al testosterone e al DHT (Tab. 343-2).

Anomalie dello sviluppo testicolare • ***DISGENESIA TESTICOLARE*** I pazienti con *disgenesia gonadica pura* (o *completa*) (sindrome di Swyer) hanno gonadi fibrose, strutture mülleriane (dovute a insufficiente secrezione di sostanza inibente mülleriana) e assenza completa di virilizzazione. I pazienti con *disgenesia gonadica parziale* (*disgenesia testicolare*) producono quantità di sostanza inibente mülleriana sufficienti da determinare la regressione dell'utero e, qualche volta, sufficienti quantità di testosterone da indurre una parziale virilizzazione. Le disgenesie gonadiche possono essere conseguenza di mutazioni o delezioni dei geni che promuovono lo sviluppo testicolare (*WT1, SF1, SRY, SOX9, DHH, ATRX, ARX, DMRT*) o duplicazione di loci cromosomici contenenti *WNT4 o DAX1*) (Tab. 343-3). Fra queste, le più comuni sembrano essere le delezioni o mutazioni di *SRY* e le mutazioni in eterozigosi di *SF1*, che comunque costituiscono meno del 25% dei casi. Caratteristiche cliniche associate a questa anomalia possono essere l'espressione di un ulteriore ruolo di questi geni. Per esempio, i pazienti con mutazioni specifiche di *WT1* (sindrome di Denys-Drash e Frasier) possono avere anomalie renali; nei pazienti con mutazioni di *SF1* può esservi insufficienza surrenale primitiva; nei pazienti con mutazioni di *SOX9* sono presenti gravi alterazioni delle cartilagini (displasia campomelica). I testicoli disgenetici dovrebbero essere asportati per evitare l'insorgenza di

TABELLA 343-3 CAUSE GENETICHE DI INSUFFICIENTE VIRILIZZAZIONE NEI MASCHI CON CARIOTIPO 46,XY

Gene	Ereditarietà	Gonadi	Utero	Genitali esterni	Caratteristiche cliniche associate
Alterazioni dello sviluppo testicolare					
WT1	AD	Disgenesia testicolare	+/–	Femminili o ambigui	Tumore di Wilms, anomalie renali, tumori gonadici (WAGR, sindrome di Denys-Drash e Frasier)
SF1	AR/AD	Disgenesia testicolare	+/–	Femminili o ambigui	Insufficienza surrenale primitiva
SRY	Y	Disgenesia testicolare o ovotestis	+/–	Femminili o ambigui	
SOX9	AD	Disgenesia testicolare o ovotestis	+/–	Femminili o ambigui	Displasia campomelica
DHH	AR	Disgenesia testicolare	+	Femminili	Neuropatia minifascicolare
ATRX	X	Disgenesia testicolare	–	Femminili o ambigui	α-talassemia, ritardi nello sviluppo
ARX	X	Disgenesia testicolare	–	Maschili o ambigui	Ritardo mentale, lissencefalia legata al cromosoma X
DAX1	dupXp21	Disgenesia testicolare	+/–	Femminili o ambigui	
WNT4	dup1p35	Disgenesia testicolare	+	Ambigui	
Alterazioni della sintesi degli androgeni					
LHR	AR	Testicolo	–	Femminili, ambigui o microfallo	Ipoplasia delle cellule di Leydig
DHCR7	AR	Testicolo	–	Variabili	Sindrome di Smith-Lemli-Opitz: lineamenti del viso grossolani, sindattialia del secondo-terzo dito del piede, crescita insufficiente, ritardo di sviluppo, anomalie cardiache e viscerali
StAR	AR	Testicolo	–	Femminili o ambigui	Iperplasia surrenale lipoide congenita (insufficienza surrenale primitiva)
CYP11A1	AR	Testicolo	–	Ambigui	Insufficienza surrenale primitiva
HSD3B2	AR	Testicolo	–	Ambigui	Iperplasia surrenale congenita, insufficienza surrenale primitiva, parziale virilizzazione dovuta ad aumento del DHEA
CYP17	AR	Testicolo	–	Femminili o ambigui	Iperplasia surrenale congenita, ipertensione dovuta ad aumento di corticosterone e 11-desossicorticosterone, eccetto nel deficit isolato di 17,20-liasi
POR	AR	Testicolo	–	Ambigui o maschili	Caratteristiche miste del deficit di 21-idrossilasi e 17α-idrossilasi/deficit di 17,20-liasi occasionalmente associato con craniosinostosi di Antley-Bixler
HSD17B3	AR	Testicolo	–	Femminili o ambigui	Parziale virilizzazione alla pubertà, aumento del rapporto androstenedione/testosterone
SRD5A2	AR	Testicolo	–	Ambigui o microfallo	Parziale virilizzazione alla pubertà, aumento del rapporto testosterone/diidrotestosterone
Alterazioni dell'azione degli androgeni					
Recettore per gli androgeni	X	Testicolo	–	Femminili, ambigui, microfallo o pene normale	Spettro fenotipico variabile dalla sindrome dell'insensibilità completa agli androgeni (genitali esterni femminili), all'insensibilità parziale agli androgeni (genitali ambigui), fino a un quadro di genitali maschili normali e infertilità

Nota: AR, autosomico recessivo; AD, autosomico dominante; *WT1*, gene 1 correlato al tumore di Wilms; WAGR, tumore di Wilms, aniridia, anomalie genitourinarie, ritardo mentale; *SF1*, fattore steroidogenetico 1; *SRY*, gene correlato al sesso sul cromosoma Y; *SOX9, SRY-related HMG-box gene 9*; *DHH, desert hedgehog*; *ATRX* (α-talassemia, ritardo mentale sul cromosoma X); ARX, *aristaless related homeobox, X-linked*; *DAX1, dosage sensitive sex-reversal*, ipoplasia surrenale congenita sul cromosoma X, gene 1; *WNT4, wingless-type mouse mammary tumor virus integration site, 4*; *LHR*, recettori per LH; *DHCR7*, sterol 7δ-riduttasi; *StAR*, proteina regolatoria acuta steroidogenica; *CYP11A1*, P450 *cholesterol side-chain cleavage*; *HSD3B2*, 3β-idrossisteroidedeidrogenasi tipo 2; *CYP17*, 17α-idrossilasi e 17,20-liasi; *HSD17B3*, 17β-idrossisteroido-deidrogenasi di tipo 3; *CYP19*, aromatasi; POR, deficit della P450 ossidoriduttasi; SRD5A2, 5α-riduttasi di tipo 2.

neoplasie e, nei pazienti 46,XY cresciuti come femmine, possono essere somministrati estrogeni per indurre la comparsa dei caratteri sessuali secondari. La *sindrome da assenza dei testicoli* (*anorchia bilaterale*) deriva dalla regressione dei testicoli durante lo sviluppo. L'eziologia è sconosciuta, ma l'assenza delle strutture mülleriane indica che in utero è avvenuta un'adeguata secrezione di sostanza inibente mülleriana. La regressione testicolare precoce è responsabile dell'alterata androgenizzazione in utero, ma nella maggior parte dei casi l'androgenizzazione dei genitali esterni è normale o lievemente ridotta (per es., micropene o ipospadia). Questi soggetti possono essere candidati a protesi testicolari e dovrebbero assumere una terapia sostitutiva con androgeni già durante l'adolescenza.

Anomalie della sintesi degli androgeni Difetti nella via che regola la sintesi degli androgeni (Fig. 343-4) causano una virilizzazione insufficiente nel feto maschio (Tab. 343-3). La regressione delle strutture mülleriane non è compromessa, in quanto la funzionalità delle cellule di Sertoli è conservata.

RECETTORE PER L'ORMONE LUTEINIZZANTE Mutazioni del recettore per l'LH causano ipoplasia delle cellule di Leydig e insufficienza androgenica. Difetti della sintesi del recettore per LH o della sua funzione impediscono la stimolazione delle cellule di Leydig durante la vita fetale per opera dell'hCG (*human chorionic gonadotropin*, gonadotropina corionica umana), così come la stimolazione delle cellule di Leydig da parte dell'LH in fase avanzata di gravidanza e durante il periodo neonatale. Di conseguenza, la sintesi di testosterone e DHT è inadeguata per la normale virilizzazione dei genitali interni ed esterni e questo comporta uno certo numero di fenotipi che variano dalla completa assenza di virilizzazione alla presenza di microfallo, a seconda della gravità della mutazione.

ENZIMI DELLA STEROIDOGENESI Mutazioni dei geni che regolano la captazione di colesterolo e le sue modificazioni [*proteina regolatoria acuta della steroidogenesi* (StAR), *CYP11A1*] coinvolgono entrambi i surreni e la steroidogenesi gonadica (Cap. 336). Gli individui che ne sono affetti (46,XY) hanno in genere una grave e precoce crisi iposurrenalica con perdita di sale e un fenotipo femminile. Difetti della *3β-idrossisteroido deidrogenasi di tipo 2* (*HSD3B2*) possono essere anch'essi responsabili nei casi più gravi di insufficienza surrenale, ma l'accumulo di deidroepiandrosterone (DHEA), che ha un lieve effetto androgenico, porta allo sviluppo di genitali ambigui o ipospadia. I pazienti con iperplasia surrenale congenita dovuta a *deficit della 17α-idrossilasi* (*CYP17*) presentano una virilizzazione variabile e sviluppano ipertensione arteriosa e ipokaliemia dovuta alla ritenzione di sodio promossa dal corticosterone e dall'11-desossicorticosterone. I pazienti con un deficit completo di *17α-idrossilasi* spesso si presentano fenotipicamente come femmine, senza sviluppo puberale e con riscontro di testicoli inguinali e ipertensione all'adolescenza. Alcune mutazioni di *CYP17* danneggiano selettivamente l'attività della 17,20-liasi, senza alterare l'attività della 17α-idrossilasi, comportando una virilizzazione insufficiente senza eccesso di mineralcorticoidi e ipertensione. Le mutazioni della *P450 ossidoriduttasi (POR)* colpiscono molteplici enzimi della steroidogenesi portando ad alterata androgenizzazione e a un pattern biochimico di apparente deficit combinato di 21-idrossilasi e 17α-idrossilasi, qualche volta con anomalie scheletriche associate (Antley-Bixler craniosinostosi). Difetti della *17β-idrossisteroido deidrogenasi di tipo 3* (*HSD17B3*) e della *5α-riduttasi di tipo 2* (*SRD5A2*) interferiscono rispettivamente con la sintesi di testosterone e DHT. Queste condizioni sono caratterizzate da una minima virilizzazione nell'infanzia, ma lo sviluppo del pene può avvenire durante l'adolescenza per azione delle altre isoforme enzimatiche. I soggetti con deficit della *5α-riduttasi di tipo 2* presentano normali strutture wolffiane, ma non un normale sviluppo mammario. In alcune culture, questi soggetti alla pubertà cambiano sesso diventando maschi, in quanto l'incremento di testosterone induce la comparsa di masse muscolari e di altre caratteristiche virilizzanti. Creme a base di DHT possono migliorare la crescita prepuberale del pene dei pazienti cresciuti come maschi. I soggetti allevati come femmine necessitano di gonadectomia, chirurgia estetica e terapia sostitutiva con estrogeni.

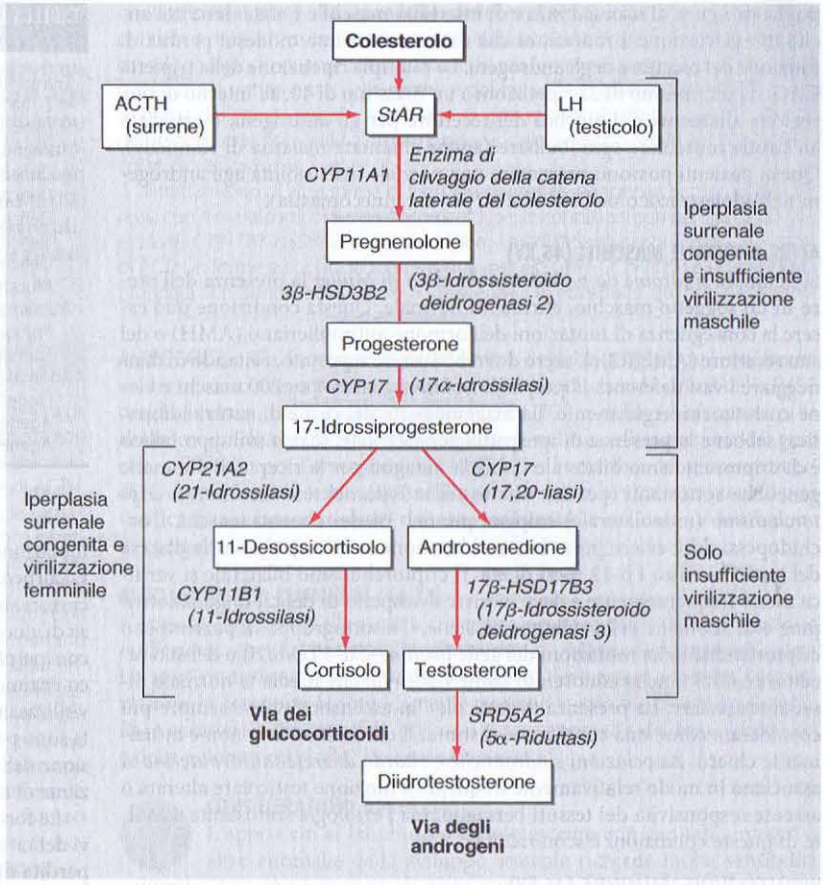


FIGURA 343-4 Vie di sintesi dei glucocorticoidi e degli androgeni. Difetti di *CYP21A2* e *CYP11B1* deviano i precursori steroidei verso la via di sintesi degli androgeni e causano virilizzazione delle femmine 46,XX. Il testosterone e il diidrotestosterone sono sintetizzati nelle cellule di Leydig testicolari. Difetti degli enzimi coinvolti nella sintesi degli androgeni determinano insufficiente virilizzazione nei maschi 46,XY. *StAR*, proteina regolatoria acuta della steroidogenesi. [*Da:* JD Wilson, JE Griffin, in E. Braunwald et al. (eds), *Harrison's Principes of Internal Medicine*, 15ª ed., New York, McGraw-Hill, 2001.]

Anomalie dell'azione degli androgeni • ***SINDROME DA INSENSIBILITÀ AGLI ANDROGENI*** Mutazioni dei recettori per gli androgeni causano una resistenza all'azione degli androgeni (testosterone, DHT) o la *sindrome da insensibilità agli androgeni*. Questa patologia comprende uno spettro di anomalie che colpiscono almeno 1 su 100 000 neonati cromosomicamente maschi. Siccome il recettore androgenico è sul cromosoma X, solamente i maschi sono affetti e le madri portatrici sane sono fenotipicamente normali. I soggetti XY con *sindrome da insensibilità androgenica completa* (precedentemente definita *sindrome della femminilizzazione testicolare*) hanno un fenotipo femminile, un normale sviluppo mammario, (dovuto all'aromatizzazione del testosterone) una vagina breve senza utero (perché la produzione di sostanza inibente mülleriana è normale), un apparato pilifero scarsamente rappresentato a livello pubico e ascellare e un orientamento psicosessuale in senso femminile. I livelli di gonadotropine e di testosterone possono essere ridotti, normali o elevati a seconda del grado della resistenza androgenica e del contributo dell'estradiolo all'inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. La maggior parte delle pazienti giunge all'osservazione del medico per un'ernia inguinale (contenente un testicolo) nell'infanzia o per un'amenorrea primaria (nell'età adulta). La gonadectomia è generalmente effettuata per il rischio, seppur basso, di trasformazione maligna, ed è prescritta la terapia sostituitiva con estrogeni. Alternativamente, le gonadi possono essere lasciate in sede finché lo sviluppo mammario è completo. Nell'adolescenza, l'utilizzo di dilatatori graduati è generalmente sufficiente per dilatare la vagina e permettere i rapporti sessuali.

La *sindrome da insensibilità parziale agli androgeni* (*sindrome di Reifenstein*) si verifica quando le mutazioni dei recettori androgenici sono meno gravi. Nell'infanzia, i pazienti presentano ipospadia perineo-scrotale, piccoli testicoli ritenuti e ginecomastia al momento della pubertà. I soggetti cresciuti come maschi necessitano di correzione dell'ipospadia nell'infanzia e riduzione mammaria nell'adolescenza. La supplementazione con androgeni raramente migliora significativamente la virilizzazione, poiché gli androgeni endogeni sono già aumentati. I pazienti con quadri più gravi di virilizzazione insufficiente si presentano con ipertrofia del clitoride e fusione delle labbra, e possono essere cresciuti come femmine. La gestione chirurgica e psico-sessuale di questi pazienti è complessa e richiede il coinvolgimento attivo dei genitori e del paziente durante le varie fasi di svilup-

po. La presenza di *azoospermia* e di infertilità maschile è stata descritta anche in associazione a mutazioni che determinano una modesta perdita di funzione del recettore degli androgeni. La multipla ripetizione della tripletta CAG, da un minimo di 22 ripetizioni a un massimo di 40, all'interno di una regione altamente polimorfica del recettore per gli androgeni, è associata all'atrofia muscolare spinobulbare (anche chiamata malattia di Kennedy). Questi pazienti possono presentare una parziale insensibilità agli androgeni nell'adolescenza o nell'età adulta (per es., ginecomastia).

ALTRE ANOMALIE MASCHILI (46,XY)

Si definisce *sindrome da persistenza dei dotti di Müller* la presenza dell'utero in un soggetto maschio, altrimenti normale. Questa condizione può essere la conseguenza di mutazioni dell'ormone antimülleriano (AMH) o del suo recettore (AMHR2). L'utero dovrebbe essere asportato, evitando di danneggiare i vasi deferenti. L'*ipospadia isolata* riguarda 1 su 200 maschi e viene corretta chirurgicamente. La maggior parte dei casi è di natura idiopatica, sebbene la presenza di ipospadia penoscrotale, scarso sviluppo fallico e di criptorchidismo bilaterale richieda indagini per la ricerca di anomalie genetiche sottostanti (per es., difetti nell'attività del testosterone). Il *criptorchidismo* (monolaterale) colpisce più del 3% dei neonati maschi. L'orchidopessi deve essere presa in considerazione se non si verifica la discesa del testicolo entro i 6-12 mesi di età. Il criptorchidismo bilaterale si verifica meno frequentemente e deve indurre il sospetto di deficit di gonadotropine o di anomalie dello sviluppo sessuale. Un sottogruppo di pazienti con criptorchidismo ha mutazioni del gene *insuline-like* 3 (*INSL3*) o del suo recettore LGR8 (anche conosciuto come *GREAT*), che media la normale discesa testicolare. La presenza di testicolo "in ascensore" viene sempre più considerata come una condizione distinta, il cui trattamento non è attualmente chiaro. *Associazioni sindromiche* e *ritardo di crescita intrauterino* si associano in modo relativamente frequente a funzione testicolare alterata o assente responsività dei tessuti bersaglio, ma l'eziologia sottostante a molte di queste condizioni è sconosciuta.

VIRILIZZAZIONE FEMMINILE (46,XX)

Un'inappropriata virilizzazione femminile (precedentemente definita *pseudoermafroditismo femminile*) può verificarsi quando le gonadi (ovaie) contengono materiale testicolare secernente androgeni o quando si ha l'esposizione a eccessive quantità di androgeni (Tab. 343-4).

Transdifferenziazione gonadica Il tessuto testicolare può svilupparsi nell'alterazione dello sviluppo sessuale testicolare 46,XX (maschio 46,XX) con traslocazione di *SRY* o duplicazione di *SOX9* o difetti in *RSPO1* (Tab. 343-5).

Aumentata esposizione agli androgeni • ***DEFICIT DI 21-IDROSSILASI (IPERPLASIA SURRENALE CONGENITA)*** La *forma classica* di deficit di 21-idrossilasi è la causa più comune di iperplasia surrenale congenita. Essa ha un'incidenza compresa tra 1:10 000 e 1:15 000, ed è la causa più frequente di virilizzazione delle femmine 46,XX (Tab. 343-5). Le pazienti affette sono omozigoti o eterozigoti composte per gravi mutazioni dell'enzima 21-idrossilasi (*CYP21A2*). Questa mutazione causa il blocco della sintesi surrenalica di glucocorticoidi e mineralcorticoidi, aumentando i livelli di 17-idrossiprogesterone e deviando i precursori steroidi nella via di sintesi degli androgeni (Fig. 343-4). L'insufficienza di glucocorticoidi causa un incremento compensatorio dei livelli di ACTH, con iperplasia surrenale e incremento dei precursori steroidei a monte del blocco enzimatico. L'aumentata sintesi di androgeni durante la gravidanza causa virilizzazione del feto femmina nel primo trimestre di gravidanza. Alla nascita sono presenti genitali ambigui, con vari gradi di ipertrofia del clitoride e fusione delle labbra. In maschi con deficit di 21-idrossilasi, l'eccesso di produzione di androgeni è causa di pubertà precoce gonadotropino-indipendente.

Le forme di deficit di 21-idrossilasi con *perdita di sali* originano da gravi deficit di glucocorticoidi e mineralcorticoidi. Una crisi iposurrenalica con perdita di sali si manifesta generalmente tra i 7 e i 21 giorni di vita ed è un evento potenzialmente rischioso per la vita e che richiede urgente supplementazione di liquidi e trattamento steroideo. Per tale motivo, la diagnosi di deficit di 21-idrossilasi dovrebbe essere sospettata in ogni bambino con genitali ambigui e gonadi bilateralmente non palpabili. Maschi (46, XY) con deficit di 21-idrossilasi non hanno anomalie genitali alla nascita, ma sono ugualmente suscettibili all'insufficienza surrenale e alla perdita di sali.

Anche le femmine con la forma *virilizzante semplice classica* di deficit di 21-idrossilasi presentano genitali ambigui. Esse hanno un'alterazione della biosintesi del cortisolo, ma non sviluppano perdita di sali. Le pazienti con deficit di 21-idrossilasi *non classica* producono una normale quantità di cortisolo e di aldosterone, ma a fronte di un'eccessiva produzione di androgeni. Irsutismo (60%), oligomenorrea (50%) e acne (30%) sono i segni di presentazione più frequenti. Questa è uno delle più frequenti malattie recessive umane, con un'incidenza di 1:100-500 in molte popolazioni e di 1:27 negli ebrei Ashkenazi, originari dell'Europa orientale.

TABELLA 343-4 ANOMALIE CHE CAUSANO VIRILIZZAZIONE NELLE FEMMINE CON CARIOTIPO 46,XX

- Transdifferenziazione ovarica
  - Ermafroditismo vero (46,XX)
  - Maschio XX (alterazione dello sviluppo sessuale testicolare 46,XX)
- Aumento della sintesi di androgeni
  - Deficit della 3β-idrossisteroido deidrogenasi 2 (*HSD3B2*) (lieve)
  - Deficit della 21-idrossilasi (*CYP21A2*)
  - Deficit della P450 ossidoriduttasi (*POR*)
  - Deficit della 11β-idrossilasi (*CYP11B1*)
  - Deficit dell'aromatasi (*CYP19*)
  - Mutazioni dei recettori per i glucocorticoidi
- Aumentata esposizione agli androgeni
  - Tumori materni virilizzanti (per es., luteomi in gravidanza)
  - Farmaci androgeni
- Anomalie dell'apparato riproduttivo femminile non virilizzanti
  - Disgenesia ovarica
  - Agenesia del dotto di Müller
  - Agenesia vaginale

TABELLA 343-5 CAUSE GENETICHE DI VIRILIZZAZIONE NELLE FEMMINE CON CARIOTIPO 46,XX

Gene	Ereditarietà	Gonadi	Utero	Genitali esterni	Caratteristiche cliniche associate
Transdifferenziazione ovarica					
SRY	Traslocazione	Testicolo o ovotestis	–	Maschili o ambigui	
SOX9	dup17q24	Sconosciuto	–	Maschili o ambigui	
RSPO1	AR	Testicolo o ovotestis	±	Maschili o ambigui	Ipercheratosi palmare-plantare; carcinoma cutaneo a cellule squamose
Aumentata sintesi di androgeni					
HSD3B2	AR	Ovaio	–	Clitoridomegalia	Iperplasia surrenale congenita, insufficienza surrenale primitiva, parziale virilizzazione dovuta a incremento del DHEA
CYP21A2	AR	Ovaio	+	Ambigui	Iperplasia surrenale congenita, spettro fenotipico da forme gravi sodio-dispersive associate a insufficienza surrenale, a semplici forme di virilizzazione con funzione surrenale compensata e aumento di 17-idrossiprogesterone
POR	AR	Ovaio	+	Ambigui o femminile	Quadri misti di deficit di 21-idrossilasi e di deficit di 17α-idrossilasi/17,20-liasi, occasionalmente associato con craniosinostosi di Antley-Bixler
CYP11B1	AR	Ovaio	+	Ambigui	Iperplasia surrenale congenita, ipertensione dovuta ad aumento di 11-desossicortisolo e 11-desossicorticosterone
CYP19	AR	Ovaio	+	Ambigui	Virilizzazione materna durante la gravidanza, mancato sviluppo mammario alla pubertà
Recettore dei glucocorticoidi	AR	Ovaio	+	Ambigui	Aumento di ACTH, 17-idrossiprogesterone e cortisolo; mancata soppressibilità con desametasone

Nota: AR, autosomico recessivo; *SRY*, gene correlato al sesso sul cromosoma Y; *SOX9*, *SRY-related HMG-box gene 9*; *HSD3B2*, 3β-idrossisteroidodeidrogenasi di tipo 2; *CYP21A2*, 21-idrossilasi; *POR*, deficit della P450 ossidoriduttasi; *CYP11B1*, 11β-idrossilasi; *CYP19*, aromatasi; ACTH, ormone adrenocorticotropo; *RSPO1*, *R-spondin* 1.

Gli aspetti biochimici del deficit di 21-idrossilasi acuto con perdita di sali sono: ipoglicemia, iponatremia, iperkaliemia, bassi livelli di cortisolo e aldosterone e aumento di 17-idrossiprogesterone, ACTH e dell'attività reninica. La diagnosi presintomatica di deficit di 21-idrossilasi classico è oggi effettuata in molti centri mediante test di screening neonatale con misurazione del 17-idrossiprogesterone. Nella maggior parte dei casi il 17-idrossiprogesterone è notevolmente aumentato. Negli adulti, la stimolazione con ACTH (0,25 mg di cosintropina per via endovenosa) con dosaggio di 17-idrossiprogesterone e cortisolo ai tempi basale e 30 minuti può essere utile nell'individuare le forme non classiche di deficit di 21-idrossilasi e gli eterozigoti (Cap. 336).

TRATTAMENTO IPERPLASIA SURRENALE CONGENITA

Le crisi iposurrenaliche acute con perdita di sali richiedono infusione di liquidi, idrocortisone per via endovenosa e correzione dell'ipoglicemia. Una volta stabilizzato il quadro clinico, i glucocorticoidi devono essere somministrati per correggere l'insufficiente produzione di cortisolo e per inibire la secrezione di ACTH; in questo modo si previene la virilizzazione precoce e si impediscono la rapida maturazione scheletrica e lo sviluppo dell'ovaio policistico. Generalmente il trattamento con idrocortisone (10-20 mg/m^2 al giorno, suddivisi in tre somministrazioni) ha lo scopo di ridurre i livelli di 17-idrossiprogesterone (100- <1000 ng/dl). È difficile tuttavia ottenere una soppressione completa della produzione di androgeni senza utilizzare dosaggi elevati di glucocorticoidi, che comportano effetti collaterali quali riduzione della crescita e predisposizione a obesità centrale. Gli episodi di perdita di sale vengono trattati con terapia mineralcorticoidea. I bambini necessitano generalmente di supplementazione salina fino al primo anno di vita. L'attività reninica plasmatica e il quadro elettrolitico vengono utilizzati per monitorare la terapia mineralcorticoidea. Anche alcuni pazienti con deficit di 21-idrossilasi virilizzante semplice possono beneficiare del trattamento con mineralcorticoidi. Approcci terapeutici più recenti, come quelli con farmaci antiandrogeni e con gli inibitori dell'aromatasi (per bloccare la saldatura precoce delle epifisi), sono in corso di valutazione. Genitori e pazienti dovrebbero essere informati della necessità di aumentare le dosi di steroidi durante il decorso della malattia e i pazienti dovrebbero disporre di sistemi di allarme medico.

Gli adolescenti più grandi e gli adulti sono spesso trattati con prednisolone o desametasone nelle ore serali, per ottenere una più completa soppressione dell'ACTH. Le dosi di steroide dovrebbero essere regolate sul bisogno individuale, visto che l'eccesso di trattamento provoca aumento ponderale, ipertensione e può alterare il turnover osseo. L'androstenedione e il testosterone possono essere misure utili del controllo a lungo termine e comportano minori oscillazioni rispetto al 17-idrossiprogesterone. La richiesta di mineralcorticosteroidi spesso decresce in età adulta e le dosi dovrebbero essere ridotte per evitare ipertensione. In casi molto gravi è stata proposta la surrenectomia, ma così si incorre nei rischi della chirurgia maggiore e dell'iposurrenalismo totale.

Le ragazze con significativa androgenizzazione genitale, dovuta a deficit di 21-idrossilasi classico, generalmente vengono sottoposte a intervento chirurgico di ricostruzione vaginale e di riduzione clitoridea (mantenendo il glande e l'innervazione), ma il timing ottimale di queste procedure è ancora oggetto di dibattito. In alcuni centri c'è una certa resistenza a sottoporre le pazienti alla chirurgia clitoridea, poiché la sensibilità a lungo termine e la possibilità di raggiungere l'orgasmo possono venire alterate. Tuttavia, i risultati a lungo termine delle tecniche più recenti non sono ancora conosciuti. Se l'approccio chirurgico viene effettuato nell'infanzia, la revisione chirurgica o una regolare dilatazione vaginale possono essere necessarie all'inizio dell'adolescenza o in età adulta, e può essere appropriato un supporto psicologico a lungo termine e il counseling psicosessuale. Le donne con deficit di 21-idrossilasi sviluppano frequentemente la sindrome dell'ovaio policistico e hanno una ridotta fertilità, specialmente se non sono adeguatamente trattate. La fertilità si può ottenere nel 50-90% delle donne, ma frequentemente è necessaria l'induzione dell'ovulazione (o anche la surrenectomia). Il desametasone dovrebbe essere evitato in gravidanza. Uomini con scarso controllo del deficit di 21-idrossilasi possono sviluppare residui surrenalici a livello testicolare e sono a rischio di ridotta fertilità. Il trattamento prenatale del deficit di 21-idrossilasi mediante somministrazione di desametasone alle madri riduce il grado di androgenizzazione in feti femmine affetti dalla malattia. In ogni caso, il trattamento della madre e del figlio deve essere iniziato idealmente prima della sesta-settima settimana di gestazione; gli effetti a lungo termine dell'esposizione prenatale al desametasone sullo sviluppo fetale sono ancora in corso di valutazione.

Il trattamento di altre forme di iperplasia surrenale congenita comprende la terapia con mineralcorticoidi e glucocorticoidi per le condizioni con perdita di sali (per es., *StAR, CYP11A1, HSD3B2*), la soppressione – mediante glucocorticoidi – del rialzo di ACTH in forme associate all'ipertensione (per es., *CYP17, CYP11B1*) e la terapia appropriata con ormoni sessuali nell'adolescenza e in età adulta, quando necessario.

ALTRE CAUSE Un incremento della sintesi degli androgeni può verificarsi anche nel caso di iperplasia surrenale congenita, causata da deficit della P450 ossidoriduttasi, della *11β-idrossilasi* (*CYP11B1*) e della *3β-idrossisteroido deidrogenasi di tipo 2* (*HSD3B2*), così come nel caso di mutazioni dei geni che codificano per l'*aromatasi* (*CYP19*) e per i recettori dei glucocorticoidi. L'esposizione eccessiva agli androgeni durante la vita intrauterina può verificarsi nel caso di tumori materni virilizzanti e nel caso di assunzione di composti androgenici.

ALTRE ANOMALIE FEMMINILI (46,XX)

L'*assenza congenita della vagina* si verifica nel caso di *agenesia* o *ipoplasia mülleriana* che fa parte della sindrome di Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (mutazione *WNT4*). Questa diagnosi deve essere presa in considerazione in femmine fenotipicamente normali e con amenorrea primaria. Rare caratteristiche associate possono essere anomalie del rene (agenesia) e della colonna cervicale.

CONSIDERAZIONI GENERALI

L'approccio al bambino o all'adolescente con genitali ambigui o altre anomalie dello sviluppo sessuale richiede molta sensibilità culturale, dato che i concetti di sesso e genere variano ampiamente. Rare forme di alterazioni dello sviluppo sessuale genetiche possono verificarsi molto frequentemente in popolazioni specifiche (per es., il deficit di 5β-*riduttasi di tipo 2* nella Repubblica Dominicana). Anche le diverse forme di iperplasia surrenale congenita mostrano variabilità genetica e geografica. In molti Paesi test biochimici appropriati possono non essere prontamente disponibili e l'accesso a forme appropriate di chirurgia o trattamento può essere limitato.

BIBLIOGRAFIA

BOJESEN A, GRAVHOLT CH: Klinefelter syndrome in clinical practice. Nat Clin Pract Urol 4:192, 2007

BONDY CA for the Turner Syndrome Consensus Study Group: Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab 92:10, 2007

COOLS M et al: Germ cell tumors in the intersex gonad: Old paths, new directions, moving frontiers. Endocrinol Rev 27:468, 2006

LEE PA et al: Consensus statement of management of intersex disorders. Pediatrics 118:e488, 2006

MACLAUGHLIN DT, DONAHOE PK: Sex determination and differentiation. N Engl J Med 350:367, 2004

OGILVIE CM et al: Congenital adrenal hyperplasia in adults: A review of medical, surgical and psychological issues. Clin Endocrinol 64:2, 2006

WILHELM D et al: Sex determination and gonadal development in mammals. Physiol Rev 87:1, 2007

WILSON CA, DAVIES DC: The control of sexual differentiation of the reproductive system and brain. Reproduction 133:331, 2007

344 Tumori endocrini del tratto intestinale e del pancreas

Robert T. Jensen

CARATTERISTICHE GENERALI DEI TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

I tumori neuroendocrini (TNE) gastrointestinali originano dal sistema neuroendocrino diffuso del tratto gastrointestinale (GI), costituito da cellule secernenti amine o acidi con differenti profili ormonali, a seconda della loro origine. I tumori che ne derivano possono essere generalmente distinti in tumori carcinoidi e in tumori endocrini del pancreas (TEP). Questi tumori sono stati inizialmente classificati come APUDomi (*amine precursor uptake and decarbossilation*), un gruppo che comprendeva anche i feocromocitomi, i melanomi e il carcinoma midollare della tiroide, in quanto presentavano analoghe caratteristiche citochimiche, anatomopatologiche, biologiche e molecolari (Tab. 344-1). Era stato originariamente proposto che gli APUDomi avessero una simile origine embriologica dalle cellule della cresta neurale, ma è ora noto che le cellule peptide-secernenti non sono di origine neuroectodermica. Ciononostante, questo concetto è utile perché i tumori hanno molte importanti caratteristiche comuni e anche molte diversità (Tab. 344-1).

TABELLA 344-1 CARATTERISTICHE GENERALI DEI TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI (CARCINOIDI, TUMORI ENDOCRINI DEL PANCREAS [TEP])

I. Marker delle cellule neuroendocrine
  A. Le cromogranine (A, B, C) sono proteine monomeriche acide e solubili presenti nei grossi granuli di secrezione; la cromogranina A è quella più utilizzata
  B. L'enolasi neurone specifica (NSE) è il dimero γ-γ dell'enolasi ed è un marker citosolico della differenziazione neuroendocrina
  C. La sinaptofisina è una glicoproteina integrale di membrana con peso molecolare di 38 000 presente nelle piccole vescicole neuronali e nei tumori neuroendocrini
II. Analogie anatomopatologiche
  A. Tutti gli APUDomi sono in grado di captare e decarbossilare i precursori delle amine
  B. Dal punto di vista ultrastrutturale presentano granuli di secrezione densi (>80 nm)
  C. Istologicamente sono simili e presentano poche mitosi e nuclei uniformi
  D. Frequentemente sintetizzano numerosi peptidi/amine che possono essere dimostrati immunocitochimicamente e che possono anche non essere secreti
  E. Non è possibile sulla base delle caratteristiche immunocitochimiche stabilire la presenza o meno di una sindrome clinica o identificarne il tipo
  F. Le classificazioni istologiche non possono fornire indicazioni sul comportamento biologico; solo la presenza di metastasi o dei segni di invasività determina la malignità o meno del tumore
III. Analogie nel comportamento biologico
  A. In genere presentano un lento accrescimento, anche se un certo numero di questi tumori ha un comportamento aggressivo
  B. Secernono peptidi/amine bioattivi che possono causare una sintomatologia clinica
  C. In genere sono caratterizzati da un'elevata densità di recettori della somatostatina, che può essere utile ai fini della localizzazione e del trattamento del tumore
IV. Analogie/differenze nelle anomalie molecolari
  A. Analogie
    1. Rare alterazioni dei comuni oncogeni (*ras, jun, fos* ecc.)
    2. Rare alterazioni nei comuni geni oncosoppressori (p53, retinoblastoma)
    3. Alterazioni del locus del gene della MEN1 (11q13) e di $p16^{INK4a}$ (9p21) si verificano nel 10-30% dei casi
    4. Nel 40-87% dei casi avviene una metilazione di diversi geni (domain family I *ras*-associata, p14, p16, O^6 metilguanosina metiltransferasi, recettore β dell'acido retinoico)
  B. Differenze
    1. TEP: perdita di 3p (8-47%), 3q (8-41%), 11q (21-62%), 6q (18-68%); acquisizione di 17q (10-55%), 7q (16-68%)
    2. Carcinoidi: perdita di 18q (38-67%) >18p (33-43%) >9p, 16q21 (21-23%); acquisizione di 17q, 19p (57%)

Abbreviazioni: MEN, neoplasie endocrine multiple.

CLASSIFICAZIONE, ANATOMIA PATOLOGICA E BIOLOGIA DEI TUMORI NEUROENDOCRINI

I TNE sono in genere costituiti da monomorfi strati di cellule piccole, rotondeggianti, con nuclei uniformi e mitosi poco frequenti. Essi possono essere identificati in genere con le metodiche istologiche di routine; tuttavia questi tumori vengono identificati principalmente sulla base delle caratteristiche tintoriali, poiché essi hanno in comune alcune proteine cellulari. Storicamente veniva utilizzata la colorazione con argento e i tumori venivano quindi classificati come argentaffini, se assumevano l'argento per poi ridurlo, o argirofili, se non erano in grado di ridurre l'argento. Attualmente si ricercano con metodiche immunocitochimiche marker specifici delle cellule neuroendocrine quali le cromogranine (A, B, C), le enolasi neurono-specifiche, la sinaptofisina (Tab. 344-1). La cromogranina A è il marker attualmente più diffusamente utilizzato.

Dal punto di vista ultrastrutturale, questi tumori sono caratterizzati dalla presenza di granuli secretori elettrondensi e frequentemente presentano piccole vescicole chiare che corrispondono alle vescicole sinaptiche neuronali. I TNE sintetizzano numerosi peptidi, fattori di crescita e amine bioattive che possono essere secrete ectopicamente dando luogo a sindromi cliniche caratteristiche (Tab. 344-2). La diagnosi delle sindromi cliniche, si basa sulle caratteristiche cliniche della malattia e non può essere posta sulla base dei soli dati immunocitochimici. La presenza o l'assenza di sindromi cliniche specifiche non può essere predittiva dell'immunocitochimica (Tab. 344-1). Inoltre, non è possibile distinguere, solo in base alle caratteristiche anatomopatologiche, tra TNE benigni e maligni, a meno che non siano presenti metastasi o segni di invasività.

I tumori carcinoidi sono frequentemente classificati sulla base della loro sede di origine (porzione cefalica dell'intestino, o più ampiamente derivanti dallo stomodeo, porzione intermedia e porzione terminale dell'intestino) dal momento che i tumori che originano nella stessa sede anatomica presentano manifestazioni cliniche, caratteristiche istochimiche e prodotti di secrezione simili (Tab. 344-3). I tumori della porzione cefalica dell'intestino generalmente hanno un basso contenuto di serotonina (5-HT), sono argentaffino-negativi ma argirofili, occasionalmente possono secernere ormone adrenocorticotropo (ACTH) o 5-idrossitriptofano (5-HTP), determinando la sindrome da carcinoide atipica (Fig. 344-1), possono produrre più ormoni contemporaneamente e possono dare metastasi ossee. Raramente si associano a una sindrome clinica dovuta ai prodotti secreti. I carcinoidi della porzione intermedia dell'intestino sono argentaffino-positivi, presentano un elevato contenuto in serotonina, frequentemente danno origine a una sindrome da carcinoide tipica quando metastatizzano (Tab. 344-3, Fig. 344-1) e secernono serotonina e tachichinine (sostanza P, neuropeptide K, sostanza K). Raramente secernono ACTH o 5-HTP e ancor più raramente danno metastasi ossee. I carcinoidi della porzione terminale dell'intestino (retto, colon ascendente e colon trasverso) sono argentaffino-negativi, spesso argirofili, raramente contengono serotonina o causano la sindrome da carcinoide (Fig. 344-1, Tab. 344-3), raramente secernono 5-HTP e ACTH, contengono numerosi peptidi e possono dare metastasi ossee.

I TEP possono essere classificati in nove sindromi funzionanti specifiche ben definite (Tab. 344-2), in quattro sindromi specifiche funzionanti (TEP secernenti calcitonina, renina, ormone luteinizzante o eritropoietina) e in non funzionanti [tumori secernenti il polipeptide pancreatico (PP); PPomi]. Le sindromi da TEP funzionanti si associano ai sintomi legati allo specifico ormone secreto. I TEP non funzionanti, al contrario, non secernono alcuna sostanza in grado di dare origine a una specifica sindrome clinica. "Non funzionante" è però una definizione impropria perché questi tumori frequentemente secernono in modo ectopico un certo numero di peptidi [PP, cromogranina A, ghrelina, neurotensina, subunità α della gonadotropina corionica umana (hCG), enolasi neurono-specifica]; tuttavia, non danno luogo ad alcuna sindrome clinica caratteristica. In tal caso i sintomi sono causati dal tumore e dal suo accrescimento.

I carcinoidi possono interessare tutti i tessuti del tratto gastrointestinale (Tab. 344-3), nella maggior parte dei casi (70%), però, originano da una delle seguenti sedi: bronchi, digiuno/ileo, colon/retto. In passato i tumori carcinoidi venivano riscontrati più frequentemente nell'appendice (40%), ma attualmente le sedi più frequenti di riscontro sono i bronchi/polmoni e l'intestino tenue. Nel complesso il tratto gastrointestinale è la sede più frequente dei carcinoidi (64%), seguita dalle vie respiratorie (28%).

Il termine *tumore endocrino pancreatico*, sebbene diffusamente utilizzato, è anch'esso inesatto poiché questi tumori possono localizzarsi nel pancreas (insulinomi, glucagonomi, TEP non funzionanti, TEP causanti ipoglicemia) oppure originare nel pancreas per poi diffondersi in sedi extrapancreatiche [gastrinomi, VIPomi (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), somatostatinomi, GRFomi (*growth hormone-releasing factor*)]. I TEP sono anche chiamati *tumori delle cellule insulari*, ma l'uso di questa definizione viene scoraggiato dal fatto che non è affatto certo che tutti questi tumori originino dalle insule pancreatiche e dalla constatazione che alcuni di essi possono interessare anche sedi extrapancreatiche.

Una classificazione uniforme proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per tutti i TNE gastrointestinali (compresi carcinoidi e PET) suddivide questi tumori in tre categorie generali: (1a) TNE ben differenziati, (1b) carcinomi neuroendocrini ben differenziati a basso grado di malignità e (2) carcinomi neuroendocrini scarsamente differenziati, che sono in genere carcinomi neuroendocrini a piccole cellule ad alto grado di malignità. Il termine *carcinoide* è un sinonimo di TNE *ben differenziato* (1a). Questa classificazione è ulteriormente suddivisa in base alla localizzazione e alla biologia del tumore. Inoltre, è stata fatta per la prima volta una classificazione TNM standard per i TNE gastrointestinali prossimali. La disponibilità di questa classificazione OMS e della classificazione TNM dovrebbe rendere più semplice il confronto tra i diversi studi delle caratteristiche patologiche, cliniche e prognostiche e dei risultati del trattamento dei TNE gastrointestinali.

L'esatta incidenza dei tumori carcinoidi o dei TEP varia a seconda che si considerino tutti i tumori o solo quelli che danno luogo a una sintomatologia clinica. L'incidenza dei carcinoidi clinicamente significativi è compresa tra 7 e 13 casi per milione per anno, mentre casistiche autoptiche hanno mostrato un'incidenza di carcinoidi maligni compresa tra 21 e 84 casi per milione per anno. I TEP clinicamente manifesti mostrano una prevalenza di 10 casi per milione, con una prevalenza degli insulinomi, dei gastrinomi e dei TEP non funzionanti pari a 0,5-2 casi per milione (Tab. 344-2). I VIPomi sono da 2 a 8 volte meno frequenti, i glucagonomi lo sono da 17 a 30 volte e i somatostatinomi sono ancora meno frequenti dei glucagonomi. Studi autoptici hanno dimostrato che nello 0,5-1,5% dei casi era presente un TEP; tuttavia, in meno di 1 ogni 1000 casi si trattava di un tumore funzionante.

TABELLA 344-2 SINDROMI DA TUMORI NEUROENDOCRINI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

Nome	Peptidi biologicamente attivi secreti	Incidenza (nuovi casi/ 10^6 per anno)	Localizzazione del tumore	Maligni (%)	Associazione con la MEN-1 (%)	Segni e sintomi principali
Sindrome funzionale specifica						
Tumore carcinoide						
Sindrome da carcinoide	Serotonina, a volte tachichinine, motilina, prostaglandine	0,5-2	Tratto intermedio dell'intestino (75-87%) Tratto cefalico dell'intestino (2-33%) Tratto terminale dell'intestino (1-8%) Ignota (2-15%)	95-100	Raro	Diarrea (32-84%) Flushing (63-75%) Dolore (10-34%) Asma (4-18%) Cardiopatia (11-41%)
Tumore endocrino del pancreas						
Sindrome di Zollinger-Ellison	Gastrina	0,5-1,5	Duodeno (70%) Pancreas (25%) Altre sedi (5%)	60-90	20-25	Dolore (79-100%) Diarrea (30-75%) Sintomi esofagei (31-56%)
Insulinoma	Insulina	1-2	Pancreas (>99%)	<10	4-5	Sintomi da ipoglicemia (100%)
VIPoma (sindrome di Verner-Morrison, colera pancreatico, WDHA)	Peptide vasoattivo intestinale (VIP)	0,05-0,2	Pancreas (90%, adulti) Altre (10%, neurali, surrenalici, perigangliari)	40-70	6	Diarrea (90-100%) Ipokaliemia (80-100%) Disidratazione (83%)
Glucagonoma	Glucagone	0,01-0,1	Pancreas (100%)	50-80	1-20	Rash (67-90%) Intolleranza ai carboidrati (38-87%) Calo ponderale (66-96%)
Somatostatinoma	Somatostatina	Raro	Pancreas (55%) Duodeno-digiuno (44%)	>70	45	Diabete mellito (63-90%) Colelitiasi (65-90%) Diarrea (35-90%)
GRFoma	Ormone di rilascio dell'ormone della crescita	Sconosciuta	Pancreas (30%) Polmone (54%) Digiuno (7%) Altre (13%)	>60	16	Acromegalia (100%)
ACTHoma	ACTH	Raro	Pancreas (4-16%, tutti con sindrome di Cushing ectopica)	>95	Raro	Sindrome di Cushing (100%)
TEP che causano la sindrome da carcinoide	Serotonina, tachichinine (?)	Rari (43 casi)	Pancreas (<1% tutti i carcinoidi)	60-88	Raro	Simili a quelli della sindrome da carcinoide
TEP che causano ipercalcemia	PTHrP, altri sconosciuti	Rari	Pancreas (rara causa di ipercalcemia)	84	Raro	Dolore addominale da metastasi epatiche
Possibile sindrome funzionale specifica						
TEP secernenti calcitonina	Calcitonina	Rari	Pancreas (rara causa di ipercalcitoninemia)	>80	16	Diarrea (50%)
TEP secernenti renina	Renina	Rari	Pancreas	Sconosciuta	No	Ipertensione
TEP secernenti ormone luteinizzante	Ormone luteinizzante	Rari	Pancreas	Sconosciuta	No	Anovulazione, virilizzazione (femmina); riduzione della libido (maschio)
TEP secernenti eritropoietina	Eritropoietina	Rari	Pancreas	100	No	Policitemia
Nessuna sindrome funzionale						
PPoma/non funzionanti	Nessuno	1-2	Pancreas (100%)	>60	18-44	Calo ponderale (30-90%) Massa addominale (10-30%) Dolore (30-95%)

Nota: ACTH, ormone adrenocorticotropo, TEP, tumore endocrino del pancreas; MEN, neoplasie endocrine multiple; PPoma, tumore secernente polipeptide pancreatico; PTHrP, *parathyroid hormone-related protein*; VIPoma, tumore secernente peptide vasoattivo intestinale; WDHA, *watery diarrea, ipokaliemia, achlohydria syndrome.*

Sia i carcinoidi che i TEP spesso mostrano un comportamento maligno (Tabb. 344-2, 344-3). Fanno eccezione gli insulinomi, che sono maligni in meno del 10% dei casi, mentre i TEP hanno caratteristiche di malignità nel 50-100% dei casi. La percentuale di tumori carcinoidi maligni varia in base alla localizzazione. L'incidenza di metastasi varia significativamente nelle tre sedi più frequenti di localizzazione: digiuno/ileo (58%) >polmoni/bronchi (6%) >retto (4%). Sia per i TEP che per i carcinoidi, un certo numero di fattori influenza la sopravvivenza del paziente e l'aggressività del tumore (Tab. 344-4). La presenza di metastasi epatiche è il fattore prognostico più importante in analisi singole e multivariate sia nei carcinoidi sia nei TEP. Particolarmente importante per lo sviluppo di metastasi epatiche è la dimensione del tumore primitivo. Per i carcinoidi dell'intestino tenue, la causa più frequente di sindrome da carcinoide è dovuta a metastasi epatiche (Tab. 344-2); le metastasi si verificano nel 15-25% per i tumori con diametro inferiore a 1 cm, nel 58-80% per i tumori di 1-2 cm e in più del 75% per i tumori di diametro superiore a 2 cm. Esistono dati analoghi anche per quanto riguarda i gastrinomi e altri TEP, in cui la dimensione del tumore primitivo ha mostrato di essere un fattore predittivo indipendente per lo sviluppo di metastasi epatiche. La presenza di metastasi linfonodali, l'entità dell'invasione, alcune caratteristiche istologiche [differenziazione, numero delle mitosi, indici di proliferazione, densità vascolare, espressione del fattore di crescita vascolare endoteliale (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) e di metalloproteasi CD10], elevati livelli sierici di fosfatasi alcalina, e i risultati della citometria di flusso (quali la presenza di aneuploidia) sono tutti fattori prognostici importanti per l'identificazione di un tumore potenzialmente metastatizzante (Tab. 344-4). Altri fattori che peggiorano ulteriormente la prognosi dei pazienti con tumori carcinoidi sono la comparsa della sindrome da carcinoide, l'età avanzata, il sesso maschile, la presenza di un tumore sintomatico o l'incremento dei livelli dei marcatori tumorali [acido 5-idrossi-indolacetico (5-HIAA), neuropeptide K, cromogranina A]. Nel caso dei TEP e dei gastrinomi, che sono tra i TEP più studiati, sono fattori prognostici sfavorevoli il sesso femminile, la sovraespressione degli oncogeni *ha-ras* e p53, l'assenza della neoplasia endocrina multipla di tipo 1 (MEN-1) ed elevati livelli circolanti dei diversi marker tumorali (quali la cromogranina A e la gastrina).

TABELLA 344-3 LOCALIZZAZIONE E FREQUENZA DELLE METASTASI E ASSOCIAZIONE CON LA SINDROME DA CARCINOIDE DEI TUMORI CARCINOIDI

	Localizzazione (% del totale)	Incidenza delle metastasi	Incidenza della sindrome da carcinoide
Tratto cefalico dell'intestino			
Esofago	<0,1	–	–
Stomaco	4,6	10	9,5
Duodeno	2	–	3,4
Pancreas	0,7	71,9	20
Colecisti	0,3	17,8	5
Bronchi, polmoni, trachea	27,9	5,7	13
Tratto intermedio dell'intestino			
Digiuno	1,8	58,4	9
Ileo	14,9		9
Diverticolo di Meckel	0,5	–	13
Appendice	4,8	38,8	<1
Colon	8,6	51	5
Fegato	0,4	32,2	–
Ovaio	1	32	50
Testicolo	<0,1	–	50
Tratto terminale dell'intestino			
Retto	13,6	3,9	–

Fonte: La localizzazione deriva dai dati dello studio PAN-SEER (1973-1999) e l'incidenza delle metastasi dallo studio SEER (1992-1999), come riportato da IM Modlin et al., *Cancer* 97:934,2003. L'incidenza della sindrome da carcinoide deriva da uno studio su 4349 casi nel periodo 1950-1971, come riportato da JD Godwin, Cancer 36:560,1975.

Un'aumentata incidenza di TNE è caratteristica di alcune malattie genetiche (Tab. 344-5). Ognuna di queste è causata dalla perdita di un possibile oncosoppressore. La malattia genetica più importante è la MEN-1, una patologia autosomica dominante, causata da un difetto dell'esone 10 nella regione 11q13 che codifica per una proteina nucleare di 610 aminoacidi chiamata menina (Cap. 345). Nel 95-100% dei pazienti affetti da MEN-1 è riscontrabile un iperparatiroidismo da iperplasia delle paratiroidi; inoltre, nell'80-100% dei casi di MEN-1 è presente un TEP e nel 54-80% dei casi un adenoma ipofisario; più raramente si osservano carcinoidi bronchiali (8% dei pazienti), carcinoidi timici (8% dei casi) e carcinoidi gastrici con sindrome di Zollinger-Ellison (13-30% dei casi). Inoltre, nell'80-100% dei portatori di MEN-1 sono presenti TEP non funzionanti; nell'80% dei portatori si hanno TEP funzionanti più precisamente, nel 54% dei pazienti con MEN-1 sono riscontrabili tumori enteropancreatici che danno luogo a una sindrome di Zollinger-Ellison, nel 21% è presente un insulinoma, nel 3% un glucagonoma e nell'1% un VIPoma. Viceversa, la MEN-1 è presente nel 20-25% dei pazienti portatori di sindrome di Zollinger-Ellison, nel 4% dei pazienti affetti da insulinoma e in meno del 5% dei soggetti affetti da altri TEP.

Le tre facomatosi associate ai TNE sono la malattia di von Hippel-Lindau, la malattia di Recklinghausen (nota anche come neurofribomatosi tipo 1, NF-1) e la sclerosi tuberosa (malattia di Bourneville). La malattia di von Hippel-Lindau è una patologia autosomica dominante causata da un'alterazione sul cromosoma 3p25 codificante per una proteina di 213 aminoacidi che interagisce con la famiglia proteica delle elonghine agendo come un regolatore della trascrizione (Capp. 278, 337, 345, 374). Il 10-17% di questi pazienti manifesta un TEP oltre a emangioblastomi cerebellari, neoplasie renali e feocromocitomi. Nella maggior parte dei casi si tratta di TEP non funzionanti, anche se sono stati segnalati casi con VIPomi e insulinomi. I pazienti con NF-1 sono invece caratterizzati dalla presenza di un'alterazione genica che coinvolge il cromosoma 17q11.2. In tale regione viene codificata una proteina, detta neurofibrina, di 2845 aminoacidi, la cui funzione, nelle cellule normali, è quella di sopprimere *ras* e la sua via di trasduzione (Cap. 374). Fino al 12% di questi pazienti presenta un tumore carcinoide del tratto GI superiore, in genere nella regione periampollare (54%).

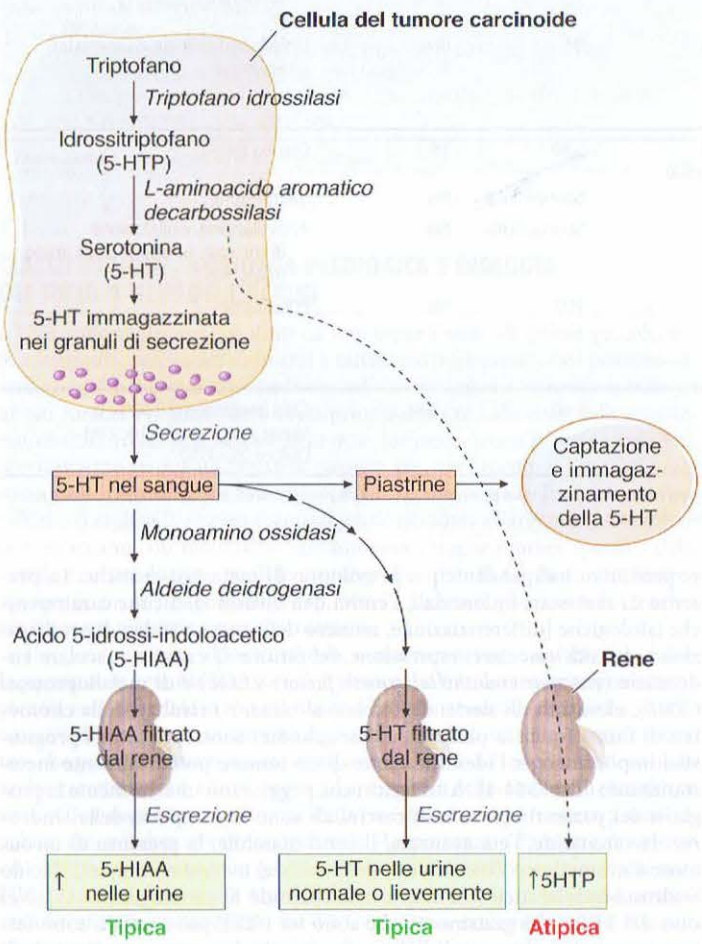


FIGURA 344-1 Sintesi, secrezione e metabolismo della serotonina (5-HT) nei pazienti con sindrome da carcinoide tipica e atipica. 5-HIAA, acido 5-idrossi-indolacetico.

TABELLA 344-4 FATTORI PROGNOSTICI NEI TUMORI NEUROENDOCRINI

Tumori carcinoidi e TEP
- Presenza di metastasi epatiche (p <0,001)
- Estensione delle metastasi epatiche (p <0,001)
- Presenza di metastasi linfonodali (p <0,001)
- Entità dell'invasione (p <0,001)
- Elevati livelli sierici della fosfatasi alcalina (p =0,003)
- Sede del tumore primitivo (p <0,001)
- Dimensioni del tumore primitivo (p <0,005)
- Varie caratteristiche istologiche
  - Grado di differenziazione del tumore (p <0,001)
  - Elevati indici di proliferazione (Ki-67, PCNA)
  - Elevata conta mitotica (p <0,001)
  - Invasione vascolare o perineurale
  - Densità vascolare (bassa densità di microvasi, aumentata densità linfatica)
  - Caratteristiche della citometria di flusso (aneuploidia)

Tumori carcinoidi
- Presenza della sindrome da carcinoide
- Risultati degli esami di laboratorio [livelli urinari di 5-HIAA (p <0,01), neuropeptide K plasmatico (p <0,05), cromogranina A sierica (p <0,01)]
- Presenza di metastasi
- Sesso maschile (p <0,001)
- Età avanzata (p <0,01)
- Modalità della diagnosi (incidentale > sintomatica)
- Caratteristiche molecolari [espressione di TGF-α (p <0,05), chr 16q LOH o acquisizione chr 4p (p <0,05)]

TEP
- Sovraespressione di *Ha-Ras* e p53
- Sesso femminile
- Assenza della MEN-1
- Dati di laboratorio (aumentati livelli di cromogranina A in alcuni studi; aumentati livelli di gastrina nei gastrinomi).
- Caratteristiche molecolari [incremento dell'espressione di HER2/*neu* (p = 0,032), chr 1q, 3p, 3q o 6q LOH (p = 0,0004), sovraespressione dei recettori EGF (p = 0,034), acquisizione chr 7q, 17q, 17p, 20q]

Nota: 5-HIAA, acido 5-idrossi-indolacetico; chr, cromosoma; EGF, fattore di crescita epidermico; Ki-67, antigene nucleare associato alla proliferazione, riconosciuto da un anticorpo monoclonale Ki-67; LOH, perdita di eterozigosità; MEN, neoplasie endocrine multiple; PCNA, antigene nucleare di proliferazione cellulare; TEP, tumori endocrini pancreatici; TGF-α, fattore α di crescita trasformante.

Molti di questi tumori vengono classificati come somatostatinomi dal momento che sono immunocitochimicamente positivi per la somatostatina. Tuttavia solo raramente secernono somatostatina o danno origine a una sindrome clinica da somatostatinoma. La NF-1 raramente è stata associata alla presenza di insulinomi o di una sindrome di Zollinger-Ellison. La sclerosi tuberosa è causata invece da mutazioni che alterano una proteina di 1164 aminoacidi, amartina (TSC1), o una proteina di 1807 aminoacidi, tuberina (TSC2) (Cap. 374). Entrambe queste proteine interagiscono con una via coinvolta nella regolazione citosolica della proteina G. In questi pazienti sono stati riportati solo pochi casi di TEP funzionanti (insulinomi e gastrinomi) (Tab. 344-5).

TABELLA 344-5 SINDROMI GENETICHE ASSOCIATE AD AUMENTATA INCIDENZA DI TUMORI NEUROENDOCRINI [TNE: CARCINOIDI O TUMORI ENDOCRINI PANCREATICI (TEP)]

Sindrome	Localizzazione della mutazione genica e prodotto del gene	TNE osservati/frequenza
Neoplasia endocrina multipla di tipo 1 (MEN-1)	11q13 (codifica per una proteina di 610 aminoacidi, menina)	L'80-100% dei pazienti sviluppa TEP (non funzionanti > gastrinomi > insulinomi) Carcinoidi: gastrici (13-30%), bronchiali/timici (8%)
Malattia di von Hippel-Lindau	3q25 (codifica per una proteina di 213 aminoacidi)	Il 12-17% dei pazienti sviluppa TEP (quasi sempre non funzionanti)
Malattia di von Recklinghausen [neurofibromatosi 1 (NF-1)]	17q11.2 (codifica per una proteina di 2485 aminoacidi, neurofibromina)	Somatostatinomi duodenali (in genere non funzionanti) Raramente insulinomi, gastrinomi
Sclerosi tuberosa	9q34 (TSC1) (codifica per una proteina di 1164 aminoacidi, hamartina) 16p13 (TSC2) (codifica per una proteina di 1807 aminoacidi, tuberina)	Raramente i pazienti sviluppano TEP [funzionanti e non funzionanti (insulinomi, gastrinomi)]

A differenza della maggior parte dei tumori neuroendocrini, come i carcinomi mammari, del colon, del polmone o dello stomaco, i TEP e i tumori carcinoidi non presentano alterazioni a livello dei comuni oncogeni (*ras*, *myc*, *fos*, *src*, *jun*) o dei comuni geni oncosoppressori (p53, gene di suscettibilità al retinoblastoma). Nella patogenesi dei TEP possono avere un ruolo importante le modificazioni del gene *MEN-1*, del gene oncosoppressore p16/MTS1 e del gene DPC 4/*Smad 4*, amplificazioni del protooncogene HER-2/*neu*, fattori di crescita e loro recettori, metilazione di alcuni geni risultante nella loro inattivazione, delezioni di geni oncosoppressori ancora sconosciuti, così come l'acquisizione di altri geni non ancora noti (Tab. 344-1). Studi comparativi tra ibridizzazione genomica e tipizzazione allelica hanno dimostrato la presenza di differenze genetiche tra i TEP e i carcinoidi, alcune delle quali potrebbero avere un significato prognostico (Tab. 344-4). Mutazioni del gene *MEN-1* sono particolarmente importanti. La perdita dell'eterozigosi in corrispondenza del locus della MEN-1 sul cromosoma 11q13 è stata riscontrata nel 93% dei TEP sporadici (pazienti non affetti da MEN-1) e nel 26-75% dei tumori carcinoidi sporadici. Mutazioni del gene *MEN-1* sono state riscontrate nel 31-34% dei gastrinomi sporadici. La presenza di un certo numero di queste alterazioni molecolari (TEP o carcinoidi) risulta correlata con la crescita tumorale, la dimensioni del tumore, la progressione e l'invasività di malattia e potrebbe avere un significato prognostico.

TUMORI CARCINOIDI E SINDROME DA CARCINOIDE

CARATTERISTICHE GENERALI DEI PIÙ FREQUENTI CARCINOIDI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

Carcinoidi dell'appendice I carcinoidi appendicolari sono diagnosticati in 1 ogni 200-300 appendicectomie e generalmente sono localizzati a livello della coda dell'appendice. In studi più vecchi, la maggior parte (>90%) è riportata come <1 cm di diametro, senza metastasi, mentre studi più recenti hanno riportato che il 2-35% metastatizza (Tab. 344-3). Da uno studio effettuato su 1570 carcinoidi dell'appendice è emerso che il 62% era localizzato, il 27% aveva causato metastasi regionali e l'8% metastasi a distanza. La metà dei tumori con diametro compreso fra 1-2 cm aveva metastatizzato ai linfonodi. La percentuale dei carcinoidi di dimensioni elevate si è ridotta dal 43,9% (1950-1969) al 2,4% (1992-1999).

Carcinoidi dell'intestino tenue Generalmente questi carcinoidi sono multipli; nel 70-80% dei casi sono localizzati a livello dell'ileo e nel 70% entro 60 cm dalla valvola ileocecale. Il 40% ha un diametro inferiore a 1 cm, il 32% presenta un diametro compreso fra 1 e 2 cm, il 29% ha un diametro superiore a 2 cm. Nel 35-70% dei casi presentano metastasi (Tab. 344-3). Caratteristicamente questi tumori determinano un'importante reazione di fibrosi che può portare a ostruzione intestinale. Le metastasi a distanza interessano il fegato nel 36-60% dei pazienti, il polmone nel 4% e l'osso nel 3%. Le dimensioni del tumore influenzano la frequenza di metastasi. Anche i carcinoidi dell'intestino tenue di piccole dimensioni (<1 cm) possono sviluppare metastasi nel 15-25% dei casi; l'incidenza aumenta al 58% e al 100% per i tumori rispettivamente di 1 e 2 cm. I carcinoidi possono essere localizzati anche nel duodeno e il 31% di questi sviluppa metastasi. Dati derivanti da due casistiche hanno riportato che i carcinoidi duodenali di dimensioni inferiori a 1 cm generalmente non danno metastasi, mentre il 33% di quelli di dimensioni superiori a 2 cm metastatizzano. I carcinoidi dell'intestino tenue sono la causa più frequente (60-87%) della sindrome da carcinoide e sono trattati oltre.

Carcinoidi rettali I carcinoidi rettali vengono identificati in una ogni 2500 rettoscopie. In genere si localizzano tra i 4 e i 13 cm al di sopra della linea dentata. Sono in genere di piccole dimensioni (nel 66-80% dei casi <1 cm) e si associano a metastasi nel 5% dei casi. I tumori con diametro compreso tra 1 e 2 cm metastatizzano nel 5-30% dei pazienti. Il 70% dei pazienti con tumore di diametro superiore ai 2 cm, evento alquanto raro, presenta metastasi.

Carcinoidi bronchiali I carcinoidi bronchiali non hanno alcuna relazione con il fumo. Sono state proposte numerose classificazioni e in alcuni studi i TNE polmonari sono stati suddivisi in quattro categorie: carcinoidi tipici (detti anche carcinoidi bronchiali, carcinoidi a cellule di Kulchitski I, KCC-I); carcinoidi atipici (definiti anche carcinomi neuroendocrini ben differenziati, KCC-II); carcinomi neuroendocrini a cellule intermedie; neuroendocarcinoma a piccole cellule (KCC-III). Un'altra classificazione proposta include tre categorie: tumori benigni o a basso grado di malignità (carcinoidi tipici); a basso grado di malignità (carcinoidi atipici); ad alto grado di malignità (carcinomi polmonari scarsamente differenziati a piccole e grandi cellule). Queste differenti forme di carcinoidi polmonari presentano una prognosi diversa: eccellente per i carcinoidi tipici e infausta per quelli neuroendocrini a piccole cellule.

Carcinoidi gastrici La frequenza dei carcinoidi gastrici è pari a 3 casi ogni 1000 neoplasie gastriche. Sono stati identificati tre tipi di carcinoidi gastrici. Tutti originano dalle cellule simil-enterocromaffini gastriche della mucosa gastrica. Due sottotipi sono associati a una sindrome da ipergastrinemia: 1) gastrite atrofica cronica (tipo I) (80% di tutti i carcinoidi gastrici); 2) la sindrome di Zollinger-Ellison che quasi sempre è parte della sindrome MEN-1 (tipo II) (6% di tutti i casi di carcinoidi gastrici). Questi tumori in genere hanno un decorso benigno e nel 9-30% dei casi si associano a metastasi. Sono in genere multipli, di piccole dimensioni e infiltrano solo la sottomucosa. Il terzo tipo di carcinoidi gastrici (tipo III, sporadico) non si associa a ipergastrinemia (14% di tutti i carcinoidi), presenta un decorso maligno e nel 54-66% dei casi metastatizza. I carcinoidi sporadici sono in genere tumori singoli e di grosse dimensioni. Nel 50% dei casi mostrano un quadro istologico atipico e possono causare una sindrome da carcinoide. La percentuale dei carcinoidi gastrici, fra tutti i carcinoidi, è in aumento [1,96% (1969-1971), 3,6% (1973-1991), 5,8% (1991-1999)].

TUMORI CARCINOIDI NON ASSOCIATI A SINDROME DA CARCINOIDE

L'età dei pazienti alla diagnosi è compresa tra i 10 e i 93 anni, con un'età media di 63 anni per i carcinoidi dell'intestino tenue e di 66 anni per quelli del retto. Le modalità di presentazione sono variabili e dipendono dalla sede di origine e dall'atteggiamento più o meno aggressivo del tumore. Nell'appendice i carcinoidi sono riscontrati in genere incidentalmente nel corso di interventi chirurgici per appendicite. I carcinoidi dell'intestino tenue si presentano con dolore addominale periodico (51%), ostruzione intestinale con ileo/invaginazione (31%), tumore addominale (17%) o sanguinamento GI (11%). La vaghezza della sintomatologia fa sì che la diagnosi avvenga con un ritardo di almeno 2 anni dall'esordio dei sintomi, fino a raggiungere nei casi estremi i 20 anni di ritardo. I carcinoidi duodenali, gastrici e rettali sono frequentemente riscontrati casualmente nel corso di esami endoscopici. I sintomi più frequenti dei carcinoidi rettali sono melena/emorragia (39%), stipsi (17%), diarrea (12%). I carcinoidi bronchiali sono spesso identificati nel corso di esami radiografici del torace e il 31% dei pazienti è asintomatico. I carcinoidi timici si presentano come masse mediastiniche, riscontrate a una radiografia o alla tomografia computerizzata del torace. I carcinoidi ovarici e te-

sticolari in genere si presentano come masse riscontrate alla palpazione o ecograficamente. I carcinoidi con metastasi epatiche si presentano generalmente con i segni dell'epatomegalia in pazienti che hanno una sintomatologia di lievissima entità e con esami di funzionalità epatica pressoché nella norma.

TUMORI CARCINOIDI CON SINTOMATOLOGIA SISTEMICA DA SECREZIONE DI PRODOTTI BIOLOGICAMENTE ATTIVI

I tumori carcinoidi dal punto di vista immunocitochimico possono contenere numerosi peptidi GI: gastrina, insulina, somatostatina, motilina, neurotensina, tachichinine (sostanza K, sostanza P, neuropeptide K), glucagone, peptide rilasciante gastrina, VIP, PP, altri peptidi biologicamente attivi (ACTH, calcitonina, ormone della crescita), prostaglandine e amine bioattive (serotonina). Queste sostanze possono essere secrete o meno dando origine nel primo caso a una sintomatologia specifica. Nel 43% dei pazienti con tumori carcinoidi sono presenti elevati livelli di PP, nel 14% di motilina, nel 15% di gastrina e nel 6% di VIP. I carcinoidi del tratto cefalico dell'intestino producono più frequentemente peptidi GI rispetto ai carcinoidi della porzione intermedia dell'intestino. La sindrome di Cushing da ACTH ectopico è sempre più frequentemente osservata nei carcinoidi derivanti dallo stomodeo (in particolare quelli del tratto respiratorio); in alcune casistiche i carcinoidi rappresentano la causa più frequente della sindrome da ACTH ectopico (64%). L'acromegalia da GRF, mentre si verifica molto raramente nei carcinoidi del tratto cefalico dell'intestino, così come la sindrome da somatostatinoma si verifica molto raramente nei tumori carcinoidi duodenali. La sindrome sistemica più comune è quella da carcinoide.

SINDROME DA CARCINOIDE

Manifestazioni cliniche Le manifestazioni cliniche principali alla presentazione e durante il decorso della malattia sono riassunte nella tabella 344-6. Il flushing e la diarrea sono i due sintomi più frequenti, manifestandosi nel 73% dei casi all'esordio e fino all'89% dei pazienti durante il decorso della malattia. Il flushing ha un esordio improvviso, si presenta come un eritema violaceo o rosso intenso e interessa la parte superiore del corpo (soprattutto il collo e il volto) e spesso si associa a una sensazione di calore e occasionalmente a prurito, lacrimazione, diarrea o edema del viso. Gli episodi di flushing possono essere precipitati dallo stress, dall'alcol, dall'esercizio fisico, da alcuni alimenti quali i formaggi e da alcune sostanze come le catecolamine, la pentagastrina e gli inibitori della ricaptazione della serotonina. Essi possono essere di breve durata (tra i 2 e i 5 minuti), soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, o possono durare alcune ore nella malattia avanzata. Sono in genere associati ai carcinoidi della porzione intermedia dell'intestino, ma possono manifestarsi anche in quelli del tratto cefalico dell'intestino. Nei pazienti con carcinoidi bronchiali gli episodi possono durare per ore o giorni, conferiscono un colorito rossastro e si associano a salivazione intensa, lacrimazione, diaforesi, diarrea e ipotensione. Il flushing dei carcinoidi gastrici è rossastro, ma presenta una distribuzione a chiazze sul viso e sul collo. Può essere provocato dal cibo e si associa a prurito.

La diarrea è presente inizialmente nel 32-73% dei pazienti e può manifestarsi nel decorso della malattia nel 68-84% dei soggetti. Solitamente, la diarrea si presenta con flushing (85% dei casi). In genere è solitamente acquosa e nel 60% dei pazienti non supera il litro al giorno. La steatorrea è presente nel 67% dei pazienti e nel 46% è superiore a 15 g/die (normale: <7 g/die). Nel 10-34% dei pazienti il dolore addominale può associarsi o meno alla diarrea.

Manifestazioni cardiache sono inizialmente presenti nell'11% dei pazienti e possono manifestarsi durante il decorso della malattia nel 14-41% dei soggetti. La cardiopatia è causata dai processi di fibrosi che interessano l'endocardio, soprattutto a destra, anche se sono descritti casi di coinvolgimento del cuore sinistro.* I depositi fibrosi sono generalmente più frequenti sulla faccia ventricolare della valvola tricuspide, mentre lo sono meno su quella polmonare. Tali depositi possono portare a costrizione delle strutture valvolari con stenosi della polmonare e rigurgito della tricuspide, dal momento che quest'ultima valvola spesso è bloccata in posizione aperta. Fino all'80% dei pazienti sviluppa con il tempo un'insufficienza cardiaca. Le lesioni del cuore sinistro sono molto meno frequenti (30% nelle casistiche autoptiche) e spesso interessano la valvola mitrale.

Le altre manifestazioni cliniche comprendono una sintomatologia similasmatica (8-18%) e lesioni cutanee simili alla pellagra (2-25%). Sono stati segnalati numerosi problemi legati alla presenza di processi fibrotici in sedi extracardiache, che potrebbero comprendere la fibrosi retroperitoneale con conseguente ostruzione ureterale, la malattia di Peyronie, la fibrosi intraaddominale e l'occlusione delle vene e delle arterie mesenteriche.

Fisiopatologia Considerando differenti studi che hanno complessivamente analizzato 8876 pazienti con tumore carcinoide, emerge che la sindrome da carcinoide si manifesta nell'8% dei soggetti, con una percentuale compresa fra 1,4 e 18,4%. La sindrome da carcinoide si verifica quando i composti secreti dal tumore raggiungono quantità sufficienti nella circolazione sistemica. Nel 91% dei casi si verifica quando sono presenti metastasi epatiche. Raramente la sindrome da carcinoide si verifica in pazienti con carcinoidi intestinali, metastasi linfonodali e massiva invasione retroperitoneale o con carcinoidi pancreatici e interessamento dei linfonodi retroperitoneali o con carcinoidi del polmone o dell'ovaio che hanno accesso diretto alla circolazione sistemica e possono causare la sindrome da carcinoide, pur in assenza di metastasi epatiche. I carcinoidi della porzione intermedia dell'intestino rendono conto del 60-67% dei casi di sindrome da carcinoide, quelli del tratto cefalico dell'intestino del 2-33%, quelli del tratto terminale dell'intestino dell'1-8%, mentre i carcinoidi occulti del 2-15% (Tabb. 344-2, 344-3).

Uno dei principali prodotti di secrezione dei tumori carcinoidi coinvolti nella sindrome da carcinoide è la serotonina (Fig. 344-1) che viene sintetizzata a partire dal triptofano. Fino al 50% del triptofano introdotto con l'alimentazione può essere utilizzato dalle cellule tumorali per la sintesi di serotonina, con conseguente insufficiente produzione di niacina; per questo motivo alcuni pazienti (2,5%) sviluppano lesioni cutanee simili alla pellagra. La serotonina ha numerosi effetti biologici, tra cui la stimolazione della secrezione intestinale, l'inibizione dell'assorbimento intestinale, la stimolazione della motilità intestinale e della fibrogenesi. Benché il 56-88% dei carcinoidi si associ a un'elevata produzione di serotonina, il 12-26% dei pazienti non sviluppa la sindrome da carcinoide. In uno studio, la serotonina era elevata nel 96% dei pazienti con carcinoidi dell'intestino medio, nel 43% dei pazienti con tumori prossimali e nello 0% di quelli con tumori distali. Un'elevata produzione di serotonina si rileva nel 90-100% dei pazienti con sindrome da carcinoide. Considerando gli effetti che esercita sulla motilità e secrezione intestinale, la serotonina è considerata il maggiore responsabile della diarrea, principalmente attraverso i recettori $5HT_3$ e in minor misura attraverso i recettori $5HT_4$. È stato infatti dimostrato che gli antagonisti recettoriali della serotonina (soprattutto gli antagonisti 5-HT_3) riducono la diarrea nella maggior parte dei pazienti. Ulteriori studi suggeriscono che, in alcuni pazienti, anche la prostaglandina E_2 e le tachichinine potrebbero essere mediatori importanti della diarrea. La serotonina non sembra essere responsabile del flushing, poiché gli antagonisti recettoriali della serotonina non migliorano questo sintomo. Nei pazienti con carcinoide gastrico è stato suggerito che sia il rilascio di istamina il principale mediatore del caratteristico flushing pruriginoso a chiazze, dal momento che tale manifestazione cutanea è prevenuta dal trattamento con antagonisti dei recettori H_1 e H_2. Numerosi studi hanno poi dimostrato che le tachichinine sono depositate nei tumori carcinoidi per poi essere secrete durante gli episodi di flushing. Comunque l'octreotide può migliorare il flushing provocato dalla pentagastrina senza modificare l'aumento dei livelli plasmatici di sostanza

TABELLA 344-6 CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI CON SINDROME DA CARCINOIDE

	Alla presentazione	Nel corso della malattia
Segni e sintomi		
Diarrea	32-73%	68-84%
Flushing	23-65%	63-74%
Dolore	10%	34%
Asma/sibili respiratori	4-8%	3-18%
Pellagra	2%	5%
Nessuno	12%	22%
Presenza di cardiopatia da carcinoide	11%	14-41%
Dati demografici		
Maschi	46-59%	46-61%
Età		
Media	57 anni	52-54 anni
Range	25-79 anni	9-91 anni
Localizzazione del tumore		
Tratto cefalico dell'intestino	5-9%	2-33%
Tratto intermedio dell'intestino	78-87%	60-87%
Tratto terminale dell'intestino	1-5%	1-8%
Sconosciuta	2-11%	2-15%

* Il coinvolgimento del cuore sinistro appare più frequente nei carcinoidi bronchiali. [*N.d.C.*]

P, suggerendo il coinvolgimento di altri mediatori. Sia l'istamina che la serotonina possono essere responsabili della sintomatologia simil-asmatica e delle reazioni fibrotiche a livello cardiaco, della malattia di Peyronie e della fibrosi intraddominale. L'esatto meccanismo alla base della cardiopatia resta ancora sconosciuto. La valvulopatia cardiaca causata dalla dexfenfluramina, farmaco ad azione anoressizzante, è indistinguibile istologicamente da quella osservata nei pazienti con sindrome da carcinoide. Inoltre, agonisti del recettore della dopamina contenenti ergot, utilizzati nella malattia di Parkinson (pergolide, cabergolina) causano una cardiopatia molto simile a quella osservata nella sindrome da carcinoide. I metaboliti della fenfluramina presentano un'elevata affinità per i recettori 5-HT_{2B}, la cui attivazione porta alla proliferazione dei fibroblasti. È bene poi ricordare che nelle valvole cardiache sono presenti elevati livelli di recettori 5-HT_{2B}. Studi effettuati su colture di cellule interstiziali di valvole cardiache umane hanno dimostrato che questi farmaci interagiscono principalmente con i recettori $5HT_{2B}$ e stimolano la *upregulation* del fattore β di crescita trasformante e la sintesi di collagene. Pertanto, l'eccessiva produzione di serotonina è importante per le modificazioni valvolari, forse attraverso l'attivazione dei recettori $5HT_{2B}$ dell'endocardio. Sia l'entità di produzione di serotonina, sia la precedente chemioterapia sono importanti fattori predittivi di progressione della patologia cardiaca. Anche un'iperproduzione di peptide natriuretico atriale è stata riscontrata nei pazienti con manifestazioni cardiache, ma il suo ruolo patogenetico resta sconosciuto.

I pazienti possono sviluppare una sindrome da carcinoide tipica o atipica. Nei pazienti con la forma tipica, in genere causata dai carcinoidi del tratto intermedio dell'intestino, il fattore limitante è la conversione del triptofano in 5-HTP (Fig. 344-1). Una volta formato, il 5-HTP viene rapidamente convertito in 5-HT e depositato nei granuli di secrezione del tumore o nelle piastrine. Una piccola quantità resta in circolo e viene convertita in 5-HIAA, le cui concentrazioni urinarie risultano significativamente aumentate. Questi pazienti presentano un pool di serotonina aumentato, aumentati livelli di serotonina nel sangue e nelle piastrine e un aumento del 5-HIAA urinario. Alcuni tumori carcinoidi causano una sindrome da carcinoide atipica attraverso l'eccessiva produzione di 5-HTP che, per mancanza dell'enzima dopa-decarbossilasi, non può essere trasformato in 5-HT e viene quindi riversato in circolo. In questi pazienti i livelli plasmatici di serotonina sono normali, ma i livelli urinari possono risultare aumentati, in quanto parte del 5-HTP è convertito in 5-HT nel rene. Tipicamente i livelli urinari di 5-HTP e 5-HT sono elevati, ma i livelli di 5-HIAA sono solo lievemente aumentati. La forma atipica di sindrome da carcinoide è in genere associata ai carcinoidi del tratto cefalico dell'intestino.

Una delle complicanze più pericolose della sindrome da carcinoide è la cosiddetta crisi da carcinoide, che è frequente nei pazienti con sintomatologia importante da carcinoide del tratto cefalico dell'intestino o con elevati livelli urinari di 5-HIAA (>200 mg/die). La crisi può manifestarsi spontaneamente o essere causata da stress, dall'anestesia, dalla chemioterapia o da biopsie. I pazienti presentano un flushing intenso, diarrea profusa, dolore addominale e alterazioni cardiache quali tachicardia, iper- o ipotensione. La crisi da carcinoide può risultare fatale se non adeguatamente trattata.

DIAGNOSI DELLA SINDROME DA CARCINOIDE E DEI TUMORI CARCINOIDI

La diagnosi di sindrome da carcinoide si basa sul dosaggio della serotonina urinaria o plasmatica o dei suoi metaboliti nelle urine. In genere viene utilizzato il dosaggio del 5-HIAA urinario. Falsi positivi sono stati descritti in soggetti che avevano assunto cibi ricchi di serotonina, come banane, ananas, noci, noci americane, avocado, nocciole, o particolari farmaci (sciroppi per la tosse contenenti guaifenesina, paracetamolo, salicilati o L-dopa). Nei soggetti normali l'escrezione urinaria giornaliera di 5-HIAA è compresa tra i 2 e gli 8 mg. In uno studio, il 92% dei pazienti con sindrome da carcinoide mostrava iperproduzione di serotonina; in un altro, la misurazione dell'escrezione urinaria di 5-HIAA aveva una sensibilità del 73% e una specificità del 100% per la sindrome da carcinoide.*

In genere viene utilizzata solo la misurazione dell'escrezione urinaria di 5-HIAA, anche se il dosaggio della serotonina plasmatica e di quella piastrinica può fornire informazioni importanti ai fini diagnostici. I livelli piastrinici di serotonina sono caratterizzati da una maggiore sensibilità rispetto al 5-HIAA urinario, ma tale dosaggio non è in genere disponibile. I pazienti con carcinoidi della porzione cefalica dell'intestino possono avere una sindrome da carcinopide atipica. Qualora si sospetti la presenza di una sindrome da carcinoide atipica e i livelli urinari di 5-HIAA siano solo leggermente aumentati o normali, si dovrebbero misurare i livelli urinari di altri metaboliti del triptofano quali il 5-HTP o la 5-HT.

Il flushing si può verificare anche in altre malattie o situazioni, come la mastocitosi sistemica, la leucemia mieloide cronica con aumentata secrezione di istamina o la menopausa; può rappresentare anche una reazione all'assunzione di alcol o glutammato o un effetto collaterale della clorpropamide, dell'acido nicotinico o dei calcio-antagonisti. Nessuna di queste situazioni si associa tuttavia all'aumento dell'escrezione urinaria di 5-HIAA.

La diagnosi di tumore carcinoide può essere suggerita dal riscontro della sindrome da carcinoide, dalla presenza in un soggetto sano di ricorrenti episodi di disturbi addominali o dal riscontro di epatomegalia o di metastasi epatiche in presenza di una sintomatologia anche modesta. I carcinoidi ileali, che rappresentano il 25% di tutti i carcinoidi clinicamente manifesti, devono essere sospettati nei pazienti con ostruzione intestinale, dolore addominale, flushing o diarrea.

I livelli sierici di cromogranina A sono elevati nel 56-100% dei pazienti con tumore carcinoide e tali livelli risultano correlati con le dimensioni del tumore. I livelli sierici di cromogranina A non sono però specifici del tumore carcinoide, dal momento che possono essere elevati anche nei pazienti con TEP o con altri TNE. Sono stati utilizzati come marker anche i livelli circolanti di enolasi neurono-specifica, che sono tuttavia meno sensibili della cromogranina A, dal momento che risultano aumentati solo nel 17-47% dei pazienti.

TRATTAMENTO DELLA SINDROME DA CARCINOIDE E TUMORI CARCINOIDI NON METASTATICI

SINDROME DA CARCINOIDE Il trattamento della sindrome da carcinoide è volto a evitare tutte le condizioni in grado di precipitare il flushing e si basa sulla somministrazione di supplementazioni alimentari di nicotinamide, sul trattamento dello scompenso cardiaco con diuretici, sul trattamento della sintomatologia simil-asmatica con broncodilatatori orali e sul controllo della diarrea con antidiarroici quali la loperamide o il difenoxilato. Se i pazienti continuano a essere sintomatici, i farmaci di scelta sono gli antagonisti dei recettori della serotonina o gli analoghi della somatostatina.

Sono note 14 sottoclassi di recettori della serotonina (5-HT) e per la maggior parte di esse non sono disponibili antagonisti specifici. Per il controllo della diarrea sono stati utilizzati gli antagonisti dei recettori 5-HT_1 e 5-HT_2 (metisergide, ciproeptadina e chetanserina), che tuttavia si sono dimostrati inefficaci nel trattamento del flushing. L'uso della metisergide è limitato dal fatto che tale farmaco può causare o accentuare una fibrosi retroperitoneale. La chetanserina riduce la diarrea nel 30-100% dei pazienti. Gli antagonisti del recettore 5-HT_3 (ondansetrone, tropisetrone, alosetrone) possono controllare la nausea e la diarrea fin nel 100% dei pazienti e occasionalmente si sono dimostrati efficaci nel trattamento del flushing. La somministrazione combinata di antagonisti dei recettori dell'istamina H_1 e H_2 (quali la difenidramina, la cimetidina o la ranitidina) può essere utile nel trattamento del flushing nei pazienti con carcinoidi del tratto cefalico dell'intestino.

Gli analoghi sintetici della somatostatina (octreotide, lanreotide) sono attualmente i farmaci più diffusamente utilizzati nel trattamento dei pazienti con sindrome da carcinoide **(Fig. 344-2)**. Questi farmaci si sono dimostrati efficaci nel migliorare la sintomatologia e nel ridurre i livelli urinari di 5-HIAA nei pazienti con sindrome da carcinoide. L'octreotide è efficace nel ridurre la sintomatologia, compresi la diarrea e il flushing, in più dell'80% dei casi e determina una riduzione di più del 50% dell'escrezione urinaria di 5-HIAA nel 70% dei pazienti. I pazienti con sintomatologia lieve o modesta dovrebbero essere inizialmente trattati con 100 μg ogni 8 ore per via sottocutanea. La risposta individuale è variabile e in alcuni casi si è giunti a somministrare fino a 3000 μg/die. Il 40% circa dei pazienti sfugge al controllo (in media dopo i primi 4 mesi di trattamento) e in questi casi può essere necessario aumentare il dosaggio del farmaco. Risultati analoghi sono stati descritti per la lanreotide.

Nei pazienti con crisi da carcinoide, gli analoghi della somatostatina sono efficaci sia nel trattamento delle crisi che nella loro prevenzione nel corso di eventi potenzialmente precipitanti, quali interventi chirurgici, anestesie, chemioterapia o stress. Nelle 24-48 ore precedenti l'anestesia e durante tutto l'intervento chirurgico dovrebbe essere somministrata octreotide, a un dosaggio di 150-250 μg ogni 6-8 ore, per via sottocutanea.

Sono stati sviluppati i preparati a lento rilascio di octreotide (octreotide LAR, *long-acting release*) e lanreotide (lanreotide PR, *prolonged release*). Con l'octreotide LAR (30 mg/mese) si raggiungono livelli plasmatici superiori o uguali a 1 ng/ml che si mantengono per 25 giorni, mentre con le formulazioni tradizionali sarebbero necessarie da 3 a 6 iniezioni al giorno per raggiungere tali concentrazioni. La lanreotide PR viene invece somministrata per via intramuscolare ogni 10-14 giorni e la lanreotide autogel ogni 4-6 settimane. Entrambe le formulazioni sono molto efficaci nel controllare la sintomatologia della sindrome da carcinoide (nel 61-85% dei pazienti).

* Un valore di specificità del 100% indica l'assenza di falsi positivi, che è contraddetta da quanto affermato precedentemente. È necessario quindi ammettere che il dato di specificità riportato sia stato valutato in una popolazione in cui era stata preventivamente esclusa l'assunzione delle sostanze capaci di alterare il dosaggio del 5-HIAA. [*N.d.C.*]

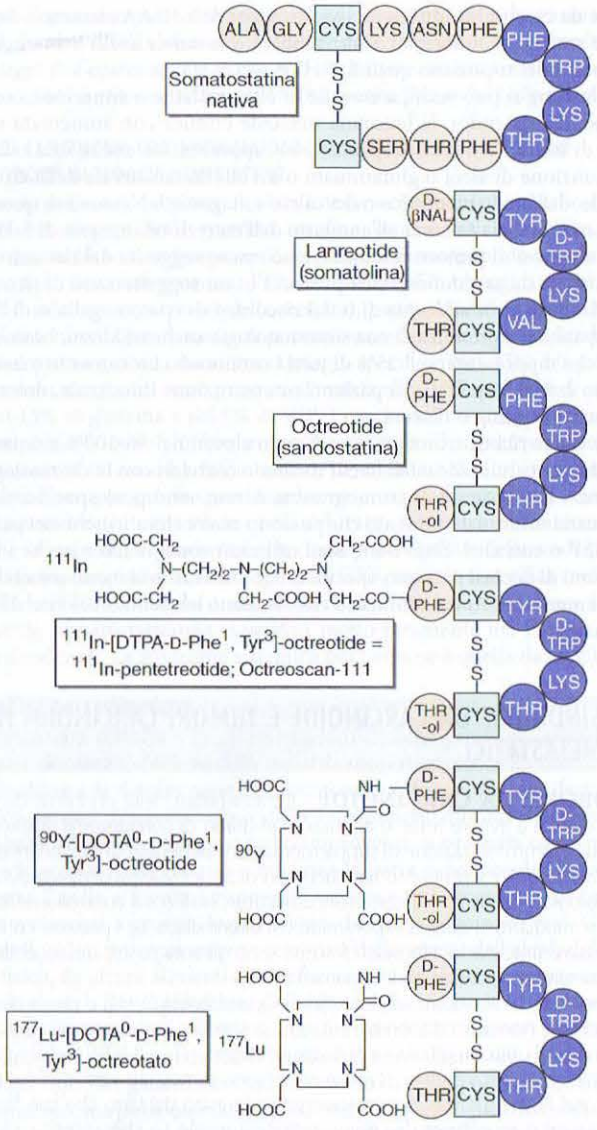


FIGURA 344-2 Struttura della somatostatina e degli analoghi sintetici utilizzati ai fini diagnostici o terapeutici.

Nel 40-60% dei pazienti trattati con gli analoghi della somatostatina per via sottocutanea si osservano effetti collaterali di breve durata che in genere non richiedono l'interruzione del trattamento. Gli effetti collaterali più comuni sono il dolore nella sede dell'iniezione e la comparsa di disturbi del tratto gastrointestinale (59% malessere, 15% nausea, diarrea). Tra gli effetti collaterali di lunga durata i principali sono la formazione di calcoli della colecisti, la steatorrea e l'intolleranza ai carboidrati. L'incidenza complessiva della colelitiasi o della formazione di sabbia biliare è di circa il 52%; il 7% dei pazienti necessita di un intervento chirurgico.

L'interferone α si è dimostrato efficace nel controllare i sintomi della sindrome da carcinoide sia da solo sia in associazione con l'embolizzazione dell'arteria epatica. La percentuale di risposta è del 42% per l'interferone α utilizzato da solo; quando viene associato all'embolizzazione dell'arteria epatica si ha un controllo della diarrea fino a un anno nel 43% dei casi e del flushing nell'86% dei pazienti.

L'embolizzazione dell'arteria epatica, da sola o in associazione con la chemioterapia (chemioembolizzazione), è stata utilizzata per il trattamento della sintomatologia della sindrome da carcinoide. La sola embolizzazione controlla i sintomi fino al 76% dei pazienti, mentre la chemioembolizzazione (5-fluorouracile, adriamicina, cisplatino, mitomicina) la controlla nel 60-75% dei pazienti. L'embolizzazione dell'arteria epatica può comportare la comparsa di effetti collaterali importanti quali nausea, vomito, dolore e febbre. La percentuale di mortalità, in due studi, è risultata essere del 5-7% per complicanze legate all'occlusione dell'arteria epatica.

In piccoli gruppi di pazienti sono stati utilizzati con successo altri farmaci. La paraclorofenilalanina può inibire l'enzima triptofano idrossilasi e quindi la conversione del triptofano in 5-HTP. Tuttavia, i gravi effetti collaterali, tra i quali importanti disturbi psichiatrici, rendono tale farmaco non utilizzabile nel lungo periodo. L'α-metildopa inibisce la conversione del 5-HTP in 5-HT, ma i suoi effetti sono solo parziali.

TUMORI CARCINOIDI (NON METASTATICI) Il trattamento chirurgico è l'unica terapia potenzialmente curativa. L'entità della resezione chirurgica viene determinata in base alle dimensioni del tumore primitivo. Nel caso dei carcinoidi dell'appendice, la semplice appendicectomia è risultata risolutiva in un gruppo di 103 pazienti seguiti per più di 35 anni. La resezione locale è risultata curativa nei carcinoidi rettali di dimensioni inferiori a 1 cm. Nei carcinoidi dell'intestino tenue di dimensioni inferiori a 1 cm non è ancora stato raggiunto un consenso sul trattamento ottimale. Dal momento che il 15-69% dei carcinoidi dell'intestino tenue di queste dimensioni si associa a metastasi, diversi studi raccomandano una resezione ampia con resezione in blocco dell'adiacente mesentere. Se i tumori carcinoidi del retto, dell'appendice e dell'intestino tenue hanno un diametro superiore a 2 cm, si dovrebbe intervenire chirurgicamente, come per qualsiasi altra neoplasia maligna. Questo prevede l'emicolectomia destra per quelli appendicolari, la resezione addominoperitoneale o anteriore bassa per quelli rettali e la resezione in blocco dei linfonodi adiacenti per i carcinoidi dell'intestino tenue. Per i carcinoidi appendicolari di 1-2 cm alcuni suggeriscono l'appendicectomia semplice, mentre altri raccomandano una vera e propria emicolectomia destra. Per i carcinoidi rettali di 1-2 cm di diametro è raccomandata un'ampia resezione locale a tutto spessore.

Nei carcinoidi gastrici di tipo I e II, che in genere hanno un diametro inferiore a 1 cm, è raccomandata la resezione endoscopica. Nei carcinoidi gastrici di tipo I e II di dimensioni superiori a 2 cm o localmente invasivi, alcuni autori suggeriscono, per quelli di tipo 1, la gastrectomia totale per ridurre l'ipergastrinemia. In un certo numero di studi l'antrectomia ha determinato la regressione dei carcinoidi. Nel caso di carcinoidi gastrici (I e III tipo) di dimensioni comprese tra 1 e 2 cm, alcuni sono favorevoli al trattamento per via endoscopica, altri invece suggeriscono il trattamento chirurgico. Per carcinoidi gastrici di tipo III di dimensioni superiori a 2 cm è raccomandata la resezione chirurgica e la linfoadenectomia regionale. La maggior parte dei tumori inferiori a 1 cm è trattata per via endoscopica.

La resezione di metastasi epatiche isolate o limitate può essere vantaggiosa (vedi oltre).

TUMORI ENDOCRINI PANCREATICI

I TEP *funzionanti* in genere si manifestano con sintomi da eccesso ormonale. Solo tardivamente il tumore stesso dà luogo a sintomi legati all'espansione tumorale, quale il dolore addominale. Al contrario, tutti i TEP *non funzionanti* si manifestano con una sintomatologia legata al tumore stesso e alla sua espansione. Il risultato complessivo è che alcuni TEP funzionanti possono presentarsi con sintomi importanti in presenza di una massa tumorale di piccole dimensioni o addirittura non identificabile con le comuni metodiche diagnostiche, mentre quelli non funzionanti in genere si manifestano tardivamente quando hanno raggiunto dimensioni significative e hanno dato luogo a metastasi. L'intervallo medio tra la comparsa della sintomatologia e la diagnosi è compreso tra i 4 e i 7 anni nel caso dei TEP funzionanti. Appare quindi evidente come la diagnosi venga posta con grande ritardo.

T TUMORI ENDOCRINI PANCREATICI

Il trattamento dei TEP si basa su due diverse strategie. È necessario infatti trattare il tumore, ma anche porre rimedio all'eccesso ormonale come nel caso dell'ipergastrinemia nei gastrinomi e dell'ipoglicemia negli insulinomi. La secrezione ormonale ectopica in genere causa i sintomi di presentazione e può dar luogo a complicanze potenzialmente pericolose per la vita del paziente. In secondo luogo, a eccezione degli insulinomi, più del 50% dei TEP è maligno (Tab. 344-2); pertanto occorre intervenire direttamente sul tumore. Questi tumori però, per l'estensione di malattia, raramente possono essere trattati con la sola chirurgia e quindi l'intervento chirurgico non riesce a essere risolutivo.

GASTRINOMA (SINDROME DI ZOLLINGER-ELLISON)

Il gastrinoma è un TNE secernente gastrina. L'ipergastrinemia cronica causa una ipersecrezione acida gastrica e la proliferazione della mucosa gastrica (sindrome di Zollinger-Ellison), con aumento del numero delle cellule parietali e proliferazione delle cellule simil-enterocromaffini gastriche. L'ipersecrezione acida gastrica in genere causa ulcere peptiche, spesso refrattarie e gravi, e diarrea. I sintomi di presentazione più frequenti sono il dolore addominale (70-100%), la diarrea (37-73%) e il reflusso gastroesofageo (30-35%), anche se il 10-20% dei pazienti si presenta con la sola diarrea. Benché l'ulcera peptica possa manifestarsi in sedi inusuali, nella maggior parte dei casi ha localizzazione duodenale. Dati clinici importanti che dovrebbero suggerire la diagnosi di gastrinoma sono la presenza di ulcera peptica associata a diarrea, di ulcera peptica a localizzazione inusuale o multipla, di ulcera peptica refrattaria al trattamento o persistente, associata a profonde pieghe della mucosa gastrica, a manifestazioni cliniche suggestive per MEN-1 (endocrinopatie, anamnesi familiare positiva per ulcera o

per endocrinopatia, nefrolitiasi) o a negatività per *Helicobacter pylori*. L'*Helicobacter pylori* è presente in più del 90% dei pazienti con ulcera peptica idiopatica, mentre la ricerca di tale agente patogeno è positiva in meno del 50% dei pazienti con gastrinoma. Anche la presenza di una diarrea inspiegabile dovrebbe far sospettare un gastrinoma.

Il 20-25% circa dei pazienti è affetto da MEN-1 e nella maggior parte dei casi l'iperparatiroidismo si manifesta prima del gastrinoma. Questi pazienti sono trattati in modo diverso da quelli in cui il gastrinoma non si associa alla MEN-1; pertanto, la MEN-1 dovrebbe essere ricercata in tutti i pazienti sulla base dell'anamnesi familiare, dosando il calcio ionizzato plasmatico e i livelli plasmatici di prolattina, paratormone e ormone della crescita.

La maggior parte dei gastrinomi (50-70%) è localizzata nel duodeno; seguono la localizzazione pancreatica (20-40%) e le altre sedi intraaddominali (mesentere, linfonodi, vie biliari, fegato, stomaco, ovaio). Sono stati descritti tre casi con due sedi extraaddominali: gastrinomi del setto interventricolare sinistro del cuore e carcinoma polmonare non a piccole cellule. Nei pazienti con MEN-1 i gastrinomi si localizzano nel duodeno (70-90%) o nel pancreas (10-30%) e sono in genere multipli. I gastrinomi sono maligni nel 60-90% dei casi (Tab. 344-2) e metastatizzano nel fegato e nei linfonodi. Metastasi ossee si osservano nel 12-30% dei pazienti con metastasi epatiche.

Diagnosi La diagnosi di gastrinoma richiede la dimostrazione di ipergastrinemia a digiuno e la presenza di un'incrementata secrezione acida basale (ipercloridria). Più del 98% dei pazienti con gastrinoma presenta ipergastrinemia a digiuno, sebbene nel 40-60% dei casi questi livelli possano essere superiori di un fattore inferiore a 10 rispetto ai valori normali. Quando si sospetta un gastrinoma è quindi opportuno determinare in primo luogo i livelli di gastrinemia a digiuno. Bisogna ricordare che i farmaci che sopprimono la secrezione acida gastrica, come gli inibitori di pompa protonica (per es., omeprazolo, esomeprazolo), possono ridurre la secrezione acida gastrica in misura sufficiente a causare ipergastrinemia; pertanto, data la loro durata d'azione prolungata, devono essere sospesi una settimana prima di effettuare il dosaggio della gastrina. Se i livelli di gastrina risultano elevati, si deve valutare il pH gastrico. Se il pH è ≤2 si può escludere l'ipergastrinemia secondaria all'acloridria (gastrite atrofica, anemia perniciosa), che rappresenta un'altra causa frequente di ipergastrinemia. Quasi tutti i pazienti con gastrinoma hanno un pH gastrico a digiuno ≤2 in regime di sospensione da farmaci antisecretori. Se la gastrinemia a digiuno è superiore a 1000 ng/l (dieci volte superiore al valore normale) e il pH è ≤2, il che si verifica nel 40-60% di pazienti con gastrinoma, la diagnosi deve essere effettuata sulla base dell'anamnesi del paziente, dopo avere escluso la sindrome dell'antro ritenuto. Nei pazienti con ipergastrinemia e gastrinemia a digiuno inferiore a 1000 ng/l e pH gastrico ≤2 si devono prendere in considerazione altre patologie che possono simulare un gastrinoma, quali le infezioni da *H. pylori*, l'iperplasia/iperfunzione delle cellule antrali G, l'ostruzione dello svuotamento gastrico o, più raramente, l'insufficienza renale. Per stabilire la diagnosi, in questi casi si deve determinare la secrezione acida basale e dovrebbe essere effettuato un test di stimolazione con secretina. Nei pazienti con gastrinoma, senza anamnesi positiva per la chirurgia gastrica, la secrezione acida basale è elevata in più del 90% dei casi (>15 mEq/ora) e il test di stimolazione con secretina è in genere positivo, con il criterio di un aumento >120 ng/l rispetto al basale con più alta sensibilità (94%) e specificità (100%).

T GASTRINOMI

L'ipersecrezione acida gastrica nei pazienti con gastrinoma può essere controllata in quasi tutti i casi utilizzando farmaci antisecretivi. Per la loro lunga durata d'azione e potenza, che ne permettono la somministrazione una o due volte al giorno, gli inibitori di pompa protonica sono i farmaci di scelta. Si sono dimostrati parimenti efficaci gli antagonisti dei recettori H_2, anche se generalmente sono necessarie dosi maggiori e somministrazioni più frequenti (ogni 4-8 ore). Nei pazienti con MEN-1 e iperparatiroidismo, la correzione dell'iperparatiroidismo aumenta la sensibilità ai farmaci inibenti la secrezione gastrica e riduce la secrezione acida basale.

Sebbene la secrezione acida gastrica possa essere controllata farmacologicamente, più della metà dei pazienti che non sono curati (>60% dei pazienti totali) muore per cause legate al tumore e alla sua estensione. Al momento della presentazione, sono essenziali accurati studi morfologici al fine di determinare la localizzazione e l'estensione del tumore. Un terzo dei pazienti si presenta per metastasi epatiche; in meno del 15% di questi pazienti, la malattia è limitata rendendo possibile la resezione chirurgica. La guarigione chirurgica è possibile nel 30% dei pazienti senza MEN-1 o senza metastasi epatiche (40% di tutti i pazienti). Nei pazienti con MEN-1 la guarigione chirurgica a lungo termine è rara, dal momento che tali tumori sono multipli e con metastasi linfonodali. Quindi, tutti i pazienti con gastrinomi e senza MEN-1 o senza una condizione patologica determinante una riduzione dell'aspettativa di vita, dovrebbero essere sottoposti a terapia chirurgica effettuata da un chirurgo esperto.

INSULINOMI

L'insulinoma è un tumore endocrino del pancreas derivante dalle cellule β, che dà luogo a un'inappropriata secrezione di insulina con conseguente ipoglicemia. L'età media dei pazienti è compresa tra i 40 e i 50 anni. I sintomi più comuni sono dovuti agli effetti dell'ipoglicemia sul sistema nervoso centrale (sintomi neuroglicemici) e comprendono cefalea, stato confusionale, disorientamento, difficoltà della vista, comportamento irrazionale o coma. La maggior parte dei pazienti può anche presentare sintomi da eccesso di catecolamine (sudorazione, tremore e palpitazioni) secondario all'ipoglicemia. Questi attacchi sono in genere associati al digiuno.

Gli insulinomi sono in genere di piccole dimensioni (in più del 90% dei casi sono inferiori ai 2 cm), solitari (90%) e solo nel 5-15% dei casi sono maligni. Quasi invariabilmente si localizzano nel pancreas, indifferentemente nella testa, nel corpo e nella coda.

Si deve sospettare la presenza di un insulinoma in tutti i pazienti con ipoglicemia, soprattutto in quei casi in cui gli attacchi sembrano essere provocati dal digiuno o con un'anamnesi familiare di MEN-1. L'insulina è sintetizzata come proinsulina, che è costituita da una catena α di 21 aminoacidi e da una catena β di 30 aminoacidi unite tra loro da un peptide di 33 aminoacidi detto peptide C. Negli insulinomi, oltre agli elevati livelli insulinemici, si ritrovano elevati livelli di proinsulina e possono essere presenti anche elevate concentrazioni di peptide C.

Diagnosi La diagnosi di insulinoma richiede la dimostrazione di elevati livelli circolanti di insulina durante l'ipoglicemia. Le altre cause di ipoglicemia a digiuno sono l'assunzione errata o surrettizia di insulina o di ipoglicemizzanti orali, le gravi malattie epatiche, l'alcolismo, la denutrizione o altri tumori extrapancreatici. Il test diagnostico più attendibile è il digiuno da protrarsi fino a 72 ore con misurazione della glicemia, dell'insulinemia e del peptide C ogni 4-8 ore. Se il paziente diventa sintomatico o si raggiungono livelli glicemici persistentemente <2,2 mmol/l (≤40 mg/dl), il test deve essere sospeso e prima che venga somministrato glucosio si devono prelevare campioni di sangue per i dosaggi sopra descritti. Circa il 70-80% dei pazienti con insulinoma sviluppa ipoglicemia nelle prime 24 ore e il 98% entro 48 ore dall'inizio del digiuno. Nei soggetti sani non obesi i livelli di insulinemia dovrebbero ridursi al di sotto di 43 pmol/l (<6 μU/ml), in presenza di glicemia inferiore o uguale a 2,2 mmol/l (≤40 mg/dl) e di un rapporto insulinemia/glicemia inferiore a 0,3 (con valori espressi in mg/dl). Per porre diagnosi di insulinoma, oltre ai livelli di insulinemia superiori a 6 μU/ml, con glicemia inferiore o uguale a 40 mg/dl, alcuni esperti richiedono anche la presenza di elevati livelli di C-peptide e di pro-insulina sierica, un rapporto insulinemia/glicemia superiore a 0,3 e ridotti livelli plasmatici di β-idrossibutirrato. Gli effetti dell'uso surrettizio di insulina e di ipoglicemizzanti orali possono essere difficilmente distinguibili da quelli dell'insulinoma. La combinazione dei livelli di proinsulina (normali nei soggetti che assumono insulina esogena o ipoglicemizzanti orali), delle concentrazioni di peptide C (bassi negli utilizzatori di insulina esogena), dei livelli degli anticorpi antiinsulina (positivi nei soggetti che fanno uso di insulina esogena) e di quelli delle sulfaniluree può consentire una diagnosi corretta. La diagnosi di insulinoma è stata complicata dall'introduzione di una specifica metodica di dosaggio dell'insulina che, come altre metodiche radioimmunologiche più vecchie, non interagisce con la proinsulina, e quindi dà livelli plasmatici più bassi di insulina. L'aumentato uso di queste metodiche specifiche è risultato in un altrettanto aumentato numero di pazienti con insulinoma che hanno valori plasmatici più bassi di 43 pmol/l (<6μU/ml), livelli proposti come caratteristici di insulinoma alle metodiche radioimmunologiche. In questi pazienti la determinazione dei livelli di proinsulina e peptide C nel momento dell'ipoglicemia è particolarmente d'aiuto per stabilire la diagnosi corretta.

T INSULINOMI

Solo il 5-15% degli insulinomi è maligno ed è quindi necessario procedere all'intervento chirurgico dopo un'adeguata valutazione radiologica (vedi oltre). Il 75-95% dei pazienti va incontro a guarigione dopo intervento chirurgico. Prima dell'intervento chirurgico l'ipoglicemia può essere controllata con pasti piccoli e

frequenti e con la somministrazione di diazossido (150-800 mg/die). Il diazossido è una benzotiadiazide i cui effetti iperglicemizzanti sembrano essere dovuti all'inibizione della secrezione di insulina. Tale farmaco è efficace nel 50-60% dei pazienti e tra i suoi effetti collaterali vanno ricordati la ritenzione di sodio e sintomi gastrointestinali quali la nausea. In alcuni pazienti il verapamil e la difenildantoina (fenitoina) si sono dimostrati efficaci nel controllare l'ipoglicemia. Gli analoghi a lunga durata d'azione della somatostatina (octreotide) sono efficaci in fase acuta nel 40% dei pazienti. L'octreotide deve tuttavia essere utilizzata con cautela, dal momento che inibisce la secrezione dell'ormone della crescita, può alterare i livelli di glucagone e peggiorare di fatto l'ipoglicemia.

Nel 5-15% dei pazienti con insulinoma maligno i farmaci sopra descritti vanno utilizzati dall'inizio. Se non sono efficaci si può procedere ad altre terapie antitumorali, come l'embolizzazione dell'arteria epatica, la chemioembolizzazione o la chemioterapia (vedi oltre).

GLUCAGONOMI

Il glucagonoma è un tumore endocrino del pancreas che secerne elevate quantità di glucagone, con comparsa di una sindrome caratterizzata da dermatite, intolleranza glicidica o diabete e perdita di peso. I glucagonomi in genere colpiscono soggetti tra i 45 e i 70 anni di età. Clinicamente si manifestano con una dermatite caratteristica (eritema necrolitico migrante, 67-90%) associata a intolleranza ai carboidrati (40-90%), calo ponderale (66-96%), anemia (33-85%), diarrea (15-29%) e manifestazioni tromboemboliche (11-24%). L'eruzione cutanea in genere esordisce come un eritema anulare nelle aree di intertrigine e in prossimità degli orifizi, soprattutto nella regione inguinale e perineale. Successivamente l'eritema si solleva con formazione di bolle che, rompendosi, lasciano un'erosione. Le lesioni possono ridursi di dimensioni e indurirsi. Un dato di laboratorio caratteristico è rappresentato dall'ipoaminoacidemia, che si manifesta nel 26-100% dei pazienti.

Al momento della diagnosi i glucagonomi sono tumori di grosse dimensioni (tra i 5 e i 10 cm). Nel 50-80% dei casi si localizzano alla coda pancreatica e il 50-82% ha metastasi, soprattutto epatiche, già alla diagnosi. I glucagonomi raramente sono extrapancreatici e solitamente rappresentano lesioni singole.

Diagnosi La diagnosi è confermata dalla dimostrazione di elevati livelli plasmatici di glucagone (valori normali: <150 ng/l). Nel 90% dei casi, i livelli di glucagone plasmatici sono superiori a 1000 ng/l, nel 7% sono compresi fra 500 e 1000 ng/l e nel 3% sono inferiori a 500 ng/l. Valori plasmatici superiori a 1000 ng/l sono diagnostici di glucagonoma. Altre condizioni che possono aumentare i livelli plasmatici di glucagone sono l'insufficienza renale, la pancreatite acuta, l'ipercortisolismo, l'insufficienza epatica, il digiuno prolungato, l'iperglucagonemia familiare. A eccezione della cirrosi, queste condizioni non sono associate a livelli di glucagone plasmatici superiori a 500 ng/l.

T GLUCAGONOMI

Nel 50-80% dei pazienti le metastasi sono presenti già alla diagnosi; pertanto, non è possibile effettuare una resezione chirurgica radicale. Possono essere utili il *debulking* chirurgico o altri trattamenti antitumorali nei pazienti con malattia avanzata (vedi oltre). Gli analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione, come l'octreotide o la lanreotide, migliorano l'eruzione cutanea nel 75% dei pazienti e possono controllare il calo ponderale, il dolore e la diarrea, ma in genere non incidono sull'intolleranza glicidica.

SINDROME DA SOMATOSTATINOMA

La sindrome da somatostatinoma è causata da un tumore neuroendocrino che secerne eccessive quantità di somatostatina, con comparsa di una sindrome caratterizzata da diabete mellito, colelitiasi, diarrea e steatorrea. In genere, in letteratura, non vi sono differenze tra tumori caratterizzati da immunoreattività per la somatostatina (somatostatinomi) e i tumori che, secernendo somatostatina, causano o meno la sindrome clinica (sindrome da somatostatinoma) (11-45% e 55-89%, rispettivamente). In una revisione su 173 casi di somatostatinoma, solo l'11% era associato alla sindrome da somatostatinoma. L'età media di esordio è 51 anni. I somatostatinomi si localizzano principalmente nel pancreas e nell'intestino tenue e la frequenza dei diversi sintomi può variare in rapporto alla sede del tumore. I sintomi caratteristici sono più frequenti nei casi di localizzazione pancreatica e comprendono: diabete mellito (95% contro il 21% della localizzazione intestinale); colelitiasi (94% contro il 43%); diarrea (92% contro il 38%); steatorrea (83% contro il 12%); ipocloridria (86% contro il 12%); calo ponderale (90% contro il 69%). Il somatostatinoma si localizza a livello pancreatico nel 56-74% dei casi e in genere predilige la testa del pancreas. I tumori sono solitamente solitari (90%) e di grandi dimensioni, con un diametro medio di 4,5 cm. Le metastasi epatiche sono presenti nel 69-84% dei pazienti.

La somatostatina è un tetradecapeptide diffusamente distribuito nel sistema nervoso centrale e nel tratto gastroenterico, dove agisce come neurotrasmettitore o con meccanismo d'azione paracrino e autocrino. Ha una potente azione inibitoria su molti processi, quali il rilascio di quasi tutti gli ormoni, la secrezione acida, la secrezione intestinale e pancreatica e l'assorbimento intestinale. La maggior parte delle manifestazioni cliniche è direttamente legata a queste azioni di tipo inibitorio.

Diagnosi Nella maggior parte dei casi i somatostatinomi vengono identificati occasionalmente durante una colecistectomia o nel corso di esami endoscopici. La presenza di corpi psammomatosi in un tumore duodenale deve far sospettare la diagnosi di somatostatinoma. I tumori duodenali contenenti somatostatina sono spesso associati alla malattia di von Recklinghausen. La maggior parte di tali tumori non dà origine alla sindrome da somatostatinoma. La diagnosi di somatostatinoma si basa sul riscontro di elevate concentrazioni plasmatiche di somatostatina.

T SINDROME DA SOMATOSTATINOMA

I tumori pancreatici sono frequentemente metastatici al momento della diagnosi (70-92%), mentre solo nel 30-69% dei pazienti sono presenti metastasi a partenza dall'intestino tenue. L'intervento chirurgico è il trattamento di scelta per i tumori che non presentano metastasi epatiche. La sintomatologia dei pazienti con sindrome da somatostatinoma migliora somministrando octreotide.

VIPOMI

I VIPomi sono tumori endocrini che secernono quantità eccessive di VIP, con comparsa di una sindrome caratterizzata da diarrea acquosa, ipokaliemia e disidratazione. Questa sindrome è anche nota come sindrome di Verner-Morrison, colera pancreatico o sindrome WDHA (*watery diarrhea, hypokaliemia and achlorydria*). L'età media dei pazienti alla diagnosi è di 49 anni; tuttavia può interessare anche i bambini e, in questi casi, deve essere sospettata la presenza di un ganglioneuroma o di un ganglioneuroblastoma.

I sintomi principali sono: diarrea profusa (100%), tale da causare ipokaliemia (80-100%); disidratazione (83%); ipocloridria (54-76%); flushing (20%). La diarrea è di tipo secretivo, persiste durante il digiuno, è quasi invariabilmente superiore a 1 litro al giorno e raggiunge i 3 litri al giorno nel 70% dei pazienti. La maggior parte dei pazienti non presenta steatorrea (16%) e aumento del volume delle feci è imputabile all'aumentata escrezione di sodio e potassio che, con gli anioni, contribuiscono all'osmolarità delle feci. I pazienti presentano frequentemente iperglicemia (25-50%) e ipercalcemia (25-50%).

Il VIP è un importante neurotrasmettitore peptidico costituito da 28 aminoacidi, presente ubiquitariamente nel sistema nervoso centrale e nel tratto gastrointestinale. Tra le sue azioni vanno ricordate la stimolazione della secrezione cloridrica nell'intestino tenue, la stimolazione della contrattilità della muscolatura liscia intestinale, l'inibizione della secrezione acida e gli effetti vasodilatatori che spiegano la maggior parte della sintomatologia.

Negli adulti l'80-90% dei VIPomi ha una localizzazione pancreatica; per il resto si tratta di feocromocitomi secernenti VIP, carcinoidi intestinali e, raramente, ganglioneuromi. Questi tumori sono in genere solitari, interessano la coda pancreatica nel 50-75% dei casi e nel 37-68% si associano a metastasi epatiche già alla diagnosi. Nei bambini di età inferiore a 10 anni la sindrome è generalmente causata da un ganglioneuroma o da un ganglioblastoma, che sono tumori meno maligni e rendono conto del 10% dei VIPomi degli adulti.

Diagnosi La diagnosi si basa sulla dimostrazione di elevati livelli plasmatici di VIP e sulla presenza di una diarrea importante. Un volume fecale inferiore a 700 ml/die esclude il VIPoma. Mantenendo il paziente a digiuno possono essere escluse alcune cause di diarrea. Altre condizioni associate a diarrea imponente sono i gastrinomi, l'abuso cronico di lassativi, la sindrome da carcinoide, la mastocitosi sistemica, il diabete, l'AIDS e, raramente, il carcinoma midollare della tiroide. Di tutte queste condizioni, solo il VIPoma determina un importante incremento dei livelli plasmatici di VIP.

T PEPTIDOMI INTESTINALI VASOATTIVI

Inizialmente i pazienti devono essere reidratati e si deve correggere lo squilibrio elettrolitico (ipokaliemia e perdita di elettroliti con le feci). Questi pazienti pos-

sono necessitare di un'idratazione fino a 5 l/die e di una supplementazione di potassio anche superiore a 350 mEq/die. Poiché il 37-68% degli adulti con VIPoma presenta metastasi epatiche al momento della diagnosi, un buon numero di pazienti non può essere guarito chirurgicamente. In questi pazienti gli analoghi a lunga durata d'azione della somatostatina, come octreotide o lanreotide, sono i farmaci di scelta.

L'octreotide controlla la diarrea nell'87% dei pazienti. Nei pazienti refrattari si è dimostrata efficace, anche se solo in una minoranza di essi, la combinazione octreotide e glucocorticoidi. Altri farmaci che sono stati di beneficio in un piccolo gruppo di pazienti sono il prednisone (60-100 mg/die), la clonidina, l'indometacina, le fenotiazine, la loperamide, la lidamidina, il litio, il propranololo e la metoclopramide. L'embolizzazione, la chemioembolizzazione e la chemioterapia possono essere utili nel trattamento delle forme avanzate della malattia (vedi oltre).

TUMORI ENDOCRINI PANCREATICI NON FUNZIONANTI

I TEP non funzionanti sono tumori endocrini che originano nel pancreas e che possono non secernere alcuna sostanza o secernere prodotti che non causano alcuna sindrome clinica specifica. I sintomi sono interamente imputabili all'accrescimento della massa tumorale. I TEP non funzionanti secernono in genere cromogranina A (90-100%), cromogranina B (90-100%), PP (58%), gonadotropina corionica (hCG) α (40%) e β (20%). Poiché i sintomi sono dovuti all'effetto massa del tumore, i TEP non funzionanti sono diagnosticati tardivamente, quando il tumore diventa invasivo e si associa a metastasi epatiche (64-92%). In questa fase i tumori sono in genere di notevoli dimensioni (il 72% ha un diametro >5 cm). Questi tumori sono generalmente solitari, a eccezione che nei pazienti con MEN-1, nei quali sono multipli e si localizzano principalmente nella testa pancreatica. Sebbene non causino una sindrome clinica specifica, studi di immunocitochimica hanno dimostrato che essi sintetizzano numerosi peptidi e, dal solo punto di vista immunocitochimico, non possono essere differenziati dai tumori funzionanti.

I sintomi più frequenti sono il dolore addominale (30-80%), l'ittero (20-35%), il calo ponderale, l'astenia o il sanguinamento. Nel 10-15% dei casi la diagnosi è casuale e trascorrono di media 5 anni tra la comparsa della sintomatologia e la diagnosi.

Diagnosi La diagnosi viene posta su base istologica in un paziente con TEP che non presenta una sindrome clinica specifica o in assenza di elevati livelli circolanti di quegli ormoni caratteristici delle sindromi. Benché i livelli di cromogranina A siano elevati in pressoché tutti i pazienti, questo non è un segno specifico di malattia poiché può essere riscontrato anche in pazienti con TEP funzionanti, carcinoidi e altri tumori neuroendocrini. I livelli plasmatici di PP sono elevati nel 22-71% dei pazienti e tale dato dovrebbe fortemente suggerire la diagnosi nei pazienti con massa pancreatica; l'adenocarcinoma pancreatico si caratterizza infatti per la presenza di normali livelli plasmatici di PP. Tuttavia, gli elevati livelli circolanti di PP non sono diagnostici poiché sono comuni ad altre condizioni, quali l'insufficienza renale cronica, l'età avanzata, le affezioni infiammatorie e il diabete.

TUMORI ENDOCRINI PANCREATICI NON FUNZIONANTI

Sfortunatamente la resezione chirurgica con intento curativo può essere presa in considerazione solo in una minoranza di pazienti, perché il 64-92% dei pazienti si presenta con metastasi epatiche. Il trattamento deve essere mirato al tumore stesso mediante chemioterapia, embolizzazione, chemioembolizzazione o terapia ormonale (vedi oltre).

GRFOMI

I GRFomi sono tumori endocrini che secernono eccessive quantità di GRF, che causa acromegalia. La frequenza di questi tumori è sconosciuta. IL GRF è un peptide costituito da 44 aminoacidi. Il 25-44% dei TEP ha un'immunopositività per il GRF, sebbene il peptide sia secreto raramente. I GRFomi sono tumori polmonari nel 47-54% dei casi, TEP nel 29-30%, carcinoidi dell'intestino tenue nell'8-10% e presentano localizzazioni diverse in più del 12% dei casi. I pazienti hanno un'età media alla diagnosi di 38 anni e i sintomi sono legati all'acromegalia e all'espansione del tumore. L'acromegalia da GRFomi è indistinguibile dall'acromegalia classica. I tumori pancreatici sono generalmente di grosse dimensioni (>6 cm) e sono presenti metastasi epatiche nel 39% dei casi. Si dovrebbe sospettare la presenza di tali tumori in pazienti con acromegalia e tumore addominale, in pazienti con MEN-1 e acromegalia o in soggetti acromegalici senza adenoma ipofisario o con iperprolattinemia associata, situazione che si osserva nel 70% dei GRFomi. La diagnosi si basa sul dosaggio del GRF e dell'ormone della crescita. I livelli normali di GRF sono inferiori a 5 μg/l negli uomini e inferiori a 10 μg/l nelle donne. Nella maggior parte dei pazienti con GRFoma si ritrovano valori circolanti di GRF superiori o uguali a 300 μg/l. I pazienti con GRFoma presentano anche elevati livelli circolanti di IGF-1, situazione simile a quella osservata nei pazienti con acromegalia classica. La chirurgia è il trattamento di scelta qualora non siano presenti metastasi diffuse. Gli analoghi della somatostatina ad azione prolungata, come octreotide e lanreotide, sono i farmaci di scelta, in quanto sono efficaci nel 75-100% dei pazienti.

ALTRE RARE SINDROMI DA TUMORI ENDOCRINI PANCREATICI

La sindrome di Cushing (ACTHoma) dovuta a un TEP è presente nel 4-16% dei pazienti con sindrome di Cushing da secrezione ectopica di ACTH. Si manifesta nel 5% dei casi di gastrinoma sporadico, quasi invariabilmente nei pazienti con metastasi epatiche, e rappresenta un fattore prognostico indipendente sfavorevole. L'ipercalcemia paraneoplastica dovuta a un TEP secernente il peptide correlato all'ormone paratiroideo (*parathyroid hormone-related peptide*, PTHrP), ormone analogo al PTH, o un fattore sconosciuto è stata riscontrata molto raramente. I tumori sono in genere di grosse dimensioni e sono frequentemente associati a metastasi epatiche. Nella maggior parte dei casi (88%) questa sindrome sembra essere dovuta al rilascio di PTHrP. I TEP possono occasionalmente causare la sindrome da carcinoide. I TEP secernenti calcitonina sembrano causare una sindrome clinica specifica. La metà dei pazienti presenta infatti diarrea, che scompare dopo la resezione del tumore. Il fatto che questa possa essere una sindrome specifica è avvalorato dal riscontro che il 25-42% dei pazienti con carcinoma midollare della tiroide e ipercalcitoninemia sviluppa diarrea, probabilmente come conseguenza di disturbi della motilità intestinale. Un TEP secernente renina è stato rinvenuto in un paziente che presentava ipertensione arteriosa; sono stati anche riportati TEP secernenti ormone luteinizzante che determina mascolinizzazione o calo della libido, e un TEP secernente eritropoietina che determina policitemia (Tab. 344-2). La ghrelina è un peptide di 28 aminoacidi con diverse funzioni metaboliche e immunologiche. Sebbene sia rilevabile immunocitochimicamente in molti TEP, solo in un paziente su 24 (4%) è stato dimostrato un incremento dei livelli plasmatici di ghrelina. Il paziente era asintomatico e questo suggerisce che non esiste una sindrome specifica associata al rilascio di ghrelina da parte dei TEP.

LOCALIZZAZIONE DEL TUMORE

La localizzazione del tumore primitivo e la determinazione dell'estensione della malattia sono essenziali per scegliere il trattamento più appropriato dei tumori carcinoidi e dei TEP. I mezzi utilizzati per la localizzazione di tutti i tipi di TNE sono gli studi convenzionali per immagine [tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetica (RM), ecografia transaddominale, angiografia selettiva], la scintigrafia con marcatori dei recettori della somatostatina (*somatostatin receptor scintigraphy*, SRS) e la tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET). Nei TEP l'ecografia endoscopica e la localizzazione funzionale con misurazione del gradiente ormonale si sono dimostrate altrettanto efficaci. I carcinoidi bronchiali sono in genere identificati con una radiografia standard del torace e quindi ulteriormente studiati con la TC. I carcinoidi gastrici, rettali, duodenali e colici sono in genere identificati per via endoscopica.

I TEP e i tumori carcinoidi frequentemente esprimono recettori che hanno un'elevata affinità per la somatostatina, sia nel tumore primitivo sia nelle metastasi. Tra i cinque tipi di recettori della somatostatina (sst_{1-5}), l'octreotide marcato si lega con elevata affinità ai recettori della somatostatina sst_2 e sst_5 e con minore affinità all'sst_3; presenta inoltre una modesta affinità per sst_1 e sst_4. Il 90-100% dei carcinoidi e dei TEP esprimono l'sst_2 e molti di tali tumori esprimono anche gli altri quattro sottotipi di sst. Il legame dell'octreotide [^{111}In-DTPA-D-Phe^1] con questi recettori può consentire l'identificazione e la localizzazione dei TNE, così come la scintigrafia (SRS) e la presenza di questi recettori consente l'utilizzo di octreotide o lanreotide per il trattamento, come precedentemente discusso. La SRS è attualmente la metodica per immagini di scelta per la localizzazione, in qualsiasi regione corporea, dei TNE primitivi e delle metastasi, in virtù della sua maggiore sensibilità rispetto alle tecniche tradizionali. La SRS è in grado di localizzare un tumore carcinoide nel 73-89% dei casi e un TEP nel 56-100% dei pazienti affetti, con l'eccezione degli insulinomi. Gli insulinomi sono generalmente di piccole dimensioni e hanno una bassa densità di recettori sst, tanto che la SRS è positiva solo nel 12-50% dei pazienti con insulinoma. La **figura 344-3** mostra un esempio dell'elevata sensibilità della SRS in un paziente con un tumore carcinoide. In questo caso la TC (Fig. 344-3, *in alto*) mostra la presenza di una metastasi epati-

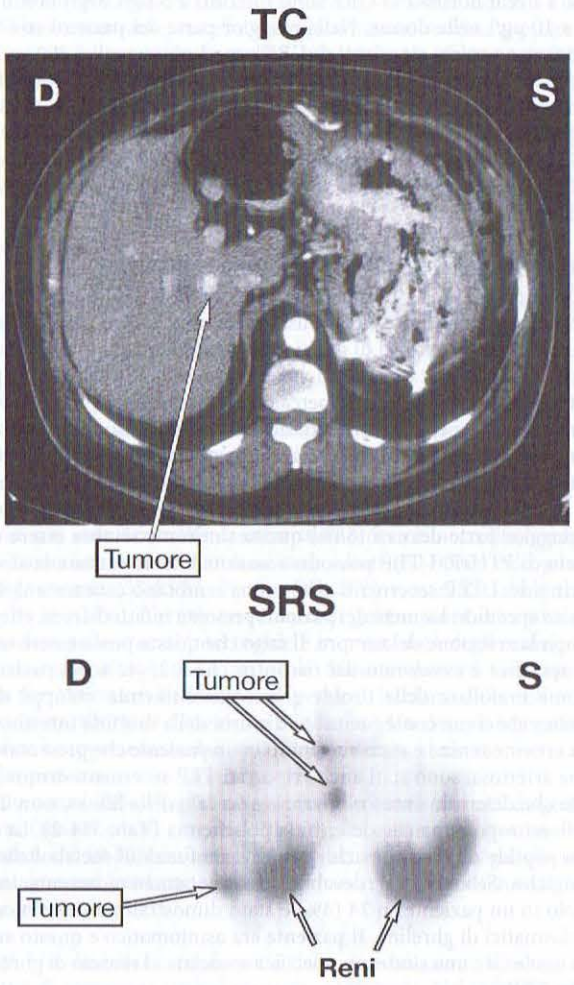


FIGURA 344-3 **Capacità della tomografia computerizzata (TC) (*in alto*) e della scintigrafia (SRS) con marcatori dei recettori della somatostatina (*in basso*) nel localizzare le metastasi epatiche di un carcinoide.**

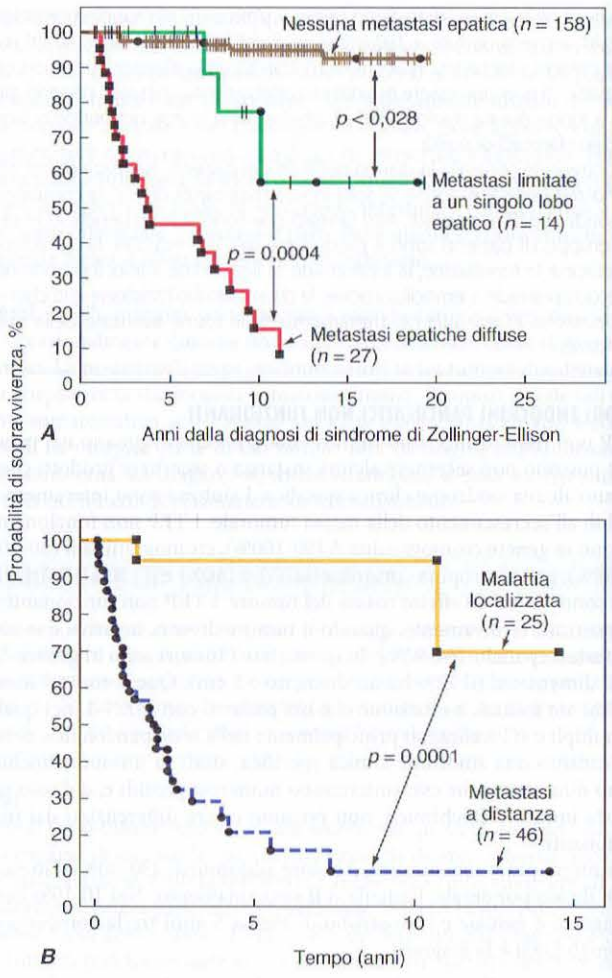


FIGURA 344-4 **Effetto della presenza e dell'estensione delle metastasi** sulla sopravvivenza nei pazienti con gastrinoma (***A***) o con tumore carcinoide (***B***). *La figura in alto è basata su una casistica di 199 pazienti con gastrinoma. (Da: F Yu et al., J Clin Oncol 17:615, 1999; con modifiche.) La figura in basso è tratta da una casistica di 71 pazienti con carcinoide della porzione cefalica dell'intestino. (Da:* EW McDermott et al., *Br J Surg* 81:1007, 1994.)

ca, mentre la SRS mostra tre metastasi epatiche in più localizzazioni (Fig. 344-3, *in basso*). È possibile che la SRS fornisca occasionalmente risultati falsi positivi (fino al 12% in uno studio), dal momento che numerosi altri tessuti normali o patologici possono presentare un'elevata densità di recettori della somatostatina. È questo il caso dei granulomi (sarcoidosi, tubercolosi ecc.), di alcune malattie tiroidee (gozzo, tiroidite) e dei linfociti attivati (linfomi, ferite infette). Nel caso dei TEP a localizzazione pancreatica, l'ecografia endoscopica è caratterizzata da un'elevata sensibilità, consentendo la localizzazione del 77-93% degli insulinomi, che in genere si sviluppano nel pancreas. Questo esame ha una minore sensibilità nel caso di tumori a localizzazione extrapancreatica. Se le metastasi epatiche sono identificate con la SRS, la TC o la RM, è poi necessario valutarne le dimensioni e definire l'esatta localizzazione delle metastasi, dal momento che la SRS non fornisce informazioni attendibili sulle dimensioni del tumore. La localizzazione funzionale mediante misurazione dei gradienti di insulina dopo iniezione intra-arteriosa di calcio negli insulinomi o dei gradienti di gastrina dopo iniezione di secretina nei gastrinomi è un metodo sensibile che risulta positivo nell'80-100% dei pazienti. Tuttavia, questa tecnica consente solo una localizzazione della regione ed è quindi riservata ai casi in cui le altre metodiche per immagine si siano dimostrate inefficaci. La PET con ^{18}F-fluoro-DOPA in pazienti con carcinoidi, o con ^{11}C-5HTP in pazienti con TEP o carcinoidi ha una maggiore sensibilità degli studi per immagini convenzionali o della SRS e probabilmente il suo impiego è destinato ad aumentare nel tempo.

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA AVANZATA (MALATTIA METASTATICA DIFFUSA)

Il principale fattore prognostico è la presenza di metastasi epatiche **(Fig. 344-4)**. Nel caso di pazienti con carcinoidi della porzione cefalica dell'intestino senza metastasi epatiche, la sopravvivenza a 5 anni era, in uno studio, del 95% e scendeva al 20% nei casi di metastasi a distanza. Nei gastrinomi senza metastasi epatiche, la sopravvivenza a 5 anni è del 98%; quando sono presenti metastasi localizzate in un solo lobo epatico la sopravvivenza scende al 78% e si riduce al 16% quando sono presenti metastasi diffuse. In questi casi si sono dimostrati efficaci alcuni trattamenti quali la chirurgia citoriduttiva (rimozione di tutto il tumore visibile), la chemioterapia, gli analoghi della somatostatina, l'interferone α, l'embolizzazione o la chemioembolizzazione, la radioterapia e il trapianto epatico.

TRATTAMENTI ANTITUMORALI SPECIFICI La chirurgia citoriduttiva sfortunatamente si può prendere in considerazione solo nel 9-22% dei pazienti con metastasi epatiche limitate. Sebbene non esistano studi randomizzati che abbiano dimostrato un prolungamento della sopravvivenza, i risultati di alcuni studi suggeriscono che questo trattamento aumenta la sopravvivenza di questi pazienti e quindi, se possibile, è raccomandato.

La chemioterapia si è dimostrata deludente nei tumori carcinoidi metastatici, con una percentuale di risposta dello 0-40% per diverse combinazioni di 2-3 farmaci. La chemioterapia si è dimostrata più efficace nei TEP e determina una riduzione della massa tumorale nel 30-70% dei pazienti. Lo schema di scelta è l'associazione di streptozotocina e doxorubicina.

Gli analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione, come octreotide e lanreotide, e l'interferone α raramente determinano una riduzione delle dimensioni del tumore (0-17%). Questi farmaci si sono tuttavia dimostrati efficaci come tumoristatici, bloccando la crescita tumorale nel 26-95% dei pazienti con TNE. Non è stato ancora chiarito quanto a lungo persista la stabilizzazione del tumore.

L'embolizzazione epatica e la chemioembolizzazione (con dacarbazina, cisplatino, doxorubicina, 5-fluorouracile o streptozotocina) riducono le dimensioni del tumore e contribuiscono al controllo dei sintomi legati all'eccesso di ormone. Queste procedure sono in genere riservate ai pazienti che non rispondono al trattamento con analoghi della somatostatina, interferone α (carcinoidi) e chemioterapia (TEP). Nei pazienti con carcinoidi avanzati della porzione intermedia dell'intestino, l'embolizzazione associata a somministrazione

di octreotide e interferone α riduce significativamente la progressione del tumore (p = 0,008) rispetto al trattamento con sola embolizzazione o sola octreotide.

La radioterapia con analoghi marcati della somatostatina, in grado di essere captati dal tumore, è un trattamento in fase di studio. Sono stati utilizzati tre diversi radionuclidi: 1) elevate dosi di [^{111}In-DTPA-D-Phe^1] octreotide (Fig. 344-2) (emissione di radiazioni γ, conversione interna ed emissione di elettroni Auger); 2) ittrio 90 (emissione di particelle β ad alta energia) legati da un gruppo chelante DOTA all'octreotide, o octreotato; 3) analoghi accoppiati a ^{177}lutezio con emissione di radiazioni β e γ. Tutti sono stati testati. La stabilizzazione del tumore è stata riportata nel 41-81%, 44-88%, e 23-40%, rispettivamente, e una riduzione nelle dimensioni del tumore nel 8-30%, 6-37%, e 38%, rispettivamente, dei pazienti con TNE metastatici avanzati. Questi risultati suggeriscono che questa nuova terapia possa essere utile specialmente in pazienti con malattia metastatica avanzata.

Il trapianto di fegato non è più considerato un'opzione terapeutica valida nella maggior parte dei pazienti con metastasi epatiche. Viene ancora preso in considerazione nei TNE in assenza di metastasi epatiche. Da una recente revisione di 103 casi di tumori neuroendocrini maligni (48 TEP, 43 carcinoidi) è emerso che il trapianto di fegato ha condotto a una sopravvivenza a 2 anni del 60% e a 5 anni del 47%. Tuttavia, l'intervallo libero da malattia è risultato breve (<24%). Nei pazienti giovani con tumore neuroendocrino e metastasi limitate al fegato il trapianto epatico può essere giustificato.

BIBLIOGRAFIA

FORRER F et al: Peptide receptor radiotherapy. Best Practice Res Clin Endocrinol Metab 21:111, 2007

JENSEN RT, DOHERTY GM: Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 7th ed, VT DeVita Jr, S Hellman, SA Rosenberg (eds). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005, pp 1559–1574

MODLIN IM et al: Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. Clin Gastrointest Hepatol 4:526, 2006

OBERG K, ERIKSSON B: Neuroendocrine tumors. Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol 21:1, 2007

RINDI G, BORDI C: Aetiology, molecular pathogenesis and genetics. Best Pract Res Clin Gastroenterol 19:519, 2005

——— et al (ed): Consensus guidelines on the management of patients with digestive neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology 84:151, 2006

345 Malattie dei sistemi endocrini multipli

Camilo Jimenez, Robert F. Gagel

MALATTIE NEOPLASTICHE DEI SISTEMI ENDOCRINI MULTIPLI

La sindrome delle neoplasie endocrine multiple si definisce come una malattia con neoplasie in due o più diversi tessuti ormonali in molti membri di una stessa famiglia. Varie alterazioni genetiche predispongono a una neoplasia endocrina e causano sindromi da eccesso ormonale (Tab. 345-1). Sono oggi disponibili test genetici per la determinazione di queste malattie, ma un trattamento efficace richiede una particolare comprensione della neoplasia endocrina e del range di caratteristiche cliniche che si possono manifestare nel singolo paziente.

NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE (MEN) DI TIPO 1

La MEN1, o sindrome di Wermer, si trasmette in modo autosomico dominante. Questa sindrome è caratterizzata da neoplasia delle ghiandole paratiroidi, tumori enteropancreatici, adenomi dell'ipofisi anteriore, e altri tumori endocrini con penetranza variabile (Tab. 345-1). Anche se rara, la MEN1 è la sindrome da neoplasie endocrine multiple più comune con una prevalenza stimata del 2-20 per 100 000 nella popolazione generale. Questa sindrome è causata dalla mutazione inattivante del gene oncosoppressore *MEN1* localizzato sul cromosoma 11q13. Il gene *MEN1* codifica per una proteina nucleare chiamata menina. La menina interagisce con JunD, sopprimendo l'attivazione trascrizionale JunD-dipendente. Non è ancora noto come questo fatto possa spiegare l'attività di regolazione della crescita della menina, poiché JunD è associato all'inibizione della crescita cellulare. Ogni bambino nato da genitore affetto ha il 50% di probabilità di ereditare il gene. La penetranza variabile delle molteplici componenti neoplastiche può rendere difficoltosa sia la diagnosi differenziale che il trattamento.

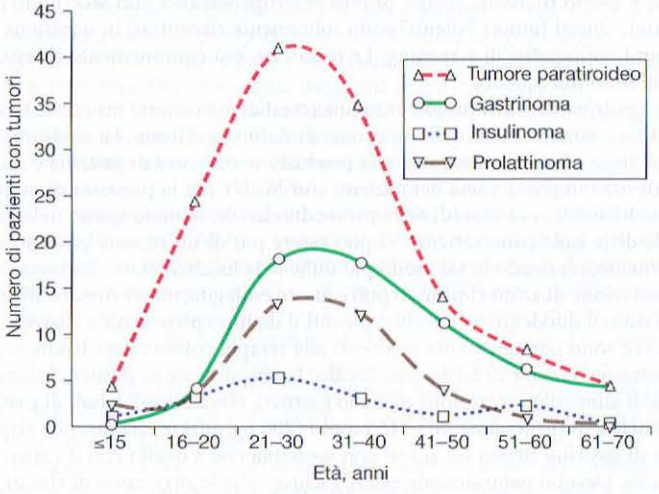


FIGURA 345-1 Età di insorgenza dell'espressione tumorale endocrina nelle neoplasie endocrine multiple di tipo 1 (MEN1). I dati derivano dall'analisi retrospettiva di 130 casi di MEN1 per ogni condizione di iperfunzione endocrina. L'età di insorgenza rappresenta l'età al momento del primo sintomo o, per i tumori che non determinano sintomatologia, l'età al momento del riscontro della prima alterazione a un test di screening. La frequenza della diagnosi di iperparatiroidismo aumenta notevolmente tra i 16 e i 20 anni. (*Da:* S Marx et al., *Ann Intern Med* 129:484, 1998; riproduzione autorizzata.)

TABELLA 345-1 ASSOCIAZIONI DI MALATTIE NELLE MALATTIE NEOPLASTICHE DEI SISTEMI ENDOCRINI MULTIPLI

MEN1	MEN2	Sindromi miste
Iperplasia o adenoma delle paratiroidi	**MEN2A**	**Sindrome di von Hippel-Lindau**
Iperplasia, adenoma o carcinoma delle isole pancreatiche	Carcinoma midollare della tiroide	Feocromocitoma
Iperplasia o adenoma dell'ipofisi	Feocromocitoma	Tumori delle isole pancreatiche
Altre manifestazioni meno comuni: carcinoidi in tessuti che derivano dall'intestino tenue, feocromocitoma, lipomi viscerali o sottocutanei	Iperplasia o adenoma delle paratiroidi	Carcinoma renale
	MEN2A con lichen cutaneo amiloidosico	Emangioblastoma del sistema nervoso centrale
	MEN2A con malattia di Hirschsprung	Angiomi retinici
	Carcinoma midollare familiare della tiroide	**Neurofibromatosi con le caratteristiche cliniche della MEN1 o 2**
	MEN2B	**Complesso di Carney**
	Carcinoma midollare della tiroide	Mixoma atriale, della cute e della mammella
	Feocromocitoma	Macchie cutanee pigmentate
	Neurinomi mucosi e gastrointestinali	Tumori testicolari, surrenali e ipofisari producenti GH
	Habitus marfanoide	Schwannomi dei nervi periferici

Manifestazioni cliniche *L'iperparatiroidismo primitivo* è la manifestazione più comune della MEN1, con una penetranza stimata del 95-100%. L'ipercalcemia si può sviluppare durante i primi 20 anni, e la maggior parte dei soggetti sono ipercalcemici prima dei 40 anni (Fig. 345-1). L'iperparatiroidismo è la manifestazione più precoce della sindrome nella maggior parte dei pazienti con MEN1. Le modificazioni neoplastiche nell'iperparatiroidismo forniscono un esempio specifico delle caratteristiche fondamentali dei tumori endocrini nella multicentricità della MEN1. Inevitabilmente tali modificazioni tendono poi a interessare tutte le paratiroidi rendendo la terapia chirurgica più complessa. Lo screening per l'iperparatiroidismo comprende il dosaggio sia dei livelli di calcio ionizzato sia dei livelli di calcio corretti per i livelli di albumina. La diagnosi viene stabilita in base alla dimostrazione di livelli elevati di calcemia e di ormone paratiroideo intatto. Le manife-

stazioni dell'iperparatiroidismo della MEN1 non differiscono sostanzialmente da quelle dell'iperparatiroidismo sporadico e comprendono calcoli renali contenenti calcio, insufficienza renale, nefrocalcinosi, anomalie ossee (per es., osteoporosi, osteite fibrosa cistica), e disturbi gastrointestinali e muscoloscheletrici. La gestione è complicata dall'esordio precoce, dal tasso significativo di recidiva, e dalla molteplicità dell'interessamento della ghiandola paratiroidea. La diagnosi differenziale tra iperparatiroidismo della MEN1 e quello caratteristico di altre forme di iperparatiroidismo primitivo familiare si basa generalmente sull'anamnesi familiare, sulle caratteristiche istologiche del tessuto paratiroideo rimosso chirurgicamente, sulla presenza di una mutazione di *MEN1* e, talvolta, sull'osservazione a lungo termine, per valutare se si sviluppino altre manifestazioni della MEN1. La causa più frequente dell'iperparatiroidismo riscontrabile nella MEN1 è l'iperplasia paratiroidea con interessamento di una o più ghiandole (soprattutto nei giovani), sebbene siano stati descritti anche adenomi singoli o multipli. L'iperplasia di una o più ghiandole paratiroidee si riscontra più frequentemente nei soggetti anziani o in quelli con una lunga storia di malattia.

I *tumori enteropancreatici* sono la seconda manifestazione più comune della MEN1 con una penetranza stimata del 50%. Questi tendono a comparire in parallelo con l'iperparatiroidismo (Fig. 345-1); il 30% di essi è maligno. La maggior parte di questi tumori secerne ormoni peptidici che causano specifiche sindromi cliniche. Queste sindromi, tuttavia, possono avere un esordio subdolo e una lenta progressione, rendendo la diagnosi difficile e spesso ritardata. Alcuni tumori enteropancreatici non secernono ormoni. Questi tumori "silenti" sono solitamente riscontrati in occasione di esami radiografici di screening. Le metastasi, più comunemente al fegato, non sono infrequenti.

I *gastrinomi* sono i tumori enteropancreatici più comuni nei pazienti con MEN1 e sono la causa della sindrome di Zollinger-Ellison. La sindrome di Zollinger-Ellison è causata da una produzione eccessiva di gastrina e si caratterizza in più di metà dei pazienti con MEN1 per la presenza di piccoli tumori simili ai carcinoidi nella parete duodenale, o meno spesso nelle cellule delle isole pancreatiche. Vi può essere più di un tumore gastrino-secernente, rendendo in tal modo più difficile la localizzazione. La massiccia produzione di acido cloridrico può causare esofagite, ulcere duodenali lungo tutto il duodeno, ulcere coinvolgenti il digiuno prossimale e diarrea. Le ulcere sono comunemente resistenti alla terapia conservativa basata sulla somministrazione di farmaci antiacido. La diagnosi viene posta dal riscontro di aumentata secrezione di acido gastrico, elevati livelli basali di gastrina nel siero [generalmente >115 pmol/l (200 pg/ml)], e una marcata risposta di gastrina sierica sia al test con secretina che a quello con il carico di calcio. Devono naturalmente essere escluse tutte le altre cause di elevati livelli sierici di gastrina, quali l'acloridria, il trattamento con antagonisti del recettore H_2 oppure con inibitori della pompa protonica, la resezione dell'intestino tenue, l'ostruzione del canale gastrico, e l'ipercalcemia (Fig. 345-1). Una tomografia computerizzata (TC) ad alta risoluzione, una risonanza magnetica (RM) addominale con mezzo di contrasto, una scansione con octreotide e/o una ecografia forniscono le migliori tecniche preoperatorie per l'identificazione del gastrinoma primitivo o metastatico; l'ecografia intraoperatoria è il metodo più sensibile per il riconoscimento di piccoli tumori. Approssimativamente un quarto di tutte le sindromi di Zollinger-Ellison compare nel contesto della MEN1.

Gli *insulinomi* sono i secondi tumori enteropancreatici più comuni nei pazienti affetti da MEN1. Diversamente dai gastrinomi, la maggior parte degli insulinomi origina nel pancreas, diventando il tumore pancreatico più frequente nella MEN1. L'ipoglicemia causata dagli insulinomi si osserva in circa un terzo dei pazienti con MEN1 con tumori delle cellule delle isole pancreatiche (Fig. 345-1). I tumori possono essere benigni o maligni (25%). In taluni casi la diagnosi può essere posta sulla base del riscontro di ipoglicemia durante un breve periodo di digiuno, accompagnata da un'inappropriata elevazione dei livelli plasmatici di insulina e di peptide C. Più comunemente è necessario sottoporre il paziente a un digiuno controllato per 12-72 ore, al fine di provocare l'ipoglicemia (Cap. 339). I grandi insulinomi possono essere identificati con la TC o la RM; i tumori più piccoli non visualizzati con le tecniche radiografiche tradizionali possono essere localizzati attraverso l'ecografia endoscopica o con l'iniezione selettiva arteriografica di calcio in ogni arteria che vascolarizza il pancreas, e mediante cateterismo della vena epatica con prelievo di sangue per il dosaggio dell'insulina per determinare la regione anatomica contenente il tumore. L'ecografia intraoperatoria viene spesso utilizzata per localizzare questi tumori. La tendenza a una diagnosi più precoce dei tumori più piccoli ha quindi ridotto l'utilità della scansione con octreotide che è positiva in una minoranza di questi pazienti.

Il *glucagonoma*, osservato occasionalmente nella MEN1, causa una sindrome caratterizzata da iperglicemia, rush cutaneo (eritema necrolitico migrante), anoressia, glossite, anemia, depressione, diarrea e trombosi venosa. In circa metà di questi pazienti i livelli di glucagone plasmatico sono elevati, consentendo così la definizione di *sindrome da glucagonoma*, benché l'elevazione dei livelli plasmatici di glucagone nei pazienti con MEN1 non sia necessariamente associata a questi sintomi. Alcuni pazienti con questa sindrome hanno anche elevati livelli di ghrelina. La sindrome da glucagonoma può rappresentare il risultato di una complessa interazione tra iperproduzione di glucagone e ghrelina e stato nutrizionale del paziente.

La *sindrome di Verner-Morrison* o *sindrome della diarrea acquosa* è caratterizzata da diarrea acquosa, ipokaliemia, ipocloridria e acidosi metabolica. La diarrea può essere imponente ed è quasi sempre associata a un tumore a cellule insulari, giustificando l'uso del termine *colera pancreatico*, nonostante la sindrome non si limiti al tumore delle isole pancreatiche e sia stata osservata anche in associazione a carcinoidi o altri tumori. Si ritiene che questa sindrome sia dovuta a un'eccessiva produzione di peptide intestinale vasoattivo (*vasoactive intestinal peptide*, VIP), anche se i livelli plasmatici di VIP possono non essere elevati. L'ipercalcemia può essere indotta dagli effetti del VIP sull'osso, così come dall'iperparatiroidismo. Altre malattie che dovrebbero essere considerate nella diagnosi differenziale della diarrea cronica comprendono le malattie infettive o parassitarie, la malattia intestinale infiammatoria, la sprue, o altre cause endocrine come la sindrome di Zollinger-Ellison, il carcinoide, o il carcinoma midollare della tiroide.

Le neoplasie pancreatiche differiscono dalle altre componenti della MEN1 poiché circa un terzo dei tumori mostra caratteristiche di malignità, incluse le metastasi epatiche. Le neoplasie pancreatiche possono sottolineare un'altra caratteristica della MEN1, e cioè l'impatto specifico di un ormone prodotto da una delle componenti della MEN 1 su un'altra componente di questa sindrome. Esempi specifici comprendono gli effetti sia della produzione dell'ormone di rilascio della corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH) sia dell'ormone della crescita (*growth hormone-releasing hormone*, GHRH) da parte di un tumore delle cellule insulari responsabili di una sindrome da eccesso di produzione da parte dell'ipofisi anteriore di adrenocorticotropina (ACTH) (malattia di Cushing) o GH (acromegalia). Queste interazioni secondarie aggiungono complessità alla diagnosi e al trattamento di queste sindromi tumorali. I tumori a cellule insulari pancreatiche vengono diagnosticati sulla base dell'identificazione di una caratteristica sindrome clinica, di dosaggi ormonali con o senza test di stimolazione o di tecniche radiografiche. Un approccio alla malattia è rappresentato dallo screening annuale degli individui a rischio, effettuato mediante la misurazione dei livelli basali e stimolati dal pasto di polipeptide pancreatico, per identificare precocemente eventuali neoplasie; il criterio razionale alla base di questo screening è rappresentato dal concetto che l'exeresi chirurgica precoce dei tumori insulari è curativa. Altri metodi di screening comprendono il dosaggio della gastrina plasmatica e del polipeptide pancreatico ogni 2 o 3 anni, basandosi in questo caso sul fatto che le neoplasie pancreatiche individuate tardivamente potranno essere trattate con la terapia medica, se possibile, o con la chirurgia. La TC ad alta risoluzione o l'ecografia endoscopica sono le migliori indagini preoperatorie per l'identificazione di questi tumori; l'ecografia intraoperatoria è il metodo più sensibile per il riconoscimento dei piccoli tumori.

I *tumori ipofisari* compaiono in circa il 20-30% dei pazienti con MEN1 e tendono a essere multicentrici. Questi tumori possono esibire un comportamento aggressivo e una invasività locale che rende difficile la loro asportazione (Cap. 333). I prolattinomi sono i più comuni (Fig. 345-1) e sono diagnosticati sulla base del reperto di livelli di prolattina >200 μg/l con o senza una massa ipofisaria evidente alla RM. Valori <200 μg/l possono essere dovuti a una neoplasia prolattino-secernente oppure alla compressione del peduncolo ipofisario da parte di un diverso tipo di tumore ipofisario. L'acromegalia dovuta a una eccessiva produzione di GH è la seconda sindrome più frequente causata da tumori ipofisari nella MEN1 e può essere raramente dovuta alla produzione di GHRH da parte di un tumore delle cellule insulari (vedi sopra). La malattia di Cushing può essere causata da tumori ipofisari ACTH-secernenti o dalla produzione ectopica di ACTH o CRH da altre componenti della sindrome della MEN1, inclusi tumori delle cellule insulari o carcinoidi o adenomi surrenalici. La diagnosi di malattia di Cushing è generalmente posta mediante il test di soppressione con desametasone o con il dosaggio dell'ACTH su campioni ottenuti mediante cateterismo venoso del seno petroso dopo iniezione endovenosa di CRH. La diagnosi differenziale tra tumore ipofisario primitivo e tumore secernente CRH ectopico può risultare difficile poiché l'ipofisi rappresenta la fonte di ACTH in entrambe le malattie; la dimostrazione della produzione di CRH da parte di un tumore delle isole pancreatiche o da parte di un carcinoide può essere il solo metodo per diagnosticare una produzione ectopica di CRH.

In almeno la metà dei portatori del gene si riscontrano *tumori corticosurrenali*, ma raramente questi sono funzionanti; negli adenomi corticosurrenali la trasformazione maligna è infrequente. Rari casi di feocromocitoma sono stati descritti nel contesto della MEN1. A causa della sua rarità, uno screening per questi tumori è indicato solo quando sussistano sintomi suggestivi.

I *tumori carcinoidi* nella MEN1 sono del tipo ileale e derivano da timo, polmone, stomaco o duodeno. Questi tumori solitamente producono serotonina, calcitonina, o CRH; la tipica sindrome da carcinoide con flushing, diarrea e broncospasmo è rara (Cap. 344). I carcinoidi del mediastino sono più frequenti nei maschi; i carcinoidi bronchiali sono più frequenti nelle donne. I tumori carcinoidi sono una manifestazione tardiva nella MEN1; alcuni dati hanno enfatizzato l'importanza di uno screening di routine con TC del torace per i carcinoidi mediastinici a causa del loro elevato tasso di trasformazione maligna e comportamento aggressivo.

MANIFESTAZIONI INSOLITE DELLA MEN1 Nell'ambito della MEN1 possono anche essere presenti lipomi subcutanei o viscerali e leiomiomi cutanei, ma raramente queste neoplasie vanno incontro a trasformazione maligna. Angiofibromi e collagenomi cutanei sono riscontrabili, se ricercati attentamente, nella maggior parte dei pazienti con MEN1.

CONSIDERAZIONI GENETICHE Le mutazioni del gene *MEN1* sono riscontrate in >90% delle famiglie con la sindrome (**Fig. 345-2**). Il test genetico può essere effettuato nei soggetti a rischio di sviluppare MEN1 ed è ora disponibile in USA e in Europa. Il principale valore del test genetico nei parenti di pazienti con mutazione identificabile consiste nella possibilità di accertare o di escludere la presenza della malattia. Nei parenti identificati come portatori del gene mutato, dovrebbe essere effettuata una valutazione di routine delle manifestazioni della MEN1, come descritto sopra. Quelli con risultati negativi al test genetico possono essere esclusi da ogni ulteriore accertamento diagnostico di MEN1. Infine, una percentuale significativa dei tumori delle cellule insulari pancreatiche e dei carcinoidi ha perdita o mutazione di *MEN1*. Si presume che queste mutazioni siano somatiche e che avvengano in una singola cellula, determinandone la successiva trasformazione.

NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE DI TIPO 1

Pressoché tutti gli individui che ereditano un gene mutante *MEN1* vanno incontro ad almeno una delle manifestazioni della malattia. Nella maggior parte dei pazienti si sviluppa un iperparatiroidismo, nell'80% un tumore a cellule insulari pacreatiche; più della metà va incontro a un tumore ipofisario. Nella maggior parte dei casi la chirurgia iniziale non è curativa; la maggior parte dei pazienti deve essere sottoposta a terapia chirurgica interessante due o più ghiandole nel corso della vita e per molti pazienti sono necessari interventi chirurgici multipli. Per tale motivo è meglio stabilire gli obiettivi del trattamento di questi pazienti, piuttosto che consigliare la terapia chirurgica in maniera casuale ogni volta che venga evidenziato un tumore. I termini di una terapia accettabile sono discussi di seguito.

IPERPARATIROIDISMO Soggetti con livelli sierici di calcio >3,0 mmol/l (12 mg/dl), con evidenza di nefrolitiasi calcica o disfunzione renale, sintomi neuropatici o muscolari, coinvolgimento osseo (compresa l'osteopenia) o soggetti di età <50 anni dovrebbero essere sottoposti a esplorazione chirurgica delle paratiroidi. Vi è meno accordo circa la necessità di esplorazione in individui senza le caratteristiche suddette, e un attento follow-up può essere appropriato nel paziente con MEN1 e iperparatiroidismo asintomatico.

Quando indicata, la chirurgia paratiroidea nella MEN1 può essere eseguita secondo due diverse modalità. Nella prima, tutto il tessuto paratiroideo viene identificato e rimosso al momento del primo intervento e una parte del tessuto viene impiantato nell'avambraccio non dominante. Dovrebbe essere effettuata anche una timectomia a causa del possibile sviluppo tardivo di tumori carcinoidi maligni. Se è necessario un successivo reintervento per iperparatiroidismo, parte del tessuto paratiroideo trapiantato può essere rimosso dall'avambraccio in modo da riportare i livelli di ormone paratiroideo (*parathyroid hormone*, PTH) a meno del 50% dei valori basali.

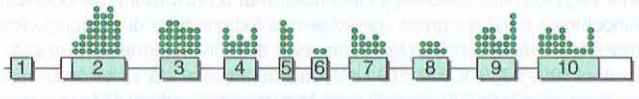


FIGURA 345-2 Raffigurazione schematica del gene *MEN1* e della distribuzione delle mutazioni. Le aree ombreggiate indicano le sequenze codificanti. I pallini indicano la distribuzione relativa delle mutazioni, la maggioranza delle quali è di tipo inattivante, in ogni esone. I dati sulle mutazioni sono tratte dal *Human Gene Mutation Database*, dal quale possono essere ottenute informazioni più dettagliate (*www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html*) (*Da:* M Krawczak, DN Cooper, *Trends Genet* 13:1321, 1998.)

Un altro approccio è quello di rimuovere 3-3,5 ghiandole paratiroidee dal collo (lasciando circa 50 mg di tessuto paratiroideo) marcando attentamente la localizzazione del tessuto residuo cosicché questo possa essere localizzato facilmente durante l'eventuale chirurgia successiva. Se viene utilizzato tale approccio, dovrebbero essere utilizzate misurazioni intraoperatorie di PTH per monitorare l'adeguatezza della rimozione del tessuto paratiroideo con l'obiettivo di avere un PTH intatto sierico post-operatorio ridotto a meno del 50% dei valori basali.

L'uso della TC ad alta risoluzione (1 mm) e le immagini durante le tre fasi di contrasto hanno migliorato sostanzialmente la capacità di identificare tessuto paratiroideo localizzato ectopicamente. Poiché del tessuto paratiroideo ectopico si presenta non infrequentemente nei pazienti con MEN1, questa tecnica dovrebbe essere utilizzata per localizzare il tessuto paratiroideo sia prima del reintervento per un precedente insuccesso chirurgico che prima dell'intervento iniziale.

TUMORI DELLE CELLULE INSULARI PANCREATICHE (Vedi Cap. 344 per la discussione dei tumori delle cellule insulari pancreatiche non associati a MEN1). Due caratteristiche dei tumori delle cellule insulari nella MEN1 ne complicano la gestione. Primo, i tumori delle cellule insulari pancreatiche sono multicentrici, maligni nel 30% circa dei casi e causano il decesso nel 10-20% dei pazienti. Secondo, l'esecuzione di una pancreasectomia totale causa diabete mellito, una malattia con significative complicanze a lungo termine che comprendono neuropatia, retinopatia e nefropatia. Queste caratteristiche rendono difficile formulare delle linee guida chiare, ma alcuni concetti generali sembrano essere validi: 1) i tumori delle cellule insulari secernenti insulina, glucagone, VIP, GHRH o CRH dovrebbero essere asportati perché non esiste un'efficace terapia medica per questi tumori; 2) i tumori delle cellule insulari secernenti gastrina che causano la sindrome di Zollinger-Ellison sono frequentemente multicentrici. L'esperienza recente suggerisce che un'alta percentuale della sindrome di Zollinger-Ellison nella MEN1 è causata da tumori carcinoidi della parete duodenale e che la resezione di questi tumori migliora la percentuale di guarigione. Il trattamento con antagonisti del recettore H_2 (cimetidina o ranitidina) o inibitori della pompa protonica (omeprazolo, lansoprazolo, esomeprazolo) fornisce un'alternativa e per alcuni una preferibile terapia per il controllo della malattia ulcerosa nei pazienti con tumori multicentrici o con metastasi epatiche; 3) in famiglie in cui vi è un'alta incidenza di tumori delle cellule insulari maligni che portano al decesso, può essere considerata una pancreasectomia totale in età precoce per prevenire la malignità.

Il trattamento delle metastasi di carcinoma delle cellule insulari è insoddisfacente. Le anomalie ormonali possono essere controllate in alcuni casi con terapia medica. Per esempio, la sindrome di Zollinger-Ellison può essere trattata con antagonisti del recettore H_2 o inibitori della pompa protonica; gli analoghi della somatostatina, octreotide o lanreotide, sono utili nel trattamento di carcinoidi, glucagonomi e della sindrome della diarrea acquosa. L'adrenalectomia bilaterale può essere richiesta per la sindrome da ACTH ectopico se la terapia medica non è efficace (Cap. 336). Il carcinoma delle cellule insulari metastatizza frequentemente al fegato, ma può crescere lentamente. L'embolizzazione dell'arteria epatica, l'ablazione con radiofrequenza o la chemioterapia (5-fluorouracile, streptozocina, clorozotocina, doxorubicina, o dacarbazina) possono ridurre la massa tumorale, controllare i sintomi dell'eccesso ormonale, e prolungare l'aspettativa di vita; comunque, questi trattamenti non sono mai curativi. Bisognerebbe considerare la partecipazione a trial clinici di nuovi farmaci diretti verso specifiche vie molecolari.

TUMORI IPOFISARI Il trattamento dei prolattinomi con agonisti dopaminergici (bromocriptina, cabergolina o quinagolide) solitamente riporta la prolattinemia nella norma e previene un'ulteriore crescita tumorale (Cap. 333). La resezione chirurgica di un prolattinoma è raramente curativa, ma può ridurre gli effetti legati alla massa tumorale. La resezione per via transfenoidale è indicata per i tumori che secernono ACTH, GH o la subunità α degli ormoni ipofisari glicoproteici. L'octreotide riduce il volume dell'adenoma in un terzo dei tumori GH-secernenti e abbassa i livelli di GH e del fattore di crescita insulino-simile I in oltre il 75% dei pazienti. Il pegvisomant, un antagonista del GH, riduce rapidamente i livelli del fattore di crescita insulino-simile nei pazienti con acromegalia (Cap. 333). La terapia radiante può essere utile per tumori di ampie dimensioni o ricorrenti.

I progressi nella terapia della MEN1, in particolare il riconoscimento precoce dei tumori delle cellule insulari e ipofisari, hanno migliorato la prognosi di questi pazienti. Di conseguenza, altre manifestazioni neoplastiche, come la sindrome da carcinoide, che si sviluppano tardivamente nel corso della malattia vengono attualmente osservate con maggiore frequenza.

NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE DI TIPO 2

Manifestazioni cliniche Il carcinoma midollare della tiroide (*medullary thyroid carcinoma*, MTC) e il feocromocitoma sono associati in due sin-

dromi principali: MEN2A e MEN2B (Tab. 345-1). La MEN di tipo 2A è caratterizzata dall'associazione di carcinoma midollare della tiroide, iperparatiroidismo e feocromocitoma. Tre sottotipi della MEN2A sono il carcinoma midollare della tiroide familiare (*familial medullary thyroid carcinoma*, FMTC), la MEN2A con amiloidosi cutanea e la MEN2A con malattia di Hirschsprung. La MEN2B è la combinazione di carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma, neuromi mucosi, ganglioneuromatosi, e caratteristiche marfanoidi.

NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE DI TIPO 2A La manifestazione più comune è il carcinoma midollare della tiroide. Di solito questi tumori si sviluppano durante l'infanzia, iniziando come un'iperplasia delle cellule C (cellule secernenti calcitonina) della tiroide. Generalmente si localizzano tra il terzo superiore e i due terzi inferiori di ciascun lobo tiroideo, ovvero nella parte più ricca di cellule C. Nella maggior parte dei casi le neoplasie di dimensioni superiori a 1 cm sono associate a metastasi locali o a distanza. La valutazione dei livelli di calcitonina basali e dopo stimolo con la pentagastrina o il calcio consente la diagnosi della malattia quando la probabilità di metastasi è ancora bassa (vedi oltre).

Il feocromocitoma compare in circa il 50% dei pazienti con MEN2A e causa palpitazioni, irritabilità, cefalea, e a volte iperidrosi (Cap. 337). Circa la metà dei tumori è bilaterale, e più del 50% dei pazienti che ha avuto una surrenectomia unilaterale sviluppa un feocromocitoma nella ghiandola controlaterale entro 10 anni. Una seconda caratteristica di questi tumori è data da un incremento delle concentrazioni di adrenalina notevolmente superiore a quello della noradrenalina. Questa caratteristica differenzia il feocromocitoma della MEN2 dalla forma sporadica, da quello osservato nella sindrome di von Hippel-Lindau (VHL), dal paraganglioma ereditario o dalla neurofibromatosi. L'invasione capsulare è frequente, ma la metastatizzazione è rara. Infine, i feocromocitomi sono quasi sempre riscontrati a livello delle ghiandole surrenali, differenziando il feocromocitoma della MEN2 dalle forme extrasurrenali che si osservano nella sindrome ereditaria da paraganglioma.

L'iperparatiroidismo primitivo si riscontra nel 15-20% dei pazienti, con un picco di incidenza compreso tra il terzo e il quarto decennio di vita. Le manifestazioni dell'iperparatiroidismo non sono differenti da quelle presenti in altre forme di iperparatiridismo primitivo (Cap. 347). La diagnosi viene posta sulla base del riscontro di ipercalcemia, ipofosfatemia, ipecalciuria e livelli plasmatici inappropriatamente alti di paratormone intatto. L'iperplasia multighiandolare delle paratiroidi è il più comune reperto istologico, sebbene modificazioni istologiche in senso adenomatoso, nel caso di malattia di lunga durata, possano sovrapporsi all'iperplasia.

La più comune forma di MEN2A è il carcinoma midollare familiare, una sindrome autosomica dominante nella quale il carcinoma midollare della tiroide è la sola manifestazione (Tab. 345-1). La diagnosi clinica di carcinoma midollare della tiroide familiare si basa sull'identificazione di casi di carcinoma midollare in più generazioni senza feocromocitoma. Poiché la penetranza del feocromocitoma è di circa il 50%, è possibile che la MEN2A venga invece diagnosticata, nei familiari di giovane età, come carcinoma midollare della tiroide familiare. È importante considerare attentamente questa possibilità prima di etichettare un soggetto come portatore di carcinoma midollare della tiroide familiare, poiché ciò potrebbe portare alla morte o esporre un membro affetto da MEN a serie complicanze per feocromocitoma non riconosciuto. La difficoltà nel differenziare la MEN2A e il carcinoma midollare della tiroide familiare è ulteriormente discussa oltre.

NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE DI TIPO 2B L'associazione di carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma, neurinomi mucosi e habitus marfanoide in assenza di iperparatiroidismo è definita MEN2B. Il carcinoma midollare della tiroide nella MEN2B si sviluppa precocemente ed è più aggressivo che nella MEN2A. La presenza di una neoplasia metastatizzata è stata descritta prima del primo anno di vita e la morte si verifica comunemente nel secondo o terzo decennio di vita. Tuttavia, la prognosi non è invariabilmente infausta persino nei pazienti con neoplasia metastatizzata, come dimostrato dal gran numero di famiglie multigenerazionali affette da questa malattia.

Il feocromocitoma si presenta in più della metà dei pazienti con MEN2B e non differisce da quello della MEN2A. L'ipercalcemia è rara nella MEN2B e non esistono esempi ben documentati di iperparatiroidismo.

I neurinomi mucosi e l'habitus marfanoide sono le caratteristiche più comuni e sono riconoscibili nell'infanzia. I neurinomi sono presenti sulla punta della lingua, sotto le palpebre e lungo il canale gastrointestinale e sono neurinomi veri, diversi dai neurofibromi. La più frequente presentazione nei bambini è collegata a un quadro di sintomi gastrointestinali, tra cui coliche intermittenti, pseudoocclusioni e diarrea.

CONSIDERAZIONI GENETICHE Mutazioni del protoncogene *RET* sono state identificate nella maggior parte dei soggetti con MEN2 **(Fig. 345-3)**. L'oncogene *RET* codifica per il recettore di una tirosinochinasi che, in combinazione con un co-recettore, una famiglia di recettori α GDNF (GFRα), viene normalmente attivato da un fattore neurotrofico di derivazione dalle cellule gliali o da altri membri di questa famiglia di fattori di crescita trasformanti β-simili, che comprendono l'artemina, la persefina e la neurturina. Nelle cellule C è evidente che la persefina normalmente attiva il complesso recettoriale *RET*/GFRα-4 ed è parzialmente responsabile della migrazione delle cellule C nella ghiandola tiroidea, mentre nel tratto gastrointestinale il fattore neurotrofico di derivazione gliale attiva il complesso *RET*/GFRα-1. Le mutazioni di *RET* inducono un'attivazione costitutiva del recettore, il che spiega la trasmissione autosomica dominante della malattia.

Le mutazioni spontanee si localizzano in due regioni del recettore tirosinchinasico *RET*. La prima è un dominio extracellulare ricco di cisteine; le mutazioni puntiformi nella sequenza codificante per uno dei sei residui di cisteina (codoni 609, 611, 618, 620, 630 o 634) causano sostituzioni aminoacidiche che inducono la dimerizzazione del recettore e la sua attivazione in assenza del ligando. Le mutazioni del codone 634 compaiono nell'80% dei consanguinei con MEN2A e sono più comunemente associate con le caratteristiche classiche della MEN2A (Figg. 345-3 e 345-2); una sostituzione dell'arginina in questo codone è responsabile della metà delle mutazioni della MEN2A. Tutte le famiglie riportate con la MEN2A e l'amiloidosi cutanea hanno una mutazione del codone 634. Mutazioni dei codoni 609, 611, 618 e 620 compaiono nel 10-15% dei consanguinei con MEN2A e sono più comunemente associate a carcinoma midollare della tiroide familiare (Fig. 345-3). Mutazioni dei codoni 609, 618, e 620 sono stati identificate anche in una variante della MEN2A che comprende la malattia di Hirschsprung (Fig. 345-3). La seconda regione del recettore tirosinchinasico *RET* che è mutata nella MEN2 è nella zona di riconoscimento del substrato al codone 918 (Fig. 345-3). Questa mutazione attivante è presente in circa il 95% dei soggetti con MEN2B ed è responsabile del 5% di tutte le mutazioni del proto-oncogene *RET* nella

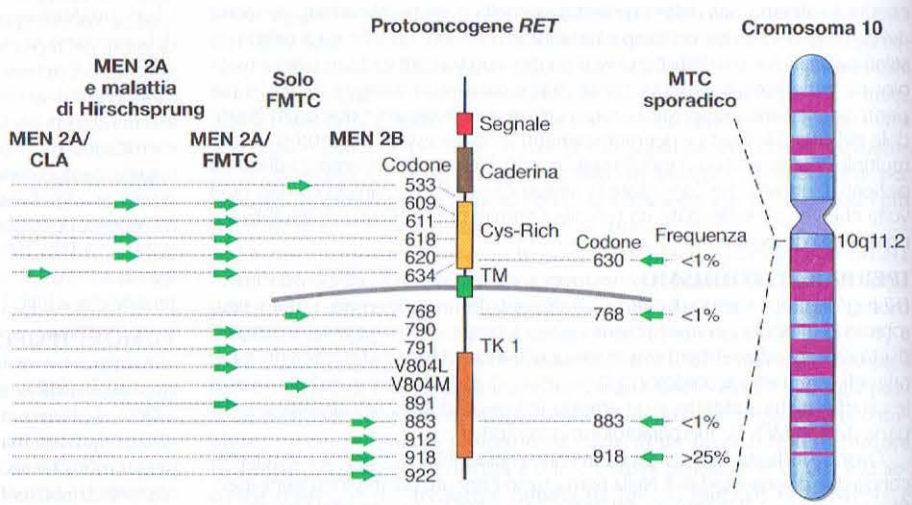


FIGURA 345-3 Rappresentazione schematica del protoncogene *RET* che mostra le mutazioni rilevate nella MEN2 e nel carcinoma midollare della tiroide. Il protoncogene RET è localizzato sul braccio prossimale del cromosoma 10q (10q11.2). Sono state identificate mutazioni attivanti dei due domini funzionali del recettore tirosinochinasico RET. La prima coinvolge una regione ricca di residui di cisteina (Cys-Rich) nella porzione extracellulare del recettore. Ogni mutazione della linea germinale porta alla sostituzione della cisteina nei codoni 609, 611, 618, 620 o 634 con un altro aminoacido. La seconda regione è rappresentata dal dominio tirosinochinasico (TK) intracellulare. Mutazioni del codone 634 sono responsabili di circa l'80% di tutte le mutazioni germinali. Sono state identificate mutazioni somatiche (non germinali) dei codoni 630, 768, 833 e 918, le quali si verificano in una singola cellula parafollicolare, o cellula C della tiroide, nel carcinoma midollare sporadico della tiroide. La mutazione del codone 918 è la più comune. Abbreviazioni: MEN2, neoplasia endocrina multipla di tipo 2; CLA, lichen cutaneo amiloidosico; FMTC, carcinoma midollare familiare della tiroide; Segnale, peptide di segnale; Caderina, regione simile alla caderina nel dominio extracellulare; TM, dominio transmembrana; TK, dominio tirosinochinasico; MTC, carcinoma midollare della tiroide.

MEN2. Sono state identificate in pochi pazienti con MEN2B anche mutazioni al codone 883 e 922.

Mutazioni poco frequenti (<5% del totale) comprendono quelle dei codoni 533 (esone 8), 666, 768, 777, 790, 791, 804, 891, e 912. Mutazioni associate solo con carcinoma midollare della tiroide familiare comprendono i codoni 533, 768, e 912. Con una maggiore esperienza, mutazioni che erano associate solo con carcinoma midollare della tiroide familiare (666, 791, V804L, V804M e 891) sono state osservate nella MEN2A dopo essere state occasionalmente descritte nel feocromocitoma. Al momento è ragionevole concludere che solo i familiari con mutazioni dei codoni 533, 768, o 912 sono significativamente a rischio di sviluppare il carcinoma midollare familiare della tiroide; i familiari con tutte le altre mutazioni del gene *RET* possono sviluppare il feocromocitoma. Mutazioni germinali si verificano in almeno il 6% dei pazienti con carcinoma midollare della tiroide apparentemente sporadico, suggerendo che tutti i pazienti con carcinoma midollare della tiroide dovrebbero essere valutati per queste mutazioni. Lo sforzo di valutare tutti i pazienti con carcinoma midollare della tiroide sporadico, insieme al fatto che viene diagnosticato un numero minore di nuovi casi con MEN2A classica, ha prodotto un cambiamento nella frequenza delle varie mutazioni. Queste scoperte trovano riscontro anche per altre neoplasie maligne, in cui mutazioni germinali verso geni che provocano il cancro contribuiscono in modo significativo a casi apparentemente sporadici di neoplasie, più di quanto si ritenesse in passato. La scoperta di nuove mutazioni che coinvolgono il gene *RET* suggerisce che in futuro ne potranno essere individuate di nuove.

Mutazioni somatiche (riscontrate solo nelle cellule neoplastiche e non trasmesse alle cellule germinali) del protoncogene *RET* sono state identificate nel carcinoma midollare sporadico della tiroide; una percentuale variabile dal 25 al 35% dei tumori sporadici presenta mutazioni nel codone 918 ed è stata identificata qualche mutazione somatica nei codoni 630, 768, 804 (Fig. 345-3).

NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE DI TIPO 2

SCREENING DEI PAZIENTI CON NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE DI TIPO 2 La morte per carcinoma midollare della tiroide può essere prevenuta dalla tiroidectomia precoce. L'identificazione delle mutazioni del protoncogene *RET* e l'applicazione di tecniche diagnostiche di biologia molecolare volte a identificare queste mutazioni hanno semplificato il processo di screening. Durante la valutazione iniziale di una famiglia, l'analisi del protoncogene *RET* dovrebbe essere condotta su un individuo con MEN2A accertata. L'identificazione di una specifica mutazione germinale in una famiglia facilita la successiva analisi degli altri membri della famiglia. Ogni membro della famiglia a rischio dovrebbe essere analizzato due volte per la presenza di una specifica mutazione e la seconda analisi dovrebbe essere condotta su un secondo campione e in un secondo laboratorio per escludere la possibilità di una contaminazione del campione o di un errore tecnico (vedi *www.genetests.org* per una lista aggiornata dei laboratori che valutano queste mutazioni). Sono state descritti sia falsi positivi che falsi negativi; un test falsamente negativo è maggiormente rischioso in quanto il dosaggio della calcitonina è raramente effettuato come test diagnostico; in presenza di un errore nel test genetico, il bambino, etichettato falsamente come non portatore, potrà presentare nella seconda o terza decade di vita un carcinoma midollare della tiroide metastatico. Gli individui appartenenti a una famiglia con una mutazione nota che presentano due analisi normali possono non essere sottoposti a ulteriori screening.

Esiste un consenso generale sul fatto che i bambini con mutazioni nei codoni 883, 918 e 922, o quelle associate a MEN2B, dovrebbero essere sottoposti a tiroidectomia totale e dissezione dei linfonodi del compartimento centrale (livello VI) durante i primi mesi di vita o subito dopo l'identificazione della sindrome. Se si scoprono metastasi locali, è generalmente indicata una dissezione linfonodale più estesa (livelli da II a V). Nei bambini con mutazioni nei codoni 611, 618, 620, 630, 634 e 891 la tiroidectomia dovrebbe essere eseguita prima dei sei anni di età poiché è stata segnalata la possibilità di metastasi locali. Infine, vi sono famiglie con mutazioni nei codoni 609, 768, 790, 791 e 804 e 912 in cui il fenotipo del carcinoma midollare della tiroide appare meno aggressivo. Il medico curante di bambini con una di queste mutazioni è posto di fronte a un vero dilemma. In molti dei loro parenti non vi è mai stato un decesso per carcinoma midollare della tiroide causato da una di queste mutazioni. Al contrario, in altri parenti vi sono esempi di malattia metastatica comparsa in età precoce. Per esempio, una malattia metastatica comparsa prima del compimento dei sei anni di età è stata descritta con le mutazioni del codone 609 e 804 e prima dell'età di 14 anni in un paziente con mutazione del codone 912. Nelle famiglie con queste mutazioni sono stati suggeriti due diversi tipi di approccio terapeutico: 1) eseguire una tiroidectomia totale con o senza dissezione dei linfonodi a un'età stabilita in modo arbitrario (forse tra i 6 e i 10 anni); 2) proseguire annualmente od ogni 6 mesi con il test di stimolo per la calcitonina ed eseguire la tiroidectomia totale, con o senza dissezione linfonodale, solo quando il test diventa anomalo. Il test con pentagastrina consiste nella misurazione dei livelli sierici di calcitonina in condizioni basali e dopo 2, 5, 10 e 15 minuti dalla somministrazione in bolo di 5 μg di pentagastrina per chilogrammo di peso corporeo. Prima della somministrazione il paziente deve essere avvisato e rassicurato sulla possibile comparsa di alcuni sintomi (come senso di peso epigastrico, nausea, vampate, formicolii agli arti), che potranno durare al massimo 2 minuti. La recente indisponibilità della pentagastrina negli Stati Uniti ha condotto all'uso di una breve infusione di calcio, eseguita misurando la calcitonina sierica in condizioni di base e quindi infondendo per via endovenosa 150 mg di sali di calcio in 10 minuti con misurazioni del calcio e della calcitonina sierici 5, 10, 15 e 30 minuti dopo l'inizio dell'infusione.

L'analisi del protooncogene *RET* dovrebbe essere condotta nei pazienti in cui si sospetti una MEN2B per identificare le mutazioni dei codoni 833, 918 e 922, specialmente nei neonati in cui si sospetti la diagnosi ma in cui il fenotipo clinico non sia pienamente espresso. Anche gli altri membri a rischio della famiglia possono essere sottoposti ad analisi se la diagnosi non è chiara, poiché i neurinomi mucosi possono essere di piccole dimensioni e non vengono sempre identificati. La maggior parte delle mutazioni della MEN2B è rappresentata da mutazioni germinali de novo originate dall'allele paterno. In alcune famiglie in cui sia presente una sicura trasmissione alle cellule germinali del carcinoma midollare della tiroide, ma non siano identificabili mutazioni del protooncogene *RET*, dovrebbero essere praticati test annuali con pentagastrina o con calcio e pentagastrina sui membri a rischio.

Lo screening annuale del feocromocitoma nei soggetti con mutazioni germinali di *RET* deve essere eseguito dosando le catecolamine e le metanefrine basali plasmatiche e quelle urinarie sulle urine delle 24 ore. L'obiettivo è quello di identificare il feocromocitoma prima che provochi sintomi significativi o possa causare morte improvvisa, evento che è frequente in presenza di tumori estesi. Anche se vi sono parenti con carcinoma midollare della tiroide familiare e mutazioni specifiche di *RET* in cui non è stato identificato feocromocitoma (Fig. 345-3), non vi è sufficiente esperienza clinica per escludere la valutazione di screening per il feocromocitoma in questi pazienti. La RM e la TC vengono generalmente riservate ai soggetti con anomalie dei test di screening o con sintomi indicativi di feocromocitoma (Cap. 337). Le donne devono essere sottoposte al test durante la gravidanza poiché un feocromocitoma non diagnosticato può causare la morte della madre durante il parto.

La misurazione della calcemia e dei livelli di paratormone ogni 2 o 3 anni rappresenta un adeguato test di screening dei pazienti con iperparatiroidismo, tranne che nelle famiglie in cui l'iperparatiroidismo è una componente predominante.

CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE Il carcinoma midollare della tiroide ereditario è una malattia multicentrica. La tiroidectomia totale con dissezione dei linfonodi centrali dovrebbe essere eseguita in tutti i bambini portatori dei geni mutati. Una tiroidectomia incompleta lascia la possibilità di trasformazione successiva delle cellule C residue. L'obiettivo della terapia precoce è la cura e una strategia che non raggiunga questo obiettivo non è corretta. Gli studi di follow-up a lungo termine indicano risultati eccellenti con circa il 90% di bambini esenti da malattia da 15 a 20 anni dopo l'intervento chirurgico. Al contrario, il 15-25% dei pazienti in cui la diagnosi viene posta sulla base di un nodulo tiroideo palpabile muore entro 15-20 anni dall'esordio della malattia.

Negli adulti con carcinoma midollare della tiroide di dimensioni superiori a 1 cm sono comuni (>75%) le metastasi dei linfonodi regionali. La tiroidectomia totale con exeresi dei linfonodi centrali e rimozione selettiva delle altre catene regionali costituisce la migliore opzione terapeutica. Nei pazienti con metastasi locali estese a livello del collo l'irradiazione esterna può prevenire le recidive locali o ridurre la massa tumorale, ma non è curativa. La chemioterapia basata sull'associazione di adriamicina, vincristina, ciclofosfamide e dacarbazina può rappresentare un palliativo. Trial clinici con minuscoli composti che interagiscono con la zona di legame per l'ATP del recettore RET e prevengono la fosforilazione della tiroxina (inibitori della tirosinchinasi) si sono dimostrati promettenti per il trattamento del carcinoma midollare della tiroide ereditario. Alcuni di questi farmaci entreranno in trial di fase II e III e dovrebbero essere considerati nei pazienti con malattia metastatica. Studi di fase I e II condotti su alcuni di questi agenti hanno documentato una regressione del tumore e una riduzione della calcitonina e dell'antigene carcinoembrionale in alcuni pazienti.

FEOCROMOCITOMA L'obiettivo a lungo termine della terapia del feocromocitoma è quello di prevenire la morte e le complicanze cardiovascolari. Il miglioramento delle tecniche radiologiche surrenali rende meno importante l'esame diretto del surrene controlaterale apparentemente normale durante l'intervento chirurgico; inoltre, la rapida evoluzione della chirurgia laparoscopica ha semplificato il trattamento del feocromocitoma in fase precoce. Il problema più importante è se rimuovere entrambi i surreni o asportare solo il surrene colpito, al momento dell'intervento chirurgico principale. I fattori da considerare nel prendere tale decisione comprendono l'eventuale sviluppo di tumori maligni (meno di 15 casi riportati), l'elevata probabilità che si sviluppi un feocromocitoma nella ghiandola apparentemente sana nell'arco di 8-10 anni e il rischio di insufficienza surrenale dovuto all'exeresi di entrambe le ghiandole surrenali (sono stati riportati due casi di morti correlate a insufficienza surrenale in pazienti con MEN2). La maggior parte dei medici suggerisce l'exeresi solo del surrene colpito e la conservazione di quello controlaterale. Se entrambi i surreni vengono rimossi, è fondamentale una terapia sostitutiva con glucocorticoidi e mineralcor-

ticoidi. Un approccio alternativo consiste nell'asportare il feocromocitoma e la midollare del surrene, eseguendo una surrenectomia con risparmio della corticale. Se questo approccio ha successo, elimina nella maggior parte dei clienti la necessità della terapia sostitutiva con ormoni steroidei, sebbene il feocromocitoma possa recidivare in alcuni pazienti.

IPERPARATIROIDISMO L'iperparatiroidismo può essere trattato con due approcci. La procedura più comune è rappresentata dalla rimozione di tre ghiandole e mezzo con conservazione della metà ghiandola residua nel collo. Nelle famiglie in cui l'iperparatiroidismo è la manifestazione più importante (quasi sempre in associazione con una mutazione del codone 634 di *RET*) e le recidive sono frequenti, si preferisce la paratiroidectomia totale con impianto del tessuto paratiroideo nell'avambraccio non dominante. Quest'ultimo approccio è stato discusso precedentemente nell'ambito dell'iperparatiroidismo associato alla MEN1.

ALTRE SINDROMI ENDOCRINE NEOPLASTICHE SU BASE GENETICA

Esiste un gran numero di sindromi miste nelle quali l'associazione di varie neoplasie è diversa da quella osservata nella MEN1 o nella MEN2 (Tab. 345-1).

La sindrome di von Hippel-Lindau, caratterizzata dall'associazione di tumori del sistema nervoso centrale, carcinoma a cellule renali, feocromocitoma e neoplasia delle isole pancreatiche, è causata da mutazioni del gene oncosoppressore *VHL*. Mutazioni germinali inattivanti del gene *VHL* causano la formazione di tumori quando è presente un'ulteriore perdita o mutazione somatica dell'allele normale *VHL* nell'encefalo, nel rene, nelle isole pancreatiche o nelle cellule della midollare del surrene. Mutazioni *missense* sono state identificate in più del 40% delle famiglie con sindrome di von Hippel-Lindau e feocromocitoma, suggerendo che i soggetti con questo tipo di mutazioni dovrebbero essere valutati periodicamente per l'insorgenza di feocromocitoma. Un punto che può essere utile nel differenziare la sindrome di von Hippel-Lindau dalla MEN1 (caratteristiche che si sovrappongono sono il feocromocitoma e le neoplasie delle isole pancreatiche) o MEN2 (caratteristica sovrapponibile è il feocromocitoma) è il fatto che nella sindrome di von Hippel-Lindau l'iperparatiroidismo è molto raro.

Il difetto molecolare nella neurofibromatosi di tipo I rende inattiva la neurofibromina, una proteina associata alla membrana cellulare, che in condizioni normali attiva una GTPasi. L'inattivazione di questa proteina danneggia la GTPasi e causa una continua attivazione della p21 Ras e della sua via tirosinchinasica. Tumori endocrini si osservano anche in alcune sindromi genetiche neoplastiche meno comuni. Queste comprendono la malattia di Cowden, il complesso di Carney, l'acromegalia familiare e la sindrome da carcinoide familiare. Il complesso di Carney comprende: mixomi atriali, di cute e mammella; schwannomi dei nervi periferici; macchie cutanee pigmentate; tumori surrenali, testicolari e adenomi ipofisari GH secernenti. L'analisi di linkage ha identificato due loci cromosomici: sul cromosoma 2p in circa la metà delle famiglie e 17q nelle altre. Nel gene su 17q sono state identificate delle subunità regolatrici (tipo IA) della proteinchinasi A (*PRKA1A*).

SINDROMI IMMUNOLOGICHE ENDOCRINE MULTIPLE

Quando un'alterazione della funzione immunitaria compromette una o più ghiandole endocrine e sono presenti altre malattie immunologiche non endocrine, deve essere considerata la possibile presenza di sindromi polighiandolari autoimmuni (*polyglandular autoimmune*, PGA). Queste sindromi sono distinte in due tipi principali: la sindrome di tipo I esordisce nell'infanzia ed è caratterizzata da candidosi mucocutanea, ipoparatiroidismo e insufficienza surrenale; i pazienti con la sindrome di tipo II (o di Schmidt) più verosimilmente giungono al controllo medico in età adulta e tipicamente presentano insufficienza surrenale, tiroidite e diabete mellito di tipo I. Alcuni Autori hanno tentato di suddividere la PGA II sulla base dell'associazione con alcune malattie autoimmuni ma non altre (per es., di tipo II e III). La sindrome di tipo III è eterogenea e può consistere in malattia tiroidea autoimmune insieme a una varietà di altre malattie endocrine autoimmuni (Tab. 345-2). Comunque, circa questa suddivisione sono state ottenute poche informazioni in termini di conoscenza della patogenesi o prevenzione di future complicanze nei singoli pazienti o nelle famiglie affette.

SINDROME POLIGHIANDOLARE AUTOIMMUNE DI TIPO I

La PGA di tipo I viene diagnosticata generalmente nel primo decennio di vita per la presenza di una triade sintomatologica costituita da candidosi mucocutanea, ipoparatiroidismo e insufficienza surrenale. La candidosi mucocutanea e l'iperparatiroidismo si presentano con una simile alta frequenza (100% e 79-96%, rispettivamente). L'insufficienza surrenale si osserva nel 60-72% dei pazienti. I mineralcorticoidi e i glucocorticoidi possono diventare carenti simultaneamente o in successione. Questa malattia è anche chiamata *poliendocrinopatia autoimmune-candidosi-distrofia ectodermica* (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*, APECED). Altri deficit endocrini possono comprendere l'insufficienza gonadica (60% femmine, 14% maschi), l'ipotiroidismo (5%) e la distruzione delle cellule β delle isole pancreatiche che conduce allo sviluppo di diabete mellito insulino-dipendente (di tipo 1) (14% di rischio durante tutta la vita). Altre caratteristiche sono rappresentate dall'ipoplasia dello smalto dentale, dalla distrofia ungueale, dalla sclerosi della membrana del timpano, dalla vitiligine, dalla cheratopatia e dall'alterazione delle cellule parietali gastriche che provoca anemia perniciosa (13%). In alcuni pazienti si sviluppano epatite autoimmune (12%), malassorbimento (variabilmente attibuito a una linfangectasia intestinale, a eccessiva crescita batterica o a ipoparatiroidismo), asplenia, acalasia e colelitiasi (Tab. 345-2). All'inizio può essere coinvolto solo un organo, ma il numero di organi affetti aumenta con il tempo, tanto che i pazienti manifestano da due a cinque componenti della sindrome.

TABELLA 345-2 CARATTERISTICHE DELLE SINDROMI POLIGHIANDOLARI AUTOIMMUNI

PGA di tipo I	PGA di tipo II
Epidemiologia	
Autosomica recessiva	Ereditarietà poligenica
Mutazioni del gene *APECED*	Associata ad HLA-DR3 e HLA-DR4
Insorgenza nell'infanzia	Insorgenza nell'età adulta
Rapporto maschi/femmine = 1:1	Prevalenza nel sesso femminile
Malattie associate	
Candidosi mucocutanea	Insufficienza surrenale
Ipoparatiroidismo	Ipotiroidismo
Insufficienza surrenale	Malattia di Graves
Ipogonadismo	Diabete di tipo 1
Alopecia	Ipogonadismo
Ipotiroidismo	Ipofisite
Ipoplasia dello smalto dentario	Miastenia gravis
Malassorbimento	Vitiligine
Epatite cronica attiva	Alopecia
Vitiligine	Anemia perniciosa
Anemia perniciosa	Malattia celiaca

Nota: *APECED*, poliendocrinopatia autoimmune-candidosi-distrofia ectodermica.

La maggior parte dei pazienti presenta inizialmente una candidosi orale nell'infanzia, che risponde poco al trattamento (Cap. 347) e recidiva frequentemente. L'ipoparatiroidismo cronico solitamente compare prima che si sviluppi l'iposurrenalismo. Più del 60% delle donne in età post-puberale sviluppa ipogonadismo precoce. Le componenti endocrine della malattia, inclusi l'iposurrenalismo e l'ipoparatiroidismo, possono non manifestarsi fino alla quarta decade di vita, rendendo necessaria una sorveglianza continua.

La sindrome PGA di tipo I non presenta alcuna associazione con l'HLA ed è ereditata come tratto autosomico recessivo. Il gene responsabile, indicato sia come *APECED* sia come *AIRE*, codifica per un fattore di trascrizione espresso nel timo e nei linfonodi; è stata riportata un'ampia varietà di mutazioni differenti. Il meccanismo con cui queste mutazioni permettono le diverse manifestazioni della PGA di tipo I non è noto.

SINDROME POLIGHIANDOLARE AUTOIMMUNE DI TIPO II

La PGA di tipo II è caratterizzata da due o più delle endocrinopatie elencate nella tabella 345-2. Più frequentemente queste comprendono l'iposurrenalismo primitivo, la malattia di Graves o l'ipotiroidismo autoimmune, il diabete mellito di tipo 1 e l'ipogonadismo primario. Poiché l'insufficienza surrenale è relativamente rara, è frequentemente utilizzata per definire la presenza della sindrome. Tra i pazienti con insufficienza surrenale, il diabete mellito di tipo 1 coesiste nel 52% dei casi e una malattia tiroidea autoimmune compare nel 69% dei casi. Tuttavia, molti pazienti con anticorpi antimicrosomiali e antitireoglobulina non sviluppano mai alterazioni della funzione tiroidea. Quindi, l'aumento dei titoli anticorpali non consente, da solo, di trarre indicazioni sull'evoluzione della malattia tiroidea. Altre condizioni associate comprendono l'ipofisite, la malattia celiaca (2-3%), la gastrite atrofica e l'anemia perniciosa (13%). La vitiligine, causata da anticorpi diretti contro i melanociti e l'alopecia sono meno comuni che nella sindrome di tipo I. La candidosi mucocutanea non compare. Un piccolo numero di pazienti sviluppa un ipoparatiroidismo a insorgenza tardiva, solitamente transitorio, causato da anticorpi che competono con l'ormone paratiroideo per il legame al recettore. Fino al 25% dei pazienti con miastenia gravis e una percentuale persino maggiore dei soggetti con miastenia e timoma sono affetti da PGA di tipo II.

La sindrome di tipo II è familiare, spesso trasmessa in modo autosomico dominante a penetranza incompleta. Come molte delle singole endocrinopatie autoimmuni, alcuni alleli HLA-DR3 e HLA-DR4 aumentano la suscettibilità per la malattia; probabilmente molti geni differenti contribuiscono all'espressione di questa sindrome.

Molti autoanticorpi vengono riscontrati nella PGA di tipo II; tra questi vi sono anticorpi diretti contro: 1) antigeni tiroidei come la tireoperossidasi, la tireoglobulina o il recettore per l'ormone tireostimolante (TSH); 2) l'enzima di scissione della catena laterale del colesterolo, la 21-idrossilasi steroidea o il recettore per l'ACTH; 3) la decarbossilasi dell'acido glutammico delle isole pancreatiche o il recettore insulinico. Il ruolo delle citochine (come l'interferone) e dell'immunità cellulo-mediata non è noto.

DIAGNOSI

Le manifestazioni cliniche dell'insufficienza surrenale spesso si sviluppano lentamente, possono essere difficili da riconoscere e possono essere fatali se non diagnosticate e trattate in maniera adeguata. Di conseguenza, si dovrebbe effettuare uno screening in tutti i pazienti e i membri delle famiglie con rischio di PGA I e II. Il test di screening più efficace per la malattia del surrene è il test di stimolo con ACTH (Cap. 336). Si possono dosare i livelli della glicemia a digiuno come screening per l'iperglicemia. Altri test di screening dovrebbero comprendere il dosaggio dei livelli di TSH, di ormone luteinizzante, di ormone follicolostimolante e, nel maschio, di testosterone. Nelle famiglie con sospetta sindrome da PGA di tipo I vengono anche misurati i livelli di calcio e fosforo. Questi studi di screening dovrebbero essere effettuati ogni 1 o 2 anni fino ai 50 anni di età nelle famiglie con sindrome PGA di tipo II e fino all'età di 40 anni nei pazienti con sindrome PGA di tipo I. Lo screening per la ricerca degli autoanticorpi contro le ghiandole endocrine potenzialmente colpite possiede un valore prognostico dubbio. La diagnosi differenziale della PGA dovrebbe comprendere la sindrome di Di George (ipoparatiroidismo dovuto ad agenesia ghiandolare e candidosi mucocutanea), la sindrome di Kearns-Sayre (ipoparatiroidismo, ipogonadismo primitivo, diabete mellito di tipo 1 e panipopituitarismo), la sidrome di Wolfram (diabete insipido congenito e diabete mellito), la sindrome IPEX (*i*mmunodisregolazione, *p*oliendocrinopatia ed *e*nteropatia legata al cromosoma *X*) e la rosolia congenita (diabete mellito di tipo 1 e ipotiroidismo).

SINDROMI POLIGHIANDOLARI AUTOIMMUNI

Con l'eccezione della malattia di Graves, il trattamento di ognuna delle componenti endocrine della malattia richiede la terapia sostitutiva ormonale ed è discusso in dettaglio nei capitoli relativi alle patologie surrenale, tiroidea, gonadica e paratiroidea (Capp. 335, 336, 340, 341 e 347). Un aspetto della terapia merita di essere sottolineato. L'ipotiroidismo primitivo può mascherare un'insufficienza surrenale prolungando l'emivita del cortisolo e, di conseguenza, la somministrazione di ormoni tiroidei a un paziente in cui non si sospetti un'insufficienza surrenale può scatenare una crisi surrenale. Pertanto, tutti i pazienti affetti da ipotiroidismo nell'ambito di una PGA dovrebbero essere sottoposti a screening per malattia surrenale e, se questa fosse presente, dovrebbero essere trattati con glucocorticoidi prima o contemporaneamente alla terapia sostitutiva con ormoni tiroidei. L'ipoglicemia o la riduzione della richiesta insulinica in un paziente con diabete mellito di tipo 1 possono essere il primo sintomo di insufficienza surrenale. Di conseguenza, tali pazienti dovrebbero essere investigati per insufficienza surrenale. Il trattamento della candidosi mucocutanea con ketoconazolo può indurre insufficienza surrenale. Questo farmaco può anche aumentare gli enzimi epatici rendendo più difficile la diagnosi di epatite autoimmune. L'ipocalcemia nella PGA di tipo II è dovuta più comunemente al malassorbimento associato alla malattia celiaca che all'ipoparatiroidismo.

ALTRE SINDROMI ENDOCRINE AUTOIMMUNI

Anticorpi contro i recettori per l'insulina Rare sindromi da resistenza all'insulina si verificano nei pazienti in cui si sviluppino spontaneamente anticorpi diretti contro i recettori per l'insulina, impedendo quindi l'interazione dell'insulina con il proprio recettore. Al contrario, altre classi di anticorpi contro i recettori per l'insulina possono attivare il recettore e provocare ipoglicemia e devono essere considerate nella diagnosi differenziale dell'ipoglicemia a digiuno (Cap. 339).

I pazienti con anticorpi contro i recettori per l'insulina e acanthosis nigricans sono spesso donne di età media, le quali acquisiscono una resistenza insulinica in associazione con altre malattie autoimmuni, come il lupus eritematoso sistemico o la sindrome di Sjögren. Si possono anche osservare vitiligine, alopecia, fenomeno di Raynaud e artrite. Altre malattie endocrine autoimmuni, tra cui la tireotossicosi, l'ipotiroidismo e l'ipogonadismo, si verificano raramente. L'acanthosis nigricans, una lesione caratterizzata da cute vellutata, iperpigmentata e ispessita, maggiormente evidente sul dorso del collo e in altre pieghe cutanee, come le ascelle o l'inguine, è spesso patognomonica in questi pazienti. Tuttavia, l'acanthosis nigricans può colpire anche soggetti obesi o con sindrome dell'ovaio policistico, in cui l'insulino-resistenza appare dovuta a un difetto postrecettoriale, di modo che questa lesione non indica necessariamente una forma immunologica di insulino-resistenza.

Alcuni pazienti con acanthosis nigricans hanno una lieve intolleranza ai carboidrati, con un aumento compensatorio della secrezione insulinica che viene riscontrato solo quando vengono misurati i livelli di insulina. Altri hanno un diabete severo che richiede dosi massive di insulina (molte migliaia di unità al giorno) per ridurre i livelli di glicemia. La natura degli anticorpi determina le manifestazioni; nonostante l'insulino-resistenza sia più frequente, una ipoglicemia a digiuno può risultare da anticorpi insulino-mimetici.

Il diabete mellito insulino-resistente associato ad anticorpi anti-insulina compare nei pazienti con atassia-telangectasia. L'atassia-teleangectasia è un malattia autosomica recessiva dovuta a mutazioni del gene *ATM*, che è coinvolto nelle reazioni cellulari alle radiazioni ionizzanti e al danno ossidativo. Questa condizione patologica è caratterizzata da diabete mellito insulino-resistente, atassia, teleangectasia, anomalie del sistema immunitario e aumentata incidenza di neoplasie maligne. Anche questa malattia è associata alla presenza di anticorpi anti-insulina.

Sindrome autoimmune da anticorpi anti-insulina con ipoglicemia In questa malattia autoanticorpi policlonali contro l'insulina, tipicamente presenti in pazienti con altre malattie autoimmunitarie, si legano all'insulina endogena. Se l'insulina si dissocia dagli anticorpi diverse ore o più dopo un pasto, può intervenire ipoglicemia. La maggior parte dei casi di tale sindrome è stata descritta in Giappone e può essere presente una componente genetica. Nelle discrasie delle plasmacellule, come il mieloma multiplo, le plasmacellule possono produrre anticorpi monoclonali contro l'insulina e causare ipoglicemia attraverso un meccanismo simile.

Anticorpi antitiroxina e ipotiroidismo Gli autoanticorpi circolanti contro gli ormoni tiroidei in pazienti con malattia autoimmune tiroidea e discrasia delle plasmacellule, come nella macroglobulinemia di Waldenström, possono legarsi agli ormoni tiroidei, ridurre la loro attività biologica e dar luogo a un ipotiroidismo primitivo. In altri pazienti gli anticorpi interferiscono semplicemente con il dosaggio degli ormoni tiroidei e causano una falsa elevazione o diminuzione dei livelli ormonali misurati.

Sindrome di Crow-Fukase Le caratteristiche di questa sindrome sono riassunte in un acronimo che ne sottolinea le componenti principali: *p*olineuropatia, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatia, proteine *M*, alterazioni cutanee (*skin changes*) (POEMS). La più importante caratteristica è rappresentata da una grave e progressiva polineuropatia sensitivo-motoria associata a una discrasia delle plasmacellule. Gruppi localizzati di plasmacellule (plasmocitomi) possono causare lesioni sclerotiche dell'osso e produrre proteine monoclonali IgG o IgA. Le manifestazioni endocrine negli uomini e nelle donne comprendono l'iperprolattinemia, il diabete mellito di tipo 2, l'ipotiroidismo primitivo, e l'insufficienza surrenale. Riscontri aggiuntivi consistono in insufficienza ovarica e amenorrea nelle donne e deficit testicolare, impotenza e ginecomastia nei maschi. Le alterazioni cutanee comprendono iperpigmentazione, ispessimento del derma, irsutismo e iperidrosi. Epatomegalia e linfoadenopatia si riscontrano nei due terzi dei casi osservati, mentre splenomegalia è presente in un terzo dei casi. Altre manifestazioni di questa sindrome comprendono aumento della pressione del liquido cefalorachidiano con edema della papilla, edema periferico, ascite, versamenti pleurici, glomerulonefrite e febbre. La sopravvivenza mediana può essere superiore a 10 anni, sebbene possa essere minore nei pazienti con sovraccarico extravascolare e ippocratismo digitale.

La natura sistemica della malattia può rendere difficile la diagnosi differenziale con altre malattie del tessuto connettivo. Le manifestazioni endocrine indicano la natura autoimmunitaria della patologia, ma non sono stati dimostrati autoanticorpi circolanti diretti contro le cellule endocrine. Sono presenti aumentati livelli plasmatici e tissutali di interleuchina 6, interleuchina 1β, fattore di crescita dell'endotelio vascolare, metalloproteine della matrice e fattore di necrosi tumorale α, ma le basi fisiopatologiche della POEMS non sono chiare. La terapia della discrasia plasmacellulare, condotta mediante radioterapia locale delle lesioni ossee, chemioterapia, talidomide, plasmaferesi, trapianto di midollo osseo o di cellule staminali e somministrazione di acido *trans*-retinoico, può determinare un miglioramento del quadro clinico.

BIBLIOGRAFIA

ASARI R et al: Estimated risk of pheochromocytoma recurrence after adrenal-sparing surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. Arch Surg 141:1199, 2006

CLARKE JT: Narrative review: Fabry disease. Ann Intern Med 146:425, 2007
DEGROOT JW et al: RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. Endocr Rev 27:535, 2006
DITTMAR M et al: Polyglandular autoimmune syndromes: Immunogenetics and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab 88:2983, 2003
LINHART A, ELLIOTT PM: The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. Heart 93:528, 2007
NAKAMURA E, KAELIN WG JR: Recent insights into the molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. Endocr Pathol 17:97, 2006
OZAWA A et al: The parathyroid/pituitary variant of men1 usually has causes other than p27kip1 mutations. J Clin Endocrinol Metab 92(5):1948, 2007
PELLEGATA NS et al: Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. Proc Natl Acad Sci USA 103:15558, 2006
PLAZA-MENACHO I et al: Current concepts in RET-related genetics, signaling and therapeutics. Trends Genet 22:627, 2006
SEVIN M et al: The adult form of Niemann-Pick disease type C. Brain 130:120, 2007

SEZIONE 2 ALTERAZIONI DEL METABOLISMO OSSEO E MINERALE

346 Metabolismo osseo e minerale normale e patologico

F. Richard Bringhurst, Marie B. Demay, Stephen M. Krane, Henry M. Kronenberg

STRUTTURA E METABOLISMO OSSEO

Il tessuto osseo è un tessuto dinamico che si rimodella costantemente durante tutto l'arco della vita. La particolare struttura dell'osso, compatto e spugnoso, fornisce una resistenza e una densità ideali per il movimento e la protezione degli organi interni. Inoltre, l'osso costituisce una riserva per il calcio, il magnesio, il fosforo, il sodio e altri ioni necessari per le funzioni omeostatiche dell'organismo. Lo scheletro è notevolmente vascolarizzato e riceve circa il 10% della gittata cardiaca. Il rimodellamento osseo è realizzato da due distinti tipi cellulari: gli osteoblasti, che producono la matrice ossea, e gli osteoclasti, che la riassorbono.

La componente extracellulare del tessuto osseo è costituita da una fase solida minerale in stretta associazione con una matrice organica, che per il 90-95% è formata da collagene di tipo I (vedi Cap. 357). La parte non collagenica della matrice organica è eterogenea e contiene sia proteine di derivazione plasmatica, come l'albumina, sia numerose proteine prodotte localmente. Le funzioni di queste ultime non sono completamente note; esse comprendono proteine di adesione cellulare e di segnalazione, come la trombospondina, l'osteopontina e la fibronectina, proteine leganti il calcio, come la proteina GLA della matrice e l'osteocalcina, e proteoglicani come il biglicano e la decorina. Alcune di queste proteine contribuiscono all'organizzazione delle fibrille di collagene; altre influenzano il processo di mineralizzazione e il legame della componente minerale alla matrice.

La componente minerale, costituita da calcio e fosfato, può essere definita come idrossiapatite scarsamente cristallizzata e viene depositata inizialmente in stretta relazione con le fibrille di collagene, con una collocazione ben precisa negli spazi tra le fibrille. Questa organizzazione architettonica della parte minerale e della matrice determina la formazione di un materiale particolarmente adatto a sopportare gli stress meccanici. L'organizzazione del collagene influenza la quantità e il tipo di componente minerale dell'osso. Sebbene le strutture primarie del collagene di tipo I nella cute e nell'osso siano simili, esistono differenze nelle modificazioni posttraduzionali e nella distribuzione dei legami crociati (*cross-link*) intermolecolari. Gli spazi liberi nella struttura di assemblaggio del collagene sono più grandi nel collagene mineralizzato dell'osso e della dentina che nel collagene non mineralizzato (per es., dei tendini). Nell'osteogenesi imperfetta, sostituzioni di singoli aminoacidi nella porzione a elica delle catene α1 (*COL1A1*) o α2 (*COL1A2*) del collagene di tipo I sovvertono l'organizzazione del tessuto osseo. La grave fragilità scheletrica associata a questa patologia evidenzia l'importanza della matrice fibrillare nella struttura del tessuto osseo (vedi Cap. 357).

Gli *osteoblasti*, che sintetizzano e secernono la matrice organica, derivano da cellule di origine mesenchimale (Fig. 346-1*A*). Sulla superficie del tessuto osseo in formazione si ritrovano osteoblasti attivi. Una volta prodotta la matrice, che viene successivamente mineralizzata, l'osteoblasto si trasforma in *osteocita*, che resta in comunicazione con il sistema microvascolare attraverso una serie di canalicoli. Gli osteociti costituiscono la maggioranza delle cellule dell'osso e si ritiene che agiscano come meccanosensori che trasmettono i segnali agli osteoblasti di superficie e ai loro precursori attraverso la rete dei canalicoli. Sia nell'osso trabecolare sia negli osteoni (sistemi haversiani) dell'osso compatto corticale, la mineralizzazione comincia subito dopo che la matrice è stata secreta (mineralizzazione primaria), ma sono necessarie settimane, o anche periodi più lunghi, perché sia completata (mineralizzazione secondaria). Sebbene sia favorita da concentrazioni sieriche elevate (già prossime alla saturazione) di calcio e di fosfato, la mineralizzazione è un processo sottoposto a stretta regolazione da parte della fosfatasi alcalina di derivazione osteoblastica, che probabilmente agisce idrolizzando degli inibitori della mineralizzazione.

Studi genetici nell'uomo e nei topi hanno identificato molti geni particolarmente importanti per il controllo dell'osteoblastogenesi. Il fattore A1 che lega il "core" (*CBFA1*, chiamato anche *Runx2*), è un fattore di trascrizione espresso specificamente nei precursori dei condrociti (le cellule della cartilagine) e degli osteoblasti, così come nei condrociti iperplastici e negli osteoblasti maturi. CBFA1 regola l'espressione di molti importanti proteine osteoblastiche, tra cui l'osterix (un altro fattore di trascrizione necessario per la maturazione osteoblastica), l'osteopontina, la sialoproteina ossea, il collagene di tipo I, l'osteocalcina e il ligando del recettore-attivatore di NF-κB (RANKL). L'espressione di *Runx2* è in parte regolata dalle proteine morfogenetiche dell'osso (*bone morphogenetic proteins*, BMP). Topi privi di *Runx2* non hanno osteoblasti, mentre topi con la delezione di un solo allele (*Runx2 +/–*) presentano un ritardo nella formazione delle clavicole e di alcune ossa della teca cranica. In quest'ultimo caso le anomalie sono simili a quelle che si osservano nella *displasia cleidocranica* umana, anch'essa causata da mutazioni inattivanti di *Runx2* in eterozigosi.

Anche la molecola di segnalazione paracrina *Indian hedgehog* (Ihh) svolge un ruolo critico nell'osteoblastogenesi: infatti, topi privi di *Ihh* non hanno osteoblasti nel tessuto osseo che origina dal processo di ossificazione endocondrale (o encondrale o cartilaginea). Sono inoltre importanti segnali che originano da membri della famiglia dei fattori paracrini wnt (*wingless-type mouse mammary tumour virus integration site* – sito di integrazione del virus del tumore mammario murino di tipo *wingless*). I pazienti e i topi con deficit di un co-recettore della famiglia di segnali wnt, LRP5 (*low-density lipoprotein receptor-related protein* 5 – proteina correlata al recettore delle lipoproteine a bassa densità 5) presentano osteoporosi, mentre i soggetti con una forma iperattiva di LRP5 hanno una massa ossea aumentata. Numerosi altri fattori di crescita influenzano l'attività osteoblastica, inclusi i tre fattori di crescita trasformanti (*transforming growth factor*, TGF) β, tra loro strettamente correlati, i fattori di crescita dei fibroblasti (*fibroblast growth factor*, FGF) 2 e 18, il fattore di crescita di derivazione piastrinica (*platelet-derived growth factor*, PDGF) e i fattori di crescita insulinosimili (*insulin-like growth factor*, IGF) I e II. Ormoni quali il paratormone (PTH) e la 1,25-diidrossivitamina D [1,25$(OH)_2$D] agiscono attivando recettori espressi dagli osteoblasti per garantire l'omeostasi minerale e modulare svariate funzioni delle cellule del tessuto osseo.

Il riassorbimento osseo è realizzato principalmente dagli *osteoclasti*, cellule multinucleate che si formano per la fusione di cellule derivanti da un comune precursore ematopoietico della linea monocitico-macrofagica. Sono stati identificati numerosi fattori in grado di regolare l'osteoclastogenesi (Fig. 346-1B). Alcuni di essi sono prodotti dagli osteoblasti e dalle cellule stromali del midollo, che in questo modo controllano la differenziazione e l'attività degli osteoclasti. Il fattore stimolante le colonie di macrofagi (*macrophage colony-stimulating factor*, M-CSF) svolge un ruolo cruciale a diversi livelli del processo di differenziazione e porta infine alla fusione dei precursori per formare osteoclasti multinucleati attivi. RANKL, un mem-

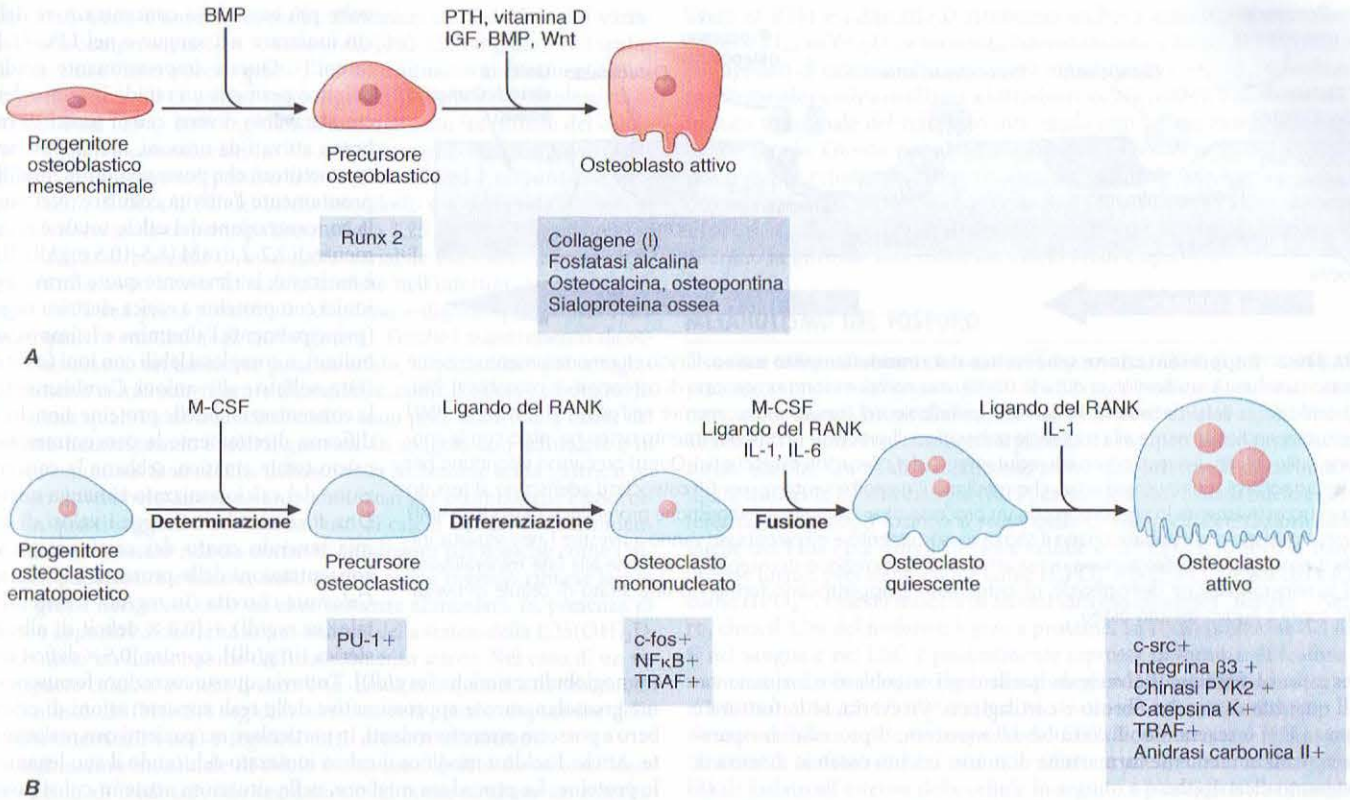


FIGURA 346-1 Vie di regolazione dell'osteoblastogenesi (*A*) e dell'osteoclastogenesi (*B*). Ormoni, citochine e fattori di crescita che controllano la proliferazione e la differenziazione cellulare sono indicati sopra le frecce. I fattori di trascrizione e altri marcatori specifici dei vari stadi di differenziazione sono indicati sotto le frecce. BMP, proteine morfogenetiche dell'osso; Wnt, sito di integrazione wingless-type del virus del tumore mammario di topo; PTH, paratormone; IGF, fattori di crescita insulino-simili; Runx2, fattore di trascizione 2 Runt-related; M-CSF, fattore stimolante colonie di macrofagi; PU-1, un fattore di trascrizione della famiglia ETS specifico dei monociti e dei linfociti B; NFκB, fattore nucleare κB; TRAF, fattori associati al recettore del fattore di necrosi tumorale; RANK, recettore attivatore di NFκB; IL, interleuchina. (*Da:* T Suda et al., *Endocr Rev* 20:345, 1999; con modifiche, riproduzione autorizzata.)

bro della famiglia del fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF), è espresso sulla superficie dei precursori degli osteoblasti e dei fibroblasti stromali. In un processo che coinvolge interazioni cellula-cellula, RANKL si lega al suo recettore RANK sui precursori degli osteoclasti, stimolandone la differenziazione e l'attivazione. In alternativa, un falso recettore solubile, chiamato osteoprotegerina, può legarsi a RANKL, impedendone l'interazione con RANK e inibendo così la differenziazione e l'attivazione degli osteoclasti. Numerosi altri fattori di crescita e citochine (tra cui le interleuchine 1,6 e 11, il TNF e l'interferone γ) modulano la differenziazione e l'attività degli osteoclasti. La maggior parte degli ormoni che influenzano la funzionalità osteoclastica non agisce direttamente su queste cellule, ma piuttosto influenza l'attività dell'M-CSF e del RANKL espressi dagli osteoblasti. Attraverso questo meccanismo indiretto il PTH e la $1,25(OH)_2D$ aumentano il numero e l'attività degli osteoclasti, mentre gli estrogeni li diminuiscono. La calcitonina, invece, agisce legandosi al proprio recettore sulla superficie basale degli osteoclasti inibendone direttamente l'attività.

Il riassorbimento mediato dagli osteoclasti ha luogo in spazi irregolari (*lacune di Howship*), dove gli osteoclasti sono saldamente attaccati attraverso una specifica integrina ($\alpha_v\beta_3$) a componenti della matrice ossea come l'osteopontina. L'osteoclasto forma con la matrice sottostante uno spazio chiuso, sigillato, paragonabile a un lisosoma extracellulare, nel quale secerne protoni, cloruri e proteasi. La superficie dell'osteoclasto a contatto con la matrice e deputata al riassorbimento forma un orlo striato (o "a spazzola") contenente una pompa ATP-dipendente specializzata, che solubilizza la componente minerale secernendo protoni. Questi sono prodotti all'interno dell'osteoclasto dall'isoenzima di tipo II della carbonico-anidrasi. La matrice ossea viene riassorbita nell'ambiente acido adiacente all'orlo striato a opera di proteasi che agiscono a pH basso, come la catepsina K.

Nell'embrione e nel bambino in accrescimento il tessuto osseo si sviluppa attraverso un processo di rimodellamento e sostituzione di una cartilagine precedentemente calcificata (ossificazione endocondrale), oppure si forma in assenza di un precedente abbozzo cartilagineo (ossificazione intramembranosa o membranosa). I condrociti proliferano, secernono una matrice cartilaginea e la mineralizzano, aumentano di dimensioni (ipertrofia) e muoiono; in tal modo permettono la crescita dell'osso e forniscono la matrice e i fattori che stimolano la successiva ossificazione endocondrale. Questo programma è regolato sia da fattori locali, come gli IGF-I e-II, il peptide correlato al PTH (PTHrP) e gli FGF, sia da ormoni sistemici come l'ormone della crescita, i glucocorticoidi e gli estrogeni.

Il tessuto osseo neoformato, sia esso prodotto nell'infanzia o nell'età adulta durante i processi di riparazione, presenta un rapporto relativamente elevato cellule/matrice ed è caratterizzato da fasci grossolani di fibre collagene, intrecciate e disperse in modo casuale (osso a fibre intrecciate). Negli adulti, invece, il tessuto osseo più maturo è organizzato in fasci di fibre regolarmente disposti in lamine parallele o concentriche (osso lamellare). Nelle ossa lunghe la deposizione del tessuto osseo lamellare secondo una disposizione concentrica attorno ai vasi sanguigni forma i sistemi haversiani. La crescita in lunghezza delle ossa dipende dalla proliferazione delle cellule delle cartilagini di accrescimento con successiva ossificazione endocondrale. La crescita in larghezza e spessore delle ossa dipende dalla neoformazione ossea a livello della superficie periostale e dal riassorbimento osseo a livello della superficie endostale, con un rapporto neoformazione/riassorbimento a favore della neoformazione. Negli adulti, dopo la chiusura delle epifisi cessano sia la crescita in lunghezza dei segmenti ossei sia l'ossificazione endocondrale, fatta eccezione per una certa attività delle cellule cartilaginee localizzate sotto le superfici articolari; tuttavia, il rimodellamento osseo (sia dei sistemi haversiani sia dell'osso trabecolare) continua durante tutto l'arco della vita. Negli adulti circa il 4% della superficie dell'osso trabecolare (per es., la cresta iliaca) è interessato da processi di riassorbimento osseo, mentre per il 10-15% la superficie è ricoperta da osteoide. Studi condotti con radioisotopi indicano che ogni anno il 18% del calcio contenuto nello scheletro è rimosso, e altrettanto viene depositato; pertanto, il tessuto osseo è un tessuto a elevata attività metabolica che richiede un adeguato apporto di sangue. Il ciclo di riassorbimento e neoformazione ossea è un processo altamente coordinato realizzato dalle unità multicellulari di base (*basic multicellular units*, BMU), costituite da un gruppo di osteoclasti e osteoblasti (Fig. 346-2).

Le modalità di risposta del tessuto osseo alle fratture, alle infezioni, all'ischemia e alle lesioni espansive sono relativamente limitate. Il tessuto osseo morto deve essere riassorbito e sostituito mediante deposizione di nuovo tessuto; questo processo avviene in associazione con la proliferazione di nuovi vasi sanguigni. In caso di lesioni che sovvertono l'organizzazione del tessuto osseo, per esempio una frattura scomposta e in cui vi sia mobilità dei monconi ossei, le cellule progenitrici stromali si differenziano in cellu-

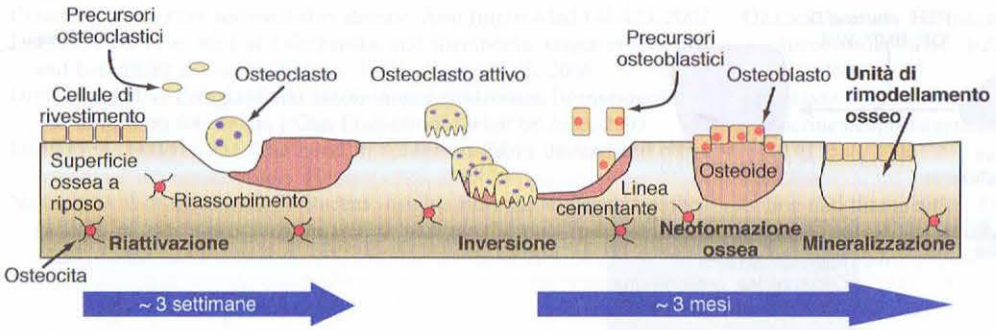


FIGURA 346-2 Rappresentazione schematica del rimodellamento osseo. Il ciclo di rimodellamento osseo è condotto dalle unità multicellulare di base (BMU), che comprendono un gruppo di osteoclasti e osteoblasti. Nell'osso corticale, le BMU penetrano lungo l'asse principale del tessuto osseo, mentre nell'osso trabecolare le BMU scavano perpendicolarmente alla superficie trabecolare. Il processo di rimodellamento osseo ha inizio con la contrazione delle cellule di rivestimento e il reclutamento dei precursori osteoclastici. Questi precursori si fondono per formare osteoclasti multinucleati attivi, che mediano il riassorbimento osseo. Gli osteoclasti aderiscono al tessuto osseo e successivamente lo rimuovono con un processo di acidificazione e digestione proteolitica. Quando le BMU avanzano, gli osteoclasti abbandonano il sito di riassorbimento e gli osteoblasti vanno a rivestire l'area scavata, iniziando il processo di neoformazione ossea attraverso la secrezione di osteoide, che viene alla fine mineralizzato. Dopo la mineralizzazione dell'osteoide, gli osteoblasti si appiattiscono formando uno strato di cellule di rivestimento sopra il nuovo tessuto osseo.

le con capacità funzionali diverse da quelle degli osteoblasti e formano variabili quantità di tessuto fibroso e cartilagineo. Viceversa, se la frattura è composta e vi è scarsa mobilizzazione dei monconi, il processo di riparazione si realizza mediante formazione di nuovo tessuto osseo in assenza di altro tessuto cicatriziale.

Il rimodellamento osseo si verifica lungo linee di forza generate dalle sollecitazioni meccaniche a cui l'osso è sottoposto. I segnali che originano da queste sollecitazioni sono recepiti dagli osteociti, che trasmettono a loro volta segnali agli osteoclasti, agli osteoblasti e ai loro rispettivi precursori. Una deformità ad arco determina un incremento della neoformazione sulla superficie concava e del riassorbimento sulla superficie convessa, apparentemente al fine di promuovere una struttura meccanica più resistente. Le lesioni espansive dell'osso, come i tumori, inducono riassorbimento osseo alla superficie di contatto con il tumore attraverso la produzione di molecole, per esempio il PTHrP, che stimolano la differenziazione e l'attività degli osteoclasti. Anche in una patologia che sovverte l'architettura ossea come la malattia di Paget, il rimodellamento osseo continua a essere regolato da forze meccaniche. La plasticità dell'osso riflette pertanto l'interazione delle cellule ossee tra loro e con l'ambiente.

Il dosaggio delle molecole prodotte dagli osteoblasti e dagli osteoclasti può essere d'aiuto nella diagnosi e nella gestione delle malattie ossee. L'attività osteoblastica può essere valutata misurando i livelli sierici dell'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina. Può essere utilizzata anche l'osteocalcina, una proteina prodotta e secreta praticamente solo dagli osteoblasti. L'attività osteoclastica può essere valutata misurando i prodotti di degradazione del collagene. Le molecole di collagene sono legate tra loro in modo covalente nella matrice extracellulare attraverso la formazione di legami crociati di idrossipiridinolina (vedi Cap. 357). Questi peptidi a legami incrociati possono essere misurati sia nel siero sia nelle urine.

METABOLISMO DEL CALCIO

In un soggetto adulto vi sono normalmente 1-2 kg di calcio; più del 99% si trova nello scheletro, dove conferisce stabilità meccanica e costituisce una riserva necessaria per mantenere la normale concentrazione di calcio nel liquido extracellulare (LEC) (Fig. 346-3). L'accumulo di calcio nello scheletro inizia a essere significativo durante il terzo trimestre di vita fetale, accelera durante l'infanzia e l'adolescenza, raggiunge un picco nel giovane adulto e, in seguito, declina gradualmente, a una velocità che raramente supera l'1-2% l'anno. Il contenuto scheletrico globale di calcio cambia dunque assai lentamente; sono invece relativamente veloci i flussi giornalieri di calcio in entrata e in uscita dal tessuto osseo (circa 250-500 mg in ciascuna direzione). Tali flussi, strettamente bilanciati, sono mediati dall'attività coordinata di osteoblasti e osteoclasti. Un altro 0,5-1% del calcio scheletrico è liberamente scambiabile (cioè in equilibrio chimico) con quello del LEC.

A causa del ruolo cruciale svolto in un'ampia varietà di funzioni cellulari, specialmente quelle coinvolte nell'attività neuromuscolare, nella secrezione e nella trasduzione del segnale, la concentrazione del calcio ionizzato nel LEC deve essere mantenuta in un intervallo ristretto. I livelli di calcio libero citosolico sono approssimativamente di 100 nmol/l, e sono 10 000 volte più bassi della concentrazione del calcio ionizzato nel sangue e nel LEC (1,1-1,3 mmol/l). Questo impressionante gradiente chimico permette un rapido ingresso del calcio attraverso diversi canali ionici di membrana attivati da ormoni, metaboliti, neurotrasmettitori, che possono quindi modificare prontamente l'attività cellulare. Nel sangue, la concentrazione del calcio totale è normalmente di 2,2-2,6 mM (8,5-10,5 mg/dl). Il 50% è ionizzato; la rimanente quota forma legami ionici con proteine a carica elettrica negativa (principalmente l'albumina e le immunoglobuline), o complessi labili con ioni fosfato, citrato, solfato e altri anioni. Cambiamenti delle concentrazioni delle proteine sieriche modificano direttamente la concentrazione del calcio totale ematico, sebbene la concentrazione del calcio ionizzato rimanga normale. Una formula che corregge i valori di calcemia tenendo conto dei cambiamenti delle concentrazioni delle proteine è la seguente: Calcemia corretta (in mg/dl) = calcemia totale (in mg/dl) + [0,8 × deficit di albumina sierica (in g/dl)], oppure [0,5 × deficit di immunoglobuline sieriche (in g/dl)]. Tuttavia, queste correzioni forniscono stime grossolanamente approssimative delle reali concentrazioni di calcio libero e possono essere fuorvianti, in particolare nei pazienti con malattie acute. Anche l'acidosi modifica il calcio ionizzato riducendo il suo legame con le proteine. La procedura migliore, nelle situazioni acute in cui si possono verificare anomalie del calcio, è quindi quella di misurare direttamente il calcio ionizzato ematico mediante un metodo che utilizza elettrodi selettivi per il calcio.

In condizioni normali, la concentrazione del calcio ionizzato nel LEC viene controllata regolando la velocità di passaggio del calcio attraverso gli epiteli intestinale e renale. Questa regolazione si realizza principalmente attraverso la modulazione dei livelli ematici degli ormoni PTH e 1,25$(OH)_2$D. Il calcio ionizzato ematico inibisce direttamente la secrezione di PTH, attivando i recettori sensibili al calcio (*calcium-sensing receptor*, CaSR), e modula indirettamente la secrezione di PTH attraverso i suoi effetti sulla produzione di 1,25$(OH)_2$D. Questo metabolita attivo della vitamina D, infatti, inibisce la produzione di PTH attraverso un meccanismo di retroazione negativa non completamente chiarito (vedi Cap. 347).

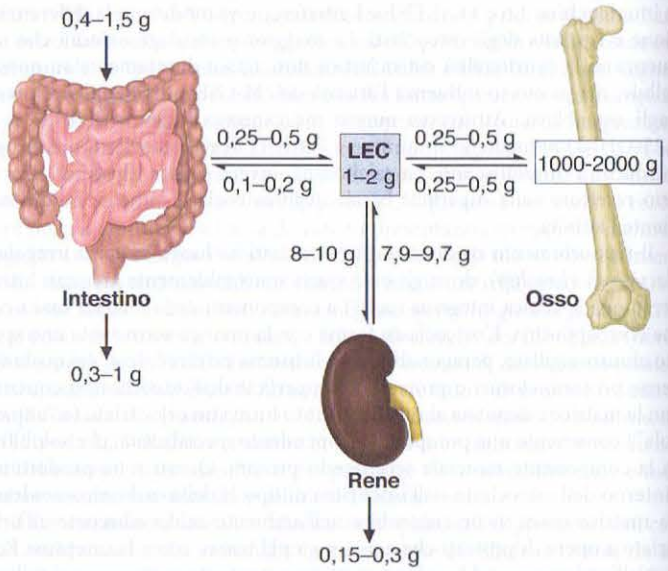


FIGURA 346-3 Omeostasi del calcio. Illustrazione schematica del contenuto di calcio del liquido extracellulare (LEC), dello scheletro (osso), della dieta e delle feci; è riportato il flusso giornaliero di calcio, misurato con vari metodi, in relazione ai siti di trasporto dell'intestino, del rene e dell'osso. Gli intervalli indicati sono approssimativi e sono stati scelti per illustrare alcuni punti trattati nel testo. Quando il bilancio del calcio è in equilibrio, la quantità di calcio che si deposita giornalmente nello scheletro è pari a quella riassorbita.

Negli Stati Uniti il normale apporto alimentare di calcio è molto variabile, essendo compreso tra 10 e 37 mmol/die (400-1500 mg/die). Nel tentativo di prevenire l'osteoporosi, molte persone assumono abitualmente integratori contenenti sali di calcio, raggiungendo un apporto complessivo di 37-50 mmol/die (1500-2000 mg/die). L'assorbimento intestinale del calcio ingerito si realizza con meccanismi sia attivi (transcellulari) sia passivi (paracellulari). Il meccanismo passivo non è saturabile ed è responsabile dell'assorbimento di circa il 5% del calcio introdotto giornalmente. Il meccanismo attivo, controllato principalmente dalla 1,25 (OH) $_2$D, è responsabile invece dell'assorbimento di una quota variabile normalmente dal 20 al 70%. L'assorbimento attivo del calcio avviene nell'intestino tenue, principalmente nella sua parte prossimale (duodeno e digiuno prossimale), ma anche, in qualche misura, negli altri segmenti. Perché l'assorbimento sia ottimale, è necessario un ambiente gastrico acido, in particolare per integratori contenenti calcio scarsamente dissociabile, come il calcio carbonato. In realtà, grandi quantità di calcio carbonato sono poco assorbite a causa del loro effetto neutralizzante l'acidità gastrica. In soggetti con acloridria e in quelli che assumono farmaci che inibiscono la secrezione acida gastrica, gli integratori dovrebbero essere assunti con i pasti per ottimizzarne l'assorbimento; in questi soggetti è preferibile l'uso di calcio citrato. L'assorbimento del calcio può essere ridotto anche in condizioni patologiche come l'insufficienza pancreatica e biliare, nelle quali il calcio ingerito rimane legato ad acidi grassi non assorbiti o ad altre sostanze alimentari. In presenza di un elevato apporto calcico si ha una riduzione della sintesi della $1,25(OH)_2D$, che determina un diminuzione dell'assorbimento attivo. Nel caso di un ridotto apporto calcico, avviene il contrario. Una certa quantità di calcio, circa 2,5-5 mmol/die (100-200 mg/die), viene escreta come componente delle secrezioni intestinali e non è regolata dagli ormoni calciotropi.

L'assorbimento intestinale di calcio è dunque regolato da ormoni inseriti in circuiti di feedback; tale regolazione ha come risultato un assorbimento netto giornaliero di calcio pari a circa 5-7,5 mmol/die (200-400 mg/die), che si mantiene relativamente costante a fronte di notevoli variazioni dell'apporto alimentare. Questo carico giornaliero di calcio assorbito corrisponde alla quantità di calcio quotidianamente eliminata con le urine; anche l'escrezione renale è strettamente regolata dalle concentrazioni ematiche di calcio ionizzato. I glomeruli filtrano circa 8-10 g/die di calcio, dei quali solo il 2-3% si ritrova nelle urine. La maggior parte del calcio filtrato (65%) viene riassorbita nel tubulo prossimale con un meccanismo passivo, paracellulare, che è accoppiato con il concomitante riassorbimento di NaCl e non è regolato in modo specifico. Il segmento corticale ascendente spesso dell'ansa di Henle (*cortical thick ascending limb*, cTAL) assorbe un altro 20% del calcio filtrato, anch'esso con un meccanismo paracellulare. Il riassorbimento di calcio nel cTAL necessita di una proteina delle giunzioni strette chiamata paracellina-1 ed è inibito da elevate concentrazioni ematiche di calcio o magnesio, che agiscono attraverso il CaSR, espresso ad alti livelli sulle membrane basolaterali in questo segmento del nefrone. L'attivazione del CaSR renale rappresenta un meccanismo indipendente da quelli mediati dal PTH o dalla $1,25(OH)_2D$; attraverso questo meccanismo, il calcio ionizzato sierico può controllare il riassorbimento di calcio renale. Infine, circa il 10% del calcio filtrato viene riassorbito nel tubulo contorto distale con un meccanismo transcellulare. Il calcio penetra nella cellula dalla superficie luminale mediante specifici canali apicali, il cui numero è regolato; attraversa poi la cellula legato a una specifica proteina (la calbindina-D28k), che mantiene costante la concentrazione di calcio libero nel citosol a fronte delle grandi quantità trasportate; infine, Ca^{2+}-ATPasi e scambiatori Na^+/Ca^{2+} trasportano il calcio attraverso la superficie basolaterale con un meccanismo attivo, che mantiene il gradiente transcellulare. Tutti questi processi sono stimolati, direttamente o indirettamente, dal PTH. Il tubulo contorto distale è anche il sito d'azione dei diuretici tiazidici, che riducono l'escrezione urinaria di calcio. Viceversa, l'introduzione di grandi quantità di sodio con la dieta e/o un aumentato apporto di sodio al tubulo contorto distale, causato da diuretici dell'ansa o da infusione di soluzione fisiologica, riducono il riassorbimento di calcio.

I meccanismi omeostatici che normalmente mantengono costante la concentrazione sierica di calcio ionizzato possono non essere sufficienti in presenza di un introito di calcio estremamente alto o basso, o quando i sistemi ormonali o gli organi coinvolti nella regolazione sono compromessi. Così, anche quando sia massimale l'attività del trasporto intestinale attivo dipendente dalla vitamina D, un prolungato apporto calcico inferiore a 5 mmol/die (<200 mg/die) non è in grado di assicurare un assorbimento netto di calcio sufficiente a bilanciare le perdite obbligate che avvengono attraverso l'intestino, i reni, il sudore e altre secrezioni. In questo caso, un aumento dei livelli ematici di PTH e $1,25(OH)_2D$ attiva il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti per fornire il calcio necessario; ciò porta a una progressiva perdita di massa ossea e a un bilancio calcico negativo. Elevati livelli di PTH e $1,25(OH)_2D$ stimolano anche il riassorbimento renale di calcio e l'$1,25(OH)_2D$ ne aumenta l'assorbimento intestinale. Al contrario, per apporti di calcio molto alti [>100 mmol/die (>4 g/die)], l'assorbimento intestinale passivo continua a introdurre calcio nel LEC, nonostante l'inibizione massimale del trasporto intestinale attivo e del riassorbimento tubulare renale. Questo può determinare grave ipercalciuria, nefrocalcinosi, insufficienza renale progressiva e ipercalcemia (è il caso, per es., della sindrome latte-alcali). Deficit ed eccessi di PTH o vitamina D, malattie intestinali e insufficienza renale sono altre condizioni di comune riscontro che alterano la normale omeostasi del calcio (vedi Cap. 347).

METABOLISMO DEL FOSFORO

Dei circa 600 g di fosforo presenti nell'organismo, l'85% si trova nella componente minerale del tessuto osseo. Tuttavia, il fosforo è anche un importante componente intracellulare, sia nella forma di diversi anioni liberi, sia all'interno di numerosi composti organici, che comprendono proteine strutturali, enzimi, fattori di trascrizione, metaboliti intermedi di carboidrati e lipidi, molecole ad alta energia (ATP, creatinfosfato) e acidi nucleici. A differenza del calcio, il fosforo si trova nelle cellule a concentrazioni simili a quelle del LEC (1-2 mmol/l). Nelle cellule e nel LEC il fosforo si trova in diverse forme, prevalentemente come $H_2PO_4^-$ e $NaHPO_4^-$, e per circa il 10% come HPO_4^{2-}. Questa miscela di anioni sarà qui chiamata "fosfato". Nel siero, circa il 12% del fosforo è legato a proteine. La concentrazione dei fosfati nel sangue e nel LEC è generalmente espressa in termini di fosforo elementare, le cui concentrazioni normali negli adulti sono comprese tra 0,75 e 1,45 mmol/l (2,5-4,5 mg/dl). Poiché il volume del compartimento liquido intracellulare è due volte quello del LEC, la misurazione della concentrazione di fosfato nel LEC può non riflettere accuratamente la disponibilità di fosfato all'interno delle cellule in seguito a passaggi anche modesti di fosfato da un compartimento all'altro.

Il fosfato è ampiamente disponibile nei cibi ed è bene assorbito (65%) dall'intestino tenue, anche in assenza di vitamina D. D'altra parte, il tasso di assorbimento del fosfato può essere ulteriormente incrementato (fino all'85-90%) attraverso meccanismi di trasporto attivo stimolati dalla $1,25(OH)_2D$. Questi meccanismi implicano l'attivazione di co-trasportatori Na^+/PO_4^{2-} che trasferiscono il fosfato all'interno delle cellule intestinali contro un gradiente elettrochimico sfavorevole. L'assorbimento netto giornaliero di fosfato è molto variabile secondo la composizione della dieta, ma è generalmente compreso tra 500 e 1000 mg/die. Può essere inibito da grandi quantità di sali di calcio o dal sevelamer, comunemente utilizzati per controllare i livelli sierici di fosfato nell'insufficienza renale. Anche gli antiacidi a base di idrossido di alluminio riducono l'assorbimento di fosfato, ma sono meno utilizzati per il rischio di tossicità da alluminio. Bassi livelli sierici di fosfato stimolano direttamente la sintesi di $1,25(OH)_2D$ nel tubulo prossimale renale.

I livelli sierici di fosfato variano normalmente fino al 50% durante la giornata. Ciò riflette l'effetto dell'introito alimentare, ma anche un soggiacente ritmo circadiano, che determina un nadir tra le 7 e le 10 del mattino. La somministrazione di carboidrati, e specialmente l'infusione endovenosa di glucosio in un soggetto a digiuno, può diminuire il fosfato sierico di oltre 0,7 mmol/l (2 mg/dl), a causa della rapida captazione e utilizzo da parte delle cellule. Una risposta simile si osserva anche nel trattamento della chetoacidosi diabetica e durante l'alcolosi metabolica o respiratoria. In considerazione di questa ampia variabilità del fosfato sierico, è opportuno eseguire le misurazioni in condizioni basali, a digiuno.

Il controllo del fosfato sierico si realizza principalmente attraverso il riassorbimento tubulare renale; poiché l'assorbimento intestinale di fosfato è molto efficiente, l'escrezione urinaria non è costante, ma varia direttamente in funzione dell'apporto alimentare. Il carico filtrato è pari a circa 4-6 g/die. La frazione d'escrezione del fosfato (rapporto tra *clearance* del fosfato e della creatinina) è generalmente compresa tra il 10 e il 15%; il riassorbimento renale viene regolato principalmente a livello del tubulo prossimale attraverso cambiamenti nell'espressione apicale e nell'attività di uno specifico cotrasportatore Na^+/PO_4^{2-} (NaPi-2). L'espressione apicale del NaPi-2 viene rapidamente ridotta dal PTH, il più importante regolatore ormonale dell'escrezione renale di fosfato. L'FGF-23* può ridurre moltissimo

* Il *fibroblast growth factor-23* (FGF-23) è una molecola della superfamiglia FGF, che comprende a tutt'oggi 23 membri, tutti caratterizzati da una regione comune di 120 aminoacidi. L'FGF-23 è ormai identificato come un fattore chiave nella regolazione dell'omeostasi del fosfato. L'mRNA dell'FGF-23 è espresso in grande quantità nei tumori che causano osteomalacia oncogenica, e l'FGF-23 ricombinante, quando iniettato in modelli animali, determina una notevole perdita renale di fosfato e conseguente ipofosfatemia. [*N.d.C.*]

il riassorbimento di fosfato. Mutazioni attivanti del gene *FGF-23* causano la rara condizione nota come rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante. A differenza del PTH, l'FGF-23 determina anche una riduzione della sintesi di $1,25(OH)_2D$, che può peggiorare l'ipofosforemia diminuendo l'assorbimento intestinale di fosfato. Il riassorbimento renale di fosfato risponde a cambiamenti nell'apporto alimentare; pertanto, in condizioni sperimentali una riduzione dell'apporto alimentare di fosfato porta a una notevole riduzione del fosfato urinario nel volgere di poche ore, prima di qualsiasi riduzione del fosfato sierico, dunque prima della riduzione del carico filtrato. Questo fisiologico adattamento renale ai cambiamenti nella disponibilità di fosfato nella dieta avviene indipendentemente dal PTH. Dati ottenuti in topi *knockout* per *FGF-23* suggeriscono che la sua funzione fisiologica sia ridurre i livelli sierici di fosfato e di $1,25(OH)_2D$. L'elevazione dei livelli ematici di fosfato, a sua volta, induce un aumento della concentrazione ematica di FGF-23.

Il riassorbimento renale di fosfato è anche ridotto dall'ipocalcemia, dall'ipomagnesiemia e dalla grave ipofosforemia. La *clearance* del fosfato è stimolata dall'espansione del volume del LEC ed è ridotta dalla disidratazione. La ritenzione di fosfato è un importante elemento fisiopatologico dell'insufficienza renale (vedi Cap. 274).

IPOFOSFOREMIA

Cause L'ipofosforemia (ipofosfatemia) può verificarsi per uno o più di tre meccanismi principali: 1) inadeguato assorbimento intestinale di fosfato; 2) eccessiva escrezione renale di fosfato; 3) rapida redistribuzione di fosfato dal LEC nell'osso o nei tessuti molli (Tab. 346-1). Dal momento che il fosfato è abbondante nei cibi, un inadeguato assorbimento intestinale non si osserva quasi più, ora che gli antiacidi a base di idrossido di alluminio, che legano il fosfato nell'intestino, non sono più di comune impiego. Il digiuno o la denutrizione, tuttavia, possono determinare una deplezione del fosfato corporeo e predisporre a una successiva ipofosforemia durante la ripresa dell'alimentazione, specialmente se accompagnata da infusioni endovenose di glucosio.

L'ipofosforemia cronica riflette generalmente una condizione persistente di perdita di fosfato a livello tubulare renale. Un'eccessiva attivazione dei recettori del PTH/PTHrP nel tubulo prossimale, dovuta a iperparatiroidismo primitivo o secondario, o a ipercalcemia neoplastica mediata da PTHrP (vedi Cap. 347), è tra le cause più comuni di ipofosforemia renale, specialmente se si tiene conto dell'elevata prevalenza di deficit di vitamina D negli anziani negli Stati Uniti. A questo gruppo appartengono anche due rare malattie genetiche, l'ipercalcemia ipocalciurica familiare e la condrodistrofia di Jansen (vedi Cap. 347).

Molte malattie genetiche e acquisite causano una perdita tubulare di fosfato indipendente dal PTH/PTHrP, associata a rachitismo e osteomalacia. Tutte queste condizioni si presentano con grave ipofosforemia, perdita renale di fosfato, talvolta con aminoaciduria, bassi livelli ematici di $1,25(OH)_2D$, livelli sierici bassi o normali-bassi di calcio e segni di alterata mineralizzazione della cartilagine o dell'osso. L'analisi di queste patologie ha permesso di scoprire un "nuovo" ormone, FGF-23, che è un importante regolatore fisiologico del metabolismo del fosfato. FGF23 riduce il riassorbimento di fosfato nel tubulo prossimale e sopprime anche l'idrolasi 1, responsabile della sintesi di 1,25 $(OH)_2D$. FGF-23 è sintetizzato dalle cellule della linea degli osteoblasti. Diete ricche di fosfato aumentano i livelli di FGF-23 e diete povere di fosfato li riducono. Il rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante (ADHR) è stato il primo processo patologico messo in relazione con anomalie di FGF23. La malattia è dovuta a mutazioni attivanti del gene che codifica per FGF23. La più comune causa ereditaria di ipofosfatemia è il rachitismo ipofosfatemico legato al cromosoma X dovuto a mutazioni inattivanti di un'endopeptidasi chiamata PHEX (gene che regola il fosfato con omologie con le endopeptidasi sul cromosoma X), che è maggiormente espresso sulla superficie degli osteoblasti maturi. I pazienti con ipofosfatemia X-linked hanno solitamente livelli elevati di FGF-23, e l'ablazione del gene FGF-23 annulla l'ipofosfatemia riscontrata nel modello murino di questa malattia. Non è stato ancora scoperto il meccanismo attraverso cui l'inattivazione di PHEX conduce a livelli elevati di FGF-23. Un terzo disturbo ipofosfatemico, l'osteomalacia tumore-indotta (TIO), è una malattia acquisita in cui un tumore, solitamente di origine mesenchimale e di solito istologicamente benigno, secerne molecole che inducono perdita renale di fosfato. La sindrome ipofosfatemica si risolve completamente nelle ore o nei giorni successivi alla resezione completa del tumore. Tali tumori esprimono una grande quantità di mRNA dell'FGF-23, e i pazienti con TIO generalmente presentano un aumento di livelli ematici di FGF23.

La sindrome di Dent è una condizione recessiva legata al cromosoma X, causata da mutazioni inattivanti il CLCN5, un trasportatore del cloro

TABELLA 346-1 CAUSE DI IPOFOSFOREMIA

- I. Ridotto riassorbimento tubulare renale di fosfato
  - A. Dipendente dal PTH/PTHrP
    - 1. Iperparatiroidismo primitivo
    - 2. Iperparatirodismo secondario
      - a. Carenza di vitamina D / resistenza alla vitamina D
      - b. Carenza alimentare / malassorbimento del calcio
      - c. Sindrome di Bartter
      - d. Ipercalciuria renale autosomica recessiva con ipomagnesiemia
    - 3. Ipercalcemia neoplastica sostenuta dal PTHrP
    - 4. Ipercalcemia ipocalciurica familiare
  - B. Indipendente dal PTH/PTHrP
    - 1. Ipofosforemia genetica
      - a. Rachitismo ipofosfatemico legato al cromosoma X
      - b. Sindrome di Dent
      - c. Rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante
      - d. Sindrome di Fanconi
      - e. Cistinosi
      - f. Malattia di Wilson
      - g. Sindrome di McCune-Albright (fibrodisplasia)
      - h. Ipercalciuria idiopatica (forma assorbitiva)
      - i. Ipofosforemia ereditaria con ipercalciuria (Beduini)
    - 2. Osteomalacia oncogenica
    - 3. Altre malattie sistemiche
      - a. Diabete mellito poco controllato
      - b. Alcolismo
      - c. Iperaldosteronismo
      - d. Ipomagnesiemia
      - e. Amiloidosi
      - f. Sindrome uremico-emolitica
      - g. Trapianto renale o resezione epatica parziale
      - h. Recupero dopo ipotermia o ipertermia indotta
    - 4. Farmaci e sostanze tossiche
      - a. Etanolo
      - b. Acetazolamide, altri diuretici
      - c. Alte dosi di estrogeni o glucocorticoidi
      - d. Metalli pesanti (piombo, cadmio)
      - e. Toluene, *N*-metil-formamide
      - f. Cisplatino, ifosfamide, foscarnet, rapamicina
      - g. Calcitonina, pamidronato
- II. Ridotto assorbimento intestinale di fosfato
  - A. Antiacidi contenenti alluminio
  - B. Sevelamer
- III. Passaggio intracellulare del fosfato extracellulare
  - A. Infusione di glucosio
  - B. Terapia insulinica di un'iperglicemia o una chetoacidosi diabetica prolungate
  - C. Catecolamine (adrenalina, dopamina)
  - D. Alcalosi respiratoria acuta
  - E. Sepsi da batteri Gram-negativi, sindrome dello shock tossico
  - F. Recupero dopo denutrizione o acidosi
  - G. Rapida proliferazione cellulare
    - 1. Crisi blastica in corso di leucemia
    - 2. Somministrazione intensiva di eritropoietina e di altri fattori di crescita ematopoietici
- IV. Neoformazione ossea accelerata
  - A. Dopo paratiroidectomia
  - B. Terapia della carenza di vitamina D, malattia ossea di Paget
  - C. Metastasi osteoblastiche

espresso negli endosomi del tubulo prossimale; le sue manifestazioni includono ipercalciuria, ipofosforemia e calcolosi renale ricorrente. La perdita renale di fosfato è comune tra i pazienti con diabete scarsamente controllato e tra gli alcolisti, che sono perciò a rischio di ipofosforemia iatrogena quando trattati, rispettivamente, con insulina o glucosio per via endovenosa. I diuretici e alcuni altri farmaci e sostanze tossiche possono ridurre il riassorbimento tubulare renale di fosfato (Tab. 346-1).

Nei pazienti ospedalizzati l'ipofosforemia è spesso attribuibile a una massiccia redistribuzione del fosfato dal LEC dentro le cellule. La terapia insulinica della chetoacidosi diabetica è un paradigma di questo fenomeno, nel quale la gravità dell'ipofosforemia è correlata all'entità della precedente deplezione di fosfato e altri elettroliti (vedi Cap. 338). I livelli più bassi di fosforemia si osservano generalmente molte ore dopo l'inizio della terapia insulinica e sono difficili da prevedere sulla base delle misurazioni iniziali del fosfato sierico al momento della presentazione, quando l'iperazotemia prerenale può mascherare una significativa deplezione di fosfato. Altri fattori che possono contribuire a tale ipofosforemia redistributiva acuta includono una precedente denutrizione o malnutrizione, le somministrazioni di glucosio per via endovenosa senza altri nutrienti, gli elevati livelli ematici di catecolamine (endogene o esogene), l'alcalosi respiratoria e la fase di recupero da un'acidosi metabolica.

L'ipofosforemia può anche verificarsi transitoriamente (nel volgere di settimane-mesi) durante la fase di accelerata formazione ossea che segue la paratiroidectomia* effettuata per un iperparatiroidismo primitivo grave, durante il trattamento del deficit di vitamina D o della malattia di Paget litica. Tra i pazienti che hanno subìto l'intervento di paratiroidectomia, l'ipofosforemia è generalmente più marcata in quelli che in fase preoperatoria avevano segni di elevato *turnover* osseo (per es., elevati livelli sierici di fosfatasi alcalina). Anche le metastasi osteoblastiche possono determinare questa condizione.

Dati clinici e di laboratorio Le manifestazioni cliniche dell'ipofosforemia grave riflettono un'alterazione generalizzata del metabolismo energetico cellulare causata dalla deplezione di ATP, dal passaggio dalla fosforilazione ossidativa alla glicolisi e dalla concomitante disfunzione di tessuto o d'organo. Un'ipofosforemia grave acuta si verifica principalmente se non esclusivamente in pazienti ospedalizzati con concomitanti gravi malattie mediche o chirurgiche e una preesistente deplezione di fosfato dovuta a eccessiva perdita urinaria, grave malassorbimento o malnutrizione. L'ipofosforemia cronica tende a essere meno grave, con una presentazione clinica dominata da sintomi muscoloscheletrici come dolore osseo, pseudofratture, debolezza muscolare prossimale e, nei bambini, rachitismo e bassa statura.

Le manifestazioni neuromuscolari dell'ipofosforemia grave sono variabili, ma possono includere debolezza muscolare, letargia, confusione, disorientamento, allucinazioni, disartria, disfagia, paralisi oculomotorie, anisocoria, nistagmo, atassia, tremore cerebellare, ballismo, iporeflessia, perdita del controllo sfinterico, deficit sensitivi distali, parestesie, iperestesie, paralisi generalizzata o ascendente tipo Guillain-Barré, convulsioni, coma e morte. Le manifestazioni più gravi, quali paralisi, confusione e convulsioni, si osservano solo per concentrazioni di fosfato inferiori a 0,25 mmol/l (0,8 mg/dl). Durante un'ipofosforemia rapidamente progressiva può svilupparsi rabdomiolisi. La diagnosi di rabdomiolisi indotta da ipofosforemia può essere sottostimata, dal momento che fino al 30% dei pazienti con ipofosforemia acuta (<0,7 mM) presentano elevazioni della creatinfosfochinasi che raggiungono il picco 1-2 giorni dopo il nadir della fosforemia, quando il rilascio di fosfato dai miociti danneggiati può aver riportato la fosforemia a livelli quasi normali.

Per livelli di fosforemia di 0,5-0,8 mmol/l (1,5-2,5 mg/dl) si possono verificare insufficienza respiratoria e disfunzione cardiaca, reversibili mediante trattamento con fosfato. Si possono riscontrare difetti tubulari renali, tra cui acidosi tubulare e glicosuria, e ridotto riassorbimento di sodio e calcio. Le alterazioni ematologiche sono correlate alla riduzione dell'ATP e del 2,3-difosfoglicerato intracellulari e comprendono: microsferocitosi ed emolisi; ridotta dissociazione ossiemoglobinica; difetti della chemiotassi, della fagocitosi e dell'attività battericida dei leucociti; disfunzione piastrinica con emorragie gastrointestinali spontanee.

TRATTAMENTO IPOFOSFOREMIA

L'ipofosforemia grave [<0,75 mmol/l (<2 mg/dl)], particolarmente nel contesto di una sottostante deplezione di fosfato, costituisce una grave anomalia elettrolitica che dovrebbe essere corretta rapidamente. Sfortunatamente, il deficit globale di fosfato dell'organismo non può essere facilmente valutato a partire dai livelli circolanti e la terapia deve essere impostata empiricamente. La soglia per la somministrazione endovenosa di fosfato e le dosi utilizzate dovrebbero tenere in considerazione la funzione renale, la probabile gravità e durata della soggiacente deplezione di fosfato e la presenza e gravità dei sintomi attribuibili all'ipofosforemia. Negli adulti il fosfato può essere somministrato per via endovenosa in modo sicuro come miscela di sali di fosfato di sodio e di potassio alle dosi iniziali di 0,2-0,8 mmol/kg di fosforo elementare in 6 ore (per es., 10-50 mmol in 6 ore), con dosi superiori a 20 mmol/6 ore riservate ai pazienti con livelli sierici inferiori a 0,5 mmol/l (1,5 mg/dl) e funzione renale normale. La **tabella 346-2** presenta un possibile approccio. I livelli sierici di fosfato e di calcio devono essere controllati frequentemente (ogni 6-12 ore) per tutta la durata del trattamento. È necessario evitare che il prodotto calcio-fosforo sierico superi un valore di 50, per ridurre il rischio di calcificazioni eterotopiche. Se presente, l'ipocalcemia dovrebbe essere corretta prima della somministrazione endovenosa di fosfato. L'ipofosforemia meno grave, compresa tra 0,5 e 0,8 mmol/l (1,5-2,5 mg/dl), può essere generalmente trattata con fosfato per via orale in dosi refratte di 750-2000 mg/die di fosforo elementare; dosi superiori possono causare distensione addominale e diarrea.

TABELLA 346-2 TERAPIA ENDOVENOSA DELL'IPOFOSFOREMIA

Tenere in considerazione

Probabile gravità del deficit di fosfato
Concomitante somministrazione parenterale di glucosio
Presenza di complicanze neuromuscolari, cardiopolmonari o ematologiche dell'ipofosforemia
Funzione renale [ridurre la dose del 50% se la creatininemia è superiore a 220 μmol/l (2,5 mg/dl)]
Calcemia (prima correggere l'ipocalcemia; ridurre la dose del 50% nell'ipercalcemia)

Linee-guida

Fosforemia, mM (mg/dl)	Velocità di infusione, mmol/ora	Durata, ore	Dose totale, mmol
<0,8 (<2,5)	2	6	12
<0,5 (<1,5)	4	6	24
<0,3 (<1)	8	6	48

Le velocità sono calcolate per una persona di 70 kg; calcemia e fosforemia devono essere misurate ogni 6-12 ore durante la terapia; le infusioni possono essere ripetute per ottenere fosforemie stabilmente superiori a 0,8 mmol/l (>2,5 mg/dl); la maggior parte delle formulazioni disponibili negli Stati Uniti contiene 3 mmol/ml di fosfato di sodio o potassio.

Il trattamento dell'ipofosforemia cronica richiede la conoscenza della causa del disturbo. L'ipofosforemia associata a iperparatiroidismo secondario a carenza di vitamina D risponde generalmente al trattamento con vitamina D e calcio. Il rachitismo ipofosfatemico legato al cromosoma X, il rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante, l'osteomalacia oncogenica e le malattie tubulari renali correlate sono generalmente trattati con dosi refratte di fosfato per via orale, spesso con supplementazioni di calcio e $1,25(OH)_2D$ per superare il blocco della sintesi renale di $1,25(OH)_2D$ e prevenire un iperparatiroidismo secondario alla riduzione dei livelli di calcio nel LEC. I diuretici tiazidici possono essere utilizzati per prevenire la nefrocalcinosi nei pazienti trattati in questo modo. In queste patologie non è generalmente possibile una completa normalizzazione dell'ipofosforemia. La terapia ideale dell'osteomalacia oncogenica è l'eradicazione del tumore responsabile, che può essere localizzato mediante un'indagine radiologica dello scheletro o una scintigrafia ossea (molti tumori sono localizzati nell'osso), o mediante una scintigrafia con sestamibi od octreotide marcata. L'efficacia dell'octreotide nel trattamento dell'ipofosforemia associata a osteomalacia oncogenica è stata riportata in un ristretto numero di pazienti.

IPERFOSFOREMIA

Cause Quando il carico filtrato di fosfato e il tasso (velocità) di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR) sono normali, il controllo dei livelli sierici di fosfato viene realizzato modificando la velocità con cui il fosfato viene riassorbito dal cotrasportatore NaPi-2 del tubulo prossimale. Il principale ormone regolatore dell'attività del NaPi-2 è il PTH. L'iperfosforemia (iperfosfatemia), definita negli adulti come una fosforemia a digiuno superiore a 1,8 mmol/l (5,5 mg/dl), riconosce come cause più comuni le alterazioni della filtrazione glomerulare, l'ipoparatiroidismo, un eccessivo passaggio di fosfato nel LEC (dallo scheletro, dall'intestino o per somministrazione parenterale di fosfato) o una combinazione di questi fattori (Tab. 346-3). Il limite superiore dell'intervallo di normalità della fosforemia è più alto nei neonati e nei bambini [2,4 mmol/l (7 mg/dl)]. È utile distinguere l'iperfosforemia che deriva da un'alterata escrezione renale di fosfato da quella causata da un eccessivo passaggio di fosfato nel LEC (Tab. 346-3).

Nell'insufficienza renale cronica la riduzione del GFR porta a ritenzione di fosfato. L'iperfosforemia, a sua volta, inibisce ulteriormente la sintesi renale di $1,25(OH)_2D$ e stimola la secrezione di PTH e l'iperplasia delle paratiroidi, sia direttamente sia indirettamente (riducendo i livelli sierici di calcio ionizzato). L'iperfosforemia è quindi un fattore importante nella genesi dell'iperparatiroidismo secondario, che si osserva nell'insufficienza renale e deve essere trattata precocemente nel corso della malattia (vedi Capp. 274 e 347).

L'ipoparatiroidismo determina iperfosforemia attraverso un aumento dell'espressione del cotrasportatore NaPi-2 nel tubulo prossimale. L'ipoparatiroidismo può riconoscere numerose cause: una malattia autoimmune; assenza di tessuto paratiroideo funzionante per anomalie dello sviluppo, rimozione chirurgica, o come conseguenza della radioterapia; intossicazione da vitamina D e altre cause di ipercalcemia indipendente dal PTH; resi-

* La "*hungry bone syndrome*", cioè la sindrome "dell'osso affamato", è una forma di iperparatiroidismo secondario determinata dall'eccessiva richiesta di calcio da parte dello scheletro quando in questo si verifica un'intensa attività di neoformazione ossea. È caratterizzata da ipocalcemia, ipofosforemia e ipomagnesiemia. Può osservarsi dopo l'intervento di paratirodectomia in pazienti infetti da iperparatiroidismo primitivo o da insufficienza renale cronica con iperparatiroidismo secondario e terziario. È stata anche descritta dopo correzione di tireotossicosi, di grave acidosi metabolica, nella malattia ossea di Paget e nei pazienti con metastasi ossee, in particolare quella osteoblastiche del carcinoma prostatico. La correzione dell'ipocalcemia e la normalizzazione dei livelli di PTH possono richiedere una prolungata supplementazione di calcio sia per via endovenosa, sia per os ad alte dosi (anche superiori a 15 g/die). [*N.d.C.*]

TABELLA 346-3 CAUSE DI IPERFOSFOREMIA

I. Ridotta escrezione renale di fosfato
- A. Insufficienza renale
- B. Ipoparatiroidismo
  1. Anomalie dello sviluppo
  2. Autoimmune
  3. Dopo interventi chirurgici sul collo o radio-indotto
  4. Mutazioni attivanti del recettore sensibile al calcio
- C. Inibizione della secrezione di paratormone
  1. Ipercalcemia indipendente dal paratormone
     a. Intossicazione da vitamina D o vitamina A
     b. Sarcoidosi e altre malattie granulomatose
     c. Immobilizzazione, metastasi osteolitiche
     d. Sindrome latte-alcali
  2. Grave ipermagnesiemia o ipomagnesiemia
- D. Pseudoipoparatiroidismo
- E. Acromegalia
- F. Calcinosi tumorale
- G. Terapia eparinica

II. Eccessivo carico di fosfato nel liquido extracellulare
- A. Rapida somministrazione di fosfato (per via endovenosa, orale, rettale)
- B. Danno o necrosi tessutale estesi
  1. Lesioni da schiacciamento
  2. Rabdomiolisi
  3. Ipertermia
  4. Epatite fulminante
  5. Terapia citotossica
  6. Anemia emolitica grave
- C. Passaggio extracellulare del fosfato intracellulare
  1. Acidosi metabolica
  2. Acidosi respiratoria

stenza periferica al PTH (pseudoipoparatiroidismo o ipomagnesiemia); malattie infiltrative come la malattia di Wilson e l'emocromatosi. Una ridotta secrezione di PTH può anche essere causata da ipermagnesiemia, grave ipomagnesiemia o mutazioni attivanti del CaSR. Anche l'ipocalcemia può contribuire direttamente alla riduzione dell'escrezione renale di fosfato, dal momento che l'infusione di calcio può indurre iperfosfaturia nei soggetti con ipoparatiroidismo. Un aumento del riassorbimento tubulare di fosfato si riscontra anche nell'acromegalia, durante la somministrazione di eparina e nella calcinosi tumorale. La calcinosi tumorale è causata da un raro gruppo di disturbi genetici in cui il gene *FGF-23* è inattivato direttamente o in cui FGF-23 è processato con modalità tali da portare alla presenza di bassi livelli di FGF-23 attivo in circolo. Queste anomalie determinano elevati livelli sierici di $1,25(OH)_2D$, soppressione dell'attività delle paratiroidi, aumentato assorbimento intestinale di calcio e iperostosi focale con voluminose ossificazioni eterotopiche periarticolari (specialmente alle spalle e alle anche), in associazione con iperfosforemia. In alcune forme di calcinosi tumorale la fosforemia è normale.

Quando grandi quantità di fosfato passano rapidamente nel LEC, si può avere iperfosforemia nonostante una normale funzione renale. Esempi di questa condizione sono un'eccessiva somministrazione endovenosa di fosfato, la somministrazione orale o rettale di notevoli quantità di lassativi o clismi contenenti fosfato (specialmente nei bambini), lesioni e necrosi estese dei tessuti molli (lesioni da schiacciamento, rabdomiolisi, ipertermia, epatite fulminante, chemioterapia citotossica), anemia emolitica massiva e fuoriuscita di fosfato intracellulare indotta da grave acidosi metabolica o respiratoria.

Dati clinici Le conseguenze cliniche di un'iperfosforemia acuta grave sono dovute principalmente alla formazione diffusa di precipitati di fosfato di calcio con conseguente ipocalcemia. Si possono quindi osservare tetania, convulsioni, nefrocalcinosi accelerata (con insufficienza renale, iperkaliemia, iperuricemia e acidosi metabolica) e calcificazioni polmonari e cardiache (fino al blocco atrio-ventricolare acuto). La gravità di queste complicanze risulta correlata all'elevazione dei livelli sierici di fosfato, che possono raggiungere concentrazioni fino a 7 mmol/l (20 mg/dl) in presenza di una lesione massiva dei tessuti molli o di una sindrome da lisi tumorale.

T IPERFOSFOREMIA

Le opzioni terapeutiche per l'iperfosforemia grave sono limitate. L'espansione di volume può stimolare l'escrezione renale di fosfato. Gli antiacidi contenenti idrossido di alluminio e il sevelamer possono essere utili per chelare il fosfato presente nell'intestino, limitandone l'assorbimento. L'emodialisi è la terapia più efficace e dovrebbe essere presa in considerazione precocemente in caso di iperfosforemia grave, specialmente quando siano presenti anche insufficienza renale e ipocalcemia sintomatica.

METABOLISMO DEL MAGNESIO

Il magnesio è il più abbondante catione divalente intracellulare. Per una normale attività neuromuscolare sono essenziali normali concentrazioni extracellulari di magnesio e di calcio. Il magnesio intracellulare forma un complesso con l'ATP ed è un importante cofattore per numerosi enzimi, trasportatori e fattori nucleici necessari per i normali processi funzionali, di replicazione e di metabolismo energetico della cellula. La concentrazione sierica del magnesio è strettamente regolata in un intervallo compreso tra 0,7 e 1 mmol/l (da 1,5 a 2 mEq/l; da 1,7 a 2,4 mg/dl). Il 30% del magnesio sierico è legato a proteine e un altro 15% forma complessi labili con il fosfato e altri anioni. Circa la metà dei 25 g (1000 mmol) del contenuto corporeo totale di magnesio si trova nello scheletro, dove solo il 50% è in forma insolubile nella componente minerale. Quasi tutto il magnesio extrascheletrico si trova nelle cellule, nelle quali la concentrazione è di 5 mM; il 95% del magnesio intracellulare è legato a proteine e ad altre macromolecole. Dal momento che solo l'1% del magnesio corporeo si trova nel LEC, la misurazione della magnesiemia può non riflettere in modo accurato il contenuto corporeo totale di magnesio.

Il contenuto di magnesio nella dieta è normalmente compreso tra 6 e 15 mmol/die (140-360 mg/die), delle quali il 30-40% viene assorbito, principalmente nel digiuno e nell'ileo. L'assorbimento intestinale di magnesio è stimolato dalla $1,25(OH)_2D$ e in caso di carenza di magnesio può raggiungere il 70%. In condizioni normali l'escrezione urinaria di magnesio ne bilancia l'assorbimento intestinale netto ed è di circa 4 mmol/die (100 mg/die). La regolazione della magnesiemia è realizzata principalmente mediante il controllo del riassorbimento renale. Solo il 20% del magnesio filtrato viene riassorbito nel tubulo prossimale, mentre il 60% è recuperato nel cTAL e un altro 5-10% nel tubulo contorto distale. Il riassorbimento del magnesio nel cTAL avviene per via paracellulare, per la quale sono necessari sia un potenziale luminale negativo, creato dal riassorbimento del NaCl, sia la proteina delle giunzioni strette paracellina-1. Il riassorbimento del magnesio nel cTAL è stimolato dal PTH ed è inibito dall'ipercalcemia e dall'ipermagnesiemia, che attivano entrambe il CaSR presente in questo segmento del nefrone.

IPOMAGNESIEMIA

Cause L'ipomagnesiemia indica in genere una sostanziale deplezione del contenuto corporeo di magnesio (0,5-1 mmol/kg). L'ipomagnesiemia può derivare da: malassorbimento intestinale; vomito protratto, diarrea, drenaggio intestinale; alterato riassorbimento tubulare renale; rapido passaggio del magnesio dal LEC alle cellule, al tessuto osseo o in altri spazi (Tab. 346-4). La carenza alimentare di magnesio è poco comune, se non negli alcolisti. È stata descritta una rara malattia genetica che determina malassorbimento intestinale selettivo di magnesio (ipomagnesiemia infantile primitiva). Un'altra rara malattia ereditaria (ipomagnesiemia con ipocalcemia secondaria) è causata da mutazioni del gene che codifica per TRPM6, una proteina che, insieme a TRPM7, forma un canale importante per il trasporto di magnesio, sia a livello renale che intestinale. Le sindromi da malassorbimento, spesso associate a carenza di vitamina D, possono ridurre notevolmente l'assorbimento di magnesio e determinare ipomagnesiemia, nonostante gli effetti compensatori dell'iperparatiroidismo secondario, dell'ipocalcemia e dell'ipomagnesiemia, che stimolano il riassorbimento del magnesio nel cTAL. Le feci diarroiche e i liquidi di drenaggi chirurgici possono contenere quantità di magnesio superiori a 5 mmol/l.

Sono state descritte numerose sindromi genetiche caratterizzate da perdita renale di magnesio, tra cui quelle dovute a mutazioni inattivanti i geni che codificano per il co-trasportatore del NaCl del tubulo contorto distale (sindrome di Gitelman), per le proteine necessarie per il trasporto di $Na\text{-}K\text{-}Cl_2$ nel cTAL (sindrome di Bartter), per la paracellina-1 (ipomagnesiemia renale autosomica recessiva con ipercalciuria), per la subunità γ di un'ATPasi Na^+, K^+ del tubulo contorto distale (ipomagnesiemia renale autosomica dominante con ipocalciuria), per la subunità γ FXYD dell'ATPasi Na^+,K^+ della membrana basolaterale e per un t-RNA mitocondriale. Inoltre, il riassorbimento di magnesio può essere ridotto dall'espansione del LEC, dall'ipercalcemia, da una grave deplezione di fosfato, come pure da diverse forme di danno renale, tra cui quello causato da farmaci quali il cisplatino, la ciclosporina, gli aminoglicosidi e la pentamidina (Tab. 346-4). Un aumento delle concentrazioni ematiche di etanolo riduce direttamente il riassorbimento tubulare di magnesio e una glicosuria cronica con diuresi osmotica porta a una perdita di magnesio, contribuendo probabilmente all'elevata prevalenza di ipomagnesiemia nei soggetti con diabete scarsa-

TABELLA 346-4 CAUSE DI IPOMAGNESIEMIA

I. Ridotto assorbimento intestinale
  A. Ipomagnesiemia infantile primitva
  B. Sindromi da malassorbimento
  C. Carenza di vitamina D
II. Aumentate perdite intestinali
  A. Vomito/diarrea protratti
  B. Drenaggio, fistole intestinali
III. Ridotto riassorbimento tubulare renale
  A. Sindromi genetiche con perdita renale
    1. Sindrome di Gitelman
    2. Sindrome di Bartter
    3. Mutazioni della paracellina-1
    4. Mutazioni della subunità γ dell'ATPasi Na-K (FXYD2)
    5. Autosomica dominante, con ridotta massa ossea
  B. Patologie renali acquisite
    1. Patologie tubulo-interstiziali
    2. Post-ostruttiva, fase diuretica della necrosi tubulare acuta
    3. Trapianto renale
  C. Farmaci e sostanze tossiche
    1. Etanolo
    2. Diuretici (dell'ansa, tiazidici, osmotici)
    3. Cisplastino
    4. Pentamidina, foscarnet
    5. Ciclosporina
    6. Aminoglicosidi, amfotericina B
  D. Altre
IV. Espansione del volume extracellulare
  A. Iperaldosteronismo
  B. SIADH
  C. Diabete mellito
  D. Ipercalcemia
  E. Deficit di fosfato
  F. Acidosi metabolica
  G. Ipertiroidismo
V. Rapido passaggio intracellulare del magnesio extracellulare
  A. Redistribuzione intracellulare
    1. Recupero dopo chetoacidosi diabetica
    2. Sindrome da rialimentazione
    3. Correzione dell'acidosi respiratoria
    4. Catecolamine
  B. Accelerata neoformazione ossea
    1. Dopo paratiroidectomia
    2. Terapia della carenza di vitamina D
    3. Metastasi osteoblastiche
  C. Altre
    1. Pancreatite, ustioni, sudorazione eccessiva
    2. Gravidanza (terzo trimestre) e allattamento

Nota: SIADH, sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico.

mente controllato. La deplezione di magnesio viene aggravata dall'acidosi metabolica, che determina anche perdite intracellulari.

L'ipomagnesiemia dovuta a passaggio rapido del magnesio dal LEC al compartimento intracellulare può verificarsi durante la fase di recupero da una chetoacidosi diabetica, da una denutrizione o dall'acidosi respiratoria. Passaggi meno rapidi si possono riscontrare durante la fase di accelerata neoformazione ossea che segue la paratiroidectomia, durante la terapia del deficit di vitamina D o in presenza di metastasi osteoblastiche. Grandi quantità di magnesio possono essere perse durante una pancreatite acuta, per ustioni estese, per sudorazione profusa e durante la gravidanza e l'allattamento.

Dati clinici e di laboratorio L'ipomagnesiemia può causare alterazioni generalizzate della funzione neuromuscolare, tra cui tetania, tremore, convulsioni, debolezza muscolare, atassia, nistagmo, vertigini, apatia, depressione, irritabilità, delirium e psicosi. I pazienti sono in genere asintomatici quando la magnesiemia è al di sopra di 0,5 mmol/l (1 mEq/l; 1,2 mg/dl), sebbene la gravità dei sintomi possa non essere correlata con i livelli sierici di magnesio. Possono verificarsi aritmie cardiache, tra cui tachicardia sinusale, altre tachicardie sopraventricolari e aritmie ventricolari. Le anomalie elettrocardiografiche possono includere allungamento degli intervalli PR e QT, appiattimento o inversione dell'onda T, perdita della concavità verso l'alto dell'ST. Può essere aumentata la sensibilità alla tossicità della digitale.

In concomitanza con l'ipomagnesiemia si riscontrano spesso altre anomalie elettrolitiche, quali ipocalcemia (con ipocalciuria) e ipokaliemia, la cui correzione può essere difficile in assenza di un'adeguata somministrazione di magnesio. L'ipocalcemia può derivare da un concomitante deficit di vitamina D, sebbene l'ipomagnesiemia di per sé possa ridurre la sintesi della $1,25(OH)_2D$, la sensibilità cellulare al PTH e, se molto marcata [<0,4 mmol/l (<0,8 mEq/l; <1 mg/dl)], la secrezione di PTH; queste anomalie vengono corrette con un'appropriata terapia.

TRATTAMENTO IPOMAGNIESIEMIA

L'ipomagnesiemia lieve asintomatica può essere trattata con sali di magnesio per os [$MgCl_2$, MgO, $Mg(OH)_2$] in dosi refratte di 20-30 mmol/die (40-60 mEq/die). Dosi maggiori possono causare diarrea. Un'ipomagnesiemia più grave dovrebbe essere trattata mediante somministrazione parenterale di magnesio. È preferibile l'uso di $MgCl_2$ per via endovenosa, che può essere somministrato senza rischi in infusione continua a 50 mmol/die (100 mEq di Mg^{2+}/die) in presenza di una normale funzione renale. Se il GFR è ridotto, la velocità di infusione dovrebbe essere diminuita del 50-75%. L'impiego del $MgSO_4$ per via intramuscolare è sconsigliato, in quanto le iniezioni sono dolorose e forniscono una quantità modesta di magnesio (2 ml di una soluzione di $MgSO_4$ al 50% forniscono solo 4 mmol). Il $MgSO_4$ può anche essere somministrato per via endovenosa al posto del $MgCl_2$, ma gli anioni solfato possono legare il calcio nel siero e nelle urine e peggiorare così l'ipocalcemia. La magnesiemia dovrebbe essere controllata a intervalli di 12-24 ore durante la terapia, che può durare parecchi giorni a causa dell'alterato riassorbimento renale del magnesio (solo il 50-70% della dose endovenosa giornaliera di magnesio viene trattenuta) e del tempo necessario per il ripristino dei livelli intracellulari, il cui deficit può raggiungere valori di 1-1,5 mmol/kg (2-3 mEq/kg).

È importante tenere in considerazione la necessità di supplementazioni di calcio, potassio e fosfato nei pazienti con ipomagnesiemia. È frequentemente presente anche un deficit di vitamina D, che dovrebbe essere trattato mediante somministrazione orale o parenterale di vitamina D o di 25(OH)D, ma non di $1,25(OH)_2D$, che può, forse attraverso la soppressione del PTH, inibire il riassorbimento tubulare di magnesio. Nei pazienti con ipomagnesiemia grave e concomitanti ipocalcemia e ipofosforemia, la sola somministrazione endovenosa di magnesio può peggiorare l'ipofosforemia, provocando sintomi neuromuscolari e rabdomiolisi, dovuti a una rapida stimolazione della secrezione di PTH; ciò può essere evitato somministrando insieme calcio e magnesio.

IPERMAGNESIEMIA

Cause L'ipermagnesiemia si osserva raramente in assenza di insufficienza renale, dal momento che reni normofunzionanti possono eliminare grandi quantità di magnesio (250 mmol/die). Un'ipermagnesiemia lieve, dovuta all'eccessivo riassorbimento nel cTAL, si verifica nell'ipercalcemia ipocalciurica familiare, dovuta a mutazioni del CaSR, ed è stata anche descritta in alcuni pazienti con insufficienza surrenale, ipotiroidismo o ipotermia. Un'ipermagnesiemia potenzialmente letale può essere dovuta alla somministrazione, in genere attraverso il tratto gastrointestinale, di quantità massive di magnesio, che superano la capacità escretoria renale (Tab. 346-5). Un esempio importante è costituito dai pazienti che, a causa di un ileo, un'ostruzione o una perforazione intestinale, trattengono a lungo quantità anche normali di lassativi contenenti magnesio. Anche lesioni e necrosi estese dei tessuti molli possono liberare grandi quantità di magnesio nel LEC nei pazienti colpiti da traumi, shock, sepsi, arresto cardiaco o ustioni gravi.

Dati clinici e di laboratorio Le più importanti manifestazioni cliniche dell'ipermagnesiemia sono la vasodilatazione e il blocco neuromuscolare, che possono manifestarsi per concentrazioni sieriche di magnesio superiori a 2 mmol/l (>4 mEq/l; >4,8 mg/dl). L'ipotensione e una scarsa risposta ai vasopressori e all'espansione di volume possono costituire un segno precoce. Nausea, letargia e debolezza possono progredire fino a insufficienza respiratoria, paralisi e coma, con riflessi tendinei ipoattivi per concentrazioni sieriche di magnesio superiori a 4 mmol/l. Altri reperti sono rappresentati da ipomotilità intestinale o ileo, vampate al volto, dilatazione pupillare, bradicardia paradossa, allungamento dell'intervallo PR, del complesso QRS e

TABELLA 346-5 CAUSE DI IPERMAGNESIEMIA

Ridotta escrezione renale di magnesio	Rapida mobilizzazione del magnesio dai tessuti molli
Insufficienza renale	Traumi
Ipercalcemia ipocalciurica familiare	Ustioni estese
Eccessivo apporto di magnesio	Shock, sepsi
Lassativi	Dopo arresto cardiaco
Ostruzione intestinale/perforazione dopo ingestione di magnesio	Altre malattie
Somministrazione parenterale di magnesio	Insufficienza surrenale
Soluzioni per irrigazioni urologiche ricche di magnesio	Ipotiroidismo
	Ipotermia

dell'intervallo QT, blocco atrioventricolare e, per livelli sierici di magnesio intorno a 10 mmol/l, asistolia.

L'ipermagnesiemia, agendo attraverso il CaSR, determina ipocalcemia e ipercalciuria, dovute sia alla soppressione delle paratiroidi che a un alterato riassorbimento di calcio nel cTAL.

IPERMAGNIESIEMIA

Un'efficace terapia dell'ipermagnesiemia richiede in genere l'identificazione e la rimozione della causa e misure atte ad aumentare l'eliminazione del magnesio dal LEC. L'utilizzo di lassativi o di clismi privi di magnesio può essere utile per eliminare il magnesio ingerito dal tratto gastrointestinale. Se appropriata, dovrebbe essere praticata una generosa idratazione endovenosa. L'emodialisi è efficace e può essere necessaria nei pazienti con marcata insufficienza renale. È stato riportato che la somministrazione endovenosa di calcio alle dosi di 100-200 mg in 1-2 ore determina un temporaneo miglioramento nei segni e sintomi dell'ipermagnesiemia.

VITAMINA D

SINTESI E METABOLISMO

L'1,25-diidrossivitamina D [1,25$(OH)_2$D] è il principale ormone steroideo coinvolto nella regolazione dell'omeostasi minerale. La vitamina D e i suoi metaboliti sono ormoni e precursori ormonali piuttosto che vitamine, dal momento che, in appropriate condizioni, possono essere sintetizzati dall'organismo (Fig. 346-4). Le radiazioni ultraviolette determinano nella cute la conversione fotochimica del 7-deidrocolesterolo in vitamina D. La produzione di vitamina D è ridotta dalla melanina e dalle creme solari ad alto fattore di protezione, che riducono efficacemente la penetrazione cutanea delle radiazioni ultraviolette. La diffusione delle creme solari nel Nordamerica e in Europa occidentale e la riduzione dell'esposizione solare nella popolazione generale nelle ultime decadi hanno accresciuto l'importanza dell'apporto alimentare di vitamina D. Negli Stati Uniti e in Canada la principale fonte di vitamina D è costituita da cereali e prodotti caseari arricchiti di vitamina D, oltre che dagli oli di pesce e dal tuorlo d'uovo. La vitamina D di origine vegetale è rappresentata dalla vitamina D_2, mentre quella di origine animale dalla vitamina D_3. Queste due forme hanno un'attività biologica equivalente e nell'uomo sono attivate dalle idrossilasi della vitamina D in modo simile. La vitamina D, assorbita dall'intestino o sintetizzata nella cute, è presente in circolo legata alla proteina legante la vitamina D, un'α-globulina sintetizzata nel fegato. Nel fegato la vitamina D viene successivamente idrossilata in posizione 25 da enzimi mitocondriali e microsomiali simili al citocromo P450. L'attività di questa idrossilasi non è sottoposta a stretta regolazione e il metabolita risultante, la 25-idrossivitamina D [25(OH)D], rappresenta la principale forma circolante e di deposito della vitamina D. Circa l'88% della 25(OH)D circola legata alla specifica proteina legante, lo 0,03% è in forma libera e la quota restante è legata all'albumina. L'emivita della 25(OH)D è di circa 2-3 settimane; tuttavia, risulta notevolmente minore quando si riducono i livelli della specifica proteina legante, come nel caso di un'aumentata perdita urinaria nella sindrome nefrosica.

La seconda idrossilazione, necessaria per la formazione dell'ormone attivo, avviene nei reni (Fig. 346-5). La 25-idrossivitamina D-1α-idrossilasi

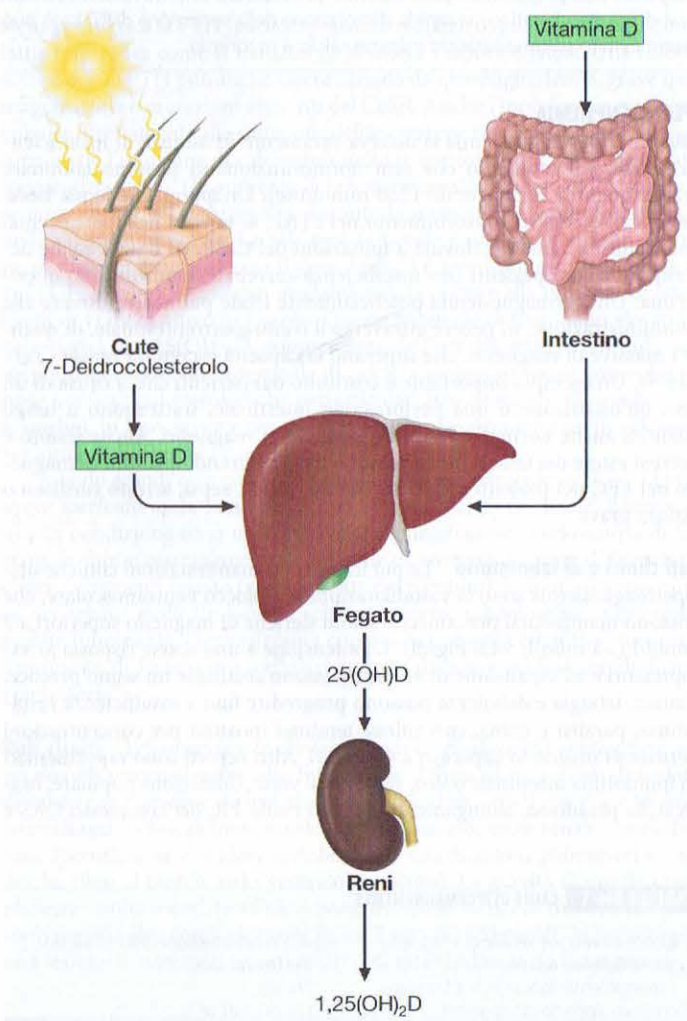


FIGURA 346-4 Sintesi e attivazione della vitamina D. La vitamina D è sintetizzata nella cute per effetto delle radiazioni ultraviolette; viene anche introdotta con la dieta. È quindi trasportata al fegato, dove viene sottoposta a idrossilazione in posizione 25. La 25-idrossivitamina D è la più importante forma circolante della vitamina D. L'ultimo passaggio metabolico, l'idrossilazione in posizione 1α, che porta alla formazione dell'ormone attivo, avviene nei reni.

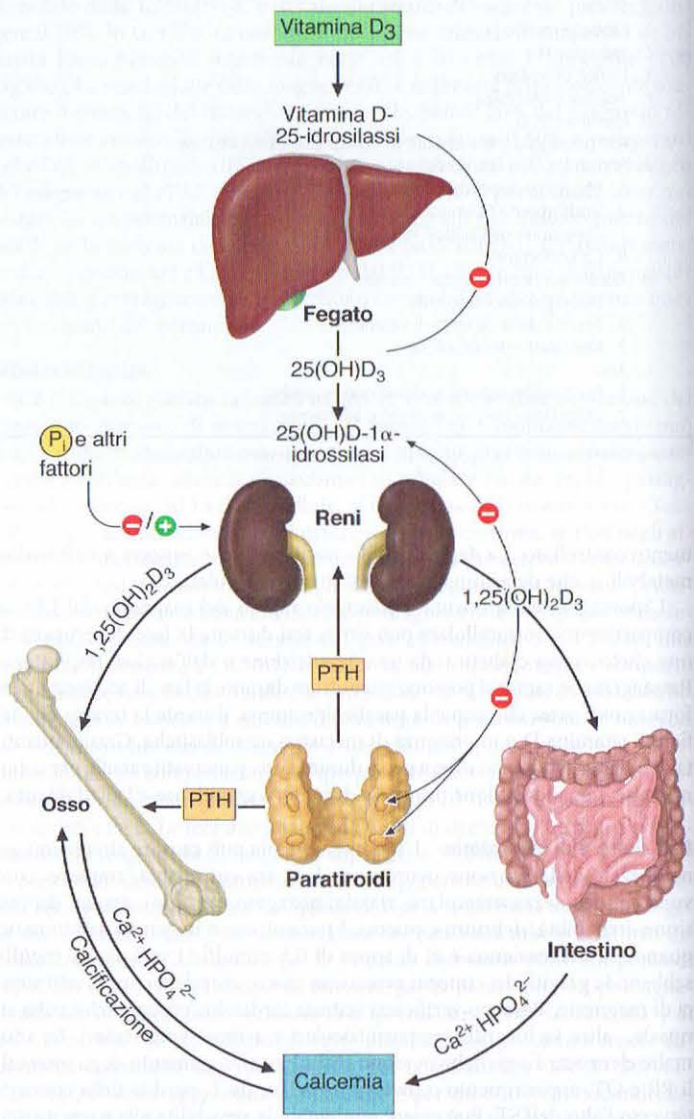


FIGURA 346-5 Rappresentazione schematica dei meccanismi di controllo ormonale del metabolismo e dell'attività della vitamina D. Una riduzione dei livelli sierici di calcio al di sotto di circa 2,2 mmol/l (8,8 mg/dl) induce un incremento proporzionale della secrezione di paratormone (PTH), mobilizzando così una maggiore quantità di calcio dall'osso. Il PTH stimola la sintesi renale della 1,25$(OH)_2$D che, a sua volta, stimola la mobilizzazione di calcio dall'osso e il suo assorbimento intestinale e inibisce la sintesi di PTH realizzando un feedback negativo.

è un'ossidasi a funzione mista simile al citocromo P450, espressa nelle cellule del tubulo contorto prossimale e sottoposta a una stretta regolazione. Il PTH e l'ipofosforemia sono i principali fattori stimolanti per questo enzima microsomiale, mentre il calcio, l'FGF-23 e il prodotto della reazione enzimatica, l'1,25$(OH)_2$D, lo inibiscono. La 25(OH)D-1α-idrossilasi è anche presente nei cheratinociti, ma si ritiene che la loro produzione di 1,25$(OH)_2$D non contribuisca ai livelli circolanti dell'ormone. La 1α-idrossilasi è presente, oltre che nel trofoblasto, anche nei granulomi e nei linfomi, in cui è prodotta dai macrofagi. In queste patologie, l'attività dell'enzima è indotta dall'interferone γ e dal TNF, ma non è regolata dal calcio e dalla 1,25$(OH)_2$D; può dunque verificarsi ipercalcemia associata a elevati livelli di 1,25$(OH)_2$D. Il trattamento dell'ipercalcemia associata alla sarcoidosi con glucocorticoidi, ketoconazolo o clorochina riduce la produzione di 1,25$(OH)_2$D e abbassa efficacemente i livelli di calcio. Per contro, la clorochina non si è dimostrata in grado di ridurre gli elevati livelli di 1,25$(OH)_2$D nei pazienti con linfoma.

La principale via di inattivazione dei metaboliti della vitamina D è un'idrossilazione aggiuntiva da parte della vitamina D-24-idrossilasi, un enzima espresso nella maggior parte dei tessuti. L'1,25$(OH)_2$D è il principale induttore della vitamina D-24-idrossilasi e promuove quindi la propria inattivazione, limitando i propri effetti biologici. I metaboliti polari dell'1,25$(OH)_2$D vengono secreti nella bile e riassorbiti attraverso il circolo enteroepatico. Alterazioni di questo ricircolo, quali si osservano nelle malattie dell'ileo terminale, portano a una perdita accelerata dei metaboliti della vitamina D.

AZIONI DELLA 1,25$(OH)_2$D

La 1,25$(OH)_2$D esercita i suoi effetti biologici legandosi al recettore della vitamina D (VDR), che appartiene alla superfamiglia dei recettori nucleari. Questo recettore fa parte della sottofamiglia che include recettori degli ormoni tiroidei, i recettori dei retinoidi e i recettori attivati dai proliferatori dei perossisomi (PPAR). A differenza degli altri membri di questa sottofamiglia, tuttavia, è stata isolata una sola isoforma del VDR. Il VDR si lega a specifiche sequenze del DNA formando un eterodimero con il recettore X dei retinoidi e reclutando una serie di coattivatori che modificano la cromatina e avvicinano il VDR all'apparato trascrizionale basale, con conseguente induzione dell'espressione del gene bersaglio. Il meccanismo della repressione trascrizionale da parte del VDR è variabile in relazione ai diversi geni bersaglio, ma si è dimostrato che coinvolge un'interferenza con l'azione di attivazione di fattori di trascrizione, oppure il reclutamento di nuove proteine nel complesso VDR, con conseguente repressione trascrizionale.

L'affinità del VDR per la 1,25$(OH)_2$D è approssimativamente di tre ordini di grandezza superiore a quella per altri metaboliti della vitamina D. In condizioni fisiologiche, dunque, si ritiene che gli altri metaboliti non stimolino il recettore. Tuttavia, in condizioni di intossicazioni da vitamina D, livelli notevolmente elevati di 25(OH)D possono determinare ipercalcemia sia per l'interazione diretta della 25(OH)D col VDR, sia spiazzando la 1,25$(OH)_2$D dalla specifica proteina legante sierica e aumentando così la biodisponibilità dell'ormone attivo.

Il VDR è espresso in numerosi tipi cellulari e tessuti. Le azioni molecolari della 1,25$(OH)_2$D sono state approfonditamente studiate soprattutto nei tessuti coinvolti nella regolazione dell'omeostasi minerale. La 1,25$(OH)_2$D è un potente induttore della calbindina-D9k, una proteina legante il calcio espressa nell'intestino, che svolge probabilmente un ruolo importante nel trasporto attivo del calcio attraverso l'enterocita. Anche i due più importanti trasportatori del calcio espressi dall'epitelio intestinale, TRPV5 e TRPV6 (*transient receptor potential vanilloid*), sono sensibili alla vitamina D. Inducendo l'espressione di questi e di altri geni nell'intestino tenue, la 1,25$(OH)_2$D aumenta l'efficienza dell'assorbimento intestinale di calcio ed esercita anche diverse azioni importanti sullo scheletro. Il VDR è espresso dagli osteoblasti e regola l'espressione di numerosi geni in queste cellule. I geni bersaglio comprendono quelli per le proteine della matrice ossea osteocalcina e osteopontina, che sono stimolate, oltre al collagene di tipo I, la cui trascrizione è invece repressa dalla 1,25$(OH)_2$D. La 1,25$(OH)_2$D, come il PTH, induce l'espressione del ligando di RANK, che stimola la differenziazione e l'attività degli osteoclasti legandosi a RANK sui progenitori degli osteoclasti e sugli osteoclasti maturi. Questo è il meccanismo attraverso cui la 1,25$(OH)_2$D induce il riassorbimento osseo. Comunque, le caratteristiche scheletriche dei topi knockout per VDR (rachitismo, osteomalacia) sono ampiamente corrette dall'aumento dell'apporto di calcio e fosforo, il che evidenzia l'importanza dell'azione della vitamina D nell'intestino.

Il VDR è espresso nelle paratiroidi, ed è stato dimostrato che la 1,25$(OH)_2$D ha effetti antiproliferativi sulle cellule paratiroidee e sopprime la trascrizione del gene del paratiroidormone. Questi effetti della 1,25$(OH)_2$D sulle paratiroidi costituiscono una parte importante della base razionale su cui poggiano le attuali terapie volte alla prevenzione e al trattamento dell'iperparatiroidismo associato all'insufficienza renale.

Il VDR è anche espresso in tessuti e organi che non rivestono un ruolo nell'omeostasi minerale. A questo proposito, è importante ricordare che la 1,25$(OH)_2$D ha un effetto antiproliferativo su numerosi tipi cellulari, tra cui cheratinociti e cellule di carcinoma mammario e prostatico. Gli effetti della 1,25$(OH)_2$D e del VDR sui cheratinociti sono particolarmente interessanti. Nei pazienti e nei topi con mutazioni di VDR si osserva alopecia, che non è una caratteristica del deficit di vitamina D; pertanto, gli effetti del VDR sul follicolo pilifero sono indipendenti dal ligando.

CARENZA DI VITAMINA D

La crescente preoccupazione per la relazione tra esposizione solare e sviluppo di tumori cutanei ha portato a valorizzare l'apporto alimentare di vitamina D. Sebbene la prevalenza di carenza di vitamina D sia variabile, il terzo National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) ha dimostrato che la carenza di vitamina D è comune in tutti gli Stati Uniti. La sindrome clinica della carenza di vitamina D può essere la conseguenza di un'insufficiente produzione di vitamina D nella cute, di un inadeguato apporto alimentare, di una perdita accelerata, di un'alterata attivazione o della resistenza ai suoi effetti biologici (Tab. 346-6). Sono particolarmente a rischio di sviluppare carenza di vitamina D gli anziani e gli ospiti di strutture assistenziali, dal momento che sia l'efficienza della sintesi di vitamina D nella cute sia il suo assorbimento da parte dell'intestino diminuiscono con l'età. Anche il malassorbimento intestinale dei grassi alimentari porta a carenza di vitamina D. Questa viene ulteriormente peggiorata in presenza di malattia dell'ileo terminale, che determina un alterato circolo enteroepatico dei metaboliti della vitamina D. Oltre alle malattie intestinali, si può osservare un'accelerata inattivazione dei metaboliti della vitamina D in seguito all'assunzione di farmaci quali i barbiturici, la fenitoina e la rifampicina, che determinano l'induzione, a livello epatico, di ossidasi a funzione mista appartenenti alla famiglia del citocromo P450. Una causa non frequente di carenza di vitamina D è un'alterazione dell'idrossilazione in posizione 25 nei casi di grave malattia epatica o di terapia con isoniazide. Un'alterata idrossilazione in posizione 1α è frequente nei pazienti con grave disfunzione renale ed è causata dall'aumento dei livelli circolanti di FGF-23 e dalla riduzione della massa renale funzionante. Il trattamento dovrebbe essere preso in considerazione quando la clearance della creatinina è inferiore a 0,5 ml/s (30 ml/min). Mutazioni della 1α-idrossilasi costituiscono la base genetica del rachitismo da pseudodeficit di vitamina D. Questa malattia autosomica recessiva si manifesta con una sindrome da carenza di vitamina D nel primo anno di vita. I bambini colpiti presentano ritardo di crescita, rachitismo e convulsioni da ipocalcemia. I livelli sierici di 1,25$(OH)_2$D sono bassi, nonostante normali livelli di 25(OH)D e livelli elevati di PTH. La terapia con metaboliti della vitamina D che non richiedono l'idrossilazione in posizione 1α conduce alla remissione della malattia, ma deve essere proseguita per tutta la vita. Un'altra malattia autosomica recessiva, il rachitismo vitamina D-resistente ereditario, è causata da mutazioni del gene che codifica per il VDR e comporta maggiori difficoltà terapeutiche. Questi pazienti presentano nel primo anno di vita una sindrome simile alla precedente, a cui spesso si associa alopecia, a dimostrazione del ruolo funzionale del VDR nella rigenerazione postnatale dei capelli. I livelli sierici di 1,25$(OH)_2$D sono notevolmente aumentati in questi pazienti, come conseguenza sia dell'aumentata produzione (dovuta alla stimolazione dell'attività della 1α-idrossilasi indotta dall'iperparatiroidismo secondario), sia della ridotta inattivazione [dal momento che l'induzione della 24-idrossilasi da parte dell'1,25$(OH)_2$D richiede un VDR funzionante]. Poiché la mutazione del recettore determina resistenza ormonale, possono essere necessarie infusioni quotidiane di calcio e di fosforo per superare il difetto dell'assorbimento intestinale.

TABELLA 346-6 CAUSE DI RIDUZIONE DELL'ATTIVITÀ DELLA VITAMINA D

Carenza di vitamina D	Ridotta idrossilazione in posizione 1α
Ridotta sintesi cutanea	Ipoparatiroidismo
Carenza alimentare	Insufficienza renale
Malassorbimento	Chetoconazolo
Perdita accelerata di vitamina D	Mutazioni della 1α-idrossilasi
Aumentato metabolismo (barbiturici, fenitoina, rifampicina)	Osteomalacia oncogenica
Alterata circolazione enteroepatica	Rachitismo ipofosfatemico legato al cromosoma X
Ridotta idrossilazione in posizione 25	Resistenza degli organi bersaglio
Malattia epatica	Mutazioni del recettore della vitamina D
Isoniazide	Fenitoina

Indipendentemente dalla causa, le manifestazioni cliniche della carenza di vitamina D derivano principalmente dal ridotto assorbimento intestinale di calcio. Una carenza di vitamina D da lieve a moderata è asintomatica, mentre una carenza di vitamina D di lunga durata determina ipocalcemia con iperparatiroidismo secondario, ridotta mineralizzazione dello scheletro (riscontro radiografico di osteopenia e riscontro densitometrico di ridotta densità minerale ossea) e miopatia prossimale. In assenza di malattie intercorrenti, l'ipocalcemia associata a carenza di vitamina D di lunga durata raramente si manifesta con sintomi acuti di ipocalcemia, quali intorpidimento, formicolii o convulsioni. Tuttavia, il concomitante sviluppo di ipomagnesiemia, che riduce la funzione paratiroidea, o la somministrazione di potenti bisfosfonati, che riducono il riassorbimento osseo, può portare a ipocalcemia acuta sintomatica.

RACHITISMO E OSTEOMALACIA

Nei bambini, prima della fusione delle epifisi, la carenza di vitamina D determina un ritardo di crescita associato a un allargamento delle cartilagini di accrescimento noto come rachitismo. In una normale cartilagine di accrescimento vi sono tre strati di condrociti: la zona di riserva, la zona di proliferazione e la zona di ipertrofia. Il rachitismo dovuto a una ridotta azione della vitamina D è caratterizzato da un ampliamento dello strato ipertrofico dei condrociti. La proliferazione e la differenziazione dei condrociti nella cartilagine di accrescimento dei pazienti rachitici sono normali, e l'ampliamento delle cartilagini di accrescimento è il risultato di una ridotta apoptosi dei condrociti ipertrofici; precede la sostituzione di queste cellule da parte degli osteoblasti durante l'ossificazione endocondrale. Studi su modelli murini hanno dimostrato che l'ipofosforemia, che nella carenza di vitamina D è una conseguenza dell'iperparatiroidismo secondario, è un fattore eziologico cruciale nella patogenesi delle alterazioni della cartilagine di accrescimento caratteristiche del rachitismo.

L'ipocalcemia e l'ipofosforemia che si associano alla carenza di vitamina D determinano una ridotta mineralizzazione delle proteine della matrice ossea, condizione nota come osteomalacia. L'osteomalacia si osserva anche nell'ipofosforemia di lunga durata, che può derivare da perdita renale di fosfato o da uso cronico di etidronato o di antiacidi che legano il fosfato. Questa matrice ipomineralizzata presenta caratteristiche biomeccaniche alterate rispetto al tessuto osseo normale; conseguentemente, nei pazienti con carenza di vitamina D si osservano fratture e incurvamento delle ossa sottoposte al carico ponderale. La supplementazione con vitamina D e calcio ha ridotto l'incidenza di fratture femorali in soggetti con deambulazione conservata ospiti di strutture assistenziali in Francia; questi dati suggeriscono che una ridotta mineralizzazione del tessuto osseo contribuisca in modo significativo alla morbilità negli anziani. Una miopatia prossimale è una caratteristica importante della grave carenza di vitamina D sia nei bambini sia negli adulti e si risolve rapidamente dopo somministrazione di vitamina D.

Sebbene la carenza di vitamina D sia la più comune causa di rachitismo e osteomalacia, molte altre malattie possono determinare un'inadeguata mineralizzazione delle cartilagini di accrescimento e del tessuto osseo, tra cui la carenza di calcio in assenza di carenza di vitamina D, i disturbi del metabolismo della vitamina D precedentemente trattati e l'ipofosforemia. Anche in presenza di normali livelli di calcio e di fosfato, l'acidosi cronica e farmaci come i bisfosfonati possono determinare osteomalacia. La componente inorganica minerale di fosfato di calcio del tessuto osseo non si può formare in presenza di un pH basso e i bisfosfonati, legandosi ai cristalli minerali, ne impediscono la progressiva apposizione. La fosfatasi alcalina è necessaria per la normale deposizione del minerale, probabilmente perché l'enzima può idrolizzare inibitori della mineralizzazione quali il pirofosfato inorganico; ne consegue che l'inattivazione del gene della fosfatasi alcalina (ipofosfatasia ereditaria) può determinare osteomalacia anche in presenza di normali livelli di calcio e di fosfato.

DIAGNOSI DI CARENZA DI VITAMINA D, RACHITISMO E OSTEOMALACIA

L'esame più specifico per la diagnosi di carenza di vitamina D in soggetti apparentemente sani è la misurazione dei livelli sierici di 25(OH)D. Gli intervalli di normalità sono variabili, ma livelli di 25(OH)D inferiori a 37 nmol/l (15 ng/ml) si associano a un aumento dei livelli di PTH e a una ridotta densità ossea; sono ritenuti ottimali valori di vitamina D superiori a 62 nmol/l (>25 ng/ml). La carenza di vitamina D determina un ridotto assorbimento intestinale di calcio, quindi ridotti livelli sierici di calcio totale e ionizzato. Questa ipocalcemia porta a iperparatiroidismo secondario, una risposta omeostatica che inizialmente mantiene normali i livelli sierici di calcio a spese dello scheletro. I livelli sierici di fosfatasi alcalina sono spesso aumentati come conseguenza dell'aumento del turnover osseo indotto dal PTH. Oltre ad aumentare il riassorbimento osseo, il PTH riduce l'escrezione urinaria di calcio e stimola quella di fosfato, con conseguente ipofosforemia, che aggrava il deficit di mineralizzazione dello scheletro. Quando una prolungata carenza di vitamina D determina osteomalacia, i depositi di calcio dello scheletro diventano in qualche modo inaccessibili, poiché gli osteoclasti non sono in grado di riassorbire l'osteoide non mineralizzata, e può manifestarsi una franca ipocalcemia. Dal momento che il PTH è un potente stimolatore della 25(OH)D-1-α-idrossilasi renale, si osserva un aumento della sintesi dell'ormone attivo, la $1,25(OH)_2D$. I livelli di questo ormone possono quindi essere spesso paradossalmente normali nella grave carenza di vitamina D. Il dosaggio della $1,25(OH)_2D$, dunque, non riflette accuratamente l'entità dei depositi di vitamina D e non dovrebbe essere utilizzato per diagnosticare la carenza di vitamina D in pazienti con una funzione renale normale.

Nei bambini con una carenza di vitamina D, le immagini radiologiche mostrano un ampliamento longitudinale e trasversale delle cartilagini di accrescimento, caratteristico del rachitismo. Questi reperti sono evidenti non solo nelle ossa lunghe, ma anche nelle giunzioni costo-condrali, dove l'ampliamento delle cartilagini di accrescimento determina dei rigonfiamenti noti come "rosario rachitico". La riduzione della mineralizzazione ossea intramembranosa determina un ritardo nella fusione delle suture craniche e una diminuzione della radiopacità della corticale delle ossa lunghe. Se la carenza di vitamina D si verifica dopo la fusione delle epifisi, i principali reperti radiografici sono una riduzione dello spessore della corticale e una certa radiotrasparenza dello scheletro. Un reperto radiografico specifico dell'osteomalacia, sia essa dovuta a perdita di fosfato o a carenza di vitamina D, è rappresentato dalle pseudofratture o strie di Looser (Fig. 346-6). Si tratta di linee di radiotrasparenza che si osservano nei punti in cui le arterie di grosso calibro sono a contatto con gli adiacenti segmenti ossei e si pensa che siano prodotte dalle loro pulsazioni. Queste pseudofratture sono in genere larghe pochi millimetri, lunghe parecchi centimetri e si osservano particolarmente a livello scapolare, della pelvi e del collo femorale.

T CARENZA DI VITAMINA D

L'assunzione giornaliera di una preparazione multivitaminica contenente 400 UI di vitamina D è spesso insufficiente per prevenirne la carenza. Una dose giornaliera di 800 UI è considerata più appropriata negli adulti, alla luce della dimostrazione che 800 UI di vitamina D associate a supplementazione di calcio riducono il rischio di fratture femorali in donne anziane. La vitamina D può essere somministrata con margini di sicurezza molto ampi, e la tossicità si osserva in genere solo in pazienti che assumono dosi attorno a 40 000 UI al giorno. La terapia della carenza di vitamina D dovrebbe essere diretta alla malattia sottostante, se possibile, e calibrata secondo la gravità della condizione. Insieme alla vitamina D deve essere sempre somministrata un'adeguata supplementazione di calcio, dal momento che quasi tutte le conseguenze della carenza di vitamina D derivano da

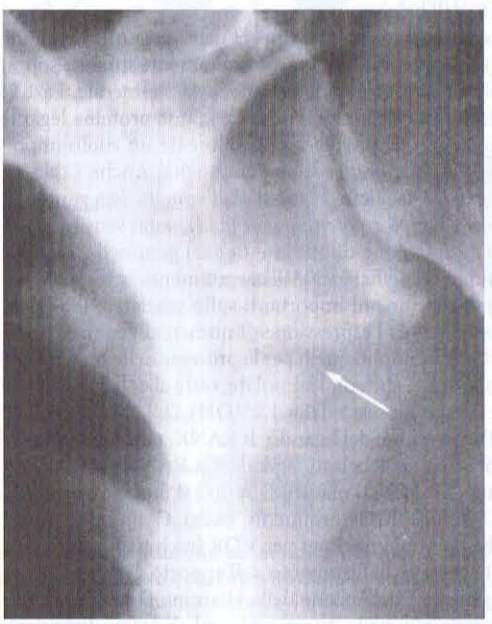


FIGURA 346-6 Radiogramma della scapola di una donna di 58 anni di età con osteomalacia causata da eccessiva fosfaturia. La *freccia* indica una pseudofrattura o stria di Looser.

un'alterata omeostasi minerale. Nei pazienti in cui è ridotta l'idrossilazione in 1α, è preferibile l'uso di metaboliti che non richiedono questo passaggio di attivazione, quali l'1,25(OH)$_2$D$_3$ (calcitriolo, 0,25-0,5 μg/die) e la 1α-idrossivitamina D$_2$ (2,5-5 μg/die). Se la via metabolica necessaria per l'attivazione della vitamina D è integra, una grave carenza può essere trattata con un carico iniziale (50 000 UI alla settimana per 3-12 settimane), seguito da una terapia di mantenimento (800 UI/die). Dosi farmacologiche possono essere necessarie nella terapia di mantenimento nei pazienti che assumono farmaci come i barbiturici o la fenitoina, che accelerano il metabolismo della 1,25(OH)$_2$D o causano resistenza alla sua azione. In presenza di malassorbimento intestinale la terapia può essere effettuata mediante somministrazione intramuscolare (250 000 UI due volte all'anno). La supplementazione di calcio dovrebbe essere pari a 1,5-2 g di calcio elementare al giorno. Il ripristino della normocalcemia si osserva in genere entro una settimana dall'inizio della terapia. Gli aumenti dei livelli di PTH e di fosfatasi alcalina, invece, possono perdurare per 3-6 mesi. Gli esami più significativi per monitorare la terapia e la risoluzione della carenza di vitamina D sono le misurazioni della calcemia e della calciuria. Nei pazienti con normale patrimonio di vitamina D e adeguato apporto di calcio, l'escrezione urinaria di calcio dovrebbe essere compresa tra 100 e 250 mg/24 ore. Valori inferiori suggeriscono scarsa aderenza alla terapia o problemi di assorbimento degli integratori di calcio e vitamina D. Un'escrezione urinaria di calcio superiore a 250 mg/24 ore predispone alla nefrolitiasi e dovrebbe indurre a una riduzione della dose di vitamina D e/o di calcio.

BIBLIOGRAFIA

BOYDEN LM et al: High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. N Engl J Med 346:1513, 2002

DE LUCA HF: Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr 80:1689S, 2004

HEANEY RP: Bone health. Am J Clin Nutr 85(1):300S, 2007

HOLICK MF: Vitamin D deficiency. N Engl J Med 357(3):266, 2007

KARSENTY G: The complexities of skeletal biology. Nature 316, 2003

KOBAYASHI T et al: Minireview: Transcriptional regulation in development of bone. Endocrinology 146:1012, 2005

TEITELBAUM SL, ROSS SP: Genetic regulation of osteoclast development and function. Nat Rev Genet 4:638, 2003

YU X, WHITE KE: FGF23 and disorders of phosphate homeostasis. Cytokine Growth Factor Rev 16:221, 2005

347 Malattie delle paratiroidi e altre condizioni ipercalcemiche e ipocalcemiche

John T. Potts, Jr.

Le quattro ghiandole paratiroidi, localizzate posteriormente alla ghiandola tiroide, producono il paratormone (*parathyroid hormone*, PTH), che svolge un ruolo primario nella regolazione del metabolismo del calcio. Il PTH agisce direttamente sul tessuto osseo, dove induce riassorbimento del calcio, e sul rene in cui stimola il riassorbimento del calcio e la sintesi dell'1,25-diidrossivitamina D [1,25(OH)$_2$D], un ormone che incrementa l'assorbimento intestinale di calcio. I livelli sierici di PTH sono strettamente controllati da un feedback negativo. La sintesi e il rilascio del PTH sono inibiti dal calcio, tramite il recettore sensibile al calcio, e dalla vitamina D, che agisce tramite uno specifico recettore nucleare. La comprensione dei meccanismi ormonali che regolano i livelli di calcio e il metabolismo osseo è di fondamentale importanza per una diagnosi corretta e un trattamento efficace delle numerose condizioni di iper- e ipocalcemia.

L'iperparatiroidismo, caratterizzato da una produzione eccessiva di PTH, è una causa frequente di ipercalcemia ed è di solito causato da un adenoma, che è funzionalmente autonomo, o da un'iperplasia. La terapia chirurgica di questa patologia è molto efficace e determina un recupero degli effetti negativi che il prolungato aumento del PTH ha sulla massa ossea. L'ipercalcemia è frequente anche nelle patologie neoplastiche ed è di solito secondaria a iperproduzione del peptide correlato al PTH (*PTH-related peptide*, PTHrP) da parte delle cellule neoplastiche. Le somiglianze tra le caratteristiche biochimiche dell'iperparatiroidismo e quelle dell'ipercalcemia neoplastica furono descritte per la prima volta da Albright nel 1941, ma oggi è noto che esse riflettono il fatto che sia il PTH che il PTHrP agiscono legandosi allo stesso recettore accoppiato alla proteina G, cioè il recettore PTH/PTHrP.

Le basi genetiche delle neoplasie endocrine multiple (MEN) di tipo 1 e 2, dell'ipercalcemia ipocalciurica familiare (*familial hypocalciuric hypercalcemia*, FHH), delle differenti forme di pseudoipoparatiroidismo (*pseudohypoparathyroidism*, PHP), della sindrome di Jansen, dei disturbi legati alla sintesi e all'attività della vitamina D e degli eventi molecolari associati alle neoplasie delle ghiandole paratiroidi hanno apportato nuove conoscenze sul metabolismo del calcio. L'introduzione di nuovi farmaci, come i bisfosfonati e i modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (*selective estrogen receptor modulators*, SERM), offre nuove possibilità di trattamento e prevenzione delle patologie metaboliche ossee. Gli analoghi del PTH sono una classe promettente di farmaci utilizzabili nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale e senile, mentre i calcio-mimetici, agendo tramite il recettore sensibile al calcio, possono fornire nuove possibilità per ottenere la soppressione del PTH.

PARATORMONE

FISIOLOGIA

La funzione principale del PTH è quella di mantenere la concentrazione del calcio nel liquido extracellulare entro uno stretto intervallo di normalità. L'ormone agisce direttamente sul tessuto osseo e sul rene e indirettamente sull'intestino, favorendo la sintesi dell'1,25(OH)$_2$D e aumentando così la concentrazione sierica di calcio; di riflesso la produzione di PTH è strettamente regolata dalla concentrazione sierica del calcio ionizzato. Questo feedback è il meccanismo critico dell'omeoastasi del calcio nel liquido extracellulare. Qualsiasi tendenza a un'ipocalcemia, come potrebbe verificarsi in caso di dieta povera in calcio, è contrastata da un aumento della secrezione del PTH. A sua volta, il PTH ha i seguenti effetti: 1) aumenta la velocità di riassorbimento osseo, aumentando quindi l'afflusso del calcio dal tessuto osseo al sangue; 2) riduce la clearance renale del calcio, aumentando il riassorbimento tubulare del calcio filtrato dal glomerulo; 3) incrementa l'assorbimento intestinale di calcio stimolando la produzione di 1,25(OH)$_2$D. Il controllo immediato della calcemia è dovuto agli effetti del PTH sull'osso e, in misura minore, sull'escrezione renale di calcio. D'altra parte, il mantenimento dell'equilibrio o stato stazionario (*steady-state*) del bilancio calcico è probabilmente legato all'effetto dell'1,25(OH)$_2$D sull'assorbimento intestinale (vedi Cap. 346). Nel rene il PTH agisce inibendo il trasporto dei fosfati a livello del tubulo contorto prossimale, aumentando il riassorbimento del calcio a livello del tubulo contorto distale e, infine, stimolando l'attività della 25(OH)D-1α-idrossilasi renale. Il PTH svolge un ruolo fondamentale nello scambio giornaliero di 12 mmol (500 mg) di calcio (una grande quantità in confronto al pool totale del calcio extracellulare) tra liquido extracellulare e osso. Il ruolo omeostatico dell'ormone è in grado di mantenere la calcemia costante a scapito di una decostruzione ossea.

Il PTH ha molteplici azioni sull'osso, alcune dirette e altre indirette. Aumenta in modo rapido il rilascio di calcio dall'osso al sangue con effetti evidenti già entro pochi minuti. Gli effetti a lungo termine del PTH sono rappresentati da un aumento numerico delle cellule ossee, sia osteoblasti sia osteoclasti, e da un'aumentata velocità di rimodellamento osseo. Questi effetti si rendono evidenti dopo poche ore dalla somministrazione dell'ormone e persistono per ore dopo la sospensione. Un'esposizione continua a livelli elevati di PTH (come si osserva nell'iperparatiroidismo e nell'infusione prolungata in animali) porta all'aumento del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. Tuttavia, la somministrazione intermittente di PTH, che aumenta i livelli dell'ormone per 1-2 ore ogni giorno, determina una stimolazione netta della neoformazione ossea piuttosto che una riduzione. La somministrazione del PTH in associazione con estrogeni induce un drastico incremento del tessuto osseo, soprattutto trabecolare, sia a livello vertebrale che femorale. I risultati di un recente trial internazionale controllato con placebo hanno dimostrato che il PTH intermittente in monoterapia è in grado di determinare una marcata riduzione delle fratture osteoporotiche.

Gli osteoblasti (o i loro precursori stromali), che possiedono i recettori per il PTH, sono fondamentali per l'effetto anabolico sull'osso da parte del PTH stesso; gli osteoclasti, che invece non presentano recettori per il PTH, mediano il riassorbimento osseo. Il PTH stimola gli osteoclasti indirettamente e questo avviene in parte attraverso il rilascio da parte degli osteoblasti di citochine che stimolano l'attività osteoclastica. Infatti, alcuni studi sperimentali in vitro hanno dimostrato che, affinché il PTH possa attivare il riassorbimento osteoclastico dell'osso, devono essere necessariamente presenti anche gli osteoblasti (vedi Cap. 346).

STRUTTURA

Il PTH è un peptide di 84 aminoacidi a singola catena. La sequenza aminoacidica 1-34 è altamente conservata, ed è critica per l'attività biologica

della molecola. Anche piccoli frammenti sintetici modificati nella sequenza aminoterminale, come il PTH(1-11), sono sufficienti per attivare il recettore principale (vedi oltre). La regione carbossiterminale del PTH si lega a uno specifico recettore (cPTH-R), che non è stato ancora clonato. I frammenti accorciati nella parte aminoterminale si legano al cPTH-R e inibiscono l'attività del PTH(1-84) intatto e dei frammenti attivi del PTH(1-34).

BIOSINTESI, SECREZIONE E METABOLISMO

Sintesi Le cellule paratiroidee hanno molteplici meccanismi di adattamento all'incremento delle richieste di produzione del PTH. Il meccanismo più rapido che interviene nell'arco di pochi minuti è rappresentato dalla secrezione dell'ormone preformato in risposta a una condizione di ipocalcemia. In secondo luogo, l'ipocalcemia marcata induce l'espressione dell'mRNA del PTH nel volgere di poche ore. Infine, se lo stimolo ipocalcemico persiste ancora nel tempo, entro pochi giorni si ha una replicazione cellulare che porta a iperplasia della massa ghiandolare.

Il PTH è inizialmente sintetizzato come una molecola più grande (preproparatormone di 115 aminoacidi), che viene poi ridotta di dimensioni mediante scissione (proparatormone di 90 aminoacidi), prima di essere infine secreta come peptide di 84 aminoacidi. In un particolare tipo di ipoparatiroidismo è presente una mutazione nella regione genica che codifica per la preproteina e che interferisce con il trasporto e la secrezione dell'ormone.

La repressione trascrizionale del gene del PTH da parte del calcio è pressoché massimale a concentrazioni fisiologiche di calcio. L'ipocalcemia aumenta l'attività trascrizionale nel volgere di ore. La $1,25(OH)_2D_3$ reprime fortemente la trascrizione genica del PTH. Nei pazienti con insufficienza renale cronica, la somministrazione per via endovenosa di $1,25(OH)_2D_3$ o di suoi analoghi attivi a dosaggi superiori a quelli fisiologici è in grado di contrastare efficacemente l'iperproduzione di PTH, di solito di difficile controllo per il grave iperparatiroidismo secondario che si viene a determinare. La regolazione delle tappe di elaborazione dei precursori ormonali e di scissione proteolitica del pro-ormone (regolazione post-trascrizionale della produzione ormonale) è un meccanismo importante per modulare cambiamenti rapidi (nell'arco di alcuni minuti) della disponibilità dell'ormone. Elevate concentrazioni di calcio aumentano, e quelle basse inibiscono, l'attività proteolitica sulle scorte ormonali.

Regolazione della secrezione Quando la concentrazione di calcio scende dai valori normali a un range compreso tra 1,9 e 2 mmol/l (7,5-8 mg/dl) (misurato come calcio totale), la secrezione di PTH aumenta rapidamente fino a cinque volte il valore basale. Il calcio ionizzato ematico è il fattore determinante nella secrezione di PTH. Una grave carenza intracellulare di magnesio riduce la secrezione di PTH (vedi oltre).

I livelli di calcio nel liquido extracellulare controllano la secrezione di PTH attraverso l'interazione con un recettore sensibile al calcio. Si tratta di un recettore accoppiato alla proteina G (*G protein-coupled receptor*, GPCR) per il quale il calcio-ione agisce da ligando (vedi oltre). Questo recettore è un membro di uno specifico sottogruppo appartenente alla super famiglia dei GPCR ed è caratterizzato da un'ampia porzione extracelluare capace di "afferrare" i ligandi di piccole dimensioni. La stimolazione del recettore da parte di elevati valori di calcio inibisce la secrezione del PTH. Questo recettore è presente sulle cellule paratiroidee e sulle cellule della tiroide che secernono calcitonina (cellule C), nonché su cellule del cervello e del rene. Studi di genetica hanno evidenziato il ruolo determinante dei recettori sensibili al calcio nella risposta delle paratiroidi al calcio circolante e nella clearance renale del calcio. Una mutazione puntiforme, che si associa alla perdita di funzione, causa una sindrome che è simile all'iperparatiroidismo primario, ma comprende ipocalciuria. Al contrario, mutazioni che determinano un aumento di funzione causano una forma di ipocalcemia che assomiglia all'ipoparatiroidismo (vedi oltre).

Metabolismo La forma di PTH secreta è indistinguibile, dal punto di vista immunologico e per dimensione molecolare, dal peptide di 84 aminoacidi (PTH 1-84) estratto dalla ghiandola. Comunque, la maggior parte del materiale immunoreattivo che si trova in circolo risulta più piccolo di quello estratto o secreto. La maggior parte dei frammenti circolanti dell'ormone immunoreattivo è priva della porzione aminoterminale, indispensabile per l'attività biologica; quindi, è rappresentata da frammenti biologicamente inattivi (comunemente definiti frammenti carbossiterminale e media-molecola). La proteolisi del PTH si realizza prevalentemente nel fegato e nel rene. Il metabolismo periferico del PTH non sembra influenzato da condizioni fisiologiche (calcemia elevata o bassa ecc.); pertanto, il metabolismo periferico dell'ormone, sebbene sia responsabile della clearance rapida della molecola secreta, sembra essere un processo catabolico a elevata capacità, metabolicamente costante.

La velocità di clearance del PTH intatto dal sangue è più rapida di quella dei frammenti biologicamente inattivi corrispondenti alle regioni carbossiterminale e media. Di conseguenza, l'interpretazione del dosaggio radioimmunologico del PTH è influenzato dalle caratteristiche dei frammenti peptidici legati dagli anticorpi utilizzati nel metodo analitico.

Sebbene i problemi relativi alla determinazione del PTH siano stati ampiamente superati dall'impiego delle metodiche a doppio anticorpo capaci di legarsi solo alla molecola intatta, dati più recenti dimostrano l'esistenza di un frammento più grande di PTH che potrebbe inficiare l'interpretazione dei dati derivanti anche dalla metodiche a doppio anticorpo comunemente utilizzate. Infatti, grandi molecole di PTH prive dell'estremità aminoterminale si ritrovano insieme alla molecola intatta (PTH 1-84) nei soggetti normali e nei pazienti uremici. Il rapporto tra la concentrazione di questi frammenti e quella del PTH(1-84) intatto è maggiore in condizioni di ipercalcemia indotta (rispetto alla normo- e all'ipocalcemia) e nei pazienti con insufficienza renale. Questi frammenti hanno ridotte porzioni aminoterminali della frazione di ormone degradato: il PTH(7-84) è stato identificato come principale componente di questi frammenti troncati nella porzione aminoterminale. Un numero crescente di dati suggerisce che i frammenti troncati all'estremità aminoterminale correlati al PTH(7-84) possano agire come inibitori dell'attività del PTH e avere un significato clinico, soprattutto nell'insufficienza renale. Infatti, dal momento che il PTH troncato all'estremità aminoterminale è riconosciuto in molti metodi di dosaggio a doppio anticorpo di prima generazione, gli sforzi per prevenire un iperparatiroidismo secondario mediante una serie di misure (somministrazione di analoghi della vitamina D, aumento dell'apporto di calcio e strategie per ridurre il fosfato) possono aver portato a un'eccessiva soppressione del PTH intatto, biologicamente attivo. Il ruolo dell'eccessiva soppressione del PTH, dovuta a inaccurata misurazione del PTH, nell'eziopatogenesi della malattia adinamica dell'osso rimane ancora sconosciuto (vedi oltre). Nuovi dosaggi per i determinanti antigenici dell'estremità aminoterminale del PTH, che misurino soltanto il PTH intatto (1-84) sono attualmente in fase di studio.

PEPTIDE CORRELATO AL PARATORMONE

Il fattore paracrino, chiamato *PTHrP*, è responsabile nella maggior parte dei casi di ipercalcemia secondaria a neoplasie (vedi Cap. 96), una sindrome che assomiglia all'iperparatiroidismo. Molti tipi di cellule producono il PTHrP, comprese le cellule cerebrali, del pancreas, del cuore, del polmone, della mammella, della placenta, endoteliali e muscolari lisce. Negli animali il PTHrP regola il trasporto placentare del calcio nel periodo fetale e concentrazioni elevate di PTHrP sono prodotte dal tessuto mammario e secrete nel latte. Il latte umano e quello bovino contengono concentrazioni molto elevate di questo ormone, il cui significato fisiologico non è ancora conosciuto. Il PTHrP potrebbe rivestire un ruolo nella contrazione dell'utero e svolgere altre azioni biologiche in diversi tessuti.

Il PTH e il PTHrP, sebbene siano due prodotti distinti di differenti geni, mostrano notevoli omologie funzionali e strutturali (Fig. 347-1) e potrebbero derivare da un gene ancestrale comune. Comunque, il gene del PTHrP umano è molto più complesso di quello del PTH, contenendo numerosi esoni e numerosi siti per sequenze alternative di splicing durante la sintesi dell'mRNA maturo. Sono prodotte proteine di 141, 139 e 173 aminoacidi che, insieme ad altre forme molecolari, sono il risultato della degradazione tessuto-specifica effettuata a livello dei siti di scissione. Il ruolo biologico di queste diverse strutture molecolari e le caratteristiche delle forme circolanti del PTHrP non sono stati ancora chiariti. Non è certo che nei soggetti adulti il PTHrP sia presente in circolo a livelli significativi; il PTHrP potrebbe essere prodotto, svolgere la sua azione e quindi essere distrutto localmente nei tessuti, come un fattore paracrino. Nei soggetti adulti il PTHrP sembra avere una scarsa influenza sull'omeostasi del calcio, tranne che in condizioni patologiche come un tumore esteso, in particolare del tipo a cellule squamose, che può determinare la produzione di enormi quantità di questo ormone.

AZIONE DEL PTH E DEL PTHrP

Sia il PTH che il PTHrP si legano e attivano il recettore del PTH/PTHrP, anche noto come recettore del PTH di tipo 1 (PTH1R), una proteina di 500 aminoacidi che appartiene a una sottofamiglia dei GPCR che include i recettori del glucagone, della secretina e del peptide intestinale vasoattivo. Le regioni extracellulari sono implicate nel legame dell'ormone, mentre quelle intracellulari, dopo l'attivazione da parte dell'ormone, si legano a subunità della proteina G per convertire il segnale ormonale, attraverso la stimolazione di secondi messaggeri, in risposte cellulari. Un secondo recettore che lega il PTH, chiamato recettore del PTH di tipo 2 (PTH2R), è espres-

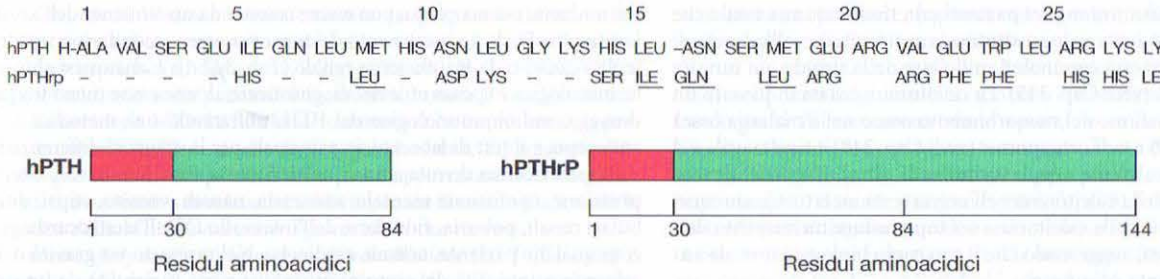


FIGURA 347-1 Rappresentazione schematica che illustra le analogie e le differenze di struttura tra paratormone (PTH) e peptide correlato al paratormone (PTHrP) nell'uomo. Esiste una stretta omologia strutturale e funzionale fra i primi 30 aminoacidi del PTH e del PTHrP. La sequenza del PTHrP può essere costituita da 144 o più residui aminoacidici. Il PTH è costituito da 84 residui aminoacidici; dopo la posizione 30 si nota solo una scarsa omologia strutturale fra i due ormoni. I trattini nella sequenza del PTHrP indicano omologia; i residui sottolineati, malgrado siano differenti da quelli del PTH, rappresentano ancora variazioni conservative (carica o polarità conservata). Undici aminoacidi sono identici e 21 aminoacidi su 30 sono omologhi.

so nel cervello, nel pancreas e in molti altri tessuti. Il PTH1R risponde in modo equivalente al PTH e al PTHrP, mentre il PTH2R risponde solo al PTH. Si ritiene oggi che il ligando endogeno di questo recettore sia diverso dal PTH; si tratta di un peptide ipotalamico di 39 aminoacidi, il peptide tubulare infundibulare (*tubular infundibular peptide*, TIP-39). Dal punto di vista evoluzionistico, il PTH1R e il PTH2R si ritrovano già nei pesci. Il PTH1R e il PTH2R del daino zebrato (*zebrafish*) mostrano le medesime risposte selettive al PTH e al PTHrP che si osservano nell'uomo. La conservazione della struttura e della funzione nell'evoluzione suggerisce che questi recettori abbiano ruoli biologici importanti, persino nei pesci (in cui non sono presenti distinte ghiandole paratiroidee).

Studi che hanno impiegato il PTH1R clonato confermano che il recettore si può accoppiare a più di una proteina G e a secondi messaggeri, o a più di una cascata di attivazione delle chinasi, spiegando apparentemente la molteplicità di reazioni indotte dal PTH. La stimolazione delle proteinchinasi (A e C) e dei canali di trasporto del calcio è associata a numerose risposte tissutali ormono-specifiche. Queste risposte comprendono l'inibizione del trasporto del fosfato e del bicarbonato, la stimolazione del trasporto del calcio e l'attivazione dell'1α-idrossilasi renale. Nel tessuto osseo le risposte all'azione del PTH comprendono: effetti sulla sintesi del collagene; aumento dell'attività della fosfatasi alcalina, dell'ornitina decarbossilasi, della citrato decarbossilasi e della glucoso-6-fosfato deidrogenasi; aumento della sintesi del DNA, delle proteine e dei fosfolipidi; aumento del trasporto di calcio e fosforo. Alla fine tutte queste azioni biochimiche portano a una risposta ormonale integrata del turnover osseo e dell'omeostasi del calcio. Il PTH attiva anche gli scambi Na^+/Ca^{2+} a livello del tubulo contorto distale del rene e stimola la traslocazione dei canali del calcio preformati, determinando il loro spostamento dall'interno alla superficie apicale della cellula, al fine di mediare un aumento nel riassorbimento tubulare del calcio. La stimolazione dell'escrezione del fosforo da parte del PTH (bloccando il riassorbimento tubulare con un effetto opposto rispetto a quello che il PTH ha sul calcio) coinvolge il co-trasportatore sodio-dipendente del fosforo, NPT-2, riducendone il numero di molecole disponibili (e quindi anche la funzione) sulla superficie apicale. Meccanismi analoghi potrebbero essere coinvolti in altri effetti del PTH sul trasporto tubulare renale.

Il PTHrP ha un'influenza determinante nello sviluppo scheletrico nel feto e nella fisiologia del soggetto adulto. Nel topo il difetto omozigote per il gene del PTHrP (o per quello del recettore del PTH) determina alterazioni letali e gli animali nascono con gravi deformità scheletriche che assomigliano a quelle della condrodisplasia (Fig. 347-2). Gli animali knock-out in eterozigosi per il gene del PTHrP mostrano una ridotta densità minerale compatibile con l'osteoporosi. Esperimenti su questi modelli animali hanno indicato un ruolo, finora non apprezzato, del PTHrP come fattore paracrino/autocrino che modula il metabolismo osseo negli adulti, così come durante l'età fetale.

CALCITONINA (Vedi anche Cap. 345)

La calcitonina è un ormone peptidico che in diverse specie di mammiferi agisce come antagonista fisiologico del PTH. La calcitonina sembra avere un significato fisiologico limitato nell'uomo, almeno per quanto concerne l'omeostasi del calcio. La calcitonina ha, comunque, un significato clinico per il suo ruolo come marcatore tumorale nei casi sporadici ed ereditari di carcinoma midollare della tiroide e per il suo impiego medico come trattamento aggiuntivo nelle gravi ipercalcemie e nella malattia ossea di Paget.

L'attività ipocalcemica della calcitonina è spiegata principalmente dall'inibizione del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti e, secondariamente, dalla stimolazione della clearance renale del calcio. Questi effetti sono mediati dalla presenza di recettori sugli osteoclasti e sulle cellule tubulari renali. La calcitonina determina ulteriori effetti attraverso recettori presenti nell'encefalo, nel tratto gastrointestinale e nel sistema immunitario. L'ormone, per esempio, esercita un effetto analgesico direttamente sulle cellule dell'ipotalamo e di aree circostanti, probabilmente interagendo con i recettori di ormoni peptidici a esso correlati, come il peptide correlato al gene della calcitonina (*calcitonin gene-related peptide* GCRP) o l'amilina. Questi ultimi ligandi hanno recettori specifici a elevata affinità e possono anche legarsi e attivare i recettori per la calcitonina. I recettori della calcitonina sono strutturalmente omologhi al PTH1R.

La calcitonina è prodotta principalmente nella tiroide e le cellule coinvolte nella sintesi della calcitonina derivano dal tessuto della cresta neurale. Durante l'embriogenesi queste cellule migrano nel corpo ultimobranchiale che deriva dall'ultima tasca branchiale. Nei vertebrati il corpo ultimobranchiale costituisce un organo a sé stante, anatomicamente separato dalla tiroide; nei mammiferi la ghiandola ultimobranchiale viene incorporata nella tiroide.

Le calcitonine che si riscontrano in natura sono costituite da una catena peptidica di 32 aminoacidi. Esiste un'importante variabilità nella sequenza aminoacidica fra le varie specie. La calcitonina di salmone utilizzata in terapia è da 10 a 100 volte più efficace di quella di mammifero nel ridurre la calcemia.

Esistono due geni per la calcitonina, α e β; il controllo della trascrizione di questi geni è complesso. A partire dal gene α vengono trascritte due molecole differenti di mRNA; una di queste è specifica per il precursore della calcitonina, mentre l'altra è tradotta in un prodotto alternativo, il CGRP. Questo è sintetizzato ogni qual volta viene espresso l'mRNA della calcitonina (per es., nel carcinoma midollare della tiroide). Il gene β, o *CGRP-2*, viene trascritto nell'mRNA per il CGRP a livello del sistema nervoso centrale (SNC); comunque, questo gene non produce calcitonina. Il CGRP ha azioni cardiovascolari e potrebbe fungere da neurotrasmettitore o avere un ruolo nello sviluppo del SNC.

I livelli circolanti di calcitonina nell'uomo sono più bassi di quelli di molte altre specie. Nell'uomo non si verificano modificazioni del metabolismo del calcio e del fosforo anche in caso di variazioni estreme nella produzione della calcitonina; infatti, non sono stati descritti effetti sicuramente at-

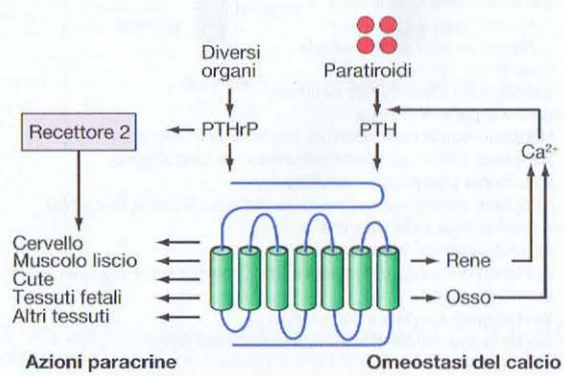


FIGURA 347-2 Doppio ruolo del recettore PTH/PTHrP (PTH1R). Il paratormone (PTH; omeostasi endocrina del calcio) e il peptide correlato al PTH (PTHrP; azioni paracrine in numerosi tessuti, compresa la cartilagine di coniugazione nell'osso in fase di sviluppo) utilizzano un singolo recettore per le loro diverse funzioni mediate dai 30 residui aminoterminali di ciascun peptide. Altre regioni dei due ormoni interagiscono con altri recettori (non mostrati nella figura).

tribuibili al deficit di calcitonina (nei pazienti con tiroidectomia totale che ricevono solo la terapia ormonale sostitutiva con tiroxina) o all'eccesso di calcitonina (nei pazienti con carcinoma midollare della tiroide, un tumore che secerne calcitonina (vedi Cap. 345). La calcitonina è stata in passato un farmaco utile per l'inibizione del riassorbimento osseo nella malattia ossea di Paget (vedi Cap. 349) e nell'osteoporosi (vedi Cap. 348) e risulta utile nel trattamento delle ipercalcemie neoplastiche (vedi oltre). Tuttavia, l'eventuale ruolo fisiologico della calcitonina nell'uomo resta incerto. Comunque, il silenziamento del gene della calcitonina nel topo induce un aumento della densità minerale ossea, suggerendo che il suo ruolo biologico non sia ancora stato completamente compreso.

IPERCALCEMIA (Vedi anche Cap. 47)

L'ipercalcemia può essere una manifestazione clinica di una patologia grave, come una neoplasia maligna, oppure un reperto occasionale nell'ambito di un controllo ematochimico effettuato in un soggetto in apparente buona salute. Nell'ultimo ventennio del secolo scorso il numero dei pazienti con ipercalcemia asintomatica, spesso affetti da iperparatiroidismo, è aumentato.

Nel momento in cui l'ipercalcemia viene confermata, deve essere stabilita una diagnosi definitiva. Malgrado l'iperparatiroidismo, causa frequente di ipercalcemia asintomatica, sia una patologia cronica nella quale le manifestazioni cliniche, quando presenti, si possono rendere evidenti dopo mesi o anni, l'ipercalcemia può essere anche la manifestazione più precoce di un tumore, che nell'adulto risulta essere la seconda causa più frequente di ipercalcemia. Le cause di ipercalcemia sono numerose (Tab. 347-1), ma l'iperparatiroidismo e i tumori maligni rappresentano il 90% dei casi.

Prima di iniziare una valutazione diagnostica dell'ipercalcemia, è molto importante essere sicuri di essere di fronte a un'ipercalcemia reale e non a una risposta di laboratorio falsamente positiva. I motivi di una falsa positività del test laboratoristico possono essere un'emoconcentrazione non rilevata durante il prelievo di sangue o l'aumento delle proteine sieriche, in particolare dell'albumina. L'ipercalcemia è una condizione cronica e l'effettuazione di diverse determinazioni della calcemia, che non necessitano di digiuno, presenta un buon rapporto costi/benefici.

Per la diagnosi differenziale è utile definire i diversi quadri clinici. In un soggetto adulto l'ipercalcemia è solitamente dovuta a una condizione di iperparatiroidismo. Nella ipercalcemia associata a un tumore maligno di solito la patologia di base è nota; infatti, sono i sintomi della neoplasia a condurre il paziente dal medico, mentre l'ipercalcemia è più spesso un dato che si scopre durante gli esami di approfondimento. In questi pazienti il tempo che intercorre tra la scoperta dell'ipercalcemia e il decesso spesso non supera i 6 mesi. Pertanto, se un soggetto ha presentato un'ipercalcemia asintomatica o alcune manifestazioni di ipercalcemia, come la calcolosi renale, per un periodo di tempo superiore a 1 o 2 anni, è alquanto improbabile che la causa dell'ipercalcemia sia una neoplasia maligna. Comunque, differenziare l'iperparatiroidismo primitivo da un tumore maligno *occulto* può talvolta risultare difficile. Si richiede pertanto una valutazione attenta, soprattutto quando non è nota la durata dell'ipercalcemia. Quando l'ipercalcemia non è secondaria a iperparatiroidismo o a neoplasia, può essere causata da un aumento dell'azione della vitamina D, da un incremento del turnover osseo secondario a una fra molteplici cause, o da insufficienza renale (Tab. 347-1). L'anamnesi alimentare e farmacologica è spesso utile nel diagnosticare alcune cause meno frequenti. Il dosaggio radioimmunologico del PTH, utilizzando una metodica a doppio anticorpo, è il test di laboratorio principale per la diagnosi differenziale.

TABELLA 347-1 CLASSIFICAZIONE DELLE CAUSE DI IPERCALCEMIA

I. Ipercalcemia di origine paratiroidea
  A. Iperparatiroidismo primitivo
    1. Adenoma isolato
    2. Neoplasia endocrina multipla
  B. Terapia con litio
  C. Ipercalcemia ipocalciurica familiare
II. Ipercalcemia paraneoplastica
  A. Neoplasie solide con metastasi (carcinoma mammario)
  B. Neoplasie solide con mediatori umorali di ipercalcemia (carcinoma polmonare e renale)
  C. Neoplasie ematologiche (mieloma multiplo, linfoma, leucemia)
III. Ipercalcemia legata alla vitamina D
  A. Intossicazione da vitamina D
  B. Aumento della 1,25-diidrossivitamina D; sarcoidosi e altre patologie granulomatose
  C. Ipercalcemia idiopatica dell'infanzia
IV. Ipercalcemia associata a elevato rimodellamento osseo
  A. Ipertiroidismo
  B. Immobilizzazione
  C. Diuretici tiazidici
  D. Intossicazione da vitamina A
V. Ipercalcemia associata a insufficienza renale
  A. Iperparatiroidismo secondario grave
  B. Intossicazione da alluminio
  C. Sindrome latte-alcali

L'ipercalcemia dovuta a una qualsiasi causa si manifesta con astenia, depressione, confusione mentale, anoressia, nausea, vomito, stipsi, difetti tubulari renali, poliuria, riduzione dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma e, in qualche paziente, aritmie cardiache. Nel rapporto tra gravità dell'ipercalcemia e intensità dei sintomi esiste una certa variabilità da un paziente all'altro. Generalmente i sintomi sono più frequenti con livelli di calcemia superiori a 2,9-3 mmol/l (11,5-12 mg/dl), anche se qualche paziente rimane asintomatico anche a tali livelli. Quando la calcemia supera i 3,2 mmol/l (13 mg/dl) si possono avere calcificazioni a livello dei reni, della cute, dei vasi, dei polmoni, del cuore e dello stomaco e si può sviluppare un'insufficienza renale, in particolare se la fosforemia rimane normale o aumenta in conseguenza al difetto di funzionalità renale. L'ipercalcemia grave, di solito così definita quando i livelli sierici di calcio sono compresi tra 3,7 e 4,5 mmol/l (tra 15 e 18 mg/dl), è considerata un'emergenza medica, in quanto possono verificarsi coma e arresto cardiaco.

Il trattamento acuto dell'ipercalcemia ha di solito successo. La scelta del trattamento si basa sulla gravità dell'ipercalcemia e sulle caratteristiche dei sintomi associati, come riportato di seguito.

IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

Storia naturale e incidenza L'iperparatiroidismo è un'alterazione generalizzata del calcio, del metabolismo del fosforo e dell'osso, dovuta a un'aumentata secrezione di PTH. L'incremento dei livelli circolanti di PTH determina ipercalcemia e ipofosforemia. Le manifestazioni cliniche sono molto variabili. I pazienti possono presentare numerosi segni e sintomi, che comprendono nefrolitiasi ricorrente, ulcera peptica, modificazioni comportamentali e, meno frequentemente, aumento del riassorbimento osseo. Comunque, sia per una maggiore attenzione per la patologia paratiroidea che per un più ampio impiego di test multipli di screening, tra i quali il dosaggio della calcemia, la diagnosi di iperparatiroidismo viene frequentemente posta in pazienti che non hanno pressoché alcun segno di patologia, oltre all'ipercalcemia ed elevati livelli di PTH. Le manifestazioni cliniche possono essere modeste e il decorso della malattia può essere benigno per molti anni o per tutta la vita. Questa forma più lieve è in genere chiamata *iperparatiroidismo asintomatico*. Raramente l'iperparatiroidismo evolve o peggiora all'improvviso, causando gravi complicanze quali marcata disidratazione e coma, ovvero la cosiddetta crisi paratiroidea ipercalcemica.

L'incidenza annuale di questa patologia è dello 0,2% nei soggetti con età superiore ai 60 anni, con prevalenza stimata dell'1% se vengono considerati i pazienti asintomatici in cui la diagnosi non è ancora stata posta; alcuni autori suggeriscono che l'incidenza sia in diminuzione Se confermate, queste stime potrebbero riflettere una meno frequente valutazione di routine del calcio sierico negli ultimi anni, precedenti sovrastime dell'incidenza o fattori ignoti. La malattia ha la massima incidenza fra la terza e la quinta decade, ma si osserva anche nei bambini piccoli e negli anziani.

Eziologia I tumori paratiroidei sono nella maggior parte dei casi costituiti da adenomi isolati, senza altre endocrinopatie. Tuttavia, essi possono anche svilupparsi nell'ambito di sindromi ereditarie, come le sindromi MEN (vedi oltre). I tumori paratiroidei possono altresì rappresentare una patologia secondaria a malattie sottostanti (eccessiva stimolazione nell'iperparatiroidismo secondario, specialmente in caso di insufficienza renale cronica) o ad altre forme di stimolazione eccessiva, come la terapia con il litio. Queste cause sono discusse di seguito.

ADENOMA SOLITARIO In circa l'80% dei pazienti la malattia è causata dall'alterazione di una singola ghiandola; l'anomalia ghiandolare è di solito un adenoma e solo raramente si tratta di un carcinoma paratiroideo. Alcuni chirurghi e patologi hanno riportato che è frequente il riscontro di un ingrandimento di più ghiandole; è stata riscontrata anche la presenza di due adenomi. In circa il 15% dei pazienti tutte le ghiandole possono risultare iperfunzionanti; questa condizione, definita come *iperplasia paratiroidea a cellule principali*, è di solito ereditaria e si associa frequentemente ad altre patologie endocrine.

SINDROMI EREDITARIE E TUMORI PARATIROIDEI MULTIPLI L'iperparatiroidismo ereditario può anche presentarsi in mancanza di altre patologie endocrine, ma più frequentemente fa parte di una sindrome definita *neoplasia endocrina multipla* (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) (vedi Cap. 345). La

MEN1 (sindrome di Wermer) è caratterizzata da iperparatiroidismo e tumori dell'ipofisi e del pancreas, che spesso si associano a ipersecrezione gastrica e ulcere peptiche (sindrome di Zolliger-Ellison). Nella MEN2A oltre all'iperparatiroidismo sono presenti il feocromocitoma e il carcinoma midollare della tiroide; la MEN2B ha alcune caratteristiche in più, come la presenza di neurinomi multipli, anche se di regola è assente l'iperparatiroidismo. Tutte queste sindromi poliendocrine sono apparentemente trasmesse con modalità autosomica dominante, sebbene, come discusso più avanti, la base genetica della MEN1 non coinvolga un allele dominante.

La *sindrome iperparatiroidismo-tumore mandibolare* (HPT-JT) compare in famiglie con tumori paratiroidei (talvolta carcinomi) in associazione con tumori benigni della mandibola.

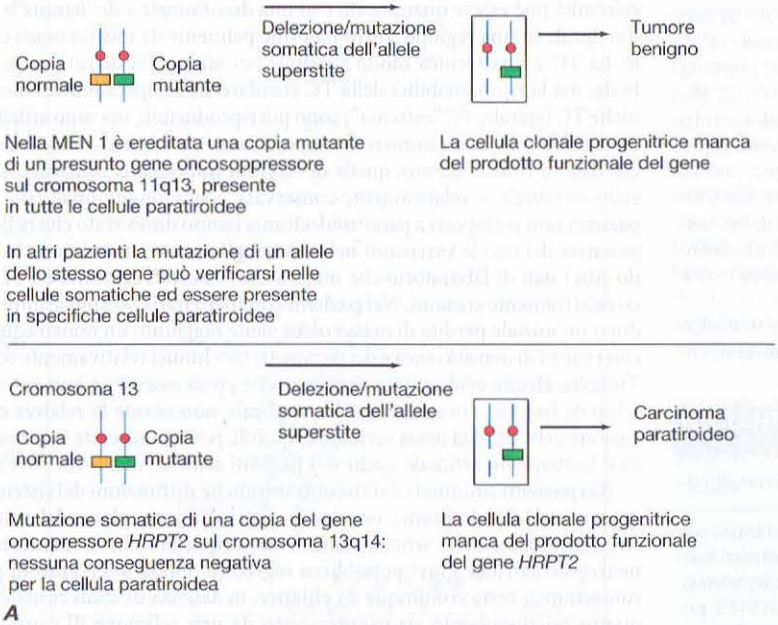
Alcuni gruppi familiari presentano un iperparatiroidismo ereditario senza altre endocrinopatie. Questa malattia viene spesso denominata *iperparatiroidismo isolato familiare non sindromico*. Alcuni autori ipotizzano che questa forma possa essere un esempio di espressione variabile di altre sindromi, come la MEN1 e 2 o la sindrome HPT-JT, ma è altresì possibile che sia dovuta a cause genetiche distinte, non ancora identificate.

Anatomia patologica Gli adenomi sono solitamente localizzati nelle ghiandole paratiroidee inferiori, ma nel 6-10 % dei casi l'adenoma paratiroideo può essere localizzato nel timo, nella tiroide, nel pericardio o dietro all'esofago. In genere gli adenomi hanno un peso che varia da 0,5 a 5 grammi, ma talvolta possono essere più grandi e pesare fino a 10 a 20 g (le ghiandole normali pesano in media 25 mg). Sia nell'adenoma sia nell'iperplasia predominano le cellule principali. Nel caso dell'iperplasia delle cellule principali, l'aumento della ghiandola può essere così asimmetrico che alcune ghiandole interessate appaiono macroscopicamente normali. Comunque, quando l'iperplasia è generalizzata l'esame istologico mostra un quadro uniforme di cellule principali e la scomparsa di tessuto adiposo anche in assenza di un aumento del peso della ghiandola. Pertanto, l'esame istologico dei reperti ottenuti da più ghiandole è di fondamentale importanza per interpretare la situazione al momento della chirurgia.

Il carcinoma paratiroideo di solito non ha caratteristiche di aggressività. Se il primo intervento di rimozione dell'intera ghiandola è stato completo e non ha determinato la rottura della capsula, è molto probabile una lunga sopravvivenza senza recidive. Il carcinoma recidivante delle paratiroidi è di solito a crescita lenta con diffusione locale nel collo, il che rende possibile il trattamento chirurgico delle recidive. Occasionalmente, invece, il carcinoma delle paratiroidi è più aggressivo, con metastatizzazione a distanza (polmone, fegato e osso) già al momento del primo intervento chirurgico. La diagnosi di carcinoma può essere inizialmente difficile; un aumento del numero di cellule in mitosi e un incremento della fibrosi nello stroma ghiandolare possono precedere l'invasione vascolare. La diagnosi di carcinoma viene spesso formulata retrospettivamente. L'iperparatiroidismo conseguente a un carcinoma delle paratiroidi può essere indistinguibile da altre forme di iperparatiroidismo primitivo, sebbene sia generalmente più grave sotto il profilo clinico. Un indizio importante per la diagnosi può essere comunque fornito dall'incremento della calcemia. In presenza di un carcinoma sono frequenti valori di calcemia compresi tra 3,5 e 3,7 mmol/l (da 14 a 15 mg/dl); livelli di calcemia così elevati dovrebbero suggerire al chirurgo di rimuovere la ghiandola anomala con estrema cura al fine di non rompere la capsula. Recenti scoperte circa le basi genetiche del carcinoma paratiroideo (diverse da quelle degli adenomi benigni) indicano la necessità di uno screening familiare (vedi oltre).

DIFETTI GENETICI ASSOCIATI A IPERPARATIROIDISMO Come per molti altri tipi di neoplasie, nei tumori delle paratiroidi sono stati identificati due tipi fondamentali di difetti genetici: 1) iperattività dei protooncogeni; 2) perdita della funzione da parte dei geni soppressori. Il primo difetto, per definizione, può portare a una perdita di controllo della crescita e dell'attività cellulare per attivazione (mutazione con acquisizione di funzione) di un singolo allele del gene responsabile, mentre nel secondo caso è necessaria la perdita di entrambe le copie alleliche. La perdita di funzione biallelica di un gene oncosoppressore è abitualmente caratterizzata da un difetto della linea germinale (tutte le cellule) e da una mutazione/delezione somatica aggiuntiva nel tumore resecato **(Fig 347-3)**.

Mutazioni del locus genico *MEN1*, che codifica per la proteina *MENIN*, sul cromosoma 11q13, sono responsabili della MEN1; l'allele normale di questo gene soddisfa i criteri per la definizione come gene oncosoppressore. In questa sindrome ereditaria, l'eredità di un allele mutato, seguita dalla perdita dell'altro allele a causa di una mutazione cellulare somatica, induce un'espansione monoclonale e lo sviluppo tumorale. Inoltre, in circa il 15-20% degli adenomi paratiroidei sporadici entrambi gli alleli del locus MEN1 sul cromosoma 11 sono somaticamente deleti, indicando che lo stesso difetto responsabile della MEN1 può anche causare la malattia sporadica (Fig. 347-3A). In accordo con l'ipotesi di Knudson dello sviluppo della neoplasia attraverso due fasi in alcune sindromi tumorali ereditarie (vedi Cap. 79), l'esordio più precoce dell'iperparatiroidismo nelle



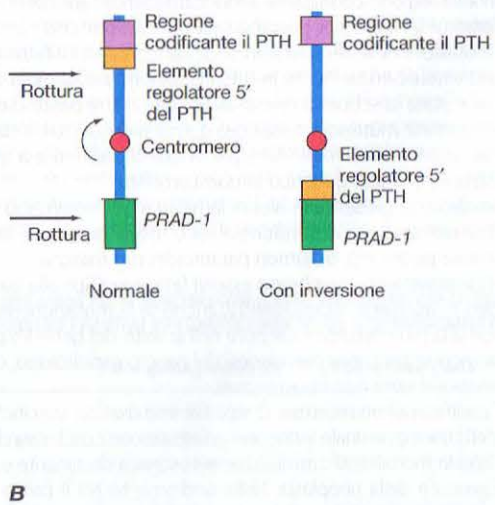


FIGURA 347-3 ***A.*** **Rappresentazione schematica degli eventi molecolari alla base della suscettibilità ai tumori.** Il paziente con un'anomalia ereditaria (neoplasia endocrina multipla, MEN) presenta un gene difettoso sul cromosoma 11 ereditato dal genitore colpito e una copia del gene normale proveniente dall'altro genitore. Nella neoplasia monoclonale (tumore benigno) un'alterazione somatica, in questo caso una delezione cromosomica parziale, elimina il gene normale dalla cellula. La cellula, privata del controllo della crescita esercitato da questo gene, presenta una crescita disordinata e dà origine a un tumore. Nella patogenesi del carcinoma paratiroideo è coinvolto un locus genetico diverso, con perdita di un oncosoppressore (o gene regolatore della crescita), chiamato *HRPT2*, sul cromosoma 13. [*Da:* A Arnold, *J Clin Endocrine Metab* 77(5)1108, 1993, copyright 1993 The Endocrine Society.] ***B.*** **Rappresentazione schematica del meccanismo e delle conseguenze del riarrangiamento genico** e di un'eccessiva espressione del protoncogene *PRAD-1* (inversione pericentrometrica del cromosoma 11) negli adenomi paratiroidei. Nella cellula paratiroidea l'eccessiva espressione di PRAD-1, una proteina di controllo del ciclo cellulare (ciclina D_1), da parte del promotore del gene del PTH altamente attivo, contribuisce all'eccessiva proliferazione cellulare. [*Da:* Habener et al., in L De Groot, JL Jameson (eds), *Endocrinology*, 4ª ed., Philadelphia, Saunders, 2001; riproduzione autorizzata.]

sindromi ereditarie rifletterebbe la necessità di un solo evento mutageno per scatenare la crescita monoclonale. Negli adenomi sporadici, che compaiono tipicamente più tardi nella vita, devono verificarsi due diversi eventi somatici prima che il gene MEN1 sia silenziato.

Altri presunti oncogeni coinvolti nell'iperparatiroidismo comprendono un gene ancora non identificato, mappato sul cromosoma 1p, riscontrato nel 40% degli adenomi paratiroidei sporadici, e un gene mappato sul cromosoma Xp11 nei pazienti con insufficienza renale e iperparatiroidismo secondario evoluto in iperparatiroidismo "terziario", che oggi si ritiene debba riflettere una crescita monoclonale all'interno di ghiandole precedentemente iperplastiche.

Un pattern più complesso, ancora non completamente chiarito, si presenta nei difetti genetici e nel carcinoma delle paratiroidi osservati nella MEN2. Questo sembra essere dovuto alla perdita biallelica di un copia funzionante di un gene, *HRPT2* (o *CDC73*), originariamente identificata come la causa della sindrome HPT-JT. Numerose mutazioni inattivanti sono state identificate in *HRPT2* (localizzato sul cromosoma 1q25), che codifica per una proteina da 531 aminoacidi chiamata parafibromina. Un protoncogene, *RET*, presenta mutazioni in tutti i casi di MEN. Per entrambi i tipi di sindromi da carcinomi geneticamente determinati (come per la perdita di MEN1 negli adenomi paratiroidei), le mutazioni genetiche di *HRPT2* o *RET* sembrano essere necessarie, ma non sufficienti, per lo sviluppo delle neoplasie maligne descritte di seguito.

In generale, il riscontro di difetti genetici aggiuntivi in queste sindromi correlate a tumori paratiroidei e le variazioni osservate nell'espressione fenotipica/penetranza indicano la molteplicità dei fattori genetici responsabili. Ciò nonostante, la capacità di identificare la presenza dei principali fattori genetici ha ampiamente contribuito a una gestione più consapevole dei familiari dei pazienti con sindromi ereditarie come la MEN1, la MEN2 e la HPT-JT.

Un importante contributo offerto dagli studi sull'origine genetica del carcinoma paratiroideo è stata la scoperta che le mutazioni coinvolgono vie diverse da quelle interessate nei tumori benigni. Diversamente dalla patogenesi delle alterazioni genetiche del cancro del colon, in cui le lesioni evolvono da adenomi benigni a neoplasie maligne per modificazioni genetiche progressive, le alterazioni comunemente osservate nella maggior parte dei tumori paratiroidei (mutazioni di *HRPT2*) sono raramente presenti negli adenomi paratiroidei sporadici.

Anomalie del gene *Rb* sono state rilevate per la prima volta nelle neoplasie maligne paratiroidee. Il gene *Rb*, un gene oncosoppressore localizzato sul cromosoma 13q14, era stato inizialmente associato al retinoblastoma, ma è stato poi implicato in altre neoplasie, compreso il carcinoma paratiroideo. Studi preliminari hanno messo in relazione delezioni alleliche del gene *Rb* con molti carcinomi paratiroidei e con un'espressione ridotta o assente della proteina Rb. Tuttavia, poiché vi sono spesso ampie delezioni nel cromosoma 13, che comprendono molti geni oltre al locus *Rb* (con riscontri simili anche nei carcinomi ipofisari), rimane possibile che altri geni oncosoppressori sul cromosoma 13 possano rivestire un ruolo nel carcinoma paratiroideo.

Studi su carcinomi paratiroidei di alcuni pazienti con sindrome HPT-JT hanno permesso di apprezzare l'importante ruolo delle mutazioni del gene *HRPT2* nella maggior parte dei carcinomi paratiroidei, compresi quelli che si presentano sporadicamente, senza apparente associazione con la sindrome HPT-JT. Mutazioni nella regione codificante sono state identificate nel 75-80% di tutti i tumori paratiroidei analizzati, portando alla conclusione che, con l'aggiunta di presunte mutazioni nelle regioni non codificanti, questo difetto genetico può essere osservato essenzialmente in tutti i carcinomi paratiroidei. Di particolare importanza è stata la scoperta che in alcuni carcinomi paratiroidei sporadici vengono riscontrate mutazioni nella linea germinale; questo ha condotto, in definitiva, a un'attenta analisi delle famiglie di questi pazienti e a una nuova indicazione clinica per il test genetico in quest'ambito.

L'ipercalcemia presente in alcuni familiari (che presentano anche mutazioni nella linea germinale) può condurre al riscontro, in occasione dell'intervento chirurgico sulle paratiroidi, di tumori paratiroidei pre-maligni.

Complessivamente, sembrano esservi fattori multipli alla base del cancro paratiroideo, in aggiunta al gene *HRPT2*, anche se le mutazioni del gene *HRPT2* sono l'anomalia più costante. Delezioni nell'ambito del gene *Rb* possono svolgere un ruolo aggiuntivo nella patogenesi del cancro paratiroideo, così come altri difetti genetici ancora non caratterizzati.

RET codifica per un recettore di tipo tirosinchinasico; specifiche mutazioni ereditate della linea germinale inducono un'attivazione costitutiva del recettore, spiegando così la modalità di trasmissione autosomica dominante e l'esordio relativamente precoce della neoplasia. Nella sindrome MEN2 il protoncogene RET potrebbe essere responsabile dell'alterazione più precoce, la malattia policlonale (iperplasia delle cellule C che poi si trasforma in una crescita clonale – un carcinoma midollare – con la partecipazione di altri difetti genetici non ancora caratterizzati).

In alcuni adenomi paratiroidei è stata identificata l'attivazione di un protoncogene (Fig. 347-3*B*). È stata individuata una traslocazione reciproca nel cromosoma 11, che pone il promotore del gene del PTH a monte di un gene chiamato *PRAD-1*, che codifica per la ciclina D, una proteina che riveste un ruolo chiave nella normale divisione cellulare. Questa traslocazione, oltre ad altri meccanismi che causano un'equivalente iperespressione della ciclina D, si riscontra nel 20-40% degli adenomi paratiroidei.

Modelli murini hanno confermato il ruolo di molti dei principali difetti genetici identificati nelle malattie paratiroidee e nelle sindromi MEN. Perdita del locus del gene *MEN1*, iperespressione del protoncogene *PRAD-1* o mutazione del protoncogene *RET*, sono state analizzate mediante manipolazioni genetiche nel topo, con l'atteso sviluppo, rispettivamente, di tumori paratiroidei o carcinomi midollari.

Segni e sintomi La metà o più dei pazienti con iperparatiroidismo è asintomatica. In alcuni studi in cui questi pazienti sono stati seguiti nel tempo senza essere sottoposti a intervento chirurgico, quasi l'80% è stato classificato come asintomatico. Le manifestazioni dell'iperparatiroidismo coinvolgono principalmente i reni e lo scheletro. In casistiche anteriori al 1970 l'interessamento renale, per deposizione di sali di calcio nel parenchima renale o per nefrolitiasi recidivante, era presente nel 60-70% dei pazienti. Con l'aumento delle diagnosi precoci nei soggetti asintomatici, l'incidenza di complicanze renali riportata nelle maggiori casistiche è inferiore al 20%. I calcoli renali sono di solito composti o da calcio ossalato o da calcio fosfato. Occasionalmente, in alcuni pazienti, episodi ripetuti di nefrolitiasi o la formazione di calcoli voluminosi possono causare un'ostruzione delle vie urinarie, un'infezione e una riduzione della funzionalità renale. Anche la nefrocalcinosi può determinare insufficienza renale e accumulo di fosfato.

La manifestazione ossea caratteristica dell'iperparatiroidismo è l'*osteite fibroso-cistica*, che nelle casistiche di 50 anni fa interessava dal 10 al 25% dei pazienti. Dal punto di vista istologico le caratteristiche patognomoniche sono un aumento degli osteoclasti giganti multinucleati nelle aree di riassorbimento della superficie ossea (lacune di Howship) e una sostituzione dei normali elementi cellulari e del midollo con tessuto fibroso. I segni radiologici comprendono il riassorbimento delle estremità distali delle falangi e la trasformazione del normale profilo corticale dell'osso delle falangi con un profilo irregolare (riassorbimento subperiostale). Negli ultimi anni l'osteite fibroso-cistica è divenuta molto rara nell'iperparatiroidismo primitivo, probabilmente per la diagnosi più precoce della malattia.

Con l'impiego di molteplici marker del turnover osseo, come gli indici di neoformazione (l'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, l'osteocalcina e i peptidi del procollagene di tipo I) e di quelli di riassorbimento (che comprendono i cross-link piridinolinici e i telopeptidi del collagene di tipo I), un aumentato turnover scheletrico viene riscontrato praticamente in tutti i pazienti con iperparatiroidismo riconosciuto.

La mineralometria a doppio raggio fotonico (*dual energy x-ray absorptiometry*, DEXA) della colonna vertebrale offre una stima quantitativa riproducibile della densità minerale ossea. Analogamente, la densità ossea delle estremità può essere quantificata con una densitometria del femore o del radio distale in una regione costituita principalmente da tessuto osseo corticale. La TC è una tecnica molto sensibile per stimare la densità ossea vertebrale, ma la riproducibilità della TC standard non supera il 5%. Nuove tecniche TC (spirale, TC "estrema") sono più riproducibili, ma sono attualmente disponibili solo in un numero limitato di centri medici. La densità dell'osso corticale si riduce, mentre quella del tessuto trabecolare, in particolare a livello vertebrale, è relativamente conservata. Studi longitudinali condotti in pazienti non sottoposti a paratiroidectomia hanno dimostrato che nella maggioranza dei casi le variazioni nel corso degli anni erano minime, in accordo con i dati di laboratorio che mostravano valori di calcemia e PTH sierico relativamente costanti. Nei pazienti con iperparatiroidismo asintomatico, dopo un'iniziale perdita di massa ossea viene raggiunto un nuovo equilibrio, con i valori di densità ossea e dei parametri biochimici relativamente costanti. Tuttavia, alcune evidenze suggeriscono che possa esservi un aumento del rischio di fratture, comprese quelle vertebrali, nonostante la relativa conservazione della densità ossea vertebrale; quindi, persite una certa incertezza circa il trattamento ottimale anche nei pazienti asintomatici (vedi oltre).

Nei pazienti sintomatici si riscontrano anche disfunzioni del sistema nervoso centrale, del sistema nervoso periferico e muscolare, del tratto gastrointestinale e delle articolazioni. È stato riportato che le manifestazioni neuropsichiatriche gravi potrebbero regredire dopo l'intervento di paratiroidectomia; resta comunque da chiarire, in assenza di studi controllati, se questo miglioramento sia caratterizzato da una relazione di causa-effetto con la paratiroidectomia. In genere, il fatto che l'iperparatiroidismo sia più frequente nei soggetti anziani, nei quali si riscontrano spesso altri disturbi, suggerisce la possibilità che tali problemi coesistenti come l'ipertensione, l'insufficienza renale e la depressione possano non essere legati alla patologia paratiroidea e invita alla cautela nel raccomandare la paratiroidectomia come soluzione per tali condizioni.

Quando presenti, i sintomi neuromuscolari possono comprendere debolezza muscolare, facile affaticabilità e atrofia; questi possono essere di tale entità da suggerire una patologia neuromuscolare primitiva. La diagno-

si definitiva è posta in seguito alla completa regressione della patologia neuromuscolare dopo la correzione chirurgica dell'iperparatiroidismo.

Le manifestazioni gastrointestinali sono talvolta lievi e comprendono una vaga dolenzia addominale e patologie gastriche e pancreatiche. Anche in questo caso il rapporto di causa-effetto non è chiaro. Nei pazienti con iperparatiroidismo nell'ambito della MEN1, può svilupparsi un'ulcera duodenale a causa dell'associazione di un tumore pancreatico che secerne quantità eccessive di gastrina (sindrome di Zollinger-Ellison). È stata riportata l'associazione tra iperparatiroidismo e pancreatite, anche se l'incidenza e i meccanismi fisiopatologici non sono ancora stati stabiliti.

Secondo i resoconti dei centri europei, nei pazienti con malattia lieve la frequenza di deterioramento fisiopatologico, specialmente cardiovascolare (così come di altri sistemi), è più frequente rispetto agli Stati Uniti. Tali differenze non sono completamente chiare, ma una maggiore gravità al momento della diagnosi iniziale (meno casi individuati attraverso lo screening di routine) e un deficit di vitamina D sono possibili spiegazioni per le diverse manifestazioni della malattia.

Diagnosi La diagnosi viene classicamente posta in base al riscontro di un elevato livello sierico di PTH immunoreattivo in un paziente con ipercalcemia asintomatica (vedi oltre). La fosforemia è di solito ridotta ma può essere anche normale, in particolare se si è sviluppata un'insufficienza renale.

Nelle precedenti decadi venivano impiegati molti test basati sulla risposta renale all'eccesso di PTH (clearance renale del calcio e del fosforo, livelli ematici del fosforo, del cloro e del magnesio, AMP ciclico urinario e nefrogenico). Questi test, che presentano una bassa specificità per l'iperparatiroidismo e quindi un basso rapporto costi/benefici, sono stati sostituiti dal dosaggio radioimmunologico del PTH associato alla simultanea misurazione della calcemia (Fig. 347-4).

T IPERPARATIROIDISMO

MONITORAGGIO CLINICO E TRATTAMENTO CHIRURGICO

La domanda fondamentale nella gestione di questa patologia è se debba essere trattata chirurgicamente. Di fronte a una grave ipercalcemia [da 3,7 mmol/l a 4,5 mmol/l (15 mg/dl-18 mg/dl)], l'intervento chirurgico è fortemente raccomandato non appena la diagnosi sia confermata dal dosaggio del PTH. Comunque, nella maggioranza dei pazienti con iperparatiroidismo l'ipercalcemia è modesta e non richiede un trattamento chirurgico o medico d'urgenza.

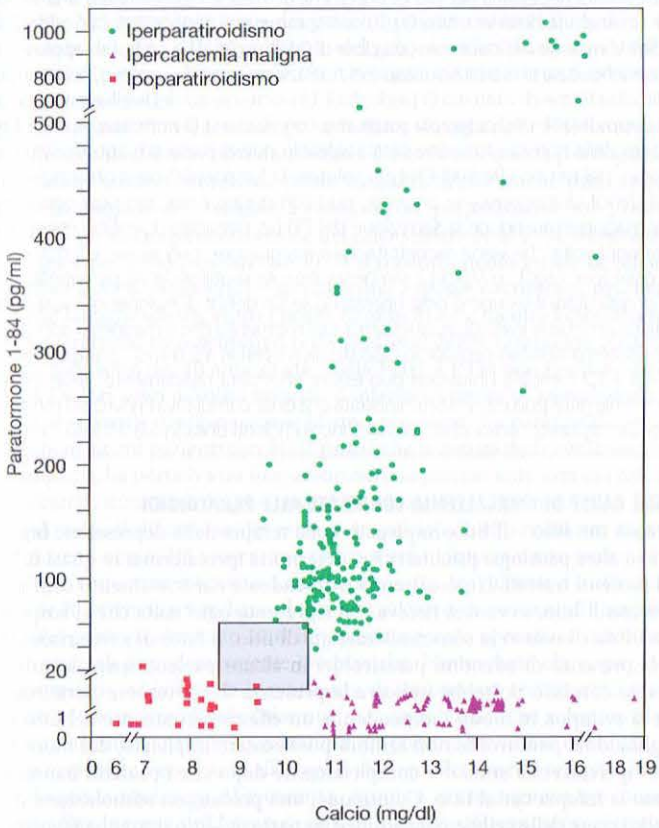


FIGURA 347-4 Livelli di ormone paratiroideo (PTH) immunoreattivo riscontrati in pazienti con iperparatiroidismo primitivo, ipercalcemia da neoplasia maligna e ipoparatiroidismo. L'area delimitata dal rettangolo rappresenta i limiti superiori e normali della calcemia e/o del PTH immunoreattivo [*Da:* SR Nussbaum, JT Potts Jr, in L DeGroot, JL Jameson (eds), *Endocrinology*, 4ª ed., Philadelphia, Saunders, 2001; riproduzione autorizzata.]

TABELLA 347-2 LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO ASINTOMATICO[a]

Esame	Linee guida del 1990	Linee guida del 2002
Calcemia (differenza rispetto al limite superiore dell'intervallo di normalità)	0,3-0,4 mmol/l (1-1,5 mg/dl)	0,3 mmol/l (1 mg/dl)
Calciuria delle 24 ore	>400 mg	>400 mg
Clearance della creatinina	Ridotta del 30%	Ridotta del 30%
Densità minerale ossea	Z-score <–2 (avambraccio)	T-score <–2,5 in qualsiasi sito
Età	<50 anni	<50 anni

[a] Il trattamento chirurgico è indicato anche nei pazienti che non vogliono o non possono essere monitorati clinicamente.
Fonte: JP Bilezikian et al., *J Clin Endocrinol Metab* 87:5353, 2002.

Il National Institute of Health (NIH) ha tenuto nel 1990 una Consensus Conference sul trattamento dell'iperparatiroidismo asintomatico. L'*iperparatiroidismo asintomatico* è stato definito un iperparatiroidsmo documentato in assenza di segni o sintomi riferibili alla patologia. È stato così definito che i pazienti di età inferiore a 50 anni dovrebbero essere sottoposti a intervento chirurgico, poiché richiederebbero un monitoraggio troppo lungo. Altri argomenti a favore del trattamento chirurgico riguardavano il fatto che il monitoraggio clinico potrebbe risultare difficile o che patologie concomitanti potrebbero complicare la gestione della malattia. Per i pazienti con età superiore ai 50 anni veniva ritenuto appropriato il monitoraggio clinico se erano soddisfatti alcuni criteri, se il paziente desiderava evitare l'intervento chirurgico o se mancavano le condizioni per consigliarlo (Tab. 347-2). L'attenta valutazione dei pazienti nei 12 anni successivi, se da una parte ha confermato che in alcuni casi il monitoraggio clinico continuava a costituire una scelta prudente rispetto all'intervento chirurgico, dall'altra ha posto nuove domande sulla storia naturale della malattia con o senza intervento chirurgico.

Dati successivi alla Consensus Conference hanno evidenziato che un sottogruppo di pazienti presenta un'osteopenia più marcata a livello vertebrale che in altri siti scheletrici, e che questi soggetti rispondono al trattamento chirurgico con un netto recupero di massa ossea (in media oltre il 20%). Alla luce delle segnalazioni da parte di alcuni centri circa un aumento del rischio di fratture e dell'introduzione di nuove terapie mediche e di procedure chirurgiche meno invasive, nel 2002 il NIH ha convocato un congresso sull'iperparatiroidismo asintomatico, e una commissione indipendente (non del NIH) ha elaborato una revisione delle raccomandazioni. I cambiamenti riflettono sia considerazioni pratiche (come la difficoltà della misurazione della clearance della creatinina, e quindi la sua sostituzione con la creatinina sierica), sia preoccupazioni sui potenziali danni scheletrici nei pazienti non trattati (Tabb. 347-2 e 347-3). Conseguentemente, sono state estese le indicazioni all'intervento chirurgico, modificando i criteri relativi alla calcemia e alla densità ossea. È stato ribadito che i pazienti asintomatici devono essere monitorati regolarmente e che la correzione chirurgica dell'iperparatiroidismo può essere effettuata sempre, quando indicata, dal momento che la percentuale di successo è elevata (>90%), la mortalità è bassa e la morbilità è minima. Gli obiettivi del monitoraggio sono una precoce rilevazione di un peggioramento dell'ipercalcemia, dello stato scheletrico e della funzionalità renale, oppure delle altre complicanze dell'iperparatiroidismo. Non sono state formulate specifiche raccomandazioni sulla terapia medica, ma sono state sottolineate, in base a dati, le potenzialità dei farmaci più recenti; è infatti prevedibile che, in futuro, questi sa-

TABELLA 347-3 LINEE GUIDA PER IL MONITORAGGIO CLINICO DEI PAZIENTI CON IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO ASINTOMATICO NON TRATTATI CHIRURGICAMENTE

Esame	Linee guida precedenti	Nuove linee guida
Calcemia	Due volte all'anno	Due volte all'anno
Calciuria delle 24 ore	Una volta all'anno	Non raccomandata[a]
Clearance della creatinina	Una volta all'anno	Non raccomandata[a]
Creatininemia	Una volta all'anno	Una volta all'anno[b]
Densità ossea	Una volta all'anno (avambraccio)	Una volta all'anno (colonna lombare, femore, avambraccio)
Radiografia dell'addome (±ecografia)	Una volta all'anno	Non raccomandata[a]

[a] Eccetto che nella valutazione iniziale del paziente.
[b] Se la creatininemia, applicando l'equazione di Cockroft-Gault, suggerisce un cambiamento della clearance della creatinina, quest'ultima deve essere valutata con un metodo più accurato.
Fonte: JP Bilezikian et al., *J Clin Endocrinol Metab* 87:5353, 2002.

ranno usati nella pratica clinica per aumentare la massa ossea nei pazienti che non sono candidati al trattamento chirurgico. La commissione non ha raccomandato gli estrogeni in questi pazienti poiché l'esperienza con tale terapia non era sufficiente per valutare il bilancio tra rischi (cancro mammario e uterino) e benefici. È stato dimostrato che il raloxifene, il primo dei SERM, esercita molti degli effetti protettivi degli estrogeni sull'osso in soggetti osteoporotici, ma allo stesso tempo riduce l'incidenza di cancro della mammella; in una piccola casistica di pazienti con iperparatiroidismo, l'uso preliminare di questo farmaco ha prodotto un aumento della densità ossea. È stato riportato che la somministrazione di alendronato in pazienti con iperparatiroidismo asintomatico si associa a un aumento della densità ossea della colonna vertebrale e del femore pari anche al 5%. I calcio-mimetici, farmaci che stimolano il recettore sensibile al calcio e inibiscono la secrezione di PTH, riportano la calcemia a valori normali con un uso continuativo nell'arco di 2 anni. Gli effetti sul PTH sono meno eclatanti ma comunque significativi.

TERAPIA CHIRURGICA L'esplorazione delle paratiroidi pone difficoltà che sono meglio affrontate da un chirurgo esperto. Certe caratteristiche cliniche aiutano a identificare la patologia paratiroidea (per es., nelle forme familiari sono comuni alterazioni di più ghiandole). Comunque, alcune decisioni critiche sul trattamento possono essere prese solamente durante l'intervento.

Vengono eseguite sempre più spesso procedure chirurgiche minimamente invasive. Per quanto concerne la chirurgia convenzionale, una delle strategie chirurgiche si basa sul concetto che tradizionalmente solo una ghiandola risulta anormale (adenoma). Pertanto, se durante l'intervento viene rinvenuta una ghiandola aumentata di volume, dovrebbe essere messa in evidenza un'altra ghiandola normale. Sotto questo aspetto, se la biopsia di una seconda ghiandola di volume normale conferma dal punto di vista istologico (e presumibilmente funzionale) la sua normalità, non saranno necessarie ulteriori esplorazioni, biopsie e rimozioni. All'altro estremo vi è chi suggerisce di esplorare tutte e quattro le ghiandole e di rimuovere la maggior parte del tessuto paratiroideo. Il punto debole del primo approccio è che la percentuale di ricadute potrebbe essere più elevata se una seconda ghiandola anomala non viene riconosciuta; il secondo approccio potrebbe richiedere una terapia chirurgica non necessaria e portare a una percentuale inaccettabile di ipoparatiroidismo. Quando oltre alla ghiandola ingrandita viene messa in evidenza la normalità delle altre ghiandole, la rimozione del solo adenoma porta alla guarigione o comunque alla scomparsa dei sintomi, sebbene a tale riguardo siano stati condotti pochi studi a lungo termine per determinare le reali percentuali di recidiva.

Recentemente si è acquisita sempre più esperienza con nuove strategie chirurgiche, caratterizzate da un approccio mini-invasivo guidato da una migliore localizzazione preoperatoria della ghiandola alterata e dal monitoraggio intraoperatorio del PTH. Per localizzare la ghiandola alterata viene utilizzata preoperatoriamente la tomografia computerizzata a emissione di positroni (SPECT) con ^{99m}Tc sestamibi; durante l'intervento il PTH viene dosato prima della rimozione di un sospetto adenoma e successivamente a intervalli di 5 minuti per confermare una rapida caduta (superiore al 50%) dei livelli di PTH nell'intervallo di normalità. In alcuni centri l'uso combinato della scintigrafia con sestamibi in fase preoperatoria, dell'anestesia con blocco cervicale, della chirurgia mini-invasiva e della determinazione intraoperatoria del PTH ha consentito il successo di una terapia chirurgica in *day-surgery* con un deciso miglioramento del rapporto costi/benefici rispetto all'anestesia generale e al tradizionale e più esteso intervento chirurgico. L'impiego di queste metodiche minimamente invasive richiede un giudizio clinico per selezionare i pazienti con minore probabilità di avere una patologia ghiandolare multipla (per es., MEN o iperparatiroidismo secondario). La diffusione di questa tecnica e la sua relativa comodità per il paziente hanno ulteriormente favorito la scelta del trattamento chirurgico.

Generalmente la gravità dell'ipercalcemia fornisce un indizio preoperatorio relativamente alla possibilità di un carcinoma paratiroideo. In tali casi, quando si intraprende l'esplorazione del collo dovrà essere effettuata un'ampia asportazione di tessuto circostante, avendo cura di non rompere la capsula per evitare la disseminazione locale di cellule neoplastiche.

L'iperplasia ghiandolare multipla, come nelle sindromi familiari, pone problemi più difficili per la terapia chirurgica. Una volta stabilita la diagnosi di iperplasia, tutte le ghiandole devono essere valutate. Per il trattamento chirurgico sono stati proposti due schemi. Uno prevede la rimozione completa di tre ghiandole e la rimozione parziale della quarta; deve essere fatta attenzione a lasciare un flusso sanguigno sufficiente al tessuto ghiandolare rimanente. Altri chirurghi suggeriscono la paratiroidectomia totale con il trapianto immediato nel muscolo dell'avambraccio di una porzione tritata della ghiandola paratiroide rimossa; in questo modo un'eventuale escissione chirurgica in caso di recidiva risulta più facile.

In una minoranza dei casi, quando non vengono riscontrate ghiandole patologiche nel collo, si deve decidere se effettuare un'ulteriore esplorazione. Esistono casi documentati di cinque o sei ghiandole paratiroidi e di localizzazioni insolite degli adenomi, per esempio nel mediastino.

Quando è indicata una seconda esplorazione, le tecniche minimamente invasive per la localizzazione preoperatoria, come l'ecografia, la TC e la scintigrafia, possono essere associate al prelievo venoso e/o all'arteriografia digitale selettiva in un centro specializzato. Il monitoraggio intraoperatorio dei livelli di PTH, con immunodosaggio rapido del PTH, può risultare utile nel guidare il chirurgo. In un centro sono state raggiunte remissioni a lungo termine con l'embolizzazione selettiva o con l'iniezione di grandi quantità di mezzo di contrasto nella circolazione arteriosa che irrora il tumore paratiroideo.

Dopo un intervento eseguito con successo, i livelli di calcio sierico si riducono entro 24 ore; di solito la calcemia scende a valori bassi o normali per 3-5 giorni, fino a quando il tessuto paratiroideo rimanente inizia nuovamente a secernere normali quantità di ormone. Un'ipocalcemia acuta postperatoria è probabile solo se sono presenti gravi deficit di mineralizzazione ossea o se sono state danneggiate tutte le ghiandole paratiroidee normali durante l'intervento. In generale, vi sono pochi problemi nei pazienti con malattia non complicata come un adenoma singolo (la grande maggioranza), che non presentano una malattia ossea sintomatica né una grave carenza di mineralizzazione ossea, con sufficienti livelli di vitamina D e magnesio, adeguata funzionalità renale e gastrointestinale. L'entità dell'ipocalcemia post-operatoria varia con il diverso approccio chirurgico. Se vengono effettuate biopsie su tutte le ghiandole, l'ipocalcemia potrebbe essere transitoriamente sintomatica e prolungata. È più probabile che l'ipocalcemia sia sintomatica dopo il secondo intervento sulle paratiroidi, soprattutto se tessuto paratiroideo normale è stato rimosso durante la prima operazione e se sono state effettuate ampie biopsie delle ghiandole normali residue nel tentativo di trovare un adenoma occulto.

I pazienti con iperparatiroidismo presentano un assorbimento intestinale di calcio efficiente in virtù degli elevati livelli di $1,25(OH)_2D$ indotti dall'eccesso di PTH. Quando l'ipocalcemia segnala il successo dell'intervento, ai pazienti dovrebbe essere suggerito un elevato apporto di calcio, oppure somministrato del calcio. Malgrado sia presente una moderata ipocalcemia, la maggior parte dei pazienti non necessita di terapia parenterale. Se la calcemia scende sotto i 2 mmol/l (8 mg/dl) e *se la fosforemia sale contemporaneamente*, si deve considerare la possibilità di un ipoparatiroidismo causato dall'intervento. In presenza di un'ipocalcemia inaspettata, deve essere presa in considerazione la possibilità di una coesistente ipomagnesiemia, che interferisce con la secrezione di PTH e determina un ipoparatiroidismo funzionale (vedi Cap. 346).

I sintomi e segni dell'ipocalcemia comprendono contrazioni muscolari, un senso generale di ansia e positività dei segni di Chvostek e Trousseau, associati a valori di calcemia costantemente inferiori a 2 mmol/l (8 mg/dl). Se l'ipocalcemia è sintomatica va iniziata la somministrazione parenterale di calcio. La velocità e la durata dell'infusione variano a seconda della gravità dei sintomi e della risposta della calcemia al trattamento. Un'infusione con dosaggio da 0,5 a 2 mg/kg/ora o da 30 a 100 ml/ora di una soluzione alla concentrazione di 1 mg/ml è di solito sufficiente a far regredire la sintomatologia. Normalmente la terapia parenterale è necessaria solo per pochi giorni. Se la sintomatologia peggiora o se l'infusione di calcio risulta necessaria per più di 2-3 giorni, dovrebbe essere iniziata una terapia con un analogo della vitamina D e/o con somministrazioni orali di calcio (da 2 a 4 g/die). L'impiego del calcitriolo (alla dose di 0,5-1 μg/die) ha un buon rapporto costi/benefici, data la rapidità di inizio e di fine azione, quando sospeso, nei confronti delle altre forme di vitamina D (vedi oltre). Un incremento dei livelli ematici di calcio dopo diversi mesi di terapia sostitutiva con vitamina D potrebbe indicare il recupero della normale funzione paratiroidea. In questi pazienti è appropriato monitorare nel tempo i livelli di PTH per valutare la funzionalità della ghiandola.

Il deficit di magnesio, se presente, può complicare il decorso post-operatorio. L'ipomagnesiemia riduce la secrezione del PTH e, pertanto, dovrebbe essere corretta ogni volta che viene riscontrata. La reintegrazione può essere effettuata per via orale (con $MgCl_2$ o $MgOH_2$), ma generalmente si utilizza la via parenterale al fine di assicurare il recupero post-operatorio se un deficit di magnesio è sospettato sulla base di bassi livelli di magnesiemia. Dal momento che il magnesio non deprime il sistema nervoso centrale in caso di valori inferiori a 2 mmol/l (range normale: da 0,8 a 1,2 mmol/l), l'infusione può essere effettuata rapidamente. Nelle ipomagnesiemie gravi può essere somministrata una dose cumulativa fino a 0,5-1 mmol/kg di peso corporeo; comunque, spesso sono sufficienti dosaggi da 20 a 40 mmol.

ALTRE CAUSE DI IPERCALCEMIA CORRELATE ALLE PARATIROIDI

Terapia con litio Il litio, impiegato nella terapia della depressione bipolare e in altre patologie psichiatriche, determina ipercalcemia in quasi il 10% dei pazienti trattati. L'ipercalcemia è dipendente dal trattamento continuativo con il litio, ovvero si risolve e si ripresenta ogni volta che si sospende o si inizia di nuovo la somministrazione di litio. Il fatto di avere riscontrato la presenza di adenomi paratiroidei in alcuni pazienti ipercalcemici in terapia con litio potrebbe indicare la presenza di un tumore paratiroideo che si sviluppa in modo indipendente; un effetto permanente del litio sulla ghiandola paratiroide non sembra possa essere implicato, dal momento che l'ipercalcemia si risolve completamente dopo che i pazienti hanno sospeso la terapia con il litio. Comunque, una prolungata stimolazione della replicazione delle cellule paratiroidee da parte del litio potrebbe favorire lo sviluppo di adenomi (come riportato per l'iperparatiroidismo secondario e l'insufficienza renale).

È stato dimostrato in vitro che il litio, ai livelli ematici raggiunti nei pazienti in trattamento, può, probabilmente agendo sul sensore del calcio (vedi oltre), spostare verso destra la curva di secrezione del PTH in risposta al calcio; questo significa che per ridurre la secrezione di PTH sono necessa-

ri livelli di calcio più elevati. Questo fenomeno può causare un aumento dei livelli di PTH e conseguentemente ipercalcemia in soggetti altrimenti normali. Fortunatamente esistono altri farmaci che possono essere utilizzati per la patologia psichiatrica sottostante. La paratiroidectomia non è raccomandata, a meno che l'ipercalcemia e l'incremento del PTH persistano anche dopo la sospensione della terapia con litio.

PATOLOGIE GENETICHE CHE CAUSANO SINDROMI SIMILI ALL'IPERPARATIROIDISMO

Ipercalcemia ipocalciurica familiare La FHH (definita anche *ipercalcemia benigna familiare*) è ereditata con carattere autosomico dominante. I soggetti affetti vengono individuati a causa di un'ipercalcemia asintomatica. Questa patologia e la malattia di Jansen (vedi oltre) sono varianti dell'iperparatiroidismo. La FHH è caratterizzata da una secrezione eccessiva di PTH, mentre la malattia di Jansen è causata da un'iperattività biologica dei recettori del PTH a livello dei tessuti bersaglio. Comunque, nessuna di queste condizioni implica una crescita anomala delle paratiroidi.

La fisiopatologia della FHH è stata recentemente chiarita. Il difetto principale è legato a un'alterata sensibilità ai livelli di calcemia da parte delle ghiandole paratiroidi e delle cellule tubulari renali, che causa una secrezione inappropriata di PTH e un riassorbimento eccessivo di calcio a livello tubulare renale. Il recettore sensibile al calcio fa parte della terza famiglia dei GPCR (tipo C o III). Il recettore risponde alla concentrazione di calcio nel liquido extracellulare, sopprimendo la secrezione del PTH attraverso un sistema di secondi messaggeri, determinando quindi un feedback di regolazione negativo sulla secrezione del PTH. Nei pazienti con FHH sono state identificate più di 20 mutazioni del recettore sensibile al calcio (Fig. 347-5). Queste mutazioni riducono la capacità del sensore di legare il calcio e i recettori mutati operano come se fossero in presenza di bassi livelli calcemici; si realizza così un'eccessiva secrezione di PTH da parte di ghiandole altrimenti normali. Circa i due terzi dei pazienti con FHH presentano mutazioni genetiche all'interno della regione del gene che codifica per la proteina. Nel rimanente terzo dei pazienti possono esservi mutazioni del promotore del gene o di altre regioni del genoma, identificate con studi di mappatura (per es., cromosoma 19), che agiscono attraverso meccanismi ancora sconosciuti.

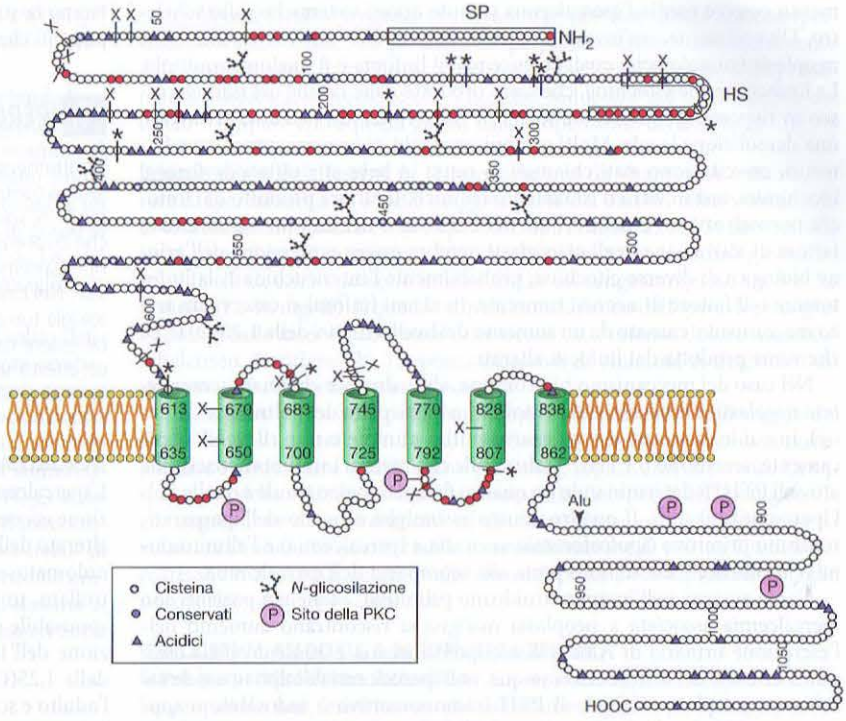


FIGURA 347-5 Mutazioni del recettore sensibile al calcio. Il dominio extracellulare lega il calcio, determinando modificazioni conformazionali che stimolano, attraverso la proteina G_q, l'attivazione della fosfolipasi C e l'inibizione della secrezione di PTH. Le alterazioni identificate nella sequenza (X) determinano la perdita di funzione e causano una soppressione inadeguata del rilascio del paratormone e, pertanto, una moderata ipercalcemia (FHH); *, mutazione con acquisizione di funzione responsabile di ipocalcemia; ●, residui conservati; ▲, residui acidici. (*Da*: EM, Brown et al., *J Nutr* 125:1965S, 1995; riproduzione autorizzata.)

Ancor prima che venisse compresa la fisiopatologia della FHH, numerose evidenze cliniche avevano contribuito a differenziare questa patologia dall'iperparatiroidismo primitivo; queste caratteristiche cliniche sono ancora utili nella diagnosi differenziale. I pazienti con iperparatiroidismo primitivo hanno un riassorbimento renale del calcio inferiore al 99%, mentre nella maggior parte dei pazienti con FHH il riassorbimento renale di calcio è superiore al 99%. Nella FHH, l'ipercalcemia è spesso riscontrata, nei membri delle famiglie affette, entro i primi 10 anni di vita, mentre l'ipercalcemia da iperparatiroidismo primitivo o da sindromi MEN raramente è riscontrabile al di sotto dei 10 anni di età. Nella FHH il PTH può risultare elevato, ma i valori sono di solito normali o inferiori a parità di ipercalcemia rispetto ai pazienti con iperparatiroidismo primitivo. La paratiroidectomia, eseguita in alcuni pazienti con FHH prima che la natura della sindrome fosse compresa, ha portato a un ipoparatiroidismo permanente, con persistente ipocalciuria, dimostrando pertanto che questa non è dipendente dal PTH, ma è dovuta all'alterazione dei sensori del calcio a livello renale.

I pazienti con FHH presentano pochi segni e sintomi e non hanno altre patologie endocrine associate. La maggior parte dei pazienti è individuata durante lo screening familiare, dopo un riscontro di un caso di ipercalcemia. Nei pazienti che sono stati inopportunamente operati, le paratiroidi erano normali o moderatamente iperplasiche. L'intervento chirurgico non è appropriato, né lo è, data la mancanza di sintomi, un trattamento medico teso ad abbassare i livelli calcemici. Calcio-mimetici che si legano al recettore sensibile al calcio e innalzano il *set-point* sono in fase di studio.

Un'importante eccezione alla regola di non effettuare la terapia chirurgica di questa sindrome è l'evenienza, di solito nei matrimoni tra consanguinei (data la rarità della mutazione), di uno stato di omozigosi o eterozigosi composta con perdita completa della funzione del recettore sensibile al calcio. In questo caso la grave ipercalcemia neonatale impone l'effettuazione della paratiroidectomia. Sono stati segnalati casi rari, ma ben documentati, di ipercalcemia ipocalciurica acquisita dovuta ad anticorpi contro il sensore del calcio. Essi sembrano rappresentare una complicanza di una patologia autoimmune e rispondono a terapie indirizzate alla malattia di base.

Malattia di Jansen Mutazioni del recettore PTH1R sono state identificate come responsabili di questa rara sindrome autosomica dominante. Poiché le mutazioni alterano la funzione del recettore, una copia anormale del recettore mutante è sufficiente a causare la malattia, giustificando perciò la modalità di trasmissione autosomica dominante. La patologia determina un nanismo ad arti corti secondario a un'anomala regolazione delle cartilagini di accrescimento. Nella vita adulta si riscontrano molte anomalie ossee, che comprendono aree cistiche multiple di riassorbimento che ricordano quelle dell'iperparatiroidismo grave. Si riscontrano tipicamente valori bassi o indosabili di PTH con ipercalcemia e ipofosforemia. La patogenesi della malattia è stata confermata da studi transgenici in cui l'effetto del recettore mutato sulle cartilagini di coniugazione simulava diversi aspetti della patologia.

IPERCALCEMIA ASSOCIATA A NEOPLASIE MALIGNE

Sindromi cliniche e meccanismi dell'ipercalcemia L'ipercalcemia dovuta a tumori maligni è frequente (si osserva fino nel 20% dei pazienti con cancro, specialmente in alcuni tipi di tumore, come per esempio il carcinoma polmonare), spesso è grave e di difficile risoluzione, e talvolta è difficilmente distinguibile dall'iperparatiroidismo primitivo. Sebbene la condizione di malignità sia clinicamente evidente o facilmente individuale con l'anamnesi, l'ipercalcemia può essere secondaria a una neoplasia occulta. In passato l'ipercalcemia associata a tumori maligni era ritenuta secondaria a invasione e distruzione del tessuto osseo da parte delle cellule tumorali; oggi è noto che la maggior parte dei casi è determinata dalla produzione di mediatori umorali dell'ipercalcemia da parte delle cellule tumorali. Il PTHrP è l'agente umorale responsabile dell'ipercalcemia nella maggior parte dei casi di tumori solidi.

Nel prevedere lo sviluppo dell'ipercalcemia risulta più importante la caratteristica istologica del tumore piuttosto che l'estensione delle metastasi ossee. Il tumore a piccole cellule (cellule a chicco d'avena) e l'adenocarcinoma polmonare, malgrado siano i tumori polmonari più comunemente associati a metastasi ossee, raramente causano ipercalcemia. Al contrario, molti pazienti con carcinoma polmonare squamocellulare presentano ipercalcemia. Studi istologici del tessuto osseo in pazienti con carcinoma squamocellulare o carcinoma epidermoide del polmone hanno evidenziato un aumentato rimodellamento osseo.

L'ipercalcemia associata a cancro è dovuta a due meccanismi principali. Molti tumori che causano ipercalcemia, in particolare i tumori squamocellulari e renali, producono e secernono PTHrP, che aumenta il riassorbi-

mento osseo e media l'ipercalcemia tramite azioni sistemiche sullo scheletro. Diversamente, un'invasione diretta del midollo osseo si verifica nelle neoplasie ematologiche quali la leucemia, il linfoma e il mieloma multiplo. Le linfochine e le citochine, che sono prodotte dalle cellule del midollo osseo in risposta al tumore, stimolano il riassorbimento dell'osso attraverso una demolizione locale. Molti ormoni, analoghi di ormoni, citochine e fattori di crescita sono stati chiamati in causa in base ai risultati di dosaggi biochimici, test in vitro o isolamento chimico. Il fattore prodotto dai linfociti normali attivati e dalle cellule del mieloma o del linfoma, denominato fattore di attivazione degli osteoclasti, sembra essere espressione dell'azione biologica di diverse citochine, probabilmente l'interleuchina 1, la linfotossina o il fattore di necrosi tumorale. In alcuni linfomi si osserva un terzo meccanismo, causato da un aumento dei livelli ematici della $1,25(OH)_2D$, che viene prodotta dai linfociti alterati.

Nel caso del meccanismo più comune, abitualmente chiamato *ipercalcemia neoplastica umorale*, tumori solidi (in particolare del polmone e del rene), in cui le metastasi ossee siano assenti o minime o non rilevabili clinicamente, secernono il PTHrP (misurabile con metodi immunometrici), che attiva il PTH1R determinando un quadro fisiopatologico simile a quello dell'iperparatiroidismo. Il quadro clinico assomiglia a quello dell'iperparatiroidismo primitivo (ipofosforemia associata a ipercalcemia) e l'eliminazione o la riduzione del tumore porta alla scomparsa dell'ipercalcemia.

Come avviene nell'iperparatiroidismo primitivo, anche nei pazienti con ipercalcemia associata a neoplasia maligna si riscontrano aumento dell'escrezione urinaria di AMP ciclico, ipofosforemia e aumento della clearance urinaria del fosforo. Comunque, nell'ipercalcemia di tipo umorale associata a neoplasie maligne il PTH immunoreattivo è indosabile o soppresso, rendendo più facile la diagnosi differenziale. Altre caratteristiche di questa patologia differiscono da quelle del vero iperparatiroidismo. Le azioni biologiche di PTH e PTHrP sono esercitate attraverso lo stesso recettore, ma piccole differenze nelle risposte devono rendere conto della discordanza. Altre citochine elaborate dalla neoplasia maligna possono contribuire alle differenze rispetto all'iperparatiroidismo. I pazienti possono presentare livelli di $1,25(OH)_2D$ da bassi a normali, invece dei livelli elevati che si osservano nel vero iperparatiroidismo. In alcuni pazienti con ipercalcemia umorale associata a neoplasia maligna, il riassorbimento osteoclastico è disaccoppiato dalla risposta osteoblastica e dalla neoformazione ossea.

Per il dosaggio del PTHrP sono state sviluppate diverse metodiche (a singolo o a doppio anticorpo, a differenti epitopi). La maggioranza dei dati mostra che i livelli circolanti di PTHrP nei soggetti normali non sono dosabili (o sono bassi), mentre sono elevati nella maggioranza dei pazienti con ipercalcemia umorale associata a neoplasia maligna, così come nel latte umano. I meccanismi responsabili dell'ipercalcemia possono essere molteplici nello stesso paziente neoplastico. Nel carcinoma della mammella (con metastasi ossee) e in una particolare forma di leucemia/linfoma a cellule T associata al virus linfotropico delle cellule T umane di tipo I, per esempio, l'ipercalcemia è causata da lisi locale diretta dell'osso e da un meccanismo umorale che porta a un'eccessiva produzione di PTHrP. L'iperparatiroidismo può coesistere con la sindrome tumorale umorale e, raramente, viene osservato un iperparatiroidismo da produzione ectopica dovuto alla sintesi tumorale di vero PTH.

Aspetti diagnostici Nelle ipercalcemie tumorali i livelli del PTH, dosato con tecnica a doppio anticorpo, sono non dosabili o comunque sono estremamente ridotti, come ci si può attendere in caso di promozione dell'ipercalcemia da parte di un fattore diverso dal PTH (l'ipercalcemia inibisce le paratiroidi normali). In un paziente con sintomi riferibili a ipercalcemia, la presenza di livelli bassi o non dosabili di PTH e di elevati livelli di PTHrP dovrebbe suggerire di focalizzare l'attenzione su eventuali neoplasie maligne occulte.

Di norma la diagnosi di ipercalcemia associata a neoplasia maligna non è difficile, perché i sintomi del tumore sono già evidenti quando l'ipercalcemia si manifesta. Infatti, l'ipercalcemia può essere rilevata casualmente durante la valutazione del paziente con neoplasia nota o sospetta. Il sospetto clinico che la neoplasia maligna sia la causa dell'ipercalcemia è giustificato quando vi sono altri segni o sintomi paraneoplastici, quali perdita di peso, astenia, debolezza muscolare o rash cutanei inspiegabili, o quando sono presenti sintomi specifici per particolari tumori. I tumori a cellule squamose sono quelli più frequentemente associati a ipercalcemia, in particolare i tumori del polmone, della testa e del collo e del tratto urogenitale. Quando il quadro clinico non è chiaro, è opportuno focalizzare gli esami radiologici su questi organi e apparati. La scintigrafia con bisfosfonati marcati con tecnezio è utile nella diagnosi di metastasi osssee, mostrando un'elevata sensibilità, sebbene la specificità sia bassa. I risultati devono poi essere confermati da esami radiologici convenzionali per accertare che le aree di ipercaptazione siano dovute a metastasi che alterano la struttura ossea. La biopsia del midollo osseo può risultare utile nei pazienti che presentano anemia o anomalie allo striscio di sangue periferico.

TRATTAMENTO IPERCALCEMIA ASSOCIATA A NEOPLASIE MALIGNE

Il trattamento dell'ipercalcemia associata ai tumori maligni è in primo luogo diretto a controllare lo sviluppo del tumore; la riduzione della massa tumorale corregge di solito l'ipercalcemia. Se il paziente presenta ipercalcemia grave, ha anche buone possibilità che la terapia anti-tumorale sia efficace. Il trattamento dell'ipercalcemia dovrebbe essere aggressivo, in attesa dei risultati della terapia causale. Nel caso in cui l'ipercalcemia si manifesti durante gli ultimi stadi della patologia tumorale resistente alla terapia, il trattamento dell'ipercalcemia dovrebbe essere cauto, dal momento che gli elevati livelli di calcemia possono avere un effetto sedativo. Ai pazienti con neoplasie maligne vengono somministrati i farmaci utilizzati per il trattamento dell'ipercalcemia da varie cause (vedi oltre).

IPERCALCEMIA ASSOCIATA ALLA VITAMINA D

L'ipercalcemia causata dalla vitamina D può essere dovuta a un'introduzione eccessiva o a un metabolismo alterato della vitamina. Il metabolismo alterato della vitamina è di solito acquisito e risulta associato a malattie granulomatose sistemiche. Il metabolismo della vitamina D è rigidamente controllato, in particolare dall'attività dell'1 α-idrossilasi renale, l'enzima responsabile della produzione della $1,25(OH)_2D$ (vedi Cap. 346). La regolazione dell'1α-idrossilasi e il normale feedback di soppressione esercitato dalla $1,25(OH)_2D$ sembrano essere meno efficaci nel bambino rispetto all'adulto e scarsamente attivi, se non inattivi, in tutti i siti a eccezione del tubulo renale. Questi fenomeni spiegano gli episodi di ipercalcemia secondaria alla produzione eccessiva di $1,25(OH)_2D$ nei bambini con sindrome di Williams (vedi oltre) e negli adulti affetti da sarcoidosi o linfoma.

Intossicazione di vitamina D Nei soggetti normali, per lo sviluppo di un'ipercalcemia significativa è di solito necessaria l'ingestione cronica di una dose di vitamina D superiore di 40-100 volte le normali necessità fisiologiche (quantità superiore a 40000-100000 U/die). Attualmente si raccomanda che l'apporto dietetico di vitamina D negli adulti non superi le 2000 UI/die (50 μg/die), per la preoccupazione circa un possibile effetto tossico cumulativo di dosi sovrafisiologiche. L'eccesso di vitamina D aumenta l'assorbimento intestinale di calcio e, se importante, aumenta anche il riassorbimento osseo.

L'ipercalcemia nell'intossicazione da vitamina D è dovuta a un'eccessiva azione biologica della vitamina, probabilmente come conseguenza dei livelli aumentati di 25(OH)D piuttosto che dell'aumento dei livelli del metabolita attivo $1,25(OH)_2D$ (quest'ultimo può non essere elevato nell'intossicazione da vitamina D). La 25(OH)D, a bassi livelli, ha una ben definita azione biologica a livello intestinale e osseo. La produzione di 25(OH)D è regolata meno rigidamente di quanto lo sia la produzione di $1,25(OH)_2D$. Pertanto le concentrazioni di 25(OH)D sono notevolmente aumentate nei pazienti con eccessivo apporto di vitamina D.

La diagnosi è confermata dal dosaggio di elevati livelli di 25(OH)D. L'ipercalcemia è di solito controllata con una restrizione dell'apporto alimentare di calcio e un'adeguata attenzione all'idratazione. Questi provvedimenti, oltre alla sospensione della vitamina D, portano di solito alla risoluzione dell'ipercalcemia. Comunque, gli accumuli di vitamina D nel tessuto adiposo possono essere significativi e lo stato di intossicazione da vitamina D può persistere per settimane dopo la fine dell'ingestione eccessiva di vitamina D. Questi pazienti rispondono al trattamento con glucocorticoidi (100 mg/die di idrocortisone o dosi equivalenti di altri steroidi) e di solito la calcemia torna ai limiti della norma entro pochi giorni; un'intossicazione grave può richiedere un trattamento aggressivo.

Sarcoidosi e altre malattie granulomatose Nei pazienti affetti da sarcoidosi o altre patologie granulomatose, quali la tubercolosi e le micosi, i macrofagi e altre cellule nel granuloma sintetizzano quantità eccessive di $1,25(OH)_2D$. Infatti, in pazienti anefrici con sarcoidosi e ipercalcemia sono stati riportati valori aumentati di $1,25(OH)_2D$. I macrofagi ottenuti dai granulomi sono in grado di trasformare velocemente la 25(OH)D in $1,25(OH)_2D$. Nei pazienti affetti da sarcoidosi esiste una correlazione positiva tra le concentrazioni della 25(OH)D (che riflettono l'apporto della vitamina D) e quelle della $1,25(OH)_2D$, mentre in condizioni normali all'aumento dei livelli di 25(OH)D non corrisponde un analogo incremento dei livelli di $1,25(OH)_2D$ grazie ai numerosi controlli di feedback sulla 1α-idrossilasi (vedi Cap. 346). In questi pazienti non ha luogo la normale regolazione della produzione del metabolita attivo da parte del calcio e del PTH. Inoltre, nella sarcoidosi anche la clearance della $1,25(OH)_2D$ dal sangue può

essere ridotta. I livelli di PTH sono di solito ridotti e quelli della $1,25(OH)_2D$ sono aumentati; comunque, iperparatiroidismo primitivo e sarcoidosi possono coesistere nello stesso paziente.

Il trattamento dell'ipercalcemia può spesso essere realizzato evitando l'eccessiva esposizione solare e limitando l'apporto giornaliero di calcio e vitamina D. In ogni caso, si presume che la sensibilità alterata alla vitamina D e la regolazione anomala della sintesi della $1,25(OH)_2D$ persistano fino a quando la malattia è attiva. In alternativa, l'impiego di glucocorticoidi a un dosaggio equivalente o inferiore a 100 mg/die di idrocortisone è in grado di controllare l'ipercalcemia. I glucocorticoidi agiscono bloccando sia l'eccessiva produzione della $1,25(OH)_2D$ sia la risposta degli organi bersaglio.

Ipercalcemia idiopatica dell'infanzia Questa rara malattia, di solito definita *sindrome di Williams*, è una patologia autosomica dominante caratterizzata da difetti congeniti multipli dello sviluppo, tra cui stenosi aortica sopravalvolare, ritardo mentale e facies a elfo, associati a un'ipercalcemia dovuta a ipersensibilità alla vitamina D. Questa sindrome è stata identificata per la prima volta in Inghilterra dopo l'introduzione della somministrazione di latte arricchito con vitamina D. I livelli di $1,25(OH)_2D$ sono elevati, essendo compresi tra 40 e 120 nmol/l (150-500 pg/ml). Il meccanismo dell'alterata sensibilità alla vitamina D e dell'aumento dei livelli di $1,25(OH)_2D$ non è stato ancora chiarito. Alcuni studi suggeriscono che mutazioni che coinvolgono microdelezioni a carico del locus dell'elastina e, probabilmente, di altri geni localizzati sul cromosoma 7 possano rivestire un ruolo patogenetico.

IPERCALCEMIA ASSOCIATA AD AUMENTO DEL TURNOVER OSSEO

Ipertiroidismo Almeno il 20% dei pazienti ipertiroidei presenta una calcemia ai limiti superiori della norma o leggermente superiore; ancora più frequente è la presenza di ipercalciuria. L'ipercalcemia è dovuta all'aumento del turnover osseo, con riassorbimento osseo maggiore della neoformazione ossea. Un aumento importante della calcemia non è tipico di questa patologia; pertanto, tale reperto deve suggerire la presenza concomitante di un'altra malattia come l'iperparatiroidsmo. Solitamente lo stato di ipertiroidismo è evidente; tuttavia, in particolar modo nel soggetto anziano, i segni dell'ipertiroidismo possono essere occasionalmente poco evidenti (vedi Cap. 335). L'ipercalcemia risponde bene al trattamento dell'ipertiroidismo. Segnalazioni secondo cui l'ormone tireostimolante (TSH) svolge un'azione protettiva sull'osso suggeriscono che i bassi livelli di TSH possano anch'essi rivestire un ruolo nell'ipercalcemia.

Immobilizzazione L'immobilizzazione è una causa rara di ipercalcemia negli adulti in assenza di malattia concomitante, ma può essere causa di ipercalcemia nei bambini e negli adolescenti, soprattutto dopo una lesione midollare e nei casi di paraplegia o tetraplegia. Quando viene ripristinata la deambulazione, l'ipercalcemia nei bambini si normalizza spontaneamente.

Il meccanismo sembra coinvolgere uno squilibrio tra riassorbimento e neoformazione ossea. In volontari sani sottoposti a riposo a letto prolungato si può determinare un'ipercalciuria e un aumento della mobilizzazione del calcio dallo scheletro, anche se l'ipercalcemia non è frequente. Peraltro, l'immobilizzazione di un soggetto adulto affetto da una patologia associata a elevato rimodellamento osseo (come, per es., la malattia di Paget) può causare ipercalcemia.

Tiazidici La somministrazione di benzotiazidici (tiazidici) può causare ipercalcemia nei pazienti che presentano un turnover osseo elevato, come i soggetti con ipoparatiroidismo trattati con dosi elevate di vitamina D. Tradizionalmente i tiazidici si associano a un peggioramento dell'ipercalcemia nei pazienti con iperparatiroidismo; comunque, questo effetto può essere osservato anche in altre patologie associate a turnover osseo elevato. Il meccanismo d'azione dei tiazidici è complesso. La somministrazione cronica di tiazidici porta a una riduzione dell'escrezione urinaria di calcio; l'effetto ipocalciurico sembra riflettere l'aumentato riassorbimento di sodio e calcio da parte del tubulo renale distale in risposta alla deplezione di sodio. Alcuni di questi effetti renali sono secondari all'azione del PTH e sono ancor più marcati nei soggetti con vivace secrezione di PTH. Nei soggetti ipoparatiroidei in trattamento con elevate dosi di vitamina D e supplementazioni di calcio, la somministrazione dei tiazidici causa ipocalciuria se contemporaneamente si riduce l'apporto di sodio. Questi risultati giustificano l'impiego dei tiazidici come terapia di supporto al trattamento dell'ipoparatiroidismo, come sarà discusso successivamente. La somministrazione di tiazidici a soggetti normali determina un aumento transitorio della calcemia (di solito ai limiti superiori della norma), che tende a ritornare ai livelli precedenti dopo somministrazione continua per una settimana o più. In presenza di normali livelli ormonali e normale metabolismo del calcio e dell'osso, i controlli omeostatici vengono riprogrammati per contrastare l'azione ipercalcemica dei tiazidici. In presenza di iperparatiroidismo o di incremento del turnover osseo da qualsiasi altra causa, i meccanismi omeostatici risultano inefficaci. L'alterazione che i tiazidici inducono nel metabolismo del calcio scompare entro pochi giorni dalla sospensione della terapia.

Intossicazione da vitamina A L'intossicazione da vitamina A è una causa rara di ipercalcemia ed è nella maggior parte dei casi un effetto collaterale di una mania alimentare (vedi Cap. 71). Dopo l'ingestione di 50000-100000 unità giornaliere di vitamina A (da 10 a 20 volte la dose minima giornaliera), i livelli di calcio possono aumentare in un range compreso tra 3 e 3,5 mmol/l (12-14 mg/dl). Il quadro clinico caratteristico dell'ipercalcemia grave comprende astenia, anoressia e, in alcuni casi, intenso dolore muscoloscheletrico. Si ritiene che l'apporto eccessivo di vitamina A determini un aumento del riassorbimento osseo.

La diagnosi può essere posta basandosi sull'anamnesi e sul dosaggio dei livelli sierici di vitamina A. Le radiografie dello scheletro possono occasionalmente evidenziare calcificazioni periostali, soprattutto alle mani. La sospensione della vitamina è di solito associata a scomparsa dell'ipercalcemia con regressione delle alterazioni scheletriche. Come nell'intossicazione da vitamina D, anche in questo caso la somministrazione di 100 mg/die di idrocortisone o dosi equivalenti di altri steroidi porta a un rapido ritorno alla norma dei valori della calcemia.

IPERCALCEMIA ASSOCIATA A INSUFFICIENZA RENALE

Grave iperparatiroidismo secondario L'iperparatiroidismo secondario si sviluppa quando una resistenza parziale all'azione del PTH porta a iperproduzione di questo ormone. L'iperplasia delle paratiroidi si realizza in conseguenza della resistenza periferica ai normali livelli di PTH, con conseguente ipocalcemia; quest'ultima funge da stimolo per l'ingrandimento delle paratiroidi.

L'iperparatiroidismo secondario è caratteristico non solo dei pazienti con insufficienza renale, ma anche di quelli con osteomalacia dovuta a diverse cause (vedi Cap. 346), tra cui il deficit d'azione della vitamina D e lo pseudoipoparatiroidismo (mancata risposta al PTH a livello recettoriale). L'ipocalcemia sembra essere il comune denominatore nel provocare l'iperparatiroidismo secondario. Concettualmente l'iperparatiroidismo primitivo e quello secondario possono essere distinti dal fatto che nell'iperparatiroidismo primitivo vi è una crescita autonoma delle paratiroidi (presumibilmente irreversibile), mentre nell'iperparatiroidismo secondario vi è una risposta adattativa delle paratiroidi (tipicamente reversibile). Infatti, nei pazienti nei quali è possibile contrastare la resistenza al PTH con un trattamento efficace (per es., calcio e vitamina D nell'osteomalacia), si osserva il ripristino di un normale pattern di secrezione entro alcune settimane, spesso accompagnato da un ritorno alla normalità della massa ghiandolare paratiroidea. Tuttavia, è ora riconosciuto che una vera iperproliferazione clonale (irreversibile) può insorgere nei pazienti con insufficienza renale cronica di lunga durata non adeguatamente trattata (iperparatiroidismo terziario; vedi oltre).

I pazienti con iperparatiroidismo secondario possono avere dolore osseo, calcificazioni ectopiche e prurito. La patologia ossea che si riscontra nei pazienti con iperparatiroidismo secondario e insufficienza renale è definita *osteodistrofia renale*. Si possono osservare quadri di osteomalacia (dovuta principalmente a deficit di vitamina D e calcio) e/o di osteite fibroso-cistica (azione eccessiva del PTH sul tessuto osseo).

Nei pazienti con insufficienza renale cronica e in trattamento dialitico si possono osservare anche altri due disturbi scheletrici. Il primo, caratterizzato dalla deposizione di alluminio (vedi oltre), si associa a un quadro osteomalacico-simile; il secondo, definito come malattia "aplastica" o "adinamica" dell'osso, è caratterizzato da un turnover osseo ridotto con livelli di PTH più bassi rispetto a quelli dell'iperparatiroidismo secondario classico. Si crede che questa condizione sia causata, almeno in parte, da una depressione eccessiva del PTH, che potrebbe essere ancora più accentuata di quanto si credeva precedentemente, in quanto vi sono dati che indicano come una parte del PTH immunoreattivo rilevato dalla maggior parte delle metodiche di dosaggio in commercio non sia in realtà costituito dalla molecola intatta, bensì da frammenti troncati nella porzione aminoterminale che non attivano il PTH1R.

T IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO

La terapia medica per correggere l'iperparatiroidismo secondario prevede la riduzione dell'iperfosforemia con la restrizione dietetica del fosfato, l'impiego di antiacidi non assorbibili e un'attenta supplementazione di calcitriolo o $1,25(OH)_2D_3$ (da 0,25 a 0,50 μg/die); tradizionalmente per prevenire la tossicità da alluminio è si è preferito impiegare il carbonato di calcio rispetto agli antiacidi contenenti alluminio. Tuttavia, gel sintetici che legano anche i fosfati (come il sevelamer; vedi Cap. 274) sono ampiamente utilizzati in quanto hanno il van-

taggio di evitare non solo la ritenzione di alluminio, ma anche un eccessivo aumento del calcio. Il calcitriolo, somministrato per via endovenosa e con regime pulsatile diverse volte alla settimana, è indubbiamente efficace. Una terapia medica aggressiva ma attenta è spesso in grado di correggere l'iperparatiroidismo secondario e far regredire i sintomi.

Talora i pazienti possono sviluppare manifestazioni cliniche gravi di iperparatiroidismo secondario con ipercalcemia, prurito, calcificazioni extrascheletriche e dolore osseo, malgrado una terapia medica aggressiva tesa a correggere l'iperparatiroidismo. Quando l'ipersecrezione di PTH non risponde più alla terapia medica e l'iperparatiroidismo, nei pazienti con insufficienza renale, è così grave da richiedere un approccio chirurgico, si ha una situazione che viene definita come *iperparatiroidismo terziario*. Per controllare tale condizione è necessaria la paratiroidectomia. Sulla base di evidenze genetiche, tratte dall'esame di campioni di tumore estratti da questi pazienti, l'insorgenza di un'autonomia funzionale della paratiroide è determinata da un'eccessiva crescita monoclonale di una o più ghiandole paratiroidee precedentemente iperplasiche. La risposta adattativa diviene così un fattore indipendente che contribuisce alla malattia. Questo dato sembra evidenziare l'importanza di un ottimale trattamento medico per ridurre la risposta proliferativa delle cellule paratiroidee e prevenire in questo modo l'irreversibile cambiamento genetico.

Intossicazione da alluminio L'intossicazione da alluminio (spesso associato a ipercalcemia come complicanza del trattamento medico) si può osservare nei pazienti in emodialisi cronica; le manifestazioni comprendono demenza acuta e osteomalacia grave e non trattabile. Si possono avere dolori ossei, fratture multiple non ricalcificate, in particolare delle coste e della pelvi, nonché una miopatia prossimale. L'ipercalcemia si determina quando questi pazienti sono trattati con vitamina D o calcitriolo per la ridotta risposta dello scheletro. L'alluminio si localizza nel sito di mineralizzazione dell'osteoide, l'attività osteoblastica è minima e l'incorporazione del calcio nello scheletro è ridotta. Una prevenzione può essere realizzata evitando l'eccesso di alluminio nel trattamento dialitico, mentre il trattamento della patologia conclamata prevede la rimozione dei depositi di alluminio con l'impiego dell'agente chelante deferossamina (vedi Cap. 354).

Sindrome latte-alcali La sindrome latte-alcali è dovuta a un'eccessiva ingestione di calcio e di antiacidi assorbibili, quali latte o carbonato di calcio. È divenuta meno frequente dal momento che si sono resi disponibili antiacidi non assorbibili e altri trattamenti per l'ulcera peptica. Comunque, l'aumento dell'utilizzo del carbonato di calcio nella terapia dell'osteoporosi ha portato alla ricomparsa della sindrome. Sono stati descritti diversi quadri clinici (acuto, subacuto e cronico), nei quali si riscontrano sempre ipercalcemia, alcalosi e insufficienza renale. La forma cronica della patologia, chiamata *sindrome di Burnett*, si associa a un danno renale irreversibile. La sindrome acuta viene corretta dalla sospensione dell'eccesso di calcio e di alcali assorbibili.

La suscettibilità individuale è importante nella patogenesi, dal momento che alcuni pazienti vengono trattati con carbonato di calcio e regimi alcalinizzanti senza sviluppare la sindrome. Una variabile può essere l'assorbimento frazionale di calcio in funzione dell'apporto calcico. Alcuni individui assorbono un'alta percentuale di calcio anche nel caso di assunzioni giornaliere elevate (come 2 g o più), invece di mostrare un ridotto assorbimento di calcio come la maggior parte dei soggetti normali. In tali pazienti l'ipercalcemia lieve che si verifica dopo i pasti è ritenuta causa di alcalosi. Lo svilupparsi dell'ipercalcemia determina una maggiore escrezione di sodio e una parziale deplezione dell'acqua corporea. Questi fenomeni e, probabilmente, la soppressione della secrezione del PTH endogeno, dovuto alla lieve ipercalcemia, determinano un aumento del riassorbimento di bicarbonati e alcalosi in presenza di un'ingestione protratta di calcio carbonato. L'alcalosi di per sé aumenta selettivamente il riassorbimento di calcio a livello del tubulo distale, aggravando perciò l'ipercalcemia. Il ciclo "ipercalcemia lieve → ritenzione di bicarbonati → alcalosi → riassorbimento renale di calcio → ipercalcemia grave" mantiene e aggrava l'ipercalcemia e l'alcalosi fino a quando vengono ingeriti il calcio e gli alcali assorbibili.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE: TEST SPECIALI

La diagnosi differenziale dell'ipercalcemia si basa prevalentemente su criteri clinici, anche se il dosaggio radioimmunometrico del PTH è di particolare aiuto nel differenziare le cause più importanti (Fig. 347-6). Le caratteristiche cliniche che meritano particolare attenzione sono la presenza o l'assenza di sintomi e segni della malattia e l'evidenza di cronicità. Se non si considerano l'astenia o la depressione, più del 90% dei pazienti con iperparatiroidismo primitivo ha un'*ipercalcemia asintomatica*; i sintomi di neoplasia maligna sono di solito presenti nelle ipercalcemie associate a neoplasie maligne. Patologie diverse dall'iperparatiroidismo e dai tumori sono causa d'ipercalcemia in meno del 10% dei casi e alcune delle cause non paratiroidee sono associate a manifestazioni molto evidenti, come per esempio l'insufficienza renale.

L'iperparatiroidismo è una diagnosi probabile nei pazienti con *ipercalcemia cronica*. Quando l'ipercalcemia si è manifestata da più di un anno, si può di solito escludere un tumore maligno. Un'evidente caratteristica dell'ipercalcemia associata a tumore maligno è la rapidità dell'evoluzione; perciò, i segni e sintomi della patologia maligna sottostante divengono evidenti entro pochi mesi dalla scoperta dell'ipercalcemia. Anche se le considerazioni cliniche sono utili nel tentativo di formulare una diagnosi corretta dell'ipercalcemia, l'impiego di esami di laboratorio risulta essenziale per la diagnosi definitiva. Il dosaggio immunologico del PTH dovrebbe distinguere l'iperparatiroidismo da tutte le altre cause di ipercalcemia. I pazienti con iperparatiroidismo hanno livelli di PTH elevati malgrado presentino un'ipercalcemia, mentre i pazienti con tumori maligni e altre cause di ipercalcemia (con l'eccezione delle patologie mediate dal PTH quali l'ipercalcemia indotta da litio) presentano livelli ormonali ridotti o non dosabili. I metodi di dosaggio del PTH a doppio anticorpo mostrano un'altissima sensibilità (in particolare se si valuta contemporaneamente la calcemia) e un'altissima specificità nel caso della diagnosi di iperparatiroidismo primitivo (Fig. 347-4).

In sintesi, i valori di PTH sono elevati in più del 90% delle ipercalcemie correlate alla paratiroide, non dosabili o ridotti nelle ipercalcemie associate a neoplasie maligne e non dosabili o normali nelle ipercalcemie correlate alla vitamina D e ad un turnover osseo elevato. Data la specificità del dosaggio immunologico del PTH e l'elevata frequenza dell'iperparatiroidismo nei pazienti con ipercalcemia, la misurazione dei livelli di PTH in tutti i pazienti ipercalcemici ha un buon rapporto costi/benefici, se si escludono coloro che sicuramente presentano un tumore maligno e una specifica patologia non paratiroidea. I falsi positivi nel dosaggio del PTH sono rari. Non vi sono molti studi che riportano dati sulla produzione ectopica di PTH da parte di tumori non paratiroidei. L'immunodosaggio del PTHrP risulta utile nella diagnosi di certi tipi di ipercalcemia associata a tumori maligni. Benché la FHH sia una patologia legata alle paratiroidi, questa malattia dovrebbe essere trattata in maniera di-

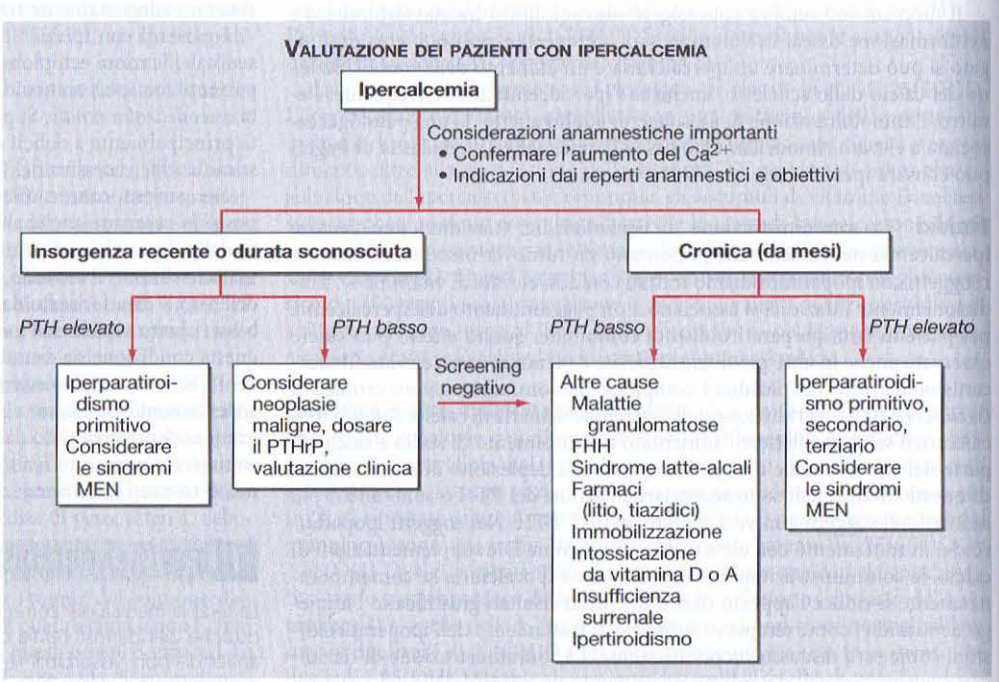


FIGURA 347-6 Algoritmo per la valutazione dei pazienti con ipercalcemia. Vedi il testo per i dettagli. FHH, ipercalcemia ipocalciurica familiare; MEN, neoplasie endocrine multiple; PTH, paratormone; PTHrP, peptide correlato al PTH.

stinta dall'iperparatiroidismo. Le caratteristiche cliniche e la ridotta escrezione di calcio possono rappresentare dati utili per la diagnosi differenziale. Poiché l'incidenza dei tumori e dell'iperparatiroidismo aumenta con l'età, queste patologie possono coesistere come due cause indipendenti di ipercalcemia.

I livelli di $1,25(OH)_2D$ risultano elevati in molti (ma non in tutti) i pazienti con iperparatiroidismo primitivo. Nelle altre patologie associate a ipercalcemia, le concentrazioni di $1,25(OH)_2D$ sono ridotte o normali. Comunque, questo test ha una bassa specificità e non ha un buon rapporto costi/benefici, dal momento che non tutti i pazienti con iperparatiroidismo presentano elevati livelli di $1,25(OH)_2D$ e non tutti i pazienti con ipercalcemia di origine non paratiroidea hanno bassi livelli di $1,25(OH)_2D$. Il dosaggio dell'$1,25(OH)_2D$ risulta comunque importante nello stabilire le cause dell'ipercalcemia associata a sarcoidosi e a certi linfomi.

Un utile approccio generale è illustrato nella figura 347-6. Se il paziente è *asintomatico* e vi sono aspetti di *cronicità* dell'ipercalcemia, la causa è quasi certamente un iperparatiroidismo. Se i livelli di PTH (misurati almeno due volte) sono elevati, l'impressione clinica è confermata e non saranno necessari ulteriori accertamenti diagnostici. Quando la diagnosi di ipercalcemia è recente oppure mancano del tutto i dati sulla sua durata, è necessario considerare la possibile presenza di una *neoplasia maligna occulta*. Se i livelli di PTH non sono aumentati, si deve procedere a uno screening approfondito per la ricerca di una neoplasia maligna, che comprende una radiografia del torace, una TC del torace e dell'addome e una scintigrafia ossea. In questi casi potrebbe essere particolarmente utile il dosaggio immunologico del PTHrP. Dovrà essere posta attenzione nell'escludere patologie ematologiche quali anemia, aumento delle globuline plasmatiche e alterazioni all'immunoelettroforesi; la scintigrafia ossea può essere negativa in alcuni pazienti con metastasi ossee (per es., nel mieloma multiplo). Infine, se un paziente con ipercalcemia cronica è asintomatico, presenta valori di PTH non elevati e un quadro clinico non indicativo di neoplasia maligna, vanno ricercate altre cause di ipercalcemia, come per esempio la sarcoidosi. Un'attenta anamnesi alimentare o farmacologica potrebbe suggerire la presenza di episodi d'intossicazione da vitamina D o A oppure l'impiego di tiazidici.

T IPERCALCEMIA

L'approccio medico all'ipercalcemia dipende dalla sua gravità **(Tab. 347-4)**. L'ipercalcemia lieve, al di sotto di 3 mmol/l (12 mg/dl), può essere trattata con la sola idratazione. Un'ipercalcemia più grave [livelli da 3,2 a 3,7 mmol/l (da 13 a 15 mg/dl)] deve essere trattata aggressivamente; al di sopra di questi livelli l'ipercalcemia può essere pericolosa per la vita e pertanto richiede l'impiego di misure di emergenza. Nella maggior parte dei pazienti, combinando più approcci terapeutici, la calcemia grave può essere ridotta da 0,7 a 2,2 mmol/l (da 3 a 9 mg/dl) in 24-48 ore, quanto basta per ridurre i sintomi acuti, prevenire la morte per ipercalcemia e permettere una valutazione diagnostica. La terapia, quindi, potrà essere rivolta a correggere la patologia di base (seconda priorità).

L'ipercalcemia si instaura a causa di un rilascio eccessivo di calcio dallo scheletro, un assorbimento intestinale aumentato o un'escrezione urinaria insufficiente. Comprendere la patogenesi aiuta a stabilire la terapia. Per esempio, l'ipercalcemia nel paziente neoplastico è secondaria principalmente al rilascio eccessivo di calcio dallo scheletro e quindi è minimamente influenzata dalla restrizione alimentare di calcio. D'altra parte, i pazienti con ipersensibilità alla vitamina D o intossicazione da vitamina D presentano un assorbimento intestinale di calcio eccessivo e la restrizione alimentare di calcio in questo caso è efficace. La riduzione della funzionalità renale o la deplezione del liquido extracellulare riduce l'escrezione urinaria di calcio. In tali situazioni, la reidratazione può ridurre rapidamente o persino correggere l'ipercalcemia, anche se persiste un riassorbimento osseo aumentato. Come riportato successivamente, più l'ipercalcemia è grave, più numerose sono le terapie da impiegare contemporaneamente. L'approccio terapeutico rapido (ore), che consiste in reidratazione, diuresi forzata e terapia con calcitonina, può essere associato all'uso di farmaci antiassorbitivi più efficaci, quali i bisfosfonati, dal momento che l'ipercalcemia grave è associata a eccessivo riassorbimento osseo.

IDRATAZIONE, AUMENTO DELL'APPORTO DI SALE, DIURESI MODERATA E FORZATA Il primo principio del trattamento è quello di ristabilire una normale idratazione. Molti pazienti ipercalcemici sono disidratati a causa del vomito, del digiuno e/o dell'incapacità a concentrare le urine secondaria all'ipercalcemia. La conseguente riduzione del filtrato glomerulare è accompagnata a un'ulteriore riduzione della clearance renale del sodio e del calcio. Ristabilendo un normale volume del liquido extracellulare si correggono

TABELLA 347-4 TERAPIA DELL'IPERCALCEMIA GRAVE

Terapia	Inizio dell'effetto	Durata d'azione	Vantaggi	Svantaggi
Terapie più efficaci				
Idratazione con soluzione fisiologica	Ore	Durante l'infusione	Reidratazione sempre necessaria	Ipervolemia, scompenso cardiaco, monitoraggio continuo, disturbi elettrolitici, scarsa praticità
Diuresi forzata; soluzione fisiologica più diuretico dell'ansa	Ore	Durante il trattamento	Azione rapida	
Bisfosfonati				
Di prima generazione: etidronato	1-2 giorni	5-7 giorni alle dosi utilizzate	Primo bisfosfonato disponibile; inizio dell'effetto: intermedio	Meno efficace di altri bisfosfonati
Di seconda generazione: pamidronato	1-2 giorni	Da 10-14 giorni ad alcune settimane	Elevata potenza; inizio dell'effetto: intermedio	Febbre nel 20% dei casi, ipofosfatemia, ipocalcemia, ipomagnesiemia
Di terza generazione: zolendronato	1-2 giorni	Più di 3 settimane	Elevata potenza; rapidità di infusione; prolungata durata d'azione	Minori: febbre, raramente ipocalcemia o ipofosforemia
Calcitonina	Ore	1-2 giorni	Inizio dell'effetto: rapido; utile come adiuvante nell'ipercalcemia grave	Tachifilassi rapida
Altre terapie particolari				
Fosfato				
Per os	24 ore	Durante l'impiego	Terapia cronica (in presenza di ipofosfatemia); bassa tossicità se la concentrazione di fosforo è minore di 4 mg/dl	Uso limitato, tranne che come terapia adiuvante o cronica
Per via endovenosa	Ore	Durante l'impiego e 24-48 ore dopo	Azione rapida, elevata potenza, ma *raramente impiegata* (tranne che nell'ipercalcemia grave con scompenso cardiaco e renale)	Calcificazioni ectopiche; danno renale, ipocalcemia fatale
Glucocorticoidi	Giorni	Alcuni giorni, alcune settimane	Terapia orale, effetti antitumorali	Attivi solo in certe neoplasie maligne; effetti collaterali dei glucocorticoidi
Dialisi	Alcune ore	Durante l'impiego e 24-48 ore dopo	Utile nell'insufficienza renale; inizio d'azione nell'arco di alcune ore, può correggere rapidamente un'ipercalcemia pericolosa per la vita	Tecnica complessa; il suo impiego è riservato a circostanze estreme o particolari

queste anomalie e si incrementa l'escrezione renale di calcio da 2,5 a 7,5 mmol/die (da 100 a 300 mg/die). Aumentando l'escrezione urinaria di sodio a 400-500 mmol/die la calciuria aumenta ulteriormente. Dopo che è stata ottenuta una buona reidratazione, si può somministrare soluzione salina oppure furosemide o acido etacrinico due volte al giorno per limitare il meccanismo di riassorbimento tubulare del calcio (si deve tuttavia fare attenzione a prevenire la disidratazione). Nella maggioranza dei pazienti ipercalcemici l'uso combinato di queste terapie può aumentare l'escrezione del calcio a più di 12,5 mmol/die (500 mg/die). Poiché questa è una percentuale notevole del pool dinamico del calcio, la calcemia di solito scende di 0,25-0,75 mmol/l (da 1 a 3 mg/dl) nelle 24 ore. Dovrebbero essere prese anche precauzioni al fine di evitare una deplezione di potassio e magnesio; inoltre, la calcolosi calcica renale è una potenziale complicanza.

Nelle situazioni di pericolo di vita i precedenti approcci possono essere attuati più aggressivamente, somministrando fino a 6 litri di soluzione salina isotonica (900 mmol di sodio) al giorno, oltre alla furosemide o altri diuretici dell'ansa a una dose fino a 100 mg ogni 1-2 ore, o acido etacrinico alla dose di 40 mg ogni 1-2 ore. La calciuria può superare i 25 mmol/die (1000 mg/die) e la calcemia può scendere di oltre 1 mmol/l (4 mg/dl) nelle 24 ore. A meno che non si proceda a una somministrazione supplementare di potassio e magnesio, la loro riduzione è inevitabile; inoltre, si può verificare un improvviso edema polmonare. Le potenziali complicanze possono essere limitate da un attento monitoraggio della pressione venosa centrale e degli elettroliti plasmatici e urinari. È inoltre necessario posizionare un catetere vescicale. Questo approccio terapeutico dovrebbe essere affiancato da un trattamento che inibisca il riassorbimento osseo. Sebbene questi farmaci non divengano efficaci prima di diversi giorni, una diuresi forzata è difficile da mantenere anche nei pazienti che presentano una buona funzionalità cardiaca e renale.

BISFOSFONATI I bisfosfonati sono analoghi del pirofosfato, con grande affinità per il tessuto osseo, in particolare nelle aree di intenso turnover osseo, dove agiscono come potenti inibitori del riassorbimento. Questi composti, che si legano al tessuto osseo, sono stabili in vivo dal momento che gli enzimi (fosfatasi) non possono idrolizzare il legame centrale carbonio-fosforo-carbonio. I bisfosfonati si concentrano nelle aree di elevato turnover osseo, sono captati dagli osteoclasti (dei quali inibiscono l'azione) e presentano un meccanismo d'azione complesso. I bisfosfonati alterano la funzione della pompa protonica degli osteoclasti e contrastano il rilascio delle idrolasi acide nei lisosomi extracellulari contigui all'osso mineralizzato. Possono anche inibire la differenziazione dei precursori monocito-macrofagici in osteoclasti e probabilmente hanno effetti anche sugli osteoblasti. I bisfosfonati che contengono un gruppo aminico nella struttura della catena laterale (vedi oltre) interferiscono con la prenilazione delle proteine e possono portare all'apoptosi cellulare. I bisfosfonati che contengono gruppi aminici altamente attivi sono metabolizzati a formare prodotti citotossici.

L'etidronato, il primo bisfosfonato largamente utilizzato nella pratica clinica, era efficace ma presentava diversi svantaggi, come la capacità di inibire sia la formazione ossea sia il riassorbimento osseo. Di conseguenza, numerosi prodotti di seconda generazione sono diventati i farmaci di riferimento nella terapia antiriassorbitiva dell'ipercalcemia e dell'osteoporosi. I bisfosfonati più recenti sono potenti inibitori del riassorbimento osseo, mentre riducono solo debolmente la neoformazione; alle dosi comunemente utilizzate, quindi, inibiscono il riassorbimento scheletrico mediato dagli osteoclasti senza causare difetti della mineralizzazione. I bisfosfonati hanno struttura chimica simile, ma le vie di somministrazione, l'efficacia, la tossicità e gli effetti collaterali sono diversi. La potenza con cui questi farmaci inibiscono il riassorbimento osseo varia di più di 10 000 volte; in ordine crescente di potenza vi sono l'etidronato, il tiludronato, il pamidronato, l'alendronato, il risedronato e lo zolendronato. L'alendronato e il risedronato per via orale sono approvati negli Stati Uniti e in altri Paesi per il trattamento dell'osteoporosi. Negli Stati Uniti il pamidronato e lo zolendronato sono approvati per via endovenosa per il trattamento dell'ipercalcemia; dosi di pamidronato comprese tra 30 e 90 mg, somministrate in un'unica infusione endovenosa della durata di alcune ore, ripristinano normali livelli di calcio entro 24-48 ore, con un effetto che dura diverse settimane nell'80-100% dei pazienti. Lo zolendronato, somministrato a dosi di 4 o 8 mg mediante infusione della durata di 5 minuti, ha dimostrato di esercitare un effetto più rapido e sostenuto rispetto al pamidronato in un confronto diretto.

Questi farmaci sono ampiamente utilizzati nei pazienti neoplastici. Per esempio, sono stati osservati miglioramenti per quanto concerne la sopravvivenza assoluta con il pamidronato e lo zolendronato in pazienti con mieloma multiplo. Tuttavia, anche se ancora rare, vi sono crescenti segnalazioni di necrosi mandibolare, specialmente dopo chirurgia odontoiatrica, soprattutto in pazienti affetti da cancro trattati con dosi multiple dei bisfosfonati più potenti.

CALCITONINA La calcitonina agisce tramite recettori sugli osteoclasti entro poche ore dalla sua somministrazione, bloccando il riassorbimento osseo e aumentando, inoltre, l'escrezione urinaria di calcio per inibizione del riassorbimento tubulare renale. Se somministrata come monoterapia, la calcitonina, dopo 24 ore di impiego, determina solo una minima riduzione della calcemia. La tachifilassi, un fenomeno conosciuto di questo farmaco, può spiegare tali risultati, dal momento che il farmaco è efficace nelle prime ore di utilizzo. Nelle ipercalcemie che minacciano la sopravvivenza dell'individuo, la calcitonina può essere utilizzata efficacemente nelle prime 24 ore in combinazione con una reidratazione e una diuresi salina, nell'attesa degli effetti maggiori derivanti dalla contemporanea somministrazione di un bisfosfonato come il pamidronato. Le dosi usuali della calcitonina vanno da 2 a 8 U/kg di peso corporeo somministrabili per via endovenosa, sottocutanea o intramuscolare ogni 6-12 ore.

ALTRE TERAPIE La *plicamicina* (già mitramicina), che inibisce il riassorbimento osseo, è stata un utile presidio terapeutico, ma attualmente è scarsamente impiegata a causa della sua tossicità e dell'efficacia dei bisfosfonati. La plicamicina deve essere somministrata per via endovenosa, come bolo o per infusione lenta. La dose normale è di 25 μg/kg di peso corporeo. Il *gallio nitrato* esercita un'azione ipocalcemizzante inibendo il riassorbimento osseo e alterando la struttura dei cristalli del tessuto osseo. Per la presenza di alternative migliori, questo farmaco viene raramente impiegato.

I *glucocorticoidi* sono utili specialmente nell'ipercalcemia che complica alcune neoplasie maligne. Essi inducono un aumento dell'escrezione renale e una diminuzione dell'assorbimento intestinale di calcio, determinando così, quando sono utilizzati a dosi farmacologiche, un bilancio calcico negativo. Nei soggetti normali e nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo i glucocorticoidi non aumentano né riducono la calcemia. Comunque, nei pazienti con ipercalcemia secondaria a neoplasie osteolitiche, i glucocorticoidi potrebbero essere efficaci per il loro effetto antitumorale. Le neoplasie nelle quali l'ipercalcemia risponde ai glucocorticoidi comprendono il mieloma multiplo, la leucemia, i linfomi di Hodgkin, altri linfomi e il carcinoma mammario, almeno nelle fasi precoci della malattia. I glucocorticoidi hanno dimostrato di essere efficaci nel trattamento dell'ipercalcemia da intossicazione da vitamina D e nella sarcoidosi. I glucocorticoidi sono anche utili nella rara forma di ipercalcemia, ora riconosciuta in alcune malattie autoimmuni, in cui anticorpi inattivanti contro il recettore mimano la FHH. In tutte le situazioni precedenti l'effetto ipocalcemico si determina nell'arco di alcuni giorni e il dosaggio usuale dei glucocorticoidi varia dai 40 fino a 100 mg di prednisone (o dosi equivalenti di altri corticosteroidi) al giorno suddivisi in quattro dosi. In qualche circostanza gli effetti collaterali della terapia steroidea potrebbero essere accettabili.

La *dialisi* è spesso il trattamento di scelta per l'ipercalcemia complicata da insufficienza renale, altrimenti difficile da trattare con i farmaci. La dialisi peritoneale con liquido di dialisi privo di calcio può rimuovere da 5 a 12,5 mmol (da 200 a 500 mg) di calcio in 24-48 ore e ridurre la concentrazione di calcio da 0,7 a 3 mmol/l (da 3 a 12 mg/dl). Durante la dialisi vengono perdute grandi quantità di fosfato e la fosforemia di solito si riduce, aggravando così l'ipercalcemia. Perciò, le concentrazioni del fosfato dovrebbero essere controllate dopo la seduta dialitica e, se necessario, dovrebbe essere aggiunto un supplemento di fosfato alla dieta o al liquido di dialisi.

La terapia con *fosfato*, per via orale o intravenosa, ha un ruolo limitato e indicazioni precise. La correzione dell'ipofosforemia riduce la calcemia attraverso diversi meccanismi, tra cui il passaggio di calcio nel tessuto osseo. Normalmente si somministrano per via orale 1-1,5 g di fosforo al giorno per diversi giorni in dosi refratte. È opinione comune, anche se non esistono dati conclusivi, che non si sviluppi tossicità se la terapia con fosfato si limita a riportare i livelli di fosforemia nei limiti di normalità.

Quando i livelli del fosfato superano il range di normalità la calcemia si riduce, talvolta drasticamente. Il fosfato per via endovenosa è la terapia più rapidamente efficace per le ipercalcemie gravi, ma è comunque tossica e persino pericolosa (ipocalcemia fatale). Per tali ragioni questo farmaco è poco utilizzato ed è riservato solo ai pazienti con ipercalcemia grave in presenza di insufficienza cardiaca o renale, quando la dialisi, che resta la terapia d'elezione, non è praticabile o disponibile.

RIASSUNTO Le varie terapie per l'ipercalcemia sono elencate nella tabella 347-4. La scelta dipende dalla patologia di base, dalla gravità dell'ipercalcemia, dal livello di fosforemia e dalla funzione renale, epatica e del midollo osseo. Un'ipercalcemia lieve [≤3 mmol/l (12 mg/dl)] di solito può essere trattata con la sola idratazione. Un'ipercalcemia grave [≥3,7 mmol/l (15 mg/dl)] necessita di una rapida correzione. La calcitonina dovrebbe essere somministrata sfruttando la sua rapidità d'azione inibitoria, anche se di breve durata, sul riassorbimento del tessuto osseo e il pamidronato (o lo zolendronato) dovrebbe essere somministrato per via endovenosa, sebbene la sua azione inizi non prima di 1-2 giorni. Inoltre, nelle prime 24-48 ore si dovrebbe indurre una diuresi del sodio e del calcio tramite la somministrazione endovenosa di una soluzione salina e, dopo la reidratazione, alte dosi di furosemide e acido etacrinico, ma solo nei casi in cui sia possibile un monitoraggio efficace e la funzione cardiaca e renale siano appropriate. In caso contrario sarà necessario un trattamento dialitico. I gradi intermedi di ipercalcemia, compresi tra i 3 e 3,7 mmol/l (tra 12 e 15 mg/dl) dovrebbero essere trattati con un'idratazione vigorosa, scegliendo successivamente l'opzione più appropriata per il paziente fra le varie possibilità terapeutiche impiegate nell'ipercalcemia grave.

IPOCALCEMIA (Vedi anche Cap. 47)

FISIOPATOLOGIA DELL'IPOCALCEMIA: CLASSIFICAZIONE IN BASE ALLA PATOGENESI

L'*ipocalcemia cronica* è meno comune dell'ipercalcemia; le cause comprendono l'insufficienza renale cronica, l'ipoparatiroidismo ereditario e acquisito, il deficit di vitamina D, lo pseudoipoparatiroidismo e l'ipomagnesiemia.

Un'ipocalcemia acuta si osserva in pazienti in condizioni critiche o come effetto collaterale di certi farmaci, e spesso non richiede un trattamento specifico. Un'ipocalcemia transitoria si riscontra in caso di sepsi grave, ustioni, insufficienza renale acuta e abbondanti trasfusioni con sangue citrato. Sebbene circa la metà dei pazienti ricoverati in terapia intensiva presenti una calcemia al di sotto di 2,1 mmol/l (8,5 mg/dl), la maggior parte non ha una riduzione del calcio ionizzato. I pazienti con sepsi grave possono presentare una riduzione del calcio ionizzato (ipocalcemia vera), ma in altri soggetti gravemente ammalati è l'ipoalbuminemia la principale causa della riduzione della calcemia totale. L'alcalosi incrementa il legame tra calcio e proteine e in queste condizioni dovrebbero essere effettuate misure dirette del calcio ionizzato.

Trattamenti con protamina, eparina e glucagone possono causare una ipocalcemia transitoria. Queste forme di ipocalcemia non sono di solito associate a tetania e si risolvono con il miglioramento delle condizioni cliniche generali. L'ipocalcemia secondaria a trasfusioni ripetute di sangue con citrato si risolve di solito velocemente.

I pazienti con *pancreatite acuta* presentano ipocalcemia che persiste durante la fase di infiammazione acuta e varia in intensità a seconda della gravità della pancreatite. La causa dell'ipocalcemia non è chiara. Sono stati riportati valori di PTH bassi, normali o aumentati e sono stati ipotizzati sia una resistenza al PTH che un difetto di secrezione del PTH. Occasionalmente, nel paziente anziano si può riscontrare una cronica riduzione del calcio totale e del calcio ionizzato, senza una causa evidente e associata a scarsa sintomatologia; la patogenesi di questa condizione non è chiara.

L'ipocalcemia cronica, tuttavia, è solitamente, sintomatica e richiede un trattamento. I sintomi neuromuscolari e neurologici dell'ipocalcemia comprendono gli spasmi muscolari, lo spasmo carpopedale, smorfie del viso e, nei casi più gravi, spasmi laringei e convulsioni. Si può verificare un arresto respiratorio. In alcuni pazienti con ipocalcemia prolungata può determinarsi un aumento della pressione endocranica, spesso associato a papilledema. I cambiamenti comportamentali comprendono irritabilità, depressione e psicosi. L'intervallo Q-T nell'elettrocardiogramma è di solito allungato, in contrapposizione con l'accorciamento che si osserva nell'ipercalcemia. Si possono avere episodi di aritmia e l'efficacia della digitale può essere ridotta. Possono verificarsi, inoltre, crampi intestinali e malassorbimento intestinale. I segni di Chvostek e Trousseau possono essere evocati per confermare una tetania latente.

La classificazione dell'ipocalcemia riportata nella tabella 347-5 è basata sulla premessa, utile anche nella pratica, che il PTH sia il responsabile della regolazione minuto per minuto della calcemia e, perciò, sul fatto che l'ipocalcemia rappresenti l'espressione di un'alterazione dell'azione omeostatica del PTH. Il deficit di risposta al PTH può essere secondario a un'insufficienza ereditaria o acquisita delle paratiroidi o a inefficacia del PTH sugli organi bersaglio, oppure si può verificare quando l'azione dell'ormone è superata dalla perdita di calcio dal liquido extracellulare a una velocità superiore a quella con cui può essere rimpiazzato.

TABELLA 347-5 CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE DELL'IPOCALCEMIA (CON ESCLUSIONE DELLE CONDIZIONI PATOLOGICHE NEONATALI)

Paratormone assente	
Ipoparatiroidismo ereditario	Ipomagnesiemia
Ipoparatiroidismo acquisito	
Paratormone inefficace	
Insufficienza renale cronica	Inefficacia della vitamina D attiva
Deficit di vitamina D attiva	Malassorbimento intestinale
Ridotto apporto alimentare o ridotta esposizione solare	Rachitismo dipendente dalla vitamina D di tipo II
Alterato metabolismo	Pseudoipoparatiroidismo
Terapia anticonvulsivante	
Rachitismo dipendente dalla vitamina D di tipo I	
Paratormone soppresso	
Iperfosfatemia grave e acuta	Osteite fibrosa post-paratiroidectomia
Lisi tumorale	
Insufficienza renale acuta	
Rabdomiolisi	

ASSENZA DI PTH

L'ipoparatiroidismo, sia ereditario sia acquisito, ha un certo numero di componenti comuni. I sintomi dell'ipocalcemia sono presenti in entrambi i tipi di ipoparatiroidismo, anche se l'insorgenza dell'ipoparatiroidismo ereditario è più graduale ed è spesso associata ad altri difetti di crescita. La calcificazione dei nuclei della base e le sindromi extrapiramidali sono più comuni e di più precoce insorgenza nell'ipoparatiroidismo ereditario. In passato l'ipoparatiroidismo acquisito dopo chirurgia del collo era più frequente di quello ereditario, ma la frequenza del deficit di paratormone chirurgicamente indotto è diminuita come risultato di una migliore tecnica chirurgica e dal trattamento farmacologico dell'iperparatiroidismo. Lo pseudoipoparatiroidismo, dovuto a inefficacia del PTH piuttosto che a un deficit di produzione da parte delle paratiroidi, può condividere diversi aspetti con l'ipoparatiroidismo, come le calcificazioni extraossee e i segni extrapiramidali (per es., movimenti coreoatetosici e distonia).

L'edema della papilla e l'incremento della pressione intracranica possono verificarsi sia nella forma ereditaria sia in quella acquisita dell'ipoparatiroidismo, così come avviene per le alterazioni delle unghie e dei capelli e per la cataratta. Quest'ultima, peraltro, è di solito reversibile con la correzione dell'ipocalcemia. Certe manifestazioni cutanee, compresa l'alopecia e la candidosi, sono caratteristiche dell'ipoparatiroidismo ereditario associato a un deficit polighiandolare di origine autoimmune (vedi Cap. 345).

L'ipocalcemia associata a ipomagnesiemia è secondaria sia a un deficit del rilascio di PTH sia a una ridotta capacità di risposta a questo ormone. I pazienti con ipocalcemia secondaria a ipomagnesiemia hanno livelli circolanti di PTH indosabili o bassi, suggestivi di un ridotto rilascio dell'ormone, malgrado l'ipocalcemia eserciti uno stimolo fisiologico massimale. I valori plasmatici del PTH ritornano alla normalità quando l'ipomagnesiemia viene corretta. Pertanto, un ipoparatiroidismo con bassi livelli di PTH nel sangue può essere dovuto a un deficit ghiandolare ereditario, a un deficit acquisito o a una disfunzione acuta ma reversibile della ghiandola (ipomagnesiemia).

Anomalie genetiche e ipoparatiroidismo ereditario L'ipoparatiroidismo ereditario può presentarsi come un'entità isolata, senza altre manifestazioni endocrine o dermatologiche (ipoparatiroidismo idiopatico); più tipicamente, tuttavia, questa patologia si associa ad altre alterazioni, quali difetto di sviluppo del timo o deficit funzionale di altri organi endocrini, come le ghiandole surrenali, la tiroide o le ovaie (Cap. 345). Le forme di ipoparatiroidismo idiopatico ed ereditario si manifestano spesso entro la prima decade di vita, anche se possono comparire più tardi.

I difetti genetici associati a ipoparatiroidismo sono rari, ma utili per fare luce sulla complessità dello sviluppo degli organi, della biosintesi e della secrezione ormonale e dei pattern tessuto-specifici degli effettori delle funzioni endocrine. Spesso l'ipoparatiroidismo è isolato, il che depone per un disturbo funzionale altamente specifico. Quando l'ipoparatiroidismo si associa ad altri difetti dello sviluppo o ad alterazioni di altri organi, il trattamento dell'ipocalcemia può comunque essere efficace.

Una forma rara di ipoparatiroidismo, associata a un difetto di sviluppo sia del timo sia delle paratiroidi, viene definita *sindrome di Di George* (DGS) o *sindrome velocardiofacciale* (VCFS). La malattia è caratterizzata da difetti congeniti cardiovascolari e facciali, nonché da deficit di sviluppo; la maggior parte dei pazienti muore nella prima infanzia a causa di gravi infezioni, ipocalcemia e convulsioni, oppure per complicanze cardiovascolari. Qualche soggetto sopravvive fino all'età adulta, se la patologia si manifesta in forma più lieve e incompleta. La maggioranza dei casi è sporadica, ma è stata descritta una forma autosomica dominante, caratterizzata da microdelezione del cromosoma 22q11.2. Delezioni ancora più piccole nell'ambito del cromosoma 22 sono state osservate nelle forme incomplete della DGS, che insorgono nell'infanzia o adolescenza, caratterizzate principalmente dal deficit delle ghiandole paratiroidi. Il difetto del cromosoma 22 è ora definito *DSG1*; più recentemente, è stato anche riconosciuto un difetto nel cromosoma 10p – ora detto *DSG2*. I fenotipi sono simili. Studi sul difetto del cromosoma 22 hanno individuato un fattore di trascrizione, TBX1. Delezioni del gene ortologo murino danno luogo a un fenotipo simile alla sindrome umana.

Un altro difetto dello sviluppo autosomico dominante, caratterizzato da ipoparatiroidismo, sordità e displasia renale (*hypoparathyroidism, deafness, renal dysplasia*, HDR) è stato studiato a livello genetico. Anomalie citogenetiche in alcuni, ma non tutti, i familiari indicano difetti di traslocazione sul cromosoma 10, come nella sindrome di Di George. Tuttavia, l'assenza

di immunodeficienza e i difetti cardiaci distinguono le due sindromi. Modelli murini, così come analisi di delezione in alcuni pazienti con HDR, hanno individuato il fattore di trascrizione GATA3, che è importante nello sviluppo embrionale ed è espresso nel rene in via di sviluppo, nelle strutture auricolari e nelle paratiroidi.

Sono state individuate altre due malattie dello sviluppo che coinvolgono le paratiroidi. La *sindrome di Kenney-Caffey* è caratterizzata da ipoparatiroidismo, bassa statura, osteosclerosi e aumento di spessore delle ossa corticali. Un difetto osservato in pazienti medio-orientali, inclusi gruppi familiari di beduini, detto *sindrome di Sanjad-Sakati*, si associa anch'esso a difetti di crescita e altre caratteristiche disfmorfiche. Questa sindrome, che è chiaramente autosomica recessiva, coinvolge un gene sul cromosoma 1q42-q43. Entrambe le sindromi coinvolgono apparentemente una proteina *chaperon* chiamata TBCE, importante per la funzionalità della tubulina.

L'ipoparatiroidismo può presentarsi in associazione con una complessa sindrome autoimmunitaria che comprende insufficienza surrenale, ovarica, del sistema immunitario e delle paratiroidi, insieme a candidosi mucocutanea ricorrente, alopecia, vitiligine e anemia perniciosa (vedi Cap. 345). Il gene responsabile è stato individuato sul cromosoma 21q22.3. Il prodotto proteico, che assomiglia a un fattore di trascrizione, è stato chiamato AIRE (regolatore autoimmune). Una mutazione del codone di arresto si verifica in molte famiglie finlandesi che presentano la patologia, comunemente definita *insufficienza poliendocrina autoimmune di tipo I*.

L'ipoparatiroidismo si riscontra in due patologie associate a disfunzione mitocondriale e miopatia, la prima chiamata *sindrome di Kearns-Sayre* (KSS), caratterizzata da oftalmoplegia e retinopatia pigmentosa, e l'altra definita come *sindrome MELAS*, caratterizzata da encefalopatia mitocondriale, acidosi lattica ed episodi simili all'ictus. Sono state identificate mutazioni e delezioni nei geni mitocondriali.

Numerose forme di ipoparatiroidismo, ciascuna di rara frequenza, si osservano come difetti isolati: i meccanismi genetici sono diversi. L'ereditarietà comprende modalità autosomiche dominanti, autosomiche recessive e X-linked. Sono stati riconosciuti tre diversi difetti autosomici che coinvolgono il gene che codifica per il PTH: uno è dominante, gli altri due recessivi. Nella forma dominante vi è una mutazione puntiforme nella sequenza di segnale, una regione critica coinvolta nel trasporto intracellulare del precursore ormonale. Una mutazione con sostituzione di Arg per Cys interferisce con il processamento del precursore e sembra bloccare il processamento del prodotto dell'allele normale. Nella seconda forma, recessiva, una mutazione puntiforme blocca la divisione del precursore del PTH, ma è necessario il coinvolgimento di entrambi gli alleli perché si sviluppi ipoparatiroidismo. La terza forma coinvolge un cambiamento di una singola base nucleotidica, che porta a un difetto di splicing di un esone; poiché l'esone perso contiene il promotore, il gene viene silenziato. È stata descritta una forma recessiva X-linked di ipoparatiroidismo nei maschi e il difetto, che è stato localizzato sul cromosoma Xq26-q27, forse coinvolge il gene *SOX3*.

Anomalie del recettore sensibile del calcio (CaSR) vengono riscontrate in tre diversi disturbi ipocalcemici. Tutti sono rari, ma almeno 10 differenti mutazioni con acquisizione di funzione sono state riscontrate in una forma di ipocalcemia chiamata *ipercalciuria ipocalcemica autosomica dominante* (*autosomal dominant hypocalcemic hypercalciuria*, ADHH). Il recettore percepisce come eccessivi i livelli di calcio circostanti e sopprime la secrezione di PTH, inducendo ipocalcemia. L'ipocalcemia è peggiorata dall'attività recettoriale costitutiva nel tubulo renale che causa perdita renale di calcio. Il riconoscimento di questa sindrome è importante per il fatto che gli sforzi per correggere l'ipocalcemia con gli analoghi della vitamina D e la somministrazione orale di calcio peggiorano la già eccessiva escrezione urinaria di calcio (diversi grammi o più nelle 24 ore), causando un danno renale irreversibile da calcoli a calcificazioni ectopiche.

La *sindrome di Bartter* rappresenta un gruppo di disturbi associati ad alterazioni del bilancio elettrolitico e acido-base, talvolta con nefrocalcinosi e altre caratteristiche. Sono coinvolti molti tipi di canali ionici o trasportatori. Curiosamente, la *sindrome di Bartter di tipo V* presenta le alterazioni elettrolitiche e del pH osservate anche nelle altre sindromi, ma sembra essere dovuta a un'acquisizione di funzione del CaSR. Il difetto può essere più grave che nella ADHH e spiega le caratteristiche osservate in aggiunta all'ipocalcemia e all'ipercalciuria.

Come nelle malattie autoimmuni che bloccano il CaSR (vedi la precedente discussione dell'ipercalcemia), vi sono autoanticorpi che attivano, almeno transitoriamente, il CaSR, inducendo soppressione della secrezione di PTH e ipocalcemia. Questa malattia, che può manifestarsi ciclicamente, potrebbe essere classificata come una forma acquisita di ipoparatirodismo ma viene citata in questa sede con gli altri disturbi che coinvolgono il CaSR.

Ipoparatiroidismo acquisito L'*ipoparatiroidismo acquisito cronico* è di solito il risultato dell'involontaria rimozione chirurgica di tutte le ghiandole paratiroidi; in qualche circostanza non tutto il tessuto viene rimosso, ma quello che rimane va incontro a una compromissione dell'afflusso vascolare secondaria a fenomeni fibrotici che avvengono nel collo dopo l'intervento chirurgico. In passato la causa più frequente di ipoparatiroidismo acquisito era la chirurgia dell'iperparatiroidismo. Oggi, l'ipoparatiroidismo si sviluppa dopo paratiroidectomia quando il chirurgo, di fronte al timore di rimuovere troppo poco tessuto e quindi di non risolvere l'iperparatiroidismo, ne rimuove troppo. Non in tutti i pazienti con ipoparatiroidismo post-operatorio la funzione paratiroidea è completamente assente.

Cause ancora più rare di ipoparatiroidismo acquisito cronico comprendono il danno radio-indotto conseguente alla terapia dell'ipertiroidismo con radioiodio e il danno ghiandolare che si può verificare nei pazienti con emocromatosi o emosiderosi dopo l'effettuazione di ripetute trasfusioni. Un'infezione può coinvolgere una o più ghiandole paratiroidi, ma di solito non causa ipoparatiroidismo perché difficilmente sono coinvolte tutte e quattro le ghiandole.

L'*ipoparatiroidismo transitorio* è frequente dopo l'intervento di paratiroidectomia. Dopo un periodo variabile di ipoparatiroidismo, la funzione paratiroidea può tornare normale grazie a un'iperplasia o al recupero del tessuto rimanente. Occasionalmente, il recupero dell'attività avviene solo dopo mesi dall'intervento chirurgico.

TRATTAMENTO IPOPARATIROIDISMO ACQUISITO ED EREDITARIO

Il trattamento prevede la somministrazione di un supplemento di vitamina D o di $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriolo) associata a una dieta a elevato contenuto di calcio. Nella maggior parte dei pazienti la fosforemia e la calcemia sono ben controllate, ma alcuni pazienti evidenziano una resistenza e un'instabilità con la tendenza ad alternare fasi di ipocalcemia con fasi acute di ipercalcemia. Dosi di vitamina D tra 40000 e 120000 U/die (1-3 mg/die), associate a una dose di calcio elementare pari ad almeno 1 g/die, sono sufficienti in molti casi. L'ampio range di dosaggio riflette la variabilità di risposta da paziente a paziente; pertanto è necessario un attento monitoraggio. Se si tiene presente che la dose giornaliera raccomandata di vitamina D nei soggetti euparatiroidei è di 200 U/die (fino a circa 800 U/die negli anziani), le dosi elevate di vitamina D (fino a 100 volte più alte) necessarie nell'ipoparatiroidismo rispecchiano la ridotta conversione della vitamina D a $1,25(OH)_2D$. Attualmente molti medici prescrivono da 0,5 a 1 μg di calcitriolo per trattamento di questi pazienti, soprattutto se risultano di difficile controllo. Quando la vitamina D viene sospesa, occorrono settimane prima che l'effetto biologico cessi (a causa della sua deposizione nel tessuto adiposo), mentre gli effetti biologici del calcitriolo si protraggono solo per pochi giorni, grazie al più rapido metabolismo del farmaco.

La somministrazione orale di calcio e vitamina D ristabilisce il bilancio fosfocalcico, mentre non corregge il ridotto riassorbimento renale del calcio, che è un aspetto caratteristico dell'ipoparatiroidismo. Pertanto, dovrà essere posta attenzione a evitare un'eccessiva escrezione di calcio nei pazienti in trattamento con calcio e vitamina D; in caso contrario si possono formare calcoli urinari. I diuretici tiazidici riducono la calciuria di 100 mg/die nei pazienti ipoparatiroidei in trattamento con vitamina D, purché questi soggetti seguano una dieta a basso contenuto di sodio. L'impiego dei tiazidici sembra utile sia nel ridurre l'ipercalciuria sia nel facilitare la gestione clinica giornaliera di questi pazienti.

Ipomagnesiemia Un'ipomagniesiemia grave (<0,4 mmol/l; <0,8 mEq/l) si associa all'ipocalcemia (vedi Cap. 346). Una completa correzione del deficit di magnesio corporeo porta a una rapida risoluzione dell'ipocalcemia. L'ipocalcemia nei pazienti con grave ipomagnesiemia riconosce almeno due cause, ovvero un difetto di secrezione del PTH e una ridotta sensibilità al PTH. **Le cause e la terapia dell'ipomagnesiemia sono discusse più dettagliatamente nel capitolo 346.**

Gli effetti del magnesio sulla secrezione del PTH sono simili a quelli del calcio; l'ipermagnesiemia sopprime e l'ipomagnesiemia stimola la secrezione del PTH. Comunque, gli effetti che il magnesio ha sulla secrezione del PTH sono di solito di scarso significato, dal momento che predominano gli effetti del calcio. Infatti, per influenzare la secrezione ormonale sono necessarie variazioni di magnesio maggiori rispetto a quelle del calcio. Tuttavia, l'ipomagnesiemia sembra aumentare la secrezione del PTH. È pertanto sorprendente osservare come l'ipomagnesiemia grave si associ a una marcata riduzione della secrezione di PTH. Una spiegazione per questo paradosso potrebbe risiedere nel fatto che l'ipomagnesiemia cronica grave porta a un deficit intracellulare di magnesio, che interferisce con la secrezione e la risposta periferica al PTH. Il meccanismo con il quale l'ipomagnesiemia determina le alterazioni intracellulari rimane sconosciuto,

anche se sono stati proposti effetti sull'adenilato ciclasi (di cui il magnesio è un cofattore).

I livelli di PTH sono indosabili o inappropriatamente ridotti nell'ipomagnesiemia grave nonostante lo stimolo esercitato dalla marcata ipocalcemia, mentre una rapida reintegrazione del magnesio determina un rapido aumento dei livelli di PTH. I livelli sierici di fosforo spesso non sono elevati, al contrario di quanto si riscontra nelle condizioni di ipoparatiroidismo acquisito o idiopatico, probabilmente perché il deficit di fosforo si associa frequentemente all'ipomagnesiemia.

In alcuni pazienti si verifica anche una minore risposta al PTH, come dimostrato dalla risposta inferiore al normale del fosfato e dell'AMP ciclico urinari dopo somministrazione di PTH esogeno a pazienti che presentano sia ipocalcemia sia ipomagnesiemia. In uno stesso paziente si può verificare sia una ridotta secrezione di PTH che una mancata risposta renale alla somministrazione del PTH stesso. Quando si effettua una reintegrazione rapida del magnesio, il recupero dei livelli normali o anche superiori alla norma del PTH può precedere di diversi giorni la normalizzazione della calcemia.

T IPOMAGNESIEMIA

La reintegrazione di magnesio corregge questa condizione e deve essere effettuata per via parenterale. Dopo la somministrazione intravenosa di magnesio la magnesiemia può tornare temporaneamente nella norma, ma se la dose somministrata non è adeguata la magnesiemia tenderà a scendere nuovamente. Deve essere posta attenzione a correggere il deficit intracellulare, che potrebbe essere di notevole entità. Se la causa dell'ipomagnesiemia è la perdita renale di magnesio, per prevenire ricadute è necessaria una supplementazione cronica di magnesio.

INEFFICACIA DEL PTH

Il PTH è inefficace quando il complesso recettore ormonale-nucleotide guanidinico-proteina legante presenta anomalie (PHP; vedi oltre), quando l'azione del PTH sull'assorbimento del calcio è vanificata da un deficit nutrizionale o metabolico (difetto recettoriale o di sintesi) della vitamina D, oppure nell'insufficienza renale cronica, nella quale l'effetto ipercalcemizzante del PTH è alterato.

Negli stati di ipovitaminosi D l'ipofosforemia è caratteristicamente più grave dell'ipocalcemia a causa dell'incremento della secrezione del PTH che, malgrado sia solo parzialmente efficace nell'aumentare la calcemia, è in grado di aumentare la fosfaturia.

Lo pseudoipoparatiroidismo, d'altra parte, ha una fisiopatologia diversa rispetto alle altre forme morbose caratterizzate da inefficace azione del PTH. Lo pseudoipoparatiroidismo è simile all'ipoparatiroidismo (nel quale la sintesi del PTH è ridotta) e si manifesta con ipocalcemia e iperfosforemia nonostante gli elevati livelli di PTH. La causa di questa malattia risiede in un difetto di attivazione delle proteine leganti il nucleotide guanidinico, che determina l'incapacità del PTH di indurre un aumento dell'AMP ciclico intracellulare (vedi oltre).

Insufficienza renale cronica Il miglioramento della terapia medica dell'insufficienza renale cronica consente attualmente a molti pazienti di sopravvivere per anni e quindi di sviluppare osteodistrofia renale, che deve essere controllata per prevenirne la morbilità. In questi pazienti l'accumulo del fosforo e il difetto di produzione di $1,25(OH)_2D$ determinano un deficit di calcio, con conseguente iperparatiroidismo secondario e tendenza a sviluppare la patologia ossea. I bassi livelli di $1,25(OH)_2D$, determinati sia dall'iperfosforemia che dalla distruzione del parenchima renale, risultano critici nel determinare l'ipocalcemia. L'uremia riduce l'assorbimento intestinale del calcio anche con meccanismi diversi dall'alterazione del metabolismo della vitamina D. Comunque, il trattamento con vitamina D o calcitriolo a dosi superiori a quelle fisiologiche corregge il difetto di assorbimento intestinale di calcio.

Nell'insufficienza renale l'iperfosforemia riduce i livelli ematici di calcio con diversi meccanismi, quali la deposizione extraossea di calcio e fosfato, il ridotto riassorbimento osseo PTH-dipendente e la ridotta produzione di $1,25(OH)_2D$ da parte del tessuto renale residuo.

T INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

La terapia dell'insufficienza renale cronica (vedi Cap. 274) prevede un trattamento appropriato del paziente prima di iniziare la dialisi e un aggiustamento del regime terapeutico una volta che la dialisi sia iniziata. Deve essere posta attenzione alla restrizione dietetica del fosfato; come antiacidi leganti il fosfato sono preferibili i sali contenenti calcio piuttosto che alluminio, in modo da evitare il problema dell'intossicazione da alluminio. È importante anche provvedere a un'adeguata somministrazione supplementare orale di calcio, di solito da 1 a 2 g/die e di calcitriolo, 0,25-1 μg/die. Lo scopo della terapia è quello di ristabilire un bilancio calcico normale al fine di prevenire l'osteomalacia e l'iperparatiroidismo secondario, e di impedire che l'iperparatiroidismo secondario divenga autonomo, alla luce della dimostrazione dei cambiamenti genetici e della crescita monoclonale di cellule paratiroidee nei pazienti con insufficienza renale. Il calcitriolo, riducendo l'iperfosforemia e migliorando l'assorbimento intestinale del calcio, può aumentare i livelli di calcemia e ridurre le manifestazioni dell'iperparatiroidismo secondario. Dal momento che valori ridotti di PTH si associano alla malattia adinamica dell'osso, è importante evitare una depressione eccessiva delle paratiroidi, pur tenendo presenti gli indubbi benefici dovuti al controllo dell'iperparatiroidismo secondario. Questi pazienti probabilmente dovrebbero essere monitorati dosando il PTH con metodiche che misurino solo il PTH intatto (1-84), al fine di evitare l'interferenza delle molecole di PTH troncate nella loro parte aminoterminale e biologicamente non attive.

Deficit di vitamina D secondario a insufficiente apporto dietetico e/o scarsa esposizione solare Negli Stati Uniti il deficit vitaminico dovuto a un apporto insufficiente di prodotti caseari arricchiti con vitamina D, a mancanza di supplementazioni vitaminiche e, negli anziani, a ridotto irraggiamento solare (soprattutto nel periodo invernale a latitudini nordiche), è più frequente di quanto fosse stato ritenuto in precedenza. Nei pazienti anziani con frattura di femore le biopsie ossee indicative di osteomalacia e le alterazioni dei livelli dei metaboliti della vitamina D, del PTH, del calcio e del fosforo dimostrano che il deficit di vitamina D può presentarsi in circa il 25% dei pazienti anziani, in particolare nelle regioni settentrionali degli Stati Uniti. In questi pazienti le concentrazioni di 25(OH)D sono ridotte o ai limiti inferiori della norma. L'istomorfometria quantitativa su campioni ottenuti dalle biopsie ossee evidenzia la presenza di ampi depositi di osteoide indicativi di osteomalacia (vedi Cap. 346). L'ipersecrezione del PTH compensa la tendenza della calcemia a ridursi, inducendo però anche una perdita renale del fosfato e provocando così osteomalacia.

Il trattamento prevede una somministrazione supplementare adeguata di vitamina D e calcio fino alla completa correzione del deficit. Nel deficit moderatamente grave di vitamina D che si riscontra negli anziani raramente si sviluppa un'ipocalcemia grave, ma il deficit di vitamina D deve essere preso in considerazione nella diagnosi differenziale dell'ipocalcemia moderata.

Nelle patologie gastrointestinali si può riscontrare una lieve ipocalcemia, con iperparatiroidismo secondario, ipofosforemia importante e molteplici deficit nutrizionali. Un'alterata funzionalità epatica, come nella cirrosi epatica portale o biliare, può portare alla riduzione dei livelli di 25(OH)D, mentre un malassorbimento della vitamina D e dei suoi metaboliti, compresa l'$1,25(OH)_2D$, si può verificare in diverse patologie intestinali, sia ereditarie che acquisite. La stessa ipocalcemia può di per se stessa provocare steatorrea, per un deficit di produzione degli enzimi pancreatici e dei sali biliari. In questa patologia è opportuno somministrare la vitamina D per via parenterale.

Alterazioni del metabolismo della vitamina D • *TERAPIA CON ANTICONVULSIVANTI* La terapia anticonvulsivante, con uno qualsiasi dei farmaci fra i molti a disposizione, induce un deficit acquisito di vitamina D tramite un incremento della conversione della vitamina D nei suoi metaboliti inattivi e/o inducendo una resistenza alla sua azione. Più l'apporto alimentare di vitamina D è scarso, maggiore sarà la probabilità che la terapia con anticonvulsivanti determini un'alterazione del metabolismo minerale e osseo.

RACHITISMO VITAMINA D-DIPENDENTE DI TIPO I Il rachitismo può essere secondario a una *resistenza all'azione* della vitamina D, così come a un deficit della vitamina D. Il rachitismo vitamina D-dipendente di tipo I, precedentemente chiamato *pseudorachitismo vitamina D-resistente*, si differenzia dal vero rachitismo vitamina D-resistente (rachitismo vitamina D dipendente di tipo II; vedi oltre) in quanto è meno grave e le alterazioni bioumorali e radiologiche possono essere corrette con dosi adeguate di vitamina D o del suo metabolita attivo, l'$1,25(OH)_2D_3$ (calcitriolo). La patologia talora è curabile con dosi fisiologiche di calcitriolo (vedi Cap. 346). Questo dato è coerente con la fisiopatologia della malattia, che si sa essere autosomica recessiva e causata da mutazioni nel gene che codifica per la 25(OH)D-1α-idrossilasi. In tutti i pazienti entrambi gli alleli sono inattivati, e sono comuni gli eterozigoti composti, con mutazioni diverse nei due alleli.

Le manifestazioni cliniche comprendono ipocalcemia, spesso con tetania o convulsioni, ipofosforemia, iperparatiroidismo secondario e osteomalacia, spesso associati a deformità scheletriche e a un aumento della fo-

TABELLA 347-6 CLASSIFICAZIONE DELLO PSEUDOIPOPARATIROIDISMO (PHP) E DELLO PSEUDO-PSEUDOIPOPARATIROIDISMO (PPHP)

Tipo	Ipocalcemia, iperfosfatemia	Risposta dell'AMP ciclico urinario al PTH	PTH sierico	Deficit della subunità $G_{s\alpha}$	Osteodistrofia ereditaria di Albright	Resistenza ad altri ormoni oltre al PTH
PHP-Ia	Sì	↓	↑	Sì	Sì	Sì
PHP-Ib	Sì	↓	↑	No	No	No
PHP-II	Sì	Normale	↑	No	No	No
PPHP	No	Normale	Normale	Sì	Sì	±

Nota: ↓, diminuzione; ↑, aumento; PTH, paratormone.

sfatasi alcalina. La terapia si basa sulla somministrazione di dosi sostitutive fisiologiche di $1,25(OH)_2D_3$ (vedi Cap. 346).

RACHITISMO VITAMINA D-DIPENDENTE DI TIPO II Il rachitismo vitamina D-dipendente di tipo II è causato dalla resistenza degli organi bersaglio all'$1,25(OH)_2D_3$. Le caratteristiche cliniche sono simili a quelle del rachitismo di tipo I e comprendono l'ipocalcemia, l'ipofosforemia, l'iperparatiroidismo secondario e il rachitismo associato ad alopecia parziale o totale. I livelli plasmatici di $1,25(OH)_2D$ sono almeno tre volte superiori alla norma, in accordo con la refrattarietà degli organi bersaglio. Tutti i fenotipi caratterizzati geneticamente hanno mutazioni a carico del gene per il recettore della vitamina D. Dato il difetto recettoriale, il trattamento è difficile (vedi Cap. 346).

Pseudoipoparatiroidismo La malattia definita pseudoipoparatiroidismo (*pseudohypoparatiroidism*, PHP) è una patologia ereditaria caratterizzata da sintomi e segni dell'ipoparatiroidismo, tipicamente associata a caratteristici difetti scheletrici e di sviluppo. L'ipoparatiroidismo è dovuto a insufficiente risposta al PTH da parte degli organi bersaglio. L'iperplasia delle paratiroidi, che esprime una risposta omeostatica all'ormono-resistenza, determina un aumento dei livelli di PTH. Studi sia clinici che di base hanno chiarito alcuni aspetti di questa sindrome, tra cui le manifestazioni cliniche variabili, la fisiopatologia, i difetti genetici e l'ereditarietà.

Una classificazione pratica delle varie forme di PHP è riportata nella tabella 347-6. Lo schema della classificazione si basa sui segni dell'inefficace azione del PTH (calcio ridotto e fosforo elevato), sulla risposta dell'AMP ciclico al PTH esogeno, sulla presenza o assenza dell'*osteodistrofia ereditaria di Albright* (*Albright hereditary osteodystrophy*, AHO) e sul dosaggio delle concentrazioni della subunità $G_{s\alpha}$ dell'enzima adenilato ciclasi. Utilizzando questi criteri, si distinguono 4 tipi: PHP di tipo I, suddiviso nei due sottotipi Ia e Ib; PHP di tipo II; pseudopseudoipoparatiroidismo (PPHP).

PSEUDOIPOPARATIROIDISMO IA E IB Gli individui con PHP-I, l'alterazione più comune, mostrano un deficit dell'AMP ciclico urinario dopo la somministrazione di PTH esogeno. I pazienti con PHP-I possono essere suddivisi in un tipo Ia, con AHO e ridotte quantità della subunità $G_{s\alpha}$ dosata in vitro negli eritrociti, e in un tipo Ib, senza AHO e con normali quantità di $G_{s\alpha}$ negli eritrociti. Esiste un terzo tipo di pseudoipoparatiroidismo (PHP-Ic, riscontrato in pochi pazienti), che differisce dallo PHP-Ia soltanto per le normali concentrazioni della subunità $G_{s\alpha}$, malgrado siano presenti AHO, ipocalcemia e livelli ridotti di AMP ciclico urinario in risposta al PTH (è ipotizzabile un difetto post-$G_{s\alpha}$ nella stimolazione della adenilato-ciclasi).

La maggior parte dei pazienti con PHP-Ia mostra le tipiche caratteristiche dell'AHO, che consistono in bassa statura, faccia rotonda, anomalie scheletriche (brachidattilia) e calcificazioni ectopiche. I pazienti presentano ridotti livelli di calcio ed elevati livelli di fosforo, come nel vero ipoparatiroidismo. I livelli di PTH sono comunque elevati, riflettendo la resistenza all'azione ormonale.

In quasi la metà dei pazienti si possono riscontrare depositi amorfi di calcio e fosfato a livello dei nuclei della base. I difetti a carico delle ossa metacarpali e metatarsali sono talora associati alla presenza di falangi corte, a indicare probabilmente una precoce chiusura delle cartilagini di coniugazione. È caratteristica la presenza di un quarto e quinto metacarpo e metatarso accorciati. I difetti sono di solito bilaterali. Sono frequenti le esostosi e l'incurvamento del radio e sono stati inoltre riportati difetti dell'olfatto e del gusto e insolite anomalie dei dermatoglifi.

Ereditarietà e pattern genetici Nei pazienti con PHP-Ia e PPHP sono stati attualmente identificati difetti multipli sul gene *GNAS-1*. Questo gene, localizzato sul cromosoma 20q13, codifica, fra l'altro, per la subunità $G_{s\alpha}$ della proteina G stimolatoria (vedi oltre). Le mutazioni comprendono alterazioni nelle giunzioni di splicing associate a un deficit di produzione dell'mRNA e mutazioni puntiformi che determinano la produzione di proteine $G_{s\alpha}$ anomale; queste mutazioni possono essere individuate, così come una riduzione di circa il 50% dei livelli di $G_{s\alpha}$ negli eritrociti che riflette la mancata produzione della proteina da parte dell'allele mutato.

Analisi dettagliate delle modalità di trasmissione in famiglie affette hanno chiarito molte caratteristiche dello PHP-Ia, dello PPHP e dello PHP-Ib (Fig. 347-7). Le prime due entità, definite attraverso l'analisi di più famiglie, hanno un'ereditarietà compatibile con un imprinting genetico; infatti, solo le femmine, e non i maschi, possono trasmettere la patologia completa e, inoltre, PHP e PPHP non coesistono nella stessa generazione. Il fenomeno dell'imprinting genetico, indipendente da qualsiasi mutazione, coinvolge un'inattivazione selettiva o dell'allele materno o di quello paterno (vedi Cap. 62). Nel caso del gene $G_{s\alpha}$, questa è trasmessa con un imprinting paterno (silenziamento) nella corticale renale (dove si esprime la manifestazione della malattia), cosicché la patologia PHP-Ia non è mai ereditata dal padre che porta l'allele alterato, ma solo da una madre il cui prodotto allelico sia cruciale a livello renale. Nella corticale renale, comunque, si ritiene che solo l'allele materno sia normalmente attivo (indipendentemente da qualsiasi mutazione), cosicché la mancanza di attività dell'allele paterno alterato non provoca conseguenze. Ciò spiega la presenza, nei pazienti con PHP, dell'ipocalcemia, dell'iperfosforemia e di altre anomalie quali la resistenza variabile ad altri ormoni (in quanto si verifica un imprinting tessuto-specifico simile anche in altri organi endocrini). Dati molti evidenti in favore di questa tesi derivano da studi condotti su topi knockout per il gene (ablazione dell'esone 2 del gene responsabile della sintesi di $G_{s\alpha}$). I topi che ereditavano l'allele mutato dalla madre presentavano una proteina $G_{s\alpha}$ non dosabile a livello della corticale renale e mostrano un'ipocalcemia e una resistenza all'azione del PTH sul rene. Invece, la prole che eredita l'allele mutato dal maschio non presenta né resistenza al PTH né ipocalcemia.

L'imprinting è tessuto-specifico. L'allele *GNAS* difettoso non subisce l'imprinting e non viene silenziato in molti tessuti. Sembra probabile, quindi, che il fenotipo dell'AHO, riconoscibile nello PPHP come nel PHP-Ia, rifletta l'insufficienza dell'aplotipo durante lo sviluppo embrionale.

I meccanismi complessi che controllano il gene *GNAS* contribuiscono anch'essi a rendere più impegnativo il chiarimento della patogenesi di que-

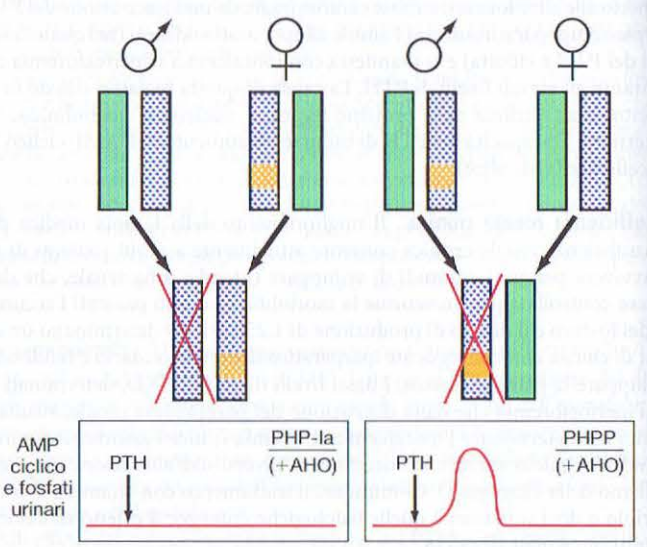


FIGURA 347-7 Imprinting paterno della resistenza renale al paratormone (PTH) (gene *GNAS-1* per la subunità $G_{s\alpha}$) nello pseudoipoparatiroidismo di tipo Ia (PHP-Ia). Nei pazienti con PHP si riscontra una ridotta escrezione urinaria di AMP ciclico e di fosfato. Nella corticale renale esiste un'inespressività selettiva dell'mRNA del gene paterno per la $G_{s\alpha}$. La malattia si rende manifesta soltanto nei pazienti che ereditano il gene alterato da un portatore obbligato femmina (*a sinistra*). Se il difetto genetico è ereditato da un portatore obbligato maschio, non vi sono anomalie biochimiche; la somministrazione di PTH determina un aumento appropriato dell'AMPc urinario e della fosfaturia [pseudo-PHP (PPHP); *a destra*]. Entrambe le modalità di trasmissione portano all'osteodistrofia ereditaria di Albright (AHO), forse a causa di un'insufficienza dell'aplotipo (entrambe le copie di $G_{s\alpha}$ devono essere attive nel feto affinché lo sviluppo osseo sia normale).

ste malattie, specialmente quella dello PHP-Ib. Ricerche più intensive sui gruppi familiari affetti da PHP-Ib, così come studi sulla complessa regolazione del locus genetico di *GNAS*, hanno consentito di ottenere una spiegazione per le caratteristiche del PHP-Ib, in particolare l'assenza di un deficit di $G_{s\alpha}$ negli eritrociti utilizzati per determinare il deficit di subunità $G_{s\alpha}$ (Tab. 347-6), nel contesto della risposta deficitaria dell'AMP ciclico urinario al PTH, dell'assenza del fenotipo AHO e dell'ereditarietà materna della malattia.

Nello PHP-Ib il difetto non è rappresentato da una mutazione nella porzione $G_{s\alpha}$ del gene, ma piuttosto da delezioni a monte sull'allele materno che interferiscono con i normali pattern di metilazione, cosicché nella corticale renale né l'allele paterno (abitualmente silenziato) né quello materno (solitamente espresso) sono attivi nella trascrizione della $G_{s\alpha}$. Non vi è $G_{s\alpha}$ nella corticale renale, ma si osserva una normale espressione negli altri tessuti: da qui i normali livelli eritrocitari di $G_{s\alpha}$ e il normale sviluppo osseo (senza fenotipo AHO).

Lo PHP-Ib, pur mancando del fenotipo AHO, condivide con lo PHP-Ia la resistenza all'azione del PTH, una ridotta risposta dell'AMP ciclico urinario alla somministrazione di PTH, un test standard per evidenziare la resistenza all'ormone (Tab. 347-6) e un pattern di trasmissione della malattia solo dalla madre. I pazienti con PHP-Ib, tuttavia, presentano normali livelli di $G_{s\alpha}$ negli eritrociti. La risposta del tessuto osseo potrebbe essere eccessiva, piuttosto che ridotta, nei pazienti con PHP-Ib rispetto a quelli con PHP-Ia, sulla base di alcune segnalazioni che hanno enfatizzato la presenza di un quadro osseo simile all'osteite fibrosa in alcuni pazienti che non presentavano il fenotipo AHO.

Lo *PHP-II* si osserva in pazienti con ipocalcemia, iperfosforemia e normale risposta dell'AMP ciclico urinario al PTH. Si pensa che questi pazienti abbiano un difetto di risposta al PTH a un livello distale alla produzione di AMP ciclico, anche se alcuni pazienti potrebbero, invece, presentare un deficit occulto di vitamina D.

La diagnosi di queste condizioni di resistenza ormonale può essere posta di solito senza difficoltà quando esiste una storia familiare positiva per difetti di sviluppo e/o per la presenza di anomalie di sviluppo, come la brachidattilia, in associazione con segni e sintomi di ipoparatiroidismo. In entrambi i tipi di pseudoipoparatiroidismo (PHP-Ia e -Ib) i livelli sierici di PTH sono elevati, soprattutto quando i pazienti sono ipocalcemici. Comunque, i pazienti con PHP-Ib o PHP-II non mostrano anomalie fenotipiche, se non un'ipocalcemia con livelli di PTH alti, a conferma della resistenza ormonale. Nello PHP-Ib la risposta dell'AMP ciclico urinario alla somministrazione di PTH esogeno è ridotta. La diagnosi di PHP-II è più complessa in quanto, per definizione, la risposta dell'AMP ciclico urinario è normale. Poiché lo stesso deficit di vitamina D può dissociare la risposta fosfaturica e dell'AMP ciclico urinario alla somministrazione di PTH esogeno, deve essere escluso un deficit di vitamina D prima che la diagnosi di PHP-II possa essere presa in considerazione.

T PSEUDOPARATIROIDISMO

Il trattamento dello PHP è simile a quello dell'ipoparatiroidismo, tranne che per il fatto che le dosi di vitamina D e calcio sono di solito inferiori a quelle necessarie nella terapia dell'ipoparatiroidismo vero, probabilmente perché il difetto presente nello PHP è solo parziale a causa dell'imprinting in tessuti specifici e in particolari siti tissutali (corticale renale nei confronti della midollare renale); pertanto la clearance urinaria del calcio, che dipende dal tubulo distale, non è compromessa. La variabilità della risposta rende necessario stabilire il regime ottimale per ogni paziente, basandolo sul mantenimento di livelli appropriati di calcemia e calciuria.

RICHIESTA ECCESSIVA DI PTH

Occasionalmente, la perdita di calcio dal liquido extracellulare è così importante che il PTH non riesce a compensarla. Tali situazioni comprendono la pancreatite acuta e l'iperfosforemia acuta grave, spesso associata a insufficienza renale, condizioni nelle quali vi è un rapido efflusso di calcio dal liquido extracellulare. L'ipocalcemia può divenire rapidamente grave; il PTH aumenta in risposta all'ipocalcemia ma non riesce a riportare la calcemia ai valori di normalità.

Iperfosforemia acuta grave L'iperfosforemia grave si associa a un danno tissutale esteso o alla distruzione cellulare (vedi Cap. 346). La combinazione di un aumentato rilascio di fosfato dal muscolo e un'alterata capacità di escrezione del fosforo a causa dell'insufficienza renale determina un'iperfosforemia da moderata a grave; quest'ultima a sua volta causa una perdita di calcio dal sangue con un'ipocalcemia da lieve a moderata. L'ipocalcemia è di solito corretta con la riparazione del tessuto e il recupero della funzionalità renale, nel momento in cui il fosforo e la creatinina ritornano a valori di normalità. Può anche verificarsi una lieve ipercalcemia transitoria nella fase oligurica di recupero della funzionalità renale. Questa sequenza, cioè grave ipocalcemia seguita da una lieve ipercalcemia, riflette l'estesa deposizione di calcio nei muscoli e la successiva ridistribuzione del calcio stesso nel liquido extracellulare dopo che il fosfato è ritornato a valori normali.

Altre cause di iperfosforemia comprendono l'ipotermia, l'insufficienza epatica massiva e le neoplasie ematologiche maligne, sia per l'elevato turnover cellulare della neoplasia maligna che per la distruzione cellulare secondaria alla chemioterapia.

T IPERFOSFOREMIA ACUTA GRAVE

Il trattamento ha lo scopo di ridurre la fosforemia con la somministrazione di antiacidi leganti il fosfato o con la dialisi, spesso necessaria per trattare l'insufficienza renale. Anche se la somministrazione di calcio può essere necessaria in caso di grave ipocalcemia sintomatica, la somministrazione supplementare di calcio durante una fase di iperfosforemia tende ad aumentare i depositi extraossei di calcio e quindi ad aggravare il danno tissutale. I livelli di $1,25(OH)_2D$ possono risultare ridotti nel periodo di iperfosforemia, mentre tendono a ritornare nella norma nella fase oligurica di recupero.

Osteite fibrosa dopo paratiroidectomia Una grave ipocalcemia dopo un intervento alle paratiroidi è attualmente rara, essendo diventata l'osteite fibrosa cistica una manifestazione meno comune dell'iperparatiroidismo. Comunque, quando l'osteite fibrosa è grave, la perdita di minerale osseo può essere importante. Dopo la paratiroidectomia, l'ipocalcemia può perdurare per giorni se la supplementazione calcica è inadeguata. Il trattamento può richiedere la somministrazione parenterale di calcio; talvolta è necessaria una terapia orale con calcitriolo e calcio per alcune settimane e fino a 1-2 mesi, finché il deficit di tessuto osseo viene colmato (il che ha sicuramente un effetto positivo per lo scheletro), rendendo possibile la sospensione o, comunque, la riduzione della somministrazione parenterale di calcio.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL'IPOCALCEMIA

Deve essere posta attenzione per assicurarsi che sia presente una vera ipocalcemia; inoltre, un'ipocalcemia acuta temporanea può essere la manifestazione di una serie di patologie acute gravi, come discusso precedentemente. L'*ipocalcemia cronica*, comunque, può essere collegata di solito a poche patologie associate a PTH assente o inefficace. Criteri clinici importanti comprendono la durata della patologia, i segni e i sintomi di malattie associate e la presenza di caratteristiche che suggeriscono un'alterazione ereditaria. Un'anamnesi alimentare può risultare utile negli anziani per riconoscere un ridotto apporto di vitamina D e calcio, mentre una storia clinica di alcolismo può suggerire un deficit di magnesio.

L'ipoparatiroidismo e lo pseudoipoparatiroidismo sono patologie che tipicamente durano tutta la vita e che di solito (ma non sempre) si manifestano nell'adolescenza; quindi in un soggetto adulto un'ipocalcemia di recente insorgenza è più probabilmente dovuta a un deficit nutrizionale, a un'insufficienza renale o a patologie intestinali che determinano una riduzione o inefficacia della vitamina D. La chirurgia del collo, anche se è trascorso molto tempo dall'operazione, può essere comunque associata a un ipoparatiroidismo a insorgenza tardiva. Una storia di convulsioni solleva la questione delle terapie anticonvulsivanti. I difetti di sviluppo possono indicare la diagnosi di pseudoipoparatiroidismo. Il rachitismo, una varietà di sindromi neuromuscolari e la presenza di deformità possono suggerire un'azione inefficace della vitamina D, dovuta o a difetti del metabolismo della vitamina D oppure a una sua carenza.

Un quadro di *calcio ridotto con fosforo aumentato* in assenza di insufficienza renale o di distruzione tissutale massiva quasi sempre suggerisce la presenza di un ipoparatiroidismo o di uno pseudoipoparatiroidismo. Un riscontro *calcio ridotto con fosforo ridotto* indirizza verso l'assenza o l'inefficacia della vitamina D, con conseguente riduzione dell'azione del PTH sul metabolismo calcico (ma non sulla clearance del fosfato). L'inefficacia relativa del PTH nel mantenimento dell'omeostasi calcica in caso di deficit di vitamina D, terapia anticonvulsivante, disturbi gastrointestinali e difetti ereditari del metabolismo della vitamina D porta, come effetto compensatorio, a un iperparatiroidismo secondario. La perdita renale di fosfato e l'ipofosforemia sono dovute all'azione che il PTH in eccesso esercita sul trasporto tubulare renale dei fosfati.

Possono esistere eccezioni a questi quadri. La maggior parte delle forme di ipomagnesiemia è dovuta a una prolungata carenza alimentare, come si riscontra negli alcolisti cronici. Benché l'ipocalcemia sia dovuta principalmente alla carenza acuta di PTH, i livelli di fosfato sono di solito ridotti

piuttosto che elevati, come invece avviene nell'ipoparatiroidismo. L'insufficienza renale cronica è spesso associata a ipocalcemia e iperfosforemia, malgrado la presenza di un iperparatiroidismo secondario.

La diagnosi di solito è posta sulla base del dosaggio radioimmunologico del PTH, dei test per i metaboliti della vitamina D e della misurazione della risposta dell'AMP ciclico alla somministrazione di PTH esogeno. Nell'ipoparatiroidismo acquisito ed ereditario e nella grave ipomagnesiemia il PTH può essere indosabile o rimanere nel range di normalità. In un paziente con ipocalcemia questo reperto suggerisce un ipoparatiroidismo e permette di escludere quadri di inefficace azione del PTH, nei quali anche un'ipocalcemia moderata si associa a livelli elevati di PTH. Quindi, l'assenza di livelli aumentati di PTH indirizza verso la diagnosi di ipoparatiroidismo; livelli elevati suggeriscono invece la presenza di un iperparatiroidismo secondario, come si riscontra in molte situazioni nelle quali l'ormone è inefficace a causa di alterazioni associate dell'azione della vitamina D. Il dosaggio della 25(OH)D e dell'1,25$(OH)_2$D può risultare utile. Se la 25(OH)D è ridotta o ai limiti inferiori della norma, si deve pensare a un deficit di vitamina D dovuto a mancanza di irraggiamento solare, a inadeguato apporto alimentare o a malassorbimento intestinale. L'anamnesi può evidenziare il legame tra ipocalcemia moderata, rachitismo e ipofosforemia e una terapia con anticonvulsivanti.

T STATI IPOCALCEMICI

Il trattamento dell'ipoparatiroidismo, dello pseudoipoparatiroidismo, dell'insufficienza renale cronica e dei difetti ereditari del metabolismo della vitamina D si basa sull'impiego della vitamina D o dei suoi metaboliti e sulla somministrazione supplementare di calcio. La vitamina D come tale è la forma più economica di somministrazione supplementare di vitamina D ed è frequentemente impiegata nel trattamento dell'ipoparatiroidismo non complicato e di alcune patologie associate a un difetto dell'azione della vitamina D. Quando la vitamina D è utilizzata come profilassi negli anziani e nei soggetti in terapia anticonvulsivante, si ha un maggiore margine di sicurezza rispetto all'impiego dei metaboliti più potenti. Comunque, la maggior parte delle condizioni di ipocalcemia nelle quali la vitamina D è somministrata cronicamente richiede quantità da 50 a 100 volte superiori rispetto a quelle consigliate come somministrazione supplementare giornaliera, perché la formazione di 1,25$(OH)_2$D è insufficiente. In questi casi, a causa dell'intossicazione che può verificarsi con una terapia ad alte dosi (per l'accumulo nel grasso corporeo), la vitamina D non è più sicura dei metaboliti attivi. Il calcitriolo è caratterizzato da un più rapido inizio d'azione e da un'emivita biologica breve.

Per prevenire il rachitismo nei soggetti normali è necessario l'impiego della vitamina D [almeno 200 unità (5 μg/die); dosi più elevate negli anziani] o calcitriolo (0,25-1 μg/die). Al contrario, nell'ipoparatiroidismo sono di solito necessarie da 40000 a 12000 unità (1-3 mg) di vitamina D_2 o D_3. Nell'ipoparatiroidismo non è invece necessario modificare le dosi di calcitriolo, dal momento che il difetto risiede nell'idrossilazione della vitamina D da parte della 25(OH)D-1α-idrossilasi. Il calcitriolo è utilizzato anche nei pazienti con alterazioni della 25(OH)D-1α-idrossilasi; il trattamento dei difetti del recettore della vitamina D è assai più difficile.

I pazienti con ipoparatiroidismo dovrebbero assumere da 2 a 3 g di calcio elementare al giorno per via orale. I due presidi terapeutici, cioè la vitamina D o il calcitriolo e il calcio, possono essere modificati indipendentemente l'uno dall'altro. Se nei pazienti più fragili con ipoparatiroidismo l'ipocalcemia si alterna a episodi di ipercalcemia, la somministrazione di calcitriolo e l'utilizzo dei tiazidici, come discusso precedentemente, possono rendere più agevole il trattamento.

BIBLIOGRAFIA

BASTEPE M, JÜPPNER H: *GNAS* locus and pseudohypoparathyroidism. Horm Res 63:65, 2005

BILEZIKIAN JP et al: Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: A perspective for the 21st century. J Bone Min Res 17(Suppl 2):N2, 2002

———, POTTS JT JR: Asymptomatic primary hyperparathyroidism: New issues and new questions—bridging the past with the future. J Bone Min Res 17(Suppl 2):N57, 2002

DEGROOT LJ, JAMESON JL (eds): *Endocrinology*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2005

KREBS LJ et al: *HRPT2* mutational analysis of typical sporadic parathyroid adenomas. J Clin Endocrinol Metab 90:5015, 2005

PEACOCK M et al: Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 90:135, 2005

STEWART AF: Clinical practice: Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 352:373, 2005

WEINSTEIN LS et al: Minireview: GNAS: Normal and abnormal functions. Endocrinology 145:5459, 2004

348 Osteoporosi

Robert Lindsay, Felicia Cosman

L'osteoporosi, una condizione caratterizzata da aumentata fragilità del tessuto osseo, è comune fra le donne in menopausa, ma si riscontra anche negli uomini e nelle donne che presentano condizioni o fattori di rischio associati alla demineralizzazione ossea. Le manifestazioni principali dell'osteoporosi sono le fratture vertebrali e femorali; le fratture possono tuttavia interessare qualsiasi segmento scheletrico. Negli Stati Uniti più di 10 milioni di persone sono osteoporotiche, ma solo in una modesta percentuale la malattia è diagnosticata e trattata.

DEFINIZIONE

L'osteoporosi è definita come una riduzione della resistenza dell'osso che conduce a un aumento del rischio di fratture. La perdita di tessuto osseo si associa a deterioramento della microarchitettura scheletrica. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce operativamente l'osteoporosi come una densità ossea che è di almeno 2,5 deviazioni standard (DS) al di sotto del valore medio dei giovani adulti sani dello stesso sesso (ovvero un *T-score* di −2,5). Le donne in postmenopausa i cui valori di densità ossea cadono al limite inferiore dell'intervallo di normalità dei giovani adulti sani (ovvero presentano un T-score compreso tra −2,5 e −1) hanno una "bassa densità ossea" (osteopenia) e sono considerate ad aumentato rischio di osteoporosi. Oltre il 50% delle fratture, comprese quelle del femore, avvengono nel gruppo delle donne in postmenopausa.

EPIDEMIOLOGIA

Negli Stati Uniti circa 8 milioni di donne e 2 milioni di uomini sono osteoporotici (T-score <−2,5); inoltre, altri 18 milioni di soggetti hanno una massa ossea ridotta (per es., T-score <−1) che li pone a forte rischio di sviluppare osteoporosi. L'osteoporosi è più frequente negli anziani dal momento che il tessuto osseo viene progressivamente perso con l'avanzare dell'età. Nelle donne la perdita della funzione ovarica che avviene con la menopausa (tipicamente dopo i 50 anni) determina una rapida perdita di massa ossea, tanto che la maggior parte delle donne tra i 70 e gli 80 anni rientra nei criteri densitometrici per la diagnosi di osteoporosi.

L'epidemiologia delle fratture segue il medesimo trend della riduzione della massa ossea. La frequenza delle fratture di Colles aumenta prima dei 50 anni, presenta un plateau fra i 50 e 60 anni e, successivamente, solo un modesto incremento legato all'età. Al contrario, la frequenza delle fratture femorali raddoppia ogni 5 anni dall'età di 70 anni in poi (Fig. 348-1). Queste differenze potrebbero essere spiegate dal diverso modo di cadere delle persone in relazione alla età; infatti negli anziani sono meno frequenti le cadute a mani tese e più frequenti quelle direttamente sul femore. Negli Stati Uniti almeno 1,5 milioni di fratture avvengono ogni anno come conseguenza dell'osteoporosi. Dal momento che la popolazione tende a invecchiare, il numero totale delle fratture continuerà inevitabilmente ad aumentare.

Negli Stati Uniti si registrano ogni anno circa 300000 fratture di femore che necessitano di ospedalizzazione e intervento chirurgico. La probabilità che un soggetto bianco di 50 anni presenti una frattura di femore nel corso della vita è del 14% per le donne e del 5% per gli uomini, mentre il rischio per la popolazione afroamericana è di circa la metà. La fratture di femore sono associate a un'elevata incidenza di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare (dal 20 al 50%) e, inoltre, sono gravate da una mortalità oscillante tra il 5 e il 20% nell'anno che segue l'intervento chirurgico.

Negli Stati Uniti si verificano circa 700000 fratture vertebrali ogni anno. Solo una piccola percentuale di queste sono clinicamente evidenti, dal momento che molte sono asintomatiche e vengono di solito diagnosticate casualmente durante un esame radiografico eseguito per altri motivi (Fig. 348-2). Le fratture vertebrali solo raramente determinano l'ospedalizzazione del paziente, ma sono associate a un significativo incremento della

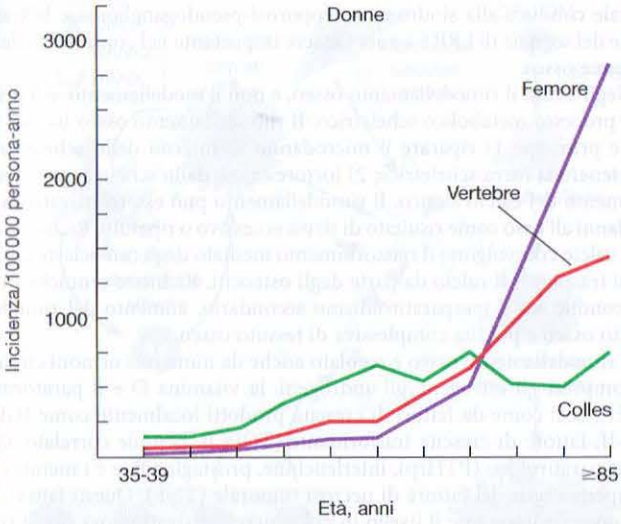


FIGURA 348-1 Incidenza delle fratture vertebrali, di femore e di Colles in relazione all'età. (*Da:* C Cooper, LV Melton III, *Trends, Endocrinol Metab* 3:224, 1992; con modifiche, riproduzione autorizzata.)

morbilità a lungo termine e a un moderato aumento della mortalità, correlati soprattutto a malattie polmonari. La presenza di fratture vertebrali multiple determina una riduzione di altezza (spesso di diversi centimetri), cifosi e dolore persistente legato ad alterazioni della biomeccanica della schiena. Le fratture vertebrali del tratto toracico possono associarsi a una patologia polmonare restrittiva, mentre quelle del tratto lombare si associano più spesso a sintomi addominali quali gonfiore, precoce senso di sazietà e stipsi.

Negli Stati Uniti si registrano ogni anno circa 250000 fratture di polso (fratture di Colles). Nei pazienti osteoporotici si verificano fratture anche di altri segmenti ossei, dato non sorprendente poiché l'osteoporosi è caratterizzata da una perdita sistemica di massa ossea. Le fratture del bacino e del tratto prossimale dell'omero sono chiaramente associate all'osteoporosi. Sebbene alcune fratture siano la conseguenza di un trauma importante, la soglia di frattura risulta ridotta nell'osso osteoporotico (Fig. 348-3). Oltre alla densità ossea, vi sono molti fattori di rischio per le fratture; quelli più comuni sono riassunti nella tabella 348-1. Età, fratture pregresse, storia familiare di fratture correlate a osteoporosi, basso peso corporeo, consumo di sigarette e abuso di alcol sono tutti fattori predittivi indipendenti di frattura. Le malattie croniche con componenti infiammatorie, come l'artrite reumatoide, che determinano l'aumento del rimodellamento scheletrico, aumentano anche il rischio di osteoporosi, così come le malattie associate a malassorbimento. Inoltre, il rischio di frattura può essere incrementato da alcune patologie croniche che aumentano la propensione alle

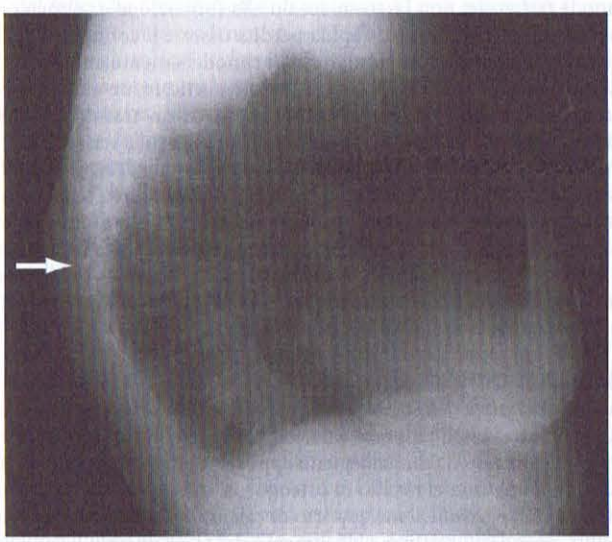


FIGURA 348-2 Radiografia latero-laterale della colonna vertebrale che evidenzia una grave perdita di massa ossea e un'importante deformità a cuneo (compressione anteriore grave).

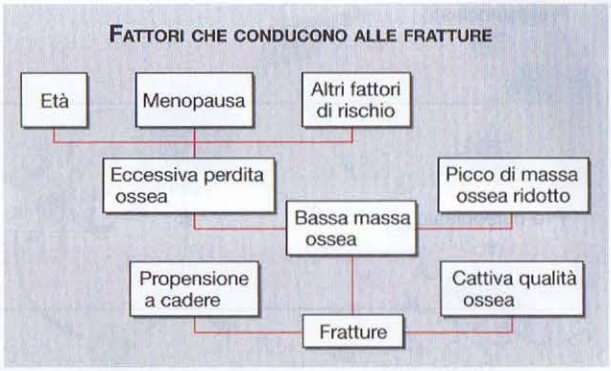


FIGURA 348-3 Fattori che determinano le fratture osteoporotiche.

cadute o la debolezza, come le demenze, la malattia di Parkinson e la sclerosi multipla.

Negli Stati Uniti e in Europa le fratture osteoporotiche sono più comuni nella donna che nell'uomo, il che è probabilmente dovuto al fatto che le donne hanno un picco di massa ossea più basso e una perdita di massa ossea più rapida dopo la menopausa. Comunque, questa differenza fra i due sessi, sia per quanto riguarda la densità ossea sia per quanto concerne l'incidenza delle fratture di femore, non è così evidente in altre popolazioni, forse a causa dell'influenza di altri fattori quali il substrato genetico, l'attività fisica e la dieta.

Le fratture sono loro stesse fattori di rischio per future fratture (Tab. 348-1). Le fratture vertebrali aumentano il rischio di altre fratture vertebrali, così come di fratture scheletriche periferiche, come quelle di femore e di polso. A loro volta, le fratture di polso aumentano il rischio di fratture vertebrali e di femore. Di conseguenza, nei soggetti di età superiore a 50 anni ogni frattura dovrebbe essere considerata potenzialmente correlata all'osteoporosi, indipendentemente dalle circostanze in cui si è verificata. L'osso osteoporotico è maggiormente predisposto a fratturarsi, rispetto all'osso normale, per ogni livello di trauma, e una frattura in una persona con più di 50 anni dovrebbe suggerire una valutazione per l'osteoporosi.

FISIOPATOLOGIA

RIMODELLAMENTO OSSEO

L'osteoporosi si determina sia per una perdita di tessuto osseo dovuta alle fisiologiche variazioni del rimodellamento osseo legate all'età, sia per l'intervento di fattori intrinseci ed estrinseci che amplificano questo processo. Le variazioni in questione si possono sovrapporre a un basso picco di massa ossea. Pertanto il processo di rimodellamento osseo risulta fondamentale per la comprensione della fisiopatologia dell'osteoporosi (vedi Cap. 346). Durante la crescita lo scheletro aumenta di dimensioni sia con una crescita lineare che per apposizione di nuovo tessuto osseo sulla superficie esterna dell'osso corticale (Fig. 348-4). Quest'ultimo processo, chiamato *modellamento*, permette anche alle ossa lunghe di adattare la loro forma agli stress a cui sono sottoposte. L'aumento degli ormoni sessuali alla pubertà è necessario per il raggiungimento di una completa maturazione scheletrica, con un picco di massa e densità ossea all'inizio dell'età adulta. È intorno alla pubertà che il dimorfismo sessuale nelle dimensioni dello scheletro diviene evidente, sebbene la densità ossea resti simile nei due sessi. Anche la dieta e lo stile di vita svolgono un ruolo importante nella maturazione scheletrica, sebbene siano i fattori genetici i principali fattori determinanti

TABELLA 348-1 FATTORI DI RISCHIO PER LE FRATTURE OSTEOPOROTICHE

Non modificabili	Deficit estrogenico dovuto a:
Storia personale di frattura in età adulta	Menopausa precoce (<45 anni) od ovariectomia bilaterale
Storia di frattura in parenti di primo grado	Prolungata amenorrea premestruale (>1 anno)
Sesso femminile	Ridotto apporto di calcio
Età avanzata	Alcolismo
Razza caucasica	Deficit visivo malgrado un'adeguata correzione
Demenza	Cadute ricorrenti
Potenzialmente modificabili	Attività fisica insufficiente
Fumo di sigaretta	Scadenti condizioni di salute/debolezza
Basso peso corporeo (<58 kg)	

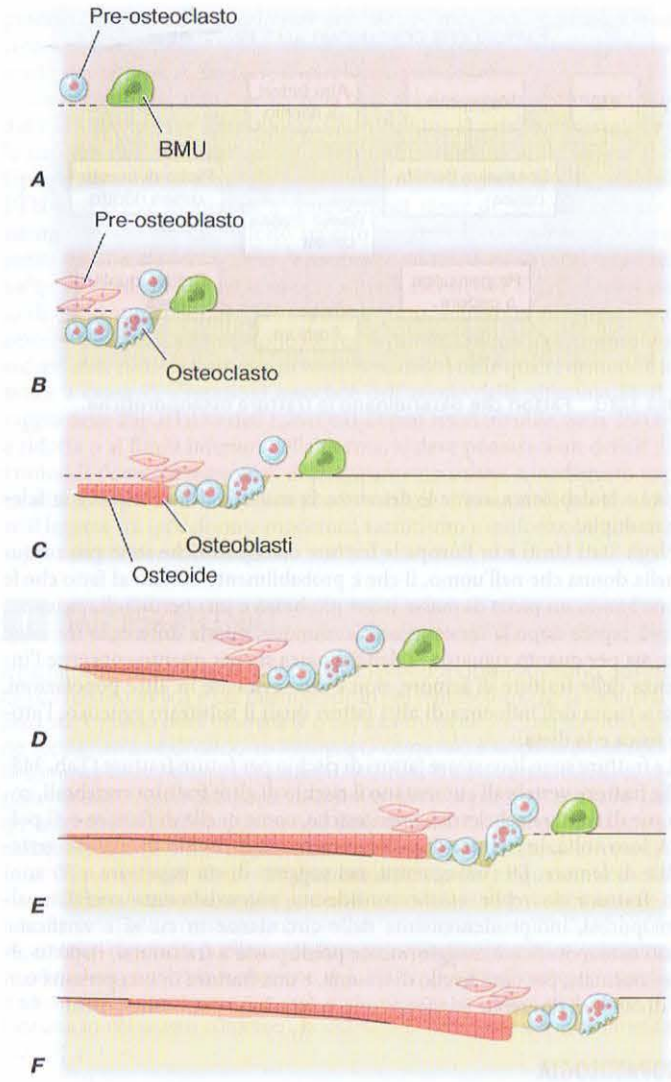


FIGURA 348-4 Meccanismi di rimodellamento osseo. L'unità molecolare di base (*basic molecular unit*, BMU) si muove lungo la superficie trabecolare alla velocità di circa 10 µm/die. Nella figura è illustrato un processo di rimodellamento di circa 120 giorni. ***A.*** Origine di una BMU. Le cellule di rivestimento si contraggono per esporre il collagene e attrarre i preosteoclasti. ***B.*** Gli osteoclasti si fondono a formare cellule multinucleate che riassorbono osso e danno origine a una cavità. Le cellule mononucleate continuano il riassorbimento e i preosteoblasti sono stimolati a proliferare. ***C.*** Gli osteoblasti si allineano nel fondo della cavità e iniziano a formare osteoide (*linea nera più spessa*). ***D.*** Gli osteoblasti continuano a formare e a mineralizzare la matrice osteoide. L'osteoide depositata per prima inizia a essere mineralizzata (*linee orizzontali*). ***E.*** Gli osteoblasti iniziano ad appiattirsi. ***F.*** Gli osteoblasti si trasformano di nuovo in cellule piatte di rivestimento; il rimodellamento a questo livello è completo, ma la BMU continua ad avanzare verso destra. [*Da:* SM Ott; in JP Bilezikian et al. (eds), *Principles of Bone Biology*, Vol. 18. San Diego, Academic Press, 1996, pp 231-241; con modifiche.]

del valore di picco di massa e densità ossea. Numerosi geni controllano la crescita scheletrica, il picco di massa ossea e le dimensioni corporee, così come la struttura e la densità dello scheletro. Alcuni studi su gemelli hanno evidenziato che i fattori genetici rendono conto del 50-80% della densità minerale e delle dimensioni ossee. Sebbene il picco di massa ossea sia spesso più basso in coloro che hanno una storia familiare positiva per osteoporosi, studi di associazione di alcuni geni candidati [recettore della vitamina D; collagene di tipo I; recettore estrogenico [*estrogen receptor*, ER; interleuchina 6 (IL-6); fattore di crescita insulino-simile I (*insulin-like growth factor I*, IGF-I)] e massa ossea, turnover osseo e prevalenza di fratture non hanno fornito risultati univoci. Studi di linkage suggeriscono che un locus genetico sul cromosoma 11 si associ a un'elevata massa ossea. È stato rilevato che famiglie con elevata massa ossea e senza evidente perdita ossea correlata all'età hanno una mutazione puntiforme in LRP 5, una proteina correlata al recettore delle lipoproteine a bassa densità. Il ruolo di questo gene nella popolazione generale non è chiaro, anche se una mutazione non funzionale conduce alla sindrome osteoporosi-pseudoganglioma e la trasduzione del segnale di LRP 5 sembra essere importante nel controllo della formazione ossea.

Negli adulti il rimodellamento osseo, e non il modellamento, è il principale processo metabolico scheletrico. Il rimodellamento osseo ha due funzione primarie: 1) riparare il microdanno all'interno dello scheletro per mantenere la forza scheletrica; 2) fornire calcio dallo scheletro per il mantenimento del calcio sierico. Il rimodellamento può essere attivato da microdanni all'osso come risultato di stress eccessivo o ripetuto. Richieste acute di calcio coinvolgono il riassorbimento mediato dagli osteoclasti, così come il trasporto di calcio da parte degli osteociti. Richieste croniche di calcio conducono a iperparatiroidismo secondario, aumento del rimodellamento osseo e perdita complessiva di tessuto osseo.

Il rimodellamento osseo è regolato anche da numerosi ormoni circolanti, compresi gli estrogeni, gli androgeni, la vitamina D e il paratormone (PTH), così come da fattori di crescita prodotti localmente come IGF-I e IGF-II, fattore di crescita trasformante (TGF) β, peptide correlato all'ormone paratiroideo (PTHrp), interleuchine, prostaglandine e i membri della superfamiglia del fattore di necrosi tumorale (TNF). Questi fattori modulano primariamente il livello in cui vengono attivati nuovi siti di rimodellamento, un processo che porta inizialmente al riassorbimento da parte degli osteoclasti, seguito poi da un periodo di riparazione durante il quale viene sintetizzato nuovo tessuto osseo dagli osteoblasti. La citochina responsabile della comunicazione fra gli osteoblasti, altre cellule midollari e gli osteoclasti è stata identificata come un ligando di RANK (recettore attivante NF-kappa-B). RANKL, un membro della famiglia del TNF, viene secreto dagli osteoblasti e da alcune cellule del sistema immunitario (vedi Cap. 346). Il recettore osteoclastico per questa proteina è chiamato *RANK*. L'attivazione di RANK da parte di RANKL è una via finale comune nello sviluppo e nell'attivazione degli osteoclasti. Esiste anche un falso recettore umorale di RANKL, chiamato osteoprotegerina, anch'esso secreto dagli osteoblasti (Fig. 348-5). Si ritiene che il reclutamento e l'attività degli osteoclasti siano modulati principalmente da questi tre fattori. Un'ulteriore influenza è data dalla nutrizione (in particolare dall'apporto giornaliero di calcio) e dal livello di attività fisica.

Nei giovani adulti il tessuto osseo riassorbito è sostituito da una pari quantità di tessuto osseo neoformato, con la conseguenza che la massa scheletrica rimane costante dal momento in cui è raggiunto il picco di massa ossea nell'età adulta. Tuttavia, a partire dai 30-45 anni i processi di neoformazione e di riassorbimento non sono più bilanciati e si ha la prevalenza del riassorbimento osseo. Questo squilibrio può iniziare a diverse età e variare fra diversi siti scheletrici; comunque, è nelle donne dopo la menopausa che lo sbilanciamento fra le due fasi diviene particolarmente marcato. L'eccessiva perdita di tessuto osseo può essere determinata da un aumento dell'attività osteoclastica e/o da una riduzione dell'attività osteoblastica. Inoltre, un aumento della frequenza di attivazione del rimodellamento, e quindi del numero dei siti di rimodellamento, può amplificare il lieve squilibrio osservato in ogni unità di rimodellamento. Un incremento del reclutamento dei siti di rimodellamento produce una riduzione reversibile nel tessuto osseo, ma può anche determinare una perdita permanente di tessuto e sovvertire l'architettura scheletrica. Nell'osso trabecolare, se gli osteoclasti penetrano le trabecole, non lasciano spazio alla formazione di nuovo osso e, di conseguenza, compare una rapida perdita ossea e il connettivo spugnoso si riduce. Un maggior numero di siti di rimodellamento aumenta la probabilità di questo evento. A livello del tessuto corticale, un aumento del rimodellamento osseo conduce alla formazione di un tessuto osseo maggiormente poroso. L'effetto dell'aumento di porosità sulla resistenza del tessuto corticale può essere modesto se il diametro totale del segmento osseo non cambia. Comunque, una ridotta apposizione di nuovo tessuto osseo a livello periostale, se associata a un incremento del riassorbimento endocorticale, determina riduzione della resistenza biomeccanica delle ossa lunghe. In sintesi, un'amplificazione, anche se modesta, del normale trend di riduzione della massa ossea aumenta il rischio di frattura osteoporotica a causa delle alterazioni dell'architettura tissutale.

APPORTO DI CALCIO

Nella fase di crescita dell'individuo il picco di massa ossea è influenzato da vari fattori nutrizionali (apporto calorico, proteico e di vari minerali) e può essere compromesso da un inadeguato apporto alimentare di calcio; ciò determina un aumento del rischio di osteoporosi in età più avanzata. Durante l'età adulta, un insufficiente apporto di calcio contribuisce all'iperparatiroidismo secondario relativo e all'aumento del tasso di rimodellamento finalizzati al mantenimento di normali livelli sierici di calcio. Il PTH stimola l'idrossilazione della vitamina D da parte del rene, determinando un aumento dei livelli sierici di 1,25-diidrossivitamina D [1,25$(OH)_2$D] e, quin-

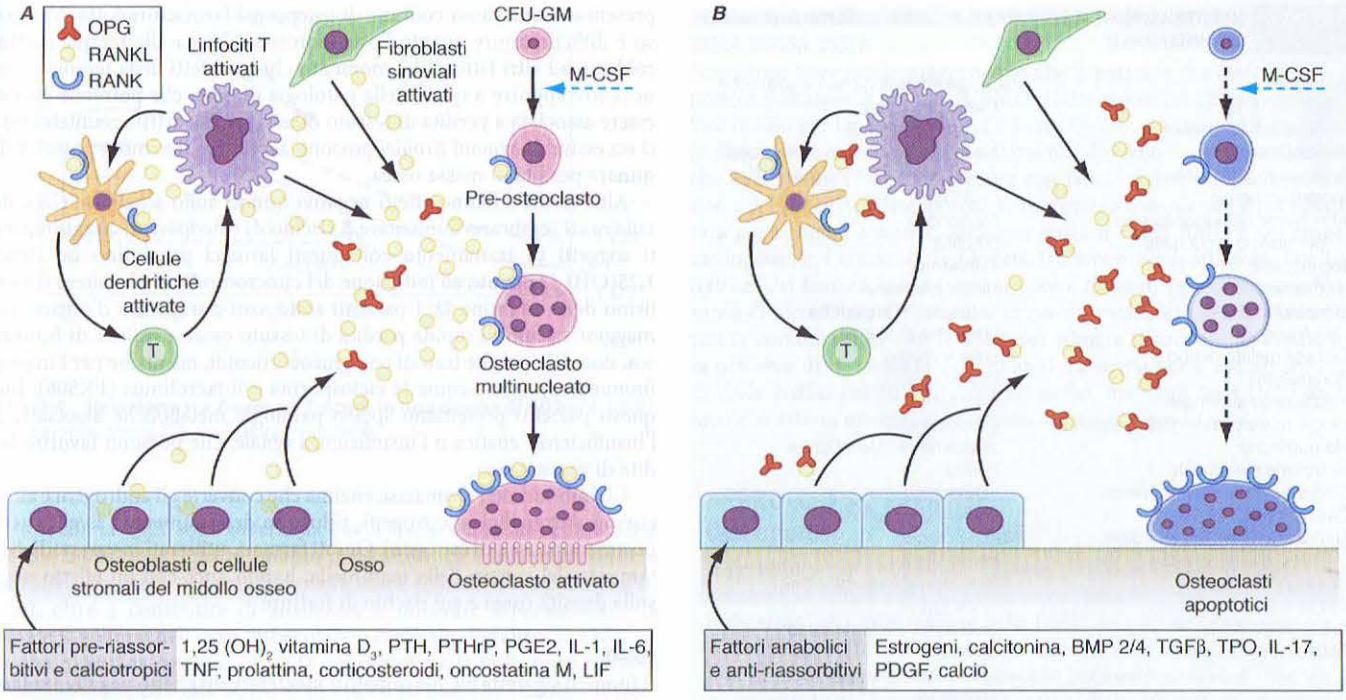


FIGURA 348-5 Controllo ormonale del riassorbimento osseo. *A.* Fattori pro-riassorbitivi e calciotropici. ***B.*** Fattori anabolici e anti-osteoclastici. L'espressione di RANKL è indotta dagli osteoblasti, dalle cellule T attivate, dai fibroblasti sinoviali e dalle cellule stromali del midollo osseo. Esso si lega al recettore di membrana RANK per promuovere la differenziazione, l'attivazione e la sopravvivenza degli osteoclasti. Al contrario, l'espressione dell'osteoprotegerina (OPG) è indotta da fattori che bloccano il catabolismo osseo e promuovono gli effetti anabolici. L'OPG lega e neutralizza RANKL, inducendo un blocco nell'osteoclastogenesi e una ridotta sopravvivenza degli osteoclasti preesistenti. RANKL, recettore attivante del fattore nucleare NFκB; PTH, paratormone; PGE2, prostaglandina E2; TNF, fattore di necrosi tumorale; LIF, fattore inibitore della leucemia; TPO, trombospondina; PDGF, fattore di crescita di derivazione piastrinica; OPG-l, ligando dell'osteoprotegerina; IL, interleuchina; TGF-β, fattore di crescita trasformante β. (*Da:* WJ Boyle et al., *Nature* 423:337, 2003.)

di, dell'assorbimento intestinale di calcio. Quantunque queste siano tutte risposte omeostatiche compensatorie appropriate per aggiustare il bilancio calcico, gli effetti a lungo termine sono deleteri per lo scheletro perché l'aumento del rimodellamento e lo squilibrio tra riassorbimento e formazione ossea nei siti di rimodellamento si sommano nell'accelerare la perdita di tessuto osseo.

Un apporto giornaliero di calcio inferiore a 400 mg è deleterio per lo scheletro, e anche apporti nel range compreso fra 600 e 800 mg, che è all'incirca l'apporto medio negli adulti degli Stati Uniti, sono probabilmente subottimali. L'assunzione giornaliera raccomandata, di 1000-1200 mg per gli adulti, tiene conto dell'eterogeneità della popolazione nel controllo del bilancio calcico (vedi Cap. 70).

VITAMINA D

(Vedi anche Cap. 346) Una grave carenza di vitamina D causa rachitismo nei bambini e osteomalacia negli adulti. Comunque, vi è una crescente evidenza del fatto che l'insufficienza di vitamina D può essere più frequente di quanto ritenuto in precedenza, in particolare nei soggetti con rischio aumentato, come gli anziani, coloro che vivono a latitudini settentrionali, e i soggetti che presentano malnutrizione, malassorbimento o malattie croniche renali o epatiche. Anche i soggetti con la pelle scura sono a elevato rischio di carenza di vitamina D. Un team di specialisti ha suggerito che i livelli sierici attualmente accettati di 25-idrossivitamina D [25(OH)D] siano troppo in bassi che l'obiettivo ottimale per la 25(OH)D sierica sia un livello superiore a 75 nmol/l (30 ng/ml). Per raggiungere questo livello, la maggior parte degli adulti richiede un apporto di 800-1000 unità/die; ciò vale in particolare per gli individui che evitano la luce del sole o che usano abitualmente lozioni che bloccano i raggi ultravioletti. Il deficit di vitamina D conduce a iperparatiroidismo secondario ed è considerato un importante fattore di rischio per l'osteoporosi e le fratture osteoporotiche. Alcuni studi hanno dimostrato che più del 50% dei soggetti ricoverati in reparti di medicina generale mostrava un pattern biochimico caratteristico del deficit di vitamina D, ovvero un incremento dei livelli di PTH e di fosfatasi alcalina associato a ridotti livelli di calcio ionizzato. Nelle donne residenti nei Paesi nordici è stato osservato che nei periodi invernali i livelli di vitamina D si riducono; tutto ciò si associa a una perdita di tessuto osseo in questa stagione, che è spiegata da un incremento del turnover osseo. Una modesta carenza di vitamina D si riscontra sempre più frequentemente anche tra soggetti sani con deambulazione conservata. La somministrazione di vitamina D è in grado di riportarne i livelli alla normalità [al di sopra di 75 nmol/l (30 ng/ml)] e di prevenire l'aumento del rimodellamento osseo, la perdita di massa ossea e le fratture. Sempre nelle popolazioni nordiche, è stato rilevato che i soggetti che assumono più vitamina D e che hanno, quindi, livelli ematici di 25(OH)D più elevati, presentano una ridotta incidenza di fratture (vedi oltre). L'adeguatezza dei livelli di vitamina D può inoltre influenzare il rischio e/o la gravità di altre malattie, compresi i tumori maligni (colon-retto, prostata e mammella), le malattie autoimmuni e il diabete.

STATO ESTROGENICO

Il deficit di estrogeni causa una perdita di tessuto osseo probabilmente attraverso due meccanismi distinti, ma correlati fra loro: 1) attivazione di nuove unità di rimodellamento; 2) amplificazione dello squilibrio tra neoformazione e riassorbimento osseo. La variazione della frequenza di attivazione del ciclo di rimodellamento determina una transitoria perdita di tessuto osseo fino al raggiungimento di un nuovo equilibrio (*steady state*) fra neoformazione e riassorbimento. Lo sbilanciamento fra le due fasi, comunque, determina una riduzione permanente della massa ossea. Inoltre, il maggior numero di unità di rimodellamento in fase attiva aumenta la probabilità che le trabecole possano essere perforate, con conseguente perdita del substrato sul quale nuovo osso può essere apposto, accelerando così la perdita di tessuto trabecolare.

La condizione più frequente di deficit estrogenico è causata dall'interruzione della funzione ovarica che avviene nella donna al momento della menopausa, che mediamente si verifica all'età di 51 anni (vedi Cap. 342). Con le attuali aspettative di vita, dunque, una donna passa mediamente oltre 30 anni della propria vita senza l'apporto degli estrogeni ovarici. Il meccanismo con il quale il deficit di estrogeni determina perdita di massa ossea è riassunto nella figura 348-5. Le cellule del midollo osseo (macrofagi, monociti, precursori degli osteoclasti, mastociti), così come le cellule del tessuto osseo (osteoblasti, osteoclasti, osteociti), esprimono i recettori estrogenici (ER) α e β. L'effetto finale del deficit estrogenico è quello di aumentare il reclutamento degli osteoclasti a causa dell'aumento della produzione di RANKL e della probabile riduzione della sintesi di osteoprotegerina. Gli estrogeni potrebbero anche rivestire un ruolo importante anche nel controllo del periodo di sopravvivenza delle cellule ossee, dato che sembrano controllare anche il processo di apoptosi. Pertanto, in condizioni di riduzione degli estrogeni, il tempo di sopravvivenza degli osteoblasti potrebbe diminuire a fronte di una maggiore longevità e attività degli osteoclasti.

La perdita di massa ossea secondaria al deficit di estrogeni riguarda maggiormente il tessuto osseo trabecolare, in quanto l'attività di rimodellamento

TABELLA 348-2 MALATTIE ASSOCIATE AD AUMENTO DEL RISCHIO DI OSTEOPOROSI GENERALIZZATA NEGLI ADULTI

- Ipogonadismo
  - Sindrome di Turner
  - Sindrome di Klinefelter
  - Anoressia nervosa
  - Amenorrea ipotalamica
  - Iperprolattinemia
  - Altre forme di ipogonadismo primitivo o secondario
- Endocrinopatie
  - Sindrome di Cushing
  - Iperparatiroidismo
  - Tireotossicosi
  - Diabete mellito di tipo 1
  - Acromegalia
  - Insufficienza surrenale
- Patologie nutrizionali e gastrointestinali
  - Malnutrizione
  - Nutrizione parenterale
  - Sindrome da malassorbimento
  - Gastrectomia
  - Epatopatie gravi, in particolare cirrosi biliare primitiva
  - Anemia perniciosa
- Patologie reumatologiche
  - Artrite reumatoide
  - Spondilite anchilosante
- Patologie ematologiche/neoplastiche
  - Mieloma multiplo
  - Linfomi e leucemie
  - Neoplasie associate a produzione del peptide correlato al PTH (PTHrP)
  - Mastocitosi
  - Emofilia
  - Talassemia
- Patologie ereditarie
  - Osteogenesi imperfetta
  - Sindrome di Marfan
  - Emocromatosi
  - Ipofosfatasia
  - Glicogenosi
  - Omocistinuria
  - Sindrome di Ehlers-Danlos
  - Porfiria
  - Sindrome di Menkes
  - Epidermolisi bollosa
- Altre patologie
  - Immobilizzazione
  - Broncopneumopatia cronica ostruttiva
  - Gravidanza e allattamento
  - Scoliosi
  - Sclerosi multipla
  - Sarcoidosi
  - Amiloidosi

osseo inizia sulla superficie ossea e il tessuto trabecolare è caratterizzato, rispetto al tessuto corticale, da un'ampia area di superficie, pari a circa l'80% di quella totale scheletrica. Le fratture avvengono più precocemente nei siti scheletrici in cui il tessuto trabecolare contribuisce maggiormente alla resistenza ossea; pertanto, le fratture vertebrali sono la conseguenza più comune e precoce del deficit di estrogeni.

ATTIVITÀ FISICA

L'inattività fisica, dovuta per esempio a paralisi o a prolungata permanenza a letto, determina una significativa perdita di tessuto osseo. Al contrario, gli atleti hanno una massa ossea maggiore rispetto alla popolazione generale. L'influenza dell'attività fisica sullo scheletro è molto più marcata se lo stimolo inizia durante la crescita e prima della pubertà. Dopo un periodo di attività fisica, i soggetti adulti mostrano un incremento della massa ossea inferiore rispetto ai bambini. Studi epidemiologici hanno confermato gli effetti positivi sullo scheletro dell'esercizio fisico effettuato per lungo tempo. Infatti, il rischio di frattura si è dimostrato inferiore nelle popolazioni rurali e nei Paesi in cui anche gli anziani mantengono un buon livello di attività fisica. Comunque, quando l'esercizio è iniziato nell'età adulta, l'effetto sulla massa ossea dell'esercizio moderato è modesto: studi di breve termine (di durata <2 anni) hanno mostrato un incremento che non supera l'1-2%. Si ritiene che i soggetti più attivi siano meno predisposti a cadere oppure siano più capaci di proteggersi durante la caduta, riducendo così il rischio di fratture.

MALATTIE CRONICHE

Diverse patologie genetiche e acquisite si associano a un rischio più elevato di osteoporosi (Tab. 348-2). I meccanismi che contribuiscono alla perdita di massa ossea sono tipici per ogni patologia e risultano dall'associazione di più componenti, quali la nutrizione, la riduzione dell'attività fisica e fattori che influenzano la velocità del rimodellamento osseo. Nella maggior parte dei casi, ma non in tutti, la diagnosi della malattia cronica è effettuata prima che l'osteoporosi si manifesti clinicamente.

FARMACI

Un gran numero di farmaci impiegati nella comune pratica clinica può avere effetti negativi sul tessuto scheletrico (Tab. 348-3). I *glucocorticoidi* rappresentano una causa comune di osteporosi farmaco-indotta. Molto spesso è difficile capire quanto l'osteoporosi sia legata alla terapia corticosteroidea o ad altri fattori, dal momento che gli effetti della terapia si vengono a sovrapporre a quelli della patologia di base, che potrebbe essa stessa essere associata a perdita di tessuto osseo (per es., artrite reumatoide). Dosi eccessive di *ormoni tiroidei* possono accelerare il turnover osseo e determinare perdita di massa ossea.

TABELLA 348-3 FARMACI ASSOCIATI AD AUMENTO DEL RISCHIO DI OSTEOPOROSI GENERALIZZATA NELL'ADULTO

- Glucocorticoidi
- Ciclosporina
- Farmaci citotossici
- Anticonvulsivanti
- Alcol (abuso)
- Inibitori dell'aromatasi
- Tiroxina (alte dosi)
- Alluminio
- Agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH)
- Eparina
- Litio

Altri farmaci hanno effetti negativi minori sullo scheletro. Gli *anticonvulsivanti* sembrano aumentare il rischio di osteoporosi, quantunque molti soggetti in trattamento con questi farmaci presentino un deficit di $1,25(OH)_2D$ dovuto all'induzione del citocromo P450 che altera il metabolismo della vitamina D. I pazienti sottoposti a trapianto d'organo sono a maggior rischio di rapida perdita di tessuto osseo e quindi di frattura ossea, non solo perché trattati con glucocorticoidi, ma anche per l'impiego di *immunosoppressori* come la ciclosporina e il tacrolimus (FK506). Inoltre, questi pazienti presentano spesso patologie metaboliche associate, come l'insufficienza epatica o l'insufficienza renale, che possono favorire la perdita di massa ossea.

Gli inibitori dell'aromatasi, enzima che converte gli androgeni e altri precursori surrenalici in estrogeni, riducono drasticamente i livelli circolanti postmenopausali di estrogeni. Questi farmaci, utilizzati in vari stadi del trattamento del cancro della mammella, hanno anch'essi un effetto negativo sulla densità ossea e sul rischio di fratture.

FUMO

Il fumo di sigaretta ha, nei fumatori inveterati, un effetto negativo sulla massa ossea per un effetto tossico diretto sugli osteoblasti o tramite un effetto indiretto sul metabolismo degli estrogeni. In genere nelle donne fumatrici la menopausa è anticipata di 1-2 anni rispetto a quelle che non fumano. Inoltre, il fumo di sigaretta favorisce lo sviluppo di condizioni che possono avere effetti negativi secondari sulla crescita ossea, come per esempio malattie respiratorie, debolezza, ridotta attività fisica e necessità di assumere farmaci (per es., glucocorticoidi per le patologie respiratorie).

MISURAZIONE DELLA MASSA OSSEA

Attualmente sono disponibili numerose tecniche non invasive per la misurazione della massa o densità ossea; queste comprendono metodiche quali la mineralometria [*single-energy X-ray absorptiometry* (SXA) o *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA)], la tomografia computerizzata quantitativa (*quantitative computed tomography*, QCT) e l'ecografia.

La DXA è una tecnica radiologica a elevata accuratezza e nella maggior parte dei centri è considerata il "paradigma aureo" per la misurazione della densità ossea. Anche se è possibile utilizzare questa metodica a livello di qualsiasi sito scheletrico, nella pratica clinica vengono effettuate scansioni al rachide lombare e al femore. Sono stati, inoltre, costruiti apparecchi portatili per la misurazione della densità ossea a livello del calcagno, del radio o delle falangi. La DXA può essere anche impiegata per la misurazione della composizione corporea. La metodica DXA utilizza due fasci di raggi X con i quali vengono stimati l'area dell'osso e il contenuto minerale; quindi, il rapporto tra quest'ultimo e l'area stimata fornisce la densità minerale ossea o BMD (*bone mineral density*). Il valore ottenuto è corretto solo parzialmente per le dimensioni del segmento osseo misurato e per la generale corporatura. Infatti, la DXA è una tecnica bidimensionale e non è in grado di valutare la profondità o la lunghezza anteroposteriore del segmento osseo esaminato. Perciò, gli individui più minuti tenderanno ad avere una BMD più bassa della media. Gli osteofiti, che possono essere molto numerosi nell'artrosi, tendono ad aumentare la BMD misurata a livello del rachide e rappresentano un problema particolare negli individui più anziani. Poiché gli strumenti DXA sono costruiti da diverse industrie, il risultato in termini di valori assoluti può cambiare da una macchina all'altra. Conseguentemente, il valore misurato è *normalmente* espresso come T-score, che confronta i valori ottenuti nel soggetto in esame con quelli di una popolazione giovane della stessa razza e sesso. In alternativa, i valori misurati possono essere espressi come Z-score, confrontando cioè i valori ottenuti con quelli di una popolazione di individui della stessa età, della stessa razza e dello stesso sesso. Pertanto, una donna di 60 anni con uno Z-score di –1 (1 DS sotto la media rispetto alla popolazione normale di pari età) ha un T-score di –2,5 (2,5 DS al di sotto della media per un gruppo di controllo di individui giovani) (Fig. 348-6). Un T-score inferiore a –2,5 a livello della colonna vertebrale lombare, del collo femorale o dell'intera anca consente di porre la diagnosi di osteoporosi.

La QCT è di solito utilizzata nella misurazione della colonna vertebrale e, più recentemente, dell'anca, mentre la metodica periferica (pQCT) è impiegata per la valutazione dei segmenti ossei tibiale e radiale. I risulta-

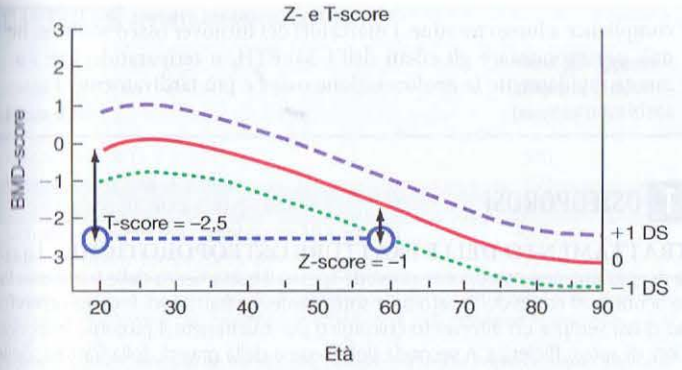


FIGURA 348-6 Relazione tra Z-score e T-score in una donna di 60 anni. (BMD, densità minerale ossea; DS, deviazione standard).

ti ottenuti con la QCT sono diversi da quelli che si registrano con le altre metodiche densitometriche in quanto questa tecnica è tridimensionale e può fornire una stima della reale densità ossea (massa ossea per unità di volume), oltre a consentire di analizzare e misurare separatamente la quantità e il volume dell'osso trabecolare e corticale. Peraltro, la QCT rimane una metodica costosa, con alta esposizione alle radiazioni e scarsa riproducibilità rispetto alla DXA. Una nuova tecnica che impiega immagini TC ad alta risoluzione (detta TC "estrema") può anch'essa fornire informazioni sull'architettura scheletrica, comprese le connessioni nell'osso spugnoso.

Gli ultrasuoni vengono impiegati nella valutazione della massa ossea misurando la velocità e l'attenuazione del fascio ultrasonoro nel passaggio attraverso il segmento osseo in esame. Non è chiaro se possano fornire informazioni anche su proprietà dell'osso diverse dalla massa, cioè su aspetti qualitativi dell'osso è ancora oggetto di studio, ma ciò rappresenta un potenziale vantaggio rispetto alle altre metodiche. Inoltre, per il loro basso costo di gestione le metodiche ecografiche potrebbero essere utilizzate come screening.

Tutte queste metodiche per la misurazione della BMD sono state approvate dalla Food and Drug Admistration (FDA) degli Stati Uniti in base alla capacità di prevedere il rischio di frattura. La misurazione a livello del femore è quella preferita nella maggior parte dei soggetti, in quanto valuta meglio di qualsiasi altra il rischio di frattura femorale, che rappresenta la più grave conseguenza dell'osteoporosi. Quando la determinazione della massa ossea femorale è eseguita con metodica DXA, può essere utile eseguire contemporaneamente anche la misurazione a livello del rachide lombare, che nei soggetti giovani, come le donne in perimenopausa o nei primi anni della menopausa, può risultare l'indicatore più sensibile di perdita ossea.

INDICAZIONI ALLA MISURAZIONE DELLA MASSA OSSEA

Sono state elaborate linee guida per l'uso della demitometria ossea. Le linee guida originali della National Osteoporosis Foundation (NOF) raccomandano di effettuare la misurazione della massa ossea nelle donne in menopausa che presentano uno o più fattori di rischio per l'osteoporosi (oltre all'età, al sesso e al deficit di estrogeni). Inoltre, le linee guida raccomandano la misurazione della massa ossea in *tutte* le donne con età di almeno 65 anni, un'indicazione confermata dallo U.S. Preventive Health Services Task Force. I criteri secondo i quali viene approvato il rimborso del sistema assicurativo statunitense (Medicare) per la misurazione della BMD sono riassunti nella tabella 348-4.

TABELLA 348-4 INDICAZIONI PER LA MISURAZIONE DELLA BMD APPROVATE DALLA FDA[a]

Donne con carenza di estrogeni che presentano un rischio clinico di osteoporosi
Anomalie vertebrali indicative di osteoporosi (evidente osteopenia, fratture vertebrali) rilevate all'esame radiologico
Trattamento con glucocorticoidi a dosi giornaliere equivalenti o superiori a 7,5 mg di prednisone, oppure di durata maggiore ai 3 mesi
Iperparatiroidismo primitivo
Monitoraggio della risposta a una terapia approvata dalla FDA per l'osteoporosi
Rivalutazione della BMD a più di 24 mesi di distanza, o più frequentemente se clinicamente giustificato

[a] Criteri adottati dal Bone Mass Measurement Act del 1988.
Nota: BMD, densità minerale ossea; FDA, U.S. Food and Drug Administration.

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO SULLA BASE DEI RISULTATI DELLA MISURAZIONE DELLA MASSA OSSEA

Numerose linee guida suggeriscono che il paziente dovrebbe essere sottoposto a trattamento quando la BMD risulta più di 2,5 DS al di sotto del valore medio per i giovani adulti (T-score ≤−2,5), un valore compatibile con la diagnosi di osteoporosi. Il trattamento dovrebbe essere considerato anche nelle donne in postmenopausa con fattori di rischio, anche se la BMD non è nel range dell'osteoporosi. È importante considerare il rischio di frattura per i singoli soggetti, compresi quelli il cui la BMD è nel range premenopausale. I fattori di rischio (età, fratture precedenti, storia familiare di fratture del femore, basso peso corporeo, fumo di sigaretta, eccessivo consumo di alcool, uso di steroidi e artrite reumatoide) possono essere utilizzati in combinazione con la BMD per stimare la probabilità di una frattura nell'arco di un periodo di 5-10 anni. La soglia per il trattamento dipende dalle analisi del rapporto costi/benefici, ma negli Stati Uniti probabilmente si attesta intorno a un rischio annuo di circa l'1%.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Osteoporosi

Il periodo perimenopausale è quello più indicato per iniziare a sensibilizzare la donna sul rischio di osteoporosi e considerare, quindi, le indicazioni alla misurazione della BMD. Inizialmente deve essere raccolta un'accurata anamnesi ed effettuato un attento esame clinico al fine di evidenziare i fattori di rischio per l'osteoporosi. Come già detto, un valore di Z-score decisamente ridotto suggerisce una causa secondaria di osteoporosi. Una riduzione di altezza maggiore di 2,5-3,8 cm, così come un'evidente cifosi o una lombalgia, dovrebbero suggerire l'effettuazione di una radiografia della colonna o una DXA a livello vertebrale per escludere un cedimento asintomatico di un corpo vertebrale. Di fronte a un paziente con cedimento vertebrale, è di fondamentale importanza accertare se la frattura è dovuta a una neoplasia maligna. A questo proposito, di solito la radiologia convenzionale è in grado di chiarire il problema; comunque, in alcuni casi è necessario fare ricorso alla TC, alla risonanza magnetica (RM) o alla scintigrafia ossea.

VALUTAZIONE LABORATORISTICA DI ROUTINE Non esiste un algoritmo ben stabilito nella valutazione della donna con osteoporosi. Una valutazione del tutto generale, che prevede il dosaggio del calcio sierico e urinario delle 24 ore, oltre all'emocromo completo e ai test di funzionalità epatica e renale, risulta di grande utilità nell'escludere cause secondarie di osteoporosi, in particolare nelle donne con fratture che presentano un valore di Z-score particolarmente ridotto. Un valore di calcemia elevato suggerisce la presenza di un iperparatiroidismo o di una neoplasia, mentre un valore ridotto di calcio sierico può essere indicativo di malnutrizione e osteomalacia. In presenza di ipercalcemia il livello sierico di PTH può permettere di differenziare tra iperparatiroidismo (PTH ↑) e neoplasia maligna (PTH ↓); in questo secondo caso il riscontro di elevati livelli di PTHrP può essere di aiuto nel diagnosticare un'ipercalcemia di tipo umorale secondaria alla neoplasia (vedi Cap. 347). Una ridotta concentrazione di calcio nelle urine (<50 mg/24 ore) indica osteomalacia, malnutrizione o malassorbimento; un'escrezione urinaria superiore a 300 mg/24 ore, invece, viene definita ipercalciuria e deve essere indagata ulteriormente. L'ipercalciuria può essere riscontrata principalmente in tre condizioni: 1) eccessiva perdita di calcio da parte del rene, che è più frequente nei soggetti maschi con osteoporosi; 2) ipercalciuria assorbitiva, che può essere idiopatica o associata a iperproduzione di $1,25(OH)_2D$ nelle patologie granulomatose; 3) neoplasie ematologiche o altre condizioni associate a elevato turnover osseo, come la malattia di Paget, l'iperparatiroidismo e l'ipertiroidismo.

Nei soggetti con fratture correlate all'osteoporosi o densità ossea nel range dell'osteoporosi dovrebbero essere dosati per i livelli di 25(OH)D, dato che l'apporto di vitamina D richiesto per raggiungere il livello desiderato (>30 ng/ml) è molto variabile. I livelli di vitamina D dovrebbero essere ottimizzati in tutti i soggetti trattati per l'osteoporosi. L'ipertiroidismo dovrebbe essere valutato mediante il dosaggio dell'ormone tireostimolante (TSH).

Quando vi è il sospetto clinico di sindrome di Cushing, vanno dosati il cortisolo libero urinario o la cortisolemia a digiuno dopo desametasone. Nel caso, invece, in cui si sospettino una patologia intestinale, un malassorbimento o una malnutrizione, si devono controllare l'albumina sierica, la colesterolemia e l'emocromo. In presenza di anemia

(che può essere macrocitica se dovuta a carenza di vitamina B_{12} o di folati, oppure microcitica se secondaria a carenza di ferro), di ipocolesterolemia o di ipocalciuria, deve essere sospettato un malassorbimento subclinico. In questo caso si rendono necessari approfondimenti diagnostici. La malattia (sprue) celiaca asintomatica con malassorbimento selettivo è di riscontro sempre più frequente; la diagnosi può essere posta dosando gli anticorpi antigliadina, antiendomisio e antitransglutaminasi, ma può anche essere necessaria una biopsia endoscopica. Un periodo di dieta priva di glutine può confermare la diagnosi (vedi Cap. 288). Quando l'osteoporosi si associa a rash cutaneo, allergie multiple, diarrea o vampate, l'ipotesi di una mastocitosi deve essere vagliata con il dosaggio dell'istamina su una raccolta urinaria di 24 ore o della triptasi sierica.

Il mieloma può manifestarsi come un'osteoporosi generalizzata, sebbene rispetto a questa condizione il mieloma sia caratterizzato da dolore osseo e da caratteristiche lesioni litiche (a stampo) evidenziabili con la radiologia convenzionale. Per escludere questa patologia, sono necessari l'elettroforesi (sia urinaria che sierica) e il dosaggio delle catene leggere urinarie. Comunque, il mieloma può essere escluso definitivamente con l'effettuazione di una biopsia del midollo osseo, che è di fondamentale importanza nei pazienti con profilo elettroforetico ambiguo. La biopsia del midollo osseo può risultare utile anche per escludere una mastocitosi, una leucemia e altre patologie che coinvolgono il midollo osseo, come la malattia di Gaucher.

BIOPSIA OSSEA La marcatura con tetracicline permette la determinazione della velocità di rimodellamento osseo, così come la valutazione di altre patologie metaboliche ossee. L'impiego delle moderne metodiche densitometriche, in associazione alla determinazione dei livelli ormonali e al dosaggio dei marcatori biologici del turnover osseo, ha ampiamente rimpiazzato la biopsia ossea nella pratica clinica, sebbene resti uno strumento importante ai fini di ricerca.

MARCATORI BIOCHIMICI Oggi sono disponibili diversi esami biochimici che forniscono una stima dell'entità dei processi di rimodellamento osseo (Tab. 348-5). I marcatori biochimici, che si classificano in marcatori correlati principalmente alla *formazione ossea* e marcatori legati al *riassorbimento osseo*, esprimono l'entità globale del turnover osseo in un determinato momento. L'impiego clinico di queste valutazioni trova qualche limite sia nella variabilità biologica dei marcatori misurati (in parte dovuta al ritmo circadiano), sia nella variabilità analitica dei metodi impiegati, sebbene quest'ultimo parametro sia in corso di miglioramento.

La maggior parte dei marcatori di riassorbimento osseo non ha un'accuratezza sufficiente per giustificarne l'impiego nella pratica clinica. Comunque, i marker di riassorbimento potrebbero risultare utili nella valutazione del rischio di frattura, indipendentemente dalla densità ossea, soprattutto nei soggetti anziani. Nelle donne con più di 65 anni di età e con valori densitometrici superiori alle soglie di trattamento descritte in precedenza, livelli elevati di marcatori di riassorbimento osseo sono un buon supporto alla decisione di iniziare il trattamento. L'impiego principale dei marker del turnover osseo è nel monitoraggio della terapia. Iniziando un trattamento antiriassorbitivo, il turnover osseo si riduce velocemente, con la fase di riassorbimento che mostra un rallentamento più precoce rispetto alla fase di formazione ossea. L'inibizione del riassorbimento osseo è massima entro 3-6 mesi; pertanto, una valutazione del riassorbimento osseo prima e dopo 3-6 mesi dall'inizio della terapia può fornire una stima più precoce della risposta al trattamento di quanto possa fare la densitometria ossea. Infatti, una riduzione marcata dei marcatori bioumorali del riassorbimento osseo è stata riscontrata dopo trattamento con bisfosfonati o terapia ormonale sostitutiva, mentre tale effetto risulta di entità inferiore nei pazienti trattati con raloxifene o calcitonina intranasale. La risposta dei marker alla terapia può risultare utile soprattutto nei pazienti asintomatici e per migliorare la compliance a lungo termine. I marcatori del turnover osseo sono anche utili per monitorare gli effetti dell'1-34hPTH, o teriparatide, che aumenta rapidamente la neoformazione ossea e più tardivamente il riassorbimento.

TABELLA 348-5 MARCATORI BIOCHIMICI DEL TURNOVER OSSEO NELLA PRATICA CLINICA

Formazione ossea
Fosfatasi alcalina ossea sierica
Osteocalcina sierica
Propetide del procollagene di tipo I sierico
Riassorbimento osseo
Telopeptide N-terminale del collagene di tipo I sierico e urinario
Telopeptide C-terminale del collagene di tipo I sierico e urinario
Deossipiridinolina libera urinaria totale

T OSTEOPOROSI

TRATTAMENTO DELLE FRATTURE OSTEOPOROTICHE La cura dei pazienti con osteoporosi prevede spesso il trattamento delle fratture in fase acuta, così come della patologia sottostante. Le fratture di femore richiedono quasi sempre un intervento chirurgico per mantenere il paziente in condizioni di autosufficienza. A seconda della sede e della gravità della frattura, delle condizioni delle articolazioni e dello stato generale del paziente, l'intervento può prevedere la riduzione della frattura e la fissazione con impianto di chiodi e placche, oppure un'artroprotesi parziale o totale. Le procedure chirurgiche devono essere seguite da un'intensa attività di riabilitazione nel tentativo di riportare il paziente a una funzionalità quanto più vicina a quella precedente la frattura. Le fratture delle ossa lunghe richiedono spesso la fissazione interna o esterna. Altri tipi di frattura (per es., vertebrali, costali e pelviche) sono trattate con terapie di supporto, senza ricorrere a particolari interventi ortopedici.

Soltanto il 25-30% dei cedimenti vertebrali si manifesta con dolore al rachide a insorgenza acuta. In questi casi è necessario un trattamento con analgesici, come gli antinfiammatori non steroidei e/o il paracetamolo, talvolta anche con l'aggiunta di farmaci narcotici (codeina). Alcuni studi randomizzati, per lo più condotti su piccoli campioni di pazienti, indicano che la calcitonina può essere in grado di ridurre il dolore dovuto a cedimento vertebrale a insorgenza acuta. Recentemente è stata sviluppata una nuova tecnica, ancora in fase sperimentale, che prevede l'iniezione di un cemento artificiale (polimetilmetacrilato) nel corpo vertebrale (vertebroplastica o cifoplastica); nella maggior parte dei pazienti l'impiego di questa tecnica ha indotto una significativa e rapida riduzione del dolore. Gli effetti a lungo termine non sono noti e le conclusioni sono basate su studi osservazionali in pazienti con grave dolore dorsale cronico dovuto a fratture vertebrali acute o subacute. A oggi non sono stati condotti studi controllati e randomizzati a lungo termine su vertebro- o cifoplastica. Un breve periodo di riposo a letto può essere utile nel ridurre il dolore, ma generalmente è raccomandata una mobilizzazione precoce allo scopo di limitare la demineralizzazione secondaria all'immobilizzazione. Per facilitare una veloce mobilizzazione, può essere utilizzato un busto elastico leggero. La contrattura muscolare, che spesso si associa al cedimento vertebrale, può essere trattata con farmaci miorilassanti e mantenendo la regione colpita al caldo.

Il dolore intenso si risolve di solito entro 6-10 settimane. Il dolore cronico probabilmente non è di origine ossea e può essere dovuto a un anomalo stiramento dei muscoli, dei tendini e dei legamenti, nonché alla presenza di artrite delle faccette articolari secondaria alle alterazioni morfologiche della gabbia toracica e dell'addome. Il dolore cronico è difficile da trattare efficacemente e può richiedere l'impiego di analgesici, talvolta anche narcotici. Molto spesso il paziente si riposa in posizione supina o semireclinata in modo da permettere ai tessuti, che sono sotto tensione, di rilassarsi. Gli esercizi che rinforzano i muscoli della schiena (paraspinali) possono essere molto utili. Trattamenti che sviluppano calore favoriscono il rilassamento muscolare, riducendo così la sofferenza dovuta a tale componente. In alcuni pazienti possono risultare utili anche procedure come la stimolazione nervosa transcutanea con ultrasuoni. Il dolore può anche riguardare la zona cervicale, non tanto per la presenza di una frattura da compressione (che non si verifica quasi mai in questa sede come risultato di una condizione osteoporotica), quanto per uno stiramento cronico dovuto al tentativo di sollevare la testa da parte dei pazienti con grave cifosi toracica.

Le fratture vertebrali multiple si associano spesso a condizioni psicologiche non sempre riconosciute. Il cambiamento della conformazione corporea, insieme alla lombalgia marcata, possono portare a un ridotto apprezzamento della propria immagine e quindi a una depressione secondaria. Sia la cifosi sia lo spostamento in avanti del baricentro determinano un'alterazione della stabilità, creando nel paziente una tale paura di cadere da indurlo a rinunciare a uscire con conseguente isolamento sociale. Tali sintomi possono essere mitigati dal supporto familiare e/o della psicoterapia; la terapia medica si rende necessaria quando la sindrome depressiva diviene manifesta.

TRATTAMENTO DELLA PATOLOGIA SOTTOSTANTE Riduzione dei fattori di rischio Il paziente deve essere adeguatamente informato al fine di ridurre dei fattori di rischio modificabili associati alla perdita di massa ossea e alle cadute. La terapia in atto del paziente deve essere valutata in modo da assicurarsi che tutti i farmaci siano realmente necessari. L'eventuale trattamento con glucocorticoidi deve essere rivalutato per accertarne la reale necessità e verificare che sia effettuato al minore dosaggio possibile. Nei pazienti sottoposti a terapia sostitutiva con ormone tiroideo, si deve dosare il TSH per verificare che la dose utilizzata sia appropriata, dal momento che un eccesso di ormoni tiroidei si può associare a un'aumentata demineralizzazione. Nei pazienti che fumano dovrà essere compiuto ogni sforzo per favorire l'abbandono di questa abitudine. Nel tentativo di ridurre la probabilità di cadere, deve essere preso

TABELLA 348-6 APPORTO ADEGUATO DI CALCIO

Fascia d'età	Stima dell'apporto adeguato di calcio (mg/die)
Bambini piccoli (1-3 anni)	500
Bambini più grandi (4-8 anni)	800
Adolescenti e giovani adulti (9-18 anni)	1300
Uomini e donne di età compresa fra 19 e 50 anni	1000
Uomini e donne con più di 51 anni	1200

Nota: Il fabbisogno durante il periodo di gravidanza e di allattamento è pari a quello delle donne non gravide (ovvero 1300 mg/die per le adolescenti e 1000 mg/die per le donne con più di 19 anni).
Fonte: Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Washington, DC, 1997. National Academy Press; con modifiche.

in considerazione il trattamento dell'abuso di alcol e vanno rivalutate le terapie che possono associarsi a ipotensione ortostatica e/o sedazione, compresi gli ipnotici e sedativi. In caso di nicturia si dovrà ridurre, se possibile, la frequenza delle minzioni (per es., riducendo o modificando il dosaggio dei diuretici), poiché l'andare al bagno nel mezzo della notte rappresenta per la persona anziana un notevole rischio di caduta. Ai pazienti si deve suggerire di eliminare i fattori di rischio ambientali, quali fili elettrici liberi, tappeti, scendiletto e tavoli mobili. Inoltre, questi pazienti devono evitare di camminare con i calzini sul pavimento in legno, controllare le condizioni dei tappeti (particolarmente quelli lungo le scale) e illuminare bene il corridoio che porta al bagno o all'esterno della casa; si tratta di importanti accorgimenti che riducono significativamente il rischio di cadere. La correzione dei deficit del visus, in particolare i difetti che riguardano la percezione della profondità, che più si associano a un aumento del rischio di caduta, è di fondamentale importanza nella strategia di prevenzione. I pazienti anziani con disturbi neurologici predisponenti alle cadute (per es., ictus, malattia di Parkinson, malattia di Alzheimer) necessitano di maggiore attenzione e assistenza specializzata.

Raccomandazioni nutrizionali ***Calcio*** Molti dati in letteratura dimostrano che un apporto ottimale di calcio riduce la perdita di tessuto osseo e rallenta il turnover osseo. Le dosi giornaliere di calcio raccomandate negli Stati Uniti dall'Institute of Medicine sono riportate nella **tabella 348-6**. I risultati dei National Health and Nutritional Evaluation Studies (NHANES) hanno chiaramente dimostrato che la media dell'apporto giornaliero di calcio è attualmente ben al di sotto di tali raccomandazioni. La migliore fonte di calcio è l'assunzione giornaliera di alimenti che lo contengono, ma alcuni pazienti necessitano di un supplemento. I prodotti caseari (latte, formaggio, yogurt) e altri cibi quali cereali, focacce, succhi e cracker sono ricchi di calcio. Alcuni di questi ultimi alimenti hanno un contenuto calcico talmente elevato da poter sostituire il latte.

Comunque sia, nei pazienti che necessitano di un'ulteriore supplementazione di calcio deve essere somministrata inizialmente una dose inferiore o uguale a 600 mg, in quanto l'assorbimento intestinale si riduce con dosi più elevate. La supplementazione di calcio deve basarsi sul contenuto del calcio come elemento e non sul peso del sale di calcio **(Tab. 348-7)**. Le formulazioni di calcio carbonato vanno assunte durante i pasti, dato che l'aumento dell'acidità gastrica è fondamentale per la loro solubilità. Le supplementazioni di calcio citrato, invece, possono essere somministrate in ogni momento del giorno. Per confermarne la biodisponibilità, i supplementi di calcio possono essere posti in un contenitore con aceto distillato. Si dovrebbero sciogliere entro 30 minuti.

Molti studi clinici controllati hanno dimostrato che l'associazione di calcio e vitamina D riduce l'incidenza di fratture cliniche, compresa la frattura di femore (riduzione del rischio di circa il 20-30%). Inoltre, tutti gli studi più recenti sui farmaci per l'osteoporosi sono stati condotti con una supplementazione calcica associata o meno a vitamina D. Pertanto, ai pazienti con osteoporosi è consuetudine assicurare un adeguato apporto giornaliero di calcio e vitamina D, che ricevano o meno una terapia farmacologica. Una revisione sistematica ha confermato una maggiore risposta alla terapia anti-riassorbitiva, in termini di BMD, quando l'apporto di calcio era adeguato.

Sebbene gli effetti collaterali di una supplementazione calcica siano trascurabili (eruttazioni e stipsi, in particolare con i sali di calcio), nei soggetti con anamnesi positiva per calcolosi renale deve essere effettuata una determinazione della calciuria nelle urine delle 24 ore prima di iniziare la supplementazione al fine di evitare un'ipercalciuria.

TABELLA 348-7 CONTENUTO DI CALCIO ELEMENTARE NELLE DIVERSE PREPARAZIONI ORALI DI CALCIO

Preparazione di calcio	Contenuto di calcio elementare
Calcio citrato	60 mg/300 mg
Calcio lattato	60 mg/600 mg
Calcio gluconato	40 mg/500 mg
Calcio carbonato	400 mg/g
Calcio carbonato + 5 µg di vitamina D_2	250 mg/compressa
Calcio carbonato	500 mg/compressa

Fonte: SM Krane e MF Holick, in *HPIM* (Cap. 355), 14ª ed., 1998; con modifiche.

Vitamina D La vitamina D è sintetizzata dalla cute sotto stimolo dei raggi ultravioletti (vedi Cap. 346). Tuttavia, larghi strati della popolazione non riescono a sintetizzare una quantità sufficiente di vitamina D per mantenere quella che oggi viene definita la soglia minima adeguata di 25(OH)D sierica, che deve essere superiore a 75 µmol/l (30 ng/ml). Poiché il dosaggio di vitamina D necessario a raggiungere tale soglia è innocuo ed economico, l'Institute of Medicine raccomanda un apporto giornaliero di vitamina D di 200 UI per gli adulti sotto i 50 anni di età, di 400 UI per quelli con età compresa tra i 50 e 70 anni e di 600 UI per gli ultrasettantenni. Di solito le compresse multivitaminiche contengono 400 UI di vitamina D e molte supplementazioni calciche contengono anche vitamina D. Alcuni dati suggeriscono che possano essere necessarie dosi superiori (>1000 UI) negli anziani e nei pazienti con patologie croniche.

Altri nutrienti Altri nutrienti, come il sale, proteine animali in quantità elevata o caffeina, possono avere effetti modesti sull'assorbimento o l'escrezione del calcio. La presenza di adeguate quantità di vitamina K è necessaria per la carbossilazione dell'osteocalcina. Condizioni di carenza metabolica o nutrizionale di vitamina K, come nel caso di una terapia prolungata con dicumarolici, si possono associare a ridotta massa ossea. Le ricerche circa l'apporto di cola sono controverse, ma suggeriscono un possibile legame con una ridotta massa ossea attraverso fattori che sono indipendenti dalla caffeina.

Il magnesio è un elemento abbondante nell'alimentazione e la sua carenza è molto rara in assenza di patologie croniche. Una supplementazione di magnesio deve essere garantita ai pazienti con patologie infiammatorie intestinali, malattia celiaca, diarrea importante e malnutrizione, nonché a coloro che sono sottoposti a chemioterapia o fanno abuso di alcol. I fitoestrogeni alimentari, che derivano principalmente da prodotti della soia e dai legumi (per es., fagioli, piselli nani e lenticchie), possiedono una qualche attività estrogenica, ma non esercitano un'azione tale da giustificare il loro impiego in alternativa alla terapia farmacologia nel trattamento dell'osteoporosi.

I pazienti con frattura di femore sono spesso deboli e relativamente malnutriti. Alcuni dati suggeriscono che un adeguato apporto di proteine e calorie sia in grado di migliorare le possibilità di guarigione di questi pazienti. Un eccessivo apporto proteico può aumentare l'escrezione renale di calcio, che però può essere bilanciata da un adeguato apporto.

Attività fisica L'attività fisica nel soggetto giovane aumenta le probabilità di raggiungere il massimo valore di picco di massa ossea a parità di potenziale genetico. Studi di metanalisi hanno messo in evidenza che nella donna in menopausa gli esercizi con carico di peso prevengono la perdita ossea, ma non sembrano in grado di far aumentare la massa ossea. Inoltre, è stato osservato che alla sospensione dell'attività fisica l'effetto benefico non si mantiene. La maggior parte degli studi condotti era a breve termine, e un più sostanziale effetto sulla massa ossea è probabile se l'esercizio fisico viene proseguito per un lungo periodo di tempo. È importante tenere presente che l'attività fisica ha un effetto benefico anche sulla funzione neuromuscolare migliorando la coordinazione, l'equilibrio e la forza, e riducendo così la probabilità di cadute. Un programma di passeggiate è un modo pratico per iniziare. Altre attività, quali la danza, il tennis e lo sci di fondo, possono comunque essere suggerite tenendo presenti le preferenze del paziente e le sue condizioni generali. Le donne che non riescono a camminare possono comunque trarre beneficio dal nuotare o fare esercizio in acqua, non tanto per l'effetto diretto sul tessuto osseo, che è minimo, quanto per l'azione sull'apparato muscolare. L'attività fisica, per essere efficace, dovrebbe consistere in almeno tre sedute settimanali.

TERAPIE FARMACOLOGICHE Fino a pochi anni fa gli estrogeni, da soli o in associazione con un progestinico, erano considerati il trattamento principale per la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi postmenopausale. Tuttavia sono stati introdotti numerosi nuovi farmaci e ci si attende che molti altri lo saranno nel prossimo futuro. Alcuni sono agenti che contrastano specificamente l'osteoporosi (bisfosfonati, calcitonina, PTH); altri, come i modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (*selective estrogen receptor modulators*, SERM), hanno effetti più ampi. La disponibilità di questi farmaci consente di adattare la terapia alle esigenze del singolo paziente.

Estrogeni Molti trial clinici hanno dimostrato che i vari tipi di estrogeni (estrogeni equini coniugati, estradiolo, estrone, estrogeni esterificati, etinilestradiolo e mestranolo) riducono il turnover osseo, prevengono la perdita di massa ossea e determinano un modesto incremento della massa ossea a livello del rachide, del femore e di tutto lo scheletro. Gli effetti degli estrogeni sono evidenti sia nelle donne in menopausa naturale o chirurgica sia in quelle in menopausa da molti anni, con o senza osteoporosi stabilizzata. Gli estrogeni sono efficaci sia per via orale, sia per via transdermica. Sono oggi disponibili formulazioni orali e trans-

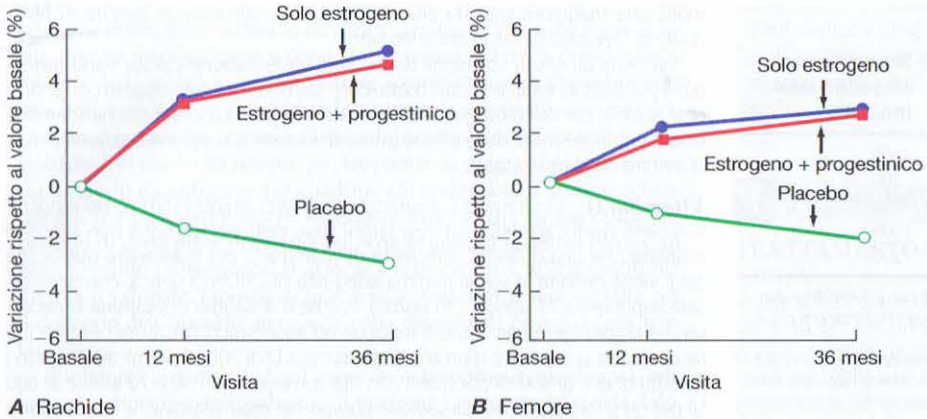


FIGURA 348-7 Effetti della terapia ormonale sostitutiva (*hormone-replacement therapy*, HRT) sulla massa ossea del rachide (***A***) e del femore (***B***). Variazioni percentuali non aggiustate della BMD rispetto al valore basale. Risultati del Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. Estrogeno, 0,625 mg/die di estrogeni coniugati equini; Progestinico, 10 mg/die di medrossiprogesterone acetato. (*Da:* TL Bush et al., *JAMA* 276:1389, 1996; con modifiche.)

dermiche di estrogeni combinati a progestinici, che eliminano il fastidioso problema di assumere due compresse o applicare un cerotto e assumere una compressa di progestinico. Un ampio studio, il Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI), ha dimostrato che l'impiego dei progestinici a 21 atomi di carbonio (C-21) non incrementa l'effetto degli estrogeni standard sulla massa ossea **(Fig. 348-7)**.

Dosaggio degli estrogeni Il dosaggio raccomandato per gli estrogeni somministrati per via orale è di 0,3 mg/die per gli estrogeni esterificati, 0,625 mg/die per gli estrogeni equini coniugati e 5 μg/die per l'etinil-estradiolo. Riguardo alla somministrazione transdermica, il dosaggio comunemente utilizzato è di 50 μg/die di estradiolo, anche se dosaggi inferiori (0,3 e 0,45 mg/die) possono essere adeguati in alcune condizioni. Alcuni dati indicano che persino dosi più basse sono associate a protezione della massa ossea.

Dati sulle fratture Dati epidemiologici dimostrano che le donne trattate con estrogeni hanno in media una riduzione del 50% del rischio di frattura, comprese le fratture di femore. L'effetto della terapia ormonale sostitutiva è massimo nelle donne che iniziano precocemente e continuano a lungo il trattamento. I benefici tendono a scomparire dopo la sospensione della terapia; infatti, dopo 10 anni dall'interruzione della terapia non si osserva più alcun effetto protettivo. Il primo studio clinico che ha valutato le fratture come *outcome* secondario, lo studio HERS (Heart and Estrogen-progestin Replacement Study), non ha dimostrato alcun effetto protettivo della terapia ormonale nei confronti delle fratture femorali o di altre fratture cliniche in donne con patologia coronarica nota. Questi dati hanno reso estremamente importanti i risultati dello studio WHI (Women's Health Initiative) (vedi Cap. 342). Il braccio dello studio WHI che ha valutato la terapia con estrogeni e progestinici in oltre 16000 donne sane in menopausa ha dimostrato che essa riduce il rischio di fratture femorali e di fratture vertebrali clinicamente evidenti del 34% e il rischio complessivo di fratture cliniche del 24%.

Pochissimi studi clinici, peraltro condotti su un piccolo campione di pazienti, hanno avuto come obiettivo primario la valutazione delle fratture vertebrali nelle donne trattate con estrogeni. Essi hanno confermato che il trattamento con estrogeni riduceva significativamente l'incidenza delle fratture vertebrali da compressione nelle donne trattate.

Lo studio WHI ha fornito una grande mole di dati sugli effetti multisistemici della terapia ormonale sostitutiva. Sebbene precedenti studi osservazionali avessero suggerito che la terapia sostitutiva con estrogeni potesse avere effetti positivi sulla patologia cardiovascolare, lo studio WHI ha invece dimostrato che la combinazione di estrogeno e progestinico aumenta di circa il 29% il rischio di infarto del miocardio fatale e non fatale (confermando i dati dello studio HERS), del 40% il rischio di ictus, del 100% il rischio di tromboembolia venosa e del 26% il rischio di cancro della mammella. Analisi successive hanno confermato l'aumento delle rischio di ictus e dimostrato un aumento di due volte delle rischio di demenza. Altri effetti positivi, oltre alla riduzione delle fratture già ricordata, includono una riduzione del 37% del rischio di cancro del colon. Questi rischi relativi devono essere interpretati alla luce del rischio assoluto **(Fig. 348-8)**. Per esempio, in 10000 donne in terapia sostitutiva estroprogestinica per un anno, vi saranno 8 attacchi cardiaci in più, 8 casi di cancro della mammella in più, 18 episodi di tromboembolia venosa in più, 5 fratture femorali in meno, 44 fratture cliniche in meno e 6 casi di cancro del colon-retto in meno. Questi valori devono essere moltiplicati per gli anni di durata della terapia ormonale. Non si è rilevato alcun effetto della terapia ormonale sul rischio di cancro dell'utero e sulla mortalità totale.

È importante ricordare che questi risultati dello studio WHI si applicano specificamente a quella forma di terapia ormonale rappresentata dalla combinazione di un estrogeno equino coniugato con medrossiprogesterone acetato.* I rischi e i benefici della terapia ormonale con soli estrogeni in donne isterectomizzate sono leggermente diversi. Restano i benefici riguardanti la comparsa di fratture e l'aumento del rischio di trombosi venosa e ictus, di entità simile a quanto osservato per la terapia ormonale combinata. Per contro, nel braccio di trattamento con soli estrogeni del WHI non è stato rilevato un aumento del rischio di attacco cardiaco e tumore alla mammella. I dati suggeriscono che almeno alcuni degli effetti deleteri della terapia combinata siano da ascrivere alla componente progestinica.

Meccanismo d'azione Nel tessuto osseo e in altri tessuti sono stati identificati due diversi tipi di recettori degli estrogeni (*estrogenic receptors*, ER): α e β. Le cellule della linea monocitaria, così come gli osteoblasti, esprimono sulla loro superficie sia il recettore alfa (ERα) sia quello beta (ERβ). L'effetto mediato dagli estrogeni cambia a seconda del recettore stimolato. Utilizzando modelli sperimentali di topo knockout per gli ER, è stato osservato che l'eliminazione degli ERα determina una riduzione della massa ossea, mentre mutazioni dell'ERβ hanno effetti minori sull'osso. Soggetti di sesso maschile con una mutazione omozigote degli ERα presentano una marcata riduzione della densità minerale ossea, oltre a un'alterata fusione delle cartilagini di coniugazione epifisarie, confermando così l'importanza degli ERα a livello del tessuto osseo. Il meccanismo attraverso il quale gli estrogeni influenzano l'attività del tessuto scheletrico rappresenta un'area di attiva ricerca (Fig. 348-5). Sebbene i dati siano ancora contraddittori, gli estrogeni sembrano inibire direttamente gli osteoclasti. Tuttavia, la maggior parte degli effetti estrogenici (e degli androgeni) sull'osso sono indiretti, tramite la produzione di fattori paracrini da parte degli osteoblasti. Queste azioni comprendono l'aumento dell'IGF-1 e del TGFβ e l'inibizione della sintesi dell'IL-1 (α e β), dell'IL-6, del TNFα e dell'osteocalcina. Gli effetti indiretti degli estrogeni determinano principalmente una riduzione del riassorbimento osseo.

Progestinici Un progestinico, da assumere giornalmente o a cicli di 12 giorni al mese, viene associato agli estrogeni al fine di ridurre il rischio di tumore dell'utero. Il medrossiprogesterone e il noretindrone acetato, ma non il progesterone micronizzato, annullano l'effetto positivo degli estrogeni sui livelli delle lipoproteine a elevata densità (*high density lipoproteins*, HDL). Sia il medrossiprogesterone sia il progesterone micronizzato non hanno effetti sulla massa ossea; a basse dosi di estrogeni, il noretindrone acetato a basse dosi potrebbe invece avere un effetto positivo. Sul tessuto mammario l'impiego dei progestinici può aumentare il rischio di cancro della mammella.

Modulatori selettivi del recettore degli estrogeni Attualmente nelle donne in postmenopausa sono impiegati due SERM: il raloxifene, che è stato ap-

* Anche questo braccio dello studio WHI è stato interrotto precocemente. I risultati sono stati pubblicati nel 2004 in 3 successivi articoli su *JAMA* e possono essere così riassunti: l'uso di estrogeni coniugati equini per os aumenta il rischio di ictus, diminuisce il rischio di fratture dell'anca e non modifica il rischio cardiovascolare in donne in postmenopausa isterectomizzate, trattate in media per circa 7 anni. Il rischio di tumore mammario richiede ulteriori studi. Di specifico rilievo sono i dati sul deterioramento della funzione cognitiva e sul rischio di demenza; entrambi sono aumentati dalla terapia estrogenica. [*N.d.C.*]

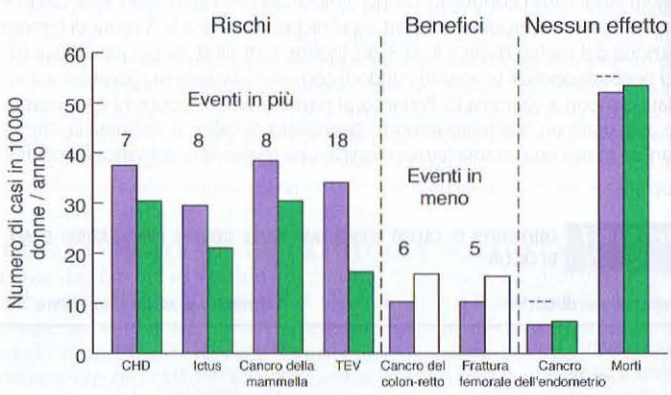


FIGURA 348-8 Effetti della terapia ormonale sostitutiva sull'incidenza di eventi positivi e negativi. In *verde*: placebo; in *viola*: estroprogestinici. (CHD, *coronary heart disease*, cardiopatia coronarica; TEV, tromboembolia venosa). (*Da: Women's Health Initiative. WHI HRT Update.* Disponibile al sito internet: http://www.nhlbi.nih.gov/health/women/upd2002.htm; con modifiche).

provato dalla FDA per la prevenzione e la cura dell'osteoporosi, e il tamoxifene, che è stato approvato per la prevenzione e la cura del tumore della mammella.

Il *tamoxifene*, somministrato a donne in menopausa, riduce il turnover osseo e la perdita di massa ossea. Questo effetto avvalora l'ipotesi che il tamoxifene abbia un'azione estrogeno-simile sul tessuto osseo. Esistono pochissimi dati sull'effetto del tamoxifene nella prevenzione delle fratture ossee, anche se lo studio Breast Cancer Prevention ha indicato una possibile riduzione delle fratture cliniche vertebrali, di quelle femorali e di quelle di Colles. Comunque, il principale effetto del trattamento con tamoxifene riguarda il tumore della mammella. Uno studio sulla prevenzione del tumore della mammella ha dimostrato che il trattamento prolungato per 4 o 5 anni con tamoxifene riduce di circa il 45% l'incidenza di un nuovo tumore mammario, invasivo e non, in una popolazione femminile a elevato rischio di tumore della mammella. Se si considerano i tumori con recettori per gli estrogeni (ER+), la riduzione è del 65%. Il tamoxifene aumenta il rischio di tumore uterino nelle donne in postmenopausa, il che limita l'uso per la prevenzione del tumore mammario alle donne a rischio basso o moderato.

Il *raloxifene* (60 mg/die) ha effetti sul turnover osseo e sulla massa ossea del tutto simili a quelli del tamoxifene, suggerendo che anche questo SERM abbia un'azione estrogeno-simile sullo scheletro. L'effetto del raloxifene sulla massa ossea (dal +1,4% al +2,8% nei confronti del placebo a livello della colonna vertebrale, del femore e dello scheletro intero) è in qualche misura inferiore rispetto a quello degli estrogeni. Nonostante il modesto effetto sulla massa ossea, il raloxifene determina una riduzione dell'incidenza di nuove fratture vertebrali oscillante dal 30 al 50%, a seconda delle sottopopolazioni considerate. Tuttavia, dopo più di 8 anni di osservazione, non vi sono dati che confermino che il raloxifene sia in grado di ridurre il rischio di fratture non vertebrali.

Il raloxifene, come il tamoxifene e gli estrogeni, agisce anche su altri apparati. L'effetto maggiormente positivo sembra essere una riduzione, rispetto al placebo, di circa il 65% dei casi di cancro invasivo della mammella (principalmente della forma con positività per i recettori estrogenici). In uno studio di confronto, il raloxifene è risultato efficace quanto il tamoxifene nel prevenire il cancro mammario in donne ad alto rischio, mentre in un altro studio non ha dimostrato alcun effetto sulla cardiopatia in donne con aumento del rischio di questa patologia. Al contrario del tamoxifene, la terapia con raloxifene non è associata a una maggiore incidenza di patologia benigna e di tumori dell'utero. Il raloxifene aumenta l'incidenza di vampate di calore, ma riduce i livelli sierici di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità e di fibrinogeno.

Meccanismo d'azione Tutti i SERM si legano al recettore estrogenico, ma ogni composto dà luogo a una specifica conformazione sterica del recettore. Come conseguenza, co-attivatori o co-soppressori specifici si legano successivamente al recettore (vedi Cap. 332), determinando effetti diversi sulla trascrizione genica che variano anche a seconda della presenza di altri fattori trascrizionali presenti nella cellula. Un altro aspetto di selettività è l'affinità di ogni specifico SERM rispetto agli ERα o ERβ, che sono espressi differentemente nei vari tessuti. Questo aspetto di tessuto-selettività può consentire di personalizzare la terapia estrogeno-simile tenendo conto delle necessità e dei fattori di rischio del singolo paziente.

Bisfosfonati L'alendronato, il risedronato e l'ibandronato sono stati approvati dalla FDA per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale. Il risedronato e l'alendronato sono approvati per il trattamento dell'osteoporosi indotta dagli steroidi, e il risedronato è approvato anche per la prevenzione dell'osteoporosi indotta da steroidi. Sia l'alendronato che il risedronato sono approvati per il trattamento dell'osteoporosi maschile.

È stato dimostrato che l'*alendronato* riduce il turnover osseo e aumenta la massa ossea, rispetto al placebo, di valori fino all'8% nella colonna e del 6% nel femore. Numerosi studi hanno valutato i suoi effetti sull'incidenza di fratture. Lo studio FIT (Fracture Intervention Trial), condotto su oltre 2000 donne con frattura osteoporotica, ha dimostrato che un trattamento con alendronato (5 mg/die per 2 anni e 10 mg/die per i successivi 9 mesi) è in grado di ridurre di circa il 50% il rischio di una nuova frattura osteoporotica, del 90% quello di fratture vertebrali multiple e del 50% quello di fratture femorali **(Fig. 348-9)**. Diversi studi successivi hanno confermato questi dati. Infatti, in uno studio su oltre 1900 donne con massa ossea ridotta, la terapia con alendronato (10 mg/die) ha ridotto l'incidenza di tutte le fratture non vertebrali di circa il 47% dopo un solo anno.

Gli studi che hanno confrontato una dose di alendronato di 70 mg somministrata una volta alla settimana con una dose di 10 mg/die hanno dimostrato l'equivalenza dei due regimi in termini di effetti sulla massa e sul turnover osseo. Di conseguenza, si preferisce generalmente la terapia mono-settimanale, data la bassa incidenza di effetti collaterali gastrointestinali e la comodità di somministrazione. Poiché i bisfosfonati sono scarsamente assorbiti a livello intestinale, l'alendronato deve essere assunto al mattino a digiuno e almeno 30 minuti prima della colazione con un bicchiere di acqua naturale. Dal momento che l'alendronato può risultare irritante per la mucosa esofagea, questo farmaco è controindicato per coloro che presentano stenosi esofagea o reflusso gastroesofageo. Inoltre, dovrebbe essere raccomandato ai pazienti di non sdraiarsi nei 30 minuti successivi all'assunzione della compressa di alendronato, in modo da evitare un'irritazione esofagea. Casi di esofagite, ulcera esofagea o stenosi esofagea sono stati descritti, ma la loro incidenza è molto bassa. Negli studi clinici l'incidenza totale degli effetti collaterali gastrointestinali non differiva nei pazienti trattati con alendronato e con placebo. L'aledronato è disponibile anche in una preparazione contenente vitamina D.

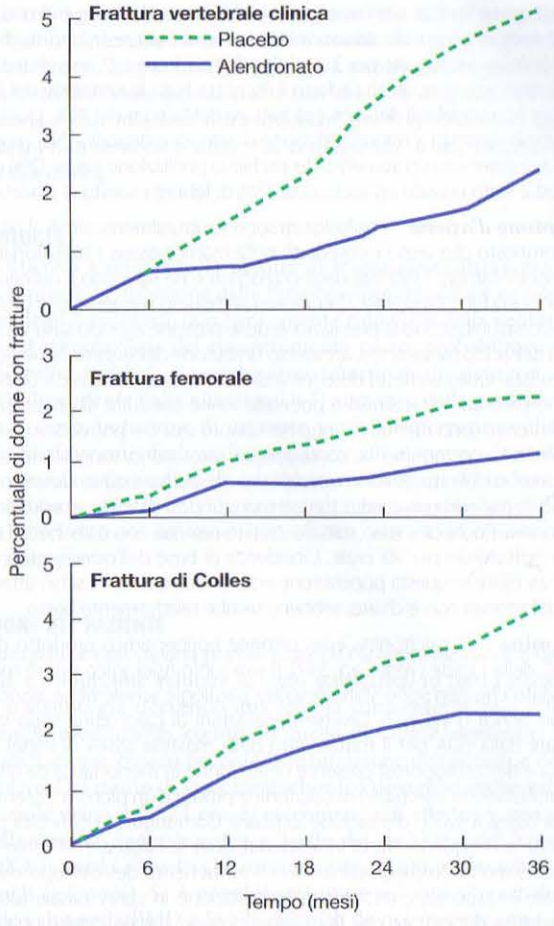


FIGURA 348-9 Percentuale cumulativa delle donne con osteoporosi che hanno subìto fratture vertebrali, femorali e di Colles nei 3 anni di trattamento con alendronato o placebo (FIT 1). (*Da:* DM Black et al., *Lancet* 348:1535, 1996.)

Anche il *risedronato* riduce il turnover osseo e aumenta la massa ossea. Studi clinici controllati hanno dimostrato una riduzione del rischio di fratture vertebrali del 40-50% in 3 anni, associato a una riduzione del 40% del rischio di fratture cliniche non vertebrali. L'unico studio clinico disegnato specificamente per valutare l'effetto sulle fratture femorali (HIP), ha rilevato che il risedronato riduce del 40% il rischio di fratture femorali in donne anziane con osteoporosi nota. Il risedronato non è risultato invece efficace nel ridurre l'incidenza di fratture femorali in donne più anziane (età ≥80 anni) senza osteoporosi dimostrata. Una dose di risedronato di 35 mg somministrata una volta alla settimana è risultata, in diversi studi, equivalente dal punto di vista terapeutico a quella di 5 mg/die. I pazienti devono assumere il risedronato con un bicchiere d'acqua per facilitare il passaggio della compressa nello stomaco e non dovrebbero coricarsi per almeno 30 minuti dopo l'assunzione. L'incidenza di effetti collaterali gastrointestinali nei pazienti in terapia con risedronato si è dimostrata del tutto sovrapponibile a quella del gruppo placebo.

L'*etidronato* è stato il primo bisfosfonato a essere approvato inizialmente per il trattamento della malattia di Paget e per l'ipercalcemia. Questo farmaco è stato utilizzato anche per il trattamento dell'osteoporosi nell'ambito di studi clinici più piccoli di quelli condotti con l'alendronato e il risedronato, ma non è approvato dall'FDA per il trattamento dell'osteoporosi. L'etidronato ha probabilmente un qualche effetto positivo sulle fratture vertebrali quando viene somministrato ciclicamente (2 settimane di terapia e 2 mesi e mezzo di sospensione). Non sono stati condotti studi volti a valutarne l'efficacia per quanto concerne le fratture non vertebrali.

L'*ibandronato* è il terzo bisfosfonato approvato negli Stati Uniti. Alla dose di 2,5 mg/die ha dimostrato, in alcuni studi clinici, di ridurre il rischio di fratture vertebrali di circa il 40%, ma non ha un effetto complessivo sulle fratture non vertebrali. In un'analisi post hoc di soggetti con T-score al collo femorale pari a −3 o meno, l'ibandronato ha ridotto il rischio di fratture non vertebrali di circa il 60%. Nei trial clinici l'ibandronato per os alla dose di 150 mg/mese o per via endovenosa alla dose di 3 mg ogni 3 mesi ha avuto maggiori effetti sul turnover e sulla massa ossea rispetto allo schema di dosaggio di 2,5 mg/die. I pazienti dovrebbero assumere ibandronato per via orale nello stesso modo degli altri bisfosfonati, ma un'ora prima di assumere cibo e bevande (diverse dall'acqua).

L'*acido zoledronico* è un potente bisfosfonato con un particolare schema di somministrazione (una volta all'anno per via e.v.). Anche se non è ancora stato appro-

vato per l'uso nell'ambito dell'osteoporosi, i dati disponibili suggeriscono che sia altamente efficace nella riduzione del rischio di fratture. In uno studio su più di 7000 donne, seguite per 3 anni, l'acido zoledronico (5 mg in una singola infusione e.v. annuale) ha ridotto il rischio di fratture vertebrali del 70%, di fratture non vertebrali del 25% e di fratture del femore del 40%. Questi risultati erano associati a minore riduzione di statura e disabilità. Nel gruppo trattato si è osservato un aumento del rischio di fibrillazione atriale (2%) e artralgia ed è stato rilevato un rischio del 15% di febbre rispetto al placebo.

Meccanismo d'azione I bisfosfonati sono strutturalmente simili al pirofosfato, composto che viene incorporato nella matrice ossea. I bisfosfonati alterano specificamente l'attività degli osteoclasti e ne riducono il numero, in parte inducendone l'apoptosi. Dati recenti sembrano suggerire che gli aminobisfosfonati inibiscono la prenilazione delle proteine agendo sulla via metabolica dell'acido mevalonico, attraverso l'inibizione dell'enzima farnesilpirofosfato sintasi. Questo effetto determina un sovvertimento della circolazione di alcune proteine intracellulari e potrebbe infine condurre all'apoptosi. Alcuni bifosfonati sono ritenuti a lungo nel tessuto osseo e potrebbero esercitare effetti a lungo termine. Le conseguenze, se esistono, sono sconosciute. Un fenomeno definito *osteonecrosi dell'osso mascellare* è stato descritto soprattutto in pazienti con cancro trattati con alte dosi di acido zoledronico o pamidronato. Pochi casi sono stati descritti in pazienti con osteoporosi trattati con bisfosfonati per via orale. L'incidenza di base dell'osteonecrosi dell'osso mascellare in questa popolazione non è nota, quindi il rischio attribuibile ai bisfosfonati non è chiaro, sebbene sembri relativamente basso.

Calcitonina La calcitonina è un ormone polipeptidico prodotto dalle cellule C della tiroide (vedi Cap. 347). Il suo ruolo fisiologico non è molto chiaro, dato che non sono state descritte patologie scheletriche associate a un suo deficit o eccesso. Diverse peparazioni di calcitonina sono state approvate dalla FDA per il trattamento della malattia ossea di Paget, dell'ipercalcemia e dell'osteoporosi presente nelle donne in menopausa da oltre 5 anni.

La formulazione iniettabile di calcitonina produce un piccolo incremento della massa ossea a livello del rachide lombare. Comunque, la difficoltà di somministrazione e i frequenti effetti indesiderati, quali la nausea e il flushing al volto, ne limitano molto l'impiego clinico. Per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale è disponibile anche una formulazione in spray nasale (200 UI/die). Uno studio ha dimostrato che la calcitonina spray nasale induce un piccolo incremento della massa ossea e una modesta riduzione delle fratture vertebrali rispetto alla somministrazione di solo calcio. Non è stata dimostrata l'efficacia nei confronti delle fratture non vertebrali. Una preparazione orale di calcitonina è stata recentemente approvata per l'impiego nell'osteoporosi.

La calcitonina non è indicata per la prevenzione dell'osteoporosi e non è sufficientemente potente da prevenire la perdita di massa ossea nel periodo immediatamente successivo alla menopausa. La calcitonina può avere un effetto analgesico sul dolore osseo, sia se somministrata per via parenterale sia se assunta per via nasale.

Meccanismo d'azione La calcitonina sopprime l'attività osteoclastica agendo direttamente sugli osteoclasti tramite recettori specifici. Gli osteoclasti che sono stati esposti alla calcitonina perdono il loro tipico orletto a spazzola, che normalmente aderisce alla superficie ossea.

Paratormone Il PTH endogeno, un peptide di 84 aminoacidi, è il principale responsabile dell'omeostasi del calcio (vedi Cap. 347). Sebbene un incremento cronico del PTH, come avviene nei pazienti con iperparatiroidismo, si associ a perdita ossea (in particolare dell'osso corticale), il PTH può anche esercitare un effetto anabolico sul tessuto osseo. In accordo con questi dati, alcuni studi osservazionali hanno dimostrato che moderati incrementi di PTH sono associati a conservazione della massa ossea trabecolare. Sulla base di questi risultati, diversi studi clinici hanno valutato l'effetto della somministrazione di un analogo esogeno del PTH (1-34hPTH; teriparatide), che è stato successivamente approvato per la terapia di donne e uomini con osteoporosi confermata. Il primo studio controllato e randomizzato effettuato su donne in postmenopausa ha rilevato che il PTH, se associato a una terapia con estrogeni, determina un importante incremento della massa ossea (del 13% in un periodo di 3 anni, rispetto alla terapia con soli estrogeni) e riduce il rischio di fratture vertebrali da compressione. Nello studio pilota, con durata mediana di 19 mesi, 20 μg/die di PTH(1-34) al giorno per via sottocutanea hanno ridotto le fratture vertebrali del 65% e quelle non vertebrali del 45% **(Fig. 348-10)**. Il farmaco è somministrato mediante iniezione sottocutanea giornaliera per un periodo massimo di 2 anni. La teriparatide determina un aumento della massa ossea e migliora l'architettura della struttura scheletrica. Gli effetti sono minori se i pazienti sono stati precedentemente sottoposti a terapia con bisfosfonati, probabilmente in proporzione alla potenza dell'effetto anti-riassorbitivo. Quando si considera la teriparatide in un paziente mai trattato in precedenza, la migliore modalità di somministrazione è in monoterapia, con successiva introduzione di un agente anti-riassorbitivo come un bisfosfonato.

Gli effetti collaterali della teriparatide sono generalmente lievi e possono comprendere dolore muscolare, debolezza, capogiri, cefalea e nausea. Nei roditori trattati a lungo con PTH a dosi relativamente elevate si sono sviluppati sarcomi osteogenici. Un caso di osteosarcoma è stato segnalato in un paziente trattato con teriparatide. Al momento non sembra che vi sia un eccesso di casi rispetto all'incidenza di base dell'osteosarcoma in questa popolazione.

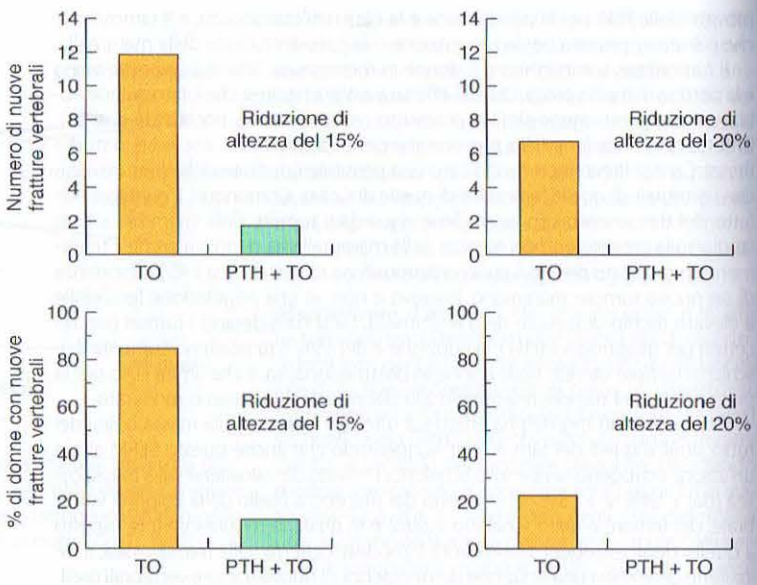


FIGURA 348-10 Numero di nuove deformità vertebrali (riduzione di altezza del corpo vertebrale pari al 15% e al 20%) in donne osteoporotiche trattate per 3 anni con terapia ormonale (TO) e con TO + paratormone (PTH). (*Da:* Cosman et al., *J Bone Miner Res* 16:925, 2001.)

L'uso di PTH può essere limitato dalla sua modalità di somministrazione; si stanno pertanto studiando vie alternative. Rimane da stabilire anche la frequenza ottimale di somministrazione, ed è possibile che il PTH possa essere efficace anche quando utilizzato in modo intermittente. Anche il costo può essere un fattore limitante.

Meccanismo d'azione Il PTH esogeno sembra agire direttamente sull'attività osteoblastica. Infatti, dopo somministrazione di PTH si evidenzia una neoformazione ossea, sia con metodi biochimici che istomorfometrici, ancor prima che si rilevino segni di attivazione osteoclastica. Successivamente, il PTH stimola il rimodellamento osseo, ma sempre con uno sbilanciamento verso la formazione rispetto al riassorbimento. Il PTH stimola la produzione di IGF-I e di collagene e sembra aumentare il numero di osteoblasti stimolandone la replicazione e il reclutamento e inibendone l'apoptosi. A differenza di tutte le altre terapie disponibili, il PTH determina un reale aumento di tessuto osseo e sembra ripristinare la microarchitettura **(Fig. 348-11)**.

Fluoruri I fluoruri sono disponibili da molti anni e in vitro hanno dimostrato una potente azione sulle cellule della linea osteoblastica. Molti studi sull'impiego dei fluoruri nel trattamento dell'osteoporosi hanno fornito risultati contrastanti, in parte a causa dei diversi dosaggi e delle diverse preparazioni impiegate. Malgrado incrementi della massa ossea pari anche al 10%, non è stato riscontrato un effetto costante sulle fratture vertebrali e non vertebrali; queste ultime, anzi, possono persino aumentare se i fluoruri vengono utilizzati a dosi elevate. I fluoruri rimangono ancora un farmaco sperimentale, nonostante i numerosi studi condotti nel corso degli anni.

Il ranelato di stronzio è approvato in molti Paesi europei per il trattamento dell'osteoporosi. Esso aumenta la massa ossea in tutto lo scheletro; nei trial clinici il farmaco ha ridotto il rischio di fratture vertebrali del 37% e di quelle non

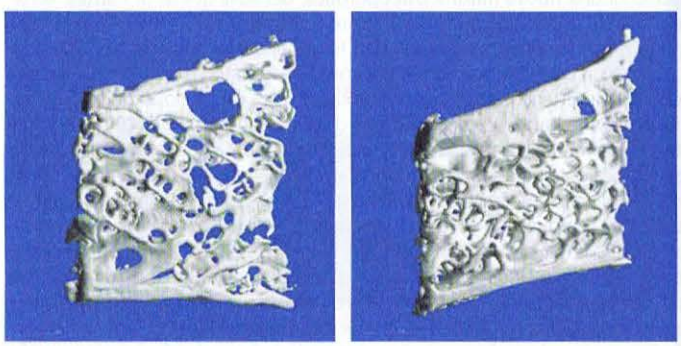


FIGURA 348-11 Effetto del trattamento con paratormone (PTH) sulla microarchitettura ossea. Campioni bioptici ottenuti da una donna di 64 anni di età prima (***A***) e dopo (***B***) il trattamento con PTH. (*Da:* DW Dempster et al., *J Bone Miner Res* 16:1846, 2001.)

vertebrali del 14%. Sembra essere moderatamente anti-riassorbitivo e, nel contempo, non sembra indurre una significativa riduzione della formazione ossea (valutata biochimicamente). Lo stronzio è incorporato nell'idrossiapatite, al posto del calcio, caratteristica che potrebbe spiegare alcuni dei suoi benefici sulle fratture. Un piccolo aumento del rischio di trombosi venosa, convulsioni e anomalie cognitive è stato osservato e richiede ulteriori studi.

Altri farmaci anabolici potenziali Diversi piccoli studi sull'ormone della crescita (*growth hormone*, GH), impiegato in combinazione con altri agenti o da solo, non hanno rilevato sostanziali effetti positivi sulla massa scheletrica. Molte di queste ricerche sono state condotte a breve termine e gli effetti del GH, dell'ormone di rilascio del GH (*growth hormone releasing hormone*, GHRH) e dell'IGF-I rimangono ancora da studiare. Gli steroidi anabolizzanti, la maggior parte dei quali deriva dal testosterone, agiscono principalmente come farmaci antiriassorbitivi, riducendo cioè il turnover osseo, ma potrebbero anche stimolare l'attività osteoblastica. Gli effetti sulla massa ossea sembrano deboli e rimangono ancora non del tutto chiari. Inoltre, il loro impiego è fortemente limitato dagli effetti mascolinizzanti. Recentemente, alcuni studi di tipo osservazionale hanno suggerito che le statine, attualmente utilizzate nelle ipercolesterolemie, potrebbero incrementare la massa ossea e ridurre l'incidenza di fratture, ma i risultati degli studi clinici non sono univoci.

APPROCCI NON FARMACOLOGICI Cuscinetti protettivi applicati alla parte esterna della coscia, in modo da ricoprire la regione trocanterica del femore, possono prevenire la frattura di femore nei pazienti anziani istituzionalizzati. L'impiego di questa protezione è limitata fortemente dallo scarso comfort e dalla compliance; comunque, alcuni nuovi strumenti protettivi sembrerebbero in grado di risolvere questi problemi e di offrire, quindi, una nuova opportunità nella prevenzione delle fratture osteoporotiche.

Anche la *cifoplastica* e la *vertebroplastica* sono utili approcci non farmacologici per il trattamento delle fratture vertebrali associate a dolore, ma non sono disponibili dati a lungo termine.

MONITORAGGIO DELLA TERAPIA Attualmente non esistono linee guida universalmente condivise per il monitoraggio del trattamento dell'osteoporosi. È ragionevole considerare la misurazione della BMD un buon strumento di monitoraggio della terapia, dal momento che la maggior parte dei trattamenti dell'osteoporosi determina un piccolo o moderato aumento della massa ossea. La variazione minima indicativa di una reale differenza tra due misurazioni deve superare circa il 4% se la misurazione è effettuata a livello del rachide, oppure il 6% se si considera il distretto femorale. Il femore è di solito il sito di misurazione preferito poiché presenta la superficie più estesa e consente una migliore riproducibilità. Il trattamento può richiedere diversi anni per produrre incrementi superiori alla variazione minima significativa. Da ciò si può dedurre che la misurazione della BMD dovrebbe essere ripetuta a intervalli superiori ai 2 anni. Il cambiamento di una terapia dovrebbe essere attuato solo in caso di riduzione significativa della BMD, poiché ci si aspetta che la maggior parte dei soggetti non mostri variazioni maggiori dei limiti di sensibilità delle metodiche densitometriche.

I marcatori biologici del turnover osseo potrebbero risultare assai utili nel monitoraggio della terapia, ma al momento sono pochissimi i dati che ne avvalorano l'impiego nel monitoraggio terapeutico. Non è ancora chiaro quale sia l'endpoint più utile. Quando si impiegano i marker del turnover osseo, si deve effettuare una determinazione prima di iniziare il trattamento e ripetere la misurazione dopo più di 4 mesi dall'inizio della terapia. Generalmente la variazione dei marker, rispetto al valore basale, dovrebbe essere almeno del 30-40% perché superi la variabilità biologica e tecnica di questi test. Infine, una variazione positiva della BMD e/o dei marker del turnover osseo può essere utile per rinforzare l'aderenza del paziente al trattamento.

OSTEOPOROSI INDOTTA DA GLUCOCORTICOIDI

Le fratture osteoporotiche sono una frequente conseguenza dell'ipercorticosurrenalismo associato alla sindrome di Cushing. Comunque, la forma più comune di osteoporosi secondaria a glucocorticoidi è quella iatrogena. I glucocorticoidi sono diffusamente impiegati nel trattamento di patologie croniche polmonari, dell'artrite reumatoide e di altre connettivopatie, delle patologie infiammatorie intestinali e nei trapianti d'organo. L'osteoporosi, con le conseguenti fratture da fragilità, è una grave conseguenza del trattamento con glucocorticoidi, che spesso aggrava gli effetti sullo scheletro dell'età e della menopausa; pertanto non sorprende che proprio le donne e gli anziani siano i soggetti più frequentemente colpiti. La risposta scheletrica ai glucocorticoidi è quanto mai variabile e anche nei giovani, se trattati con glucocorticoidi nella fase di crescita, è possibile riscontrare fratture osteoporotiche.

Il rischio di fratture dipende dalla dose e dalla durata della terapia con glucocorticoidi, sebbene dati recenti suggeriscano che non vi sia una dose completamente sicura. La perdita di massa ossea è più rapida nei primi mesi della terapia e il tessuto osseo trabecolare risulta maggiormente colpito rispetto a quello corticale. In effetti è stato dimostrato che le fratture aumentano dopo soli 3 mesi di trattamento con glucocorticoidi. L'aumento del rischio di frattura interessa sia lo scheletro assiale sia quello appendicolare, compreso il femore. La perdita di massa ossea può avvenire qualunque sia la via di somministrazione, quindi anche con alte dosi di glucocorticoidi per via inalatoria e con iniezioni intra-articolari. Inoltre, schemi terapeutici a giorni alterni non sembrano ridurre le conseguenze scheletriche della terapia corticosteroidea.

FISIOPATOLOGIA

I glucocorticoidi aumentano la perdita di massa ossea attraverso molteplici meccanismi: 1) inibizione della funzione osteoblastica e aumento dell'apoptosi degli osteoblasti, con conseguente riduzione della neoformazione ossea; 2) stimolazione del riassorbimento osseo, probabilmente come effetto indiretto; 3) deficit di assorbimento intestinale di calcio con un meccanismo indipendente dalla vitamina D; 4) aumento della perdita urinaria di calcio e, forse, induzione di un certo grado di iperparatiroidismo secondario; 5) riduzione degli androgeni surrenali e soppressione della secrezione ovarica e testicolare di estrogeni e androgeni; 6) induzione potenziale di una miopatia da glucocorticoidi, che potrebbe amplificare gli effetti sullo scheletro e sull'omeostasi calcica, oltre a incrementare il rischio di caduta.

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE

In considerazione dell'elevata prevalenza dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi, è importante valutare lo stato scheletrico in tutti i pazienti che iniziano o stanno già ricevendo una terapia corticosteroidea a lungo termine. I rischi modificabili, compreso quello di cadute, dovrebbero essere identificati. L'esame clinico prevede la misurazione dell'altezza e della forza muscolare. Dal punto di vista ematochimico dovrebbe essere valutata la calciuria nelle urine nelle 24 ore. Si raccomanda di effettuare una misurazione della densità minerale ossea a livello del rachide e del femore mediante DXA in tutti i soggetti che sono in trattamento prolungato con glucocorticoidi (>3 mesi). Se è possibile misurare solo un sito scheletrico, è preferibile valutare la BMD a livello del rachide nei soggetti sotto i 60 anni di età e a livello femorale in quelli con più di 60 anni.

PREVENZIONE

La perdita di tessuto osseo dovuta a trattamento con glucocorticoidi può essere prevenuta e il rischio di frattura significativamente ridotto. Le strategie dovrebbero comprendere l'impiego della minima dose efficace e, se possibile, la somministrazione topica o inalatoria. Inoltre, è molto importante ridurre i fattori di rischio, smettendo di fumare, riducendo il consumo di alcolici e praticando un'attività fisica con carico di peso. Infine, tutti i pazienti dovrebbero ricevere un apporto adeguato di calcio e vitamina D con la dieta o ricorrendo a supplementazioni.

TERAPIA OSTEOPOROSI INDOTTA DA GLUCOCORTICOIDI

Solo i bisfosfonati hanno dimostrato, in studi clinici controllati, di possedere la capacità di ridurre il rischio di frattura nei pazienti trattati con glucocorticoidi. Il risedronato previene la perdita di massa ossea e riduce l'incidenza di fratture di circa il 70% Effetti simili sono stati riscontrati anche per l'alendronato. Altri studi controllati hanno dimostrato un effetto antiriassorbitivo della terapia ormonale sostitutiva e un certo effetto protettivo sulla colonna della calcitonina. Infine, anche se i tiazidici riducono la perdita di calcio nelle urine, il loro ruolo nella prevenzione delle fratture rimane poco chiaro. Anche il PTH è stato studiato in un piccolo gruppo di donne con osteoporosi indotta da glucocorticoidi; lo studio ha dimostrato un notevole incremento della massa ossea, ed è attualmente in corso uno studio multicentrico più ampio con la teriparatide.

BIBLIOGRAFIA

BARRETT-CONNOR E et al: Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 355:125, 2006

COSMAN F: Anabolic therapy for osteoporosis: Parathyroid hormone. Curr Rheumatol Rep 8:63, 2006

DEROO BJ et al: Estrogen receptors and human disease. J Clin Invest 116:561, 2006

HEANEY RP: Bone health. Am J Clin Nutr 85:300S, 2007

LYLES KW et al: Zolendroic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med 357:1799, 2007

MAUCK KF, CLARKE BL: Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. Mayo Clin Proc 81:662, 2006

MULDER JE et al: Drug insight: Existing and emerging therapies for osteoporosis. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2:670, 2006

POOLE KE, COMPSTON JE: Osteoporosis and its management. BMJ 333:1251, 2006

VOGEL V et al: Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. JAMA 295:2727, 2006

349 Malattia ossea di Paget e altre displasie ossee

Murray J. Favus, Tamara J. Vokes

MALATTIA OSSEA DI PAGET

La malattia di Paget è una patologia ossea focale, che spesso colpisce numerosi segmenti scheletrici, caratterizzata da un aumento del rimodellamento osseo. Il processo patologico ha inizio con l'eccesso del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti, seguito dall'aumento compensatorio della neoformazione ossea mediata dagli osteoblasti. Il tessuto osseo pagetico neoformato è disorganizzato strutturalmente ed è più suscettibile a deformarsi e a fratturarsi. Sebbene la maggior parte dei pazienti sia asintomatica, una varietà di sintomi e complicanze può derivare o direttamente dall'alterazione strutturale ossea, o in seguito all'accrescimento osseo e alla conseguente compressione del tessuto nervoso circostante.

Epidemiologia La frequenza della malattia di Paget varia notevolmente secondo l'area geografica, con una prevalenza elevata nell'Europa occidentale (Gran Bretagna, Francia, Germania, ma non Svizzera o Scandinavia) e tra gli emigrati in Australia, Nuova Zelanda, Sudafrica, Nord- e Sudamerica. La malattia è invece rara nelle popolazioni originarie delle Americhe, dell'Africa, dell'Asia e del Medio Oriente. La prevalenza è maggiore negli uomini e aumenta con l'età. In serie autoptiche, la malattia di Paget è riscontrata in circa il 3% dei soggetti con più di 40 anni. La prevalenza valutata mediante radiografie scheletriche in pazienti con più di 55 anni di età è del 2,5% negli uomini e dell'1,6% nelle donne. L'incidenza, corretta per l'età, di un aumento dei livelli di fosfatasi alcalina in uomini e donne asintomatici è rispettivamente di 12,7 e di 7/100 000 anni-persona. Durante gli ultimi 20 la frequenza di questa diagnosi, secondo criteri radiografici o biochimici, è diminuita.

Eziologia L'eziologia della malattia ossea di Paget rimane sconosciuta, ma vi sono dati a supporto di fattori sia genetici che virali. Un'anamnesi familiare positiva si riscontra nel 15-25% dei pazienti e, quando presente, si associa a un aumento da 7 a 10 volte della prevalenza della malattia nei parenti di primo grado.

Una delezione in omozigosi del gene *TNFRSF11B*, che codifica per l'osteoprotegerina (Fig. 349-1), causa la malattia di Paget giovanile, caratterizzata dall'incontrollata differenziazione e attività riassorbitiva degli osteoclasti. La distribuzione della malattia in numerosi e ampi gruppi di famiglie indica una trasmissione autosomica dominante a penetranza variabile. Un locus associato alla suscettibilità alla malattia di Paget è stato mappato sul cromosoma 18q21-22, una regione che contiene il gene responsabile di una rara malattia scheletrica simile alla malattia di Paget, nota come *osteolisi espansibile familiare*. Il gene codifica per il recettore attivatore del fattore nucleare κB (RANK), un membro della superfamiglia del fattore di necrosi tumorale che ha un ruolo cruciale nella differenziazione osteoclastica (Fig. 349-1). In altre famiglie, loci associati a suscettibilità alla malattia sono stati mappati sui cromosomi 18q23, 6p21.3, 5q31 e 5q35. Mutazioni del gene *SOSTM1* (sequestasoma-1 o proteina p62) nel dominio C-terminale per il legame con l'ubiquitina sono state identificate in casi familiari e sporadici di malattia di Paget. La proteina p62 è coinvolta nella trasduzione del segnale mediato da NF-κB e regola la differenziazione osteoclastica. La variabilità del fenotipo nei pazienti con mutazioni di *SOSTM1* suggerisce che fattori aggiuntivi, come altre influenze genetiche o infezioni virali, potrebbero influenzare l'espressione clinica della malattia.

Molte evidenze suggeriscono che un'infezione virale può contribuire alle manifestazioni cliniche della malattia di Paget; in particolare sono state osservate: 1) la presenza negli osteoclasti pagetici di inclusioni citoplasmatiche e nucleari che ricordano i paramyxovirus (virus del morbillo e respiratorio sinciziale); 2) la presenza di mRNA virale nei precursori osteoclastici e negli osteoclasti maturi. Un'eziologia virale è ulteriormente avvalorata dalla dimostrazione che vettori contenenti geni del nucleocapside o della matrice del virus del morbillo sono in grado di trasformare precursori osteoclastici in osteoclasti simil-pagetici. Tuttavia, l'eziologia virale è stata posta in discussione dal fatto che non è stato possibile isolare un virus vivo dal tessuto osseo pagetico, né clonare geni virali integri dal materiale ottenuto da pazienti con malattia di Paget.

Fisiopatologia La principale anomalia della malattia di Paget è l'aumento del numero e dell'attività degli osteoclasti. Rispetto agli osteoclasti normali, quelli pagetici sono più voluminosi, da 10 a 100 volte più numerosi e hanno un maggior numero di nuclei (fino a 100, a fronte dei 3-5 nuclei dell'osteoclasto normale). Questi osteoclasti iperattivi possono determinare un aumento di 7 volte della superficie di riassorbimento e un tasso di erosione di 9 μg/die (normalmente è di 1 μg/die). Sono state identificate numerose cause dell'aumento del numero e dell'attività degli osteoclasti pagetici: 1) i precursori osteoclastici sono più sensibili alla $1,25(OH)_2D_3$; 2) gli osteoclasti sono più sensibili al ligando di RANK (RANKL), il fattore che media gli effetti della maggior parte dei fattori osteotropi sulla formazione degli osteoclasti; 3) le cellule stromali midollari delle lesioni pagetiche iperesprimono RANKL; 4) il reclutamento dei precursori osteoclastici è stimolato dall'interleuchina (IL) 6, i cui livelli ematici sono aumentati nei pazienti con malattia di Paget attiva e che è iperespressa dagli osteoclasti pagetici; 5) il proto-oncogene c-*fos*, che aumenta l'attività osteoclastica, è iperespresso; 6) l'oncogene anti-apoptotico *Bcl-2* è iperespresso nell'osso pagetico. Nei siti di attivo riassorbimento vengono reclutati numerosi osteoblasti, che producono grandi quantità di nuova matrice ossea. Di conseguenza, il turnover osseo risulta elevato, ma la massa ossea non diminuisce; al contrario, risulta normale o aumentata.

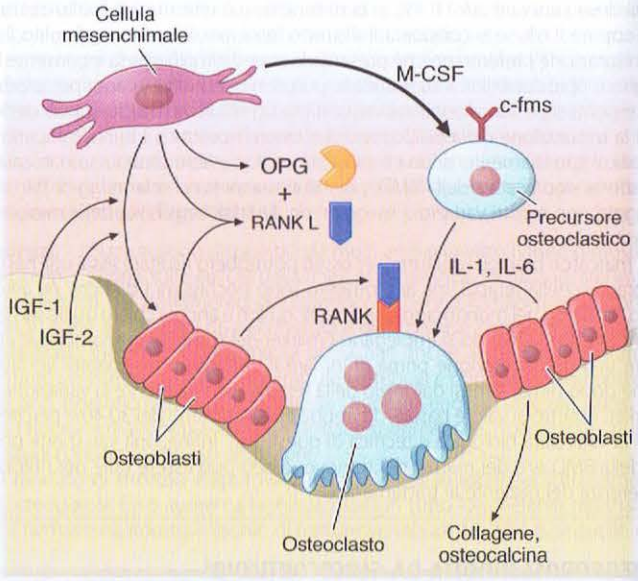


FIGURA 349-1 Schema dei fattori che stimolano la differenziazione e l'attività degli osteoclasti e degli osteoblasti e ruolo del sistema RANKL. Le cellule stromali del midollo osseo (mesenchimali) e gli osteoblasti maturi producono numerosi fattori di crescita e citochine, tra cui il fattore stimolante le colonie di macrofagi (*macrophage colony-stimulating factor*, M-CSF), che modulano l'osteoclastogenesi. Il RANKL (*receptor activator of NF-κB ligand*, ligando del recettore attivatore di NF-κB) è prodotto dai precursori osteoblastici e dagli osteoblasti maturi; il falso recettore solubile osteoprotegerina (OPG) può legarsi al RANKL impedendone l'azione. In alternativa, l'interazione cellula-cellula tra i precursori degli osteoblasti e degli osteoclasti permette il legame del RANKL al recettore di membrana RANK, che stimola la differenziazione e l'attività degli osteoclasti. Il RANK lega proteine intracellulari dette TRAF (*tumor necrosis factor receptor-associated factors*, fattori associati al recettore del fattore di necrosi tumorale), che trasducono il segnale recettoriale a fattori di trascrizione quali NF-κB. L'M-CSF si lega al suo recettore, c-fms, omologo cellulare dell'oncogene *fms*. Si rimanda al testo per il possibile ruolo di questi sistemi nei disturbi della funzione osteoclastica quali la malattia di Paget e l'osteopetrosi.

L'elemento caratteristico della malattia di Paget è dunque l'aumento del riassorbimento osseo associato a una neoformazione accelerata. L'iniziale fase osteolitica, con riassorbimento osseo aumentato e ipervascolarizzazione, si manifesta radiograficamente come una lesione litica che avanza a cuneo. La seconda fase è un periodo di neoformazione e riassorbimento osseo molto attivi, che sostituiscono il normale tessuto osseo lamellare con tessuto osseo disorganizzato (a fibre intrecciate). L'aspetto a mosaico dell'osso a fibre intrecciate è caratterizzato da un deterioramento delle proprietà strutturali; l'osso può quindi incurvarsi e fratturarsi più facilmente. Contemporaneamente, tessuto connettivo fibroso può sostituire il normale midollo osseo. Nella fase finale (sclerotica), il riassorbimento osseo diminuisce progressivamente, portando a un tessuto osseo pagetico a mosaico, duro, denso, meno vascolarizzato, che rappresenta la cosiddetta "fase spenta" della malattia di Paget. Queste tre fasi possono essere presenti contemporaneamente in differenti segmenti scheletrici.

Manifestazioni cliniche Nei pazienti asintomatici la malattia di Paget è spesso diagnosticata in seguito al riscontro occasionale di elevati livelli di fosfatasi alcalina o di alterazioni radiografiche nel corso di indagini effettuate per altre indicazioni. I segmenti scheletrici più frequentemente colpiti sono la pelvi, i corpi vertebrali, la teca cranica, il femore e la tibia. La forma poliostotica è più comune nei casi familiari con una presentazione precoce.

Il dolore è il più comune sintomo di presentazione e deriva da aumento della vascolarizzazione ossea, dall'espansione delle lesioni litiche, dalle fratture, dall'incurvamento o da altre deformità delle estremità. L'incurvamento del femore o della tibia causa alterazioni della deambulazione e sollecitazioni meccaniche anomale, con conseguenti coxo- e gonartrosi secondarie. L'incurvamento delle ossa lunghe determina anche dolore alle estremità per stiramento dei muscoli attaccati all'osso indebolito dal processo pagetico. Il dolore dorsale deriva dall'ingrandimento delle vertebre pagetiche, da fratture vertebrali da compressione, stenosi del canale spinale, processi degenerativi delle articolazioni e alterazione della meccanica corporea con cifosi e inclinazione in avanti della parte superiore del tronco. Raramente, il midollo spinale può essere leso dall'accrescimento delle lesioni o da una sindrome da furto cerebrale. L'interessamento cranico può causare cefalea, ingrandimento simmetrico o asimmetrico delle ossa parietali o frontali (bozze frontali) e aumento delle dimensioni della teca cranica. L'espansione delle ossa craniche può restringere i forami cranici, causando complicanze neurologiche, tra cui perdita dell'udito (per il danno del nervo cocleare da coinvolgimento dell'osso temporale), paralisi dei nervi cranici, appiattimento della base del cranio (*platibasia*) e rischio di compressione del tronco cerebrale. L'interessamento pagetico del massiccio facciale può causare deformità del volto, perdita dei denti e altri disturbi dentari e, raramente, compressione delle vie aeree.

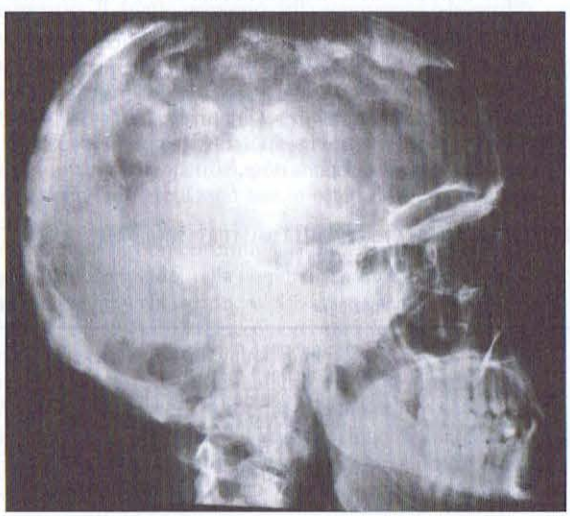
Le fratture sono complicanze gravi della malattia di Paget e in genere interessano le ossa lunghe in corrispondenza delle lesioni litiche attive o in avanzamento. Siti frequenti di frattura sono il corpo femorale e la regione subtrocanterica. In rari casi, dal tessuto osseo pagetico hanno origine delle neoplasie. L'incidenza dei sarcomi appare in diminuzione, forse in conseguenza di un trattamento più precoce ed efficace con potenti farmaci antiriassorbitivi. La maggior parte dei tumori è costituita da osteosarcomi, che in genere si presentano con dolore che ha caratteristiche nuove in una lesione pagetica presente da tempo. Tumori benigni a cellule giganti ricchi di osteoclasti possono originare nelle aree adiacenti all'osso pagetico e rispondono alla terapia con glucocorticoidi.

Complicanze cardiovascolari possono manifestarsi in pazienti con interessamento di una parte estesa (15-35%) dello scheletro e un alto grado di attività di malattia (fosfatasi alcalina quattro volte sopra i limiti di norma). Le estese fistole arterovenose e i notevoli aumenti del flusso ematico attraverso l'osso pagetico vascolarizzato portano a uno stato emodinamico di alta gittata e cardiomegalia. Tuttavia, uno scompenso cardiaco ad alta portata è relativamente raro e generalmente si sviluppa in pazienti con patologia cardiaca concomitante. Infine, si associano alla malattia di Paget la stenosi aortica calcifica e calcificazioni vascolari diffuse.

Diagnosi La diagnosi può essere suggerita all'esame obiettivo dalla presenza di un aumento delle dimensioni del cranio con bozze frontali, di incurvamento di un arto o di bassa statura con postura "a scimmia". Un'estremità con un'area di calore e dolorabilità alla palpazione può suggerire una sottostante lesione pagetica. Altri reperti comprendono: deformità ossee della pelvi, del cranio, della colonna e degli arti; coinvolgimento artrosico delle articolazioni adiacenti alle lesioni pagetiche; diversa lunghezza degli arti inferiori derivante da deformità delle ossa lunghe.

La malattia di Paget viene in genere diagnosticata sulla base di alterazioni radiografiche o bioumorali. I reperti radiografici tipici comprendono ingrossamento o espansione di un osso o di una regione di un osso lungo, ispessimento corticale, trabecolatura grossolana e tipiche alterazioni litiche e sclerotiche. I radiogrammi del cranio (Fig. 349-2) rivelano aree di osteoporosi circoscritta, ispessimento della diploe e ingrossamento e sclerosi di una o più ossa craniche, a carico dell'intero osso o di una sua parte. L'ispessimento corticale delle limitanti somatiche vertebrali superiori e inferiori crea una vertebra "a cornice", mentre una vertebra ingrandita diffusamente sclerotica viene definita "d'avorio". I radiogrammi pelvici possono evidenziare distruzione o fusione delle articolazioni sacroiliache, lesioni litiche e sclerotiche dell'ileo con spire di trabecolatura grossolana, linea ileopettinea ispessita e sclerotica (segno di Brim) e deformazione con protrusione acetabolare, migrazione assiale dei femori e contrattura funzionale in flessione. I radiogrammi delle ossa lunghe rivelano incurvamento e tipiche modificazioni pagetiche (ispessimento e allargamento della corticale e aree di lisi e di sclerosi) (Fig. 349-3). Una scintigrafia ossea con ^{99m}Tc è meno specifica ma più sensibile della radiografia convenzionale per identificare lesioni scheletriche attive. Aree sospette di neoformazione maligna sono meglio distinguibili dall'osso pagetico mediante tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM). La diagnosi definitiva di neoplasia maligna richiede la biopsia ossea.

La valutazione biochimica è utile nella diagnosi e nella gestione della malattia di Paget. Il marcato incremento del turnover osseo può essere seguito nel tempo utilizzando marcatori biochimici di neoformazione e di riassorbimento osseo. L'aumento parallelo dei livelli sierici di fosfatasi al-



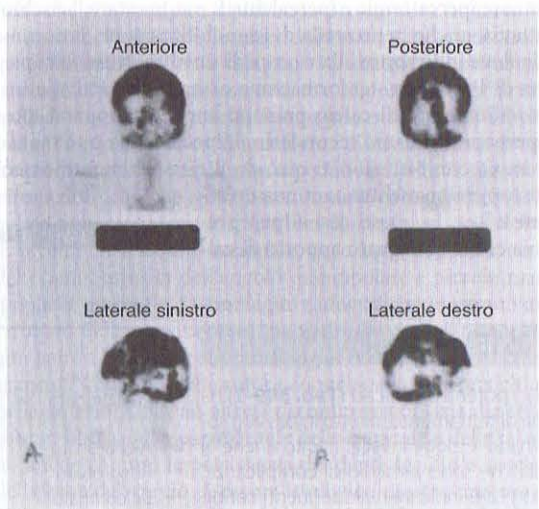


FIGURA 349-2 Donna di 48 anni con malattia ossea di Paget del cranio. ***A sinistra:*** radiogramma laterale che mostra sia aree di riassorbimento osseo che aree di sclerosi. ***A destra:*** scintigramma osseo ottenuto con ^{99m}Tc-HDP (idrossimetilendifosfonato). Le immagini anteriore, posteriore e laterali del cranio mostrano una captazione diffusa dell'isotopo da parte delle ossa frontali, parietali, occipitali e delle piramidi delle ossa temporali.

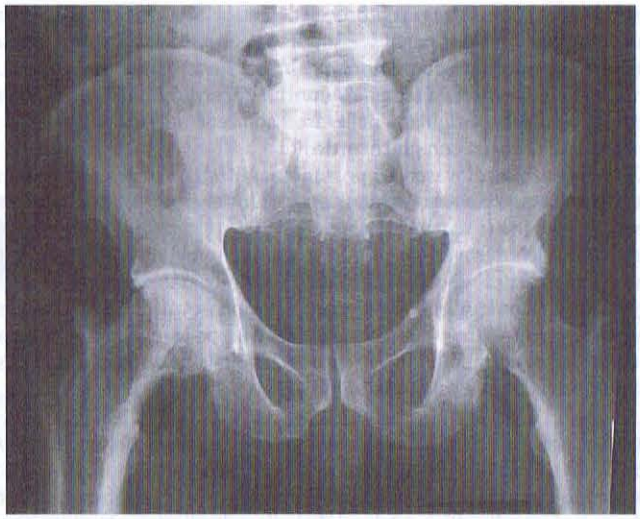


FIGURA 349-3 Radiogramma di un uomo di 73 anni con malattia ossea di Paget della parte prossimale del femore destro. Da notare la trabecolatura grossolana con notevole ispessimento della corticale e restringimento dello spazio articolare, indicativi di osteoartrosi secondaria alla deformità pagetica del femore destro.

calina e dei livelli urinari di idrossiprolina, rispettivamente marcatori di neoformazione e di riassorbimento, conferma l'associazione di neoformazione e riassorbimento osseo nella malattia di Paget. L'entità dell'aumento dei marcatori ossei riflette l'estensione e la gravità della malattia. I pazienti con un maggiore incremento di fosfatasi alcalina (10 volte il limite superiore di normalità) hanno tipicamente un interessamento del cranio e di almeno un altro sito osseo. Valori più bassi suggeriscono una malattia meno estesa o in fase quiescente. Per la maggior parte dei pazienti, la fosfatasi alcalina sierica resta l'esame di scelta sia per la diagnosi, sia per valutare la risposta alla terapia. Talvolta nei pazienti asintomatici con progressione in un singolo sito si possono avere normali livelli di fosfatasi alcalina totale, ma un aumento della fosfatasi alcalina ossea. L'osteocalcina sierica, un altro marcatore di neoformazione ossea, non è sempre elevata nei pazienti con malattia di Paget attiva, e il suo uso non è raccomandato per la diagnosi e il monitoraggio.

I livelli urinari e sierici di desossipiridinolina e dei telopeptidi N- e C-terminale, prodotti di degradazione del collagene di tipo I, sono marcatori di riassorbimento osseo più specifici dell'idrossiprolina. Questi marcatori di riassorbimento osseo più recenti hanno diversi vantaggi rispetto al dosaggio del rapporto idrossiprolina/creatinina sulle urine delle 24 ore o sulle seconde urine del mattino, che richiede il controllo dell'apporto alimentare di gelatina e un'accurata raccolta e analisi del campione. I nuovi marcatori di riassorbimento decrescono più rapidamente della fosfatasi alcalina in risposta alla terapia.

I livelli sierici di calcio e di fosfato sono normali nella malattia di Paget. L'immobilizzazione di un paziente con malattia di Paget attiva può raramente determinare ipercalcemia e ipercalciuria, e aumentare il rischio di nefrolitiasi. Tuttavia, anche in presenza di immobilizzazione, il riscontro di ipercalcemia deve indirizzare alla ricerca di un'altra causa. Nei pazienti con malattia di Paget con neoformazione ossea molto attiva e insufficiente apporto alimentare di calcio possono anche svilupparsi ipocalcemia o lieve iperparatiroidismo secondario. L'ipocalcemia può manifestarsi durante terapia con bisfosfonati quando il riassorbimento osseo viene rapidamente soppresso mentre continua un'attiva neoformazione ossea. In questi casi si può prevenire l'ipocalcemia con un adeguato apporto di calcio e vitamina D.

TRATTAMENTO MALATTIA OSSEA DI PAGET

Lo sviluppo di farmaci potenti ed efficaci **(Tab. 349-1)** ha cambiato la strategia di trattamento, diretto in passato solo ai pazienti sintomatici e oggi, invece, rivolto anche ai pazienti asintomatici che sono a rischio di complicanze. La terapia farmacologica è indicata nelle seguenti condizioni: per controllare i sintomi causati da una malattia di Paget metabolicamente attiva, come il dolore osseo, le fratture, la cefalea, il dolore da radiculopatia o artropatia pagetica o le complicanze neurologiche; per ridurre il flusso ematico e quindi l'emorragia intraoperatoria nei pazienti che devono essere sottoposti a intervento chirurgico su lesioni pagetiche attive; per ridurre l'ipercalciuria che può manifestarsi durante l'immobilizzazione; per ridurre il rischio di complicanze quando la malattia è molto attiva (fosfatasi alcalina elevata) e quando colpisce ossa sottoposte al carico ponderale, aree adiacenti alle grosse articolazioni, corpi vertebrali e il cranio. Non è ancora dimostrato se una terapia precoce sia in grado di prevenire le complicanze tardive. Tuttavia, il ripristino di una normale architettura ossea in seguito alla soppressione dell'attività pagetica suggerisce che il trattamento possa prevenire ulteriori deformità e complicanze.

I farmaci approvati per la terapia della malattia di Paget sopprimono il riassorbimento osseo e conseguentemente diminuiscono la neoformazione (Tab. 349-1). In seguito alla diminuzione del turnover osseo, il tessuto osso pagetico, che include aree di tessuto a fibre intrecciate scarsamente mineralizzato, viene sostituito da normale tessuto osso spugnoso (lamellare). Il miglioramento nella struttura scheletrica può essere dimostrato mediante radiografia convenzionale o scintigrafia ossea con ^{99m}Tc, che mostra una diminuzione dell'accumulo del radioisotopo nelle lesioni pagetiche. Una riduzione del turnover osseo può essere confermata dalla riduzione dei marcatori di riassorbimento urinari e sierici (piridinolina, desossipiridinolina, telopeptidi N-e C-terminali) e dei marcatori sierici di neoformazione ossea (fosfatasi alcalina, osteocalcina).

La potenza dei diversi bisfosfonati viene espressa in rapporto a quella dell'etidronato, il primo farmaco di questa classe usato nella pratica clinica. L'uso dell'etidronato è attualmente limitato poiché le dosi necessarie per sopprimere il riassorbimento osseo possono inibire la mineralizzazione. Perciò, questo farmaco viene somministrato a cicli, con 6 mesi di trattamento seguiti da 6 mesi senza farmaco. Il mancato utilizzo del regime ciclico può determinare osteomalacia, che si manifesta con dolore osseo e fratture. L'etidronato non dovrebbe essere utilizzato nei pazienti con lesioni litiche avanzate in ossa sottoposte al carico ponderale. Il principale vantaggio dell'etidronato è l'essere relativamente ben tollerato: solo raramente causa diarrea o dolore osseo.

I bisfosfonati orali di seconda generazione (tiludronato, alendronato e risedronato) sono più potenti dell'etidronato nel controllo del turnover osseo, e sono quindi in grado di indurre una remissione più duratura a dosi più basse. L'uso di dosi più basse riduce il rischio di un'alterata mineralizzazione e di osteomalacia. I bisfosfonati orali sono scarsamente assorbiti e possono produrre ulcere esofagee, reflusso e, raramente, perforazione. Devono quindi essere assunti al mattino, a stomaco vuoto, evitando di distendersi e di assumere cibo o bevande nei successivi 30-60 minuti. Anche altri farmaci devono essere assunti almeno 30-60 minuti dopo l'assunzione dei bisfosfonati per ottimizzarne l'assorbimento. Il tiludronato, assunto quotidianamente per 3 mesi, normalizza i livelli di fosfatasi alcalina nel 24-35% dei pazienti con malattia moderata. Nei pazienti con malattia moderata e grave, la somministrazione di alendronato per 6 mesi normalizza i livelli di fosfatasi alcalina in più del 67% dei pazienti, con una riduzione complessiva della fosfatasi alcalina del 79% a fronte del 44% con l'etidronato. Nei pazienti con malattia moderatamente attiva, la somministrazione quotidiana di risedronato per 2-3 mesi riduce la fosfatasi alcalina sierica dell'80% e, dopo 6 mesi di trattamento, normalizza gli indici di turnover osseo nel 73% dei pazienti, a fronte del 15% di quelli trattati con etidronato.

Il pamidronato è approvato per l'utilizzo endovenoso nella malattia di Paget. La dose raccomandata è di 30 mg, diluiti in 500 ml di soluzione fisiologica o glucosata al 5% e infusi per via endovenosa in 4 ore per tre giorni consecutivi. La dose può essere modificata secondo le necessità di ciascun paziente. Una singola dose di 60 mg di pamidronato per via endovenosa può normalizzare il turnover osseo in pazienti con malattia lieve. In pazienti con malattia da moderata a grave (aumento della fosfatasi alcalina di 3-4 volte il normale) possono essere necessarie 2-4 somministrazioni di 60-90 mg di pamidronato per via endovenosa ogni 1-2 settimane. Pazienti con malattia molto grave possono richiedere una dose totale di pamidronato di 300-500 mg, somministrata settimanalmente per molte settimane. Sebbene la soppressione dei marcatori ossei urinari si verifichi dopo pochi giorni o settimane, la normalizzazione dei livelli di fosfatasi alcalina richiede spesso almeno 3 mesi. Di conseguenza, è meglio valutare gli effetti del pamidronato 3 mesi dopo la dose iniziale.

TABELLA 349-1 FARMACI APPROVATI PER LA TERAPIA DELLA MALATTIA OSSEA DI PAGET

Farmaco	Potenza[a]	Posologia	Modalità di somministrazione
Etidronato	1	400 mg/die per 6 mesi	A digiuno per os
Tiludronato	10	400 mg/die per 3 mesi	A digiuno per os
Pamidronato	100	30 mg/die per 3 dosi o 60-90 mg in una sola volta	Per via endovenosa
Alendronato	700	30 mg/die per 6 mesi	A digiuno per os
Risedronato	1000	30 mg/die per 2 mesi	A digiuno per os
Zoledronato	Sconosciuta	5 mg	Per via endovenosa
Calcitonina	Non valutata	100 U/die	Per via sottocutanea

[a] La potenza è valutata rispetto all'etidronato. Le compresse di etidronato, tiludronato, alendronato e risedronato sono rispettivamente da 400, 200, 40 e 30 mg. La calcitonina in spray nasale non è approvata per l'uso nella malattia di Paget.

Nel 2006 lo zoledronato per via endovenosa ha ricevuto l'approvazione dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti per l'utilizzo nella malattia di Paget. Un'infusione di 5 mg di zoledronato normalizza la fosfatasi alcalina in circa il 90% dei pazienti nell'arco di 6 mesi, e l'effetto terapeutico persiste per ulteriori 6 mesi nella maggior parte dei pazienti.

Il pamidronato e lo zoledronato sono in genere ben tollerati; tuttavia, alcuni pazienti manifestano una sindrome simil-influenzale che può iniziare 24 ore dopo la prima infusione. Ai pazienti con elevato turnover osseo devono essere somministrati vitamina D (400-800 UI/die) e calcio (500 mg 3 volte/die) per prevenire l'ipocalcemia e l'iperparatiroidismo secondario. Le indicazioni per la terapia endovenosa sono: malattia lieve con normalizzazione del turnover osseo dopo una singola infusione; efficacia di una precedente infusione nel prevenire la progressione di malattia; resistenza alla terapia orale; necessità di una risposta rapida (come nei pazienti con sintomi neurologici o un dolore osseo grave dovuto a lesioni litiche); rischio di frattura imminente; come pretrattamento prima di un intervento chirurgico in elezione su una regione colpita da malattia attiva. La remissione dopo terapia con pamidronato o zoledronato può durare un anno o più.

Anche la formulazione di calcitonina di salmone per iniezione sottocutanea è approvata per il trattamento della malattia di Paget. La calcitonina in spray nasale è invece approvata per la terapia dell'osteoporosi alla dose di 200 U/die; tuttavia, l'efficacia di questa dose nella malattia di Paget non è stata adeguatamente studiata. La dose d'attacco abituale di calcitonina iniettabile (100 U/die) riduce la fosfatasi alcalina del 50% e può alleviare i sintomi scheletrici. Dopo un'iniziale risposta favorevole alla dose di 100 U/die, questa può essere ridotta a 50 U/die tre volte alla settimana; tuttavia, la dose più bassa può richiedere una somministrazione prolungata per mantenere l'efficacia. I più comuni effetti collaterali della terapia con calcitonina sono la nausea e le vampate al volto. Dopo un uso prolungato può svilupparsi resistenza secondaria, dovuta alla formazione di anticorpi anticalcitonina o alla riduzione dei recettori della calcitonina sulla superficie osteoclastica. La minore potenza e la modalità di somministrazione rendono questo farmaco una scelta terapeutica meno attraente, che dovrebbe essere riservata ai pazienti che non tollerano o non rispondono ai bisfosfonati.

IPEROSTOSI

OSTEOPETROSI

Il termine *osteopetrosi* fa riferimento a un gruppo di malattie causate da un grave difetto del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. Altri termini comuni sono malattia marmorea o delle ossa di marmo, che si riferisce all'aspetto radiografico solido dei segmenti scheletrici interessati, e malattia di Albers-Schönberg, che fa riferimento alla forma più lieve dell'adulto, nota anche come osteopetrosi autosomica dominante di tipo II. I principali tipi di osteopetrosi sono l'osteopetrosi maligna (grave, infantile, autosomica recessiva) e l'osteopetrosi benigna (dell'adulto, autosomica dominante) di tipo I e II. Una rara forma intermedia autosomica recessiva ha una prognosi migliore. Il deficit autosomico recessivo della carbonico anidrasi II determina un'osteopetrosi di gravità intermedia, associata ad acidosi tubulare renale e calcificazioni cerebrali.

Eziologia e genetica Modelli animali spontanei *knockout* con fenotipi simili a quelli delle malattie umane sono stati utilizzati per studiare le basi genetiche dell'osteopetrosi. Il difetto primario dell'osteopetrosi è la perdita del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti e la conservazione di una normale neoformazione ossea da parte degli osteoblasti. L'osteoprotegerina (OPG) è un falso recettore solubile che si lega al ligando di RANK o RANKL, espresso dagli osteoblasti, che media la differenziazione e l'attivazione degli osteoclasti (Fig. 349-1). Topi transgenici che iperesprimono l'osteoprotegerina sviluppano osteopetrosi, presumibilmente per il blocco di RANKL. Topi con deficit di RANK non hanno osteoclasti e sviluppano una grave osteopetrosi.

Mutazioni recessive della carbonico anidrasi II impediscono agli osteoclasti di formare un ambiente acido nella zona chiara tra l'orlo striato (o "a spazzola") e l'adiacente superficie minerale. L'assenza della carbonico anidrasi II, quindi, altera il riassorbimento osseo osteoclastico. Altre forme di malattia umana presentano difetti genetici meno chiari. Circa la metà dei pazienti con osteopetrosi infantile maligna presenta una mutazione nel gene *TCIRG1*, che codifica per la subunità osteoclasto-specifica della pompa protonica vacuolare, che media l'acidificazione dell'interfaccia tra l'orlo striato dell'osteoclasta e il minerale osseo. Mutazioni del gene *CICN7* del canale del cloro causano l'osteopetrosi autosomica dominante di tipo II.

Manifestazioni cliniche L'incidenza dell'osteopetrosi autosomica recessiva grave (maligna) varia da 1/200000 a 1/500000 nati vivi. L'osso e la cartilagine non possono andare incontro a modellamento; possono quindi manifestarsi paralisi di uno o più nervi cranici in conseguenza del restringimento dei forami cranici. La mancanza di modellamento scheletrico determina anche un inadeguato spazio midollare che porta a ematopoiesi extramidollare con ipersplenismo e pancitopenia. Nei neonati e nei bambini si può verificare ipocalcemia, dovuta a mancanza di riassorbimento osseo osteoclastico. Se non viene trattata, la forma infantile è letale, spesso prima del raggiungimento dei 5 anni di età.

L'osteopetrosi dell'adulto (benigna) è una malattia autosomica dominante che in genere viene diagnosticata in seguito al riscontro delle tipiche alterazioni scheletriche in giovani adulti sottoposti a valutazione radiografica di una frattura. La prevalenza è di 1/100000-1/500000 adulti. Il decorso non è sempre benigno, poiché le fratture possono associarsi a perdita della vista, sordità, ritardo psicomotorio, osteomielite mandibolare e altre complicanze generalmente associate alla forma giovanile. In alcune famiglie, la penetranza incompleta fa sì che alcune generazioni non siano colpite; in altre famiglie con malattia benigna nascono bambini con forme gravi. La forma più lieve della malattia in genere non richiede trattamento.

Riscontri radiografici Tipicamente vi sono aumenti simmetrici generalizzati della massa ossea con un ispessimento dell'osso sia corticale, sia trabecolare. Le diafisi e le metafisi sono ingrandite, e si può osservare un'alternanza di bande lucenti e sclerotiche nelle creste iliache, alle estremità delle ossa lunghe e nei corpi vertebrali. Il cranio presenta un ispessimento generalizzato, particolarmente alla base, e sono ridotti di volume i seni paranasali e mastoidei.

Dati di laboratorio Gli unici reperti significativi sono elevati livelli sierici della fosfatasi acida tartrato-resistente (TRAP) e dell'isoenzima cerebrale della creatinchinasi. I livelli sierici di calcio possono essere ridotti nelle forme gravi, mentre quelli di paratormone e 1,25-diidrossivitamina D possono essere elevati in risposta all'ipocalcemia.

TOSTEOPETROSI

Il trapianto di midollo osseo allogenico HLA-identico ha avuto successo in alcuni bambini. In seguito al trapianto, il midollo osseo contiene cellule progenitrici e osteoclasti con funzioni normali. La guarigione è più probabile quando i bambini vengono sottoposti al trapianto prima dei 4 anni di età. Il trapianto di midollo da donatori non HLA-identici ha un tasso di insuccesso molto più alto. Studi limitati in piccoli gruppi di pazienti hanno suggerito un variabile miglioramento dopo terapia con interferone γ-1b, 1,25-diidrossivitamina D (che stimola gli osteoclasti direttamente), metilprednisolone e una dieta a basso contenuto di calcio e ad alto contenuto di fosfati.

L'intervento chirurgico è indicato per decomprimere il nervo ottico o acustico. È richiesta una gestione ortopedica per il trattamento chirurgico delle fratture e delle loro complicanze, quali saldatura con scorretto allineamento dei monconi ed esiti deformanti.

PICNODISOSTOSI

La picnodisostosi è una forma autosomica recessiva di osteosclerosi; si ritiene che abbia colpito il pittore impressionista francese Henri de Toulouse-Lautrec. La base molecolare della malattia è costituita da mutazioni del gene che codifica per la catepsina K, una metalloproteinasi lisosomiale altamente espressa negli osteoclasti e importante per la degradazione della matrice ossea. Gli osteoclasti sono presenti, ma funzionano in modo anomalo. La picnodisostosi è una forma di nanismo con arti corti, associato a frequenti fratture, ma con un'aspettativa di vita in genere normale. Le manifestazioni cliniche sono: bassa statura; cifoscoliosi e deformità toraciche; palato ogivale; proptosi; sclere blu; dismorfismi quali volto e mento piccoli, prominenza fronto-occipitale, naso aquilino, aumento delle dimensioni del cranio, ottusità dell'angolo mandibolare e piccole mani squadrate con ipoplasia ungueale. Le immagini radografiche mostrano un aumento generalizzato della densità ossea ma, a differenza dell'osteopetrosi, le ossa lunghe hanno una normale morfologia. Sono caratteristiche della malattia la mancata saldatura delle suture craniche e la mancata chiusura della fontanella anteriore. Si può altresì riscontrare ipoplasia dei seni paranasali, della mandibola, della parte distale delle clavicole e delle falangi terminali. Sono anche comuni la persistenza dei denti decidui e la sclerosi della volta e della base del cranio. L'esame istologico mostra una normale architettura dell'osso corticale con una ridotta attività di osteoblasti e osteoclasti. I dati di laboratorio sono nella norma, e a differenza dell'osteopetrosi non si riscontra anemia. Non è noto alcun trattamento per questa patologia, né è stato riportato alcun tentativo di trapianto di midollo osseo.

DISPLASIA DIAFISARIA PROGRESSIVA

Nota anche come *malattia di Camurati-Engelman*, la displasia diafisaria progressiva è una patologia autosomica dominante caratterizzata radiologicamente da iperostosi diafisaria e da un ispessimento simmetrico con aumento del diametro delle superfici endostali e periostali a carico delle diafisi delle ossa lunghe, in particolare il femore e la tibia, e, meno frequentemente, la fibula, il radio e l'ulna. Il difetto genetico responsabile della malattia è stato localizzato nella regione del cromosoma 19q13.2 che codifica per il fattore di crescita trasformante β1 (*trasforming growth factor β1*, TGFβ1). La mutazione determina l'attivazione del TGFβ1. La gravità delle manifestazioni cliniche è variabile. I più comuni sintomi di presentazione sono dolore e dolorabilità delle zone colpite, astenia, perdita di massa muscolare e anomalie della deambulazione. La debolezza può erroneamente indirizzare all'ipotesi di distrofia muscolare. L'habitus corporeo tipico si caratterizza per arti sottili con ridotta massa muscolare e ossa prominenti e palpabili; quando è interessato il cranio si osservano anche un aumento delle dimensioni del capo con fronte prominente e proptosi. I pazienti possono anche presentare segni di paralisi dei nervi cranici, idrocefalo, ipogonadismo centrale e fenomeno di Raynaud. Le immagini radiografiche evidenziano aree sparse di progressiva apposizione di nuovo tessuto osseo periostale ed endostale lungo le diafisi delle ossa lunghe. La scintigrafia ossea mostra un aumento della captazione del tracciante radiomarcato nelle regioni colpite.

Il trattamento con basse dosi di glucocorticoidi allevia il dolore osseo e può far regredire l'anomala apposizione ossea. In un numero limitato di pazienti un trattamento intermittente con bisfosfonati ha determinato un miglioramento clinico.

IPEROSTOSI CORTICALE GENERALIZZATA

Nota anche come *malattia di Van Buchem*, l'iperostosi corticale generalizzata è una patologia autosomica recessiva caratterizzata da iperostosi endostale che colpisce il cranio, la mandibola, le clavicole e le coste. Le principali manifestazioni cliniche sono dovute al restringimento dei forami cranici con conseguente compressione nervosa che può determinare atrofia ottica, paralisi facciale, e sordità. Negli adulti si può riscontrare un aumento di dimensioni della mandibola. I livelli sierici di fosfatasi alcalina possono essere elevati, a riflettere un rimodellamento osseo disaccoppiato con alta neoformazione osteoblastica e basso riassorbimento osteoclastico, e conseguente accumulo di tessuto osseo strutturalmente normale. L'iperostosi endostale con sindattilia, nota come *sclerosteosi*, è una forma più grave. I difetti genetici responsabili della sclerosteosi e della malattia di Van Buchem sono stati localizzati nella medesima regione del cromosoma 17q12-q21. È possibile che in entrambe le condizioni vi siano mutazioni inattivanti nel gene *BEER* (*bone-expressed equilibrium regulator*, regolatore dell'equilibrio espresso nell'osso).

MELOREOSTOSI

La meloreostosi (termine derivante dal greco che significa "iperostosi fluente") può presentarsi come malattia sporadica o ereditaria con modalità di trasmissione autosomica recessiva. La principale manifestazione è un'iperostosi lineare progressiva a carico di una o più ossa di un arto, generalmente inferiore. Il nome deriva dall'aspetto radiografico delle ossa colpite, che ricorda la cera fusa che cola gocciolando lungo una candela. I sintomi si manifestano durante l'infanzia e sono rappresentati da dolore o rigidità nella zona di sclerosi. Si possono riscontrare anche masse di tessuto ectopico, costituite da tessuto cartilagineo od osseo, e alterazioni cutanee rappresentate da aree simil-sclerodermiche e ipertricosi in corrispondenza dell'osso interessato. Negli adulti la malattia non progredisce, ma possono persistere dolore e rigidità. I dati di laboratorio non sono significativi. Non è nota l'eziologia, e non vi è alcuna specifica terapia. Gli interventi chirurgici diretti a correggere le contratture spesso non hanno successo.

OSTEOPOICHILOSI

La traduzione letterale di "osteopoichilosi" è "ossa a *pois*". Si tratta di una malattia benigna autosomica dominante caratterizzata da numerose, piccole aree di forma variabile (generalmente rotonde od ovali) di sclerosi ossea nelle epifisi e nelle adiacenti metafisi. Le lesioni possono colpire qualsiasi segmento scheletrico, a eccezione del cranio, delle coste e delle vertebre, e possono essere confuse con lesioni metastatiche. Le principali differenze sono che le lesioni ossee dell'osteopoichilosi sono stabili nel tempo, e non captano il tracciante radiomarcato alla scintigrafia ossea. In alcune famiglie l'osteopoichilosi si associa a nevi di tessuto connettivo noti come *dermatofibrosi lenticolare disseminata* o *sindrome di Buschke-Ollendorf*. L'esame istologico mostra trabecole ispessite ma sostanzialmente normali e aree di osso corticale normale. Non è indicato alcun trattamento.

OSTEOSCLEROSI ASSOCIATA A EPATITE C

L'osteosclerosi associata a epatite C è una rara osteosclerosi diffusa acquisita che si riscontra in adulti con pregressa infezione da epatite C. Dopo un periodo di latenza di molti anni, i pazienti sviluppano un dolore osseo diffuso in corrispondenza delle estremità e presentano un aumento generalizzato della massa ossea con elevata fosfatasi alcalina sierica. La biopsia ossea e l'istomorfometria evidenziano un aumento della formazione ossea, una riduzione del riassorbimento osseo con marcata riduzione degli osteoclasti e la presenza di osso lamellare denso. Un paziente presentava un aumento dei livelli sierici di OPG, e la biopsia ossea ha dimostrato, in questo caso, la presenza di un gran numero di osteoblasti positivi per l'OPG, oltre alla riduzione del numero complessivo degli osteoclasti. La terapia empirica comprende il controllo del dolore e si possono osservare risposte positive sia alla calcitonina che ai bisfosfonati.

MALATTIE ASSOCIATE A DIFETTI DI MINERALIZZAZIONE

IPOFOSFATASIA

Si tratta di una rara malattia ereditaria che si presenta come rachitismo nei neonati e nei bambini, o come osteomalacia negli adulti, con livelli sierici inaspettatamente bassi di fosfatasi alcalina. La frequenza delle forme neonatali e infantili gravi è di circa 1/100 000 nati vivi in Canada, dove la malattia è più comune per la sua elevata prevalenza tra i mennoniti e gli utteriti. La malattia è rara negli afroamericani. La gravità della malattia è molto variabile, andando dalla morte intrauterina con grave ipomineralizzazione scheletrica alla perdita prematura dei denti quale unica manifestazione in alcuni adulti. Le forme gravi sono trasmesse secondo una modalità autosomico recessiva; meno chiara è la trasmissione delle forme più lievi. La malattia è causata da un difetto dell'isoforma non specifica (ossea/epatica/renale) della fosfatasi alcalina (*tissue nonspecific alkaline phosphatase*, TNSALP) che, sebbene sia ubiquitaria, determina anomalie solo a livello osseo. I livelli e l'attività degli altri isoenzimi della fosfatasi alcalina (quelli delle cellule germinali, intestinale e placentare) sono normali. Il difetto della fosfatasi alcalina determina l'accumulo dei suoi più importanti substrati fisiologici, quali la fosfoetanolamina (PEA), il pirofosfato inorganico (PPi) e il piridossal-5′-fosfato (PLP). Il PPi, accumulandosi, interferisce con la mineralizzazione, agendo come potente inibitore della crescita dei cristalli di idrossiapatite.

L'ipofosfatasia perinatale si manifesta durante la gravidanza ed è spesso complicata da polidramnios e morte intrauterina. La forma infantile si presenta clinicamente prima dei 6 mesi di età con deficit di crescita, deformità rachitiche, craniosinostosi funzionale nonostante le fontanelle restino aperte (sono in realtà aree ipomineralizzate della volta cranica), aumento della pressione intracranica, movimenti paradossi della parete toracica con predisposizione a polmoniti. Sono comuni l'ipercalcemia e l'ipercalciuria. Questa forma ha un tasso di mortalità pari a circa il 50%. La prognosi sembra migliorare nei bambini che riescono a superare l'infanzia. L'ipofosfatasia dei bambini ha manifestazioni cliniche variabili. La perdita prematura dei denti decidui (prima dei 5 anni d'età) è il segno caratteristico della malattia. Il rachitismo causa ritardo della deambulazione con andatura anserina, bassa statura e dolicocefalia con bozze frontali. La malattia spesso migliora durante la pubertà, ma può riprendere durante la vita adulta. L'ipofosfatasia dell'adulto si presenta con fratture da stress del metatarso dolorose e con guarigione torpida, o con dolore alla coscia dovuto a pseudofratture femorali.

Gli esami di laboratorio mostrano bassi livelli sierici di fosfatasi alcalina e livelli sierici di calcio e fosforo normali o elevati, nonostante il quadro clinico e radiologico di rachitismo od osteomalacia. I livelli sierici di paratormone, 25-idrossivitamina D e 1,25 idrossivitamina D sono normali. I livelli aumentati di PLP sono caratteristici della malattia e si possono riscontrare anche nei genitori asintomatici di bambini con forme gravi della malattia. Dal momento che la vitamina B_6 aumenta i livelli di PLP, eventuali integratori contenenti tale vitamina devono essere sospesi una settimana prima dell'esame.

Non esiste una terapia medica ben definita. A differenza di altre forme di rachitismo e osteomalacia, la supplementazione di calcio e vitamina D dovrebbe essere evitata perché può aggravare l'ipercalcemia e l'ipercalciuria. In un piccolo numero di pazienti sono stati utilizzati, con risposte variabili, una dieta a basso contenuto di calcio, glucocorticoidi e calcitonina. Dal momento che la guarigione delle fratture è scarsa, è indicato il posizionamento di chiodi endomidollari per il trattamento precoce e la prevenzione delle fratture.

OSTEOMALACIA ASSIALE

L'osteomalacia assiale è una rara malattia caratterizzata da un difetto della mineralizzazione scheletrica nonostante i livelli sierici normali di calcio e

di fosforo. Clinicamente, la malattia si presenta in uomini di mezza età e anziani con disturbi cronici dello scheletro assiale. Si può anche riscontrare cervicalgia. Le immagini radiografiche mostrano principalmente osteosclerosi dovuta a un quadro di osteosclerosi con trabecolatura grossolana tipica dell'osteomalacia. Sono più frequentemente colpite la colonna, la pelvi e le coste. L'esame istologico mostra un deficit di mineralizzazione e osteoblasti appiattiti e inattivi. Il difetto primario sembra essere un'alterazione acquisita della funzione osteoblastica. Il decorso è benigno e non esiste una terapia ben definita. La somministrazione di calcio e vitamina D è inefficace.

FIBROGENESIS IMPERFECTA OSSIUM

Si tratta di una rara malattia a eziologia sconosciuta che si presenta in soggetti di entrambi i sessi, di mezza età o anziani, con dolore scheletrico ingravescente e intrattabile e fratture, a cui conseguono una sempre più grave immobilizzazione e debilitazione. Le immagini radiografiche evidenziano osteomalacia generalizzata, osteopenia e occasionali pseudofratture. Le caratteristiche istologiche sono rappresentate da grovigli di fibrille di collagene con abbondanti osteoblasti e osteoclasti. Non esiste alcun trattamento efficace. In un piccolo numero di pazienti è stata riportata una remissione spontanea. Calcio e vitamina D non recano beneficio.

FIBRODISPLASIA E SINDROME DI McCUNE-ALBRIGHT

La fibrodisplasia è una malattia sporadica caratterizzata dalla presenza di una (mono-ostotica) o più (poli-ostotica) lesioni scheletriche fibrose espansive costituite da tessuto mesenchimale che può formare tessuto osseo. L'associazione della forma poliostotica con macchie cutanee color caffèllatte e iperfunzione di un asse endocrino (come nella pseudo-pubertà precoce di origine ovarica) è nota come *sindrome di McCune-Albright*. Lo spettro dei possibili fenotipi è causato da mutazioni attivanti del gene *GNAS1*, che codifica per la subunità α della proteina G stimolatoria ($G_{s\alpha}$). Dal momento che le mutazioni postzigotiche avvengono in diversi stadi durante le prime fasi dello sviluppo, l'estensione di malattia e il tipo di tessuto colpito dalla mutazione sono variabili; questo spiega il mosaicismo delle alterazioni cutanee e ossee. Il legame del GTP attiva la proteina regolatoria $G_{s\alpha}$; mutazioni nelle regioni della $G_{s\alpha}$ che inibiscono selettivamente l'attività GTPasica portano a una stimolazione costitutiva del percorso di trasduzione del segnale AMP ciclico-proteinchinasi A. In seguito a queste mutazioni possono acquisire un'attività autonoma i recettori accoppiati a proteine $G_{s\alpha}$ nel tessuto osseo (recettore del paratormone), nella cute (recettore dell'ormone melanocito-stimolante, MSH) o in varie ghiandole endocrine, tra cui le ovaie (recettore dell'ormone follicolo-stimolante, FSH), la tiroide (recettore dell'ormone tireo-stimolante, TSH), i surreni (recettore dell'ormone adrenocorticotropo, ACTH) e l'ipofisi (recettore dell'ormone di rilascio dell'ormone somatotropo, GHRH). Le lesioni scheletriche sono costituite principalmente da cellule mesenchimali che non si differenziano in osteoblasti, con conseguente formazione di tessuto osseo anomalo. In alcune zone dell'osso cellule simil-fibroblastiche possono acquisire alcune caratteristiche degli osteoblasti, producendo una matrice extracellulare con aspetto di osso a fibre intrecciate, che può essere calcificato. In altre zone, le cellule presentano le caratteristiche dei condrociti e producono una matrice extracellulare simil-cartilaginea.

Manifestazioni cliniche La fibrodisplasia si riscontra con eguale frequenza in entrambi i sessi, mentre la sindrome di McCune-Albright con pubertà precoce è più comune nel sesso femminile (10:1). La forma mono-ostotica è la più comune, e in genere viene diagnosticata in pazienti di età tra i 20 e i 30 anni che non presentano lesioni cutanee. La forma poli-ostotica si manifesta tipicamente in bambini con meno di 10 anni e può progredire con l'età; le forme a insorgenza precoce sono generalmente più gravi. Le lesioni possono divenire quiescenti durante la pubertà, e peggiorare nel corso della gravidanza o di una terapia estrogenica. Nella fibrodisplasia poli-ostotica le lesioni colpiscono più frequentemente le ossa mascellari e altre ossa del massiccio facciale, le coste e le zone metafisarie o diafisarie della parte prossimale del femore o della tibia. Le lesioni ossee espansive possono determinare dolore, deformità, fratture e compressione nervosa. La degenerazione sarcomatosa delle lesioni del massiccio facciale o del femore è infrequente (<1%). Il rischio di trasformazione maligna è aumentato dalle radiazioni, che si sono dimostrate un trattamento inefficace. Raramente, in pazienti con lesioni diffuse, la perdita renale di fosfato e l'ipofosforemia possono causare rachitismo od osteomalacia. L'ipofosforemia può essere dovuta alla produzione di un fattore fosfaturico da parte del tessuto fibroso patologico.

I pazienti con sindrome di McCune-Albright possono presentare macchie color caffèlatte, che sono lesioni cutanee iperpigmentate, piane, con margini frastagliati ("costa del Maine"), a differenza delle lesioni pigmentate della neurofibromatosi, che presentano margini regolari ("costa della California"). La più comune endocrinopatia è la pseudopubertà precoce isosessuale nelle ragazze. Altre endocrinopatie meno comuni sono rappresentate da tireotossicosi, sindrome di Cushing, acromegalia, iperparatiroidismo, iperprolattinemia e pseudopubertà precoce dei ragazzi.

FIGURA 349-4 Ragazzo di 16 anni con fibrodisplasia della parte prossimale del femore destro. Da notare come la radiografia evidenzi le numerose lesioni cistiche, in particolare una voluminosa lesione radiotrasparente nella parte prossimale del corpo femorale, con dentellatura della superficie interna. Il collo femorale contiene due lesioni cistiche radiotrasparenti.

Riscontri radiografici Nelle ossa lunghe le lesioni si presentano tipicamente come aree radiotrasparenti ben definite, con assottigliamento delle corticali e aspetto a vetro smerigliato. Le lesioni possono essere lobulate, con aree trabecolari di radiotrasparenza (Fig. 349-4). L'interessamento delle ossa facciali, di solito con lesioni radiologicamente iperdense, può determinare un aspetto leonino (leontiasi ossea). Lesioni espansive del cranio possono determinare restringimento dei forami cranici e causare lesioni ottiche, ipoacusia e altre manifestazioni da compressione dei nervi cranici.

Dati di laboratorio I livelli sierici di fosfatasi alcalina sono talvolta elevati, ma la calcemia e i livelli di paratormone, 25-idrossivitamina D e 1,25-diidrossivitamina D sono nella norma. I pazienti con estese lesioni poliostotiche posso presentare ipofosforemia, iperfosfaturia e osteomalacia. I marcatori bioumorali del turnover osseo possono essere aumentati.

T FIBRODISPLASIA E SINDROME DI McCUNE-ALBRIGHT

Le lesioni non guariscono spontaneamente e non esiste una terapia efficace ben definita. Sono stati riportati un miglioramento del dolore osseo e una parziale o completa risoluzione delle lesioni all'indagine radiografica dopo somministrazione endovenosa di bisfosfonati. La stabilizzazione chirurgica è usata per prevenire le fratture patologiche e la distruzione degli spazi articolari delle grosse articolazioni, nonché per ridurre la compressione nervosa e l'ostruzione dei seni paranasali.

ALTRE DISPLASIE DELL'OSSO E DELLA CARTILAGINE

PACHIDERMOPERIOSTOSI

La pachidermoperiostosi, od osteoartropatia ipertrofica (primitiva o idiopatica), è una malattia autosomica dominante caratterizzata dall'apposizione di tessuto osseo periostale a carico delle estremità distali. I pazienti presentano dita a bacchetta di tamburo, iperidrosi e ispessimento della cute, principalmente a carico del volto e della fronte. Le alterazioni in genere si manifestano durante l'adolescenza, peggiorano nella successiva decade e diventano poi quiescenti. Durante la fase attiva, un progressivo ingrossamento delle mani determina un aspetto "a zampa", che può essere confuso con l'acromegalia. Si possono anche riscontrare artralgie, pseudogotta e ridotta mobilità. Questa malattia deve essere differenziata dall'osteopatia ipertrofica secondaria che si sviluppa nel corso di gravi patologie polmonari.

Queste due condizioni possono essere differenziate mediante radiografia convenzionale delle dita: nella forma secondaria si ha un'esuberante apposizione di tessuto osseo periostale con una superficie liscia e ondulata, mentre nella forma primitiva si osserva una superficie periostale irregolare.

Non esistono esami bioumorali diagnostici per questa malattia. Il liquido sinoviale non presenta caratteristiche infiammatorie. Non è disponibile una terapia specifica; una limitata esperienza suggerisce che la colchicina possa apportare qualche beneficio nel controllo delle artralgie.

OSTEOCONDRODISPLASIE

Le osteocondrodisplasie sono un gruppo di affezioni che comprende alcune centinaia di malattie ereditarie del tessuto connettivo. Queste anomalie primarie della cartilagine si manifestano come disturbi della crescita cartilaginea e ossea. Saranno descritte alcune condrodisplasie delle cartilagini di accrescimento. **Per maggiori dettagli sulle condrodisplasie si rimanda al capitolo 357.**

Acondrodisplasia Si tratta di una forma relativamente comune di nanismo con arti corti che colpisce 1/15000-1/40000 nati vivi. La malattia è causata da una mutazione attivante del gene del recettore del fattore di crescita dei fibroblasti 3 (*FGFR3*). Nella maggior parte dei casi si tratta di mutazioni sporadiche. Tuttavia, quando la malattia presenta un'aggregazione familiare, la modalità di trasmissione è autosomica dominante. L'alterazione primaria è un'alterata proliferazione dei condrociti a livello delle cartilagini di accrescimento, che determina lo sviluppo di ossa di lunghezza ridotta, ma di spessore normale. Le altre regioni delle ossa lunghe possono essere relativamente risparmiate. Il paziente si presenta con arti corti (specialmente nella parte prossimale), tronco normale, testa di dimensioni aumentate, naso a sella e iperlordosi lombare. Una grave deformità della colonna vertebrale può causare compressione del midollo spinale. La forma omozigote della malattia è più grave di quella sporadica e può causare morte neonatale. La pseudoacondrodisplasia ricorda clinicamente l'acondrodisplasia, ma non vi è interessamento della teca cranica.

Encondromatosi L'encondromatosi è detta anche *discondroplasia*, o *malattia di Ollier*. È anch'essa un disturbo delle cartilagini di accrescimento, nel quale la cartilagine primaria non viene riassorbita. La cartilagine viene ossificata normalmente, ma non viene riassorbita, con conseguente accumulo. Le alterazioni sono più marcate alle estremità delle ossa lunghe, dove maggiore è la velocità di accrescimento. Raramente può svilupparsi un condrosarcoma. L'associazione di encondromatosi ed emangiomi cavernosi della cute e dei tessuti molli è nota come *sindrome di Maffucci*. Sia la malattia di Ollier che la sindrome di Maffucci si associano a varie neoplasie maligne, tra cui il tumore a cellule granulose dell'ovaio e il glioma cerebrale.

Esostosi multiple Questa condizione patologica, chiamata anche *aclasia* od *osteocondromatosi*) è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante nella quale aree delle cartilagini di accrescimento si spostano, presumibilmente crescendo attraverso un difetto del pericondrio. La lesione ha il suo inizio con l'invasione vascolare delle cartilagini di accrescimento, da cui deriva il caratteristico reperto radiografico di una massa in comunicazione diretta con la cavità midollare dell'osso progenitore, tramite riassorbimento della sottostante corticale. La malattia è causata da mutazioni inattivanti dei geni *EXT1* e *EXT2*, i cui prodotti regolano normalmente la processazione delle proteine del citoscheletro dei condrociti. I prodotti dei geni *EXT* agiscono verosimilmente come oncosoppressori, le cui mutazioni inattivanti determinano un'anomala proliferazione delle cartilagini di accrescimento. Le lesioni, solitarie o multiple, sono localizzate nelle metafisi delle ossa lunghe e, sebbene siano in genere asintomatiche, possono interferire con il funzionamento di un'articolazione o di un tendine o comprimere nervi periferici. La crescita di queste esostosi cessa con il termine dell'accrescimento, ma può riprendere durante la gravidanza. Esiste un modesto rischio di trasformazione maligna in condrosarcoma.

CALCIFICAZIONE E OSSIFICAZIONE EXTRASCHELETRICHE (ECTOPICHE)

La deposizione di cristalli di fosfato di calcio (calcificazione) o la formazione di tessuto osseo vero e proprio (ossificazione) in un tessuto molle extrascheletrico può avvenire con tre meccanismi: 1) calcificazione metastatica dovuta al prodotto delle concentrazioni del calcio e del fosfato nel liquido extracellulare superiore alla norma; 2) calcificazione distrofica dovuta a deposizione di minerali in un tessuto con disturbi metabolici o necrotico, nonostante normali livelli sierici di calcio e di fosfato; 3) ossificazione ectopica, o formazione di tessuto osseo vero e proprio. La **tabella 349-2** elenca le malattie che possono causare calcificazione e ossificazione extrascheletrica.

TABELLA 349-2 MALATTIE E CONDIZIONI ASSOCIATE ALLO SVILUPPO DI CALCIFICAZIONI E OSSIFICAZIONI ECTOPICHE

Calcificazione metastatica	Calcificazione distrofica
Stati ipercalcemici	Malattie infiammatorie
Iperparatiroidismo primitivo	Sclerodermia
Sarcoidosi	Dermatomiosite
Intossicazione da vitamina D	Lupus eritematoso sistemico
Sindrome latte-alcali	Post-traumatica
Insufficienza renale	Ossificazione ectopica
Iperfosfatemia	Miosite ossificante
Calcinosi tumorale	Post-chirurgica
Iperparatiroidismo secondario	Ustioni
Pseudoipoparatiroidismo	Lesioni neurologiche
Insufficienza renale	Altri traumi
Emodialisi	Fibrodisplasia ossificante
Lisi cellulare dopo chemioterapia	progressiva
Terapia con vitamina D e fosfato	

CALCIFICAZIONE METASTATICA

La calcificazione dei tessuti molli può essere una complicanza di patologie associate a significativa ipercalcemia e/o iperfosforemia. Possono indurre calcificazione ectopica anche le terapie con vitamina D e fosfati o la somministrazione di calcio in presenza di lieve iperfosforemia, come si osserva nei pazienti in emodialisi. La precipitazione di fosfato di calcio può complicare qualsiasi malattia quando il prodotto delle concentrazioni del calcio e del fosfato sia superiore a 75. Inizialmente il fosfato di calcio si deposita nella forma di piccoli cristalli disorganizzati, che successivamente si assemblano in cristalli di idrossiapatite. Le calcificazioni che si sviluppano negli stati ipercalcemici con fosfatemia normale o ridotta prediligono i reni, i polmoni e la mucosa gastrica. L'iperfosfatemia con calcemia normale o ridotta può favorire calcificazioni che colpiscono preferenzialmente i reni e le arterie. Le alterazioni del metabolismo del calcio e del fosforo nell'insufficienza renale e nell'emodialisi sono cause comuni di calcificazione (metastatica) dei tessuti molli.

CALCINOSI TUMORALE

Si tratta di una rara malattia genetica caratterizzata da calcificazioni massive dei tessuti molli che circondano le grosse articolazioni, più frequentemente le spalle, le anche e le caviglie. La calcinosi tumorale si distingue da altre malattie in quanto le masse periarticolari contengono cristalli di idrossiapatite o complessi di fosfato di calcio amorfo, mentre nella fibrodisplasia ossificante progressiva (vedi oltre) nei tessuti molli si forma tessuto osseo vero e proprio. Circa un terzo dei casi di calcinosi tumorale è familiare; sono state riportate modalità di trasmissione sia autosomica dominante che autosomica recessiva. La malattia si associa ad anomalie della dentizione, variamente espresse, caratterizzate da corte radici bulbose, calcificazione della polpa e dentina radicolare disposta in vortici. L'alterazione primaria responsabile della calcificazione metastatica sembra essere l'iperfosforemia derivante dall'aumentata capacità di riassorbimento del fosfato da parte del tubulo renale. La calcificazione spontanea dei tessuti molli è quindi correlata all'iperfosfatemia, che associata a una calcemia normale determina un prodotto di concentrazione superiore a 75.

In tutti i casi riportati nel Nordamerica, i pazienti erano afroamericani. La malattia si manifesta nell'infanzia e persiste per tutta la vita. Le masse calcificate non sono generalmente dolenti e crescono con velocità variabile, divenendo talvolta molto voluminose; sono spesso localizzate vicino alle grosse articolazioni, ma restano extracapsulari. La mobilità articolare non viene in genere compromessa, a meno che le lesioni siano molto grandi. Le complicanze sono rappresentnate da compressione delle strutture nervose e ulcerazione della cute sovrastante, con fuoriuscita di liquido gessoso e rischio di infezioni secondarie. Piccoli depositi non evidenziati dalla radiologia convenzionale possono essere rilevati alla scintigrafia ossea con ^{99m}Tc. I più comuni reperti bioumorali sono un'iperfosfatemia con elevati livelli sierici di 1,25-diidrossivitamina D, mentre calcemia e livelli sierici di paratormone e fosfatasi alcalina sono in genere nella norma, così come la funzione renale. L'escrezione urinaria del calcio e del fosfato è ridotta e il bilancio del calcio e del fosfato è positivo.

La malattia in forma acquisita si può osservare in associazione con altre cause di iperfosfatemia, quali l'iperparatiroidismo secondario in corso di emodialisi, l'ipoparatiroidismo, lo pseudoipoparatiroidismo e la lisi cellulare massiva che segue la chemioterapia delle leucemie. I traumi tissutali derivanti dai movimenti dell'articolazione possono contribuire alle calcificazioni periarticolari. Calcificazioni metastatiche si osservano anche nelle condizioni associate a ipercalcemia, come la sarcoidosi, l'intossicazione da vita-

mina D, la sindrome latte-alcali e l'iperparatiroidismo primitivo. In queste condizioni, tuttavia, i depositi di minerale si osservano più frequentemente in organi quali i reni, i polmoni e la mucosa gastrica, dove il trasporto attivo di protoni mediato da pompe ioniche genera un ambiente alcalino.

TERAPIA CALCINOSI TUMORALE

Una terapia efficace è rappresentata dalla rimozione chirurgica delle masse calcificate sottocutanee, che non tendono a riformarsi se l'asportazione è stata completa. È possibile inoltre ridurre i livelli sierici di fosforo limitandone l'apporto mediante una dieta a basso contenuto di fosforo, eventualmente associata a chelanti orali del fosfato e al diuretico fosfaturico acetazolamide. La possibilità di sfruttare l'azione fosfaturica della calcitonina richiede ulteriori studi.

CALCIFICAZIONE DISTROFICA

Una calcificazione post-traumatica può avvenire anche in presenza di calcemia e fosfatemia normali e di un normale prodotto di solubilità. Il minerale si deposita sotto forma di fosfato di calcio amorfo o di cristalli di idrossiapatite. La calcificazione dei tessuti molli che complica connettivopatie quali la sclerodermia, la dermatomiosite e il lupus eritematoso sistemico può colpire aree circoscritte della cute o del tessuto sottocutaneo più profondo ed è chiamata *calcinosi circoscritta*. La deposizione del minerale in corrispondenza di lesioni dei tessuti profondi, come quelli periarticolari, è definita *calcinosi sistemica*.

OSSIFICAZIONE ECTOPICA

La formazione di tessuto osseo vero e proprio in sede extrascheletrica, in aree di fascite in seguito a interventi chirurgici, traumi, ustioni o lesioni neurologiche, è detta miosite ossificante. Il tessuto osseo è organizzato in forma lamellare o trabecolare, con un normale processo di rimodellamento realizzato da osteoblasti e osteoclasti. Si possono osservare sistemi haversiani ben sviluppati ed elementi midollari. Una seconda causa di ossificazione ectopica è la malattia ereditaria detta *fibrodisplasia ossificante progressiva*.

FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA

Questa condizione patologica, detta anche *miosite ossificante progressiva*, è una rara malattia autosomica dominante caratterizzata da deformità congenite delle mani e dei piedi e, talvolta, tumefazione dei tessuti molli con successiva ossificazione. La formazione di tessuto osseo ectopico colpisce le fasce, i tendini, i legamenti e il tessuto connettivo della muscolatura volontaria. Nei tessuti molli si sviluppano, talvolta scatenate da un trauma, aree duro-elastiche, dolenti, che gradualmente vanno incontro a calcificazione, fino alla formazione di vero e proprio tessuto osseo ectopico che interferisce con la mobilità, il funzionamento dei muscoli e degli altri tessuti molli adiacenti. La limitazione dell'espansione toracica determina una sindrome restrittiva che rappresenta la principale causa di morte. I dati di laboratorio non sono significativi.

Non esiste alcuna terapia medica efficace. Bisfosfonati, glucocorticoidi e una dieta a basso contenuto di calcio sono risultati sostanzialmente inefficaci nell'arrestare la progressione dell'ossificazione. La rimozione chirurgica del tessuto osseo ectopico non è indicata, in quanto il trauma chirurgico può scatenare la formazione di nuove aree di ossificazione. In seguito all'iniezione di anestetici locali possono verificarsi complicanze dentarie, tra cui l'anchilosi temporomandibolare. Perciò, è opportuno eseguire una TC della mandibola per individuare precocemente eventuali siti di ossificazione non ancora rilevabili con le radiografie convenzionali.

BIBLIOGRAFIA

HOCKING LJ et al: Domain-specific mutations in sequestosome 1 (SQSTM1) cause familial and sporadic Paget disease. Hum Mol Genet 11:2735, 2002

WHYTE MP: Paget's disease of bone. N Engl J Med 355:593, 2006

SEZIONE 3 ALTERAZIONI DEL METABOLISMO INTERMEDIO

350 Alterazioni del metabolismo delle lipoproteine

Daniel J. Rader, Helen H. Hobbs

Le lipoproteine sono complessi di lipidi e proteine essenziali per il trasporto di colesterolo, trigliceridi e vitamine liposolubili. In passato le alterazioni delle lipoproteine venivano seguite da specialisti lipidologi, ma la dimostrazione che la terapia ipolipemizzante riduce significativamente le complicanze cliniche della patologia aterosclerotica vascolare ha portato la diagnosi e il trattamento di questi disturbi fra le competenze del medico internista. Il numero di individui candidati alla terapia ipolipemizzante ha continuato ad aumentare. Lo sviluppo di agenti farmacologici sicuri, efficaci e ben tollerati ha notevolmente ampliato l'armamentario terapeutico a disposizione del medico per trattare le alterazioni del metabolismo lipidico. Dunque, l'appropriata diagnosi e la gestione dei disturbi lipidici sono molto importanti per la pratica medica. Questo capitolo passa in rassegna la normale fisiologia delle lipoproteine, la fisiopatologia delle alterazioni primarie (ereditarie) del metabolismo lipoproteico, i fattori ambientali che causano alterazioni secondarie del metabolismo delle lipoproteine e gli approcci pratici alla diagnosi e al trattamento.

METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE

CLASSIFICAZIONE E COMPOSIZIONE DELLE LIPOPROTEINE

Le lipoproteine sono grandi complessi macromolecolari che trasportano lipidi idrofobici (principalmente trigliceridi, colesterolo e vitamine liposolubili) attraverso i liquidi corporei (plasma, liquidi interstiziali e linfa) da e verso i tessuti. Le lipoproteine svolgono un ruolo essenziale nell'assorbimento del colesterolo introdotto con la dieta, degli acidi grassi a catena lunga e delle vitamine liposolubili, nel trasporto di trigliceridi, colesterolo e vitamine liposolubili dal fegato ai tessuti periferici e nel trasporto del colesterolo dai tessuti periferici al fegato.

Le lipoproteine contengono un nucleo di lipidi idrofobici (trigliceridi ed esteri del colesterolo) circondato da lipidi idrofilici (fosfolipidi e colesterolo non esterificato) e proteine, che interagiscono con i liquidi corporei. Le lipoproteine plasmatiche sono divise in cinque classi principali, in base alla loro densità relativa (Fig. 350-1 e Tab. 350-1): chilomicroni, lipoproteine a densità molto bassa (*very low-density lipoproteins*, VLDL), lipoprotei-

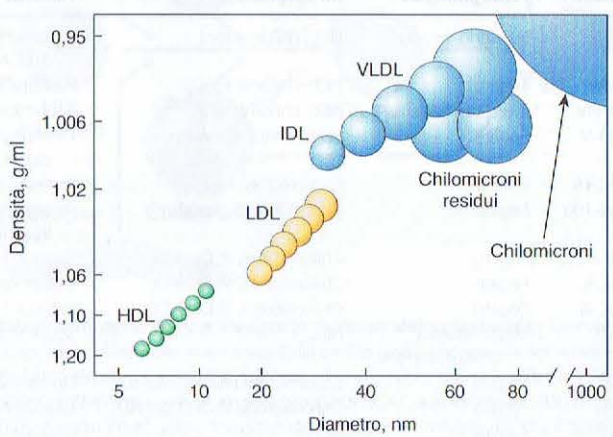


FIGURA 350-1 Densità e distribuzione delle dimensioni delle principali classi di particelle lipoproteiche. Le lipoproteine sono classificate in base alla densità e alla dimensione, che sono inversamente proporzionali. VLDL, lipoproteine a densità molto bassa; IDL, lipoproteine a densità intermedia; LDL, lipoproteine a bassa densità; HDL, lipoproteine ad alta densità.

TABELLA 350-1 PRINCIPALI CLASSI DI LIPOPROTEINE

Lipoproteine	Densità, g/ml[a]	Dimensioni, nm[b]	Mobilità elettroforetica[c]	Apolipoproteine		Altri costituenti
				Principale	Altre	
Chilomicroni	0,930	75-1200	Origine	ApoB-48	A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Retinil-esteri
Chilomicroni residui	0,930-1,006	30-80	Pre-β lenta	ApoB-48	E, A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Retinil-esteri
VLDL	0,930-1,006	30-80	Pre-β	ApoB-100	E, A-I, A-II, A-V, C-I, C-II, CIII	Vitamina E
IDL	1,006-1,019	25-35	Pre-β lenta	ApoB-100	E, C-I, C-II, C-III	Vitamina E
LDL	1,019-1,063	18-25	β	ApoB-100	–	Vitamina E
HDL	1,063-1,210	5-12	α	ApoA-I	A-II, A-IV, E, C-III	LCAT, CETP paroxonasi
Lp(a)	1,050-1,120	25	Pre-β	ApoB-100	Apo(a)	–

Nota: Tutte le classi lipoproteiche contengono fosfolipidi, colesterolo libero ed esterificato e trigliceridi in diversa misura.

[a] La densità della particella è misurata tramite ultracentrifugazione.

[b] Le dimensioni della particella sono misurate in elettrofresi su gel.

[c] La mobilità elettroforetica della particella in elettroforesi su gel di agarosio è determinata dalle dimensioni e dalla carica superficale della particella, indicando con β la mobilità delle LDL e con α quella delle HDL.

Abbreviazioni: CETP (*cholesteryl ester transfer protein*), proteina di trasferimento degli esteri di colesterolo; IDL, lipoproteine a densità intermedia; LCAT, lecitin-colesterolo aciltransferasi; LDL, lipoproteine a bassa densità; HDL, lipoproteine ad alta densità; Lp(a), lipoproteina (a); VLDL, lipoproteine a densità molto bassa.

ne a densità intermedia (*intermediate-density lipoproteins*, IDL), lipoproteine a bassa densità (*low-density lipoproteins*, LDL) e lipoproteine ad alta densità (*high-density lipoproteins*, HDL). Ciascuna classe lipoproteica comprende una famiglia di particelle che variano sensibilmente in densità, dimensione, migrazione elettroforetica e composizione proteica. La densità di una lipoproteina è determinata dal quantitativo di lipidi per particella. La HDL è la lipoproteina più piccola e densa, mentre chilomicroni e VLDL sono le particelle più grandi e meno dense. La maggior parte dei trigliceridi plasmatici è trasportata nei chilomicroni o nelle VLDL e la maggior parte del colesterolo plasmatico è trasportato sotto forma di esteri del colesterolo nelle LDL e HDL.

Le proteine associate alle lipoproteine, denominate *apolipoproteine* (Tab. 350-2), sono necessarie per un corretto assemblaggio, per la struttura e la funzione delle lipoproteine. Le apolipoproteine attivano importanti enzimi del metabolismo lipoproteico e agiscono come ligandi dei recettori della superficie cellulare. L'ApoA-I, sintetizzata dal fegato e dall'intestino, è di fatto presente in tutte le particelle HDL. L'apoA-II è la seconda apolipoproteina più abbondante nelle HDL ed è presente in circa due terzi di queste lipoproteine. L'apoB è la principale proteina strutturale di chilomicroni, VLDL, IDL e LDL; una molecola di apoB, sia essa apoB-48 (chilomicroni) o apoB-100 (VLDL, IDL, LDL), è presente in ogni particella lipoproteica. Il fegato umano sintetizza soltanto apoB-100, mentre l'intestino sintetizza apoB-48, la quale deriva dallo stesso gene attraverso un processo di "editing" dell'mRNA. L'apoE è presente in multiple copie su chilomicroni, VLDL e IDL e riveste un ruolo chiave nel metabolismo e nella rimozione delle lipoproteine ricche di trigliceridi. Anche tre apolipoproteine del gruppo C (apoC-I, apoC-II, apoC-III) partecipano al metabolismo delle lipoproteine ricche di trigliceridi. Le altre apolipoproteine sono elencate nella tabella 350-2.

TABELLA 350-2 PRINCIPALI APOLIPOPROTEINE

Apolipoproteine	Fonte principale	Associazioni fra lipoproteine	Funzione
ApoA-I	Intestino, fegato	HDL, chilomicroni	Proteina strutturale per HDL; attivatore di LCAT
ApoA-II	Fegato	HDL, chilomicroni	Proteina strutturale per HDL
ApoA-IV	Intestino	HDL, chilomicroni	Sconosciuta
ApoA-V	Fegato	VLDL, chilomicroni	Promuove la lipolisi dei trigliceridi mediata dalla LDL
ApoB-48	Intestino	Chilomicroni	Proteina strutturale per chilomicroni
ApoB-100	Fegato	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	Proteina strutturale per VLDL, LDL, IDL, Lp(a); ligandi per il legame dal recettore delle LDL
ApoC-I	Fegato	Chilomicroni, VLDL, HDL	Sconosciuta
ApoC-II	Fegato	Chilomicroni, VLDL, HDL	Cofattore per LPL
ApoC-III	Fegato	Chilomicroni, VLDL, HDL	Inibisce il legame delle proteine al recettore
ApoD	Milza, cervello, testicoli, surrene	HDL	Sconosciuta
ApoE	Fegato	Chilomicroni residui, IDL, HDL	Ligando di legame al recettore per le LDL
ApoH	Fegato	Chilomicroni, VLDL, LDL, HDL	Glicoproteina B_2 I
ApoJ	Fegato	HDL	Sconosciuta
ApoL	Sconosciuta	HDL	Sconosciuta
ApoM	Fegato	HDL	Sconosciuta
Apo(a)	Fegato	Lp(a)	Sconosciuta

Nota: HDL, lipoproteine ad alta densità; IDL, lipoproteine a densità intermedia; LCAT, lecitin-colesterolo aciltransferasi; LDL, lipoproteine a bassa densità; Lp(a), lipoproteina (a); LPL, lipasi lipoproteica; VLDL, lipoproteine a densità molto bassa.

TRASPORTO DEI LIPIDI ALIMENTARI (PERCORSO ESOGENO)

Il percorso esogeno del metabolismo lipoproteico consente un efficace trasporto dei lipidi alimentari (Fig. 350-2). I trigliceridi alimentari sono idrolizzati dalle lipasi all'interno del lume intestinale e sono emulsionati dagli acidi biliari per formare micelle. Il colesterolo alimentare, gli acidi grassi e le vitamine liposolubili sono assorbiti nell'intestino tenue prossimale. Il colesterolo e il retinolo sono esterificati (per aggiunta di un acido grasso) nell'enterocita per formare rispettivamente esteri di colesterolo e di retinolo. Gli acidi grassi a catena lunga (più di 12 atomi di carbonio) sono incorporati nei trigliceridi e impacchettati con l'apoB-48, esteri di colesterolo, esteri di retinolo, fosfolipidi e colesterolo per formare i chilomicroni. I chilomicroni nascenti sono secreti attraverso il dotto toracico nella linfa intestinale e distribuiti direttamente nella circolazione sistemica, dove sono estensivamente processati dai tessuti periferici prima di giungere al fegato. Le particelle raggiungono la lipasi lipoproteica (*lipoprotein lipase*, LPL), che è ancorata ai proteoglicani, i quali rivestono le superfici endoteliali dei capillari del tessuto adiposo, del cuore e del muscolo scheletrico (Fig. 350-2). I trigliceridi contenuti nei chilomicroni sono idrolizzati dalla LPL e vengono rilasciati gli acidi grassi; l'apoC-II, che è trasferita ai chilomicroni circolanti dall'HDL, funge da cofattore per la LPL in questa reazione enzimatica. Gli acidi grassi liberi rilasciati sono captati da miociti o adipociti adiacenti e sono ossidati per generare energia oppure esterificati e immagazzinati come trigliceridi. Alcuni degli acidi grassi liberi rilasciati si legano all'albumina prima di entrare nella cellula e sono trasportati ad altri tessuti, in particolare al fegato. Il chilomicrone riduce progressivamente le proprie dimensioni, mentre il nucleo idrofobico viene idrolizzato e i lipidi idrofili (colesterolo e fosfolipidi) e le apolipoproteine della superficie della particella vengono trasferiti alle HDL, formando i chilomicroni residui (*remnants*). I chilomicroni remnants sono rapidamente rimossi dalla circolazione, per effetto del fegato, attraverso un processo che richiede ApoE come ligando per i recettori epatici. Di conseguenza, dopo 12 ore di digiuno non sono presenti chilomicroni o chilomicroni remnants in circolo a eccezione dei pazienti con alterazioni del metabolismo dei chilomicroni.

TRASPORTO DEI LIPIDI EPATICI (PERCORSO ENDOGENO)

Il trasporto endogeno del metabolismo lipidico si riferisce alla secrezione epatica di lipoproteine contenenti apoB e al loro metabolismo

(Fig. 350-2). Le particelle VLDL ricordano per composizione proteica i chilomicroni, ma contengono apoB-100 e non apoB-48 e hanno un rapporto colesterolo/trigliceridi più elevato (~1 mg di colesterolo per 5 mg di trigliceridi). I trigliceridi delle VLDL derivano in prevalenza dall'esterificazione degli acidi grassi a catena lunga nel fegato. L'impacchettamento dei trigliceridi epatici con gli altri componenti principali delle VLDL nascenti (apoB-100, esteri di colesterolo, fosfolipidi e vitamina E) richiede l'azione della proteina di trasferimento microsomiale (*microsomial transfer protein*, MTP). Dopo essere stata secreta nel plasma, la VLDL acquisisce dall'HDL diverse copie di apoE e delle apolipoproteine del gruppo C. Come per i chilomicroni, i trigliceridi delle VLDL sono idrolizzati dalla LPL, specialmente nel muscolo e nel tessuto adiposo. Dopo che le VLDL remnants si dissociano dalle LPL, vengono denominate LDL. Esse contengono approssimativamente la stessa quantità di colesterolo e trigliceridi. Il fegato rimuove circa il 40-60% delle IDL attraverso l'endocitosi mediata dal recettore delle LDL e dal legame alla apoE. La restante quota di IDL è rimaneggiata dalla lipasi epatica (*hepatic lipase*, HL) per formare LDL. Durante tale processo, la maggior parte dei trigliceridi presenti nella particella viene idrolizzata e tutte le apolipoproteine, eccetto l'apoB-100, sono trasferite ad altre lipoproteine. Il colesterolo delle LDL corrisponde a più della metà del colesterolo plasmatico in gran parte degli individui. Circa il 70% delle LDL circolanti è rimosso dal fegato tramite endocitosi mediata dal recettore LDL. La lipoproteina (a) [Lp(a)] è una lipoproteina simile alla LDL per composizione lipidica e proteica, ma contiene una proteina addizionale definita apolipoproteina(a) [apo(a)]. L'apo(a) è sintetizzata dal fegato ed è coniugata all'apoB-100 attraverso un legame disolfuro. Il principale sito di clearance della Lp(a) è il fegato ma la via di ricaptazione non è conosciuta.

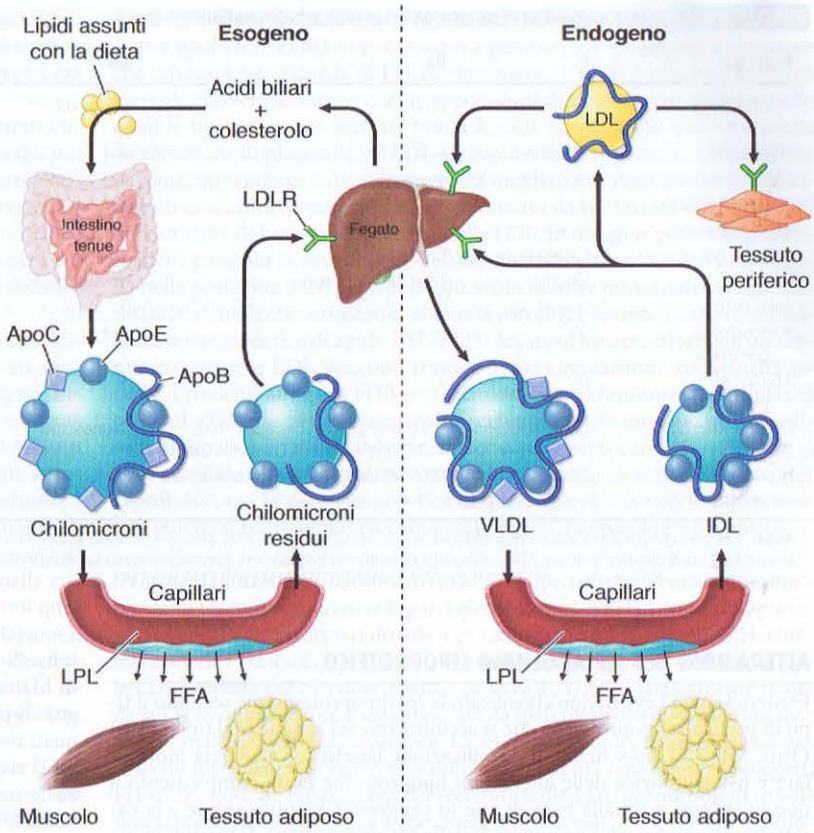


FIGURA 350-2 Percorsi metabolici esogeno ed endogeno delle lipoproteine. Il percorso esogeno è responsabile del trasporto dei lipidi assorbiti con la dieta alla periferia e al fegato. Il percorso endogeno assicura il trasporto dei lipidi epatici alla periferia. LPL, lipasi lipoproteica; FFA, acidi grassi liberi; VLDL, lipoproteine a densità molto bassa; IDL, lipoproteine a densità intermedia; LDL, lipoproteine a bassa densità; LDLR, recettore per le lipoproteine a bassa densità.

METABOLISMO DELLE HDL E TRASPORTO INVERSO DEL COLESTEROLO

Tutte le cellule nucleate sintetizzano colesterolo, ma solo gli epatociti e gli enterociti possono effettivamente secernere colesterolo nella bile o nel lume intestinale. Nel fegato il colesterolo viene escreto nella bile, sia direttamente sia dopo conversione in acidi biliari. Il colesterolo viene trasportato dalle membrane plasmatiche delle cellule periferiche al fegato e all'intestino attraverso un processo denominato "trasporto inverso del colesterolo" che viene facilitato dalle HDL (Fig. 350-3).

Le particelle di HDL nascenti vengono sintetizzate dall'intestino e dal fegato. Le apoA-I appena secrete acquisiscono rapidamente fosfolipidi e colesterolo non esterificato dal suo sito di sintesi (intestino o fegato) attraverso l'efflusso promosso dall'ABCA1 (*ATP-binding cassette protein A1*). Questo processo porta alla formazione di particelle di HDL discoidali, che non sono più in grado di acquisire ulteriore colesterolo non esterificato dalle cellule periferiche. All'interno delle HDL il colesterolo viene esterificato dalla lecitina-colesterolo aciltransferasi (LCAT), un enzima plasmatico associato con le HDL. Dopo questo processo, gli esteri di colesterolo, più idrofobici, si spostano verso il *core* delle particelle di HDL. Man mano che le HDL acquisiscono più colesterolo esterificato, esse assumono forma sferica e ulteriori apolipoproteine, mentre altri lipidi sono trasferiti alla particella dalla superficie dei chilomicroni e delle VLDL durante la lipolisi.

Il colesterolo HDL è trasportato agli epatociti tramite un percorso diretto o indiretto. Gli esteri di colesterolo delle HDL possono essere trasferiti alle lipoproteine contenenti apoB in cambio di trigliceridi dalla proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (*cholesterol ester transfer protein*, CETP). Gli esteri di colesterolo sono quindi rimossi dal circolo tramite endocitosi mediata dal recettore LDL. Gli epatociti possono rimuovere direttamente il colesterolo HDL tramite il recettore scavenger di classe BI (*scavenger receptor class BI*, SRBI), un recettore di superficie cellulare che media il trasferimento selettivo di lipidi alle cellule.

Nel compartimento plasmatico, le particelle di HDL vengono sottoposte a un notevole rimodellamento per l'azione di varie proteine e lipasi che sono in grado di trasferire i lipidi. La proteina di trasferimento dei fosfolipidi ha la funzione di trasferire fosfolipidi dalle altre lipoproteine alle HDL. Dopo lo scambio mediato da CEPT, le HDL arricchite di trigliceridi divengono un substrato migliore per l'azione dell'HL, che idrolizza trigliceridi e fosfolipidi rendendo le HDL più piccole. Un enzima correlato a questo, chiamato *lipasi endoteliale*, idrolizza i fosfolipidi delle HDL generando HDL più piccole che vengono catabolizzate più velocemente. Il rimodellamento della particella di HDL influenza il metabolismo, la funzione e la concentrazione stessa della lipoproteina nel plasma.

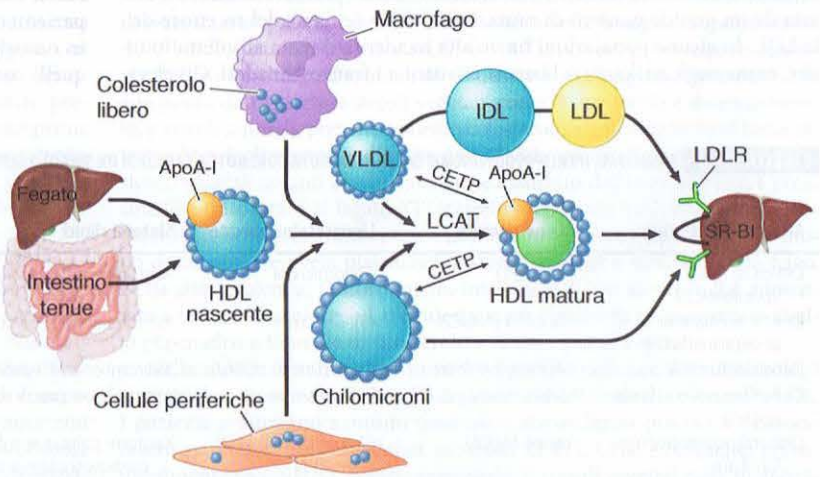


FIGURA 350-3 Metabolismo delle HDL e trasporto inverso del colesterolo. Questo percorso assicura il trasporto del colesterolo in eccesso dalla periferia al fegato per la secrezione nella bile. Il fegato e l'intestino producono le HDL nascenti. Il colesterolo libero è acquisito dai macrofagi e da altre cellule periferiche e viene esterificato dalla LCAT, formando le HDL mature. Il colesterolo HDL può essere assorbito selettivamente dal fegato attraverso la via SR-BI (*scavenger receptor* classe BI). Alternativamente, gli esteri del colesterolo delle HDL possono essere trasferiti tramite la CETP dalle HDL alle VLDL e ai chilomicroni, che possono essere captati dal fegato. LCAT, lecitin-colesterolo aciltransferasi; CETP, proteina di trasferimento degli esteri al colesterolo; VLDL, lipoproteine a densità molto bassa; IDL, lipoproteine a densità intermedia; LDL, lipoproteine a bassa densità; HDL, lipoproteine ad alta densità; LDLR, recettore per le lipoproteine a bassa densità; TG, trigliceridi.

TABELLA 350-3 CLASSIFICAZIONE DI FREDERICKSON DELLE IPERLIPOPROTEINEMIE

Fenotipo	I	IIa	IIb	III	IV	V
Lipoproteine elevate	Chilomicroni	LDL	LDL e VLDL	Chilomicroni e VLDL residue	VLDL	Chilomicroni e VLDL
Trigliceridi	++++	–	++	++ o +++	++	++++
Colesterolo	+ o ++	+++	++ o ++++	++ o +++	– – o +	++ o +++
LDL-colesterolo	↓	↑	↑	↓	↓	↓
HDL-colesterolo	+++	+	++	++	++	+++
Aspetto del plasma	Lattescente	Chiaro	Chiaro	Torbido	Torbido	Lattescente
Xantomi	Eruttivi	Tendinei, tuberosi	Nessuno	Palmari, eruttivi	Nessuno	Eruttivi
Pancreatite	+++	0	0	0	0	+++
Aterosclerosi coronaria	0	+++	+++	+++	+/–	+/–
Aterosclerosi periferica	0	+	+	++	+/–	+/–
Difetti molecolari	LPL e apoC-II	Recettore per le LDL, apoB-100, PCSK9, ARH, ABCG5 e ABCG8	Sconosciuti	ApoE	ApoA-V e sconosciuti	ApoA-V e sconosciuti
Nomenclatura genetica	FCS	FH, FDB, ADH, ARH, sitosterolemia	FCHL	FDBL	FHTG	FHTG

Nota: ADH, ipercolesterolemia autosomica dominante; apo, apolipoproteina; ARH, ipercolesterolemia autosomica recessiva; FCHL, iperlipidemia combinata familiare; FCS, sindrome chilomicronemica familiare; FDB, apoB difettiva familiare; FDBL, disbetalipoproteinemia familiare; FH, ipercolesterolemia familiare; FHTG, ipertrigliceridemia familiare; LPL, lipasi lipoproteica.

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO LIPOPROTEICO

Frederickson e Levy hanno classificato le iperlipoproteinemie secondo il tipo di particelle lipoproteiche che si accumulano nel sangue (dal tipo I al V) (Tab. 350-3). Uno schema di classificazione basato sull'eziologia molecolare e fisiopatologica delle alterazioni lipoproteiche fa da complemento a questo sistema e sta alla base di questo capitolo. L'identificazione e la caratterizzazione dei geni responsabili delle forme genetiche di iperlipidemia ha suggerito e confermato il ruolo critico che le apolipoproteine strutturali, gli enzimi e i recettori hanno nel metabolismo lipidico (Tab. 350-4).

ALTERAZIONI PRIMARIE DELLE LIPOPROTEINE AD ALTO CONTENUTO DI APOB

Varie condizioni genetiche sono associate all'accumulo plasmatico di specifiche classi di particelle lipoproteiche. In generale si possono dividere in condizioni genetiche che causano ipercolesterolemia LDL (LDL-C) con trigliceridi normali e quelle che causano ipertrigliceridemia (Tab. 350-4).

Malattie lipidiche associate con elevato colesterolo LDL e normali trigliceridi • ***IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE*** L'ipercolesterolemia familiare (*familial hypercholesterolemia, FH*) è una malattia autosomica codominante caratterizzata da elevati livelli plasmatici di LDL-C con normali trigliceridi, xantomatosi tendinea e aterosclerosi coronarica prematura. La FH è causata da un grande numero di mutazioni (>900) del gene del recettore delle LDL. In alcune popolazioni ha un'alta incidenza dovuta all'effetto founder, come negli afrikaner, i libanesi cristiani e i franco-canadesi. Gli elevati livelli di LDL-C nella FH sono dovuti a un incremento della produzione di LDL a partire dalle IDL e a un ritardato catabolismo delle LDL dal sangue. È presente un rilevante effetto "dose-gene", così che gli individui nei quali risultano mutati i due alleli per il recettore delle LDL (FH in omozigosi) risultano molto più colpiti rispetto a quelli che presentano un unico allele mutato (FH in eterozigosi).

La FH in omozigosi si presenta con un rapporto di 1 su 1 milione di persone nel mondo. I pazienti con FH in omozigosi possono essere classificati in due gruppi in base alla quantità di attività del recettore delle LDL misurata nei fibroblasti cutanei: pazienti con valori di attività del recettore inferiori al 2% (recettore negativo) e pazienti con valori di attività del recettore compresi fra il 2 e il 25% (recettore difettivo). Nella maggior parte dei pazienti la FH in omozigosi si manifesta nell'infanzia con xantomatosi cutanee localizzate a mani, polsi, gomiti, ginocchia, talloni o natiche. I livelli di colesterolo totale sono generalmente >500 mg/dl e possono essere superiori a 1000 mg/dl. La complicanza più devastante della FH è l'aterosclerosi accelerata, che può causare inabilità o decesso fin dall'infanzia. L'aterosclerosi si sviluppa frequentemente per prima nella radice aortica, dove può causare stenosi valvolare o sopravalvolare aortica ed estendersi in modo tipico all'ostio coronarico, che diviene stenotico. I bambini con FH omozigote sviluppano spesso aterosclerosi coronarica sintomatica prima della pubertà; i sintomi possono essere atipici e la morte improvvisa è comune. I pazienti non trattati che presentano difetti "LDL recettore-negativi" con FH in omozigosi raramente riescono a sopravvivere oltre la seconda decade; quelli con difetto di tipo "LDL recettore-difettivo" sono caratterizzati da

TABELLA 350-4 PRINCIPALI IPERLIPOPROTEINEMIE CAUSATE DA MUTAZIONI NOTE A CARICO DI UN SINGOLO GENE

Alterazione genetica	Gene alterato	Lipoproteine elevate	Sintomi clinici	Trasmissione genetica	Incidenza stimata
Deficit di lipasi lipoproteica	LPL (*LPL*)	Chilomicroni	Xantomi eruttivi, epatosplenomegalia, pancreatite	AR	1/1 000 000
Deficit familiare di apolipoproteina C-II	ApoC-II (*APOC2*)	Chilomicroni	Xantomi eruttivi, epatosplenomegalia, pancreatite	AR	<1/1 000 000
Deficit di ApoA-V	ApoA-V (*APOAV*)	Chilomicroni, VLDL	Xantomi eruttivi, epatosplenomegalia, pancreatite	AD	<1/1 000 000
Deficit familiare di lipasi epatica	Lipasi epatica (*LIPC*)	VLDL residue	Aterosclerosi precoce, pancreatite	AR	<1/1 000 000
Disbetalipoproteinemia familiare	ApoE (*APOE*)	Chilomicroni e VLDL residue	Xantomi palmari e tuberoeruttivi, malattia cardiovascolare, malattia vascolare periferica	AR AD	1/10 000
Ipercolesterolemia familiare	Recettore per le LDL (*LDLR*)	LDL	Xantomi tendinei, malattia cardiovascolare	AD	1/500
ApoB-100 difettiva familiare	ApoB-100 (*APOB*) ($Arg_{3500} \rightarrow Gln$)	LDL	Xantomi tendinei, malattia cardiovascolare	AD	<1/1000
Ipercolesterolemia autosomica dominante	PCSK9 (*PCSK9*)	LDL	Xantomi tendinei, malattia cardiovascolare	AD	<1/1 000 000
Ipercolesterolemia autosomica recessiva	ARH (*ARH*)	LDL	Xantomi tendinei, malattia cardiovascolare	AR	<1/1 000 000
Sitosterolemia	*ABCG5* o *ABCG8*	LDL	Xantomi tendinei, malattia cardiovascolare	AR	<1/1 000 000

Nota: AD, autosomica dominante; AR, autosomica recessiva; LDL, lipoproteine a bassa densità; VLDL, lipoproteine a densità molto bassa.

una prognosi migliore, ma pressoché invariabilmente sviluppano una malattia aterosclerotica vascolare clinicamente evidente dall'età di 30 anni, e frequentemente anche prima. L'aterosclerosi periferica si manifesta in età avanzata e non è clinicamente significante.

Deve essere raccolta un'attenta anamnesi familiare e vanno misurati i livelli dei lipidi plasmatici nei genitori e nei parenti di primo grado dei pazienti affetti da FH in omozigosi. La diagnosi di omozogosi può essere confermata attraverso una biopsia cutanea, misurando l'attività del recettore delle LDL in fibroblasti in coltura, oppure quantificando il numero dei recettori delle LDL localizzati sulla superficie dei linfociti con la tecnica del "cell-sorting". Sono disponibili anche delle analisi molecolari per definire le mutazioni del gene del recettore delle LDL.

La terapia combinata con inibitori della HMG-CoA reduttasi e con inibitori dell'assorbimento del colesterolo può a volte determinare una modesta riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C nella FH in omozigosi. Invariabilmente i pazienti affetti da FH in omozigosi necessitano di una terapia ipolipemizzante addizionale. Poiché il fegato rappresenta il tessuto quantitativamente più importante per rimuovere le LDL circolanti attraverso il loro recettore, il trapianto di fegato risulta efficace nel diminuire i livelli plasmatici di LDL-C, caratteristici di questa patologia. Il trapianto di fegato è, tuttavia, associato a rischi considerevoli, compresa la necessità di prolungata immunosoppressione. Il trattamento attuale di scelta nella cura della FH in omozigosi è l'aferesi delle LDL (un processo mediante il quale avviene la rimozione selettiva delle particelle di LDL dalla circolazione), che può favorire la regressione della xantomatosi e rallentare la progressione dell'aterosclerosi. L'inizio della LDL-aferesi può essere in genere ritardato fino all'età di circa 5 anni, a meno di evidenti segni di patologia aterosclerotica vascolare.

La FH in eterozigosi è causata dall'eredità di un allele mutato per il recettore delle LDL e si manifesta con un'incidenza pari a 1 persona ogni 500 nel mondo; ciò fa di questa patologia uno dei disturbi monogenici più diffusi. Essa è caratterizzata da alti livelli plasmatici di LDL-C (in genere da 200 a 400 mg/dl) e da livelli di trigliceridi normali. I pazienti affetti da FH in eterozigosi presentano ipercolesterolemia dalla nascita, benché la patologia spesso non sia rilevabile fino all'età adulta, quando viene posta la diagnosi in seguito al riscontro di ipercolesterolemia dopo un esame di routine, al manifestarsi di xantomatosi tendinea o allo sviluppo di malattia coronarica aterosclerotica sintomatica. Poiché la patologia presenta una trasmissione ereditaria codominante ed è caratterizzata da un'elevata penetranza (>90%), uno dei genitori e il 50% circa dei fratelli sono affetti da ipercolesterolemia. L'anamnesi familiare è spesso positiva per la presenza di malattia cardiovascolare aterosclerotica prematura in una parte della famiglia. L'arco corneale è frequente e xantomi tendinei estesi al dorso della mano, ai gomiti, alle ginocchia e in particolare al tendine di Achille si ritrovano in circa il 75% dei pazienti affetti. L'età di esordio della malattia cardiovascolare aterosclerotica è estremamente variabile e dipende in parte dai difetti molecolari del gene che codifica per il recettore delle LDL e dalla coesistenza di altri fattori di rischio cardiaci. I pazienti affetti da FH in eterozigosi, con elevati livelli plasmatici di Lp(a), sembrano presentare un aumento del rischio di complicanze cardiovascolari. I pazienti maschi non trattati, presentano il 50% circa di probabilità di avere un infarto del miocardio prima dei 60 anni. Sebbene l'età di esordio della malattia cardiaca aterosclerotica sia ritardata nelle donne affette da FH, la patologia coronarica è significativamente più frequente in queste pazienti rispetto a quanto non lo sia nella popolazione femminile in generale.

Nessun test diagnostico definitivo per la FH in eterozigosi è al momento disponibile. Sebbene gli eterozigoti per FH tendano ad avere ridotti livelli di attività del recettore delle LDL nei fibroblasti cutanei, vi è una sovrapposizione significativa con l'attività dei fibroblasti normali. Sono attualmente a disposizione strumenti di biologia molecolare per l'identificazione delle varie mutazioni, ma l'utilità clinica della possibilità di localizzarle con precisione non è ancora stata dimostrata. La diagnosi clinica non risulta di norma problematica, ma patologie quali ipotiroidismo, sindrome nefrosica e malattie biliari ostruttive devono essere escluse prima di iniziare il trattamento.

I pazienti affetti da FH devono essere energicamente trattati per ridurre i livelli plasmatici di LDL-C. L'introduzione di una dieta a basso contenuto di colesterolo e a basso regime di lipidi è raccomandata, ma quasi tutti i pazienti affetti da FH in eterozigosi richiedono una terapia farmacologica ipolipemizzante. Le statine sono efficaci nei pazienti eterozigoti per FH ma spesso è necessaria la combinazione con un inibitore dell'assorbimento di colesterolo ed è addirittura possibile che sia necessario associare anche un terzo farmaco (sequestrante degli acidi biliari o acido nicotinico). Pazienti con FH in eterozigosi che non possono essere adeguatamente controllati con la terapia farmacologica combinata devono essere sottoposti ad aferesi delle LDL.

ApoB-100 difettiva familiare L'apoB-100 difettiva familiare (*familial defective apoB-100*, FDB) è un'alterazione genetica a trasmissione dominante che clinicamente ricorda la FH in eterozigosi. L'FDB è una rara causa di ipercolesterolemia, tranne che in popolazioni di discendenza tedesca, nelle quali la frequenza può arrivare fino a 1:1000. La patologia è caratterizzata da elevati livelli plasmatici di LDL-C, con livelli di trigliceridi nella norma, da xantomi tendinei e da un'aumentata incidenza di malattia cardiovascolare aterosclerotica precoce. La FDB è causata da mutazioni dell'apoB-100 nel dominio di legame al recettore delle LDL; la maggior parte dei pazienti affetti presenta la sostituzione dell'aminoacido glutamina con l'asparagina nella posizione 3500 nell'apoB-100, sebbene altre mutazioni più rare siano state identificate come causa di questa patologia. Come conseguenza della mutazione a carico di apoB-100, le LDL legano il loro recettore con un'affinità ridotta e le LDL vengono rimosse dalla circolazione con velocità ridotta. I pazienti affetti da FDB non possono essere clinicamente distinti dai pazienti affetti da FH in eteriozigosi, sebbene i primi tendano ad avere livelli plasmatici di LDL-C inferiori rispetto ai pazienti con FH in eterozigosi. È possibile identificare direttamente la mutazione a carico del gene per l'apoB-100, ma la diagnosi genetica di questa patologia non è indispensabile poiché il trattamento raccomandato per le due patologie è identico.

IPERCOLESTEROLEMIA AUTOSOMICA RECESSIVA L'ipercolesterolemia autosomica recessiva (*autosomal recessive hypercholesterolemia*, ARH) è una patologia rara (tranne che in Sardegna) dovuta a mutazioni in una proteina (ARH, chiamata anche *LDLR adaptor pretein*) coinvolta nel processo di endocitosi delle LDL mediata dal recettore epatico delle LDL. L'ARH clinicamente ricorda la FH in omozigosi ed è caratterizzata da ipercolesterolemia, xantomi tendinei e malattia coronarica precoce. L'ipercolesterolemia tende a raggiungere livelli intermedi fra i valori rilevabili in soggetti FH omozigoti e in soggetti FH eterozigoti. La funzionalità del recettore delle LDL nei fibroblasti in coltura si presenta normale o moderatamente ridotta nell'ARH, mentre tale funzione non è rilevabile nei linfociti e nel fegato. Come nella FH in omozigosi, l'iperlipemia risponde parzialmente al trattamento con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi; tuttavia questi pazienti in genere necessitano dell'aferesi delle LDL per ridurre i livelli plasmatici di LDL-C ai valori raccomandati.

IPERCOLESTEROLEMIA AUTOSOMICA DOMINANTE L'ipercolesterolemia autosomica dominante (*autosomal dominant hypercholesterolemia*, ADH) è una malattia rara dovuta a mutazioni attivanti della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9). L'aumentata attività di PCSK9 sembra causare ipercolesterolemia autosomica dominante mediante l'incremento della degradazione dei recettori LDL nel fegato e quindi la riduzione della clearance delle LDL circolanti. È interessante il fatto che mutazioni inattivanti di questo gene causano bassi livelli di LDL (vedi oltre).

SITOSTEROLEMIA La sitosterolemia è una rara malattia autosomica recessiva causata da mutazioni in uno dei due membri della famiglia di trasportatori ATP-binding cassette (ABC), ABCG5 e ABCG8. Questi geni vengono espressi a livello intestinale ed epatico, dove formano un complesso funzionale che è in grado di trasportare steroli vegetali, come il sitosterolo e il campesterolo, e steroli animali, prevalentemente colesterolo, dagli enterociti al lume intestinale e dagli epatociti alla bile. In individui normali meno del 5% degli steroli vegetali assunti con la dieta viene assorbito dall'intestino tenue prossimale e trasportato al fegato. Gli steroli vegetali che sono trasportati al fegato dai chilomicroni sono escreti in modo preferenziale nella bile, in modo da mantenere livelli plasmatici di steroli vegetali e tissutali molto bassi. Nella sitosterolemia, l'assorbimento intestinale di steroli vegetali è aumentato e la loro escrezione biliare ridotta, e ciò comporta un aumentato livello plasmatico e tissutale di sitosterolo e di altri steroli vegetali.

Nella sitosterolemia è alterato anche il traffico cellulare del colesterolo. I soggetti con sitosterolemia hanno in genere elevati livelli di colesterolo LDL. I pazienti sviluppano xantomi tendinei e aterosclerosi precoce e possono essere erroneamente considerati portatori di FH. Crisi emolitiche, presumibilmente secondarie all'incorporazione di steroli vegetali nella membrana cellulare eritrocitaria, sono l'aspetto clinico distintivo dei questa malattia. L'ipercolesterolemia in soggetti con sitosterolemia in genere non risponde alla restrizione dietetica di colesterolo. La sitosterolemia dovrebbe essere sospettata in pazienti in cui i livelli di colesterolo plasmatico si riducono del 40% o più dopo una dieta a basso contenuto di colesterolo.

La sitosterolemia è confermata mediante la dimostrazione dell'aumentato livello plasmatico di sitosterolo mediante gas cromatografia. L'ipercolesterolemia non risponde agli inibitori della HMG-CoA reduttasi; al contrario i sequestranti degli acidi biliari e gli inibitori dell'assorbimento di colesterolo, come l'ezetimibe, sono efficaci nel ridurre i livelli plasmatici di sitosterolo in questi pazienti.

IPERCOLESTEROLEMIA POLIGENICA Questa condizione è caratterizzata da ipercolesterolemia dovuta ad alto LDL-C con normali livelli di trigliceridi e in assenza di cause secondarie di ipercolesterolemia. I livelli plasmatici di LDL-C non sono generalmente così elevati come nella FH e nella FDB. Lo studio dei familiari è utile per differenziare l'ipercolesterolemia poligenica dalle malattie monogeniche descritte precedentemente; metà dei parenti di primo grado dei pazienti con FH e FDB sono ipercolesterolemici, mentre meno del 10% dei parenti di primo grado dei pazienti con ipercolesterolemia poligenica hanno ipercolesterolemia. Il trattamento dell'ipercolesterolemia poligenica è identico a quello delle altre forme di ipercolesterolemia.

Alterazioni lipidiche associate a trigliceridi elevati • ***SINDROME CHILOMICRONEMICA FAMILIARE (IPERLIPOPROTEINEMIA DI TIPO I; DEFICIT DI LIPASI LIPOPROTEICA E APOC-II)*** Come accennato precedentemente, la LPL è necessaria per l'idrolisi dei trigliceridi nei chilomicroni e nelle VLDL e l'apoC-II è un cofattore della LPL (Fig. 350-2). Il deficit genetico o l'inattivazione di entrambe le proteine causa alterata lipolisi e profonda elevazione dei chilomicroni plasmatici. Questi pazienti possono anche avere elevati livelli plasmatici di VLDL ma la chilomicronemia è predominante. Il plasma a digiuno è torbido e, se lasciato a 4 °C per poche ore, si forma un sovranatante cremoso per l'affioramento dei chilomicroni. In queste alterazioni, chiamate *sindromi da iperchilomicronemia familiare*, i livelli di trigliceridi a digiuno sono quasi invariabilmente >1000 mg/dl. Anche i livelli di colesterolo a digiuno sono generalmente elevati, ma in grado molto minore.

Il *deficit di LPL* ha un'ereditarietà autosomica recessiva e presenta una frequenza nella popolazione generale di circa 1 caso su 1 milione. Anche il *deficit di ApoC-II* ha un pattern di ereditarietà recessivo ed è perfino meno comune del deficit di LPL. Queste patologie sono causate da diverse mutazioni dei geni di LPL e apoC-II. Gli eterozigoti obbligati di LPL presentano livelli di trigliceridi normali o una lieve o moderata elevazione degli stessi, mentre i soggetti eterozigoti per una mutazione di apoC-II non risultano ipertrigliceridemici.

Sia il deficit di LPL che il deficit di apoC-II si manifestano in genere durante l'infanzia con episodi ricorrenti di dolore addominale intenso causato da pancreatite acuta. All'esame del fundus oculi i vasi sanguigni retinici si presentano opalescenti (lipemia retinalis). Xantomi eruttivi, rappresentati da piccole papule giallastre, spesso compaiono in grappoli sulla schiena, sui glutei e sulle superfici estensorie di braccia e gambe. Queste lesioni cutanee, caratteristicamente non dolenti, possono diventare pruriginose. La captazione dei residui dei chilomicroni da parte delle cellule reticoloendoteliali epatiche e spleniche determina epatosplenomegalia. Alcuni pazienti con persistente chilomicronemia grave non sviluppano mai, per ragioni ignote, pancreatite, xantomatosi eruttiva o epatosplenomegalia. La presenza di malattia cardiovascolare aterosclerotica non è generalmente una caratteristica delle sindromi chilomicronemiche familiari.

La diagnosi di deficit di LPL e apoC-II viene posta in laboratori specializzati tramite dosaggio enzimatico, misurando l'attività lipolitica dei trigliceridi su plasma post-eparinico. Il sangue viene prelevato dopo infusione endovenosa di eparina per favorire il rilascio delle LPL legate all'endotelio. L'attività della LPL è profondamente ridotta nel deficit di LPL e di apoC-II; nei pazienti con deficit di apoC-II l'aggiunta di plasma normale pre-eparinizzato (come fonte di apoC-II) normalizza l'attività della LPL.

Il principale intervento terapeutico, nelle sindromi chilomicronemiche familiari, è rappresentato dalla restrizione alimentare di lipidi (fino al minimo di 15 g/die) con supplementazione di vitamine liposolubili. Il consulto con un dietologo accreditato, che abbia familiarità con questa patologia, è essenziale. La supplementazione calorica con acidi grassi a catena media, che sono assorbiti direttamente nel circolo portale, può essere utile ma può associarsi a fibrosi epatica nel lungo periodo. Nel caso in cui la restrizione lipidica dietetica non sia sufficiente da sola a risolvere la chilomicronemia, l'uso di "olio di pesce" è risultato efficace in alcuni pazienti. In pazienti con deficit di apoC-II, per risolvere la chilomicronemia, si può fornire un supplemento di apoC-II, tramite infusione di plasma fresco. Il trattamento dei pazienti con sindrome chilomicronemica familiare può essere particolarmente difficoltoso in gravidanza, quando la produzione di VLDL è incrementata e può richiedere la plasmaferesi per rimuovere i chilomicroni circolanti.

DEFICIT DI APOA-V Recentemente è stata scoperta un'apolipoproteina che circola a concentrazioni molto più basse rispetto alle altre, denominata ApoA-V. Gli individui che sono eterozigoti composti per mutazioni non senso della ApoA-V e con mutazioni associate a ipertrigliceridemia sviluppano una chilomicronemia a insorgenza tardiva. L'esatto meccanismo d'azione delle ApoA-V non è noto, ma questa lipoproteina sembra essere necessaria per l'associazione delle VLDL e dei chilomicroni con la LPL.

DEFICIT DI LIPASI EPATICA L'HL appartiene alla stessa famiglia di geni della LPL e idrolizza trigliceridi e fosfolipidi in residui lipoproteici e HDL. Il deficit di HL è una malattia autosomica recessiva molto rara, caratterizzata da elevati livelli di colesterolo e trigliceridi (iperlipidemia mista) dovuti all'accumulo di residui lipoproteici circolanti con livelli di HDL-C normali o elevati. La diagnosi è confermata misurando l'attività dell'HL nel plasma post-eparinico. A causa del ridotto numero di pazienti con deficit di HL, l'associazione di questo difetto genetico con la malattia cardiovascolare aterosclerotica non è chiara, ma è raccomandata una terapia ipolipemizzante.

DISBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIARE (IPERLIPIDEMIA DI TIPO III) Come il deficit di HL, la disbetalipoproteinemia familiare (*familial dysbetalipoproteinemia*, FDBL) (anche nota come *iperlipoproteinemia familiare di tipo III* o *malattia familiare a banda β larga*) è caratterizzata da un'iperlipemia mista dovuta all'accumulo di particelle di residui lipoproteici. ApoE è presente, in copie multiple, nei chilomicroni e nei residui delle VLDL e ne media la rimozione tramite i recettori lipoproteici epatici (Fig. 350-2). La FDBL è dovuta a variazioni genetiche della apoE che interferiscono con la sua capacità di legare i recettori lipoproteici. Il gene *APOE* presenta una sequenza polimorfica, che determina l'espressione di tre isoforme comuni: apoE3, che è la più comune, e apoE2 e apoE4, che differiscono entrambe dell'apoE3 per un solo aminoacido. Sebbene sia associata a livelli lievemente aumentati di LDL-C e a un incrementato rischio di malattia cardiovascolare, l'allele apoE4 non è responsabile di FDBL. I pazienti portatori di apoE4 mostrano un'incrementata incidenza di malattia di Alzheimer a esordio tardivo. L'apoE2 ha un'affinità ridotta per il recettore delle LDL e pertanto i residui dei chilomicroni e delle VLDL contenenti apoE2 sono rimossi dal plasma con velocità ridotta. Individui omozigoti per l'allele apoE2 (il genotipo E2/E2), rappresentano il più comune sottogruppo di pazienti con FDBL.

Circa lo 0,5% della popolazione generale è omozigote apoE2/E2, ma solo una minoranza di questi soggetti sviluppa la FDBL. In molti casi un fattore aggiuntivo identificabile precipita lo sviluppo dell'iperlipoproteinemia. I più comuni fattori precipitanti sono una dieta iperlipidica, il diabete mellito, l'obesità, l'ipotiroidismo, la patologia renale, il deficit di estrogeni, l'assunzione di alcol o di alcuni farmaci. Altre mutazioni dell'apoE possono causare una forma dominante di FDBL, in cui l'iperlipidemia è pienamente manifesta nello stato eterozigote, ma queste mutazioni sono rare.

I pazienti con FDBL presentano in età adulta xantomatosi e malattia vascolare coronarica e periferica precoce. La patologia è raramente presente in donne in premenopausa. Due tipi di xantomi possono essere riscontrati in pazienti FDBL: palmari e tuberoeruttivi. Gli xantomi tuberoeruttivi esordiscono come gruppi di piccole papule su gomiti, ginocchia o glutei e possono raggiungere la dimensione di piccoli acini. Gli xantomi palmari (anche chiamati *xantomi striati palmari*) sono discromie giallo-arancio delle pieghe palmari e dei polsi. Nella FDBL i livelli plasmatici di colesterolo e trigliceridi sono spesso elevati con valori simili, l'LDL-C misurato direttamente è basso e l'HDL-C è generalmente normale (in contrasto con il basso livello diHDL-C solitamente presente nei pazienti con elevati livelli di trigliceridi).

Gli approcci tradizionali alla diagnosi di questa malattia sono l'elettroforesi lipoproteica (ampia banda β) o l'ultracentrifugazione (rapporto VLDL-C/trigliceridi >0,30). Metodi su proteine (fenotipizzazione apoE) o basati sul DNA (genotipizzazione apoE) possono essere utilizzati per confermare una omozigosità per apoE2. Tuttavia, l'assenza del genotipo apoE2/E2 non esclude la diagnosi di FDBL, in quanto altre mutazioni dell'apoE possono causare questa patologia.

Dato che la FDBL è associata a un aumento del rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica precoce, dovrebbe essere impostato un trattamento aggressivo. I soggetti con FDBL hanno malattia periferica vascolare più estesa di quella tipica della FH. Le altre alterazioni metaboliche che possono peggiorare l'iperlipemia (vedi sopra) devono essere trattate attivamente. I pazienti con FDBL sono caratteristicamente sensibili alla dieta, in particolare al calo ponderale e alle diete ipocaloriche e ipocolesterolemiche. L'assunzione di alcol deve essere limitata. Gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, i fibrati e la niacina sono tutti generalmente efficaci nella terapia di questa malattia, per la quale è talvolta necessaria una terapia di associazione.

IPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIARE L'ipertrigliceridemia familiare (*familial hypertriglyceridemia*, FHTG) è una patologia autosomica dominante, relativamente comune (1 su 500), di eziologia sconosciuta, caratterizzata da quantitativi moderatamente elevati di trigliceridi accompagnati da un più modesto incremento di colesterolo. Dato che le VLDL sono la principale classe di lipoproteine presenti a elevati livelli in questa malattia, i pazienti affetti da questa patologia sono spesso compresi nell'*iperlipoproteinemia di tipo IV* (classificazione di Frederickson, Tab. 350-3). Gli elevati livelli plasmatici di

VLDL sono dovuti a un aumento della loro produzione, a un loro alterato catabolismo o a una combinazione di questi meccanismi. Alcuni pazienti con FHTG hanno una forma più grave di iperlipidemia, nella quale sia le VLDL che i chilomicroni risultano elevati (iperlipidemia di tipo V), dal momento che queste due classi di lipoproteine competono per lo stesso percorso lipolitico. Un incremento nell'assunzione di carboidrati semplici, l'obesità, la resistenza insulinica, l'uso di alcol e il trattamento con estrogeni (ognuno dei quali incrementa la sintesi di VLDL) possono tutti esacerbare questa sindrome. La FHTG non sembra essere associata a un rischio incrementato di malattia cardiovascolare aterosclerotica in molte famiglie.

La diagnosi di FHTG è suggerita dalla triade: elevati livelli plasmatici di trigliceridi (250-1000 mg/dl), livelli di colesterolo normali o lievemente aumentati (<250 mg/dl) e ridotti livelli di HDL-C. L'LDL-C plasmatico in genere non è aumentato ed è spesso ridotto a causa dell'alterato metabolismo delle particelle ricche di trigliceridi. L'identificazione di altri parenti di primo grado con ipertrigliceridemia è spesso utile nel formulare diagnosi. La FDBL e l'iperlipemia familiare combinata (*familial combined hyperlipidemia*, FCHL) dovrebbero essere escluse poiché queste due condizioni sono associate a un incremento significativo del rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica. I livelli plasmatici di apoB e il rapporto trigliceridi/colesterolo plasmatici sono più alti nella FHTG rispetto alla FDBL e alla FCHL.

È importante considerare ed escludere eventuali cause secondarie di ipertrigliceridemia (Tab. 350-5) prima di effettuare la diagnosi di FHTG. La terapia ipolipemizzante farmacologica può spesso essere evitata con un'appropriata dieta e un cambiamento dello stile di vita. I pazienti con livelli di trigliceridi plasmatici entro valori superiori a 500 mg/dl, dopo un trattamento costituito da dieta e attività fisica potrebbero essere indirizzati a una terapia farmacologica per evitare lo sviluppo di chilomicronemia e pancreatite. I fibrati o l'olio di pesce (acidi grassi omega 3) sono ragionevoli approcci di prima linea nella FHTG. Anche la niacina può essere presa in considerazione in questo quadro clinico.

IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA La FCHL è generalmente caratterizzata da livelli plasmatici di trigliceridi (VLDL) e colesterolo (LDL) moderatamente elevati e ridotti livelli plasmatici di HDL-C. È la forma ereditaria più comune fra le alterazioni del metabolismo lipidico, essendo presente in circa 1 su 200 soggetti. Circa il 20% dei pazienti che sviluppano malattia cardiovascolare sotto i 60 anni di età è affetto da FCHL. La malattia è autosomica dominante e i membri affetti della famiglia possono presentare uno dei tre possibili fenotipi: 1) elevati livelli plasmatici di LDL-C; 2) elevati livelli plasmatici di trigliceridi, dovuti all'aumento del VLDL-C; 3) elevati livelli plasmatici sia di LDL-C sia VLDL-C. Un aspetto classico di FCHL è che il profilo lipidico può passare nel tempo da uno all'altro di questi tre fenotipi e può dipendere da fattori come la dieta. La FCHL può manifestarsi nell'infanzia, ma generalmente non si esprime pienamente fino all'età adulta. L'obesità, l'intolleranza glucidica, l'insulino-resistenza e l'ipertensione (la cosiddetta sindrome metabolica, Cap. 236) sono altri fattori di rischio metabolici frequentemente associati con questa iperlipidemia. I pazienti non sviluppano xantomi.

Nei soggetti affetti da FCHL quasi sempre i livelli plasmatici di apoB sono significativamente elevati. Tali livelli sono sproporzionatamente alti in relazione alla concentrazione di LDL-C, il che sta a testimoniare la presenza di piccole e dense particelle LDL, caratteristiche della sindrome. L'*iperapobetalipoproteinemia*, termine usato per indicare la presenza di elevati livelli plasmatici di apoB con normali livelli di LDL-C, è probabilmente una forma di FCHL. Individui con FCHL condividono generalmente lo stesso difetto metabolico, cioè l'iperproduzione di VLDL da parte del fegato. L'eziologia molecolare della FCHL è poco conosciuta ed è probabile che possa essere dovuta a difetti di vari geni differenti.

La presenza di una dislipidemia mista (trigliceridi plasmatici tra 200 e 800 mg/dl e colesterolo totale tra 200 e 400 mg/dl, in genere associati a HDL-C <40 mg/dl negli uomini o <50 mg/dl nelle donne) e un'anamnesi familiare di iperlipidemia e/o malattia cardiovascolare precoce suggeriscono fortemente una diagnosi di FCHL. Il riscontro di un elevato livello plasmatico di apoB o di un aumento di particelle LDL piccole e dense attraverso analisi avanzate del quadro lipoproteico avvalora tale diagnosi. La FDBL dovrebbe essere considerata ed esclusa mediante quantificazione della lipoproteinemia beta nei pazienti sospetti che presentano un'iperlipidemia mista.

I soggetti afetti da FCHL dovrebbero essere trattati aggressivamente a causa del significativo aumento del rischio di una precoce malattia cardiovascolare. Una dieta povera di grassi saturi e di carboidrati semplici, l'esercizio aerobico e il calo poderale hanno effetti benefici sul profilo lipidico. I pazienti diabetici dovrebbero ottenere un buon controllo glicemico mediante un trattamento particolarmente intensivo. La maggior parte dei pazienti con FCHL richiede terapia medica ipolipemizzante per ridurre i livelli di lipoproteina entro il range raccomandato e per ridurre l'alto rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica. In questa malattia le statine sono efficaci, ma per un controllo ottimale dei livelli lipoproteici molti pazienti necessitano di un secondo farmaco (inibitori dell'assorbimento di colesterolo, niacina o fibrati).

CAUSE EREDITARIE DI BASSI LIVELLI DI LIPOPROTEINE CONTENENTI APOB

Abetalipoproteinemia La sintesi e la secrezione di lipoproteine contenenti apoB da parte degli enterociti dell'intestino tenue prossimale e degli epatociti coinvolge una complessa serie di eventi che coordinano l'accoppiamento di vari lipidi con l'apoB-48 e l'apoB-100 rispettivamente. L'abetalipoproteinemia è una rara malattia autosomica recessiva, causata da mutazioni inattivanti del gene codificante per la MTP, una proteina che trasferisce lipidi ai chilomicroni nascenti e alle VLDL nell'intestino e nel fegato rispettivamente. In questa malattia i livelli plasmatici di colesterolo e trigliceridi sono estremamente bassi e i chilomicroni, le VLDL, le LDL e le apoB non sono misurabili nel plasma. I genitori dei pazienti con abetalipoproteinemia (eterozigoti obbligati) hanno un normale profilo lipidico e normali livelli di apoB. L'abetalipoproteinemia generalmente si presenta pre-

TABELLA 350-5 FORME SECONDARIE DI IPERLIPIDEMIA

LDL		HDL					
Elevate	**Ridotte**	**Elevate**	**Ridotte**	**VLDL elevate**	**IDL elevate**	**Chilomicroni elevati**	**Livelli di Lp(a) elevati**
Ipotiroidismo	Gravi malattie epatiche	Alcol	Fumo	Obesità	Mieloma multiplo	Malattie auto-immuni	Insufficienza renale
Sindrome nefrosica	Malassorbimento	Esercizio fisico	DM di tipo 2	DM di tipo 2	Gammopatie monoclonali	DM di tipo 2	Infiammazioni
Colestasi	Malnutrizione	Esposizione agli idrocarburi clorinati	Obesità	Malattie da accumulo di glicogeno	Malattie autoimmuni		Menopausa
Porfiria acuta intermittente	Malattia di Gaucher	Farmaci: estrogeni	Malnutrizione	Epatite			Orchiectomia
Anoressia nervosa	Malattie infettive croniche		Malattia di Gaucher	Alcol			Ipotiroidismo
Epatomi	Ipertiroidismo			Insufficienza renale	Ipotiroidismo		Acromegalia
Farmaci: tiazidici, ciclosporina, carbamazepina	Farmaci: tossicità da niacina		Farmaci: steroidi anabolizzanti, β-bloccanti	Sepsi			Nefrosi
				Stress			Farmaci: ormone della crescita, isotretinoina
				Sindrome di Cushing			
				Gravidanza			
				Acromegalia			
				Lipodistrofia			
				Farmaci: estrogeni, β-bloccanti, glucocorticoidi, resine sequestranti gli acidi biliari, acido retinoico			

Nota: DM, diabete mellito; HDL, lipoproteine ad alta densità; IDL, lipoproteine a densità intermedia; LDL, lipoproteine a bassa densità; Lp(a), lipoproteina (a); VLDL, lipoproteine a densità molto bassa.

cocemente nell'infanzia con diarrea e deficit di crescita, ed è caratterizzata clinicamente da malassorbimento dei grassi, degenerazione spinocerebellare, retinopatia pigmentosa e acantocitosi. Le manifestazioni neurologiche iniziali sono la perdita dei riflessi tendinei profondi, seguita da diminuzione della sensibilità pallestesica e propriocettiva a carico degli arti inferiori, dismetria, atassia e sviluppo di andatura spastica, spesso entro la terza o quarta decade di vita. I pazienti con abetalipoproteinemia sviluppano anche una retinopatia pigmentosa progressiva che si manifesta con ridotta visione notturna, seguita da riduzione dell'acuità visiva diurna e, infine, progressione verso l'ipovisione quasi totale. In alcuni pazienti con abetalipoproteinemia la presenza di degenerazione spinocerebellare e retinopatia pigmentosa è stata non correttamente diagnosticata come atassia di Friedreich. I pazienti con abetalipoproteinemia sviluppano raramente miocardiopatia con aritmia associata particolarmente grave.

La maggior parte delle manifestazioni cliniche dell'abetalipoproteinemia è dovuta a difetti dell'assorbimento e del trasporto di vitamine liposolubili. La vitamina E e gli esteri dei retinoidi vengono normalmente trasportati dagli enterociti al fegato attraverso i chilomicroni, mentre la vitamina E è dipendente dalle VLDL per il suo trasporto fuori dal fegato e nella circolazione generale. Come conseguenza dell'incapacità di questi pazienti a secernere particelle contenenti apoB, i soggetti con abetalipoproteinemia hanno un marcato deficit di vitamina E e anche deficit lievi-moderati di vitamina A e vitamina K. I pazienti con abetalipoproteinemia dovrebbero essere inviati a centri specializzati per la conferma della diagnosi e per un'appropriata terapia. Il trattamento consiste in una dieta a basso contenuto di grassi, altamente calorica, arricchita di vitamine e con supplementazione di vitamina E ad alte dosi. È tassativo che il trattamento debba essere iniziato al più presto possibile per aiutare a bloccare lo sviluppo delle sequele neurologiche, le quali generalmente possono progredire anche con la terapia appropriata. Occorre sviluppare nuove terapie per questa grave malattia.

Ipobetalipoproteinemia familiare La presenza di bassi livelli plasmatici di LDL-C (lipoproteina beta) su base genetica o ereditaria viene generalmente denominata *ipobetalipoproteinemia familiare*. Tradizionalmente questo termine veniva utilizzato in riferimento alla condizione di basso colesterolo totale e LDL, dovuto alle mutazioni dell'apoB. Esistono numerose mutazioni, in gran parte non senso, della apoB che provocano l'espressione di una proteina tronca, con una ridotta secrezione e/o un accelerato catabolismo. Gli individui eterozigoti per queste mutazioni hanno generalmente livelli di LDL-C <80 mg/dl. Essi possono essere protetti dallo sviluppo di malattia vascolare aterosclerotica, anche se ciò non è stato rigorosamente dimostrato. Alcuni di questi pazienti mostrano segni di steatosi epatica. Vi sono rari casi di pazienti con mutazioni in entrambi gli alleli di apoB e con lipidi plasmatici simili a quelli dell'abetalipoproteinemia ma, in genere, con un fenotipo neurologico meno grave. I pazienti con ipobetalipoproteinemia familiare possono essere distinti dagli individui con abetalipoproteinemia per mezzo della misurazione dei livelli di LDL-C nei genitori, che saranno anch'essi ridotti.

Deficit di PCSK9 Recentemente è stato riscontrato un fenotipo di ipobetalipoproteinemia familiare dovuto a mutazioni inattivanti della PCSK9, una proteina circolante nel sangue che regola i livelli dei recettori delle LDL. Questa condizione è più comune in soggetti di discendenza africana; gli individui portatori di queste mutazioni hanno bassi livelli plasmatici di LDL-C e una sostanziale riduzione del rischio di malattia cardiovascolare nel corso della vita, senza alcuna apparente conseguenza negativa. Il meccanismo che determina il basso livello di LDL-C sembra coinvolgere un'aumentata espressione del recettore epatico delle LDL con conseguente aumento del catabolismo delle LDL.

ALTERAZIONI GENETICHE DEL METABOLISMO DELLE HDL

Mutazioni a carico di specifici geni che codificano per proteine critiche nella sintesi e nel catabolismo delle HDL possono indurre marcate variazioni dei livelli plasmatici di HDL-C. Diversamente dalle forme genetiche di ipercolesterolemia, le quali sono inevitabilmente associate ad aterosclerosi coronarica precoce, le forme genetiche di ipoalfaliproteinemia (bassi livelli di HDL-C) non sempre sono associate ad aterosclerosi accelerata.

CAUSE EREDITARIE DI BASSI LIVELLI DI HDL-C

Deficit di apoA-I e mutazioni strutturali Il deficit completo di apoA-I, causato dalla delezione del gene dell'apoA-I, determina in pratica l'assenza delle HDL plasmatiche. I geni che codificano per apoA-I, apoC-III, apoA-IV e apoA-V sono localizzati in cluster sul cromosoma 11 e alcuni dei pazienti con deficit completo di apoA-I hanno delezioni che includono anche più geni di questo complesso. L'apoA-I è necessaria per la funzione della LCAT. In questa malattia quindi i livelli plasmatici e tissutali di colesterolo libero sono aumentati. Ciò causa sviluppo di opacità corneali e xantomi planari. Nei pazienti con deficit di apoA-I è in genere presente malattia cardiovascolare precoce.

In alcuni pazienti selezionati per bassi livelli di HDL plasmatiche (generalmente 15-30 mg/dl) sono state identificate mutazioni missenso e non senso del gene della apoA-I, ma nella popolazione generale queste mutazioni sono raramente causa di basso HDL-C. I pazienti eterozigoti per la sostituzione apoA-I_{Milano} Arg173Cys hanno livelli di HDL molto bassi a causa del rapido catabolismo delle apolipoproteine mutanti, ma non sembrano avere un aumentato rischio di malattia cardiovascolare precoce. La maggior parte degli individui con bassi livelli di HDL-C dovuti a mutazioni missenso dell'apoA-I non sembrano avere malattia cardiovascolare precoce o altre sequele cliniche, sebbene la malattia sia troppo rara per poter effettuare analisi sistematiche. Poche mutazioni missenso specifiche dell'apoA-I sono causa di amiloidosi sistemica e si è rilevato che l'apoA-I mutata è la componente principale della placca amiloide.

Malattia di Tangier (deficit di ABCA1) La malattia di Tangier è una forma molto rara autosomica codominante di bassi livelli plasmatici di HDL-C, causata da mutazioni nel gene che codifica per ABCA1, un trasportatore cellulare che facilita l'efflusso di colesterolo non esterificato e di fosfolipidi dalla cellula all'apoA-I (Fig. 350-3). ABCA1 ha un ruolo chiave nella generazione e stabilizzazione delle particelle mature di HDL. In sua assenza, l'HDL è rapidamente rimossa dalla circolazione. Pazienti affetti da malattia di Tangier hanno livelli plasmatici di HDL-C inferiori a 5 mg/dl e livelli circolanti di apoA-I estremamente bassi. La malattia è associata a un accumulo di colesterolo a livello del sistema reticoloendoteliale, che determina epatosplenomegalia e la caratteristica patognonomica delle tonsille ipertrofiche giallo-grigiastre o arancioni. Una neuropatia periferica intermittente (mononeurite multiplex) o una patologia neurologica tipo sfingomielia possono inoltre essere osservate in questo tipo di malattia. La patologia di Tangier è associata a un maggior rischio di aterosclerosi precoce, anche se non così elevato come ci si aspetterebbe sulla base dei livelli plasmatici estremamente ridotti di HDL-C e apoA-I. Anche i livelli plasmatici di LDL-C sono ridotti e questo potrebbe attenuare il rischio aterosclerotico. Gli eterozigoti obbligati per ABCA1 hanno livelli plasmatici moderatamente ridotti di HDL-C (15-30 mg/dl) e, inoltre, presentano un aumento del rischio di malattia cardiovascolare precoce. In una discreta minoranza di pazienti, mutazioni di ABCA1 possono essere una delle cause dei bassi livelli di HDL-C.

Deficit di LCAT È una malattia autosomica recessiva molto rara, causata da mutazioni del gene codificante per l'enzima plasmatico lecitina-colesterolo aciltransferasi (Fig. 350-3). La LCAT è sintetizzata nel fegato e viene secreta nel plasma, dove circola associata a lipoproteine. Poiché l'esterificazione del colesterolo è mediata dall'enzima, la percentuale di colesterolo nelle lipoproteine circolanti è molto aumentata (da ~25% a più del 70% del colesterolo plasmatico totale). L'assenza della normale esterificazione del colesterolo riduce la formazione di particelle mature di HDL e porta quindi a un rapido catabolismo di apoA-I circolante. Due forme genetiche del deficit di LCAT sono state descritte nell'uomo: il deficit completo (anche chiamato *deficit di LCAT classico*) e il deficit parziale (anche chiamato *malattia degli occhi di pesce*). La progressiva opacità corneale, dovuta alla deposizione di colesterolo libero nella cornea, i livelli plasmatici di HDL-C estremamente bassi (in genere <10 mg/dl) e la variabile ipertrigliceridemia sono tutti segni caratteristici di entrambe le forme. Nei deficit parziali di LCAT non si conoscono altre sequele cliniche. Di contro, il deficit di LCAT completo è caratterizzato da anemia emolitica e progressiva insufficienza renale che alla fine portano all'insufficienza renale terminale. Va notato che, a dispetto del livello plasmatico estremamente basso di HDL-C e di apoA-I, la malattia cardiovascolare aterosclerotica precoce non è una caratteristica né del deficit completo di LCAT né di quello parziale, a ulteriore conferma della complessa relazione esistente fra bassi livelli plasmatici di HDL-C e sviluppo di malattia cardiovascolare aterosclerotica. La diagnosi può essere confermata in un laboratorio specializzato con il test dell'attività plasmatica della LCAT.

Ipoalfalipoproteinemia primitiva I bassi livelli plasmatici di HDL-C (lipoproteina alfa) vengono indicati con il termine *ipoalfalipoproteinemia*. L'ipoalfalipoproteinemia primaria è definita da livelli plasmatici di HDL-C al di sotto del decimo percentile, nell'ambito di livelli di colesterolo e trigliceridi relativamente normali, senza cause secondarie evidenti di basso HDL-C plasmatico né segni clinici di deficit di LCAT o di malattia di Tangier. Questa sindrome è spesso definita come *bassi livelli di HDL isolati*.

Un'anamnesi familiare con bassi livelli di HDL-C facilita la diagnosi di una condizione ereditaria, la quale usualmente segue un pattern autosomico dominante. L'eziologia metabolica di questa malattia appare essere un catabolismo primitivamente accelerato dell'HDL e delle sue apolipoproteine. Qualcuno di questi pazienti può avere mutazioni di ABCA1 ed essere quindi affetto da malattia di Tangier allo stato eterozigote. Sono state descritte alcune famiglie con ipoalfalipoproteinemia primaria in associazione con un'aumentata incidenza di malattia cardiovascolare precoce, anche se si tratta di un'associazione variabile. L'associazione fra queste due patologie può dipendere dalla natura specifica del difetto genico o dal sottostante difetto metabolico che causa i bassi livelli di HDL-C.

CAUSE EREDITARIE DI HDL-C ELEVATO

Deficit di CETP Mutazioni inattivanti in entrambi gli alleli del gene codificante per la CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) causano un sostanziale aumento dei livelli di HDL-C (generalmente >150 mg/dl). Come precedentemente accennato, la CETP facilita il trasferimento di esteri di colesterolo dalle HDL alle lipoproteine contenenti apoB (Fig. 350-3). L'assenza di questo processo causa un ridotto catabolismo delle HDL e un aumento nel plasma del numero di grandi particelle di HDL, ricche di colesterolo. Il deficit di CETP si verifica quasi esclusivamente in persone di discendenza giapponese. La relazione fra il deficit di CETP e il rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica non è stata definitivamente chiarita e resta sostanzialmente un argomento di dibattito. Gli eterozigoti per il deficit di CETP hanno livelli di HDL-C solo leggermente elevati. Sulla base del fenotipo del deficit di CETP, cioè con alto livello di HDL-C, si stanno sviluppando nuovi approcci terapeutici fondati sull'inibizione farmacologica di CETP da utilizzare nel trattamento dei pazienti con bassi libelli di HDL-C e malattia cardiovascolare aterosclerotica.

Iperalfalipoproteinemia familiare La presenza di alti livelli plasmatici di HDL-C viene indicata con il termine di *iperalfalipoproteinemia* e si definisce tale quando il livello di HDL-C plasmatico si presenta sopra il 90° percentile. Questo fenotipo è presente in gruppi familiari e, in soggetti non giapponesi, è improbabile che sia dovuto a deficit di CETP. La maggior parte degli individui affetti da questa condizione, ma non tutti, sembra avere un rischio ridotto di malattia cardiovascolare ed essere più longeva. Deficit di CETP a parte, non è nota la base genetica dell'iperalfalipoproteinemia primaria.

ALTERAZIONI SECONDARIE DEL METABOLISMO LIPOPROTEICO

Cambiamenti significativi dei livelli plasmatici delle lipoproteine sono stati osservati in numerose patologie. È importante, prima di iniziare una terapia ipolipemizzante, prendere in considerazione le cause secondarie di iperlipidemia (Tab. 350-5).

Obesità (Vedi anche Capp. 74 e 75). L'obesità è frequentemente associata a iperlipidemia. L'aumento della massa degli adipociti e la concomitante riduzione della sensibilità insulinica associata all'obesità hanno numerosi effetti sul metabolismo lipidico. Un numero maggiore di acidi grassi liberi viene trasportato dal tessuto adiposo espanso verso il fegato, dove questi acidi vengono riesterificati dagli epatociti per formare i trigliceridi, i quali, impacchettati nelle VLDL, vengono secreti nel circolo ematico. Gli aumentati livelli di insulina promuovono la sintesi epatica di acidi grassi. L'assunzione attraverso la dieta di un eccesso di carboidrati semplici conduce inoltre alla produzione epatica di VLDL, a cui consegue, in alcuni individui obesi, un incremento di VLDL e/o di LDL. I livelli plasmatici di HDL-C tendono a essere bassi nell'obesità, in parte a causa della ridotta lipolisi. La perdita di peso è spesso associata a una diminuizione delle lipoproteine plasmatiche contenenti apoB e a un incremento di HDL plasmatiche.

Diabete mellito (Vedi anche Cap. 338) I pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 non sono di norma iperlipidemici se mantengono un buon controllo glicemico. La chetoacidosi diabetica è spesso associata all'ipertrigliceridemia, dovuta a un incremento nell'ingresso epatico di acidi grassi liberi dal tessuto adiposo. I pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 sono in genere dislipidemici, anche con un controllo glicemico relativamente buono. Gli alti livelli di insulina e l'insulino-resistenza associata al diabete di tipo 2 hanno diversi effetti sul metabolismo dei grassi: 1) diminuzione dell'attività LPL che comporta una diminuzione nel catabolismo dei chilomicroni e delle VLDL; 2) incremento nel rilascio degli acidi grassi liberi dal tessuto adiposo; 3) incremento nella sintesi degli acidi grassi nel fegato; 4) aumento nella produzione epatica di VLDL. I pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 hanno diverse anomalie lipidiche, compresi elevati livelli plasmatici di trigliceridi (dovuti all'aumento di VLDL e lipopoteine residue), elevati livelli di LDL dense e un abbassamento dell'HDL-C. In alcuni pazienti diabetici, specialmente quelli con un difetto genetico nel metabolismo lipidico, i trigliceridi possono essere estremamente elevati ed essere causa di pancreatite. Alti livelli plasmatici di LDL-C non sono in genere una caratteristica del diabete mellito e suggeriscono la presenza di una sottostante alterazione lipoproteica, oppure potrebbero indicare lo sviluppo di una nefropatia diabetica. Nei pazienti con lipodistrofia, i quali presentano una notevole resistenza insulinica, si riscontrano livelli marcatamente elevati di VLDL e chilomicroni.

Malattie della tiroide (Vedi anche Cap. 335) L'ipotiroidismo è associato a elevati livelli di LDL-C plasmatico, dovuto principalmente alla riduzione della funzione del recettore epatico delle LDL e al ritardo nella rimozione delle LDL. Al contrario, l'LDL-C plasmatico è spesso ridotto nei pazienti ipertiroidei. I pazienti ipotiroidei hanno di frequente un aumento delle IDL circolanti e in alcuni casi sono moderatamente ipertrigliceridemici. Poiché l'ipotiroidismo è facilmente sottovalutato, tutti i pazienti che presentano livelli plasmatici elevati di LDL-C o IDL dovrebbero essere valutati per ricercare questa malattia. La terapia tiroidea sostitutiva in genere migliora l'ipercolesterolemia; in caso contrario, significa che il paziente ha una malattia lipoproteica primaria e può essere necessaria la terapia ipolipemizzante.

Malattie renali (Vedi anche Cap. 274) La sindrome nefrosica è spesso associata a iperlipoproteinemia, che in genere è combinata ma può anche manifestarsi come ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia. L'iperlipidemia della sindrome nefrosica sembra essere dovuta alla combinazione di un incremento della produzione epatica delle VLDL e una diminuzione dello smaltimento, con aumento della produzione di LDL. Trattamenti efficaci della sottostante patologia renale normalizzano il profilo lipidico, ma la maggior parte dei pazienti che presentano sindrome nefrosica cronica richiede una terapia farmacologia ipolipemizzante.

L'insufficienza renale terminale è spesso associata a modesta ipertrigliceridemia (<300 mg/dl) ed è dovuta all'accumulo di VLDL e lipoproteine residue nella circolazione. La lipolisi dei trigliceridi e la rimozione delle particelle residue sono entrambe ridotte in questi pazienti. Giacché il rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica è incrementato nei pazienti con insufficienza renale terminale, questi devono essere trattati aggressivamente con agenti ipolipemizzanti.

I pazienti sottoposti a trapianto renale sono di norma iperlipidemici a causa dei farmaci immunosoppressori (ciclosporina e glucocorticoidi); in questi pazienti il problema è di difficile gestione in quanto gli inibitori della HMG-CoA reduttasi devono essere usati con cautela.

Malattie del fegato (Vedi anche Cap. 295) Poiché il fegato è il principale sito di formazione e smaltimento delle lipoproteine, non sorprende che le epatopatie possano profondamente influenzare i livelli plasmatici dei lipidi in diversi modi. L'epatite dovuta a infezioni, farmaci o alcol è spesso associata ad aumenti della sintesi di VLDL e a ipertrigliceridemia da leggera a moderata. Numerose epatiti e insufficienze epatiche sono associate a una significativa riduzione del colesterolo plasmatico e dei trigliceridi, dovuta alla ridotta capacità biosintetica delle lipoproteine. La colestasi è associata a ipercolesterolemia, a volte molto grave. La via principale con cui il colesterolo è escreto è la via della secrezione nella bile, sia direttamente che dopo conversione ad acidi biliari. La colestasi blocca questo indispensabile percorso di secrezione e il colesterolo libero, associato ai fosfolipi, viene secreto nel plasma come costituente di una particella lamellare chiamata *LP-X*. Queste particelle possono depositarsi nelle pliche cutanee producendo lesioni simili a quelle dei pazienti con FDBL (xantomi striati palmari). Nei pazienti con colestasi possono inoltre essere osservati xantomi planari ed eruttivi.

Alcol Il consumo regolare di alcol ha un effetto variabile sui livelli lipidici plasmatici. L'effetto più comune è un incremento dei livelli di trigliceridi nel plasma. Il consumo di alcol stimola la secrezione epatica di VLDL, presumibilmente in seguito all'inibizione dell'ossidazione epatica degli acidi grassi liberi, i quali a loro volta promuovono la sintesi epatica dei trigliceridi e la secrezione delle VLDL. Il normale pattern lipoproteico che si osserva in seguito ad assunzione di alcol è di tipo IV (aumento di VLDL), ma in soggetti con sottostante anomalia lipidica primitiva l'alcol può sviluppare gravi ipertrigliceridemie (tipo V). Il consumo regolare di alcol è inoltre associato a un incremento dei livelli plasmatici di HDL-C.

Estrogeni La somministrazione di estrogeni è associata a incremento della sintesi di VLDL e HDL, che determina elevati livelli plasmatici di trigliceridi e HDL-C. Questo pattern delle lipoproteine è specifico, poiché i livelli plasmatici di trigliceridi e HDL-C sono di norma inversamente correlati. I livelli plasmatici dei trigliceridi devono essere monitorati quando viene iniziata una terapia anticoncezionale o estrogenica sostitutiva per assi-

curarsi che l'aumentata produzione di VLDL non comporti grave ipertrigliceridemia. L'uso di formulazioni a basso dosaggio di estrogeni o sotto forma di cerotto può ridurre l'effetto degli estrogeni esogeni sui lipidi.

Malattie da accumulo lisosomiale (Vedi anche Cap. 355) La malattia da accumulo degli esteri del colesterolo (dovuta a deficit della lipasi acida lisosomiale) e le glicogenosi, come la malattia di von Gierke (causata da mutazioni della glucosio 6-fosfatasi) sono rare cause di iperlipidemia secondaria.

Sindrome di Cushing (Vedi anche Cap. 336) L'eccesso dei glucocorticoidi è associato a incremento della sintesi di VLDL e a ipertrigliceridemia. I pazienti affetti dalla sindrome di Cushing possono inoltre presentare un leggero aumento di LDL-C plasmatico.

Farmaci Molti farmaci hanno un impatto significativo sul metabolismo lipidico e possono indurre importanti alterazioni nel profilo lipoproteico (Tab. 350-5).

SCREENING

(Vedi anche Capp. 218 e 236) Le linee guida per lo screening e la gestione delle malattie lipidiche sono state fornite dall'Adult Treatment Panel (ATP) nel contesto del National Cholesterol Education Program (NCEP) del National Heart Lung and Blood Institute. Le linee guida NCEP ATPIII, pubblicate nel 2001, raccomandano che tutti gli adulti di età superiore ai 20 anni siano sottoposti alla misurazione dei livelli plasmatici di colesterolo, trigliceridi, LDL-C e HDL-C dopo 12 ore di digiuno. Nella maggior parte dei laboratori clinici, il colesterolo e i trigliceridi nel plasma sono misurati enzimaticamente e il colesterolo nel supernatante è misurato dopo precipitazione delle lipoproteine contenenti apoB per determinare l'HDL-C. L'LDL-C è calcolato con la seguente equazione:

$$LDL\text{-}C = colesterolo\ totale - (trigliceridi/5) - HDL\text{-}C$$

(Il VLDL-C si ricava dividendo il valore dei trigliceridi plasmatici per 5, che rappresenta il rapporto di colesterolo e trigliceridi nelle particelle VLDL.) Questa formula è abbastanza accurata se i risultati del test sono ottenuti da plasma di soggetti a digiuno e se il livello dei trigliceridi non supera i 300 mg/dl; per convenzione non può essere utilizzata se i trigliceridi sono >400 mg/dl. Un'accurata determinazione dei livelli di LDL-C in pazienti con trigliceridi >300 mg/dl richiede l'applicazione di tecniche di ultracentrifugazione o altri dosaggi diretti dell'LDL-C. L'ulteriore valutazione e il trattamento sono basati principalmente sul livello di LDL-C e sulla stima del rischio cardiovascolare globale.

DIAGNOSI

Il primo passo cruciale nel trattamento di una malattia lipidica è la determinazione della classe o delle classi di lipoproteine aumentate o ridotte del paziente. La classificazione di Frederickson per le iperlipoproteinemie (Tab. 350-3), sebbene oggi meno utilizzata che in passato, può essere utile a questo proposito. Una volta che l'iperlipidemia è accuratamente classificata, gli sforzi dovrebbero essere rivolti all'esclusione di ogni possibile causa secondaria di iperlipidemia (Tab. 350-5). Benché molti pazienti presentino una causa primaria o genetica della loro malattia lipidica, frequentemente si possono associare fattori secondari che contribuiscono all'iperlipidemia. Fra gli accertamenti iniziali nei soggetti con ipertrigliceridemia dev'essere sempre effettuato il dosaggio della glicemia. Mediante dosaggio di proteinuria e creatinina sierica si dovrebbero escludere la sindrome nefrosica e l'insufficienza renale cronica. La valutazione della funzionalità epatica permette di escludere epatite e colestasi. L'ipotiroidismo può essere escluso mediante misurazione del TSH. I pazienti con iperlipidemia, specialmente ipertrigliceridemia, che assumono alcol o sono obesi dovrebbero essere incoraggiati a ridurre l'introito di alcol e alimenti. Lo stile di vita sedentario, l'obesità e il fumo sono tutti associati a bassi livelli di HDL-C e i pazienti dovrebbero essere informati riguardo a questi problemi.

Una volta che sono state escluse le eventuali cause secondarie di iperlipoproteinemia, occorre effettuare la diagnosi della malattia primaria, dato che l'eziologia sottostante ha un significativo effetto sul rischio di sviluppare malattia cardiovascolare, sulla risposta alla terapia farmacologica e sul trattamento degli altri membri della famiglia. Spesso la determinazione della corretta diagnosi richiede una dettagliata anamnesi medica familiare e, in alcuni casi, l'analisi lipidica nei membri della famiglia.

Se il livello dei trigliceridi plasmatici a digiuno è >1000 mg/dl, il paziente quasi certamente presenta chilomicronemia e iperlipoproteinemia di tipo I o V (Tab. 350-3). Il rapporto trigliceridi plasmatici/colesterolo permette di distinguere queste due possibilità, in quanto è più alto nell'iperlipoproteinemia di tipo I rispetto al tipo V. Se il paziente ha un'iperlipoproteinemia di tipo I dovrebbe essere effettuato un dosaggio dell'attività lipolitica per determinare se è presente un deficit di LPL o di apoC-II. Nel paziente adulto il tipo V è la forma più frequente di chilomicronemia. Il trattamento di altri fattori secondari che contribuiscono all'iperlipidemia (dieta, obesità, intolleranza glucidica, assunzione di alcol, terapia estrogenica) potrà cambiare un pattern lipemico di tipo V in tipo IV, riducendo così il rischio di sviluppare pancreatite acuta.

Se i livelli di LDL-C sono molto alti (>95° percentile), è molto probabile che il paziente abbia una forma di iperlipidemia genetica. La presenza di grave ipercolesterolemia, xantomatosi tendinea e una pattern di ereditarietà autosomico dominante sono compatibili con la presenza di FH, FDB o ADH da mutazioni del gene PCSK9. Attualmente non vi sono pressanti motivi che inducano a effettuare studi molecolari per affinare ulteriormente la diagnosi, dato che il trattamento di FH e FDB è identico. I pazienti con ipercolesterolemia più moderata che si presentano in famiglie senza pattern monogenico hanno probabilmente un'ipercolesterolemia poligenica. Le forme recessive di grave ipercolesterolemia sono rare; un indizio per la diagnosi di sitosterolemia è la risposta dell'ipercolesterolemia alla restrizione del colesterolo dietetico e alla somministrazione di resine.

L'errore più comune nella diagnosi e nel trattamento delle malattie lipidiche si può verificare nei pazienti con iperlipidemia mista senza innalzamento della chilomicronemia. L'aumento dei livelli plasmatici di colesterolo e trigliceridi è presente in pazienti con aumentati livelli plasmatici di IDL (tipo III) e di LDL e VLDL (tipo IIB), e in pazienti con aumentati livelli di VLDL (tipoIV). Il rapporto trigliceridi/colesterolo è più alto nel tipo IV rispetto alle altre due malattie. Prima di iniziare una terapia ipolipemizzante dovrebbe essere effettuata almeno una volta la misurazione della lipoproteinemia beta per determinare il rapporto VLDL-C/trigliceridi (vedi discussione sulla FDBL) oppure una misurazione diretta del LDL-C plasmatico. Ciò consente di stabilire se l'iperlipidemia è dovuta all'accumulo di residui o all'incremento di LDL o di VLDL.

T MALATTIE LIPOPROTEICHE

PROVE CLINICHE DELLA RIDUZIONE DEL RISCHIO DI MALATTIA CARDIOVASCOLARE CON TRATTAMENTO IPOLIPEMIZZANTE Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato una forte correlazione tra colesterolo sierico e malattia cardiovascolare. La connessione diretta tra i livelli di colesterolo plasmatico e il processo di aterosclerosi è stata stabilita quando la presenza dei depositi di lipidi endoteliali aortici in soggetti giovani è risultata correlata con i livelli di colesterolo. La spiegazione dell'ipercolesterolemia omozigote familiare è stata la prova che alti livelli di colesterolo causano direttamente la malattia vascolare aterosclerotica. Inoltre, il quadro del deficit di PCSK9 prova che livelli di LDL-C molto bassi sono associati a una riduzione sostanziale del rischio cardiovascolare nel corso della vita.

Riduzione dell'LDL-C I primi studi clinici sulla riduzione del colesterolo (principalmente LDL-C) utilizzavano niacina, sequestranti degli acidi biliari e addirittura un approccio chirurgico di bypass ileale parziale per ridurre la colesterolemia. Sebbene la maggior parte di questi studi trovasse piccole, ma significative, riduzioni della frequenza degli eventi cardiovascolari, non è stata osservata alcuna riduzione della mortalità totale, il che ha smorzato l'entusiasmo per un trattamento aggressivo di popolazione dell'ipercolesterolemia. La scoperta di agenti ipocolesterolemizzanti più potenti e meglio tollerati, gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine), stimolò una serie di grandi studi clinici sulla riduzione del colesterolo, che stabilirono inequivocabilmente il beneficio della riduzione del colesterolo. Alcuni di questi studi furono compiuti in pazienti con malattia cardiovascolare persistente e stabile. Lo Scandinavian Simvastatin Survival Study, che comprendeva uomini ipercolesterolemici con malattia cardiovascolare, mostrò una riduzione del 44% degli eventi coronarici maggiori e del 30% della mortalità totale nel trattamento con simvastatina. Lo studio Cholesterol and Recurrent Events (CARE) e il Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Heart Disease (LIPID) dimostrarono la riduzione di eventi cardiaci e morti cardiovascolari in donne e uomini affetti da malattia cardiovascolare nota e con livelli di LDL-C normali o solo lievemente aumentati. Alcuni degli studi iniziali con statine furono eseguiti in individui senza preesistente malattia cardiovascolare. Nello studio West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS), con pravastatina, i pazienti presentavano al reclutamento un livello di LDL-C significativamente elevato, mentre nello studio Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Study (AFCAPS/TexCAPS), con lovastatina, i livelli di LDL-C basali erano solo moderatamente elevati. Entrambi gli studi dimostrarono una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari e stabilirono chiaramente che il trattamento farmacologico dell'ipercolesterolemia è un metodo efficace per diminuire il rischio di eventi cardiovascolari anche in persone senza malattia cardiovascolare preesistente sintomatica.

Studi più recenti hanno arruolato soggetti con livelli di LDL-C nella media o inferiori con l'obiettivo terapeutico di una riduzione ancora maggiore. Lo studio

Heart Protection Study (HPS) includeva 20 536 uomini e donne, di età compresa fra 40 e 80 anni, che avevano malattia cardiovascolare aterosclerotica nota o erano ad alto rischio di sviluppare malattia cardiovascolare (principalmente per il diabete); l'unico criterio di arruolamento era un livello di colesterolo plasmatico >135 mg/dl. Il trattamento con simvastatina per una media di 5 anni determinava una riduzione di eventi coronarici maggiori del 24% e una riduzione del 13%, altamente significativa, di tutte le cause di mortalità. È importante notare che il beneficio relativo della terapia con statine era simile in tutti i terzili dei livelli di LDL-C basale, e anche il grande sottogruppo di soggetti con LDL-C basale <100 mg/dl beneficiava significativamente della terapia. Questi studi hanno dimostrato che la terapia con statine è utile in soggetti con alto rischio, anche se il livello di LDL-C basale è sotto il target attualmente raccomandato. Tali studi hanno contribuito anche a spostare l'attenzione dal semplice trattamento dell'ipercolesterolemia al trattamento dei pazienti con alto rischio di malattia cardiovascolare.

L'Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA) ha coinvolto 19 342 pazienti ipertesi con almeno tre altri fattori di rischio cardiovascolare e con livelli di colesterolo totale <242 mg/dl. Il braccio in trattamento ipocolesterolemizzante comprendeva la somministrazione di 10 mg di atorvastatina versus placebo e fu interrotto dopo 3,3 anni dopo aver verificato una riduzione altamente significativa, del 36%, del rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori. Nel Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), 2838 pazienti con diabete di tipo 2 furono randomizzati ad atorvastatina, 10 mg/die, o placebo e anche questo studio fu precocemente interrotto dopo aver verificato una riduzione del 37% degli eventi cardiovascolari maggiori. In entrambi questi studi il target della colesterolemia LDL in trattamento era ben al di sotto di quello raccomandato comunemente ai pazienti e il confronto veniva effettuato ancora con il placebo.

I dati più convincenti a supporto del concetto che "basso è meglio" vengono dagli studi in cui differenti regimi terapeutici con statine furono confrontati direttamente. Nello studio Treat to New Targets (TNT), 10 001 pazienti con malattia cardiovascolare e LDL-C <130 mg/dl furono randomizzati a un dosaggio di 80 mg di atorvastatina versus un dosagio di 10 mg al giorno. La dose di 80 mg atorvastatina si associava a una significativa riduzione del 22% degli eventi cardiovascolari maggiori, con una media di LDL-C in trattamento di 77 mg/dl (contro i 101 mg/dl nel dosaggio di 10 mg). Nello studio Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT) i pazienti che si presentavano con sindrome coronarica acuta sono stati randomizzati ad atorvastatina 80 mg (regime più intensivo) o pravastatina 40 mg (regime meno intensivo). L'atorvastatina 80 mg si associava a una riduzione significativa del 16% del rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al regime meno intensivo con pravastatina 40 mg. La media dei livelli di LDL-C durante il trattamento era di 62 mg/dl nel gruppo atorvastatina 80 mg e di 95 mg/dl nel gruppo pravastatina 40 mg. Nel 2004 la NCEP, sulla base di alcuni di questi studi ha pubblicato delle linea guida che stabilivano un obiettivo terapeutico "opzionale" dei livelli di LDL-C <70 mg/dl nei pazienti con malattia cardiovascolare ad alto rischio e <100 mg/dl nei pazienti con rischio elevato ma senza malattia cardiovascolare nota. Questi target opzionali sono stati ampiamente accettati e la pratica clinica si è decisamente indirizzata a trattare in modo aggressivo i pazienti con malattia cardiovascolare e quelli ad alto rischio per ottenere la riduzione di LDL.

Trattamento dell'asse trigliceridi-HDL Nei pazienti con malattia cardiovascolare le anomalie di trigliceridi-lipoproteine ad alta densità (TG-HDL) sono più comuni dell'ipercolesterolemia LDL. Ancora i dati a sostegno del trattamento farmacologico dell'asse TG-HDL sono meno abbondanti e convincenti rispetto a quelli che supportano la riduzione di LDL-C. I farmaci primari disponibili attualmente per il trattamento dell'asse TG-HDL sono i derivati dell'acido fibrico (fibrati), l'acido nicotinico (niacina) e gli acidi grassi omega 3 (olio di pesce). I fibrati sono stati utilizzati per alcune decenni come farmaci ipolipemizzanti e sono molto efficaci nel ridurre i livelli plasmatici di TG e relativamente meno efficaci nel ridurre i livelli di HDL-C. L'insieme dei dati riguardanti i fibrati e l'outcome cardiovascolare è positivo ma eterogeneo. L'Helsinki Heart Study (HHS) ha confrontato il gemfibrozil con il placebo in pazienti ipercolesterolemici senza malattia cardiovascolare e ha dimostrato una riduzione significativa del 36% degli eventi coronarici. Il Veteran Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT) ha esaminato i benefici del gemfibrozil in soggetti maschi con malattia cardiovascolare, normali livelli plasmatici di LDL-C e bassi livelli di HDL-C e ha dimostrato una riduzione significativa del 22% degli infarti miocardici non fatali e delle morti coronariche nei soggetti trattati con questo fibrato. Tuttavia, lo studio Bezafibrate Infarction Prevention (BIP), che confrontava il bezafibrato con il placebo in pazienti con malattia cardiovascolare e basso HDL-C, non ha dimostrato alcuna riduzione statisticamente significativa degli eventi coronarici, ma solo un trend positivo. Allo stesso modo, anche lo studio Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD), che ha valutato l'effetto del fenofibrato in 9795 pazienti con diabete mellito di tipo 2, non ha mostrato riduzioni significative di infarto del miocardio non fatale e di morte coronarica, sebbene vi fosse un trend positivo (riduzione del rischio relativo dell'11%) e una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari totali. Vi fu un passaggio di pazienti significativamente elevato dal gruppo placebo alla terapia ipolipemizzante, principalmente statine, che ha reso l'interpretazione più complessa. Tuttavia l'insieme dei dati su fibrati e riduzione del rischio cardiovascolare è eterogeneo. È interessante notare che, nonostante il fatto che i fibrati siano efficaci nel ridurre i trigliceridi, non è mai stato condotto alcuno studio clinico su questi farmaci specificamente in soggetti con ipertrigliceridemia; inoltre non è mai stato testato il beneficio della combinazione di un fibrato e una terapia di base con statina.

La niacina, il più efficace farmaco attualmente disponibile in grado di aumentare l'HDL, non è mai stata testata per la riduzione del rischio cardiovascolare in soggetti con basso HDL-C. Lo studio Coronary Group Project ha mostrato che la niacina riduce in misura limitata gli eventi cardiovascolari, anche se ciò è stato verificato in uomini ipercolesterolemici con malattia cardiovascolare. L'AIM-HIGH è uno studio in corso sugli effetti della niacina aggiunta alla terapia basale con statine, in pazienti con malattia cardiovascolare e HDL-C basso. Infine, mentre basse dosi di olio di pesce hanno dimostrato di ridurre eventi cardiovascolari, le dosi più alte, in grado di ridurre la trigliceridemia, non sono state testate per questo stesso obiettivo. La prova definitiva che trattando l'asse TG-HDL si riducono gli eventi cardiovascolari arriverà probabilmente da nuove terapie, più efficaci nel trattare specificamente queste anomalie.

TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE Il principale obiettivo della terapia ipolipemizzante nella maggior parte dei pazienti con alterazioni del metabolismo lipidico è quello di prevenire la malattia cardiovascolare aterosclerotica e le sue complicazioni. Il trattamento delle malattie lipidiche dovrebbe essere sempre basato su dati ottenuti da studi clinici che dimostrino la riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare con un determinato trattamento, sebbene qualche volta sia richiesta una ragionevole estrapolazione di questi risultati a sottogruppi di pazienti. Di certo elevati livelli plasmatici di LDL-C sono fortemente correlati con aumentato rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica e il trattamento per ridurre i livelli di LDL-C diminuisce il rischio di eventi cardiovascolari sia nella prevenzione primaria sia in quella secondaria. Sebbene il beneficio ottenuto in proporzione dalla riduzione dell'LDL-C sembri simile nell'intero range dei valori di colesterolo LDL, la riduzione assoluta del rischio dipende dal livello di base del rischio cardiovascolare. Le linee guida per il trattamento sviluppate dal NCEP ATPIII seguono questi principi. Come notato sopra, le anomalie dell'asse TG-HDL (elevati TG, basso HDL-C o entrambi) sono comunemente presenti nei pazienti con malattia cardiovascolare o con elevato rischio di svilupparla, ma i dati degli studi clinici a favore del trattamento di queste alterazioni sono molto meno convincenti e gli strumenti farmacologici per il loro trattamento sono molto limitati. È importante notare che le linee guida del NCEP ATPIII promuovono l'uso del "non HDL-C" come obiettivo terapeutico secondario in pazienti con livelli di TG >200 mg/dl. Gli obiettivi per il colesterolo non HDL sono 30 mg/dl più alti degli obiettivi per l'LDL-C. Quindi molti pazienti con anomalie dell'asse TG-HDL richiedono una terapia supplementare per la riduzione del colesterolo non HDL entro i limiti raccomandati.

TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO **Dieta** Le modificazioni dietetiche sono un'importante componente del trattamento della dislipidemia. Il medico dovrebbe effettuare un'accurata anamnesi alimentare e fornire suggerimenti per le modificazioni dietetiche necessarie. Nei pazienti con elevato LDL-C dovrebbe essere ridotto l'introito di acidi grassi saturi e di colesterolo. Negli individui con ipertrigliceridemia dovrebbe essere diminuito l'introito di carboidrati semplici. In caso di grave ipertrigliceridemia (>1000 mg/dl) è estremamente importante la riduzione dell'introito di grassi totali. La dieta più diffusa per abbassare il livello di LDL-C è la "Step 1 diet" elaborata dall'American Heart Association; nella maggior parte dei pazienti che seguono questa dieta si osserva un decremento relativamente modesto (<10%) dei livelli plasmatici di LDL-C, senza perdita di peso associata; quasi tutte le persone presentano una diminuzione dei livelli plasmatici di HDL-C con una riduzione della quantità di grassi totali e saturi introdotti con la dieta.

Cibo e integratori Certi alimenti e alcuni integratori dietetici sono associati a una modesta riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo. Lo stanolo vegetale e gli esteri degli steroli sono presenti in una grande varietà di cibi quali gli spuntini, i condimenti per le insalate e gli snack. Gli steroli vegetali e gli esteri degli steroli interferiscono con l'assorbimento del colesterolo e riducono i livelli plasmatici di LDL-C di circa il 10% se assunti tre volte al giorno. L'integrazione della dieta con semi di psyllium, proteine della soia o riso rosso di lievito cinese (che contiene lovastatina) può avere un modesto effetto ipocolesterolemizzante. Altri approcci di tipo erboristico, come il guggul (noto anche come albero della mirra), non hanno mostrato capacità di ridurre l'LDL-C. Non sono stati ancora effettuati studi clinici controllati per valutare se le combinazioni di opzioni non farmacologiche possano avere effetti additivi o sinergici.

Calo ponderale ed esercizio fisico Il trattamento dell'obesità, se presente, può avere un impatto favorevole sui livelli plasmatici di lipidi e dovrebbe sempre essere attivamente incoraggiato. Nei soggetti obesi, dopo un calo ponderale, i trigliceridi plasmatici tendono a diminuire e i livelli di HDL-C tendono ad aumentare. Anche il regolare esercizio fisico aerobico può avere un effetto positivo sui lipidi e ciò è in larga misura dovuto al calo ponderale che ne deriva. Nella maggior parte dei soggetti l'esercizio aerobico ha un effetto molto modesto

sull'aumento dei livelli di HDL-C, ma comporta anche benefici cardiovascolari che si estendono oltre gli effetti sui livelli plasmatici dei lipidi.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO La decisione di utilizzare la terapia medica dipende dal livello di rischio cardiovascolare. Come precedentemente detto, la terapia medica dell'ipercolesterolemia in pazienti con malattia cardiovascolare nota è sostenuta dai dati degli studi clinici. Anche i pazienti, con malattia cardiovascolare o fattori di rischio, che hanno livelli di LDL-C nella media possono trarre benefici dal trattamento. Nei pazienti con malattia cardiovascolare, la terapia per ridurre i livelli di LDL-C ha anche un buon rapporto costo-beneficio. I pazienti con diabete mellito senza malattia cardiovascolare nota hanno un rischio cardiovascolare simile a quelli senza diabete ma con preesistente malattia cardiovascolare. Un modo efficace per stimare il rischio assoluto di un evento cardiovascolare nei 10 anni è l'uso di un sistema a punti, basato sul database del Framingham Heart Study. I pazienti con rischio assoluto di malattia cardiovascolare superiore al 20% a 10 anni sono considerati "a rischio equivalente di malattia cardiovascolare". Le attuali linee guida NCEP ATPIII raccomandano una terapia farmacologica per ridurre il livello di LDL-C a meno di 100 mg/dl nei pazienti con malattia cardiovascolare conclamata, altre malattie cardiovascolari aterosclerotiche (aneurismi aortici, malattie periferiche vascolari o malattie cerebrovascolari), diabete mellito, oppure con rischi equivalenti alla malattia cardiovascolare; consigliano opzionalmente di ridurre l'LDL-C a meno di 70 mg/dl nei pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare. Sulla base di queste linee guida, quasi tutti i pazienti affetti da malattia cardiovascolare, e a rischio equivalente di malattia cardiovascolare, necessitano di una dieta ipocolesterolemizzante. I pazienti moderatamente a rischio, con due o più fattori di rischio e una percentuale di rischio assoluto a 10 anni che va dal 10 al 20% devono essere trattati per raggiungere un livello di LDL-C inferiore a 130 mg/dl.

I pazienti con livelli plasmatici di LDL-C molto elevati (>190 mg/dl) devono essere fortemente considerati candidati alla terapia farmacologica anche se il loro rischio assoluto di malattia cardiovascolare a 10 anni non è molto alto. La decisione di iniziare una terapia farmacologica nei pazienti con livelli di LDL-C plasmatici compresi fra 130 e 190 mg/dl può essere difficile. Sebbene sia raccomandabile evitare un trattamento farmacologico nei pazienti che non sembrano a rischio di sviluppare una malattia cardiovascolare, gran parte dei pazienti che alla fine sviluppano una malattia cardiovascolare presenta livelli plasmatici di LDL-C entro questi valori. Altri parametri clinici possono contribuire alla decisione del tipo di terapia da adottare. Per esempio, un basso HDL-C plasmatico (<40 mg/dl) avvalora una decisione a favore di una terapia più aggressiva. La diagnosi di una sindrome metabolica, inoltre, identifica un individuo a maggior rischio che dovrebbe essere oggetto di modifiche dello stile di vita e potrebbe essere candidato a una terapia farmacologia più aggressiva (Cap. 236). Altri riscontri di laboratorio, come elevati livelli plasmatici di apoB, Lp(a) o proteina C-reattiva, possono aiutare a identificare i soggetti a rischio, che dovrebbero essere considerati per la terapia quando il loro LDL-C si colloca nella "zona grigia".

Il trattamento farmacologico è anche indicato nei pazienti con trigliceridi a livelli superiori a 1000 mg/dl che sono stati valutati e trattati per cause secondarie di chilomicronemia. L'obiettivo è di ridurre i trigliceridi plasmatici a meno di 500 mg/dl per prevenire il rischio di pancreatite acuta. Quando i trigliceridi sono intorno a 500-1000 mg/dl la decisione di utilizzare la terapia dipende dal livello di rischio cardiovascolare. Poiché maggior parte dei principali studi clinici sull'uso delle statine ha escluso soggetti con livelli di trigliceridi compresi fra 350 e 450 mg/dl, esistono pochi dati sull'efficacia di questi farmaci nel ridurre il rischio cardiovascolare nelle persone con livelli di trigliceridi più alti di questo valore soglia. Da questo punto di vista sono necessari più dati riguardanti l'efficacia relativa delle statine, dei fibrati, della niacina e dell'olio di pesce, nel ridurre il rischio cardiovascolare. La terapia combinata è spesso richiesta per un controllo ottimale della dislipidemia mista.

Inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine) L'HMG-CoA reduttasi è un enzima limitante nella biosintesi del colesterolo; la sua inibizione, pertanto, conduce a una diminuzione della sintesi del colesterolo. Attraverso l'inibizione della biosintesi del colesterolo, le statine determinano un incremento dell'attività del recettore epatico per le LDL e accelerano la rimozione delle LDL circolanti, con conseguente riduzione dose-dipendente delle LDL plasmatiche. Esiste una grande variabilità interindividuale nella risposta iniziale alle statine, ma una volta che il paziente è in cura il raddoppio della dose produce il 6% di ulteriore riduzione dell'LDL-C plasmatico. Le statine attualmente disponibili differiscono per quanto concerne l'effetto di riduzione dell'LDL-C **(Tab. 350-6)**. Le statine riducono anche i trigliceridi plasmatici con una modalità dose-dipendente; la riduzione è proporzionale all'effetto riducente sull'LDL-C (se i trigliceridi sono a livelli inferiori a 400 mg/dl). Le statine hanno un modesto effetto, non dose-dipendente, sull'HDL-C (dal 5 al 10%).

Le statine sono ben tollerate e possono essere assunte sotto forma di compresse giornaliere. Possibili effetti collaterali includono dispepsia, cefalea, affaticamento e dolori muscolari o articolari. Si manifestano raramente gravi miopatie e rabdomiolisi. Il rischio di miopatia è maggiore in caso di età avanzata, debolezza, insufficienza renale e in seguito a somministrazione di farmaci che interferiscono con il metabolismo delle statine, come l'eritromicina e i relativi antibiotici, gli agenti antimicotici, i farmaci immunosoppressori e i derivati dell'acido fibrico (in particolare il gemfibrozil). Una grave miopatia può essere in genere evitata con un'attenta selezione del paziente, evitando l'interazione di farmaci e avvertendo il soggetto di contattare immediatamente il medico qualora si presentasse un'inspiegabile sofferenza muscolare. Nel caso il paziente presenti una sintomatologia muscolare, va eseguito il controllo dei livelli di creatinchinasi (*creatine kinase*, CK) plasmatica per documentare la miopatia. Nei pazienti che assumono statine non è necessario monitorare la CK di routine in quanto un elevato livello, in assenza di altri sintomi, non è indicativo di sviluppo di una miopatia e non necessariamente suggerisce la necessità di sospendere la cura farmacologica.

TABELLA 350-6 PRINCIPALI FARMACI USATI NEL TRATTAMENTO DELLE IPERLIPIDEMIE

Farmaci	Indicazioni principali	Dose di partenza	Dose massima	Meccanismo	Effetti collaterali frequenti
Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine)	Elevato LDL-C			↓ Sintesi del colesterolo, ↑ recettore epatico per le LDL, ↓ produzione delle VLDL	Mialgie, artralgie, elevati livelli delle transaminasi, dispepsia
Lovastatina		20 mg/die	80 mg/die		
Pravastatina		40 mg qhs	80 mg qhs		
Simvastatina		20 mg qhs	80 mg qhs		
Fluvastatina		20 mg qhs	80 mg qhs		
Atorvastatina		10 mg qhs	80 mg qhs		
Rosuvastatina		10 mg qhs	40 mg qhs		
Inibitori dell'assorbimento del colesterolo				↓ Assorbimento intestinale del colesterolo	Elevati livelli di transaminasi
Ezetimibe	Elevato LDL-C	10 mg/die	10 mg/die		
Sequestranti degli acidi biliari	Elevato LDL-C			↑ Escrezione degli acidi biliari, ↑ recettore per le LDL	Gonfiore, stipsi, elevati livelli di trigliceridi
Colestiramina		4 g/die	32 g/die		
Colestipolo		5 g/die	40 g/die		
Colesevelam		3750 mg/die	4375 mg/die		
Acido nicotinico	Elevato LDL-C, basso HDL-C, elevati TG			↓ Sintesi epatica delle VLDL	Vasodilatazione cutanea; disturbi gastrointestinali; glucosio, acido urico e test di funzionalità epatica elevati
Rilascio immediato		100 mg tid	1 g tid		
Rilascio sostenuto		250 mg bid	1,5 g bid		
Rilascio prolungato		500 mg qhs	2 g qhs		
Derivati dell'acido fibrico	Elevati TG, elevati residui			↑ LPL, ↓ sintesi delle VLDL	Dispepsia, mialgia, calcoli ed elevati livelli di transaminasi
Gemfibrozil		600 mg bid	600 mg bid		
Fenofibrati		145 mg/die	145 mg/die		
Acidi grassi omega 3	Elevati TG	3 g/die	6 g/die	↑ Catabolismo dei TG	Dispepsia, diarrea, alito che odora di pesce

Nota: HDL, lipoproteine a densità elevata; HDL-C, colesterolo HDL; LDL, lipoproteine a bassa densità; LDL-C, colesterolo LDL; LPL, lipasi lipoproteica; qhs, al momento di coricarsi; TG, trigliceridi; VLDL, lipoproteine a densità molto bassa.

Un'altra conseguenza della terapia con statine può essere l'aumento delle transaminasi epatiche (AST e ALT). Esse dovrebbero essere controllate prima dell'inizio della terapia, dopo 2-3 mesi e poi annualmente. Un aumento consistente (più di tre volte il limite superiore di normalità) delle transaminasi è relativamente raro, mentre un aumento lieve o moderato (da una a tre volte la norma), in assenza di sintomi, non richiede la sospensione della terapia. L'epatite acuta grave associata a statine è estremamente rara e la tendenza attuale è di monitorare meno frequentemente le transaminasi in questi pazienti. L'aumento degli enzimi epatici associato a statine si risolve dopo l'interruzione del trattamento.

Le statine sembrano essere molto sicure. Metanalisi condotte su grandi studi clinici randomizzati e controllati sulle statine non evidenziano un incremento di malattie non cardiache. Le statine sono la classe di farmaci di scelta per la riduzione dell'LDL-C e sono la classe di agenti ipolipemizzanti più ampiamente utilizzata.

Inibitori dell'assorbimento del colesterolo Il colesterolo presente all'interno del lume dell'intestino tenue deriva dalla dieta (circa un terzo) e dalla bile (circa due terzi) ed è attivamente assorbito dagli enterociti attraverso un processo che coinvolge la proteina NPC1L1. L'ezetimibe (Tab. 350-6) è un inibitore dell'assorbimento del colesterolo che si lega direttamente a NPC1L1 e la inibisce, bloccando così l'assorbimento intestinale di colesterolo. L'ezetimibe alla dose di 10 mg è in grado di ridurre del 60% l'assorbimento del colesterolo. Le conseguenze dell'inibizione dell'assorbimento intestinale di colesterolo sono verosimilmente la riduzione del colesterolo epatico e l'incremento dell'espressione del recettore delle LDL. La riduzione media di LDL-C con ezetimibe (10 mg) è del 18% e l'effetto si somma se somministrato in combinazione con una statina. Gli effetti su trigliceridi e HDL-C sono minimi e non è riportato alcun effetto sul sistema cardiovascolare. Nell'uso in combinazione con una statina è raccomandato il monitoraggio delle transaminasi epatiche. L'ezetimibe è il farmaco da preferire in associazione con statine in pazienti che richiedono un'ulteriore riduzione dell'LDL-C ed è anche ampiamente utilizzato in pazienti intolleranti alle statine.

Sequestranti degli acidi biliari (resine) I sequestranti degli acidi biliari si legano agli acidi biliari nell'intestino e ne favoriscono l'escrezione con le feci. Al fine di mantenere un adeguato pool di acidi biliari, il fegato indirizza la biosintesi dal colesterolo verso gli acidi biliari. La diminuzione del contenuto di colesterolo epatico intracellulare induce la sovraespressione del recettore delle LDL e aumentata la rimozione delle LDL dal plasma. I sequestranti degli acidi biliari, di cui fanno parte colestiramina, colestipolo e colesevelam (Tab. 350-6), riducono principalmente i livelli plasmatici di LDL-C e possono indurre un aumento dei trigliceridi plasmatici. Per questo motivo i pazienti con ipertrigliceridemia non dovrebbero essere trattati con le resine. La colestiramina e il colestipolo sono resine insolubili che devono essere sospese in liquidi. Il colesevelam è disponibile in compresse ma, per una riduzione efficace dell'LDL-C, richiede fino a 6-7 compresse al giorno. La maggior parte degli effetti collaterali delle resine è limitata al tratto gastrointestinale e comprende gonfiore e stipsi. Dato che le resine non vengono sistematicamente assorbite, sono estremamente sicure e rappresentano la terapia ipocolesterolemizzante di scelta nei bambini e nelle donne in età riproduttiva che sono gravide o stanno allattando o nel periodo del concepimento. Questi farmaci sono efficaci in associazione con le statine o con ezetimibe e, in queste combinazioni, sono particolarmente utili nei pazienti difficilmente trattabili o intolleranti alle statine.

Acido nicotinico (niacina) L'acido nicotinico o niacina è una vitamina del complesso B che per decenni è stata utilizzata come farmaco modificatore dei lipidi. È in grado di ridurre il flusso di acidi grassi non esterificati (*nonesterified fatty acid*, NEFA) al fegato, causando una ridotta sintesi epatica di trigliceridi e diminuita secrezione di VLDL. È stato scoperto recentemente un recettore dell'acido nicotinico chiamato GPR109A che è espresso negli adipociti e, quando attivato, sopprime il rilascio di NEFA dal tessuto adiposo. La niacina riduce i trigliceridi plasmatici e i livelli di LDL-C e aumenta le concentrazioni plasmatiche di HDL-C (Tab. 350-6). La niacina è anche l'unico farmaco ipolipemizzante attualmente disponibile in grado di ridurre significativamente i livelli di Lp(a). Se appropriatamente prescritta e monitorata, la niacina è un farmaco ipolipemizzante sicuro ed efficace.

L'effetto collaterale più frequente è la vasodilatazione cutanea, mediata dall'attivazione degli stessi recettori GPR109A cutanei, che porta alla produzione locale di prostaglandina D2. La vasodilatazione può verificarsi in misura minore nelle formulazioni a lento assorbimento e può essere ridotta dall'assunzione aspirina prima della somministrazione. Per via della vasodilatazione si può verificare inoltre il fenomeno della tachifilassi. La terapia con niacina viene generalmente iniziata a basse dosi e titolata nel tempo. I cristalli di niacina a immediato rilascio vengono generalmente somministrati tre volte al giorno, la niacina a rilascio prolungato (formulazione da banco) viene assunta due volte al giorno, mentre una formulazione prescrittiva a lento rilascio viene assunta una volta al giorno. Un lieve innalzamento dei livelli delle transaminasi si riscontra fino al 15% dei pazienti trattati con qualunque formulazione di niacina, ma questi innalzamenti possono rendere necessaria la sospensione della terapia. La niacina potenzia l'azione del warfarin e, pertanto, questi due farmaci devono essere prescritti in associazione con cautela. L'acanthosis nigricans, cioè la comparsa di lesioni cutanee scure e ruvide, e la maculopatia sono rari effetti collaterali della niacina. Il farmaco è controindicato nei pazienti con ulcera peptica e può esacerbare i sintomi da reflusso gastroesofageo; può anche incrementare i livelli plasmatici di acido urico e determinare attacchi di gotta in pazienti suscettibili.

La niacina può aumentare la glicemia a digiuno. Tuttavia, in uno studio su pazienti diabetici di tipo 2, il trattamento con niacina si associava solo a un lieve incremento della glicemia a digiuno senza alcuna variazione significativa dei valori di HbA1c. In un altro studio, basse dosi di niacina hanno mostrato di ridurre efficacemente i trigliceridi e di innalzare i livelli di HDL-C, senza alterare il controllo glicemico. Quindi la niacina può essere utilizzata anche in pazienti diabetici, ma occorre assolutamente ottimizzare il trattamento del diabete prima di iniziarne la somministrazione; e, nei pazienti non diabetici che presentano alterata glicemia a digiuno dopo l'inizio della terapia con niacina, è necessario monitorare attentamente la glicemia.

Il successo della terapia con niacina richiede un'attenta educazione e un'adeguata motivazione da parte del paziente. I suoi vantaggi sono rappresentati dal basso costo e dalla sicurezza a lungo termine. È il farmaco più efficace attualmente disponibile nell'incrementare i livelli di HDL-C. È particolarmente utile nei pazienti con iperlipemia combinata e bassi livelli di HDL-C ed è efficace in combinazione con le statine.

Derivati dell'acido fibrico (fibrati) I derivati dell'acido fibrico, o fibrati, sono agonisti del PPARα, un recettore nucleare coinvolto nella regolazione del metabolismo glucidico e lipidico. I fibrati stimolano l'attività LPL (aumentando l'idrolisi dei trigliceridi), riducono la sintesi di apoC-III (aumentando la rimozione dei residui lipoproteici) e possono ridurre la sintesi delle VLDL. I fibrati sono i farmaci più efficaci disponibili per ridurre i livelli di trigliceridi, e aumentano anche lievemente i livelli di HDL-C (Tab. 350-6); hanno effetti variabili sull'LDL-C e in alcuni pazienti ipertrigliceridemici possono determinare incrementi dei livelli plasmatici di LDL-C.

I fibrati sono generalmente ben tollerati. L'effetto collaterale più comune è la dispepsia. Miopatia ed epatite si verificano raramente in assenza di altri agenti ipolipemizzanti associati. I fibrati promuovono la secrezione del colesterolo nella bile e possono incrementare il rischio di litiasi biliare. Va ricordato che i fibrati possono potenziare l'effetto del warfarin e di alcuni agenti ipoglicemizzanti; l'assetto coagulativo e i livelli di glicemia devono pertanto essere monitorati accuratamente nei pazienti in terapia con questi agenti.

I fibrati sono i farmaci di scelta nei pazienti con grave ipertrigliceridemia (>1000 mg/dl) e si possono ragionevolmente considerare per il trattamento in prima battuta nei pazienti con moderata ipertrigliceridemia (500-1000 mg/dl) e FDBL. Come riportato sopra, i dati degli studi clinici sui fibrati suggeriscono la presenza di benefici cardiovascolari globali, ma i risultati sono eterogenei. Nei pazienti con trigliceridi <500 mg/dl i fibrati sono usati principalmente in combinazione con le statine in pazienti selezionati affetti da dislipidemia mista. In questo quadro il rischio di miopatia deve essere attentamente ponderato rispetto al beneficio clinico della terapia.

Acidi grassi della serie omega-3 (olio di pesce) Gli acidi grassi poli-insaturi (*polyunsaturated fatty acids*, PUFA) della serie n-3 sono presenti in elevata concentrazione nel pesce e nei semi di lino. I PUFA più utilizzati per il trattamento delle dislipidemie sono le due molecole più attive dell'olio di pesce, l'acido eicosapentanoico (EPA) e l'acido docoesanoico (DHA). I PUFA n-3 sono stati concentrati in compresse e sono in grado di ridurre la trigliceridemia a digiuno alla dose di 3-4 g/die. In alcuni pazienti l'olio di pesce può indurre un aumento di LDL-C. L'integrazione con olio di pesce può essere associata all'uso di fibrati, niacina o statine nel trattamento dell'ipertrigliceridemia. In genere gli oli di pesce sono ben tollerati e sembrano essere sicuri, almeno fino a 3-4 g/die. Sebbene la somministrazione di olio di pesce sia stata collegata a un allungamento del tempo di sanguinamento, nessun incremento del rischio di emorragie è stato documentato negli studi clinici condotti sinora. In pazienti con malattia cardiovascolare una dose più bassa di omega 3 (circa 1 g) è stata associata a una riduzione di eventi cardiovascolari e viene utilizzata da alcuni clinici per questo scopo.

Terapia combinata Questo tipo di terapia è spesso necessaria in pazienti che non raggiungono gli obiettivi con la monoterapia. La terapia medica combinata viene utilizzata frequentemente in: 1) pazienti che non raggiungono gli obiettivi dell'LDL-C e del non-HDL-C con la monoterapia statinica; 2) pazienti con elevato LDL-C e alterazioni dell'asse TG-HDL; 3) pazienti con grave ipertrigliceridemia che non raggiungono l'obiettivo del non-HDL-C con fibrati od olio di pesce. L'impossibilità di raggiungere l'obiettivo dell'LDL-C (e del non-HDL-C) non è rara nella monoterapia con statine. In questo caso può essere aggiunto un inibitore dell'assorbimento del colesterolo o una resina. La combinazione di niacina con una statina è un'alternativa interessante per i pazienti ad alto rischio, che non riescono a raggiungere i livelli di LDL-C richiesti in monoterapia statinica e che presentano bassi livelli di HDL-C quale alterazione lipidica primaria. Al contrario, in pazienti ad alto rischio, in terapia con statina, che hanno elevati livelli di trigliceridi come alterazione lipidica residua, l'aggiunta di un fibrato o dell'olio di pesce è un suggerimento sensato. I pazienti con ipertrigliceridemia trattati con un fibrato spesso non riescono a raggiungere gli obiettivi dell'LDL-C e del non-HDL-C

e sono quindi candidati all'aggiunta di una statina. La cosomministazione di statine e fibrato è una prospettiva ovvia in pazienti con iperlipemia combinata, ma nessuno studio clinico ha valutato l'effacia di questa combinazione rispetto alla singola somministrazione di statina o di fibrato nella riduzione a lungo termine del rischio cardiovascolare. La sicurezza a lungo termine della terapia combinata non è nota. È noto invece che la combinazione statine-fibrati è associata a un'incrementata incidenza di miopatia grave (fino al 2,5%) e di rabdomiolisi; i pazienti trattati con questi due farmaci devono essere pertanto frequentemente valutati e monitorati. Questa combinazione di farmaci deve essere utilizzata con cautela in pazienti con sottostante insufficienza renale o epatica, nell'anziano debilitato e con patologie croniche e nei pazienti in politerapia.

ALTRI APPROCCI A volte i pazienti non tollerano nessuno dei farmaci esistenti ai dosaggi necessari per il controllo dei livelli lipidici. Alcuni, in gran parte pazienti con anomalie lipidiche di natura genetica, rimangono significativamente ipercolesterolemici nonostante una politerapia farmacologica. Questi pazienti sono ad alto rischio per lo sviluppo di malattia cardiovascolare e per gli eventi a essa correlati. L'opzione preferita per il trattamento dei pazienti con ipercolesterolemia grave refrattaria è la LDL-aferesi. In questo processo, il plasma del paziente attraversa una colonna che rimuove selettivamente le LDL e il plasma deprivato di LDL viene reinfuso nel paziente. I pazienti sottoposti a terapia combinata al massimo dosaggio tollerato, che presentano malattia cardiovascolare e livelli plasmatici di LDL-C superiori a 200 mg/dl o assenza di malattia cardiovascolare ma livelli plasmatici superiori a 300 mg/dl sono canditati a sedute aferetiche ogni 2 settimane e dovrebbero essere inviati presso centri specializzati in dislipidemie.

CONTROLLO DEI BASSI LIVELLI DI HDL-C Livelli estremamente ridotti di HDL-C (<20 mg/dl) associati a livelli di trigliceridi inferiori a 400 mg/dl in genere indicano la presenza di una malattia genetica, come una mutazione della apoA-I, un deficit di LCAT o la malattia di Tangier. Livelli di HDL-C inferiori a 20 mg/dl sono comuni nei quadri di ipertrigliceridemia grave, e in questo caso l'interesse principale è rivolto al controllo dei trigliceridi. Livelli di HDL-C inferiori a 20 mg/dl si possono verificare anche in individui che utilizzano steroidi anabolizzanti. Cause secondarie devono essere prese in considerazione per livelli di HDL-C moderatamente ridotti (da 20 a 40 mg/dl) (Tab. 350-5). L'astensione dal fumo deve essere perseguita, i soggetti obesi devono essere incoraggiati a perdere peso, le persone sedentarie devono essere incoraggiate a praticare attività fisica e il diabete mellito deve essere ben controllato. Se possibile, i farmaci che determinano una riduzione dei livelli di HDL-C devono essere sospesi. La presenza di un basso livello di HDL-C isolato in un paziente con livelli di LDL-C al limite della norma deve far prendere in considerazione la prescrizione di una terapia con statine in caso di soggetti ad alto rischio. Le statine incrementano i livelli plasmatici di HDL-C solo modestamente (dal 5 al 10% circa); anche i fibrati presentano solo un modesto effetto sui livelli plasmatici di HDL-C (incrementano i livelli dal 5 al 15% circa), tranne nei pazienti con coesistente ipertrigliceridemia, in cui possono risultare più efficaci. La niacina è il farmaco più efficace e può incrementare i livelli di HDL-C fino al 30% circa, sebbene in alcuni pazienti si verifichi resistenza terapeutica.

La questione dell'utilizzo di un farmaco specifico per innalzare i livelli di HDL-C non è stata adeguatamente approfondita dagli studi clinici. In soggetti con malattia cardiovascolare e bassi livelli di HDL-C e LDL-C (compresi nell'obiettivo terapeutico o più bassi) potrebbe essere ragionevole iniziare una terapia (con fibrato o niacina) diretta in modo specifico alla riduzione dei trigliceridi e all'aumento dell'HDL-C. È necessario acquisire ulteriori dati prima di poter esprimere raccomandazioni generali sull'uso di terapie specifiche per l'incremento dell'HDL-C, allo scopo di prevenire eventi cardiovascolari. Sono in fase di sviluppo nuovi approcci terapeutici per innalzare il livello di HDL-C che potrebbero facilitare la gestione di questo importante problema.

BIBLIOGRAFIA

BAIGENT C et al: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 366:1267, 2005

BRUNZELL JD: Clinical practice. Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 357(10):1009, 2007

CANNON CP et al: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 350:1495, 2004

CARLSON LA: Nicotinic acid: The broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. J Intern Med 258:94, 2005

DUFFY D, RADER DJ: Emerging therapies targeting high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport. Circulation 113:1140, 2006

GRUNDY SM: The issue of statin safety: Where do we stand? Circulation 111:3016, 2005

——— et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 110:227, 2004

LAROSA JC et al: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 352:1425, 2005

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486, 2001

RADER DJ et al: Monogenic hypercholesterolemia: New insights in pathogenesis and treatment. J Clin Invest 111:1795, 2003

SINGH IM et al: High-density lipoprotein as a therapeutic target: A systematic review. JAMA 298(7):786, 2007

351 Emocromatosi

Lawrie W. Powell

DEFINIZIONE

L'emocromatosi è una comune malattia ereditaria del metabolismo del ferro nella quale un esagerato assorbimento intestinale del minerale ne provoca il deposito in quantità eccessive nelle cellule parenchimali, con possibile danno tissutale e insufficienza funzionale degli organi interessati. Il pigmento ferroso depositato nei tessuti è stato chiamato *emosiderina* perché si riteneva che derivasse dal sangue. Il termine *emosiderosi* è usato per descrivere la presenza di ferro colorabile nei tessuti, ma per determinare con precisione le condizioni del ferro corporeo deve essere valutato quantitativamente il ferro tissutale (vedi oltre e Cap. 98). L'*emocromatosi* determina un progressivo sovraccarico di ferro che provoca la fibrosi e l'insufficienza funzionale degli organi interessati. Le principali manifestazioni sono la cirrosi, il diabete mellito, l'artrite, la miocardiopatia e l'ipogonadismo ipogonadotropo. Benché vi sia un certo disaccordo sulle definizioni, la seguente terminologia è ampiamente accettata:

1. L'*emocromatosi ereditaria* è molto spesso causata dalla mutazione di un gene denominato *HFE*, strettamente associato al locus HLA-A localizzato sul cromosoma 6 (vedi oltre "Basi genetiche"). Sono state recentemente riconosciute alcune forme più rare di emocromatosi non-*HFE*, determinate da mutazioni localizzate in altri geni coinvolti nel metabolismo del ferro (Tab. 351-1). La malattia può essere riconosciuta nei suoi stadi precoci quando il sovraccarico di ferro e il danno d'organo sono minimi. In questa fase, la malattia viene definita come emocromatosi precoce o precirrotica.
2. Il *sovraccarico di ferro secondario* è il risultato di un'anemia con sovraccarico di ferro, come la talassemia o l'anemia sideroblastica, nelle quali

TABELLA 351-1 CLASSIFICAZIONE DEGLI STATI DI SOVRACCARICO DI FERRO

Emocromatosi ereditaria
Emocromatosi correlata a *HFE* (tipo 1)
Omozigosi C282Y
Eterozigosi composta C282Y/H63D
Emocromatosi non correlata a *HFE*
Emocromatosi giovanile (tipo 2A) (mutazione di epcidina)
Emocromatosi giovanile (tipo 2B) (mutazioni di emojuvelina)
Mutazioni del recettore della transferrina 2 *TFR2* (tipo 3)
Mutazioni del gene della ferroportina 1 *SLC11A3* (tipo 4)
Sovraccarico di ferro acquisito
Anemie che portano a sovraccarico di ferro
Talassemia major
Anemia sideroblastica
Anemie emolitiche croniche
Sovraccarico di ferro da trasfusioni o da somministrazione per via parenterale
Sovraccarico dietetico
Epatopatie croniche
Epatite C
Cirrosi alcolica, in particolare se in stadio avanzato
Steatoepatite non alcolica
Porfiria cutanea tarda
Sindrome da sovraccarico di ferro di origine dismetabolica
Shunt porta-cava
Altre forme
Sovraccarico di ferro dell'Africa subsahariana
Sovraccarico di ferro nel neonato
Aceruloplasminemia
Atransferrinemia congenita

l'eritropoiesi è aumentata ma inefficace. In queste forme acquisite massivi depositi di ferro intraparenchimali possono determinare manifestazioni cliniche e patologiche simili a quelle dell'emocromatosi.

PREVALENZA

L'emocromatosi correlata al gene *HFE* è una delle malattie genetiche più comuni, benché la sua prevalenza vari nei diversi gruppi etnici. È più diffusa nelle popolazioni nordeuropee, in cui circa il 10% delle persone è eterozigote e lo 0,3-0,5% omozigote. Tuttavia, l'espressione della malattia è variabile e modificata da diversi fattori, soprattutto dal consumo di alcol e dall'apporto di ferro con la dieta, dalle perdite ematiche associate al flusso mestruale e alla gravidanza, dalle donazioni di sangue; si manifesta 5-10 volte più frequentemente negli uomini che nelle donne. Circa il 70% dei pazienti inizia a lamentare i primi sintomi tra i 40 e 60 anni, mentre raramente si manifesta prima dei 20 anni, anche se una diagnosi precoce in soggetti asintomatici, comprese le giovani donne dopo il menarca, può essere effettuata grazie a screening familiari (vedi oltre "Screening per l'emocromatosi") e visite mediche. Studi recenti su popolazioni non appartenenti a banche del sangue hanno rilevato che il 30-50% dei soggetti omozigoti non presenta segni clinici di sovraccarico di ferro.

A differenza dell'emocromatosi *HFE*-correlata le forme non-*HFE* (Tab. 351-1) sono rare.

BASI GENETICHE

Il gene *HFE* è stato riconosciuto già nel 1996 come il più frequentemente coinvolto nella genesi dell'emocromatosi. La mutazione in omozigosi G → A che risulta nella sostituzione di una cisteina con una tirosina al codone 282 (C282Y) è quella più comune. Questa mutazione è stata identificata nell'85-90% dei pazienti affetti da emocromatosi ereditaria nelle popolazioni di origine nordeuropea, ma si riscontra solo nel 60% dei casi provenienti dall'area mediterranea (per es., Italia meridionale). Una seconda mutazione relativamente comune del gene *HFE* (H63D) risulta nella sostituzione di un'istidina con un acido aspartico al codone 63. La condizione di omozigosi H63D non è associata a un significativo sovraccarico di ferro. Alcuni eterozigoti composti (per es., una copia di ciascuna delle due mutazioni C282Y e di H63D) presentano un modesto incremento dei depositi di ferro ma sviluppano i segni clinici della malattia solo in presenza di alcuni cofattori, quali l'eccessiva assunzione di alcol o la presenza di steatosi epatica. Pertanto, l'emocromatosi *HFE*-correlata è un patologia a trasmissione autosomica recessiva e gli eterozigoti hanno depositi di ferro normali o lievemente aumentati. Tuttavia, questo lieve incremento del contenuto epatico di ferro può essere un cofattore in grado di modificare l'espressione di altre malattie quali la porfiria cutanea tarda (PCT) o la steatosi non alcolica.

Le mutazioni localizzate in altri geni coinvolti nel metabolismo del ferro causano emocromatosi non *HFE*-correlata, fra cui l'emocromatosi giovanile, che colpisce individui nella seconda e terza decade di vita (Tab. 351-1). Le mutazioni nei geni codificanti per l'epcidina, il recettore 2 della transferrina (TfR2) e l'emojuvelina (**Fig. 351-1**) causano manifestazioni clinico-patologiche indistinguibili da quelle dell'emocromatosi *HFE*-associata. Tuttavia le mutazioni della ferroportina, responsabile dell'assorbimento di ferro dagli enterociti e molte altre cellule, determinano accumulo di ferro nelle cellule reticoloendoteliali e nei macrofagi, così come nelle cellule parenchimali.

FISIOPATOLOGIA

Il normale contenuto di ferro corporeo varia da 3 a 4 g ed è mantenuto dall'equilibrio tra la quota di ferro assorbita attraverso la mucosa intestinale e le perdite dello stesso. Tali perdite di ferro sono di circa 1 mg/die nell'uomo e 1,5 mg/die in donne con regolari mestruazioni. Nei soggetti affetti da emocromatosi l'assorbimento di ferro attraverso le mucose è nettamente superiore alle esigenze dell'organismo e ammonta a 4 o più mg/die. Il progressivo accumulo di ferro determina un aumento dei suoi livelli plasmatici, con saturazione della transferrina e conseguente incremento dei livelli plasmatici di ferritina (**Fig. 351-2**). Un peptide di derivazione epatica, chiamato epcidina, riduce il trasporto di ferro attraverso la membrana basolaterale dell'intestino e il rilascio di ferro dai macrofagi o altre cellule. L'epcidina risponde a sua volta a segnali mediati, a livello epatico, da HFE, TfR2 ed emojuvelina (Fig. 351-1). Pertanto l'epcidina è una molecola essenziale per il metabolismo del ferro, in quanto rappresenta il collegamento tra i depositi corporei di ferro e l'assorbimento intestinale.

Il gene *HFE* codifica per una proteina costituita da 343 aminoacidi, strutturalmente simile alle proteine del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe I. La base molecolare dell'emocromatosi *HFE*-associata è la perdita dell'espressione di HFE sulla superficie cellulare (causata dalla mutazione C282Y). La proteina HFE wild-type costituisce un complesso con la β_2-microglobulina e il recettore 1 della transferrina (TfR1); la mutazione C282Y blocca completamente tale interazione. Come risultato, la proteina HFE mutata rimane intrappolata nelle cellule, riducendo la captazione di ferro TfR1-mediata a livello delle cellule delle cripte intestinali. La riduzione dell'assorbimento di ferro TfR1-mediato determina un aumento della proteina di trasporto dei metalli divalenti (DMT1) a livello dell'orletto a spazzola delle cellule dei villi, con conseguente inappropriato incremento dell'assorbimento intestinale di ferro (Fig. 351-1). Negli stadi avanzati della malattia il contenuto corporeo di ferro può raggiungere i 20 g o più e il metallo si deposita soprattutto negli organi parenchimatosi, quali fegato e pancreas, e nel cuore. I livelli di ferro possono essere aumentati di 50-100 volte nel fegato e nel pancreas, e di 5-25 volte nel cuore. Depositi di ferro a livello ipofisario sono causa di ipogonadismo ipogonadotropo, sia nell'uomo sia nella donna. Il danno tissutale può dipendere dalla distruzione dei lisosomi carichi di ferro, dalla perossidazione lipidica degli organelli subcellulari o dalla sintesi di collagene stimolata dalle cellule stellate.

Il *sovraccarico di ferro secondario* con deposito negli organi parenchimatosi si verifica in corso di malattie croniche che coinvolgono l'eritropoiesi, in particolare quelle dovute a difetti della sintesi di emoglobina o a eritropoiesi inefficace, come la talassemia e l'anemia sideroblastica (Cap. 99). In queste malattie l'assorbimento intestinale di ferro è aumentato; inoltre, questi pazienti sono sottoposti a emotrasfusioni e frequentemente anche a inappropriate terapie marziali. Anche la PCT, una patologia caratterizzata da un difetto della biosintesi della porfirina (Cap. 352), può associarsi a un eccessivo deposito di ferro negli organi parenchimatosi, che però solitamente non è tale da provocare un danno tissutale. Tuttavia, in molti pazienti con PCT sono presenti anche le mutazioni del gene *HFE* e in alcuni di loro è stata riportata anche un'infezione da virus dell'epatite C (HCV). Benché la relazione tra queste patologie sia tuttora da chiarire, è noto che un sovraccarico di ferro accentua il deficit enzimatico ereditario alla base della PCT e che questi pazienti devono evitare altri fattori aggravanti (alcol, estrogeni, composti aloaromatici). L'aceruloplasminemia ereditaria è un'altra causa di sovraccarico epatico di ferro. In questa patologia il deficit

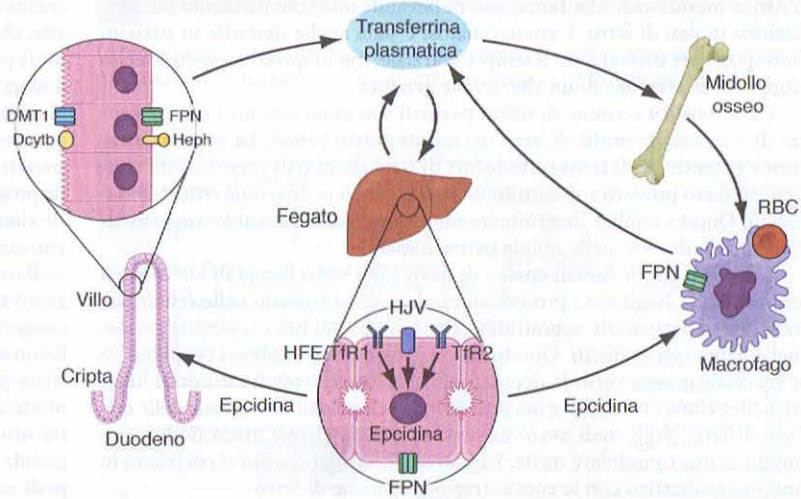


FIGURA 351-1 Vie metaboliche della normale omeostasi del ferro. Il ferro inorganico introdotto con gli alimenti attraversa la membrana a spazzola del duodeno mediante DMT1 dopo riduzione del ferro ferrico (Fe^{3+}) in ferro ferroso (Fe^{2+}) a opera del citocromo B duodenale (Dcytb). Il ferro passa dall'enterocita alla circolazione tramite un processo che richiede la proteina di esporto della membrana basolaterale chiamata ferroportina (FPN) e della ferro-ossidasi efestina (Heph). Nella circolazione sanguigna il ferro è legato alla transferrina e viene distribuito nei siti di utilizzazione e accumulo. La maggior parte di questa transferrina diferrica fornisce ferro alle cellule eritroidi immature del midollo osseo per la sintesi di emoglobina. Al termine della loro vita i globuli rossi (RBC) senescenti vengono fagocitati dai macrofagi e il ferro viene recuperato nel sangue ed esportato dalla ferroportina. Il peptide di derivazione epatica epcidina reprime il trasporto intestinale della membrana basolaterale così come il rilascio di ferro da parte dei macrofagi e di altre cellule e agisce da regolatore principale del traffico del ferro nell'organismo. L'epcidina risponde ai cambiamenti delle concentrazioni di ferro dell'organismo attraverso segnali mediati da HFE, TfR2 ed emojuvelina (HJV). L'eme è metabolizzato dall'eme ossigenasi all'interno dell'enterocita, e il ferro rilasciato segue poi la stessa via.

Mutazioni dei geni che codificano per HFE, TfR2, emojuvelina ed epcidina determinano tutte una diminuzione del rilascio di epcidina e un aumento dell'assorbimento intestinale di ferro, che portano all'emocromatosi (Tab. 351-1).

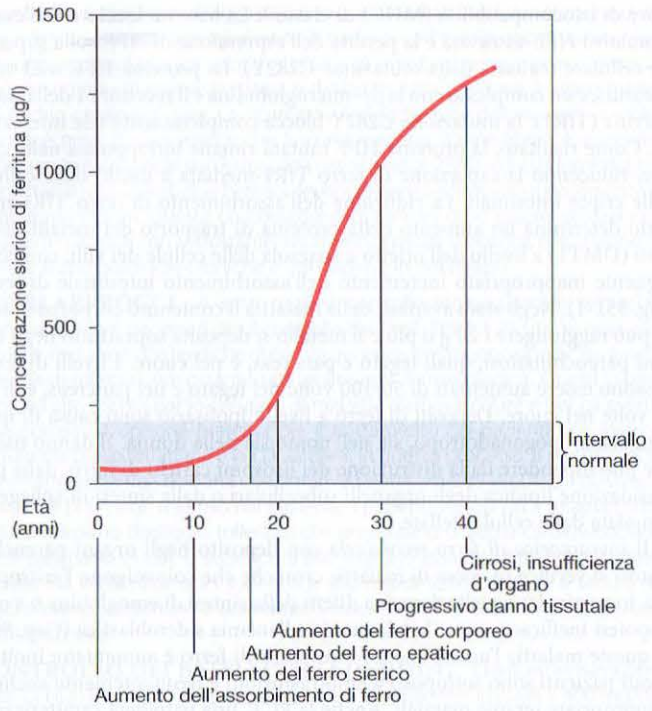


FIGURA 351-2 Sequenza degli eventi nell'emocromatosi su base genetica e loro rapporto con la concentrazione sierica di ferritina. L'aumentato assorbimento del ferro è presente durante tutta la vita. La malattia sintomatica conclamata solitamente si sviluppa tra i 40 e 60 anni, ma una malattia latente può essere individuata molto tempo prima.

di ceruloplasmina (una ferro-ossidasi) provoca una difettosa rimozione del ferro, con conseguente eccessivo accumulo negli epatociti.

Un'*eccessiva assunzione di ferro*, anche se prolungata, raramente porta all'emocromatosi. Un'importante eccezione è costituita da popolazioni dell'Africa meridionale che fanno uso di bevande ottenute mediante fermentazione in vasi di ferro. L'emocromatosi è stata anche descritta in pazienti sottoposti per diversi anni a terapia marziale, ma in questi soggetti è lecito supporre la presenza di un'alterazione genetica.

Caratteristica comune di tutti i pazienti con emocromatosi è la presenza di *eccessive quantità di ferro nei tessuti parenchimali*. La somministrazione parenterale di ferro sotto forma di trasfusioni o di preparazioni contenenti ferro provoca soprattutto un sovraccarico nelle *cellule reticoloendoteliali*. Questo sembra determinare un minore danno tissutale rispetto all'accumulo di ferro nelle cellule parenchimali.

I depositi parenchimali epatici di ferro sono sotto forma di ferritina ed emosiderina. Negli stadi precoci questi depositi si trovano nelle cellule parenchimali periportali, soprattutto dentro i lisosomi nel citoplasma pericanalicolare degli epatociti. Questo stadio evolve verso la fibrosi perilobulare e successivamente verso la deposizione di ferro nell'epitelio dei dotti biliari, nelle cellule di Kupffer e nei setti fibrosi a causa dell'attivazione delle cellule stellate. Negli stadi avanzati si sviluppa una cirrosi macronodulare o micro- e macronodulare mista. La fibrosi e la cirrosi epatica si correlano in modo significativo con le concentrazioni epatiche di ferro.

All'autopsia il fegato (ingrandito e con aspetto nodulare) e il pancreas presentano uno spiccato colore ocra. Istologicamente il ferro si trova aumentato in molti organi, in particolar modo fegato, cuore e pancreas, e in minore quantità nelle ghiandole endocrine. L'epidermide è sottile e nelle cellule dello strato basale e nel derma si rileva un aumento della *melanina*. Sono presenti depositi di ferro attorno alle cellule sinoviali delle articolazioni.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Molti soggetti con un significativo sovraccarico di ferro sono asintomatici. Per esempio, in uno studio condotto su 672 soggetti omozigoti per la mutazione C282Y, asintomatici e identificati attraverso lo screening familiare o valutazioni routinarie, erano stati rilevati: sovraccarico di ferro epatico (grado da 2 a 4) nel 56% degli uomini e nel 34,5% delle donne; fibrosi epatica (stadio da 2 a 4) nel 18,4% e nel 5,4%; cirrosi epatica nel 5,6% e nell'1,9% rispettivamente.

I sintomi iniziali sono spesso aspecifici e includono letargia, artralgie, alterazioni del colore cutaneo, calo della libido e diabete mellito. I segni fisici più evidenti nella malattia conclamata sono: epatomegalia, iperpigmentazione, angiomi "a ragno", splenomegalia, artropatia, ascite, aritmie cardiache, insufficienza cardiaca congestizia, perdita dei peli corporei, atrofia testicolare e ittero.

Il *fegato* è solitamente il primo organo colpito e l'epatomegalia è presente in più del 95% dei pazienti sintomatici; essa può essere presente anche in assenza di sintomi di epatopatia o con normali test di funzionalità epatica. In effetti, oltre la metà dei pazienti con emocromatosi sintomatica presenta segni di laboratorio modesti o assenti di alterata funzionalità epatica a dispetto dell'epatomegalia e della fibrosi. Sintomi comuni sono perdita dei peli, eritema palmare, atrofia testicolare e ginecomastia. Le manifestazioni dell'ipertensione portale e le varici esofagee si osservano meno frequentemente rispetto a quanto si rileva nella cirrosi dovuta ad altre cause. In circa il 30% dei pazienti con cirrosi si sviluppa un carcinoma epatocellulare, che è la causa di morte più frequente tra i pazienti trattati; pertanto, la diagnosi e il trattamento precoci sono di fondamentale importanza. L'incidenza del carcinoma epatocellulare aumenta con l'età, è più frequente tra gli uomini e colpisce quasi esclusivamente pazienti con cirrosi.

L'iperpigmentazione è presente nei pazienti con malattia avanzata. Il caratteristico colorito grigio metallico o grigio ardesia, talvolta definito bronzino, dipende dall'accumulo di melanina e ferro nel derma. Solitamente è diffuso e generalizzato, ma può essere più intenso a livello del viso, del collo, del lato volare dell'avambraccio, del dorso delle mani, delle gambe, della regione genitale e delle cicatrici.

Il *diabete mellito* si manifesta nel 65% dei pazienti sintomatici e colpisce più facilmente i soggetti con familiarità positiva per questa malattia: il danno diretto a carico delle isole pancreatiche da parte dei depositi di ferro potrebbe agire in combinazione con una predisposizione genetica. Il trattamento di queste forme di diabete non differisce dalle altre, ma è necessario tenere in considerazione che l'associazione con l'emocromatosi è causa di una maggiore insulino-resistenza. Anche le complicanze a lungo termine sono le stesse osservate nelle altre forme di diabete mellito.

L'*artropatia* si verifica nel 25-50% dei pazienti sintomatici. Generalmente si manifesta dopo i 50 anni di età, ma può essere il primo sintomo o presentarsi dopo un lungo periodo di terapia. Le prime articolazioni colpite sono quelle delle mani, in particolare la seconda e la terza articolazione metacarpo-falangea; questo dato è importante per distinguere la condrocalcinosi associata all'emocromatosi da quella di origine idiopatica (Cap. 327). Si può manifestare anche una poliartrite progressiva che coinvolge polsi, anche, caviglie e ginocchia. Possono comparire brevi attacchi acuti di sinovite, che colpisce soprattutto le ginocchia e può essere associata al deposito di pirofosfato di calcio (condrocalcinosi o pseudogotta). Il quadro radiologico include: rimaneggiamento cistico dell'osso sottocondrale, perdita della cartilagine con assottigliamento dello spazio articolare, demineralizzazione diffusa, proliferazione ipertrofica dell'osso e calcificazione della sinovia. Nonostante i tentativi di rimozione del ferro dal sangue, l'artropatia progredisce. Attualmente non è chiaro quale sia il ruolo del ferro in queste alterazioni; tuttavia, il fatto che si verifichino anche in altre forme di sovraccarico di ferro suggerisce che questo sia direttamente implicato.

Il *coinvolgimento cardiaco* è la manifestazione d'esordio nel 15% dei pazienti sintomatici. La manifestazione più comune è l'insufficienza cardiaca congestizia, che si verifica nel 10% dei giovani adulti, in particolare in quelli con emocromatosi giovanile. La sintomatologia dellinsufficienza congestizia può svilupparsi improvvisamente, con progressione rapida verso la morte in mancanza di trattamento. Il cuore è diffusamente ingrandito; questa situazione, in assenza di altre manifestazioni cliniche, può essere interpretata come miocardiopatia idiopatica. Possono essere presenti diversi tipi di aritmie cardiache, particolarmente extrasistoli sopraventricolari e tachiaritmie parossistiche; sono stati descritti anche flutter atriale, fibrillazione atriale e blocco atrioventricolare di diverso grado.

L'*ipogonadismo* è comune in entrambi i sessi e può precedere le altre manifestazioni cliniche della malattia. Si manifesta con calo della libido, impotenza, amenorrea, atrofia testicolare, ginecomastia, perdita dei peli corporei. Questi disturbi dipendono dalla ridotta produzione di gonadotropine associata a ridotta funzione ipotalamo-ipofisaria dovuta al deposito di ferro. Si possono verificare raramente anche insufficienza surrenalica, ipotiroidismo e ipoparatiroidismo.

DIAGNOSI

La diagnosi è suggerita dall'associazione di: 1) epatomegalia; 2) iperpigmentazione cutanea; 3) diabete mellito; 4) cardiopatia; 5) artrite; 6) ipogonadismo. Tuttavia, come già detto, significativi sovraccarichi di ferro possono essere presenti senza nessuna di queste manifestazioni cliniche o solo con alcune. È perciò necessario un elevato indice di sospetto per diagnosticare la malattia precocemente. Diagnosticare al più presto questa malattia è molto importante, in quanto consente di porre rimedio al sovrac-

carico di ferro prima che i danni tissutali siano irreversibili e di ripristinare la possibilità di una normale aspettativa di vita.

L'anamnesi dovrebbe valutare attentamente la presenza della malattia in altri membri della famiglia, l'ingestione di alcol, di ferro o di dosi elevate di acido ascorbico, che favoriscono l'assorbimento del ferro (Cap. 71). Si dovrebbe valutare la presenza di anemia o di una eritropoiesi anomala per escludere un carico di ferro secondario a una malattia ematologica. La presenza di una patologia epatica, pancreatica, cardiaca e articolare dovrebbe essere confermata dall'esame obiettivo, dalle indagini radiologiche e dagli abituali test di funzionalità di questi organi.

Il grado di aumento delle riserve di ferro a livello dell'intero organismo può essere determinato mediante: 1) dosaggio del ferro sierico e della percentuale di saturazione della transferrina (o della capacità ferro-legante insaturata); 2) misurazione della concentrazione sierica di ferritina; 3) biopsia epatica con valutazione della concentrazione di ferro e il calcolo dell'indice di ferro epatico (Tab. 351-2); (4) risonanza magnetica (RM) del fegato. Inoltre, una valutazione retrospettiva dei depositi di ferro può anche essere fornita dal calcolo del ferro rimosso durante le flebotomie settimanali (1 ml di sangue corrisponde a 0,5 mg di ferro).

TABELLA 351-2 VALORI DEL FERRO IN SOGGETTI NORMALI, NEI PAZIENTI CON EMOCROMATOSI E NEI PAZIENTI CON EPATOPATIA ALCOLICA

Parametro	Soggetti normali	Emocromatosi sintomatica	Omozigoti con emocromatosi asintomatica iniziale	Eterozigoti	Epatopatia alcolica
Sideremia, μmol/l (μg/dl)	9-27 (50-150)	32-54 (180-300)	Solitamente elevata	Elevata o normale	Spesso elevata
Capacità totale legante il ferro, μmol/l (μg/dl)	45-66 (250-370)	36-54 (200-300)	36-54 (200-300)	Elevata o normale	45-66 (250-370)
Percentuale di saturazione della transferrina	22-46	50-100	50-100	Normale o elevata	27-60
Ferritina sierica, μg/l		900-6000	200-500	Generalmente <500	10-500
Maschi	20-250				
Femmine	15-150				
Ferro epatico, μg/g di peso secco	300-1400	6000-18000	2000-4000	300-3000	300-2000
Indice di ferro epatico	<1	>2	1,5-2	<2	<2

Ognuno di questi approcci per misurare le riserve di ferro ha i suoi vantaggi e i suoi limiti. I livelli sierici di ferro e la percentuale di saturazione della transferrina sono elevati nelle fasi iniziali del decorso, ma la loro specificità è ridotta da significative percentuali di falsi positivi e falsi negativi. Per esempio, la concentrazione di ferro sierico potrebbe essere aumentata nei pazienti con epatopatia alcolica senza sovraccarico di ferro; in tale situazione, tuttavia, l'indice del ferro epatico non è solitamente elevato come nell'emocromatosi (Tab. 351-1). In persone altrimenti sane una saturazione della transferrina sierica a digiuno superiore al 50% suggerisce fortemente una condizione di omozigosi per l'emocromatosi.

La concentrazione sierica di ferritina è solitamente un buon indice delle riserve organiche di ferro, sia che esse siano aumentate o diminuite. Infatti, un aumento di ferritina pari a 1 μg/l corrisponde a un aumento dei depositi di ferro nell'organismo di almeno 5 mg. Nella maggior parte dei pazienti affetti da emocromatosi non trattati, il livello di ferritina sierica è notevolmente aumentato (Fig. 351-2 e Tab. 351-1). Comunque, in pazienti con flogosi e necrosi epatocellulare i livelli di ferritina sierica possono essere significativamente elevati indipendentemente dall'entità delle riserve organiche di ferro, per un'aumentata liberazione dai tessuti. Dovrebbe essere compiuta una ripetuta determinazione della ferritina sierica quando sussiste un danno epatocellulare acuto che concorra alla malattia, per esempio nell'epatopatia alcolica. Generalmente, la misurazione combinata della percentuale di saturazione della transferrina e dei livelli sierici di ferritina rappresenta un test semplice e attendibile per la diagnosi di emocromatosi, anche nella fase precirrotica della malattia. Se l'uno o l'altro di questi test è alterato, bisogna eseguire un test genetico per l'emocromatosi (Fig. 351-3).

Il ruolo della biopsia epatica nella diagnosi è stato posto in discussione da quando si è resa disponibile l'analisi genetica della mutazione C282Y. L'assenza di una fibrosi grave può essere ipotizzata in maniera attendibile, nella maggior parte dei pazienti, con indagini cliniche e biochimiche; non esiste un vero rischio di fibrosi nei pazienti omozigoti per C282Y con: 1) livelli di ferritina inferiori a 1000 μg; 2) livelli di alanina aminotransferasi nella norma; 3) assenza di epatomegalia; 4) astensione dal consumo di alcol. Tuttavia, va sottolineato che la biopsia epatica rimane l'unico metodo affidabile per confermare o escludere la presenza di cirrosi, fattore determinante per stabilire la prognosi e il rischio di sviluppare un carcinoma. Inoltre, la biopsia permette di eseguire una valutazione istochimica del ferro tissutale e una misurazione della concentrazione del ferro epatico. Un aumento della densità epatica dovuto alla presenza di depositi di ferro può essere evidenziato mediante TC o RM; con lo sviluppo delle tecniche radiologiche la RM sta diventando sempre più accurata nel determinare la concentrazione epatica di ferro.

SCREENING PER L'EMOCROMATOSI

Una volta posta la diagnosi di emocromatosi, è importante sottoporre a screening tutti i membri della famiglia (Cap. 64). Nei parenti affetti, siano essi sintomatici o meno, si rileva un'aumentata saturazione della transferrina e della concentrazione della ferritina sierica, poiché questi cambiamenti si verificano anche prima che i depositi di ferro siano estremamente elevati (Fig. 351-2). Tutti i familiari adulti di primo grado devono essere sottoposti all'analisi genetica per le mutazioni C282Y e H63D ed essere avvertiti della gravità della malattia (Fig. 351-3). Nei soggetti affetti è di fondamentale importanza escludere o confermare la presenza di cirrosi e iniziare tempestivamente una terapia. Quando i figli di un probando risultano affetti, è assai probabile che questi soggetti derivino dall'unione di un omozigote con un eterozigote. Per finalità pratiche, non è necessario sottoporre ad accertamenti, soggetti di età inferiore ai 18 anni.

Il ruolo dello screening di popolazione è controverso. Un recente studio ha dimostrato che valutare i soggetti misurando i livelli sierici di ferro, ferritina e la saturazione della transferrina è altamente efficace. Questo tipo di screening può anche essere utile per determinare il deficit di ferro. Lo screening genetico della popolazione sana è teoricamente realizzabile, ma il vantaggio in termini di costo-efficacia non è ancora stato definito.

TRATTAMENTO EMOCROMATOSI

La terapia dell'emocromatosi consiste nella rimozione dell'eccesso di ferro dall'organismo e in un trattamento di supporto agli organi colpiti. Il miglior metodo per

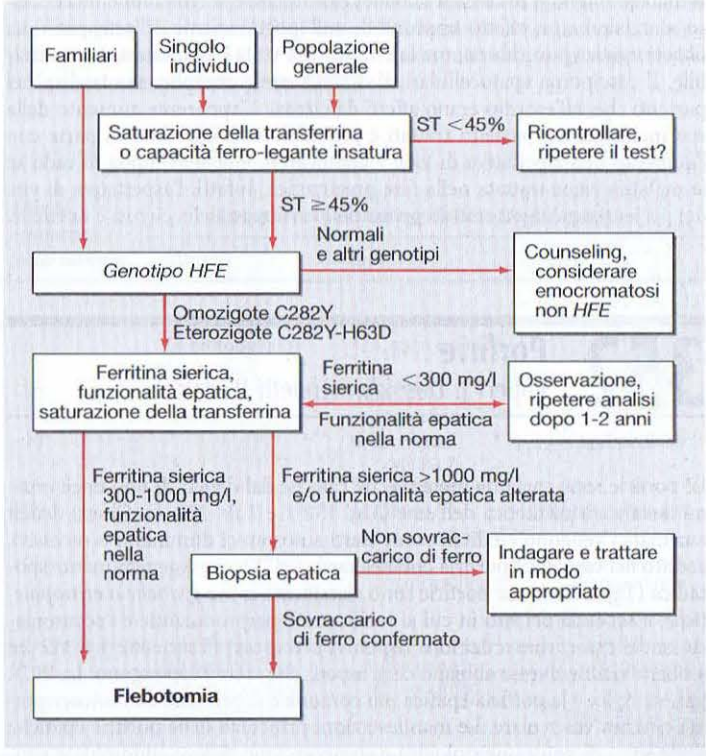


FIGURA 351-3 Algoritmo per lo screening dell'emocromatosi associata a mutazione di HFE. ST, saturazione della transferrina. (*Da:* EJ Eijkelkamp et al., *Can J Gastroenterol* 14:121,2000; riproduzione autorizzata.)

rimuovere il ferro dall'organismo consiste in flebotomie settimanali o bisettimanali di 500 ml. Benché si manifesti un'iniziale, modesta riduzione del volume dell'ematocrito a circa 35 ml/dl, il livello si stabilizza dopo alcune settimane. La saturazione della transferrina plasmatica resta elevata finché non si esauriscono le riserve disponibili. Per contro, la concentrazione plasmatica di ferritina si riduce progressivamente, il che riflette la graduale diminuzione delle riserve di ferro. Un'unità di 500 ml di sangue contiene 200-250 mg di ferro e potrebbe essere necessario rimuoverne fino a 25 g o più. Occorre pertanto eseguire una flebotomia settimanale per uno o due anni e tale trattamento dovrebbe essere proseguito fino al raggiungimento di livelli di ferritina sierica inferiori a 50 µg/l. In seguito le flebotomie vengono eseguite a intervalli adeguati al mantenimento di livelli di ferritina compresi tra 50 e 100 µg/l. In genere è sufficiente una flebotomia ogni tre mesi.

Gli agenti chelanti, come per esempio la desferoxamina somministrata per via parenterale, rimuovono da 10 a 20 mg/die di ferro, una quantità assai inferiore a quella mobilizzata con una flebotomia settimanale. Inoltre la flebotomia è generalmente meno dispendiosa ed è anche il trattamento più sicuro; gli agenti chelanti sono invece indicati quando l'anemia o l'ipoproteinemia sono così gravi da precludere la possibilità di eseguire flebotomie. Sono più efficaci le infusioni sottocutanee di desferoxamina eseguite con un infusore portatile a bassa velocità.

Un efficace agente chelante del ferro, il deferasirox, è stato di recente reso disponibile sul mercato. Questo farmaco è efficace nella talassemia e nel sovraccarico di ferro secondario, ma il suo ruolo nel sovraccarico di ferro primario non è ancora stato chiaramente stabilito.

L'assunzione di alcol dovrebbe assolutamente essere ridotta al minimo o evitata, poiché in caso di emocromatosi ereditaria aumenta il rischio di cirrosi di quasi dieci volte. Il trattamento dell'insufficienza epatica, di quella cardiaca e del diabete mellito differisce poco dal trattamento convenzionale di queste malattie. La perdita della libido e il cambiamento dei caratteri sessuali secondari possono essere trattati con la terapia sostitutiva con testosterone o la terapia con gonadotropine (Cap. 340).

Malattie epatiche terminali possono rappresentare un'indicazione per il trapianto anche se i risultati sono migliori se l'eccesso di ferro viene rimosso prima. I dati disponibili indicano che le principali alterazioni metaboliche dell'emocromatosi sono reversibili dopo trapianto epatico.

PROGNOSI

Le principali cause di morte sono l'insufficienza cardiaca, l'insufficienza epatocellulare o l'ipertensione portale e il carcinoma epatocellulare.

L'aspettativa di vita dei pazienti migliora considerevolmente se si rimuove l'eccesso di ferro e si mantengono le riserve vicino ai livelli normali. Grazie alla terapia il tasso di sopravvivenza a 5 anni aumenta dal 33 all'89%. Con la rimozione del ferro attraverso ripetute flebotomie, il fegato diminuisce di volume, gli esami della funzionalità epatica migliorano, la pigmentazione della cute si riduce e l'insufficienza cardiaca può regredire. Il diabete migliora in circa il 40% dei casi, mentre la rimozione dell'eccesso marziale ha un effetto trascurabile sull'ipogonadismo e l'artropatia. La fibrosi epatica può ridursi, ma la cirrosi, una volta instauratasi, è irreversibile. Il carcinoma epatocellulare si osserva come complicanza tardiva nei pazienti che, all'esordio erano affetti da cirrosi. L'apparente aumento della sua incidenza nei pazienti trattati è probabilmente correlato in parte con l'aumento dell'aspettativa di vita. L'epatocarcinoma si sviluppa di rado se la malattia viene trattata nella fase precirrotica. Infatti, l'aspettativa di vita dei pazienti omozigoti trattati prima dello sviluppo della cirrosi è normale.

Non sarà mai sottolineata abbastanza l'importanza dello screening familiare e di una diagnosi e terapia precoci. Gli individui asintomatici scoperti con studi familiari devono essere sottoposti a terapia flebotomica se le riserve di ferro sono moderatamente o gravemente aumentate. È anche importante il dosaggio delle riserve di ferro a intervalli appropriati. Con queste modalità di intervento si può prevenire la maggior parte delle manifestazioni della malattia.

RUOLO DELLE MUTAZIONI DI HFE IN ALTRE MALATTIE EPATICHE

Il ruolo delle mutazioni di *HFE* e dei depositi epatici di ferro in altre patologie del fegato riveste attualmente un notevole interesse. Numerosi studi dimostrano un aumento della prevalenza delle mutazioni di *HFE* nei pazienti affetti da PCT. Il ferro accentua il deficit enzimatico ereditario della PCT e le sue manifestazioni cliniche. La condizione della steatosi non-alcolica è meno chiara, ma alcuni studi hanno dimostrato un aumento della prevalenza di alcune mutazioni di *HFE*. Comunque il ruolo della flebotomia non è chiaramente dimostrato. Nell'epatite C cronica, le mutazioni di *HFE* non sono comuni, ma alcuni soggetti presentano un incremento del ferro intraepatico. In tali pazienti appare ragionevole eseguire flebotomie al fine di rimuovere gli eccessi di ferro e ridurre i livelli di enzimi epatici, prima di intraprendere la terapia antivirale.

Nelle patologie epatiche da abuso etilico le mutazioni di *HFE* non sono significativamente aumentate. L'emocromatosi degli alcolisti può essere distinta da una malattia epatica su base alcolica dalla presenza della mutazione C282Y.

Malattie epatiche terminali possono essere associate a sovraccarico di ferro in misura simile ai soggetti con emocromatosi. Il meccanismo attraverso cui ciò si verifica è incerto, ma sembra che l'emolisi rivesta un certo ruolo. Le mutazioni di *HFE* sono poco frequenti.

RINGRAZIAMENTI

L'Autore desidera ringraziare il dottor Kurt J. Isselbacher per il suo contributo alla stesura di questo capitolo nelle precedenti edizioni del presente volume.

BIBLIOGRAFIA

ALLEN KJ et al: A prospective study of mutations in the HFE gene and development of hereditary hemochromatosis disease. N Engl J Med, 2008 (in press)

ADAMS PC et al: Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. N Engl J Med 352:1769, 2005

PIETRANGELO A: Hemochromatosis: An endocrine liver disease. Hepatology. 46:1291, 2007

———: Non-HFE-linked hemochromatosis. Semin Liver Dis 25:450, 2005

———: Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease. N Engl J Med 350:2383, 2004

PIPERNO A et al: Blunted hepcidin response to oral iron challenge in HFE-hemochromatosis. Blood August 27 2007, epub ahead of print

POWELL LW et al: Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. Arch Intern Med 166:294, 2006

ST. PIERRE TG et al: Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. Blood 105:855, 2005

352 Porfirie

Robert J. Desnick, Kenneth H. Astrin

Le porfirie sono malattie metaboliche causate dal deficit di uno degli enzimi della via biosintetica dell'eme (Fig. 352-1 e Tab. 352-1). Questi deficit enzimatici vengono ereditati come tratti autosomici dominanti o recessivi, eccetto nel caso della porfiria cutanea tarda (PCT), che è generalmente sporadica (Tab. 352-1). Le porfirie sono classificate come *epatiche* o *eritropoietiche*, a seconda del sito in cui si verificano l'iperproduzione e l'accumulazione delle porfirine o dei loro rispettivi precursori (Tabb. 352-1 e 352-2), sebbene alcune di esse abbiano certi aspetti che si sovrappongono. La PCT, per esempio, è la porfiria epatica più comune e si presenta con fotosensibilità cutanea vescicolare. Le manifestazioni principali delle porfirie epatiche acute sono di natura neurologica e comprendono dolore addominale neuropatico, neuropatia motoria periferica e disturbi mentali, con attacchi spesso precipitati da ormoni steroidei, da alcuni farmaci e da influenze alimentari. A differenza delle porfirie epatiche, che si manifestano soprattutto in età adulta, le rare varianti omozigote delle porfirie epatiche autosomiche dominanti finora identificate si presentano clinicamente prima della pubertà.

Al contrario, le porfirie eritropoietiche si presentano generalmente con fotosensibilità cutanea già alla nascita o nella prima infanzia, oppure, nel caso della porfiria eritropoietica congenita (*congenital erythropoietic porphyria*, CEP), già in età prenatale con idrope fetale non autoimmune. La sensibilità cutanea alla luce solare è dovuta all'eccitazione delle porfirine cutanee in eccesso da parte della luce ultravioletta a onda lunga, che comporta danno cellulare, cicatrici e deformazioni. Le porfirie sono dunque malattie metaboliche nella cui patogenesi sono coinvolti fattori ambientali e genetici.

Dato che molti dei sintomi delle porfirie sono aspecifici, la diagnosi è spesso tardiva. È necessaria la misurazione dei precursori delle porfirine [acido 5'-aminolevulinico (ALA) e porfobilinogeno (PBG)] o delle porfirine urinarie plasmatiche, eritrocitarie o fecali per confermare o escludere i vari tipi di porfiria (vedi oltre). Tuttavia, una diagnosi definitiva richiede la dimostrazione dello specifico deficit enzimatico o del difetto genetico (Tab. 352-3). L'individuazione e la caratterizzazione dei geni codificanti per tutti gli enzimi biosintetici dell'eme ha permesso di identificare le mutazioni responsabili di ciascuna porfiria (Tab. 352-2). Le analisi di genetica mole-

colare rendono ora possibile il riconoscimento preciso dei soggetti eterozigoti od omozigoti e consentono la diagnosi prenatale nelle famiglie con mutazioni note.

In aggiunta alle informazioni scientifiche (vedi Bibliografia) vi sono siti web che offrono informazioni aggiornate, sponsorizzati dall'American Porphyria Foundation (*www.porphyriafoundation.com*) e dalla European Porphyria Initiative (*www.porphyria-europe.org*). Nel Drug Database for Acute Porphyrias (*www.drugs-porphyria.com*) è presente una lista completa dei farmaci sicuri e non sicuri per i pazienti con porfiria acuta.

BIOSINTESI DELL'EME

La biosintesi dell'eme coinvolge otto tappe enzimatiche che vanno dalla conversione di glicina e succinil-CoA all'eme (Fig. 352-2 e Tab. 352-2). Questi otto enzimi sono codificati da nove geni, in quanto il primo enzima della via metabolica, la 5'-aminolevulinato sintasi (ALA-sintasi), ha due geni che codificano per un'isoforma espressa costitutivamente (ALAS1) e un'isoforma eritroide specifica (ALAS2). Il primo e gli ultimi tre enzimi della via biosintetica sono localizzati nei mitocondri, mentre gli altri quattro sono nel citoplasma. L'eme è necessario per il funzionamento di varie emoproteine, come l'emoglobina, la mioglobina, i citocromi respiratori e gli enzimi del citocromo P450 (CYP). La sintesi dell'emoglobina nei precursori delle cellule eritroidi costituisce circa l'85% della sintesi giornaliera di eme. Gli epatociti svolgono la maggior parte della restante quota di sintesi dell'eme, principalmente per la produzione dei CYP, che abbondano soprattutto nel reticolo endoplasmatico degli epatociti e che hanno un turnover molto più rapido delle altre emoproteine (per es., dei citocromi mitocondriali della respirazione). Come riportato nella figura 352-2, l'ALA, il PBG e le porfirine (principalmente nelle loro forme ridotte denominate porfirinogeni) sono i precursori e gli intermedi di questa via metabolica. Normalmente, nell'organismo umano, questi intermedi non si accumulano in quantità significative né hanno importanti funzioni fisiologiche.

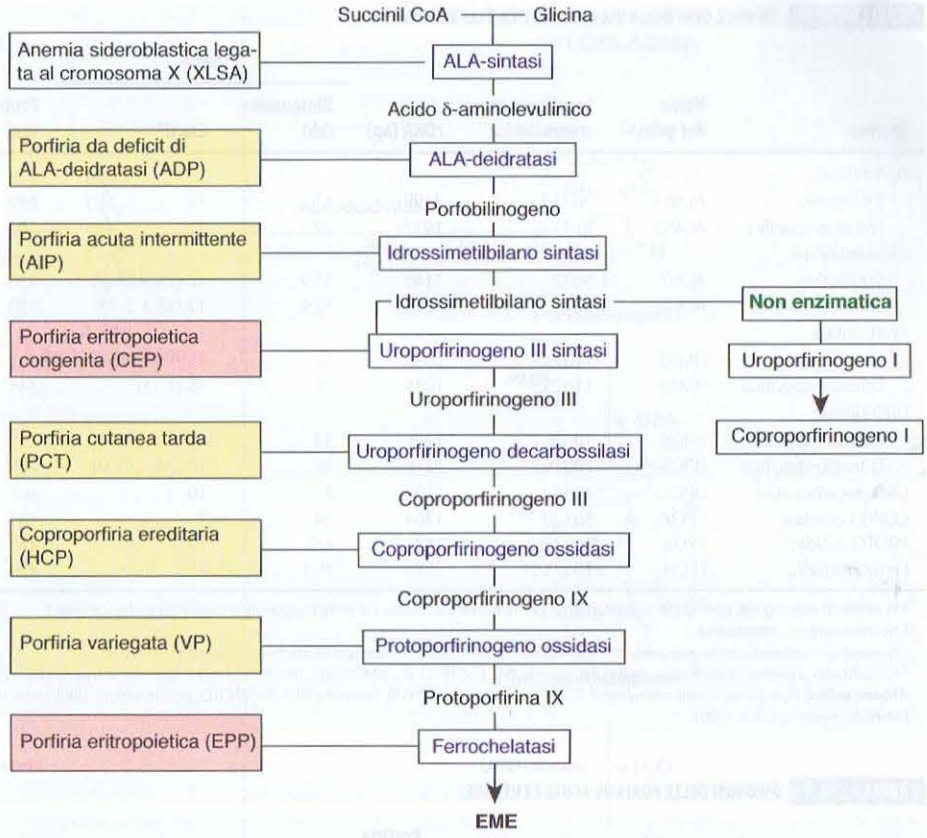


FIGURA 352-1 Via biosintetica dell'eme nell'organismo umano. Nei riquadri sono indicati gli enzimi il cui deficit causa la rispettiva porfiria. Le porfirie epatiche sono mostrate nei riquadri gialli mentre le porfirie eritropoietiche in quelli rosa.

Il primo enzima, l'ALA-sintasi, catalizza la condensazione di glicina, per attivazione da parte di piridossal fosfato e succinil coenzima A, a formare l'ALA. Nel fegato, questo enzima, che catalizza la reazione limitante per la formazione dell'eme, subisce un processo di induzione a opera di vari farmaci, come steroidi e altri composti chimici. Le forme distinte di ALA-sintasi, non eritroidi (costitutive) ed eritroide-specifiche, sono codificate da geni separati, localizzati rispettivamente sul cromosoma 3p21.1 (ALAS1) e Xp11.2 (ALAS2). I difetti del gene eritroide ALAS2 causano l'anemia sideroblastica legata al cromosoma X (*X-linked sideroblastic anemia*, XLSA).

Il secondo enzima, il 5'aminolevulinato deidratasi (ALA-deidratasi) catalizza la condensazione di due molecole di ALA a formare PBG. L'idrossimetilbilano sintasi (HMB-sintasi, noto anche come PBG-deaminasi) catalizza la condensazione in serie di quattro molecole di PBG, mediante una successione di deaminazioni, a formare il tetrapirrolo lineare HMB. L'uroporfirinogeno III sintasi (URO-sintasi) catalizza il riarrangiamento e la rapida ciclizzazione dell'HMB a formare l'asimmetrico porfirinogeno ottacarbossilato uroporfirinogeno (URO) III.

TABELLA 352-1 PORFIRIE UMANE: PRINCIPALI ASPETTI CLINICI E LABORATORISTICI

Porfiria	Deficit enzimatico	Ereditarietà	Sintomi principali	Attività enzimatica, % del normale	Aumento del precursore porfirinico e/o delle porfirine		
			NV o FC		Eritrociti	Urine	Feci
Porfirie epatiche							
Porfiria da deficit di 5-ALA deidratasi (ADP)	ALA-deidratasi	AR	NV	~5	Zn-protoporfirina	ALA, coproporfirina III	–
Porfiria acuta intermittente (AIP)	HMB-sintasi	AD	NV	~50	–	ALA,[a] PBG, uroporfirina	–
Porfiria cutanea tarda (PCT)	URO-decarbossilasi	AD	FC	~20	–	Uroporfirina, porfirina 7-carbossilata	Isocoproporfirina
Coproporfiria ereditaria (HCP)	COPRO-ossidasi	AD	NV e FC	~50	–	ALA, PBG, coproporfirina III	Coproporfirina III
Porfiria variegata (VP)	PROTO-ossidasi	AD	NV e FC	~50	–	ALA, PBG, coproporfirina III	Coproporfirina III, protoporfirina
Porfirie eritropoietiche							
Porfiria eritropoietica congenita (CEP)	URO-sintasi	AR	FC	1-5	Uroporfirina I, coproporfirina I	Uroporfirina I, coproporfirina I	Coproporfirina I
Protoporfiria eritropoietica (EPP)	Ferrochelatasi	AD[a]	FC	~20-30	Protoporfirina	–	Protoporfirina

[a] Il polimorfismo dell'introne 3 dell'allele wild-type influenza il livello di attività enzimatica e l'espressione clinica.

Abbreviazioni: AD, autosomica dominante; ALA, acido 5'-aminolevulinico; AR, autosomica recessiva; COPRO, coproporfirinogeno; FC, fotosensibilità cutanea; HMB, idrossimetilbilano; ISOCOPRO, isocoproporfirina; NV, neurovisceralì; PBG, porfobilinogeno; PROTO, protoporfirinogeno; URO, uroporfirinogeno.

TABELLA 352-2 ENZIMI E GENI DELLA VIA BIOSINTETICA DELL'EME UMANO

Enzima	Nome del gene	Localizzazione cromosomica	cDNA (bp)	Gene: Dimensione (kb)	Gene: Esoni[a]	Proteina (aa)	Localizzazione subcellulare[b]	Mutazioni conosciute[c]	Struttura 3D[d]
ALA-sintasi:									
Costitutivo	ALAS1	3p21.1	2199	17	11	640	M	—	
Eritroide-specifico	ALAS2	Xp11.2	1937	22	11	587	M	26	—
ALA-deidratasi:									
Costitutivo	ALAD	9q32	1149	15.9	12 (1A + 2-12)	330	C	9	Y
Eritroide-specifico	ALAD	9q32	1154	15.9	12 (1B + 2-12)	330	C	—	
HMB-sintasi:									
Costitutivo	HMBS	11q23.3	1086	11	15 (1 + 3-15)	361	C	236	E
Eritroide-specifico	HMBS	11q23.3	1035	11	15 (2-15)	344	C	10	
URO-sintasi:									
Costitutivo	UROS	10q26.2	1296	34	10 (1 + 2B-10)	265	C	32	H
Eritroide-specifico	UROS	10q26.2	1216	34	10 (2A+ 2B-10)	265	C	4	
URO-decarbossilasi	UROD	1p34.1	1104	3	10	367	C	65	H
COPRO-ossidasi	CPOX	3q12.1	1364	14	7	454	M	37	H
PROTO-ossidasi	PPOX	1q23.3	1431	4.8	13	477	M	129	—
Ferrochelatasi	FECH	18q21.31	1286	38.4	11	429	M	88	B

[a] Numero di esoni: quelli codificanti separatamente per le forme costitutiva ed eritroide-specifica sono indicati fra parentesi.
[b] M, mitocondri; C, citoplasma.
[c] Numero di mutazioni conosciute presenti nello Human Gene Mutation Database (*www.hmgd.cf.ac.uk*) al 2/1/2007.
[d] Cristallizzato dall'enzima purificato umano (H), murino (M), *E. coli* (E), *B. subtilis* (B) o lievito (Y); Protein Data Bank (*www.rcsb.org*).
Abbreviazioni: ALA, acido 5'-aminolevulinico; COPRO, coproporfirina; HMB, idrossimetilbilano; PROTO, protoporfirina; URO, uroporfirina.
Fonte: KE Anderson et al, 2001.

TABELLA 352-3 DIAGNOSI DELLE PORFIRIE ACUTE E CUTANEE

Sintomi	Analisi di primo livello	Porfiria probabile	Analisi di secondo livello in caso di positività del primo livello	Test di conferma
	Alterazione biochimica		Da includere: porfirine urinarie (U), plasmatiche (P) e fecali (F); per le porfirie acute aggiungere HMB-sintasi eritrocitaria (RBC); per lesioni cutanee vescicolari aggiungere porfirine P e RBC.	Dosaggio enzimatico e/o analisi della mutazione
Neuroviscerali	**Esame urine:** ↑↑ ALA e PBG normale	ADP	**Porfirine U:** ↑↑ principalmente coproporfirina III	Escludere altre cause di ALA elevato; ↓↓ attività di ALA-deidratasi RBC (<10%)
			Porfirine P e F: normali o lievemente ↑	
			HMB-sintasi RBC: normale	Analisi delle mutazioni di ALAD
	Esame urine: ↑↑ PBG	AIP	**Porfirine U:** ↑↑, principalmente uroporfirine e coproporfirine	Analisi delle mutazioni di HMBS
			Porfirine P e F: normali o lievemente ↑	
			HMB-sintasi RBC: generalmente ↓	
	Esame urine: ↑↑ PBG	HCP	**Porfirine U:** ↑↑, generalmente coproporfirina III	Misurazione dell'attività di HMB-sintasi RBC: normale
			Porfirine P: normali o lievemente ↑ (↑ se lesioni cutanee presenti)	Analisi delle mutazioni di CPOX
			Porfirine F: ↑↑, principalmente coproporfirina III	
	Esame urine: ↑↑ PBG	VP	**Porfirine U:** ↑↑, principalmente coproporfirina III	Misurazione dell'attività di HMB-sintasi RBC: normale
			Porfirine P: ↑↑ (caratteristico picco di fluorescenza a pH neutro)	Analisi delle mutazioni di PPOX
			Porfirine F: ↑↑, principalmente coproporfirine e protoporfirine	
Lesioni cutanee vescicolari	**P:** ↑ porfirine	PCT e HEP	**Porfirine U:** ↑↑ principalmente uroporfirine e porfirine eptacarbossilate	Attività della URO-decarbossilasi RBC: metà del normale in PCT familiare (~20% di tutti i casi di PCT); deficit consistente di HEP
			Porfirine P: ↑↑	
			Porfirine F: ↑↑, compreso isocoproporfirina aumentata	Analisi delle mutazioni di UROD: mutazione/i presenti nella PCT familiare (eterozigosi) e HEP (omozigosi)
			Porfirine RBC: ↑↑ protoporfirine legate allo zinco in HEP[a]	
	P: ↑ porfirine	HCP e VP	Vedi sopra: HCP e VP. Anche ALA e PBG U possono essere ↑	
	P: ↑ porfirine	CEP	**Porfirine RBC e U:** ↑↑, principalmente uroporfirina I e coproporfirina I	↓↓ dell'attività dell'URO-sintasi RBC (<15%)
			Porfirine F: ↑↑, principalmente coproporfirina I	Analisi delle mutazioni di UROS
Fotosensibilità non vescicolare	**P:** porfirine generalmente ↑	EPP	**Porfirine RBC:** ↑↑, principalmente protoporfirina libera	Analisi delle mutazioni di FECH
			Porfirine U: normali	
			Porfirine F: normali o ↑, principalmente protoporfirina	

[a] Aumenti non specifici dello zinco nelle protoporfirine sono comuni anche in altre porfirie.
Abbreviazioni: ALA, acido 5'-aminolevulinico; COPRO, coproporfirinogeno; HMB, idrossimetilbilano; PBG, porfobilinogeno; PROTO, protoporfirinogeno; URO, uroporfirinogeno.
Fonte: KE Anderson et al, 2005.

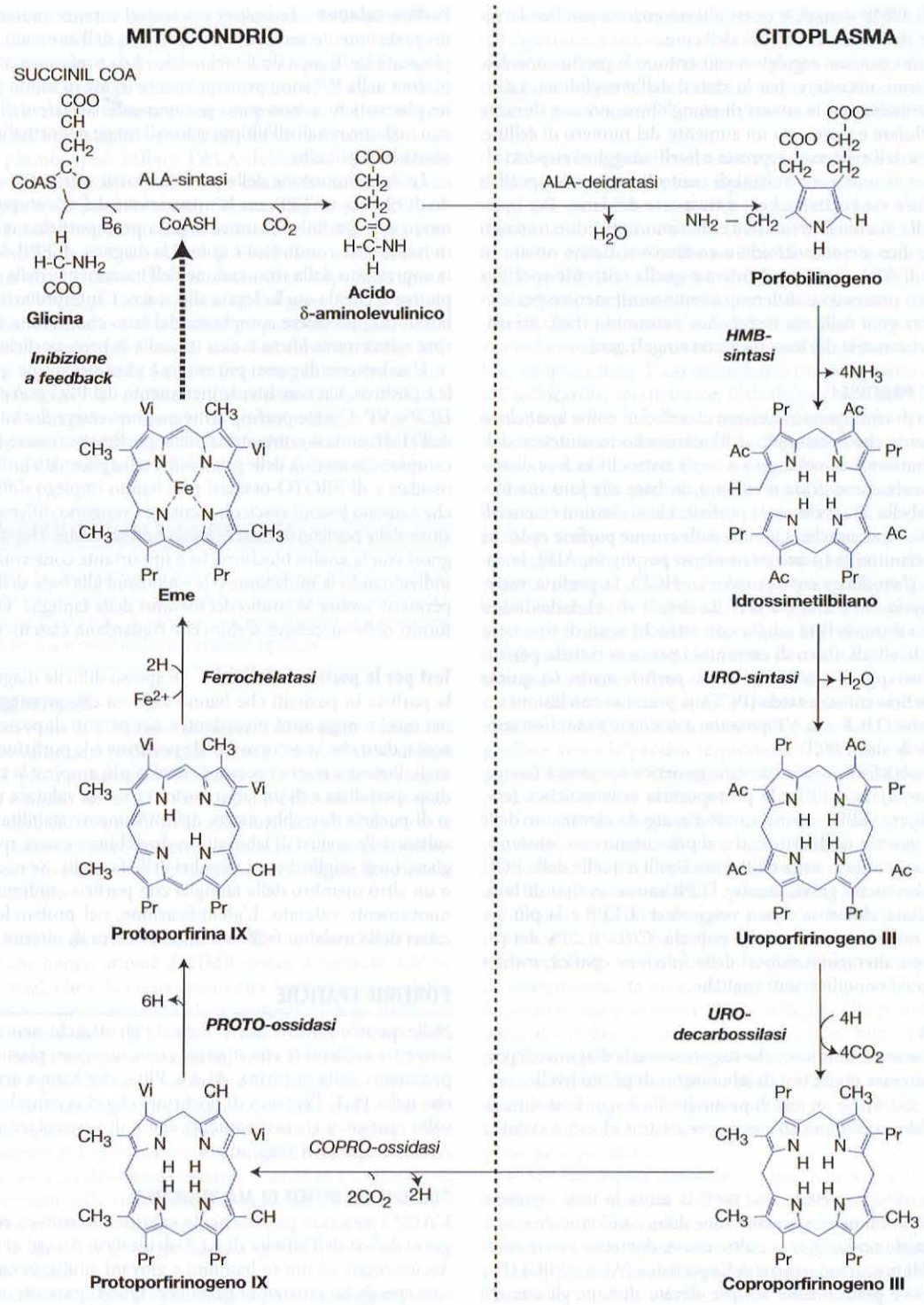


FIGURA 352-2 Via biosintetica dell'eme in cui sono indicati gli otto enzimi, i loro substrati e i prodotti. Quattro degli enzimi sono localizzati nei mitocondri e quattro nel citoplasma.

Il quinto enzima della via metabolica, l'uroporfirinogeno decarbossilasi (URO-decarbossilasi) catalizza la rimozione sequenziale di quattro gruppi carbossilici dalle catene laterali di acido acetico dell'URO III a formare il coproporfirinogeno (COPRO) III, un porfirinogeno tetracarbossilato. Quest'ultimo entra nei mitocondri, dove il sesto enzima, la coproporfirinogeno ossidasi (COPRO-ossidasi) catalizza la decarbossilazione di due dei quattro gruppi di acido propionico con formazione dei due gruppi vinile caratteristici del protoporfirinogeno IX, un porfirinogeno dicarbossilato. Successivamente, la protoporfirinogeno ossidasi (PROTO-ossidasi) ossida il protoporfirinogeno IX in protoporfirina IX attraverso la rimozione di sei atomi di idrogeno. Il prodotto finale è quindi una porfirina che, al contrario dei porfirinogeni intermedi, è un composto ossidato e non ridotto. Infine, il ferro ferroso è inserito nella protoporfirina IX per formare l'eme, una reazione catalizzata dall'ottavo enzima nella via biosintetica, la ferrochelatasi (nota anche come eme sintasi o protoeme ferroliasi).

REGOLAZIONE DELLA BIOSINTESI DELL'EME

La regolazione della sintesi dell'eme è diversa nei due principali tessuti che la svolgono: il fegato e l'eritrone. Nel fegato l'eme "libero" regola la sintesi e la traslocazione mitocondriale della forma costitutiva di ALA-sintasi. L'eme sopprime la sintesi della trascrizione di ALA-sintasi e interferisce con il trasporto dell'enzima dal citoplasma ai mitocondri. L'espressione di ALA-sintasi epatica è indotta da molti degli stessi agenti chimici che stimolano l'espressione degli enzimi del citocromo P450 nel reticolo endoplasmatico degli epatociti. Dato che la maggior parte dell'eme epatico viene utilizzato per la sintesi di citocromo P450, l'ALA-sintasi epatica e il citocromo P450 vengono regolati in modo coordinato e molti farmaci che inducono l'ALA-sintasi epatica inducono anche l'espressione di CYP. Gli altri enzimi epatici della biosintesi dell'eme sono presumibilmente espressi a livelli costanti, sebbene le loro attività relative e le proprietà cinetiche differiscano. Gli individui normali, per esempio, hanno elevati livelli di attività di ALA-sinta-

si ma bassa attività di HMB-sintasi, e quest'ultimo enzima sarebbe la seconda tappa limitante della via biosintetica dell'eme.

Nell'eritrone, altri meccanismi regolatori consentono la produzione della grande quantità di eme necessaria per la sintesi dell'emoglobina. La risposta agli stimoli che inducono la sintesi di emoglobina avviene durante la differenziazione cellulare e comporta un aumento del numero di cellule. L'ALA-sintasi specifica dell'eritrone è espressa a livelli maggiori rispetto all'isoforma costitutiva e vi sono meccanismi di controllo eritroide-specifici che regolano anche altre vie enzimatiche e il trasporto del ferro. Per i primi quattro enzimi della via biosintetica dell'eme sono noti i due trascritti distinti, eritroide-specifico e non eritroide o costitutivo. Come notato in precedenza, la forma di ALA-sintasi costitutiva e quella eritroide-specifica sono codificate da geni presenti su differenti cromosomi, mentre per ciascuno dei successivi tre geni della via metabolica entrambi i trascritti originano da promoter alternativi dei loro rispettivi singoli geni.

CLASSIFICAZIONE DELLE PORFIRIE

Come già indicato, le porfirie possono essere classificate come *epatiche* o *eritropoietiche*, a seconda che l'accumulo dell'intermedio biosintetico dell'eme si verifichi primariamente nel fegato o negli eritrociti in fase di sviluppo, oppure classificate come *acute* o *cutanee*, in base alle loro manifestazioni cliniche. La tabella 352-1 elenca la porfirie, i loro sintomi essenziali e le principali anomalie biochimiche. Quattro delle cinque porfirie epatiche – la porfiria acuta intermittente (*acute intermittent porphyria*, AIP), la coproporfiria ereditaria (*hereditary coproporphyria*, HCP), la porfiria variegata (*variegate porphyria*, VP) e la porfiria da deficit di ALA-deidratasi (ADP) – si presentano durante l'età adulta con attacchi acuti di tipo neurologico e con elevati livelli di uno o di entrambi i precursori della porfirina, ALA e PBG, e sono quindi classificate come *porfirie acute*. La quinta malattia epatica, la porfiria cutanea tarda (PCT), si presenta con lesioni vescicolari cutanee. Anche l'HCP e la VP possono associarsi a manifestazioni cutanee simili a quelle della PCT.

Le porfirie eritropoietiche – la porfiria eritropoietica congenita (*congenital erythropoietic porphyria*, CEP) e la protoporfiria eritropoietica (*erythropoietic protoporphyria*, EPP) – sono caratterizzate da elevazione delle porfirine nel midollo osseo e negli eritrociti e si presentano con fotosensibilità cutanea. Le lesioni cutanee nella CEP sono simili a quelle della PCT, ma generalmente molto meno gravi, mentre l'EPP causa un tipo di fotosensibilità più immediata, dolorosa e non vescicolare. L'EPP è la più comune porfiria che si manifesta prima della pubertà. Circa il 20% dei pazienti con EPP sviluppa alterazioni minori della funzione epatica, mentre il 5% circa presenta gravi complicazioni epatiche.

DIAGNOSI DI PORFIRIA

Nel caso di pazienti con segni o sintomi che suggeriscano la diagnosi di porfiria si dovrebbero utilizzare pochi test di laboratorio di primo livello, sensibili e specifici (Tab. 352-3). Se un test di primo livello è significativamente anormale, si dovrebbero eseguire successivamente test idonei a stabilire il tipo di porfiria.

Porfirie acute Si dovrebbe sospettare una porfiria acuta in tutti i pazienti adulti che presentino sintomi neuroviscerali, come dolore addominale e, se la valutazione clinica iniziale non suggerisce altre cause, dovrebbe essere effettuata la misurazione dei precursori urinari della porfirina (ALA e PBG) (Fig. 352-2). Il PBG urinario è praticamente sempre elevato durante gli attacchi acuti di AIP, HCP e VP, mentre rimane sostanzialmente inalterato in altre condizione mediche. La sua misura è quindi sia specifica sia sensibile. Vi sono in commercio kit per la misurazione rapida del PBG urinario. I risultati sul campione urinario (singola minzione) sono molto indicativi dato che aumenti sostanziali dei livelli di PBG sono comuni durante gli attacchi acuti di porfiria. Una raccolta delle urine delle 24 ore, infatti, può ritardare inutilmente la diagnosi. Lo stesso campione di urine dovrebbe essere conservato per la determinazione quantitativa di ALA e PBG, in modo da confermare i risultati qualitativi sul PBG e per definire i pazienti con porfiria da deficit di ALAD. Nell'HCP e nella VP le porfirine urinarie possono rimanere elevate più a lungo dei precursori porfirinici. È quindi utile misurare le porfirine urinarie totali nello stesso campione, considerando comunque che gli incrementi delle porfirine urinarie spesso sono aspecifici. La misura delle sole porfirine urinarie non dovrebbe essere effettuata a scopo di screening, dato che possono risultare aumentate anche in altre malattie, come le epatopatie croniche, e una diagnosi effettuata in base a minimi incrementi che non hanno significato diagnostico sarebbe errata. Nel quadro acuto la misura di HMB-sintasi eritrocitaria non è utile come test di primo livello, visto che non differenzia fra AIP latente e attiva. Inoltre, non in tutti i pazienti affetti da AIP l'attività enzimatica risulta ridotta e in altre porfirie acute non è mai deficitaria.

Porfirie cutanee Le lesioni vescicolari cutanee causate da una porfiria sono praticamente sempre accompagnate dall'aumento delle porfirine totali plasmatiche. Il metodo fluorimetrico è da preferire visto che le porfirine del plasma nella VP sono principalmente legate in modo covalente alle proteine plasmatiche e non sono prontamente rilevate dall'HPLC. Nei pazienti con malattie renali all'ultimo stadio il range di normalità delle porfirine plasmatiche è più alto.

La determinazione delle porfirine totali plasmatiche sarà sempre in grado di rilevare un'EPP, ma la misurazione della protoporfirina eritrocitaria è molto più sensibile. L'aumento della protoporfirina eritrocitaria è presente in molte altre condizioni e quindi la diagnosi di EPP deve essere confermata soprattutto dalla misurazione dell'incremento della protoporfirina libera piuttosto che da quella legata allo zinco. L'interpretazione dei risultati di laboratorio può essere complicata dal fatto che talvolta il termine *protoporfirina eritrocitaria libera* indica in realtà la protoporfirina legata allo zinco.

Una batteria di esami più ampia è giustificata solo quando un test iniziale è positivo. Un consistente incremento del PBG può essere dovuto ad AIP, HCP o VP. Queste porfirie acute possono essere distinte con la misurazione dell'HMB-sintasi eritrocitaria, delle porfirine urinarie (utilizzando lo stesso campione urinario), delle porfirine fecali e plasmatiche. I dosaggi di COPRO-ossidasi e di PROTO-ossidasi non hanno impiego diffuso. Le varie porfirie che causano lesioni vescicolari cutanee vengono differenziate con la misurazione delle porfirine urinarie, fecali e plasmatiche. Dopo avere stabilito la diagnosi con le analisi biochimiche è importante confermarla a livello di DNA, individuando la mutazione o le mutazioni alla base della patologia, cosa che permette inoltre lo studio dei membri della famiglia. Ulteriori dettagli sono forniti nelle successive sezioni che riguardano ciascun tipo di porfiria.

Test per le porfirie subcliniche È spesso difficile diagnosticare o escludere la porfiria in pazienti che hanno sintomi che ne suggeriscono la presenza nei mesi o negli anni precedenti e nei parenti di pazienti affetti da porfiria acuta, dato che i precursori delle porfirine e le porfirine possono essere normali. Possono essere necessarie analisi più ampie e la consulenza di un medico specialista e di un laboratorio. Prima di valutare i familiari, la diagnosi di porfiria dovrebbe essere definitivamente stabilita nel probando e i risultati delle analisi di laboratorio dovrebbero essere rivisti in modo da scegliere i test migliori per i membri della famiglia. Se necessario, il probando, o un altro membro della famiglia con porfiria confermata, dovrebbe essere nuovamente valutato. L'identificazione, nel probando, di una mutazione causa della malattia facilita molto la ricerca di ulteriori familiari portatori.

PORFIRIE EPATICHE

Nelle quattro porfirie acute, durante gli attacchi neurologici sono particolarmente evidenti le elevatissime concentrazioni plasmatiche e urinarie dei precursori della porfirina, ALA e PBG, che hanno origine nel fegato. Anche nella PCT, l'eccesso di porfirine, che si accumulano inizialmente a livello epatico, è successivamente causa di vescicolazione cronica delle aree cutanee esposte ai raggi solari.

PORFIRIA DA DEFICIT DI ALA-DEIDRATASI

L'ADP è una rara porfiria acuta epatica autosomica recessiva dovuta a un grave deficit dell'attività di ALA-deidratasi. A oggi ci sono solo pochi casi documentati, alcuni in bambini e giovani adulti, in cui sono state identificate specifiche mutazioni genetiche. Questi pazienti omozigoti affetti hanno un'attività di ALA-deidratasi eritrocitaria minore del 10%, mentre i loro genitori e i parenti eterozigoti, clinicamente asintomatici, hanno circa la metà della normale attività enzimatica e non presentano aumentati livelli di ALA. La frequenza dell'ADP è sconosciuta, ma in uno studio di screening svedese la frequenza di individui eterozigoti con un'attività di ALA-deidratasi inferiore al 50% rispetto alla norma era di circa il 2%. Poiché le cause di deficit di ALA-deidratasi sono molteplici, è importante confermare la diagnosi di ADP mediante analisi genetica.

Aspetti clinici La presentazione clinica dipende dalla quantità residua dell'attività di ALA-deidratasi. Quattro dei sei pazienti documentati erano maschi adolescenti con sintomi simili a quelli dell'AIP, compresi il dolore addominale e la neuropatia. Uno dei pazienti era un bambino che mostrava un quadro clinico più grave, con ritardo di crescita fin dalla nascita. In questo paziente l'esordio precoce e la gravità dei sintomi riflettevano un deficit più marcato dell'attività di ALA-deidratasi. Un altro paziente sviluppò una polineuropatia motoria acuta all'età di 63 anni, associata a una malattia mieloproliferativa. Risultò eterozigote per una mutazione di ALAD, presumibilmente presente negli eritroblasti che subirono l'espansione clonale a causa di una neoplasia midollare ossea.

Diagnosi Tutti i pazienti hanno livelli significativamente aumentati di ALA plasmatico e urinario e di coproporfirina III urinaria, con attività di ALAD eritrocitaria <10% rispetto alla norma. Nella diagnosi differenziale dovrebbero essere considerate la tirosinemia ereditaria di tipo 1 (deficit di fumarilacetatoacetasi) e l'intossicazione da piombo. Il succinilacetone che si accumula nella tirosinemia ereditaria, infatti, è strutturalmente simile all'ALA e il piombo può inibire l'ALA-deidratasi, aumentando l'escrezione urinaria di ALA e coproporfirina e causando manifestazioni cliniche simili a quelle della porfiria acuta. Gli eterozigoti sono clinicamente asintomatici e non presentano livelli aumentati di ALA, ma possono essere rilevati mediante dimostrazione di livelli intermedi di attività dell'ALA-deidratasi eritrocitaria o per riscontro di una specifica mutazione del gene ALAD. Finora gli studi molecolari del gene ALAD nei pazienti con ADP hanno identificato otto mutazioni puntiformi, due mutazioni del sito di splicing e una delezione di due basi (Human Gene Mutation Database, *www.hgmd.cf.ac.uk*). In nessun caso i genitori erano consanguinei ma il probando aveva ereditato differenti mutazioni di ALAD da ciascun genitore. La diagnosi prenatale di questa malattia si effettua mediante determinazione dell'attività dell'ALA-deidratasi e/o della mutazione genetica in colture di cellule di villi coriali o di amniociti.

T PORFIRIA DA DEFICIT DI ALA-DEIDRATASI

Il trattamento degli attacchi dell'ADP acuta è simile a quello dell'AIP (vedi oltre). Il bambino gravemente malato citato in precedenza fu supportato con iperalimentazione e periodiche trasfusioni di sangue, ma non rispose alla somministrazione endovena di emina e morì dopo il trapianto epatico.

PORIFIRIA ACUTA INTERMITTENTE

Questa porfiria epatica è una condizione autosomica dominante causata da livelli di HMB-sintasi dimezzati rispetto alla norma. La malattia è diffusa ovunque, anche se è più frequente in Scandinavia e in Gran Bretagna. L'espressione clinica è molto variabile e l'attivazione della malattia è spesso correlata a fattori ambientali e ormonali, quali farmaci, alimentazione e steroidi. Gli attacchi possono essere prevenuti evitando i fattori precipitanti noti. Sono state descritte anche rare forme di AIP omozigote dominante in alcuni bambini (vedi oltre).

Aspetti clinici Alla base degli attacchi acuti di AIP si pensa vi sia l'induzione negli eritrociti che hanno attività di HMB-sintasi dimezzata dell'enzima epatico ALA-sintasi, che è la tappa enzimatica limitante. La malattia rimane latente (o asintomatica) nella grande maggioranza degli individui eterozigoti per le mutazioni dell'HMB-sintasi e quasi sempre prima della pubertà. Nei pazienti senza anamnesi di attacchi acuti, l'escrezione del precursore della porfirina è generalmente normale, e ciò suggerisce che l'attività dimezzata dell'HMB-sintasi epatica sia comunque sufficiente e che l'attività dell'ALA-sintasi epatica non sia in quel momento aumentata. Nelle condizioni in cui la sintesi dell'eme nel fegato risulta aumentata, la ridotta attività dell'HMB-sintasi può diventare limitante e causare l'accumulo di ALA, PBG e altri intermedi della via biosintetica dell'eme. I fattori precipitanti più comuni sono gli steroidi endogeni ed esogeni, i farmaci porfirinogeni, l'assunzione di alcol e la dieta ipocalorica, generalmente effettuata per ottenere calo ponderale.

Il fatto che l'AIP sia di solito latente prima della pubertà, suggerisce che i livelli di ormoni steroidei nell'adulto siano importanti per l'espressione clinica. I sintomi sono più comuni nelle donne e ciò suggerisce un ruolo degli estrogeni o dei progestinici. Gli attacchi premestruali sono probabilmente dovuti al progesterone endogeno. Le porfirie acute qualche volta sono esacerbate da steroidi esogeni, comprese le preparazioni orali di contraccettivi contenenti anche progestinici. Sorprendentemente, la gravidanza è generalmente ben tollerata, il che porta a ritenere che si verifichino dei benefici cambiamenti metabolici, in grado di migliorare gli effetti negativi degli alti livelli di progesterone. La tabella 352-4 fornisce un elenco parziale dei principali farmaci pericolosi nell'AIP (e anche nell'HCP e nella VP). Un'ampia lista di farmaci sicuri o da evitare è disponibile nei siti web sponsorizzati dall'American Porphyria Foundation (*www.porphyriafoundation.com*) e dall'European Porphyria Initiative (*www.porphyria-europe.org*) e nel sito web del Drug Database for Acute Porphyrias (*www.drugsporphyria.com*). Anche la ridotta assunzione di calorie e carboidrati, che può verificarsi nel caso di malattia o per ottenere un calo ponderale, può aumentare l'escrezione di precursori della porfirina e indurre attacchi di porfiria. Un'elevata assunzione di carboidrati può migliorare la sintomatologia acuta. Studi effettuati in un modello knockout murino di AIP indicano che il gene ALAS1 epatico viene regolato dal *peroxysome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α* (PGC-1α). Il PGC-1α epatico è indotto dal digiuno e, a sua volta, attiva la trascrizione di ALAS1, determinando un aumento della biosintesi dell'eme. Questo riscontro dimostra un importante collegamento fra lo stato nutrizionale e gli attacchi delle porfirie acute. Gli attacchi possono anche essere provocati da infezioni, interventi chirurgici e alcol.

Dal momento che i sintomi neuroviscerali raramente compaiono prima della pubertà e sono spesso aspecifici, è necessario porre una grande attenzione per giungere a una diagnosi corretta. La malattia può essere invalidante ma raramente è fatale. Il dolore addominale, il sintomo più comune di questa malattia, è continuo e mal localizzato, ma può essere crampiforme. È caratteristico il riscontro di distensione addominale con riduzione dei borborigmi, anche se talvolta può essere osservato un aumento associato a diarrea. Dal momento che le manifestazioni sono di tipo neurologico più che infiammatorio, non sono riscontrabili né tensione addominale, né febbre, né leucocitosi. È caratteristico il rilievo di nausea, vomito, costipazione, tachicardia, ipertensione, disturbi psichici, dolori agli arti, alla testa, al torace o al collo, debolezza muscolare, alterazioni del sensorio, disuria e ritenzione urinaria. La tachicardia, l'ipertensione, i tremori e la sudorazione eccessiva sono da attribuire a un'iperattività del sistema nervoso simpatico.

La neuropatia periferica è dovuta a degenerazione assonica (più che a processi di demielinizzazione) che interessa principalmente i motoneuroni. Non sempre una neuropatia significativa è presente durante l'attacco acuto; solitamente prevalgono i sintomi addominali. Inizialmente la neuropatia motoria coinvolge i muscoli prossimali, più spesso le spalle e le braccia. L'andamento e il grado di coinvolgimento sono variabili e qualche volta possono essere focali e coinvolgere i nervi cranici. I riflessi tendinei profondi possono essere inizialmente normali o aumentati, ma si riducono o scompaiono man mano che la neuropatia progredisce. Sono meno significativi i disturbi sensori, quali parestesie e riduzione della sensibilità periferica. Se la diagnosi e il trattamento non sono tempestivi la malattia progredisce verso la paralisi respiratoria e bulbare e il decesso. La morte improvvisa può essere conseguente a un'iperattività del sistema nervoso simpatico e ad aritmie cardiache.

Una sintomatologia psichica, che comprende ansia, insonnia, depressione, disorientamento, allucinazioni e sintomi paranoici, può accompagnare l'attacco acuto. Crisi epilettiche possono essere dovute a effetti neurologici diretti o essere secondarie a iponatriemia. Il trattamento delle convulsioni è difficile in quanto la maggior parte dei farmaci anticonvulsivanti può accentuare l'AIP (il clonazepam può essere più sicuro della fenitoina e dei barbiturici). Il coinvolgimento ipotalamico, con inappropriata secrezione di vasopressina, dà luogo all'iponatriemia osservabile in queste situazioni. L'iponatriemia può essere anche collegata alla perdita di elettroliti secondaria al vomito, alla diarrea, a un deficit di introduzione o a un'eccessiva perdita di sodio con le urine. Possono comparire anche ipertensione persistente e deficit della funzione renale. Quando un attacco si risolve, il dolore addominale può scomparire nel giro di alcune ore e la paresi inizia a migliorare nel corso di alcuni giorni; tale miglioramento sintomatologico può proseguire per alcuni anni.

L'AIP omozigote dominante è una rara forma di AIP in cui i pazienti ereditano le mutazioni di HMBS da ciascuno dei loro genitori eterozigoti e hanno quindi un'attività enzimatica molto bassa (<2%). La malattia è stata descritta in una ragazza olandese, in due giovani fratelli inglesi e in un ragazzo spagnolo. In questi pazienti omozigoti, la malattia si presentava nell'infanzia con deficit della crescita, ritardo dello sviluppo, cataratta bilaterale e/o epatosplenomegalia. Le concentrazioni di ALA e di PBG urinarie erano marcatamente elevate. In tutti questi pazienti le mutazioni di HMBS (R167W, R167Q e R172Q) si localizzavano nell'esone 10, entro una sequenza di cinque basi. Lo studio neurologico mediante RM dell'encefalo in bambini con AIP omozigote ha suggerito un danno principalmente a carico della sostanza bianca mielinizzata in età postnatale, mentre risultava che la mielinizzazione prenatale fosse normale. La maggior parte dei bambini omozigoti per AIP muore in età precoce.

Diagnosi I livelli di ALA e PBG sono sostanzialmente aumentati nel plasma e nelle urine, specialmente durante gli attacchi acuti, e diventano normali solo dopo prolungata latenza. L'escrezione urinaria di PBG durante un attacco, per esempio, è generalmente di 50-200 mg/24 ore (220-280 µmol/24 ore) [range normale 0-4 mg/24 ore (0-18 µmol/24 ore)] e l'escrezione urinaria di ALA è di 20-100 mg/24 ore (150-760 µmol/24 ore) [range normale 1-7 mg/24 ore (8-53 µmol/24 ore)]. Dato che i livelli spesso rimangono alti anche dopo che si risolve la sintomatologia, la diagnosi di un attacco acuto in un paziente con AIP nota si basa principalmente sugli aspetti clinici. L'escrezione di ALA e PBG diminuisce nettamente dopo l'infusione intravenosa di emina. Normali livelli urinari di PBG, prima della somm-

TABELLA 352-4 FARMACI PERICOLOSI NELLA PORFIRIA

Porfirinogeni documentati	Probabili porfirinogeni		Possibili porfirinogeni		
Acido nicotinico/meclozina/idrossizina	Alotano	Lidocaina	Aceclofenac	Fluvoxamina	Oxicodone
Acido valproico	Altretamina	Limeciclina	Acido tolfenamico	Follitropina alfa e beta	Pantoprazolo
Carbamazepina	Aminofillina	Lopinavir	Acitretina	Galantamina	Papaverina
Carisoprodolo	Amiodarone	Lutropin alfa	Acrivastina	Glimepiride	Parecoxib
Chetoconazolo	Amitriptilina	Meclozina	Alfuzosina	Glipizide	Pentifillina
Clindamicina	Amlodipina	Medrossiprogesterone + estrogeno	Anastrozolo	Gonadorelin	Pentossiverina
Cloramfenicolo	Amprenavir	Metirapone	Auranofin	Gonadotropina corionica	Pizotifene
Destropropossifene	Aprepitant	Metoclopramide	Azelastina	Gramicidina	Polidocanolo
Didrogesterone	Atorvastatina	Metronidazolo	Benzatropina	Guaifenesina	Poliestradiolo fosfato
Diidralazina	Azatioprina	Moxonidina	Benzidamina	Ibutilide	Potassio canrenoato
Diidroergotamina	Bosentan	Nandrolone	Betaxololo	Idrocortisone	Pravastatina
Drospirenone + estrogeno	Bromocriptina	Nefazodone	Bicalutamide	Idrossicarbamide	Prednisolone
Etonogestrel	Buspirone	Nelfinavir	Biperiden	Idrossiclorochina	Prilocaina
Fenitoina	Busulfano	Nevirapina	Bupropione	Imatinib	Proguanil
Fenobarbital	Butilscopolamina	Nifedipina	Carvedilolo	Indometacina	Propafenone
Fosfenitoina sodica	Cabergolina	Nimodipina	Chinagolide	Ketobemidone + DDBA	Pseudoefedrina + desbromfeniramina
Idralazina	Ceftriaxone + lidocaina	Nitrazepam	Chinino	Ketorolac	Quinupristin + dalfopristin
Idrossizina	Cerivastatina	Noretisterone	Ciclandelato	Lamotrigina	Reboxetina
Indinavir	Cetirizina	Nortriptilina	Ciclofosfamide	Letrozolo	Repaglinide
Ketamina	Chinidina	Oxcarbazepina	Ciclosporina	Levodopa + benserazide	Rizatriptan
Lidocaina	Ciclizina	Oxitetraciclina	Ciproeptadina	Levonorgestrel intrauterino	Rofecoxib
Linestrenol	Ciproterone	Paclitaxel	Cisapride	Levosimendan	Ropinirolo
Linestrenol + estrogeno	Claritromicina	Paroxetina	Citalopram	Linezolide	Ropivacaina
Mecillinam	Clemastina	Pioglitazone	Clometiazolo	Lofepramina	Roxitromicina
Medrossiprogesterone	Clonidina	Probenecid	Clomifene	Lomustina	Sertralina
Megestrol	Colinteofillinato	Progesterone gel vaginale	Clomipramina	Malatione	Sevoflurano
Metildopa	Danazolo	Rabeprazolo	Clopidogrel	Maprotilina	Sibutramina
Metilergometrina	Delavirdina	Raloxifene	Clorambucil	Mebendazolo	Sildenafil
Mifepristone	Desogestrel + estrogeno	Rifabutina	Clorciclizina + guaifenesina	Meflochina	Sirolimus
Nitrofurantoina	Diazepam	Riluzolo	Clorochina	Melfalano	Sodio aurotiomalato
Noretisterone	Diclofenac	Risperidone	Clorprotixene	Melperone	Sodio oleato + clorocimolo
Norgestimate + estrogeno	Didrogesterone	Rosiglitazone	Clorzoxazone	Mepenzolato	Stavudina
Orfenadrina	Dienogest + estrogeno	Saquinavir	Clotrimazolo	Mepivacaina	Sulindac
Pivampicillina	Difenidramina	Selegilina	Cortisone	Mercaptopurina	Sumatriptan
Pivmecillinam	Diltiazem	Simvastatina	Dacarbazina	Metadone	Tacrolimus
Primidone	Disopiramide	Sulfasalazina	Daunorubicina	Metilprednisolone	Tadalafil
Rifampicina	Disulfiram	Telitromicina	Desogestrel	Metixene	Tegafur + uracile
Ritonavir	Drospirenone + estrogeno	Teofillina	Diclorobenzil alcol	Metolazone	Telmisartan
Spironolattone	Ergoloide mesilato	Terbinafina	Ditranolo	Metronidazolo	Tioguanina
Sulfadiazina + trimetoprim	Eritromicina	Terfenadina	Docetaxel	Mexiletina	Tioridazina
Tamoxifene	Estramustina	Testosterone cerotto transdermico	Donepezil	Mianserina	Tolterodina
Testosterone iniettabile	Etoposide	Tetraciclina	Doxiciclina	Midazolam	Torsemide
Tiopental	Etosuximide	Tiamazolo	Ebastina	Minoxidil	Triamcinolone
Trimetoprim	Exemestano	Tibolone	Econazolo	Mirtazapina	Triexifenidil
	Felbamato	Ticlopidina	Efavirenz	Mitomicina	Trimipramina
	Felodipina	Tinidazolo	Escitalopram	Mitoxantrone	Valeriana
	Fenazone + caffeina	Tiotepa	Esomeprazolo	Moclobemide	Venlafaxina
	Fluconazolo	Topiramato	Estradiolo compresse	Montelukast	Vinblastina
	Flunitrazepam	Topotecan	Estratto di Quillaia	Morfina + scopolamina	Vincristina
	Fluvastatina	Toremifene	Estrio/crema vaginale, compresse	Multivitaminici	Vindesina
	Glibenclamide	Tramadolo	Estriolo compresse	Mupirocina	Vinorelbina
	Ifosfamide	Trimegestone + estrogeno	Estrogeni coniugati	Nabumetone	Xilometazolina
	Imipramina	Verapamil	Fenilpropanolamina + cinnarizina	Nafarelina	Zaleplon
	Iosciamina	Voriconazolo	Finasteride	Naltrexone	Ziprasidone
	Irinotecan	Zidovudina/AZT	Flecainide	Nateglinide	Zolmitriptan
	Isoniazide		Flucloxacillina	Nilutamide	Zolpidem
	Isradipina		Fluoxetina	Noscapina	Zuclopentixolo
	Itraconazolo		Flupentixol	Omeprazolo	
	Lamivudina + zidovudina		Flutamide	Oxibutinina	
	Lansoprazolo				
	Lercanidipina				
	Levonorgestrel				

Nota: Basato sull'elenco di "Patient's and Doctor's Guide to Medication in Acute Porphyria", Swedish Porphyria Association and Porphyria Centre, Sweden. Vedi anche il sito web del Drug Database for Acute Porphyrias (www.drugs-porphyria.com) per un elenco consultabile di farmaci sicuri e da evitare.

nistrazione di emina, escludono l'AIP dalle cause della sintomatologia corrente. Nell'AIP le porfirine fecali sono generalmente normali o leggermente aumentate, al contrario dell'HCP e della VP. La maggior parte degli eterozigoti con deficit di HMB-sintasi senza storia di sintomatologia acuta hanno una normale escrezione urinaria di ALA e PBG. In questi pazienti la misurazione dell'attività dell'HMB-sintasi eritrocitaria o, meglio, la determinazione delle mutazioni familiari di HMBS, sarà in grado di diagnosticare i membri asintomatici della famiglia.

Nella maggior parte degli eterozigoti per AIP il deficit enzimatico è misurabile negli eritrociti. Dato che l'attività di questo enzima è alta negli eritrociti più giovani, essa si può collocare nel range di normalità se l'eritropoiesi risulta aumentata per una patologia concomitante. Inoltre, i pazienti con mutazioni di HMBS localizzate nel codone di start dell'esone 1 e nel sito di splicing dell'introne 1 mostrano normale attività enzimatica eritrocitaria e il deficit è presente solo in tessuti non eritroidi. Questo è dovuto al fatto che le forme eritroidi e costitutive dell'HMB-sintasi vengono codificate da un singolo gene con due promoter. Sono state identificate più di 240 mutazioni di HMBS: missenso, non senso, mutazioni dei siti di splicing, inserzioni e delezioni. La maggior parte delle mutazioni è stata riscontrata in una o in poche famiglie (Human Gene Mutation Database, *www.hgmd.cf.ac.uk*). La diagnosi prenatale di un feto a rischio può essere fatta su amniociti o cellule di villi coriali in coltura, anche se raramente si effettua tale analisi, visto che la prognosi degli individui con mutazioni di HMBS è generalmente favorevole.

PORFIRIA ACUTA INTERMITTENTE

Durante gli attacchi acuti può essere necessaria la somministrazione di analgesici narcotici per lenire il dolore addominale, mentre le fenotiazine sono utili per nausea, vomito, ansia e irrequietezza. Il cloralio idrato può essere somministrato contro l'insonnia e, se è necessaria una lieve sedazione, le benzodiazepine a basso dosaggio sono probabilmente sicure. Un carico di carboidrati, generalmente glucosio per via endovenosa (almeno 300 g/dl al giorno), può essere efficace negli attacchi lievi di porfiria acuta (senza paresi, iponatriemia ecc.). Poiché la somministrazione endovenosa di emina è più efficace e la risposta è più lenta se il trattamento viene ritardato, non viene più raccomandato che tale terapia per gli attacchi gravi sia iniziata solo dopo un tentativo infruttuoso con carico di glucosio per alcuni giorni. L'emina dovrebbe essere utilizzata inizialmente negli attacchi gravi e negli attacchi lievi che non rispondano al carico di carboidrati entro 1-2 giorni. Il regime standard è 3-4 mg/kg di eme sotto forma di ematina liofilizzata, eme albumina (ematina ricostituita con albumina umana) o eme arginato, infusi ogni giorno per 4 giorni. Questi ultimi due composti sono chimicamente stabili e danno meno facilmente origine a flebiti e a effetti anticoagulanti rispetto all'ematina. La guarigione dipende dal grado di compromissione neuronale e generalmente è rapida se la terapia viene iniziata con tempestività. Il recupero da neuropatie motorie, anche gravi, può richiedere mesi o anni. Identificare ed evitare i fattori che danno inizio all'attacco può accelerare il processo di recupero e prevenire l'insorgenza di nuovi attacchi. I fattori scatenanti sono generalmente molteplici e l'eliminazione di uno o più di essi migliora il recupero e aiuta a prevenire gli attacchi futuri. Gli attacchi frequenti che si verificano durante la fase luteale del ciclo mestruale possono essere prevenuti con un analogo del GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*), che inibisce l'ovulazione e la produzione di progesterone.

Nell'AIP il rischio a lungo termine di ipertensione e malattia renale cronica è maggiore; un certo numero di pazienti è stato sottoposto con successo a trapianto renale. Lievi alterazioni croniche dei test di funzionalità epatica sono comuni e il rischio di carcinoma epatocellulare è più elevato. L'imaging epatico è raccomandato almeno annualmente, per la rilevazione precoce di queste neoplasie.

In una ragazza di 19 anni, eterozigote per AIP, che nei 29 mesi precedenti aveva avuto 37 attacchi acuti, è stato effettuato un trapianto epatico allogenico. Dopo il trapianto, i livelli di ALA e PBG urinari sono tornati nella norma nell'arco di 24 ore e la paziente non ha presentato attacchi neurologici acuti per più di 18 mesi. Il trapianto epatico è una procedura ad alto rischio e non dovrebbe essere considerato come un trattamento consolidato delle porfirie acute.

PORFIRIA CUTANEA TARDA

La PCT, la più comune forma di porfiria, può essere sporadica (tipo 1) o familiare (tipi 2 e 3) e può anche svilupparsi dopo esposizione a idrocarburi aromatici alogenati. L'URO-decarbossilasi epatica è deficitaria in tutti i tipi di PCT e, perché si manifesti la sintomatologia clinica, questo deficit enzimatico deve essere consistente (circa il 20% dell'attività normale o meno); attualmente si pensa che ciò sia da attribuire alla formazione di un inibitore specifico epatico dell'URO-decarbossilasi. Si sospetta che la produzione di tale inibitore avvenga in presenza di ferro e in condizioni di stress ossidativo, anche se questo fattore deve ancora essere isolato e caratterizzato.

La maggior parte dei pazienti con PCT (circa l'80%) non ha mutazioni del gene UROD; in questo caso la malattia si definisce sporadica (tipo 1) oppure di tipo 3 se vi sono parenti affetti. I pazienti eterozigoti per mutazioni di UROD hanno una PCT familiare (tipo 2). In questi soggetti, la trasmissione di una mutazione di UROD da parte di uno dei genitori determina una riduzione del 50% dell'attività enzimatica nel fegato e in tutti gli altri tessuti. Tale condizione costituisce un significativo fattore di predisposizione, ma è insufficiente di per sé a causare la PCT sintomatica. Come indicato in precedenza, altri fattori genetici e ambientali contribuiscono alla suscettibilità verso tutti i tipi di PCT. Dato che la penetranza del tratto genetico è bassa, molti pazienti con PCT familiare non hanno evidenza di storia familiare della malattia. La porfiria epatoeritropoietica (*hepato-erytropoietic porphyria*, HEP) è una forma autosomica recessiva di porfiria che deriva dal marcato deficit sistemico di URO-decarbossilasi, con esordio clinico fin dall'infanzia.

Aspetti clinici Il principale aspetto clinico è la comparsa di lesioni cutanee vescicolari che appaiono generalmente sul dorso delle mani (Fig. 352-3). Queste si rompono e formano croste, lasciando aree cicatriziali e atrofiche. Le lesioni possono comparire anche su avambracci, volto, gambe e piedi. La friabilità cutanea e la presenza di piccole papule bianche, chiamate milia, sono comuni, specialmente sul dorso delle mani e delle dita. L'ipertricosi e l'iperpigmentazione, soprattutto del volto, sono problematiche specialmente nelle donne. Alle volte la cute delle zone esposte al sole si ispessisce fortemente e la presenza di cicatrici e calcificazioni può ricordare la sclerosi sistemica. Gli aspetti neurologici sono assenti.

FIGURA 352-3 Lesioni cutanee tipiche in un paziente con porfiria cutanea tarda. Lesioni croniche, con croste, conseguenza delle vescicole cutanee provocate dalla fotosensibilità, sono presenti sul dorso della mano di un paziente con PCT. (Per gentile concessione del Dr. Karl E. Anderson.)

Nella PCT di tipo 2, possono essere clinicamente rilevati e possono influenzarne il trattamento vari fattori di suscettibilità, oltre alla presenza di mutazioni ereditarie di UROD. Questi fattori sono l'epatite C, l'HIV, l'eccessiva assunzione di alcol, gli elevati livelli di ferro e gli estrogeni. L'importanza dell'eccesso di ferro epatico, come fattore precipitante, è sottolineata dal riscontro di una maggior frequenza, nei pazienti con PCT di tipo 1 e 2, delle comuni mutazioni responsabili dell'emocromatosi (HFE), C282Y e H63D (Cap. 351). L'eccesso di alcol è un fattore precipitante noto da molto tempo, così come l'uso di estrogeni nelle donne. L'HIV è probabilmente un fattore di rischio indipendente, ma meno comune, che, come l'epatite C, non si presenta in modo isolato. Nel singolo paziente con PCT possono anche essere contemporaneamente identificati più fattori di suscettibilità, che sembrano agire sinergicamente. I pazienti affetti da PCT hanno generalmente una malattia cronica epatica, che qualche volta evolve in cirrosi, e sono a rischio di sviluppare un carcinoma epatocellulare. La PCT può anche essere indotta da diversi agenti chimici: negli anni Cinquanta in Turchia si verificò un'epidemia di PCT, conseguente al consumo di grano contaminato con il fungicida esaclorobenzene; inoltre, la PCT può anche verificarsi dopo l'esposizione ad altri agenti chimici, come di- e triclorofenoli e 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-(*p*)-diossina (TCDD, diossina).

Diagnosi Le porfirine sono aumentate nel fegato, nel plasma, nelle urine e nelle feci. L'ALA urinario può essere lievemente aumentato, mentre il PBG è normale. Le porfirine urinarie consistono principalmente in uroporfirina e porfirina eptacarbossilata, con minori quantità di coproporfirina e porfirine esa- e pentacarbossilate. Un esame fluorimetrico del plasma diluito a pH neutro può rapidamente rilevare l'aumento di porfirine plasmatiche e può distinguere la VP dalla PCT (Tab. 352-3). Le isocoproporfirine, che sono aumentate nelle feci e qualche volta nel plasma e nelle urine, sono patognomoniche del deficit epatico di URO-decarbossilasi.

La PCT di tipo 2 e la HEP possono essere distinte dal tipo 1 e 3 mediante il riscontro di ridotta URO-decarbossilasi eritrocitaria. Nella PCT di tipo 2 l'attività dell'URO-decarbossilasi nel fegato, negli eritrociti e nelle colture di fibroblasti cutanei è approssimativamente il 50% del normale negli individui affetti e nei membri della famiglia con malattia latente. Nella HEP l'attività di UROD è notevolmente deficitaria, con livelli tipici del 3-10% del normale. Nel gene UROD sono state identificate oltre 65 mutazioni (Human Gene Mutation Database; *www.hgmd.cf.ac.uk*). Delle mutazioni elencate nello Human Gene Mutation Database, il 57,4% sono missenso, lo 0,7% non senso e il 13,1% sono mutazioni del sito di splicing. La maggior parte delle mutazioni di UROD è stata identificata solo in una o due famiglie.

PORFIRIA CUTANEA TARDA

Se possibile, si deve sospendere l'assunzione di tutti quegli agenti (estrogeni, supplementi di ferro, alcol e farmaci) che sono in grado di esacerbare la malattia, anche se queste misure non sono sempre seguite da un miglioramento del-

le condizioni cliniche. Una risposta completa si ottiene quasi sempre dopo la terapia standard con ripetute flebotomie eseguite al fine di ridurre il deposito di ferro epatico (450 ml di sangue ogni 1-2 settimane). Lo scopo è quello di ridurre gradualmente il ferro in eccesso nel fegato fino a quando la ferritina sierica raggiunge il limite normale inferiore. Dal momento che il sovraccarico di ferro, nella maggior parte dei casi, non è eccessivamente marcato, possono essere sufficienti 5 o 6 flebotomie perché si ottenga una remissione della malattia. Tuttavia i pazienti affetti da PCT con emocromatosi possono richiedere più trattamenti per riportare il livello del ferro ai valori normali. Per documentare il miglioramento della PCT è più conveniente controllare la concentrazione totale della porfirina plasmatica, che ritorna alla normalità qualche tempo dopo il raggiungimento del livello ottimale di ferritina. L'emoglobina e i livelli di ferritina sierica devono essere tenuti sotto stretto controllo per prevenire lo sviluppo di un deficit di ferro e di anemia. Dopo la remissione della sintomatologia le flebotomie non sono più necessarie. I livelli di porfirina plasmatica devono essere ricontrollati dopo 6-12 mesi per individuare precocemente eventuali recidive, che andranno trattate con ulteriori flebotomie.

Qualora le flebotomie siano controindicate o scarsamente tollerate, un'alternativa è costituita da una terapia a base di clorochina o idrossiclorochina a basse dosi che legano l'eccesso di porfirine e favoriscono la loro escrezione. Si devono somministrare basse dosi (per es., 125 mg di clorochina fosfato 2 volte alla settimana) per evitare l'accentuazione della fotosensibilità e del danno epatocellulare conseguente all'uso di dosi standard di questi farmaci. Può essere utile il ricorso a tecniche di diagnosi per immagine del fegato per escludere l'insorgenza di un carcinoma epatocellulare. Il trattamento della PCT nei pazienti con insufficienza renale all'ultimo stadio è agevolato dalla somministrazione di eritropoietina.

COPROPORFIRIA EREDITARIA

L'HCP è una porfiria epatica autosomica dominante che è dovuta a una riduzione dell'attività della COPRO-ossidasi a metà del normale. La malattia si presenta con attacchi acuti, come nell'AIP. Vi può essere anche fotosensibilità cutanea, ma molto più di rado che nella VP. I pazienti con HCP possono manifestare attacchi acuti e fotosensibilità cutanea contemporaneamente o separatamente. L'HCP è meno comune dell'AIP e della VP. L'HCP omozigote dominante e l'arderoporfiria, una variante dell'HCP biochimicamente distinguibile, si presentano clinicamente già nei bambini (vedi oltre).

Aspetti clinici L'HCP è influenzata dagli stessi fattori che causano gli attacchi nell'AIP. La malattia è latente prima della pubertà e i sintomi, che sono praticamente identici a quelli dell'AIP, sono più comuni nelle donne. L'HCP è generalmente meno grave dell'AIP. Le lesioni cutanee vescicolari sono identiche alla PCT e alla VP e, nei rari casi omozigoti, iniziano già nell'infanzia.

Diagnosi La COPRO III è notevolmente aumentata nelle urine e nelle feci durante la malattia sintomatica e spesso persiste, specialmente nelle feci, quando il quadro sintomatico si risolve. Durante gli attacchi acuti, l'ALA urinario e il PBG risultano aumentati (meno che nell'AIP), ma possono ritornare nella norma più velocemente che nell'AIP alla risoluzione della sintomatologia. Le porfirine plasmatiche sono in genere normali o solo lievemente aumentate, ma possono essere elevate nel caso di lesioni cutanee. La diagnosi di HCP è prontamente confermata dall'incremento fecale delle porfirine, composte quasi interamente da COPRO III, aspetto che distingue questa porfiria dalle altre. Un incremento del rapporto fecale COPRO III/COPRO I è utile per rilevare i casi latenti.

Sebbene la diagnosi possa essere confermata misurando l'attività della COPRO-ossidasi, il dosaggio di questo enzima mitocondriale non è diffuso e necessita di cellule non eritrocitarie. Il gene CPOX è stato clonato e sono state identificate oltre 35 mutazioni, due terzi delle quali sono missenso, in pazienti non consanguinei (Human Gene Mutation Database, *www.hgmd.cf.ac.uk*).

T COPROPORFIRIA EREDITARIA

La sintomatologia neurologica viene trattata come nell'AIP (vedi sopra). La clorochina e le flebotomie non sono efficaci nei pazienti con lesioni cutanee.

PORFIRIA VARIEGATA

La VP è una porfiria epatica autosomica dominante dovuta a un deficit di PROTO-ossidasi, il settimo enzima della via biosintetica dell'eme, e si caratterizza per il riscontro di una sintomatologia neuroviscerale e/o di fotosensibilità. La VP è particolarmente comune in Sudafrica, dove 3 bianchi su 1000 ne sono affetti. La maggior parte discende da una coppia emigrata in Sudafrica dall'Olanda nel 1688. In altri paesi la VP è meno comune dell'AIP. Sono stati riportati anche rari casi di VP omozigote dominante che si presentavano nell'infanzia con sintomi cutanei.

Aspetti clinici La VP può presentarsi con fotosensibilità cutanea acuta, crisi neuroviscerali o entrambe. In due grandi studi clinici su pazienti con VP, il 59% dei soggetti aveva solo lesioni cutanee, il 20% solo attacchi acuti e il 22% entrambi. Gli attacchi acuti sono identici a quelli dell'AIP e sono precipitati dagli stessi fattori (vedi sopra). Le manifestazioni vescicolari cutanee sono simili a quelle della PCT, ma sono più difficili da trattare e generalmente hanno una durata maggiore. Sono stati descritti pazienti omozigoti per la PV che presentavano già dall'infanzia fotosensibilità, sintomi neurologici e alterazioni dello sviluppo, tra cui un ritardo di crescita nella prima o nella seconda infanzia. Tutti questi casi si caratterizzavano per la presenza di elevati livelli di zinco-protoporfirina negli eritrociti, un reperto caratteristico di tutte le forme di porfiria omozigote.

Diagnosi I livelli di ALA e PBG urinari risultano aumentati durante gli attacchi acuti ma possono normalizzarsi più velocemente che nell'AIP. Gli incrementi della protoporfirina e del COPRO III fecali e del COPRO III urinario sono più persistenti. Aumentano anche i livelli di porfirina plasmatica, soprattutto in caso di lesioni cutanee. La VP può essere rapidamente distinta dalle altre porfirie esaminando lo spettro di fluorescenza in emissione delle porfirine nel plasma a pH neutro: in caso di VP si ottiene un unico picco di fluorescenza.

Il dosaggio dell'attività di PROTO-ossidasi nei fibroblasti o nei linfociti in coltura non è ancora d'uso comune. Sono state identificate 130 mutazioni del gene PPOX in pazienti con VP non consanguinei (Human Gene Mutation Database: *www.hmgd.cf.ac.uk*). Nella maggior parte dei sudafricani con VP di discendenza olandese la mutazione missenso R59W è la più comune. Altre cinque mutazioni missenso sono state rilevate in pazienti inglesi e francesi con VP; tuttavia la maggior parte delle mutazioni è stata trovata solamente in una o due famiglie.

T PORFIRIA VARIEGATA

Gli attacchi acuti sono trattati come nell'AIP e la somministrazione di emina dovrebbe essere iniziata precocemente nella maggior parte dei casi. Per quanto riguarda le lesioni cutanee, l'unico provvedimento attuabile è quello di evitare l'esposizione al sole. Non sono di alcuna utilità le flebotomie, la clorochina e il β-carotene.

PORFIRIE ERITROPOIETICHE

Nelle porfirie eritropoietiche le porfirine in eccesso, provenienti dai precursori eritrocitari del midollo osseo, sono trasportate dal plasma alla cute e causano fotosensibilità cutanea.

ANEMIA SIDEROBLASTICA LEGATA AL CROMOSOMA X

Questa forma di anemia sideroblastica è dovuta al deficit della forma eritroide dell'ALA-sintasi e si associa a eritropoiesi inefficace, debolezza e pallore.

Aspetti clinici I soggetti di sesso maschile sviluppano un'anemia emolitica refrattaria al trattamento, con pallore e debolezza già nell'infanzia. Presentano ipersplenismo secondario e, in seguito al progressivo sovraccarico di ferro, possono andare incontro a emocromatosi. La gravità dei sintomi dipende dalla quota residua di attività dell'ALA-sintasi e dalla risposta alla somministrazione di piridossal-5′-fosfato (vedi oltre). Gli strisci di sangue periferico evidenziano la presenza di un'anemia ipocromica microcitica, con marcata anisocitosi, poichilocitosi e policromasia, mentre appaiono normali sia le piastrine che i leucociti. Il contenuto eritrocitario di emoglobina è anch'esso diminuito, con conseguente riduzione sia del volume corpuscolare medio sia della concentrazione corpuscolare media di emoglobina. Sono stati riportati di recente casi di pazienti con forme lievi e a insorgenza tardiva della malattia.

Diagnosi All'esame del midollo osseo si rileva ipercellularità con presenza di eritropoiesi megaloblastica e maturazione anomala. Sono state descritte anche formazioni sideroblastiche positive alla colorazione con il blu Prussia. I precursori delle porfirine nelle urine e le porfirine fecali sono nella norma. I livelli dell'ALA-sintasi eritroide sono ridotti nel midollo osseo, ma è difficile misurare la quantità di questo enzima in presenza di una normale attività dell'ALA-sintasi costitutiva. La diagnosi definitiva necessita della dimostrazione di mutazioni specifiche del gene dell'ALAS eritroide.

T ANEMIA SIDEROBLASTICA LEGATA AL CROMOSOMA X

La somministrazione di piridossina può determinare un miglioramento dell'anemia, in quanto questo cofattore è necessario per l'attività dell'ALA-sintasi. Sono state anche identificate, in diversi pazienti che rispondono positivamente a questo trattamento, mutazioni a carico del sito di legame dell'enzima con la piridossina. La somministrazione di questo cofattore può rendere le trasfusioni non necessarie o ridurne la frequenza. I pazienti nei quali questo trattamento non ha effetto devono invece sottoporsi a periodiche trasfusioni di sangue e a terapia con agenti chelanti.

T PORFIRIA CONGENITA ERITROPOIETICA

I casi più gravi richiedono spesso trasfusioni per il trattamento dell'anemia. Le trasfusioni di sangue croniche, in modalità tali da sopprimere l'eritropoiesi, sono efficaci nel ridurre la produzione di porfirina ma provocano un accumulo di ferro. La splenectomia può essere utile nel ridurre l'emolisi e quindi la frequenza delle trasfusioni. Per quanto riguarda le lesioni cutanee, è necessario evitare l'esposizione al sole e i piccoli traumi cutanei; anche il β-carotene può essere utile nel trattamento di queste lesioni. Recentemente è stata dimostrata l'efficacia del trapianto di midollo osseo e di sangue cordonale in diversi bambini dipendenti dalla terapia trasfusionale, fornendo le basi per la terapia genica con cellule staminali.

PORFIRIA ERITROPOIETICA CONGENITA

La CEP, conosciuta anche come malattia di Günter, è una malattia autosomica recessiva. È causata da un marcato deficit, ma non dall'assenza, dell'attività dell'URO-sintasi e dal conseguente accumulo degli isomeri uroporfirina I e coproporfirina I. La CEP è associata ad anemia emolitica e lesioni cutanee.

Aspetti clinici La grave fotosensibilità cutanea inizia nella prima infanzia. La cute nelle aree esposte al sole è friabile e le bolle e le vescicole sono facili alla rottura e alle infezioni. La cute appare ispessita, con aree di iper- e ipopigmentazione focali, con ipertricosi al volto e alle estremità. Le infezioni che si possono sovrapporre alle lesioni cutanee sopra descritte possono sfigurare in modo anche grave il volto e le mani dei pazienti. Le porfirine si depositano anche nelle ossa e nei denti, che appaiono di colorito marrone-rossastro e sono fluorescenti se esposti alla luce ultravioletta. L'emolisi è probabilmente dovuta all'eccessivo contenuto eritrocitario di porfirine e può determinare la comparsa di splenomegalia. Sono stati descritti anche pazienti adulti con forme lievi di malattia.

Diagnosi L'uroporfirina e la coproporfirina (particolarmente l'isomero I) si accumulano nel midollo osseo, negli eritrociti, nel plasma, nelle urine e nelle feci. La porfirina predominante nelle feci è la coproporfirina I. La diagnosi di CEP può essere confermata dalla misurazione di un'attività nettamente ridotta di URO-sintasi e/o dall'identificazione di mutazioni specifiche del gene UROS. La diagnosi prenatale può essere posta dosando le porfirine del liquido amniotico e valutando l'attività dell'URO-sintasi in amniociti o villi coriali in coltura oppure attraverso il riscontro di specifiche mutazioni genetiche familiari. L'analisi molecolare degli alleli mutati di circa 50 pazienti non consanguinei ha mostrato la presenza di 35 mutazioni del gene UROS, comprese quattro che si localizzavano nel promoter eritroide-specifico. Nella CEP è stata osservata una correlazione fra genotipo e fenotipo.

PROTOPORFIRIA ERITROPOIETICA

L'EPP è una malattia ereditaria causata da un deficit parziale dell'attività della ferrochelatasi, l'ultimo enzima della via biosintetica dell'eme. L'EPP è la porfiria eritropoietica più comune fra i bambini e, dopo la PCT, la seconda causa più comune di porfiria negli adulti. I pazienti con EPP hanno un'attività di ferrochelatasi ridotta al 15-25% del normale in linfociti e fibroblasti in coltura. La protoporfirina si accumula nei reticolociti del midollo osseo e poi nel plasma e infine viene captata dal fegato ed escreta con la bile e le feci. Le protoporfirine che raggiungono la cute causano fotosensibilità non vescicolare. Nella maggior parte dei pazienti sintomatici (circa il 90%), una mutazione disattivante in uno degli alleli del gene FECH è associata con un polimorfismo relativamente comune (presente in circa il 10% dei soggetti normali caucasici) a carico dell'introne 3 (IVS3), dove la variazione di un singolo nucleotide (IVS3-48T→C) provoca la riduzione della quantità totale espressa di enzima normale. In alcune famiglie sono state osservate due mutazioni del gene FECH, in un pattern di ereditarietà autosomica recessiva.

FIGURA 352-4 Eritema ed edema delle mani dovuto a fotosensibilità acuta in un paziente di 10 anni con protoporfiria eritropoietica. (*Da:* P. Poblette-Gutierrez et al.)

Aspetti clinici La fotosensibilità cutanea, che è diversa da quella delle altre porfirie, generalmente si manifesta già nell'infanzia e consiste in dolore, eritema e prurito, che si verificano entro pochi minuti dall'esposizione alla luce solare (Fig. 352-4). La fotosensibilità è associata con sostanziali elevazioni della porfirina eritrocitaria e si presenta solo in pazienti con attività residua della ferrochelatasi del 35% circa. Le lesioni cutanee, che differiscono da quelle delle altre porfirie, sono rilevate e di colorito rossastro e causano dolore urente e prurito. Queste lesioni possono comparire anche dopo pochi minuti di esposizione al sole e assomigliano alle manifestazioni dell'angioedema. Le vescicole sono generalmente assenti ma possono essere osservate, in forma sparsa, insieme alle bolle nel 10% dei pazienti. La sintomatologia non è necessariamente in rapporto con l'entità delle lesioni cutanee visibili. Le alterazioni cutanee croniche possono comprendere lichenificazione, alterazioni ungueali, pseudovescicole e fissurazioni labiali. È raro il formarsi di cicatrici deformanti, come pure è raro il riscontro di alterazioni della pigmentazione cutanea e di irsutismo. Nella maggior parte dei pazienti, sempre che non si sviluppino altre complicanze epatiche, i livelli di porfirina e i sintomi di fotosensibilità rimangono stabili per alcuni anni. I fattori che esacerbano le porfirie epatiche non rivestono un ruolo significativo nell'EPP.

La fonte primaria di eccesso di protoporfirina sono i reticolociti del midollo osseo. La protoporfirina eritrocitaria è libera (non forma complessi con lo zinco) ed è principalmente legata all'emoglobina. Nel plasma la protoporfirina è legata all'albumina. L'emolisi e l'anemia sono generalmente lievi o assenti.

Sebbene l'EPP sia una porfiria eritropoietica, fino al 20% dei pazienti può avere minime alterazioni della funzione epatica, mentre nel 5% circa dei soggetti l'accumulo di protoporfirine causa una malattia epatica cronica che può progredire fino all'insufficienza epatica e al decesso. La protoporfirina è insolubile e l'aumento dei suoi livelli provoca la formazione di strutture cristalline negli epatociti (Fig. 352-4) che possono ridurre il flusso epatico della bile. Studi nel modello murino di EPP hanno mostrato che l'epitelio del dotto biliare può essere danneggiato dalla tossicità della bile, dando luogo a fibrosi biliare. La malattia epatica rapidamente progressiva sembra quindi essere correlata all'effetto colestatico delle protoporfirine ed è associata con livelli epatici di protoporfirina in continua elevazione a causa dell'alterata escrezione epatobiliare e dell'aumentata fotosensibilità. Le complicazioni epatiche sono inoltre spesso caratterizzate da crescenti livelli di protoporfirine negli eritrociti e nel plasma, e da gravi dolori addominali e dorsali, specialmente nel quadrante superiore destro. In alcuni pazienti si possono formare calcoli biliari composti almeno in parte da protoporfirine.

Diagnosi Il segno distintivo di questa malattia è il consistente aumento delle protoporfirine eritrocitarie, principalmente libere e non legate allo zinco. I livelli di protoporfirina sono anche variabilmente aumentati nel midollo osseo, nel plasma, nella bile e nelle feci. Le concentrazioni di protoporfirina eritrocitaria sono elevate anche in altre condizioni, come l'intossicazione da piombo, il deficit di ferro, varie malattie emolitiche, tutte le forme

omozigote di porfiria e qualche volta anche nella porfiria acuta. In tutte queste patologie, tuttavia, al contrario di quanto accade nell'EPP, la protoporfirina costituisce un complesso con lo zinco. Pertanto, quando viene riscontrato un incremento della protoporfirina eritrocitaria in un soggetto con sospetta EPP, è importante confermare la diagnosi con un dosaggio in grado di distinguere la protoporfirina libera da quella che forma un complesso con lo zinco. Anche nell'EPP gli eritrociti mostrano un picco di fluorescenza rossa alla frequenza di 620 nm. I livelli urinari di porfirine e precursori delle porfirine sono normali. L'attività della ferrochelatasi in linfociti o fibroblasti in coltura è ridotta. La diagnosi genetica è raccomandata per individuare le mutazioni del gene FECH, molte delle quali causano la traduzione di una proteina enzimaticamente instabile o assente (alleli null) (Human Gene Mutation Database: *www.hmgd.cf.ac.uk*). Alcuni studi suggeriscono che i pazienti con un allele null (e il polimorfismo IVS3-48T→C) hanno un elevato rischio di sviluppare gravi complicazioni epatiche.

T PROTOPORFIRIA ERITROPOIETICA

È essenziale evitare l'esposizione alla luce solare e indossare abiti adatti a fornire l'adeguata protezione per la condizione di fotosensibilità. La somministrazione orale di β-carotene (da 120 a 180 mg/die) migliora la tolleranza alla luce del sole in molti pazienti. La dose somministrata deve essere attentamente valutata ed eventualmente modificata per mantenere i livelli ematici di carotene nel range consigliato, compreso tra 10 e 15 mmol/l (600-800 mg/dl). L'unico effetto collaterale legato a questo farmaco può essere costituito da una modesta iperpigmentazione cutanea. Il β-carotene agisce probabilmente sui radicali liberi, favorendone la rimozione.

Il trattamento delle complicanze epatiche, che possono essere accompagnate da neuropatia motoria, è di difficile attuazione. Tuttavia, la colestiramina e altre sostanze assorbenti, quali il carbone attivo, possono interrompere il circolo enteroepatico della protoporfirina favorendone l'escrezione. La splenectomia può essere utile qualora la malattia si associ a emolisi e importante splenomegalia. La plasmaferesi e la somministrazione di emina intravenosa portano talvolta benefici.

Il trapianto di fegato è stato eseguito in alcuni pazienti affetti da EPP con gravi complicazioni epatiche e ha dato sovente, nel breve termine, buoni risultati. In ogni caso la malattia epatica spesso si ripresenta anche nel fegato trapiantato a causa della continua produzione di protoporfirina da parte del midollo osseo. In uno studio retrospettivo, su 17 pazienti sottoposti a trapianto di fegato, 11 soggetti (65%) presentavano recidiva della malattia epatica. Per prevenire tale evento dovrebbe essere considerato, dopo il trapianto, un trattamento con ematina e plasmaferesi. Dopo il trapianto epatico dovrebbe essere preso in considerazione il trapianto di midollo osseo, che è stato effettuato con buoni risultati in pazienti con EPP, e che, in un modello murino, si è dimostrato in grado di prevenire la malattia epatica.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano il Dr. Karl E. Anderson per la revisione del manoscritto e gli utili commenti e suggerimenti.

BIBLIOGRAFIA

ANDERSON KE et al: Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. Ann Intern Med 142:439, 2005

ANDERSON KE et al: Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, Scriver CR et al (eds). McGraw-Hill: New York, 2991-3062, 2001. *www.genetics.accessmedicine.com*

BISHOP DF et al: Uroporphyrinogen III synthase knock-in mice have the human congenital erythropoietic porphyria phenotype, including the characteristic light-induced cutaneous lesions. Am J Hum Genet 78:645, 2006

HANDSCHIN C et al: Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PCG-1α, Cell 122:505, 2005

KAUPPINEN R: Porphyrias. Lancet 365:241, 2005

POBLETTE-GUTIERREZ P et al: The porphyrias: Clinical diagnosis and treatment. Eur J Dermatol 16:230, 2006

353 Alterazioni del metabolismo delle purine e delle pirimidine

Robert L. Wortmann

Le purine (adenina e guanina) e le pirimidine (citosina, timina e uracile) rivestono un ruolo fondamentale nella replicazione del materiale genico, nella trascrizione dei geni, nella sintesi delle proteine e nel metabolismo cellulare. Lo spettro delle patologie che dipendono da alterazioni del metabolismo dei nucleotidi è molto ampio: da malattie relativamente comuni come l'iperuricemia e la gotta, in cui si assiste a un'aumentata produzione o a una difettosa escrezione del prodotto finale del metabolismo delle purine (acido urico), a rari deficit enzimatici che coinvolgono la sintesi o la degradazione della purina o della pirimidina. La comprensione del funzionamento di queste vie metaboliche ha condotto, in alcuni casi, allo sviluppo di terapie specifiche, come l'utilizzo dell'allopurinolo per ridurre la produzione di acido urico.

METABOLISMO DELL'ACIDO URICO

L'acido urico (acido debole con pK_a di 5,75 e 10,3) è il prodotto finale del catabolismo delle purine nell'uomo. Gli urati, ovvero le forme ionizzate dell'acido urico, sono largamente presenti nel plasma, nei liquidi extracellulari e nel liquido sinoviale. Con un pH di 7,4, gli urati sono presenti per il 98% come urato monosodico.

Il plasma è saturo a una concentrazione di urato monosodico pari a 415 μmol/l (6,8 mg/dl) a 37 °C, mentre a concentrazioni superiori è sovrasaturo; si creano, quindi, le condizioni per la precipitazione dei cristalli di urato. Tuttavia le concentrazioni di acido urico nel plasma possono raggiungere 4800 μmol/l (80 mg/dl) senza che vi sia precipitazione, forse a causa della presenza di sostanze solubilizzanti.

Il pH delle urine può influenzare la solubilità dell'acido urico. Con un pH pari a 5 le urine si saturano in presenza di concentrazioni di acido urico variabili tra 360 e 900 μmol/l (da 6 a 15 mg/dl) contro le 9480-12000 μmol/l (158-200 mg/dl) necessarie per saturare le urine a pH 7. Le forme ionizzate di acido urico nelle urine sono rappresentate da urati mono- e disodici, urati di potassio, di ammonio e di calcio.

Anche se la sintesi e la degradazione delle purine avviene in tutti i tessuti, gli urati vengono prodotti solo in quei tessuti in cui sia presente la xantina ossidasi (prevalentemente nel fegato e nell'intestino tenue). La produzione degli urati dipende dal contenuto purinico della dieta e quindi dalla velocità dei processi biosintetici, dalla degradazione e dal recupero delle purine (Fig. 353-1). Generalmente da due terzi a tre quarti degli urati prodotti vengono eliminati per via renale, mentre la maggior parte della quota residua viene escreta per via intestinale.

Il rene ripulisce il plasma dagli urati e, grazie alla presenza di trasportatori di anioni organici (*organic anion transporter*, OAT), tra cui il tra-

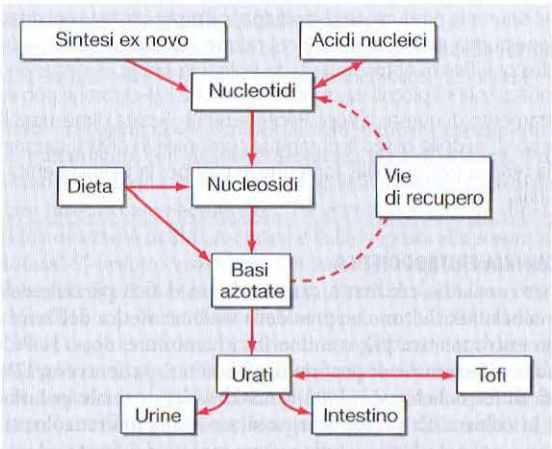


FIGURA 353-1 L'entità del pool totale degli urati corporei è legata al rapporto tra produzione ed escrezione di urati. La produzione degli urati dipende dall'introduzione di purine con la dieta, dall'entità della sintesi ex novo delle purine, dal turnover degli acidi nucleici e dal recupero delle purine da precursori non purinici operato dalla fosforibosiltransferasi. Gli urati così formati vengono generalmente escreti per via renale e intestinale. L'iperuricemia può essere dovuta a un'eccessiva produzione o a una ridotta escrezione di urati, oppure a entrambi i meccanismi sopra descritti. Quando si instaura una situazione di iperuricemia, gli urati possono precipitare e depositarsi nei tessuti sotto forma di tofi.

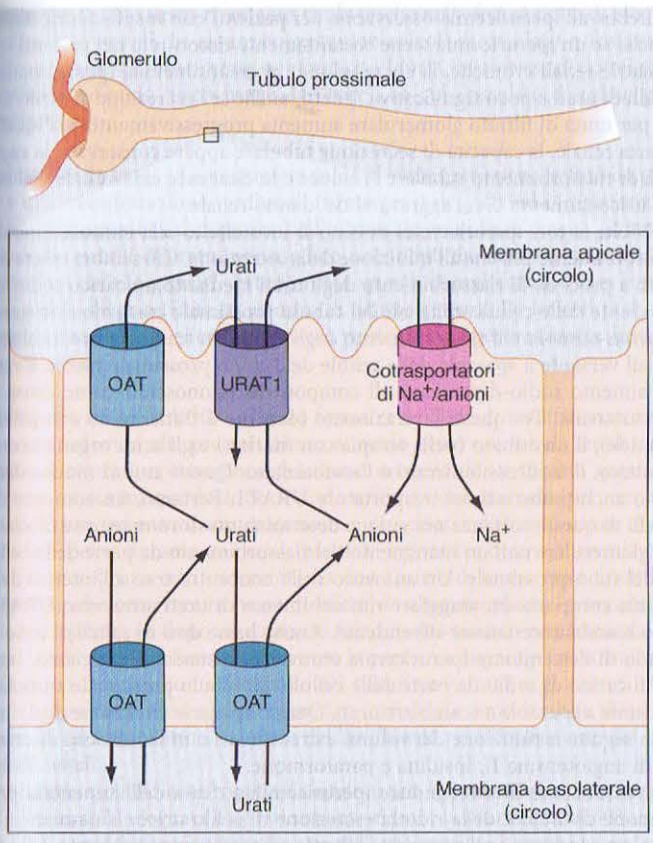


FIGURA 353-2 Schema della gestione dell'acido urico a livello renale. I trasportatori di anioni organici (OAT), fra cui il trasportatore degli urati (URAT1), portano l'acido urico nella cellula tubulare. I composti uricosurici inibiscono URAT1 a livello della membrana apicale della cellula tubulare.

sportatore 1 di urati (*urate transporter 1*, URAT1) e il trasportatore di acido urico umano (*human uric acid transporter*, hUAT) (Fig. 353-2), è capace di mantenere l'equilibrio fisiologico. URAT1 e altri OAT trasportano gli urati all'interno della cellula del tubulo dal versante apicale del lume. Una volta all'interno delle cellula, gli urati possono passare il versante basolaterale attraverso un processo controllato da un trasportatore hUAT voltaggio-dipendente. Fino a poco tempo fa, per descrivere il metabolismo di urato/acido urico a livello renale, veniva utilizzato un modello a quattro componenti: 1) filtrazione glomerulare; 2) riassorbimento tubulare; 3) secrezione; 4) riassorbimento post-secrezione. Anche se questi processi venivano considerati sequenziali, è chiaro oggi che sono portati a termine in parallelo da questi trasportatori. URAT 1 è un trasportatore espresso sul versante apicale a spazzola del nefrone prossimale. I composti uricosurici (Tab. 353-1) agiscono inibendo URAT1 sul versante apicale della cellula tubulare (*cis*-inibizione). Al contrario, i composti antiuricosurici (favorenti l'iperuricemia), quali nicotinato, pirazinoato, lattato e altri acidi aromatici organici, funzionano come scambiatori di anioni all'interno della cellula, stimolando così lo scambio di anioni con conseguente riassorbimento di urati (*trans*-stimolazione). L'attività di URAT1, degli OAT e dei cotrasportatori di sodio e anioni fa sì che

TABELLA 353-1 FARMACI AD AZIONE URICOSURICA

Acetoesamide	Fenofibrato
Acido ascorbico	Fenolsulfonftaleina
Alofenato	Gliceriguaiacolato
Azauridina	Glicopirrolato
Benzobromarone	Glucocorticoidi
Calcitonina	Losartan
Citrato	Meclofenamato
Clorprotixene	Mezzi di contrasto radiologici
Corticotropina (ACTH)	Probenecid
Dicumarolo	Salicilati (>2 g/die)
Diflunisal	Sulfinpirazone
Estrogeni	Tetracicline dopo la data di scadenza
Fenilbutazone	Zoxazolamina

l'8-12% degli urati filtrati dal glomerulo venga escreto con le urine come acido urico.

Nella maggior parte dei bambini l'uricemia è compresa tra 180 e 240 μmol/l (da 3 a 4 mg/dl). Questi valori tendono poi ad aumentare nei maschi durante la pubertà, mentre restano bassi nelle femmine fino alla menopausa. I valori medi nell'adulto sono di 415 μmol/l (6,8 mg/dl) nei maschi e di 360 μmol/l nelle femmine (6 mg/dl), i cui livelli di uricemia si avvicinano a quelli del sesso maschile dopo la menopausa. Le concentrazioni plasmatiche di acido urico variano anche in rapporto con l'altezza, il peso, la pressione arteriosa, la funzione renale e l'assunzione di alcol.

IPERURICEMIA

L'iperuricemia può dipendere da un'aumentata produzione o da una ridotta escrezione dell'acido urico, o da una combinazione di entrambi questi processi. In presenza di iperuricemia, il plasma e il compartimento extracellulare sono sovrasaturi e la concentrazione corporea di urati è aumentata. Un'iperuricemia prolungata predispone all'insorgenza di manifestazioni cliniche come l'artrite gottosa (Cap. 327) e l'urolitiasi, nonché a disfunzioni renali (vedi oltre).

Si parla di iperuricemia quando si riscontra un'uricemia superiore a 408 μmol/l (6,8 mg/dl). Il rischio che si sviluppi la gotta o l'urolitiasi aumenta proporzionalmente con l'incremento dell'uricemia. La prevalenza dell'iperuricemia varia da 2 a 13,2% nei soggetti seguiti in regime ambulatoriale ed è perfino maggiore tra i pazienti ospedalizzati.

CAUSE DI IPERURICEMIA

L'iperuricemia può essere suddivisa in primitiva e secondaria, a seconda del fatto che dipenda da una patologia congenita o acquisita; tuttavia, è più utile seguire una classificazione fisiopatologica che si basi sul riscontro di aumentata produzione, ridotta escrezione o entrambe (Fig. 353-1, Tab. 353-2).

Aumentata produzione di acido urico La dieta contribuisce alla concentrazione degli urati nel siero in rapporto al suo contenuto in purine. Infatti, un dieta povera di purine determina una riduzione della concentrazione degli urati nel siero di circa 60 μmol/l (1 mg/dl) e dell'escrezione urinaria dell'acido urico di circa 1,2 mmol/die (200 mg/die). I cibi ad alto contenuto di acidi nucleici comprendono il fegato, le "animelle" (cioè timo e pancreas), il rene e le acciughe.

Anche le fonti di produzione endogena delle purine influiscono sul livello sierico degli urati (Fig. 353-3). La biosintesi ex novo delle purine è un processo composto da 11 passaggi in cui si forma inosina monofosfato (IMP). Le quote di biosintesi delle purine e di produzione degli urati sono determinate, per lo più, dall'amidofosforibosiltransferasi (amidoPRT), che

TABELLA 353-2 CLASSIFICAZIONE FISIOPATOLOGICA DELL'IPERURICEMIA

Aumentata produzione di urati		
Primitiva o idiopatica	Malattie mieloproliferative	Rabdomiolisi
Deficit di HPRT	Policitemia vera	Esercizio
Iperattività della PRPP-sintetasi	Psoriasi	Alcol
Malattie emolitiche	Malattia di Paget	Obesità
Malattie linfoproliferative	Glicogenosi di tipo III, V e VII	Dieta ricca di purine
Ridotta escrezione di acido urico		
Primitiva o idiopatica	Chetosi da denutrizione	Assunzione di farmaci
Insufficienza renale	Berilliosi	Salicilati (>2 g/die)
Malattia del rene policistico	Sarcoidosi	Diuretici
Diabete insipido	Intossicazione da piombo	Alcol
Ipertensione	Iperparatiroidismo	Levodopa
Acidosi	Ipotiroidismo	Etambutolo
Acidosi lattica	Tossiemia gravidica	Pirazinamide
Chetoacidosi diabetica	Sindrome di Bartter	Acido nicotinico
	Sindrome di Down	Ciclosporine
Meccanismi combinati		
Deficit di glucosio-6-fosfatasi	Deficit di fruttosio-1-fosfato aldolasi	Alcol
		Shock

Nota: HPRT, ipoxantina fosforibosiltransferasi; PRPP, fosforibosilpirofosfato.

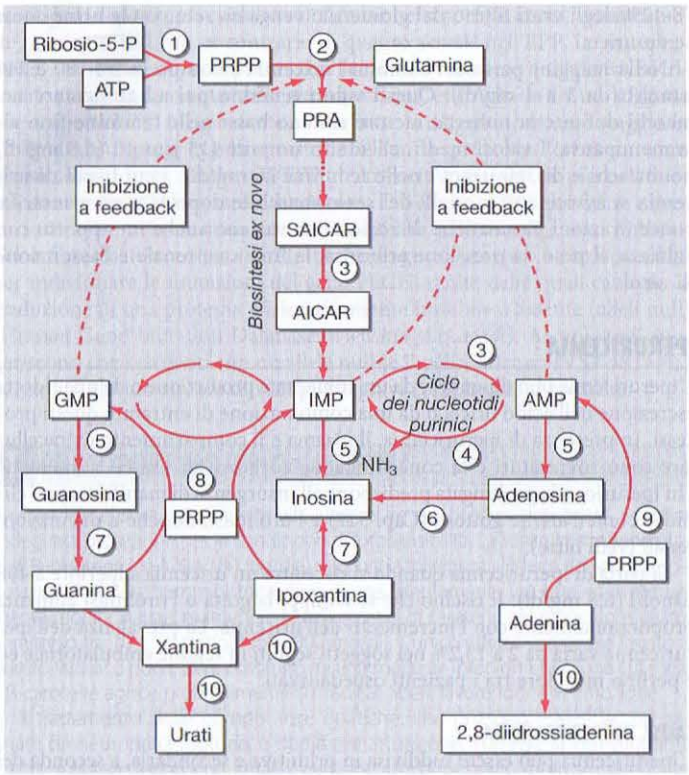


FIGURA 353-3 Schema semplificato del metabolismo delle purine: (1) fosforibosilpirofosfato (PRPP) sintetasi, (2) amidofosforibosiltransferasi (amido-PRT), (3) adenilsuccinico liasi, (4) (mio-)adenilato (AMP) deaminasi, (5) 5'-nucleotidasi, (6) adenosina deaminasi, (7) purina nucleoside fosforilasi, (8) ipoxantina fosforibosiltransferasi (HPRT), (9) adenina fosforibosiltransferasi (APRT), (10) xantina ossidasi. PRA, fosforibosilamina; SAICAR, succinilaminoimidazolo carbossiamide riboside; AICAR, aminoimidazolo carbossiamide riboside; GMP, acido guanilico; IMP, inosina monofosfato.

interviene nella reazione fra fosforibosilpirofosfato (PRPP) e glutamina. Una via secondaria di regolazione è rappresentata dal meccanismo di recupero delle basi puriniche per azione dell'ipoxantina fosforibosiltransferasi (HPRT) che catalizza la reazione tra il PRPP, l'ipoxantina e la guanina con formazione dei rispettivi ribonucleotidi IMP e acido guanilico (GMP).

I livelli sierici di urato sono strettamente correlati alla sintesi ex novo delle purine, che dipende in parte dai livelli di PRPP, come dimostrato dalle due patologie, legate al cromosoma X, dovute a errori congeniti del metabolismo delle purine. Sia l'aumentata attività della PRPP sintetasi sia il deficit di HPRT sono associati a un'eccessiva sintesi di purine, a iperuricemia e a iperaciduria (vedi oltre).

Anche un'accelerata degradazione dei nucleotidi purinici può causare iperuricemia, come avviene in tutte quelle condizioni che si associano a un rapido turnover cellulare, a rapida proliferazione o a morte cellulare (crisi blastica delle leucemie, chemioterapia, emolisi o rabdomiolisi), basi azotate e urato. L'iperuricemia può comparire dopo un esercizio fisico estremamente intenso o nello stato di male epilettico in seguito all'eccessiva degradazione dell'ATP muscoloscheletrico, nonché nelle glicogenosi di tipo III, V e VII (Cap. 356). Sempre a un'aumentata degradazione dell'ATP sono legate le iperuricemie riscontrabili nei fumatori, nei soggetti che hanno avuto un infarto miocardico e nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta.

Ridotta escrezione di acido urico Più del 90% dei soggetti con elevata iperuricemia ha un difetto del metabolismo renale dell'acido urico. L'escrezione renale di acido urico nei pazienti gottosi è quindi del 40% circa inferiore rispetto a quella dei soggetti normali per qualsivoglia concentrazione plasmatica di urati. Sia nei soggetti gottosi che in quelli sani, l'escrezione di urati aumenta con l'ingestione o l'infusione endovenosa di purine, anche se nei soggetti gottosi le concentrazioni di acido urico devono essere da 60 a 120 μmol/l (1-2 mg/dl) superiori a quelle dei soggetti normali perché venga raggiunta un'equivalente escrezione di acido urico.

Un'alterata escrezione renale di acido urico può essere teoricamente dovuta a una ridotta filtrazione glomerulare, come a una ridotta secrezione tubulare o a un aumento del riassorbimento tubulare. La ridotta filtrazione degli urati non sembrerebbe causare iperuricemia primitiva, ma contribuirebbe all'iperuricemia osservabile nei pazienti con insufficienza renale. Anche se un'iperuricemia viene costantemente riscontrata nei pazienti con malattie renali croniche, la correlazione tra creatininemia, iperazotemia e livelli di urati è poco significativa. Infatti, anche se l'escrezione di acido urico per unità di filtrato glomerulare aumenta progressivamente nell'insufficienza renale, la capacità di secrezione tubulare appare conservata, la capacità di riassorbimento tubulare si riduce e la clearance extrarenale dell'acido urico aumenta con l'aggravarsi del danno renale.

Molti fattori iperuricemici devono il loro effetto alla stimolazione del riassorbimento più che all'inibizione della secrezione. Ciò sembra essere dovuto a processi di riassorbimento degli urati mediante un carico sodio-dipendente delle cellule epiteliali del tubulo prossimale con anioni in grado di *trans*-stimolare il riassorbimento degli urati. Un trasportatore localizzato sul versante a spazzola delle cellule del tubulo prossimale media il riassorbimento sodio-dipendente di componenti riconosciuti come causa di iperuricemia. Tra questi il pirazinoato (durante il trattamento con pirazinamide), il nicotinato (nella terapia con niacina) e gli acidi organici come il lattato, il ß-idrossibutirrato e l'acetoacetato. Questi anioni monovalenti sono anche substrati del trasportatore URAT1. Pertanto, un aumento dei livelli di queste sostanze nel sangue determina una loro maggiore filtrazione glomerulare con un incremento del riassorbimento da parte della cellule del tubo prossimale. Un aumento delle concentrazioni all'interno della cellula comporta un maggiore riassorbimento di urati attraverso URAT1, uno scambiatore anione-dipendente. Anche basse dosi di salicilati sono in grado di determinare iperuricemia attraverso lo stesso meccanismo. Inoltre il carico di sodio da parte delle cellule del tubulo prossimale stimola il versante a spazzola a scambiare urati. Questo spiega la ritenzione degli urati in seguito a riduzione dei volumi extracellulari e in condizioni di eccesso di angiotensina II, insulina e paratormone.

L'assunzione di alcol induce iperuricemia a causa dell'aumentata produzione di urato e della ridotta escrezione di acido urico. L'assunzione di alcol può indurre anche iperlattacidemia, con conseguente blocco della secrezione di acido urico. L'elevato contenuto di purine presente nelle bevande alcoliche come la birra può essere un'altra causa.

VALUTAZIONE

L'iperuricemia non rappresenta necessariamente una malattia, né costituisce un'indicazione assoluta per la terapia. La decisione di intraprendere una terapia dipende dalla causa dell'iperuricemia e dalle conseguenze che ne possono derivare per il singolo paziente.

La determinazione quantitativa dell'escrezione di acido urico può essere utile nel discriminare una forma di iperuricemia da iperproduzione da una forma da ridotta escrezione. Un uomo con normale funzionalità renale elimina con le urine meno di 3,6 mmol/die (600 mg/die) di acido urico qualora sia messo a dieta priva di purine. Pertanto, nei soggetti con escrezione di acido urico superiore a questo livello nonostante una dieta priva di purine, l'iperuricemia è dovuta a iperproduzione, mentre dipende da ridotta escrezione in coloro in cui i livelli urinari sono inferiori alla norma durante la medesima dieta. Il valore dell'escrezione renale di acido urico discriminante tra le due diverse forme di iperuricemia è di 4,2 mmol/die (800 mg/die) qualora il soggetto non sia sottoposto a restrizioni dietetiche.

COMPLICANZE

L'*artrite gottosa* è la complicanza più frequente dell'iperuricemia. La prevalenza dell'iperuricemia nella popolazione generale varia dal 2 al 13,2%, quella della gotta dall'1,3 al 3,7%. Più sono elevati i livelli sierici di urato, più è elevata la probabilità che si sviluppi gotta. In uno studio, l'incidenza di gotta tra i soggetti con uricemia superiore a 540 μmol/l (9 mg/dl) era pari al 4,9%, contro lo 0,5% dei soggetti con uricemia tra 415 e 535 μmol/l (7-8,9 mg/dl). Le complicanze della gotta risultano correlate sia con la durata sia con la gravità della malattia. **Per ulteriori dettagli sulla gotta si rimanda al capitolo 327.**

L'iperuricemia può anche causare diversi disturbi renali: 1) nefrolitiasi; 2) nefropatia da urati, una rara causa di insufficienza renale che dipende dalla deposizione di cristalli di urato monosodico nell'interstizio renale; 3) nefropatia da acido urico, causa di un'insufficienza renale acuta reversibile da deposizione di grandi quantità di cristalli di acido urico nei dotti collettori renali, nella pelvi renale e negli ureteri.

Nefrolitiasi La nefrolitiasi da acido urico si verifica comunemente, ma non esclusivamente, nei pazienti con gotta. La prevalenza della nefrolitiasi è correlata ai livelli urinari e sierici di acido urico, raggiungendo circa il 50% in presenza di concentrazioni di urati di 770 μmol/l (13 mg/dl) o di un'escrezione di acido urico superiore a 6,5 mmol/l/die (1100 mg/die).

Calcoli di acido urico possono formarsi in soggetti che non presentano artrite; inoltre, solo il 20% dei pazienti con calcoli è iperuricemico. È pro-

babile che l'acido urico rivesta un ruolo anche nella formazione di altri tipi di calcoli renali. In alcuni soggetti con calcoli di ossalato o fosfato di calcio si osserva iperuricemia o iperuricoaciduria, in assenza di gotta; probabilmente l'acido urico funge da "core", su cui l'ossalato di calcio può precipitare.

Nefropatia da urati La nefropatia da urati, chiamata anche *nefrosi da urati*, è una manifestazione tardiva di forme gravi di gotta ed è caratterizzata istologicamente dal deposito nell'interstizio midollare e nelle piramidi renali di cristalli di urato monosodico circondati da una reazione infiammatoria a cellule giganti. Attualmente questa complicanza è rara e non può essere diagnosticata in assenza di artrite gottosa. Le lesioni possono essere clinicamente silenti o causare proteinuria, ipertensione e insufficienza renale.

Nefropatia da acido urico Questa forma reversibile di insufficienza renale acuta è dovuta alla precipitazione di acido urico nei tubuli renali e nei dotti collettori con ostruzione del flusso urinario. Si verifica in seguito a un'improvvisa iperproduzione di acido urico e a una marcata iperuricoaciduria (come nel caso di disidratazione e di acidosi). Tale situazione si determina spesso durante una crisi "blastica" aggressiva di una leucemia o di un linfoma, prima o in concomitanza con l'inizio di una terapia citolitica. È stata anche osservata in pazienti affetti da altre neoplasie, in seguito ad attacchi epilettici e dopo un esercizio fisico molto intenso con stress da calore. Studi autoptici hanno dimostrato la presenza di precipitati intraluminali di acido urico con dilatazione dei tubuli prossimali e glomeruli normali. Si pensa che l'evento patogenetico iniziale sia riconducibile all'ostruzione dei dotti collettori da parte dell'acido urico e all'ostruzione dei vasi renali distali.

Se riconosciuta, la nefropatia da acido urico è potenzialmente reversibile. Una terapia adeguata ha praticamente ridotto la mortalità dal 50% a zero. L'uricemia non può essere d'aiuto nella diagnosi, in quanto questa condizione si sviluppa in presenza di concentrazioni di acido urico comprese tra 720 e 4800 μmol/l (da 12 a 80 mg/dl). Il segno distintivo è il riscontro di elevate concentrazioni di acido urico nelle urine. Infatti, nelle altre forme di insufficienza renale acuta con riduzione dell'escrezione urinaria l'uricosuria è normale o lievemente ridotta, con un rapporto tra acido urico e creatinina inferiore a 1. Nella nefropatia acuta da acido urico il rapporto tra l'acido urico e la creatinina in un campione casuale di urine o nella raccolta delle 24 ore è invece superiore a 1, in quanto la causa dell'insufficienza renale risiede nell'iperuricoaciduria.

IPERURICEMIA E SINDROME METABOLICA

La sindrome metabolica (Cap. 236) è caratterizzata da obesità addominale e adiposità viscerale, compromissione della tolleranza al glucosio causata da resistenza all'insulina con iperinsulinemia, ipertrigliceridemia, aumento del colesterolo LDL, diminuzione del colesterolo HDL e iperuricemia. L'iperinsulinemia riduce l'escrezione renale di acido urico e di sodio. Non è sorprendente che, nei pazienti affetti da sindrome metabolica, l'iperuricemia risultante da un'iperinsulinemia euglicemica possa precedere l'esordio di diabete di tipo 2, ipertensione, malattia coronarica e gotta.

T IPERURICEMIA

IPERURICEMIA ASINTOMATICA L'iperuricemia è presente in circa il 5% della popolazione e in più del 25% dei soggetti ospedalizzati. La grande maggioranza degli individui affetti non è a rischio sotto il profilo clinico. In passato l'associazione di iperuricemia, cardiopatia e insufficienza renale aveva indotto a trattare anche le forme asintomatiche con farmaci ipouricemizzanti; tuttavia, attualmente si tende a trattare solo i soggetti in terapia citolitica con farmaci antineoplastici; in questi pazienti la terapia ha lo scopo di prevenire la nefropatia da acido urico. Poiché è possibile che l'iperuricemia sia una componente della sindrome metabolica, la sua presenza costituisce un'indicazione per analizzare e trattare aggressivamente ogni forma associata di obesità, iperlipidemia, diabete mellito o ipertensione.

I soggetti iperuricemici, in particolare quelli con livelli sierici di urato più elevati, sono a rischio di sviluppare artrite gottosa. Tuttavia, il trattamento profilattico dell'iperuricemia asintomatica non è indicato, in quanto nella maggior parte dei soggetti iperuricemici non si svilupperà mai la malattia gottosa. Inoltre, né il danno strutturale renale né i tofi sono identificabili prima che si verifichi il primo attacco. La riduzione della funzionalità renale non può essere attribuita all'iperuricemia asintomatica e il trattamento di quest'ultima non modifica la progressione della disfunzione renale nei pazienti con malattia renale. Non è stato ancora dimostrato un aumento del rischio di formazione di calcoli renali negli individui con iperuricemia asintomatica.

Quindi, poiché il trattamento con specifici agenti antiperuricemici comporta effetti collaterali, costi elevati e potenziale tossicità, il trattamento di routine dell'iperuricemia asintomatica non può essere giustificato se non nella prevenzione della nefropatia acuta da acido urico. Inoltre, lo screening di routine per l'identificazione dei pazienti con iperuricemia asintomatica non è consigliato. Se viene diagnosticata un'iperuricemia, tuttavia, la causa deve essere determinata. I fattori causali devono essere rimossi se la malattia ha un'origine secondaria e le patologie associate, come l'ipertensione, l'ipercolesterolemia, il diabete mellito e l'obesità, devono essere trattate.

IPERURICEMIA SINTOMATICA **Nefrolitiasi** (Per il trattamento della gotta vedi Cap. 327.) La terapia con agenti antiperuricemici è indicata nei pazienti affetti sia da artrite gottosa sia da calcolosi uratica, entrambe potenzialmente associate a iperuricoaciduria. Indipendentemente dal tipo di calcoli, dovrebbe essere fornito un apporto idrico tale da consentire un flusso urinario giornaliero superiore ai 2 litri. Può essere anche utile, al fine di aumentare la solubilità dell'acido urico, l'alcalinizzazione delle urine con somministrazione di bicarbonati o di acetazolamide. I calcoli di acido urico devono essere trattati riducendo la concentrazione di acido urico con inibitori della xantina ossidasi come l'allopurinolo o il febuxostat. Questi agenti riducono la concentrazione di urato sierico e l'escrezione urinaria di acido urico già nelle prime 24 ore e in 2 settimane si ottiene il massimo effetto terapeutico. La dose media efficace di allopurinolo è pari a 300-400 mg/die; il farmaco può essere somministrato una volta al giorno, grazie alla lunga emivita (18 ore) del suo metabolita attivo, l'ossipurinolo. Inoltre può essere utilizzato, a dosi ridotte, anche nei soggetti con insufficienza renale. L'allopurinolo è anche efficace nel ridurre le recidive di calcoli di ossalato di calcio nei pazienti affetti da gotta e in quelli che, pur non gottosi, presentino iperuricemia o iperuricoaciduria. Anche il febuxostat (80-240 mg/die) viene assunto una volta al giorno, e non necessita di adeguamenti posologici in presenza di disfunzione renale lieve o moderata. In alternativa all'allopurinolo, può essere somministrato, a pazienti con calcoli di acido urico o misti, il citrato di potassio (da 30 a 80 mmol/die per os, in più somministrazioni). Anche nel trattamento dei calcoli renali composti da 2,8-diidrossiadenina è indicato l'uso di un inibitore della xantina ossidasi.

Nefropatia da acido urico La nefropatia da acido urico è spesso evitabile e una terapia adeguata e precoce riduce notevolmente la mortalità a essa legata. L'idratazione per via endovenosa e la somministrazione di furosemide favoriscono la diluizione dell'acido urico nel tubulo e determinano un flusso urinario anche superiore ai 100 ml/ora. La somministrazione di acetazolamide (240-500 mg ogni 6-8 ore) e di bicarbonato di sodio (89 mmol/l) per via endovenosa favorisce la solubilizzazione dell'acido urico incrementando l'alcalinizzazione delle urine. È importante assicurarsi che il pH sia sempre superiore a 7 e controllare costantemente se sono presenti eventuali segni di sovraccarico circolatorio. Inoltre, è opportuno somministrare anche l'allopurinolo in una singola dose di 8 mg per kg di peso corporeo, così da ridurre la quantità di urati che raggiunge il rene. Qualora l'insufficienza renale persista, le dosi giornaliere devono essere ridotte a 100-200 mg, poiché l'oxipurinolo, il metabolita attivo dell'allopurinolo, tende ad accumularsi nei pazienti con insufficienza renale. Nonostante queste terapie, può talvolta rendersi necessaria la dialisi. Può essere somministrata per via endovenosa anche urato ossidasi per prevenire o trattare la sindrome da lisi tumorale.

IPOURICEMIA

Si definisce ipouricemia una concentrazione di urati nel siero inferiore a 120 μmol/l (2 mg/dl). Questa situazione si può determinare in seguito a una ridotta produzione di urati, all'aumentata escrezione di acido urico o alla combinazione di questi due meccanismi. Questo dato di laboratorio si riscontra in meno dello 0,2% della popolazione generale e dello 0,8% dei soggetti ospedalizzati. L'ipouricemia non determina alcun sintomo o patologia che necessiti di terapia.

Nella maggior parte dei casi l'ipouricemia è causata da un'aumentata escrezione renale di acido urico. Il riscontro, infatti, di normali concentrazioni di acido urico nelle urine delle 24 ore depone per una causa renale di ipouricemia. Tra i farmaci con proprietà uricosuriche (Tab. 353-1) si annoverano l'acido acetilsalicilico (a dosi superiori a 2 g/die), il losartan, il fenofibrato, i mezzi di contrasto e il glicerilguaiacolato. Anche la nutrizione parenterale totale può causare ipouricemia, probabilmente per l'elevato contenuto di glicina delle soluzioni infuse. Altre malattie che possono indurre un aumento della clearance degli urati sono le neoplasie, la cirrosi epatica, il diabete mellito, l'inappropriata secrezione di vasopressina, la cistinosi, il mieloma multiplo, l'intossicazione da metalli pesanti, i difetti congeniti del trasporto bidirezionale dell'acido urico e i difetti del trasporto tubulare renale, quali la sindrome di Fanconi primitiva e quella secondaria a malattia di Wilson. L'ipouricemia può essere familiare. Alcune di queste forme sono determinate da mutazioni a carico del gene *SLC22A12* che codifica per URAT1, determinandone perciò una perdita di funzione.

TABELLA 353-3 ERRORI CONGENITI DEL METABOLISMO DELLE PURINE

Enzima	Attività	Modalità di trasmissione	Manifestazioni cliniche	Esami di laboratorio
Ipoxantina fosforibosiltransferasi	Deficit completo	Legata al cromosoma X	Autolesionismo, coreoatetosi, gotta e calcoli renali di acido urico	Iperuricemia e iperuricosuria
	Deficit parziale	Legata al cromosoma X	Gotta e calcoli renali di acido urico	Iperuricemia e iperuricosuria
Fosforibosil pirofosfato sintetasi	Iperattività	Legata al cromosoma X	Gotta, calcoli renali di acido urico e sordità	Iperuricemia e iperuricosuria
Adenina fosforibosiltransferasi	Deficit	Autosomica recessiva	Calcoli renali di 2,8-diidrossiadenina	–
Xantina ossidasi	Deficit	Autosomica recessiva	Xantinuria e calcoli renali di xantina	Iperuricemia e iperuricosuria
Adenilsuccinico liasi	Deficit	Autosomica recessiva	Autismo e ritardo psicomotorio	–
Mioadenilato deaminasi	Deficit	Autosomica recessiva	Miopatia con intolleranza all'esercizio fisico o assenza di sintomi	–
Adenosina deaminasi	Deficit	Autosomica recessiva	Grave immunodeficienza combinata e osteocondrodisplasia	–
Purina nucleoside fosforilasi	Deficit	Autosomica recessiva	Immunodeficienza mediata da linfociti T	–

PRINCIPALI ERRORI CONGENITI DEL METABOLISMO DELLE PURINE

(Vedi anche Tab. 353-3 e Fig. 353-3.)

DEFICIT DI IPOXANTINA FOSFORIBOSILTRANSFERASI

Il gene della HPRT è localizzato sul cromosoma X. I maschi affetti sono emizigoti per il gene mutante; le femmine portatrici sono asintomatiche. La forma completa, o sindrome di Lesch-Nyhan, si caratterizza per il riscontro di iperuricemia, tendenza compulsiva all'autolesionismo, coreoatetosi, ritardo mentale e spasticità. La forma incompleta, o sindrome di Kelley-Seegmiller, è associata anch'essa a iperuricemia, ma non alle manifestazioni neurologiche sopra descritte. In queste due sindromi l'iperuricemia è dovuta a iperproduzione di urati, con possibile comparsa di cristalluria di acido urico, nefrolitiasi, uropatia ostruttiva e artrite gottosa. Una diagnosi precoce e una terapia adeguata con allopurinolo possono prevenire o eliminare tutti i disturbi legati all'iperuricemia, ma non hanno effetto sulle anomalie comportamentali o neurologiche.

AUMENTATA ATTIVITÀ DELLA FOSFORIBOSILFOSFATO SINTETASI

Anche in questo caso si tratta di un carattere legato al cromosoma X. La malattia dà luogo ad artrite gottosa e nefrolitiasi da acido urico. In alcune famiglie si manifesta una sordità neurosensoriale.

DEFICIT DI ADENINA FOSFORIBOSILTRANSFERASI

Il deficit di APRT è ereditato come carattere autosomico recessivo. Gli individui affetti vanno incontro a formazione di calcoli renali composti da 2,8-diidrossiadenina. La razza bianca presenta un deficit completo (tipo I), mentre la popolazione giapponese si caratterizza per la persistenza di piccole quote dell'enzima (tipo II). L'espressione del difetto è simile nelle due razze, come pure la frequenza della condizione di eterozigosi (dallo 0,4 all'1,1%). La terapia con allopurinolo previene la formazione di calcoli.

XANTINURIA EREDITARIA

Il deficit di xantina ossidasi, trasmesso come carattere autosomico recessivo, determina un'iperescrezione urinaria di ipoxantina e di xantina, cioè di tutte le purine. Circa due terzi dei pazienti affetti sono asintomatici; i restanti soggetti sviluppano calcoli renali costituiti da xantina.

DEFICIT DI MIOADENILATO DEAMINASI

Sono state descritte sia una forma primitiva (ereditaria) sia una forma secondaria (acquisita). La forma primitiva viene ereditata come difetto autosomico recessivo. Dal punto di vista clinico, alcuni pazienti possono presentare sintomi miopatici relativamente lievi, scatenati dall'esercizio fisico o da altri fattori, ma la maggior parte degli individui affetti risulta asintomatica. Pertanto, nei pazienti sintomatici con questo deficit deve essere ricercata un'altra spiegazione per la miopatia. I deficit acquisiti si verificano in associazione con un'ampia varietà di patologie neuromuscolari, come distrofie muscolari, neuropatie, miopatie infiammatorie e collagenopatie.

DEFICIT DI ADENILSUCCINICO LIASI

Il deficit di questo enzima viene trasmesso come carattere autosomico recessivo e determina un grave ritardo psicomotorio, convulsioni e altri disturbi della motilità. Molti soggetti con questo deficit sono autistici.

DEFICIT DI ADENOSINA DEAMINASI E DEFICIT DI PURINA NUCLEOSIDE FOSFORILASI

Vedi il capitolo 310.

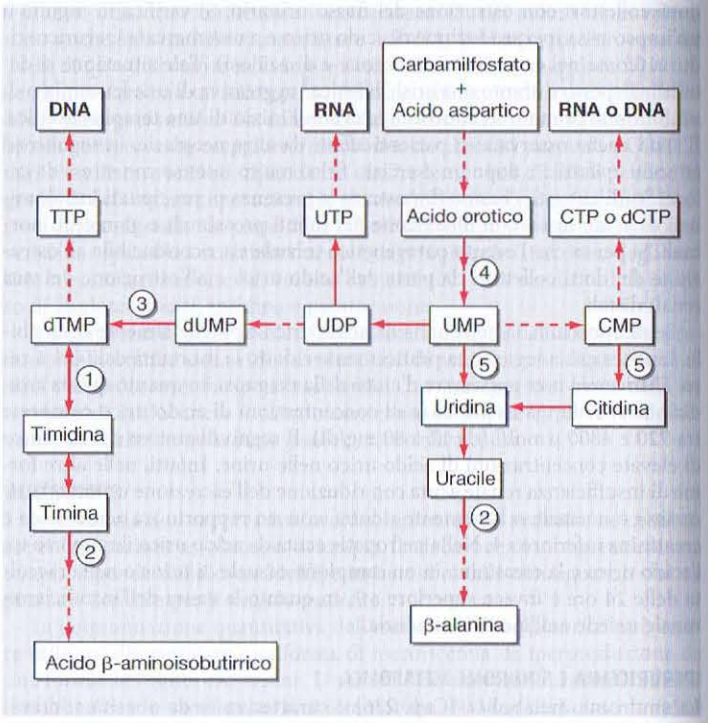


FIGURA 353-4 Schema semplificato del metabolismo delle pirimidine. (1) timidina chinasi, (2) diidropirimidina deidrogenasi, (3) timidilato sintasi, (4) UMP sintasi, (5) 5'-nucleotidasi. CMP, citidina-5'-monofosfato; UMP, uridina-5'-monofosfato; UDP, uridina-5'-difosfato; dUMP, desossiuridina-5'-monofosfato; dTMP, desossitimidina-5'-monofosfato.

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DELLE PIRIMIDINE

La citidina è una base pirimidinica che si trova sia nel DNA sia nell'RNA; è la base complementare della guanina. La timidina si trova solo nel DNA, dove si appaia con l'adenina. L'uridina si trova solo nell'RNA e si può legare sia con la guanina sia con l'adenina nella struttura secondaria dell'RNA. Le pirimidine possono derivare dalla sintesi ex novo (Fig. 353-4) o essere riutilizzate. Benché nel metabolismo delle pirimidine siano coinvolti oltre 25 enzimi differenti, le malattie di queste vie metaboliche sono rare. Sono state scoperte sette affezioni del metabolismo delle pirimidine (Tab. 353-4), tre delle quali sono descritte di seguito.

OROTICO-ACIDURIA

Si tratta di una patologia a trasmissione autosomica recessiva causata da mutazioni a carico di un enzima bifunzionale, l'uridin-5'-monofosfato (UMP) sintasi, che converte l'acido orotico in UMP nella sintesi ex novo (Fig. 353-4). La stessa proteina ha due distinte attività enzimatiche. Questa patologia è caratterizzata da anemia ipocromica megaloblastica che non risponde alla vitamina B_{12} e all'acido folico, da ritardo di crescita e da alterazioni neurologiche. L'aumentata escrezione di acido orotico causa cristalluria e uropatia ostruttiva. La somministrazione di uridina (100-200 mg/kg al giorno) corregge l'anemia e riduce l'escrezione di acido orotico e la gravità delle sequele della malattia.

TABELLA 353-4 ERRORI CONGENITI DEL METABOLISMO DELLE PIRIMIDINE

Enzima	Attività	Modalità di trasmissione	Manifestazioni cliniche	Esami di laboratorio
Uridina-5′-monofosfato sintetasi	Deficit	Autosomica recessiva	Cristalluria da acido orotico; uropatia ostruttiva, anemia megaloblastica ipocromica	Orotico-aciduria
Pirimidina 5′-nucleotidasi	Deficit	Autosomica recessiva	Anemia emolitica	Punteggiatura basofila degli eritrociti; alti livelli dei ribonucleotidi citidina e uridina
Pirimidina 5′-nucleotidasi	Iperattività	Incerta	Ritardo evolutivo, crisi epilettiche, atassia, deficit del linguaggio	Ipouricosuria
Timidina fosforilasi	Deficit	Autosomica recessiva	Encefalopatia neurogastrointestinale mitocondriale	Ipouricosuria
Diidropirimidina deidrogenasi	Deficit	Autosomica recessiva	Crisi epilettiche, ritardo mentale e motorio	Alti livelli di uracile, timina e 5-idrossimetiluracile e bassi livelli di diidropirimidine nelle urine
Diidropirimidinasi	Deficit	Incerta	Crisi epilettiche, ritardo mentale	Diidropirimidinuria
Ureidopropionasi	Deficit	Incerta	Ipotonia, distonia, ritardo evolutivo	Elevata escrezione urinaria di N-carbamil-β-alanina e di acido N-carbamil-β-aminoisobutirrico

DEFICIT DI PIRIMIDINA 5′-NUCLEOTIDASI

La pirimidina 5′-nucleotidasi catalizza la rimozione del gruppo fosfato dai ribonucleosidi monofosfati pirimidinici (citidina 5′-monofosfato o UMP) (Fig. 353-4). Un deficit di questo enzima, trasmesso geneticamente, è causa di anemia emolitica con evidente punteggiatura basofila degli eritrociti. Si pensa che la causa dell'emolisi sia l'accumulo di citidina-colina difosfato (CDPC). Non esiste una terapia specifica. Un deficit acquisito di pirimidina 5′-nucleotidasi è stato descritto nell'avvelenamento da piombo e nella talassemia.

DEFICIT DI DIIDROPIRIMIDINA DEIDROGENASI

La diidropirimidina deidrogenasi (DPD) è un enzima che presiede a una tappa limitante della via di degradazione dell'uracile e della timina (Fig. 353-4). Il deficit di questo enzima causa un'eccessiva escrezione urinaria di uracile e timina. Il deficit di DPD è causa di disfunzioni cerebrali aspecifiche con convulsioni, ritardo motorio e mentale. Non esiste alcuna terapia specifica.

EFFETTI DI ALCUNI FARMACI SUL METABOLISMO DELLE PIRIMIDINE

Diversi farmaci possono influire sul metabolismo delle pirimidine. La fluorodesossiuridina e il 5-fluorouracile (5-FU), agenti attivi contro il cancro, e l'antibatterico fluorocitosina provocano citotossicità quando vengono trasformati in fluorodesossiuridilato (FdUMP), un inibitore specifico "suicida" della timidilato sintasi. Per essere efficace, la fluorocitosina deve essere convertita a 5-FU. Questa reazione è catalizzata dall'attività della citosina deaminasi. L'azione della fluorocitosina è selettiva, in quanto la citosina deaminasi è presente nei batteri e nei funghi, ma non nelle cellule umane.

La DPD è coinvolta nella degradazione del 5-FU. Di conseguenza, un deficit di questo enzima è accompagnato da neurotossicità da 5-FU.

La leflunomide, utilizzata per il trattamento dell'artrite reumatoide, inibisce la sintesi ex novo inibendo la diidroorotato deidrogenasi, con effetto antiproliferativo sulle cellule T. L'allopurinolo, utilizzato per inibire la xantina ossidasi e la sintesi delle purine, inibisce anche l'orotidina-5′-fosfato decarbossilasi, che interviene in un passaggio della sintesi dell'UMP. Pertanto, la terapia con allopurinolo è associata a un'aumentata escrezione di orotidina e acido orotico. Non sono noti gli effetti clinici di questa inibizione.

BIBLIOGRAFIA

BECKER MA et al: Febuxostat compared to allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med 353:2450, 2005

CHOI HK et al: Pathogenesis of gout. Ann Intern Med 143:499, 2005

LEE SJ, TERKELTAUB RA: New developments in clinically relevant mechanisms and treatment of gout. Curr Rheum Rep 8:224, 2006

SCRIVER CR et al (eds): Part 11. Purines and Pyrimidines, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2513–2702; OMMBID, 2006

WORTMANN RL, KELLEY WN: Gout and hyperuricemia, in *Kelly's Textbook of Rheumatology*, 7th ed, ED Harris, Jr et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005, pp 1402–1429

——— et al (eds): *Crystal-Induced Arthropathies*. New York, Informa Healthcare, 2006, pp 189–212, 255–276, 369–400

354 Malattia di Wilson

George J. Brewer

La malattia di Wilson è un'affezione autosomica recessiva causata da mutazioni del gene *ATP7B*, che codifica per un'ATPasi di membrana per il trasporto del rame. Le manifestazioni cliniche sono provocate dalla tossicità del rame e coinvolgono principalmente fegato e cervello. Essendo disponibile una terapia efficace, è importante diagnosticare precocemente la malattia.

La frequenza della malattia di Wilson nella maggior parte delle popolazioni è di circa un caso su 30 000-40 000 e la frequenza dei portatori di mutazioni di *ATP7B* si aggira quindi sull'1%. Fratelli di pazienti affetti hanno una probabilità di 1 su 4 di sviluppare la malattia di Wilson, mentre per un figlio di paziente affetto il rischio si riduce a 1 su 200. A causa dell'elevato numero di mutazioni inattivanti a carico del gene *ATP7B*, lo screening a scopo diagnostico non è ancora praticabile, ma è una prospettiva per il futuro. È possibile utilizzare l'analisi dell'aplotipo DNA per caratterizzare geneticamente i fratelli di un soggetto colpito.

PATOGENESI

Il deficit della proteina ATP7B compromette l'escrezione biliare del rame, con conseguente bilancio positivo del rame, accumulo a livello epatico e intossicazione da danno ossidativo. Il rame in eccesso presente nel fegato viene dapprima legato alla metallotioneina; una volta esaurite le capacità d'immagazzinamento di questa, inizia a svilupparsi il danno epatico, già a 3 anni d'età. L'incorporazione difettosa del rame nell'apoceruloplasmina provoca un eccessivo catabolismo con bassi livelli ematici di ceruloplasmina. I valori sierici di rame sono generalmente più bassi della norma a causa della scarsità di ceruloplasmina, che in condizioni normali lega oltre il 90% del rame sierico. Con il progredire della malattia, aumentano i livelli di rame sierico non legato alla ceruloplasmina (rame "libero"), con conseguente accumulo di rame in altre parti dell'organismo, come il cervello, e insorgenza di patologia neurologica e psichiatrica.

QUADRO CLINICO

Manifestazioni epatiche La malattia di Wilson può manifestarsi sotto forma di epatite, cirrosi o insufficienza epatica, nei paesi occidentali tipicamente a metà o verso la fine dell'adolescenza, benché l'età di presentazione possa spaziare ed estendersi fino alla quinta decade di vita.

Può verificarsi un episodio di epatite, con innalzamento delle transaminasi ematiche e ittero (che tuttavia può essere assente) e successiva regressione spontanea. Spesso l'epatite si ripresenta e alla fine la maggior parte di questi pazienti sviluppa cirrosi.

L'insufficienza epatica è associata ad aumento della bilirubina sierica, riduzione dell'albumina sierica e dei fattori di coagulazione, ascite, edemi periferici ed encefalopatia epatica. In caso di grave insufficienza epatica, si può osservare anemia emolitica a causa del rilascio di grandi quantità di rame nel sangue derivata dalla necrosi epatocellulare. La presenza contemporanea di emolisi e di patologia epatica rende probabile la diagnosi di malattia di Wilson.

TABELLA 354-1 TEST DIAGNOSTICI UTILI PER LA MALATTIA DI WILSON

Test	Utilità[a]	Valori normali	Portatori eterozigoti	Malattia di Wilson
Ceruloplasmina sierica	+	180-350 mg/l (18-35 mg/dl)	Bassa nel 20%	Bassa nel 90%
Anelli di K-F	++	Assenti	Assenti	Presenti in più del 99% se vi sono sintomi neurologici o psichiatrici Presenti nel 30-50% dei soggetti con presentazione epatica e in fase presintomatica
Cu urinario delle 24 ore	+++	0,3-0,8 μmol (20-50 μg)	Normale fino a 1,3 μmol (80 μg)	>1,6 μmol (>100 μg) nei pazienti sintomatici Da 0,9 a più di 1,6 μmol (da 60 a più di 100 μg) nei pazienti presintomatici
Cu epatico	++++	0,3-0,8 μmol/g (20-50 μg) di tessuto	Normale fino a 2 μmol (125 μg)	>3,1 μmol (200 μg) (l'epatopatia ostruttiva può causare risultati falsi positivi)
Analisi dell'aplotipo	++++ (Solo fratelli)	Nessuna corrispondenza	1 corrispondenza	2 corrispondenze

[a] Da + (talvolta utile) a ++++ (molto utile).
Nota: Cu, rame; K-F, Kayser-Fleischer.

Manifestazioni neurologiche Le manifestazioni neurologiche della malattia di Wilson compaiono tipicamente intorno ai 20 anni di età, benché la sintomatologia possa presentarsi entro la sesta decade di vita. L'imaging con risonanza magnetica (RM) e tomografia computerizzata (TC) evidenzia lesioni a livello dei gangli della base e occasionalmente del ponte, del midollo allungato (bulbo), del talamo, del cervelletto e di aree sottocorticali. I tre principali disturbi di tipo motorio sono: distonia, incoordinazione e tremore; anche la disartria e la disfagia sono comuni. In alcuni pazienti il quadro clinico è molto simile a quello della malattia di Parkinson. La distonia può interessare qualsiasi parte del corpo e comporta alla fine l'assunzione di posizioni bizzarre degli arti, del collo e del tronco. Le turbe del sistema autonomico possono comprendere ipotensione ortostatica e anomalie della sudorazione, come pure disfunzioni a livello intestinale, vescicale e sessuale. Possono verificarsi perdita di memoria, cefalee di tipo emicranico e crisi epilettiche. I pazienti hanno difficoltà a concentrarsi sui compiti da svolgere, ma in genere le funzioni cognitive non sono eccessivamente compromesse. Anomalie sensitive e debolezza muscolare non sono caratteristiche della malattia.

Manifestazioni psichiatriche Nella metà dei pazienti con patologia neurologica è presente un'anamnesi positiva per turbe comportamentali manifestatesi nei cinque anni precedenti la diagnosi. Le caratteristiche cliniche sono diverse e possono consistere in perdita del controllo emotivo (scoppi d'ira e accessi di pianto), depressione, iperattività e perdita delle inibizioni sessuali.

Altre manifestazioni Alcune pazienti presentano aborti spontanei ripetuti e la maggioranza va incontro ad amenorrea prima della diagnosi. Colelitiasi e nefrolitiasi sono più frequenti della norma. Alcuni pazienti possono presentare osteoartrite, in particolare a livello del ginocchio. È comune la microematuria e si può osservare aumento dell'escrezione urinaria di fosfati, aminoacidi, glucosio o urati; tuttavia, una sindrome di Fanconi conclamata è rara. Possono essere presenti cataratta "a girasole" e anelli di Kayser-Fleischer, cioè depositi di rame a livello del margine periferico della cornea. Sono state descritte, ma non sono comuni, alterazioni elettrocardiografiche e altre anomalie cardiache.

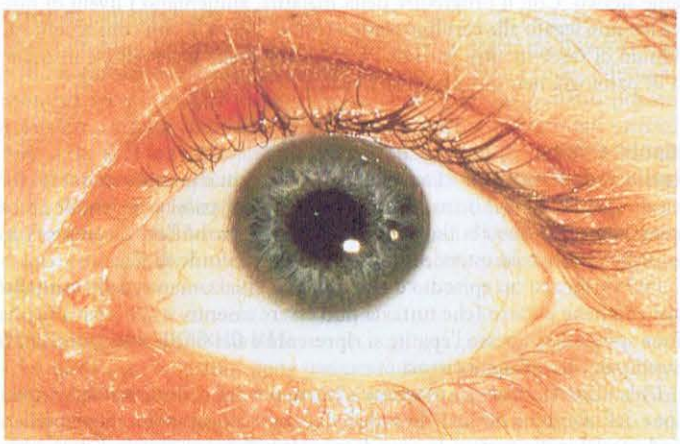


FIGURA 354-1 Un anello di Kayser-Fleischer Sebbene in questo caso l'anello brunastro che circonda la cornea sia chiaramente visibile a occhio nudo, è necessaria una conferma con la lampada a fessura.

DIAGNOSI

I test diagnostici per la malattia di Wilson sono elencati nella **tabella 354-1**. I livelli di ceruloplasmina sierica non possono essere utilizzati per la diagnosi di certezza dal momento che risultano essere normali in più del 10% dei pazienti affetti e sono ridotti nel 20% dei portatori. La presenza di anelli di Kayser-Fleischer (**Fig. 354-1**) può essere accertata con precisione solo da un oftalmologo, con l'impiego di una lampada a fessura. Sono presenti nel 99% e oltre dei pazienti che presentano la forma neurologica/psichiatrica della malattia e sono stati descritti molto raramente in assenza di malattia di Wilson. Gli anelli di Kayser-Fleischer sono presenti solo nel 30-50% dei soggetti in cui viene diagnosticata la forma epatica o nello stato presintomatico; pertanto, la loro assenza non esclude la diagnosi.

Il rame urinario è un importante test diagnostico, ma deve essere raccolto con cura per evitare contaminazioni. I pazienti sintomatici hanno costantemente livelli di rame urinario >1,6 μmol/24 ore (>100 μg). I pazienti eterozigoti hanno valori di rame urinario <1,6 μmol/24 ore (<100 μg). Circa la metà dei pazienti asintomatici ha elevati valori di rame urinario, ma l'altra metà ha valori compresi tra 0,9 e 1,6 μmol/24 ore (tra 60 e 100 μg). Poiché negli eterozigoti si possono rilevare valori fino a 1,3 μmol (80 μg) nelle 24 ore, per una diagnosi definitiva in questi pazienti può essere necessaria la biopsia epatica.

Il gold standard per la diagnosi rimane tuttora la biopsia epatica, con valutazione quantitativa del rame. Nei pazienti affetti si riscontrano valori superiori a 3,1 μmol/g (>200 μg/g) di tessuto epatico secco. Le colorazioni per il rame non sono affidabili; si possono avere risultati falsi positivi in caso di epatopatia ostruttiva di lunga durata, che può innalzare i livelli epatici e urinari di rame e causare, raramente, la comparsa di anelli di Kayser-Fleischer.

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI WILSON

I trattamenti antirame consigliati sono elencati nella **tabella 354-2**. La penicillamina rappresentava un tempo il principale farmaco antirame, ma oggi riveste un ruolo minore a causa della sua tossicità e del fatto che, se usata come tera-

TABELLA 354-2 TRATTAMENTI ANTIRAME RACCOMANDATI PER LA MALATTIA DI WILSON

Stadio della malattia	Prima scelta	Seconda scelta
Epatica iniziale		
Epatite o cirrosi senza insufficienza	Zinco[a]	Trientina
Insufficienza epatica		
Lieve	Trientina[b] e zinco	Penicillamina[b] e zinco
Media	Trientina e zinco	Trapianto di fegato
Grave	Trapianto di fegato	Trientina e zinco
Neurologica/psichiatrica iniziale	Tetratiomolibdato[c] e zinco	Zinco
Mantenimento	Zinco	Trientina
Presintomatica	Zinco	Trientina
Pediatrica	Zinco	Trientina
In gravidanza	Zinco	Trientina

[a] Il dosaggio raccomandato per l'adulto per tutte le indicazioni sopra riportate è di 50 mg di zinco elementare tre volte al giorno, ciascuna somministrazione ad almeno 1 ora di distanza dai pasti e dall'assunzione di trientina e penicillamina.
[b] Dosaggio raccomandato negli adulti per entrambi i farmaci: 500 mg due volte al giorno, ciascuna somministrazione almeno 30 minuti prima o 2 ore dopo i pasti.
[c] Il tetratiomolibdato non è ancora disponibile sul mercato, ma si prevede che verrà presto commercializzato.

pia iniziale, spesso peggiora il quadro neurologico. Se viene somministrata penicillamina, dovrebbe sempre essere associata a 25 mg/die di piridossina. La trientina è un chelante del rame con poca tossicità e supplisce la penicillamina quando è indicato un chelante.

In pazienti con epatite o cirrosi, ma senza evidenza di insufficienza epatica o sintomi neurologici/psichiatrici, lo zinco è la terapia di scelta anche se alcuni consigliano la terapia con trientina. Lo zinco ha una provata efficacia nella malattia di Wilson e non è sostanzialmente tossico; provoca un bilancio negativo del rame mediante inibizione dell'assorbimento intestinale del metallo e induce la sintesi epatica di metallotioneina, che sequestra altro rame tossico. Tutti i pazienti in fase presintomatica dovrebbero essere trattati preventivamente, poiché la malattia ha una penetranza che si avvicina al 100%.

TABELLA 354-3 INDICE PROGNOSTICO DI NAZER

Esami di laboratorio	Valore normale	Punteggio 0	1	2	3	4
Bilirubina sierica[a]	0,2-1,2 mg/dl	<5,8	5,5-8,8	8,8-11,7	11,7-17,5	>17,5
Aspartato transferasi sierica (AST)	10-35 UI/l	<100	100-150	151-200	201-300	>300
Prolungamento del tempo di protrombina (secondi)	–	<4	4-8	9-12	13-20	>20

[a] Se è presente emolisi, la bilirubina sierica non può essere utilizzata come parametro di funzionalità epatica fino a quando l'emolisi scompare.

Fonte: Nazer H et al., Wilson's disease: Clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 1986; 27:1377; riproduzione autorizzata con modifiche da BMI Publishing Group.

Il primo passaggio nella valutazione dei pazienti che presentano insufficienza epatica consiste nello stabilire la gravità della malattia, calcolabile mediante l'indice prognostico di Nazer **(Tab. 354-3)**. I pazienti con punteggio inferiore a 7 possono generalmente essere curati con la terapia medica. I soggetti che presentano punteggi superiori a 9 dovrebbero essere considerati immediatamente come candidati al trapianto del fegato, mentre quelli con punteggio fra 7 e 9 necessitano di un'ulteriore valutazione clinica per decidere se consigliare il trapianto o la terapia medica. Per il trattamento dei pazienti con punteggi di Nazer fino a 9 è stata impiegata un'associazione di trientina e zinco, ma questi soggetti devono essere tenuti sotto attenta osservazione per individuare eventuali segni di deterioramento epatico, che rendono obbligatorio il trapianto.

Per la terapia medica iniziale dei pazienti con insufficienza epatica è raccomandato l'uso di un chelante (preferibile la trientina) più zinco (Tab. 354-2). Tuttavia, lo zinco non dovrebbe essere assunto contemporaneamente alla trientina, poiché questa si legherebbe allo zinco formando composti terapeuticamente inefficaci; i due farmaci devono quindi essere assunti a distanza di almeno un'ora.

Per la terapia neurologica iniziale sta emergendo come farmaco d'elezione il tetratiomolibdato, grazie alla sua azione rapida, alla salvaguardia della funzione neurologica e alla bassa tossicità. Penicillamina e trientina dovrebbero essere evitate perché entrambe hanno un elevato rischio di peggiorare le condizioni neurologiche. Fino a che non sarà disponibile in commercio il tetratiomolibdato, è raccomandata la terapia con lo zinco. Sebbene abbia una durata d'azione relativamente breve, lo zinco non determina un peggioramento a livello neurologico. Anche se il trapianto di fegato può migliorare i sintomi neurologici, questo effetto è dovuto solo alla rimozione del rame, che può essere ottenuta in maniera più sicura e meno costosa con i farmaci antirame. Le pazienti gravide dovrebbero essere trattate con lo zinco o la trientina durante la gravidanza ma non appare necessario uno stretto controllo dei livelli del rame perché un suo deficit può determinare effetti teratogeni.

La terapia antirame deve proseguire per tutta la vita. Grazie al trattamento, di solito la funzionalità epatica torna normale dopo circa un anno, benché sia generalmente presente un danno epatico residuo. I sintomi neurologici e psichiatrici migliorano solitamente dopo 6-24 mesi di trattamento.

MONITORAGGIO DELLA TERAPIA ANTIRAME Quando si usano per la prima volta la trientina o la penicillamina, è necessario un attento monitoraggio della tossicità del farmaco, in particolare per quanto riguarda l'inibizione del midollo osseo e la proteinuria. Conte ematiche complete, profili biochimici standard e analisi delle urine dovrebbero essere eseguiti a intervalli settimanali per un mese, poi ogni 2 settimane per 2-3 mesi, quindi mensilmente per 3-4 mesi e infine a intervalli di 4-6 mesi.

Gli effetti antirame di trientina e penicillamina possono essere valutati determinando il rame "libero" sierico delle 24 ore. Le modificazioni del contenuto di rame nelle urine sono più difficili da interpretare, poiché l'escrezione riflette l'azione del farmaco oltre al carico di rame dell'organismo. Il rame libero sierico si calcola sottraendo il rame ceruloplasminico dal rame sierico totale; 10 mg/l di ceruloplasmina contengono 0,5 μmol/l (3 μg/dl) di rame sierico. Il valore normale di rame libero è di 1,6-2,4 μmol/l (10-15 μg/dl) e nella malattia di Wilson non trattata spesso viene raggiunto un valore di 7,9 μmol/l (50 μg/dl). In seguito alla terapia, il rame libero dovrebbe scendere a meno di 3,9 μmol/l (<25 μg/dl).

La terapia a base di zinco non necessita di una valutazione della tossicità mediante monitoraggio di sangue o urine. L'unico effetto collaterale è rappresentato da bruciore gastrico o nausea nel 10% circa dei pazienti, in genere dopo la prima somministrazione del mattino. Questo disturbo può essere mitigato assumendo la prima dose un'ora dopo la colazione, oppure insieme a una piccola quantità di proteine. Poiché lo zinco influisce principalmente sul rame fecale, il rame urinario delle 24 ore può essere utilizzato per esprimere il carico organico di rame. I valori tipici nei pazienti sintomatici non trattati sono maggiori di 3,1 μmol (>200 μg) nelle 24 ore. Tale livello dovrebbe diminuire nei primi 1-2 anni di terapia fino a meno di 2 μmol (<125 μg) nelle 24 ore. Durante la prima decade di terapia viene raramente raggiunto un valore normale [0,3-0,8 μmol (20-50 μg)]; in questo caso dovrebbe insorgere il sospetto di un trattamento eccessivo (carenza di rame), il cui primo segno è rappresentato da anemia e/o leucopenia.

CONSIDERAZIONI GLOBALI

L'età di insorgenza della malattia è più precoce in India e nei paesi dell'Estremo Oriente; spesso si manifesta in bambini di appena 5-6 anni di età. L'incidenza della malattia è aumentata in alcune popolazioni per la presenza di fattori favorenti. Per esempio in Sardegna l'incidenza è di 1 su 3000. In paesi in cui penicillamina, trientina e zinco acetato non sono disponibili, o non possono essere prodotti, i sali di zinco, come quello gluconato o solfato, rappresentano un'alternativa terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

ALA A et al: Wilson's disease. Lancet 369(9559):397, 2007

ASKARI FK et al: Treatment of Wilson's disease with zinc XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. J Lab Clin Med 142:385, 2003

BREWER GJ: Recognition, diagnosis and management of Wilson's disease. Proc Soc Ex Biol Med 223:39, 2000

———, ASKARI FK: Wilson's disease: Clinical management and therapy. J Hepatol 42:S13, 2005

——— et al: Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. Arch Neurol 60:379, 2003

——— et al: Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson's disease. Arch Neurol 63:521, 2006

COX DW, ROBERTS EA: Wilson Disease. GeneClinics, University of Washington, Seattle. Online. Available at *http://www.geneclinics.org/profiles/wilson/details.html*

MERLE U et al: Clinical presentation, diagnosis, and long-term outcome of Wilson's disease: A cohort study. Gut 56:115, 2007

355 Malattie da accumulo lisosomiale

Robert J. Hopkin, Gregory A. Grabowski

I *lisosomi* sono organuli subcellulari eterogenei contenenti idrolasi specifiche che consentono l'elaborazione o la degradazione di proteine, acidi nucleici, carboidrati e lipidi. Esistono oltre 30 differenti malattie da deposito o accumulo lisosomiale, classificate sulla base della natura del materiale accumulato **(Tab. 355-1)**. Saranno qui esaminate le malattie di questo tipo che presentano la maggiore prevalenza negli adulti, come la malattia di Tay-Sachs, la malattia di Fabry, la malattia di Gaucher, la malattia di Niemann-Pick e la mucopolisaccaridosi. Le malattie da accumulo lisosomiale dovrebbero essere prese in considerazione nella diagnosi differenziale nei pazienti che presentano degenerazione neurologica, renale o muscolare con epatomegalia, splenomegalia, miocardiopatia o deformità e displasie scheletriche di origine oscura. I segni obiettivi sono specifici per ogni singola malattia e la diagnosi definitiva viene posta sulla base dei risultati di dosaggi enzimatici o test genetici.

Malattia[a]	Deficit enzimatico (terapia specifica)	Materiale depositato	Forme cliniche (esordio)	Trasmissione	Segni neurologici	Epato-splenomegalia	Displasia scheletrica
Mucopolisaccaridosi (MPS)							
MPS I H, Hurler (136)	α-L-iduronidasi (ET, BMT)	Dermatansolfato Eparansolfato	Infantile	AR	Ritardo mentale	+++	++++
MPS I H/S, Hurler/Scheie			Intermedio				
MPS I S, Scheie			Adulto		Nessuno		
MPS II, Hunter (136)	Iduronato solfatasi (ET)	Dermatansolfato Eparansolfato	Grave infantile Lieve giovanile	X-linked	Ritardo mentale (modesto nelle forme più lievi)	+++	++++
MPS III A, Sanfilippo A (136)	Eparan-*N*-solfatasi	Eparansolfato	Tardo infantile	AR	Grave ritardo mentale	+	+
MPS III B, Sanfilippo B	*N*-acetil-α-glucosaminidasi	Eparansolfato	Tardo infantile	AR	Grave ritardo mentale	+	+
MPS III C, Sanfilippo C	Acetil-CoA: α-glucosaminide *N*-acetiltransferasi	Eparansolfato	Tardo infantile	AR	Grave ritardo mentale	+	+
MPS III D, Sanfilippo D	*N*-acetilglucosamino-6-solfato solfatasi	Eparansolfato	Tardo infantile	AR	Grave ritardo mentale	+	+
MPS IV A, Morquio (136)	*N*-acetilglucosamino-6-solfato solfatasi	Chetaransolfato Condroitin-6-solfato	Fanciullezza	AR	Nessuno	+	++++
MPS VI B, Morquio (136)	β-galattosidasi		Fanciullezza	AR	Nessuno	±	++++
MPS VI, Maroteaux-Lamy (136)	Arilsolfatasi B (ET, BMT)	Dermatansolfato	Tardo infantile	AR	Nessuno	++	++++
MPS VII (136)	β-glucuronidasi	Dermatansolfato Eparansolfato	Neonatale Infantile Adulto	AR	Ritardo mentale, assente in alcuni adulti	+++	+++
Gangliosidosi GM_2							
Malattia di Tay-Sachs (153)	β-esosaminidasi A	Gangliosidi GM_2	Infantile Giovanile	AR	Ritardo mentale, crisi convulsive, più tardivi nelle forme giovanili	Assente	Assente
Malattia di Sandhoff (153)	β-esosaminidasi A e B	Gangliosidi GM_2	Infantile	AR	Ritardo mentale, crisi convulsive	++	±
Glicosfingolipidosi neutre							
Malattia di Fabry (150)	α-galattosidasi A (ET)	Globotriaosil-ceramide	Fanciullezza	X-linked	Acroparestesie dolorose	Assente	Assente
Malattia di Gaucher (146)	β-glucosidasi acida (ET, SRT)	Glucosilceramide	Tipo 1 Tipo 2 Tipo 3	AR	Nessuno ++++ ++	++++ +++ ++++	++++ + ++++
Malattia di Niemann-Pick A e B (144)	Sfingomielinasi	Sfingomielina	Neuropatico, tipo A	AR	Ritardo mentale, crisi convulsive	++++	Assente
			Non neuropatico tipo B				Osteoporosi
Glicoproteinosi							
Fucosidosi (140)	α-fucosidasi	Glicopeptidi, oligosaccaridi	Infantile Giovanile	AR	Ritardo mentale	++	++
α-mannosidosi (140)	α-mannosidasi	Oligosaccaridi	Infantile Variante più lieve	AR	Ritardo mentale	+++	++
β-mannosidosi (140)	β-mannosidasi	Oligosaccaridi		AR	Ritardo mentale, crisi convulsive		++
Aspartilglucosaminuria (140)	Aspartil-glucosaminidasi	Aspartil-glucosamina, glicopeptidi	Giovane adulto	AR	Ritardo mentale	±	++
Sialidosi (140)	Neuroaminidasi	Sialil-oligosaccaridi	Tipo I, congenita Tipo II, forme giovanili e infantili	AR	Ritardo mentale, mioclonie	++, tranne che nel tipo I	++, tranne che nel tipo I

Manifestazioni cliniche		
Segni oftalmici	**Quadro ematologico**	**Caratteristiche peculiari**
Opacizzazione corneale	Linfociti vacuolati	Lineamenti grossolani, coinvolgimento cardiovascolare, rigidità articolare
Degenerazione retinica, assenza di opacizzazione corneale	Linfociti granulati	Lineamenti grossolani, coinvolgimento cardiovascolare, rigidità articolare, caratteristiche lesioni cutanee
Nessuno	Linfociti granulati	Lineamenti lievemente grossolani
Nessuno	Linfociti granulati	Lineamenti lievemente grossolani
Nessuno	Linfociti granulati	Lineamenti lievemente grossolani
Nessuno	Linfociti granulati	Lineamenti lievemente grossolani
Opacizzazione corneale	Neutrofili granulati	Deformità scheletriche caratteristiche, ipoplasia dentale, valvulopatia aortica
Opacizzazione corneale	Neutrofili e linfociti granulati	Lineamenti grossolani, cardiopatia valvolare
Opacizzazione corneale	Neutrofili granulati	Lineamenti grossolani, coinvolgimento vascolare, idrope fetale nella forma neonatale
"Spot" di colore rosso ciliegia nella forma infantile	Nessuno	Macrocefalia, iperacusia nella forma infantile
"Spot" rosso ciliegia	Nessuno	Macrocefalia, iperacusia
Distrofia corneale, lesioni vascolari	Nessuno	Angiocheratomi cutanei, ipoidrosi
Nessuno	Cellule di Gaucher nel midollo osseo, citopenia	Forma adulta alquanto variabile
Movimenti oculari		
Movimenti oculari		
Degenerazione maculare	Cellule schiumose nel midollo osseo	Infiltrati polmonari
		Insufficienza polmonare
Nessuno	Linfociti vacuolati, cellule schiumose	Lineamenti grossolani, angiocheratomi nella forma giovanile
Cataratta, opacizzazione corneale	Linfociti vacuolati, neutrofili granulati	Lineamenti grossolani, macroglossia
Nessuno	Linfociti vacuolati, cellule schiumose	Angiocheratomi
Nessuno	Linfociti vacuolati, cellule schiumose	Lineamenti grossolani
"Spot" rosso ciliegia	Linfociti vacuolati	Fenotipo della MPS nel tipo II

(Segue)

PATOGENESI DELLE MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE

La biogenesi dei lisosomi è un processo continuo che coinvolge la sintesi delle idrolasi lisosomiali, delle proteine strutturali di membrana e delle nuove membrane. I lisosomi originano dalla fusione delle vescicole della regione *trans* del complesso di Golgi (*trans-Golgi network*, TGN) con gli endosomi terminali. Una progressiva acidificazione vescicolare accompagna la maturazione delle vescicole del TGN e questo gradiente favorisce la dissociazione pH-dipendente dei recettori e dei ligandi, oltre all'attivazione delle idrolasi lisosomiali.

La presenza di anomalie in uno qualsiasi dei passaggi biosintetici può inibire l'attivazione enzimatica e condurre a una malattia da accumulo lisosomiale. In seguito alla scissione della sequenza leader (peptide segnale), si verificano complesse modificazioni oligosaccaridiche durante il transito attraverso l'apparato di Golgi, come la modificazione mannosio-6-fosfato delle catene oligosaccaridiche ad alto tenore di mannosio di molte idrolasi lisosomiali solubili. Le proteine lisosomiali integrali o associate alla membrana vengono smistate alla membrana o all'interno del lisosoma grazie all'azione di numerosi segnali differenti. Fosforilazione, solfatazione, ulteriori processi proteolitici e assemblaggio macromolecolare di eteromeri si verificano contemporaneamente. Si tratta di processi cruciali per la funzione enzimatica, le cui alterazioni possono dare origine a deficit multipli enzimatici e proteici.

Le malattie da accumulo lisosomiale si caratterizzano tutte per la presenza di accumuli di specifiche macromolecole in tessuti e cellule che in condizioni normali presentano un flusso elevato di questi substrati. La maggior parte dei deficit degli enzimi lisosomiali è la conseguenza di mutazioni puntiformi o di riarrangiamenti genetici in corrispondenza dei loci che codificano per una specifica idrolasi lisosomiale. Tuttavia, alcune mutazioni causano il deficit di alcune idrolasi lisosomiali alterando le proteine e/o gli enzimi coinvolti nel "targeting", modificando i siti attivi o il traffico o l'associazione delle macromolecole. Tutte queste patologie sono trasmesse come caratteri autosomici recessivi, tranne le malattie di Hunter (mucopolisaccaridosi di tipo II) e di Fabry, che sono legate al cromosoma X. L'accumulo del substrato causa alterazioni lisosomiali che hanno conseguenze patologiche significative. Inoltre, anche quantità anomale di metaboliti possono avere importanti effetti farmacologici nella fisiopatologia della malattia.

In molte delle malattie lisosomiali, i substrati accumulati sono sintetizzati endogenamente nel contesto di particolari tessuti sede della malattia. In altre malattie si osserva invece un elevato afflusso di substrati esogeni. Nella malattia di Fabry e nelle malattie da accumulo di esteri del colesterolo, tali substrati vengono trasportati dalle lipoproteine a bassa densità e quindi captati in seguito a un'interazione recettore-lipoproteina. Nella malattia di Gaucher di tipo I questi substrati vengono invece introdotti nelle cellule per fagocitosi. Il concetto di *ipotesi soglia* si riferisce a un livello di attività enzimatica al di sotto del quale si sviluppa la malattia. Di conseguenza, piccole variazioni dell'attività enzimatica prossime al valore soglia possono sia causare sia prevenire la malattia. Un elemento critico di tale modello è che l'attività enzimatica può essere messa alla prova da modificazioni del flusso dei substrati determinate da fattori genetici, dal turnover cellulare o dalle richieste metaboliche. Quindi, l'attività residua dell'enzima può essere adeguata per la quantità di substrato presente in un determinato tessuto o cellula, ma non in altri. Inoltre, dal punto di vista clinico esistono numerose varianti di ciascuna patologia da accumulo lisosomiale. Questi disturbi presentano quindi una serie di manifestazioni non facilmente classificabili in entità distinte. Le basi di tale variabilità non sono ancora state chiarite.

PATOLOGIE SPECIFICHE

MALATTIA DI TAY-SACHS

Circa 1 su 30 ebrei ashkenazi è portatore della malattia di Tay-Sachs, causata da deficit totale dell'enzima esosaminidasi A (Hex A). La forma infantile è una malattia neurodegenerativa fatale caratterizzata da macrocefalia, perdita delle capacità motorie e pallore della macula con "spot" rosso ciliegia all'esame retinico. La forma a esordio giovanile si presenta con atassia e demenza; il decesso sopravviene entro 10-15 anni. La variante adulta è caratterizzata da goffaggine nell'infanzia, debolezza motoria progressiva nell'adolescenza e da un'ulteriore sintomatologia spinocerebellare e dei motoneuroni inferiori associata a disartria nell'età adulta. Le capacità intellettive declinano lentamente ed è frequente la comparsa di psicosi. Nella popolazione ebrea ashkenazi è raccomandato lo screening per i portatori della malattia di Tay-Sachs. La *malattia di Sandhoff* presenta un fenotipo simile a quello della malattia di Tay-Sachs, ma sono presenti anche epatosplenomegalia e displasie ossee.

Malattia[a]	Deficit enzimatico (terapia specifica	Materiale depositato	Forme cliniche (esordio)	Trasmissione	Segni neurologici	Epato-splenomegalia	Displasia scheletrica
Mucolipidosi (ML)							
ML-II (malattia cellula I) (138)	UDP-*N*-acetilglucosamino-1-fosfotransferasi	Glicoproteine, glicolipidi	Infantile	AR	Ritardo mentale	±	++++
ML-III (polidistrofia pseudo-Hurler) (138)	UDP-*N*-acetilglucosamino-1-fosfotransferasi	Glicoproteine, glicolipidi	Tardo infantile	AR	Ritardo mentale lieve	Assente	+++
Leucodistrofie							
Malattia di Krabbe (147)	Galattosilceramidasi (BMT)	Galattosil-ceramide, galattosil-sfingosina	Infantile	AR	Ritardo mentale	Assente	Assente
Leucodistrofia metacromatica (148)	Arilsolfatasi A	Cerebroside solfato	Infantile Giovanile Adulto	AR	Ritardo mentale, demenza e psicosi negli adulti	Assente	Assente
Deficit multiplo di solfatosi (149)	Sito attivo dell'enzima convertente la cisteina in C_{α}-formilglicina	Sulfatidi, muco-polisaccaridi	Tardo infantile	AR	Ritardo mentale	+	++
Alterazioni dei lipidi neutri							
Malattia di Wolman (142)	Lipasi acida lisosomiale (BMT)	Esteri del colesterolo, trigliceridi	Infantile	AR	Lieve ritardo mentale	+++	Assente
Malattia da accumulo degli esteri del colesterolo (142)	Lipasi acida lisosomiale	Esteri del colesterolo	Fanciullezza	AR	Nessuno	Epatomegalia	Assente
Malattia di Farber (142)	Ceramidasi acida	Ceramide	Infantile Giovanile	AR	Occasionalmente ritardo mentale	±	Assente
Malattia di Pompe (135)	α-glucosidosi acida	Glicogeno	Infantile, esordio tardivo	AR	Neuromuscolare	±	Assente

[a] I numeri tra parentesi si riferiscono ai capitoli del volume di Scriver et al., 8ª ed., al quale si rimanda per ulteriori dettagli.
Nota: AR, autosomica recessiva; BMT, trapianto di midollo osseo (o cellule staminali); ET, terapia sostitutiva enzimatica; SRT, terapia di riduzione di substrato; X-linked, legata al cromosoma X.

MALATTIA DI FABRY

La malattia di Fabry è un'affezione legata al cromosoma X, causata da mutazioni del gene dell'α-galattosidasi. La prevalenza stimata nei maschi emizigoti è di 1/40000. Le manifestazioni cliniche della malattia sono: angiocheratomi (manifestazioni cutanee teleangectasiche), ipoidrosi, opacità corneali e lenticolari, acroparestesie, microangiopatia renale, cardiaca e cerebrale.

Gli angiocheratomi e le acroparestesie possono comparire durante l'infanzia consentendo una diagnosi precoce. Gli angiocheratomi sono punteggiati, da rosso scuro a blu-neri, piatti o lievemente rilevati, in genere simmetrici, e non si decolorano con la pressione. Possono essere difficilmente identificabili o raggiungere alcuni millimetri di diametro e tendono ad aumentare di numero e di dimensioni con l'età. In genere sono più numerosi tra l'ombelico e le ginocchia ("zona del costume da bagno"), ma possono essere presenti ovunque, anche sulle superfici mucose. Gli angiocheratomi non sono invece diagnostici, dal momento che si osservano anche nella malattia di Fordyce e in diverse altre malattie da accumulo lisosomiale. Le lesioni lenticolari e corneali, identificabili con una lampada a fessura, possono essere utili per confermare la diagnosi di malattia di Fabry. Episodi debilitanti di dolore urente alle mani, ai piedi e alle estremità prossimali (acroparestesie) possono durare da pochi minuti ad alcuni giorni ed essere scatenati da variazioni di temperatura, sforzi, affaticamento o febbre. Il dolore addominale è simile a quello dell'appendicite o della colica renale. Proteinuria, isostenuria e disfunzione renale progressiva compaiono tra la seconda e la quarta decade. L'ipertensione, l'ipertrofia del ventricolo sinistro, il dolore toracico associato o meno a ischemia o infarto del miocardio e l'insufficienza cardiaca congestizia possono manifestarsi tra la terza e la quarta decade. Circa l'1-3% dei pazienti con miocardiopatia ipertrofica idiopatica presenta in realtà la malattia di Fabry. Talora si riscontra linfedema agli arti inferiori non associato a ipoproteinemia ed episodi diarroici. La morte è dovuta a insufficienza renale o malattia cardiovascolare o cerebrovascolare, nei pazienti non trattati. Varianti con residua attività dell'enzima α-galattosidasi presentano manifestazioni a esordio tardivo, limitate al sistema cardiovascolare, come la miocardiopatia ipertrofica. Le varianti con manifestazioni prevalentemente cardiache, renali o a carico del sistema nervoso centrale sono in corso di migliore definizione clinica. Fino al 70% delle femmine eterozigoti presenta alcune manifestazioni quali acroparestesia, malattie del sistema nervoso centrale, cardiache e renali.

La fenitoina e la carbamazepina alleviano le acroparestesie croniche ed episodiche. L'emodialisi o il trapianto di rene possono costituire un salvavita nei pazienti con insufficienza renale. La terapia enzimatica elimina i lipidi accumulati da vari tipi di cellule, in particolare quelle dell'endotelio vascolare renale, cardiaco e cutaneo.* L'insufficienza renale è apparentemente irreversibile. L'avvio precoce della terapia enzimatica può prevenire o rallentare la progressione delle complicanze più gravi, rischiose per la vita del paziente.

MALATTIA DI GAUCHER

La malattia di Gaucher è una patologia a trasmissione autosomica recessiva legata al deficit di attività enzimatica della β-glucosidasi acida; sono state descritte più di 250 mutazioni a carico del locus GBA di questi pazienti. Le varianti della malattia sono classificate sulla base della presenza o meno di un coinvolgimento neuropatico e della sua progressione.

La *malattia di Gaucher di tipo 1* è una patologia non neuropatica che può presentarsi nell'infanzia o in età adulta con interessamento viscerale a lenta o rapida progressione. Nel 55-60% circa dei pazienti la malattia viene diagnosticata prima dei vent'anni nella popolazione bianca e anche più precocemente in altri gruppi etnici. La modalità di presentazione è tuttavia tipicamente bimodale con un picco sotto i 10-15 anni e un secondo picco intorno ai 25 anni. I pazienti più giovani tendono ad avere un'epatosplenomegalia più accentuata e associata a citopenie ematiche. I pazienti più an-

* La terapia enzimatica, basata sulla somministrazione di α-galattosidasi, è stata recentemente validata anche se mancano dati sull'efficacia e la sicurezza del trattamento a lungo termine. Al momento non è possibile affermare se la terapia possa solo ritardare la progressione del danno multiorgano o prevenirlo del tutto (qualora iniziata in età pediatrica). Per ulteriori approfondimenti si rimanda a: Cho Me et al. Fabry disease in the era of enzyme replacement therapy: a renal perspective. *Pediatr Nephrol* 19:583, 2004. [*N.d.C.*]

Manifestazioni cliniche		
Segni oftalmici	**Quadro ematologico**	**Caratteristiche peculiari**
Opacizzazione corneale	Neutrofili vacuolati e granulati	Lineamenti grossolani, assenza di mucopolisaccariduria, ipoplasia gengivale
Opacizzazione corneale, lieve retinopatia, astigmatismo		Lineamenti grossolani, rigidità delle mani e delle spalle
Nessuno	Nessuno	Cellule globoidi nella sostanza bianca
Atrofia ottica	Nessuno	Alterazioni della deambulazione nelle forme infantili tardive
Degenerazione retinica	Cellule vacuolate e granulate	Attività assente di tutte le solfatasi cellulari conosciute
Nessuno	Nessuno	Calcificazioni surrenali
Nessuno	Nessuno	Cirrosi
Degenerazione maculare	Nessuno	Artropatia, noduli sottocutanei
Nessuno	Nessuno	Miocardiopatia

ziani presentano, invece, più frequentemente una malattia scheletrica cronica. L'epatosplenomegalia è presente virtualmente in tutti i pazienti sintomatici e può essere più o meno importante. L'anemia e la trombocitopenia associate sono variabili e non sono direttamente legate alle dimensioni del fegato e della milza. Una grave compromissione epatica è poco frequente. L'infarto splenico dà luogo a una sintomatologia simile a quella dell'addome acuto. L'ipertensione polmonare e l'accumulo di cellule di Gaucher negli alveoli sono poco frequenti, ma possono interessare qualsiasi età e rappresentano un grave rischio per la vita del paziente.

Tutti i pazienti affetti dalla malattia di Gaucher presentano un'infiltrazione non uniforme del midollo osseo da parte di macrofagi ricchi di lipidi, chiamati *cellule di Gaucher*. Questo infiltrato porta a uno stipamento del midollo osseo, a cui può far seguito seguito l'infarto, l'ischemia, la necrosi e la distruzione dell'osso corticale. Il coinvolgimento del midollo osseo si propaga dalla porzione prossimale a quella distale degli arti e può interessare anche lo scheletro assiale con conseguente collasso vertebrale. Oltre all'interessamento del midollo osseo, si osserva un deficit dei processi di rimodellamento con perdita di calcio, osteopenia, osteonecrosi, infarto avascolare, fratture vertebrali e compressione del midollo spinale. La necrosi asettica della testa del femore è alquanto frequente, come pure la frattura del collo femorale. Il meccanismo attraverso il quale i macrofagi patologici del midollo osseo interagiscono con osteoclasti e/o osteoblasti fino a causare l'osteopatia non è ben chiaro. Il dolore osseo, cronico e indefinito, può essere debilitante e scarsamente correlato ai reperti radiografici. Le "crisi ossee" sono caratterizzate dalla comparsa di dolore intenso e localizzato e, occasionalmente, da eritema localizzato, febbre e leucocitosi. Alcuni pazienti presentano crisi frequenti, mentre altri riferiscono una sola crisi nel corso della loro vita. Queste crisi sono la conseguenza di un infarto acuto dell'osso, come dimostrato dall'assente captazione di pirofosfato alla scintigrafia ossea. L'osteomielite dovrebbe essere esclusa con appropriati esami colturali.

La diagnosi di malattia di Gaucher viene posta sulla base della dimostrazione della ridotta attività della β-glucosidasi (0-20% del normale) nelle cellule nucleate. L'enzima non è presente nei liquidi corporei. La sensibilità del test enzimatico è scarsa al fine dell'individuazione dei pazienti eterozigoti. Si preferisce l'indagine molecolare quando siano note le mutazioni. La frequenza della malattia varia da 1 su 1000 nella popolazione ashkenazi a meno di 1 su 100000 in altre popolazioni. Uno ogni 12 o 15 ebrei ashkenazi è portatore di un allele della malattia di Gaucher. Nell'85% circa di questa popolazione affetta quattro sono le mutazioni responsabili della malattia: N370S (1226G), 84GG (inserzione di una G in posizione 84), L444P (1448C) e IVS-2 (mutazione della "splice junction" nell'introne 2).

Gli studi condotti sul rapporto genotipo/fenotipo indicano l'esistenza di una significativa correlazione, anche se non assoluta, tra il tipo e la gravità della malattia e il genotipo della β-glucosidasi. La mutazione più comune nella popolazione ashkenazi (N370S) si associa nel 100% dei casi con la malattia di Gaucher di tipo 1 o non neuropatica. I genotipi N370S/N370S e N370S/altro allele mutato si associano con le varianti della malattia a esordio tardivo e minore gravità nel primo caso e a esordio precoce e maggiore gravità nel secondo caso. Si è calcolato che fino al 50-60% dei soggetti con genotipo N370S/N370S è asintomatico. Gli altri alleli sono L444P (bassissima attività), 84GG (attività assente), IVS-2 (attività assente) e altri ancora, rari o non identificati. I pazienti L444P/L444P spesso presentano una forma gravissima della malattia a esordio precoce e molti di essi, se non tutti, mostrano il coinvolgimento del SNC entro la seconda decade di vita.

La terapia sintomatica della citopenia ematica e la chirurgia sostitutiva articolare mantengono un ruolo importante nel trattamento. Tuttavia, la terapia enzimatica è attualmente il trattamento di scelta nei pazienti affetti, essendosi dimostrata notevolmente efficace e sicura nel ridurre l'epatosplenomegalia, il coinvolgimento del midollo osseo e i segni ematologici.* La patologia ossea viene attenuata, ma non eliminata, dalla terapia di sostituzione enzimatica. I pazienti adulti possono trarre beneficio da una terapia aggiuntiva con bifosfonati, che migliorano la densità ossea. Nei pazienti che non possono essere trattati con terapia sostitutiva enzimatica perché si è dimostrata inefficace o a causa di reazioni allergiche o di ipersensibilità possono essere impiegati farmaci che riducono la produzione di molecole lipidiche complesse metabolizzate dalla β-glucosidasi acida (terapia di inibizione dei substrati). Altri approcci consistono nello stabilizzare l'attività dell'enzima mutato e di migliorarne la funzione (tale terapia viene definita anche *chaperone molecolare*). Tali terapie sono tuttora in fase di studio e potrebbero rappresentare alternative terapeutiche non solo per la malattia di Gaucher, ma anche per la malattia di Fabry o altre malattie da accumulo lisosomiale.

La *malattia di Gaucher di tipo 2* è una rara e grave malattia del SNC che porta a morte il paziente entro i 2 anni di vita. La *malattia di Gaucher di tipo 3* è caratterizzata da manifestazioni cliniche alquanto variabili che interessano il SNC e i visceri. Si può manifestare nella prima infanzia con rapida progressione della malattia, importante coinvolgimento viscerale e manifestazioni progressive o stabili a carico del SNC. Nell'adolescenza la malattia si può manifestare con demenza e, nell'età adulta, con convulsioni miocloniche rapidamente progressive e incontrollabili e con un modesto coinvolgimento viscerale. La patologia viscerale di tipo 3 è quasi identica a quella di tipo 1, ma è generalmente più grave. I segni precoci a livello del SNC possono essere limitati a difetti dello sguardo laterale, che possono rimanere stabili per decenni; il ritardo mentale può essere lentamente evolutivo o stazionario. Questa variante è più frequente fra gli individui di origine svedese.

MALATTIA DI NIEMANN-PICK

La malattia di Niemann-Pick (*Niemann-Pick disease*, NPD) è una malattia autosomica recessiva causata da un deficit di sfingomielinosi acida. La NPD di tipo A si distingue da quella di tipo B soprattutto per l'esordio precoce e per la compromissione rapidamente progressiva del SNC. La NPD di tipo A esordisce tipicamente entro i primi 6 mesi di vita con precoce e rapido deterioramento del SNC, deficit dell'accrescimento e grave epatosplenomegalia. La NPD di tipo B, invece, è caratterizzata da un'età di esordio variabile, da epatosplenomegalia di entità variabile e dalla possibile comparsa di cirrosi con sostituzione delle cellule epatiche da parte di cellule schiumose. I pazienti affetti presentano una pneumopatia progressiva con

* La terapia enzimatica si basa sulla somministrazione endovenosa di β-glicosidasi; il trattamento migliora i sintomi e i segni clinici della malattia ma ha lo svantaggio di costringere il paziente a una terapia endovenosa a vita. Inoltre, il farmaco non supera la barriera ematoencefalica e non può prevenire/attenuare le manifestazioni neurologiche, ove esse siano presenti. Un'alternativa terapeutica è l'*N*-butildeossi-irimicina (OGT 918), che determina una riduzione dei substrati che causano l'accumulo di glicolipidi. Questa terapia, somministrata per via orale (100 mg 3 volte al giorno) può essere associata a quella enzimatica per ridurne la posologia, o essere considerata un'alternativa (di pari efficacia, seppur in tempi più lunghi). Per ulteriori approfondimenti si rimanda a: Zimran A. et al. Gaucher disease and the clinical experience with substrate reduction therapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358:961, 2003. [*N.d.C.*]

dispnea, ipossiemia e un quadro radiologico di infiltrato reticolare. Cellule schiumose sono presenti negli alveoli, nei vasi linfatici e nelle arterie polmonari. L'epatopatia o la pneumopatia progressiva causano il decesso in età adolescenziale.

La diagnosi viene posta sulla base del riscontro di una netta riduzione dell'attività sfingomielinasica (1-10% del normale) nelle cellule nucleate. Non esiste alcun trattamento specifico per la NPD. L'efficacia del trapianto di fegato o di midollo osseo non è stata ancora dimostrata.* Stanno per iniziare i primi trial clinici condotti sull'efficacia della terapia enzimatica nei pazienti con NPD.

MUCOPOLISACCARIDOSI

La mucopolisaccaridosi di tipo I (MPS I) è una malattia a trasmissione autosomica recessiva determinata dal deficit di α-L-iduronidasi. Tradizionalmente è stata divisa in tre gruppi: 1) malattia di Hurler caratterizzata da gravi deficit associati a neurodegenerazione; 2) malattia di Scheie caratterizzata da esordio tardivo senza coinvolgimento neurologico e manifestazioni relativamente meno gravi a carico di altri apparati; 3) malattia di Hurler-Scheie con caratteristiche intermedie. La malattia di Hurler-Scheie si presenta con un coinvolgimento somatico grave senza disturbi neurologici.

La MPS I si manifesta spesso nel periodo neonatale o precocemente durante l'infanzia con riniti croniche, opacità corneali ed epatosplenomegalia. Con il progredire della malattia quasi tutti gli apparati possono essere coinvolti. Nelle forme più gravi l'interessamento cardiaco e respiratorio espone al rischio di morte già durante l'infanzia. Il coinvolgimento scheletrico può essere abbastanza grave da determinare limitazione nei movimenti.

Due sono i trattamenti attualmente utilizzati per la MPS I. Il trapianto di cellule staminali è il trattamento standard per i pazienti con esordio durante l'infanzia e che presentano segni di degenerazione neurologica o a rischio di svilupparla. Tale terapia determina la stabilizzazione della malattia a carico del sistema nervoso centrale e la regressione dell'epatosplenomegalia. Inoltre migliora il coinvolgimento cardiaco e respiratorio. Il trapianto di cellule staminali non elimina il danno corneale e non è in grado di bloccare la progressione del danno scheletrico. La seconda terapia oggi disponibile è la sostituzione enzimatica, che migliora l'epatosplenomegalia e il coinvolgimento cardiaco e respiratorio. Non essendo in grado di passare la barriera ematoencefalica, non determina miglioramenti a carico del sistema nervoso centrale. La terapia enzimatica e il trapianto di cellule staminali sembrano avere effetti simili per quanto riguarda segni e sintomi che non coinvolgono il sistema nervoso centrale. La terapia enzimatica presenta un più basso rischio di complicanze gravi e può essere vantaggiosa nei pazienti che non presentano degenerazione del sistema nervoso centrale. La terapia combinata è stata utilizzata facendo precedere la terapia enzimatica, al fine di ridurre la gravità della malattia prima del trapianto. Comunque l'esperienza relativa a questo approccio è ancora insufficiente e i suoi vantaggi rispetto alla sola terapia con cellule staminali non sono chiari.

La terapia enzimatica è stata recentemente approvata dalla U.S. Food and Drug Administration (FDA) anche per il trattamento della malattia di Maroteaux-Lamy (MPS VI), una rarissima patologia autosomica recessiva caratterizzata da epatosplenomegalia, alterazioni ossee, cardiache e respiratorie simili a quelle della MPS I. Essa è dovuta al deficit di arilsulfatasi B e non si associa a degenerazione neurologica.

La malattia di Hunter (MPS II) è trasmessa con modalità X-linked ed è legata al deficit di iduronato solfatasi; le sue manifestazioni sono molto simili a quelle della MPS I, compresa la degenerazione neurologica, ma sono assenti le opacità corneali o altre anomalie oftalmiche. Analogamente alla MPS I, la MPS II presenta manifestazioni cliniche variabili. Sfortunatamente il trapianto di cellule staminali non ha avuto successo nel trattamento delle alterazioni a carico del sistema nervoso centrale associate alla MPS II. La sostituzione enzimatica è stata approvata dalla FDA e dall'EMEA per il trattamento dei pazienti con MPS II.

MALATTIA DI POMPE

Il deficit di maltasi acida (α-glucosidasi acida), anche noto come *malattia di Pompe*, è una patologia da accumulo lisosomiale e di glicogeno, ereditata con modalità autosomica recessiva. La classica forma grave infantile si manifesta con ipotonia, miocardiopatia ed epatosplenomegalia. Questa variante è rapidamente progressiva e causa generalmente la morte entro il primo anno di vita. Analogamente a quanto descritto per altre malattie da accumulo lisosomiale, esistono tuttavia forme a esordio precoce e forme a esordio tardivo. Il tipico paziente affetto da forma a esordio tardivo manifesta una miopatia lentamente progressiva simile alla distrofia del cingolo scapolare. Con il progredire della patologia, può svilupparsi insufficienza respiratoria. Negli stadi tardivi i pazienti possono necessitare di ventilazione assistita e presentano difficoltà alla deglutizione o nel controllo vescicale o intestinale. La miocardiopatia in genere non si manifesta nella malattia di Pompe a esordio tardivo.

La FDA ha recentemente approvato la terapia sostitutiva enzimatica per via infusiva per il trattamento della malattia di Pompe. Tale trattamento comporta un significativo beneficio nelle forme infantili con miglioramento della funzionalità cardiaca e aumento dell'aspettativa di vita. In molti dei bambini trattati si è osservato un miglioramento della funzione respiratoria. In alcuni bambini si sono manifestati decisi miglioramenti motori, mentre in altri solo lievi cambiamenti del tono e della forza muscolare. Sono descritti alcuni casi aneddotici di miglioramenti delle forme a esordio tardivo dopo terapia sostitutiva enzimatica, ma al momento attuale si tratta di studi limitati. È probabile che anche i pazienti con difetti di α-glucosidasi acida a esordio tardivo possano trarre beneficio dalla terapia enzimatica, intrapresa precocemente, prima che si instaurino alterazioni irreversibili, tipiche delle forme più avanzate.

BIBLIOGRAFIA

CLARKE JT: Narrative review: Fabry disease. Ann Intern Med 146:425, 2007

GIUGLIANI R et al: Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. Pediatrics 120:405, 2007

MUENZER J et al: A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Mol Genet Metab 90:329, 2007

RISCH N: Molecular epidemiology of Tay-Sachs disease. Adv Genet 44:233, 2001

SCHIFFMANN R, BRADY RO: New prospects for the treatment of lysosomal storage diseases. Drugs 62:733, 2002

SCRIVER CR et al (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; *ommbid.com*, 2006

ZHAO H, GRABOWSKI GA: Gaucher disease: Perspectives on a prototype lysosomal disease. Cell Mol Life Sci 59:694, 2002

* I primi trapianti di cellule staminali emopoietiche sono stati iniziati molti anni fa e oggi si dispone di dati a lungo termine che dimostrano nei soggetti trapiantati una normale attività enzimatica senza necessità di alcuna terapia. In questi pazienti si assiste anche alla regressione del danno neurologico, tanto più probabile e completa quanto più precoce è stato l'intervento terapeutico (idealmente nei primi mesi di vita). Non sono, invece, ancora disponibili i risultati dei trial clinici con terapia enzimatica. Per ulteriori approfondimenti si rimanda a: Krivi T.W. Allogenic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases. *Sprigr Semin Immunopathol* 26:119, 2004. [*N.d.C.*]

356 Malattie da accumulo di glicogeno e altre alterazioni ereditarie del metabolismo dei carboidrati

Yuan-Tsong Chen

Il metabolismo dei carboidrati svolge un ruolo vitale nella funzione cellulare, fornendo l'energia necessaria per la maggior parte dei processi metabolici. Le principali vie metaboliche coinvolte nel metabolismo dei carboidrati sono illustrate nella figura 356-1. Il glucosio è il principale substrato del metabolismo energetico nella specie umana. Il metabolismo del glucosio genera ATP attraverso la glicolisi e l'ossidazione fosforilativa mitocondriale. La sorgente di glucosio nella dieta è rappresentata dai polisaccaridi (principalmente amido) e dai disaccaridi (incluso lattosio, maltosio e saccarosio). Galattosio e fruttosio sono altri due monosaccaridi che forniscono combustibile per il metabolismo cellulare; comunque, il loro ruolo come "carburante" è molto meno significativo di quello del glucosio. Il galattosio è derivato dal lattosio (galattosio + glucosio), che si trova nel latte e nei suoi derivati. Il galattosio è anche un importante componente di alcuni glicolipidi, glicoproteine e glicosaminoglicani. Le due fonti dietetiche di fruttosio sono il saccarosio (fruttosio + glucosio), un comune dolcificante, e il fruttosio stesso, presente nella frutta, nei vegetali e nel miele.

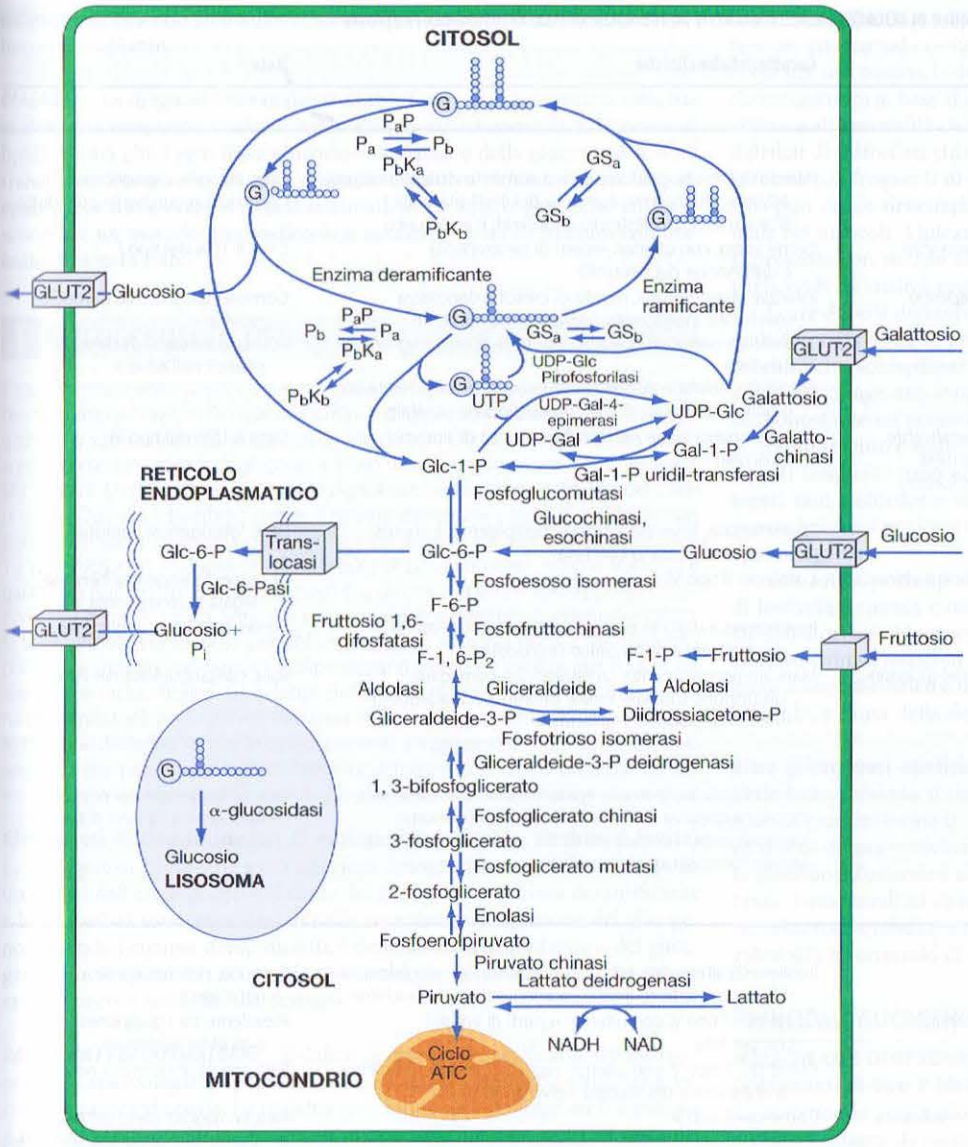


FIGURA 356-1 Vie metaboliche correlate alle malattie da accumulo di glicogeno e ai disturbi del metabolismo del galattosio e del fruttosio. Le abbreviazioni non usuali sono le seguenti: GS_a, glicogeno sintasi attiva; GS_b, glicogeno sintasi inattiva; P_a, fosforilasi attiva; P_b, fosforilasi inattiva; P_aP, fosforilasi *a* fosfatasi; P_bK_a, fosforilasi *b* chinasi attiva; P_bK_b, fosforilasi *b* chinasi inattiva; G, glicogenina, proteina "primer" per la sintesi del glicogeno. [*Da:* AR Beaudet, in KJ Isselbacher et al. (eds), *Harrison – Principi di medicina interna*, 13ª ed., Milano, McGraw-Hill Libri Italia, 1995; con modifiche.]

Il glicogeno, la forma in cui il glucosio viene immagazzinato nelle cellule animali, è composto da residui di glucosio uniti in catene lineari, attraverso legami α1-4, ramificate a intervalli di 4-10 residui con legami α1-6. La molecola ramificata di glicogeno può avere un peso molecolare di molti milioni e può aggregarsi a formare strutture riconoscibili al microscopio elettronico. I difetti del metabolismo del glicogeno causano un tipico accumulo di questo carboidrato nei tessuti, da cui il nome di *malattie da accumulo di glicogeno*. I difetti della gluconeogenesi o delle vie glicolitiche, incluso il metabolismo del galattosio e del fruttosio, non causano in genere accumulo di glicogeno.

Le manifestazioni cliniche dei vari disturbi del metabolismo glucidico differiscono notevolmente tra loro. Il quadro sintomatologico può variare da asintomatico a letale. A differenza delle mucopolisaccaridosi o di altre malattie che causano accumulo di metaboliti, la terapia dietetica è efficace in molte delle malattie a carico del metabolismo glucidico. Tutti i geni responsabili dei difetti ereditari del metabolismo dei carboidrati sono stati clonati e le mutazioni sono state identificate. Si stanno utilizzando i progressi nella conoscenza delle basi molecolari di queste patologie per migliorarne i processi di diagnosi e cura e alcune di queste malattie sono candidate a essere tra le prime in cui verranno compiuti tentativi di terapia enzimatica sostitutiva e di terapia genica.

Storicamente, le malattie da accumulo di glicogeno sono state classificate numericamente nell'ordine in cui i difetti enzimatici sono stati identificati. Esse vengono classificate anche a seconda dell'organo coinvolto e delle manifestazioni cliniche. Questo è il criterio seguito nel presente capitolo (Tab. 356-1). La frequenza complessiva di tutte le forme di malattie da accumulo di glicogeno è circa 1 su 20 000 nati vivi; la maggior parte è ereditata in modo autosomico recessivo, ma il deficit di fosfoglicerato chinasi e una forma di deficit di fosforilasi chinasi hanno una trasmissione legata al cromosoma X. Le più comuni malattie nell'infanzia sono il deficit di glucosio-6-fosfatasi (tipo I), il deficit di α-glucosidasi acida lisosomiale (tipo II), il deficit di enzima deramificante (tipo III) e il deficit di fosforilasi chinasi epatica (tipo IX). La malattia più comune nell'adulto è il deficit di miofosforilasi (tipo V o malattia di McArdle).

PRINCIPALI GLICOGENOSI EPATICHE

MALATTIE CON EPATOMEGALIA E IPOGLICEMIA

Glicogenosi di tipo I (deficit di glucosio-6-fosfatasi o di translocasi, malattia di von Gierke) La glicogenosi di tipo I è un'affezione autosomica recessiva causata da un difetto della glucosio-6-fosfatasi epatica, renale e della mucosa intestinale. Essa può essere suddivisa in due sottotipi: il tipo Ia, caratterizzato da un deficit dell'enzima glucosio-6-fosfatasi, e il tipo Ib, dovuto a un deficit di translocasi, la quale trasporta il glucosio-6-fosfato attraverso la membrana microsomiale. Il deficit di entrambi i tipi porta a un'inadeguata trasformazione del glucosio-6-fosfato in glucosio nel fegato, rendendo i soggetti affetti suscettibili di ipoglicemia a digiuno.

DATI CLINICI E DI LABORATORIO Nei pazienti con la malattia di tipo I si possono sviluppare ipoglicemia e acidosi lattica nel periodo neonatale, ma più comunemente i sintomi si presentano a 3-4 mesi di età con epatomegalia. Ipoglicemia e acidosi lattica possono svilupparsi dopo un breve digiuno. Questi bambini spesso presentano una facies simile a quella di una bambola, arti relativamente sottili, bassa statura e addome prominente, dovuto all'imponente epatomegalia; i reni sono aumentati di dimensioni mentre la milza e il cuore sono di dimensioni normali. Gli epatociti sono rigonfi di glicogeno e di lipidi con voluminosi e prominenti vacuoli. Nonostante l'epatomegalia, gli enzimi epatici sono generalmente normali o quasi normali. La tendenza alle ecchimosi e all'epistassi è associata a un prolungamento del tempo di sanguinamento, per effetto della compromissione dei processi di aggregazione/adesione delle piastrine. È presente iperuricemia. L'iperlipidemia comprende un aumento dei trigliceridi, del colesterolo e dei fosfolipidi. I pazienti affetti da glicogenosi di tipo Ib sono inoltre caratterizzati da infezioni batteriche ricorrenti e da ulcere orali e intestinali, dovute alla neutropenia e a un'alterata funzione dei neutrofili.

COMPLICANZE A LUNGO TERMINE La gotta generalmente diventa sintomatica in età puberale come risultato dell'iperuricemia di lunga data. La pubertà è spesso ritardata. In pratica, tutte le donne presentano segni ecografici di ovaie policistiche; tuttavia, le altre caratteristiche cliniche della sindrome dell'ovaio policistico, come acne e irsutismo, sono assenti. In seguito alle anomalie lipidiche vi è un rischio maggiore di pancreatite. Nei pazienti adulti non sono infrequenti le fratture e il riscontro di segni radiografici di osteopenia, mentre nei soggetti prepuberi il contenuto minerale dell'osso radiale è significativamente ridotto. Entro la seconda o la terza decade di vita la maggior parte dei pazienti affetti da glicogenosi di tipo I sviluppa adenomi epatici che possono andare incontro a emorragie e, in alcuni casi, a degenerazione maligna. La nefropatia rappresenta una grave complicanza tardiva. Quasi tutti i pazienti di età superiore a 20 anni hanno proteinuria e molti presentano ipertensione, calcoli renali, nefrocalcinosi e alterazioni della clearance della creatinina. In alcuni pazienti la funzione re-

TABELLA 356-1 CARATTERISTICHE DELLE MALATTIE DA ACCUMULO DI GLICOGENO E DELLE MALATTIE METABOLICHE DEL GALATTOSIO E DEL FRUTTOSIO

Tipo/nome comune	Difetto di base	Caratteristiche cliniche	Note
Glicogenosi epatiche			
Malattie con epatomegalia e ipoglicemia			
Ia/von Gierke	Glucosio-6-fosfatasi	Ritardo di crescita, epatomegalia e aumento delle dimensioni del rene, ipoglicemia, aumento dei livelli plasmatici di acido lattico, colesterolo, trigliceridi e acido urico	Comune, grave ipoglicemia Complicanze tardive in età adulta
Ib	Glucosio-6-fosfato translocasi	Come sopra, con ulteriori reperti di neutropenia e disfunzione dei neutrofili	Circa il 10% del tipo I
IIIa/Cori o Forbes	Enzimi deramificanti epatico e muscolare	Infanzia: epatomegalia, ritardo di crescita, debolezza muscolare, ipoglicemia, iperlipidemia, aumento delle transaminasi epatiche; i sintomi epatici migliorano con l'età Età adulta: atrofia e debolezza muscolare; esordio nel terzo o quarto decennio di vita; miocardiopatia variabile	Comune, ipoglicemia di media gravità Possibile sviluppo di cirrosi epatica nell'adulto
IIIb	Deficit di enzima deramificante epatico, normale attività dell'enzima deramificante muscolare	Sintomi epatici come nel tipo IIIa; assenza di sintomi muscolari	Circa il 15% del tipo III
VI/Hers	Fosforilasi epatica	Epatomegalia, lieve ipoglicemia, iperlipidemia e chetosi; i sintomi migliorano con l'età	Rara, "glicogenosi benigna"
IX/deficit di fosforilasi chinasi	Subunità α della fosforilasi chinasi epatica	Come per il tipo VI	Comune, "glicogenosi benigna", legata al cromosoma X
0/deficit di glicogeno sintasi	Glicogeno sintasi	Ipoglicemia a digiuno e chetosi, elevato acido lattico e iperglicemia dopo carico di glucosio	Diminuite riserve di glicogeno
XI/Fanconi-Bickel	Proteina di trasporto del glucosio-2	Mancato accrescimento, rachitismo, epatomegalia, disfunzione tubulare renale prossimale, inadeguato utilizzo di glucosio e galattosio	Rara, consanguineità nel 70%
Alterazioni associate a cirrosi epatica			
IV/Andersen	Enzima ramificante	Deficit di crescita, ipotonia, epatomegalia, splenomegalia, cirrosi progressiva e insufficienza epatica (la morte generalmente si verifica prima del quinto anno di vita); alcune forme senza progressione	Una delle glicogenosi più rare; esistono altre varianti di tipo neuromuscolare
Glicogenosi muscolari			
Malattie con compromissione muscoloenergetica			
V/McArdle	Fosforilasi muscolare	Intolleranza all'esercizio fisico, crampi muscolari, mioglobinuria dopo esercizio fisico intenso, aumento della creatinchinasi	Comune, predominante nei maschi
VII/Tarui	Fosfofruttochinasi – subunità muscolare	Come per il tipo V, con ulteriori reperti di emolisi compensata	Prevalente tra i giapponesi e gli ebrei ashkenazi
Deficit di fosfoglicerato chinasi	Fosfoglicerato chinasi	Come per il tipo V, con ulteriori reperti di anemia emolitica e disfunzione del sistema nervoso centrale	Rara, legata al cromosoma X
Deficit di fosfoglicerato mutasi	Fosfoglicerato mutasi – subunità muscolare	Come per il tipo V	Rara; la maggior parte dei pazienti è di origine afroamericana
Deficit di lattato deidrogenasi	Lattico deidrogenasi – subunità muscolare	Come per il tipo V, con ulteriori reperti di eruzione cutanea eritematosa e rigidità della muscolatura uterina, responsabile nelle femmine di difficoltà durante il parto	Rara
Deficit di fruttosio-1,6-bifosfato aldolasi	Fruttosio-1,6-bifosfato aldolasi A	Come per tipo V, con ulteriori reperti di anemia emolitica	Rara
Deficit di piruvato chinasi	Piruvato chinasi – isoforma muscolare	Crampi muscolari e/o debolezza rigidità muscolare	Rara
Deficit di fosforilasi chinasi muscolare	Fosforilasi chinasi muscolospecifica	Come per il tipo V; alcuni pazienti possono presentare debolezza muscolare e atrofia	Rara, autosomica recessiva
Deficit di β-enolasi	β-enolasi muscolare	Intolleranza allo sforzo	Rara
Alterazioni con miopatia scheletrica progressiva e/o miocardiopatia			
II/Pompe	α-glucosidasi acida lisosomiale	Infantile: ipotonia, debolezza muscolare, cardiomegalia e insufficienza cardiaca, precocemente mortale Giovanile e adulta: debolezza e atrofia progressiva dei muscoli scheletrici, i muscoli prossimali e quelli respiratori sono gravemente compromessi	Comune, livelli di attività enzimatica non dosabili o molto bassi nella forma infantile; attività enzimatica residua nella forma a esordio tardivo
Deficit di fosforilasi chinasi cardiaca	Fosforilasi chinasi cardiospecifica	Miocardiopatia grave e insufficienza cardiaca precoce	Molto rara
Malattie metaboliche del galattosio			
Galattosemia con deficit di uridiltransferasi	Galattosio-1-fosfato uridiltransferasi	Vomito, epatomegalia, ittero, cataratta, aminoaciduria, mancato accrescimento	Complicanze a lungo termine nonostante diagnosi e trattamento precoci
Deficit di galattochinasi	Galattochinasi	Cataratta	Benigna
Deficit di difosfato galattosio-4-epimerasi	Uridindifosfato galattosio-4-epimerasi	Simile al deficit di transferasi con ulteriori reperti di ipotonia e sordità nervosa	Benigna, con varianti
Malattie metaboliche del fruttosio			
Fruttosuria essenziale	Fruttochinasi	Asintomatica, urine positive per sostanza riducente	Benigna
Intolleranza al fruttosio ereditaria	Fruttosio-1-fosfato aldolasi B	Vomito, letargia, mancato accrescimento, insufficienza epatica	Prognosi buona con diagnosi precoce e restrizioni del fruttosio
Deficit di fruttosio-1,6-difosfatasi	Fruttosio-1,6-difosfatasi	Ipoglicemia episodica e acidosi lattica	Evitare il digiuno, prognosi buona

nale si deteriora fino all'insufficienza completa, rendendo necessaria la dialisi o un trapianto.

DIAGNOSI La diagnosi della malattia di tipo I può essere sospettata sulla base della presentazione clinica e dei livelli plasmatici anomali di lattato e di lipidi. Prima che i geni della glucosio-6-fosfatasi e della glucosio-6-fosfato translocasi fossero clonati, una diagnosi definitiva richiedeva una biopsia epatica per dimostrare il deficit enzimatico. Le analisi genetiche costituiscono ora un metodo diagnostico non invasivo per molti pazienti con malattie di tipo Ia e Ib.

TRATTAMENTO GLICOGENOSI DI TIPO I

Il trattamento è volto a mantenere normali i livelli glicemici e questo obiettivo viene raggiunto attraverso l'infusione continua di glucosio mediante sondino nasogastrico o somministrazione orale di amido di mais crudo. L'amido di mais crudo agisce come una forma di glucosio a lento rilascio e può essere somministrato alla dose di 1,6 g/kg di peso corporeo ogni 4 ore nei bambini al di sotto dei 2 anni di età. Quando il bambino cresce, il regime alimentare a base di amido di mais può essere somministrato ogni 6 ore per via orale in soluzione (in proporzione 1:2 peso/volume) alla dose di 1,75-2,5 g/kg di peso corporeo. Poiché fruttosio e galattosio non possono essere convertiti a glucosio libero, il loro apporto dietetico deve essere limitato. Sono necessari integratori dietetici di vitamine e calcio. Si somministra allopurinolo per abbassare i livelli di acido urico. L'iperlipidemia può essere ridotta con farmaci ipolipemizzanti, come gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi e l'acido fibrico. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) sono utili nel trattamento della microalbuminuria, un indicatore precoce di danno renale in questi pazienti. L'integrazione con citrato può essere utile per prevenire o trattare la nefrocalcinosi e lo sviluppo di calcoli urinari.

Glicogenosi di tipo III (deficit di enzima deramificante, destrinosi limite) Le glicogenosi di tipo III sono affezioni autosomiche recessive causate da un deficit dell'enzima deramificante del glicogeno. L'enzima deramificante e la fosforilasi sono responsabili della completa degradazione del glicogeno. Quando l'enzima deramificante è deficitario, la degradazione del glicogeno è incompleta e si accumula una molecola di glicogeno che ha catene esterne brevi e somiglia alla destrina.

DATI CLINICI E DI LABORATORIO Il deficit di enzima deramificante del glicogeno causa epatomegalia, ipoglicemia, bassa statura, miopatia scheletrica variabile e miocardiopatia. La malattia generalmente coinvolge sia il fegato sia il muscolo ed è chiamata *glicogenosi di tipo IIIa*. Tuttavia, nel 15% circa dei pazienti la malattia sembra coinvolgere solo il fegato ed è classificata come *tipo IIIb*. Nell'infanzia si verificano ipoglicemia, iperlipidemia e aumento dei livelli delle transaminasi. Al contrario della glicogenosi di tipo I, la chetosi a digiuno è importante e le concentrazioni plasmatiche di acido lattico e di acido urico sono generalmente normali. I livelli sierici di creatinchinasi possono a volte essere utilizzati per identificare i pazienti con coinvolgimento muscolare, ma livelli normali di questo enzima non consentono di escludere un deficit di enzimi muscolari. Nella maggior parte dei pazienti con glicogenosi di tipo III l'epatomegalia migliora con l'età; comunque nel paziente adulto possono svilupparsi cirrosi epatica ed epatocarcinoma.

DIAGNOSI Nella malattia da accumulo di glicogeno di tipo IIIa il deficit di attività dell'enzima deramificante può essere dimostrato nel fegato, nel muscolo scheletrico e nel cuore. Al contrario, i pazienti affetti dal tipo IIIb hanno deficit di enzima deramificante nel fegato ma non nel muscolo. In passato, per stabilire definitivamente il sottotipo della malattia, era necessario il dosaggio enzimatico sia nel fegato che nel muscolo. Oggi le analisi genetiche consentono una diagnosi di sottotipo non invasiva nella maggior parte dei pazienti.

TRATTAMENTO GLICOGENOSI DI TIPO III

Nella glicogenosi di tipo III il trattamento dietetico è meno importante che in quella di tipo I. Se è presente ipoglicemia sono generalmente efficaci pasti ad alto contenuto di carboidrati, con supplemento di amido di mais o nutrizione notturna mediante sondino gastrico. Una dieta ad alto contenuto proteico durante il giorno, associata all'infusione enterale notturna di proteine, può essere tentata nei pazienti con miopatia, ma non è stato ancora stabilito se tale regime dietetico sia efficace.

Malattia da accumulo di glicogeno di tipo IX (deficit di fosforilasi chinasi epatica) I difetti di fosforilasi chinasi causano un gruppo eterogeneo di glicogenosi. Il complesso enzimatico fosforilasi chinasi è costituito da quattro subunità (α, β, γ e δ), ciascuna delle quali è codificata da un gene differente, situato sul cromosoma X o su autosomi, espresso in maniera diversa nei vari tessuti. Il deficit di fosforilasi chinasi può essere suddiviso in alcuni sottotipi in base al gene/subunità coinvolto, al tessuto principalmente affetto e alla modalità di trasmissione ereditaria. Il sottotipo più comune è il deficit di fosforilasi chinasi epatica legato al cromosoma X, che è una delle forme più frequenti di glicogenosi epatica. L'attività della fosforilasi chinasi può essere deficitaria anche negli eritrociti e nei leucociti, ma è normale nei muscoli. Tipicamente, un bambino di età compresa tra 1 e 5 anni si presenta con ritardo di crescita ed epatomegalia. I livelli di colesterolo, trigliceridi ed enzimi epatici sono lievemente aumentati. La chetosi si può verificare dopo il digiuno. I livelli di acido lattico e di acido urico sono normali. L'ipoglicemia, se presente, non è grave. L'epatomegalia e le anomalie biochimiche scompaiono gradualmente con l'età. La maggior parte degli adulti raggiunge una statura finale normale ed è praticamente asintomatica, nonostante un persistente deficit di fosforilasi chinasi.

Il trattamento è sintomatico. Una dieta ad alto contenuto di carboidrati e pasti frequenti sono efficaci nel prevenire l'ipoglicemia, ma alcuni pazienti non richiedono un trattamento specifico. La prognosi è generalmente buona; i pazienti adulti presentano una statura normale e minima epatomegalia.

Altri sottotipi comprendono una forma autosomica recessiva di deficit di fosforilasi epatica e muscolare, una forma autosomica recessiva di deficit di fosforilasi chinasi epatica che spesso evolve a cirrosi, un deficit di fosforilasi chinasi muscolo-specifica che causa crampi e mioglobinuria in seguito a esercizio fisico e una forma specifica cardiaca che risulta letale in età infantile, a causa della deposizione massiva di glicogeno nel miocardio.

Altre glicogenosi epatiche con epatomegalia e ipoglicemia Queste malattie comprendono il deficit di glicogeno sintasi (tipo 0) e la glicogenosi epatica con sindrome di Fanconi renale (tipo XI). Quest'ultima è causata da difetti di una proteina di trasporto del glucosio (GLUT-2), che trasporta glucosio all'interno e all'esterno di epatociti, cellule pancreatiche e membrane basolaterali di cellule epiteliali intestinali e renali. La malattia è caratterizzata da tubulopatia prossimale, difetto di utilizzazione di glucosio e galattosio e accumulo di glicogeno nel fegato e nel rene.

PRINCIPALI GLICOGENOSI MUSCOLARI

MALATTIE CON COMPROMISSIONE MUSCOLOENERGETICA

Glicogenosi di tipo V (deficit di fosforilasi muscolare, malattia di McArdle) La malattia da accumulo di glicogeno di tipo V è un'affezione autosomica recessiva causata da un deficit di fosforilasi muscolare. La malattia di McArdle è il prototipo dei disturbi muscoloenergetici, poiché il deficit enzimatico riduce la produzione di ATP mediante glicogenolisi e dà luogo ad accumulo di glicogeno.

DATI CLINICI E DI LABORATORIO I sintomi si manifestano generalmente nella vita adulta e sono caratterizzati da intolleranza all'esercizio fisico e crampi muscolari. Due tipi di attività tendono a causare i sintomi: 1) un breve esercizio molto intenso, come una corsa breve e veloce o il trasportare carichi pesanti; 2) un'attività meno intensa ma più sostenuta, come salire le scale o camminare in salita. L'esercizio fisico moderato, come camminare in pianura, può essere tollerato dalla maggior parte dei pazienti per lunghi periodi di tempo. Circa la metà dei pazienti riferisce la presenza di urine color borgogna dopo un esercizio fisico, conseguenti alla mioglobinuria secondaria alla rabdomiolisi. L'intensa mioglobinuria che interviene dopo un esercizio fisico vigoroso può causare insufficienza renale. In rari casi i reperti elettromiografici possono suggerire la presenza di una miopatia infiammatoria e la diagnosi può essere confusa con quella di una polimiosite.

I livelli sierici di creatinchinasi sono generalmente elevati a riposo e aumentano dopo l'esercizio. L'esercizio provoca anche un aumento dell'ammoniemia e dei livelli plasmatici di inosina, ipoxantina e acido urico. Queste ultime anomalie sono attribuibili all'aumentato riciclo dei nucleotidi purinici muscolari, a fronte dell'insufficiente produzione di ATP.

DIAGNOSI Il mancato aumento dei livelli plasmatici di acido lattico e un'esagerata elevazione dell'ammoniemia dopo un esercizio ischemico sono patognomonici di glicogenosi muscolare e indicano un difetto della conversione del glicogeno o del glucosio in lattato. L'anomala risposta all'esercizio fisico, tuttavia, non si limita al tipo V, potendosi verificare anche in altri difetti della glicogenolisi o della glicolisi, come nel deficit di fosfofruttochinasi muscolare o di enzima deramificante (quando il test viene effettuato dopo il digiuno). La diagnosi definitiva viene posta mediante dosaggio

dell'attività enzimatica nel tessuto muscolare o con analisi diretta della mutazione nel gene della miofosforilasi.

T GLICOGENOSI DI TIPO V

In generale, evitare intensi esercizi muscolari può prevenire i gravi episodi di rabdomiolisi. Tuttavia, un esercizio fisico moderato e regolare è raccomandato per migliorare le capacità fisiche. Il saccarosio somministrato prima di un esercizio può notevolmente migliorare in questi pazienti la tolleranza all'esercizio fisico. Una dieta ad alto tenore di proteine può aumentare la tolleranza allo sforzo ed è stato dimostrato che l'integrazione con creatina migliora la funzione muscolare in alcuni pazienti. In generale, la patologia non sembra influire sulla longevità.

MALATTIE CON MIOPATIA SCHELETRICA PROGRESSIVA E/O MIOCARDIOPATIA

Malattia da accumulo di glicogeno di tipo II (deficit di α-1,4 glucosidasi acida, malattia di Pompe) La malattia di tipo II è un'affezione autosomica recessiva da deficit di α-1,4 glucosidasi acida lisosomiale (maltasi acida), enzima responsabile della degradazione di glicogeno nei lisosomi. È caratterizzata da un accumulo di glicogeno nei lisosomi, al contrario di altre glicogenosi, dove l'accumulo è citoplasmatico.

DATI CLINICI E DI LABORATORIO La malattia comprende uno spettro di vari fenotipi, ciascuno costituito da miopatia con differente età di comparsa, coinvolgimento organico e gravità clinica. La più grave è la malattia a esordio infantile, con cardiomegalia, ipotonia e decesso prima dell'anno di età. I bambini appaiono normali alla nascita, ma presto sviluppano debolezza muscolare progressiva con difficoltà di nutrizione, macroglossia, epatomegalia e insufficienza cardiaca congestizia dovuta a miocardiopatia ipertrofica.

La forma a esordio giovanile o tardo-infantile è caratterizzata da manifestazioni muscoloscheletriche, generalmente senza coinvolgimento cardiaco, con decorso lentamente progressivo. La forma giovanile si presenta tipicamente con ritardo nel raggiungimento delle normali capacità motorie rispetto all'età e con difficoltà nella deambulazione. Queste manifestazioni sono seguite da difficoltà nella deglutizione, debolezza dei muscoli prossimali e interessamento dei muscoli respiratori. Il decesso può sopraggiungere prima della metà della seconda decade di vita.

La forma adulta si manifesta inizialmente con miopatia lentamente progressiva senza coinvolgimento cardiaco tra la seconda e la settima decade di vita. Il quadro clinico è dominato da debolezza muscolare prossimale progressiva con coinvolgimento del tronco. I sintomi iniziali possono essere rappresentati da insufficienza respiratoria che si manifesta con sonnolenza, cefalea mattutina, ortopnea e dispnea da sforzo.

I reperti di laboratorio comprendono elevati livelli sierici di creatinchinasi, di aspartato transaminasi e di lattico deidrogenasi, particolarmente nei bambini. La biopsia muscolare evidenzia vacuoli che si colorano positivamente alle colorazioni per il glicogeno e la fosfatasi acida muscolare è aumentata, probabilmente per l'aumento compensatorio degli enzimi lisosomiali. L'elettromiogramma mostra segni di miopatia, con irritabilità delle fibre muscolari e scariche pseudomiotoniche. La creatinchinasi sierica non è sempre elevata negli adulti e, a seconda del muscolo sottoposto a biopsia o valutato con l'elettromiografia, l'istologia muscolare o l'elettromiogramma possono non rivelare alcuna anomalia. È opportuno esaminare il muscolo affetto.

DIAGNOSI La diagnosi può essere posta sulla base della dimostrazione di assenza o riduzione dei livelli di attività α-glucosidasica acida nel muscolo o nei fibroblasti cutanei in coltura. Il deficit è generalmente più grave nella forma infantile che in quella giovanile o dell'adulto.

T GLICOGENOSI DI TIPO II

Un supporto notturno alla ventilazione può migliorare la qualità di vita dei pazienti con esordio tardivo della malattia, ed è indicato nei periodi di insufficienza respiratoria. È ora disponibile una terapia con alfa-aglucosidasi ricombinante, alla dose di 20 mg per kg di peso corporeo ogni 2 settimane per via intramuscolare. In alcuni studi clinici l'alfa-aglucosidasi ha dimostrato, in pazienti con malattia di Pompe a insorgenza infantile, rispetto ai controlli non trattati, un miglioramento della sopravvivenza in assenza di supporto ventilatorio e della funzione motoria.

GLICOGENOSI SIMILE ALLA MIOCARDIOPATIA IPERTROFICA

Il deficit della proteina 2 associata alla membrana lisosomiale (LAMP2, anche noto come malattia di Danon) e della proteinchinasi, subunità gamma 2 non catalitica (PRKAG2) attivata dall'AMP, determina un accumulo di glicogeno a livello cardiaco e del muscolo scheletrico. Dal punto di vista clinico, questi pazienti presentano una miocardiopatia ipertrofica. Questa miocardiopatia può essere distinta dalle altre forme di miocardiopatia ipertrofica determinate da mutazioni di geni codificanti per proteine del sarcomero sulla base dell'elettrofisiologia cardiaca. In queste forme da accumulo, infatti, si possono trovare preeccitazioni ventricolari e difetti di conduzione. L'esordio di sintomi cardiaci, come dolore toracico, palpitazioni, sincope e arresto cardiaco, si ha tra gli 8 e i 15 anni in caso di deficit di LAMP2, in pazienti più giovani rispetto a quelli con deficit di PRKAG2, in cui l'esordio dei sintomi si ha mediamente intorno ai 33 anni. La prognosi per il deficit di LAMP2 non è buona a causa della progressiva e precoce perdita della funzionalità cardiaca nell'adulto. Al contrario la miocardiopatia dovuta alla mutazione di PRKAG2 è compatibile con una sopravvivenza a lungo termine, sebbene i pazienti necessitino del posizionamento di un pacemaker e di un trattamento aggressivo delle aritmie.

PRINCIPALI MALATTIE DEL METABOLISMO DEL GALATTOSIO

La *galattosemia* "classica" è causata da un deficit di galattosio 1-fosfato uridiltransferasi. È una malattia grave, con precoce esordio sintomatologico; l'incidenza è di 1/60 000. Il neonato normalmente riceve fino al 20% di apporto calorico sotto forma di lattosio, che consiste in glucosio e galattosio. Senza la transferasi il neonato è incapace di metabolizzare il galattosio-1-fosfato (Fig. 356-1), il cui accumulo determina un danno a carico delle cellule parenchimali di rene, fegato e cervello.

Lo screening su vasta scala dei neonati permette di identificare precocemente i bambini affetti da galattosemia e di instaurare immediatamente le limitazioni dietetiche. L'eliminazione del galattosio dall'alimentazione fa regredire il ritardo di crescita e la disfunzione renale ed epatica, migliorando la prognosi. Nel follow-up a lungo termine, comunque, questi pazienti possono presentare alterazioni ovariche, con amenorrea primaria o secondaria, così come ritardo nello sviluppo e difficoltà di apprendimento, che possono divenire più gravi con l'età. Inoltre, la maggior parte dei pazienti presenta problemi di linguaggio e un numero minore mostra un ritardo di crescita e una compromissione del movimento e dell'equilibrio (con o senza atassia conclamata). Il trattamento della galattosemia, volto a evitare le complicanze a lungo termine, rimane una sfida.

Il deficit di *galattochinasi* (Fig. 356-1) provoca cataratta. Il deficit di *uridina difosfato galattosio 4-epimerasi* può essere benigno quando è limitato alle cellule ematiche, ma diventa grave quanto la galattosemia classica se la carenza enzimatica è generalizzata.

PRINCIPALI MALATTIE DEL METABOLISMO DEL FRUTTOSIO

Il deficit di *fruttochinasi* (Fig. 356-1) causa una condizione benigna, di riscontro accidentale, di solito dovuto all'individuazione del fruttosio come sostanza riducente nelle urine.

Il deficit di *fruttosio 1,6-bifosfato aldolasi* (aldolasi B, intolleranza ereditaria al fruttosio) dà luogo a una grave malattia dei neonati. Questi pazienti sono sani e asintomatici finché non viene ingerito fruttosio (generalmente da frutta, cereali dolcificati o latte in formula contenente saccarosio) o saccarosio (zucchero comune). Le manifestazioni cliniche possono comprendere ittero, epatomegalia, vomito, letargia, irritabilità e convulsioni. Gli esami di laboratorio fanno rilevare aumento del tempo di coagulazione, ipoalbuminemia, aumento della bilirubina e delle transaminasi e tubulopatia renale prossimale. Se la malattia non viene diagnosticata e persiste l'ingestione di fruttosio, possono verificarsi episodi di ipoglicemia e l'insufficienza epatica e renale può infine peggiorare fino al decesso. La terapia consiste nella completa eliminazione di tutte le fonti di saccarosio, fruttosio e sorbitolo dalla dieta. Con questo trattamento la disfunzione epatica e renale migliora e si verifica una ripresa dell'accrescimento. Lo sviluppo intellettuale non è generalmente coinvolto. Man mano che il soggetto cresce i sintomi si attenuano, anche in seguito all'ingestione di fruttosio. La prognosi a lungo termine è quindi buona.

Il deficit di *fruttosio 1,6-difosfatasi* è caratterizzato da episodi potenzialmente letali, che si verificano durante l'infanzia, di acidosi, ipoglicemia, iperventilazione, convulsioni e coma. Questi episodi sono scatenati da infezioni febbrili e gastroenteriti, quando l'apporto orale di cibo diminuisce. Gli esami di laboratorio rilevano bassi livelli di glucosio ematico, alti livelli di lattato e urato e acidosi metabolica. Al contrario dell'intolleranza ereditaria al fruttosio, non vi è generalmente avversione per i dolci e la funzione epatica e quella tubulare renale sono normali. La terapia degli attacchi acuti consiste nella correzione dell'ipoglicemia e dell'acidosi attraverso infusione intravenosa. Successivamente, evitando il digiuno ed eliminando il fruttosio e il saccarosio dal-

la dieta, è possibile prevenire ulteriori episodi di questo tipo. Per una prevenzione a lungo termine dell'ipoglicemia, può essere utile un apporto di carboidrati a lento rilascio, come la farina di granoturco. La prognosi è favorevole in quanto i pazienti che sopravvivono dopo l'infanzia si sviluppano normalmente.

BIBLIOGRAFIA

ARAD M et al: Glycogen storage disease presenting as hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 352:362, 2005

BALI DS, CHEN YT: Glycogen storage disease, in *Encyclopedia of Diagnostic Genomics and Proteomics*, J Fuchs, M Podda (eds). New York, Dekker, 2004

KISHNANI PS et al: Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. J Pediatr 149:89, 2006

—— et al: Recombinant human acid ±-glucosidase: Major clinical benefits in patients with infantile-onset Pompe disease. Neurology 68:99, 2007

KOEBERL DD et al: Glycogen storage disease type I and II: Treatment updates. J Inherited Metab Dis 30:159, 2007

OZEN H: Glycogen storage diseases: New perspectives. World J Gastroenterol 13(18):2541, 2007

VESSING J, HALLER RG: The effect of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease. N Engl J Med 349:2503, 2003

357 Malattie ereditarie del tessuto connettivo

Darwin J. Prockop, Malwina Czarny-Ratajczak

Le patologie ereditarie che riguardano i principali tessuti connettivi dell'organismo, come l'osso, la cute, i vasi sanguigni, la cartilagine e le membrane basali, sono fra le più comuni malattie genetiche dell'uomo. In questa sede si porrà attenzione principalmente a quelle malattie che presentano manifestazioni gravi, che sono relativamente comuni e sufficientemente note a livello molecolare, così da fornire modelli utili: l'osteogenesi imperfetta (OI), la sindrome di Ehlers-Danlos (SED), le condrodisplasie (CD), la sindrome di Marfan (SM), l'epidermolisi bollosa (EB) e la sindrome di Alport (SA).

TENTATIVO DI CLASSIFICAZIONE

La classificazione originale delle malattie del tessuto connettivo era basata sul tipo di trasmissione ereditaria, su gruppi di segni e sintomi, su alterazioni istologiche dei tessuti e su limitate informazioni a proposito dei difetti molecolari coinvolti. Questa classificazione includeva circa una dozzina di tipi e sottotipi per la OI, circa lo stesso numero per la SED e più di 200 per le CD. Tuttavia, l'identificazione delle basi genetiche di queste malattie ha permesso una nuova classificazione. Per esempio, la scoperta che la maggior parte dei pazienti con SM aveva mutazioni a carico del gene codificante per fibrillina 1 ha permesso di stabilire criteri più rigidi per definire la sindrome classica (tipo I). Questa scoperta ha reso possibile l'identificazione di una nuova sottocategoria di pazienti (tipo II) che presentano mutazioni su geni differenti. In altre malattie la correlazione fra genotipo e fenotipo è più difficile. Per esempio, la maggior parte dei pazienti con OI presenta mutazioni in uno dei due collageni di tipo I, ma poco si può dire sulla natura della mutazione e sulla gravità del fenotipo. Inoltre, in alcune di queste malattie la stessa mutazione non sempre determina lo stesso fenotipo sia in pazienti senza grado di parentela sia in membri della stessa famiglia. Ne deriva che le attuali classificazioni di queste malattie tendono a porre eccessivamente in risalto le differenze eziologiche tra le malattie genetiche gravi che compaiono nell'infanzia e quelle più comuni che compaiono più tardivamente nella vita. Per esempio, un piccolo sottogruppo di pazienti con osteoporosi postmenopausale presenta mutazioni del gene del procollagene I simili a quelle che provocano varianti di OI incompatibili con la vita. Ancora, un gruppo di pazienti affetti da aneurisma aortico familiare possiede mutazioni del gene per il procollagene di tipo III simili a mutazioni che sono in grado di determinare varianti mortali di SED di tipo IV. Occasionalmente, un gruppo di pazienti con osteoartrite primitiva generalizzata presenta mutazioni del gene per il procollagene II simili a quelle responsabili di forme letali di CD.

Come già detto, l'analisi genetica per la ricerca di mutazioni può essere d'aiuto nella classificazione di tali patologie (per es., SM). In molte sindromi, l'uso di tali test ha portato a criteri di classificazione clinica più rigorosi, rendendo l'analisi molecolare routinaria necessaria solo per rassicurare i pazienti e il nucleo familiare o per escludere mutazioni nei familiari con fenotipo più lieve. In altre sindromi l'analisi molecolare si è dimostrata meno utile per la difficoltà a correlare genotipo e fenotipo. Inoltre, molti di questi test sono costosi, perché richiedono reagenti, strumentazione e personale molto specializzato. È quindi difficile mantenere laboratori che eseguano questi test di routine, specialmente per quanto riguarda malattie rare o per quelle in cui uno stesso fenotipo può essere determinato da mutazioni a carico di numerosi geni diversi.

DEFINIZIONE E COMPOSIZIONE DEI TESSUTI CONNETTIVI

La caratteristica distintiva del tessuto connettivo consiste nel fatto che è costituito da macromolecole complesse, assemblate in una matrice extracellulare insolubile (Tab. 357-1). Le macromolecole comprendono almeno 28 differenti tipi di collagene associati ad altri componenti della matrice. Le differenze tra i tessuti connettivi dell'osso, della cute e della cartilagine sono in parte spiegate dal diverso contenuto di specifici componenti (Tab. 357-1). Per esempio, i tendini e i legamenti sono costituiti principalmente da fibrille di collagene di tipo I e da piccole quantità di altri componenti che aiutano le fibrille di tipo I a organizzarsi in fibre spesse e fasci fibrosi. La cartilagine è costituita principalmente da fibrille di collagene di tipo II a forma di arcate che vengono allungate da proteoglicani molto carichi elettricamente e organizzate da una serie ulteriore di molecole che si legano al collagene e agli stessi proteoglicani. La matrice extracellulare dell'aorta contiene collagene, che permette una facile distensione, ed elastina, che assicura elasticità. Le differenze tra i tessuti connettivi dipendono anche dall'organizzazione tridimensionale dei componenti molecolari. Le fibrille di collagene di tipo I dei tendini sono disposte in fasci di fibre spessi e paralleli, mentre le fibrille di collagene di tipo I della cute sono orientate in modo casuale. Nell'osso corticale le fibrille di collagene di tipo I formano molecole elicoidali che si dispongono intorno ai canali di Havers. I meccanismi che controllano la struttura tridimensionale dei componenti sono tuttora sconosciuti.

BIOSINTESI DEL TESSUTO CONNETTIVO

I tessuti connettivi si formano in gran parte per autoassemblaggio, mediante il quale una molecola di corrette dimensioni, forma e con adeguata superficie si lega ad altre molecole con la stessa o simile struttura in modo spontaneo. I meccanismi molecolari e le forze guida sono simili a quelli coinvolti nella formazione dei cristalli. Tali meccanismi sono però più complessi a causa dell'elevato numero di componenti coinvolte e delle diversa velocità con cui sono secrete nella matrice extracellulare.

Sintesi del collagene Il collagene ha una conformazione a tripla elica, in cui ognuna delle tre catene polipeptidiche α è costituita da una sequenza aminoacidica semplice e ripetitiva di 1000 aminoacidi, in cui la glicina (Gly) compare ogni tre aminoacidi. Pertanto, la sequenza di ogni catena α può essere indicata con $(\text{-Gly-X-Y-})_{333}$, dove X e Y rappresentano aminoacidi diversi dalla glicina. Per ripiegarsi in una tripla elica, ogni terzo aminoacido in una catena deve essere una glicina, il più piccolo aminoacido, poiché questo residuo deve stare in uno spazio ridotto dal punto di vista sterico dove le tre catene della triplice elica si incontrano. Molti degli aminoacidi in posizione X e Y sono residui di prolina e idrossiprolina, che grazie alla loro struttura ad anello conferiscono rigidità alla tripla elica.

Sono stati identificati 28 tipi differenti di collagene. Molti di questi sono elementi minori, probabilmente dotati di funzioni altamente specializzate. I collageni fibrillari sono proteine abbondanti che si osservano nei tessuti sotto forma di fibrille lunghe, notevolmente ordinate, con bande caratteristiche visibili al microscopio elettronico. Il collagene di tipo I è il costituente più abbondante ed è composto da due catene uguali α1(I) e da una terza catena α2(I) che è codificata da un gene diverso e differisce lievemente nella sua sequenza aminoacidica. Il collagene di tipo II è presente a livello delle cartilagini ed è costituito da tre catene identiche α(II). Il collagene di tipo III è composto da tre catene identiche α1(III). Si trova in piccole quantità in molti tessuti contenenti collagene di tipo I e in grandi quantità nei grossi vasi sanguigni. Il collagene di tipo IV è composto da tre catene α sintetizzate da ognuno di sei diversi geni. Si trova a livello delle membrane basali dove si autoassembla con la laminina e con altre macromolecole in una rete tridimensionale complessa al fine di costituire una barriera alla diffusione nel glomerulo renale, nell'alveolo polmonare e in altri tessuti.

TABELLA 357-1 COMPONENTI DI VARI TESSUTI CONNETTIVI

Tessuto connettivo	Componenti noti	Quantità approssimative (peso secco in %)	Caratteristiche o funzioni
Cute, legamenti, tendini	Collagene di tipo I	80	Fasci di fibrille
	Collagene di tipo III	da 5 a 15	Fibrille sottili
	Collagene di tipo IV, laminina, nidogeno	<5	Nelle lamine basali sotto l'epitelio e l'endotelio
	Collagene di tipo V, VI e VII	<5	Il collagene di tipo VII forma fibrille di ancoraggio; funzioni non chiarite per gli altri tipi
	Elastina, fibrillina	<5	Assicurano elasticità
	Fibronectina	<5	Associata a fibre di collagene e a superfici cellulari
	Proteoglicani[a] e ialuronato	0,5	Assicurano elasticità
Osso (demineralizzato)	Collagene di tipo I	90	Rete complessa di fibrille
	Collagene di tipo VI	da 1 a 2	Funzione non chiarita
	Proteoglicani[a]	1	Funzione non chiarita
	Osteonectina, osteocalcina, osteopontina, α_2-glicoproteina, sialoproteine	da 1 a 5	Probabilmente intervengono nelle fasi iniziali o regolano la mineralizzazione
Aorta	Collagene di tipo I	da 20 a 40	Rete di fibrille
	Collagene di tipo III	da 20 a 40	Fibrille sottili
	Elastina, fibrillina	da 20 a 40	Assicurano elasticità
	Collagene di tipo IV, laminina, nidogeno	<5	Formazione della lamina basale
	Collagene di tipo V e VI	<2	Funzione non chiarita
	Proteoglicani[a]	<3	Assicurano elasticità
Cartilagine	Collagene di tipo II	da 40 a 50	Arcate di fibrille sottili
	Collagene di tipo IX	da 5 a 10	Uniscono le fibrille di tipo II
	Collagene di tipo X	da 5 a 10	Circondano le cellule ipertrofiche
	Collagene di tipo XI	<10	Funzione non chiarita
	Proteoglicani[a] e ialuronato	da 15 a 50	Assicurano elasticità

[a] Come indicato nel testo, sono stati identificati attualmente più di 30 proteoglicani che differiscono nella struttura del "core" proteico e nel contenuto di catene laterali glicosaminoglicaniche di condroitin-6-solfato, condroitin-4-solfato, dermatan solfato e cheratin solfato. La lamina basale contiene un proteglicano con una catena laterale di eparan solfato che somiglia all'eparina.

I diversi tipi di collagene vengono dapprima sintetizzati come precursori più grandi e maggiormente solubili denominati *procollageni*, composti da catene proα. Non appena le catene proα del procollagene sono sintetizzate sui ribosomi, i terminali liberi si dirigono all'interno delle cisterne del reticolo endoplasmatico rugoso (Fig. 357-1). I peptidi di segnale idrofobici alle estremità aminoterminali sono scissi e iniziano le reazioni aggiuntive post-traduzionali. I residui di prolina in posizione Y della sequenza ripetuta -Gly-X-Y- sono trasformati in idrossiprolina mediante una prolil idrossilasi. L'enzima necessita di acido ascorbico come cofattore e questo spiega perché nello scorbuto sia impossibile il processo di guarigione delle ferite (Cap. 71). Se un numero sufficiente di residui di prolina non viene trasformato in idrossiprolina, la proteina non può assumere la configurazione a tripla elica che è stabile alla temperatura corporea; la proteina anomala si accumula pertanto nelle cisterne del reticolo endoplasmico rugoso e viene lentamente degradata. Anche i residui di lisina in posizione Y sono idrossilati a idrossilisina grazie a una specifica lisil idrossilasi. Molti dei residui di idrossilisina sono ulteriormente modificati dalla glicosilazione con galattosio o con galattosio e glucosio. Al propeptide carbossiterminale di ciascuna catena viene legato un oligosaccaride ricco di mannosio.

Dopo la secrezione il procollagene viene trasformato in collagene attraverso la rimozione dei propeptidi aminoterminali da parte di una *N*-procollagenasi e dei propeptidi carbossiterminali da parte di una *C*-procollagenasi. Due proteasi processano il procollagene di tipo I e lo trasformano in collagene di tipo I, diminuendo la solubilità della proteina di circa 1000 volte. L'energia entropica che viene liberata consente l'autoassemblaggio spontaneo del collagene in fibrille. Le fibrille di collagene autoassemblate hanno una considerevole elasticità, aumentata dai legami covalenti che si creano tra catene α di molecole contigue. Il primo passo verso la creazione di questi legami crociati è l'ossidazione, a opera della lisil ossidasi, degli amino-gruppi di alcune lisine o idrossilisine che diventano aldeidi tra cui si formano legami covalenti stabili.

Durante la crescita e lo sviluppo le fibrille collagene sono sottoposte a ripetuti cicli di sintesi e degradazione. Nei tessuti quest'ultima viene iniziata da una specifica collagenasi. Nella maggior parte dei tessuti dell'individuo adulto, le fibrille di collagene sono sottoposte a minimi ricambi metabolici. Un'eccezione è costituita dall'osso nel quale le fibrille di collagene vengono degradate e risintetizzate determinando un rimodellamento per tutta la durata della vita. Inoltre, in alcune condizioni, la velocità del turnover del collagene aumenta. Durante il digiuno, per esempio, gran parte del collagene cutaneo e di altri tessuti connettivi viene degradato per rendere disponibili gli aminoacidi per la gluconeogenesi (Cap. 72). Inoltre, una cospicua perdita di collagene si verifica durante i lunghi periodi di immobilizzazione o di esposizione a una bassa forza gravitazionale. Nell'artrite reumatoide l'essudato fibrinoso intrarticolare causa una rapida degradazione del collagene della cartilagine. I glucocorticoidi provocano un depauperamento di collagene, diminuendone la sintesi, in quasi tutti i tessuti. Queste perdite di collagene rendono i tessuti più fragili. Al contrario, in molte patologie si assiste a un eccesso di deposizione di collagene: in seguito a un trauma tissutale la risposta infiammatoria è generalmente seguita da un'aumentata formazione di fibrille, a formare il tessuto fibroso e la cicatrice. Nei processi di riparazione la deposizione di collagene è generalmente irreversibile; tale processo caratterizza i cambiamenti patologici che si osservano nella cirrosi epatica, nella fibrosi polmonare, nell'aterosclerosi e della nefrosclerosi.

Sintesi dell'elastina La sintesi dell'elastina ha qualche somiglianza con quella del collagene, poiché alcuni dei residui prolinici della proteina vengono idrossilati a idrossiprolina da parte dell'enzima prolil idrossilasi; il monomero di elastina, tuttavia, è un singolo polipeptide che non si ripiega a formare una ben definita struttura tridimensionale e non viene sintetizzato come precursore di maggiori dimensioni, ma viene invece lentamente secreto dalle cellule nel compartimento extracellulare, dove costituisce depositi amorfi attorno alle microfribrille precedentemente depositate. I depositi di elastina sviluppano poi dei legami crociati attraverso l'ossidazione di residui di lisina ad aldeide, da parte del medesimo enzima lisil ossidasi che dà l'avvio alle reazioni crociate del collagene. Le microfibrille dei depositi di elastina sono in gran parte costituite da fibrillina, una grossa proteina che costituisce dei fasci "a corona di rosario".

Sintesi dei proteoglicani La sintesi dei proteoglicani inizia nelle cisterne del reticolo endoplasmatico rugoso con l'assemblaggio di una proteina centrale, che va incontro a un'aggiunta sequenziale di zuccheri che dà origine alle catene laterali di grandi dimensioni dei glicosaminoglicani. Sono stati individuati almeno 30 tipi di proteoglicani in base alle differenze della struttura della proteina centrale e delle catene laterali. Il principale proteoglicano della cartilagine, detto *aggrecano*, è costituito da una parte centrale proteica di 2000 aminoacidi a cui sono legate diverse catene laterali di condroitin solfato e cheratin solfato, mucopolisaccaridi costituiti da sequenze ripetute di disaccaridi ricchi di cariche elettriche. L'aggregato di proteoglicani, dotato di elevata carica elettrica, lega acqua e piccoli ioni che distendono la rete di collagene e conferiscono quindi al tessuto la resistenza elastica alla pressione.

MALATTIE SPECIFICHE

OSTEOGENESI IMPERFETTA

L'OI è caratterizzata in particolare da una diminuzione generalizzata della massa ossea (osteopenia) e da fragilità ossea. Questa patologia si associa frequentemente a sclere blu, anomalie dentali (dentinogenesi imperfetta), progressiva perdita dell'udito e anamnesi familiare positiva.

Classificazione Lo schema di classificazione più comunemente impiegato per l'OI è quello sviluppato da Sillence (Tab. 357-2). Il tipo I rappresenta la forma più lieve della malattia e la maggior parte dei pazienti ha caratteristicamente le sclere di colore blu. Il tipo II è letale con morte intrauterina o poco dopo la nascita. Il tipo III e il tipo IV di OI sono intermedi per gravità fra i tipi I e II; essi differiscono dal tipo I per la maggiore gravità e

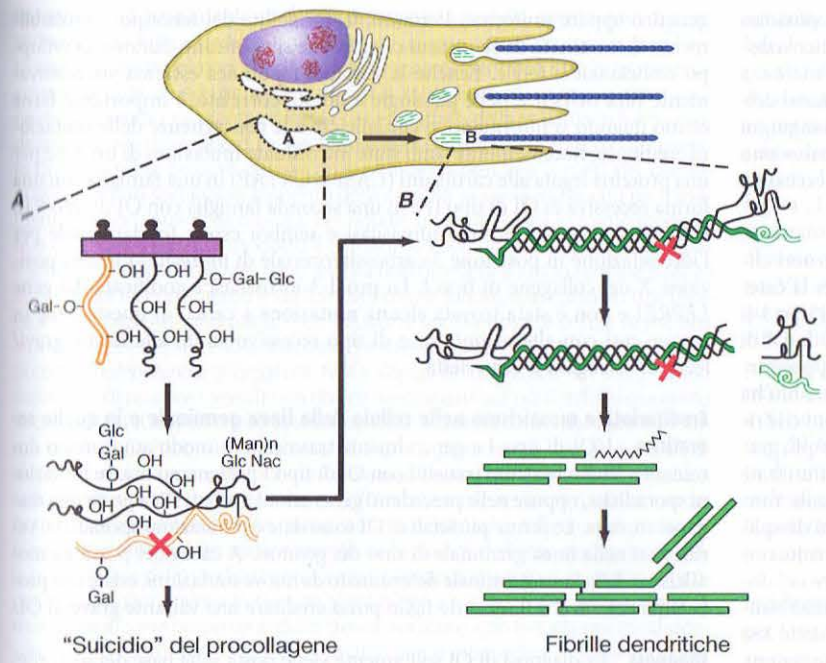


FIGURA 357-1 Rappresentazione schematica della sintesi di una fibrilla di collagene di tipo I da parte di un fibroblasto. ***A.*** Fasi intracellulari nell'assemblaggio di una molecola di procollagene. Le idrossilazioni e le glicosilazioni delle catene proα iniziano subito dopo che le estremità aminoterminali sono passate all'interno delle cisterne del reticolo endoplasmatico rugoso e continuano dopo che le tre catene si sono unite attraverso i loro propeptidi carbossiterminali e hanno formato legami disolfurici. ***B.*** Scissione del procollagene in collagene, autoassemblaggio della molecola di collagene in fibrille sfalsate di un quarto e formazione di legami crociati tra le molecole nelle fibrille. La scissione dei propeptidi può verificarsi all'interno di cripte dei fibroblasti, come indicato nella figura, oppure a una certa distanza dalla cellula. Le mutazioni (contrassegnate dalla X), interferendo con l'assemblaggio della proteina (suicidio del procollagene) (***A***) o con la costruzione delle normali fibrille di collagene (***B***), causano la sintesi di catene proα1(I) o proα2(I) del collagene di tipo I strutturalmente anomale. (*Da:* DJ Prockop et al., *Am J Med Genet* 34:60, 1989; riproduzione autorizzata.)

perché le sclere sono normali o solo leggermente blu durante l'infanzia e bianche nell'età adulta. Il tipo III si differenzia dal tipo IV principalmente sulla base del fatto che il tipo III tende a diventare grave in modo progressivo con l'età, ma alcuni autori ritengono che la distinzione tra il tipo IV e le varianti più gravi del tipo I di OI non sia di alcuna utilità pratica e che sia sufficiente classificare i pazienti semplicemente come affetti dalla forma lieve, con le caratteristiche sclere blu (tipo I), dalla forma letale (tipo II) o dalla forma moderatamente grave (tipo III). È stato riscontrato che alcuni pazienti con sintomi di OI hanno mutazioni a carico di geni codificanti per il collagene di tipo I. Questi pazienti presentano ossa tipicamente lamellari e caratteristiche cliniche e radiologiche specifiche. Tali soggetti sono stati classificati come affetti da OI di tipo V, VI e VII.

La classificazione di forme lievi e moderate di OI non ha sempre valore prognostico a causa della variabilità del decorso clinico. Alcuni pazienti sembrano normali alla nascita e quindi peggiorano progressivamente; altri vanno incontro a fratture multiple in età infantile, migliorano dopo la pubertà e ricominciano a subire fratture con maggiore frequenza più tardi nella vita; le donne mostrano un peggioramento durante la gravidanza e dopo la menopausa. Alcuni soggetti di sesso femminile provenienti da famiglie con OI non sviluppano fratture fin dopo la menopausa e la loro malattia è difficile da differenziare dall'osteoporosi postmenopausale.

Incidenza L'OI di tipo I ha una frequenza di circa 1 caso su 30 000. Per l'OI di tipo II è stata riportata un'incidenza alla nascita di circa 1 caso su 60 000, ma l'incidenza delle tre forme gravi riconoscibili alla nascita (tipi II, III e IV) potrebbe essere molto più elevata.

Alterazioni scheletriche Nell'OI di tipo I la fragilità delle ossa può essere abbastanza grave da limitare l'attività fisica, oppure così modesta che i soggetti sono totalmente ignari di essere portatori di una malattia. Le radiografie del cranio di alcuni pazienti con sindromi modeste mostrano un aspetto variegato o tarlato, apparentemente a causa di piccole isole di irregolare ossificazione. Nell'OI di tipo II le ossa e altri tessuti connettivi sono fragili, così che si possono verificare ampie lesioni in utero o durante il parto. L'ossificazione di molte ossa è frequentemente incompleta. Dal punto di vista radiografico si osservano frequentemente coste a corona di rosario o fratturate e ossa lunghe ricurve (femori "a fisarmonica"). Per ragioni che non sono chiare, le ossa lunghe possono essere o inusitatamente grosse oppure sottili. Nelle forme di tipo III e IV fratture multiple da sollecitazioni fisiche di minore intensità possono produrre deformità progressive e gravi. Una cifoscoliosi può causare un deficit respiratorio, cuore polmonare e predisporre a infezioni polmonari. La presenza sulle radiografie di depositi di minerali "simili a popcorn" alle estremità delle ossa lunghe è solitamente un segno prognostico sfavorevole. I sintomi neurologici progressivi possono essere una conseguenza della compressione basilare e dell'idrocefalo comunicante. Si riconosce il tipo V per la dislocazione delle teste radiali e la formazione di un callo iperplasico. In pazienti affetti da OI di tipo VII si osservano rizomelia e coxa vara.

In tutte le forme di OI la densità minerale ossea è ridotta. Tuttavia, è spesso difficile da valutare il grado di osteopenia intrinseca, in quanto le fratture ricorrenti limitano l'esercizio e, di conseguenza, riducono la massa ossea. Stranamente la guarigione delle fratture sembra essere normale.

Caratteristiche oculari Le sclere possono essere normali, lievemente azzurrognole o assumere un colore blu brillante. La colorazione blu è causata probabilmente dalla sottigliezza degli strati di collagene delle sclere che permette di vedere gli strati coroidei. In alcune famiglie le sclere blu sono comunque un tratto ereditario senza evidenza di aumentata fragilità ossea.

Dentinogenesi I denti possono essere normali, moderatamente scoloriti o grossolanamente alterati. Lo smalto dei denti è generalmente normale, ma i denti possono avere un caratteristico color ambra, bruno-giallastro o grigio-azzurrognolo traslucido a causa del deposito non appropriato di dentina o del deficit di dentina. I denti decidui solitamente sono più piccoli del normale, mentre i denti permanenti sono frequentemente a forma di campana e ristretti alla base; in alcuni pazienti i denti si rompono presto e devono essere estratti. Il difetto di dentina è direttamente attribuibile al fatto che il tessuto normale è ricco di fibre di collagene di tipo I. Tuttavia, difetti analoghi nella formazione dei denti possono essere ereditari e non dipendere dalla presenza di OI.

Perdita dell'udito Solitamente la perdita dell'udito inizia a manifestarsi nella seconda decade di vita e colpisce più del 50% dei pazienti dopo i 30 anni. La perdita può essere di conduzione, percettiva o mista e varia molto per quanto riguarda la gravità. Spesso sono presenti alterazioni a carico dell'orecchio medio quali anomalie di sviluppo, deficit di ossificazione, persistenza di strutture cartilaginee in aree normalmente ossificate e anomali depositi di calcio.

TABELLA 357-2 CLASSIFICAZIONE AMPLIATA DELL'OSTEOGENESI IMPERFETTA

Tipo	Fragilità ossea	Colore blu delle sclere	Dentizione anomala	Perdita dell'udito	Ereditarietà[a]
I	Lieve	Presente	Presente in alcuni pazienti	Presente nella maggior parte dei pazienti	AD
II	Estrema	Presente	Presente in alcuni pazienti	Non noto	S, raramente AR
III	Grave	Azzurrognolo alla nascita	Presente in alcuni pazienti	Alta incidenza	AD, raramente AR
IV	Variabile	Assente	Assente in IVA, presente in IVB	Alta incidenza	AD
V	Da moderata a grave	Assente	Assente		AD
VI	Da moderata a grave	Assente	Assente		Non nota
VII	Moderata	Assente	Assente	Assente	AR

[a] AD, autosomica dominante; AR, autosomica recessiva; S, sporadica.

Altre caratteristiche Ulteriori alterazioni del tessuto connettivo possono dar luogo a cute sottile che cicatrizza in eccesso, a lassità delle articolazioni con lussazioni indistinguibili da quelle della SED e, occasionalmente, a manifestazioni cardiovascolari come l'insufficienza aortica, il prolasso della valvola mitrale, l'insufficienza mitralica e la fragilità dei vasi sanguigni di maggior calibro. Per ragioni non note, alcuni pazienti sviluppano uno stato ipermetabolico con elevati livelli di tiroxina, ipertermia ed eccessiva sudorazione.

Difetti molecolari La maggior parte dei pazienti che soddisfa i criteri clinici per l'OI presenta mutazioni in eterozigosi a carico dei geni per la catena proα1(I) o del gene per la catena proα2(I) del procollagene di tipo I (i geni *COL1A1* e *COL1A2*). Sorprendentemente, nei pazienti affetti da OI di tipo lieve (tipo I) non è stata trovata nessuna mutazione capace di produrre aploinsufficienza. Più del 90% dei pazienti affetti da OI con sclere blu ha mutazioni che dimezzano la sintesi della catena proα1(I). Mutazioni che riducono la sintesi della catena proα2(I) determinano fenotipi un po' più gravi simili alla SED. Le varianti più gravi (tipo II, III, IV) sono caratterizzate da mutazioni che producono catene proα anomale ma parzialmente funzionanti. Si tratta di delezioni e duplicazioni parziali e di mutazioni da splicing. Tuttavia le mutazioni più frequenti sono rappresentate da sostituzioni di una singola base, con la sostituzione di una glicina, che ricorre nel dominio a tripla elica della catena proα ogni tre aminoacidi, con un altro aminoacido con una catena laterale più ingombrante. Infatti ognuna delle 338 glicine delle catene proα1(I) e proα2(I) sono siti potenziali di mutazioni. Mutazioni che producono catene proα anomale fanno risentire i loro effetti a livello di uno dei tre meccanismi descritti di seguito (Fig. 357-1). In primo luogo, la presenza di una catena anomala proα in una molecola di procollagene che contiene due catene proα normali può impedire l'avvolgimento della proteina in una conformazione a tripla elica e può portare alla degradazione dell'intera molecola con un processo definito *suicidio del procollagene*. Analoghe mutazioni dominanti negative possono interessare anche altre proteine costituite da più subunità; la conseguenza del "suicidio" del procollagene è rappresentata da un accumulo di proteine nel reticolo endoplasmatico rugoso, con riduzione della quantità di collagene disponibile per l'assemblaggio delle fibrille. In secondo luogo, la presenza di una catena proα anomala in una molecola di procollagene può interferire con la scissione, da parte della N-proteinasi del procollagene, del propeptide aminoterminale dalla proteina. La persistenza del propeptide aminoterminale su una frazione delle molecole prodotte dai fibroblasti interferisce con l'autoassemblaggio del collagene normale sintetizzato dalla stessa cellula, così che si formano fibrille eccessivamente sottili e irregolari. In terzo luogo, la sostituzione della glicina con un aminoacido più voluminoso può determinare un cambiamento nella conformazione della molecola. Poiché il collagene che presenta una struttura abnorme può copolimerizzare con il collagene normale, una piccola quota di tale collagene anomalo può provocare un'alterazione dell'organizzazione delle fibrille, le quali si ramificano e si accorciano. I dati ottenuti sulle mutazioni dei geni codificanti per il procollagene di tipo I responsabili di OI sono serviti come esempio per spiegare gli effetti di mutazioni a carico di altri geni del collagene.

Si possono fare numerose generalizzazioni sulle mutazioni a carico dei geni del collagene. Una è che pazienti non consanguinei raramente presentano la stessa mutazione in uno stesso gene. Sono state identificate oltre 900 di queste diverse mutazioni "personali", leggermente più frequenti in *COL1A1* che in *COL1A2*. Un'ulteriore tendenza generale è quella di ritenere che mutazioni simili in regioni diverse dello stesso gene possano produrre sindromi diverse in rapporto sia alla gravità sia al tipo di tessuto colpito. Una ragione dell'eterogeneità delle manifestazioni patologiche è che le diverse regioni di una grossa molecola di collagene acquistano una diversa importanza funzionale a seconda del tessuto connettivo considerato; alcuni siti della molecola del collagene di tipo I, per esempio, risultano essenziali per il legame delle proteine dell'osso in via di mineralizzazione e, pertanto, mutazioni che interessano tali siti rendono fragile l'osso ma non alterano la funzione della cute e di altri tessuti non mineralizzati. È più complesso, tuttavia, spiegare in che modo la medesima mutazione possa produrre un fenotipo patologico grave in alcuni membri di una famiglia e un fenotipo patologico lieve in altri membri della stessa famiglia; tale variabilità fenotipica sembra essere particolarmente evidente nell'OI, in cui alcuni membri della famiglia presentano bassa statura e vanno incontro a fratture patologiche anche per traumi di minima entità, mentre in altri individui della stessa famiglia queste manifestazioni non sono presenti. In passato tale variabilità fenotipica veniva attribuita a variazioni imprecisate della base genetica nei diversi componenti della famiglia; studi condotti su topi transgenici, tuttavia, dimostrano un'analoga variabilità fenotipica nell'espressione di un gene del collagene mutato in un ceppo di animali consanguinei in cui il background genetico appare uniforme. Pertanto, la variabilità del fenotipo è probabilmente determinata da fenomeni casuali, che si verificano durante lo sviluppo embrionale e fetale. Benché la variante fenotipica estrema sia relativamente rara nell'OI e nelle patologie a questa correlate, è importante farne cenno quando si informano le famiglie circa le conseguenze delle mutazioni ereditarie. Recentemente sono state individuate mutazioni di un gene per una proteina legata alle cartilagini (CASP o CRTAP) in una famiglia con una forma recessiva di OI di tipo II e in una seconda famiglia con OI di tipo VII. CRTAP si lega alla prolil-3-idrossilasi e sembra essere fondamentale per l'idrossilazione in posizione 3-carbossiterminale di un residuo in una posizione X del collagene di tipo I. La prolil-3-idrossilasi è codificata dal gene *LEPRE1* e non è stata trovata alcuna mutazione a carico di questo gene in cinque casi con alterazioni ossee di tipo recessivo simili alle forme gravi/letali di osteogenesi imperfetta.

Ereditarietà e mosaicismo nelle cellule della linea germinale e in quelle somatiche L'OI di tipo I è generalmente trasmessa in modo autosomico dominante. Tuttavia alcuni pazienti con OI di tipo I presentano nuove mutazioni sporadiche, oppure nelle precedenti generazioni non era stata posta una diagnosi corretta. Le forme più letali di OI sono date da mutazioni sporadiche verificatesi nella linea germinale di uno dei genitori. A causa del possibile mosaicismo della linea germinale determinato da nuove mutazioni, esiste una probabilità del 7% che il secondo figlio possa ereditare una variante grave di OI.

Diagnosi La diagnosi di OI solitamente viene posta sulla base dei soli criteri clinici. La presenza di fratture associate a sclere blu, dentinogenesi imperfetta o una storia familiare di malattia è solitamente sufficiente per porre la diagnosi. Devono essere escluse altre possibili cause di fratture patologiche, compresi il maltrattamento infantile, i deficit nutritivi, le neoplasie e altri disturbi ereditari come le CD e l'ipofosfatasia. L'assenza di ecchimosi superficiali può essere utile per distinguere l'OI dalla sindrome da maltrattamento. Le immagini radiografiche spesso rivelano una diminuzione della densità ossea, che può essere confermata con le tecniche di densitometria fotonica o a raggi X. La microscopia dell'osso può essere utile per la diagnosi. È possibile dimostrare la presenza di un difetto molecolare nel procollagene di tipo I in più di due terzi dei pazienti: i fibroblasti cutanei vengono posti in incubazione con aminoacidi radioattivi e successivamente le catene proα vengono analizzate tramite elettroforesi su gel di poliacrilamide. Tuttavia le mutazioni a carico degli esoni in posizione N-terminale della regione a tripla elica, dove le alterazioni biochimiche non comportano eccessive modificazioni del collagene, sono difficilmente identificabili attraverso l'elettroforesi. Le mutazioni possono essere identificate nella maggior parte dei pazienti analizzando la sequenza del DNA genomico, con tecniche utilizzabili nei laboratori specializzati. Poiché ciascun probando e la sua famiglia spesso sono portatori di una mutazione differente è necessaria un'analisi molto ampia di circa 10 000 basi in ciascuno dei due geni per identificare la mutazione corretta. L'analisi dei geni del collagene e di molti altri grossi geni viene effettuata normalmente mediante 100 reazioni a catena della polimerasi (PCR) al fine di amplificare tutti gli esoni e le regioni confinanti esone/introne dei due grossi geni, seguite da una successiva analisi dei prodotti di PCR per valutare la presenza di DNA ibrido nei filamenti normali o mutati. Nel caso in cui non venisse identificata alcuna mutazione, i prodotti di PCR vengono sequenziati. Dopo aver identificato una mutazione del procollagene di tipo I, può essere usata una semplice PCR per individuare i membri della famiglia a rischio, o per la diagnosi prenatale. L'analisi del DNA è utile per pazienti che non soddisfano tutti i criteri clinici per OI, per la diagnosi prenatale al fine di distinguere l'OI dalla sindrome del bambino maltrattato e per rassicurare i pazienti e i familiari.

T OSTEOGENESI IMPERFETTA

Molti pazienti con OI possono condurre una vita normale dal punto di vista lavorativo, nonostante le gravi deformità. I pazienti con forme lievi possono richiedere brevi trattamenti dopo la diminuzione delle fratture nel periodo puberale, ma è richiesta una particolare attenzione per le donne durante la gravidanza e dopo la menopausa, quando le fratture aumentano nuovamente. I bambini colpiti più gravemente necessitano di un programma che includa una terapia fisica, il trattamento chirurgico delle fratture e delle deformità scheletriche e un'istruzione specifica.

Molte fratture presentano solo lievi dislocazioni e scarso edema dei tessuti molli. Pertanto, esse possono essere trattate con un minimo sostegno o una minima trazione per una o due settimane, seguiti dall'applicazione di un leggero corsetto gessato. Si può iniziare precocemente la terapia fisica se le fratture sono relativamente indolori. Una prudente attività fisica è ovviamente importante per prevenire la perdita di massa ossea secondaria a inattività. Alcuni specialisti consigliano l'inserimento di barre di acciaio all'interno delle ossa lunghe per cor-

reggere le deformità degli arti. È difficile valutare i rapporti rischi/benefici e costi/benefici di tali procedure. Un intervento invasivo generalmente è giustificato solo nei casi di polmonite e di cuore polmonare, mentre in caso di grave ipoacusia si ottengono eccellenti risultati con la stapediectomia o con la sostituzione dello stapedio mediante protesi. I pazienti affetti dalla malattia in forma moderata o grave dovrebbero essere seguiti periodicamente in modo da prevenire l'insorgenza di possibili complicanze neurologiche. Circa la metà dei bambini evidenzia un sostanziale aumento della crescita se viene instaurato un trattamento con ormone della crescita. Per ridurre la perdita ossea in forme moderate o gravi di OI, è stato introdotto il trattamento con difosfonati. I risultati iniziali sono promettenti, ma non sono ancora noti gli effetti a lungo termine sulla riduzione del riassorbimento e sul turnover osseo. Inoltre, è in corso un trial clinico in cui i pazienti sono trattati con infusione endovenosa di cellule di midollo osseo comprendenti cellule staminali del mesenchima o cellule stromali multipotenti (*multipotential stromal cell*, MSC), capaci di localizzarsi nei siti di danno tissutale e di riparare i tessuti con diversi meccanismi tra cui il differenziamento in osteoblasti (Cap. 67). Nella prima fase dello studio, quattro bambini con forma grave di OI (tipo III) hanno mostrato un miglioramento clinico dopo ablazione del midollo e trapianto di midollo osseo da un fratello HLA-compatibile. Il razionale di questo studio era che il midollo osseo proveniente da un donatore potesse fornire cellule stromali multipotenti sane capaci di differenziarsi in osteoblasti, con conseguente miglioramento della qualità dell'osso nei pazienti. Nella seconda fase dello studio i bambini mostravano un maggiore, ma sempre temporaneo, miglioramento in seguito all'infusione endovenosa di cellule stromali multipotenti sane provenienti dallo stesso donatore, con il quale ora condividevano il sistema immunitario. Questi risultati fanno intravedere in futuro la possibilità di terapie efficaci per l'OI utilizzando le cellule staminali, mentre si stanno effettuando protocolli efficaci e sicuri per correggere le mutazioni del collagene di tipo I in cellule stromali multipotenti proprie del paziente.

È fondamentale fornire un servizio di consulenza e un supporto psicologico sia ai pazienti sia ai loro familiari; nella maggior parte dei paesi si sono costituite organizzazioni in grado di fornire tale aiuto. L'ecografia prenatale consente di individuare i feti gravemente malati intorno alla 16ª settimana di gravidanza, mentre il prelievo dei villi coriali, eseguito tra l'8ª e la 12ª settimana di gestazione, consente di effettuare la diagnosi prenatale mediante l'analisi della sintesi delle catene proα anomale o il sequenziamento del DNA.

SINDROME DI EHLERS-DANLOS

La SED è caratterizzata da iperelasticità della cute e da articolazioni eccessivamente mobili.

Classificazione Sulla base del grado di interessamento della cute, delle articolazioni e di altri tipi di tessuti coinvolti, dell'ereditarietà e avvalendosi dell'analisi molecolare e biochimica sono stati identificati molti tipi di SED (Tab. 357-3). La forma classica di SED include un tipo I, più grave, e un tipo II, più lieve, entrambi caratterizzati da un'eccessiva ipermobilità delle articolazioni e da una cute che presenta una tessitura vellutata, iperestensibile e con facile formazione di cicatrici. Nella forma ipermobile di SED (tipo III) l'eccessiva mobilità delle articolazioni è più cospicua rispetto alle modificazioni cutanee. Nella forma vascolare di SED (tipo IV) le alterazioni cutanee sono più evidenti di quelle articolari e i pazienti sono più a rischio di morte improvvisa per la rottura di grossi vasi sanguigni e di organi cavi. La SED di tipo V è simile a quella di tipo II, ma ha un'ereditarietà legata al cromosoma X. Il tipo oculare-scoliotico di SED (tipo VI) è caratterizzato da scoliosi, fragilità oculare e da un'alterazione della cornea che assume una forma a cono (cheratocono). La forma artrocalasica di SED (tipo VII A e B) è caratterizzata da una spiccata ipermobilità delle articolazioni, che la rende difficilmente distinguibile dal tipo III se non per lo specifico difetto molecolare a carico del meccanismo di metabolizzazione del procollagene di tipo I a collagene. Il tipo periodontale di SED (tipo VIII) è riconoscibile per le alterazioni del tessuto periodontale. I restanti tipi IX, X e XI sono stati differenziati sulla base di dati preliminari biochimici e clinici. Non è stata classificata la forma di SED da deficit di tenascina; si tratta di una variante della sindrome a trasmissione autosomica recessiva, simile alla SED II. A causa della sovrapposizione dei segni e dei sintomi, molti pazienti e famiglie che presentano alcune caratteristiche della SED non possono rientrare in nessuna di queste varianti definite.

Incidenza L'incidenza è di circa 1 su 5000 nati, con un valore più elevato per la razza nera. Le forme classiche e ipermobili sono le più comuni. Spesso non si pone attenzione alle forme lievi.

Cute Le alterazioni cutanee variano dalla presenza di cute sottile e vellutata a tipi di cute estremamente iperestensibili (sindrome "dell'uomo di gomma") o facilmente lacerabili. I pazienti con la forma classica di SED presentano caratteristiche cicatrici a "carta di sigaretta". Nel tipo vascolare di SED sono presenti estese cicatrici e iperpigmentazioni a livello delle prominenze ossee, tanto che l'estrema sottigliezza cutanea permette di intravedere i piccoli vasi del tessuto sottocutaneo. Nel tipo periodontale di SED la cute è più fragile che iperestensibile e guarisce dando luogo a cicatrici atrofiche e pigmentate. La facilità alle ecchimosi è una caratteristica di molte varianti di SED.

Legamenti e articolazioni La lassità e l'ipermobilità delle articolazioni provoca lussazioni di gravità variabile delle anche e di altre grosse articolazioni. Nelle forme più lievi, i pazienti imparano ad autoridursi le lussazioni e a evitarle limitando l'attività fisica. Nelle forme più gravi è richiesto l'intervento chirurgico. In alcuni pazienti si osserva un peggioramento dei sintomi con l'avanzare dell'età.

Altre caratteristiche Il prolasso della valvola mitrale si osserva in particolare nella SED di tipo I. Sono comuni il piede piatto e la scoliosi, da lieve a

TABELLA 357-3 DIFFERENTI FORME DELLA SINDROME DI EHLERS-DANLOS

Tipo	Caratteristiche cliniche	Ereditarietà	Difetto genetico	Difetto biochimico
Classico (SED I-grave e SED II-lieve)	Cute iperestensibile e fragile, articolazioni ipermobili, fragilità tissutale con cicatrici grandi e atrofiche	AD	*COL5A1* *COL5A2*	Collagene V
		AD AD, AR	*COL1A1* *COL1A2*	Catene proα1(I) e proα2(I) del procollagene I
Ipermobile (SED III)	Articolazioni ipermobili, moderato coinvolgimento cutaneo, assenza di fragilità tissutale	AD	*TNX*	Tenascina X
Vascolare (SED IV)	Prospettiva di vita notevolmente ridotta per rotture di organi interni come arterie e intestino; la pelle è sottile, traslucida e fragile con estese ecchimosi; ipermobilità delle articolazioni minori; visus caratteristico	AD	*COL3A1*	Collagene III
SED legato all'X (SED V)	Simile al tipo classico	Recessivo legato all'X	Sconosciuto	Sconosciuto
SED VI oculare-scoliotico (SED VIA e SED VIB)	Caratteristiche della SED di tipo classico, con ipotonia dopo la nascita, progressiva cifoscoliosi, habitus marfanoide, osteopenia, occasionalmente rottura del globo oculare e delle grosse arterie	AR	*PLOD1*	Carente attività della procollagene-lisina 5-diossigenasi (SED VIA)
			Sconosciuto per SED VIB	Sconosciuto per SED VIB
SED VII artrocalasico (SED VIIA e SED VIIB)	Dislocazione congenita delle anche alla nascita, articolazioni ipermobili, moderato coinvolgimento cutaneo, osteopenia	AD	*COL1A1* *COL1A2*	Mutazioni che impediscono il clivaggio dei peptidi pro-N
SED VIIC da pelle in eccesso	Pelle in eccesso e fragile, ernie, lassità delle articolazioni, dismorfismi	AR	*ADAMTS2*	Deficit della *N*-proteinasi del procollagene I
SED VIII periodontale	Periodontiti con perdita prematura dei denti permanenti, fragilità e lesioni cutanee	AD	Sconosciuto	Sconosciuto
SED da deficit di tenascina X	Simile a SED II	AR	*TNX*	Tenascina X

Nota: AD, autosomica dominante; AR, autosomica recessiva.

moderata. L'estrema lassità delle articolazioni e le ripetute lussazioni possono portare a un'artrite degenerativa. Nei pazienti con SED di tipo I sono frequenti le ernie. Nel tipo oculare-scoliotico un minimo trauma può causare una lacerazione dell'occhio e la cifoscoliosi può portare a insufficienza respiratoria. Inoltre, le sclere possono essere di colore blu.

Difetti molecolari Molti pazienti hanno mutazioni a carico di geni codificanti per il collagene o di geni necessari per il metabolismo del procollagene (Tab. 357-3). Tuttavia, alcuni geni per il collagene e altri codificanti per proteine associate al collagene sono stati esclusi quali sedi di mutazioni responsabili della SED, e probabilmente sono coinvolte mutazioni in altri geni. Circa il 50% dei pazienti con SED classica (tipo I e tipo II) presenta mutazioni a carico di due o tre geni (*COL5A1* e *COL5A2*) per il collagene di tipo V, un tipo di collagene più piccolo che si associa al collagene di tipo I in molti tessuti. Al contrario di quanto avviene nelle altre sindromi, la maggior parte delle mutazioni è non senso e determina aploinsufficienza; le mutazioni puntiformi sono piuttosto rare. Alcuni pazienti con fenotipo classico della SED moderatamente grave hanno mutazioni del gene *COL1A2*. Alcuni pazienti con SED di tipo ipermobile (tipo III) presentano mutazioni del gene *TNX* che codifica per tenascina X, un altro componente minore del connettivo che sembra avere il compito di assemblare le fibre di collagene. La maggior parte dei pazienti con SED di tipo vascolare (tipo IV) ha difetti sia nella sintesi sia nella struttura del procollagene di tipo III, un precursore del collagene che si trova abbondantemente in alcuni tessuti in associazione al collagene di tipo I. La maggior parte delle mutazioni del gene per il procollagene di tipo III sono sostituzioni di singole basi a livello dei residui glicinici con conseguenze simili alle sostituzioni della glicina in altri tipi di collagene (Fig. 357-1). La presenza di mutazioni nel gene del collagene di tipo III (*COL3A1*) può causare rotture spontanee a livello di organi che ne sono ricchi come l'aorta e l'intestino. Dal momento che il collagene di tipo III rappresenta solo una piccola frazione del collagene cutaneo, è difficile spiegare il motivo dalla sottigliezza della cute e della sua facilità a formare cicatrici (Tab. 357-1).

La SED di tipo oculare-scoliotico è caratterizzata da mutazioni in omozigosi o eterozigosi composta a carico del gene *PLOD 1*, che codifica per la procollagene-lisina 5-diossigenasi (lisil idrossilasi 1). La diminuzione dell'attività di tale enzima riduce il contenuto di idrossilisina a livello del collagene e produce un collagene più fragile in quanto i legami crociati formati dai residui di lisina sono meno stabili di quelli formati dai residui di idrossilisina. In un piccolo gruppo di pazienti con SED di tipo VI non sono state trovate mutazioni di *PLOD 1*, che è stata perciò classificata come SED tipo VIB.

Il tipo artrocalasico di SED è dato da un difetto nella conversione del procollagene in collagene, determinato da mutazioni che rendono il procollagene di tipo I resistente alla scissione da parte della *N*-proteinasi del procollagene o da mutazioni che riducono l'attività dell'enzima. Le mutazioni del tipo VIIA alterano il sito di clivaggio nella catena proα1(I), mentre le mutazioni del tipo VIIB alterano il sito di clivaggio nella catena proα2(I). Entrambi i tipi sono ereditati in modo dominante. Il tipo VIIC è causato da mutazioni a carico del gene *ADMTS2* che riducono l'attività della *N*-proteinasi del procollagene ed è ereditato in modo autosomico recessivo. In tutte e tre le forme di SED di tipo VII la persistenza del propeptide aminoterminale causa la formazione di fibrille di collagene che sono sottili e irregolari. Poiché la maggior parte dei pazienti non presenta un'osteopenia clinica, le fibrille sottili e irregolari sono apparentemente sufficenti a garantire l'integrità strutturale dell'osso, ma non forniscono la necessaria resistenza elastica ai legamenti e alle capsule articolari. Tuttavia, alcuni pazienti vanno spesso incontro a fratture e sono difficili da distinguere dai soggetti affetti da forme varianti di osteogenesi imperfetta.

La causa della SED periodontale di tipo VIII non è nota. Mutazioni dominanti della tenacina X (*TNX*) (Tab. 357-3) sono state trovate in pazienti con SED III, ma alcuni pazienti con sintomi di SED II ed ereditarietà di tipo recessivo hanno mutazioni a carico di entrambi gli alleli del gene, associate a frammentazione delle fibrille elastiche e riduzione del collagene. Una variante della SED, inizialmente classificata come tipo IX, è ora più comunemente chiamata sindrome di Menkes ed è determinata da mutazioni di un gene che codifica per un'ATPasi implicata nel trasporto del rame (Capp. 354 e 359). La SED di tipo X può causare difetti della fibronectina, ma non è stata trovata alcuna specifica mutazione.

Diagnosi La diagnosi di SED si basa principalmente su criteri clinici. I dosaggi biochimici e l'analisi genetica per i difetti molecolari noti nelle SED sono ancora difficili da eseguire e richiedono molto tempo, ma tali analisi vengono a volte effettuate in laboratori specializzati. L'intento è di correlare genotipo e fenotipo, ma i test diagnostici sono particolarmente utili per il tipo vascolare (SED IV), che ha prognosi infausta.

Come per le altre malattie ereditarie del connettivo, esiste una grande variabilità tra i membri della medesima famiglia che presentano la stessa mutazione. Alcuni pazienti presentano un elevato numero di fratture ed è difficile fare una distinzione con l'OI. Alcune famiglie con aneurismi dell'aorta ereditari hanno mutazioni del gene per il collagene di tipo III senza però avere alcuna evidenza di SED o di OI.

TRATTAMENTO SINDROME DI EHLERS-DANLOS

Per questa malattia non esiste un trattamento specifico. La correzione chirurgica e il fissaggio dei legamenti delle articolazioni richiedono un'attenta valutazione in ogni singolo paziente, in quanto i legamenti frequentemente non trattengono i punti di sutura. I pazienti che presentano un'aumentata fragilità cutanea dovrebbero essere studiati per la presenza di eventuali sedi di emorragia. I soggetti affetti da SED di tipo IV e i loro familiari dovrebbero essere esaminati periodicamente per evidenziare l'eventuale presenza di aneurismi, anche se è difficile intervenire chirurgicamente a causa della fragilità tissutale. Le pazienti con SED di tipo IV dovrebbero essere informate circa l'aumentato rischio di rottura uterina, di emorragie e altre complicanze che possono intervenire durante la gravidanza.

CONDRODISPLASIE

(Vedi anche Cap. 349) Le condrodisplasie (CD), anche note come displasie scheletriche, sono patologie ereditarie dello scheletro caratterizzate da nanismo e da abnormi proporzioni corporee. Questa categoria di malattie comprende anche alcuni soggetti con statura e proporzioni del corpo normali che presentano alcune caratteristiche come le tipiche modificazioni oculari e il palato ogivale che sono comuni nelle forme più gravi delle CD. In molti pazienti si sviluppano modificazioni degenerative delle articolazioni e una CD lieve negli adulti può essere difficile da differenziare dall'osteoartrite primitiva generalizzata.

Classificazione In letteratura sono stati identificati oltre 200 diversi tipi di CD raggruppati in vari sottotipi maggiori. La classificazione si basa su diversi criteri quali l'esito letale (forme tanatoforiche), le torsioni ossee (forme distrofiche), le metafisi colpite per prime (forme metafisarie), le epifisi colpite per prime (forme epifisarie), la colonna vertebrale colpita per prima (spondiliti) e la comparsa di modificazioni istologiche caratteristiche, come un apparente aumento del materiale fibroso visibile a livello delle epifisi ossee (fibrocondrogenesi). Per definire la malattia sono stati inoltre introdotti molti eponimi, basati sul primo caso riportato o su quello più caratteristico. Le forme più gravi di CD provocano evidenti deformazioni della maggior parte delle strutture cartilaginee e dell'occhio. Le forme più lievi sono di più difficile classificazione. Le stigmate cliniche della malattia sono rappresentate dalla cataratta, dalla degenerazione del corpo vitreo e dal distacco di retina, dalla fronte alta, dalla facies ipoplasica, dalla palatoschisi, dalla presenza di estremità brevi e sottili, dalle grossolane deformazioni delle epifisi, delle metafisi e delle superfici articolari. I pazienti con sindrome di Stickler (artropatia-oftalmopatia ereditaria) sono stati classificati in tre diversi tipi sulla base della combinazione di fenotipo oculare e gene mutato.

Incidenza Non sono disponibili i dati relativi all'incidenza della maggior parte delle varianti di CD, ma l'incidenza della sindrome di Stickler è di 1 caso su 10 000. Pertanto questa malattia rappresenta probabilmente una delle più frequenti malattie ereditarie del tessuto connettivo.

Difetti molecolari Alcune CD sono determinate da mutazioni del gene *COL2A1* per il collagene di tipo II. Pazienti con CD possono avere mutazioni di geni codificanti per proteine del sito centrale dell'aggrecano, per altri quattro tipi di collagene (tipo VI, IX, X e XI) o per macromolecole tridimensionali (proteina di matrice oligomerica della cartilagine, matrilina-3 e perlecano) che modificano i legami tra il collagene di tipo II e l'aggrecano. Tuttavia in diversi pazienti non sono ancora stati identificati i geni responsabili di CD.

La migliore correlazione tra mutazioni di *COL2A1* e caratteristiche cliniche si ha nella sindrome di Stickler. Mutazioni a carico di questo gene sono state trovate inizialmente in alcuni ma non in tutti i pazienti affetti da tale sindrome. In seguito i pazienti sono stati riesaminati per stabilire criteri clinici più rigorosi per quella che è stata definita come sindrome di Stickler di tipo I. I criteri si basano sull'assegnazione di un punteggio numerico per le anomalie a livello facciale, come la palatoschisi e la facies caratteristica; per le anomalie uditive come la perdita neurosensoriale alle alte frequenze; per le alterazioni scheletriche come l'osteoartrite precoce; per la sto

ria familiare con o senza informazioni molecolari. Essenzialmente, tutti i pazienti che soddisfano i criteri clinici hanno mutazioni a livello di *COL2A1*. La maggior parte di queste mutazioni è costituita da codoni di stop prematuri che inducono un'aploinsufficienza. Molti, ma non tutti i pazienti che non soddisfano i criteri clinici della sindrome di Stickler di tipo I, ma che possiedono numerose caratteristiche della sidrome, hanno mutazioni a carico di due geni specifici per il collagene di tipo XI, un eterotrimero formato da catene α codificate dal gene per il collagene di tipo II (*COL2A1*) e altri due geni per il collagene di tipo XI (*COL11A1* e *COL11A2*). Mutazioni a carico del gene *COL11A1* sono state trovate anche in pazienti con sindrome di Marshall, che è simile alla forma classica della sindrome di Stickler, ma con una maggiore perdita dell'udito e dismorfismi più gravi come l'appiattimento della parte media della faccia, radice nasale infossata, naso corto, narici antiverse, filtro lungo e grandi globi oculari. Ispessimento della volta cranica, alterazioni dei seni frontali e calcificazioni intracraniche sono riscontri radiologici tipici della sindrome di Marshall.

Mutazioni del gene *COL2A1* sono state trovate anche in pazienti con condrodisplasie non classificate come sindrome di Stickler. Come per le mutazioni relative ai geni di altri tipi di collagene, il fenotipo può andare da grave a lieve e si sono riscontrate svariate mutazioni, tra cui sostituzioni della glicina. Le forme gravi di condrodisplasia sono caratterizzate da evidenti deformità delle ossa e delle cartilagini, come quelle riscontrate nella displasia congenita spondiloepifisaria, nella displasia congenita spondiloepimetafisaria, nell'ipocondrogenesi/acondrogenesi di tipo II e nella sindrome di Kniest. Tuttavia mutazioni di questo gene sono state individuate anche nelle forme più lievi di CD e in alcune famiglie in cui i sintomi erano limitati all'infanzia con comparsa però di alterazioni degenerative e osteoartriti alla mezz'età. Come accade per altre mutazioni dei geni per il collagene, la correlazione tra genotipo e gravità del fenotipo è variabile.

Molti pazienti con condrodisplasia metafisaria di Schmid presentano mutazioni del gene per il collagene di tipo X, un collagene breve, organizzato a rete, che si trova localizzato principalmente nelle regioni ipertrofiche della cartilagine endocondrale. Tale sindrome è caratterizzata da bassa statura, coxa vara, metafisi assottigliate e andatura anserina.

I pazienti con acondroplasia hanno mutazioni a carico del recettore per il fattore di crescita dei fibroblasti (*FGFR3*). La sindrome è la più comune causa di nanismo con arti corti, associata a macrocefalia e displasia delle metafisi delle ossa lunghe. La stessa mutazione di una singola base che sostituisce la glicina con un'arginina in posizione 380 nel gene *FGFR3* è presente in più del 90% dei pazienti. Nella maggior parte dei pazienti si tratta di una nuova mutazione sporadica e questa variazione di nucleotide deve essere una delle mutazioni più comunemente ricorrenti nel genoma umano. La mutazione determina un segnale di trasduzione alterato attraverso il recettore e un inappropriato sviluppo della cartilagine. Mutazioni che alterano altri domini dell'*FGFR3* sono state individuate in pazienti con le forme più gravi di malattia (come l'ipocondroplasia e la displasia tanatoforica) e in poche famiglie con una variante della craniosinostosi. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti con craniosinostosi sembra presentare mutazioni del gene correlato *FGFR2*. La somiglianza tra fenotipo prodotto dalla mutazione del gene per il recettore di FGF e le mutazioni a carico delle strutture proteiche delle cartilagini può essere spiegata dal fatto che l'attività del recettore FGF è in parte regolata da proteine di legame sequestrate all'interno della matrice extracellulare.

Pazienti con pseudoacondroplasia o displasia epifisaria multipla (autosomica dominante) hanno mutazioni nel gene della proteina olimerica cartilaginea (*COMP*), una proteina che, a livello cartilagineo, ha interazioni sia con il collagene sia con i proteoglicani. Tuttavia alcune famiglie con displasia epifisaria multipla hanno difetti in uno dei tre geni codificanti per il collagene di tipo IX (*COL9A1*, *COL9A2* e *COL9A3*) o nella matrilina-3, un'altra proteina extracellulare a livello cartilagineo. Pazienti con la forma autosomica recessiva della displasia epifisaria multipla hanno mutazioni del gene che codifica per un trasportatore dei solfati (*DTDST*).

Diagnosi La diagnosi delle condrodisplasie si basa sull'esame clinico, sull'analisi oculare mediante una lampada a fessura, sui reperti radiografici, sulle alterazioni istologiche e sul decorso clinico. In questi pazienti è necessaria una valutazione specialistica per giungere a una diagnosi. In alcuni laboratori specializzati è possibile l'analisi del DNA per la ricerca delle mutazioni a carico di questi geni. Criteri diagnostici più precisi hanno reso possibile l'identificazione delle varianti al tipo I della sindrome di Stickler attraverso le mutazioni del gene *COL2A1*. È stato proposto che la variante di tipo II con mutazione *COL11A1* possa essere identificata per la presenza di degenerazioni del vitreo e la variante III con mutazione di *COL11A2* per la presenza di caratteristiche sistemiche senza il coinvolgimento oculare. È possibile una diagnosi prenatale analizzando il DNA ottenuto dai villi coriali o dal liquido amniotico.

Il trattamento è sintomatico e diretto alla cura delle manifestazioni secondarie, come l'artrosi degenerativa. Per molti pazienti si rende necessaria la sostituzione chirurgica delle articolazioni o la chirurgia correttiva della palatoschisi; le alterazioni oculari dovrebbero essere controllate attentamente per la possibile insorgenza di cataratta e per la prevenzione del distacco di retina. Ai pazienti si dovrebbe consigliare di evitare il sovrappeso e la pratica di sport cosidetti di contatto. La consulenza per i problemi psicologici derivanti dalla bassa statura è d'importanza fondamentale e gruppi di sostegno sono sorti in molti paesi.

SINDROME DI MARFAN

La SM comprende alterazioni che colpiscono prevalentemente lo scheletro, il sistema cardiovascolare e gli occhi.

Classificazione La SM è stata inizialmente caratterizzata da tre aspetti: a) alterazioni scheletriche caratterizzate da arti lunghi e sottili, spesso associate a disfunzioni articolari; b) riduzione del visus dovuto a sublussazione del cristallino (ectopia lentis); c) aneurismi dell'aorta. È difficile fare una diagnosi della malattia sulla base di questi tre elementi perché i pazienti possono manifestare una variabilità clinica. La scoperta che molti pazienti con diagnosi di SM avevano una mutazione a carico del gene per la fibrillina-1 (*FBN1*) ha stimolato uno sforzo internazionale per stabilire dei criteri più rigorosi per la diagnosi, i "criteri di Ghent". Grazie a questi criteri più severi, si è scoperto che il 90% dei pazienti con diagnosi di SM di tipo I presentava una mutazione di *FBN1*. L'analisi di pazienti senza mutazione del gene *FBN1* ha permesso di scoprire mutazioni a carico di un gene codificante per il recettore 2 del fattore di crescita trasformante (*TGFBR2*). Questi pazienti sono stati classificati con SM di tipo II. I pazienti con SM di tipo II presentavano caratteristiche simili a quelle dei soggetti con SM di tipo I, ma senza le alterazioni oculari. In studi successivi sono stati riscontrate mutazioni sia del gene *TGFB2* sia del gene *TGFB1* in pazienti affetti da una nuova sindrome definita *sindrome aneurismatica di Loeys-Dietz* (SALD). I pazienti con SALD presentavano aneurismi dell'aorta ascendente, tortuosità delle arterie, palatoschisi e ipertelorismo. In altri studi sono state identificate, in pazienti originariamente classificati come affetti da SM, mutazioni della proteina fibrillina-2, simile alla fibrillina-1. Comunque, valutazioni più accurate hanno dimostrato che questi pazienti, inclusi quelli originari descritti da Marfan, hanno alcune caratteristiche di SM e alcune caratteristiche di OI, oltre a rigidità articolare. Perciò sono stati classificati nella categoria aracnodattilia contrattile congenita (ACC).

Incidenza ed ereditarietà La SM presenta un'incidenza di circa 1 su 3000/5000 individui nella maggior parte delle razze e dei gruppi etnici; la SM di tipo I è molto più comune della SM di tipo II, della SALD e dell'ACC. La maggior parte delle varianti è ereditata in modo autosomico dominante, ma circa un quarto dei pazienti affetti presenta nuove mutazioni somatiche.

Alterazioni scheletriche I pazienti presentano arti lunghi e sono generalmente più alti degli altri membri della stessa famiglia. Il rapporto fra il segmento corporeo superiore (dal vertice al pube) e il segmento inferiore (dal pube a terra) è usualmente di 2 deviazioni standard inferiore alla media per età, razza e sesso. Le mani e le dita delle mani appaiono di forma allungata e assottigliata ed hanno un aspetto simile a quello di un ragno (aracnodattilia). Molti pazienti presentano deformità del torace, inclusi infossamento (pectus excavatum), protrusione (pectus carinatum) o asimmetria. La scoliosi è solitamente presente, spesso accompagnata da cifosi. Le indagini con TC e RM delle regioni lombare e sacrale rivelano spesso allargamento del canale neurale, assottigliamento dei pedicelli e delle lamine, allargamento dei forami, meningocele anteriore (ectasia durale). Alcune caratteristiche, quali il palato ogivale e il piede piatto o cavo, sono di riscontro comune. Alcuni pazienti presentano un'ipermobilità articolare simile a quella osservata nella SED.

Alterazioni cardiovascolari Le alterazioni cardiovascolari sono la maggior fonte di morbilità e mortalità (Cap. 242). Il prolasso della valvola mitrale si manifesta precocemente e, in un quarto circa dei pazienti, si associa a un soffio mitralico ingravescente. La dilatazione della radice dell'aorta e dei seni di Valsalva è una caratteristica di significato prognostico negativo che può svilupparsi a qualsiasi età. Il grado della dilatazione non è prevedibile, ma la valvulopatia può complicarsi con insufficienza valvolare aortica, aneurisma dissecante e rottura dell'aorta. La dilatazione viene aggravata dallo stress fisico ed emotivo e dalla gravidanza. Pazienti con aneurismi aortici familiari tendono a sviluppare aneurismi alla base dell'aorta addominale: la

localizzazione degli aneurismi è comunque variabile e l'elevata incidenza degli aneurismi aortici nella popolazione globale (1 su 100) rende difficile la diagnosi differenziale in assenza di altre caratteristiche di SM.

Alterazioni oculari È frequente la sublussazione del cristallino. In genere non è progressiva, tuttavia può facilitare l'insorgenza di cataratta. Il bulbo oculare spesso si presenta di forma allungata; pertanto, la maggior parte dei pazienti è affetta da miopia, che in alcuni casi evolve verso il distacco di retina. In alcuni soggetti si osserva una degenerazione del vitreo e lacerazione della retina; la maggior parte di essi, tuttavia, non presenta alterazioni del visus.

Altre alterazioni Possono essere presenti strie sulle spalle e sulle natiche. In alcuni pazienti si sviluppa uno pneumotorace spontaneo. È frequente il riscontro di ernia inguinale. I pazienti hanno un habitus caratteristicamente longilineo, con tessuto adiposo sottocutaneo scarsamente rappresentato, anche se gli adulti possono mostrare un'obesità centripeta.

Difetti molecolari Sostanzialmente tutti i pazienti che soddisfano i criteri di Ghent per la SM di tipo I hanno una mutazione in eterozigosi del gene *FBN1* localizzato sul cromosoma 15. Sono state identificate più di 550 mutazioni diverse riguardanti i 65 esoni del gene. Nella maggior parte dei casi sono mutazioni "personali", ma il 10% circa sono mutazioni ricorrenti e prevalentemente localizzate in zone "hot spot "a livello di sequenze CpG. Per ragioni poco chiare, la maggior parte delle mutazioni che ricorrono nelle forme più rare e più gravi della SM con morte neonatale si localizzano nei 9 esoni centrali (24-32). Circa un terzo delle mutazioni determina un codone di stop prematuro con conseguente produzione di una proteina tronca. Per i restanti due terzi si tratta di mutazioni missenso a livello di domini per fattore di crescita simil-epidermico importanti per il legame del calcio. Gli effetti di tali mutazioni sono complessi e includono un alterato smistamento delle proteine, un ritardo della secrezione o un'aumentata suscettibilità alla proteasi a causa delle alterazioni strutturali della proteina. In generale il tipo di mutazioni non permette di prevedere la gravità del fenotipo.

La fibrillina-1 è una glicoproteina e rappresenta un'importante componente delle microfibrille associate all'elastina. Queste microfibrille abbondano a livello dei grossi vasi ematici e in altri tessuti come il legamento sospensore del cristallino. Perciò inizialmente si era concordi nel sostenere che i sintomi della SM fossero causati dalla perdita di funzionalità meccanica delle fibrille di elastina. La scoperta della SM di tipo II causata da mutazioni a livello del gene *TGFB2* focalizzò l'attenzione sulla somiglianza della struttura della fibrillina-1 con proteine leganti il TGF-β che sequestrano i TGF-β nella matrice extracellulare. Per tale motivo alcune manifestazioni della SM di tipo I sono probabilmente determinate da alterazioni a livello di siti di legame che modulano l'attività di TGF-β durante i primi momenti dello sviluppo dello scheletro e di altri tessuti.

Diagnosi Tutti i pazienti con sospetta SM dovrebbero essere sottoposti a un esame oculare con lampada a fessura e a un ecocardiogramma. Inoltre si dovrebbe escludere l'omocistinuria attraverso l'analisi degli aminoacidi plasmatici (Cap. 358). La diagnosi della SM di tipo I secondo gli standard internazionali di Ghent si basa sui criteri maggiori che includono la presenza di: almeno quattro alterazioni scheletriche, ectopia lentis, dilatazione dell'aorta ascendente con o senza dissecazioni, ectasia durale e un familiare di primo grado che risponda agli stessi criteri anche in assenza diagnosi genetica. La diagnosi finale si basa sulla combinazione di un criterio maggiore con alcuni minori. L'assenza di alterazioni oculari suggerisce la SM di tipo II e la presenza di contratture in associazione ai segni dell'OI suggerisce l'ACC.

In numerosi laboratori è ora possibile effettuare test diagnostici basati sul riscontro di difetti della fibrillina-1 in colture di fibroblasti cutanei e sull'analisi genetica. Dal momento che più del 90% dei pazienti che soddisfano i criteri di Ghent presenta mutazioni a carico del gene *FBN1*, l'analisi genetica può non essere necessaria, se non per tranquillizzare i pazienti o i familiari o per escludere rapidamente la malattia in altri membri della famiglia. Tuttavia, mutazioni di *FBN1* possono anche causare alterazioni isolate. Le stesse considerazioni riguardo all'analisi del DNA valgono per la SM II, la SALD e l'ACC. È possibile eseguire l'analisi genetica in parecchi laboratori.

Trattamento della sindrome di Marfan

Il propranololo e altri β-bloccanti sono efficaci nel ridurre la pressione arteriosa e, di conseguenza, nel ritardare o prevenire la dilatazione aortica. L'intervento chirurgico di riparazione dell'aorta, della valvola aortica e della mitrale ha avuto successo in molti casi, ma spesso i tessuti sono fragili. I pazienti dovrebbero essere informati sui rischi di gravi complicanze cardiovascolari correlati a intensi stress psicoemotivi e alla gravidanza.

La scoliosi ha un andamento progressivo e dovrebbe essere trattata con fisioterapia se è superiore ai 20 gradi o mediante terapia chirurgica se progredisce oltre i 45 gradi. La lussazione del cristallino raramente richiede un intervento chirurgico di sostituzione; è bene comunque seguire attentamente i pazienti per la possibile insorgenza di un distacco della retina.

MALATTIE CORRELATE ALL'ELASTINA

Poiché il ruolo dell'elastina è di mantenere la cute elastica, si è sospettato che le mutazioni del gene dell'elastina (*ELN*) possano essere la causa genetica di *cutis laxa*, un raro ed eterogeneo gruppo di malattie caratterizzato da cute in eccesso, lassa e anelastica. Si sono scoperte mutazioni a carico del gene *ELN* solo in un piccolo numero di pazienti con cutis laxa. In due famiglie, le mutazioni erano associate sia a cutis laxa che ad aneurismi dell'aorta.

EPIDERMOLISI BOLLOSA

L'EB comprende un insieme di disturbi in cui la cute e i tessuti epiteliali correlati vanno incontro, quando sottoposti a minimi traumi, a scollamento e formazione di bolle.

Classificazione e incidenza Esistono quattro tipi distinti della malattia in base alla sede in cui sono localizzate le bolle: 1) nell'EB semplice le lesioni sono presenti a livello dell'epidermide; 2) l'EB emidesmosomiale è caratterizzata da uno scollamento fra cheratinociti e lamina basale; 3) nell'EB giunzionale le bolle sono presenti a livello della giunzione dermo-epidermica; 4) nell'EB distrofica le bolle si rilevano a livello del derma. L'incidenza dell'EB è di circa 1 su 50 000.

Difetti molecolari In una serie di pazienti con EB semplice sono state individuate mutazioni della cheratina 14 o della cheratina 5, due delle maggiori cheratine presenti nelle cellule basali dell'epidermide. I pazienti affetti da una sindrome correlata all'EB, l'ittiosi epidermolitica, presentano mutazioni della cheratina 1 e della cheratina 10. La forma emidesmosomiale, recentemente identificata, può avere tre diversi fenotipi, causati da mutazioni in uno dei quattro geni: 1) forma benigna, con atrofia, causata da una mutazione del gene *COL17A1* che codifica per il collagene di tipo XVII; 2) EB associata ad atresia del piloro e altre anomalie intestinali causata da mutazioni sia del gene dell'integrina α6 (*ITG A6*) sia del gene dell'integrina β4 (*ITG B4*); 3) EB caratterizzata dalla presenza, fin dalla nascita, di lesioni bollose di lieve entità associate a distrofia muscolare a insorgenza tardiva determinata da mutazioni del gene della plectina (*PLEC-1*). L'EB giunzionale è dovuta a mutazioni di uno dei tre geni della laminina (*LAMA-3, LAMB-3, LAMC-2*). La forma distrofica più grave di EB è causata da mutazioni nel gene del collagene di tipo VII (*COL7A1*), che forma le fibre di ancoraggio che legano l'epidermide al derma.

Diagnosi e trattamento La diagnosi si basa sulle caratteristiche della cute, che si presenta estremamente fragile e che mostra le tipiche bolle. L'EB semplice e l'EB emidesmosomiale sono generalmente meno gravi rispetto alle forme giunzionale e distrofica. Le varie forme di EB distrofica solitamente si caratterizzano per la presenza di cicatrici estese e prominenti. La classificazione in specifici sottotipi si basa sull'osservazione al microscopio elettronico. Sono disponibili anche test diagnostici del DNA. Il trattamento è sintomatico.

SINDROME DI ALPORT

La SA è una malattia ereditaria caratterizzata da ematuria e altre alterazioni associate. Sono ora riconosciute quattro forme della malattia: 1) la SA classica, che è ereditata come malattia associata al cromosoma X, con ematuria, sordità sensoriale e deformazioni coniche della superficie anteriore del cristallino (lenticono); 2) un sottotipo della forma associata al cromosoma X con leiomiomatosi diffusa; 3) una forma autosomica recessiva; 4) una forma autosomica dominante. Entrambe le forme autosomiche, recessiva e dominante, possono determinare una patologia renale senza sordità o lenticono.

Incidenza L'incidenza della SA è di circa 1 caso su 10 000 nella popolazione generale e di 1 caso su 5000 in alcuni gruppi etnici. Circa l'80% dei pazienti presenta la variante classica legata al cromosoma X.

Difetti molecolari La maggior parte dei pazienti presenta mutazioni in quattro dei sei geni codificanti per le catene del collagene di tipo VI

(*COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6*). I geni che codificano per le proteine sono disposti in coppie uno dietro l'altro su differenti cromosomi, con un anomalo orientamento testa contro testa con i promotori sovrapposti; per esempio, i geni *COL4A1* e *COL4A2* sono disposti testa contro testa sul cromosoma 13q34, i geni *COL4A3* e *COL4A4* sono disposti sul cromosoma 2q35-37, i geni *COL4A5* e *COL4A6* sono disposti sul cromosoma Xq22. Le varianti legate al cromosoma X sono caratterizzate sia da mutazioni di *COL4A5* sia da delezioni di entrambi i geni adiacenti *COL4A4* e *COL4A5*. Le varianti autosomiche recessive sono causate da mutazioni del gene *COL4A3* o del gene *COL4A4*, mentre le mutazioni responsabili delle varianti autosomiche dominanti non sono ancora note, benché siano state mappate nello stesso locus dei geni *COL4A3* e *COL4A4*.

Diagnosi La diagnosi della SA classica è basata sul riscontro di ematuria, sordità neurosensoriale e lenticono, ereditati come difetto legato al cromosoma X. Lenticono ed ematuria sono patognomonici della variante classica di SA. La sordità neurosensoriale interessa soprattutto i toni alti, viene spesso rilevata solo con l'ausilio dell'audiogramma e generalmente non ha tendenza a progredire. A causa di tale modalità diaginica di trasmissione, le femmine generalmente sono affette dalla malattia in forma meno grave rispetto ai maschi e nel sesso femminile la malattia può non essere riconosciuta. L'ematuria progredisce di solito verso una nefrite che può portare a insufficienza renale nella tarda adolescenza nei maschi e in età adulta in alcune donne. Il trapianto di rene è generalmente coronato da successo.

RINGRAZIAMENTI

Gli Autori desiderano ringraziare Helena Kuivaniemi, Gerard Tromp e Leena Ala-Kokko per il loro contributo alla stesura di questo capitolo nelle precedenti edizioni del presente volume.

BIBLIOGRAFIA

BOILEAU C et al: Molecular genetics of Marfan syndrome. Curr Opinions Cardiol 20:194, 2005

CABRAL WA et al: Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. Nat Genet 39(3):359, 2007

MORELLO R et al: CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. Cell 127(2):291, 2006

RAMIREZ F, DIETZ HC: Marfan's syndrome: From molecular pathogenesis to clinical treatment. Curr Opin Genet Dev 17(3):252, 2007

RAUCH F, GLORIEUX FH: Osteogenesis imperfecta. Lancet 367:1377, 2004

ROSE PS et al: Stickler syndrome. Clinical characteristics and diagnostic criteria. Am J Med Genet 138A:199, 2005

ROYCE PM & STEINMANN B (eds): *Connective Tissue and Its Heritable Disorders*, 2d ed. New York, Wiley-Liss, 2002

ZWEERS MC et al: Elastic fiber abnormalities in hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome patients with tenascin-X mutations. Clin Genet 67:330, 2005

358 Disturbi ereditari del metabolismo degli aminoacidi nell'adulto

Nicola Longo

Gli aminoacidi non sono solamente gli elementi costitutivi delle proteine, ma fungono anche da neurotrasmettitori (glicina, glutammato, acido γ-aminobutirrico) e da precursori di ormoni, coenzimi, pigmenti, purine o pirimidine. Otto aminoacidi, definiti *essenziali*, non possono essere sintetizzati dall'organismo umano e devono quindi essere introdotti con gli alimenti; gli altri vengono prodotti endogenamente. Ciascun aminoacido ha una sua via di degradazione, attraverso la quale i propri componenti azotati e carboniosi vengono utilizzati per la sintesi di altri aminoacidi, carboidrati e lipidi. Individualmente i disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi (Cap. 359) sono rari: l'incidenza varia da un caso su 10000 per la cistinuria o la fenilchetonuria a un caso su 200000 per l'omocistinuria o l'alcaptonuria. Collettivamente, tuttavia, queste alterazioni colpiscono forse un neonato su 1000. Quasi tutte sono trasmesse con modalità autosomica recessiva.

Le caratteristiche dei disturbi ereditari del catabolismo degli aminoacidi sono riassunte nella **tabella 358-1**. In generale, queste malattie prendono il nome dal composto che si accumula in concentrazione più alta nel sangue (*-emie*) o nelle urine (*-urie*). In molte condizioni (spesso definite *aminoacidopatie*) l'aminoacido parentale è presente in eccesso; in altre, generalmente descritte come *acidemie organiche*, si accumulano prodotti della via catabolica. Il tipo di composto accumulato dipende dalla sede del blocco enzimatico, dalla reversibilità delle reazioni a valle del difetto e dalla disponibilità di vie alternative di "scarico" metabolico. Sono caratterizzate da eterogeneità biochimica e genetica. Sono state riconosciute cinque forme distinte di iperfenilalaninemia, sette forme di omocistinuria e sette tipi di acidemia metilmalonica. Tale eterogeneità riflette la presenza di uno spettro ancora più vasto di difetti molecolari.

Le manifestazioni cliniche di queste condizioni differiscono ampiamente fra loro (Tab. 358-1). Alcune, come la sarcosinemia, non provocano alcuna conseguenza clinica. All'estremo opposto, il deficit totale di ornitina transcarbamilasi risulta letale nel neonato non trattato. In oltre la metà di queste malattie è presente una disfunzione del sistema nervoso centrale (SNC) sotto forma di ritardo evolutivo, crisi epilettiche, alterazioni del sensorio o turbe comportamentali. Vomito indotto da proteine, disfunzioni neurologiche e iperammoniemia si verificano in molti disturbi dei metaboliti intermedi del ciclo dell'urea. La chetoacidosi metabolica, spesso accompagnata da iperammoniemia, è frequentemente la prima manifestazione delle alterazioni degli aminoacidi a catena ramificata. Alcune affezioni provocano interessamento focale di organi o tessuti, come epatopatia, insufficienza renale, anomalie cutanee o lesioni oculari.

L'analisi degli aminoacidi plasmatici (mediante cromatografia a scambio ionico) e degli acidi organici urinari (mediante gascromatografia/spettrometria di massa) è comunemente impiegata per la diagnosi e il monitoraggio della maggior parte di questi disturbi. La diagnosi viene confermata da test enzimatici su cellule o tessuti prelevati dal paziente o dall'analisi del DNA. In molte di queste condizioni le manifestazioni cliniche possono essere prevenute o attenuate se vengono diagnosticate precocemente e se viene immediatamente instaurata una terapia adeguata, come la restrizione alimentare di proteine o aminoacidi o l'integrazione con vitamine. Per tali motivi i programmi di screening neonatale mirano a identificare parecchie di queste anomalie. Per confermare o escludere la diagnosi, nei neonati risultati positivi a tali test, sono necessarie ulteriori indagini metaboliche (suggerite solitamente dai programmi di screening neonatale). I casi accertati dovrebbero essere inviati a centri di riferimento per impostare la terapia più idonea. La consulenza genetica, rivolta ai genitori dei neonati affetti, sarebbe opportuna in considerazione del rischio di ricorrenza della malattia in successive gravidanze. In casi selezionati, anche i genitori dovrebbero essere sottoposti ad accertamenti, al fine di escludere la presenza di alterazioni metaboliche descritte nei portatori di alcuni di queste malattie (come in alcune forme di omocistinuria) o in quanto potrebbero essere affetti dalla stessa patologia (come il deficit di metilcrotonil CoA carbossilasi o difetti dell'ossidazione degli acidi grassi). Alcuni disturbi metabolici possono restare asintomatici fino all'età adulta, manifestandosi solo in caso di digiuno o stress importanti che richiedano la piena attività della via metabolica alterata, al fine di produrre energia.

In questo capitolo sono trattate alcune affezioni particolari che illustrano i principi, le proprietà e i problemi posti dai disturbi del metabolismo degli aminoacidi.

IPERFENILALANINEMIE

Le iperfenilalaninemie (Tab. 358-1) sono causate dalla mancata conversione della fenilalanina in tirosina. La più comune e clinicamente importante è la *fenilchetonuria* (frequenza 1:10 000), un'alterazione autosomica recessiva caratterizzata da aumento della concentrazione di fenilalanina e dei suoi metaboliti nei liquidi organici, associata a grave ritardo mentale se non trattata durante l'infanzia. La malattia deriva da una ridotta attività della fenilalanina idrossilasi (fenilchetonuria di tipo I). L'accumulo di fenilalanina inibisce il trasporto di altri aminoacidi necessari per la sintesi di proteine o neurotrasmettitori, riduce la sintesi e aumenta la degradazione della mielina e causa una formazione inadeguata di noradrenalina e serotonina. La fenilalanina è un inibitore competitivo della tirosinasi, un enzima cruciale per la sintesi della melanina, ed è responsabile dell'ipopigmentazione di capelli e cute. I bambini affetti da fenilchetonuria classica, non sottoposti a terapia, appaiono normali alla nascita ma non

TABELLA 358-1 DISTURBI EREDITARI DEL METABOLISMO DEGLI AMINOACIDI

Aminoacido(i)	Malattia	Difetto enzimatico	Caratteristiche cliniche	Ereditarietà[a]
Fenilalanina	Fenilchetonuria di tipo I	Fenilalanina idrossilasi	Ritardo mentale, microcefalia, ipopigmentazione di cute e capelli, eczema, odore "di topo"	AR
	Fenilchetonuria di tipo II	Diidropteridina riduttasi	Ritardo mentale, ipotonia, spasticità, mioclono	AR
	Fenilchetonuria di tipo III	6-piruvoil-tetraidropterina sintasi	Distonia, deterioramento neurologico, crisi epilettiche, ritardo mentale	AR
	Deficit di GTP cicloidrolasi I	GTP cicloidrolasi I	Ritardo mentale, crisi epilettiche, distonia, instabilità della temperatura	AR
	Deficit di carbinolamina deidratasi	Pterina-4α-carbinolamina deidratasi	Iperfenilalaninemia transitoria (benigna)	AR
Tirosina	Tirosinemia di tipo I (epatorenale)	Fumarilacetoacetato idrolasi	Insufficienza epatica, cirrosi, rachitismo, ritardo di crescita, neuropatia periferica, odore "di cavolo bollito"	AR
	Tirosinemia di tipo II (oculocutanea)	Tirosina transaminasi	Cheratosi palmoplantare, erosioni corneali dolorose con fotofobia, ritardo mentale (?)	AR
	Tirosinemia di tipo III	4-idrossifenilpiruvato diossigenasi	Ipertirosinemia con funzione epatica normale, ritardo mentale occasionale	AR
	Hawkinsinuria	4-idrossifenilpiruvato diossigenasi	Ritardo di crescita transitorio, acidosi metabolica infantile	AD
	Alcaptonuria	Acido omogentisinico ossidasi	Ocronosi, artrite, interessamento valvolare cardiaco, calcificazione coronarica	AR
	Albinismo (oculocutaneo)	Tirosinasi	Ipopigmentazione di capelli, cute e fondo oculare, perdita del visus, fotofobia	AR
	Albinismo (oculare)	Differenti enzimi o trasportatori	Ipopigmentazione del fondo oculare, perdita del visus	AR, XL
	Distonia sensibile alla DOPA	Tirosina idrossilasi	Rigidità, ipotonia del tronco, tremore, ritardo mentale	AR
GABA	Aciduria 4-idrossibutirrica	Semialdeide succinico deidrogenasi	Crisi epilettiche, ritardo mentale, atassia	AR
Triptofano	Triptofanuria	Sconosciuto	Ritardo mentale, atassia, fotosensibilità cutanea	AR
	Idrossichinureninuria	Chinureninasi	Ritardo mentale, spasticità	AR
Istidina	Istidinemia	Istidino-ammonio liasi	Benigna	AR
	Aciduria urocanica	Urocanasi	Benigna	AR
	Aciduria formiminoglutamica	Formiminotransferasi	Ritardo mentale occasionale	AR
Glicina	Encefalopatia glicinica	Scissione della glicina (4 enzimi)	Crisi epilettiche infantili, letargia, apnea, grave ritardo mentale	AR
	Sarcosinemia	Sarcosina deidrogenasi	Benigna	AR
	Iperossaluria di tipo I	Alanina:gliossilato aminotransferasi	Nefrolitiasi da ossalato di calcio, insufficienza renale	AR
	Iperossaluria di tipo II	Acido D-glicerico deidrogenasi/gliossilato reduttasi	Nefrolitiasi da ossalato di calcio, insufficienza renale	AR
Serina	Deficit di fosfoglicerato deidrogenasi	Fosfoglicerato deidrogenasi	Crisi epilettiche, microcefalia, ritardo mentale	AR
Prolina	Iperprolinemia di tipo I	Prolina ossidasi	Benigna	AR
	Iperprolinemia di tipo II	Δ^1-pirrolina-5-carbossilato deidrogenasi	Crisi epilettiche febbrili, ritardo mentale	AR
	Iperidrossiprolinemia	Idrossiprolina ossidasi	Benigna	AR
	Deficit di prolidasi	Prolidasi	Lieve ritardo mentale, dermatite cronica	AR
Metionina	Ipermetioninemia	Metionina adenosiltransferasi	Generalmente benigna	AR
	Deficit di S-adenosilomocisteina idrolasi	S-adenosilomocisteina idrolasi	Ipotonia, ritardo mentale, areflessia tendinea, ritardata mielinizzazione	AR
	Deficit di glicina N-metiltransferasi	Glicina N-metiltransferasi	Aumentati livelli di transaminasi	AR
Omocistina	Omocistinuria	Cistationina β-sintasi	Lussazione del cristallino, vasculopatia trombotica, ritardo mentale, osteoporosi	AR
	Omocistinuria	5,10-metilene-tetraidrofolato reduttasi	Ritardo mentale, anomalie della marcia e psichiatriche, ictus ricorrenti	AR
	Omocistinuria	Metionina sintasi (CblE, -G)	Ritardo mentale, ipotonia, crisi epilettiche, anemia megaloblastica	AR
	Omocistinuria e acidemia metilmalonica	Efflusso e metabolismo lisosomiale della vitamina B_{12} (CblC, -D, -F)	Ritardo mentale, letargia, ritardo di crescita, ipotonia, crisi epilettiche, anemia megaloblastica	AR
Cistationina	Cistationinuria	β-cistationinasi	Benigna	AR
Cistina	Cistinosi	Cistinosina CTNS (efflusso lisosomiale)	Sindrome di Fanconi renale, rachitismo, fotofobia, ipotonia, insufficienza renale	AR
S-solfo-L-cisteina	Sulfocisteinuria	Deficit di solfato ossidasi o di cofattore molibdeno	Crisi epilettiche, ritardo mentale, lussazione del cristallino	AR
Lisina	Iperlisinemia, saccaropinuria	α-aminoadipico semialdeide sintasi	Benigna	AR
	Convulsioni piridossina-dipendenti	L-Δ^1-piperideina-6-carbossilato deidrogenasi	Convulsioni	AR

(Segue)

TABELLA 358-1 DISTURBI EREDITARI DEL METABOLISMO DEGLI AMINOACIDI (CONTINUA)

Aminoacido(i)	Malattia	Difetto enzimatico	Caratteristiche cliniche	Ereditarietà[a]
Lisina, triptofano	Acidemia α-chetoadipica	Acido α-chetoadipico deidrogenasi	Benigna	?
	Acidemia glutarica di tipo I	Glutaril-CoA deidrogenasi	Distonia e atetosi gravi progressive, lieve ritardo mentale	AR
	Acidemia glutarica di tipo II	Flavoproteina di trasporto elettronico, ETF-ubichinone ossidoreduttasi	Ipoglicemia, acidosi metabolica, odore "di piedi sudati", ipotonia, miocardiopatia	AR
Ornitina	Atrofia serpiginosa della coroide e della retina	Ornitina-δ-aminotransferasi	Miopia, cecità notturna, perdita della visione periferica, cataratta, degenerazione corioretinica	AR
Ciclo dell'urea	Deficit di carbamilfosfato sintasi-1	Carbamilfosfato sintasi 1	Letargia progressiva fino al coma, avversione alle proteine, ritardo mentale, iperammoniemia	AR
	Deficit di *N*-acetilglutamato sintasi	*N*-acetilglutammato sintasi	Letargia progressiva fino al coma, avversione alle proteine, ritardo mentale, iperammoniemia	AR
	Deficit di ornitina transcarbamilasi	Ornitina transcarbamilasi	Letargia progressiva fino al coma, avversione alle proteine, ritardo mentale, iperammoniemia	XL
	Citrullinemia di tipo 1	Argininosuccinato sintasi	Letargia progressiva fino al coma, avversione alle proteine, ritardo mentale, iperammoniemia	AR
	Acidemia argininosuccinica	Argininosuccinato liasi	Letargia progressiva fino al coma, avversione alle proteine, ritardo mentale, iperammoniemia, tricoressia nodosa	AR
	Deficit di arginasi	Arginasi	Tetraparesi spastica, ritardo mentale, lieve iperammoniemia	AR
	Iperornitinemia, iperammoniemia, omocitrillinuria	Carrier mitocondriale dell'ornitina ORNT1	Vomito, letargia, ritardo di crescita, ritardo mentale, confusione episodica, iperammoniemia, intolleranza alle proteine	AR
	Citrullinemia di tipo 2	Carrier mitocondriale di aspartato/glutammato CTLN2	Colestasi intraepatica neonatale, esordio nell'adulto con improvvise alterazioni comportamentali e stupor, coma, iperammoniemia	AR
Prolina, ornitina, arginina	Deficit di Δ^1-pirrolina-5-carbossilato sintasi	Δ^1-pirrolina-5-carbossilato sintasi	Ipotonia, convulsioni, neurodegenerazione, neuropatia periferica, lassità articolare, iperelasticità della cute, cataratta subcapsulare, iperammoniemia.	AR
Glutamina	Deficit di glutamina sintasi	Glutamina sintasi	Malformazioni cerebrali, pachigiria, convulsioni, ipotonia, aspetto dismorfico	AR
Valina	Ipervalinemia	Valina aminotransferasi	Vomito, febbre, ritardo di crescita, ipotonia	AR
	Deficit di isobutirril-CoA deidrogenasi	Isobutirril-CoA deidrogenasi	Ritardo/arresto della crescita, anemia, miocardiopatia dilatativa (?)	AR
Leucina, isoleucina	Iperleucina-isoleucinemia	Leucina-isoleucina aminotransferasi	Crisi epilettiche, ritardo di crescita, ritardo mentale	?
Valina, leucina, isoleucina	Malattia delle urine a sciroppo d'acero (difetto di E1α, E1β, E2, E3)	Deidrogenasi dei chetoacidi a catena ramificata	Letargia, vomito, encefalopatia, crisi epilettiche, ritardo mentale, odore "di sciroppo d'acero", intolleranza alle proteine	AR
Leucina	Acidemia isovalerica	Isovaleril-CoA deidrogenasi	Acidosi, chetosi, vomito, coma, iperammoniemia, odore "di piedi sudati", intolleranza alle proteine	AR
	Glicinuria 3-metilcrotonilica	3-metilcrotonil-CoA carbossilasi	Acidosi metabolica indotta da stress, ipotonia, ipoglicemia, odore "di urina di gatto"	AR
	Aciduria 3-metilglutaconica di tipo 1	Deficit di 3-metilglutaconil-CoA idratasi	Acidosi indotta da stress, ritardo mentale, ipotonia, epatomegalia	AR
	Aciduria 3-idrossi-3-metilglutarica	3-idrossi-3-metilglutaril-CoA liasi	Acidosi e ipoglicemia ipochetosica indotta da stress, encefalopatia, iperammoniemia	AR
Isoleucina	2-metil-butirril-glicinuria	2-metil-butirril-CoA deidrogenasi	Acidosi metabolica indotta dal digiuno, ipoglicemia	AR
	Deficit di 2-metil-3-idrossibutirril-CoA deidrogenasi	2-metil-3-idrossibutirril-CoA deidrogenasi	Arresto dello sviluppo, convulsioni e rigidità talora indotte da malattie intercorrenti	XL
	Deficit di 3-ossotiolasi	3-ossotiolasi	Acidosi e chetosi indotta da digiuno, vomito, letargia	AR
Valina, isoleucina, metionina, treonina	Acidemia propionica (pccA, -B, -C)	Propionil-CoA carbossilasi	Chetoacidosi metabolica, iperammoniemia, ipotonia, letargia, coma, intolleranza alle proteine, ritardo mentale, iperglicinemia	AR
	Deficit multiplo di carbossilasi/biotinidasi	Olocarbossilasi sintasi o biotinidasi	Chetoacidosi metabolica, rash diffuso, alopecia, crisi epilettiche, ritardo mentale	AR
	Acidemia metilmalonica (mutasi, Cb1A, -B, racemasi)	Metilmalonil-CoA mutasi/racemasi o cobalamina reduttasi/adenosiltransferasi	Chetoacidosi metabolica, iperammoniemia, ipertonia, letargia, coma, intolleranza alle proteine, ritardo mentale, iperglicinemia	AR

[a] AR, autosomica recessiva; AD, autosomica dominante; XL (*X-linked*), legata al cromosoma X.
Nota: GTP, guanosina 5'-trifosfato; DOPA, diidrossifenilalanina; GABA, acido γ-aminobutirrico; Cbl, cobalamina.

raggiungono le prime tappe evolutive, sviluppano microcefalia e mostrano una progressiva compromissione delle funzioni cerebrali. Più avanti, iperattività, crisi epilettiche e grave ritardo mentale diventano le principali manifestazioni cliniche. Il devastante quadro clinico è accompagnato da anomalie elettroencefalografiche, odore particolare ("di topo") della cute, dei capelli e delle urine (causato da accumulo di fenilacetato), tendenza all'ipopigmentazione e alla formazione di eczemi. Al contrario, i bambini affetti individuati e curati alla nascita non evidenziano alcuna di queste anomalie.

T FENILCHETONURIA

Per evitare il ritardo mentale, deve essere posta la diagnosi e avviato il trattamento dietetico della fenilchetonuria classica nelle prime tre settimane di vita. Per questa ragione, nel Nordamerica, in Australia e in Europa la maggior parte dei neonati viene sottoposta a screening per la determinazione dei livelli ematici di fenilalanina; i valori anomali sono confermati mediante analisi quantitativa degli aminoacidi plasmatici. La restrizione dietetica viene di solito instaurata se il livello ematico di fenilalanina è superiore a 250 μmol/l (4 mg/dl). Il tratta-

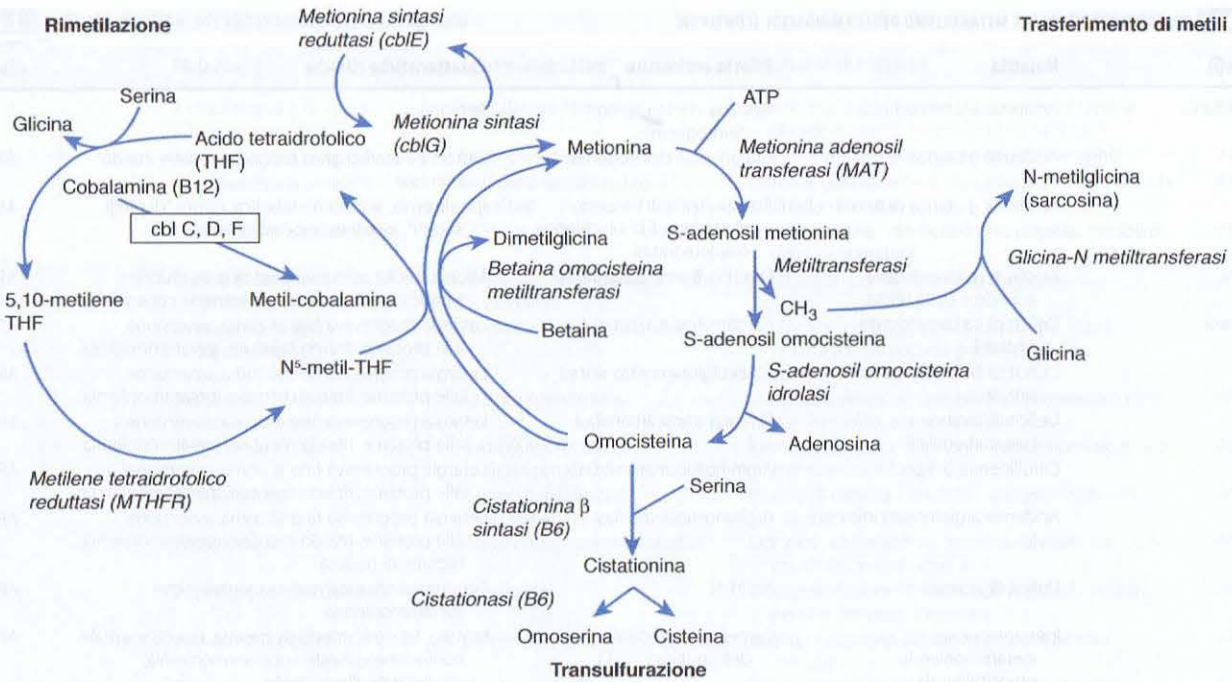


FIGURA 358-1 Vie metaboliche, enzimi e coenzimi coinvolti nelle omocistinurie. La metionina trasferisce un gruppo metilico, durante la sua conversione a omocisteina. Difetti della transmetilazione, o nelle tappe successive del metabolismo dell'omocisteina da parte della cistationina β-sintasi piridossalfosfato (vitamina B_6)-dipendente, aumentano i livelli plasmatici di metionina. L'omocisteina è trasformata in metionina attraverso la rimetilazione. Questo passaggio avviene grazie alla metionina sintasi, reazione che richiede metilcobalamina e acido folico. Difetti di questi enzimi o assenza di cofattori si associano a livelli ridotti o normali di metionina. In una via alternativa l'omocisteina può essere rimetilata attraverso la betaina-omocisteina metiltransferasi.

mento consiste nella somministrazione di una dieta particolare a basso tenore di fenilalanina e con supplementazione di tirosina, poiché in presenza di deficit di fenilalanina idrossilasi la tirosina assume il ruolo di aminoacido essenziale. In risposta alla terapia, la concentrazione plasmatica di fenilalanina dovrebbe essere mantenuta fra 120 e 360 μmol/l (2-6 mg/dl). La restrizione dietetica deve continuare ed essere monitorata indefinitamente. Alcuni pazienti colpiti da forme più lievi di fenilchetonuria (fenilalanina <1200 μmol/l all'esordio clinico) mostrano un aumento della tolleranza alle proteine alimentari e un miglior controllo metabolico se trattati con tetraidrobiopterina (5-20 mg/kg al giorno), un cofattore essenziale della fenilalanina idrossilasi.

Un certo numero di donne affette da fenilchetonuria, sottoposte a terapia sin dalla prima infanzia, raggiunge l'età adulta e va incontro a gravidanza. Se i livelli di fenilalanina nel sangue materno non sono strettamente controllati prima e nel corso della gravidanza, la progenie presenta un rischio aumentato di difetti congeniti e microcefalia (*fenilchetonuria materna*). Dopo la nascita, questi bambini presentano grave ritardo mentale e di crescita. I rischi della gravidanza possono essere ridotti al minimo adottando per tutta la vita diete a basso tenore di fenilalanina e instaurando una rigorosa restrizione di fenilalanina 2 mesi prima del concepimento e per tutta la durata della gestazione.

OMOCISTINURIE (IPEROMOCISTEINEMIE)

Le omocistinurie sono sette malattie distinte sul piano biochimico e clinico (Tab. 358-1), caratterizzate da aumento della concentrazione ematica e urinaria dell'aminoacido solforato omocisteina.

L'omocistinuria classica, la forma più comune (frequenza 1:200000), è la conseguenza della ridotta attività della cistationina β-sintasi (**Fig. 358-1**), l'enzima piridossalfosfato-dipendente che determina la condensazione di omocisteina e serina per formare cistationina. La maggior parte dei pazienti manifesta, fra i tre e i cinque anni d'età, lussazione del cristallino e ritardo mentale (nella metà circa dei casi). Alcuni pazienti presentano un aspetto marfanoide e segni radiologici di osteoporosi. Complicanze vascolari potenzialmente letali a carico delle arterie coronarie, renali e cerebrali possono verificarsi durante la prima decade di vita e rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità. L'omocistinuria classica può essere diagnosticata mediante analisi degli aminoacidi plasmatici, che evidenzia alti livelli di metionina e presenza di omocistina libera; anche i livelli plasmatici di omocisteina totale sono estremamente elevati (generalmente >100 μ*M*). La terapia consiste in una speciale dieta a basso tenore di proteine e metionina, integrata con cistina. Nella metà circa dei pazienti la somministrazione orale di piridossina (25-500 mg/die) determina riduzione della concentrazione plasmatica di metionina e di omocistina nei liquidi organici. Il deficit di folato deve essere prevenuto mediante un'integrazione appropriata. Anche la betaina risulta efficace nel ridurre i livelli di omocistina nei pazienti non responsivi alla piridossina.

Le altre forme di omocistinuria conseguono una ridotta demetilazione dell'omocisteina a metionina. Ciò può essere causato da un'attività difettosa della metionina sintasi o dall'insufficiente disponibilità di due cofattori essenziali, il 5-metiltetraidrofolato e la metilcobalamina (metil-vitamina B_{12}).

Il termine *iperomocisteinemia* si riferisce a un aumento della concentrazione plasmatica totale di omocisteina, con o senza incremento dell'omocistina libera (forma disulfidrilica). Un'iperomocisteinemia, in assenza di omocistinuria significativa, è presente in alcuni soggetti eterozigoti per i difetti genetici sopra citati, o in individui omozigoti per le varianti più lievi. Alterazioni dei livelli di omocisteina si osservano anche con l'avanzare dell'età, con l'abitudine al fumo, nelle donne in postmenopausa, nei pazienti con insufficienza renale, nell'ipotiroidismo, nelle leucemie, nelle malattie infiammatorie croniche dell'intestino o nella psoriasi; inoltre, sono presenti anche in corso di terapia con farmaci come metotrexato, ossido d'azoto,* isoniazide e alcuni antiepilettici. L'omocisteina è un agente aterogeno e trombofilico. Un aumento dell'omocisteina plasmatica totale rappresenta un fattore di rischio indipendente per malattia coronarica e cerebrovascolare e per arteriopatia periferica, oltre che per trombosi venosa profonda (Cap. 235). L'omocisteina agisce in maniera sinergica con ipertensione e fumo e si aggiunge ad altri fattori di rischio che predispongono all'insorgenza di arteriopatia periferica. Inoltre, iperomocisteinemia e deficit di folati e vitamina B_{12} sono stati correlati a un aumento del rischio di difetti del tubo neurale durante la gravidanza; in questi casi, per ridurre i livelli plasmatici di omocisteina risultano efficaci i supplementi di vitamine.

ALCAPTONURIA

L'alcaptonuria è un raro disturbo (frequenza 1:200000) del catabolismo della tirosina, nel quale un deficit di omogentisato 1,2-diossigenasi (noto anche come *acido omogentisinico ossidasi*) provoca l'escrezione urinaria di grandi quantità di acido omogentisinico e l'accumulo di pigmento ossidato di acido omogentisinico nei tessuti connettivi (*ocronosi*). L'alcaptonuria può non essere ri-

* L'esposizione cronica o acuta a ossido di azoto come anestetico o a scopo euforizzante o per ragioni professionali determina ossidazione del cobalto presente nel gruppo prostetico della vitamina B_{12} con conseguente inattivazione. Tale ipovitaminosi può essere severa e persistente con interferenza con l'attività di vari sistemi enzimatici come la metionina sintetasi. [*N.d.C.*]

conosciuta fino alla 4ª-6ª decade di età, quando si sviluppa una patologia degenerativa delle articolazioni. Prima di questo periodo, nella metà circa dei pazienti la malattia può essere sospettata per la presenza di urine scure. Dopo i 30 anni si osservano di solito focolai di pigmentazione grigio-bruna delle sclere e iscurimento generalizzato del padiglione auricolare, dell'antelice e, infine, dell'elice. Intorno ai 30-40 anni si manifesta di solito dolore lombosacrale. L'*artrite ocronotica* è preceduta da dolore, rigidità e da una certa limitazione dei movimenti di anche, ginocchia e spalle. L'artrite acuta può entrare in diagnosi differenziale con l'artrite reumatoide, ma sono generalmente risparmiate le piccole articolazioni. Si osserva, inoltre, pigmentazione delle valvole cardiache, della laringe, delle membrane timpaniche e della cute, e in qualche paziente si sviluppano calcoli renali o prostatici pigmentati. Nei soggetti anziani, la frequenza delle malattie cardiovascolari degenerative è aumentata. La diagnosi dovrebbe essere sospettata in ogni paziente le cui urine si scuriscono fino ad assumere un colore nerastro. La presenza di acido omogentisinico nelle urine può essere identificata mediante analisi degli acidi organici urinari, oppure attraverso un test colorimetrico specifico. La terapia dell'artrite ocronotica è sintomatica (Cap. 326). L'acido ascorbico e la restrizione proteica non sono efficaci nel ridurre la produzione di acido omogentisinico. Al contrario, il nitisone [2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-cicloesanedione], un farmaco usato per la tirosinemia di tipo I, riduce l'escrezione urinaria di acido omogentisinico e, unitamente a una dieta ipoproteica, può prevenire le complicanze a lungo termine dell'alcaptonuria.

DIFETTI DEL CICLO DELL'UREA

L'eccesso di ammoniaca generato dall'azoto proteico è fisiologicamente rimosso attraverso il ciclo dell'urea, un processo metabolico mediato da numerosi enzimi e proteine di trasporto (Tab. 358-1). L'assenza completa di ciascuno di tali enzimi determina in genere grave iperammoniemia nei neonati, mentre varianti meno gravi si osservano in età adulta. L'accumulo di ammoniaca e glutamina determina edema cerebrale e tossicità neuronale diretta: considerati singolarmente, i difetti degli enzimi del ciclo dell'urea sono rari, ma nel loro insieme colpiscono circa un individuo ogni 25 000. Sono tutti trasmessi con modalità autosomica recessiva, con l'eccezione del difetto dell'ornitina transcarbamilasi, ereditato come carattere X-linked. Gli epatociti di femmine affette da tale disordine, esprimono sia l'allele normale sia quello mutato per l'inattivazione casuale dell'X e potrebbero essere incapaci di rimuovere l'eccesso di ammoniaca, se le cellule mutate fossero predominanti.

I neonati con difetti classici del ciclo dell'urea manifestano sintomi a 1-4 giorni di vita con rifiuto del cibo e letargia che può progredire fino al coma e alla morte. Difetti enzimatici meno gravi si presentano con rifiuto di cibi proteici, vomito ricorrente, emicrania, variazioni del tono dell'umore, astenia, irritabilità e disorientamento che può progredire fino al coma. Femmine con difetto di ornitina transcarbamilasi possono manifestare sintomi al momento del parto, a causa della combinazione di digiuno involontario e stress, fattori che favoriscono il catabolismo. La diagnosi richiede la misurazione dei livelli plasmatici di ammoniaca e aminoacidi e la determinazione dell'acido orotico urinario, utili a differenziare il deficit di ornitina transcarbamilasi dal deficit di carbamilfosfato sintasi-1 e dell'N-acetilglutamato sintasi. L'iperammoniemia può anche essere causata inoltre da patologie epatiche, da numerose acidemie organiche e difetti dell'ossidazione degli acidi grassi (gli ultimi due possono essere esclusi dall'analisi degli acidi organici urinari e dal profilo plasmatico dell'acilcarnitina).

TRATTAMENTO DIFETTI DEL CICLO DELL'UREA

L'obiettivo della terapia è il blocco del catabolismo e della produzione di ammoniaca fornendo adeguato apporto calorico (attraverso la somministrazione di glucosio e lipidi per via endovenosa nei pazienti comatosi) e, se necessario, di insulina. L'eccesso di azoto proteico può essere eliminato attraverso la somministrazione endovenosa di fenilacetato e benzoato (0,25 g/kg come dose iniziale e successivamente come infusione nelle 24 ore), che sono in grado di coniugarsi rispettivamente con la glutamina e la glicina, formando fenilacetilglutamina e acido ippurico, molecole idrosolubili escrete in modo efficiente nelle urine. L'arginina (200 mg/kg/die) diventa un aminoacido essenziale (con l'eccezione del deficit di arginasi) e dovrebbe essere somministrato per via endovenosa al fine di riattivare la sintesi proteica. Se tali misure non riescono a ridurre i livelli di ammoniaca, dovrebbe essere intrapresa rapidamente l'emodialisi. La terapia cronica consiste in una dieta ipoproteica con supplementazione di fenilbutirrato (precursore maggiormente palatabile del fenilacetato), arginina o citrullina, in relazione alla specifica diagnosi. Il trapianto epatico andrebbe preso in considerazione in pazienti con difetti gravi, scarsamente controllati con la terapia medica.

L'iperammoniemia legata a difetti funzionali della glutamina sintasi può verificarsi in pazienti sottoposti a chemioterapia per differenti tipi di tumori o sottoposti a trapianti di organi solidi. Molti di questi pazienti sono stati trattati con successo utilizzando i protocolli sopra descritti per i difetti del ciclo dell'urea.

BIBLIOGRAFIA

Levy HL et al: Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: A phase III randomised placebo-controlled study. Lancet 370(9586):504, 2007

Mudd SH et al: Disorders of transulfuration, in *The Molecular & Metabolic Bases of Inherited Disease*, 8th ed., CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2007–2056 *www.OMMBID.com*

Muntau AC et al: Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. N Engl J Med 347:2122, 2002

Nyhan WL et al: *Atlas of Metabolic Diseases*. London, Hodder Education, 2005

Phornphutkul C et al: Natural history of alkaptonuria. N Engl J Med 347:2111, 2002

Tuchman M et al: Hepatic glutamine synthetase deficiency in fatal hyperammonemia after lung transplantation. Ann Intern Med 127:446, 1997

359 Difetti ereditari del trasporto di membrana

Nicola Longo

Il passaggio attraverso le membrane cellulari di un'ampia varietà di sostanze è mediato da specifici sistemi di trasporto. Le categorie di substrati trasportati comprendono aminoacidi, zuccheri, cationi, anioni, vitamine e acqua. Il numero dei disturbi ereditari del trasporto di membrana continua ad aumentare, con l'identificazione di nuovi trasportatori e con la definizione delle basi molecolari delle malattie la cui fisiopatologia era in precedenza sconosciuta. Le prime anomalie del trasporto individuate interessavano l'intestino o il rene, ma i processi di trasporto si stanno oggi rivelando essenziali per il normale funzionamento di tutti gli organi. Mutazioni delle molecole di trasporto causano malattie del cuore, del muscolo, del cervello, di organi endocrini e sensoriali (Tab. 359-1). I difetti ereditari che ostacolano il trasporto di alcuni aminoacidi e che possono manifestarsi nell'adulto sono descritti in questo capitolo come esempi delle anomalie riscontrate; altre patologie sono considerate altrove in questo volume.

CISTINURIA

La cistinuria (frequenza di 1/10000-1/15000) è un disordine a trasmissione autosomica recessiva causato da difetti di trasporto a livello dell'orletto a spazzola apicale del tubulo renale prossimale e delle cellule dell'intestino tenue. È caratterizzata da alterato riassorbimento ed eccessiva escrezione urinaria degli aminoacidi dibasici lisina, arginina, ornitina e cistina. Poiché la cistina è scarsamente solubile, l'escrezione esagerata predispone alla formazione di calcoli renali, ureterali e vescicali, responsabili dei segni e dei sintomi della malattia.

Esistono due varianti di cistinuria. In entrambi i casi, gli omozigoti presentano un'elevata escrezione urinaria di cistina, lisina, arginina e ornitina. Gli eterozigoti di tipo I presentano di solito normali livelli di aminoacidi urinari, mentre molti eterozigoti di tipo non-I (in precedenza definiti di tipo II e III) mostrano un'escrezione urinaria moderatamente aumentata di ciascuno dei quattro aminoacidi. Il gene responsabile della cistinuria di tipo I (*SLC3A1*, cromosoma 2p16.3) codifica per una glicoproteina di membrana. La cistinuria di tipo non-I è invece causata da mutazioni del gene *SLC7A9* (cromosoma 19q13), che codifica per la proteina di trasporto aminoacidico $b^{0,+}$. La glicoproteina codificata da *SLC3A1* favorisce la corretta processazione del trasportatore di membrana $b^{0,+}$; ciò spiega perché mutazioni di due geni differenti determinano un fenotipo simile.

I calcoli di cistina sono responsabili dell'1-2% di tutte le calcolosi delle vie urinarie, ma rappresentano la causa più comune di questa patologia in età pediatrica. Nei soggetti omozigoti l'escrezione di cistina nelle 24 ore varia da 2400 a 7200 μmol (da 600 a 1800 mg) di cistina. Poiché la solubilità massima della cistina nel range di pH urinario fisiologico di 4,5-7 è intorno alle 1200 μmol/l (300 mg/l), per prevenire la cristalluria la cistina deve essere diluita in 2,5-7 litri d'acqua. La formazione di calcoli si manifesta generalmente nella seconda-terza decade, ma può anche verificarsi nel primo

TABELLA 359-1 DISTURBI GENETICI DEL TRASPORTO DI MEMBRANA (ESEMPI SELEZIONATI)

Classe della sostanza e difetto associato	Substrati specifici	Tessuto in cui è presente il difetto di trasporto	Difetto molecolare	Principali manifestazioni cliniche	Ereditarietà
Aminoacidi					
Cistinuria	Cistina, lisina, arginina, ornitina	Tubulo renale prossimale, mucosa digiunale	Proteina di trasporto condivisa dibasico-cistina SLC3A1, SLC7A9	Nefrolitiasi cistinica	AR
Aminoaciduria dibasica	Lisina, arginina, ornitina	Tubulo renale prossimale, mucosa digiunale	Proteina di trasporto dibasico SCL7A7	Tipo I: benigna Tipo II: intolleranza alle proteine, iperammoniemia, ritardo mentale	AR
Malattia di Hartnup	Aminoacidi neutri	Tubulo renale prossimale, mucosa digiunale	Proteina di trasporto degli aminoacidi neutri SLC6A19	Aminoaciduria neutra costante, sintomi intermittenti di pellagra	AR
Malassorbimento della metionina	Metionina	Mucosa digiunale	Proteina di trasporto della metionina	Canizie, ritardo mentale, convulsioni, attacchi d'iperpnea, edema	Probabile AR
Istidinuria	Istidina	Tubulo renale prossimale, mucosa digiunale	Proteina di trasporto dell'istidina	Ritardo mentale	AR
Iminoglicinuria	Glicina, prolina, idrossiprolina	Tubulo renale prossimale, mucosa digiunale	Proteina di trasporto condivisa dei glicino-iminoacidi	Nessuna	AR
Aminoaciduria dicarbossilica	Acido glutammico, acido aspartico	Tubulo renale prossimale, mucosa digiunale	Proteina di trasporto condivisa degli aminoacidi dicarbossilici	Nessuna	Probabile AR
Cistinosi	Cistina	Membrane lisosomiali	Proteina di trasporto lisosomiale della cistina	Insufficienza renale, ipotiroidismo, cecità	AR
Esosi					
Malassorbimento di glucosio-galattosio	D-glucosio D-galattosio	Tubulo renale prossimale; mucosa digiunale	Proteina di trasporto comune sodio-dipendente di glucosio e galattosio SGLT1	Diarrea acquosa dopo ingestione di glucosio, lattosio, saccarosio o galattosio	AR
Difetto di trasporto del glucosio	D-glucosio	Ubiquitario sulla membrana ematoencefalica	Proteina GLUT1 di trasporto facilitato del glucosio	Crisi epilettiche, ritardo mentale	AD
Sindrome di Fanconi-Bickel	D-glucosio	Fegato, rene, pancreas, intestino	Proteina GLUT2 di trasporto facilitato del glucosio	Ritardo di crescita, rachitismo, glicogenosi epatorenale, ipo- e iperglicemia	AR
Urati					
Ipouricemia	Acido urico	Tubulo renale prossimale	Proteina SLC22A12 di trasporto degli urati	Ipouricemia, urolitiasi di acido urico	AR
Anioni					
Clororrea congenita	Cloruro, solfato	Mucosa ileale e colica	Scambiatore Cl^-/HCO_3^- (DRA)	Idramnios, diarrea acquosa, alta concentrazione di cloruro fecale, alcalosi metabolica con ipovolemia, iperaldosteronismo	AR
Malattia di Dent, rachitismo ipofosfatemico recessivo legato al cromosoma X e nefrocalcinosi	Cloruro, solfato	Tubulo renale prossimale	Canale CLCN5 voltaggio-dipendente del Cl^-	Proteinuria, ipercalciuria, nefrocalcinosi, nefrolitiasi, rachitismo	XL
Cationi					
Ipoglicemia iperinsulinemica	Potassio	Cellule β pancreatiche	Canale KCNJ11 del K^+, recettore SUR1 della sulfonilurea	Ipoglicemia neonatale, iperinsulinemia	AR
Epilessia neonatale familiare benigna	Potassio	Cervello	Canali KCNQ2, KCNQ3 voltaggio-dipendenti del K^+	Convulsioni neonatali, sviluppo normale	AD
Acqua					
Diabete insipido nefrogeno tipo 2	Acqua	Dotto collettore renale	Aquaporina 2 (canale dell'acqua)	Poliuria, disidratazione, ipostenuria	AR
Vitamine					
Anemia megaloblastica responsiva alla tiamina	Tiamina	Tutti i tessuti	Trasportatore SLC19A2 della tiamina	Anemia megaloblastica, sordità, diabete mellito	AR
Altre sostanze					
Deficit di carnitina	Carnitina	Rene, muscolo, miocardio	Proteina di trasporto della carnitina OCTN2	Ipoglicemia ipochetosica, miocardiopatia, ipotonia	AR
Deficit di creatina	Creatina	Encefalo	Proteina di trasporto della creatina SLC6A8	Ritardo mentale, convulsioni, ipotonia	XL

Nota: AR, autosomica recessiva; AD, autosomica dominante; XL (*X-linked*), recessiva legata al cromosoma X.

anno di vita. I segni e sintomi sono quelli tipici dell'urolitiasi: ematuria, dolore al fianco, coliche renali, uropatia ostruttiva e infezioni (Cap. 281). L'urolitiasi recidivante può condurre progressivamente a insufficienza renale.

Il sospetto diagnostico di cistinuria può essere posto osservando tipici cristalli esagonali nel sedimento delle urine acidificate, concentrate e raffreddate, oppure dopo l'esecuzione di un test urinario al nitroprussiato. L'analisi quantitativa degli aminoacidi urinari conferma la diagnosi di cistinuria evidenziando un'eccessiva escrezione selettiva di cistina, lisina, arginina e ornitina. Le misurazioni quantitative sono importanti per differenziare gli eterozigoti dagli omozigoti e per monitorare l'escrezione di cistina libera nel corso della terapia.

Il trattamento è volto a prevenire la formazione di cristalli di cistina, aumentando il volume urinario e mantenendo un valore alcalino di pH urinario. È essenziale l'assunzione di un eccesso di liquidi, almeno 4 l/die (i livelli ottimali sono di 5-7 l/die). La concentrazione urinaria di cistina dovrebbe essere inferiore a 1000 μmol/l (250 mg/l). L'apporto quotidiano di liquidi necessario per mantenere questa diluizione deve essere distribuito nelle 24 ore; un terzo del volume totale dovrebbe essere assunto fra l'ora di coricarsi e le tre di notte. La solubilità della cistina aumenta nettamente a pH urinari superiori a 7,5 e l'alcalinizzazione delle urine (con bicarbonato o citrato di potassio) rappresenta una valida misura terapeutica. La penicillamina (1-3 g/die) e la tiopronina (α-mercaptopropionilglicina, 800-1200 mg/die suddivisa in quattro somministrazioni) subiscono scambio sulfidril-disolfurico con la cistina, formando disolfuri. Poiché questi ultimi sono molto più solubili della cistina, la terapia farmacologica può evitare la formazione e favorire la dissoluzione dei calcoli. La penicillamina può avere effetti collaterali significativi e andrebbe riservata ai pazienti che non rispondono alla semplice idratazione o che appartengono a categorie ad alto rischio (soggetti monorene, insufficienza renale). In caso di fallimento della terapia medica, la litotripsia extracorporea, l'ureteroscopia e la nefrolitotomia percutanea risultano efficaci nel trattamento della maggior parte dei calcoli. La chirurgia urologica aperta viene riservata a pazienti portatori di calcoli a stampo complessi o con concomitanti malformazioni renali o ureterali. Occasionalmente, alcuni casi progrediscono verso l'insufficienza renale e richiedono il ricorso al trapianto renale.

AMINOACIDURIA DIBASICA

Questa malattia è caratterizzata da un difetto del riassorbimento tubulare renale dei tre aminoacidi dibasici lisina, arginina e ornitina, ma *non* della cistina. Ne esistono due varianti, trasmesse con modalità autosomica recessiva. Nella forma comune di aminoaciduria dibasica (tipo II), nota anche come *intolleranza proteica lisinurica*, gli omozigoti presentano un trasporto intestinale difettoso degli aminoacidi dibasici, oltre che una loro esagerata escrezione renale. La patologia è più comune in Finlandia (un caso su 60000), nell'Italia meridionale e in Giappone, mentre è rara altrove. Il difetto di trasporto interessa maggiormente la membrana basolaterale rispetto a quella luminale ed è accompagnato da compromissione del ciclo dell'urea. Il gene difettoso (*SLC7A7*, cromosoma 14q11.2) codifica per un'unica proteina di trasporto di membrana, y^+LAT, che si associa alla catena pesante della glicoproteina della superficie cellulare 4F2 per formare il trasportatore completo sodio-indipendente y^+L.

Le manifestazioni cliniche sono correlate alle perdite di ornitina, arginina e lisina. I pazienti affetti presentano, nell'infanzia, epatosplenomegalia, intolleranza alle proteine ed episodi di intossicazione da ammoniaca. Nei pazienti più anziani si possono riscontrare grave osteoporosi, deterioramento della funzione renale o alterazioni interstiziali polmonari. Le concentrazioni plasmatiche di lisina, arginina e ornitina sono ridotte, mentre aumenta l'escrezione urinaria di lisina e acido orotico. Può svilupparsi iperammoniemia in seguito a ingestione di un carico proteico o a infezioni, probabilmente a causa della presenza di arginina e ornitina in quantità insufficiente a mantenere una funzione adeguata del ciclo dell'urea. Il quadro clinico è stato attribuito all'iperammoniemia, alla quantità di lisina insufficiente a sostenere la sintesi proteica durante la crescita e a una ridotta produzione di ossido nitrico causata dal deficit di arginina.

La terapia consiste nella restrizione dietetica di proteine e nell'integrazione con citrullina (2-8 g/die), un aminoacido neutro che alimenta il ciclo dell'urea quando metabolizzato ad arginina e a ornitina. Il danno polmonare risponde, in alcuni pazienti, ai glucocorticoidi o al lavaggio broncoalveolare. Le donne con intolleranza alla proteina lisinurica presentano un aumentato rischio di anemia e tossiemia durante la gravidanza e di complicazioni emorragiche durante il parto. Queste complicanze possono essere ridotte mediante un'aggressiva terapia dietetica e uno stretto monitoraggio della pressione arteriosa. I neonati di queste madri, possono presentare ritardo di crescita intrauterina, ma una normale funzione neurologica.

MALATTIA DI HARTNUP

Questa malattia ha una frequenza di un caso su 24000 ed è un'affezione autosomica recessiva, caratterizzata da lesioni cutanee simili a quelle della pellagra, manifestazioni neurologiche variabili e aminoaciduria neutra e aromatica. Alanina, serina, treonina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptofano, glutamina, asparagina e istidina sono escreti con le urine in quantità da 5 a 10 volte superiori alla norma e il trasporto intestinale di questi stessi aminoacidi è difettoso. La proteina di trasporto coinvolta, B°AT1, codificata dal gene *SLC6A19* sul cromosoma 5p15, è localizzata sulla membrana apicale delle cellule tubulari renali e intestinali.

Le manifestazioni cliniche sono la conseguenza del deficit nutrizionale dell'aminoacido essenziale triptofano, causato dal suo malassorbimento intestinale e renale, e della niacina, che deriva in parte dal metabolismo del triptofano. Solo una piccola percentuale di pazienti che presentano il quadro biochimico della malattia sviluppa una sindrome simil-pellagrosa; ciò suggerisce che le manifestazioni possano dipendere da altri fattori che si sommano al difetto di trasporto. La diagnosi di malattia di Hartnup dovrebbe essere sospettata in ogni paziente che presenta le caratteristiche cliniche della pellagra, in assenza di un'anamnesi positiva per carenza dietetica di niacina (Cap. 71). Le manifestazioni neurologiche e psichiatriche spaziano da attacchi di atassia cerebellare, a lieve labilità emotiva, fino a un franco delirium; esse sono generalmente accompagnate da esacerbazioni dei rash cutanei eritematosi ed eczematoidi. Febbre, esposizione solare, stress e terapia sulfamidica provocano recidive cliniche. La diagnosi viene posta in seguito all'individuazione dell'aminoaciduria neutra, assente nel deficit alimentare di niacina. Il trattamento è volto al ripristino di livelli adeguati di niacina e prevede una dieta ad alto tenore proteico e l'integrazione quotidiana con nicotinamide (da 50 a 250 mg).

BIBLIOGRAFIA

BROER S, WAGNER CA: *Membrane Transporter Diseases. Molecular Bases of Inherited Transport Defects*. New York, Kluver Academic/Plenum, 2003, 1–390

KLETA R et al: Mutations in SLC6A19, encoding B°AT1, cause Hartnup disorder. Nat Genet 36:999, 2004

PALACIN M et al: The genetics of heteromeric amino acid transporters. Physiology (Bethesda) 20:112, 2005

SEOW HF et al: Hartnup disorder is caused by mutations in the gene encoding the neutral amino acid transporter SLC6A19. Nat Genet 36:1003, 2004

SEZIONE 1 DIAGNOSI DELLE MALATTIE NEUROLOGICHE

360 Meccanismi delle malattie neurologiche

Stephen L. Hauser, M. Flint Beal

Il sistema nervoso umano è l'organo della coscienza, del ragionamento, del senso etico e del comportamento; come tale è la più intricata struttura conosciuta che esista. Un terzo dei 35000 geni codificati nel genoma umano è espresso nel sistema nervoso. Ogni encefalo maturo è composto da 100 miliardi di neuroni, diverse migliaia di milioni di assoni e dendriti e più di 10^{15} sinapsi. I neuroni esistono all'interno di un parenchima fitto di cellule gliali multifunzionali che sintetizzano la mielina, mentengono l'omeostasi e regolano la risposta immunitaria. In proporzione a questo sfondo di complessità, le conoscenze raggiunte dalla neuroscienza molecolare sono state straordinarie. Questo capitolo riassume alcuni temi selezionati delle neuroscienze che forniscono il contesto per comprendere i meccanismi fondamentali alla base delle malattie neurologiche.

NEUROGENETICA

Il panorama della neurologia è stato trasformato dalla genetica molecolare moderna (vedi Cap. 62). Oltre 350 diversi geni che cauano malattia sono stati identificati e più di 1000 malattie neurologiche sono state mappate geneticamente in varie regioni cromosomiche. Nella maggior parte dei casi si tratta di mutazioni altamente penetranti che causano malattie neurologiche rare; alternativamente, si è di fronte a rare cause monogeniche di fenotipi comuni. Esempi di queste ultime includono le mutazioni della proteina precursore dell'amiloide nella malattia di Alzheimer familiare, della proteina tau associata ai microtubuli (*microtubule-associated protein tau*, MAPT) nella demenza frontotemporale e dell'α-sinucleina nella malattia di Parkinson. Queste scoperte sono state profondamente importanti poiché il gene mutato nella forma familiare della malattia spesso codifica per una proteina che presenta un ruolo patogenetico (sebbene non sia mutata) nella forma tipica e sporadica. I meccanismi comuni prevedono alterazione del processamento e, alla fine, aggregazione proteica che porta alla morte cellulare (vedi oltre, "Aggregazione proteica e neurodegenerazione").

Vi è grande ottimismo relativamente al fatto che le malattie genetiche complesse, causate cioè dalla combinazione di fattori genetici e ambientali, possano essere diventate oggigiorno dei disturbi trattabili. Lo sviluppo di nuovi approcci genetici come il mappaggio di aplotipi per l'efficace screening *genome-wild* delle varianti, insieme ai miglioramenti nelle tecniche di sequenziamento ad alta resa, hanno iniziato a delineare le varianti genetiche a penetranza incompleta che influenzano la suscettibilità o modificano l'espressione di malattie complesse, tra cui la degenerazione maculare senile, il diabete mellito di tipo 2 e la malattia di Alzheimer.

Non tutte le malattie genetiche del sistema nervoso sono causate da semplici cambiamenti nella sequenza nucleotidica lineare dei geni. Con il miglioramento della comprensione relativa alla complessa architettura del genoma umano, è probabile che vengano identificate molte malattie legate ad alterazioni nel numero di copie dei geni (effetto di "dosaggio genico") derivanti da un crossing-over squilibrato. Le prime malattie legate al numero di copie geniche a essere riconosciute sono state la malattia di Charcot-Marie-Tooth di tipo 1A (CMT1A), causata dalla duplicazione del gene codificante la proteina mielinica PMP22, e la delezione reciproca che causa la predisposizione ereditaria alle paralisi da compressione (*hereditary liability to pressure palsies*, HNPP) (vedi Cap. 379). Gli effetti dosaggio genico hanno un ruolo causale in alcuni casi di malattia di Parkinson (α-sinucleina), malattia di Alzheimer (proteina precursore dell'amiloide), atrofia muscolare spinale (proteina *survival motor neuron 2*), disturbo demielinizzante della sindrome di Pelizaeus-Merzbacher (proteina proteolipidica 1), leucodistrofia a esordio tardivo (lamina B1) e numerose malattie dello sviluppo del sistema nervoso. È ora evidente che le variazioni nel numero di copie geniche contribuiscono sostanzialmente alla normale variabilità genomica umana per numerosi geni coinvolti nel funzionamento neurologico e nella regolazione della crescita cellulare e del metabolismo. È anche probabile che gli effetti di dosaggio genico possano influenzare numerosi fenotipi comportamentali, disturbi dell'apprendimento e malattie dello spettro dell'autismo.

Il contributo delle variazioni dello splicing nelle malattie neurologiche è un'altra area di attiva ricerca. Il termine *splicing alternativo* si riferisce all'inclusione di differenti combinazioni di esoni nell'mRNA maturo, generando numerosi prodotti proteici potenzialmente diversi codificati da un singolo gene. Lo splicing alternativo rappresenta un meccanismo potente per generare complessità e variabilità e sembra essere altamente prevalente nel sistema nervoso, intervenendo in processi chiave come la sintesi dei recettori dei neurotrasmettitori e dei canali ionici. È già noto come numerose malattie derivino da anomalie dello splicing alternativo. L'aumento dell'inclusione di trascritti contenenti l'esone 10 della MAPT può causare la demenza frontotemporale. Lo splicing aberrante contribuisce anche alla patogenesi di malattie quali le distrofie di Duchenne, miotonica e facio-scapolomerale, l'atassia teleangectasia, la neurofibromatosi, alcune atassie ereditarie e la sindrome dell'X fragile, tra le altre. È anche probabile che variazioni minori dello splicing possano influenzare molte malattie neurologiche geneticamente complesse. Recentemente, una variante di splicing della catena α del recettore dell'interleuchina 7, che determina la produzione di recettori più solubili e meno legati alle membrane, è stata associata alla suscettibilità alla sclerosi multipla (SM) in numerose popolazioni differenti.

Il termine *epigenetica* si riferisce ai meccanismi per cui i livelli di espressione genica possono essere finemente modulati non da variazioni della sequenza genetica primaria del DNA, ma piuttosto da alterazioni postgenomiche della struttura del DNA e della cromatina, che influenzano il come, il quando e il dove i geni vengono espressi. Sia la metilazione del DNA, che la metilazione e l'acetilazione degli istoni che interagiscono con il DNA nucleare per formare la cromatina sono mediatori importantissimi di tali eventi. I processi epigenetici sembrano essere dinamicamente attivi persino nei neuroni postmitotici. Il termine *imprinting* si riferisce a un processo epigenetico, presente per un sottogruppo di geni, nel quale l'espressione predominante di un allele dipende dalla sua origine parentale. Il particolare disturbo del neurosviluppo caratteristico delle sindromi di Prader-Willi (lieve ritardo mentale e anomalie endocrinologiche) e di Angelman (atrofia corticale, demielinizzazione cerebellare, perdita delle cellule del Purkinje) è un esempio classico di alterazione dell'imprinting in cui le caratteristiche fenotipiche dipendono dal fatto che sia ereditata la copia paterna o materna del cromosoma contenente la regione genetica critica 15q11-13, responsabile della malattia. L'espressione allelica preferenziale, sia essa dovuta a imprinting, alla resistenza all'inattivazione dell'X o ad altri meccanismi, svolge verosimilmente un ruolo di primo piano nel determinare comportamenti complessi e la suscettibilità a molteplici malattie neurologiche e psichiatriche.

CANALI IONICI E CANALOPATIE

Il potenziale di membrana neuronale e i potenziali d'azione responsabili della conduzione dell'impulso nervoso sono generati dalle correnti ioniche e dai canali ionici. La maggior parte dei canali ionici presenta un meccanismo di regolazione dell'apertura, vale a dire un processo di transizione tra le conformazioni aperta o chiusa alla conduttanza ionica. I singoli canali ionici vengono distinti in funzione dello specifico ione che conducono dalla cinetica e dal fatto che rispondano o meno al voltaggio, siano legati a recettori per neurostrasmettitori o altri ligandi (come le neurotrofine) o siano attivati da secondi messaggeri. Le differenti caratteristiche dei diversi canali ionici forniscono la modalità mediante la quale l'eccitabilità neuronale può essere finemente modulata a livello cellulare e subcellulare. Le malattie dei canali ionici —canalopatie— sono responsabili di un numero sem-

TABELLA 360-1 ESEMPI DI CANALOPATIE NEUROLOGICHE

Categoria	Malattia	Tipo di canale	Gene	Capitolo
Genetiche				
Atassia	Atassia episodica -1	K	*KCNA*	368
	Atassia episodica -2	Ca	*CACNL1A*	
	Atassia spinocerebellare-6	Ca	*CACNL1A*	
Emicrania	Emicrania emiplegica familiare -1	Ca	*CACNL1A*	15
	Emicrania emiplegica familiare -2		*SNC1A*	
Epilessia	Convulsioni familiari neonatali benigne	K	*KCNQ2, KCNQ3*	363
	Epilessia generalizzata con convulsioni febbrili plus	Na	*SCN1B*	
Paralisi periodica	Paralisi periodica iperkaliemica	Na	*SCN4A*	382
	Paralisi periodica ipokaliemica	Ca	*CACNL1A3*	
Miotonia	Miotonia congenita	Cl	*CLCN1*	382
	Paramiotonia congenita	Na	*SCN4A*	
Sordità	Sindrome di Jorvell e di Lange-Nielsen (sordità, allungamento dell'intervallo QT e aritmia)	K	*KCNQ1, KCNE1*	30
	Sordità progressiva autosomica dominante	K	*KCNQ4*	
Autoimmuni				
Paraneoplastiche	Encefalite limbica	Kv1	–	97
	Neuromiotonia acquisita	Kv1	–	97
	Atassia cerebellare	Ca (tipo P/Q)	–	97
	Sindrome di Lambert-Eaton	Ca (tipo P/Q)	–	97

pre maggiore di malattie neurologiche nell'uomo (Tab. 360-1). La maggior parte è causata da mutazioni a livello dei geni codificanti canali ionici o da autoanticorpi diretti contro le proteine dei canali ionici. Un esempio è rappresentato dall'epilessia, una sindrome legata a cause diverse, caratterizzata dall'attivazione ripetitiva e sincrona di potenziali d'azione neuronali. I potenziali d'azione sono normalmente generati dall'apertura dei canali del sodio e dall'ingresso degli ioni sodio lungo il gradiente di concentrazione intracellulare. La depolarizzazione delle membrane neuronali apre i canali del potassio e conduce a fuoriuscita degli ioni potassio, ripolarizzazione, chiusura dei canali del sodio, iperpolarizzazione. I geni delle subunità dei canali del sodio o del potassio sono stati per lungo tempo considerati geni candidati di malattia per alcune sindromi epilettiche ereditarie, e recentemente tali mutazioni sono state identificate. Queste mutazioni sembrano alterare le normali proprietà di chiusura dei canali, incrementando l'eccitabilità intrinseca delle membrane neuronali nelle regioni dove sono espressi i canali anomali.

Sebbene le manifestazioni cliniche specifiche delle canalopatie siano abbastanza variabili, una caratteristica comune è che tendono a essere intermittenti o parossistiche, come si verifica per esempio nell'epilessia, nell'emicrania, nell'atassia, nella miotonia o nelle paralisi periodiche. Fanno eccezione le malattie dei canali clinicamente progressive, come il disturbo dell'udito autosomico dominante. Le canalopatie genetiche identificate finora sono tutte malattie rare dovute a evidenti mutazioni dei geni che codificano per canali. Con la progressiva identificazione dell'intero repertorio dei canali ionici e delle proteine correlate nell'uomo, è probabile che verranno scoperte ulteriori canalopatie. Oltre a malattie rare derivanti da mutazioni evidenti, è anche probabile che variazioni alleliche meno penetranti dei geni dei canali o del loro pattern di espressione possano determinare un'incrementata suscettibilità nei confronti di alcune forme comuni di epilessia, emicrania o altre malattie. Per esempio, mutazioni del gene *CACNA1H* del canale del Ca di tipo T, così come del canale del K (*KCND2*) e di vari geni del recettore GABA, sono stati associati a un incremento del rischio di epilessia.

NEUROTRASMETTITORI E RECETTORI DEI NEUROTRASMETTITORI

La neurotrasmissione sinaptica rappresenta la modalità predominante attraverso cui i neuroni comunicano tra loro. I neurotrasmettitori classici vengono sintetizzati nella regione presinaptica della terminazione nervosa accumulati in vescicole e rilasciati nello spazio sinaptico, dove si legano ai recettori sulla cellula post-sinaptica. I neurotrasmettitori rilasciati sono eliminati mediante la ricaptazione nel neurone presinaptico (o glia), diffusione nello spazio sinaptico e/o inattivazione specifica. Oltre ai neurotrasmettitori classici, sono stati identificati molti neuropeptidi come neurotrasmettitori certi o probabili; questi includono la sostanza P, la neurotensina, le encefaline, la β-endorfina, l'istamina, il polipeptide vasoattivo intestinale, la colecistochinina, il neuropeptide Y e la somatostatina. I neurotrasmettitori peptidici vengono sintetizzati nel corpo cellulare piuttosto che nella terminazione nervosa e si possono localizzare insieme ai neurotrasmettitori classici a livello di specifici neuroni. Il monossido d'azoto (ossido nitrico) e il monossido di carbonio sono entrambi gas che sembrano avere anch'essi una funzione come neurotrasmettitori, partecipando alla segnalazione in maniera retrograda dalla cellula post-sinaptica a quella presinaptica.

I neurotrasmettitori modulano la funzione delle cellule post-sinaptiche legandosi a recettori specifici, dei quali si conoscono due tipi principali. I *recettori ionotropi* sono canali ionici diretti che si aprono dopo il legame con il neurotrasmettitore. I *recettori metabotropi* interagiscono con le proteine G, stimolando la produzione di secondi messaggeri e proteina chinasi-attivanti, che modulano una varietà di eventi cellulari. I recettori ionotropi sono strutture costituite da subunità multiple, mentre i recettori metabotropi sono composti solo da una singola subunità. Un'importante differenza tra i recettori ionotropi e metabotropi è che la cinetica degli effetti dei recettori ionotropi è veloce (generalmente meno di un millisecondo) poiché il neurotrasmettitore, legandosi direttamente, modifica le proprietà elettriche della cellula post-sinaptica, mentre i recettori metabotropi operano in periodi più lunghi. Queste diverse proprietà contribuiscono a rendere la trasmissione del segnale selettiva e finemente modulata.

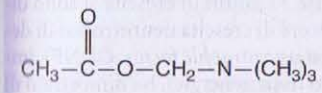
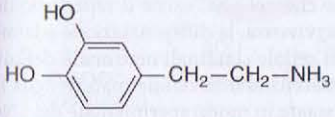
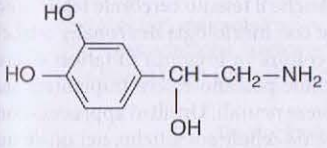
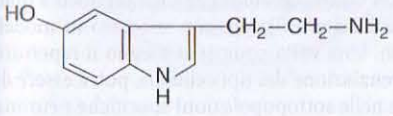
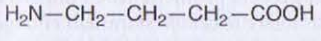
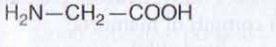
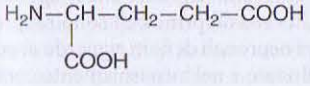
I sistemi neurotrasmettitoriali sono alterati da un ampio numero di disturbi clinici, di cui alcuni esempi sono riportati nella **tabella 360-2**. Uno di questi esempi è il coinvolgimento dei neuroni della substantia nigra del mesencefalo che proiettano allo striato (via nigrostriatale) nella malattia di Parkinson e nei tossicodipendenti che fanno uso di eroina, dopo l'ingestione della tossina MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetraidropiridina).

Un secondo importante sistema dopaminergico, che origina nel mesencefalo, è la via medio-cortico-limbica, che è implicata nella patogenesi delle dipendenze, fra cui quella da farmaci. I componenti principali comprendono l'area tegmentale ventrale del mesencefalo (ATV), il fascicolo mediano proencefalico e il nucleus accumbens (vedi Fig. 385-2). Le vie colinergiche che originano dal nucleo basale di Meynert svolgono un ruolo importante nelle funzioni mnestiche nella malattia di Alzheimer.

Le sostanze che causano dipendenza condividono la proprietà di aumentare il rilascio di dopamina nel nucleus accumbens. L'amfetamina aumenta il rilascio intracellulare di dopamina dalle vescicole e ne contrasta il trasporto a livello degli specifici trasportatori. Nei pazienti che presentano dipendenza vi è un aumento di attività del nucleus accumbens dopo somministrazione di amfetamina. La cocaina si lega ai trasportatori dopaminergici e inibisce la ricaptazione della dopamina stessa. L'etanolo inibisce i neuroni inibitori nell'ATV, causando un aumento del rilascio dopaminergico nel nucleus accumbens. Anche gli oppioidi disinibiscono questi neuroni dopaminergici, legandosi ai recettori μ espressi dagli interneuroni contenenti GABA nell'ATV. La nicotina aumenta il rilascio dopaminergico attivando i recettori colinergici nicotinici sul pirenoforo e sui terminali dei neuroni dopaminergici dell'ATV. Anche il tetraidrocannabinolo, il composto attivo della cannabis, aumenta i livelli dopaminergici nel nucleus accumbens. Il blocco dopaminergico nel nucleus accumbens interrompe l'effetto gratificante delle sostanze da abuso.

Non tutte le comunicazioni cellula-cellula nel sistema nervoso si verificano per neurotrasmissione. Le *gap junction* assicurano conduzione elettrica diretta neurone-neurone e creano anche aperture per la diffusione di ioni e metaboliti tra le cellule. Oltre che nei neuroni, le gap junction sono anche diffuse nella glia, creando un sincizio che protegge i neuroni mediante la rimozione del glutammato e del potassio dall'ambiente extracellulare. Le gap junction sono costituite da proteine che attraversano la membrana (*connessine*) e che si legano con quelle delle cellule adiacenti. I meccanismi che coinvolgono le gap junction sono stati correlati a una varietà di malattie neurologiche. Mutazioni a livello della connessina 32, una proteina della gap junction espressa dalle cellule di Schwann, sono responsabili di una forma X-linked della malattia di Charcot-Marie-Tooth (vedi Cap. 379). Mutazioni in altre due proteine della gap junction espresse nell'orecchio interno – la connessina 26 e la connessina 31 – causano una perdita

TABELLA 360-2 PRINCIPALI NEUROTRASMETTITORI "CLASSICI"

Neurotrasmettitore	Anatomia	Aspetti clinici
Acetilcolina (ACh) 	Neuroni motori del midollo spinale → giunzione neuromuscolare	Acetilcolinesterasici (gas ad azione sul sistema nervoso) Miastenia gravis (anticorpi contro i recettori ACh) Sindrome miastenica congenita (mutazioni nelle subunità del recettore ACh) Sindrome di Lambert-Eaton (anticorpi contro i canali del Ca impediscono il rilascio di ACh) Botulismo (la tossina impedisce il rilascio di ACh mediante esocitosi)
	Prosencefalo basale → tutta la corteccia	Malattia di Alzheimer (morte cellulare selettiva) Epilessia del lobo frontale autosomica dominante (mutazioni dei geni dei recettori Ach del SNC)
	Interneuroni nello striato Sistema nervoso autonomo (simpatico pregangliare e postgangliare)	Malattia di Parkinson (tremore)
Dopamina 	Substantia nigra → striato (via nigrostriatale)	Malattia di Parkinson (morte cellulare selettiva) Parkinsonismo da MPTP (tossina trasportata nei neuroni)
	Substantia nigra → sistema limbico e tutta la corteccia Nucleo arcuato dell'ipotalamo → ipofisi anteriore (sistema venoso portale)	Dipendenza, disturbi comportamentali Inibisce la secrezione di prolattina
Noradrenalina 	Locus coeruleus (ponte) → sistema limbico, ipotalamo, corteccia	Disturbi dell'umore [gli inibitori delle MAO-A e i triciclici inducono un aumento di noradrenalina (NA) e migliorano la depressione]
	Midollo → locus coeruleus, midollo spinale Neuroni postgangliari del sistema nervoso simpatico	Ansia Sindrome tachicardica in ortostatismo (mutazioni che modificano i trasportatori di NA)
Serotonina 	Nuclei pontini del rafe → proiezioni diffuse	Disturbi dell'umore (gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina migliorano la depressione) Via del dolore emicranico
	Midollo/ponte → corna dorsali del midollo spinale	Via del dolore
Acido γ-aminobutirrico 	Principale neurotrasmettitore inibitorio dell'encefalo; interneuroni corticali diffusi e vie lunghe di proiezione	Sindrome dell'"uomo rigido" [anticorpi contro la decarbossilasi dell'acido glutamico, enzima biosintetico per l'acido γ-aminobutirrico (GABA)] Epilessia (gabapentin e acido valproico inducono un aumento del GABA)
Glicina 	Principale neurotrasmettitore inibitorio del midollo spinale	Spasticità Iper-reflessia (sindrome mioclonica da sobbalzo) dovuta a mutazioni che modificano il recettore della glicina
Glutammato 	Principale neurotrasmettitore eccitatorio; localizzato nel SNC, comprese le cellule piramidali corticali	Crisi dovute a ingestione di acido domoico (analogo del glutammato) Encefalite di Rasmussen (anticorpi contro il recettore 3 del glutamato) Morte cellulare eccitotossica

Nota: SNC, sistema nervoso centrale; MPTP, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina; MAO-A, monoaminossidasi A.

dell'udito autosomica dominante (vedi Cap. 30). Il flusso gliale del calcio, mediato attraverso le gap junction, sembra anche in grado di spiegare il fenomeno della "spreading depression" associato all'aura emicranica e alla marcia delle scariche epilettiche. Tale depressione è una risposta neuronale che segue una varietà di stimoli differenti ed è caratterizzata da un potenziale negativo che si diffonde lentamente nella regione circostante, si propaga a una velocità caratteristica di 20 μm/s ed è associato a un aumento del potassio extracellulare.

VIE PER LA TRASMISSIONE DEL SEGNALE E TRASCRIZIONE DEL GENE

La questione fondamentale su come la memoria, l'apprendimento e il pensiero siano codificati nel sistema nervoso sembra essere stata chiarita dall'identificazione delle vie di trasmissione del segnale coinvolte nella differenziazione neuronale, nella guida dell'assone e nella formazione delle sinapsi, nonché dall'avere compreso come queste vie sono modulate dall'esperienza. Nel sistema nervoso sono espresse molte famiglie di fattori di trascrizione, ciascuno contenente componenti multipli. La conoscenza di queste vie di trasmissione del segnale ha già iniziato a fornire chiarimenti sulla causa di diverse malattie neurologiche, tra cui disturbi cognitivi ereditari come il ritardo mentale X-linked. Questa affezione colpisce circa 1 su 500 maschi e gli studi di linkage in diverse famiglie suggeriscono che potrebbero esserne responsabili almeno 60 geni diversi del cromosoma X. La sindrome di Rett, causa comune di ritardo mentale progressivo X-linked (dominante) nelle femmine, è dovuta a una mutazione in un gene (*MECP2*) che codifica per una proteina legante il DNA, coinvolta nella repressione trascrizionale. Poiché il cromosoma X comprende solo circa il 3% del DNA della linea germinale, si può ipotizzare che il numero dei geni che contribuiscono alle malattie a carico dello sviluppo intellettivo nella specie umana debba essere potenzialmente molto elevato. Come discusso in precedenza, vi sono sempre più evidenze in merito a un possibile ruolo delle anomalie di trascrizione genica nelle malattie neurodegenerative, come per esempio la malattia di Huntington, nella quale le proteine con una espansione di poliglutammina si legano ai fattori di trascrizione e li sequestrano. Un fattore di trascrizione critico per la sopravvivenza dei neuroni è la proteina CREB (*cyclic adenosine monophosphate responsive element-binding*), che svolge anche un ruolo importante nella memoria a livello dell'ippocampo.

MIELINA

La mielina è una sostanza isolante multistratificata che circonda gli assoni e accelera la conduzione dell'impulso, permettendo al potenziale d'azione

di saltare tra regioni nude degli assoni (nodi di Ranvier) e attraverso segmenti mielinizzati. Le interazioni molecolari tra la membrana mielinica e l'assone sono fondamentali per il mantenimento della stabilità funzionale e del normale trofismo di entrambe le strutture. Un solo oligodendrocita avvolge di solito più assoni del sistema nervoso centrale (SNC), mentre nel sistema nervoso periferico (SNP) ciascuna cellula di Schwann mielinizza tipicamente un singolo assone. La mielina è una sostanza ricca di lipidi formata da processi spiraliformi della membrana della cellula mielinizzante attorno all'assone; ciò crea un doppio strato multiplo di membrana che aderisce strettamente (mielina compatta) mediante interazioni delle proteine. Numerosi inibitori della crescita assonale sono espressi sulle lamelle più interne (periassonali) della membrana mielinica (vedi oltre, "Cellule staminali e trapianti"). Diverse patologie neurologiche rilevanti dal punto di vista clinico sono causate da mutazioni ereditarie delle proteine della mielina sia nel SNC che nel SNP (Fig. 360-1). I costituenti della mielina hanno anche una certa propensione a essere colpiti come autoantigeni nelle malattie autoimmuni demielinizzanti (Fig. 360-2).

FATTORI NEUROTROFICI

I fattori neurotrofici (Tab. 360-3) sono proteine secrete che modulano la crescita neuronale, la differenziazione, la riparazione dei danni e la sopravvivenza; alcuni hanno funzioni aggiuntive, che includono un ruolo nella neurotrasmissione e nella riorganizzazione sinaptica coinvolta nell'apprendimento e nella memoria. La famiglia delle neurotrofine (NT) comprende il fattore di crescita nervoso (*nerve growth factor*, NGF), il fattore neurotrofico derivato dall'encefalo (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), l'NT3 e l'NT4/5. Le neurotrofine agiscono a livello dei recettori TrK e p75 per promuovere la sopravvivenza dei neuroni. A causa dei loro effetti promuoventi la sopravvivenza e anti-apoptotici, i fattori neurotrofici, in teoria, sono candidati di spicco per la terapia delle patologie caratterizzate da morte neuronale prematura, come si verifica nella sclerosi laterale amiotrofica (SLA) e in altre patologie degenerative del motoneurone. Topi knockout privi di recettori per il fattore neurotrofico ciliare (*ciliary neurotrophic factor*, CNTF) o del BDNF presentano una perdita di motoneuroni e la morte del motoneurone indotta sperimentalmente può essere evitata dal pretrattamento con vari fattori neurotrofici, fra cui il CNTF, il BDNF e il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (*vascular endothelial growth factor*, VEDF). In ogni caso, in studi clinici di fase 3 i fattori di crescita si sono dimostrati inefficaci nella SLA umana. Il fattore di crescita neurotrofico di derivazione gliale (*growth factor glial-derived neurotrophic factor*, GDNF), importante per la sopravvivenza dei neuroni dopaminergici, ha dimostrato di esercitare effetti neuro-riparativi promettenti in modelli sperimentali di malattia di Parkinson e anche in alcuni studi iniziali sull'uomo.

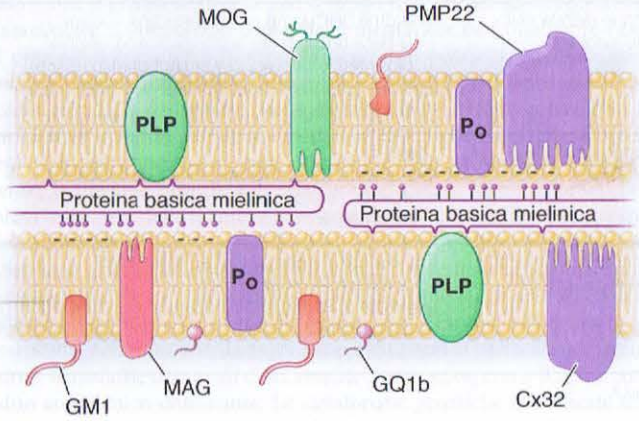


FIGURA 360-1 Rappresentazione schematica dell'architettura molecolare dello strato di mielina che illustra le proteine correlate alle più importanti malattie. La figura rappresenta una composizione di mielina del SNC e del SNP. Le proteine limitate alla mielina del SNC sono colorate in verde, le proteine della mielina del SNP sono colorate in viola chiaro e le proteine presenti sia nel SNC sia nel SNP sono colorate in rosso. Nel SNC le alterazioni alleliche X-linked, la malattia di Pelizaeus-Merzbacher e una variante della paraplegia spastica familiare sono causate da mutazioni del gene della proteina proteolipidica (PLP), che normalmente promuove l'adesione extracellulare tra lamelle mieliniche adiacenti. L'omologo della PLP nel SNP è la proteina P_0, le cui mutazioni causano la neuropatia di Charcot-Marie-Tooth di tipo 1B. La forma più comune di CMT è il sottotipo 1A, causato da una duplicazione del gene *PMP22*; delezioni nel gene *PMP22* sono responsabili di un'altra neuropatia ereditaria chiamata tendenza ereditaria alle paralisi da compressione (vedi Cap. 379). Nella sclerosi multipla (SM) la proteina basica mielinica (MBP) e una proteina del SNC quantitativamente meno abbondante, la glicoproteina mielinica degli oligodendrociti (MOG), sono i probabili antigeni delle cellule T e B, rispettivamente (vedi Cap. 375). La localizzazione della MOG nello strato più esterno della membrana mielinica del SNC potrebbe facilitare l'attacco da parte di autoanticorpi. Nel SNP gli autoanticorpi contro i gangliosidi della mielina sono coinvolti in varie malattie. Ne sono esempi il GQ1b nella variante di Fisher della sindrome di Guillain-Barré, il GM1 nella neuropatia multifocale motoria e i costituenti sulfatidici della glicoproteina associata alla mielina (MAG) nelle neuropatie periferiche associate a gammopatie monoclonali (vedi Cap. 380).

CELLULE STAMINALI E TRAPIANTI

Il SNC è tradizionalemte considerato un organo non mitotico, in particolare per quanto riguarda i neuroni. Questi concetti sono stati messi in dubbio dalla scoperta che progenitori neuronali e cellule staminali esistono nel SNC dell'adulto e che sono capaci di differenziarsi, migrare a lunga distanza e formare un'arborizzazione assonale estesa e sinapsi con target appropriati. Queste capacità indicano anche che nel SNC esiste il repertorio dei fattori richiesti per la crescita, la sopravvivenza, la differenziazione e la migrazione di queste cellule. Nei roditori cellule staminali neuronali, definite come cellule progenitrici capaci di differenziarsi in cellule mature della linea neuronale e gliale, sono state propagate in modo sperimentale dal SNC fetale e dai tessuti neuroectodermici, nonché dalla matrice germinale dell'adulto e dalle regioni dell'ependima. Anche il tessuto cerebrale fetale umano è in grado di differenziarsi in cellule con morfologia neuronale, astrocitaria e oligodendrocitaria, se posto in coltura in presenza di fattori di crescita. È degno di nota come queste cellule possano essere trapiantate stabilmente nel SNC di topo, creando chimere neurali. Un altro approccio consiste nell'uso del trasferimento nucleare da cellule somatiche, nel quale nuclei cellulari vengono posti all'interno di un oocita enucleato e quindi differenziati in cellule staminali con un background genetico identico a quello del donatore. Questa tecnica è stata utilizzata con successo in modelli animali di malattia di Parkinson. Una volta compreso meglio il repertorio dei segnali richiesti per la differenziazione dei tipi cellulari, potrà essere diretta in vitro la differenziazione nelle sottopopolazioni specifiche neuronali e gliali; tali cellule potrebbero anche essere progettate per esprimere molecole con valore terapeutico. Un altro approccio promettente è l'utilizzo di fattori di crescita, come il BDNF, per stimolare le cellule staminali endogene a proliferare e a migrare verso le aree di danno neuronale. Nel ratto la somministrazione di fattore di crescita epidermico e di fattore di crescita dei fibroblasti è stata in grado di ripristinare fino al 50% dei neuroni ippocampali CA1 un mese dopo un'ischemia globale. I nuovi neuroni creavano connessioni e miglioravano le prestazioni in compiti di memoria.

Sebbene le cellule staminali rappresentino un'incredibile promessa per il trattamento di malattie neurologiche debilitanti, come la malattia di Parkinson e i traumi del midollo spinale, si dovrebbe ricordare che le applicazioni mediche sono ancora agli albori. Gli ostacoli principali sono rappresentati dalla difficoltà di generare sottotipi neuronali definiti riguardo al posizionamento e al neurotrasmettitore utilizzato e nel loro isolamento come popolazioni pure delle cellule desiderate. Ciò è cruciale per evitare la persistenza di cellule staminali embrionali (*embryonic stem cells*, ES) indifferenziate, che possono generare tumori. Anche la modalità secondo cui vengono stabilite le connessioni neurali appropriate e il controllo afferente rappresenta un fattore critico. Per esempio, le cellule ES motoneuronali umane devono essere introdotte in numerosi punti del nevrasse e i loro assoni devono essere in grado di rigenerarsi a partire dal midollo spinale fino alla muscolatura distale.

Il trapianto sperimentale di neuroni fetali dopaminergici in pazienti con malattia di Parkinson ha evidenziato come le cellula trapiantate fossero in grado di sopravvivere nel nucleo striato dell'ospite; tuttavia alcuni pazienti hanno sviluppato discinesie disabilitanti e pertanto gli studi su questo approccio sono stati interrotti. Cellule ES umane possono essere indotte a differenziarsi in neuroni dopaminergici, che fanno regredire i sintomi della malattia di Parkinson in modelli animali sperimentali. Risultati incoraggianti sono stati riferiti anche in studi preliminari condotti per valutare la possibilità di trapianto nei pazienti con malattia di Huntington. Cellule progenitrici di oligodendrociti trapiantate in topi con malattia demielinizzante, migrate effettivamente in un nuovo ambiente, hanno interagito con gli assoni e mediato la mielinizzazione; tali esperimenti suscitano la speranza che simili strategie di trapianto possano essere realizzabili nelle malattie umane legate ad alterazioni della mielina del SNC, come la sclerosi multipla. Le cellule staminali appaiono molto promettenti per il trattamento sia delle malattie neurodegenerative che del danno neuronale, ma lo sviluppo è stato rallentato da questioni non risolte in merito alla sicurezza d'impie-

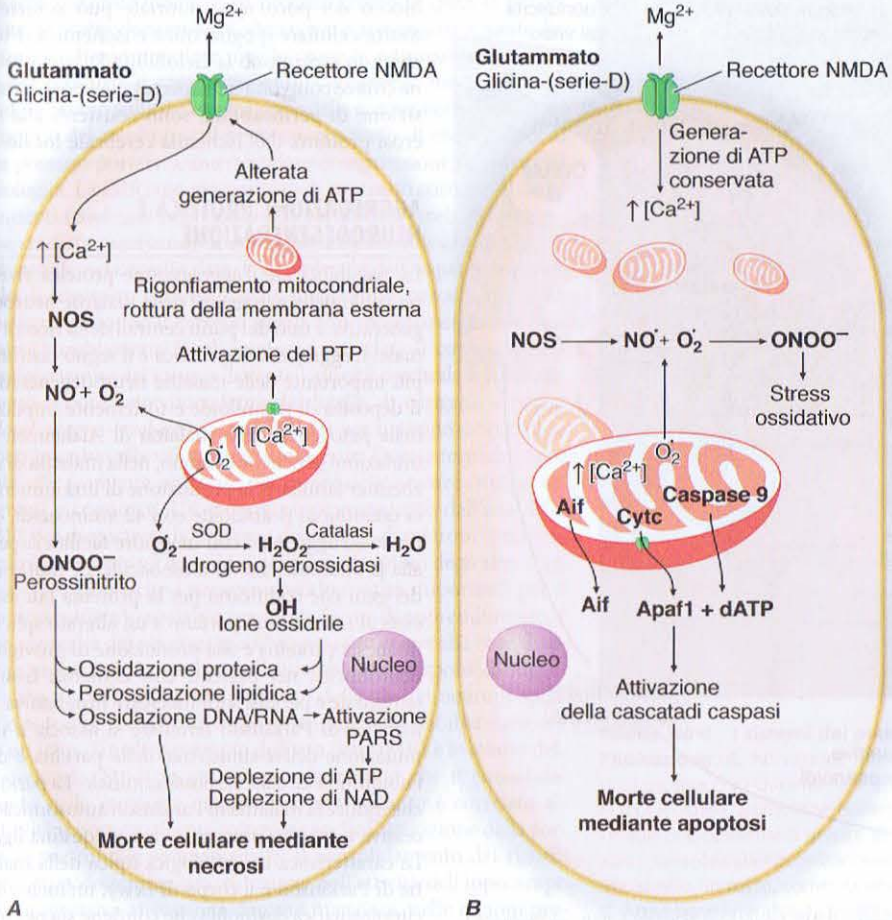


FIGURA 360-2 Coinvolgimento dei mitocondri nella morte cellulare. Un grave insulto eccitotossico (***A***) porta alla morte cellulare mediante necrosi, mentre un danno eccitotossico di media entità (***B***) conduce all'apoptosi. Dopo un danno grave (per es., l'ischemia) si osservano un notevole aumento dell'attivazione glutammica dei recettori NMDA, un aumento nella concentrazione intracellulare di Ca^{2+}, attivazione dell'ossido nitrico sintasi (NOS), un aumento del Ca^{2+} mitocondriale e la generazione di superossido seguita dalla formazione di $ONOO^-$. Ciò causa alterazioni delle macromolecole cellulari, compreso il DNA, portando all'attivazione della poli-ADP-ribosio polimerasi (*poly-ADP-ribose polymerase*, PARS). Sia l'accumolo di Ca^{2+} mitocondriale sia il danno ossidativo portano all'attivazione del poro di transizione della permeabilità (*permeability transition pore*, PTP), che è legato alla morte cellulare eccitotossica. Un attacco eccitotossico di media entità si può verificare sia a causa di un'anomalia del recettore dell'aminoacido eccitotossico, con conseguente incremento del flusso di Ca^{2+}, sia come conseguenza di alterazioni del funzionamento di altri canali ionici o della produzione di energia, che possono permettere al recettore NMDA voltaggio-dipendente di essere attivato da concentrazioni ambientali di glutamato. Questo evento può anche portare a un aumento del Ca^{2+} mitocondriale e alla produzione di radicali liberi, benché la sintesi di ATP sia relativamente preservata. I mitocondri possono poi rilasciare il citocromo c (Cytc), la caspasi 9, il fattore inducente l'apoptosi (*apoptosis-inducing factor*, Aif) e, forse, anche altri mediatori che portano all'apoptosi. Il ruolo preciso del PTP in questa modalità di morte cellulare non è ancora stato chiarito, ma sembra che sia coinvolto il trasportatore del nucleotide adenina, che è il componente chiave del PTP.

go (fra cui il rischio teorico di trasformazione maligna delle cellule trapiantate), a problemi etici (in particolare per quanto concerne l'utilizzazione di cellule fetali) e all'efficacia.

Durante lo sviluppo del cervello la matrice extracellulare fornisce segnali di stimolo e di inibizione che promuovono la migrazione neuronale, la crescita del corpo cellulare e l'estensione assonale. In seguito a danno neuronale, la riespressione di molecole inibitrici come i proteoglicani contenenti condroitinsolfato può impedire la rigenerazione cellulare. In un modello murino di lesione del midollo spinale, la condroitinasi si è dimostrata in grado di degradare queste molecole inibitrici e di indurre un aumento della rigenerazione assonale accelerando il recupero motorio. Diverse proteine della mielina, in particolare la proteina Nogo, la glicoproteina mielinica degli oligodendrociti (*oligodendrocyte myelin glycoprotein*, OMGP) e la glicoproteina associata alla mielina (*mielyn-associated glycoprotein*, MAG), possono anch'esse influenzare la rigenerazione assonale. La sialidasi, che scinde una classe i recettori della MAG, potenzia la crescita assonale. Anticorpi anti-Nogo promuovono tale rigenerazione dopo ischemia focale o lesione del midollo spinale indotte sperimentalmente. Nogo, OMGP e MAG si legano allo stesso recettore neuronale, il recettore Nogo, che media il loro effetto di inibizione attraverso la via di segnale del recettore p75 della neurotrofina.

MORTE CELLULARE: ECCITOTOSSICITÀ E APOPTOSI

L'*eccitotossicità* si riferisce alla morte cellulare neuronale causata dall'attivazione dei recettori di aminoacidi eccitatori (Fig. 360-3). Dimostrazioni inconfutabili di un ruolo dell'eccitotossicità, in particolare nel danno neuronale ischemico, derivano da esperimenti su modelli animali. I modelli sperimentali di ictus sono associati ad aumentate concentrazioni extracellulari del glutammato (aminoacido eccitatorio) e il danno neuronale è attenuato dalla denervazione dei neuroni contenenti glutammato o dalla somministrazione di antagonisti del recettore del glutammato. La distribuzione di cellule sensibili all'ischemia corrisponde strettamente a quella dei recettori dell'*N*-metil-D-aspartato (NMDA) (tranne che per le cellule cerebellari del Purkinje, che sono vulnerabili all'ipossia-ischemia ma mancano di recettori NMDA); gli NMDA-antagonisti competitivi e non competitivi sono efficaci nel prevenire l'ischemia focale. Nell'ischemia cerebrale globale sono attivati recettori non NMDA (acido kainico e AMPA) e gli antagonisti di questi recettori hanno un'azione protettiva. Anche il danno cerebrale sperimentale indotto dall'ipoglicemia è attenuato dagli NMDA-antagonisti.

L'eccitotossicità non è un evento singolo, ma piuttosto una cascata di danni cellulari. L'eccitotossicità induce un afflusso di calcio nelle cellule e la maggior parte del calcio è sequestrato nei mitocondri piuttosto che nel citoplasma. L'aumento del calcio citoplasmatico causa una disfunzione metabolica e la generazione di radicali liberi attiva le proteinchinasi, le fosfolipasi, l'ossido nitrico sintasi, proteasi ed endonucleasi e inibisce la sintesi delle proteine. L'attivazione dell'ossido nitrico sintasi genera ossido nitrico ($NO^•$) che può reagire con il superossido ($O_2^•$) per generare il perossinitrito ($ONOO^-$), il quale può rivestire un ruolo diretto nel danno neuronale. Un'altra via critica è l'attivazione di una poli-ADP-ribosio polimerasi in risposta al danno del DNA mediato da radicali liberi. A livello sperimentale, i topi con mutazioni knockout della ossido nitrico sintasi neuronale o della poli-ADP-ribosio polimerasi, così come quelli che sovraesprimono la superossido dismutasi, sono resistenti all'ischemia focale.

Nonostante l'eccitotossicità sia chiaramente implicata nella patogenesi della morte cellulare nell'ictus, il trattamento con gli antagonisti NMDA non si è finora dimostrato utile dal punto di vista clinico. I *transient receptor potential* (TRP) sono canali del calcio che vengono attivati dallo stress ossidativo in parallelo con le vie di segnale eccitotossiche. Inoltre, sono state identificate vie di afflusso di calcio indipendente dal glutammato attraverso canali ionici acido-sensibili. Questi canali trasportano il calcio in un contesto di acidosi e la deplezione di substrato e il blocco farmacologico di tali canali attenua marcatamente il

TABELLA 360-3 FATTORI NEUROTROFICI

Famiglia delle neurotrofine	Famiglia del fattore di crescita trasformante β
Fattore di crescita nervoso	Famiglia neurotrofica derivata dalla glia
Fattore neurotrofico derivato dall'encefalo	Neurturina
Neurotrofina-3	Persefina
Neurotrofina-4	Famiglia del fattore di crescita dei fibroblasti
Neurotrofina-6	Fattore di crescita dell'epatocita
Famiglia delle citochine	Famiglia del fattore di crescita insulino-simile (IGF)
Fattore neurotrofico ciliare	IGF-1
Fattore inibitorio della leucemia	IGF-2
Interleuchina-6	
Cardiotrofina-1	

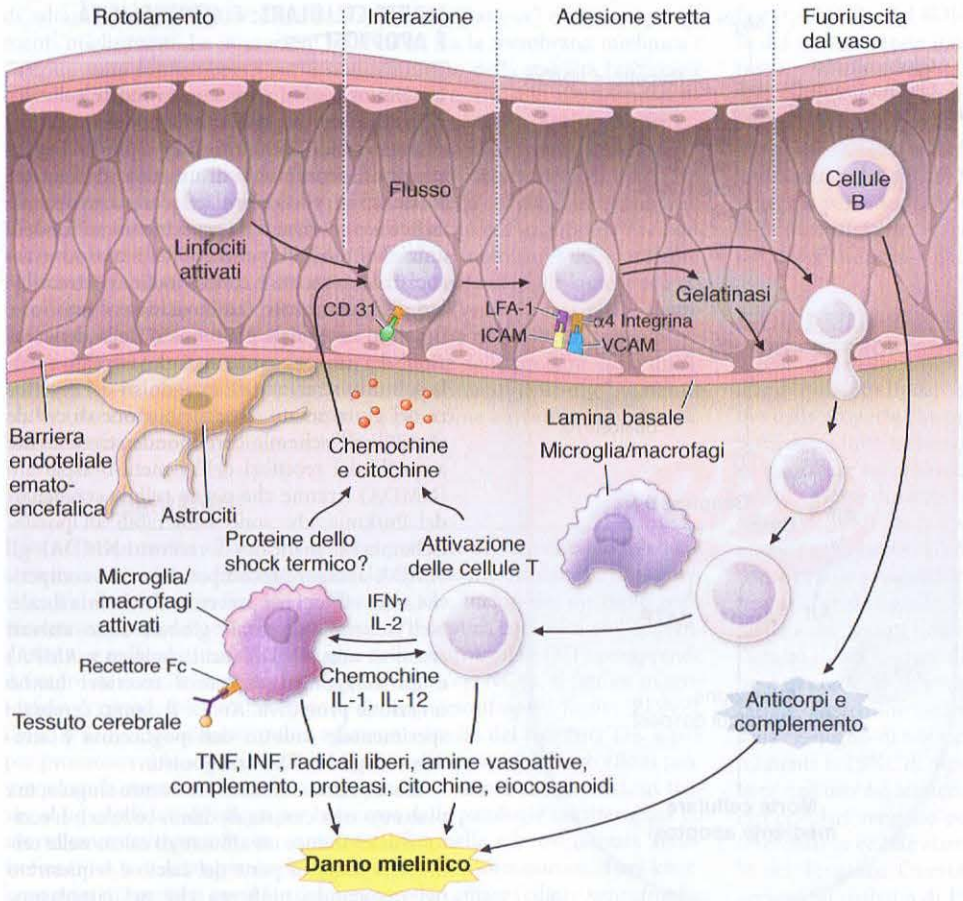


FIGURA 360-3 Modello dell'encefalomielite sperimentale allergica (EAE). I passaggi fondamentali per l'inizio e la progressione della malattia includono: l'attivazione periferica di cellule T autoreattive preesistenti; il passaggio nel SNC e la fuoriuscita dai vasi attraverso la barriera ematoencefalica; riattivazione delle cellule T mediante autoantigeni esposti; secrezione di citochine; attivazione della microglia e degli astrociti e reclutamento di un'ondata infiammatoria secondaria; distruzione immuno-mediata della mielina. ICAM, molecole di adesione intercellulare; LFA-1, antigene-1 associato alla funzione leucocitaria; VCAM, molecola di adesione alle cellule vascolari. IFN; interferone; IL, interleuchina; TNF, fattore di necrosi tumorale.

danno dovuto a ictus. Essi rappresentano pertanto nuovi potenziali bersagli terapeutici nell'ictus.

L'*apoptosi*, o morte cellulare programmata, svolge un ruolo importante in condizioni sia fisiologiche sia patologiche. Durante l'embriogenesi varie vie dell'apoptosi portano alla distruzione dei neuroni che non riescono a differenziarsi in modo appropriato o a raggiungere i bersagli previsti. Vi sono sempre più prove di un aumentato tasso di morte cellulare apoptotica in una gran varietà di malattie neurologiche acute e croniche. L'apoptosi è caratterizzata da un restringimento neuronale, dalla condensazione della cromatina e dalla frammentazione del DNA, mentre la morte cellulare necrotica è associata a rigonfiamento citoplasmatico e mitocondriale seguito dalla rottura della membrana cellulare. La morte cellulare apoptotica e quella necrotica possono coesistere o essere eventi sequenziali che dipendono dalla gravità dell'insulto iniziale. Le riserve energetiche cellulari sembrano avere un ruolo importante in queste due forme di morte cellulare, essendo l'apoptosi favorita in condizioni in cui sono conservati i livelli di ATP. La frammentazione del DNA è stata riscontrata in varie malattie neurologiche degenerative, tra cui la malattia di Alzheimer, la malattia di Huntington e la SLA. La malattia neurologica genetica più specificamente legata all'apoptosi sembra essere l'atrofia muscolare spinale infantile (malattia di Werdnig-Hoffmann), causata da due geni coinvolti nel meccanismo dell'apoptosi.

I mitocondri sono essenziali nel controllare le vie specifiche dell'apoptosi. La ridistribuzione del citocromo c e del fattore di induzione dell'apoptosi (*apoptosis-inducing factor*, AIF) operata dai mitocondri durante l'apoptosi porta all'attivazione di una cascata di proteasi intracellulari conosciute come *caspasi*. L'apoptosi indipendente dalle caspasi si verifica dopo un danno al DNA, l'attivazione della poli-ADP-ribosio polimerasi e la traslocazione dell'AIF all'interno del nucleo. La ridistribuzione del citocromo c è ostacolata dall'iperproduzione della proteina apoptotica BCL2 ed è favorita dall proteina proapoptotica BAX. Queste vie sono innescate dall'attivazione di un ampio poro nella membrana mitocondriale interna, noto come *poro di transizione della permeabilità*, sebbene in altre circostanze esse si attivino in maniera indipendente. Studi recenti suggeriscono che il blocco del poro mitocondriale può ridurre la morte cellulare ipoglicemica e ischemica. I topi che non esprimono la ciclofillina D, una proteina chiave coinvolta nell'apertura dei pori di transizione di permeabilità, sono resistenti alla necrosi prodotta dall'ischemia cerebrale focale.

AGGREGAZIONE PROTEICA E NEURODEGENERAZIONE

La possibilità che l'aggregazione proteica rivesta un ruolo nella patogenesi delle malattie neurodegenerative è uno dei punti centrali della ricerca attuale. L'aggregazione proteica è il segno distintivo più importante delle malattie neurodegenerative. Il deposito di β-amiloide è fortemente implicato nella patogenesi della malattia di Alzheimer. Le mutazioni genetiche causano, nella malattia di Alzheimer familiare, la produzione di una aumentata quantità di β-amiloide con 42 aminoacidi, che tende ad aggregarsi con maggiore facilità rispetto alla β-amiloide con 40 aminoacidi. Le mutazioni dei geni che codificano per la proteina tau associata ai microtubuli portano a un alterato splicing di questa proteina e alla produzione di grovigli di neurofibrille nei pazienti con demenza frontotemporale e paralisi sopranucleare progressiva. La malattia di Parkinson familiare si associa a una mutazione dell'α-sinucleina, della parkina e dell'ubiquitina idrolasi carbossiterminale. La parkina, che induce la malattia di Parkinson autosomica recessiva a esordio precoce, è una ubiquitina ligasi. La caratteristica istopatologica tipica della malattia di Parkinson è il corpo di Lewy, un'inclusione citoplasmatica eosinofila che contiene sia neurofilamenti sia α-sinucleina. La malattia di Huntington e le degenerazioni cerebellari sono associate a espansione di triplette di poliglutamina nelle proteine, che si aggregano a formare inclusioni neuronali intranucleari. La SLA familiare è associata a mutazioni a carico della superossido dismutasi. Nel diabete insipido neuroipofisario autosomico dominante, mutazioni del gene della vasopressina causano un'alterazione della processazione delle proteine, con accumulo a livello del reticolo endoplasmatico e morte cellulare.

Il più importante quesito scientifico da risolvere oggi è se gli aggregati proteici contribuiscano alla morte neuronale o se non rappresentino null'altro che semplici testimoni di tale processo. Una delle più importanti direzioni della ricerca in tutte le malattie neurodegenerative è attualmente rappresentata dallo studio dei piccoli aggregati proteici noti come *oligomeri*. Questi possono rappresentare specie tossiche della β-amiloide, dell'α-sinucleina e di proteine con espansioni poliglutaminiche come quella della corea di Huntington. Gli aggregati proteici sono in genere ubiquitinati, il che fa sì che essi siano degradati dalla componente 26S del proteasoma. Un'incapacità a degradare gli aggregati proteici può portare a disfunzione cellulare, a deficit del trasporto assonale e a morte cellulare attraverso meccanismi apoptotici.

In modelli sperimentali di malattia di Huntington e di degenerazione cerebellare, gli aggregati proteici non sono ben correlati con la morte neuronale. Una gran mole di dati suggerisce che in queste malattie le proteine mutanti con espansioni poliglutaminiche si leghino a fattori di trascrizione e che ciò contribuisca alla patogenesi della malattia. Nella corea di Huntington vi è una disfunzione del co-regolatore trascrizionale PGC-1α, un elemento chiave nella regolazione della biogenesi mitocondriale. Gli agenti che sovraregolano la trascrizione genica sono neuroprotettivi in modelli animali di queste malattie. Sono stati prodotti molti composti volti a bloccare la produzione e l'aggregazione della β-amiloide e questi agenti sono attualmente oggetto di studi clinici sull'uomo.

NEUROSCIENZA DEI SISTEMI

Il termine *neuroscienza dei sistemi* si riferisce allo studio delle funzioni dei neurocircuiti e a come esse si correlino al funzionamento cerebrale, al comportamento, all'attività motoria e alla cognizione. Le tecniche di imaging cerebrale, principalmente la risonanza magnetica (RM) funzionale (MRI) e la tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET) han-

no reso possibile indagare su processi cognitivi quali la percezione, le scelte decisionali, l'attenzione e il pensiero. Questo ha permesso di comprendere meglio come le reti neuronali operino per produrre il comportamento. Oggigiorno molti di questi studi si basano sulla determinazione delle connessioni dei circuiti neurali e del modo in cui operano, cercando di creare modelli che possano portare a una maggiore comprensione dei processi fisiologici. La fMRI usa meccanismi di contrasto correlati ai cambiamenti fisiologici nel tessuto e la perfusione cerebrale può essere studiata osservando le modalità temporali di cambiamento del segnale nel cervello date dalle molecole dell'acqua mentre un bolo di contrasto paramagnetico, il gadolinio, precedentemente iniettato, perfonde il cervello stesso. Più recentemente, per studiare i cambiamenti locali intrinseci correlati al contrasto nell'ossigenazione del sangue durante l'attività cerebrale è stato utilizzato il contrasto dipendente dal livello di ossigeno ematico (*blood-oxygen-level-dependent*, BOLD) per un approccio rapido e non invasivo alla valutazione funzionale. Queste tecniche sono state efficacemente utilizzate nei campi delle scienze comportamentali e cognitive. Un esempio è rappresentato dall'uso della fMRI per dimostrare la presenza dei sistemi di neuroni specchio, vie imitative attivate quando si osservano le azioni degli altri (Fig. 360-4). Si pensa che i neuroni specchio siano importanti per il condizionamento sociale e per molte forme di apprendimento, e che anomalie dei neuroni specchio possano essere alla base di alcune malattie dello spettro dell'autismo. I dati disponibili suggeriscono anche che il potenziamento delle vie dei neuroni specchio potrebbe rivestire un ruolo potenziale nella riabilitazione dopo un ictus. Un altro esempio dell'uso della fMRI è lo studio della memoria. Studi recenti hanno dimostrato che il consolidamento della memoria dichiarativa non soltanto è correlato all'attività ippocampale, ma coinvolge anche l'attivazione della corteccia prefrontale ventromediale. Il consolidamento dei ricordi nel tempo determina una riduzione dell'attività dell'ippocampo e la progressiva attivazione, sempre maggiore, nelle regioni prefrontali ventromediali associate al recupero delle memorie consolidate. Uno studio elegante ha utilizzato la RM per identificare la proteina cerebrale KIBRA come un importante fattore per le performance mnemoniche umane. Il locus corrispondente era stato inizialmente individuato mediante uno screening *genome-wilde* di tre popolazioni indipendenti, che erano state studiate in relazione all'incapacità di svolgere compiti correlati alla memoria verbale. Numerosi alleli di KIBRA erano associati a un miglioramento delle performance di richiamo libero dei ricordi. Gli Autori hanno quindi utilizzato la fMRI per definire le differenze dipendenti dagli alleli di KIBRA nell'attivazione ippocampale durante il recupero delle memorie. Questi esperimenti hanno fornito una forte evidenza che KIBRA possa svolgere un ruolo diretto nella funzione mnesica umana. La fMRI è stata anche utilizzata per identificare le sequenze di attivazione cerebrale coinvolte nei movimenti normali e le alterazioni nella loro attivazione associate al danno e al successivo recupero, in modo da pianificare le operazioni neurochirurgiche. L'imaging del tensore di diffusione è una tecnica di RM recentemente sviluppata che può stimare quantitativamente l'organizzazione assonale macroscopica nei tessuti del sistema nervoso; sembra essere utile anche nel valutare il danno mielinico e assonale, così come i processi coinvolti nello sviluppo cerebrale.

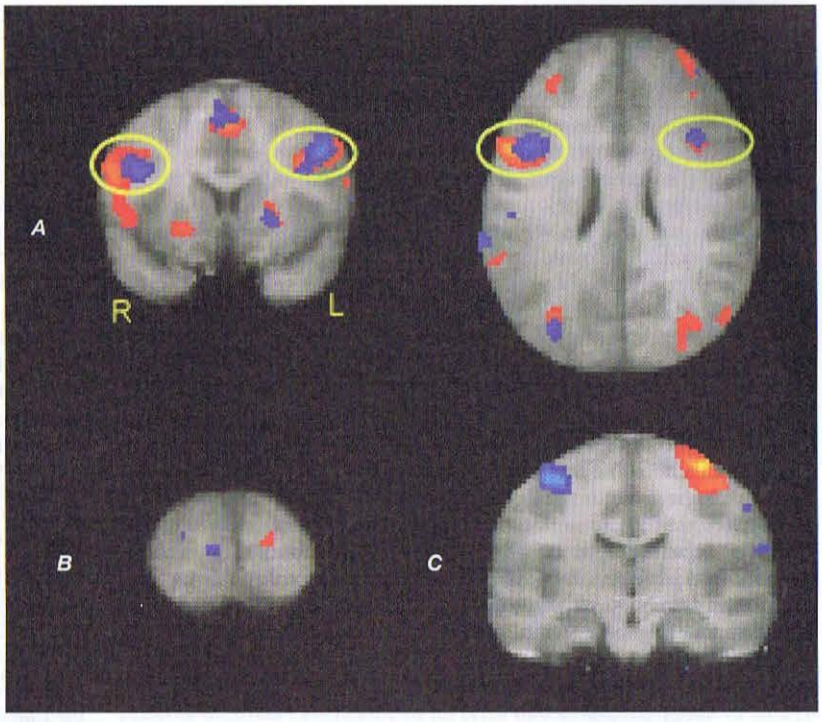


FIGURA 360-4 I sistemi dei neuroni specchio vengono attivati bilateralmente durante l'imitazione. ***A.*** Attivazione bilaterale (area cerchiata in giallo) nelle aree inferiori frontali dei neuroni specchio durante l'imitazione misurata mediante cambiamenti di segnale con la fMRI BOLD. In rosso, attivazione durante l'imitazione della mano destra. In blu, attivazione durante l'imitazione della mano sinistra. ***B.*** Al contrario, si osserva un'attivazione visiva primaria lateralizzata (controlaterale) della corteccia visiva primaria per le azioni imitate presentate nel campo visivo destro (in rosso, corteccia visiva sinistra) e in quello sinistro (in blu, corteccia visiva destra). ***C.*** Attivazione lateralizzata motoria primaria per le azioni manuali imitate con la mano destra (in rosso, corteccia motoria sinistra) e con quella sinistra (in blu, corteccia motoria destra). (*Da:* L. Aziz-Zadeh et al.: *J Neurosci* 26:2964, 2006).

BIBLIOGRAFIA

GOLDMAN S: Stem and progenitor cell-based therapy of the human central nervous system. Nat Biotechnol 23:862, 2005

IACOBONI M, MAZZIOTTA JC: Mirror neuron system: Basic findings and clinical applications. Ann Neurol 62:213, 2007

LEE JA, LUPSKI JR: Genomic rearrangements and gene copy-number alterations as a cause of nervous system disorders. Neuron 52:103, 2006

LICATALOSI DD, DARNELL RB: Splicing regulation in neurologic disease. Neuron 52:93, 2006

LIN MT, BEAL MF: Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. Nature 443:787, 2006

MATTHEWS PM et al: Applications of fMRI in translational medicine and clinical practice. Nat Rev Neurosci 7:732, 2006

PAPASSOTIROPOULOS A et al: Common Kibra alleles are associated with human memory performance. Science 314:475, 2006

PASINELLI P, BROWN RH: Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: Insights from genetics. Nat Rev Neurosci 7:710, 2006

ROY NS et al: Functional engraftment of human ES cell–derived dopaminergic neurons enriched by coculture with telomerase-immortalized midbrain astrocytes. Nat Med 12:1259, 2006

SIMON R, XIONG S: Acidotoxicity in brain ischemia. Biochem Soc Trans 34:1356, 2006

STORKEBAUM E et al: Treatment of motoneuron degeneration by intracerebroventricular delivery of VEGF in a rat model of ALS. Nat Neurosci 8:85, 2005

TAKASHIMA A et al: Declarative memory consolidation in humans: A prospective functional magnetic resonance imaging study. Proc Natl Acad Sci USA 103:756, 2006

YANG LJS et al: Sialidase enhances spinal axon outgrowth in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 103:11057, 2006

361 Approccio al paziente con malattia neurologica

Daniel H. Lowenstein, Joseph B. Martin, Stephen L. Hauser

Le malattie neurologiche sono comuni e comportano costi elevati. Secondo alcune stime, 180 milioni di americani soffrono di una malattia del sistema nervoso, determinando costi annuali superiori ai 700 miliardi di dollari. Questi costi aggregati sono perfino più elevati di quelli delle malattie cardiovascolari (Tab. 361-1). Globalmente, queste malattie sono responsabili del 28% di tutti gli anni vissuti con disabilità. La maggior parte dei pazienti con sintomi neurologici richiede aiuto all'internista o ad altri specialisti piuttosto che al neurologo. Poiché oggigiorno esistono terapie per molte patologie neurologiche, è essenziale un approccio competente per la diagnosi. Gli errori generalmente consistono in un eccessivo affidamento sulle procedure di diagnostica per immagini ed esami di laboratorio costosi che, anche se utili, non si possono sostituire a un'anamnesi e un esame

TABELLA 361-1 PREVALENZA DELLE MALATTIE NEUROLOGICHE E PSICHIATRICHE A LIVELLO MONDIALE

Condizione patologica	Pazienti, milioni
Disturbi e neuropatie nutrizionali	352
Emicrania	326
Trauma	170
Depressione	154
Alcolismo	91
Malattie cererbrovascolari	61
Epilessia	50
Schizofrenia	25
Demenza	24
Infezioni neurologiche	18
Abuso di farmaci	15

Fonte: Stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, 2002-2005.

obiettivo adeguati. L'approccio corretto al paziente con malattia neurologica inizia dal paziente stesso e consiste nel circoscrivere il problema clinico prima in termini anatomici e poi fisiopatologici; solo allora è possibile formulare una diagnosi specifica. Questo metodo assicura che le tecnologie vengano applicate giudiziosamente, che la diagnosi corretta venga raggiunta in maniera efficiente e che il trattamento venga iniziato rapidamente.

IL METODO NEUROLOGICO

Localizzare le lesioni La priorità principale risiede nell'identificazione dell'area del sistema nervoso che probabilmente è responsabile dei sintomi. La patologia può essere ascritta a una localizzazione specifica, è multifocale o si è in presenza di un processo diffuso? I sintomi sono confinati al sistema nervoso oppure si inseriscono nel contesto di una malattia sistemica? Il problema è nel sistema nervoso centrale (SNC), nel sistema nervoso periferico (SNP) o in entrambi? Se si limita al SNC, ne è responsabile la corteccia cerebrale, i nuclei della base, il tronco cerebrale, il cervelletto o il midollo spinale? Sono interessate anche le meningi, sensibili al dolore? Se è nel SNP, la patologia può essere localizzata a livello dei nervi periferici e, in tal caso, sono colpiti primariamente i nervi motori o sensitivi, oppure è più probabile che la lesione sia a carico della giunzione neuromuscolare o nel muscolo?

Il primo indizio per definire l'area anatomica interessata risiede nella raccolta anamnestica, mentre l'esame obiettivo è volto a confermare o escludere le impressioni avute e a chiarire i punti di incertezza. Spesso è indicato un esame più dettagliato di una regione particolare del SNC o del SNP. Per esempio, l'esame di un paziente che riferisce una storia di parestesie ascendenti e ipostenia deve mirare, fra l'altro, a localizzare la lesione a livello del midollo spinale o nei nervi periferici. Un dolore focale alla schiena, un livello sensitivo e incontinenza suggeriscono un'origine dal midollo spinale, mentre un'ipoestesia a calza o a guanto è più indicativa di una patologia dei nervi periferici; l'areflessia solitamente è indice di neuropatia periferica, ma può essere presente nello shock spinale da patologie acute del midollo spinale.

La decisione in merito alla sede lesionale risponde al compito di limitare le possibili eziologie a un numero finito e padroneggiabile. Inoltre, questa strategia salvaguarda dal commettere gravi errori. Sintomi quali vertigini ricorrenti, diplopia e nistagmo non devono evocare la risposta "sclerosi multipla" (eziologia), ma "tronco cerebrale" o "ponte" (localizzazione); così facendo, non verrà trascurata per mancanza di considerazione una diagnosi di malformazione arterovenosa. Analogamente, la combinazione di neurite ottica e paraparesi atasso-spastica dovrebbe suggerire inizialmente una patologia del nervo ottico e del midollo spinale; la sclerosi multipla (SM), la neurolue e il deficit di vitamina B_{12} sono esempi di patologie trattabili che possono causare questo genere di sintomi. Una volta che si è risposto alla domanda "Dov'è la lesione?", ci si potrà rivolgere la domanda "Quale lesione?".

Definire la fisiopatologia Già nell'anamnesi si possono rintracciare indizi relativi al processo patologico. Le patologie primitive neuronali (della sostanza grigia) possono esordire con precoci disturbi cognitivi, disturbi del movimento o crisi epilettiche, mentre un interessamento della sostanza bianca si manifesta prevalentemente con disturbi "delle vie lunghe": motori, sensitivi, visivi e cerebellari. Sintomi simmetrici e progressivi spesso hanno un'origine metabolica o degenerativa; in questi casi le lesioni solitamente non sono ben circoscritte; così, è improbabile che un paziente con paraparesi e un netto livello sensitivo spinale abbia una patogenesi correlata a deficit di vitamina B_{12}. Il segno di Lhermitte (sensazione di scossa elettrica evocata dalla flessione del collo) è causato dalla generazione ectopica di impulsi nella sostanza bianca e si osserva nei casi di demielinizzazione a livello del midollo spinale cervicale; tra le varie cause possibili, questo sintomo può indicare la SM in un giovane adulto o la spondilosi cervicale progressiva in un soggetto più anziano. Sintomi che peggiorano dopo esposizione al caldo o all'esercizio fisico sono indice di blocco di conduzione negli assoni demielinizzati, come si osserva in corso di SM. Un paziente con episodi ricorrenti di diplopia e disartria associati all'esercizio fisico o alla fatica può avere una patologia della trasmissione neuromuscolare, come per esempio la miastenia gravis. Uno scotoma visivo che si ingrandisce lentamente, con bordi luminosi (noto come *spettro di fortificazione*) è indice di una "spreading depression" corticale che si sta estendendo, come si osserva tipicamente in corso di emicrania.

L'ANAMNESI NEUROLOGICA

L'attenzione alla descrizione dei sintomi accusati dal paziente e confermati dai familiari o da altre persone spesso permette una localizzazione accurata e la determinazione di una probabile causa, anche prima di effettuare l'esame obbiettivo neurologico. Un'analisi attenta della raccolta anamnestica rappresenta un prerequisito necessario per focalizzare l'esame obiettivo che segue. Ogni sintomo dovrebbe essere analizzato, per quanto possibile, per scoprire la localizzazione della lesione, la probabile fisiopatologia sottostante e le potenziali eziologie. Per esempio, un paziente riferisce ipostenia al braccio destro. Quali sono le caratteristiche associate? Il paziente ha difficoltà a pettinarsi o ad alzare le braccia (deficit prossimale) o ad abbottonarsi o ad aprire un tappo (deficit distale)? Anche le associazioni negative sono di fondamentale importanza. Un paziente con emiparesi destra in assenza di deficit del linguaggio ha una lesione (capsula interna, tronco cerebrale o midollo spinale) diversa da quella del paziente con emiparesi destra e afasia (emisfero sinistro). Altre caratteristiche dell'anamnesi sono:

1. *Decorso temporale della malattia.* È importante determinare l'epoca precisa di comparsa e la velocità di progressione dei sintomi riferiti dal paziente. Un esordio acuto di un sintomo, nell'arco di secondi o minuti, di solito è indice di un evento vascolare, di una crisi epilettica o di un'emicrania. L'esordio di sintomi sensitivi localizzati a un arto, che si estendono nell'arco di pochi secondi alla porzione adiacente dello stesso arto e quindi alle altre parti del corpo sono suggestive di una crisi epilettica. Un esordio dei sintomi più graduale e meno localizzato evoca la possibilità di un attacco ischemico transitorio (*transient ischemic attack*, TIA). Una marcia temporale dei sintomi simile ma più lenta, accompagnata da cefalea, nausea o disturbi visivi suggerisce un'emicrania. La presenza di sintomi sensitivi "positivi" (per es., prurito o sensazioni difficili da descrivere) o di movimenti involontari indicano una crisi epilettica; al contrario, la perdita transitoria di una funzione (sintomi negativi) suggeriscono un TIA. Un esordio non lineare, con sintomi che compaiono, si stabilizzano e quindi progrediscono nell'arco di ore o giorni, è anch'esso a possibile genesi cerebrovascolare; se si ha un ulteriore dato anamnestico di remissione transitoria o di regressione dei sintomi è più probabile che si tratti di un'ischemia piuttosto che di un'emorragia. Un'evoluzione graduale dei sintomi nell'arco di ore o giorni suggerisce un processo tossico, metabolico, infettivo o infiammatorio. La progressione dei sintomi associata a manifestazioni sistemiche quali febbre, rigidità nucale e alterazione dello stato di coscienza è indice di un processo infettivo. Sintomi riferibili a livelli diversi del sistema nervoso, che presentano ricadute e remissioni, sono suggestivi di SM o di altri processi infiammatori; queste patologie occasionalmente provocano nuovi sintomi, che sono rapidamente progressivi nell'arco di ore. I sintomi lentamente progressivi senza remissione sono caratteristici delle malattie neurodegenerative, delle infezioni croniche, delle intossicazioni graduali e delle neoplasie.
2. *Descrizione dei sintomi da parte del paziente.* Le stesse parole spesso assumono significati diversi per pazienti diversi. "Vertigine" può significare il momento che precede la sincope, un senso di mancanza di equilibrio, oppure una vera vertigine rotatoria. "Intorpidimento" può indicare una perdita completa della sensibilità, oppure una sensazione positiva come un bruciore o una paralisi. "Offuscamento della vista" può essere utilizzato per descrivere una perdita visiva unilaterale, come nelle cecità monoculari transitorie, o una diplopia. L'interpretazione del vero significato delle parole utilizzate dai pazienti per descrivere i sintomi diventa ancor più complessa quando vi sono differenze di lingua e tipo di cultura.
3. *Conferma dell'anamnesi da parte di terzi.* Quasi sempre si dimostra utile ottenere ulteriori informazioni dalla famiglia, dagli amici o da altri os-

servatori per confermare o arricchire la descrizione del paziente. Un deficit mnesico, l'afasia, la perdita della capacità di critica, l'intossicazione e altri fattori possono inficiare la capacità del paziente di comunicare normalmente con l'esaminatore o impedire la necessaria visione d'insieme dei fattori che hanno contribuito alla malattia. In caso di perdita di coscienza è necessario raccogliere accuratamente i dettagli dalle persone presenti, per accertarsi di quanto è successo durante l'episodio.

4. *Anamnesi familiare.* Molte malattie neurologiche presentano una componente genetica. La presenza di una patologia con caratteristiche mendeliane, come la malattia di Huntington o la neuropatia di Charcot-Marie-Tooth, spesso risulta evidente se vengono raccolti i dati relativi alla familiarità. Spesso nelle patologie poligeniche, come la sclerosi multipla, l'emicrania e molti tipi di epilessia, è necessario porre domande più dettagliate in merito all'anamnesi familiare. È importante ricostruire l'anamnesi familiare in relazione a tutte le malattie, oltre a quelle neurologiche e psichiatriche. Una familiarità per ipertensione o cardiopatie è rilevante in un paziente con ictus. Esistono numerose patologie neurologiche ereditarie associate a manifestazioni multisistemiche che forniscono indizi per una diagnosi corretta (per es., la neurofibromatosi, la malattia di Wilson, le sindromi neuro-oftalmiche).
5. *Malattie mediche.* Molte malattie neurologiche si osservano nel contesto di una patologia sistemica. Il diabete mellito, l'ipertensione e le dislipidemie predispongono alle malattie cerebrovascolari. Una massa cerebrale isolata può essere un ascesso in un paziente con patologia valvolare cardiaca, un'emorragia primitiva in un paziente con coagulopatia, un linfoma o una lesione da toxoplasmosi in un paziente con AIDS, oppure una metastasi in un paziente affetto da neoplasia. Una patologia neoplastica può anche esordire con una sindrome paraneoplastica (vedi Cap. 97) o con complicanze dovute alla chemio- o radioterapia. La sindrome di Marfan e le patologie del collagene a essa correlate predispongono alla dissezione delle arterie craniche e alle emorragie subaracnoidee di origine aneurismatica; queste si osservano anche in caso di rene policistico. In caso di distiroidismo o di altre endocrinopatie si possono osservare varie patologie neurologiche. È particolarmente importante la ricerca di patologie sistemiche in pazienti con neuropatia periferica. Nella maggior parte dei pazienti in coma in ambiente ospedaliero la causa è metabolica, tossica o infettiva.
6. *Utilizzo e abuso di sostanze ed esposizione ad agenti tossici.* È essenziale un'accurata anamnesi farmacologica, sia per sostanze di prescrizione medica che illecite. Gli antibiotici aminoglicosidici possono esacerbare l'ipostenia in pazienti con patologie della trasmissione neuromuscolare (come la miastenia gravis) e possono provocare sensazioni vertiginose secondarie all'ototossicità. La vincristina e altri farmaci antineoplastici provocano una neuropatia periferica e i farmaci immunosoppressori (come la ciclosporina) possono causare un'encefalopatia. L'eccessiva ingestione di vitamine può indurre uno stato di malattia, come per esempio vitamina A e pseudotumor cerebri, o piridossina e neuropatia periferica. Molti pazienti non sono consapevoli del fatto che gli ipnoinduttori da banco, le preparazioni per il raffreddore e le preparazioni dietetiche sono di fatto dei farmaci. L'alcol, la neurotossina più diffusa, spesso è misconosciuta come tale e altre sostanze da abuso come la cocaina e l'eroina possono causare un ampio spettro di alterazioni neurologiche. Un'anamnesi positiva di esposizione industriale a neurotossine è essenziale e può rendersi necessario un confronto con i compagni di lavoro del paziente o con i datori di lavoro.
7. *Formulare un giudizio sul paziente.* Mentre viene raccolta l'anamnesi, è importante cercare di formarsi un'opinione del paziente. Le informazioni vengono fornite in maniera diretta o tortuosa? È evidente ansia, depressione, ipocondria? Vi sono dettagli relativi a deficit del linguaggio, della memoria, della consapevolezza di malattia o comportamenti inappropriati? La valutazione neurologica inizia non appena il paziente entra nella stanza e si presenta.

L'ESAME OBIETTIVO NEUROLOGICO

L'esame obiettivo neurologico è avvincente e complesso; ha molte componenti e necessita di capacità che possono essere padroneggiate solo attraverso l'utilizzo ripetuto delle stesse tecniche su un elevato numero di individui, affetti o meno da patologie neurologiche. La padronanza dell'esame obiettivo neurologico completo solitamente è importante solo per i neurologi e per gli specialisti di discipline affini, ma la conoscenza degli elementi fondamentali dell'esame, in particolare di quelle componenti utili nello screening di disfunzioni di origine neurologica, è essenziale per tutti i clinici, in particolare per i medici di medicina generale.

Non esiste una sequenza univoca, universalmente accettata da seguire per effettuare l'esame obiettivo, ma molti iniziano con la valutazione dello stato mentale, seguita da quella dei nervi cranici, del sistema motorio, di quello sensitivo, della coordinazione e della deambulazione. Indipendentemente dal fatto che l'esame si limiti agli elementi basilari o sia onnicomprensivo, è essenziale che venga eseguito in maniera ordinata e sistematica per evitare errori e gravi omissioni; a tale scopo, il modo migliore per imparare e acquisire esperienza è quello di scegliere un proprio approccio e praticarlo frequentemente, ogni volta nella stessa sequenza.

La descrizione dettagliata dell'esame neurologico che segue considera le parti dell'esame più comunemente utilizzate, con enfasi particolare su quelle componenti utili per la valutazione di problemi comuni di natura neurologica. Ogni sezione, inoltre, comprende una breve descrizione dell'esame minimo necessario per una valutazione adeguata di anomalie in un paziente che non presenta sintomi suggestivi di una disfunzione neurologica. In questo modo, una valutazione di base può essere portata a termine in 3-5 minuti.

Sono degni di nota alcuni elementi aggiuntivi in merito all'esame obiettivo. Innanzi tutto, quando vengono annotate le osservazioni è importante descrivere ciò che si è visto piuttosto che applicare un termine medico scarsamente definito (per es., "il paziente emette lamenti solo in seguito allo sfregamento dello sterno" piuttosto che "ottundimento del sensorio"). In secondo luogo, le alterazioni sfumate del SNC sono meglio indagate paragonando attentamente una prestazione in compiti che richiedono l'attivazione simultanea di entrambi gli emisferi cerebrali (per es., l'evocare un movimento pronatorio di un braccio esteso con gli occhi chiusi; l'estinzione da un lato allo stimolo tattile portato bilateralmente, con gli occhi chiusi; la riduzione delle sincinesie pendolari o lievi asimmetrie durante la marcia). Terzo, se il paziente indirizza l'attenzione su un certo tipo di attività, questa va fatta riprodurre. Se il paziente riferisce vertigine quando il capo è ruotato in una direzione, si deve far eseguire la manovra verificando anche la presenza di eventuali segni associati (per es., nistagmo o dismetria). Se ha dolore dopo avere camminato per due isolati, si deve far uscire il paziente dall'ambulatorio, fargli percorrere la distanza indicata e farlo ritornare immediatamente, ripetendo le parti rilevanti dell'esame. Infine, l'esecuzione di prove individualizzate per ogni singolo soggetto è utile nella valutazione dei cambiamenti nel tempo. Alcuni esempi sono la deambulazione per una distanza di 7,5 metri (normalmente il tempo necessario è di 5-6 secondi; annotare se è richiesta una qualunque forma di aiuto), il battere un dito o un piede in modo ripetitivo (normalmente 20-25 battiti in 5 secondi) o lo scrivere.

Esame dello stato mentale

- *Minimo indispensabile: verificare durante il colloquio se sussistono difficoltà di comunicazione e valutare se il paziente è in grado di rievocare eventi recenti e passati e ne ha consapevolezza.*

L'esame dello stato mentale comincia non appena il medico inizia a osservare e a parlare con il paziente. Se il colloquio pone un dubbio in merito ad alterazioni delle funzioni corticali superiori o se si osservano problemi cognitivi, è indicata l'esecuzione di una valutazione dettagliata dello stato mentale. La capacità del paziente di capire il linguaggio utilizzato per l'esame, l'ambiente culturale, le esperienze scolastiche, la presenza di problemi motori o sensitivi o comorbilità vanno tenuti in considerazione nell'applicazione dei test e nell'interpretazione dei risultati.

Il Folstein Mini-Mental Status Examination (MMSE) (vedi Tab. 365-5) è un esame standardizzato di valutazione delle funzioni cognitive che può essere portato a termine in meno di 10 minuti. Utilizzando valori aggiustati per l'età nella definizione di prestazioni normali, il test presenta una sensibilità e una specificità di circa l'85% nella diagnosi di demenza di grado moderato o grave, in particolare in pazienti con buon livello culturale. Se si ha tempo sufficiente, il MMSE è uno dei metodi migliori per documentare lo stato mentale del paziente in quel momento, e ciò è di particolare utilità come valutazione di base da paragonare con futuri punteggi del MMSE.

I singoli elementi dell'esame dello stato mentale possono essere suddivisi in livello di coscienza, orientamento, linguaggio, memoria, livello generale di conoscenze, capacità di critica e giudizio, pensiero astratto e calcolo.

Il *livello di coscienza* rappresenta la consapevolezza relativa del paziente di se stesso e dell'ambiente e varia dalla coscienza piena allo stato di coma. Quando il paziente non è perfettamente sveglio, l'esaminatore dovrebbe descrivere le risposte a minimi stimoli necessari a evocare una reazione, dai comandi verbali a brevi stimoli dolorosi come la compressione del muscolo trapezio. Le risposte dirette verso lo stimolo che sono espressione di una certa integrità della funzione cerebrale (per es., aprire gli occhi e guardare l'esaminatore oppure raggiungere uno stimolo doloroso per allontanarlo) vanno distinte dalle risposte riflesse di origine spinale (per es., risposta in triplice flessione – flessione di caviglia, ginocchio e anca in risposta a uno stimolo doloroso portato al piede).

L'*orientamento* viene valutato chiedendo al soggetto di dire il proprio nome, il luogo in cui si trova e i parametri temporali (giorno della settimana e data completa); l'orientamento temporale è il primo elemento a venir meno in molte condizioni. L'*eloquio* viene valutato osservando l'articolazione della parola, la fluenza del linguaggio, il ritmo e la prosodia (cioè il tono e l'accentazione delle sillabe e delle parole).

Il *linguaggio* si valuta verificando il contenuto della produzione verbale e scritta del paziente, la risposta a ordini verbali e la capacità di lettura. Una tipica sequenza di verifica prevede: la richiesta al paziente di denominare componenti sempre più dettagliati degli abiti, di un orologio o di una penna; chiedere di ripetere la frase "non ci sono se, e o ma"; far eseguire un ordine verbale in tre passaggi; far scrivere una frase; leggere ed eseguire un ordine scritto.

La *memoria* va analizzata secondo una scala in tre tempi principali: 1) la memoria immediata si valuta pronunciando tre parole e chiedendo al paziente di ripeterle immediatamente; 2) la memoria a breve termine si valuta chiedendo al paziente di rievocare le medesime tre parole 5 e 15 minuti più tardi; 3) la memoria a lungo termine viene valutata determinando la capacità del paziente di fornire una sequenza cronologica coerente riguardo alla propria malattia o a eventi personali.

Il *livello generale di conoscenze* si valuta ponendo domande relative ai principali eventi storici o attuali, con particolare attenzione alla scolarizzazione del paziente e alle sue esperienze quotidiane.

Le alterazioni della *capacità di critica e giudizio* sono rilevate solitamente durante il colloquio con il paziente; un esame più accurato si può eseguire chiedendo al paziente di descrivere come si comporterebbe in una situazione con diverse possibilità di svolgimento (per es., "Che cosa farebbe se trovasse un portafoglio sul marciapiede?").

Il *pensiero astratto* si valuta chiedendo di descrivere somiglianze fra vari oggetti o concetti (per es., mela e arancio; tavolo e sedia; poesia e scultura) oppure chiedendo di elencare un insieme i cui elementi presentino le stesse caratteristiche (per es., un elenco di animali a quattro zampe).

La *capacità di calcolo* viene valutata facendo eseguire un'operazione aritmetica adeguata all'età del paziente e alla sua scolarizzazione (per es., la sottrazione progressiva di 7 da 100 o di 3 da 20, oppure problemi verbali che prevedano elementi aritmetici semplici).*

Esame dei nervi cranici

- *Minimo indispensabile: valutare il fundus oculi, il campo visivo, la dimensione e la reattività delle pupille, i movimenti di oculomozione e i movimenti facciali.*

I nervi cranici (NC) sono esaminati più efficacemente se si procede per ordine numerico, a eccezione del III, IV e VI, che vengono raggruppati per la loro funzione simile.

I NC (OLFATTIVO) La valutazione solitamente non viene eseguita, a meno che sussista un sospetto di patologia a carico dei lobi frontali inferiori (per es., un meningioma). A occhi chiusi si chiede al paziente di annusare una sostanza con lieve aroma, come un dentifricio o il caffè, e di identificarla.

II NC (OTTICO) La valutazione dell'acuità visiva (con la correzione degli occhiali o delle lenti a contatto) si esegue utilizzando la tavola di Snellen o uno strumento analogo. Il campo visivo si ottiene per confronto, paragonando il campo visivo del paziente al proprio. Come test di screening è sufficiente esaminare il campo visivo di entrambi gli occhi contemporaneamente; il campo visivo di un solo occhio va valutato se si ha un sospetto di una patologia della visione in base all'anamnesi o ad altri elementi emersi durante l'esame obiettivo, oppure se l'esame di screening evidenzia una qualsiasi alterazione. Ci si deve porre di fronte al paziente a una distanza di circa 0,6-1 metro e mettere le mani alla periferia del proprio campo visivo in un piano equidistante fra l'esaminatore e il soggetto da valutare. Va detto al paziente di guardare direttamente il centro del volto dell'esaminatore e di indicare quando e dove vede muovere un dito. Si inizia con i quadranti inferiori, quindi si passa a quelli superiori, muovendo l'indice della mano destra, di quella sinistra o di entrambe le mani contemporaneamente e osservando se il paziente percepisce i movimenti. Un movimento singolo del dito, di piccola ampiezza, è sufficiente per una normale risposta. La perimetria focale e lo schermo tangente vanno utilizzati per dimostrare appieno i difetti di campo visivo oppure per evidenziare lievi anomalie. Il fundus oculi va esaminato con un oftalmoscopio, osservando il colore, la dimensione e il grado di edema o di rilevatezza del disco ottico, così come il colore e la trama della retina. I vasi retinici vanno valutati per quanto concerne dimensioni, regolarità, grado di intaccature arterovenose di punti di incrocio, presenza di emorragie, essudati ecc.

III, IV, VI NC (OCULOMOTORE, TROCLEARE, ABDUCENTE) Va descritta la dimensione e la forma delle pupille e la reazione alla luce e all'accomodazione (cioè, mentre gli occhi convergono quando seguendo il dito dell'esaminatore che viene portato verso il dorso del naso). Per la valutazione della motilità oculare estrinseca si deve chiedere la paziente di tenere ferma la testa mentre segue con gli occhi il movimento della punta del dito dell'esaminatore. La mira va mossa lentamente nei piani orizzontale e verticale, osservando la presenza di paresi, nistagmo o anomalie dei movimenti lenti di inseguimento (movimenti saccadici, atassia ottica ecc.). Se necessario, si può esaminare la posizione relativa dei due occhi, sia nello sguardo primario che multidirezionale, paragonando il riflesso di una fonte di luce luminosa in entrambe le pupille. In ogni caso, nella pratica è tipicamente più utile determinare se il paziente riferisce diplopia in qualsiasi direzione di sguardo; la diplopia vera si deve praticamente sempre risolvere con la chiusura di un occhio. Il nistagmo orizzontale si valuta al meglio a 45 gradi e non nello sguardo estremo di lateralità (disagevole per il paziente); la mira va tenuta in posizione laterale per almeno qualche secondo per verificare eventuali anomalie.

V NC (TRIGEMINO) Va esaminata la sensibilità nelle tre branche di distribuzione del nervo trigemino (oftalmica, mascellare e mandibolare), in entrambi i lati del volto. Come per le altre parti del corpo, la valutazione di due modalità sensitive (per es., tattile e termica) è sufficiente per un esame di screening. La valutazione di altre modalità, il riflesso corneale e la componente motoria del V NC (chiusura della mandibola: muscolo massetere) è indicata se nell'anamnesi si rilevano elementi suggestivi in questo senso.

VII NC (FACCIALE) Si devono valutare asimmetrie del volto a riposo e durante i movimenti spontanei. Va esaminata la capacità di elevare le sopracciglia, aggrottare la fronte, chiudere gli occhi, sorridere, gonfiare le gote. In particolare vanno valutate le differenze fra i muscoli del volto della porzione inferiore rispetto a quella superiore; l'ipostenia dei due terzi inferiori della faccia con conservazione della forza nel terzo superiore suggerisce una lesione del neurone motore superiore, mentre un deficit dell'intero emilato è indicativo di una lesione del neurone motore inferiore.

VIII NC (VESTIBOLOCOCLEARE) Si valuta esaminando la capacità del paziente di udire il rumore prodotto dallo sfregamento delle dita o la voce sussurrata in ogni orecchio. Se l'anamnesi o l'esame obiettivo ne pongono indicazione, si possono eseguire ulteriori valutazioni per discriminare la conduzione uditiva aerea da quella ossea a livello della mastoide (Rinne) e la lateralizzazione del suono di un diapason a 512 Hz posto al vertice del capo (Weber). In caso di dubbio, va eseguita una audiometria. **Per ulteriori dettagli sulla valutazione della funzione del nervo vestibolare in caso di vertigine o coma si rimanda rispettivamente ai capitoli 22 e 268.**

IX, X NC Osservare la posizione e la simmetria del palato e dell'ugola a riposo e durante la fonazione ("aah"). Il riflesso faringeo ("della deglutizione") si valuta stimolando la parete faringea posteriore da entrambi i lati con un oggetto sterile, smusso (per es., un abbassalingua), ma questo riflesso spesso è assente anche in individui normali.

XI NC Valutare l'elevazione delle spalle (muscolo trapezio) e la rotazione del capo da entrambi i lati (sternocleidomastoideo) contro resistenza.

XII NC Ispezionare la lingua alla ricerca di atrofia e fascicolazioni, valutare la sua posizione quando protrusa e la forza, bilateralmente, quando viene premuta contro la porzione interna della guancia.

Esame motorio

- *Minimo indispensabile: ricercare un'eventuale atrofia muscolare e valutare il tono delle estremità. Valutare la forza agli arti superiori esaminando la pronazione e la forza del polso o degli estensori delle dita. Evocare i riflessi bicipitale, rotuleo e achilleo. Valutare la forza agli arti inferiori facendo camminare il paziente normalmente, quindi sui talloni e sulle punte.*

* Un esame complementare che fornisce dati quantitativi sulle varie funzioni di attenzione, working memory, apprendimento, affaticamento, recuperi ed errori, eseguibile in 30 minuti, è costituito dal *test delle reazioni psicomotorie multiple dilazionate*. Esso si applica anche come autotraining mentale personalizzato (*Functional Neurology* 19:4, 2004). [*N.d.C.*]

L'esame motorio prevede l'osservazione della morfologia muscolare, del tono, della forza e dei riflessi. Anche se la deambulazione rientra nell'esame della funzione motoria, solitamente viene valutata separatamente al termine dell'esame.

ASPETTO I gruppi muscolari vanno ispezionati e palpati in un ambiente luminoso e con il paziente in posizione comoda e simmetrica. Devono essere ricercate le fascicolazioni, la dolorabilità, l'atrofia o l'ipertrofia. I movimenti involontari possono essere presenti a riposo (per es., tic, mioclonie, coreoatetosi), durante il mantenimento di una postura (tremore "di far pillole" della malattia di Parkinson), oppure durante i movimenti volontari (tremore intenzionale delle patologie cerebellari o tremore familiare).

TONO Il tono muscolare si valuta considerando la resistenza ai movimenti passivi in condizioni di rilassamento di un arto. I pazienti spesso hanno difficoltà a rilassarsi durante l'esame e pertanto è utile distrarli per minimizzare i movimenti attivi. Agli arti superiori il tono si valuta mediante una rapida e ripetuta pronazione e supinazione dell'avambraccio e con la flessione ed estensione del polso. Agli arti inferiori, con il paziente supino, l'esaminatore pone le mani dietro il ginocchio e lo solleva rapidamente; se il tono è normale, le caviglie strisciano lungo la superficie del letto per una distanza variabile prima di sollevarsi, mentre se il tono è aumentato si ha un sollevamento immediato del tallone dalla superficie. La riduzione del tono muscolare è più comunemente dovuta a una malattia del motoneurone inferiore o del nervo periferico. L'aumento del tono si rende evidente sotto forma di spasticità (resistenza determinata dall'angolo e dalla velocità del movimento; patologie del tratto corticospinale), rigidità (resistenza simile per tutti gli angoli di movimento; patologia extrapiramidale) o paratonia (fluttuazioni nella resistenza; vie frontali o normale difficoltà di rilassamento). La rigidità a ruota dentata, nella quale il movimento passivo evoca un'interruzione a scatti della resistenza, si osserva nel parkinsonismo.

FORZA La valutazione della pronazione è un metodo di estrema utilità per la stima dell'ipostenia degli arti superiori. Si richiede al paziente di mantenere entrambe le braccia estese e parallele al terreno con gli occhi chiusi. Questa posizione va mantenuta per circa 10 secondi; la flessione al gomito o alle dita o la pronazione dell'avambraccio, in particolare se asimmetrica, è un segno di potenziale ipostenia. La forza muscolare si indaga ulteriormente facendo compiere al paziente uno sforzo massimale a seconda del muscolo o dei gruppi muscolari in esame. È importante isolare i muscoli il più possibile e a tale scopo l'arto va tenuto in modo che si attivi solo il muscolo da esaminare. È utile anche palpare i muscoli accessibili durante la contrazione. La valutazione della forza muscolare e dello sforzo compiuto dal paziente richiede tempo e pratica. La forza muscolare tradizionalmente è esaminata in base alla seguente scala:

0 = nessun movimento
1 = guizzo o accenno a una contrazione senza movimenti associati a livello di un'articolazione
2 = movimento possibile in assenza di gravità
3 = movimento possibile contro gravità, ma non contro resistenza
4– = movimento possibile contro una resistenza lieve
4 = movimento possibile contro una resistenza moderata
4+ = movimento possibile contro una resistenza forte
5 = forza normale

Comunque, in molti casi è più pratico utilizzare i seguenti termini:

Paralisi = nessun movimento
Ipostenia grave = movimento possibile solo in assenza di gravità
Ipostenia moderata = movimento possibile contro gravità ma non contro una resistenza lieve
Ipostenia lieve = movimento possibile contro una resistenza moderata
Forza piena

È altrettanto importante descrivere la distribuzione dell'ipostenia, oltre che la sua intensità. L'ipostenia monolaterale o bilaterale degli estensori dell'arto superiore e dei flessori dell'arto inferiore ("ipostenia piramidale") è suggestiva di una lesione del tratto piramidale; l'ipostenia prossimale bilaterale è indice di miopatia; l'ipostenia distale suggerisce una neuropatia periferica.

RIFLESSI ***Riflessi osteotendinei*** Si valutano tipicamente il bicipitale (**C5**-C6), il brachioradiale (C5-**C6**) e il tricipitale (**C7**-C8) a livello degli arti superiori; il rotuleo o quadricipite (**L3**-L4) e l'achilleo (**S1**-S2) a livello di quelli inferiori. Il paziente deve essere rilassato e il muscolo deve essere collocato in posizione intermedia fra la contrazione completa e l'estensione. I riflessi possono essere potenziati chiedendo al soggetto di contrarre volontariamente altri gruppi muscolari distanti (manovra di Jendrassik). Per esempio, i riflessi degli arti superiori possono essere rinforzati dalla contrazione volontaria della mandibola e il riflesso achilleo stringendo insieme le dita flesse delle due mani e tentando di separarle. Per ogni riflesso esaminato i due lati vanno valutati in sequenza, ed è più importante determinare lo stimolo di minore entità necessario a evocare un riflesso, piuttosto che la risposta massimale. I riflessi vengono quantificati in base alla seguente scala:

0 = assente
1 = presente ma diminuito
2 = normoevocabile
3 = vivace
4 = clono

Riflessi cutanei Il riflesso plantare si evoca strisciando con una punta smussa la superficie laterale della pianta del piede, iniziando vicino al tallone e spostandosi lungo l'avampiede verso l'alluce. Il riflesso normale consiste nella flessione plantare delle dita. Nelle lesioni del motoneurone superiore al di sopra del livello S1 del midollo spinale, si osserva un'estensione paradossa dell'alluce associata ad apertura a ventaglio e a estensione delle altre dita (nota come *risposta plantare in estensione* o *segno di Babinski*). I riflessi addominali superficiali si evocano strisciando delicatamente sulla superficie addominale un oggetto appuntito (per es., il manico di legno di un tampone faringeo), vicino all'ombelico, in direzione diagonale e osservando i movimenti dell'ombelico. Normalmente l'ombelico si sposta verso il quadrante stimolato. Nelle lesioni del motoneurone superiore questi riflessi sono assenti. Essi risultano di maggiore utilità quando si osserva un'integrità del riflesso addominale superiore (midollo spinale livello T9) con assenza dell'inferiore (T12), il che indica una lesione spinale fra T9 e T12, oppure quando la risposta è asimmetrica. Altri riflessi cutanei utili sono il riflesso cremasterico [elevazione omolaterale del testicolo dopo stimolazione della superficie mediale della coscia (mediato da L1-L2)] e il riflesso anale [contrazione dello sfintere anale in seguito a stimolazione della cute perianale (mediato da S2-S3-S4)]. Questi ultimi rivestono particolare importanza nei pazienti con sospetta lesione del midollo spinale o delle radici lombosacrali.

Riflessi primitivi In caso di lesione delle vie frontali, compaiono alcuni riflessi primitivi che normalmente non sono presenti nell'adulto. La risposta di suzione e il riflesso del muso si evocano toccando leggermente il centro e l'angolo delle labbra con un oggetto smusso; il paziente muoverà le labbra per succhiare o le sposterà nella direzione dello stimolo. Il riflesso di prensione si evoca toccando il palmo della mano fra il pollice e l'indice: una risposta positiva si osserva quando il paziente afferra le dita dell'esaminatore. In molti casi il paziente lascierà la presa in seguito a un tocco sul dorso della mano. Il riflesso palmo-mentoniero consiste nella contrazione dei muscoli del mento ipsilateralmente a uno stimolo applicato diagonalmente sulla palma della mano.

Esame sensitivo

- *Minimo indispensabile: chiedere al paziente se avverte una lieve sensazione tattile e la temperatura di un oggetto freddo in ciascuna delle estremità, distalmente. Verificare lo stimolo doppio contemporaneo (estinzione) toccando leggermente entrambe le mani.*

L'esame della sensibilità rappresenta spesso la parte meno affidabile dell'esame obiettivo poiché è soggettivo e difficile da quantificare. Nel paziente collaborante e in grado di comprendere, l'esame della sensibilità può essere estremamente utile per la precisa localizzazione di una lesione, mentre può essere inutile nei pazienti che non collaborano o che non comprendono le manovre eseguite. La valutazione va mirata alla sede di sospetta lesione; per esempio, in caso di alterazione a livello del midollo spinale, delle radici o dei nervi periferici, vanno analizzate tutte le principali modalità sensitive, ricercando una distribuzione consona a un livello spinale, a un dermatomero o al territorio di distribuzione di un nervo. Solitamente, in pazienti con lesioni a livello del tronco cerebrale o superiori è sufficiente l'esame delle modalità sensitive primarie nelle estremità distali, insieme a una valutazione della sensibilità "corticale".

Le cinque principali modalità sensitive – tattile, dolorifica, termica, vibratoria e statochinestesica – vanno esaminate in ogni arto. La sensibilità tattile si valuta toccando la cute delicatamente una sola volta con un dito o con un batuffolo di cotone. La sensibilità dolorifica è esaminata utilizzando una punta aguzza sterile e quella termica con un oggetto di metallo (per es., il diapason) che è stato immerso in acqua fredda e calda. La sensibilità vibratoria si valuta con un diapason a 128 Hz applicato alla falange distale dell'alluce o dell'indice, subito sotto l'unghia; mettendo un dito sul lato opposto dell'articolazione in esame, l'esaminatore paragona la soglia di per-

cezione della vibrazione del paziente con la propria. Per l'esame della sensibilità statochinestesica, l'esaminatore afferra e muove un dito o un arto del paziente lateralmente e distalmente all'articolazione da valutare; di solito sono percepite escursioni di 1-2 mm. La manovra di Romberg è un esame primario della propriocezione. Si chiede al paziente di stare in piedi, con la base di appoggio più stretta possibile, in modo da mantenere l'equilibrio sia con gli occhi aperti che con gli occhi chiusi. Una perdita di equilibrio a occhi chiusi rappresenta un'alterazione della risposta.

La sensibilità "corticale" è mediata dai lobi parietali e rappresenta un'integrazione delle modalità sensitive primarie; la valutazione della sensibilità corticale assume significato solo quando la sensibilità primaria è integra. Lo stimolo tattile contemporaneo è particolarmente utile nella valutazione della funzione corticale: il paziente tiene gli occhi chiusi e l'esaminatore tocca delicatamente una o entrambe le mani e chiede al paziente di identificare lo stimolo. In caso di lesione del lobo parietale, il paziente può non essere in grado di identificare lo stimolo del lato controlaterale alla lesione quando vengono toccate entrambe le mani. Altre modalità di pertinenza della corteccia parietale comprendono la discriminazione di due stimoli vicini (discriminazione di due punti), l'identificazione di un oggetto solo con modalità tattile (stereognosia) e l'identificazione di numeri o lettere scritti sulla superficie cutanea con un dito (grafoestesia).

Esame della coordinazione

- *Minimo indispensabile: valutare i movimenti rapidi delle mani e le manovre indice-naso e tallone-ginocchio-tibia.*

Con il termine "coordinazione" si intende la corretta sequenza e la fluidità dei movimenti. Anche i gesti più semplici richiedono la cooperazione dei muscoli agonisti e antagonisti, il mantenimento della postura e complessi servomeccanismi per il controllo dell'ampiezza e della misura del movimento. Parte di questa integrazione fa parte della normale funzionalità del cervelletto e dei nuclei della base. In ogni caso, la coordinazione necessita dell'integrità della forza muscolare e delle informazioni chinestesiche e propriocettive; quindi, se l'esame obiettivo ha rilevato alterazioni dei sistemi motori o sensitivi, la coordinazione del paziente va valutata tenendo ben presenti tali limitazioni.

I movimenti rapidi alternanti a carico degli arti superiori vanno valutati separatamente da ciascun lato facendo chiudere il pugno al paziente, chiedendogli di estendere parzialmente il dito indice e quindi battere l'indice sulla parte distale del pollice (il polpastrello) realizzando un movimento di pinza associato a tendenziale opposizione del pollice all'indice, il più velocemente possibile. Per gli arti inferiori, il paziente deve battere rapidamente il piede sul pavimento o contro la mano dell'esaminatore. La prova indice-naso è un esame primario della funzione cerebellare: si chiede al paziente di toccare ripetutamente con il dito indice il proprio naso e quindi il dito che l'esaminatore pone davanti al soggetto e che sposta ogni volta. Un test analogo per gli arti inferiori è eseguito chiedendo al paziente di sollevare la gamba e di toccare con l'alluce il dito dell'esaminatore. Un'altra prova cerebellare negli arti inferiori è il test tallone-ginocchio-tibia: in posizione supina, il paziente deve toccare il ginocchio controlaterale con il tallone e quindi farlo scivolare lungo la cresta tibiale. Per ciascuno di questi movimenti va valutata l'accuratezza, la velocità e il ritmo.

Esame della deambulazione

- *Minimo indispensabile: osservare il paziente camminare normalmente, sui talloni e sulle punte e lungo una linea diritta.*

Guardare il paziente mentre cammina rappresenta una delle parti più importanti dell'esame obiettivo neurologico. Una deambulazione normale richiede che molteplici sistemi – fra i quali quelli relativi alla forza, alla sensibilità e alla coordinazione – funzionino in maniera altamente integrata. Il riscontro di anomalie inaspettate può indurre l'esaminatore a rivalutare in dettaglio altri aspetti dell'esame. Il paziente va osservato mentre cammina normalmente e si volta, facendolo camminare sui talloni e sulle dita dei piedi e facendolo avanzare ponendo un piede davanti all'altro su una linea retta. L'esame può rilevare una riduzione delle sincinesie pendolari da un lato (patologia del tratto corticospinale), una postura in flessione e un cammino a piccoli passi (parkinsonismo), un cammino instabile a base allargata (atassia), l'incrocio degli arti inferiori a forbice (spasticità) o un'andatura steppante con tendenza allo spostamento degli arti all'esterno (malattia dei cordoni posteriori o dei nervi periferici), oppure il paziente può sembrare come "incollato" al suolo (aprassia con patologia del lobo frontale).

DIAGNOSI NEUROLOGICA

I dati clinici ottenuti dall'anamnesi e dall'esame obiettivo vanno interpretati per determinare la localizzazione anatomica che meglio spiega i rilievi clinici (Tab. 361-2), al fine di restringere le possibilità diagnostiche e selezionare gli esami che con maggiore probabilità possono fornire informazioni utili. Gli esami strumentali e di laboratorio comprendono: 1) elettroliti sierici; emocromo; funzionalità renale, epatica, endocrina e immunologica; 2) esame del liquor; 3) studi neuroradiologici mirati (vedi Cap. 362); 4) studi elettrofisiologici (vedi Cap. e31). La localizzazione anatomica, la modalità di esordio e il decorso della malattia, altri dati medici e i risultati degli esami di laboratorio vengono quindi integrati per stabilire una diagnosi eziologica.

TABELLA 361-2 SEGNI UTILI PER LA LOCALIZZAZIONE NEL SISTEMA NERVOSO

	Segni
Cervello	Alterazioni dello stato mentale o compromissione cognitiva Crisi epilettiche Ipostenia unilaterale[a] e anomalie sensitive che colpiscono anche testa e arti Anomalie del campo visivo Disturbi del movimento (per es., incoordinazione diffusa, tremore, corea)
Tronco cerebrale	Deficit isolati dei nervi cranici (uno o più) Ipostenia e deficit sensitivi "crociati"[a] della testa e degli arti, per es. ipostenia facciale destra e brachiocrurale sinistra
Midollo spinale	Dolore o dolorabilità alla schiena Ipostenia[a] e deficit sensitivi che risparmiano la testa Segni misti del primo e del secondo motoneurone Livello sensitivo Disfunzione sfinterica
Radici spinali	Dolore che si irradia agli arti Ipostenia[b] o deficit sensitivi che seguono una distribuzione radicolare (vedi Fig. 25-2 e 25-3) Perdita dei riflessi
Nervo periferico	Dolore distale o mediano agli arti Ipostenia[b] o deficit sensitivi distribuiti secondo il territorio di un nervo (vedi Fig. 25-2 e 25-3) Deficit sensitivo a "calza e guanto" Perdita dei riflessi
Placca neuromuscolare	Ipostenia bilaterale che colpisce anche il volto (ptosi, diplopia, disfagia) e l'estremo prossimale degli arti Ipostenia che aumenta con lo sforzo Risparmio sensitivo
Muscolo	Ipostenia bilaterale prossimale o distale Risparmio sensitivo

[a] Ipostenia accompagnata da altre anomalie con un pattern da "primo motoneurone", cioè spasticità, ipostenia degli estensori maggiore di quella dei flessori agli arti superiori e dei flessori più che degli estensori agli arti inferiori, iper-reflessia.
[b] Ipostenia accompagnata da altre anomalie con un pattern da "secondo motoneurone", cioè flaccidità e iporeflessia.

L'esame neurologico può risultare normale anche in pazienti con una grave patologia neurologica, come le crisi epilettiche, la meningite cronica o un TIA. Un paziente in coma può giungere all'osservazione senza che si conosca la storia clinica; l'approccio a questo genere di pazienti è descritto nel capitolo 268. In altri pazienti, un'anamnesi inadeguata può essere compensata con l'esecuzione di esami successivi, dai quali si può dedurre il decorso di malattia. Nei casi dubbi, è utile ricordare che le presentazioni inusuali di malattie comuni sono più probabili delle eziologie rare; per esempio, anche in ambienti specialistici, gli infarti cerebrali multipli sono solitamente dovuti a emboli piuttosto che a vasculite, e una demenza con mioclono è più probabilmente associata alla malattia di Alzheimer che a una malattia da prioni o a una sindrome paraneoplastica. Infine, il compito più importante di un medico generale che si trovi a visitare un paziente con patologia neurologica è quello di saper giudicare l'urgenza di un intervento specialistico; in questi casi, è imperativo saper identificare i soggetti con patologie infettive del sistema nervoso, ictus acuti e compressioni del midollo spinale o altre lesioni occupanti spazio suscettibili di trattamento e predisporre un intervento immediato.

BIBLIOGRAFIA

BLUMENTHAL H: *Neuroanatomy Through Clinical Cases*. Sunderland, Massachusetts, Sinauer Associates, 2002

CAMPBELL WW: *DeJong's The Neurological Examination*, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005

ROPPER AH, BROWN RH: *Principles of Neurology*, 8th Ed. New York, McGraw-Hill, 2005

362 Diagnosi neuroradiologica delle malattie neurologiche

William P. Dillon

Il clinico che si occupa di pazienti con sintomi neurologici si trova ad avere a che fare con un numero sempre crescente di opzioni strumentali radiologiche, fra le quali vi sono la tomografia computerizzata (TC), l'angio-TC (TCA), la TC di perfusione (pTC), la risonanza magnetica (RM), l'angiografia con risonanza magnetica (angio-RM o MRA), la RM funzionale (fRM), la spettroscopia (MRS), la neurografia RM, l'imaging di diffusione e il *diffusion track imaging* (DTI) e la RM in perfusione (pRM). Inoltre, sono disponibili tecniche neuroradiologiche interventistiche, come l'angiografia, l'embolizzazione e il posizionamento di spirali a stent in strutture vascolari, interventi sulla colonna vertebrale, come la discografia, l'iniezione selettiva di radici nervose e le iniezioni epidurali. I recenti sviluppi, come l'angio-TC multidetector e la MRA con gadolinio, hanno ristretto le indicazioni per l'angiografia convenzionale, attualmente riservata ai pazienti nei quali il dettaglio dei piccoli vasi è essenziale per la diagnosi o per i quali sono in programma terapie interventistiche (Tab. 362-1).

In generale, la RM è più sensibile della TC per la ricerca di lesioni a carico del sistema nervoso centrale (SNC), in particolare per quelle del midollo spinale, dei nervi cranici e delle strutture della fossa posteriore. La RM pesata in diffusione, una sequenza che rileva la riduzione dei movimenti microscopici dell'acqua, è la tecnica più sensibile per indagare la presenza di ictus ischemici acuti ed è utile anche in caso di encefaliti, ascessi e malattia da prioni. Tuttavia, la TC è veloce da eseguire ed è ampiamente disponibile, il che la rende una scelta pragmatica per la valutazione iniziale di pazienti con alterazioni mentali acute, sospetti ictus acuti, emorragie e traumi intracranici o spinali. La TC è anche più sensibile della RM per la visualizzazione di fini dettagli ossei ed è indicata nella valutazione iniziale delle ipoacusie di conduzione, così come delle lesioni della base e della volta cranica.

TABELLA 362-1 LINEE GUIDA PER L'USO DELLA TC, DELL'ECOGRAFIA, DELL'ANGIOGRAFIA E DELLA RM

Condizione	Tecnica raccomandata
Emorragia	
Acuta intraparenchimale	TC, RM
Subacuta/cronica	RM
Subaracnoidea	TC, TCA, rachicentesi → angiografia
Aneurismi	Angiografia > TCA, MRA
Infarto ischemico	
Infarto emorragico	TC o RM
Infarto lieve	RM > TC, TCA, angiografia
Dissezione carotidea o vertebrale	RM/MRA
Insufficienza vertebrale/basilare	TCA, RM/MRA
Stenosi carotidea	TCA > Doppler, MRA
Sospetta lesione occupante spazio	
Neoplasia, primitiva o metastatica	RM con mdc
Infezione/ascesso	RM con mdc
Immunosoppressione con segni focali	RM con mdc
Malformazioni vascolari	RM +/– angiografia
Patologie della sostanza bianca	RM
Malattia demielinizzante	RM +/– mdc
Demenza	RM > TC
Trauma	
Acuto	TC (senza mdc)
Lesione da taglio/emorragia cronica	RM
Cefalea/emicrania	TC (senza mdc)/RM
Crisi epilettiche	
Prima crisi, senza deficit neurologici focali	TC come screening con o senza mdc?
Parziale complessa/refrattaria	RM con immagini T2W coronali
Neuropatia a carico dei nervi cranici	RM con mdc
Patologia meningea	RM con mdc
Colonna vertebrale	
Dolore lombare	
Senza deficit neurologici	RM o TC dopo 4 settimane
Con deficit focali	RM > TC
Stenosi del canale vertebrale	RM o TC
Spondilosi cervicale	RM o TC mielografia
Infezioni	RM con mdc, TC
Mielopatia	RM con mdc > mielografia
Malformazioni arterovenose	RM, mielografia/angiografia

Nota: TC, tomografia computerizzata; RM, risonanza magnetica; MRA, angio-RM; TCA, angio-TC; T2W, pesate in T2; mdc, mezzo di contrasto.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

TECNICA

Le immagini TC sono il frutto di una rappresentazione in sezione dell'anatomia, creata da un'analisi generata al computer, dell'attenuazione del fascio di raggi X, mentre passa attraverso una sezione corporea. Il fascio di raggi X, collimato all'ampiezza della sezione desiderata, ruota attorno al paziente e passa attraverso regioni selezionate nel corpo. I raggi X che non sono attenuati dalla massa corporea vengono catturati da un rilevatore di raggi X, allineato a 180 gradi rispetto al tubo che emette i raggi. Un computer calcola un'immagine di "proiezione posteriore" dal profilo di attenuazione dei raggi X a 360 gradi. Attenuazioni maggiori dei raggi X, per esempio per interposizione di un osso, danno un'immagine ad alta "densità", mentre le strutture molli, che offrono una scarsa attenuazione dei raggi X, hanno una densità minore. La risoluzione di un'immagine dipende dalla dose di radiazione, dalle dimensioni del rilevatore o dalla collimazione (spessore della sezione), dal *field-of-view* (campo di visione) e dalla dimensione della matrice sullo schermo. Un moderno apparecchio TC è in grado di ottenere sezioni dello spessore di 0,5-1 mm, con risoluzione sub-millimetrica, alla velocità di 0,5-1 secondo per sezione; studi completi dell'encefalo possono essere ottenuti in 2-10 secondi.

La TC spirale o "multidetector" (MDCT) è attualmente la tecnica TC standard in molti reparti di radiologia. La TC spirale è un tipo di apparecchio nel quale le continue informazioni TC sono ottenute mentre il paziente si muove attraverso un fascio di raggi X. In tale modalità, il lettino si muove continuamente attraverso il fascio rotante di raggi X, generando un'"elica" di informazioni che possono essere rielaborate in sezioni di vario spessore. I rilevatori, singoli o multipli (da 4 a 256), sono posizionati a 180 gradi rispetto alla fonte di raggi X e possono fornire sezioni multiple per ogni rotazione del fascio attorno al paziente. I vantaggi della presenza di rilevatori multipli sono rappresentati da tempi ridotti di acquisizione, dalla minore mobilizzazione del paziente e dell'organo e dalla possibilità di acquisire immagini dinamicamente durante l'infusione endovenosa di mezzo di contrasto, le quali sono utilizzate per ricostruire angiogrammi TC di strutture vascolari e immagini di perfusione TC (Figg. 362-1*B*, 362-2*B* e 362-3*B*). Le immagini TCA possono essere successivamente elaborate per ottenere visualizzazioni tridimensionali, simili alle immagini angiografiche (Figg. 362-1*C* e 364-4). La TCA si è dimostrata utile nella valutazione della biforcazione carotidea e dell'anatomia arteriosa e venosa intracranica.

Il mezzo di contrasto iodato endovenoso spesso viene somministrato prima o durante lo studio TC allo scopo di identificare strutture vascolari e rilevare difetti della barriera ematoencefalica (BEE), che si associano a patologie quali i tumori, gli infarti e le infezioni. Nel SNC normale assumono il contrasto solo i vasi e le strutture prive di BEE (per es., l'ipofisi, i plessi corioidei e la dura). L'uso di mezzi di contrasto iodati comporta il rischio di una reazione allergica, introduce costi aggiuntivi e necessita di una maggiore dose di radiazioni; la decisione di utilizzare il mezzo di contrasto, che è utile nella caratterizzazione di lesioni occupanti spazio ed è essenziale per gli studi TCA, va sempre considerata con prudenza.

INDICAZIONI

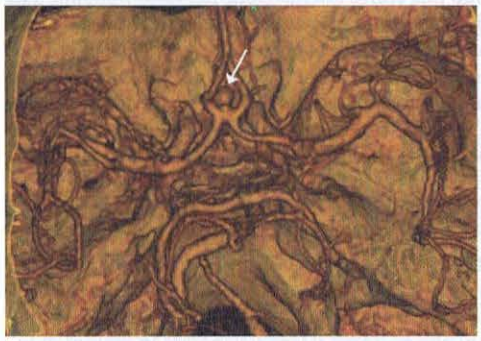
La TC è lo studio d'elezione per la valutazione delle alterazioni mentali acute, dei riscontri neurologici focali, dei traumi acuti dell'encefalo e della colonna vertebrale, della sospetta emorragia subaracnoidea e dei disturbi di conduzione dell'udito (Tab. 362-1). La TC è complementare alla RM nella valutazione della base cranica, delle orbite e delle strutture ossee della colonna vertebrale. In quest'ultimo caso la TC è utile nei pazienti con stenosi ossee della colonna e spondilosi, ma spesso la RM viene preferita nei soggetti che presentano anche deficit neurologici. La TC può essere eseguita anche dopo iniezione di contrasto intratecale per valutare le cisterne intracraniche (*cisternografia TC*) in caso di fistole liquorali e lo spazio subaracnoideo vertebrale (*mielografia TC*).

COMPLICANZE

La TC è sicura, veloce e affidabile; l'esposizione alle radiazioni varia tra i 3 e i 5 cGy per un esame cerebrale dell'encefalo. È importante ridurre al mi-

A

B



C

FIGURA 362-1 Angio-TC (TCA) in un caso di rottura di aneurisma dell'arteria cerebrale anteriore in un paziente che accusava cefalea acuta. *A.* La TC senza mezzo di contrasto evidenzia un'emorragia subaracnoidea e lieve idrocefalo ostruttivo. ***B.*** Proiezione assiale a massima intensità dell'angio-TC che dimostra un allargamento sospetto dell'arteria cerebrale anteriore (*freccia*). ***C.*** La ricostruzione tridimensionale di superficie conferma la presenza di un aneurisma dell'arteria cerebrale anteriore e ne mostra l'orientamento e le relazioni con i vasi circostanti (*freccia*). L'immagine TCA si ottiene con scansioni elicoidali di 1 mm acquisite durante l'infusione endovenosa rapida di un bolo di mezzo di contrasto.

nimo l'esposizione nei bambini. Con l'introduzione della MDCT, della TCA e della TC di perfusione, occorre fare attenzione a minimizzare adeguatamente le dosi di radiazione ogni qual volta sia possibile. Le complicanze più frequenti sono associate all'uso di mezzi di contrasto endovenoso. Attualmente sono impiegate due principali categorie di mezzi di contrasto: ionici e non ionici. Anche se quelli ionici sono relativamente sicuri e poco costosi, si associano a un'incidenza più elevata di reazioni ed effetti collaterali e di conseguenza sono stati sostituiti dai composti non ionici, più sicuri (Tab. 362-2).

La *nefropatia da contrasto* può essere il risultato di alterazioni emodinamiche, di ostruzione tubulare e di danno cellulare o di reazioni immunologiche ai mezzi di contrasto. L'aumento della creatinina sierica di almeno 85 μmol/l (1 mg/dl) entro 48 ore dalla somministrazione del mezzo di contrasto è spesso ritenuto un indice di nefropatia da contrasto, sebbene vadano escluse altre cause di insufficienza renale acuta. La prognosi solitamente è favorevole e i livelli ematici della creatinina ritornano ai valori di base entro 1-2 settimane. I fattori di rischio per la nefropatia da contrasto comprendono l'età avanzata (più di 80 anni), la presenza di una patologia renale preesistente (creatinina sierica >2 mg/dl), la presenza di un solo rene, il diabete mellito, la disidratazione, la paraproteinemia, l'utilizzo concomitante di farmaci nefrotossici o di agenti chemioterapici e alte dosi di contrasto. I pazienti diabetici e quelli con lieve insufficienza renale dovrebbero essere adeguatamente idratati prima della somministrazione del mezzo di contrasto e, in ogni caso, vanno prese in esame tecniche neuroradiologiche alternative, per esempio la RM o esame senza contrasto. I mezzi non ionici a bassa osmolarità provocano meno alterazioni nel flusso ematico renale e un minore danno cellulare endoteliale, ma devono essere comunque utilizzati con attenzione nei pazienti a rischio (Tab. 362-3).

Altri effetti collaterali sono rari: fra questi vi sono una sensazione di calore in tutto il corpo e di sapore metallico durante la somministrazione dei mezzi di contrasto iodati. Le reazioni anafilattiche al contrasto endovenoso rappresentano l'effetto collaterale più grave e variano da una lieve orticaria al broncospasmo, all'anafilassi acuta e persino alla morte. La patogenesi di queste reazioni allergiche non è pienamente compresa, ma si ritiene che si realizzi attraverso il rilascio di mediatori quali l'istamina, reazioni antigene-anticorpo e attivazione del complemento. Reazioni allergiche gravi si verificano in circa lo 0,04% dei pazienti ai quali viene somministrato un mezzo di contrasto non ionico, sei volte di meno rispetto ai mezzi ionici. I fattori di rischio comprendono un'anamnesi positiva per reazioni a mezzi di contrasto, allergie alimentari ai crostacei e atopia (asma e rinite allergica). In questi pazienti va presa in considerazione l'esecuzione di una TC o di una RM senza mezzo di contrasto; se l'uso del contrasto iodato è assolutamente necessario, ne va utilizzato uno non ionico, unitamente a un pretrattamento con glucocorticoidi e antistaminici (Tab. 362-4). I pazienti con reazioni allergiche ai mezzi di contrasto iodati solitamente non reagiscono al gadolinio utilizzato nella RM, anche se appare sensato pretrattare in maniera analoga i pazienti con anamnesi positiva per allergie al contrasto della RM.

RISONANZA MAGNETICA

TECNICA

La risonanza magnetica consiste in un'interazione complessa tra protoni di idrogeno nei tessuti biologici, un campo magnetico statico (il magnete) e l'energia in forma di onde di radiofrequenza (Rf) di frequenza specifica, introdotte da spirali poste accanto alla porzione corporea in esame. La forza del campo del magnete è direttamente correlata al rapporto segnale-rumore. Sebbene i magneti da 1,5 Tesla siano diventati le unità standard di RM ad alta intensità di campo, magneti da 3T-8T sono oggigiorno disponibili e presentano peculiari vantaggi per lo studio del cervello e del sistema muscoloscheletrico. La localizzazione spaziale si ottiene dai gradienti magnetici che circondano il magnete principale, i quali impartiscono lievissime alterazioni al campo magnetico attraverso tutto il volume analizzato. Lo stato energetico dei protoni di idrogeno è eccitato transitoriamente dalla Rf, che viene somministrata a una frequenza specifica per la forza del campo del magnete. Il conseguente ritorno dei protoni allo stato energetico di equilibrio (*rilassamento*) si manifesta con un rilascio di energia di Rf (l'*eco*), che viene registrato dalle spirali che hanno indotto i cambiamenti di Rf. L'eco viene trasformato dall'analisi di Fourier nelle informazioni utilizzate per comporre un'immagine RM, che consiste quindi in una mappa di distribuzione dei protoni di idrogeno, con intensità di segnale impartita sia dalla densità dei protoni di idrogeno che dalle differenze nei tempi di rilassamento (vedi oltre) degli stessi all'interno di molecole differenti. Nonostante la RM clinica faccia uso oggigiorno del protone dell'idrogeno presente in maniera pressoché ubiquitaria, la ricerca sull'imaging basato sugli atomi di sodio e di carbonio appare promettente.

Tempi di rilassamento T1 e T2 La velocità di ritorno all'equilibrio dei protoni perturbati viene detta *tempo di rilassamento*. Il tempo di rilassamento è diverso in un tessuto normale e patologico; in un determinato tessuto, il tempo di rilassamento di un protone di idrogeno è influenzato dalle interazioni locali con le molecole circostanti e con gli atomi limitrofi. L'intensità del segnale dell'immagine è influenzata da due tempi di rilassamento, T1 e T2 (o T_1 e T_2). Il tempo di rilassamento T1 è il tempo, misurato in millisecondi, in cui il 63% dei protoni di idrogeno ritorna al normale stato di equilibrio, mentre il rilassamento T2 è il tempo nel quale il 63% dei protoni modifica la fase in virtù delle interazioni con i protoni vicini. L'intensità di segnale all'interno dei vari tessuti e il contrasto di immagine possono essere modulati cambiando i parametri di acquisizione, come per esempio l'intervallo fra le emissioni di Rf (TR) e il tempo fra l'emissione di Rf e la ricezione del segnale (TE). Le immagini cosiddette pesate in T1 (*T1 weighted*, T1W) derivano dal mantenere il TR e il TE relativamente corti. Le immagini pesate in T2 (T2W) si ottengono utilizzando tempi di TR e di TE più lunghi. Il grasso e il sangue dovuto a emorragie subacute hanno tempi di rilassamento T1 corti e un'elevata intensità di segnale nelle immagini T1W. Le strutture che contengono più acqua, come il liquor e l'edema, hanno tempi di rilassamento T1 e T2 lunghi, il che comporta un'intensità di segnale bassa nelle im-

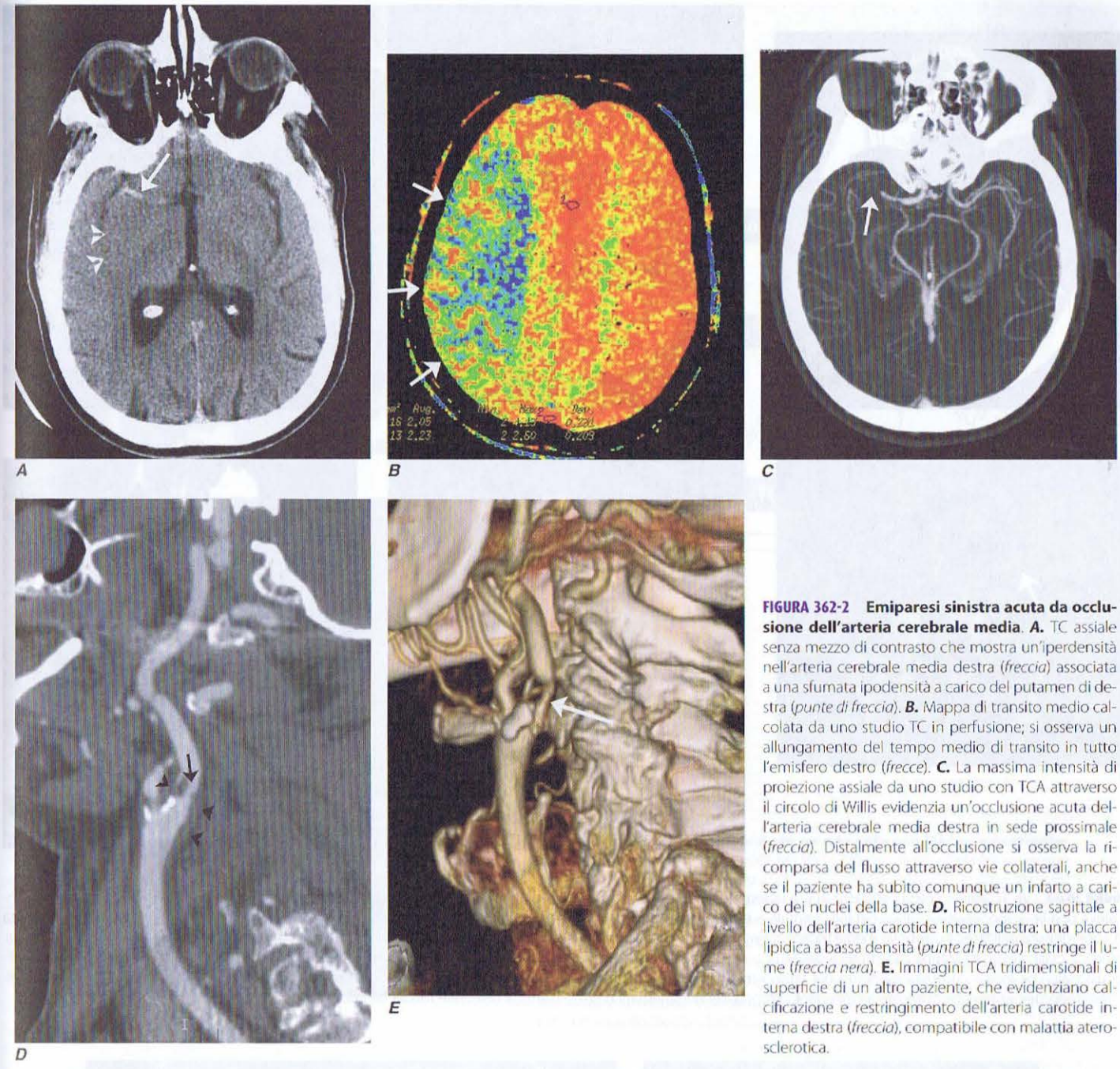


FIGURA 362-2 Emiparesi sinistra acuta da occlusione dell'arteria cerebrale media. ***A.*** TC assiale senza mezzo di contrasto che mostra un'iperdensità nell'arteria cerebrale media destra (*freccia*) associata a una sfumata ipodensità a carico del putamen di destra (*punte di freccia*). ***B.*** Mappa di transito medio calcolata da uno studio TC in perfusione; si osserva un allungamento del tempo medio di transito in tutto l'emisfero destro (*frecce*). ***C.*** La massima intensità di proiezione assiale da uno studio con TCA attraverso il circolo di Willis evidenzia un'occlusione acuta dell'arteria cerebrale media destra in sede prossimale (*freccia*). Distalmente all'occlusione si osserva la ricomparsa del flusso attraverso vie collaterali, anche se il paziente ha subito comunque un infarto a carico dei nuclei della base. ***D.*** Ricostruzione sagittale a livello dell'arteria carotide interna destra: una placca lipidica a bassa densità (*punte di freccia*) restringe il lume (*freccia nera*). **E.** Immagini TCA tridimensionali di superficie di un altro paziente, che evidenziano calcificazione e restringimento dell'arteria carotide interna destra (*freccia*), compatibile con malattia aterosclerotica.

magini T1W ed elevata nelle immagini T2W (Tab. 362-5). La sostanza grigia contiene il 10-15% di acqua in più rispetto alla sostanza bianca, il che rende conto di buona parte della propria capacità di contrasto alla RM (Fig. 362-3). Le immagini T2W sono più sensibili di quelle T1W all'edema, alla demielinizzazione, all'infarto e all'emorragia cronica, mentre le immagini T1W sono più sensibili all'emorragia subacuta e alle strutture contenenti grasso.

Esistono numerose e diverse sequenze di RM e ciascuna può essere ottenuta in piani diversi (Figg. 362-4 e 362-5). La selezione di un protocollo adeguato, che meglio risponda al quesito clinico, dipende dall'accuratezza dell'anamnesi e dall'indicazione all'esame. La sequenza FLAIR (*fluid-atte-*

TABELLA 362-2 LINEE GUIDA PER L'UTILIZZO DEL MEZZO DI CONTRASTO ENDOVENOSO NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE

Creatiniemia, mmol/l (mg/dl)[a]	Raccomandazioni
<133 (<1,5)	Utilizzare mezzo di contrasto ionico o non ionico a dosi di 2 ml/kg, fino a un massimo di 150 ml totali
133-177 (1,5-2)	Non ionico: idratare soggetti diabetici, 1 ml/kg/ora per 10 ore
>177 (>2)	Considerare la TC senza mezzo di contrasto o la RM; se necessario, mezzo di contrasto non ionico
177-221 (2-2,5)	Solo mezzo di contrasto non ionico, se necessario (come sopra); controindicato in soggetti diabetici
>265 (>3)	Mezzo di contrasto non ionico, e.v. solo per pazienti che saranno sottoposti a dialisi entro 24 ore

[a] Il rischio è maggiore per i pazienti con livelli di creatininemia in aumento.
Nota: TC, tomografia computerizzata; RM, risonanza magnetica.

TABELLA 362-3 INDICAZIONI PER L'UTILIZZO DI UN MEZZO DI CONTRASTO NON IONICO

- Pregressa reazione avversa a un mezzo di contrasto, a eccezione di calore, arrossamento o un episodio di nausea o vomito
- Asma o altre gravi patologie polmonari
- Anamnesi positiva per allergie atopiche (raccomandato il pretrattamento con steroidi/antistaminici)
- Bambini di età inferiore a 2 anni
- Insufficienza renale o creatininemia >177 µmol/l (>2 mg/dl)
- Disfunzione cardiaca, compresi un recente o imminente scompenso cardiaco, gravi aritmie, angina pectoris instabile, recente infarto miocardico, ipertensione polmonare
- Diabete
- Grave debilitazione

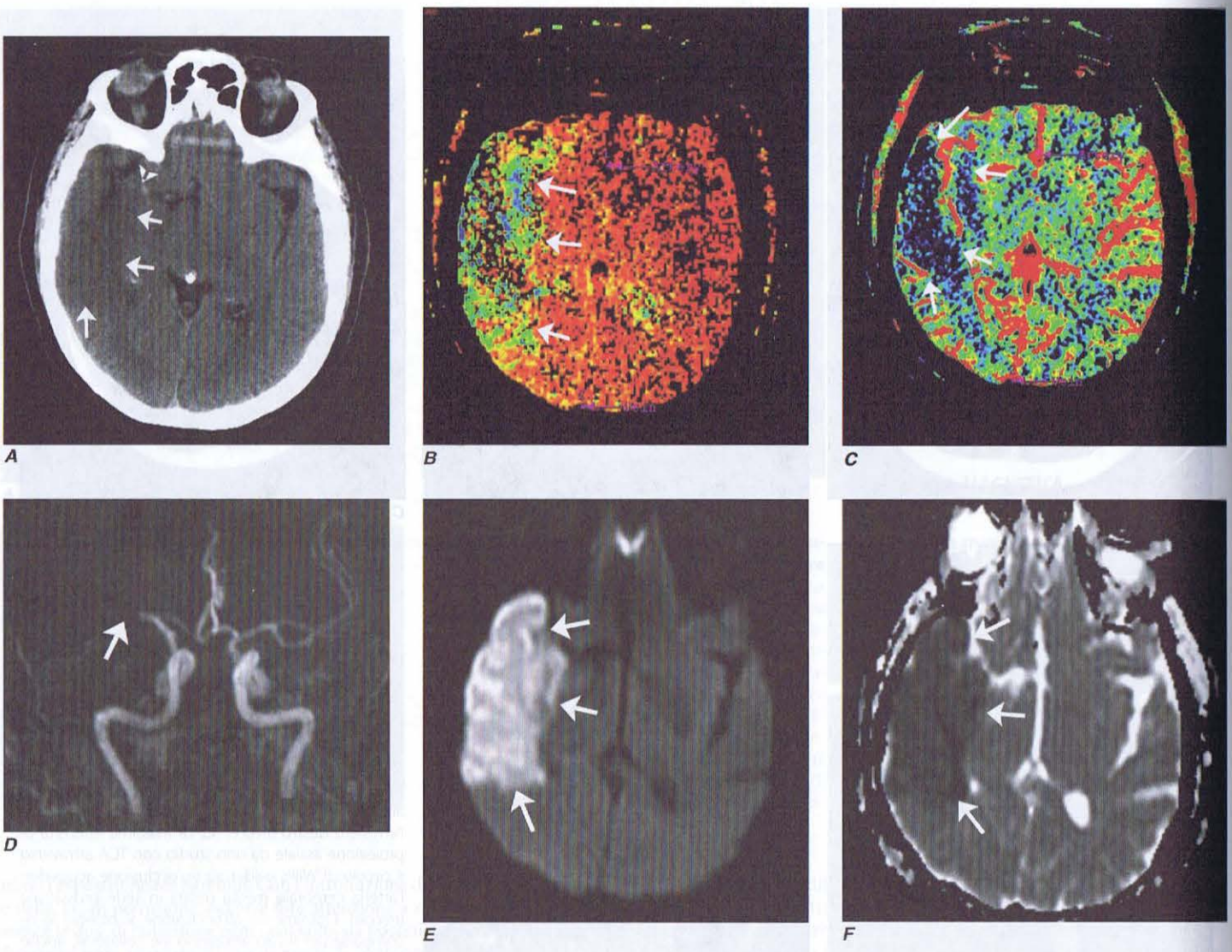


FIGURA 362-3 ***A.*** TC assiale senza contrasto in un paziente con emiparesi sinistra. Si rileva una lieve ipodensità a carico dei lobi frontale e temporale di destra (*frecce*). L'iperdensità dell'arteria cerebrale media (*punta di freccia*) indica un'occlusione embolica della stessa. ***B.*** Mappa parametrica del tempo medio di transito alla TC perfusionale che indica un prolungamento del tempo medio di transito a carico del territorio dell'arteria cerebrale media (*frecce*). ***C.*** Mappa del flusso ematico cerebrale che mostra un flusso ridotto, indicativo di infarto, a livello di un'area all'interno del difetto indicato in ***B*** (*frecce*). ***D.*** Proiezione coronale di massima intensità all'angio-RM che mostra un'occlusione dell'arteria cerebrale media destra (*freccia*). ***E*** e ***F.*** Immagine assiale pesata in diffusione (***E***) e immagine del coefficiente di diffusione apparente (***F***) che documentano la presenza di un infarto nel territorio dell'arteria cerebrale media destra.

nuated inversion recovery) è utile per la produzione di immagini T2W, nelle quali viene soppresso il segnale del liquor, normalmente a elevata intensità (Fig. 362-5A). Le immagini FLAIR sono più sensibili rispetto alle immagini standard in spin-echo nella ricerca di lesioni contenenti acqua e degli edemi. Le immagini in gradient echo sono più sensibili alla suscettibilità magnetica generata dal sangue, dal calcio e dall'aria, e sono indicate nei pazienti con trauma cranico per ricercare lievi contusioni e microemorragie da lacerazione. Le immagini RM possono essere generate nei piani sagittale, coronale, assiale e obliquo, senza modificare la posizione del paziente. Ogni piano ottenuto necessita tuttavia di una sequenza separata, che dura da 1 a 5 minuti. Con la RM è possibile anche ottenere immagini volumetriche tridimensionali, generando un volume di informazioni che possono essere rivalutate in ogni orientamento, in una qualsiasi postazione, allo scopo di evidenziare alcuni processi patologici.

Mezzi di contrasto per la RM Il metallo pesante gadolinio rappresenta la base di tutti i mezzi di contrasto endovenosi attualmente approvati per la RM. Il gadolinio è una sostanza paramagnetica, il che significa che è in grado di ridurre i tempi di rilassamento T1 e T2 dei protoni vicini, fornendo così un segnale elevato nelle immagini T1W e un segnale di bassa intensità nelle immagini T2W (in quest'ultimo caso è necessaria una concentrazione locale sufficiente, di solito come bolo endovenoso). A diffe-

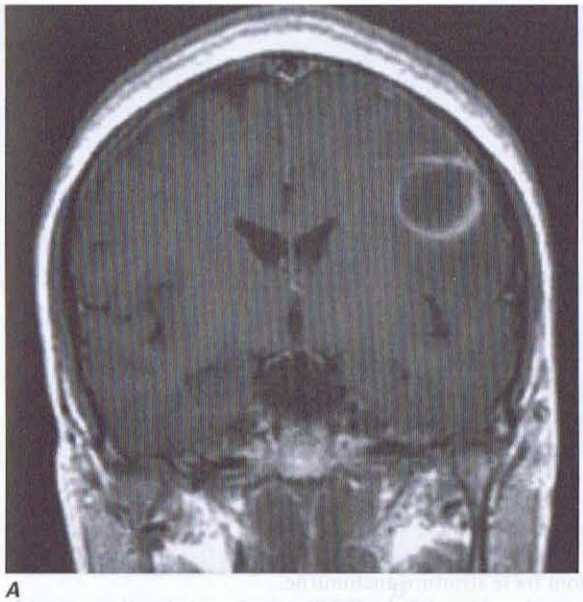
TABELLA 362-4 LINEE GUIDA PER LA PREMEDICAZIONE DI PAZIENTI CON PREGRESSA ALLERGIA AL MEZZO DI CONTRASTO

12 ore prima dell'esame:
Prednisone, 40 mg per os *oppure* metilprednisolone, 32 mg per os
2 ore prima dell'esame:
Prednisone 40 mg per os *oppure* metilprednisolone, 32 mg per os *e*
Cimetidina, 300 mg per os *oppure* ranitidina, 150 mg per os
Subito prima dell'esame:
Destrometorfano + difenidramina + psudoefedrina + ammonio cloruro, 50 mg e.v. (alternativamente, si può somministrare per os 2 ore prima dell'esame)

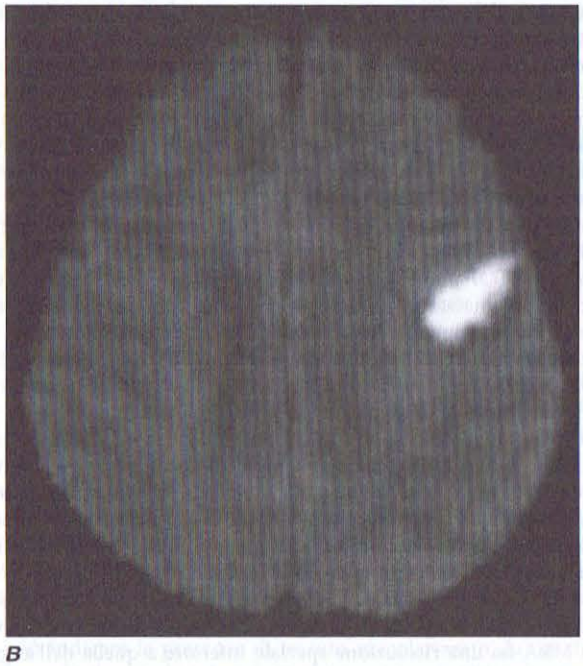
TABELLA 362-5 INTENSITÀ DI SEGNALE NELLE SEQUENZE PESATE IN T1 E T2 DELLA RM

			Intensità di segnale			
Immagine	**TR**	**TE**	**LCS**	**Grasso**	**Encefalo**	**Edema**
T1W	Corto	Corto	Bassa	Elevata	Bassa	Bassa
T2W	Lungo	Lungo	Elevata	Bassa	Elevata	Elevata

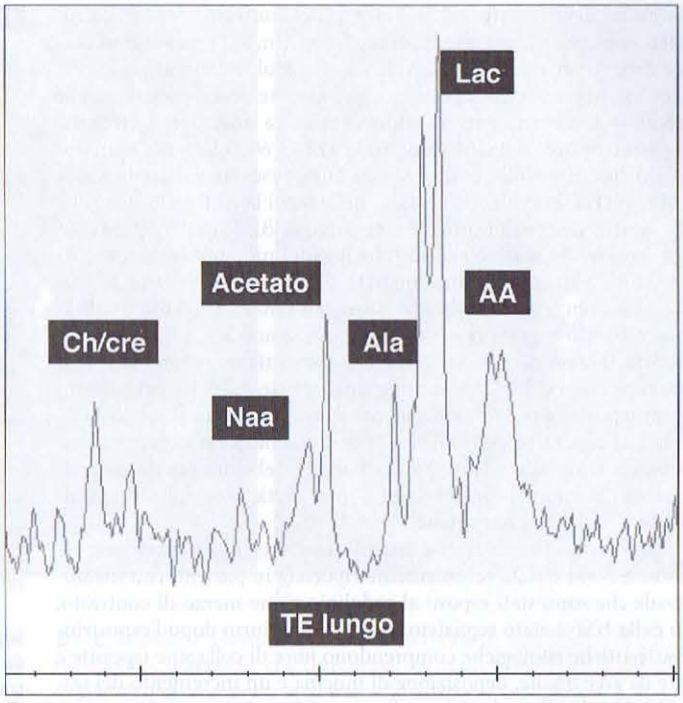
Nota: TR, intervallo fra due impulsi di radiofrequenza (Rf); TE, intervallo fra un impulso di Rf e la ricezione del segnale; LCS, liquido cerebrospinale; T1W/T2W, immagini pesate in T1/T2.



A



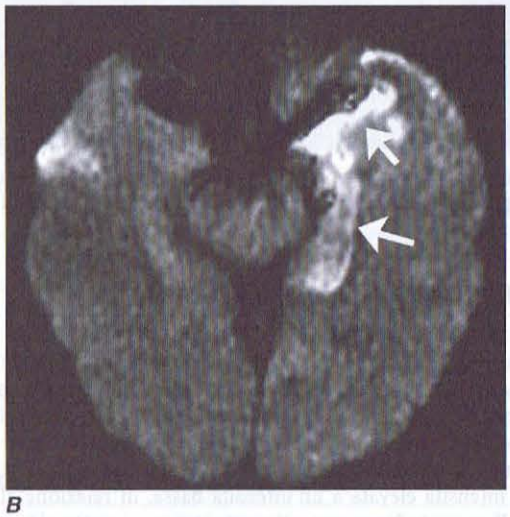
B



C

FIGURA 362-4 Ascesso cerebrale in un paziente con febbre ed emiparesi destra. ***A.*** L'immagine coronale pesata in T1 con mezzo di contrasto mostra una massa che assume contrasto ad anello nel lobo frontale sinistro. ***B.*** L'immagine assiale pesata in diffusione mostra una diffusione ristretta (elevata intensità di segnale) all'interno della lesione, che in questo contesto è altamente suggestiva di ascesso cerebrale. ***C.*** Spettroscopia a singolo voxel di protone (TE di 288 ms), che evidenzia riduzione del picco di Naa e picchi anomali di acetato, alanina (Ala), lattato (Lac) e aminoacidi (AA). Questi riscontri sono fortemente indicativi di ascesso cerebrale. Alla biopsia è stato successivamente identificato un ascesso da streptococco.

A



B

FIGURA 362-5 Encefalite erpetica in un uomo di 40 anni giunto all'osservazione con alterazione dello stato mentale e febbre. ***A.*** L'immagine coronale FLAIR pesata in T2 mostra un'espansione e un'iperintensità a carico del lobo temporale mediale sinistro, della corteccia insulare e del giro del cingolo di sinistra. ***B.*** Alla RM in diffusione si osserva un'iperintensità, indicativa di ridotta diffusione, a carico del lobo temporale mediale sinistro e dell'ippocampo (*frecce*). Questo dato è compatibile con morte neuronale e si osserva negli infarti acuti, ma anche nelle encefaliti e in altre condizioni infiammatorie. La PCR su liquor ha successivamente confermato l'encefalite da herpes. (Per gentile concessione del dottor Howard Rowley, University of Wisconsin, riproduzione autorizzata.)

renza dei mezzi di contrasto iodati, l'effetto del contrasto per la RM dipende dalla presenza di protoni di idrogeno in situ, sui quali il tracciante deve agire per ottenere l'effetto desiderato. Il gadolinio è legato al DTPA (acido dietilenetriaminopentaacetico), che consente un'escrezione renale sicura; se ne somministra per via endovenosa una dose pari a circa 0,2 ml/kg di peso corporeo e il costo ammonta a circa 60 dollari per ogni dose. Generalmente il gadolinio-DTPA non attraversa immediatamente la BEE intatta, ma rende evidenti le lesioni nelle quali la BEE è alterata (Fig. 362-4*A*) e le aree cerebrali normalmente prive di BEE (ipofisi, plessi corioidei). A ogni modo, è stato rilevato che il gadolinio può lentamente attraversare la BEE intatta se somministrato per un tempo protratto, specialmente in presenza di una ridotta clearance renale. L'agente è solitamente ben tollerato e gravi reazioni allergiche sono rare, anche se sono state descritte. Il tasso di reazioni avverse in pazienti con pregressa anamnesi di atopia o asma è del 3,7%, mentre aumenta sino al 6,3% nei pazienti con anamnesi positiva per reazione allergica non specifica a mezzi di contrasto iodati. Il contrasto per la RM a base di gadolinio può essere somministrato con sicurezza a bambini e ad adulti, sebbene venga generalmente evitato nei lattanti con meno di 6 mesi d'età. Non sono mai stati descritti casi di insufficienza renale.

Una rara complicanza, la fibrosi sistemica nefrogenica (*nephogenic systemic fibrosis*, NSF) è stata recentemente riportata in pazienti con insufficienza renale che sono stati esposti al gadolinio come mezzo di contrasto. L'esordio della NSF è stato segnalato tra i 5 e i 75 giorni dopo l'esposizione; le caratteristiche istologiche comprendono fibre di collagene ispessite e circondate da aree litiche, deposizione di mucina e un incremento del numero di fibroblasti e fibre elastiche nella cute. Oltre ai sintomi dermatologici, le altre manifestazioni includono fibrosi diffusa che coinvolge muscolo scheletrico, ossa, polmoni, pleura, pericardio, miocardio, reni, muscolo, ossa, testicoli e dura madre.

COMPLICANZE E CONTROINDICAZIONI

Dal punto di vista del paziente, la RM è impegnativa, in quanto necessita di un livello di collaborazione più elevato rispetto alla TC. Il paziente è steso su un lettino che viene inserito in un cunicolo lungo e stretto all'interno del magnete. Circa il 5% dei soggetti riferisce una grave claustrofobia gestibile con una blanda sedazione, ma che rimane un ostacolo per alcuni individui. A differenza della TC, il movimento del paziente durante l'acquisizione di una sequenza RM distorce le immagini e pertanto i pazienti non collaboranti vanno sedati prima dell'esecuzione o sottoposti alla TC. Generalmente, i bambini al di sotto dei 10 anni d'età richiedono una sedazione per completare la RM senza artefatti da movimento.

La RM è considerata sicura per i pazienti, anche con campi a elevata intensità (oltre i 3 o 4 Tesla). Tuttavia sono stati segnalati gravi danni derivanti dall'attrazione, da parte del magnete, di oggetti ferromagnetici che si comportano come missili se vengono portati eccessivamente vicino al magnete stesso. Analogamente, gli impianti ferromagnetici (come le clip degli aneurismi) possono torcersi all'interno del magnete, danneggiando i vasi e provocando persino la morte. È stato riportato che corpi estranei metallici nell'occhio si sono mossi causando emorragie intraoculari; pertanto la ricerca di frammenti metallici oculari è indicata nei pazienti che abbiano svolto un'attività nell'ambito della lavorazione dei metalli o in presenza di corpi estranei oculari. La condizione di portatore di pacemaker cardiaco è una controindicazione alla RM per il rischio di induzione di aritmie, ma alcuni pacemaker di recente introduzione si sono dimostrati sicuri. Tutto il personale sanitario e i pazienti vanno valutati e informati scrupolosamente per prevenire questi gravi danni, poiché il magnete è sempre in funzione. La tabella 362-6 elenca le controindicazioni più comuni alla RM.

TABELLA 362-6 COMUNI CONTROINDICAZIONI ALLA RM

Pacemaker cardiaco o derivazioni permanenti di pacemaker
Defibrillatori interni
Protesi cocleari
Stimolatori di crescita ossea
Stimolatori del midollo spinale
Dispositivi elettronici per infusione
Clip su aneurismi intracranici (alcuni, non tutti)
Impianti oculari (alcuni) o corpi estranei metallici nell'occhio
Protesi a pistone di McGee per stapediectomia
Impianti penieni omnifase
Catetere di Swan-Ganz
Connessioni magnetiche per stomi
Impianti dentali magnetici
Sfinteri magnetici
Filtri VCI ferromagnetici, spirali, stent – sicuri dopo 6 settimane dall'impianto
Eyeliner tatuato (contiene materiale ferromagnetico e può irritare gli occhi)

ANGIOGRAFIA CON RISONANZA MAGNETICA

Angiografia con RM (angio-RM o MRA) è un termine generale che descrive numerose tecniche RM che forniscono immagini delle strutture vascolari. Esse offrono una mappa del flusso vascolare piuttosto che una mappa anatomica, che si ottiene invece dall'angiografia convenzionale. Nelle sequenze RM spin-echo di routine, i protoni in movimento (per es., nel sangue in circolo, nel liquor) forniscono segnali di RM complessi che variano da un'intensità elevata a un'intensità bassa, in relazione al tessuto sottostante. Il sangue che scorre velocemente non emette alcun segnale (*flow-void*, vuoto di segnale) nelle immagini T1W o T2W spin-echo. Il sangue che scorre più lentamente, nelle vene o distalmente alle stenosi arteriose, sembra fornire un segnale più elevato. In ogni caso, utilizzando sequenze speciali, note come *sequenze in gradient-echo*, è possibile aumentare l'intensità del segnale dei protoni in movimento in contrasto con la bassa intensità del segnale di fondo del tessuto sottostante. Tutto ciò è in grado di creare immagini simili a quelle dell'angiografia, che possono essere elaborate in tre dimensioni per evidenziare l'anatomia vascolare e le relazioni fra le strutture anatomiche.

La tecnica *time-of-flight* (TOF), attualmente la più usata, si basa sulla soppressione del tessuto non in movimento per fornire uno sfondo di bassa intensità al segnale di elevata intensità del sangue in movimento che entra nella sezione; si possono evidenziare le strutture arteriose o venose. In una tipica sequenza angiografica TOF si ottiene una serie di sezioni sottili contigue (spessore 0,9 mm) che possono essere visualizzate come un insieme ed elaborate per creare una massa di dati di immagine angiografica. Questi, a loro volta, sono rielaborati e visualizzati in vari piani e angoli, in modo simile all'angiografia convenzionale (Fig. 362-3*D*).

La MRA a contrasto di fase ha tempi di acquisizione più lunghi della MRA TOF, ma oltre a fornire informazioni anatomiche simili a quelle delle immagini TOF può essere utilizzata per valutare la velocità e la direzione del flusso ematico in un dato vaso. Mediante la selezione di differenti parametri di immagine, si possono evidenziare diverse velocità del sangue, in modo da ottenere immagini selettive di MRA arteriosa e venosa. Un vantaggio della MRA a contrasto di fase è quello dell'eccellente soppressione dell'elevata intensità di segnale delle strutture sottostanti.

La MRA può essere acquisita anche durante infusione di contrasto. I vantaggi includono tempi di imaging più rapidi (1-2 m rispetto a 10 minuti, meno artefatti da flusso e immagini a più alta risoluzione. Recentemente questa tecnica è diventata la metodica standard per la MRA vascolare extracranica. Essa implica un'acquisizione rapida di immagini, utilizzando le sequenze TOF coronali tridimensionali durante l'infusione di un bolo di 15-20 ml di gadolinio-DTPA. Per la riuscita dell'esame sono necessarie una tecnica adeguata e un appropriato tempo di acquisizione in relazione all'arrivo del bolo.

La MRA ha una risoluzione spaziale inferiore a quella dell'angiografia tradizionale; risulta pertanto più difficile la valutazione delle anomalie relative ai piccoli vasi, come in caso di vasculite o vasospasmo. Inoltre, la MRA è meno sensibile ai flussi ematici lenti, il che può non rendere affidabile la discriminazione fra un'ostruzione completa e un'ostruzione subtotale. Il movimento, sia del paziente che delle strutture anatomiche, può distorcere le immagini MRA, creando artefatti. Nonostante queste limitazioni, la MRA si è dimostrata utile nella valutazione della carotide extracranica e del circolo vertebrale, così come delle arterie intracraniche di grosso calibro e dei seni durali, nonché nella stima non invasiva degli aneurismi intracranici e delle malformazioni vascolari.

RISONANZA MAGNETICA ECHO-PLANAR

I recenti progressi nel campo dei gradienti, dei software e dei processori dei computer a elevata velocità permettono attualmente esami RM dell'encefalo estremamente rapidi. Con la RM echo-planar (*echo-planar imaging*, EPI), i gradienti di velocità vengono accesi e spenti ad alte velocità per creare l'informazione utilizzata per formare l'immagine. Negli esami abituali in spin-echo, si ottengono immagini dell'encefalo in 5-10 minuti; con l'EPI, tutte le informazioni richieste per elaborare un'immagine si ottengono in 50-150 ms e le informazioni per l'intero encefalo in 1-2 minuti, a seconda del grado di risoluzione richiesto o desiderato. La velocità di esecuzione della RM riduce il rischio di movimento del paziente e degli organi, permette l'acquisizione di immagini pesate in diffusione e la trattografia (Figg. 362-3, 362-4, 362-5, 362-6; vedi anche Fig. 364-16), di immagini in perfusione durante l'infusione del mezzo di contrasto, della fRM e degli studi cinematici.

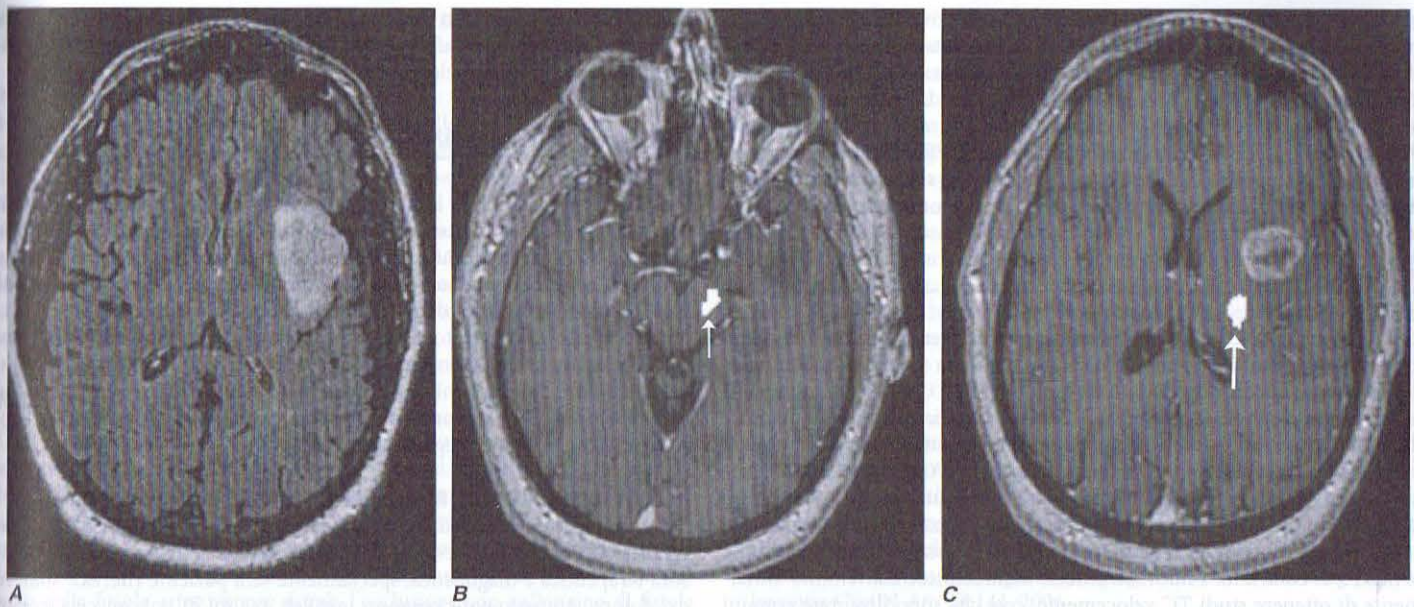


FIGURA 362-6 Trattografia in diffusione di un glioma cerebrale. *A.* Immagine assiale fast spin echo pesata in T2 che mostra un glioma con elevata intensità di segnale nella corteccia insulare, lateralmente alle fibre della capsula interna. ***B*** e ***C.*** Immagini assiali dopo somministrazione di gadolinio con trattografia in diffusione sovrapposta, che consentono di individuare la posizione della capsula interna (*frecce*) rispetto al tumore che assume il contrasto.

Le immagini in perfusione e diffusione sono tecniche EPI utili per la valutazione del danno ischemico cerebrale: possono rivelarsi d'aiuto nella dimostrazione dell'area infartuale, così come del tessuto ischemico, ma potenzialmente ancora vitale, a rischio di infarto (la cosiddetta "penombra ischemica"). Le immagini pesate in diffusione (DWI) valutano i movimenti microscopici dell'acqua: in questo genere di immagini una riduzione del movimento appare con intensità di segnale relativamente elevata. Le DWI rappresentano le tecniche più sensibili per identificare un infarto cerebrale acuto entro meno di 7 giorni dall'esordio e sono anche sensibili alle encefaliti e alle formazioni ascessuali, tutte a ridotta diffusione e che determinano un elevato segnale nelle immagini pesate in diffusione.

La RM in perfusione prevede l'acquisizione di immagini EPI durante la somministrazione di un rapido bolo endovenoso di gadolinio. Le anomalie relative di perfusione possono essere identificate nelle immagini del volume ematico cerebrale relativo, del tempo di transito medio e del flusso ematico cerebrale. Il ritardo nel tempo di transito medio e la riduzione del volume e del flusso sanguigno cerebrale sono tipici di un infarto. In un quadro di riduzione del flusso ematico, un prolungato tempo di transito medio del contrasto con un volume ematico cerebrale normale o elevato può indicare la presenza di tessuto vascolarizzato da un circolo collaterale e che è a rischio di infarto. Le tecniche di RM in perfusione possono anche essere impiegate per la valutazione dei tumori cerebrali al fine di differenziare i tumori intrassiali primitivi dai tumori extrassiali o dalle metastasi.

Il *diffusion tract imaging* (DTI) deriva dalle tecniche di RM in diffusione. Il movimento preferenziale microscopico dell'acqua lungo i fasci di sostanza bianca viene visualizzato mediante RM in diffusione, che può indicare anche la direzione dei fasci di fibre della sostanza bianca. Questa nuova tecnica offre un grande potenziale per la valutazione della maturazione cerebrale o delle malattie caratterizzate dall'alterazione dell'integrità dell'architettura della sostanza bianca (Fig. 362-7).

La RM funzionale (fRM) cerebrale è una tecnica EPI che permette di localizzare le regioni di attività all'interno del cervello in seguito all'esecuzione di un compito. L'attività neuronale elicita un lieve incremento nella distribuzione del flusso ematico ossigenato a una specifica regione del cervello attivato. Questo genera un'alterazione del bilancio tra ossi- e desossiemoglobina, che comporta un incremento dell'intensità di segnale del 2-3% a livello delle vene e dei capillari locali. Ulteriori studi chiariranno se queste tecniche sono efficaci in funzione dei loro costi o utili dal punto di vista clinico, ma attualmente è già possibile la localizzazione preoperatoria della corteccia uditiva e somatosensitiva. Tale tecnica è risultata utile per i neuroscienziati che si interrogano circa la localizzazione di alcune funzioni cerebrali.

NEUROGRAFIA CON RISONANZA MAGNETICA

La neurografia RM è una tecnica promettente nella localizzazione dell'aumento di segnale nei nervi periferici irritati, infiammati o infiltrati. Le immagini sono ottenute mediante tecniche spin-echo con soppressione del segnale del grasso o con sequenze a breve *inversion recovery*. I nervi irritati o infiltrati presentano un segnale elevato nelle immagini T2W.

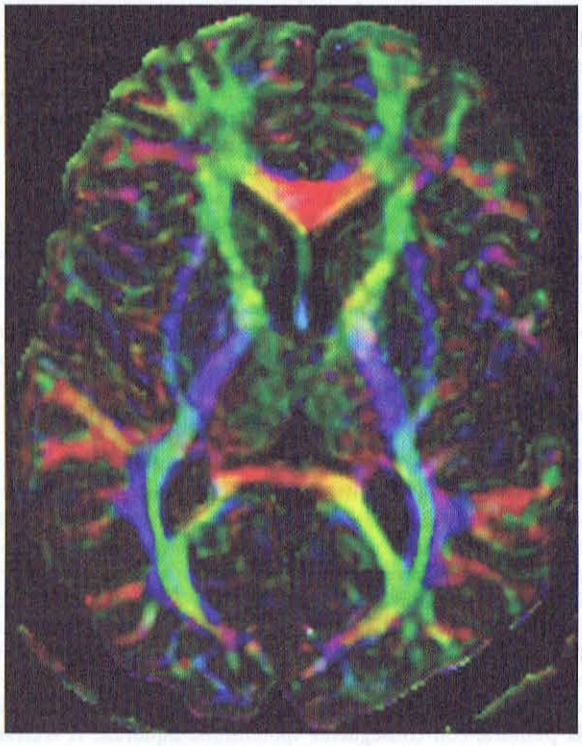


FIGURA 362-7 Trattografia in diffusione in un soggetto sano ottenuta a 3T, che mostra le normali vie delle fibre subcorticali. La direzione delle fibre è stata codificata con colori (rosso, sinistra-destra; verde, anteriore-posteriore; blu, superiore-inferiore). (Per gentile concessione del dottor Pratik Mukherjee, PhD; riproduzione autorizzata.)

TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI POSITRONI

La tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET) si basa sulla ricezione di positroni emessi durante il decadimento di un radionuclide iniettato nel paziente. Il composto più spesso utilizzato è il 2-[^{18}F]fluoro-2-deossi-D-glucosio (FDG), un analogo del glucosio, che viene assunto dalle cellule in maniera competitiva rispetto al 2-deossiglucosio. Dopo 45-60 minuti si ottengono immagini multiple dell'attività di ingresso del

glucosio, che evidenziano differenze regionali dell'attività del glucosio in tessuti cerebrali normali e patologici. Un'attività ridotta del FDG nei lobi parietali è stata associata alla malattia di Alzheimer. La PET FDG si usa principalmente per la ricerca di metastasi extracraniche. Le macchine combinate PET-TC, in cui è possibile ottenere in un'unica seduta sia la TC che la PET, stanno rimpiazzando le macchine per la sola PET per la maggior parte delle indicazioni cliniche. Le immagini funzionali sovrapposte a immagini TC ad alta risoluzione permettono diagnosi anatomiche più precise.

MIELOGRAFIA

TECNICA

La mielografia prevede la somministrazione intratecale, con iniezione nello spazio subaracnoideo lombare o cervicale, di una formulazione particolare di mezzo di contrasto iodato idrosolubile. La TC si esegue solitamente dopo la mielografia (*mielografia TC*) per evidenziare nel modo migliore il midollo spinale e le radici, che appaiono come difetti di riempimento nello spazio subaracnoideo opacizzato. La *mielografia TC a basso dosaggio*, nella quale la TC segue l'iniezione subaracnoidea di una piccola quantità di mezzo di contrasto relativamente diluito, ha rimpiazzato la mielografia convenzionale per molte indicazioni, riducendo l'esposizione alle radiazioni e al mezzo di contrasto. I nuovi strumenti multidetector consentono attualmente di ottenere studi TC velocemente, così che sono diventate comuni le ricostruzioni nei piani coronale e sagittale, equivalenti alle proiezioni tradizionali della mielografia.

INDICAZIONI

La mielografia è stata ampiamente soppiantata dalla mielografia TC e dalla RM per la diagnosi di patologie del canale vertebrale e del midollo spinale (Tab. 362-1). Indicazioni residue per la mielografia convenzionale sono le sospette cisti meningee o aracnoidee e la localizzazione delle fistole durali spinali liquorali o arterovenose. La mielografia convenzionale e la mielografia TC forniscono le informazioni più precise in pazienti con pregresse fusioni spinali e in presenza di mezzi di fissazione vertebrale.

CONTROINDICAZIONI

La mielografia è relativamente sicura, ma va eseguita con cautela nei pazienti con segni di ipertensione endocranica o blocco spinale e con anamnesi positiva per reazioni allergiche ai mezzi di contrasto intratecali. Nei pazienti con sospetto blocco liquorale si preferisce la RM. Se la mielografia è necessaria, va iniettato solo un piccolo quantitativo di mezzo di contrasto sotto la lesione, allo scopo di minimizzare i rischi di peggioramento neurologico. Va evitata la rachicentesi nei pazienti con patologie ematologiche, nei soggetti in terapia anticoagulante e in quelli con infezioni dei tessuti molli.

COMPLICANZE

Le complicanze più frequenti della mielografia, segnalate fino nel 38% dei pazienti, sono la cefalea, la nausea e il vomito. Si ritiene che questi sintomi derivino dall'effetto neurotossico del mezzo di contrasto, dalla persistenza di perdita liquorale nella sede della puntura o da reazioni psicologiche alla procedura. Il paziente può avere una sincope vasovagale durante la puntura lombare, accentuata dalla posizione eretta che viene mantenuta durante la mielografia lombare. Un'adeguata idratazione prima e durante la mielografia riduce l'incidenza di questa complicanza. La cefalea posturale (cefalea post-rachicentesi) è generalmente dovuta alla perdita di liquor dalla sede della puntura, con conseguente ipotensione liquorale. **Il trattamento della cefalea post-puntura lombare è discusso nel capitolo 15.**

Se una cefalea significativa persiste oltre 48 ore, si deve considerare il posizionamento di un patch ematico epidurale. L'ipoacusia è una rara complicanza della mielografia; può essere la conseguenza di un effetto tossico diretto del mezzo di contrasto o di un'alterazione degli equilibri pressori fra liquor e perilinfa nell'orecchio interno. La puntura del midollo spinale è una complicanza rara ma grave delle punture in sede cervicale (C1-C2) e lombare alta. Il rischio di lesione è maggiore nei pazienti con stenosi del canale vertebrale o malformazione di Chiari, oppure in condizioni di ridotto volume liquorale. In questi casi, un'alternativa più sicura alla puntura cervicale è rappresentata dall'iniezione di una dose ridotta di mezzo di contrasto in sede lombare, seguita da una TC a sezioni sottili o dalla RM. Le reazioni al contrasto intratecale sono rare, ma possono verificarsi meningite asettica ed encefalopatia; quest'ultima solitamente è correlata alla dose e dipende dall'ingresso del contrasto nello spazio subaracnoideo intracranico. Dopo la mielografia si possono osservare crisi epilettiche nello 0,1-0,3% dei pazienti; fra i fattori di rischio vi sono una pregressa storia di epilessia e l'uso di una dose totale di iodio superiore a 4500 mg. Altre complicanze riportate sono ipertermia, allucinazioni, depressione e stati ansiosi. Questi effetti collaterali sono stati ridotti dall'introduzione dei mezzi di contrasto non ionici idrosolubili, dall'elevazione del capo e dalla generosa idratazione dopo la procedura mielografica.

INTERVENTI SULLA COLONNA VERTEBRALE

DISCOGRAFIA

La valutazione del dolore lombosacrale e delle radiculopatie richiede procedure diagnostiche mirate a riprodurre la sintomatologia algica riferita dal paziente o ad alleviarla, in modo da individuarne correttamente la fonte prima della fusione lombare. La discografia si esegue inserendo un ago da 22-25 Gauge per via fluoroscopica nel disco intervertebrale e iniettando 1-3 ml di mezzo di contrasto. Si registra la pressione intradiscale e la risposta del paziente all'iniezione del materiale di contrasto. Tipicamente non si avverte dolore durante l'iniezione in un disco normale, che non accetta più di 1 ml di materiale di contrasto, anche a pressioni di 415-690 kPa. Successivamente vengono eseguite TC e radiografie.

INIEZIONE SELETTIVA DELLE RADICI NERVOSE E DELLO SPAZIO EPIDURALE

Il blocco selettivo delle radici nervose ed epidurale con una miscela di glucocorticoidi e anestetici, eseguito per via percutanea, rappresenta una misura terapeutica e diagnostica, specialmente se il paziente riferisce sollievo dal dolore. Abitualmente vengono instillati 1-2 ml di una miscela in pari proporzioni di un glucocorticoide (per es., betametasone) e di un anestetico (per es., bupivacaina 0,75%) a lunga durata d'azione, sotto guida TC o fluoroscopica, all'interno dello spazio epidurale o in prossimità della radice nervosa.

ANGIOGRAFIA

L'angiografia per cateterismo è indicata nella valutazione del paziente con patologia dei piccoli vasi intracranici (per es., vasculite), per la valutazione delle malformazioni vascolari e degli aneurismi, così come nelle procedure terapeutiche endovascolari (Tab. 362-1). Per molte indicazioni l'angiografia è stata sostituita dalla TC/TCA e dalla RM/RMA.

L'angiografia è la procedura che comporta il maggior rischio di morbilità rispetto a tutte le altre procedure diagnostiche radiologiche, data la necessità di inserimento di un catetere in un vaso, di dirigerlo verso la sede necessaria, di iniettare mezzo di contrasto per visualizzare il vaso, di rimuovere il catetere mantenendo l'emostasi. Le procedure terapeutiche transcatetere (vedi oltre) sono diventate opzioni importanti per il trattamento di alcune patologie cerebrovascolari. La decisione di utilizzare un approccio angiografico diagnostico o terapeutico implica un'attenta valutazione dello scopo dell'esame e dei rischi connessi.

Per migliorare la tollerabilità del mezzo di contrasto, i pazienti che devono essere sottoposti ad angiografia devono essere adeguatamente idratati prima e dopo l'esecuzione della procedura. La via femorale rappresenta l'accesso più comune e al termine dell'esame l'arteria va compressa per prevenire lo sviluppo di un ematoma. La sede di puntura e i polsi distali vanno valutati attentamente dopo l'esame; fra le complicanze vi sono l'ematoma della coscia e l'embolia degli arti inferiori.

COMPLICANZE

La puntura dell'arteria femorale fornisce un accesso retrogrado attraverso l'aorta all'arco aortico e ai grandi vasi. La complicanza più temibile dell'angiografia cerebrale è l'ictus. Un trombo può formarsi sulla punta del catetere o al suo interno e un trombo aterosclerotico o una placca possono essere mobilizzati dal catetere o dal filo guida, oppure dall'iniezione, e possono embolizzare a distanza nel circolo cerebrale. I fattori di rischio per le complicanze ischemiche comprendono la scarsa esperienza di chi esegue l'esame, l'aterosclerosi, il vasospasmo, la bassa portata cardiaca, la ridotta capacità di trasporto di ossigeno, l'età avanzata e l'anamnesi positiva per emicrania. Il rischio di complicanze neurologiche è variabile, ma è di circa il 4% per quanto concerne gli attacchi ischemici transitori e l'ictus, dell'1% per gli esiti permanenti e inferiore allo 0,1% per eventi fatali.

Il mezzo di contrasto ionico iniettato nei vasi cerebrali è neurotossico se la BEE è danneggiata, sia a causa di una patologia che della stessa iniezione della sostanza iperosmolare. I mezzi di contrasto ionici sono meno ben tollerati rispetto a quelli non ionici, probabilmente perché possono indurre alterazioni dei potenziali elettrici della membrana cellulare. I pazienti con dolicoectasia dell'arteria basilare possono manifestare disfunzioni reversibili a carico del tronco cerebrale e un deficit acuto di memoria a breve termine durante l'angiografia, a causa del lento passaggio del mezzo di contrasto con conseguente esposizione prolungata dell'encefalo. Raramente un aneurisma intracranico si rompe durante l'iniezione del contrasto, provo-

cando un'emorragia subaracnoidea, forse conseguente all'elevata pressione di iniezione.

ANGIOGRAFIA SPINALE

L'angiografia spinale è indicata nello studio delle malformazioni vascolari e dei tumori, nonché per identificare l'arteria di Adamkiewicz (vedi Cap. 372) prima di eseguire un intervento su un aneurisma aortico. La procedura è lunga e richiede una notevole quantità di mezzo di contrasto; l'incidenza di complicanze gravi, fra le quali paraparesi, offuscamenti visivi soggettivi e alterazioni dell'eloquio, è del 2%. La RM con gadolinio è stata utilizzata con successo in quest'ambito, così come l'angio-TC con mezzo di contrasto iodato, che si sta dimostrando in grado di sostituire l'angiografia spinale diagnostica per alcune indicazioni.

NEURORADIOLOGIA INTERVENTISTICA

Questo campo in rapida espansione sta offrendo nuove opzioni terapeutiche ai pazienti con disturbi neurovascolari complessi. Fra le procedure disponibili vi sono la terapia con spirali staccabili (embolizzazione) per gli aneurismi, l'embolizzazione di malformazioni arterovenose con particelle o con liquidi adesivi, l'angioplastica con palloncino e il posizionamento di stent per le stenosi arteriose o i vasospasmi, l'embolizzazione transarteriosa o transvenosa delle fistole arterovenose durali, l'occlusione con palloncino di fistole carotido-cavernose e vertebrali, il trattamento endovascolare di malformazioni della vena di Galeno, l'embolizzazione preoperatoria di tumori e la trombolisi di trombosi arteriose o venose acute. Molte fra queste patologie pongono il paziente a rischio elevato di emorragia cerebrale, di ictus o di morte.

Il tasso più elevato di complicanze si osserva in seguito ai trattamenti eseguiti per le patologie a maggior rischio. L'utilizzo delle spirali staccabili elettroliticamente ha aperto una nuova era nel trattamento degli aneurismi cerebrali. Uno studio randomizzato ha riscontrato una riduzione del 28% della morbilità e della mortalità a 1 anno nei pazienti trattati con spirali staccabili per aneurisma del circolo anteriore rispetto ai soggetti sottoposti a clippaggio chirurgico. Resta da determinare il ruolo delle spirali rispetto alle opzioni chirurgiche, ma in molti centri il trattamento con le spirali di molti aneurismi è diventato la terapia standard.

BIBLIOGRAFIA

BERMAN JI et al: Diffusion-tensor imaging-guided tracking of fibers of the pyramidal tract combined with intraoperative cortical stimulation mapping in patients with gliomas. J Neurosurg 101:66, 2004

GONZALEZ RG: Imaging-guided acute ischemic stroke therapy: From "time is brain" to "physiology is brain." AJNR 27:728, 2006

SCHAEFER PW: Diffusion-weighted imaging in acute stroke. Magn Reson Imaging Clin N Am 14:141, 2006

SEZIONE 2 MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

363 Crisi epilettiche ed epilessia

Daniel H. Lowenstein

Una crisi epilettica (in inglese *seizure*, dal latino *sacire*, "prendere possesso di") è un evento parossistico causato da una scarica anomala, abnorme e ipersincrona di aggregati di neuroni del sistema nervoso centrale (SNC). A seconda delle caratteristiche della scarica, le manifestazioni cliniche possono variare da una drammatica convulsione a semplici fenomeni sensoriali non riconoscibili da un osservatore esterno. Sebbene l'incidenza e la prevalenza siano influenzate da diversi fattori, tra il 5 e il 10% della popolazione presenta una convulsione durante la vita, con un'incidenza più alta nei bambini e negli anziani.

Il termine "crisi" deve essere differenziato dal termine "epilessia". "Epilessia" indica una condizione caratterizzata da convulsioni *ricorrenti* dovute a una patologia cronica sottostante. Questa definizione implica che un individuo che presenta una singola crisi o crisi ricorrenti secondarie a una condizione suscettibile di trattamento o che può essere evitata, non è affetto da epilessia. Il termine epilessia indica un fenomeno clinico e non una patologia ben distinta, dal momento che esistono molte forme e cause di epilessia. Tuttavia, nell'ambito delle diverse forme di crisi epilettiche si possono individuare varie *sindromi epilettiche* con caratteristiche cliniche e patologiche ben distinte che suggeriscono un'eziologia specifica.

Se per epilessia si intende una condizione clinica caratterizzata dal verificarsi di due o più crisi spontanee, la sua incidenza varia tra lo 0,3 e lo 0,5% nelle diverse aree del mondo e la sua prevalenza è di 5-10/1000 individui.

CLASSIFICAZIONE DELLE CRISI EPILETTICHE

È fondamentale stabilire il tipo di crisi del paziente per circoscrivere le ipotesi diagnostiche, per scegliere la terapia appropriata e definire la prognosi. Nel 1981, la Lega Internazionale contro le Epilessie (International League against Epilepsy) ha pubblicato una versione modificata della Classificazione Internazionale delle Epilessie (International Classification of Epileptic Seizures) che continua a rappresentare un valido sistema di classificazione (Tab. 363-1). Questo sistema si basa sulle caratteristiche cliniche ed elettroencefalografiche delle crisi. Non vengono presi in considerazione altri criteri quali l'eziologia o le basi cellulari, anche se è possibile che in futuro le maggiori conoscenze sui meccanismi fisiopatologici porteranno a modificazioni del sistema di classificazione attualmente in uso.

In primo luogo è necessario distinguere le crisi in parziali (sinonimo di focali) e generalizzate. Una crisi si definisce *parziale* quando origina da un'area circoscritta della corteccia cerebrale e *generalizzata* quando origina dalla corteccia in modo diffuso, bilaterale e simmetrico. Le crisi parziali sono di solito associate ad anomalie strutturali del cervello. Al contrario, le crisi generalizzate sono causate da anomalie cellulari, biochimiche o strutturali che hanno una distribuzione più estesa.

CRISI PARZIALI

Le crisi parziali interessano regioni limitate del cervello. Si definiscono *semplici* se la coscienza è preservata durante la crisi, *complesse* se questa è alterata. Esiste un importante sottogruppo costituito da crisi che iniziano come parziali semplici e poi si diffondono a tutta la corteccia; esse sono definite *crisi parziali semplici secondariamente generalizzate*.

Crisi parziali semplici Le crisi parziali semplici si manifestano con sintomi motori, sensitivi, autonomici o psichici senza alterazione evidente della coscienza. Per esempio, una scarica che origina nell'area motoria primaria di destra, in prossimità della regione che controlla i movimenti della mano, causa movimenti clonici (ripetitivi, movimenti di flesso-estensione) della mano sinistra con una frequenza di 2-3 Hz o, a volte, movimenti tonici. Dal momento che l'area corticale che controlla i movimenti della mano è immediatamente adiacente all'area della faccia, si possono osservare anche delle smorfie. L'elettroencefalogramma (EEG) registrato durante la crisi (EEG ictale), con elettrodi di superficie, mostra un'attività elettrica abnor-

TABELLA 363-1 CLASSIFICAZIONE DELLE CRISI EPILETTICHE

1. **Crisi parziali**
   a. Crisi parziali semplici (con segni motori, sensitivi, autonomici, psichici)
   b. Crisi parziali complesse
   c. Crisi parziali complesse secondariamente generalizzate
2. **Crisi primitivamente generalizzate**
   a. Assenze (piccolo male)
   b. Tonico-cloniche (grande male)
   c. Toniche
   d. Atoniche
   e. Miocloniche
3. **Crisi non classificate**
   a. Convulsioni neonatali
   b. Spasmi infantili

me in una regione molto ristretta della corteccia, compatibile con la sintomatologia, qualora il focolaio epilettico sia localizzato alla convessità. Se la scarica ha origine da strutture più profonde si rende necessario l'utilizzo di elettrodi intracranici, dal momento che l'EEG standard risulta normale.

Una crisi parziale motoria presenta altre tre caratteristiche degne di nota. In primo luogo, in alcuni pazienti i movimenti clonici iniziano in una regione molto ristretta dell'arto, come le dita, e poi progrediscono (nell'arco di secondi o minuti) fino a interessare l'intero arto. Questo fenomeno descritto da Hughlings Jackson, è noto come "marcia Jacksoniana" e rappresenta la diffusione dell'attività critica attraverso una regione progressivamente più ampia della corteccia motoria. In secondo luogo, la crisi può essere seguita da una paralisi (paralisi di Todd) che può durare da pochi minuti a molte ore. Infine, in alcuni casi la crisi può durare ore o giorni. Questa condizione, nota come *epilessia parziale continua*, è spesso refrattaria alla terapia medica.

Le crisi parziali semplici possono manifestarsi anche con fenomeni sensitivi positivi (per es., parestesie), visivi (scotomi scintillanti o allucinazioni formate), disturbi dell'equilibrio (sensazione di instabilità o vertigine) o disfunzioni autonomiche (vampate di calore, sudorazione, piloerezione). Le crisi parziali semplici che insorgono nella corteccia temporale o frontale possono causare anche alterazioni dell'udito, dell'olfatto o delle funzioni cognitive superiori (sintomi psichici). Queste includono la percezione di odori strani, intensi (per es., odore di gomma bruciata o di benzina), di suoni (suoni grezzi o molto complessi) o una sensazione che parte dallo stomaco o dal torace e si diffonde alla testa. Alcuni pazienti descrivono sensazioni insolite, come ansia, derealizzazione, depersonalizzazione, senso del già visto o del già vissuto, o illusioni nelle quali gli oggetti appaiono più piccoli (micropsia) o più grandi (macropsia). Tali sintomi, quando precedono una crisi parziale complessa o una crisi secondariamente generalizzata, rappresentano l'*aura epilettica*.

Crisi parziali complesse Si tratta di crisi caratterizzate da perdita di contatto transitoria con l'ambiente. Il paziente non risponde a stimoli visivi o verbali e non ricorda la crisi. Le crisi iniziano frequentemente con un'aura (per es., una crisi parziale semplice) che è stereotipata per ciascun individuo. L'inizio della fase ictale spesso consiste in un improvviso arresto dell'attività motoria o nella fissità dello sguardo, che segna il principio del periodo di amnesia. Sono spesso presenti automatismi, cioè comportamenti involontari, automatici, che hanno un ampio spettro di manifestazioni. Gli automatismi possono consistere in comportamenti molto semplici come masticare, schioccare le labbra, deglutire, in movimenti "particolari" delle mani o in comportamenti più complessi come la manifestazione di un'emozione o il correre. Il paziente dopo la crisi è tipicamente confuso e il ritorno a uno stato di coscienza integro può richiedere un periodo di tempo variabile da alcuni secondi ad alcune ore. L'esame obiettivo eseguito subito dopo la crisi rileva un'amnesia anterograda o, nei casi che coinvolgono l'emisfero dominante, un'afasia post-ictale.

Di solito l'EEG intercritico nelle crisi parziali complesse è normale o può mostrare brevi scariche dette punte epilettiformi od onde aguzze. Dal momento che le crisi parziali complesse a volte insorgono nella parte mediale del lobo temporale o sulla superficie inferiore del lobo frontale, regioni lontane dalla corteccia, l'EEG registrato durante la crisi può non evidenziare le anomalie critiche. Comunque, il focolaio epilettico è spesso individuato usando elettrodi sfenoidali o intracranici applicati chirurgicamente.

Le modalità attraverso le quali può manifestarsi una crisi parziale complessa sono così numerose da richiedere estrema cautela prima di concludere che episodi stereotipati caratterizzati da comportamenti bizzarri o anomali siano dovuti ad attività critica. In tali casi possono rendersi necessari studi EEG aggiuntivi particolareggiati.

Crisi parziali secondariamente generalizzate Le crisi parziali a volte si diffondono fino a coinvolgere entrambi gli emisferi e a produrre una crisi generalizzata, di solito tonico-clonica (vedi oltre). La generalizzazione secondaria si osserva frequentemente nel caso di crisi parziali semplici che originano nel lobo frontale, ma può anche associarsi a crisi parziali che hanno origine in altre regioni del cervello. Una crisi parziale con generalizzazione secondaria è spesso difficile da distinguere da una crisi tonico-clonica primariamente generalizzata, poiché i testimoni tendono a enfatizzare la fase più drammatica della crisi, che è appunto quella convulsiva generalizzata, e trascurano i sintomi focali, più impercettibili, presenti all'esordio. In alcuni casi l'esordio focale della crisi emerge solo attraverso un'attenta raccolta dell'anamnesi che permette di identificare la presenza di un'aura (per es., una crisi parziale semplice). Spesso, comunque, l'esordio focale non è clinicamente evidente e viene identificato solo attraverso un'attenta analisi elettroencefalografica. La distinzione tra le due forme è fondamentale perché gli ulteriori accertamenti diagnostici e il trattamento sono differenti.

CRISI GENERALIZZATE

Come si evince dalla definizione, le crisi generalizzate insorgono simultaneamente in entrambi gli emisferi cerebrali. Tuttavia, al momento è impossibile escludere completamente l'esistenza di una regione focale di attività anomala che dà inizio alla crisi prima che si verifichi una rapida generalizzazione secondaria. Per tale motivo, nella pratica le crisi generalizzate possono essere definite come eventi clinici ed elettrici bilaterali senza un esordio focale riconoscibile. Fortunatamente, alcuni tipi di crisi generalizzate hanno caratteristiche distintive che facilitano la diagnosi clinica.

Assenze (piccolo male) Le assenze sono caratterizzate da un'improvvisa, breve sospensione della coscienza senza perdita del tono posturale. La crisi dura tipicamente alcuni secondi, il normale stato di coscienza viene immediatamente ripristinato e non esiste la fase post-ictale. Anche se la breve perdita di coscienza può passare clinicamente inosservata o rappresentare la sola manifestazione della crisi, le assenze sono a volte accompagnate da segni motori bilaterali quasi impercettibili come ammiccamento, movimenti di masticazione o clonie delle mani.

Il piccolo male di solito inizia in età infantile (tra i 4 e gli 8 anni) o nella prima adolescenza ed è la forma più comune di epilessia nell'infanzia, essendo presente nel 15-20% dei bambini epilettici. Le crisi si ripetono centinaia di volte al giorno, ma il bambino non sempre è consapevole o capace di comunicare la crisi. Dal momento che i segni clinici delle crisi sono impercettibili, spesso sfuggono ai familiari e vengono individuati a scuola come un deficit dell'attenzione o una riduzione del rendimento.

La caratteristica elettrofisiologica di un'assenza tipica è un complesso punta-onda di 3 Hz, generalizzato, simmetrico, che inizia e finisce all'improvviso, su un tracciato di fondo normale. La durata dei complessi punta-onda è di solito proporzionale alle manifestazioni cliniche, ma il tracciato EEG può mostrare anomalie più frequentemente di quanto si possa pensare in base ai sintomi. L'iperventilazione è in grado di scatenare queste anomalie elettroencefalografiche e le crisi stesse e per tale motivo è utilizzata di routine durante la registrazione dell'EEG.

Le assenze tipiche spesso si associano a crisi generalizzate, tonico-cloniche, ma i pazienti di solito non hanno altri disturbi neurologici e rispondono bene al trattamento con anticonvulsivanti specifici. Anche se le stime variano, in circa il 60-70% di tali pazienti la malattia va incontro a remissione spontanea durante l'adolescenza.

Assenze atipiche Le assenze atipiche differiscono da quelle tipiche sia dal punto di vista clinico che sotto il profilo elettroencefalografico. Per esempio, la perdita di coscienza è più prolungata, l'esordio e la fine sono più graduali e i segni motori più marcati; inoltre, a volte sono presenti anche segni focali. L'EEG mostra complessi punta-onda generalizzati, lenti, con una frequenza uguale o inferiore a 2,5 cicli al secondo e altre anomalie. Le assenze atipiche sono di solito associate ad anomalie strutturali diffuse o multifocali e a volte si accompagnano ad altri disturbi neurologici come il ritardo mentale. Inoltre, questa forma di epilessia risponde meno alla terapia rispetto alle assenze tipiche.

Crisi generalizzate tonico-cloniche (grande male) Le crisi tonico-cloniche primitivamente generalizzate sono il tipo principale di epilessia, essendo presenti in circa il 10% dei soggetti epilettici. Esse rappresentano anche il più comune tipo di crisi associato a deficit metabolici e sono quindi spesso annoverate in molti e differenti quadri clinici. L'esordio di solito è improvviso, anche se alcuni pazienti descrivono vaghi sintomi premonitori nelle ore che precedono la crisi. Questi prodromi vanno distinti dall'aura delle crisi focali secondariamente generalizzate. La fase iniziale della crisi consiste di solito in una contrazione tonica dei muscoli del corpo, che spiega alcune delle caratteristiche classiche dell'evento. La contrazione tonica della muscolatura respiratoria e della laringe all'esordio determina l'emissione di grida o "urlo ictale". La respirazione è compromessa, le secrezioni si accumulano nell'orofaringe e si sviluppa cianosi. La contrazione dei muscoli della mascella determina morsicatura della lingua. Un marcato incremento del tono ortosimpatico porta ad aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa e a midriasi. Dopo 10 o 20 secondi, alla fase tonica segue quella clonica, caratterizzata da rilassamento muscolare a cui si sovrappongono contrazioni muscolari che aumentano di durata fino alla fine della fase ictale (che dura non più di un minuto). La fase post-ictale è caratterizzata da mancata risposta agli stimoli esterni, flaccidità muscolare ed eccessiva salivazione che può causare stridore respiratorio e ostruzione parziale delle vie aeree. A questo punto si può avere un rilasciamento degli sfinteri. I pazienti gradualmente riacquistano coscienza nell'arco di minuti o di ore e durante questa transizione vi è tipicamente un periodo di confusione post-

ictale. Successivamente i pazienti accusano cefalea, affaticamento e dolore muscolare che può durare per alcune ore. L'alterazione della coscienza nella fase post-ictale a volte dura a lungo, per esempio ore, nei pazienti con crisi prolungate o malattie sottostanti del SNC come l'atrofia cerebrale alcolica.

L'EEG durante la fase tonica mostra un progressivo incremento dell'attività rapida generalizzata a basso voltaggio, seguita da scariche generalizzate di onde ad alto voltaggio. Nella fase clonica l'attività ad alto voltaggio è tipicamente interrotta da onde lente che creano un tracciato punta-onda. L'EEG post-ictale mostra un rallentamento diffuso con graduale ripristino dell'attività normale.

Vi sono molte varianti di crisi tonico-cloniche generalizzate, che includono crisi toniche pure e cloniche pure. Brevi crisi toniche che durano solo pochi secondi sono particolarmente importanti perché si associano a sindromi epilettiche note che si manifestano con tipi diversi di crisi, come per esempio la sindrome di Lennox-Gastaut (vedi oltre).

Crisi atoniche Le crisi atoniche sono caratterizzate da un'improvvisa perdita del tono muscolare che dura 1 o 2 secondi. Vi è un'alterazione dello stato di coscienza di breve durata e di solito non si osserva confusione post-ictale. Una crisi di brevissima durata può causare esclusivamente un'improvvisa flessione del capo o movimenti di annuizione, mentre una crisi di lunga durata può causare caduta a terra con perdita di coscienza e conseguente trauma cranico. L'EEG mostra complessi punta-onda di breve durata, generalizzati, seguiti immediatamente da onde lente diffuse che corrispondono alla perdita del tono muscolare. Come accade per le crisi toniche pure, le crisi atoniche sono di solito osservate nell'ambito di sindromi epilettiche note.

Crisi miocloniche Il mioclono è una contrazione muscolare improvvisa e di breve durata che può interessare tutto il corpo o solo una parte di esso. Una forma di mioclono fisiologico, comune, è rappresentato dagli improvvisi movimenti a scatto che si verificano nella fase di addormentamento. Il mioclono patologico si osserva più comunemente nell'ambito di disturbi metabolici, malattie degenerative del SNC o nell'encefalopatia anossica (vedi Cap. 269). Anche se difficili da distinguere dalle mioclonie, le crisi miocloniche sono considerate crisi epilettiche vere e proprie perché sono determinate da una disfunzione corticale piuttosto che da un'alterazione a livello sottocorticale o spinale. L'EEG mostra complessi punta-onda bilaterali, sincroni con il mioclono, anche se a volte sono oscurati da artefatti. Le crisi miocloniche di solito coesistono con altri tipi di crisi epilettiche generalizzate, ma rappresentano la caratteristica principale dell'epilessia mioclonica giovanile (vedi oltre).

CRISI NON CLASSIFICATE

Non tutte le crisi epilettiche possono essere classificate come parziali o generalizzate. Ciò vale soprattutto per le crisi epilettiche che si verificano nei neonati o nei bambini. I diversi fenotipi delle crisi nei bambini sono sicuramente determinati, in parte, dalle differenze tra il SNC immaturo e quello maturo nella funzione e nelle connessioni neuronali.

SINDROMI EPILETTICHE

Le sindromi epilettiche sono disturbi nei quali l'epilessia è la caratteristica predominante e i dati clinici, elettroencefalografici, radiologici e genetici depongono per un meccanismo di base comune. Qui di seguito sono elencate tre importanti sindromi epilettiche; altri esempi con base genetica nota sono riportati nella tabella 363-2.

TABELLA 363-2 ESEMPI DI GENI ASSOCIATI A SINDROMI EPILETTICHE[a]

Gene (locus)	Funzione del gene	Sindrome clinica	Commenti
CHRNA4 (20q13.2)	Subunità del recettore nicotinico dell'acetilcolina; le mutazioni causano una diminuzione del flusso di Ca^{2+} attraverso il recettore; ciò può ridurre l'entità del rilascio di GABA nei terminali presinaptici	Epilessia autosomica dominante notturna del lobo frontale; esordio infantile; brevi crisi notturne con movimenti motori prevalenti; spesso diagnosticata erroneamente come disturbo primario del sonno	Rara; individuata originariamente in un ampio gruppo familiare australiano; altri gruppi familiari presentano mutazioni di CHRNA2 o CHRNB2 e mutazioni in altri loci sono probabilmente presenti in alcune famiglie
KCNQ2 (20q13.3)	Subunità dei canali voltaggio-dipendenti del potassio; una mutazione nelle regioni porose può causare una riduzione del 20-40% delle correnti di potassio, con conseguente alterazione della ripolarizzazione	Convulsioni neonatali familiari benigne; ereditarietà autosomica dominante; esordio nella prima settimana di vita in neonati altrimenti sani; in genere remissione entro settimane o mesi; epilessia a lungo termine nel 10-15% dei casi	Rara; sono stati individuati altri gruppi familiari con mutazioni di KCNQ3, omologia di sequenza e funzionale con KCNQ1, le cui mutazioni causano la sindrome del QT lungo e una sindrome cardiaco-uditiva
SCN1B (19q12.1)	β-subunità di un canale voltaggio-dipendente del sodio; la mutazione rompe il ponte disolfuro cruciale per la struttura del dominio extracellulare; la β-subunità mutata causa un'inattivazione più lenta del canale del sodio	Epilessia generalizzata con crisi febbrili plus; ereditarietà autosomica dominante; si manifesta con convulsioni febbrili a circa 1 anno di età, che possono persistere per più di 6 anni; successivamente tipi variabili di crisi epilettiche, non associate a febbre	Incidenza incerta; sindrome clinica identificata in altre famiglie con mutazioni in diversi canali del sodio (SCN1A e SCN2A) e della subunità del recettore $GABA_A$ (GABRG2 e GABRA1); eterogeneità fenotipica significativa nell'ambito della stessa famiglia, comprendente membri che presentano unicamente convulsioni febbrili
LGI1(10q24)	Gene inattivato nel glioma ricco di leucina; evidenza di un ruolo nella progressione del tumore gliale; l'omologia proteica suggerisce un possibile ruolo nello sviluppo del sistema nervoso centrale	Epilessia parziale autosomica dominante con disturbi uditivi; una forma di epilessia idiopatica del lobo temporale laterale con sintomi uditivi o afasia come principale manifestazione di crisi parziale semplice; l'età di esordio è in genere tra i 10 e i 25 anni	Mutazioni riscontrate in circa il 50% delle famiglie con due o più soggetti affetti da epilessia idiopatica focale con sintomi uditivi ictali, il che suggerisce che almeno un altro gene possa essere implicato. *LGI1* è l'unico gene finora identificato nell'epilessia del lobo temporale
CSTB (21q22.3)	Cistatina B, un inibitore della proteasi cisteina non caspasi; la proteina normale può bloccare l'apoptosi neuronale mediante inibizione diretta o indiretta delle caspasi (attraverso catepsine) o mediante controllo della proteolisi	Epilessia mioclonica progressiva (malattia di Unverricht-Lundborg); ereditarietà autosomica recessiva; età di esordio fra i 6 e i 15 anni, crisi miocloniche, atassia e progressivo deterioramento cognitivo; il cervello mostra degenerazione neuronale	Globalmente rara, ma relativamente comune in Finlandia e nell'area del Mediterraneo occidentale (> 1/20 000); l'esatto ruolo della cistatina B nella patologia umana è sconosciuto, benché topi con mutazioni null della cistatina B presentino una sindrome analoga
EPM2A (6q24)	Laforina, una proteina tirosinfosfatasi (PTP); può influire sul metabolismo del glicogeno, notoriamente regolato da fosfatasi	Epilessia mioclonica progressiva (malattia di Lafora); ereditarietà autosomica recessiva; esordio fra i 6 e i 19 anni, decesso entro 10 anni; degenerazione cerebrale associata a corpi inclusi intracellulari di poliglucosani in numerosi organi	Epilessia mioclonica progressiva più frequente soprattutto nell'Europa meridionale, in Medio Oriente, nell'Africa settentrionale e nel subcontinente indiano; eterogeneità genetica; non è noto se il fenotipo delle crisi sia dovuto a degenerazione o a effetti diretti dell'espressione anomala della laforina
Doppiocortina (Xq21-24)	Doppiocortina, espressa principalmente nei lobi frontali; funzione sconosciuta; potenzialmente una molecola di segnalazione intracellulare	Classica lissencefalia associata a grave ritardo mentale e crisi epilettiche nei maschi; eterotopia della banda sottocorticale con reperti più lievi nelle femmine (presumibilmente a causa di inattivazione X casuale); X-linked, dominante	Relativamente rara, ma incidenza incerta; recente aumento del numero delle diagnosi grazie al miglioramento delle tecniche di imaging; relazione sconosciuta fra difetti di migrazione e fenotipo delle crisi epilettiche

[a] Le prime quattro sindromi elencate nella tabella (epilessia autosomica dominante notturna del lobo frontale, convulsioni neonatali familiari benigne, epilessia generalizzata con crisi febbrili plus ed epilessia parziale autosomica dominante con disturbi uditivi) costituiscono esempi di forme di epilessia idiopatica associate a mutazioni genetiche identificate. Le ultime tre sindromi sono esempi delle numerose malattie mendeliane nelle quali le crisi epilettiche rappresentano una delle manifestazioni.

Nota: GABA, acido γ-aminobutirrico; X-linked, legata al cromosoma X.

EPILESSIA MIOCLONICA GIOVANILE

L'epilessia mioclonica giovanile è una sindrome caratterizzata da crisi epilettiche generalizzate da causa ignota, che esordisce nella prima adolescenza con scosse miocloniche generalizzate singole o multiple. Le crisi miocloniche sono più frequenti al mattino dopo il risveglio e possono essere scatenate dalla deprivazione di sonno. Di solito non vi è alterazione dello stato di coscienza, tranne nei casi in cui il mioclono è particolarmente grave. Molti pazienti presentano anche crisi generalizzate tonico-cloniche e più di un terzo ha assenze. Questa condizione è in genere benigna e, sebbene la remissione completa sia poco frequente, risponde in maniera soddisfacente alla terapia antiepilettica appropriata. Spesso si riscontra familiarità e gli studi di linkage genetico suggeriscono che si tratti di un disturbo poligenico.

SINDROME DI LENNOX-GASTAUT

La sindrome di Lennox-Gastaut si verifica nei bambini ed è caratterizzata dalla seguente triade: 1) diversi tipi di crisi (di solito crisi tonico-cloniche generalizzate, atoniche, assenze atipiche); 2) EEG che mostra complessi punta-onda a bassa frequenza (<3 Hz) e una varietà di altre anomalie; 3) compromissione delle funzioni cognitive nella maggior parte dei casi, ma non in tutti. La sindrome di Lennox-Gastaut è associata a malattie o disfunzioni del SNC da cause varie come anomalie dello sviluppo, ipossia/ischemia perinatale, traumi, infezioni e altre malattie acquisite. La natura multifattoriale di questa sindrome suggerisce che essa sia una risposta non specifica del cervello a un insulto neuronale diffuso. Sfortunatamente molti pazienti hanno una prognosi negativa a causa della sottostante malattia del SNC e perché si tratta di una forma grave di epilessia che risponde scarsamente alla terapia.

SINDROME EPILETTICA DEL LOBO TEMPORALE MESIALE

L'epilessia del lobo temporale mesiale è la forma di epilessia più frequentemente associata a crisi parziali complesse e costituisce un esempio di epilessia parziale sintomatica con caratteristiche cliniche ed elettroencefalografiche e con basi patologiche distintive (Tab. 363-3). La risonanza magnetica (RM) ad alta risoluzione può evidenziare la caratteristica sclerosi dell'ippocampo che sembra essere essenziale nella fisiopatologia della sindrome (Fig. 363-1). L'identificazione di tale sindrome è di estrema importanza perché essa tende a essere refrattaria alla terapia medica, mentre risponde molto bene al trattamento chirurgico. Le attuali conoscenze circa i meccanismi di base dell'epilessia derivano dallo studio di modelli sperimentali di epilessia del lobo temporale mesiale (vedi oltre).

EZIOLOGIA DELLE CRISI EPILETTICHE E DELL'EPILESSIA

Le crisi epilettiche rappresentano il risultato di uno squilibrio tra processi eccitatori e inibitori nel SNC. Dal momento che numerosi fattori influiscono sull'eccitabilità neuronale, non sorprende il fatto che esistano diversi modi per alterare questo equilibrio e che quindi vi siano differenti cause di epilessia. Tre osservazioni cliniche sottolineano come diversi fattori, in determinate condizioni, siano in grado di scatenare sia le crisi che l'epilessia in un dato paziente:

1. *Un soggetto normale può avere una crisi in circostanze particolari e vi sono differenze tra gli individui per quanto riguarda la suscettibilità e la soglia epilettica.* Per esempio, le crisi epilettiche possono essere scatenate da una febbre elevata in un bambino per il resto sano che non svilupperà mai l'epilessia. Tuttavia, le convulsioni febbrili si verificano solo in una proporzione relativamente piccola di bambini. Ciò indica che esistono vari fattori endogeni sottostanti che influenzano la soglia epilettogena. Alcuni di questi fattori sono chiaramente genetici; è stato dimostrato infatti che una storia familiare di epilessia influenza la probabilità che un individuo per il resto normale presenti delle crisi. Anche uno sviluppo normale del sistema nervoso è importante, dal momento che il cervello presenta diverse soglie convulsive nei diversi stadi di maturazione.
2. *Molte malattie hanno un'elevata probabilità di causare una sindrome epilettica cronica.* Per esempio, un trauma cranico penetrante grave si associa a un rischio superiore al 50% di sviluppare epilessia. Il fatto che un trauma grave porti all'epilessia suggerisce che l'insulto determini una variazione patologica e duratura nel SNC che trasforma una rete neuronale presumibilmente normale in un network ipereccitabile. Questo processo è noto come epilettogenesi e le variazioni specifiche che portano a un abbassamento della soglia epilettica possono essere considerate fattori epilettogeni. Altre patologie associate all'epilettogenesi sono l'ictus, le infezioni e le anomalie di sviluppo del SNC. Allo stesso modo, le anomalie genetiche associate all'epilessia sicuramente coinvolgono processi che scatenano specifiche serie di fattori epilettogeni.
3. *Le crisi sono episodiche.* I pazienti epilettici hanno crisi intermittenti e, a seconda delle cause sottostanti, molti pazienti sono completamente normali nei periodi intercritici, che possono durare mesi o anni. Questo vuol dire che vi sono importanti fattori precipitanti in grado di scatenare le crisi nei pazienti affetti da epilessia. Allo stesso modo, fattori precipitanti sono responsabili del verificarsi di crisi in alcuni soggetti non affetti da epilessia. Agiscono come fattori precipitanti alcuni processi fisiologici intrinseci, così come stress psicologici o fisici, deprivazione di sonno o le variazioni ormonali associate al ciclo mestruale. Fattori precipitanti sono anche alcuni fattori esogeni come l'esposizione a sostanze tossiche e alcuni farmaci.

Queste osservazioni dimostrano che le crisi epilettiche sono scatenate dall'interazione dinamica tra fattori endogeni, fattori epilettogenici e fattori precipitanti. Il rischio potenziale di ciascuno di questi deve essere atten-

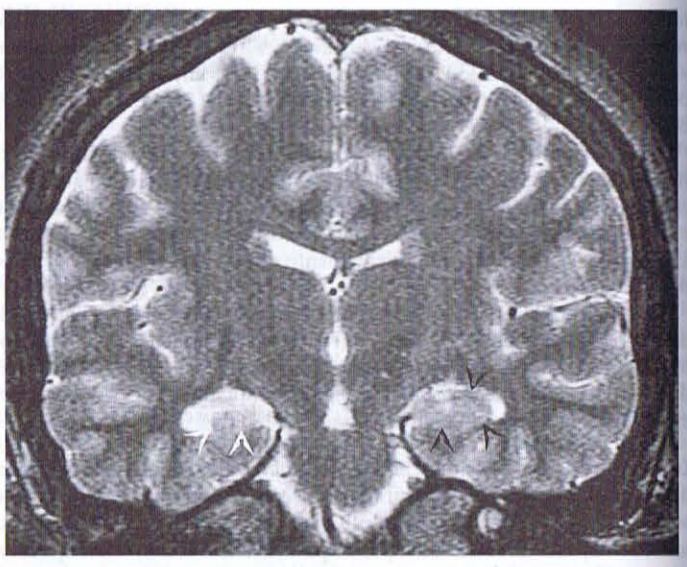


FIGURA 363-1 Epilessia del lobo temporale mesiale. I reperti EEG suggerivano, in questo paziente, la presenza di un focolaio epilettogeno nel lobo temporale destro. La RM T2-pesata ad alta risoluzione con tecnica spin-echo, eseguita su un piano coronale attraverso l'ippocampo, evidenzia iperintensità del segnale in corrispondenza dell'area dell'ippocampo di destra (*punte di freccia bianche*; si confronti con il normale ippocampo di sinistra (*punte di freccia nere*). Questo quadro depone fortemente per una sclerosi temporale mesiale.

TABELLA 363-3 CARATTERISTICHE DELLA SINDROME EPILETTICA DEL LOBO TEMPORALE MESIALE

Anamnesi

Storia di convulsioni febbrili	Raramente generalizzazione secondaria
Familiarità per epilessia	Remissione e riesacerbazione delle crisi
Esordio precoce	Crisi spesso intrattabili

Caratteristiche cliniche

Aura frequente	Disorientamento postcritico
Cessazione di ogni attività/sguardo fisso	Perdita di memoria
Automatismi complessi	Disfasia (se il focolaio epilettogeno è localizzato nell'emisfero dominante)
Interessamento unilaterale	

Esami di laboratorio

Punte unilaterali o bilaterali in sede temporale anteriore all'EEG
Ipometabolismo alla PET in fase intercritica
Ipoperfusione alla SPECT in fase intercritica
Deficit della memoria dopo somministrazione di amobarbital (test di Wada)

Riscontri alla RM

Dimensioni dell'ippocampo ridotte con aumento del segnale nelle sequenze T_2-pesate
Lobo temporale di piccole dimensioni
Corno temporale di dimensioni aumentate

Riscontri anatomopatologici

Perdita altamente selettiva di alcune popolazioni cellulari dell'ippocampo nella maggior parte dei casi

Nota: EEG, elettroencefalogramma; PET, tomografia a emissione di positroni; SPECT, tomografia a emissione di singolo fotone.

tamente valutato quando si pianifica la gestione del paziente con crisi epilettiche. Per esempio, il riscontro di fattori predisponenti (come la familiarità per epilessia) in un paziente con convulsioni febbrili può richiedere un follow-up più accurato e la necessità di una valutazione diagnostica più invasiva. L'identificazione di una lesione epilettogena aiuta a prevedere la ricorrenza delle crisi e a stabilire la durata della terapia. Infine, la rimozione o la modificazione di un fattore precipitante può essere un metodo più efficace e più sicuro per prevenire le crisi rispetto alla somministrazione di farmaci antiepilettici a scopo profilattico.

CAUSE DI EPILESSIA IN BASE ALL'ETÀ

Nella pratica è fondamentale prendere in considerazione l'età del paziente nell'indagare l'eziologia delle crisi epilettiche, dal momento che l'età è uno dei fattori più importanti sia per quanto riguarda l'incidenza sia per quanto riguarda le cause (Tab. 363-4). Nel *neonato* e nella *parte iniziale del primo anno di vita* tra le possibili cause di crisi epilettiche sono compresi l'encefalopatia ipossico-ischemica, i traumi, le infezioni del SNC, le anomalie congenite e i disturbi metabolici. I bambini nati da madri che fanno uso di sostanze neurotossiche come cocaina, eroina o etanolo possono presentare crisi epilettiche durante la fase di astinenza nei primi giorni di vita. L'ipoglicemia e l'ipocalcemia, che sono conseguenze di un insulto perinatale, possono scatenare crisi epilettiche dopo la nascita. Le crisi dovute a errori congeniti del metabolismo di solito si manifestano dopo l'inizio dell'alimentazione regolare, tipicamente 2 o 3 giorni dopo la nascita. Il deficit di piridossina (vitamina B_6), un'importante causa di crisi neonatali, può essere efficacemente trattato mediante supplementi della vitamina. Anche le forme idiopatiche o ereditarie di convulsioni neonatali benigne si verificano durante questo periodo.

Le crisi epilettiche più frequenti durante la *parte finale del primo anno di vita* e la *prima infanzia* sono le convulsioni febbrili, così definite perché si manifestano in presenza di iperpiressia e in assenza di infezioni del SNC o di altre cause definite. La prevalenza complessiva è di 3-5% e anche più alta in alcune parti del mondo come l'Asia. I pazienti hanno spesso una storia familiare di convulsioni febbrili o di epilessia. Le convulsioni febbrili di solito si manifestano tra i 3 mesi e i 5 anni e hanno un picco d'incidenza tra i 18 e i 24 mesi. Il quadro tipico è quello di un bambino che ha una crisi generalizzata tonico-clonica durante infezioni tipiche dell'infanzia come l'otite media, infezioni respiratorie o gastroenteriti. Generalmente la crisi si verifica durante la fase di ascesa della temperatura corporea (cioè il primo giorno) piuttosto che nel corso della malattia. Una convulsione febbrile semplice è un evento singolo, isolato, di breve durata e in apparenza simmetrico. Le convulsioni febbrili complesse sono caratterizzate da crisi ripetute, di durata superiore a 15 minuti o con caratteristiche focali. In genere un terzo dei pazienti con convulsioni febbrili presenta una recidiva, ma meno del 10% ha tre o più episodi. Il rischio di ricorrenza è maggiore quando le convulsioni febbrili si verificano durante il primo anno di vita. Le convulsioni febbrili semplici non si associano a un aumento del rischio di sviluppare epilessia, mentre quelle complesse si accompagnano a un rischio compreso tra il 2 e il 5%; altri fattori di rischio sono costituiti da deficit neurologici preesistenti e da una storia familiare di crisi non febbrili.

TABELLA 363-4 EZIOLOGIA DELLE CRISI EPILETTICHE

Neonati (< 1 mese)	Ipossia e ischemia perinatali Emorragia intracranica e traumi Infezioni acute del sistema nervoso centrale Disturbi metabolici (ipoglicemia, ipocalcemia, ipomagnesemia, deficit di piridossina) Astinenza da farmaci Disturbi dello sviluppo Malattie genetiche
Lattanti e bambini (> 1 mese e < 12 anni)	Convulsioni febbrili Malattie genetiche (metaboliche, degenerative, sindromi epilettiche primarie) Infezioni del sistema nervoso centrale Disturbi dello sviluppo Traumi Crisi idiopatiche
Adolescenti (12-18 anni)	Traumi Malattie genetiche Infezioni Neoplasie cerebrali Abuso di sostanze stupefacenti Crisi idiopatiche
Giovani adulti (18-35 anni)	Traumi Astinenza da alcol Abuso di sostanze stupefacenti Neoplasie cerebrali Crisi idiopatiche
Adulti (> 35 anni)	Malattie cerebrovascolari Neoplasie cerebrali Astinenza da alcol Disturbi metabolici (uremia, insufficienza epatica, alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico, ipoglicemia) Malattia di Alzheimer e altre patologie degenerative del sistema nervoso centrale Crisi idiopatiche

L'*età infantile* rappresenta il periodo in cui si manifesta la maggior parte delle sindromi epilettiche ben definite. Alcuni bambini per il resto sani sviluppano crisi generalizzate tonico-cloniche idiopatiche senza altre caratteristiche che possano far pensare a una sindrome specifica. L'epilessia del lobo temporale di solito si manifesta nell'età infantile e può essere correlata a sclerosi del lobo temporale mesiale (come parte della sindrome da epilessia del lobo temporale mesiale) o ad altre anomalie focali come la disgenesia corticale. Alcuni tipi di crisi parziali, incluse quelle con generalizzazione secondaria, possono rappresentare la manifestazione relativamente tardiva di un'alterazione dello sviluppo, di una lesione acquisita (come un trauma cranico), di un'infezione del SNC (soprattutto un'encefalite virale) o, molto raramente, di un tumore del SNC.

L'*adolescenza* e la *giovane età adulta* rappresentano un periodo di transizione durante il quale le sindromi epilettiche idiopatiche o geneticamente determinate, comprese l'epilessia mioclonica giovanile e le assenze a insorgenza giovanile sono meno comuni, mentre l'epilessia secondaria a patologie acquisite del SNC diviene la forma predominante. Le crisi epilettiche che si manifestano per la prima volta a questa età sono legate a un trauma cranico, a infezioni del SNC (comprese le parassitosi, come per es. la cisticercosi), a tumori cerebrali, ad anomalie congenite del SNC, all'uso di sostanze stupefacenti o all'astinenza da alcol.

Il trauma cranico è una causa comune di epilessia negli adolescenti e negli adulti. L'insulto può essere determinato da vari meccanismi e la probabilità di sviluppare epilessia è strettamente correlata alla gravità dell'insulto. Un paziente con un trauma aperto con presenza di una breccia ossea associata a emorragia intracranica, coma e amnesia post-traumatica prolungata presenta un rischio di sviluppare epilessia compreso tra il 40 e il 50%, mentre un paziente con un trauma chiuso associato a semplice contusione cerebrale ha un rischio che varia tra il 5 e il 25%. Crisi epilettiche ricorrenti generalmente si manifestano nel primo anno dopo il trauma cranico, anche se sono stati riportati intervalli di 10 anni o più. Studi controllati hanno evidenziato che un trauma cranico lieve, definito come una semplice contusione associata ad amnesia o a perdita di coscienza di durata inferiore a 30 minuti, è associato a una probabilità solo lievemente aumentata di sviluppare epilessia. Tuttavia, la maggior parte degli epilettologi si è trovata di fronte a pazienti che hanno presentato crisi epilettiche parziali nelle ore o nei giorni successivi a un trauma cranico di entità moderata e che hanno sviluppato in seguito un'epilessia cronica dello stesso tipo; questi sono rari esempi di epilessia cronica indotta da un trauma cranico moderato.

Negli *adulti più anziani* le cause più comuni di epilessia sono le malattie cerebrovascolari, i traumi (incluso l'ematoma subdurale), i tumori del SNC e le malattie degenerative. L'insulto cerebrovascolare è responsabile di circa il 50% di nuovi casi di epilessia in pazienti di età superiore a 65 anni. Le crisi epilettiche acute (cioè quelle che si verificano nella fase di esordio dell'ictus) sono più frequenti in presenza di un ictus embolico piuttosto che emorragico o trombotico. Crisi croniche si manifestano tipicamente da mesi ad anni dopo l'evento iniziale e si associano a tutti i tipi di ictus.

I disturbi metabolici come gli squilibri idroelettrolitici, l'ipo- o l'iperglicemia, l'insufficienza renale ed epatica, i disturbi endocrini, ematologici, le vasculiti e molte altre malattie sistemiche possono causare crisi epilettiche a qualunque età. È noto che molti farmaci e sostanze d'abuso sono in grado di scatenare crisi epilettiche (Tab. 363-5).

MECCANISMI PATOGENETICI

ORIGINE E PROPAGAZIONE DELLA CRISI

Una crisi epilettica parziale inizia in un'area molto limitata della corteccia e poi si diffonde alle regioni vicine; pertanto, è possibile distinguere una *fase di inizio* e una *fase di propagazione* della crisi stessa. La fase di inizio è caratterizzata da due eventi concomitanti che interessano un aggregato di neuroni: 1) una scarica ad alta frequenza di potenziali d'azione; 2) l'ipersincronizzazione. Questa attività elettrica improvvisa è causata da una depolarizzazione della membrana neuronale relativamente lunga, determinata dall'ingresso di calcio (Ca^{2+}) nella cellula, che comporta l'apertura dei ca-

TABELLA 363-5 FARMACI E ALTRE SOSTANZE CHE POSSONO CAUSARE CRISI EPILETTICHE

- Agenti alchilanti (per es., busulfan, clorambucil)
- Antimalarici (clorochina, meflochina)
- Antimicrobici/antivirali
  - β-lattamici e composti correlati
  - Chinoloni
  - Aciclovir
  - Isoniazide
  - Ganciclovir
- Anestetici e analgesici
  - Meperidina
  - Tramadolo
  - Anestetici locali
- Supplementi dietetici
  - Efedrina (ma huang)
  - Gingko
- Immunomodulatori
  - Ciclosporina
  - OKT3 (anticorpi monoclonali contro i linfociti T)
  - Tacrolimus
  - Interferoni
- Farmaci psicotropi
  - Antidepressivi
  - Antipsicotici
  - Litio
- Mezzi di contrasto radiografici
- Teofillina
- Sospensione di sostanze sedativo-ipnotiche
  - Alcol
  - Barbiturici (a breve durata d'azione)
  - Benzodiazepine (a breve durata d'azione)
- Farmaci oggetti ad abuso
  - Amfetamina
  - Cocaina
  - Fenciclidina
  - Metilfenidato
- Flumazenil[a]

[a] Nei pazienti dipendenti dalle benzodiazepine.

nali del sodio voltaggio-dipendenti, l'afflusso di ioni sodio e la generazione di potenziali d'azione ripetuti. Segue un'iperpolarizzazione mediata dai recettori del GABA o dai canali del potassio, a seconda del tipo di cellula. La scarica sincrona di un numero sufficiente di neuroni produce all'EEG una sequenza di onde più ampie e ripide definite "spike".

In condizioni normali la propagazione di questa attività elettrica improvvisa è impedita dall'iperpolarizzazione e da un'area di inibizione circostante creata da interneuroni inibitori. Un'attivazione sufficiente è in grado di reclutare i neuroni circostanti attraverso vari meccanismi. Le scariche ripetute portano a: 1) incremento del potassio extracellulare che riduce l'iperpolarizzazione e depolarizza i neuroni vicini; 2) accumulo di Ca^{2+} nei terminali presinaptici che aumenta il rilascio di neurotrasmettitori; 3) attivazione indotta dalla depolarizzazione dei recettori eccitatori NMDA, che causa l'afflusso di Ca^{2+} e l'attivazione dei neuroni. Il reclutamento di un numero sufficiente di neuroni conduce alla perdita dell'inibizione circostante e alla propagazione dell'attività critica sia alle aree vicine attraverso le connessioni corticali locali, sia a regioni più distanti mediante lunghe vie commissurali come il corpo calloso.

Molti fattori controllano l'eccitabilità neuronale e, di conseguenza, vi sono molti meccanismi potenziali in grado di modificare la propensione di un neurone a un'attività elettrica improvvisa. I meccanismi intrinseci al neurone includono le modificazioni della conduttanza ionica, le caratteristiche di risposta dei recettori di membrana, i sistemi tampone citoplasmatici, i secondi messaggeri e l'espressione proteica legata ai processi di trascrizione e di traduzione, nonché alle modificazioni post-traduzionali. I meccanismi estrinseci al neurone comprendono le variazioni della quantità e del tipo di neurotrasmettitori a livello della sinapsi, la modulazione dei recettori da parte di ioni extracellulari e di altre molecole e le caratteristiche temporali e spaziali dei segnali sinaptici e non sinaptici. Anche le cellule gliali come gli astrociti e gli oligodendrociti rivestono un ruolo importante in questi meccanismi.

Sono noti alcuni meccanismi che rendono conto dell'insorgenza di crisi. Per esempio, l'ingestione accidentale di acido damoico, un analogo del glutammato (il principale neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale), causa crisi profonde attraverso l'attivazione diretta dei recettori aminoacidici eccitatori del SNC. La penicillina, che abbassa la soglia epilettogena nell'uomo e scatena crisi epilettiche nei modelli sperimentali, riduce l'inibizione antagonizzando gli effetti del GABA sul suo recettore. I meccanismi di base di altri fattori precipitanti, come la deprivazione di sonno, la febbre, l'astinenza da alcol, l'ipossia e le infezioni, non sono ancora stati ben compresi, ma in questi casi probabilmente intervengono analoghe perturbazioni dell'eccitabilità neuronale. In maniera analoga, i fattori endogeni che determinano la soglia epilettogena individuale possono essere correlati a queste proprietà.

I meccanismi responsabili dell'esordio e della propagazione della maggior parte delle crisi generalizzate (come le crisi tonico-cloniche, miocloniche e atoniche) sono ancora poco conosciuti a causa della limitata comprensione delle connessioni tra i vari sistemi a livello cerebrale. Molto di più è noto riguardo all'origine dei complessi punta-onda generalizzati nelle assenze. Tali scariche sono correlate a ritmi di oscillazioni che normalmente si generano durante il sonno attraverso circuiti che connettono il talamo e la corteccia. Questa attività oscillatoria dipende dall'interazione tra recettori del GABA di tipo B, canali del calcio di tipo T e canali del potassio localizzati nel talamo. Studi farmacologici indicano che alterazioni di tali recettori e dei rispettivi canali causano assenze; pertanto, si ritiene che forme genetiche di epilessia di tipo assenza siano associate a mutazioni di questi componenti.

MECCANISMI DELL'EPILETTOGENESI

Il termine epilettogenesi si riferisce alla trasformazione di una rete neuronale normale in una rete cronicamente ipereccitabile. Vi è spesso un intervallo di mesi o anni tra l'iniziale insulto del SNC, come un trauma, un ictus o un'infezione, e la prima crisi epilettica. Sembra che il danno inneschi un processo che gradualmente riduce la soglia critica nella regione affetta, fino a quando si verifica una crisi spontanea. In molte forme genetiche e idiopatiche di epilessia l'epilettogenesi è presumibilmente determinata da eventi regolati durante lo sviluppo.

Studi anatomopatologici sull'ippocampo condotti in pazienti con epilessia del lobo temporale hanno indicato che nella zona colpita si verificano *variazioni strutturali dell'organizzazione neuronale*. Per esempio, molti pazienti con epilessia del lobo temporale mostrano una perdita altamente selettiva di neuroni che possono contribuire all'inibizione dei principali neuroni eccitatori nel giro dentato. È anche emerso che, in risposta alla perdita di neuroni, si verifica una riorganizzazione o rigenerazione collaterale (*sprouting*) dei neuroni sopravvissuti che modifica l'eccitabilità della rete neuronale. Alcune di queste variazioni sono state osservate in modelli sperimentali di crisi elettriche prolungate o di traumi cranici. Così, un insulto iniziale come un trauma cranico può portare a un'alterazione strutturale molto limitata, confinata a una regione ristretta, che provoca ipereccitabilità locale. L'ipereccitabilità locale conduce ad altri cambiamenti strutturali che evolvono fino a quando la lesione focale produce crisi epilettiche clinicamente evidenti. Questi modelli hanno evidenziato cambiamenti a lungo termine delle proprietà biochimiche intrinseche delle cellule, come anche variazioni croniche della funzione del recettore del glutammato o del GABA.

CAUSE GENETICHE DI EPILESSIA

Il più importante e recente progresso nella ricerca sull'epilessia è l'identificazione di mutazioni genetiche associate a una varietà di sindromi epilettiche (Tab. 363-2). Anche se tutte le mutazioni finora identificate causano forme di epilessia rare, la loro scoperta ha portato a progressi concettuali estremamente importanti. Per esempio, sembra che molte delle epilessie ereditarie idiopatiche (per es., le forme relativamente pure di epilessia nelle quali alle crisi clinicamente evidenti non corrispondono alterazioni strutturali del cervello) siano dovute a mutazioni che modificano la funzione dei canali ionici. Queste sindromi fanno inoltre parte di un gruppo più ampio di canalopatie che causano disturbi parossistici, come aritmie cardiache, atassia episodica, debolezza periodica ed emicrania emiplegica familiare. Al contrario, le mutazioni genetiche osservate nelle epilessie sintomatiche (disturbi nei quali altre anomalie neurologiche, come il deterioramento cognitivo, coesistono con le crisi) riguardano meccanismi che influenzano lo sviluppo del SNC o l'omeostasi dei neuroni. La sfida attuale è l'identificazione dei molteplici geni di suscettibilità alla base delle più comuni forme di epilessia idiopatica.

MECCANISMI D'AZIONE DEI FARMACI ANTIEPILETTICI

Si ritiene che i farmaci antiepilettici agiscano principalmente bloccando l'esordio o la propagazione delle crisi. Ciò avviene attraverso numerosi meccanismi che modificano l'attività dei canali ionici o dei neurotrasmettitori, e nella maggior parte dei casi i farmaci hanno effetti pleiotropici. I meccanismi includono l'inibizione dei potenziali d'azione dipendenti dal sodio con modalità frequenza-dipendente (per es., fenitoina, carbamazepina, lamotrigina, topiramato, zonisamide), l'inibizione dei canali del calcio voltaggio-dipendenti (fenitoina), la riduzione del rilascio di glutammato (lamotrigina), il potenziamento della funzione dei recettori del GABA (benzodiazepine e barbiturici) e l'incremento della disponibilità di GABA (acido valproico, gabapentin, tiagabina) e la modulazione del rilascio di vescicole sinaptiche (levetiracetam). I due farmaci più efficaci per le assenze, l'etosuccimide e l'acido valproico, probabilmente agiscono inibendo i canali del calcio di tipo T nei neuroni talamici.

Sebbene molti farmaci antiepilettici siano in grado di attenuare l'attività epilettica, non sono attualmente noti farmaci capaci di prevenire la formazione di un focolaio epilettico in seguito a un insulto al SNC. L'even-

tuale sviluppo di tali farmaci "antiepilettogenici" fornirà un importante mezzo per prevenire l'insorgenza di epilessia in seguito a insulti quali un trauma cranico, un ictus o un'infezione del SNC.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Crisi epilettica

Quando un paziente si presenta poco dopo una crisi, si impongono anzitutto l'attenzione ai parametri vitali, il supporto respiratorio e cardiovascolare e il trattamento delle crisi se queste si ripetono (vedi il paragrafo sulla terapia delle crisi epilettiche e dell'epilessia, più avanti). È importante riconoscere e trattare le condizioni a rischio per il paziente, come un'infezione del SNC, un disturbo metabolico o un'intossicazione da farmaci.

Al di fuori della fase acuta, la prima valutazione del paziente deve essere volta a indagare se si sono verificati episodi convulsivi in passato (Fig. 363-2). Se si tratta della prima crisi, occorre prendere in considerazione i seguenti punti: 1) stabilire se l'episodio riferito è veramente una crisi epilettica piuttosto che un altro evento parossistico; 2) individuare la causa della crisi attraverso l'identificazione dei fattori di rischio e degli eventi precipitanti; 3) valutare se vi siano le indicazioni per iniziare una terapia antiepilettica in aggiunta al trattamento della malattia di base.

Nel caso di un paziente con pregresse crisi o con epilessia già confermata, la valutazione deve essere diretta a: 1) identificare la causa sottostante e i fattori precipitanti; 2) determinare se la terapia antiepilettica in atto è adeguata.

ANAMNESI ED ESAME OBIETTIVO

Il primo obiettivo è stabilire se l'evento descritto è stato veramente una crisi. Un'anamnesi accurata è essenziale dal momento che *in molti casi la diagnosi di epilessia è una diagnosi clinica* – l'esame obiettivo e gli esami di laboratorio sono spesso normali. Occorre concentrare l'attenzione sui sintomi prima, durante e dopo l'episodio al fine di differenziare una crisi epilettica da altri eventi parossistici (vedi oltre, "Diagnosi differenziale delle crisi epilettiche"). Spesso le crisi epilettiche si verificano al di fuori dell'ospedale e il paziente può non avere consapevolezza delle fasi ictale e postictale; pertanto, è necessario interrogare con attenzione i testimoni dell'evento.

La raccolta dell'anamnesi dovrebbe anche focalizzarsi sui fattori di rischio e sugli eventi predisponenti. Indizi di una predisposizione alle crisi sono una storia di convulsioni febbrili, la presenza di un'aura o brevi crisi non riconosciute come tali, così come una storia familiare di epilessia. Dovrebbero essere ricercati fattori epilettogeni come un pregresso trauma cranico, un ictus, un tumore o un'infezione del sistema nervoso. Nei bambini un'attenta valutazione delle tappe fondamentali dello sviluppo può portare alla scoperta di una malattia del SNC. Occorre ricercare anche fattori precipitanti come la privazione di sonno, malattie sistemiche, disturbi elettrolitici o metabolici, un'infezione acuta, l'assunzione di farmaci che abbassano la soglia epilettogena (Tab. 363-5), di alcol o di sostanze stupefacenti.

L'esame obiettivo generale prevede la ricerca di segni di un'infezione o di una malattia sistemica. Un attento esame della cute consente di rilevare segni di malattie neurocutanee come la sclerosi tuberosa o la neurofibromatosi, così come di malattie croniche epatiche o renali. Il riscontro di organomegalia può indicare la presenza di un deficit metabolico e l'asimmetria degli arti può derivare da un insulto cerebrale avvenuto precocemente durante lo sviluppo. Occorre ricercare segni di trauma cranico e di abuso di alcol o di sostanze stupefacenti. All'esame obiettivo l'auscultazione del cuore e delle carotidi può fornire indizi di una predisposizione alle malattie cerebrovascolari.

Tutti i pazienti richiedono un esame obiettivo neurologico completo, con particolare attenzione a segni che possano essere indicativi di interessamento di un emisfero (vedi Cap. 361). Un'attenta valutazione delle funzioni cognitive (quindi della memoria, del linguaggio e del pensiero astratto) serve a evidenziare lesioni dei lobi frontale anteriore, parietale e temporale. L'esame del campo visivo aiuta a discriminare tra lesioni delle vie ottiche e lesioni dei lobi occipitali. Test di screening per la funzione motoria (tendenza alla pronazione, riflessi osteotendinei, deambulazione e coordinazione dei movimenti) suggeriscono lesioni della corteccia motoria (frontale) e test di valutazione della sensibilità (per es., estinzione al doppio stimolo) possono consentire di rilevare lesioni a livello della corteccia parietale.

ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI

Gli esami ematochimici di routine permettono di identificare le più comuni cause metaboliche di crisi epilettiche, come squilibri elettrolitici, alterazioni della glicemia, della calcemia o della magnesiemia e malattie epatiche o renali. Devono essere ricercate anche eventuali tossine nel sangue e nelle urine nei pazienti che appartengono a gruppi a rischio, soprattutto quando non sono stati identificati sicuri fattori precipitanti. La puntura lombare è indicata ogni volta che vi sia il sospetto di meningite o di encefalite ed è obbligatoria nei pazienti con HIV, anche in assenza di sintomi e segni di infezione.

STUDI ELETTROFISIOLOGICI

Tutti i pazienti con sospetta crisi epilettica dovrebbero essere sottoposti a un EEG. **L'EEG è discusso in dettaglio nel capitolo e31.**

Nella valutazione di un paziente con sospetta epilessia, la presenza di *attività critica all'EEG* durante un evento clinicamente evidente, per esempio un'attività anomala, ritmica, ripetitiva con inizio e fine bruschi, pone in maniera certa la diagnosi. L'assenza di attività critica all'EEG non permette di escludere la presenza di una sindrome epilettica dal momento che crisi semplici o complesse possono originare da una regione della corteccia che non è nel campo di derivazione degli elettrodi di superficie. L'EEG è sempre alterato nelle crisi tonico-cloniche generalizzate. Poiché le crisi epilettiche sono tipicamente poco frequenti e non prevedibili, spesso è impossibile riuscire a registrare un EEG durante un evento clinicamente evidente. Il monitoraggio continuo con video-EEG per i pazienti ospedalizzati e la registrazione delle 24 ore per i pazienti ambulatoriali hanno reso più facile osservare le alterazioni elettriche durante gli eventi clinici. In particolare, la telemetria video-EEG rappresenta oggigiorno un approccio di routine per una diagnosi accurata di epilessia nei pazienti con eventi scarsamente caratterizzati o affetti da crisi che risultano di difficile controllo.

La magnetoencefalografia (MEG) offre un'altra possibilità di valutazione non invasiva dell'attività corticale. Invece di misurare l'attività elettrica cerebrale, la MEG misura i piccoli campi magnetici generati da tale attività. L'attività epilettiforme rilevata alla MEG può essere analizzata, stimando la fonte di origine cerebrale, usando svariate tecniche matematiche. Questa stima del focolaio epilettico può essere quindi riprodotta su un'immagine anatomica del cervello, come un'immagine RM (vedi oltre) per generare un'immagine da fonte magnetica (*magnetic source image*, MSI). La MSI può essere d'aiuto per localizzare potenziali focolai critici.

L'EEG può anche essere utile nel periodo intercritico, evidenziando determinate anomalie che avvalorano fortemente la diagnosi di epilessia. Tale *attività epilettiforme* consiste in scariche anomale costituite da spike od onde appuntite. La presenza di attività epilettiforme non è specifica dell'epilessia, ma ha una più alta prevalenza nei pazienti con epilessia che nei soggetti sani. Tuttavia, anche in un soggetto con epilessia nota, all'inizio l'EEG intercritico eseguito di routine risulta normale in più del 60% dei casi. Quindi l'EEG non permette di porre diagnosi di epilessia in molti casi.

L'EEG aiuta anche a classificare il tipo di crisi epilettica e a scegliere i farmaci anticonvulsivanti. Per esempio, un'attività punta-onda episodica generalizzata si osserva di solito in pazienti con assenze tipiche, ma si può rilevare anche in altre sindromi epilettiche generalizzate. La diagnosi di epilessia parziale, come quella del lobo temporale o del lobo frontale, viene avvalorata dalla presenza di scariche focali nei periodi intercritici in determinate sedi sull'EEG.

L'EEG convenzionale può essere usato anche per valutare la prognosi nelle sindromi epilettiche; in generale, un EEG normale indica una prognosi migliore, mentre un EEG anormale o un'attività epilettiforme diffusa suggeriscono una prognosi peggiore. Sfortunatamente l'EEG non può essere utilizzato per prevedere quali pazienti con condizioni predisponenti, come un trauma cranico o un tumore cerebrale, svilupperanno epilessia, poiché in tali circostanze l'attività epilettiforme si osserva comunemente, indipendentemente dal verificarsi di crisi.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Quasi tutti i pazienti con crisi di nuova insorgenza dovrebbero essere sottoposti a esami neuroradiologici dell'encefalo per escludere lesioni strutturali che possano esserne responsabili. La sola potenziale eccezione a questa regola è rappresentata dai bambini con anamnesi certa ed esame obiettivo suggestivo di sindrome epilettica generalizzata benigna, come per esempio l'assenza. La RM si è dimostrata superiore alla tomografia computerizzata (TC) nell'evidenziare lesioni strutturali associate all'epilessia. In alcuni casi evidenzia lesioni, come tumori, malformazioni vascolari o altre patologie, che necessitano di terapia immediata. L'introduzione di metodiche di RM più recenti, come la tecnica FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*), ha aumentato la sensibilità nell'individuare anomalie dell'architettura corticale, come l'atrofia dell'ippocampo associata a sclerosi temporale mesiale, come pure anomalie della migrazione neuronale corticale. In tali circostanze queste scoperte possono non portare a una terapia immediata, ma forniscono una spiegazione alle crisi del paziente e suggeriscono la necessità di una terapia anticonvulsivante o di un'eventuale resezione chirurgica.

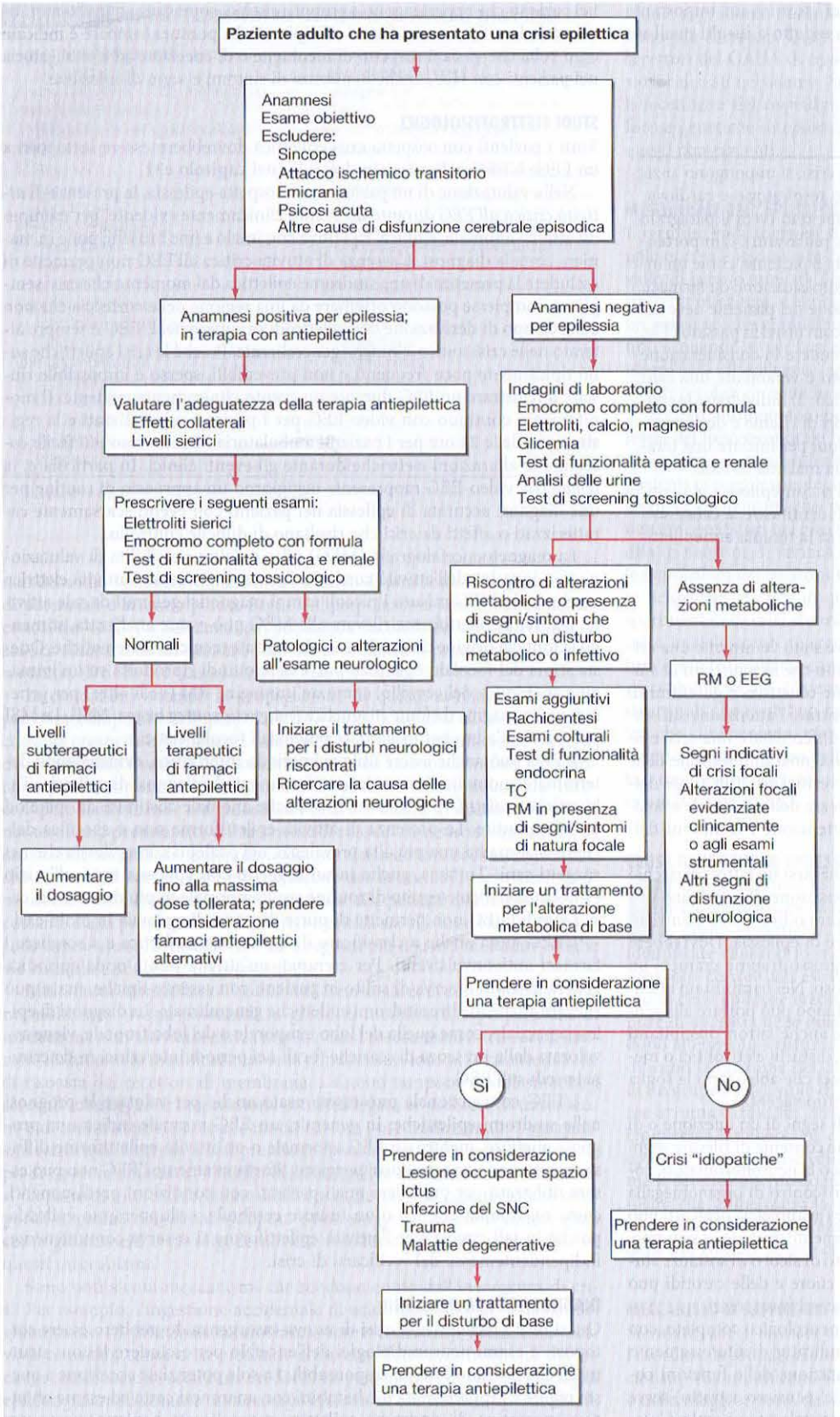


FIGURA 363-2 Valutazione di un paziente adulto che ha presentato una crisi epilettica. TC, tomografia computerizzata; RM, risonanza magnetica; EEG, elettroencefalogramma; SNC, sistema nervoso centrale.

Nel paziente con sospetta infezione del SNC o con una lesione espansiva, può essere effettuata in emergenza una TC dell'encefalo qualora la RM non sia immediatamente disponibile. In ogni caso, è di solito utile eseguire uno studio RM dopo pochi giorni dalla valutazione iniziale. Le procedure di imaging funzionali, come la tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET) e la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (*single photon emission computed tomography*, SPECT), sono usate per valutare alcuni pazienti con epilessia refrattaria alla terapia medica (vedi oltre).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE CRISI EPILETTICHE

I disturbi che possono simulare una crisi epilettica sono riportati nella tabella 363-6. Nella maggior parte dei casi le crisi epilettiche possono essere distinte da altre condizioni attraverso un'attenta raccolta dell'anamnesi e gli esami di laboratorio. A seconda del caso, si possono richiedere esami aggiuntivi come una registrazione video-EEG, un EEG con deprivazione di sonno, test neurovegetativi o studi cardiaci per giungere a una diagnosi corretta. Due delle più comuni sindromi non epilettiche che entrano nella diagnosi differenziale sono discusse di seguito.

SINCOPE

(vedi anche Cap. 21) Il problema diagnostico più frequente è la distinzione tra una crisi generalizzata e una sincope. Le osservazioni del paziente e dei testimoni che possono aiutare a distinguere tra le due condizioni sono riportate nella tabella 363-7. Le caratteristiche di una crisi epilettica includono la presenza di un'aura, la cianosi, la perdita di coscienza, le manifestazioni motorie che durano più di 30 secondi, la confusione nella fase post-ictale, il dolore muscolare e la sonnolenza. Al contrario, è più probabile un episodio sincopale se l'evento è provocato da un dolore acuto o dall'ansia, oppure si verifica immediatamente dopo essersi alzati dalla posizione supina o seduta. Nei pazienti con sincope la perdita di coscienza di solito è preceduta da stanchezza, sudorazione profusa, nausea e visione tubulare ed è relativamente breve. La cefalea o l'incontinenza di solito suggeriscono una crisi, ma in alcune occasioni possono verificarsi anche in caso di sincope. Un breve periodo (in genere da 1 a 10 secondi) di attività motoria convulsiva si osserva spesso immediatamente dopo l'esordio di un episodio sincopale, soprattutto se il paziente rimane in posizione eretta dopo lo svenimento (per es., sulla poltrona del dentista) e quindi presenta una prolungata riduzione della perfusione cerebrale. In rari casi un episodio sincopale scatena una crisi tonico-clonica completa. In tali casi l'attenzione del medico deve concentrarsi sia sulle cause di sincope che sulla possibilità che il paziente sia suscettibile a sviluppare crisi epilettiche ricorrenti.

CRISI PSICOGENE

Le crisi psicogene sono manifestazioni non epilettiche che assomigliano alle convulsioni. Spesso rientrano nell'ambito di una reazione di conversione psicosomatica scatenata da uno stress psicosociale. Alcuni comportamenti, come movimenti di oscillazione della testa da una parte all'altra, ampie scosse asimmetriche agli arti, contratture ai quattro arti senza perdita di coscienza, movimenti pelvici in avanti, sono più spesso espressione di una crisi psicogena piuttosto che di una crisi epilettica. Le crisi psicogene spesso durano più a lungo delle crisi epilettiche e possono aumentare e diminuire di intensità nell'arco di minuti o di ore. D'altra parte, la distinzione sul solo piano clinico è difficile ed esistono molti esempi di errori diagnostici compiuti da epilettologi esperti. Ciò è vero soprattutto per le crisi psicogene che assomigliano a crisi parziali complesse, dal momento che le manifestazioni comportamentali nelle crisi epilettiche parziali complesse (soprattutto a origine dal lobo frontale) possono essere estremamente inusuali e in entrambi i casi l'EEG standard

TABELLA 363-6 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEGLI EPISODI CONVULSIVI

- Sincope
  - Vasovagale
  - Da aritmia cardiaca
  - Da cardiopatie valvolari
  - Da insufficienza cardiaca
  - Da ipotensione ortostatica
- Disturbi psicologici
  - Crisi psicogene
  - Iperventilazione
  - Attacchi di panico
- Disturbi metabolici
  - Assenze da alcolici
  - Sospensione di alcol
  - Delirium tremens
  - Ipoglicemia
  - Ipossia
  - Sostanze psicoattive (per es., allucinogeni)
- Emicrania
  - Emicrania confusionale
  - Emicrania basilare
- Attacco ischemico transitorio (TIA)
  - TIA dell'arteria basilare
- Disturbi del sonno
  - Narcolessia-cataplessia
  - Mioclonia benigna durante il sonno
- Disturbi del movimento
  - Tic
  - Mioclonia non epilettica
  - Coreoatetosi parossistica
- Di particolare importanza nei bambini
  - Emicrania con dolori addominali ricorrenti e vomito
  - Vertigine parossistica benigna
  - Apnea
  - Pavor nocturnus
  - Sonnambulismo

può essere normale. La registrazione video-EEG è spesso utile quando le caratteristiche cliniche non sono diagnostiche. Le crisi tonico-cloniche generalizzate determinano sempre marcate anomalie EEG durante e dopo la crisi. Nel caso di sospette crisi parziali complesse a origine dal lobo temporale, per individuare il focolaio epilettico bisogna fare ricorso a elettrodi aggiuntivi, come quelli sfenoidali, oltre a quelli superficiali standard. Anche la misurazione dei livelli sierici di prolattina può aiutare a discriminare tra crisi organiche e psicogene, dal momento che la maggior parte delle crisi generalizzate e molte crisi parziali complesse sono accompagnate da un aumento dei livelli sierici di prolattina (nei successivi 30 minuti del periodo post-ictale), mentre ciò non si osserva nelle crisi psicogene. La diagnosi di crisi psicogena non esclude quella di epilessia, dal momento che le due patologie spesso coesistono.

T CRISI EPILETTICHE ED EPILESSIA

La terapia dell'epilessia è quasi sempre multimodale e include il trattamento delle condizioni sottostanti che causano le crisi, l'allontanamento dei fattori precipitanti, la riduzione della frequenza delle crisi attraverso una terapia profilattica con farmaci antiepilettici o con la chirurgia e un eventuale supporto psicologico. Il piano terapeutico deve essere individualizzato, dati i differenti tipi e cause delle crisi, come anche le differenze di efficacia e tossicità degli antiepilettici in ciascun paziente. Nella maggior parte dei casi un neurologo con esperienza nella terapia dell'epilessia deve stabilire una strategia di trattamento. Inoltre, i pazienti con epilessia refrattaria o quelli trattati con più farmaci dovrebbero essere strettamente monitorati.

TABELLA 363-7 CARATTERISTICHE CLINICHE DIFFERENZIALI TRA CRISI TONICO-CLONICA GENERALIZZATA E SINCOPE

Caratteristiche	Crisi epilettiche	Sincope
Fattori scatenanti	Solitamente nessuno	Stress emozionale, manovra di Valsalva, ipotensione ortostatica, cause cardiache
Sintomi premonitori	Nessuno o aura	Stanchezza, nausea, diaforesi, restringimento a tunnel del campo visivo
Postura all'esordio	Variabile	In genere eretta
Passaggio allo stato di incoscienza	Spesso immediato	Graduale nell'arco di alcuni secondi[a]
Durata dello stato di incoscienza	Alcuni minuti	Alcuni secondi
Durata dei movimenti tonico-clonici	30-60 secondi	Mai oltre i 15 secondi
Espressione del volto durante l'attacco	Cianosi, bava alla bocca	Pallore
Disorientamento e sonnolenza dopo l'attacco	Da alcuni minuti a ore	<5 minuti
Dolorabilità dei muscoli dopo l'attacco	Spesso	A volte
Morsicatura della lingua	A volte	Raramente
Incontinenza	A volte	A volte
Cefalea	A volte	Raramente

[a] Può essere improvviso se la sincope è dovuta ad alcuni tipi di aritmie cardiache.

TERAPIA DELLE MALATTIE DI BASE Se la sola causa di una crisi è un disturbo metabolico come un'alterazione degli elettroliti sierici o della glicemia, allora la terapia deve essere volta a risolvere il problema metabolico evitando così il ripetersi delle crisi. La terapia con farmaci antiepilettici di solito non è necessaria, a meno che il disturbo metabolico non possa essere corretto prontamente e il paziente rischi di avere altre crisi. Se la causa apparente di una crisi è un farmaco (per es., teofillina) o l'uso di sostanze illecite (per es., cocaina), la terapia appropriata è la sospensione del farmaco; non sono necessari farmaci antiepilettici a meno che successivamente si verifichino crisi in assenza di tali fattori precipitanti.

Le crisi epilettiche causate da una lesione strutturale del SNC, come un tumore cerebrale, una malformazione vascolare o un ascesso cerebrale, possono non ripetersi dopo un appropriato trattamento della lesione sottostante. Tuttavia, nonostante la rimozione della lesione strutturale, vi è il rischio che rimanga un focolaio epilettico nel tessuto circostante o che il focolaio si sviluppi de novo come risultato della gliosi e di altri processi indotti dalla chirurgia, dall'irradiazione o da altre terapie. La maggior parte dei pazienti, quindi, è mantenuta in trattamento con un farmaco antiepilettico per almeno un anno, e un tentativo di sospendere i farmaci viene compiuto solo se il paziente è rimasto completamente libero da crisi. Se le crisi sono refrattarie alla terapia medica, il paziente può beneficiare della rimozione chirurgica della regione epilettogena (vedi oltre).

RIMOZIONE DEI FATTORI PRECIPITANTI Sfortunatamente sono poco noti i fattori in grado di scatenare una crisi in un paziente affetto da epilessia. Alcuni pazienti sono in grado di identificare situazioni particolari che abbassano la loro soglia epilettogena; tali situazioni andrebbero evitate. Per esempio, se un paziente presenta crisi quando ha dormito poco, bisognerebbe consigliargli di mantenere un ciclo sonno-veglia più regolare. Molti pazienti notano l'associazione tra l'assunzione di alcol e l'insorgenza di crisi; essi dovrebbero quindi modificare le loro abitudini per quanto riguarda il bere. Vi sono anche casi relativamente rari di pazienti con crisi indotte da stimoli altamente specifici come i video-giochi, la musica o la voce di un individuo ("epilessia riflessa"). Se vi è correlazione tra stress e crisi, sono d'aiuto tecniche di riduzione dello stress come l'esercizio fisico, la meditazione e l'assistenza psicologica.

TERAPIA CON ANTIEPILETTICI La terapia antiepilettica rappresenta il caposaldo del trattamento della maggior parte dei pazienti con epilessia. L'obiettivo principale è prevenire completamente le crisi evitando gli effetti collaterali, e questo può essere ottenuto utilizzando preferibilmente un solo farmaco e uno schema terapeutico facile da seguire. La classificazione delle crisi è un elemento importante nel pianificare il trattamento, dal momento che alcuni farmaci antiepilettici hanno differenti attività nei confronti di vari tipi di crisi. Tuttavia, esiste una considerevole sovrapposizione tra alcuni farmaci antiepilettici e la scelta della terapia è spesso determinata più dalle necessità specifiche del paziente, in particolare dalla sua valutazione soggettiva degli effetti collaterali.

Quando iniziare la terapia antiepilettica La terapia antiepilettica dovrebbe essere iniziata in tutti i casi di pazienti con crisi ricorrenti a eziologia sconosciuta o da causa nota che non può essere rimossa. Resta controversa la questione riguardo all'eventuale istituzione di una terapia antiepilettica in un paziente che ha presentato una singola crisi. I pazienti che hanno presentato una sola crisi dovuta a una lesione come un tumore, un'infezione o un trauma, che è chiaramente epilettogena, vanno trattati. Il rischio di ricorrenza di crisi in un paziente con epilessia apparentemente non scatenata da alcun fattore o idiopatica è incerto, con stime tra il 31 e il 71% nei primi 12 mesi dopo la prima crisi. Questa incertezza nasce dalle differenze tra i tipi e le eziologie delle crisi epilettiche riportate in vari studi epidemiologici pubblicati. In generale, fattori di rischio certi associati a crisi ricorrenti sono i seguenti: 1) esame neurologico positivo; 2) crisi che si presentano come stato di male; 3) paralisi di Todd post-ictale; 4) familiarità per crisi; 5) EEG patologico. La maggior parte dei pazienti con uno o più di uno di questi fattori di rischio è candidata al trattamento. Questioni come il lavoro o la guida possono influenzare la decisione di intraprendere o meno la terapia. Per esempio, un paziente che ha avuto una sola crisi, di natura idiopatica, ma che svolge un lavoro nel quale deve guidare un'autovettura, preferirà assumere farmaci antiepilettici piuttosto che rischiare di avere un'altra crisi con conseguente ritiro della patente.

Scelta dei farmaci antiepilettici I farmaci antiepilettici disponibili negli Stati Uniti sono elencati nella **tabella 363-8** e le principali caratteristiche farmacologiche dei farmaci comunemente utilizzati sono riportate nella **tabella 363-9**. In tutto il mondo, farmaci più vecchi come fenitoina, acido valproico, carbamazepina ed etosuccimide vengono generalmente usati come terapia di

TABELLA 363-8 FARMACI ANTIEPILETTICI PIÙ INDICATI NEI VARI TIPI DI CRISI

Crisi tonico-cloniche generalizzate primarie	Crisi parziali[a]	Assenze	Assenze atipiche, crisi miocloniche o atoniche
Prima scelta			
Acido valproico Lamotrigina Topiramato	Carbamazepina Fenitoina Lamotrigina Oxcarbazepina Acido valproico	Acido valproico Etosuccimide	Acido valproico Lamotrigina Topiramato
Alternative			
Zonisamide[b] Fenitoina Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Primidone Felbamato	Levetiracetam[b] Topiramato Tiagabina[b] Zonisamide[b] Gabapentina[b] Fenobarbital Primidone Felbamato	Lamotrigina Clonazepam	Clonazepam Felbamato

[a] Comprendono le crisi parziali semplici, parziali complesse e secondariamente generalizzate.
[b] Come terapia aggiuntiva.

prima scelta per la maggior parte delle sindromi epilettiche poiché sono efficaci quanto i farmaci recentemente immessi sul mercato e molto meno costosi. La maggior parte dei nuovi farmaci, diventati disponibili negli ultimi anni, è utilizzata in aggiunta o come terapia alternativa, quantunque alcuni vengano utilizzati in monoterapia come agenti di prima linea.

Oltre all'efficacia, i fattori che influenzano la scelta del farmaco iniziale includono la modalità di assunzione (per es., una sola volta al giorno contro tre o quattro volte al giorno) e i potenziali effetti collaterali. A tale riguardo, numerosi nuovi farmaci presentano il vantaggio di una relativa mancanza di interazioni farmacologiche e un regime di dosaggio più semplice. Quasi tutti i farmaci antiepilettici comunemente utilizzati provocano effetti collaterali dose-dipendenti quali sedazione, atassia e diplopia. Uno stretto follow-up è richiesto per garantire che gli effetti collaterali siano prontamente riconosciuti e trattati. Molti dei farmaci più vecchi e alcuni più recenti possono anche causare effetti di tossicità idiosincrasica come eruzioni cutanee, aplasia midollare o epatotossicità. Sebbene rari, tali effetti collaterali dovrebbero essere presi in considerazione al momento della scelta del farmaco e i pazienti devono essere informati sui sintomi o segni che dovrebbero indurli ad allertare il medico curante. Per alcuni farmaci si raccomanda l'esecuzione di test di laboratorio (per es., esame emocromocitometrico e test di funzionalità epatica) prima di iniziare la terapia (al fine di stabilire i valori di base di riferimento) e durante la fase iniziale della terapia, quando si aggiusta il dosaggio.

Scelta del farmaco antiepilettico per le crisi parziali La carbamazepina (o la oxcarbazepina, un farmaco correlato), la fenitoina, la lamotrigina e il topiramato rappresentano oggigiorno i farmaci di scelta approvati per il trattamento iniziale delle crisi parziali, comprese quelle secondariamente generalizzate. Per lo più presentano un'efficacia molto simile, e le differenze in termini di farmacocinetica e tossicità rappresentano i principali fattori determinanti per l'utilizzo in uno specifico paziente. Per esempio, la fenitoina ha un'emivita relativamente lunga e offre il vantaggio di una posologia di una o due volte al giorno, rispetto alle due o tre volte al giorno necessarie per molti degli altri farmaci. A ogni modo, la fenitoina segue una cinetica di saturazione, così che anche piccoli incrementi del dosaggio al di sopra di una dose standard di mantenimento possono causare effetti collaterali marcati. Questa rappresenta una delle cause principali di tossicità acuta da fenitoina. L'utilizzo a lungo termine della fenitoina è associato a effetti estetici di difficile gestione (per es., irsutismo, sviluppo di lineamenti grossolani del volto e ipertrofia gengivale) e a effetti sul metabolismo osseo, al punto che spesso viene evitata nei pazienti giovani che probabilmente dovranno essere trattati molti anni. Un vantaggio della carbamazepina (che è anche disponibile in una formulazione a lento rilascio) consiste nel fatto che il suo metabolismo segue una farmacocinetica di primo ordine e la relazione tra dose del farmaco, livelli sierici e tossicità è lineare. La carbamazepina può causare leucopenia, anemia aplastica o epatotossicità ed è quindi controindicata nei pazienti con predisposizione a tali condizioni patologiche. L'oxcarbazepina ha il vantaggio di essere metabolizzata in un modo che evita la formazione di un metabolita intermedio responsabile di alcuni effetti collaterali della carbamazepina. L'oxcarbazepina presenta anche meno interazioni con farmaci rispetto alla carbamazepina. La lamotrigina tende a essere ben tollerata in termini di effetti collaterali. Tuttavia, i pazienti devono porre particolare attenzione riguardo alla possibilità di un rash cutaneo durante le fasi iniziali della terapia. Quest'ultimo può essere grave e condurre alla sindrome di Steven-Johnson se non viene riconosciuto e se il farmaco non viene sospeso immediatamente. Tale rischio può essere ridotto iniziando con piccole dosi. La lamotrigina deve essere introdotta a basse dosi quando usata in aggiunta all'acido valproico, poiché il valproato inibisce il metabolismo della lamotrigina prolungandone sostanzialmente l'emivita. Il topiramato è stato recentemente approvato per la monoterapia delle crisi parziali e le crisi primitivamente generalizzate. Al pari di alcuni degli altri farmaci antiepilettici, il topiramato può causare un significativo rallentamento psicomotorio e altri disturbi cognitivi e non dovrebbe essere utilizzato nei pazienti a rischio di sviluppare il glaucoma o calcoli renali.

L'acido valproico è un'alternativa efficace per alcuni pazienti con crisi parziali, soprattutto se secondariamente generalizzate. Gli effetti collaterali a livello gastroenterico sono minori se il valproato è utilizzato nella formulazione semisodica. L'acido valproico, in rari casi, provoca soppressione midollare reversibile ed epatotossicità; per tale motivo ne va monitorata la tossicità attraverso esami di laboratorio. Questo farmaco deve essere evitato nei pazienti con preesistente malattia del midollo osseo o del fegato. Lo scompenso epatico irreversibile e fatale, che si presenta come effetto collaterale idiosincrasico piuttosto che dose-correlato, è una complicanza relativamente rara; il rischio è maggiore nei bambini di età inferiore ai 2 anni, soprattutto in quelli che assumono altri farmaci antiepilettici o che sono portatori di errori congeniti del metabolismo.

Levetiracetam, tiagabina, zonisamide e gabapentina sono altri farmaci correntemente utilizzati per il trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria. Il fenobarbital e altri barbiturici venivano comunemente utilizzati in passato come terapia di prima linea per molte forme di epilessia. Tuttavia, i barbiturici frequentemente causano sedazione nell'adulto, iperattività nel bambino e altre alterazioni più subdole delle funzioni cognitive; il loro uso, pertanto, dovrebbe essere limitato a situazioni nelle quali non esiste alcun trattamento alternativo adeguato.

Scelta del farmaco antiepilettico per le crisi generalizzate L'acido valproico e la lamotrigina sono attualmente considerati la migliore scelta iniziale per il trattamento delle crisi tonico-cloniche primitivamente generalizzate. La fenitoina, seguita dal topiramato, dalla carbamazepina e dalla zonisamide, rappresentano valide alternative. L'acido valproico è anche particolarmente efficace nelle assenze, nelle crisi miocloniche e nelle crisi atoniche ed è perciò il farmaco di scelta nei pazienti con sindromi epilettiche generalizzate che presentano forme miste di crisi. È importante ricordare che sia la carbamazepina che la fenitoina possono peggiorare alcuni tipi di crisi generalizzate, comprese le assenze, le crisi miocloniche, le crisi toniche e atoniche. L'etosuccimide è un farmaco particolarmente efficace per il trattamento di assenze non complicate, ma non è utile per le crisi tonico-cloniche o parziali. In rari casi l'etosuccimide provoca soppressione midollare e per tale motivo è necessario un monitoraggio periodico del numero dei globuli rossi. La lamotrigina risulta particolarmente efficace nelle sindromi con forme di epilessia miste e generalizzate come l'epilessia mioclonica giovanile e la sindrome di Lennox-Gastaut. Il topiramato, la zonisamide e il felbamato possono avere un'efficacia approssimativamente uguale.

Inizio e monitoraggio della terapia Dal momento che la risposta a ogni farmaco antiepilettico non è prevedibile, i pazienti dovrebbero essere attentamente informati circa l'approccio alla terapia. L'obiettivo è prevenire le crisi e ridurre gli effetti collaterali; la determinazione della dose ottimale del farmaco è spesso oggetto di studio di trial ed è soggetta a errori. Questo processo può richiedere mesi o anche periodi più lunghi se la frequenza di base delle crisi è bassa. La maggior parte dei farmaci anticonvulsivanti va introdotta a piccole dosi per minimizzare gli effetti collaterali; effetti indesiderati minori, come una moderata sedazione o lievi variazioni delle funzioni cognitive, regrediscono di solito dopo pochi giorni dall'inizio della terapia. Le dosi iniziali sono, di solito, rappresentati dai valori più bassi riportati nella colonna dei dosaggi della tabella 363-9. Successivi incrementi vanno attuati solo dopo avere raggiunto uno stato di equilibrio con la dose precedente (per es., dopo un intervallo di cinque o più emivite).

Può essere molto utile monitorare i livelli sierici del farmaco per stabilire il dosaggio iniziale. Tuttavia, i range terapeutici pubblicati delle concentrazioni sieriche dei farmaci sono solo una guida approssimativa per determinare la dose corretta per un determinato paziente. Fattori chiave sono la frequenza delle crisi e la presenza di effetti collaterali, non i dati di laboratorio. I metodi convenzionali misurano la quantità totale del farmaco (il farmaco libero e quello legato a proteine). Tuttavia, è la concentrazione del farmaco libero che riflette i livelli extracellulari nel cervello ed è meglio correlata all'efficacia. Così, i pazienti con bassi livelli di proteine sieriche (per es., bassi livelli di albumina da insufficienza epatica o renale) possono presentare un aumento del rapporto tra farmaco libero e legato a proteine, ma la concentrazione del farmaco libero può essere sufficiente per il controllo delle crisi. In questi pazienti a volte si rileva un livello "subterapeutico" del farmaco, ma la dose va modificata solo se le crisi non sono ben controllate e non per raggiungere la concentrazione "terapeutica". In tali pazienti è utile monitorare la concentrazione del farmaco libero. Nella pratica clinica il monitoraggio dei livelli sierici dei farmaci antiepilettici serve non solo nella fase iniziale e di aggiustamento della terapia, ma anche per valutare la compliance del paziente al trattamento.

Se si ripresentano crisi nonostante un graduale incremento fino alla dose massima tollerata e una buona compliance, diventa necessario passare a un altro far-

TABELLA 363-9 FARMACI ANTIEPILETTICI D'USO COMUNE: DOSAGGIO ED EFFETTI AVVERSI

Principio attivo	Principali indicazioni	Dose e intervallo tra le dosi	Emivita	Range terapeutico	Effetti avversi		Interazioni farmacologiche
					Neurologici	Sistemici	
Fenitoina (difenil-idantoina)	Crisi tonico-cloniche (grande male) Esordio focale	300-400 mg/die (adulti 3-4 mg/kg; bambini 4-8 mg/kg), 1-2 volte al giorno	24 ore (ampia variabilità, dose-dipendente)	10-20 µg/ml	Capogiri Diplopia Atassia Incoordinazione motoria Confusione	Iperplasia gengivale Linfoadenopatia Irsutismo Osteomalacia Accentuazione delle pieghe al volto Rash cutanei	Livelli aumentati dall'isoniazide, dai sulfamidici e dalla fluoxetina Livelli ridotti dai farmaci che determinano induzione enzimatica[a] Alterazione del metabolismo dei folati
Carbamazepina	Crisi tonico-cloniche Esordio focale	600-1800 mg/die (bambini 15-35 mg/kg), 2-4 volte al giorno	10-17 ore	6-12 µg/ml	Atassia Capogiri Senso di stordimento Diplopia	Anemia aplastica Leucopenia Irritazione gastrointestinale Epatossicità Iponatriemia	Livelli ridotti dai farmaci che determinano induzione enzimatica[a] Livelli aumentati dall'eritromicina, dal propoxifene, dalla cimetidina, dall'isoniazide e dalla fluoxetina
Acido valproico	Crisi tonico-cloniche Assenze Assenze atipiche Crisi miocloniche Esordio focale	750-2000 mg/die (20-60 mg/kg), 2-4 volte al giorno	15 ore	50-125 µg/ml	Atassia Sedazione Tremore	Epatotossicità Trombocitopenia Irritazione gastrointestinale Aumento ponderale Alopecia transitoria Iperammoniemia	Livelli ridotti dai farmaci che determinano induzione enzimatica[a]
Lamotrigina	Esordio focale Crisi tonico-cloniche Assenze atipiche Crisi miocloniche Sindrome di Lennox-Gastaut	150-500 mg/die, 2 volte al giorno	25 ore 14 ore (con farmaci induttori enzimatici) 59 ore (con acido valproico)	Non stabilito	Senso di stordimento Diplopia Sedazione Atassia Cefalea	Rash cutanei Sindrome di Stevens-Johnson	Livelli ridotti dai farmaci che determinano induzione enzimatica[a] e dai contracettivi orali Livelli aumentati dall'acido valproico
Etosuccimide	Assenze (piccolo male)	750-1250 mg/die (20-40 mg/kg), 1-2 volte al giorno	Adulti 60 ore Bambini 30 ore	40-100 µg/ml	Atassia Sonnolenza Cefalea	Irritazione gastrointestinale Rash cutanei Soppressione midollare	
Gabapentina	Esordio focale	900-2400 mg/die, 3-4 volte al giorno	5-9 ore	Non stabilito	Sedazione Senso di stordimento Atassia Affaticamento	Irritazione gastrointestinale Aumento ponderale Edema	Non sono state segnalate interazioni significative
Topiramato	Esordio focale Crisi tonico-cloniche Sindrome di Lennox-Gastaut	200-400 mg/die, 2 volte al giorno	20-30 ore	Non stabilito	Rallentamento psicomotorio Sedazione Disturbi della parola o del linguaggio Affaticamento Parestesie	Calcoli renali (evitare l'uso con altri inibitori dell'anidrasi carbonica) Glaucoma Perdita di peso Ipoidrosi	Livelli ridotti dai farmaci che determinano induzione enzimatica[a]
Tiagabina	Esordio focale Crisi tonico-cloniche	32-56 mg/die, 2-4 volte al giorno	7-9 ore	Non stabilito	Confusione Sedazione Depressione Capogiri Disturbi della parola o del linguaggio Parestesie Psicosi	Irritazione gastrointestinale	Livelli ridotti da farmaci che determinano induzione enzimatica[a]
Fenobarbital	Crisi tonico-cloniche Esordio-focale	60-180 mg/die (adulti 1-4 mg/kg; bambini 3-6 mg/kg)	90 ore (70 ore nei bambini)	10-40 µg/ml	Sedazione Atassia Confusione Capogiri Riduzione della libido Depressione	Rash cutanei	Livelli aumentati dall'acido valproico e dalla fenitoina
Primidone	Crisi tonico-cloniche Esordio focale	750-1000 mg/die (10-25 mg/kg), 2-3 volte al giorno	Primidone 8-15 ore Fenobarbital 90 ore	Primidone 4-12 µg/ml Fenobarbital 10-40 µg/ml	Come per il fenobarbital		

(Segue)

TABELLA 363-9 FARMACI ANTIEPILETTICI D'USO COMUNE: DOSAGGIO ED EFFETTI AVVERSI (CONTINUA)

Principio attivo	Principali indicazioni	Dose e intervallo tra le dosi	Emivita	Range terapeutico	Effetti avversi		Interazioni farmacologiche
					Neurologici	Sistemici	
Clonazepam	Assenze Assenze atipiche Crisi miocloniche	1-12 mg/die (0,1-0,2 mg/kg), 1-3 volte al giorno	24-48 ore	10-70 ng/ml	Atassia Sedazione Sonnolenza	Anoressia	Livelli ridotti dai farmaci determinano induzione enzimatica[a]
Felbamato	Esordio focale Sindrome di Lennox-Gastaut	2400-3600 mg/die (bambini 45 mg/kg), 3-4 volte al giorno	16-22 ore	Non stabilito	Insonnia Capogiri Sedazione Cefalea	Anemia aplastica Insufficienza epatica Calo ponderale Irritazione gastrointestinale	Aumenta i livelli di acido valproico, carbamazepina e dei metaboliti attivi della carbamazepina
Levetiracetam	Esordio focale	1000-3000 mg/die, 2 volte al giorno	6-8 ore	Non stabilito	Sedazione Affaticamento Incoordinazione Psicosi Sedazione	Anemia Leucopenia	Nessuna nota
Zonisamide	Esordio focale	200-400 mg/die, 1-2 volte al giorno	50-68 ore	Non stabilito	Sedazione Capogiri Confusione Cefalea Psicosi	Anoressia Calcoli renali	Livelli ridotti dai farmaci che determinano induzione enzimatica[a]
Oxcarbazepina	Esordio focale	900-2400 mg/die (bambini 30-45 mg/kg), 2 volte al giorno	10-17 ore (per il metabolita attivo)	Non stabilito	Affaticamento Atassia Capogiri Diplopia Vertigini Cefalea	Vedi Carbamazepina	Livelli ridotti dai farmaci che determinano induzione enzimatica[a] Può indurre un aumento dei livelli di fenitoina

[a] Fenitoina, carbamazepina e fenobarbital.

maco antiepilettico. Questo passaggio di solito avviene mantenendo il primo farmaco mentre si aggiunge il secondo. La dose del secondo farmaco dovrebbe essere aggiustata in modo da ridurre la frequenza delle crisi senza causare tossicità. Una volta che ciò sia avvenuto il primo farmaco può essere gradualmente sospeso (di solito in alcune settimane, a meno che non vi sia una tossicità significativa). A questo punto la dose del secondo farmaco viene ottimizzata in base alla risposta per quanto concerne le crisi e agli effetti collaterali. La monoterapia dovrebbe essere l'obiettivo ideale, quando possibile.

Quando interrompere la terapia Nel complesso, circa il 70% dei bambini e il 60% degli adulti in cui le crisi sono completamente controllate con i farmaci antiepilettici possono, alla fine, interrompere la terapia. Il profilo descritto di seguito è associato alla maggiore possibilità di non presentare crisi dopo la sospensione del farmaco: 1) completo controllo delle crisi per un periodo di 1-5 anni; 2) un solo tipo di crisi, o parziali o generalizzate; 3) esame obiettivo neurologico normale, comprese le funzioni cognitive; 4) EEG normale. L'intervallo libero da crisi da considerare appropriato non è noto e indubbiamente varia nelle diverse forme di epilessia. Tuttavia, sembra ragionevole sospendere la terapia dopo 2 anni in un paziente che soddisfa tutti i criteri elencati, è motivato a interrompere il trattamento e ha compreso chiaramente i potenziali rischi e benefici. Nella maggior parte dei casi è preferibile ridurre gradualmente la dose del farmaco nell'arco di 2 o 3 mesi. Le crisi si presentano di solito nei primi 3 mesi dopo la sospensione della terapia e si deve consigliare ai pazienti di evitare, in questo periodo, situazioni potenzialmente pericolose, come guidare e nuotare.

Terapia dell'epilessia refrattaria Approssimativamente un terzo dei pazienti con epilessia non risponde al trattamento con un singolo farmaco antiepilettico; diventa quindi necessario utilizzare una combinazione di farmaci per controllare le crisi. I pazienti con epilessia focale correlata a una lesione strutturale sottostante o quelli con crisi multiple e ritardo dello sviluppo richiedono una terapia con più farmaci. Non vi sono attualmente linee guida chiare per la polifarmacoterapia, sebbene in teoria una combinazione di farmaci con differenti meccanismi d'azione possa essere più utile. Nella maggior parte dei casi la combinazione iniziale prevede l'associazione di farmaci di prima scelta, per esempio carbamazepina, fenitoina, acido valproico e lamotrigina. Se questi farmaci non sono efficaci, si aggiungono agenti più recenti come il levetiracetam o il topiramato. I pazienti con crisi miocloniche resistenti all'acido valproico possono trarre beneficio dall'aggiunta di clonazepam e quelli con assenze possono rispondere alla combinazione di acido valproico ed etosuccimide. Anche nel caso della polifarmacoterapia si rende necessario un monitoraggio della risposta terapeutica, della tossicità e delle concentrazioni sieriche dei farmaci e occorre tenere conto delle potenziali interazioni tra i farmaci. Se non si osserva un miglioramento, si può aggiungere un terzo farmaco. Se si rileva una risposta positiva, il meno efficace o il meno tollerato dei due farmaci iniziali può essere gradualmente sospeso.

TERAPIA CHIRURGICA DELL'EPILESSIA REFRATTARIA Circa il 20% dei pazienti con epilessia è resistente alla terapia medica nonostante gli sforzi per individuare una combinazione efficace di farmaci antiepilettici. Per alcuni la chirurgia può essere estremamente efficace nel ridurre in maniera sostanziale la frequenza delle crisi e, in certi casi, per raggiungere un controllo completo dell'epilessia. Comprendere il valore della chirurgia è importante soprattutto quando, al momento della diagnosi, ci si trova di fronte a un paziente con una sindrome epilettica che è considerata farmaco-resistente. Piuttosto che sottoporre il paziente ad anni di terapia medica inefficace e di disagio psicosociale, peraltro con l'incrementata mortalità associata al persistere delle crisi, si dovrebbe attuare un approccio efficiente ma relativamente breve con la terapia medica e poi indirizzarlo alla valutazione chirurgica.

Il più comune approccio chirurgico ai pazienti con epilessia del lobo temporale consiste nella resezione della regione anteromediale del lobo temporale (lobectomia temporale) o in una rimozione più limitata dell'ippocampo e dell'amigdala sottostanti (amigdaloippocampectomia). Le crisi focali che insorgono in regioni diverse dal lobo temporale possono essere eliminate attraverso una resezione limitata della neocorteccia e la rimozione precisa di una determinata lesione (lesionectomia). Quando non è possibile rimuovere la regione corticale, a volte si può far ricorso a sezioni subpiali multiple che interrompono le connessioni intracorticali e quindi impediscono la diffusione della scarica epilettica. L'emisferectomia o la resezione multilobare sono utili per alcuni pazienti con crisi gravi dovute ad anomalie emisferiche come l'emimegaloencefalopatia o altre anomalie displasiche, mentre la rimozione del corpo calloso si è dimostrata efficace per crisi toniche o atoniche disabilitanti, di solito nell'ambito di una sindrome epilettica mista (per es., sindrome di Lennox-Gastaut).

La valutazione preoperatoria ha lo scopo di identificare le basi funzionali e strutturali della sindrome epilettica. Si ricorre al monitoraggio video-EEG per definire la sede anatomica del focolaio epilettico e per correlare l'attività elettrofisiologica anomala alle caratteristiche cliniche della crisi. La registrazione di routine dal cuoio capelluto, se necessario associata a quella sfenoidale, di solito è sufficiente a localizzare il focolaio; i progressi negli studi di neuroimaging hanno reso meno frequente il monitoraggio elettrofisiologico invasivo con elettrodi impiantati in profondità o subdurali. La RM ad alta risoluzione, talvolta associata alla magnetoencefalografia, è usata di routine per identificare lesioni strutturali. Studi di immagine funzionali come la SPECT e la PET sono esami aggiuntivi che possono aiutare a confermare la localizzazione di una regione apparentemente epilettogenica. Una volta identificato il focolaio epilettico, si può ricorrere a studi aggiuntivi, che includono una valutazio-

ne neuropsicologica e il test con l'amobarbital intracarotideo (test di Wada) per individuare le aree del linguaggio e della memoria e determinare le possibili conseguenze funzionali della rimozione chirurgica della regione epilettogenica. In alcuni casi l'estensione esatta della regione da rimuovere viene determinata durante la procedura chirurgica attraverso un mappaggio corticale basato sulla performance del paziente, dopo di che si procede a una resezione precisa. Questo prevede la registrazione elettrocorticografica compiuta mediante elettrodi localizzati sulla superficie cerebrale in modo da identificare l'estensione delle anomalie epilettiformi. Se la regione che deve essere rimossa si trova in prossimità o all'interno di regioni cerebrali che potrebbero essere deputate a funzioni sensitive, motorie o del linguaggio, si esegue il mappaggio attraverso la stimolazione elettrica corticale con il paziente sveglio per determinare la funzione delle regioni corticali in questione, in modo da evitare di rimuovere aree della corteccia fondamentali e per minimizzare i deficit postchirurgici.

I progressi nella valutazione prechirurgica e nelle tecniche di microchirurgia hanno condotto a un graduale incremento delle percentuali di successo della chirurgia nell'epilessia. Complicanze clinicamente significative si verificano in meno del 5% dei casi e l'uso delle procedure di mappaggio funzionale ha marcatamente ridotto le sequele neurologiche dovute alla rimozione di tessuto cerebrale. Per esempio, il 70% dei pazienti sottoposti a lobectomia temporale resta libero da crisi e il 15-25% presenta una riduzione del 90% della frequenza delle crisi. Un marcato miglioramento è stato osservato anche in pazienti trattati con emisferectomia per gravissimi disturbi epilettici dovuti a vaste anomalie emisferiche. In genere dopo il trattamento chirurgico i pazienti devono essere mantenuti in terapia con farmaci antiepilettici; tuttavia, la significativa riduzione della frequenza delle crisi dopo la chirurgia resettiva migliora notevolmente la qualità di vita di questi soggetti.

Non tutti i pazienti refrattari alla terapia medica sono candidabili alla resezione chirurgica. Per esempio, alcuni pazienti presentano crisi che originano da più punti, rendendo inaccettabile il rischio di prosecuzione delle crisi o di potenziale danno causato dalla chirurgia. La stimolazione del nervo vago (*vagus nerve stimulation*, VNS) può essere utile in alcuni di questi casi, sebbene il beneficio per la maggior parte dei pazienti sembri estremamente limitato; l'efficacia della VNS, infatti, non sembra essere maggiore rispetto al tentativo con un altro farmaco, che raramente è utile se il paziente si è dimostrato refrattario ai primi due o tre farmaci. Il preciso meccanismo d'azione della VNS non è noto, sebbene studi sperimentali abbiano dimostrato che la stimolazione dei nuclei del vago porta a un'attivazione diffusa di vie corticali e subcorticali e a un incremento della soglia convulsiva. Gli effetti avversi della chirurgia sono rari e gli effetti collaterali della stimolazione, tra cui raucedine, tosse e dispnea transitorie, sono in genere lievi.

Nonostante siano ancora in corso di sviluppo, vi sono alcune terapie aggiuntive che probabilmente potranno apportare benefici ai pazienti affetti da epilessia refrattaria al trattamento medico. Studi preliminari suggeriscono che la radiochirurgia stereotassica può essere efficace in alcune forme di crisi parziali. Ha destato grande interesse anche lo sviluppo di dispositivi impiantabili che possono segnalare l'esordio di una crisi (in alcuni casi prima che la crisi diventi clinicamente evidente) e rilasciare una scarica elettrica o un farmaco direttamente all'interno del focus epilettico bloccando l'evento sul nascere.

STATO EPILETTICO

Per "stato di male epilettico" si intende una condizione caratterizzata da crisi continue o da crisi distinte ripetitive con compromissione dello stato di coscienza nel periodo intercritico. Lo stato epilettico è distinto in diversi sottotipi, tra cui lo stato di male epilettico generalizzato convulsivo (SEGC) (crisi generalizzate con anomalie elettroencefalografiche persistenti, coma e movimenti tonico-clonici) e lo stato epilettico non convulsivo (crisi di assenza o crisi parziali persistenti, confusione o parziale compromissione dello stato di coscienza e minime anomalie motorie). La durata dell'attività critica sufficiente per la definizione di stato di male epilettico è stata tradizionalmente considerata pari a 15-30 minuti. In ogni caso, una definizione più pratica consiste nel considerare lo stato di male epilettico come una situazione nella quale la durata delle crisi comporta l'utilizzo rapido della terapia antiepilettica. Per lo SEGC questo avviene tipicamente quando le crisi durano più di 5 minuti.

Lo stato di male epilettico generalizzato convulsivo è un'emergenza e deve essere trattato immediatamente. La crisi prolungata può, infatti, portare a disfunzione cardiorespiratoria, ipertermia e disturbi metabolici che a loro volta inducono un danno neuronale irreversibile. Inoltre, i neuroni possono essere danneggiati anche dopo che sono stati somministrati bloccanti neuromuscolari, in quanto l'attività critica può persistere all'EEG. Le più comuni cause di stato di male sono la sospensione dei farmaci antiepilettici o la mancata compliance alla terapia, i disturbi metabolici, la tossicità da farmaci, infezioni e tumori del SNC, epilessia refrattaria e traumi cranici.

Uno stato di male generalizzato è certo quando il paziente presenta crisi subentranti. Tuttavia, dopo 30-45 minuti di crisi ininterrotte i segni possono diventare incredibilmente subdoli. I pazienti possono mostrare movimenti clonici moderati soltanto delle dita, o movimenti fini e rapidi degli occhi. Si possono verificare episodi parossistici di tachicardia, ipertensione e midriasi. In tali casi l'EEG può rappresentare il solo mezzo per porre la diagnosi. Pertanto, se il paziente non ha più crisi evidenti ma resta ancora in coma, occorre eseguire un EEG per escludere uno stato di male. Ovviamente ciò è essenziale anche quando un paziente affetto da SEGC è stato paralizzato mediante blocco neuromuscolare allo scopo di proteggere le vie aeree.

Il primo passo nella gestione di un paziente in SEGC prevede il mantenimento delle funzioni cardiovascolari e il controllo dell'ipertermia, l'esecuzione di un rapido esame medico e neurologico, la ricerca di un accesso venoso e l'esecuzione di esami ematochimici per individuare eventuali anomalie metaboliche. La terapia antiepilettica dovrebbe essere iniziata senza ritardo; un approccio terapeutico è illustrato nella **figura 363-3**.

Il trattamento dello stato epilettico non convulsivo è in qualche modo meno urgente rispetto a quello dello SEGC, poiché le crisi in atto non si accompagnano alle gravi anomalie metaboliche osservate nello SEGC. Tuttavia, poiché le evidenze disponibili suggeriscono che lo stato epilettico non convulsivo, specialmente quello causato da attività critica focale in atto, sia associato a danno cellulare nella regione del focoloaio della crisi, tale quadro dovrebbe essere trattato il più rapidamente possibile usando lo stesso approccio generale descritto per lo SEGC.

GESTIONE DI ALTRI PROBLEMI LEGATI ALLE CRISI

COMPORTAMENTO NEL PERIODO INTERCRITICO

Gli effetti avversi dell'epilessia spesso vanno oltre il verificarsi di crisi e l'estensione di questi effetti dipende ampiamente dall'eziologia, dal grado di controllo delle crisi e dalla presenza di effetti collaterali della terapia antiepilettica. Molti pazienti con epilessia sono completamente normali tra le crisi e conducono una vita normale e produttiva. Al contrario, pazienti con crisi secondarie allo sviluppo di anomalie o lesioni cerebrali acquisite possono presentare un deterioramento della funzione cognitiva o altri deficit neurologici. Anomalie EEG frequenti nei periodi intercritici sono associate a una disfunzione subdola della memoria e dell'attenzione. I pazienti con molte crisi, soprattutto quelle che originano nel lobo temporale, spesso no-

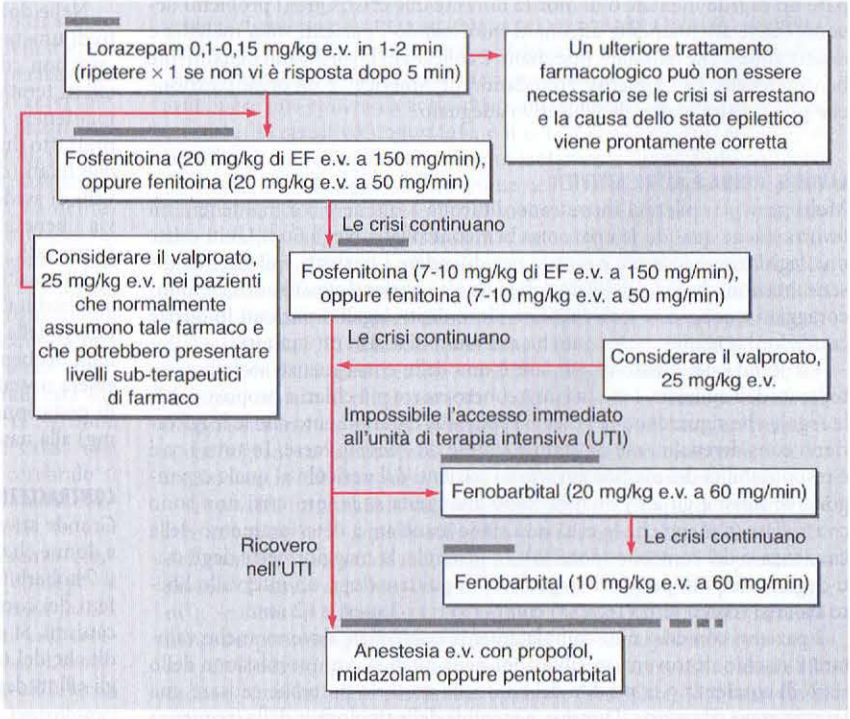


FIGURA 363-3 Terapia farmacologica dello stato di male epilettico tonico-clonico generalizzato negli adulti. Le barre orizzontali indicano la durata approssimativa dell'infusione del farmaco. e.v., per via endovenosa; EF, equivalenti di fenitoina.

tano un deterioramento della memoria a breve termine che può progredire nel tempo.

I pazienti epilettici rischiano di sviluppare numerosi problemi psichiatrici quali depressione, ansia e psicosi. Questo rischio varia in maniera considerevole, dipendendo da molti fattori, tra cui l'eziologia, la frequenza e la gravità delle crisi, l'età del paziente e la storia precedente. La depressione colpisce circa il 20% dei pazienti e l'incidenza di suicidi è più alta nei pazienti epilettici rispetto alla popolazione generale. La depressione va trattata con assistenza psicologica e terapia farmacologica. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina tipicamente non hanno effetti sulle crisi, mentre gli antidepressivi triciclici possono abbassare la soglia epilettogena. L'ansia a volte è la manifestazione di una crisi e un comportamento ansioso o psicotico può essere parte di un delirium post-ictale. La psicosi post-ictale è un fenomeno raro che di solito si verifica dopo un periodo di aumentata frequenza delle crisi. Tipicamente, si osserva un breve intervallo di lucidità che dura più di una settimana, seguito da giorni o settimane caratterizzati da uno stato di agitazione psicotica. La psicosi di solito si risolve spontaneamente, ma può richiedere un trattamento con farmaci antipsicotici o ansiolitici.

Vi sono opinioni discordanti sul fatto che alcuni pazienti con epilessia (soprattutto epilessia del lobo temporale) abbiano una "personalità interictale" stereotipata. L'opinione predominante è che nella maggior parte dei casi la personalità inusuale o anormale osservata in tali pazienti non sia dovuta all'epilessia, ma rappresenti il risultato di una sottostante lesione cerebrale strutturale, degli effetti dei farmaci antiepilettici o di fattori psicosociali correlati alla sofferenza associata a una malattia cronica.

MORTALITÀ CORRELATA ALL'EPILESSIA

I pazienti epilettici hanno un rischio di morte che è approssimativamente 2 o 3 volte superiore a quello della popolazione di controllo senza epilessia. L'aumento della mortalità è dovuto nella maggior parte dei casi alle cause di base dell'epilessia, come tumori o ictus nei pazienti più anziani. Tuttavia, un numero significativo di pazienti muore per incidenti, stato epilettico e una sindrome nota come *morte improvvisa inattesa nei pazienti epilettici*, che di solito colpisce persone giovani e tende a verificarsi di notte. La causa è sconosciuta; potrebbe essere correlata agli effetti delle crisi, mediati dal tronco cerebrale, sul ritmo cardiaco o sulla funzione polmonare.

PROBLEMI PSICOSOCIALI

Esistono pregiudizi riguardo all'epilessia, anche se l'atteggiamento sta lentamente cambiando nelle società con efficaci programmi di educazione alla salute. Molti pazienti epilettici nutrono timori, come la paura di sviluppare un ritardo mentale o di morire durante una crisi. Questi problemi devono essere attentamente affrontati informando i pazienti sulla malattia e assicurandosi che familiari, insegnanti e colleghi di lavoro siano ugualmente ben informati. La "Epilepsy Foundation of America" è un'organizzazione che può fornire materiale educativo adeguato.

LAVORO, GUIDA E ALTRE ATTIVITÀ

Molti pazienti epilettici incontrano difficoltà a ottenere o a mantenere un lavoro, anche quando le crisi sono ben controllate. Negli Stati Uniti esiste una legislazione federale e statale per difendere i pazienti epilettici da discriminazioni da parte dei datori di lavoro e i pazienti stessi andrebbero incoraggiati a conoscere e rivendicare i loro diritti legali. I pazienti in queste condizioni possono contare anche sull'aiuto di assistenti sanitari.

La perdita del diritto di guidare è una delle conseguenze sociali meno tollerate dell'epilessia. I medici dovrebbero essere più chiari a proposito delle regole che riguardano la guida e l'epilessia, dal momento che le leggi variano considerevolmente da stato a stato e da Paese a Paese. In tutti i casi è responsabilità del medico avvertire i pazienti del pericolo al quale espongono se stessi e gli altri quando sono alla guida se le loro crisi non sono controllate (a meno che le crisi non siano associate a deterioramento della coscienza o del controllo motorio). In generale, la maggior parte degli stati degli Stati Uniti permette ai pazienti di guidare dopo un intervallo libero da crisi (con o senza terapia) compreso tra i 3 mesi e i 2 anni.

I pazienti con crisi non completamente controllate devono anche valutare il rischio di trovarsi in situazioni nelle quali la compromissione dello stato di coscienza o la perdita del controllo motorio potrebbe causare una lesione grave o la morte. Dunque, a seconda della tipologia e della frequenza delle crisi, molti pazienti devono essere istruiti sulla necessità di evitare lavori su ponteggi o con macchinari pesanti o di avere sempre una persona vicino quando svolgono attività come fare il bagno o nuotare.

PROBLEMI PARTICOLARI LEGATI ALL'EPILESSIA NELLE DONNE

EPILESSIA CATAMENIALE

Alcune donne presentano un marcato incremento della frequenza delle crisi epilettiche nel periodo mestruale. Ciò è spiegato sia dagli effetti degli estrogeni e del progesterone sull'eccitabilità neuronale sia dalle variazioni della concentrazione dei farmaci anticonvulsivanti dovute a un'alterazione delle proteine di legame. L'acetazolamide (alla dose di 250-500 mg/die), somministrata a partire da 7-10 giorni prima dell'inizio della mestruazione fino al termine del sanguinamento, si è dimostrata efficace come terapia di supporto. Alcune pazienti possono trarre beneficio dall'incremento della dose dei farmaci antiepilettici durante il periodo mestruale o dal controllo del ciclo mestruale attraverso l'uso di contraccettivi orali. I progestinici naturali possono essere d'aiuto in un sottogruppo di queste donne.

GRAVIDANZA

La maggior parte delle donne epilettiche che va incontro a una gravidanza ha una gestazione non complicata e partorisce un bambino sano. Tuttavia, l'epilessia comporta alcuni importanti rischi durante la gravidanza. La frequenza delle crisi rimane invariata in circa il 50% delle donne, aumenta nel 30% e diminuisce nel 20%. Queste variazioni della frequenza delle crisi sono attribuite agli effetti endocrini sul SNC, alle modificazioni della farmacocinetica dei farmaci antiepilettici (come l'accelerazione del metabolismo epatico o gli effetti sulle proteine sieriche di legame) e a variazioni nella compliance. È utile controllare le pazienti a intervalli frequenti durante la gravidanza e monitorare i livelli sierici dei farmaci antiepilettici. La valutazione della concentrazione del farmaco non legato può essere utile se si osserva un incremento della frequenza delle crisi o un peggioramento degli effetti collaterali dei farmaci antiepilettici.

L'incidenza complessiva delle anomalie fetali nei bambini nati da madri epilettiche è del 5-6%, rispetto al 2-3% nelle donne sane. Questo aumento delle anomalie del feto è dovuto in parte agli effetti teratogeni dei farmaci antiepilettici e il rischio aumenta se la paziente assume più di un antiepilettico (per es., è del 10% se si assumono 3 farmaci). Inizialmente era stata descritta una sindrome attribuita alla fenitoina, caratterizzata da dismorfismo facciale, labbro leporino, palatoschisi, difetti cardiaci e ipoplasia delle dita e delle unghie, ma oggi è noto che questa sindrome si verifica anche con altri farmaci di prima scelta (acido valproico e carbamazepina). L'acido valproico e la carbamazepina sono associati a un'incidenza dell'1-2% di difetti del tubo neurale, contro un'incidenza nella popolazione generale dello 0,5-1%. Poco si conosce attualmente sulla sicurezza dei farmaci di più recente introduzione, sebbene recenti segnalazioni suggeriscano un'incidenza più elevata dell'atteso di labio-palatoschisi associata all'utilizzo di lamotrigina durante la gravidanza.

Nelle donne epilettiche in gravidanza è raccomandato il mantenimento di una terapia efficace, dal momento che il potenziale danno dovuto a crisi non controllate sulla madre e sul feto è considerato maggiore degli effetti teratogeni dei farmaci antiepilettici. Quando possibile, è prudente mantenere la paziente in monoterapia alla più bassa dose efficace, soprattutto durante il primo trimestre. Le pazienti dovrebbero assumere anche folati (da 1 a 4 mg die) perché i farmaci antiepilettici riducono i livelli di acido folico e quindi favoriscono i difetti del tubo neurale; tuttavia i benefici di tale trattamento in questo contesto non sono stati ancora provati.

I farmaci che determinano induzione enzimatica, come la fenitoina, il fenobarbital e il primidone, causano un deficit transitorio e reversibile dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti in circa in 50% dei neonati. Sebbene l'emorragia neonatale sia poco comune, la madre dovrebbe essere trattata con vitamina K per os (20 mg die) nelle ultime 2 settimane di gestazione e al bambino dovrebbe essere somministrata vitamina K (1 mg) alla nascita.

CONTRACCEZIONE

Grande attenzione è richiesta quando si prescrivono farmaci antiepilettici a donne che assumono contraccettivi orali. La carbamazepina, la fenitoina, il fenobarbital e il topiramato antagonizzano in maniera significativa gli effetti dei contraccettivi orali attraverso l'induzione enzimatica e altri meccanismi. Si possono consigliare forme alternative di contraccezione o modifiche del trattamento farmacologico contraccettivo per controbilanciare gli effetti degli antiepilettici.

ALLATTAMENTO

I farmaci antiepilettici sono escreti nel latte materno in quantità variabile. Il rapporto tra concentrazione del farmaco nel latte materno e concentrazione

sierica è di circa l'80% per l'etosuccimide, del 40-60% per il fenobarbital, del 40% per la carbamazepina, del 15% per la fenitoina e del 5% per l'acido valproico. In considerazione dei benefici complessivi dell'allattamento materno e della mancanza di evidenze di un danno a lungo termine nei bambini esposti agli antiepilettici, le madri epilettiche vanno incoraggiate ad allattare i loro figli. La questione va riconsiderata, tuttavia, qualora il bambino presenti segni legati agli effetti dei farmaci, come sonnolenza o inappetenza.

BIBLIOGRAFIA

CHANG B, LOWENSTEIN DH: Mechanisms of disease: Epilepsy. N Engl J Med 349:1257, 2003

DUNCAN JS et al: Adult epilepsy. Lancet 367:1087, 2006

FRENCH JA et al: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 62:1252, 2004

——: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 62:1261, 2004

KARCESKI S et al: Treatment of epilepsy in adults: Expert opinion, 2005. Epilepsy Behav 7(Suppl 1):S1, 2005

LOWENSTEIN DH, ALLDREDGE BK: Status epilepticus. N Engl J Med 338:970, 1998

LUCIANO AL, SHORVON SD: Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. Ann Neurol 62:375, 2007

PACK AM, MORRELL MJ: Treatment of women with epilepsy. Semin Neurol 22:289, 2002

TAN NC et al: Genetic dissection of the common epilepsies. Curr Opin Neurol 19:157, 2006

WIEBE S et al: A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. N Engl J Med 345:311, 2001

364 Malattie cerebrovascolari

Wade S. Smith, Joey D. English, S. Claiborne Johnston

Le malattie cerebrovascolari comprendono le patologie più comuni e disabilitanti: ictus ischemico, ictus emorragico e anomalie cerebrovascolari come aneurismi intracranici e malformazioni arterovenose. Esse causano circa 200 000 morti ogni anno negli Stati Uniti e costituiscono la principale causa di disabilità. L'incidenza delle malattie cerebrovascolari aumenta con l'età, e si prevede che il numero di ictus aumenti con l'invecchiamento della popolazione generale, con un raddoppio delle morti per ictus negli Stati Uniti entro il 2030. La maggior parte delle malattie cerebrovascolari si manifesta con l'esordio improvviso di un deficit neurologico focale, come se il paziente fosse "colpito dalla mano di Dio". Un ictus, o accidente cerebrovascolare, è indicato dall'esordio improvviso di un deficit neurologico focale, attribuibile a una causa vascolare focale. Pertanto la definizione di ictus è clinica, e gli studi strumentali comprendenti l'imaging cerebrale sono di supporto alla diagnosi. Le manifestazioni cliniche di ictus sono estremamente variabili a causa della complessa anatomia del cervello e della sua vascolarizzazione. L'*ischemia cerebrale* è causata da una riduzione del flusso ematico che dura più di diversi secondi. I sintomi neurologici si manifestano nell'arco di secondi, venendo a mancare il glicogeno nei neuroni e quindi il deficit energetico si instaura rapidamente. Se l'interruzione del flusso persiste per più di pochi minuti, ne deriva l'*infarto* o la morte del tessuto cerebrale. Quando il flusso sanguigno viene ripristinato rapidamente, il tessuto cerebrale va incontro a recupero completo delle proprie funzioni, e i sintomi del paziente sono solo transitori: questo evento prende il nome di *attacco ischemico transitorio* (*transient ischemic attack*, TIA). La definizione standard di TIA richiede che tutti i segni e sintomi neurologici regrediscano entro 24 ore, anche se vi è evidenza neuroradiologica di una nuova lesione cerebrale permanente; si parla di ictus nel caso in cui i segni e i sintomi neurologici persistano per più di 24 ore. A ogni modo, una definizione proposta di recente classifica gli episodi associati a una nuova area di infarto cerebrale come ictus ischemici senza tener conto della persistenza o meno dei sintomi. Una riduzione generalizzata del flusso ematico cerebrale dovuta a ipotensione sistemica (per es., aritmia cardiaca, infarto miocardico o shock emorragico) in genere causa una sincope (vedi Cap. 21). Se la riduzione del flusso ematico cerebrale si protrae più a lungo, si può allora verificare un infarto nelle zone al confine delle aree di distribuzione delle principali arterie cerebrali. In casi più gravi, una *ipossia-ischemia globale* determina una sofferenza cerebrale diffusa; la costellazione delle sequele cognitive che ne consegue è detta *encefalopatia ipossico-ischemica* (vedi Cap. 269). L'*ischemia focale*, o l'infarto, è d'altra parte causata dalla trombosi degli stessi vasi cerebrali o da emboli a partenza da un'arteria prossimale o dal cuore. L'*emorragia intracranica* è causata dal sanguinamento direttamente all'interno o attorno al parenchima cerebrale; essa determina sintomi neurologici attraverso l'esercizio di un effetto massa sulle strutture nervose, o attraverso gli effetti tossici del sangue stesso o per un incremento della pressione intracranica.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Malattia cerebrovascolare

Una valutazione rapida è essenziale per l'impiego di trattamenti tempo-sensibili, come la trombolisi. Tuttavia spesso i pazienti con ictus in fase acuta spesso non cercano assistenza medica di propria iniziativa, sia perché raramente accusano dolore, sia perché essi possono perdere la consapevolezza che qualcosa non vada come dovrebbe (anosognosia); è spesso un familiare o una persona presente in quel momento che chiede aiuto. Pertanto, i pazienti e i loro familiari dovrebbero essere istruiti ad allertare i sevizi medici di emergenza immediatamente se subiscono o assistono al verificarsi di uno qualsiasi dei seguenti disturbi: perdita di sensibilità e/o funzione motoria a un emisoma (quasi l'85% dei pazienti con ictus ischemico presenta un'emiparesi); modificazioni della vista, della deambulazione, della capacità di produrre o comprendere il linguaggio, o in presenza di un'intensa, improvvisa cefalea.

Vi sono numerose frequenti cause di sintomi neurologici a esordio improvviso che possono simulare un ictus, come convulsioni epilettiche, tumori intracranici, emicrania ed encefalopatia metabolica. Il resoconto attendibile da parte di un osservatore che non si sia verificato alcun fenomeno epilettico all'esordio, esclude ragionevolmente che si sia trattato di una crisi. I tumori possono presentarsi con sintomi neurologici acuti a causa di coesistenti episodi emorragici, epilettici o a presenza di idrocefalo. Sorprendentemente, l'emicrania può simulare un ictus anche in assenza di una significativa anamnesi per emicrania. Quando si sviluppa in assenza di dolore (*emicrania acefalalgica*) la diagnosi può essere sfuggente. I pazienti senza un'anamnesi antecedente di emicrania possono sviluppare una emicrania acefalalgica anche dopo i 65 anni. Vi è spesso un disturbo sensitivo importante, e il deficit sensitivo, così come qualsiasi deficit motorio, tende a migrare lentamente lungo l'arto nel corso di minuti invece che di secondi come nell'ictus. La diagnosi di emicrania diviene più certa quando la disfunzione corticale comincia a travalicare i confini dei territori vascolari, o nel caso in cui siano presenti i tipici sintomi visivi, come gli scotomi scintillanti (vedi Cap. 15). A volte può essere difficile formulare la diagnosi finché non si siano verificati plurimi episodi in assenza di sintomi residui e di alterazioni neuroradiologiche alla RM. Classicamente, le encefalopatie metaboliche causano fluttuazioni dello stato mentale senza alterazioni neurologiche focali. Comunque, in caso di pregresso ictus o di una qualsiasi lesione cerebrale, un paziente in stato di sepsi o iperpiressia può manifestare un'emiparesi che regredisce rapidamente alla guarigione del processo infettivo. Lo scompenso metabolico serve a "smascherare" un preesistente deficit.

Una volta formulata la diagnosi di ictus, è necessario determinare al neuroimaging se la causa è ischemica o emorragica (**Fig. 364-1**). La TC dell'encefalo è la tecnica radiologica standard per rilevare la presenza o assenza di emorragia intracranica (vedi oltre, "Diagnostica per immagini"). Se l'ictus è ischemico, la somministrazione dell'attivatore ricombinante del plasminogeno tissutale (*recombinant tissue plasminogen activator*, rtPA) o la trombectomia meccanica endovascolare possono essere efficaci nel ripristino della perfusione cerebrale (vedi oltre, "Rx: Ictus ischemico acuto"). Il trattamento medico per ridurre il rischio di complicanze diventa la successiva priorità, seguito dall'attuazione di strategie per la prevenzione secondaria. Per quanto riguarda l'ictus ischemico, parecchie

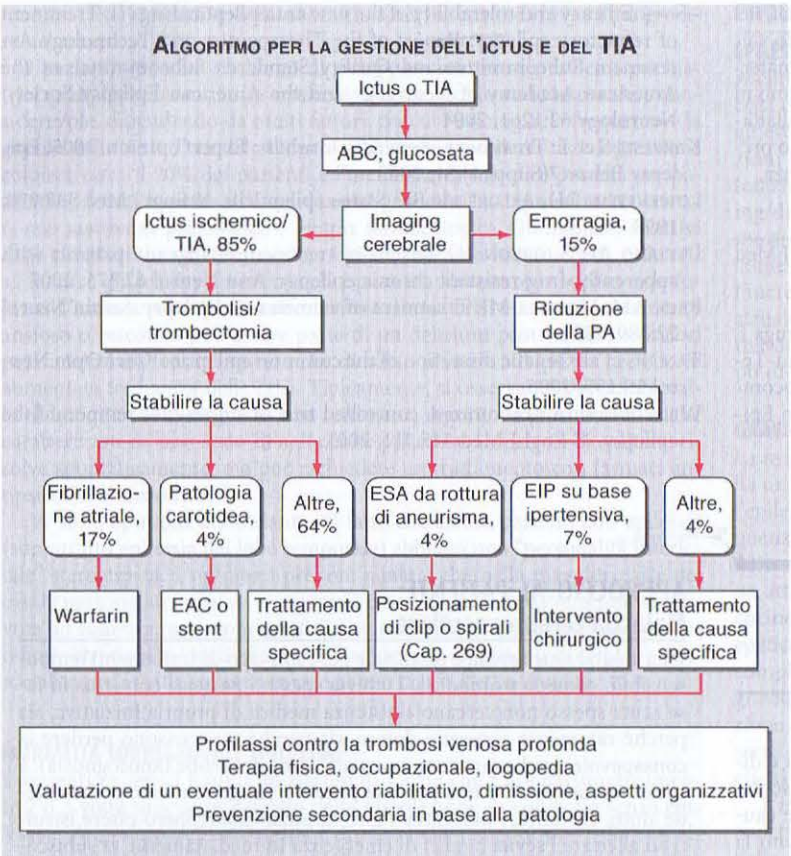


FIGURA 364-1 Gestione medica dell'ictus e dell'attacco ischemico transitorio. I box con gli angoli arrotondati contengono le diagnosi; gli altri gli interventi. I numeri si riferiscono alle percentuali rispetto agli ictus totali. TIA, attacco ischemico transitorio; ABC, vie aeree, respirazione, circolazione; PA, pressione arteriosa; EAC, endoarteriectomia carotidea; ESA, emorragia subaracnoidea; EIP, emorragia cerebrale intraparenchimale.

strategie possono ridurre il rischio di una recidiva in tutti i pazienti, mentre alcune sono efficaci solo in pazienti con cause specifiche di ictus, come l'embolia cardiogena e l'aterosclerosi carotidea. Per quanto riguarda l'ictus emorragico, due cause importanti sono rappresentate dall'emorragia subaracnoidea da rottura di aneurisma e l'emorragia intracranica ipertensiva. Il trattamento e la prevenzione dell'emorragia intracranica su base ipertensiva sono trattati più avanti in questo capitolo. **L'emorragia subaracnoidea da rottura di aneurisma è discussa nel capitolo 269.**

ICTUS ISCHEMICO

FISIOPATOLOGIA DELL'ICTUS ISCHEMICO

L'occlusione acuta di un vaso intracranico determina una riduzione del flusso ematico nella regione cerebrale da esso irrorata. L'entità della riduzione del flusso è funzione della vascolarizzazione collaterale e questo dipende dall'anatomia vascolare individuale e dalla sede dell'occlusione. Un azzeramento del flusso ematico cerebrale causa morte del tessuto cerebrale entro 4-10 minuti; valori inferiori a 16-18 ml/100 g di tessuto per minuto portano a infarto entro un'ora; valori inferiori a 20 ml/100 g di tessuto per minuto causano ischemia e non infarto, a meno che l'ipoperfusione non si protragga per parecchie ore o giorni. Se il flusso ematico si ristabilisce prima che si verifichi una cospicua morte neuronale, il paziente può presentare solo sintomi transitori, per esempio un TIA. L'area di tessuto ischemico circostante il nucleo della regione infartuata, detta *penombra ischemica*, è disfunzionale in modo reversibile. La zona di penombra può essere visualizzata attraverso la RM di perfusione/diffusione (vedi oltre e Fig. 364-16). La penombra ischemica andrà alla fine incontro a infarto se non si modificherà lo stato di ipoperfusione tissutale e pertanto il recupero di questa area è l'obiettivo delle procedure di rivascolarizzazione.

L'infarto cerebrale focale si realizza attraverso due distinti meccanismi (Fig. 364-2): 1) un meccanismo di necrosi, in cui si ha una rapida distruzione del citoscheletro cellulare principalmente a causa di un deficit energetico cellulare; 2) un meccanismo di apoptosi in cui le cellule vanno incontro a morte programmata. L'ischemia produce necrosi privando i neuroni di glucosio, evento che a sua volta determina un'impossibilità dei mitocondri a produrre ATP. Senza ATP le pompe ioniche di membrana smettono di funzionare e i neuroni si depolarizzano, con conseguente incremento del calcio intracellulare. La depolarizzazione neuronale causa anche un rilascio di glutamato dalle terminazioni sinaptiche; il glutamato extracellulare in eccesso esercita un effetto neurotossico attivando i recettori glutamatergici postsinaptici con incremento dell'ingresso di calcio nelle cellule nervose. A causa della degradazione dei lipidi di membrana e della disfunzione mitocondriale vengono prodotti radicali liberi. Essi determinano una distruzione catalitica delle membrane e probabilmente danneggiano altre funzioni vitali cellulari. Gradi minori di ischemia, come quelli che si osservano nelle aree di penombra ischemica, favoriscono la morte per apoptosi delle cellule giorni o settimane più tardi. Gli effetti dell'ischemia sono drammaticamente peggiorati dalla iperpiressia e dalla iperglicemia [(glucosio >11,1 mmol/l (200 mg/dl)], che bisogna pertanto prevenire il più possibile. L'induzione di una moderata ipotermia per mitigare gli effetti dell'ictus è oggetto di studi clinici in corso.

T ICTUS ISCHEMICO ACUTO

Dopo la diagnosi di ictus su base clinica, deve seguire un ordinato processo di valutazione diagnostico-terapeutico (Fig. 364-1). Il primo obiettivo consiste nel prevenire o far regredire il danno cerebrale. È necessario assicurare la presenza di pervietà delle vie aeree, stabilizzare la funzione cardiorespiratoria e correggere l'ipo- o l'iperglicemia qualora presenti. Quindi bisogna eseguire d'urgenza una TC dell'encefalo senza contrasto per differenziare tra ictus ischemico ed emorragico; non esistono rilievi clinici affidabili che depongano per una genesi piuttosto che per un'altra dell'evento ictale, sebbene un livello di vigilanza più compromesso, valori pressori più elevati in fase iniziale o un peggioramento dei sintomi dopo l'esordio suggeriscano la presenza di un'emorragia, mentre un deficit che va incontro a remissione suggerisce una genesi ischemica. I trattamenti che hanno lo scopo di far regredire o ridurre l'entità dell'infarto e di migliorare la prognosi rientrano in sei categorie: 1) terapia medica di supporto; 2) trombolisi per via endovenosa; 3) procedure endovascolari; 4) terapie antitrombotiche; 5) neuroprotezione; 6) centri per l'ictus e la riabilitazione.

TERAPIA MEDICA DI SUPPORTO Quando si verifica un ictus ischemico, l'obiettivo immediato è l'ottimizzazione della perfusione cerebrale nella circostante area di penombra ischemica. Bisogna inoltre porre attenzione alla prevenzione delle comuni complicanze che tendono a svilupparsi nei pazienti allettati – infezioni (polmonari, delle vie urinarie e cutanee) e trombosi venose profonde (TVP) con secondaria possibile embolia polmonare. Molti medici fanno ricorso a calze a compressione pneumatica per prevenire la TVP; anche l'eparina sottocute sembra sicura e può essere impiegata in concomitanza.

Dal momento che il flusso attraverso i circoli collaterali nel cervello ischemico è dipendente dai valori pressori, è controverso se la pressione sanguigna vada ridotta acutamente. La pressione andrebbe ridotta in presenza di ipertensione maligna (vedi Cap. 241) o di concomitante ischemia miocardica o se i valori pressori sono >185/110 mmHg e si prevede l'esecuzione di trombolisi. Di fronte alle esigenze competitive del miocardio e del cervello, l'abbassamento della frequenza cardiaca con un bloccante β_1-adrenergico (come l'esmololo) può essere un primo passo per ridurre il lavoro cardiaco e mantenere un adeguato livello pressorio. La febbre è dannosa e dev'essere trattata con antipiretici e applicazione di impacchi freddi. La glicemia va monitorata e mantenuta al di sotto di 6,1 mmol/l (110 mg/dl), impiegando insulina.

Tra il 5 e il 10% dei pazienti sviluppa un edema cerebrale di grado tale da determinare alterazione del livello di coscienza o erniazione cerebrale. L'edema raggiunge il picco il secondo o terzo giorno, ma può esercitare un effetto massa per circa 10 giorni. Più esteso è l'infarto, maggiore è la probabilità che si sviluppi un edema clinicamente significativo. Per aumentare l'osmolarità sierica si può ricorrere a restrizione idrica e a infusione endovenosa di mannitolo, ma si dovrebbe evitare l'ipovolemia dal momento che essa può contribuire a determinare ipotensione e ulteriore peggioramento dell'infarto cerebrale. L'analisi combinata di tre studi europei randomizzati sull'emicraniectomia (craniotomia e rimozione temporanea di parte della scatola cranica) mostra che questa procedura riduce notevolmente la mortalità e che la prognosi clinica dei sopravvissuti è accettabile.

Particolare sorveglianza è necessaria per i pazienti con infarto cerebellare. Tali ictus possono simulare una labirintite per l'intensa sintomatologia vertiginosa e il vomito; la presenza di dolore al capo o al collo dovrebbe allertare il medico verso un possibile ictus cerebellare da dissezione dell'arteria vertebrale. Un edema cerebellare anche di lieve entità può determinare un acuto incremento della pressione intracranica o comprimere direttamente il tronco encefalico. Quest'ultima evenienza può portare a coma e arresto respiratorio e richiede una de-

compressione chirurgica immediata. Anche se non rigorosamente testata da studi clinici, nella maggior parte dei centri per l'ictus viene praticata una decompressione suboccipitale profilattica degli infarti cerebellari estesi prima che si verifichi una compressione del tronco.

TROMBOLISI ENDOVENOSA Lo Stroke Study del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) sul tPA ricombinante (rtPA) ha mostrato un chiaro beneficio dall'impiego di rtPA per via venosa in pazienti selezionati con ictus in fase acuta. Lo studio NINDS ha confrontato l'rtPA per via endovenosa (0,9 mg/kg fino a un massimo di 90 mg; il 10% in bolo, il rimanente infuso in 60 minuti) con placebo in pazienti con ictus ischemico entro 3 ore dall'esordio. Metà dei pazienti sono stati trattati entro 90 minuti. Un'emorragia cerebrale sintomatica si è verificata nel 6,4% dei pazienti trattati con rtPA e nello 0,6% nei pazienti che ricevevano placebo. Sono stati osservati una riduzione non significativa della mortalità del 4% nei pazienti in rtPA (21% placebo versus 17% rtPA) e un incremento assoluto significativo del 12% nel numero di pazienti con solo minima disabilità (32% placebo e 44% rtPA). Pertanto, nonostante una maggiore incidenza di emorragia cerebrale sintomatica, il trattamento con rtPA entro 3 ore dall'esordio dei sintomi ha migliorato la prognosi clinica.

I risultati di altri studi sull'rtPA sono stati negativi, forse a causa della dose impiegata e della tempistica della sua somministrazione. L'European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) I ha impiegato una dose maggiore di rtPA (1,2 mg/kg), e l'ECASS-II ha testato la dose impiegata dal NINDS (0,9 mg/kg; dose massima 90 mg) ma ha esteso la finestra di intervento fino a 6 ore dall'esordio dell'ictus. Non è stato rilevato alcun significativo beneficio, ma si è riscontrato un miglioramento nelle analisi del follow-up. Lo studio ATLANTIS ha testato la dose NINDS dell'rtPA tra le 3 e le 5 ore e non ha rilevato alcun beneficio. A causa delle notevoli differenze nel disegno degli studi, in relazione al farmaco e alla dose impiegata, al lasso di tempo dall'evento ictale per l'esecuzione della procedura e alla gravità dell'ictus, la precisa efficacia degli agenti trombolitici endovenosi nell'ictus ischemico acuto rimane ancora da definire. Il rischio di emorragia intraparenchimale sembra aumentare proporzionalmente all'estensione dell'area ictale, al tempo intercorso dall'esordio dei sintomi e alla dose di rtPA somministrata. La dose di 0,9 mg/kg somministrata per via endovenosa entro 3 ore dall'esordio dell'ictus appare sicura. Quando si combinano i dati provenienti da tutti gli studi randomizzati sull'rtPA per via endovenosa, viene confermata l'efficacia della procedura entro 3 ore, probabilmente estensibile anche entro 4-5 ore. Si possono selezionare i pazienti che beneficeranno della trombolisi oltre le 3 ore impiegando metodiche avanzate di neuroimaging (vedi oltre, "Diagnostica per immagini"), ma ciò è al momento in fase sperimentale. Il farmaco è attualmente approvato negli Stati Uniti, Canada ed Europa per la somministrazione entro 3 ore dall'esordio dei sintomi, sforzandosi di iniziarlo il più precocemente possibile. Il tempo di esordio dell'ictus è definito come il momento in cui sono iniziati i sintomi o l'ultimo momento in cui il paziente è stato visto normale. I pazienti che si svegliano con ictus hanno un esordio presunto al momento in cui sono andati a letto. La **tabella 364-1** riassume i criteri di elegibilità e le istruzioni per la somministrazione dell'rtPA per via endovenosa.

TECNICHE ENDOVASCOLARI L'ictus ischemico originato dall'occlusione di un grosso vaso intracranico presenta elevati tassi di mortalità e morbilità. Le occlusioni di questi vasi [arteria cerebrale media (ACM), arteria carotide interna e arteria basilare] sono in genere dovuti a trombi di volume considerevole che spesso non si sciolgono con il solo rtPA per via endovenosa. Vi è pertanto un crescente interesse per l'impiego di agenti trombolitici per via intraarteriosa, in modo tale da aumentare la concentrazione del farmaco a livello del trombo e minimizzare le complicanze da sanguinamento a livello sistemico. Lo studio Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) II ha mostrato un beneficio dell'infusione di pro-urokinasi per via intraarteriosa nelle occlusioni acute dell'ACM fino a 6 ore dall'esordio dell'ictus. Anche il trattamento intraarterioso delle occlusioni dell'arteria basilare può essere efficace in pazienti selezionati. La somministrazione di un agente trombolitico per via intraarteriosa nell'ictus ischemico acuto non è approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense: tuttavia, molti centri per l'ictus offrono questo trattamento sulla base di questi dati.

Di recente la trombectomia meccanica endovascolare si è rivelata una procedura promettente come trattamento alternativo dell'ictus acuto in pazienti non elegibili, o con controindicazioni ai trombolitici, o in quelli in cui non si è ottenuta la ricanalizzazione del vaso con i trombolitici per via endovenosa (vedi Fig. 364-15). Lo studio a braccio singolo MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) ha valutato la capacità di una nuova procedura di trombectomia endovascolare per ristabilire la pervietà di vasi intracranici occlusi entro 8 ore dall'esordio dei sintomi. La ricanalizzazione del vaso occluso si è verificata nel 48% dei pazienti trattati e nel 60% dopo l'impiego di metodiche endovascolari adiuvanti; l'avvenuta ricanalizzazione a 90 giorni correlava bene con una prognosi favorevole. In base a questi dati provenienti da studi non randomizzati, la FDA ha approvato questa procedura di rivascolarizzazione entro 8 ore dall'esordio dell'ictus ischemico. Recenti studi hanno mostrato che l'impiego di questa tecnica è sicura anche in pazienti ai quali sia stato somministrato rtPA per via endovenosa senza successo. Questa strategia prevede che le *stroke unit* di primo livello trattino i pazienti candidabili con la trombolisi endovenosa, e che successivamente inviino rapidamente tali pazienti alle *stroke unit* di livello superiore, che effettuano interventi endovascolari.

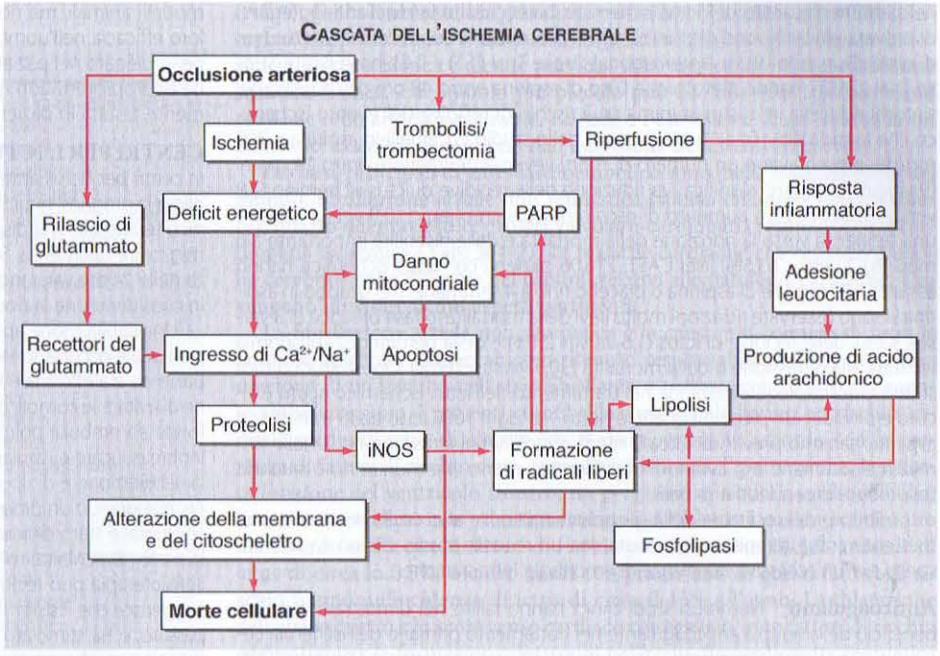


FIGURA 364-2 Principali tappe nella cascata dell'ischemia cerebrale. Vedi il testo per i dettagli. PARP, poli-A ribosio polimerasi; iNOS, ossido nitrico-sintetasi inducibile.

TRATTAMENTO ANTITROMBOTICO Antiaggreganti piastrinici L'aspirina è l'unica sostanza antiaggregante che si sia dimostrata efficace

TABELLA 364-1 SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA DI ATTIVATORE TISSUTALE DEL PLASMINOGENO RICOMBINANTE (rtPA) NELL'ICTUS ISCHEMICO ACUTO[a]

Indicazioni
- Diagnosi clinica di ictus
- Tempo intercorso tra l'esordio dei sintomi e la somministrazione del farmaco ≤3 ore
- TC che escluda emorragia o edema in >1/3 del territorio dell'ACM
- Età ≥18 anni
- Consenso da parte del paziente o di un tutore

Controindicazioni
- PA protratta >185/110 nonostante il trattamento
- Piastrine <100 000; Ht <25%; glicemia <50 o >400 mg/dl
- Assunzione di eparina nelle ultime 48 ore e PTT allungato o INR elevato
- Sintomi in rapido miglioramento
- Ictus o trauma cranico precedenti negli ultimi 3 mesi; pregressa emorragia intracranica
- Intervento chirurgico maggiore negli ultimi 14 giorni
- Sintomi di ictus minore
- Sanguinamento gastrointestinale nei precedenti 21 giorni
- Recente infarto miocardico
- Coma o stupor

Somministrazione di rtPA
- Accesso venoso in due vasi venosi periferici (evitare l'accesso arterioso o venoso centrale)
- Rivedere i criteri di elegibilità per rtPA
- Somministrare 0,9 mg/kg per via endovenosa (massimo 90 mg) di cui il 10% in bolo, la dose rimanente in 1 ora
- Frequente monitoraggio pressorio a bracciale
- Nessun altro trattamento antitrombotico per 24 ore
- In caso di deterioramento delle condizioni neurologiche o di mancato controllo della pressione arteriosa, sospendere l'infusione, somministrare crioprecipitati e ottenere d'urgenza un nuovo imaging cerebrale
- Evitare il cateterismo vescicoale per ≥2 ore

[a] Vedi il foglietto illustrativo nella confezione di rtPA (Alteplase) (attivatore tissutale del plasminogeno) per una lista completa delle controindicazioni e per il dosaggio.
Nota: PA, pressione arteriosa; Ht, ematocrito; INR, international normalized ratio; ACM, arteria cerebrale media; PTT, tempo di tromboplastina parziale.

nel trattamento acuto dell'ictus ischemico; parecchi altri farmaci antiaggreganti di provata efficacia sono disponibili per la prevenzione secondaria dell'ictus (vedi oltre). Due ampi studi, l'International Stroke Trial (IST) e il Chinese Acute Stroke Trial (CAST), hanno rilevato che l'uso di aspirina entro 48 ore dall'esordio dei sintomi riduceva in misura minima sia il rischio di recidiva dell'evento ischemico che la mortalità. Tra i 19435 pazienti dello studio IST, quelli in aspirina a 300 mg/die presentavano un numero di morti lievemente inferiore entro 14 giorni (9 versus 9,4%), una significativa riduzione delle recidive di ictus ischemico (2,8 versus 3,9%), nessun aumento di rischio di ictus emorragici (0,9 versus 0,8%) e una tendenza verso la riduzione della mortalità e della disabilità importante a 6 mesi (61,2 versus 63,5%). Nel CAST, 21 106 pazienti con ictus ischemico hanno assunto 160 mg/die di aspirina o placebo fino a 4 settimane. Nel gruppo in aspirina si sono osservate riduzioni molto lievi della mortalità in fase precoce (3,3 versus 3,9%), delle recidive di ictus (1,6 versus 2,1%) e della perdita dell'autonomia valutata alla dimissione o della mortalità (30,5 versus 31,6%). Questi studi dimostrano che l'impiego di aspirina nel trattamento dell'ictus ischemico acuto è sicuro e produce un piccolo beneficio netto. Per ogni 1000 ictus acuti trattati con aspirina, saranno prevenuti circa 9 morti o recidive di ictus non fatali nelle primissime settimane e si avranno 13 pazienti in meno che moriranno o saranno totalmente dipendenti a 6 mesi.

L'inibitore del recettore della glicoproteina IIb/IIIa abciximab sembrava promettente come terapia in fase acuta, ma un recente studio clinico è stato sospeso per un'eccessiva ricorrenza di emorragie intracraniche.

Anticoagulanti Numerosi studi clinici hanno fallito nel dimostrare qualsiasi beneficio della terapia anticoagulante nel trattamento primario dell'ischemia cerebrale su base aterotrombotica. Parecchi studi hanno confrontato l'efficacia della somministrazione di farmaci antiaggreganti o di anticoagulanti entro 12-24 ore dall'evento iniziale. Lo studio statunitense che utilizzava l'Organon 10172, un'eparina sperimentale a basso peso molecolare, nel trattamento dell'ictus in fase acuta (Trial of Organon 10172 in Acute Stroke Treatment, TOAST), non ha dimostrato alcun beneficio superiore all'aspirina. L'utilizzo di eparina non frazionata sottocute rispetto all'aspirina è stato testato nello studio IST. L'eparina sottocute non ha dimostrato alcun vantaggio aggiuntivo rispetto all'aspirina e aumentava la frequenza di sanguinamento. Anche numerosi studi sulle eparine a basso peso molecolare non hanno evidenziato benefici consistenti nell'ictus ischemico acuto. Inoltre gli studi hanno in genere rilevato un eccesso di rischio di emorragie cerebrali e sistemiche con la scoagulazione acuta. Gli studi pertanto non supportano l'impiego di eparina o altri anticoagulanti nei pazienti con ictus aterotrombotico.

NEUROPROTEZIONE La neuroprotezione consiste nel prolungare la tolleranza cerebrale all'ischemia. È stato dimostrato che i farmaci che bloccano l'azione degli aminoacidi eccitatori proteggono i neuroni e le cellule gliali nei modelli animali, ma nonostante vari studi clinici, non è ancora stata provata la loro efficacia nell'uomo. L'ipotermia è un potente strumento di neuroprotezione impiegato nei pazienti in arresto cardiaco (vedi Cap. 269) e risulta avere azione neuroprotettiva in modelli animali di ictus, ma non è stata ancora adeguatamente testata in pazienti con ictus ischemico.

CENTRI PER L'ICTUS E LA RIABILITAZIONE L'assistenza dei pazienti in centri per l'ictus attrezzati e in seguito in strutture riabilitative adeguate ne migliora la prognosi neurologica e ne riduce la mortalità. L'impiego di specifici iter clinico-terapeutici e la disponibilità di un gruppo dedicato ai pazienti con ictus può migliorare l'assistenza. Sono importanti le équipes che si occupano dell'emergenza nelle 24 ore valutando eventuali trattamenti medici in fase acuta e prendendo in considerazione la trombolisi o l'eventuale trattamento endovascolare.

Una riabilitazione appropriata dei pazienti con ictus prevede una precoce terapia fisica e occupazionale e la logopedia. La riabilitazione deve mirare a educare il paziente e a informare la famiglia circa i deficit neurologici causati dall'ictus, al fine di evitare le complicanze dell'immobilità quali polmonite, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, piaghe da decubito e contratture muscolari; deve inoltre educare e istruire circa l'evoluzione del deficit neurologico. L'obiettivo della riabilitazione è di riportare il paziente a casa favorendo al massimo la guarigione, elaborando un programma fisioterapico sicuro e adatto al singolo paziente. In aggiunta, è stato dimostrato che l'uso di una terapia controllata (immobilizzando la parte non colpita) migliora l'emiparesi anche anni dopo l'ictus, a conferma che la fisioterapia può reclutare gruppi di neuroni non funzionanti. Questa evidenza suggerisce che il sistema nervoso umano è più adattabile di quanto si ritenesse in passato, e ha stimolato attive ricerche nell'ambito della terapia sia fisica che farmacologica, che possono aumentare il recupero a lungo termine dei neuroni.

EZIOLOGIA DELL'ICTUS ISCHEMICO

(Figg. 364-1 e 364-3 e Tab. 364-2) Sebbene la gestione iniziale dell'ictus ischemico acuto spesso non dipenda dall'eziologia, stabilire la causa è essenziale per ridurre il rischio di recidive. Bisognerebbe prestare particolare attenzione alla presenza di fibrillazione atriale e di aterosclerosi carotidea, dato che queste condizioni sono entrambe passibili di efficaci strumenti di prevenzione secondaria. L'analisi della sintomatologia clinica e l'esame obiettivo spesso permettono di stabilire la causa dell'ictus. Gli esami di laboratorio e neuroradiologici generalmente completano la valutazione iniziale. Nonostante ciò, circa il 30% degli ictus rimane inspiegato.

L'esame clinico dovrebbe focalizzarsi sul sistema vascolare periferico e cervicale (auscultazione delle carotidi per rilevare eventuali soffi, misurazione della pressione arteriosa e confronto tra i valori di pressione misura-

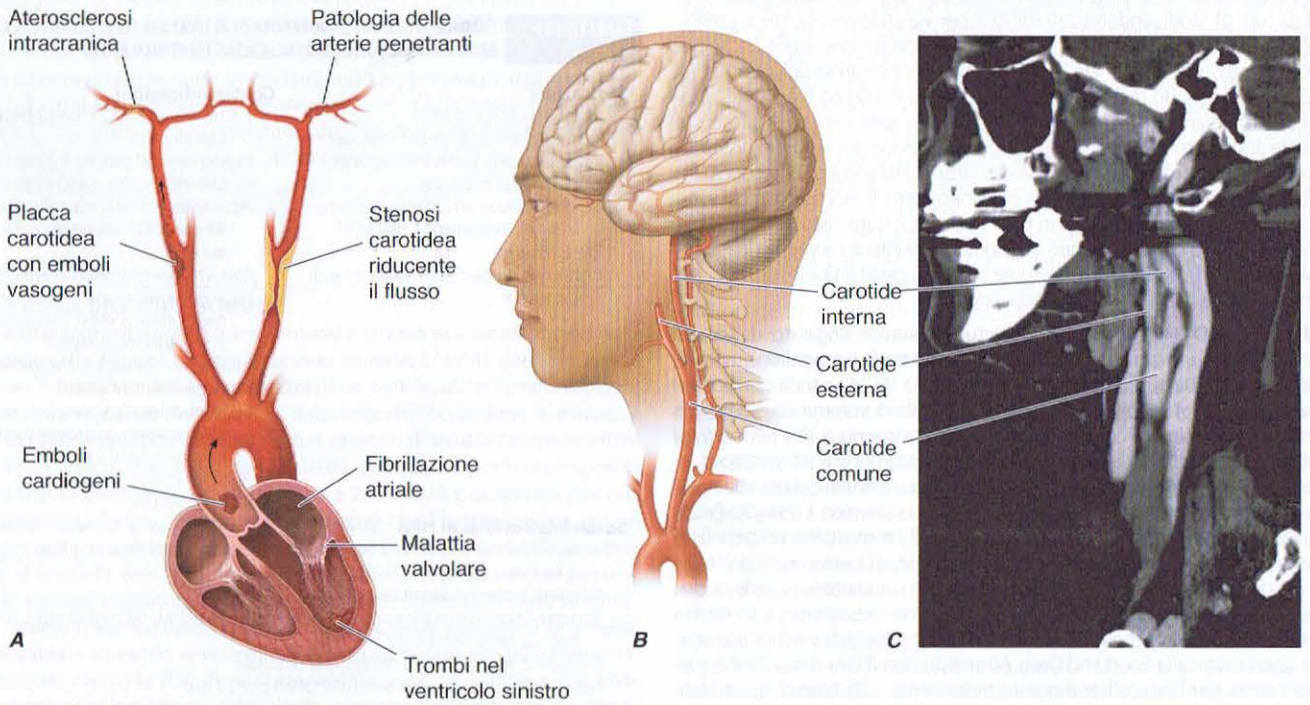


FIGURA 364-3 Fisiopatologia dell'ictus ischemico. *A.* Diagramma che illustra i tre principali meccanismi sottostanti un ictus ischemico: 1) occlusione di un vaso intracranico da parte di un embolo che origina distalmente (per es. cardiogeno come nella fibrillazione atriale o artero-arterioso da una placca aterosclerotica carotidea) che spesso colpisce i grossi vasi intracranici; 2) trombosi in situ di un vaso intracranico che colpisce tipicamente le piccole arterie penetranti che originano dalle principali arterie intracraniche; 3) ipoperfusione causata da una stenosi riducente il flusso a carico di un vaso extracranico maggiore (per es. la carotide interna) o di un vaso intracranico, che spesso produce ischemia nei "territori di confine". ***B*** e ***C.*** Disegno e angiografia TC riformattata delle arterie carotidi comune, interna ed esterna. In questo paziente è stata rilevata una stenosi di grado elevato della arteria carotide interna, che può essere associata o a embolia cerebrale o a ischemia da limitazione del flusso.

TABELLA 364-2 CAUSE DI ICTUS ISCHEMICO

Cause comuni	Cause non comuni
Trombosi	Alterazioni dovute a ipercoagulabilità
Ictus lacunare (piccoli vasi)	Deficit di proteina C
Trombosi dei grandi vasi	Deficit di proteina S
Disidratazione	Deficit di antitrombina III
Occlusione embolica	Sindrome antifosfolipidica
Artero-arteriosa	Mutazione del fattore V di Leiden[a]
Biforcazione carotidea	Mutazione della protrombina G20210[a]
Arco aortico	Patologia maligna sistemica
Dissezione arteriosa	Anemia falciforme
Cardioembolica	β-talassemia
Fibrillazione atriale	Policitemia vera
Trombo murale	Lupus eritematoso sistemico
Infarto miocardico	Omocisteinemia
Miocardiopatia dilatativa	Porpora trombotica trombocitopenica
Lesioni valvolari	Coagulazione intravascolare disseminata
Stenosi mitralica	Disproteinemie
Valvole meccaniche	Sindrome nefrosica
Endocardite batterica	Malattia infiammatoria intestinale
Embolo paradosso	Contraccettivi orali
Difetto settale atriale	Trombosi dei seni venosi[b]
Forame ovale pervio	Displasia fibromuscolare
Aneurisma settale atriale	Vasculite
Contrasto spontaneo ecografico	Vasculite sistemica (PAN, arterite di Wegener, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti)
	Vasculite primitiva del SNC
	Meningite (sifilide, tubercolosi, fungina, batterica, da zoster)
	Cardiogene
	Calcificazione della mitrale
	Mixoma atriale
	Tumori intracardiaci
	Endocardite marantica
	Endocardite di Libman-Sacks
	Vasospasmo da emorragia subaracnoidea
	Droghe: cocaina, amfetamina
	Malattia di moyamoya
	Eclampsia

[a] Causa principalmente trombosi dei seni venosi.
[b] Può essere associata a qualsiasi alterazione dovuta a ipercoagulabilità.

ti nelle due braccia), sul cuore (aritmia, toni), sugli arti (emboli periferici) e sulla retina (effetti dell'ipertensione e di emboli di colesterolo [placche di Hollenhorst]). Un esame neurologico completo permette di localizzare la sede dell'ictus. È quasi sempre indicata l'esecuzione di uno studio neuroradiologico, che è imperativo in pazienti da valutare per una possibile trombolisi; può essere associato ad angio-TC o angio-RM per valutare i vasi intracranici e del collo (vedi oltre, "Diagnostica per immagini"). Una radiografia del torace, l'elettrocardiogramma (ECG), l'esame delle urine, l'esame emocromocitometrico completo, la VES, gli elettroliti sierici, l'urea, la creatinina, la glicemia, il test sierologico per la sifilide, il profilo lipidico, il tempo di protrombina, e il PTT sono spesso utili e devono essere presi in considerazione in tutti i pazienti. L'ECG può evidenziare anomalie di conduzione e aritmie o rivelare un recente infarto del miocardio (IM).

Ictus cardioembolico L'embolia cardiogena è responsabile di circa il 20% di tutti gli ictus ischemici. L'ictus causato da una malattia cardiaca è principalmente dovuto a emboli di materiale trombotico che si è formato nell'atrio o nel ventricolo o sulle valvole aortica o mitrale; questi trombi possono poi frammentarsi ed embolizzare nel circolo arterioso. Il trombo può frammentarsi o lisarsi rapidamente, producendo solo TIA. In altri casi, l'occlusione arteriosa può durare più a lungo causando un ictus. Gli ictus cardioembolici tendono ad avere un esordio improvviso e il deficit neurologico raggiunge l'acme rapidamente. La riperfusione che fa seguito a un'ischemia più prolungata può determinare emorragie petecchiali all'interno dell'area ischemica. L'infarcimento emorragico della lesione ischemica non ha alcun significato clinico e va distinto dall'emorragia intraparenchimale franca in una regione ischemica, che determina attraverso l'effetto massa un deterioramento delle condizioni neurologiche.

Gli emboli di origine cardiaca più spesso si arrestano nell'arteria cerebrale media (ACM), nell'arteria cerebrale posteriore (ACP) o nei loro rami; meno spesso è coinvolto il territorio dell'arteria cerebrale anteriore (ACA). Emboli abbastanza grandi da occludere il tronco dell'ACM (diametro compreso fra 3 e 4 mm) causano infarti estesi che coinvolgono la sostanza grigia e bianca e alcune porzioni della corteccia e della sottostante sostanza bianca. Un embolo più piccolo può occludere un piccolo ramo corticale o un'arteria penetrante. La sede e l'estensione di un infarto in un territorio vascolare dipendono dall'estensione dei circoli collaterali.

Le cause principali di ictus cardioembolico sono, nella maggior parte del mondo: fibrillazione atriale non reumatica (spesso chiamata non valvolare); infarto del miocardio; protesi valvolari; cardiopatia reumatica; miocardiopatia ischemica (Tab. 364-2). Le malattie cardiache che causano embolia cerebrale sono discusse nei capitoli relativi alle patologie cardiache. Qui vengono illustrati alcuni aspetti pertinenti.

La fibrillazione atriale non reumatica è la causa più comune di tutte le embolie cerebrali. Il meccanismo ritenuto responsabile dell'ictus è la formazione di un trombo nell'atrio fibrillante o nell'auricola, con conseguente embolizzazione. I pazienti con fibrillazione atriale hanno un rischio annuale medio di ictus di circa il 5%. Il rischio varia in accordo con la presenza di fattori di rischio certi, come l'età avanzata, l'ipertensione, la ridotta funzione del ventricolo sinistro, un pregresso episodi di cardioembolia, la stenosi mitralica, una protesi valvolare o il diabete. I pazienti al di sotto dei 65 anni senza questi fattori di rischio presentano un rischio annuale di ictus di circa lo 0,5%, mentre quelli con più di uno di questi fattori di rischio hanno un'incidenza di ictus di circa il 15% all'anno. La dilatazione dell'atrio sinistro e lo scompenso cardiaco congestizio sono fattori di rischio aggiuntivi per la formazione di trombi nell'atrio. La cardiopatia reumatica di solito causa ictus ischemico quando coesistono una stenosi mitralica importante o una fibrillazione atriale. Le linee guida per l'uso del warfarin e dell'acido acetilsalicilico nella prevenzione secondaria sono basate sui fattori di rischio (Tab. 364-3).

Un infarto del miocardio recente può essere una sorgente di emboli, soprattutto quando è transmurale e coinvolge la parete ventricolare anteroapicale. È stato dimostrato che in seguito a un infarto la terapia anticoagulante a scopo profilattico riduce il rischio di ictus. Il prolasso della valvola mitrale non è di solito una sorgente di emboli, a meno che non sia grave.

L'embolizzazione paradossa si verifica quando i trombi venosi migrano nella circolazione arteriosa, di solito attraverso un forame ovale pervio o un difetto del setto interatriale. L'ecocardiografia con mezzo di contrasto bolloso (iniezione endovenosa di soluzione fisiologica agitata associata a ecocardiografia transtoracica o transesofagea) può evidenziare uno shunt destro-sinistro rivelando il percorso dell'embolizzazione paradossa. In alternativa, la presenza di uno shunt destro-sinistro è suggerita se subito dopo l'iniezione endovenosa di soluzione fisiologica agitata manualmente si osserva il passaggio di bolle d'aria al Doppler transcranico dell'ACM; bisognerebbe prendere in considerazione una malformazione arterovenosa polmonare nel caso in cui questo test fosse positivo, ma l'ecocardiogramma non rivelasse uno shunt intracardiaco. Entrambe le tecniche hanno un'elevata sensibilità nella rilevazione di shunt destro-sinistro. Oltre ai trombi venosi, anche emboli di grasso, o neoplastici o da vegetazioni batteriche endocarditiche, o gassosi o di liquido amniotico alla nascita possono occasionalmente essere responsabili di embolizzazione paradossa. La rilevanza degli shunt destro-sinistro nella genesi dell'ictus è dibattuta, in particolare perché gli shunt sono presenti in circa il 15% della popolazione generale. Molti studi hanno dimostrato che il rischio è elevato solo in presenza di un coesistente aneurisma del setto atriale. La presenza di una sorgente venosa di emboli, più comunemente una trombosi venosa profonda, può fornire la conferma dell'importanza di uno shunt destro-sinistro in un caso particolare.

Le endocarditi batteriche portano alla formazione di vegetazioni valvolari che possono dare origine a emboli settici multipli. La comparsa di sintomi e segni sistemici in un paziente con ictus rende più probabile la diagnosi di en-

TABELLA 364-3 RACCOMANDAZIONI PER LA PROFILASSI ANTITROMBOTICA NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Età	Fattori di rischio[a]	Raccomandazioni
Età ≥65 anni	≥1	Warfarin, INR 2-3
	0	Acido acetilsalicilico o nessun trattamento
Età 65-75 anni	≥1	Warfarin, INR 2-3
	0	Warfarin, INR 2-3 o acido acetilsalicilico
Età >75 anni		Warfarin, INR 2-3

[a] I fattori di rischio comprendono: precedenti attacchi ischemici transitori o ictus, ipertensione, insufficienza cardiaca, diabete, embolia sistemica, stenosi mitralica, protesi valvolari cardiache.
Fonte: DE Singer et al., Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 126:429S, 2004; riproduzione autorizzata.

TABELLA 364-4 FATTORI DI RISCHIO PER L'ICTUS

Fattori di rischio	Rischio relativo	Riduzione del rischio relativo con il trattamento	Numero di soggetti che necessita di trattamento[a]	
			Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria
Ipertensione	2-5	38%	100-300	50-100
Fibrillazione striale	1,8-2,9	68% warfarin, 21% acido acetilsalicilico	20-83	13
Diabete	1,8-6	Nessun effetto dimostrato		
Fumo	1,8	50% a un anno, rischio di base a 5 anni dopo la sospensione		
Iperlipidemia	1,8-2,6	16-30%	560	230
Stenosi carotidea asintomatica	2	53%	85	N/A
Stenosi carotidea sintomatica (70-99%)		65% a 2 anni	N/A	12
Stenosi carotidea sintomatica (50-69%)		29% a 5 anni	N/A	77

[a] Numero di soggetti che necessita di trattamento per prevenire l'ictus annualmente. La prevenzione di altri eventi cardiovascolari non viene presa in considerazione in questa sede.
Nota: N/A = non applicabile.

docardite batterica. Possono verificarsi sia infarti di dimensioni microscopiche sia voluminosi infarti settici che evolvono in ascessi cerebrali o causano emorragie all'interno dell'area ischemica, precludendo in tal modo l'impiego di anticoagulanti e gli agenti trombolitici. Gli aneurismi micotici causati da emboli settici danno origine a un'emorragia subaracnoidea intraparenchimale.

Ictus embolico artero-arterioso La formazione trombotica sulle placche aterosclerotiche può embolizzare alle arterie intracraniche, dando luogo a un ictus embolico artero-arterioso. In alternativa, un vaso affetto da un processo patologico può andare incontro a trombosi acuta e causare un ictus a seguito dell'ischemia che si viene a determinare nel letto vascolare da esso irrorato. Qualsiasi vaso sede di un processo patologico può essere coinvolto, come l'arco aortico, la carotide comune, le arterie vertebrali e basilari. L'aterosclerosi della biforcazione carotidea è la causa più comune di emboli artero-arteriosi ed è stato provato che un trattamento risulta efficace nel ridurre il rischio.

ATEROSCLEROSI DELLA CAROTIDE L'aterosclerosi a livello delle carotidi si verifica più spesso alla biforcazione della carotide comune e nel tratto prossimale dell'arteria carotide interna; anche il sifone carotideo (il tratto della carotide interna che attraversa il seno cavernoso) è suscettibile all'aterosclerosi. Il sesso maschile, l'età avanzata, l'abitudine al fumo di tabacco, l'ipertensione, il diabete e l'ipercolesterolemia sono fattori di rischio per l'aterosclerosi delle carotidi così come per l'ictus in generale (Tab. 364-4). L'aterosclerosi delle carotidi è responsabile del 10% degli ictus ischemici. **Per ulteriori dettagli sulla patogenesi dell'aterosclerosi si rimanda al capitolo 235.**

L'interessamento delle carotidi da parte di placche aterosclerotiche viene classificato in base al fatto che la stenosi sia sintomatica o asintomatica e in base al grado di stenosi (percentuale di stenosi del segmento più stretto confrontato con un segmento più distale della carotide interna). La malattia sintomatica implica la presenza di TIA o di un ictus nel territorio di distribuzione dell'arteria ed è associata a un maggior rischio di successivi ictus rispetto alle stenosi asintomatiche, nelle quali il paziente è libero da sintomi e la stenosi viene rilevata dallo screening. Gradi maggiori di stenosi sono solitamente associati a un più alto rischio di ictus, anche se quelle subocclusive sono a rischio minore.

T ATEROSCLEROSI DELLA CAROTIDE

La placca ateromasica carotidea può essere rimossa chirurgicamente (endoarteriectomia) o ridotta attraverso il posizionamento di stent endovascolare, con o senza angioplastica con palloncino.

TERAPIA CHIRURGICA La *stenosi carotidea sintomatica* è stata studiata nel North American Symptomatic Surgery Trial (NASCET) e nell'European Carotid Surgery Trial (ECST). Entrambi gli studi hanno mostrato una sostanziale efficacia della chirurgia in pazienti con un grado di stenosi superiore al 70%. Nel NASCET il rischio cumulativo medio di ictus in sede omolaterale a 2 anni era del 26% nei pazienti trattati con terapia medica e del 9% in quelli che oltre alla terapia medica venivano sottoposti a troboendoarteriectomia. Questa riduzione assoluta del 17% nel gruppo sottoposto a chirurgia equivale a una riduzione del rischio relativo del 65% a favore della terapia chirurgica (Tab. 364-4). Anche il NASCET ha mostrato un significativo, anche se meno importante, beneficio nei pazienti con una stenosi del 50-70%. L'ECST riporta invece la chirurgia dannosa per pazienti con stenosi inferiore al 30%.

Il rischio di ictus e il possibile beneficio derivante dalla chirurgia sono valutati in ciascun paziente in base alla presenza di sintomi retinici piuttosto che emisferici, al grado della stenosi arteriosa, all'importanza delle condizioni mediche associate (si noti che nel NASCET e nell'ECST venivano esclusi i pazienti ad "alto rischio", affetti da importante patologia cardiaca, polmonare o renale), in base ai livelli di morbilità e mortalità propri di ciascun centro, alla tempistica dell'evento rispetto alla comparsa dei sintomi e ad altri fattori. Una recente meta-analisi degli studi NASCET ed ECST ha evidenziato che l'endoarteriectomia è più efficace se realizzata entro due settimane dall'esordio dei sintomi. Oltre a ciò, il beneficio è maggiore in pazienti di età superiore ai 75 anni e negli uomini rispetto alle donne.

In sintesi, un paziente con una recente ischemia emisferica sintomatica, una stenosi di grado elevato nella carotide interna omolaterale, con un tasso di morbilità e mortalità perioperatoria nel centro inferiore al 6%, dovrebbe in linea di principio essere sottoposto a endoarteriectomia carotidea. Se il tasso di ictus perioperatorio per uno specifico chirurgo è >6%, i benefici di una endoarteriectomia sono invece discutibili.

Le indicazioni per il trattamento chirurgico della *patologia carotidea asintomatica* sono state chiarite dai risultati dell'Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) e dell'Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Nello studio ACAS i pazienti con una stenosi ≥60% asintomatici venivano randomizzati a un trattamento medico con aspirina o al trattamento con aspirina più intervento di endoarteriectomia carotidea. Nel gruppo chirurgico il rischio di ictus omolaterale (e di ictus perioperatorio o morte) nei 5 anni successivi è stato del 5,1%, rispetto al rischio nel gruppo medico dell'11%. Anche se questi dati dimostrano una riduzione del rischio *relativo* del 53%, la riduzione del rischio *assoluto* è solo del 5,9% in 5 anni, o dell'1,2% annualmente (Tab. 364-4). Quasi la metà degli ictus nel gruppo sottoposto a intervento chirurgico era causato dalle angiografie preoperatorie. Lo studio ACST pubblicato recentemente ha randomizzato 3120 pazienti asintomatici con una stenosi carotidea >60% all'endoarteriectomia o alla terapia medica. Il rischio di ictus a 5 anni nel gruppo sotoposto a chirurgia (compreso il rischio di ictus o decesso perioperatorio) era del 6,4%, rispetto all'11,8% del gruppo in terapia medica (riduzione del 46% del rischio relativo e del 5,4% del rischio assoluto).

Sia nello studio ACAS che in quello ACST il tasso di complicanze perioperatorie era maggiore nelle donne, forse al punto tale da annullare il beneficio derivante dalla riduzione del rischio di ictus a 5 anni. È possibile che dal follow-up a più lungo termine emerga un chiaro beneficio anche per le donne. Al momento attuale l'endoarteriectomia nelle donne asintomatiche rimane una questione controversa.

In sintesi, la storia naturale di una stenosi asintomatica è correlata a un tasso di rischio di ictus del 2% per anno, mentre per i pazienti sintomatici è del 13%. La raccomandazione o meno alla rivascolarizzazione carotidea in un paziente asintomatico è un punto in un certo qual modo controverso, dipendente da molti fattori, compresi la preferenza del paziente, l'età, il sesso e le comorbilità. In genere nei pazienti con stenosi carotidea asintomatica si raccomanda la terapia medica per la riduzione dei fattori di rischio per l'aterosclerosi, come l'impiego di farmaci ipocolesterolemizzanti e antiaggreganti piastrinici. Come nel caso della fibrillazione atriale, è importante sensibilizzare i pazienti sull'eventualità di possibili TIA, perché si possa procedere a una modificazione terapeutica nel caso in cui si presentassero dei sintomi.

TERAPIA ENDOVASCOLARE L'angioplastica con palloncino associata al posizionamento di stent viene sempre più spesso impiegata per aprire carotidi stenotiche e mantenerle pervie. Queste tecniche possono trattare stenosi non solo alla biforcazione, ma anche nel tratto prossimo alla base cranica e nei segmenti intracranici. Lo studio SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endoarterectomy) ha randomizzato pazienti ad alto rischio (definiti come pazienti affetti da malattia coronarica o polmonare clinicamente significativa, occlusione carotidea controlaterale, ristenosi dopo endoarteriectomia, paralisi del nervo laringeo controlaterale, chirurgia radicale o trattamento radiante a livello del collo in anamnesi, o età >80 anni), con una stenosi carotidea sintomatica superiore al 50% o asintomatica superiore all'80%, a essere sottoposti a posizionamento di stent e di un dispositivo distale per impedire la propagazione di eventuali emboli o a tromboendoarteriectomia. Il rischio di decesso, ictus o infarto miocardico entro 30 giorni, e di ictus omolaterale o decesso entro un anno era del 12,2% nel gruppo sottoposto a stent e del 20,1% nel gruppo sottoposto a endoarteriectomia ($p = 0,55$), suggerendo che lo stenting è in pratica equiparabile all'endoarteriectomia come opzione di trattamento per questi pazienti ad alto rischio chirurgico. A ogni modo, l'esito di entrambi gli interventi potrebbe non

essere migliore rispetto alla scelta di non trattare, specie nei pazienti asintomatici, essendo una gran parte dei benefici osservati nel gruppo sottoposto a stenting imputabile alla riduzione degli infarti miocardici nel corso della procedura. Sono attualmente in corso studi multicentrici per il confronto dello stenting rispetto all'endoarteriectomia in pazienti con grado di rischio inferiore, cioè nella popolazione studiata negli studi NASCET, ECST, ACAS e ACST (vedi sopra).

TECNICHE CHIRURGICHE DI BYPASS La tecnica chirurgica di bypass extracranico-intracranico (EC-IC) si è dimostrata inefficace nelle stenosi aterosclerotiche inaccessibili all'endoarteriectomia carotidea. A ogni modo è in via di realizzazione uno studio per valutare se i pazienti con una ridotta perfusione cerebrale alla tomografia a emissione di positroni (PET) possano trarre beneficio dal bypass EC-IC.

ALTRE CAUSE DI ICTUS EMBOLICO ARTERO-ARTERIOSO L'aterosclerosi intracranica causa ictus sia attraverso un meccanismo embolico che attraverso la trombizzazione in situ di un vaso colpito. È di più comune riscontro in pazienti di origine asiatica e afroamericana. Lo studio WASID (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease) ha randomizzato pazienti con stenosi sintomatica (50-99%) di un vaso intracranico maggiore al trattamento con aspirina ad alte dosi (1300 mg/die) o con warfarin (con un INR target tra 2 e 3), con un endpoint primario composito comprendente la determinazione dell'incidenza di ictus ischemico, emorragia cerebrale o morte da una causa vascolare diversa dall'ictus. Lo studio è stato precocemente interrotto a causa di un aumentato rischio di eventi avversi correlati alla terapia anticoagulante con warfarin. Con un follow-up medio di 1,8 anni, l'endpoint primario è stato osservato nel 22,1% dei pazienti trattati con aspirina e nel 21,8% di quelli trattati con warfarin. Il decesso da qualsiasi causa è stato osservato nel 4,3% dei pazienti in terapia antiaggregante e nel 9,7% di quelli in trattamento anticoagulante; il 3,2% dei pazienti del gruppo aspirina ha presentato un episodio emorragico importante, rispetto all'8,3% dei pazienti del gruppo warfarin.

Data la preoccupante storia naturale dell'aterosclerosi intracranica sintomatica (nel braccio in aspirina dello studio WASID il 15% dei pazienti ha presentato un ictus entro il primo anno, nonostante una terapia medica aggressiva) alcuni centri trattano le lesioni sintomatiche con angioplastica intracranica e posizionamento di stent. Questa procedura non è stata confrontata con la terapia medica per la prevenzione dell'ictus in questa popolazione di pazienti, ma studi clinici di questo tipo sono previsti nel prossimo futuro. È parimenti poco chiaro se il bypass EC-IC o altre procedure per il rifornimento attraverso vasi extracranici delle arterie piali possano avere un qualche ruolo nel trattamento di tali pazienti.

La *dissezione* della carotide interna o dell'arteria vertebrale, o di qualunque altro vaso all'interno del circolo del Willis, è una causa comune di ictus embolico nei pazienti giovani (età <60 anni). La dissezione è in genere dolorosa e precede il verificarsi di un ictus di parecchie ore o giorni. Le dissezioni extracraniche non causano emorragia a causa della robusta tonaca avventizia di questi vasi. La dissezione dei vasi intracranici può, d'altra parte, determinare un'emorragia subaracnoidea perché essendo l'avventizia dei vasi intracranici sottile, si possono formare pseudoaneurismi che richiedono un intervento per prevenirne la rottura. Il trattamento degli pseudoaneurismi asintomatici conseguenti a una dissezione è controverso. La causa della dissezione è in genere ignota ed è raro che recidivi. Alcune patologie, come la malattia di Ehlers-Danlos di tipo IV, la sindrome di Marfan, la necrosi cistica della media e la displasia fibromuscolare sono associate a dissezioni. I traumi (di solito a seguito di incidenti automobilistici o sportivi) possono causare dissezioni carotidee o vertebrali. La manipolazione terapeutica della colonna è associata in maniera indipendente a dissezione dell'arteria vertebrale e a ictus. La maggior parte delle dissezioni avviene in modo spontaneo e l'ictus o il TIA è infrequente prima di 2 settimane. Sebbene non esistano studi che confrontino gli anticoagulanti con gli antiaggreganti, molti medici prescrivono in acuto la terapia anticoagulante per un periodo che va da 3 a 6 mesi, per poi passare alla terapia antiaggregante per 6-9 mesi una volta dimostrata la ricanalizzazione del vaso.

Ictus dei piccoli vasi Il termine *infarto lacunare* fa riferimento a una lesione ischemica causata dall'occlusione aterotrombotica o dalla lipoialinosi delle piccole arterie cerebrali (fra 30 e 300 μm di diametro). Il termine *ictus dei piccoli vasi* indica un'occlusione delle piccole arterie penetranti. Gli ictus dei piccoli vasi rappresentano circa il 20% di tutti gli ictus.

FISIOPATOLOGIA Il tronco dell'ACM, le arterie che compongono il poligono del Willis (segmento A1, arterie comunicanti anteriore e posteriore, e il segmento P1) e le arterie basilare e vertebrali danno origine a rami di diametro compreso tra 30 e 300 μm che penetrano in profondità nella sostanza grigia e bianca dell'encefalo o del tronco cerebrale (Fig. 364-4). Ciascuna di queste piccole arterie può occludersi sia per la presenza di aterotrombosi alla sua origine sia per lo sviluppo di un ispessimento da lipoialinosi. La trombosi di questi vasi causa piccoli infarti che sono noti come *lacune* (termine derivante dal latino per indicare la presenza di liquido all'autopsia). Questi infarti presentano dimensioni comprese tra 3 mm e 2 cm. L'ipertensione e l'età sono i principali fattori di rischio per gli ictus lacunari.

MANIFESTAZIONI CLINICHE Le più comuni *sindromi lacunari* sono: 1) *emiparesi motoria pura* da infarto nel braccio posteriore della capsula interna

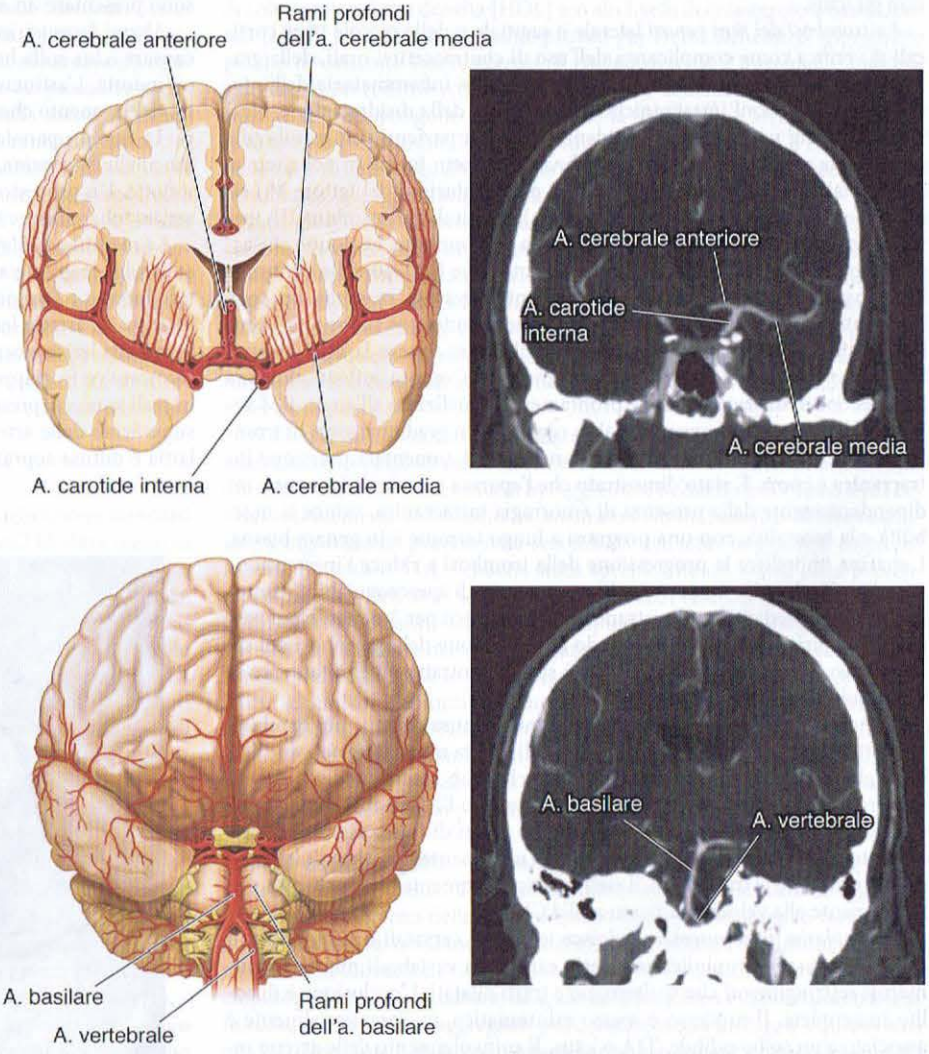


FIGURA 364-4 Diagrammi e angiogrammi TC ricostruiti della sezione coronale che illustrano le arterie profonde penetranti coinvolte negli ictus lacunari. Nel circolo anteriore piccole arterie penetranti chiamate lenticolostriarte originano dalla porzione prossimale delle arterie cerebrali posteriori e media e irrorano le strutture sottocorticali profonde (***in alto***). Nel circolo posteriore arterie simili originano direttamente dalle arterie vertebrali e basilare per irrorare il tronco cerebrale (***in basso***). L'occlusione di una singola arteria perforante determina un'area infartuale piccola (chiamata patologicamente "lacuna"). Da notare che questi vasi sono troppo piccoli per essere visualizzati con l'angio-TC.

o della base del ponte; il viso, il braccio e la gamba sono quasi sempre coinvolti; 2) *ictus sensitivo puro* da infarto nel talamo ventrolaterale; 3) *emiparesi atassica da infarto* a livello della base del ponte o della capsula interna; 4) *disartria e mano o braccio goffi* dovuti a infarto alla base del ponte o nel ginocchio della capsula interna.

Sintomi transitori (TIA dei piccoli vasi) possono preannunciare l'infarto di un piccolo vaso; essi possono verificarsi più volte in un giorno e durare solo pochi minuti. Il recupero dopo un ictus da occlusione dei piccoli vasi tende a essere più rapido e completo di quello da ictus da occlusione di arterie grosso calibro; in alcuni casi, vi è comunque una grave disabilità permanente. Spesso l'istituzione di trattamenti antitrombotici combinati non previene eventuali ictus in "lacune balbuzienti".

Un ictus dei grandi vasi (dovuto a trombosi o a embolia) può manifestarsi inizialmente con una sindrome lacunare con infarto dei piccoli vasi. Pertanto, la ricerca di sorgenti emboliche (a livello delle carotidi e del cuore) non andrebbe del tutto abbandonata nella valutazione di questi pazienti. La prevenzione secondaria degli ictus lacunari consiste nella modificazione dei fattori di rischio, in particolare la riduzione della pressione arteriosa (vedi oltre, "Prevenzione primaria e secondaria").

ICTUS DA CAUSE NON COMUNI

(Tab. 364-2) I *disordini trombofilici* (vedi Cap. 59) determinano in primis un aumentato rischio di trombosi venosa e possono perciò causare trombosi dei seni venosi. Anche il deficit di proteina S e l'iperomocisteinemia possono causare trombosi arteriose. Il lupus eritematoso sistemico con endocardite di Liebman-Sacks è una delle cause di ictus embolico. A queste condizioni si sovrappone la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, che probabilmente richiede una terapia anticoagulante a lungo termine per prevenire gli ictus.

La *trombosi dei seni venosi* laterale o sagittale o delle piccole vene corticali si verifica come complicanza dell'uso di contraccettivi orali, della gravidanza e del periodo postpartum, delle malattie infiammatorie dell'intestino, delle infezioni intracraniche (meningiti) e della disidratazione. Ne è stata osservata un'aumentata incidenza anche in pazienti con trombofilia confermata ai test di laboratorio (Tab. 364-2), sotto forma di policitemia, anemia falciforme, deficit di proteina C e D, mutazioni del fattore V Leiden (con resistenza alla proteina C attivata), deficit di antitrombina III, iperomocisteinemia e mutazione G20210 della protrombina. Le donne che assumono contraccettivi orali e hanno la mutazione G20210 della protrombina possono essere a rischio particolarmente elevato di trombosi dei seni. I pazienti si presentano con cefalea e possono manifestare anche segni neurologici focali (specie paraparesi) e crisi epilettiche. Spesso la TC è normale a meno che non si sia verificata un'emorragia venosa intracranica, ma l'occlusione di un seno venoso è prontamente visualizzata all'angio-RM venosa o all'angiografia convenzionale a raggi x. Con gradi maggiori di trombosi del seno, il paziente può sviluppare segni di aumentata pressione intracranica e coma. È stato dimostrato che l'eparina per via endovenosa, indipendentemente dalla presenza di emorragia intracranica, riduce la morbilità e la mortalità, con una prognosi a lungo termine è in genere buona. L'eparina impedisce la progressione della trombosi e riduce l'ipertensione venosa e l'ischemia. Se non si rileva uno stato di ipercoagulabilità sottostante, molti medici somministrano warfarin sodico per 3-6 mesi e poi passano all'aspirina, a seconda del grado di risoluzione della trombosi del seno venoso. La terapia anticoagulante è spesso protratta indefinitamente se si formula diagnosi di trombofilia.

L'*anemia a cellule falciformi* è una comune causa di ictus nei bambini. Un sottogruppo di portatori in omozigosi di questa mutazione nel gene dell'emoglobina sviluppa ictus nell'infanzia, che può essere predetto dal riscontro di un'elevata velocità di flusso attraverso l'ACM al Doppler transcranico. Nei bambini in cui si identificano valori di flusso elevato, il trattamento aggressivo con trasfusioni riduce nettamente il rischio di ictus; se si interrompono le trasfusioni, il rischio di ictus aumenta ulteriormente, parallelamente alla velocità di flusso nell'ACM.

La *displasia fibromuscolare* colpisce le arterie cervicali e si osserva più spesso nel sesso femminile. Le arterie carotidi o vertebrali mostrano numerosi restringimenti che si alternano a tratti dilatati. L'occlusione è di solito incompleta. Il processo è spesso asintomatico, ma occasionalmente è associato a un soffio udibile, TIA o ictus. Il coinvolgimento delle arterie renali è comune e può far insorgere ipertensione. La causa e la storia naturale della displasia fibromuscolare sono sconosciute (vedi Cap. 243). TIA o ictus in genere si verificano solo quando l'arteria è notevolmente stenosata o dissecata. La terapia anticoagulante o antiaggregante può essere utile.

L'*arterite temporale* (*a cellule giganti*) (vedi Cap. 319) è una patologia relativamente comune delle persone anziane, in cui il circuito della carotide esterna, in particolare le arterie temporali, diventa sede di un'infiammazione granulomatosa subacuta a cellule giganti. L'occlusione delle arterie ciliari posteriori originanti dall'arteria oftalmica dà luogo a cecità mono- o binoculare e può essere prevenuta dall'impiego dei glucocorticoidi. È una causa rara di ictus perché l'arteria carotide interna di solito non è interessata dal processo infiammatorio. L'arterite a cellule giganti idiopatica che coinvolge i grossi vasi che nascono dall'arco aortico (*arterite di Takayasu*) può causare trombosi della carotide e della vertebrale; questa patologia è rara nell'emisfero occidentale.

Le *arteriti necrotizzanti* (o *granulomatose*), isolate o associate a poliarterite nodosa generalizzata o a granulomatosi di Wegener, coinvolgono i piccoli rami distali (diametro <2 mm) delle principali arterie intracraniche e producono piccoli infarti ischemici nel cervello, nel nervo ottico e nel midollo spinale. Il liquor spesso presenta pleiocitosi e il livello di proteine è elevato. La *vasculite primitiva del sistema nervoso centrale* è rara; sono in genere colpiti vasi di medio o piccolo calibro, in assenza di coinvolgimento sistemico. Sono di solito necessarie la biopsia cerebrale o l'angiografia convenzionale a raggi x ad alta risoluzione per porre la diagnosi (Fig. 364-5). La diagnosi differenziale comprende infezioni (tubercolari, fungine), aterosclerosi, emboli, malattie del tessuto connettivo, sarcoidosi, linfoma angiocentrico, meningite carcinomatosa, vasospasmo e cause farmaco-correlate. Alcuni casi seguono il periodo postpartum e si risolvono spontaneamente. I pazienti con una qualsiasi forma di vasculite possono presentarsi con una progressione insidiosa di infarti combinati della sostanza bianca e grigia, cefalea importante e declino cognitivo. Spesso è necessaria una immunosoppressione aggressiva con glucocorticoidi e a volte ciclofosfamide per impedirne la progressione; è essenziale un'accurata ricerca di possibili cause infettive, quali la tubercolosi, prima di procedere con la terapia immunosoppressiva. A seconda della durata del processo patologico, alcuni pazienti possono presentare un eccellente recupero.

Alcuni *farmaci*, in particolare le amfetamine e forse la cocaina, possono causare ictus sulla base di un'ipertensione acuta o di una vasculite farmaco-indotta. L'astinenza da tali sostanze sembra essere il miglior trattamento, dal momento che non esistono dati sull'impiego di qualsiasi altra misura. La fenilpropanolamina è stata connessa a emorragie intracraniche, come anche la cocaina, probabilmente in relazione a una vasculite farmaco-indotta. Un processo arteritico può anche conseguire a una meningite batterica, tubercolare e sifilitica.

La *malattia di Moyamoya* è una patologia occlusiva poco conosciuta che coinvolge le grosse arterie intracraniche, specie il tratto distale della carotide interna e l'origine dell'ACM e dell'ACA. L'infiammazione vascolare è assente. Le arterie lenticolostriate formano un ricco circolo collaterale intorno alla lesione occlusiva, che assume l'aspetto di una "nuvola di fumo" (*moyamoya* in giapponese) all'angiografia convenzionale. Altri circoli collaterali sono rappresentati dalle anastomosi transdurali tra i rami corticali superficiali delle arterie meningee e le arterie del cuoio capelluto. La malattia è diffusa soprattutto in Asia e colpisce bambini e giovani adulti, ma

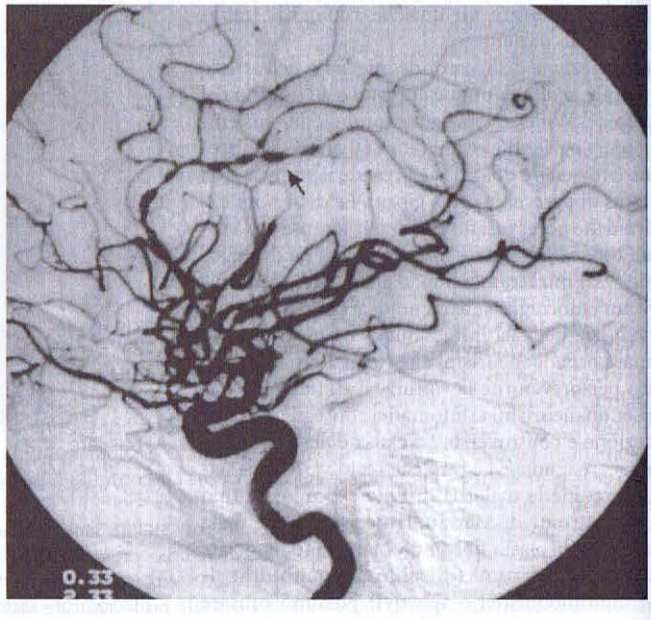


FIGURA 364-5 Angiografia cerebrale di un maschio di 32 anni con vasculite del sistema nervoso centrale. Si osservano (freccia) i tipici rigonfiamenti [e stenosi focali "a corona di rosario" (*N.d.C.*)].

quadri clinici simili possono osservarsi negli adulti con aterosclerosi, in particolare se associati a diabete. L'eziologia della forma infantile è sconosciuta. Dal momento che si verificano frequentemente emorragie intracraniche da rottura delle anastomosi transdurali e piali, la terapia anticoagulante è rischiosa. La rottura delle arterie lenticolostriate dilatate può causare emorragie intraparenchimali e può verificarsi la progressiva occlusione delle grandi arterie superficiali, che determina ictus con distribuzione che corrisponde al territorio dei grossi vasi. Il bypass tra le carotidi extracraniche e la dura o l'ACM può prevenire ictus ed emorragie.

La *leucoencefalopatia posteriore reversibile* può verificarsi in seguito a traumi cranici, emicrania, uso di farmaci simpaticomimetici, eclampsia e nel periodo postpartum. L'eziologia non è chiara, ma probabilmente coinvolge una diffusa vasocostrizione segmentale cerebrale e l'edema cerebrale. I pazienti lamentano cefalea e manifestano sintomi e segni neurologici fluttuanti, soprattutto sintomi visivi. Alcune volte si sviluppa un infarto cerebrale, ma tipicamente i rilievi clinici e neuroradiologici suggeriscono che l'ischemia va incontro a regressione completa. L'angiografia classica è l'unico strumento per stabilire la diagnosi, ma i rilievi alla RM sono caratteristici.

La *leucoaraiosi* o *malattia della sostanza bianca periventricolare* è il risultato di molteplici infarti dei piccoli vasi nella sostanza bianca sottocorticale. È prontamente riconoscibile alla TC e alla RM sotto forma di aree di alterazione della sostanza bianca attorno ai ventricoli e nella corona radiata. Si osservano spesso anche aree di infarto lacunare. La base fisiopatologica della malattia è la lipoialinosi delle piccole arterie penetranti nel contesto della sostanza bianca, probabilmente conseguente a una condizione di ipertensione cronica. I pazienti con malattia della sostanza bianca periventricolare possono sviluppare una demenza sottocorticale, dipendente dall'estensione della sostanza bianca infartuata.

La *CADASIL* (acronimo inglese di *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopaty* [arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia]) è una malattia ereditaria che si manifesta con ictus dei piccoli vasi, demenza progressiva e alterazioni estese e simmetriche della sostanza bianca visibili alla RM. Circa il 40% dei pazienti soffre di emicrania con aura, che spesso si manifesta con deficit motori o sensitivi transitori. L'esordio è di solito nella quarta o quinta decade di vita. Questa condizione autosomica dominante è causata da una delle mutazioni di Notch-3, membro di una famiglia di geni altamente conservata, caratterizzata da ripetizioni nel dominio extracellulare del fattore di crescita epidermico. Altre sindromi monogeniche che comportano il verificarsi di ictus ischemici sono l'arteriopatia cerebrale autosomica recessiva con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia (CARASIL) e la sindrome ereditaria endoteliopatia, retinopatia, nefropatia e ictus (HERNS). Anche la malattia di Fabry causa sia un'arteriopatia dei grossi vasi che infarti dei piccoli vasi attraverso un meccanismo non noto.

ATTACCHI ISCHEMICI TRANSITORI

I TIA sono episodi simili all'ictus di breve durata: la definizione standard di durata è inferiore alle 24 ore, ma la maggior parte dei TIA dura meno di un'ora. Le cause di TIA sono simili a quelle dell'ictus ischemico, ma dal momento che i TIA possono preannunciare il possibile verificarsi di un ictus, costituiscono un importante fattore di rischio da considerare separatamente. I TIA possono essere originati sia da un evento embolico a livello cerebrale, sia dalla trombosi in situ di un vaso intracranico. In caso di TIA il vaso sanguigno occluso va incontro a riapertura e la funzione neurologica è ripristinata. A ogni modo, si verificano veri e propri infarti cerebrali nel 15-50% dei TIA, pur in assenza di segni e sintomi neurologici. Le definizioni più recenti di TIA classificano coloro che sviluppano una nuova lesione infartuale a seguito di un ictus ischemico piuttosto che di un TIA senza tener conto della durata dei sintomi, ma la maggior parte degli studi ha impiegato la definizione standard basata sul criterio temporale.

Oltre alle sindromi descritte più avanti, uno specifico deficit ischemico transitorio dovrebbe ricevere particolare attenzione: si tratta dell'*amaurosis fugax*, o cecità monoculare transitoria, che si verifica per embolizzazione nell'arteria centrale della retina di un occhio. Ciò può essere indicativo di una stenosi carotidea o di una patologia localizzata nell'arteria oftalmica.

Il rischio di ictus dopo un TIA è di circa il 10-15% nei primi 3 mesi, con la maggior parte degli eventi che si verificano entro i primi 2 giorni. Sono dunque giustificati una valutazione e un trattamento d'urgenza. Dal momento che le eziologie di ictus e TIA sono identiche, la valutazione neurologica per un TIA dev'essere uguale a quella per ictus (Figg. 364-1 e 364-3). La tendenza al miglioramento tipica del TIA costituisce una controindicazione alla trombolisi. Dato che comunque il rischio di un ictus successivo nei primi giorni dopo un TIA è elevato, l'opportunità di somministrare la terapia con rtPA più frequentemente e rapidamente se si verifica un ictus giustifica probabilmente il ricovero in ospedale per la maggior parte dei pazienti. Non è stata testata nello specifico l'utilità di una terapia antiaggregante in acuto dopo un TIA, ma essa è probabilmente efficace e la si raccomanda. Non esiste alcuno studio su vasta scala che abbia valutato il ruolo dell'impiego degli anticoagulanti dopo un TIA, condizione nella quale si pensa che il rischio di emorragia possa essere inferiore che per altre categorie di ictus.

FATTORI DI RISCHIO PER ICTUS ISCHEMICO E TIA

L'identificazione e il controllo di fattori di rischio modificabili è la migliore strategia per ridurre il numero totale di ictus (Tab. 364-4).

PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA

Principi generali Esistono alcuni interventi, sia medici che chirurgici, come per esempio la modificazione dello stile di vita, che permettono di prevenire l'ictus. Alcuni di questi possono essere adottati su ampia scala per il loro basso costo e il minimo rischio; altri sono costosi e comportano un rischio sostanziale, ma possono essere presi in considerazione in pazienti selezionati ad alto rischio.

La valutazione del *profilo di rischio clinico* di un paziente può aiutare a determinare la strategia preventiva più adatta. Oltre ai fattori di rischio noti, anche alcune caratteristiche cliniche contribuiscono a incrementare il rischio di ictus (vedi Tab. 394-5).

Fattori di rischio per l'aterosclerosi La relazione tra i vari fattori di rischio e l'incidenza di aterosclerosi è descritta nel capitolo 235. Età avanzata, anamnesi familiare positiva per ictus ischemico, diabete mellito, ipertensione, abitudine al fumo, alterati livelli di colesterolo (in particolare, bassi livelli di colesterolo ad alta densità [HDL] e/o alti livelli di colesterolo a bassa densità [LDL]) sono fattori di rischio provati per l'ictus ischemico, soprattutto perché favoriscono l'aterosclerosi. Il rischio di ictus è fortemente influenzato da un precedente ictus o TIA, a seconda della causa. Molte patologie cardiache predispongono all'ictus, come la fibrillazione atriale e un recente infarto del miocardio. I contraccettivi orali incrementano il rischio di ictus e stati di ipercoagulabilità accertati, ereditari o acquisiti, predispongono all'ictus. L'ipertensione è il più importante fattore di rischio; in generale tutti gli ipertesi dovrebbero essere trattati. La presenza di una malattia cerebrovascolare nota non è una controindicazione al trattamento dell'ipertensione. L'importanza del trattamento dell'ipertensione sistolica nei pazienti anziani è stata del resto chiaramente accertata. L'abbassamento dei valori pressori al di sotto dei livelli che tradizionalmente definiscono lo stato ipertensivo sembra ridurre ulteriormente il rischio di ictus. Particolarmente validi sono i dati a favore dei diuretici tiazidici, degli ACE-inibitori e dei sartanici.

Numerosi studi hanno confermato che le statine riducono il rischio di ictus anche in pazienti con valori di LDL elevati o di HDL ridotti. Lo studio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) recentemente pubblicato ha mostrato l'effetto benefico di atorvastatina 80 mg/die nella prevenzione secondaria dell'ictus in pazienti colpiti di recente da ictus o TIA. Sebbene studi specificamente mirati sulla prevenzione primaria dell'ictus siano ancora in corso, i risultati per i pazienti con fattori di rischio cardiovascolare o dislipidemia sono inoppugnabili, con il 16-30% di riduzione del rischio relativo di ictus. Pertanto, la terapia con statine andrebbe presa in considerazione in tutti i pazienti con precedente ictus ischemico. L'abitudine al fumo deve essere scoraggiata in tutti i pazienti (vedi Cap. 390). Non è certo che uno stretto controllo dei valori glicemici nei pazienti diabetici riduca il rischio di ictus, ma l'uso delle statine, un controllo più aggressivo dei valori pressori e il pioglitazone (un agonista del recettore gamma perossisomale) sono di sicura efficacia.

Farmaci antiaggreganti Gli *antiaggreganti* possono prevenire gli eventi aterotrombotici, inclusi TIA e ictus, inibendo la formazione di aggregati piastrinici all'interno delle arterie. Questi aggregati si possono formare su arterie malate, favoriscono la formazione di trombi, l'occlusione delle arterie o l'embolizzazione nella circolazione distale. L'acido acetilsalicilico, il clopidogrel e la combinazione di acido acetilsalicilico e dipiridamolo a lento rilascio sono gli antiaggreganti più comunemente utilizzati a questo scopo. La ticlopidina è stata completamente abbandonata a causa dei suoi effetti avversi.

L'acido acetilsalicilico è l'antiaggregante più studiato. Questo farmaco acetila la cicloossigenasi inibendola in maniera irreversibile e bloccando così la formazione del trombossano A_2, una prostaglandina che favorisce l'aggregazione piastrinica e la vasocostrizione. Questo effetto è permanente e dura di solito 8 giorni, che è la vita media delle piastrine. Paradossalmente l'acido acetilsalicilico inibisce anche la formazione, nelle cellule endotelia-

li, della prostaciclina, una prostaglandina con azione antiaggregante e vasodilatatrice; questo effetto è transitorio. Quando l'acido acetilsalicilico è eliminato dal sangue, le cellule endoteliali nucleate producono ancora prostaciclina. L'acido acetilsalicilico a basse dosi, assunto una sola volta al giorno, inibisce la produzione di trombossano A_2 nelle piastrine senza inibire sostanzialmente la formazione della prostaciclina. Non è dimostrato che dosi più alte di aspirina siano più efficaci rispetto a dosi più basse, e in genere per la prevenzione dell'ictus si raccomandano dosaggi quotidiani tra i 50 e i 325 mg.

La ticlopidina e il clopidogrel bloccano i recettori per l'ADP sulle piastrine e quindi prevengono la cascata indotta dall'attivazione del recettore IIb/IIIa che lega il fibrinogeno alle piastrine permettendone l'aggregazione. La ticlopidina è più efficace dell'acido acetilsalicilico; ha però lo svantaggio di causare diarrea, rash cutaneo e, raramente, neutropenia e porpora trombotica trombocitopenica. Il clopidogrel non ha questi effetti collaterali. Tuttavia, lo studio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events), che ha portato all'approvazione del farmaco da parte dell'FDA, ha dimostrato che il clopidogrel è solo lievemente più efficace dell'acido acetilsalicilico nel ridurre il rischio di ictus. Lo studio MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients) è stato un grande studio multicentrico, randomizzato, doppio cieco, che ha paragonato il clopidogrel in combinazione con l'aspirina al clopidogrel da solo per la prevenzione secondaria di TIA o ictus. Lo studio MATCH non ha dimostrato preferenze nella prevenzione di TIA o ictus con questa associazione, ma ha mostrato un lieve ma significativo aumento delle maggiori complicanze emorragiche (3% versus 1%). Nello studio CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance), che ha incluso un sottogruppo di pazienti con precedente ictus o TIA insieme con altri gruppi ad alto rischio di eventi cardiovascolari, non è stato dimostrato beneficio del clopidogrel associato all'aspirina rispetto all'aspirina da sola. Pertanto l'uso del clopidogrel associato all'aspirina non è in genere raccomandato per la prevenzione dell'ictus. Comunque questi studi non hanno arruolato pazienti subito dopo un ictus o un TIA e i benefici della terapia di combinazione erano maggiori fra i pazienti trattati più precocemente. È possibile, pertanto, che il clopidogrel associato all'aspirina sia utile in questa fase acuta. Studi in corso stanno attualmente analizzando questa possibilità.

Il dipiridamolo è un agente antiaggregante che inibisce la captazione dell'adenosina da parte di una varietà di cellule, incluse quelle dell'endotelio vascolare. L'adenosina accumulata è un inibitore dell'aggregazione. Infine, in parte attraverso i suoi effetti sulle piastrine e sulle fosfodiesterasi dei vasi, il dipiridamolo potenzia anche gli effetti antiaggreganti della prostaciclina e dell'ossido nitrico prodotti dall'endotelio e agisce inibendo la fosfodiesterasi piastrinica, che è responsabile della degradazione dell'AMP ciclico. L'accumulo di AMP ciclico che ne consegue inibisce l'aggregazione piastrinica. Il dipiridamolo è assorbito in maniera imprevedibile a seconda del pH gastrico, ma una formulazione di recente introduzione combina una dose di 200 mg di dipiridamolo a rilascio ritardato con 25 mg di aspirina, migliorandone la biodisponibilità dopo somministrazione orale. Questa associazione farmacologica è stata studiata in due studi. L'European Stroke Prevention Study (ESPS) II ha mostrato l'efficacia nella prevenzione dell'ictus sia dell'aspirina a una dose di 50 mg/die che del dipiridamolo a rilascio ritardato, con una significativa maggiore riduzione del rischio quando i due farmaci venivano somministrati in associazione. Lo studio ESPRIT (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial) ha confermato i risultati dell'ESPS II. Quest'ultimo era uno studio accademico open-label in cui 2739 pazienti con ictus o TIA in terapia con aspirina venivano randomizzati all'assunzione o meno di 200 mg di dipiridamolo due volte al giorno. L'outcome primario comprendeva la mortalità complessiva da qualsiasi causa vascolare, l'ictus non letale, l'infarto miocardico non letale o l'insorgenza di complicanze emorragiche maggiori. Dopo 3,5 anni di follow-up, nel 13% dei pazienti in aspirina e dipiridamolo e nel 16% di quelli solo in aspirina (rischio relativo 0,80, IC 95% 0,66-0,98) è stato soddisfatto l'outcome primario. Una meta-analisi di tutti i dati sul dipiridamolo nella prevenzione secondaria dell'ictus ha rilevato un rischio relativo complessivo riferito a mortalità da cause vascolari, ictus o infarto miocardico dello 0,82% (IC 95% 0,74-0,91). L'effetto collaterale principale del farmaco è la cefalea. L'associazione dipiridamolo-acido acetilsalicilico è stata approvata per la prevenzione dell'ictus.

Molti grandi studi clinici hanno dimostrato che quasi tutti gli agenti antiaggreganti riducono in maniera significativa il rischio di eventi vascolari (per es., l'ictus ischemico, l'infarto miocardico acuto). La riduzione *relativa* del rischio di ictus non fatale è compresa tra il 25 e il 30% e quella di tutti gli eventi vascolari è di circa il 25%. La riduzione *assoluta* del rischio varia in maniera considerevole a seconda del rischio specifico del paziente. Soggetti con bassissimo rischio di ictus presentano la stessa riduzione relativa, ma il loro rischio può essere così basso da non giustificare il trattamento. D'altra parte, gli individui con un rischio di eventi vascolari compreso tra il 10 e il 15% per anno presentano una riduzione del rischio tra il 7,5 e l'11%.

L'acido acetilsalicilico è poco costoso, può essere somministrato a basse dosi e potrebbe essere raccomandato a tutti gli adulti per prevenire sia l'ictus che l'infarto miocardico; tuttavia, può essere causa di problemi epigastrici, ulcera gastrica ed emorragie gastrointestinali, che possono essere asintomatiche o pericolose per la vita. Di conseguenza non va consigliato a ogni soggetto tra i 40 e i 50 anni l'assunzione quotidiana di acido acetilsalicilico, perché il rischio di eventi aterotrombotici è molto basso ed è maggiore il rischio di effetti collaterali. Al contrario, un paziente che ha avuto un ictus o un TIA e non ha controindicazioni dovrebbe assumere regolarmente un antiaggregante perché il rischio medio annuale di un nuovo ictus è compreso tra l'8 e il 10%; inoltre, un'altra piccola percentuale di pazienti potrebbe avere un infarto miocardico o andare incontro a morte per cause vascolari. Chiaramente, la probabilità di ottenere dei benefici supera di gran lunga i rischi del trattamento.

La scelta dell'antiaggregante e della dose deve tenere conto di vari fattori, quali il rischio di ictus, i benefici attesi, i rischi e i costi del trattamento. A questo riguardo non vi sono dati definitivi e le opinioni sono varie. Molti autori ritengono che basse dosi (da 30 a 75 mg al giorno) e alte dosi (da 650 a 1300 mg die) di acido acetilsalicilico siano quasi equivalenti per quanto riguarda l'efficacia. Alcuni sono a favore di dosi molto basse per ridurre gli effetti collaterali, altri preferiscono dosi molto alte per essere sicuri che il beneficio sia massimale. Molti medici nordamericani consigliano da 81 a 325 mg al giorno, mentre la maggior parte di quelli europei raccomanda da 50 a 100 mg. La scelta del farmaco (acido acetilsalicilico, clopidogrel o dipiridamolo più acido acetilsalicilico) deve tenere conto del fatto che gli ultimi due sono più efficaci dell'acido acetilsalicilico, ma hanno un costo maggiore e questo può incidere sulla compliance a lungo termine del paziente.

Terapia anticoagulante e ictus embolico Numerosi studi hanno dimostrato che gli anticoagulanti (con INR compreso tra 2 e 3), nei pazienti con fibrillazione atriale cronica non valvolare (non reumatica), prevengono l'ictus embolico e possono essere somministrati in sicurezza. Per la prevenzione primaria e per i pazienti che hanno già avuto un ictus o un TIA, la terapia anticoagulante con il warfarin riduce il rischio di circa il 67%, che è chiaramente superiore all'1% di rischio per anno di complicanze emorragiche maggiori.

La decisione di iniziare una terapia anticoagulante per la prevenzione primaria è basata principalmente sui fattori di rischio (Tab. 364-3). La presenza di ogni ulteriore fattore di rischio fa propendere sempre più a favore della terapia anticoagulante.

A causa dell'alto rischio annuale di ictus nella malattia reumatica non trattata, in questi pazienti la prevenzione primaria non è stata studiata attraverso studi in doppio cieco. Questi pazienti in genere ricevono una terapia anticoagulante a lungo termine.

La terapia anticoagulante riduce il rischio di embolia anche dopo un infarto miocardico. Molti medici raccomandano un periodo di terapia anticoagulante di 3 mesi in presenza di infarto Q anteriore, di disfunzione significativa del ventricolo sinistro, di scompenso cardiaco congestizio, trombosi murale o fibrillazione atriale. Il warfarin è raccomandato a lungo termine se la fibrillazione atriale persiste. Il farmaco è attualmente in studio nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio.

L'ictus su base tromboembolica è una delle più gravi complicanze dell'impianto di protesi valvolari cardiache. L'entità della scoagulazione e/o della disaggregazione è determinata dal tipo di protesi valvolare e dalla sua localizzazione. La Seventh American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic Therapy for Valvular Heart Disease ha pubblicato nel 2004 le seguenti linee guida: 1) in caso di impiego di valvole bicuspidi del tipo S. Jude Medical a livello aortico, terapia con warfarin a lungo termine con INR target di 2,5 (range 2,0-3,0); 2) per le valvole "tilting disk" e le valvole bicuspidi meccaniche a livello mitralico, warfarin a lungo termine con INR target di 3,0 (range 2,5-3,5); 3) per le valvole "caged ball" o "caged disk", warfarin a lungo termine con INR target di 3,0 (range 2,5-3,5) in combinazione con aspirina (75-100 mg/die); 4) per le valvole biologiche, warfarin con INR target di 2,5 per 3 mesi, e in seguito solo terapia antiaggregante con aspirina a lungo termine (75-100 mg/die), posto che non vi sia un'anamnesi di fibrillazione atriale.

Se la sorgente di emboli non può essere eliminata, la terapia anticoagulante nella maggior parte dei casi deve essere continuata indefinitamente. Molti neurologi raccomandano l'associazione di un antiaggregante e un an-

ticoagulante per i pazienti nei quali una delle due terapie ha fallito (comparsa di un altro ictus o TIA).

Terapia anticoagulante e ictus non cardiogeno Non vi sono dati a supporto dell'impiego di warfarin a lungo termine per la prevenzione dell'ictus aterotrombotico, sia in caso di coinvolgimento di vasi intracranici che extracranici. Lo studio WARSS (Warfarin-Aspirin Reinfarction Stroke Study) non ha evidenziato maggior beneficio dalla somministrazione di warfarin sodico (INR 1,4-2,8) rispetto all'aspirina alla dose di 325 mg/die per la prevenzione secondaria dell'ictus, ma ha riscontrato un tasso di emorragie lievemente maggiore nel gruppo in warfarin. Un recente studio europeo ha confermato questi dati. Lo studio WASID (vedi sopra) non ha dimostrato alcun beneficio del warfarin (INR 2-3) rispetto all'aspirina in pazienti con aterosclerosi intracranica sintomatica, e ha rilevato anzi un maggior numero di complicanze emorragiche.

Altre cause di ictus • ***PATOLOGIA CAROTIDEA*** È preferibile trattare l'aterosclerosi carotidea mediante intervento chirurgico o endovascolare piuttosto che con terapia medica in presenza di patologia carotidea sintomatica (vedi paragrafo precedente). Manca un confronto diretto sull'efficacia della terapia anticoagulante rispetto a quella antiaggregante per la malattia carotidea.

TROMBOSI DEI SENI DURALI Esiste un'evidenza limitata a sostegno dell'uso a breve termine della terapia anticoagulante nonostante la presenza di un'emorragia intracranica da infarto venoso che fa seguito alla trombosi del seno.

SINDROMI ICTALI

Un'attenta anamnesi e un accurato esame neurologico spesso consentono localizzare la regione interessata; se questa regione corrisponde al territorio di distribuzione di una particolare arteria, le possibili cause responsabili della sindrome possono essere identificate. Questo è di particolare importanza quando il paziente si presenta con un TIA e ha un esame obiettivo neurologico normale. Per esempio, se un paziente presenta un disturbo del linguaggio e un'emianopsia omonima destra, la causa può essere un embolo che occlude l'arteria cerebrale media sinistra. La scoperta di una stenosi isolata della carotide interna destra in questo paziente suggerisce, per esempio, una stenosi carotidea asintomatica, e vanno pertanto ricercate altre cause di ictus. I paragrafi successivi descrivono le caratteristiche cliniche dell'ischemia cerebrale associate ai territori vascolari rappresentati nelle figure 364-4 e da 364-6 a 364-14. Le sindromi ischemiche sono classificate in: 1) ictus dei grandi vasi nel circolo anteriore; 2) ictus dei grandi vasi nel circolo posteriore; 3) malattia dei piccoli vasi di altri distretti vascolari.

Ictus del circolo anteriore L'arteria carotide interna e i suoi rami costituiscono la circolazione anteriore del cervello. Questi vasi possono occludersi in seguito alla formazione di trombi su placche aterosclerotiche, a dissezione, o a embolie da sorgenti prossimali, come discusso in precedenza. L'occlusione di ogni grosso vaso intracranico è associata a caratteristiche cliniche distinte.

ARTERIA CEREBRALE MEDIA (ACM) L'occlusione del tratto prossimale dell'ACM o dei suoi rami principali è dovuta più spesso a un embolo (embolia artero-arteriosa, cardiaca o da sorgenti non note) piuttosto che all'aterotrombosi intracranica. L'aterosclerosi del tratto prossimale dell'ACM può causare embolizzazione distale nel territorio vascolare dell'ACM o, meno comunemente, dei TIA da ipoafflusso. La formazione di circoli collaterali attraverso le arterie leptomeningee spesso fa sì che la stenosi dell'ACM risulti asintomatica.

I rami corticali dell'ACM vascolarizzano la superficie laterale dell'emisfero, fatta eccezione per: 1) il polo frontale e una striscia lungo il bordo superomediale dei lobi frontale e parietale, che sono vascolarizzati dall'arteria cerebrale anteriore (ACA); 2) le circonvoluzioni inferiori dei poli temporale e occipitale, che sono vascolarizzate dalla cerebrale posteriore (ACP) (Figg. 364-6, 364-7, 364-8 e 364-9).

Il tratto prossimale dell'ACM (segmento M1) dà origine ai rami penetranti (chiamati *arterie lenticolostriate*) che irrorano il putamen, il globo pallido esterno, il braccio posteriore della capsula interna, la corona radiata adiacente e la maggior parte del nucleo caudato (Fig. 364-6). Nella scissura silviana l'ACM, nella maggior parte dei pazienti, si divide in un tronco *superiore* e in un tronco *inferiore* (rami M2). I rami che nascono dal tronco inferiore vascolarizzano la faccia inferiore dei lobi parietale e temporale, mentre quelli che originano dal tronco superiore irrorano il lobo frontale e la superficie superiore del lobo parietale (Fig. 364-7).

Se l'intera ACM è occlusa all'origine (bloccando sia i rami penetranti che quelli corticali) e i circoli collaterali sono limitati, il quadro clinico è rappresentato da emiplegia controlaterale, emianestesia, emianopsia omonima e, per uno o due giorni, sguardo tendenzialmente deviato verso il lato della lesione. La disartria è comune a causa della debolezza dei muscoli mimici. Quando è colpito l'emisfero dominante, è presente anche afasia globale e se è interessato l'emisfero non dominante si osservano anosognosia, aprassia costruttiva ed emi-inattenzione (vedi Cap. 27).

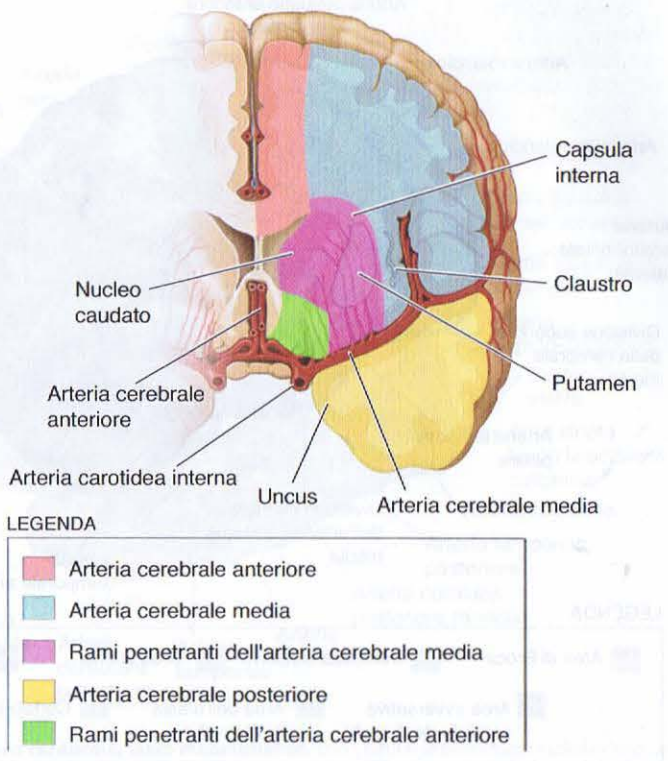


FIGURA 364-6 Schema di un emisfero cerebrale in sezione coronale, che mostra i territori dei maggiori vasi cerebrali che originano dalle arterie carotidi interne.

Sindromi complete dell'AMC si verificano più spesso quando un embolo occlude il tronco dell'arteria. La presenza di circoli collaterali o di varianti anatomiche è probabilmente responsabile di molte sindromi parziali. Le sindromi parziali possono essere dovute anche a emboli che entrano nell'AMC prossimale senza causare un'occlusione completa, che occludono i rami distali dell'ACM o si frammentano e si spostano distalmente.

Le sindromi parziali dovute a occlusione embolica di un singolo ramo determinano debolezza della mano, del braccio e della mano (sindrome brachiale) o debolezza della faccia con afasia non fluente (afasia di Broca) (vedi Cap. 27), con o senza deficit stenico degli arti (sindrome opercolare frontale). Una combinazione di deficit sensitivo, motorio e afasia non fluente suggerisce che un embolo ha occluso il tronco superiore a livello prossimale e l'infarto interessa un'ampia porzione della corteccia frontale e parietale (Fig. 364-7). Se vi è un'afasia fluente (afasia di Wernicke) senza deficit stenico, è probabilmente coinvolto il tronco inferiore dell'ACM che vascolarizza la parte posteriore (corteccia temporale) dell'emisfero dominante. Caratteristiche principali sono un linguaggio gergale e l'incapacità a comprendere il linguaggio scritto e parlato, spesso accompagnati da una quadrantanopsia superiore omonima controlaterale. Un'emineglígenza o un'agnosia spaziale senza ipostenia indicano che è coinvolto il tronco inferiore dell'ACM nell'emisfero non dominante.

L'occlusione di un'arteria lenticolostriata determina ictus dei piccoli vasi (ictus lacunare) nella capsula interna (Fig. 364-6). Questo causa una sindrome motoria pura o una sindrome sensitivo-motoria controlaterale alla lesione. L'ischemia a livello del ginocchio della capsula interna determina primariamente debolezza facciale, seguita da deficit stenico all'arto superiore e quindi all'arto inferiore via via che l'ischemia si estende posteriormente nella capsula interna. In alternativa, la mano controlaterale può diventare atassica e la disartria può essere prominente (sindrome lacunare, mano goffa, disartria). L'infarto lacunare che colpisce il globo pallido e il putamen spesso dà luogo a pochi segni clinici, ma sono stati descritti parkinsonismo e emiballismo.

ARTERIA CEREBRALE ANTERIORE (ACA) L'ACA si divide in due segmenti: il segmento precomune (A1) facente parte del circolo di Willis o tronco che con-

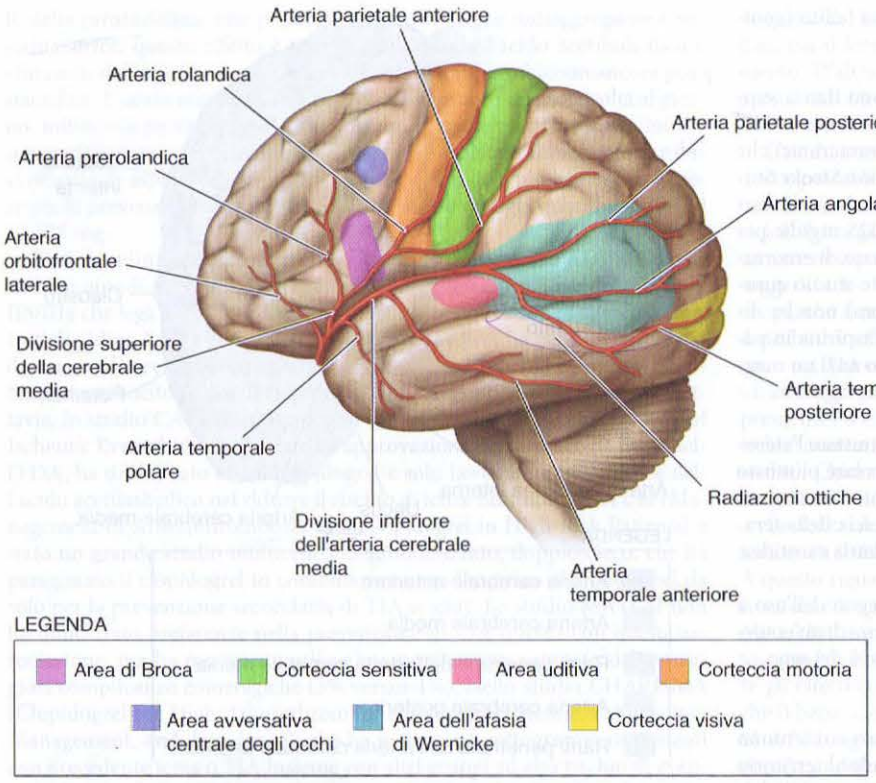


FIGURA 364-7 Schema di un emisfero cerebrale, visto di lato, con i rami e la distribuzione dell'arteria cerebrale media e le varie aree di localizzazione funzionale. Da notare la suddivisione della cerebrale media in una branca superiore e in una inferiore.

Segni e sintomi: *strutture coinvolte*

Paralisi controlaterale della faccia, del braccio e della gamba; compromissione della sensibilità nella stessa area (puntura di spillo, sensibilità tattile superficiale, vibratoria, di posizione, discriminazione fra due punti, stereognosia, localizzazione tattile, barognosia, dermografia): *area motoria somatica per la faccia e il braccio e fibre discendenti dall'area per l'arto inferiore che attraversano la corona radiata; corrispondente sistema sensitivo*

Afasia motoria: *area motoria verbale dell'emisfero dominante*

Afasia centrale, sordità verbale, anomia, linguaggio gergale, agrafia sensitiva, acalculia, alessia, agnosia tattile, confusione destra-sinistra (gli ultimi quattro elementi costituiscono la sindrome di Gerstmann): *area verbale centrale soprasilviana e corteccia parietooccipitale dell'emisfero dominante*

Afasia di conduzione: *area del linguaggio centrale (opercolo parietale)*

Aprattognosia dell'emisfero non dominante (amorfosintesi), anosognosia, emisomatoagnosia, emi-inattenzione unilaterale, agnosia per la metà sinistra dello spazio esterno, aprassia dell'abbigliamento, aprassia costruttiva, distorsione delle coordinate visive, localizzazione incerta nell'emicampo visivo sinistro, incapacità a giudicare le distanze, lettura "upside-down", illusioni visive (per es., può sembrare che un'altra persona cammini attraverso un tavolo): *lobo parietale non dominante (area corrispondente all'area del linguaggio nell'emisfero dominante); la perdita della memoria topografica è solitamente dovuta a una lesione dell'emisfero non dominante, occasionalmente di quello dominante*

Emianopsia omonima (spesso quadrantanopsia omonima inferiore): *radiazione ottica nella profondità della seconda circonvoluzione temporale*

Paralisi dello sguardo coniugato verso il lato opposto: *campo avversativo frontale o fibre che proiettano da quest'area*

nette la carotide interna con l'arteria comunicante anteriore, e il segmento postcomune (A2) distale alla comunicante anteriore (Figg. 364-4, 364-6 e 364-8). Il segmento A1 dà origine a diversi rami penetranti che vascolarizzano il braccio anteriore della capsula interna, la sostanza perforata anteriore, l'amigdala, la parte anteriore dell'ipotalamo e la parte inferiore della testa del nucleo caudato (Fig. 364-6).

L'occlusione dell'ACA prossimale è di solito ben tollerata per la possibilità di flusso anastomotico attraverso l'arteria comunicante anteriore e i circoli collaterali da ACM e ACP. L'occlusione di un singolo segmento A2 dà luogo ai sintomi controlaterali indicati nella figura 364-8. Se entrambi i segmenti A2 nascono da una cerebrale anteriore singola (atresia del segmento A1 controlaterale), l'occlusione può colpire tutti e due gli emisferi. Ne risultano importante abulia (ritardo nella risposta motoria e verbale) e segni piramidali bilaterali con paraparesi e incontinenza urinaria.

ARTERIA COROIDEA ANTERIORE Questa arteria origina dall'arteria carotide interna e irrora il braccio posteriore della capsula interna e la sostanza bianca posterolaterale a essa, attraverso la quale passano alcune delle fibre genicolo-calcarine (Fig. 364-9). La sindrome completa da occlusione dell'arteria coroidea anteriore consiste in emiplegia, emianestesia (emiipoestesia) ed emianopsia omonima controlaterale. Peraltro, poiché questo territorio è vascolarizzato anche dai rami penetranti dell'ACM prossimale, dalla comunicante posteriore e dalla coroidea posteriore, i deficit che possono verificarsi sono minimi e i pazienti spesso recuperano in maniera sostanziale. Gli ictus nel territorio dell'arteria coroidea anteriore di solito sono causati da una trombosi in situ del vaso, che è peraltro particolarmente vulnerabile all'occlusione iatrogena durante il clampaggio chirurgico di un aneurisma della carotide interna.

ARTERIA CAROTIDE INTERNA Il quadro clinico dell'occlusione della carotide interna varia a seconda che il meccanismo alla base sia un trombo che si propaga, l'embolia o una riduzione del flusso. La corteccia che è vascolarizzata dall'ACM è quella più spesso colpita. In presenza di un circolo di Willis funzionante, l'occlusione di una carotide interna può passare inosservata. Se il trombo si propaga dalla carotide interna nell'ACM o dà origine a emboli che penetrano in quest'arteria, i sintomi che ne derivano sono identici a quelli causati dall'occlusione del tratto prossimale dell'ACM (vedi sopra). Talvolta può verificarsi un infarto massivo che interessa estesamente la sostanza bianca profonda e la superficie corticale. Quando vi è un'occlusione all'apice della carotide interna subito prima dell'origine dell'ACA e dell'ACM, sono presenti abulia, stupor, emiplegia, emianestesia, afasia o anosognosia. Quando l'arteria cerebrale posteriore nasce dalla carotide interna (una variante anatomica chiamata *arteria cerebrale posteriore fetale*), l'occlusione della carotide interna dà origine a sintomi riferibili alla periferia del territorio di distribuzione della cerebrale posteriore (Figg. 364-8 e 364-9).

Oltre a vascolarizzare l'emisfero cerebrale omolaterale, la carotide interna perfonde anche il nervo ottico e la retina attraverso l'arteria oftalmica. In circa il 25% dei casi una stenosi sintomatica della carotide interna si manifesta con episodi ricorrenti caratterizzati da cecità monoculare transitoria (amaurosis fugax). I pazienti tipicamente descrivono un'ombra orizzontale che si muove su e giù attraverso il campo visivo. Possono anche riferire che la vista è annebbiata in un occhio o che la metà superiore o inferiore della visione scompare. Nella maggior parte dei casi questi sintomi durano solo pochi minuti. In rari casi, l'ischemia dell'arteria oftalmica o dell'arteria centrale della retina si verifica nello stesso momento del TIA o dell'ictus cerebrale.

Un soffio sulla carotide ad alta tonalità e prolungato, che si affievolisce durante la diastole, è spesso strettamente associato a una lesione stenotica. Via via che la stenosi si accresce e il flusso a valle si riduce, il soffio si affievolisce e può scomparire del tutto quando l'occlusione è imminente.

ARTERIA CAROTIDE COMUNE Tutti i segni e i sintomi osservati in caso di occlusione della carotide interna possono manifestarsi nell'occlusione della carotide comune. L'occlusione bilaterale alla sua origine si può verificare nell'arterite di Takayasu (vedi Cap. 319).

Ictus del circolo posteriore Il circolo posteriore è composto dalle due arterie vertebrali, dall'arteria basilare e dalle due cerebrali posteriori. Le vertebrali si uniscono a formare la basilare a livello della giunzione pontobulbare. La basilare si divide nelle due arterie cerebrali posteriori a livello della fossa interpeduncolare (Figg. 364-4, 364-8 e 364-9). Queste arterie maggiori danno origine a rami circonferenziali lunghi e brevi e a rami penetranti profondi più piccoli che vascolarizzano il cervelletto, il bulbo, il ponte, il mesencefalo, il subtalamo, il talamo, l'ippocampo e i lobi temporale mediale e occipitale. L'occlusione di ciascuno di questi vasi determina una sindrome specifica.

ARTERIA CEREBRALE POSTERIORE (ACP) Nel 75% dei casi entrambe le ACP originano dalla biforcazione della basilare; nel 20% una prende origine dalla

carotide interna omolaterale attraverso la comunicante posteriore; nel 5%, entrambe originano dalle rispettive carotidi interne omolaterali (Figg. 364-8 e 364-9). Il segmento precomune, o P1, dell'arteria cerebrale posteriore vera è in tali casi atresico.

Le sindromi delle ACP di solito sono determinate dall'aterosclerosi locale o da emboli che si arrestano all'apice della basilare; possono essere causate anche dalla dissezione di un'arteria vertebrale e dalla displasia fibromuscolare.

Due sindromi cliniche si osservano comunemente in caso di occlusione dell'ACP: 1) *sindrome P1*: segni mesencefalici, subtalamici e talamici, che sono dovuti ad alterazioni del tratto prossimale della cerebrale posteriore o dei rami penetranti (arterie talamogenicolate, arteria di Percheron, arteria coroidea posteriore); 2) *sindrome P2*: segni di interessamento della corteccia dei lobi temporale e occipitale, dovuti all'occlusione del segmento distale alla giunzione dell'ACP con l'arteria comunicante posteriore.

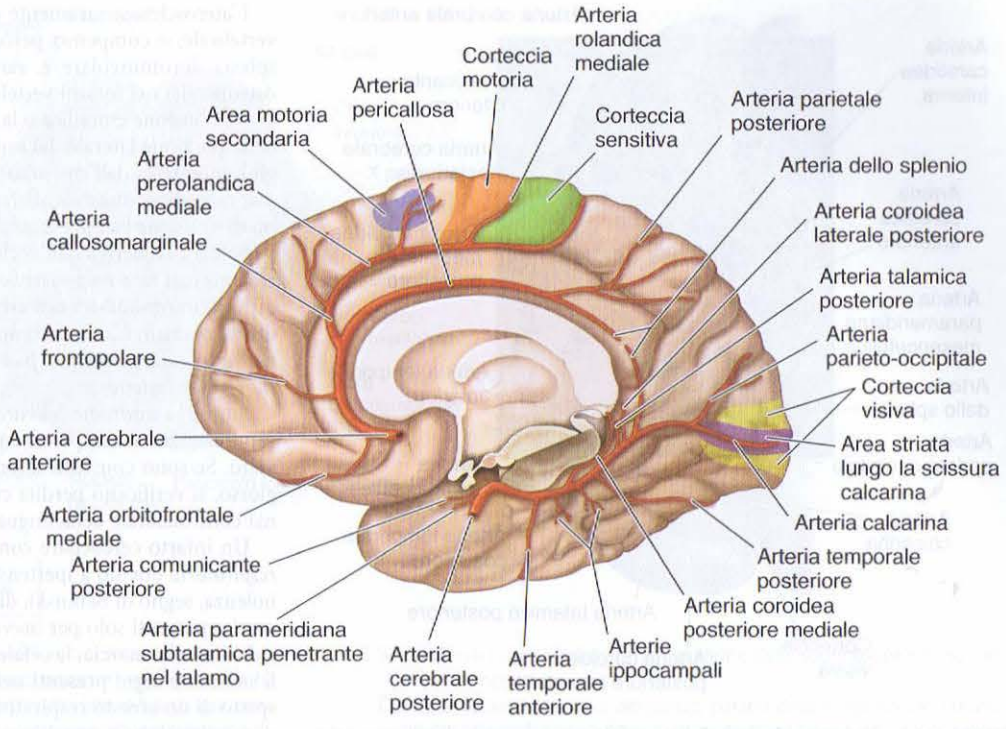


FIGURA 364-8 **Schema di un emisfero cerebrale, visto medialmente,** con i rami e la distribuzione dell'arteria cerebrale anteriore e le varie aree di localizzazione funzionale.

Segni e sintomi: *strutture coinvolte*

Paralisi controlaterale del piede e della gamba: *area motoria della gamba*

Lieve paresi del braccio controlaterale: *area corticale del braccio o fibre discendenti alla corona radiata*

Anestesia corticale delle dita del piede, del piede e della gamba: *area sensitiva per il piede e per la gamba*

Incontinenza urinaria: *area sensitivomotoria nel lobulo paracentrale*

Riflesso di grasping (prensione forzata) controlaterale, riflesso di succhiamento, "gegenhalten" (rigidità paratonica): *superficie mediale della parte posteriore del lobo frontale, area motoria supplementare*

Abulia (mutismo acinetico), rallentamento, ritardo, interruzione intermittente, mancanza di spontaneità, voce sussurrata, riflesso di distrazione a stimoli visivi e acustici: *localizzazione incerta; probabilmente il giro del cingolo e la porzione inferiore mediale dei lobi frontale, parietale e temporale*

Compromissione della deambulazione e della stazione eretta (aprassia della marcia): *corteccia frontale in prossimità dell'area motoria per la gamba*

Disprassia degli arti di sinistra, agnosia tattile negli arti di sinistra: *corpo calloso*

Sindrome P1 L'infarto di solito interessa il subtalamo omolaterale, il talamo mediale, il peduncolo cerebrale omolaterale e il mesencefalo (Figg. 364-9 e 364-14). Ne può derivare una paralisi del III paio di nervi cranici con atassia controlaterale (sindrome di Claude) o con emiplegia controlaterale (sindrome di Weber). L'atassia indica il coinvolgimento del nucleo rosso o del tratto dentatorubrotalamico; l'emiplegia è causata da una lesione a livello del peduncolo cerebrale (Fig. 364-14). Se è coinvolto il nucleo subtalamico, si può osservare un emiballismo controlaterale. L'occlusione dell'arteria di Percheron determina paresi dello sguardo verso l'alto e verso il basso, e spesso abulia. Un infarto esteso del mesencefalo e del subtalamo causato dall'occlusione prossimale bilaterale della cerebrale posteriore si manifesta con coma, areattività pupillare, segni piramidali bilaterali e rigidità decerebrata.

L'occlusione dei rami penetranti delle arterie talamiche e talamogenicolate produce sindromi lacunari talamiche e talamocapsulari meno estese. La *sindrome talamica di Déjerine-Roussy* è caratterizzata da perdita di sensibilità nell'emisoma controlaterale, seguita più tardi da un dolore straziante, lancinante e urente nelle aree colpite. Questo dolore tende a persistere ed è poco responsivo agli analgesici. Possono essere efficaci gli antiepilettici (carbamazepina o gabapentin) o gli antidepressivi triciclici.

Sindrome P2 (Figg. 364-8 e 364-9) L'occlusione distale dell'ACP causa un infarto nei lobi temporale mediale e occipitale. La manifestazione tipica è l'emianopsia omonima controlaterale con risparmio della macula. Occasionalmente solo il quadrante superiore del campo visivo è coinvolto. Se le aree associative visive sono risparmiate ed è coinvolta solo la corteccia calcarina, il paziente può essere inconsapevole del difetto visivo. L'interessamento della parte mediale del lobo temporale e dell'ippocampo può causare un deficit acuto della memoria, soprattutto se è coinvolto l'emisfero dominante. Il difetto di solito scompare perché la memoria ha una rappresentazione bilaterale. Se è colpito l'emisfero dominante e l'infarto si estende a interessare lo splenio del corpo calloso, il paziente può presentare alessia senza agrafia. In questo quadro si possono osservare anche agnosia visiva per le facce, gli oggetti, i simboli matematici, i colori e anomie con parafasie (afasia amnesica), anche senza coinvolgimento del corpo calloso. L'occlusione dell'arteria cerebrale posteriore può causare anche *allucinosi peduncolare* (allucinazioni visive con scene e oggetti di colori vivaci).

L'infarto bilaterale da occlusione del tratto distale delle ACP determina cecità corticale (cecità con riflesso fotomotore conservato). Il paziente spesso non è consapevole della cecità o può anche negarla (*sindrome di Anton*). Possono essere presenti piccole zone del campo visivo nelle quali la visione è preservata e il paziente vede solo gli oggetti che cadono in tali aree. Può accadere che solo la visione periferica venga persa e che quella centrale sia preservata, risultandone una visione "a cannocchiale". Lesioni delle aree visive associative bilaterali danno luogo alla *sindrome di Balint*, un'alterazione dell'esplorazione visiva ordinata dell'ambiente (vedi Cap. 27), di solito causata da infarti secondari a ipoperfusione nelle zone spartiacque tra i territori di distribuzione dell'ACP distale e dell'ACM, come spesso accade dopo un arresto cardiaco. I pazienti possono lamentare la persistenza di un'immagine per alcuni minuti, nonostante abbiano rivolto lo sguardo verso un'altra scena (*palinopia*) o un'incapacità a sintetizzare le immagini in un quadro di insieme (*simultaneoagnosia*). L'occlusione embolica dell'apice della basilare può determinare alcuni o tutti i sintomi da interessamento sia del territorio centrale che periferico dell'arteria. La caratteristica è l'esordio improvviso di segni bilaterali, tra cui ptosi, asimmetria delle pupille o mancanza di reazione alla luce e sonnolenza.

ARTERIE VERTEBRALE E CEREBELLARE POSTERO-INFERIORE L'arteria vertebrale origina dall'arteria innominata a destra e dalla succlavia a sinistra, ed è costituita da quattro segmenti. Il primo segmento (V1) si estende dalla sua origine all'ingresso nel sesto o quinto forame vertebrale trasverso. Il secondo segmento (V2) attraversa i forami vertebrali da C6 a C2. Il terzo (V3) passa attraverso i forami traversi, gira attorno all'arco dell'atlante e buca la dura a livello del forame magnum. Il quarto segmento (V4) decorre verso l'alto per unirsi alla controlaterale formando l'arteria basilare; solo il quarto segmento dà origine a rami che vascolarizzano il tronco cerebrale e il cervelletto. Il segmento prossimale dell'arteria cerebellare postero-inferiore (*posterior-inferior cerebellar artery*, PICA) vascolarizza la porzione laterale del bulbo e i suoi rami distali la faccia inferiore del cervelletto.

Le lesioni aterotrombotiche sono più comuni nei segmenti V1 e V4 della vertebrale. Il primo segmento della vertebrale può essere interessato da placche aterosclerotiche alla sua origine e produrre emboli nel circolo posteriore; un flusso collaterale dalla vertebrale controlaterale o dalla cervicale ascendente, dalla tirocervicale od occipitale di solito è sufficiente a evita-

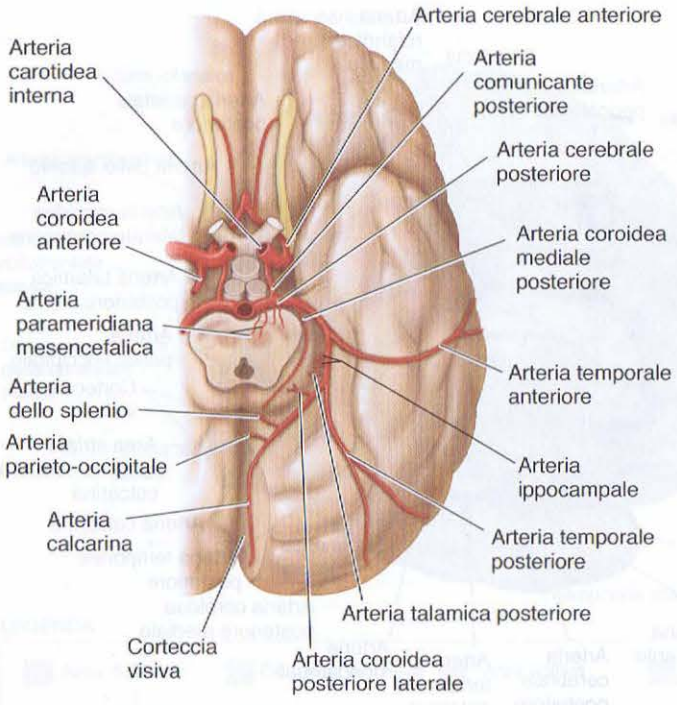


FIGURA 364-9 **Visione inferiore dell'encefalo** con i rami e la distribuzione dell'arteria cerebrale posteriore e le principali strutture anatomiche.

Segni e sintomi: *strutture coinvolte*

Territorio periferico (vedi anche Fig. 364-12). Emianopsia omonima (spesso il quadrante superiore): *corteccia calcarina o radiazione ottica adiacente.* Emianopsia bilaterale omonima, cecità corticale, spesso con negazione della cecità; designazione tattile, acromatopsia (cecità per i colori), incapacità a seguire i movimenti di andirivieni, incapacità a percepire gli oggetti non localizzati centralmente, aprassia dei movimenti oculari, incapacità a contare o a enumerare gli oggetti, tendenza a inciampare negli oggetti che il paziente vede e che cerca di evitare: *lobi occipitali bilaterali con possibile coinvolgimento del lobo parietale.* Dislessia verbale senza agrafia, anomia per i colori: *lesione calcarina dell'emisfero dominante e parte posteriore del corpo calloso.* Deficit mnesici: *lesioni ippocampali bilaterali oppure solo dell'emisfero dominante.* Disorientamento topografico e prosopagnosia: *solitamente lesioni calcarine dell'emisfero non dominante e del giro linguale.* Simultagnosia, emiinattenzione visiva: *corteccia visiva dominante, emisfero controlaterale.* Allucinazioni visive non strutturate, allucinosi peduncolari, metamorfopsia, teleopsia, illusione di espansione della vista, paliopsia, distorsione dei contorni, fotofobia centrale: *corteccia calcarina.* Allucinazioni complesse: *solitamente emisfero non dominante*

Territorio centrale. Sindrome talamica – anestesia (tutte le modalità), dolore spontaneo e disestesie, coreoatetosi, tremore intenzionale, spasmi della mano, emiparesi lieve: *nucleo posteroventrale del talamo; coinvolgimento del corpo subtalamico adiacente o dei suoi tratti afferenti.* Sindrome talamoperforata – atassia cerebellare crociata con paralisi omolaterale del terzo nervo cranico (sindrome di Claude): *tratto dentatotalamico e terzo nervo cranico.* Sindrome di Weber – paralisi del terzo nervo cranico ed emiplegia controlaterale: *terzo nervo cranico e peduncolo cerebrale.* Emiplegia controlaterale: *peduncolo cerebrale.* Paralisi o paresi dei movimenti oculari di verticalità, deviazione obliqua, torpidità della risposta pupillare alla luce, miosi lieve e ptosi (con eventuale associazione di nistagmo retrattorio e "ripiegamento" delle palpebre): *fibre sovranucleari dirette al terzo nervo cranico, nucleo interstiziale di Cajal, nucleo di Darkschewitsch e commissura posteriore.* Tremore intenzionale ritmico, atassico, controlaterale; tremore posturale ritmico o di posizione (tremore rubrico): *tratto dentatotalamico.*

re un TIA o un ictus. In caso di stenosi di una delle vertebrali, il flusso retrogrado dalla basilare può risultare insufficiente se la controlaterale è atresica (Figg. 364-4 e 364-9). In questa condizione si può verificare un TIA che si manifesta con sincope, vertigini ed emiplegia alternata; ciò dipende anche dall'entità della trombosi. La malattia del quarto segmento distale dell'arteria vertebrale può promuovere la formazione di trombi che possono propagarsi alla basilare o dare origine a emboli. La stenosi prossimale all'origine della PICA può causare ischemia nella porzione laterale del bulbo e sulla superficie posteriore e inferiore del cervelletto.

Se l'arteria succlavia è occlusa prossimalmente all'origine della vertebrale, si verifica un'inversione della direzione del flusso nella vertebrale omolaterale. I movimenti con l'arto superiore omolaterale, incrementando la domanda di sangue, determinano un'ipoperfusione nel circolo posteriore e quindi un TIA; questo fenomeno è noto come "furto della succlavia".

L'aterosclerosi raramente colpisce il secondo e il terzo segmento della vertebrale; in compenso, però, queste regioni sono soggette a dissezione, displasia fibromuscolare e, raramente, compressione da parte di processi osteofitosici nei forami vertebrali.

L'occlusione embolica o la trombosi del segmento V4 causano ischemia della porzione laterale del bulbo. Il quadro clinico, caratterizzato da vertigini, ipoestesia dell'emivolto omolaterale e degli arti controlaterali, diplopia, raucedine, disartria, disfagia e sindrome di Horner omolaterale, è chiamato *sindrome bulbare laterale (o di Wallenberg)* (Fig. 364-10). La maggior parte dei casi deriva dall'occlusione dell'arteria vertebrale omolaterale; nei restanti casi ne è responsabile l'occlusione della PICA. L'occlusione dei rami penetranti bulbari dell'arteria vertebrale o della PICA dà origine a sindromi parziali. *L'emiparesi non è una caratteristica dell'occlusione dell'arteria vertebrale, tuttavia si può avere una tetraparesi da occlusione dell'arteria spinale anteriore.*

Rara è la sin*drome bulbare mediale*, causata da infarto della piramide e caratterizzata da emiparesi controlaterale brachiocrurale con risparmio del volto. Se sono coinvolti il lemnisco mediale e le fibre emergenti dell'ipoglosso, si verificano perdita controlaterale del senso di posizione e ipostenia controlaterale della lingua.

Un infarto cerebellare con edema può portare a un *improvviso arresto respiratorio* dovuto a ipertensione intracranica nella fossa posteriore. Sonnolenza, segno di Babinski, disartria e debolezza facciale possono essere assenti o presenti solo per breve tempo prima dell'arresto respiratorio. L'instabilità nella marcia, la cefalea, le vertigini, la nausea e il vomito sono i soli sintomi e segni presenti nelle fasi iniziali e dovrebbero far nascere il sospetto di un arresto respiratorio imminente, complicanza che richiede una decompressione neurochirurgica, spesso con risultati eccellenti. Può essere difficile distinguere questi sintomi da quelli di una labirintite virale, ma cefalea, rigidità nucale e dismetria unilaterale, se presenti, devono far propendere verso la diagnosi di ictus.

ARTERIA BASILARE I rami della basilare irrorano la base del ponte e la parte superiore del cervelletto e si dividono in tre gruppi: 1) i rami paramediani, da 7 a 10, che vascolarizzano una porzione a forma di cuneo del ponte da entrambi i lati della linea mediana; 2) i rami circonferenziali brevi, da 5 a 7, che irrorano i due terzi laterali del ponte e i peduncoli cerebellari medio e superiore; 3) i rami circonferenziali lunghi bilaterali (arterie cerebellare superiore e cerebellare anteroinferiore), che decorrono intorno al ponte per vascolarizzate gli emisferi cerebellari.

Lesioni ateromasiche possono svilupparsi in qualunque punto lungo il tronco della basilare, ma sono più frequenti nel suo tratto prossimale e in quello distale della vertebrale. Tipicamente le lesioni occludono sia la basilare prossimale che una o entrambe le arterie vertebrali. Il quadro clinico è variabile, dipendendo dalla presenza o meno di un flusso retrogrado collaterale attraverso le arterie comunicanti posteriori. Raramente la dissezione di un'arteria vertebrale si estende alla basilare e, a seconda di dove sono localizzati il vero e il falso lume, può produrre ictus multipli nel territorio delle arterie penetranti.

Sebbene il processo aterotrombotico occasionalmente occluda la porzione distale dell'arteria basilare, gli emboli provenienti dal cuore o dai segmenti prossimali della vertebrale o della basilare stessa più spesso causano occlusione dell'apice della basilare.

Dal momento che il tronco dell'encefalo contiene numerose strutture in stretta prossimità, l'ischemia di questa regione anatomica può esprimersi con una grande varietà di sindromi cliniche, come conseguenza dell'interessamento dei tratti corticospinali e corticobulbari, delle vie ascendenti sensitive e dei nuclei dei nervi cranici (Figg. 364-11, 364-12, 364-13 e 364-14).

I sintomi di un'ischemia transitoria o di un infarto nel territorio dell'arteria basilare spesso non indicano chiaramente se è colpita la basilare stessa o una delle sue branche, sebbene questa distinzione abbia importanti implicazioni in relazione alla terapia. *Il quadro di un'occlusione completa della basilare è comunque facile da riconoscere per la costellazione di segni bilaterali di vie lunghe (sensitive e motorie) coesistenti con segni di alterazione dei nervi cranici e di disfunzione cerebellare.* La sindrome "locked-in", caratterizzata da coscienza preservata con quadriplegia e deficit dei nervi cranici, deve far pensare alla presenza di un infarto completo del ponte e della parte caudale del mesencefalo. L'obiettivo terapeutico è quello di identificare l'*imminente* occlusione della basilare prima che si verifichi un infarto devastante. Una serie di TIA e un ictus lentamente progressivo a carattere fluttuante sono estremamente significativi perché spesso preannunciano l'occlusione aterotrombotica del tratto distale della vertebrale o di quello prossimale della basilare.

I TIA nel territorio di distribuzione della basilare prossimale possono produrre vertigini (spesso descritte dai pazienti come la sensazione di "nuotare", "oscillare", "muoversi","ondeggiare" o "sensazione di testa leggera"). Altri sin-

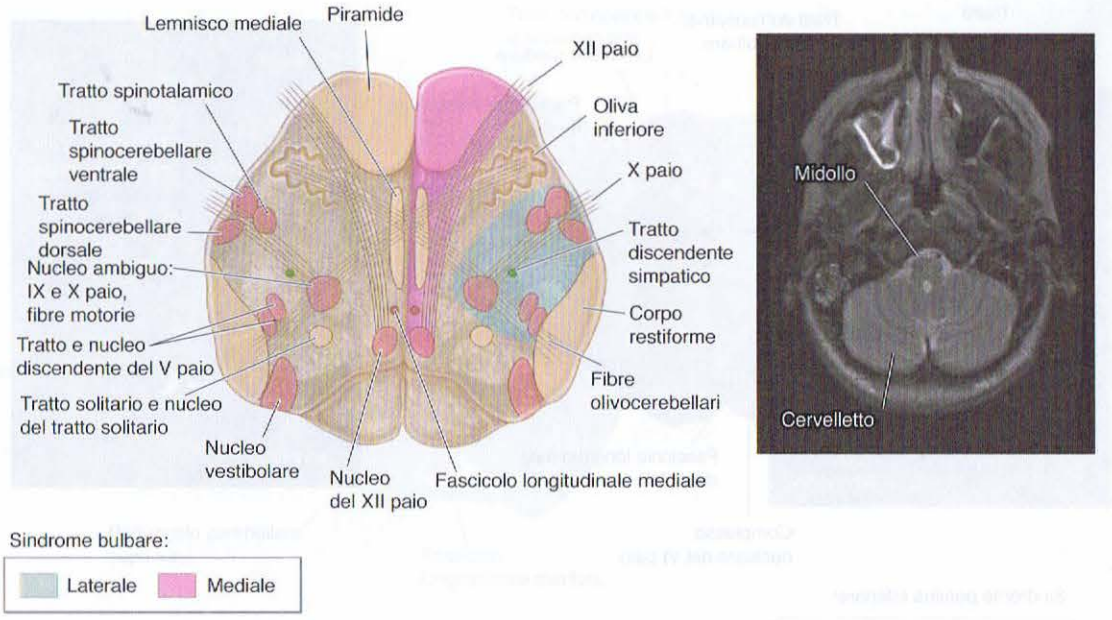


FIGURA 364-10 Sezione assiale a livello del bulbo, raffigurata schematicamente a sinistra, con la corrispondente immagine RM a destra. Si noti che nelle figure 364-10 e 364-14 tutti i disegni sono orientati con la superficie dorsale in basso, per confronto con l'orientamento del tronco cerebrale che si osserva comunemente in tutti i recenti studi di neuroimaging. Sono raffigurate approssimativamente le regioni coinvolte nelle sindromi ischemiche bulbari mediali e laterali.

Segni e sintomi: *strutture coinvolte*

1. Sindrome bulbare mediale (occlusione della vertebrale o di una branca della vertebrale o dell'arteria basilare prossimale)
   - Dal lato della lesione:
   - Paralisi e atrofia dell'emilingua: *XII paio omolaterale*
   - Dal lato opposto a quello della lesione:
   - Paralisi del braccio e della gamba, con risparmio della faccia, compromissione della sensibilità tattile e propriocettiva in corrispondenza di un emicorpo: *tratto piramidale e lemnisco mediale controlaterali*
2. Sindrome midollare laterale (occlusione di uno dei cinque vasi seguenti: vertebrale, cerebellare posteroinferiore, arterie bulbari laterali superiore, media o inferiore)
   - Dal lato della lesione:
   - Dolori, parestesie, ipoestesia emifacciali: *tratto discendente e nucleo del V paio*
   - Atassia degli arti, caduta dal lato della lesione: *incerte: corpo restiforme, emisfero cerebellare, fibre cerebellari, tratto spinocerebellare (?)*
   - Nistagmo, diplopia, oscillopsia, vertigini, nausea, vomito: *nucleo vestibolare*
   - Sindrome di Horner (miosi, ptosi, riduzione della sudorazione): *tratto simpatico discendente*
   - Disfagia, raucedine, paralisi del palato, paralisi della corda vocale, riduzione del riflesso faringeo: *fibre in uscita del IX e X paio*
   - Ageusia: *nucleo del tratto solitario e tratto solitario*
   - Intorpidimento del braccio, del tronco e della gamba omolaterali: *nuclei gracile e cuneato*
   - Paresi facciale inferiore: *fibre del primo motoneurone con "inginocchiamento" dirette al nucleo del facciale ispilaterale*
   - Dal lato opposto alla lesione:
   - Perdita della sensibilità termica e dolorifica all'emicorpo, talora alla faccia: *tratto spinotalamico*
3. Sindrome bulbare unilaterale completa (occlusione dell'arteria vertebrale): sindromi mediale e laterale combinate
4. Sindrome pontobulbare laterale (occlusioni dell'arteria vertebrale): sindromi bulbare laterale e pontina laterale inferiore combinate
5. Sindrome dell'arteria basilare (la sindrome della vertebrale isolata è equivalente): un insieme delle varie sindromi del tronco cerebrale più quelle che originano nel territorio di distribuzione della cerebrale posteriore
   - Segni bilaterali a carico dei tratti lunghi (sensitivi e motori; alterazioni cerebellari e dei nervi cranici di tipo periferico): *tratti lunghi bilaterali; cervelletto e nervi cranici*
   - Paralisi o ipostenia dei quattro arti, più la muscolatura bulbare: *tratti corticobulbari e corticospinali bilateralmente*

tomi che preannunciano una trombosi della basilare sono diplopia, disartria, parestesie facciali o della regione periorale e ipoestesia in un emisoma. In generale un TIA da occlusione di un ramo della basilare interessa un solo lato del tronco cerebrale, mentre un TIA da occlusione della basilare colpisce entrambi i lati; tuttavia, un'emiparesi "proclamata" può essere considerata come un sintomo iniziale di occlusione della basilare. Spesso i TIA, se dovuti a un'occlusione imminente della basilare o di un suo ramo, sono di breve durata (da 5 a 30 minuti) e ripetitivi, verificandosi più volte al giorno. Il quadro suggerisce una riduzione intermittente del flusso. Molti neurologi trattano questi pazienti con eparina per evitare la propagazione del trombo.

L'occlusione aterotrombotica della basilare con infarto di solito causa segni *bilaterali* del tronco cerebrale. Una paralisi dello sguardo o un'oftalmoplegia nucleare associata a emiparesi omolaterale può essere la sola manifestazione di ischemia bilaterale del troncoencefalo. Più spesso sono presenti segni inequivocabili di ischemia pontina bilaterale. La trombosi completa della basilare comporta un'alta mortalità.

L'occlusione di un ramo della basilare di solito causa sintomi e segni *unilaterali* che possono essere motori, sensitivi o dei nervi cranici. Se i sintomi restano a lungo unilaterali, l'ipotesi di un'occlusione della basilare va esclusa.

L'occlusione dell'arteria cerebellare superiore determina atassia cerebellare omolaterale grave, nausea e vomito, disartria e perdita controlaterale della sensibilità termodolorifica a livello di estremità, tronco e faccia (tratti spino- e trigeminotalamico). Raramente sono presenti ipoacusia, tremore atassico dell'estremità superiore omolaterale, sindrome di Horner e mioclono palatale. Sono frequenti le sindromi parziali (Fig. 364-13). In caso di infarti estesi, l'edema con conseguente effetto massa può determinare una compressione del mesencefalo o causare idrocefalo; questi sintomi possono avere una rapida evoluzione. In tali casi l'intervento neurochirurgico può salvare la vita.

L'occlusione dell'arteria cerebellare anteriore inferiore causa infarti di gravità variabile, dato che il calibro di questa arteria e l'estensione del suo territorio di distribuzione è inversamente proporzionale a quello della PICA. I principali sintomi includono: 1) ipoacusia omolaterale, debolezza facciale, vertigine, nausea e vomito, nistagmo, tinnito, atassia cerebellare, sindrome di Horner e paresi dello sguardo coniugato di lateralità; 2) perdita controlaterale della sensibilità termodolorifica. Un'occlusione all'origine dell'arteria può causare segni da interessamento del tratto corticospinale (Fig. 364-11).

L'occlusione di uno dei rami circonferenziali brevi dell'arteria basilare determina ischemia dei due terzi laterali del ponte e dei peduncoli cerebellari medio e superiore, mentre l'occlusione di uno dei rami paramediani causa ischemia di un'area a forma di cuneo su ciascun lato della linea mediana del ponte (Figg. 364-11, 364-12 e 364-13).

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Vedi anche Cap. 362.

Tomografia computerizzata (TC) Le immagini TC rilevano o escludono la presenza di emorragia come causa dell'ictus, e identificano emorragie extraparenchimali, neoplasie, ascessi e altre condizioni patologiche che possono avere una manifestazione simile all'ictus. L'acquisizione delle immagini nelle prime ore dopo un infarto di solito non mostra anomalie, e l'area

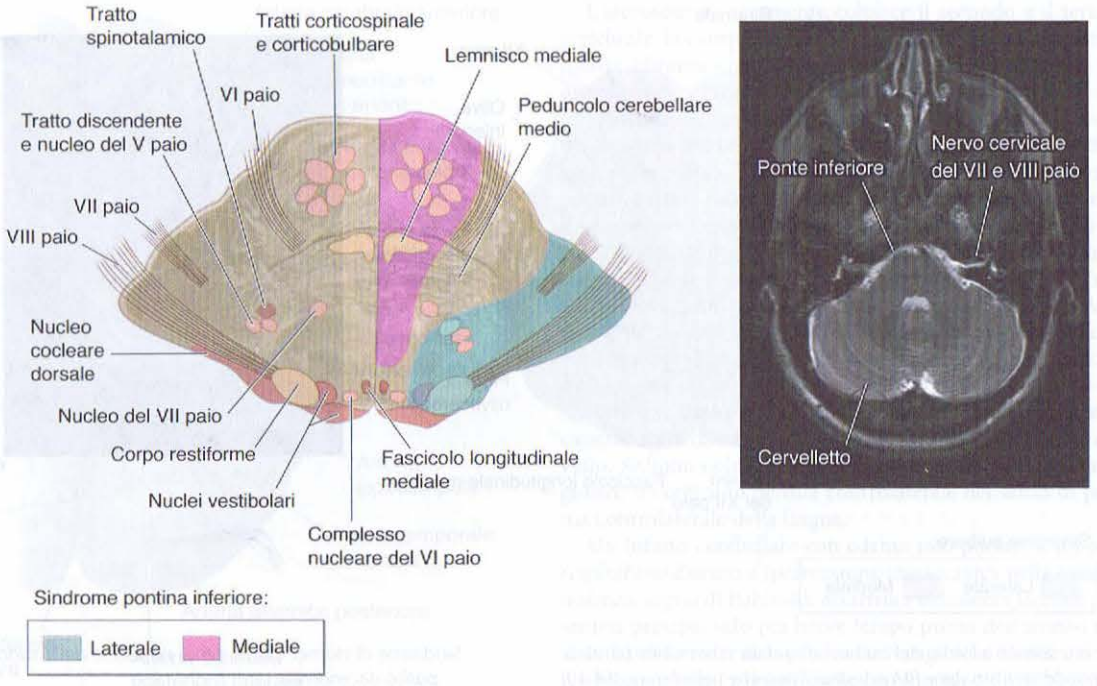


FIGURA 364-11 Sezione assiale a livello del ponte inferiore, raffigurata schematicamente a sinistra, con la corrispondente immagine RM a destra. Sono rappresentate approssimativamente le regioni coinvolte nelle sindromi ischemiche pontine inferiori mediali e laterali.

Segni e sintomi: *strutture coinvolte*

1. Sindrome pontina inferiore mediale (occlusione del ramo paramediano dell'arteria basilare)
   - Dal lato della lesione:
     - Paralisi dei movimenti coniugati dello sguardo verso il lato della lesione (mantenimento della convergenza): *"centro" dei movimenti coniugati di lateralità*
     - Nistagmo: *nucleo vestibolare*
     - Atassia degli arti e della marcia: *peduncolo cerebellare medio (?)*
     - Diplopia nello sguardo di lateralità: *nervo abducente*
   - Dal lato opposto a quello della lesione:
     - Paralisi di faccia, braccio e gamba: *tratti corticospinale e corticobulbare nella parte bassa del ponte*
     - Ipoestesia tattile e propriocettiva all'emicorpo: *lemnisco mediale*
2. Sindrome pontina inferiore laterale (occlusione dell'arteria cerebellare anteroinferiore)
   - Dal lato della lesione:
     - Nistagmo orizzontale e verticale, vertigini, nausea, vomito, oscillopsia: *nucleo o nervo vestibolare*
     - Paralisi facciale: *VII nervo*
     - Paralisi dei movimenti coniugati dallo sguardo verso il lato della lesione: *"centro" dei movimenti coniugati di lateralità*
     - Sordità, acufeni: *VIII nervo o nucleo cocleare*
     - Atassia: *peduncolo cerebellare medio ed emisfero cerebellare*
     - Ipoestesia al volto: *tratto discendente e nucleo del V tipo*
   - Dal lato opposto a quello della lesione:
     - Ipoestesia termica e dolorifica all'emicorpo (con possibile inclusione del volto): *tratto spinotalamico*

infartuata può non riconoscersi in maniera affidabile per 24-48 ore. La TC può non riuscire a rilevare piccoli infarti ischemici in fossa posteriore a causa di artefatti ossei; si possono perdere similmente anche piccoli infarti sulla superficie corticale.

Le scansioni TC con mezzo di contrasto aggiungono specificità mostrando *enhancement* dopo contrasto negli infarti in fase subacuta e permettendo la visualizzazione delle strutture venose. Con gli scanner multi-detettore di nuova generazione si può eseguire l'angio-TC con somministrazione endovenosa di contrasto iodato, permettendo la visualizzazione delle arterie cervicali e intracraniche, delle vene intracraniche, dell'arco aortico e persino delle arterie coronariche in un'unica sessione. Con questa metodica si possono prontamente identificare i segni di patologia carotidea e l'occlusione di vasi intracranici (Fig. 364-3). Dopo l'infusione endovenosa di un bolo di contrasto è possibile dimostrare l'eventuale deficit di perfusione cerebrale prodotto dall'occlusione di un vaso (Fig. 364-15) e predire l'estensione della regione infartuata e di quella a rischio di infarto (la cosiddetta penombra ischemica). La TC è una tecnica sensibile anche per il rilevamento di emorragia subaracnoidea (sebbene non possa da sola escluderla se negativa) e l'angio-TC può facilmente identificare aneurismi intracranici (vedi Cap. 269). Grazie alla sua rapidità di esecuzione e alla sua ampia disponibilità, la TC dell'encefalo è la metodica di imaging di scelta nei pazienti con ictus in fase acuta (Fig. 364-1) e l'angio-TC e la TC con sequenze in perfusione possono essere utili strumenti aggiuntivi di indagine.

Risonanza magnetica (RM) La RM documenta con affidabilità l'estensione e la localizzazione dell'area infartuata in tutte le aree cerebrali, comprese la fossa posteriore e la superficie della corteccia. Essa inoltre identifica la presenza di emorragia intracranica e di altre anomalie, ma è meno sensibile della TC nella rilevazione di emorragie in fase acuta. Gli scanner RM con magneti in grado di creare campi di più elevata intensità posseggono una capacità di risoluzione maggiore. Le immagini pesate in diffusione (*diffusion-weighted imaging*, DWI) sono più sensibili per il riconoscimento di un infarto in fase precoce rispetto alle sequenze standard di RM o alla TC (Fig. 364-16), come anche le immagini FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) (vedi Cap. 362). Con la somministrazione endovenosa di gadolinio come mezzo di contrasto, si possono eseguire studi di perfusione. Le regioni cerebrali che mostrano una ridotta perfusione, ma non presentano alterazioni alla diffusione, sono considerate equivalenti alla penombra ischemica (vedi sopra, "Fisiopatologia dell'ictus ischemico" e Fig. 364-16), e i pazienti che mostrano vaste aree di mismatch sono i migliori candidati a una rivascolarizzazione acuta. L'angio-RM è molto sensibile per la rilevazione di stenosi nelle carotidi interne extracraniche e nei grossi vasi intracranici. In caso di gradi maggiori di stenosi, l'angio-RM tende a sovrastimarli rispetto all'angiografia convenzionale a raggi x. La RM con saturazione del grasso è una sequenza usata per visualizzare dissezioni arteriose extra- o intracraniche. Questa tecnica è sensibile al sangue trombizzato nel vaso dissecato.

Nell'emorragia acuta la RM è meno sensibile rispetto alla TC, è più costosa, richiede tempi di esecuzione più lunghi ed è meno facilmente disponibile. Anche la claustrofobia limita la sua esecuzione. A causa di queste limitazioni, la maggior parte dei protocolli per l'ictus in fase acuta utilizza la TC. A ogni modo, la RM può essere utile al di fuori della fase acuta per meglio definire l'estensione della lesione tissutale e discriminare le nuove lesioni infartuali da quelle preesistenti. La RM può essere particolarmente utile nei pazienti con TIA, riuscendo con maggiore probabilità a identificare nuove lesioni infartuali, elemento fortemente predittivo di un futuro ictus.

Angiografia cerebrale L'angiografia cerebrale convenzionale a raggi x è l'esame di scelta per identificare e quantificare le stenosi aterosclerotiche

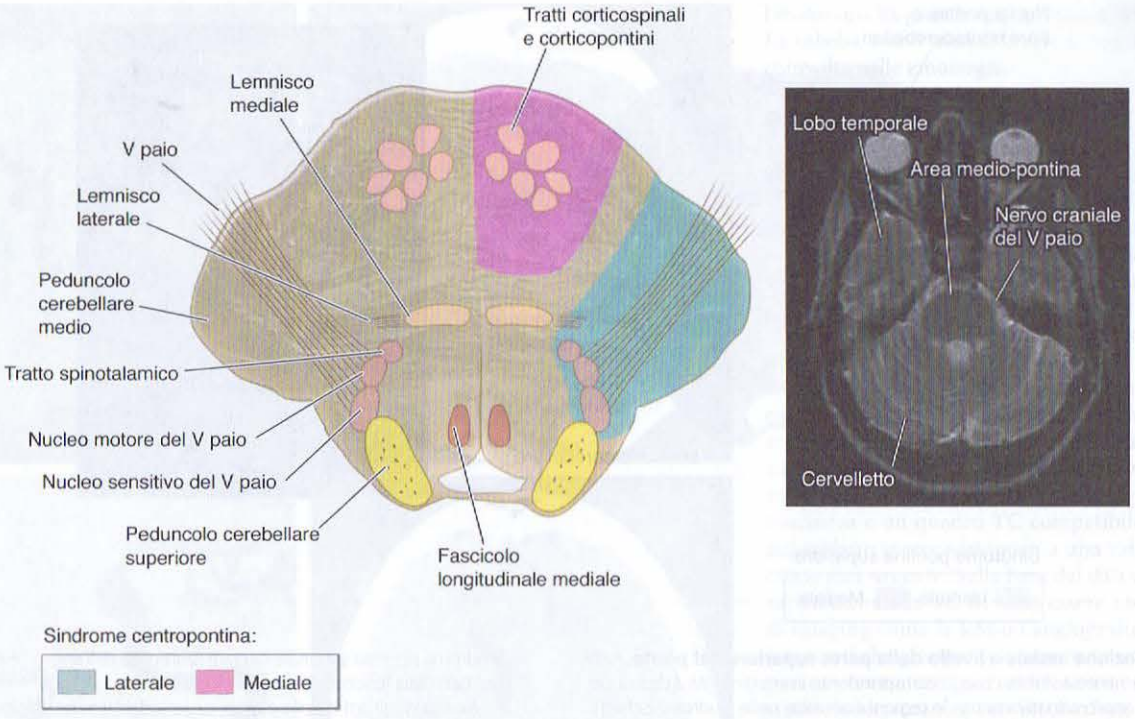


FIGURA 364-12 Sezione assiale a livello mediano del ponte, raffigurata schematicamente a sinistra, con la corrispondente immagine RM a destra. Sono rappresentate approssimativamente le regioni coinvolte nelle sindromi ischemiche mediopontine mediali e laterali.

Segni e sintomi: *strutture coinvolte*

1. Sindrome centropontina mediale (ramo paramediano dell'arteria basilare)
   Dal lato della lesione:
   Atassia degli arti e della marcia (più accentuata in caso di lesione bilaterale): *nuclei pontini*
   Dal lato opposto a quello della lesione:
   Paralisi di faccia, braccio e gamba: *tratti corticobulbare e corticospinale*
   Ipoestesia tattile e propriocettiva di variabile entità per lesioni estese posteriormente: *lemnisco mediale*
2. Sindrome centropontina laterale (arteria circonferenziale breve)
   Dal lato della lesione:
   Atassia degli arti: *peduncolo cerebellare medio*
   Paralisi dei muscoli della masticazione: *fibre motorie o nucleo del V paio*
   Turbe della sensibilità di un lato del viso: *fibre sensitive o nucleo del V paio*
   Dal lato opposto a quello della lesione:
   Turbe della sensibilità termica e dolorifica agli arti e al tronco: *tratto spinotalamico*

delle arterie cerebrali e per identificare e caratterizzare altre patologie, inclusi aneurismi, vasospasmi, trombi intraluminali, displasia fibromuscolare, fistole arterovenose, vasculiti e circoli collaterali. Le tecniche endovascolari, che hanno compiuto rapidi progressi, possono essere usate per applicare stent nei delicati vasi intracranici, per realizzare angioplastiche con palloncino a livello delle lesioni stenotiche, per embolizzare aneurismi intracranici, e per ricanalizzare vasi occlusi nell'ictus in fase acuta attraverso strumenti che permettono di realizzare una trombectomia meccanica. Recenti studi hanno inoltre documentato che il rilascio per via intraarteriosa di agenti trombolitici in pazienti con ictus acuto da occlusione dell'ACM può efficacemente portare alla ricanalizzazione del vaso e migliorare la prognosi clinica. Sebbene in molti centri il suo impiego sia ancora ristretto ad ambiti di ricerca, l'angiografia cerebrale associata a metodiche di ricanalizzazione endovascolare sembra destinata a entrare a far parte della routine nel prossimo futuro. I centri che dispongono di queste tecniche sono definiti *comprehensive stroke centers* per distinguerli dai centri per l'ictus di primo livello che possono somministrare rtPA per via endovenosa, ma non possono attuare la terapia endovascolare. L'angiografia tradizionale comporta il rischio di danno alle arterie, di emorragia a livello dell'inguine, di ictus embolico e di insufficienza renale da nefropatia da mezzo di contrasto; dovrebbe pertanto essere riservata a situazioni nelle quali indagini meno invasive risultano inadeguate.

Tecniche ecografiche Una stenosi all'origine dell'arteria carotide interna può essere identificata e quantificata facilmente attraverso l'ecografia che associa l'immagine ecografica *B-mode* con la valutazione ecografica Doppler della velocità di flusso (ecografia "duplex"). È utile anche la valutazione attraverso il Doppler transcranico del flusso nelle arterie cerebrali media, anteriore e posteriore e nell'albero vertebrobasilare. Quest'ultima tecnica può identificare lesioni stenotiche nelle grosse arterie intracraniche, poiché tali lesioni aumentano la velocità del flusso sistolico. In molti casi l'angio-RM, associata a studi ecografici delle arterie carotidi ed extracraniche, elimina la necessità di eseguire l'angiografia convenzionale per valutare le stenosi vascolari. In alternativa, si può eseguire un'angio-TC della testa e del collo nella valutazione iniziale di un ictus. Dal momento che l'angio-TC permette di valutare l'intero sistema arterioso coinvolto nell'ictus, tutta la valutazione può essere completata con un solo studio di imaging.

Tecniche di perfusione Sia le tecniche con lo xenon (principalmente la TC) sia la PET possono quantificare il flusso cerebrale. Queste tecniche sono generalmente usate a scopo di ricerca (vedi Cap. 362), ma possono essere utili per determinare l'entità di stenosi arteriose e pianificare una rivascolarizzazione chirurgica. La tomografia a emissione di singolo fotone (*single photon emission tomography*, SPECT) e la RM in perfusione sono tecniche che permettono di studiare il flusso cerebrale. Dal momento che la TC è la tecnica neuroradiologica impiegata in prima istanza nell'ictus acuto, alcuni centri ora abbinano sia l'angio-TC che la TC di perfusione alle acquisizioni TC senza contrasto. La TC di perfusione aumenta la sensibilità nella rilevazione dell'ischemia e può misurare l'estensione della penombra ischemica (Fig. 364-15). In alternativa è possibile associare la RM di perfusione e quella di diffusione per identificare la penombra ischemica dal mismatch tra le due sequenze (Fig. 364-16). La visualizzazione della penombra ischemica consente una più appropriata selezione dei pazienti che possono beneficiare o meno di interventi d'urgenza come trombolisi, trombectomia o strategie neuroprotettive di indagine.

EMORRAGIA INTRACRANICA

Le emorragie vengono classificate in base alla sede e alla patologia vascolare sottostante. Le emorragie negli spazi subdurale ed epidurale sono causate principalmente da traumi. Le emorragie subaracnoidee sono provocate da traumi e dalla rottura di aneurismi intracranici (vedi Cap. 269). In questo paragrafo vengono prese in considerazione l'emorragia intraparenchimale e intraventricolare.

DIAGNOSI

L'emorragia intracranica è spesso scoperta con la TC senza contrasto durante la valutazione iniziale di un ictus acuto. La TC, proprio perché più sensibile della RM nell'individuare un'emorragia, rappresenta la metodica di scelta nella valutazione dell'ictus in fase acuta (Fig. 364-1). La sede del-

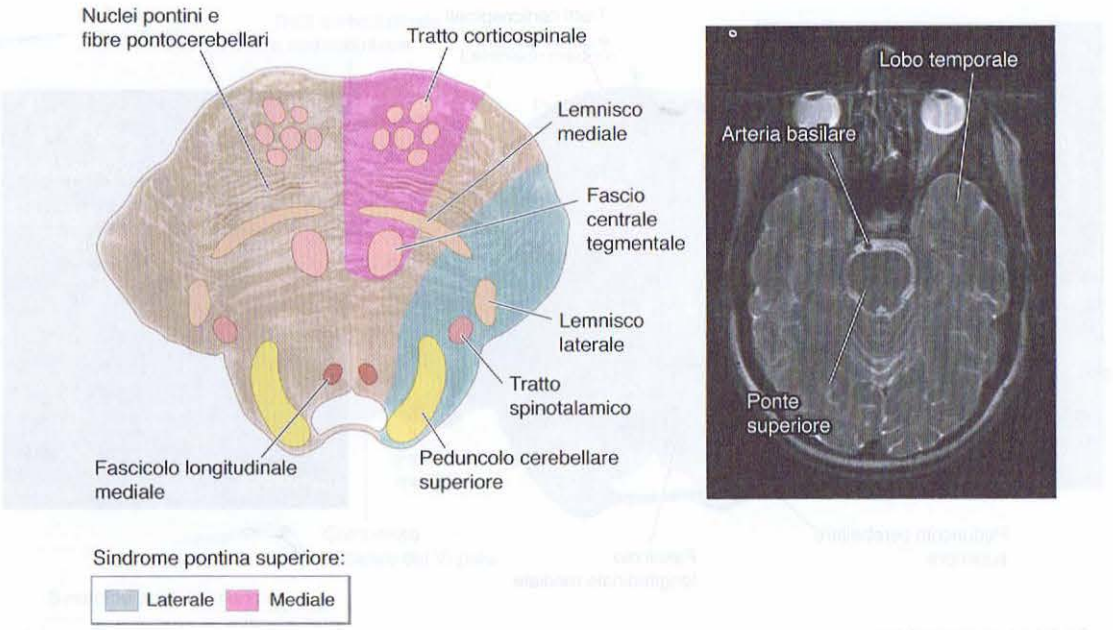


FIGURA 364-13 Sezione assiale a livello della parte superiore del ponte, raffigurata schematicamente a sinistra, con la corrispondente immagine RM a destra. Sono rappresentate approssimativamente le regioni coinvolte nelle sindromi ischemiche pontine superiori mediali e laterali.

Segni e sintomi: *strutture coinvolte*

1. Sindrome pontina superiore mediale (rami paramediani della basilare distale)
   Dal lato della lesione:
   - Atassia cerebellare (probabile): *peduncolo cerebellare superiore e/o medio*
   - Oftalmoplegia internucleare: *fascicolo longitudinale mediale*
   - Sindrome mioclonica, palato, faringe, corde vocali, apparato respiratorio, faccia, sistema oculomotore ecc.: *incerte – fascio tegmentale centrale, proiezioni dentate, nucleo olivare inferiore*

   Dal lato opposto alla lesione:
   - Paralisi di faccia, braccio e gamba: *tratti corticobulbare e corticospinale*
   - Raro interessamento sensitivo tattile, vibratorio e di posizione: *lemnisco mediale*
2. Sindrome pontina superiore laterale (sindrome dell'arteria cerebellare superiore)
   Dal lato della lesione:
   - Atassia degli arti e della marcia, caduta dal lato della lesione: *peduncoli cerebellari medio e superiore, faccia superiore del cervelletto, nucleo dentato*
   - Capogiri, nausea, vomito, nistagmo orizzontale: *nucleo vestibolare*
   - Paresi dei movimenti coniugati omolaterali: *centro pontino dello sguardo controlaterale*
   - Deviazione obliqua: *incerte*
   - Miosi, ptosi, diminuzione della sudorazione a livello della faccia (sindrome di Horner): *fibre simpatiche discendenti*
   - Tremore: *nucleo dentato (?), peduncolo cerebellare superiore (?)*

   Dal lato opposto alla lesione:
   - Compromissione delle sensibilità termica e dolorifica al volto, agli arti e al tronco: *Tratto spinotalamico*
   - Anestesia tattile, vibratoria e pallestesica, più a livello della gamba che del braccio (i difetti della sensibilità tattile e dolorifica tendono a essere incongrui): *lemnisco mediale (porzione laterale)*

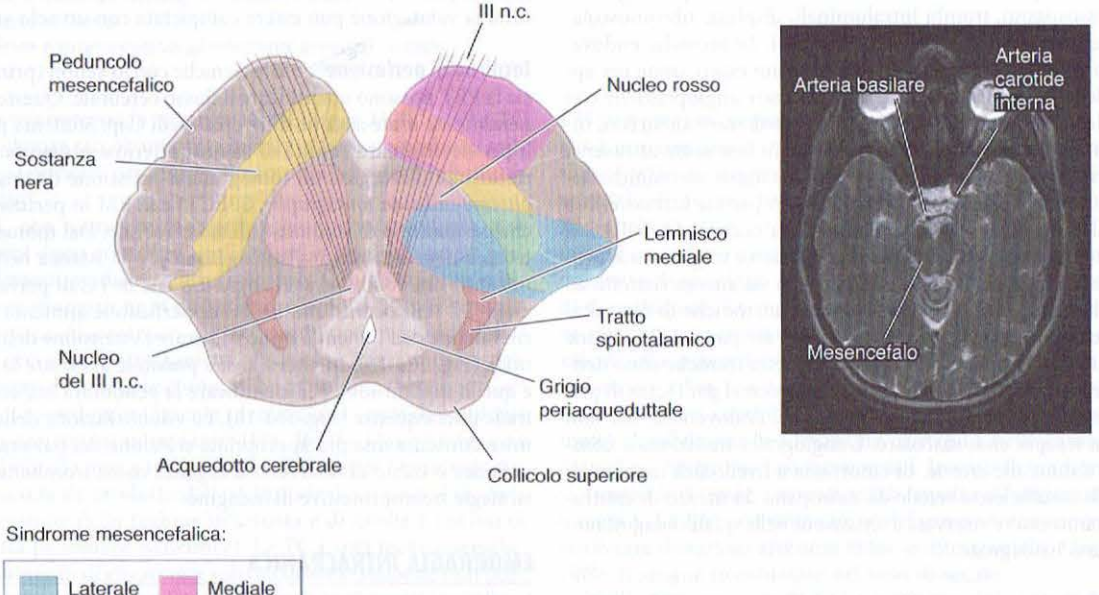


FIGURA 364-14 Sezione assiale a livello del mesencefalo, raffigurata schematicamente a sinistra, con la corrispondente immagine RM a destra. Sono rappresentate approssimativamente le regioni coinvolte nelle sindromi ischemiche mesencefaliche mediali e laterali.

Segni e sintomi: *strutture coinvolte*

1. Sindrome mesencefalica mediale (rami paramediani della porzione superiore dell'arteria basilare e della parte prossimale delle arterie cerebrali posteriori)
   Dal lato della lesione:
   - Occhio "in basso e all'esterno" per l'azione incontrastata del IV e VI nervo cranico, con pupilla dilatata e non responsiva: fibre del III nervo cranico

   Dal lato opposto della lesione:
   - Paralisi del volto, arto superiore e inferiore: *fibre corticobulbari e corticospinali discendenti del peduncolo mesencefalico.*
2. Sindrome mesencefalica laterale (sindrome delle piccole arterie penetranti che originano dall'arteria cerebrale posteriore)
   Dal lato della lesione:
   - Occhio "in basso e all'esterno" per l'azione incontrastata del IV e VI nervo cranico, con pupilla dilatata e non responsiva: fibre del III nervo cranico e/o nucleo del III nervo cranico

   Dal lato opposto della lesione:
   - Emiatassia, ipercinesia, tremore: *nucleo rosso, via dentatorubrotalamica.*

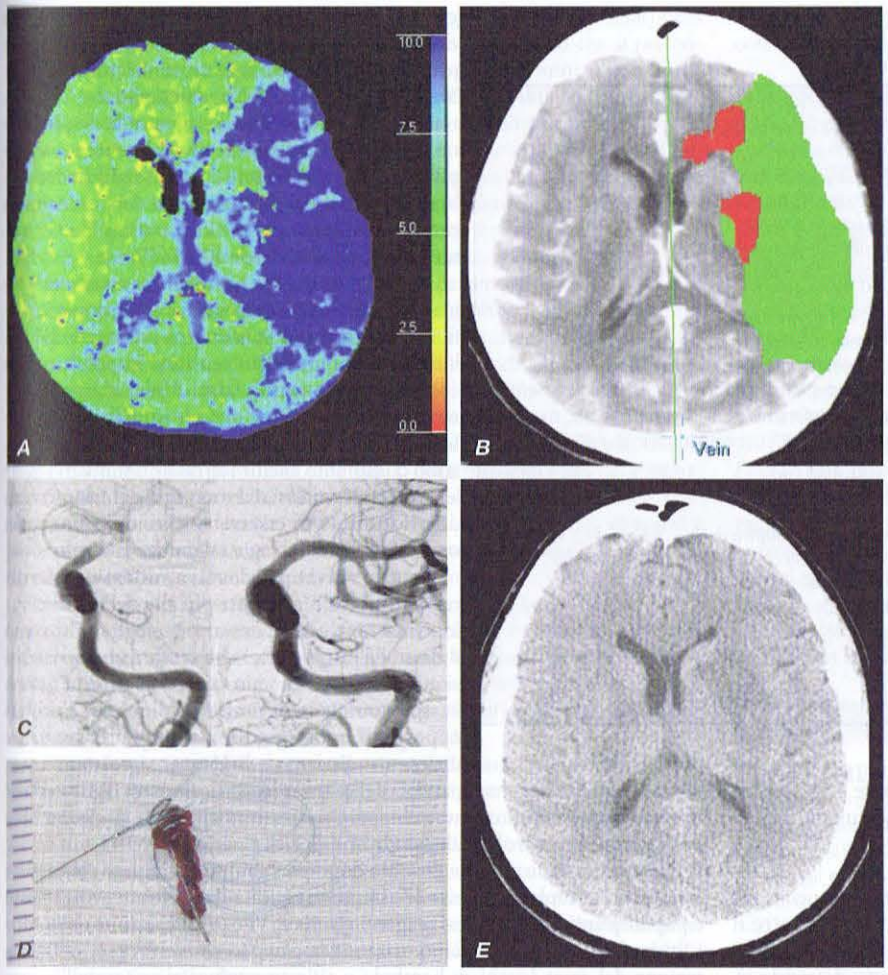


FIGURA 364-15 **Ictus dell'arteria cerebrale media di sinistra con emiplegia destra ma linguaggio conservato.** ***A.*** TC perfusionale con mappa del tempo medio di transito che mostra una tardiva perfusione dell'area di irrorazione dell'arteria cerebrale media di sinistra (blu). ***B.*** Regioni previste di infarto (rosso) e di penombra (verde) sulla base dei dati della TC perfusionale. ***C.*** Angiografia convenzionale che mostra l'occlusione alla biforcazione della carotide interna-cerebrale media (figura a sinistra), con rivascolarizzazione dei vasi dopo un'efficace trombectomia eseguita 8 ore dopo l'esordio dei sintomi. ***D.*** Il trombo rimosso con lo strumento della trombectomia (L5, Concentric Medical, Inc). ***E.*** TC cerebrale due giorni dopo: si noti l'infarto nelle regioni previste in ***B***, ma l'integrità della regione di penombra dopo l'efficace rivascolarizzazione.

l'emorragia ha grande importanza ai fini della diagnosi. La tabella 364-5 elenca le cause e le sedi anatomiche coinvolte nelle emorragie.

GESTIONE DELL'EMERGENZA

In questi casi la priorità consiste nell'assicurare la pervietà delle vie aeree, dal momento che i pazienti presentano spesso una riduzione del livello di coscienza. Non bisogna mettere in atto alcun intervento volto a ridurre la pressione arteriosa finché non sono noti i risultati della TC. Vi è crescente evidenza che l'emorragia intraparenchimale può essere esacerbata da bruschi rialzi pressori; le raccomandazioni correnti suggeriscono pertanto di abbassare la pressione arteriosa media al di sotto di 130 mmHg. La pressione arteriosa deve essere ridotta mediante farmaci somministrati per via endovenosa privi di azione vasodilatatoria, come nicardipina, labetalolo o esmololo. I pazienti con emorragia cerebellare o con compromissione del livello di coscienza e un quadro TC compatibile con idrocefalo dovrebbero essere sottoposti a una valutazione neurochirurgica urgente. Sulla base dei dati clinici e delle caratteristiche alla TC devono essere eseguiti altri studi di imaging come la RM o l'angiografia convenzionale. I pazienti che giungono al pronto soccorso in stato stuporoso o comatoso generalmente sono trattati per ipertensione intracranica con intubazione endotracheale e iperventilazione, somministrazione di mannitolo ed elevazione del letto dalla parte della testa in attesa di una consulenza neurochirurgica (vedi Cap. 269).

EMORRAGIA INTRAPARENCHIMALE

L'emorragia intraparenchimale è il tipo più comune di emorragia intracranica. È responsabile di circa il 10% di tutti gli ictus ed è associata a un'incidenza del 50% di casi fatali. L'incidenza è particolarmente elevata negli asiatici e negli afroamericani. Le principali cause sono l'ipertensione, i traumi e l'angiopatia amiloidea cerebrale. L'età avanzata e un elevato consumo alcolico aumentano il rischio; l'uso di cocaina è una delle cause più importanti di emorragia nei giovani.

Emorragia intraparenchimale ipertensiva • ***FISIOPATOLOGIA*** L'emorragia intraparenchimale su base ipertensiva (emorragia ipertensiva o emorragia intracerebrale ipertensiva) è in genere la conseguenza della rottura spontanea di una piccola arteria penetrante in sede cerebrale profonda. Le sedi più comuni sono i nuclei della base (specialmente putamen), talamo, cervelletto e il ponte. Quando l'emorragia si verifica in una sede inusuale o in pazienti normotesi, bisogna prendere in considerazione l'eventuale presenza di alterazioni della coagulazione, neoplasie, malformazioni vascolari e altre cause. In queste regioni le piccole arterie sembrano essere suscettibili al danno vascolare indotto dall'ipertensione. L'emorragia può essere piccola o dar luogo a un voluminoso coagulo che comprime il tessuto adiacente causando erniazione e morte. Il sangue può riversarsi nei ventricoli determinando un aumento della morbilità e idrocefalo.

La maggior parte delle emorragie intraparenchimali ipertensive si sviluppa nell'arco di 30-90 minuti, mentre quelle associate a terapia anticoagulante possono evolvere in un periodo più lungo, dalle 24 alle 48 ore. In 48 ore i macrofagi cominciano a fagocitare l'emorragia a partire dalla periferia.

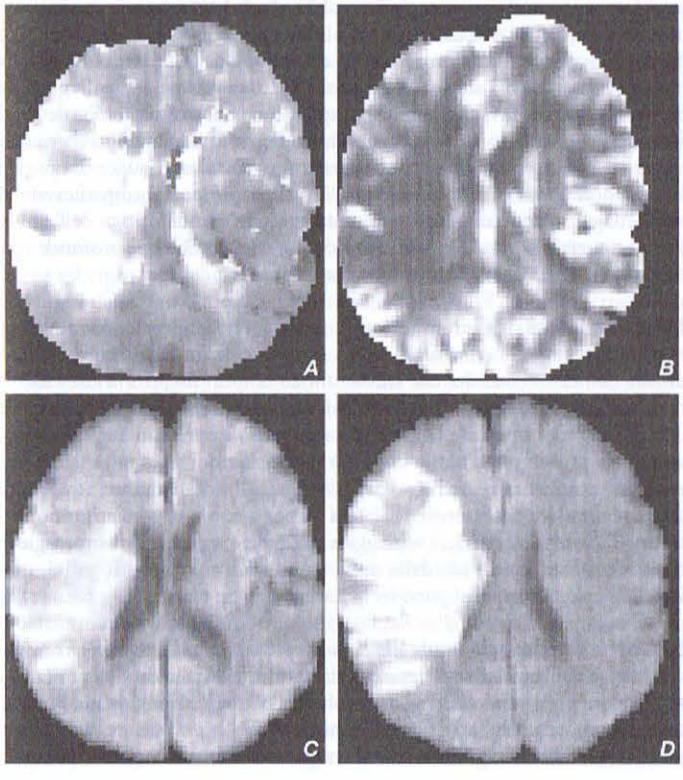


FIGURA 364-16 **Risonanza magnetica nell'ictus acuto.** ***A.*** Deficit di perfusione nell'emisfero destro (segnale iperintenso) dopo somministrazione di gadolinio. ***B.*** Flusso ematico cerebrale misurato nello stesso intervallo di tempo considerato nell'immagine A; il segnale più scuro indica una riduzione del flusso. ***C.*** Immagine pesata in diffusione ottenuta dopo 5 ore dall'esordio di un infarto nel territorio della cerebrale media destra; il segnale luminoso indica regioni con diffusione ridotta che progrediranno verso l'infarto. La discrepanza tra le aree con ridotta perfusione mostrate nelle immagini ***A*** e ***B*** e quelle con ridotta diffusione viene indicata come *mismatch* diffusione-perfusione e rappresenta una misura della penombra ischemica. In mancanza di una terapia specifica (come mostrato in Fig. 364-15), l'area infartuata si estende a inglobare il deficit di perfusione, come mostrato nell'immagine pesata in diffusione (***D***) ottenuta dopo 5 giorni. (Per gentile concessione dei dottori Gregory Albers e Vincent Thijs, MD, Stanford University.)

TABELLA 364-5 CAUSE DI EMORRAGIA INTRACRANICA

Causa	Localizzazione	Commenti
Trauma cranico	Intraparenchimale; lobi frontali, lobi temporali anteriori; subaracnoidea	Lesione da colpo e contraccolpo durante decelerazione cerebrale
Emorragia ipertensiva	Putamen, globo pallido, talamo, emisfero cerebellare, ponte	L'ipertensione cronica provoca emorragia dai piccoli vasi (circa 100 μm di diametro) in queste regioni
Trasformazione di precedente infarto ischemico	Gangli della base, regioni sottocorticali, lobare	Si verifica nell'1-6% degli ictus ischemici con predilezione per i vasti infarti emisferici
Neoplasia cerebrale metastatica	Lobare	Polmonare, coriocarcinoma, melanoma, carcinoma a cellule renali, tiroideo, mixoma atriale
Coagulopatia	Qualsiasi	Causa non comune; spesso associata a ictus precedente o ad anomalia vascolare di base
Assunzione di droghe	Lobare, subaracnoidea	Cocaina, amfetamina fenilproponolamina
Malformazione arterovenosa	Lobare, intraventricolare, subaracnoidea	Rischio di sanguinamento intorno al 2-4%/anno
Aneurisma	Subaracnoidea, intraparenchimale, raramente subdurale	Forme micotiche e non micotiche di aneurisma
Angiopatia amiloide	Lobare	Malattia degenerativa dei vasi intracranici; legata alla malattia di Alzheimer, rara in pazienti di età <60 anni
Angioma cavernoso	Intraparenchimale	Angiomi cavernosi multipli legati mutazione nei geni KRIT1, CCM2 e PDCD10
Fistola arterovenosa durale	Lobare, subaracnoidea	Provoca sanguinamento per ipertensione venosa
Teleangectasie capillari	Generalmente tronco encefalico	Causa rara di emorragia

Dopo un periodo che va da 1 a 6 mesi, l'emorragia in genere è andata incontro a riassorbimento residuando una cavità malacica delimitata da una cicatrice gliale e da macrofagi ripieni di emosiderina.

MANIFESTAZIONI CLINICHE Sebbene non siano particolarmente associate allo sforzo fisico, le emorragie intracerebrali spesso si verificano mentre il paziente è sveglio e talvolta quando è stressato. L'emorragia solitamente si presenta come un deficit neurologico focale a esordio acuto. Le crisi comiziali sono poco comuni. Il deficit focale di solito peggiora rapidamente nell'arco di 30-90 minuti e si accompagna a compromissione dello stato di coscienza e a segni da incremento della pressione intracranica, come cefalea e vomito.

Il putamen è la sede più comune dell'emorragia ipertensiva e la capsula interna adiacente è invariabilmente coinvolta (Fig. 364-17). L'emiparesi controlaterale è quindi il segno sentinella. Quando l'emorragia è moderata, la testa si inclina da un lato nel giro di 5-30 minuti, la parola diventa incomprensibile, il braccio e la gamba gradualmente si indeboliscono e gli occhi deviano verso il lato opposto a quello dell'emiparesi. La paresi può peggiorare fino alla paralisi flaccida o all'ipertono in estensione. Quando l'emorragia è ampia, la compressione della parte superiore del tronco cerebrale determina sonnolenza fino allo stato stuporoso. Segue il coma accompagnato da respirazione profonda, irregolare o intermittente, con pupilla omolaterale dilatata e fissa e rigidità decerebrata. Nei casi più gravi l'edema del parenchima cerebrale adiacente può causare un deterioramento progressivo tra le 12 e le 72 ore.

FIGURA 364-17 Emorragia ipertensiva. TC transassiale senza contrasto attraverso la regione dei gangli della base di un paziente con emiparesi destra a esordio rapidamente progressivo. Si evidenzia un ematoma che coinvolge il putamen sinistro.

Anche le emorragie talamiche causano emiplegia controlaterale o emiparesi da pressione, o infiltrazione, della capsula interna adiacente. Di solito si osserva un deficit sensitivo importante che coinvolge tutte le modalità. Un'afasia, generalmente con ripetizione verbale conservata, si osserva spesso in caso di emorragia a livello del talamo dominante, mentre aprassia o mutismo si rilevano in alcuni casi di emorragia nel talamo non dominante. Può esservi anche un'emianopsia omonima. Le emorragie talamiche causano alcuni disturbi visivi tipici dovuti all'estensione, in direzione mediale, alla parte più alta del mesencefalo. Questi includono deviazione degli occhi verso il basso e l'interno, così che sembra che i pazienti si guardino il naso, anisocoria con perdita del riflesso fotomotore, deviazione obliqua con l'occhio opposto all'emorragia disposto verso il basso e medialmente, sindrome di Horner omolaterale, assenza della convergenza, paralisi dello sguardo verticale e nistagmo di retrazione. I pazienti possono sviluppare successivamente una sindrome dolorosa cronica controlaterale (sindrome di Déjerine-Roussy).

Nelle emorragie pontine di solito dopo pochi minuti compare coma profondo con tetraplegia. Spesso si osservano rigidità decerebrata prominente e pupille puntiformi (1 mm) reagenti alla luce. Vi è un'alterazione della motilità oculare riflessa sul piano orizzontale che può essere evocata dalla rotazione del capo (occhi di bambola o riflesso oculocefalico) o dall'irrigazione delle orecchie con acqua ghiacciata (vedi Cap. 268). Sono comuni iperpnea, ipertensione grave e iperidrosi. La morte spesso avviene in poche ore, ma piccole emorragie sono compatibili con la sopravvivenza.

Le emorragie cerebellari di solito si sviluppano nell'arco di parecchie ore e sono caratterizzate da cefalea occipitale, vomito ripetuto e deambulazione atassica. In casi di gravità moderata l'unico segno neurologico è rappresentato dalla deambulazione atassica; capogiri o vertigini possono essere prominenti. Spesso si osservano paresi dello sguardo coniugato sul piano orizzontale verso la sede dell'emorragia, deviazione forzata degli occhi verso il lato opposto o una paralisi omolaterale del VI nervo cranico. Segni oculari meno frequenti includono il blefarospasmo, la chiusura involontaria di un occhio, oscillazioni oculari e deviazione dello sguardo. Si osservano anche disartria e disfagia. Con il passare delle ore il paziente diventa stuporoso fino al coma a causa della compressione del tronco cerebrale o dell'idrocefalo ostruttivo; l'evacuazione chirurgica immediata dopo che si è verificata la compressione del tronco cerebrale può salvare la vita del paziente. L'idrocefalo da compressione del IV ventricolo può essere alleviato da un drenaggio ventricolare esterno, ma l'evacuazione definitiva dell'ematoma è essenziale per la sopravvivenza. Se i nuclei cerebellari profondi sono risparmiati, si ha spesso un recupero completo.

Emorragia lobare I sintomi e i segni compaiono dopo alcuni minuti. La maggior parte delle emorragie lobari è di piccola entità e causa una sindrome clinica circoscritta che simula un embolo in un'arteria che vascolarizza il lobo. Per esempio, il principale deficit neurologico in presenza di un'emorragia occipitale è l'emianopsia, nel caso di un'emorragia temporale sinistra prevalgono l'afasia e il delirium, nell'emorragia parietale l'ipoestesia in un emisoma e nell'emorragia frontale l'ipostenia di un arto. Emorragie estese possono essere associate a stupor e coma se comprimono il talamo o il tronco cerebrale. La maggior parte dei pazienti con emorragie lobari ha cefalea focale e più della metà vomito o sonnolenza. Rigidità nucale e crisi epilettiche sono poco frequenti.

Altre cause di emorragia cerebrale L'*angiopatia amiloide cerebrale* è una malattia tipica dell'anziano caratterizzata dal fatto che l'amiloide si deposita nella parete vasale favorendo la degenerazione delle arterie. L'angiopatia amiliode causa sia emorragie lobari singole che ricorrenti ed è probabilmente la più comune causa di emorragia lobare nell'anziano. Alcune emorragie intracraniche

si associano alla trombolisi endovenosa attuata come terapia dell'infarto del miocardio. Questa patologia può essere sospettata nei pazienti che si presentano con emorragie multiple (e infarti) dopo alcuni mesi o anni, o in pazienti con "microemorragie" evidenziate con sequenze RM sensibili all'emosiderina, ma è diagnosticata in maniera definitiva dimostrando la presenza dell'amiloide nei vasi con la colorazione rosso Congo. Non esiste una terapia specifica. Le variazioni alleliche ε2 e ε4 del gene dell'apolipoproteina sono associate a un aumentato rischio di emorragie lobari ricorrenti e possono pertanto essere marker di angiopatia amiloide. Attualmente non vi sono terapie specifiche, ma dovrebbero essere evitati farmaci antiaggreganti e anticoagulanti.

La *cocaina* è una causa comune di ictus nei pazienti giovani (età <45 anni). Emorragia intracerebrale, ictus ischemico ed emorragia subaracnoidea sono tutti eventi associati all'uso di cocaina. Le caratteristiche angiografiche variano da arterie completamente normali all'occlusione o stenosi dei grossi vasi, vasospasmo o alterazioni compatibili con una vasculite. Il meccanismo dell'ictus correlato all'uso di cocaina non è chiaro, ma questa sostanza aumenta l'attività simpatica che causa un'ipertensione acuta, talvolta grave, e questo può portare all'emorragia. Poco più della metà delle emorragie intracraniche correlate all'uso di cocaina è parenchimale, mentre le altre sono subaracnoidee. Nei casi di emorragia subaracnoidea di solito è presente un aneurisma sacculare. Presumibilmente, l'ipertensione acuta determina la rottura dell'aneurisma.

I *traumi cranici* spesso causano emorragie cerebrali. Le sedi comuni dell'emorragia sono il parenchima (soprattutto dei lobi temporale e frontale inferiore) e gli spazi subaracnoideo, subdurale ed epidurale. Il trauma va sempre preso in considerazione nei pazienti con deficit neurologico acuto inspiegabile (emiparesi, stupor o confusione), in particolare se il deficit si è verificato in seguito a una caduta (vedi Cap. 373).

Le emorragie intracraniche associate a *terapia anticoagulante* possono verificarsi in qualunque sede; sono spesso lobari o subdurali. Le emorragie intracerebrali da terapia anticoagulante evolvono lentamente, nell'arco di 24-48 ore. La coagulopatia e la trombocitopenia devono essere trattate prontamente, come discusso più avanti. Le emorragie intracerebrali associate a *malattie ematologiche* (leucemia, anemia aplastica, porpora trombocitopenica) possono verificarsi in qualunque sede e sono spesso multiple. Sono solitamente presenti emorragie cutanee e a livello delle mucose, che forniscono un aiuto per la diagnosi.

L'emorragia può essere la prima manifestazione clinica di una *neoplasia cerebrale*. Il coriocarcinoma, il melanoma maligno, il carcinoma a cellule renali e il carcinoma broncogeno sono i tumori che più spesso danno metastasi cerebrali nell'ambito delle quali si verficano emorragie. Emorragie possono osservarsi anche nel contesto del glioblastoma multiforme dell'adulto e del medulloblastoma del bambino.

L'*encefalopatia ipertensiva* è una complicanza dell'ipertensione maligna. In questa sindrome acuta l'ipertensione grave è associata a cefalea, nausea, vomito, convulsioni, confusione, stupor e coma. Segni neurologici focali o lateralizzati, sia transitori che permanenti, possono verificarsi ma sono infrequenti; pertanto, la loro presenza deve far pensare ad altre patologie vascolari (emorragia, embolia o trombosi aterosclerotica). Sono presenti emorragie retiniche, essudati, papilledema (retinopatia ipertensiva) e interessamento renale e cardiaco. Nella maggior parte dei casi la pressione intracranica e il livello di proteine nel liquor sono elevati. L'ipertensione può essere essenziale o dovuta a malattia renale cronica, glomerulonefrite acuta, pre-eclampsia, feocromocitoma o altre cause. Abbassando la pressione arteriosa si inverte il processo, ma si può verificare un ictus, soprattutto se la pressione viene abbassata troppo rapidamente. L'esame autoptico rivela edema ed emorragie che possono essere multifocali o diffuse e di varie dimensioni, dalle petecchie alle emorragie massive. All'esame microscopico si osservano necrosi delle arteriole, minuti infarti cerebrali ed emorragie. Il termine *encefalopatia ipertensiva* dovrebbe essere riservato a questa sindrome e non a quadri clinici caratterizzati da cefalea cronica ricorrente, ipoacusia, TIA ricorrenti o piccoli ictus associati a elevati valori pressori.

L'*emorragia intraventricolare primitiva* è rara. Di solito inizia nel parenchima e poi si estende nel sistema ventricolare senza lasciare segni di emorragia intraparenchimale. In alternativa, l'emorragia può avere origine dalle vene periependimali. Le vasculiti, di solito la poliarterite nodosa e il lupus eritematoso, possono causare emorragia in qualunque regione del sistema nervoso centrale; la maggior parte delle emorragie è associata all'ipertensione, ma l'arterite stessa può causare un'emorragia per rottura della parete vasale. La *sepsi* può determinare piccole emorragie petecchiali nella sostanza bianca. Il *moyamoya*, una malattia occlusiva delle arterie che causa ictus ischemici, occasionalmente può associarsi a emorragie intraparenchimali, in particolare nei giovani. Le emorragie nel midollo spinale sono di solito causate da una malformazione arterovenosa (MAV) o da una metastasi. L'*emorragia spinale epidurale* produce una sindrome da compressione del midollo o delle radici nervose che evolve rapidamente (vedi Cap. 372). Le emorragie spinali si presentano con un improvviso dolore al dorso e alcune manifestazioni di mielopatia.

Valutazione di laboratorio e strumentale I pazienti devono essere valutati con gli esami ematochimici completi di routine. Per identificare una coagulopatia è necessario prestare particolare attenzione alla conta piastrinica e al PT/PTT. La TC rileva con affidabilità emorragie acute focali in sede sovratentoriale. Piccole emorragie pontine possono non essere identificate a causa degli artefatti indotti dall'osso, che oscurano le strutture nella fossa posteriore. Dopo circa 2 settimane, l'iperdensità si attenua finché il sangue diventa isodenso con il parenchima circostante. Possono persistere l'edema e l'effetto massa. In alcuni casi, dopo un periodo da 2 a 4 settimane, compare un'intensificazione del contrasto alla periferia della lesione che persiste per mesi. La RM, sebbene più sensibile nell'evidenziare le strutture della fossa posteriore, in genere non è necessaria nella maggior parte dei casi. Tuttavia, può identificare le MAV come causa di emorragia. La RM, l'angio-TC, l'angiografia convenzionale sono utilizzate quando la causa dell'emorragia intracranica è incerta, in particolare se il paziente è giovane o normoteso e l'ematoma non è in una delle quattro sedi tipiche dell'emorragia ipertensiva. Per esempio, un'emorragia nel lobo temporale suggerisce la rottura di un aneurisma sacculare dell'arteria cerebrale media.

Dal momento che questi pazienti hanno tipicamente segni neurologici focali e obnubilamento del sensorio, e spesso mostrano segni di aumento della pressione intracranica, la puntura lombare va evitata poiché potrebbe causare un'erniazione cerebrale.

T EMORRAGIA INTRACRANICA

TRATTAMENTO IN FASE ACUTA Quasi il 50% dei pazienti con emorragia intracerebrale su base ipertensiva muore, ma gli altri possono avere un buon recupero, se non addirittura completo, se sopravvivono alla fase iniziale. La prognosi è determinata dal volume e dalla localizzazione dell'ematoma. In generale, gli ematomi sovratentoriali con volume <30 ml hanno una buona prognosi; quelli con volume di 30-60 ml hanno una prognosi intermedia, e quelli >60 ml una prognosi infausta in fase precoce. L'inondazione del sistema ventricolare peggiora la prognosi, come anche l'età avanzata, la localizzazione nella fossa posteriore e una depressione dello stato di vigilanza alla presentazione iniziale. Qualsiasi coagulopatia identificata deve essere trattata il più precocemente possibile. Nei pazienti in terapia con warfarin sodico i parametri di coagulazione possono essere riportati alla normalità più rapidamente infondendo concentrati di complesso protrombinico seguiti da plasma fresco congelato e vitamina K. Quando l'emorragia intracerebrale è associata a trombocitopenia (conta piastrinica <50 000/μl) è indicata la trasfusione di concentrati di piastrine fresche. Attualmente per l'emorragia in sé si può fare ben poco. Gli ematomi possono espandersi per parecchie ore dopo l'emorragia iniziale, cosicché per impedire la progressione dell'ematoma sembra ragionevole trattare l'ipertensione di grado severo. Dati preliminari suggeriscono che il trattamento con fattore VIIa ricombinante anche in pazienti con coagulopatia può ridurre il rischio di espansione dell'ematoma e migliorare la prognosi clinica; è stato recentemente portato a termine uno studio multicentrico randomizzato su questo approccio.

L'evacuazione degli ematomi sovratentoriali non sembra migliorarne la prognosi. L'International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH) ha randomizzato 1033 pazienti con emorragia intracerebrale sovratentoriale a evacuazione chirurgica precoce o a iniziale gestione medica. Non è stato rilevato alcun beneficio aggiuntivo nel braccio sottoposto a chirurgia precoce, sebbene l'analisi sia stata complicata dal fatto che il 26% dei pazienti sottoposti in fase iniziale a terapia medica ha dovuto alla fine subire l'intervento chirurgico per il deterioramento del quadro neurologico. Questi dati nel complesso non supportano il ricorso di routine all'evacuazione chirurgica delle emorragie sovratentoriali; a ogni modo in molti centri si procede all'intervento nei pazienti che presentano un progressivo deterioramento neurologico. Le tecniche chirurgiche sono in continua evoluzione e in studi futuri si potrà testare l'effettiva efficacia di metodiche endoscopiche di evacuazione dell'ematoma minimamente invasive.

In caso di emorragie cerebellari, dev'essere immediatamente richiesta la consulenza del neurochirurgo: la maggior parte degli ematomi con diametro superiore ai 3 cm richiederà l'evacuazione chirurgica. Se il paziente è vigile senza segni focali di interessamento del tronco e se l'ematoma ha un diametro inferiore a 1 cm, la rimozione chirurgica in genere non è necessaria. I pazienti con ematomi tra 1 e 3 cm di diametro devono essere attentamente sorvegliati per la comparsa eventuale di alterazione dello stato di coscienza e di insufficienza respiratoria rapidamente evolutiva.

Il tessuto che circonda gli ematomi è dislocato e compresso, ma non necessariamente infartuato. Di conseguenza, in coloro che sopravvivono si osserva comunemente un importante miglioramento man mano che l'ematoma si riassorbe e il tessuto adiacente recupera la propria funzionalità. Una gestione attenta del paziente durante la fase acuta dell'emorragia può portare a un considerevole recupero.

Sorprendentemente, la pressione intracranica si mantiene spesso nella norma pur in presenza di emorragie estese. Tuttavia, quando l'ematoma causa un marcato spostamento delle strutture della linea mediana con conseguente ottundimento, coma o idrocefalo, si possono utilizzare agenti osmotici associati a iperventilazione indotta per abbassare la pressione intracranica (vedi Cap. 269). Queste manovre permettono di guadagnare tempo per eseguire una ventricolostomia o procedere al monitoraggio della pressione intracranica. Una volta che la pressione intracranica è regolata, anche l'iperventilazione e la terapia osmotica possono essere adattate alle esigenze del singolo caso. Per esempio, se la pressione intracranica è elevata si può procedere al drenaggio del liquor dagli spazi ventricolari e proseguire con la terapia osmotica; se la pressione intracranica resta elevata o tende ad aumentare si può valutare la possibilità di un'evacuazione chirurgica dell'ematoma o di sospendere le misure di supporto. Al contrario, se la pressione intracranica è normale o solo moderatamente elevata, l'iperventilazione indotta può essere sospesa e la terapia osmotica ridotta. Dal momento che l'iperventilazione può in realtà causare ischemia attraverso un meccanismo di vasocostrizione cerebrale, andrebbe limitata al trattamento acuto dei pazienti con elevati valori di pressione intracranica e sospesa appena vengano istituiti altri trattamenti (terapia osmotica o chirurgica). I glucocorticoidi non sono utili per il trattamento dell'edema da ematoma intracerebrale.*

PREVENZIONE L'ipertensione è la principale causa dell'emorragia intracerebrale. La prevenzione si ottiene riducendo la pressione arteriosa ed evitando l'uso eccessivo di alcol e di sostanze illecite come cocaina e amfetamine.

ANOMALIE VASCOLARI

Le anomalie vascolari possono essere suddivise in due gruppi: malformazioni vascolari congenite e lesioni vascolari acquisite.

MALFORMAZIONI VASCOLARI CONGENITE

Le *malformazioni arterovenose* (MAV) vere, le anomalie venose e le teleangectasie capillari sono lesioni che di solito restano clinicamente silenti per tutta la vita. Sebbene la maggior parte delle MAV sia congenita, sono stati riportati casi di lesioni acquisite.

Le MAV vere sono anomalie congenite nelle quali vi è una comunicazione tra sistema arterioso e venoso; possono manifestarsi con cefalea, crisi epilettiche ed emorragie intracraniche. Le MAV sono un groviglio di vasi anomali a livello della corteccia o nella sostanza profonda; hanno dimensioni variabili da piccoli difetti con diametro di pochi millimetri a voluminose masse di vasi tortuosi che formano uno shunt arterovenoso di entità tale da ridurre la gittata cardiaca. All'interno del groviglio i vasi interposti tra le arterie e le vene sono assottigliati e non mostrano la normale struttura. Le MAV si riscontrano in ogni parte dell'emisfero cerebrale, nel troncoencefalo e nel midollo spinale, ma le più voluminose sono più spesso localizzate nella metà posteriore degli emisferi, formando di solito una lesione a forma di cuneo che si estende dalla corteccia al ventricolo.

Sebbene in molti pazienti la lesione sia presente dalla nascita, l'emorragia e altri sintomi sono più comuni tra i 10 e i 30 anni d'età e talvolta intorno ai 50 anni. Le MAV sono più frequenti negli uomini e sono stati descritti rari casi familiari.

La cefalea (senza emorragia) può essere lateralizzata e pulsante, come nell'emicrania, o diffusa. Crisi focali, con o senza generalizzazione, si verificano in circa il 30% dei casi. La metà delle MAV si manifesta con un'emorragia intracerebrale. Nella maggior parte dei casi l'emorragia è per lo più intraparenchimale, con estensione in alcuni casi nello spazio subaracnoideo. Il sangue in genere non si deposita nelle cisterne della base e i fenomeni di vasospasmo sintomatico sono rari. Il rischio di ri-rottura è del 2-4% per anno ed è particolarmente elevato nelle primissime settimane. Le emorragie possono essere massive e letali, come anche piccole fino a 1 cm di diametro, causando sintomi focali minori o non provocando alcun deficit. La MAV può essere abbastanza estesa da determinare un furto di sangue dal tessuto cerebrale normale adiacente o da causare un significativo incremento della pressione venosa, tale da determinare ischemia venosa localmente o anche a distanza. Ciò si osserva più spesso in caso di voluminose MAV nel territorio dell'ACM.

Grandi MAV nel circolo anteriore possono essere associate a soffi sistolici e diastolici (alcuni udibili dal soggetto stesso) sopra l'occhio, alla fronte o al collo, e ad accentuata pulsazione della carotide. La cefalea all'esordio della rottura di una MAV non è in genere esplosiva come nel caso della rottura di un aneurisma. La RM è preferibile alla TC per la diagnosi, sebbene la TC di base a volte rilevi la calcificazione della MAV e quella con mezzo di contrasto possa dimostrare dei vasi sanguigni anomali. Una volta identificatane la presenza, l'angiografia convenzionale a raggi x è il gold standard per la valutazione della precisa anatomia della MAV.

Se accessibili, in caso di MAV sintomatiche è in genere indicato l'intervento chirurgico, spesso con embolizzazione preoperatoria per ridurre il sanguinamento in fase operatoria. L'irradiazione stereotassica, un'alternativa alla chirurgia, può indurre una lenta sclerotizzazione dei vasi arteriosi in 2-3 anni.

I pazienti con MAV asintomatiche hanno un rischio di circa il 2-4% per anno di emorragia. Molte caratteristiche angiografiche della MAV possono essere d'aiuto per predire il rischio di futuro sanguinamento. Paradossalmente, le lesioni più piccole sembrano avere un tasso di sanguinamento più elevato. L'impatto dell'emorragia recidivante sulla disabilità è relativamente modesto, cosicché l'indicazione alla chirurgia per le MAV asintomatiche è controversa. Uno studio randomizzato su larga scala sta attualmente affrontando questo specifico aspetto.

Le *anomalie venose* derivano dallo sviluppo di un anomalo drenaggio del sangue a livello cerebrale, cerebellare o del tronco encefalo. Queste strutture, diversamente dalle MAV, sono vasi venosi funzionanti. Queste alterazioni rivestono un modesto significato clinico e, se rilevate accidentalmente nel corso di indagini neuroradiologiche, dovrebbero essere ignorate. La rimozione chirurgica di queste anomalie può dar luogo a infarto venoso ed emorragia. Le anomalie venose possono essere associate a malformazioni del seno cavernoso (vedi oltre), che presentano qualche rischio di sanguinamento. Se si tenta la resezione di una malformazione cavernosa, l'anomalia venosa non dovrebbe essere toccata.

Le *teleangectasie capillari* sono malformazioni capillari vere che spesso formano estese reti vascolari nel contesto di una struttura cerebrale altrimenti normale. Tipiche localizzazioni sono il ponte e la sostanza bianca cerebrale profonda, che possono essere presenti in pazienti con teleangectasia emorragica ereditaria (sindrome di Osler-Rendu-Weber). Se vanno incontro a sanguinamento, esse di rado producono un effetto massa o sintomi significativi. Non esiste alcuna opzione di trattamento.

LESIONI VASCOLARI ACQUISITE

Gli *angiomi cavernosi* sono ciuffi di capillari sinusoidali che si formano nella sostanza bianca degli emisferi e nel tronco cerebrale, con tessuto nervoso anomalo interposto. La patogenesi non è chiara. Gli angiomi cavernosi familiari sono stati mappati su diversi loci cromosomici: KRIT1 (7q21-q22), CCM2 (7p13) e PDCD10 (3q26.1). Sia KRIT1 che CCM2 hanno un ruolo nella formazione dei vasi sanguigni, mentre PDCD10 è un gene proapoptotico. Gli angiomi cavernosi hanno tipicamente un diametro inferiore al centimetro e sono spesso associati a un'anomalia venosa. L'emorragia è di solito di piccole dimensioni e causa solo un lieve effetto massa. Il rischio di emorragia per una malformazione cavernosa singola è compreso tra lo 0,7 e l'1,5% all'anno, ma può essere più elevato nei pazienti con una pregressa emorragia sintomatica o con malformazioni multiple. Se la malformazione è vicina alla corteccia cerebrale si possono verificare crisi epilettiche. La resezione chirurgica elimina il rischio di emorragia e riduce quello di crisi epilettiche, ma è riservata alle malformazioni che sono vicine alla superficie cerebrale. Non è stata dimostrata l'efficacia dell'irradiazione.

Le *fistole arterovenose durali* sono comunicazioni acquisite in genere tra un'arteria durale e un seno durale. I pazienti possono lamentare un fischio alla testa sincrono con polso ("tinnito pulsante") e cefalea. A seconda dell'entità dello shunt, la pressione venosa può elevarsi al punto da determinare ischemia corticale o ipertensione venosa ed emorragia, in particolare subaracnoidea. Le tecniche chirurgiche ed endovascolari sono di solito risolutive. Queste fistole si possono creare in seguito a un trauma, ma in genere sono idiopatiche. Vi è un'associazione tra fistole e trombosi dei seni durali. La formazione di queste fistole è stata osservata mesi o anni dopo una trombosi di un seno venoso, il che fa supporre che fattori angiogenetici elaborati durante il processo trombotico possano favorire la formazione di connessioni anomale. In alternativa, possono essere le fistole durali a favorire la trombosi dei seni a causa dell'alta pressione e dell'elevato flusso attraverso le strutture venose.

BIBLIOGRAFIA

ADAMS HP JR. et al: Guidelines for the Early Management of Adults with Ischemic Stroke. A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 38:1655, 2007

* Come per i postumi latenti di ictus, fattori che alterino il metabolismo (inclusi i processi infettivi) possono smascherare la compromissione neurologica nella stessa sede, anche a distanza di anni. [*N.d.C.*]

ALBERTS MJ et al: Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. JAMA 238:3102, 2000

—— et al: Recommendations for comprehensive stroke centers: A consensus statement from the Brain Attack Coalition. Stroke 36:1597, 2005

CHOI JH, MOHR JP: Brain arteriovenous malformations in adults. Lancet Neurol 4:299, 2005

GOLDSTEIN LB et al: Primary prevention of ischemic stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 37:1583, 2006

JOHNSTON SC et al: National Stroke Association guidelines for the management of transient ischemic attacks. Ann Neurol 60:301, 2006

LATCHAW RE et al: Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia: A scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging, from the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. Stroke 34:1084, 2003

MENDELOW AD et al: Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): A randomised trial. Lancet 365:387, 2005

MOHR JP et al: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med. 345:1444, 2001

ROTHWELL PM et al: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. Lancet 363:915, 2004

SACCO RL et al: Guidelines for Prevention of Stroke in Patients with Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. Stroke 37:577, 2006

SINGER DE et al: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126:429S, 2004

365 Demenza

Thomas D. Bird, Bruce L. Miller

La demenza, una sindrome dalle molteplici cause, colpisce più di 4 milioni di americani, con una spesa sanitaria annua complessiva superiore a 100 miliardi di dollari; è per definizione un deterioramento acquisito delle facoltà cognitive che compromette l'adempimento delle attività del vivere quotidiano. La memoria è il dominio cognitivo più comunemente danneggiato nella demenza; il 10% dei soggetti con un'età superiore ai 70 anni, e il 20-40% degli ultraottantacinquenni presentano un disturbo mnesico clinicamente identificabile. Oltre alla memoria, altre facoltà superiori sono colpite nel processo dementigeno; esse includono linguaggio, abilità visuospaziali, calcolo, giudizio e capacità di problem-solving. In molte sindromi dementigene si sviluppano anche disturbi neuropsichiatrici e alterazioni nelle interazioni sociali, che danno luogo a depressione, isolamento sociale, allucinazioni, delusioni, agitazione, insonnia e disinibizione. Le forme più comuni di demenza sono progressive, ma alcune malattie che comportano lo sviluppo di demenza sono statiche e non si modificano nel tempo, o al contrario comportano drammatiche oscillazioni da un giorno all'altro. La maggior parte delle diagnosi di demenza implica una certa qual forma di deficit mnesico, sebbene vi siano molte demenze, come quella frontotemporale, nelle quali il disturbo mnesico non costituisce un sintomo di presentazione. **Memoria e funzioni esecutive sono discusse nel capitolo e6.**

ANATOMIA FUNZIONALE DELLE DEMENZE

La demenza è il risultato della distruzione di circuiti neuronali a livello cerebrale; l'entità della perdita neuronale e le sedi colpite costituiscono fattori che, combinati insieme, determinano l'insorgenza di uno specifico disturbo (vedi Cap. 27). Il comportamento e l'umore sono modulati da vie noradrenergiche, serotoninergiche e dopaminergiche, mentre il neurotrasmettitore acetilcolina sembra rivestire un ruolo di particolare importanza nei processi mnesici. Di conseguenza, la perdita di neuroni colinergici che si verifica nella malattia di Alzheimer può costituire il substrato del disturbo della memoria che lo caratterizza, mentre in pazienti affetti da demenze di tipo non-Alzheimer la perdita di neuroni serotoninergici e glutamatergici determina principalmente alterazioni di tipo comportamentale, con un relativo risparmio della memoria. Si suppone che anche le neurotrofine (vedi Cap. 360) abbiano un ruolo nelle funzioni mnesiche, in parte mediato da una loro azione protettiva sui neuroni colinergici, che le renderebbe quindi un potenziale strumento farmacologico per rallentare o contrastare gli effetti della malattia di Alzheimer.

I diversi tipi di demenza hanno quadri anatomici specifici di degenerazione neuronale che ne dettano la sintomatologia clinica. La neurodegenerazione che si osserva nella malattia di Alzheimer inizia a livello della corteccia entorinale, coinvolge quindi l'ippocampo e procede a livello della neocorteccia temporale posteriore e parietale, per interessare infine diffusamente tutte le aree corticali. La *demenza multi-infartuale* è associata a danno focale con distribuzione a macchia di leopardo in diverse regioni corticali. Il danno diffuso a carico della sostanza bianca può inoltre interrompere connessioni intracerebrali determinando forme di demenza simili a quelle che si osservano nelle leucodistrofie, nella sclerosi multipla e nella malattia di Binswanger (vedi oltre). Strutture sottocorticali come il caudato, il putamen, il talamo e la sostanza nera, partecipano anch'esse alla modulazione dei processi cognitivi e comportamentali attraverso meccanismi ancora non ben compresi. L'effetto che questi pattern di degenerazione corticale hanno sul quadro clinico della malattia è ben chiarito: il morbo di Alzheimer si presenta principalmente con una perdita della memoria ed è spesso associato ad afasia o altri disturbi del linguaggio. Per contro, in pazienti affetti da demenza frontale o subcorticale, come nella *demenza frontotemporale* o nella *malattia di Huntington*, è meno probabile che le manifestazioni iniziali siano costituite da problemi mnesici, ma riguarderanno piuttosto le funzioni attentive, la capacità di giudizio, la consapevolezza e il comportamento.

Lesioni di specifici circuiti corticali-sottocorticali hanno allo stesso modo effetti specifici sul comportamento. La corteccia prefrontale dorsolaterale ha connessioni con il caudato dorsolaterale, il globus pallidus e il talamo. Lesioni di questi circuiti determinano riduzione delle capacità di organizzazione e pianificazione, diminuzione della flessibilità dei processi cognitivi e alterazione della capacità di giudizio. La corteccia orbito-frontale laterale è connessa al caudato ventromediale, al pallido e al talamo. Lesioni a carico di queste connessioni determinano irritabilità, impulsività e distraibilità. La corteccia cingolare anteriore presenta connessioni con il nucleo accumbens, il globus pallidus e il talamo. L'interruzione di tali vie determina apatia e impoverimento dell'eloquio, se non addirittura un quadro di mutismo acinetico.

L'unico importante fattore di rischio per l'insorgenza di demenza è l'invecchiamento. La prevalenza di deficit mnesici disabilitanti aumenta a ogni decade dopo i 50 anni ed è associata nella maggior parte dei casi alle modificazioni istopatologiche microscopiche tipiche della malattia di Alzheimer all'autopsia. Si ipotizza anche che il lento accumulo di mutazioni nei mitocondri neuronali possa contribuire all'aumento di prevalenza della demenza con l'età. D'altra parte, però, alcuni centenari hanno funzioni mnesiche intatte e nessuna evidenza di demenza clinicamente significativa. Se la demenza costituisca un'inevitabile conseguenza del normale processo di invecchiamento rimane pertanto controverso.

CAUSE DI DEMENZA

Le numerose cause di demenza sono elencate nella **tabella 365-1**. La frequenza di ciascuna condizione dipende dal gruppo di età considerato, dalle possibilità di accesso al servizio sanitario, dal Paese di origine e forse anche da fattori razziali ed etnici. La malattia di Alzheimer è la causa più comune di demenza nei Paesi occidentali, dove è diagnosticata in metà dei soggetti dementi. La malattia cerebrovascolare costituisce la seconda più comune causa di demenza negli Stati Uniti, di cui rappresenta il 10-20% dei casi. In popolazioni con limitate possibilità di accesso alle cure mediche, dove i fattori di rischio vascolare non sono adeguatamente trattati, la prevalenza di demenza vascolare può essere molto maggiore. La demenza associata alla malattia di Parkinson rappresenta l'altra categoria più comune, e in molti casi questi pazienti sono affetti da demenza a corpi di Lewy. In pazienti di età inferiore ai 60 anni, la demenza frontotemporale compete con l'Alzheimer come più frequente causa di demenza. Le intossicazioni

TABELLA 365-1 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA DEMENZA

Cause più comuni di demenza

- Malattia di Alzheimer
- Demenza vascolare
  - Multi-infartuale
  - Malattia diffusa della sostanza bianca (malattia di Binswanger)
- Alcolismo[a]
- Morbo di Parkinson
- Intossicazione da sostanze stupefacenti/farmaci[a]

Cause meno comuni di demenza

- Deficit vitaminici
  - di tiamina (B_1): encefalopatia di Wernicke[a]
  - di vit. B_{12} (anemia perniciosa)[a]
  - di acido nicotinico (pellagra)[a]
- Alterazioni endocrine o d'organo
  - Ipotiroidismo[a]
  - Insufficienza surrenale e sindrome di Cushing[a]
  - Ipo- e iperparatiroidismo[a]
  - Insufficienza renale[a]
  - Insufficienza epatica[a]
  - Insufficienza polmonare[a]
- Infezioni croniche
  - HIV
  - Neurosifilide[a]
  - Papovavirus (leucoencefalopatia multifocale progressiva)
  - Prione (malattie di Creutzfeldt-Jakob e Gerstmann-Sträussler-Sheinker)
  - Tubercolosi, infezioni fungine e protozoarie[a]
  - Malattia di Whipple[a]
- Trauma cranico e danno cerebrale diffuso
  - Demenza pugilistica
  - Ematoma cronico subdurale[a]
  - Danno postanossico
  - Danno postencefalitico
  - Idrocefalo normoteso[a]
- Neoplasie
  - Tumore cerebrale primitivo[a]
  - Tumore cerebrale metastatico[a]
  - Encefalite limbica paraneoplastica
- Intossicazioni
  - Droghe, farmaci e avvelenamento da narcotici[a]
  - Intossicazione da metalli pesanti[a]
  - Demenza da dialisi (alluminio)
  - Tossine organiche
- Disturbi psichiatrici
  - Depressione (pseudodemenza)[a]
  - Schizofrenia[a]
  - Reazione da conversione[a]
- Malattie neurodegenerative
  - Malattia di Huntington
  - Malattia di Pick
  - Demenza a corpi di Lewy
  - Paralisi sopranucleare progressiva (sindrome di Steel-Richardson)
  - Degenerazione multisistemica (sindrome di Shy-Drager)
  - Atassie ereditarie (alcune forme)
  - Malattia del motoneurone [sclerosi laterale amiotrofica (SLA); alcune forme]
  - Demenza frontotemporale
  - Degenerazione corticobasale
  - Sclerosi multipla
  - Sindrome di Down con malattia di Alzheimer
  - Complesso SLA
  - Parkinson-demenza di Guam
- Miscellanea
  - Sarcoidosi[a]
  - Vasculite[a]
  - CADASIL ecc.
  - Porfiria acuta intermittente[a]
  - Crisi epilettiche ricorrenti non-convulsive[a]
- Condizioni aggiuntive in bambini o adolescenti
  - Malattia di Hallervoden-Spatz
  - Panencefalite sclerosante subacuta
  - Disturbi metabolici (per es., malattie di Wilson e di Leigh, leucodistrofie, malattie da accumulo lipidico, mutazioni mitocondriali)

[a] Demenza potenzialmente reversibile.

croniche, comprese quelle da alcol e da farmaci, rappresentano una causa importante e spesso curabile di demenza. Altre affezioni elencate nella tabella sono infrequenti ma importanti, in quanto molte sono reversibili. La classificazione delle malattie dementigene in reversibili e irreversibili è sicuramente un approccio utile alla diagnosi differenziale delle demenze.

In uno studio su 1000 persone che frequentavano un centro per i disturbi della memoria, il 19% presentava una causa potenzialmente reversibile alla base del disturbo cognitivo, e il 23% era affetto da una condizione concomitante potenzialmente reversibile. Le tre più comuni diagnosi di patologia potenzialmente trattabile erano quelle di depressione, idrocefalo e dipendenza da alcol (Tab. 365-1).

Un insidioso progressivo declino della memoria episodica fa parte del naturale processo di invecchiamento. Questa frustrante esperienza, spesso fonte di scherzi e battute, è chiamata *smemoratezza senile benigna. Benigna* indica che non è così ingravescente o importante da compromettere un produttivo funzionamento quotidiano nei limiti di quanto ci si possa ragionevolmente attendere, sebbene la distinzione tra una perdita di memoria benigna e una più significativa possa essere difficile da fare. All'età di 85 anni una persona, in media, riesce ad apprendere e rievocare circa la metà degli elementi presentati (per es., una lista di parole) che riusciva ad apprendere e rievocare quando aveva 18 anni. Un disturbo cognitivo che inizia interferendo subdolamente con le attività quotidiane è definito *mild cognitive impairment* (MCI); una considerevole proporzione di persone con questo disturbo progredirà a franca demenza, di solito causata dal morbo di Alzheimer. Il tasso di conversione da MCI a malattia di Alzheimer è di circa il 12% all'anno. Non è chiaro il motivo per cui alcuni individui presentino tale progressione e altri no. Fattori predittivi di tale progressione sono un deficit mnesico di più di 1,5 deviazioni standard (DS) dalla norma, un'anamnesi familiare positiva per casi di demenza nel gentilizio, la presenza dell'allele polimorfico ε4 dell'apolipoproteina E (Apo ε4) e di atrofia ippocampale. Vi è ottimismo sul fatto che le nuove tecniche di tomografia a emissione di positroni (PET) che permettono di evidenziare i depositi di amiloide o tau in vivo, possano in futuro aiutare nella diagnosi precoce della malattia di Alzheimer.

Le principali demenze su base degenerativa includono la malattia di Alzheimer, la demenza frontotemporale e disordini correlati, la demenza a corpi di Lewy, la malattia di Huntington e le malattie da prioni inclusa la malattia di Creutzfeldt-Jakob. Queste patologie sono tutte caratterizzate dall'aggregazione anomala di proteine specifiche: $A\beta_{42}$ nell'Alzheimer, tau o TDP-43 nella demenza frontotemporale, α-sinucleina nella demenza a corpi di Lewy, poliglutamine ripetute nella malattia di Huntington, e prioni nella malattia di Creutzfeldt-Jakob (Tab. 365-2).

APPROCCIO AL PAZIENTE: Demenza

Dovrebbero essere in primo luogo affrontati tre punti principali: 1) qual è la diagnosi più precisa? 2) C'è una componente trattabile o reversibile alla base della demenza? 3) Può il medico essere d'aiuto nell'alleviare il carico delle persone che assistono il paziente? Un'ampia panoramica sull'approccio alla demenza è presentata nella tabella 365-3. Le principali demenze degenerative possono in genere essere distinte dai sintomi iniziali, dagli elementi dell'obiettività neurologica, dalle caratteristiche neuropsicologiche e neuropsichiatriche e dagli aspetti visibili alle neuroimmagini (Tab. 365-4).

ANAMNESI L'anamnesi deve concentrarsi sull'esordio, la durata e il tempo di progressione della demenza. L'esordio acuto o subacuto di un

TABELLA 365-2 LE BASI MOLECOLARI DELLA DEMENZA SU BASE DEGENERATIVA

Demenza	Basi molecolari	Geni e (cromosoma) causali	Geni di suscettibilità	Aspetti neuropatologici
MA	Aβ	<2% portatori di queste mutazioni *APP* (21), *PS-1* (14), *PS-2* (1) (la maggior parte delle mutazioni è in *PS-1*)	*Apo* ε_4 (19)	Placche di amiloide, grovigli neurofibrillari
DFT	Tau	Mutazioni esoniche e introniche nel gene *tau* (17) (circa il 10% dei casi familiari) Progranulina (17) (10% dei casi familiari)	Aplotipi tau H1	Inclusioni di proteina tau, corpi di Pick, grovigli neurofibrillari
DCL	α-sinucleina	Molto rare a carico del gene dell'α-sinucleina (4) (dominanti)	Non noti	Inclusioni di α-sinucleina (corpi di Lewy)
MCJ	Proteine PrP^{sc}	Prione (20) (fino al 15% dei casi presentano queste mutazioni dominanti)	Stato omozigote al codone 129 per metionina o valina	Inclusioni tau, modificazioni di tipo spongiforme, gliosi

Nota: DCL, demenza a corpi di Lewy; DFT, demenza frontotemporale; MA, malattia di Alzheimer; MCJ, malattia di Creutzfeldt-Jakob.

quadro confusionale può essere spia di delirium, e dovrebbe spingere a cercare cause di intossicazione, infezione o squilibrio metabolico. È probabile che un soggetto anziano con una perdita progressiva della memoria nell'arco di parecchi anni sia affetto da morbo di Alzheimer. Quasi il 75% dei pazienti con tale patologia presentano all'esordio alterazioni della memoria, ma altri sintomi precoci sono la difficoltà nel maneggiare il denaro, nel guidare, nel fare spese, nel seguire istruzioni, nel trovare le parole o nell'orientarsi. Una modificazione della personalità, la disinibizione, l'aumento o la perdita di peso, l'ossessione per il cibo suggeriscono una demenza frontotemporale, non la malattia di Alzheimer. La demenza frontotemporale è suggerita anche dal rilievo di apatia, perdita delle funzioni esecutive, alterazioni progressive del linguaggio e un relativo risparmio della memoria o delle abilità spaziali. La diagnosi di demenza a corpi di Lewy è suggerita dalla precoce presenza di allucinazioni visive; parkinsonismo; delirium; disturbi del sonno REM (il confluire di stati onirici nella veglia); o dalla sindrome di Capgras, la convinzione illusoria che una persona familiare sia stata sostituita da un impostore.

Un'anamnesi caratterizzata da un improvviso ictus con una progressione irregolare a gradini fa pensare a una demenza multi-infartuale, quadro che si riscontra comunemente anche in presenza di ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale, vasculopatia periferica e diabete mellito. In pazienti che soffrono di malattia cerebrovascolare può essere difficile stabilire se la demenza è dovuta alla malattia di Alzheimer, a un'encefalopatia multi-infartuale o a un insieme delle due, dato che molti dei fattori di rischio per la demenza vascolare, inclusi diabete, ipercolesterolemia, iperomocisteinemia e scarsa attività fisica, rappresentano dei fattori di rischio anche per lo sviluppo dell'Alzheimer. Una rapida progressione della demenza, in associazione a rigidità motoria e mioclono, suggerisce la diagnosi di malattia di Creutzfeldt-Jakob. Crisi epilettiche possono essere la spia di ictus o neoplasie. Disturbi della deambulazione si osservano comunemente nella demenza multi-infartuale, nella malattia di Parkinson o nell'idrocefalo normoteso. La promiscuità sessuale e l'abuso di droghe per via endovenosa dovrebbero spingere a ricercare la presenza di infezioni del sistema nervoso centrale, specie da HIV. Una storia di traumi cranici ripetuti potrebbe indicare la presenza di un ematoma cronico subdurale, una demenza pugilistica o uno stato di idrocefalo normoteso. La dipendenza da alcol può comportare denutrizione e deficit di tiamina. Un dato anamnestico di resezione gastrica con conseguente perdita di fattore in-

TABELLA 365-3 VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON DEMENZA

Valutazione di base	Test facoltativi focalizzati	Test occasionalmente utili
Anamnesi	Test neuropsicologici	EEG
Esame obiettivo	Rx torace	Funzionalità paratiroidea
Analisi laboratoristiche	Rachicentesi	Funzionalità surrenalica
Funzionalità tiroidea (TSH)	Funzionalità epatica	Ricerca metalli pesanti nelle urine
Vitamina B_{12}	Funzionalità renale	VES
Emocromo completo	Screening tossicologico delle urine	Angiografia
Elettroliti	Sierologia per HIV	Biopsia cerebrale
TC/RM	Apolipoproteina E	SPECT
	RPR o VDRL	PET

Categorie diagnostiche

Cause reversibili	Demenze irreversibili/degenerative	Patologie psichiatriche
Esempi	Esempi	Depressione
Ipotiroidismo	Malattia di Alzheimer	Schizofrenia
Deficit di tiamina	Demenza frontotemporale	Disturbo da conversione
Deficit di vitamina B_{12}	Malattia di Huntington	
Idrocefalo normoteso	Demenza a corpi di Lewy	
Ematoma subdurale	Demenza vascolare	
Infezioni croniche	Leucoencefalopatie	
Neoplasie cerebrali	Demenza associata a malattia di Parkinson	
Intossicazione da farmaci		

Condizioni associate trattabili

Depressione	Agitazione
Crisi epilettiche	"Burnout" del caregiver
Insonnia	Effetti collaterali dei farmaci

Nota: PET, tomografia a emissione di positroni; RPR, *rapid plasma reagin* (test); SPECT, tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo; VDRL, *venereal research laboratory* (test per la sifilide).

TABELLA 365-4 DIFFERENZIAZIONE CLINICA TRA LE PRINCIPALI DEMENZE

Patologia	Sintomi iniziali	Stato cognitivo	Aspetti neuro-psichiatrici	Aspetti neurologici	Imaging
MA	Perdita della memoria	Perdita della memoria episodica	Inizialmente normale	Inizialmente normale	Atrofia ippocampale e della corteccia entorinale
DFT	Apatia; scarsa capacità di giudizio, alterazioni nella produzione/ contenuto del linguaggio; iperoralità	Deficit frontali/esecutivi, alterazioni del linguaggio; capacità di rappresentazione spaziale conservata (disegno)	Apatia, disinibizione, iperoralità, euforia, depressione	Da sovrapposizio-ne con PSP/DCB; paralisi dello sguardo verticale, rigidità assiale, distonia, mano aliena	Atrofia frontale e/o temporale; risparmio dei lobi parietali posteriori
DFT	Allucinazioni visive, disturbi del sonno REM, delirio, sindrome di Capgras, parkinsonismo	Deficit della rappresentazione spaziale e delle funzioni frontali/ esecutive; risparmio della memoria; suscettibilità a stati di delirio	Allucinazioni visive, depressione, disturbi del sonno, deliri	Parkinsonismo	Atrofia parietale posteriore; ippocampi meno atrofici che in MA
MCJ	Demenza, alterazioni dell'umore, ansia, disturbi del movimento	Variabili, deficit frontali/ esecutivi, focali corticali e mnesici	Depressione, ansia	Mioclono, rigidità, parkinsonismo	Alterazione nastriforme del segnale corticale e iperintensità a livello dei gangli della base o del talamo nelle sequenze di RM di diffusione/ flare
Demenza vascolare	Spesso ma non sempre a esordio improvviso; variabili; apatia, cadute, ipostenia focale	Deficit frontali/ esecutivi, bradipsichismo, possibile risparmio della memoria	Apatia, deliri, ansia	In genere rallentamento motorio, spasticità; ma l'obiettività neurologica può essere normale	Infarti corticali e/o sottocorticali, lesioni confluenti della sostanza bianca

Nota: DCB, degenerazione corticobasale; DCL, demenza a corpi di Lewy; DFT, demenza frontotemporale; MA, malattia di Alzheimer; MCJ, malattia di Creutzfeldt-Jakob; PSP, paralisi sopranucleare progressiva.

trinseco può far pensare a un deficit di vitamina B_{12}. Certe occupazioni, per esempio nell'industria elettrica o chimica, potrebbero indicare un'intossicazione da metalli pesanti. Un'attenta revisione dei farmaci assunti dal paziente, con particolare attenzione ai sedativi e ai tranquillanti, può far emergere il problema di un'intossicazione cronica da farmaci. Un'anamnesi familiare positiva per demenza ricorre nella malattia di Huntington, nell'Alzheimer familiare, nella demenza frontotemporale o nelle malattie da prioni. La perdita recente di una persona amata, o segni di depressione come insonnia o perdita di peso, devono far considerare la possibilità di una pseudodemenza depressiva.

ESAME OBIETTIVO GENERALE E NEUROLOGICO Un accurato esame generale e l'obiettività neurologica sono essenziali per documentare la presenza di demenza, per rilevare altri segni di coinvolgimento del sistema nervoso e per la ricerca di indizi che suggeriscano una malattia sistemica che possa essere responsabile del disturbo cognitivo. La malattia di Alzheimer non colpisce le funzioni motorie fino alla fase avanzata del suo decorso. Al contrario, i pazienti affetti da demenza frontotemporale spesso sviluppano rigidità assiale, paralisi sopranucleare dello sguardo o caratteristiche proprie della sclerosi laterale amiotrofica. Nella demenza a corpi di Lewy i sintomi iniziali possono essere la neo-insorgenza di una sindrome parkinsoniana (tremore a riposo, rigidità a ruota dentata, bradicinesia, andatura festinante) accompagnata da successiva demenza, o viceversa. La degenerazione corticobasale è associata a distonia, mano aliena, deficit asimmetrici extrapiramidali, piramidali o sensitivi o mioclono. La paralisi sopranucleare progressiva è associata a cadute inspiegabili, rigidità assiale, disfagia e deficit dello sguardo verticale. La malattia di Creutzfeldt-Jakob è suggerita dalla presenza di rigidità diffusa, stato acinetico e mioclono.

Emiparesi o altri deficit neurologici focali si possono osservare nella demenza multi-infartuale o in caso di neoplasia cerebrale. La demenza in associazione a una mielopatia e a una neuropatia periferica suggerisce un deficit di vitamina B_{12}. Una neuropatia periferica potrebbe anche indicare un sottostante deficit vitaminico o un'intossicazione da metalli pesanti. Una cute secca, fredda, la perdita di capelli e la bradicardia devono far pensare all'ipotiroidismo. Uno stato confusionale associato a movimenti ripetitivi stereotipati può indicare una manifestazione epilettica. Alterazioni dell'udito o perdita della vista possono produrre confusione e disorientamento erroneamente interpretati come espressioni di demenza. Tali deficit sensoriali sono comuni nell'anziano, ma possono essere la manifestazione di malattie mitocondriali.

ESAME COGNITIVO E NEUROPSICHIATRICO Semplici strumenti di screening come il *mini-mental state examination* (MMSE) aiutano a confermare la presenza di un decadimento cognitivo e a monitorare la progressione della demenza (**Tab. 365-5**). L'MMSE, un test di funzionalità cognitiva di facile somministrazione, con un punteggio massimo di 30, contiene test per l'orientamento, la memoria di lavoro (per es., la richiesta di fare lo spelling di un termine dall'ultima lettera alla prima), la memoria episodica (orientamento e rievocazione), la comprensione verbale, la denominazione e la copiatura. Nella maggior parte dei pazienti con MCI e in alcuni con malattia di Alzheimer clinicamente manifesta, l'MMSE può risultare normale e sarà in questi casi necessaria una più approfondita testistica neuropsicologica. Oltre a ciò, quando l'eziologia della sindrome dementigena rimane dubbia, dovrebbe essere eseguita una valutazione specificamente orientata, che includa compiti che testino la memoria di lavoro e quella episodica, le funzioni esecutive frontali, il linguaggio e le abilità visuospaziali e percettive. Nella malattia di Alzheimer i deficit coinvolgono la memoria episodica, la categorizzazione ("citare il nome del maggior numero di animali in un minuto") e l'abilità visuocostruttiva. Deficit nella memoria episodica verbale o visiva costituiscono spesso le prime anomalie neuropsicologiche rilevabili nell'Alzheimer, e compiti che richiedano la rievocazione differita di una lunga lista di parole o di una serie di immagini, dimostreranno carenze nella maggior parte dei pazienti affetti. Nella demenza frontotemporale i deficit più precoci spesso coinvolgono le funzioni frontali esecutive o il linguaggio (eloquio o denominazione). I pazienti affetti da demenza a corpi di Lewy hanno maggiori disturbi nelle abilità visuospaziali, ma eseguono meglio i test di memoria episodica. I pazienti con demenza vascolare spesso dimostrano un insieme di deficit frontali-esecutivi e visuospaziali.

Si dovrebbe effettuare anche una valutazione funzionale. Il medico dovrebbe determinare l'impatto quotidiano del disturbo sulla memoria, le interazioni sociali, gli hobby, la capacità di giudizio, l'abbigliamento e l'alimentazione. Una conoscenza del livello di funzionamento quotidiano del paziente aiuterà il medico curante e la famiglia a organizzare un adeguato approccio terapeutico.

TABELLA 365-5 MINI-MENTAL STATUS EXAMINATION

	Punteggio
Orientamento	
Dire: stagione/data/giorno/mese/anno	5 (1 per ogni nome)
Dire: nome dell'ospedale/piano/città/stato/Paese	5 (1 per ogni nome)
Capacità di registrazione	
Nominare tre oggetti e chiedere al paziente di ripeterli	3 (1 per ogni oggetto)
Attenzione e calcolo	
Sottrarre in serie 7 a partire da 100 (per es. 93-86-79-72-65)	5 (1 per ogni sottrazione)
Rievocazione	
Ripetere a distanza di tempo i tre oggetti presentati in precedenza	3 (1 per ogni oggetto)
Linguaggio	
Mostrare una matita e l'orologio e chiedere il nome	2 (1 per ogni oggetto)
Chiedere di ripetere: "Non c'è né se né ma che tenga"	1
Chiedere di eseguire un comando in 3 passaggi/per es., "Prendi questo foglio, piegalo in due e appoggialo sul tavolo"	3 (1 per ogni comando eseguito)
Scrivere "Chiudi gli occhi" e chiedere al paziente di eseguire il comando scritto	1
Chiedere al paziente di scrivere una frase	1
Chiedere al paziente di copiare un disegno (per es., due pentagoni che si intersecano)	1
Totale	30

La valutazione neuropsichiatrica è importante per la diagnosi, la prognosi e il trattamento. Nelle fasi precoci dell'Alzheimer lievi note depressive, isolamento sociale e negazione della malattia rappresentano le principali modificazioni psichiatriche. A ogni modo, i pazienti spesso mantengono le loro abilità sociali fino agli stadi intermedi della malattia, quando divengono più comuni allucinazioni, agitazione e disturbi del sonno. Nella demenza frontotemporale è frequente osservare una modificazione drammatica della personalità, apatia, iperfagia, compulsioni ripetitive, disinibizione, euforia e perdita di empatia. Nella demenza a corpi di Lewy si verificano più spesso allucinazioni visive, illusioni riguardo alla identità personale e fluttuazioni quotidiane. La demenza vascolare può presentarsi con sintomi psichiatrici quali depressione, illusioni, disinibizione o apatia.

ESAMI DI LABORATORIO La scelta degli esami di laboratorio da effettuare nella valutazione della demenza è complessa. Il medico non vuole correre il rischio di non rilevare una causa reversibile o trattabile, sebbene nessuna di tali eziologie sia frequente; uno screening iniziale deve pertanto fare ricorso a molteplici esami, ciascuno dei quali ha una bassa sensibilità. Un rapporto costo/beneficio è difficile da stabilire, per cui molti algoritmi laboratoristici di screening per la demenza scoraggiano la richiesta di esami in batteria. Ciononostante, se l'alternativa è la mancata identificazione di una causa trattabile di demenza, vale la pena effettuare anche un esame con un tasso di positività solo dell'1-2%. La tabella 365-3 elenca la maggior parte degli esami di screening per la demenza. Recentemente l'American Academy of Neurology ha raccomandato la determinazione di routine della funzionalità tiroidea e dei livelli di vitamina B_{12}, nonché l'esecuzione di un'indagine neuroradiologica (TC o RM).

Gli esami di neuroimaging identificheranno l'eventuale presenza di tumori primitivi o metastatici, localizzeranno aree infartuali, permetteranno di diagnosticare ematomi subdurali e suggeriranno una condizione di idrocefalo normoteso o di malattia diffusa della sostanza bianca. Essi inoltre possono essere di supporto alla diagnosi di malattia di Alzheimer, specie nel caso in cui vi sia atrofia ippocampale associata ad atrofia corticale diffusa. Un'atrofia focale frontale e/o temporale anteriore suggerisce una demenza frontotemporale. Non si è determinato ancora un quadro specifico per la demenza a corpi di Lewy, sebbene i pazienti affetti tendano ad avere un'atrofia ippocampale inferiore a quelli con malattia di Alzheimer. L'impiego di sequenze RM pesate in dif-

fusione rileverà anomalie a livello del mantello corticale e dei gangli della base nella grande maggioranza dei soggetti con malattia di Creutzfeldt-Jakob. Estese alterazioni della sostanza bianca si correlano con un'eziologia vascolare della demenza. Il ruolo dell'imaging funzionale è ancora discusso nelle demenze. La tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPECT) e le scansioni PET mostreranno ipoperfusione e ipometabolismo temporoparietale nell'Alzheimer e frontotemporale nella demenza frontotemporale, ma la maggior parte di queste modificazioni riflette l'atrofia sottostante. Recentemente lo sviluppo di tecniche di imaging focalizzate al rilievo di amiloide appare promettente ai fini della diagnosi di malattia di Alzheimer, e il Pittsburgh Agent B sembra essere affidabile nella rilevazione di amiloide a livello cerebrale dovuta all'accumulo di $A\beta_{42}$ nelle placche (Fig. 365-1). Allo stesso modo, gli studi di RM di perfusione e attivazione cerebrale che impiegano la RM funzionale sono attualmente al vaglio come potenziali strumenti di diagnosi precoce.

La puntura lombare non va eseguita di routine nell'iter diagnostico della demenza, ma è indicata nel caso vi sia un serio sospetto di infezione del SNC. I livelli liquorali di proteina tau e amiloide $A\beta_{42}$ mostrano quadri differenti nelle diverse forme di demenza, ma la sensibilità e la specificità di tali determinazioni non è tale da raccomandare una loro misurazione di routine. Una formale valutazione testistica psicometrica, sebbene non necessaria in ogni paziente affetto da demenza, aiuta a documentarne la gravità, suggerisce la presenza di cause psicogene e fornisce un metodo semiquantitativo per seguire il decorso della malattia. L'EEG è raramente di aiuto, eccetto che nel sospetto di malattia di Creutzfeldt-Jakob (scariche ripetitive di onde aguzze diffuse ad alto voltaggio) o di un sottostante disturbo epilettico non convulsivo (scariche epilettiformi). La biopsia cerebrale (incluse le meningi) non è raccomandata se non per diagnosticare un quadro di vasculite, neoplasie cerebrali potenzialmente trattabili, infezioni inusuali o disturbi sistemici come vasculite e sarcoidosi, o in soggetti giovani in cui la diagnosi è incerta. Nel caso in cui una vasculite cerebrale emergesse come possibile causa della demenza va presa in considerazione l'angiografia.

QUADRI SPECIFICI DI DEMENZA

MALATTIA DI ALZHEIMER

Circa il 10% di tutti gli individui di età superiore ai 70 anni presenta una significativa perdita delle capacità mnesiche, e in più della metà dei casi la causa è la malattia di Alzheimer. Si stima che il costo annuale complessivo della cura di un singolo paziente con Alzheimer in uno stadio avanzato della malattia sia superiore a 50 000 $. La malattia inoltre impone un pesante carico emotivo ai familiari e a chi assiste i pazienti. La malattia di Alzheimer può colpire in qualsiasi decade nell'età adulta, ma è la causa più comune di demenza nell'anziano. Generalmente si manifesta con un'insidiosa perdita della memoria all'esordio, seguita da una demenza lentamente progressiva che ha un decorso di parecchi anni. A livello di anatomia patologica vi è una diffusa atrofia della corteccia cerebrale con un allargamento secondario del sistema ventricolare. Sul piano microscopico si osservano placche neuritiche contenenti amiloide Aβ, grovigli neurofibrillari argirofili nel citoplasma neuronale e accumuli di amilode $A\beta_{42}$ nella parete dei vasi arteriosi cerebrali (vedi oltre "Patogenesi"). L'identificazione di quattro diversi geni di suscettibilità per la malattia di Alzheimer ha costituito il fondamento per una rapida progressione della comprensione delle basi biologiche di questa demenza.

Manifestazioni cliniche Le modificazioni cognitive nella malattia di Alzheimer tendono a seguire un pattern caratteristico, iniziando con una compromissione della memoria e quindi del linguaggio e delle abilità visuospaziali. Circa il 20% dei soggetti si presenta tuttavia con problemi non di tipo mnesico, come difficoltà nel trovare le parole, problemi negli aspetti organizzativi o di gestione del sé corporeo nello spazio. Negli stadi precoci della malattia, la perdita di memoria può essere misconosciuta o ascritta a smemoratezza benigna. Una volta che la perdita di memoria viene a interferire con le attività del vivere quotidiano o risulta al di sotto di oltre 1,5 deviazioni standard dal livello di normalità a una testistica standardizzata delle facoltà mnesiche, la malattia si definisce come MCI. Approssimativamente il 50% dei soggetti con MCI progredirà a malattia di Alzheimer entro 5 anni. Lentamente le difficoltà cognitive iniziano a interferire con le attività quotidiane, come la gestione delle finanze, la capacità di seguire istruzioni sul lavoro, di guidare, di fare acquisti, di prendersi cura della casa. Alcuni pazienti non hanno consapevolezza delle proprie difficoltà (*anosognosia*), mentre altri ne hanno piena consapevolezza. Le modificazioni di ambiente possono creare confusione, e il paziente può perdersi a piedi o in automobile. Negli stadi intermedi dell'Alzheimer il paziente non è in grado di lavorare, si perde facilmente ed è confuso e necessita di controllo costante. I convenevoli sociali, i comportamenti routinari e la conversazione superficiale possono essere sorprendentemente intatti. Compaiono alterazioni del linguaggio, prima nella denominazione, poi nella comprensione, infine nella fluenza. In alcuni pazienti l'*afasia* è un disturbo precoce e prominente. Le difficoltà nel trovare le parole e le circonlocuzioni possono costituire un problema anche quando i test formali mostrano denominazione e fluenza intatte. Si sviluppa quindi *aprassia*, e i pazienti hanno allora difficoltà nell'eseguire compiti motori sequenziali. I deficit visuospaziali iniziano a interferire con la capacità di abbigliarsi, di alimentarsi, di risolvere semplici puzzle, e di copiare figure geometriche. I pazienti possono essere incapaci di compiere semplici calcoli o indicare l'ora.

Negli stadi avanzati della malattia, alcuni soggetti rimangono in grado di deambulare, ma vagano senza scopo. La perdita del giudizio, della capacità di ragionamento e di tutte le facoltà cognitive a questo punto è inevitabile. Le "false convinzioni" paranoidei sono comuni, e in genere semplici nella loro qualità, come per esempio la convinzione di essere derubati, o traditi dal partner, o di misidentificazione delle persone familiari. Circa il 10% dei soggetti con malattia di Alzheimer sviluppa la *sindrome di Capgras*, cioè la convinzione che la persona che lo assiste sia stata sostituita da un impostore. Contrariamente a quanto accade nella demenza a corpi di Lewy, dove la sindrome di Capgras è un'evenienza precoce, nell'Alzheimer questa sindrome emerge più tardivamente nel corso della malattia. Si possono anche verificare disinibizione e aggressività, che possono alternarsi a un atteggiamento di passività e ritiro. I cicli sonno-veglia si destrutturano, e la tendenza al vagabondaggio notturno diventa disturbante per coloro che condividono lo stesso tetto. Alcuni pazienti sviluppano un'andatura strascicata con una rigidità muscolare generalizzata associata a lentezza e goffaggine nei movimenti. I pazienti spesso sembrano parkinsoniani (vedi Cap. 366), ma raramente presentano un tremore a riposo rapido e ritmico. Nelle fasi finali della malattia, i soggetti diventano rigidi, muti, incontinenti e costretti a letto. Necessitano di assistenza per le attività più semplici, come mangiare, vestirsi e andare in bagno. Possono presentare riflessi osteotendinei iperattivi. Scosse miocloniche (improvvise brevi contrazioni di diversi muscoli in tutto il corpo) si possono verificare spontaneamente o in risposta a stimoli fisici o uditivi. Il mioclono può far pensare alla malattia di Creutzfeldt-Jakob (vedi Cap. 378), ma il decorso dell'Alzheimer è molto più prolungato. Possono manifestarsi anche crisi epilettiche generalizzate. La morte sopravviene spesso per malnutrizione, infezioni secondarie, embolia polmonare o cardiopatia. La durata tipica della malattia di Alzheimer è di 8-10 anni, ma il decorso può andare dagli 1 ai 25 anni. Per ragioni ignote, alcuni pazienti mostrano un deterioramento progressivo delle funzioni, mentre altri presentano fasi di stabilità prolungata senza significativo deterioramento.

Diagnosi differenziale In uno stadio precoce di malattia, bisognerebbe escludere altre possibili cause di demenza. Queste includono le forme trat-

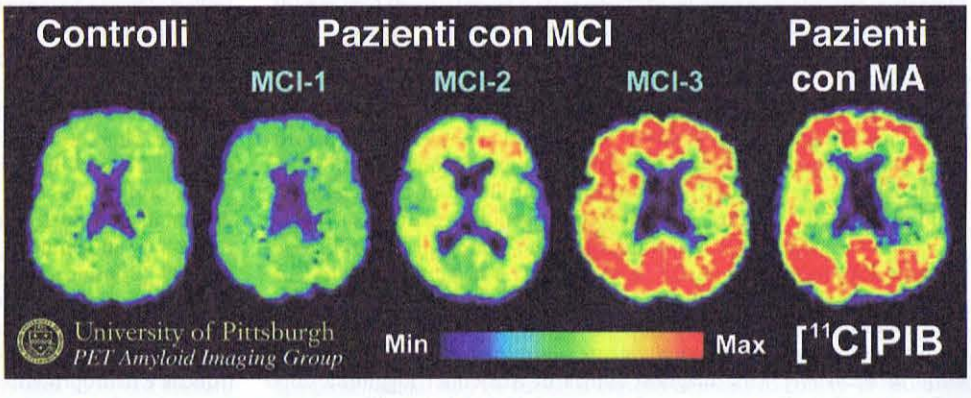


FIGURA 365-1 Immagini PET ottenute con il Pittsburgh Compound B per la visualizzazione dell'amiloide ([^{11}C]PIB) in un controllo normale (*a sinistra*); tre diversi pazienti con decadimento cognitivo lieve (MCI, *al centro*); e un paziente con malattia di Alzheimer lieve (*a destra*). Alcuni pazienti con MCI hanno livelli di amiloide simili ai controlli, alcuni hanno livelli simili ai pazienti con Alzheimer, alcuni infine presentano livelli intermedi. MA, malattia di Alzheimer; MCI, *mild cognitive impairment*; PET, tomografia a emissione di positroni.

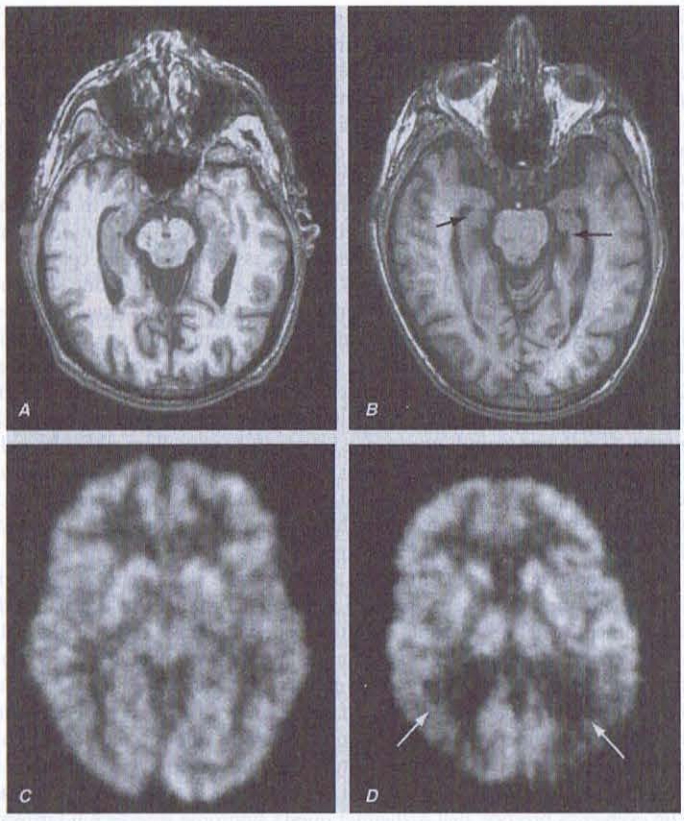


FIGURA 365-2 Malattia di Alzheimer. Immagini di RM pesate in T1 in proiezione assiale a livello del mesencefalo di un atleta normale di 86 anni (***A***) e di un uomo di 77 anni con malattia di Alzheimer (***B***). Entrambi i soggetti presentano accentuazione dei solchi e lieve dilatazione dei ventricoli laterali. Nel paziente con Alzheimer c'è però una riduzione del volume degli ippocampi (*frecce*) rispetto al controllo sano di pari età (***A***). Scansioni PET al fluoro desossiglucosio di un controllo normale (***C***) e di un paziente con Alzheimer (***D***). Si noti che il paziente con Alzheimer presenta ipometabolismo parietale bilaterale (*frecce*), un rilievo tipico in questa condizione. PET, tomografia a emissione di positroni. (Immagini pubblicate grazie alla cortese autorizzazione di TF Budinger, Università della California.)

tabili, come quelle secondarie a malattie della tiroide, deficit vitaminici, neoplasie cerebrali, intossicazione da farmaci o altre sostanze, infezioni croniche e depressione di grado severo (pseudodemenza). Gli studi di neuroimaging (TC e RM) non mostrano uno specifico pattern per la malattia di Alzheimer, e possono risultare normali in fase precoce. Man mano che la malattia progredisce, si evidenzia un'atrofia corticale diffusa, e le immagini di risonanza possono mostrare un'atrofia dell'ippocampo (Fig. 365-2*A*, *B*). Le indagini neuroradiologiche aiutano a escludere altre condizioni patologiche, come la presenza di neoplasie primitive o secondarie, di demenza multi-infartuale, di malattia diffusa della sostanza bianca e di idrocefalo normoteso; permettono inoltre di distinguere la malattia di Alzheimer da altre malattie neurodegenerative con specifici quadri all'imaging, come la demenza frontotemporale o la malattia di Creutzfeldt-Jakob. Gli studi di imaging funzionale nella malattia di Alzheimer mostrano ipoperfusione o ipometabolismo nella corteccia temporoparietale posteriore (Fig. 365-2*C*, *D*). Nell'Alzheimer l'EEG è normale, o mostra un rallentamento aspecifico. Anche l'esame chimico-fisico del liquor è normale. I livelli liquorali di β-amiloide sono ridotti, mentre quelli della proteina tau sono aumentati, ma la notevole sovrapposizione dei valori con quelli della popolazione anziana sana limita l'utilità di queste determinazioni ai fini della diagnosi. L'impiego della genotipizzazione su sangue della Apo ε è discussa più avanti nel paragrafo "Patogenesi". *Un deterioramento lentamente progressivo della memoria e dell'orientamento, l'assenza di alterazioni ai test di laboratorio e il rilievo alla TC o alla RM solo di un'atrofia ippocampale e corticale diffusa o predominante nelle regioni posteriori, sono elementi altamente suggestivi per la diagnosi di malattia di Alzheimer.* Una diagnosi clinica di Alzheimer raggiunta dopo un'attenta valutazione viene confermata nel 90% dei casi all'esame autoptico, mentre i restanti casi sono rappresentati in genere da una delle altre patologie dementigene descritte più avanti in questo capitolo, una sovrapposizione di Alzheimer con patologia vascolare, o demenza a corpi di Lewy.

Nella diagnosi differenziale risultano utili indizi clinici relativamente semplici. Un precoce importante disturbo della marcia con solo un lieve deficit mnesico deve far pensare a una demenza vascolare o, raramente, all'idrocefalo normoteso (vedi oltre). La presenza di tremore a riposo, postura in flessione, bradicinesia e ipomimia suggerisce la malattia di Parkinson (vedi Cap. 366). La comparsa precoce di segni parkinsoniani, allucinazioni visive, false convinzioni con misidentificazione di soggetti familiari, o disturbi del sonno REM inducono a pensare a una demenza a corpi di Lewy. Una condizione di alcolismo cronico dovrebbe spingere a cercare una deficienza vitaminica. La perdita delle sensibilità statochinestesica e pallestesica e il rilievo del segno di Babinski suggeriscono un deficit di vitamina B_{12} (vedi Cap. 372). L'esordio precoce di crisi epilettiche deve far considerare la possibilità di una neoplasia cerebrale primitiva o metastatica (vedi Cap. 374). Un'anamnesi positiva per disturbi depressivi suggerisce un quadro di pseudodemenza (vedi oltre). Un'anamnesi personale di insonnia, ansia, disturbi psichiatrici o epilessia fa pensare a un'intossicazione cronica da sostanze stupefacenti. Una rapida progressione, nel giro di poche settimane o mesi, associata a rigidità e mioclono suggerisce una malattia di Creutzfeldt-Jakob (vedi Cap. 378). Importanti modificazioni comportamentali con conservazione delle facoltà mnesiche e il riscontro neuroradiologico di atrofia lobare sono tipici della demenza frontotemporale. Un'anamnesi familiare positiva per demenza suggerisce o una delle forme familiari dell'Alzheimer, o una delle altre patologie ereditarie associate a demenza, come la malattia di Huntington (vedi oltre), o la demenza frontotemporale (vedi oltre), o forme familiari di malattie da prioni (vedi Cap. 378), o forme rare di atassie ereditarie (vedi Cap. 368).

Epidemiologia I più importanti fattori di rischio per l'Alzheimer sono l'età avanzata e la familiarità. La frequenza di questa malattia aumenta a ogni decade nella vita adulta, giungendo a interessare il 20-40% della popolazione di età superiore agli 85 anni. Anche il sesso femminile può essere un fattore di rischio, indipendentemente dalla sua maggiore longevità. Alcuni pazienti hanno in anamnesi un trauma cranico commotivo, ma questo sembra essere un fattore di rischio relativamente di minore importanza. La malattia di Alzheimer è più comune in gruppi con livello di istruzione molto basso, ma l'educazione influenza l'abilità nella performance dei test, ed è chiaro che la malattia può colpire soggetti di qualsiasi livello intellettuale. Uno studio ha rilevato che una capacità di esposizione verbale scritta complessa in età giovane-adulta correla con un diminuito rischio di Alzheimer. Numerosi fattori ambientali, compresa l'esposizione ad alluminio, mercurio e virus, sono stati proposti come cause della malattia di Alzheimer, ma nessuno di essi ha dimostrato di giocare un ruolo significativo. Similmente, parecchi studi suggeriscono che l'impiego di farmaci antinfiammatori non steroidei è associato a un ridotto rischio di Alzheimer, ma ciò non è stato confermato in ampi studi prospettici. La malattia vascolare, in particolare l'ictus, sembra abbassare la soglia per la manifestazione clinica dell'Alzheimer. Inoltre, in molti pazienti l'angiopatia amiloidea può condurre a infarti ischemici o emorragie. Il diabete aumenta di tre volte il rischio di Alzheimer. Iperomocisteinemia e ipercolesterolemia; ipertensione arteriosa; bassi livelli di acido folico; scarso introito di frutta, verdura e vino rosso e scarsa attività fisica sono tutti al vaglio come potenziali fattori di rischio per la malattia di Alzheimer.

Neuropatologia All'autopsia, le principali alterazioni neuropatologiche si riscontrano generalmente nell'ippocampo, nella corteccia temporale e nel nucleo basale del Meynert (setto laterale). I rilievi microscopici più importanti consistono nelle placche neuritiche "senili" e nei grovigli neurofibrillari. Queste lesioni si accumulano in piccolo numero durante il normale invecchiamento cerebrale, mentre sono presenti in eccesso nel paziente con malattia di Alzheimer. Vi sono sempre più prove che fibrille solubili di amiloide dette *oligomeri* determinano la disfunzione cellulare e possono costituire la prima alterazione biochimica nella malattia di Alzheimer. Molecole di $A\beta_{42}$ ripiegate in maniera anomala possono essere la forma più tossica di questa proteina. L'accumulo di oligomeri porta alla fine alla formazione delle placche neuritiche (Fig. 365-3). Queste placche presentano un nucleo centrale costituito da amiloide Aβ, proteoglicani, Apo ε4, α_1 antichimotripsina e altre proteine. L'amilode Aβ è una proteina di 39-42 aminoacidi derivata dalla proteolisi di una grossa proteina transmembrana detta *proteina precursore dell'amiloide* (*amyloid precursor protein*, APP), in seguito al suo clivaggio da parte della β e γ secretasi. La normale funzione dell'amiloide Aβ è sconosciuta. L'APP ha proprietà neurotrofiche e neuroprotettive. Il nucleo della placca è circondato da detriti di neuroni in degenerazione, da microglia e macrofagi. L'accumulo di amiloide Aβ nelle arteriole cerebrali è definito *angiopatia amiloide*. I grovigli neurofibrillari sono accumuli di neurofilamenti argirofili avvolti a elica nel citoplasma dei neuroni, costituiti da proteina tau (τ) fosforilata in modo anomalo. Essi appaiono come filamenti a doppia elica al microscopio elet-

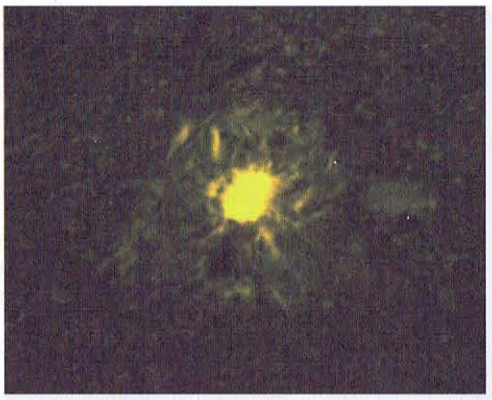


FIGURA 365-3 Placa neuritica matura con un denso nucleo centrale di amiloide circondato da neuriti distrofici (marcatura con tioflavina S). (Immagini pubblicate grazie alla cortese autorizzazione di S DeArmond, Università della California.)

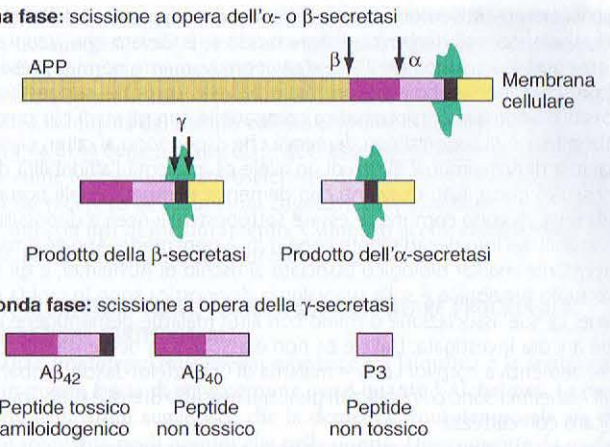


FIGURA 365-4 La proteina precursore dell'amiloide (APP) è catabolizzata dalle α-, β-, e γ-secretasi. Il passaggio chiave iniziale è la sua digestione da parte della β-secretasi (BASE) o della α-secretasi [ADAM10 o ADAM17 (TACE)], con la generazione di prodotti di minori dimensioni non tossici. Il taglio del prodotto dell'azione della β-secretasi da parte della γ-secretasi (*seconda fase*) dà luogo o al peptide tossico $A\beta_{42}$ o al peptide non tossico $A\beta_{40}$; il taglio del prodotto dell'azione dell'α-secretasi da parte della γ-secretasi produce il peptide non tossico P3. L'eccessiva produzione di $A\beta_{42}$ è il primum movens del danno cellulare nella malattia di Alzheimer. L'attuale ricerca nel campo della malattia di Alzheimer mira allo sviluppo di terapie in grado di ridurre l'accumulo di $A\beta_{42}$ attraverso l'antagonizzazione dell'azione delle β- o γ-secretasi, la promozione dell'azione dell'α-secretasi o la rimozione dell'$A\beta_{42}$ già formata tramite l'impiego di anticorpi specifici.

tronico. La proteina tau è una proteina associata ai microtubuli che può servire all'assemblaggio e alla stabilizzazione dei microtubuli che partecipano al trasporto di organelli cellulari, glicoproteine e altri importanti materiali attraverso il neurone. La capacità della proteina tau di legarsi a determinati segmenti dei microtubuli è determinata in parte dal numero di gruppi fosfato a essa legati. Un aumento del grado di fosforilazione della proteina tau interferisce con questo processo. Infine, l'associazione della malattia di Alzheimer con la demenza a corpi di Lewy e la patologia vascolare è estremamente comune.

Dal punto di vista biochimico la malattia di Alzheimer è associata a una diminuzione a livello della corteccia cerebrale di numerose proteine e neurotrasmettitori, specie l'acetilcolina, il suo enzima di sintesi colina-acetiltransferasi e i recettori colinergici nicotinici. La riduzione dei livelli di acetilcolina può essere dovuta in parte alla degenerazione dei neuroni colinergici nel nucleo basale di Meynert che proietta a numerose aree corticali. Vi è anche una riduzione dei livelli di noradrenalina in nuclei del troncoencefalo come il locus coeruleus.

CONSIDERAZIONI GENETICHE Parecchi fattori genetici giocano un ruolo importante nella patogenesi di almeno alcuni casi di malattia di Alzheimer. Uno di essi è il gene dell'APP sito sul cromosoma 21. Soggetti adulti affetti da trisomia 21 (sindrome di Down) sviluppano in modo consistente i tipici segni neuropatologici dell'Alzheimer se sopravvivono oltre l'età di 40 anni e molti sviluppano una demenza progressiva sovrapposta al loro ritardo mentale di base. L'APP è una proteina transmembrana che viene processata in unità più piccole, tra cui l'amilode β che si deposita nelle placche neuritiche. Il peptide Aβ è generato dal clivaggio dell'APP da parte delle β- e γ-secretasi **(Fig. 365-4)**. È probabile che la presenza in eccesso del gene APP sul cromosoma 21 presente in triplice copia, costituisca l'elemento di innesco della malattia di Alzheimer negli adulti con sindrome di Down, determinando un eccesso di amiloide a livello cerebrale. Oltre a ciò, vi è un ristretto numero di famiglie con casi di Alzheimer familiare a esordio precoce, in cui si è scoperta la presenza di mutazioni puntiformi nel gene dell'APP. Seppur molto rare, queste famiglie sono state il primo esempio di malattia di Alzheimer ereditaria a trasmissione autosomica dominante.

La ricerca su grandi famiglie affette da Alzheimer familiare in diverse generazioni ha condotto alla scoperta di altri due geni legati alla malattia, detti *presenilina*. La presenilina-1 *(PS-1)* si trova sul cromosoma 14 e codifica una proteina chiamata S182. Mutazioni a carico di questo gene causano un Alzheimer a esordio precoce (prima dei 60 anni e, spesso, anche prima dei 50 anni), trasmesso con modalità autosomica dominante con elevata penetranza. Si sono trovate più di 100 mutazioni nel gene *PS-1* in famiglie di etnie molto diverse tra loro. La presenilina-2 *(PS-2)* si trova sul cromosoma 1 e codifica per una proteina chiamata STM2. Una mutazione nel gene *PS-2* è stata trovata per la prima volta in un gruppo di famiglie americane di etnia germanica della regione del Volga. Le mutazioni a carico di *PS-1* sono molto più frequenti di quelle a carico di *PS-2*. I due geni (*PS-1* e *PS-2*) presentano un alto grado di omologia e codificano proteine simili che in un primo momento sembrarono possedere 7 domini transmembrana (da cui il nome STM), ma che in studi successivi risultarono averne 8, più un dominio sotto la membrana. Sia S182 che STM2 sono proteine neuronali citoplasmatiche ampiamente espresse nel sistema nervoso centrale. Esse sono omologhe di una proteina che partecipa al *trafficking* intracellulare, sel-2, identificata nel nematode *Coenorhabditis elegans*. I pazienti con mutazioni a carico di questi geni hanno elevati livelli plasmatici di amiloide $A\beta_{42}$, e colture di cellule con mutazioni di *PS-1* presentano elevati livelli di $A\beta_{42}$ nel medium. Vi sono evidenze che *PS-1* sia coinvolto nel clivaggio di APP nel sito d'azione della gamma secretasi e che mutazioni a carico del gene *PS-1* o *APP* possano alterare tale funzione. Le mutazioni a livello di *PS-1* fino a ora si sono dimostrate la causa più comune di Alzheimer familiare a esordio precoce, rappresentando circa il 40-70% dei casi di questa sindrome relativamente rara. Mutazioni di *PS-1* tendono a produrre una malattia di Alzheimer con un'età di esordio più precoce (in media 45 anni) e un decorso più breve e più rapidamente progressivo (durata media 6-7 anni), rispetto alle mutazioni di *PS-2* (esordio in media a 53 anni, durata media 11 anni). Alcuni portatori di mutazioni non comuni a carico di *PS-2* hanno avuto un esordio della demenza dopo i 70 anni. Le mutazioni nelle preseniline sono raramente coinvolte nei più comuni casi sporadici di Alzheimer a esordio tardivo nella popolazione generale. L'analisi molecolare del DNA per la rilevazione di queste rare mutazioni è ora possibile in ambito di ricerca, mentre l'analisi genetica delle mutazioni di *PS-1* è disponibile a livello commerciale. È verosimile che queste analisi possano risultare positive solo nei casi familiari di Alzheimer a esordio precoce. Qualsiasi analisi genetica a carico di soggetti asintomatici a rischio deve essere svolta nel contesto di un formale e approfondito counseling genetico.

Una scoperta di grande importanza ha implicato il gene *Apo* ε sul cromosoma 19 nella patogenesi delle forme sporadiche e familiari di Alzheimer a esordio tardivo. *Apo* ε è coinvolto nel trasporto del colesterolo (vedi Cap. 350) e ha tre forme alleliche: 2, 3 e 4. L'allele Apo ε4 presenta una forte associazione con l'Alzheimer nella popolazione generale, inclusi i casi sporadici e quelli familiari a esordio tardivo. Circa il 24-30% della popolazione caucasica non demente presenta almeno un allele ε4 (frequenza allelica del 12-15%) e circa il 2% è omozigote ε4/4. Approssimativamente il 40-65% dei pazienti affetti da malattia di Alzheimer possiede almeno un allele ε4, una differenza altamente significativa rispetto alla frequenza nei controlli. D'altra parte, però, molti soggetti affetti non presentano alcuna copia dell'allele ε4, e soggetti invece portatori dell'allele ε4 possono anche non sviluppare mai il morbo di Alzheimer. Pertanto la presenza dell'allele ε4 non è né necessaria né sufficiente per determinare la malattia. Cionondimeno è chiaro che l'allele Apo ε4, specie in omozigosi, costituisce un importante fattore di rischio per l'Alzheimer. Esso sembra influenzare in maniera dose-dipendente l'età d'esordio, essendo l'esordio più precoce associato a uno stato di omozigosi ε4/4. Il meccanismo attraverso il quale Apo ε possa agire come fattore di rischio modificatore dell'età di insorgenza della malattia non è noto, ma può darsi che esso sia coinvolto nella clearance dell'amilode, forse meno efficiente in presenza della forma allelica ε4. Apo ε è presente nelle placche neuritiche di amiloide e può essere coinvolto nella formazione dei grovigli neurofibrillari, in quanto si lega alla proteina tau. Apo ε4 riduce la crescita neuritica in colture di neuroni di gangli delle radici dorsali, a indicare forse un ruolo deleterio nella risposta cerebrale ad agenti lesivi. Vi è una certa evidenza che l'allele ε2 possa essere "protettivo", ma si tratta di un dato ancora da chiarire. L'impiego dell'analisi genetica dell'Apo ε nella diagnosi di malattia di Alzheimer rimane controverso. Non è indicato come test predittivo in soggetti normali perché il suo pre-

ciso valore predittivo non è chiaro, e molti individui portatori dell'allele ε4 non svilupperanno mai demenza. A ogni modo si è rilevato che alcuni soggetti eterozigoti e omozigoti per l'alllele ε4 cognitivamente normali presentavano alla PET un ipometabolismo cerebrale a livello corticale, suggestivo di una possibile anomalia presintomatica compatibile con gli stadi più precoci dell'Alzheimer. Nei soggetti con demenza che rispondono ai criteri clinici per la malattia di Alzheimer, il rilievo di un allele ε4 aumenta l'affidabilità della diagnosi. Ciò detto, tutti i pazienti con demenza, compresi quelli portatori dell'allele ε4, devono comunque essere sottoposti alla ricerca di possibili cause reversibili del loro decadimento cognitivo. A ogni modo, Apo ε4 rimane il più importante marker biologico associato al rischio di Alzheimer, e gli studi sul suo ruolo funzionale e sulla sua valenza diagnostica sono in rapida progressione. La sua associazione o meno con altre malattie dementigene deve essere ancora investigata. L'allele ε4 non è associato a demenza frontotemporale, demenza a corpi di Lewy e malattia di Creutzfeldt-Jakob. Probabilmente nell'Alzheimer sono coinvolti altri geni, ma nessuno di essi è stato ancora identificato con certezza.

T MALATTIA DI ALZHEIMER

La gestione della malattia di Alzheimer è una sfida gratificante, nonostante l'assenza di una cura o di un consistente trattamento farmacologico. L'obiettivo primario è il miglioramento a lungo termine delle problematiche comportamentali e neurologiche a essa associate.

La costruzione di un rapporto con il malato, i familiari e le altre persone coinvolte nella sua gestione, è fondamentale per un'efficace gestione medica. Negli stadi precoci dell'Alzheimer, sussidi per la memoria come appunti e pro-memoria quotidiani possono essere utili. Il senso comune, come anche gli studi clinici, mostrano che i familiari dovrebbero valorizzare le attività piacevoli e svalorizzare quelle poco gradite al paziente. È necessario che i diversi locali dell'abitazione vengano resi sicuri, ed è necessario che, alla fine, i pazienti smettano di guidare. La perdita di indipendenza e le modificazioni ambientali possono accrescere la confusione, l'agitazione e la rabbia della persona malata. Sono necessarie comunicazione e rassicurazioni ripetute con calma. L'"esaurimento" della persona che si prende cura del malato è un'evenienza comune, che porta spesso al ricovero del paziente in casa di cura. Fare in modo che chi assiste il malato possa avere dei periodi di "stacco" è indispensabile per mantenere la possibilità di una fruttuosa gestione domiciliare del paziente a lungo termine. Ancora più utile può essere il ricorso a centri diurni per adulti. I gruppi di supporto a livello locale e nazionale, come l'associazione Alzheimer, costituiscono delle risorse preziose.

Donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina e tacrina sono i farmaci al momento approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento della malattia di Alzheimer. Per la sua epatotossicità, la tacrina non è più usata. L'azione farmacologica di donepezil, rivastigmina e galantamina consiste nell'inibizione delle colinesterasi, con un conseguente aumento dei livelli cerebrali di acetilcolina. La memantina sembra agire attraverso il blocco dei recettori NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutammato ipereccitati. Studi in doppio cieco, placebo-controllati, a impiego sequenziale incrociato di inibitori delle colinesterasi e memantina, hanno mostrato una loro associazione con un miglioramento nella valutazione del funzionamento del paziente da parte di chi lo assiste e un'apparente diminuzione della velocità di progressione del deterioramento ai test cognitivi seriali fino a un periodo massimo di 3 anni. In media, un paziente in terapia anticolinesterasica mantiene il proprio punteggio all'MMSE per quasi un anno, mentre nel medesimo lasso di tempo il paziente che assume un placebo perde 2-3 punti. La memantina, impiegata in associazione con inibitori delle colinesterasi o da sola, sembra rallentare il deterioramento cognitivo in pazienti con malattia di Alzheimer di grado moderato-severo, e non è approvata invece per l'uso nelle forme lievi. Questi composti hanno solo una modesta efficacia, che si riduce ulteriormente negli stadi avanzati della malattia. Tutti gli inibitori delle colinesterasi hanno una gestione relativamente semplice, e i loro principali effetti collaterali sono di tipo gastrointestinale (nausea, diarrea, crampi), alterazioni del sonno con incubi, bradicardia (in genere benigna) e a volte crampi muscolari.

In uno studio prospettico osservazionale, l'impiego di terapia sostitutiva estrogenica sembrava protettivo – di circa il 50% – contro lo sviluppo della malattia di Alzheimer nelle donne. Questo studio sembrava confermare i risultati di due precedenti studi caso-controllo. Purtroppo, uno studio prospettico controllato con placebo su una terapia combinata estro-progestinica in donne in postmenopausa ha mostrato un aumento, invece che una diminuzione, della prevalenza di demenza nelle donne trattate. Questo studio ha notevolmente affievolito l'entusiasmo per l'utilizzo di terapie ormonali per la prevenzione della demenza. Oltre a ciò, nessun beneficio è stato riscontrato dal trattamento dell'Alzheimer con estrogeni.

In pazienti con malattia in fase moderatamente avanzata, uno studio prospettico sull'impiego degli antiossidanti selegilina (vedi Cap. 366) e α-tocoferolo (vitamina E), singolarmente o in associazione, ha evidenziato un dilazionamento nel tempo dell'istituzionalizzazione e un rallentamento della progressione della malattia. Dal momento che la vitamina E è meno tossica e meno costosa della selegilina, le dosi impiegate in questo studio (1000 UI due volte al giorno) venivano somministrate a molti pazienti con malattia di Alzheimer. A ogni modo l'efficacia della vitamina E rimane controversa, e non viene più da molti data alle alti dosi sopra indicate nel timore di potenziali complicanze cardiovascolari.

Uno studio randomizzato in doppio cieco su un estratto di *Ginkgo biloba* versus placebo ha mostrato un modesto miglioramento della funzione cognitiva in soggetti con Alzheimer e demenza vascolare. Questo dato richiede di essere confermato prima che il *Ginkgo biloba* venga impiegato nella terapia della demenza, visto l'elevato tasso di abbandono dello studio da parte dei pazienti e l'assenza di miglioramento a una scala di valutazione clinica. Un vasto studio multicentrico di prevenzione della durata di 6 anni che impiega il *Ginkgo biloba* è attualmente in corso.

La vaccinazione contro la $A\beta_{42}$ si è dimostrata altamente efficace in modelli murini di Alzheimer; essa ha portato alla parziale rimozione, e prevenuto, l'ulteriore accumulo di amiloide a livello cerebrale. D'altra parte, però, tale approccio sull'uomo ha prodotto complicanze potenzialmente letali, incluse meningoencefaliti. Una modificazione di tale approccio attraverso il ricorso all'immunizzazione passiva con anticorpi monoclonali è in corso di valutazione in studi di fase 3. Un altro tentativo sperimentale di trattamento della malattia di Alzheimer è stato l'impiego di inibitori delle β- e γ-secretasi, che riducono la produzione di $A\beta_{42}$.

Molti studi retrospettivi suggeriscono che i farmaci antinfiammatori non steroidei e le statine (inibitori della HMG-CoA reduttasi) possono esercitare un'azione protettiva contro la demenza; studi prospettici controllati su tali farmaci sono in corso. Sono ugualmente in svolgimento anche studi prospettici con l'obiettivo di ridurre i livelli sierici di omocisteina, sulla base di un'associazione tra iperomocisteinemia e demenza suggerita da studi epidemiologici. Infine, c'è attualmente un forte interesse sulla relazione tra diabete e Alzheimer, e sono in corso studi sull'insulino-regolazione.

Una depressione lieve-moderata è frequente nelle fasi precoci della malattia di Alzheimer e risponde agli antidepressivi o agli inibitori delle colinesterasi. Gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) vengono impiegati comunemente visto i loro scarsi effetti collaterali anticolinergici. Le crisi epilettiche generalizzate dovrebbero essere trattate con farmaci anticomiziali appropriati, come fenitoina o carbamazepina. Agitazione, insonnia, allucinazioni e aggressività sono aspetti particolarmente preoccupanti della malattia in alcuni pazienti, che possono portarne alla istituzionalizzazione. Gli antipsicotici atipici di ultima generazione, come risperidone, quetiapina e olanzapina, possono essere usati a basse dosi per trattare questi sintomi neuropsichiatrici. I pochi studi controllati che mettono a confronto l'effetto dei farmaci contro il solo intervento comportamentale nella gestione degli stati di agitazione mostrano una lieve efficacia dei primi, con un importante corredo di effetti collaterali a carico del ritmo sonno-veglia e della marcia e complicanze cardiovascolari. Tutti gli antipsicotici vanno dunque usati con molta cautela. Del resto non essendo spesso disponibile un'adeguata terapia quotidiana comportamentale non farmacologica, il ricorso ai farmaci è assolutamente necessario.

DEMENZA VASCOLARE

La demenza associata a malattia vascolare cerebrale può essere distinta in due categorie generiche: la demenza multi-infartuale e la malattia diffusa della sostanza bianca (chiamata anche *leucoaraiosi*, *encefalopatia arteriosclerotica sottocorticale* o *malattia di Binswanger*). La malattia cerebrale vascolare sembra essere una causa più comune di demenza in Asia più che in Europa e Nord America. Individui che hanno avuto numerosi ictus possono sviluppare deficit cognitivi cronici, comunemente noti sotto il nome di *demenza multi-infartuale*. Gli infarti possono essere estesi o limitati (a volte lacunari), e in genere coinvolgono numerose diverse aree cerebrali. L'instaurarsi della demenza dipende in parte dal volume totale di corteccia danneggiata, ma è anche più comune in soggetti con lesioni emisferiche sinistre, indipendentemente dalla presenza di disturbi del linguaggio. I pazienti tipicamente riportano una storia di singoli episodi di improvviso deterioramento neurologico. Molti pazienti affetti da demenza multi-infartuale hanno un'anamnesi di ipertensione, diabete, malattia coronarica o altre manifestazioni di aterosclerosi diffusa. L'esame obiettivo in genere mostra deficit neurologici focali, come emiparesi, un Babinski unilaterale, difetti del campo visivo o paralisi pseudobulbare. Gli ictus ricorrenti danno luogo a una progressione a gradini della malattia. Gli studi neuroradiologici mostrano molteplici aree ischemiche. L'anamnesi e i reperti di neuroimaging distinguono pertanto questa condizione dall'Alzheimer. A ogni modo, sia la malattia di Alzheimer che gli infarti multipli sono frequenti, e a volte possono verificarsi insieme. Nel normale processo di invecchiamento si verifica anche un accumulo di amiloide a livello dei vasi sanguigni cerebrali, che porta a una condizione nota come *angiopatia amiloidea cerebrale dell'an-*

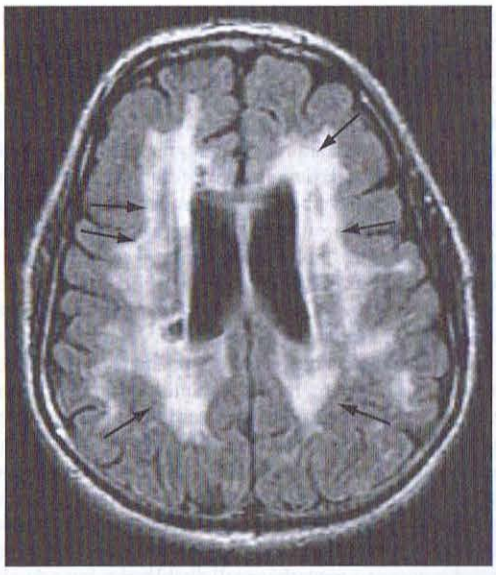


FIGURA 365-5 Malattia diffusa della sostanza bianca (malattia di Binswanger). RM assiale T2-pesata a livello dei ventricoli laterali che mostra molteplici aree di alterazioni di segnale iperintense a carico della sostanza bianca periventricolare, della corona radiata e dei nuclei lentiformi (*frecce*). Pur visibile in alcuni soggetti cognitivamente integri, questo aspetto è più pronunciato in pazienti con demenza a eziologia vascolare.

ziano (non associata a demenza) che predispone i soggetti di età più avanzata a ictus emorragici lobari. I pazienti con malattia di Alzheimer associata ad angiopatia amiloidea possono presentare un aumentato rischio di ictus cerebrale.

In alcuni individui affetti da demenza si riscontrano alla risonanza anomalie bilaterali della sostanza bianca sottocorticale che vanno sotto il nome di *malattia diffusa della sostanza bianca*, che spesso si verifica in associazione a infarti lacunari (Fig. 365-5). La demenza può avere un esordio insidioso e una lenta progressione, caratteristiche che la distinguono dalla demenza multi-infartuale, anche se alcuni pazienti mostrano un deterioramento a gradini più tipico della demenza multi-infartuale. Sintomi precoci sono un lieve stato di confusione mentale, apatia, modificazioni della personalità, depressione, psicosi, deficit di memoria, dell'organizzazione visuo-spaziale o esecutivi. Più tardi si sviluppano marcate difficoltà di giudizio e orientamento e infine dipendenza completa dagli altri per le attività quotidiane. Con il progredire della malattia diventano comuni euforia, depressione e manifestazioni di aggressività. Nello stesso paziente possono coesistere segni piramidali e cerebellari. Un disturbo della marcia è presente in almeno la metà di questi pazienti. In stadio avanzato è frequente il riscontro di incontinenza urinaria e disartria, con o senza altri disturbi pseudobulbari (per es., disfagia, labilità emotiva ecc.). In una minoranza di pazienti si osservano crisi epilettiche e scosse miocloniche. Questa patologia sembra sia il risultato di una condizione di ischemia cronica dovuta a una malattia occlusiva di arterie e arteriole cerebrali penetranti (microangiopatia). Qualsiasi malattia che causi una stenosi dei vasi cerebrali di piccolo calibro può costituire il fattore causale determinante, sebbene la causa principale sia più tipicamente l'ipertensione arteriosa. Il termine *malattia di Binswanger* dovrebbe essere usato con cautela, perché in realtà non identifica una singola entità.

Altre rare cause di malattia della sostanza bianca si manifestano anch'esse in forma di demenza, come la leucodistrofia metacromatica dell'adulto (da deficit di arilsulfatasi A) e la leucoencefalopatia multifocale progressiva (da infezione da papovavirus). Una forma di malattia diffusa della sostanza bianca a trasmissione dominante è nota come *arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia* (CADASIL). Dal punto di vista clinico si ha una demenza progressiva che si sviluppa dalla quinta alla settima decade in più membri della famiglia, che possono avere anche una storia di emicrania e di ictus ricorrenti in assenza di ipertensione. Una biopsia della cute può mostrare caratteristici corpi densi nella tonaca media delle arteriole. La malattia è causata da mutazioni nel gene *notch 3*, diagnosticabili attraverso un test genetico disponibile a livello commerciale. La frequenza di questa patologia non è conosciuta, e non sono note terapie.

Le malattie mitocondriali possono presentarsi con episodi simil-ictali e possono selettivamente colpire i gangli della base o la corteccia. Molti pazienti con tali patologie presentano altre caratteristiche suggestive di una malattia neurologica o sistemica, come oftalmoplegia, degenerazione retinica, sordità, miopatia, neuropatia o diabete. La diagnosi è difficile, ma i livelli sierici, e specialmente liquorali, di lattato e piruvato possono essere anormali, e la biopsia del tessuto colpito è spesso diagnostica.

La terapia della demenza vascolare deve essere focalizzata sulle cause sottostanti, come ipertensione, aterosclerosi e diabete. Non è verosimile che si verifichi un recupero delle funzioni cognitive perse, sebbene siano comuni fluttuazioni con fasi di miglioramento. Composti acetilcolinesterasici sono in studio per il trattamento della demenza vascolare.

DEMENZA FRONTOTEMPORALE, PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA E DEGENERAZIONE CORTICOBASALE

La *demenza frontotemporale* spesso esordisce tra la quinta e la settima decade, e in questa fascia di età è comune quasi quanto l'Alzheimer. La maggior parte degli studi suggerisce che la demenza frontotemporale sia due volte più frequente negli uomini che nelle donne. *Diversamente da quanto accade nella malattia di Alzheimer, nelle fasi precoci della demenza frontotemporale predominano i disturbi comportamentali.* La genetica riveste un ruolo significativo in una ben definita minoranza di casi. L'eterogeneità clinica nelle forme familiari e sporadiche di demenza frontotemporale è notevole, con i pazienti che mostrano in varia combinazione disinibizione, demenza, paralisi sopranucleare progressiva, demenza a corpi di Lewy e malattie del motoneurone. Le più comuni mutazioni genetiche che causano una forma autosomica dominante di demenza frontotemporale sono quelle a carico dei geni *tau* o *progranulina*, entrambe sul cromosoma 17. Le mutazioni di *tau* portano a una modificazione dello splicing alternativo del trascritto o una perdita di funzione della proteina tau. Nel caso della *progranulina*, una mutazione missenso nella sequenza codificante del gene è alla base della neurodegenerazione. Quella della progranulina sembra essere un raro esempio di mutazione autosomica dominante che porta ad aploinsufficienza – riduzione dei livelli della proteina. Sia le mutazioni del gene *tau* che quelle della *progranulina* sono associate a tratti parkinsoniani, mentre la sclerosi laterale amiotrofica è rara nel contesto di queste mutazioni. Per contro, una forma di demenza frontotemporale familiare con sclerosi laterale amiotrofica è risultata legata al cromosoma 9. Mutazioni a carico di valosina (cromosoma 9) e delle molecole ESCRTII (cromosoma 3) determinano anch'esse forme autosomiche dominanti di demenza frontotemporale familiare.

Nella demenza frontotemporale i sintomi precoci sono distinti in cognitivi, comportamentali e a volte motori, e riflettono la degenerazione delle regioni frontali e temporali anteriori, dei gangli della base e dei motoneuroni. I test cognitivi tipicamente mostrano un risparmio della memoria a fronte di una compromissione della pianificazione, del giudizio o del linguaggio. Difficoltà decisionali e nell'organizzazione delle attività sono reperti frequenti, come anche i disturbi dell'eloquio e del linguaggio. I pazienti con demenza frontotemporale spesso mostrano un'assenza di consapevolezza della loro condizione. I disturbi comportamentali più comuni includono apatia, disinibizione, incremento ponderale, ossessioni per il cibo, compulsioni ed euforia.

I rilievi al letto sono dettati dalla localizzazione anatomica del disturbo. I casi a prevalente compromissione frontale sinistra si presentano con un'afasia non fluente, mentre la prevalente degenerazione temporale anteriore sinistra è caratterizzata da perdita sia formale che concettuale degli elementi linguistici (demenza semantica). I pazienti con afasia non fluente progrediscono rapidamente in mutismo, mentre quelli con demenza semantica sviluppano agnosia multimodale, perdono la capacità di riconoscere i volti, gli oggetti, le parole e le emozioni altrui. La capacità di copiatura, il calcolo e l'orientamento della propria persona fisica nello spazio spesso rimangono normali fino alle fasi tardive della malattia. Recentemente si è notato che molti, se non la maggior parte, dei pazienti con afasia non fluente presentano una progressione verso sindromi cliniche che si sovrappongono alla paralisi sopranucleare progressiva e alla demenza a corpi di Lewy, di cui mostrano le caratteristiche patologiche all'autopsia. Questa presentazione da prevalente compromissione emisferica sinistra è stata chiamata *afasia primaria progressiva*. Al contrario, i casi a maggiore interessamento temporale o frontale destro mostrano importanti alterazioni della condotta sociale, con perdita di empatia, disinibizione e comportamento antisociale. La memoria e le abilità visuospaziali sono risparmiate nella maggior parte dei pazienti con demenza frontotemporale. Esiste una notevole sovrapposizione tra demenza frontotemporale, paralisi sopranucleare progressiva, demenza a corpi di Lewy e malattia del motoneurone; oftalmoplegia, distonia, disfagia e fascicolazioni sono comuni all'esordio, o emergono successivamente nel corso della demenza frontotemporale. La caratteristica anatomica distintiva della demenza frontotemporale è la marcata

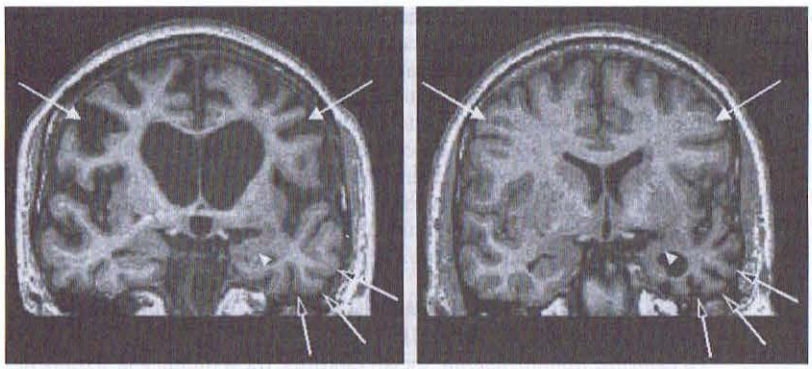


FIGURA 365-6 Demenza frontotemporale (DFT). Scansioni coronali di RM di un paziente con DFT a predominante interessamento frontale (*a sinistra*) e di un altro paziente con DFT a predominante interessamento temporale (*a destra*). Nel primo è preminente l'atrofia a carico dei giri frontali, in particolare a destra; si noti anche l'assottigliamento del corpo calloso al di sopra dei ventricoli laterali. Questo paziente si presentava con disinibizione e comportamento antisociale. Nel secondo paziente, si osserva importante atrofia del lobo temporale sinistro (*frecce vuote*) e dell'amigdala (*punta di freccia bianca*); questo paziente si presentava con un'afasia progressiva. (Immagini pubblicate per gentile concessione di H Rosen e G Schauer, Università della California a San Francisco.)

atrofia lobare a livello temporale e/o frontale, che può essere visualizzata all'imaging neuroradiologico ed è immediatamente evidente all'autopsia (Figg. 365-6 e 365-7). L'atrofia è a volte asimmetrica e può coinvolgere i gangli della base. Dal punto di vista neuropatologico, sono due i quadri associati a tale sindrome clinica: uno caratterizzato da inclusioni di proteina tau, l'altro da inclusioni negative alla marcatura per tau e positive invece alla marcatura per ubiquitina e TDP-43. I rilievi microscopici che si sono visti in tutti i casi di demenza frontotemporale comprendono gliosi, perdita neuronale e spongiosi.

Approssimativamente la metà dei casi presenta neuroni rigonfi o balloniformi contenenti inclusioni citoplasmatiche riconosciute da anticorpi anti-tau. Questi aggregati a volte assomigliano a quelli che si riscontrano nella paralisi sopranucleare progressiva e nella demenza a corpi di Lewy, e la tau in effetti gioca un ruolo importante nella patogenesi di tutte e tre le condizioni. Un'acquisizione di funzione tossica da parte della tau è alla base della patogenesi di molti casi familiari, e si suppone sia un fattore in gioco anche nei casi sporadici. Quasi l'80% dei pazienti con demenza frontotemporale presenta un coinvolgimento dei gangli della base all'autopsia, e il 15% sviluppa una malattia del motoneurone, sottolineando la natura sistemica di questa malattia. In molti pazienti si osserva una perdita di neuroni serotoninergici, e quelli glutamatergici sono significatamente ridotti. Contrariamente a quanto accade nella malattia di Alzheimer, il sistema colinergico è relativamente risparmiato nella demenza frontotemporale, mentre i neuroni serotoninergici e glutamatergici sono significativamente ridotti in molti pazienti.

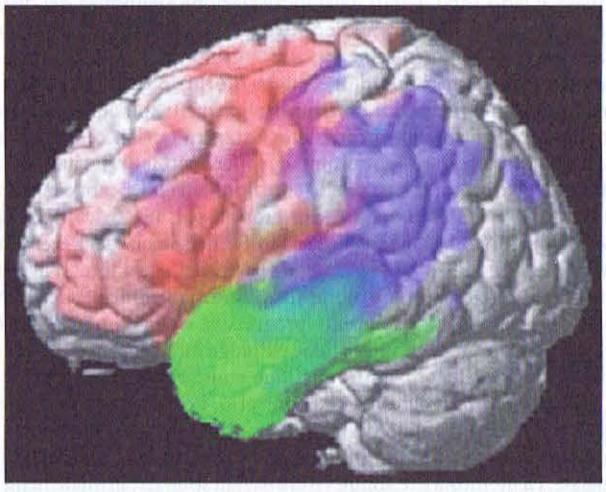


FIGURA 365-7 Analisi morfometrica *voxel-based* che mostra diversi pattern di atrofia nella variante frontale della demenza frontotemporale (*rosso*), nella variante temporale della demenza frontotemporale (*verde*) e nella malattia di Alzheimer (*blu*). Questa tecnica consente di confrontare i volumi della sostanza grigia alla RM tra diversi gruppi di soggetti. (Immagini pubblicate per gentile concessione di M Gorno-Tempini, Università della California a San Francisco.)

Storicamente la *malattia di Pick* è stata descritta come una patologia degenerativa progressiva caratterizzata clinicamente da un selettivo coinvolgimento della neocorteccia anteriore frontale e temporale e sul piano anatomopatologico da inclusioni intracellulari (*corpi di Pick*). I corpi di Pick sono argirofili e si marcano con le colorazioni per la tau, ma molte delle inclusioni tau-positive nei casi di demenza frontotemporale non sono argirofile (Fig. 365-8). Sebbene la nomenclatura rimanga controversa, il termine demenza frontotemporale è sempre più usato per descrivere la sindrome clinica, mentre il termine *malattia di Pick* è impiegato per classificare i pazienti in cui l'istopatologia mostra i classici corpi di Pick (solo una minoranza dei pazienti con demenza frontotemporale).

L'impegno di chi assiste un paziente con demenza frontotemporale è estremamente pesante. La terapia è sintomatica e non vi sono attualmente farmaci in grado di rallentare la progressione o migliorare i disturbi cognitivi. Molti dei comportamenti che accompagnano la demenza frontotemporale, come depressione, iperoralità, compulsioni e irritabilità, possono essere migliorati con antidepressivi serotoninergici. L'associazione di disturbi motori necessita di un impiego cauto degli antipsicotici, che possono esacerbare tali problemi.

La *paralisi sopranucleare progressiva* è una malattia degenerativa che coinvolge il tronco encefalico, i gangli della base e la neocorteccia. Dal punto di vista clinico questa patologia si manifesta all'inizio con cadute e paralisi sopranucleare verticale dello sguardo, e progredisce con sviluppo di rigidità simmetrica e demenza. Una postura rigida, instabile, con iperestensione del collo e marcia lenta con frequenti cadute è caratteristica di questa malattia. In fase precoce i pazienti hanno difficoltà nello sguardo verso il basso e perdono il nistagmo optocinetico verticale nel seguire un target che si muove verso il basso. Le frequenti inspiegabili cadute, a volte spettacolari, sono secondarie a una combinazione di rigidità assiale, incapacità di guardare verso il basso ed errori di giudizio. Sebbene i pazienti abbiano una notevole limitazione della oculomozione volontaria, i loro occhi mantengono ancora i riflessi oculocefalici (manovra della testa di bambola); pertanto il disturbo dell'oculomozione è sopranucleare. La malattia è simile alla demenza frontotemporale con apatia, disfunzione esecutiva frontale, scarsità di giudizio, bradipsichismo, alterazione della fluenza verbale e difficoltà nella esecuzione di azioni sequenziali e nel passare da un compito a un altro, tutti elementi comuni all'esordio e spesso precedenti all'instaurarsi della sindrome motoria. Alcuni pazienti presentano all'inizio un'afasia non fluente, e poi progrediscono alla paralisi sopranucleare progressiva classica. La risposta alla L-dopa è limitata; non esiste alcun trattamento efficace. La morte si verifica a 5-10 anni dall'esordio. All'autopsia si osserva un abnorme accumulo di tau nella glia e nei neuroni, spesso nella forma di grovigli neurofibrillari. Questi grovigli si riscontrano in molteplici strutture sottocorticali (incluso il subtalamo, il globo pallido, la sostanza nera, il locus coeruleus, il grigio periacqueduttale, i collicoli superiori e i nuclei oculomotori), come anche nella neocorteccia. I grovigli hanno la stessa marcatura di quelli che si ritrovano nella malattia di Alzheimer, ma al microscopio elettronico essi appaiono come tubuli lineari piuttosto che come i filamenti a doppia elica dell'Alzheimer.

Oltre alla sua sovrapposizione con demenza frontotemporale (vedi oltre), la paralisi sopranucleare progressiva è spesso confusa con il *morbo*

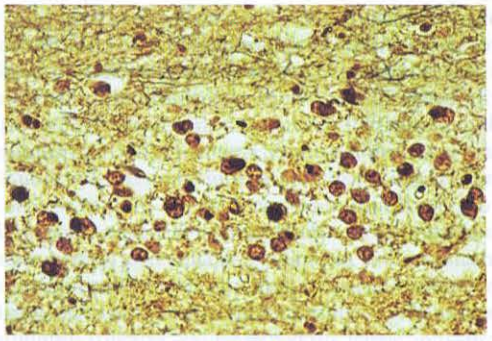


FIGURA 365-8 Classico corpo di Pick intraneuronale (colorazione per tau2). Si tratta di filamenti lassamente appaiati o singoli avvolti a elica, positivi alla colorazione per tau. I corpi di Pick classici si osservano in circa il 20% di tutti i casi di demenza frontotemporale.

di Parkinson idiopatico. Sebbene i soggetti anziani con Parkinson possano avere qualche difficoltà nello sguardo verso l'alto, essi non sviluppano la paresi dello sguardo verso il basso e le altre anomalie della oculomozione volontaria tipiche della paralisi sopranucleare progressiva. La demenza colpisce circa il 20% dei soggetti parkinsoniani, spesso secondariamente a una demenza a corpi di Lewy; inoltre, le sindromi comportamentali che si osservano in quest'ultima malattia sono diverse da quelle presenti nella paralisi sopranucleare progressiva (vedi oltre). La comparsa di demenza nel morbo di Parkinson diventa più probabile con l'avanzare dell'età, con il peggioramento dei segni extrapiramidali, con la maggiore durata della malattia e la presenza di depressione. Questi pazienti mostrano anche atrofia corticale all'imaging cerebrale. Dal punto di vista neuropatologico, vi possono essere modificazioni di tipo Alzheimer nella corteccia (placche di amiloide e grovigli neurofibrillari), inclusioni neuronali tipo corpi di Lewy sia nella sostanza nera che nella corteccia, oppure possono non esservi altre modificazioni a livello microscopico oltre alla gliosi e alla perdita neuronale. **La paralisi sopranucleare progressiva e il morbo di Parkinson sono discussi in dettaglio nel capitolo 366.**

La *degenerazione corticobasale* è una patologia dementigena lentamente progressiva associata a severa gliosi e perdita neuronale sia nella neocorteccia che nei gangli della base (sostanza nera e striato). Occasionalmente vi è un esordio unilaterale con rigidità, distonia e aprassia di un braccio e una mano, a volte chiamata *mano aliena*, mentre in altri casi la malattia si presenta come una sindrome frontale progressiva o come un parkinsonismo simmetrico progressivo. Alcuni pazienti esordiscono con un'afasia non fluente o con un disturbo motorio dell'eloquio progressivo. Alla fine la degenerazione corticobasale diventa bilaterale e porta a disartria, rallentamento della marcia, tremore d'azione e demenza. Le caratteristiche microscopiche comprendono neuroni rigonfi acromatici nella corteccia con inclusioni di tau. Le placche gliali con inclusi di tau sono patognomoniche della degenerazione corticobasale. Tale condizione è di rado familiare, la causa è sconosciuta e non c'è nessuna terapia specifica.

DEMENZA A CORPI DI LEWY

Le sindromi dementigene parkinsoniane sono sempre più oggetto di studio, con molti casi accomunati dalla presenza di corpi di Lewy sia nella sostanza nera che nella corteccia. La sindrome clinica è caratterizzata da allucinazioni visive, cadute e spesso disturbi del sonno REM. La demenza può precedere o seguire la comparsa di parkinsonismo. Pertanto lo sviluppo di demenza a corpi di Lewy può verificarsi in pazienti con morbo di Parkinson diagnosticato da lungo tempo senza alterazioni cognitive, che lentamente sviluppano una demenza associata ad allucinazioni visive, parkinsonismo, stato di vigilanza fluttuante. In altri casi la demenza e i sintomi neuropsichiatrici precedono il parkinsonismo. I pazienti con demenza a corpi di Lewy sono molto suscettibili a perturbazioni metaboliche, e in alcuni pazienti la prima manifestazione di malattia è un delirium, spesso precipitato da un'infezione o da un'altra affezione sistemica. Un delirium indotto da L-dopa, prescritta per i sintomi parkinsoniani attribuiti al morbo di Parkinson, può essere l'indizio iniziale che la diagnosi corretta è la demenza a corpi di Lewy. Anche senza un fattore precipitante, le fluttuazioni possono essere rilevanti nella demenza a corpi di Lewy, con episodi confusionali che si alternano a intervalli lucidi. Comunque, nonostante l'andamento fluttuante, le caratteristiche cliniche persistono per un lungo periodo di tempo, eccetto il delirium, che si risolve in seguito alla correzione della causa scatenante. Dal punto di vista cognitivo, i pazienti con demenza a corpi di Lewy tendono ad avere capacità mnesiche migliori, ma deficit visuospaziali più gravi di quelli presenti nell'Alzheimer. La caratteristica neuropatologica saliente consiste nella presenza diffusa di corpi di Lewy nella corteccia, nell'amigdala, nella corteccia del cingolo e nella sostanza nera. I corpi di Lewy sono inclusioni intraneuronali citoplasmatiche PAS- (*periodic acid Schiff*) e ubiquitino-positive. Sono costituiti da neurofilamenti lineari lunghi 7-20 nm, circondati da materiale amorfo. Essi contengono epitopi riconosciuti da anticorpi diretti contro le proteine dei neurofilamenti in forma fosforilata e non fosforilata, ubiquitina e una proteina presinaptica chiamata α-sinucleina. I corpi di Lewy si trovano tradizionalmente nella sostanza nera dei pazienti con morbo di Parkinson idiopatico. Un importante deficit colinergico è presente in molti pazienti con demenza a corpi di Lewy e può essere responsabile delle fluttuazioni e delle allucinazioni visive accusate da questi pazienti. In pazienti senza altre caratteristiche neuropatologiche, tale condizione è chiamata *malattia a corpi di Lewy diffusi*. In soggetti i cui cervelli contengono anche quantità eccessive di amiloide e grovigli neurofibrillari, la condizione è detta *variante a corpi di Lewy della malattia di Alzheimer*. La quantità di corpi di Lewy richiesta per stabilire la diagnosi è controversa, ma una diagnosi definitiva richiede la conferma neuropatologica. All'autopsia, il 10-30% dei pazienti con demenza presenta corpi di Lewy a livello corticale.

Data la sovrapposizione con la malattia di Alzheimer e la presenza di deficit colinergico nella demenza a corpi di Lewy, i composti anticolinesterasici possono essere d'aiuto. Esercizi debitamente programmati massimizzano la funzione motoria di questi soggetti. Allo stesso modo gli antidepressivi sono spesso necessari per trattare la sindrome depressiva che accompagna la demenza a corpi di Lewy. Gli antipsicotici atipici a basse dosi sono a volte necessari per alleviare la psicosi, sebbene anche basse dosi possano esacerbare i disturbi extrapiramidali e condurre in rari casi a morte. Come indicato sopra, i pazienti con demenza a corpi di Lewy sono estremamente sensibili ai farmaci dopaminergici, che devono essere attentamente titolati; la loro tollerabilità può essere accresciuta dall'utilizzo concomitante delle terapie usate nell'Alzheimer.

ALTRE CAUSE DI DEMENZA

Le *malattie da prioni*, come la *malattia di Creutzfeldt-Jakob*, sono rare condizioni (circa 1 per milione) che causano demenza. La malattia di Creutzfeldt-Jakob è una patologia rapidamente progressiva associata a demenza, segni corticali focali, rigidità e mioclono, che porta a morte in meno di un anno dalla comparsa dei primi sintomi. La rapidità della progressione osservata nella malattia di Creutzfeldt-Jakob non è comune nella malattia di Alzheimer, cosicché la distinzione tra le due condizioni è in genere possibile. Al contrario, la demenza a corpi di Lewy e la degenerazione corticobasale, demenze degenerative a decorso più rapido associate a importanti anomalie motorie, sono più facilmente confuse con la malattia di Creutzfeldt-Jakob. La diagnosi differenziale della malattia di Creutzfeldt-Jakob include in genere altre patologie dementigene rapidamente progressive, come le encefaliti virali o batteriche, l'encefalite di Hashimoto, la vasculite del SNC, il linfoma o le sindromi paraneoplastiche. Le scariche periodiche all'EEG e le anomalie a carico della corteccia e dei gangli della base alla RM costituiscono peculiarità diagnostiche uniche della malattia di Creutzfeldt-Jakob. La trasmissione da bestiame infetto alla popolazione umana nel Regno Unito ha causato una piccola epidemia di malattia di Creutzfeldt-Jakob atipica in giovani adulti. **Le malattie da prioni sono discusse in dettaglio nel capitolo 378.**

La *malattia di Huntington* (vedi Cap. 367) è una patologia neurodegenerativa a trasmissione autosomica dominante. L'espansione di un tratto di DNA ripetuto (la tripletta CAG) nel gene mutato sul cromosoma 4 sta alla base del test diagnostico eseguito su sangue per la diagnosi della malattia. Le peculiarità cliniche della malattia sono la presenza di corea e disturbi comportamentali e delle funzioni esecutive frontali. L'esordio si colloca in genere tra la quarta e la quinta decade, ma si può verificare all'interno di un'ampia gamma di età, dall'infanzia a oltre i 70 anni. La memoria spesso non è alterata fino alle fasi tardive, ma l'attenzione, il giudizio, la consapevolezza e le funzioni esecutive possono essere gravemente compromesse già in fase precoce. Sono comuni depressione, apatia, ritiro sociale, irritabilità e disinibizione intermittente. Si possono avere deliri e comportamenti ossessivo-compulsivi. La durata è tipicamente di circa 15 anni, ma è piuttosto variabile. Non c'è terapia specifica, ma i movimenti afinalistici possono parzialmente rispondere agli antipsicotici di prima e seconda generazione. La gestione delle modificazioni comportamentali è trattato più avanti nel paragrafo "Trattamento generale sintomatico del paziente con demenza". I soggetti a rischio di malattia di Huntington dovrebbero ricevere un attento counseling genetico prima di sottoporsi al test del DNA, dal momento che un risultato positivo può avere gravi conseguenze sul piano emotivo e sociale.

L'*idrocefalo normoteso* è una sindrome relativamente infrequente, con specifiche caratteristiche cliniche, fisiologiche e neuroradiologiche. Storicamente, molti dei soggetti che sono stati trattati per idrocefalo normoteso in realtà soffrivano di altre demenze, in modo particolare di Alzheimer, demenza multi-infartuale e demenza a corpi di Lewy. La triade clinica che contraddistingue l'idrocefalo normoteso è costituito da anomalie nella deambulazione (di tipo atassico o aprassico), demenza (generalmente da lieve a moderata) e incontinenza urinaria. Gli studi neuroradiologici mostrano una dilatazione dei ventricoli laterali (idrocefalo) con scarsa o assente atrofia corticale. Questa sindrome si configura come una forma di idrocefalo comunicante con un acquedotto di Silvio pervio (Fig. 365-9), diversamente dalla stenosi congenita dell'acquedotto, in cui l'acquedotto è ristretto. In molti casi è presente edema periventricolare. La pressione liquorale iniziale quando si effettua la rachicentesi è ai limiti superiori della norma, mentre la protidorrachia, la glicorrachia e la conta cellulare so-

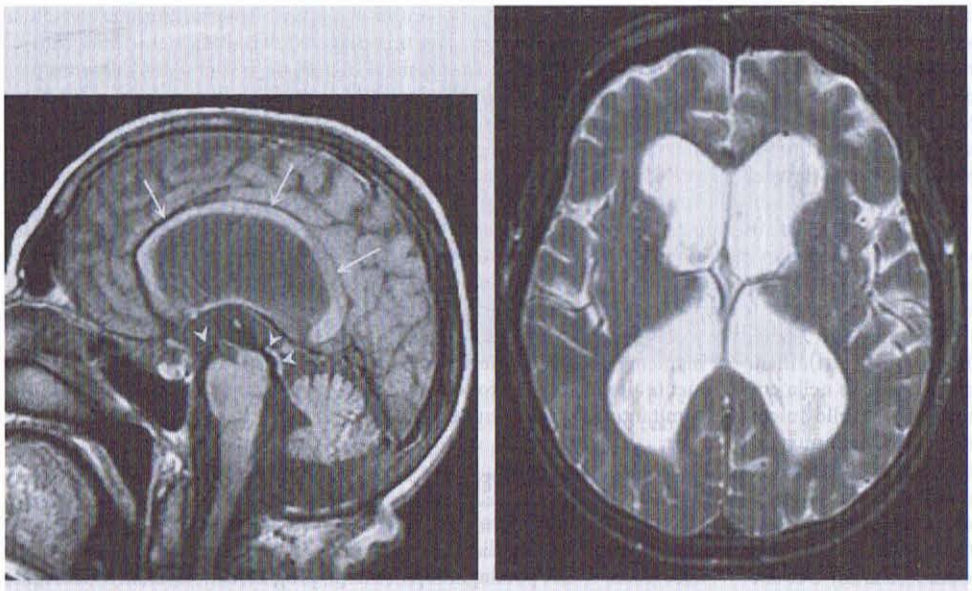


FIGURA 365-9 Idrocefalo normoteso. *A.* Immagine sagittale di RM T1-pesata che mostra dilatazione del ventricolo laterale e stiramento del corpo calloso (*frecce*), depressione del pavimento del terzo ventricolo (*testa di freccia singola*), e dilatazione dell'acquedotto (*teste di freccia doppie*). Si noti il diffuso ampliamento dei ventricoli laterali, del terzo e del quarto, in presenza di pervietà dell'acquedotto, reperto tipico dell'idrocefalo comunicante. ***B.*** L'immagine assiale di RM T2-pesate mostra la dilatazione dei ventricoli laterali. Questo paziente venne sottoposto con successo a derivazione ventricoloperitoneale.

no nella norma. Si suppone che l'idrocefalo normoteso sia causato da un'ostruzione al normale deflusso del liquor a livello della convessità cerebrale, con un rallentato riassorbimento a livello venoso. La natura insidiosa del processo determina un allargamento dei ventricoli laterali con un incremento relativamente piccolo della pressione liquorale. Si presume che si realizzino uno stiramento e una distorsione di tratti di sostanza bianca nella corona radiata, ma l'esatto meccanismo fisiopatologico alla base della sindrome clinica non è chiaro. Alcuni pazienti presentano in anamnesi condizioni che determinano processi cicatriziali a carico delle meningi della base cranica (con un conseguente blocco del flusso del liquor verso l'alto), come meningiti, emorragie subaracnoidee o traumi cranici. Altri soggetti, con un idrocefalo congenito di lunga data ma asintomatico, possono in età adulta sviluppare un deterioramento della marcia o della memoria che può essere confuso con l'idrocefalo normoteso. A differenza di quanto si osserva nella malattia di Alzheimer, nel paziente con idrocefalo normoteso si ha un precoce e importante disturbo della marcia senza evidenza di atrofia corticale alla TC o alla RM. Diversi studi sono stati condotti per cercare di migliorare l'affidabilità della diagnosi di idrocefalo normoteso e predire il successo di un intervento di shunting ventricolare. Questi includono la cisternografia con radionuclidi (che mostra un ritardo nel riassorbimento del liquor a livello della convessità) e diversi tentativi di monitorare e modificare le dinamiche del flusso liquorale, compreso il test di infusione a pressione costante. Nessuna di tali tecniche si è dimostrata specifica o di consistente utilità. A volte si osserva un transitorio miglioramento della marcia o dello stato cognitivo dopo puntura lombare (o punture seriali) con rimozione di 30-50 ml di liquor, ma questo rilievo non si è dimostrato sufficientemente predittivo di un reale miglioramento dopo eventuale esecuzione di shunt. La malattia di Alzheimer spesso si presenta come un idrocefalo normoteso, perché la deambulazione può essere alterata e l'atrofia corticale a volte è difficile da rilevare alla TC o alla RM in fase precoce. La presenza di atrofia ippocampale alla RM è un indizio a favore della diagnosi di Alzheimer. Circa il 30-50% dei pazienti identificati come affetti da idrocefalo normoteso in seguito ad attento iter diagnostico trarrà beneficio da una procedura di shunting ventricolare. La marcia può migliorare più della memoria. Il miglioramento comunemente è transitorio, di breve durata. I pazienti da sottoporre all'intervento dovrebbero essere attentamente selezionati, dato le possibili note complicanze (ematoma subdurale e infezioni).

La demenza può accompagnare l'*alcolismo cronico* (vedi Cap. 387). Essa può essere la conseguenza della malnutrizione a esso associata, specie del deficit di vitamine del gruppo B e in particolare della tiamina. A ogni modo, altri fattori meno definiti che si associano all'alcolismo cronico possono avere un effetto dannoso a livello cerebrale. Una rara sindrome idiopatica caratterizzata da demenza e crisi epilettiche con degenerazione del corpo calloso è stata riportata principalmente in maschi italiani bevitori di vino rosso (malattia di Marchiafava-Bignami).

Il *deficit di tiamina (vitamina B_1)* è responsabile dell'encefalopatia di Wernicke (vedi Cap. 269). Essa si manifesta in un soggetto malnutrito (frequentemente, ma non necessariamente alcolista) con stato confusionale, atassia e diplopia conseguente a oftalmoplegia. La carenza di tiamina danneggia il talamo, i corpi mammillari, il cervelletto nella porzione mediana e paramediana, la sostanza grigia periacqueduttale nel mesencefalo e i nervi periferici. Il danno alla regione del talamo dorso-mediale è quello che si correla più strettamente alla perdita della memoria. La pronta somministrazione di tiamina per via parenterale (100 mg per via endovenosa per 3 giorni seguiti da somministrazione orale quotidiana) può far regredire la malattia, purché il trattamento venga effettuato nei primi giorni dall'esordio dei sintomi. Una deficienza protratta e non trattata di tiamina può invece dar luogo a una sindrome di demenza/amnesia irreversibile (psicosi di Korsakoff) o addirittura esitare nel decesso.

Nella *sindrome di Korsakoff* il paziente è incapace di apprendere nuove informazioni nonostante la memoria immediata, lo span di attenzione e la vigilanza siano normali. L'apprendimento di nuove informazioni è seriamente compromesso, mentre la memoria degli eventi antecedenti alla malattia è relativamente intatta. I pazienti sono confusi, disorientati e incapaci di rievocare nuove informazioni dopo un breve lasso di tempo. Apparentemente possono essere amichevoli, divertenti e capaci di eseguire compiti semplici e di rispondere a ordini immediati. La confabulazione è frequente, anche se non sempre presente, e può dar luogo ad affermazioni ed elaborazioni decisamente errate. Non esiste terapia specifica, dato che il deficit di tiamina ha già prodotto danni irreversibili ai nuclei mediali del talamo e ai corpi mammillari. L'atrofia dei corpi mammillari può essere apprezzabile alla RM ad alta definizione (vedi Fig. 269-8).

Il *deficit di vitamina B_{12}*, come si può verificare nell'anemia perniciosa, determina anemia macrocitica e può causare danni al sistema nervoso centrale (vedi Capp. 100 e 372). In ambito neurologico, essa in genere causa una sindrome midollare (mielopatia) che colpisce le colonne posteriori (con perdita delle sensibilità pallestesica e statochinestesica) e i tratti corticospinali (con iperreflessia tendinea e Babinski alla stimolazione cutanea plantare); essa danneggia anche i nervi periferici, dando luogo a ipoestesia e iporeflessia. Il danno alle fibre mieliniche cerebrali può anche causare demenza. Il meccanismo con cui si determinano gli effetti nocivi a livello del sistema nervoso non sono chiari, ma possono essere correlati a un deficit di S-adenosilmetionina (necessaria per la metilazione dei fosfolipidi della mielina), dovuto a una ridotta attività della metionina sintetasi, o ad accumulo di metilmalonato, omocisteina e propionato, che costituiscono substrati anomali per la sintesi degli acidi grassi nella composizione della mielina. I segni neurologici di un deficit di vitamina B_{12} sono in genere associati alla presenza di anemia macrocitica, anche se a volte possono evidenziarsi in sua assenza. Il trattamento con vitamina B_{12} per via parenterale (1000 μg/die per via intramuscolare per una settimana, quindi una volta alla settimana per un mese e una volta al mese a vita in caso di anemia perniciosa) ferma la progressione della malattia se iniziato immediatamente, ma non determinerà una regressione del danno in fase avanzata.

Il deficit di acido nicotinico (*pellagra*) è associato a eruzione cutanea nelle sedi fotoesposte, glossite e cheilite angolare (vedi Cap. 71). Una grave carenza di origine dietetica di acido nicotinico e di altre vitamine del gruppo B come la piridossina può dar luogo a paraparesi spastica, neuropatia periferica, affaticabilità, irritabilità e demenza. Questa sindrome è stata riportata tra i prigionieri di guerra e i deportati nei campi di concentramento. Bassi livelli sierici di folati sono un indice grossolano di malnutrizione, ma non vi è prova che un deficit isolato di folati sia causa specifica di demenza.

Le *infezioni del SNC* causano in genere delirio e altre sindromi neurologiche acute (vedi Cap. 269). A ogni modo alcune infezioni croniche del SNC, in particolare quelle associate a meningite cronica (vedi Cap. 377), posso-

no determinare una malattia dementigena. Si dovrebbe sospettare la possibilità di una meningite infettiva cronica in pazienti che si presentano con demenza o alterazioni comportamentali in associazione a cefalea, meningismo, neuropatia cranica e/o radicolopatia. Circa il 20-30% dei pazienti in fase avanzata di infezione da HIV diventa demente (vedi Cap. 182). Le caratteristiche cardinali di tale demenza sono un rallentamento psicomotorio, apatia e disturbi mnesici. Questa sindrome può anche essere la conseguenza di infezioni opportunistiche secondarie, ma può anche essere causata da un'infezione diretta dei neuroni del SNC da parte del virus dell'HIV. La sifilide del SNC (vedi Cap. 162) era una causa comune di demenza in epoca preantibiotica; oggigiorno è rara, ma la si può ancora riscontrare in soggetti che hanno attività sessuale promiscua. Le caratteristiche modificazioni liquorali consistono in pleiocitosi, aumento della protidorrachia e positività del test VDRL.

Le *neoplasie* primitive o metastatiche del SNC (vedi Cap. 374) solitamente causano segni neurologici focali e crisi epilettiche più che demenza. A ogni modo, se il tumore si sviluppa dai lobi frontali o temporali, le manifestazioni iniziali possono consistere in perdita di memoria o modificazioni comportamentali. Una sindrome paraneoplastica dementigena associata a un carcinoma occulto (spesso il cancro del polmone a piccole cellule) è chiamata *encefalite limbica* (vedi Cap. 97). In questa sindrome si possono verificare confusione, agitazione, crisi epilettiche, disturbi della memoria, disordini del movimento e franca demenza in associazione a neuropatia sensitiva.

Una *crisi epilettica non convulsiva* può essere la causa sottostante di uno stato confusionale con obnubilamento della coscienza ed eloquio ingarbugliato. Spesso si sospetta una malattia psichiatrica, ma l'EEG dimostra la presenza di scariche epilettiche. Se queste sono ricorrenti o persistenti, si configura una condizione che si può definire *stato epilettico parziale complesso*. L'alterazione cognitiva spesso risponde alla terapia anticomiziale. L'eziologia può consistere in una storia passata di piccoli ictus o traumi cranici; alcuni casi sono idiopatici.

È importante riconoscere la possibile presenza di *malattie sistemiche* che determinano un interessamento cerebrale per via indiretta causando confusione cronica o demenza. Tali condizioni includono ipotiroidismo, vasculiti, malattie epatiche, renali o polmonari. L'encefalopatia epatica può presentarsi con irritabilità e confusione per progredire poi lentamente ad agitazione, letargia e coma (vedi Cap. 268).

La *vasculite isolata del SNC* (vasculite granulomatosa del SNC) (vedi Capp. 319 e 364) determina occasionalmente un'encefalopatia cronica associata a confusione, disorientamento e obnubilamento del sensorio. Comunemente vi è cefalea e si possono verificare ictus e neuropatie craniche. Le immagini neuroradiologiche possono essere normali o mostrare anomalie aspecifiche. L'analisi del liquor rileva una lieve pleiocitosi o aumento della protidorrachia. L'angiografia cerebrale spesso mostra stenosi e restringimento multifocale dei vasi. L'aspetto angiografico non è specifico e può essere simile in caso di aterosclerosi, infezioni o altre cause di malattia vascolare. La biopsia parenchimale o meningea mostra anomalie nei vasi arteriosi, con proliferazione endoteliale e infiltrati di cellule mononucleate. La prognosi è spesso sfavorevole, sebbene la patologia possa andare incontro a remissione spontanea. Alcuni pazienti rispondono ai glucocorticoidi o alla chemioterapia.

L'*esposizione cronica a metalli* può produrre una sindrome dementigena. Fondamentale per la diagnosi è ricercare una storia di esposizione in ambiente lavorativo o domestico, ma può anche essere conseguenza di una procedura medica come la dialisi. È stato riportato l'avvelenamento cronico da piombo da vasellame di terracotta smaltato in maniera inappropriata. Affaticabilità, depressione e confusione possono essere associate ad addominalgie episodiche e a neuropatia periferica. Sulle gengive compaiono striature grigio piombo. In genere c'è anche un'anemia con globuli rossi con punteggiature basofile. La presentazione clinica può simulare quella di una porfiria acuta intermittente, anche per gli elevati livelli di porfirine urinarie come risultato dell'inibizione dell'acido δ-aminolevulinico deidrogenasi. La terapia consiste in agenti chelanti come l'etilendiamina acido tetra acetico (EDTA). L'avvelenamento cronico da mercurio causa demenza, neuropatia periferica, atassia e tremore che può evolvere a franco tremore intenzionale di tipo cerebellare o a coreoatetosi. Lo stato confusionale e il deficit mnesico che si osservano nell'intossicazione cronica da arsenico si associano anche a nausea, calo ponderale, neuropatia periferica, iperpigmentazione e desquamazione della cute e striature bianche trasversali a livello ungueale (linee di Mees). Il trattamento consiste nella terapia chelante con dimercaprolo (BAL). L'avvelenamento da alluminio è stato meglio descritto in relazione alla sindrome da demenza dialitica, dovuta a un eccessivo contenuto in alluminio dell'acqua impiegata nella dialisi. Questo avvelenamento dava luogo a un'encefalopatia progressiva associata a confusione, afasia non-fluente, perdita della memoria, agitazione e infine a stupor e coma. Si osservavano di frequente blocchi dell'eloquio e scosse miocloniche associate a scariche generalizzate all'EEG. Tale condizione è stata eliminata dall'impiego di acqua deionizzata per la dialisi.

Traumi cranici ricorrenti possono condurre pugili professionisti alla demenza, chiamata anche *demenza pugilistica*. I sintomi possono essere progressivi, a esordio tardivo nel corso della carriera del pugile, o anche manifestarsi dopo molto tempo dal ritiro dall'attività agonistica. La gravità della sindrome aumenta con la durata della carriera pugilistica e il numero di incontri. In fase precoce nel corso dello sviluppo della demenza si possono osservare modificazioni della personalità con comportamenti sociopatici e a volte paranoia e deliri. Più avanti il deficit mnesico progredisce fino a franca demenza, spesso associata a segni parkinsoniani, atassia o tremore intenzionale. All'autopsia la corteccia cerebrale può mostrare alterazioni simili a quelle della malattia di Alzheimer, sebbene i grovigli neurofibrillari siano in genere predominanti rispetto alle placche di amiloide (che sono diffuse più che neuritiche). Vi può anche essere perdita neuronale nella sostanza nera. Anche l'ematoma cronico subdurale (vedi Cap. 373) si associa occasionalmente a demenza, spesso nel contesto di una sottostante atrofia corticale dovuta a malattia di Alzheimer o morbo di Huntington. In questi ultimi casi l'evacuazione dell'ematoma non cambierà il sottostante processo neurodegenerativo.

L'*amnesia globale transitoria* è caratterizzata dall'esordio improvviso di un importante deficit mnesico episodico, che colpisce di solito persone di età superiore ai 50 anni. Spesso la perdita di memoria si verifica nel contesto di una sollecitazione emotiva o di uno sforzo fisico. Durante l'attacco il soggetto è vigile e comunicativo, lo stato cognitivo globale sembra essere intatto e non vi sono altri segni o sintomi neurologici. Il paziente può apparire confuso e fa domande ripetute su quanto sta accadendo. La capacità di registrare nuovi ricordi viene recuperata nell'arco di qualche ora e il paziente ritorna in una condizione di normalità senza serbare ricordo del periodo dell'attacco. Spesso non si individua una causa, ma possono essere implicati nella genesi di tali attacchi la malattia cerebrovascolare, l'epilessia (nel 7% dei casi in uno studio), l'emicrania o aritmie cardiache. Una revisione di 277 casi alla Mayo Clinic ha rilevato un'anamnesi positiva per emicrania nel 14% dei casi e di malattia cerebrovascolare nell'11%, ma queste condizioni non avevano una correlazione temporale con gli episodi di amnesia globale transitoria. Approssimativamente un quarto dei pazienti aveva attacchi ripetuti, ma non risultava avere in seguito un accresciuto rischio di ictus. Sono stati riportati rari casi di perdita di memoria permanente a esordio improvviso, in genere come conseguenza di infarti ischemici bilaterali a carico degli ippocampi o dei nuclei mediali del talamo.

Il *complesso SLA (sclerosi laterale amiotrofica)/Parkinson/demenza di Guam* è una rara malattia degenerativa descritta negli indigeni Chamorro dell'isola di Guam. I soggetti affetti possono presentare una varia combinazione di tratti parkinsoniani, demenza e malattia del motoneurone. La caratteristica istopatologica principale consiste nella presenza di grovigli neurofibrillari nei neuroni in degenerazione della corteccia e della sostanza nera e la perdita di motoneuroni nel midollo spinale. Vi è evidenza epidemiologica di una possibile causa ambientale, come l'esposizione a una tossina con lunga latenza d'azione. Un'interessante, ma non comprovata neurotossina chiamata in causa si trova nei semi del falso albero della palma, che i nativi di Guam utilizzavano tradizionalmente per fare una farina. La frequenza di SLA sta diminuendo nell'isola di Guam, ma si continua a osservare una malattia dementigena associata a rigidità.

Raramente le leucodistrofie a esordio in età adulta, le malattie da accumulo neuronale e altre malattie genetiche possono presentarsi con demenza a esordio tardivo. La leucodistrofia metacromatica può presentarsi con un quadro di demenza associata a estese lesioni della sostanza bianca a livello frontale. Questa sindrome viene diagnosticata attraverso la misurazione dell'attività enzimatica dell'arilsulfatasi A nei globuli bianchi. Sono stati riportati anche casi di presentazione in età adulta dell'adrenoleucodistrofia, in cui è comune il coinvolgimento del midollo spinale e della sostanza bianca cerebrale posteriore. L'adrenoleucodistrofia si diagnostica con la determinazione dei livelli plasmatici degli acidi grassi a catena molto lunga. Un'altra condizione geneticamente determinata in cui si riscontrano alterazioni a carico della sostanza bianca, predominanti spesso in sede frontale e temporale, è la CADASIL. La diagnosi si formula con una biopsia cutanea che mostra granuli osmofili nelle arteriole; è anche possibile effettuare il test genetico per la ricerca di mutazioni nel gene *notch 3* (vedi sopra). Le cerebrolipofuscinosi neuronali sono un eterogeneo gruppo di malattie geneticamente determinate, associate a mioclono, crisi epilettiche e demenza progressiva. La diagnosi trova conferma in seguito al rilievo di inclusioni ellittiche nei globuli bianchi o nel tessuto nervoso.

L'*amnesia psicogena* per eventi personali importanti è un'evenienza frequente, sebbene ancora non si sappia se essa sia il risultato di un deliberato rifiuto di ricordi spiacevoli, o se sia frutto di un processo di repressione inconscia. Un'amnesia evento-specifica si verifica più comunemente dopo crimini violenti come l'omicidio di un parente o un amico, o dopo una violenza sessuale. Può anche svilupparsi in associazione a un'importante intossicazione da droghe o alcol e a volte a schizofrenia. Un'amnesia psicogena più protratta si verifica negli stati di fuga che seguono a stress emozionali intensi. Il paziente in stato di fuga presenta un'improvvisa perdita di memoria dell'identità personale, e può essere trovato in vagabondaggio lontano da casa. *Contrariamente a quanto accade nell'amnesia organica, gli stati di fuga sono associati ad amnesia dell'identità personale e di eventi strettamente connessi alla storia personale passata.* Nel contempo rimangono intatte la memoria per gli eventi recenti e la capacità di apprendere e utilizzare nuove informazioni. Gli episodi di solito durano ore o giorni e occasionalmente settimane o mesi, durante i quali il paziente assume una nuova identità. Al momento della guarigione vi è un residuo vuoto di memoria relativo alla durata della fuga. Molto raramente una perdita selettiva di nozioni autobiografiche è il frutto di un danno focale in aree cerebrali coinvolte in queste funzioni.

Le *malattie psichiatriche* possono imitare una demenza. I soggetti gravemente depressi possono sembrare dementi, fenomeno chiamato *pseudodemenza.* Memoria e linguaggio sono in genere conservati quando attentamente testati nelle persone depresse, e un'alterazione significativa della memoria in genere suggerisce una demenza sottostante, anche se il paziente è depresso. Il paziente con pseudodemenza può sentirsi confuso e incapace di assolvere i compiti quotidiani. Sono frequenti sintomi vegetativi, come insonnia, mancanza di energia, scarso appetito e problemi intestinali. L'esordio è spesso improvviso, e l'ambiente psicosociale può suggerire importanti motivazioni sottostanti allo stato depressivo. Tali pazienti rispondono alla terapia antidepressiva. La schizofrenia in genere non è difficile da distinguere dalla demenza, ma occasionalmente la distinzione può essere problematica. La schizofrenia in genere ha un'età di esordio molto più precoce (seconda e terza decade) ed è associata a capacità mnesiche intatte. I deliri e le allucinazioni della schizofrenia sono di solito più complessi e bizzarri di quelli che si osservano nella demenza. Alcuni schizofrenici cronici sviluppano un'inspiegabile demenza progressiva in età avanzata, non correlata a malattia di Alzheimer. D'altra parte demenza frontotemporale, malattia di Huntington, demenza vascolare, demenza a corpi di Lewy, malattia di Alzheimer o una leucoencefalopatia possono esordire con tratti pseudo-schizofrenici, che possono portare alla diagnosi errata di una condizione psichiatrica. Un'età di esordio più avanzata, la presenza di significativi deficit ai test cognitivi o la presenza di anomalie neuroradiologiche suggeriscono una patologia degenerativa. Una perdita di memoria può far parte di un disturbo da conversione; in questa situazione i pazienti comunemente lamentano la perdita della memoria, ma un'attenta valutazione cognitiva non confermerà il deficit, o mostrerà dei quadri inconsistenti o inusuali di alterazione cognitiva. Il comportamento del paziente e le risposte "errate" spesso indicano che egli comprende le domande e conosce la risposta corretta.

Un annebbiamento delle facoltà cognitive da *abuso cronico di droghe o farmaci* spesso prescritti da medici, è un'importante causa di demenza. Sedativi, tranquillanti e analgesici impiegati per insonnia, ansia, agitazione, stati dolorosi, possono causare confusione, perdita della memoria e letargia, specie negli anziani. La sospensione del farmaco in causa spesso migliora lo stato cognitivo.

T DEMENZA

I principali obiettivi del trattamento consistono nella rimozione di qualsiasi causa reversibile di demenza e nel fornire sostegno e appoggio al paziente e a chi se ne occupa. Il trattamento delle cause sottostanti potrebbe consistere nell'istituzione di una terapia ormonale sostitutiva nell'ipotiroidismo; di un'integrazione vitaminica nel deficit di tiamina o vitamina B_{12} o in caso di iperomocisteinemia; di antibiotici nelle infezioni opportunistiche; di shunt ventricolare nell'idrocefalo normoteso; di appropriato trattamento chirurgico, radio- o chemioterapico per le neoplasie del SNC. La sospensione di farmaci sedativi o comunque in grado di alterare le funzioni cognitive è spesso di beneficio. Se il paziente è depresso piuttosto che demente (pseudodemenza), il soggetto andrebbe aggressivamente trattato per la sua condizione. Anche i soggetti con patologie neurodegenerative possono essere depressi, e questo aspetto della loro malattia può rispondere alla terapia antidepressiva. Sono consigliabili, quando necessari, gli antidepressivi con scarsi effetti collaterali sul piano cognitivo, come gli SSRI (vedi Cap. 386). Gli antiepilettici vanno impiegati per il controllo delle crisi.

Agitazione, allucinazioni, deliri e confusione sono difficili da gestire. Questi problemi comportamentali costituiscono la principale causa di istituzionalizzazione dei malati. Prima di avviare una terapia farmacologica, andrebbe ricercata la presenza di fattori ambientali e metabolici potenzialmente modificabili. Fame, scarso esercizio fisico, mal di denti, stipsi, infezioni delle vie urinarie o tossicità da farmaci sono tutte condizioni facilmente correggibili senza ricorso a sostanze psicoattive. Farmaci come fenotiazine e benzodiazepine possono migliorare i disturbi comportamentali, ma hanno affetti avversi come sedazione, rigidità e discinesie. Nonostante il loro sfavorevole profilo tossicità/efficacia, gli antipsicotici di seconda generazione come la quetiapina (a iniziare da 25 mg/die) vengono sempre più impiegati nei pazienti con agitazione, aggressività e psicosi. Quando i pazienti non rispondono al trattamento, è di solito un errore incrementare ulteriormente le dosi o ricorrere ad anticolinergici o sedativi (come barbiturici o benzodiazepine). È importante riconoscere e trattare la depressione; l'approccio terapeutico iniziale può essere una bassa dose di SSRI (per es., escitalopram 10 mg/die), monitorandone l'efficacia e la tossicità. A volte l'apatia, le allucinazioni visive, la depressione e altri sintomi psichiatrici rispondono agli inibitori delle colinesterasi, rimuovendo la necessità di ricorrere ad altri agenti più tossici.

Gli inibitori delle colinesterasi sono attualmente impiegati per il trattamento dell'Alzheimer, e altri farmaci, come gli antinfiammatori, sono in corso di valutazione per la terapia o la prevenzione di questa malattia. È importante riconoscere la depressione e trattarla inizialmente con una bassa dose di SSRI (paroxetina 10 mg), monitorandone tossicità ed efficacia. Questi approcci sono passati in rassegna nel paragrafo sulla terapia della malattia di Alzheimer, (vedi sopra).

Un approccio pratico di trattamento si è dimostrato in grado di ridurre gli episodi di delirio nei pazienti ospedalizzati. Questa strategia prevede frequenti attività di stimolo all'utilizzo delle residue risorse cognitive e di orientamento, misure per favorire il riposo notturno, impiego di ausili correttivi per la vista e l'udito e correzione degli stati di disidratazione.

La terapia comportamentale non farmacologica ha un ruolo importante nella gestione della demenza. L'obiettivo primario è rendere la vita del paziente demente confortevole, semplice e sicura. Preparare liste, programmi, calendari ed etichette può essere d'aiuto. È utile anche incoraggiare le routine familiari, i compiti a breve termine, le passeggiate e gli esercizi fisici semplici. Per molti pazienti dementi la memoria episodica è più compromessa di quella per le attività automatizzate dalla pratica routinaria, per cui possono essere ancora in grado di partecipare ad attività fisiche consolidate, come camminare, danzare, giocare a golf ecc. I soggetti dementi spesso lamentano una perdita del controllo di attività familiari come il guidare, il cucinare e la gestione delle finanze. I tentativi di aiutarli o sostituirli possono indurre lamentele, depressione o rabbia. Le reazioni ostili da parte di chi li assiste sono inutili e a volte dannose. Reazioni più produttive in questo contesto sono la rassicurazione, la spiegazione, la distrazione del paziente con un atteggiamento calmo. Alla fine, i compiti di gestione delle finanze e guida dei veicoli devono essere assunti da altri, e il paziente si adatterà di conseguenza. La questione della sicurezza è un aspetto importante che non coinvolge solo l'ambito della guida, ma quello più vasto del contesto ambientale nella cucina, nel bagno e nella stanza da letto. Questi luoghi devono essere controllati, supervisionati e resi i più sicuri possibile. Il trasferimento in una casa di riposo, un centro assistenziale o un ricovero permanente può inizialmente creare confusione e agitazione. La rassicurazione ripetuta, il ri-orientamento del paziente e la presentazione del nuovo personale aiuteranno ad agevolare il processo. Di notevole beneficio può essere offrire al paziente la possibilità di svolgere attività che si sanno essergli gradite. Bisognerebbe anche prestare attenzione alle reazioni di frustrazione e depressione da parte dei familiari e del personale di assistenza. In loro sono comuni il senso di colpa e l'"esaurimento nervoso" (*burnout*). I familiari spesso si sentono sopraffatti e impotenti e possono sfogare le proprie frustrazioni sul paziente, tra loro, o sul personale sanitario. Chi assiste un paziente demente dovrebbe essere incoraggiato a ricorrere alle strutture di assistenza diurna e a pause di riposo. L'educazione e il counseling sulla demenza sono importanti. Gruppi di supporto a livello locale o nazionale possono essere di considerevole aiuto, come l'Associazione Italiana Malattia di Alzheimer (*AIMA*).

BIBLIOGRAFIA

KNOPMAN DS et al: Incidence and causes of nondegenerative nonvascular dementia: A population-based study. Arch Neurol 63:218, 2006

RAUSCHKA H: Late-onset metachromatic leukodystrophy: Genotype strongly influences phenotype. Neurology 67:859, 2006

ROBERSON ED, MUCKE L: 100 years and counting: Prospects for defeating Alzheimer's disease. Science 314:781, 2006

SEELEY WW et al: Early frontotemporal dementia targets neurons unique to apes and humans. Ann Neurol 60:660, 2006

SMALL GW et al: PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. N Engl J Med 355:2652, 2007

VAN OIJEN M et al: Atherosclerosis and risk for dementia. Ann Neurol 61:403, 2007

WILLIAMS DR et al: Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. Brain 128:1247, 2005

ZUCCALA G et al: Correlate of cognitive impairment among patients with heart failure: Results of a multicenter survey. Am J Med 118:496, 2005

366 Morbo di Parkinson e altri disturbi extrapiramidali

Mahlon R. DeLong, Jorge L. Juncos

MORBO DI PARKINSON

Il morbo di Parkinson (MP) è la forma più comune di un gruppo di patologie neurodegenerative progressive caratterizzate dai sintomi clinici del parkinsonismo, quali bradicinesia (diminuzione e rallentamento dei movimenti), tremore a riposo, rigidità muscolare, cammino strascicato e postura in flessione. Sebbene venga definito clinicamente un disturbo del movimento, è ora ampiamente noto che il morbo di Parkinson può essere accompagnato da una varietà di sintomi non motori, a carico del sistema autonomo e sensitivo e da disturbi cognitivi, psichiatrici e del sonno. Quasi tutte le forme di parkinsonismo sono causate da una riduzione della trasmissione dopaminergica nei gangli della base. La scoperta della presenza della dopamina a livello cerebrale, la dimostrazione della sua riduzione nel MP, e il successo della terapia sostitutiva con il suo precursore, la levodopa, sono tutte importanti pietre miliari nel campo della neurologia.

EPIDEMIOLOGIA

Il MP colpisce circa 1 milione di soggetti negli Stati Uniti (circa l'1% della popolazione al di sopra dei 55 anni). Il picco dell'età di esordio è intorno ai 60 anni (range 35-85 anni), e la durata della malattia va dai 10 ai 25 anni. Il MP rappresenta circa il 75% di tutti i casi di parkinsonismo; i restanti casi sono dovuti ad altre malattie neurodegenerative, cerebrovascolari e ai farmaci. Le forme familiari di MP a ereditarietà autosomica dominante o recessiva nota (a oggi >10) comprendono circa il 5% dei casi (Tab. 366-1). Queste sono generalmente caratterizzate da una più precoce età di esordio (tipicamente prima dei 45 anni) e da un decorso più lungo rispetto ai casi di MP "sporadico", sebbene una forma genetica, LLRK-2, causi MP nello stesso range di età del MP sporadico. Sebbene la maggior parte dei pazienti affetti da MP non sembri avere alcuna causa genetica determinante, gli studi epidemiologici indicano l'esistenza di una complessa interazione tra suscettibilità genetica e fattori ambientali. I fattori di rischio sono un'anamnesi familiare positiva, sesso maschile, traumi cranici, esposizione a pesticidi, consumo di acqua di pozzo e vita rurale. Fattori associati a una ridotta incidenza di MP sono invece il consumo di caffè, il fumo, l'impiego di farmaci antinfiammatori non steroidei e la terapia sostitutiva estrogenica nelle donne in postmenopausa.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Una diagnosi di MP può essere formulata con una certa affidabilità in soggetti che presentino almeno due dei tre segni cardinali della malattia – tremore a riposo, rigidità e bradicinesia. Il tremore è particolarmente importante, dato che è presente nell'85% dei pazienti con MP effettivo; la diagnosi è particolarmente difficoltosa se il tremore è assente. Un esordio unilaterale e graduale costituisce un ulteriore elemento a sostegno della diagnosi. Una facies ipomimica, la riduzione dell'ammiccamento, la postura curva e le ridotte sincinesie pendolari delle braccia durante la marcia completano il quadro in fase precoce. L'esordio può essere preannunciato anche da vaghe sensazioni di stanchezza, affaticabilità, dolore e malessere.

CARATTERISTICHE MOTORIE

La caratteristica motoria più disabilitante del MP è la bradicinesia, che interferisce con tutti gli aspetti del vivere quotidiano, come il sollevarsi da una sedia, il camminare, il girarsi nel letto e il vestirsi. Anche il controllo motorio fine è alterato, come evidenziato dalla ridotta destrezza manuale e dalla micrografia. Il basso tono nell'eloquio (ipofonia) e la scialorrea sono altre manifestazioni disturbanti di bradicinesia (bulbare). Il tremore a riposo, a una frequenza di 4-6 Hz, compare tipicamente da un lato, dapprima a livello distale, a carico delle dita e del polso, con un movimento noto come il "contar monete". Il tremore in genere si diffonde prossimalmente, e occasionalmente all'arto inferiore omolaterale prima di apparire controlateralmente a distanza di un anno o più. Può quindi in seguito apparire alle labbra, alla lingua e alla mascella, ma risparmia il capo e il collo. La rigidità è avvertita come una resistenza uniforme al movimento passivo di un'articolazione in tutta l'estensione del movimento, accompagnata da una caratteristica qualità "plastica" del movimento. Interruzioni brevi, regolari, della resistenza nel corso del movimento passivo, dovute a un tremore subclinico, possono dar luogo a una sensazione di "ruota dentata". Una distonia coinvolgente il braccio o la gamba a livello distale può verificarsi precocemente nel corso della malattia, senza relazione con il trattamento, specie nei pazienti più giovani. Può però anche essere provocata dalla terapia antiparkinsoniana.

Il disturbo della marcia con passi brevi strascicati e una tendenza a voltarsi "in blocco" è una caratteristica principale del MP. La festinazione, un classico segno di parkinsonismo, è dovuta alla combinazione della postura in flessione con la perdita dei riflessi posturali, per cui il paziente accelera nel tentativo di "seguire" con il corpo il proprio centro di gravità. Il "freezing" nella marcia, una caratteristica del MP in fase più avanzata, si verifica più comunemente all'inizio della deambulazione (esitazione dell'inizio), quando il paziente tenta di cambiare direzione o girarsi, o all'ingresso in una stanza affollata o al passaggio attraverso uno spazio ristretto come il vano di una porta. Le alterazioni dell'equilibrio e della postura tendono ad aumentare man mano che la malattia progredisce.

Sono comuni la postura a testa flessa, con la parte superiore del tronco curva e oscillante, e una tendenza a tenere le braccia flesse durante la marcia, come anche modificazioni della postura delle dita e delle mani. L'instabilità posturale è una delle caratteristiche più disabilitanti del MP in fase avanzata, causa di cadute e traumi, maggiormente responsabili della morbilità e della mortalità legate alla malattia. Essa può essere valutata in ambulatorio con il "test della spinta" (Fig. 366-1). Lo sviluppo di instabilità posturale e cadute nei primi anni della malattia, comunque, suggerisce fortemente una diagnosi di MP atipico. I pazienti sono a rischio anche di fratture dell'anca, associate a osteoporosi e deficit di vitamina D.

CARATTERISTICHE NON MOTORIE

Gli aspetti non motori del MP includono depressione e ansia, alterazioni cognitive, disturbi del sonno, anomalie sensitive e dolore, perdita dell'olfatto (anosmia) e alterazioni del sistema autonomo. Nel complesso questi aspetti possono contribuire alla disabilità causata dalla malattia, tanto quanto i disturbi motori. Alcuni di essi possono presentarsi molto prima dell'esordio dei segni motori. Le basi neurofisiologiche dei segni e sintomi non motori sono spiegati in parte dall'esteso coinvolgimento del tronco-encefalo, delle strutture olfattive, talamiche e corticali, come discusso più avanti.

I sintomi sensitivi spesso si manifestano come una fastidiosa sensazione di irrequietezza interiore, che si suppone sia una forma di acatisia. Dolore persistente agli arti può essere un importante sintomo di presentazione o può svilupparsi quando gli effetti dei farmaci antiparkinsoniani sono in fase di esaurimento. Alcuni pazienti possono sviluppare una sensazione soggettiva di "fiato corto" in assenza di una sottostante patologia cardiorespiratoria.

I disturbi del sonno e un'alterazione della vigilanza durante il giorno sono comuni nel MP. Fattori che disturbano il sonno sono la ricomparsa nelle ore notturne della bradicinesia e della rigidità, con difficoltà nei cambi di posizione nel letto, così come del tremore e dei movimenti involontari (per es., scosse miocloniche o movimenti ripetitivi delle gambe). La sindrome delle gambe senza riposo e disturbi del sonno REM spesso precedono l'esordio dei disturbi motori. I sogni vividi e le allucinazioni legate alla terapia dopaminergica possono anch'essi contribuire ai disturbi del sonno. Possono infine comparire apnea nel sonno e altri disturbi. La correzione di tali turbe del sonno può migliorare il livello di funzionamento nelle ore diurne, ma spesso la vigilanza rimane alterata, suggerendo un disturbo separato della veglia o una sedazione farmaco-indotta.

La disfunzione autonomica può produrre diverse manifestazioni, incluse ipotensione ortostatica, stipsi, urgenza urinaria e pollachiuria, ipersudorazione e seborrea. L'ipotensione ortostatica è presente in molti pazienti, come conseguenza di un'alterazione dei riflessi vasomotori, della denervazione simpatica cardiaca, o come effetto collaterale della terapia dopaminergica. Ciò raramente porta a sincope, a meno che il

TABELLA 366-1 MALATTIA DI PARKINSON A CAUSA GENETICA

Locus	Gene	Proteina	Funzione	Ereditarietà
PARK1	*SNCA*	α-Sinucleina	Incerta; ? traffico vescicolare	AD
PARK2	*PRKN*	Parkina	E3 ubiquitin-ligasi	AR
PARK4	*SNCA*	α-Sinucleina (duplicazione o triplicazione)	Incerta; ? traffico vescicolare	AD
PARK5	*UCH-L1*	UCH-L1 (ubiquitin carbossiterminal idrossilasi L1)	Degradazione proteasomica	AD
PARK6	*PINK1*	PINK1	Chinasi mitocondriale	AR
PARK7	*DJ-1*	DJ-1	Risposta a stress ossidativo	AR
PARK8	*LRRK2*	Dardarina	Chinasi citosolica	AD

Nota: vedi testo per i dettagli. AD, autosomica dominante; AR, autosomica recessiva.

Valutazione dell'instabilità posturale

I. Sessione di prova

Bisogna spiegare al paziente che verrà spinto all'indietro per testare il suo equilibrio e che deve evitare di cadere, se necessario anche facendo un passo indietro dopo la spinta. Prima del test finale deve essere fatta almeno una prova d'esempio.

II. Stazione eretta

Il paziente deve stare in posizione eretta e non può piegarsi in avanti in alcun modo a meno che la flessione assiale non gli impedisca una postura eretta. Il paziente non deve essere spinto mentre fuori equilibrio per una precedente spinta. La stazione eretta deve essere mantenuta con i piedi a confortevole distanza l'uno dall'altro.

III. Spinta

Il paziente è spinto bruscamente e con una forza sufficiente a farlo indietreggiare di un passo.

IV. Risposta dell'esaminatore

L'esaminatore è pronto ad afferrare il paziente, ma lascia uno spazio sufficiente per indietreggiare col paziente per almeno tre passi. Il test deve essere condotto in modo che ci sia abbastanza spazio per differenziare tra retropulsione persistente con recupero e assenza di recupero.

FIGURA 366-1 Test per l'instabilità posturale. (*Da:* RP Munhox et al. *Neurology* 62:125, 2004.)

paziente non abbia sviluppato un'autentica insufficienza autonomica o abbia una problematica cardiaca a sé stante. In fase avanzata si possono verificare crisi di ipersudorazione, spesso correlate all'esaurimento dell'effetto dei farmaci antiparkinsoniani.

SINTOMI NEUROPSICHIATRICI

Cambiamenti dell'umore, della cognitività e del comportamento sono un comune corteo sintomatico del Parkinson, specie nelle sue fasi più tardive, e possono essere conseguenza diretta del MP o far parte delle patologie in comorbilità con esso (per es., malattia di Alzheimer, demenza a corpi di Lewy) o verificarsi come effetto collaterale della terapia antiparkinsoniana o di altri trattamenti concomitanti.

La depressione colpisce circa la metà dei pazienti con MP e può presentarsi in qualsiasi fase della malattia. È spesso difficile da diagnosticare per la sovrapposizione tra i sintomi somatici e disvegetativi del MP e la depressione. Di conseguenza la depressione può rimanere non diagnosticata e non trattata. C'è crescente evidenza che la depressione è parte intrinseca della malattia di Parkinson e non semplicemente una reazione alla disabilità. Il riconoscimento della depressione anche in forma lieve è particolarmente importante, dal momento che essa può essere responsabile di un peggioramento altrimenti inesplicabile, ma reversibile, dei sintomi motori parkinsoniani, di nuovi sintomi somatici e di disturbi del sonno. La depressione può essere indotta o aggravata dai farmaci antiparkinsoniani e dagli agenti psicotropi utilizzati per il trattamento di altri disturbi. Bisognerebbe comunque escludere altre cause dei sintomi depressivi e di depressione refrattaria, come l'ipotiroidismo, l'ipogonadismo e il deficit di vitamina B_{12}.

I disturbi d'ansia nel MP possono presentarsi isolati o associati a depressione o a progressivo declino cognitivo. Essi possono anche essere un equivalente psichico dell'acatisia, in parte dovuto a un sottotrattamento dei disturbi motori. Lo sviluppo delle fluttuazioni motorie farmaco-indotte può complicare il problema, precipitando l'ansia durante le fasi di *off*, mimando, nei casi gravi, dei veri e propri attacchi di panico.

Anomalie cognitive lievi o moderate colpiscono molti pazienti con MP. Queste si verificano negli stadi tardivi della malattia e si manifestano come disfunzioni del lobo frontale. Sono comuni le difficoltà nell'esecuzione di compiti complessi, nella pianificazione a lungo termine, nella memorizzazione o nella rievocazione di nuove informazioni. Sebbene alcuni di questi sintomi siano manifestazioni di bradifrenia (l'equivalente psichico della bradicinesia), è ora chiaro che le disfunzioni cognitive coinvolgono anche la memoria di lavoro, la funzione esecutiva, l'attenzione, la flessibilità di pensiero, la funzione visuospaziale e la fluenza verbale. Al contrario, le abilità linguistiche e matematiche semplici sono relativamente risparmiate, a differenza di quanto accade nell'Alzheimer. Un contributo al declino cognitivo in soggetti vulnerabili è svolto dall'impiego di anticolinergici, amantadina, sostanza psicotrope e anche dopaminoagonisti. La depressione e le malattie internistiche intercorrenti, specie le infezioni (delle vie urinarie o in altri distretti) e la disidratazione sono importanti cause reversibili di una modificazione acuta della funzione cognitiva nel MP.

L'incidenza di demenza significativa nel MP può arrivare a essere 6 volte quella dei controlli di pari età e, in centri specializzati, può coinvolgere fino al 70% o più dei soggetti a lungo termine (>8 anni). Negli stadi tardivi la presenza di un significativo deficit cognitivo può limitare le opzioni terapeutiche e contribuire alla disabilità complessiva più dei sintomi motori. I predittori di demenza includono un'età d'esordio tardiva, il fenotipo rigido-acinetico, la presenza di depressione grave, allucinazioni persistenti e il raggiungimento delle fasi avanzate della malattia. Nella maggior parte dei casi alla base della progressione di questi sintomi vi è l'accumulo di amiloide e α-sinucleina nei lobi frontali, nel proencefalo basale, nell'ippocampo e nell'amigdala (vedi oltre "Neuropatologia").

I sintomi psicotici colpiscono fino al 40% dei pazienti con MP, in base all'età, alla durata della malattia e alla prevalenza della demenza nella popolazione in studio. Sintomi precoci sono illusioni visive (per es., ombre ai margini del campo visivo) e allucinazioni visive formate (di solito di persone e animali), entrambe criticate. Sebbene depressione e demenza siano i fattori di rischio più importanti per i sintomi psicotici nel MP, tali disturbi sono spesso innescati dalla terapia farmacologica. I dopaminomimetici (specie i dopaminoagonisti), gli anticolinergici, l'amantadina e i farmaci psicotropi sono i principali farmaci in causa. I deliri sono più disturbanti delle allucinazioni perché rappresentano un peso anche maggiore per la famiglia e chi assiste questi pazienti. I prodromi di questi sintomi psicotici includono disturbi del sonno e comportamenti imprevedibili con scoppi emotivi a volte immotivati.

Negli ultimi anni è aumentato il riconoscimento, in un sottogruppo di pazienti con MP, di insidiosi disturbi comportamentali definiti nel complesso come *disturbi del controllo degli impulsi (impulse control disorders*, ICD); questi comprendono il gioco d'azzardo patologico, l'ipersessualità, lo shopping compulsivo e l'alimentazione compulsiva e sono associati in primo luogo all'assunzione di farmaci dopaminergici. Un disordine correlato, definito *punding*, consiste in un comportamento motorio stereotipato che si manifesta con un'intensa fascinazione per la manipolazione e la disamina ripetitiva di oggetti meccanici, come orologi e radioline, o nell'ordinare e sistemare ripetutamente oggetti di uso comune. Gli attuali approcci terapeutici a questi disturbi consistono nella riduzione o sospensione della terapia con dopaminoagonisti, in interventi di tipo psicosociale e, in alcuni casi, la presa in considerazione di un intervento di stimolazione cerebrale profonda con lo scopo di ridurre l'esigenza dei farmaci.

NEUROPATOLOGIA

A un esame macroscopico, il cervello dei soggetti con MP mostra una lieve atrofia frontale con perdita del normale pigmento melanico scuro a livello mesencefalico. Dal punto di vista microscopico vi è una degenerazione delle cellule dopaminergiche con presenza di corpi di Lewy nei restanti neuroni e assoni a livello della substantia nigra pars compacta (SNpc), in altri nuclei del tronco-encefalo e in regioni come la corteccia temporale mesiale, limbica e frontale. I corpi di Lewy presentano un'alta concentrazione di α-sinucleina e costituiscono il tratto neuropatologico caratteristico della malattia. Mutazioni nel gene della α-sinucleina causano forme familiari di MP, promuovendo la formazione di filamenti α-sinucleina-positivi che si aggregano nei corpi di Lewy e nei neuriti di Lewy (Fig. 366-2). È attualmente diffusamente accettato che questa alterazione neuropatologica appaia prima a livello dei nuclei olfattivi anteriori e del tronco-encefalo inferiore (nuclei del glossofaringeo e del vago), con progressivo interessamento ascendente del tronco encefalico a livello del locus coeruleus, del nucleo gigantocellulare e del rafe, prima di estendersi ai nuclei magnocellulari del proencefalo basale, al nucleo centrale dell'amigdala e alla SNpc. In seguito vi è un coinvolgimento del talamo e della corteccia cerebrale. Si ritiene che il coinvolgimento di queste strutture al di fuori della substantia nigra sia responsabile degli aspetti non-motori (disturbi autonomici, del sonno, emotivi e cognitivi) e di quelli motori non responsivi alla levodopa (instabilità posturale, problematiche bulbari e della marcia) della malattia di Parkinson.

La conseguenza sul piano biochimico della perdita di cellule dopaminergiche nella SNpc è la denervazione dello striato, il principale target delle proiezioni sinaptiche dei neuroni della SNpc. Altre regioni alle quali proiettano questi neuroni sono i nuclei intralaminari e parafascicolari del ta-

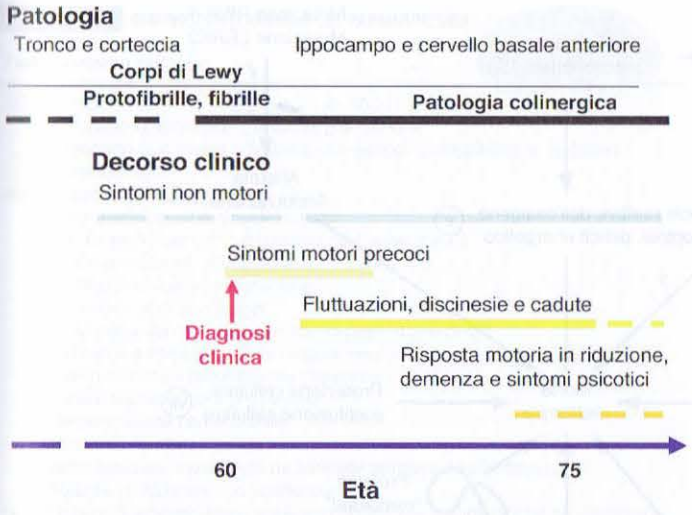


FIGURA 366-2 Stadiazione proposta per la malattia di Parkinson (MP) basata sull'estrapolazione di studi neuropatologici, clinici e di neuroimaging. Le linee nere tratteggiate indicano che, di per sé, le protofibrille o fibrille di α-sinucleina nei corpi di Lewy non sono sufficienti per porre la diagnosi anatomopatologica di MP. Le linee celesti tratteggiate rappresentano i sintomi non motori che generalmente precedono la diagnosi clinica di MP, e che includono l'alterazione dell'olfatto e del sonno, disturbi dell'umore e la stipsi. Le linee gialle tratteggiate indicano che le fluttuazioni possono essere meno presenti negli stadi avanzati della MP.

lamo, il globo pallido e il nucleo subtalamico. La denervazione dopaminergica del putamen, la porzione motoria dello striato, è alla base di molti dei sintomi che si osservano nel MP. I disturbi si sviluppano quando i livelli di dopamina nello striato si riducono al 50-70% del normale. Il ristabilimento farmacologico della trasmissione dopaminergica è alla base del trattamento sintomatico del MP.

CONSIDERAZIONI GENETICHE Sebbene la maggior parte dei casi di MP sia sporadica, vi sono sempre più evidenze del ruolo importante che i fattori genetici rivestono in molte forme di MP. Molte di esse derivano da studi sui tassi di concordanza di malattia tra gemelli monozigoti e dizigoti. Questi studi indicano che l'ereditarietà ha un ruolo importante nei casi a esordio in età inferiore ai 45 anni, e un ruolo minore invece nei pazienti di età più avanzata. Sono stati chiaramente individuati 8 geni legati alle forme familiari di MP (Tab. 366-1), e un certo numero di altri geni o loci genetici candidati sono stati identificati come possibili determinanti della MP. Tra i primi, *PARK1*, *PARK4* e *PARK5* causano una forma di MP a ereditarietà autosomica dominante, con caratteristiche atipiche, quali un'età d'esordio precoce e una rapida progressione dei sintomi. *PARK1* è la forma mutante del gene della α-sinucleina, che porta a un'anomala aggregazione di questa proteina (Fig. 366-3). *PARK2* e *PARK7* causano delle forme autosomiche recessive, anch'esse con tratti atipici, incluse forme giovanili di parkinsonismo. *PARK2* codifica per parkina, una ubiquitina protein-ligasi. Sembra che le mutazioni nel gene della parkina siano la causa principale del MP a ereditarietà autosomica recessiva. Si sottolinea che *PARK5* codifica per l'ubiquitina carbossi-terminale idrossilasi L1 (UCH-L1), un'altra componente del sistema ubiquitina-proteasoma. Dato che l'ubiquitinazione delle proteine le rende target per la degradazione a livello del proteasoma, questi rilievi suggeriscono che un anomalo processamento delle proteine da parte del sistema proteasomico sia importante nella patogenesi di almeno alcune forme del MP. La mutazione identificata più di recente è nel gene per LRRK2. La maggior parte dei casi mostra una lenta progressione e inizia nella tarda età adulta, in modo molto simile al MP sporadico. La prevalenza di mutazioni causali di LRRK2 è assai dipendente dalla popolazione in studio, andando dall'1 al 2% di tutti i casi di MP, eccetto che in tasche isolate dove la prevalenza può essere maggiore. Sebbene il meccanismo d'azione della forma mutata di LRRK2 non sia certo, evidenze sperimentali suggeriscono che un'attività chinasica abnorme possa mediare la morte delle cellule dopaminergiche; un meccanismo simile può valere per *PARK6*, da mutazioni in *PINK1* **(Fig. 366-3)**. Altre mutazioni di geni ancora da identificare includono *PARK10*, un gene di suscettibilità per il MP a esordio tardivo. L'identificazione di queste e altre mutazioni si sta dimostrando di incalcolabile importanza per la definizione della correlazione tra genotipi e fenotipi, per la creazione di modelli animali per gli studi patogenetici e per l'identificazione di nuovi bersagli di possibili interventi terapeutici.

PATOGENESI

Nella malattia di Parkinson i neuroni e altri tipi cellulari muoiono in conseguenza di una combinazione di fattori, che comprendono: 1) suscettibilità genetica (per es., anomalo processamento o ripiegamento della α-sinucleina; Fig. 366-3, tappe i, ii); 2) stress ossidativo (tappe iv, v); 3) disfunzione proteosomica (tappa iii); 4) anomala attività chinasica (tappa vi); 5) fattori ambientali, la maggior parte dei quali dev'essere ancora identificata.

Lo stress ossidativo sembra rivestire un ruolo importante nelle forme sporadiche di MP. Fonti endogene di stress ossidativo sono i radicali liberi prodotti dal metabolismo di dopamina e melanina; uno stress aggiuntivo può derivare da difetti nel complesso I mitocondriale della catena fosforilativa ossidativa. Questo difetto è stato rilevato nelle piastrine e nel muscolo, oltre che in tessuto prelevato postmortem dalla sostanza nera. È stato dimostrato che molte sostanze possono causare tossicità ossidativa e morte dei neuroni dopaminergici in modelli animali di MP, rafforzando ulteriormente la suddetta ipotesi. Le più importanti di tali sostanze sono l'MPTP, un derivato della meperidina, e il rotenone, un insetticida di uso comune. Entrambi causano danno ossidativo inibendo il complesso I. In vitro, lo stress ossidativo può portare ad aggregazione dell'α-sinucleina e a disfunzione del proteasoma. Anomalie nel sistema proteasomico sono state descritte anche nella sostanza nera di casi sporadici di MP. Altri fattori che contribuiscono alla selettiva degenerazione dopaminergica sono l'anomala fosforilazione delle proteine, l'attivazione della microglia, l'infiammazione di basso grado e l'apoptosi; ognuno rappresenta un potenziale target per l'intervento terapeutico.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE E VALUTAZIONE DELLO SCREENING

Nella diagnosi differenziale del parkinsonismo devono essere considerate cause primarie e secondarie (Tab. 366-2). Il tremore essenziale è a volte confuso con il tremore a riposo del PD, ma l'assenza di altri segni di parkinsonismo, la bilateralità, l'alta frequenza (8-10 Hz) e la dipendenza dalla postura del tremore essenziale aiutano a differenziarlo dal tremore a riposo del MP (vedi Cap. 367). In soggetti sotto i 40 anni, è importante escludere il morbo di Wilson (vedi Cap. 354). Nei soggetti più giovani, la malattia di Huntington a volte si presenta con prominenti tratti parkinsoniani (vedi Cap. 367). Sebbene caratteristiche parkinsoniane siano spesso presenti nell'Alzheimer, esse si verificano in fase tardiva e sono di gran lunga oscurate dalle problematiche cognitive e comportamentali (vedi Cap. 365). Nella demenza a corpi di Lewy i tratti parkinsoniani sono aggravati dalla comparsa precoce di allucinazioni, disturbi della vigilanza e del comportamento (vedi Cap. 365). Il parkinsonismo si può sviluppare anche in seguito all'esposizione a certe neurotossine, come il monossido di carbonio o il manganese. La RM è utile in casi selezionati per escludere patologie come l'idrocefalo normoteso, la malattia vascolare o lesioni espansive. La tomografia a emissione di positroni (PET) è utile per confermare la diagnosi, ma non può distinguere con affidabilità il MP dalle più comuni forme atipiche. A oggi, lo screening genetico ha poco spazio nella pratica clinica.

Nella valutazione di soggetti con MP è importante anche escludere la presenza di condizioni trattabili che possono contribuire alla disabilità causata dalla malattia, come il deficit di vitamina B_{12}, l'ipotiroidismo, la carenza di testosterone e vitamina D.

Attualmente la frequenza di diagnosi errate è ancora del 10-25% anche da parte di specialisti esperti. La distinzione del MP sporadico (idiopatico) dal parkinsonismo atipico (vedi oltre) è spesso difficile, dal momento che in fase precoce queste forme atipiche possono soddisfare i criteri diagnostici del MP (Tab. 366-3). Di conseguenza è importante sorvegliare lo sviluppo di precoce instabilità posturale, cadute e alterazioni caratteristiche dello sguardo verticale che suggeriscono la paralisi sopranucleare progressiva; o di precoce incontinenza urinaria, ipotensione ortostatica e disartria, suggestive di atrofia multisistemica. La precoce comparsa di allucinazioni farmaco-indotte depone fortemente per la diagnosi di demenza a corpi di Lewy. Di regola, le diverse forme di MP atipico possono essere affidabilmente differenziate dal MP sporadico entro i primi 3-4 anni di malattia.

T MALATTIA DI PARKINSON

CONSIDERAZIONI GENERALI Gli obiettivi della terapia nel MP sono il mantenimento della funzionalità e di una buona qualità di vita, evitando le complicanze farmaco-indotte. Bradicinesia, tremore, rigidità e anomalie posturali rispondono bene alla terapia sintomatica in fase iniziale di malattia. Al contrario, i disturbi cognitivi, l'ipofonia, la disfunzione autonomica e la mancanza di equilibrio mostrano una scarsa risposta. La disabilità motoria primitiva del MP è spesso aggravata da una disabilità secondaria risultante dal mancato esercizio fisico dovuto all'assunzione di uno stile di vita sedentario. La prevenzione della disabilità secondaria richiede un intenso programma di esercizio fisico. Molti studi in aperto supportano l'importanza di un'attività fisica regolare; uno studio epidemiologico controllato ha rivelato che il rischio relativo di morti osservate rispetto

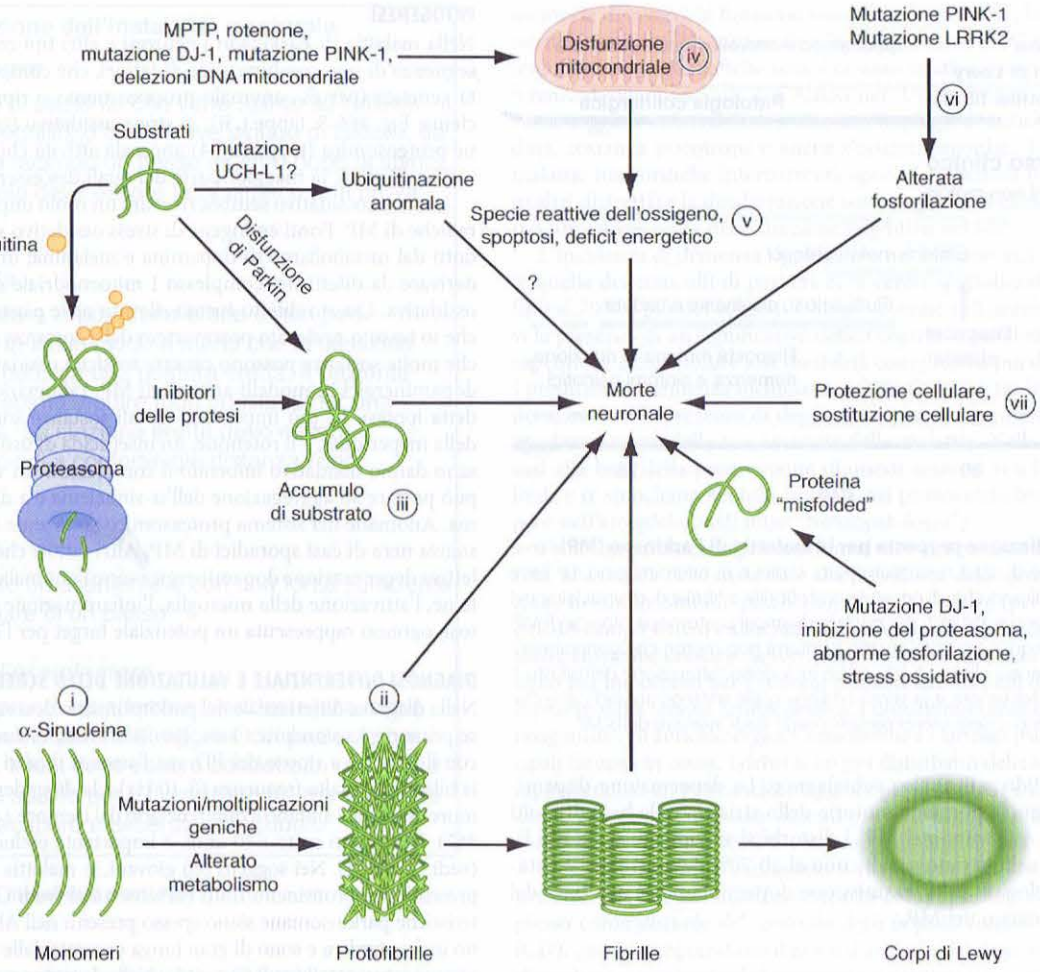


FIGURA 366-3 Patogenesi della morte delle cellule dopaminergiche nel morbo di Parkinson (MP) e possibili siti d'intervento terapeutico nella MP. Gli studi sulle forme ereditarie di MP (vedi testo) hanno condotto all'identificazione di geni che, quando mutati, portano alla morte delle cellule dopaminergiche. Questi geni sono coinvolti in processi cellulari che includono l'ubiquitinazione e la degradazione delle proteine attraverso il sistema proteasomico, la risposta allo stress ossidativo, la funzione mitocondriale, la fosforilazione proteica e il ripiegamento delle proteine. Sono evidenziati i punti di possibile intervento terapeutico: terapie di silenziamento genico, per ridurre i livelli di α-sinucleina (i); inibizione dell'aggregazione e/o processamento dell'α-sinucleina (ii); interventi di down-regolazione di sostanze tossiche o up-regolazione di parkina o della funzione proteasomica (iii); interventi per aumentare la funzione mitocondriale con fattori come il CoQ_{10}, DJ-1 o PINK-1 (iv); "spazzini" dei radicali liberi e antiossidanti (v); inibitori delle chinasi per bloccare l'attività di LRRK2 o interventi per aumentare la funzione di PINK-1 (vi); e altre terapie che utilizzano fattori trofici come il GDNF (vedi testo), geni di sopravvivenza, o trapianto di cellule fetali/staminali che proteggerebbero o rimpiazzerebbero le cellule in degenerazione (vii). MPTP, 1-methyl-1, 2, 4, 6 tetraidropiridina. (*Da*: JM Savitt et al.; riproduzione autorizzata.)

all'atteso durante un periodo di osservazione di 4 anni è di 1,8 per i pazienti che non svolgevano attività fisica rispetto a chi la svolgeva. Restare mentalmente attivi ha probabilmente la stessa importanza per mantenere le funzioni cognitive.

Come principio generale, i pazienti dovrebbero essere trattati non appena i sintomi cominciano in qualsiasi modo a interferire con il funzionamento globale. La maggior parte degli specialisti preferisce attualmente iniziare quanto prima il trattamento sintomatico. Non ha fondamento la preoccupazione di ritardare il più a lungo possibile la terapia sintomatica in quanto i prodotti a disposizione sono efficaci solo per un numero limitato di anni. L'inizio precoce della terapia è spesso necessario per mantenere un adeguato livello di attività fisica e mentale. Un'altra comune convinzione, cioè quella di un più rapido sviluppo di discinesie se la levodopa viene introdotta "troppo precocemente", è anch'essa priva di fondamento. Studi recenti (vedi oltre) hanno dimostrato che il rischio di "discinesie problematiche" in pazienti in terapia con levodopa (fino a 300 mg/die) sembra essere considerevolmente più basso di quanto riportato in passato.

La priorità al momento attuale, al di là del controllo dei sintomi, è quella dello sviluppo di terapie neuroprotettive. Sfortunatamente nessuna terapia di questo tipo è ancora disponibile. Alte dosi di coenzima Q_{10}, la supplementazione orale di creatina, l'infusione intrastriatale (o il trasferimento attraverso vettori virali) di fattori neurotrofici e possibilmente l'impiego dei più recenti inibitori delle monoaminoossidasi B (MAO-B) potrebbero essere promettenti al riguardo, e sono in via di studio. In modelli animali di MP l'esercizio fisico (per es., la corsa su tapis roulant) a intensità moderate sembra favorire la neuroprotezione nei neuroni dopaminergici.

INIZIO DELLA TERAPIA **(Fig. 366-4)** Da un punto di vista pratico la terapia dopaminergica **(Tab. 366-4)** dovrebbe essere intrapresa non appena i sintomi del paziente iniziano a interferire con la qualità di vita. L'agente ideale da impiegare in prima battuta dipende dall'età e dallo stato cognitivo del paziente e, in misura minore, dal quadro clinico e dalla disponibilità finanziaria del paziente stesso. La scelta è tra o un dopamino-agonista, o una preparazione a base di levodopa, o uno degli inibitori delle MAO-B. Studi controllati supportano la teoria che in fase precoce la monoterapia con uno degli agonisti della dopamina è ben tollerata e migliora in modo significativo la funzione motoria e la disabilità. Impiegando questo approccio i pazienti hanno un rischio più basso di circa il 50% di discinesie e del 25% di fluttuazioni motorie, rispetto ai pazienti in terapia con levodopa. Questa differenza perdura per tutto il tempo in cui il paziente rimane in monoterapia. Una volta che si aggiunge alla terapia anche la levodopa, cominciano a comparire le discinesie e le fluttuazioni motorie, a dimostrazione che i dopamino-agonisti ritardano l'esordio ma non impediscono l'insorgenza di tali problemi. Infatti, circa i due terzi dei pazienti in monoterapia con agonisti necessitano della levodopa entro 5 anni per mantenere la funzione motoria.

Le *fluttuazioni motorie*, note anche come fenomeni "on-off", sono l'esagerato andirivieni di segni parkinsoniani sperimentato dai pazienti nei periodi intercorrenti tra l'assunzione delle dosi dei farmaci antiparkinsoniani. Le *discinesie* si riferiscono a movimenti coreiformi e distonici che possono verificarsi come effetto al picco della dose, o all'inizio o alla fine dell'effetto della singola dose (discinesie difasiche). Più del 50% dei pazienti con MP trattati per più di 5 anni con levodopa presenterà queste complicanze.

Una terapia efficace con dopamino-agonista richiede una dose più alta di quella impiegata nella terapia di associazione alla levodopa (Tab. 366-4). In entrambi i casi, la titolazione dev'essere lenta e cauta per evitare effetti collaterali indesiderati. I pazienti traggono grande beneficio dall'informazione e dal sostegno durante la titolazione del farmaco. La maggior parte dei pazienti necessiterà dell'aggiunta di levodopa o di un altro farmaco entro 1-3 anni dall'inizio della terapia con dopamino-agonista. Studi preclinici suggeriscono che i vantaggi

TABELLA 366-2 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEL PARKINSONISMO

Parkinsonismo primario
MP geneticamente determinato (vedi Tab. 366-1)
MP idiopatico ("sporadico"), la forma più comune
Il fenotipo può essere influenzato da geni di "suscettibilità" e da fattori ambientali
Altre malattie neurodegenerative
Malattie associate ad α-sinucleinopatia
Atrofie multisistemiche (inclusioni gliali e neuronali)
Degenerazione striatonigrale
Atrofia olivopontocerebellare
Sindrome di Shy-Drager
Malattia del motoneurone con caratteristiche di MP
Demenza a corpi di Lewy (inclusioni neuronali corticali e del tronco)
Malattie associate a patologia tau ("taupatie")
Paralisi sopranucleare progressiva
Degenerazione corticobasale
Demenza frontotemporale
Malattie associate a patologia da amiloide primaria ("amiloidopatie")
Malattia di Alzheimer con parkinsonismo
Malattie geneticamente determinate con occasionali caratteristiche parkinsoniane
Malattia di Wilson
Malattia di Hallervorden-Spatz
Sindrome di Chédiak-Hagashi
Atassia spinocerebellare SCA-3
Distonia-parkinsonismo X-linked (DYT3)
Premutazione dell'X fragile associata a sindrome atassia-tremore-parkinsonismo
Malattia di Huntington (variante Westphalt)
Malattia da prioni
Miscellanea di condizioni acquisite
Parkinsonismo vascolare
Idrocefalo normoteso
Catatonia
Paralisi cerebrale
Parkinsonismo secondario
Traumi cranici ripetuti ("Demenza pugilistica" con caratteristiche parkinsoniane)
Malattie infettive e postinfettive
MP postencefalitico
Neurolue
Malattie metaboliche
Ipoparatiroidismo o pseudoipoparatiroidismo con calcificazione dei gangli della base
Degenerazione epatolenticolare non-wilsoniana
Farmaci
Neurolettici (antipsicotici tipici)
Alcuni antipsicotici atipici (vedi testo)
Antiemetici (per es., compazina, metoclopramide)
Agenti dopamino-depletanti (reserpina, tetrabenazina)
a-Metildopa
Litio carbonato
Acido valproico
Fluoxetina
Tossine
1-Methyl-1,2,4,6 tetraidropiridina (MPTP)
Manganese
Cianuro
Metanolo
Monossido di carbonio
Solfuro di carbonio
Esano

della monoterapia con un dopamino-agonista possono essere mantenuti utilizzando una terapia con un prevalente impiego dell'agonista. In tal modo gli agonisti dopaminergici continueranno a fornire la maggior parte della terapia dopaminomimetica, mentre la levodopa avrà un ruolo supplementare.

Sebbene la monoterapia con dopamino-agonisti sia considerata il trattamento iniziale di scelta per la maggior parte dei pazienti con MP, i benefici a lungo termine sopra indicati devono essere bilanciati con una maggiore incidenza di effetti collaterali non motori, e con un livello di disabilità motoria lievemente maggiore che con levodopa. Queste raccomandazioni possono richiedere una modificazione nei pazienti con sintomi psicotici, disturbi comportamentali o turbe importanti del ciclo sonno-veglia. I pazienti più anziani e quelli con forme rigido-acinetiche hanno un rischio inferiore di complicanze motorie e discinesie rispetto al parkinsoniano medio e possono essere soddisfacentemente trattati con levodopa.

TERAPIA FARMACOLOGICA DEI SINTOMI MOTORI Nonostante quanto detto sopra circa gli approcci iniziali nella terapia antiparkinsoniana, la levodopa rimane il trattamento più efficace per il MP. Essa migliora in modo significativo i sintomi motori e accresce la qualità di vita e l'autonomia. Lo scopo di tutte le terapie dopaminomimetiche è il ripristino della trasmissione dopaminergica nello striato. Questo si ottiene attraverso la stimolazione dei recettori postsinaptici (direttamente con i dopamino-agonisti), attraverso l'aumento della disponibilità del precursore della dopamina (levodopa), mediante il blocco del metabolismo della levodopa in periferia e a livello cerebrale, e il blocco del catabolismo della dopamina a livello sinaptico.

Agonisti dopaminergici Gli agonisti dopaminergici superano agevolmente la barriera ematoencefalica e agiscono direttamente sui recettori dopaminergici postsinaptici (primariamente del tipo D_2). Rispetto alla levodopa, essi hanno una più lunga durata d'azione e determinano quindi una stimolazione più uniforme nel tempo dei recettori dopaminergici. Essi sono efficaci in monoterapia e in combinazione alla terapia con levodopa/carbidopa; sono anche impiegati in associazione con anticolinergici e amantadina. La tabella 366-4 fornisce una guida al dosaggio e all'impiego di questi farmaci.

Gli agenti disponibili per il MP sono tre alcaloidi non-ergot – pramipexolo, ropinirolo e, più di recente, rotigotina – più gli alcaloidi dell'ergot bromocriptina, cabergolina e lisuride (gli ultimi due solo in Europa). La pergolide è un dopamino-agonista di recente ritirato dal mercato statunitense per la sua associazione con valvulopatia cardiaca asintomatica nel 28% dei pazienti in terapia cronica. L'incidenza di valvulopatia sintomatica è molto più bassa, forse inferiore all'1%. Ciononostante i soggetti attualmente in terapia con pergolide devono essere passati a una terapia alternativa, per esempio a dosi equivalenti di dopamino-agonisti non ergotinici (Tab. 366-4). L'equivalenza tra le dosi di pergolide e il pramipexolo è circa di 1:1.

L'apomorfina iniettabile per via sottocutanea è approvata negli Stati Uniti come "terapia di salvataggio" in caso di inefficacia della dose (in genere dovuta a un imprevedibile svuotamento gastrico), fluttuazioni motorie e specialmente i debilitanti attacchi di "off" che colpiscono molti pazienti con malattia moderata-avanzata. Infine, il sumanirolo è un altro potente dopamino-agonista sperimentale che in un recente studio controllato si è dimostrato di efficacia comparabile a quella del ropinirolo e meglio tollerato.

Presto saranno approvati per l'impiego nel MP una formulazione di ropinirolo a lunga durata d'azione e un sistema di rilascio transdermico attraverso cerotto della rotigotina. In base a dati farmacocinetici, queste formulazioni possono garantire un livello di stimolazione dopaminergica continua più vicino a quello che si ottiene con le iniezioni sottocutanee di apomorfina (non disponibile negli Stati Uniti). Rispetto ai dopamino-agonisti somministrati per via orale, la terapia iniettiva si è dimostrata superiore nel controllo delle fluttuazioni motorie e nella riduzione delle discinesie nel tempo. Gli aspetti positivi di queste nuove formulazioni dovrebbero superare i principali inconvenienti della via iniettiva: i costi e le reazioni nel sito di iniezione. L'esperienza con il sistema di somministrazione attraverso cerotto indica fino a ora che è sicuro e ben tollerato, eccetto che per occasionali reazioni cutanee all'adesivo.

I dopamino-agonisti sono stati approvati per il trattamento del MP in ogni stadio della malattia e in combinazione con altri farmaci antiparkinsoniani; a ogni modo, l'impiego simultaneo di due agonisti della dopamina non può essere raccomandato. Gli agonisti sono particolarmente efficaci nel trattamento della bradicinesia, della perdita della fine destrezza motoria, del tremore e dei disturbi della marcia. Quando usati in monoterapia essi sono meno efficaci rispetto alle formulazioni a base di levodopa. Di conseguenza è imperativo titolare la dose fino a ottenere il necessario controllo della funzione motoria; la dose massima fornita dalle formulazioni può essere insufficiente per alcuni pazienti. Quando la dose viene scalata, è ugualmente importante rimanere vigili sui potenziali effetti collaterali dose-dipendenti, specie quando questi farmaci vengono associati a carbidopa/levodopa e a farmaci psicotropi.

Gli effetti collaterali dei dopamino-agonisti includono nausea, ipotensione ortostatica, sintomi psichiatrici, sedazione diurna e occasionali attacchi narcolettici.

TABELLA 366-3 CARATTERISTICHE ANAMNESTICHE E DELL'ESAME CLINICO CHE SUGGERISCONO DIAGNOSI DIVERSE DA MP

Sintomi/Segni	Diagnosi alternative da considerare
Anamnesi	
Cadute come primo sintomo	Paralisi sopranucleare progressiva
Esposizione a neurolettici	Parkinsonismo iatrogeno
Esordio prima dei 40 anni	MP su base genetica
Malattia epatica associata	Morbo di Wilson
Allucinazioni precoci	Demenza a corpi di Lewy
Esordio acuto di sintomi parkinsoniani	Parkinsonismo vascolare
Esame obiettivo	
Demenza come primo sintomo	Demenza a corpi di Lewy
Ipotensione ortostatica come segno principale	MSA-p
Disartria precoce	MSA-c
Assenza di tremore	Varie sindromi Parkinson plus
Tremore ad alta frequenza (8-10 Hz) simmetrico	Tremore essenziale

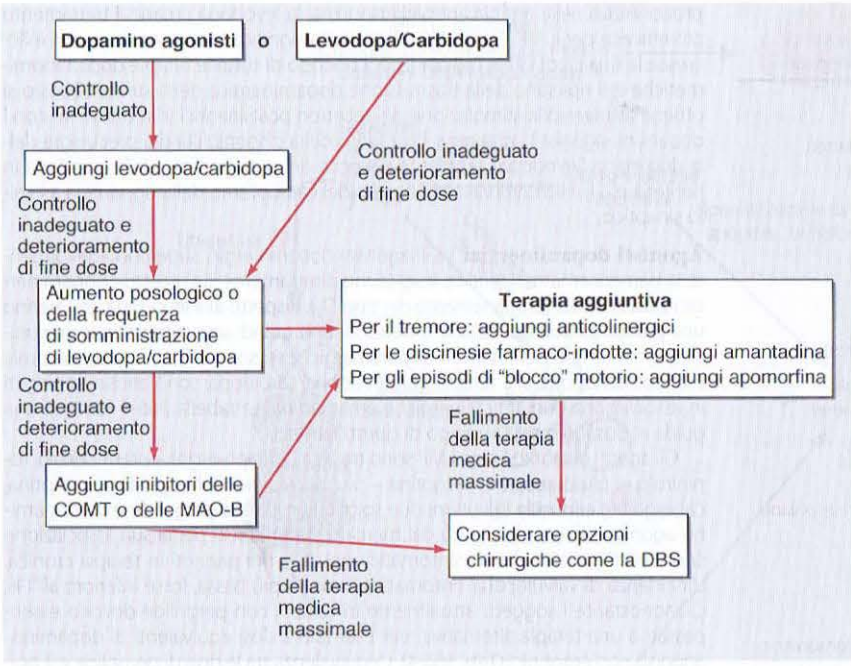


FIGURA 366-4 Approcci terapeutici nella MP idiopatica di nuova diagnosi.

Questi possono essere gestiti riducendone la dose; riducendo altri farmaci impiegati simultaneamente con effetti collaterali simili; o, in caso di nausea, introducendo bloccanti periferici della dopamina, come il domperidone (non disponibile negli Stati Uniti) o ricorrendo a un breve ciclo di trimetobenzamide o dronabinolo fino a che il paziente sviluppa tolleranza a questi disturbi. I pazienti dovrebbero essere messi in guardia contro il potenziale rischio di attacchi di sonno durante la terapia con dopamino-agonisti (e in misura minore con carbidopa/levodopa). Questi possono verificarsi senza preavviso e causare incidenti stradali. Quando impiegati come terapia aggiuntiva alla levodopa, i dopamino-agonisti possono aggravare le discinesie se le dosi di levodopa/carbidopa non sono adeguate di conseguenza. Oltre a ciò, gli agonisti della dopamina sono più costosi della carbidopa/levodopa, che è ora disponibile come farmaco generico. I disordini del controllo degli impulsi indotti dai dopamino-agonisti (gioco d'azzardo patologico ecc.) sono discussi sopra, nel paragrafo "Sintomi neuropsichiatrici".

Formulazioni di carbidopa/levodopa Carbidopa/levodopa è disponibile in formulazioni a rilascio regolare immediato (*immediate release*, IR), (Sinemet, Madofar [benserazide/levodopa] e altri; 10/100 mg, 25/100 mg e 25/250 mg), in formulazioni a rilascio controllato (*controlled release*) (Sinemet CR 25/100 mg, 50/200 mg), o più recentemente come Stalevo (Tab. 366-4). Quest'ultimo è una combinazione di dosi variabili di carbidopa/levodopa IR (12,5/50, 25/100, 37,5/150) con 200 mg di entacapone (vedi oltre). Nella maggior parte dei soggetti, sono necessari almeno 75 mg/die di carbidopa per bloccare la decarbossilazione periferica della levodopa a dopamina, e limitare quindi sintomi quali nausea e ipotensione ortostatica associati all'inizio della terapia. Le dosi target iniziali di questi farmaci sono riassunte nella tabella 366-4. Sono raccomandati l'adeguamento del dosaggio e un incremento graduale. L'assunzione iniziale delle dosi all'ora dei pasti ridurrà l'incidenza e l'intensità della nausea. Quando i pazienti sviluppano tolleranza alla nausea e agli altri effetti collaterali, questi farmaci possono essere somministrati a stomaco vuoto, il che generalmente porta a un assorbimento più rapido e prevedibile.

L'etil-levodopa, il pro-farmaco etil-estere della levodopa, ha una maggiore solubilità a livello gastrico e un più rapido tempo di transito al duodeno, dove è velocemente assorbita dopo essere stata idrolizzata a levodopa. Nonostante questi vantaggi sul piano della farmacocinetica, in uno studio controllato di somministrazione orale di etil-levodopa (con carbidopa), non è stata dimostrata alcuna differenza rispetto alla carbidopa/levodopa per via orale in termini di dosi medie necessarie, di inefficacia della terapia e di ore di "off" quotidiane.

Strategie per il potenziamento dell'azione della levodopa Una serie di farmaci è in grado di potenziare la trasmissione dopaminergica attraverso il blocco della degradazione della dopamina a livello sinaptico.

MAO-B inibitori Sono inibitori selettivi e irreversibili del catabolismo della dopamina; essi agiscono inibendo le MAO-B a livello sinaptico. Questi composti offrono un modesto beneficio sintomatico sul piano motorio quando impiegati in monoterapia e accrescono l'efficacia delle formulazioni di carbidopa/levodopa quando usati in associazione. Il loro potenziale ruolo aggiuntivo come agenti neuroprotettivi rimane non provato. Diversamente dai pazienti che assumono inibitori delle MAO-A o inibitori non selettivi, che sono soggetti a crisi ipertensive in caso di assunzione di eccessive quantità di tiamina (l'aminoacido precursore della noradrenalina), i pazienti in terapia con inibitori delle MAO-B non devono essere sottoposti ad alcuna restrizione dietetica per la tiamina.

La selegilina, un inibitore selettivo delle MAO-B, è stata approvata per il trattamento del MP nel 1989. In monoterapia ha pochi effetti sintomatici. In associazione alla levodopa aumenta il tempo di "on" riducendo al contempo le fluttuazioni motorie; la dose è di 5 mg a colazione e a pranzo. Un significativo effetto collaterale della selegilina è l'insonnia, probabilmente dovuta a un metabolita amfetamino-simile.

Nel 2006 sono stati introdotti due ulteriori e più potenti inibitori delle MAO-B che richiedono un'unica somministrazione giornaliera. La rasagilina è stata approvata per l'impiego in monoterapia in fase iniziale e come farmaco d'associazione. Essa viene metabolizzata in un composto privo delle proprietà amfetamino-simili della selegilina. In monoterapia in pazienti non pre-trattati, essa migliora la funzione motoria rispetto al placebo, e aumenta inoltre il tempo di "on" quotidiano di circa 1,8 ore. La dose abituale è di 0,5-1 mg/die.

La selegilina Zydis è una compressa liofilizzata che si scioglie in bocca e che viene assorbita attraverso la mucosa orale; ciò determina un aumento dei livelli plasmatici di selegilina e una diminuzione di quelli dei metaboliti amfetamino-simili, rispetto alla via orale abituale. Il suo dosaggio è in genere 1,25-2,5 mg/die la mattina. In uno studio controllato del 2004 la selegilina Zydis* impiegata in pazienti con MP e fluttuazioni motorie ha aumentato la durata delle fasi "on" libere da discinesie di 1-1,5 ore rispetto al placebo.

Sebbene questi composti siano generalmente ben tollerati, gli effetti collaterali sono nausea dose-dipendente, dispepsia, vertigini, insonnia, discinesie, ipotensione ortostatica, confusione e allucinazioni. Non dovrebbero essere impiegati con meperidina, tramadolo, metadone o propossifene. Raramente si può verificare una sindrome iperserotoninergica in seguito all'uso in combinazione con antidepressivi triciclici e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI). Questa sindrome è caratterizzata da ansia, tremori, mioclono e alterazioni dello stato mentale. Sebbene il rischio di questa complicanza nel MP sembri piccolo alle dosi approvate, bisogna comunque rimanere vigili su questi possibili effetti collaterali finché non siano disponibili maggiori informazioni sulla loro sicurezza dagli studi di fase 4. Nel frattempo bisognerebbe somministrare una dose inferiore ai soggetti anziani con cardiopatia o in terapia concomitante con farmaci antidepressivi.

Inibitori delle COMT Gli inibitori delle catetol-O–metiltransferasi (COMT) entacapone e tolcapone offrono un'altra strategia per il potenziamento degli effetti della levodopa, attraverso il blocco della degradazione enzimatica della levodopa e della dopamina. Si preferisce l'entacapone al tolcapone a causa dell'incidenza bassa, ma con conseguenze potenzialmente gravi, di effetti collaterali epatici ed ematologici del secondo. Quando utilizzati assieme a carbidopa/levodopa, queste sostanze aumentano i livelli plasmatici di levodopa di più del 30% e alleviano i sintomi di fine dose. L'entacapone (200 mg a ogni somministrazione di carbidopa/levodopa) aumenta il tempo quotidiano in fase "on" di meno di un'ora, mentre il tolcapone (100-200 mg tre volte al giorno) di circa 1,8 ore.

I più comuni effetti collaterali sono gastrointestinali e da iperattivazione dopaminergica, inclusi disturbi del sonno e aumento delle discinesie, che possono richiedere una riduzione della dose di carbidopa/levodopa. I sintomi da iperattivazione dopaminergica possono essere gestiti con un'appropriata diminuzione della dose degli altri dopaminomimetici. Il tolcapone può determinare un aumento dose-dipendente del livello delle transaminasi nell'1-3% dei casi, e in rari casi un'insufficienza epatica acuta fulminante. I livelli di AST e ALT dovrebbero essere controllati ogni 2-4 settimane per i primi 6 mesi e poi periodicamente. Il tolcapone non dev'essere usato in pazienti con epatopatia preesistente e va sospeso se i livelli di AST e ALT superano di oltre due volte i limiti superiori del range di normalità.

Altri agenti farmacologici Anticolinergici e amantadina sono validi adiuvanti della terapia dopamino-mimetica. Gli anticolinergici sono utili nel controllo del tremore a riposo e delle distonie, mentre l'amantadina può ridurre le discinesie farmaco-indotte fino al 70%. I meccanismi di azione dell'amantadina non sono noti, sebbene vi sia evidenza che abbia sia proprietà colinergiche che dopaminergiche. Di recente è stato dimostrato che l'amantadina ha una debole azione antiglutamatergica, che si pensa possa essere responsabile del suo effetto sulle discinesie. Gli effetti collaterali dell'amantadina sono nausea, cefalea, edema, eritema e livedo reticularis. Nei pazienti più anziani può aggravare lo stato confusionale e la psicosi. È necessario ridurne le dosi nei pazienti con insufficienza renale.

*Composto non in commercio in Italia. [N.d.C.]

TABELLA 366-4 FORMULAZIONI DI LEVODOPA E DOPAMINOAGONISTI USATI NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Farmaci	Dose LD equivalente	Dosaggi disponibili (mg)	Dose iniziale	Commenti
Carbidopa/levodopa (dosaggio di tipo iniziale)				
Carbidopa/levodopa IR 25/100	100 mg (dosi di riferimento di levodopa)	10/100 25/100 25/250	25/100; 0,5-1 c. tre volte al giorno	Range usuale = 300-800 mg/die ogni 3-8 ore
Cabidopa/levodopa CR 50/200	150 mg	25/100 50/200	50/200; 1 c. due/tre volte al giorno	Maggiore biodisponibilità con l'ingestione di alimenti. La frammentazione della compressa annulla le proprietà di rilascio controllato (CR). Frequenza di somministrazione: ogni 4-8 ore
Carbidopa/levodopa/entacapone 25/100/200	120 mg	12,5/50/200 25/100/200 37,5/150/200	25/100/200; 1 c. due/tre volte al giorno	Non dividere le compresse. Può associarsi a Sinemet IR. Frequenza di somministrazione: ogni 4-8 ore
Parcopa 25/100	100 mg	25/100 25/250	25/100; 1 c. tre volte al giorno	Può essere usato regolarmente o come dose supplementare di salvataggio in caso di inefficacia della dose regolare. Dissolto oralmente senz'acqua.
Levodopa/benserazide	100 mg	100/25 200/25	100/25; 0,5 c. tre/quattro volte al giorno	

Dopamino agonisti	DA equivalente alla dose base di LD di cui sopra	Dosaggi disponibili (mg)	Dosi target approssimative: Dose iniziale	Monoterapia	In aggiunta a LD	Altre considerazioni
Alcaloidi non-ergot						
Pramipezolo	1 mg	0,125, 0,25, 1, 1,5	0,125 mg tre volte al giorno	1,5-4,5 mg/die	0,375-3,0 mg/die	Metabolismo renale; aggiustamenti di dose richiesti nell'insufficienza renale. Occasionalmente associato ad "attacchi di sonno"
Ropinirolo	5 mg	0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5	0,25 mg tre volte al giorno	12-24 mg/die	6-16 mg/die	Metabolismo epatico; potenziali interazioni con altri farmaci. Occasionalmente associato ad "attacchi di sonno"
Ropinirolo a rilascio prolungato	In attesa di registrazione in USA					
Rotigotina		2, 4, 6	2 mg/24 h	6 mg/die	2-6 mg/die	Disponibile come cerotto transdermico
Alcaloidi dell'ergot						
Bromocriptina	2 mg	2,5, 5,0	1,25 mg due/tre volte al giorno	7,5-15 mg/die	3,75-7,5 mg/die	Rare segnalazioni di fibrosi polmonare e retroperitoneale. Incidenza relativa di attacchi di sonno non ben studiata
Pergolide	Ritirato dal mercato statunitense nel 2007. Vedi testo.					
Cabergolina	Usato in casi selezionati di MP in Europa. Non approvato per il trattamento della MP negli Stati Uniti.					

Nota: Le dosi equivalenti sono approssimazioni basate sull'esperienza clinica, possono non essere accurate nei singoli pazienti e non sono correlate alle affinità recettoriali in vitro di questi farmaci.
Abbreviazioni: DA, dopamino agonista; IR, rilascio immediato; CR, rilascio controllato; LD, levodopa (con carbidopa. Carbidopa/levodopa/entacapone = Stalevo

TERAPIA DEI SINTOMI NON MOTORI I pazienti con frequenti risvegli notturni per acinesia o tremori possono essere trattati con dosi supplementari di carbidopa/levodopa durante la notte. Una dose di dopamino-agonista prima di andare a letto è di aiuto in caso di sindrome delle gambe senza riposo e di urgenza urinaria. Il trattamento dei sintomi vescicali migliorerà il sonno in molti soggetti anziani con MP. La depressione risponde tipicamente agli antidepressivi (triciclici o serotoninergici). Come discusso prima, la combinazione di SSRI e selegilina causa un rischio estremamente basso di crisi iperserotoninergica (delirio con mioclono e iperpiressia). L'elettroshock è molto efficace nei casi non responsivi ai farmaci o in pazienti con intolleranza agli antidepressivi per via orale. Vi sono numerose segnalazioni che la terapia elettroconvulsivante ha anche un beneficio a breve termine sui sintomi motori parkinsoniani.

In pazienti con sintomi psicotici o stato confusionale, bisognerebbe eliminare innanzitutto gli anticolinergici e l'amantadina. Successivamente andrebbero ridotti o sospesi, in rapporto alla necessità di controllo dei sintomi, gli inibitori delle MAO-B e i dopamino-agonisti. Ciò dovrebbe essere seguito da una graduale riduzione delle dosi di Sinemet CR, prima notturne, poi se necessario diurne, e alla fine di levodopa/carbidopa. Se il paziente migliora dopo solo una modesta riduzione della terapia antiparkinsoniana, l'impatto complessivo sui sintomi motori parkinsoniani può essere trascurabile. Se invece in tale processo vi è un peggioramento dei sintomi parkinsoniani, la maggior parte degli specialisti inizia un trattamento con un antipsicotico atipico che ha una bassa incidenza di effetti collaterali extrapiramidali, piuttosto che continuare a ridurre la terapia dopaminergica. La clozapina (12,5-100 mg/die) è la prima scelta per il trattamento dei sintomi psicotici nella malattia di Parkinson. A volte si impiega per prima la quetiapina (12,5-100 mg/die) poiché è priva del minimo rischio di agranulocitosi associato all'impiego di clozapina. Entrambe vengono somministrate nelle ore serali per promuovere il sonno e minimizzare la sedazione diurna. Il loro uso, come quello di tutti gli antipsicotici nel MP, è limitato dagli effetti collaterali, quali sedazione dose-dipendente, ipotensione ortostatica, vertigini e confusione. Altri antipsicotici atipici come risperidone, olanzapina e, più recentemente, aripiprazolo, non sono ben tollerati dalla maggior parte dei pazienti con MP a causa di una più elevata incidenza connessa al loro impiego di parkinsonismo farmaco-indotto e acatisia.

Gli inibitori della colinesterasi ad azione centrale possono migliorare i sintomi di demenza nel MP, determinando la stessa stabilizzazione del declino cognitivo osservata nell'Alzheimer. La rivastigmina è approvata dalla Food and Drug Administration per il trattamento della demenza nel MP, e anche il donepezil sembra essere efficace. Entrambi sembrano essere ben tollerati dalla maggior parte dei pazienti e possono essere utili anche nel trattamento di sintomi psicotici come allucinazioni e deliri.

Data la complessità della politerapia sopra descritta, la gestione dei sintomi non motori è meglio condotta in un contesto interdisciplinare, coordinato da un neurologo specializzato nella cura del Parkinson, insieme a uno psichiatra e al medico di famiglia.

TERAPIA NEUROPROTETTIVA Il principale obiettivo della ricerca è il rallentamento della progressione del Parkinson attraverso una terapia neuroprotettiva o "neuroricostitutiva". Studi epidemiologici suggeriscono che l'assunzione cronica di farmaci antinfiammatori non steroidei o della terapia estroge-

nica sostitutiva da parte di donne in postmenopausa possa ritardare o prevenire l'esordio del MP attraverso meccanismi non ben chiariti. Allo stesso modo, in ampie popolazioni il consumo a lungo termine di nicotina e caffeina è stato associato a un ridotto rischio di MP.

Da un punto di vista farmacologico, le strategie attuali mirano a interrompere la cascata di eventi biochimici che porta alla morte dei neuroni dopaminergici (Fig. 366-3). Il primo di tali studi clinici riguardante il MP è stato l'ampio studio multicentrico DATATOP in cui la monoterapia con selegilina ritardava la necessità di ricorso alla levodopa di 9-12 mesi in pazienti di nuova diagnosi. Per lo più questo ritardo sembrerebbe dovuto a un lieve effetto sintomatico della selegilina. L'antiossidante vitamina E non ha avuto alcun effetto. Il follow-up a lungo termine della coorte dello studio DATATOP ha mostrato che i pazienti che rimanevano in terapia con selegilina per 7 anni presentavano un declino motorio più lento rispetto a quelli che venivano passati a placebo dopo 5 anni. Il gruppo di pazienti in terapia per 7 anni aveva maggiore probabilità di sviluppare discinesie, ma minore probabilità di presentare episodi di freezing della marcia.

Il coenzima Q_{10}, con azione di antiossidante e di cofattore del complesso I nella catena ossidativa mitocondriale, è risultato avere effetti neuroprotettivi contro una molteplicità di agenti tossici in vitro e in modelli animali di MP. In un ampio studio clinico controllato di fase 2, una dose di 1200 mg/die sembrava ritardare la progressione della disabilità in pazienti con MP non trattati in precedenza. Il coenzima Q_{10} era ben tollerato e privo di effetti tossici. Uno studio clinico di fase 3 esaminerà l'effetto di modificazione della malattia da parte di questo composto in pazienti non trattati che riceveranno dosi fino a 1400 mg/die. Altri agenti potenzialmente neuroprotettivi in corso di studio sono la creatina monoidrato e la levo-acetil-carnitina. Uno studio di fase 2 sull'impiego di creatina nel MP in fase precoce ha mostrato risultati promettenti, e uno studio di fase 3 è attualmente in corso.

Gli agonisti della dopamina sono anch'essi in corso di valutazione come agenti candidati a rallentare la progressione della malattia nel MP, in base alle loro possibili proprietà antiossidanti che risultano in parte dalla loro capacità in vitro di ridurre il turnover della dopamina, di neutralizzare i radicali liberi e di interferire con la cascata intracellulare di segnali proapoptotici. Altri composti promettenti sono gli inibitori della ossido nitrico sintetasi e agenti antiapoptotici come gli inibitori della kinasi dell'N-terminale di Jun e la demetilselegilina. Si è dimostrato sperimentalmente che il secondo, un metabolita della selegilina, ha effetti neuroprotettivi sui neuroni dopaminergici, forse attraverso la modulazione di meccanismi cellulari antiapoptotici, come Bcl-2, la gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi (GAPDH), l'attivazione del complesso ubiquitina-proteasoma e la prevenzione dell'attivazione della caspasi 3. Sono attualmente in via di esecuzione studi clinici per testare i putativi nuovi effetti dei farmaci dopamino-agonisti.

TRATTAMENTI CHIRURGICI Nell'ultimo decennio vi è stata una riscoperta del trattamento chirurgico del MP e di altri disturbi del movimento. Sebbene sia la pallidotomia che la talamotomia fossero ampiamente eseguite negli anni'50, l'introduzione della levodopa negli anni '60 portò di fatto all'abbandono della chirurgia. La rinascita dell'impiego della chirurgia è stata motivata dal fatto che dopo 5 o più anni di trattamento, molti pazienti sviluppano significative fluttuazioni motorie e discinesie farmaco-indotte. Gli avanzamenti nella comprensione dell'organizzazione funzionale dei gangli della base e delle basi fisiopatologiche del parkinsonismo hanno fornito un razionale più chiaro per la potenziale efficacia di queste procedure e una guida per l'individuazione di specifiche strutture target (**Fig. 366-5**). Le più comuni indicazioni alla chirurgia nel MP sono il tremore intrattabile e le fluttuazioni o discinesie farmaco-indotte. I migliori candidati sono pazienti con un parkinsonismo chiaramente responsivo alla levodopa, non affetti da demenza o altre comorbilità psichiatriche significative. In generale, i pazienti con parkinsonismo atipico o demenza traggono beneficio scarso o nullo. Attualmente il nucleo subtalamico è il target preferito, ma sono in via di completamento studi clinici controllati che confrontano come target il pallido e il nucleo subtalamico. La stimolazione cerebrale profonda (*deep brain stimulation*, DBS) è più spesso eseguita bilateralmente e simultaneamente, ma la DBS unilaterale può essere molto efficace nei casi in cui vi sia asimmetria dei disturbi. La DBS in queste aree allevia i sintomi motori parkinsoniani, in particolare durante i periodi di "off", e riduce le tormentose discinesie, le distonie e le fluttuazioni motorie dovute alla somministrazione dei farmaci. È stato dimostrato che entrambe le procedure migliorano notevolmente la qualità di vita del paziente, ed entrambe sono più efficaci della terapia farmacologica nella popolazione selezionata di pazienti con MP in fase avanzata. I segni e i sintomi che non rispondono alla levodopa, come l'instabilità posturale e le cadute, l'ipofonia, la micrografia, l'ipersalivazione e le disfunzioni autonomiche, hanno poca probabilità di trarre beneficio dalla chirurgia. Come regola generale, è improbabile che i benefici ottenibili dalla chirurgia superino i migliori risultati ottenibili con i farmaci antiparkinsoniani, ma essi alleviano le fluttuazioni motorie, le discinesie e le distonie. In generale, l'indicazione alla chirurgia dovrebbe essere data da un neurologo specialista in disturbi del movimento, che faccia parte di un team che includa un neurochirurgo, un neuropsicologo e un programmatore della macchina per la stimolazione.

Il meccanismo d'azione della DBS rimane controverso. Dal momento che dal punto di vista clinico l'ablazione e la stimolazione di un dato target sembrano produrre lo stesso risultato, si presume che la stimolazione causi un blocco funzionale. È probabile, comunque, che siano coinvolti vari fattori. Alla base del miglioramento sembra esserci la sostituzione dell'attività neuronale anomala con un pattern di attività più tollerabile. Qualsiasi sia il meccanismo, è chiaro che questi approcci possono offrire risultati importanti e duraturi in pazienti appropriatamente selezionati.

Neurotrapianti e altri approcci chirurgici Nonostante gli studi pilota in aperto molto incoraggianti sul trapianto di cellule fetali, questo approccio ha prodotto notevole disappunto quando sono stati pubblicati i risultati di due grandi studi clinici ben controllati. Il primo, che faceva ricorso a operazioni fittizie in pazienti del gruppo controllo, ha mostrato solo un modesto beneficio nei pazienti sotto i 60 anni, e nessuno in quelli di età superiore. Una complicanza inaspettata in un certo numero di soggetti è stata lo sviluppo di discinesie sintomatiche in assenza di terapia. Il secondo studio ha mostrato risultati simili riguardo ai benefici e allo sviluppo di discinesie. Una caratteristica confondente di questi studi è l'apparente successo del trapianto rilevato alla PET e all'autopsia. In considerazione di questi risultati deludenti, dei notevoli ostacoli all'ottenimento di sufficiente tessuto fetale e dell'opposizione all'impiego di tessuto fetale sul piano etico, questo approccio è considerato puramente sperimentale. Si spera che queste problematiche possano essere affrontate con lo sviluppo di altre strategie in grado di potenziare la funzionalità dei neuroni dopaminergici (per es., cellule somatiche dalla carotide; cellule staminali; cellule modificate con tecniche di ingegneria genetica per produrre levodopa, dopamina e/o fattori neurotrofici). Un approccio impiega cellule epiteliali retiniche modificate con tecniche di ingegneria genetica allestite in capsule di gelatina per assicurare la loro sopravvivenza dopo l'impianto, tipicamente nel putamen. Le cellule producono levodopa, che poi si diffonde nel microambiente cerebrale, fornendo reinnervazione dopaminergica al tessuto circostante. Uno studio clinico controllato è in corso per valutare i potenziali benefici di questo approccio nel MP, dopo i risultati positivi osservati in un piccolo studio open-label.

La risposta favorevole all'infusione diretta di fattore neurotrofico derivato dalle cellule gliali (GDNF) nel putamen in due piccoli studi clinici in aperto in pazienti con MP ha destato la speranza che tale tipo di intervento possa essere efficacemente neuroprotettivo. Peraltro, uno studio ben controllato che impiegava l'infusione bilaterale di GDNF nel putamen ha fallito nel dimostrare un significativo miglioramento. Attualmente sono stati sospesi ulteriori studi col GDNF a causa dello sviluppo di anticorpi neutraliz-

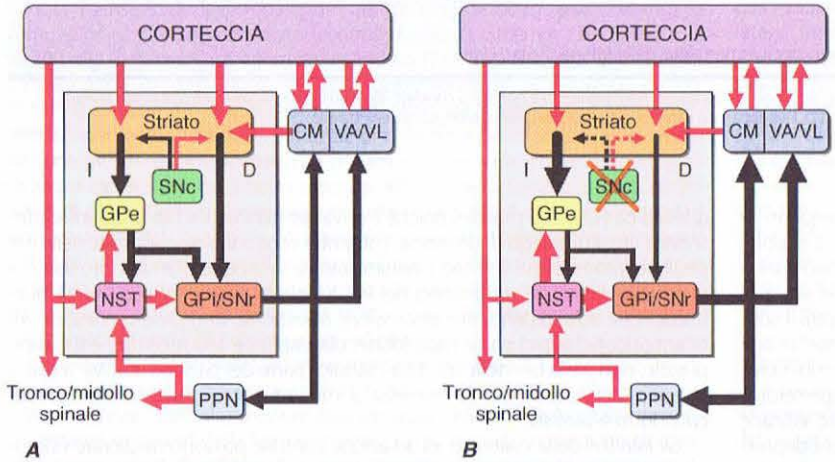


FIGURA 366-5 Diagramma schematico dei circuiti dei gangli della base talamocorticali in condizioni di normalità (*A*) e nella malattia di Parkinson (MP) (*B*). Le connessioni inibitorie sono indicate dalle frecce nere, mentre le connessioni eccitatorie sono indicate dalle frecce rosse. Si noti che nella MP la denervazione dopaminergica striatale determina un aumento di attività della via indiretta e una diminuzione di attività della via diretta. La conseguenza a valle di ciò è l'incremento di attività striatale derivante dall'aumentata attività del NST e infine dei neuroni GPi/SNr. Poiché l'output dallo striato al talamo è inibitorio (principale neurotrasmettitore = acido γ-aminobutirrico), si osserva una ridotta capacità da parte del talamo di attivare la corteccia frontale, dalla quale derivano i segni di parkinsonismo. Come già discusso, le variazioni nella modalità di scarica neuronale rappresentano un altro fattore determinante. D, via diretta; I, via indiretta; GPe, segmento esterno del globo pallido; GPi, segmento interno del globo pallido; SNr, sostanza nera, pars reticolata; SNc, sostanza nigra, pars compacta; NST, nucleo subtalamico; VA/VL, talamo ventrale-anteriore; CM, nucleo centro mediano; PPN, nucleo penducolo-pontino. (Per gentile concessione di T Wichmann, MD, Emory University School of Medicine.)

zanti il GDNF in 4 pazienti e di uno studio tossicologico che ha mostrato lo sviluppo di degenerazione cerebellare in un primate esposto al fattore di crescita. Sono comunque in corso studi che utilizzano veicoli alternativi per queste e altre neurotrofine con azioni simili a quella del GDNF. Questi veicoli includono i virus ricombinanti adeno-associati, i lentivirus e i virus pseudorabici. Il trapianto di cellule staminali nel MP dovrà attendere la fruttuosa applicazione di questa tecnologia in altri campi della medicina.

DEMENZA NELLA MALATTIA DI PARKINSON

L'incidenza di demenza nella malattia di Parkinson può arrivare a essere sei volte quella della popolazione generale non affetta da MP. Approssimativamente un quarto dei pazienti svilupperà una demenza di tipo Alzheimer a causa della sovrapposizione di queste due patologie età-correlate. Dal punto di vista neuropatologico, l'incidenza di reperti di tipo Alzheimer nel tessuto cerebrale prelevato post-mortem da pazienti con MP arriva al 40%. Al contrario, il 25% dei pazienti con malattia di Alzheimer ha almeno lievi caratteristiche cliniche di tipo parkinsoniano, come rigidità e bradicinesia, e ≥60% presenta una coesistente sinucleinopatia a livello corticale. I pazienti con Parkinson-demenza hanno più probabilità di mostrare un fenotipo rigido/acinetico, piuttosto che tremore. In questa popolazione la presenza di demenza rende la gestione dei sintomi motori del PD più difficile, a causa dell'alta incidenza di effetti collaterali cognitivi causati dai farmaci antiparkinsoniani, in particolare gli anticolinergici e l'amantadina. La tossicità a livello centrale dei dopamino-agonisti può manifestarsi in vari modi, da alterazioni del sonno con sonnolenza diurna, modificazioni di personalità, depressione e disfunzione esecutiva (per es., nell'organizzazione, pianificazione ed esecuzione di compiti multipli) a confusione episodica, allucinazioni, comportamenti distruttivi.

La demenza a corpi di Lewy è una forma di demenza sempre più riconosciuta che si accompagna a prominenti segni di tipo parkinsoniano. La demenza può precedere o seguire la sindrome parkinsoniana. In pazienti che esordiscono con caratteristiche parkinsoniane, la demenza è spesso preceduta dalla comparsa di sedazione indotta dalla levodopa, di mioclono e allucinazioni. In fase precoce il fenotipo può essere indistinguibile da quello del MP. Le caratteristiche che aiutano a distinguere questa entità nosologica dal MP includono la presenza di tremore d'azione piuttosto che a riposo, una risposta rapida e ridotta alla levodopa e alterazioni della vigilanza rapidamente fluttuanti, spontanee e farmaco-indotte. Un altro aspetto peculiare della demenza a corpi di Lewy è la più elevata incidenza di sintomi neuropsichiatrici che nel MP idiopatico. Questi sintomi comprendono apatia, modificazioni della personalità, depressione, deliri strutturati e allucinazioni. Infine, i pazienti con demenza a corpi di Lewy esibiscono una aumentata sensibilità ai neurolettici. La progressione dei sintomi nella demenza a corpi di Lewy è intermedia tra quella del MP e la forma mista MP/Alzheimer. **La demenza a corpi di Lewy è discussa in dettaglio nel capitolo 365.**

ALTRI DISTURBI PARKINSONIANI

DISTURBI PARKINSONIANI ASSOCIATI AD ANOMALO METABOLISMO DELL'α-SINUCLEINA (α-SINUCLEINOPATIE)

Atrofia multisistemica L'atrofia multisistemica comprende un gruppo di disordini sporadici caratterizzati da vari gradi di parkinsonismo e disfunzione cerebellare, corticospinale e autonomica. L'età media d'esordio è 50 anni (più precoce che nel MP) e la sopravvivenza media di 6-9 anni. La presentazione clinica è molto varia e può consistere in una qualsiasi delle suddette manifestazioni cliniche. Il tratto neuropatologico comune è la presenza di inclusioni α-sinucleina-positive localizzate in diverse aree cerebrali.

FENOTIPI CLINICI Con la progressione della malattia, il 90% dei pazienti manifesta segni parkinsoniani e l'80% segni autonomici; una percentuale simile presenta segni del motoneurone superiore. Il tremore è comune, ma diversamente che nel MP, questo e altri segni parkinsoniani hanno più probabilmente una presentazione simmetrica. I sintomi parkinsoniani sono tipicamente poco responsivi alla terapia dopaminergica, sebbene alcuni pazienti possano essere responsivi per anni. Le discinesie farmaco-indotte coinvolgono tipicamente la faccia e il collo piuttosto che il tronco e gli arti come nel caso del MP. I segni corticospinali consistono in spasticità, che interessa gli arti inferiori più che gli arti superiori, e paralisi pseudobulbare. Questo aspetto della malattia può mimare la sclerosi laterale primaria, con occasionale coinvolgimento dei motoneuroni inferiori. Una minoranza di pazienti sviluppa mioclono.

I segni di deficit autonomico includono ipotensione ortostatica, edema agli arti inferiori non dovuti alla terapia farmacologica e tempeste autonomiche con diaforesi e vampate. L'ipotensione ortostatica può presentarsi con vertigini, sensazione di mancamento o sincope. Una volta che i pazienti sono efficacemente trattati per la sincope, spesso sviluppano affaticabilità e fiacchezza. Questo è in parte dovuto a ipoperfusione tissutale cronica causata da pressioni borderline in posizione seduta o in ortostatismo. I sintomi urinari sono rappresentati da urgenza, ritenzione e incontinenza. Negli uomini l'impotenza è uno dei segni più precoci e più importanti. La disfunzione autonomica può precedere o seguire lo sviluppo degli altri segni neurologici di parecchi anni. La demenza non è così frequente come nel MP.

Il fenotipo clinico dell'atrofia multisistemica (*multiple system atrophy*, MSA) può rientrare in una di due ampie categorie, definite *MSA-p* (prevalenza di parkinsonismo all'esordio) e *MSA-c* (prevalenza di coinvolgimento cerebellare all'esordio). I disordini che sono ora stati riclassificati sotto questa nuova nomenclatura sono la *degenerazione striatonigrale*, l'*atrofia olivopontocerebellare* e l'*insufficienza autonomica progressiva* senza o con parkinsonismo (sindrome di Shy-Drager). I pazienti che si presentano con una forma relativamente pura di parkinsonismo rigido-acinetico scarsamente responsivo alla levodopa sono indicati come affetti da MSA-p. La distinzione di queste condizioni dal MP e da altri parkinsonismi può essere difficile, specie nelle fasi precoci della malattia. I soggetti con altri segni, come atassia, interessamento del motoneurone superiore e corticobulbare, mioclono, anomalie dell'oculomozione, neuropatia periferica e sordità, rientrano nella categoria dell'MSA-c. Questo fenotipo è notevolmente eterogeneo, sia con forme sporadiche che ereditarie. Le forme sporadiche tendono a far parte dello spettro descritto in questo paragrafo, mentre le forme ereditarie in genere rientrano tra le atassie spinocerebellari (vedi Cap. 368). Sebbene questa categorizzazione sia utile sul piano clinico, man mano che la malattia progredisce tende a esserci una sempre maggiore sovrapposizione tra queste entità cliniche.

Lo spettro di malattia nell'atrofia multisistemica è determinato dalla localizzazione e densità dei corpi di Lewy. Per esempio, i corpi di Lewy sono confinati ai neuroni del tronco-encefalo nel MP, e al tronco-encefalo, corteccia e ippocampo nella demenza a corpi di Lewy. Nell'atrofia multisistemica questi depositi prendono la forma di inclusioni intracitoplasmatiche gliali α-sinucleina-positivi nella sostanza nera, nel putamen, nei nuclei olivari inferiori, nei nuclei pontini, nei nuclei pigmentati del tronco-encefalo, nel nucleo intermedio laterale del midollo spinale e nel cervelletto. Oltre a ciò, nell'atrofia multisistemica vi sono degenerazione della mielina e inclusioni citoplasmatiche argirofile nell'oligodendroglia, immunoreattive per ubiquitina e α-sinucleina. Inclusioni simili si possono trovare nei corpi cellulari e nei processi neuronali.

Numerosi test diagnostici aiutano a differenziare l'atrofia multisistemica dal MP e da altre sindromi parkinsoniane. Nell'MSA-c, la RM dell'encefalo mostra una spiccata atrofia del cervelletto, del ponte e dell'eminenza olivare a livello del bulbo. Nell'MSA-p vi possono essere importante atrofia e iperintensità nelle sequenze T2-pesate a livello del putamen, del globus pallidus e della sostanza bianca. Gli studi elettrofisiologici possono rilevare anomalie dello sfintere anale con segni di degenerazione e reinnervazione da perdita di cellule delle corna anteriori. Sono disponibili sul mercato i test genetici per molte delle atassie spinocerebellari (vedi Cap. 368) che si presentano con caratteristiche che si sovrappongono a quelle dell'atrofia pontocerebellare (OPCA).

TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE PARKINSONIANE DA ANOMALO METABOLISMO DELL'α-SINUCLEINA

In fase precoce i disturbi parkinsoniani possono rispondere agli agenti dopaminergici. Questi devono essere usati con cautela per la loro tendenza a causare ipotensione ortostatica. **Il trattamento dell'ipotensione ortostatica e di altri disturbi autonomici è trattato nel capitolo 370.**

DISTURBI PARKINSONIANI ASSOCIATI AD ANOMALIE DEL METABOLISMO DELLA TAU (TAUPATIE)

Come nel caso delle sinucleopatie, la scoperta di un gruppo di patologie familiari e sporadiche con coinvolgimento della proteina tau associata ai microtubuli ha aiutato a classificare una serie di disordini caratterizzati da parkinsonismo atipico e demenza. Nelle forme familiari, mutazioni nel gene *tau* sono state legate a rare forme di parkinsonismo e a demenza frontotemporale (vedi Cap. 365). Le due entità nosologiche trattate qui di seguito si presentano tipicamente come disturbi del movimento. La prima, la paralisi sopranucleare progressiva, non è stata connessa a mutazioni nel gene *tau*, ma è associata a un'aumentata rappresentazione dell'aplotipo H1 del gene tau. Questi e altri rilievi supportano l'ipotesi che un anomalo proces-

samento della tau possa essere direttamente legato alla patogenesi delle taupatie sporadiche e familiari.

Paralisi sopranucleare progressiva È una patologia neurodegenerativa sporadica a eziologia ignota associata a taupatia. Si manifesta nella sesta-settima decade di vita e progredisce più rapidamente del MP, portando a morte entro 5-10 anni. I fattori di rischio includono trauma cranico, malattia vascolare, esposizione a benzil-tetraidrochinoline nella dieta (TIQ, reticulina) e a beta-carboline (come riportato nelle Indie occidentali).

La paralisi sopranucleare progressiva è caratterizzata da parkinsonismo rigido-acinetico, vertigini, instabilità posturale, rallentamento, cadute e disartria psudobulbare. Il tremore è caratteristicamente infrequente. Dapprima si osservano anomalie nei movimenti oculari a controllo sopranucleare nello sguardo verso il basso, quindi si ha una variabile limitazione nello sguardo verso l'alto e nei movimenti oculari sul piano orizzontale. Dal momento che il riflesso vestibolo-oculare (manovra degli "occhi di bambola") e il riflesso di Bell (elevazione e abduzione degli occhi al tentativo di chiusura delle palpebre) sono intatti, queste anomalie sono definite *sopranucleari*. L'esame neurologico spesso rileva uno sguardo attonito con sopracciglia aggrottate, rigidità e distonia assiale (specie nucale) e prossimale agli arti, come anche segni da primo motoneurone e occasionalmente cerebellari. In pratica tutti i pazienti sviluppano disfunzioni cognitive di tipo frontale (vedi Cap. 365), e un numero significativo può sviluppare demenze con distinte caratteristiche sottocorticali (per es., abulia, perseverazione e difetti nella rievocazione). La RM encefalica mostra atrofia mesencefalica (collicoli superiori) e gli studi PET evidenziano un ipometabolismo simmetrico a livello frontale e striatale. La diagnosi è formulata su base alla clinica. Sebbene vi possa essere una certa risposta alla levodopa e ad altri farmaci antiparkinsoniani, specie in fase precoce di malattia, la terapia in genere non è molto efficace.

Sul piano neuropatologico la paralisi sopranucleare progressiva è caratterizzata da depositi di grovigli neurofibrillari tau-positivi all'esame istochimico (per lo più tau a 4 domini ripetuti) e negativi per α-sinucleina e amiloide. I depositi sono associati a vari gradi di degenerazione nel mesencefalo, nei gangli della base e nel cervelletto. Vi è perdita di dopamina e di recettori dopaminergici a causa di danno striatale intrinseco. Si pensa che questa sia la causa della scarsa risposta alla terapia.

Degenerazione corticobasale La degenerazione corticobulbare, un'altra taupatia sporadica, è meno comune ma ha una più ampia gamma di presentazioni cliniche rispetto alla paralisi sopranucleare progressiva. Come la maggior parte delle forme atipiche di parkinsonismo, esordisce insidiosamente nella sesta-settima decade con vari gradi di aprassia asimmetrica progressiva, rigidità, distonia, bradicinesia e scosse miocloniche, con o senza ipoestesia corticale. Un segno caratteristico è il fenomeno dell'"arto alieno", che consiste in movimenti involontari di una mano o di un arto. Il disturbo progredisce fino a divenire bilaterale in 2-5 anni, portando a disabilità completa con, alla fine, paraplegia in flessione. Un significativo numero di casi si presenta con demenza frontoremporale o afasia progressiva, seguite da segni sensitivi corticali asimmetrici, come alterazioni della grafoestesia e astereognosia (vedi Cap. 365). La RM dell'encefalo mostra perdita corticale focale a livello dei lobi frontale superiore e parietale controlaterali, con un corrispondente ipometabolismo alla PET, iperintensità di segnale a livello della sostanza bianca e talvolta atrofia del corpo calloso. La terapia è ampiamente inefficace.

Nel complesso la degenerazione corticobasale è un processo degenerativo corticale focale con atrofia e lesioni neuropatologiche asimmetriche nelle regioni frontali e parietali. La maggior parte del danno si localizza a livello della corteccia dorsale peri-rolandica, frontale superiore e parietale superiore, mentre i casi con afasia mostrano alterazioni nelle regioni peri-silviane. Sul piano istologico sono presenti gliosi e neuroni rigonfi (ballooniformi) acromatici e perdita neuronale in queste regioni corticali, come anche nella sostanza nera, nel caudato, nel putamen e nel talamo. Le recenti evidenze clinico-patologiche indicano che la sindrome può svilupparsi in assenza di degenerazione dei gangli della base o della sostanza nera.

PARKINSONISMO SECONDARIO

Parkinsonismo farmaco-indotto Questo tipo di parkinsonismo si presenta tipicamente bilateralmente con bradicinesia o tremore. L'asimmetria è molto meno evidente che nel MP. In genere è causato dai neurolettici, da alcuni antipsicotici atipici, dal carbonato di litio o da antiemetici (soprattutto la metoclopramide). Cause meno comuni sono l'acido valproico e la fluoxetina. Parkinsonismo può essere indotto anche dalla somministrazione cronica di farmaci antipertensivi, come la reserpina e l'α-metildopa. Anche l'esposizione a manganese, monossido o solfuro di carbonio, cianuro e metanolo possono portare a uno stato parkinsoniano. La gravità dei sintomi parkinsoniani di solito correla con la dose o l'esposizione al farmaco o al tossico. Se dovuti a farmaci, i sintomi tendono a scomparire nell'arco di giorni o settimane dopo la sospensione della sostanza in causa, ma possono essere permanenti. I pazienti con sintomi permanenti possono essere quelli che stavano già sviluppando il parkinsonismo. Il parkinsonismo da farmaci può rispondere agli anticolinergici, all'amantadina e alla levodopa.

Parkinsonismo vascolare Il concetto di parkinsonismo su base vascolare o aterosclerotica rimane oggetto di controversia. In genere i pazienti con parkinsonismo vascolare mostrano una sindrome rigido-acinetica con piccoli passi misurati, in assenza di tremore. La maggior parte dei pazienti ha segni neurologici distinguibili da quelli associati al MP, quali segni piramidali, paralisi pseudobulbare o demenza. Caratteristicamente si ha una scarsa risposta alla levodopa. Gli studi neuroradiologici mostrano reperti eterogenei e possono rilevare lacune a livello dei gangli della base o infarti multipli. La microangiopatia ipertensiva e diabetica e il danno diffuso della sostanza bianca (vedi Cap. 364) si presentano tipicamente con lesioni a macchia di leopardo, confluenti o diffuse a livello della sostanza bianca nel centro semiovale. Possono esserne responsabili raramente anche altre cause di microangiopatia. La diagnosi di certezza in vita di queste patologie è difficile, data l'assenza di marcatori di malattia.

BIBLIOGRAFIA

DEUSCHL G et al: A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 355:896, 2006

FACTOR S, WEINER W (eds): *Parkinson's Disease: Diagnosis and Clinical Management*, 2d ed. New York, Demos Medical Publishing, 2007

HARDY J et al: Genetics of Parkinson's disease and parkinsonism. Ann Neurol 60:389, 2006

LIPPA CF et al: DLB and PDD boundary issues: Diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. Neurology 68:812, 2007

SAVITT JM et al: Diagnosis and management of Parkinson's disease: Molecules to medicine. J Clin Invest 116:1744, 2006

SCHADE R et al: Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. N Engl J Med 356:29, 2007

TARNOPOLSKY MA, BEAL MF: Potential for creatine and other therapies targeting cellular energy dysfunction in neurologic disorders. Ann Neurol 49:561, 2001

WILLIAMS-GRAY CH et al: Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. Brain 130:1787, 2007

367 Disturbi del movimento ipercinetici

C. Warren Olanow

DISTURBI IPERCINETICI

I disturbi del movimento ipercinetici sono caratterizzati dalla presenza di una varietà di differenti tipi di movimenti involontari (Tab. 367-1). I principali disturbi ipercinetici e le malattie cui essi si associano sono trattati in questo capitolo.

TREMORE ESSENZIALE

Caratteristiche cliniche Il tremore essenziale (TE) è il più comune disturbo da movimenti involontari, dato che colpisce circa 5-10 milioni di persone solo negli Stati Uniti. È un disordine progressivo che può manifestarsi nell'infanzia, ma la cui prevalenza aumenta drammaticamente superati i 70 anni d'età. Il tremore essenziale è caratterizzato da un tremore ad alta frequenza (fino a 11 Hz) che colpisce prevalentemente gli arti superiori. Il tremore si accentua al tentativo di mantenere una data postura (tremore posturale) o all'atto di compiere una qualsiasi azione, come il toccare con il dito un oggetto (tremore cinetico). È tipicamente bilaterale e simmetrico, ma può essere più accentuato da un lato, può coinvolgere anche il capo (in senso orizzontale o verticale) e anche l'emissione della parola può essere tremula. Il tremore ca-

TABELLA 367-1 DISTURBI DEL MOVIMENTO IPERCINETICI

Disturbi	Caratteristiche del movimento
Atetosi	Lento, distale, torsionale, prevalentemente a carico di braccia e mani
Corea	Rapido, semintenzionale, non stereotipato, aggraziato, come di danza, a carico di gruppi muscolari distali o prossimali
Distonia	Contrazioni stereotipate protratte o ripetute, che danno spesso luogo a movimenti di torsione e posture anomale
Mioclono	Scatti muscolari improvvisi, brevi (<100 ms), aritmici
Tic	Contrazioni muscolari brevi, ripetute, spesso sopprimibili. Possono essere semplici, e coinvolgere un singolo gruppo muscolare, o complessi, con coinvolgimento di una gamma di attività motorie
Tremore	Oscillazione ritmica di una parte del corpo dovuta a contrazioni muscolari intermittenti

ratteristicamente migliora con l'assunzione di alcol e può peggiorare in condizioni di stress. Occasionalmente vi può essere una lieve alterazione della coordinazione o della capacità di eseguire la marcia del funambolo, ma l'obiettività neurologica è per il resto normale. Il tremore essenziale può essere differenziato dalla malattia di Parkinson per l'assenza di tremore a riposo, bradicinesia, rigidità, micrografia e altri tratti caratteristici parkinsoniani. Tremore può essere causato inoltre da una lunga serie di farmaci o presentarsi nel contesto di sclerosi multipla, patologie degenerative e squilibri metabolici.

Eziologia e fisiopatologia L'eziologia e la fisiopatologia del tremore essenziale non sono note. All'incirca il 50% dei casi ha una storia familiare positiva con un pattern di ereditarietà di tipo autosomico dominante. Studi di linkage hanno rilevato un'associazione con loci genici siti sul cromosoma 3q13 (*ETM-1*) e 2p22-25 (*ETM-2*), ed è probabile che vi siano molti atri loci ancora da scoprire. Sembra che cervelletto e olive inferiori siano implicati come possibili sedi di un "pacemaker del tremore", in base alla presenza di segni cerebellari in alcuni pazienti e al rilievo di un aumento dell'attività metabolica e del flusso ematico in queste regioni.

TREMORE ESSENZIALE

Molti casi sono di entità lieve e non richiedono alcun trattamento se non la rassicurazione. Occasionalmente, il tremore può essere di grado severo e può interferire con la capacità di alimentarsi, di scrivere e con le attività del vivere quotidiano. Primidone (25-100 mg/die) e propranololo (20-80 mg/die) sono i farmaci impiegati nella terapia standard e possono essere somministrati da soli o in associazione. Il primidone provoca spesso sedazione e si dovrebbe iniziare con dosi basse (12,5 mg) per incrementarlo gradualmente fino a raggiungere una dose efficace. Propranololo e altri beta-bloccanti sono controindicati in pazienti affetti da aritmie cardiache o asma. Con questi farmaci si ha una risposta positiva nel 50% dei casi, ma può essere transitoria. Ci sono delle segnalazioni di efficacia, in alcuni pazienti, di alprazolam, gabapentin, topiramato, clonazepam, clozapina e nimodipina. Le iniezioni di tossina botulinica possono essere utili in caso di tremore di un arto o della voce, ma possono causare anche debolezza muscolare. Nei casi gravi e refrattari alle terapie l'approccio chirurgico mirato al nucleo ventrale inferiore mediale (VIM) del talamo può essere molto efficace.

DISTONIA

Caratteristiche cliniche Per distonia si intende una contrazione muscolare involontaria sostenuta o ripetitiva, che causa spesso movimenti di torsione con posture anomale. Lo spettro dei disturbi distonici va dalla contrattura di minor rilevanza a carico di un singolo gruppo muscolare a forme gravemente disabilitanti che coinvolgono più gruppi muscolari. La frequenza è stimata essere di 300 000 casi negli Stati Uniti, ma è in realtà probabilmente maggiore, dato che molti casi non vengono riconosciuti. La distonia è spesso inizialmente fatta emergere da movimenti involontari (distonia di azione) e può in seguito divenire sostenuta ed estendersi ad altre regioni corporee. È aggravata da stress e astenia e attenuata dal rilassamento e da stimoli sensitivi, come lo stimolo tattile sulla parte del corpo affetta. La distonia può essere classificata in base all'età di esordio (infanzia o età adulta), alla distribuzione (focale, multifocale, segmentaria o generalizzata) o all'eziologia (primitiva o secondaria).

Distonie primitive La distonia da torsione idiopatica, o distonia di Oppenheim, è una forma di distonia a prevalente esordio infantile con ereditarietà autosomica dominante, che colpisce principalmente le famiglie degli ebrei Ashkenazi. Nella maggior parte dei pazienti il disturbo esordisce prima dei 26 anni di età (in media a 14 anni). Nei pazienti a esordio giovanile, la distonia tipicamente inizia a un piede o a un braccio e può progressivamente coinvolgere gli altri arti, come anche il capo e il collo. Nei casi gravi i pazienti possono presentare deformità posturali disabilitanti. La gravità di espressione può variare anche all'interno di una stessa famiglia, con alcuni soggetti affetti solo da una lieve distonia che può anche non essere rilevata. Varie mutazioni geniche sono associate alla distonia da torsione idiopatica. La maggior parte dei casi è legata a una mutazione nel gene *DYT1* localizzato sul cromosoma 9q34, che determina la delezione del trinucleotide GAG con conseguente perdita di uno dei due residui di acido glutamico della proteina torsina A. Le mutazioni di *DYT1* si riscontrano nel 90% dei pazienti ebrei Ashkenazi affetti da distonia da torsione idiopatica e sono probabilmente correlate a un effetto fondatore verificatosi circa 350 anni fa. Vi è una penetranza variabile, con solo circa il 30% dei portatori di mutazioni in *DYT1* presentanti il fenotipo clinico. La funzione della torsina A non è nota, ma è un membro della famiglia AAA$^+$ (ATPasi) di proteine simili alle proteine *heat shock* e può essere pertanto coinvolta nei processi di regolazione proteica. Oltre a ciò, studi autoptici hanno mostrato la presenza di aggregati e inclusioni proteiche nella regione del nucleo peduncolo-pontino. I topi transgenici portatori della mutazione in *DYT1* che causa distonia manifestano un fenotipo ipercinetico e distonico e rilievi neuropatologici simili a quelli osservati nell'uomo.

La distonia dopa-responsiva o variante Segawa (DYT5) è una forma di distonia a esordio in età infantile a ereditarietà autosomica dominante, dovuta a una mutazione nel gene che codifica per la guanosina trifosfato (GTP) cicloidrossilasi I, l'enzima limitante nella sintesi della tetraidrobiopterina. Questa mutazione porta a un deficit biochimico nella sintesi della tirosina idrossilasi e della dopamina. La distonia dopa-responsiva si manifesta tipicamente nella prima infanzia (1-12 anni) ed è caratterizzata da atteggiamento distonico del piede che interferisce con la marcia. I pazienti spesso presentano fluttuazioni del disturbo durante il giorno, con un peggioramento della deambulazione nel corso della giornata e un miglioramento col sonno. Questa distonia dopa-responsiva tipicamente risponde in maniera eccellente e protratta nel tempo a basse dosi di levodopa. Alcuni pazienti possono esordire con tratti parkinsoniani, ma la diagnosi differenziale con il morbo di Parkinson a esordio giovanile è resa possibile dalla normale impregnazione striatale di fluoro-dopa alla tomografia a emissione di positroni e dall'assenza di discinesie indotte dalla levodopa. I pazienti con distonia dopa-responsiva possono occasionalmente presentarsi con spasticità, iperreflessia e Babinski ed essere erroneamente diagnosticati come affetti da paralisi cerebrale. È stata anche identificata una mutazione nel gene epsilon-sarcoglicano sul cromosoma 7q21. Questi pazienti tipicamente soffrono di distonia mioclonica accompagnata frequentemente da disturbi psichiatrici.

Distonie focali Sono le forme più comuni di distonia. Esse si presentano tipicamente tra la quarta e la sesta decade e colpiscono maggiormente il sesso femminile. I principali sottotipi sono:

1. *Blefarospasmo*: contrazione distonica delle palpebre con un aumento dell'ammiccamento che può interferire con la lettura, la visione della TV e la guida.
2. *Distonia oromandibolare*: contrazione dei muscoli della metà inferiore del volto, labbra, lingua e mandibola (movimenti di chiusura o apertura). La sindrome di Meige è una combinazione di distonia oromandibolare e blefarospasmo che colpisce prevalentemente donne di età superiore ai 60 anni.
3. *Disfonia spasmodica*: contrazione distonica delle corde vocali durante la fonazione, con alterazione dell'eloquio. Nella maggior parte dei casi sono colpiti i muscoli adduttori delle corde vocali, con emissione di voce strozzata e stentata. Meno frequentemente sono coinvolti i muscoli abduttori delle corde vocali, con produzione quindi di eloquio sussurrato, emesso come in un soffio.
4. *Distonia cervicale*: contrazione distonica dei muscoli del collo, con deviazione della testa da un lato (*torcicollo*) o in avanti (*anterocollo*), o all'indietro (*retrocollo*). La contrattura muscolare può essere dolorosa e associata a tremore distonico e a radicolopatia cervicale secondaria.
5. *Distonie degli arti*: possono colpire le braccia o le gambe e sono spesso innescate da attività specifiche, come lo scrivere (crampo dello scrivano), il suonare uno strumento musicale (crampo del musicista) o il gioco del golf.

Le distonie focali possono estendersi ad altre regioni corporee (nel 30% circa dei casi) e sono spesso interpretate erroneamente come problemi psichiatrici od ortopedici. La loro eziologia non è nota, ma possono esservi implicati fattori genetici, autoimmunitari e traumi ripetuti.

Distonie secondarie Sono distonie che si verificano conseguentemente all'assunzione di farmaci o alla presenza di altri problemi neurologici. La distonia farmaco-indotta si osserva più comunemente in caso di assunzione di neurolettici, o dopo trattamento cronico con levodopa in pazienti affetti da malattia di Parkinson (vedi oltre). Una distonia secondaria si può instaurare anche dopo che si sono verificate lesioni lacunari a livello di striato, pallido, talamo, corteccia e troncoencefalo per infarto, anossia, traumi, tumori, infezioni, esposizione a tossici come manganese o monossido di carbonio. In questi casi la distonia presenta spesso una distribuzione segmentale. Più raramente una distonia può svilupparsi dopo una lesione nervosa periferica.

Sindromi distonia-plus La distonia può verificarsi come componente del quadro clinico di condizioni neurodegenerative quali la malattia di Huntington, il morbo di Parkinson, la malattia di Wilson, la degenerazione corticobasale, la paralisi sopranucleare progressiva, la forma di Lubag di distonia-parkinsonismo (da mutazioni di DYT3) e le encefalopatie mitocondriali. Contrariamente a quanto si osserva nelle distonie primarie, la distonia non è di solito la caratteristica neurologica principale di tali condizioni.

Fisiopatologia della distonia La base fisiopatologica della distonia non è nota. Il fenomeno è caratterizzato dalla contrazione accessuale simultanea di gruppi di muscoli agonisti e antagonisti. Ciò è associato a una perdita del controllo inibitorio a molteplici livelli nel sistema nervoso come anche a una aumentata eccitabilità e a un processo di riorganizzazione a livello corticale. Si è rivolta l'attenzione ai gangli della base come possibile sede di origine di almeno alcuni tipi di distonia, dato che si sono riscontrate a questo livello alterazioni del flusso ematico e del metabolismo. A ulteriore supporto di tale ipotesi vi è l'evidenza che l'ablazione o la stimolazione del globo pallido possono sia indurre che migliorare la distonia. Anche il sistema dopaminergico è stato implicato nella patogenesi della distonia, dal momento che le terapie dopaminergiche possono sia provocare che trattare alcune forme di distonia. Recenti studi hanno dimostrato modificazioni di significato patologico nel nucleo peduncolo-pontino, e la stimolazione elettrica di questa regione provoca contrazioni muscolari distoniche, suggerendo che anche tale struttura anatomica possa avere un ruolo nella genesi della distonia.

T DISTONIA

La terapia è quasi sempre di tipo sintomatico, eccetto rari casi in cui sia disponibile una terapia della condizione primaria sottostante. Il morbo di Wilson dovrebbe essere escluso in qualsiasi paziente giovane affetto da distonia, come in qualsiasi paziente giovane con un disturbo del movimento. La somministrazione di levodopa deve essere tentata in tutti i casi di distonia a esordio in età infantile. Gli anticolinergici ad alte dosi (per es., triessifenidile 20-120 mg/die) possono avere una certa efficacia nei bambini, mentre sono meno utili negli adulti che raramente possono tollerare dosi così alte a causa della comparsa di alterazioni cognitive e allucinazioni. Il baclofen per via orale (25-120 mg/die) può avere una certa utilità, ma i benefici sono in genere modesti e gli effetti collaterali, come sedazione, debolezza e perdita della memoria, possono essere problematici. L'infusione intratecale di baclofen ha maggiore probabilità di essere efficace, in particolare in caso di distonia del tronco o degli arti inferiori, ma i benefici sono spesso non duraturi e vi possono essere serie complicanze, come infezioni, crisi epilettiche e coma. La tetrabenazina (12,5-200 mg/die) può avere una certa efficacia, ma il farmaco non è al momento disponibile negli Stati Uniti. I neurolettici sono tipicamente sconsigliati per il rischio di effetti collaterali extrapiramidali. Clonazepam e diazepam sono raramente efficaci. In genere i pazienti con distonia non sono controllati in modo soddisfacente con la terapia farmacologica, specie se presentano una distonia generalizzata.

Per converso, la tossina botulinica può essere molto efficace in pazienti con distonia focale, in particolare se vi è l'interessamento di piccoli gruppi muscolari, come nel blefarospasmo, nel torcicollo e nella disfonia spasmodica. La tossina botulinica agisce bloccando il rilascio di acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare, determinando un indebolimento della muscolatura e di conseguenza una riduzione della distonia. Sono in commercio due sierotipi di tossina botulinica (A e B). Sono entrambi efficaci e non è chiaro se una abbia dei vantaggi rispetto all'altra. Con le dosi comunemente impiegate non si osservano effetti collaterali sistemici, ma i benefici sono transitori e sono necessarie iniezioni ripetute a intervalli di 2-5 mesi. Alcuni pazienti smettono di rispondere dopo aver presentato un iniziale beneficio. Ciò è stato attribuito all'induzione della sintesi di autoanticorpi, ma bisognerebbe innanzitutto escludere un'impropria selezione del muscolo da iniettare e la somministrazione di una dose di tossina inadeguata.

La terapia chirurgica è un'alternativa per pazienti con distonia severa non responsivi ad altri trattamenti. In passato, per il trattamento della distonia cervicale, si impiegavano procedure ad approccio periferico, come la rizotomia e la miotomia, ma da quando è stato introdotto l'uso della tossina botulinica esse sono attuate di rado. La stimolazione cerebrale profonda (DBS) bilaterale del pallido può produrre dei marcati benefici in pazienti con distonia primaria (DYT1). Questo rappresenta un importante progresso terapeutico, dal momento che in passato per questi pazienti non esisteva alcuna terapia efficace. I pazienti con distonia secondaria beneficiano invece più difficilmente della DBS. Il ruolo di questa procedura chirurgica nella terapia dei pazienti con distonia focale è attualmente in fase di valutazione. Terapie di supporto come fisioterapia e interventi educativi sono importanti e dovrebbero far parte del regime di trattamento di tutti i pazienti affetti da distonia.

I medici dovrebbero essere consapevoli della possibile evenienza della cosiddetta "crisi distonica", una condizione potenzialmente fatale che tipicamente si verifica in risposta a un evento stressante (per es., un intervento chirurgico) in pazienti con preesistente storia di distonia. Essa consiste nell'insorgenza acuta di contrazioni distoniche generalizzate e persistenti a carico delle corde vocali o dei muscoli laringei, che portano a una ostruzione delle vie aeree. Essi possono sviluppare rabdomiolisi e andare incontro a insufficienza renale. I pazienti dovrebbero essere gestiti all'interno di un'Unità di Terapia Intensiva e dovrebbero essere trattati con anticolinergici, difenidramina, baclofen, benzodiazepine o bloccanti dopaminergici singolarmente o in associazione. Gli spasmi possono essere difficili da controllare e può rendersi necessaria un'anestesia con bloccanti muscolari.

COREA

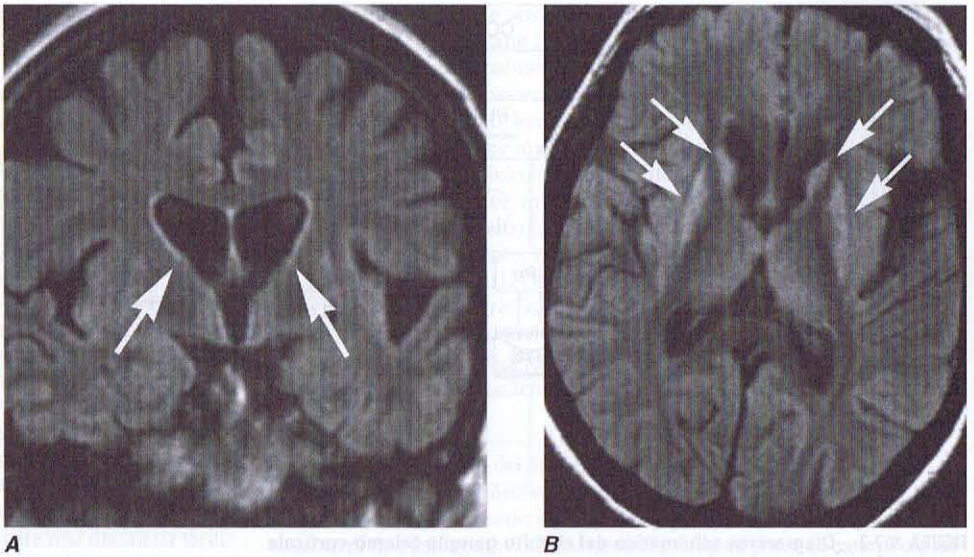
Malattia di Huntington La malattia di Huntington è una patologia progressiva letale a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da alterazioni motorie, comportamentali e cognitive. La malattia prende il nome da George Huntington, un medico di famiglia che ne descrisse alcuni casi a Long Island, New York, nel XIX secolo. L'esordio si colloca tipicamente tra i 25 e i 45 anni (range dai 3 ai 70 anni) con una prevalenza di 2-8 casi per 100 000. È una malattia caratterizzata da movimenti coreici involontari rapidi, semi-intenzionali, privi di schema. Negli stadi precoci la corea tende a essere focale o segmentale, ma col tempo progredisce andando a coinvolgere più regioni corporee. Si riscontrano comunemente disartria, disturbi della marcia e anomalie di oculomozione. Con il progredire della malattia, vi è una riduzione della corea, con comparsa di distonia, rigidità, bradicinesia, mioclono e spasticità. Nei pazienti più giovani (circa il 10% dei casi), la malattia di Huntington può manifestarsi come una sindrome rigido-acinetica o parkinsoniana (variante di Westphall). I pazienti con malattia di Huntington alla fine sviluppano disturbi comportamentali e cognitivi che possono essere una causa importante di disabilità. Possono assumere notevole importanza aspetti come la depressione con tendenze suicide, il comportamento aggressivo e la psicosi, e la maggior parte dei pazienti va incontro a demenza. La diagnosi può essere fortemente sospettata su base clinica nei casi di corea con un'anamnesi familiare positiva. Dal punto di vista neuropatologico, la malattia colpisce prevalentemente lo striato. L'atrofia dei nuclei caudati, che formano i margini laterali dei ventricoli laterali, può essere visualizzata con le indagini neuroradiologiche nelle fasi medie e tardive della patologia (Fig. 367-1). Un'atrofia corticale più diffusa può essere osservata in fase più tardiva. Il test genetico può essere utile per confermare la diagnosi e per identificare i soggetti affetti in una famiglia, ma esso dovrebbe essere effettuato con cautela e in cooperazione con personale di supporto adeguatamente preparato, dal momento che risultati positivi possono provocare reazioni depressive e tentativi suicidiari.

EZIOLOGIA La malattia di Huntington è causata da un aumento (>40) del numero di triplette di poliglutamina (CAG) nella sequenza codificante del gene Huntington localizzato sul braccio corto del cromosoma 4. Maggiore è il numero di triplette, più precoce è l'esordio della malattia. Si osserva pertanto, in particolare nei maschi, il fenomeno definito come anticipazione, che consiste nell'espansione del numero di triplette in generazioni successive, a cui si associa un esordio di malattia sempre più precoce. Il gene codifica la proteina citoplasmatica altamente conservata nota come huntingtina, che è distribuita diffusamente nei neuroni del sistema nervoso centrale, ma la cui funzione non è nota. Modelli di malattia di Huntington con la caratteristica patologia striatale sono prodotti dall'iniezione di agenti eccitotossici come il kainato e l'acido 3-nitroproprionico, che promuovono l'entrata di calcio nella cellula con conseguente citotossicità. Nella malattia di Huntington si osserva una disfunzione mitocondriale, che si ipotizza essere alla base dell'"eccitotossicità debole" attraverso la riduzione della formazione di ATP necessaria per mantenere il blocco voltaggio-dipendente determinato dal magnesio sui canali del calcio. Studi recenti indicano che frammenti di proteina huntingtina mutata possono essere tossici, probabilmente a seguito della traslocazione nel nucleo e dell'interferenza con proteine trascrizionali regolatorie. Inclusioni intraneuronali contenenti aggregati di ubiquitina e di

proteina huntingtina mutata si ritrovano nei nuclei dei neuroni dello striato e della corteccia cerebrale. Gli inclusi neuronali osservati nelle regioni affette dalla malattia di Huntington possono rappresentare un meccanismo protettivo volto al sequestro e allo smaltimento di queste proteine tossiche.

T MALATTIA DI HUNTINGTON

Il trattamento prevede un approccio multidisciplinare che fornisca un'assistenza medica, neuropsichiatrica, sociale e una consulenza genetica ai pazienti e ai loro familiari. I farmaci ad azione antidopaminergica possono controllare la corea, ma in genere non sono raccomandati a causa dei loro effetti collaterali e della possibilità che aggravino i sintomi motori, tenendo conto anche del fatto che la corea tende a risolversi e di solito non è disabilitante. Ansia e depressione possono costituire i problemi più importanti, per cui i pazienti dovrebbero essere trattati con adeguata terapia antidepressiva e ansiolitica ed essere monitorati per l'eventuale comparsa di mania e ideazioni suicidiarie. Le manifestazioni psicotiche possono essere trattate con neurolettici atipici come la clozapina (50-600 mg/die), la quetiapina (50-600 mg/die) e il risperidone (2-8 mg/die). Non esistono terapie per il deterioramento motorio e cognitivo. L'esigenza maggiore e ancora non soddisfatta della malattia di Huntington è quella di una terapia neuroprotettiva in grado di rallentare o arrestare la progressione della patologia. Agenti antiglutamatergici, inibitori delle caspasi, inibitori dell'aggregazione proteica, sistemi di rilascio a livello intracerebrale di fattori neuroprotettivi e il trapianto di cellule striatali fetali sono tutte aree di ricerca in fase attiva, ma nessuna di esse ha ancora dimostrato avere un effetto modificante la patologia.



A B

FIGURA 367-1 Malattia di Huntington. ***A.*** L'immagine di RM FLAIR coronale mostra la dilatazione dei ventricoli laterali che riflette la tipica atrofia del caudato (*frecce*). ***B.*** Immagine FLAIR assiale che mostra un'anomala iperintensità di segnale nel caudato e nel putamen (*frecce*).

Altre forme di corea La corea può manifestarsi in un gran numero di malattie. La corea di Sydenham (in origine chiamata danza di S. Vito) è più comune nel sesso femminile e si manifesta tipicamente in età infantile (5-15 anni). Spesso si sviluppa in associazione a una precedente esposizione a infezione da streptococco di gruppo A, e si pensa sia dovuta a un processo infiammatorio a genesi autoimmunitaria. Con la riduzione dell'incidenza della febbre reumatica si è verificato un crollo dell'incidenza della corea di Sydenham, che si osserva però ancora nei Paesi in via di sviluppo. Essa si caratterizza per l'esordio acuto di movimenti coreici, disturbi comportamentali e occasionalmente di altre disfunzioni motorie. La corea generalmente risponde ad agenti dopamino-bloccanti, all'acido valproico e alla carbamazepina, ma tende a risolversi spontaneamente, e la terapia è di solito ristretta a coloro che presentano una forma grave. La corea può recidivare più avanti nel corso della vita, in particolare in occasione di una gravidanza (corea gravidica) o di una terapia con ormoni sessuali. La neuroacantocitosi è una patologia progressiva a esito per lo più fatale a ereditarietà autosomica recessiva, caratterizzata da corea associata ad alterazioni nei globuli rossi allo striscio di sangue periferico (acantocitosi). La corea può essere severa e associata a comportamenti autolesivi, distonia, tic, crisi epilettiche e a polineuropatia. La causa non è nota, ma si è descritta un'associazione col cromosoma 9q21. Una forma della malattia fenotipicamente simile a ereditarietà X-linked è stata descritta in soggetti anziani che presentano una reattività contro gli antigeni del gruppo sanguigno Kell (sindrome di McLeod).

Forme parossistiche di corea sono state descritte in associazione a malattie vascolari, a ipo- e iperglicemia e a diverse patologie infettive e degenerative. La discinesia kinesigenica parossistica è rara e caratterizzata da brevi episodi di corea scatenati da movimenti volontari improvvisi. Sono state descritte anche una corea senile benigna in soggetti anziani e una corea benigna ereditaria dell'infanzia. Queste condizioni sono in qualche modo controverse, ed è importante assicurarsi che i pazienti non siano affetti da corea di Huntington.

Il lupus eritematoso sistemico (vedi Cap. 313) è la malattia sistemica più frequente che può causare corea; la corea può durare giorni o anni. Manifestazioni coreiche si possono osservare anche in pazienti con ipertiroidismo, con diverse patologie autoimmuni, con infezioni, compresa quella da HIV, alterazioni metaboliche, policitemia rubra vera, dopo chirurgia a cuore aperto nella popolazione pediatrica e in associazione all'assunzione di una vasta gamma di farmaci (soprattutto antiepilettici, cocaina, stimolanti del SNC, estrogeni e litio).

T COREA

La diagnosi e la terapia della condizione sottostante, quando possibile, sono le priorità. La tetrabenazina (non in commercio negli Stati Uniti), i neurolettici, gli agenti anti-dopaminergici, il propranololo, il clonazepam e il baclofen possono essere di aiuto. La terapia non è indicata se la condizione è lieve e a risoluzione spontanea.

Discinesie levodopa-indotte La terapia cronica con levodopa nei pazienti con morbo di Parkinson è spesso associata a discinesie coreiformi a carico di capo, tronco e arti. Esse sono in genere concomitanti al picco plasmatico di levodopa e al massimo effetto clinico (discinesia di picco della dose), ma possono verificarsi anche all'inizio e alla fine dell'effetto del farmaco (discinesia difasica). Le discinesie possono essere disabilitanti e limitare il pieno impiego della levodopa per il controllo dei sintomi parkinsoniani. Si ritiene che le discinesie indotte dalla levodopa siano correlate a modificazioni plastiche nei neuroni dei gangli della base indotte dall'attivazione intermittente non fisiologica dei recettori dopaminergici striatali, dovuta alla breve emivita del farmaco. Una gestione medica che preveda l'attenta manipolazione delle dosi di levodopa, l'impiego di agonisti dopaminergici e di amantadina, può essere utile, ma spesso non fornisce un controllo soddisfacente dei disturbi. Le terapie chirurgiche (di ablazione e stimolazione) mirate al pallido e al nucleo subtalamico possono essere molto efficaci nei casi gravi (vedi Cap. 366). Recenti studi suggeriscono che le discinesie possono essere prevenute da un rilascio più costante di levodopa o di altri agenti dopaminergici. La levodopa non causa discinesie nei soggetti normali.

Emiballismo L'emiballismo è una forma drammatica di corea, che consiste in movimenti violenti e ampi di "lancio" che coinvolgono solo una parte del corpo. Tendono a essere colpiti in maniera predominante i muscoli prossimali degli arti. Gli scatti possono essere così violenti da causare sposatezza, disidratazione, traumi locali e, in casi estremi, la morte. La causa più comune è una lesione circoscritta (di natura ischemica o emorragica) a livello del nucleo subtalamico, ma si osservano anche casi associati a lesioni nel putamen (Fig. 367-2). Fortunatamente l'emiballismo è di solito autolimitante e tende a risolversi spontaneamente dopo settimane o mesi. La condizione è difficile da trattare farmacologicamente. I farmaci più efficaci sono la tetrabenazina (non disponibile negli Stati Uniti), l'aloperidolo, la fenitoina, il clonazepam e il baclofen. In casi estremi può essere molto efficace la pallidotomia. È interessante notare che le lesioni indotte chirurgicamente nel nucleo subtalamico non sono di solito associate a emiballismo.

TIC

Sindrome di Tourette La sindrome di Tourette è un disturbo neurocomportamentale che prende nome dal neurologo francese Georges Gilles de la Tourette. Colpisce in prevalenza il sesso maschile, e si stima che la sua prevalenza sia dello 0,03-1,6%, ma è probabile che molti casi lievi non giungano all'attenzione del medico. Questa sindrome è caratterizzata da molteplici tic motori e da vocalizzazioni. Un tic è una contrazione motoria ste-

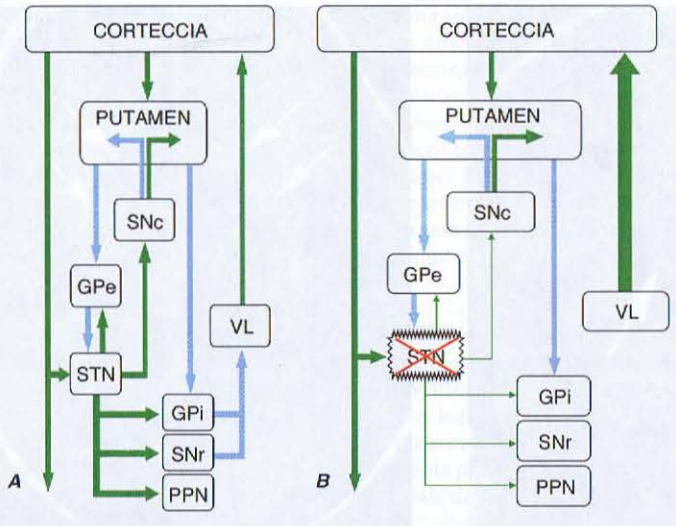


FIGURA 367-2 Diagramma schematico del circuito ganglio-talamo-corticale in condizioni di normalità (*a sinistra*) e nell'emiballismo (*a destra*). Le connessioni inibitorie sono indicate con frecce azzurre, quelle eccitatorie con frecce verdi. ***A.*** In condizioni normali, il putamen è connesso a GPi/SNr attraverso una via diretta e una indiretta. I neuroni proiettivi del globo pallido hanno azione inibitoria sul talamo ventrolaterale (VL) e modulano la sua azione eccitatoria sui motoneuroni corticali. ***B.*** Nell'emiballismo, la lesione del nucleo subtalamico (STN) dà luogo a un ridotto input eccitatorio a GPi/SNr e, a sua volta, a una ridotta inibizione dei neuroni talamocorticali, con conseguente eccessiva attivazione della corteccia e comparsa di movimenti coreici. Gli agonisti dopaminergici possono essere efficaci nell'emiballismo o nella corea bloccando l'eccitazione dei neuroni inibitori nella via diretta (putamen → GPi/SNr) e impedendo l'inibizione dei restanti neuroni nella via indiretta (putamen → GPe → STN → GPi/SNr), aumentando così l'attività neuronale nel GPi e inibendo l'eccitazione della corteccia da parte del talamo. Anche le lesioni chirurgiche del GPi sono efficaci, suggerendo che anomale scariche neuronali in uscita dai gangli della base siano un importante fattore contribuente allo sviluppo della corea. GPe, segmento esterno del globo pallido; GPi, segmento interno del globo pallido; SNr, sostanza nera, pars reticolata; SNc, sostanza nera, pars compacta; PPN, nucleo peduncolopontino.

reotipata breve, rapida, ricorrente e apparentemente afinalistica. I tic motori possono essere "semplici", comportanti un movimento che coinvolge un singolo gruppo muscolare (per es., movimenti di ammiccamento, di arricciamento del naso, scatti del collo), o "complessi", con coinvolgimento coordinato di molteplici gruppi muscolari (per es., saltare, annusare, scuotere la testa e manifestare ecoprassia, ovvero tendenza a mimare i movimenti altrui). Anche i tic vocali possono essere semplici (per es., grugniti) o complessi (per es., ecolalia ovvero ripetizione delle parole altrui), con palilalia (ripetizione delle proprie parole) e coprolalia (espressione di parole oscene). I pazienti possono presentare anche tic sensitivi, consistenti in spiacevoli sensazioni focali al viso, alla testa o al collo; possono anche avvertire un'urgenza irresistibile all'espressione dei tic, ma caratteristicamente sono in grado di sopprimerli volontariamente per brevi periodi di tempo. I tic variano in intensità e possono essere assenti per giorni o settimane e ricorrere occasionalmente con pattern di espressione diversi. I tic tendono a esordire tra i 2 e i 15 anni (in media 7 anni) e spesso si attenuano o addirittura spariscono in età adulta. I disturbi comportamentali associati comprendono ansia, depressione, disturbo da iperattività-deficit di attenzione e disturbo ossessivo-compulsivo. I pazienti possono presentare disturbi di personalità, comportamenti autolesionistici, difficoltà scolastiche e nelle relazioni interpersonali. I tic possono manifestarsi in età adulta e possono essere rilevati in associazione a una vasta gamma di altre patologie, quali morbo di Parkinson, malattia di Huntington, traumi, distonia, effetti collaterali di farmaci (per es., levodopa, neurolettici) e tossine.

EZIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA Si ritiene che la sindrome di Tourette sia una malattia su base genetica, sebbene ancora non sia stato identificato nessuno specifico gene determinante. Le evidenze attualmente disponibili sono a sostegno di un pattern di ereditarietà complessa, coinvolgente uno o più geni principali, loci multipli, bassa penetranza e influenze ambientali. Il rischio di una famiglia con un figlio affetto di averne un secondo con la stessa sindrome è di circa il 25%. La fisiopatologia di questa sindrome non è nota, ma sono stati proposti come meccanismi causali le alterazioni dei sistemi di neurotrasmissione dopaminergica, degli oppioidi e dei secondi messaggeri.

T SINDROME DI TOURETTE

I pazienti con malattia lieve spesso richiedono solo un supporto educativo e di counseling (per loro e per i familiari). La terapia farmacologica è indicata solo quando i tic sono disabilitanti e interferiscono con la qualità di vita. La terapia viene in genere iniziata con l'α-agonista clonidina, dapprima a basse dosi, aumentando poi gradualmente l'entità e la frequenza delle somministrazioni fino a che non si ottenga un soddisfacente controllo dei disturbi. La guanfacina (0,5-2 mg/die) è un nuovo α-agonista preferito da molti medici perché richiede una sola somministrazione giornaliera. Se questi farmaci non sono efficaci, si può fare ricorso agli antipsicotici. Si preferiscono i neurolettici atipici (risperidone 0,25-16 mg/die, olanzapina 2,5-15 mg/die, ziprasidone 20-200 mg/die) in quanto associati a un rischio inferiore di effetti collaterali extrapiramidali. Se questi non sono efficaci, si possono provare i neurolettici classici come aloperidolo, flufenazina o pimozide. Le iniezioni di tossina botulinica possono essere utili per il controllo di tic focali che coinvolgono piccoli gruppi muscolari. I disturbi comportamentali, in particolare l'ansia e le compulsioni, possono essere disabilitanti e dovrebbero essere trattati. Il valore potenziale della DBS a carico della porzione anteriore della capsula interna è attualmente oggetto di studio.

MIOCLONO

Per mioclono si intende un breve, rapido (<100 ms) movimento a scatto costituito da scariche muscolari singole o ripetitive. Le scosse miocloniche possono essere focali, multifocali, segmentali o generalizzate e possono verificarsi spontaneamente, in associazione a movimenti volontari (mioclono d'azione), o in risposta a uno stimolo esterno (miclono riflesso o di allerta). Il mioclono negativo consiste in un guizzo dovuto a una breve perdita di attivita muscolare (per es., l'asterixis nell'insufficienza epatica). Gli scatti mioclonici si differenziano dai tic in quanto essi interferiscono con i normali movimenti e non sono sopprimibili. Possono essere presenti in associazione a patologie a sede corticale, sottocorticale o midollare, a danno ipossico (specie dopo arresto cardiaco), a encefalopatia e a malattie neurodegenerative. Un mioclono reversibile può comparire in sindromi dismetaboliche (insufficienza renale, squilibrio elettrolitico, ipocalcemia), come effetto dell'esposizione a tossici e a molti farmaci. Il mioclono essenziale è una condizione familiare relativamente benigna caratterizzata da movimenti multifocali fulminei. Le scosse miocloniche possono essere disabilitanti quando interferiscono con i normali movimenti: possono anche essere innocue, osservabili in genere nei soggetti normali durante il risveglio o l'addormentamento.

T MIOCLONO

La terapia consiste in primo luogo nel trattamento della condizione patologica sottostante o nella rimozione dell'agente causale. La terapia farmacologica prevede l'impiego singolo o in associazione di sostanze GABAergiche come acido valproico (1200-3000 mg/die), piracetam (8-20 g/die), clonazepam (2-15 mg/die) o primidone (500-1000 mg/die). Recenti studi suggeriscono che il levetiracetam possa essere particolarmente efficace.

DISTURBI DEL MOVIMENTO INDOTTI DA FARMACI

Questo importante sottogruppo di disturbi del movimento è principalmente associato a farmaci che bloccano i recettori dopaminergici (neurolettici) o la trasmissione centrale dopaminergica. Queste sostanze sono per lo più impiegate in ambito psichiatrico, ma hanno un ruolo anche nel trattamento di nausea e vomito (per es., la compazina), di disturbi gastroesofagei (per es., la metoclopramide). Le condizioni ipercinetiche secondarie alla terapia con neurolettici possono essere divise in forme a presentazione acuta, subacuta o dopo esposizione prolungata (sindromi tardive). I bloccanti dopaminergici possono anche essere associati a una sindrome parkinsoniana reversibile, per cui spesso si somministrano contemporaneamente anticolinergici, cosa che fa sorgere il quesito se ciò possa accrescere il rischio di sviluppo di una sindrome tardiva.

Acuti La distonia è la più frequente reazione ipercinetica acuta da farmaci. È tipicamente generalizzata nei bambini e focale (per es., blefarospasmo, torcicollo o distonia oromandibolare) negli adulti. La reazione può svilupparsi entro minuti dall'esposizione e può essere efficacemente trattata nella maggior parte dei casi con la somministrazione parenterale di anticolinergici (benztropina o difenidramina) o benzodiazepine (lorazepam o diazepam). Si possono osservare anche forme di corea, comportamenti stereotipati e tic, specie dopo esposizione acuta a stimolanti del SNC come metilfenidato, cocaina o amfetamine.

Subacuti L'acatisia è la reazione più comune in questa categoria. Essa consiste in irrequietezza motoria con un'urgenza a muoversi alleviata dal movimento stesso. La terapia consiste nella rimozione dell'agente nocivo. Quando ciò non sia possibile, i sintomi possono essere migliorati con l'impiego di benzodiazepine, anticolinergici, betabloccanti o dopaminoagonisti.

Sindrome tardive Questi disturbi si sviluppano a distanza di mesi o anni dall'inizio della terapia con neurolettici. La discinesia tardiva è la più comune e consiste tipicamente in movimenti coreiformi che coinvolgono la bocca, le labbra e la lingua. In casi gravi possono essere colpiti il tronco, gli arti e la muscolatura respiratoria. I pazienti con disturbi dell'umore hanno una maggiore probabilità di sviluppare la discinesia tardiva rispetto a quelli con schizofrenia. In un terzo circa dei pazienti la discinesia tardiva regredisce entro 3 mesi dalla sospensione della terapia, e la maggior parte dei pazienti migliora gradualmente nel corso di parecchi anni. I movimenti sono spesso lievi e più disturbanti per i familiari che per i pazienti, ma possono anche essere importanti e disabilitanti, in particolare nel contesto di un sottostante disturbo psichiatrico. Gli antipsicotici atipici (per es., clozapina, risperidone, olanzapina, quetiapina, ziprasidone e aripiprazolo) sono associati a un rischio di discinesia tardiva significativamente inferiore rispetto agli antipsicotici tradizionali. I soggetti più giovani hanno un rischio minore di sviluppare una discinesia tardiva indotta dai neurolettici, mentre gli anziani, gli edentuli e le persone con una sottostante disfunzione organica cerebrale presentano un rischio maggiore. Dal momento che la discinesia tardiva può essere permanente e resistente al trattamento, gli antipsicotici andrebbero impiegati con giudizio; ogni qual volta possibile si dovrebbero usare i neurolettici atipici, e la necessità di una prosecuzione o meno del loro impiego dovrebbe essere monitorata con regolarità.

Il trattamento della discinesia tardiva consiste in primis nella sospensione della terapia antipsicotica. Se il paziente sta assumendo un antipsicotico tradizionale e la sospensione non è possibile, si dovrebbe tentarne la sostituzione con un neurolettico atipico. Bisognerebbe evitare la sospensione improvvisa di un neurolettico, dal momento che può causare un transitorio peggioramento. La discinesia tardiva può persistere dopo la rimozione della terapia con antipsicotici e può essere difficile da trattare. Si possono ottenere dei benefici con l'acido valproico, gli anticolinergici o le iniezioni di tossina botulinica. Nei casi refrattari possono essere utili i depletori catecolaminergici come reserpina e tetrabenazina. La tetrabenazina può essere associata a sedazione dose-dipendente e a ipotensione ortostatica. La reserpina è un'alternativa, ma è frequentemente associata a depressione e non è impiegata spesso. Altri approcci includono il baclofen (40-80 mg/die), il clonazepam (1-8 mg/die) o l'acido valproico (750-3000 mg/die).

L'esposizione cronica a neurolettici si può associare anche a distonia tardiva con preferenziale coinvolgimento dei muscoli assiali e caratteristici movimenti oscillatori del tronco e della pelvi. La distonia tardiva spesso persiste nonostante la sospensione dei neurolettici, e i pazienti sono spesso refrattari alla terapia farmacologica. Acido valproico, anticolinergici e tossina botulinica possono essere occasionalmente efficaci. L'acatisia tardiva e la sindrome di Tourette tardiva sono rare, ma anch'esse possono comparire in seguito a esposizione a neurolettici.

I neurolettici possono anche causare la sindrome maligna da neurolettici, caratterizzata da rigidità muscolare, ipertermia, alterazione dello stato mentale, tachicardia, labilità pressoria e insufficienza renale. I sintomi tipicamente evolvono entro giorni o settimane dall'inizio della terapia. La sindrome maligna da neurolettici può essere precipitata anche dall'improvvisa interruzione dei farmaci antiparkinsoniani nei pazienti affetti da malattia di Parkinson. Il trattamento consiste nell'immediata cessazione del farmaco antipsicotico scatenante e nell'introduzione in terapia di un farmaco dopaminergico (per es., dopamino-agonisti, levodopa), di dantrolene o benzodiazepine. Sono necessarie anche misure di supporto, come il controllo della temperatura corporea (con antipiretici e coperte refrigeranti), l'idratazione, il mantenimento dell'equilibrio elettrolitico e il controllo della funzionalità renale e della pressione sanguigna.

Le sostanze ad azione serotoninergica (triptofano; MDMA o "ecstasy"; meperidina) o che bloccano il reuptake della serotonina possono provocare una rara, ma potenzialmente fatale, sindrome serotoninergica caratterizzata da confusione, ipertermia, tachicardia e coma, come anche rigidità, atassia e tremore. Il mioclono è spesso un tratto predominante, diversamente che nella sindrome maligna da neurolettici. I pazienti possono essere trattati con propranololo, diazepam, difenidramina, clorpromazina o ciproeptadina, oltre che con misure di supporto.

Un'ampia varietà di altri farmaci possono anch'essi dar luogo a disturbi ipercinetici del movimento. Alcuni esempi sono la fenitoina (corea, distonia, tremore, mioclono); la carbamazepina (tic e distonia); gli antidepressivi triciclici (discinesie, tremore, mioclono); la fluoxetina (mioclono, corea, distonia); i contraccettivi orali (discinesia); gli agenti adrenergici (tremore); il buspirone (acatisia, discinesie, mioclono) e la digossina, cimetidina, diazossido, litio, metadone e fentanil (discinesie).

DISTURBI PSICOGENI

In pratica tutti i disturbi del movimento, compresi tremore, tic, distonia, corea, ballismo e parkinsonismo, possono essere di matrice psicogena. Il tremore a carico degli arti superiori è la forma più comune di disturbo del movimento di tipo psicogeno. Tali movimenti psicogeni possono essere l'espressione di un disturbo somatoforme o da conversione, o di simulazione (per ottenere un beneficio economico) o di ricerca pretestuosa di aiuto (di tipo psicologico). I disturbi del movimento funzionali sono comuni (si stima il 2-3% dei pazienti che afferiscono ai centri specializzati nei disturbi del movimento), prevalenti nel sesso femminile, disabilitanti per il paziente e la famiglia e costituenti una spesa sociale non indifferente (si stima circa 20 miliardi di dollari all'anno). Le caratteristiche cliniche che fanno sospettare la natura funzionale di un disturbo sono un esordio acuto e un'alterazione anomala del movimento, incompatibile con qualsiasi disturbo noto del movimento. La diagnosi si basa sull'esclusione di una malattia organica sottostante e sul rilievo di elementi tipici per un disturbo di natura psicogena, come la variabilità e la distraibilità. Per esempio, l'intensità di un tremore psicogeno aumenta con l'attenzione e si riduce, o addirittura scompare, quando il paziente viene distratto chiedendogli di eseguire un compito diverso o quando non si accorge di essere osservato. Ciò è l'opposto di quanto accade nei disturbi del movimento su base organica, che tendono a peggiorare quando si distrae il paziente e vengono invece controllati con lo sforzo dell'attenzione. Altre caratteristiche suggestive del carattere psicogeno del problema sono un tremore a frequenza variabile o che assume la frequenza del ritmo di un movimento imposto all'arto controlaterale e la risposta al placebo. Comorbilità psichiatriche come ansia, depressione e traumi emotivi possono essere presenti, ma non sono necessari per formulare una diagnosi di disturbo psicogeno del movimento. Tali disturbi possono verificarsi in maniera isolata o in associazione a problematiche organiche. La diagnosi spesso può essere fatta in base alle sole caratteristiche cliniche del disturbo e si dovrebbe evitare il ricorso a esami e terapie non necessari. I sottostanti problemi psichiatrici devono essere identificati e trattati. La psicoterapia e l'ipnosi possono essere utili per pazienti con reazioni da conversione, e la terapia cognitiva comportamentale può essere efficace per i pazienti con disturbi somatoformi. I pazienti ipocondriaci e i simulatori hanno una prognosi negativa.

BIBLIOGRAFIA

DENG H et al: Genetics of essential tremor. Brain 130:1456, 2007

GUSELLA JF, MACDONALD ME: Huntington's disease: Seeing the pathogenic process through a genetic lens. Trends Biochem Sci 31:533, 2006

LOUIS ED: Essential tremor. Lancet Neurol 4:100, 2005

TARSY D, SIMON DK: Dystonia. N Engl J Med 355:818, 2006

VIDAILHET M et al: Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. N Engl J Med 352:459, 2005

WALKER FO: Huntington's disease. Lancet 369:218, 2007

368 Disturbi atassici

Roger N. Rosenberg

APPROCCIO AL PAZIENTE: Disturbi atassici

I segni e sintomi di atassia consistono in alterazioni della deambulazione, difficoltà di linguaggio (parola "scandita" nel caso di associata spasticità), offuscamento visivo a causa del nistagmo, incoordinazione manuale e tremore durante il movimento. Questi disturbi sono la conseguenza dell'interessamento del cervelletto e delle sue vie afferenti ed efferenti, comprese le vie spinocerebellari, nonché della via frontopontocerebellare che ha origine nella porzione rostrale del lobo frontale. L'atassia cerebellare vera deve essere distinta dall'atassia associata a patologia del nervo vestibolare o del labirinto, poiché quest'ultima dà luogo a un disturbo della marcia accompagnato da un grado significativo di vertigini, capogiri o sensazione distorta del movimento del corpo rispetto all'ambiente circostante (vedi Cap. 22). L'atassia cerebellare vera

è esente da questa sintomatologia vertiginosa e consiste chiaramente in instabilità della deambulazione dovuta a mancanza di equilibrio. I disturbi della sensibilità possono occasionalmente simulare il deficit di equilibrio della malattia cerebellare, ma nell'atassia sensitiva il disturbo dell'equilibrio peggiora in modo netto quando viene eliminato l'input visivo, per esempio chiedendo al paziente di chiudere gli occhi (segno di Romberg). Sebbene raramente, un'ipostenia dei muscoli prossimali degli arti inferiori può simulare una patologia cerebellare. Nel paziente che si presenta alla visita clinica con una forma di atassia, per stabilire le possibilità diagnostiche è importante valutare la rapidità e il quadro di sviluppo dei sintomi cerebellari (Tab. 368-1). Un incremento graduale e progressivo della sintomatologia, con interessamento bilaterale e simmetrico, suggerisce un'eziologia biochimica, metabolica, immunitaria o tossica. Al contrario, la presenza di sintomi focali, unilaterali, con cefalea e alterazione del livello di coscienza, accompagnati da paralisi ipsilaterale dei nervi cranici e da ipostenia controlaterale, indica una lesione espansiva a livello cerebellare.

ATASSIA SIMMETRICA Le atassie progressive e simmetriche possono essere classificate, in base alla velocità di insorgenza, come acute (nel giro di ore o giorni), subacute (settimane o mesi) o croniche (mesi o anni). Le atassie acute e reversibili comprendono le forme causate da intossicazione da alcol, fenitoina, litio, barbiturici e altri farmaci. Altre cause di atassia acuta o subacuta comprendono l'esposizione al toluene, l'inalazione di benzina, di colla o di vernici spray, l'esposizione al metilmercurio o al bismuto, come pure il trattamento con agenti chemioterapici citotossici come il fluorouracile e il paclitaxel. I pazienti colpiti da una sindrome postinfettiva (soprattutto in seguito a varicella) possono manifestare atassia della deambulazione e lieve disartria, entrambe reversibili (vedi Cap. 375). Le rare cause infettive di atassia acquisita* comprendono poliovirus, virus coxsackie, echovirus, virus di Epstein-Barr, toxoplasmosi, *Legionella* e la malattia di Lyme.**

L'insorgenza subacuta di atassia della marcia, nell'arco di alcune settimane o mesi (degenerazione acuta del verme cerebellare), può essere provocata dagli effetti combinati di alcolismo e malnutrizione, in particolare in caso di deficit delle vitamine B_1 e B_{12}. Anche l'iponatremia è stata associata ad atassia. L'atassia paraneoplastica è associata a molte differenti forme tumorali (e a differenti autoanticorpi), come il tumore della mammella o dell'ovaio (anti-Yo), il microcitoma polmonare (anticorpi contro i canali del calcio voltaggio-dipendenti di tipo PQ) e il linfoma di Hodgkin (anti-Tr) (vedi Cap. 97). Un'altra sindrome paraneoplastica associata a mioclono e opsoclono si riscontra nei tumori della mammella (anti-Ri) e del polmone e nel neuroblastoma. Elevati livelli sierici di anticorpi contro la decarbossilasi dell'acido glutamico (GAD) sono stati correlati a una sindrome atassica progressiva con alterazione della deambulazione e dell'eloquio. Nel caso di tutte queste atassie paraneoplastiche, la sindrome neurologica può essere il sintomo di presentazione del cancro. Un'altra atassia progressiva immuno-mediata è associata ad anticorpi anti-gliadina (e anti-endomisio) e all'aplotipo HLA DQB1*0201; in alcuni pazienti affetti, la biopsia dell'intestino tenue rivela atrofia dei villi compatibile con un'enteropatia sensibile al glutine (vedi Cap. 288). Infine, un'atassia progressiva subacuta può essere causata da una malattia da prioni, specie quando un'eziologia infettiva, come da trasmissione da ormone della crescita umano contaminato, ne è alla base (vedi Cap. 378).

L'atassia simmetrica cronica fa ipotizzare una forma ereditaria (vedi oltre), un disturbo metabolico o un'infezione cronica. L'ipotiroidismo deve sempre essere considerato una forma rapidamente trattabile e reversibile di atassia della deambulazione. Le malattie infettive che si possono manifestare con atassia sono la sifilide meningovascolare e la tabe dorsale da degenerazione delle colonne posteriori e delle vie spinocerebellari del midollo spinale.

ATASSIA FOCALE L'atassia focale acuta è generalmente la conseguenza di una patologia cerebrovascolare, di solito un ictus ischemico o un'emorragia cerebellare. Queste lesioni provocano tipicamente sintomi cerebellari ipsilaterali alla zona del cervelletto colpita e possono associarsi a compromissione del livello di coscienza da compressione del tronco encefalico e ipertensione intracranica; possono essere presenti segni ipsilaterali d'interessamento del ponte, compresa la paralisi del VI e del VII nervo cranico. Segni focali e ingravescenti di atassia acuta devono anche far sorgere il sospetto di un ematoma sottodurale della fossa cranica posteriore, di un ascesso batterico, di un tumore cerebellare primitivo o metastatico. La tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM) sono in grado di evidenziare i processi clinicamente significativi di questo tipo. Molte di queste lesioni rappresentano vere emergenze neurologiche, poiché può verificarsi un'erniazione improvvisa in senso rostrale (attraverso il tentorio) o in direzione caudale delle tonsille cerebellari attraverso il forame magno, con conseguenze costantemente devastanti, che possono necessitare di decompressione chirurgica (vedi Cap. 269). Un linfoma o la leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) in un paziente affetto da AIDS possono manifestarsi con una sindrome cerebellare focale acuta o subacuta. Le cause croniche di atassia progressive comprendono la sclerosi multipla (vedi Cap. 375) e lesioni congenite come la malformazione di Chiari (vedi Cap. 377) e le cisti congenite della fossa posteriore (sindrome di Dandy-Walker).

ATASSIE EREDITARIE

Queste forme di atassia possono presentare modalità di trasmissione ereditaria autosomica dominante, autosomica recessiva o materna (mitocondriale). La classificazione genomica (Tab. 368-2) ha largamente sostituito la precedente, basata sulla sola espressione clinica.

Sebbene il quadro clinico sia dominato dai segni cerebellari, spesso si riscontrano anche alterazioni caratteristiche dei gangli della base, del tronco cerebrale, del midollo spinale, del nervo ottico, della retina e dei nervi pe-

* Alcune di queste, a decorso begnino reversibile, erano un tempo note come cerebellite di Leyden-Westphal. [*N.d.C.*]

** Sono state osservate cerebelliti tipo Leyden-Westphal anche nella leptospirosi. [*N.d.C.*]

TABELLA 368-1 EZIOLOGIA DELL'ATASSIA CEREBELLARE

Interessamento simmetrico e progressivo			Segni focali e cerebellari unilaterali		
Acuta (da ore a giorni)	**Subacuta (da giorni a settimane)**	**Cronica (da mesi ad anni)**	**Acuta (da ore a giorni)**	**Subacuta (da giorni a settimane)**	**Cronica (da mesi ad anni)**
Intossicazione: alcol, litio, difenildantoina (fenitoina), barbiturici (anamnesi e screening tossicologico positivi)	Intossicazione da mercurio, solventi, benzina, colla, chemioterapici	Sindromi paraneoplastiche Sindrome da anticorpi antigliadina Ipotiroidismo	Vascolare: infarto cerebellare, emorragia o ematoma subdurale Infettiva: ascesso cerebellare (lesione espansiva alla RM o alla TC, anamnesi positiva)	Neoplasie: glioma cerebellare o metastasi (evidenza di lesione espansiva alla RM o alla TC) Malattie demielinizzanti: sclerosi multipla (anamnesi, liquor, RM compatibili)	Gliosi stabile secondaria a lesioni vascolari o a placche di demielinizzazione (lesioni di dimensioni stabili alla RM o alla TC da alcuni mesi)
Cerebellite virale acuta (liquor con segni di infezione virale) Sindrome postinfettiva	Deficit nutrizionale su base alcolica (deficit di vitamine B_1 e B_{12}) Malattia di Lyme	Malattie ereditarie Tabe dorsale (sifilide terziaria) Tossicità da fenitoina		Leucoencefalopatia AIDS-correlata (positività al test per l'HIV, conta dei linfociti CD4+)	Malattie congenite: malformazione di Arnold Chiari o di Dandy-Walker (evidenziate da una RM o da una TC)

Abbreviazioni: TC, tomografia computerizzata; RM, risonanza magnetica; HIV, virus dell'immunodeficienza umana.

TABELLA 368-2 CLASSIFICAZIONE DELLE ATASSIE SPINOCEREBELLARI

Nome	Locus cromosomico	Fenotipo
SCA1 (autosomica dominante di tipo 1)	6p22-p23 con ripetizioni CAG (esonico): proteina acida nucleare ricca in leucina (LANP), proteina di interazione regione-specifica Atassina-1	Atassia con oftalmoparesi, segni piramidali ed extrapiramidali
SCA2 (autosomica dominante di tipo 2)	12q23-q24.1con ripetizioni CAG (esonico) Atassina-2	Atassia con movimenti saccadici lenti e minimi segni piramidali ed extrapiramidali
SCA3 o malattia di Machado-Joseph (autosomica dominante di tipo 3)	14q24.3-q32 con ripetizioni CAG (esonico): ubiquitin proteasi (inattiva con espansione poliglutaminica): alterato turnover delle proteine cellulari per disfunzione del proteasoma MJD-atassina-3	Atassia con oftalmoparesi e segni piramidali ed extrapiramidali e amiotrofia di grado variabile
SCA4 (autosomica dominante di tipo 4)	16q22.1-ter: proteina membro 4 della famiglia G contenente un dominio omologo alla plecstrina; (PLFKHG4: puratrofina-1; proteina associata ad atrofia delle cellule di Purkinje-1 comprendente la ripetizione simil-spectrina e il fattore di scambio guanin-nucleotidico GFF per le Rho GTPasi)	Atassia con movimenti oculari nella norma, neuropatia sensitiva assonale e segni piramidali
SCA5 (autosomica dominante di tipo 5)	11p12-q12: mutazioni della spectrina β-III (SPTRN2): stabilizza il trasportatore del glutamato EAAT4; discendenti del Presidente Abramo Lincoln	Atassia e disartria
SCA6 (autosomica dominante di tipo 6)	19p13.2 con ripetizioni CAG nel gene del canale del calcio voltaggio-dipendente α_{1A} (esoniche): proteina CACNA1A, subunità del canale del calcio di tipo P/Q	Atassia, disartria, nistagmo, lieve perdita della sensibilità propriocettiva
SCA7 (autosomica dominante di tipo 7)	3p14.1-p21.1 con ripetizioni CAG (esonico): atassina-7; subunità di GCN5, complessi contenenti l'istone acetiltransferasi; proteina legante l'atassina-7; proteina associata a Cbl (CAP; SH3D5)	Oftalmoparesi, calo del visus, atassia, disartria, risposta plantare in estensione, degenerazione pigmentaria della retina
SCA8 (autosomica dominante di tipo 8)	13q21 con ripetizioni CTG; non codificante: regione 3′ non trasdotta dell'RNA trascritto	Atassia della marcia, disartria, nistagmo, spasticità agli arti inferiori e ridotta pallestesia
SCA10 (autosomica dominante di tipo 10)	22q13; ripetizione pentanucleotidica ATTCT: introne 9 non codificante	Atassia della marcia, disartria, nistagmo; crisi epilettiche parziali complesse e motorie generalizzate; polineuropatia
SCA11 (autosomica dominante di tipo 11)	15q14-q21.3 da studi di linkage	Atassia della marcia e degli arti lentamente progressiva, disartria, nistagmo verticale, iperriflessia
SCA12 (autosomica dominante di tipo 12)	5q31-q33 da studi di linkage; ripetizione CAG; proteina fosfatasi 2A, subunità B regolatoria (PPP2B2B); proteina PP2A serina/treonina fosfatasi	Tremore, riduzione dei movimenti, aumento dei riflessi, distonia, atassia, disautonomia, demenza, disartria
SCA13 (autosomica dominante di tipo 13)	19q13.3-q14.4	Atassia degli arti inferiori>superiori; disartria; nistagmo orizzontale; ritardo dello sviluppo psicomotorio; iperreflessia osteotendinea; RM: atrofia cerebellare e pontina
SCA14 (autosomica dominante di tipo 14)	19q-13.4; proteinchinasi Cγ (PRKCG), mutazioni missenso che comprendono una delezione in-frame e una mutazione a un sito di splicing tra le altre; serina/treoninchinasi	Atassia della marcia e degli arti inferiori>superiori; disartria; atassia pura a esordio più tardivo; mioclono; tremore del capo e degli arti; iperreflessia achillea; occasionali distonia e neuropatia sensitiva
SCA15 (autosomica dominante di tipo 15)	3p24.2-3pter	Atassia della marcia e degli arti, disartria; nistagmo; RM: atrofia del verme superiore; risparmio degli emisferi e delle tonsille
SCA16 (autosomica dominante di tipo 16)	8q22.1-24.1	Atassia cerebellare pura e tremore del capo, atassia della marcia e disartria; nistagmo orizzontale evocato dallo sguardo; RM: atrofia cerebellare; non modificazioni a carico del troncoencefalo
SCA17 (autosomica dominante di tipo 17)	6q27; espansione CAG nel gene per la proteina legante TATA (*TBP*)	Atassia della marcia, demenza, parkinsonismo, distonia, corea, epilessia; iperreflessia; disartria e disfagia; RM: atrofia cerebrale e cerebellare
SCA18 (autosomica dominante di tipo 18)	7q22-q32	Atassia; neuropatia sensitivo/motoria; tremore del capo; disartria; risposte plantari in estensione in alcuni pazienti; neuropatia assonale sensitiva; denervazione all'EMG; RM: atrofia cerebellare
SCA19 (autosomica dominante di tipo 19)	1p21-q21	Atassia, tremore, declino cognitivo, mioclono; RM: atrofia cerebellare
SCA20 (assegnata)	Cromosoma 11	Disartria; atassia della marcia-saccadizzazione dei movimenti di pursuit; tremore palatale; calcificazione dei dentati alla TC; RM: atrofia cerebrale
SCA21 (autosomica dominante di tipo 21)	7p21.3-p15.1	Atassia, disartria, caratteristiche extrapiramidali, come acinesia, rigidità, tremore, deficit cognitivo; riflessi osteotendinei ipovalidi; RM: atrofia cerebellare, normale aspetto di gangli della base e troncoencefalo
SCA22 (autosomica dominante)	1p21-q23	Atassia cerebellare pura; disartria; disfagia; nistagmo; RM: atrofia cerebellare
SCA23 (autosomica dominante)	20p1.3-12.3	Atassia della marcia e degli arti; disartria; nistagmo e dismetria oculare; ipopallestesia agli arti inferiori; risposte plantari in estensione; RM: atrofia cerebellare
SCA25 (autosomica dominante)	2p15-p21	Atassia, nistagmo; ipopallestesia ai piedi; anestesia dolorifica in alcuni; dolore addominale; nausea e vomito possono essere importanti; assenza dei riflessi achillei; potenziali di azione sensitivi assenti; RM: atrofia cerebellare e aspetto normale del troncoencefalo
SCA26 (autosomica dominante)	19p13.3	Atassia della marcia e degli arti; disartria; nistagmo; RM: atrofia cerebellare
SCA27 (autosomica dominante)	13q34; proteina fattore di crescita fibroblastico 14; mutazione F145S; ridotta stabilità del prodotto proteico	Tremore al capo e alle estremità e discinesie orofacciali; atassia degli arti superiori > arti inferiori; atassia della marcia; disartria; nistagmo; sintomi psichiatrici; deficit cognitivo; RM: atrofia cerebellare

(*Segue*)

TABELLA 368-2 CLASSIFICAZIONE DELLE ATASSIE SPINOCEREBELLARI (CONTINUA)

Nome	Locus cromosomico	Fenotipo
SCA28 (autosomica dominante)	18p11.22-q11.2	Atassia della marcia e degli arti; disartria; nistagmo; oftalmoparesi; iperreflessia agli arti inferiori e risposte plantari in estensione; MRI: atrofia cerebellare
Atrofia dentatorubropallidoluisiana (autosomica dominante)	12p13.31 con ripetizioni CAG (esonico) Atrofina	Atassia, coreoatetosi, distonia, epilessia, mioclono, demenza
Atassia di Friedreich (autosomica recessiva)	9q13-q21.1 con ripetizioni GAA introniche, nell'introne al termine dell'esone 1 Deficit di fratassina; anomala regolazione del metabolismo mitocondriale del ferro; il ferro si accumula nei mitocondri dei lieviti mutati	Atassia, areflessia, risposte plantari in estensione, deficit del senso di posizione, miocardiopatia, diabete mellito, scoliosi, deformità del piede; atrofia ottica: forma a esordio tardivo verso i 50 anni, con conservazione dei riflessi osteotendinei, progressione più lenta, deformità scheletriche più lievi, associata a un numero intermedio di ripetizioni GAA e missense in un solo allele della fratassina
Atassia di Friedreich (autosomica recessiva)	8q13.1-q13.3 (deficit di a-TTP)	Fenotipo simile a quello associato a mutazioni che mappano sul cromosoma 9q, ma associato a deficit di vitamina E
Neuropatia sensitiva atassica e oftalmoparesi (SANDO) con disartria (autosomica recessiva)	15q25; mutazioni nel gene della DNA polimerasi-gamma (POLG) che determina delezioni nel mtDNA	Atassia a esordio in età giovane-adulta, neuropatia sensitiva, oftalmoparesi, perdita dell'udito, sintomi gastrici; una variante di oftalmoplegia esterna progressiva; RM: alterazioni in sede cerebellare e talamica; lieve aumento di lattato e creatin chinasi
Sindrome di von Hippel-Lindau (autosomica dominante)	3p26-p25	Emangioblastoma cerebellare; feocromocitoma
Mioclono baltico (Unverricht-Lundborg) (recessiva)	21q22.3; cistatina B; ripetizione in tandem in eccesso di 12 paia di basi	Mioclono, epilessia; atassia a esordio tardivo; risposta ad acido valproico, clonazepam e fenobarbital
Sindrome di Marinesco-Sjogren (recessiva)	5q31; proteina SIL 1, fattore di scambio nucleotidico per la proteina heat-shock 70 (HSP70); chaperone HSPA5; duplicazione tetranucleotidica in omozigosi nell'esone 6; esistono anche eterozigoti composti	Atassia, disartria, nistagmo; ritardo psicomotorio; rabdomiolisi dopo infezioni virali; debolezza; ipotonia; areflessia; cataratta in età infantile; bassa statura; cifoscoliosi; contratture; ipogonadismo
Atassia spastica autosomica recessiva di Charlevoix-Saguenay (ARSACS)	Cromosoma 13q12; gene SACS; perdita di attività del peptide Sacsina	Atassia a esordio infantile, spasticità, disartria, atrofia muscolare distale, deformità del piede, strie retiniche, prolasso della valvola mitrale
Sindrome di Kearns-Sayre (sporadica)	Delezione di mtDNA e mutazioni diplicate	Ptosi, oftalmoplegia, degenerazione pigmentosa della retina, miocardiopatia, diabete mellito, sordità, arresto cardiaco, aumento della protidorrachia, atassia
Sindrome con epilessia mioclonica e fibre muscolari ragged red (MERRF) (ereditarietà matrilineare)	Mutazione nel mtDNA del tRNA della lisina in posizione 8344; mutazione anche in posizione 8356	Epilessia mioclonica, miopatia a fibre ragged red, atassia
Sindrome con encefalopatia mitocondriale, acidosi lattica e ictus (MELAS) (ereditarietà matrilineare)	Mutazione del tRNA della leucina in posizione 3243; mutazione anche in posizione 3271 e 3252	Cefalea, ictus, acidosi lattica, atassia
Neuropatia; atassia; retinite pigmentosa (NARP)	ATPasi 6 (Complesso 5); mutazione puntiforme del mtDNA in posizione 8993	Neuropatia; atassia; retinite pigmentosa; demenza; crisi epilettiche
Atassia episodica di tipo 1 (EA-1) (autosomica dominante)	12p13; gene del canale del potassio voltaggio-dipendente *KCNA1*; mutazione Phe249Leu; sindrome variabile	Atassia episodica della durata di minuti; scatenata da soprassalto o esercizio; con miochimie a volto e mano; i segni cerebellari non sono progressivi; movimenti coreoatetosici; risposta alla fenitoina
Atassia episodica di tipo 2 (EA-2) (autosomica dominante)	19p-13 (*CACNA1A*) (allelica con SCA6) (subunità del canale del calcio voltaggio-dipendente α_{1A}); mutazioni puntiformi o piccole delezioni; allelica a SCA6 ed emicrania emiplegica familiare	Atassia episodica della durata di giorni; scatenata da stress, affaticamento; associata a nistagmo nello sguardo verso il basso; nistagmo; vertigine; vomito; cefalea; esito in atrofia cerebellare; segni cerebellari progressivi; risposta all'acetazolamide
Atassia episodica di tipo 3 (autosomica dominante)	1q42	Atassia episodica; da un minuto a più di 6 ore; indotta dal movimento; vertigine e tinnito; cefalea; risposta all'acetazolamide
Atassia episodica di tipo 4 (autosomica dominante)	Non mappata	Atassia episodica; vertigine; diplopia; rallentamento dei movimenti oculari di pursuit; non risposta all'acetazolamide
Atassia episodica di tipo 5 (autosomica dominante)	2q22-q23; proteina CACNB4β4	Atassia episodica; durata da ore a settimane; crisi epilettiche
Atassia episodica di tipo 6	5p13; SLC1A3: trasportatore del glutamato negli astrociti	Atassia episodica; durata <24 ore; crisi epilettiche; deficit cognitivo
Atassia episodica di tipo 7 (autosomica dominante)	19q13	Atassia episodica; durata <24 ore; vertigine; debolezza
Atassia episodica con epilessia, emicrania ed emiplegia alternante (autosomica dominante)	SLC1A3; 5p13; proteina EAAT1; mutazioni missense; trasportatore gliale del glutamato (GLAST); 1047 C a G; da prolina ad arginina	Atassia della durata di 2-4 giorni; ipotonia episodica; ritardo nella acquisizione delle tappe motorie; crisi epilettiche; emicrania; emiplegia alternante; lieve atassia del tronco; coma; innescata da una malattia febbrile; RM: atrofia cerebellare
Sindrome dell'X-fragile tremore/atassia (FXTAS) X-linked dominante	Xq27.3; espansione CGG con permutazione nel gene FMR1; espansioni di 55-200 ripetizioni nella regione 5′ non trasdotta dell'mRNA di FMR-1; presunto effetto dominante tossico dell'RNA	Atassia a esordio tardivo con tremore, deficit cognitivo, occasionale parkinsonismo; tipicamente colpito il sesso maschile, sebbene siano riportati anche casi di sesso femminile; la sindrome desta grave preoccupazione se l'uomo affetto ha un nipote con ritardo mentale; RM: iperintensità di segnale in T2 nei peduncoli cerebellari medi, atrofia cerebellare e occasionale atrofia cerebrale diffusa
Atassia teleangectasia (autosomica recessiva)	11q22-23; gene *ATM* per la regolazione del ciclo cellulare; segnale di trasduzione fitogeno e ricombinazione meiotica	Teleangectasia, atassia, disartria, infezioni polmonari, neoplasie del sistema linfatico; deficit di IgA e IgG; diabete mellito, neoplasia della mammella
Atassia cerebellare a esordio precoce con riflessi osteotendinei conservati (autosomica recessiva)	13q11-12	Atassia; neuropatia; riflessi osteotendinei conservati; alterazione delle funzioni cognitive e visuospaziali; RM: atrofia cerebellare
Atassia con aprassia oculomotoria (AOA1) (autosomica recessiva)	9p13; proteina membro della superfamiglia triade istidina; ruolo nella riparazione del DNA	Atassia; disartria; dismetria degli arti; distonia; aprassia oculomotoria; atrofia ottica; neuropatia motoria; sviluppo tardivo di ipopallestesia

(*Segue*)

TABELLA 368-2 CLASSIFICAZIONE DELLE ATASSIE SPINOCEREBELLARI (CONTINUA)

Nome	Locus cromosomico	Fenotipo
Atassia con aprassia oculomotoria 2 (AOA2) (autosomica recessiva)	9q34; proteina senatassina coinvolta nella maturazione e terminazione dell'RNA; superfamiglia 1 della elicasi	Atassia della marcia; coreoatetosi; distonia; neuropatia; perdita della pallestesia e statochinestesia e lieve ipoestesia tattile; riflessi osteotendinei assenti agli arti inferiori; risposta plantare in estensione
Atassia cerebellare con deficit muscolare di coenzima Q10 (autosomica recessiva)	9p13	Atassia; ipotonia; crisi epilettiche; ritardo mentale; aumento dei riflessi osteotendinei; risposta plantare in estensione; livelli ridotti di coenzima Q10 e in circa il 25% dei pazienti blocco del trasferimento degli elettroni al complesso 3; possibile risposta al coenzima Q
Sindrome di Joubert (autosomica recessiva)	9q34.3	Atassia, ptosi, ritardo mentale; aprassia oculomotoria; nistagmo; retinopatia; protrusione ritmica della lingua; iperpnea o apnea episodica; fossette al polso e ai gomiti; telecanto; micrognazia
Anemia sideroblastica e atassia spinocerebellare (autosomica recessiva)	Xq13; ATP-binding cassette 7 (ABCB7; ABC7) transporter; membrana mitocondriale interna; omeostasi del ferro; trasporto dalla matrice allo spazio intermembrana	Atassia; aumento dei livelli della protoporfirina libera eritrocitaria; sideroblasti ad anello nel midollo osseo; pazienti di sesso femminile eterozigoti possono presentare lieve anemia, ma non atassia
Atassia spinocerebellare a esordio infantile di Nikali et al. (autosomica recessiva)	10q23.3-q24.1; proteina twinkle (gene); mutazione omozigote missense Tyr508Cys	Atassia infantile; neuropatia sensitiva; atetosi; ipoacusia; riduzione dei riflessi osteotendinei; oftalmoplegia; atrofia ottica; ipogonadismo primitivo nel sesso femminile
Ipoceruloplasminemia con atassia e disartria (autosomica recessiva)	Gene della ceruloplasmina; 3q23-q25 (trp 858 ter)	Atassia della marcia e disartria; iperreflessia; atrofia cerebellare alla RM; depositi di ferro in cervelletto, gangli della base, talamo e fegato; esordio nella quarta decade
Atassia spinocerebellare con neuropatia (SCAN1) (autosomica recessiva)	Tirosil-DNA fosfodiesterasi-1 (TDP-1) 14q31-q32	Esordio nella seconda decade; atassia della marcia, disartria, crisi epilettiche, dismetria; RM: atrofia del verme cerebellare

Abbreviazioni: RM, risonanza magnetica.

riferici. In grandi famiglie con atassia a ereditarietà dominante, è possibile osservare diversi gradi di malattia che vanno da manifestazioni puramente cerebellari a quadri misti di interessamento cerebellare e del tronco encefalico, sindrome cerebellare e dei gangli della base, segni di interessamento del midollo spinale o dei nervi periferici. In rari casi può anche essere presente demenza. Nelle famiglie con atassia a ereditarietà dominante il quadro clinico può essere omogeneo, ma talvolta la maggior parte dei membri affetti mostra una sindrome caratteristica, mentre altri membri presentano un fenotipo completamente differente.

ATASSIE AUTOSOMICHE DOMINANTI

Le atassie autosomiche spinocerebellari (*spinocerebellar ataxias*, SCA) comprendono varie forme: dalla SCA di tipo 1 alla SCA28, l'atrofia dentatorubropallidoluysiana (DRPLA) e l'atassia episodica di tipo 1 e 2 (Tab. 368-2). SCA1, SCA2, SCA3 (malattia di Machado-Joseph [*Machado-Joseph disease*, MJD]), SCA6, SCA7 e SCA17 sono causate dall'espansione della tripletta CAG in differenti geni. SCA8 è dovuta all'espansione della tripletta CTG ripetuta non trasdotta, SCA12 è correlata alla ripetizione della tripletta CAG non trasdotta e SCA10 è causata dalla ripetizione di un pentanucleotide non trasdotto. I fenotipi clinici di queste SCA si sovrappongono. L'analisi del genotipo è diventata il "gold standard" per la diagnosi e la classificazione di queste forme. La tripletta CAG codifica per la glutamina e l'espansione della ripetizione della tripletta dà luogo alla sintesi di proteine con espansione di un tratto poliglutaminico, denominate *atassine*, che producono un patologico aumento di funzione che si trasmette con ereditarietà autosomica dominante. Sebbene il fenotipo sia variabile per ogni singola patologia genica, per ogni forma di atassia si riscontra un pattern di perdita neuronale con gliosi che è relativamente unico. Studi immunoistochimici e biochimici hanno dimostrato un accumulo di specifiche proteine mutanti con tratti poliglutaminici espansi contenenti atassine nel citoplasma (SCA2), nel neurone (SCA1, MJD e SCA7) e nucleolari (SCA7). Le atassine con più di 40 poliglutamine espanse, sono potenzialmente tossiche per i neuroni per una serie di motivi, tra cui: elevati livelli di espressione genica della atassina poliglutaminica mutante nei neuroni colpiti; modificazione conformazionale della proteina aggregata in una struttura a β-foglietto; anomalo trasporto dell'atassina nel nucleo (SCA1, MJD, SCA7); legame ad altre proteine poliglutaminiche, compresa la proteina di trascrizione TATA-legante e la proteina CREB-legante, con compromissione delle loro funzioni; alterazione dell'efficienza del sistema ubiquitina-proteasoma di turnover proteico; induzione di apoptosi neuronale. Il fenomeno dell'insorgenza in età più precoce (anticipazione), con maggiore aggressività della malattia nelle generazioni successive, è causato da un'ulteriore espansione della tripletta CAG, con conseguente aumento del numero di poliglutamine nell'atassina mutante. Qui di seguito sono trattate le caratteristiche salienti dei disturbi più comuni.

SCA1 La SCA1 veniva in passato definita *atrofia olivopontocerebellare*, ma i dati genomici hanno dimostrato che questa entità clinica è legata a numerosi genotipi differenti con caratteristiche cliniche che si sovrappongono.

SEGNI E SINTOMI La SCA1 è caratterizzata dallo sviluppo, nei primi anni della vita adulta o nella mezza età, di un'atassia cerebellare progressiva che interessa il tronco e gli arti, con compromissione dell'equilibrio e della deambulazione, rallentamento dei movimenti volontari, parola scandita, movimenti nistagmoidi degli occhi e tremore oscillatorio del capo e del tronco. A volte possono essere presenti disartria, disfagia, paralisi dell'oculomozione e del nervo facciale e, sebbene raramente, lieve demenza. Tra i sintomi extrapiramidali si osservano rigidità, volto inespressivo e tremore di tipo parkinsoniano. I riflessi osteotendinei sono generalmente nella norma, ma possono essere assenti il riflesso patellare e achilleo, mentre la risposta plantare può essere in estensione. La demenza, se presente, è di lieve entità. Frequenti sono i disturbi sfinterici con incontinenza urinaria e talvolta fecale. L'atrofia cerebellare e quella del tronco encefalico risultano evidenti alla RM (Fig. 368-1).

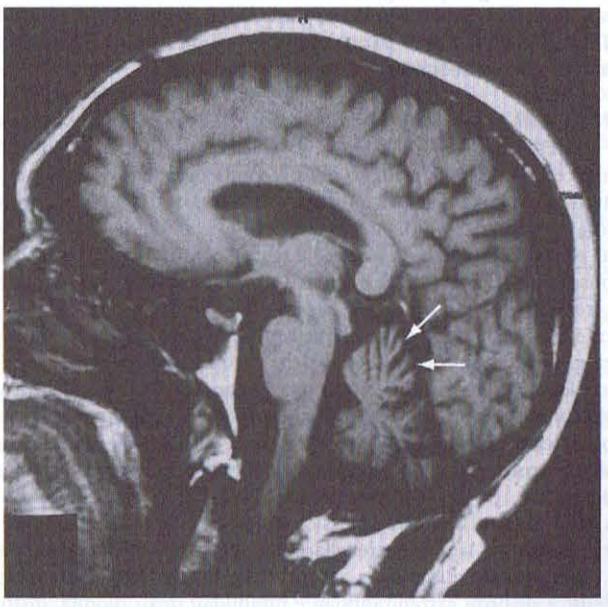


FIGURA 368-1 RM sagittale dell'encefalo di un uomo di 60 anni con atassia della marcia e disartria dovuta a SCA1; si noti l'atrofia cerebellare (*frecce*).

Gli studi autoptici evidenziano un marcato restringimento della parte ventrale del ponte, scomparsa dell'eminenza olivare e atrofia del cervelletto. All'esame istologico si rileva una perdita di entità variabile delle cellule di Purkinje, con riduzione delle cellule dello strato molecolare e granulare, demielinizzazione del peduncolo cerebellare medio e degli emisferi cerebellari e notevole perdita neuronale nei nuclei olivare e pontini. Nelle forme con sintomi extrapiramidali possono essere presenti degenerazione dello striato, in particolare del putamen, nonché perdita di cellule pigmentate nella substantia nigra. È spesso presente una degenerazione più diffusa nell'ambito del sistema nervoso centrale (comprese le colonne posteriori e le fibre spinocerebellari).

CONSIDERAZIONI GENETICHE Il prodotto genico della SCA1 è una nuova proteina denominata atassina-1, la cui funzione è sconosciuta. L'allele mutante presenta 40 triplette GAG localizzate nella regione codificante del gene, mentre gli alleli dei soggetti sani hanno un numero di ripetizioni inferiore o uguale a 36. Sono stati osservati alcuni pazienti con 38-40 ripetizioni della tripletta CAG. Esiste una correlazione diretta fra aumento del numero di ripetizioni e abbassamento dell'età di esordio della SCA1. I pazienti più giovani presentano un numero più elevato di ripetizioni e nelle generazioni successive si osserva il fenomeno dell'anticipazione. Geni transgenici portatori del gene SCA1 sviluppano atassia e alterazioni patologiche delle cellule di Purkinje. Pertanto, per l'avvio del processo patogenetico, benché la localizzazione nucleare dell'atassina-1 sia necessaria, nei topi transgenici l'aggregazione nucleare di questa proteina non è indispensabile.

SCA2 • ***SEGNI E SINTOMI*** Nella popolazione di Cuba e India è stato descritto un altro fenotipo clinico, definito SCA2. Questi pazienti discendono probabilmente da un antenato comune e potrebbero rappresentare il più grande gruppo omogeneo di pazienti atassici finora descritto. L'età di esordio varia da 2 a 65 anni ed esiste una considerevole variabilità nell'ambito delle famiglie. Benché i reperti neuropatologici e clinici siano compatibili con la diagnosi di SCA1, compresi lenti movimenti saccadici, atassia, disartria, la presenza di rigidità parkinsoniana, pallore della papilla ottica, lieve spasticità e degenerazione retinica fa ritenere che la SCA2 rappresenti una forma distinta di malattia degenerativa cerebellare.

CONSIDERAZIONI GENETICHE Il gene delle famiglie affette da SCA2 contiene delle espansioni della tripletta CAG che codificano per una proteina poliglutaminica, l'atassina-2. I normali alleli contengono da 15 a 32 ripetizioni, mentre gli alleli mutanti ne contengono da 35 a 77.

SCA3 o malattia di Machado-Joseph Si tratta di una forma di atassia spinocerebellare acquisita osservata originariamente nei portoghesi e nei loro discendenti nel New-England e in California e successivamente riscontrata anche in famiglie portoghesi, australiane, brasiliane, canadesi, cinesi, francesi, inglesi, indiane, israeliane, giapponesi, spagnole, degli Stati Uniti e di Taiwan. Nella maggior parte delle popolazioni si tratta della forma più comune di atassia ereditaria autosomica dominante.

SEGNI E SINTOMI Sono state descritte tre forme. La malattia di Machado-Joseph (MJD) di tipo I (sclerosi laterale amiotrofica-parkinsonismo-distonia) esordisce nella prima o nella seconda decade di vita ed è caratterizzata da debolezza e spasticità degli arti, soprattutto inferiori, associata spesso a distonia del volto, del collo e delle estremità, deambulazione rallentata e rigida con andatura a base allargata e continue oscillazioni del corpo conseguenti alla spasticità più che a una vera atassia. Sono frequenti il clono rotuleo, il clono achilleo e la risposta plantare in estensione. Non è presente titubazione del tronco. L'ipostenia e la spasticità della muscolatura faringea causano spesso difficoltà della parola e della deglutizione. Particolare rilevanza hanno il nistagmo su un piano orizzontale e verticale, la perdita dei movimenti saccadici rapidi e i deficit dei movimenti oculari sul piano verticale. Fascicolazioni e miochimie al volto, fascicolazioni della lingua senza atrofia, oftalmoparesi ed esoftalmo sono frequenti e compaiono precocemente.

La MJD di tipo II, o forma atassica, è la variante più frequente ed è caratterizzata da veri sintomi cerebellari quali disartria, atassia della marcia e delle estremità. Esordisce dalla seconda alla quarta decade contemporaneamente a disturbi extrapiramidali e piramidali quali rigidità, distonia e spasticità. Sono presenti, inoltre, oftalmoparesi, deficit dei movimenti oculari di verticalità, fascicolazioni del volto e della lingua. La MJD di tipo II deve essere differenziata dalla SCA1 e dalla SCA2, disturbi che presentano caratteristiche cliniche simili.

La MJD di tipo III (atassica-miotrofica) esordisce dalla quinta alla settima decade ed è caratterizzata da un interessamento cerebellare globale con disartria, atassia della marcia e degli arti. È presente una neuropatia periferica che si manifesta con riduzione della sensibilità dolorifica, tattile, vibratoria e di posizione. I riflessi tendinei sono ridotti o assenti e non sono presenti segni di interessamento extrapiramidale e piramidale.

L'età media di esordio è inferiore a 25 anni e la morte sopraggiunge nel giro di 25 anni a causa della progressiva disabilità, soprattutto nelle forme di tipo I e II. Le funzioni cognitive sono completamente conservate.

I principali reperti anatomopatologici consistono in una deplezione neuronale di grado variabile con gliosi a livello del corpo striato, notevole perdita neuronale in corrispondenza della pars compacta della substantia nigra, lieve deplezione nel nucleo dentato del cervelletto, nel nucleo rosso, nella corteccia cerebellare, nel nucleo dentato e nei nuclei dei nervi cranici, nonché perdita di cellule di Purkinje. Il risparmio del nucleo olivare consente di differenziare questa atassia dalle altre forme di atassia ereditaria.

CONSIDERAZIONI GENETICHE Il locus genetico per la MJD è stato mappato sul cromosoma 14q24.3-q32. Nel gene della MJD sono presenti ripetizioni instabili della tripletta CAG, che codificano per una proteina contenente poliglutamina, detta atassina-3 o atassina-MJD. Una maggiore precocità dell'età di esordio si associa a ripetizioni più lunghe. Gli alleli presenti nei soggetti normali hanno da 12 a 37 ripetizioni, mentre gli alleli della MJD ne hanno da 60 a 84. Gli aggregati di atassina-3 (MJD-atassina) contenenti poliglutamine sono stati descritti nei nuclei dei neuroni in degenerazione. La MJD-atassina codifica per una ubiquitin-proteasi, che risulta inattivata dalla presenza delle poliglutamine espanse. La funzione del proteasoma è alterata, dando luogo a un'anomala clearance delle proteine e a perdita dei neuroni cerebellari.

SCA6 Lo screening genomico alla ricerca di ripetizioni della tripletta CAG in altre famiglie con atassia autosomica dominante e deficit sensitivo di tipo vibratorio e propriocettivo ha permesso di individuare un altro locus. È interessante il fatto che differenti mutazioni nello stesso gene, responsabile della sintesi della subunità α_{1A} dei canali del calcio voltaggio-dipendenti (CACNLIA4), detto anche gene *CACNA1A* e localizzato sul cromosoma 19p13, provocano differenti disturbi clinici. L'espansione delle ripetizioni CAG (da 21 a 27 triplette nei pazienti, da 4 a 16 nei soggetti normali) dà luogo a una forma di atassia progressiva a esordio tardivo, con degenerazione cerebellare. Mutazioni "missense" in questo gene danno origine a emicrania emiplegica familiare; mutazioni "nonsense", che interrompono la sintesi proteica del prodotto del gene, provocano atassia cerebellare parossistica episodica o atassia episodica. Alcuni pazienti affetti da emicrania emiplegica familiare sviluppano atassia progressiva e presentano anche atrofia cerebellare.

SCA7 Questa malattia si differenzia da tutte le altre SCA per la presenza di degenerazione pigmentosa della retina. Le alterazioni del visus si manifestano inizialmente come cecità ai colori blu-giallo ed evolvono a deficit visivo franco con degenerazione maculare. Da quasi tutti gli altri punti di vista, la SCA7 assomiglia a molte altre SCA, nelle quali l'atassia è accompagnata da vari segni non cerebellari, come oftalmoparesi e riflessi plantari in estensione. Il difetto genetico consiste in un'espansione ripetuta della tripletta CAG nel gene SCA7 nel cromosoma 3p14-p21.1. Le dimensioni dell'espansione sono estremamente variabili. In accordo con tale dato, la gravità dei riscontri clinici varia dall'assenza praticamente totale di sintomi all'insorgenza tardiva di sintomatologia lieve, fino a una malattia grave ed aggressiva, a rapida evouzione, nei bambini. È stata segnalata una spiccata anticipazione, soprattutto in caso di trasmissione paterna. La proteina patologica, atassina-7, forma aggregati nei nuclei dei neuroni colpiti; tale fenomeno è stato descritto anche per la SCA1 e la SCA3-MJD.

SCA8 Questa forma di atassia è causata da un'espansione ripetuta della tripletta CTG in una regione non tradotta di un gene situato sul cromosoma 13q21. Nella trasmissione vi è una notevole influenza materna, che forse riflette contrazioni della ripetizione nel corso della spermatogenesi. La mutazione ha penetranza incompleta. I sintomi consistono in disartria lentamente progressiva ed atassia della marcia, che esordiscono intorno ai 40 anni d'età (range fra i 20 e i 65 anni). Altre caratteristiche cliniche sono nistagmo, spasticità degli arti inferiori e ridotta sensibilità vibratoria. I soggetti colpiti in modo grave non sono più in grado di camminare entro la

quarta-sesta decade. La RM evidenzia atrofia cerebellare. Il meccanismo patogenetico della malattia implica forse un effetto "tossico" dominante a livello di RNA, come accade nella distrofia miotonica.

Atrofia dentatorubropallidoluysiana Si tratta di un disturbo con manifestazioni cliniche variabili, caratterizzato da atassia progressiva, coreoatetosi, distonia, crisi epilettiche, mioclono e demenza. La DRPLA è causata dalla presenza di ripetizioni instabili della tripletta CAG dell'"open reading frame" di un gene denominato *atrofina*, localizzato sul cromosoma 12p12-ter. Le espansioni più ampie si riscontrano nei pazienti con esordio più precoce della malattia. Il numero di ripetizioni è superiore o uguale a 49 nei pazienti affetti da DRPLA, mentre è inferiore o uguale a 26 nei soggetti normali. È presente il fenomeno dell'anticipazione nelle generazioni successive, con un esordio progressivamente più precoce della malattia, in associazione a un aumento del numero di ripetizioni CAG nei bambini che ereditano la patologia dal padre. Una famiglia ben caratterizzata della Carolina del Nord presenta una variante fenotipica nota come *sindrome di Haw River*, ora riconosciuta come causata dalla mutazione DRPLA.

Atassia episodica I tipi 1 e 2 di questa malattia sono rappresentati da due rari disturbi a ereditarietà dominante, che sono stati mappati sul cromosoma 12p (un gene che codifica per un canale del potassio) per il tipo 1 e sul 19p per il tipo 2. I pazienti colpiti da atassia episodica di tipo 1 (AE-1) presentano brevi episodi di atassia con miochimia e nistagmo della durata di pochi minuti. Gli episodi possono essere scatenati da trasalimento, improvvisi cambiamenti della postura ed esercizio fisico. L'acetazolamide e gli anticonvulsivanti possono avere un effetto terapeutico. I pazienti affetti da AE-2 presentano episodi di atassia con nistagmo che possono durare ore o giorni; le cause scatenanti possono essere costituite da stress, esercizio fisico o affaticamento eccessivo. L'acetazolamide può essere efficace nel far regredire l'alcalosi intracellulare relativa identificata dalla spettroscopia con RM. Codoni di stop da mutazioni "nonsense" responsabili della AE-2 sono stati identificati nel gene *CACNA1A* che codifica per la subunità α_{1A} del canale del calcio voltaggio-dipendente (vedi sopra, "SCA6").

ATASSIE AUTOSOMICHE RECESSIVE

Atassia di Friedreich Questa è la forma più comune di atassia ereditaria e comprende la metà di tutti i casi di questo tipo. Può manifestarsi in forma classica o in associazione con una sindrome da deficit di vitamina E geneticamente determinata; le due malattie sono clinicamente indistinguibili.

SEGNI E SINTOMI L'atassia di Friedreich esordisce solitamente prima dei 25 anni con instabilità della deambulazione, frequenti cadute e titubazione. Gli arti inferiori sono maggiormente interessati rispetto a quelli superiori. Occasionalmente il sintomo di esordio è costituito da disartria, mentre in rari casi la malattia si rende manifesta con una scoliosi progressiva, deformità del piede, nistagmo o cardiopatia.

L'esame neurologico evidenzia la presenza di nistagmo, perdita dei movimenti oculari saccadici, incertezza nella deambulazione, disartria, dismetria degli arti e movimenti atassici del tronco e delle braccia. In genere la risposta plantare è in estensione, il tono muscolare è nella norma, i riflessi tendinei sono assenti ed è presente una ipostenia prevalentemente distale. È presente una perdita della sensibilità vibratoria e propriocettiva. L'età media al momento dell'exitus è 35 anni. La prognosi è migliore nelle donne rispetto agli uomini.

Nel 90% dei pazienti si ha interessamento cardiaco: sono stati descritti cardiomegalia, ipertrofia simmetrica, soffi e difetti di conduzione. In una piccola percentuale di soggetti è presente un modesto ritardo mentale o insorgono sindromi psichiatriche. Si registra un'elevata incidenza di diabete mellito (20%), associato a resistenza all'insulina e a disfunzione delle cellule β pancreatiche. Sono comuni le deformità muscoloscheletriche, consistenti in piede cavo, piede equinovaro e scoliosi. La RM del midollo spinale evidenzia atrofia (**Fig. 368-2**).

Le sedi colpite per prime sono il midollo spinale, le cellule delle radici dei gangli dorsali e i nervi periferici. Può essere presente una lieve atrofia del cervelletto e delle circonvoluzioni cerebrali. La sclerosi e la degenerazione interessano prevalentemente i fasci spinocerebellari, i cordoni laterali e le colonne posteriori del midollo spinale. È stata osservata una degenerazione del nervo glossofaringeo, del vago, dell'ipoglosso e dei nuclei profondi del cervelletto, mentre la corteccia cerebrale non è istologicamente alterata tranne che per la perdita delle cellule di Betz nella circonvoluzione precentrale. I nervi periferici sono ampiamente interessati, con perdita selettiva delle grandi fibre mieliniche.* Dal punto di vista anatomopatologico, a livello cardiaco si rilevano ipertrofia e fibrosi dei miociti, displasia fibromuscolare focale con depositi subintimali e nella tonaca media di una sostanza PAS-positiva, miocitopatia con insoliti nuclei pleomorfi e degenerazione focale delle fibre mieliniche e amieliniche dei nervi e dei gangli cardiaci.

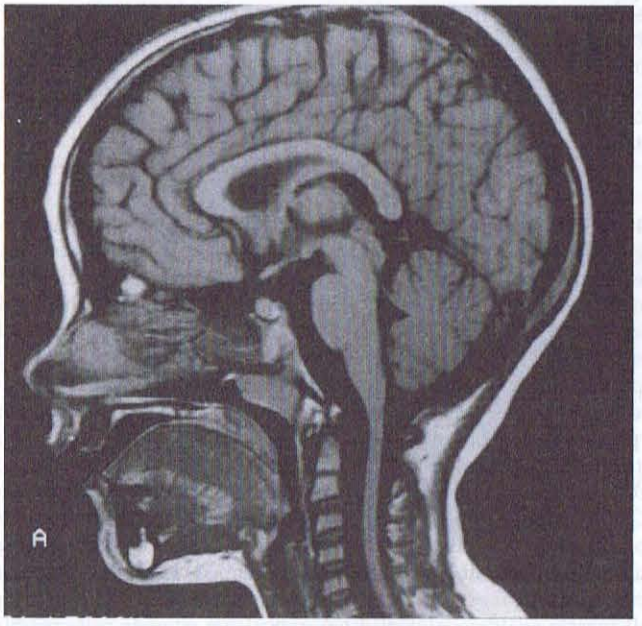


FIGURA 368-2 RM sagittale dell'encefalo e del midollo spinale di un paziente affetto da atassia di Friedreich; è evidente l'atrofia del midollo spinale.

CONSIDERAZIONI GENETICHE La forma classica di atassia di Friedreich è stata mappata sul cromosoma 9q13-q21.1 e il gene mutante, che codifica per la *fratassina*, contiene un'espansione delle ripetizioni della tripletta GAA nel primo introne. In più del 95% dei pazienti vi è omozigosi per le ripetizioni GAA. Le persone sane hanno da 7 a 22 ripetizioni GAA, i pazienti da 200 a 900. Una sindrome clinica più variabile è stata descritta in soggetti eterozigoti composti che presentano una copia dell'espansione della tripletta GAA e l'altra copia rappresentata da una mutazione puntiforme del gene della *fratassina*. Quando la mutazione puntiforme è localizzata nella regione genica che codifica per la metà amino-terminale della *fratassina*, il fenotipo è più sfumato e consiste frequentemente in andatura spastica, riflessi ridotti o accentuati, assenza di disartria ed atassia lieve o assente.

I soggetti colpiti da atassia di Friedreich presentano livelli estremamente bassi o non dosabili di mRNA per la *fratassina* rispetto ai portatori e ai controlli; pertanto, la malattia sembra essere causata dall'assenza di espressione della proteina fratassina. Questa è una proteina mitocondriale coinvolta nell'omeostasi del ferro. L'accumulo di ferro a livello mitocondriale, dovuto a deficit del carrier del ferro codificato dal gene mutante *fratassina*, fa sì che il ferro venga ossidato in sede intramitocondriale; a sua volta, l'eccesso di ferro ossidato provoca ossidazione delle componenti cellulari e danno cellulare irreversibile.

Sono state identificate a livello molecolare due forme di atassia ereditaria associate ad alterazioni dell'interazione tra la vitamina E (α-tocoferolo) e lipoproteine a densità molto bassa (*very low density lipoproteins*, VLDL): sono l'abetalipoproteinemia (sindrome di Bassen-Kornzweig) e l'atassia con deficit di vitamina E. L'abetalipoproteinemia è associata a una mutazione del gene che codifica per la subunità maggiore della proteina microsomiale di trasferimento dei trigliceridi (*microsomal triglyceride transfer protein*, MTP). Il deficit di questa proteina induce una riduzione della sintesi e della secrezione di VLDL a livello epatico. Ciò determina un deficit di trasporto della vitamina E ai tessuti, compresi il sistema nervoso centrale e quello periferico (le VLDL rappresentano le proteine di trasporto della vitamina E e di altre vitamine liposolubili). L'atassia con deficit di vitamina E è dovuta a una mutazione del gene che codifica per la proteina di

* L'EMG rivela potenziali di unità motoria (UM) di grande ampiezza e di durata aumentata in quanto i processi di reinnervazione collaterale prevalgono sulla perdita delle fibre motorie con diametro maggiore. Il reclutamento delle UM a sforzo massimo è di "singole oscillazioni". [*N.d.C.*]

trasporto dell'α-tocoferolo. I pazienti affetti da tale mutazione soffrono di una ridotta capacità di incorporare la vitamina E nelle VLDL prodotte e secrete dal fegato, con conseguente deficit di vitamina E nei tessuti periferici. Ancora una volta, la classificazione genotipica si è dimostrata essenziale per permettere la diagnosi differenziale delle diverse forme della malattia di Friedreich, che possono essere clinicamente indistinguibili.

Atassia-teleangectasia • ***SEGNI E SINTOMI*** I pazienti con atassia-teleangectasia presentano, nella prima decade della vita, progressive lesioni teleangectasiche, alterazioni cerebellari e nistagmo. Le manifestazioni neurologiche corrispondono a quelle dell'atassia di Friedreich, che deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale. Successivamente possono manifestarsi atassia del tronco e delle estremità, disartria, risposta plantare in estensione, areflessia e deficit sensitivi distali. Nei pazienti con atassia-teleangectasia si riscontra un'alta incidenza di infezioni polmonari e neoplasie del sistema linfatico e del sistema reticoloendoteliale (linfomi, leucemia linfatica acuta a cellule T). Sono frequenti i carcinomi e sono stati osservati ipoplasia del timo con deficit di IgA e IgG2, invecchiamento precoce e disturbi endocrini come il diabete mellito di tipo 1. Si è registrato un aumento dell'incidenza di patologie quali linfomi, linfoma di Hodgkin, leucemia acuta a cellule T e tumore della mammella.

Il reperto anatomopatologico più importante consiste nella perdita di cellule di Purkinje, di cellule dei granuli e di cellule dei canestri nella corteccia cerebellare e nei nuclei profondi del cervelletto. La deplezione neuronale può estendersi anche alle olive inferiori del bulbo. Si riscontra, inoltre, una deplezione di neuroni delle corna anteriori del midollo spinale e dei gangli delle radici posteriori, associata a demielinizzazione dei cordoni posteriori del midollo spinale. L'iposviluppo o l'assenza del timo sono le alterazioni del sistema linfatico più frequenti.

CONSIDERAZIONI GENETICHE Il gene dell'atassia-teleangectasia (gene *ATM*) codifica per una proteina simile a una fosfatidil-inositol-3'-chinasi presente sia nei lieviti che nei mammiferi, che è coinvolta nella trasduzione del segnale, nei processi di ricombinazione e nel controllo del ciclo cellulare. Nei soggetti con atassia-teleangectasia è stata dimostrata una riparazione difettiva del DNA dei fibroblasti esposti alla luce ultravioletta. L'identificazione del gene *ATM* consentirà di identificare precocemente i soggetti eterozigoti con aumentato rischio di cancro (specialmente della mammella) e di effettuare una diagnosi precoce.

Atassie mitocondriali Alcune sindromi spinocerebellari sono state associate ad alterazioni del DNA mitocondriale. In particolare, sono state descritte 30 mutazioni puntiformi e 60 delezioni, molte delle quali associate ad atassia (vedi Cap. 382).

T DISTURBI ATASSICI

L'obiettivo più importante nella gestione dei pazienti con atassia consiste nell'identificare le entità nosologiche curabili. Le lesioni con effetto massa devono essere prontamente riconosciute e trattate adeguatamente. Le malattie paraneoplastiche possono spesso essere identificate dai quadri clinici caratteristici che producono, dal dosaggio degli specifici autoanticorpi e dalla scoperta della neoplasia primitiva; queste patologie sono spesso refrattarie alla terapia, ma alcuni pazienti migliorano dopo la rimozione del tumore o con l'immunoterapia (vedi Cap. 97). L'atassia con anticorpi antigliadina ed enteropatia sensibile al glutine può migliorare con una dieta priva di glutine. Le sindromi da malassorbimento che portano a deficit di vitamina E possono condurre allo sviluppo di atassia. La forma di atassia di Friedreich con deficit di vitamina E dev'essere tenuta in considerazione misurando i livelli sierici di vitamina E. Per questi rari pazienti è indicata la terapia con vitamina E. Qualora i livelli sierici di vitamina B_1 e B_{12} evidenzino un deficit, si devono somministrare le vitamine al paziente. L'ipotiroidismo è facilmente trattabile. Un'analisi del liquor dev'essere eseguita nei pazienti con atassia progressiva e altri segni di tabe dorsale. Allo stesso modo, è importante valutare i titoli anticorpali nel sospetto di malattia di Lyme o di infezione da *Legionella* e sottoporre a terapia antibiotica i pazienti con positività anticorpale. Aminoacidopatie, leucodistrofie, anomalie del ciclo dell'urea ed encefalopatie mitocondriali possono produrre atassia, e in questi casi esistono terapie dietetiche o metaboliche. Gli effetti deleteri della difenilidantoina e dell'alcol sul cervelletto sono noti e l'esposizione a tali sostanze deve pertanto essere evitata nei pazienti con atassia di qualunque origine.

Non vi è alcuna terapia provata per nessuna delle forme di atassia autosomica dominante (da SCA1 a SCA8). Vi è una preliminare evidenza che l'idebenone, uno *scavenger* dei radicali liberi, possa migliorare l'ipertrofia miocardica nei pazienti con atassia di Friedreich classica; non vi sono comunque allo stato attuale dati che indichino che questo farmaco migliori la funzione neurologica. I chelanti del ferro e i farmaci antiossidanti sono potenzialmente nocivi nei pazienti con atassia di Friedreich dal momento che possono aumentare il danno miocardico. L'acetazolamide può ridurre la durata dei sintomi nell'atassia episodica. A oggi, l'identificazione di un genotipo a rischio, insieme a un appropriato *counseling* familiare e genetico, può ridurre l'incidenza di queste sindromi cerebellari nelle generazioni future (vedi Cap. 64).

BIBLIOGRAFIA

BERKE SJ et al: Defining the role of ubiquitin-interacting motifs in the polyglutamine disease protein. J Biol Chem 280:32026, 2005

FOGEL BL, PERLMAN S: Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. Lancet Neurol 6:245, 2007

HADJIVASSILIOU M et al: Gluten ataxia in perspective: Epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. Brain 136:685, 2003

ROSENBERG RN, PAULSON HL: The inherited ataxias, in *The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease*, 3d ed, RN Rosenberg et al (eds). Philadelphia, Elsevier Science, and Boston, Butterworth-Heinemann, 2003

http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/ataxia, 2006

369 Sclerosi laterale amiotrofica e altre malattie del motoneurone

Robert H. Brown, Jr.

SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è la forma più comune di malattia progressiva dei motoneuroni. È un esempio primario di malattia neurodegenerativa ed è la più devastante delle malattie neurodegenerative.

Neuropatologia Il carattere distintivo neuropatologico delle malattie neurodegenerative del motoneurone è la morte dei motoneuroni inferiori (cioè delle cellule delle corna anteriori del midollo spinale e dei loro omologhi a livello del troncoencefalo che innervano la muscolatura bulbare) e superiori, o corticospinali (con il soma nel quinto strato della corteccia motoria e assoni che discendono nel tratto piramidale per contrarre sinapsi con i motoneuroni inferiori, in maniera diretta o indiretta attraverso l'interposizione di interneuroni) (vedi Cap. 23). Sebbene al suo esordio la SLA possa comportare una selettiva perdita di funzione dei soli motoneuroni superiori o inferiori, essa da ultimo causa una progressiva perdita di entrambe le categorie di motoneuroni. Pertanto, in assenza di chiaro coinvolgimento di entrambe le popolazioni motoneuronali, la diagnosi di SLA è discutibile.

Altre malattie del motoneurone coinvolgono solo particolari sottogruppi di motoneuroni (**Tabb. 369-1** e **369-2**). Di conseguenza, nella paralisi bulbare e nell'atrofia muscolospinale (*spinal muscular atrophy*, SMA; chiamata anche atrofia muscolare progressiva), i motoneuroni inferiori del tronco e del midollo spinale sono rispettivamente più severamente coinvolti. Al contrario, la paralisi pseudobulbare, la sclerosi laterale primaria e la paraplegia spastica familiare colpiscono solo i motoneuroni superiori che innervano il troncoencefalo e il midollo spinale.

In ognuna di queste malattie i motoneuroni affetti vanno incontro a raggrinzimento, spesso con accumulo di pigmento lipidico (lipofuscina) che normalmente si osserva in queste cellule con l'avanzare dell'età. Nella SLA il citoscheletro dei motoneuroni è tipicamente colpito in fase precoce di malattia. Si riscontrano di frequente dilatazioni focali nel tratto prossimale degli assoni motori; dal punto di vista strutturale, questi "sferoidi" sono composti da accumuli di neurofilamenti e altre proteine. Si osserva anche una proliferazione dell'astroglia e della microglia, corollario inevitabile di tutti i processi degenerativi del SNC.

La morte dei motoneuroni periferici nel tronco dell'encefalo e nel midollo spinale porta a denervazione e conseguente atrofia delle corrispondenti fibre muscolari. Evidenze istochimiche ed elettrofisiologiche indicano che nelle fasi precoci della malattia il muscolo denervato può esse-

TABELLA 369-1 EZIOLOGIA ED ESAMI DIAGNOSTICI DELLE MALATTIE DEL MOTONEURONE

Categorie diagnostiche	Esami diagnostici
Lesioni strutturali	RM dell'encefalo (incluso il forame magno) e del midollo spinale[a]
Tumori parasagittali o del forame magno	
Spondilosi cervicale	
Malformazione di Chiari o siringomielia	
Malformazione arterovenosa del midollo spinale	
Infezioni	Esame chimico-fisico e colturale del liquor[a]
Batteriche: tetano, Lyme	Sierologia anti-*Borrelia*[a]
Virali: poliomielite, herpes zoster	Pannello sierologico antivirale
Mielopatia retrovirale	Titolazione HTLV-1
Intossicazioni, agenti fisici	
Tossici: piombo, alluminio, altri	Dosaggio metalli pesanti nelle urine delle 24 ore[a]
Farmaci: stricnina, fenitoina	
Elettroshock, irradiazione	Dosaggio piombo sierico[a]
Meccanismi immunologici	Emocromo completo[a]
Discrasie plasmacellulari	VES[a]
Poliradiculoneuropatia autoimmune	Immunoelettroforesi proteica[a]
Neuropatia motoria a blocchi multipli	Anticorpi anti-GM1[a]
Condizioni paraneoplastiche	Anticorpi anti-Hu
In associazione a tumori solidi/linfomi	RM, biopsia osteomidollare
Disordini metabolici	
Ipoglicemia	Glicemia a digiuno, esami ematochimici di routine, inclusa la calcemia[a]
Iperparatiroidismo	PTH, calcio, fosforo
Ipertiroidismo	Funzionalità tiroidea[a]
Deficit di folati, vitamina B_{12}, vitamina E	Livelli di vitamina B_{12}, vitamina E e folati[a]
Malassorbimento	Lipidi nelle feci delle 24 ore, carotene, tempo di protrombina
Disfunzione mitocondriale	Lattato a digiuno, piruvato, ammoniemia Eventualmente analisi del DNA mitocondriale
Alterazioni biochimiche ereditarie	
Mutazioni nel gene della superossidodismutasi 1	Analisi del DNA estratto dai globuli bianchi
Difetto del recettore degli androgeni (malattia di Kennedy)	Anomala inserzione di CAG nel gene del recettore degli androgeni
Deficit di esosaminidasi	Screening degli enzimi lisosomiali
Infantile (deficit di α-glucosidasi/malattia di Pompe)	Determinazione dei livelli di α-glucosidasi
Iperlipidemia	Elettroforesi lipidica
Iperglicinuria	Aminoacidi sierici e urinari
Metilcrotonilglicinuria	Aminoacidi liquorali

[a]Esami che andrebbero eseguiti in tutti i casi.
Nota: HTLV, virus T linfotrofico umano; PTH, ormone paratiroideo.

re reinnervato da gemmazione dei vicini terminali distali del nervo motorio, sebbene il processo di reinnervazione in questa malattia sia considerevolmente meno esteso che nella maggior parte degli altri disordini che colpiscono i motoneuroni (per es., polimielite, neuropatia periferica). Man mano che la denervazione progredisce, l'atrofia muscolare diventa

TABELLA 369-2 MALATTIE SPORADICHE DEL MOTONEURONE

Croniche
Motoneuroni superiori e inferiori
Sclerosi laterale amiotrofica
Prevalente coinvolgimento dei motoneuroni superiori
Sclerosi laterale primaria
Prevalente coinvolgimento dei motoneuroni inferiori
Neuropatia motoria multifocale a blocchi multipli
Neuropatia motoria associata a paraproteinemia o neoplasia
Neuropatie periferiche prevalentemente motorie
Altre
Associate ad altre patologie degenerative
Patologie secondarie del motoneurone (vedi Tab. 369-1)
Acute
Poliomielite
Herpes zoster
Coxsackie virus

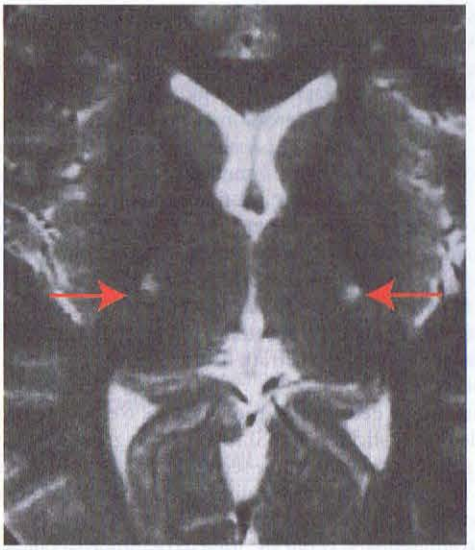


FIGURA 369-1 Sclerosi laterale amiotrofica. L'immagine RM in sezione assiale T2-pesata a livello dei ventricoli laterali dell'encefalo mostra un'anomala iperintensità di segnale a livello dei tratti corticospinali (*frecce*). Questo rilievo alla RM rappresenta un aumento del contenuto di acqua nei fasci mielinici che subiscono una degenerazione walleriana secondaria alla perdita dei motoneuroni corticali. Questo reperto è comunemente presente nella SLA, ma può essere presente anche nell'encefalopatia AIDS-correlata, nell'infarto tissutale o in altri processi patologici che causano perdita dei neuroni corticospinali con distribuzione simmetrica.

prontamente evidente alle biopsie muscolari e all'esame clinico. Questa è la base del termine *amiotrofia*. La perdita dei motoneuroni corticali dà luogo ad assottigliamento dei tratti corticospinali che attraversano la capsula interna (Fig. 369-1) e il troncoencefalo per decorrere poi nei cordoni laterali e anteriori della sostanza bianca del midollo spinale. La perdita di fibre nelle colonne laterali e la conseguente gliosi fibrillare conferisce un indurimento particolare della loro consistenza (*sclerosi laterale*). Una caratteristica degna di nota della malattia è la selettività della morte neuronale. Alla microscopia ottica l'intero apparato sensitivo, i meccanismi regolatori del controllo e della coordinazione dei movimenti e le componenti cerebrali necessarie per i processi cognitivi, rimangono intatti. A ogni modo, l'immunoistochimica rileva la presenza di neuroni positivi per ubiquitina, un marker di degenerazione anche nei sistemi non motori. Inoltre, anche studi sul metabolismo glucidico indicano la presenza di una disfunzione neuronale al di fuori del sistema motorio. All'interno del sistema motorio, vi è una certa selettività nel coinvolgimento neuronale. Pertanto i motoneuroni che innervano la muscolatura oculare estrinseca conservano la loro integrità, così come i neuroni parasimpatici nel midollo spinale sacrale (il nucleo di Onufrowicz, o Onuf) che innervano gli sfinteri anale e vescicale.

Manifestazioni cliniche Le manifestazioni della SLA sono variabili a seconda che vi sia un maggiore coinvolgimento dei neuroni corticospinali o dei motoneuroni inferiori del troncoencefalo e del midollo spinale. In caso di disfunzione prevalente dei motoneuroni inferiori con precoce denervazione, la prima evidenza della malattia consiste tipicamente nell'insidioso sviluppo di ipostenia asimmetrica, in genere inizialmente distale a un arto. Una dettagliata raccolta anamnestica spesso rivela la recente comparsa di crampi in associazione a movimenti volontari, tipicamente nelle prime ore del mattino (per es., all'atto di stirarsi nel letto). La debolezza causata dalla denervazione è associata a una progressiva atrofia dei muscoli e, soprattutto nelle prime fasi della malattia, a guizzi spontanei delle unità motorie, note come fascicolazioni. Nelle mani è comune osservare una maggiore debolezza della muscolatura estensoria piuttosto che flessoria. Quando la denervazione iniziale interessa la muscolatura bulbare piuttosto che artuale, all'esordio si avrà una difficoltà nella masticazione, nella deglutizione e nei movimenti della faccia e della lingua. Un precoce coinvolgimento dei muscoli respiratori può portare a morte prima che la malattia sia diventata avanzata in altri distretti. In caso di prevalente coinvolgimento del tratto corticospinale, vi è iperreflessia osteotendinea e, spesso, spasticità a carico degli arti affetti. I pazienti con iperreflessia significativa lamentano una rigidità muscolare spesso sproporzionata rispetto al grado effettivo di ipostenia. La degenerazione delle proiezioni corticobulbari del troncoencefalo dà luogo a disartria e a un'esagerazione nella mimica espressiva degli stati

emotivi. Essa porta ad accessi involontari di pianto o riso (la cosiddetta labilità emotiva pseudobulbare).

Di fatto qualsiasi gruppo muscolare può mostrare i primi segni di malattia, ma col passare del tempo sempre più muscoli vengono colpiti finché il processo patologico non interessa in modo simmetrico tutte le regioni corporee. È caratteristico della SLA che, indipendentemente dal fatto che la malattia colpisca inizialmente i motoneuroni superiori o inferiori, entrambi i tipi neuronali verranno alla fine coinvolti dalla patologia. Anche in fase tardiva le funzioni sensitive, sfinteriche e cognitive sono preservate. Anche quando si ha un grave coinvolgimento del troncoencefalo, la motilità oculare è risparmiata fino alle ultimissime fasi della malattia. La demenza non fa parte della SLA sporadica. In alcune famiglie, la SLA è ereditata insieme alla demenza frontotemporale, caratterizzata da precoci alterazioni comportamentali, con tratti distintivi indicativi di disfunzione del lobo frontale.

Una commissione della World Federation of Neurology ha stabilito delle linee guide diagnostiche per la SLA. Per la diagnosi è essenziale il coinvolgimento simultaneo del primo e secondo motoneurone con progressiva ipostenia, e l'esclusione di tutte le diagnosi alternative. La patologia è inquadrata come "SLA definita" quando vi è un coinvolgimento di 3 su 4 dei seguenti distretti: bulbare, cervicale, toracico e lombosacrale. Quando sono colpiti solo 2 distretti, si parla di "SLA probabile", e quando solo 1, la diagnosi è di "SLA possibile". Si fa un'eccezione per coloro che hanno segni di coinvolgimento progressivo del primo e del secondo motoneurone in un solo distretto, ma sono portatori di una mutazione nel gene che codifica per la superossido dismutasi (SOD1; vedi oltre).

Epidemiologia La malattia è inesorabilmente progressiva, e porta a morte per paralisi respiratoria; la sopravvivenza media è di 3-5 anni. Vi sono descrizioni aneddotiche di una stabilizzazione o addirittura di una regressione della patologia. Nella maggior parte delle società vi è un'incidenza di 1-2 casi/100 000/anno e una prevalenza di 3-5/100 000. Nel Pacifico Occidentale esistono numerosi foci di aumentata prevalenza (per es., specificamente nelle regioni di Guam e Papua Nuova Guinea). Negli Stati Uniti e in Europa il sesso maschile è in una certa misura più frequentemente affetto di quello femminile. Studi epidemiologici hanno chiamato in causa come fattori di rischio l'esposizione a pesticidi e insetticidi, il fumo e, in un report, il servizio militare. Anche se la SLA è in misura nettamente preponderante una patologia sporadica, vi è comunque un 5-10% dei casi ereditati come tratto autosomico dominante.

SLA familiare Parecchie forme di malattia selettiva a carico dei motoneuroni sono ereditarie (Tab. 369-3). Due coinvolgono sia i neuroni corticospinali che quelli inferiori. La più comune è la SLA familiare (SLAF). A parte il fatto che viene ereditata come tratto autosomico dominante, dal punto di vista clinico è indistinguibile dalla SLA sporadica. Gli studi genetici hanno identificato mutazioni nel gene codificante per l'enzima citosolico SOD1, con capacità legante il rame e lo zinco, come causa di una forma di SLAF. A ogni modo tale forma costituisce solo il 20% delle forme di SLA ereditarie.

Rare mutazioni a carico di altri geni sono inoltre implicate in patologie simili alla SLA. Così per esempio una patologia motoria familiare a ereditarietà autosomica dominante, che in alcuni soggetti presenta una stretta somiglianza fenotipica con la SLA, origina da mutazioni in un gene che codifica per una proteina legante le vescicole. Una malattia con prevalente coinvolgimento del motoneurone inferiore con comparsa in fase precoce di raucedine per una disfunzione laringea è stata attribuita a mutazioni nel gene che codifica per la proteina dinactina. Mutazioni a carico della senatassina, un'elicasi, causano una variante di SLA a esordio in età giovanile-adulta, a lenta progressione. La sindrome di Kennedy è una patologia X-linked a esordio in età adulta, che può mimare la SLA, come descritto più avanti.

Le analisi genetiche stanno cominciando a far luce anche sulla patogenesi di alcune malattie del motoneurone a esordio infantile. Per esempio, una malattia degenerativa prevalentemente a carico del motoneurone superiore lentamente disabilitante, a inizio nella prima decade di vita, è causata da mutazioni in un gene che esprime una nuova molecola di segnale con le proprietà di un fattore di scambio della guanina, detta *alsina*.

Diagnosi differenziale Dal momento che la SLA è al momento incurabile, è imperativo che si escluda la presenza di cause di patologia motoneuronale potenzialmente curabili (Tab. 369-1). Questo è particolarmente valido per casi a presentazione atipica con: 1) interessamento o del solo primo o del solo secondo motoneurone; 2) coinvolgimento di altri neuroni oltre a quelli motori; 3) evidenza di blocchi della conduzione motoria agli esami elettrofisiologici. La compressione del midollo spinale cervicale o della giunzione cervicomidollare da parte di tumori in regione cervicale o a livello del forame magno, o da parte di lesioni spondilosiche cervicali, con osteofiti che proiettano nel canale vertebrale, può determinare ipostenia, atrofia e fascicolazioni agli arti superiori e spasticità agli arti inferiori, simulanti da vicino la SLA. L'assenza del coinvolgimento dei nervi cranici può essere di aiuto nella diagnosi differenziale, sebbene alcune lesioni a livello del forame magno possano causare una compressione del dodicesimo nervo (ipoglosso), con conseguente paralisi linguale. L'assenza di dolore o di modificazioni della sensibilità, una normale funzione intestinale e vescicale, una normale radiografia della colonna cervicale e un normale esame chimico-fisico del liquor depongono tutti per la SLA. Dove persista un dubbio, si dovrebbero eseguire una RM e una mielografia con contrasto per visualizzare il midollo cervicale.

Un'altra importante entità patologica che entra in diagnosi differenziale con la SLA è la *neuropatia motoria multifocale con blocchi di conduzione* (MMCB), discussa più avanti. Una neuropatia motoria assonale diffusa che mima la SLA progredisce a volte in associazione con malattie ematologiche come il linfoma o il mieloma multiplo. In tale contesto clinico, la presenza di una componente M nel siero dovrebbe indurre a prendere in considerazione l'esecuzione di una biopsia osteomidollare. La malattia di Lyme (vedi Cap. 166) può anch'essa causare una neuropatia motoria assonale, sebbene tipicamente in presenza di intense algie prossimali agli arti e pleiocitosi liquorale.

Altre patologie curabili che occasionalmente possono simulare una SLA sono l'avvelenamento cronico da piombo e la tireotossicosi. Queste malattie possono essere suggerite dalla provenienza sociale e dall'occupazione lavorativa del paziente o dalla presenza di caratteristiche cliniche inusuali. Quando l'anamnesi familiare è positiva, è necessario escludere l'eventuali-

TABELLA 369-3 MALATTIE DEL MOTONEURONE SU BASE GENETICA

Patologia	Locus	Gene
I. Motoneurone superiore e inferiore (SLA familiare)		
A. Autosomiche dominanti	2p	Dinactina
	9q	Senatassina
	20q	Proteina B associata alle vescicole
	21q	Superossido dismutasi
	22q	Catena pesante dei neurofilamenti
B. Autosomica recessiva	2q	Alsina
C. Mitocondriali	mtDNA	Citocromo C ossidasi
	mtDNA	tRNA-isoleucina
II. Motoneurone inferiore		
A. Atrofie muscolospinali	5q	Proteina di sopravvivenza motoneuronale
B. Atrofia muscolare spinobulbare X-linked	Xq	Recettore degli androgeni
C. Gangliosidosi GM2		
1. Malattia di Sandhoff	5q	Esosaminidasi B
2. Variante AB	5q	Proteina attivatrice di GM2
3. Malattia di Tay-Sach dell'adulto	15q	Esosaminidasi A
III. Motoneurone superiore (PSF selezionate)		
A. Autosomiche dominanti	2p	Spastina
	11q	BSCL2
	12q	Catena pesante della kinesina KIF5A
	14q	Atlastina
	15q	NIPA1
B. Autosomiche recessive	13q	Spartina
	15q	Maspardina
	16q	Paraplegina
C. X-linked	Xq	Proteina proteolipidica
	Xq	L1-CAM
D. Adrenomieloneuropatia	Xq	Proteina dell'adreno-leucodistrofia
IV. Sindromi SLA-plus		
Amiotrofia con disturbi comportamentali e parkinsonismo	17q	Proteina tau

Nota: SLA, sclerosi laterale amiotrofica; BSCL2, lipodistrofia congenita di Bernadelli-Seip, 2B; PSF, paraplegia spastica familiare.

tà che ci si trovi di fronte a malattie coinvolgenti i geni che codificano per SOD1 o esosaminidasi A o di fronte a un deficit di α-glucosidasi (vedi Cap. 355). Esse sono prontamente identificate mediante appropriati test di laboratorio. Le fascicolazioni benigne sono occasionalmente fonte di preoccupazione perché all'ispezione assomigliano ai guizzi muscolari che accompagnano la degenerazione dei motoneuroni. L'assenza di debolezza, atrofia o di attività di denervazione all'esame elettrofisiologico in genere è sufficiente per escludere la SLA o altre serie malattie neurologiche. I pazienti guariti da una polimiosite possono presentare un deterioramento tardivo dei motoneuroni che si manifesta clinicamente con ipostenia progressiva, atrofia e fascicolazioni. La causa di ciò non è nota, ma si pensa che rifletta un precedente danno subletale ai motoneuroni da parte di un poliovirus (vedi Cap. 184).

Di rado la SLA si sviluppa in concomitanza con caratteristiche indicative di un processo neurodegenerativo più diffuso. Pertanto infrequentemente si incontrano pazienti con una SLA per il resto tipica, con un disturbo del movimento di tipo parkinsoniano o con una demenza. Non è chiaro se ciò rifletta l'improbabile evenienza simultanea di due patologie o un difetto primario che scatena due forme di neurodegenerazione. La seconda ipotesi è suggerita dall'osservazione che malattie neurodegenerative multisistemiche possono essere ereditarie. Per esempio, un'accentuata atrofia muscolare è stata descritta come una patologia ereditaria dominante in soggetti con comportamenti bizzarri e un disturbo del movimento suggestivo di parkinsonismo; molti casi del genere sono stati ora ascritti a mutazioni che alterano l'espressione della proteina tau a livello cerebrale (vedi Cap. 365). In altri casi la SLA si sviluppa contemporaneamente a una demenza frontotemporale. Questi disturbi possono essere co-ereditati in modo dominante; in alcune famiglie questo tratto è legato a un locus sul cromosoma 9p, sebbene il sottostante difetto genetico non sia stato identificato.

Patogenesi La causa della SLA sporadica non è ben definita. Si è fatta luce su numerosi meccanismi che compromettono la sopravvivenza dei motoneuroni in topi e ratti in cui si sia indotta una malattia del motoneurone attraverso la trasfezione di forme mutate di SOD1 associate a SLA. È evidente che neurotrasmettitori eccitotossici come il glutamato hanno un ruolo nel determinismo della morte dei motoneuroni nella SLA. Questo può essere una conseguenza del ridotto uptake a livello sinaptico del glutamato da parte di un trasportatore astrogliale, EAAT2. Ciò che colpisce è che una difesa cellulare contro l'eccitotossicità è l'enzima SOD1, che detossifica il radicale libero anione superossido (vedi Cap. 360). La proteina mutata ha una conformazione instabile ed è suscettibile a reazioni catalitiche aberranti. Ciò porta a sua volta all'aggregazione della proteina SOD1, all'alterazione del trasporto assonale, alla ridotta produzione di ATP e ad altre perturbazioni della funzione mitocondriale, all'attivazione di cascate infiammatorie a livello del midollo spinale e, da ultimo, alla morte cellulare attraverso vie che sono almeno parzialmente dipendenti dalle caspasi. Molti recenti studi hanno dimostrato in modo convincente che cellule non neuronali influenzano in maniera importante il decorso della malattia, almeno nei topi transgenici con SLA.

T SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

Nessuna terapia arresta il sottostante processo patologico nella SLA. Il farmaco riluzolo (100 mg/die) è stato approvato nella SLA perché determina un modesto allungamento della sopravvivenza. In uno studio, il tasso di sopravvivenza a 18 mesi con riluzolo è risultato simile a quello con placebo a 15 mesi. Il meccanismo alla base di questo effetto non è noto con certezza; il riluzolo può ridurre l'eccitotossicità diminuendo il rilascio di glutamato. Questo farmaco è generalmente ben tollerato; occasionalmente si verificano nausea, vertigini, calo ponderale e incremento degli enzimi epatici. Studi fisiopatologici di modelli murini di SLA da mutazioni in SOD1 hanno rivelato diversi possibili target terapeutici; di conseguenza, sono attualmente in corso di valutazione in diversi studi numerosi possibili agenti terapeutici. Tra questi vi sono studi sul fattore di crescita simil-insulinico (IGF-1) che ha prodotto risultati inconsistenti ed è ora oggetto di ulteriori studi clinici, e sul ceftriaxone, che può aumentare il trasporto astrogliale di glutamato potendo avere, pertanto, una funzione anti-eccitotossica. Interventi come l'impiego di nucleotidi antisenso o di RNA inibitorio che diminuisca l'espressione della proteina SOD1 mutata prolungano la sopravvivenza in topi e in ratti transgenici con SLA. In base a questi dati, si sta pianificando uno studio clinico con nucleotidi antisenso in casi umani di SLA SOD1-mediati.

In assenza di una terapia primaria per la SLA, alcuni ausili riabilitativi possono essere di sostanziale giovamento nei pazienti con SLA. Tutori che contrastino la caduta del piede facilitano la deambulazione ovviando alla necessità di un'eccessiva flessione dell'anca e impedendo che il paziente inciampi sul piede cadente. Tutori per l'estensione delle dita possono potenziare la presa. Il supporto respiratorio può essere vitale. Per i pazienti che rifiutano la ventilazione a lungo termine tramite tracheotomia, la ventilazione a pressione-positiva dalla bocca o dal naso fornisce un transitorio sollievo (di parecchie settimane) dalla ipercapnia e dall'ipossia. Di estrema utilità per alcuni pazienti è anche un dispositivo respiratorio (Cough Assist Device) che induce una tosse artificiale. Ciò è altamente efficace per sgombrare le vie aeree dalle secrezioni e per impedire il verificarsi di una polmonite ab-ingestis. Quando l'interessamento bulbare impedisce una normale masticazione e deglutizione, è in entrambi i casi utile la gastrostomia, che ripristina la possibilità di un normale apporto nutrizionale e idrico. Fortunatamente una crescente varietà di sintetizzatori del linguaggio sono ora disponibili per aumentare le capacità di comunicazione quando vi sia una paralisi bulbare in stadio avanzato; essi facilitano la comunicazione orale e possono essere impiegati anche per le comunicazioni telefoniche.

Contrariamente alla SLA, parecchie delle patologie che presentano una qualche somiglianza clinica con la SLA sono trattabili. Per questo motivo è imperativa la ricerca di cause di malattie del motoneurone secondarie ad altre condizioni.

ALTRE MALATTIE DEL MOTONEURONE

MALATTIE SELETTIVE DEL MOTONEURONE INFERIORE

In queste malattie del motoneurone, i neuroni motori periferici sono colpiti senza evidenza di coinvolgimento del sistema motorio corticospinale (Tabb. 369-1, 369-2 e 369-3).

Atrofia muscolare spinobulbare X-linked (malattia di Kennedy) Si tratta di una malattia del motoneurone inferiore X-linked in cui una progressiva ipostenia e atrofia degli arti e della muscolatura bulbare esordisce in soggetti di sesso maschile nell'età medio-adulta, in associazione a una insensibilità agli androgeni manifestata da ginecomastia e ridotta fertilità (vedi Cap. 340). In aggiunta alla ginecomastia, che può essere lieve, due rilievi che distinguono questa patologia dalla SLA sono l'assenza di segni piramidali (spasticità) e la presenza in alcuni pazienti di una subdola neuropatia sensitiva. Il difetto molecolare sottostante è l'espansione di una ripetizione trinucleotidica (-CAG-) nel primo esone del gene del recettore degli androgeni sul cromosoma X. È disponibile il test del DNA. Sembra esistere una correlazione inversa tra il numero di ripetizioni -CAG- e l'età di esordio della malattia.

Malattia di Tay-Sach dell'adulto Numerosi report hanno descritto delle neuropatie motorie prevalentemente a carico degli arti inferiori a esordio in età adulta, dovute a deficit dell'enzima β-esosaminidasi (hex A). Queste tendono a essere distinguibili dalla SLA perché hanno una progressione molto lenta; la presenza di disartria e di atrofia cerebellare radiologicamente evidente può essere spiccata. In rari casi, vi può anche essere spasticità, sebbene essa sia generalmente assente (vedi Cap. 355).

Atrofia muscolare spinale (SMA) Le SMA sono una famiglia di patologie che colpiscono selettivamente i motoneuroni inferiori. Nonostante una certa variabilità fenotipica (soprattutto nell'età di esordio), il difetto nella maggior parte delle famiglie con SMA mappa in un locus sul cromosoma 5 che codifica per una proteina che si ritiene essere coinvolta nella sopravvivenza dei motoneuroni (SMN, che sta per *survival motor neuron*), con un ruolo importante nella formazione e nel trafficking dei complessi di RNA attraverso la membrana nucleare. Dal punto di vista neuropatologico queste malattie sono caratterizzate da un'estesa perdita dei motoneuroni di grosso calibro; la biopsia muscolare mostra un quadro evidente di atrofia da denervazione. Esistono numerose forme cliniche.

La *SMA infantile* (SMA I, malattia di Werdnig-Hoffmann) ha l'esordio più precoce e il decorso più rapidamente fatale. In alcuni casi essa è evidente anche prima della nascita, come indicato da una riduzione dei movimenti fetali verso la fine del terzo trimestre. Sebbene vigili, i bambini affetti sono deboli e flaccidi (ipotonici) e i riflessi osteotendinei sono assenti. La morte in genere si verifica entro il primo anno di vita. La *SMA cronica infantile* (SMA II) esordisce nella tarda infanzia e presenta una progressione più lenta. La *SMA giovanile* (SMA III, malattia di Kugelberg-Welander) si manifesta in tarda età infantile e presenta un decorso lento e insidioso. A differenza della maggior parte delle malattie da denervazione, in questa patologia cronica la debolezza è maggiore a livello dei muscoli prossimali; pertanto, il pattern segmentario dell'ipostenia può suggerire una miopatia primitiva, come una distrofia muscolare dei cingoli. L'evidenza all'esame elettrofisiologico e alla biopsia muscolare di denervazione distingue la SMA III dalle sindromi miopatiche.

Neuropatia motoria multifocale a blocchi di conduzione In questa patologia la funzione del motoneurone inferiore è cronicamente e regionalmente alterata da blocchi focali di conduzione. In molti casi si riscontrano ele-

vati titoli sierici di anticorpi mono- e policlonali contro il ganglioside GM1; si ipotizza che gli anticorpi causino una demielinizzazione selettiva, focale, paranodale degli assoni motori. La neuropatia motoria a blocchi multipli tipicamente non è associata a segni corticospinali. A differenza della SLA, la neuropatia motoria a blocchi multipli può rispondere in modo sorprendente a terapie come le immunoglobuline per via endovenosa o alla chemioterapia; è pertanto imperativo che la neuropatia motoria multifocale venga esclusa nell'iter diagnostico di una possibile SLA.

Altre forme di malattia del motoneurone inferiore Sono state descritte in singole famiglie altre sindromi caratterizzate da una disfunzione selettiva del motoneurone inferiore con un quadro simil-SMA. Vi è una variante di SLA a esordio giovanile, la sindrome di Fazio-Londe, che coinvolge principalmente la muscolatura a innervazione troncoencefalica. Una disfunzione del secondo motoneurone fa parte anche di patologie degenerative come la malattia di Machado-Joseph e le forme di degenerazione olivopontocerebellare associate (vedi Cap. 368).

PATOLOGIE SELETTIVE A CARICO DEL MOTONEURONE SUPERIORE

Sclerosi laterale primaria Questa patologia estremamente rara si verifica sporadicamente in adulti in età medio-avanzata. Dal punto di vista clinico la sclerosi laterale primaria è caratterizzata da una progressiva ipostenia spastica degli arti, preceduta o seguita da disartria e disfagia spastica, che indicano un coinvolgimento combinato dei tratti corticospinale e corticobulbare. Fascicolazioni, amiotrofia e modificazioni della sensibilità sono assenti; né l'elettromiografia né la biopsia muscolare mostrano denervazione. All'esame neuropatologico si osservano una perdita selettiva delle grandi cellule piramidali nel giro precentrale e una degenerazione delle proiezioni corticospinali e corticobulbari. I motoneuroni periferici e gli altri sistemi neuronali sono risparmiati. Il decorso della sclerosi laterale primaria è variabile; sebbene sia documentata una sopravvivenza a lungo termine, il decorso può essere aggressivo come nella SLA, con una sopravvivenza di circa 3 anni dall'esordio. Nelle fasi iniziali la sclerosi laterale primaria fa sorgere il quesito diagnostico di una sclerosi multipla o di un'altra malattia demielinizzante come l'adrenoleucodistrofia (vedi Cap. 375). Una mielopatia che fa pensare a una sclerosi laterale primaria si osserva infrequentemente in caso di infezione da retrovirus umano T linfotrofico (HTLV-1) (vedi Cap. 372). Il decorso clinico e i test di laboratorio permetteranno di discernere tra le due condizioni.

Paraplegia spastica familiare Nella sua forma pura, questa patologia è di solito trasmessa come tratto autosomico; la maggior parte dei casi a esordio in età adulta presenta un'ereditarietà dominante. I sintomi di solito iniziano nella terza o quarta decade, in forma di ipostenia spastica progressiva che colpisce al principio gli arti inferiori distalmente; a ogni modo, vi sono delle varianti a esordio così precoce che la diagnosi differenziale comprende la paralisi cerebrale. La paraplegia spastica familiare ha tipicamente una lunga sopravvivenza, presumibilmente per il risparmio della funzione respiratoria. In fase tardiva vi possono essere urgenza e incontinenza urinaria e a volte incontinenza fecale; la funzione sessuale tende a essere preservata.

Nelle forme pure di paraplegia spastica familiare, la debolezza spastica degli arti inferiori è spesso accompagnata da una perdita delle sensibilità veicolate dai cordoni posteriori e da alterazioni della funzione intestinale e vescicale. Alcuni membri della famiglia possono presentare spasticità senza sintomi clinici.

Per contro, specie quando ereditata in maniera recessiva, la paraplegia spastica familiare si può manifestare in forme complesse o complicate, in cui all'alterazione delle vie corticospinali e delle colonne dorsali si accompagna un coinvolgimento significativo di altre regioni del sistema nervoso, con presenza di amiotrofia, ritardo mentale, atrofia ottica e neuropatia sensitiva.

Dal punto di vista neuropatologico, nella paraplegia spastica familiare si osserva una degenerazione dei tratti corticospinali, che appaiono quasi normali a livello del troncoencefalo, ma che mostrano una crescente atrofia ai livelli via via più caudali del midollo spinale; in effetti, il quadro patologico è quello di una assonopatia retrograda o distale delle lunghe fibre neuronali all'interno del SNC.

Difetti a livello di numerosi loci genici sono alla base delle forme sia a ereditarietà dominante che recessiva di paralisi spastica familiare (Tab. 369-3). Per ora sono stati identificati 11 geni legati a questa patologia. Il gene più frequentemente implicato nelle forme a ereditarietà dominante è la *spastina*, che codifica per una proteina che interagisce con i microtubuli. La più comune forma dominante a esordio in età infantile è dovuta a mutazioni nel gene della *atlastina*. Si è infine riscontrato un difetto della catena pesante di una proteina a funzione kinasica coinvolta nelle funzioni motorie dei microtubuli in una famiglia con una forma dominante di paralisi spastica familiare a variabile età di esordio.

Una forma X-linked recessiva di paralisi spastica familiare a esordio infantile è causata da mutazioni nel gene per la proteina mielinica proteolipidica (vedi Cap. 360). Questo è un esempio di variazione fenotipica allelica piuttosto sorprendente, dal momento che la maggior parte delle altre mutazioni a carico dello stesso gene non causa una paralisi spastica familiare, ma la malattia di Pelizaeus-Merzbacher, un'alterazione diffusa della mielina del SNC. La *paraplegina* ha omologia con le metalloproteasi, che rivestono un ruolo importante nella funzione mitocondriale nel lievito.

SITI WEB

Numerosi siti web forniscono affidabili informazioni sulla SLA, comprese quelle offerte dalla Muscular Dystrophy Association (*www.mdausa.org*), l'Associazione Sclerosi Laterale Amiotrofica (*www.alsa.org*) e la World Federation of Neurology and the Neuromuscular Unit della Washington University di St. Louis (*www.neuro.wustl.edu/neuromuscular*).

BIBLIOGRAFIA

BOILLEE S et al: ALS: A disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. Neuron 52:39, 2006

BROWN RH et al: *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 2nd ed. London, Informa Healthcare, 2006

BRUIJN LI, CUDKOWICZ M: Therapeutic targets for amyotrophic lateral sclerosis: Current treatments and prospects for more effective therapies. Expert Rev Neurother 6:417, 2006

CLEMENT AM et al: Wild-type nonneuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice. Science, 302:113, 2003

DIGIORGIO et al: Non-cell autonomous effect of glia on motor neurons in an embryonic stem cell-based ALS model. Nat Neurosci 10:608, 2007

FINK JK: Hereditary spastic paraplegia. Curr Neurol Neurosci Rep 6:65, 2006

PASINELLI P, BROWN RH: Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: Insights from genetics. Nat Rev Neurosci 7:710, 2006

RALPH GS et al: Silencing mutant SOD1 using RNAi protects against neurodegeneration and extends survival in an ALS model. Nat Med 11:429, 2005

SMITH RA et al: Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease. J Clin Invest 116:2290, 2006

WEISSKOPF MG et al: Prospective study of military service and mortality from ALS. Neurology 64:32, 2005

370 Malattie del sistema nervoso autonomo

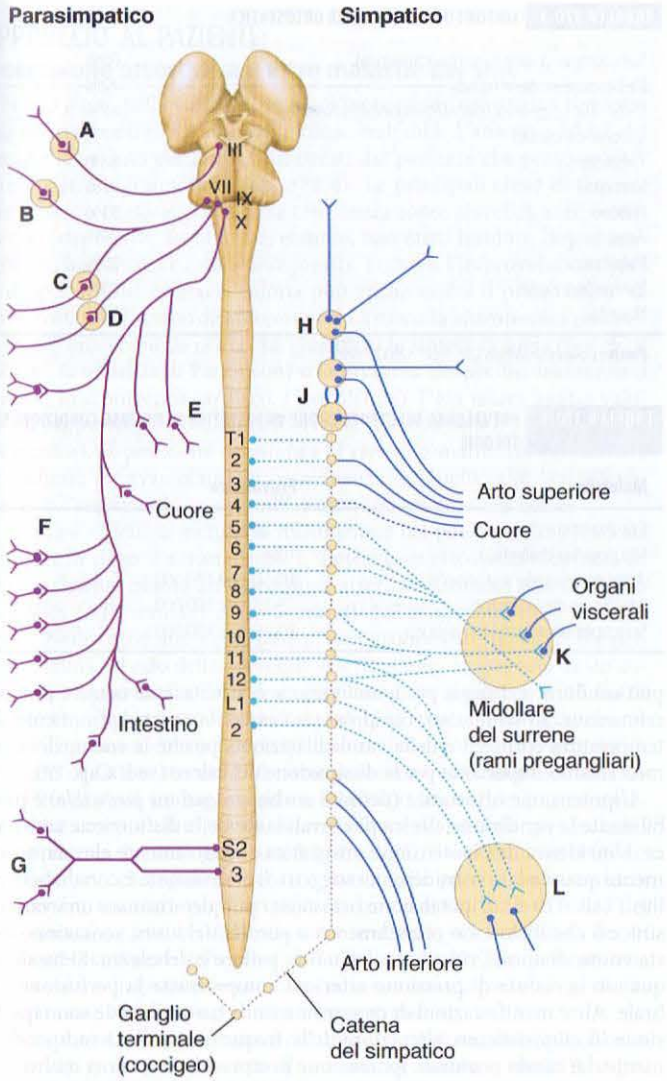
Phillip A. Low, John W. Engstrom

Il sistema nervoso autonomo (SNA) innerva l'intero nevrasse e penetra all'interno di tutti gli organi. Esso regola la pressione arteriosa (PA), la frequenza cardiaca, il sonno e le funzioni vescicale e intestinale. Il ruolo del SNA nell'organismo viene riconosciuto esclusivamente quando la sua funzionalità risulta compromessa, portando a un quadro di disautonomia. **Le malattie ipotalamiche che causano deficit dell'omeostasi sono discusse nei capitoli 17 e 333.**

ORGANIZZAZIONE ANATOMICA

Le funzioni del SNA vengono controllate dai neuroni centrali che rispondono a diversi stimoli afferenti. In seguito all'integrazione centrale, la scarica autonomica viene modificata in modo da permettere il funzionamento dei principali organi sulla base delle necessità dell'organismo nel suo complesso. Le connessioni tra la corteccia cerebrale e i centri autonomici nel tronco encefalico presiedono alla coordinazione tra la scarica autonomica e le funzioni cerebrali superiori.

I neuroni pregangliari del sistema nervoso parasimpatico lasciano il sistema nervoso centrale (SNC) attraverso il terzo, settimo, nono e decimo nervo cranico oltre al secondo e terzo nervo sacrale, mentre i neuroni pregangliari del sistema nervoso simpatico escono dal midollo spinale tra la prima vertebra toracica e la seconda vertebra lombare (Fig. 370-1). I neuroni postgangliari, che risiedono nei gangli al di fuori del SNC, emettono i



Sistema parasimpatico
provenienti dai nervi cranici III, VII, IX e X e dai nervi sacrali 2° e 3°

Sistema simpatico
provenienti da T1-L2
Fibre preganglari .....
Fibre postgangliari ——

A Ganglio ciliare
B Ganglio sfenopalatino (pterigopalatino)
C Ganglio sottomandibolare
D Ganglio otico
E Cellule del ganglio vagale nella parete cardiaca
F Cellule del ganglio vagale nella parete intestinale
G Gangli pelvici
H Ganglio cervicale superiore
J Ganglio cervicale medio e ganglio cervicale inferiore (stellato) che include il ganglio T1
K Ganglio celiaco e altri gangli addominali
L Gangli simpatici addominali inferiori

FIGURA 370-1 Rappresentazione schematica del sistema nervoso autonomo. (*Da:* M. Moskowitz, *Clin Endocrinol Metab* 6:77, 1977; riproduzione autorizzata.)

nervi autonomici postgangliari, che innervano organi e tessuti in tutto il corpo. Le risposte alla stimolazione simpatica e parasimpatica sono solitamente antagoniste (Tab. 370-1), rispecchiando le interazioni altamente coordinate nell'ambito del SNC; le modificazioni che ne risultano nell'attività parasimpatica e simpatica forniscono un controllo delle risposte autonomiche più preciso rispetto a quello che potrebbe essere raggiunto dalla modulazione di un singolo sistema.

L'acetilcolina (ACh) è il neurotrasmettitore preganglare per entrambe le divisioni del SNA, oltre a essere il neurotrasmettitore postgangliare dei neuroni parasimpatici. La noradrenalina è il neurotrasmettitore dei neuroni postgangliari simpatici, fatta eccezione per i neuroni colinergici che innervano le ghiandole sudoripare eccrine e, probabilmente, per alcuni vasi sanguigni che irrorano il muscolo scheletrico.

TABELLA 370-1 CONSEGUENZE FUNZIONALI DI UNA NORMALE ATTIVITÀ DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

	Simpatico	Parasimpatico
Frequenza cardiaca	Aumentata	Ridotta
Pressione arteriosa	Aumentata	Lievemente ridotta
Vescica	Aumento del tono sfinterico	Evacuazione (tono ridotto)
Motilità intestinale	Ridotta	Aumentata
Polmone	Broncodilatazione	Broncocostrizione
Ghiandole sudoripare	Sudorazione	–
Pupille	Midriasi	Miosi
Surrene	Rilascio di catecolamine	–
Funzione sessuale	Eiaculazione, orgasmo	Erezione
Ghiandole lacrimali	–	Lacrimazione
Parotide	–	Salivazione

VALUTAZIONE CLINICA

CLASSIFICAZIONE

I disturbi del SNA possono originare da una patologia del SNC o del sistema nervoso periferico (SNP) (Tab. 370-2). I segni e i sintomi che si sviluppano possono derivare da un'interruzione a livello della via afferente, dei centri di processamento del segnale nel SNC, o della via efferente degli archi riflessi che controllano le risposte autonomiche. Per esempio, una lesione del bulbo causata da un tumore della fossa cranica posteriore può alterare le risposte pressorie alle modificazioni della postura e dar luogo a ipotensione ortostatica. Quest'ultima può anche essere determinata da lesioni del midollo spinale o delle fibre nervose periferiche vasomotorie (per es., nella neuropatia autonomica diabetica). La sede dell'interruzione dell'arco riflesso è in genere stabilita in base al contesto clinico in cui si presenta la disautonomia, oltre che dall'appropriato impiego di test della funzione autonomica e degli studi di neuroimaging. La presenza o assenza di segni del SNC (la fisiopatologia e la prognosi sono diverse), l'associazione con una polineuropatia sensitiva o motoria, la presenza di malattie internistiche, i farmaci assunti e l'anamnesi familiare sono spesso punti importanti da considerare. Alcune sindromi non rientrano facilmente in alcuno schema classificativo.

SINTOMATOLOGIA DELLA DISAUTONOMIA

Le manifestazioni cliniche sono il risultato di una disfunzione (per es., compromissione dei barocettori che conducono all'ipotensione ortostatica), iperattività (per es., iperidrosi, ipertensione, tachicardia) o perdita di regolazione dei circuiti autonomici (per es., tempeste autonomiche, disreflessia autonomica). La malattia può avere un distribuzione locale o sistemica. I sintomi possono avere distribuzione diffusa o localizzata. Un'anamnesi centrata sul sistema autonomo si focalizza sulla valutazione di funzioni sistemiche (controllo della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, del ritmo sonno-veglia, della termoregolazione) e di funzioni che coinvolgono singoli sistemi di organi (pupille, funzione intestinale, vescicale, sessuale). Una valutazione più formale è possibile impiegando uno strumento standardizzato come l'*autonomic symptom profile* (monitoraggio della sintomatologia autonomica). Esso è importante anche per riconoscere gli effetti modulanti esercitati dall'età e dal genere. Per esempio, l'ipotensione ortostatica in genere si manifesta con sensazione di "testa leggera" nel giovane, mentre nell'anziano è più comune osservare un rallentamento cognitivo. I sintomi specifici dell'intolleranza all'ortostatismo sono diversi (Tab. 370-3). I sintomi autonomici possono variare in maniera notevole, riflettendo la natura dinamica del controllo autonomico sulla funzione omeostatica. Per esempio, l'ipotensione ortostatica potrebbe manifestarsi solo di prima mattina, dopo un pasto o con l'esercizio, a seconda del sistema vascolare affetto dalla disautonomia.

I sintomi precoci possono essere trascurati. L'impotenza, sebbene non ne sia segno specifico, preannuncia spesso l'esordio di un'insufficienza autonomica negli uomini e può precedere la comparsa di altri sintomi di anni (vedi Cap. 49). Una riduzione nella frequenza delle erezioni spontanee nel primo mattino può verificarsi mesi prima della perdita dell'inturgidimento notturno del pene e dello sviluppo di impotenza totale. Una disfunzione vescicale può apparire precocemente in uomini e donne, specie in coloro in cui vi sia un coinvolgimento del SNC. Una lesione cerebrale o spinale al di sopra del livello lombare dà luogo dapprima a pollachiuria da incompleto riempimento vescicale, e infine a incontinenza (vescica spastica o da motoneurone superiore). Una malattia a carico delle fibre autonomiche periferiche determina sovradistensione vescicale, frequenza urinaria e incontinenza per traboccamento (vescica flaccida da motoneurone inferiore). La misurazione del volu-

TABELLA 370-2 CLASSIFICAZIONE DEI DISTURBI CLINICI DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMICO

I. Malattie autonomiche associate a compromissione cerebrale
  A. Associate a degenerazione multisistemica
    1. Degenerazione multisistemica: scompenso autonomico clinicamente importante
      a. Atrofia multisistemica
      b. Malattia di Parkinson associata a scompenso autonomico
      c. Malattia a corpi di Lewy diffusa (alcuni casi)
    2. Degenerazione multisistemica: clinicamente lo scompenso autonomico non è generalmente un elemento distintivo
      a. Malattia di Parkinson
      b. Altre patologie extrapiramidali (atrofie spinocerebellari ereditarie, paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione corticobasale, malattia di Machado-Joseph)
  B. Associate a degenerazione non multisistemica
    1. Patologie causate principalmente dalla compromissione della corteccia cerebrale
      a. Lesioni della corteccia frontale che causano incontinenza urinaria/intestinale
      b. Crisi comiziali parziali complesse
    2. Patologie dei circuiti limbici e paralimbici
      a. Sindrome di Shapiro (agenesia del corpo calloso, iperidrosi, ipertermia)
      b. Crisi comiziali autonomiche
    3. Patologie dell'ipotalamo
      a. Sindrome di Wernicke-Korsakoff
      b. Sindrome diencefalica
      c. Sindrome neurolettica maligna
      d. Sindrome serotoninergica
      e. Insonnia familiare fatale
      f. Sindromi dell'ormone antidiuretico (ADH) (diabete insipido, inappropriata secrezione di ADH)
      g. Disturbi della regolazione della temperatura corporea (ipertermia, ipotermia)
      h. Disturbi della funzione sessuale
      i. Disturbi dell'appetito
      j. Disturbi della pressione arteriosa/frequenza cardiaca e della funzione gastrica
      k. Sindrome di Horner
    4. Patologie del tronco encefalico e del cervelletto
      a. Tumori della fossa posteriore
      b. Siringobulbia e malformazione di Arnold-Chiari
      c. Disturbi del controllo pressorio (ipertensione, ipotensione)
      d. Aritmie cardiache
      e. Apnea centrale durante il sonno
      f. Scompenso dei baroflessori
      g. Sindrome di Horner
II. Patologie autonomiche associate a coinvolgimento del midollo spinale
  A. Tetraplegia traumatica
  B. Siringomielia
  C. Degenerazione combinata subacuta
  D. Sclerosi multipla
  E. Sclerosi laterale amiotrofica
  F. Tetano
  G. Sindrome dell'uomo rigido
  H. Tumori del midollo spinale
III. Neuropatie autonomiche
  A. Neuropatie acute/subacute autonomiche
    1. Neuropatia autonomica subacuta autoimmune (neuropatia panautonomica, pandisautonomia)
      a. Neuropatia autonomica subacuta paraneoplastica
      b. Sindrome di Guillain-Barré
      c. Botulismo
      d. Porfiria
      e. Neuropatie autonomiche farmaco-indotte
      f. Neuropatie autonomiche tossiche
  B. Neuropatie autonomiche periferiche croniche
    1. Neuropatia distale delle piccole fibre
    2. Scompenso combinato simpatico e parasimpatico
      a. Amiloidosi
      b. Neuropatia autonomica diabetica
      c. Neuropatia autonomica autoimmune (paraneoplastica e idiopatica)
      d. Neuronopatia sensitiva associata a scompenso autonomico
      e. Disautonomia familiare (sindrome di Riley-Day)

me vescicale (residuo postminzionale) è un test utile da eseguire al letto del paziente per distinguere tra disfunzione vescicale da primo o secondo motoneurone negli stadi precoci della disautonomia. La disfunzione autonomica per coinvolgimento gastroenterico si presenta tipicamente con una grave stipsi. La diarrea si manifesta occasionalmente (come accade nel diabete mellito) come risultato di un rapido transito dei contenuti intestinali o di un'alterata coordinazione della motilità dell'intestino tenue, o su base osmotica, ed è caratterizzata da un'aumentata crescita della flora batterica associata a stasi del piccolo intestino. Una compromissione della funzione escretrice ghiandolare

TABELLA 370-3 SINTOMI DI INTOLLERANZA ORTOSTATICA

Sensazione di testa vuota (capogiro)	88%
Debolezza o stanchezza	72%
Difficoltà cognitiva (pensiero/concentrazione)	47%
Visione offuscata	47%
Tremore	38%
Vertigini	37%
Pallore	31%
Ansia	29%
Palpitazioni	26%
Ipersudorazione	19%
Nausea	18%

Fonte: Low et al., *Mayo Clin Proc* 70:617, 1995.

TABELLA 370-4 PREVALENZA DELL'IPOTENSIONE ORTOSTATICA IN DIVERSE CONDIZIONI E PATOLOGIE

Malattia	Prevalenza
Età avanzata	14-20%
Neuropatia diabetica	10%
Altre neuropatie autonomiche	10-50 per 100000
Atrofia multisistemica	5-15 per 100000
Scompenso autonomico puro	10-30 per 100000

può condurre a disfagia per iposalivazione o a irritazione oculare per ipolacrimazione. In taluni casi, l'anidrosi può essere la causa dell'aumento della temperatura corporea e della vasoladilatazione, poiché la sudorazione è un meccanismo importante per la dissipazione del calore (vedi Cap. 17).

L'ipotensione ortostatica (definita anche *ipotensione posturale*) è probabilmente la condizione clinica più invalidante della disfunzione autonomica. L'incidenza dell'ipotensione ortostatica è relativamente elevata, specialmente quando la si considera nei soggetti di età avanzata e con diabete mellito (Tab. 370-4). L'ipotensione ortostatica può determinare una varietà di sintomi che includono offuscamento o perdita del visus, sensazione di testa vuota, diaforesi, riduzione dell'udito, pallore e debolezza. Si ha sincope quando la caduta di pressione arteriosa compromette la perfusione cerebrale. Altre manifestazioni di compromissione barocettoriale sono ipertensione in clinostatismo, alterazioni della frequenza cardiaca indipendentemente dai cambi posturali, ipotensione postprandiale e valori molto elevati di pressione arteriosa durante la notte. Molti pazienti affetti da ipotensione ortostatica hanno una precedente diagnosi di ipertensione arteriosa o una concomitante ipertensione ortostatica, e ciò rispecchia l'importanza dei barocettori nel mantenere nei limiti della norma un livello pressorio in occasione dei cambiamenti di postura e in posizione clinostatica. La comparsa di ipotensione ortostatica in pazienti che assumono farmaci antiipertensivi può indicare un eccesso di trattamento o l'esordio di un disturbo autonomico. Le principali cause di ipotensione ortostatica non sono di origine neurologica e devono pertanto essere distinte dalle cause neurologiche (Tab. 370-5). **La sincope neurocardiogena e la sincope di origine cardiaca sono descritte nel capitolo 21.**

TABELLA 370-5 CAUSE NON NEUROGENE DI IPOTENSIONE ORTOSTATICA

- Insufficienza cardiaca
  - Infarto miocardico
  - Miocardite
  - Pericardite costrittiva
  - Stenosi aortica
  - Tachiaritmie
  - Bradiaritmie
- Nefropatie disperdenti sali
- Insufficienza surrenalica
- Diabete insipido
- Ostruzione venosa
- Ridotto volume intravascolare
  - Sforzi o sollevamento di pesi
  - Minzione, defecazione
  - Disidratazione
  - Diarrea, vomito
  - Emorragie
  - Scottature
- Metaboliche
  - Insufficienza corticosurrenalica
  - Ipoaldosteronismo
  - Feocromocitoma
  - Grave deplezione di potassio
- Sequestro venoso
  - Alcol
  - Vasodilatazione splancnica post-prandiale
  - Esercizio fisico intenso con dilatazione dei vasi scheletrici
  - Calore: ambiente caldo, bagni e docce calde, febbre
  - Clinostatismo od ortostatismo prolungato
- Farmaci
  - Antipertensivi
  - Diuretici
  - Vasodilatatori: nitrati, idralazina
  - Alfa- e beta-bloccanti
  - Sedativi del sistema nervoso centrale: barbiturici, oppiacei
  - Antidepressivi triciclici
  - Fenotiazine

APPROCCIO AL PAZIENTE:
Ipotensione ortostatica e altre malattie del SNA

Il primo passo nella valutazione di un'ipotensione ortostatica sintomatica consiste nell'esclusione delle cause trattabili. L'anamnesi deve includere la verifica dei farmaci utilizzati dal paziente che possono alterare il sistema autonomo (Tab. 370-6). Le principali classi di farmaci che possono causare ipotensione ortostatica sono: diuretici, antipertensivi, antidepressivi, fenotiazine, etanolo, narcotici, insulina, dopaminoagonisti, barbiturici e calcio-antagonisti. Tuttavia l'improvvisa comparsa di ipotensione farmaco-indotta può anche essere il primo segno di un sottostante disturbo disautonomico. La raccolta anamnestica può evidenziare una possibile causa che giustifichi la sintomatologia (per es., il diabete, la malattia di Parkinson) o la presenza di specifici meccanismi (per es., lo scompenso cardiaco, l'ipovolemia). Deve essere inoltre valutato il rapporto temporale intercorrente tra i sintomi e i pasti (riserva splancnica), la posizione ortostatica al risveglio mattutino (deplezione del volume intravascolare), la permanenza in luoghi caldi (vasodilatazione) o l'esercizio fisico (vasodilatazione arteriolare muscolare).

L'esame obiettivo include la misurazione del polso e della pressione arteriosa in clino- e ortostatismo. L'ipotensione ortostatica è definita da una persistente caduta della pressione arteriosa sistolica (>20 mmHg) o diastolica (>10 mmHg) entro 3 minuti dall'assunzione della stazione eretta. Nelle cause non neurogene di ipotensione ortostatica (come nell'ipovolemia), il calo della pressione arteriosa è accompagnato da un aumento compensatorio della frequenza cardiaca superiore a 15 battiti/min. Un importante indizio clinico di ipotensione ortostatica neurogena è l'aggravamento o la precipitazione della ipotensione ortostatica da parte di fattori stressanti il sistema nervoso autonomo (come l'assunzione di pasti, un bagno caldo e l'esercizio fisico). L'esame neurologico deve comprendere la valutazione dello stato mentale (per escludere la presenza di patologie neurodegenerative), dei nervi cranici (compromissione dello sguardo verso il basso nella paralisi sopranucleare progressiva; anomalie pupillari nella sindrome di Horner o di Adie), del tono muscolare (morbo di Parkinson e sindromi parkinsoniane), dei riflessi osteotendinei e della sensibilità (polineuropatie). In pazienti senza una chiara diagnosi all'esordio, la causa sottostante può emergere successivamente al follow-up clinico e laboratoristico.

Nei pazienti che manifestano disturbi della sudorazione (iperidrosi o ipoidrosi), gastroparesi (senso di pesantezza, nausea e vomito), stipsi, impotenza o disfunzione vescicale (minzione imperiosa, esitazione minzionale o incontinenza) andrebbe avanzata l'ipotesi diagnostica di disturbi della funzione autonomica.

TEST PER LA VALUTAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO I test per la valutazione del SNA (Tab. 370-7) sono utili quando l'anamnesi e i reperti dell'esame obiettivo non risultino dirimenti, per l'individuazione di un coinvolgimento subclinico o per seguire il decorso di una patologia autonomica.

Variazione della frequenza cardiaca con il respiro profondo Si tratta di un test che valuta l'influenza parasimpatica sulla funzione cardiovascolare attraverso il nervo vago. I risultati sono influenzati dalla posizione del paziente, dalla frequenza e dalla profondità della respirazione (valori ottimali sono rappresentati da 6 atti respiratori al minuto e capacità vitale forzata [CVF] >1,5 litri), dall'età, dai farmaci e dall'ipocapnia. L'interpretazione dei risultati richiede un confronto dei dati ottenuti dal paziente con quelli di individui sani valutati nelle medesime condizioni. Per esempio, il limite inferiore del range di normalità per le variazioni della frequenza cardiaca con respirazione profonda in soggetti di età inferiore a 20 anni è superiore a 15-20 battiti/minuto, ma per soggetti di età superiore a 60 anni è di 5-8 battiti/minuto. La variazione della frequenza cardiaca con il respiro profondo (aritmia sinusale respiratoria) è inibita dalla somministrazione di atropina, ma non è influenzata dal blocco farmacologico del sistema simpatico (per es., propranololo).

TABELLA 370-6 FARMACI CHE COLPISCONO LA FUNZIONALITÀ DEL SISTEMA AUTONOMO

Sintomo	Classe farmaceutica	Esempi specifici
Impotenza	Oppioidi	Paracetamolo #3
	Steroidi anabolizzanti	–
	Alcuni antiaritmici	Prazosina
	Alcuni antipertensivi	Clonidina
	Alcuni diuretici	Benazepril
	Alcuni SSRI	Venlafaxina
Ritenzione urinaria	Oppioidi	Fentanil
	Decongestionanti	Bromfeniramina
		Difenidramina
Diaforesi	Alcuni antipertensivi	Amlodipina
	Alcuni SSRI	Citalopram
	Oppioidi	Morfina
Ipotensione	Triciclici	Amitriptilina
	Beta-bloccanti	Propranololo
	Diuretici	Idroclorotiazide
	Calcio-antagonisti	Verapamil

Nota: SSRI, inibitori selettivi del reuptake della serotonina.

TABELLA 370-7 PERCORSI NEURONALI ALLA BASE DI ALCUNI TEST AUTONOMICI STANDARDIZZATI

Test di valutazione	Procedura	Funzione autonomica
HRBD	Sei respiri profondi/minuto	Funzione cardiovagale
Rapporto di Valsalva	Pressione di espirazione, 40 mmHg per 10-15 secondi	Funzione cardiovagale
QSART	Test del riflesso assonale ai quattro arti	Funzione sudoripara postgangliare
PA_{BB} alla MV	Risposta della pressione arteriosa "da battito a battito" alla manovra di Valsalva	Funzione adrenergica: controllo vagale adrenergico barocettoriale e funzione vasomotoria
HUT	Risposta della PA_{BB} e della frequenza cardiaca all'HUT	Risposte adrenergiche e cardiovagali all'HUT

Nota: HRBD, risposta della frequenza cardiaca alla respirazione forzata; PA_{BB}, pressione arteriosa "da battito a battito"; QSART, test quantitativo del riflesso assonale sudoriparo; MV, manovra di Valsalva; HUT, tilting test con inclinazione della testa verso l'alto.

Risposta di Valsalva Questo esame (Tab. 370-7) valuta l'integrità del controllo barocettoriale sulla frequenza cardiaca (attività parasimpatica) e la PA (attività adrenergica). La risposta viene ottenuta ponendo il soggetto in posizione supina. Si mantiene una pressione di espirazione costante di 40 mmHg per 15 secondi, mentre si misurano le variazioni della frequenza cardiaca e della PA "da battito a battito". La risposta della PA e della frequenza cardiaca alla manovra di Valsalva presenta quattro fasi. Le fasi I e III sono di origine meccanica e connesse alle modificazioni della pressione intratoracica e intraaddominale. Nella fase precoce della fase II, la riduzione del ritorno venoso determina una caduta della gittata cardiaca e della PA, contrastate da un aumento della contrattilità cardiaca (tachicardia) e dall'aumento delle resistenze periferiche totali per via riflessa. L'aumento delle resistenze periferiche blocca la riduzione della PA circa 5-8 secondi dopo l'inizio della manovra di Valsalva. La fase tardiva della fase II inizia con un aumento progressivo della PA fino o al di sopra del valore basale. Il ritorno venoso e la gittata cardiaca si normalizzano nella fase IV. Il persistere della vasocostrizione arteriolare periferica e l'aumento del tono adrenergico cardiaco conducono a un temporaneo aumento della PA e alla bradicardia tipiche della fase IV (mediata dal riflesso barocettoriale).

Durante la manovra di Valsalva è possibile misurare la funzione autonomica attraverso le variazioni della PA "da battito a battito" e della frequenza cardiaca. Il *rapporto di Valsalva* è definito come il valore massimo di tachicardia sul valore minimo di bradicardia della fase IV. Il rapporto rispecchia la funzione cardiovagale.

Funzione sudoripara La sudorazione viene indotta dal rilascio di ACh dalle fibre simpatiche postgangliari. Il test quantitativo del riflesso assonale sudoriparo (*quantitative sudomotor axon reflex test*, QSART) valuta la funzione autonomica regionale mediata dalla sudorazione ACh-indotta. Una risposta ridotta o assente è indicativa di una lesione dell'assone postgangliare sudoriparo. La sudorazione, per esempio, potrebbe essere ridotta agli arti inferiori come conseguenza di una neuropatia periferica (per es., il diabete) prima ancora che si presentino ulteriori segni di disautonomia. Il test della sudorazione da termoregolazione (*thermoregulatory sweat test*, TST) è una valutazione qualitativa della produzione locale di sudore in risposta a un aumento della temperatura cor-

porea. Si colloca sulla superficie corporea nella regione toracica un indicatore in polvere che cambia colore in base alla produzione di sudore durante l'aumento della temperatura. Lo schema dei cambiamenti di colore corrisponde alla misurazione della secrezione di sudore locale. La localizzazione della sede di lesione è data dalla combinazione dei risultati del TST e del QSART. Nel caso in cui TST e QSART documentino un'assenza di sudorazione, è possibile diagnosticare una lesione postgangliare. In una lesione pregangliare, il QSART risulta nella norma, mentre il TST documenta anidrosi. Un altro semplice test qualitativo per dimostrare la presenza o l'assenza di sudorazione è la misurazione delle risposte galvaniche cutanee a livello degli arti inferiori dopo induzione di un potenziale elettrico.

Registrazione della pressione arteriosa ortostatica La misurazione della PA "da battito a battito" nel soggetto supino, con inclinazione a 70° dal piano del letto e in posizione retro-inclinata, è utile per quantificare la disfunzione ortostatica del controllo della PA. È necessario un periodo di 20 minuti di riposo in posizione supina prima di valutare le alterazioni della PA durante il tilting test. Il cambiamento della PA associato al monitoraggio della frequenza cardiaca può essere utile per la valutazione dei pazienti con sospetto diagnostico di ipotensione ortostatica o sincope indeterminata o per diagnosticare una sincope vaso-vagale.

Test del ripiano inclinato (tilting test) per la sincope La maggior parte dei pazienti con sincope non presenta un'insufficienza del sistema autonomico. Il test del ripiano inclinato è un test sensibile specifico e riproducibile per la diagnosi di sincope vasovagale. Si utilizza un protocollo standardizzato che specifica l'entità, l'angolo e la durata dell'inclinazione, nonché la procedura per indurre vasodilatazione (per es., nitroglicerina sublinguale o via spray). Un test di stimolazione con nitroglicerina positivo è predittivo di recidiva di sincope. Le raccomandazioni per lo svolgimento del tilt test per la sincope sono state incluse nelle linee guida condivise.

Test farmacologici Le valutazioni mediante farmaci possono facilitare la localizzazione di un deficit autonomico del SNC o del SNP. Un metodo utile per valutare la risposta adrenergica sistemica è la misurazione dei livelli plasmatici di noradrenalina, ponendo il paziente prima in posizione clinostatica e poi in posizione ortostatica (il paziente deve rimanere in piedi per almeno 5 minuti). I valori in posizione supina risultano ridotti nelle patologie postgangliari (come in corso di neuropatia autonomica o in caso di scompenso autonomico puro) e possono non aumentare nelle malattie pre- o postgangliari (per es., atrofia multisistemica).

La somministrazione di tiramina (induce il rilascio di noradrenalina dai terminali postgangliari) e di fenilefrina (supersensibilità di denervazione – agisce direttamente sugli α_1-agonisti) viene spesso utilizzata per la valutazione della funzione adrenergica postgangliare. Nelle lesioni postgangliari, la risposta alla tiramina è ridotta e si ha contemporaneamente una risposta eccessiva alla fenilefrina con la dose minima efficace. Altre strategie includono il blocco gangliare con trimetafan (con una maggiore riduzione della PA nelle lesioni pregangliari) o la somministrazione di arginin vasopressina (per la valutazione delle vie afferenti centrali).

SINDROMI SPECIFICHE DI DISFUNZIONE DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

ATROFIA MULTISISTEMICA

L'atrofia multisistemica (AMS) è una malattia rara caratterizzata da insufficienza del sistema nervoso autonomico (ipotensione ortostatica e/o vescica neurologica sono elementi clinici necessari per la diagnosi) associata a degenerazione nigrostriatale (sindrome di Shy-Drager) o ad atrofia olivopontocerebellare sporadica (vedi Cap. 366). Il parkinsonismo di solito non è associato a tremore a riposo e non è responsivo alla levodopa; anche le discinesie levodopa-indotte sono infrequenti. I test della funzione autonomica di solito possono distinguere l'AMS dalla malattia di Parkinson: la gravità e la distribuzione dell'insufficienza autonomica è maggiore e più generalizzata nell'AMS. L'innervazione adrenergica cardiaca postgangliare, misurata in base all'intensità della marcatura data dalla captazione di metaiodobenzilguanidina (MIBG) alla tomografia a emissione di singolo fotone o di fluorodopamina alla tomografia a emissione di positroni è notevolmente alterata nella disautonomia associata a morbo di Parkinson, ma è normale nell'AMS.

L'AMS in genere progredisce inesorabilmente fino alla morte in 7-10 anni dall'esordio. Le modificazioni neuropatologiche comprendono perdita neuronale e gliosi in molte regioni del SNC, inclusi il troncoencefalo, il cervelletto, lo striato e la colonna cellulare intermedio-laterale del midollo spinale toracolombare.

La disfunzione autonomica è una caratteristica comune nella demenza a corpi di Lewy (vedi Cap. 365): la severità è in genere inferiore rispetto a quella rilevata nell'AMS o nella malattia di Parkinson.

MIDOLLO SPINALE

Una qualsiasi lesione midollare può determinare un deficit focale della funzione autonomica o iperreflessia autonomica. La sezione completa o l'emisezione del midollo spinale può essere seguita da iperreflessia autonomica con interessamento delle funzioni intestinale, vescicale, sessuale, termoregolatorie e cardiovascolari. Pericolose variazioni in aumento o riduzione della temperatura corporea possono derivare da una incapacità a percepire gli stimoli sensitivi associati al caldo e al freddo al di sotto della soglia del dolore. I pazienti tetraparetici mostrano ipertensione in clinostatismo e ipotensione ortostatica dopo l'assunzione della posizione ortostatica. Una scarica autonomica marcatamente aumentata può essere elicitata da una pressione vescicale o da una stimolazione della cute o dei muscoli; fattori precipitanti comuni, che possono essere evitati o corretti, sono la palpazione della vescica a livello sovrapubico, la distensione vescicale, il posizionamento di un catetere vescicale, o la sua ostruzione o le infezioni delle vie urinarie. Questo fenomeno, chiamato *disreflessia autonomica*, colpisce l'85% dei pazienti con lesione traumatica midollare al di sopra di C6. Nei pazienti con ipertensione in clinostatismo, la PA può essere ridotta semplicemente sollevando il capo dal piano del letto (per es., con cuscini). Un aumento improvviso della PA può essere trattato con farmaci vasodilatatori, come la clonidina, che viene utilizzata a scopo profilattico nei casi di ipertensione causata dalla stimolazione vescicale. Rialzi pressori importanti spesso possono determinare emorragie cerebrali e morte.

MALATTIE DEL NERVO PERIFERICO E DELLA GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE

Le neuropatie periferiche (vedi Cap. 379) sono la causa più comune di insufficienza autonomica cronica. Nel diabete mellito, nell'amiloidosi, nell'alcolismo cronico, nella porfiria e nella sindrome di Guillain-Barré si manifestano neuropatie dei nervi simpatici e parasimpatici, che interessano le piccole fibre mieliniche e non mieliniche. Tra le patologie della giunzione neuromuscolare, sono da includere il botulismo e la sindrome di Lambert-Eaton.

Diabete mellito La neuropatia autonomica esordisce tipicamente circa 10 anni dopo la comparsa del diabete (vedi Cap. 338) e il suo decorso è progressivamente ingravescente. Le alterazioni più precoci del SNA, tipicamente asintomatiche, sono caratterizzate da disturbi vagali, che possono essere evidenziati dalla riduzione della frequenza cardiaca nella respirazione profonda e dalla perdita della funzione sudoripara distale, documentata con il QSART. È caratteristica una perdita di fibre nervose mieliniche e non mieliniche negli organi splancnici, nel seno carotideo e nei nervi vaghi. Negli stadi tardivi di malattia, un interessamento neuropatico diffuso dell'apparato gastroenterico può causare importanti disturbi della motilità intestinale (*gastroparesi*), nausea e vomito, malnutrizione, acloridria e incontinenza intestinale. Possono associarsi impotenza, incontinenza urinaria, anomalie pupillari e ipotensione ortostatica. La sintomatologia tipica dell'ipoglicemia può non manifestarsi nel caso in cui l'interessamento patologico dei nervi simpatici del surrene determini un deficit di rilascio di adrenalina. L'insulina aumenta il flusso attraverso gli shunt arterovenosi e può anche aggravare l'ipotensione ortostatica. La disfunzione autonomica può prolungare l'intervallo QT e aumentare il rischio di morte improvvisa dovuta ad aritmia cardiaca. Nel diabete, l'iperglicemia è un fattore di rischio per il coinvolgimento autonomico. Studi biochimici e farmacologici nella neuropatia diabetica hanno evidenziato un'insufficienza autonomica secondaria a un coinvolgimento circoscritto del SNP.

Amiloidosi Una neuropatia autonomica si manifesta sia nelle forme sporadiche sia nelle forme familiari di amiloidosi (vedi Cap. 324). Il tipo di neuropatia AL (immunoglobuline a catene leggere) è associato ad amiloidosi primaria o amiloidosi secondaria fino a mieloma multiplo. Il tipo ATTR, in cui la componente proteica primaria è rappresentata dalla transtiretina, è responsabile della forma più comune di amiloidosi ereditaria. Sebbene i pazienti di solito presentino una neuropatia distale dolorosa accompagnata da perdita della sensibilità, l'insufficienza autonomica può precedere lo sviluppo della polineuropatia o verificarsi in forma isolata. La diagnosi può essere formulata mediante elettroforesi delle proteine sieriche e urinarie, biopsia tissutale (del grasso addominale, della mucosa rettale o del nervo surale) per la ricerca dei depositi di amiloide, e l'analisi genetica della transtiretina nei casi familiari. Il trattamento di questi casi con il trapianto

di fegato può essere efficace. La risposta dell'amiloidosi primitiva al melfalan e al trapianto di cellule staminali è stata variabile. La morte in genere sopravviene per coinvolgimento cardiaco o renale. Gli studi autoptici mostrano depositi di amiloide in diversi organi, che includono due sedi che contribuiscono allo scompenso autonomico: vasi ematici intraneuronali e gangli autonomici. L'esame bioptico mostra una perdita di fibre nervose non mieliniche e mieliniche.

Neuropatia alcolica Solitamente negli individui affetti da neuropatia alcolica le anomalie della funzione parasimpatica vagale ed efferente simpatica sono di lieve entità. Alterazioni anatomopatologiche possono essere dimostrate nelle fibre parasimpatiche (vagali) e simpatiche e nei gangli. L'ipotensione ortostatica è solitamente causata dal coinvolgimento del tronco encefalico. In caso di impotenza, che rappresenta il problema principale, la componente parasimpatica può essere mascherata dalla contemporanea presenza dell'ormone gonadico. I sintomi clinici dell'insufficienza autonomica di solito compaiono quando la polineuropatia è grave e vi è generalmente una coesistente encefalopatia di Wernicke (vedi Cap. 269). Il coinvolgimento autonomico può contribuire agli elevati tassi di mortalità associati all'alcolismo (vedi Cap. 387).

Porfiria Sebbene ognuna delle porfirie possa causare disfunzione autonomica, tale condizione è più estensivamente documentata nella forma acuta intermittente (vedi Cap. 352). I sintomi autonomici includono tachicardia, sudorazione, ritenzione urinaria, ipertensione o (meno comunemente) ipotensione. Altri sintomi di rilievo includono ansietà, dolore addominale, nausea e vomito. Una funzione autonomica sproporzionata può manifestarsi sia in concomitanza di attacchi acuti sia durante la fase di remissione. Livelli elevati di catecolamine durante gli attacchi acuti sono direttamente proporzionali alla gravità del quadro caratterizzato da tachicardia e ipertensione.

Sindrome di Guillain-Barré (Vedi Cap. 380) Le fluttuazioni della pressione sanguigna e le aritmie possono essere importanti. Si stima che tra il 2 e il 10% dei pazienti con sindrome di Guillain-Barré grave subisca un collasso cardiovascolare fatale. Si verificano anche un coinvolgimento autonomico gastrointestinale, turbe sfinteriche e della sudorazione e alterazioni pupillari. È stata descritta la presenza di demielinizzazione a carico dei nervi vago e glossofaringeo, della catena del simpatico e dei rami bianchi comunicanti. Degno di nota è che il grado di coinvolgimento autonomico sembra essere indipendente dalla gravità della neuropatia motoria o sensitiva.

Neuropatia autonomica autoimmune Qeusta patologia si manifesta con lo sviluppo subacuto di insufficienza autonomica, con ipotensione ortostatica, neuropatia enterica (gastroparesi, ileo, stipsi/diarrea) e insufficienza colinergica; quest'ultima consiste in perdita di sudorazione, complesso della sindrome sicca e pupilla tonica. Nel siero di molti pazienti sono presenti autoanticorpi contro il recettore gangliare dell'ACh (A_3AChR), attualmente considerati diagnostici per questa sindrome; in generale, il titolo anticorpale correla con la gravità dell'insufficienza autonomica. Anche i sintomi dell'insufficienza colinergica sono associati a un alto titolo anticorpale. L'esordio della neuropatia fa seguito a un'infezione virale in circa la metà dei casi. Alcuni pazienti sembrano rispondere alla immunoterapia. Lo spettro dei disturbi compresi nella neuropatia autonomica autoimmune è a tutt'oggi più ampio di quello che si riteneva in passato; alcuni casi positivi per la presenza di anticorpi hanno un esordio insidioso e una lenta progressione con un fenotipo di insufficienza autonomica pura (vedi oltre). Un recente report descrive una notevole risposta clinica a ripetuti cicli di plasmaferesi combinati a immunosoppressione in pazienti con neuropatia autonomica autoimmune di lunga data.

La neuropatia autonomica autoimmune può essere di matrice paraneoplastica (vedi Cap. 97). Le caratteristiche cliniche di questa neuropatia possono essere indistinguibili da quelle della forma non paraneoplastica, o vi può essere una coesistente sindrome paraneoplastica, in forma di coinvolgimento cerebellare o di demenza (Tabb. 97-2 e 97-3). La neoplasia può essere effettivamente occulta e contrastata appunto dagli autoanticorpi.

Botulismo La tossina botulinica si lega presinapticamente alle terminazioni nervose colinergiche e, dopo essere stata riassorbita nel citosol, blocca il rilascio di ACh. Le manifestazioni cliniche consistono in una paralisi motoria e disturbi autonomici che includono visione offuscata, secchezza delle fauci, nausea, pupille non reagenti o torpidamente reagenti, stipsi e ritenzione urinaria (vedi Cap. 134).

SCOMPENSO AUTONOMICO PURO

Questa sindrome è sporadica e caratterizzata da ipotensione posturale, impotenza, alterazione della funzione vescicale e deficit di sudorazione. La patologia esordisce in età media e si presenta più frequentemente nelle donne. La sintomatologia può essere invalidante, ma la malattia non riduce l'aspettativa di vita. Le caratteristiche cliniche e farmacologiche suggeriscono un coinvolgimento primitivo dei neuroni simpatici postgangliari. Vi è un'importante riduzione del numero di neuroni all'interno dei gangli simpatici con conseguente diminuzione dei livelli plasmatici di noradrenalina in posizione ortostatica e ipersensibilità noradrenergica. Alcuni studi hanno messo in dubbio la specificità di questa condizione come entità clinica distinta. Alcuni casi risultano essere anticorpo gangliare-positivi, tali da rappresentare un tipo di nefropatia autonomica autoimmune. Il 10-15% dei casi evolve in AMS.

SINDROME DA TACHICARDIA POSTURALE ORTOSTATICA

Questa sindrome è caratterizzata da intolleranza ortostatica sintomatica (non ipotensione ortostatica) e da un aumento della frequenza cardiaca a valori superiori a 120 battiti/minuto o di 30 battiti/minuto in posizione ortostatica, oppure da una riduzione della frequenza cardiaca nel sedersi o sdraiarsi. Le donne sono colpite con una frequenza circa 5 volte maggiore rispetto agli uomini e l'età di esordio è tra i 15 e i 50 anni. Approssimativamante la metà dei pazienti colpiti riferisce un'antecedente infezione di tipo virale. L'associazione di sintomi sincopali (sensazione di testa vuota, debolezza, visione offuscata) con iperattività autonomica (palpitazioni, tremore, nausea) è comune. Possono presentarsi anche episodi ricorrenti e inspiegabili di disautonomia e affaticamento. In molti casi la patogenesi non risulta chiara; l'ipovolemia, il ritorno venoso, una regolazione compromessa del tronco cerebrale o un'iperattività β-recettoriale potrebbero avere un ruolo importante nella patogenesi. In un paziente, il fattore eziologico è risultato essere una mutazione del vettore trasportatore della noradrenalina, che aveva condotto a una compromissione della clearance di questo neurotrasmettitore nelle sinapsi. Alcuni casi sono caratterizzati da una neuropatia limitata al SNA. Sebbene circa l'80% dei pazienti presenti un miglioramento, solo un quarto alla fine è in grado di riprendere le proprie attività abituali (compresi l'esercizio fisico ed eventuali sport). L'espansione del volume attraverso un aumentato apporto di fluidi e il training posturale (vedi oltre, "Terapia Disautonomia"), rappresentano l'iniziale approccio al trattamento. Se risultano inefficaci, si possono allora impiegare con un certo successo midodrina, fludrocortisone, fenobarbital, beta-bloccanti o clonidina.

PATOLOGIE EREDITARIE

Esistono cinque neuropatie sensitive e autonomiche ereditarie (*hereditary sensory and autonomic neuropathies,* HSAN) conosciute. Le più importanti sono HSAN I e HSAN III (sindrome di Rilay-Day; disautonomia familiare). HSAN I è ereditata con modalità dominante e si presenta spesso come una neuropatia distale delle piccole fibre (sindrome dei piedi "brucianti"). Il gene responsabile, localizzato sul cromosoma 9q, è definito *SPTLC1*. L'SPTLC è un enzima importante nella regolazione della ceramide. Le cellule di pazienti affetti da HSAN I con mutazione di *SPTLC1* producono livelli più elevati di glucosil-ceramide, probabilmente innescando i processi pro-apoptosici.

HSAN III, una patologia autosomica recessiva dei neonati e dei bambini (a elevata incidenza tra gli ebrei Ashkenazi), è molto meno frequente della forma HSAN I. Può manifestarsi con un quadro clinico di riduzione della lacrimazione, iperidrosi, ipoestesia dolorifica, areflessia, assenza delle papille fungiformi sulla lingua e PA labile. Crisi di dolore addominale e febbre sono sintomi comuni. L'esame istologico dei nervi rivela una perdita delle piccole fibre mieliniche e non mieliniche. Il gene alterato, denominato *IKBKAP*, è anch'esso situato sul braccio lungo del cromosoma 9. Le mutazioni patogene possono prevenire una normale trascrizione di importanti molecole nello sviluppo neuronale.

IPERIDROSI PRIMARIA

Questa sindrome è caratterizzata da un aumento della sudorazione dei palmi delle mani e delle piante dei piedi. La patologia colpisce lo 0,6-1% della popolazione; l'eziologia non è chiara, ma può coesistere una componente genetica. Sebbene non sia pericolosa per la sopravvivenza, tale condizione può essere socialmente imbarazzante (per es., nella stretta di mano) o invalidante (per es., per l'impossibilità di scrivere su un foglio senza lasciare impronte). L'esordio dei sintomi è solitamente nell'adolescenza; la condizione clinica tende a regredire con l'avanzare degli anni. Gli antisudoripari topici solitamente sono d'aiuto. Più utili si dimostrano potenti farmaci anticolinergici, così come il glicopirrolato, alla dose di 1-2 mg per via orale due volte al giorno. Procedure chirurgiche come la ganglionectomia o la simpaticectomia in T2 hanno successo in più del 90% dei pazienti con iperidrosi palmare. L'avvento della simpaticectomia in T2 endoscopica transa-

scellare ha ridotto di molto la percentuale di complicanze della procedura. La complicanza postoperatoria più comune è l'iperidrosi compensatoria, che aumenta spontaneamente dopo mesi; altre potenziali complicanze includono l'iperidrosi recidivante (16%), la sindrome di Horner (<2%), l'ipersalivazione, l'infezione della ferita, l'emotorace e la nevralgia intercostale. Inoltre, è stata utilizzata anche l'inoculazione locale di tossina botulinica per inibire le fibre simpatiche postgangliari colinergiche che innervano le ghiandole sudoripare nei pazienti con iperidrosi palmare. Questo approccio è limitato dalla necessità di somministrazioni ripetute (l'effetto ha generalmente una durata di circa 4 mesi prima di ridursi progressivamente), dalla comparsa di dolore nella sede di inoculo, dall'alto costo del farmaco e dalla possibile comparsa di un'ipostenia transitoria intrinseca della mano.

SINDROMI AUTONOMICHE ACUTE

Il medico può occasionalmente trovarsi ad affrontare sindromi autonomiche acute, di tipo insufficienza (sindrome neuropatia autonomica autoimmune acuta) o uno stato di iperattività simpatica. Una *tempesta autonomica* è uno stato acuto di ipertono simpatico che determina una combinazione variabile di alterazioni della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, della temperatura corporea, del respiro e della sudorazione. Le cause di tempesta autonomica sono le lesioni cerebrali e spinali, agenti tossici e farmaci, la neuropatia autonomica e le chemodectomie (per es., feocromocitoma).

Le lesioni cerebrali che più comunemente causano tempeste autonomiche sono quelle seguenti un trauma cranico (con danno assonale diffuso) e nell'encefalopatia post-arresto susseguente a un danno cerebrale anossico-ischemico. Una tempesta autonomica può anche essere determinata da altre lesioni intracraniche come emorragie, infarti cerebrali, tumori a rapido accrescimento, emorragia subaracnoidea, idrocefalo, o (meno comunemente) una lesione acuta del midollo spinale. Le lesioni che coinvolgono il diencefalo possono più facilmente presentarsi con disautonomia, ma il quadro più tipico è quello di una catastrofe intracerebrale acuta di sufficiente estensione e rapidità d'insorgenza da produrre una scarica massiva catecolaminergica. Tale scarica può causare crisi epilettiche, edema polmonare neurogeno e lesioni miocardiche. Le manifestazioni includono febbre, tachicardia, ipertensione, tachipnea, iperidrosi, dilatazione pupillare e arrossamenti.

Farmaci e sostanze tossiche possono anche essere responsabili di sindromi autonomiche, inclusi simpaticomimetici come fenilpropanolamina, cocaina, amfetamine e antidepressivi triciclici; tetano; e, meno spesso, botulino. La fenilpropanolamina, ora fuori commercio, era in passato un'importante causa di questa sindrome. La cocaina, incluso il "crack", può causare uno stato ipertensivo con iperstimolazione del sistema nervoso centrale. L'overdose di triciclici, come l'amitriptilina, può causare vampate, ipertensione, tachicardia, febbre, midriasi, anidrosi e psicosi tossica. La sindrome neurolettica maligna si manifesta con un quadro di rigidità muscolare, ipertermia e ipertensione in pazienti psicotici trattati con fenotiazine.

Lo stato iperadrenergico associato alla sindrome di Guillain-Barrè può provocare una tempesta autonomica di grado moderato. Il feocromocitoma si presenta con uno stato iperadrenergico parossistico o protratto, cefalea, iperidrosi, palpitazioni, ansia, tremori e ipertensione.

La gestione delle tempeste autonomiche include l'esclusione di altre cause di instabilità autonomica, come l'ipertermia maligna, la porfiria e l'epilessia. Anche uno stato di sepsi e l'encefalite devono essere escluse con indagini appropriate. Un EEG dovrebbe essere eseguito per escludere attività epiletiforme. La RM dell'encefalo e del midollo spinale è spesso necessaria. Il paziente dev'essere monitorato in un'unità di cura intensiva. Il trattamento con solfato di morfina (10 mg ogni 4 ore) e labetalolo (100-200 mg due volte al giorno) si è dimostrato relativamente efficace. A volte può essere necessario proseguire la terapia per diverse settimane.

ALTRE CAUSE

Altre patologie associate a disautonomia includono le infezioni, l'avvelenamento (organofosforici), i tumori e l'invecchiamento. Le malattie dell'ipotalamo possono interferire con le funzioni autonomiche e determinare alterazioni della termoregolazione, del controllo alimentare, della funzione sessuale e dei ritmi circadiani (vedi Cap. 333).

DISTROFIA SIMPATICA RIFLESSA E CAUSALGIA

Sono state apportate alcune modifiche di nomenclatura a queste patologie, a causa della difficoltà nell'identificare la loro corretta patogenesi nell'ambito dei disturbi del SNA. Attualmente vengono utilizzati termini quali sindrome dolorosa regionale complessa (*complex regional pain syndrome*, CRPS) di tipo I e II al posto di distrofia simpatica riflessa (*reflex sympathetic dystrophy*, RSD) e causalgia, rispettivamente.

La CRPS di tipo I è una sindrome dolorosa regionale che solitamente esordisce dopo un danno tissutale, come infarto miocardico, traumatismi minori alla spalla o all'arto inferiore e ictus. Si manifestano *allodinia* (percezione dolorosa di uno stimolo non doloroso), *iperpatia* (risposta esagerata a uno stimolo doloroso) e dolore spontaneo. I sintomi non risultano proporzionali alla gravità del danno e non sono circoscritti al territorio di distribuzione di un singolo nervo periferico. La CRPS di tipo II è anch'essa una sindrome dolorosa regionale che si manifesta dopo un trauma a un nervo periferico, in genere un tronco nervoso primario. Il sintomo d'esordio è il dolore spontaneo a livello del territorio del nervo leso; successivamente possono essere coinvolte più aree, anche estranee al nervo affetto.

Nelle CRPS il dolore rappresenta l'elemento clinico principale. La disfunzione vasomotoria, le alterazioni della sudorazione o l'edema focale possono manifestarsi isolatamente o in associazione, ma sono comunque necessari per la diagnosi. Le sindromi dolorose degli arti che non soddisfano tali criteri sono meglio classificate come "sindromi dolorose degli arti non meglio specificate". Nelle CRPS, un aumento della sudorazione locale a riposo e un'alterazione del flusso ematico possono generare differenze termiche tra gli arti colpiti e quelli non colpiti.

La CRPS di tipo I (RSD) è stata originariamente suddivisa in tre fasi cliniche, ma successivamente sono stati descritti quadri più variabili. La fase I consiste in parestesie dolorose e tumefazione agli arti distali, che si manifestano da 3 settimane a 3 mesi dopo l'azione dell'evento lesivo. Il dolore ha carattere diffuso, spontaneo e anche urente, pulsante o continuo. L'arto coinvolto è caldo ed edematoso e le articolazioni sono dolenti. Vi è un aumento della sudorazione e della crescita pilifera. Nella fase II (da 3 a 6 mesi dopo l'esordio) la cute si presenta sottile, lucida e fredda. Dopo ulteriori 3-6 mesi (fase III) il quadro clinico viene definito completamente da atrofia cutanea e sottocutanea associata a contratture in flessione.

La storia naturale della CRPS può essere più benigna rispetto a quanto descritto in letteratura. Alcuni trattamenti chirurgici e presidi medici hanno mostrato risultati discordanti in termini di efficacia. Gli studi clinici suggeriscono che i pazienti affetti da CRPS di tipo I possono beneficiare di una precoce mobilizzazione con terapia fisica o di un trattamento di breve durata con glucocorticoidi. Altri trattamenti farmacologici includono inibitori adrenergici, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), calcio-antagonisti, fenitoina, oppioidi e calcitonina. Il blocco del ganglio stellato è una tecnica chirurgica invasiva comunemente utilizzata, che spesso determina un temporaneo sollievo al dolore, ma l'efficacia di blocchi ripetuti non è certa.

T DISAUTONOMIA

La gestione della disautonomia ha come scopo il trattamento specifico della causa e l'attenuazione della sintomatologia. Di particolare importanza è la sospensione dei farmaci (per es., gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, che possono causare o aggravare l'ipotensione ortostatica, i calcio-antagonisti, gli antidepressivi triciclici, la levodopa, l'insulina) o il trattamento delle patologie (per es., l'alcolismo) che determinano o scatenano la sintomatologia disautonomica, specialmente nel paziente anziano (Tab. 370-6).

EDUCAZIONE DEL PAZIENTE L'ipotensione ortostatica può essere sintomatica o asintomatica. Quella di natura neurogena richiede un trattamento, ma solo una minoranza dei pazienti ricorre alla terapia farmacologica. Tutti i pazienti andrebbero istruiti circa i meccanismi di normotensione posturale (volemia, vasi di resistenza e di capacitanza, autoregolazione) e la natura degli eventi stressanti ortostatici (particolari momenti del giorno e influenza dei pasti, del calore, della posizione ortostatica e dell'esercizio fisico). I pazienti dovrebbero imparare a riconoscere precocemente i sintomi, nella loro evolutività, che compaiono in ortostatismo (specialmente nel caso di lievi sintomi cognitivi, debolezza e affaticamento) in modo da modificare le condizioni predisponenti. Altre misure adiuvanti possono includere il mantenimento di un diario di registrazione della PA e una dieta (sale/fluidi), il riconoscimento di farmaci o condizioni che andrebbero evitati. Inoltre, i pazienti dovrebbero essere a conoscenza delle misure preventive fisiche che riducono l'ipotensione ortostatica in ortostatismo, esercitarsi nella postura e nella capacità di resistenza e gestire il peggioramento dell'ipotensione ortostatica in particolari situazioni e momenti della giornata.

TERAPIA SINTOMATICA Gli approcci di tipo non farmacologico sono elencati nella **tabella 370-8**. L'apporto adeguato di sale e liquidi, in modo da mantenere una diuresi tra 1,5 e 2,5 l (volume che contiene una concentrazione di sodio >170 mEq) nelle 24 ore, è fondamentale. Dormire con la testata sollevata del letto riduce gli effetti determinati dall'ipertensione notturna in clinostatismo. La posizione clinostatica dovrebbe essere evitata quando possibile. Prima di alzarsi al mattino, i pazienti devono sedersi sul bordo del letto con gli arti inferiori a penzoloni per diversi minuti; allo stesso modo, altri stress posturali dovrebbero essere affrontati gradualmente. Tra le misure fisiche che possono opporsi alla comparsa dell'ipotensione ortostatica vi è l'accavallamento delle gambe con contrazione persistente della muscolatura degli arti inferiori

per 30 secondi: questa manovra comprime i vasi venosi e aumenta le resistenze periferiche. Risulta utile l'uso di calze compressive e bende addominali, sebbene alcuni pazienti le trovino scomode. Si dovrebbe correggere l'anemia, se necessario, con l'impiego di eritropoietina, somministrata per via sottocutanea alla dose di 25-75 UI/kg tre volte alla settimana; l'ematocrito tende ad aumentare in media dopo 2-6 settimane. È tuttavia necessaria una dose di mantenimento settimanale. L'aumento del volume intravasale secondario all'incremento dell'ematocrito può esacerbare l'ipertensione in clinostatismo.

Il trattamento farmacologico è necessario nel caso in cui tali misure non siano efficaci. La midodrina è un farmaco efficace, ma a dosi elevate può aggravare l'ipertensione in clinostatismo. Il farmaco agisce come un α_1-agonista e non è in grado di superare la barriera ematoencefalica. La sua durata d'azione è di 2-4 ore. Solitamente il dosaggio utilizzato è di 5-10 mg per os tre volte al giorno, ma alcuni pazienti rispondono meglio a dosi decrescenti nell'arco della giornata (per es., 15 mg al risveglio, 10 mg a mezzogiorno e 5 mg nel pomeriggio). La midrodina non dovrebbe essere somministrata dopo le 6 del pomeriggio. I suoi effetti collaterali sono rappresentati da prurito, piloerezione fastidiosa e ipertensione in clinostatismo. La piridostigmina sembra agire efficacemente sull'ipotensione ortostatica senza aggravare l'ipertensione in clinostatismo, facilitando la trasmissione nervosa ai gangli (massima in posizione ortostatica e minima in posizione clinostatica). Il fludrocortisone riduce l'ipotensione ortostatica, ma aggrava l'ipertensione in clinostatismo: dosi comprese tra 0,1 mg/die e 0,3 mg due volte al giorno per os tendono ad aumentare il riassorbimento di sodio a livello renale e la sensibilità delle arteriole alla noradrenalina. I pazienti maggiormente sensibili possono sviluppare un quadro caratterizzato da sovraccarico di liquidi, scompenso cardiaco congestizio, ipertensione in clinostatismo e ipokaliemia. Spesso con la somministrazione cronica di fludrocortisone si rende necessaria la supplementazione di potassio. L'aumento persistente della PA in posizione clinostatica fino a valori superiori a 180/110 mmHg dovrebbe essere contrastato.

L'ipotensione ortostatica postprandiale risponde efficacemente a diversi presidi; per esempio, pasti piccoli e frequenti e ipocalorici possono ridurre lo shunt splancnico ematico dopo i pasti. Gli inibitori delle prostaglandine (ibuprofene o indometacina), somministrati ai pasti, o la midodrina (10 mg ai pasti) possono essere utili. L'octreotide, analogo della somatostatina, può favorire il trattamento della sincope postprandiale inibendo il rilascio di peptidi gastrointestinali che agiscono da vasodilatatori e ipotensivi. Il range di dosaggio per via sottocutanea è compreso tra 25 μg 2 volte al giorno e 100-200 μg 3 volte al giorno.

TABELLA 370-8 TRATTAMENTO INIZIALE DELL'IPOTENSIONE ORTOSTATICA

Programma educativo del paziente: meccanismi e fattori stressanti nell'ipotensione ortostatica
Dieta ipersodica (10-20 g/die)
Elevato apporto di liquidi (2 l/die)
Sollevamento della testa rispetto al piano del letto di 10 cm
Mantenimento di stimoli posturali
Manovre fisiche profilattiche
Fasce compressive
Correzione dell'anemia

Il paziente deve essere istruito ad affrontare le condizioni in cui l'ipotensione ortostatica peggiora: per esempio, bere 2 bicchieri da 250 ml di acqua può aumentare la PA di 20-30 mmHg per circa 2 ore, con inizio circa 20 minuti dopo il carico di liquidi. Il paziente può incrementare l'apporto di sale e liquidi (trattamento del "dado da brodo"), ricorrere a manovre fisiche a scopo profilattico e a calze elastiche lunghe (compressione di 30-40 mmHg), o aumentare il dosaggio della midodrina. L'ipertensione in clinostatismo (>180/110 mmHg) può essere affrontata direttamente dal paziente evitando la posizione clinostatica e riducendo il dosaggio del fludrocortisone. Un bicchiere di vino al giorno, se richiesto dal paziente, può essere bevuto lentamente prima di coricarsi. Nel caso in cui queste semplici misure non fossero sufficienti, è necessario consigliare i seguenti trattamenti farmacologici: idralazina orale (25 mg/die), procardia orale (10 mg/die) o cerotti di nitroglicerina.

BIBLIOGRAFIA

SCHROEDER C et al: Plasma exchange for primary autoimmune autonomic failure. N Engl J Med 353:1585, 2005

THAISETTHAWATKUL P et al: Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies. Neurology 62:1804, 2004

THIEBEN MJ et al: Postural orthostatic tachycardia syndrome: The Mayo clinic experience. Mayo Clin Proc 82:308, 2007

VINIK AI, ZIEGLER D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Circulation 115:387, 2007

371 Nevralgia trigeminale, paralisi di Bell e altre patologie dei nervi cranici

M. Flint Beal, Stephen L. Hauser

I sintomi e i segni di patologia a carico dei nervi cranici sono comuni in medicina interna. Essi spesso si sviluppano nel contesto di un disturbo neurologico diffuso, e in tali situazioni il coinvolgimento dei nervi cranici può rappresentare la manifestazione iniziale della malattia. In altre patologie, il coinvolgimento è essenzialmente ristretto a uno o più nervi cranici; queste specifiche patologie vengono passate in rassegna in questo capitolo. **Le alterazioni dei movimenti oculari sono trattate nel capitolo 29, le patologie dell'udito nel capitolo 30, le vertigini e le disfunzioni vestibolari nel capitolo 22.**

DOLORE O ALTERAZIONE DELLA SENSIBILITÀ A LIVELLO FACCIALE

CONSIDERAZIONI ANATOMICHE

Il nervo trigemino (quinto nervo cranico) veicola la sensibilità della cute del volto e della metà anteriore del capo (Fig. 371-1). La sua porzione motoria innerva i muscoli masticatori massetere e pterigoideo.

NEVRALGIA TRIGEMINALE (TIC DOULOUREUX)

Manifestazioni cliniche La nevralgia trigeminale è caratterizzata da parossismi di dolore lancinante a labbra, gengive, guancia o mento e, molto raramente, nel territorio di distribuzione della branca oftalmica del quinto nervo. Il dolore raramente ha una durata superiore a pochi secondi o a un minuto o due, ma può essere così intenso che il volto del paziente è deformato da uno spasmo, da cui il termine *tic*. I parossismi, sia come attacchi singoli che in cluster, tendono a recidivare di frequente, sia di giorno che di notte, per periodi di parecchie settimane. Essi possono verificarsi spontaneamente o in reazione a movimenti delle aree colpite, come nell'atto del parlare, masticare o sorridere. Un'altra caratteristica peculiare è la presenza di zone trigger, tipicamente a livello di faccia, labbra o lingua, che scatenano gli attacchi se stimolate; i pazienti possono riferire che stimoli tattili (per es., lavare la faccia, spazzolare i denti o l'esposizione a colpi d'aria) provocano un dolore lancinante. *Una caratteristica essenziale della nevralgia trigeminale è che non si possono dimostrare all'esame obiettivo segni oggettivi di ipoestesia.*

La nevralgia trigeminale è relativamente frequente, con un'incidenza annuale stimata di 4,5 su 100 000 soggetti. Ne sono principalmente affette persone di mezza età e anziani, e circa il 60% dei casi interessa il sesso femminile. L'esordio è tipicamente improvviso, e gli attacchi tendono a persiste-

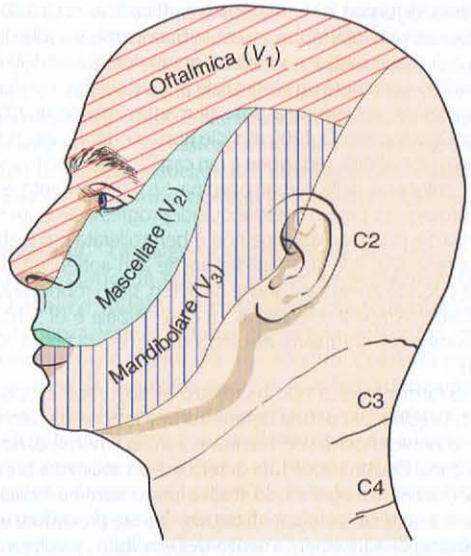


FIGURA 371-1 Le tre principali diramazioni sensitive del trigemino sono i nervi oftalmico, mascellare e mandibolare.

re per settimane o mesi prima di andare incontro a remissione spontanea. La remissione può essere duratura, ma nella maggior parte dei pazienti il disturbo alla fine recidiva.

Fisiopatologia I sintomi sono dovuti alla generazione ectopica di potenziali d'azione nelle fibre afferenti dolorifiche della radice del quinto nervo cranico, appena prima del suo ingresso nella faccia laterale del ponte. La compressione o un altro processo patologico a carico del nervo portano a demielinizzazione delle fibre mieliniche di grosso calibro, che non veicolano di per sé la sensibilità dolorifica, ma diventano ipereccitabili e sviluppano efapsi con le fibre dolorifiche amieliniche o scarsamente mielinizzate che decorrono in stretta prossimità; ciò può spiegare il perché gli stimoli tattili, veicolati dalle fibre mieliniche di grosso calibro, possono provocare parossismi di dolore. La compressione della radice del nervo trigemino da parte di un vaso sanguigno, più spesso da parte dell'arteria cerebellare superiore od occasionalmente da parte di un vaso venoso tortuoso, rappresenta la causa della nevralgia trigeminale in una significativa proporzione di pazienti. In caso di compressione di natura vascolare l'abbassarsi dell'encefalo età-correlato e l'aumento della tortuosità e dello spessore dei vasi possono spiegare la prevalenza della nevralgia trigeminale in età avanzata.

Diagnosi differenziale La nevralgia trigeminale dev'essere distinta da altre cause di dolore facciale o cranico (vedi Cap. 15) e dal dolore originato da patologie gengivali, dentarie o dei seni paranasali. Il dolore dell'emicrania o della cefalea a grappolo tende a essere più profondo e costante, a differenza del carattere superficiale a coltellata della nevralgia trigeminale; raramente la cefalea a grappolo è associata alla nevralgia trigeminale, una sindrome nota come *cluster-tic*. Nell'arterite temporale è presente un dolore facciale superficiale, ma esso tipicamente non ha carattere parossistico, il paziente spesso lamenta mialgie e altri sintomi sistemici, ed è in genere presente un aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES) (vedi Cap. 319). Quando la nevralgia trigeminale si sviluppa in un giovane adulto o è bilaterale, bisogna prendere seriamente in considerazione un'eziologia da sclerosi multipla, e in tali casi la causa è una placca di demielinizzazione nella zona di ingresso della radice del quinto nervo a livello del ponte; spesso a un'attenta valutazione si può riscontrare la presenza di ipoestesia facciale. Casi secondari a lesioni con effetto massa, come aneurismi, neurofibromi, schwannomi dell'acustico o meningiomi, producono di solito segni obiettivi di ipoestesia nel territorio di distribuzione del nervo trigemino (neuropatia trigeminale, vedi oltre).

Esami di laboratorio La misurazione della VES è indicata se si sospetta un'arterite temporale. In casi tipici di nevralgia trigeminale gli esami neuroradiologici non sono di solito necessari, ma sono utili nel caso si consideri una possibile diagnosi di sclerosi multipla o per identificare la presenza di alterazioni vascolari soprastanti al nervo al fine di pianificare un intervento di chirurgia decompressiva.

TRATTAMENTO NEVRALGIA TRIGEMINALE

La terapia farmacologia con carbamazepina è efficace in circa il 50-75% dei pazienti. La carbamazepina dovrebbe essere iniziata come singola dose quotidiana di 100 mg assunta ai pasti e aumentata gradualmente (di 100 mg al giorno ogni 1-2 giorni) fino a ottenere un sostanziale (>50%) sollievo dal dolore. La maggior parte dei pazienti richiede una dose di mantenimento di 200 mg quattro volte al giorno. Dosi superiori a 1200 mg/die non forniscono alcun beneficio aggiuntivo. Vertigini, instabilità, sedazione e rari casi di agranulocitosi sono i più importanti effetti collaterali della carbamazepina. Se il trattamento è efficace, viene in genere proseguito per un mese e quindi progressivamente ridotto in base alla tolleranza. Se la carbamazepina non è ben tollerata o è inefficace, si può provare con la fenitoina, 300-400 mg/die; anche altri antiepilettici possono essere efficaci. Si può somministrare anche baclofen, sia in monoterapia che in associazione a carbamazepina o fenitoina. La dose iniziale è di 5-10 mg tre volte al giorno, da aumentare gradualmente secondo necessità fino a 20 mg quattro volte al giorno.

Se la terapia farmacologica non ha effetto, si dovrebbe proporre la terapia chirurgica. La procedura più diffusa determina una lesione da calore nel ganglio (di Gasser) o nel nervo trigeminale, tecnica nota con il nome di *rizotomia termica a radiofrequenza*. Questa procedura determina un sollievo a breve termine in più del 95% dei pazienti; a ogni modo studi a lungo termine indicano che il dolore recidiva fino a un terzo dei pazienti trattati. Queste procedure esitano in una parziale sensazione di addormentamento dell'emivolto, a volte con spiacevoli disestesie. L'indebolimento del massetere (masticazione) è un'altra potenziale complicanza, specie dopo interventi bilaterali. Quando impiegata per il trattamento di una nevralgia della branca oftalmica del trigemino, vi è anche un rischio di denervazione corneale con cheratite secondaria.

Anche la radiochirurgia con gamma knife è impiegata nel trattamento di questa patologia, e dà luogo a un completo sollievo dal dolore in più dei due terzi dei pazienti; la risposta è spesso duratura. Rispetto alla rizotomia termica, la chirurgia a gamma knife sembra in certo qual modo meno efficace, ma presenta un rischio inferiore di complicanze gravi.

Una terza modalità di intervento chirurgico, la decompressione microvascolare per ridurre la pressione sul nervo trigemino alla sua uscita dal ponte, richiede una craniotomia suboccipitale. Questa procedura ha un tasso di successo superiore al 70% e una bassa frequenza di ricorrenza del dolore nei responder; in un piccolo numero di casi si verifica un danno perioperatorio all'ottavo o al settimo nervo cranico o al cervelletto. L'angio-RM ad alta risoluzione è utile in fase preoperatoria per visualizzare i rapporti anatomici tra la radice del quinto nervo e i vicini vasi sanguigni.

NEUROPATIA TRIGEMINALE

Un gran numero di patologie può colpire il nervo trigemino (Tab. 371-1). La maggior parte si manifesta con ipoestesia al volto o debolezza dei muscoli masticatori. Una deviazione della mandibola all'atto di apertura della bocca indica una ipostenia degli pterigoidei dal lato verso il quale la mandibola devia. Alcuni casi sono dovuti alla sindrome di Sjögren o a una malattia del collagene-vascolare, come il lupus eritematoso sistemico, la sclerodermia o la malattia del tessuto connettivo misto . Tra le cause infettive, bisognerebbe considerare l'herpes zoster e la lebbra. I tumori della fossa cranica media (meningiomi), del nervo trigemino (schwannomi) o della base cranica (tumori metastatici) possono causare una combinazione di segni motori e sensitivi. Lesioni a livello del seno cavernoso possono colpire la prima e la seconda branca del trigemino, e lesioni a livello della fessura orbitaria superiore possono colpire la prima branca (oftalmica); l'anestesia corneale che a essa si accompagna aumenta il rischio di ulcerazione (neurocheratite).

La perdita di sensibilità a livello del mento (neuropatia mentoniera) può essere l'unica manifestazione di una neoplasia maligna sistemica. Raramente si osserva una forma idiopatica di neuropatia trigemino. Essa è caratterizzata da intorpidimento e parestesie, a volte bilaterali, con perdita di sensibilità nel territorio del nervo trigemino, ma senza debolezza dei muscoli masticatori. Un recupero graduale è la regola. Uno spasmo tonico dei muscoli masseteri, noto come *trisma*, è sintomatico di tetano (vedi Cap. 133) o può verificarsi in pazienti trattati con farmaci fenotiazinici.

IPOSTENIA FACCIALE

CONSIDERAZIONI ANATOMICHE

(Fig. 371-2) Il settimo nervo cranico innerva tutti i muscoli coinvolti nella mimica facciale. La componente sensitiva è esigua (il nervo intermediario); essa veicola la sensazione gustativa dai due terzi anteriori della lingua e probabilmente anche stimoli cutanei dalla parete anteriore del canale uditivo esterno. Il nucleo motorio del settimo nervo giace in posizione antero-laterale rispetto al nucleo dell'abducente. Dopo aver abbandonato il ponte, il settimo nervo entra nel meato uditivo interno insieme al nervo acustico. Il nervo prosegue il suo decorso nel suo canale osseo, il canale facciale, e fuoriesce dal cranio attraverso il forame stilomastoideo; decorre quindi attraverso la ghiandola parotide e si suddivide per fornire l'innervazione ai diversi muscoli facciali.

Un'interruzione completa del nervo facciale a livello del forame stilomastoideo paralizza tutti i muscoli mimici. L'angolo della bocca si abbassa,

TABELLA 371-1 MALATTIE DEL NERVO TRIGEMINO

- Lesioni nucleari (del tronco)
  - Sclerosi multipla
  - Ictus
  - Siringobulbia
  - Glioma
  - Linfoma
- Lesioni pregangliari
  - Neurinoma dell'acustico
  - Meningioma
  - Metastasi
  - Meningite cronica
  - Aneurisma della carotide cavernosa
- Lesioni del ganglio di Gasser
  - Neurinoma trigeminale
  - Herpes zoster
  - Infezione (disseminazione da un focolaio di otite media o mastoidite)
- Lesioni del nervo periferico
  - Carcinoma nasofaringeo
  - Trauma
  - Sindrome di Guillain-Barrè
  - Sindrome di Sjögren
  - Malattie collagene-vascolari
  - Sarcoidosi
  - Lebbra
  - Farmaci (stilbamidina, tricloroetilene)
  - Neuropatia trigeminale idiopatica

le pieghe cutanee si appiattiscono, la fronte si spiana e le palpebre non si chiudono. Al tentativo di chiusura degli occhi, l'occhio dal lato paralizzato si rovescia verso l'alto (*fenomeno di Bell*). La palpebra inferiore si incurva verso il basso e si estroflette dalla congiuntiva, facendo versare le lacrime sulla guancia. Il cibo si raccoglie tra i denti e le labbra, e la saliva può colare dall'angolo della bocca. Il paziente si lamenta di una sensazione di pesantezza o intorpidimento del viso, ma una perdita di sensibilità è raramente dimostrabile, e la sensazione gustativa è intatta.

Se la lesione è nella porzione del nervo che decorre nell'orecchio medio, viene persa la sensibilità gustativa dai due terzi anteriori della lingua dallo stesso lato. Se l'innervazione allo stapedio è interrotta, vi è iperacusia (ipersensibilità ai suoni di tonalità elevata). Lesioni nel meato acustico interno possono colpire gli adiacenti nervi acustico e vestibolare, causando sordità, acufeni o vertigini. Lesioni intrapontine che producono paralisi facciale, di solito coinvolgono anche il nucleo dell'abducente, e spesso i tratti corticospinali e sensitivi.

Se la paralisi facciale periferica è durata per un po' di tempo e il recupero della funzione motoria è incompleto, può comparire una continua, diffusa contrazione dei muscoli facciali. La fessura palpebrale si restringe e il solco nasolabiale si approfonda. I tentativi di muovere un gruppo di muscoli del volto può dar luogo alla contrazione indiscriminata di tutti (movimenti associati, o *sincinesie*). Una rigenerazione aberrante delle fibre del settimo nervo cranico può causare altri preoccupanti fenomeni. Se le fibre originariamente connesse all'orbicolare dell'occhio vanno a innervare l'orbicolare della bocca, la chiusura delle palpebre può causare una retrazione della bocca, o se le fibre originariamente connesse a muscoli mimici vanno poi a innervare la ghiandola lacrimale, si può verificare una lacrimazione anomala in corrispondenza di una qualsiasi attività dei muscoli facciali, come per esempio il mangiare ("lacrime di coccodrillo"). Un'altra sincinesia facciale è scatenata dall'apertura della bocca, che causa chiusura delle palpebre dal lato della paralisi facciale (ammiccamento mandibolare).

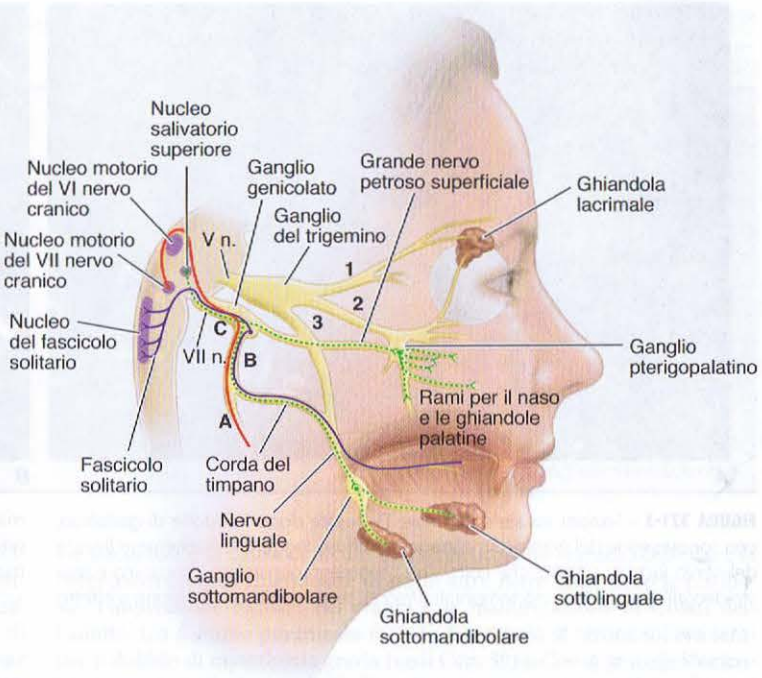


FIGURA 371-2 Il nervo facciale. A, B e C indicano lesioni a livello rispettivamente del forame stilo-mastoideo, del ganglio genicolato prossimale e distale. Le linee verdi indicano le fibre parasimpatiche, la linea rossa le fibre motorie e le linee viola le fibre afferenti viscerali (gusto). (*Da:* Carpenter; con modifiche.)

PARALISI DI BELL

La forma più comune di paralisi facciale è la *paralisi di Bell*. L'incidenza annuale di questa patologia idiopatica è di circa 25 su 100 000, o di 1 persona su 60 nell'arco di una vita.

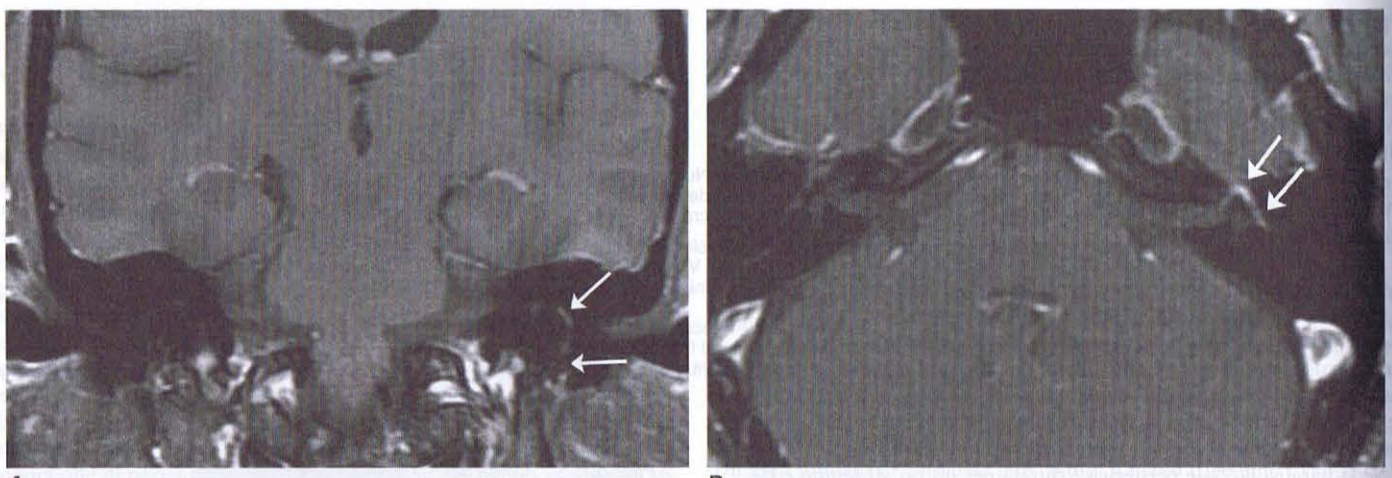
Manifestazioni cliniche L'esordio della paralisi di Bell è improvviso, con l'apice dell'ipostenia raggiunto di regola nell'arco di 48 ore. Un dolore retroauricolare può precedere la comparsa della paralisi di un giorno o due. La sensazione gustativa può essere persa da un lato, e vi può essere iperacusia. In alcuni casi vi è una lieve pleiocitosi liquorale. La RM può mostrare un rigonfiamento e un enhancement uniforme del ganglio genicolato e del nervo facciale e, in alcuni casi, l'intrappolamento del nervo edematoso nell'osso temporale. Approssimativamente l'80% dei pazienti guarisce entro poche settimane o mesi. L'elettromiografia può avere un certo valore prognostico; un'evidenza di denervazione a distanza di 10 giorni indica che c'è stata una degenerazione assonale, che trascorrerà molto tempo (di regola 3 mesi) prima che si abbia la rigenerazione, e che quest'ultima può essere incompleta. La presenza di paralisi incompleta nella prima settimana è il segno prognostico più favorevole.

Fisiopatologia La paralisi di Bell è associata alla presenza di DNA del virus herpes simplex (HSV) di tipo 1 nel fluido endoneurale e nel muscolo auricolare posteriore, a suggerire che una riattivazione del virus a livello del ganglio genicolato possa essere responsabile della patologia. A ogni modo, un ruolo causale dell'HSV nella paralisi di Bell non è provato. Un'aumentata incidenza di paralisi di Bell era stata riportata anche tra i soggetti sottoposti a un vaccino antiinfluenzale con virus inattivati per via intranasale, e si era ipotizzato che ciò potesse essere dovuto alla enterotossina di *Escherichia coli* impiegata come adiuvante, o alla riattivazione del virus latente.

Diagnosi differenziale Vi sono molte altre cause di paralisi facciale acuta che devono essere considerate nella diagnosi differenziale della paralisi di Bell. La malattia di Lyme può causare una paralisi facciale unilaterale o bilaterale; nelle aree endemiche, circa il 10% o più dei casi di paralisi facciale è probabilmente dovuto a infezione da *Borrelia burgdorferi* (vedi Cap. 166). La *sindrome di Ramsay Hunt*, causata dalla riattivazione dell'herpes zoster nel ganglio genicolato, consiste in una grave paralisi facciale associata a eruzione vescicolare a livello del canale uditivo esterno e a volte della faringe e di altre parti delle mucose craniche; spesso vi è anche un coinvolgimento dell'ottavo nervo cranico. Una paralisi facciale spesso bilaterale si verifica nella sarcoidosi (vedi Cap. 322) e nella *sindrome di Guillain-Barré* (vedi Cap. 380). La lebbra colpisce freuquentemente il nervo facciale, e una neuropatia facciale può verificarsi anche in caso di diabete mellito, di malattie del tessuto connettivo come la sindrome di Sjögren e l'amiloidosi. La rara *sindrome di Melkersson-Rosenthal* consiste in episodi recidivanti di paralisi facciale, edema facciale (in particolar modo labiale) ricorrente (e alla fine permanente) e, meno costantemente, plicatura della lingua, la cui causa è ignota. I *neurinomi dell'acustico* coinvolgono spesso il nervo facciale per compressione locale. Gli infarti, le placche di demielinizzazione della sclerosi multipla e i tumori sono le comuni lesioni pontine che interrompono le fibre del nervo facciale; sono di consueto presenti anche altri segni di interessamento del tronco encefalico. I tumori che invadono l'osso temporale (tumori della carotide, colesteatoma, tumore dermoide) possono causare una paralisi facciale, ma l'esordio è insidioso e il decorso progressivo.

Tutte queste forme di paralisi facciale nucleare o periferica devono essere distinte da quelle di tipo sopranucleare. Nel secondo caso, i muscoli frontale e orbicolare dell'occhio sono coinvolti meno di quelli della parte inferiore del volto, dal momento che i muscoli della metà superiore della faccia sono innervati dalle vie corticobulbari a provenienza da entrambe le cortecce, mentre i muscoli della metà inferiore del viso sono innervati solo dall'emisfero controlaterale. Nelle lesioni sopranucleari vi possono essere una dissociazione dell'espressione emotiva e volontaria e spesso anche un certo grado di paralisi associata dell'arto superiore e inferiore ipsilaterale, o un'afasia (se le lesioni si trovano nell'emisfero dominante).

Esami di laboratorio La diagnosi di paralisi di Bell può di solito essere formulata su base clinica in pazienti: 1) con presentazione tipica; 2) senza fattori di rischio o sintomi preesistenti di possibili altre cause di paralisi facciale; 3) senza lesioni cutanee da herpes zoster nel canale uditivo esterno; 4) una normale obiettività neurologica a parte la paralisi del settimo nervo cranico. È essenziale porre particolare attenzione a un potenziale interessamento dell'ottavo nervo cranico, che decorre vicino al nervo facciale a livello della giunzione bulbopontina e nell'osso temporale, e di altri nervi cranici. In casi atipici o di incerta eziologia, può essere indicata l'esecuzione di esami come la VES, le indagini per rilevare un eventuale diabete mellito, la sierologia per la malattia di Lyme, il dosaggio dell'enzima convertitore dell'angiotensina e studi di imaging del torace per escludere una possibile sarcoidosi, una rachicentesi per verificare la possibilità di una sindrome di Guillain-Barré o indagini di RM. La RM spes-



A B

FIGURA 371-3 Sezioni assiale e coronale T1-pesate dopo infusione di gadolinio, con soppressione del grasso, dimostrano un diffuso leggero enhancement lineare del nervo facciale sinistro, che coinvolge i segmenti genicolato, timpanico e mastoideo all'interno dell'osso temporale (*frecce*), senza evidenza di lesione a effetto massa. Sebbene altamente suggestivi di paralisi di Bell, tali rilievi possono essere rinvenuti in altre patologie, come la malattia di Lyme, la sarcoidosi e l'infiltrazione maligna del perinevrio.

so mostra nella paralisi di Bell edema ed enhancement del nervo facciale (Fig. 371-3).

PARALISI DI BELL

Gli interventi sintomatici comprendono: 1) l'impiego di una benda occlusiva oculare per abbassare la palpebra superiore durante il sonno e impedire la secchezza corneale; 2) il massaggio dei muscoli indeboliti. Un ciclo di glucocorticoidi, in forma di prednisone 60-80 mg/die nei primi 5 giorni da scalare gradualmente nei 5 giorni successivi, sembra abbreviare il periodo di recupero e migliorare modestamente la prognosi funzionale. Uno studio clinico randomizzato pubblicato di recente non ha rilevato nella terapia della paralisi di Bell in fase acuta alcun beneficio aggiuntivo dall'uso di aciclovir (400 mg cinque volte al giorno per 10 giorni) rispetto all'impiego isolato di prednisolone; il valore terapeutico del valaciclovir (dose usuale 1000 mg/die per cinque-sette giorni) da solo o in associazione a glucocorticoidi non è noto.

ALTRE PATOLOGIE MOTORIE DEL VOLTO

Lo *spasmo emifacciale* consiste in contrazioni involontarie irregolari non dolorose di un lato della faccia. I sintomi possono svilupparsi come una sequela della paralisi di Bell, ma possono anche essere dovuti a una lesione irritativa del nervo facciale (per es., un neurinoma dell'acustico, un'arteria aberrante che comprime il nervo, o un aneurisma dell'arteria basilare). Comunque nella forma più comune di spasmo emifacciale, l'eziologia e i correlati neuropatologici sono ignoti. I casi lievi possono essere trattati con carbamazepina, gabapentin o, se questi farmaci non sono efficaci, con il baclofen. L'iniezione locale di tossina botulinica nei muscoli interessati può alleviare gli spasmi per 3-4 mesi; le iniezioni possono essere ripetute. I casi refrattari dovuti a compressione vascolare in genere rispondono alla decompressione chirurgica del nervo facciale. Il *blefarospasmo* è uno spasmo ricorrente involontario di entrambe le palpebre che di solito si osserva in persone anziane come fenomeno isolato o associato a vari gradi di spasmo di altri muscoli del volto. Casi gravi, persistenti di blefarospasmo possono essere trattati con iniezione locale di tossina botulinica nel muscolo orbicolare dell'occhio. Con il termine *miochimia facciale* ci si riferisce a una sottile attività ondulatoria dei muscoli facciali; essa può essere causata dalla sclerosi multipla o può fare seguito alla sindrome di Guillaine-Barré (vedi Cap. 380).

L'*emiatrofia facciale* si verifica principalmente nel sesso femminile ed è caratterizzata dalla scomparsa del grasso dal derma e dal tessuto sottocutaneo di un lato del volto. Essa in genere inizia nell'adolescenza o nei primi anni dell'età adulta ed è lentamente progressiva. Nella sua forma avanzata, il lato colpito della faccia è atrofico, la pelle è sottile, rugosa e scurita. I peli del volto possono diventare bianchi e cadere, e le ghiandole sebacee diventare atrofiche. Può verificarsi anche un coinvolgimento bilaterale. In alcuni casi la causa è una forma localizzata di sclerosi sistemica (scleroderma). Il trattamento è di tipo estetico e consiste nel trapianto di pelle e di grasso sottocutaneo.

ALTRE PATOLOGIE DEI NERVI CRANICI

NEVRALGIA GLOSSOFARINGEA

Questa forma di nevralgia coinvolge il nono nervo cranico (glossofaringeo) e a volte delle componenti del decimo (vago) nervo cranico. Essa assomiglia sotto molti aspetti alla nevralgia trigeminale, ma è molto meno comune. Il dolore è intenso e parossistico, e origina da un lato della gola, vicino alla fossa tonsillare. In alcuni casi il dolore è localizzato all'orecchio o può irradiarsi dalla gola all'orecchio a causa del coinvolgimento della branca timpanica del nervo glossofaringeo. Gli spasmi dolorosi possono essere scatenati dalla deglutizione o dalla tosse. Non vi è un dimostrabile deficit motorio o sensitivo; il nervo glossofaringeo veicola la sensibilità gustativa dal terzo posteriore della lingua e, assieme al nervo vago, la sensibilità della parete posteriore del faringe. Sono stati riportati dei sintomi cardiaci – bradicardia o asistolia, ipotensione e lipotimia. La terapia medica è simile a quella per la nevralgia trigeminale, e la carbamazepina è generalmente la prima scelta. Se la terapia farmacologica è inefficace, sono invece spesso fruttuosi gli approcci chirurgici, comprese la decompressione vascolare (se una compressione di natura vascolare è evidente) o la rizotomia delle fibre glossofaringee e vagali a livello del bulbo della giugulare.

Molto raramente l'herpes zoster colpisce il nervo glossofaringeo. Si può anche verificare una neuropatia del glossofaringeo in associazione a paralisi del nervo vago e accessorio in caso di presenza di tumore o aneurisma nella fossa posteriore o nel forame giugulare. La raucedine dovuta a paralisi di una corda vocale, una certa difficoltà nella deglutizione, la deviazione del palato molle dal lato sano, l'anestesia della parete posteriore della faringe e l'ipostenia della parte superiore del trapezio e dello sternocleidomastoide costituiscono nell'insieme la sindrome del forame giugulare (Tab. 371-2).

DISFAGIA E DISFONIA

Quando la porzione intracranica di un nervo vago (decimo nervo cranico) è interrotta, il palato molle ricade dallo stesso lato e non si solleva durante la fonazione. Vi è una perdita del riflesso faringeo dal lato colpito, come anche del "movimento a tendina" della parete laterale della faringe, mentre gli archi delle fauci si spostano medialmente quando il palato si alza nel dire "ah". La voce è rauca e leggermente nasale, e la corda vocale giace immobile in posizione intermedia tra l'abduzione e l'adduzione. Vi può anche essere una perdita di sensibilità al livello del meato uditivo esterno e della parte posteriore della pinna nasale.

Nella difterite possono essere colpiti i rami faringei di entrambi i nervi vaghi; la voce ha una qualità nasale e si può avere rigurgito di liquidi dal naso nell'atto della deglutizione.

Il nervo vago può essere coinvolto a livello meningeo da processi neoplastici e infettivi, ed entro il bulbo da tumori, lesioni vascolari (per es., la sindrome bulbare laterale) e malattia del motoneurone. Questo nervo può essere interessato da un'infezione da herpes zoster. La polimiosite e la dermatomiosite, che causano raucedine e disfagia in seguito a coinvolgimento diretto dei muscoli della laringe e della faringe, possono essere confuse con patologie a carico dei nervi vaghi. La disfagia è un disturbo presente anche in alcuni pazienti con distrofia miotonica. **Le cause non neurologiche di disfagia sono trattate nel capitolo 38.**

I nervi laringei ricorrenti, specie il sinistro, sono più spesso lesionati in conseguenza di una patologia intratoracica. Un aneurisma dell'arco aortico, una dilatazione dell'atrio sinistro e tumori del mediastino sono cause molto più frequenti della paralisi isolata di una corda vocale di quanto lo siano i processi patologici intracranici. A ogni modo, un considerevole numero di casi di paralisi laringea ricorrente rimane idiopatico.

Quando posto di fronte a un caso di paralisi laringea, il medico deve cercare di determinare la sede della lesione. Se essa è intrabulbare, sono presenti di solito altri segni neurologici, come una disfunzione cerebellare ipsilaterale, la perdita della sensibilità termodolorifica all'emivolto ipsilaterale e al braccio e alla gamba controlaterali e una sindrome di Horner ipsilaterale. Se la lesione è extrabulbare, sono spesso coinvolti anche il nervo glossofaringeo e l'accessorio spinale (sindrome del forame giugulare). Se la lesione è extracranica, nello spazio laterocondilare o retroparotideo, vi può essere una combinazione di paralisi del nono, decimo, undicesimo e dodicesimo nervo cranico con una sindrome di Horner (Tab. 371-2). Se non vi sono perdita di sensibilità al palato e al faringe né ipostenia del palato o disfagia, la lesione si trova al di sotto del punto di origine delle branche faringee, che abbandonano il nervo vago in regione cervicale alta; in questo caso la sede comune di malattia è il mediastino.

TABELLA 371-2 SINDROMI DEI NERVI CRANICI

Sede	Nervi cranici	Cause più frequenti
Fessura sfenoidale (orbitale superiore)	III, IV, prima branca del V, VI	Tumori invasivi dell'osso sfenoide, aneurismi
Parete laterale del seno cavernoso	III, IV, prima branca del V, VI, spesso con proptosi	Infezioni, trombosi, aneurismi o fistole del seno cavernoso; tumori invasivi dai seni o dalla sella turcica; granuloma benigno sensibile ai glucocorticoidi
Spazio retrosfenoidale	II, III, IV, V, VI	Voluminosi tumori della fossa cranica media
Apice dell'osso petroso	V, VI	Petrosite, tumori dell'osso petroso
Meato acustico interno	VII, VIII	Tumori dell'osso petroso (dermoidi ecc.); processi infettivi; neurinoma dell'acustico
Angolo pontocerebellare	V, VII, VIII e a volte IX	Neurinoma dell'acustico, meningioma
Forame giugulare	IX, X, XI	Tumori e aneurismi
Spazio laterocondiloideo posteriore	IX, X, XI, XII	Tumori della parotide e del glomo carotideo, tumori metastatici
Spazio retroparotideo posteriore	IX, X, XI, XII e sindrome di Horner	Tumori della parotide, del glomo carotideo o dei linfonodi; tumori metastatici; adenite tubercolare

IPOSTENIA CERVICALE

Un coinvolgimento isolato del nervo accessorio (undicesimo nervo cranico) può verificarsi in qualsiasi punto lungo il suo decorso, dando luogo a una paralisi parziale o completa dei muscoli sternocleidomastoideo e trapezio. Più di frequente il suo interessamento ha luogo in associazione a deficit del nono e del decimo nervo cranico al forame giugulare o dopo la fuoriuscita dal cranio (Tab. 371-2). È stata descritta una forma idiopatica di neuropatia del nervo accessorio, affine alla paralisi di Bell, e può essere in alcuni casi recidivante. La maggior parte dei pazienti, ma non tutti, guarisce.

PARALISI DELLA LINGUA

Il nervo ipoglosso (dodicesimo nervo cranico) innerva i muscoli ipsilaterali della lingua. Il nucleo del nervo o le sue fibre in uscita possono essere interessati da lesioni intrabulbari come tumori, poliomielite o più spesso da malattia del motoneurone. Lesioni delle meningi della base e delle ossa occipitali (platibasia, invaginazione dei condili occipitali, il morbo di Paget) possono comprimere il nervo nel suo decorso extrabulbare o nel canale dell'ipoglosso. Si possono verificare lesioni isolate di causa ignota. Atrofia e fascicolazioni della lingua si sviluppano da settimane a mesi dopo l'interruzione del nervo.

PARALISI MULTIPLE DEI NERVI CRANICI

Più nervi cranici possono essere colpiti da uno stesso processo patologico. In questa situazione il principale problema clinico consiste nel determinare se la lesione si trova a livello del troncoencefalo o al di fuori di esso. Lesioni localizzate alla superficie del tronco sono caratterizzate da un coinvolgimento degli adiacenti nervi cranici (che si verifica spesso in successione) e da un tardivo e piuttosto lieve interessamento delle vie lunghe sensitive e motorie e di strutture segmentali che si trovano all'interno del tronco dell'encefalo. È vero invece il contrario in caso di lesioni primitive interne al tronco. La lesione extrabulbare dà con maggiore probabilità un'erosione dell'osso o l'allargamento dei forami di uscita dei nervi cranici. La lesione intrabulbare che interessa i nervi cranici spesso causa una paralisi sensitiva o motoria crociata (segni dei nervi cranici da un lato e segni di vie lunghe dal lato opposto).

Il coinvolgimento di molteplici nervi cranici fuori dal tronco è spesso conseguente a diabete o traumi, infezioni localizzate come l'herpes zoster, meningiti infettive e non infettive (specie carcinomatose) (vedi Capp. 376 e 377), malattie granulomatose come la granulomatosi di Wegener, la malattia di Behçet, aneurismi sacculari dilatati o tumori. Tra i tumori, le neoplasie maligne del nasofaringe, linfomi, neurofibromi, meningiomi, cordomi, colesteatomi, carcinomi e sarcomi sono stati tutti riscontrati come capaci di dare un coinvolgimento in successione dei nervi cranici inferiori. A causa delle loro relazioni anatomiche, le paralisi multiple dei nervi cranici costituiscono un gruppo di sindromi distinte, elencate nella tabella 371-2.

La sarcoidosi è la causa di alcuni casi di neuropatia cranica multipla, e la tubercolosi cronica ghiandolare di pochi altri. Altre cause sono la platibasia, l'impressione basilare del cranio e la malformazione di Chiari dell'adulto. Un disturbo puramente motorio in assenza di atrofia solleva sempre il dubbio di myasthenia gravis (vedi Cap. 381). Come precedentemente osservato, la sindrome di Guillain-Barré comunemente colpisce i nervi facciali bilateralmente. Nella variante di Fisher di questa sindrome, la paralisi oculomotoria si associa ad atassia e areflessia degli arti (vedi Cap. 380). L'encefalopatia di Wernicke può determinare una grave oftalmoplegia associata ad altri segni di tronco.

La *sindrome del seno cavernoso* (Fig. 371-4) è una patologia peculiare e spesso rischiosa per la vita. Spesso si presenta con dolore orbitario o facciale; edema e chemosi orbitaria da occlusione delle vene oftalmiche; febbre; neuropatia oculomotoria che colpisce il terzo, il quarto e il sesto nervo cranico, e neuropatia trigeminale che colpisce la branca oftalmica (V_1) e occasionalmente quella mascellare (V_2) del nervo trigemino. La trombosi del seno cavernoso, spesso secondaria a infezione da cellulite orbitaria (frequentemente da *Staphylococcus aureus*), un focolaio infettivo cutaneo al volto o la sinusite (specialmente con mucormicosi nei pazienti con diabete) ne sono le cause più frequenti; altre possibili eziologie comprendono aneurisma della carotide, fistola carotido-cavernosa (può essere presente *bruit* orbitario), meningioma, carcinoma nasofaringeo, altri tumori o una patologia granulomatosa idiopatica (sindrome di Tolosa-Hunt). I due seni cavernosi sono in diretta comunicazione attraverso i canali intercavernosi; pertanto il coinvolgimento di un lato può estendersi a quello opposto e diventare bilaterale. Una diagnosi precoce è essenziale, specie quando la sindrome è dovuta a un'infezione, e la terapia dipende dalla condizione sottostante. Nei casi di natura infettiva sono essenziali la pronta somministrazione di antibiotici ad ampio spettro, il drenaggio di qualsiasi cavità ascessuale e l'identificazione dell'organismo pato-

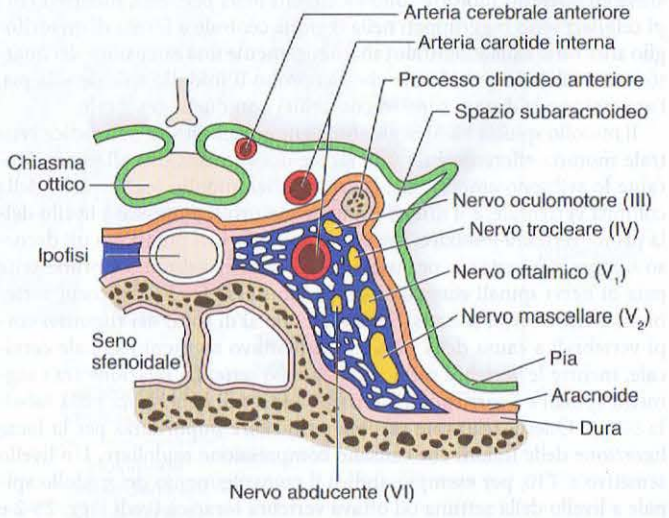


FIGURA 371-4 Anatomia del seno cavernoso in una sezione coronale, che mostra la localizzazione dei nervi cranici in relazione al seno vascolare, all'arteria carotide interna (che fa un'ansa anteriormente al livello di questa sezione) e le strutture circostanti.

geno. La terapia anticoagulante può essere utile nei casi di trombosi primitiva. Può essere necessaria la riparazione o l'occlusione della carotide per il trattamento di fistole e aneurismi. La sindrome di Tolosa-Hunt in genere risponde ai glucocorticoidi. Un netto miglioramento del dolore è di solito evidente entro pochi giorni; il prednisone per via orale (60 mg/die) viene in genere protratto per parecchie settimane e quindi scalato gradualmente.

Occasionalmente si può osservare una forma idiopatica di coinvolgimento multiplo dei nervi cranici da un lato o da entrambi i lati del volto. La sindrome consiste nell'esordio subacuto di un dolore facciale tormentoso, seguito da paralisi motoria dei nervi cranici. Le caratteristiche cliniche si sovrappongono a quelle della sindrome di Tolosa-Hunt e sembrano essere dovute a una infiammazione idiopatica della dura madre, che può essere visualizzata alla RM. La sindrome è spesso responsiva ai glucocorticoidi.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori sono grati per il contributo del Dr. Joseph B. Martin a questo capitolo alle precedenti edizioni.

BIBLIOGRAFIA

ALBERTON DL, ZED PJ: Bell's palsy: A review of treatment using antiviral agents. Ann Pharmacother 40:1838, 2006

GILDEN DH: Clinical practice. Bell's Palsy. N Engl J Med 351:13, 2004

GROGAN PM, GRONSETH GS: Practice parameter: Steroids, acyclovir, and surgery for Bell's palsy (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 56:830, 2001

HATO N et al: Valacyclovir and prednisolone treatment for Bell's palsy: A randomized, placebo-controlled study. Otol Neurotol 28:408, 2007

LOVE S, COAKHAM HB: Trigeminal neuralgia: Pathology and pathogenesis. Brain 124:2347, 2002

PEARCE JMS: Glossopharyngeal neuralgia. Eur Neurol 55:49, 2006

SULLIVAN FM et al: Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. N Engl J Med 357:1598, 2007

SWEENEY CJ, GILDEN DH: Ramsay Hunt syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 71:149, 2001

372 Malattie del midollo spinale

Stephen L. Hauser, Allan H. Ropper

Le malattie del midollo spinale sono frequentemente molto gravi. Possono causare tetraplegia, paraplegia e deficit sensitivi di entità nettamente superiore a quanto avverrebbe in qualunque altra area del sistema nervoso centrale, per il fatto che il midollo spinale contiene, in una piccola area trasversale, praticamente l'intero sistema efferente motorio e afferente sensitivo del tronco e degli arti. Molte malattie del midollo spinale sono reversibili se vengono riconosciute e trattate negli stadi precoci (Tab. 372-1); per questo motivo, esse sono tra le emergenze neurologiche più critiche. L'uso efficiente delle procedure diagnostiche, guidato dalla conoscenza dell'anatomia e delle caratteristiche cliniche delle malattie del midollo spinale, è il prerequisito per un buon esito clinico.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Malattie del midollo spinale

ANATOMIA DEL MIDOLLO SPINALE IMPORTANTE PER I SEGNI CLINICI Il midollo spinale è una sottile estensione tubulare del sistema nervoso centrale, contenuta all'interno del canale osseo spinale. Origina dal bulbo e continua in senso caudale fino al cono midollare a livello lombare; la sua estensione fibrosa, il filum terminale, termina nel coccige. Il midollo spinale di un adulto misura ~46 cm di lunghezza, ha una forma ovale, e presenta dei rigonfiamenti a livello cervicale e lombare, dove sono contenuti i neuroni che innervano gli arti superiori e inferiori, rispettivamente. I fasci di sostanza bianca che contengono le vie afferenti sensitive ed efferenti motorie sono localizzati nella periferia, mentre i corpi cellulari sono raggruppati nella regione centrale a forma di quadrifoglio attorno al canale centrale (anatomicamente una estensione del quarto ventricolo). Le membrane che ricoprono il midollo spinale – la pia, l'aracnoide e la dura – sono in continuità con quelle cerebrali.

Il midollo spinale ha 31 segmenti, ognuno definito da una radice ventrale motoria efferente e da una radice dorsale sensitiva afferente. Durante lo sviluppo embrionale, la crescita del midollo segue quella della colonna vertebrale, e il midollo spinale maturo si esaurisce a livello della prima vertebra lombare. I nervi spinali inferiori prendono un decorso sempre più verticale per uscire dai forami vertebrali. Le prime sette paia di nervi spinali cervicali escono allo stesso livello dei corpi vertebrali, mentre tutti i successivi nervi escono al di sotto dei rispettivi corpi vertebrali a causa della presenza dell'ottavo segmento spinale cervicale, mentre le vertebre cervicali sono solo sette. La relazione tra i segmenti spinali e i corrispondenti corpi vertebrali è mostrata nella tabella 372-2. Questa relazione assume particolare importanza per la localizzazione delle lesioni che causano compressione midollare. Un livello sensitivo a T10, per esempio, indica il coinvolgimento del midollo spinale a livello della settima od ottava vertebra toracica (vedi Figg. 25-2 e 25-3). Inoltre, a ogni livello i fasci ascendenti e discendenti sono organizzati in modo somatotopico con una distribuzione lamellare che riflette l'origine e la destinazione delle fibre.

TABELLA 372-1 DISTURBI TRATTABILI DEL MIDOLLO SPINALE

Compressivi
Tumore epidurale, sottodurale o intramidollare
Ascesso epidurale
Emorragia epidurale
Spondilosi cervicale
Erniazione del disco
Compressione post-traumatica da frattura o dislocazione vertebrale o da emorragia
Vascolari
Malformazione arterovenosa
Sindrome antifosfolipidi e altri stati di ipercoagulabilità
Infiammatori
Sclerosi multipla
Neuromielite ottica
Mielite trasversa
Sarcoidosi
Vasculite
Infettivi
Virali: VZV, HSV-1 e -2, CMV, HIV, HTLV-1 e altri
Batteri e micobatteri: *Borrelia*, *Listeria*, sifilide e altri
Mycoplasma pneumoniae
Parassiti: schistosomiasi, toxoplasmosi
Anomalie di sviluppo
Siringomielia
Meningomielocele
Sindrome del midollo stirato
Metabolici
Deficit di vitamina B_{12} (degenerazione combinata subacuta)
Deficit di rame

Nota: VZV, virus varicella zoster; HSV, virus herpes simplex; CMV, citomegalovirus; HTLV, virus linfotropico per le cellule T umane.

Determinare il livello della lesione La presenza di un livello orizzontale sotto il quale vi è una compromissione motoria, sensitiva e autonomica è la caratteristica tipica della patologia midollare. Il livello sensitivo viene ricercato chiedendo al paziente di identificare uno stimolo puntorio oppure freddo (per es., un diapason asciutto dopo averlo immerso in acqua fredda) applicato alla porzione prossimale delle gambe o al tronco inferiore e poi muovendolo verso il collo da ciascun lato. Il livello sensitivo indica un danno al tratto spinotalamico a circa uno o due segmenti superiori al livello percepito per una lesione spinale unilaterale oppure allo stesso livello per una lesione bilaterale. Questo a causa della risalita delle fibre sensitive di secondo ordine, che originano nelle cor-

TABELLA 372-2 LIVELLO DEL MIDOLLO SPINALE RELATIVO AI CORPI VERTEBRALI

Livello del midollo spinale	Corpo vertebrale corrispondente
Cervicale superiore	Stesso livello del midollo
Cervicale inferiore	1 livello più in alto
Toracico superiore	2 livelli più in alto
Toracico inferiore	2 o 3 livelli più in alto
Lombare	T10-T12
Sacrale	T12-L1

na dorsali e si portano controlateralmente e anteriormente al canale centrale mentre risalgono per raggiungere il tratto spinotalamico controlaterale. Lesioni che interrompono il tratto corticospinale discendente e le altre vie motorie causano paraplegia e quadriplegia, con un'evoluzione nel tempo di aumento del tono muscolare, iperreflessia tendinea e segno di Babinski (sindrome del primo motoneurone). Queste lesioni inoltre producono tipicamente dei disturbi autonomici con anidrosi sotto il livello colpito e disfunzioni vescicali, intestinali e sessuali.

Il livello superiore di una lesione spinale può essere riconosciuto anche prestando attenzione ai *segni segmentali* che corrispondono all'innervazione motoria e sensitiva disturbata di un singolo segmento spinale. A questo livello si possono notare una banda di alterata sensibilità (iperalgesia o iperpatia) all'estremo superiore del disturbo sensitivo, fascicolazioni o atrofia nei muscoli innervati da uno o più segmenti, oppure un riflesso muto o assente. Questi segni si verificano anche per disturbi della radice o del nervo periferico; per questo sono utili soprattutto se si verificano insieme ai segni di danno delle vie lunghe. Nelle lesioni trasverse severe e acute, gli arti possono essere flaccidi invece che spastici. Questo stato di "shock spinale" dura per molti giorni, raramente per settimane, e non deve essere confuso con un danno esteso a molti segmenti oppure con una polineuropatia acuta.

Le principali caratteristiche del danno trasverso a ogni livello del midollo vengono riassunte qui di seguito.

Midollo cervicale Lesioni del midollo cervicale superiore producono tetraplegia e debolezza del diaframma. Lesioni a livello di C4-C5 producono tetraplegia; a C5-C6 ipostenia e perdita dei riflessi al bicipite; a C7 l'ipostenia è confinata agli estensori delle dita e del polso e del tricipite; a C8 viene colpita la flessione delle dita e del polso. La sindrome di Horner (miosi, ptosi, ipoidrosi facciale) può accompagnare una lesione spinale cervicale a ogni livello.

Midollo toracico Lesioni a questo livello vengono localizzate dal livello sensitivo sul tronco e dalla sede del dolore mediano sul dorso, se presente. Punti di repere utili sono i capezzoli (T4) e l'ombelico (T10). Una paresi degli arti inferiori e disturbi sfinterici accompagnano la paralisi. Lesioni a livello T9-T10 paralizzano i muscoli addominali inferiori, ma non superiori, causando un movimento verso l'alto dell'ombelico quando l'addome di contrae (*segno di Beevor*).

Midollo lombare Lesioni a livello di L2-L4 paralizzano la flessione e l'adduzione delle cosce, indeboliscono l'estensione del ginocchio e aboliscono il riflesso patellare. Lesioni a livello di L5-S1 paralizzano solo i movimenti del piede e della caviglia, la flessione del ginocchio, l'estensione della coscia e aboliscono i riflessi achillei (S1).

Midollo sacrale/cono midollare Il cono midollare è la parte terminale del midollo spinale e comprende i segmenti sacrali inferiori e il singolo coccigeo. La sindrome del cono è contraddistinta da anestesia a sella bilaterale (S3-S5), importante disfunzione vescicale e intestinale (ritenzione urinaria e incontinenza per tono anale diminuito) e impotenza. Il riflesso bulbocavernoso (S2-S4) e anale (S4-S5) sono assenti (vedi Cap. 361). La forza muscolare è conservata. Al contrario, le lesioni della cauda equina, il raggruppamento di radici nervose che deriva dalla parte inferiore del midollo, sono caratterizzate da lombalgia e dolore radicolare, paraparesi asimmetrica e deficit sensitivo, variabile areflessia alle estremità inferiori e relativo risparmio della funzione intestinale e vescicale. Lesioni espansive nel canale spinale inferiore spesso producono un quadro clinico misto, nel quale coesistono aspetti della sindrome della cauda equina e di quella del cono midollare. Le sindromi della cauda equina sono discusse nel capitolo 16.

Quadri specifici delle malattie midollari Le sede delle principali vie ascendenti e discendenti del midollo spinale è mostrata nella figura 372-1. I fasci – inclusi quelli delle colonne posteriori, il tratto spinocerebellare e piramidale – sono per la maggior parte situati nel lato del corpo che innervano. Tuttavia, le fibre afferenti della sensibilità termodolorifica ascendono nel tratto spinotalamico controlaterale al lato innervato. Le configurazioni anatomiche di queste vie producono sindromi caratteristiche, che possono indicare il processo patologico sottostante.

Sindrome emispinale di Brown-Sequard Questa sindrome consiste di una emiparesi omolaterale (tratto corticospinale) e perdita del senso di posizione e vibrazione (colonne posteriori), con deficit controlaterale della sensibilità termodolorifica (tratto spinotalamico) uno o due livelli al di sotto della lesione. Segni segmentali, come dolore radicolare, atrofia muscolare, perdita dei riflessi tendinei, sono unilaterali. Questo quadro completo è raro, mentre sono più frequenti forme parziali.

Sindrome centro-midollare La sindrome centro-midollare è causata da danno ai neuroni della sostanza grigia e al tratto spinotalamico che incrocia la linea mediana vicino al canale centrale. Nel midollo cervicale, la sindrome produce una debolezza rispetto all'arto superiore molto maggiore rispetto all'arto inferiore e un deficit sensitivo "dissociato", ovvero una perdita della sensibilità termodolorifica con distribuzione sopra le spalle, il collo inferiore, il tronco superiore, con sensibilità tattile fine, senso di posizione e vibrazione conservate. Le cause principali sono i traumi e la siringomielia, i tumori e l'ischemia dell'arteria spinale anteriore (incluso quella da dissezione aortica).

Sindrome dell'arteria spinale anteriore L'infarto del midollo spinale è causato solitamente dall'occlusione o dall'ipoafflusso di questa arteria. Il risultato è un'estesa distruzione tissutale che risparmia le colonne posteriori. Tutte le funzioni del midollo spinale – motorie, sensitive e autonomiche – sono perse sotto il livello della lesione, tranne le sensibilità vibratoria e di posizione.

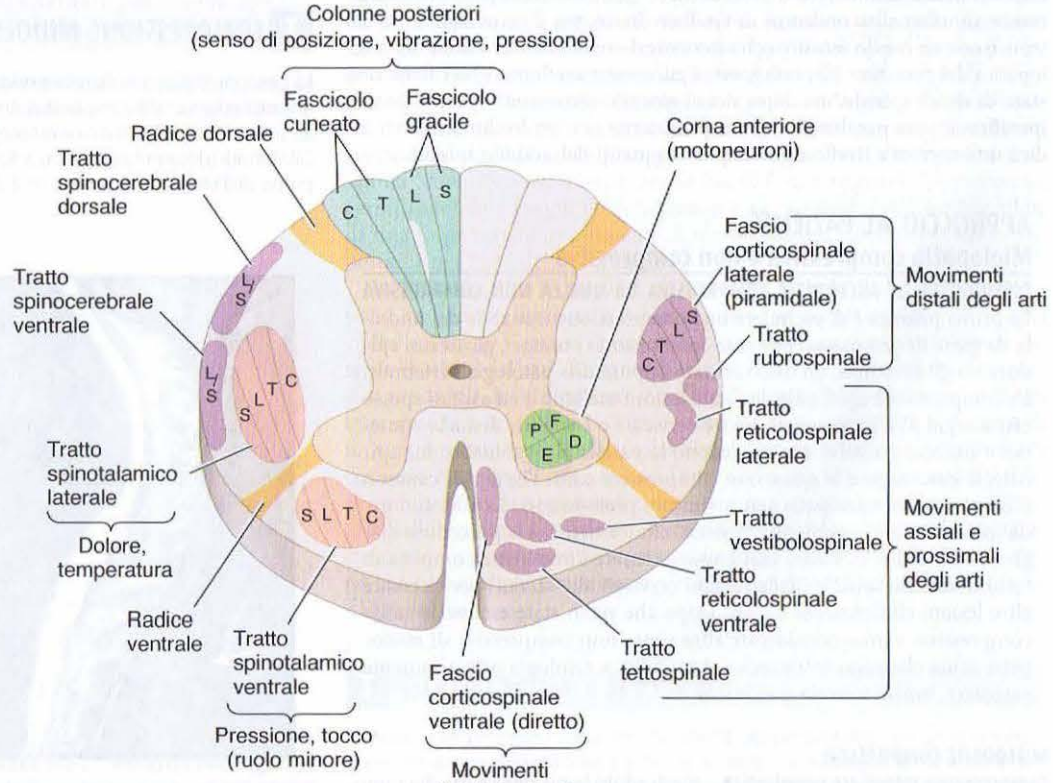


FIGURA 372-1 Sezione trasversa del midollo spinale. Rappresentazione composita, che illustra le principali vie ascendenti (*sinistra*) e discendenti (*destra*). I tratti spinotalamici laterali e ventrali ascendono controlaterali al lato del corpo che è innervato. C, cervicale; T, toracico; L, lombare; S, sacrale; P, prossimale; D, distale; F, flessori; E, estensori.

Sindrome del forame magno Una lesione in questa sede interrompe le fibre del tratto piramidale destinate agli arti inferiori, che crossano caudalmente rispetto a quelle degli arti superiori, per cui si assiste a una debolezza degli arti inferiori (paresi crurale). Lesioni compressive vicino al forame magno possono produrre debolezza della spalla e del braccio omolaterale seguita da paralisi della gamba omolaterale, quindi della gamba controlaterale, e infine del braccio controlaterale, in un andamento "a orologio", che può iniziare a livello di uno qualsiasi degli arti. Tipicamente è presente un dolore suboccipitale che si irradia al collo e alle spalle.

Sindromi intramidollare ed extramidollare È utile differenziare i processi *intramidollari*, che originano dalla sostanza del midollo, da quelli *extramidollari*, che comprimono il midollo oppure i suoi vasi. Le caratteristiche distintive sono solo relative e servono come una guida clinica. Nelle lesioni extramidollari il dolore radicolare è spesso prominente, si osservano spesso un precoce deficit sensitivo sacrale (tratto spinotalamico laterale) e paresi spastiche agli arti inferiori (tratto corticospinale) causati dalla sede superficiale delle fibre di queste vie. Le lesioni intramidollari tendono a produrre un dolore urente scarsamente localizzato piuttosto che un dolore radicolare, e risparmiano la sensibilità del perineo e dell'area sacrale ("risparmio sacrale"), riflettendo l'organizzazione lamellare del tratto spinotalamico, con le fibre sacrali più esterne; i segni corticospinali compaiono più tardivamente. Per quanto riguarda le lesioni extramidollari, un'ulteriore distinzione è possibile tra masse extra- e intradurali, dal momento che le prime sono generalmente maligne mentre le seconde sono benigne (la causa più comune è il neurofibroma). Di conseguenza una lunga durata dei sintomi può indicare un'origine intradurale.

MALATTIE ACUTE E SUBACUTE DEL MIDOLLO SPINALE

I sintomi iniziali della patologia sono un dolore cervicale o lombare, che evolve nell'arco di giorni o settimane, seguito da varie combinazioni di parestesie, deficit sensitivo, ipostenia, disturbi sfinterici che compaiono nell'arco di ore o alcuni giorni. Ci possono essere solamente vaghi disturbi sensitivi oppure una devastante sezione trasversa funzionale del midollo. Le lesioni parziali coinvolgono selettivamente le colonne posteriori oppure i fasci spinotalamici anteriori, oppure sono limitati a un lato del midollo spinale. Le parestesie e l'ipoestesia tipicamente cominciano nei piedi e ascendono in modo simmetrico o asimmetrico. Questi sintomi possono inizialmente simulare una sindrome di Guillain-Barré, ma il coinvolgimento del tronco con un livello sensitivo chiaramente demarcato indica la natura mielopatica del processo. Nei casi gravi ci può essere areflessia, che riflette uno stato di shock spinale, ma dopo alcuni giorni o settimane sopravviene una ipereflessia; una paralisi areflessica persistente con un livello sensitivo indica una necrosi a livello di molteplici segmenti del midollo spinale.

APPROCCIO AL PAZIENTE:
Mielopatia compressiva e non compressiva

DISTINGUERE LA MIELOPATIA COMPRESSIVA DA QUELLA NON COMPRESSIVA

La prima priorità è di escludere una compressione trattabile del midollo da parte di una massa. Le cause comuni sono i tumori, gli ascessi epidurali o gli ematomi, un disco erniato oppure una patologia vertebrale. La compressione epidurale dovuta a lesioni maligne o ad ascessi spesso causa segni di allarme quali dolore cervicale o lombare, disturbi sfinterici e sintomi sensitivi, che precedono la paralisi. La sublussazione spinale, le emorragie e le cause non compressive come l'ischemia causano più spesso una mielopatia senza sintomi premonitori. La RM con gadolinio, mirata sui segmenti sospettati clinicamente, è la procedura diagnostica iniziale; in alcuni casi è utile ottenere l'immagine completa di tutto il midollo spinale (dalle regioni cervicali alle sacrali) per ricercare altre lesioni clinicamente silenti. Dopo che siano state escluse le cause compressive, vanno considerate altre cause non compressive di mielopatia acuta che sono intrinseche al midollo, a eziologia primariamente vascolare, infiammatoria o infettiva.

MIELOPATIE COMPRESSIVE

Compressione midollare neoplastica Negli adulti la maggior parte dei tumori è di origine epidurale, provenendo dalle metastasi delle adiacenti vertebre. La propensione dei tumori solidi a dare metastasi alla colonna vertebrale probabilmente deriva dalla grande quantità di midollo osseo localizzato nello scheletro assiale. Praticamente ogni tipo di tumore maligno può dare metastasi alla colonna vertebrale, in particolare è frequente con i tumori della mammella, del polmone, della prostata, del rene, i linfomi e i plasmocitomi. Il midollo toracico viene colpito più frequentemente; eccezioni sono le metastasi dei tumori della prostata e dell'ovaio, che colpiscono più frequentemente le porzioni sacrali e lombari, probabilmente per disseminazione dal plesso di Batson, una rete venosa che corre lungo lo spazio epidurale anteriore. I tumori retroperitoneali (in particolare i linfomi e i sarcomi) entrano nel canale spinale attraverso i forami intervertebrali; essi producono dolore radicolare e altri segni di coinvolgimento radicolare, prima di arrivare alla compressione midollare.

Il dolore è di solito il sintomo iniziale; può essere gravativo e localizzato oppure acuto e irradiato. Questo dolore spinale tipicamente peggiora con i movimenti, la tosse o gli starnuti e sveglia di notte il paziente. Un esordio recente di dolore persistente alla schiena, in particolare se a livello della colonna toracica (che raramente presenta spondilosi), dovrebbe far considerare subito la presenza di metastasi vertebrali. In rari casi, il dolore è lieve o assente. Semplici radiografie della colonna e scintigrafie ossee hanno un ruolo limitato nella diagnosi poiché falliscono nell'identificare il 15-20% delle lesioni vertebrali metastatiche e le masse paravertebrali che raggiungono lo spazio epidurale attraverso i forami intervertebrali. La RM garantisce un'eccellente risoluzione anatomica dell'estensione dei tumori del midollo spinale (Fig. 372-2) ed è in grado di distinguere tra lesioni maligne e altre lesioni occupanti spazio –ascessi epidurali, tubercolomi o emorragie epidurali, tra le altre – che si presentano in maniera simile. Le metastasi vertebrali sono in genere ipointense relativamente al segnale del midollo osseo normale nelle sequenze in T1 alla RM; dopo la somministrazione di gadolinio, la presa di contrasto può ingannevolmente "normalizzare" l'aspetto del tumore incrementandone l'intensità fino ai livelli di quella del midollo osseo normale. Le infezioni della colonna vertebrale (osteomielite e patologie correlate) sono caratteristiche nel senso che, al contrario dei tumori, possono oltrepassare lo spazio del disco per coinvolgere il corpo vertebrale.

Di fronte a un sospetto di compressione del midollo spinale si deve effettuare immediatamente un esame per immagini. Se ci sono sintomi radicolari senza evidenza di mielopatia, è in genere sicuro, se necessario, posporre l'imaging di 24-48 ore. Se il dolore è limitato alla schiena e al collo gli studi radiologici possono essere effettuati entro pochi giorni. Fino al 40% dei pazienti che si presentano con compressione midollare a uno specifico livello presentano una malattia epidurale asintomatica anche in altri punti; per tale motivo è necessario ottenere immagini dell'intera colonna qualora si sospetti una lesione espansiva epidurale.

T COMPRESSIONE MIDOLLARE NEOPLASTICA

La gestione della compressione midollare prevede l'utilizzo di glucocorticoidi per ridurre l'edema midollare, la radioterapia locale (da iniziare il più presto possibile) sulla lesione sintomatica e la terapia specifica per il tipo di tumore sottostante. Gli steroidi (desametasone, fino a 40 mg al giorno) possono essere somministrati prima dell'esame radiologico se il sospetto clinico è forte e si può continuare

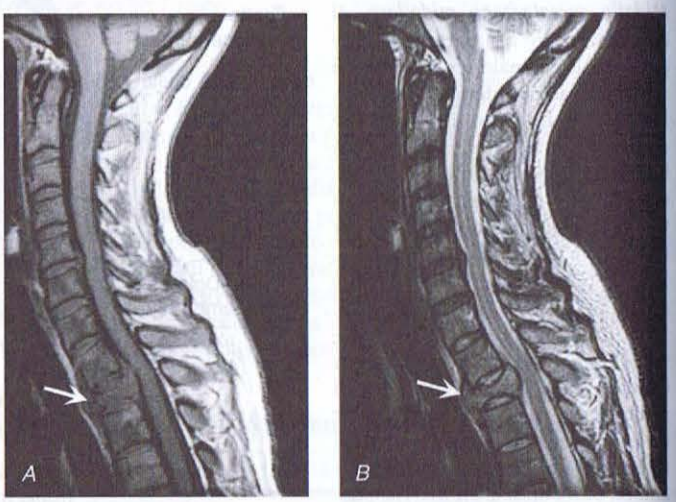


FIGURA 372-2 Compressione midollare epidurale da carcinoma della mammella. Le immagini sagittali di RM pesate in T1 (***A***) e T2 (***B***) della giunzione cervicotoracica rivelano che il corpo della seconda vertebra toracica è infiltrato ed è collassato con spostamento posteriore e compressione del midollo spinale toracico superiore. L'intensità ridotta del segnale del midollo osseo in ***A*** indica la sostituzione da parte del tumore.

somministrando dosi più basse fino a quando la radioterapia non viene completata (in genere 3000 cGy somministrati in 15 dosi giornaliere). La radioterapia sembra essere tanto efficace quanto la chirurgia anche per le metastasi classicamente più radioresistenti. La biopsia della massa epidurale non è necessaria nei pazienti noti per una patologia neoplastica, ma è indicata qualora manchi un'anamnesi in tal senso. La chirurgia, sia la decompressione mediante laminectomia o la resezione del corpo vertebrale, dovrebbe essere presa in considerazione quando i segni della compressione midollare peggiorano nonostante la radioterapia, quando la dose massima tollerata di radioterapia è già stata precedentemente somministrata nel sito lesionale, o quando la frattura compressiva vertebrale o un'instabilità midollare contribuiscono alla compressione midollare. Una buona risposta alla radioterapia può essere attesa in individui che sono in grado di camminare al momento della presentazione; si previene un'ipostenia di nuova insorgenza e si ottiene un parziale recupero delle funzioni motorie in circa la metà dei pazienti trattati. In genere, i deficit motori stabili (paraplegia o quadriplegia), che durano per oltre 12 ore difficilmente migliorano, e quando sono presenti per oltre 48 ore la prognosi per un recupero motorio significativo è scarsa.

Al contrario dei tumori dello spazio epidurale, la maggior parte delle lesioni espansive intradurali è benigna e a crescita lenta. Per la maggior parte si tratta di meningiomi e neurofibromi, con alcuni casi sporadici di cordoma, lipoma, cisti dermoide o sarcoma. I meningiomi (Fig. 372-3) sono spesso localizzati posteriormente a livello del midollo toracico o vicino al forame magno, nonostante essi possano emergere dalle meningi in qualunque punto del canale spinale. I neurofibromi sono tumori benigni della guaina nervosa che tipicamente originano vicino alla radice posteriore; quando sono multipli, la neurofibromatosi è la causa probabile. I sintomi in genere iniziano con sintomi sensitivi radicolari seguiti da una sindrome midollare asimmetrica e progressiva. La terapia consiste nella resezione chirurgica.

I tumori intraparenchimali primitivi del midollo spinale sono poco comuni. Si presentano con una sindrome centro-midollare o emitrasversa spinale, spesso a livello della regione cervicale; ci può essere dolore di tipo urente mal localizzato a livello degli arti con il risparmio della sensibilità sacrale. Negli adulti, queste lesioni sono ependimomi, emangioblastomi o astrocitomi a basso grado (Fig. 372-4). La resezione completa di un ependimoma intramidollare è spesso possibile con tecniche di tipo microchirurgico. Anche la resezione parziale di un astrocitoma intramidollare può essere utile, dato che si tratta spesso di lesioni ad accrescimento lento; il valore della radioterapia e della chemioterapia aggiuntive non è chiaro. Tumori intramidollari secondari (metastatici) sono anch'essi comuni, specialmente nei pazienti con malattia metastatica avanzata (vedi Cap. 374).

Ascessi spinali epidurali Gli ascessi spinali epidurali si presentano con la triade clinica costituita da dolore dorsale mediano, febbre e ipostenia in-

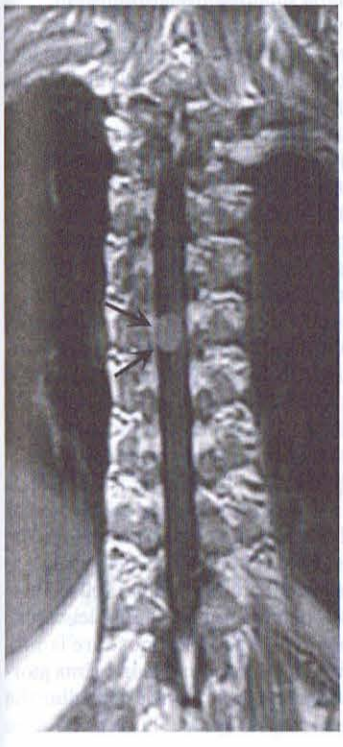


FIGURA 372-3 RM di un meningioma toracico. L'immagine coronale pesata in T1 con contrasto del midollo spinale toracico rivela una massa extramidollare ben circoscritta con presa di contrasto intensa e uniforme (*freccia*) che sposta il midollo spinale verso sinistra.

FIGURA 372-4 RM di un astrocitoma intramidollare. L'immagine sagittale pesata in T1 con contrasto del midollo spinale cervicale mostra l'espansione della colonna cervicale superiore causata da una lesione occupante spazio che origina all'interno del midollo spinale a livello della giunzione cervicobulbare. All'interno della massa si osserva una presa di contrasto periferica irregolare (*freccia*).

gravescente agli arti. Il riconoscimento precoce di tale lesione caratteristica previene le sequele permanenti nella maggior parte dei casi. È quasi sempre presente un dolore lancinante, sia a livello della colonna, che distribuito secondo un pattern radicolare. La durata del dolore prima della presentazione è in genere ≤2 settimane, ma può talora essere di parecchi mesi o anche più lunga. La febbre è caratteristica, accompagnata da incremento della conta leucocitaria e della velocità di eritrosedimentazione. Con l'espansione dell'ascesso si verifica un ulteriore danno a carico del midollo spinale a causa della congestione venosa e trombosi. Una volta che l'ipostenia e gli altri segni di mielopatia si manifestano la progressione può essere rapida. È nota anche una forma di ascesso più cronica, sterile e granulomatosa, che in genere appare dopo il trattamento di un'infezione epidurale acuta.

I fattori di rischio includono uno stato immunitario compromesso (diabete mellito, insufficienza renale, alcolismo, neoplasia), uso di droghe endovenose e infezioni della pelle o altri tessuti. Due terzi delle infezioni epidurali originano dalla diffusione ematogena di batteri dalla pelle (foruncolosi), dai tessuti molli (ascessi dentali o faringei) o dai visceri profondi (endocardite batterica). I rimanenti derivano dall'estensione diretta di un'infezione locale dello spazio subdurale; esempi di condizioni locali predisponenti sono l'osteomielite vertebrale, ulcere da decubito, puntura lombare, anestesia epidurale o chirurgia spinale. La maggior parte dei casi sono causati da *Staphylococcus aureus*; anche bacilli Gram-negativi, *Streptococcus*, germi anaerobi e funghi possono causare ascessi epidurali. La tubercolosi da una fonte vertebrale adiacente, il morbo di Pott, rimane una causa importante nei Paesi del terzo mondo.

La RM (Fig. 372-5) localizza gli ascessi ed esclude altre cause di mielopatia. La puntura lombare è richiesta solo se un'encefalopatia o altri segni clinici sollevano l'ipotesi di una meningite associata, un evento che si osserva in <25% dei casi. Bisognerebbe pianificare il livello della rachicentesi in modo tale da minimizzare il rischio di meningite da passaggio dell'ago attraverso tessuto infetto o di erniazione da decompressione al di sotto di un'area di ostruzione del flusso del liquido cefalorachidiano. Una puntura cervicale alta rappresenta spesso l'approccio più sicuro. Le anomalie liquorali negli ascessi epidurali consistono in pleiocitosi con preponderanza di cellule polimorfonucleate, livelli aumentati di proteine e ridotti di glucosio, ma il microrganismo responsabile non viene isolato in coltura a meno che non ci sia una meningite associata. Le emocolture sono positive in <25% dei casi.

TRATTAMENTO ASCESSO SPINALE EPIDURALE

Il trattamento consiste nella laminectomia decompressiva con sbrigliamento associato a terapia antibiotica a lungo termine. La valutazione chirurgica previene lo sviluppo di una paralisi e può migliorare o risolvere una paralisi in evoluzione, ma è poco probabile che possa portare a miglioramento di un deficit della durata di parecchi giorni. Gli antibiotici dovrebbero essere iniziati in maniera empirica prima della chirurgia e quindi modificati sulla base dei risultati dell'esame colturale; i farmaci vanno proseguiti per almeno 4 settimane. Se la chirurgia è controindicata o se c'è una paraplegia fissa o una quadri-

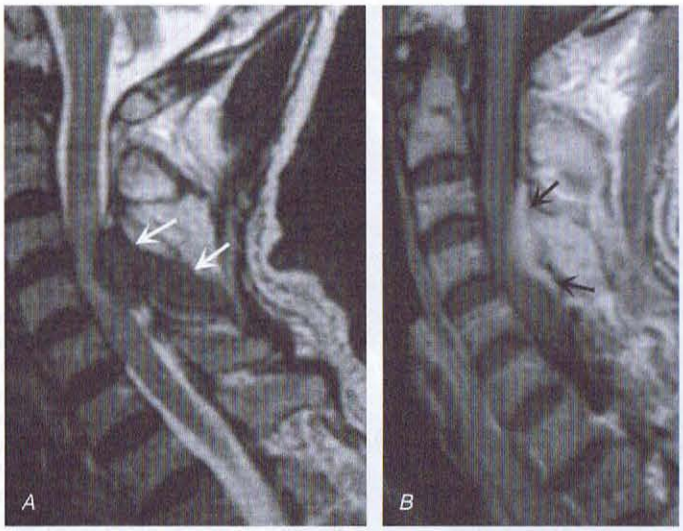


FIGURA 372-5 RM di un ascesso spinale epidurale da tubercolosi. *A.* Sequenza RM sagittale free spin-echo pesata in T2. Una massa ipointensa sostituisce gli elementi posteriori di C3 e si estende in senso epidurale a comprimere il midollo spinale (*frecce*). ***B.*** Immagine sagittale pesata in T1 dopo somministrazione di mezzo di contrasto che rivela un'intensificazione diffusa dei processi epidurali (*frecce*) con estensione a livello dello spazio epidurale.

plegia che è improbabile che migliori con la chirurgia, si può optare per la somministrazione di antibiotici sistemici e orali per lunghi periodi; in tali casi la scelta degli antibiotici può essere guidata dai risultati delle emocolture. A ogni modo, una paralisi si può sviluppare o può progredire durante la terapia antibiotica; perciò l'iniziale gestione chirurgica rimane il trattamento di scelta, a meno che l'ascesso non sia di dimensioni limitate e produca minimi o nessun segno neurologico.

Ematoma spinale epidurale Un'emorragia all'interno dello spazio epidurale (o subdurale) causa un dolore acuto focale o radicolare seguito da segni variabili di compromissione del midollo spinale o del cono midollare. Condizioni predisponenti sono rappresentate da terapia anticoagulante, trauma, tumori, discrasie ematiche. In rari casi complica una puntura lombare o un'anestesia epidurale, talora in associazione con l'uso di eparine a basso peso molecolare. La RM o la TC confermano il sospetto clinico e possono delineare l'estensione del sanguinamento. Il trattamento consiste nella rapida correzione di qualsiasi patologia della coagulazione sottostante e nella decompressione chirurgica. La chirurgia può essere seguita da un sostanziale recupero, specialmente in quei pazienti che presentano un certo risparmio preoperatorio delle funzioni motorie. A causa del rischio di emorragia, la puntura lombare dovrebbe essere evitata quando possibile nei pazienti con trombocitopenia severa o altre coagulopatie.

Ematomielia L'emorragia all'interno del parenchima del midollo spinale è la rara conseguenza di un trauma, di una malformazione vascolare intraparenchimale (vedi oltre) o di una vasculite da panarterite nodosa o lupus eritematoso sistemico (LES), di malattie della coagulazione o di una neoplasia del midollo spinale. L'ematomielia si presenta con una mielopatia trasversa acuta dolorosa. Con le lesioni più ampie può verificarsi l'estensione allo spazio subaracnoideo, determinando un'emorragia subaracnoidea (vedi Cap. 269). La diagnosi viene fatta mediante RM o TC. La terapia è di supporto e l'intervento chirurgico non è in genere utile. Un'eccezione è rappresentata dall'ematomielia causata da una sottostante malformazione vascolare, per la quale l'angiografia selettiva spinale può essere indicata, seguita da un intervento chirurgico volto a evacuare il coagulo e a rimuovere la sottostante lesione vascolare.

MIELOPATIE NON COMPRESSIVE

Le cause più frequenti di mielopatie trasverse acute non compressive sono rappresentate da: infarti del midollo spinale; malattie infiammatorie sistemiche, tra cui il LES e la sarcoidosi; malattie demielinizzanti, tra cui la sclerosi multipla (SM) e la neuromielite ottica; la mielite trasversa postinfettiva o idiopatica, che si presume essere una patologia su base immunologica simile all'encefalomielite acuta disseminata (vedi Cap. 375); e cause infettive (principalmente virali). Dopo aver escluso la compressione del midollo spinale, la valutazione in genere richiede l'esecuzione di una puntura lombare e la ricerca di una malattia sistemica sottostante (Tab. 372-3).

TABELLA 372-3 VALUTAZIONE DI UNA MIELOPATIA ACUTA TRASVERSA

1. RM del midollo spinale con o senza mezzo di contrasto (esclude cause compressive).
2. Esame del liquor: conta cellulare, proteine, glucosio, indice IgG/tasso di sintesi, bande oligoclonali, VDRL; colorazione di Gram e per i bacilli acido-resistenti, preparazioni all'inchiostro d'India; PCR per VZV, HSV-2, HSV-1, EBV, CMV, HHV-6, enterovirus, HIV; anticorpi per HTLV-I, *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*; colture virali, batteriche, micobatteriche e fungine.
3. Esami ematici per infezioni: HIV; RPR; anticorpi IgG e IgM contro enterovirus; IgM per parotite, morbillo, rosolia, arbovirus di gruppo B, *Brucella melitensis*, *Chlamydia psittaci*, *Bartonella henselae*, anticorpi contro schistosomi; colture per *B. melitensis*. Considerare anche colture nasali/faringee/anali per enterovirus; esame parassitologico O&P per *Schistosoma*.
4. Malattie immuno-mediate: VES; ANA; ENA; dsDNA; fattore reumatoide; anti-SSA; anti-SSB; livelli del complemento; anticorpi antifosfolipidi e anticardiolipina; p-ANCA; anticorpi antimicrosomiali e antitireoglobulina; nel sospetto di sindrome di Sjögren, test di Schirmer, scintigrafia delle ghiandole salivari e biopsia delle ghiandole salivari/lacrimali.
5. Sarcoidosi: livelli sierici dell'enzima di conversione dell'angiotensina; Ca sierico; Ca nelle urine delle 24 ore; radiografia del torace; TC toracica; scan total body con gallio; biopsia linfonodale.
6. Malattie demielinizzanti: RM cerebrale, potenziali evocati, bande oligoclonali nel liquor, anticorpi della neuromielite ottica (acquaporina-4).
7. Cause vascolari: TC con mielografia; angiografia spinale.

Nota: VDRL, *venereal disease research laboratory*; PCR, reazione a catena della polimerasi; VZV, virus varicella-zoster; HHV, virus erpetico umano; RPR, test *rapid plasma reagin*; O&P, uova e parassiti; VES, velocità di eritrosedimentazione; ANA, anticorpi antinucleo; ENA, peptide epiteliale attivante i neutrofili.

Infarto del midollo spinale Il midollo spinale è irrorato da tre arterie che decorrono verticalmente sulla sua superficie: un'unica arteria spinale anteriore e una coppia di arterie spinali posteriori. Oltre alle arterie vertebrali, l'arteria spinale anteriore è nutrita dai vasi radicolari che nascono a livello C6, a un livello toracico superiore e, più consistentemente, a livello T11-L2 (arteria di Adamkiewicz). In corrispondenza di ciascun segmento, una coppia di rami vascolari penetranti derivanti dall'arteria spinale anteriore irrora i due terzi anteriori del midollo spinale; le arterie spinali posteriori, che spesso diventano meno distinguibili al di sotto del livello medio-toracico, irrorano le colonne posteriori.

L'ischemia del midollo spinale può avvenire a qualunque livello; in ogni caso, la presenza dell'arteria di Adamkiewicz crea uno spartiacque di flusso ematico marginale a livello dei segmenti toracici superiori. Con l'ipotensione sistemica, l'infarto del midollo avviene nel punto a maggior rischio ischemico, in genere T3-T4, oltre che a livello delle zone di confine tra i territori delle arterie spinali anteriori e posteriori. In quest'ultimo caso può generare una sindrome rapidamente progressiva nel giro di ore, con ipostenia e spasticità con minimi deficit sensitivi.

L'infarto acuto nel territorio dell'*arteria spinale anteriore* determina paraplegia o quadriplegia, deficit sensitivo dissociato con compromissione delle sensibilità dolorosa e termica ma con risparmio della pallestesia e del senso di posizione, e perdita del controllo sfinterico ("sindrome midollare anteriore"). L'esordio può essere improvviso e drammatico, ma più tipicamente è progressivo nell'arco di minuti o poche ore, in maniera piuttosto diversa rispetto a quanto avviene con un infarto cerebrale emisferico. È frequente un dolore acuto a livello della colonna localizzato nell'area dell'ischemia o che si irradia lungo la schiena. Inizialmente è spesso presente areflessia da shock spinale; con il passare del tempo appaiono iperreflessia e spasticità. Meno comune è l'infarto nel territorio delle *arterie spinali posteriori*, che determina la perdita delle funzioni delle colonne posteriori.

Gli infarti del midollo spinale sono conseguenza di aterosclerosi aortica, aneurisma dissecante dell'aorta (che si manifesta con dolore toracico o dorsale associato a riduzione dei polsi periferici agli arti inferiori), occlusione di un'arteria vertebrale o dissezione al collo, o importante ipotensione da qualsiasi causa. Altre condizioni implicate sono emboli cardiogeni, vasculiti da connettiviti [in particolare il LES e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (vedi oltre)] e la correzione chirurgica di un aneurisma dell'aorta. Raramente tale quadro si sviluppa a seguito di *embolizzazione del nucleo polposo* all'interno dei vasi spinali, in genere a seguito di un trauma spinale locale. In un sostanziale numero di casi non si riesce a trovare una causa specifica e si sospetta tromboembolia dei vasi di supporto arteriosi. La RM può non essere in grado di dimostrare la presenza di infarti spinali di dimensioni limitate, specialmente in prima giornata, ma altrettanto frequentemente dimostra la presenza dell'anomalia al livello coinvolto.

Negli infarti del midollo spinale da presunta tromboembolia, non è probabilmente indicata la terapia anticoagulante in acuto, con l'eccezione del raro attacco ischemico transitorio o dell'infarto incompleto con decorso a tappe o progressivo. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi viene trattata con anticoagulanti. La rimozione di liquor è stata riportata come efficace in alcuni casi di infarto spinale, ma non è ancora stata studiata in maniera sistematica.

Mielopatie infiammatorie e immuni (mieliti) Questa vasta categoria include la SM e le mieliti postinfettive, entrambe di natura demielinizzante (vedi oltre), così come le connettiviti. In circa un quarto dei casi di mielite non si riesce a identificare la causa sottostante. Alcuni manifestano a posteriori ulteriori sintomi di una malattia sistemica immuno-mediata come il LES o, più spesso, la SM. *Episodi ricorrenti di mielite* sono in genere legati a una patologia immuno-mediata come una malattia demielinizzante, il LES o la sarcoidosi, o a un'infezione da virus herpes simplex (HSV) di tipo 2 (vedi oltre).

MALATTIE INFIAMMATORIE SISTEMICHE La mielite si verifica in un piccolo numero di pazienti affetti da LES (vedi Cap. 313) e molti di questi casi sono associati alla presenza di anticorpi antifosfolipidi. Il liquor è in genere normale o mostra una lieve pleiocitosi linfocitica; le bande oligoclonali rappresentano un dato di riscontro variabile. La risposta ai glucocorticoidi e/o alla ciclofosfamide è stata descritta, ma non esiste un'evidenza sistematica del beneficio di tale trattamento. Altre mieliti immuno-mediate includono casi associati a sindrome di Sjögren (vedi Cap. 317), connettiviti miste (vedi Cap. 316), sindrome di Behçet (vedi Cap. 320) e vasculiti associate ad anticorpi antineutrofili citoplasmatici perinucleari (p-ANCA) (vedi Cap. 319).

Un'altra causa importante da considerare in questo gruppo è la mielopatia da sarcoidosi (vedi Cap. 322), nella quale un edema del midollo spinale può simulare un tumore; c'è quasi sempre presa di contrasto di gadolinio da parte della lesione e sulla adiacente superficie del midollo. Il profilo del liquor consiste in una pleiocitosi linfocitica variabile; le bande oligoclonali sono presenti in un terzo dei casi. La diagnosi è particolarmente difficile quando le manifestazioni sistemiche della sarcoidosi sono minori o assenti (circa 50% dei casi) o quando altre classiche manifestazioni neurologiche della malattia – come neuropatia dei nervi cranici, coinvolgimento ipotalamico o enhancement meningeo alla RM – sono mancanti. Agevolano la diagnosi l'esame dell'occhio con lampada a fessura nel sospetto di uveite, una radiografia del torace e una TC alla ricerca di coinvolgimento toracico e linfoadenopatia mediastinica, i livelli dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE; positivo solo in un quarto dei casi) e di calcio, e uno scan con il gallio. L'utilità dei livelli di ACE nel liquor è incerta. Il trattamento iniziale prevede la somministrazione orale di steroidi; i farmaci immunosoppressori vengono impiegati nei casi resistenti.

MIELOPATIE DEMIELINIZZANTI La sclerosi multipla (vedi Cap. 375) può presentarsi con mielite, in particolare negli individui di origini asiatiche o africane. Nei caucasici la SM raramente causa una mielopatia trasversa completa (cioè, segni acuti bilaterali), ma è tra le cause più comuni di sindrome parziale. La neuromielite ottica è una sindrome demielinizzante che consiste in una mielopatia severa associata a neurite ottica; la neurite ottica è spesso bilaterale e può precedere o seguire la mielite di settimane o mesi (vedi Cap. 375). È disponibile uno specifico test anticorpale sierico. La neuromielite ottica è anche associata al LES e agli anticorpi antifosfolipidi (vedi sopra) così come ad altre connettiviti.

Il reperto RM nella mielite associata alla SM tipicamente consiste in minimo edema del midollo e aree diffuse o multifocali di anomalia di segnale nelle sequenze pesate in T2. La presa di contrasto, che indica l'alterazione della barriera ematoencefalica associata all'infiammazione, è presente in molti casi in acuto. Una RM cerebrale è estremamente utile per valutare la probabilità che un caso di mielite rappresenti un attacco iniziale di SM. Un esame normale indica che il rischio di evoluzione a SM è basso, circa 10-15% in 5 anni; al contrario, il riscontro di molteplici lesioni periventricolari iperintense in T2 indica un rischio molto più alto, >50% in 5 anni e >90% in 14 anni. Il liquor può essere normale, ma più spesso è presente una lieve pleiocitosi, occasionalmente fino a parecchie centinaia di cellule mononucleate per microlitro, con livelli proteici normali o lievemente elevati; la presenza delle bande oligoclonali è variabile, ma se presenti è più probabile una diagnosi di SM. Queste bande sono in genere assenti nella neuromielite ottica.

Non ci sono studi adeguati sul trattamento della mielite trasversa associata alla SM. Come trattamento iniziale è stato utilizzato metilprednisolone endovenoso (500 mg/die per tre giorni), seguito da prednisone per via orale (1 mg/kg/die per parecchie settimane, con successiva riduzione graduale). Un ciclo di plasmaferesi è indicato nei casi gravi se gli steroidi non sono efficaci. Dati preliminari suggeriscono che il trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD20 (anti-cellule B) può proteggere contro le recidive nei pazienti affetti da neuromielite ottica.

MIELITE POSTINFETTIVA Molti casi di mielite, denominati *postinfettivi* o *post-vaccinici*, si presentano dopo un'infezione o una vaccinazione. Numerosi microrganismi sono stati implicati, tra cui il virus di Epstein-Barr (EBV), il citomegalovirus (CMV), il micoplasma, il virus dell'influenza, del morbillo, della varicella, della rosolia e della parotite. Come nella simile encefalomielite acuta disseminata (vedi Cap. 375), la mielite postinfettiva spesso inizia non appena il paziente sembra rimettersi da un'infezione febbrile acuta o nei giorni o settimane seguenti, ma non è possibile isolare un agente infettivo dal sistema nervoso o dal liquor cefalorachidiano. Si presume che la mielite rappresenti una malattia autoimmune innescata dall'infezione e non sia dovuta all'infezione diretta del midollo spinale. Il trattamento prevede generalmente l'uso di glucocorticoidi o, nei casi fulminanti, la plasmaferesi. Non ci sono studi che consentano di formulare un giudizio su queste terapie.

MIELITE ACUTA INFETTIVA Molti virus sono stati associati a una mielite acuta di natura infettiva piuttosto che postinfettiva. A ogni modo, è spesso difficile distinguere questi due processi. La mielite virale meglio caratterizzata è quella da herpes zoster, ma altri agenti descritti sono HSV di tipo 1 e 2, EBV, CMV e il virus della rabbia. L'HSV-2 (e meno comunemente l'HSV-1) produce una sindrome peculiare caratterizzata da episodi ricorrenti di mielite sacrale in associazione ad attacchi di herpes genitale che simulano la SM. La poliomielite è il prototipo della mielite virale, ma più o meno ristretta alla sostanza grigia del midollo spinale. Le mieliti da infezioni virali croniche, come quelle da HIV, sono discusse oltre.

Le mieliti batteriche e micobatteriche (la maggior parte sono essenzialmente degli ascessi) sono molto meno comuni rispetto alle cause virali. Quasi qualsiasi specie patogena può essere coinvolta, tra cui *Listeria monocytogenes*, *Borrelia burgdorferi* (malattia di Lyme) e *Treponema pallidum* (sifilide). *Mycoplasma pneumoniae* può essere causa di mielite, ma il suo ruolo è incerto poiché molti casi sono più propriamente classificati come postinfettivi.

La schistosomiasi (vedi Cap. 212) rappresenta una causa importante di mielite parassitaria nelle aree endemiche. Il processo è intensamente infiammatorio e granulomatoso, causato da una risposta locale nei confronti degli enzimi litici delle uova del parassita. La toxoplasmosi (vedi Cap. 207) può occasionalmente essere causa di mielopatia focale e questa diagnosi dovrebbe essere presa in considerazione in particolare nei pazienti affetti da AIDS.

Nei casi di sospetta mielite virale può essere appropriato cominciare una terapia specifica in attesa della conferma laboratoristica. Le mieliti da herpes zoster, HSV ed EBV vengono trattate con aciclovir per via endovenosa (10 mg/kg ogni 8 ore) o valaciclovir per via orale (2 g tre volte al giorno) per 10-14 giorni; quelle da CMV con ganciclovir (5 mg/kg e.v. due volte al giorno) più foscarnet (60 mg/kg e.v. tre volte al giorno) o cidofovir (5 mg/kg alla settimana per due settimane).

MIELOPATIE CRONICHE

MIELOPATIA SPONDILOSICA

La mielopatia spondilosica rappresenta una delle cause più comuni di disturbi della marcia nel paziente anziano. Sintomi precoci sono rappresentati da dolore al collo e alla schiena con rigidità; l'*impingement* dell'osso e la crescita eccessiva dei tessuti molli sulle radici spinali determina dolore radicolare alle braccia, più spesso secondo una distribuzione C5 o C6. La compressione del midollo cervicale, che si verifica in meno di un terzo dei casi, produce una paraparesi spastica lentamente progressiva, talora asimmetrica e spesso accompagnata da parestesie a livello dei piedi e delle mani. La pallestesia è diminuita a livello delle gambe, è presente il segno di Romberg e, occasionalmente, è presente un livello sensitivo per la pallestesia sul torace superiore. In alcuni casi, il tossire o fare sforzi violenti determina ipostenia agli arti inferiori o dolore che si irradia alle braccia o alle spalle. Sono comuni deficit sensitivo dermatomerico a livello delle braccia, atrofia dei muscoli intrinseci delle mani, riflessi osteotendinei aumentati agli arti inferiori e risposte plantari in estensione. Nei casi avanzati si può osservare urgenza minzionale o incontinenza, ma ci sono molte altre cause alternative per tali sintomi negli individui anziani. Un riflesso osteotendineo a livello degli arti superiori è spesso ridotto a qualche livello; più frequentemente è coinvolto il bicipite (C5-C6). In singoli casi possono pre-

dominare segni radicolari, mielopatici o combinati. La diagnosi dovrebbe essere presa in considerazione nei casi di mielopatia cervicale progressiva, parestesie alle mani e ai piedi o atrofia delle mani.

La diagnosi viene effettuata mediante RM o mielografia. La presenza di compressione estrinseca del midollo e la deformazione vengono ben visualizzate alle immagini assiali di RM e le sequenze pesate in T2 possono rivelare aree di incrementata intensità di segnale nel contesto del midollo adiacente al sito di compressione. Un collare cervicale può essere utile nei casi più lievi, ma la terapia definitiva consiste nella decompressione chirurgica. Possono essere necessarie la laminectomia posteriore o un approccio anteriore con resezione del disco protruso e del materiale osseo. **La spondilosi cervicale e le malattie degenerative della colonna correlate sono trattate nel capitolo 16.**

MALFORMAZIONI VASCOLARI DEL MIDOLLO E DELLA DURA

Sebbene poco comuni, le malformazioni vascolari del midollo e della dura sovrastante sono cause trattabili di mielopatie progressive. Le malformazioni arterovenose (MAV) vere e proprie sono localizzate posteriormente lungo la superficie del midollo o all'interno della dura, dove vengono più propriamente classificate come fistole. La maggior parte è localizzata a livello medio-toracico o al di sotto. La tipica presentazione consiste in un paziente di mezza età con una mielopatia progressiva che peggiora lentamente o in maniera intermittente e può avere periodi di apparente remissione che ricorda la SM. Anche se raro, si può verificare un deterioramento acuto dovuto a un'emorragia all'interno del midollo spinale o dello spazio subaracnoideo. Una progressione a gradini è la più comune ed è determinata dall'ischemia locale e dell'edema da congestione venosa. La maggior parte dei pazienti presenta deficit incompleti della sensibilità, motori e sfinterici. La problematica motoria può predominare e produrre un misto di segni del motoneurone superiore con qualche segno del motoneurone inferiore, simulando una sclerosi laterale amiotrofica (SLA). Possono essere presenti dolore a livello della colonna dorsale, disestesie o un dolore radicolare. Altri sintomi suggestivi di MAV includono claudicatio intermittens, sintomi che cambiano con la posizione assunta, gli sforzi come il cantare, le mestruazioni o la febbre. Raramente, una MAV può presentarsi come una mielopatia toracica progressiva con paraparesi che si sviluppa nell'arco di settimane o parecchi mesi, caratterizzata dal punto di vista patologico dalla presenza di vasi spessi in maniera anomala e ialinizzati nel contesto del midollo spinale (sindrome di Foix-Alajouanine).

I soffi spinali sono infrequenti, ma dovrebbero essere ricercati nei casi sospetti sia a riposo che dopo sforzo. Una RM ad alta risoluzione con la somministrazione del mezzo di contrasto permette di identificare la maggior parte, anche se non tutte, le MAV (Fig. 372-6). Un piccolo numero non identificato alla RM può essere visualizzato alla mielografia TC come una dilatazione dei vasi lungo la superficie del midollo spinale. La diagnosi definitiva richiede l'angiografia spinale selettiva, che definisce i vasi di origine e l'estensione della malformazione. L'embolizzazione endovascolare dei principali vasi afferenti può stabilizzare un deficit neurologico progressivo o addirittura permettere un recupero graduale.

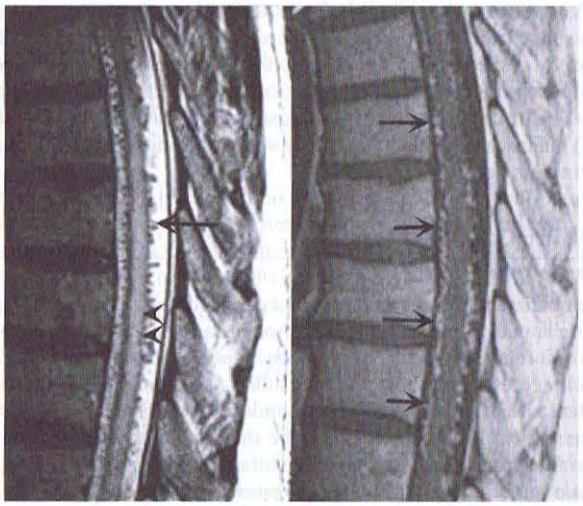


FIGURA 372-6 Malformazione arterovenosa. Immagini RM sagittali del midollo spinale toracico: immagine con la tecnica fast spin echo in T2 (***sinistra***) e in T1 dopo contrasto (***destra***). All'immagine pesata in T2 (*sinistra*), si nota un incremento anomalo dell'intensità di segnale a livello del versante centrale del midollo spinale (*teste di freccia*). Numerose cadute di segnale puntiformi intaccano il midollo spinale ventrale e dorsale (*freccia*). Queste rappresentano i plessi venosi dilatati in maniera anomala vascolarizzati da una fistola durale arterovenosa. Dopo somministrazione del mezzo di contrasto (*destra*) si visualizzano svariate vene serpeggianti con enhancement (*frecce*) sui versanti ventrale e dorsale del midollo spinale toracico, diagnostiche per una malformazione arterovenosa. Questo paziente era un uomo di 54 anni con una storia di 4 anni di paraparesi progressiva.

MIELOPATIE ASSOCIATE ALL'INFEZIONE DA RETROVIRUS

La mielopatia associata a infezione da virus linfotropico umano delle cellule T di tipo I (*human T cell lymphotropic virus*, HTLV-I), in passato nota come paraparesi spastica tropicale, è una lenta e progressiva sindrome spastica associata a una variabile compromissione sensitiva e sfinterica (vedi Cap. 181). Circa metà dei pazienti lamenta un lieve dolore dorsale o alle gambe. I segni neurologici possono essere asimmetrici e spesso manca un livello sensitivo ben definito; l'unico segno a livello delle braccia può essere l'iperreflessia dopo parecchi anni di malattia. L'esordio è insidioso e la malattia è lentamente progressiva con una velocità variabile; la maggior parte dei pazienti perde la capacità di camminare entro 10 anni dall'esordio. Questo tipo di presentazione può ricordare la SM primariamente progressiva o una MAV toracica. La diagnosi viene formulata sulla base della dimostrazione della presenza degli anticorpi specifici per l'HTLV-I nel siero mediante *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) e confermata mediante radioimmunoprecipitazione o western blotting. Non esiste un trattamento efficace, ma la terapia sintomatica per la spasticità e le problematiche sfinteriche può essere di aiuto.

Una mielopatia progressiva può anche essere conseguente a un'infezione da HIV (vedi Cap. 182). È caratterizzata da degenerazione vacuolare dei tratti posteriori e laterali, simile alla degenerazione combinata subacuta (vedi oltre).

SIRINGOMIELIA

La siringomielia è un'espansione cavitaria a livello del midollo cervicale legata allo sviluppo, con tendenza ad allargarsi e a produrre una mielopatia progressiva. I sintomi cominciano insidiosamente durante l'adolescenza o l'età giovane adulta, progrediscono in maniera irregolare e possono andare incontro a un arresto spontaneo per parecchi anni. Molti pazienti giovani sviluppano una scoliosi cervicale-toracica. Più di metà dei casi è associata alla malformazione di Chiari di tipo 1 nella quale le tonsille cerebellari protrudono attraverso il forame magno all'interno del canale spinale cervicale. La fisiopatologia dell'espansione della siringa è controversa, ma una certa interferenza con il normale flusso del liquido cefalorachidiano sembra probabile, forse a causa della presenza della malformazione di Chiari. Le cavità acquisite del midollo nel contesto delle aree di necrosi vengono anche chiamate *cavità siringomieliche*; queste ultime sono la conseguenza di traumi, mieliti, tumori necrotici del midollo spinale e aracnoiditi croniche da tubercolosi o altre cause eziologiche.

La presentazione classica è rappresentata da una sindrome centromidollare che consiste in un deficit sensitivo dissociato e ipostenia areflessica agli arti superiori. Il deficit sensitivo è riconoscibile per la perdita della sensibilità termica e dolorifica con risparmio della sensibilità tattile e vibratoria secondo una distribuzione "sospesa" a livello della regione posteriore del collo, delle spalle e degli arti superiori (distribuzione a mantellina) o delle mani. La maggior parte dei casi esordisce in maniera asimmetrica con deficit sensitivo unilaterale alle mani, che porta a traumi e scottature che non vengono percepiti dal paziente. L'amiotrofia a livello della regione posteriore di collo, spalle, braccia e mani, con riflessi asimmetrici o assenti agli arti superiori, riflette l'espansione della cavità nella sostanza grigia del midollo spinale. Con l'ingrandimento della cavità e l'ulteriore compressione delle vie lunghe compaiono spasticità e ipostenia degli arti inferiori, disfunzione vescicale e fecale e sindrome di Horner. Alcuni pazienti sviluppano un deficit sensitivo al volto derivante dal danno a carico del tratto discendente della radice del trigemino (livello C2 o superiore). Nei casi in cui è associata la sindrome di Chiari vengono descritti cefalea e dolore a collo, braccia o volto indotti dalla tosse. L'estensione della siringa nel contesto del bulbo, la siringobulbia, causa paralisi palatale e delle corde vocali, disartria, nistagmo orizzontale o verticale, episodi di stordimento e ipostenia della lingua.

La RM identifica in maniera accurata le cavità siringomieliche malformative e acquisite e l'ingrandimento associato del midollo spinale (Fig. 372-7). L'RM cerebrale e dell'intero midollo spinale è necessaria per determinare l'estensione longitudinale della cavità, valutare le strutture della fossa posteriore per la malformazione di Chiari e determinare l'eventuale presenza di idrocefalo.

T SIRINGOMIELIA

Il trattamento della siringomielia è in genere poco soddisfacente. L'erniazione tonsillare di Chiari viene in genere decompressa, di solito mediante craniecto-

FIGURA 372-7 RM di una siringomielia associata a malformazione di Chiari. Immagine sagittale pesata in T1 a livello della colonna cervicale e toracica superiore che mostra la discesa delle tonsille cerebellari e del verme al di sotto del livello del forame magno (*frecce nere*). All'interno del parenchima del midollo spinale cervicale e toracico, una raccolta di LCR dilata il canale centrale (*frecce bianche*).

mia suboccipitale, laminectomia cervicale superiore e posizionamento di un innesto durale. L'ostruzione del flusso a livello del quarto ventricolo viene corretta mediante tale procedura. Se la cavità siringomielica è ampia, alcuni chirurghi raccomandano la decompressione diretta o lo svuotamento mediante uno degli svariati metodi possibili, ma il beneficio aggiunto di tale procedura è incerto e la morbilità è comune. In presenza di malformazioni di Chiari lo shunt dell'idrocefalo deve in genere precedere qualsiasi tentativo di correggere la siringa. La chirurgia può stabilizzare il deficit neurologico e alcuni pazienti migliorano.

La siringomielia secondaria a trauma o infezione è trattata con una procedura di decompressione o derivazione in cui un piccolo shunt è inserito tra la cavità siringomielica e lo spazio subaracnoideo; alternativamente la cavità può essere fenestrata. I casi dovuti a tumori intramidollari sono generalmente trattati con la resezione del tumore.

MIELOPATIA CRONICA ASSOCIATA A SCLEROSI MULTIPLA

Una mielopatia cronica progressiva è la causa più frequente di disabilità sia nelle forme primariamente progressive che in quelle secondariamente progressive di SM. Il coinvolgimento è tipicamente bilaterale ma asimmetrico e produce alterazioni motorie, sensitive e sfinteriche. Una disabilità motoria fissa sembra essere determinata dalla perdita estensiva di assoni nei tratti corticospinali; dunque, i sintomi non sono semplicemente dovuti a demielinizzazione. La diagnosi viene facilitata dall'identificazione degli attacchi più precoci, come una neurite ottica. La RM, lo studio del liquor e i potenziali evocati danno una conferma in tal senso. La terapia con interferone β, glatiramer acetato o natalizumab è indicata per quei pazienti con mielopatia progressiva che hanno anche coesistenti recidive di SM. Queste terapie vengono proposte talora anche ai pazienti senza recidive, nonostante la mancanza di evidenza che ne supporti il loro valore in tale quadro. **La SM è discussa nel capitolo 375.**

DEGENERAZIONE COMBINATA SUBACUTA (CARENZA DI VITAMINA B_{12})

Questa forma trattabile di mielopatia si presenta con parestesie subacute alle mani e ai piedi, perdita del senso di vibrazione e di posizione e una progressiva ipostenia spastica e atassica. La perdita dei riflessi dovuta a una neuropatia periferica associata in un paziente che presenta anche il segno di Babinski rappresenta un importante indizio diagnostico. Atrofia ottica e irritabilità o altri cambiamenti dello stato mentale possono essere prominenti nei casi avanzati e sono raramente i sintomi di presentazione. La mielopatia della degenerazione combinata subacuta tende a essere diffusa piuttosto che focale; i segni sono generalmente simmetrici e riflettono il coinvolgimento predominante dei tratti posteriori e laterali, includendo il segno di Romberg. La diagnosi viene confermata dal riscontro di eritrociti macrocitici, di basse concentrazioni sieriche di vitamina B_{12}, di elevati livelli sierici di omocisteina e di acido metilmalonico e, nei casi poco chiari, dal test di Schilling positivo (vedi Cap. 288). Il trattamento prevede una terapia di supplementazione, cominciando con 1000 μg di vitamina B_{12} intramuscolare, ripetuta a intervalli di tempo regolari o seguita dal trattamento per via orale.

MIELOPATIA DA IPOCUPREMIA

Questa mielopatia riportata recentemente è di fatto identica alla degenerazione combinata subacuta (descritta precedentemente) e probabilmente spiega molti casi precedentemente descritti con normali livelli di vitamina B_{12}. Si riscontrano bassi livelli di rame sierico e spesso c'è anche un basso livello sierico di ceruloplasmina. Alcuni casi sono il risultato di procedure gastrointestinali che determinano un malassorbimento del rame, ma molti altri rimangono idiopatici. Un miglioramento, o almeno una stabilizzazione, può essere ottenuto ricostituendo i depositi di rame mediante la supplementazione per via orale. La fisiopatologia e la neuropatologia non sono note.

TABE DORSALE

La classica sindrome della tabe dorsale e la sifilide meningovascolare del midollo spinale sono ora meno frequenti rispetto al passato, ma devono essere considerate nella diagnosi differenziale delle malattie del midollo spinale. I sintomi caratteristici della tabe consistono in dolori lancinanti di breve durata e ripetuti, principalmente nelle gambe o meno spesso a livello di schiena, torace, addome, braccia o volto. L'atassia a carico degli arti inferiori e della marcia dovuta alla perdita del senso di posizione si osserva in circa metà dei pazienti. Parestesie, disturbi sfinterici ed episodi di dolore addominale acuto con vomito (crisi viscerali) si verificano nel 15-30% dei pazienti. Il segno cardinale della tabe consiste nella perdita dei riflessi delle gambe; deficit del senso di posizione e di vibrazione; segno di Romberg; e, in quasi tutti i casi, pupilla di Argyll Robertson bilaterale, che non si costringe a seguito dello stimolo luminoso ma accomoda. Una poliradicolopatia diabetica può simulare la tabe.

PARAPLEGIA SPASTICA FAMILIARE

Molti casi di mielopatia progressiva ad andamento lento sono di origine genetica (vedi Cap. 369). Oltre 20 diversi loci causativi sono stati identificati, incluse forme autosomiche dominanti, recessive e legate all'X. La maggior parte dei pazienti presenta spasticità e ipostenia progressive in maniera quasi impercettibile a carico degli arti inferiori, in genere, ma non sempre, simmetriche. I sintomi e i segni sensitivi sono lievi o assenti, ma può essere presente disfunzione sfinterica. In alcune famiglie sono prominenti altri segni neurologici, tra cui il nistagmo, l'atassia o l'atrofia ottica. L'esordio può essere tanto precoce da situarsi nei primi anni di vita o tanto tardivo da comparire nella mezza età. Attualmente sono disponibili solo terapie sintomatiche per la spasticità.

ADRENOMIELONEUROPATIA

Questa malattia X-linked è una variante dell'adrenoleucodistrofia. I soggetti maschi affetti in genere hanno una storia di insufficienza surrenalica che comincia in età infantile e quindi sviluppano una paraparesi spastica (o atassica) progressiva a cominciare dall'età giovane adulta; alcuni pazienti presentano anche una neuropatia periferica di grado lieve. Le femmine eterozigoti possono sviluppare una mielopatia spastica lentamente progressiva e insidiosa a partire dall'età giovane adulta e in assenza di insufficienza surrenalica. La diagnosi viene in genere posta mediante la dimostrazione di livelli elevati di acidi grassi a catena molto lunga nel plasma e nei fibroblasti in coltura. Il gene responsabile codifica per l'ADLP, un trasportatore di membrana perossisomale membro della famiglia delle proteine *ATP-binding cassette* (ABC). La terapia steroidea è indicata se è presente iposurrenalismo; il trapianto di midollo osseo e la supplementazione nutrizionale sono stati tentati senza una chiara evidenza di efficacia.

ALTRE MIELOPATIE CRONICHE

La sclerosi laterale primaria (vedi Cap. 369) è una malattia degenerativa caratterizzata da spasticità progressiva con ipostenia, associata a volte a disartria e disfonia; i sintomi vescicali si osservano in circa la metà dei pazienti. Le funzioni sensitive sono risparmiate. La malattia assomiglia alla SLA ed è considerata una variante della malattia del motoneurone, ma senza le caratteristiche alterazioni a carico del secondo motoneurone. Alcuni casi possono rappresentare la paraplegia spastica familiare, in particolare le varianti autosomiche recessive o legate all'X e nelle quali ci può non essere una storia familiare.

Ci sono numerose cause tossiche rare di mielopatia spastica, tra cui il latirismo da ingestione di legumi contenenti l'eccitotossina β-*N*-oxalilamino-alanina (BOAA), osservato principalmente nei Paesi in via di sviluppo, e l'inalazione di ossido nitrico che produce una mielopatia identica alla degenerazione combinata subacuta. Anche il LES (vedi Cap. 313), la sindrome di Sjögren (vedi Cap. 317) e la sarcoidosi (vedi Cap. 322) possono causare una mielopatia in assenza di evidenze chiare di malattia sistemica. Cause di mielopatie croniche correlate al cancro, al di là della comune mielopatia neoplastica compressiva già discussa, includono una rara mielopatia neoplastica (vedi Cap. 97) o un quadro postattinico (vedi Cap. 374); è co-

munque importante sottolineare come le metastasi midollari siano probabilmente più comuni di ciascuno di questi due quadri. Nei casi poco chiari è possibile spesso identificare una causa mediante una rivalutazione periodica.

TABELLA 372-4 FUNZIONALITÀ NEUROLOGICA ATTESA DOPO LESIONI MIDOLLARI COMPLETE

Livello	Cure personali	Spostamenti	Mobilità massima
Tetraplegia alta (C1-C4)	Dipendente dagli altri; richiede supporto respiratorio	Dipendente dagli altri	Carrozzina motorizzata
Tetraplegia bassa (C5-C8)	Parzialmente indipendente con equipaggiamento adattativo	Può essere dipendente o indipendente	Può usare la carrozzina manuale, guidare l'automobile con equipaggiamento adattativo
Paraplegia (sotto T1)	Indipendente	Indipendente	Cammina per brevi distanze con ausilio

Fonte: JF Ditunno, CS Formal: Chronic spinal cord injury. *N Engl J Med* 330:550,1994; riproduzione autorizzata, con modifiche.

RIABILITAZIONE NELLE MALATTIE DEL MIDOLLO SPINALE

Le prospettive di guarigione di una lesione distruttiva acuta del midollo spinale si riducono dopo circa 6 mesi. Attualmente non sono disponibili mezzi efficaci per favorire la riparazione del tessuto midollare spinale danneggiato; approcci sperimentali promettenti includono l'uso di fattori che influenzano la reinnervazione degli assoni del tratto corticospinale, innesti a ponte di nervi e guaine nervose e l'introduzione locale di cellule staminali. La disabilità associata a un danno irreversibile del midollo spinale è determinata principalmente dal livello della lesione e dalla completezza o meno dell'alterazione della funzionalità (Tab. 372-4). Persino una lesione completa alta del midollo cervicale può essere compatibile con una vita produttiva. Gli obiettivi principali consistono nello sviluppo di un piano di riabilitazione circondato da aspettative realistiche e attenzione verso le comuni complicanze neurologiche, mediche e psicologiche.

Molti dei sintomi generalmente associati alle malattie internistiche, specialmente il dolore somatico e viscerale, possono essere assenti a causa della compromissione delle vie afferenti dolorifiche. Una febbre inspiegabile, un peggioramento della spasticità o il deterioramento della funzionalità neurologica dovrebbero spingere alla ricerca di infezioni, tromboflebiti o patologie intraaddominali. La perdita della normale termoregolazione e l'incapacità di mantenere la normale temperatura corporea possono determinare episodi di febbre ricorrente (*febbre quadriplegica*), sebbene la maggior parte degli episodi febbrili sia dovuta a infezioni di vie urinarie, polmoni, pelle od ossa.

La disfunzione vescicale in genere deriva dalla perdita della innervazione sovraspinale del muscolo detrusore della parete vescicale e della muscolatura sfinterica. La spasticità del detrusore viene trattata con farmaci anticolinergici (ossibutinina, 2,5-5 mg quattro volte al giorno) o con antidepressivi triciclici con proprietà anticolinergiche (imipramina, 25-200 mg/die). L'incapacità di rilassamento dello sfintere durante lo svuotamento della vescica (dissinergia urinaria) può essere gestita con l'agente antagonista α-adrenergico terazosina idrocloruro (1-2 mg tre o quattro volte al giorno), con la cateterizzazione intermittente o, se questa non è praticabile, mediante l'uso di un catetere a preservativo nell'uomo o con un catetere a permanenza. Le opzioni chirurgiche includono la creazione di una vescica artificiale, isolando un segmento di intestino, che possa essere cateterizzata in maniera intermittente (enterocistoplastica) o possa scaricare in maniera continua in un serbatoio esterno (condotto urinario). L'areflessia vescicale dovuta allo shock spinale acuto o alle lesioni del cono midollare viene trattata in maniera ottimale mediante cateterizzazione. Un regime intestinale e la rimozione delle feci sono necessari nella maggior parte dei pazienti per assicurare almeno una evacuazione bisettimanale ed evitare la distensione o l'occlusione del colon.

I pazienti affetti da danno midollare acuto sono a rischio per trombosi venose ed embolia polmonare. Durante le prime 2 settimane sono raccomandati l'utilizzo delle calze elastiche e l'anticoagulazione con eparina (5000 U sottocutanee ogni 12 ore) o warfarin (INR, 2-3). Nei casi di paralisi persistente l'anticoagulazione dovrebbe probabilmente essere continuata per 3 mesi.

La profilassi contro le ulcere da decubito dovrebbe coinvolgere frequenti cambiamenti di posizione nella sedia o nel letto, l'uso di materassi speciali e la protezione delle aree dove le ulcere da decubito si sviluppano con più facilità, come la prominenza sacrale e i talloni. Il trattamento precoce delle ulcere con una pulizia attenta, la rimozione chirurgica o enzimatica del tessuto necrotico e un bendaggio e un drenaggio appropriati possono prevenire l'infezione dei tessuti molli o dell'osso adiacenti.

La spasticità va gestita mediante esercizi di stretching che mantengano la mobilità articolare. Il trattamento farmacologico è efficace, ma può ingenerare una riduzione della funzionalità, poiché alcuni pazienti dipendono dalla spasticità come se fosse un ausilio per stare in piedi, spostarsi o camminare. Il baclofen (15-240 mg/die in dosi refratte) è efficace; agisce facilitando l'inibizione GABA mediata degli archi riflessi motori. Il diazepam agisce mediante un meccanismo simile ed è utile per gli spasmi muscolari che interrompono il sonno (2-4 mg al momento di andare a dormire). Un'altra opzione è rappresentata dalla tizanidina (2-8 mg tre volte al giorno), un agonista α_2 adrenergico che incrementa l'inibizione presinaptica dei motoneuroni. Per i pazienti che non possono camminare può essere utilizzato l'inibitore muscolare diretto dantrolene (25-100 mg quattro volte al giorno), anche se è potenzialmente epatotossico. Nei casi refrattari, per il controllo della spasticità possono essere necessarie la somministrazione intratecale di baclofen mediante una pompa impiantata, iniezioni di tossina botulinica o la rizotomia dorsale.

Una iperreflessia autonomica parossistica può verificarsi dopo lesioni localizzate al di sopra dell'afferenza simpatica viscerale maggiore a livello T6. I sintomi principali sono rappresentati da cefalea, flushing e diaforesi al di sopra del livello della lesione, così come ipertensione con bradicardia o tachicardia. Il fattore di scatenamento consiste tipicamente in uno stimolo doloroso – per esempio, distensione vescicale o intestinale, un'infezione delle vie urinarie o un'ulcera da decubito – al di sotto del livello della lesione midollare. Il trattamento consiste nella rimozione dello stimolo nocivo; in alcuni pazienti possono essere utili gli agenti bloccanti gangliari (mecamilamina, 2,5-5 mg) o altri farmaci antipertensivi a breve durata di azione.

L'attenzione nei confronti di questi dettagli permette una vita lunga e produttiva anche nei pazienti con mielopatie trasverse complete.

BIBLIOGRAFIA

DE SEZE J et al: Acute myelopathies: Clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. Brain 124:1509, 2001

KALB RG: Getting the spinal cord to think for itself. Arch Neurol 60:805, 2003

KAPLIN AI et al: Diagnosis and management of acute myelopathies. Neurologist 11:2, 2005

KUMAR N: Copper deficiency myelopathy (human swayback). Mayo Clin Proc 81:1371, 2006

PRASAD D, SCHIFF D: Malignant spinal-cord compression Lancet Oncol 6:15, 2005

TRANSVERSE MYELITIS CONSORTIUM WORKING GROUP: Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. Neurology 59:499, 2002

TRAUL DE et al: Part I: Spinal-cord neoplasms—intradural neoplasms. Lancet Oncol 8:35, 2007

373 Commozione cerebrale e altri traumi cranici

Allan H. Ropper

Negli Stati Uniti si verificano quasi 10 milioni di traumi cranici ogni anno, circa il 20% dei quali gravi al punto tale da causare danno a livello cerebrale. Tra gli uomini di età inferiore ai 35 anni, gli incidenti stradali, di solito scontri automobilistici, costituiscono la prima causa di morte, e più del 70% di essi comporta un trauma cranico. Oltre a ciò, i traumi cranici minori sono così frequenti che quasi tutti i medici si trovano a essere chiamati almeno una volta a prestare soccorso o a vedere pazienti con diversi tipi di sequele.

Il personale medico che si occupa dei pazienti con trauma cranico dovrebbe sapere che: 1) il trauma cranico si accompagna spesso a lesioni spinali e bisogna prestare attenzione al fine di prevenire una compressione del midollo spinale dovuta a instabilità della colonna vertebrale; 2) uno stato di intossicazione è spesso presente nel contesto di un trauma cranico cerebrale e, se opportuno, bisogna predisporre l'esecuzione di adeguati esami per verificare una condizione di intossicazione da droghe e alcol; infine 3)

ferite sistemiche concomitanti, compresa la rottura di organi addominali, possono determinare uno shock cardiocircolatorio o una compromissione della ventilazione che richiedono intervento immediato.

TIPI DI TRAUMI CRANICI

COMMOZIONE CEREBRALE

Con tale espressione ci si riferisce classicamente a una perdita di coscienza immediata ma transitoria che si associa a un breve periodo di amnesia. Alcuni pazienti dopo un trauma cranico minore non perdono coscienza, ma possono apparire storditi, confusi o con una sensazione di "testa per aria". Un trauma commotivo è prodotto da un oggetto contundente che determina un'improvvisa decelerazione del capo e un movimento anteroposteriore del cervello all'interno del cranio. Un trauma concussivo grave può precipitare una breve crisi epilettica, o causare segni autonomici come pallore facciale, bradicardia, senso di mancamento da lieve ipotensione o risposta pupillare torpida alla luce, ma la maggior parte dei pazienti ritorna presto neurologicamente normale. Si ritiene che la perdita di coscienza nella commozione cerebrale sia dovuta a una transitoria disfunzione elettrofisiologica della formazione reticolare attivante nella porzione superiore del mesencefalo, causata da una rotazione degli emisferi cerebrali attorno al tronco-encefalo, perno relativamente fisso (vedi Cap. 268).

In genere dopo un trauma commotivo non si osservano modificazioni né grossolane, né lievi-microscopiche a livello cerebrale, ma alterazioni a livello biochimico e ultrastrutturale, come una deplezione dell'ATP mitocondriale e un danno locale di barriera, che suggeriscono il verificarsi di anomalie transitorie. In genere TC e RM sono normali; a ogni modo, in un piccolo numero di pazienti si osserverà un'emorragia intracranica o una contusione cerebrale.

Nella commozione cerebrale è tipico osservare un breve periodo di amnesia sia retrograda che anterograda, che però regredisce rapidamente una volta ripresa coscienza. La perdita di memoria riguarda i momenti immediatamente precedenti all'impatto, ma nei traumi gravi la perdita della memoria può abbracciare un periodo di giorni o settimane (raramente mesi). L'entità dell'amnesia retrograda correla grossolanamente con la gravità del trauma. La memoria viene recuperata in modo sequenziale dai ricordi più antichi a quelli più recenti, con isole di amnesia che a volte possono perdurare. L'amnesia isterica post-traumatica non è infrequente dopo un trauma cranico e dovrebbe essere sospettata quando si osservano inspiegabili anomalie nel comportamento, come il raccontare eventi che a una seconda valutazione non vengono ricordati, una reazione affettiva bizzarra, l'amnesia per il proprio nome, o un persistente deficit anterogrado eccessivo rispetto all'entità del trauma. **Per un'ulteriore trattazione dell'amnesia si rimanda il lettore al capitolo 27.**

Una commozione cerebrale singola, senza complicanze, solo di rado produce modificazioni psicocomportamentali permanenti in soggetti che prima non soffrivano di problematiche psichiatriche o dipendenza da sostanze. Ciononostante, delle residue difficoltà di memoria e concentrazione possono avere un loro correlato anatomico in lesioni cerebrali microscopiche (vedi oltre).

CONTUSIONE, EMORRAGIA CEREBRALE E LESIONI DA "SFREGAMENTO" ASSONALE

Un'ecchimosi superficiale a livello cerebrale, o *contusione*, consiste in vari gradi di emorragia petecchiale, edema e distruzione tissutale. Contusioni ed emorragie più profonde sono la conseguenza di forze meccaniche che spostano e comprimono forzatamente gli emisferi e della decelerazione del cervello contro la superficie interna del cranio, o al di sotto del punto di impatto (lesione da colpo) o, dato che l'encefalo "rimbalza" all'indietro, nell'area opposta (lesione da contraccolpo). Un trauma di intensità tale da provocare una perdita di coscienza prolungata in genere causa una contusione di una certa entità. Una forza di impatto che causa una decelerazione, come quella da urto contro il cruscotto di un auto o da caduta in avanti in stato di ebbrezza alcolica, determina contusioni a livello della superficie orbitaria dei lobi frontali e a livello della parte anteriore e basale dei lobi temporali. Con forze che agiscono in direzione laterale, come quelle prodotte dall'impatto contro lo stipite della portiera di un'automobile, le contusioni sono localizzate sulla convessità laterale degli emisferi. I segni clinici sono determinati dalla localizzazione e dalle dimensioni della contusione; spesso non vi sono segni neurologici focali. Un'emiparesi o una tendenza alla deviazione dello sguardo sono indicative di contusioni di moderata estensione. Estese contusioni bilaterali producono coma con rigidità in estensione, mentre quelle limitate ai lobi frontali causano uno stato di mutismo. Contusioni nel lobo temporale posso causare delirio o aggressività.

Le contusioni sono facilmente visualizzabili alla TC e alla RM, apparendo come delle iperdensità omogenee alla TC e come aree iperintense alla

FIGURA 373-1 Contusione cerebrale traumatica. La TC cerebrale senza mezzo di contrasto documenta la presenza di una regione emorragica iperdensa nel lobo temporale anteriore.

RM; le modificazioni di segnale riflettono piccole aree emorragiche sparse a livello corticale e sottocorticale e di edema cerebrale localizzato (Fig. 373-1); vi è in genere un certo grado di sanguinamento subaracnoideo, rilevabile alla TC o all'esame del liquor. Il sangue a livello liquorale può dar luogo a una lieve reazione infiammatoria. Nell'arco di pochi giorni le contusioni assumono contrasto a cercine e sono circondate da edema, così da poter essere misdiagnosticate come un tumore o un ascesso. Le reazioni gliali e macrofagiche danno luogo a cicatrici depresse contenenti emosiderina sulla corteccia (*plaques jaunes*), la causa principale di epilessia post-traumatica.

Forze di torsione o attrito nel cervello causano emorragie nei gangli della base e in altre regioni situate in profondità. Ampie emorragie seguenti a un trauma minore suggeriscono la presenza di una diatesi emorragica o di amiloidosi cerebrale. Per motivi inspiegati, le emorragie cerebrali profonde possono non svilupparsi fino a parecchi giorni dopo il trauma. Un deterioramento neurologico improvviso in un paziente comatoso o un improvviso rialzo della pressione intracranica (PIC) dovrebbero quindi sollecitare un esame TC.

Un altro tipo di lesione profonda della sostanza bianca consiste in un'acuta diffusa alterazione, o stiramento reciproco, degli assoni al momento dell'impatto. Molto caratteristiche sono le piccole aree di lesione tissutale a livello del corpo calloso e del ponte dorsolaterale. Si ritiene che la presenza di *danno assonale diffuso* in entrambe gli emisferi spieghi il coma persistente e lo stato vegetativo dopo un trauma cranico chiuso (vedi Cap. 268), ma lo stesso stato clinico può essere causato con la medesima frequenza da lesioni ischemico-emorragiche nel mesencefalo e nel talamo. Solo lesioni da attrito severe contenenti sangue sono visualizzate alla TC, in genere nel corpo calloso e nel centro semiovale (Fig. 373-2); a ogni modo,

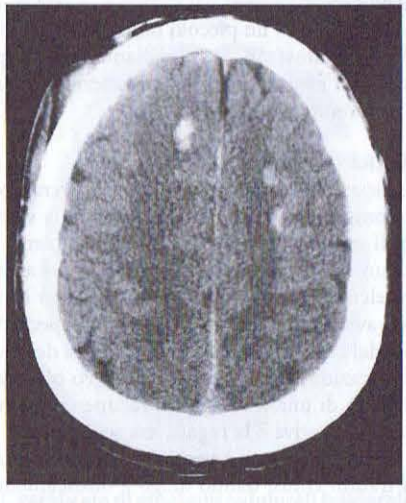


FIGURA 373-2 Multipli piccoli focolai emorragici e aree di distruzione tissutale nella sostanza bianca dei lobi frontali alla TC cerebrale senza mezzo di contrasto. Queste lesioni documentano un quadro estremo di danno assonale diffuso riscontrato nei traumi cranici chiusi.

particolari sequenze di RM possono dimostrare tali lesioni nel contesto della sostanza bianca.

FRATTURE CRANICHE

Un colpo al cranio determina una frattura se viene superata la tolleranza elastica dell'osso. Lesioni intracraniche si accompagnano grosso modo ai due terzi delle fratture craniche, e la presenza di una frattura cranica accresce notevolmente la probabilità di un sottostante ematoma subdurale o epidurale. Di conseguenza, le fratture sono prima di qualsiasi cosa indicative della sede e dell'importanza del trauma. Esse inoltre forniscono una potenziale via d'ingresso nel liquor a batteri (meningite) o aria (pneumocefalo) e una porta per la fuoriuscita di liquor attraverso la dura.

La maggior parte delle fratture è di tipo lineare e si estende dal punto di impatto verso la base cranica. Le fratture della base cranica sono spesso estensioni di adiacenti fratture lineari della convessità, ma occasionalmente possono verificarsi indipendentemente per stress agenti sul pavimento della fossa cranica media o sull'occipite. Le fratture della base sono di solito parallele alla rocca petrosa o, lungo l'osso sfenoide, dirette verso la sella turcica e l'incisura etmoidale. Sebbene nella maggior parte dei casi le fratture della base non siano complicate, esse possono causare stillicidio di liquor, pneumocefalo e fistole carotido-cavernose. Segni associati sono l'emotimpano (presenza di sangue dietro la membrana timpanica), le ecchimosi tardive a livello del processo mastoideo (segno di Battle), o le ecchimosi periorbitarie ("segno del procione"). Dal momento che l'esame radiografico di routine può fallire nel dimostrare le fratture della base, bisogna comunque sospettarle se questi segni sono presenti.

Il liquor può fuoriuscire attraverso la lamina cribrosa o il seno adiacente, determinando uno stillicidio acquoso dal naso (rinoliquorrea). Una rinoliquorrea persistente e meningiti ricorrenti costituiscono indicazioni per la riparazione chirurgica della dura lacerata sotto la frattura. La sede della perdita è spesso difficile da determinare, ma test diagnostici utili comprendono l'istillazione di contrasto idrosolubile nel liquor seguita da acquisizione di immagini TC con il paziente in diverse posizioni, o l'iniezione di radionuclidi o fluoresceina nel liquor e l'inserimento di tamponcini assorbenti nel naso. La sede di una perdita intermittente viene raramente identificata, e molte si risolvono spontaneamente.

Le fratture sellari, anche quelle associate a un'importante disfunzione neuroendocrina, possono essere radiologicamente occulte o evidenziate da un livello idro-aereo nel seno sfenoidale.

Le fratture del dorso della sella causano paralisi del sesto o del settimo nervo cranico o danni al nervo ottico. Le fratture della rocca petrosa, specialmente quelle orientate lungo l'asse dell'osso, possono essere associate a paralisi facciale, a disarticolazione della catena ossiculare nell'orecchio medio e a otoliquorrea. Le fratture petrose trasverse sono meno comuni; esse quasi sempre ledono la coclea o il labirinto e spesso il nervo facciale. Un sanguinamento esterno dall'orecchio di solito è dovuto a una abrasione locale a livello del condotto uditivo esterno, ma può anche essere la conseguenza di una frattura dell'osso petroso.

Le fratture dell'osso frontale di solito sono depresse e coinvolgono i seni frontali e paranasali e le orbite; si ha come esito una anosmia permanente se si verifica lo strappamento dei filamenti olfattivi nella lamina cribrosa. Le fratture depresse del cranio sono in genere composte, ma spesso sono asintomatiche perché l'energia dell'impatto viene dissipata nella rottura dell'osso; a ogni modo in un piccolo numero di casi vi possono essere delle lesioni cerebrali sottostanti. Lo sbrigliamento e l'esplorazione delle fratture composte sono necessari per evitare infezioni; le fratture semplici non richiedono intervento chirurgico.

LESIONI DEI NERVI CRANICI

I nervi cranici più spesso lesionati in caso di trauma cranico sono l'olfattorio, l'ottico, l'oculomotore e il trocleare; la prima e la seconda branca del nervo trigemino; il nervo facciale e l'acustico. L'anosmia e un'apparente ageusia (in realtà una perdita di percezione dei sapori aromatici, con percezione gustativa elementare mantenuta) si verificano in circa il 10% dei soggetti che hanno avuto importanti traumi cranici, specie dopo cadute sulla parte posteriore del capo. Questo è la conseguenza dello spostamento del cervello e della lacerazione dei filamenti del nervo olfattivo, e può verificarsi anche in assenza di una frattura. Un recupero almeno parziale della funzione olfattoria e gustativa è la regola, ma se l'anosmia bilaterale persiste per parecchi mesi, la prognosi è negativa. Lesioni parziali del nervo ottico in seguito a traumi chiusi danno luogo a offuscamento della visione, scotomi centrali o paracentrali o difetti settoriali. Una lesione orbitaria diretta può causare un transitorio disturbo della visione da vicino dovuto a una iridoplegia reversibile. Una diplopia limitata allo sguardo verso il basso e corretta inclinando la testa dal lato opposto a quello dell'occhio affetto indica una lesione del nervo trocleare. Questa si verifica frequentemente come problema isolato dopo un trauma cranico minore o può svilupparsi dopo parecchi giorni senza una spiegazione fisiopatologica. La lesione diretta del nervo facciale dovuta a una frattura della base si rende evidente immediatamente in fino il 3% dei traumi gravi, altrimenti può essere ritardata anche di 5-7 giorni. Le fratture lungo l'osso petroso, in particolare quelle trasverse meno comuni, possono produrre una paralisi del facciale. Una paralisi a esordio ritardato rispetto al momento del trauma, il cui meccanismo è sconosciuto, ha una prognosi positiva. La lesione dell'ottavo nervo cranico in seguito a una frattura dell'osso petroso causa sordità, vertigini e nistagmo immediatamente dopo il trauma. La sordità da lesione dell'ottavo nervo dev'essere distinta da quella dovuta a rottura del timpano, a emorragia nell'orecchio medio o a distruzione della catena degli ossicini per frattura attraverso l'orecchio medio. Vertigini e perdita dell'udito per i toni acuti sono la conseguenza di una concussione cocleare diretta.

CRISI EPILETTICHE

Le *crisi epilettiche* sono sorprendentemente infrequenti subito dopo un trauma cranico, ma proprio dopo il momento dell'impatto è possibile un breve periodo di postura tonica in estensione o di scosse cloniche agli arti. Comunque le cicatrici corticali in cui evolvono le contusioni sono altamente epilettogene e possono dar luogo a crisi epilettiche anche dopo molti anni dal trauma (vedi Cap. 363). La gravità del trauma predice grossolanamente il rischio di future crisi. È stato stimato che il 17% degli individui con contusione cerebrale, ematoma subdurale o protratta perdita di coscienza svilupperà un disturbo epilettico e che questo rischio può perdurare per un periodo di tempo indefinito, mentre il rischio è ≤2% dopo un trauma lieve. La maggior parte delle crisi epilettiche in quest'ultimo gruppo si verifica entro 5 anni dal trauma, ma possono esordire dopo decenni. I traumi penetranti hanno un tasso molto più alto di epilessia in epoca successiva.

EMATOMI SUBDURALI ED EPIDURALI

Le emorragie al di sotto della dura madre (subdurali) o tra la dura e la teca cranica (epidurali) hanno caratteristiche cliniche e radiologiche distintive. Esse sono associate a contusioni sottostanti e ad altre lesioni, rendendo spesso difficile stabilire il contributo relativo di ciascuna nella determinazione del quadro clinico. L'effetto massa e l'ipertensione intracranica causati da questi ematomi possono essere rischiosi per la vita, rendendo imperativa una loro rapida identificazione tramite TC o RM e la loro rimozione qualora opportuna.

Ematoma subdurale acuto (Fig. 373-3) Fino a un terzo dei pazienti ha un intervallo lucido della durata da minuti a ore prima che sopravvenga il coma, ma la maggior parte è soporosa o comatosa fin dal momento del trauma. Il trauma cranico diretto può essere di minore entità, ma un'emorragia subdurale acuta, specie negli anziani e in coloro che assumono farmaci anticoagulanti, può verificarsi anche in assenza di trauma cranico. Le forze che inducono accelerazione, come quelle da colpo di frusta, sono talvol-

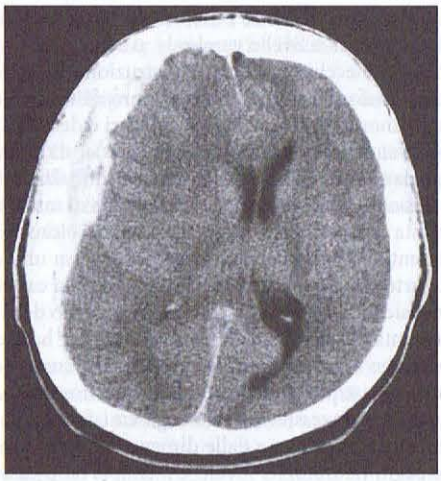


FIGURA 373-3 Ematoma subdurale acuto. La TC cerebrale senza mezzo di contrasto documenta un coagulo iperdenso con un bordo irregolare verso il parenchima cerebrale e che causa una dislocazione dello stesso in orizzontale (effetto massa) maggiore rispetto a quanto atteso in base al suo spessore. L'effetto massa sproporzionato è dovuto alla notevole estensione rostrocaudale di questi ematomi. Confronta con la Fig. 373-4.

ta sufficienti da sole a produrre un'emorragia subdurale. Una cefalea unilaterale e una pupilla lievemente dilatata dallo stesso lato sono presenti frequentemente, ma non invariabilmente. La presenza di stupor o coma, di emiparesi e di dilatazione pupillare unilaterale è indicativa di ematomi di maggiore entità. In un paziente in acuto peggioramento, è necessario posizionare dei drenaggi o procedere a una craniotomia di emergenza. Gli ematomi subdurali piccoli possono essere asintomatici e in genere non richiedono di essere evacuati.

Una sindrome a evoluzione subacuta legata alla presenza di un ematoma subdurale si presenta giorni o settimane dopo un trauma con torpore, cefalea, confusione o lieve emiparesi; spesso insorge negli alcolisti e negli anziani, di solito solo dopo un trauma minore.

Agli studi di imaging gli ematomi subdurali appaiono come raccolte a mezza luna sulla convessità di uno o entrambi gli emisferi, più comunemente nella regione frontotemporale e meno spesso nella fossa media inferiore o sopra i poli occipitali (Fig. 373-3). Gli ematomi interemisferici, della fossa posteriore o bilaterali alla convessità sono meno frequenti e sono difficili da diagnosticare sul piano clinico, sebbene si possano rilevare sonnolenza e i segni attesi per la sede della lesione. Il sanguinamento che determina ematomi più estesi è primariamente venoso in origine, sebbene al momento dell'intervento si trovino a volte ulteriori sedi di sanguinamento arterioso e pochi grandi ematomi abbiano un'origine puramente arteriosa.

Ematoma epidurale (Fig. 373-4) Gli ematomi epidurali si evolvono più rapidamente degli ematomi subdurali e sono di conseguenza più insidiosi. Si verificano fino al 10% dei casi di grave trauma cranico, ma sono associati a un sottostante danno corticale meno spesso degli ematomi subdurali. La maggior parte dei pazienti è in stato di incoscienza alla prima valutazione. Un "intervallo lucido" della durata da molti minuti a ore prima che sopravvenga il coma è altamente caratteristico per un'emorragia epidurale, ma è tuttavia infrequente, anche se l'emorragia epidurale è senz'altro l'unica causa di questa sequenza temporale. È indicata una rapida evacuazione chirurgica e il legamento o la cauterizzazione del vaso danneggiato fonte del sanguinamento, in genere l'arteria meningea media, lacerata da una soprastante frattura cranica.

Ematoma subdurale cronico Non è detto che venga ricordato in anamnesi un trauma in relazione a un ematoma subdurale cronico. Il trauma determinante può essere stato banale e quindi dimenticato; il 20-30% dei pazienti non ricorda alcun trauma cranico, specie gli anziani e coloro che hanno disturbi della coagulazione. La cefalea è comune, ma non sempre presente. Caratteristiche aggiuntive possono essere un rallentamento psichico, una vaga modificazione della personalità, crisi epilettiche o una lieve emiparesi. La cefalea può avere intensità fluttuante, a volte con modificazioni in base alla posizione della testa. Gli ematomi cronici subdurali bilaterali causano sindromi cliniche che possono creare delle perplessità. Segni focali come l'emiparesi possono mancare, e l'impressione clinica iniziale può essere quella di un ictus, di un tumore cerebrale, di una intossicazione da droghe, di una depressione o di una malattia dementigena, dal momento che il torpore, la distraibilità e l'incoerenza del pensiero sono prominenti rispetto a segni focali come l'emiparesi. I pazienti con ematomi subdurali bilaterali non diagnosticati hanno una bassa tolleranza alla chirurgia, all'anestesia e ai farmaci che deprimono il sistema nervoso, rimanendo soporosi o confusi per lunghi periodi. Gli ematomi cronici possono raramente causare brevi episodi di emiparesi o afasia che sono indistinguibili dagli attacchi ischemici transitori; occasionalmente una raccolta cronica può espandersi nell'arco di giorni o settimane, imitando sul piano clinico un tumore cerebrale.

Le radiografie del cranio sono in genere normali, salvo che per uno spostamento laterale della calcificazione della pineale o per il rilievo occasionale di una frattura inaspettata. In casi di lunga durata si può apprezzare una calcificazione irregolare delle membrane che circondano l'ematoma. La TC di base mostra una massa ipodensa sulla convessità emisferica (Fig. 373-5), ma tra le 2 e le 6 settimane dopo il sanguinamento l'emorragia diventa isodensa rispetto al cervello adiacente, e non è quindi evidenziabile. Molti ematomi subdurali datati una settimana o più contengono aree di sangue misto a fluido sieroso. Gli ematomi cronici bilaterali possono non essere rilevati a causa dell'assenza di shift della linea mediana; questa circostanza è suggerita da una TC "ipernormale" con pienezza dei solchi corticali e ventricoli piccoli in un paziente anziano. L'infusione di mezzo di contrasto mostra un assorbimento della capsula fibrosa che circonda la raccolta. La RM identifica con affidabilità gli ematomi subacuti e cronici.

L'osservazione clinica abbinata a controlli neuroradiologici seriali è un approccio ragionevole in pazienti paucisintomatici con piccole raccolte croniche subdurali. Per alcuni ematomi è sufficiente un trattamento solo con glucocorticoidi, ma l'evacuazione chirurgica è più spesso efficace. Le membrane fibrose che crescono dalla dura e incapsulano la raccolta devono essere rimosse per impedire una raccolta ricorrente di fluido. Gli ematomi piccoli si riassorbono, lasciando solo le membrane. All'imaging gli ematomi subdurali cronici di lunga data possono essere difficili da distinguere dagli igromi, che sono raccolte di liquor prodotte da una lacerazione dell'aracnoide. Come già detto, il danno corticale sottostante a un ematoma cronico può rappresentare il punto di innesco di una crisi epilettica.

SINDROMI CLINICHE E TRATTAMENTO DEL TRAUMA CRANICO

TRAUMA MINORE

Il paziente che è pienamente vigile e attento qualche minuto dopo il trauma, ma che ha uno o più sintomi quali cefalea, vertigini, sensazione di mancamento, nausea, un singolo episodio di vomito, difficoltà di concentrazione o un lieve offuscamento del visus, ha una buona prognosi con basso rischio di successivo deterioramento. Tali pazienti hanno di solito subìto una commozione cerebrale e ci si aspetta che abbiano un breve periodo di amnesia. I bambini sono particolarmente suscettibili a sonnolenza, vomito e irritabilità, a volte a distanza di molte ore dopo traumi apparentemente di minore entità. La sincope vasovagale che può seguire al trauma può causare una preoccupazione non necessaria. Una cefalea generalizzata o frontale costante è comune nei giorni successivi. Può essere di tipo emicranico (pul-

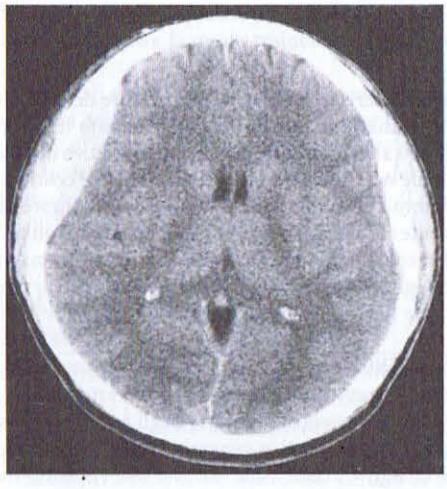


FIGURA 373-4 Ematoma epidurale acuto. La dura madre è distaccata dal tavolato interno della teca cranica, con conseguente produzione di una caratteristica emorragia a lente biconvessa alla TC cerebrale senza mezzo di contrasto. Gli ematomi epidurali sono generalmente causati dalla lacerazione dell'arteria meningea media in seguito alla frattura dell'osso temporale.

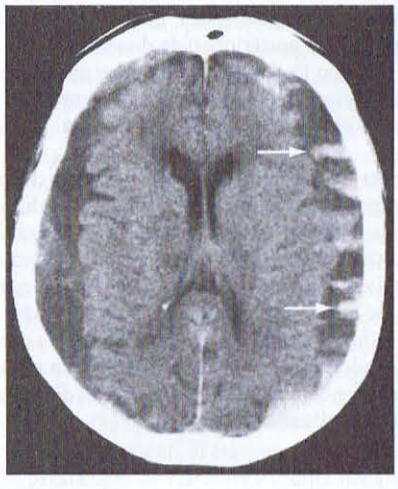


FIGURA 373-5 TC cerebrale di ematomi subdurali bilaterali in diversi stadi. Le raccolte emorragiche inizialmente acute sono diventate ipodense rispetto al tessuto cerebrale adiacente dopo un periodo in cui apparivano isodense e difficilmente apprezzabili. Alcune regioni di riassorbimento ematico sono presenti nel contesto di aree emorragiche più recenti sulla sinistra (*frecce*).

sante e lateralizzato) o sordo e bilaterale. Dopo molte ore di osservazione, i pazienti con trauma minore possono essere accompagnati a casa e controllati da un familiare o un amico per un giorno; devono essere fornite istruzioni scritte che indichino di ritornare qualora i sintomi peggiorassero.

Una cefalea severa persistente ed episodi ripetuti di vomito in condizioni di vigilanza normale e in assenza di segni neurologici focali sono in genere benigni, ma si dovrebbero fare dei controlli radiologici ed è giustificato un periodo di osservazione in ospedale. La decisione di eseguire esami neuroradiologici dipende largamente da segni clinici che indicano che l'impatto è stato importante (per es., commozione prolungata, ematoma periorbitario o della mastoide, vomito ripetuto, frattura cranica palpabile), dalla gravità di altre lesioni a livello del corpo e dal grado di sorveglianza che ci può essere stato dopo la dimissione. Due studi prospettici hanno suggerito che età avanzata, due o più episodi di vomito, più di 30 minuti di amnesia retrograda o amnesia anterograda persistente, crisi epilettiche e concomitante intossicazione da droghe o alcol sono indicatori sensibili (ma non specifici) di emorragia intracranica, che giustifica un controllo TC. È opportuno essere meno restrittivi nelle indicazioni per la TC nei bambini dato che in un piccolo numero, anche senza storia di perdita di coscienza, saranno evidenziate lesioni intracraniche.

Commozione cerebrale nella pratica sportiva Nell'attuale assenza di una casistica adeguata, l'approccio a un atleta da reinserire dopo una commozione cerebrale nel corso dell'attività fisica si basa essenzialmente sul buon senso. È in genere consigliabile evitare sport da contatto almeno per parecchi giorni, e per settimane dopo un'importante commozione cerebrale o dopo più di un trauma commotivo minore o in caso di sintomatologia neurologica protratta (Tab. 373-1). Queste linee guida sono volte a evitare il declino cognitivo e una complicanza estremamente rara dei traumi cranici ripetuti, nota come *sindrome da secondo impatto*, in cui dopo un trauma minore si sviluppa edema cerebrale. Vi è una certa evidenza che ripetuti traumi commotivi nei giocatori di calcio e di football si associano a deficit cognitivi lievi ma cumulativi, ma questo argomento è controverso.

TRAUMI DI GRAVITÀ INTERMEDIA

I pazienti con stato confusionale persistente, modificazioni comportamentali, stato di vigilanza alterato, importante sensazione vertiginosa o segni neurologici focali (per es., emiparesi) devono essere ricoverati e sottoposti immediatamente a TC. In genere viene documentata la presenza di una contusione cerebrale o di un ematoma. Le sindromi cliniche di comune riscontro in questo gruppo comprendono: 1) delirio con oppositivismo alla visita o ai cambi di posizione, eloquio pieno di imprecazioni e resistenze se disturbato (contusioni del lobo temporale anteriore); 2) uno stato mentale rallentato, placido, disinteressato (abulia) con espressione facciale atona che si alterna a irascibilità (contusioni in sede frontale inferiore e frontopolare); 3) un deficit focale come afasia o emiparesi lieve (dovuto a un ematoma subdurale o a una contusione a livello della convessità o, meno frequentemente ma spesso non rilevato, a dissezione carotidea); 4) confusione e disattenzione, errori nell'esecuzione di semplici compiti, orientamento fluttuante o inesatto (associati a parecchi tipi di traumi, inclusi quelli sopra descritti, così come contusioni frontali mediali ed ematoma subdurale interemisferico); 5) vomito ripetuto, nistagmo, vertigini e instabilità posturale (di solito da contusione labirintica, ma occasionalmente da ematoma subdurale in fossa cranica posteriore o da dissezione della arteria vertebrale); e 6) diabete insipido (lesione dell'eminenza mediana o del peduncolo ipofisario). *Traumi di questo grado sono spesso complicati da intossicazione da droghe e alcol, e può essere presente un trauma cervicale clinicamente inapparente.*

La maggior parte dei pazienti in questa categoria, dopo appropriata rimozione chirurgica degli ematomi, migliora nell'arco di molti giorni o settimane. Durante la prima settimana lo stato di vigilanza, la memoria e altre capacità cognitive sono soggetti a fluttuazioni, e sono comuni irascibilità o agitazione. Le modificazioni comportamentali peggiorano di notte, come in molte altre encefalopatie, e possono essere trattate con basse dosi di antipsicotici. Le lievi anomalie dell'attenzione, delle capacità intellettive e della memoria tendono a normalizzarsi settimane o mesi dopo il trauma, a volte in modo sorprendentemente improvviso. Le difficoltà persistenti nella sfera cognitiva sono discusse più avanti.

TRAUMA GRAVE

I pazienti comatosi da subito richiedono immediata valutazione neurologica e pratiche rianimatorie. Dopo l'intubazione, avendo cura di stabilizzare la colonna cervicale, bisogna valutare la profondità del coma, la dimensione e la reattività pupillari, i movimenti degli arti e la presenza di Babinski. Non appena le funzioni vitali siano state stabilizzate ed eseguite una radiografia della colonna cervicale e una TC, il paziente deve essere trasferito in un reparto di rianimazione, dove si possano trattare le complicanze sistemiche che seguono a un grave trauma cranico. Il rilievo di un ematoma epidurale o subdurale o di un'estesa emorragia cerebrale costituisce un'indicazione all'intervento chirurgico immediato e alla decompressione intracranica in un paziente altrimenti recuperabile. L'impiego profilattico di farmaci antiepilettici è raccomandato da alcuni neurochirurghi, ma vi sono ancora pochi dati a sostegno. **La gestione dell'ipertensione intracranica, una condizione frequente nel trauma cranico grave, è discussa nel capitolo 269.**

STADIAZIONE E PROGNOSI

Nel trauma cranico grave si è riscontrato che caratteristiche cliniche come l'apertura degli occhi, le risposte motorie degli arti e le risposte verbali costituiscono un indice prognostico generale. Queste tre caratteristiche sono riassunte nella Glasgow Coma Scale; in base alle risposte, viene assegnato un punteggio tra 3 e 15 (Tab. 373-2). Più dell'85% dei pazienti con un punteggio complessivo <5 muore entro le 24 ore. Peraltro, un certo numero di pazienti con punteggi solo lievemente più alti e un'iniziale prognosi negativa, sopravvive, suggerendo che un approccio iniziale aggressivo è giustificato nella maggior parte dei pazienti. I soggetti di età inferiore ai 20 anni,

TABELLA 373-1 LINEE GUIDA PER LA GESTIONE DEL TRAUMA CEREBRALE NELLE ATTIVITÀ SPORTIVE

Gravità del trauma cerebrale

Grado 1: Confusione transitoria, conservazione della coscienza, tutti i sintomi si risolvono entro 15 minuti
Grado 2: Confusione transitoria, conservazione della coscienza, ma i sintomi da trauma o l'alterazione dello stato mentale persistono per più di 15 minuti
Grado 3: Ogni perdita di coscienza, sia breve (secondi) che prolungata (minuti)

Valutazione sul posto

1. Valutazione dello stato mentale
   a. Orientamento – nel tempo, nello spazio, personale, circostanze dell'incidente
   b. Concentrazione – numerazione all'indietro, mesi dell'anno in ordine contrario
   c. Memoria – nomi delle squadre, dettagli del contesto, eventi recenti, richiamo di tre parole e di oggetti a 0 e 5 minuti
2. Prova indice-naso a occhi aperti e chiusi
3. Simmetria e reattività pupillare
4. Romberg e marcia del funambolo
5. Test di provocazione – sprint di circa 50 m, 5 volte in piedi, 5 volte seduto, 5 piegamenti sulle ginocchia (sviluppo di vertigini, cefalea o di altri sintomi è anomalo)

Linee guida gestionali

Grado 1: Allontanamento dal contesto. Esame del paziente nell'immediato e a intervalli di 5 minuti. Può ritornare nel contesto sportivo se l'esame si normalizza entro 15 minuti. Un secondo trauma cerebrale di grado 1 porta all'allontanamento del giocatore dal contesto per una settimana, con ritorno dopo un esame neurologico normale a riposo e dopo esercizio.
Grado 2: Rimozione dal contesto per almeno una settimana. Esame clinico a intervalli frequenti a bordo campo. Esame neurologico completo il giorno successivo. Se la cefalea o altri sintomi persistono per una settimana o più sono indicate una TC o una RM cerebrale. Dopo una settimana completamente asintomatica, ripetere la valutazione neurologica a riposo e dopo esercizio prima di far riprendere l'attività sportiva. Un secondo trauma cerebrale di grado 2 porta all'allontanamento del giocatore per almeno due settimane dopo la risoluzione completa dei sintomi a riposo e dopo esercizio. Se le indagini neuroradiologiche risultano alterate, il giocatore deve sospendere l'attività sportiva per tutta la stagione.
Grado 3: Trasporto in ambulanza al pronto soccorso se ancora incosciente o in presenza di segni preoccupanti; può essere indicata la stabilizzazione della colonna cervicale. L'esame neurologico e, ove indicato, la TC o la RM cerebrale guideranno la successiva gestione. Il ricovero in ospedale è indicato quando sono presenti segni patologici o se lo stato mentale rimane alterato. Se l'esame è normale alla prima valutazione medica, l'atleta può essere inviato al domicilio, ma sono indicate visite giornaliere ambulatoriali. Un trauma di grado 3 con perdita di coscienza dell'ordine di secondi allontana il giocatore dall'attività sportiva per una settimana, un trauma di grado 3 con perdita di coscienza dell'ordine di minuti allontana il giocatore dall'attività sportiva per due settimane dopo la completa risoluzione dei sintomi. Un secondo trauma di grado 3 impone di allontanare il giocatore dall'attività sportiva per almeno un mese dopo la completa risoluzione dei sintomi. Ogni alterazione alla TC o alla RM cerebrale deve portare all'interruzione della stagione da parte dell'atleta e il ritorno all'attività deve essere sconsigliato.

Fonte: Quality Standards of the American Academy of Neurology: *The American Academy of Neurology Practice Handbook*. The American Academy of Neurology, St. Paul, MN, 1997; con modifiche.

in particolare i bambini, possono presentare un notevole recupero dopo aver manifestato in fase precoce gravi segni neurologici. In un ampio studio sui traumi cranici gravi, il 55% dei bambini ha avuto una buona prognosi a un anno, rispetto al 21% degli adulti. L'età avanzata, la presenza di ipertensione intracranica, ipossia o ipotensione in fase precoce e l'evidenza neuroradiologica di compressione delle cisterne del tronco e di spostamento delle strutture della linea mediana, sono tutti segni prognostici negativi. Anche un ritardo nell'evacuazione di estese emorragie intracerebrali è associato a una prognosi peggiore.

SINDROME POSTCOMMOTIVA

La *sindrome postcommotiva* si riferisce a uno stato di instabilità nervosa che segue a un trauma cranico di grado lieve-moderato. Le caratteristiche principali sono affaticabilità, capogiri, cefalea e difficoltà di concentrazione. La sindrome è a volte difficile da distinguere da uno stato di generica astenia e dalla depressione. In base per lo più a modelli sperimentali, è stato proposto che questi sintomi cognitivi possano essere dovuti a lievi lesioni da "stiramento" assonale o ad alterazioni biochimiche ancora non definite. Nei traumi moderati-severi sono senza dubbio presenti alterazioni neuropsicologiche come difficoltà attentive, mnesiche e altri deficit cognitivi, a volte importanti, anche se molti deficit rilevati ai test formali non hanno alcun impatto sul funzionamento quotidiano. I punteggi ai test tendono a migliorare rapidamente nei primi 6 mesi dopo il trauma, poi più lentamente nel corso di anni.

T COMMOZIONE CEREBRALE

La gestione dei vari sintomi della sindrome postcommotiva richiede l'identificazione e il trattamento di depressione, sonnolenza, ansia, cefalea persistente e sindrome vertiginosa. Si è osservato che una chiara spiegazione dei problemi che possono seguire a un trauma commotivo riduce le lamentele in fase successiva. Bisogna avere cura di evitare l'uso prolungato di farmaci che producono dipendenza. Quando le vertigini costituiscono il problema principale, possono essere d'aiuto gli esercizi vestibolari (vedi Cap. 30) e piccole dosi di farmaci impiegati nelle cinetosi, come il fenergan. I pazienti che dopo un trauma minore o moderato riportano difficoltà di memoria o nell'esecuzione di compiti cognitivi complessi al lavoro, possono essere rassicurati che questi problemi di solito miglioreranno nell'arco di 6-12 mesi. È utile programmare controlli neuropsicologici seriali, in modo da adattare l'ambiente di lavoro alle attuali capacità del paziente e documentare il miglioramento nel tempo. I soggetti in precedenza più energici presentano in genere un miglior recupero. In pazienti con sintomi persistenti esiste la possibilità di simulazione o abnorme prolungamento dei disturbi dovuti a un contenzioso di natura economica.

TABELLA 373-2 SCALA DEL COMA DI GLASGOW PER I TRAUMI CRANICI

Apertura degli occhi		Risposta verbale	
Spontanea	4	Risposta orientata	5
In risposta a stimoli verbali	3	Risposta confusa, disorientata	4
In risposta a stimoli dolorosi	2	Pronuncia di parole incoerenti	3
Nessuna apertura degli occhi	1	Suoni incomprensibili	2
Migliore risposta motoria		Nessuna risposta verbale	1
In grado di obbedire ai comandi	6		
Localizzazione dello stimolo doloroso	5		
Retrazione dal dolore (flessione)	4		
Postura in flessione anomala	3		
Postura in estensione	2		
Nessun movimento	1		

Nota: Punteggio = E + M + V. I pazienti che ottengono punteggi compresi tra 3 e 4 hanno un rischio di mortalità o stato vegetativo pari all'85%, mentre punteggi al di sopra di 11 sono correlati a un rischio del 5-10% di morte o stato vegetativo e a una possibilità dell'85% di disabilità moderata o recupero completo. Punteggi intermedi sono associati a percentuali proporzionali di guarigione.

BIBLIOGRAFIA

LOVELL MR et al: Recovery from concussion in high school athletes. J Neurosurg 98:296, 2003

ROPPER AH (ed): *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004

———, GORSON KC: Concussion. N Engl J Med 356:166, 2007

SAVOLA O, HILBLOM M: Early predictors of post-concussion symptoms in patients with mild head injury. Eur J Neurol 10:175, 2003

374 Tumori primitivi e metastatici del sistema nervoso

Stephen M. Sagar, Mark A. Israel

I tumori maligni primitivi del sistema nervoso centrale (SNC) si osservano in circa 16500 soggetti e sono causa di circa 13000 morti all'anno negli Stati Uniti, con un tasso di mortalità del 6 per 100000. L'incidenza aggiustata per l'età sembra essere circa la stessa in tutto il mondo. È stato diagnosticato un numero quasi uguale di tumori benigni del SNC, con un tasso notevolmente minore di mortalità. I tumori di origine gliale costituiscono circa il 50-60% dei tumori cerebrali primitivi, i meningiomi sono circa il 25%, gli schwannomi circa il 10% e la quota residua è data da tutti gli altri tumori del SNC.

Le metastasi cerebrali e vertebrali di tumori sistemici prevalgono rispetto ai tumori primitivi del SNC. Circa il 15% dei pazienti che muore di cancro (80000 soggetti all'anno negli Stati Uniti) presenta metastasi cerebrali sintomatiche; un ulteriore 5% ha un coinvolgimento del midollo spinale. Questo tipo di tumori, perciò, costituisce un problema di grande rilevanza nella gestione della patologia neoplastica sistemica.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Tumori cerebrali

MANIFESTAZIONI CLINICHE I tumori cerebrali si manifestano con una delle seguenti sindromi: 1) progressione subacuta di un deficit neurologico focale; 2) crisi epilettica; 3) disturbo neurologico non focale come cefalea, demenza, cambiamenti di personalità, disturbi della marcia. La presenza di sintomi sistemici, come malessere, perdita di peso, anoressia e febbre suggeriscono la presenza di una metastasi piuttosto che di un tumore cerebrale primitivo.

I deficit neurologici focali progressivi derivano dalla compressione dei neuroni e della sostanza bianca da parte del tumore in espansione e dell'edema perilesionale. Meno comunemente un tumore cerebrale si manifesta con un improvviso esordio simil-ictale di un deficit neurologico focale; sebbene questo tipo di presentazione possa essere causata da un'emorragia all'interno del tumore, spesso non si riesce a evidenziarla e il meccanismo resta oscuro. I tumori frequentemente associati ad emorragia comprendono i gliomi di grado elevato e le metastasi da melanoma e da coriocarcinoma.

Le crisi epilettiche sono la conseguenza di un'alterazione dei circuiti corticali. I tumori che invadono o comprimono la corteccia cerebrale, persino dei piccoli meningiomi, si associano con maggiore probabilità a crisi epilettiche rispetto alle neoplasie subcorticali. Le disfunzioni neurologiche non focali di solito riflettono un aumento della pressione intracranica, un idrocefalo o una diffusione del tumore. I tumori localizzati in alcune aree dell'encefalo possono causare disturbi comportamentali: per esempio, i tumori del lobo frontale possono esordire con cambiamenti di personalità, demenza o depressione.

La cefalea è il risultato di un'irritazione locale o di uno spostamento di strutture sensibili alla stimolazione dolorifica (vedi Cap. 15) oppure di un aumento generalizzato della pressione intracranica. Una cefalea che peggiora piuttosto che migliorare con la posizione supina è suggestiva di una massa lesionale. La cefalea da aumento della pressione è generalmente distribuita a tutta la testa ed è episodica, presentandosi più di una volta al giorno; tipicamente si sviluppa nell'arco di minuti, persiste per 20-40 minuti e recede rapidamente. Può svegliare il paziente da un sonno profondo, generalmente 60-90 minuti dopo che si è coricato. In caso di gravi cefalee si può avere anche vomito. Quando l'aumento della pressione intracranica diviene importante, la cefalea diventa continua, ma di intensità variabile; l'aumento della pressione intracranica può causare papilledema (vedi Cap. 29), che tuttavia spesso non si rileva nei lattanti e nei pazienti di età superiore a 55 anni.

La scala delle prestazioni di Karnofsky è utile nella valutazione dei pazienti con tumore cerebrale (vedi Cap. 77). Un punteggio maggiore o uguale a 70 indica che il paziente può camminare ed è indipendente nella cura di sé; tale valore è stato spesso utilizzato come riferimento di un livello di funzionalità che giustifica una terapia aggressiva.

INDAGINI NEURORADIOLOGICHE La TC e la RM evidenziano l'effetto massa e l'intensificazione del contrasto. L'effetto massa è correlato al volume del tessuto neoplastico e dell'edema circostante. I tumori cerebrali tipicamente inducono edema vasogenico, con accumulo di un eccesso di liquidi nella sostanza bianca circostante. L'intensificazione del contrasto è indice di una rottura della barriera ematoencefalica all'interno del tumore, che consente il passaggio del mezzo di contrasto. I gliomi a basso grado tipicamente non assumono contrasto.

La tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET) e la tomografia a emissione di singolo fotone (*single-photon emission computed tomography*, SPECT) hanno un ruolo ausiliario nella definizione radiologica dei tumori cerebrali, principalmente nella distinzione fra recidiva tumorale e necrosi tissutale che si può osservare dopo radioterapia (vedi oltre). Le immagini funzionali ottenibili con la PET, la RM o la magnetoencefalografia possono essere utili nella pianificazione chirurgica o radiochirurgica relativa alla definizione delle relazioni anatomiche fra tumore e regioni encefaliche critiche, come la corteccia motoria primaria.

ESAMI DI LABORATORIO I tumori cerebrali primitivi tipicamente non producono anomalie sierologiche come velocità di eritrosedimentazione elevata (VES) o antigeni tumore-specifici. Al contrario, le metastasi al sistema nervoso centrale, a seconda del tipo e dell'estensione del tumore primitivo, possono associarsi a segni sistemici di patologia maligna (vedi Cap. 77). La puntura lombare non è in genere utile per la diagnosi dei tumori cerebrali. Il liquido cefalorachidiano (LCR) raramente contiene cellule maligne, con l'importante eccezione delle metastasi leptomeningee, i linfomi primitivi del SNC e i tumori primitivi neuroectodermici, tra cui il medulloblastoma. L'utilità principale della puntura lombare nella valutazione di un tumore cerebrale consiste nell'esclusione di altre diagnosi, come un'infezione o una malattia demielinizzante. Inoltre, la puntura lombare può precipitare un'erniazione cerebrale nei pazienti con lesioni occupanti spazio e dovrebbe essere eseguita solo in quei pazienti in cui gli studi di imaging abbiano dimostrato che le cisterne della base sono libere.*

T TUMORI CEREBRALI

TRATTAMENTO SINTOMATICO I glucocorticoidi diminuiscono il volume dell'edema che circonda i tumori cerebrali e migliorano la funzionalità neurologica; viene usato il desametasone (inizialmente 12-20 mg/die in dosi frazionate per via orale o endovenosa) poiché presenta un'attività mineralcorticoide relativamente bassa. A causa della tossicità correlata alla somministrazione per lunghi periodi dei glucocorticoidi, la dose di desametasone va rapidamente ridotta fino alla minima dose in grado di alleviare i sintomi.

Il trattamento dell'epilessia associata ai tumori cerebrali è identico al trattamento delle altre forme di epilessia parziale. Gli agenti di prima linea fenitoina, carbamazepina e acido valproico sono efficaci in misura identica; anche il levetiracetam e l'oxcarbazepina cominciano a venire utilizzati sempre più diffusamente (vedi Cap. 363). Comunemente i farmaci antiepilettici vengono somministrati a scopo profilattico a tutti i pazienti con tumori cerebrali sopratentoriali, nonostante non ci siano dati validi che supportino tale pratica.

I gliomi e i linfomi primitivi del SNC si associano a un aumento del rischio di trombosi venosa profonda e di embolia polmonare, probabilmente perché questi tumori secernono fattori procoagulanti all'interno del circolo sistemico. Anche se l'emorragia all'interno dei gliomi è un frequente rilievo istopatologico, i pazienti non sembrano presentare un rischio aumentato di sanguinamento intracranico sintomatico se sottoposti a trattamento anticoagulante. La profilassi con basse dosi sottocutanee di eparina va presa in considerazione nei pazienti con tumore cerebrale che presentino immobilità degli arti inferiori, il che li rende a rischio di trombosi venosa profonda.

* La puntura lombare andrà eseguita a paziente in posizione orizzontale, con il capo lievemente inclinato a livello più basso del corpo. [*N.d.C.*]

TUMORI CEREBRALI PRIMITIVI

EZIOLOGIA

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è il solo fattore di rischio ambientale ben documentato per lo sviluppo dei gliomi. Una certa quota di sindromi ereditarie si associa a un aumento del rischio (Tab. 374-1). I geni che contribuiscono allo sviluppo di tumori cerebrali, così come di altre malattie neoplastiche, ricadono in due grandi classi, i *geni oncosoppressori* e gli *oncogeni* (vedi Cap. 79). Anche se nei pazienti affetti da sindromi ereditarie da predisposizione avvengono mutazioni della linea germinale (Tab. 374-1), la maggior parte dei tumori cerebrali non viene riscontrata in pazienti in cui tali sindromi sono riconoscibili. Come nel caso di tutti gli altri tipi di tumore, le mutazioni somatiche sono quasi invariabilmente presenti nel tessuto cerebrale tumorale maligno. Un'amplificazione del gene per l'*EGFR* avviene in circa un terzo dei casi di glioblastoma multiforme, l'astrocitoma a grado di malignità più elevato. Inoltre, l'analisi citogenetica spesso rivela dei caratteristici cambiamenti che possono segnalare le alterazioni nei geni correlati al cancro all'interno di queste regioni cromosomiche. Nei tumori astrocitari vi è comunemente perdita di DNA sui cromosomi 10p, 17p, 13q e 9. Gli oligodendrogliomi frequentemente presentano delezioni delle regioni 1p e 19q, derivanti da una traslocazione centromerica e perdita di uno dei cromosomi traslocati. Nei meningiomi vengono spesso perse porzioni della regione 22q, che contiene il gene per la neurofibromatosi (NF) di tipo 2.

La particolare costellazione di alterazioni genetiche varia nei singoli gliomi, persino fra quelli che sono istologicamente indistinguibili. Inoltre, i gliomi sono geneticamente instabili, le anomalie genetiche tendono ad accumularsi con il passare del tempo e tali cambiamenti corrispondono a un fenotipo progressivamente più maligno. Vi sono almeno due vie genetiche che portano allo sviluppo di un glioblastoma multiforme (Fig. 374-1). Una via prevede la progressione, in genere nell'arco di anni, da un astrocitoma a basso grado con delezioni del cromosoma 17 e inattivazione del gene *p53*, a un glioma ad alto grado di malignità con ulteriori alterazioni cromosomiche. La seconda via è caratterizzata dalla comparsa de novo di un glioma maligno con amplificazione del gene *EGFR* e un gene *p53* intatto in associazione con altre anomalie genetiche.

ASTROCITOMI

I tumori che derivano dagli astrociti sono fra le neoplasie intracraniche primitive più comuni (Fig. 374-2). Il sistema di *grading* istologico più ampiamente utilizzato è quello a quattro gradi dell'Organizzazione Mondiale del-

TABELLA 374-1 SINDROMI EREDITARIE ASSOCIATE A TUMORI CEREBRALI

Sindrome	Gene (locus)	Prodotto genico (funzione)	Neoplasie del sistema nervoso
Neurofibromatosi di tipo 1 (malattia di von Recklinghausen)[a]	*NF1* (17q)	Neurofibromina (proteina attivante la GTPasi)	Neurinoma, schwannoma, meningioma, glioma ottico
Neurofibromatosi di tipo 2[a]	*NF2* (22q)	Merlina (proteina del citoscheletro)	Schwannoma, glioma, ependimoma, meningioma
Sclerosi tuberosa	*TSC1* (9q)	Amartina (funzione sconosciuta)	Astrocitoma
	TSC2 (16p)	Tuberina (proteina attivante la GTPasi)	
von Hippel-Lindau[a]	*VHL* (3p)	pVHL (modulatore della risposta ipossica cellulare)	Emangioblastoma della retina, del cervelletto e del midollo spinale; feocromocitoma
Li-Fraumeni[a]	*p53* (17p)	TP53 (regolatore del ciclo cellulare e della trascrizione)	Glioma maligno
Retinoblastoma[a]	*RB1* (13q)	RB (regolatore del ciclo cellulare)	Retinoblastoma, pinealoblastoma, glioma maligno
Turcot	*APC* (5q) (poliposi adenomatosa del colon)	APC (adesione cellulare)	Medulloblastoma, glioma maligno
Gorlin (sindrome del nevo a cellule basali)	*PTCH* (9q) (a mosaico)	PTH (regolatore dello sviluppo)	Medulloblastoma
Neoplasie endocrine multiple (sindrome di Werner)[a]	*MEN1* (11q13)	Menina (cofattore della trascrizione)	Adenoma pituitario, schwannoma maligno

[a] È possibile eseguire il test genetico.

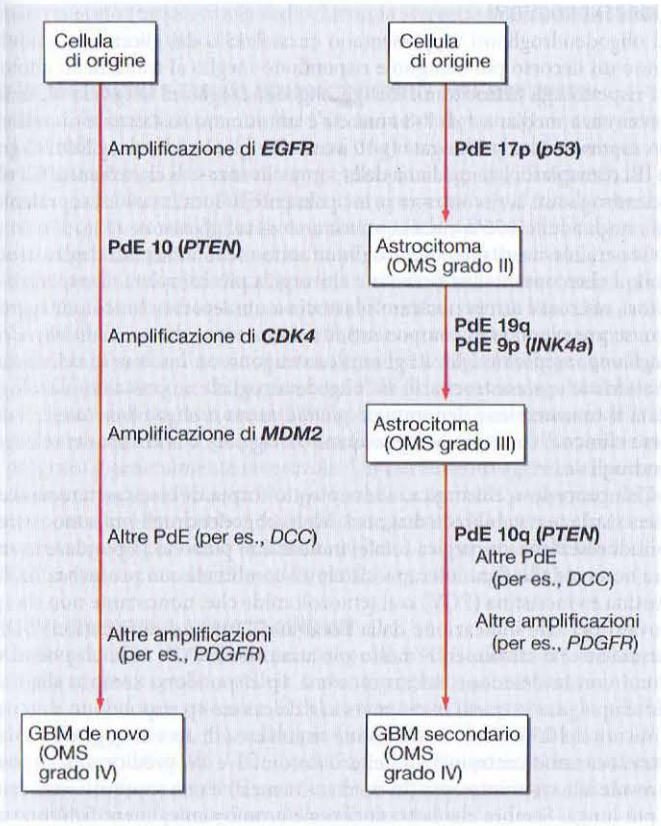


FIGURA 374-1 Modello proposto per la patogenesi dell'astrocitoma umano. Il glioblastoma multiforme (GBM) tipicamente si manifesta senza che vi sia evidenza di una lesione preesistente (GBM de novo) e si associa frequentemente a un'amplificazione del recettore per il fattore di crescita epidermico (*epidermal growth factor receptor*, EGDF). Meno comunemente il GBM si sviluppa in associazione con alterazioni genetiche progressive dopo la diagnosi di un astrocitoma di grado inferiore. Questi tumori sono indicati come GBM secondari. Le alterazioni più ampiamente descritte sono le mutazioni di *p53* e di *INK4a*. Altri geni implicati nello sviluppo di questi tumori primitivi sono *CDK4, MDM2, DDC, PDGFR*. PdE, perdita di eterozigosità.

la Sanità (OMS). Il grado I è riservato a speciali varianti istologiche di astrocitoma che hanno una prognosi eccellente dopo l'escissione chirurgica; fra questi vi sono l'*astrocitoma pilocitico giovanile*, l'*astrocitoma subependimale a cellule giganti* (che spesso si osserva in pazienti affetti da sclerosi tuberosa) e lo *xantoastrocitoma pleiomorfico*. All'altro estremo si ha il grado IV, ovvero il *glioblastoma multiforme*, un tumore clinicamente aggressivo. L'*astrocitoma* (grado II) e l'*astrocitoma anaplastico* (grado III) si situano in posizione intermedia per quanto concerne le caratteristiche istologiche e le manifestazioni cliniche. Le caratteristiche istologiche associate ai gradi maggiori sono l'ipercellularità, l'atipia nucleare e citoplasmatica, la proliferazione endoteliale, l'attività mitotica e la necrosi. La proliferazione endoteliale e la necrosi sono, in particolare, marker di un comportamento aggressivo.

Anche le misurazioni quantitative dell'attività mitotica risultano correlate alla prognosi. L'indice di proliferazione può essere determinato da colorazioni immunoistochimiche con anticorpi contro gli antigeni nucleari delle cellule proliferanti (*proliferating cell nuclear antigen*, PCNA) o con un anticorpo monoclonale denominato *Ki-67* che riconosce una proteina istonica espressa nelle cellule proliferanti, ma non in quelle quiescenti.

La prognosi dei pazienti affetti da un tumore cerebrale è strettamente associata al grado istologico del tumore. In un campione rappresentativo della popolazione finlandese la sopravvivenza mediana è risultata di 93,5 mesi per i pazienti con astrocitoma di grado I o II, di 12,4 mesi per i pazienti con astrocitoma di grado III (astrocitoma anaplastico) e di 5,1 mesi per i pazienti con un tumore di grado IV (glioblastoma multiforme). Sebbene questi tassi di sopravvivenza siano lievemente più bassi rispetto a quelli generalmente riportati, essi rappresentano un dato basato su uno studio di popolazione e non sono influenzati da bias di selezione. Le caratteristiche cliniche correlate a una prognosi peggiore includono un'età >65 anni e un basso stato funzionale, definito dalla scala di Karnofsky.

Astrocitomi di basso grado Gli astrocitomi di basso grado sono più comuni nei bambini che negli adulti. L'astrocitoma pilocitico, così denominato per le sue caratteristiche cellule fusiformi, è il tumore cerebrale più comune nell'infanzia. È tipicamente benigno e frequentemente si localizza nel cervelletto ed è ben demarcato dal tessuto adiacente. La completa escissione chirurgica di solito assicura una sopravvivenza a lungo termine libera da malattia.

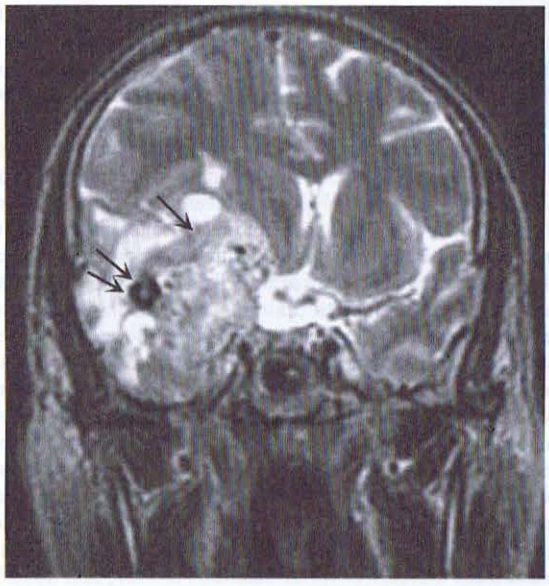


FIGURA 374-2 Astrocitoma maligno (glioblastoma). L'immagine RM su un piano coronale pesata in densità protonica evidenzia una massa irregolare a livello del lobo temporale destro (*freccia*) che comprime il terzo ventricolo e i ventricoli laterali. L'area di segnale ipointenso (*frecce appaiate*) indica emorragia o calcificazione. La disomogeneità del segnale alla RM è tipica del glioblastoma.

La mediana della sopravvivenza globale di un astrocitoma di grado II è di 5-6 anni. Il timing ottimale per la chirurgia e la terapia radiante per tali pazienti non è noto. Dato che gli astrocitomi infiltrano il parenchima circostante, l'escissione chirurgica totale è impossibile. Inoltre, sono geneticamente instabili e accumulano mutazioni nel tempo, portando all'emergenza di un comportamento più aggressivo. Per i pazienti con sintomatologia da effetto massa o da epilessia scarsamente controllabile l'escissione chirurgica determina un miglioramento sintomatologico. Nei pazienti asintomatici o con sintomatologia minima all'esordio va eseguita una biopsia diagnostica e, quando sussiste l'indicazione chirurgica, il tumore va resecato. Non si ritiene che somministrare la terapia radiante immediatamente nel postoperatorio o al momento della progressione del tumore influisca globalmente sulla sopravvivenza, anche se la radioterapia immediata rallenta la progressione del tumore. Non è stato definito alcun ruolo della chemioterapia nella gestione degli astrocitomi di basso grado.

Astrocitomi di alto grado La maggior parte degli astrocitomi degli adulti è di grado elevato, è localizzata in sede sopratentoriale e non presenta margini chiaramente definiti tra tessuto normale e tumorale. Le cellule neoplastiche migrano dalla massa tumorale e infiltrano il parenchima cerebrale adiacente, spesso seguendo i fasci di sostanza bianca. Gli studi radiologici non sono in grado di accertare la completa estensione del tumore. Questi tumori portano invariabilmente all'exitus. La sopravvivenza mediana dei pazienti affetti da un astrocitoma di grado III è <3 anni e per quelli affetti da un tumore di grado IV è <1 anno. Le sopravvivenze più lunghe sono correlate a un'età più giovane, a un più alto livello del *performance status* e a una resezione chirurgica estesa. Nelle fasi tardive gli astrocitomi, in particolare quelli localizzati nella fossa cranica posteriore, possono metastatizzare lungo la colonna seguendo le vie liquorali. Le metastasi al di fuori del SNC sono rare.

Gli astrocitomi di alto grado vengono trattati con glucocorticoidi, intervento chirurgico, radioterapia e chemioterapia. La somministrazione di desametasone viene iniziata al momento della diagnosi e continuata per tutta la durata della radioterapia; dopo il completamento di quest'ultima, il desametasone viene gradualmente ridotto fino alla più bassa dose sufficiente a ridurre i sintomi e priva di effetti collaterali.

Poiché gli astrocitomi infiltrano il parenchima cerebrale adiacente, non è possibile una totale escissione chirurgica. Nonostante ciò, gli studi retrospettivi indicano che l'estensione della resezione del tumore correla con la sopravvivenza nei pazienti più giovani. Dunque, gli astrocitomi accessibili vengono in genere resecati in maniera aggressiva. La chirurgia è in-

dicata per ottenere tessuto per la diagnosi istologica e per controllare l'effetto massa.

La terapia radiante postoperatoria prolunga la sopravvivenza e migliora la qualità di vita. Con il solo trattamento con desametasone dopo la chirurgia, la sopravvivenza media dei pazienti <65 anni con glioblastoma è di 7-9 mesi. La sopravvivenza è prolungata fino a 11-13 mesi con la terapia radiante. Per i tumori gliali primitivi, la terapia radiante viene in genere somministrata sulla massa tumorale, definita dalla presa di contrasto su una scansione TC o RM, più un margine di 2 cm. Una dose totale di 5000-7000 cGy viene somministrata in 25-35 frazioni identiche, 5 giorni alla settimana.

Il ruolo della chirurgia stereotassica e della brachiterapia interstiziale nel trattamento dei gliomi è incerto. La *radiochirurgia stereotassica* consiste nella somministrazione focale di una singola dose elevata di radiazioni applicata a un volume di tessuto precisamente definito. Con la radiochirurgia stereotassica si può ottenere, potenzialmente, l'ablazione del tumore all'interno del volume di tessuto trattato. Una notevole limitazione di questa metodica è costituita dal fatto che può essere utilizzata solo per tumori relativamente piccoli, generalmente con diametro massimo inferiore a 4 cm. La *brachiterapia interstiziale*, ovvero l'impianto di materiale radioattivo all'interno della massa tumorale, viene generalmente riservata alle recidive a causa della sua elevata tossicità (in particolare necrosi del tessuto cerebrale adiacente).

La chemioterapia ha un ruolo marginale e spesso viene utilizzata come terapia adiuvante dopo la chirurgia e la radioterapia. Il temozolomide, un agente alchilante somministrato per via orale, ha ampiamente rimpiazzato le nitrosuree, tra cui la carmustina (BCNU) e la lomustina (CCNU), come agente chemioterapico per i gliomi ad alto grado di malignità. Il temozolomide viene in genere meglio tollerato rispetto alle nitrosuree, in particolare producendo meno senso di spossatezza e tossicità polmonare, e presenta il vantaggio della somministrazione per via orale. Inoltre, uno studio randomizzato sulla terapia radiante più temozolomide per il trattamento adiuvante del glioblastoma multiforme, rispetto al trattamento con la sola radioterapia, è stato il primo studio clinico a dimostrare un chiaro vantaggio della chemioterapia adiuvante in questa malattia. I pazienti che avevano ricevuto terapia radiante e temozolomide presentavano una sopravvivenza mediana di 2,5 mesi più lunga rispetto a quelli che avevano ricevuto la sola terapia radiante. Questo modesto beneficio nella sopravvivenza appare ristretto a un sottogruppo di pazienti con la metilazione e il silenziamento del promotore del gene *MGMT*, codificante per la O^6-metilguanina-DNA-metiltransferasi.

Un approccio alternativo alla chemioterapia dei gliomi di alto grado che ha mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza negli studi controllati, consiste nell'impianto chirurgico, direttamente nella cavità di resezione del tumore, di wafer di polimeri che rilasciano localmente la BCNU nel parenchima circostante. L'efficacia di tale approccio è simile, ma probabilmente lievemente meno efficace, rispetto all'uso del temozolomide, sebbene senza la tossicità sistemica di accompagnamento alla chemioterapia.

Approcci sperimentali alla chemioterapia dei tumori cerebrali includono sforzi per oltrepassare la barriera ematoencefalica usando iniezioni locali di agenti chemioterapici nella massa tumorale o l'iniezione intraarteriosa del chemioterapico dopo distruzione osmotica della barriera ematoencefalica. Nei pazienti affetti da glioblastoma multiforme sono anche in corso di valutazione le terapie a bersaglio molecolare. Nello specifico, dato che la mutazione o l'overespressione di EGFR è comune nel glioblastoma multiforme, negli studi clinici si sta valutando l'efficacia in questi pazienti degli antagonisti dell'EGFR o degli inibitori della corrispondente via di trasduzione del segnale.

La *gliomatosi cerebrale* è una rara forma di astrocitoma nella quale si ha infiltrazione diffusa dell'encefalo da parte di astrociti maligni in assenza di una massa focale. Generalmente esordisce come una sindrome multifocale a carico del SNC o come un disturbo più generalizzato comprendente demenza, cambiamenti di personalità, crisi epilettiche. Gli studi neuroradiologici spesso non sono specifici e per porre la diagnosi è necessaria una biopsia. La gliomatosi cerebrale viene trattata con panirradiazione dell'encefalo o il temozolomide e, in pazienti selezionati, con terapia radiante dell'intero nevrasse.

OLIGODENDROGLIOMI

Gli oligodendrogliomi rappresentano circa il 15% dei gliomi negli adulti, hanno un decorso più benigno e rispondono meglio ai trattamenti citotossici rispetto agli astrocitomi. Per gli oligodendrogliomi di grado II, la sopravvivenza mediana è di 7-8 anni e c'è un numero sostanziale di pazienti con sopravvivenza prolungata (>10 anni). Per gli oligodendrogliomi di grado III, o anaplastici, la mediana della sopravvivenza è di circa 5 anni. Gli oligodendrogliomi si riscontrano principalmente in localizzazioni sopratentoriali; negli adulti il 30% circa contiene aree di calcificazione (Fig. 374-3).

Generalmente gli oligodendrogliomi sono meno infiltranti degli astrocitomi, il che consente un'escissione chirurgica più completa. Il riscontro di mitosi, necrosi e atipia nucleare si associa a un decorso clinico più aggressivo; se prevalgono tali componenti, il tumore viene denominato *oligodendroglioma anaplastico*. Molti gliomi contengono un insieme di cellule con caratteristiche sia astrocitarie sia oligodendrogliali: se prevale un'istologia mista il tumore viene denominato *glioma misto* o *oligoastrocitoma*. Il decorso clinico è tanto più benigno quanto maggiore è la componente oligodendrogliale.

Una procedura chirurgica, almeno sotto forma di biopsia stereotassica, è necessaria per stabilire la diagnosi. Molti oligodendrogliomi sono suscettibili di resezione chirurgica totale; inoltre, essi possono rispondere in misura notevole alla chemioterapia sistemica combinata con procarbazina, lomustina e vincristina (PCV) o al temozolomide che, nonostante non sia approvato per tale indicazione dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense, è attualmente molto più usato della PCV. Gli oligodendrogliomi con la delezione del cromosoma 1p rispondono sempre alla chemioterapia, ma in quelli in cui manca la delezione 1p rispondono solo nella misura del 25% circa. La delezione simultanea di 1p e 19q, generata dalla traslocazione centromerica dei cromosomi 1 e 19, predice una risposta durevole alla chemioterapia (in media >31 mesi) e una sopravvivenza molto più lunga. Sembra che la traslocazione cromosomica identifichi un sottogruppo di oligodendrogliomi anaplastici con un decorso naturale meno aggressivo e la riposta alla chemioterapia non sarebbe che un altro marcatore di tale fenotipo favorevole.

EPENDIMOMI

Negli adulti il tipo istologico più frequente è l'ependimoma mixopapillare, che tipicamente origina a livello del filum terminale del midollo spinale e appare nella regione lombosacrale. Il termine *mixopapillare* si riferisce all'organizzazione papillare delle cellule tumorali, che producono mucina. Gli ependimomi negli adulti possono anche originare a livello intracranico o a livelli più elevati nel midollo spinale. Alla TC o alla RM, gli ependimomi appaiono tipicamente come masse con presa di contrasto diffusa, relativamente ben demarcati rispetto al parenchima neurale adiacente. Dopo la resezione totale la prognosi è buona con una sopravvivenza priva di malattia >80% a 5 anni. Gli ependimomi che non possono essere escissi in maniera

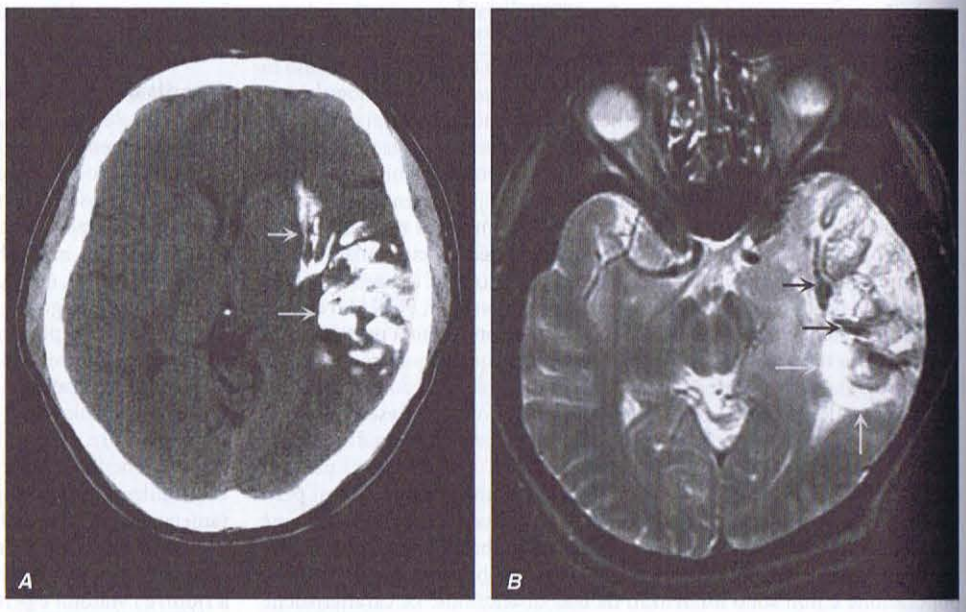


FIGURA 374-3 Oligodendroglioma. *A.* La TC senza mezzo di contrasto evidenzia una massa calcifica a livello del lobo temporale sinistro (*frecce*), associata a un modesto effetto massa e scarso edema. ***B.*** Alla RM pesata in T2 si rileva la presenza di una massa disomogenea con segnale ipointenso (*frecce nere*), circondata da una zona di iperintensità (*frecce bianche*), compatibile con una massa temporale calcifica. Il tumore si estende nella regione mediale del lobo temporale sinistro e comprime il mesencefalo.

totale vengono trattati con la radiochirurgia stereotassica o con un ciclo di terapia radiante a fascio esterno.

MEDULLOBLASTOMI E TUMORI NEUROECTODERMICI PRIMITIVI (PNET)

Si ritiene che questi tumori a cellule altamente maligne originino da precursori cellulari neurali. I medulloblastomi originano a livello della fossa posteriore e insieme agli astrocitomi sono i tumori maligni più frequenti dell'età infantile. Con l'acronimo PNET (*primitive neuroectodermal tumor*) viene designato un tumore istologicamente indistinguibile dal medulloblastoma, ma che si osserva negli adulti o nei bambini in sede sopratentoriale. In più del 50% dei pazienti adulti la localizzazione iniziale è nella fossa cranica posteriore. Questi tumori frequentemente si diffondono per via liquorale.

Se possibile, questi tumori dovrebbero essere rimossi chirurgicamente; minore è la quantità di tessuto tumorale lasciata, migliore è la prognosi. Negli adulti l'asportazione chirurgica di un PNET deve essere seguita dalla chemioterapia e dall'irradiazione dell'intero nevrasse, con incremento della dose nella sede del tumore primitivo. Se all'esordio non si ha disseminazione, la prognosi è generalmente favorevole. Un trattamento aggressivo può permettere una sopravvivenza prolungata, sebbene metà dei pazienti adulti presentino una recidiva entro 5 anni dal trattamento. Nonostante la chemioterapia venga ampiamente utilizzata nei bambini per i medulloblastomi e i PNET, non è ancora definito quale sia il suo ruolo negli adulti.

LINFOMI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Linfoma primitivo Il linfoma primitivo del SNC è tipicamente un tumore maligno ad alto a grado a cellule B che si presenta nel nevrasse senza evidenze di un linfoma sistemico. È di più frequente riscontro negli individui immunocompromessi, più nello specifico pazienti riceventi trapianto d'organo e pazienti affetti da AIDS (vedi Cap. 182). Nei pazienti immunocompromessi, i linfomi del SNC sono invariabilmente associati a infezione da parte del virus di Epstein-Barr delle cellule tumorali.

Nei pazienti immunocompetenti gli studi di neuroimaging spesso evidenziano una lesione occupante spazio a *enhancement* uniforme. La biopsia ad ago stereotassica può venire utilizzata per chiarire la diagnosi. La resezione chirurgica non dà nessun beneficio a meno che non vi sia la necessità di decomprimere immediatamente un effetto massa potenzialmente letale. Il coinvolgimento leptomeningeo è presente nel 15% circa dei pazienti all'esordio e nel 50% successivamente, durante il decorso della malattia. Inoltre, si ha un interessamento del bulbo oculare nel 15% dei soggetti; pertanto, è necessaria l'esecuzione di un esame con la lampada a fessura e, se indicata, di una paracentesi della camera anteriore o di una biopsia del corpo vitreo, al fine di definire la zona da sottoporre a irradiazione.

La prognosi di linfoma primitivo del SNC è peggiore rispetto a quella dei linfomi a istologia simile che si sviluppano al di fuori del SNC. Molti pazienti presentano una buona risposta clinica e radiografica ai glucocorticoidi; tuttavia, gli stessi pazienti vanno pressoché inesorabilmente incontro a recidive nell'arco di qualche settimana. La pietra miliare della terapia eradicante è la chemioterapia. Una singola dose di rituximab viene in genere somministrata prima della chemioterapia citotossica se è presente una massa senza presa di contrasto alla barriera ematotumorale. La chemioterapia include il metotrexato ad alte dosi, ma la polichemioterapia, di solito con l'aggiunta di vincristina e procarbazina, sembra essere più efficace del metotrexato da solo. Nei pazienti di età inferiore ai 60 anni la chemioterapia viene seguita dalla radioterapia panencefalica (*whole brain radiation therapy*, WBRT). Nei pazienti di età superiore ai 60 anni la WBRT viene procrastinata il più a lungo possibile o somministrata a dosi ridotte a causa del rischio di demenza, disturbi della marcia e incontinenza quali manifestazioni di tossicità radiante tardiva. La terapia di consolidamento prevede tipicamente dosi elevate di citarabina. La chemioterapia intraarteriosa, con o senza distruzione della barriera ematoencefalica, è un'alternativa. La chemioterapia intratecale con il metotrexato può venire aggiunta se è presente malattia leptomeningea, ma alte dosi del farmaco non danno alcun beneficio aggiuntivo. Nonostante una terapia aggressiva più del 90% dei pazienti sviluppa una malattia del SNC recidivante. La sopravvivenza mediana dei pazienti che tollerano il trattamento con metotrexato ad alte dosi è >3 anni.

Nei pazienti immunodeficienti il linfoma del SNC può apparire alla TC o alla RM con una presa di contrasto ad anello rispetto una intensificazione diffusa (Fig. 374-4). Può essere dunque impossibile con i soli criteri radiologici distinguere un linfoma primitivo del SNC da tumori metastatici o infezioni, specialmente la toxoplasmosi. L'approccio standard a questo dilemma in un paziente neurologicamente stabile consiste nel somministrargli antibiotici per trattare la toxoplasmosi per 2-3 settimane e quindi ripetere il neuroimaging; se le immagini mostrano un chiaro miglioramento si continua il trattamento antibiotico. Se questo non avviene si esegue una biopsia cerebrale stereotassica, che in un paziente immunodeficiente presenta molti più rischi rispetto al soggetto immunocompetente. Alternativamente, quando la situazione clinica permette l'esecuzione sicura di una puntura lombare, è diagnostico di linfoma primitivo del SNC un esame del LCR che dimostri la presenza del DNA del virus di Epstein-Barr nel liquor di un paziente immunodeficiente con dati neuroradiologici compatibili con linfoma. Nei riceventi di trapianti d'organo la correzione dello stato di immunosoppressione può migliorare la prognosi. La sopravvivenza dei pazienti affetti da linfoma primitivo del SNC correlato all'AIDS è breve, generalmente non superiore a 3 mesi; fra i fattori che influenzano la prognosi vi sono anche il *performance status* pretrattamento e il grado di immunosoppressione e di disseminazione nel SNC al momento della diagnosi.

Linfoma secondario Il linfoma secondario del SNC rappresenta una manifestazione di malattia sistemica e quasi sempre si osserva in adulti affetti da linfoma progressivo a cellule B o leucemia a cellule B che presentano coinvolgimento tumorale a livello osseo, del midollo osseo, testicolare o dei

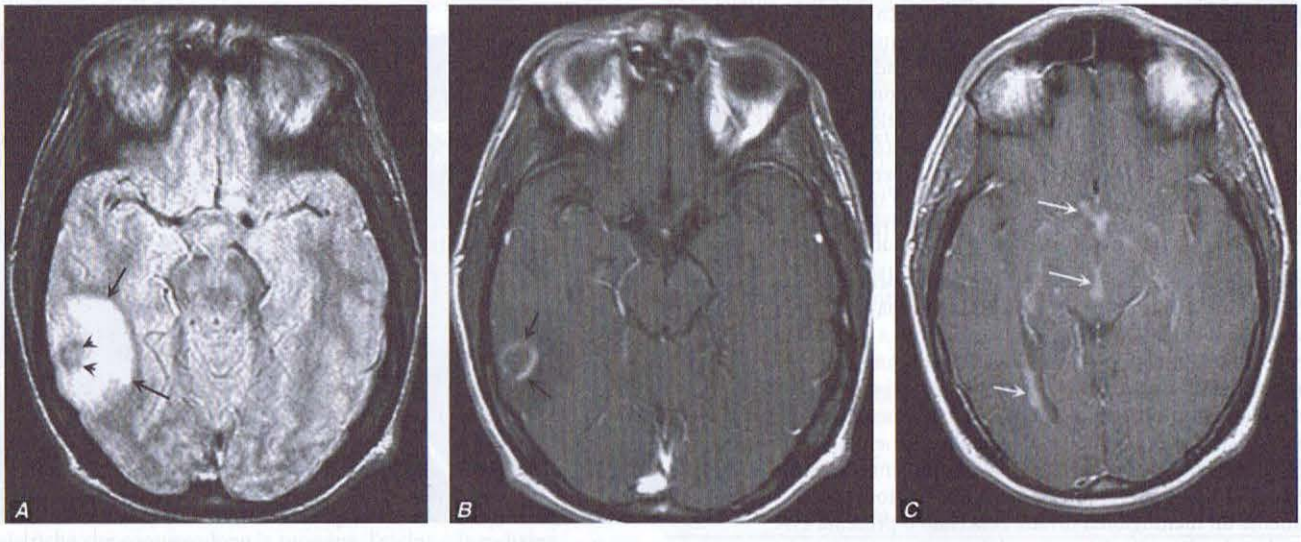


FIGURA 374-4 Linfoma del sistema nervoso centrale. *A.* L'immagine RM pesata in densità protonica dimostra, nella sezione attraverso il lobo temporale, la presenza di un nodulo a bassa intensità di segnale (*punte di freccia*) circondato da un alone di edema a intensità maggiore (*frecce*). ***B.*** L'immagine RM pesata in T1 su un piano assiale dopo iniezione del mezzo di contrasto evidenzia l'impregnazione ad anello circondata da un alone di edema che non assume il contrasto (*frecce*). In un paziente di questo tipo, affetto da AIDS, una lesione unica come questa è compatibile sia con un linfoma sia con la toxoplasmosi; la presenza di lesioni multiple è indicativa di toxoplasmosi. ***C.*** In questo paziente con meningite linfomatosa la RM pesata in T1 su un piano assiale a livello del mesencefalo evidenzia, dopo iniezione del mezzo di contrasto, aree multiple di intensificazione del contrasto nelle regioni periventricolari e subependimali (*frecce*). Il linfoma tende a diffondersi negli spazi subependimali in corrispondenza dell'interfaccia tra liquor e parenchima cerebrale.

FIGURA 374-5 Meningioma. La RM pesata in T1 evidenzia una massa extra-assiale che assume il contrasto e ha origine dalla falce cerebrale (*frecce*). Si osserva una "coda durale" da intensificazione del contrasto, che si estende verso l'alto lungo il setto intraemisferico.

seni cranici. Le leptomeningi sono il sito di più comune metastatizzazione nel contesto del SNC. Il linfoma leptomeningeo viene solitamente visualizzato con la TC con mezzo di contrasto o con la RM con gadolinio dell'encefalo e della colonna, oppure può essere diagnosticato con l'esame del liquor. Il trattamento consiste nella chemioterapia sistemica e intratecale e nell'irradiazione del SNC. Solitamente è possibile eradicare la malattia leptomeningea, ma la prognosi globale è determinata dal decorso del linfoma sistemico. Le metastasi intraparenchimali linfomatose possono essere trattate con la radioterapia o con la chemioterapia sistemica.

MENINGIOMI

I meningiomi derivano dal mesoderma, probabilmente da cellule che danno origine alle granulazioni aracnoidee. Questi tumori solitamente sono benigni e sono attaccati alla dura; possono invadere le ossa del cranio, ma solo raramente si diffondono all'encefalo. Più spesso i meningiomi si localizzano lungo il seno sagittale, al di sopra della convessità cerebrale, nell'angolo cerebello-pontino e lungo il dorso del midollo spinale. Sono più frequenti nelle donne che negli uomini, con picco di incidenza nella mezza età.

I meningiomi possono costituire un reperto occasionale alla TC o alla RM o possono manifestarsi con una crisi epilettica focale, un deficit neurologico lentamente progressivo o sintomi dovuti all'aumentata pressione endocranica. L'immagine radiologica di una massa a partenza dalla dura, extra-assiale, con presa di contrasto densa e uniforme è sostanzialmente diagnostica, sebbene vada presa in considerazione una metastasi durale (Fig. 374-5). Un meningioma può avere una "coda durale", ovvero una striscia di durale di intensificazione del contrasto che si posiziona a fianco della massa tumorale; tale rilievo è riscontrabile anche in altri tumori durali.

La resezione chirurgica totale dei meningiomi benigni è curativa. Se ciò non è possibile, la radioterapia esterna locale o la radiochirurgia stereotassica riducono le recidive a meno del 10%. Per i meningiomi che non sono accessibili chirurgicamente la radiochirurgia è il trattamento di scelta. L'evoluzione dei piccoli meningiomi asintomatici, scoperti incidentalmente nei pazienti più anziani, può essere seguita radiologicamente; il diametro di questi tumori, infatti, aumenta mediamente di pochi millimetri all'anno e solo raramente diventano sintomatici.

Raramente un meningioma invade l'encefalo o presenta evidenze istologiche di malignità, come pleiomorfismo nucleare e atipia cellulare; anche un alto indice mitotico è indicativo di un comportamento aggressivo. L'*emangiopericitoma*, sebbene non possa essere considerato un meningioma in senso stretto, è un tumore meningeo particolarmente aggressivo. I meningiomi con caratteristiche di aggressività e gli emangiopericitomi, anche se apparentemente eradicati in toto, frequentemente presentano recidive e, pertanto, il paziente deve essere sottoposto a radioterapia postoperatoria. La chemioterapia non si è dimostrata efficace.

SCHWANNOMI

Questi tumori sono noti anche come *neuromi*, *neurinomi* o *neurolemmomi*. Derivano dalle cellule di Schwann delle radici nervose, più frequentemente a livello dell'ottavo nervo cranico (*schwannoma vestibolare*, in precedenza noto come *schwannoma* o *neuroma acustico*). Il quinto nervo cranico è la seconda sede in ordine di frequenza; in ogni caso, gli schwannomi possono insorgere da qualsiasi radice spinale o cranica, eccetto che dai nervi ottico o olfattivo, la cui guaina mielinica deriva dall'oligodendroglia e non dalle cellule di Schwann. La neurofibromatosi di tipo 2 (vedi oltre) è associata a una notevole predisposizione allo sviluppo di schwannomi vestibolari; in questi pazienti, così come in quelli affetti da neurofibromatosi di tipo 1, si riscontrano anche schwannomi delle radici spinali.

Gli schwannomi dell'ottavo nervo cranico tipicamente derivano dalla porzione vestibolare. Alla RM appaiono come una neoplasia densa che assume uniformemente il contrasto (Fig. 374-6). Gli schwannomi vestibolari allargano il canale uditivo interno, producendo un'immagine caratteristica che aiuta a distinguerli da altre masse dell'angolo pontocerebellare. Poiché il sistema vestibolare si adatta alle distruzioni del nervo che avvengono lentamente, gli schwannomi vestibolari caratteristicamente si manifestano con ipoacusia progressiva unilaterale piuttosto che con vertigine o altri sintomi vestibolari. Una perdita di udito unilaterale non altrimenti spiegabile merita una valutazione con l'audiometria e i potenziali evocati uditivi del tronco o l'esecuzione di una RM (vedi Cap. 30). Nella sua crescita lo schwannoma comprime il cervelletto, il ponte e il nervo facciale. Con rare eccezioni, gli schwannomi sono istologicamente e clinicamente benigni.

Qualora possibile, gli schwannomi vanno escissi chirurgicamente; quando i tumori sono piccoli è solitamente possibile conservare l'udito dal lato affetto, ma nel caso di tumori più grandi il paziente è già sordo all'esordio; ciò nonostante la chirurgia è comunque indicata per la prevenzione di ulteriori compressioni delle strutture della fossa cranica posteriore. Il trattamento con radiochirurgia stereotassica è ugualmente efficace per gli schwannomi e presenta un tasso di complicanze equivalente a quello della chirurgia.

ALTRI TUMORI CEREBRALI BENIGNI

I *tumori epidermoidi* sono tumori cistici con cellule epidermiche proliferative alla periferia e cellule epidermiche più mature al centro della cisti. Le cellule più mature desquamano all'interno del contenuto liquido al centro della cisti. Si ritiene che i tumori epidermoidi derivino dai residui epidermici embrionali all'interno del cranio. Si localizzano al di fuori del nevrasse vicino alla linea mediana, nella fossa cranica media, nella regione soprasellare o nell'angolo cerebello-pontino. Queste lesioni ben demarcate sono suscettibili di completa escissione chirurgica. La terapia radiante postoperatoria non è necessaria.

Si ritiene che le *cisti dermoidi* derivino dai residui embrionali di tessuto cutaneo intrappolati nel SNC durante la chiusura del tubo neurale. La lo-

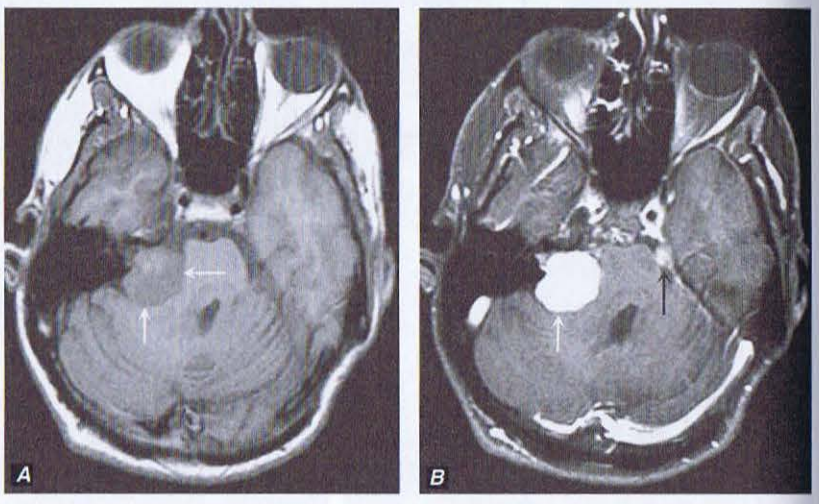


FIGURA 374-6 Schwannoma (neurinoma) del nervo acustico. *A.* L'immagine RM pesata in T1 su un piano assiale (senza mezzo di contrasto) attraverso l'angolo cerebello-pontino evidenzia una massa extra-assiale che si estende nel meato acustico interno (che si presenta allargato), determinando lo spostamento del ponte (*frecce*). ***B.*** Dopo l'iniezione del mezzo di contrasto si osserva una marcata intensificazione del contrasto dello schwannoma (*freccia bianca*). L'anomala assunzione del contrasto da parte del nervo trigemino (*freccia nera*) è probabilmente correlata alla presenza di un altro schwannoma in questo paziente con neurofibromatosi di tipo 2.

calizzazione più frequente è lungo la linea mediana in sede sopratentoriale o all'angolo cerebello-pontino. Istologicamente sono composti da elementi dermici, compresi epidermide, follicoli piliferi, ghiandole sudoripare; frequentemente vanno incontro a calcificazione. Il trattamento consiste nell'escissione chirurgica.

Il *craniofaringioma* ha origine presumibilmente dai residui della tasca di Rathke, la struttura mesodermica dalla quale deriva la parte anteriore dell'ipofisi (vedi Cap. 333). I craniofaringiomi tipicamente si presentano come masse soprasellari. A causa della loro localizzazione, si possono manifestare con un ritardo di crescita nei bambini, disfunzioni endocrine negli adulti, oppure con deficit visivi in entrambi i gruppi d'età. Dal punto di vista istologico assomigliano ai tumori epidermoidi; solitamente sono cistici e negli adulti sono calcificati nell'80% dei casi. Il trattamento è costituito dall'escissione chirurgica; si ricorre successivamente alla terapia radiante esterna postoperatoria o alla chirurgia stereotassica se non si riesce a ottenere una rimozione chirurgica totale.

Le *cisti colloidi* sono tumori benigni di origine cellulare incerta che si osservano all'interno del terzo ventricolo e che possono ostruire il deflusso liquorale. Alcuni *rari tumori cerebrali primitivi benigni* comprendono i neurocitomi, i subependimomi, gli xantoastrocitomi pleiomorfi. L'asportazione chirurgica costituisce il trattamento d'elezione e conduce alla guarigione.

I tumori ipofisari sono discussi nel capitolo 333.

SINDROMI NEUROCUTANEE

Questo gruppo di patologie genetiche, note anche come *facomatosi*, induce una varietà di anomalie dello sviluppo della cute unitamente a un aumentato rischio di tumori del sistema nervoso (Tab. 374-1). Queste patologie sono ereditate come tratto autosomico dominante a penetranza variabile.

NEUROFIBROMATOSI DI TIPO 1 (MALATTIA DI VON RECKLINGHAUSEN)

La neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è caratterizzata da *neurofibromi* cutanei, lesioni pigmentate della cute denominate *macchie caffèlatte*, lentiggini nelle aree non esposte al sole (per es., l'ascella), amartomi dell'iride noti come *noduli di Lisch*, pseudoartrosi della tibia. I neurofibromi sono tumori benigni dei nervi periferici composti da cellule di Schwann proliferanti e fibroblasti; si manifestano come tumori cutanei multipli, palpabili, rossicci. Generalmente sono asintomatici, ma se si sviluppano in uno spazio ristretto, per esempio il forame intervertebrale, possono provocare una radiculopatia compressiva o una neuropatia. Si possono anche osservare la stenosi dell'acquedotto con conseguente idrocefalo, scoliosi, bassa statura, ipertensione, epilessia, ritardo mentale.

I pazienti con NF1 presentano un più alto rischio di sviluppare tumori del sistema nervoso, fra cui i neurofibromi plessiformi, i gliomi ottici, gli ependimomi, i meningiomi, gli astrocitomi e i feocromocitomi. I neurofibromi possono andare incontro a degenerazione maligna secondaria trasformandosi in sarcomi.

Una mutazione del gene *NF1* sul cromosoma 17 provoca la malattia di von Recklinghausen. Il gene *NF1* è un gene oncosoppressore; esso codifica per una proteina, la *neurofibromina*, che modula la trasduzione del segnale attraverso la via della *ras* GTPasi.

NEUROFIBROMATOSI DI TIPO 2

La neurofibromatosi di tipo 2 (NF2) è caratterizzata dallo sviluppo di schwannomi vestibolari bilaterali in più del 90% dei soggetti che hanno ereditato il gene. I pazienti affetti da NF2 hanno anche una predisposizione allo sviluppo di meningiomi, gliomi e schwannomi dei nervi cranici e spinali. Inoltre, nella NF2 si osserva un tipo particolare di cataratta, l'opacità lenticolare subcapsulare posteriore giovanile. Le macchie caffèlatte e i neurofibromi periferici si osservano raramente.

Nei pazienti con NF2 gli schwannomi vestibolari solitamente si manifestano con sordità progressiva unilaterale precoce nella terza decade di vita e alla RM generalmente si rilevano, fin dall'esordio, schwannomi vestibolari bilaterali (Fig. 374-6). L'approccio chirurgico è volto al trattamento del tumore di base e alla conservazione dell'udito il più a lungo possibile.

Questa sindrome è causata da una mutazione del gene *NF2* sul cromosoma 22q. *NF2* codifica per una proteina, nota come *neurofibromina 2, schwannomina* o *merlina*, che presenta una omologia con una famiglia di proteine citoscheletriche che comprendono la moesina, l'ezrina e la radixina.

SCLEROSI TUBEROSA (MALATTIA DI BOURNEVILLE)

La sclerosi tuberosa è caratterizzata da lesioni cutanee, crisi epilettiche e ritardo mentale. Le lesioni cutanee comprendono l'adenoma sebaceo (angiofibroma facciale), macule ipopigmentate color cenere a forma di foglia (visibili al meglio all'illuminazione con ultravioletti utilizzando la lampada di Wood), placche squamose (ispessimenti giallastri della cute nella regione lombosacrale) e nevi depigmentati. Agli studi neuroradiologici è caratteristico il rilievo di noduli subependimali, che possono essere calcifici. I pazienti con un quadro di sclerosi tuberosa presentano un aumento del rischio di sviluppare ependimomi e astrocitomi dell'infanzia; di questi, più del 90% è costituito da *astrocitomi subependimali a cellule giganti*. Si tratta di neoplasie benigne che si possono sviluppare nella retina o lungo il margine dei ventricoli laterali; esse possono ostruire il forame di Monro e provocare idrocefalo. Si possono osservare anche rabdomiomi del miocardio e angiomi renali, surrenali e pancreatici.

Il trattamento è sintomatico. I cardini del trattamento sono costituiti dagli anticonvulsivanti per le crisi epilettiche, dal posizionamento di uno shunt per l'idrocefalo e da strategie comportamentali ed educative per il ritardo mentale. I pazienti affetti da grave patologia generalmente muoiono prima dei 30 anni.

Le mutazioni sia del gene *TSC-1* sul cromosoma 9q sia del gene *TSC 2* sul cromosoma 16p sono associate alla sclerosi tuberosa. Questi geni codificano per le *tuberine*, proteine che modulano l'attività GTPasica di altre proteine del signaling della cellula.

SINDROME DI VON HIPPEL-LINDAU

Questa sindrome consiste nella presenza di emangioblastomi retinici, cerebellari e spinali, che sono tumori cistici a crescita lenta. Si osservano anche ipernefromi, carcinomi a cellule renali, feocromocitomi e cisti a carico del rene, del pancreas, dell'epididimo e del fegato. L'eritropoietina prodotta dall'emangioblastoma può determinare policitemia. La causa della malattia è una mutazione del gene von Hippel-Lindau (*VHL*) sul cromosoma 3p, un gene oncosoppressore. *VHL* codifica per una proteina con funzioni multiple che includono la modulazione della trasduzione del segnale in risposta all'ipossia cellulare.

TUMORI CEREBRALI METASTATICI

MECCANISMI DI METASTATIZZAZIONE AL CERVELLO

Le metastasi cerebrali originano da una disseminazione per via ematogena. La distribuzione anatomica delle metastasi cerebrali è generalmente correlata al flusso ematico cerebrale regionale, con predilezione per la sostanza grigia alla congiunzione con la sostanza bianca e per la zona di confine fra i territori di distribuzione dell'arteria cerebrale media e posteriore. Il polmone è di gran lunga la sede di origine più comune delle metastasi cerebrali; sia i tumori polmonari primitivi sia quelli secondari possono metastatizzare all'encefalo. Il cancro della mammella (specialmente la forma duttale) presenta una tendenza a metastatizzare al cervelletto e alla parte posteriore dell'ipofisi. Anche le neoplasie maligne gastrointestinali metastatizzano frequentemente al cervello (**Tab. 374-2**). Alcuni tumori meno comuni presentano anch'essi una speciale propensione a metastatizzare all'encefalo; fra questi vi sono il tumore a cellule germinali e i tumori maligni della tiroide. Al contrario, il cancro della prostata, il cancro dell'ovaio e la malattia di Hodgkin raramente danno metastasi cerebrali.

VALUTAZIONE DELLE METASTASI DA NEOPLASIA MALIGNA NOTA

Alla RM encefalica le metastasi tipicamente appaiono come lesioni ben demarcate, di forma approssimativamente sferica, ipointense o isointense rispetto al parenchima cerebrale nelle immagini pesate in T1 e iperintense alle immagini pesate in T2. Invariabilmente esse assumono gadolinio, il che riflette il passaggio del mezzo di contrasto attraverso i vasi tumorali dovuto alla mancanza di una barriera ematotumorale (**Fig. 374-7**). Le piccole metastasi spesso prendono il contrasto in modo uniforme; le più voluminose presentano un margine ad anello che assume contrasto, disposto intorno a una massa centrale di tessuto necrotico che non assume contrasto

TABELLA 374-2 FREQUENZA DEI TUMORI PRIMITIVI CHE PIÙ COMUNEMENTE METASTATIZZANO AL SISTEMA NERVOSO

Sede del tumore primitivo	Metastasi cerebrali %	Metastasi leptomeningee %	Compressione del midollo spinale %
Polmone	40	24	18
Mammella	19	41	24
Cute (melanoma)	10	12	4
Apparato gastroenterico	7	13	6
Apparato genitourinario	7		18
Altre sedi	17	10	30

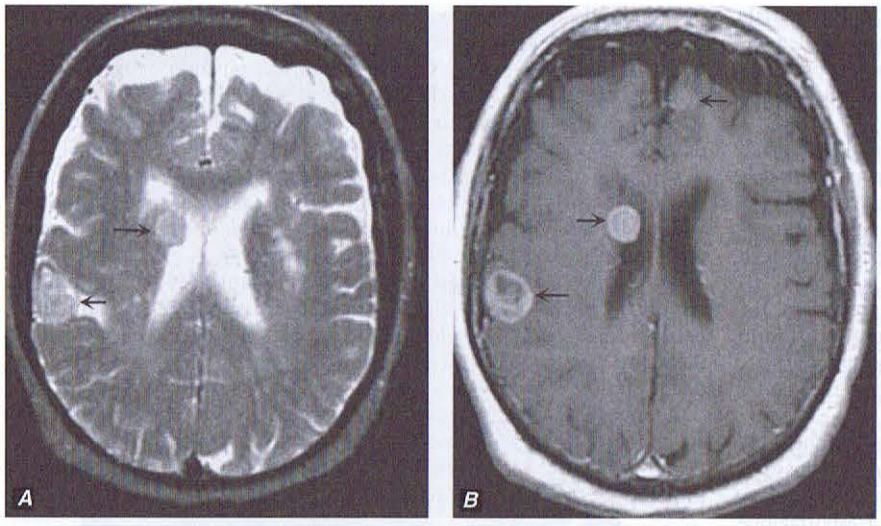


FIGURA 374-7 Metastasi cerebrali. *A.* La RM pesata in T2 su un piano assiale a livello dei ventricoli laterali evidenzia due masse isodense: una nella regione subependimale e una vicino alla corteccia (*frecce*). ***B.*** Le immagini in T1 dopo somministrazione del mezzo di contrasto, allo stesso livello di ***A***, mostrano l'assunzione del contrasto da parte delle due masse osservabili nell'immagine pesata in T2 ed evidenziano una terza massa nel lobo frontale sinistro (*frecce*).

e che aumenta di dimensioni a mano a mano che la richiesta di apporto ematico della metastasi aumenta. Le metastasi sono circondate da un'area edematosa di entità variabile; si osservano anche derivati ematici, con significato emorragico, a partenza dai vasi tumorali anomali.

L'aspetto radiologico di una metastasi cerebrale non è specifico. La diagnosi differenziale delle lesioni con presa di contrasto ad anello include ascessi cerebrali, necrosi da radiazioni, toxoplasmosi, granulomi, tubercolosi, sarcoidosi, lesioni demielinizzanti, tumori primitivi cerebrali, linfoma primitivo del SNC, ictus, emorragie e traumi. La TC con mezzo di contrasto è meno sensibile della RM nell'individuazione delle metastasi cerebrali. La citologia liquorale non è indicata, poiché le metastasi cerebrali intraparenchimali non liberano quasi mai elementi cellulari nel liquor.

METASTASI CEREBRALI IN ASSENZA DI TUMORE PRIMITIVO NOTO

Circa un terzo dei pazienti con metastasi cerebrali ricoverati in ospedale ignora di essere portatore di una neoplasia sottostante. In questi pazienti generalmente l'esordio è rappresentato da una crisi epilettica o un deficit neurologico progressivo. Gli studi neuroradiologici mostrano una o più lesioni ad anello che assumono contrasto. Nei soggetti non immunocompromessi che non sono a rischio per ascessi cerebrali, tale quadro radiologico è più probabilmente suggestivo di metastasi cerebrali.

La valutazione diagnostica inizia con la ricerca del tumore primitivo. Gli esami ematochimici devono comprendere l'antigene carcinoembrionale e i test di funzionalità epatica. Va sempre eseguito un esame della cute alla ricerca di un melanoma e della tiroide per la valutazione di eventuali masse. La ricerca del tumore primitivo più spesso evidenzia un cancro polmonare, in particolare un microcitoma, o un melanoma. Nel 30% dei pazienti non si riesce a identificare alcuna neoplasia primitiva persino dopo una valutazione completa. Vanno inoltre indagati il torace, l'addome e la pelvi con la TC. Se tutti questi risultati sono negativi, è improbabile che ulteriori studi di imaging, come la scintigrafia ossea, la mammografia e altri esami del tratto gastroenterico superiore e inferiore, risultino utili.

La diagnosi istologica è essenziale. Se viene riscontrato un tumore primitivo, di solito questo è più accessibile alla biopsia rispetto alla lesione cerebrale. Nei casi di singola lesione cerebrale in sede accessibile dal punto di vista chirurgico, di mancata identificazione del tumore primitivo, oppure se questo è localizzato in una sede in cui la biopsia è difficile, si deve procedere alla resezione della metastasi cerebrale.

TUMORI CHE METASTATIZZANO AL CERVELLO

Una neoplasia sistemica che metastatizza all'encefalo è, con rare eccezioni, incurabile. Pertanto si ricorre a una terapia palliativa, mirata a prevenire la disabilità e la sofferenza e, se possibile, a prolungare la vita. Alcuni studi hanno focalizzato l'attenzione sulla sopravvivenza come endpoint primario, lasciando irrisolti gli aspetti relativi alla qualità della vita. Vi è tuttavia un ampio accordo in merito al fatto che i glucocorticoidi, gli anticonvulsivanti, la terapia radiante e la chirurgia (vedi oltre) migliorino la qualità di vita di molti pazienti. Il ruolo della chirurgia e della chemioterapia non è ancora ben chiarito.

PROVVEDIMENTI GENERALI I glucocorticoidi frequentemente migliorano i sintomi legati alle metastasi cerebrali. Il miglioramento è spesso eclatante, avvenendo nell'arco di 24 ore, e può essere prolungato con la somministrazione continua, anche se la tossicità dei glucocorticoidi è cumulativa. Pertanto, se possibile, va istituita una terapia più definitiva per le metastasi, che permetta la sospensione della terapia steroidea. Un terzo dei pazienti con metastasi cerebrali presenta una o più crisi epilettiche; gli anticonvulsivanti sono utilizzati empiricamente nella profilassi delle crisi.

TRATTAMENTI SPECIFICI **Terapia radiante** La terapia radiante costituisce il trattamento primario per le metastasi cerebrali. Poiché è probabile che siano presenti depositi microscopici multipli di cellule tumorali in tutto l'encefalo, oltre alle metastasi visualizzate alle immagini neuroradiologiche, solitamente si ricorre all'irradiazione di tutto l'encefalo. Il beneficio di questa tecnica è stato stabilito in studi controllati, ma non è stata osservata una chiara risposta dose-dipendente. In genere si somministrano 30-37,5 Gy in 10-15 frazioni; si può aggiungere anche un'ulteriore dose (spinta finale o "boost") di irradiazione mirata su una metastasi singola o di grosse dimensioni. La radiochirurgia stereotassica è di beneficio nei pazienti in cui la RM evidenzia la presenza di quattro metastasi o meno. L'aggiunta della WBRT alla radiochirurgia stereotassica rallenta la recidiva tumorale cerebrale, ma non prolunga la sopravvivenza.

Chirurgia Circa il 40% dei pazienti con metastasi cerebrali ha solo una singola massa tumorale identificabile alla TC. Le metastasi singole accessibili possono essere asportate chirurgicamente come misura palliativa. Se la malattia sistemica è sotto controllo, è stato dimostrato che la resezione totale di una singola lesione cerebrale migliora la sopravvivenza e minimizza la disabilità. La sopravvivenza aumenta se la chirurgia è seguita da WBRT.

Chemioterapia Le metastasi cerebrali di alcuni tumori, fra cui quello della mammella, il microcitoma e i tumori a cellule germinali, rispondono spesso alla chemioterapia sistemica. Sebbene le metastasi frequentemente rispondano meno del tumore primitivo, si possono osservare in alcuni casi risposte eclatanti alla chemioterapia sistemica o alla terapia ormonale. Nei pazienti neurologicamente stabili si somministrano inizialmente 2-4 cicli di chemioterapia sistemica per ridurre la massa tumorale e rendere il tumore residuo suscettibile alla radioterapia. Anche se si ottiene una completa remissione radiologica dopo la chemioterapia, va comunque somministrata la WBRT. La terapia genica, l'immunoterapia, la chemioterapia intraarteriosa e la chemioterapia dopo degradazione osmotica della barriera ematoencefalica sono al momento oggetto di studio.

METASTASI LEPTOMENINGEE

Le metastasi leptomeningee sono note anche come *meningite carcinomatosa*, *carcinomatosi meningea* e, in caso di tumori specifici, *meningite leucemica* o *meningite linfomatosa*. Un'evidenza clinica di metastasi leptomeningee è presente nell'8% dei pazienti con tumori solidi metastatici; all'autopsia la prevalenza raggiunge il 19%. Fra i tumori solidi, l'adenocarcinoma della mammella, del polmone e del tratto gastrointestinale e il melanoma ne sono più spesso responsabili (Tab. 374-2). Nel 25% dei pazienti la neoplasia sistemica è sotto controllo, e in questi casi un efficace controllo della malattia leptomeningea migliora la durata e la qualità di vita.

Le neoplasie maligne solitamente metastatizzano alle meningi per via ematica. Alternativamente, una metastasi parenchimale cerebrale in sede superficiale può riversare cellule direttamente nello spazio subaracnoideo. Alcuni tumori, fra cui il carcinoma a cellule squamose della cute e alcuni linfomi non Hodgkin, hanno la tendenza ad accrescersi lungo i nervi periferici e possono invadere le meningi attraverso questa via.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le metastasi leptomeningee esordiscono con sintomi e segni a molteplici livelli del sistema nervoso, più spesso in un contesto di neoplasia maligna sistemica nota. È frequente l'encefalopatia ed è caratteristica la neuropatia cranica o la radiculopatia spinale da compressione nodulare della radice del nervo. L'idrocefalo può derivare da ostruzione al deflusso liquorale. Si possono osservare anche deficit neurologici focali da coesistenti metastasi intraparenchimali.

ESAMI DI LABORATORIO E DI IMAGING

Le metastasi leptomeningee vengono diagnosticate sulla base della dimostrazione citologica di cellule maligne nel liquor, del riscontro di depositi tumorali nodulari nelle meningi o di un'assunzione diffusa del contrasto a livello meningeo alla RM (Fig. 374-8) e della biopsia meningea. Nel liquor

FIGURA 374-8 Meningite carcinomatosa. La RM sagittale dopo mezzo di contrasto a livello della regione dorsale inferiore evidenzia una presa di contrasto diffusa lungo la superficie del midollo spinale (*frecce*), tipica della diffusione liquorale della neoplasia.

si rilevano elementi indicativi di meningite infiammatoria, quali pleiocitosi linfocitaria, aumento delle proteine, glicorrachia normale o ridotta. Una citologia liquorale positiva rappresenta un'evidenza inequivocabile di diffusione tumorale allo spazio subaracnoideo. È più probabile che l'esame del LCR sia informativo quando il campione di liquor per l'esame citologico è abbondante e quando vengono eseguiti fino a tre esami. Un esame RM completo del nevrasse è indicato in tutti i casi di sospette metastasi leptomeningee; oltre alle lesioni meningee nodulari si può riscontrare idrocefalo da ostruzione delle vie liquorali.

METASTASI LEPTOMENINGEE

Anche se la prognosi delle metastasi leptomeningee è sfavorevole, in circa il 20% dei pazienti trattati in maniera aggressiva vi è una risposta per 6 mesi o più. Il metotrexato può essere somministrato in maniera sicura a livello intratecale ed è efficace nei confronti delle metastasi leptomeningee derivanti da svariati tumori solidi, tra cui il linfoma; la citarabina e il tiotepa sono agenti alternativi. La citarabina liposomica garantisce livelli citotossici prolungati del farmaco nel LCR, richiedendo una somministrazione solo ogni due settimane, contrariamente alle somministrazioni di una o due volte a settimana degli altri farmaci. La chemioterapia intratecale può essere somministrata attraverso ripetute punture lombari o attraverso un reservoir di Ommaya a permanenza, consistente in un catetere inserito in un ventricolo laterale e collegato a un serbatoio impiantato sotto il cuoio capelluto. Se sussiste il dubbio di pervietà delle vie liquorali, si può eseguire uno studio di flusso con radionuclide attraverso il reservoir.

È poco probabile che voluminose metastasi tumorali a livello delle meningi o lungo le radici nervose rispondano alla chemioterapia intratecale, a causa dell'entità dell'ostacolo alla diffusione; pertanto, in questi casi si utilizza la terapia radiante esterna e questi pazienti possono trarre beneficio dalla chemioterapia sistemica. L'idrocefalo viene trattato con il posizionamento di uno shunt ventricolo-peritoneale, anche se esiste il rischio di disseminazione peritoneale del tumore.

COMPRESSIONI MALIGNE DEL MIDOLLO SPINALE

La compressione del midollo spinale da parte di metastasi da tumori solidi solitamente deriva dall'espansione di una metastasi vertebrale all'interno dello spazio epidurale. I tumori primitivi che frequentemente metastatizzano all'osso sono i carcinomi del polmone, della mammella e della prostata. Il dolore alla schiena costituisce il primo sintomo d'esordio nel 90% dei pazienti. Il dolore è tipicamente sordo, penetrante e può associarsi a dolenzia localizzata. Se si ha la compressione di una radice nervosa è presente anche dolore radicolare. Il midollo toracico è quello più spesso colpito. Ipostenia, ipoestesia e disfunzioni autonomiche (urgenza e incontinenza minzionale, incontinenza fecale, impotenza negli uomini) costituiscono i segni caratteristici della compressione del midollo spinale. Una volta manifestatasi, la compressione midollare tende a progredire rapidamente; è pertanto essenziale riconoscere e trattare questa grave complicanza delle neoplasie maligne il più presto possibile allo scopo di prevenire l'irreversibilità dei deficit neurologici. **Per la diagnosi e la terapia si rimanda al capitolo 372.**

METASTASI AL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

I cancri sistemici possono invadere e comprimere i nervi periferici. La compressione del plesso brachiale può far seguito all'estensione diretta di un tumore di Pancoast (carcinoma dell'apice polmonare), di metastasi linfonodali da carcinoma polmonare o della mammella, oppure di un linfoma. Il plesso lombosacrale può essere compresso dalla diffusione retroperitoneale di carcinomi ovarici o prostatici o di un linfoma. Le metastasi al cranio possono comprimere i rami nervosi nel loro passaggio attraverso i forami ossei e le metastasi ipofisarie possono estendersi al seno cavernoso.

L'epinevrio generalmente costituisce una barriera efficace contro l'invasione dei nervi periferici da parte dei tumori solidi, ma alcuni tumori caratteristicamente invadono e si diffondono lungo i nervi periferici. Il carcinoma a cellule squamose della cute può diffondersi lungo il nervo trigemino ed estendersi all'interno del cranio. I linfomi non Hodgkin possono essere di tipo neurotropico e provocare una poliradiculopatia o una sindrome che ricorda la mononeuropatia multipla (vedi Cap. 379). L'irradiazione focale esterna riduce il dolore, previene la perdita irreversibile delle funzioni del nervo periferico e permette un possibile recupero funzionale.

Nei pazienti affetti da neoplasia con plessopatia brachiale o lombosacrale può essere difficile distinguere l'invasione da parte del tumore dalle lesioni provocate dalla radioterapia. Dosi di radiazioni elevate o la presenza di miochimia (contrazioni ondulatorie del muscolo) suggeriscono un danno da radiazioni, mentre la presenza di dolore è indicativa di patogenesi tumorale. I risultati degli esami neuroradiologici possono essere difficili da interpretare e talvolta si deve ricorrere all'esplorazione chirurgica.

COMPLICANZE DELLA TERAPIA

TOSSICITÀ DA RADIAZIONI

Il sistema nervoso è vulnerabile al danno da terapia radiante. Dal punto di vista istologico si verificano demielinizzazione, degenerazione delle piccole arteriole e, infine, infarto cerebrale e necrosi.

Il *danno acuto da radiazioni* all'encefalo si osserva durante o immediatamente dopo la radioterapia; con gli attuali protocolli è di raro riscontro, ma può verificarsi dopo la radiochirurgia stereotassica. Le manifestazioni comprendono cefalea, sonnolenza e peggioramento dei deficit neurologici preesistenti.

Il *danno ritardato precoce da radiazioni* si manifesta entro 4 mesi dalla terapia; si associa a un aumento del segnale della sostanza bianca alle immagini RM pesate in T2. Nei bambini la *sindrome da sonnolenza* è una forma comune di danno ritardato precoce da radiazioni, nella quale la sonnolenza e l'atassia si sviluppano dopo WBRT. L'irradiazione della colonna cervicale può provocare il fenomeno di Lhermitte, cioè una sensazione di scossa elettrica evocata dalla flessione del collo. I sintomi derivanti da danno radiante acuto e ritardato a breve termine spesso rispondono alla somministrazione di steroidi, sono autolimitanti e in genere si risolvono in assenza di deficit residui. La presenza di danni di questo tipo non incrementa il rischio di danni da radiazioni ritardati a lungo termine.

Il *danno da radiazioni ritardato a lungo termine* è caratterizzato da un danno permanente a livello del sistema nervoso. Si verifica oltre 4 mesi (in genere 8-24 mesi) dopo il termine della terapia; è stato descritto un esordio fino a 15 anni dopo la terapia. Dopo irradiazione cerebrale focale la necrosi da radiazioni può avvenire all'interno del campo di irradiazione, producendo una massa con presa di contrasto (spesso ad anello) circondata da anomalie di segnale della sostanza bianca (Fig. 374-9). Le immagini di RM o TC non consentono in genere di distinguere la necrosi da radiazioni da recidive tumorali, ma le immagini PET o SPECT possono mettere in evidenza l'incremento del metabolismo del glucosio tipico del tessuto tumorale o il metabolismo ridotto tipico del tessuto necrotico. La spettroscopia-RM può rilevare, in corrispondenza delle aree di necrosi, un'elevata concentrazione di lattato associata a concentrazioni relativamente basse di colina. La biopsia è spesso necessaria per definire la diagnosi. I nervi periferici, compresi i plessi brachiale e lombosacrale, possono a loro volta sviluppare un danno ritardato a lungo termine da radiazioni.

Se non vengono trattate, le necrosi da radiazione del SNC possono evolvere come una lesione espansiva, sebbene talvolta si risolvano spontaneamente o dopo trattamento con glucocorticoidi. La necrosi progressiva da radiazioni è trattata al meglio con la resezione chirurgica se il paziente ha

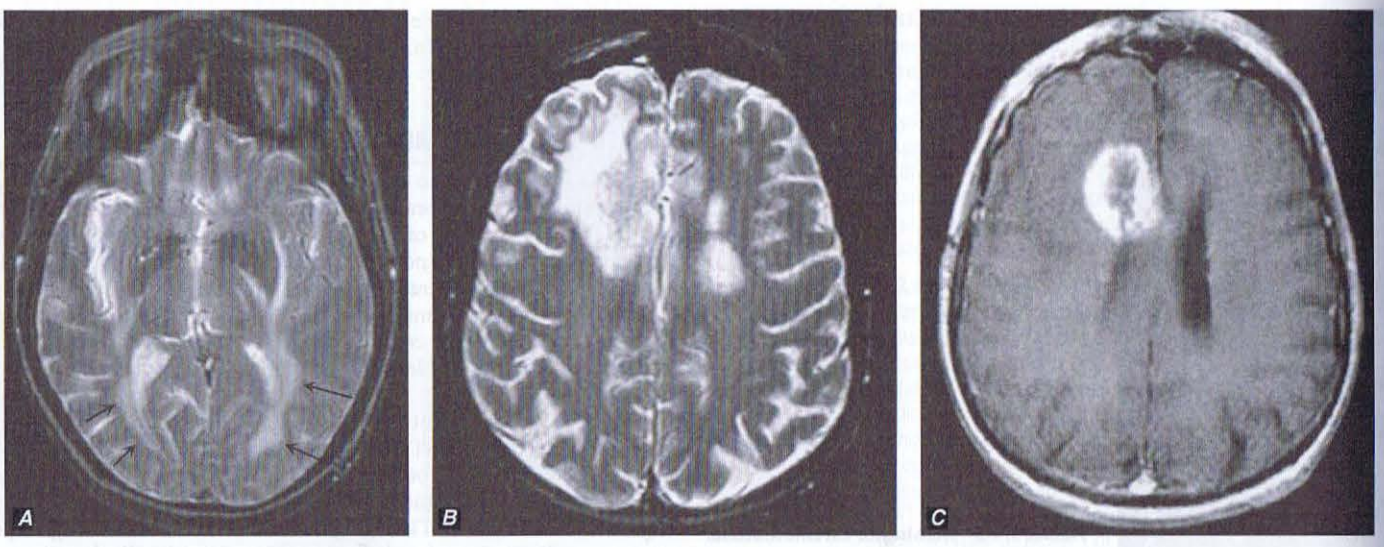


FIGURA 374-9 Danno da radiazioni. *A.* Danno ritardato a lungo termine da radiazioni un anno dopo una terapia di panirradiazione encefalica (5500 cGy). La RM pesata in T2 a livello dei lobi temporali mostra anomalie caratterizzate da alta intensità di segnale nella sostanza bianca periventricolare (*frecce*). ***B.*** e ***C.*** Necrosi focale da radiazioni 3 anni dopo una radioterapia (7000 cGy) per carcinoma del nasofaringe. La RM pesata in T2 su un piano assiale (***B***) evidenzia una massa nel lobo frontale destro con edema vasogenico circostante. Anomale modificazioni del segnale sono presenti anche a sinistra. La RM pesata in T1 dopo infusione del mezzo di contrasto (***C***) mostra una massa che assume il contrasto in modo eterogeneo nel gyrus del cingolo destro.

un'aspettativa di vita di almeno 6 mesi e un punteggio superiore a 70 alla scala di prestazioni di Karnofsky. Sono stati descritti casi aneddotici nei quali una terapia anticoagulante con eparina o warfarin ha apportato un beneficio. Dopo WBRT può svilupparsi una demenza progressiva, spesso accompagnata da aprassia della marcia e incontinenza urinaria. Il danno da radiazioni accelera anche lo sviluppo di aterosclerosi nei grossi vasi arteriosi, ma l'aumento del rischio di ictus diventa significativo solo dopo un anno di terapia radiante.

Disfunzioni endocrine con conseguente ipopituitarismo si manifestano frequentemente dopo esposizione dell'ipotalamo o dell'ipofisi alla terapia radiante. L'ormone della crescita è l'ormone ipofisario più sensibile alla terapia radiante, mentre l'ormone tireostimolante è il meno sensibile; l'ACTH, la prolattina e le gonadotropine hanno una sensibilità intermedia.

Lo sviluppo di una seconda neoplasia costituisce un altro rischio della terapia radiante. Generalmente il tumore si manifesta molti anni dopo l'esposizione alle radiazioni. A seconda del campo irradiato, aumenta il rischio di gliomi, meningiomi, sarcomi e cancro della tiroide.

COMPLICANZE DELLA CHEMIOTERAPIA

I regimi di chemioterapia utilizzati per il trattamento dei tumori cerebrali primitivi generalmente comprendono gli agenti alchilanti, sia temozolomide che nitrosuree, che sono relativamente ben tollerati. In rari casi, i farmaci usati per trattare le neoplasie del SNC portano allo sviluppo di stati mentali alterati (per es., confusione, depressione), atassia e crisi comiziali. La chemioterapia per i tumori sistemici è più frequentemente causa di tossicità del sistema nervoso ed è più spesso tossica sul SNP rispetto al SNC. Il cisplatino comunemente causa tinnito e ipoacusia bilaterale per le alte frequenze, in particolare nei pazienti giovani. A dosi cumulative superiori a 450 mg/m^2 il cisplatino provoca una neuropatia simmetrica prevalentemente sensitiva che interessa le grosse fibre assonali; il paclitaxel (taxolo) dà luogo a un quadro analogo. Il fluororuracile e la citarabina ad alte dosi causano disfunzioni cerebellari che regrediscono con la sospensione della terapia. La vincristina, comunemente utilizzata nel trattamento dei linfomi, può causare un ileo acuto e si associa frequentemente a una neuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale progressiva, con caduta del piede e parestesie.

BIBLIOGRAFIA

BATCHELOR T, LOEFFLER JS: Primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 24:1281, 2006

DEANGELIS L: Chemotherapy for brain tumors—a new beginning. N Engl J Med 352:1036, 2005

FRIEDMAN HS, BIGNER DD: Glioblastoma multiforme and the epidermal growth factor receptor. N Engl J Med 353:1997, 2005

KEIME-GUIBERT F et al: Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. N Engl J Med 356:1527, 2007

MCKUSICK VA (ed): *Online Mendelian Inheritance in Man*. URL: *www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/*. Washington, DC, National Library of Medicine, 2007

375 Sclerosi multipla e altre malattie demielinizzanti

Stephen L. Hauser, Douglas S. Goodin

Le malattie demielinizzanti trattate in questo capitolo sono caratterizzate da infiammazione e distruzione selettiva della mielina del sistema nervoso centrale (SNC). Il sistema nervoso periferico (SNP) è risparmiato e molti pazienti non hanno segni di malattia sistemica associata.

SCLEROSI MULTIPLA

La sclerosi multipla (SM) è caratterizzata dalla triade costituita da infiammazione, demielinizzazione e gliosi (cicatrizzazione); il suo decorso può essere recidivante-remittente o progressivo. Le lesioni della SM tipicamente si verificano in tempi diversi e in diverse localizzazioni all'interno del SNC (cioè, sono disseminate nel tempo e nello spazio). La SM colpisce circa 350 000 individui negli Stati Uniti e 2,5 milioni di individui in tutto il mondo. Nelle società occidentali, la SM è seconda solo al trauma come causa di disabilità neurologica a inizio nell'età giovane adulta o nella mezza età. Le manifestazioni della SM variano da una malattia benigna fino a una malattia disabilitante e a rapida evoluzione che richiede profondi cambiamenti dello stile di vita.

PATOGENESI

Anatomia Le dimensioni delle lesioni della SM (placche) variano da 1-2 mm fino a parecchi centimetri. Le lesioni acute della SM sono caratterizzate da distribuzione perivenulare con cellule infiammatorie mononucleate, principalmente cellule T e macrofagi, che infiltrano anche la sostanza bianca circostante. Nei siti di infiammazione la barriera emato-encefalica (BEE) è danneggiata ma, al contrario di quanto avviene nella vasculite, la parete vascolare è preservata. In molte lesioni sono presenti autoanticorpi specifici per la mielina, che presumibilmente promuovono la demielinizzazione direttamente e stimolando i macrofagi e le cellule della microglia (fagociti del SNC di derivazione mesenchimale) che rimuovono i detriti di mielina. Con l'evoluzione delle lesioni si assiste a un'importante proliferazione astrocitaria

(gliosi). Gli oligodendrociti sopravvissuti o quelli che si differenziano dai precursori cellulari possono parzialmente rimielinizzare gli assoni scoperti risparmiati, producendo le cosiddette "placche ombra". In molte lesioni i precursori degli oligodendrociti sono presenti in grande quantità, ma non sono in grado di realizzare la rimielinizzazione. Gli studi ultrastrutturali delle lesioni della SM suggeriscono che patologie fondamentalmente differenti possano essere operative nei diversi pazienti. L'eterogeneità riguarda le seguenti evenienze: 1) se l'infiltrato cellulare infiammatorio è associato alla deposizione di anticorpi e all'attivazione del complemento; 2) se il bersaglio del processo immunopatologico è la guaina mielinica stessa o il corpo cellulare dell'oligodendrocita. Sebbene il risparmio relativo degli assoni sia tipico della SM, si può anche osservare una distruzione assonale parziale o totale, specialmente all'interno delle lesioni a elevata attività infiammatoria. Le evidenze suggeriscono anche che la perdita assonale sia uno dei principali fattori che contribuiscono alla disabilità neurologica irreversibile nella SM (vedi oltre, "Neurodegenerazione").

Fisiologia La conduzione nervosa negli assoni mielinizzati avviene in maniera saltatoria, con l'impulso nervoso che salta da un nodo di Ranvier all'altro senza depolarizzazione della membrana assonale al di sotto della guaina mielinica tra i nodi (Fig. 375-1). Questo fenomeno fa sì che si ottengano velocità di conduzione sensibilmente più rapide (circa 70 m/s) rispetto a quelle ottenute con la più lenta propagazione continua nei nervi non mielinizzati (circa 1 m/s). I blocchi di conduzione avvengono quando l'impulso nervoso non è più in grado di attraversare i segmenti demielinizzati. Questo può accadere quando la membrana assonale a riposo diventa iperpolarizzata a causa dell'esposizione dei canali del potassio voltaggio-dipendenti che normalmente sono localizzati al di sotto della guaina mielinica. Un blocco di conduzione temporaneo spesso segue un episodio demielinizzante prima che i canali del sodio (originalmente concentrati a livello dei nodi) possano ridistribuirsi lungo l'assone nudo (Fig. 375-1). Questa ridistribuzione permette, in definitiva, la propagazione continua dei potenziali d'azione nervosi attraverso il segmento demielinizzato. Occasionalmente il blocco di conduzione è incompleto, compromettendo, per esempio, le scariche di impulsi ad alta ma non a bassa frequenza. Un blocco di conduzione variabile può verificarsi in seguito all'aumento della temperatura corporea o ad alterazioni metaboliche e ciò può spiegare le fluttuazioni cliniche che variano di ora in ora o in associazione con la febbre o l'esercizio fisico. Un rallentamento della conduzione nervosa avviene quando i segmenti demielinizzati permettono solo la lenta propagazione continua degli impulsi nervosi.

Epidemiologia La SM è approssimativamente tre volte più comune nelle donne che negli uomini. L'età di esordio è tipicamente tra i 20 e i 40 anni (leggermente più tardi negli uomini rispetto alle donne), ma la malattia può presentarsi a qualunque età. Circa il 10% dei casi esordisce prima dei 18 anni e sono anche stati descritti casi con esordio a 1-2 anni e fino all'ottava decade d'età.

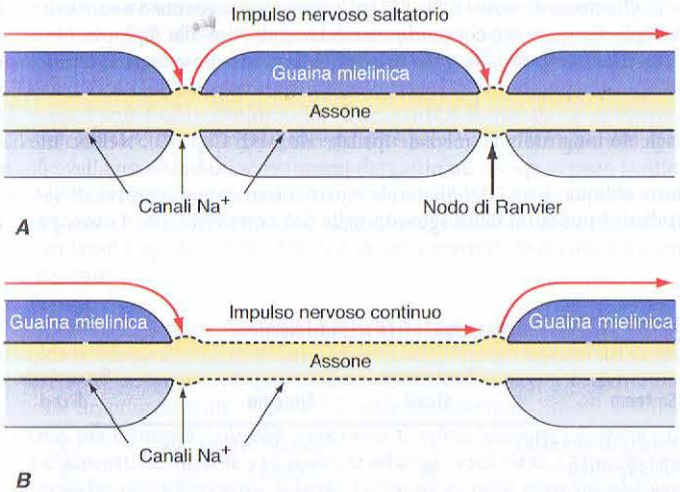


FIGURA 375-1 Conduzione nervosa negli assoni mielinizzati e non mielinizzati. *A.* Nella conduzione nervosa saltatoria, che si verifica negli assoni mielinizzati, l'impulso nervoso salta da un nodo di Ranvier al successivo. I canali del sodio (rappresentati come interruzioni della linea nera continua) sono concentrati in corrispondenza dei nodi dove avviene la depolarizzazione assonale. ***B.*** Dopo la demielinizzazione i canali del sodio si ridistribuiscono lungo tutto l'assone, consentendo così la propagazione continua del potenziale d'azione del nervo nonostante l'assenza di mielina.

Nella SM è stata ripetutamente osservata l'esistenza di gradienti geografici, con tassi di prevalenza che aumentano alle latitudini più elevate. La prevalenza più elevata (250 per 100 000) si osserva nelle isole Orcadi, a Nord della Scozia, e tassi simili si riscontrano in tutto il Nord Europa, nella parte settentrionale degli Stati Uniti e in Canada. Al contrario, la prevalenza è bassa in Giappone (6 per 100 000), in altre parti dell'Asia, nell'Africa equatoriale e nel Medio Oriente.

Una spiegazione proposta per spiegare questo effetto della latitudine sulla SM prevede un effetto protettivo dell'esposizione alla luce solare. Le radiazioni solari ultraviolette rappresentano la fonte principale di vitamina D nella maggior parte degli individui, e bassi livelli di vitamina D sono comuni alle latitudini più estreme, dove l'esposizione alla luce solare può essere limitata, specialmente durante i mesi invernali. Studi prospettici hanno confermato che il deficit di vitamina D è associato a un incremento del rischio di SM. Questa relazione potrebbe essere spiegata dagli effetti immunoregolatori della vitamina D.

Gli studi sulle migrazioni e l'identificazione di possibili epidemie localizzate forniscono un ulteriore sostegno all'idea di un effetto dell'ambiente sul rischio di sviluppare la SM. Gli studi sulle migrazioni suggeriscono che un certo grado di esposizione correlata alla SM possa avvenire durante l'infanzia, anni prima che la SM divenga clinicamente evidente. In alcuni studi si è evidenziato come l'emigrare durante i primi anni di vita da un'area a basso rischio a una ad alto rischio possa incrementare il rischio di SM, mentre, al contrario, il rischio si riduce spostandosi da un'area ad alto rischio a una a basso rischio. Relativamente alle epidemie localizzate, l'esempio più convincente si è osservato nelle isole Faer Oer dopo l'occupazione britannica durante la seconda guerra mondiale.

La prevalenza della SM sembra essere aumentata in modo costante nell'ultimo secolo; inoltre, questo incremento è avvenuto principalmente nelle donne. È interessante notare che dati epidemiologici recenti suggeriscono che l'effetto della latitudine sulla SM possa essere attualmente in diminuzione, per motivi sconosciuti.

Il rischio di SM risulta altresì correlato con uno status socioeconomico elevato, il che può riflettere misure sanitarie migliori e un ritardo nell'esposizione iniziale ad agenti infettivi. Per analogia, alcune infezioni virali (per es., virus della poliomielite e del morbillo) danno luogo più frequentemente a sequele neurologiche quando l'infezione iniziale avviene in ritardo. Descrizioni isolate sembrano implicare un agente infettivo specifico, come l'herpes virus umano di tipo 6 (HHV-6) o la *Chlamydia pneumoniae*, sebbene, in generale, i dati riportati siano incostanti.

L'evidenza che un'infezione remota da virus di Epstein-Barr (EBV) possa svolgere un ruolo nella SM, avvalorata da un certo numero di studi epidemiologici e di laboratorio, desta molto interesse. Un rischio più elevato di mononucleosi infettiva (associata a un'infezione da EBV relativamente tardiva) e titoli anticorpali più elevati contro gli antigeni nucleari dell'EBV associati alla latenza risultano associati alla SM; al contrario, i soggetti che non sono mai venuti a contatto con l'EBV presentano un rischio inferiore di sviluppare la SM. A tutt'oggi, comunque, un ruolo causale dell'EBV, o di qualunque altro agente infettivo specifico, rimane incerto.

CONSIDERAZIONI GENETICHE Vi sono prove a sostegno di un'influenza importante da parte dei fattori genetici nella SM. I soggetti caucasici presentano un rischio intrinseco per la SM più alto di quelli africani o asiatici, anche quando risiedono in un ambiente simile. La SM, inoltre, è presente con maggiore frequenza in alcune famiglie e gli studi su soggetti adottati, fratellastri, gemelli e coniugi indicano che l'aggregazione familiare è legata a fattori genetici e non ambientali (Tab. 375-1).

La suscettibilità alla SM è poligenica, con ciascun gene che contribuisce a un quota relativamente bassa del rischio totale. Il complesso maggiore di istocompatibilità (*major histocompatibility complex*, MHC), localizzato sul cromosoma 6, è la regione di suscettibilità alla SM più importante di tutto il genoma. Gli studi

TABELLA 375-1 RISCHIO DI SVILUPPARE LA SCLEROSI MULTIPLA

1 su 3	Se un gemello omozigote ha la SM
1 su 15	Se un gemello dizigote ha la SM
1 su 25	Se un fratello/sorella ha la SM
1 su 50	Se un genitore o un fratellastro/sorellastra ha la SM
1 su 100	Se un cugino di primo grado ha la SM
1 su 1000	Se il coniuge ha la SM
1 su 1000	Se nessun familiare ha la SM

di mappaggio fine implicano principalmente la regione della classe II dell'MHC (che codifica per molecole HLA coinvolte nella presentazione degli antigeni peptidici alle cellule T) e specificamente l'allele DR2 (designazione molecolare DRB1*1501). Altri geni di suscettibilità alla SM recentemente identificati codificano per i recettori per due citochine proinfiammatorie, la catena alfa del recettore dell'IL-7 (CD127) e la catena alfa del recettore per l'IL-2 (CD25); la variante del recettore dell'IL-7 associata alla SM aumenta la quantità dei recettori solubili rispetto a quelli legati alla membrana. È anche probabile che nella SM sia presente un'eterogeneità genetica, a significare che vi sono diversi geni causali nei diversi individui.

Immunologia L'ipotesi di causa autoimmune della SM è sostenuta dal modello di laboratorio dell'encefalomielite allergica sperimentale (*experimental allergic encephalomyelitis*, EAE) e da studi del sistema immunitario in pazienti affetti da SM.

LINFOCITI T AUTOREATTIVI La proteina basica della mielina (*myelin basic protein*, MBP) rappresenta un importante antigene per le cellule T nella EAE e probabilmente anche nella SM umana. Cellule T attivate reattive nei confronti della MBP sono state identificate nel sangue, nel liquor e nel contesto delle lesioni di pazienti affetti da SM. Inoltre, la molecola DR2 può influenzare la risposta autoimmune poiché si lega con alta affinità a un frammento della MBP (compreso tra i residui aminoacidici 89 e 96), stimolando le risposte delle cellule T contro questa proteina autologa.

AUTOIMMUNITÀ UMORALE Anche l'attivazione delle cellule B e le risposte anticorpali sembrano essere necessarie per il pieno sviluppo delle lesioni demielinizzanti, sia nei modelli sperimentali che nei pazienti con SM. Nelle lesioni della SM e nel liquor di questi pazienti si osserva un incremento del numero di cellule B clonalmente espanse con proprietà di memoria postcentrogerminali, o di linfociti producenti anticorpi. Autoanticorpi specifici contro la mielina, alcuni dei quali diretti contro la glicoproteina oligodendrocitica della mielina (*myelin oligodendrocyte protein*, MOG), sono stati riscontrati, legati a detriti mielinici all'interno di vescicole, nelle placche della SM. Nel liquor sono caratteristici della SM anche l'incremento dei livelli delle immunoglobuline sintetizzate localmente e degli anticorpi oligoclonali derivanti dall'espansione di plasmacellule clonalmente ristrette. Il pattern delle bande oligoclonali è specifico per ciascun individuo e i tentativi di identificare i bersagli di questi anticorpi sono stati per lo più infruttuosi, sebbene un articolo recente indichi come alcune bande riconoscano antigeni dell'EBV.

CITOCHINE Le citochine e le chemochine sembrano regolare molte delle interazioni cellulari che hanno luogo nella SM. Le citochine proinfiammatorie T_H1, tra cui l'interleuchina (IL) 2, il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) α e l'interferone (IFN) γ rivestono ruoli chiave nell'attivazione e nel mantenimento delle risposte immunitarie, e il TNFα e l'IFNγ possono danneggiare direttamente gli oligodendrociti o la membrana mielinica.

FATTORI SCATENANTI Alcuni studi hanno rilevato che nei pazienti con SM ad andamento recidivante-remittente precoce le RM seriali evidenziano picchi di attività di malattia infiammatoria focale che si verificano molto più frequentemente di quanto ci si potrebbe attendere in base alla frequenza delle recidive. Dunque, nelle fasi precoci della SM la maggior parte dell'attività di malattia è clinicamente silente. I fattori scatenanti che causano tali episodi sono sconosciuti, sebbene il fatto che i pazienti possano andare incontro a recidive dopo infezioni aspecifiche del tratto respiratorio superiore suggerisca che un mimetismo molecolare tra virus e antigeni mielinici, oppure l'attivazione di cellule T patogeniche da parte di superantigeni virali, possa svolgere un ruolo nella patogenesi della SM (vedi Cap. 312).

Neurodegenerazione Un danno assonale si verifica in ogni nuova lesione della SM, e la perdita assonale cumulativa viene considerata la causa principale della disabilità neurologica progressiva e irreversibile della SM. Fino al 70% degli assoni viene perduto nei fasci corticospinali laterali nei pazienti con paraparesi grave dovuta a SM e studi longitudinali condotti utilizzando la RM suggeriscono che vi sia una perdita assonale progressiva nel tempo all'interno delle lesioni di vecchia data, anche se inattive. La conoscenza dei meccanismi responsabili del danno assonale è incompleta ed è anche poco chiaro se la demielinizzazione rappresenti un prerequisito per il danno assonale nella SM. La demielinizzazione può determinare una riduzione del supporto trofico per gli assoni, una ridistribuzione dei canali ionici e un'alterazione dei potenziali d'azione di membrana. Gli assoni possono inizialmente adattarsi, ma alla fine si giunge alla degenerazione; sia distale che retrograda. Quindi, il promuovere precocemente la rimielinizzazione e preservare gli oligodendrociti rimangono importanti obiettivi terapeutici nella SM. Alcune evidenze suggeriscono che il danno assonale sia mediato direttamente da cellule infiammatorie residenti e provenienti dal sangue, in particolare microglia, macrofagi e linfociti T CD8, e dai loro prodotti tossici. La microglia attivata ha una particolare tendenza a causare danno assonale mediante il rilascio di ossido nitrico (*nitric oxide*, NO), o monossido d'azoto, e radicali liberi e attraverso il glutammato, che è tossico per gli oligodendrociti e i neuroni.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

L'esordio della SM può essere improvviso o insidioso. I sintomi possono essere gravi o sembrare così lievi da indurre il paziente a non richiedere cure mediche per mesi o anni. Infatti, all'autopsia alcuni individui asintomatici durante la vita possono, inaspettatamente, presentare i segni della SM. In altri casi, una RM effettuata per altre ragioni può evidenziare una SM asintomatica. I sintomi della SM sono estremamente vari e dipendono dalla localizzazione e dalla gravità della lesione nel SNC (Tab. 375-2). L'esame generalmente rileva la presenza di una disfunzione neurologica, spesso asintomatica. Per esempio, un paziente può presentare sintomi a una gamba, ma segni a entrambe.

La *debolezza degli arti* può manifestarsi come perdita di forza o di destrezza, affaticamento o un disturbo della marcia. La stanchezza indotta dall'esercizio è un sintomo caratteristico della SM. La debolezza è del tipo indotto da una lesione del motoneurone superiore (vedi Cap. 23) ed è frequentemente accompagnata da altri segni piramidali come spasticità, iperreflessia e segno di Babinski. A volte un riflesso tendineo può essere abolito (simulando una lesione da motoneurone inferiore) se una placca demielinizzante ha distrutto le fibre afferenti del riflesso nel midollo spinale.

La *spasticità* (vedi Cap. 23) è spesso associata a spasmi muscolari spontanei o indotti dal movimento. Più del 30% dei pazienti con SM presenta una spasticità moderata o grave, specialmente alle gambe. Frequentemente si associa a spasmi dolorosi e interferisce con la capacità del paziente di camminare, lavorare o prendersi cura di sé. A volte la spasticità può fungere da aiuto nel sostenere il peso corporeo durante il cammino, e in questi casi il trattamento della spasticità può arrecare più danni che benefici.

La *neurite ottica* si manifesta come una riduzione dell'acuità visiva, annebbiamento della vista o ridotta percezione dei colori (desaturazione) nella parte centrale del campo visivo. Questi sintomi possono essere moderati o possono progredire verso una grave perdita della vista. Raramente vie una perdita completa della percezione luminosa. I sintomi visivi sono generalmente mono-oculari ma possono manifestarsi anche bilateralmente. Il deficit visivo è spesso preceduto o accompagnato da dolore periorbitale (aggravato dai movimenti oculari). È generalmente presente un difetto pupillare afferente (vedi Cap. 29). L'esame del fondo oculare può essere normale o rilevare edema della papilla (papillite). Solitamente, alla neurite ottica fa seguito il pallore della papilla (atrofia ottica). L'uveite è rara e deve far pensare alla possibilità di una diagnosi alternativa.

L'*offuscamento visivo* nella SM può essere conseguente a neurite ottica o diplopia. Se si risolve coprendo un occhio è dovuto alla diplopia.

La *diplopia* può insorgere in seguito a un'oftalmoplegia internucleare (OIN) o alla paralisi del VI nervo cranico (raramente del III o IV). La OIN consiste in un deficit di adduzione di un occhio dovuto a una lesione del fascicolo longitudinale mediale ipsilaterale (vedi Cap. 29). Nell'occhio abdotto si osserva spesso un nistagmo prominente insieme a una lieve deviazione obliqua. Una OIN bilaterale è particolarmente suggestiva di SM. Altri disturbi comuni dello sguardo nella SM comprendono: 1) una paralisi

TABELLA 375-2 SINTOMI INIZIALI DELLA SCLEROSI MULTIPLA

Sintomo	Percentuale di casi	Sintomo	Percentuale di casi
Perdita di sensibilità	37	Segno di Lhermitte	3
Neurite ottica	36	Dolore	3
Debolezza	35	Demenza	2
Parestesie	24	Perdita della vista	2
Diplopia	15	Paralisi facciale	1
Atassia	11	Impotenza	1
Vertigine	6	Miochimia	1
Attacchi parossistici	4	Epilessia	1
Sintomi vescicali	4	Cadute	1

Fonte: WB Matthews et al., *McAlpine's Multiple Sclerosis*, New York, Churchill Livingstone, 1991.

orizzontale di sguardo; 2) la cosiddetta "sindrome uno e mezzo" (*one and a half syndrome*, paralisi di sguardo orizzontale e OIN); 3) nistagmo pendolare acquisito.

I *sintomi sensitivi* sono svariati e includono sia le parestesie (sensazioni di puntura, formicolii o bruciori dolorosi) che l'ipoestesia (riduzione della sensibilità, sensazione d'intorpidimento o di "addormentamento" di un segmento corporeo). Sono altresì comuni sensazioni sgradevoli (avvertire alcune parti del corpo come gonfie, umide, ruvide o fasciate strettamente). Il riscontro di deficit sensitivi del tronco e degli arti inferiori sotto una linea orizzontale (livello sensitivo) suggerisce un'origine midollare. Spesso si associa a una sensazione di compressione, come se vi fossero delle fasciature strette attorno al tronco. Un sintomo comune della SM è il dolore, avvertito da più del 50% dei pazienti; può insorgere ovunque e, col tempo, cambiare sede.

L'*atassia* si manifesta spesso come tremore cerebellare (vedi Cap. 368). Può anche coinvolgere la testa e il tronco o la voce, producendo la caratteristica disartria cerebellare (parola scandita).

Sintomi di *disfunzione vescicale* sono presenti in più del 90% dei pazienti con SM e in un terzo dei casi il disturbo si manifesta con episodi d'incontinenza che possono verificarsi una volta alla settimana o più frequentemente. Durante il normale riflesso minzionale, il rilassamento dello sfintere vescicale (innervazione α-adrenergica) è coordinato con la contrazione del muscolo detrusore nella parete vescicale (innervazione colinergica muscarinica). L'*iper-reflessia del detrusore*, dovuta a un coinvolgimento dell'inibizione sovrasegmentale, determina pollachiuria, urgenza minzionale, nicturia e incontinenza. La *dissinergia detrusore-sfintere*, dovuta alla perdita di sincronizzazione tra i muscoli detrusore e sfintere, causa difficoltà a iniziare e/o arrestare il flusso urinario, ritenzione urinaria, formazione di notevoli residui postminzionali, incontinenza da eccessivo riempimento vescicale e infezioni ricorrenti.

La *stipsi* è presente in più del 30% dei casi. L'urgenza o l'*incontinenza intestinale* è meno comune (15%), ma può essere socialmente disabilitante.

Le *disfunzioni cognitive* possono includere perdita di memoria, riduzione dell'attenzione, difficoltà nel risolvere problemi, lentezza nell'elaborare informazioni, problemi nel passare da un compito all'altro. L'euforia (innalzamento del tono dell'umore) era ritenuta una caratteristica della SM, ma attualmente non è un sintomo comune (meno del 20% dei pazienti). Un deficit cognitivo sufficientemente grave da compromettere le attività della vita quotidiana si osserva di rado.

La *depressione*, che colpisce circa il 50% dei pazienti, può essere reattiva, endogena o far parte della malattia stessa e può contribuire alla sensazione di stanchezza. I suicidi nei pazienti con SM sono 7,5 volte più frequenti che negli individui sani di pari età.

L'*astenia* è accusata dal 90% dei pazienti; questo sintomo è la causa più comune di disabilità lavorativa nella SM. Può essere esacerbata dalle elevate temperature, dalla depressione, dal compiere sforzi eccessivi per realizzare le normali attività della vita quotidiana o da disturbi del sonno (per es., frequenti risvegli notturni per urinare).

Le *disfunzioni sessuali* possono manifestarsi sotto forma di perdita di desiderio, riduzione di sensibilità ai genitali e impotenza negli uomini e di diminuita lubrificazione vaginale e spasticità dei muscoli adduttori nelle donne.

La *debolezza facciale* dovuta a lesioni pontine può somigliare alla paralisi idiopatica di Bell (vedi Cap. 371). Tuttavia, a differenza di quest'ultima, la debolezza facciale nella SM generalmente non è associata a perdita ipsilaterale del gusto o a dolore retroauricolare.

Le *vertigini* possono comparire improvvisamente a causa di una lesione del tronco cerebrale e simulare, seppur superficialmente, una labirintite acuta (vedi Cap. 22). Nella SM può essere presente *ipoacusia*, ma è poco frequente.

Altri sintomi L'*eccessiva sensibilità al calore* si riferisce a un sintomo neurologico prodotto da un innalzamento della temperatura interna del corpo. Per esempio, durante un bagno caldo o un esercizio fisico il paziente può accusare un offuscamento visivo unilaterale (*fenomeno di Uthoff*). È altresì comune, per i sintomi della SM, peggiorare transitoriamente, a volte in maniera drammatica, durante una malattia febbrile (vedi oltre, "Attacchi acuti o episodio demielinizzante iniziale"). Questi sintomi correlati al calore probabilmente derivano da un transitorio blocco di conduzione (vedi oltre).

I *segno di Lhermitte* è una sensazione simile a una scossa elettrica (evocata caratteristicamente dalla flessione del collo o da un altro movimento) che si irradia in basso lungo la schiena fino agli arti inferiori. Raramente si irradia alle braccia. È generalmente a risoluzione spontanea, ma può persistere per anni. Il segno di Lhermitte può anche insorgere in seguito ad altri disturbi che coinvolgono il midollo spinale cervicale (per es., spondilite cervicale).

I *sintomi parossistici* si distinguono per la loro breve durata (da 30 secondi a 2 minuti), l'elevata frequenza (da 5 a 40 episodi al giorno), l'assenza durante episodi di alterazione della coscienza o cambiamenti dell'attività di fondo dell'elettroencefalogramma e il decorso a risoluzione spontanea (generalmente nell'arco di settimane o mesi). Possono essere scatenati dall'iperventilazione o dai movimenti. Queste sindromi possono comprendere il segno di Lhermitte, le contrazioni toniche di un arto, della faccia o del tronco (convulsioni toniche), la disartria/atassia parossistica, disturbi sensitivi parossistici e diverse altre sindromi ben caratterizzate. I sintomi parossistici derivano, probabilmente, da un'attività di scariche spontanee che insorge ai margini delle placche di demielinizzazione e si diffonde ai tratti di sostanza bianca adiacenti.

Nevralgia trigeminale, spasmo emifacciale e *nevralgia glossofaringea* si possono sviluppare quando la lesione demielinizzante coinvolge rispettivamente la zona d'entrata (o uscita) della radice del V, VI e IX nervo cranico. La *nevralgia del trigemino* (tic douloureux) è un dolore facciale lancinante molto breve, spesso scatenato da uno stimolo alla faccia o ai denti. La maggior parte dei casi di nevralgia del trigemino non è correlata alla SM. Comunque, la presenza di caratteristiche atipiche come l'insorgenza prima dei 50 anni, la presenza di sintomi bilaterali, una perdita obiettiva di sensibilità o un dolore non parossistico deve far sospettare che ne sia responsabile la SM.

La *miochimia facciale* consiste in una contrazione persistente e rapida della muscolatura facciale (specialmente la porzione inferiore dell'orbicolare dell'occhio) o in una contrazione che lentamente si diffonde attraverso la faccia. È dovuta a lesioni del fascio corticobulbare o localizzate lungo il decorso troncoencefalico del nervo facciale.

DECORSO DELLA MALATTIA

Sono state descritte quattro forme cliniche di SM (Fig. 375-2):

1. *SM recidivante/remittente* (SMRR), che rappresenta l'85% dei casi di SM ed è caratterizzata da attacchi distinti che generalmente evolvono nel corso di giorni o settimane (raramente nel corso di ore). Spesso vi è un recupero totale nelle settimane o nei mesi successivi (Fig. 375-2*A*). Comunque, quando la capacità di camminare è gravemente compromessa durante un attacco, circa la metà dei pazienti può non migliorare. Tra gli attacchi i pazienti sono neurologicamente stabili.
2. *SM secondariamente progressiva* (SMSP), che esordisce sempre allo stesso modo della SMRR (Fig. 375-2*B*). A un certo punto, tuttavia, il decorso clinico della SMRR subisce una modificazione tale da indurre un deterioramento continuo delle funzioni non associato ad attacchi acuti (che possono continuare o cessare durante la fase progressiva). L'SMSP è causa di maggiore disabilità neurologica irreversibile rispetto alla SMRR. Per un paziente con SMRR il rischio di sviluppare la SMSP è di circa il 2,5 all'anno, il che significa che la grande maggioranza dei casi di SMRR evolve alla fine in SMSP. Così, la SMSP sembra essere uno stadio tardivo della stessa malattia di fondo, la SMRR.
3. *SM primariamente progressiva* (SMPP), che rappresenta circa il 15% dei casi. Fin dall'esordio della malattia, questi pazienti non sono soggetti ad

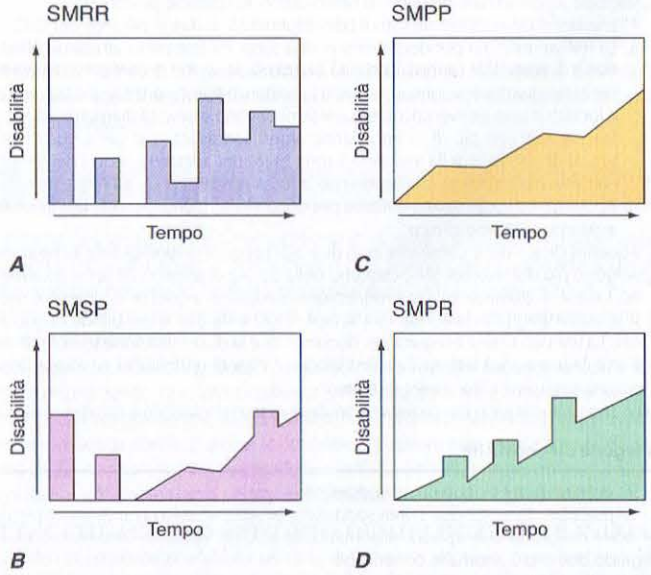


FIGURA 375-2 Decorso clinico della sclerosi multipla (SM). *A.* SM recidivante/remittente. ***B.*** SM secondariamente progressiva. ***C.*** SM primariamente progressiva. ***D.*** SM progressiva/recidivante.

attacchi, ma solo a un costante deterioramento funzionale (Fig. 375-2*C*). Rispetto alla SMRR, la distribuzione tra i sessi è più omogenea, la malattia insorge in età più avanzata (età media: circa 40 anni) e la disabilità si sviluppa più velocemente (per lo meno rispetto all'esordio clinico del primo sintomo). Non è noto se la SMPP sia un fenotipo insolito della stessa malattia di fondo, la SMRR, o se si tratti di malattie distinte.

4. *SM progressiva/recidivante* (SMPR), che rappresenta una sovrapposizione di SMPP e SMSP ed è presente in circa il 5% dei pazienti con SM. Come nella SMPP, questi pazienti, fin dall'esordio della malattia, vanno incontro a un deterioramento progressivo delle loro condizioni. Tuttavia, come i pazienti con SMSP, subiscono attacchi occasionali che si sovrappongono al decorso progressivo (Fig. 375-2*D*).

DIAGNOSI

Non esistono test diagnostici definitivi per la SM. I criteri diagnostici per la SM clinicamente definita richiedono che siano documentati due o più episodi o sintomi e due o più segni che riflettano la presenza della malattia in sedi anatomicamente non contigue della sostanza bianca del SNC (Tab. 375-3). I sintomi devono durare più di 24 ore e presentarsi come episodi distinti a distanza di un mese o più. Almeno uno dei due segni richiesti deve essere presente all'esame neurologico. Il secondo può essere documentato da alcune anomalie ai test paraclinici come la RM o i potenziali evocati (PE). In maniera analoga, secondo lo schema diagnostico più recente, il secondo evento clinico (nel tempo) può essere avvalorato soltanto da dati paraclinici, che generalmente consistono nello sviluppo di nuove lesioni focali della sostanza bianca alla RM. Nei pazienti che hanno avuto una progressione graduale della disabilità per più di 2 mesi senza sovrapposizione di recidive, la diagnosi può essere supportata dalla documentazione di IgG intratecali.

ESAMI DIAGNOSTICI

Risonanza magnetica La RM ha rivoluzionato la diagnosi e la gestione della SM (Fig. 375-3); anomalie caratteristiche sono riscontrate in più del 95% dei pazienti. Un aumento della permeabilità vascolare dovuto al danneggiamento della BEE è dimostrato dall'impregnazione del parenchima con gadolinio (Gd) endovena. Tale impregnazione si manifesta nelle fasi precoci dello sviluppo della lesione demielinizzante ed è utilizzata come marker dell'infiammazione. L'intensificazione del contrasto con gadolinio persiste per circa 1 mese e la placca di demielinizzazione residua rimane visibile per un tempo indefinito come un'area focale di iperintensità (una lesione) nelle immagini spin-echo (T2-pesate) e in densità protonica. Le lesioni sono orientate perpendicolarmente alla superficie ventricolare, il che corrisponde al quadro patologico di demielinizzazione perivenosa ("dita di Dawson"). Le lesioni sono multifocali a livello del cervello, del tronco cerebrale e del midollo spinale. Le lesioni di dimensioni superiori a 6 mm localizzate nel corpo calloso, nella sostanza bianca periventricolare, nel tronco cerebrale, nel cervelletto e nel midollo spinale sono particolarmente utili sotto il profilo diagnostico. Sono stati proposti diversi criteri per l'uso della RM nella diagnosi di SM (Tab. 375-3).

Il volume totale delle anomalie di segnale nelle immagini T2-pesate (il "carico lesionale") mostra una significativa (benché debole) correlazione con la disabilità clinica, così come le misurazioni dell'atrofia cerebrale. All'incirca un terzo delle lesioni T2-pesate appare come una lesione ipointensa nelle immagini T1-pesate (macchia nera). Le macchie nere possono essere un marker migliore, rispetto all'iperintensità in T2, di demielinizzazione irreversibile e perdita assonale, sebbene anche questa caratteristica dipenda dal momento in cui viene acquisita l'immagine (per es., la maggior parte delle lesioni acute che presentano intensificazione del contrasto in T2 è scura in T1).

Aspetti di più recente individuazione alla RM, come il rapporto di trasferimento di magnetizzazione (RTM) e le immagini di spettroscopia protonica con risonanza magnetica (SRM) possono in definitiva fungere da marker sostitutivi della disabilità clinica. Per esempio, la SRM può quantificare molecole quali l'*N*-acetil aspartato (NAA), che è un marker di integrità assonale, mentre la RTM può essere in grado di distinguere la demielinizzazione dall'edema.

Potenziali evocati Con i PE si valuta il funzionamento delle vie afferenti (visive, uditive, somatoestesiche) o efferenti (motorie) del SNC. I PE, mediante calcoli computerizzati, misurano i potenziali elettrici del SNC evocati da uno stimolo ripetitivo di nervi selezionati o del cervello. Questi test forniscono la maggior parte delle informazioni quando le vie studiate non sono clinicamente coinvolte. Per esempio, in un paziente con sindrome midollare remittente e recidivante che presenta deficit sensitivi agli arti inferiori, un'anomalia dei PE somatosensoriali ottenuti stimolando il nervo tibiale posteriore fornisce poche informazioni aggiuntive. Al contrario, un PE visivo anomalo in questa circostanza permetterebbe una diagnosi di SM clinicamente definita (Tab. 375-3). Anomalie in una o più modalità dei PE si osservano nell'80-90% dei pazienti con SM. Le anomalie ai PE non sono specifiche della SM, sebbene un ritardo marcato nella latenza di una componente specifica dei PE (in contrasto con un'ampiezza ridotta o con alterazioni della forma dell'onda) sia indicativo di demielinizzazione.

Liquido cerebrospinale Le anomalie del liquor riscontrate nella SM includono una pleiocitosi mononucleare e un'aumentata sintesi intratecale di IgG. Le proteine liquorali totali di solito sono normali o lievemente aumentate. Diverse formule vengono utilizzate per distinguere le IgG a sintesi intratecale da quelle che possono essere penetrate nel SNC passivamente attraverso il siero. Una formula (indice delle IgG nel liquor) esprime il rapporto liquorale fra IgG e albumina, diviso per lo stesso rapporto nel siero. L'indice della sintesi di IgG utilizza le misurazioni delle IgG e dell'albumina sieriche e del liquor per calcolare l'indice della sintesi delle IgG nel SNC. Anche la misurazione delle bande oligoclonali (BOC) nel liquor valuta la produzione intratecale di IgG. Le BOC sono individuabili con elettroforesi su gel di agarosio. Si possono riscontrare due o più BOC nel 75-90% dei pazienti con SM. Le BOC possono essere assenti all'esordio e nei singoli pazienti il numero di bande presenti può aumentare nel tempo. È importante che venga studiato contemporaneamente un campione di siero per escludere un'origine periferica (cioè non del SNC) delle BOC individuate nel liquor.

Una modica pleiocitosi liquorale (più di 5 cellule/μl) è presente in circa il 25% dei casi, spesso in pazienti giovani con SMRR. Una pleiocitosi con più di 75 cellule/μl, la presenza di leucociti polimorfonucleati o una concentrazione proteica liquorale superiore a 1 g/l (>100 mg/dl) deve indurre a sospettare che il paziente non sia affetto da SM.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Nessun segno clinico o esame strumentale è diagnostico di SM. La diagnosi può essere posta rapidamente in un giovane adulto con sintomi recidivanti e remittenti che coinvolgono diverse aree della sostanza bianca del SNC. La possibilità di una diagnosi alternativa andrebbe comunque considerata (Tab. 375-4) particolarmente quando: 1) i sintomi sono riferibili esclusivamente alla fossa posteriore, alla giunzione craniocervicale o al midollo spinale; 2) il paziente ha meno di 15 o più di 60 anni; 3) il decorso clinico è progressivo fin dall'esordio; 4) il paziente non ha mai avuto sintomi visivi, sensitivi o vescicali; 5) i reperti degli esami di laboratorio o strumentali (RM, liquor, PE) sono atipici. Allo stesso modo, sintomi poco comuni o rari della SM (afasia, parkinsonismo, corea, demenza isolata, atro-

TABELLA 375-3 CRITERI DIAGNOSTICI PER LA SCLEROSI MULTIPLA

1. L'esame deve evidenziare anomalie obiettive del SNC
2. La sintomatologia deve riflettere soprattutto il coinvolgimento delle vie lunghe della sostanza bianca, spesso comprendenti: a) vie piramidali; b) vie cerebellari; c) fascicolo longitudinale mediale; d) nervo ottico; e) colonne posteriori
3. All'anamnesi deve essere rilevato il coinvolgimento di due o più aree del SNC
   a. La RM va utilizzata per documentare una seconda lesione se all'esame obiettivo è dimostrabile l'anomalia di una singola sede. La RM di conferma deve evidenziare quattro lesioni coinvolgenti la sostanza bianca o tre lesioni se una è a localizzazione periventricolare. Le lesioni devono essere di diametro >3 mm. Nei pazienti con più di 50 anni vanno altresì soddisfatti due dei seguenti criteri: a) dimensioni della lesione >5 mm; b) lesioni adiacenti i corpi dei ventricoli laterali; c) almeno una lesione nella fossa posteriore
   b. I potenziali evocati vanno utilizzati per documentare una seconda lesione non evidente all'esame clinico
4. Il quadro clinico deve consistere in: a) due o più episodi distinti di deficit che coinvolgono più distretti del SNC, ciascuno della durata di almeno 24 ore e ad almeno 1 mese di distanza; b) una progressione graduale o a gradini in almeno 6 mesi se accompagnata da aumentata sintesi di IgG o da due o più bande oligoclonali. La RM può essere eseguita per documentare la disseminazione temporale se è visibile una nuova lesione T2 o una lesione captante gadolinio 3 o più mesi dopo una sindrome clinicamente isolata
5. Lo stato neurologico del paziente non deve essere attribuibile a un'altra malattia

Categorie diagnostiche

1. *SM definita*: tutti i cinque criteri soddisfatti
2. *SM probabile*: tutti i cinque criteri soddisfatti, eccetto: a) solo un'anomalia obiettivabile malgrado due episodi sintomatici; b) solo un episodio sintomatico malgrado due o più anomalie obiettivabili
3. *A rischio di SM*: criteri 1, 2, 3 e 5 soddisfatti; il paziente ha presentato solo un episodio sintomatico e ha un'anomalia obiettivabile

Nota: SNC, sistema nervoso centrale; RM, risonanza magnetica.

fia muscolare grave, neuropatia periferica, perdita episodica di coscienza, febbre, cefalea, convulsioni o coma), devono far aumentare il sospetto di una diagnosi alternativa. La diagnosi è difficile anche nei pazienti con un esordio rapido o esplosivo (*stroke-like*) o con sintomi lievi e un esame neurologico normale. Raramente, un'infiammazione intensa o un edema può produrre una lesione occupante spazio che mima un tumore primitivo o metastatico. I test specifici richiesti per escludere le diagnosi alternative possono variare a seconda della situazione clinica; comunque, la velocità di eritrosedimentazione (VES), i livelli sierici di vitamina B_{12}, gli ANA e il test per gli anticorpi treponemici sono esami che dovrebbero essere richiesti in tutti i pazienti con sospetta SM.

PROGNOSI

La maggior parte dei pazienti con SM va incontro, alla fine, a una disabilità neurologica progressiva. Quindici anni dopo l'esordio della malattia, solo il 20% dei pazienti non presenta limitazioni funzionali; la metà ha ormai una SMSP e richiede assistenza nella deambulazione. Venticinque anni dopo l'esordio, più dell'80% dei pazienti con SM ha raggiunto un tale livello di disabilità. Nel 1998 si è stimato che la spesa totale annua per la SM negli Stati Uniti abbia superato i 6,8 miliardi di dollari.

Comunque, anche se per la media dei pazienti la prognosi per la disabilità è grave, è difficile prevedere la prognosi nel singolo individuo. Alcune caratteristiche cliniche possono suggerire una prognosi più favorevole: neurite ottica o sintomi sensitivi all'esordio; meno di due recidive nel primo anno di malattia; deterioramento minimo dopo 5 anni. Al contrario, i pazienti con atassia del tronco, tremore d'azione, sintomi piramidali o un decorso progressivo della malattia probabilmente diventeranno disabili.

Va segnalato che alcuni pazienti presentano una variante benigna di SM e non sviluppano mai una disabilità neurologica. Si ritiene che la probabilità di sviluppare una SM benigna sia inferiore al 20%. I pazienti con SM benigna a 15 anni dall'esordio, con esame neurologico completamente normale, hanno buone probabilità di continuare a presentare un decorso benigno.

Nei pazienti alla loro prima manifestazione demielinizzante (cioè una sindrome clinicamente isolata), la RM dell'encefalo fornisce informazioni prognostiche. In presenza di tre o più lesioni tipiche nelle immagini T2-pesate, il rischio di sviluppare SM dopo 10 anni è del 70-80%. Al contrario, con una RM dell'encefalo normale, la probabilità di sviluppare SM è minore del 20%. Allo stesso modo, due o più lesioni captanti gadolinio sono altamente predittive di futura SM, come lo è la comparsa di nuove lesioni T2-pesate o di nuove intensificazioni del contrasto almeno 3 mesi dopo l'episodio iniziale.

È poco comune che la morte sia una conseguenza diretta della SM, anche se si calcola che la sopravvivenza a 25 anni sia pari all'85% di quella attesa. L'exitus può avvenire durante un attacco acuto di SM, sebbene ciò sia estremamente raro. Più comunemente il paziente muore per una complicanza della SM (per es., una pneumopatia in un individuo debilitato). La morte può anche derivare da suicidio.

Effetti della gravidanza Le pazienti gravide con SM hanno, durante la gravidanza, meno attacchi di quanto ci si possa aspettare (specialmente nell'ultimo trimestre), ma presentano più attacchi di quelli attesi nel primo trimestre post-partum. Considerando l'anno di gravidanza nell'insieme (cioè, 9 mesi di gravidanza più 3 mesi post-partum), il decorso complessivo della malattia non risulta peggiorato. Decisioni riguardanti la nascita di un figlio andrebbero pertanto assunte basandosi su: 1) lo stato fisico della madre; 2) la sua capacità di prendersi cura del bambino; 3) la disponibilità di un supporto sociale. La terapia specifica per la malattia generalmente viene sospesa durante la gravidanza, sebbene il rischio reale correlato agli interferoni e al glatiramer acetato (vedi oltre) sembri abbastanza basso.

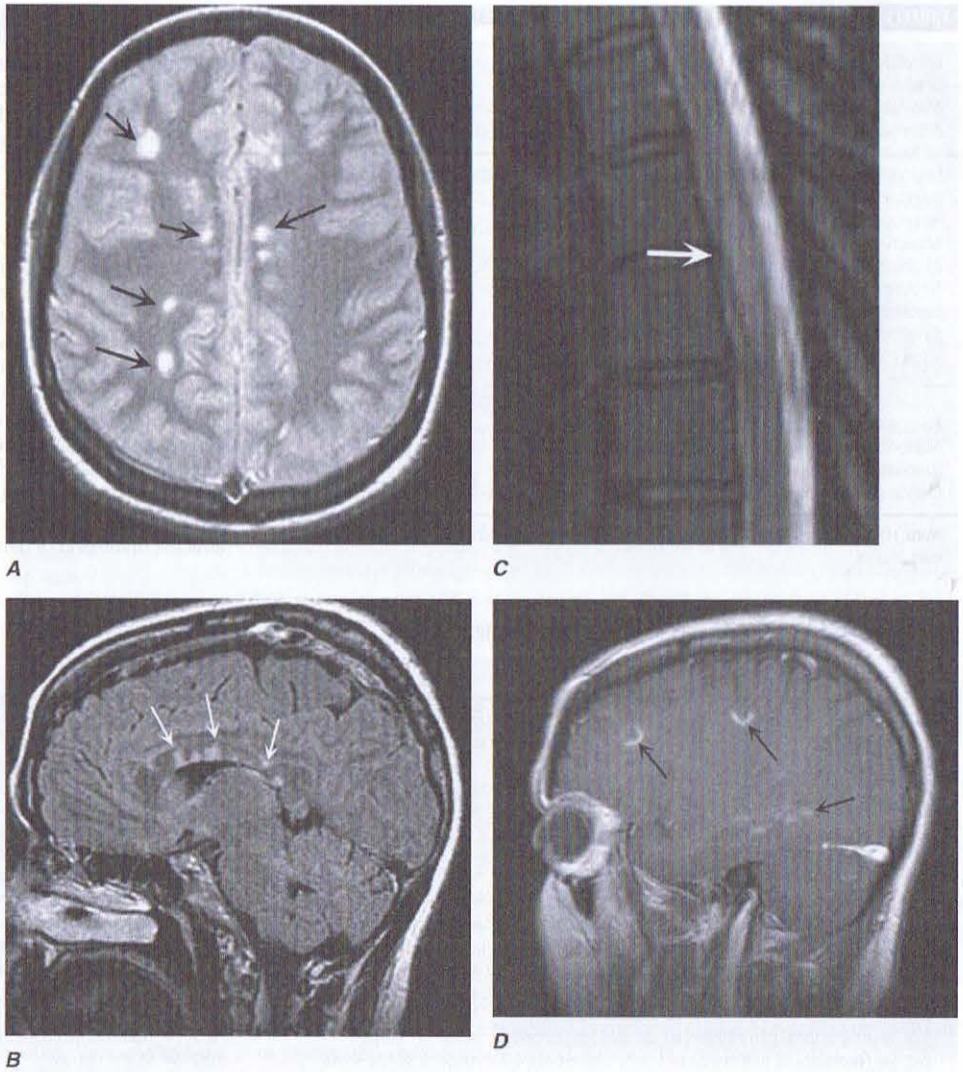


FIGURA 375-3 Riscontri alla RM nella sclerosi multipla. *A.* Immagine assiale first-echo da una sequenza T2-pesata che mostra anomalie multiple di segnale nella sostanza bianca, tipiche della SM. ***B.*** Immagini sagittali FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) T2-pesate in cui è stata soppressa l'iperintensità di segnale del liquor. Il liquor appare nero, mentre le aree di edema cerebrale o demielinizzazione appaiono iperintense, come si osserva in questa immagine a livello del corpo calloso (*frecce*). Lesioni nella porzione anteriore del corpo calloso sono frequenti nella SM e rare nelle malattie vascolari. ***C.*** Immagine sagittale fast spin echo T2-pesata del midollo toracico che evidenzia una lesione fusiforme con iperintensità di segnale a livello del midollo spinale toracico medio. ***D.*** Immagine sagittale T1-pesata ottenuta dopo somministrazione intravenosa di gadolinio DTPA: si osservano aree focali di danno della barriera ematoencefalica, identificabili come regioni di iperintensità di segnale (*frecce*).

T SCLEROSI MULTIPLA

La terapia per la SM può essere suddivisa in diverse categorie: 1) trattamento al bisogno di attacchi acuti; 2) trattamento con agenti che modificano il decorso della malattia riducendo l'attività biologica della SM; 3) terapia sintomatica. Attualmente non esistono trattamenti che promuovano la remielinizzazione o la riparazione neuronale.

La Expanded Disability Status Scale (EDSS) di Kurtzke fornisce un'utile stima del deterioramento neurologico nella SM **(Tab. 375-5)**. La maggior parte dei pazienti con un punteggio EDSS inferiore a 3,5 ha una SMRR, cammina normalmente e di solito non è disabile; al contrario, i pazienti con punteggio EDSS maggiore di 5,5 hanno una SM progressiva (SMSP o SMPP), hanno difficoltà alla deambulazione e presentano caratteristicamente disabilità occupazionale.

ATTACCHI ACUTI O EPISODIO DEMIELINIZZANTE INIZIALE

Quando un paziente manifesta un deterioramento acuto, è importante valutare se questo cambiamento riflette una nuova attività di malattia o una "pseudoesacerbazione" conseguente a un aumento della temperatura ambientale, alla febbre o a un'infezione. In questi casi il trattamento con glucocorticoidi è inappropriato. I glucocorticoidi sono usati per gestire il primo attacco o le riacutiz-

TABELLA 375-4 MALATTIE CHE POSSONO SIMULARE LA SCLEROSI MULTIPLA

Encefalomielite acuta disseminata (ADEM)
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
Malattia di Behçet
Arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti subcorticali e leucoencefalopatia (CADASIL)
Leucodistrofie congenite (adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromatica)
Infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)
Neuropatia ottica ischemica (arteritica e non arteritica)
Malattia di Lyme
Encefalopatia mitocondriale con acidosi lattica e ictus (MELAS)
Neoplasie (linfoma, glioma, meningioma)
Sarcoidosi
Sindrome di Sjögren
Ictus e malattie cerebrovascolari ischemiche
Sifilide
Lupus eritematoso sistemico e collagenopatie vascolari correlate
Paraparesi spastica tropicale (infezione da HTLV I/II)
Malformazioni vascolari (specialmente fistole AV spinali)
Vasculiti (primitive del SNC o altre)
Deficit di vitamina B_{12}

Nota: HTLV, virus linfotropico delle cellule T umane; AV, arterovenose; SNC, sistema nervoso centrale.

zazioni. Forniscono un beneficio clinico di breve durata, riducendo la gravità e accorciando la durata dell'attacco. È poco chiaro se il trattamento fornisca qualche beneficio a lungo termine sul decorso della malattia. Pertanto, gli attacchi lievi spesso non vengono trattati. La terapia fisica e occupazionale può essere utile per la mobilità e la destrezza manuale.

La terapia con glucocorticoidi si effettua con metilprednisolone per via endovenosa, da 500 a 1000 mg/die per 3-5 giorni, senza una successiva riduzione graduale oppure seguito da prednisone per os., iniziando con una dose compresa tra 60 e 80 mg/die e riducendola gradualmente nell'arco di 2 settimane. Spesso è possibile il trattamento ambulatoriale. Se la terapia endovena non è disponibile o non è conveniente, può essere sostituita con glucocorticoidi per os.

Gli effetti collaterali della terapia con glucocorticoidi a breve termine includono ritenzione di liquidi, perdita di potassio, aumento di peso, disturbi gastrici, acne e labilità emotiva. Il paziente dovrebbe seguire una dieta povera di sale e ricca di potassio ed evitare l'assunzione di diuretici che inducono perdita di potassio. Il carbonato di litio (300 mg assunti oralmente) può aiutare a gestire la labilità emotiva e l'insonnia associate alla terapia con glucocorticoidi. I pazienti con anamnesi positiva per ulcera peptica possono necessitare di cimetidina (400 mg due volte al giorno) o ranitidina (150 mg due volte al giorno).

La plasmaferesi (7 sedute: 54 ml/kg o 1,1 volte il volume plasmatico per ogni seduta, quotidianamente per 14 giorni) può apportare benefici ai pazienti con attacchi fulminanti di demielinizzazione (non solo nella SM) che non rispondo-

TABELLA 375-5 SEDE DI VALUTAZIONE PER LA SCLEROSI MULTIPLA

***Expanded Disability Status Score* (EDSS) di Kurtzke**

0.0 = Esame neurologico normale [punteggio 0 per tutti i sistemi funzionali (SF)]
1.0 = Nessuna disabilità, segni minimi in 1 SF (cioè grado 1)
1.5 = Nessuna disabilità, segni minimi in 2 SF (più che grado 1)
2.0 = Disabilità minima in 1 SF (un SF grado 2, altri 0 o 1)
2.5 = Disabilità minima in 2 SF (due FS grado 2, altri 0 o 1)
3.0 = Disabilità moderata in 1 SF (un FS grado 3, altri 0 o 1); oppure disabilità lieve in tre o quattro SF (tre/quattro FS grado 2, altri 0 o 1), benché totalmente in grado di camminare
3.5 = In grado di camminare, ma con disabilità moderata in 1 SF (un grado 3) e grado 2 in uno o due SF; oppure grado 3 in due SF; oppure grado 2 in cinque SF
4.0 = In grado di camminare senza aiuto o percorrere almeno 500 m
4.5 = In grado di camminare senza aiuto o percorrere almeno 300 m
5.0 = In grado di camminare senza aiuto o percorrere almeno 200 m
5.5 = In grado di camminare senza aiuto o percorrere almeno 100 m
6.0 = Necessita di assistenza per percorrere circa 100 m con o senza sosta
6.5 = Assistenza bilaterale costante necessaria per percorrere circa 20 metri senza sosta
7.0 = Non in grado di percorrere oltre 5 metri senza aiuto, essenzialmente costretto in carrozzella; in grado di azionare e sedersi su una normale carrozzella
7.5 = In grado di fare solo pochi passi; costretto in carrozzella; potrebbe richiedere aiuto per i trasferimenti da/sulla carrozzella
8.0 = Essenzialmente costretto a letto o in poltrona, può muoversi solo in carrozzella, può restare fuori dal letto la maggior parte della giornata; in grado di provvedere a numerose cure personali; in genere capace di utilizzare bene gli arti superiori
8.5 = Essenzialmente costretto a letto per gran parte della giornata; mantiene una certa capacità di utilizzo di uno o ambedue gli arti superiori; in grado di provvedere ad alcune cure personali
9.0 = Costretto a letto se non aiutato, in grado di comunicare e alimentarsi
9.5 = Totalmente costretto a letto, non in grado di comunicare e alimentarsi
10.0 = Morte per SM

Punteggio dei sistemi funzionali (SF)

A. Funzioni piramidali
0 = Normali
1 = Segni anomali senza disabilità
2 = Disabilità minima
3 = Lieve o moderata para- o emiparesi, o marcata monoparesi
4 = Marcata para- o emiparesi, moderata tetraparesi o monoplegia
5 = Para- o emiplegia, o marcata tetraparesi
6 = Tetraplegia

B. Funzioni cerebellari
0 = Normali
1 = Segni anomali senza disabilità
2 = Lieve atassia
3 = Moderata atassia del tronco o degli arti
4 = Marcata atassia di tutti gli arti
5 = Incapacità a svolgere movimenti coordinati per gravissima atassia

C. Funzioni del tronco cerebrale
0 = Normali
1 = Solo segni
2 = Nistagmo moderato o altra lieve disabilità
3 = Grave nistagmo, marcata ipostenia dei muscoli extraoculari o modesta disfunzione degli altri nervi cranici
4 = Marcata disartria o altra marcata disabilità
5 = Impossibilità a deglutire o a parlare

D. Funzioni sensitive
0 = Normali
1 = Ipopallestesia (sensibilità vibratoria) o riduzione della capacità di identificare numeri o lettere disegnate sulla pelle in uno o due arti
2 = Lieve ipoestesia tattile o dolorifica, ipobatiestesia (sensibilità di posizione) e/o ipopallestesia in uno o due arti; ipopallestesia in tre o quattro arti
3 = Moderata ipoestesia tattile o dolorifica, o ipobatiestesia e/o ipopallestesia in uno o due arti, lieve ipoestesia tattile e dolorifica e/o ipoestesia propriocettiva in tre o quattro arti
4 = Marcata ipoestesia tattile o dolorifica o propriocettiva, da sole o in combinazione in uno o due arti; moderata ipoestesia tattile o dolorifica e/o grave difetto della sensibilità propriocettiva in almeno due arti
5 = Anestesia in uno o due arti o moderata ipoestesia tattile o dolorifica e/o difetto della sensibilità propriocettiva nella maggior parte del corpo al di sotto della testa
6 = Anestesia al di sotto della testa

E. Funzioni vescicali e intestinali
0 = Normali
1 = Lieve esitazione, ritenzione urinaria o urgenza minzionale
2 = Moderata esitazione, urgenza o ritenzione nella minzione o evacuazione, rara incontinenza urinaria
3 = Frequente incontinenza urinaria
4 = Necessità di cateterizzazione quasi costante
5 = Perdita della funzionalità vescicale
6 = Perdita di entrambe le funzioni sfinteriche (rettale e vescicale)

F. Funzioni visive (od ottiche)
0 = Normali
1 = Scotoma e acuità visiva (corretta) >7/10
2 = L'occhio peggiore presenta scotoma e acuità visiva massima (corretta) compresa fra 7/10 e 3/10
3 = L'occhio peggiore presenta un ampio scotoma o un modesto deficit campimetrico, ma l'acuità visiva massima (corretta) è compresa tra 3/10 e 2/10
4 = L'occhio peggiore presenta un grave difetto campimetrico e l'acuità visiva massima (corretta) è tra 2/10 e 1/10; come grado 3 più massima acuità visiva nell'occhio migliore di 3/10 o meno
5 = L'occhio peggiore presenta un'acuità visiva massima di 1/10 o meno; come grado 4 più massima acuità visiva corretta nell'occhio migliore di 3/10 o meno
6 = Come grado 5 più massima acuità visiva corretta nell'occhio migliore di 3/10 o meno.

G. Funzioni mentali
0 = Normali
1 = Lievi alterazioni dell'umore (che non modificano il punteggio EDSS)
2 = Modesto decadimento mentale
3 = Moderato decadimento mentale
4 = Marcato decadimento mentale
5 = Sindrome cerebrale cronica grave o incompleta

Fonte: JF Kurtzke, Rating neurologic impairment in multiple clerosis: An expanded disability status scale (EDSS), *Neurology* 33:1444, 1983.

no ai glucocorticoidi. Tuttavia, il costo è elevato e i dati sull'efficacia sono ancora preliminari.

TERAPIE CHE MODIFICANO LA MALATTIA PER LE FORME RECIDIVANTI DI SM (SMRR, SMSP CON ESACERBAZIONI) Cinque preparati sono stati approvati negli Stati Uniti: due formulazioni di IFNβ-1a; IFNβ-1b; glatiramer acetato; natalizumab. Ciascuno di questi trattamenti è anche utilizzato nei pazienti con SMSP che continuano a presentare attacchi, perché la SMSP può essere difficile da distinguere dalla SMRR e trial clinici suggeriscono che anche questi pazienti possono ottenere benefici terapeutici. In trial clinici di fase III, i pazienti che avevano ricevuto IFNβ-1b, IFNβ-1a, glatiramer acetato e natalizumab hanno presentato meno esacerbazioni cliniche e un minor numero di nuove lesioni alla RM rispetto ai pazienti che assumevano placebo **(Tab. 375-6)**. Anche il mitoxantrone, un immunosoppressore, è stato approvato negli Stati Uniti; tuttavia, a causa della sua potenziale tossicità, questo farmaco è generalmente riservato ai pazienti con disabilità progressiva che non rispondono ad altri trattamenti.

TABELLA 375-6 ESITI A 2 ANNI NEI PAZIENTI TRATTATI CON FARMACI APPROVATI DALLA FDA PER LA SCLEROSI MULTIPLA[a]

Dose, via di somministrazione e programma terapeutico	Esiti clinici[b]		Esiti RM[c]	
	Frequenza degli attacchi, media	Cambiamento nella gravità della malattia	Nuove lesioni in T2[d]	Carico totale delle lesioni
IFNβ-1b, 250 μg s.c. qod	−34%[e]	−29% (ns)	−83%[f]	−17%[e]
IFNβ-1a, 30 μg i.m. qw	−18%[g]	−37%[g]	−36%[f]	− 4% (ns)
IFNβ-1a, 44 μg s.c. tiw	−32%[e]	−30%[g]	−78%[e]	−15%[e]
GA, 20 mg s.c. qd	−29%[f]	−12% (ns)	−38%[f]	− 8%[f]
MTX, 12 mg/m² e.v. q3mo	−66%[e]	−75%[g]	−79%[g]	nr
NTZ, 300 mg e.v. qmo	−68%[e]	−42%[e]	−83%[e]	−18%[e]

[a] Le riduzioni (o gli incrementi) percentuali sono stati calcolati dividendo le frequenze riportate nel gruppo sotoposto a trattamento per le corrispondenti frequenze del gruppo placebo, eccetto che per il carico lesionale alla RM, che è stato calcolato come la differenza nel cambiamento mediano % tra i gruppi trattamento e placebo.
[b] Gravità = 1 punto di progressione alla EDSS, mantenuto per 3 mesi (nello studio IFNβ-1a 30 μg qw questo cambiamento era mantenuto per 6 mesi; nello studio IFNβ-1b, veniva calcolato su 3 anni).
[c] I differenti studi hanno calcolato queste misure di RM in maniera differente, rendendo difficili i confronti (i numeri per le nuove lesioni in T2 rappresentano il migliore scenario possibile per ogni studio).
[d] Nuove lesioni osservate alla RM pesata in T2.
[e] $p = 0{,}001$.
[f] $p = 0{,}01$.
[g] $p = 0{,}05$.
Abbreviazioni: IFN-β, interferone β; GA, glatiramer acetato; MTX, mitoxantrone; NTZ, natalizumab; i.m., per via intramuscolare; s.c., per via sottocutanea; e.v., per via endovenosa; qod, a giorni alterni; qw, una volta alla settimana; tiw, tre volte alla settimana; qd, quotidianamente; q3mo, una volta ogni 3 mesi; qmo, una volta al mese; ns, dato non significativo; nr, dato non riportato.

Interferone β, glatiramer acetato e natalizumab L'IFNβ è un interferone di classe I identificato in origine per le sue proprietà antivirali. L'efficacia nella SM probabilmente dipende dalle sue proprietà immunomodulatrici, che includono: 1) riduzione dell'espressione delle molecole MHC sulle cellule presentanti l'antigene; 2) inibizione proinfiammatoria e aumento dei livelli di citochine regolatrici; 3) inibizione della proliferazione dei linfociti T; 4) limitazione della migrazione di cellule infiammatorie nel SNC. Il glatiramer acetato è un polipeptide sintetico composto da quattro aminoacidi (acido L-glutamico, L-lisina, L-alanina e L-tirosina). I suoi meccanismi di azione possono comprendere: 1) induzione di linfociti T suppressor antigene-specifici; 2) legame con le molecole MHC (spostando, così, la MBP legata); 3) alterazione del bilancio tra citochine proinfiammatorie e regolatrici. Il natalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro la subunità α_4 dell'integrina $\alpha_4\beta_1$, una molecola di adesione cellulare espressa sulla superficie dei linfociti. Impedisce ai linfociti di legarsi alle cellule endoteliali e, di conseguenza, di penetrare nel SNC attraverso la BEE.

L'IFNβ riduce il tasso di attacchi e la gravità della malattia, come si rileva dal punteggio EDSS e dal carico lesionale documentato dalla RM. L'IFNβ può essere preso in considerazione nei pazienti con SMRR o SMSP e sovrapposizione di recidive. Nei pazienti con SMSP ma senza recidive, l'efficacia non è stata documentata. Sembra che dosi più alte di IFNβ abbiano un'efficacia lievemente maggiore, ma portino più probabilmente all'induzione di anticorpi neutralizzanti che potrebbero ridurre il beneficio clinico (vedi oltre).

Anche il glatiramer acetato riduce il tasso di attacchi (misurati clinicamente o mediante RM) nella SMRR. Il glatiramer acetato può anche apportare benefici per quanto concerne la gravità della malattia, anche se questo è meno ben documentato rispetto al tasso di recidive. Quindi, il glatiramer acetato deve essere preso in considerazione nei pazienti con SMRR. La sua utilità nella malattia progressiva è completamente ignota.

Il natalizumab riduce drasticamente la frequenza degli attacchi e migliora significativamente tutti gli indici di gravità nella SM. Tuttavia, a causa dello sviluppo di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) in due pazienti trattati con natalizumab in combinazione con IFNβ-1a, e di un terzo caso in un paziente trattato (in combinazione con altri farmaci immunosoppressori) per la malattia di Crohn, il natalizumab viene attualmente raccomandato solo per i pazienti che non hanno risposto ad altre terapie o forme particolarmente aggressive. La sua utilità nel trattamento della malattia ad andamento progressivo non è stata studiata.

L'efficacia a lungo termine di tali trattamenti rimane incerta, sebbene numerosi studi recenti suggeriscano che questi agenti possano migliorare gli esiti a lungo termine della SM quando somministrati nello stadio di SMRR. Gli effetti benefici osservati nella SM in fase precoce includono la riduzione della frequenza degli attacchi e la riduzione dell'infiammazione del SNC in base ai riscontri della RM. Sfortunatamente, i sintomi progressivi non rispondono al trattamento con gli agenti che modificano la malattia. Poiché è probabile che i sintomi progressivi derivino dagli effetti ritardati degli episodi demielinizzanti focali più precoci, attualmente molti specialisti ritengono che il trattamento molto precoce con un farmaco che modifica la malattia sia la scelta più appropriata per la maggior parte dei pazienti con SM. È ragionevole ritardare l'inizio del trattamento nei seguenti casi: 1) esame neurologico normale; 2) attacco isolato o bassa frequenza di attacchi; 3) basso carico lesionale evidenziabile attraverso la RM dell'encefalo. I pazienti non trattati vanno strettamente monitorati con periodiche RM dell'encefalo; la necessità del trattamento deve essere rivalutata se le immagini evidenziano una malattia subclinica in evoluzione.

La maggior parte dei pazienti con forme recidivanti di SM riceve IFNβ o glatimer acetato come terapia di prima scelta. Indipendentemente da quale agente sia stato scelto per primo, il trattamento probabilmente deve essere modificato nei pazienti che continuano ad avere attacchi frequenti o presentano disabilità progressiva **(Fig. 375-4)**. Il valore della terapia di combinazione è sconosciuto.

L'IFNβ-1a nella formulazione da 30 μg è somministrato mediante iniezione intramuscolare una volta alla settimana. Nella formulazione da 44 μg, invece, viene assunto mediante iniezione sottocutanea tre volte alla settimana. L'IFNβ-1b (250 μg) è somministrato mediante iniezione sottocutanea tutti i giorni. Il glatiramer acetato (20 μg) va somministrato quotidianamente mediante iniezione sottocutanea. Infine, il natalizumab (300 μg) deve essere somministrato per via endovenosa una volta al mese. Gli effetti collaterali più frequenti della terapia con IFNβ includono sintomi simil-influenziali (cioè febbre, brividi e mialgie) e modeste anomalie dagli esami di laboratorio di routine (elevazione degli enzimi di funzionalità epatica o linfopenia). Raramente può manifestarsi una più grave epatotossicità. L'IFNβ somministrato sottocute, inoltre, determina reazioni a livello del sito di iniezione (cioè dolore, arrossamento, indurimento o, raramente, necrosi cutanea). Gli effetti collaterali possono essere abitualmente trattati con l'assunzione contemporanea di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e con l'uso di un autoiniettore. Sono stati descritti depressione, incremento della spasticità e alterazioni cognitive, sebbene questi sintomi possano essere dovuti alla malattia sottostante. In ogni caso, gli effetti collaterali della terapia con IFNβ tendono a scomparire col tempo.

Circa il 2-10% di coloro che ricevono IFNβ-1a per via intramuscolare, il 15-25% dei pazienti trattati con IFNβ-1a per via sottocutanea e il 30-40% di quelli che ricevono IFNβ-1b sviluppano anticorpi neutralizzanti verso l'IFNβ, che possono scomparire col tempo. Alcune evidenze suggeriscono che gli anticorpi neutralizzanti riducano l'efficacia della terapia, specialmente per quanto concerne la stima mediante RM. Gli attuali dati clinici, tuttavia, sono piuttosto contrastanti. Inoltre, vi sono poche situazioni in cui la misurazione degli anticorpi è necessaria. Così, per un paziente che ottiene buoni risultati dalla terapia, la presenza di anticorpi non deve indurre a modificare il trattamento. Al contrario, per un paziente che ottiene scarsi risultati dalla terapia possono essere presi in considerazione trattamenti alternativi, anche in assenza di anticorpi individuabili.

Reazioni in corrispondenza del sito di iniezione si verificano anche con il glatiramer acetato, ma sono meno gravi che con l'IFNβ-1b. Approssimativamente il 15% dei pazienti presenta uno o più episodi di vampate di rossore, costrizione toracica, dispnea, palpitazioni e ansia dopo l'iniezione. Questa reazione sistemica non è prevedibile, è breve (durata meno di un'ora) e tende a non ripresentarsi.

Il trattamento con natalizumab è in generale ben tollerato. Una piccola percentuale di pazienti (<10%) sviluppa reazioni da ipersensibilità (compresa l'anafilassi) e circa il 6% sviluppa anticorpi neutralizzanti nei confronti della molecola. Come accennato in precedenza, lo sviluppo di LMP in tre pazienti ha destato grande preoccupazione.

Mitoxantrone cloridrato Il mitoxantrone, un antracenedione, esercita la sua azione antineoplastica con le seguenti modalità: 1) intercalandosi nel DNA e producendo rotture dei legami sia all'interno della catena che intercatena; 2) interferendo con la sintesi dell'RNA; 3) inibendo la topoisomerasi II (coinvolta nella riparazione del DNA). La Food and Drug Administration (FDA) ha approvato il mitoxantrone sulla base di un singolo trial clinico europeo (relativamente piccolo) di fase III, in aggiunta a un altrettanto piccolo studio precedente di fase II. Al mi-

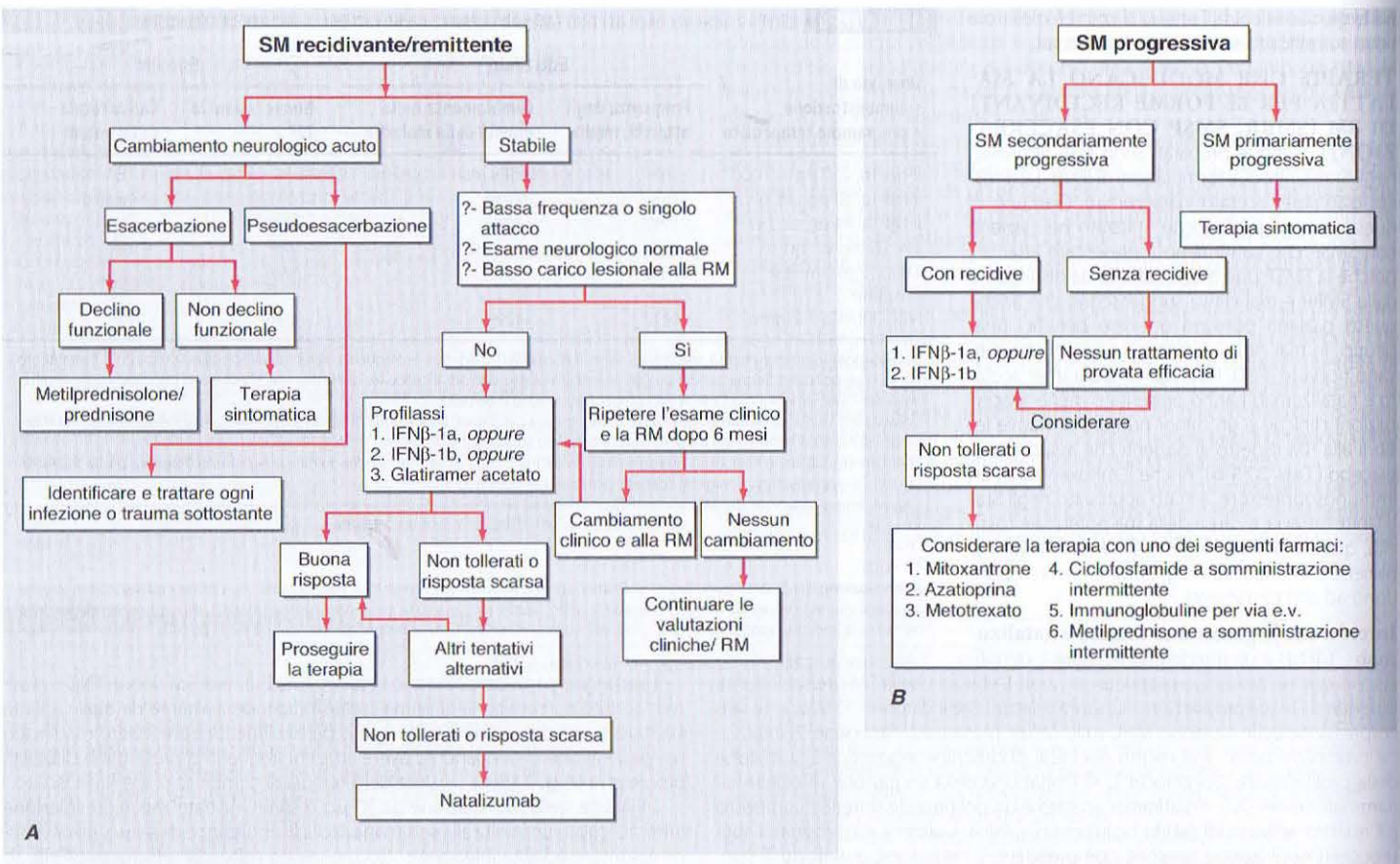


FIGURA 375-4 Algoritmo terapeutico per la sclerosi multipla.

toxantrone è stata assegnata dalla FDA l'indicazione più ampia di qualunque altro trattamento attuale per la SM. Così, il mitoxantrone è indicato nel caso di SMSP, SMPR e in pazienti con SMRR in peggioramento (pazienti il cui status neurologico rimane significativamente anomalo tra due attacchi). Nonostante quest'ampia indicazione, comunque, i dati a sostegno della sua efficacia sono più deboli di quelli di altre terapie approvate.

Il mitoxantrone può essere cardiotossico (miocardiopatia, riduzione della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro e insufficienza cardiaca congestizia irreversibile). Pertanto, si raccomanda di non superare una dose totale di 140 mg/m^2. Alla dose attualmente approvata (12 mg/m^2 ogni 3 mesi), la durata massima della terapia può essere di soli 2-3 anni. Inoltre, più del 40% delle donne va incontro ad amenorrea, che può essere permanente. Vi è infine il rischio di leucemia acuta e questa complicanza è già stata segnalata in diversi pazienti con SM trattati con mitoxantrone.

In considerazione di questi rischi, il metoxantrone non può essere usato come farmaco di prima scelta nella SMRR o nella SMSP. È ragionevole prenderlo in considerazione in pazienti selezionati, con decorso progressivo, che non abbiano risposto alle altre terapie approvate.

TERAPIA CHE MODIFICA LA MALATTIA NELLA SMSP Alte dosi di IFNβ hanno probabilmente un effetto benefico nei pazienti con SMSP che presentano ancora recidive acute. Per contro, l'IFNβ è probabilmente inefficace nei pazienti con SMSP che non presentano attacchi acuti. Il glatimer acetato e il natalizumab non sono ancora stati valutati in questo gruppo di pazienti.

Sebbene il mitoxantrone sia stato approvato per l'uso in pazienti con SM progressiva, questa non è la popolazione esaminata nello studio pilota. Quindi non si può fare alcuna raccomandazione basata su prove di efficacia riguardo al suo uso in questa forma della malattia.

SMPP Nessuna terapia disponibile è risultata efficace per la SMPP. Un trial clinico di fase III sul glatiramer acetato nella SMSP è stato recentemente sospeso per mancanza d'efficacia. Sono in corso trial sul mitoxantrone e il rituximab.

OPZIONI TERAPEUTICHE NON IN PRONTUARIO PER LA SMRR E LA SMSP L'*azatioprina* (2-3 mg/kg di peso corporeo) è stata utilizzata soprattutto nella SMSP. La metanalisi dei trial pubblicati suggerisce che l'azatioprina sia scarsamente efficace nel ridurre il tasso di recidiva; inoltre, non è stato dimostrato un beneficio sulla progressione della disabilità.

Il *metotrexato* (7,5-20 mg/settimana) ha dimostrato, in uno studio, di ridurre la progressione dei disturbi alle estremità superiori nella SMSP. A causa della possibilità di danni epatici irreversibili, alcuni esperti raccomandano una biopsia epatica dopo 2 anni di trattamento.

La *ciclofosfamide* (700 mg/m^2, ogni 2 mesi) può essere d'aiuto nei pazienti refrattari alla terapia che non presentano altre malattie e hanno meno di 40 anni d'età. Poiché la ciclofosfamide può essere usata per periodi maggiori di 3 anni, è preferibile al mitoxantrone in queste circostanze.

Le *immunoglobuline per via endovenosa* (IgEV), somministrate in bolo mensilmente (più di 1g/kg) per più di 2 anni, sembrano ridurre l'indice annuale di esacerbazione. Comunque, il loro uso è limitato dal costo elevato, da dubbi riguardanti la dose ottimale e da incertezze sulla loro efficacia nel risolvere la disabilità a lungo termine.

Il *metilprednisolone*, somministrato in boli mensili ad alte dosi, riduce la progressione della disabilità (vedi oltre).

ALTRE PROPOSTE TERAPEUTICHE Molti trattamenti proposti per la SM non sono mai stati sottoposti a valutazione scientifica. Questi includono, tra l'altro, la terapia dietetica (cioè, la dieta iperlipidica di Swank in aggiunta ad altro), dosi molto elevate di vitamine, il naltrexone a basse dosi, l'orotato di calcio, pungiglioni d'ape, il colostro di mucca, l'ossigeno iperbarico, la procarina (una combinazione di istamina e caffeina), agenti chelanti, l'agopuntura, l'agopressione, vari rimedi erboristici cinesi e la rimozione di otturazioni di amalgama contenenti mercurio dai denti. I pazienti dovrebbero evitare trattamenti non approvati, costosi e potenzialmente rischiosi. A molti di questi trattamenti manca una plausibilità biologica. Per esempio, non è mai stato descritto alcun caso certo di avvelenamento da mercurio somigliante a una SM tipica.

Sebbene siano stati suggeriti ruoli potenziali per l'EBV, l'herpesvirus umano di tipo 6 e la clamidia nella SM, questi dati non sono stati ancora confermati; sono quindi da considerarsi attualmente inappropriati i trattamenti con agenti antivirali e antibiotici.

TERAPIA SINTOMATICA I bloccanti dei canali del potassio (per es., 4-aminopiridina, 10-40 mg/die; 2-4 diaminopiridina, 40-80 mg/die) possono essere d'aiuto per la debolezza e soprattutto per la sensazione di calore. Ad alte dosi possono indurre convulsioni. Questi agenti non sono approvati dalla FDA, ma negli Stati Uniti possono essere acquistati in farmacia.

L'*atassia/tremore* è spesso intrattabile. Il clonazepam (1,5-20 mg/die), il mysoline (50-250 mg/die), il propranololo (40-200 mg/die) e l'ondansetron (8-16 mg/die) possono essere d'aiuto. Sono stati compiuti tentativi, con tassi di successo dubbi, con la talamotomia e la stimolazione cerebrale profonda.

Spasticità e *spasmi* possono migliorare con la terapia fisica, esercizi regolari e stretching. È estremamente importante evitare i fattori scatenanti (cioè infezioni, stipsi, piaghe da decubito). Tra i farmaci efficaci vi sono il lioresal (20-120 mg/die), il diazepam (2-40 mg/die), la tizanidina (8-32 mg/die), il dantrolene (25-

400 mg/die) e la ciclobenzaprina cloridrato (10-60 mg/die). Per la spasticità grave un beneficio sostanziale può essere ottenuto utilizzando una pompa al lioresal (che rilascia il farmaco direttamente nel liquor).

Il *dolore* è trattato con antiepilettici (carbamazepina, 100-1000 mg/die; fenitoina, 300-600 mg/die); gabapentina, 300-3600 mg/die; pregabalina, 50-300 mg/die) e antidepressivi (amitriptilina, 25-150 mg/die; nortriptilina, 25-150 mg/die; desipramina, 100-300 mg/die; venlaflaxina, 75-225 mg/die), oppure antiaritmici (mexiletina, 300-900 mg/die). Se tale approccio non ha esito, i pazienti dovrebbero essere indirizzati verso un programma completo di gestione del dolore.

La *disfunzione vescicale* si può gestire al meglio sulla base dell'esame urodinamico. La ridotta assunzione serale di liquidi o la minzione volontaria frequente possono essere d'aiuto in caso di *iper-reflessia del detrusore*. Se questi metodi falliscono, si può compiere un tentativo con la propantelina bromuro (10-15 mg/die) o l'oxibutinina (5-15 mg/die), l'icosamina solfato (0,5-0,75 mg/die), la tolterodina tartrato (2-4 mg/die) o la solifenaccina (50-10 mg/die). A volte è utile la cosomministrazione di pseudoefedrina (30-60 mg).

La *dissinergia detrusore/sfintere* può rispondere alla fenossibenzamina (10-20 mg/die) o alla terazosina cloridrato (1-20 mg/die), mentre per la perdita del riflesso di contrazione della parete vescicale si può somministrare il betanecolo (30-150 mg/die). Comunque, entrambe le condizioni spesso rendono necessaria la cateterizzazione.

Le *infezioni del tratto urinario* vanno trattate prontamente. I pazienti con un grande volume residuo postminzionale sono predisposti alle infezioni. La prevenzione mediante acidificazione delle urine (con succo di mirtillo o vitamina C) inibisce alcuni batteri. L'assunzione preventiva di antibiotici si rende talvolta necessaria, ma può portare alla colonizzazione di microrganismi resistenti. La cateterizzazione intermittente può aiutare a prevenire le infezioni ricorrenti.

Il trattamento della *stipsi* comprende diete ricche di fibre e liquidi. I lassativi, naturali e non, possono essere d'aiuto. L'*incontinenza fecale* può rispondere a una riduzione di fibre nella dieta.

La *depressione* deve essere trattata. Tra farmaci che si possono utilizzare vi sono gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (fluoxetina, 20-80 mg/die, o sertralina, 50-200 mg/die), gli antidepressivi triciclici (amitriptilina, 25-150 mg/die, nortriptilina, 25-150 mg/die, desipramina, 100-300 mg/die) e gli antidepressivi non triciclici (venlaflaxina, 75-225 mg/die).

Si può ridurre l'*astenia* con dispositivi di assistenza, aiuto domestico o gestendo adeguatamente la spasticità. I pazienti con nicturia frequente possono trarre beneficio dagli anticolinergici assunti al momento di coricarsi. L'astenia primaria della SM può rispondere all'amantadina (200 mg/die), al metilfenidato (5-25 mg/die) o al modafinil (100-400 mg/die).

I *problemi cognitivi* possono essere trattati con il donepezil (10 mg/die), un inibitore della colinesterasi.

I *sintomi parossistici* rispondono efficacemente agli antiepilettici a basse dosi (acetazolamide, 200-600 mg/die, carbamazepina, 50-400 mg/die, fenitoina, 50-300 mg/die, gabapentina, 600-1800 mg /die).

La *ipersensibilità al calore* si può affrontare evitando il calore, con l'aria condizionata o indossando indumenti leggeri.

Per le *disfunzioni sessuali* possono essere utili lubrificanti che favoriscono la stimolazione genitale e il desiderio sessuale. Può anche essere d'aiuto la gestione adeguata del dolore, della spasticità, dell'astenia e delle disfunzioni vescicali/intestinali. Il sildenafil (50-100 mg), assunto 1-2 ore prima dell'atto sessuale, è attualmente il trattamento standard per mantenere l'erezione.

TERAPIE SPERIMENTALI PROMETTENTI Numerosi trial clinici sono attualmente in corso per valutare l'efficacia di: 1) terapie combinate; 2) IFNβ a dosi maggiori di quelle impiegate attualmente; 3) anticorpi monoclonali contro il CD20 per ridurre il numero di cellule B, contro il recettore dell'IL-2 o contro il CD52 per indurre una deplezione linfocitaria globale; 4) un antagonista del recettore della sfingosina-1-fosfato, somministrato per via orale, per sequestrare i linfociti negli organi linfoidi secondari; 5) utilizzo della MBP, o di un ligando proteico alterato che assomiglia alla MBP, per indurre tolleranza nei confronti dello specifico antigene; 6) un inibitore dell'enzima diidro-orotato deidrogenasi, coinvolto nella sintesi delle pirimidine, somministrato per via orale; (7) utilizzo delle statine come immunomodulatori; (8) estriolo per indurre uno stato simile a quello gravidico; 9) trapianto di midollo osseo.

VARIANTI CLINICHE DELLA SCLEROSI MULTIPLA

La *neuromielite ottica* (NMO), o sindrome di Devic, consiste in attacchi distinti di neurite ottica e mielite. La neurite ottica può essere unilaterale o bilaterale e precedere o seguire un attacco di mielite di giorni, mesi o anni. Al contrario della SM, nei pazienti con NMO non si osserva un coinvolgimento troncoencefalico, cerebellare o cognitivo e la RM dell'encefalo è tipicamente normale. È tipico il riscontro alla RM di un segmento focale di rigonfiamento e cavitazione che assume il mezzo di contrasto e che si estende per tre o più segmenti del midollo spinale. L'esame istopatologico di queste lesioni può evidenziare l'ispessimento delle pareti dei vasi sanguigni e deposizione di anticorpi e complemento. Alcuni pazienti apparentemente affetti da NMO presentano anche alterazioni cerebrali alla RM, che indicano il coinvolgimento degli emisferi cerebrali.

La NMO, che è meno comune nei caucasici rispetto agli asiatici e agli africani, è considerata una sindrome con diverse cause. Alcuni pazienti presentano una malattia sistemica autoimmune, spesso il lupus eritematoso sistemico, la sindrome di Sjögren, vasculiti associate a p-ANCA (anticorpi perinucleari contro il citoplasma dei neutrofili) o malattie miste del tessuto connettivo. In altri pazienti l'esordio può essere associato a un'infezione acuta da EBV, virus varicella-zoster o HIV, oppure alla tubercolosi. Più frequentemente, comunque, la NMO è idiopatica e forse rappresenta una variante della SM; in questi casi il decorso può essere monofasico, ma è più spesso recidivante.

Nel siero di oltre la metà dei pazienti con diagnosi clinica di NMO è possibile riscontrare un autoanticorpo altamente specifico contro la proteina del canale dell'acqua aquaporina-4. L'aquaporina-4 è localizzata a livello dei pedicelli astrocitari in stretta vicinanza della superficie endoteliale. In ogni caso, il ruolo degli anticorpi contro l'aquaporina-4 nella patogenesi della NMO è sconosciuto.

Le terapie che modificano la malattia usate nella SM non sono state studiate adeguatamente nella NMO. Gli attacchi acuti sono spesso trattati con alte dosi di glucocorticoidi, come le esacerbazioni di SM (vedi sopra). In considerazione della possibilità che l'NMO sia mediata dagli anticorpi, è stata usata in maniera empirica anche la plasmaferesi per trattare gli attacchi acuti che non rispondevano ai glucocorticoidi. Gli immunosoppressori (ciclofosfamide o azatioprina con glucocorticoidi) vengono a volte utilizzati nella speranza di prevenire ulteriori riacutizzazioni. Più recentemente, in una piccola serie di studi non in doppio cieco, la deplezione delle cellule B con anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituxan) è sembrata promettente nel prevenire le recidive di NMO.

La *SM acuta (variante di Marburg)* rappresenta un processo demielinizzante fulminante che in alcuni casi progredisce inesorabilmente fino alla morte entro 1-2 anni. Tipicamente, non presenta remissioni. Quando la SM acuta si manifesta sotto forma di una lesione isolata, spesso cavitaria, viene frequentemente sospettato un tumore cerebrale. In tali casi è in genere necessaria una biopsia cerebrale per stabilire la diagnosi. Nella maggior parte dei casi sembra esserne responsabile un processo mediato da anticorpi. La variante di Marburg non sembra essere legata a infezioni o vaccinazioni precedenti e non è chiaro se questa sindrome rappresenti un quadro estremo di SM o sia un'altra malattia. Non sono stati condotti trial terapeutici controllati; sono stati compiuti, con dubbia efficacia, tentativi con alte dosi di glucocorticoidi, plasmaferesi e ciclofosfamide.

ENCEFALOMIELITE DISSEMINATA ACUTA

L'encefalomielite disseminata acuta *(acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM) ha un decorso monofasico ed è frequentemente associata a una precedente immunizzazione (encefalomielite post-vaccinica) o infezione (encefalomielite post-infettiva). La caratteristica dell'ADEM è la presenza di piccoli focolai di infiammazione perivenulare e demielinizzazione ampiamente diffusi. Nella sua forma più rapida, la leucoencefalite emorragica acuta, le lesioni sono vasculitiche ed emorragiche e il decorso clinico è devastante.

L'encefalomielite post-vaccinica può essere successiva alla somministrazione del vaccino per il vaiolo e la rabbia. L'encefalomielite post-infettiva è più frequentemente associata agli esantemi virali dell'infanzia. L'infezione da virus del morbillo è la causa più frequente (1 caso su 1000). In tutto il mondo, l'encefalomielite morbillosa è ancora comune, sebbene l'uso del vaccino per il morbillo con virus attenuato abbia ridotto drasticamente la sua incidenza nei Paesi sviluppati. Una malattia simile all'ADEM può raramente seguire la vaccinazione per il morbillo con virus attenuato (1-2 ogni 10^6 immunizzazioni). L'ADEM attualmente si associa più frequentemente (1 su 4000-10000 casi) alla varicella (virus varicella-zoster). Può anche seguire infezioni da virus della rosolia, parotite epidemica, influenza, parainfluenza, mononucleosi e infezioni da *Mycoplasma*. Alcuni pazienti possono avere avuto un'infezione aspecifica delle vie respiratorie superiori o nessuna malattia precedente.

Tutte le forme di ADEM presumibilmente derivano da una risposta immune crociata nei confronti dell'agente infettivo o del vaccino, che scatena successivamente una risposta infiammatoria demielinizzante. Autoanticorpi contro la MBP e contro altri antigeni della mielina sono stati riscontrati nel liquor di molti pazienti affetti da ADEM. Tentativi di dimostrare un'invasione virale diretta del SNC non hanno avuto successo.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Nei casi gravi l'esordio è improvviso e la progressione è rapida (ore o giorni). Nell'ADEM post-infettiva la sindrome neurologica generalmente inizia in una fase tardiva della malattia virale, quando l'esantema si sta risolvendo. Ricom-

pare la febbre e possono manifestarsi cefalea, meningismo e letargia che progredisce verso il coma. Sono comuni le convulsioni. Sono costantemente presenti segni di disturbi neurologici disseminati (cioè emiparesi o tetraparesi, riflesso cutaneo plantare in estensione, areflessia o iperreflessia tendinea, perdita della sensibilità e coinvolgimento del tronco cerebrale). Nell'ADEM dovuta alla varicella, il coinvolgimento cerebellare è spesso importante. Le proteine liquorali sono lievemente aumentate [0,5-1,5 g/l (50-150 mg/dl)]. Una pleiocitosi linfocitaria (generalmente 200 cellule/μl) si riscontra nell'80% dei pazienti. In alcuni pazienti la conta leucocitaria è aumentata o si rileva un quadro misto di polimorfonucleati e linfociti nei giorni iniziali della malattia. Sono state osservate bande oligoclonali transitorie nel liquor. La RM con gadolinio può evidenziare un'estesa intensificazione del contrasto nella sostanza bianca dell'encefalo e del midollo spinale.

DIAGNOSI

La diagnosi è posta facilmente in presenza di una storia recente di vaccinazione o di malattia esantematica. Nei casi gravi con coinvolgimento prevalentemente cerebrale può essere difficile escludere l'encefalite acuta dovuta a infezione da herpes simplex o altri virus. L'esordio simultaneo di segni e sintomi diffusi è comune nell'ADEM e raro nella SM. Allo stesso modo, fanno pensare all'ADEM anziché alla SM il meningismo, la sonnolenza, il coma o le convulsioni. Diversamente dalla SM, nell'ADEM il coinvolgimento del nervo ottico è spesso bilaterale e la mielopatia trasversa è completa. I reperti della RM che possono suffragare la diagnosi di ADEM includono anomalie diffuse e relativamente simmetriche della sostanza bianca e intensificazione del contrasto in tutte le aree anomale, indicando una malattia attiva e un decorso monofasico.

T ENCEFALOMIELITE DISSEMINATA ACUTA

Il trattamento iniziale è condotto con alte dosi di glucocorticoidi, come nelle esacerbazioni della SM (vedi sopra); in base alla risposta, può essere necessario continuare il trattamento per 4-8 settimane. I pazienti che non rispondono entro alcuni giorni possono trarre beneficio dalla plasmaferesi o dalle IgEV. La prognosi riflette la gravità della malattia sottostante. L'encefalomielite morbillosa si associa a un tasso di mortalità del 5-20% e nella maggior parte dei sopravvissuti residuano sequele neurologiche permanenti. I bambini che sopravvivono possono presentare convulsioni persistenti e disturbi comportamentali e dell'apprendimento.

BIBLIOGRAFIA

CREE BA et al: An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. Neurology 64:1270, 2005

GOODIN DS et al: Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 58:169, 2002

HAUSER SL, OKSENBERG JR: The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. Neuron 52:61, 2006

KAPPOS L et al: Effect of early vs delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: A 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. Lancet 370:389, 2007

LENNON VA et al: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. Lancet 364:2106, 2004

MILLER DH, LEARY SM: Primary-progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol 6:903, 2007

THE INTERNATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS GENETICS CONSORTIUM: Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. N Engl J Med July 29 2007, epub ahead of print

RANSOHOFF RM: Natalizumab for multiple sclerosis. N Engl J Med 356:2622, 2007

TROJANO M et al: New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol 61:300, 2007

376 Meningite, encefalite, ascesso cerebrale ed empiema

Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler

Le infezioni acute del sistema nervoso sono tra i problemi medici più importanti in quanto diagnosi precoce, decisioni efficienti e rapida instaurazione della terapia possono essere vitali. Queste diverse sindromi cliniche includono la meningite acuta batterica, la meningite virale, l'encefalite, le infezioni focali (come gli ascessi cerebrali e gli empiemi subdurali), e le tromboflebiti infettive. Ciascuna può presentarsi con segni prodromici aspecifici, tipo febbre e cefalea, che in una persona precedentemente sana possono inizialmente essere considerati benigni, fino (esclusa la meningite virale) all'insorgenza di alterazioni dello stato di coscienza, segni neurologici focali o convulsioni. Gli obiettivi fondamentali di una gestione precoce sono: distinguere rapidamente tra queste condizioni, identificare il patogeno responsabile e iniziare una terapia antimicrobica appropriata.

APPROCCIO AL PAZIENTE

Come riportato nella figura 376-1, il primo passo è capire se l'infezione coinvolge prevalentemente lo spazio subaracnoideo (*meningite*) o se vi è coinvolgimento del tessuto nervoso negli emisferi cerebrali, nel cervelletto o tronco cerebrale di tipo generalizzato o focale. Quando il tessuto nervoso è direttamente colpito da un'infezione virale, la malattia viene detta *encefalite*, mentre le infezioni batteriche, fungine o parassitarie coinvolgenti il tessuto nervoso sono classificate sia come *cerebriti* che come *ascessi*, a seconda della presenza o meno della capsula.

La rigidità nucale ("collo rigido") è il segno patognomonico dell'irritazione meningea e si presenta quando il collo oppone resistenza alla flessione passiva. Anche i segni di Kernig e Brudzinski sono segni classici dell'irritazione meningea. Il *segno di Kernig* si provoca con il paziente in posizione supina, la coscia flessa sull'addome e il ginocchio flesso: in presenza di irritazione meningea i tentativi di distendere passivamente il ginocchio evocano dolore. Il *segno di Brudzinski* si osserva con il paziente in posizione supina ed è positivo quando la flessione passiva del collo induce una flessione spontanea dell'anca e del ginocchio. Sebbene comunemente usati nel corso dell'esame obiettivo, la sensibilità e la specificità dei segni di Kernig e Brudzinski non sono certe. Entrambi possono essere assenti o ridotti nei pazienti molto giovani o anziani, in soggetti immunocompromessi o in pazienti con grave depressione dello stato mentale. L'elevata prevalenza di malattie della colonna cervicale negli individui più anziani può portare a una falsa positività all'esame per la rigidità nucale.

La gestione iniziale può essere guidata da diverse considerazioni: 1) la terapia empirica va rapidamente iniziata ogni qual volta la meningite batterica sia un'ipotesi diagnostica significativa; 2) prima della puntura lombare, andrebbero sottoposti a tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM) dell'encefalo tutti i pazienti che hanno avuto un recente trauma cranico, sono immunocompromessi, sono portatori di lesioni maligne o neoplasie del sistema nervoso centrale (SNC) o hanno un reperto neurologico che comprende il papilledema o una depressione dello stato di coscienza. In questi casi una terapia antibiotica empirica non deve essere ritardata nell'attesa dei risultati dei test e va somministrata prima delle indagini di neuroimaging e della puntura lombare; 3) un livello di coscienza notevolmente depresso (per es., sonnolenza, coma), convulsioni o deficit neurologici focali non si osservano nelle meningiti virali (*asettiche*); i pazienti con questi sintomi vanno ricoverati per ulteriori accertamenti e sottoposti a terapia empirica per meningoencefalite batterica e virale; 4) i pazienti immunocompetenti con un livello normale di coscienza, nessun pregresso trattamento antimicrobico e un esame del liquor indicativo di meningite virale (pleiocitosi linfocitaria e concentrazione di glucosio normale) possono spesso essere trattati in regime ambulatoriale se sussistono le condizioni per instaurare un contatto e un monitoraggio appropriato. L'aggravarsi di un paziente con sospetta meningite virale entro 48 ore deve portare a una rivalutazione immediata, comprendente un follow-up neurologico e un esame medico generale, la ripetizione dell'imaging e degli esami di laboratorio e, spesso, anche una seconda puntura lombare.

MENINGITE BATTERICA ACUTA

DEFINIZIONE

La meningite batterica è un'infezione purulenta acuta all'interno dello spazio subaracnoideo. Si associa a una reazione infiammatoria del SNC che può indurre un abbassamento del livello di coscienza, convulsioni, innalzamento della pressione intracranica (PIC) e ictus. Le meningi, lo spazio

subaracnoideo e il parenchima cerebrale sono spesso tutti coinvolti nella reazione infiammatoria (*meningoencefalite*).

EPIDEMIOLOGIA

La meningite batterica è la forma più comune di infezione del SNC, con un'incidenza annua negli Stati Uniti superiore a 2,5 casi/100 000 abitanti. L'epidemiologia della meningite batterica è cambiata significativamente negli ultimi anni, con un drastico declino dell'incidenza di meningite dovuta a *Haemophilus influenzae* e, in misura minore, di quella dovuta a *Neisseria meningitidis*, in seguito all'introduzione e della crescente diffusione dell'uso di vaccini per entrambi questi microrganismi. Attualmente, i microrganismi più comunemente responsabili delle meningiti batteriche contratte in comunità sono *Streptococcus pneumoniae* (circa 50%), *N. meningitidis* (circa 25%), streptococco di gruppo B (circa 15%) e *Listeria monocytogenes* (circa 10%). *H. influenzae* è a tutt'oggi responsabile di meno del 10% dei casi di meningite batterica nella maggior parte degli studi.

EZIOLOGIA

S. pneumoniae (vedi Cap. 130) è la causa più comune di meningite negli adulti di età superiore ai 20 anni, responsabile di circa la metà dei casi segnalati (1,1/100 000 persone l'anno). Vi sono molte condizioni predisponenti che aumentano il rischio di meningite pneumococcica, la più importante delle quali è la polmonite pneumococcica. Fattori di rischio aggiuntivo includono una coesistente sinusite od otite media pneumococcica acuta o cronica, l'alcolismo, il diabete, la splenectomia, un'ipogammaglobulinemia, un deficit del complemento, un trauma cranico con frattura della base del cranio e rinorrea liquorale. La mortalità è di circa il 20% malgrado la terapia antibiotica.

N. menigitidis (vedi Cap. 136) è responsabile del 25% di tutti i casi di meningite batterica (0,6/100 000 persone l'anno) e di più del 60% dei casi nei bambini e nei giovani adulti tra i 2 e i 20 anni. La presenza di lesioni cutanee, petecchiali o purpuree può fornire un importante indizio per la diagnosi di infezione meningococcica. In alcuni pazienti la malattia è fulminante, portando alla morte nel giro di alcune ore dall'esordio della sintomatologia. L'infezione può trarre origine dalla colonizzazione nasofaringea, che può determinare sia uno stato di portatore asintomatico sia lo sviluppo di una malattia meningococcica invasiva. Il rischio di malattia invasiva che segue la colonizzazione del nasofaringe dipende sia dai fattori di virulenza batterica che dai meccanismi di difesa immunitaria dell'ospite, compresa la capacità dell'ospite di produrre anticorpi antimeningococco e di lisare i meningococci attraverso la via classica e la via alternativa del complemento. I soggetti con deficit del complemento di qualsiasi tipo, tra cui la carenza di properdina, sono suscettibili alle infezioni meningococciche.

I bacilli enterici Gram-negativi sono una crescente causa di meningite in pazienti con malattie croniche e debilitanti come il diabete, la cirrosi o l'alcolismo e le infezioni croniche del tratto urinario. Le meningiti da Gram-negativi possono anche complicare procedure neurochirurgiche, particolarmente la craniotomia.

Lo streptococco di gruppo B, o *S. agalactiae*, in passato era responsabile di meningite soprattutto nei neonati, ma oggi viene segnalato, con frequenza crescente, in individui con più di 50 anni di età, in particolar modo quelli con malattie sottostanti.

L. monocytogenes (vedi Cap. 132) è diventata una causa sempre più importante di meningite nei neonati (meno di un mese di età), nelle donne gravide, nei soggetti di età superiore ai 60 anni e in individui immunocompromessi di tutte le età. L'infezione è acquisita ingerendo cibi contaminati dalla *Listeria*. È stata descritta un'infezione listerica umana di origine alimentare causata da cibi contaminati, come insalate con cavoli e maionese, latte, formaggi soffici e diversi tipi di "cibi pronti", compresi gli affettati di salumeria e i wurstel crudi.

La frequenza della meningite da *H. influenzae* di tipo b nei bambini ha subìto una drammatica diminuizione dopo l'introduzione del vaccino coniugato Hib, sebbene siano stati riportati rari casi di meningite Hib in bambini vaccinati. Più frequentemente, *H. influenzae* causa meningite in bambini e adulti non vaccinati.

Staphylococcus aureus e gli stafilococchi coagulasi-negativi (vedi Cap. 129) sono i principali microrganismi che causano meningite in seguito a procedure invasive neurochirurgiche, in particolare interventi di derivazione per idrocefalo, o che si verificano come complicanza dell'uso di reservoir di Ommaya sottocutanei per la somministrazione di chemioterapia intratecale.

FISIOPATOLOGIA

I batteri più comuni che causano meningite, *S. pneumoniae* e *N. meningitidis*, colonizzano inizialmente il nasofaringe attaccandosi alle cellule epiteliali nasofaringee. I batteri sono trasportati nello spazio intravasale attraverso le cellule epiteliali, mediante vacuoli legati alle membrane, o invadono lo spazio intravascolare creando separazioni nelle giunzioni serrate apicali delle cellule epiteliali colonnari. Una volta che i batteri raggiungono il compartimento vascolare, sono in grado di evitare la fagocitosi dei neutro-

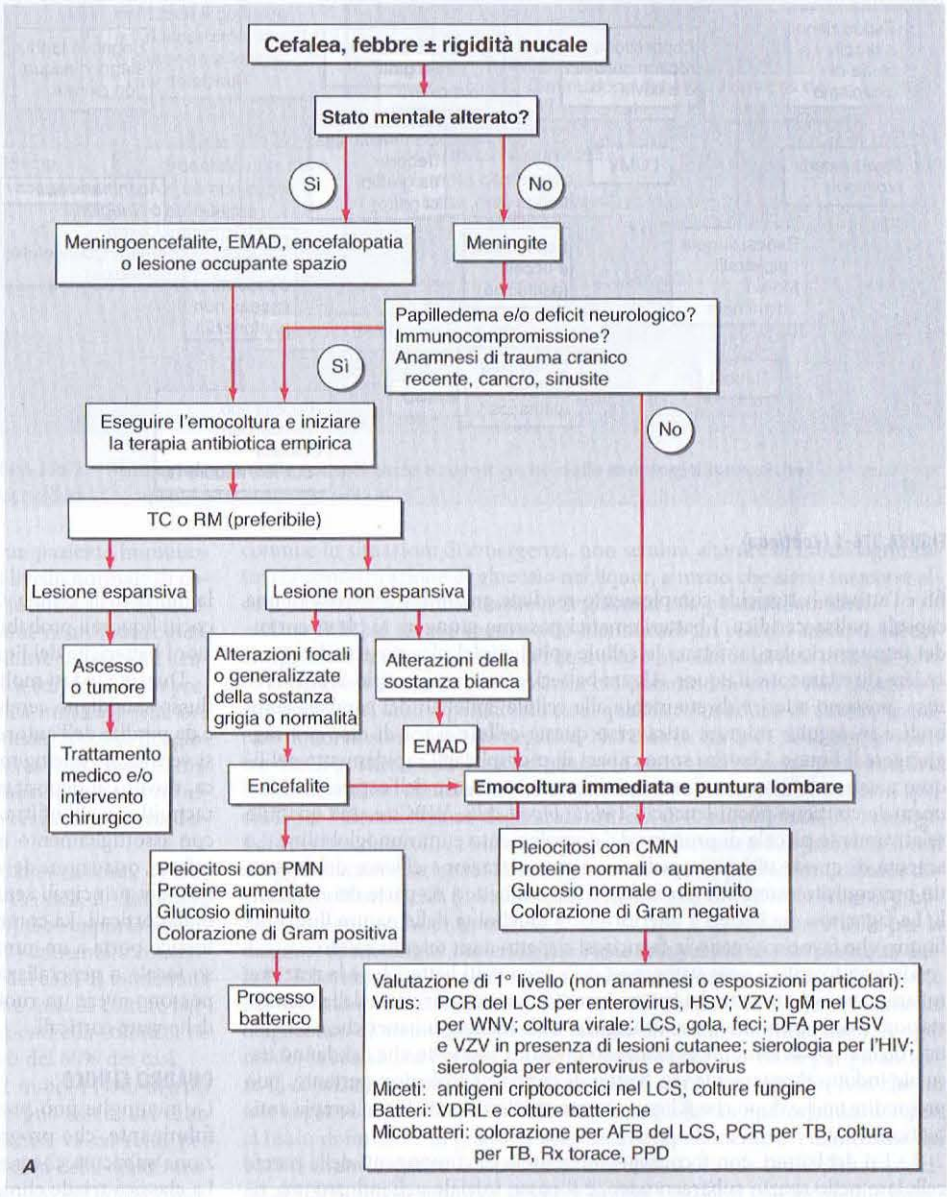


FIGURA 376-1 Algoritmo per la gestione di pazienti con sospetta infezione del SNC. EMAD, encefalomielite acuta disseminata; TC, tomografia computerizzata; RM, risonanza magnetica; PMN, leucociti polimorfonucleati; CMN, cellule mononucleate; LCS, liquido cerebrospinale o liquor; PCR, reazione a catena della polimerasi; HSV, virus herpes simplex; VZV, virus varicella-zoster; WNV, virus West Nile; DFA, anticorpi fluorescenti diretti; VDRL, ricerca laboratoristica per la malattia venerea (sifilide); AFB, bacilli acido-resistenti; TB, tubercolosi; Rx, radiografia; PPD, derivato proteico purificato; EBV, virus di Epstein-Barr; CTFV, virus della febbre da zecche del Colorado; HHV, herpes virus umano; LCMV, virus della coriomeningite linfocitaria. (*Segue*)

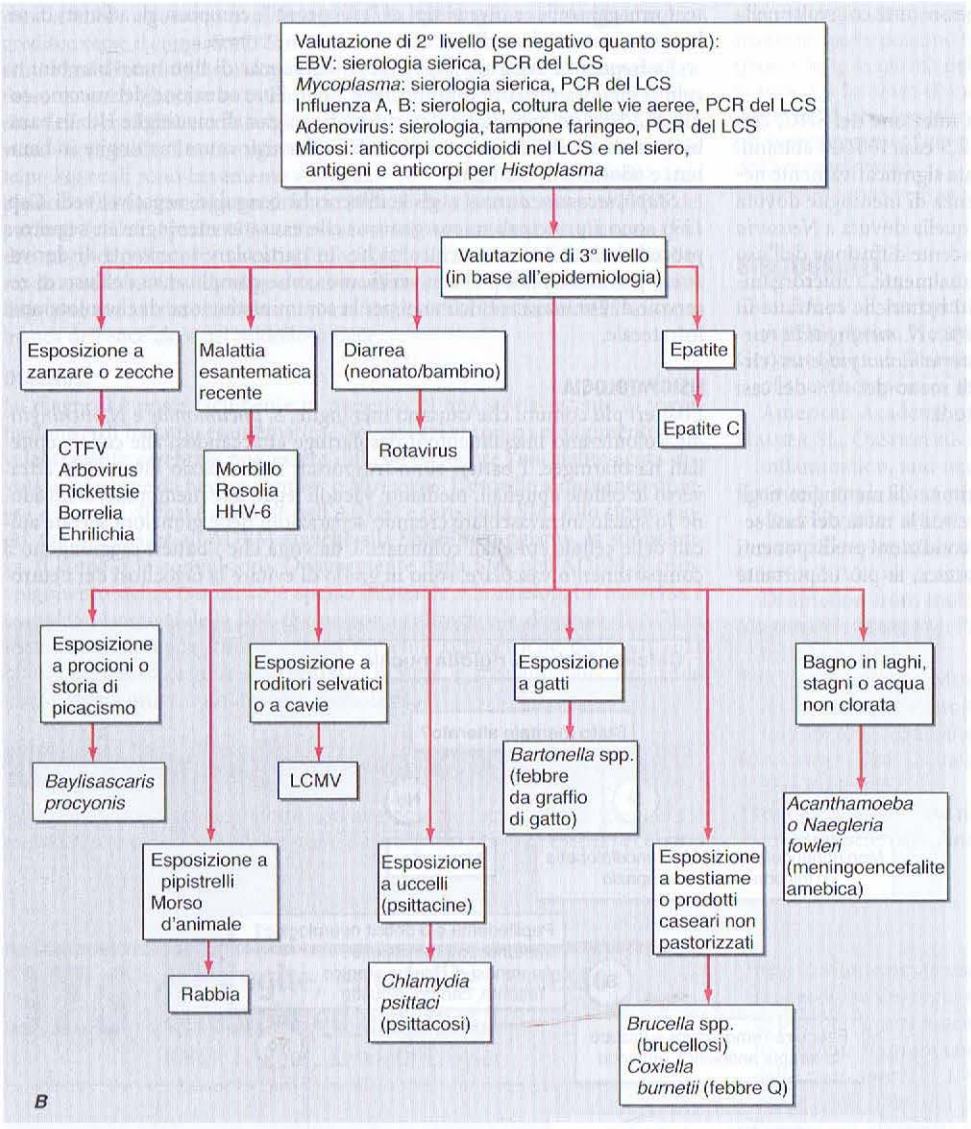


FIGURA 376-1 (*Continua*)

fili e l'attività battericida complemento-mediata grazie alla presenza di una capsula polisaccaridica. I batteri ematici possono giungere ai plessi corioidei intraventricolari, infettare le cellule epiteliali del plesso corioideo e accedere direttamente al liquor. Alcuni batteri, come per esempio *S. pneumoniae*, possono aderire direttamente alle cellule epiteliali dei capillari cerebrali e in seguito migrare attraverso queste cellule o tra di esse per raggiungere il liquor. I batteri sono capaci di moltiplicarsi rapidamente nel liquor a causa dell'assenza di efficaci difese immunitarie dell'ospite. Il liquor normale contiene pochi leucociti (*white blood cells*, WBC) e una quantità relativamente piccola di proteine del complemento e immunoglobuline. La scarsità di queste ultime impedisce un'opsonizzazione efficace dei batteri, un prerequisito essenziale per la fagocitosi dei batteri da parte dei neutrofili. La fagocitosi dei batteri è ulteriormente indebolita dalla natura fluida del liquor, che favorisce meno la fagocitosi rispetto a un tessuto solido.

Un evento critico nella patogenesi delle meningiti batteriche è la reazione infiammatoria provocata dai batteri invasori. La maggior parte delle manifestazioni e delle complicanze neurologiche delle meningiti batteriche è il risultato della risposta immune al patogeno invasore, piuttosto che del danno tissutale indotto direttamente dai batteri. Il danno neurologico, pertanto, può progredire anche dopo che il liquor è stato sterilizzato mediante terapia antibiotica.

La lisi dei batteri, con il conseguente rilascio di componenti della parete cellulare nello spazio subaracnoideo, è il passo iniziale nell'indurre una risposta infiammatoria e formare un essudato purulento nello spazio subaracnoideo (Fig. 376-2). I componenti della parete cellulare batterica, come per esempio le molecole di lipopolisaccaride (LPS) dei batteri Gram-negativi e l'acido teicoico e i peptidoglicani dello *S. pneumoniae*, causano l'infiammazione delle meningi stimolando la produzione di citochine e chemochine infiammatorie da parte della microglia, degli astrociti, dei monociti, delle cellule endoteliali microvascolari e di leucociti del liquor. In modelli sperimentali di meningiti, le citochine, incluso il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) e l'interleuchina (IL) 1, compaiono nel liquor entro 1 o 2 ore dall'inoculazione intracisternale di LPS. Questa risposta delle citochine è rapidamente seguita da un aumento della concentrazione delle proteine nel liquor e da leucocitosi. Le chemochine (citochine che inducono la migrazione chemotattica nei leucociti) e una varietà di altre citochine proinfiammatorie sono prodotte e secrete dai leucociti e dalle cellule tissutali stimolate da IL-1 e TNF. In aggiunta, la batteriemia e le citochine infiammatorie inducono la produzione di aminoacidi eccitatori, prodotti dell'ossigeno e dell'azoto (radicali liberi dell'ossigeno, ossido nitrico, perossinitrato) e altri mediatori che inducono la morte delle cellule cerebrali.

Gran parte della fisiopatologia delle meningiti batteriche è una diretta conseguenza di elevati livelli di citochine e delle chemochine nel liquor. TNF e IL-1 agiscono sinergicamente nell'aumentare la permeabilità delle barriera emato-encefalica, provocando edema vasogenico e perdita delle proteine sieriche nello spazio subaracnoideo (Fig. 376-2). L'essudato subaracnoideo di materiale proteinaceo e leucociti ostruisce il flusso di liquor attraverso il sistema ventricolare e diminuisce la capacità di riassorbimento delle granulazioni aracnoidee nei seni durali, portando a idrocefalo ostruttivo e comunicante, con concomitante edema interstiziale.

Le citochine proinfiammatorie aumentano l'espressione di selectine sulle cellule endoteliali dei capillari cerebrali e sui leucociti, favorendo l'aderenza leucocitaria alle cellule endoteliali vascolari e in seguito la migrazione nel liquor. L'adesione dei leucociti alle cellule dei capillari endoteliali aumenta la permeabilità dei vasi sanguigni, permettendo il passaggio delle proteine sieriche nel liquor, il che aumenta l'essudato infiammatorio. La degranulazione neutrofila provoca il rilascio di metaboliti tossici e contribuisce all'edema citotossico, al danno cellulare e alla morte delle cellule. Contrariamente a quanto si credeva in passato, i leucociti liquorali probabilmente contribuiscono poco alla clearance delle infezioni batteriche del liquor.

Durante le fasi molto precoci della meningite si osserva un aumento del flusso sanguigno cerebrale, prontamente seguito da una sua diminuizione e da perdita dell'autoregolazione cerebrovascolare (vedi Cap. 269). Inoltre, si verifica il restringimento delle arterie di grosso calibro della base cranica, dovuto al depositarsi sui vasi di essudato purulento nello spazio subaracnoideo e all'infiltrazione nella parete arteriosa di cellule infiammatorie, con assottigliamento intimale (*vasculite*); questo può esitare in ischemia o infarto, ostruzione dei rami dell'arteria cerebrale media per trombosi, trombosi dei principali seni venosi cerebrali e/o tromboflebite delle vene cerebrali corticali. La combinazione dell'edema interstiziale, vasogenico e citotossico porta a un aumento della PIC e al coma. L'edema cerebrale, sia esso focale o generalizzato, può portare a erniazione cerebrale; comunque, possono avere un ruolo anche l'idrocefalo e la trombosi dei seni durali e delle vene corticali.

QUADRO CLINICO

La meningite può presentarsi o come una malattia acuta infiammatoria fulminante, che progredisce rapidamente in poche ore, o come un'infezione subacuta che peggiora progressivamente nell'arco di diversi giorni. La classica triade clinica della meningite è febbre, cefalea e rigidità nucale. Una riduzione del livello di coscienza si rileva in oltre il 75% dei pazienti e può variare dalla letargia al coma. Disturbi comuni sono nausea, vomito e fotofobia.

Crisi epilettiche si verificano, all'inizio o durante il decorso della malattia, in una percentuale che va dal 20 al 40% dei pazienti. Crisi epilettiche parziali sono di solito dovute a ischemia o a infarto focale arterioso, trombosi venosa corticale con emorragia o edema focale. L'attività epilettica ge-

neralizzata o lo stato di male epilettico sono dovuti a iponatriemia, anossia cerebrale oppure, meno comunemente, agli effetti tossici degli antibiotici come alte dosi di penicillina.

L'aumento della PIC, complicanza attesa della meningite batterica, è la causa principale di ottundimento del sensorio e coma in questa malattia. Più del 90% dei pazienti ha una pressione iniziale liquorale superiore a 180 mmH_2O e il 20% presenta una pressione iniziale superiore a 400 mmH_2O. Segni di aumentata PIC includono deterioramento del livello di coscienza, papilledema, pupille dilatate e scarsamente reagenti, paralisi del VI nervo cranico, postura in decerebrazione e riflesso di Cushing (bradicardia, ipotensione e respiro irregolare). La complicanza più grave dell'aumento della PIC è l'erniazione cerebrale. L'incidenza di ernia cerebrale nei pazienti con meningite batterica è dell'1-8%.

Le caratteristiche cliniche specifiche possono fornire un indizio per la diagnosi di singoli microrganismi e sono discusse in maggior dettaglio nei capitoli dedicati ai singoli agenti patogeni. Il più importante di questi indizi è il rash cutaneo della meningococcemia, che inizia con un esantema maculopapulare eritematoso diffuso simile a un esantema virale; tuttavia, le lesioni cutanee della meningococcemia rapidamente diventano petecchiali. Le petecchie si trovano sul tronco e sulle estremità inferiori, sulle mucose e sulla congiuntiva e, occasionalmente, sulle palme delle mani e le piante dei piedi.

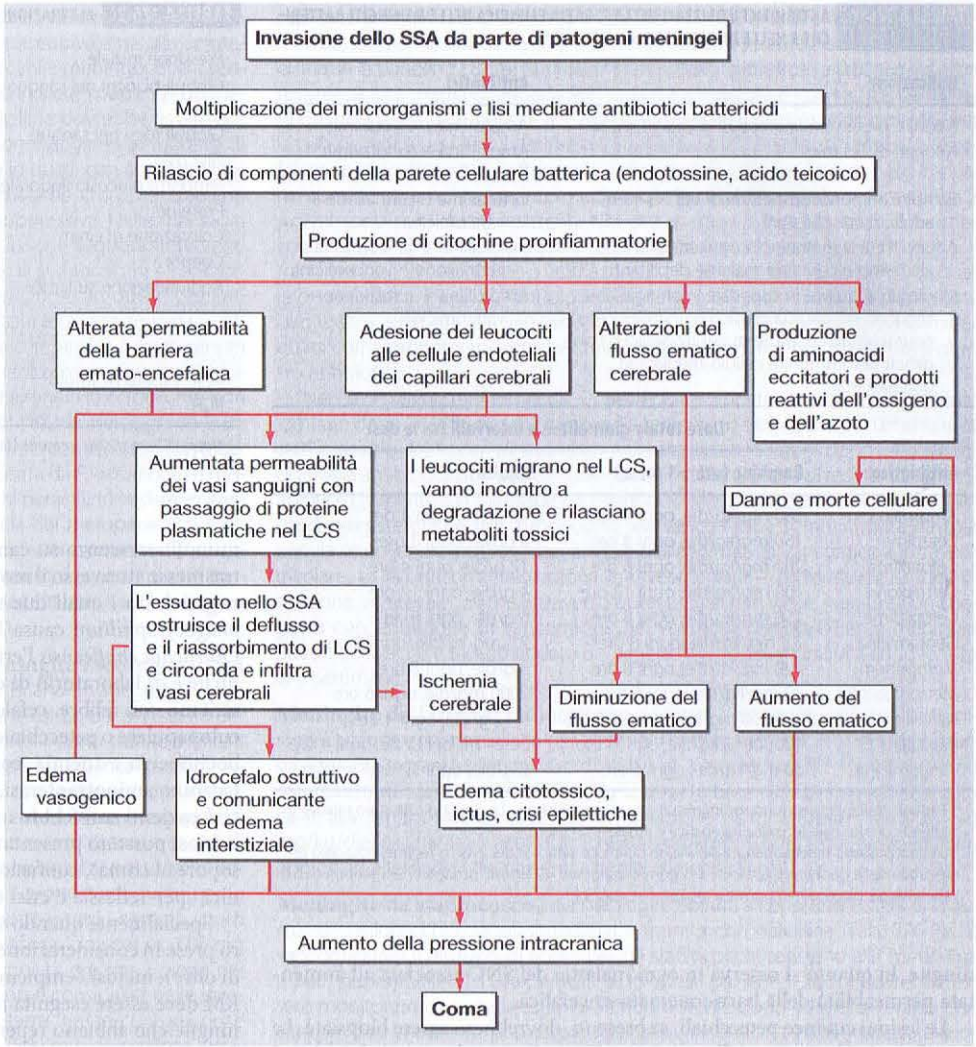


FIGURA 376-2 Fisiopatologia delle complicanze neurologiche delle meningiti batteriche. SSA, spazio subaracnoideo; LCS, liquido cerebrospinale o liquor.

DIAGNOSI

Quando la sintomatologia clinica è suggestiva di meningite batterica, devono essere richieste immediatamente le emocolture e deve essere iniziata una terapia antibiotica empirica (Tab. 376-1). La diagnosi di meningite batterica viene posta mediante l'esame del liquor (Tab. 376-2). La necessità della RM o della TC prima della puntura lombare si basa sul giudizio clinico. In un paziente immunocompetente, senza un recente trauma cranico, con un livello normale di coscienza e assenza di papilledema o deficit neurologici focali, è sicuro procedere con la puntura lombare senza avere eseguito l'esame neuroradiologico. Se la puntura lombare viene posticipata al fine di condurre uno studio neuroradiologico, può essere iniziata una terapia antibiotica empirica dopo prelievo di sangue per l'emocoltura. La terapia antibiotica iniziata poche ore prima della puntura lombare non altera significativamente la conta dei globuli bianchi o la concentrazione del glucosio nel liquor, né è in grado di impedire la visualizzazione del microrganismo alla colorazione di Gram o l'individuazione dell'acido nucleico batterico mediante la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR).

Le classiche anomalie del liquor nella meningite batterica sono: 1) leucocitosi polimorfonucleata (>100 cellule/μl) nel 90% dei casi; 2) diminuita concentrazione di glucosio [<2,2 mmol/l (<40 mg/dl)] e/o rapporto glucosio liquorale/sierico inferiore a 0,4 nel 60% dei casi); 3) aumentata concentrazione di proteine [>0,45 g/l (>45 mg/dl)] nel 90% dei casi; 4) aumentata pressione liquorale iniziale (>180 mmH_2O) nel 90% dei casi. Le colture batteriche liquorali sono positive in più dell'80% dei pazienti e la colorazione di Gram dimostra la presenza di microrganismi in più del 60% dei casi.

Concentrazioni liquorali di glucosio inferiori a 2,2 mmol/l (<40 mg/dl) sono anormali e nelle meningiti batteriche il glucosio può essere del tutto assente nel liquor. Il rapporto glucosio liquorale/sierico va corretto per l'iperglicemia, che può mascherare una riduzione relativa della concentrazione del glucosio nel liquor. La concentrazione di glucosio nel liquor è bassa quando il rapporto glucosio liquorale/sierico è inferiore a 0,6. Un rapporto inferiore a 0,4 è altamente suggestivo di meningite batterica, ma può anche essere associato ad altre condizioni, tra cui la meningite micotica, tubercolare e carcinomatosa. Sono necessari almeno 30 minuti (probabilmente alcune ore) affinché le concentrazioni di glucosio nel liquor raggiungano l'equilibrio con le concentrazioni di glucosio ematico; quindi, la somministrazione di 50 ml di glucosio al 50% (D50) prima della puntura lombare, comune in situazioni di emergenza, non sembra alterare in modo significativo la concentrazione di glucosio nel liquor, a meno che siano trascorse alcune ore tra la somministrazione di glucosio e la puntura lombare.

Una PCR ad ampio spettro può identificare un piccolo numero di microrganismi vitali o non vitali nel liquor ed è presumibilmente utile per porre la diagnosi di meningite batterica nei pazienti che sono stati pretrattati con antibiotici orali o parenterali e nei quali la colorazione di Gram e le colture liquorali sono risultate negative. Nel caso in cui la PCR ad ampio spettro risulti positiva, sulla base del patogeno meningeo sospettato in virtù delle manifestazioni cliniche, si può eseguire una PCR con *primer* batterici specifici per l'identificazione degli acidi nucleici di *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Escherichia coli*, *L. monocytogenes*, *H. influenzae* e *S. agalactiae*. Il test di agglutinazione su lattice (*latex agglutination*, LA) per l'identificazione degli antigeni batterici di *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* di gruppo b, streptococchi di tipo B ed *E. coli* di tipo K1 nel liquor è utile per la diagnosi di meningite batterica, ma viene sempre più spesso sostituito dalla PCR batterica su liquor. Il test LA su liquor ha una *specificità* del 95-100% per *S. pneumoniae* e *N. meningitidis*, così che un test positivo è virtualmente diagnostico di meningite batterica causata da questi microrganismi. A ogni modo, la *sensibilità* del test LA su liquor è solo del 70-100% per gli antigeni di *S. pneumoniae* e del 33-70% per quelli di *N. meningitidis*, così che un test negativo non esclude un'infezione causata da tali microrganismi. Il test al lisato di limulo è in grado di individuare rapidamente le endotossine dei batteri Gram-negativi. La specificità è dell'85-100% e la sensibilità si avvicina al 100%. Il test, quindi, è positivo in tutti i pazienti con meningite batterica da Gram-negativi, ma possono verificarsi falsi positivi.

Quasi tutti i pazienti con meningite batterica vengono sottoposti, nel decorso della loro malattia, a studi neuroradiologici. La RM è preferibile alla TC a causa della sua superiorità nel dimostrare aree di edema e ischemia cerebrale. Nei pazienti con meningite batterica si osserva spesso una diffusa intensificazione del contrasto (*enhancement*) meningeo dopo somministrazione di gadolinio. Questo reperto meningeo non è diagnostico di me-

TABELLA 376-1 ANTIBIOTICI UTILIZZATI NELLA TERAPIA EMPIRICA DELLE MENINGITI BATTERICHE E NELLE INFEZIONI FOCALI DEL SNC[a]

Indicazione	Antibiotici
Neonati pretermine e neonati di età <1 mese	Ampicillina + cefotaxime
Neonati di 1-3 mesi	Ampicillina + (cefotaxime o ceftriaxone)
Bambini immunocompetenti di età >3 mesi, adulti di età <55 anni	Cefotaxime o ceftriaxone + vancomicina
Adulti di età >55 anni e di ogni età affetti da alcolismo o con altre malattie debilitanti	Ampicillina + vancomicina o ceftriaxone + vancomicina
Meningiti acquisite in ospedale, meningiti che seguono un trauma cranico o un intervento neurochirurgico, pazienti neutropenici o con deficit dell'immunità cellulo-mediata (a qualsiasi età)	Ampicillina + ceftazidime + vancomicina

	Dose totale giornaliera e intervalli fra le dosi	
Antibiotico	**Bambino (età >1 mese)**	**Adulto**
Ampicillina	200 mg/kg/die, ogni 4 ore	12 g/die, ogni 4 ore
Cefepime	150 mg/kg/die, ogni 8 ore	6 g/die, ogni 8 ore
Cefotaxime	200 mg/kg/die, ogni 6 ore	12 g/die, ogni 4 ore
Ceftriaxone	100 mg/kg/die, ogni 12 ore	4 g/die, ogni 12 ore
Ceftazidime	150 mg/kg/die, ogni 8 ore	6 g/die, ogni 8 ore
Gentamicina	7,5 mg/kg/die, ogni 8 ore[b]	7,5 mg/kg/die, ogni 8 ore
Meropenem	120 mg/kg/die, ogni 8 ore	3 g/die, ogni 8 ore
Metronidazolo	30 mg/kg/die, ogni 6 ore	2000 mg/die, ogni 6 ore
Nafcillina	100-200 mg/kg/die, ogni 6 ore	9-12 g/die, ogni 4 ore
Penicillina G	400000 U/kg/die, ogni 4 ore	20-24 milioni U/die, ogni 4 ore
Vancomicina	60 mg/kg/die, ogni 6 ore	2 g/die, ogni 12 ore[b]

[a] Tutti gli antibiotici vengono somministrati per via endovenosa. Le dosi indicate sono relative a pazienti con normale funzionalità epatica e renale.
[b] Le dosi possono essere adattate sulla base del picco sierico e dei livelli a regime: dosaggio terapeutico della gentamicina: picco: 5-8 μg/ml; a regime: <2 μg/ml; dosaggio terapeutico della vancomicina: picco: 25-40 μg/ml; a regime: 5-15 μg/ml.

TABELLA 376-2 ALTERAZIONI DEL LIQUOR NELLE MENINGITI BATTERICHE

Pressione iniziale	>180 mmH_2O
Globuli bianchi nel sangue	Da 10/μl a 10000/μl; predominanza di neutrofili
Globuli rossi nel sangue	Assenti, a meno di insulto traumatico
Glucosio	<2,2 mmol/l (<40 mg/dl)
Rapporto glucosio liquorale/sierico	<0,4
Proteine	>0,45 g/l (>45 mg/dl)
Colorazione di Gram	Positiva nel 60% dei casi
Coltura	Positiva nell'80% dei casi
Agglutinazione su lattice	Può essere positiva nei pazienti con meningite da *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *E. coli*, *H. influenzae* di tipo b e streptoccocco di gruppo B
Test al lisato di limulo	Positivo nelle meningiti da Gram-negativi
PCR	Test di ricerca del DNA batterico

Nota: PCR, reazione a catena della polimerasi.

ningite, in quanto si osserva in ogni malattia del SNC associata ad aumentata permeabilità della barriera emato-encefalica.

Le lesioni cutanee petecchiali, se presenti, dovrebbero essere biopsiate. Le manifestazioni cutanee della meningococcemia sono dovute al depositarsi nel derma di microrganismi, con danno dell'endotelio vascolare; la biopsia può consentire di identificare il microrganismo con la colorazione di Gram.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La meningoencefalite virale e particolarmente l'encefalite da virus herpes simplex (HSV) possono manifestarsi con i sintomi della meningite batterica (vedi oltre, "Encefalite virale"). L'encefalite da HSV si presenta con i tipici sintomi di cefalea, febbre, alterazioni della coscienza, deficit neurologici focali (per es., disfasia, emiparesi) e accessi epilettici focali o generalizzati. I reperti degli studi del liquor, le immagini di mappe cerebrali e l'elettroencefalogramma (EEG) differenziano l'encefalite da HSV dalla meningite batterica. Il tipico profilo delle infezioni virali del SNC è costituito da pleiocitosi linfocitica con normale concentrazione di glucosio, in contrasto con la pleiocitosi polimorfonucleare e l'ipoglicorrachia caratteristiche della meningite batterica. Le anomalie alla RM (diverse dall'intensificazione del contrasto meningeo) non si osservano nella meningite batterica senza complicanze. Al contrario, nell'encefalite da HSV possono essere osservate, alla RM pesata in T2 e con la tecnica *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR), lesioni a elevata intensità di segnale a livello delle regioni orbitofrontali, temporali anteriori e mediali nella maggior parte dei pazienti entro 48 ore dall'esordio dei sintomi. Alcuni pazienti con encefalite da HSV hanno un tipico quadro EEG periodico (vedi oltre).

La malattia da *Rickettsia* può somigliare alla meningite batterica (vedi Cap. 167). La febbre maculosa delle Montagne Rocciose è trasmessa dal morso di zecca ed è causata dal batterio *Rickettsia rickettsii*. La malattia si manifesta acutamente con febbre alta, prostrazione, mialgie, cefalea, nausea e vomito. La maggior parte dei pazienti sviluppa una caratteristica eruzione cutanea entro 96 ore dall'esordio dei sintomi. La manifestazione cutanea è inizialmente un rash maculopapulare eritematoso diffuso che può essere difficile da distinguere da quello della meningococcemia. Esso si trasforma poi in un rash petecchiale e successivamente purpurico e, se non trattato, porta a necrosi cutanea e gangrena. Il colore delle lesioni cambia da rosso chiaro a rosso molto scuro, poi da verde-giallastro a nero. L'eruzione inizia tipicamente ai polsi e alle caviglie e poi si diffonde sia distalmente sia in direzione prossimale nell'arco di poche ore e coinvolge il palmo delle mani e la pianta dei piedi. La diagnosi viene posta mediante immunofluorescenza su campioni bioptici cutanei. Anche le erlichiosi sono trasmesse attraverso il morso di zecca. Si tratta di piccoli cocco-bacilli Gram-negativi, tra i quali due specie causano malattie nell'uomo. L'*Anaplasma phagocytophilium* causa l'erlichiosi granulocitica umana (anaplasmosi) e l'*Ehrlichia chaffeensis* l'erlichiosi monocitica umana. Le manifestazioni cliniche e di laboratorio di queste due infezioni sono simili. I pazienti si presentano con febbre, cefalea, nausea e vomito. Il 20% presenta un rash maculopapulare o petecchiale. Vi è evidenza di laboratorio di leucopenia, trombocitopenia e anemia, così come un incremento da lieve a moderato dell'alanina aminotranferasi, della fosfatasi alcalina e della lattico deidrogenasi. I pazienti con febbre maculosa delle Montagne Rocciose e quelli con erlichiosi possono presentare un livello di coscienza alterato (che va dal lieve sopore al coma), confusione, segni neurologici focali, paralisi dei nervi cranici, iper-reflessia e crisi epilettiche.

Specialmente quando sono presenti reperti neurologici focali, andrebbero prese in considerazione anche le infezioni suppurative focali del SNC (vedi oltre), inclusi l'empiema subdurale ed epidurale e l'ascesso encefalico. La RM deve essere eseguita rapidamente in tutti i pazienti con sospetto di meningite che abbiano reperti focali, sia per individuare le infezioni intracraniche che per ricercare aree di infezione associate nei seni o nelle mastoidi.

Molte malattie non infettive del SNC possono simulare una meningite batterica. L'emorragia subaracnoidea (ES; vedi Cap. 269) è la più probabile. Altre possibilità includono: le meningiti chimiche dovute alla rottura del contenuto di un tumore nel liquor (per es., glioma cistico, craniofaringioma epidermoide o cisti dermoide); la meningite da ipersensibilità farmaco-indotta; la carcinomatosi o meningite linfomatosa; la meningite associata a malattie infiammatorie quali la sarcoidosi, il lupus eritematoso sistemico (LES) e la malattia di Behçet; l'apoplessia pituitaria; le sindromi uveomeningitiche (sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada).

Le meningiti a evoluzione subacuta (vedi Cap. 377) possono all'occasione essere prese in considerazione nella diagnosi differenziale della meningite acuta. Le cause principali comprendono: *Mycobacterium tuberculosis* (vedi Cap. 158), *Cryptococcus neoformans* (vedi Cap. 195), *Histoplasma capsulatum* (vedi Cap. 192), *Coccidioides immitis* (vedi Cap. 193) e *Treponema pallidum* (vedi Cap. 162).

TRATTAMENTO MENINGITE BATTERICA ACUTA

TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA (Tab. 376-1) La meningite batterica è un'emergenza medica. L'obiettivo è iniziare la terapia antibiotica entro 60 minuti dall'arrivo del paziente in pronto soccorso. La terapia antibiotica empirica va istituita nei pazienti con sospetta meningite batterica prima di conoscere il risultato della colorazione di Gram e dell'esame colturale su liquor. *S. pneumoniae* (vedi Cap. 128) e *N. meningitidis* (vedi Cap. 136) sono gli agenti eziologici più comuni delle meningiti batteriche acquisite in comunità. A causa dell'emergere di *S. pneumoniae* penicillino- e cefalosporino-resistente, la terapia empirica delle meningiti batteriche acquisite in comunità nei bambini e negli adulti dovrebbe includere una cefalosporina di terza generazione (per es., ceftriaxone o cefotaxime) e la vancomicina più aciclovir, dato che l'encefalite da HSV è la principale malattia che entra in diagnosi differenziale, e la doxiciclina durante la stagione delle zecche per trattare le infezioni batteriche trasmesse da questo artropode. Ceftriaxone e cefotaxime forniscono una buona copertura per *S. pneumoniae*, streptococci di gruppo B, *H. influenzae* e *N. meningitidis*. La cefepime è una cefalosporina ad ampio spettro di quarta generazione, con un'attività in vitro simile alla cefotaxime o al ceftriaxone contro *S. pneumoniae*

e *N. meningitidis* e maggiore contro *Enterobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*. In studi clinici, la cefepime ha dimostrato di essere equivalente alla cefotaxime nel trattamento della meningite da pneumococchi e meningococchi sensibili alla penicillina, ed è stata utilizzata con successo in alcuni pazienti con meningite da *Enterobacter* spp. e *P. aeruginosa*. L'ampicillina dovrebbe essere aggiunta nel regime empirico per la copertura di *L. monocytogenes* in soggetti di età inferiore ai 3 mesi, in quelli con più di 55 anni e in quelli con sospetta alterazione dell'immunità cellulo-mediata a causa di malattie croniche, trapianti d'organo, gravidanza, neoplasie o terapia immunosoppressiva. Nelle meningiti acquisite in ambito ospedaliero, in particolare nei casi che seguono interventi neurochirurgici, i più comuni agenti eziologici sono gli stafilococchi e i microrganismi Gram-negativi, compresa *Pseudomonas aeruginosa*. In questi pazienti la terapia empirica dovrebbe includere una combinazione di vancomicina e ceftazidime, cefepime o meropenem. La ceftazidime, la cefepime o il meropenem dovrebbero essere sostituiti con il ceftriazone e la cefotaxime nei pazienti neurochirurgici e in quelli neutropenici, dato che il ceftriaxone e la cefotaxime non hanno un'adeguata attività contro *P. aeruginosa* nel SNC. Il meropenem è un antibiotico carbapenemico notevolmente attivo in vitro contro *L. monocytogenes*, si è dimostrato efficace nei casi di meningite causata da *P. aeruginosa* e mostra una buona attività nei confronti di pneumococchi penicillino-resistenti. Nelle meningiti pneumococciche sperimentali, l'efficacia del meropenem si è dimostrata paragonabile a quella del ceftriaxone, ma inferiore a quella della vancomicina, nello sterilizzare le colture di liquor. Il numero dei pazienti con meningite batterica valutati negli studi clinici sul meropenem non è sufficiente per definire con certezza l'efficacia di questo antibiotico.

TERAPIA ANTIBIOTICA SPECIFICA **Meningite meningococcica (Tab. 376-3)** Sebbene ceftriaxone e cefotaxime forniscano un'adeguata copertura empirica per *N. meningitidis*, la penicillina G rimane l'antibiotico di scelta per le meningiti meningococciche causate da ceppi sensibili. Sono stati identificati ceppi di *N. meningitidis* con resistenza moderata alla penicillina, ma i pazienti infettati da questi ceppi sono comunque stati trattati con successo con la penicillina. I ceppi di *N. meningitidis* isolati dal liquor dovrebbero essere sottoposti a test per la suscettibilità alla penicillina e all'ampicillina e, se si riscontra resistenza, la cefotaxime e il ceftriazone dovrebbero essere impiegati al posto della penicillina. Un ciclo di terapia antibiotica endovena di 7 giorni è adeguato per le meningiti meningococciche non complicate. Il paziente e tutti i contatti stretti dovrebbero essere sottoposti a chemioprofilassi con rifampicina per os (600 mg ogni 12 ore per 2 giorni per gli adulti e 10 mg/kg ogni 12 ore per 2 giorni nei bambini di età superiore a 1 anno). La rifampicina non è consigliata nelle donne in gravidanza. In alternativa, gli adulti possono essere trattati con una dose di ciprofloxacina (750 mg), una dose di azitromicina (500 mg) o una dose intramuscolare di ceftriaxone (250 mg). Si definiscono contatti stretti tutti quegli individui che hanno avuto contatto con le secrezioni orofaringee del paziente mediante baci, giocattoli condivisi, bevande o sigarette.

Meningiti pneumococciche La terapia antibiotica delle meningiti pneumococciche inizia con la somministrazione di una cefalosporina (ceftriaxone, cefotaxime o cefepime) e vancomicina. Tutti gli *S. pneumoniae* isolati dal liquor dovrebbero essere sottoposti a test per la sensibilità alla penicillina e alle cefalosporine. Una volta noti i risultati dei test di suscettibilità antibiotica, la terapia può essere modificata di conseguenza (Tab. 376-3). Per le meningiti da *S. pneumoniae*, i ceppi isolati di *S. pneumoniae* sono considerati suscettibili alla penicillina se la concentrazione minima inibente (MIC) è inferiore a 0,06 μg/ml, con resistenza intermedia quando la MIC è da 0,1 a 1 μg/ml e con resistenza elevata quando la MIC è superiore a 1 μg/ml. I ceppi di *S. pneumoniae* con MIC per la cefalosporina uguale o inferiore a 0,5 μg/ml sono considerati sensibili alle cefalosporine (cefotaxime, ceftriaxone, cefepime). Quelli con MIC di 1 μg/ml sono considerati a resistenza intermedia e quelli con MIC uguale o superiore a 2 μg/ml sono considerati resistenti. Nei casi di meningite causata da pneumococchi con MIC inferiore o uguale a 0,5 μg/ml per cefotaxime o ceftriaxone, il trattamento con cefotaxime o ceftriaxone è di solito adeguato. Se la MIC è uguale o superiore a 1 μg/ml, l'antibiotico di scelta è la vancomicina. La rifampicina può essere aggiunta alla vancomicina per il suo effetto sinergico, ma è inadeguata come monoterapia poiché si sviluppa rapidamente una resistenza a questo antibiotico.

Nei pazienti con meningite da *S. pneumoniae* si dovrebbe ripetere la puntura lombare dopo 24 e 36 ore dall'inizio della terapia antibiotica per documentare la sterilizzazione del liquor. L'insuccesso nello sterilizzare il liquor dopo 24 e 38 ore di terapia antibiotica dovrebbe essere considerato una prova di resistenza agli antibiotici. I pazienti con infezione da ceppi di *S. pneumoniae* penicillino- e cefalosporino-resistenti che non rispondono alla vancomicina somministrata da sola per via endovenosa possono beneficiare dell'aggiunta di vancomicina intraventricolare. La via di somministrazione intraventricolare è preferita alla somministrazione intratecale poiché attraverso quest'ultima non viene raggiunta un'adeguata concentrazione di vancomicina nei ventricoli cerebrali. Per le meningiti pneumococciche è raccomandato un periodo di terapia antibiotica endovenosa di 2 settimane.

Meningite da *Listeria* La meningite dovuta a *L. monocytogenes* microrganismo è trattata con ampicillina per almeno 3 settimane (Tab. 376-3). Viene spesso aggiunta la gentamicina (dose di carico di 2 mg/kg, poi 7,5 mg/kg al giorno somministrati ogni 8 ore, modificando la dose in base alla concentrazione sierica e alla funzionalità renale). La combinazione di trimetoprim (da 10 a 20 mg/kg/die) e sulfametoxazolo (da 50 a 100 mg/kg/die) ogni 6 ore può essere un approccio alternativo nei pazienti allergici alla penicillina.

Meningite da stafilococco La meningite dovuta a ceppi suscettibili di *S. aureus* o stafilococchi coagulasi-negativi è trattata con nafcillina (Tab. 376-3). La vancomicina è il farmaco di scelta per gli stafilococchi resistenti alla meticillina e per i pazienti allergici alla penicillina. In questi pazienti il liquor dovrebbe essere monitorato durante la terapia. Se non è sterile dopo 48 ore di terapia con vancomicina endovena, può essere aggiunta vancomicina intraventricolare o intratecale alla dose di 20 mg una volta al giorno.

Meningite da bacilli Gram-negativi Le cefalosporine di terza generazione (cefotaxime, ceftriaxone e ceftazidime) sono efficaci nel trattamento della meningite da bacilli Gram-negativi, con l'eccezione della meningite da *P. aeruginosa* che dovrebbe essere trattata con ceftazidime, cefepime o meropenem (Tab. 376-3). Un ciclo di 3 settimane di terapia antibiotica endovena è raccomandata per la meningite dovuta a bacilli Gram-negativi.

TERAPIA ADIUVANTE Il rilascio di componenti della parete cellulare dovuto all'azione degli antibiotici battericidi porta alla produzione delle citochine infiammatorie IL-1 e TNF nello spazio subaracnoideo. Il desametasone esercita il suo effetto benefico inibendo la sintesi di IL-1 e TNF a livello dell'mRNA, diminuendo la resistenza di deflusso del liquor e stabilizzando la barriera emato-encefalica. Il motivo della somministrazione di desametasone 20 minuti prima della terapia antibiotica è che il desametasone inibisce la produzione di TNF da parte dei macrofagi e della microglia solo se è somministrato prima che queste cellule siano attivate dalle endotossine. Il desametasone non influenza l'azione del TNF una volta che essa sia stata indotta. I risultati dei trial clinici sulla terapia con desametasone nei bambini, in particolare quelli con meningite dovuta a *H. influenzae* e *S. pneumoniae*, hanno dimostrato la sua efficacia nel diminuire l'infiammazione meningea e le sequele neurologiche, come per esempio l'incidenza di ipoacusia neurosensoriale.

Uno studio prospettico europeo sulla terapia adiuvante per la meningite batterica acuta in 301 adulti ha evidenziato che il desametasone riduce il numero di esiti negativi (15% contro 25%, $p = 0,03$), comprese le morti (7% contro 15%, $p = 0,04$). I benefici sono stati più significativi nei pazienti con meningite pneumococcica. Il desametasone (10 mg e.v.) è stato somministrato 15-20 minuti prima della prima dose di un antibiotico, e la stessa dose è stata ripetuta ogni 6 ore per 4 giorni. Questi risultati sono stati confermati in un secondo studio sul desametasone in adulti con meningite pneumococcica. La terapia con desametasone va preferibilmente iniziata 20 minuti prima o non più tardi della prima dose di antibiotico. È improbabile ottenere un beneficio significativo se si intraprende oltre le 6 ore dall'inizio della terapia antibiotica. Il desametasone può ridurre il passaggio della vancomicina nel liquor e ritarda la sterilizzazione liquorale nei modelli sperimentali di meningite da *S. pneumoniae*. Il suo potenziale beneficio, quindi, dovrebbe essere attentamente valutato quando la vancomicina è l'antibiotico di scelta. In alternativa, la vancomicina può essere somministrata attraverso un accesso intraventricolare.

TABELLA 376-3 TERAPIA ANTIBIOTICA DELLE INFEZIONI BATTERICHE DEL SNC IN BASE ALL'AGENTE EZIOLOGICO[a]

Patogeno	Antibiotici
Neisseria meningitidis	
Penicillino-sensibile	Penicillina G *oppure* ampicillina
Penicillino-resistente	Ceftriaxone *oppure* cefotaxime
Streptococcus pneumoniae	
Penicillino-sensibile	Penicillina G
Relativamente resistente alla penicillina	Ceftriaxone *oppure* cefotaxime
Penicillino-resistente	(Ceftriaxone o cefotaxime) + vancomicina
Batteri Gram-negativi (a eccezione di *P. aeruginosa*)	Ceftriaxone *oppure* cefotaxime
Pseudonomas aeruginosa	Ceftazidime, *oppure* cefepime o meropenem
Stafilococchi	
Meticillino-sensibili	Nafcillina
Meticillino-resistenti	Vancomicina
Listeria monocytogenes	Ampicillina + gentamicina
Haemophilus influenzae	Ceftriaxone *oppure* cefotaxime
Streptococcus agalctiae	Penicillina G *oppure* ampicillina
Bacteroides fragilis	Metronidazolo
Fusobacterium spp.	Metronidazolo

[a] Le dosi sono indicate nella tabella 376-1.

AUMENTO DELLA PRESSIONE INTRACRANICA Il trattamento d'urgenza dell'aumento della PIC include il sollevamento della testa del paziente di 30-45 gradi, l'intubazione con iperventilazione (Pa_{CO_2} da 25 a 30 mmHg) e la somministrazione di mannitolo. I pazienti con PIC aumentata dovrebbero essere ricoverati in un'unità di terapia intensiva. In questi pazienti accurate misurazioni della PIC possono essere ottenute con particolari dispositivi di monitoraggio. **Il trattamento dell'aumento della pressione intracranica è discusso in dettaglio nel capitolo 269.**

PROGNOSI

La mortalità per meningite da *H. influenzae, N. meningitidis* o streptococchi di gruppo B è del 3-7%, mentre è del 15% nei casi dovuti a *L. monocytogenes* e del 20% per la meningite da *S. pneumoniae*. In generale il rischio di morte aumenta in modo significativo in presenza di: 1) riduzione del livello di coscienza al momento del ricovero; 2) comparsa di crisi epilettiche entro 24 ore; 3) segni di aumentata pressione intracranica; 4) giovane età (infanzia) o età superiore a 50 anni; 5) presenza di altre condizioni patologiche (compreso lo shock) e/o necessità di ventilazione meccanica; 6) ritardo nell'inizio del trattamento. Una ridotta concentrazione di glucosio nel liquor [<2,2 mmol/l (<40 mg/dl)] e un marcato incremento della concentrazione proteica [>3 g/l (>300 mg/dl)] sono stati considerati in alcune casistiche predittivi di aumentata mortalità e di prognosi negativa. Sequele moderate o gravi si osservano in circa il 25% dei sopravvissuti, sebbene l'esatta incidenza vari in funzione del microrganismo patogeno; le più comuni sono una riduzione delle funzioni intellettive, un decadimento della memoria, convulsioni, perdita di udito con capogiri e disturbi della deambulazione.

MENINGITE VIRALE ACUTA

QUADRO CLINICO

I pazienti con meningite virale di solito si presentano con cefalea, febbre e segni di irritazione meningea associati a un profilo infiammatorio del liquor (vedi oltre). La cefalea della meningite virale è in genere frontale o retro-orbitaria ed è spesso associata a fotofobia e dolore durante i movimenti oculari. La rigidità nucale è presente nella maggior parte dei casi, ma può essere lieve e manifestarsi solo in vicinanza all'estrema anteflessione del collo. I segni generali includono malessere, mialgie, anoressia, nausea e vomito, dolore addominale e/o diarrea. I pazienti spesso si trovano in uno stato di lieve sopore o confusione; in ogni caso, nelle meningiti virali sono insolite le profonde alterazioni dello stato di coscienza, come lo stupor o il coma, o la confusione marcata, le quali devono suggerire la presenza di encefalite o altre diagnosi alternative. Allo stesso modo, le crisi epilettiche o i segni e sintomi neurologici focali, così come le anomalie al neuroimaging indicative di un coinvolgimento del parenchima cerebrale, non sono tipici delle meningiti virali e suggeriscono un'encefalite o un altro processo infettivo o infiammatorio del SNC.

EZIOLOGIA

Utilizzando varie tecniche diagnostiche, tra cui la PCR su liquor, gli esami colturali e sierologici, si riesce a identificare una causa virale specifica nel 75-90% dei casi di meningite virale. Gli agenti eziologici più importanti sono gli enterovirus, l'HSV di tipo 2 (HSV-2) e gli arbovirus (Tab. 376-4). Le colture liquorali sono positive nel 20-70% dei pazienti, dipendendo la frequenza dell'isolamento dallo specifico agente virale coinvolto. In circa due terzi dei casi di meningite asettica con coltura negativa l'eziologia virale specifica viene identificata attraverso la PCR su liquor (vedi oltre).

TABELLA 376-4 VIRUS CHE CAUSANO MENINGITE ACUTA ED ENCEFALITE ACUTA NEL NORD-AMERICA

Meningite acuta

Comuni	Meno comuni
Enterovirus (coxsackievirus, ecovirus, ed enterovirus umani 68-71)	Virus varicella-zoster
Virus herpes simplex di tipo 2	Virus di Epstein-Barr
Arbovirus	Virus della coriomeningite linfocitaria
HIV	

Encefalite acuta

Comuni	Meno comuni
Herpes virus	Virus della rabbia
Virus herpes simplex di tipo 1	Virus dell'encefalite equina orientale
Virus varicella-zoster	Virus dell'encefalite equina occidentale
Virus di Epstein-Barr	Virus Powassan
Arbovirus	Citomegalovirus[a]
Virus La Crosse	Enterovirus[a]
West Nile virus	Virus della febbre da zecca del Colorado
Virus dell'encefalite di St. Louis	Virus della parotite

[a] Ospite immunocompromesso.

EPIDEMIOLOGIA

Negli Stati Uniti non vi è l'obbligo di segnalare la meningite virale alle autorità sanitarie nazionali; tuttavia, una stima ragionevole potrebbe essere di circa 75 000 casi all'anno. Nei climi temperati si registra un netto aumento dei casi durante l'estate e i primi mesi dell'autunno, rispecchiando la maggiore incidenza stagionale di infezioni da enterovirus e arbovirus (*arthropod-borne encephalitis virus*, virus encefalitici che proliferano negli artropodi), con un picco d'incidenza mensile di circa 1 caso riportato per ogni 100 000 abitanti.

DIAGNOSI DI LABORATORIO E STRUMENTALE

Esame del liquor Il test laboratoristico più importante nella diagnosi della meningite virale è l'esame del liquor. Il profilo tipico è una pleiocitosi linfocitaria (25-500 cellule/μl), una proteinorrachia normale o lievemente aumentata [0,2-0,8 g/l (20-80 mg/dl)], una normale concentrazione di glucosio e una pressione d'uscita normale o lievemente aumentata (100-350 mm H_2O). I microrganismi *non* sono evidenziabili sul liquor con la colorazione di Gram o acido-resistente, né con le preparazioni a inchiostro di china. Raramente, i PMN possono essere predominanti nelle prime 48 ore della malattia, specialmente nei pazienti con infezioni da echovirus 9, virus dell'encefalite equina dell'Est o parotite. Una pleiocitosi da PMN si osserva nel 45% dei pazienti con infezione da West Nile virus (WNV) e in questi casi può persistere per più di 2 settimane prima di diventare una pleiocitosi linfocitaria. Malgrado queste eccezioni, la presenza di una pleiocitosi da PMN nel liquor di un paziente con sospetta meningite virale dovrebbe sempre indurre a pensare a una diagnosi alternativa, comprendente la meningite batterica o un'infezione parameningea. La conta totale di cellule tipica nella meningite virale è 25-500/μl, anche se vengono occasionalmente riscontrate conte cellulari di molte migliaia per microlitro, specialmente nelle infezioni dovute al virus della coriomeningite linfocitaria (*lymphocytic choriomeningitis virus*, LCMV) e al virus della parotite epidemica. La concentrazione tipica del glucosio nel liquor è normale nelle infezioni virali, ma può essere ridotta nel 10-30% dei casi da parotite epidemica, così come nei casi da infezione da LCMV. Vi sono rare segnalazioni sulla riduzione della concentrazione di glucosio nel liquor in caso di meningite da echovirus o altri enterovirus, l'HSV tipo 2 e il virus della varicella zoster (VZV). Di regola, una pleiocitosi linfocitaria con bassa concentrazione di glucosio dovrebbe suggerire una meningite fungina o tubercolare, una meningoencefalite da *Listeria* oppure una malattia non infettiva (per es., sarcoidosi, meningite neoplastica).

Molti test misurano i livelli di svariate proteine, enzimi e mediatori del liquor, quali la proteina C reattiva, l'acido lattico, la lattato dedrogenasi, la neopterina, il chinolinato, l'IL-1, l'IL-6, il recettore solubile per IL-2, la β_2-microglobulina e il TNF, che sono stati proposti come potenziali marcatori distintivi tra meningite batterica e virale o come marker di specifici tipi di infezione virale (per es., infezione con HIV); sussiste tuttavia incertezza sulla loro sensibilità e specificità e l'utilizzo a scopi diagnostici non è molto diffuso.

Amplificazione degli acidi nucleici virali mediante reazione a catena della polimerasi L'amplificazione nel liquor del DNA o dell'RNA virale specifico mediante PCR è diventata l'unica metodica importante per la diagnosi delle infezioni virali del SNC. Sia nelle infezioni del SNC da enterovirus che in quelle da HSV, la PCR è divenuta la procedura diagnostica di scelta ed è sostanzialmente più sensibile rispetto alla coltura virale. La PCR dell'HSV è anche un fondamentale test diagnostico nei pazienti con episodi ricorrenti di meningite "asettica", molti dei quali presentano positività per l'amplificazione del DNA dell'HSV nel liquor malgrado colture virali negative. La PCR del liquor è anche usata di routine per diagnosticare le infezioni virali del SNC causate da citomegalovirus (CMV), virus di Epstein-Barr (EBV), VZV e herpes virus umani di tipo 6 (HHV-6). È possibile eseguire la PCR su liquor per il WNV, ma l'esame non è così sensibile come la ricerca delle IgM nel liquor. La PCR è utile anche per la diagnosi delle infezioni del SNC causate da *Mycoplasma pneumoniae*, che possono simulare una meningite o un'encefalite virale.

Colture virali La sensibilità della coltura del liquor per la diagnosi di meningite ed encefalite virale è generalmente bassa, in netto contrasto rispetto a quanto avviene nelle infezioni batteriche, in cui rappresenta una tecnica molto utile. Oltre che dal liquor, alcuni virus specifici possono essere iso-

lati anche da tamponi faringei, feci, sangue e urine. Gli enterovirus e gli adenovirus possono essere rinvenuti nelle feci; gli arbovirus, alcuni enterovirus e il LCMV nel sangue; il virus della parotite e il CMV nelle urine; gli enterovirus, il virus della parotite e gli adenovirus negli sciacqui faringei. Nel corso di infezioni enterovirali, la presenza di virus nelle feci può persistere per varie settimane; tale riscontro non è diagnostico e può essere dovuto alla residua dispersione di una pregressa infezione enterovirale; si può anche osservare in alcuni soggetti asintomatici durante epidemie enterovirali.

Esami sierologici Per alcuni virus, compresi molti arbovirus come il WNV, gli esami sierologici rimangono uno strumento diagnostico essenziale. La determinazione sierica degli anticorpi è meno utile per i virus a elevato tasso di sieroprevalenza nella popolazione generale, come HSV, VZV, CMV ed EBV. Per i virus con basso tasso di sieroprevalenza, la diagnosi di infezione virale acuta può essere posta documentando la sieroconversione tra due prelievi, uno eseguito in fase acuta e l'altro durante la convalescenza (tipicamente 2-4 settimane), oppure dimostrando la presenza di anticorpi IgM virus-specifici. La documentazione della sintesi di anticorpi virali specifici nel liquor, come dimostrato da un aumento dell'indice delle IgG o dalla presenza di anticorpi IgM nel liquor, è molto più utile rispetto alla sierologia sierica da sola e può fornire un'evidenza presuntiva di infezione del SNC. Sebbene gli anticorpi IgM nel siero e nel liquor generalmente persistano solo per pochi mesi dopo l'infezione acuta, vi sono alcune eccezioni a questa regola. Per esempio, è stato dimostrato che gli IgM del WVN persistono in alcuni pazienti per più di un anno dopo l'infezione acuta. Sfortunatamente, il ritardo con cui l'ospite sviluppa una risposta anticorpale virus-specifica dopo l'inizio dell'infezione fa sì che spesso le informazioni sierologiche siano utilizzate principalmente per confermare una diagnosi specifica a posteriori, piuttosto che per la diagnosi o la gestione in fase acuta.

Bande gammaglobuliniche oligoclonali liquorali si riscontrano in svariate infezioni virali. Gli anticorpi associati sono spesso diretti contro proteine virali. Le bande oligoclonali vengono comunemente osservate in specifiche malattie neurologiche non infettive (per es., sclerosi multipla) e possono essere rinvenute in pazienti con infezioni non virali (per es., neurosifilide, neuroborreliosi di Lyme).

Altri esami di laboratorio e strumentali Tutti i pazienti con sospetta meningite virale devono essere sottoposti a un esame emocromocitometrico completo con formula, ai test per la valutazione della funzionalità epatica e renale e alla determinazione di velocità di eritrosedimentazione (VES) e proteina C-reattiva, elettroliti, glucosio, creatinchinasi, aldolasi, amilasi e lipasi. Gli studi di neuroimaging (RM, TC) non sono necessari nei soggetti con meningite virale non complicata ma dovrebbero essere eseguiti nei pazienti con alterazioni dello stato di coscienza, crisi epilettiche, segni o sintomi neurologici focali o alterazioni all'esame del liquor.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La questione più importante nella diagnosi differenziale di una meningite virale consiste nel considerare le malattie che possono simulare la meningite virale, tra cui: 1) meningite batterica non trattata o parzialmente trattata; 2) meningite in fase precoce causata da funghi, micobatteri o *Treponema pallidum* (neurosifilide), in cui è comune una pleiocitosi linfocitica, le colture possono crescere lentamente o essere negative e l'ipoglicorrachia può non essere presente all'inizio; 3) meningite causata da agenti quali *Mycoplasma*, *Listeria* spp., *Brucella* spp., *Coxiella* spp., *Leptospira* spp. e *Rickettsia* spp.; 4) infezione parameningea; 5) meningite neoplastica; 6) meningite secondaria a malattie infiammatorie non infettive, come la meningite da ipersensibilità, il lupus eritematoso sistemico e altre malattie reumatologiche, la sarcoidosi, la sindrome di Behçet e le sindromi uveo-meningitiche.

EZIOLOGIE VIRALI SPECIFICHE

Gli *enterovirus* (vedi Cap. 184) rappresentano gli agenti causali più comuni nelle meningiti virali, essendo responsabili di più del 75% dei casi in cui si riesce a identificare un'eziologia specifica. La *reverse transcriptase*-PCR (RT-PCR) su liquor è la procedura diagnostica di scelta in quanto è sia sensibile (>95%) che specifica (100%). Gli enterovirus rappresentano la causa più probabile di meningite virale nei mesi estivi, specialmente nei bambini (età <15 anni), sebbene alcuni casi si possano osservare durante tutto l'anno. Quantunque l'incidenza delle meningiti enterovirali si riduca con l'aumentare dell'età, alcune epidemie hanno colpito preferenzialmente i bambini più vecchi e gli adulti. La meningite al di fuori del periodo neonatale è in genere benigna. I pazienti si presentano con febbre a esordio acuto, cefalea, rigidità nucale e, spesso, sintomi costituzionali quali vomito, anoressia, diarrea, tosse, faringite e mialgia. L'esame obiettivo deve includere un'attenta ricerca delle caratteristiche delle infezioni virali, tra cui esantema, malattia mani-piedi-bocca, erpangina, pleurodinìa, miopericardite e congiuntivite emorragica. Il profilo liquorale è tipicamente quello di una pleiocitosi linfocitica (100-1000 cellule/μl) con glucosio normale e livelli di proteine normali o lievemente aumentati. In rari casi i PMN possono essere predominanti durante le prime 48 ore della malattia. Il trattamento è di sostegno e i pazienti in genere si ristabiliscono senza sequele. Nei neonati e negli individui con ipo- o agammaglobulinemia possono verificarsi infezioni croniche e gravi.

Le infezioni da *arbovirus* (vedi Cap. 189) si osservano principalmente in estate e all'inizio dell'autunno. La meningite da arbovirus dovrebbe essere presa in considerazione quando si verifica una serie di casi di meningite ed encefalite in una regione geografica ristretta nel corso dell'estate o all'inizio dell'autunno. Nelle epidemie di WNV la morte di uccelli può fungere da infezione-sentinella che preannuncia la malattia umana. Una storia di morso di zecca, oppure un viaggio o la residenza in un'area geografica specifica, dovrebbero suggerire la possibilità di un'infezione da virus della febbre da zecca del Colorado o da virus Powassan, anche se le malattie non virali da zecche, tra cui la febbre maculosa delle Montagne Rocciose e la neuroborreliosi di Lyme, si possono presentare in maniera simile. La meningite da arbovirus è tipicamente associata a una pleiocitosi linfocitica liquorale, normali concentrazioni di glucosio e concentrazioni proteiche normali o lievemente elevate. Il 40-45% dei pazienti con meningoencefalite da WNV, tuttavia, presenta una neutrofilia liquorale che può persistere per più di una settimana. La rarità dell'ipoglicorrachia nell'infezione da WNV, così come l'assenza di positività alla colorazione di Gram e la negatività delle colture, aiutano a distinguere questi pazienti da quelli con meningite batterica. La presenza di un incremento del numero delle cellule plasmacitoidi o di grandi cellule mononucleate di tipo Mollaret nel liquor può essere un indizio per la diagnosi dell'infezione da WNV. La diagnosi definitiva di meningoencefalite da arbovirus si basa sulla dimostrazione di IgM virus-specifiche nel liquor, oppure di sieroconversione. La PCR su liquor è disponibile per alcuni virus in laboratori selezionati e presso i Centres for Disease Control and Prevention (CDC), ma nel caso del WNV la sensibilità (circa del 70%) della PCR è minore di quella degli esami sierologici liquorali.

La *meningite da HSV-2* (vedi Cap. 172) si verifica in circa il 25% delle donne e l'11% degli uomini in corrispondenza di un episodio iniziale (primario) di herpes genitale. Di questi pazienti, il 20% continua ad avere attacchi ricorrenti di meningite. L'HSV-2 è sempre più riconosciuto come una causa importante di meningite virale negli adulti e, globalmente, è probabilmente secondo per importanza solo agli enterovirus come causa di meningite virale. La diagnosi di meningite da HSV-2 viene generalmente posta mediante PCR per l'HSV su liquor, dato che le colture possono essere negative, specialmente nei pazienti con meningite ricorrente. Anche la dimostrazione di una sintesi intratecale di anticorpi specifici per l'HSV può essere utile per la diagnosi, sebbene i test anticorpali siano meno sensibili e meno specifici rispetto alla PCR e possano restare negativi fino a dopo la prima settimana di infezione. Al contrario di quanto avviene nell'encefalite da HSV negli adulti, in cui più del 90% è dovuto all'infezione da HSV-1, la stragrande maggioranza delle meningiti da HSV è causata dall'HSV-2. L'anamnesi positiva per lesioni genitali da HSV, o ancor più la loro presenza, rappresenta un indizio diagnostico importante, ma molti pazienti con meningite da HSV non riferiscono lesioni pregresse e non presentano evidenza di herpes genitale attivo al momento della presentazione. La maggior parte dei casi di meningite ricorrente virale o "asettica", compresi casi precedentemente diagnosticati come "meningite di Mollaret", è probabilmente dovuta all'HSV.

La *meningite da VZV* deve essere sospettata se sono contemporaneamente presenti la varicella o l'herpes zoster. A ogni modo, è importante sottolineare come, secondo alcune casistiche, fino al 40% dei casi di meningite da VZV si manifesti in assenza di lesioni cutanee. La frequenza della meningite da VZV è estremamente variabile, variando da meno del 3% fino a più del 20% nelle diverse casistiche. La diagnosi viene in genere posta grazie alla PCR su liquor, sebbene la sensibilità di questo test possa non essere altrettanto elevata come nel caso degli altri virus erpetici. Nei pazienti con PCR su liquor negativa, la diagnosi di infezione del SNC da VZV può essere stabilita dimostrando la sintesi intratecale di anticorpi specifici anti-VZV e/o la presenza di anticorpi IgM anti-VZV nel liquor, oppure sulla base della positività delle colture liquorali.

Le *infezioni da EBV* possono anch'esse causare una meningite asettica con o senza mononucleosi infettiva associata. La presenza di linfociti atipici nel liquor o nel sangue periferico è suggestiva di infezione da EBV, ma può occasionalmente essere osservata in altre infezioni virali. La coltura dell'EBV nel liquor è infruttuosa nella maggior parte dei casi. La ricerca anticorpale sierica e liquorale può aiutare a stabilire se è presente un'infezione acuta, che è caratterizzata dalla presenza di anticorpi IgM contro il capside

virale (*viral capsid antibodies*, VCA) e contro gli antigeni precoci (*early antigens*, EA) e dall'assenza di anticorpi contro l'antigene nucleare associato all'EBV (EBNA). La PCR su liquor rappresenta un altro test diagnostico importante, sebbene un risultato positivo possa riflettere una riattivazione virale associata a un'altro processo infettivo o infiammatorio.

La *meningite da HIV* deve essere sospettata in tutti i pazienti con meningite virale che presentano fattori di rischio noti o sospetti per l'infezione da HIV. La meningite può svilupparsi in seguito all'infezione primaria da HIV nel 5-10% dei casi e, meno comunemente, nelle fasi terminali della malattia. Le paralisi dei nervi cranici, più comuni a carico del V, VII o VIII nervo cranico, sono più frequenti nella meningite da HIV rispetto ad altre infezioni virali. La diagnosi può essere confermata rilevando la presenza del genoma dell'HIV nel sangue o nel liquor. Poiché la sieroconversione può verificarsi con ritardo, i pazienti con sierologia negativa per l'HIV nei quali si sospetti una meningite da HIV devono essere sottoposti a controlli successivi. **Per un'ulteriore discussione dell'infezione da HIV si rimanda al capitolo 182.**

La *parotite epidemica* (vedi Cap. 187) deve essere presa in considerazione quando la meningite si sviluppa alla fine dell'inverno o all'inizio della primavera, specialmente nei soggetti di sesso maschile (rapporto maschi/femmine 3:1). Con l'uso sempre più diffuso del vaccino vivo attenuato per la parotite (utilizzato negli Stati Uniti sin dal 1967), l'incidenza della meningite da virus della parotite si è ridotta di oltre il 95%. La presenza di parotite, orchite, ooforite o pancreatite, oppure un'elevazione della lipasi e dell'amilasi sieriche, è suggestiva di meningite da virus della parotite, sebbene la loro assenza non escluda la diagnosi. Una meningite clinicamente evidente si osserva fino nel 30% dei pazienti affetti da parotite e in più del 50% dei casi si rileva una pleiocitosi liquorale. Poiché l'infezione da virus della parotite conferisce un'immunità che dura tutta la vita, un'anamnesi documentata di pregressa infezione esclude questa diagnosi. I pazienti con meningite presentano una pleiocitosi liquorale che può eccedere le 1000 cellule/μl nel 25% dei casi. I linfociti sono gli elementi predominanti nel 75% dei casi, sebbene una neutrofilia liquorale si osservi fino nel 25% dei pazienti. L'ipoglicorrachia si riscontra nel 10-30% dei pazienti e, se presente, può rappresentare un indizio per la diagnosi. La diagnosi si pone tipicamente isolando il virus da colture liquorali o dimostrando la presenza di anticorpi IgM nel siero o la sieroconversione. La PCR su liquor è disponibile in alcuni laboratori diagnostici e di ricerca. La frequenza della meningite parotitica si è ridotta drasticamente in seguito al diffuso utilizzo del vaccino vivo attenuato. Si verificano rari casi di meningite associata al vaccino, con una frequenza pari a 10-100/100 000 dosi, solitamente 2-4 settimane dopo la vaccinazione.

L'*infezione da LCMV* (vedi Cap. 189) dovrebbe essere presa in considerazione quando una meningite asettica esordisce verso la fine dell'autunno o in inverno in soggetti con storia di esposizione ai topi domestici (*Mus musculus*), ai piccoli roditori domestici o di laboratorio (per es., criceti, ratti, topi) o ai loro escrementi. Alcuni pazienti presentano un rush associato, infiltrati polmonari, alopecia, parotite, orchite o miopericardite. Gli indizi laboratoristici per la diagnosi di infezione da LCMV, a parte i reperti clinici appena esposti, possono includere la presenza di leucopenia, trombocitopenia o valori alterati di funzionalità epatica. Alcuni casi si presentano con marcata pleiocitosi liquorale (>1000 cellule/μl) e ipoglicorrachia (<30%). La diagnosi si basa sugli esami sierologici e/o sull'isolamento del virus in colture liquorali.

TRATTAMENTO MENINGITE VIRALE ACUTA

Il trattamento di quasi tutti i casi di meningite virale è principalmente sintomatico e comprende l'uso di analgesici, antipiretici e antiemetici. L'equilibrio idroelettrolitico deve essere monitorato. I pazienti con sospetta meningite batterica dovrebbero essere sottoposti a una terapia empirica appropriata mentre si attendono risultati colturali (vedi sopra). Il ricovero può non essere necessario nei pazienti immunocompetenti con presunta meningite virale che non presentano segni o sintomi focali né alterazioni significative dello stato di coscienza e in cui si riscontra un profilo liquorale classico (pleiocitosi linfocitica, glucosio normale, colorazione di Gram negativa), sempre che si riesca ad assicurare un adeguato monitoraggio domiciliare e un appropriato follow-up medico. Devono invece essere ricoverati i pazienti immunocompromessi e quelli con alterazioni significative dello stato di coscienza, crisi epilettiche o segni e sintomi neurologici focali che suggeriscono la possibilità di un'encefalite o di un coinvolgimento del parenchima cerebrale, così come i pazienti che presentano un profilo liquorale atipico. L'aciclovir per via endovenosa od orale può essere di beneficio in pazienti con meningite da HSV-1 o -2 e in caso di grave infezione da EBV o VZV. I dati riguardanti il trattamento della meningite da HSV, EBV e VZV sono estremamente limitati. I pazienti gravemente compromessi dovrebbero probabilmente ricevere aciclovir per via endovenosa (15-30 mg/kg al giorno divisi in tre somministrazioni), che può essere seguito da un farmaco per via orale come l'aciclovir (800 mg cinque volte al giorno), il famciclovir (500 mg tre volte al giorno) o il valaciclovir (1000 mg tre volte al giorno) per un periodo di 7-14 giorni. I pazienti meno gravi possono essere trattati con i soli farmaci per via orale. I pazienti con meningite da HIV devono essere sottoposti a terapia antiretrovirale altamente attiva (vedi Cap. 182).

I pazienti con meningite virale e deficit noto dell'immunità umorale (per es., agammaglobulinemia legata al cromosoma X), che non abbiano ricevuto prontamente né γ-globuline intramuscolo né immunoglobuline per via endovenosa (IgEV), devono essere trattati con questi farmaci. È stato tentato, in alcuni pazienti con meningite enterovirale cronica refrattaria alle immunoglobuline intramuscolo o endovena, la somministrazione intraventricolare di immunoglobuline mediante un reservoir di Ommaya.

Un farmaco sperimentale, il pleconaril, ha dimostrato di essere efficace in svariate infezioni enterovirali e ha una buona biodisponibilità orale associata a un'eccellente penetrazione nel SNC. Alcuni studi clinici hanno rilevato che il pleconaril è in grado di ridurre la durata dei sintomi, rispetto al placebo, nei pazienti con meningite enterovirale. Molti casi di infezione enterovirale del SNC sono benigni e a risoluzione spontanea, e non richiedono una terapia antivirale specifica. Il trattamento con pleconaril, tuttavia, potrebbe essere utile nei pazienti con infezioni enterovirali croniche del SNC in un quadro di agammaglobulinemia, o in quelli che sviluppano la poliomielite come complicanza dell'assunzione del vaccino anti-polio. Sfortunatamente, la disponibilità del pleconaril per l'uso compassionevole è attualmente incerta.

La vaccinazione è un metodo efficace per prevenire lo sviluppo della meningite e di altre complicanze neurologiche associate a poliovirus, parotite e morbillo. È disponibile negli Stati Uniti una vaccinazione con VZV vivo attenuato. Gli studi clinici indicano un tasso di efficacia per questo vaccino tra il 70 e il 90%, ma è necessario un richiamo per mantenere l'immunità. Per i soggetti sottoposti a trapianto è disponibile un vaccino inattivato per la varicella.

PROGNOSI

Negli adulti con meningite virale la prognosi per un recupero totale è eccellente. Solo alcuni pazienti lamentano una cefalea persistente, un lieve decadimento cognitivo, incoordinazione o astenia generalizzata per settimane o mesi. L'esito nei neonati (meno di un anno) è probabilmente meno favorevole; sono stati riportati, in alcuni studi, decadimento intellettivo, incapacità di imparare, perdita di udito e altre sequele permanenti.

ENCEFALITE VIRALE

DEFINIZIONE

Diversamente dalla meningite virale, in cui il processo infettivo e la risposta infiammatoria associata sono principalmente limitati alle meningi, nell'encefalite è coinvolto anche il parenchima cerebrale. Molti pazienti con encefalite hanno anche segni di meningite associata (meningoencefalite) e, in alcuni casi, è presente un coinvolgimento del midollo spinale o delle radici nervose (encefalomielite, encefalomieloradiculite).

QUADRO CLINICO

Oltre alla malattia acuta febbrile con evidenza di coinvolgimento meningeo tipici della meningite, il paziente con encefalite comunemente presenta uno stato di coscienza alterato (confusione, anomalie comportamentali) o depresso (dalla letargia lieve al coma), ed evidenza di segni e sintomi neurologici focali o diffusi. Pazienti con encefalite possono andare incontro ad allucinazioni, agitazione, cambiamenti di personalità, disturbi comportamentali e, a volte, un franco stato psicotico. Crisi epilettiche focali o generalizzate si manifestano in molti pazienti con encefalite virale. In pratica, ogni possibile tipo di disturbo neurologico focale è stato descritto nell'encefalite virale; i segni e sintomi riflettono la sede d'infezione e d'infiammazione. I reperti focali che più comunemente si osservano sono afasia, atassia, quadri di debolezza ascrivibile al motoneurone superiore o inferiore, movimenti involontari (per es., spasmi mioclonici e tremori) e deficit dei nervi cranici (per es., paralisi oculare o debolezza facciale). Il coinvolgimento dell'asse ipotalamo-ipofisario può condurre a disregolazione della temperatura, diabete insipido o allo sviluppo della sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH). Mentre dal punto di vista neuropatologico è molto evidente che i virus si differenziano a seconda delle regioni del SNC che colpiscono, clinicamente è spesso impossibile distinguere con certezza un tipo di encefalite virale (per es., quella causata dall'HSV) da altri (vedi oltre, "Diagnosi differenziale").

EZIOLOGIA

Negli Stati Uniti sono riportati circa 20000 casi di encefalite all'anno; il numero reale è verosimilmente maggiore. Centinaia di virus sono in grado di causare un'encefalite, sebbene solo un limitato sottogruppo sia responsabile

della maggior parte dei casi in cui viene identificata una causa specifica (Tab. 376-4). Gli stessi microrganismi che causano meningite asettica sono responsabili anche dell'encefalite, sebbene la frequenza relativa con cui microrganismi specifici causano queste due forme di infezione spesso differisca. I virus più importanti nel causare encefalite sporadica negli adulti immunocompetenti sono gli herpesvirus (HSV, VZV, EBV). Le epidemie di encefalite sono causate da arbovirus, che appartengono a diversi gruppi virali tassonomici, compresi gli *Alfavirus* (per es., il virus dell'encefalite equina orientale, il virus dell'encefalite equina occidentale), i *Flavivirus* (per es., il WNV, il virus dell'encefalite di St. Louis, il virus dell'encefalite giapponese, il virus di Powassan) e i *Buniavirus* (per es., il sierogruppo del virus dell'encefalite della California, il virus di La Crosse). Storicamente, il maggior numero di casi di encefalite virale da arbovirus negli Stati Uniti è stato causato dal virus dell'encefalite di St. Louis e dal sierogruppo dell'encefalite della California. A ogni modo, sin dal 2002 il WNV è stato responsabile della maggior parte dei casi di meningite ed encefalite da arbovirus negli Stati Uniti. L'epidemia del 2003 è stata la più ampia epidemia di malattia arbovirale neuroinvasiva (encefalite + meningite) mai registrata negli Stati Uniti, con 2860 casi e 264 morti. A partire dal 2003, il WNV ha causato circa 1100-1300 casi di malattia neuroinvasiva all'anno e 100-120 morti negli Stati Uniti. Nuove cause di infezioni virali del SNC continuano a emergere, come evidenziato dalla recente epidemia di encefalite da virus Nipah (un nuovo membro della famiglia dei Paramyxovirus) in Asia sud-orientale e di meningite causata dal virus Toscana (un arbovirus appartenente alla famiglia dei Bunyavirus) in Europa.

DIAGNOSI DI LABORATORIO E STRUMENTALE

Esame del liquor L'esame del liquor deve essere effettuato in tutti i pazienti con sospetta encefalite virale, se non controindicato dalla presenza di un grave aumento della PIC. Il profilo caratteristico è indistinguibile da quello della meningite virale e consiste caratteristicamente in pleiocitosi linfocitaria, modesto rialzo della concentrazione proteica e concentrazione del glucosio normale. Una pleiocitosi liquorale (>5 cellule/μl) si verifica in più del 95% dei pazienti con encefalite virale documentata. In casi rari, la pleiocitosi può non essere presente alla puntura lombare iniziale, ma riscontrabile in quelle successive. La risposta infiammatoria liquorale può non manifestarsi in pazienti gravemente immunocompromessi dall'infezione dell'HIV, sottoposti a terapia steroidea o con altri farmaci immunosoppressori o chemioterapici, oppure affetti da una neoplasia maligna della linea linforeticolare. La conta cellulare supera le 500/μl solo nel 10% dei pazienti con encefalite. Infezioni con alcuni arbovirus (per es., encefalite equina orientale o virus dell'encefalite della California), la parotite epidemica e l'infezione da LCMV possono occasionalmente condurre a una conta superiore a 1000/μl, ma questo grado di pleiocitosi deve far sospettare la possibilità di infezioni non virali o altri processi infiammatori. Linfociti atipici nel liquor possono essere osservati nell'infezione da EBV e più raramente da altri virus, compresi CMV, HSV ed enterovirus. Nell'encefalite da WNV è stato riportato un aumento del numero di cellule plasmacitoidi o grandi cellule mononucleate simili alle cellule di Mollaret. In circa il 40% dei pazienti con encefalite da WNV si osserva una pleiocitosi polimorfonucleata. Un numero elevato di PMN nel liquor può essere presente nei pazienti con encefalite da virus dell'encefalite equina dell'Est e, più raramente, altri enterovirus. A ogni modo, una neutrofilia liquorale persistente deve indurre a prendere in considerazione l'infezione batterica, la leptospirosi, l'infezione amebica e processi non infettivi come la leucoencefalite emorragica acuta. Circa il 20% dei pazienti con encefalite ha un elevato numero di globuli rossi (>500/μl) nel liquor in assenza di puntura traumatica. Il correlato patologico di questo reperto può essere un'encefalite emorragica del tipo che si osserva con l'HSV; tuttavia, eritrociti possono essere rinvenuti nel liquor con una frequenza simile e in numero analogo in pazienti con encefalite focale non erpetica. Una riduzione della concentrazione di glucosio è talmente inusuale nell'encefalite virale che dovrebbe suggerire la possibilità di una meningite batterica, fungina, tubercolare, parassitaria, da leptospirosi, sifilitica, da sarcoidosi o neoplastica. Alcuni pazienti con encefalite da parotite epidemica, LCMV o HSV in fase avanzata possono avere basse concentrazioni liquorali di glucosio.

PCR del liquor La PCR del liquor è ormai il principale test diagnostico per le infezioni del SNC causate da CMV, EBV, VZV, HHV-6 ed enterovirus (vedi sopra, "Meningite virale"). La sensibilità e la specificità delle PCR del liquor variano con il tipo di virus che deve essere ricercato. La sensibilità (circa 98%) e la specificità (circa 94%) della PCR del liquor equivalgono a quelle della biopsia cerebrale o le superano. È importante sottolineare che i risultati della PCR del liquor nell'infezione da HSV vanno interpretati dopo avere considerato la probabilità di malattia nei pazienti sottoposti al test, la cronologia del test in funzione all'inizio dei sintomi e il precedente utilizzo di una terapia antivirale; in questi casi, la negatività di un test eseguito presso un laboratorio qualificato e al momento opportuno nel decorso della malattia, effettuato in un paziente con alta probabilità, in base agli esami clinici e laboratoristici, di encefalite da HSV riduce significativamente la probabilità di encefalite da HSV, ma non la esclude. Per esempio, in un paziente con probabilità pre-test di encefalite da HSV del 35%, la negatività di una PCR su liquor per l'HSV riduce la probabilità post-test a circa il 2%, mentre in un paziente con probabilità pre-test del 60% un risultato negativo riduce la probabilità post-test a circa il 6%. In entrambe le situazioni, un risultato positivo rende la diagnosi praticamente certa (98-99%). Recentemente vi sono state numerose segnalazioni di PCR su liquor per l'HSV eseguite precocemente (entro 72 ore) rispetto all'esordio dei sintomi e inizialmente negative, che sono successivamente diventate positive alla ripetizione dell'esame 1-3 giorni dopo. La frequenza di positività della PCR su liquor per l'HSV nei pazienti con encefalite erpetica si riduce anche in funzione della durata della malattia, con solo circa il 20% dei casi che rimangono positivi dopo 14 giorni o più. I risultati della PCR non sono in genere alterati da una terapia antivirale della durata di una settimana o meno. In uno studio, il 98% dei campioni di liquor rimaneva positivo alla PCR durante la prima settimana dall'inizio della terapia antivirale, ma la percentuale scendeva a circa il 50% dopo 8-14 giorni e a circa il 21% dopo più di 15 giorni dall'inizio del ciclo terapeutico.

La sensibilità e la specificità della PCR su liquor per la ricerca di virus diversi dall'herpes simplex non sono state stabilite in maniera definitiva. La PCR liquorale per gli enterovirus sembra avere una sensibilità e una specificità superiori al 95%. La specificità della PCR su liquor per l'EBV non è ancora stata definita. Sono state riportate PCR su liquor per l'EBV positive, ma associate a test positivi per altri patogeni: ciò potrebbe riflettere la riattivazione dell'EBV latente nei linfociti che penetrano nel SNC a causa di un'infezione o di un processo infiammatorio non correlati. Nei pazienti con infezione del SNC da VZV, la ricerca anticorpale e la PCR su liquor dovrebbero essere considerati esami complementari, dal momento che i pazienti possono presentare evidenza di sintesi intratecale di anticorpi specifici per il VZV e negatività della PCR su liquor. Nell'infezione da WNV la PCR su liquor appare meno sensibile (sensibilità pari a circa il 70%) rispetto all'identificazione delle IgM specifiche per il WNV nel liquor, sebbene il test mediante PCR rimanga utile nei pazienti immunocompromessi che possono non essere in grado di sviluppare una risposta anticorpale efficace contro il WNV.

Colture di liquor I tentativi di coltura virale del liquor nei casi di encefalite sono spesso deludenti. Le colture sono negative in più del 95% dei casi di encefalite da HSV-1.

Studi sieriologici e ricerca degli antigeni L'approccio di base alla diagnosi di encefalite virale è simile a quello già descritto per la meningite virale. In pazienti con encefalite da HSV sono stati individuati nel liquor sia anticorpi contro le glicoproteine HSV-1 che antigeni glicoproteici. L'individuazione ottimale degli anticorpi e degli antigeni dell'HSV si ottiene tipicamente dopo la prima settimana di malattia, limitando l'utilità di questi test nella diagnosi acuta. Nondimeno, la ricerca degli anticorpi dell'HSV nel liquor può essere utile in pazienti selezionati, la cui malattia duri da più di una settimana e che abbiano una PCR liquorale per l'HSV negativa. La dimostrazione di anticorpi IgM per il WNV è diagnostica di encefalite da WNV e la loro presenza nel liquor è indicativa di sintesi intratecale, poiché gli anticorpi IgM non attraversano la barriera emato-encefalica. Il momento in cui viene eseguito il prelievo per la ricerca anticorpale può essere importante, dato che il tasso di sieropositività per le IgM liquorali contro il WNV aumenta di circa il 10% ogni giorno durante la prima settimana dall'esordio della malattia.

Risonanza magnetica, tomografia computerizzata ed elettroencefalogramma I pazienti con sospetta encefalite vengono quasi sempre sottoposti a studi di neuroimaging e spesso a EEG. Questi test aiutano a identificare o a escludere diagnosi alternative e sono d'aiuto nella differenziazione tra un processo encefalitico focale e uno diffuso. Reperti focali in un paziente con encefalite devono sempre far pensare alla possibilità di un'encefalite da HSV. Esempi di reperti focali includono: 1) scansioni RM delle regioni encefaliche frontotemporale, del cingolo o insulare con aree di aumentata intensità di segnale nelle sequenze pesate in T2, FLAIR o pesate in diffusione (Fig. 376-3); 2) aree temporoparietali di basso assorbimento, effetto massa e intensificazione del contrasto alla TC; 3) *spike* periodici focali del lobo temporale su un'attività di fondo lenta o bassa ampiezza ("appiattita") all'EEG. Circa il 10% dei pazienti con encefalite da HSV documentata dalla PCR ha una RM normale, mentre circa l'80% presenta anomalie nel lobo tempora-

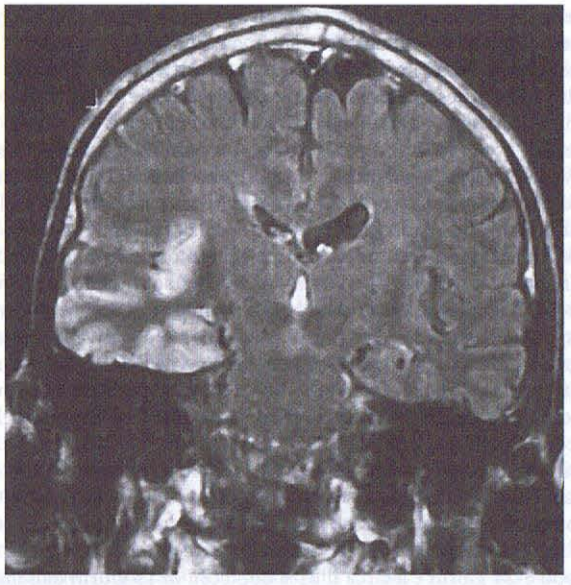


FIGURA 376-3 Immagine RM FLAIR in sezione coronale di un paziente con encefalite da herpes simplex. Da notare l'area di aumentato segnale nel lobo temporale (*parte sinistra dell'immagine*), confinata prevalentemente nella sostanza grigia. Questo paziente presenta una malattia principalmente monolaterale; le lesioni bilaterali sono più comuni, ma spesso si rileva un'asimmetria per quanto concerne la loro intensità.

le e il restante 10% in regioni extratemporali. Le lesioni sono caratteristicamente iperintonse nelle immagini pesate in T2. La TC è meno sensibile della RM ed è normale in oltre il 33% dei pazienti. L'aggiunta alle sequenze standard della RM delle immagini FLAIR e in diffusione ha aumentato la sensibilità dell'esame. Anomalie all'EEG si osservano in oltre il 90% dei pazienti con encefalite da HSV documentata dalla PCR; si sviluppano tipicamente nel lobo temporale, ma spesso sono aspecifiche. Alcuni pazienti con encefalite da HSV hanno un quadro EEG caratteristico, consistente in complessi periodici, stereotipati, di onde rapide e lente che si originano in uno dei due lobi temporali e si ripetono a intervalli regolari di 2-3 secondi. I complessi periodici si evidenziano tipicamente tra la seconda e la quindicesima giornata di malattia e sono presenti nei due terzi dei casi accertati di encefalite da HSV.

Anomalie significative alla RM sono state riscontrate solo in circa il 50% dei pazienti con encefalite da WNV, con una frequenza minore rispetto all'encefalite da HSV. Quando presenti, le anomalie spesso coinvolgono le strutture profonde del cervello, compresi il talamo, i gangli della base e il tronco cerebrale, anziché la corteccia, e possono risultare evidenti solo nelle immagini FLAIR. L'EEG tipicamente mostra un rallentamento generalizzato che può essere più pronunciato a livello frontale, se confrontato con il quadro a predominanza temporale di scariche a punta o periodiche caratteristico dell'encefalite da HSV. I pazienti con encefalite da VZV possono presentare aree multifocali di infarto emorragico o ischemico che riflettono la tendenza di questo virus a produrre una vasculopatia del SNC piuttosto che un'encefalite vera e propria. I pazienti adulti immunocompromessi con infezione da CMV spesso presentano ventricoli allargati con aree di aumento del segnale lungo i ventricoli alla RM pesata in T2 e un'intensificazione del contrasto subependimale nelle immagini pesate in T1 dopo somministrazione di mezzo di contrasto. La **tabella 376-5** riassume i risultati degli specifici test diagnostici che possono essere utili nel processo decisionale clinico.

Biopsia Cerebrale La biopsia cerebrale viene attualmente riservata ai pazienti in cui gli studi mediante PCR su liquor non consentono di porre una diagnosi specifica, che presentano anomalie focali alla RM e che continuano a mostrare un deterioramento clinico progressivo nonostante il trattamento con aciclovir e la terapia di supporto.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Infezioni dovute a numerosi microrganismi possono simulare un'encefalite virale. In studi su pazienti con encefalite da HSV confermata dalla biopsia, tra gli agenti infettivi più comunemente in grado di causare una malattia simile all'encefalite virale focale vi erano micobatteri, funghi, rickettsie, *Listeria* e altri batteri (tra cui *Bartonella* spp.) e *Mycoplasma*.

Anche l'infezione causata dall'ameba *Naegleria fowleri* può causare una meningoencefalite acuta (meningoencefalite amebica primitiva), mentre

TABELLA 376-5 USO DEI TEST DIAGNOSTICI NELLE ENCEFALITI

Il miglior test per l'encefalite da WNV consiste nel *test di ricerca degli anticorpi IgM nel liquor*. La prevalenza di positività al test per le IgM liquorali aumenta di circa il 10% ogni giorno dall'esordio della malattia e raggiunge il 70-80% alla fine della prima settimana. Le IgM seriche contro il WNV possono indicare una recente infezione da WNV, ma in assenza di altri dati non stabiliscono la diagnosi di malattia neuroinvasiva (meningite, encefalite, paralisi flaccida acuta)
Circa l'80% dei pazienti con encefalite da HSV dimostrata presenta anomalie alla *RM* a livello dei lobi temporali. Questa percentuale probabilmente aumenta fino a più del 90% quando si utilizzano anche le sequenze FLAIR e pesate in diffusione. L'assenza di lesioni nel lobo temporale alla RM riduce le probabilità di un'encefalite da HSV e dovrebbe indurre a considerare altre possibilità diagnostiche
Il test mediante *PCR su liquor per l'HSV* può essere negativo nelle prime 72 ore dall'esordio dei sintomi dell'encefalite da HSV. Una ripetizione dell'esame deve essere presa in considerazione nei pazienti con negatività della PCR eseguita in fase precoce, in cui il sospetto diagnostico di encefalite da HSV rimane alto e nei quali non si è riusciti a stabilire nessuna diagnosi alternativa
La valutazione della *sintesi intratecale* (aumento del rapporto tra anticorpi sierici e liquorali contro l'HSV, corretto per la disfunzione della barriera ematoencefalica) *di anticorpi specifici per l'HSV* può essere utile nella diagnosi di encefalite da HSV in pazienti per i quali sono disponibili solo campioni liquorali tardivi (prelevati dopo più di 1 settimana dall'esordio) e in cui gli studi mediante PCR sono negativi. Gli esami sierologici da soli non hanno valore per la diagnosi di encefalite da HSV a causa dell'elevato tasso di sieroprevalenza nella popolazione generale
Colture virali del liquor negative non hanno alcun valore nell'escludere la diagnosi di encefalite da HSV o EBV
Anticorpi IgM liquorali contro il VZV possono essere presenti in pazienti con PCR su liquor per il VZV negativa. Entrambi i test dovrebbero essere eseguiti nei pazienti con sospetta malattia del SNC da VZV
La specificità della *PCR* su liquor *per l'EBV* relativamente alla diagnosi di infezione del SNC non è nota. Test positivi possono essere osservati in pazienti con pleiocitosi liquorale da altre cause. Il rinvenimento di IgM liquorali contro l'EBV o di sintesi intratecale di anticorpi VCA avvalora la diagnosi di encefalite da EBV. Risultati sierologici compatibili con un'infezione acuta da EBV (per es., IgM contro VCA, presenza di anticorpi anti-EA, ma non anti-EBNA) possono fornire sostegno all'ipotesi diagnostica

Nota: IgM, immunoglobuline M; WNV, virus West Nile; HSV, virus herpes simplex; RM, risonanza magnetica; FLAIR, *fluid attenuated inversion recovery*; PCR, reazione a catena della polimerasi; EBV, virus Epstein-Barr; VZV, virus varicella-zoster; SNC, sistema nervoso centrale; VCA, anticorpi anticapside virale; EA, antigene precoce; EBNA, antigene nucleare associato all'EBV.

quella da *Acanthamoeba* e da *Balamuthia* più caratteristicamente produce una meningoencefalite amebica granulomatosa subacuta o cronica. *Naegleria* si sviluppa bene in ambienti liquidi caldi ricchi di ferro, compresi quelli delle fogne, dei canali, delle pozze e delle piscine. L'infezione si verifica tipicamente in bambini immunocompetenti che hanno nuotato in acque potenzialmente infette. Il liquor, al contrario del tipico profilo osservato nell'encefalite virale, spesso ricorda quello della meningite batterica, con pleiocitosi neutrofila e ipoglicorrachia. Trofozoiti mobili possono essere rilevati in un preparato umido di liquor fresco riscaldato. Non è stato individuato alcun trattamento efficace e la mortalità si avvicina al 100%.

Un'encefalite può essere causata dal parassita del procione *Baylisascaris procyonis*. Indizi diagnostici includono un'esposizione a procioni e specialmente l'aver manipolato o ingerito un oggetto o un alimento potenzialmente contaminato con le feci del procione. La maggior parte dei pazienti è costituita da bambini e molti presentano un'eosinofilia associata.

Una volta che siano state escluse le cause non virali di encefalite, la sfida diagnostica maggiore è distinguere tra HSV e altri virus che causano encefalite. Tale distinzione è particolarmente importante perché, in pratica, per gli altri virus esiste solo una terapia di supporto, mentre per l'HSV è disponibile una terapia antivirale specifica, la cui efficacia è tanto maggiore quanto più precocemente si instaura nel corso dell'infezione. L'encefalite da HSV va presa in considerazione quando le caratteristiche cliniche suggeriscono un coinvolgimento della regione frontotemporale inferomediale del cervello, incluse allucinazioni prevalentemente olfattive o gustative, anosmia, comportamento atipico o bizzarro o alterazioni di personalità, nonché disturbi della memoria. L'encefalite da HSV va sempre sospettata nei pazienti con reperti focali all'esame clinico, all'esame neuroradiologico o all'EEG. La procedura diagnostica di scelta in questi pazienti è la PCR del liquor per l'HSV: un riscontro positivo è diagnostico, mentre uno negativo riduce drasticamente la probabilità di encefalite da HSV (vedi sopra).

La distribuzione anatomica delle lesioni può avvalorare il sospetto diagnostico. Pazienti con un'encefalite rapidamente progressiva e segni, sintomi o anomalie neuroradiologiche principalmente a livello troncoencefalico possono essere affetti da un'infezione

da flavivirus (WNV, virus dell'encefalite di St. Louis, virus dell'encefalite giapponese), HSV, virus della rabbia o *L. monocytogenes*. Anche il coinvolgimento significativo delle strutture profonde della sostanza grigia, compresi i gangli della base e il talamo, deve far sospettare una possibile infezione da flavivirus. Questi pazienti possono presentarsi con un quadro clinico caratterizzato da evidenti disturbi del movimento (tremore, mioclono) o con caratteristiche parkinsoniane. I pazienti con infezione da WNV, così come quelli infettati con enterovirus 71 e, meno comunemente, altri enterovirus, possono presentarsi anche con una paralisi flaccida acuta simile alla poliomielite acuta. La paralisi flaccida acuta è caratterizzata dall'esordio acuto di ipostenia del secondo motoneurone con flaccidità, riduzione o assenza dei riflessi e sensibilità relativamente preservata. Malgrado le continue campagne promosse dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, più di 1200 casi di poliomielite causata da poliovirus "wild-type" sono stati segnalati in tutto il mondo nel 2006; l'88% si è verificato in Nigeria e in India e più di 20 casi sono stati registrati in Somalia, in Afghanistan e in Namibia. Si sono verificate piccole epidemie di poliomielite associate a ceppi vaccinali nei quali i virus avevano riacquisito la virulenza attraverso una mutazione o una ricombinazione con enterovirus wild-type circolanti nell'isola di Hispaniola, in Cina, nelle Filippine e in Madagascar.

I dati epidemiologici possono fornire importanti indizi per la diagnosi di meningite o encefalite virale. Va posta particolare attenzione alla stagione dell'anno, alla localizzazione geografica e ai viaggi compiuti, così come alla possibile esposizione a morsi o graffi di animali, roditori e zecche. Sebbene la trasmissione dal morso di un cane infetto rimanga la più comune causa di rabbia nel mondo, negli Stati Uniti si verificano solo pochi casi di infezione di rabbia canina, mentre il fattore di rischio più comune rimane l'esposizione ai pipistrelli, anche se spesso manca una chiara menzione di morsi o graffi. La presentazione clinica classica della rabbia encefalitica (furiosa) è caratterizzata da febbre, livello di coscienza fluttuante e iperattività autonomica. Spasmi fobici a carico di laringe, faringe, muscoli del collo e diaframma possono essere scatenati dal tentativo di bere acqua (*idrofobia*) o dall'inspirazione (*aerofobia*). I pazienti possono anche presentarsi con una forma di rabbia paralitica (muta) caratterizzata da paralisi ascendente acuta. La rabbia da morso di pipistrello è caratterizzata da una presentazione clinica differente rispetto alla rabbia classica. I pazienti presentano deficit neurologici focali, mioclono, crisi epilettiche e allucinazioni; gli spasmi fobici non sono una caratteristica tipica. I pazienti con rabbia hanno una pleiocitosi liquorale linfocitaria e possono mostrare aree di aumentata intensità di segnale, alla RM pesata in T2, a livello del tronco cerebrale, dell'ippocampo e dell'ipotalamo. La diagnosi viene confermata dal riscontro dell'antigene virale della rabbia nel tessuto encefalico o nell'innervazione neurale dei follicoli del capello localizzati sulla nuca. Anche l'amplificazione con PCR dell'acido nucleico virale nel liquor, nella saliva o nelle lacrime può essere diagnostica. La sierologia è frequentemente negativa sia nel siero che nel liquor nella prima settimana dopo l'esordio dell'infezione, il che ne limita l'utilità diagnostica in fase acuta. Nessuna terapia specifica è disponibile e i casi sono quasi inevitabilmente fatali, con sopravvissuti isolati che presentano sequele neurologiche devastanti.

Le autorità statali di sanità pubblica rappresentano una valida risorsa per quanto riguarda l'isolamento di un determinato agente infettivo in una regione specifica. Aggiornamenti regolari relativi al numero, alla tipologia e alla distribuzione dei casi di encefalite da arbovirus possono essere consultati sulle pagine web dei CDC e dell'U.S. Geological Survey (USGS) (http://www.cdc.gov e http://diseasemaps.usgs.gov).

Le più importanti cause non infettive che devono essere incluse nella diagnosi differenziale di un'encefalite acuta sono le meningoencefaliti autoimmuni non vasculitiche, che possono o meno essere associate alla presenza di anticorpi sierici anti-microsoma tiroideo e anti-tireoglobulina, l'encefalite limbica associata ad anticorpi antineurali, l'encefalite limbica non associata a cancro, l'encefalomielite disseminata acuta e le malattie demielinizzanti fulminanti a essa correlate (vedi Cap. 375), nonché il linfoma. Infine, anche la malattia di Creutzfeldt-Jakob (vedi Cap. 378) può, seppur raramente, manifestarsi in maniera esplosiva simulando un'encefalite virale.

TRATTAMENTO ENCEFALITE VIRALE

Una terapia specifica antivirale deve essere iniziata in presenza di appropriate indicazioni. Le funzioni vitali, comprese la respirazione e la pressione arteriosa, devono essere monitorate continuamente e sostenute in caso di necessità. Nelle fasi iniziali di encefalite, molti pazienti possono necessitare di cure in un reparto di terapia intensiva. La gestione delle funzioni vitali e la terapia di supporto devono includere un accurato monitoraggio della PIC, riduzione dei liquidi evitando soluzioni endovenose ipotoniche e il controllo della febbre. Le convulsioni possono essere trattate con la terapia antiepilettica standard, e va preso in esame anche un trattamento profilattico in considerazione dell'elevata frequenza di convulsioni in molti casi di encefalite. Come tutti i malati gravi (pazienti immobilizzati con alterato livello di coscienza), i pazienti encefalitici sono a rischio di broncopolmonite da aspirazione, ulcere da stasi e da decubito, contratture, trombosi venose profonde e relative complicanze e infezioni correlate alle sonde e ai cateteri a permanenza.

L'aciclovir è d'aiuto nel trattamento dell'HSV e può essere iniziato empiricamente in pazienti con sospetta encefalite virale in attesa degli esami diagnostici, specialmente in presenza di caratteristiche focali. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti in cui si dimostri l'assenza di encefalite da HSV, con la possibile eccezione dei soggetti con grave encefalite dovuta a VZV o EBV. HSV, VZV ed EBV codificano tutti per un enzima, la deossipirimidina (timidina) chinasi, che fosforila l'aciclovir per produrre aciclovir-5'-monofosfato. Gli enzimi delle cellule ospiti fosforilano quindi questo composto per formare un derivato trifosfato. È il trifosfato che agisce come agente antivirale, inibendo la polimerasi del DNA virale e causando l'arresto prematuro della catena nascente di DNA del virus. La specificità d'azione dipende dal fatto che cellule non infette non fosforilano una quantità significativa di aciclovir ad aciclovir-5'-monofosfato. Un secondo livello di specificità è fornito dal fatto che l'aciclovir trifosfato è un inibitore più potente della polimerasi del DNA virale rispetto all'enzima analogo della cellula ospite.

La dose prevista per gli adulti è di 10 mg/kg di aciclovir per via endovenosa ogni 8 ore (30 mg/kg/die di dose totale) per almeno 14 giorni. Va presa in considerazione la ripetizione della PCR su liquor dopo avere completato il ciclo di terapia con aciclovir, e i pazienti con positività persistente della PCR per l'HSV dopo il completamento della terapia devono essere trattati per altri 7 giorni, ripetendo poi ancora una volta la PCR su liquor. L'infezione neonatale da HSV del SNC è meno sensibile alla terapia con aciclovir rispetto all'encefalite da HSV negli adulti; i neonati con encefalite da HSV devono ricevere 20 mg/kg di aciclovir ogni 8 ore (60 mg die di dose totale) per almeno 21 giorni.

Prima della somministrazione per via endovenosa, l'aciclovir deve essere diluito a una concentrazione inferiore o uguale a 7 mg/ml (una persona di 70 kg dovrebbe ricevere una dose di 700 mg diluita in un volume di 100 ml). Ogni dose va infusa lentamente (anziché rapidamente o con infusione in bolo) per ridurre al minimo i rischi di disfunzione renale. Occorre fare attenzione a evitare la somministrazione extravasale, intramuscolare o sottocutanea. Il pH alcalino dell'aciclovir può causare un'infiammazione locale e flebite (9%). Un adeguamento della dose è richiesto nei pazienti con ridotta filtrazione glomerulare renale. La penetrazione nel liquor è eccellente, con un livello medio di farmaco pari a circa il 50% dei livelli sierici. Le complicanze della terapia comprendono l'innalzamento dei livelli di azotemia ureica e creatininemia (5%), trombocitopenia (6%), tossicità gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea) (7%) e neurotossicità (letargia od ottundimento, disorientamento, confusione, agitazione, allucinazioni, tremori, convulsioni) (1%). La resistenza all'aciclovir può essere mediata da cambiamenti della deossipirimidina chinasi virale o della DNA polimerasi. A tutt'oggi, i casi di resistenza all'aciclovir non hanno rappresentato un problema clinicamente significativo in pazienti immunocompetenti. Comunque, vi sono state segnalazioni di HSV aciclovir-resistenti clinicamente virulenti, isolati da sedi diverse dal SNC in individui immunocompromessi, compresi alcuni con AIDS.

Farmaci antivirali orali efficaci contro HSV, VZV ed EBV, comprendenti l'aciclovir, il famciclovir e il valaciclovir, non sono stati valutati nel trattamento dell'encefalite come terapia primaria o come terapia supplementare successiva a un ciclo di aciclovir parenterale. È in corso uno studio di fase III, promosso dal National Institute of Allergy in Infectious Disease (NIAID) e dal National Institute of Neurological Disorders and Stroke, sulla terapia orale supplementare con valaciclovir (2 g tre volte al giorno per 3 mesi) dopo un ciclo iniziale di 14-21 giorni di terapia parenterale con aciclovir in pazienti con encefalite da HSV; i risultati aiuteranno a chiarire il ruolo della terapia antivirale supplementare per via orale.

Il ganciclovir e il foscarnet, da soli o in combinazione, vengono spesso utilizzati per il trattamento delle infezioni del SNC da CMV, sebbene la loro efficacia rimanga non provata. Il cidofovir (vedi oltre) può essere un'alternativa nei pazienti resistenti al ganciclovir e al foscarnet, sebbene i dati riguardanti il suo uso nelle infezioni da CMV del SNC siano estremamente limitati.

Il ganciclovir è un nucleoside sintetico analogo della 2'-deossiguanosina. Il farmaco è preferenzialmente fosforilato dalla chinasi cellulare virus-indotta. Il ganciclovir trifosfato agisce come un inibitore competitivo della DNA polimerasi del CMV e la sua incorporazione all'interno del DNA virale nascente induce la terminazione precoce della catena. In seguito alla somministrazione endovenosa, le concentrazioni nel liquor di ganciclovir raggiungono il 25-70% dei livelli plasmatici. La dose abituale per il trattamento della malattia neurologica grave è di 5 mg/kg ogni 12 ore per via endovenosa a velocità costante per oltre un'ora. La terapia di induzione è seguita dalla terapia di mantenimento con 5 mg/kg al giorno per un periodo indefinito. La terapia di induzione va continuata fino a quando il paziente non mostri una riduzione della pleiocitosi liquorale e una riduzione del numero di copie del DNA di CMV nel liquor alla PCR quantitativa. Le

dosi vanno adeguate nei pazienti con insufficienza renale. Il trattamento è spesso limitato dallo sviluppo di granulocitopenia e trombocitopenia (20-25%), che può rendere necessaria la riduzione o l'interruzione del farmaco. Effetti collaterali gastrointestinali, quali nausea, vomito, diarrea e dolori addominali, si verificano in circa il 20% dei casi. Alcuni pazienti trattati con ganciclovir per retinite da CMV hanno presentato un distacco della retina, ma non è certa una relazione causale con il trattamento con ganciclovir. Il valganciclovir è un profarmaco biodisponibile per via orale che produce alti livelli plasmatici di ganciclovir, ma gli studi relativi alla sua efficacia per il trattamento delle infezioni del SNC da CMV sono limitati.

Il foscarnet è un analogo fosforilato che inibisce la DNA polimerasi virale legandosi al sito di legame fosforilato. In seguito all'infusione endovenosa, il range di concentrazione nel liquor varia dal 15 al 100% dei livelli plasmatici. La dose abituale per una malattia neurologica grave correlata a CMV è di 60 mg/kg ogni 8 ore, mediante infusione continua di oltre 1 ora. La terapia d'induzione, per 14-21 giorni, è seguita dalla terapia di mantenimento (60-120 mg/kg/die). Può essere necessario prolungare la terapia d'induzione nei pazienti che non mostrano una riduzione della pleiocitosi liquorale e una riduzione del numero di copie del DNA di CMV nel liquor al test quantitativo con PCR (dove disponibile). Circa un terzo dei pazienti sviluppa un danno renale durante il trattamento, che è reversibile all'interruzione della terapia in molti (ma non in tutti) i casi. Ciò si associa spesso a innalzamento della creatininemia e della proteinuria ed è meno frequente nei pazienti adeguatamente idratati. Molti pazienti soffrono di astenia e nausea. La riduzione di calcio, magnesio e potassio nel siero si verifica in circa il 15% dei pazienti e può essere associata a tetania, disturbi del ritmo cardiaco o convulsioni.

Il cidofovir è un analogo nucleotidico efficace nel trattamento della retinite da CMV ed equivalente al ganciclovir o persino migliore in alcuni modelli sperimentali di encefalite murina da CMV, sebbene i dati riguardanti la sua efficacia nella malattia umana del SNC da CMV siano limitati. La dose abituale è di 5 mg/kg per via endovenosa una volta alla settimana per 2 settimane, quindi due o più dosi aggiuntive, a seconda della risposta clinica, ogni 2 settimane. I pazienti devono essere preidratati con soluzione fisiologica (per es., 1 litro in 1-2 ore) prima di ogni dose e trattati con probenecid (per es., 1 g 3 ore prima del cidofovir e 1 g 2 e 8 ore dopo il cidofovir). La nefrotossicità è comune; la dose va ridotta in caso di deterioramento della funzione renale.

È stato segnalato che la ribavirina per via endovenosa (15-25 mg/kg die in dosi refratte ogni 8 ore) può essere d'aiuto in caso di grave encefalite dovuta al virus dell'encefalite della California (di La Crosse). La ribavirina può anche essere utile per i rari pazienti, tipicamente neonati o bambini piccoli, con grave encefalite da adenovirus o rotavirus e in soggetti con encefalite dovuta a LCMV o altri arenavirus. Comunque, gli studi clinici a riguardo sono carenti. L'emolisi e la concomitante anemia rappresentano il più grave effetto collaterale che limita l'impiego di questa terapia.

Attualmente non è disponibile alcuna terapia antivirale specifica di comprovata efficacia per il trattamento dell'encefalite da WNV. I pazienti sono stati trattati con interferone α, ribavirina, oligonucleotidi antisenso specifici per il WNV e una preparazione israeliana di immunoglobuline per via endovenosa che contiene alti titoli di anticorpi anti-WNV (Omr-IgG-am). Vaccini chimerici contro il WNV, nei quali l'envelope e le proteine premembrana del WNV vengono inserite nel contesto di un altro flavivirus, vengono utilizzati in studi clinici sull'uomo per valutarne la sicurezza e l'immunogenicità. Sia i vaccini chimerici che quelli inattivati uccisi contro il WNV hanno dimostrato di essere sicuri ed efficaci nel prevenire l'infezione equina da parte di questo virus; inoltre, poiché numerosi validi vaccini contro i flavivirus vengono già usati nell'uomo, vi è ottimismo riguardo alla possibilità di sviluppare un vaccino umano sicuro ed efficace contro il WNV.

SEQUELE

Esiste una notevole diversità nell'incidenza e nella gravità delle sequele nei pazienti che sopravvivono a un'encefalite virale. Nel caso di infezione da virus dell'encefalite equina orientale, circa l'80% dei sopravvissuti presenta una sequela neurologica grave. All'altro estremo vi sono le infezioni da EBV, da virus dell'encefalite della California e da virus dell'encefalite equina del Venezuela, in cui le sequele neurologiche sono poco comuni. Circa il 5-15% dei bambini infettati dal virus di La Crosse ha un disturbo epilettico residuo e l'1% ha un'emiparesi persistente. Informazioni dettagliate circa le sequele in pazienti con encefalite da HSV trattati con aciclovir sono state ottenute dagli studi NIAID-CASG. Di 32 pazienti trattati con aciclovir, ne sono sopravvissuti 26 (81%); di questi, 12 (46%) hanno riportato solo minime sequele o nessun danno, 3 (12%) una lieve invalidità (soggetti tornati al lavoro ma senza recuperare i livelli di funzionalità precedenti) e 11 (42%) una grave invalidità (bisognosi di assistenza continua). L'incidenza e la gravità delle sequele erano direttamente correlate all'età del paziente e al livello di coscienza al momento dell'instaurazione della terapia. Pazienti con un danno neurologico grave (punteggio pari a 6 nella scala del coma di Glasgow) all'inizio della terapia, o muoiono o sopravvivono con sequele gravi. Pazienti giovani (meno di 30 anni) con buone funzioni neurologiche all'inizio della terapia hanno esiti sostanzialmente migliori (100% sopravvissuti, 62% con nessuna sequela o sequele lievi) rispetto alla loro controparte meno giovane (con più di 30 anni) (64% di sopravvivenza, 57% senza o con lievi sequele). Alcuni studi recenti che hanno utilizzato la PCR quantitativa per l'HSV nel liquor indicano che anche i risultati clinici successivi al trattamento sono correlati alla quantità di DNA di HSV presente nel liquor al momento della presentazione. Molti pazienti con infezione da WNV presentano sequele acute che comprendono decadimento cognitivo, astenia, disturbi del movimento iper- o ipocinetici (tremore, mioclono e parkinsonismo). Il miglioramento di questi sintomi può avvenire nei 6-12 mesi successivi, sebbene non siano disponibili studi clinici dettagliati sulla durata e sulla gravità delle sequele dell'infezione da WNV.

MENINGITE SUBACUTA

QUADRO CLINICO

I pazienti con meningite subacuta tipicamente presentano cefalea persistente, rigidità nucale, febbre di basso grado e letargia, presenti da alcuni giorni fino a diverse settimane prima che si rechino dal medico. Possono esservi anomalie dei nervi cranici e sudorazione notturna. **Questa sindrome ricalca la meningite cronica trattata in dettaglio nel capitolo 377.**

EZIOLOGIA

I microrganismi comunemente responsabili sono *M. tuberculosis*, *C. neoformans*, *H. capsulatum*, *C. immitis* e *T. pallidum*. L'infezione iniziale da *M. tuberculosis* si contrae con l'inalazione di nuclei di goccioline aerosolizzate. Negli adulti la meningite tubercolare non si sviluppa in forma acuta per diffusione ematogena alle meningi dei bacilli tubercolari; trae origine, piuttosto, dai tubercoli miliari (grandi quanto un seme di miglio) formatisi nel parenchima del cervello durante la disseminazione ematogena dei bacilli tubercolari nel corso dell'infezione primaria. Questi tubercoli si ingrandiscono e sono generalmente caseosi. La propensione di una lesione caseosa a produrre la meningite è determinata dalla sua vicinanza allo spazio subaracnoideo e dalla velocità con cui si sviluppa la capsula fibrosa. I focolai caseosi subependimali causano meningite drenando bacilli e antigeni tubercolari nello spazio subaracnoideo. Gli antigeni micobatterici producono un'intensa reazione infiammatoria che porta alla produzione di un essudato spesso che riempie le cisterne basilari e avviluppa i nervi cranici e i vasi sanguigni maggiori alla base del cervello.

Le infezioni fungine sono tipicamente acquisite per inalazione di spore fungine diffuse nell'aria. L'infezione polmonare iniziale può essere asintomatica o presentarsi con febbre, tosse con emissione di catarro e dolore toracico. L'infezione polmonare è spesso a risoluzione spontanea. Un'infezione fungina polmonare localizzata può dunque rimanere silente nel polmone fino a quando non si presenta un'anomalia dell'immunità cellulo-mediata che permette al fungo di riattivarsi e disseminarsi nel SNC. Il patogeno più comune che causa meningite fungina è *C. neoformans*. Questo fungo è diffuso in tutto il mondo nel terreno e negli escrementi di uccello. *H. capsulatum* è endemico nelle valli dell'Ohio e del fiume Mississippi degli Stati Uniti centrali e in parte dell'America centrale e meridionale. *C. immitis* è endemico nelle aree desertiche del sud-ovest degli Stati Uniti, nel nord del Messico e in Argentina.

La sifilide è una malattia sessualmente trasmessa che si manifesta con la comparsa di un'ulcera dura e dolorosa nel sito di inoculazione. *T. pallidum* invade il SNC precocemente nel corso della malattia; il VII e l'VIII nervo cranico sono i nervi cranici più frequentemente coinvolti.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

Le classiche anomalie liquorali nella meningite tubercolare sono le seguenti: 1) elevata pressione d'uscita; 2) pleiocitosi linfocitaria (10-500 cellule/μl); 3) elevata concentrazione proteica nel range 1-5 g/l (100-500 mg/dl); 4) riduzione della concentrazione di glucosio nel range 1,1-2,2 mmol/l (20-40 mg/dl). *La combinazione di cefalea persistente, rigidità nucale, astenia, sudorazione notturna e febbre associata a una pleiocitosi linfocitaria del liquor e a una concentrazione di glucosio lievemente ridotta è altamente suggestiva di meningite tubercolare.* L'ultima provetta di liquor raccolto con puntura lombare è la migliore da utilizzare per uno striscio specifico per bacilli acido-resistenti. I batteri risultano più evidenti se nel liquor prelevato sono presenti una pellicola o un coagulo simile a una ragnatela e questi vengono utilizzati per l'allestimento dello striscio. Una positività allo striscio si riscontra solo nel 10-40% dei casi di meningite tubercolare dell'adulto. Le colture di liquor richiedono 4-8 settimane per evidenziare il microrganismo e sono positive solo in circa il 50% degli adulti. La coltura rimane il "paradigma aureo" per porre diagnosi di meningite tubercolare. La PCR per la ricerca del DNA di *M. tuberculosis* ha una sensibilità del 70-80%, ma attualmente ha un utilizzo limitato dai molti falsi positivi.

Le caratteristiche anomalie del liquor nella meningite fungina sono la pleiocitosi linfocitaria o mononucleare, l'aumento della concentrazione proteica e la riduzione della concentrazione di glucosio. Nella meningite da *C. immitis* possono esservi eosinofili nel liquor. È necessaria una gran quantità di liquor per dimostrare la presenza del microrganismo nello striscio con inchiostro di china o farlo sviluppare in coltura. Se per due volte l'esame del liquor ottenuto mediante puntura lombare non consente di isolare il microrganismo, va compiuto un nuovo tentativo raccogliendo il liquor con una puntura cervicale alta o cisternale.

La ricerca dell'antigene polisaccaridico criptococcico è il test più sensibile e specifico per la meningite criptococcica. La positività a tale test conferma la diagnosi. Il riscontro di un antigene polisaccaridico di *Histoplasma* consente di porre diagnosi di meningite fungina, ma non è specifico per la meningite da *H. capsulatum*. Può essere falsamente positivo nella meningite coccidioidea. Si segnala che il test di fissazione del complemento agli immunocomplessi ha una specificità del 100% e una sensibilità del 75% per la meningite coccidioidea.

Si pone diagnosi di meningite sifilitica quando la positività di un test treponemico [test di assorbimento degli anticorpi treponemici fluorescenti, (FTA-ABS) o microemoagglutinazione-*T. pallidum* (MHA-TP)] si associa a una pleiocitosi liquorale linfocitaria o mononucleare e a un'elevata concentrazione proteica, oppure quando è positivo il test VDRL (Venereal Disease Reserch Laboratory) liquorale. La reazione nel liquor dell'FTA-ABS non è una prova definitiva di neurosifilide, in quanto può essere falsamente positiva per contaminazione ematica. Una VDRL liquorale negativa non consente di escludere la neurosifilide, mentre la negatività dell'FTA-ABS o dell'MHA-TP la esclude.

T MENINGITE SUBACUTA

La terapia empirica della meningite tubercolare spesso viene decisa sulla base di un sospetto elevato, senza un adeguato supporto laboratoristico. La terapia iniziale prevede una combinazione di isoniazide (300 mg/die), rifampicina (10 mg/kg/die), pirazinamide (30 mg/kg/die in dosi refratte), etambutolo (15-25 mg/kg/die in dosi refratte) e piridossina (50 mg/die). Se la risposta clinica è soddisfacente, la pirazinamide e l'etambutolo possono essere sospesi dopo 8 settimane e l'isoniazide e la rifampicina continuate da sole per i successivi 6-12 mesi. Un ciclo di terapia della durata di 6 mesi è accettabile, ma la terapia va prolungata per 9-12 mesi nei pazienti che presentano una risoluzione incompleta dei sintomi di meningite o positività colturale per il micobatterio durante la terapia. La terapia con desametasone è raccomandata nei pazienti che sviluppano idrocefalo.

La meningite da *C. neoformans* viene trattata con amfotericina B (0,7 mg/kg/die), AmBisome (5 mg/kg/die) e flucitosina (100 mg/kg/die divisi in quattro dosi) per 2 settimane o fino a quando la coltura liquorale risulta sterile. Questo trattamento è seguito da un ciclo di 8-10 settimane di terapia orale con fluconazolo (400-800 mg/die). Se la coltura del liquor è sterile dopo 10 settimane di terapia acuta, si riduce la dose di fluconazolo a 200 mg/die per 6-12 mesi. Nei pazienti con infezione da HIV può essere necessario protrarre la terapia indefinitamente. La meningite da *H. capsulatum* viene trattata con amfotericina B (0,7-1 mg/kg/die) per 4-12 settimane. È raccomandata una dose complessiva di 30 mg/kg. La terapia con amfotericina B non va interrotta finché la coltura fungina non risulti sterile. Dopo avere completato un ciclo di amfotericina B, va instaurata una terapia di mantenimento con itraconazolo (200 mg due volte al giorno), da proseguire per almeno 6-12 mesi. La meningite da *C. immitis* viene trattata o con fluconazolo ad alte dosi (1000 mg/die) in monoterapia, oppure con amfotericina B per via endovenosa (0,5-0,7 mg/kg/die) per più di 4 settimane. Per eradicare l'infezione può essere necessaria l'amfotericina B per via intratecale (0,25-0,75 mg/kg/die tre volte alla settimana). Una terapia per tutta la vita con fluconazolo (200-400 mg/die) viene raccomandata per prevenire le recidive. Nei pazienti che presentano o che sviluppano un'insufficienza renale significativa è possibile utilizzare, in sostituzione dell'amfotericina B, l'AmBisome (5 mg/kg/die) o il complesso lipidico di amfotericina B (5 mg/kg/die). La complicanza più comune nella meningite fungina è l'idrocefalo. I pazienti che hanno sviluppato idrocefalo devono essere sottoposti a una derivazione liquorale. Si può anche procedere a ventricolostomia seguita, una volta che la coltura si è negativizzata, da una derivazione ventricolo-peritoneale.

La meningite sifilitica viene trattata con penicillina G in sospensione acquosa, alla dose di 3-4 milioni di unità endovena ogni 4 ore per 10-14 giorni. Un regime alternativo prevede 2,4 milioni di unità di penicillina G-procaina al giorno per via intramuscolare, con 500 mg di probenecid orale 4 volte al giorno per 10-14 giorni. Entrambi i regimi sono seguiti da un ciclo di 3 settimane di 2,4 milioni di unità di penicillina G benzatina per via intramuscolare una volta alla settimana. Il criterio standard per stabilire se la terapia ha avuto successo è la ripetizione degli esami del liquor, che deve essere riesaminato ogni 6 mesi per 2 anni. È previsto che la conta cellulare si normalizzi entro 12 mesi e che il titolo della VDRL si riduca di due diluizioni o torni a essere non reattivo entro 2 anni dalla fine della terapia. La mancata risoluzione della pleiocitosi liquorale o un aumento di 2 o più diluizioni del titolo della VDRL del liquor richiede un nuovo trattamento.

ENCEFALITE CRONICA

LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALE PROGRESSIVA

Quadro clinico e anatomia patologica La leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) è una malattia progressiva caratterizzata dal punto di vista anatomopatologico da aree multifocali di demielinizzazione di varia entità distribuite nell'encefalo, con risparmio del midollo spinale e dei nervi ottici. Oltre alla demielinizzazione, si osservano alterazioni citologiche caratteristiche sia negli astrociti che negli oligodendrociti. Gli astrociti sono enormemente ingranditi e contengono nuclei ipercromatici deformati e bizzarri e frequenti figure mitotiche. Gli oligodendrociti hanno nuclei slargati, densamente colorati, contenenti inclusioni virali formate da filamenti cristallini di particelle di JC virus (JCV). Spesso i pazienti presentano deficit visivi (45%), tipicamente un'emianopsia omonima, decadimento mentale (38%) (demenza, confusione, cambiamenti di personalità), debolezza (comprese l'emiparesi o la monoparesi) e atassia. Crisi epilettiche si verificano in circa il 20% dei pazienti, prevalentemente in quelli che presentano lesioni in prossimità della corteccia.

Quasi tutti i pazienti hanno un'immunodeficienza sottostante. In una casistica recente, le condizioni patologiche più freqentemente associate erano l'AIDS (80%), i tumori ematologici (13%), la condizione di ricevente posttrapianto (5%) e le malattie infiammatorie croniche (2%). Si stima che fino al 5% dei pazienti con AIDS sviluppano la LMP. Sono stati riportati tre casi di LMP in pazienti trattati per sclerosi multipla e malattia infiammatoria intestinale con il natalizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato che inibisce il passaggio di linfociti all'interno del SNC e della mucosa intestinale legandosi alle integrine α_4. In tali pazienti è stato stimato il rischio di 1 caso di LMP ogni 1000 soggetti trattati, dopo una media di 18 mesi di terapia. Le caratteristiche cliniche e diagnostiche di base sono simili nella LMP associata all'AIDS e in quella non associata a questa malattia.

Indagini diagnostiche La diagnosi di LMP viene frequentemente suggerita dalla RM. La RM evidenzia, infatti, lesioni della sostanza bianca multifocali, asimmetriche e confluenti a localizzazione periventricolare, nel centro semiovale, nella regione parieto-occipitale e nel cervelletto. Queste lesioni presentano un aumento del segnale nelle immagini pesate in T2 o FLAIR e un segnale ridotto nelle immagini pesate in T1. Le lesioni della LMP sono generalmente caratterizzate da assenza di intensificazione del contrasto (90%), ma possono raramente presentare un'intensificazione ad anello, specialmente nei pazienti più immunocompetenti. Le lesioni della LMP non sono tipicamente associate a edema o effetto massa. La TC, che è comunque meno sensibile della RM per la diagnosi di LMP, spesso evidenzia lesioni della sostanza bianca ipodense e senza assunzione del contrasto.

Il liquor è tipicamente normale, sebbene possa essere presente un lieve incremento delle proteine e/o delle IgG. Una pleiocitosi si osserva in meno del 25% dei casi, è prevalentemente mononucleata e raramente eccede le 25 cellule/μl. L'amplificazione mediante PCR del DNA del JCV su liquor è diventata un importante strumento diagnostico. Una PCR su liquor positiva per JCV, in associazione con le tipiche lesioni alla RM e nell'ambito dell'appropriato contesto clinico, è diagnostica di LMP, tenendo conto della specificità relativamente elevata di tale metodica (92-100%); la sensibilità è invece variabile. Nei pazienti HIV-negativi e nei pazienti HIV-positivi non sottoposti a terapia antivirale altamente attiva (HAART) la sensibilità è probabilmente del 70-90%. Nei pazienti trattati con HAART la sensibilità può essere vicina al 60%, riflettendo la più bassa carica virale del JCV nel liquor di questo gruppo relativamente più immunocompetente. Gli studi con PCR quantitativa per il JCV su liquor indicano che i pazienti con più bassa carica di JCV (meno di 100 copie/μl) presentano generalmente una prognosi migliore rispetto a quelli con cariche virali più elevate. Nei pazienti con PCR liquorale negativa può essere necessaria la biopsia cerebrale per la diagnosi definitiva. Gli antigeni o agli acidi nucleici del JCV possono essere identificati nei campioni cerebrali bioptici o autoptici mediante test immunocitochimici, ibridazione in situ o amplificazione mediante PCR. Il riscontro di antigeni o materiale genomico del JCV dovrebbe essere considerato diagnostico di LMP solo se si accompagna alle caratteristiche alterazioni patologiche, poiché sia gli antigeni che il materiale genomico sono stati rinvenuti anche nel cervello di pazienti normali.

Gli studi sierologici non sono di alcuna utilità per la diagnosi, a causa dell'elevata sieroprevalenza di base (>80%).

T LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALE PROGRESSIVA

Non è disponibile alcuna terapia efficace per la LMP. La somministrazione di citarabina per via endovenosa o intratecale non ha apportato alcun beneficio in uno studio randomizzato e controllato sulla LMP associata a all'infezione da HIV. Anche un altro studio clinico randomizzato e controllato sul cidofovir nella LMP

associata all'infezione da HIV non ha rilevato alcun effetto positivo. Alcuni pazienti con LMP associata all'infezione da HIV sono andati incontro a una stabilizzazione della malattia e, in rari casi, a un miglioramento correlato al rinforzo del loro stato immunitario dopo l'istituzione della HAART. Nei pazienti HIV-positivi trattati con HAART la sopravvivenza a 1 anno è di circa il 50%, sebbene fino all'80% dei pazienti che sopravvivono presenti sequele neurologiche significative. I pazienti HIV-positivi con conta dei CD4 più elevata (>300 mm^3) e carica virale dell'HIV bassa o non dosabile hanno una prognosi migliore rispetto a quelli con conta dei CD4 più bassa e carica virale più elevata.

PANENCEFALITE SCLEROSANTE SUBACUTA

La panencefalite sclerosante subacuta (PESS) è una rara malattia demielinizzante cronica e progressiva del SNC associata all'infezione cronica latente del tessuto cerebrale da parte del virus del morbillo. La sua frequenza è stimata in 1 ogni 100 000-500 000 casi di morbillo. Negli Stati Uniti si registrano in media cinque casi all'anno. L'incidenza si è ridotta drasticamente dopo l'introduzione del vaccino del morbillo. La maggior parte dei pazienti riporta una storia di infezione primaria da morbillo in età precoce (2 anni) seguita, dopo un intervallo di latenza di 6-8 anni, dallo sviluppo di un quadro neurologico progressivo. Quasi l'85% dei pazienti ha un'età compresa tra i 5 e i 15 anni al momento della diagnosi. Le manifestazioni iniziali comprendono ridotta performance scolastica e cambiamenti dell'umore e della personalità. I segni tipici dell'infezione virale del SNC, tra cui febbre e cefalea, non si sviluppano. Con la progressione della malattia i pazienti vanno incontro a un progressivo deterioramento cognitivo, crisi focali e/o generalizzate, mioclono, atassia e alterazioni visive. Nelle fasi tardive della malattia i pazienti sono insensibili agli stimoli, tetraparetici e spastici, con riflessi osteotendinei iperattivi e risposte plantari in estensione.

Indagini diagnostiche La RM è spesso normale nelle fasi iniziali, sebbene con la progressione della malattia si osservino, nelle immagini pesate in T2, aree di aumento del segnale nella sostanza bianca del cervello e del tronco cerebrale. L'EEG può inizialmente evidenziare solo un rallentamento non specifico, ma con la progressione della malattia i pazienti presentano un caratteristico pattern periodico con gruppi di onde lente e aguzze ad alto voltaggio ogni 3-8 secondi, seguiti da periodi di background attenuato ("piatto"). Il liquor è acellulare, con concentrazione proteica normale o lievemente elevata e un livello di γ-globuline marcatamente elevato (>20% del totale delle proteine liquorali). I livelli liquorali degli anticorpi anti-morbillo sono invariabilmente elevati e sono spesso presenti anticorpi oligoclonali anti-morbillo. Il virus del morbillo può essere isolato dal tessuto cerebrale usando speciali tecniche di co-coltura. Gli antigeni virali possono essere individuati mediante immunocitochimica e il genoma virale può essere identificato con l'ibridazione in situ o l'amplificazione mediante PCR.

T PANENCEFALITE SCLEROSANTE SUBACUTA

Non esiste alcuna terapia risolutiva per la PESS. È stato segnalato che il trattamento con isoprinosina (100 mg/kg/die), da sola o in associazione con interferone α intratecale o intraventricolare, può prolungare la sopravvivenza e produrre miglioramenti clinici in alcuni pazienti, ma mancano studi clinici controllati a questo riguardo.

PANENCEFALITE RUBEOLICA PROGRESSIVA

Si tratta di una malattia estremamente rara che colpisce principalmente i maschi affetti da sindrome da rosolia congenita, anche se sono stati riportati casi isolati sviluppatisi come conseguenza della rosolia infantile. Dopo un periodo di latenza di 8-19 anni, i pazienti sviluppano un deterioramento neurologico progressivo. Le manifestazioni sono simili a quelle della panencefalite sclerosante subacuta. Il liquor mostra una lieve pleiocitosi linfocitaria, una concentrazione proteica lievemente aumentata, un marcato incremento delle γ-globuline e bande oligoclonali specifiche per il virus della rosolia. Non è disponibile alcuna terapia. Si ritiene che la prevenzione globale della rosolia congenita e dell'infanzia mediante l'utilizzo del vaccino vivo attenuato possa condurre all'eliminazione della malattia.

ASCESSO CEREBRALE

DEFINIZIONE

L'ascesso cerebrale è un'infezione focale suppurativa in cui il parenchima cerebrale è tipicamente circondato da una capsula vascolarizzata. Il termine *cerebrite* è spesso impiegato per descrivere un ascesso cerebrale non capsulato.

EPIDEMIOLOGIA

L'ascesso cerebrale batterico è un'infezione intracranica relativamente poco frequente, con un'incidenza di circa 0,3-1,3 casi ogni 100 000 persone all'anno. Le condizioni predisponenti includono l'otite media e la mastoidite, la sinusite dei seni paranasali, infezioni da piogeni nel torace o in altre parti del corpo, traumi cranici penetranti o procedure neurochirurgiche e infezioni dentali. Negli individui immunocompetenti i patogeni più importanti sono lo *Streptococcus* spp. [anaerobi, aerobi e viridans (40%)], le Enterobacteriaceae [*Proteus* spp., *E. coli* sp., *Klebsiella* spp. (30%)], batteri anaerobi [per es., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. (30%)] e stafilococchi (10%). Nell'ospite immunocompromesso con sottostante infezione da HIV o cancro, oppure sottoposto a trapianto d'organo o terapia immunosoppressiva, la maggior parte degli ascessi cerebrali è causata da *Nocardia* spp., *Toxoplasma gondii*, *Aspergillus* spp., *Candida* spp. e *C. neoformans*. In America Latina e negli immigrati latino-americani negli Stati Uniti la causa più comune di ascesso cerebrale è *Taenia solium* (neurocisticercosi). In India e nell'Estremo Oriente l'infezione micobatterica (tubercoloma) rimane la causa principale di lesione focale formante massa nel SNC.

EZIOLOGIA

Un ascesso cerebrale si può sviluppare: 1) per diffusione diretta da un focolaio infettivo contiguo del cranio (per es., sinusite paranasale, otite media, mastoidite o infezione dentale); 2) dopo un trauma cranico o un intervento neurochirurgico; 3) per diffusione ematogena da focolai infettivi distanti. In oltre il 25% dei casi non risultano evidenti sorgenti primitive di infezione (ascesso cerebrale criptogenetico).

Circa un terzo degli ascessi cerebrali è associato a otite media e mastoidite, spesso con concomitante colesteatoma. Gli ascessi otogenici si verificano principalmente nel lobo temporale (55-75%) e nel cervelletto (20-30%). In alcune statistiche, oltre il 90% degli ascessi cerebellari risultava otogenico. I microrganismi più comunemente coinvolti sono gli streptococchi, *Bacteroides* spp., *P. aeruginosa*, *Haemophylus* spp. ed Enterobacteriacee. Gli ascessi dovuti alla diffusione ematogena di un'infezione localizzata nei seni frontale, etmoidale o sfenoidale e quelli derivanti da infezioni dentali sono generalmente localizzati nei lobi frontali. All'incirca il 10% degli ascessi cerebrali è associato a sinusite paranasale e questa associazione è particolarmente evidente nei giovani maschi nella loro seconda-terza decade di vita. I più comuni patogeni associati ad ascessi cerebrali con sinusite paranasale sono gli streptococchi (specialmente *S. milleri*), *Haemophilus* spp., *Bacteroides* spp., *Pseudomonas* spp. e *S. aureus*. Le infezioni dentali sono responsabili di circa il 2% degli ascessi cerebrali, sebbene sia stato spesso suggerito che molti ascessi "criptogenetici" siano in realtà dovuti a infezioni dentali. I patogeni più comuni in questo gruppo sono gli streptococchi, gli stafilococchi, *Bacteroides* e *Fusobacterium* spp.

Gli ascessi ematogeni sono responsabili di circa il 25% degli ascessi cerebrali. Gli ascessi ematogeni sono spesso multipli, e gli ascessi multipli hanno spesso un'origine ematogena. Questi ascessi mostrano una predilezione per il territorio dell'arteria cerebrale media (lobo frontale posteriore o parietale). Gli ascessi ematogeni sono frequentemente localizzati alla giunzione tra la sostanza grigia e quella bianca e sono spesso scarsamente capsulati. La microbiologia di questi ascessi ematogeni dipende dalla sorgente primitiva dell'infezione. Per esempio, gli ascessi cerebrali che si sviluppano come complicanza di un'endocardite infettiva sono spesso dovuti a streptococco viridans o *S. aureus*. Gli ascessi associati a infezioni polmonari da piogeni, come gli ascessi polmonari o le bronchiectasie, sono spesso dovuti a streptococchi, stafilococchi, *Bacteroides* spp. *Fusobacterium* spp. o Enterobacteriaceae. Ascessi che fanno seguito a traumi cranici penetranti o procedure neurochirurgiche sono frequentemente dovuti a *S. aereus* meticillino-resistente, *S. epidermidis*, Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* spp. o *Clostridium* spp. Enterobacteriacee e *P. aeruginosa* sono cause importanti di ascessi associati a sepsi urinaria. Malformazioni cardiache congenite che determinano uno shunt destra-sinistra, come la tetralogia di Fallot, il dotto arterioso pervio e il difetto del setto atrioventricolare, permettono ai batteri presenti nel sangue di aggirare il letto capillare polmonare e raggiungere il cervello. Lo stesso fenomeno può verificarsi in caso di malformazioni arterovenose polmonari. La ridotta ossigenazione e la diminuzione della saturazione arteriosa dovute allo shunt destra-sinistra e alla policitemia possono portare alla comparsa di aree focali di ischemia cerebrale in cui si aggregano e si moltiplicano microrganismi che hanno oltrepassato la circolazione polmonare. Gli streptococchi sono i patogeni più comuni in questo caso.

PATOGENESI E ISTOPATOLOGIA

I risultati ottenuti su modelli sperimentali di formazioni ascessuali cerebrali suggeriscono che, affinché si verifichi l'invasione batterica del pa-

renchima cerebrale, debbano esservi aree preesistenti o concomitanti di ischemia, necrosi o ipossia nel tessuto cerebrale. Il parenchima cerebrale intatto è relativamente resistente all'infezione. Una volta che i batteri hanno determinato l'infezione, l'ascesso cerebrale frequentemente evolve attraverso una serie di stadi, influenzati dalla natura del microrganismo infettante e dall'immunocompetenza dell'ospite. La fase precoce della cerebrite (dal primo al terzo giorno) è caratterizzata da infiltrazione perivascolare delle cellule infiammatorie, che circondano un'area centrale di necrosi coagulativa. In questa fase la lesione è circondata da edema marcato. Nelle fasi avanzate della cerebrite (dal quarto al nono giorno), la formazione di pus porta a un ingrandimento del centro necrotico, che è circondato da un infiltrato infiammatorio di macrofagi e fibroblasti. Si sviluppa gradualmente una fine capsula di fibroblasti e fibre reticolari e l'area circostante di edema cerebrale diventa più distinta che nelle fasi precedenti. La terza fase, lo stadio precoce di formazione della capsula (dal decimo al tredicesimo giorno), è caratterizzata dalla formazione di una capsula che si sviluppa di più in corrispondenza della superficie corticale rispetto a quella ventricolare della lesione. Questa fase è associata alla comparsa di un anello di intensificazione del contrasto agli studi di imaging. La fase finale, costituita dal completamento della formazione della capsula (dal quattordicesimo giorno e oltre), è definita dalla presenza di un centro necrotico ben distinto circondato da una densa capsula di collagene. La circostante area di edema cerebrale è diminuita, ma si sviluppa una gliosi marcata all'esterno della capsula, con numerosi astrociti reattivi. Il processo gliotico può contribuire allo sviluppo di crisi epilettiche come sequela dell'ascesso cerebrale.

QUADRO CLINICO

Un ascesso cerebrale si comporta tipicamente come una massa intracranica di tipo espansivo, piuttosto che come un processo infettivo. Sebbene l'evoluzione dei segni e dei sintomi sia estremamente variabile, in un arco di tempo che va da ore a settimane o anche mesi, la maggior parte dei pazienti si reca in ospedale 11-12 giorni dopo l'esordio dei sintomi. La classica triade clinica rappresentata da cefalea, febbre e deficit neurologico focale è presente in meno dei 50% dei casi. Il sintomo più comune nei pazienti con ascesso cerebrale è la cefalea, presente in più del 75% dei pazienti. La cefalea è spesso caratterizzata da una sensazione dolorosa costante, sorda, sia di tipo emicranico sia di tipo generalizzato, che diventa progressivamente più intensa e refrattaria alla terapia. La febbre si manifesta solo nel 50% dei casi al momento della diagnosi e la sua assenza non deve indurre a escludere la diagnosi. L'esordio de novo di convulsioni focali o generalizzate è un sintomo di presentazione nel 15-35% dei pazienti. I deficit neurologici focali, che includono emiparesi, afasia o riduzione del campo visivo, fanno parte della presentazione iniziale in più del 60% dei casi.

La presentazione clinica di un ascesso cerebrale dipende dalla sua localizzazione, dalla natura dell'infezione primaria, se presente, e dal livello della PIC. L'emiparesi è il più comune segno di localizzazione di un ascesso nel lobo frontale. Un ascesso nel lobo temporale può manifestarsi con un disturbo del linguaggio (disfasia) o una quadrantanopsia superiore omonima. Il nistagmo e l'atassia sono segni di ascesso cerebellare. Segni di ipertensione intracranica – papilledema, nausea e vomito, sonnolenza o confusione – possono essere la principale manifestazione di alcuni ascessi, in particolar modo quelli nel cervelletto. Non è presente meningismo, a meno che l'ascesso si rompa nei ventricoli o che l'infezione si diffonda nello spazio subaracnoideo.

DIAGNOSI

La diagnosi di ascesso cerebrale viene posta mediante studi neuroradiologici. La RM (Fig. 376-4) è migliore della TC nel dimostrare gli ascessi nelle fasi precoci (cerebriti) e nell'identificare gli ascessi nella fossa posteriore. La cerebrite appare alla RM come un'area a bassa intensità di segnale nelle immagini pesate in T1, con irregolare intensificazione del contrasto dopo infusione di gadolinio, e come un'area di aumentata intensità di segnale nelle immagini pesate in T2. La cerebrite spesso non viene visualizzata alla TC ma, quando presente, appare come un'area di ipodensità. Alla TC con contrasto un ascesso cerebrale maturo appare come un'area focale di ipodensità circondata da un'assunzione di contrasto ad anello con edema circostante (ipodenso). Alla RM pesata in T1 con contrasto, un ascesso cerebrale giunto a maturazione presenta una capsula che assume il contrasto e circonda una zona centrale ipodensa, a sua volta racchiusa da un'area ipodensa di edema. Alle immagini RM pesate in T2 si osserva un'area iperintensa centrale di pus circondata da una capsula ipodensa ben definita, racchiusa da una zona edematosa iperintensa. È importante ricordare che l'aspetto alla TC e alla RM, in particolare della capsula, può essere modificato dal trattamento con glucocorticoidi. La distinzione tra un ascesso cerebrale e altre lesioni focali del SNC, come un tumore primitivo o metastatico, può essere agevolata dalle sequenze pesate in diffusione, in cui gli ascessi cerebrali mostrano tipicamente un aumento del segnale e un basso coefficiente apparente di diffusione.

La diagnosi microbiologica dell'agente eziologico viene posta molto più precisamente dalla colorazione di Gram e dalla coltura del materiale ascessuale ottenuto mediante agoaspirazione effettuata con tecnica stereotassica. Si dovrebbero allestire colture batteriche aerobiche e anaerobiche, micobatteriche e fungine. Più del 10% dei pazienti ha anche una coltura ematica positiva. La puntura lombare non deve essere eseguita nei pazienti con infezioni endocraniche focali, come l'ascesso o l'empiema, note o sospette; l'analisi non offre alcun contributo alla diagnosi o alla terapia e la rachicentesi aumenta il rischio di erniazione.

Ulteriori studi laboratoristici possono fornire indizi per la diagnosi dell'ascesso cerebrale in pazienti con lesioni del SNC formanti massa. Circa il 50% dei pazienti presenta leucocitosi periferica, il 60% VES elevata e l'80% proteina C-reattiva elevata. Le emocolture sono positive in circa il 10% dei casi, ma possono essere positive in più dell'85% dei pazienti con ascessi dovuti a *Listeria*.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Tra le condizioni che possono causare cefalea, febbre, segni neurologici focali e attività epilettica vi sono l'ascesso cerebrale, l'empiema subdurale, la meningite batterica, la meningoencefalite virale, la trombosi del seno sagittale superiore e l'encefalomielite acuta disseminata. In assenza di febbre, i tumori cerebrali primitivi o metastatici diventano la più frequente alternativa diagnostica. Meno comunemente, un infarto cerebrale o un ematoma possono avere un aspetto somigliante all'ascesso cerebrale alla TC o alla RM.

TRATTAMENTO ASCESSO CEREBRALE

La terapia ottimale dell'ascesso cerebrale comprende una combinazione di alte dosi di antibiotici per via parenterale e drenaggio chirurgico. La terapia empirica dell'ascesso cerebrale acquisito in comunità in un paziente immunocompetente generalmente prevede una cefalosporina di terza generazione (per es., cefotaxime o ceftriaxone) e metronidazolo (vedi Tab. 376-1 per i dosaggi degli antibiotici). Nei pazienti con trauma cranico penetrante o recentemente sottoposti a una procedura neurochirurgica, il trattamento deve includere la ceftazidime, come cefalosporina di terza generazione, per ampliare la copertura di *Pseudomonas* spp. e la vancomicina per la copertura degli stafilococchi. Anche il meropenem, un'associazione con vancomicina, fornisce in questi casi una buona copertura.

L'aspirazione e il drenaggio dell'ascesso, sotto guida stereotassica, sono misure utili sia per la diagnosi sia per la terapia. La copertura con terapia antibiotica empirica deve essere modificata sulla base dei risultati della colorazione di Gram e degli esami colturali del contenuto dell'ascesso. La rimozione completa

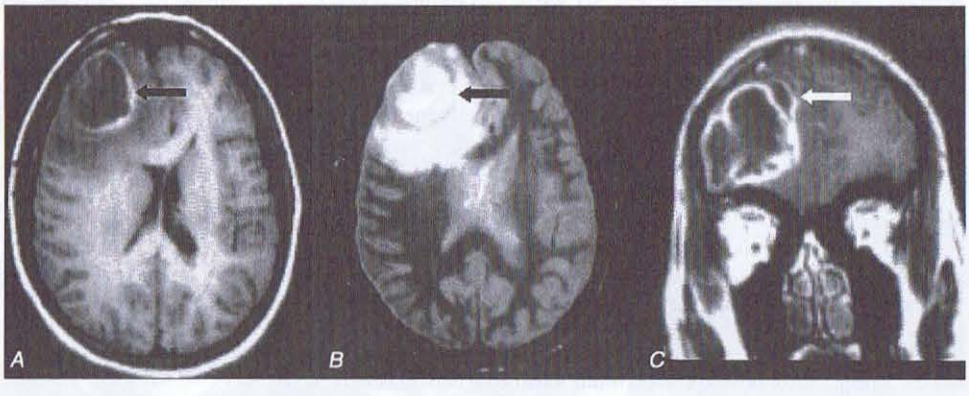


FIGURA 376-4 Ascesso cerebrale pneumococcico. Da notare che la parete dell'ascesso presenta un segnale iperintenso nella RM assiale T1-pesata (***A***, *freccia nera*) e un segnale ipointenso nell'immagine assiale in densità protonica (***B***, *freccia nera*) e che va incontro a notevole intensificazione del contasto dopo somministrazione di gadolinio nell'immagine coronale T1-pesata (***C***). L'ascesso è circondato da un'area estesa di edema vasogenico e ha un piccolo ascesso "figlio" (***C***, *freccia bianca*). (Per gentile concessione del dottor Joseph Lurito; riproduzione autorizzata.)

di un ascesso batterico per via craniotomica è generalmente riservata agli ascessi multiloculati o ai casi in cui l'aspirazione stereotassica non ha successo.

La terapia antibiotica da sola non è ottimale per il trattamento dell'ascesso cerebrale e dovrebbe essere riservata ai pazienti i cui ascessi non possono essere aspirati chirurgicamente o con piccoli ascessi (<2-3 cm) non capsulati (cerebrite), nonché ai pazienti la cui condizione clinica non è sufficientemente grave da giustificare l'esecuzione di una procedura neurochirurgica. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti, almeno per 6-8 settimane, alla terapia antibiotica parenterale. Non è stato mai studiato a fondo il ruolo della terapia antibiotica orale dopo il completamento del ciclo standard di terapia parenterale.

Oltre al drenaggio chirurgico e alla terapia antibiotica, i pazienti devono anche ricevere una terapia antiepilettica profilattica, a causa dell'alto rischio (circa il 35%) di crisi focali o generalizzate. La terapia antiepilettica va continuata per almeno 3 mesi dopo la risoluzione dell'ascesso e le decisioni riguardanti la sospensione devono essere basate sull'EEG. Se l'EEG è patologico, la terapia antiepilettica va continuata, mentre se è normale può essere lentamente ridotta (con un attento follow-up), ripetendo l'EEG dopo che il farmaco è stato sospeso.

I glucocorticoidi non devono essere somministrati di routine ai pazienti con ascesso cerebrale. La terapia con desametasone per via endovenosa (10 mg ogni 6 ore) è di solito riservata ai pazienti con notevole edema periascessuale ed effetto massa associato, con conseguente aumento della PIC. Il desametasone dovrebbe essere ridotto il più rapidamente possibile per evitare di ritardare il naturale processo di incapsulazione dell'ascesso.

Indagini TC o RM dovrebbero essere eseguite una volta o due volte al mese per documentare la risoluzione dell'ascesso. Esami più frequenti (per es., settimanali) sono probabilmente giustificati nel gruppo di pazienti sottoposti alla sola terapia antibiotica. Può rimanere per mesi un piccolo grado di intensificazione del contrasto dopo che l'ascesso è stato trattato con successo.

PROGNOSI

La mortalità causata da ascessi cerebrali si è ridotta in parallelo con l'evoluzione delle tecniche neuroradiologiche, il miglioramento delle procedure neurochirurgiche di aspirazione stereotassica e lo sviluppo degli antibiotici. Nelle statistiche più recenti, la mortalità è tipicamente inferiore al 15%. Sequele significative, comprendenti convulsioni, astenia persistente, afasia o decadimento mentale, si osservano in oltre il 20% dei sopravvissuti.

CAUSE NON BATTERICHE DI LESIONI FOCALI INFETTIVE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

EZIOLOGIA

La neurocisticercosi è la malattia parassitaria del SNC più diffusa nel mondo. Gli esseri umani acquisiscono questa infezione ingerendo cibo contaminato con uova del parassita *T. solium*. La toxoplasmosi è una malattia parassitaria che si trasmette con l'ingestione di carne poco cotta e il contatto con feci di gatto.

QUADRO CLINICO

La manifestazione più comune della neurocisticercosi è l'insorgenza di un'epilessia parziale de novo, con o senza generalizzazione secondaria. I cisticerchi possono svilupparsi nel parenchima cerebrale e causare epilessia o deficit focali neurologici; quando sono presenti nello spazio subaracnoideo o ventricolare possono produrre un aumento della PIC interferendo con il flusso del liquor. I cisticerchi midollari possono simulare un quadro di tumore intramidollare. Quando raggiungono il cervello, frequentemente causano una risposta infiammatoria lieve. Non appena la cisti del cisticerco degenera, induce una risposta infiammatoria che può manifestarsi clinicamente sotto forma di convulsioni. La cisti può anche morire, processo che richiede diversi anni, e in questi casi ne consegue la risoluzione della risposta infiammatoria e la frequente scomparsa delle convulsioni.

L'infezione primaria da *Toxoplasma* è spesso asintomatica. Tuttavia, durante questa fase i parassiti possono diffondersi nel SNC, dove restano quiescenti. La riattivazione dell'infezione nel SNC è pressoché esclusivamente associata a un'immunocompromissione dell'ospite, particolarmente nei soggetti con infezione da HIV. Durante questa fase, i pazienti presentano cefalea, febbre, convulsioni e deficit neurologici focali.

DIAGNOSI

Le lesioni della neurocisticercosi sono immediatamente visualizzate con la RM o la TC. Quelle contenenti parassiti vitali appaiono come lesioni cistiche. Lo scolice può essere spesso visualizzato alla RM. Le lesioni possono apparire come aree che assumono il contrasto, circondate da edema. Un segno molto precoce della morte della cisti è l'ipointensità del liquido vescicolare rispetto al liquor nelle immagini T2-pesate. Le calcificazioni del parenchima cerebrale rappresentano il riscontro più comune e costituiscono la prova che il parassita non è più vitale. Nella toxoplasmosi i reperti RM consistono in lesioni multiple della sostanza bianca profonda, del talamo e dei gangli della base e alla giunzione tra sostanza grigia e bianca negli emisferi cerebrali. Con la somministrazione di mezzo di contrasto, la maggior parte delle lesioni mostra un'intensificazione del contrasto ad anello, nodulare od omogenea, e appare circondata da edema. In presenza delle anomalie caratteristiche dell'infezione da *T. gondii* all'esame neuroradiologico, devono essere ricercati gli anticorpi sierici anti-*T. gondii*; se il test è positivo, il paziente va sottoposto a trattamento.

TRATTAMENTO DELLE LESIONI FOCALI INFETTIVE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

La terapia antiepilettica va instaurata se il paziente con neurocisticercosi presenta convulsioni. Vi sono controversie circa l'estensione della terapia antielmintica a tutti i pazienti. Tale terapia non riduce necessariamente il rischio di recidive epilettiche. I pazienti con cisticerchi che appaiono come lesioni cistiche o lesioni che assumono il contrasto a livello del parenchima cerebrale o dello spazio subaracnoideo alla convessità degli emisferi cerebrali dovrebbero essere trattati con farmaci anti-cisticerco. I farmaci anti-cisticerco accelerano la distruzione dei parassiti determinando una risoluzione più rapida dell'infezione. Albendanzolo e praziquantel sono utilizzati nel trattamento della neurocisticercosi. Circa l'85% delle cisti parenchimali viene distrutto da un singolo ciclo di albendazolo e circa il 75% viene eliminato da un singolo ciclo di praziquantel. La dose di albendazolo è di 15 mg/kg/die in due dosi per 8 giorni; quella di parziquantel è di 50 mg/kg/die per 15 giorni, sebbene siano molto spesso riportate altre posologie. La terapia antiepilettica può essere sospesa se la TC di controllo mostra la risoluzione della lesione. La terapia antiepilettica a lungo termine è raccomandata quando le convulsioni si presentano anche dopo la risoluzione dell'edema e il riassorbimento della calcificazione legata alla degenerazione cistica.

Il trattamento della toxoplasmosi del SNC prevede una combinazione di sulfadiazina (1,5-2 g quattro volte al giorno), pirimetamina (100 mg per os, seguiti da 75-100 mg/die per os) e acido folico (10-15 mg/die per os). L'acido folico viene aggiunto per prevenire l'anemia megaloblastica. La terapia va continuata finché non scompaiono i segni di attività di malattia alle indagini neuroradiologiche, il che richiede almeno 6 settimane; quindi si riduce il dosaggio di sulfadiazina a 2-4 g/die e quello di pirimetamina a 50 mg/die. La clindamicina associata alla pirimetamina è una terapia alternativa per pazienti che non possono tollerare la sulfadiazina, ma la combinazione di pirimetamina e sulfadiazina è più efficace.

EMPIEMA SUBDURALE

DEFINIZIONE

L'empiema subdurale è una raccolta di pus tra la dura e l'aracnoide (Fig. 376-5).

EPIDEMIOLOGIA

L'empiema subdurale è una malattia rara che rappresenta il 15-25% delle infezioni focali suppurative del SNC. La sinusite è la più comune condi-

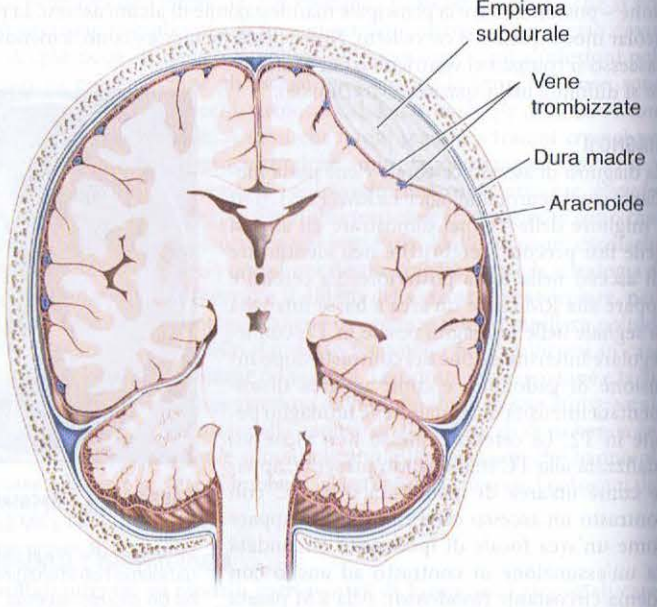


FIGURA 376-5 Empiema subdurale.

zione predisponente e tipicamente coinvolge i seni frontali, sia da soli sia in combinazione con i seni etmoidali e mascellari. L'empiema associato a sinusite ha una chiara predilezione per gli uomini giovani, riflettendo possibilmente differenze correlate al sesso nell'anatomia e nello sviluppo dei seni. È stata suggerita la possibilità che l'empiema subdurale complichi l'1-2% dei casi di sinusite frontale che si manifestano in forma talmente grave da rendere necessario il ricovero in ospedale. Come conseguenza di questi dati epidemiologici, nell'empiema subdurale il rapporto maschi/femmine di è di circa 3:1, con il 70% dei casi che si manifestano nella seconda e terza decade della vita. Un empiema subdurale può anche svilupparsi come complicanza di un trauma cranico o di un intervento neurochirurgico. Anche un'infezione secondaria di un versamento subdurale può portare all'empiema, sebbene l'infezione secondaria dell'ematoma sia rara in assenza di una precedente procedura neurochirurgica.

EZIOLOGIA

Gli streptococchi aerobi e anaerobi, gli stafilococchi, le Enterobacteriaceae e i batteri anaerobi sono i microrganismi causali più comuni delle sinusiti associate a empiema subdurale. Gli stafilococchi e i batteri Gram-negativi sono spesso gli agenti eziologici quando l'empiema subdurale segue procedure neurochirurgiche o un trauma cranico. Oltre un terzo dei casi presenta negatività colturale, rispecchiando forse la difficoltà a ottenere culture anaerobiche adeguate.

FISIOPATOLOGIA

L'empiema subdurale associato a sinusite si sviluppa come risultato della diffusione retrograda di un'infezione a partenza da un focolaio di tromboflebite settica delle vene mucose drenanti i seni, oppure della diffusione all'encefalo di un'osteomielite della parete posteriore dei seni frontali o di altri seni. L'empiema subdurale può anche svilupparsi in seguito all'introduzione diretta di batteri nello spazio subdurale come complicanza di un intervento neurochirurgico. L'evoluzione dell'empiema subdurale può essere estremamente rapida, poiché lo spazio subdurale è ampio e oppone pochi ostacoli alla diffusione dell'infezione. Nei pazienti con empiema subdurale associato a sinusite la suppurazione tipicamente ha inizio nelle porzioni superiori e anteriori di un emisfero cerebrale e si estende poi posteriormente. L'empiema subdurale è spesso associato ad altre infezioni intracraniche, come empiema epidurale (40%), tromboflebite (35%), ascesso intracranico o cerebrite (>25%). L'infarto venoso corticale produce necrosi della sottostante corteccia cerebrale e della sostanza bianca sottocorticale, con deficit neurologici focali e crisi epilettiche (vedi oltre).

QUADRO CLINICO

Un paziente con empiema subdurale tipicamente presenta febbre e una cefalea progressivamente ingravescente. La diagnosi di empiema subdurale deve essere sospettata in un paziente con sinusite già nota che presenti segni o sintomi neurologici di nuova insorgenza. I pazienti con sottostante sinusite hanno frequentemente sintomi correlati a questa infezione. Non appena l'infezione progredisce, si sviluppano comunemente deficit neurologici focali, crisi epilettiche, rigidità nucale e segni di aumento della PIC. La cefalea è il più comune sintomo al momento della presentazione; inizialmente è localizzata nella sede di infezione subdurale, ma poi diventa più grave e generalizzata. L'emiparesi o l'emiplegia controlaterale è il più comune deficit neurologico focale e può verificarsi per gli effetti diretti dell'empiema sulla corteccia o come conseguenza di un infarto venoso. Le crisi epilettiche iniziano come crisi parziali motorie e poi diventano secondariamente generalizzate. Esse possono essere dovute all'effetto irritativo diretto dell'empiema sulla corteccia sottostante o essere la conseguenza di un infarto corticale venoso (vedi sopra). Nei casi di empiema subdurale non trattati, l'effetto massa e l'aumento della PIC causano un progressivo deterioramento della coscienza, portando alla fine al coma.

DIAGNOSI

La RM (Fig. 376-6) è superiore alla TC nell'identificazione dell'empiema e di qualsiasi infezione intracranica associata. La somministrazione di gadolinio facilita la diagnosi, dà luogo a intensificazione del contrasto del margine dell'empiema e fa sì che l'empiema venga chiaramente distinto dal sottostante parenchima cerebrale. La RM dell'encefalo ha anche un grande valore nell'identificare la sinusite, altre infezioni focali del SNC, infarti venosi corticali, edema cerebrale e cerebrite. La TC può mostrare una lesione ipodensa a mezzaluna in uno o entrambi gli emisferi o nella scissura interemisferica. Frequentemente l'intensità dell'effetto compressivo, dedotto dalla deviazione della linea mediana, dalla compressione ventricolare e dallo spianamento dei solchi, è sproporzionato rispetto alle dimensioni dell'empiema subdurale.

L'esame del liquor dovrebbe essere evitato in tutti i pazienti con empiema subdurale noto o presunto, poiché non aggiunge alcuna informazione utile ed è associato al rischio di erniazione cerebrale.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale, in un paziente con cefalea, febbre, segni neurologici focali, crisi epilettiche rapidamente ingravescenti e alterato livello di coscienza, comprende l'ematoma subdurale, la meningite batterica, l'encefalite virale, l'ascesso cerebrale, la trombosi del seno sagittale superiore e l'encefalomielite acuta disseminata. La presenza di rigidità nucale è poco comune nell'ascesso epidurale o nell'empiema e può suggerire un eventuale empiema subdurale quando si associa a segni focali neurologici significativi e febbre. Anche i pazienti con meningite batterica presentano rigidità nucale, ma non manifestano di solito i gravi deficit focali osservabili in presenza di empiema subdurale.

TEMPIEMA SUBDURALE

L'empiema subdurale è un'emergenza medica. L'evacuazione neurochirurgica dell'empiema in emergenza, attraverso il drenaggio con un foro o la craniotomia, è il passo definitivo nella gestione di questa infezione. La terapia antibiotica empirica dovrebbe includere una combinazione di una cefalosporina di terza generazione (per es., cefotaxime o ceftriaxone), vancomicina e metronidazolo (Tab. 376-1). La terapia antibiotica parenterale dovrebbe essere proseguita per almeno 4 settimane. La diagnosi eziologica è posta in base alla colorazione di Gram e alla coltura del liquido drenato mediante il foro o la craniotomia; la copertura antibiotica empirica iniziale deve essere modificata di conseguenza.

PROGNOSI

La prognosi è influenzata dal livello di coscienza del paziente al momento del ricovero in ospedale, dalle dimensioni dell'empiema e dalla velocità con la quale viene iniziata la terapia. Le sequele neurologiche a lungo termine, che includono crisi epilettiche ed emiparesi, si verificano fino nel 50% dei casi.

ASCESSO EPIDURALE

DEFINIZIONE

L'ascesso epidurale cranico è un'infezione suppurativa che si verifica nello spazio localizzato tra il tavolato osseo interno e la dura (Fig. 376-7).

EZIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

L'ascesso epidurale è meno frequente rispetto all'ascesso cerebrale e all'empiema subdurale ed è responsabile di meno del 2% delle infezioni suppurative focali del SNC. Un ascesso epidurale cranico si sviluppa come complicanza di una craniotomia o di una frattura cranica composta, oppure come risultato della diffusione di un'infezione dai seni frontali, dall'orecchio medio, dalla mastoide o dall'orbita. Un ascesso epidurale può altresì svilupparsi

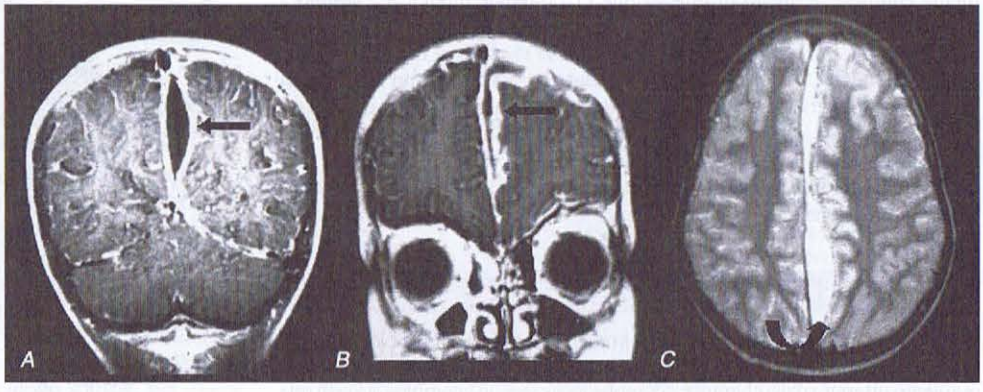


FIGURA 376-6 Empiema subdurale. Si osserva una marcata intensificazione del contrasto della dura e delle leptomeningi (***A*** e ***B***, *frecce diritte*) lungo l'emisfero sinistro mediale. Il pus è ipointenso nelle immagini T1-pesate (***A*** e ***B***), ma è marcatamente iperintenso nell'immagine pesata in densità protonica (***C***, *freccia ricurva*). (Per gentile concessione del dottor Joseph Lurito; riproduzione autorizzata.)

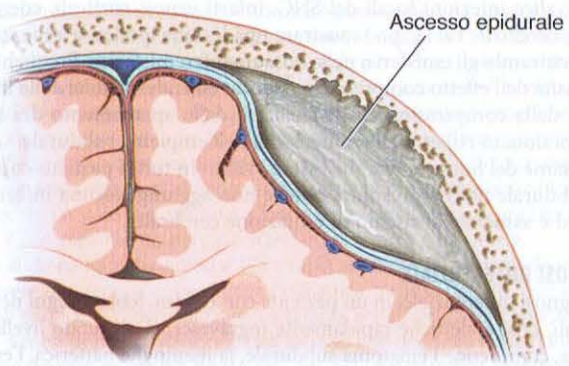


FIGURA 376-7 Ascesso epidurale cranico: raccolta di pus tra la dura e il tavolato interno del cranio.

si per contiguità a partire da un'area di osteomielite, quando la craniotomia è complicata da un'infezione della ferita o del lembo osseo, o come risultato di un'infezione diretta dello spazio epidurale. L'infezione del seno frontale, dell'orecchio medio, della mastoide o dell'orbita può raggiungere lo spazio epidurale mediante diffusione retrograda, a causa della tromboflebite settica delle vene emissarie che drenano queste aree o mediante la diffusione diretta dell'infezione attraverso le aree di osteomielite. A differenza dello spazio subdurale, lo spazio epidurale è un compartimento virtuale piuttosto che reale. La dura è di norma strettamente aderente al tavolato osseo interno e l'infezione, appena si diffonde, deve separare la dura dal tavolato osseo. Come risultato, gli ascessi epidurali sono spesso più piccoli degli empiemi subdurali. Gli ascessi epidurali cranici, a differenza dell'ascesso cerebrale, derivano solo raramente dalla diffusione ematica di un'infezione primaria extracranica. La batteriologia di un ascesso epidurale cranico è simile a quella dell'empiema subdurale (vedi sopra). Gli agenti eziologici di un ascesso cranico epidurale che abbia origine da sinusite frontale, infezioni dell'orecchio medio o mastoidite sono di solito streptococchi o microrganismi anaerobi. Gli stafilococchi e i microrganismi Gram-negativi sono la causa più comune dell'ascesso epidurale che si sviluppa come complicanza di una craniotomia o di una frattura cranica composta.

QUADRO CLINICO

I pazienti si presentano con febbre (60%), cefalea (40%), rigidità nucale (35%), convulsioni (10%) e deficit focali (5%). Circa il 40% presenta edema periorbitale e osteomielite del cranio (*Potts puffy tumor*), che rispecchia l'associata osteomielite dell'osso frontale. Nei pazienti sottoposti a recente procedura neurochirurgica, un'infezione della ferita è costantemente presente, ma altri sintomi possono essere subdoli; tra questi vi sono alterazioni dello stato mentale (45%), febbre (35%) e cefalea (20%). La diagnosi può essere presa in considerazione anche quando la febbre e la cefalea seguono un recente trauma cranico o compaiono in un soggetto con sinusite frontale, mastoidite od otite media.

DIAGNOSI

La RM dell'encefalo è la procedura di scelta per dimostrare un ascesso epidurale cranico. La sensibilità della TC è limitata dalla presenza di artefatti che derivano dall'osso del tavolato cranico interno. Il quadro TC dell'empiema epidurale è quello di una lesione extra-assiale ipodensa a lente o a semiluna. Alla RM l'empiema epidurale appare come una raccolta fluida lentiforme o a semiluna, di aspetto iperintenso rispetto al liquor nelle immagini T2-pesate. Nelle immagini T1-pesate la raccolta ha un'intensità di segnale che è intermedia tra quella del tessuto cerebrale e quella del liquor. Dopo somministrazione di gadolinio, nelle immagini T1-pesate si evidenzia un'intensificazione del contrasto a livello della dura. A differenza dell'empiema subdurale, sono poco frequenti i segni di un effetto massa o anomalie parenchimali.

ASCESSO EPIDURALE

È indicato il drenaggio neurochirurgico immediato. La terapia antibiotica empirica, in attesa dei risultati della colorazione di Gram e dalla coltura del materiale purulento ottenuto dalla chirurgia, dovrebbe includere una combinazione di una cefalosporina di terza generazione, vancomicina e metronidazolo (Tab. 376-1). La ceftazidime e il meropenem devono essere sostituititi con ceftriaxone o cefotaxime nei pazienti neurochirurgici. Quando il microrganismo viene identificato, la terapia antibiotica può essere appropriatamente modificata. La somministrazione di antibiotici dovrebbe essere continuata per almeno 3 settimane dopo il drenaggio chirurgico.

PROGNOSI

La mortalità è inferiore al 5% nelle statistiche attuali e la completa guarigione è la regola nella maggior parte dei sopravvissuti.

TROMBOFLEBITE SUPPURATIVA

DEFINIZIONE

La tromboflebite intracranica suppurativa è una trombosi venosa settica delle vene e dei seni corticali. Può verificarsi come complicanza della meningite batterica, dell'empiema subdurale, dell'ascesso subdurale, dell'ascesso epidurale o di un'infezione cutanea al volto, un'infezione dei seni paranasali, dell'orecchio medio o della mastoide.

ANATOMIA E FISIOPATOLOGIA

Poiché le vene cerebrali e i seni venosi non hanno valvole, il sangue può scorrere in qualsiasi direzione. Il seno sagittale superiore è il più ampio dei seni venosi (Fig. 376-8). Riceve sangue dalle vene frontali, parietali e occipitale superiore e dalle vene diploiche, che comunicano con le vene meningee. La meningite batterica è una comune condizione predisponente per la trombosi settica del seno sagittale superiore. Le vene diploiche, che drenano nel seno sagittale superiore, costituiscono una via di diffusione delle infezioni dalle meningi, specialmente nei casi in cui vi è un essudato purulento in aree vicine al seno sagittale superiore. L'infezione può anche diffondersi al seno sagittale superiore a partire da un ascesso subdurale o epidurale adiacente. Anche la disidratazione da vomito, gli stati di ipercoagulabilità e anomalie immunologiche, tra cui la presenza di anticorpi antifosfolipidi, contribuiscono alla trombosi del seno venoso cerebrale. La trombosi può estendersi da un seno all'altro e spesso all'autopsia possono essere rinvenuti trombi di età differenti in diversi seni. La trombosi del seno sagittale superiore è spesso associata a trombosi delle vene corticali superiori e a piccole emorragie parenchimali.

Il seno sagittale superiore drena nei seni trasversi (Fig. 376-8). I seni trasversi ricevono anche il sangue refluo da piccole vene sia dell'orecchio medio sia delle celle mastoidee. Il seno trasverso diventa seno sigmoideo prima di drenare nella vena giugulare interna. La trombosi settica del seno trasverso/sigmoideo può essere una complicanza di un'otite media acuta o cronica o di una mastoidite. L'infezione si diffonde dalle celle aeree della mastoide al seno trasverso attraverso le vene emissarie o per infezione diretta. I seni cavernosi, localizzati inferiormente al seno sagittale superiore alla base del cranio, ricevono sangue dalle vene facciali attraverso le vene oftalmiche superiori e inferiori. I batteri presenti nelle vene facciali passano nel seno cavernoso attraverso queste vene. I batteri presenti nei seni sfenoidali ed etmoidali possono diffondersi ai seni cavernosi attraverso le piccole vene emissarie. I seni sfenoidali ed etmoidali sono le sedi più comuni di infezioni primarie che conducono a trombosi settica del seno cavernoso.

QUADRO CLINICO

La *trombosi settica del seno sagittale superiore* causa cefalea, febbre, nausea e vomito, confusione e crisi epilettiche parziali o generalizzate. Può esservi

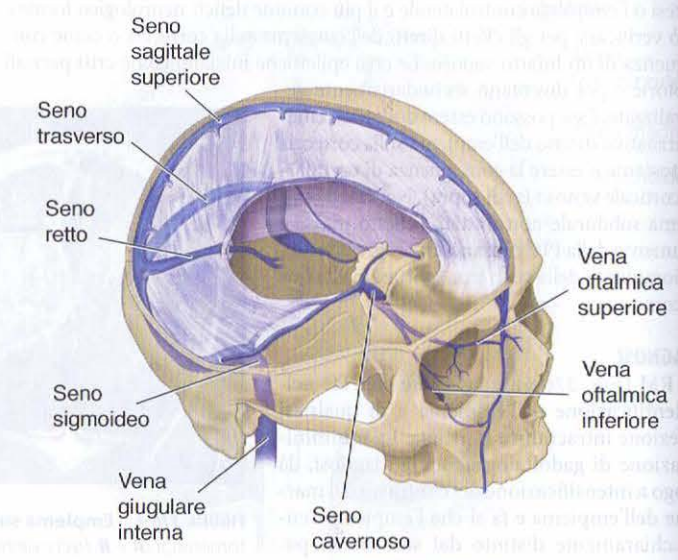


FIGURA 376-8 Anatomia dei seni venosi cerebrali.

un rapido sviluppo di stupor o coma. È spesso presente ipostenia degli arti inferiori con segno di Babinski bilaterale o emiparesi. Quando una *trombosi settica del seno sagittale superiore* si sviluppa come complicanza della meningite batterica, possono essere rilevati rigidità nucale e i segni di Kernig e Brudzinski.

Il nervo oculomotore, il nervo trocleare, il nervo abducente, le branche oftalmica e mascellare del nervo trigemino e l'arteria carotide interna passano attraverso il seno cavernoso (vedi Fig. 371-4). I sintomi della *trombosi settica del seno cavernoso* sono febbre, cefalea, dolore frontale e retro-orbitale e diplopia. I segni classici sono ptosi, proptosi, chemosi, alterazione della motilità extraoculare dovuta a deficit del II, IV e VI nervo cranico. Si possono riscontrare ipo- o iperestesia delle branche oftalmica e mascellare del V nervo cranico e una riduzione del riflesso corneale. Le vene retiniche possono essere dilatate e tortuose e può essere presente papilledema.

Cefalea e otalgia sono i sintomi più frequenti della *trombosi del seno trasverso*. Una trombosi del seno trasverso può anche manifestarsi sotto forma di *sindrome di Gradenigo*, caratterizzata da otite media, paralisi del VI nervo cranico e dolore retro-orbitale o facciale. La trombosi del seno sigmoideo o della vena giugulare interna può manifestarsi con dolore al collo.

DIAGNOSI

La diagnosi di trombosi settica del seno venoso è suggerita dall'assenza del segnale di flusso all'interno del seno venoso affetto alla RM e confermata dai riscontri della venografia a RM, dall'angio-TC e dai reperti rilevabili nella fase venosa dell'angiografia cerebrale. La diagnosi di tromboflebite delle vene intracerebrali o meningee è suggerita dalla presenza di un'emorragia intracerebrale, ma richiede l'angiografia cerebrale per la diagnosi definitiva.

TROMBOFLEBITE SUPPURATIVA

La trombosi settica del seno venoso viene trattata con antibiotici, idratazione e rimozione del tessuto infetto e del trombo in caso di trombosi settica del seno trasverso o del seno cavernoso. La scelta della terapia antibiotica è basata sull'identificazione dei batteri responsabili delle condizioni predisponenti o associate. Non è stata definita la durata ottimale della terapia, ma la somministrazione degli antibiotici è spesso continuata per 6 settimane o fino a quando non si accerta la risoluzione radiologica della trombosi. È stato segnalato che la terapia anticoagulante con eparina è utile nei pazienti con trombosi asettica del seno venoso; questa terapia è utilizzata anche nel trattamento della trombosi settica del seno venoso complicata da meningite batterica in pazienti le cui condizioni peggiorano nonostante la terapia antibiotica e le infusioni endovenose. La presenza di una piccola emorragia intracerebrale da tromboflebite settica non è una controindicazione assoluta alla terapia eparinica. Ha avuto successo il trattamento della trombosi asettica del seno venoso mediante terapia con urochinasi somministrata mediante catetere e una combinazione di attivatore ricombinante del plasminogeno tissutale (*recombinant tissue plasminogen activator*, rtPA) ed eparina per via endovenosa, ma nella terapia della trombosi settica del seno venoso non è stata accumulata un'esperienza sufficiente a permettere di formulare raccomandazioni circa il loro utilizzo.

BIBLIOGRAFIA

DE GANS J, VAN DE BEEK D: Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 347:1549, 2002

BARTT RE: Multiple sclerosis, natalizumab therapy, and progressive multifocal leukoencephalopathy. Curr Opin Neurol 19:341, 2006

GLASER CA et al: In search of encephalitis etiologies: Diagnostic challenges from the California Encephalitis project, 1998–2000. Clin Infect Dis 36:731, 2003

LU CH et al: Bacterial brain abscess: Microbiological features, epidemiological trends and therapeutic outcomes. QJM 95:501, 2002

ROSENSTEIN NE et al: Meningococcal disease. N Engl J Med 344:1378, 2001

SOLOMON T et al: West Nile encephalitis. BMJ 326:865, 2003

STEPHENS DS et al: Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. Lancet 369:2196, 2007

TUNKEL AR et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 39:1267, 2004

377 Meningiti croniche e ricorrenti

Walter J. Koroshetz, Morton N. Swartz

L'infiammazione cronica delle meningi (pia, aracnoide e dura) può causare una grave invalidità dal punto di vista neurologico e può essere fatale se non viene trattata fino alla risoluzione. Tale diagnosi viene più frequentemente posta in presenza di una caratteristica sintomatologia neurologica di durata superiore a 4 settimane, associata a una persistente risposta infiammatoria liquorale (conta leucocitaria superiore a 5/μl). Le cause sono varie e un trattamento adeguato dipende dall'identificazione dell'eziologia. Cinque categorie di patologie sono responsabili della maggior parte dei casi di meningite cronica: 1) infezioni meningee; 2) neoplasie maligne; 3) patologie infiammatorie non infettive; 4) meningiti chimiche; 5) infezioni parameningee.

FISIOPATOLOGIA CLINICA

Le manifestazioni neurologiche delle meningiti croniche (Tab. 377-1) sono determinate dalla localizzazione anatomica dell'infiammazione e dalle sue conseguenze. Le principali manifestazioni sono costituite da cefalea persistente con o senza rigidità nucale, idrocefalo, neuropatie dei nervi cranici, radiculopatie e disturbi cognitivi o della personalità. Tali alterazioni possono essere presenti da sole o in combinazione; in quest'ultimo rappresentano un indice di un'ampia disseminazione del processo infiammatorio per via liquorale. In alcuni casi la presenza di una patologia sistemica sottostante orienta la diagnosi eziologica verso un agente o una classe di agenti specifici. La diagnosi di meningite cronica viene solitamente posta quando la presentazione clinica induce il medico a esaminare il liquor alla ricerca dei segni di un'infiammazione. Il liquor è prodotto dai plessi corioidei dei ventricoli cerebrali, fuoriesce attraverso stretti forami e si riversa nello spazio subaracnoideo che circonda l'encefalo e il midollo spinale, per essere riassorbito dai villi aracnoidei che aggettano nel seno sagittale superiore. Il flusso liquorale costituisce una via di rapida diffusione di processi infettivi o infiltrativi nell'encefalo, nel midollo spinale e nelle radici dei nervi cranici e spinali. La diffusione dallo spazio subaracnoideo al parenchima cerebrale può avvenire attraverso le protrusioni aracnoidee che circondano i vasi ematici che penetrano nel tessuto cerebrale (spazi di Virchow-Robin).

Meningite intracranica Le fibre nocicettive delle meningi sono stimolate dal processo infiammatorio, causando cefalea o dolore al collo o alla schiena. L'ostruzione al deflusso liquorale attraverso i fori o i villi aracnoidei provoca *idrocefalo* e sintomi di ipertensione intracranica quali cefalea, vomito, apatia o sonnolenza, instabilità della marcia, papilledema, calo del visus, deficit dello sguardo verso l'alto o paralisi del VI nervo cranico (vedi Cap. 371). Alterazioni dello stato cognitivo e del comportamento possono derivare da un danno vascolare che può causare anche crisi epilettiche, un infarto o una mielopatia. Spesso si rilevano focolai infiammatori, disseminati per via liquorale, nel tronco cerebrale e lungo la superficie ventrale dei lobi frontale e temporale. Questa condizione, nota come *meningite basale*, spesso esordisce come una neuropatia cranica mul-

TABELLA 377-1 SINTOMI E SEGNI DI MENINGITE CRONICA

Sintomi	Segni
Cefalea cronica	+/– Papilledema
Dolore al collo o alla schiena	Segno di Brudzinski o di Kernig (irritazione meningea)
Alterazioni della personalità	Alterazioni dello stato mentale: sonnolenza, inattenzione, disorientamento, deficit mnesici, segni di liberazione frontale (reazione di prensione forzata o grasping, riflesso di suzione, riflesso del muso), perseverazione
Paresi del nervo facciale	Paralisi periferica del VII nervo cranico
Diplopia	Paralisi del III, IV, VI nervo cranico
Deficit visivo	Papilledema, atrofia ottica
Deficit uditivo	Paralisi dell'VIII nervo cranico
Ipostenia degli arti superiori o inferiori	Mielopatia o radiculopatia
Ipoestesia degli arti superiori o inferiori	Mielopatia o radiculopatia
Disfunzioni sfinteriche	Mielopatia o radiculopatia Disfunzione dei lobi frontali (idrocefalo)
Goffaggine	Atassia

tipla, con calo del visus (II), deficit del facciale (VII), ipoacusia (VIII), diplopia (III, IV, VI), anomalie sensitive o motorie dell'orofaringe (IX, X, XII), ipo-osmia (I) o perdita della sensibilità del volto e ipostenia del massetere (V).

Meningite spinale Le radici sensitive e motorie possono essere danneggiate nel passaggio attraverso lo spazio subaracnoideo e durante l'attraversamento delle meningi. In questi casi la malattia si manifesta sotto forma di una multiradiculopatia caratterizzata da dolore radicolare, deficit sensitivi, ipostenia e disfunzioni sfinteriche. L'infiammazione meningea può circondare il midollo, causando una mielopatia. Nei pazienti in cui si rileva un coinvolgimento lentamente progressivo di molteplici nervi cranici e/o delle radici dei nervi spinali si deve pensare alla meningite cronica. I test elettrofisiologici (elettromiografia, studi di conduzione nervosa e potenziali evocati) possono essere d'aiuto nell'evidenziare un coinvolgimento delle radici dei nervi cranici e spinali.

Manifestazioni sistemiche In alcuni pazienti la presenza di una patologia sistemica può fornire indizi sulla causa della meningite cronica. È fondamentale la raccolta di un'anamnesi accurata. Prima di iniziare procedure diagnostiche che possono risultare costose, lunghe e talvolta associate a un certo rischio, deve essere eseguito un esame obiettivo completo. L'anamnesi dovrebbe essere mirata a indagare su eventuali viaggi, pratiche sessuali ed esposizione ad agenti infettivi. Le patologie infettive si associano spesso a febbre, malessere, anoressia e segni di infezione localizzata o disseminata al di fuori del sistema nervoso. Le patologie infettive sono di primaria importanza nei pazienti immunodepressi, particolarmente in quelli affetti da AIDS, nei quali la meningite cronica può esordire senza cefalea o febbre. Le patologie infiammatorie non infettive spesso danno luogo a manifestazioni sistemiche, ma talvolta la meningite può essere la manifestazione iniziale. La meningite carcinomatosa può essere o non essere accompagnata da evidenze cliniche legate alla neoplasia primitiva.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Meningite cronica

Nei pazienti che si presentano con cefalea cronica, idrocefalo, neuropatie craniche, radiculopatie e/o decadimento cognitivo va eseguita una rachicentesi (puntura lombare) per dimostrare la presenza di una infiammazione meningea. Talvolta la diagnosi può essere posta nel caso in cui la tomografia computerizzata (TC) o la risonanza magnetica (RM) evidenzino un'intensificazione del contrasto a livello meningeo, un rilievo sempre anomalo tranne che nei casi di captazione durale dopo puntura lombare, dopo un intervento neurochirurgico o in seguito a perdita spontanea di liquor. Qualora la diagnosi di meningite cronica venga confermata dall'esame del liquor, ogni sforzo deve essere mirato a identificarne la causa (Tabb. 377-2 e 377-3) attraverso: 1) ulteriori analisi

TABELLA 377-2 CAUSE INFETTIVE DI MENINGITE CRONICA

Agente causale	Formula liquorale	Test diagnostici utili	Fattori di rischio e manifestazioni sistemiche
Cause batteriche comuni			
Meningite suppurativa parzialmente trattata	Cellule mononucleate o commistione di cellule mononucleate-polimorfonucleate	Esame colturale del liquor e colorazione di Gram	Anamnesi compatibile con meningite batterica acuta e terapia incompleta
Infezioni parameningee	Cellule mononucleate o commistione di cellule mononucleate-polimorfonucleate	TC o RM con mezzo di contrasto per individuare infezioni parenchimali, subdurali, epidurali o dei seni paranasali	Otite media, infezioni pleuropolmonari, shunt destra-sinistra cardiopolmonare come causa di ascessi cerebrali, segni neurologici focali; dolorabilità al collo, al dorso, alle orecchie o ai seni paranasali
Mycobacterium tubercolosis	Cellule mononucleate; presenza di cellule polimorfonucleate negli stadi precoci dell'infezione (leucociti solitamente < 500/μl); ipoglicorrachia, proteinorrachia elevata	La prova cutanea della tubercolina può risultare negativa; colorazione acida veloce e coltura del liquor per evidenziare i bacilli (anche della saliva, dell'urina e del succo gastrico, se indicate); ricerca dei bacilli acido- e alcol-resistenti sul liquor; identificazione del bacillo tubercolare con colorazione acida veloce su liquor o pellicola proteica; PCR	Esposizione all'infezione, tubercolosi pregressa, immunodepressione o AIDS, bambini; febbre, meningismo, sudore notturno, TBC miliare alla radiografia del torace o alla biopsia epatica; ictus da arterite
Malattia di Lyme (sindrome di Bannwarth): *Borrelia burgdorferi*	Cellule mononucleate; proteinorrachia elevata	Titolazione sierica degli anticorpi di Lyme; conferma con il Western blot (i pazienti affetti da sifilide possono presentare un titolo anticorpale falsamente positivo)	Puntura di zecca o rilievo anamnestico di esposizione; manifestazioni cutanee (eritema migrante cronico), artrite, radiculopatia, paralisi di Bell, sindrome simil-sclerosi multipla-meningoencefalite
Sifilide (secondaria, terziaria): *Treponema pallidum*	Cellule mononucleate; proteinorrachia elevata	VDRL su liquor; VDRL sierica (o test RPR); *fluorescent treponemal antibody-absorbed* (FTA) o MHA-TP; la VDRL sierica può essere negativa nella sifilide terziaria	Esposizione all'infezione, individui sieropositivi per HIV a maggior rischio di infezioni aggressive; "demenza", infarto cerebrale da endoarterite
Cause batteriche non comuni			
Actinomyces	Cellule polimorfonucleate	Colture anaerobie	Ascesso parameningeo o dei seni paranasali (focolaio orale o dentale); polmonite
Nocardia	Cellule polimorfonucleate; occasionalmente cellule mononucleate; spesso ipoglicorrachia	L'isolamento può richiedere settimane; reazione acida veloce debolmente positiva	Possibile presenza di un ascesso cerebrale associato
Brucella	Cellule mononucleate (raramente polimorfonucleate); proteinorrachia elevata; spesso ipoglicorrachia	Ricerca degli anticorpi nel liquor	Ingestione di prodotti caseari non pastorizzati; contatto con capre, pecore, mucche; febbre, artralgia, mialgia, osteomielite vertebrale
Malattia di Whipple: *Tropherema whippelii*	Cellule mononucleate	Biopsia dell'intestino tenue o dei linfonodi; PCR liquorale per *T. whippelii*; biopsia cerebrale e meningea (colorazione PAS e microscopia elettronica)	Diarrea, dimagrimento, artralgie, febbre, demenza, atassia, oftalmoplegia, mioclono oculo-masticatorio
Cause batteriche rare			
Leptospirosi (occasionalmente, se non trattata, può durare 3-4 settimane)			
Cause fungine			
Cryptococcus neoformans	Cellule mononucleate; conta non elevata in alcuni pazienti con AIDS	Colorazione con inchiostro d'India o esame a fresco per la ricerca dei miceti nel liquor; urino- ed emocolture; ricerca di antigeni nel liquor	AIDS e immunosoppressione; esposizione ai piccioni; coinvolgimento cutaneo e di altri organi da disseminazione dell'infezione

(Segue)

TABELLA 377-2 CAUSE INFETTIVE DI MENINGITE CRONICA (CONTINUA)

Agente causale	Formula liquorale	Test diagnostici utili	Fattori di rischio e manifestazioni sistemiche
Coccidioides immitis	Cellule mononucleate (talvolta 10-20% di eosinofili); spesso ipoglicorrachia	Ricerca di anticorpi nel liquor e nel siero	Esposizione all'infezione (Stati Uniti sudoccidentali); virulenza più elevata nelle popolazioni di colore
Candida spp.	Cellule polimorfonucleate o mononucleate	Colorazione per i miceti ed esame colturale del liquor	Tossicodipendenza, periodo post-intervento chirurgico recente; prolungata terapia endovenosa; candidosi disseminata
Histoplasma capsulatum	Cellule mononucleate; ipoglicorrachia	Colorazione per i miceti ed esame colturale di campioni abbondanti di liquor; ricerca degli antigeni nel liquor, nel siero e nelle urine; ricerca degli anticorpi nel siero e nel liquor	Esposizione all'infezione (Ohio e area centrale della valle del Mississipi); AIDS; lesioni mucose
Blastomyces dermatitidis	Cellule mononucleate	Colorazione per i miceti ed esame colturale del liquor; biopsia ed esame colturale della cute e delle lesioni polmonari; ricerca degli anticorpi nel siero	Zone medio-orientali e sudorientali degli Stati Uniti; solitamente infezioni sistemiche; ascessi, drenaggio dei seni paranasali, ulcere
Aspergillus spp.	Cellule mononucleate o polimorfonucleate	Esame colturale del liquor	Sinusite; granulocitopenia o immunosoppressione
Sporothrix schenckii	Cellule mononucleate	Ricerca degli anticorpi nel liquor e nel siero; esame colturale del liquor	Ferite da taglio; tossicodipendenza; lesioni cutanee ulcerate
Cause fungine rare			
Xylohypha (precedentemente noto come *Cladosporium*) *trichoides* e altri miceti con parete scura (dematiacei) quali *Curvularia* e *Drechslera*; *Mucor*; *Pseudoallescheria boydii*			
Cause protozoarie			
Toxoplasma gondii	Cellule mononucleate	Biopsia oppure risposta alla terapia antibiotica empirica in un contesto clinico appropriato (compresa la presenza di anticorpi sierici)	Associazione con ascessi intracerebrali; frequente nei pazienti sieropositivi per l'HIV
Tripanosomiasi *Tripanosoma gambiense*, *T. rhodesiense*	Cellule mononucleate, elevati livelli proteici	Elevati livelli liquorali di IgM; identificazione dei tripanosomi nel liquor e nel sangue	Endemica in Africa; linfoadenopatia; evidenti disturbi del sonno
Cause protozoarie rare			
Acanthameba spp., causa di encefalite amebica granulomatosa e meningoencefali in pazienti immunodepressi e soggetti debilitati			
Cause elmintiche			
Cisticercosi (infezioni da cisti di *Taenia solium*)	Cellule mononucleate; possibile presenza di eosinofi; possibile ipoglicorrachia	Test di emoagglutinazione diretta sul liquor; ELISA sul siero	Solitamente cisti multiple nelle meningi basali e idrocefalo; cisti cerebrali; calcificazioni muscolari
Gnathostoma spinigerum	Eosinofili, cellule mononucleate	Eosinofilia periferica	Ingestione di crostacei crudi; comune in Tailandia e in Giappone; emorragia subaracnoidea; radiculopatia dolorosa
Angiostrongylus cantonensis	Eosinofili, cellule mononucleate	Riscontro di vermi nel liquor	Ingestione di crostacei crudi; comune in alcune zone del Pacifico tropicale; spesso benigna
Baylisascaris procyonis (ascaride dei procioni)	Eosinofili, cellule mononucleate		Ingestione accidentale di uova di *B. procyonis* presenti nelle feci di procione; meningoencefalite fatale
Cause elmintiche rare			
Trichinella spiralis (trichinosi); cisti da echinococco; *Schistosoma* spp. La trichinella può indurre una pleiocitosi linfocitaria, mentre lo schistosoma e l'echinococco inducono una risposta eosinofila nel liquor e determinano la formazione di cisti cerebrali (*Echinococcus*) o lesioni granulomatose dell'encefalo e del midollo spinale			
Cause virali			
Parotite	Cellule mononucleate	Anticorpi sierici	Anamnesi negativa per parotite o immunizzazione; possibile meningoenecefalite; può durare 3-4 settimane
Coriomeningite linfocitaria	Cellule mononucleate	Anticorpi sierici	Contatto con roditori o loro escrementi; può durare 3-4 settimane
Echovirus	Cellule mononucleate; possibile ipoglicorrachia	Isolamento del virus dal liquor	Ipogammaglobulinemia congenita; anamnesi positiva per meningiti ricorrenti
HIV (sindrome acuta retrovirale)	Cellule mononucleate	Antigene p24 nel siero e nel liquor; livelli elevati di viremia (HIV)	Fattori di rischio per infezione da HIV; eruzione cutanea, febbre, linfoadenopatia; linfopenia periferica; può durare sufficientemente a lungo da essere considerata una "meningite cronica", oppure una meningite cronica da HIV può svilupparsi negli stadi tardivi (AIDS)
Herpes simplex (HSV), citomegalovirus (CMV), virus di Epstein-Barr (EBV)	Cellule mononucleate	PCR per il DNA dell'HSV e del CMV; anticorpi nel liquor per l'HSV e l'EBV	Meningiti ricorrenti da HSV-2 (raramente da HSV-1), spesso in associazione con recidive a livello genitale; associato a mieloradiculopatia; CMV associato a poliradiculopatia

Abbreviazioni: ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay* (test di immunoassorbimento enzimatico); FTA, *fluorescent treponemal antibody absorption test* (test di fluorescenza per l'assorbimento anticorpale treponemico); MHA-TP, *microhemagglutination assay-Treponema pallidum* (test di microemoagglutinazione per *T. pallidum*); PAS: *periodic acid-Schiff* (acido periodico di Schiff); PCR: *polymerase chain reaction* (reazione a catena della polimerasi); RPR, *rapid plasma reaging test* (test rapido di microflocculazione plasmatica); TBC, tubercolosi; VDRL, test dei *Venereal Disease Research Laboratories* (laboratori di ricerca sulle malattie veneree).

TABELLA 377-3 CAUSE NON INFETTIVE DI MENINGITE CRONICA

Agente causale	Formula liquorale	Test diagnostici utili	Fattori di rischio e manifestazioni sistemiche
Neoplasie maligne	Cellule mononucleate, iperproteinorrachia, ipoglicorrachia	Esame citologico ripetuto di quantità significative di liquor; esame del liquor al microscopio a luce polarizzata; ricerca di marker linfocitari clonali; metastasi nelle radici dei nervi o nelle meningi rilevate mediante mielografia o RM con mezzo di contrasto; biopsia meningea	Metastasi di neoplasie maligne a partenza da mammella, polmone, stomaco, pancreas; melanoma, linfoma, leucemia; gliomatosi meningea; sarcomi meningei; germinomi cerebrali; melanoma meningeo o linfoma a cellule B
Composti chimici (possono causare meningiti ricorrenti)	Cellule mononucleate o polimorfonucleate, ipoglicorrachia, iperproteinorrachia; xantocromia da emorragia subaracnoidea nelle settimane che precedono l'esordio dei sintomi di "meningite"	TC o RM con mezzo di contrasto. Angiografia cerebrale per la ricerca di aneurismi	Anamnesi di recente iniezione nello spazio subaracnoideo; esordio improvviso con cefalea; recente asportazione di neurinoma dell'acustico o di craniofaringioma; tumori epidermoidi dell'encefalo o del midollo spinale, talvolta con seno dermoide; apoplessia dell'ipofisi
Infiammazioni primitive			
Sarcoidosi del SNC	Cellule mononucleate, iperproteinorrachia, spesso ipoglicorrachia	Livelli sierici e liquorali dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE); biopsia dei tessuti interessati al di fuori del sistema nervoso o biopsia delle lesioni encefaliche o meningee	Paralisi dei nervi cranici, in particolare del VII; disfunzioni ipotalamiche, in particolare diabete insipido; anomalie alla radiografia del torace; neuropatia periferica o miopatia
Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada	Cellule mononucleate		Meningoencefaliti ricorrenti con uveite, distacco di retina, alopecia, sfoltimento delle sopracciglia e delle ciglia, disacusia, cataratta e glaucoma
Angioite granulomatosa isolata del sistema nervoso	Cellule mononucleate, iperproteinorrachia	Angiografia o biopsia meningea	Demenza subacuta; infarti cerebrali multipli; recente infezione oftalmica da herpes zoster
Lupus eritematoso sistemico	Cellule mononucleate o polimorfonucleate	Anticorpi anti-DNA, anticorpi antinucleo	Encefalopatia; crisi epilettiche; ictus; mielite trasversa; rash cutaneo; artrite
Sindrome di Behçet (meningiti ricorrenti)	Cellule mononucleate o polimorfonucleate, iperproteinorrachia		Afte orali e genitali; iridociclite; emorragie retiniche; lesioni patergiche in sede di puntura cutanea
Meningite linfocitica cronica benigna	Cellule mononucleate		Remissione in 2-6 mesi, diagnosi per esclusione
Meningite di Mollaret (meningite ricorrente)	Cellule endoteliali di grosse dimensioni e cellule polimorfonucleate nelle prime ore, successivamente cellule mononucleate	PCR per l'herpes; RM/TC per escludere tumori epidermoidi o cisti durali	Meningiti ricorrenti; escludere HSV-2; rari casi da HSV-1; casi sporadici associati a cisti durali
Ipersensibilità ai farmaci	Cellule polimorfonucleate; occasionalmente cellule mononucleate o eosinofili		Esposizione a ibuprofene, sulfonamidi, isoniazide, tolmetina, ciprofloxacina, fenazopiridina; miglioramento clinico dopo la sospensione del farmaco; recidive dopo una nuova esposizione al farmaco
Granulomatosi di Wegener	Cellule mononucleate	Radiografie del torace e dei seni paranasali; esame delle urine; anticorpi ANCA sierici	In associazione con lesioni dei seni paranasali, polmonari e renali; paralisi dei nervi cranici; lesioni cutanee; neuropatia periferica
Altre cause: sclerosi multipla, sindrome di Sjögren, malattia infiammatoria multisistemica a esordio neonatale e forme più rare di vasculite (per es., sindrome di Cogan)			

Abbreviazioni: ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* (anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili); PCR, *polymerase chain reaction* (reazione a catena della polimerasi); HSV, herpes simplex virus; TC, tomografia computerizzata; RM, risonanza magnetica.

del liquor; 2) diagnosi dell'eventuale infezione sistemica sottostante o patologia infiammatoria non infettiva; 3) esame istologico di campioni meningei ottenuti con la biopsia.

Esistono due forme cliniche di meningite cronica: nella prima i sintomi sono cronici e persistenti, mentre nella seconda si verificano episodi distinti e ricorrenti di malattia; in quest'ultimo caso tutti i sintomi, i segni e i reperti infiammatori liquorali si risolvono completamente nell'intervallo fra due episodi successivi in assenza di terapia specifica. In tali pazienti le cause più probabili sono le seguenti: infezione da herpes simplex virus (HSV) di tipo 2; meningite chimica da contaminazione del liquor con il contenuto di un tumore epidermoide, di un craniofaringioma o di un colesteatoma; condizioni infiammatorie primitive, comprese la sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, la sindrome di Behçet (vedi Cap. 320) e il lupus eritematoso sistemico (LES; vedi Cap. 313); ipersensibilità farmacologica con somministrazioni ripetute del farmaco responsabile.

L'anamnesi epidemiologica è notevolmente importante e può fornire indicazioni utili per la scelta dei test di laboratorio più adeguati. Fra le caratteristiche di maggiore rilievo vi sono: una storia di tubercolosi o di un contatto con un soggetto affetto da tubercolosi; viaggi in regioni dove le infezioni fungine sono endemiche; viaggi in Paesi del Mediterraneo o ingestione di prodotti caseari non pastorizzati (infezioni da *Brucella*); soggiorni in aree boscose dove la malattia di Lyme è endemica* (per es., Connecticut, New York, Massachusetts); esposizione a malattie sessualmente trasmesse (sifilide); contatto di un ospite immunocompromesso con piccioni e i loro escrementi (*Cryptococcus*); pratica del giardinaggio (*Sporothrix schenkii*); ingestione di carne poco cotta o contatti con un gatto domestico (*Toxoplasma gondii*); residenza in Tailandia o Giappone (*Gnathostoma spinigerum*), nell'area del Sud Pacifico (*Angiostrongylus cantonensis*) o in America Latina (*Paracoccidioides brasiliiensis*); residenza in campagna e contatto con procioni (*Baylisascaris procyonis*); residenza in America Latina, nelle Filippine o nel Sudest Asiatico se si tratta di un caso di meningite eosinofila (*Taenia solium*).

La presenza di segni focali in un paziente con meningite cronica suggerisce la possibilità di un ascesso cerebrale o di un'altra infezione parameningea; l'identificazione di una fonte potenziale di infezione, come per esempio una secrezione cronica dall'orecchio, una sinusite, uno shunt cardiaco o polmonare sinistra-destra o un'infezione cronica pleuropolmonare, avvalora tale diagnosi. In alcuni casi la diagnosi può essere stabilita sulla base del riconoscimento, con esame bioptico, di lesioni cutanee insolite (sindrome di Behçet, criptococcosi, blastomicosi,

* In Italia sono stati segnalati casi in Piemonte, Liguria, Trentino-Alto Adige, Toscana e Puglia. [*N.d.C.*]

lupus eritematoso, malattia di Lyme, uso di droghe per via endovenosa, sporotricosi, tripanosomiasi) o di linfonodi di dimensioni aumentate (linfoma, tubercolosi, sarcoidosi, infezione da HIV, sifilide secondaria, malattia di Whipple). Un esame oftalmologico accurato può evidenziare un'uveite (sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosi, linfoma del SNC), una cheratocongiuntivite secca (sindrome di Sjögren) o un'iridociclite (sindrome di Behçet) ed è essenziale per valutare il calo del visus legato al papilledema. La presenza di afte orali, ulcere genitali e ipopion è suggestiva di sindrome di Behçet; l'epatosplenomegalia indica un linfoma, la sarcoidosi, la tubercolosi o la brucellosi; una lesione erpetica nell'area genitale o sulle cosce indica un'infezione da HSV-2; un nodulo mammario, una lesione cutanea pigmentata sospetta, un dolore osseo focale o una massa addominale dirigono l'attenzione verso una possibile meningite carcinomatosa.

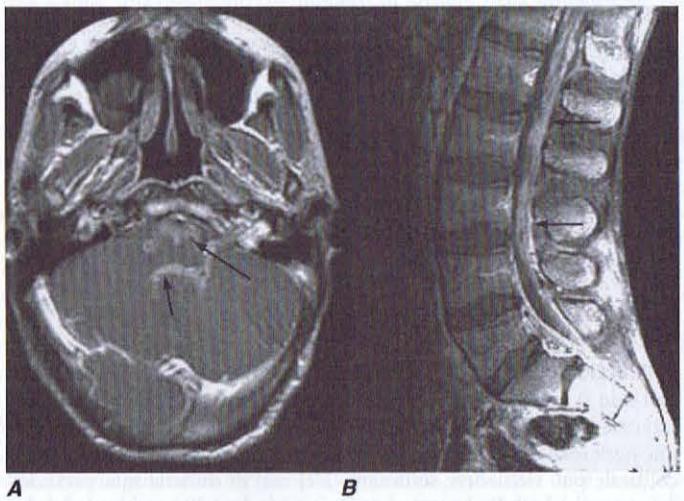
INDAGINI NEURORADIOLOGICHE Nel momento in cui una sindrome clinica viene riconosciuta come potenziale manifestazione di meningite cronica, è essenziale procedere a un'analisi adeguata del liquor. In ogni caso, se sussiste il sospetto di elevata pressione intracranica, uno studio neuroradiologico dell'encefalo deve essere eseguito prima della puntura lombare. Se però la pressione intracranica è elevata a causa di una lesione espansiva, di edema cerebrale o di un blocco del deflusso liquorale dai ventricoli (idrocefalo ostruttivo), con la puntura lombare si corre il rischio di causare un'ernia cerebrale. L'idrocefalo ostruttivo richiede solitamente il drenaggio ventricolare diretto del liquor. Nei pazienti in cui le vie di flusso liquorale sono pervie può comunque verificarsi un'ipertensione intracranica da deficit di riassorbimento liquorale a livello dei villi aracnoidei. In questi pazienti la puntura lombare è in linea di massima sicura, ma può essere necessario un drenaggio lombare ripetuto o continuo per prevenire una morte relativamente improvvisa da aumento della pressione intracranica. In alcuni pazienti, soprattutto quelli con meningite criptococcica, si può verificare un aumento fatale della pressione intracranica in assenza di riscontro di ingrandimento dei ventricoli.

La RM e la TC dell'encefalo e del midollo spinale con mezzo di contrasto sono in grado di evidenziare un aumento del contrasto a livello meningeo, infezioni parameningee (compresi gli ascessi cerebrali), compressioni del midollo spinale (neoplasie maligne o infiammazioni e infezioni) e lesioni nodulari a livello meningeo o delle radici dei nervi (neoplasie maligne o sarcoidosi) (Fig. 377-1). Gli studi neuroradiologici sono inoltre utili nell'individuare le aree coinvolte della patologia prima di eseguirne la biopsia.

L'angiografia cerebrale può essere indicata nei pazienti con meningite cronica e ictus per diagnosticare un'arterite che coinvolga i vasi cerebrali (angioite granulomatosa, altre arteriti infiammatorie o arterite infettiva).

ESAME DEL LIQUOR Si dovrebbe sempre misurare la pressione liquorale e raccogliere alcuni campioni per l'esame colturale volto alla ricerca di batteri, funghi e microbatteri tubercolari, per il test VDRL (*Venereal Disease Research Laboratories*), per la conta cellulare con formula, per la colorazione di Gram e per il dosaggio del glucosio e delle proteine. Si dovrebbero eseguire un esame a fresco per la ricerca di miceti e parassiti e una colorazione con inchiostro d'India con relativa coltura, una coltura per la ricerca di batteri e funghi rari, indagini per la ricerca degli antigeni criptococcici e delle bande oligoclonali di immunoglobuline e, infine, un esame citologico. Sulla base dell'anamnesi, dell'esame obiettivo e dei risultati preliminari dell'esame del liquor (per es., il rilievo di una meningite prevalentemente eosinofila, mononucleata o polimorfonucleata), possono essere eseguiti altri specifici test sul liquor, sul sangue e colturali (Tabb. 377-2 e 377-3). A una diagnosi rapida possono contribuire i test sierologici e la tecnica di reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) allo scopo di identificare nel liquor sequenze di DNA specifiche per il sospetto patogeno.

Nella maggior parte delle meningiti croniche non ricorrenti, nel liquor predominano le cellule mononucleate. Se dopo 3 settimane di malattia la classe citologica principale è costituita ancora dai neutrofili, si deve prendere in considerazione principalmente un'eziologia da *Nocardia asteroides*, *Actinomyces israelii*, *Brucella*, *Mycobacterium tuberculosis* (solo nel 5-10% dei casi), alcuni tipi di funghi (*Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Cladophialophora bantiana*), oppure una causa non infettiva (lupus eritematoso sistemico, meningiti chimiche esogene). Se invece predominano gli eosinofili oppure se questi sono presenti in numero limitato a livello liquorale nel corso di una risposta primitivamente a cellule mononucleate, la diagnosi differenziale deve prendere in considerazione alcune malattie parassitarie (infezioni da *A. cantonensis*, *G. spinigerum*, *B. procyonis* o da *Toxocara canis*, cisticercosi, schistosomiasi, malattia da echinococco, infezioni da *T. gondii*), le infezioni fungine (dal 6 al 20% di eosinofili con pleiocitosi prevalentemente linfocitaria, in particolare nella meningite da *Coccidioides*), patologie neoplastiche (linfoma, leucemia, carcinomi metastatici) o altri processi infiammatori (sarcoidosi, sindrome ipereosinofila).



A **B**

FIGURA 377-1 Linfoma primitivo del sistema nervoso centrale. Maschio di 24 anni immunodepresso a causa di una linfangectasia intestinale. Il paziente aveva sviluppato neuropatie craniche multiple. Nel liquor erano presenti 100 linfociti/μl e la proteinorrachia era pari a 2,5 g/l (250 mg/ml). Gli esami citologico e colturale risultavano negativi. La RM con gadolinio pesata in T1 evidenziava un'intensificazione del contrasto meningea, diffusa e multifocale, attorno al tronco cerebrale (***A***), al midollo spinale e alla cauda equina (***B***).

È spesso necessario ampliare il numero dei test se la fase iniziale di screening non è in grado di identificare la causa; inoltre, può rendersi necessaria la raccolta di campioni abbondanti di liquor per identificare con sicurezza la causa di una meningite cronica infettiva o neoplastica; per esempio, la meningite linfomatosa o carcinomatosa può essere diagnosticata con l'esame di sezioni di blocchi cellulari che si formano in seguito alla sedimentazione di grandi volumi di liquor. La diagnosi di meningite fungina richiede una notevole quantità di liquor per eseguire la coltura del sedimento. Se con la puntura lombare convenzionale non si ottiene una quantità di liquor sufficiente, si può ricorrere a un drenaggio dalla cisterna a livello cervicale, in prossimità delle meningi basali.

INDAGINI STRUMENTALI E DI LABORATORIO Oltre all'esame del liquor, è necessario ricercare le eventuali patologie sottostanti che potrebbero essere alla base della condizione clinica. È quindi opportuno eseguire i seguenti esami: reattività cutanea alla tubercolina, radiografia del torace, esame delle urine con urinocoltura, conta cellulare ematica differenziata, test di funzionalità renale ed epatica, fosfatasi alcalina, velocità di eritrosedimentazione (VES), ricerca degli anticorpi anti-Ro e anti-La e valutazione del livello sierico dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Una biopsia epatica o del midollo osseo può essere diagnostica in alcuni casi di tubercolosi miliare, infezione fungina disseminata, sarcoidosi e metastasi da neoplasie maligne. Se alla radiografia o alla TC del torace si riscontrano reperti anomali, è opportuno procedere a una broncoscopia o a una biopsia transtoracica.

BIOPSIA MENINGEA Nei pazienti gravemente ammalati, che richiedono una decompressione ventricolare cronica o con malattia rapidamente progressiva, si deve prendere in considerazione l'esecuzione di una biopsia meningea. Le attività del chirurgo, dell'anatomo-patologo, del microbiologo e del citologo devono essere coordinate in modo da ottenere un campione sufficiente per allestire le colture ed eseguire gli esami istologici e molecolari, compresi l'esame al microscopio elettronico e la PCR. L'accuratezza diagnostica della biopsia meningea può essere aumentata individuando le aree che assumono contrasto al-

la RM o alla TC. Grazie alle attuali tecniche di microchirurgia, buona parte delle meningi basali è accessibile attraverso una limitata craniotomia. In uno studio condotto alla Mayo Clinic e descritto da Cheng e collaboratori, la RM ha dimostrato un aumento del contrasto a livello meningeo nel 47% dei pazienti sottoposti a biopsia meningea; la biopsia delle zone che assumevano il contrasto è stata diagnostica nell'80% dei casi, mentre solo il 9% delle biopsie in zone che non assumevano il contrasto si è dimostrato risolutivo ai fini diagnostici. La sarcoidosi (31%) e le metastasi da adenocarcinoma (25%) sono state le condizioni patologiche identificate con maggiore frequenza nel corso di questo studio. In molte segnalazioni provenienti da Paesi diversi dagli Stati Uniti, la condizione patologica identificata più frequentemente è la tubercolosi.

APPROCCIO AI CASI DI DIFFICILE INTERPRETAZIONE In circa un terzo dei casi non si riesce a porre la diagnosi nonostante un attento esame del liquor e la ricerca di potenziali fonti di infezione al di fuori del sistema nervoso. L'identificazione di alcuni microrganismi con l'esame colturale può richiedere settimane. Nei casi di difficile interpretazione sono disponibili alcune opzioni, a seconda dell'estensione dei deficit clinici e della velocità di progressione. È opportuno attendere i risultati degli esami colturali se il paziente è asintomatico o i sintomi sono lievi e non progressivi. Sfortunatamente in molti casi ci si trova di fronte a un deterioramento neurologico progressivo, tale da richiedere un trattamento rapido. Si può ricorrere a una derivazione ventricolo-peritoneale per ridurre i sintomi legati all'idrocefalo, ma deve essere preso in considerazione il rischio di disseminazione di un eventuale processo infiammatorio non ancora diagnosticato in sede addominale.

Terapia empirica La diagnosi eziologica è essenziale poiché esiste una terapia specifica per buona parte degli agenti eziologici della meningite cronica; se non si interviene, tuttavia, è probabile che il danno al SNC e alle radici dei nervi cranici si estenda. È quindi possibile che si debba iniziare un trattamento empirico qualora le indagini diagnostiche non consentano di individuare l'agente causale. Generalmente negli Stati Uniti la terapia empirica comprende farmaci antimicobatterici, amfotericina per le infezioni fungine e glucocorticoidi per patologie infiammatorie non infettive. È molto importante instaurare una terapia mirata contro la tubercolosi in presenza di meningite linfocitica, in particolare se si riscontra un'ipoglicorrachia con paralisi dell'abducente e di altri nervi cranici, poiché in assenza di terapia questa malattia è fatale nell'arco di 4-8 settimane. Nella casistica della Mayo Clinic, l'approccio terapeutico empirico che si è dimostrato più utile era basato sulla somministrazione di glucocorticoidi piuttosto che di farmaci antitubercolari. La meningite carcinomatosa e quella linfomatosa possono essere inizialmente difficili da diagnosticare, ma col tempo la natura della malattia diviene evidente.

MENINGITE CRONICA NEL PAZIENTE IMMUNODEPRESSO

La meningite cronica non è infrequente nei pazienti con infezione da HIV. All'esordio si possono rilevare sfumati segni meningei associati a pleiocitosi e talvolta si osserva una meningite subclinica persistente. La toxoplasmosi si presenta comunemente come un ascesso intracranico e si può associare a meningite. Altre importanti cause di meningite cronica nei pazienti con AIDS sono le infezioni da *Cryptococcus, Nocardia, Candida* o altri funghi, la sifilide e il linfoma (Fig. 377-1). Nei pazienti immunodepressi, compresi quelli che assumono farmaci immunosoppressori e che non sono affetti da AIDS, devono essere prese in considerazione la toxoplasmosi, la criptococcosi, la nocardiosi e altre infezioni fungine come possibili cause di meningite cronica. A causa del rischio elevato di meningite cronica con sfumati segni clinici di irritazione meningea nei pazienti immunosoppressi, in caso di cefalea persistente o di alterazioni dello stato cognitivo di natura indefinita si dovrebbe eseguire l'esame del liquor.

BIBLIOGRAFIA

CAWS M et al: Role of IS6110-targeted PCR, culture, biochemical, clinical, and immunological criteria for diagnosis of tuberculous meningitis. J Clin Microbiol 38(9):3150, 2000

GILDEN DH et al: Herpesvirus infections of the nervous system. Nat Clin Pract Neurol 3:82, 2007

GLEISSNER B, CHAMBERLAIN MC: Neoplastic meningitis. Lancet Neurol 5:443, 2006

HALPERIN JJ et al: Practice parameter: Treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcomittee of the American Academy of Neurology. Neurology 69:91, 2007

LAN SH et al: Cerebral infarction in chronic meningitis: A comparison of tuberculous meningitis and cryptococcal meningitis. Q J Med 94(5):247, 2001

LILIANG PC et al: Use of ventriculoperitoneal shunts to treat uncontrollable intracranial hypertension in patients who have cryptococcal meningitis without hydrocephalus. Clin Infect Dis 34(12):E64, 2002

THURTELL MJ et al: Tuberculous cranial pachymeningitis. Neurology 68:298, 2007

378 Malattie da prioni

Stanley B. Prusiner, Bruce L. Miller

I *prioni* sono proteine infettive che causano degenerazione del sistema nervoso centrale (SNC). Le malattie da prioni sono causate da un'alterazione della conformazione della proteina; la più comune malattia da prioni è la malattia di Creutzfeldt-Jakob (*Creutzfeldt-Jakob disease*, CJD). La CJD si manifesta clinicamente con demenza e mioclonie e ha un andamento inesorabilmente progressivo che generalmente porta a morte entro un anno dall'esordio. La CJD colpisce preferenzialmente pazienti tra i 50 a i 75 anni; tuttavia, sono stati descritti casi in giovani di 17 anni come in anziani di 83 anni.

Nei mammiferi, i prioni si riproducono legandosi all'isoforma cellulare normale della *p*roteina *p*rionica (PrP^C) e stimolando la sua conversione nell'isoforma che causa la malattia (PrP^{Sc}). La PrP^C è ricca di α-eliche e ha un basso contenuto in foglietto β, mentre la PrP^{Sc} ha un contenuto minore di α-eliche e maggiore di foglietto β (Fig. 378-1). Questa transizione di α in β nella struttura della proteina prionica (PrP) è l'evento fondamentale alla base delle malattie prioniche (Tab. 378-1).

Sono emersi quattro nuovi concetti dallo studio dei prioni. 1) I prioni sono gli unici agenti patogeni privi di acido nucleico; tutti gli altri agenti infettivi possiedono genomi composti di RNA o DNA che guidano la sintesi della progenie. 2) Le malattie prioniche possono manifestarsi come malattie infettive, genetiche o sporadiche; nessun altro gruppo di malattie con una sola eziologia presenta uno spettro di manifestazioni cliniche così ampio. 3) Le malattie prioniche derivano da un accumulo di PrP^{Sc}, la cui conformazione differisce sostanzialmente da quella del suo precursore PrP^C. 4) PrP^{Sc} può esistere in una varietà di diverse conformazioni, ciascuna delle quali sembra specifica per uno specifico fenotipo di malattia. Non è noto

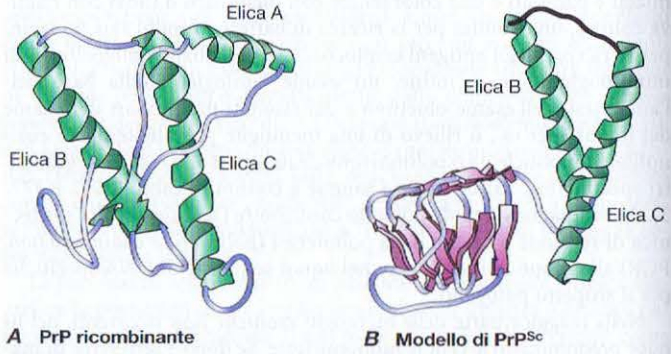


FIGURA 378-1 Strutture delle proteine prioniche. *A.* Struttura della PrP (90-231) ricombinante (rec) del criceto siriano alla RM. Presumibilmente la struttura dell'α-elica della recPrP (90-231) assomiglia a quella della PrP^C; recPrP (90-231) è vista dall'interfaccia, dove si pensa che la PrP^{Sc} si leghi alla PrP^C. Sono illustrate le α-eliche A (residui 144-157), B (172-193) e C (200-227). I nastri piani rappresentano i foglietti-β S1 (129-131) e S2 (161-163). (*Da:* SB Prusimer, *N Engl J Med* 344:1516, 2006; riproduzione autorizzata). ***B.*** Modello della struttura di PrP^{Sc}. La regione 90-160 è stata modellata con un'architettura a β-elica, mentre le eliche B e C COOH-terminali sono mantenute come nella PrP^C. (Disegno di C. Govaerts.)

TABELLA 378-1 GLOSSARIO DELLA TERMINOLOGIA DEI PRIONI

Prione	Particella *proteinacea infettiva* che manca di acido nucleico. I prioni sono composti in grande misura, se non totalmente, da molecole PrP^{Sc}. Possono causare lo scrapie in pecore e capre e le malattie neurodegenerative correlate negli esseri umani, come la malattia di Creutzfeldt-Jacob (CJD)
PrP^{Sc}	Isoforma della proteina prionica che causa la malattia. Questa proteina è la sola macromolecola identificabile nei preparati purificati dei prioni dello scrapie
PrP^{C}	Isoforma cellulare della proteina prionica. PrP^{C} è il precursore della PrP^{Sc}
PrP 27-30	Un frammento di PrP^{Sc} generato dalla troncatura della porzione NH_2-terminale mediante una digestione parziale con proteinasi K. PrP 27-30 mantiene l'infettività prionica e polimerizza in amiloide.
PRNP	Gene del PrP localizzato sul cromosoma umano 20
Bastoncello prionico	Aggregato di prioni composto principalmente da molecole PrP 27-30. Si forma mediante estrazione con detergente e proteolisi parziale del PrP^{Sc}. È indistinguibile morfologicamente e istochimicamente da molte amiloidi
Amiloide PrP	Amiloide contenente PrP nel cervello di animali o esseri umani con malattia prionica; spesso si accumula sotto forma di placche

come sia impartita alla PrP^{C} la specifica conformazione di una molecola PrP^{Sc} durante la replicazione prionica per produrre la PrP^{Sc} nascente con la stessa conformazione. Ancora non è chiaro quali fattori determinino dove sarà depositata nel SNC una particolare molecola di PrP^{Sc}.

SPETTRO DELLE MALATTIE PRIONICHE

La forma sporadica di CJD (sCJD) è la malattia prionica più comune nell'uomo. La sCJD rende conto dell'85% circa di tutti i casi di malattia prionica umana, mentre la forma ereditaria del 10-15% dei casi (Tab. 378-2). La CJD familiare (fCJD), la sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) e l'insonnia fatale familiare (*fatal familial insomnia*, FFI) sono tutte malattie prioniche ereditarie dominanti causate da mutazioni del gene PrP.

Sebbene le malattie prioniche infettive rappresentino meno dell'1% dei casi e l'infezione non sembri svolgere un ruolo importante nella storia naturale di queste malattie, la trasmissibilità dei prioni è un'importante caratteristica biologica. Si ritiene che il *kuru* della popolazione Fore della Nuova Guinea sia dovuto all'ingestione di materiale cerebrale di parenti morti durante i riti di cannibalismo. Con la cessazione di tali riti alla fine degli anni '50, il kuru è scomparso, con l'eccezione di pochi recenti casi che hanno avuto un periodo di incubazione di più di 40 anni. La CJD iatrogena (iCJD) sembra essere dovuta all'inoculazione accidentale di pazienti con prioni. La variante della CJD (vCJD) in adolescenti e giovani adulti in Europa deriva dell'esposizione a carne infetta di bestiame con encefalopatia spongiforme bovina (*bovine spongiform encephalopathy*, BSE).

Negli animali sono sei le malattie causate da prioni (vedi Tab. 378-2). Lo scrapie delle pecore e delle capre è il prototipo di malattia prionica. Si pensa che l'encefalopatia dei visoni, la BSE, l'encefalopatia spongiforme felina e l'encefalopatia esotica degli ungulati si sviluppino tutte dopo ingestione di cibi infetti da prioni. La BSE epidemica emerse in Gran Bretagna alla fine degli anni '80 e si dimostrò essere dovuta a cannibalismo industriale. Rimane ignoto se la BSE sia iniziata come un caso sporadico di BSE in una mucca o se sia cominciata dallo scrapie in una pecora. L'origine della malattia da deperimento cronico (*chronic wasting disease*, CWD), una malattia prionica endemica del cervo e dell'alce in alcune regioni del Nord America, non è certa.

EPIDEMIOLOGIA

La CJD è stata osservata in tutto il mondo. L'incidenza della sCJD è circa un caso per milione di abitanti e dunque è responsabile di circa 1 ogni 10 000 morti. Poiché la sCJD è una malattia neurodegenerativa età-dipendente ci si aspetta che la sua incidenza incrementi in maniera stabile con l'aumento del numero di anziani nella popolazione nei Paesi sviluppati e in via di sviluppo. Sebbene siano stati riportati molti "cluster" geografici di CJD, si è rilevato che ciascuno segrega con una mutazione del gene PrP. Privi di successo sono stati i tentativi di identificare l'esposizione comune a qualche agente eziologico, sia per i casi sporadici sia per quelli familiari. L'ingestione di carne di pecora e di capra affetta da scrapie non si è dimostrata, in studi epidemiologici, causa di CJD nell'uomo sebbene continuino speculazioni su questo potenziale ruolo di inoculazione. Di particolare interesse è il caso dei cacciatori di cervi che sviluppano la CJD, poiché è stato rilevato che più del 90% dei cervi selezionati in alcuni greggi da cacciagione sono portatori di prioni CWD. Rimane da chiarire se la malattia prionica nei cervi o nelle alci possa essere trasmessa alle mucche, alle pecore o direttamente all'uomo. Studi con criceti siriani dimostrano che può verificarsi l'infezione orale con prioni, ma il processo è inefficiente in confronto all'inoculazione cerebrale.

PATOGENESI

Le malattie prioniche umane sono state inizialmente classificate come malattie neurodegenerative a eziologia sconosciuta, sulla base delle modificazioni patologiche confinate al SNC. Con la trasmissione del kuru e della CJD alle scimmie antropomorfe, i ricercatori cominciarono a considerare queste malattie come malattie infettive del SNC causate da virus lenti. Anche se era ben definita la natura familiare di un sottogruppo di casi di CJD, il significato di questa osservazione divenne meno comprensibile con l'osservazione della trasmissione della CJD agli animali. Alla fine, il significato della CJD ereditaria divenne chiaro con la scoperta di mutazioni nel gene PRNP di questi pazienti. Il concetto attuale sulla natura del prione spiega come una malattia possa manifestarsi sia come malattia ereditaria sia come malattia infettiva. Soprattutto, il marchio comune di tutte le malattie da prioni, sia sporadiche, trasmesse in modo dominante, o acquisite da infezioni, è che coinvolgono il metabolismo aberrante della PrP.

La caratteristica principale che distingue i prioni dai virus è la scoperta che entrambe le isoforme di PrP sono codificate da un gene cromosomico. Nell'uomo, il gene della PrP è stato denominato *PRNP* ed è localizzato sul braccio corto del cromosoma 20. Una proteolisi parziale della PrP^{Sc} produce una molecola più piccola, resistente alla proteasi, di circa 142 aminoacidi, denominata PrP 27-30; alle stesse condizioni PrP^{C} è completamente idrolizzata (Fig. 378-2). In presenza di un detergente, la PrP 27-30 polimerizza in amiloide. Il bastoncello prionico formato da una proteolisi parziale e dall'estrazione con detergente è indistinguibile dai filamenti che si aggregano per formare placche di amiloide di PrP nel SNC. Sia i bastoncelli sia i filamenti di amiloide di PrP trovati nel tessuto cerebrale mostrano una morfologia ultrastrutturale simile e una birifrangenza verde-dorata dopo colorazione con rosso Congo.

Famiglie prioniche L'esistenza di ceppi o famiglie prioniche solleva la questione di come l'informazione biologica ereditabile possa essere trasmessa in una molecola diversa dall'acido nucleico. Varie famiglie di prioni sono state definite in base al periodo di incubazione e alla distribuzione dei va-

TABELLA 378-2 MALATTIE PRIONICHE

Malattia	Ospite	Patogenesi
Umana		
Kuru	Popolazione Fore	Infezione attraverso riti di cannibalismo
iCJD	Uomo	Infezione da hGH o innesti di dura madre contaminati da prioni
vCJD	Uomo	Infezione da prioni bovini
fCJD	Uomo	Mutazioni germinali del gene *PRNP*
GSS	Uomo	Mutazioni germinali del gene *PRNP*
FFI	Uomo	Mutazioni germinali del gene *PRNP* (D178N, M129)
sCJD	Uomo	Mutazione somatica o conversione spontanea di PrP^{C} in PrP^{Sc} (?)
sFI	Uomo	Mutazione somatica o conversione spontanea di PrP^{C} in PrP^{Sc} (?)
Animale		
Scrapie	Pecore, capre	Infezione in pecore geneticamente suscettibili
BSE	Bestiame	Infezione con mangime di carni e ossa contaminato da prioni
TME	Visone	Infezioni con prioni da pecore o bestiame
CWD	Mulo, cervo, alce	Sconosciuta
FSE	Gatti	Infezione con carne contaminata da prioni
Encefalopatia esotica degli ungulati	Antilope africana, nyala od oryx	Infezioni con mangime di carni e ossa contaminato da prioni

Abbreviazioni: BSE, encefalopatia spongiforme bovina; CJD, malattia di Creutzfeldt-Jakob; sCJD, CJD sporadica; fCJD, CJD familiare; iCJD, CJD iatrogena; nCJD, CJD nuova variante; CWD, malattia da deperimento cronico; FFI, insonnia fatale familiare; sFI, insonnia fatale sporadica; FSE, encefalopatia spongiforme felina; GSS, malattia di Gerstmann-Sträussler-Scheinker; hGH, ormone della crescita umano; TME, encefalopatia trasmissibile del visone.

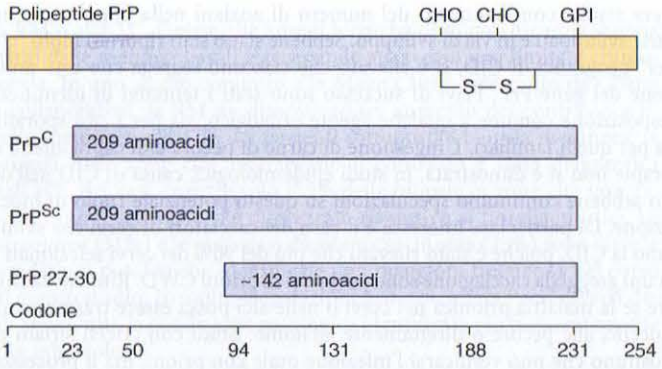


FIGURA 378-2 Isoforme della proteina prionica. Diagramma a barre della PrP di criceto siriano costituito da 254 aminoacidi. Dopo il processing dei terminali NH_2 e COOH sia la PrP^C che la PrP^{Sc} sono costituite da 209 residui. Dopo proteolisi limitata, il segmento NH_2-terminale di PrP^{Sc} viene troncato per formare la PrP 27-30 composta da circa 142 aminoacidi.

cuoli neuronali. In seguito si rilevò che i pattern di deposito della PrP^{Sc} erano correlati ai profili di distribuzione dei vacuoli, e questi pattern sono stati quindi utilizzati per caratterizzare le famiglie prioniche.

Una prova convincente che l'informazione famiglia-specifica è codificata nella struttura terziaria della PrP^{Sc} deriva dalla trasmissione a topi di due differenti malattie prioniche ereditarie umane che esprimono un transgene chimerico PrP umano-murino. Nell'insonnia fatale familiare (FFI) il frammento proteasi resistente di PrP^{Sc}, dopo deglicosilazione, ha una massa molecolare di 19 kDa, mentre nella CJD familiare e nella maggior parte delle malattie prioniche sporadiche è di 21 kDa (Tab. 378-3). È stato dimostrato che la differenza nella massa molecolare è dovuta a un differente sito di proteolisi a livello della porzione NH_2-terminale delle due molecole umane PrP^{Sc}, il che riflette differenti strutture terziarie. Queste distinte conformazioni erano previste, in quanto le sequenze aminoacidiche delle PrPs sono differenti.

Estratti da tessuto cerebrale di pazienti con FFI hanno trasmesso la malattia a topi che esprimevano un transgene chimerico PrP umano-murino e indotto la formazione di PrP^{Sc} di 19 kDa, mentre estratti da tessuto cerebrale di pazienti con fCJD e sCJD hanno prodotto PrP^{Sc} di 21 kDa nel topo che esprimeva lo stesso transgene. Al secondo passaggio, queste differenze furono mantenute, dimostrando che la PrP^{Sc} chimerica può esistere in due differenti conformazioni basate sulla misura dei frammenti resistenti alla proteasi, anche se la sequenza degli aminoacidi della PrP^{Sc} è invariata.

Questa analisi fu estesa quando furono identificati i pazienti con insonnia fatale sporadica (*sporadic fatal insomnia*, sFI). Sebbene non avessero una mutazione del gene *PRNP*, il fenotipo clinico e patologico era indistinguibile da quello di pazienti con FFI. Inoltre, la PrP^{Sc} di 19 kDa fu rinvenuta nel tessuto cerebrale e anche dopo trasmissione della malattia prionica a topi che esprimevano un transgene PrP chimerico umano-murino fu riscontrata la PrP^{Sc}. Queste scoperte indicano che il fenotipo della malattia è dettato dalla conformazione della PrP^{Sc} e non dalla sequenza aminoacidica. La PrP^{Sc} funge da stampo per la conversione della PrP^C nella nascente PrP^{Sc}. Nel passaggio dei prioni in topi che esprimevano un transgene PrP chimerico criceto-topo, un cambiamento nella conformazione PrP^{Sc} era accompagnato dall'emergere di un nuovo ceppo di prioni.

Nuovi ceppi prionici sono stati generati anche da PrP ricombinanti (rec) prodotte in batteri. In questi studi, la recPrP è stata polimerizzata in fibrille di amiloide e inoculata in topi transgenici che esprimevano livelli molto alti di PrP^C murina troncata; circa 500 giorni dopo i topi morivano di malattia prionica. Questi "prioni sintetici" erano molto più stabili rispetto a qualunque altro prione precedentemente isolato dall'animale o dall'uomo con malattie prioniche naturali. Sorprendentemente gli studi sui prioni sintetici e naturali indicano che il tempo di incubazione è direttamente proporzionale alla stabilità del prione. Con l'incremento della stabilità il tempo di incubazione aumenta; così, i prioni meno stabili si replicano più rapidamente. Questi studi mostrano anche che la PrP^{Sc} può adottare un continuum di stati conformazionali, ognuno dei quali codifica per un distinto fenotipo di tempo di incubazione.

Barriera di specie Gli studi sul ruolo delle strutture primarie e terziarie della PrP nella trasmissione delle malattie prioniche hanno suggerito nuove intuizioni nella patogenesi di queste malattie. La sequenza di aminoacidi della PrP codifica la specie del prione e il prione deriva la sequenza della sua PrP^{Sc} dall'ultimo mammifero nel quale è passato. Mentre la struttura primaria della PrP sembra essere il fattore più importante, se non il solo, nel determinare la struttura terziaria della PrP^C, la PrP^{Sc} sembra fungere da stampo nel determinare la struttura terziaria delle molecole PrP^{Sc} nascenti formate dalla PrP^C. A turno, la diversità prionica sembra essere iscritta nella conformazione della PrP^{Sc} e, quindi, le famiglie prioniche sembrano rappresentare le differenti strutture della PrP^{Sc}.

In generale, la trasmissione della malattia prionica da una specie all'altra è inefficiente, in quanto non tutti gli animali che sono stati inoculati per via intracerebrale sviluppano la malattia, e quelli che si ammalano lo fanno solo dopo un lungo periodo di incubazione, che può avvicinarsi alla vita media dell'animale. Questa "barriera di specie" alla trasmissione è correlata al grado di omologia tra la sequenza di aminoacidi della PrP^C nell'ospite inoculato e la PrP^{Sc} nell'inoculo prionico. L'importanza dell'omologia della sequenza tra la PrP dell'ospite e del donatore dimostra che la PrP^C interagisce direttamente con la PrP^{Sc} nel processo di conversione del prione.

MALATTIE PRIONICHE SPORADICHE ED EREDITARIE

Molte differenti condizioni potrebbero spiegare la comparsa della malattia da prioni sporadica. 1) La causa potrebbe essere una mutazione somatica che, quindi, segue una via simile a quella delle mutazioni della via germinale nella malattia ereditaria. In questa situazione, la PrP^{Sc} mutante deve essere capace di raggiungere il bersaglio costituito dalla PrP^C *wild type*, processo riconosciuto possibile per alcune mutazioni ma meno probabile per altre. 2) Alternativamente, la barriera di attivazione che separa la PrP^C *wild type* dalla PrP^{Sc} potrebbe essere superata in rare occasioni, quando si considera il contesto della popolazione. La maggior parte dei soggetti sembra essere risparmiata, mentre la presentazione negli anziani si riscontrerebbe con un'incidenza di circa 1 su un milione. 3) Un'altra condizione potrebbe essere la presenza di PrP^{Sc} a bassissimi livelli in alcune cellule normali, dove svolgerebbe alcune funzioni importanti anche se ancora sconosciute. Il livello della forma PrP^{Sc} in tali cellule è probabilmente talmente basso da non poter essere riscontrato con test biochimici. Secondo questa ipotesi, in alcuni stati metabolici alterati il meccanismo cellulare di depurazione dalla PrP^{Sc} risulterebbe compromesso e la quota di PrP^{Sc} formata potrebbe eccedere la capacità cellulare di depurazione. Questo terzo possibile meccanismo è interessante, dal momento che suggerisce che la PrP^{Sc} non sia solo una proteina ripiegata in modo anomalo, come supposto dal primo e dal secondo meccanismo, ma una proteina ripiegata in modo alternativo con una precisa funzione. Inoltre, la moltitudine di stati conformazionali che la PrP^{Sc} può adottare, come precedentemente descritto, suggerisce la possibilità che la PrP^{Sc} o un'altra proteina simile a quella prionica possa funzionare in un processo come la memoria a breve termine in cui l'immagazzinamento delle informazioni avviene in assenza di neosintesi proteica.

Più di trenta differenti mutazioni, che comportano sostituzioni non conservative nel gene *PRNP*, sono state associate a malattie prioniche umane ereditarie. Mutazioni missenso ed espansioni nelle regioni ripetute del gene dell'octapeptide sono responsabili di forme familiari di malattie prioniche. Cinque differenti mutazioni del gene *PRNP* sono state correlate geneticamente alle malattie prioniche ereditarie.

Sebbene il fenotipo possa variare enormemente all'interno di una stessa famiglia, fenotipi specifici tendono a essere osservati con certe mutazioni. Un fenotipo clinico indistinguibile dalla tipica CJD sporadica è di solito asso-

TABELLA 378-3 FAMIGLIE DISTINTE DI PRIONI GENERATE IN SOGGETTI CON MALATTIE PRIONICHE EREDITARIE E TRASMESSE A TOPI TRANSGENICI[a]

Inoculo	Specie ospiti	Genotipo PrP dell'ospite	Tempo di incubazione [giorni ± SEM (n/n_0)]	PrP^{Sc} (kDa)
Nessuno	Uomo	FFI(D178N, M129)	–	19
FFI	Topo	Tg(MHu2M)	206 ± 7 (7/7)	19
FFI→Tg(MHu2M)	Topo	Tg(MHu2M9)	136 ± 1 (6/6)	19
Nessuno	Uomo	fCJD(E200K)	–	21
fCJD	Topo	Tg(MHu2M)	170 ± 2 (10/10)	21
fCJD→Tg(MHu2M)	Topo	Tg(MHu2M)	167 ± 3 (15/15)	21

[a] I topi Tg(MHu2M) esprimono un gene PrP chimerico umano-murino.
Nota: Il fenotipo clinico-patologico è determinato dalla conformazione di PrP^{Sc}, in accordo con i risultati della trasmissione dei prioni umani da pazienti con insonnia fatale familiare (FFI) a topi transgenici. fCJD, malattia di Creutzfeldt-Jakob familiare.

ciato a sostituzione a livello dei codoni 180, 183, 200, 208, 210 e 232. Sostituzioni ai codoni 102, 105, 117, 198 e 217 sono associate con la variante GSS di malattia prionica. La sequenza PrP normale umana contiene cinque ripetizioni di otto sequenze peptidiche. Le inserzioni da due a nove ripetizioni extra di octapeptidi sono associate frequentemente a fenotipi variabili che oscillano da una condizione indistinguibile da quella della CJD sporadica fino a una demenza lentamente progressiva della durata di molti anni o a una malattia a esordio in età giovanile simile al morbo di Alzheimer. Una mutazione al codone 178, con sostituzione di un residuo di asparagina con un residuo di acido aspartico, produce l'FFI se una molecola di metionina è codificata al residuo polimorfico 129 sullo stesso allele. La forma tipica della CJD si sviluppa se un residuo di valina è codificato alla posizione 129 dello stesso allele.

POLIMORFISMI DEL GENE *PRNP* UMANO

I polimorfismi influenzano la suscettibilità alle forme sporadica, ereditaria e infettiva della malattia prionica. Il polimorfismo metionina/valina in posizione 129 non solo modula l'età di insorgenza di alcune malattie prioniche ereditarie, ma determina anche il fenotipo clinico. La scoperta che l'omozigosi al codone 129 predispone alla sCJD depone a favore di un modello di produzione prionica che favorisce le interazioni di PrP tra proteine omologhe.

La sostituzione del residuo basico di lisina in posizione 218 nella PrP del topo produce un'inibizione dominante negativa della replicazione della proteina prionica nei topi transgenici. La stessa lisina in posizione 219 nella PrP umana è stata riscontrata nel 12% della popolazione giapponese, che sembra essere resistente alla malattia da prioni. Un'inibizione dominante negativa della replicazione della proteina prionica è stata riscontrata anche con la sostituzione del residuo basico di arginina nel codone 171; le pecore con residuo di arginina sono resistenti al prione dello scrapie, ma suscettibili ai prioni della BSE inoculati nell'encefalo.

MALATTIE INFETTIVE PRIONICHE

MALATTIA DI CREUTZFELDT-JACOB IATROGENA

La trasmissione accidentale della CJD all'uomo sembra verificarsi con il trapianto di cornea, con l'impianto di elettrodi per l'elettroencefalogramma (EEG) contaminati, o mediante procedure chirurgiche. Cornee da donatori con CJD non diagnosticata sono state trapiantate a riceventi apparentemente sani che hanno sviluppato CJD dopo lunghi periodi di incubazione. Gli stessi elettrodi EEG impropriamente decontaminati, che avevano causato CJD in due giovani pazienti con epilessia intrattabile, causarono CJD in uno scimpanzé di 18 mesi dopo il loro impianto sperimentale.

Procedure chirurgiche potrebbero avere portato all'inoculazione accidentale di prioni in pazienti durante l'intervento, presumibilmente perché alcuni strumenti o apparecchiature utilizzate nel trattamento operatorio erano state contaminate da un paziente con CJD sottoposto precedentemente a un intervento chirurgico. Sebbene l'epidemiologia di questi studi sia altamente suggestiva, non esiste alcuna prova che tali episodi si siano realmente verificati.

Innesti di dura madre Sono stati registrati più di 160 casi di CJD dopo impianti di innesti di dura madre. Si ritiene che tutti gli innesti siano stati forniti da una singola casa produttrice le cui procedure atte a inattivare i prioni umani erano inadeguate. Si è registrato un caso di CJD dopo riparazione di una perforazione timpanica con innesto pericardico.

Terapia con ormone della crescita umano e gonadotropine ipofisarie La possibilità di trasmissione della CJD da preparati di ormone della crescita umano (*human growth hormone*, hGH) contaminati, derivati da ipofisi, è stato scoperto per il verificarsi di eventi cerebellari fatali con demenza in più di 120 pazienti di età compresa tra 10 e 41 anni. Questi pazienti avevano ricevuto iniezioni di hGH ogni 2-4 giorni per 4-12 anni. Sulla presunzione che tali pazienti abbiano sviluppato la CJD in seguito a iniezioni di hGH contaminato da prioni, il possibile periodo di incubazione varia da 4 a 30 anni. Anche se numerosi studi depongono per l'efficacia dell'inattivazione dei prioni nei preparati di hGH da ipofisi umana mediante urea 6 *M*, è improbabile che tale protocollo continuerà a essere usato per purificare l'ormone, essendo disponibile hGH ricombinante. Si sono verificati quattro casi di CJD in donne sottoposte a terapia con gonadotropina ipofisaria umana.

VARIANTE DELLA MALATTIA DI CREUTZFELDT JACOB

La ristretta distribuzione geografica e la cronologia dei casi di forma variante di CJD (vCJD) accrescono la possibilità che la BSE da prioni si trasmetta all'uomo attraverso il consumo di carni bovine infette. Degli oltre 190 casi di vCJD registrati, più del 90% si sono verificati in Gran Bretagna. La vCJD è stata anche riportata in persone che hanno vissuto o sono nate in Francia, Irlanda, Italia, Olanda, Portogallo, Spagna, Arabia Saudita, Stati Uniti, Canada e Giappone.

Poiché il numero di casi di vCJD è ancora limitato non è possibile decidere se siamo di fronte all'inizio di un'epidemia di una malattia prionica in Europa, simile a quella vista per la BSE e il kuru, o se il numero di casi di vCJD rimarrà basso. Quello che è certo è che si dovrebbe prevenire l'entrata nella catena alimentare umana di carne contaminata dai prioni.

La più chiara evidenza che la vCJD è causata dai prioni dell'encefalopatia bovina spongiforme si è ottenuta con esperimenti su modelli murini che esprimevano il gene della PrP bovina. Sia i prioni causa dell'encefalopatia spongiforme bovina che i prioni causa della vCJD erano trasmessi con successo ai topi transgenici con un periodo di incubazione simile. A differenza dei prioni della forma sporadica di CJD, i prioni della forma variante non trasmettevano in maniera effciciente la malattia nei topi che esprimevano una chimera della PrP transgenica umana/murina. Precedenti studi effettuati con topi non transgenici avevano suggerito che la vCJD e l'encefalopatia spongiforme bovina potessero derivare dalla stessa fonte perché in seguito all'inoculazione la malattia si trasmetteva con un periodo di incubazione simile, in entrambi i casi molto lungo.

I tentativi di determinare l'origine dei prioni della vCJD e dell'encefalopatia spongiforme bovina si sono basati su studi nei topi, alcuni dei quali sono stati già descritti, come anche su studi sulla conformazione e sullo stato di glicosilazione della PrP^{Sc}. Un'ipotesi suggerisce che una particolare conformazione della PrP^{Sc} bovina era stata selezionata per la sua forte resistenza al calore durante i processi di lavorazione per poi essere successivamente ri-selezionata molte volte perché lo stesso bestiame infettato dall'ingestione di mangime, costituito da carni e ossa contaminate, veniva a sua volta macellato e usato per produrre altri mangimi.

NEUROPATOLOGIA

Spesso i cervelli dei pazienti con CJD non presentano anomalie evidenti a un esame superficiale. I pazienti che sopravvivono per diversi anni hanno gradi variabili di atrofia cerebrale.

All'esame microscopico, le caratteristiche patologiche della CJD sono la degenerazione spongiforme e la gliosi astrocitica. La mancanza di una risposta infiammatoria nella CJD e nelle altre malattie prioniche è una caratteristica patologica importante di queste malattie degenerative. La degenerazione spongiforme è caratterizzata da molti vacuoli di 1-5 μm nel neuropilo tra le cellule nervose. Generalmente, i cambiamenti spongiformi si verificano nella corteccia cerebrale, nel putamen, nel nucleo caudato, nel talamo e nello strato molecolare del cervelletto. La gliosi astrocitica è una caratteristica costante ma non specifica delle malattie prioniche. Si è riscontrata un'ampia proliferazione degli astrociti fibrosi in tutta la sostanza grigia di cervelli infettati con prioni CJD. I processi astrocitici, riempiti di filamenti gliali, formano una rete estesa.

Placche amiloidi sono state riscontrate in circa il 10% di casi di CJD. Prioni di CJD purificati di uomini e animali mostrano le caratteristiche ultrastrutturali e istochimiche dell'amiloide quando trattati con detergenti durante proteolisi limitata. Nel primo passaggio da alcuni casi di CJD in soggetti giapponesi, sono state trovate placche di amiloide nel cervello di topi. Queste placche si colorano con antisieri contro la PrP.

Le placche di amiloide nella GSS sono morfologicamente distinte da quelle osservate nel kuru e nello scrapie. Queste placche sono costituite da un *core* centrale denso di amiloide, circondato da globuli più piccoli di amiloide. Dal punto di vista ultrastrutturale, sono formate da una rete fibrillare a raggiera, composta da fibrille di amiloide, con scarsa o nulla degenerazione neuronale. Le placche possono essere distribuite in tutto il cervello, ma si ritrovano più frequentemente nel cervelletto. Sono spesso localizzate vicino ai vasi sanguigni. L'angiopatia congofila è stata osservata in alcuni casi di GSS.

Nella vCJD, una caratteristica tipica è la presenza di "placche floride". Queste sono costituite da un core centrale di amiloide PrP circondato da vacuoli, con morfologia che ricorda i petali di un fiore.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Sintomi prodromici non specifici si osservano in circa un terzo dei pazienti con CJD e possono includere affaticamento, disturbi del sonno, perdita di peso, malessere e dolore mal definito. La maggior parte dei pazienti con CJD presenta deficit delle funzioni corticali superiori. Questi deficit progrediscono nel corso di settimane o mesi verso uno stato di demenza avanzata, caratterizzata da perdita di memoria, difficoltà di giudizio e declino in tutti gli ambiti della funzione intellettiva. Alcuni pazienti presentano anche disturbi visivi, andatura cerebellare e disturbi di coordinazione. Frequente-

mente i disturbi cerebellari sono rapidamente seguiti da demenza progressiva. I disturbi visivi spesso cominciano con visione offuscata e acuità visiva ridotta, seguita rapidamente da demenza.

Altri sintomi e segni includono: disfunzioni extrapiramidali che si manifestano come rigidità, faccia a "maschera" o movimenti coreoatetosici; segni piramidali (di solito modesti), crisi epilettiche (di solito motorie) e meno comunemente ipoestesia; paralisi sopranucleare dello sguardo; atrofia ottica; segni vegetativi quali cambiamenti di peso, temperatura elevata, sudorazione o alterazioni del ciclo mestruale.

Mioclono La maggior parte dei pazienti con CJD (circa il 90%) manifesta mioclono, che compare in diversi momenti della malattia. A differenza di altri movimenti involontari, il mioclono persiste durante il sonno. È frequente il mioclono da sobbalzo per stimoli sonori o luminosi. È importante sottolineare che questo disturbo non è specifico né limitato alla CJD. La demenza associata a mioclono può essere dovuta a malattia di Alzheimer (vedi Cap. 365), a encefalite criptococcica (vedi Cap. 195) o alla epilessia mioclonica di Unverricht-Lundborg (vedi Cap. 363).

Decorso clinico Nei casi documentati di trasmissione accidentale di CJD all'uomo, un periodo di incubazione di 1,5-2 anni precedeva lo sviluppo delle manifestazioni cliniche. La maggior parte dei pazienti con CJD vive da 6 a 12 mesi dopo l'esordio dei segni e dei sintomi clinici, mentre alcuni vivono fino a 5 anni.

DIAGNOSI

Il quadro di demenza, mioclono e onde elettriche periodiche a 1 ciclo al secondo, in un paziente di 60 anni apiretico, generalmente indica CJD. Le anomalie cliniche nella CJD sono confinate al SNC. Febbre, elevata velocità di sedimentazione, leucocitosi ematica o pleiocitosi liquorale dovrebbero portare il medico a considerare altre eziologie per spiegare la disfunzione del SNC del paziente.

Variazioni nel decorso tipico della CJD si evidenziano in alcune forme ereditarie e trasmesse della malattia. La fCJD ha una più precoce età di insorgenza rispetto alla sCJD. Nella GSS, l'atassia è una caratteristica fondamentale all'esordio, mentre la demenza si manifesta più tardi nel corso della malattia. La GSS può manifestarsi più precocemente della CJD (età media 43 anni) e tipicamente presenta una progressione più lenta rispetto a quest'ultima; la morte di solito si verifica entro 5 anni dall'esordio. La FFI è caratterizzata da insonnia e disautonomia; la demenza si manifesta solo nella fase terminale delle malattia. Sono stati identificati casi sporadici rari. La vCJD ha un decorso clinico inusuale, con sintomi prodromici di tipo psichiatrico che possono includere allucinazioni visive e atassia precoce, mentre una franca demenza di solito è un segno tardivo.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Molte patologie possono simulare, a un esame superficiale, la CJD. La demenza a corpi di Lewy (vedi Cap. 365) è la patologia che più frequentemente viene scambiata per la CJD. Può presentarsi in maniera subacuta con delirium, mioclonie e tratti extrapiramidali. Altre malattie neurodegenerative da considerare includono la malattia di Alzheimer, la demenza frontotemporale, la paralisi sopranucleare progressiva, la lipofuscinosi coroide (vedi Cap. 365) e l'epilessia mioclonica a corpi di Lafora (vedi Cap. 363). L'assenza di anomalie alla RM in diffusione o FLAIR è in genere in grado di distinguere queste condizioni dementigene dalla CJD.

L'encefalopatia di Hashimoto, che si presenta come un'encefalopatia subacuta progressiva con mioclonie e complessi trifasici all'EEG, dovrebbe essere esclusa in ogni caso di CJD sospetta. Viene diagnosticata sulla base del riscontro di alti titoli plasmatici di anticorpi anti-tireoglobulina o anti-perossidasi tiroidea (antimicrosomiali) e migliora dopo trattamento steroideo. Al contrario di quanto avviene nella CJD, nell'encefalopatia di Hashimoto sono caratteristiche le fluttuazioni di gravità.

Le vasculiti intracraniche (vedi Cap. 319) possono riprodurre almeno metà di tutti i sintomi e i segni associati alla CJD, talora in assenza di anomalie sistemiche. Il mioclono è eccezionale nelle vasculiti cerebrali ma le crisi focali possono confondere il quadro. Cefalea importante, assenza di mioclono, cambiamenti dei deficit "a gradini", alterazioni liquorali e modificazioni focali della sostanza bianca alla RM o anomalie angiografiche sono tutti fattori che depongono per una vasculite.

Anche le sindromi paraneoplastiche, in particolare l'encefalite limbica e quella corticale, possono simulare la CJD. In molti di questi pazienti la demenza appare prima della diagnosi del tumore e in alcuni non si riscontra mai nessun tumore. Il riscontro degli anticorpi paraneoplastici è spesso l'unico modo per distinguere questi casi dalla CJD.

Altre malattie che possono simulare la CJD includono la neurosifilide (vedi Cap. 162), la demenza da AIDS (vedi Cap. 182), la leucoencefalopatia multifocale progressiva (vedi Cap. 376), la panencefalite sclerosante subacuta, la panencefalite progressiva da rosolia, l'encefalite da herpes simplex, i tumori intracranici diffusi (gliomatosi cerebri; vedi Cap. 374), l'encefalopatia anossica, la demenza da dialisi, l'uremia, l'encefalopatia epatica e l'intossicazione da litio o da bismuto.

INDAGINI DI LABORATORIO

I soli test diagnostici specifici per la CJD e le altre malattie umane dei prioni sono quelli che misurano la PrP^{Sc}. Il metodo più utilizzato impiega una proteolisi limitata che genera PrP 27-30 che viene rilevata con saggio immunologico dopo denaturazione. Il saggio immunologico conformazione-dipendente si basa su epitopi immonoreattivi che vengono esposti in PrP^{C}, ma soppressi in PrP^{Sc}. Questo esame estremamente sensibile è di tipo quantitativo, ed è probabile che esso trovi ampia applicazione nel rilievo dei prioni sia nella diagnosi ante-mortem che in quella post-mortem. Se non viene compiuto alcun tentativo di misurare la PrP^{Sc}, ma alla biopsia viene riscontrata la costellazione di reperti patologici solitamente presenti nella CJD, allora la diagnosi è ragionevolmente sicura (vedi sopra, "Neuropatologia"). Poiché la PrP^{Sc} non è uniformemente distribuita nel SNC, la sua apparente assenza in un campione limitato come una biopsia non esclude una malattia prionica. In sede autoptica dovrebbero essere prelevati campioni di tessuto cerebrale sufficienti sia per il saggio immunologico di PrP^{Sc}, preferibilmente eseguito con tecniche di CID (*conformation-dependent immunoassay*), sia per gli studi di immunoistochimica sulle sezioni di tessuto.

Per stabilire la diagnosi di malattia sCJD o di malattia da prioni familiare, è necessario il sequenziamento del gene *PRNP*. Il riscontro della sequenza *wild-type* del gene permette la diagnosi di sCJD se non vi è all'anamnesi alcun dato che suggerisca l'esposizione a una fonte esogena di prioni. L'identificazione della mutazione nella sequenza del gene *PRNP* codificante una sostituzione aminoacidica non conservativa depone a favore di una forma familiare di malattia da prioni.

La TC può essere normale o mostrare atrofia corticale. La RM è utile per distinguere la sCJD dalla maggior parte delle altre condizioni patologiche. Alle sequenze FLAIR e a quelle pesate in diffusione il 90% circa dei pazienti mostra un incremento dell'intensità di segnale a livello dei gangli della base e della corteccia (fenomeno del "ribboning"; Fig. 378-3). Questo quadro non si osserva nelle altre malattie neurodegenerative, ma si riscontra in rari casi di encefaliti virali, sindromi paraneoplastiche o crisi comiziali. Quando il tipico pattern di RM è compatbile con il quadro clinico, la diagnosi è facilitata. A ogni modo, alcuni casi di sCJD non mostrano questo quadro caratteristico e sono ancora necessari altri approcci diagnostici precoci.

Il liquido cefalorachidiano è quasi sempre normale, ma può mostrare un incremento delle proteine e, raramente, lieve pleiocitosi. Sebbene la proteina 14-3-3 sia elevata nel liquor di alcuni pazienti con CJD, aumenti simili si sono riscontrati in altre malattie; questo aumento non è pertanto specifico.

FIGURA 378-3 RM pesata in T2 (FLAIR) che mostra iperintensità corticale in un paziente affetto da CJD sporadica. Tale cosiddetto "ribboning" corticale insieme con l'aumento dell'intensità a livello dei gangli della base nelle sequenze in T2 o pesate in diffusione aiuta nella diagnosi di CJD.

L'EEG è spesso utile nella diagnosi di CJD, sebbene solo circa il 60% dei pazienti mostri il pattern caratteristico. Durante la fase precoce della CJD, l'EEG è in genere normale o mostra solo un'attività theta sparsa. Nei casi più avanzati si rilevano scariche rapide trifasiche e polifasiche, ripetitive e ad alto voltaggio, ma in molti casi la loro presenza è transitoria. La presenza di queste scariche periodiche stereotipate, di durata inferiore a 200 ms, che si verificano ogni 1 o 2 secondi, rendono più agevole la diagnosi di CJD. Questa attività diffusa è frequentemente, ma non sempre, simmetrica; può esservi una predominanza di lato per quanto concerne l'ampiezza. A mano a mano che la CJD progredisce, il normale ritmo di fondo diventa frammentario e più lento.

CURA DEI PAZIENTI CON MALATTIA DI CREUTZFELDT-JAKOB

È importante sottolineare che anche se la CJD non è una malattia contagiosa, è tuttavia trasmissibile. Sebbene il rischio di inoculazione accidentale per areosol sia molto basso, le procedure che producono aerosol dovrebbero essere eseguite in cabine di sicurezza. Misure di sicurezza di secondo livello e attrezzature di contenimento sono raccomandate dai Centers for Control and Prevention e dai National Institutes of Health.* Il problema principale nell'assistere i pazienti con CJD è l'infezione accidentale del personale sanitario mediante aghi o ferite. La possibile trasmissione del contagio attraverso l'aria non è mai stata documentata. Gli aghi per l'elettroencefalogramma e l'elettromiografia non devono essere riutilizzati dopo avere eseguito esami su pazienti con CJD.

Non vi è alcuna ragione per cui anatomopatologi o personale tecnico debbano rifiutarsi di eseguire autopsie a pazienti con diagnosi clinica di CJD. Le pratiche microbiologiche standard qui descritte, associate alle raccomandazioni specifiche per la decontaminazione, sembrano essere adeguate per trattare il paziente con CJD e maneggiare i campioni infetti.

DECONTAMINAZIONE DAI PRIONI DELLA MALATTIA DI CREUTZFELDT-JAKOB

I prioni sono estremamente resistenti alle comuni procedure di inattivazione e vi è disaccordo sulle condizioni ottimali per la sterilizzazione. Anche se alcuni ricercatori consigliano di trattare i materiali contaminati con CJD una sola volta con 1 *N* di NaOH a temperatura ambiente, noi riteniamo tale procedura inadeguata per la sterilizzazione dai prioni e raccomandiamo il trattamento in autoclave a 132 °C per 5 ore o quello con 2 *N* di NaOH per diverse ore. Il termine *sterilizzazione* implica la completa distruzione dei prioni; qualsiasi infettività residua può essere pericolosa. Studi recenti hanno mostrato come i prioni della sCJD si leghino alle superfici di acciaio inossidabile e siano resistenti all'inattivazione mediante autoclave a 134 °C per 2 ore; l'esposizione dei prioni legati a una soluzione detergente acida prima dell'autoclavaggio li rende suscettibili all'inattivazione.

PREVENZIONE E TERAPIA

Non esiste alcuna terapia efficace per la prevenzione o la cura della CJD. La scoperta che le fenotiazine e le acrinidine inibiscono la formazione di PrP^{Sc} nelle cellule in coltura ha portato a condurre studi clinici sulla quinacrina nei pazienti con questa malattia. Anche se la quinacrina sembra rallentare il declino in alcuni pazienti, non è stata osservata alcuna guarigione. Nei topi *wild-type* il trattamento con la quinacrina non è risultato efficace. Studi recenti indicano che l'inibizione del sistema di trasporto della glicoproteina P (Pgp) determina un sostanziale incremento dei livelli di quinacrina nel cervello dei topi. Rimane tuttora da stabilire se tale approccio possa essere utilizzato per trattare la CJD.

Come le acridine, gli anticorpi anti-PrP hanno dimostrato di poter eliminare la PrP^{Sc} nelle cellule in coltura. Inoltre, tali anticorpi, se somministrati al topo tramite iniezione o prodotti da un trasgene, si sono dimostrati efficaci nella prevenzione della malattia da prioni quando i prioni venivano introdotti per via periferica o inoculati per via intraperitoneale. Sfortunatamente, tali anticorpi si sono dimostrati inefficaci nei topi in cui il prione era stato inoculato direttamente nell'encefalo. Molti farmaci, tra cui il pentosan polifosfato e i derivati delle porfirine, ritardano l'esordio della malattia nei topi in cui il prione viene inoculato nell'encefalo, se somministrati intracerebralmente, iniziando subito dopo l'inoculazione.

Il tentativo di produrre farmaci *structure-based* che agiscano sui meccanismi di inibizione dominante negativa della formazione dei prioni ha reso disponibili molti agenti promettenti, come i composti di quinacrina modificata, che sono molto più potenti della molecola madre. Rimane da stabilire se l'aumento di efficacia di queste piccole molecole potrà essere la base di partenza per lo sviluppo di nuove terapie per altre malattie degenerative, inclusa la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson e la sclerosi laterale amiotrofica.

Nota: SBP ha un interesse finanziario nella InPro Biotechnology, Inc.

BIBLIOGRAFIA

PRUSINER SB: Prions, in *Fields Virology*, 5th ed., DM Knipe, PM Howley (eds.), Philadelphia, Pennsylvania, Lippincott Williams & Wilkins, 2007, pp 3059–3092

SAFAR JG et al: Diagnosis of human prion disease. Proc Natl Acad Sci USA 102:3501, 2005

WILL RG et al: Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 47:575, 2000

* In Italia dall'Istituto Superiore di Sanità. [*N.d.C.*]

SEZIONE 3 MALATTIE DEI NERVI E DEI MUSCOLI

379 Neuropatie periferiche

Vinay Chaudhry

Il termine *neuropatie periferiche* descrive i disturbi dei nervi periferici, comprendendo le radici nervose dorsali e ventrali; i gangli delle radici dorsali; i plessi brachiale e lombosacrale; i nervi cranici (fatta eccezione per il I e il II); e altri nervi sensitivi, motori, autonomici o misti; il termine *periferiche* indica che il disturbo è localizzato al di fuori del sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale). Le neuropatie periferiche colpiscono ~2-8% dei soggetti adulti; l'incidenza aumenta con l'età. La valutazione comincia con l'anamnesi che si focalizza sul decorso temporale della malattia, i sintomi, le condizioni mediche che possono predisporre alla neuropatia (per es., diabete mellito, connettiviti, carenze nutrizionali), l'esposizione a tossine (farmaci o ambientali) e sull'anamnesi familiare. L'esame obiettivo valuta la funzione delle fibre sensitive di piccolo calibro (dolore e temperatura), di grosso calibro (vibrazione, propriocezione, cambiamenti dei riflessi) e/o i nervi motori (ipostenia). La distribuzione dei cambiamenti sensitivi, motori e dei riflessi determina se la neuropatia è asimmetrica o simmetrica. Gli studi elettrodiagnostici aiutano nella classificazione delle neuropatie in una delle tre principali categorie: assonali, demielinizzanti o neuronali. A questo punto vengono eseguiti test strumentali mirati in base all'anamnesi, l'esame obiettivo e gli studi elettrodiagnostici. Una causa sottostante può essere identificata in ~75% delle neuropatie.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Neuropatia periferica

Un approccio per gradi è mostrato nella figura 379-1. Inizialmente bisognerebbe tentare di rispondere alle seguenti domande:

1. *Si tratta di una neuropatia periferica?* I sintomi iniziali di una neuropatia periferica sono spesso intermittenti e l'esame obiettivo può essere normale. I pazienti possono presentarsi con sintomi positivi e/o negativi (Tab. 379-1). Nella maggior parte dei casi i sintomi sensitivi precedono quelli motori. Le neuropatie a carico delle fibre di piccolo calibro spesso si presentano con disestesie e parestesie, termini usati in maniera intercambiabile per descrivere sensazioni po-

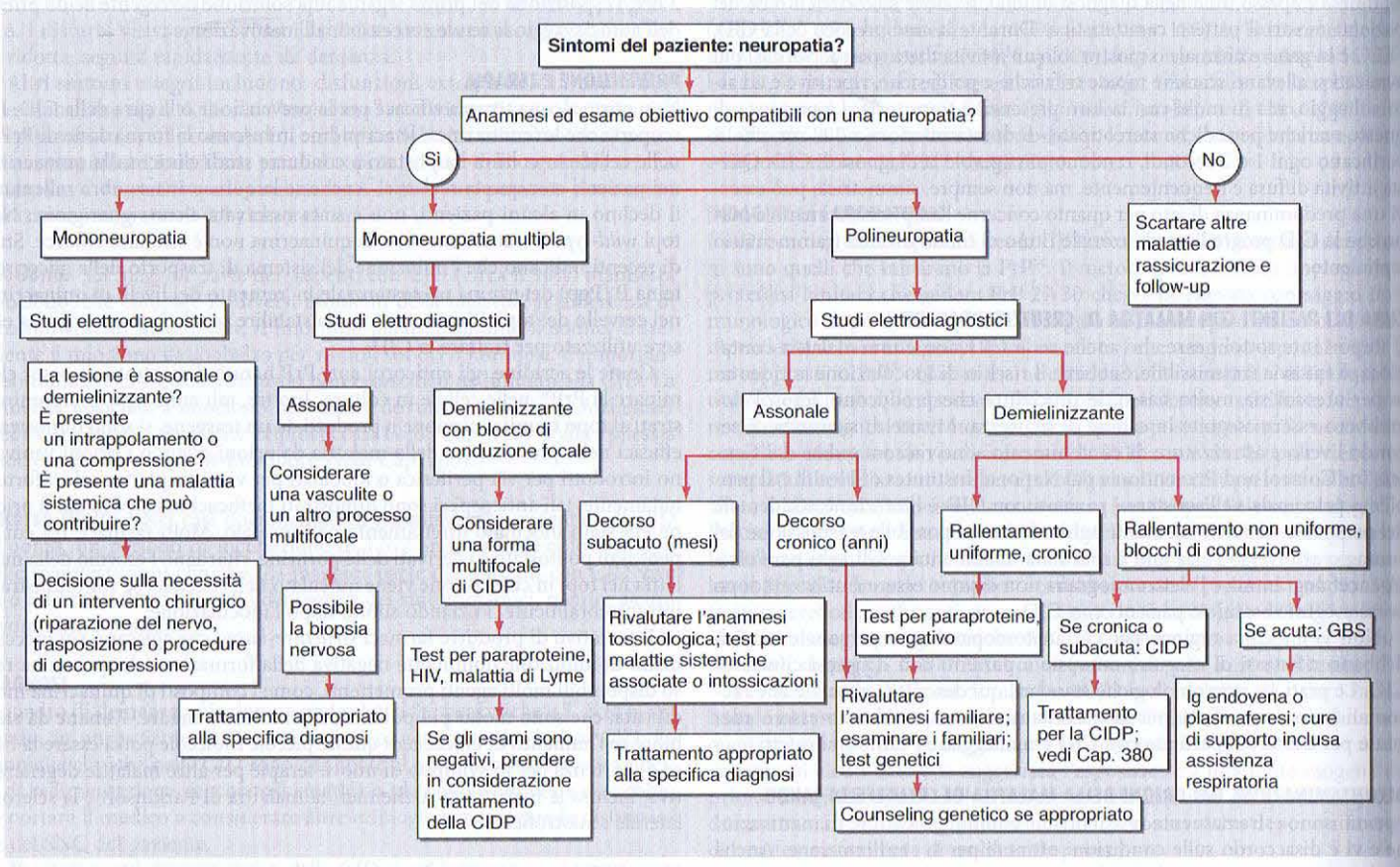


FIGURA 379-1 Approccio alla valutazione di una neuropatia periferica. CIDP, poliradicolopatia infiammatoria demielinizzante cronica; GBS, sindrome di Guillain-Barré; Ig, immunoglobuline.

co piacevoli, insolite o anormali, quali il bruciore o il dolore tagliente, sensazioni tipo scossa elettrica, solletico, formicolii, sensazioni tipo punture, come nel caso di un arto che si addormenta, o di tipo crampiforme (Cap. 25). Le neuropatie delle fibre di grosso calibro possono presentarsi con sensazione di addormentamento, solletico o alterazioni della marcia (atassia sensitiva). Nella maggior parte dei casi le sensazioni anomale originano nelle dita dei piedi e ascendono in senso prossimale agli arti inferiori secondo una distribuzione "a calza". Solo quando le anomalie sensitive raggiungono il livello del ginocchio o delle cosce i sintomi appaiono alle mani, producendo un pattern lunghezza-dipendente o "a calze e guanti". Le parestesie che cominciano a livello di una mano suggeriscono una neuropatia da intrappolamento come una sindrome del tunnel carpale.

I sintomi motori in genere presentano un esordio più tardivo rispetto a quelli sensitivi. Nelle neuropatie ereditarie di lunga durata, i pazienti si possono presentare con ipostenia isolata a livello dei piedi senza sintomi sensitivi; i riflessi achillei, i riflessi osteotendinei più distali sono invariabilmente assenti. Quando confrontati con un pattern lunghezza-dipendente di sintomi sensitivi, la diagnosi di neuropatia periferica non è difficile. In ogni caso, nei casi con pura compromissione motoria o amiotrofia, la localizzazione può essere difficile e la presenza di ipostenia distale è, in tali casi, utile per differenziare una neuropatia periferica da malattie muscolari o della placca neuromuscolare, che tipicamente si presentano con ipostenia prossimale. Anche la malattia del motoneurone può presentarsi con ipostenia distale e amiotrofia; tuttavia, tale quadro non si presenta secondo la distribuzione di un singolo nervo.

2. *Qual è la distribuzione?* Le polineuropatie sono caratterizzate da una disfunzione diffusa e simmetrica dei nervi periferici; le mononeuropatie colpiscono un singolo nervo periferico; le mononeuropatie multiple colpiscono svariati singoli nervi periferici (Tab. 379-2 e Fig. 379-1). Le mononeuropatie sono di solito dovute a compressione, traumi o cause vascolari. Le mononeuropatie multiple (anche note come multineuropatie) possono derivare da svariati intrappolamenti, infiltrazione o vasculiti. Anche le plessopatie (brachiali o lombosacrali) coinvolgono molteplici nervi periferici secondo una distribuzione asimmetrica.
3. *Quali fibre sono coinvolte?* In una polineuropatia le manifestazioni possono essere classificate come sensitive da fibre di piccolo calibro, sensitive da fibre di grosso calibro, motorie e/o autonomiche (Tab.

TABELLA 379-1 SINTOMI, SEGNI ED ESAMI RICHIESTI NELLE NEUROPATIE PERIFERICHE

Grosse fibre	Piccole fibre	Motori	Autonomici
Sintomi			
Sensazione di addormentamento Sensazione di "puntura di spilli" Formicolii Scarso equilibrio	Dolore: bruciore, tipo scossa, a pugnalata, tipo pizzicotto, acuto, lancinante Allodinia	Crampi Ipostenia Footdrop Fascicolazioni	Sudorazione aumentata o ridotta Occhi e bocca secchi Disfunzione erettile Gastroparesi/diarrea Svenimenti, sensazioni presincopali
Segni			
Riduzione di Vibrazione Senso di posizione Riflessi	Riduzione di Sensibilità puntoria Sensazione termica	Riduzione di Forza Riflessi	Posizione ortostatica Anisocoria
Esami richiesti			
NCS-EMG Biopsia di nervo Puntura lombare	Biopsia cutanea Test sensitivo quantitativo Biopsia di nervo	NCS-EMG	QSART Tilting test Intervallo R-R Valsalva

Nota: NCS-EMG, studi elettroneurografici/elettromiografia; QSART, test quantitativo del riflesso sudomotorio assonale.

TABELLA 379-2 CLASSIFICAZIONE DELLE NEUROPATIE SECONDO LA SEDE

Polineuropatie
- Per lo più simmetriche
- "A calze e guanti" distali
- Possono essere o no dolorose
- Sensitivo-motorie
- Riflessi ridotti in maniera simmetrica

Plessopatie
- Asimmetriche
- Esordio doloroso
- Più nervi in un unico arto
- Esordio rapido dell'ipostenia, atrofia
- Perdita isolata dei riflessi

Mononeuropatie multiple
- Secondo la distribuzione di un nervo (i)
- Contesto: diabete, ipertensione, vasculiti
- Possono essere o no dolorose
- Perdita isolata dei riflessi

Non è una neuropatia
- Segni del primo motoneurone (riflessi vivaci)
- Coinvolgimento vescicale o fecale importante
- Sintomi unilaterali (braccio, gamba, faccia)
- Livello sensitivo
- Iperventilazione

TABELLA 379-3 CLASSIFICAZIONE DELLE NEUROPATIE SECONDO IL TIPO DI FIBRE COINVOLTE

Sensitive a carico delle fibre di piccolo calibro (neuropatie dolorose e deficit sensitivo dissociato)
- Neuropatie sensitive ereditarie (precoci)
- Lebbra lepromatosa
- Neuropatia a piccole fibre diabetica (inclusa l'intolleranza glicemica)
- Amiloidosi
- Analfalipoproteinemia (malattia di Tangier)
- Malattia di Fabry (predomina il dolore)
- Disautonomia (sindrome di Riley-Day)
- Neuropatia da HIV e da terapia antiretrovirale

Sensitive a carico delle fibre di grosso calibro (neuropatie atassiche)
- Sindrome di Sjögren
- Neuropatia da carenza di vitamina B_{12} (da coinvolgimento delle colonne dorsali)
- Neuropatia da cisplatino
- Tossicità da piridossina
- Atassia di Friedreich

Fibre di piccolo e grosso calibro: deficit sensitivo globale
- Neuropatia sensitiva carcinomatosa
- Neuropatie sensitive ereditarie (recessive e dominanti)
- Neuropatia sensitiva diabetica
- Intossicazione da vacor
- Neuropatia xantomatosa della cirrosi biliare primitiva (tabe dorsale)

Neuropatie prevalentemente motorie
- Neuropatie autoimmuni: acute (sindrome di Guillain-Barré); recidivanti
- Neuropatie sensitivo-motorie ereditarie
- Porfiria acuta intermittente
- Neuropatia difteritica
- Neuropatia da piombo
- Neurite brachiale
- Lombosacroplesso-neuropatia diabetica (amiotrofia diabetica)

Autonomiche
- Acute: neuropatia pandisautonomica acuta, botulismo, porfiria, sindrome di Guillain-Barré, vacor, amiodarone, vincristina
- Croniche: amiloidosi, diabete, sindrome di Sjögren, neuropatia ereditaria sensitiva e autonomica I e III (Riley-Day), Chagas, paraneoplastiche

379-3). Spesso c'è una sovrapposizione ma, se si osserva il coinvolgimento predominante delle fibre di una tipologia, allora si può restringere l'ambito della diagnosi differenziale e degli esami diagnostici. Per esempio, se un paziente presenta dolore urente ai piedi è probabile una neuropatia da fibre di piccolo calibro e una possibile causa è il diabete mellito. Se un paziente presenta un'atassia sensitiva sono probabilmente coinvolte le fibre di grosso calibro e si dovrebbero considerare la sindrome di Sjögren o un processo paraneoplastico.

4. *Qual è il pattern anatomico?* La valutazione clinica è spesso utile per categorizzare una neuropatia come assonale, demielinizzante o neuronale (gangli delle radici dorsali) (Tab. 379-4). La maggior parte delle neuropatie assonali segue un pattern lunghezza-dipendente ("calze e guanti") con sintomi e segni sensitivi (fibre di piccolo calibro maggiormente coinvolte rispetto alle fibre di grosso calibro) che predominano sulle manifestazioni motorie; i riflessi distali sono assenti. Al contrario, la maggior parte delle neuropatie demielinizzanti colpisce le fibre motorie e sensitive (quelle di grosso calibro in misura maggiore rispetto a quelle di piccolo calibro) in maniera uguale e l'areflessia o l'iporeflessia è più generalizzata. Le lesioni dei gangli delle radici dorsali coinvolgono puramente fibre sensitive secondo una modalità non lunghezza-dipendente; si osservano in genere atassia sensitiva e perdita generalizzata dei riflessi. Anche gli studi elettrodiagnostici sono importanti per definire l'anatomia di una neuropatia.
5. *Qual è il decorso temporale?* Le neuropatie periferiche a rapida evoluzione sono in genere di tipo infiammatorio (sindrome di Guillain-Barré) o tossico. Un'evoluzione subacuta suggerisce una causa infiammatoria, tossica o carenziale (Tab. 379-5). Le neuropatie croniche, specialmente se sono presenti da molti anni, sono in genere ereditarie, come la malattia di Charcot-Marie-Tooth.
6. *Qual è la probabile eziologia?* È utile considerare le potenziali cause divise per categorie: metaboliche (diabete mellito, insufficienza renale, amiloidosi, porfiria); infettive (da HIV, malattia di Lyme, citomegalovirus, sifilide, lebbra, difterite); immunomediate (sindrome di Guillain-Barré, neuropatia infiammatoria demielinizzante cronica, neuropatia multifocale motoria, neuropatia con anticorpi anti-glicoproteina associata alla mielina); ereditarie (malattia di Charcot-Marie-Tooth); tossiche (farmaci per l'infezione da HIV, farmaci antineoplastici, alcol, metalli pesanti, morso di zecca); vasculitiche (poliarterite nodosa, sindrome di Churg-Strauss, crioglobulinemia, vasculite isolata del sistema nervoso periferico); paraneoplastiche (specialmente da cancro del polmone); nutrizionali (carenza di vitamine B_{12}, B_1, B_6); e da cause miscellanee (celiachia, malattia di Fabry, ipotiroidismo).
7. *Quali esami sono indicati?* Possono includere la glicemia a digiuno e l'emoglobina A_{1C} (HbA_{1C}); i livelli sierici di vitamina B_{12}; test per la presenza di una vasculite sistemica o di una connettivite vascolare; misurazione di autoanticorpi associati alle neuropatie; screening urinario per metalli pesanti; analisi del liquor; test del sistema autonomo (Cap. 370); e test genetici per le neuropatie ereditarie. Un test di tolleranza glicemica alterato viene riscontrato in oltre metà dei pazienti con neuropatia sensitiva idiopatica ed è più sensibile dei test della glicemia a digiuno o della HbA_{1C}. I test diagnostici necessari per caratterizzare ulteriormente la neuropatia includono i test sensitivi quantitativi, gli studi elettrodiagnostici, la biopsia del nervo surale e la biopsia muscolare. È più probabile che i test e le procedure diagnostiche siano informativi nei pazienti con neuropatie asimmetriche, prevalentemente motorie, a decorso rapido o demielinizzanti rispetto a quei pazienti affetti da neuropatie a lenta evoluzione, lunghezza-dipendenti e sensitive > motorie.

TABELLA 379-4 CLASSIFICAZIONE DELLE NEUROPATIE SECONDO L'ISTOPATOLOGIA

	Demielinizzante	Assonale	Neuronale
Pattern	Prossimale = distale	Distale > prossimale; lunghezza-dipendente	Non lunghezza-dipendente; arti superiori, arti inferiori, faccia
Esordio	Acuto/subacuto	Evoluzione lenta	Rapido
Sintomi	Parestesie e ipostenia	Disestesie e ipostenia distale	Parestesie e atassia della marcia
Segni sensitivi	Vibrazione e propriocezione > dolore e temperatura	Compromessi dolore e temperatura > vibrazione e propriocezione	Vibrazione e propriocezione > dolore e temperatura
Motori	Ipostenia distale e prossimale	Ipostenia distale	Ipostenia propriocettiva
Riflessi osteotendinei	Areflessia	Areflessia distale	Areflessia
Studi di conduzione nervosa	Velocità compromesse > ampiezze	Ampiezze compromesse > velocità	Compromesse le ampiezze sensitive; radiale > surale
Biopsia di nervo	Demielinizzazione e rimielinizzazione	Degenerazione assonale e rigenerazione	Degenerazione assonale ma non rigenerazione
Prognosi	Recupero rapido	Recupero lento	Recupero scarso
Cause	Sindrome di Guillain-Barré, difterite, CIDP, diabete mellito, neuropatia multifocale motoria	Tossiche, metaboliche, HIV, CMT2, diabete mellito	Sindrome di Sjögren, cisplatino, piridossina

Nota: CIDP, neuropatia demielinizzante infiammatoria cronica; CMT, Charcot-Marie-Tooth.

TABELLA 379-5 CLASSIFICAZIONE DELLE NEUROPATIE SECONDO IL DECORSO TEMPORALE

Acute
Sindrome di Guillain-Barré, porfiria, tossiche (triortocresil fosfato, vacor, tallio), difterite, nevrite brachiale

Subacute
Tossiche (esacarbonati, acrilamide), angiopatiche, nutrizionali, alcolica

Croniche
Diabetica, neuropatia infiammatoria cronica demielinizzante, paraneoplastiche, da paraproteinemia

Di lunga durata ereditabili
Malattia di Charcot-Marie-Tooth; atassia di Friedreich

Ricorrenti
Neuropatia infiammatoria cronica demielinizzante recidivante, porfiria, malattia di Refsum, neuropatia ereditaria con predisposizione alle paralisi da pressione

TABELLA 379-6 TRATTAMENTO DELLE NEUROPATIE DOLOROSE

Terapia di prima linea

Antidepressivi
- Triciclici
  - Amitriptilina, nortriptilina, imipramina, desimipramina, doxepina (10-150 mg/die)
- Inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI)
  - Duloxetina (60-120 mg/die)
  - Venlafaxina (150-225 mg/die)

Antiepilettici
- Carbamazepina 100-800 mg/die
- Oxcarbazepina 1200-2400 mg/die
- Lamotrigina 200-400 mg/die
- Topiramato 300-400 mg/die
- Gabapentina 900-3600 mg/die
- Pregabalina 150-600 mg/die
- Acido valproico 1000-1200 mg/die

Terapia di seconda linea

Oppioidi
- Oxicodone 40-160 mg/die
- Morfina 90-360 mg/die per os
- Tramadolo 50-400 mg/die
- Cerotti di fentanil 25-75 µg/ora ogni 3 giorni

Antiaritmici
- Mexiletina 600-1200 mg/die

Topica
- Capsaicina 0,075% topica tid o qid
- Lidocaina 5% cerotto bid
- Isosorbide dinitrato spray 30 mg/notte

Altre
- Clonidina 0,1-2,4 mg/die
- Memantina 55 mg/die
- Destrometorfano 400 mg
- Levodopa 100 mg tid
- Acido alfa-lipoico (acido tioctico) 600 mg
- Stimolatore nel midollo spinale
- Stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS)

Alternative
- Agopuntura
- Terapista del dolore/psicologo

8. *Qual è il trattamento appropriato?* Il trattamento della malattia sottostante, la gestione del dolore e le cure di supporto destinate a proteggere e riabilitare il tessuto danneggiato dovrebbero essere tutti presi in considerazione. Esempi di terapie dirette verso l'eziologia sottostante includono il controllo glicemico per la neuropatia diabetica, la supplementazione per la carenza di vitamina B_{12}, l'immunosoppressione per le vasculiti, la chirurgia per le neuropatie da intrappolamento, la supplementazione enzimatica per la malattia di Fabry, il trapianto di midollo osseo o fegato per la neuropatia amiloidosica e il trattamento delle neuropatie immunomediate (Cap. 380).

La gestione del dolore di solito comincia con gli antidepressivi triciclici come l'amitriptilina, l'imipramina e la desipramina che possono ridurre le sensazioni di bruciore, dolenzia acuta, dolore pulsante e puntura (Tab. 379-6; vedi anche Tab. 12-1). La duloxetina cloridrato, un inibitore dell'uptake della serotonina e della noradrenalina, è stato approvato per la gestione del dolore neuropatico diabetico. Anche il tramadolo è efficace per la neuropatia diabetica dolorosa. Gli antiepilettici come la fenitoina, la carbamazepina, il clonazepam, la gabapentina, il topiramato, la lamotrigina e la pregabalina sono efficaci per il dolore lancinante. Gli agenti anestetici locali in crema, tra cui la lidocaina, la mexiletina e la capsaicina, garantiscono un riduzione temporanea del dolore neuropatico focale. Nei casi gravi di dolore neuropatico refrattario al trattamento possono essere necessari i narcotici. **Il trattamento del dolore viene discusso più dettagliatamente nel capitolo 12.**

Il ruolo della fisioterapia, della terapia occupazionale e degli strumenti di assistenza (come un tutore per il piede) non dovrebbero essere sottovalutati. I cambiamenti trofici a livello degli arti denervati/immobili, combinati con traumi ricorrenti senza dolore non notati dal paziente, predispongono all'ulcerazione cutanea, scarsa guarigione delle ferite, riassorbimento tissutale, artropatie neurogene e mutilazioni; si può giungere fino alla necessità di amputare. Questa drammatica sequenza di eventi è evitabile con una cura adeguata delle aree denervate.

STUDI ELETTROFISIOLOGICI (Vedi Cap. e31)

Gli studi elettrofisiologici rappresentano una sorta di estensione dell'esame neurologico e giocano dunque un ruolo importante nella valutazione delle neuropatie periferiche (Cap. e31). Dagli studi delle velocità di conduzione nervosa e dall'elettromiografia si dovrebbero ottenere le seguenti informazioni:

1. Il processo è assonale o demielinizzante? Rispondere a questa domanda rappresenta uno degli obiettivi principali di uno studio delle velocità di conduzione nervosa e dell'elettromiografia, poiché gli approcci alla gestione e la prognosi si basano fortemente su questa distinzione. In generale, i processi assonali colpiscono le fibre sensitive più di quelle motorie, mentre un coinvolgimento equanime caratterizza la maggior parte dei processi demielinizzanti.
2. I reperti sono focali o generalizzati e sono simmetrici o asimmetrici?
3. È una neuropatia lunghezza-dipendente? Una assonopatia distale di solito genera un pattern lunghezza-dipendente. L'ordine dei nervi colpiti, secondo le velocità di conduzione nervosa, per esempio, è surale, seguito dall'ulnare, mediano e radiale. Al contrario, una neuronopatia (o gangliopatia) può colpire il nervo radiale prima del surale o dell'ulnare.
4. Quanto grave è la lesione? L'assenza completa di una risposta può riflettere la perdita completa delle fibre o un blocco di conduzione completo.
5. Qual è la durata approssimativa della lesione? Nei processi assonali le ampiezze dei potenziali d'azione motori composti vengono perse precocemente (7 giorni) se confrontate con le ampiezze sensitive (10 giorni). Nelle lesioni demielinizzanti è spesso utile seguire la progressione dei reperti con studi seriali (Cap. 380).
6. È una neuropatia ereditaria o acquisita? Un rallentamento uniforme delle velocità di conduzione nervosa suggerisce una neuropatia ereditaria, sebbene esistano eccezioni, come la malattia di Charcot-Marie-Tooth legata al cromosoma X e la neuropatia ereditaria con predisposizione alle paralisi da pressione.
7. C'è una neuropatia subclinica? Nei pazienti che ricevono chemioterapia o altri farmaci potenzialmente neurotossici, l'esame diretto e studi mirati delle velocità di conduzione nervosa possono aiutare il medico a modificare la terapia prima che si sviluppi una neuropatia significativa.
8. Qual è la prognosi? Sia per le neuropatie assonali che per quelle demielinizzanti, il grado di perdita assonale è di aiuto per formulare la prognosi.

È importante riconoscere che gli studi elettrodiagnostici presentano dei limiti e che non tutti i pazienti con sintomi neuropatici presentano reperti informativi.

MONONEUROPATIE (Tab. 379-7)

Il termine *mononeuropatia* si riferisce a una malattia o al danno a carico di un singolo nervo. Le cause più comuni sono rappresentate da compressione, intrappolamento e trauma. La compressione estrinseca di solito si verifica quando un arto viene mantenuto in una postura fissa che produce una pressione sostenuta sul nervo. La neuropatia è spesso reversibile se la posizione viene cambiata. A ogni modo, se il paziente non è in grado di muoversi (per es., durante anestesia o nel caso di intossicazione) può verificarsi un danno permanente. Alcuni fattori intrinseci, quali l'artrite, la ritenzione di fluidi (gravidanza), l'amiloidosi, i tumori e il diabete mellito possono rendere i nervi più suscettibili al danno nei punti di intrappolamento. Spesso alla neuropatia contribuiscono sia fattori estrinseci che intrinseci, per esempio una ragione anatomicamente ristretta accoppiata a un'attività ripetitiva, o a una sbagliata postura o posizione. Tra le più comuni neuropatie da intrappolamento ci sono quella del nervo mediano al polso (tunnel carpale), quella del nervo ulnare al tunnel cubitale o nel solco ulnare,

TABELLA 379-7 MONONEUROPATIE

	Sintomi	Attività precipitanti	Esame obiettivo	Diagnosi elettrofisiologica	Diagnosi differenziale	Trattamento
Sindrome del tunnel carpale	Ipoestesia, dolore o parestesie alle dita	Sonno o attività manuale ripetitiva	Deficit sensitivo a livello delle prime tre dita. Ipostenia dei muscoli dell'eminenza tenar; incapacità di formare un cerchio con il pollice e l'indice. Segni di Tinel e Phalen	Rallentamento della conduzione motoria e sensitiva a livello del tunnel carpale	Radicolopatia C6	Ortesi. Chirurgia trattamento definitivo
Intrappolamento del nervo ulnare al gomito	Ipoestesia o parestesie sull'aspetto ulnare della mano	Flessione del gomito durante il sonno; riposo del gomito sullo scrittoio	Deficit sensitivo a livello del quinto dito e della metà ulnare del quarto dito. Ipostenia degli interossei e dell'adduttore del pollice; mano ad artiglio	Rallentamento focale della velocità di conduzione nervosa al gomito	Sindrome dello stretto toracico Radicolopatia C8-T1	Cuscinetti per i gomiti Evitare ulteriore danno Chirurgia quando il trattamento conservativo non dà risultati
Intrappolamento del nervo ulnare al polso	Ipoestesia o ipostenia sull'aspetto ulnare della mano	Insolite attività manuali con strumenti, ciclismo	Simile alla precedente ma all'esame delle sensibilità è risparmiato il dorso delle mani e sono compromessi specifici muscoli della mano	Prolungamento della latenza distale motoria a livello della mano	Intrappolamento al gomito	Evitare le attività precipitanti
Neuropatia radiale al solco spirale	Caduta del polso	Dormire sulle braccia in stato di ubriachezza – "paralisi del sabato sera"	Caduta del polso con risparmio dell' estensione del gomito (risparmio del tricipite); paralisi degli estensori delle dita; deficit sensitivo nella regione radiale del polso	Precoce – blocco di conduzione a livello del solco spirale Tardiva – denervazione nei muscoli del radiale; ridotto SNAP radiale	Lesione della corda posteriore; anche il deltoide è debole Nervo interosseo posteriore; caduta delle dita isolata Radicolopatia C7	Ortesi. Recupero spontaneo a condizione che non ci siano ulteriori danni
Sindrome dello stretto toracico	Ipoestesia, parestesie a livello degli aspetti mediali di braccio, avambraccio, mano e dita	Sollevare oggetti pesanti con le mani	Il deficit sensitivo assomiglia a quello del nervo ulnare e il deficit motorio assomiglia a quello del mediano	Risposta sensitiva ulnare assente e ridotta risposta motoria del nervo mediano	Intrappolamento dell'ulnare al gomito	Chirurgia se è presente una lesione correggibile
Neuropatia femorale	Deformazione del ginocchio, ipoestesia o parestesie a livello di coscia/gamba medialmente	Isterectomia addominale; posizione litotomica; ematoma, diabete	Amiotrofia e ipostenia dei quadricipiti; riflesso patellare assente; deficit sensitivo a livello della coscia medialmente e della gamba	Elettromiografia dei quadricipiti, ileopsoas, muscoli paraspinali, adduttori	Radicolopatia L2-4 Plessopatia lombare	Fisioterapia per rinforzare i quadricipiti e mobilizzare l'articolazione dell'anca Chirurgia se necessario
Neuropatia dell'ottura - tore	Ipostenia della gamba, ipoestesia della coscia	Stiramento durante chirurgia dell'anca; frattura pelvica; parto	Ipostenia degli adduttori dell'anca; deficit sensitivo a livello della coscia superomedialmente	Elettromiografia – denervazione limitata agli adduttori dell'anca con risparmio dei quadricipiti	Radicolopatia L3-4 Plessopatia lombare	Gestione conservativa Chirurgia se necessario
Meralgia parestesica	Dolore o ipoestesia sulla coscia antero - lateralmente	Posizione eretta o camminare Recente incremento ponderale	Deficit sensitivo a livello della tasca dei pantaloni	Talora può essere dimostrato un rallentamento della risposta sensitiva a livello del legamento inguinale	Radicolopatia L2	In genere si risolve spontaneamente
Intrappolamento del nervo peroneale al capitello del perone	*Footdrop* (piede cadente)	In genere è identificabile un episodio compressivo acuto; perdita di peso	Deboli la dorsiflessione e l'eversione del piede Deficit sensitivo a livello della gamba anterolaterale e del dorso del piede	Rallentamento focale della conduzione nervosa a livello della testa del perone Denervazione dei muscoli tibiale anteriore e peroneo lungo	Radicolopatia L5	Ortesi per il piede; rimuovere le fonti esterne di compressione
Neuropatia sciatica	*Flail foot* e ipoestesia	Danno da iniezioni; frattura/disloca - zione dell'anca; pressione prolungata sull'anca (paziente in coma)	Ipostenia della loggia posteriore della coscia, della flessione plantare e dorsale del piede; deficit sensitivo distribuito secondo i nervi tibiale e peroneale	Velocità di conduzione nervosa – ampiezze anormali del surale, peroneo e tibiale. Elettromiografia – denervazione secondo la distribuzione del nervo sciatico con risparmio dei glutei e dei paraspinali	Radicolopatie L5-S1 Neuropatia del peroneo comune (danno parziale del nervo sciatico) Plessopatie LS	Follow-up conservativo per i quadri di danno parziale del nervo sciatico Ortesi e fisioterapia Esplorazione chirurgica se necessario
Sindrome del tunnel tarsale	Dolore e parestesie alla pianta del piede ma non sul tallone	Alla fine del giorno dopo essere stati in piedi o aver camminato; sintomi notturni	Deficit sensitivo sulla pianta del piede. Segno di Tinel al tunnel tarsale	Ridotta ampiezza a livello delle componenti sensitive o motorie dei nervi mediale e plantare	Polineuropatia, deformità del piede, scarsa circolazione	Chirurgia se non si identifica una causa esterna

quella del tronco inferiore del plesso brachiale allo stretto toracico, quella del nervo peroneo comune alla testa del perone, quella del nervo tibiale posteriore al tunnel tarsale e quella del nervo femorale cutaneo laterale a livello del legamento inguinale. I sintomi e i segni delle varie neuropatie da intrappolamento sono elencati nella tabella 379-7. I cambiamenti istologici legati alla compressione subacuta consistono in un misto di demielinizzazione segmentaria e di degenerazione walleriana che riflettono il danno assonale retrogrado.

Poiché la maggior parte dei nervi intrappolati contengono sia fibre motorie che sensitive, in genere si verificano entrambi i tipi di sintomi lungo la distribuzione del nervo coinvolto. I sintomi sensitivi possono includere sensazione di addormentamento, sensazione di puntura di spilli, formicolii, pizzicotti, bruciore o sensazioni tipo scossa elettrica. Il tatto leggero è spesso maggiormente compromesso rispetto alla sensazione dolorosa e anomalie sensitive sottili possono essere rivelate misurando la discriminazione tattile tra due punti. Inoltre si possono osservare anche dolore intenso e aspecifico prossimalmente rispetto al sito di compressione nervosa. Nei casi più lievi non sono evidenti sintomi motori, ma nella maggior parte dei pazienti possono essere osservate ipostenia, amiotrofia e fascicolazioni. La conoscenza dell'anatomia dei singoli nervi è importante per poter localizzare il punto lesionale a livello di radici, plessi, nervi o dei loro rami. L'esame della sensibilità può occasionalmente provocare la comparsa di parestesie. I riflessi sono in genere risparmiati poiché la maggior parte dei nervi intrappolati è distale rispetto ai riflessi osteotendinei tipicamente presi in considerazione. La percussione di un nervo nel punto di coinvolgimento può indurre la comparsa di parestesie (segno di Tinel); in ogni caso, tale fenomeno può verificarsi anche in soggetti normali e non rappresenta un segno affidabile. Posizionare l'arto in una postura nota per aggravare la compressione può accentuare i sintomi (per es., segno di Phalen evocato dalla flessione del polso nella sindrome del tunnel carpale).

Gli studi elettrodiagnostici confermano la diagnosi clinica e forniscono informazioni relative alla localizzazione, alla severità e alla prognosi. La demielinizzazione focale viene identificata con una riduzione focale della velocità di conduzione nervosa lungo il decorso delle fibre sensitive e/o motorie. La degenerazione walleriana si riflette invece in una riduzione delle ampiezze distali e dalla presenza di potenziali di denervazione. Quest'ultima è associata a una prognosi relativamente cattiva per il recupero. Mediante appropriate tecniche di imaging possono essere identificate anomalie ossee o articolari o masse di tessuti molli. La neurografia mediante risonanza magnetica (RM) o l'ultrasonografia sono utili per identificare l'ispessimento dei nervi nei punti di compressione; queste metodiche sono utili per gli intrappolamenti prossimali (plesso brachiale, plesso lombosacrale o lesioni del nervo sciatico o gluteo).

T MONONEUROPATIE

Il trattamento delle neuropatie compressive acute e subacute consiste nell'identificazione e rimozione dei fattori estrinseci che contribuiscono a generarle e nell'uso di ortesi per evitare un'ulteriore compressione. Nei pazienti affetti da neuropatie compressive croniche, i fattori esacerbanti dovrebbero essere identificati e trattati prima di considerare la correzione chirurgica. Può essere utile l'uso di ortesi, il cambiamento delle abitudini lavorative o l'evitare quelle attività o movimenti che precipitano la neuropatia o l'utilizzo di farmaci antinfiammatori per le tenosinoviti (vedi oltre).

Il trattamento chirurgico può essere necessario nella gestione delle neuropatie compressive croniche quando le misure conservative si sono dimostrate inefficaci e il punto di intrappolamento è chiaramente identificabile.

MONONEUROPATIE MULTIPLE

Il termine *mononeuropatia multipla* si riferisce al coinvolgimento multifocale di singoli nervi periferici. Sebbene molteplici neuropatie compressive possano presentarsi in questo modo, più spesso è responsabile una causa infiammatoria, e in tali casi la patologia è nota anche come *mononeurite multipla*. Sia vasculiti sistemiche (67%) che non sistemiche (33%) possono presentarsi con mononeuriti multiple; meno comunemente, una neuropatia vasculitica può presentarsi con un quadro neuropatico asimmetrico o distale simmetrico. Tra le vasculiti sistemiche si dovrebbero prendere in considerazione la poliarterite nodosa, l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico (LES), la sindrome di Churg-Strauss, la granulomatosi di Wegener e la vasculite da ipersensibilità; questi quadri sono spesso associati a sintomi sistemici come febbre e perdita di peso (Cap. 319). Il nervo peroneo comune (noto anche come sciatico popliteo esterno) è coinvolto in ~75% dei pazienti con una neuropatia da vasculite; i sintomi consistono in un *footdrop* (caduta del piede) doloroso. Anche i nervi ulnare, mediano e radiale possono essere coinvolti.

T MONONEURITI MULTIPLE

La terapia delle vasculiti sistemiche necrotizzanti può stabilizzare e, in alcuni casi, migliorare, la neuropatia. Gli steroidi (prednisone [1,5 mg/kg/die]) più un agente citotossico (in genere ciclofosfamide per via orale alla dose di 2 mg/kg/die) rappresentano il trattamento di scelta (Cap. 319). Una terapia aggressiva è necessaria a causa della cattiva prognosi sulla sopravvivenza dei pazienti non trattati. Il prednisone può essere successivamente somministrato a giorni alterni dopo 1 mese per minimizzare gli effetti collaterali. Una volta che si documenta una risposta clinica il prednisone può essere scalato di 5 mg ogni 2-4 settimane. Il farmaco citotossico viene in genere mantenuto per 1 anno. La terapia della vasculite da ipersensibilità si focalizza principalmente sulla rimozione dell'agente scatenante. Il trattamento delle vasculiti localizzate e ristrette al sistema nervoso periferico può essere meno aggressivo rispetto a quello delle vasculiti sistemiche perché il rischio di morte da mancanza di trattamento è molto basso. Può essere sufficiente una monoterapia con steroidi per os o un breve ciclo di ciclofosfamide (3-6 mesi). Prima di iniziare la terapia bisognerebbe ottenere una diagnosi di vasculite mediante biopsia; una biopsia di nervo positiva aiuta infatti a giustificare un trattamento immunosoppressivo di lunga durata e la conferma anatomopatologica della diagnosi è spesso difficile una volta che il trattamento è già cominciato.

POLINEUROPATIE

NEUROPATIA DIABETICA

Il diabete mellito è associato a varie sindromi neuropatiche che differiscono per quanto riguarda l'eziologia, la storia naturale e il trattamento. La prevalenza generale di neuropatia è del 66% per il diabete di tipo 1 e del 59% per quello di tipo 2. Le neuropatie possono essere globalmente divise a seconda se siano asimmetriche o simmetriche, sebbene esista un ampio grado di sovrapposizione tra queste due categorie. Le neuropatie simmetriche possono presentarsi con coinvolgimento delle piccole fibre (per es., disestesie ai piedi) o con disfunzione autonomica (per es., impotenza), anche se spesso tali quadri si presentano insieme; l'esame obiettivo in genere rivela ulteriori evidenze di coinvolgimento delle fibre di grosso calibro e di una neuropatia sottostante generalizzata.

Le neuropatie asimmetriche si distinguono in quelle a esordio acuto e in quelle a esordio graduale. Le neuropatie asimmetriche a esordio improvviso includono la radicoloneuropatia tronculare diabetica, la radicoloplessoneuropatia sacrale e la neuropatia dell'oculomotore (terzo o sesto nervo cranico). Si pensa che tali quadri monofasici siano dovuti a cause vascolari come un infarto. Le neuropatie a esordio più graduale sono in genere causate da intrappolamento o compressione e includono la neuropatia del mediano al polso, la neuropatia dell'ulnare al gomito, la neuropatia peroneale alla testa del perone e la neuropatia del femorale cutaneo laterale alla coscia a livello del legamento inguinale (meralgia parestesica).

Neuropatia diabetica simmetrica La forma di gran lunga più comune di neuropatia diabetica è rappresentata da una polineuropatia sensitivo-motoria lunghezza-dipendente. La prevalenza lungo l'arco della vita è del ~55% per il diabete di tipo 1 e del 45% per il diabete di tipo 2. La polineuropatia sensitivo-motoria lunghezza-dipendente è una neuropatia mista con coinvolgimento delle fibre sensitive di piccolo e grosso calibro, autonomico e motorio in varie combinazioni, sebbene i sintomi sensitivi e autonomici siano prevalenti rispetto a quelli motori (Tab. 379-1). I criteri proposti per la diagnosi di polineuropatia sensitivo-motoria lunghezza-dipendente sono due o più dei seguenti: sintomi o segni di neuropatia, studi elettrodiagnostici anormali, anomalie ai test sensitivi quantitativi, riduzione della frequenza cardiaca con iperventilazione o manovra di Valsalva.

La polineuropatia sensitivo-motoria lunghezza-dipendente presenta un decorso insidioso e progressivo. I sintomi iniziali possono consistere in ipoestesia, formicolii, sensazione di vibrazione, bruciore o pizzicotti a carico dei piedi. Le parestesie ascendono lungo gli arti inferiori e alle mani secondo una distribuzione "a calza e guanto". Col tempo possono verificarsi alterazioni della marcia e ipostenia distale. Le estremità dolorose o insensibili predispongono alle ulcere ai piedi; talora è necessario amputare. L'esame obiettivo evidenzia un deficit sensitivo distale puntorio, termico, tattile e vibratorio. I riflessi achillei sono invariabilmente ridotti o assenti. L'ipostenia, se presente, è lieve e coinvolge i flessori e gli estensori delle dita dei piedi. Il pattern lunghezza-dipendente della neuropatia è evidente nel deficit sensitivo "a calze e guanti" e alcuni pazienti mostrano anche un deficit sensitivo nella regione addominale anteriore secondo una distribuzione a forma di cuneo. Possono essere presenti sintomi autonomici quali impotenza, diarrea notturna, difficoltà nella minzione, anomalie della sudorazione, anomala sensazione di gonfiore dopo il pasto e ipotensione ortostatica.

La diagnosi di polineuropatia sensitivo-motoria lunghezza-dipendente è in genere molto semplice, sebbene si debbano escludere altri fattori che possono contribuire alla neuropatia, tra cui cause nutrizionali (carenza di vitamine B_1, B_{12} e folati), tossiche (alcol, tossicità da vitamina B_6), immunomediate (paraproteinemia) ed ereditarie. Si dovrebbe cercare una diagnosi alternativa in quei pazienti con ipostenia asimmetrica o rapidamente progressiva, storia familiare di neuropatia, esposizione a tossine o precedente storia di cancro. Un test di tolleranza glucidica è indicato in tutti i pazienti che si presentano con una neuropatia. Gli studi elettrodiagnostici mostrano dati misti di perdita assonale e demielinizzazione secondo un pattern lunghezza-dipendente. La biopsia di nervo e la puntura lombare non sono necessarie a meno che non si considerino diagnosi alternative.

Numerose ipotesi sono state chiamate in causa per spiegare la polineuropatia sensitivo-motoria lunghezza-dipendente. L'incrementata concentrazione neuronale di glucosio induce la conversione del glucosio a sorbitolo da parte dell'aldoso reduttasi che usa il NADPH come coenzima. Il sorbitolo abbassa i livelli di *mio*-inositolo e fosfoinositidi, portando alla riduzione di diacilglicerolo, proteinchinasi C e dell'attività delle ATPasi Na^+/K^+. Questa sequenza di eventi porta a perdita assonale e demielinizzazione e sta alla base dei trial che usano gli inibitori dell'aldoso reduttasi e le diete a elevato contenuto di *mio*-inositolo. Una seconda ipotesi propone che sia coinvolto un flusso ematico insufficiente: l'aumento dell'attività dell'aldoso reduttasi determina l'inibizione competitiva della sintetasi dell'ossido nitrico per il NADPH, generando una riduzione dei livelli di ossido nitrico e riducendo il flusso ematico nei vasa nervorum. Tra gli ulteriori fattori che possono contribuire vi sono un alterato metabolismo degli acidi grassi, le ridotte concentrazioni dei fattori neurotrofici e lo stress ossidativo.

T POLINEUROPATIA SENSITIVO-MOTORIA DIABETICA

Il trattamento consiste nel controllo stretto della glicemia che previene il peggioramento della neuropatia; in genere, tuttavia, una neuropatia già consolidata non regredisce. Gli inibitori dell'aldoso reduttasi per il trattamento e la prevenzione della neuropatia diabetica sono stati studiati in più di 30 trial clinici. Sebbene studi clinici controllati abbiano dimostrato che gli inibitori dell'aldoso reduttasi sorbinolo o tolrestat migliorano dei marcatori elettrofisiologici o morfometrici di polineuropatia sensitivo-motoria lunghezza-dipendente, non si sono osservati miglioramenti significativi sul dolore o sulla sensibilità. Il trattamento con il fattore di crescita nervoso ricombinante è stato inefficace. L'acido alfa-lipoico (acido tioctico), un antiossidante, ha mostrato di indurre miglioramenti nei modelli sperimentali di neuropatia diabetica e una meta-analisi di studi clinici ha suggerito che il trattamento (600 mg/die per via endovenosa per tre settimane) è sicuro e migliora i sintomi e i segni della neuropatia. Il trapianto di pancreas può interrompere la progressione della polineuropatia sensitivo-motoria lunghezza-dipendente, ma rappresenta una terapia realizzabile solo per quei pazienti che presentano insufficienza renale e andranno incontro al trapianto combinato di rene e pancreas.

Il controllo della glicemia è essenziale per la prevenzione della neuropatia diabetica autonomica. Una volta che la neuropatia si è instaurata esistono pochi trattamenti efficaci.

Neuropatia diabetica asimmetrica • ***NEUROPATIE DEI NERVI CRANICI*** I nervi oculomotori (in ordine decrescente di frequenza il sesto, il terzo e raramente il quarto nervo cranico) sono quelli più frequentemente colpiti. In generale le neuropatie dei nervi cranici si verificano in pazienti di età superiore ai 50 anni che presentano già evidenze di polineuropatia sensitivo-motoria lunghezza-dipendente. La paralisi del nervo abducente (sesto) si manifesta con un esordio ictale di diplopia non dolorosa e l'esame obiettivo mostra la paralisi dell'abduzione verso il lato colpito (Cap. 29). In un paziente affetto da diabete che non presenta altri segni clinici la diagnosi è molto semplice. Un recupero spontaneo si verifica tipicamente entro 3-5 mesi e non è necessario alcun tipo di trattamento, fatta eccezione per una benda oculare o un prisma. Anche la paralisi diabetica del terzo nervo cranico ha un esordio ictale, ma è spesso preceduta da intenso dolore retrorbitario che può persistere per parecchi giorni. I sintomi includono diplopia, ptosi unilaterale e restrizione dello sguardo in direzione mediale e verso l'alto. Al contrario delle cause compressive (per es., aneurisma dell'arteria cerebellare superiore o comunicante posteriore), che si presentano con dilatazione della pupilla, la pupilla è quasi sempre risparmiata nella paralisi del terzo nervo cranico su base diabetica. Questo fenomeno è legato al fatto che le fibre pupillomotorie sono presenti negli strati più esterni del fascicolo del terzo nervo cranico e le lesioni ischemiche tendono a coinvolgere il centro del fascio. Nei casi atipici, come quelli con coinvolgimento pupillare o in assenza di dolore, è indicata l'esecuzione di uno studio di neuroimaging, in genere una risonanza magnetica o un'angiografia mediante risonanza magnetica, allo scopo di escludere un aneurisma. La maggior parte dei pazienti migliora spontaneamente in 3-6 mesi senza alcun tipo di trattamento. Il trattamento sintomatico con i prismi oculari è spesso utile. Anche la neuropatia idiopatica del nervo facciale (settimo; paralisi di Bell) è più comune nei soggetti diabetici rispetto a quelli non diabetici. Le caratteristiche cliniche e la prognosi sono simili a quelle della forma non diabetica (Cap. 371).

MONONEUROPATIE DEGLI ARTI I soggetti diabetici sono anche più suscettibili di sviluppare neuropatie da intrappolamento, inclusa la neuropatia del mediano al polso (sindrome del tunnel carpale), la neuropatia ulnare al gomito, la neuropatia peroneale (sciatico-poplitea esterna) e la neuropatia del laterale cutaneo al legamento inguinale (meralgia parestesica). La particolare suscettibilità dei nervi diabetici può essere correlata all'edema endoneurale e a fattori vascolari. I pazienti, tipicamente, si presentano con una storia di parecchie settimane o mesi di dolore, ipoestesia o ipostenia secondo la distribuzione del nervo colpito. L'approccio a queste neuropatie da intrappolamento è simile a quello utilizzato negli individui non diabetici. Se è presente ipostenia, ipoestesia o dolore secondo la distribuzione dei nervi colpiti e se non può essere identificata una fonte estrinseca di compressione (posizione/abitudini), può essere necessaria la chirurgia decompressiva.

RADICOLOPATIE E PLESSOPATIE La *radicoloneuropatia tronculare diabetica* si verifica nei soggetti diabetici nella mezza età o in età senile, in genere in associazione con una polineuropatia sensitivo-motoria lunghezza-dipendente sottostante. I pazienti, tipicamente, si presentano con un esordio acuto, nell'arco di giorni o settimane, con dolore severo a livello della colonna toracica, dei fianchi, della cassa toracica o dell'addome superiore. Il dolore viene descritto come bruciante, a pugnalata o tipo cintura. Nell'area di dolore è presente iperestesia da contatto. In associazione viene spesso descritta una perdita di peso, talora molto pronunciata; questo fenomeno può anche essere osservato nell'amiotrofia diabetica (vedi oltre). L'esame obiettivo può essere normale o può rivelare un deficit sensitivo variabile secondo la distribuzione di uno o più nervi intercostali o dei loro rami. Si può notare un deficit di forza a carico della parete addominale anteriore come un rigonfiamento focale nella regione indebolita quando il paziente tenta di mettersi seduto. Un esame elettromiografico ad ago dei muscoli compromessi può confermare la denervazione nei muscoli addominali o intercostali; i muscoli paraspinali possono essere risparmiati. Questo dato, e la riduzione della densità delle fibre misurata mediante la biopsia cutanea delle regioni sintomatiche, suggerisce che il danno nella radicoloneuropatia tronculare diabetica è a carico del ganglio sensitivo o distale. La diagnosi differenziale in questa popolazione anziana dovrebbe includere l'infezione da herpes zoster (in assenza di rash) e un tumore addominale. La maggior parte dei pazienti migliora spontaneamente, sebbene il dolore possa persistere per settimane o mesi. La gestione del dolore può essere difficile e include il trattamento con capsaicina e narcotici topici. L'esordio ictale e il recupero spontaneo suggeriscono una causa vascolare alla base di questa sindrome, sebbene non si possa escludere un'eziologia infiammatoria.

L'*amiotrofia diabetica* (neuropatia femorale; neuropatia diabetica prossimale) si verifica in pazienti più anziani, di solito affetti da diabete di tipo 2. I pazienti si presentano con un esordio acuto di dolore grave che colpisce la regione anteriore della coscia. Possono essere presenti anche dolore a livello della regione glutea e lombare. Il dolore è peggiore di notte e viene descritto come un bruciore. L'ipostenia e l'amiotrofia dei muscoli della coscia comportano difficoltà a salire le scale e a camminare. I maschi sono più facilmente colpiti e una perdita di peso, talora drammatica, è invariabilmente presente. Sebbene i sintomi possano essere bilaterali, un lato è colpito in maniera più marcata rispetto all'altro. L'esame obiettivo mostra un'importante amiotrofia del muscolo quadricipite unilateralmente con ipostenia dell'estensore del ginocchio e del flessore dell'anca e, in maniera variabile, del dorsiflessore della caviglia, accompagnate da deficit sensitivo a livello della coscia e della gamba secondo la distribuzione del nervo femorale, e da una riduzione del riflesso patellare del lato coinvolto. La sindrome progredisce nell'arco di settimane o mesi, quindi si stabilizza e gradualmente va incontro a un miglioramento. Gli studi elettrodiagnostici mostrano dati compatibili con una radicolopatia (L2-4), una plessopatia lombare o una neuropatia femorale insieme a una neuropatia sensitivo-motoria distale. Per escludere una causa compressiva è indicata una risonanza magnetica della colonna lombosacrale e del plesso. Quando la diagnosi risulta incerta dovrebbero essere presi in considerazione l'esame del liquido cefalorachidiano e la biopsia di nervo. I livelli di proteine del liquor sono spesso elevati e la biopsia del nervo femorale cutaneo intermedio mostra un quadro di microvasculite. Questa patologia può essere piuttosto dolorosa e richiedere oppioidi per il controllo del dolore. Il trattamento con steroidi ad alte dosi o immunoglobuline (Ig) per via endovenosa si è dimo-

strato efficace in casi clinici selezionati, sebbene gli studi clinici controllati non abbiano mostrato un chiaro beneficio. La fisioterapia e i presidi ortesici sono utili. La prognosi è in genere favorevole; il miglioramento si verifica in un periodo di diversi mesi nella maggior parte dei pazienti trattati unicamente con le misure sintomatiche. Un quadro del tutto simile si può verificare anche in soggetti non diabetici.

Neuropatie diabetiche rare La *cachessia neuropatica diabetica* (neuropatia dolorosa diabetica acuta) è una rara neuropatia sensitiva dolorosa che si osserva in associazione al diabete di tipo 1 in un contesto di scarso controllo glicemico e perdita di peso. Le manifestazioni includono dolore intenso ai piedi che ascende fino alle gambe e al tronco con allodinia associata. L'esame obiettivo può rivelare un deficit sensitivo distale puntorio e vibratorio e riflessi achillei ridotti o assenti. La forza è preservata. Gli studi elettrodiagnostici possono mostrare una neuropatia distale. Al contrario della polineuropatia sensitivo-motoria lunghezza-dipendente, con il controllo glicemico la prognosi è favorevole. I sintomi dolorosi regrediscono nell'arco di mesi fino a un anno.

Il termine *neurite insulinica* descrive una neuropatia dolorosa che si verifica con l'inizio del trattamento insulinico del diabete. La presentazione clinica è simile a quella della neuropatia dolorosa diabetica acuta e la maggior parte dei pazienti va incontro a un miglioramento.

Una polineuropatia sensitivo-motoria reversibile è stata descritta in associazione con la chetoacidosi diabetica. La maggior parte dei pazienti presenta anche segni del motoneurone superiore e inferiore, così come una neuropatia preesistente. L'eziologia non è chiara; una neuropatia da malattia critica può rappresentare la causa sottostante. Infine, una neuropatia demielinizzante infiammatoria cronica può verificarsi nei pazienti diabetici; la malattia assomiglia in questo caso a quella osservata nei soggetti non diabetici.

NEUROPATIE TOSSICHE COMPRESE QUELLE DA CHEMIOTERAPICI

La maggior parte delle neuropatie tossiche è caratterizzata da degenerazione assonale distale che si sviluppa gradualmente nel tempo. Le cause sono varie, includendo vari farmaci, metalli pesanti e sostanze industriali e ambientali (Tab. 379-8). I nuovi farmaci antineoplastici e antiretrovirali sono quelli più frequentemente implicati, sebbene anche i farmaci da banco possano causare una neuropatia (specialmente la piridossina). Si può in genere notare una relazione temporale tra l'introduzione della sostanza tossica e l'esordio della neuropatia, così come una relazione dose-dipendente. In generale, una dose minore su un periodo di tempo più lungo è meno tossica di una dose più elevata per un periodo più breve, anche se le dosi cumulative finali possono essere simili. L'esordio subito dopo l'introduzione del farmaco e la regressione o almeno l'arresto del quadro dopo la sua sospensione forniscono la migliore evidenza della presenza di una neuropatia tossica, insieme con i sintomi e i segni tipicamente causati dalla sostanza sospettata. La neuropatia può manifestarsi inizialmente o può continuare a progredire dopo la sospensione della sostanza tossica; questo fenomeno, noto come *coasting*, viene osservato con i farmaci antineoplastici a base di platino, gli esacarbonati, gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa e la piridossina.

La valutazione clinica include un'anamnesi focalizzata sulla relazione temporale tra l'esposizione e l'esordio dei sintomi sensitivi o motori, le comorbilità in grado di causare neuropatia e gli eventuali sintomi di tossicità sistemica. La biopsia di nervo talora mostra la presenza di caratteristiche patognomoniche quali inclusioni osmiofiliche nelle cellule di Schwann nelle neuropatie da amiodarone, perexilina e clorochina, ed edema assonale gigante paranodale nelle neuropatie da esacarbonati. I livelli di alcune tossine possono essere misurati in determinati tessuti: i metalli pesanti, come piombo, arsenico e tallio possono essere misurati nelle urine; l'arsenico può essere misurato nei capelli o nelle unghie. Sono utili anche i livelli ematici dei vari farmaci.

Nella tabella 379-8 sono elencate alcune delle più note sostanze neurotossiche. È importante sapere in che tipo di industrie si verifica l'esposizione alla sostanza tossica per identificare un'eventuale esposizione occupazionale. Dosi inferiori e durate di esposizione più brevi possono causare una neuropatia nei soggetti suscettibili come quelli con una neuropatia ereditaria sottostante. Una neuropatia a esordio acuto si verifica con farmaci come il paclitaxel, la suramina, il vacor e con sostanze biologiche quali la ciguatera, la tetrodotossina da intossicazione da pesce palla e il *buckthorn* (Rhamnus). Alcuni agenti tossici che altrimenti richiedono una lunga esposizione per produrre una neuropatia cronica possono essere responsabili acutamente quando usati a dosi più elevate; esempi includono l'arsenico, il tallio e la piridossina. La combinazione di due farmaci tossici, comunemente osservata nel setting del trattamento del cancro (per es., paclitaxel e cisplatino) può produrre una tossicità nervosa maggiore rispetto all'utilizzo dei singoli farmaci. I pazienti con una problematica sottostante possono essere predisposti alla neuropatia quando esposti ad alcuni specifici composti, per esempio i pazienti con deficit di vitamina B_{12} che vengono sottoposti ad anestesia a base di ossido nitrico o i pazienti affetti da porfiria che ricevono barbiturici. Di solito, comunque, la neuropatia tossica presenta un esordio subacuto e si sviluppa nell'arco di mesi. Vincristina, amiodarone, nitrofurantoina, isoniazide, dimetilaminopropionitrile (DMAPN), mercurio inorganico e tallio possono tutti essere causa di una neuropatia subacuta. L'instaurarsi insidioso di una neuropatia cronica si verifica con l'esposizione a tossine industriali a basse dosi in un periodo di tempo prolungato. Esempi includono l'acrilamide, l'allil cloruro, gli esacarbonati, il disolfato di carbonio, l'ossido di etilene, il piombo e l'arsenico. Oltre a una neuropatia preesistente anche altri fattori dell'ospite, quali diabete, insufficienza epatica o renale e abuso di alcol, possono ridurre la soglia di neurotossicità. La neuropatia può essere prevalentemente motoria con il piombo, il mercurio inorganico, gli organofosfati, il Rhamnus, il dapsone e la vincristina; sensitiva a piccole fibre con il DMAPN, il tallio, gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (dideossicitidina, ddC; dideossinosina, ddI; stavudina, d4T), l'etionamide, il metronidazolo e i taxani; o sensitiva a grosse fibre con il cisplatino, dosi elevate di taxolo, la piridossina o l'acrilamide. Una disfunzione autonomica può verificarsi con la vincristina, il vacor, la perexilina, dosi elevate di piridossina e il platino. Altre tossine che possono coinvolgere i nervi autonomici includono l'acrilamide (iperidrosi alle mani e ai piedi), il DMAPN (disfunzione urologica e sessuale) e gli esacarbonati (iperidrosi e impotenza). Alcune neuropatie tossiche coinvolgono anche i nervi cranici. Queste includono il tricloroetilene, che causa una disfunzione acuta dei nervi cranici V, VII, III e II; l'avvelenamento da tallio e acuto fulminante da vacor che causa diplegia facciale con una neuropatia generalizzata che assomiglia alla sindrome di Guillain-Barré; la perexilina, che causa diplegia facciale e ipoestesia periorale; la vincristina e il paclitaxel, che possono essere associati ad alterazioni sensitive nel territorio del trigemino; il cloramfenicolo, l'etambutolo e l'ossido nitrico che possono tutti dare neuropatia ottica. Una neuropatia asimmetrica o una mononeurite multipla sono rare ma possono essere osservate con il piombo, che può causare una caduta del polso (*wrist drop*) unilaterale; o con il DMAPN, che causa un deficit sensitivo dermatomerico sacrale. I segni di tossicità a carico del rene, del fegato o di altri organi dovrebbero in alcuni casi allertare il medico riguardo alla possibilità che una neuropatia possa avere una origine tossica.

Cisplatino Il cisplatino (*cis*-diaminodicloroplatino) è un metallo pesante utilizzato per trattare numerosi tumori solidi. Il cisplatino è tossico per i neuroni dei gangli delle radici dorsali, causando una neuropatia sensitiva a grosse fibre dose-dipendente (*neuronopatia*). Colpisce anche le cellule ciliate della coclea, determinando perdita dell'udito. La neuropatia periferica rappresenta la tossicità limitante la dose del cisplatino. Una dose cumulativa di cisplatino di almeno 300 mg/m^2 può portare alla comparsa di parestesie a carico delle estremità e deficit sensitivo. Può anche essere osservato il segno di Lhermitte, una sensazione come di scossa elettrica evocata dalla flessione del collo, a causa della degenerazione retrograda degli assoni nelle colonne posteriori del midollo spinale. I pazienti con una neuropatia preesistente e coloro che ricevono una chemioterapia in combinazione possono sviluppare tali sintomi dopo una dose cumulativa minore. L'atassia sensitiva può essere disabilitante nei pazienti che hanno una neuropatia grave. Le sensibilità da fibre di piccolo calibro (per es., dolore e temperatura) e la forza sono in genere risparmiate.

Oxaliplatino L'oxaliplatino può causare una neuropatia acuta precoce o una cronica tardiva. La neuropatia acuta esordisce durante l'infusione, entro minuti fino a ore, o entro 1-2 giorni dalla somministrazione. I pazienti si lamentano di parestesie alle mani o ai piedi, alla bocca o alla gola, insieme a mialgie, crampi o rigidità. Possono essere riferiti anche difficoltà respiratorie e difficoltà a ingoiare. I sintomi sono spesso scatenati dall'esposizione al freddo. All'elettromiografia può essere osservata neuromiotonia. Sebbene questa tossicità acuta si verifichi in >90% dei pazienti, è spesso autolimitante e si risolve entro pochi giorni. Si ritiene che il meccanismo sottostante possa essere rappresentato da una canalopatia. Una neuropatia cronica atassica a grosse fibre, simile a quella causata dal cisplatino, si instaura con dosi cumulative ≥780 mg/m^2, in genere dopo otto o nove cicli di trattamento. Nonostante i segni e i sintomi (parestesie, deficit sensitivo distale e perdita dei riflessi) siano simili a quelli causati dal cisplatino, la neuropatia da oxaliplatino è più facilmente reversibile.

Paclitaxel Il paclitaxel, un alcaloide diterpenico, è un agente chemioterapico ampiamente utilizzato. La neuropatia periferica, che può essere grave, rappresenta la tossicità limitante la dose. Tipicamente, si può osservare una neuropatia simmetrica e lunghezza-dipendente, con importanti manifestazioni sensitive (a carico delle fibre di grosso calibro più che di quelle di pic-

TABELLA 379-8 NEUROPATIE TOSSICHE

	Circostanze della tossicità	Neuropatia	Commenti
Assonopatia			
Tossine non farmaceutiche			
Acrilamide monomero	Flocculatori, intonaci	Atassia sensitiva, grosse fibre	Ipoestesia, sudorazione eccessiva, dermatite esfoliativa
Allil cloruro	Resine epossidiche, glicerina	Disestesie e ipostenia distale	
Arsenico (inorganico)	Fusioni di rame/piombo, contaminante in farmaci da abuso, suicidio/omicidio (erbicidi/insetticidi)	Sensitiva > motoria; dolorosa, in genere subacuta o cronica; può essere acuta dopo esposizione a dosi elevate	Cute: ipercheratosi, pigmentazione cutanea "a goccia di pioggia", linee di Mees nelle unghie
Disolfito di carbonio	Rayon viscosa, cellophane, esposizione industriale per inalazione	Sensitivo-motoria	Velocità di conduzione lente
Dimetilaminopropionitrile (DMAPN)	Schiuma di poliuretano	Sensitivo-motoria	Neuropatia a piccole fibre con importanti sintomi vescicali e impotenza
Ossido di etilene	Sterilizzazione di materiale biomedico		
Esacarbonati (assonale paranodale gigante)	Solventi, adesivi Sostanze da abuso (colle e diluenti)	Sensitivo-motoria	Edema dei neurofilamenti assonali; SNC
Piombo	Batterie, minerali in fusione, pitture	M > S; caduta del polso	Linea di Burton, anemia, punteggiatura basofila
Mercurio (inorganico)	Ambientale/lavorativo	SNC > SNP; neuropatia poco comune	Tremore, insonnia, modificazioni comportamentali
Bromuro di metile	Fumigante, insetticida, refrigerante, estintori	Recupero variabile	Encefalite, atassia
Esteri organofosforici	Insetticidi, petrolio, plastica	Sensitivo-motoria	La tossicità acuta si presenta con crisi colinergiche
Tallio (veleno per topi)	Ratticidi, insetticidi	Sensitivo-motoria dolorosa	Tallio (alopecia, linee di Mees, ipercheratosi)
Vacor	Ratticidi, suicidio	Esordio rapido di una assonopatia grave e di disfunzione autonomica	La chetoacidosi diabetica è una caratteristica associata alla tossicità acuta
Agenti farmacologici			
Cloramfenicolo	Dose media cumulativa 255 g, durata	S > M	Anche neuropatia ottica
Colchicina	Utilizzo cronico a 1,2 mg/die specialmente in presenza di disfunzione renale	Parestesie distali e ipostenia prossimale	Anche miopatia con elevati livelli sierici di creatinchinasi
Dapsone	200-400 mg/die per molti mesi	Motoria pura, specie agli arti superiori	Può assomigliare alla malattia del motoneurone
Disulfiram	250-500 mg/die dopo diversi mesi in cui viene usata per l'alcolismo	Sensitivo-motoria	Difficile da distinguere dalla neuropatia alcolica
Etambutolo	>20 mg/kg/die per molti mesi	Neuropatia sensitiva	Anche neuropatia ottica
Etionamide	>15 mg/kg	Neuropatia sensitiva	Limitata da effetti collaterali gastrointestinali, dermatologici e del SNC
Oro	Controverso, poiché l'artrite reumatoide può causare neuropatia	S > M con miochimia	Rash, prurito
Isoniazide	>5 mg/kg per settimane o circa 6 mesi, in funzione dello stato di acetilatore	Neuropatia sensitivo-motoria dose-dipendente	Aggiungere piridossina 50 mg/die quando si usa l'isoniazide
Metronidazolo	Dose cumulativa >30 g	Sensitiva (piccole e grosse fibre)	
Misonidazolo	Dose cumulativa >18 g/m^2	Assonopatia sensitiva	Effetto collaterale limitante la dose
Nitrofurantoina	Dose standard di 200/die per alcune settimane	Lieve neuropatia sensitivo-motoria	
Ossido nitrico	Chirurgia odontoiatrica, anestesia, sostanze d'abuso	S >> M	La mieloneuropatia tossica assomiglia a quella da deficit di cobalamina
Analoghi nucleosidici (ddC, ddI, 4dT)	>12,5 mg/kg/die per ddI, 0,02 mg/kg/die per ddC e 0,5 mg/kg/die per 4dT	Neuropatia sensitiva dolorosa	Difficile da distinguere dalla neuropatia da HIV
Piridossina	>200 mg/die per diversi mesi	Assonopatia lunghezza-dipendente	Neuronopatia alle dosi più elevate
Suramina	Concentrazioni sieriche di picco di 350 µg/ml	S > M; può essere demielinizzante	
Taxolo	Dose cumulativa > 1500 mg/m^2	S > M	Singole dosi più elevate possono causare una neuronopatia
Talidomide	100 mg/die per 6 mesi	S > M	Talidomide (unghie fragili, eritema palmare)
Vincristina e altri alcaloidi della vinca	Quasi tutti pazienti	S > M, ma sono colpite anche le fibre autonomiche	Miopatia vacuolare
Mielinopatie			
Amiodarone	400 mg/die per 6-36 mesi, concentrazioni sieriche di 2,4 mg/l	Sensitivo-motoria; dose dipendente	Tremore
Perexilina	Non correlata alla dose	S (grosse fibre) e M, facciale, autonomica	Tossicità epatica
Bifenili policlorinati	Plastificanti, isolanti elettrici	Sensitivo-motoria	Acne, unghie scure
Suramina	Non correlata alla dose	Demielinizzante tipo sindrome di Guillain-Barré subacuta?	
Tricloroetilene	Pulizia a secco, gomma, agente sgrassante	Principalmente nervi cranici: trigemino, facciale, oculomotore, ottico	Gli arti sono raramente coinvolti
Neuronopatia sensitiva			
Composti platinati, per es., cisplatino	Dose cumulativa maggiore di 900 mg/m^2	Sensitiva a grosse fibre	Irreversibile
Piridossina ad alte dosi	Dosi parenterali massicce su più giorni	Neuronopatia sensitiva; atassia della marcia, pseudoatetosi	Può essere irreversibile
Taxolo	Dose singola ≥250 mg/m^2	Atassia sensitiva	Può essere irreversibile

Nota: M, motoria; S, sensitiva; SNC/SNP, sistema nervoso centrale/periferico.

colo calibro) e minori manifestazioni motorie. Una neuropatia preesistente rappresenta un fattore di rischio. La neuropatia è dose-dipendente e provocata tanto da dosi singole che da quella cumulativa. Il farmaco compromette l'assemblaggio dei microtubuli, causando una disfunzione del trasporto assonale e una neuropatia assonale retrograda ("dying back").

Vincristina La vincristina, un alcaloide derivante dalla pianta della *Vinca rosea*, causa una neuropatia sensitivo-motoria dose-dipendente. Basse dosi cumulative (4-19 mg) causano solo cambiamenti dei riflessi, mentre dosi più elevate causano progressivamente parestesie, deficit sensitivo (arti superiori più degli inferiori), ipostenia con piede cadente (*footdrop*) e ipostenia e impaccio motorio manuale. Una neuropatia autonomica si può manifestare con aritmie cardiache, ipotensione ortostatica, disfunzione vescicale, stipsi o ileo paralitico. Sono state descritte anche neuropatie craniche.

Suramina La suramina è una naftilurea polisulfonata che è stata utilizzata come agente antineoplastico e per il trattamento di alcune malattie parassitarie. La suramina è causa di una neuropatia assonale distale lunghezza-dipendente in oltre metà dei pazienti trattati e di una neuropatia demielinizzante infiammatoria subacuta in ~15% dei casi. La neuropatia si verifica in presenza di concentrazioni plasmatiche di picco >300 μg/ml.

Talidomide La neuropatia periferica rimane la tossicità limitante la dose della talidomide, che causa una neuropatia assonale sensitiva dolorosa lunghezza-dipendente; è stata riportata anche una neuronopatia sensitiva. La neuropatia periferica si verifica in una casistica che arriva fino al 75% dei casi ed è dose-dipendente, verificandosi raramente con dosi cumulative <20 g, ma invariabilmente con dosi cumulative >100 g. Il rischio di neuropatia viene minimizzato con dosi ≤150 mg/die. La misurazione seriata dei potenziali d'azione sensitivi è importante per l'identificazione precoce della neuropatia. I sintomi spesso, sebbene non sempre, migliorano con la sospensione o con la riduzione della dose. La neuropatia si sviluppa a dosi minori ed è tipicamente più severa nei pazienti affetti da una neuropatia diabetica preesistente.

Bortezomib Il bortezomib, un nuovo inibitore del proteasoma utilizzato nel trattamento del mieloma multiplo, induce una polineuropatia assonale lunghezza-dipendente sensitiva più che motoria che è dipendente dalla dose ricevuta, aumentando la probabilità di svilupparla con l'incremento dei cicli di trattamento. Si osservano sintomi sensitivi sia a carico delle fibre di grosso calibro che di quelle di piccolo calibro. In pochi pazienti i sintomi si stabilizzano o migliorano dopo aver interrotto il trattamento. È stata riportata in associazione anche una neuropatia tossica demielinizzante.

T NEUROPATIE TOSSICHE

La misura più importante consiste nella rimozione della sostanza tossica. Per alcune neuropatie tossiche sono disponibili dei trattamenti specifici. Il trattamento della tossicità da metalli pesanti include la terapia con chelanti: penicillamina o calcio-EDTA per la tossicità da piombo; penicillamine o anti-lewisite britannica (BAL) per la tossicità da arsenico; cloruro di potassio o blu di Prussia per la tossicità da tallio. La piridossina (10-50 mg/die) può essere usata per prevenire e trattare la tossicità da isoniazide. Per la tossicità da etionamide sono raccomandate la niacina e la piridossina. L'utilizzo di agenti neuroprotettivi può apportare benefici. In un piccolo studio in aperto è stato riportato un effetto neuroprotettivo della vitamina E (tocoferolo) ma tale risultato non è stato confermato. Sono stati fatti tentativi anche con Org 2766, glutatione, dietilditiocarbamato e amifostina, senza tuttavia risultati convincenti. Attualmente sono in corso studi per valutare la possibile efficacia del fattore di crescita nervoso.

La prognosi per il recupero dipende sia dalla localizzazione del processo patologico che dalla severità della neuropatia. Il coinvolgimento dei gangli delle radici dorsali è associato a una prognosi peggiore. Una assonopatia severa richiede anni per il recupero. I disturbi demielinizzanti, se identificati precocemente, sono in genere associati a un recupero relativamente rapido. La maggior parte delle neuropatie tossiche, anche se avanzate, tenderà almeno a stabilizzarsi, e alcune a migliorare, una volta interrotta l'esposizione all'agente tossico.

NEUROPATIE NUTRIZIONALI

(Vedi anche Cap. 71)

Tiamina (vitamina B_1) (beriberi secco) La carenza di tiamina può essere il risultato di un apporto inadeguato, come può avvenire nell'alcolismo, anoressia, diete, digiuno o bulimia. Anche il vomito protratto, come in pazienti sottoposti a chemioterapia o donne in gravidanza con iperemesi gravidica, può causare un deficit di tiamina. La neuropatia da carenza di tiamina si presenta con un esordio acuto o subacuto di parestesie, disestesie e lieve ipostenia agli arti inferiori. All'esame obiettivo è tipico il riscontro di un deficit sensitivo "a calze e guanti", ipostenia distale agli arti inferiori e perdita dei riflessi achillei. L'esame della velocità di conduzione nervosa e la biopsia del nervo surale mostrano una degenerazione assonale. L'attività della transchetolasi eritrocitaria è ridotta nel sangue. Il trattamento consiste nella somministrazione di tiamina per via orale, alla dose di 100 mg/die. Una neuropatia indotta dall'alcol si sviluppa in alcuni pazienti in assenza di qualsiasi carenza nutrizionale identificabile, suggerendo che lo stesso alcol può causare una neuropatia sensitiva. Colpisce in maniera predominante le piccole fibre ed è dolorosa, ma c'è una notevole sovrapposizione con la neuropatia da deficit di tiamina.

Piridossina (vitamina B_6) In corso di carenza di piridossina si sviluppa una neuropatia assonale subacuta lunghezza-dipendente. Le cause includono la carenza nutrizionale e l'uso di farmaci come isoniazide, cicloserina e penicillamina, che agiscono come antagonisti della piridossina legandosi al residuo aldeidico della vitamina. La carenza nutrizionale di piridossina è poco comune sebbene il fabbisogno sia aumentato durante la gravidanza. La misurazione dell'acido xanturenico dopo carico di triptofano può aiutare a confermare la diagnosi. Il trattamento consiste nella somministrazione di piridossina per via orale, 30 mg/die. Il supplemento di piridossina è raccomandato per la profilassi durante la gravidanza e nei pazienti che assumono isoniazide. Si dovrebbe evitare il trattamento con alte dosi di piridossina poiché queste possono causare una neuronopatia tossica sensitiva.

Vitamina B_{12} (cobalamina) La neuropatia periferica rappresenta la problematica di minor rilievo nella sindrome da carenza di vitamina B_{12}; più importante è la degenerazione combinata subacuta del midollo spinale. Possono essere presenti deficit sensitivi distali, in maniera predominante a carico delle modalità veicolate dalle fibre di grosso calibro, alterazioni dell'equilibrio, segno di Lhermitte e una combinazione di riflessi achillei assenti e risposta cutanea plantare in estensione. Altri segni sono la pancitopenia, l'anemia megaloblastica e la glossite. Le principali fonti di vitamina B_{12} con la dieta sono la carne e i prodotti caseari; l'assimilazione e l'assorbimento enterico, tipicamente, avvengono a livello dell'ileo terminale. Le cause più comuni di deficit di vitamina B_{12} includono un apporto inadeguato, il malassorbimento (includendo quello post-gastrectomia) e l'anemia perniciosa. Un deficit borderline di vitamina B_{12} può verificarsi dopo esposizione all'ossido nitrico durante l'anestesia o con l'uso voluttuario cronico. La diagnosi di deficit di vitamina B_{12} viene posta mediante il riscontro di bassi livelli sierici di cobalamina e incrementati livelli di acido metilmalonico e omocisteina. Nell'anemia perniciosa sono presenti autoanticorpi diretti verso il fattore intrinseco e le cellule parietali gastriche. Il trattamento viene fatto con la somministrazione parenterale di cobalamina (vitamina B_{12}) (vedi Cap. 100).

Riboflavina, acido nicotinico e altre vitamine del gruppo B La carenza di riboflavina e di acido nicotinico sono state ritenute responsabili di alcuni casi di neuropatia, in genere in associazione a carenze di altre vitamine idrosolubili. La neuropatia periferica può essere accompagnata da dermatite, diarrea e demenza (pellagra). La diagnosi viene posta sulla base del quadro clinico e il trattamento consiste nella somministrazione di 40-250 mg al giorno di niacina. La *sindrome di Strachan* è caratterizzata da una neuropatia sensitiva dolorosa associata a dermatite orogenitale, ambliopia e sordità. Questa sindrome è stata per la prima volta descritta in Jamaica e successivamente in contadini malnutriti e in prigionieri di guerra. Il deficit sensitivo distale con iporeflessia achillea (lesione del nervo periferico), in associazione a iper-reflessia rotulea e a una marcia atassica (coinvolgimento del midollo spinale) indica la presenza di perdita assonale combinata periferica e centrale, caratteristica di questo stato carenziale. Il trattamento con vitamine del complesso B frequentemente porta al miglioramento dei sintomi.

Carenza di vitamina E La carenza di vitamina E può derivare da malassorbimento dei grassi o da una abeta-lipoproteinemia. Le caratteristiche cliniche della carenza di vitamina E assomigliano a quelle della atassia di Friedreich (Cap. 368), con deficit importante a carico delle fibre di grosso calibro e una riduzione non dipendente dalla lunghezza dei potenziali d'azione nervosi sensitivi suggestiva per una ganglionopatia delle radici dorsali. Tale diagnosi viene confermata mediante la misurazione dell'α-tocoferolo sierico e del rapporto tra la vitamina E e i lipidi sierici totali. Il trattamento consiste nella somministrazione di α-tocoferolo (400 mg bid), che può far regredire o prevenire la progressione della neuropatia sensitiva.

INFEZIONI E NEUROPATIE PERIFERICHE

Infezione da HIV (Vedi anche Cap. 182) L'infezione da HIV è associata a poliradicolopatie, polineuropatie distali simmetriche, polineuropatie in-

fiammatorie demielinizzanti, mononeuropatie multifocali, neuropatie craniche e neuropatie da farmaci antiretrovirali (Tab. 379-9).

Le poliradicolopatie lombosacrali sono in genere dovute all'infezione da citomegalovirus e si verificano nelle fasi avanzate dell'infezione da HIV (AIDS). Si presentano con dolore, incontinenza e ipostenia asimmetrica rapidamente progressiva agli arti inferiori fino alla paraplegia. È sempre presente anestesia "a sella". Spesso i riflessi osteotendinei sono preservati. L'elettromiografia rivela un reperto sia di neuropatia periferica che di radicolopatia lombosacrale. L'esame del liquor mostra una pleiocitosi da cellule polimorfonucleate; la reazione polimerasica a catena per il citomegalovirus è positiva. La diagnosi differenziale include la sindrome di Guillain-Barré; altre infezioni tra cui quelle da virus erpetici, treponema o tubercolosi; e la meningoradicolopatia carcinomatosa da linfoma. Si dovrebbe prendere in considerazione un trattamento aggressivo e rapido con ganciclovir, foscarnet o cidofovir.

TABELLA 379-9 NEUROPATIE ASSOCIATE ALL'INFEZIONE DA HIV

Neuropatia da HIV	Sintomi e segni	Tipica conta dei CD4, cellule/μl	Test diagnostici
Polineuropatia distale simmetrica	Parestesie dolorose, deficit sensitivo distale, riflessi achillei assenti	<200	Studi elettrodiagnostici Biopsia di cute
Sindrome di Guillain-Barré; polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica	Ipostenia progressiva, areflessia, ipoestesia	<500; >50	Studi elettrodiagnostici Esame del liquor: proteine aumentate, pleiocitosi variabile
Mononeuropatia multipla (crioglobulinemia, epatite C)	Footdrop, caduta del polso, ipostenia facciale	<500; >50	Studi elettrodiagnostici, biopsia di nervo
Poliradicolopatia da citomegalovirus	Paraparesi flaccida, anestesia "a sella", ritenzione urinaria	<50	Studi elettrodiagnostici ed esame del liquor
Herpes zoster, tubercolosi, linfoma	Dipende dalla specifica eziologia	<50	Studi elettrodiagnostici ed esame del liquor Biopsia di nervo
Neuropatia tossica	Simile alla polineuropatia sensitiva diabetica	<500	Eliminare il farmaco: stavudina (d4T), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC)

POLINEUROPATIA DISTALE SIMMETRICA ASSOCIATA ALL'INFEZIONE DA HIV La polineuropatia distale simmetrica da HIV si presenta come un processo doloroso prevalentemente a carico delle fibre di piccolo calibro. Questa sindrome non può essere distinta in maniera efficace da una neuropatia da farmaci antiretrovirali (inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa); le modalità di esordio rispetto all'esposizione dei farmaci tossici possono costituire gli unici dati per la diagnosi differenziale. Si stima che ~30% dei pazienti ospedalizzati affetti da AIDS e il 100% dei pazienti con AIDS in fase terminale abbia evidenze di neuropatia. La prevalenza è più bassa nei pazienti con infezione da HIV meno avanzata, verificandosi solo nel 3% dei soggetti con una conta dei CD4 >200/μl. Ulteriori fattori di rischio per sviluppare una neuropatia associata all'AIDS sono l'età avanzata, eventuali carenze nutrizionali associate e l'esposizione a sostanze tossiche. La maggior parte dei pazienti si presenta con una sensazione dolorosa di bruciore, formicolii e addormentamento a livello dei piedi. I sintomi sono tipicamente bilaterali, a esordio graduale e peggiorano durante la notte (caratteristiche comuni a tutte le neuropatie dolorose). L'esame obiettivo, in genere, mostra un deficit distale di sensibilità puntoria e termica e riflessi achillei assenti o ridotti. L'ipostenia o non è obiettivabile o è confinata ai muscoli intrinseci dei piedi. Una presentazione asimmetrica suggerisce la possibilità di una vasculite (indicazione alla biopsia di nervo) o a una neuropatia da intrappolamento. Si dovrebbe sempre considerare la possibilità di una neuropatia confondente da diabete, alcol, cause nutrizionali o esposizione a sostanze tossiche.

La biopsia di nervo mostra una degenerazione assonale lunghezza-dipendente delle fibre sensitive, con poca evidenza di rigenerazione delle fibre nervose. Vengono perse sia le grosse fibre mieliniche che quelle amieliniche. È possibile il riscontro di infiltrati infiammatori di linfociti e macrofagi attivati e di un numero ridotto di neuroni nei gangli delle radici dorsali.

NEUROPATIA TOSSICA DA FARMACI ANTIRETROVIRALI Una neuropatia tossica può essere il risultato dell'esposizione a specifici dideossinucleosidi (d4T, ddI, e specialmente ddC), in particolare nelle fasi più avanzate della malattia da HIV. La biopsia del nervo surale mostra una grave perdita assonale, più importante a carico delle fibre amieliniche, associata ad anomalie mitocondriali. Le concentrazioni sieriche di lattato sono aumentate e i livelli di acetilcarnitina ridotti come conseguenza della disfunzione mitocondriale. È stato inoltre dimostrato che i dideossinucleosidi inibiscono in vitro la DNA polimerasi gamma, mentre la zidovudina, la lamivudina e l'abacavir (farmaci non associati a neuropatia) presentano solo degli effetti limitati su questo enzima.

TRATTAMENTO NEUROPATIE TOSSICHE DA FARMACI ANTIRETROVIRALI

Il trattamento consiste nella sospensione del dideossinucleoside coinvolto e nel cambiamento del regime di terapia antiretrovirale altamente attiva (*higly active antiretroviral therapy*, HAART), sempre che ci sia un altro schema terapeutico da offrire. Se ciò non è fattibile, è possibile che un paziente debba continuare il regime in questione con l'aggiunta di farmaci per la gestione del dolore. Gli schemi di prescrizione sono cambiati nei Paesi più avanzati per limitare l'uso degli specifici dideossinucleosidi. A ogni modo, nei Paesi in via di sviluppo le combinazioni antiretrovirali tipicamente contengono d4T. Dopo l'interruzione di questo dideossinucleoside tossico ci si può aspettare che il miglioramento sulla sintomatologia avvenga per la maggior parte dei soggetti entro 3 mesi circa.

Sono stati tentati senza successo svariati farmaci per la gestione del dolore, tra cui gli antidepressivi triciclici e gli antiepilettici. La lamotrigina è stata riportata come efficace in un sottogruppo di pazienti in uno studio clinico in fase I, ma i risultati in un più piccolo studio in fase II sono stati contraddittori. Alcuni risultati positivi sono stati raggiunti con la capsaicina o la lidocaina topica, specialmente nei pazienti con sintomi confinati ai piedi. I pazienti affetti da neuropatie più gravi possono aver bisogno di analgesici narcotici per la gestione del dolore e in questo caso sono particolarmente utili i narcotici a lunga durata di azione come il fentanil transdermico, la morfina o le preparazioni di ossicodone. Dovrebbero essere utilizzate specifiche linee guida per la prescrizione, in particolare se c'è una storia di abuso di sostanze. Sono state tentate anche strategie rigenerative, tra cui alcuni studi con il fattore di crescita nervoso ricombinante.

Neuropatie nella malattia di Lyme (Vedi anche Cap. 166) In associazione all'infezione da *Borrelia burgdorferi* si può verificare una radicoloneuropatia focale o multifocale. Neuropatie craniche subacute (specialmente a carico del VII nervo cranico) o radicolopatie dolorose possono essere osservate nella fase acuta della malattia di Lyme, in presenza o in assenza di una meningite. La radicolite è disestesica o dolorosa e presenta una distribuzione variabile. È tipica una pleiocitosi liquorale con produzione intratecale di anticorpi contro *B. burgdorferi*. La maggior parte dei pazienti migliora spontaneamente o dopo il trattamento con ceftriaxone per via endovenosa. Nella fase cronica è stata invece descritta una lieve polineuropatia distale cronica (sensitiva più che motoria); in ogni caso, il liquor è normale e tale associazione può rappresentare una coincidenza.

Herpes zoster (Vedi anche Cap. 173) La riattivazione del virus varicella zoster (VZV) nei gangli delle radici dorsali produce un dolore lancinante e iperalgesia secondo una distribuzione dermatomerica. Al dolore segue 3-4 giorni dopo la comparsa di un rash cutaneo vescicolare. L'infiammazione può talora coinvolgere le radici motorie adiacenti, causando ipostenia e amiotrofia. Lo zoster oculoftalmoplegico causa ipostenia nell'ambito di uno o più nervi oculomotori; lo zoster facciale può causare paralisi del facciale (sindrome di Ramsay-Hunt); lo zoster toracolombare causa rash e deficit sensitivo lungo il territorio di una radice nervosa toracica o lombare. Sebbene il dolore in genere scompaia dopo pochi giorni fino al massimo una settimana, talora persiste (nevralgia posterpetica). L'herpes zoster e la nevralgia posterpetica sono entrambe manifestazioni più comuni nei soggetti anziani e immunosoppressi. Nella gestione acuta l'aciclovir, il famciclovir o il valaciclovir sono ugualmente efficaci, sebbene l'aciclovir debba essere somministrato cinque volte al giorno contro le tre volte per gli altri due farmaci. Gli steroidi non presentano un beneficio provato. Il trattamento della nevralgia posterpetica include gli antidepressivi triciclici, la duloxetina, la gabapentina, la pregabalina, l'oxicodone, la morfina solfato, il tramadolo, i cerotti di lidocaina e la capsaicina topica. Un vaccino contro lo zoster (Zostavax) è stato approvato per prevenire la riattivazione del VZV nei pazienti anziani; l'incidenza del fuoco di Sant'Antonio si riduce del 50% e quella della nevralgia posterpetica del 67%.

Neurite lepromatosa (Vedi anche Cap. 159) Il *Mycobacterium leprae* causa una mononeuropatia multipla che colpisce i nervi periferici delle regioni più fredde del corpo, riflettendo la predilezione che questo batterio ha per proliferare alle temperature più basse. Le deformità associate alla neurite lepromatosa non trattata hanno portato alla paura e allo stigma associati a questa malattia. Sebbene l'incidenza della neurite lepromatosa sia in declino, rimane una causa importantissima di neuropatia in tutto il mondo. La lebbra viene classificata secondo tre tipologie: tubercoloide, lepromatosa e borderline; i nervi periferici possono essere coinvolti in tutti e tre i tipi e i nervi colpiti sono spesso ispessiti in maniera palpabile. Nella lebbra tubercoloide un segmento isolato di cute ipoestesica o anestetizzata può essere presente in qualunque punto. L'area è in genere ipopigmentata, ispessita o arrossata. Può essere osservata anche una mononeuropatia a carico di un nervo superficiale adiacente. La lebbra lepromatosa produce un ispessimento cutaneo più diffuso, così come ipoestesia e anidrosi a carico dei padiglioni auricolari, del dorso delle mani o dei piedi, delle superfici dorsomediali degli avambracci e anteromediali delle gambe. Il deficit sensitivo risparmia la linea mediana del tronco anteriormente, l'inguine, le ascelle e lo scalpo; queste sono le regioni più calde del corpo. Il quinto e il settimo nervo cranico, il nervo grande auricolare nel collo, i nervi ulnare e mediano possono essere tutti coinvolti. Sul lungo periodo, la lebbra non trattata porta a deformità delle mani "ad artiglio" (da ipostenia del nervo ulnare e mediano), *foot-drop* e incapacità di chiudere le palpebre a causa dell'ipostenia dell'orbicolare dell'occhio.

NEUROPATIE EREDITARIE

MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH

Caratteristiche cliniche La neuropatia di Charcot-Marie-Tooth rappresenta la malattia neuromuscolare ereditaria più comune con un'incidenza stimata intorno ai 17-40 casi per 100 000 (Tab. 379-10). È una neuropatia cronica distale sensitiva e motoria che si presenta con alterazioni della marcia di vecchia data con frequenti episodi in cui il soggetto inciampa, seguite da difficoltà ad abbottonarsi, usare le chiavi, girare le maniglie delle porte e aprire barattoli. C'è spesso una storia di impaccio motorio, frequenti danni alle caviglie, incapacità di saltare bene o di tenere il passo correndo con gli altri bambini e di poca predisposizione agli sport. In alcuni pazienti l'anamnesi suggerisce un esordio più recente. Se ricercata in maniera attenta, spesso si può ottenere evidenza per una storia di familiarità. Sono comunemente presenti amiotrofia e ipostenia nei muscoli distali delle gambe (aspetto "a bottiglia di champagne" capovolta) con dita dei piedi a martello e piedi marcatamente incurvati (piede cavo), insieme a una marcia steppante, deficit sensitivo distale e perdita dei riflessi distali. Il piede cavo e le dita a martello indicano che la neuropatia risale alle fasi più precoci della vita. È spesso presente l'incapacità di camminare sui talloni o di eseguire la marcia del funambolo. La diagnosi differenziale è limitata se c'è un'età di esordio precoce, una storia familiare positiva e dei sintomi di lunga durata. Se gli studi elettrodiagnostici indicano un processo demielinizzante si può formulare la diagnosi di malattia di Charcot-Marie-Tooth con un grado elevato di certezza, sebbene i test genetici siano necessari per confermare il genotipo preciso. Se gli studi elettrodiagnostici indicano invece un processo assonale, o se la storia familiare è incerta o negativa, la malattia di Charcot-Marie-Tooth diventa una diagnosi di esclusione. È necessario escludere il diabete, così come cause nutrizionali, tossiche, endocrinologiche, infiammatorie, infettive e i quadri associati a paraproteinemia. L'esame obiettivo e gli studi elettrodiagnostici degli altri membri nelle famiglie a rischio possono essere più utili dal punto di vista diagnostico di ulteriori esami di laboratorio sul paziente stesso. Il trattamento è di supporto; i pazienti spesso necessitano di ortesi per i piedi ma raramente, se mai, diventano dipendenti dalla sedia a rotelle. La malattia di Charcot-Marie-Tooth non riduce l'aspettativa di vita e solo raramente coinvolge i muscoli respiratori.

Classificazione Le forme demielinizzanti della malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) sono classificate come CMT1, mentre le forme assonali come CMT2. I pazienti con velocità di conduzione nervosa intermedie tra la CMT1 e la CMT2 vengono classificate come affetti da malattia di Charcot-Marie-Tooth intermedia e la maggior parte di questi casi è legata al cromosoma X. La malattia di Charcot-Marie-Tooth viene in genere trasmessa come una malattia autosomica dominante, ma la forma dominante legata al cromosoma X è responsabile di ~10% dei casi. Le rare forme autosomiche recessive, designate CMT4, tendono ad avere un esordio più precoce e a essere più severe rispetto alle tipologie dominanti. In totale sono stati identificati nella malattia di Charcot-Marie-Tooth ~35 loci differenti e >24 geni.

TABELLA 379-10 FORME DELLA MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH (NEUROPATIA EREDITARIA SENSITIVA E MOTORIA) E MALATTIE CORRELATE

Malattia	Locus	Gene	Trasmissione
Charcot-Marie-Tooth di tipo 1			
(HMSNI)			
CMT1A	17p11.2-p12	*PMP22*	AD
CMT1B	1q22-q23	P_0	AD
CMT1C	16p12-p13	*SIMPLE*	AD
CMT1D	10q21-q22	*EGR2*	AD/AR
CMT1X	Xq13.1	*GJB1*	Legata al cromosoma X
CMT5X	Xq21.32-24	*PRPS1*	Legata al cromosoma X
CMT4A	8q13-q21	*GDAP1*	AR
CMT4B1	11q22	*MTMR2*	AR
CMT4B2	11p15	*SBF2*	AR
CMT4D (HMSN-Lom)	8q24	*NDRG1*	AR
CMT4E	10q21.1-q22.1	*EGR2*	AR
CMT4F	19q13	*PRX*	AR
CMT4J	6q21	*FIG4*	AR
Charcot-Marie-Tooth di tipo 2			
(HMSNII)			
CMT2A	1p35-p36	*KIF1B*	AD
CMT2B	3q13-q22	*RAB7*	AD
CMT2C	12q23-q24	Sconosciuto	AD
CMT2D	7p14	*GARS*	AD
CMT2E	8p21	*NEF-L*	AD
CMT2B1	11q21	*LMNA*	AR
Déjerine-Sottas			
(HMSNIII)			
DSS	17p11.2-p12	*PMP22*	AD
	1q22-p23	P_0	AD
	10q21-q22	*EGR2*	AD/AR
	19q13	*PRX*	AD
Ipomielinizzazione congenita			
CHN	1q22-23	P_0	AD
	10q21-q22	*EGR2*	AR/AD
Neuropatia ereditaria con paralisi da compressione			
HNPP	17p11.2-p12	*PMP22*	AD

Abbreviazioni: *Cx32*, connessina 32; *EGR2* (Krox-20) gene di risposta precoce di crescita 2; *GARS*, glicil-tRNA sintetasi; *GDAP1*, proteina associata alla differenziazione indotta dal ganglioside-1; HMSN, neuropatie ereditarie motorie e sensitive; *KIF1B*, membro della famiglia delle kinesine 1B; *LMNA*, lamina A; *MTMR2*, proteina associata ai miotubuli-2; *NDRG1*, gene 1 regolato a valle da N-myc; *NEFL*, polipeptide leggero dei neurofilamenti; P_0, proteina zero della mielina; *PMP22*, proteina della mielina periferica 22; *PRX*, periassina; *RAB7*, proteina associata a *ras-7*; *SBF2*, fattore legante SET-2; *SIMPLE*, piccola proteina integrale di membrana dell'endosoma tardivo.

Neuropatie demielinizzanti di Charcot-Marie-Tooth 1 (CMT1) La CMT1 rappresenta la più comune tra le neuropatie ereditarie; l'ereditarietà è autosomica dominante. Così come in altre forme della malattia di Charcot-Marie-Tooth si osservano ipostenia distale, amiotrofia e deficit sensitivo con riduzione distale dei riflessi osteotendinei e deformità ai piedi. L'esordio è nel primo o nel secondo decennio di vita, sebbene i pazienti possano non giungere all'attenzione medica fino a molto più avanti negli anni. Gli studi elettrodiagnostici mostrano un pattern di demielinizzazione generalizzata con velocità di conduzione nervosa che risultano rallentate in maniera uniforme e proporzionale nei segmenti distali, intermedi e prossimali dello stesso nervo dal lato opposto e nei nervi adiacenti. Non si osservano reperti suggestivi per una demielinizzazione eterogenea, come blocchi di conduzione o dispersione. L'evidenza elettrofisiologica di demielinizzazione può essere manifesta anche in quei pazienti che sono clinicamente asintomatici. Le biopsie di nervo mostrano evidenza di ripetuti episodi di demielinizzazione e rimielinizzazione. Nel tentativo di promuovere la rimielinizzazione si verifica la proliferazione delle cellule di Schwann; le cellule di Schwann sovrannumerarie risultano distribuite in maniera concentrica intorno agli assoni demielinizzati e rimielinizzati, determinando il caratteristico aspetto a "bulbo di cipolla". C'è anche un incremento del collagene tra gli strati di cellule di Schwann che porta all'ispessimento palpabile dei nervi.

La CMT1 viene classificata in numerosi sottotipi geneticamente distinti (Tab. 379-10), tutti molto simili dal punto di vista clinico. Inoltre, è possi-

bile identificare fenotipi distinti con genotipi sovrapposti. Questi includono la neuropatia ereditaria con predisposizione alle paralisi da compressione; le forme a esordio infantile o di tipo grave, che comprendono la sindrome di Déjerine-Sottas e le neuropatie ipomielinizzanti congenite; e la sindrome di Roussy-Lévy.

CMT1A Questa è la forma più comune; è associata con la duplicazione della regione 17p11.2-p12 nel gene codificante per la *PMP22* espressa dalle cellule di Schwann. Tale duplicazione coinvolge un ampio segmento del DNA (~1,4 Mb) che codifica per una proteina di 160 aminoacidi localizzata in maniera tale da compattare la mielina nei nervi periferici. La CMT1A è responsabile del 90% dei casi di CMT1 e del 50% di tutti i casi della malattia di Charcot-Marie-Tooth. La delezione del gene *PMP22* produce un fenotipo diverso – la neuropatia ereditaria con predisposizione alle paralisi da compressione (vedi oltre). Il test per la duplicazione/delezione della *PMP22* è facilmente ottenibile. *PMP22* sembra essere importante per la formazione iniziale delle spirali di mielina, la regolazione e la crescita delle cellule di Schwann, e il controllo di spessore, stabilità e mantenimento delle guaine mieliniche.

CMT1B La CMT1B è responsabile di <5% dei casi di CMT1. È legata a una mutazione nel gene codificante per la proteina zero della mielina (*MPZ*, o P_0). Diverse mutazioni nello stesso gene possono produrre un ampio spettro di fenotipi che include la sindrome di Déjerine-Sottas, le neuropatie ipomielinizzanti congenite o la CMT2. P_0 è quantitativamente la maggior proteina strutturale della mielina del nervo periferico ed è importante nel compattamento della mielina. La CMT1B è clinicamente indistinguibile dalla CMT1A; può anche manifestarsi con una forma di *footdrop* a esordio in età adulta tardiva. È possibile l'esecuzione del test genetico specifico.

CMT1X Questa è una forma dominante legata al cromosoma X della malattia di Charcot-Marie-Tooth che può anche colpire le femmine eterozigoti. È responsabile di circa il 10% dei casi della malattia di Charcot-Marie-Tooth. I maschi sono colpiti più frequentemente e le femmine portatrici sono in genere solo lievemente colpite o asintomatiche. Non si verifica la trasmissione da maschio a maschio. L'esordio nei maschi è tra i 5 e i 20 anni; i sintomi includono difficoltà a correre, lussazioni tibiotarsiche, *footdrop*, amiotrofia distale, ipostenia, deficit sensitivo e riduzione dei riflessi. Queste caratteristiche non distinguono la CMT1X dalle altre forme di CMT1. Possono essere presenti segni di coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC) tra cui atassia, disartria, ipostenia, afasia, disorientamento e sordità, specialmente nei maschi. Alterazioni della sostanza bianca a risoluzione spontanea possono essere visualizzate alla risonanza magnetica. Le velocità di conduzione nervosa sono intermedie, sebbene i maschi presentino velocità di conduzione più lente (25-45 m/s) che possono essere non uniformi con blocchi di conduzione e dispersione. Questo pattern non uniforme può mimare i dati osservati in altre patologie acquisite come una neuropatia infiammatoria demielinizzante cronica. Il gene mutato, *GJB1*, codifica per la proteina delle *gap junction* connessina-32, che viene espressa a livello delle regioni paranodali e a livello delle incisure di Schmidt-Lanterman della mielina non compatta.

NEUROPATIA EREDITARIA CON PREDISPOSIZIONE ALLE PARALISI DA COMPRESSIONE Viene anche chiamata *neuropatia tomaculare*. È una malattia autosomica dominante che si presenta con episodi ricorrenti di neuropatia focale da intrappolamento con attacchi di ipoestesia e ipostenia a carico dei nervi peroneale, ulnare, radiale e mediano (in ordine decrescente) o secondo la distribuzione del plesso brachiale. Il malposizionamento di un arto o un trauma possono provocare gli episodi di neuropatia. Alcuni pazienti si presentano con una polineuropatia progressiva lunghezza-dipendente piuttosto che con mononeuropatie ricorrenti e altri rimangono interamente asintomatici. Si possono riscontrare sia un aumento delle latenze distali dei nervi mediano e peroneale, che velocità di conduzione ridotte a cavallo del gomito per l'ulnare e della testa del perone per i nervi peroneali. Le tomacule sono corpi a forma di salsiccia che documentano la demielinizzazione segmentaria. La CMT1A così come la neuropatia ereditaria con predisposizione alle paralisi da compressione (*hereditary neuropathy with liability to pressure palsies*, HNPP) sono associate entrambe a un cambiamento del numero di copie del gene *PMP22* – una duplicazione causando la CMT1A e una delezione la HNPP. Quindi, la CMT1A e la HNPP sono i prodotti reciproci di un *crossing over* sbilanciato durante la meiosi. Quando la HNPP si presenta come una neuropatia del plesso brachiale in assenza di dolore dovrebbe essere distinta da una neurite del plesso brachiale e dalla amiotrofia nevralgica ereditaria, una malattia familiare con ipostenia senza dolore e deficit sensitivo secondo la distribuzione del plesso brachiale. Il trattamento della HNPP è di supporto. Si preferisce evitare ulteriori compressioni o traumi ai siti di intrappolamento rispetto alla decompressione chirurgica o alla trasposizione.

SINDROME DI DÉJERINE-SOTTAS E NEUROPATIA CONGENITA IPOMIELINIZZANTE Rappresentano forme infantili gravi di CMT1. La sindrome di Déjerine-Sottas e le neuropatie ipomielinizzanti congenite si presentano entrambe con debolezza muscolare alla nascita o in età infantile, con velocità di conduzione nervosa assenti o molto lente. Un ritardo nell'acquisizione delle tappe dello sviluppo motorio può essere notato nei bambini piccoli. I pazienti o non cammineranno mai o perdono la capacità di camminare durante la prima o la seconda infanzia. Le velocità di conduzione nervosa sono marcatamente lente (tipicamente 10 m/s); le proteine nel liquor sono aumentate. Clinicamente, la sindrome di Déjerine-Sottas e le neuropatie ipomielinizzanti congenite sono indistinguibili. La sindrome di Déjerine-Sottas può essere sia autosomica dominante che recessiva; la neuropatia ipomielinizzante congenita è autosomica recessiva. La biopsia di nervo può permettere la distinzione tra le due, con la sindrome di Déjerine-Sottas che mostra un sottile strato mielinico circondato da "bulbi di cipolla" composti da strati concentrici di lamina basale (le cellule di Schwann degenerano lasciando la lamina basale), mentre la neuropatia ipomielinizzante congenita mostra la mancanza dei "bulbi di cipolla" e l'assenza delle guaine mieliniche. La sindrome di Déjerine-Sottas può essere causata da mutazioni dei geni della *PMP22*, della proteina zero della mielina (*MPZ*) o del gene *ERG2* (*early growth response*); nella neuropatia ipomielinizzante congenita sono presenti mutazioni a carico di *ERG2* o *MPZ*.

SINDROME DI ROUSSY-LÉVY Con questo termine viene descritta la combinazione di una malattia di Charcot-Marie-Tooth demielinizzante con un tremore posturale e d'azione. I membri della famiglia originale presentavano mutazioni a carico della *MPZ*, ma anche mutazioni a livello dei geni *PMP22* (CMT1A), *MPZ* (CMT1B) o *GJB1* (CMT1X) possono causare questa sindrome.

Neuropatie assonali di Charcot-Marie-Tooth 2 (CMT2) La CMT2, una neuropatia autosomica dominante, è responsabile di un terzo dei casi della malattia di Charcot-Marie-Tooth, sebbene il numero di pazienti incrementi man mano che vengono identificate nuove anomalie genetiche. La CMT2 presenta un esordio più tardivo rispetto alla CMT1; i membri della famiglia possono essere colpiti in maniera subclinica. Sebbene negli anni si sviluppino tipicamente dei deficit sensitivi e motori lunghezza-dipendenti, non si sviluppano l'ipostenia e l'atrofia dei muscoli intrinseci della mano presenti nella CMT1.

La CMT2A (la forma classica di CMT2) è causata da mutazioni nel gene *MFN2* e rappresenta il 10% delle CMT2 dominanti; la CMT2B è causata da mutazioni del gene *RAB7*, un membro della famiglia Rab di GTPasi correlate a *ras* che svolge la sua funzione nel *trafficking* della membrana intracellulare; si presenta con una compromissione sensitiva grave e ulcere agli arti. La CMT2B si sovrappone con la neuropatia ereditaria sensitiva di tipo I con deficit sensitivo prevalente soprattutto per le modalità tattile e dolorifica (vedi oltre). La CMT2C è associata al coinvolgimento delle corde vocali e respiratorio (diaframma); i difetti genetici non sono ancora stati identificati. La CMT2D è una malattia di Charcot-Marie-Tooth assonale che colpisce prevalentemente gli arti superiori ed è associata a mutazioni del gene della glicil-tRNA sintetasi; la compromissione predominante a carico delle mani con atrofia dei muscoli distali degli arti superiori in un paziente con una storia familiare positiva suggerisce la CMT2D.

Forme autosomiche recessive della malattia di Charcot-Marie-Tooth Le forme autosomiche recessive della malattia di Charcot-Marie-Tooth rappresentano <10% dei casi di neuropatia ereditaria nel mondo occidentale ma possono essere più comuni in quelle regioni del mondo dove la consanguineità è comune. Numerosi geni sono stati identificati, specialmente nelle famiglie chiuse. Le forme autosomiche recessive demielinizzanti, denominate CMT4, sono in genere caratterizzate da un esordio precoce e un coinvolgimento più grave, con ritardo o mancata maturazione delle tappe dello sviluppo motorio, ipostenia facciale e bulbare, sordità neurosensoriale, ipostenia del diaframma e paralisi delle corde vocali.

Test molecolari Il fenotipo, il pattern di ereditarietà e i dati elettrofisiologici guidano l'approccio alla diagnosi di una neuropatia ereditaria. Nella figura 379-2 è riassunto un approccio ai test genetici per la malattia di Charcot-Marie-Tooth. Se il probando ha la CMT1, lo studio di un singolo nervo (velocità di conduzione del nervo mediano motore dell'avambraccio) negli altri membri della famiglia rappresenta un rapido strumento

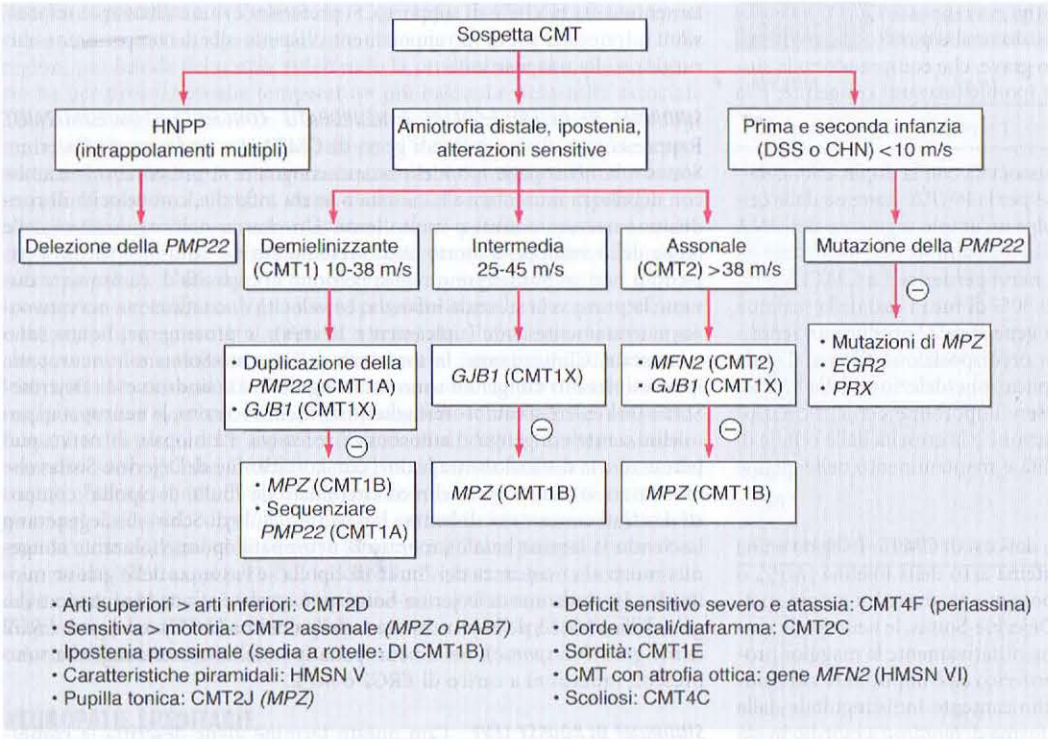


FIGURA 379-2 Approccio diagnostico alla malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT). CHN, neuropatia ipomielinizzante congenita; DSS, sindrome di Déjerine-Sottas; HMSN, neuropatia ereditaria sensitiva e motoria; HNPP, neuropatia ereditaria con paralisi da compressione.

di screening. Tuttavia, se il probando è affetto da una malattia di Charcot-Marie-Tooth assonale (CMT2) può essere necessaria una valutazione più dettagliata dei membri della famiglia. La valutazione per la HNPP utilizza lo stesso test usato per la duplicazione della CMT1A. La maggior parte delle famiglie i cui membri sono affetti da CMT1 e CMT2 presenta una modalità di trasmissione autosomica dominante. Si dovrebbe sospettare un'ereditarietà legata al cromosoma X se sono più facilmente colpiti i maschi, non c'è trasmissione da maschio a maschio e gli studi elettrodiagnostici mostrano dati eterogenei. I casi sporadici sono difficili da inquadrare poiché i membri della famiglia possono non essere disponibili. Il test per la duplicazione/delezione della CMT1A e per le mutazioni del gene *GJB1* è diagnostico in ~80% di tutti i casi della malattia di Charcot-Marie-Tooth.

ALTRE NEUROPATIE EREDITARIE

Neuropatie ereditarie motorie Le neuropatie ereditarie motorie distali si presentano con ipostenia distale con risparmio delle fibre sensitive. Ne sono stati descritti sette sottotipi sulla base dell'età d'esordio e della modalità con cui vengono ereditate, che è in genere autosomica dominante o recessiva. Le neuropatie ereditarie motorie più comuni si presentano con *foot-drop* con grave amiotrofia e ipostenia a livello distale. Alcune varianti si possono manifestare con il coinvolgimento predominante degli arti superiori, paralisi delle corde vocali o segni del primo motoneurone che mimano la sclerosi laterale amiotrofica (Cap. 369); la prognosi è relativamente buona.

Neuropatie ereditarie sensitive Le neuropatie ereditarie sensitive (*hereditary sensory neuropathies*, HSN), anche note come *neuropatie ereditarie sensitive e autonomiche* (*hereditary sensory and autonomic neuropathies*, HSAN) sono un gruppo eterogeneo di disturbi dei neuroni sensitivi e/o autonomici. La presentazione clinica predominante è quella di un deficit sensitivo distale progressivo, sebbene possano essere osservate anche lievi ipostenia e amiotrofia. La classificazione delle HSN e delle HSAN si basa sull'età di esordio e sulla modalità di trasmissione. Sono stati descritti cinque sottotipi. Il più comune è la HSN1 (anche nota come HSAN1), una neuropatia autosomica dominante che si presenta con un prevalente coinvolgimento sensitivo delle piccole fibre con dolori lancinanti, perdita della sensibilità per il dolore e la temperatura e ulcerazioni ai piedi. Anche la CMT2B (vedi sopra) si può presentare in maniera predominante con deficit sensitivo per tutte le modalità e ulcerazioni ai piedi. Le HSN da 2 fino a 5 sono tutte autosomiche recessive. La HSN2 esordisce nei primi due decenni di vita con importante deficit sensitivo e mutilazione della mani e dei piedi. L'HSN3 (HSAN3), anche nota come *sindrome di Riley-Day*, presenta un'importante disautonomia. L'HSN4 (HSAN4) si presenta con febbre episodica, anidrosi e una ridotta risposta agli stimoli dolorosi. L'HSAN5 si presenta con insensibilità congenita al dolore; la causa è legata a mutazioni di un canale del sodio (*sodium channel*, SCN1.7).

Malattia di Refsum Questa neuropatia ipertrofica autosomica recessiva è causata da un deficit di ossidazione dell'acido fitanico, un acido grasso a catena ramificata che si trova in prodotti caseari, manzo, agnello e pesce. L'esordio è nella seconda infanzia o nell'adolescenza con una neuropatia demielinizzante sensitivo-motoria a decorso lentamente progressivo associata a sordità neurosensoriale, atassia cerebellare e anosmia. La retinite pigmentosa, che si presenta con cecità notturna, spesso precede l'esordio della neuropatia. Altre caratteristiche sono l'ispessimento cutaneo (ictiosi), la sindattilia e l'accorciamento del quarto dito, miocardiopatia e cataratta. I livelli di proteine nel liquor sono tipicamente aumentati. Sono diagnostici livelli plasmatici e urinari estremamente elevati di acido fitanico. Sebbene una dieta a basso contenuto di acido fitanico possa prevenire la comparsa di alcune delle complicanze, la compliance con questa dieta è in genere scarsa. La plasmaferesi e la dialisi possono essere utili per gli episodi di aggravamento.

Neuropatia amiloide familiare È una malattia autosomica dominante in cui si osserva la deposizione extracellulare di amiloide nei nervi periferici e negli altri organi (Cap. 324). Tipicamente sono presenti una neuropatia sensitiva dolorosa con coinvolgimento precoce dei nervi autonomici e miocardiopatia. L'età di esordio può variare tra 18-83 anni. Le fibre di piccolo calibro (dolore e temperatura) sono più colpite rispetto a quelle di grosso calibro (vibrazione e propriocezione); caratteristiche aggiuntive sono anidrosi, disturbi gastrointestinali (diarrea che si alterna a stipsi), impotenza, ipotensione ortostatica, cambiamenti del visus e aritmie. Sono responsabili mutazioni a carico della transtiretina (FAP1 e 2), dell'apolipoproteina A1 (FAP3) o della gelosina (FAP4). La transtiretina è quella più facilmente implicata in presenza di una neuropatia periferica. Oltre 100 mutazioni diverse sono state identificate nel gene *TTR*, la più comune di queste è la *Val30Met*. Il trapianto di fegato interrompe la progressione della malattia.

Malattia di Tangier Questa rara sindrome è causata da una grave carenza di lipoproteine ad alta densità (HDL) nel plasma (Cap. 350). La neuropatia periferica rappresenta la caratteristica più disabilitante della malattia di Tangier e coinvolge ~50% dei pazienti. Si possono riconoscere tre pattern: una neuropatia transitoria o recidivante, spesso asimmetrica (includendo il deficit isolato dei nervi cranici); una neuropatia simmetrica lentamente progressiva più marcata distalmente agli arti superiori (tipo siringomielia); e una neuropatia sensitiva simmetrica lentamente progressiva più pronunciata agli arti inferiori. Possono verificarsi anche mononeuropatie a carico del nervo oculomotore, lungo toracico o di qualunque nervo degli arti. La presentazione siringomielica include amiotrofia dei muscoli intrinseci della mano, il deficit sensitivo termico e dolorifico e la diplegia facciale. Il pattern della neuropatia sensitivo-motoria lunghezza-dipendente rappresenta la variante meno comune. I depositi di esteri del colesterolo nelle tonsille, nel fegato, nella milza, nella mucosa rettale e nella cornea conducono alle altre manifestazioni non neurologiche della malattia di Tangier. Non esiste alcun trattamento; nessuna dieta, tra cui una povera di colesterolo, è in grado di modificare la storia naturale della malattia. La terapia genica potrà forse essere disponibile in futuro.

Neuropatia porfirica La neuropatia periferica accompagna le porfirie epatiche ereditarie (Cap. 352). La triade di neuropatia acuta, sintomi psichiatrici e sintomi addominali è simile in tutte le porfirie epatiche. La porfiria variegata e la coproporfiria ereditaria sono caratterizzate dall'aggiunta di lesioni cutanee (vescicole e bolle) in ~50% dei pazienti. La maggior parte dei

pazienti affetti da porfiria è asintomatica tra un attacco e l'altro. Gli attacchi possono verificarsi in maniera spontanea o essere precipitati da determinati farmaci, stress, fattori ormonali e ridotta assunzione calorica. Dolore addominale, stipsi, vomito e alterazioni della personalità spesso annunciano gli attacchi. La neuropatia periferica ha un esordio acuto e può essere preceduta o accompagnata da manifestazioni autonomiche come tachicardia, ipertensione e ipotensione posturale. La neuropatia è di solito progressiva in maniera subacuta (nell'arco di 2-4 settimane) con ipostenia diffusa (spesso prossimale più che distale) e areflessia. Il deficit sensitivo è in genere lieve e può essere prevalente a livello prossimale secondo una distribuzione "bathing trunk". La neuropatia porfirica dovrebbe essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale della sindrome di Guillain-Barré, la causa più comune di paralisi ascendente rapidamente progressiva.

Il liquor è acellulare ma i livelli proteici sono elevati, in maniera simile a quanto avviene nella sindrome di Guillain-Barré. Gli attacchi acuti sono invariabilmente associati all'incremento dell'escrezione urinaria di acido aminolevulinico e/o porfobilinogeno. La misurazione dell'escrezione urinaria nelle 24 ore di porfobilinogeno e acido aminolevulinico e dell'escrezione fecale nelle 24 ore di protoporfirina e coproporfirina durante un periodo sintomatico rappresenta il metodo più utile per determinare se i sintomi sono dovuti a una porfiria acuta. Poiché le porfirine sono sensibili alla luce, i campioni devono essere raccolti al buio e testati non appena possibile.

Il trattamento è largamente di supporto durante le crisi acute e include la gestione del bilancio idrico, il supporto ventilatorio, la gestione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa (disfunzione autonomica) e l'evitare quei farmaci noti per precipitare un attacco acuto. Il glucosio per via orale ed endovenosa e l'eme arginato rappresentano i principali mezzi terapeutici a disposizione (Cap. 352). Per il recupero da un attacco acuto possono essere necessari parecchi mesi.

Neuropatia da malattia critica Vedi Cap. 269.

PRESENTAZIONI PARTICOLARI DELLE NEUROPATIE PERIFERICHE

NEUROPATIA AUTONOMICA

I sintomi possono includere ipotensione ortostatica (sincope, sensazione di testa leggera, stordimento, affaticamento e letargia), intolleranza al calore, sudorazione anomala (ridotta o aumentata), stipsi, diarrea, incontinenza, disfunzione sessuale, secchezza oculare od orale, offuscamento del visus. Una neuropatia autonomica è spesso la manifestazione di un processo polineuropatico più generalizzato, come nel diabete, nella sindrome di Guillain-Barré o nella polineuropatia alcolica, ma occasionalmente possono essere osservate sindromi puramente pandisautonomiche. Altre cause includono l'amiloidosi e molteplici farmaci e tossine. **Le neuropatie autonomiche vengono discusse più dettagliatamente nel capitolo 370.**

NEUROPATIA MOTORIA PURA

Esempi di neuropatie a predominante compromissione motoria includono le neuropatie infiammatorie acute come la sindrome di Guillain-Barré; le neuropatie croniche come la neuropatia infiammatoria demielinizzante cronica e la neuropatia multifocale motoria (Cap. 380); alcune neuropatie ereditarie; la neuropatia brachiale; la radicoloplesso-neuropatia lombosacrale diabetica (amiotrofia diabetica); e la neuropatia dovuta a atrofia muscolare spinale, porfiria acuta intermittente, difterite, piombo e dapsone. Le motoneuronopatie includono le forme del secondo motoneurone della sclerosi laterale amiotrofica, la poliomielite, le atrofie muscolari spinali ereditarie e una variante adulta della carenza di esosoaminidasi A (Cap. 369). Le malattie della placca neuromuscolare (per es., la sindrome miasteniforme di Lambert-Eaton, la paralisi da morso di zecca e altri tipi di blocco neuromuscolare tossico) sono puramente motorie e possono essere riconosciute e localizzate mediante gli esami elettrodiagnostici (Cap. 381).

NEUROPATIA SENSITIVA PURA

Le cause includono l'atassia di Friedreich, la neuropatia sensitiva idiopatica, la neuropatia sensitiva associata alla sindrome di Sjögren, la neuropatia da carenza di vitamina B_{12} (il fattore principale è costituito dal coinvolgimento delle colonne dorsali), la tossicità da piridossina e la neuropatia da cisplatino. Le forme più gravi e diffuse di queste sindromi puramente sensitive sono caratterizzate da un recupero scarso o assente, suggerendo una lesione irreversibile a carico dei corpi cellulari nervosi a livello dei gangli delle radici dorsali e trigeminali (neuronopatia). Una neuropatia sensitiva dolorosa rappresenta una caratteristica precoce nelle neuropatie sensitive ereditarie, nella lebbra lepromatosa, nella neuropatia diabetica a piccole fibre, nell'amiloidosi, nella malattia di Tangier, nella malattia di Fabry e nella disautonomia. Un deficit sensitivo globale può verificarsi in presenza di una neuropatia sensitiva carcinomatosa, neuropatie sensitive ereditarie, neuropatia sensitiva diabetica, intossicazione da vacor e neuropatia xantomatosa nella cirrosi biliare primitiva.

PLESSOPATIE

Tale termine si riferisce a disturbi dei plessi brachiale e lombosacrale. *Plessopatia brachiale* è un termine ampio utilizzato per definire qualsiasi danno, traumatico o non traumatico, a carico del plesso brachiale. Le cause includono danno da parto, traumi, neoplasie, radiazioni e processi familiari e immunomediati (**Fig. 379-3; Tab. 379-11**). Il trauma a livello del plesso è responsabile per circa il 70% delle lesioni del plesso brachiale; il plesso superiore è quello maggiormente vulnerabile. La neurite brachiale (amiotrofia nevralgica; Cap. 16), caratterizzata dall'esordio precoce di dolore nella regione della spalla seguita da ipostenia e atrofia, rappresenta la seconda causa più comune. In questo disturbo sono più frequentemente coinvolti i muscoli dei cingoli superiori e singoli nervi periferici. Altre cause includono una costa o una banda cervicale, l'infiltrazione da parte di un tumore maligno o una precedente esposizione alla terapia radiante.

Le lesioni del plesso brachiale sono associate a dei segni motori e sensitivi caratteristici. Quando è colpita la parte superiore del plesso brachiale (radici cervicali 5-7), si verifica ipostenia e amiotrofia a carico dei muscoli del cingolo superiore e del braccio. Il danno a carico del plesso brachiale inferiore (radici C8-T1) produce ipostenia e atrofia a carico della porzione distale dell'arto superiore e deficit sensitivi focali a livello dell'avambraccio e della mano. In generale le neuriti brachiali idiopatiche, l'irradiazione con >60 Gy (6000 rad) e alcuni specifici tipi di trauma (braccio tirato verso il basso) comportano un danno a livello delle porzioni superiori del plesso brachiale. Al contrario, l'infiltrazione da parte di un tumore maligno, una costa o una banda cervicale e alcuni specifici tipi di trauma (braccio tirato verso l'alto) causano un danno a carico del plesso brachiale inferiore.

Il *plesso lombosacrale* è formato dai rami ventrali principali di L1-S4. Sebbene venga spesso considerato come un'unica entità, può essere diviso in un plesso lombare (rami ventrali di L1-L4) e un plesso sacrale (tronco lombosacrale L4 e L5 e rami ventrali di S1-S4) (**Figg. 379-4 e 379-5**). I nervi femorale e otturatorio sono i nervi principali che si formano dal plesso lombare e i nervi sciatico, gluteo e pudendo sono i principali nervi formati dal plesso sacrale. Il plesso lombosacrale decorre in vicinanza del muscolo paravertebrale psoas e dell'incisura sacroiliaca e dell'ala sacrale, dove è relativamente ben protetto da un eventuale danno, al contrario della sua controparte all'estremo superiore. Disturbi a carico del plesso lombosacrale possono derivare da: trauma, danno intraoperatorio, emorragia retroperi-

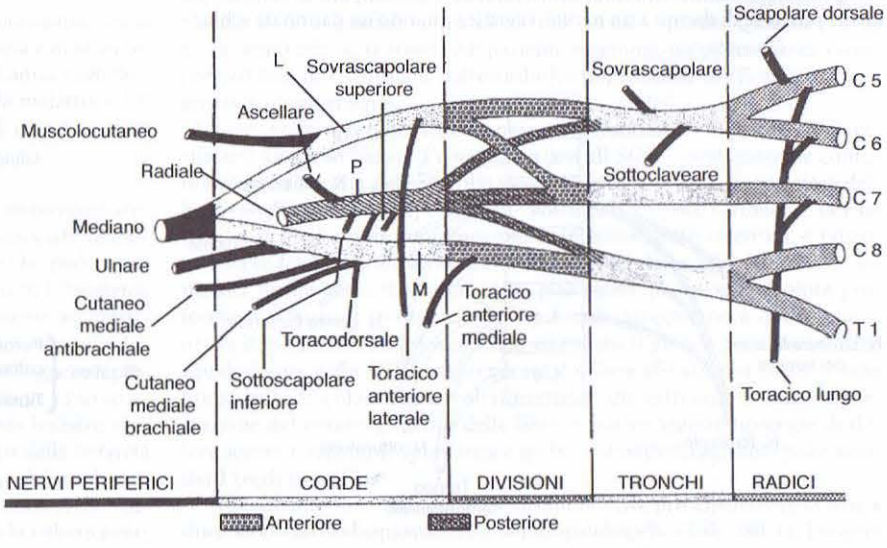


FIGURA 379-3 Anatomia del plesso brachiale. L, laterale; M, mediale; P, posteriore. (*Da:* J Goodgold, *Anatomical Correlates of Clinical Electromyography*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1974, p. 126; riproduzione autorizzata.)

TABELLA 379-11 LESIONI DEL PLESSO BRACHIALE

Sede del danno	Nervi/Radici nervose	Muscoli coinvolti	Deficit sensitivo	Cause comuni
Tronco superiore	C-5 e C-6	Debolezza della abduzione della spalla (sovraspinato e deltoide), rotazione esterna (infraspinato) e flessione del gomito (bicipite)	Piccola zona cutanea al di sopra del deltoide	Danno alla nascita da parto difficile (paralisi di Erb-Duchenne); nevrite brachiale, nota anche come amiotrofia nevralgica (sindrome di Parsonage-Turner)
Tronco inferiore	C-8 e T-1	Ipostenia e amiotrofia dei piccoli muscoli della mano (deformità della mano ad artiglio)	Lato ulnare della mano e parte interna dell'avambraccio	Danno alla nascita, specialmente se presentazione podalica (paralisi di Déjerine-Klumpke), compressione da parte di una costa o una banda cervicale (sindrome dello stretto toracico), infiltrazione tumorale
Corda laterale	Nervo muscolo-cutaneo e porzione laterale del nervo mediano	Ipostenia alla flessione e pronazione dell'avambraccio	Lato radiale dell'avambraccio e della mano	Trauma, stiramento
Corda mediale	Parte mediale del nervo mediano e ulnare	Ipostenia e amiotrofia dei piccoli muscoli della mano (deformità della mano ad artiglio)	Lato ulnare della mano e della parte interna dell'avambraccio	Trauma
Corda posteriore	Nervi ascellare e radiale	Deltoide, estensori di gomito, polso e dita	Aspetto esterno superiore del braccio	Trauma, lussazione della spalla

toneale, radioterapia, invasione neoplastica, diabete mellito, gravidanza e travaglio, ascessi o emorragie retroperitoneali, aneurisma dell'aorta addominale e plessopatia lombosacrale idiopatica (Tab. 379-12). La maggior parte dei pazienti si presenta con dolore di grado variabile, deficit sensitivi e ipostenia a carico degli arti inferiori, generalmente a distribuzione asimmetrica. L'esordio può essere acuto, subacuto o insidioso, a seconda dell'eziologia; il decorso può variare da monofasico, a gradini o progressivo. Gli studi elettrodiagnostici forniscono dati estremamente utili per la diagnosi e la localizzazione.

DANNO DI UN NERVO PERIFERICO

Il danno fisico a carico dei nervi periferici può derivare da improvvisa compressione, schiacciamento, trans-sezione o stiramento del nervo. La forma più lieve di danno a un nervo si verifica quando un danno da schiacciamento o da pressione distorce la mielina compresa tra i nodi di Ranvier producendo un blocco focale di conduzione. Questo tipo di danno, con blocco di conduzione ma in assenza di degenerazione walleriana, è noto come *neuroaprassia* o *danno di classe 1*. Esso determina una sensazione transitoria di addormentamento a livello di un arto, come avviene dopo essere rimasti distesi o seduti in determinate posizioni. Il danno nervoso che interrompe la continuità assonale e determina degenerazione walleriana del frammento nervoso distale alla lesione viene considerato moderato o grave. Se l'endonevrio è preservato la lesione è considerata di gravità moderata ed è nota come *assonotmesi* o *danno di classe 2*. Se l'endonevrio viene distrutto la lesione viene considerata grave ed è nota come *neurotmesi*. Le lesioni dei nervi periferici sono spesso miste; possono coesistere neuroaprassia e assonotmesi. In maniera simile un fascicolo può essere completamente distrutto mentre un altro viene solo parzialmente compromesso. Se gli esami obiettivo ed elettrofisiologico mostrano che la lesione è completa, e se il meccanismo del danno è noto consistere in una lacerazione netta, si dovrebbe prendere in considerazione la riparazione chirurgica entro 24 ore dal danno. Se il meccanismo del danno consiste in una contusione, uno stiramento, una trazione o compressione, gli studi di conduzione nervosa volti a determinare se la lesione è neuroaprassica o assonotmesica dovrebbero essere posposti di 3 settimane. Se il quadro è neuroaprassico, ci si può aspettare un ritorno di funzione, a patto che ci si assicuri che non ci sia un danno compressivo in corso. Se gli esami clinico ed elettrofisiologico (assenza di unità motorie all'elettromiografia) non rivelano alcuna evidenza di ritorno alla funzione dopo 3 mesi, la lesione è con tutta probabilità di tipo neurotmesico e possono essere necessarie l'esplorazione e la riparazione chirurgica. Se la lesione è incompleta bisognerebbe eseguire delle valutazioni di follow-up ogni mese; se non si osserva alcun miglioramento può essere necessario il ricorso alla chirurgia. Circa l'80% dei traumi chiusi si risolve in maniera spontanea, poiché

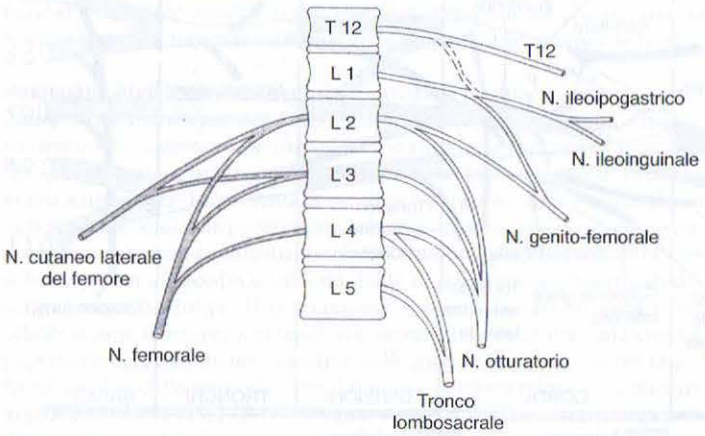


FIGURA 379-4 Plesso lombare. Le divisioni posteriori sono mostrate in grigio, mentre quelle anteriori in bianco. (*Da:* J Goodgold, *Anatomical Correlates of Clinical Electromyography*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1974,-p. 126; riproduzione autorizzata.)

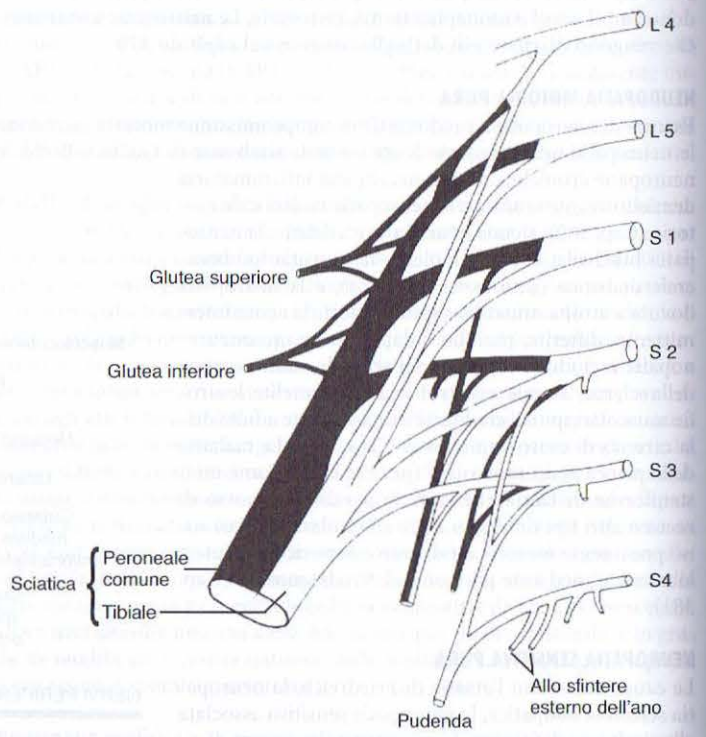


FIGURA 379-5 Plesso lombosacrale. Le divisioni posteriori sono mostrate in nero, mentre quelle anteriori in bianco. (*Da:* J Goodgold, *Anatomical Correlates of Clinical Electromyography*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1974, p. 126; riproduzione autorizzata.)

TABELLA 379-12 LESIONI DEL PLESSO LOMBOSACRALE

Sede del danno	Radici nervose	Muscoli	Deficit sensitivo	Cause comuni
Plesso superiore	L-2, L-3, L-4	Debolezza della flessione della coscia (psoas), adduzione della coscia ed estensione del ginocchio	Coscia anteriormente e gamba medialmente; riflesso patellare assente	Amiotrofia diabetica; chirurgia addominale – sia direttamente/ retrazione, che dovuta alla posizione; plessite lombosacrale
Plesso inferiore	L-4, L-5, S-1 e S-2	Debolezza della estensione della coscia (glutei), flessione del ginocchio, dorsiflessione del piede e flessione plantare	Coscia posteriore, gamba lateralmente, intero piede; riflesso achilleo assente	Plessite lombosacrale, perioperatoria, infiltrazione tumorale, irradiazione

c'è continuità nelle aree lesionate. La comparsa di un segno di Tinel sempre più marcato secondo la distribuzione del nervo danneggiato indica che i segmenti lesionati sono in continuità e giustifica rimandare l'approccio chirurgico. La velocità di crescita degli assoni in rigenerazione è di circa 2,5 cm/mese. Il tempo necessario per la rigenerazione dipende dalla distanza dal punto del danno al primo muscolo innervato a valle rispetto alla lesione. Poiché questa distanza è più marcata per le lesioni nervose prossimali, i danni prossimali severi sono associati a una prognosi peggiore. I danni a carico del plesso brachiale che si verificano durante la nascita presentano una prognosi migliore per un recupero spontaneo rispetto ai danni acquisiti in età adulta.

TUMORI DEI NERVI PERIFERICI

I tumori del nervo periferico, che si possono presentare in maniera simile a una neuropatia periferica, sono per lo più benigni e possono essere osservati a livello di qualunque tronco o ramo nervoso. Sebbene i tumori dei nervi periferici possano verificarsi in qualunque punto del corpo, comprese le radici spinali e la cauda equina, molti presentano una localizzazione sottocutanea e si presentano con un rigonfiamento morbido, talora con una discromia color porpora della pelle. I sintomi includono parestesie o dolore quando la lesione viene toccata. Gli esami diagnostici possono includere l'imaging tramite tomografia computerizzata o risonanza magnetica, l'elettromiografia e gli studi della velocità di conduzione nervosa e la biopsia del tumore. Si riconoscono due principali tipologie di tumori del nervo periferico: il neurilemmoma (schwannoma) e il neurofibroma. I neurilemmomi sono in genere solitari e crescono all'interno della guaina nervosa, rendendo relativamente semplice la resezione del tumore. Al contrario, i neurofibromi tendono a essere multipli e a crescere a livello della sostanza endonevriale, cosa che ne rende più difficile la resezione. Possono andare incontro a modificazioni in senso maligno. I neurofibromi rappresentano la caratteristica precipua della neurofibromatosi di von Recklinghausen (Cap. 374).

BIBLIOGRAFIA

BROMBERG MB, SMITH AG (eds): *Handbook of Peripheral Neuropathy*. Taylor & Francis Group, FL, 2005

DYCK PJ et al (eds): *Peripheral Neuropathy*. Saunders, Philadelphia, 2005

HARATI Y (ed): *Neurologic Clinics. Peripheral Neuropathies*. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2007, pp 1–330

MENDELL JR et al: *Diagnosis and Management of Peripheral Nerve Disorders*. Oxford University Press, NY, 2001

MYGLAND A: Approach to the patient with chronic polyneuropathy. Acta Neurol Scand Suppl 187:15, 2007

PAREYSON E et al: Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. Neuromol Med 8:559, 2006

PRESTON DC, SHAPIRO BE (eds): *Electromyography and Neuromuscular Disorders, Clinical Electrophysiological Correlations*, 2d ed. Elsevier, Butterworth Heinemann, Philadelphia, 2005

SAID G: Diabetic neuropathy—a review. Nat Clin Pract Neurol 3:331, 2007

STEWART JD: *Focal Peripheral Neuropathies*, 3d ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000

380 Sindrome di Guillain-Barré e altre neuropatie immuno-mediate

Stephen L. Hauser, Arthur K. Asbury

SINDROME DI GUILLAIN-BARRÉ

La sindrome di Guillain-Barré (SGB) è una poliradiculoneuropatia acuta, spesso grave e fulminante, di natura autoimmune. L'incidenza è di circa un caso per milione di abitanti/mese, ovvero circa 3500 casi all'anno negli Stati Uniti e nel Canada. Nei maschi il rischio di contrarre la malattia è 1,5 volte superiore rispetto alle femmine e nei Paesi occidentali gli adulti sono colpiti più frequentemente dei bambini.

Manifestazioni cliniche La SGB si manifesta con una paralisi motoria areflessica a rapida evoluzione con o senza disturbi sensitivi associati; la modalità di manifestazione abituale è una paralisi ascendente che può essere descritta inizialmente come una sensazione di gambe pesanti. L'ipostenia evolve tipicamente nell'arco di ore o giorni ed è frequentemente accompagnata da disestesie formicolanti alle estremità. Gli arti inferiori vengono solitamente più colpiti rispetto a quelli superiori e nel 50% dei soggetti è presente anche una diparesi facciale. Anche i nervi cranici inferiori sono spesso colpiti, determinando ipostenia nei territori di pertinenza bulbare, con difficoltà nella gestione delle secrezioni e nel mantenimento della pervietà delle vie aeree; in questi pazienti la condizione patologica può inizialmente essere erroneamente attribuita a un'ischemia del tronco cerebrale. Anche il dolore al collo, alle spalle, alla schiena o diffuso lungo la colonna vertebrale è comune nelle prime fasi della SGB, osservandosi in circa il 50% dei pazienti. Per la maggior parte dei pazienti si deve fare ricorso all'ospedalizzazione e per quasi il 30% si rende necessaria un'assistenza ventilatoria in uno degli stadi della malattia. All'esordio la febbre e altri sintomi costituzionali sono assenti; se invece sono presenti, la diagnosi va posta in dubbio. I riflessi tendinei profondi scompaiono entro i primi giorni dall'esordio; i deficit sensitivi cutanei, come la perdita della sensibilità termodolorifica, sono solitamente di lieve entità, ma le funzioni sostenute dalle fibre sensitive di maggior calibro, quali i riflessi tendinei profondi e la propriocezione, vengono colpite in maniera più grave. Nei casi gravi possono verificarsi disfunzioni vescicali, solitamente transitorie; nel caso in cui siano di una certa importanza e siano presenti precocemente nel decorso della malattia, vanno prese in considerazione altre possibilità diagnostiche oltre alla SGB, in particolare patologie del midollo spinale. Quando il peggioramento clinico si arresta e il paziente raggiunge un plateau (quasi sempre nell'arco di 4 settimane dall'esordio), è improbabile che la malattia progredisca ulteriormente.

Il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo è frequente e può verificarsi anche in pazienti con forme lievi di SGB. Caratteristiche comuni sono una perdita del controllo vasomotorio con ampie fluttuazioni della pressione arteriosa, ipotensione posturale, aritmie cardiache: tali riscontri richiedono un monitoraggio e un trattamento intensivi, e possono essere fatali. Un'altra caratteristica comune della SGB è il dolore; oltre alla forma acuta descritta sopra, può essere presente un dolore profondo nei muscoli ipostenici, che i pazienti paragonano a quello che si prova dopo un intenso sforzo fisico effettuato il giorno precedente. Altri tipi di dolore nella SGB comprendono il dolore alla schiena che si irradia lungo tutta la colonna e talvolta disestesie alle estremità, quale manifestazione del coinvolgimento delle fibre sensitive; queste tipologie di dolore sono a risoluzione spontanea e spesso rispondono agli analgesici standard (vedi Cap. 12).

Attualmente sono noti diversi sottotipi di SGB, principalmente in base a distinzioni elettrodiagnostiche e anatomopatologiche (Tab. 380-1). Tra questi vi sono le varianti assonali, che sono spesso clinicamente gravi – sia la neuropatia assonale motoria acuta (NAMA) che la neuropatia assonale sensitivo-motoria acuta (NASMA). Inoltre, si osservano anche svariate forme limitate o regionali di SGB. Degna di nota, tra queste, è la sindrome di Mil-

TABELLA 380-1 SOTTOTIPI DI SINDROME DI GUILLAIN-BARRÉ

Sottotipo	Caratteristiche	Elettrodiagnosi	Anatomia patologica
Polineuropatia demielinizzante infiammatoria acuta (PDIA)	Gli adulti sono colpiti più spesso dei bambini; il 90 % dei casi si osserva nei Paesi occidentali; rapido recupero; anticorpi anti-GM1 (<50%)	Demielinizzante	Il primo sito di attacco è la superficie delle cellule di Schwann; danno mielinico diffuso, attivazione dei macrofagi e infiltrazione linfocitaria; danno assonale secondario variabile
Neuropatia assonale motoria acuta (NAMA)	Colpisce i bambini e i giovani adulti; prevale in Cina e in Messico; può essere stagionale; rapido recupero; anticorpi anti-GD1a	Assonale	Il primo sito di attacco è costituito dai nodi di Ranvier; attivazione dei macrofagi, pochi linfociti, frequente presenza di macrofagi periassonali; estensione del danno altamente variabile
Neuropatia assonale sensitivo-motoria acuta (NASMA)	Colpisce prevalentemente gli adulti; rara; recupero lento, spesso incompleto; strettamente correlata alla NAMA	Assonale	Come la NMAA, ma colpisce anche nervi sensitivi e radici; danno assonale solitamente grave
Sindrome di M. Fisher (SMF)	Sono colpiti adulti e bambini; rara; oftalmoplegia, atassia, areflessia; anticorpi anti-GQ1b (90%)	Demielinizzante	Esaminati pochi casi; assomiglia alla PDIA

ler-Fisher (SMF; Tab. 380-1), che si presenta come un'atassia a rapida evoluzione con areflessia agli arti senza ipostenia e oftalmoplegia, ma spesso con paralisi pupillare. La SMF è responsabile di circa il 5% di tutti i casi di SGB ed è fortemente associata alla presenza di anticorpi rivolti contro il ganglioside GQ1b (vedi oltre, "Immunopatogenesi"). Altre varianti regionali della SGB includono: 1) forme puramente sensitive; 2) oftalmoplegia con anticorpi anti-GQ1b in un quadro grave di SGB sensitivo-motoria; 3) SGB con grave paralisi bulbare e facciale, talvolta associata a un'antecedente infezione da citomegalovirus (CMV) e alla presenza di anticorpi anti-GM2; 4) pandisautonomia acuta (vedi Cap. 370).

Eventi antecedenti In circa il 75% dei casi la SGB è preceduta, 1-3 settimane prima, da un processo infettivo acuto, più spesso respiratorio o gastroenterico. Gli esami colturali e siero-epidemiologici mostrano che il 20-30% dei casi che si verificano nel Nordamerica, in Europa e in Australia è preceduto da un'infezione o da una reinfezione da parte di *Campylobacter jejuni*. Una quota analoga di casi è preceduta da un'infezione da herpes virus, citomegalovirus o virus di Epstein-Barr. Sono stati identificati anche altri virus e il *Mycoplasma pneumoniae* quali agenti coinvolti in un'infezione antecedente. Anche l'esecuzione recente di vaccinazioni è stata associata alla SGB, e il vaccino influenzale di origine suina, ampiamente somministrato negli Stati Uniti nel 1976, costituisce l'esempio più eclatante; in ogni caso, i vaccini anti-influenzali utilizzati dal 1992 al 1994 hanno provocato un aumento pari a un solo caso di SGB per milione di persone vaccinate. I vaccini antirabbici più vecchi, preparati in colture di tessuto nervoso, sono implicati come fattori scatenanti della SGB nei Paesi in via di sviluppo, dove vengono ancora utilizzati; probabilmente si tratta di un meccanismo di immunizzazione contro antigeni neurali. Inoltre, la SGB insorge più frequentemente rispetto alla pura casualità nei pazienti affetti da linfoma (compresa la malattia di Hodgkin), nei soggetti sieropositivi per l'HIV e nei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES). *C. jejuni* è stato anche ritenuto responsabile di epidemie estive di NAMA tra bambini e giovani adulti esposti al pollame in zone rurali della Cina.

Immunopatogenesi Vi sono diversi dati che suggeriscono una base autoimmune per la polineuropatia demielinizzante infiammatoria acuta (PDIA), la forma più comune e meglio studiata di SGB, e il concetto si estende a tutti i sottotipi di SGB (Tab. 380-1).

È probabile che meccanismi immunitari sia cellulari sia umorali contribuiscano al danno tissutale nella PDIA. L'attivazione delle cellule T è suggerita dal riscontro di elevati livelli di citochine e dei relativi recettori nel siero [interleukina (IL) 2, recettore solubile dell'IL-2] e nel liquor (IL-6, fattore di necrosi tumorale α, interferone γ). Inoltre, la PDIA presenta strette analogie con un'immunopatia sperimentale mediata dalle cellule T, definita *neurite sperimentale allergica* (NSA), la quale viene indotta negli animali da laboratorio attraverso la sensibilizzazione immunitaria contro frammenti derivati da proteine dei nervi periferici, in particolare contro la proteina P2. Basandosi sulle analogie con la NSA, inizialmente si riteneva probabile che la PDIA fosse una patologia mediata dalle cellule T, anche se attualmente vi sono numerosi dati che suggeriscono, per molti casi, il ruolo centrale di anticorpi diretti contro determinanti non proteici.

Alcuni indizi suggeriscono che tutti i casi di SGB derivino da una risposta immunitaria contro antigeni esterni (agenti infettivi, vaccini), che viene deviata contro il tessuto nervoso dell'ospite attraverso meccanismi di somiglianza di epitopi (mimetismo molecolare) (Fig. 380-1). È probabile che gli obiettivi a livello nervoso siano dei glicoconiugati, in particolare i gangliosidi (Tab. 380-2; Fig. 380-2); questi ultimi sono glicosfingolipidi complessi che contengono uno o più residui di acido sialico. Vari gangliosidi partecipano

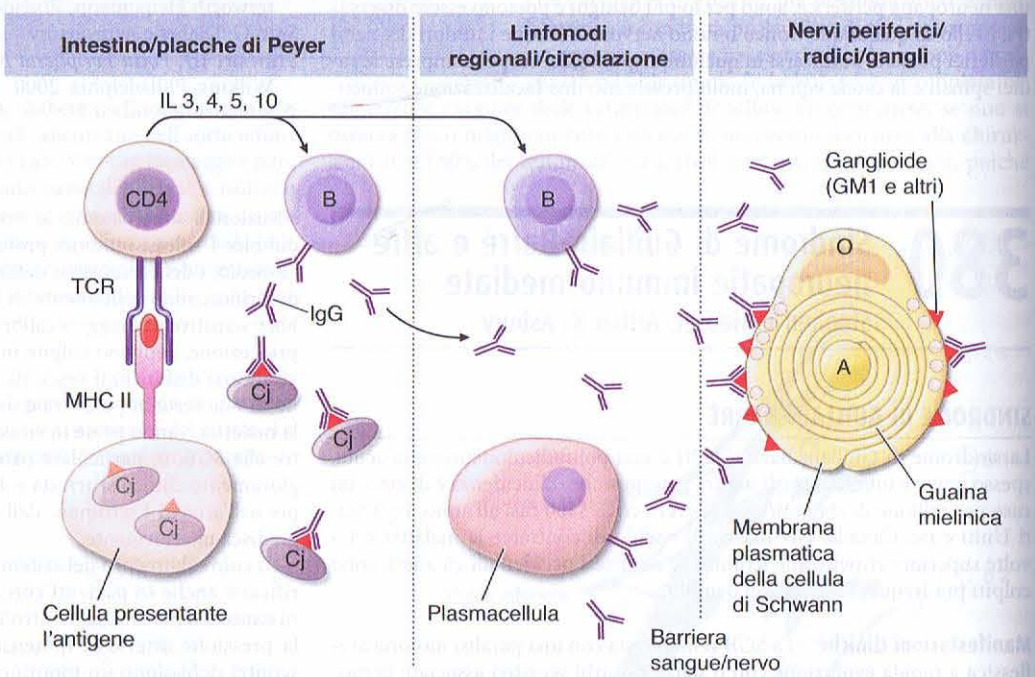


FIGURA 380-1 Ipotesi immunopatogenetica della SGB associata a infezione da *C. jejuni*. Le cellule B riconoscono i glicoconiugati sul *C. jejuni* (cj) (*triangoli*), che interagiscono con il ganglioside che si trova sulla superficie della cellula di Schwann e nella sottostante mielina del nervo periferico. Alcune cellule B, attivate attraverso un meccanismo indipendente dalle cellule T, secernono primariamente IgM (non segnalate nella figura). Altre cellule B (*in alto a sinistra*) vengono attivate attraverso un meccanismo parzialmente dipendente dalle cellule T e secernono primariamente IgG; l'aiuto da parte delle cellule T è fornito dai CD4 attivati localmente da frammenti di proteine del Cj, che sono presenti sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene (*antigen-presenting cells*, APC). Un evento chiave nello sviluppo della SGB è costituito dalla fuga delle cellule B attivate dalle placche di Peyer all'interno dei linfonodi locoregionali. Le cellule T attivate probabilmente hanno anche la funzione di adiuvanti nell'apertura della barriera emato-nervosa, facilitando la penetrazione degli autoanticorpi patogeni. Le alterazioni precoci nella mielina (*a destra*) consistono in edema fra le lamelle mieliniche e rottura delle vescicole (indicate come vescicole tondeggianti) degli strati mielinici più esterni. Tali effetti si associano all'attivazione del complesso d'attacco di membrana C5b-C9 e probabilmente sono mediati dall'ingresso di calcio; è possibile che anche la citochina macrofagica "fattore di necrosi tumorale" (*tumor necrosis factor*, TNF) partecipi al danno mielinico. B, cellula B; MHC II, molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (*major histocompatibility complex*) di classe II; TCR, recettore delle cellule T; A, assone, O; oligodendrocita.

TABELLA 380-2 PRINCIPALI ANTICORPI ANTI-GLICOLIPIDI COINVOLTI NELLE NEUROPATIE IMMUNO-MEDIATE

Presentazione clinica	Bersaglio anticorpale	Isotipo più comune
Neuropatie acute (sindrome di Guillain-Barré) immuno-mediate		
Polineuropatia demielinizzante infiammatoria acuta (PDIA)	Quadro non chiaro GM1 (più frequentemente)	IgG (policlonale)
Neuropatia assonale motoria acuta (NAMA)	GD1a, GM1, GM1b, Ga1Nac-GD1a (meno del 50% per ciascuno)	IgG (policlonale)
Sindrome di Miller-Fisher (SMF)	GQ1b (oltre il 90%)	IgG (policlonale)
Neuropatia cervicobrachiale e faringea acuta (NCBFA)	GT1a (?) (la maggior parte)	IgG (policlonale)
Neuropatie croniche immuno-mediate		
Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (PDIC) (75%)	P_0 in alcuni soggetti	Quadro non chiaro
PDICa (associata a MGUS) (25%)	Siti di legame neurale	IgG, IgA (monoclonali)
Neuropatia sensitiva > motoria cronica	SPGP, SGLPG [sulla glicoproteina associata alla mielina (MAG)] (50%)	IgM (monoclonali)]
	Incerto (50%)	IgM (monoclonali)
Neuropatia motoria multifocale (NMM)	GM1, GalNAc-GD1a, altri (25-50%)	IgM (policlonali, monoclonali)
Neuropatia sensitiva atossica cronica	GD1b, GQ1b e altri gangliosidi della serie b	IgM (monoclonali)

Nota: MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*), gammopatia monoclonale di significato incerto.
Fonte: HJ Willison, N Yuki, *Brain* 125:2591, 2002; con modifiche.

alle interazioni fra cellule (comprese quelle fra assoni e glia), alla modulazione dei recettori, alla regolazione della crescita; tipicamente essi sono esposti sulla membrana citoplasmatica cellulare, il che li rende suscettibili agli attacchi mediati dagli anticorpi. I gangliosidi e altri glicoconiugati sono presenti in grande quantità in sedi determinanti del tessuto nervoso umano, quali i nodi di Ranvier. Gli anticorpi anti-ganglioside, più spesso anti-GM1, sono

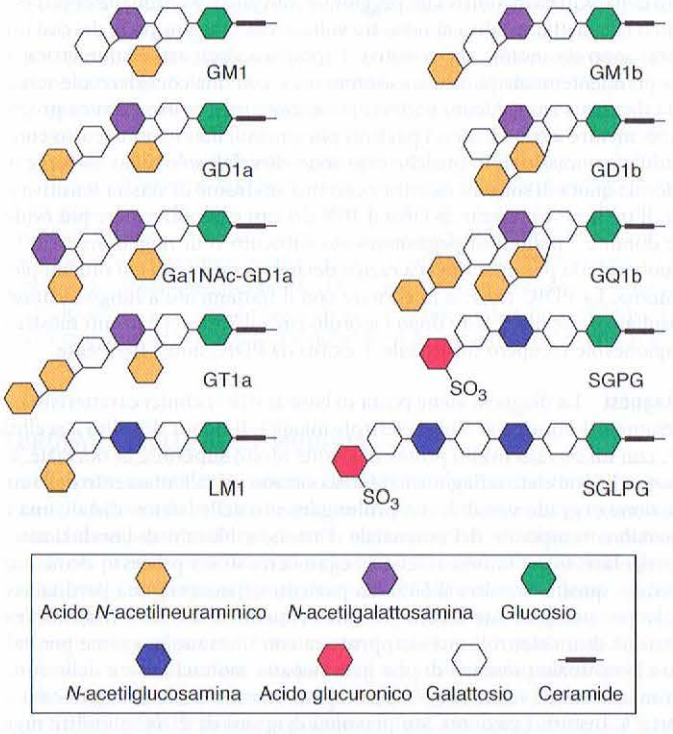


FIGURA 380-2 Glicolipidi implicati come antigeni nelle neuropatie immuno-mediate. (*Da*: HJ Willison, N Yuki, *Brain* 125:2591, 2002; con modifiche.)

comuni nella SGB (20-50% dei casi), in particolare nei casi preceduti da un'infezione da *C. jejuni*; inoltre, alcuni campioni di *C. jejuni* isolati da colture fecali di pazienti affetti da SGB presentano una struttura di superficie glicolipidica che reagisce antigenicamente con i gangliosidi, compreso il GM1, concentrati nei nervi umani. Un altro genere di prova deriva dall'esperienza compiuta in Europa con l'uso parenterale di gangliosidi cerebrali bovini purificati per il trattamento di vari disturbi neuropatici: da 5 a 15 giorni dopo la somministrazione, alcuni riceventi hanno sviluppato una forma motoria assonale acuta di SGB con alti titoli di anticorpi anti-GM1, che riconoscevano epitopi ai nodi di Ranvier e ai terminali delle placche neuromuscolari. In modelli sperimentali, gli anticorpi anti-GM1 possono innescare il danno mediato dal complemento a livello delle giunzioni paranodali assone-glia, sovvertendo il raggruppamento dei canali del sodio e probabilmente contribuendo alla genesi del blocco di conduzione (vedi oltre, "Fisiopatologia").

In oltre il 90% dei pazienti con SMF si ritrovano anticorpi IgG anti-GQ1b (Tab. 380-2 e Fig. 380-2) e durante il decorso i titoli di IgG sono elevati precocemente. Gli anticorpi anti-GQ1b non sono riscontrabili nelle altre forme di SGB, a meno che vi sia un coinvolgimento dei nervi motori extraoculari. Una possibile spiegazione per tale associazione consiste nel fatto che i nervi motori oculari estrinseci sono più ricchi di gangliosidi GQ1b rispetto ai nervi destinati agli arti. Inoltre, un anticorpo monoclonale anti-GQ1b rivolto contro *C. jejuni*, isolato da un paziente con SMF, ha prodotto sperimentalmente un blocco della trasmissione neuromuscolare.

Considerate nel loro insieme, queste osservazioni forniscono un'evidenza forte e tuttavia non conclusiva in merito all'importante ruolo patogenetico svolto dagli autoanticorpi nella SGB. Sebbene gli anticorpi anti-ganglioside siano stati studiati più approfonditamente, anche altri bersagli antigenici potrebbero essere importanti. Uno studio recente ha identificato anticorpi IgG diretti contro le cellule di Schwann e i neuroni (nella regione di uscita del cono) in alcuni casi di SGB. La prova della patogenicità di questi anticorpi richiede che essi siano capaci di mediare la malattia dopo trasferimento passivo in ospiti senza malattia; ciò, tuttavia, non è ancora stato dimostrato, anche se è stato descritto un caso di SGB con apparente trasmissione transplacentare materno-fetale.

Nell'encefalomielite disseminata acuta (ADEM), una delle fasi precoci nell'induzione del danno tissutale sembra essere la deposizione di complemento lungo la superficie esterna delle cellule di Schwann. L'attivazione del complemento innesca la caratteristica disintegrazione vescicolare della guaina mielinica e conduce anche al richiamo di macrofagi attivati che contribuiscono al danno mielinico e assonale. Nella NAMA il quadro è diverso poiché il complemento si deposita insieme alle IgG a livello dei nodi di Ranvier lungo gli assoni motori di grosso calibro.

Fisiopatologia Nelle forme demielinizzanti di SGB il meccanismo che sta alla base della paralisi flaccida e dei disturbi sensitivi è il blocco di conduzione. Tale rilievo, dimostrabile con gli esami elettrofisiologici, implica che le connessioni assonali restano intatte; da ciò deriva che il recupero ha luogo con la stessa velocità con cui si ha la rimielinizzazione. Nei casi gravi di SGB demielinizzante si ha di solito una degenerazione assonale secondaria; la sua estensione può essere stimata con gli esami elettrofisiologici. Una degenerazione assonale secondaria estesa è correlata a un recupero più lento e a un maggiore grado di disabilità residua. Quando agli studi elettrofisiologici si rinviene un quadro assonale primitivo, ciò significa che gli assoni sono degenerati e che non sono più connessi ai rispettivi siti periferici (in particolare alla giunzione neuromuscolare), e che pertanto devono rigenerarsi perché si abbia un recupero. Nei casi motori assonali in cui si ha un recupero rapido, si pensa che la lesione sia localizzata alle branche motorie preterminali, così che la rigenerazione e la reinnervazione possono procedere rapidamente. Alternativamente, nei casi lievi la gemmazione collaterale e la reinnervazione a partire dagli assoni motori sopravvissuti in prossimità della placca neuromuscolare possono iniziare a ristabilire la continuità fisiologica con le cellule muscolari nell'arco di un periodo di diversi mesi.

Esami di laboratorio L'esame del liquor è fondamentale: si riscontrano elevati livelli proteici [1-10 g/l (100-1000 mg/dl)] in assenza di pleiocitosi. Il liquor è normale quando i sintomi sono insorti da meno di 48 ore, ma entro la fine della prima settimana la proteinorrachia è elevata. Occasionalmente, si osserva un aumento transitorio dei leucociti nel liquor (10-100/μl) in casi per il resto tipici di SGB; tuttavia, una pleiocitosi liquorale protratta è suggestiva di una diagnosi alternativa (mielite virale) o di una malattia concomitante (come un'infezione da HIV non riconosciuta). I reperti elettrofisiologici sono modesti o assenti negli stadi precoci e seguono più tardivamente rispetto all'evoluzione clinica. Nei casi con demielinizzazione (Tab. 380-1) si rilevano di regola un prolunga-

TABELLA 380-3 CRITERI DIAGNOSTICI PER LA SINDROME DI GUILLAIN-BARRÉ

Necessari

1. Ipostenia progressiva di 2 o più arti, dovuta alla neuropatia[a]
2. Areflessia
3. Decorso della malattia: <4 settimane
4. Esclusione di altre cause [vasculite (poliarterite nodosa, lupus eritematoso sistemico, sindrome di Churg-Strauss), tossine (organofosfati, piombo), botulismo, difterite, porfiria, sindrome midollare localizzata o sindrome della cauda equina]

Aggiuntivi

1. Ipostenia relativamente simmetrica
2. Lieve coinvolgimento sensitivo
3. Coinvolgimento del nervo facciale o di altri nervi cranici
4. Assenza di febbre
5. Profilo liquorale tipico (acellulare, aumento dei livelli proteici)
6. Evidenza elettrofisiologica di demielinizzazione

[a] Esclusa la sindrome di M. Fisher e altre varianti.
Fonte: AK Asbury, DR Cornblath, *Ann. Neurol.* 27:S21, 1990; con modifiche.

mento delle latenze distali, un rallentamento delle velocità di conduzione, blocchi di conduzione e dispersione temporale del potenziale d'azione. Nei casi con patologia assonale primaria i principali rilievi elettrodiagnostici consistono in una riduzione dell'ampiezza del potenziale d'azione senza rallentamento della conduzione o prolungamento delle latenze distali.

Diagnosi La SGB è un'entità descrittiva. La diagnosi viene formulata sulla base del riconoscimento di un quadro di paralisi a rapida evoluzione con areflessia, assenza di febbre o di altri sintomi sistemici e la presenza di eventi antecedenti caratteristici (Tab. 380-3). Altre patologie che possono entrare nella diagnosi differenziale comprendono: le mielopatie acute (in particolare con dolore alla schiena protratto e disturbi sfinterici); il botulismo (perdita precoce della reattività pupillare); la difterite (disturbi orofaringei precoci); la poliradiculite di Lyme e altre paralisi trasmesse da artropodi; la porfiria (dolori addominali, crisi epilettiche, psicosi); una neuropatia vasculitica (valutare la VES, vedi oltre); la poliomielite (comuni febbre e meningismo); la poliradiculite da CMV (in ospiti immunocompromessi); la neuropatia da malattia critica (da rianimazione); patologie neuromuscolari come la miastenia gravis; l'avvelenamento da composti organofosforici, da tallio o da arsenico; la paralisi da zecca; la paralisi da avvelenamento da molluschi; l'ipofosfatemia grave. Gli esami di laboratorio sono d'aiuto principalmente per escludere patologie che possono simulare la SGB. I rilievi elettrodiagnostici possono essere minimi e il livello di proteine nel liquor non si eleva sino alla fine della prima settimana. Se il sospetto diagnostico è forte, il trattamento va iniziato senza attendere l'evoluzione caratteristica con i riscontri elettrodiagnostici e la proteinorrachia elevata. Sono stati riscontrati livelli elevati sia di proteina tau sia di proteina 14-3-3 in alcuni casi di SGB durante i primi giorni dall'esordio dei sintomi. L'aumento della proteina tau nel liquor sembra riflettere il danno assonale e preannuncia un deficit residuo. I pazienti con SGB che presentino fattori di rischio per un'infezione da HIV, oppure che abbiano una pleiocitosi liquorale, dovrebbero essere sottoposti a un test sierologico di conferma.

SINDROME DI GUILLAIN-BARRÉ

Nella maggior parte dei pazienti con SGB il trattamento va iniziato appena posta la diagnosi. Ogni giorno è importante e circa 2 settimane dopo l'esordio dei primi sintomi motori l'immunoterapia non è più efficace. Sono ugualmente efficaci una dose elevata di immunoglobuline per via endovenosa (IgEV) e la plasmaferesi. L'uso combinato delle due terapie non è significativamente migliore di ciascun trattamento condotto singolarmente. Spesso le IgEV rappresentano la terapia iniziale, scelta grazie alla facilità di somministrazione e alla buona sicurezza. Sono somministrate in 5 giorni di infusione per un totale di 2 g/kg di peso corporeo. Esistono evidenze del fatto che gli autoanticorpi della SGB vengano neutralizzati dagli anticorpi anti-idiotipici presenti nelle preparazioni di IgEV, il che spiegherebbe l'effetto terapeutico. Un ciclo di plasmaferesi consiste generalmente nella depurazione di circa 40-50 ml/kg di plasma quattro volte nell'arco di una settimana. Una metanalisi di studi clinici randomizzati indica che il trattamento riduce la necessità di ventilazione meccanica di circa la metà (dal 27 al 14%) e conduce a un aumento della probabilità di recupero completo a 1 anno (dal 55 al 68%). Nei pazienti in cui il trattamento è stato iniziato precocemente e che migliorano, si può assistere a una ricaduta nella seconda o terza settimana. Un breve trattamento con la terapia impiegata inizialmente è solitamente efficace. Non è stato dimostrato che i glucocorticoidi siano efficaci nella SGB. Alcuni pazienti con forme molto lievi della malattia, in particolare quelli che sembrano avere già raggiunto un plateau al momento della diagnosi iniziale, possono essere trattati conservativamente senza l'utilizzo di IgEV o plasmaferesi.

Nella fase di peggioramento della SGB la maggior parte dei pazienti deve essere monitorata in un reparto di terapia intensiva, con particolare attenzione alla capacità vitale, al ritmo cardiaco, alla pressione arteriosa, alla nutrizione, alla profilassi per le trombosi venose profonde, alle condizioni cardiovascolari, alla considerazione precoce di un'eventuale tracheotomia (dopo 2 settimane di intubazione) e alla fisioterapia respiratoria. Come già indicato, circa il 30% dei pazienti con SGB necessita di ventilazione assistita, talvolta per periodo prolungati (alcune settimane o più). Sono importanti la mobilizzazione frequente e la cura assidua della cute, così come gli esercizi di escursione articolare quotidiani, allo scopo di evitare contratture; il paziente va rassicurato quotidianamente riguardo alla prognosi favorevole.

Prognosi e recupero Circa l'85% dei pazienti con SGB va incontro a un recupero funzionale completo nell'arco di alcuni mesi (fino a un anno), anche se all'esame clinico possono persistere rilievi minori (come l'areflessia). Il tasso di mortalità è inferiore al 5% in una situazione ottimale; la morte è di solito il risultato di complicanze polmonari secondarie. Le prospettive sono peggiori per i pazienti con grave danno assonale motorio e sensitivo prossimale; questo quadro può essere di natura primitiva o secondaria (vedi sopra, "Fisiopatologia"), ma in entrambi i casi può avvenire che non si ottenga una rigenerazione ottimale. Altri fattori che possono influenzare negativamente il recupero sono l'età avanzata, un attacco grave o fulminante, un ritardo nell'inizio della terapia. Il 5-10% dei pazienti con forme tipiche di SGB ha una o più ricadute: questi casi vengono classificati come polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (PDIC).

POLINEUROPATIA DEMIELINIZZANTE INFIAMMATORIA CRONICA

La PDIC si distingue dalla SGB per il suo decorso cronico; per altri aspetti, questa neuropatia condivide molte caratteristiche con la comune forma demielinizzante della SGB, compresi la proteinorrachia elevata e i rilievi elettrodiagnostici di demielinizzazione acquisita. La maggior parte dei casi si verifica negli adulti; gli uomini vengono colpiti leggermente più spesso delle donne. L'incidenza della PDIC è minore di quella della SGB ma, a causa del decorso protratto, la prevalenza è maggiore.

Manifestazioni cliniche Solitamente l'esordio è graduale, talvolta subacuto, e in alcuni casi l'attacco iniziale non è distinguibile dalla SGB. Si deve prendere in considerazione una forma a esordio acuto di PDIC quando il quadro della SGB va incontro a un peggioramento più di 9 settimane dopo l'esordio o la malattia recidiva almeno tre volte. Nella maggior parte dei casi i sintomi sono sia motori che sensitivi. L'ipostenia degli arti è simmetrica, ma sorprendentemente può essere asimmetrica, con una considerevole variabilità da caso a caso. Alcuni pazienti presentano un decorso cronico progressivo, mentre altri, di solito i pazienti più giovani, hanno un decorso con ricadute e remissioni. In qualche caso sono rilevabili solo segni motori e una piccola quota di soggetti esordisce con una sindrome di atassia sensitiva pura. Il tremore è presente in circa il 10% dei casi e può diventare più evidente durante i periodi di peggioramento subacuto o di miglioramento. Una quota ridotta presenta rilievi a carico dei nervi cranici, fra cui oftalmoplegia esterna. La PDIC tende a migliorare con il trattamento a lungo termine; il risultato è che molti anni dopo l'esordio circa il 75% dei pazienti mostra un ragionevole recupero funzionale. L'exitus da PDIC non è frequente.

Diagnosi La diagnosi viene posta in base ai rilievi clinici caratteristici, all'esame del liquor e ai rilievi elettrofisiologici. Il liquor di solito è acellulare, con un elevato livello proteico, a volte molto superiore al normale. Dal punto di vista elettrodiagnostico si riscontrano un rallentamento della conduzione di grado variabile, un prolungamento delle latenze distali, una dispersione temporale del potenziale d'azione e blocchi di conduzione. In particolare, quest'ultimo rilievo è segno certo di un processo demielinizzante acquisito. In oltre il 50% dei pazienti si riscontra una perdita assonale, presumibilmente secondaria alla demielinizzazione. È indicata l'esecuzione di un'elettroforesi sieroproteica con immunofissazione per valutare l'eventuale presenza di una gammopatia monoclonale e delle condizioni associate (vedi oltre, "Gammopatia monoclonale di significato incerto"). In tutti i pazienti con presunta diagnosi di PDIC è inoltre ragionevole escludere le vasculiti, le collagenopatie vascolari (specialmente il LES), le epatiti croniche, l'infezione da HIV e il diabete mellito. Altre con-

dizioni associate comprendono le malattie infiammatorie intestinali e il linfoma di Hodgkin.

Patogenesi Anche se sussistono evidenze a favore di un'attivazione immunitaria nella PDIC, non è noto il meccanismo preciso della patogenesi. La biopsia tipicamente evidenzia una lieve infiammazione e alterazioni a bulbo di cipolla (strati embricati di processi delle cellule di Schwann attorno a un assone), derivanti da episodi ricorrenti di demielinizzazione e rimielinizzazione (Fig. 380-1). La risposta alla terapia suggerisce che la PDIC sia immuno-mediata; la PDIC risponde ai glucocorticoidi (vedi oltre), al contrario della SGB. Un trasferimento passivo di demielinizzazione in animali da esperimento è stato eseguito utilizzando IgG purificate dal siero di alcuni pazienti affetti da PDIC, fornendo così una conferma all'ipotesi di una patogenesi autoimmune umorale. Anche se l'antigene o gli antigeni bersaglio nella PDIC non sono stati ancora identificati, uno studio recente ha indicato la proteina mielinica P_0 come potenziale autoantigene in alcuni pazienti. È anche interessante notare che una malattia simile alla PDIC si sviluppa spontaneamente nel topo non obeso diabetico (NOD) in seguito a delezione genetica della molecola co-stimolatoria immune B7-2 (CD86); questo suggerisce che la PDIC possa derivare da un'alterazione della stimolazione delle cellule T da parte delle cellule presentati l'antigene.

Circa il 25% dei pazienti con caratteristiche cliniche di PDIC presenta anche una gammopatia monoclonale di significato incerto (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS). I casi associati a un picco monoclonale di IgA o di IgG di solito rispondono al trattamento altrettanto favorevolmente dei casi senza gammopatia monoclonale associata. I pazienti con gammopatia monoclonale IgM tendono ad avere più segni sensitivi, un decorso più protratto e una risposta meno soddisfacente al trattamento, anche se vi sono opinioni controverse in merito.

TRATTAMENTO POLINEUROPATIA DEMIELINIZZANTE INFIAMMATORIA CRONICA

La maggior parte degli specialisti più autorevoli inizia il trattamento della PDIC quando si verifica una progressione rapida o quando è compromessa la deambulazione. Se le alterazioni sono di lieve entità, si può mantenere un atteggiamento di osservazione, aspettando la remissione spontanea. Studi controllati hanno mostrato che dosi elevate di IgEV, la plasmaferesi e i glucocorticoidi sono più efficaci del placebo. Le IgEV sono solitamente utilizzate come terapia iniziale, alla dose di 0,4 g/kg di peso corporeo/die per 5 giorni; la maggior parte dei pazienti necessita di ulteriori trattamenti periodici a intervalli di circa 6 settimane. La plasmaferesi, ritenuta efficace contro le IgEV, viene iniziata con una frequenza di 2-3 sedute alla settimana per 6 settimane; anche in questo caso può essere necessario un ulteriore trattamento periodico. La terapia con glucocorticoidi è un'altra opzione (60-80 mg/die di prednisone per os per 1-2 mesi, seguiti da una riduzione graduale della dose di 10 mg al mese a seconda della tollerabilità), ma vi sono effetti indesiderati a lungo termine, fra cui demineralizzazione ossea, sanguinamenti gastrointestinali e modificazioni cushingoidi. Poichè alcune segnalazioni aneddotiche suggeriscono che i glucocorticoidi possano essere dannosi per alcuni pazienti con forme puramente motorie di PDIC, è probabilmente opportuno evitare l'impiego di questi ormoni in assenza di una compromissione sensitiva. Circa la metà dei pazienti con PDIC non risponde adeguatamente alla terapia scelta inizialmente, così che va tentato un trattamento differente. I pazienti che non rispondono alle IgEV, alla plasmaferesi e ai glucocorticoidi possono trarre beneficio dalla terapia immunosoppressiva con azatioprina, metotrexato, ciclosporina e ciclofosfamide, sia da soli che in associazione. In base ai primi risultati di alcuni studi, anche il rituximab (anti-CD20) sembra promettente. Il ricorso a queste scelte terapeutiche richiede una rivalutazione periodica dei rischi e dei benefici.

NEUROPATIA MULTIFOCALE MOTORIA

La neuropatia multifocale motoria (NMM) è un'entità caratteristica, poco comune, che esordisce con debolezza motoria lentamente progressiva e atrofia che evolvono nell'arco di anni, nei territori di distribuzione di tronchi nervosi precisi, associata a blocchi focali di conduzione motoria persistenti a livello degli stessi tronchi nervosi. Le fibre sensitive sono relativamente risparmiate. Gli arti superiori sono colpiti più frequentemente di quelli inferiori e in più del 75% dei casi il paziente è di sesso maschile. Alcuni casi sono stati confusi con forme di sclerosi laterale amiotrofica a carico del motoneurone inferiore (vedi Cap. 369). Circa il 50% dei pazienti ha un titolo elevato di anticorpi policlonali IgM anti-ganglioside GM1; non è chiaro come questi riscontri si correlino ai distinti focolai di blocco di conduzione motoria persistente, ma le elevate concentrazioni di gangliosidi GM1 sono costituenti normali dei nodi di Ranvier nelle fibre dei nervi periferici. L'esame istopatologico mostra una demielinizzazione e lievi note infiammatorie nelle sedi del blocco di conduzione.*,**

La maggior parte dei pazienti con NMM risponde a dosi elevate di IgEV (alle stesse dosi della PDIC; vedi sopra); per mantenere il beneficio ottenuto è necessario un ri-trattamento periodico in più della metà dei pazienti. Alcuni pazienti refrattari hanno risposto positivamente alla ciclofosfamide. I glucocorticoidi e la plasmaferesi non sono efficaci.

NEUROPATIE ASSOCIATE A GAMMOPATIA MONOCLONALE

MIELOMA MULTIPLO

In circa il 5% dei pazienti affetti da forme clinicamente evidenti di mieloma multiplo si rileva una polineuropatia che si manifesta con lesioni ossee litiche od osteoporotiche diffuse. Queste neuropatie sensitivo-motorie, solitamente di grado lieve e a lenta progressione (ma talvolta gravi), non sono in genere reversibili con la guarigione dal mieloma. Nella maggior parte dei casi le caratteristiche elettrodiagnostiche e anatomo-patologiche depongono per una degenerazione assonale.

Al contrario, il mieloma con caratteristiche di osteosclerosi, anche se rappresenta solo il 3% di tutti i mielomi, è associato a polineuropatia nella metà dei casi. Queste neuropatie, che possono riscontrarsi anche con il plasmocitoma solitario, vengono ben individuate poiché: 1) sono solitamente demielinizzanti; 2) spesso rispondono alla terapia radiante o alla rimozione della lesione primitiva; 3) sono associate a differenti proteine monoclonali e catene leggere (quasi invariabilmente λ, al contrario di quelle del mieloma multiplo nella forma litica, in cui sono principalmente di tipo κ); 4) possono associarsi ad altri segni sistemici, fra cui ispessimento cutaneo, iperpigmentazione, ipertricosi, organomegalia, endocrinopatia, anasarca e dita a bacchetta di tamburo. Tutte queste manifestazioni costituiscono la sindrome POEMS [*p*olineuropatia, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatia, proteine *M*, alterazioni cutanee (*s*kin changes)]. La patogenesi di questa rara sindrome e il motivo della sua associazione con le catene leggere lambda sono sconosciuti. Il trattamento della neuropatia è diretto al mieloma osteosclerotico, utilizzando la chirurgia, la radioterapia o la chemioterapia, a seconda delle indicazioni.

Le neuropatie si riscontrano anche in corso di altre condizioni sistemiche associate a gammopatia, fra cui la macroglobulinemia di Waldenström, l'amiloidosi primaria sistemica, le patologie con crioglobulinemia (crioglobulinemia mista essenziale, alcuni casi di epatite C).

GAMMOPATIA MONOCLONALE DI SIGNIFICATO INCERTO

Le polineuropatie croniche che si presentano in corso di MGUS si associano di solito alle immunoglobuline di isotipo IgG, IgA, IgM. Dal punto di vista clinico molti di questi pazienti sono indistinguibili da quelli con PDIC senza gammopatia monoclonale (vedi sopra, "Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica") e la loro risposta agli immunosoppressivi è simile. Un'eccezione è costituita dalla sindrome di gammopatia monoclonale da IgM κ associata a neuropatia non dolorosa, di lunga durata e ad andamento torpido, talvolta sensitiva statica, frequentemente con tremore e atassia sensitiva. La maggior parte dei pazienti è di sesso maschile e di età superiore a 50 anni. Nella maggior parte dei casi le immunoglobuline monoclonali IgM si legano a un normale costituente del nervo periferico, ovvero alla glicoproteina associata alla mielina (*myelin-associated glycoprotein*, MAG), che si trova nella regione paranodale delle cellule di Schwann; il legame sembra essere specifico per un epitopo polisaccaridico, che si ritrova anche in altre glicoproteine della mielina del nervo periferico, la P_0 e la PMP22, nonché anche in altri normali glicosfingolipidi nervo-correlati (Fig. 380-1). Nei casi MAG-positivi la paraproteina IgM viene incorporata nella guaina mielinica dei pazienti colpiti ampliando lo spazio fra le lamelle mieliniche, producendo così un caratteristico quadro ultrastrutturale. I segni cardine della lesione sono la demielinizzazione e la rimielinizzazione. La neuropatia cronica demielinizzante sembra essere il risultato di una destabilizzazione del metabolismo della mielina piuttosto che l'attivazione di una risposta immune. La te-

---

* Nella diagnosi differenziale vanno tenute presenti la neuropatia tomaculare (o "a salsicciotti"), con vulnerabilità a microtraumi, e le plessopatie (specialmente quelle brachiali ereditarie). [*N.d.C.*]

** *Sindromi da blocchi prossimali multipli.* Lewis e Sumner hanno identificato, per mezzo di indagini elettromiografiche basate su una ben accertata intensità sovramassimale di sedi nervose periferiche prossimali, a monte dei plessi (brachiale e lombosacrale), alcuni casi con paresi ricorrenti, in genere con decorso nell'arco di anni, che colpiscono prevalentemente le fibre motorie. Una forma strettamente motoria è stata identificata da Pestronk. [*N.d.C.*]

rapia con clorambucile o ciclofosfamide, in associazione con glucocorticoidi o plasmaferesi, spesso porta a un miglioramento della neuropatia associato a una riduzione protratta dei livelli di paraproteina circolante; l'uso cronico di questi agenti alchilanti comporta a rischi significativi. Dati preliminari recenti suggeriscono che anche la terapia con rituximab (anti-CD20) possa essere efficace. In una piccola quota di pazienti (il 30% a 10 anni) la MGUS evolve nel tempo verso una franca patologia maligna, come il mieloma multiplo o il linfoma.

NEUROPATIA VASCULITICA

Il coinvolgimento del nervo periferico in corso di poliarterite nodosa (PAN) è comune, essendo evidente clinicamente nella metà dei casi e nel 100% dei casi studiati post-mortem (vedi Cap. 319). Il quadro più usuale è quello di una neuropatia sensitivo-motoria multifocale (asimmetrica) (mononeuropatia multipla) dovuta alla lesione ischemica del tronco nervoso e delle radici, anche se alcuni casi di neuropatia vasculitica hanno caratteristiche sensitivo-motorie, distali e simmetriche. Sintomi di neuropatia fanno parte dei disturbi comunemente riferiti da parte dei pazienti con PAN. I rilievi elettrodiagnostici mostrano un interessamento assonale. Nella PAN vengono colpite le arteriole dei vasa nervorum di medio e piccolo calibro, in particolare dei vasi dell'epinevrio, il che si manifesta con un quadro di neuropatia ischemica diffusa. Nell'angioite granulomatosa allergica (sindrome di Churg-Strauss) si registra un'alta frequenza di neuropatia.

Si dovrebbe sempre prendere in considerazione una vasculite sistemica quando si è in presenza di una mononeuropatia multipla subacuta o a evoluzione cronica in associazione con sintomi costituzionali (febbre, anoressia, perdita di peso, astenia, malessere, dolorabilità non localizzata); la diagnosi di sospetta neuropatia vasculitica è posta sulla base della biopsia combinata di nervo e di muscolo con tecniche di sezioni in serie o intervallate (vedi Cap. 379).

Approssimativamente un terzo dei casi di neuropatia vasculitica accertati con la biopsia è "non sistemico", nel senso che la vasculite sembra colpire solo i nervi periferici. I sintomi costituzionali sono assenti e il decorso è meno doloroso di quello osservato in associazione con la PAN. La VES può essere elevata, ma gli altri esami per distinguere una patologia sistemica sono negativi. Nonostante ciò, è probabile il coinvolgimento clinicamente silente di altri organi, e nei muscoli e nei nervi biopsiati si rinvengono frequentemente i segni di vasculite.

La neuropatia vasculitica può anche essere considerata come una componente di una sindrome vasculitica in corso di altre patologie del tessuto connettivo (vedi Cap. 319). La più frequente di queste è l'artrite reumatoide, ma si può sviluppare una neuropatia ischemica da alterazione dei vasa nervorum anche in corso di criglobulinemia mista, sindrome di Sjögren, granulomatosi di Wegener, angioite iperergica e sclerosi sistemica progressiva. Il trattamento di queste neuropatie, compresa la neuropatia vasculitica "non sistemica", coincide con il trattamento della condizione di base, attraverso l'utilizzo incisivo di glucocorticoidi e di altri farmaci immunosoppressivi. Un regime terapeutico iniziale ragionevole consiste nella somministrazione giornaliera di prednisone (inizialmente 1 mg/kg al giorno per os, con progressiva riduzione dopo 1 mese), più una terapia a cicli per via endovenosa (o quotidiana per via orale) con ciclofosfamide per 3-6 mesi.

NEUROPATIA PARANEOPLASTICA ANTI-Hu

Questa rara patologia immuno-mediata ha le caratteristiche di una neuronopatia sensitiva, cioè da danno dei corpi cellulari dei neuroni sensitivi nelle radici dei gangli dorsali. L'esordio è spesso asimmetrico, con disestesie e ipoestesia agli arti, che progrediscono fino a interessare tutto l'arto, il tronco e il volto. Sono di frequente riscontro una grave atassia sensitiva, una pseudoatetosi e un'incapacità a camminare, stare in piedi o persino stare seduti senza aiuto, sintomi secondari alla deafferentazione estesa. La neuronopatia sensitiva subacuta è spesso idiopatica, ma in più del 50% dei casi è paraneoplastica, correlata in primo luogo al carcinoma polmonare (soprattutto microcitoma o carcinoma a piccole cellule). La diagnosi del carcinoma polmonare a piccole cellule richiede la conoscenza di tale associazione, appropriati test per i marcatori paraneoplastici e, spesso, l'esecuzione di una PET (tomografia a emissione di positroni) per la ricerca del tumore. Gli antigeni bersaglio sono una famiglia di proteine leganti l'RNA (HuD, HuC, Hel-N1), che nei tessuti normali sono espresse solo dai neuroni. Le stesse proteine solitamente vengono espresse dal microcitoma polmonare, scatenando in alcuni pazienti una risposta immunitaria caratterizzata da anticorpi e da cellule T citotossiche che cross-reagiscono con le proteine Hu dei neuroni dei gangli delle radici dorsali, con conseguente distruzione neuronale immuno-mediata. Alla neuronopatia sensitiva può accompagnarsi un'encefalomielite, che ha presumibilmente la stessa patogenesi. I sintomi neurologici solitamente precedono di 6 mesi o meno l'identificazione del microcitoma. La neuronopatia sensitiva segue il suo decorso in poche settimane o mesi e si stabilizza, lasciando il paziente disabile. La maggior parte dei casi non risponde al trattamento con glucocorticoidi, IgEV, plasmaferesi o farmaci immunosoppressivi.

BIBLIOGRAFIA

GORSON KC: Vasculitic neuropathies. An update. The Neurologist 13:12, 2007

HADDEN RDM et al: European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. Eur J Neurol 13:809, 2006

HUGHES RAC et al: European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. Eur J Neurol 13:326, 2006

—— et al: Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: A systematic review. Brain. March 2, 2007, epub ahead of print

MATHEW L et al: Treatment of vasculitic peripheral neuropathy: A retrospective analysis of outcome. QJ Med 100:41, 2007

RUTS L et al: Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment-related fluctuations. Neurology 65(1):138, 2005

SUSUKI K et al: Anti-GM1 antibodies cause complement-mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. J Neurosci 27:3956, 2007

VAN SCHAIK IN et al: European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Eur J Neurol 13:802, 2006

381 Miastenia gravis e altre patologie della giunzione neuromuscolare

Daniel B. Drachman

La miastenia gravis (MG) è una malattia neuromuscolare caratterizzata da ipostenia e affaticabilità dei muscoli scheletrici. Il difetto sottostante è una diminuzione nel numero di recettori dell'acetilcolina (AChR) disponibili a livello della giunzione neuromuscolare, dovuta a un'aggressione autoimmune mediata da anticorpi. La terapia attualmente a disposizione per la MG è altamente efficace, sebbene sfugga ancora una cura specifica risolutiva.

FISIOPATOLOGIA

L'acetilcolina (ACh) viene sintetizzata nella terminazione nervosa motoria e immagazzinata in vescicole (quanta) a livello della giunzione neuromuscolare (Fig. 381-1). Quando un potenziale d'azione raggiunge la terminazione di un nervo motore, 150-200 vescicole rilasciano la ACh destinata a legarsi ai recettori stipati a livello dei rilievi delle pliche post-sinaptiche. La struttura del recettore dell'acetilcolina (ACh) è stata pienamente compresa: consiste di 5 subunità (2 α, β, δ e γ oppure ϵ) situate attorno a un canale (poro) centrale. Quando l'ACh si lega ai siti del suo recettore i canali in quest'ultimo si aprono, consentendo l'entrata rapida di cationi, principalmente sodio, il che conduce a una depolarizzazione nella zona della placca terminale della fibra muscolare. Se la depolarizzazione è di entità sufficiente, dà inizio a un potenziale d'azione che si propaga lungo la fibra avviando la contrazione muscolare. Tale processo termina rapidamente a causa dell'idrolisi dell'ACh da parte dell'acetilcolinesterasi (AChE), presente all'interno delle pieghe sinaptiche, e della sua diffusione lontano dai recettori.

Nella MG il difetto fondamentale è una diminuzione del numero di AChR disponibili a livello della membrana post-sinaptica muscolare. Inoltre, le digitazioni post-sinaptiche sono appiattite o "semplificate". Queste modificazioni provocano una diminuita efficienza della trasmissione neuromuscolare. Perciò, sebbene l'ACh sia rilasciata normalmente, produce piccoli potenziali di placca terminale che possono non riuscire a scatenare i potenziali d'azione muscolare. Un'insufficiente trasmissione in molte giunzioni neuromuscolari provoca una contrazione muscolare debole.

La quantità di ACh rilasciata al passaggio di ciascun impulso diminuisce *normalmente* quando l'attività viene ripetuta (fenomeno chiamato *presynaptic rundown* o declino presinaptico dinamico). Nel paziente miastenico una diminuita efficienza della trasmissione neuromuscolare provoca l'attivazione di un numero sempre minore di fibre muscolari da parte dei successivi impulsi nervosi e, quindi, una progressiva ipostenia o *fatica** miastenica. Questo meccanismo rende conto anche della risposta in decremento alla stimolazione nervosa ripetitiva riscontrata nei test elettrodiagnostici.**

Le anomalie neuromuscolari nella MG sono causate da una risposta autoimmune mediata da anticorpi specifici anti-AChR. Gli anticorpi anti-AChR riducono il numero di AChR disponibili a livello delle giunzioni neuromuscolari tramite tre distinti meccanismi: 1) accelerazione del turnover recettoriale dovuta a un meccanismo di legame crociato e all'endocitosi rapida dei recettori; 2) blocco del sito attivo del recettore, cioè del sito che normalmente lega l'ACh; 3) danno della membrana muscolare post-sinaptica da parte dell'azione congiunta di anticorpi e complemento. Anche una risposta immunitaria contro la chinasi muscolo-specifica (MuSK) può condurre alla miastenia gravis, probabilmente interferendo con il raggruppamento degli AchR. gli anticorpi sono IgG e dipendono dalle cellule T. Pertanto le strategie immunoterapeutiche dirette contro le cellule T risultano efficaci in questa patologia anticorpo-mediata.

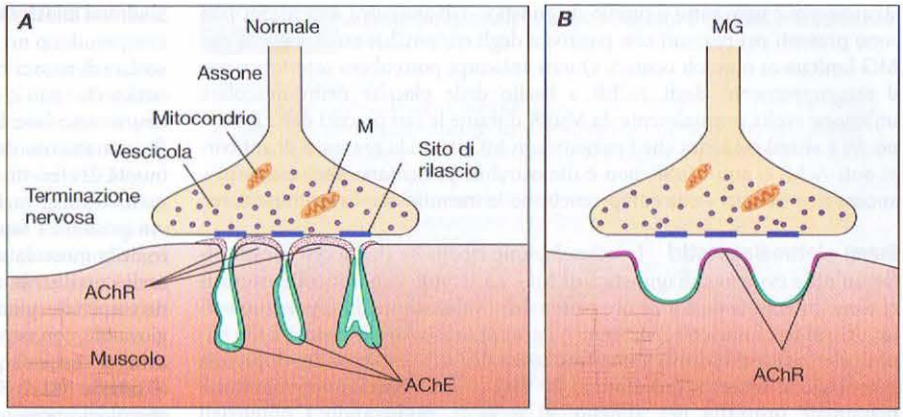


FIGURA 381-1 Diagramma che illustra una giunzione neuromuscolare normale (*A*) e una miastenica (*B*). V, vescicole; M, mitocondri; AChE, acetilcolinesterasi. Si rimanda al testo per la descrizione della trasmissione neuromuscolare normale. La giunzione MG è caratterizzata da normale terminazione nervosa, un numero ridotto di AChR, pieghe post-sinaptiche appiattite e semplificate e uno spazio sinaptico ampliato (*Da:* DB Drachman, *N Engl J Med* 330:1797, 1994; con modifiche, riproduzione autorizzata.)

Come abbia inizio e sia mantenuta la risposta autoimmune nella MG non è completamente chiaro. Comunque, il timo sembra rivestire un ruolo importante in questo processo. Il timo presenta alterazioni in circa il 75% dei pazienti con MG: in circa il 65% dei pazienti il timo è "iperplastico", con presenza di centri germinativi attivi, rilevati istologicamente, anche se non necessariamente è ingrandito. Un ulteriore 10% dei pazienti ha un tumore timico (timoma). Le cellule simil-muscolari all'interno del timo (cellule mioidi), che presentano gli AChR sulla loro superficie, possono rappresentare fonti di autoantigeni e scatenare la reazione autoimmune all'interno della ghiandola timica.

QUADRO CLINICO

La MG non è rara, con una prevalenza di almeno 1-7/10 000. Può interessare individui in qualsiasi gruppo di età, ma si osservano picchi di incidenza nelle donne fra i 20 e i 40 anni e negli uomini fra i 50 e i 70. In generale le donne sono interessate più frequentemente degli uomini, con un rapporto di circa 3:2. I tratti essenziali sono l'*ipostenia* e l'*affaticabilità* dei muscoli. L'ipostenia aumenta durante l'uso ripetuto (fatica) della muscolatura e può migliorare con il riposo o il sonno. Il decorso della MG è spesso variabile. Si possono verificare esacerbazioni e remissioni, particolarmente durante i primi anni dopo l'insorgenza della malattia. Le remissioni raramente sono complete o permanenti. Infezioni non correlate o disturbi sistemici spesso portano a un aumento dell'ipostenia miastenica e possono scatenare le cosiddette crisi miasteniche (vedi oltre).

La distribuzione dell'ipostenia muscolare interessa spesso sedi caratteristiche. I muscoli craniali, particolarmente le palpebre e i muscoli extraoculari, sono spesso coinvolti precocemente e la diplopia e la ptosi sono disturbi accusati comunemente all'inizio della malattia. L'ipostenia facciale produce un'espressione "ringhiante" quando il paziente cerca di sorridere. L'ipostenia della muscolatura masticatoria è più evidente dopo sforzo prolungato, specialmente dopo masticazione della carne. La voce del paziente miastenico può avere un timbro nasale causato da ipostenia del palato o una qualità disartrica dovuta all'ipostenia della lingua. Una difficoltà nella deglutizione può verificarsi come risultato di un'ipostenia del palato, della lingua o della faringe, dando origine a un rigurgito nasale o ad aspirazione di liquidi o cibo. L'ipostenia bulbare è particolarmente pronunciata nella MG positiva per gli anticorpi anti-MuSK. In circa l'85% dei pazienti l'ipostenia diventa generalizzata, colpendo anche i muscoli degli arti. Se rimane confinata ai muscoli extraoculari per 3 anni, è probabile che non diventerà mai generalizzata e questi pazienti vengono considerati affetti da *MG oculare*. L'ipostenia degli arti nella MG è spesso prossimale e può essere asimmetrica. Malgrado l'ipostenia muscolare, i riflessi osteotendinei sono preservati. Se l'ipostenia respiratoria diventa così grave da richiedere l'assistenza respiratoria o l'intubazione, si parla di *crisi* miastenica.

DIAGNOSI E VALUTAZIONE

(Tab. 381-1) La diagnosi è sospettata sulla base dell'ipostenia e dell'affaticabilità con la distribuzione tipica sopra descritta, senza perdita dei riflessi osteotendinei o compromissione della sensibilità o di altre funzioni neurologiche. La diagnosi deve sempre essere confermata definitivamente prima di iniziare il trattamento. Questo è essenziale perché: 1) altre condizioni trattabili possono assomigliare molto alla MG; 2) il trattamento della MG può comprendere un intervento chirurgico e l'uso prolungato di farmaci con effetti collaterali.

Anticorpi anti-AChR o anti-MuSK Come notato in precedenza, gli anticorpi anti-AChR sono individuabili nel siero di circa l'85% dei pazienti miastenici, ma solo in circa il 50% dei pazienti con ipostenia confinata ai muscoli oculari. La presenza di anticorpi anti-AChR è in pratica diagnostica di MG, ma un test negativo non esclude la malattia. Il livello di anticorpi anti-AChR non risulta direttamente proporzionale alla gravità della MG nei diversi pazienti. Nel singolo paziente, tuttavia, una diminuzione del livello di anticorpi indotta dalla terapia spesso è correlata a un miglioramento clinico. La presenza di anticorpi anti-MuSK viene riscontrata in circa il 40% dei pazienti con negatività degli anticorpi anti-AChR e sintomi generalizzati di MG; la ricerca di que-

TABELLA 381-1 DIAGNOSI DI MIASTENIA GRAVIS

Anamnesi
Diplopia, ptosi, ipostenia muscolare
Ipostenia a distribuzione tipica
Fluttuazione della forza muscolare e affaticamento: peggioramento con l'attività ripetuta, miglioramento con il riposo
Effetto di terapie precedenti
Esame obiettivo
Ptosi, diplopia
Esame della forza muscolare: test quantitativi
Tempo di mantenimento in posizione di sollevamento orizzontale del braccio (5 min)
Capacità vitale
Assenza di altri segni neurologici
Test di laboratorio
Esami radioimmunologici per l'anti-AChR: circa l'85% di positività nella MG generalizzata; 50% nella MG oculare; diagnosi di certezza in caso di positività; un risultato negativo non esclude la MG. Circa il 40% dei pazienti con negatività degli anticorpi anti-AchR e sintomi generalizzati di MG è positivo per gli anticorpi anti-MuSK
Stimolazione ripetitiva; decremento > 15% a 3 Hz: diagnosi altamente probabile
Elettromiografia di una singola fibra: blocco e jitter con densità normale di fibre: può essere utile per confermare la diagnosi, ma non è specifica
Edrofonio cloruro (Tensilon) 2 mg + 8 mg e.v.; diagnosi altamente probabile se il test è inequivocabilmente positivo
Per la MG oculare o cranica: escludere lesioni intracraniche con la TC o la RM

Nota: AChR, recettore dell'acetilcolina; TC, tomografia computerizzata; RM, risonanza magnetica; MuSK, tirosina-chinasi muscolo-specifica.
Fonte: RT Johnson, JW Griffin (eds), Current Therapy in Neurologic Disease, 4ª ed., St. Louis, Mosby Year Book, 1994; riproduzione autorizzata..

* Al termine "fatica", che implica un senso soggettivo penoso che manca nella miastenia gravis, si preferisce il termine "esauribilità". [*N.d.C.*]

** Ciò purché si usino basse frequenze (3-5 Hz), specie dopo pregressa attività intensiva. Con le alte frequenze si producono fenomeni di facilitazione che possono mascherare il processo di decremento. [*N.d.C.*]

sti anticorpi è utile sotto il profilo diagnostico. Gli anticorpi anti-MuSK non sono presenti nei pazienti con positività degli anti-AChR o nei soggetti con MG limitata ai muscoli oculari. Questi anticorpi potrebbero interferire con il raggruppamento degli AChR a livello delle placche neuromuscolari, un'azione svolta normalmente da MuSK durante le fasi precoci dello sviluppo. Vi è altresì evidenza che i pazienti con MG in cui la presenza di anticorpi anti-AchR o anti-MuSK non è dimostrabile presentano altri anticorpi – ancora non definiti – che compromettono la trasmissione neuromuscolare.

Esami elettrodiagnostici La stimolazione ripetitiva del nervo spesso offre un'utile evidenza diagnostica di MG. La terapia con anticolinesterasici viene interrotta da 6 a 24 ore prima della valutazione. È opportuno sottoporre al test i muscoli ipostenici o i gruppi muscolari prossimali. Gli stimoli elettrici sono forniti a una frequenza di 2 o 3 per secondo, dopo una stimolazione tetanica (ad almeno 20 Hz) o una contrazione volontaria massimale protratta per almeno 30 secondi, registrando i potenziali d'azione dei muscoli. Negli individui normali l'ampiezza dei potenziali d'azione muscolari evocati non cambia a queste frequenze di stimolazione. Nei pazienti miastenici, invece, si osserva una rapida riduzione, di più del 10-15%, nell'ampiezza delle risposte evocate. Come prova ulteriore si può somministrare una singola dose di edrofonio per impedire o ridurre questo decremento.

Test con anticolinesterasici I farmaci che inibiscono l'enzima AChE permettono all'ACh di interagire ripetutamente con il numero limitato di AChR, producendo un miglioramento della forza dei muscoli miastenici. Ai fini diagnostici generalmente si usa l'edrofonio, per la rapida insorgenza (30 s) e la breve durata (circa 5 min) del suo effetto. Per valutare l'effetto dell'edrofonio è essenziale che si faccia riferimento a un parametro obiettivo come l'ipostenia dei muscoli extraoculari, la compromissione dell'eloquio o la durata del tempo in cui il paziente può mantenere le braccia sollevate in avanti. Si somministra una dose iniziale di 2 mg di edrofonio per via endovenosa. Se si verifica un miglioramento marcato, il test è considerato positivo e conclusivo. Se non vi sono modificazioni, si somministra al paziente una dose addizionale di 8 mg per via endovenosa. La dose è somministrata in due tempi perché alcuni pazienti reagiscono all'edrofonio con effetti collaterali quali nausea, diarrea, ipersalivazione, fascicolazioni e, raramente, sincope o bradicardia. L'atropina (0,6 mg), che dovrebbe essere sempre disponibile in una siringa, va somministrata per via endovenosa se questi sintomi diventano rilevanti.

Falsi positivi si osservano saltuariamente in pazienti con altri disturbi neurologici, come la sclerosi laterale amiotrofica, nonché nei soggetti che reagiscono al placebo. Possono anche verificarsi falsi negativi o test equivoci. In alcuni casi è utile usare un farmaco a lunga durata d'azione come la neostigmina, somministrata per via orale alla dose di 15 mg, dato che questa concede più tempo per una valutazione dettagliata della forza muscolare. Il test con l'edrofonio viene attualmente riservato ai pazienti con segni clinici suggestivi di MG, ma in cui la ricerca degli anticorpi e i test elettrodiagnostici risultano negativi.

Sindromi miasteniche ereditarie Le sindromi miasteniche congenite (SMC) comprendono un gruppo eterogeneo di patologie della giunzione neuromuscolare di natura non autoimmune, ma piuttosto dovute a una mutazione genetica che può colpire virtualmente qualsiasi componente della giunzione neuromuscolare. In varie forme di SMC sono state identificate alterazioni nel funzionamento della terminazione nervosa presinaptica o delle diverse subunità dei recettori AChR oppure delle AChE. Queste patologie condividono molte delle caratteristiche cliniche della miastenia gravis autoimmune, fra cui ipostenia e faticabilità dei muscoli scheletrici, talvolta con coinvolgimento della muscolatura oculare estrinseca, delle palpebre e dei muscoli prossimali, con distribuzione simile a quella della MG autoimmune. Le SMC vanno sospettate quando i sintomi miastenici sono iniziati nell'infanzia o nell'età giovanile, con negatività degli esami per la ricerca di anticorpi anti-AChR. Le caratteristiche di quattro delle forme più comuni di SMC sono riassunte nella tabella 381-2. Sebbene la valutazione clinica, l'elettrodiagnosi e i test farmacologici possano suggerire una diagnosi corretta, sono richieste analisi molecolari per ottenere una definizione precisa del difetto; ciò aumenta le possibilità di un trattamento utile, così come di un counseling genetico adeguato. Nelle forme in cui è interessato l'AChR è stata identificata un'ampia varietà di mutazioni in ciascuna delle subunità, anche se la subunità ε viene colpita in circa il 75% dei casi. Nella maggior parte delle forme di SMC a ereditarietà recessiva le mutazioni sono eteroalleliche, vale a dire che sono presenti differenti mutazioni che colpiscono ciascuno dei due alleli.

Diagnosi differenziale Vi sono altre condizioni responsabili di ipostenia della muscolatura cranica e/o somatica che devono essere considerate nella diagnosi differenziale della MG; esse includono, oltre alle sindromi ereditarie sopra descritte, la miastenia indotta da farmaci, la sindrome miastenica di Lambert-Eaton (*Lambert-Eaton myastenic syndrome*, LEMS), la neuroastenia, l'ipertiroidismo, il botulismo, le lesioni prodotte da masse intracraniche e l'oftalmoplegia esterna progressiva. Il trattamento con *penicillamina* (usata per la sclerodermia o l'artrite reumatoide) può provocare una vera MG autoimmune, ma l'ipostenia è lieve e la guarigione si verifica dopo alcune settimane o alcuni mesi dalla sospensione del farmaco. Gli antibiotici aminoglicosidici o la procainamide possono esacerbare l'ipostenia nei pazienti miastenici; a dosi elevate questi farmaci possono indurre ipostenia neuromuscolare anche in individui normali.

La LEMS è un disturbo presinaptico della giunzione neuromuscolare che può causare un'ipostenia simile a quella della MG. I muscoli prossimali degli arti inferiori sono più comunemente interessati, ma anche altri muscoli possono essere coinvolti. I reperti relativi ai nervi cranici, comprese la ptosi delle palpebre e la diplopia, si rilevano nel 70% dei pazienti. Tuttavia, le due condizioni sono prontamente distinguibili in quanto i pazienti con LEMS presentano riflessi diminuiti o assenti, modificazioni del sistema nervoso autonomo come secchezza delle fauci e impotenza, nonché un incremento, invece che un decremento, della risposta alla stimolazione ripetitiva del nervo. La LEMS è causata da un anticorpo diretto contro i canali del calcio del tipo P/Q sulle terminazioni del nervo motorio, che può essere riscontrato in cir-

TABELLA 381-2 SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE

Tipo	Caratteristiche cliniche	Elettrofisiologia	Genetica	Effetti sulla placca terminale	Terapia
Canale lento	La più comune; ipostenia degli estensori dell'avambraccio; esordio nella 2ª-3ª decade; gravità variabile	Risposta muscolare ripetitiva alla stimolazione del nervo; apertura prolungata del canale e aumento della durata dei MEPP	Autosomica dominante; mutazione delle subunità α, β ed ε e dell'AChR	Miopatia eccitotossica a livello della placca terminale; diminuzione degli AChR; danno post-sinaptico	Chinidina: riduce il danno alla placca terminale; peggiorata dagli anti-AChE
A bassa affinità per il canale veloce	Esordio precoce; moderatamente grave; ptosi, coinvolgimento della MOE; ipostenia e faticabilità	Apertura breve e infrequente del canale; è l'opposto della sindrome da canale lento	Autosomica recessiva; può essere eteroallelica	Normale struttura della placca terminale	3,4-DAP; anti-AChE
Grave deficit di AChR	Esordio precoce; gravità variabile; faticabilità; caratteristiche tipiche della MG	Risposta decrementale alla stimolazione ripetitiva del nervo; ridotta ampiezza dei MEPP	Autosomica recessiva; più comuni le mutazioni della subunità ε; mutazioni molto variabili	Aumento della lunghezza della placca terminale; pieghe sinaptiche variabili	Anti-AChE; 3,4-DAP?
Deficit di AChE	Esordio precoce; gravità variabile; scoliosi; la MOE può essere normale, risposte pupillari assenti	Risposta decrementale alla stimolazione ripetitiva del nervo	Gene mutante per l'ancoraggio di collagene dell'AChE	Terminali dei piccoli nervi; degenerazione delle pieghe giunzionali	Peggiora con i farmaci anti-AChE

Abbreviazioni: AChE, acetilcolinesterasi; AchR, recettore dell'acetilcolina; MEPP, potenziali in miniatura della placca terminale (*miniature end-plate potentials*), 3,4-DAP: 3,4-diaminopiridina; MOE, muscolatura oculare estrinseca.

ca l'85% dei pazienti. Questi autoanticorpi compromettono il rilascio di ACh dalle terminazioni nervose. La maggioranza dei pazienti con questa sindrome ha un tumore maligno associato, più comunemente un carcinoma a piccole cellule del polmone, che può esprimere canali del calcio che stimolano la risposta autoimmune. La diagnosi della sindrome di Lambert-Eaton può indicare la presenza del tumore molto prima di quanto altrimenti non avverrebbe, permettendo una rimozione precoce. Il trattamento della LEMS include la plasmaferesi e l'immunosoppressione, come per la MG. La 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP) e la piridostigmina sono utili come farmaci sintomatici. La 3,4-DAP agisce bloccando i canali del potassio, provocando una depolarizzazione prolungata della terminazione motoria nervosa e incrementando così il rilascio di ACh. La piridostigmina prolunga l'azione dell'ACh, permettendo interazioni ripetute con i relativi recettori.

Il *botulismo* è dovuto all'azione di una potente tossina batterica prodotta dal *Clostridium botulinum*. La tossina interferisce con il rilascio di acetilcolina dall'estremità presinaptica della placca neuromuscolare, compromettendo quindi la trasmissione neuromuscolare. La forma di gran lunga più comune è rappresentata dal botulismo alimentare da ingestione di cibo contenente la tossina; nel botulismo da ferita e intestinale, le spore vanno incontro a germinazione e generano microrganismi che producono la tossina. I pazienti si presentano con ipostenia bulbare (per es., diplopia, disartria, disfagia), mentre sono assenti sintomi e segni sensitivi; i riflessi osteotendinei sono preservati nelle fasi iniziali della malattia. L'ipostenia si diffonde agli arti e può determinare un deficit respiratorio; i riflessi possono risultare diminuiti con la progressione della malattia. Lo stato mentale è normale. Segni autonomici includono ileo paralitico, stipsi, ritenzione urinaria, midriasi o scarsa reattività pupillare e secchezza delle fauci. La dimostrazione della presenza della tossina nel siero mediante prova biologica è dirimente, ma il test può essere negativo. Gli studi di conduzione nervosa dimostrano un quadro di blocco neuromuscolare presinaptico con ridotti potenziali d'azione motori composti (*compound muscle action potentials*, CMAP) che aumentano di ampiezza dopo stimolazione ripetitiva ad alta frequenza. Il trattamento può comprendere l'intubazione per la protezione delle vie aeree e il supporto ventilatorio, fino alla terapia aggressiva di supporto in ambito ospedaliero (per es., nutrizione, profilassi delle trombosi venose profonde). L'antitossina equina viene rapidamente somministrata senza attendere i risultati degli esami di laboratorio. La prognosi è migliore nei pazienti con infezione di tipo B e un'età inferiore ai 60 anni. Per gli individui con alta probabilità di esposizione è disponibile un vaccino.

Lo storico termine *neurastenia* è utilizzato per indicare una sindrome da affaticamento simile alla miastenia, ma senza base organica. Questi pazienti possono manifestare sintomi soggettivi di ipostenia e affaticabilità, ma alle prove muscolari solitamente si rende evidente un "rilasciamento a scatti" o un'"ipostenia traditrice", caratteristica delle patologie non organiche; i pazienti riferiscono fatica intesa, stanchezza o apatia piuttosto che una vera riduzione della potenza muscolare allo sforzo ripetitivo. L'ipertiroidismo è prontamente diagnosticato o escluso dai test di funzionalità tiroidea, che dovrebbero essere eseguiti di routine nei pazienti con sospetta MG. È bene ricordare che anomalie della funzione tiroidea (iper- o ipotiroidismo) associate alla MG possono aggravare l'ipostenia miastenica. Il botulismo può causare ipostenia miastenico-simile, ma spesso sono interessate le pupille e la stimolazione ripetitiva del nervo determina un incremento di risposta piuttosto che un decremento. Una diplopia che assomiglia a quella riscontrabile nella MG può occasionalmente essere dovuta alla presenza di una massa intracranica che comprime i nervi diretti ai muscoli extraoculari (per es., meningioma della cresta dello sfenoide), ma la risonanza magnetica (RM) del cranio e delle orbite di solito evidenzia la lesione.

L'oftalmoplegia esterna progressiva è una rara condizione che provoca ipostenia dei muscoli extraoculari, talvolta accompagnata da ipostenia dei muscoli prossimali degli arti e da una varietà di altre caratteristiche sistemiche. La maggior parte dei pazienti con questo disturbo presenta alterazioni mitocondriali che possono essere individuate con la biopsia muscolare (vedi Cap. 382).

Ricerca di condizioni patologiche associate (Tab. 381-3) Nei pazienti miastenici si rileva un aumento dell'incidenza di diversi disturbi associati. Alterazioni timiche si osservano in circa il 75% dei pazienti, come indicato in precedenza. Una modificazione neoplastica (timoma) può produrre ingrossamento del timo, che è individuato al meglio con la tomografia computerizzata (TC) o la RM del mediastino anteriore. Alla TC può essere normalmente presente un'ombra in corrispondenza del timo anche in giovani adulti, ma l'ingrandimento del timo in pazienti di età superiore a 40 anni è altamente suggestiva di un timoma. Un ipertiroidismo può verificarsi nel 3-8% dei pazienti e può aggravare l'ipostenia miastenica. In tutti i casi di sospetta MG si devono effettuare i test di funzionalità tiroidea. A causa di una possibile associazione con altri disturbi autoimmuni, si devono eseguire anche test ematici per il fattore reumatoide e gli anticorpi antinucleari. Un'infezione cronica di qualsiasi tipo può provocare un'esacerbazione della MG e deve essere ricercata con attenzione. Infine, sono utili misurazioni della funzione respiratoria a causa della frequenza e della gravità della compromissione di questa funzione nei pazienti miastenici.

TABELLA 381-3 ALTERAZIONI ASSOCIATE ALLA MIASTENIA GRAVIS ED ESAMI DI LABORATORIO CONSIGLIATI

Alterazioni associate
Patologie del timo: timoma, iperplasia
Altre alterazioni autoimmuni: tiroidite di Hashimoto, malattia di Graves, artrite reumatoide, lupus eritematoso, patologie della cute, familiarità per malattie autoimmuni
Alterazioni e altre condizioni che possono esacerbare la miastenia gravis: ipertiroidismo o ipotiroidismo, infezioni occulte, terapie mediche per altre patologie (vedi Tab. 381-4)
Alterazioni che possono interferire con la terapia: tubercolosi, diabete, ulcera peptica, sanguinamento gastroenterico, patologie renali, ipertensione, asma, osteoporosi, obesità
Esami di laboratorio consigliati
Risonanza magnetica o tomografia computerizzata del mediastino
Esami per il lupus eritematoso, ricerca di anticorpi antinucleo, fattore reumatoide, anticorpi antitiroide
Test di funzionalità tiroidea
Test cutaneo con PPD (derivato proteico purificato)
Radiografia del torace
Dosaggio della glicemia a digiuno, emoglobina A1c
Test di funzionalità respiratoria
Densitometria ossea nei pazienti anziani

Fonte: R.T. Johnson, J.W. Griffin (eds), *Current Therapy in Neurologic Disease*, 4ª ed., St. Louis, Mosby Year Book, 1993, p. 379; riproduzione autorizzata.

A causa degli effetti collaterali dei glucocorticoidi e di altri agenti immunosoppressori usati nel trattamento della MG, si dovrebbe condurre un'indagine medica approfondita, ricercando specificamente segni di infezione cronica o latente (come tubercolosi o epatite), ipertensione, diabete, nefropatia e glaucoma.

T MIASTENIA GRAVIS

La prognosi è decisamente migliorata grazie ai progressi della terapia; praticamente tutti i pazienti miastenici possono ritornare a una vita completamente produttiva con una terapia adeguata. Il trattamento della miastenia gravis è basato sui farmaci anticolinesterasici (terapia sintomatica) e sugli agenti immunosoppressori, sulla timectomia e la plasmaferesi, oppure sulla somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa (IgEV) **(Fig. 381-2)**.

FARMACI ANTICOLINESTERASICI La maggior parte dei pazienti miastenici può migliorare, ma pochi possono ritornare completamente normali con i farmaci anticolinesterasici. La piridostigmina è l'agente più diffusamente utilizzato. Di regola l'azione benefica della piridostigmina orale inizia entro 15-30 minuti e dura 3-4 ore, ma la risposta individuale può variare. Si inizia il trattamento con una dose moderata, per esempio 30- 60 mg quattro volte al giorno. Successivamente si deve aggiustare la dose, cioè la frequenza e la quantità, in base alle richieste individuali del paziente durante il giorno. Per esempio, pazienti con ipostenia della masticazione e della deglutizione possono trarre beneficio assumendo il farmaco prima dei pasti in modo che la forza muscolare ottimale coincida con il periodo del pasto. La piridostigmina a lunga durata d'azione può essere occasionalmente utile al paziente durante la notte, ma non deve mai essere usata per la terapia durante il giorno a causa del suo assorbimento variabile. La dose massima utile di piridostigmina raramente supera i 120 mg ogni 3-6 ore durante il giorno. Sovradosaggi con il farmaco anticolinesterasico possono provocare aumento dell'ipostenia e altri effetti collaterali. In alcuni pazienti gli effetti collaterali muscarinici del farmaco anticolinesterasico (diarrea, crampi addominali, salivazione, nausea) possono limitare il dosaggio tollerato.* L'atropina/difenosillato e la loperamide sono utili nel trattamento dei sintomi gastroenterici.

TIMECTOMIA Si devono distinguere due diversi problemi: 1) la rimozione chirurgica del timoma; 2) la timectomia come trattamento della MG. Nel caso di un timoma, la rimozione chirurgica è necessaria per la possibilità di diffusione locale del tumore, anche se la maggior parte dei timomi è istologicamente benigna. In assenza di un tumore, i dati a disposizione suggeriscono che fino all'85% dei pazienti migliora dopo timectomia, mentre circa il 35% può ottenere una remissione senza farmaci. Tuttavia, il miglioramento può iniziare da 1 a 10 anni dopo l'intervento. Il vantaggio della timectomia è che offre la possibilità di un beneficio a lungo ter-

* È consigliabile ridurre la dose di piridostigmina al minimo una volta iniziato il miglioramento indotto dalla terapia steroidea ad alte dosi. [*N.d.C.*]

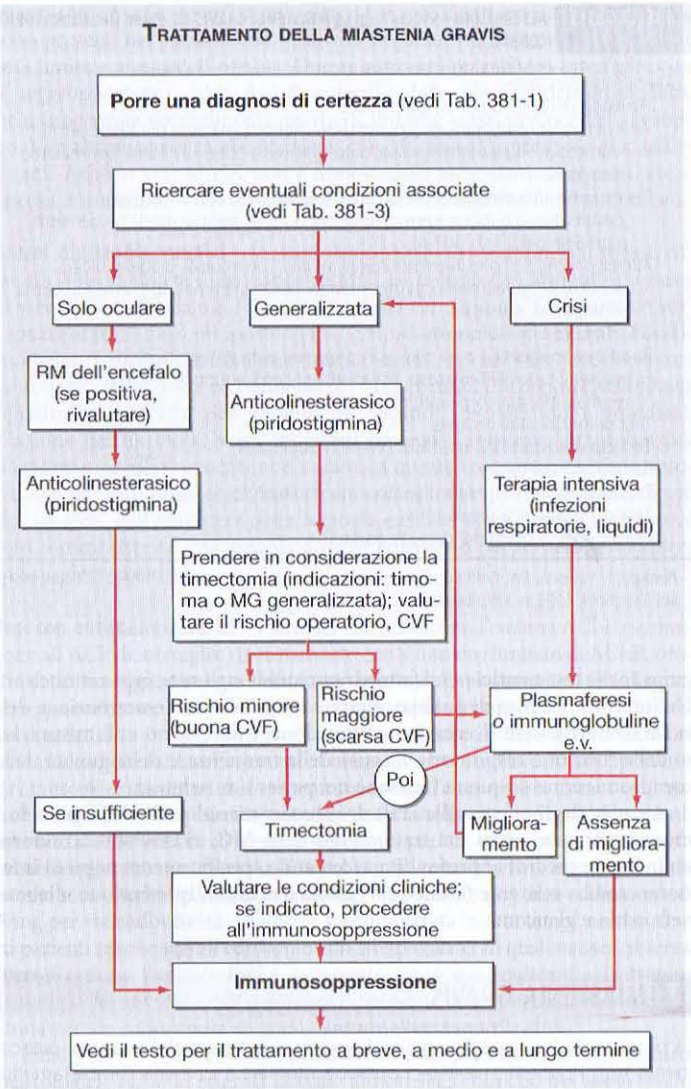


FIGURA 381-2 Algoritmo per il trattamento della miastenia gravis. RM, risonanza magnetica; CVF, capacità vitale forzata.

mine, in alcuni casi diminuendo o eliminando la necessità di continuare la terapia medica. In considerazione di questi benefici potenziali e del rischio trascurabile che si ha quando l'intervento viene eseguito da chirurghi con esperienza, la timectomia ha ottenuto un consenso diffuso nel trattamento della MG. Si è d'accordo sul fatto che la timectomia dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti con MG generalizzata fra la pubertà e i 55 anni. È ancora oggetto di discussione se la timectomia debba essere consigliata di regola nei bambini, negli adulti sopra i 55 anni di età e nei pazienti con ipostenia limitata ai muscoli oculari. Vi sono anche dati che indicano come i pazienti con MG positivi per gli anticorpi anti-MuSK possano non rispondere alla timectomia. La timectomia deve essere eseguita in un ospedale dove questa procedura sia effettuata regolarmente e dove il personale abbia esperienza nel trattamento pre- e post-operatorio, nell'anestesia e nelle tecniche chirurgiche.

IMMUNOSOPPRESSIONE L'immunosoppressione con glucocorticoidi, azatioprina e altri farmaci è efficace in quasi tutti i pazienti con MG. La scelta di quale farmaco usare dovrebbe essere guidata dai benefici e rischi relativi a ogni singolo paziente e dall'urgenza del trattamento. È utile approntare un piano di trattamento con obiettivi a breve, a medio e a lungo termine. Per esempio, se è essenziale un miglioramento immediato a causa della gravità dell'ipostenia o per la necessità del paziente di ritornare all'attività lavorativa il prima possibile, devono essere somministrate le immunoglobuline e.v. o va praticata la plasmaferesi. A medio termine, i glucocorticoidi e la ciclosporina o il tacrolimus generalmente conducono a un miglioramento clinico nell'arco di 1-3 mesi. Gli effetti benefici dell'azatioprina e del mofetil micofenolato di solito iniziano dopo molti mesi (fino a un anno), ma questi farmaci presentano alcuni vantaggi per il trattamento a lungo termine dei pazienti con MG. Per i rari pazienti con MG effettivamente refrattari al trattamento ottimale con i comuni farmaci immunosoppressori, un ciclo di ciclofosfamide ad alte dosi può indurre un beneficio a lungo termine (possibilmente permanente) perpetrando un attacco al sistema immune. A dosi elevate, la ciclofosfamide elimina i linfociti maturi, con risparmio dei precursori ematopoietici (cellule staminali), poiché questi ultimi esprimono l'enzima aldeide deidrogenasi, che idrolizza la ciclofosfamide. Questa procedura è attualmente riservata solo ai pazienti realmente refrattari e deve essere attuata soltanto in ambiente protetto e da medici con esperienza in questo genere di approccio.

Terapia con glucocorticoidi I glucocorticoidi, se usati adeguatamente, producono un miglioramento dell'ipostenia miastenica nella grande maggioranza dei pazienti. Per minimizzare gli effetti collaterali dannosi, il prednisone va somministrato in dose singola piuttosto che in più dosi nell'arco della giornata. La dose iniziale dovrebbe essere relativamente bassa (da 15 a 25 mg/die) per evitare un peggioramento che si verifica, in una prima fase, in circa un terzo dei pazienti trattati inizialmente con un regime ad alte dosi. Si aumenta la dose gradualmente a seconda della tolleranza del paziente (di solito 5 mg/die a intervalli di 2-3 giorni) fino a quando si verifica un marcato miglioramento clinico o viene raggiunta la dose di 50-60 mg/die. Si mantiene questa dose per 1-3 mesi e poi la si modifica gradualmente secondo uno schema a giorni alterni per ulteriori 1-3 mesi; lo scopo è ridurre la dose a zero o a un livello minimo nel giorno "libero" ("off-day"). Di solito i pazienti cominciano a migliorare pochi mesi dopo avere raggiunto la dose massima e il miglioramento continua a progredire per mesi o anni. Il dosaggio di prednisone può essere gradualmente ridotto, ma possono trascorrere mesi o anni prima che si riesca a determinare la dose minima efficace ed è necessario uno stretto monitoraggio. In pochi pazienti si riesce a sospendere completamente la somministrazione di prednisone. I pazienti in terapia a lungo termine con glucocorticoidi devono essere seguiti attentamente per prevenire e trattare gli effetti collaterali. Gli errori più comuni nel trattamento steroideo dei pazienti miastenici sono: 1) insufficiente durata della terapia (un miglioramento può avvenire tardivamente e in modo graduale); 2) riduzione troppo precoce, troppo rapida o eccessiva del dosaggio dello steroide; 3) mancanza di attenzione nel prevenire o trattare gli effetti collaterali. **La gestione dei pazienti in trattamento con glucocorticoidi è discussa nel capitolo 336.**

Altri farmaci immunosoppressori Il micofenolato mofetil, l'azatioprina, la ciclosporina, il tacrolimus e, talvolta, la ciclofosfamide sono efficaci in molti pazienti, sia da soli che in varie combinazioni.

Il micofenolato mofetil è diventato uno dei farmaci più utilizzati nel trattamento della MG grazie alla sua efficacia e alla relativa mancanza di effetti collaterali. La dose raccomandata è di 1-1,5 g 2 volte/die. Il suo meccanismo d'azione prevede l'inibizione della sintesi delle purine con una via alternativa. Dato che nei linfociti manca la via alternativa "di salvataggio", presente in altre cellule, il micofenolato inibisce la proliferazione dei linfociti, ma non quella di altre cellule. Siccome esso non elimina i linfociti autoreattivi preesistenti, il miglioramento clinico può essere ritardato di molti mesi (fino a un anno), finché la quota di linfociti autoreattivi preesistenti non muore spontaneamente. Il vantaggio del micofenolato sta nella relativa assenza di effetti collaterali, eccetto che per un'occasionale diarrea e un raro sviluppo di leucopenia. Questo farmaco è diventato l'agente di scelta per il trattamento a lungo termine dei pazienti miastenici, anche se sfortunatamente il costo è molto elevato (6400 dollari/anno per 1 g due volte al giorno).

L'azatioprina è stata il farmaco più utilizzato, fino a tempi recenti, per la sua relativa sicurezza nella maggior parte dei pazienti e la lunga durata d'azione. Il suo effetto terapeutico può aggiungersi a quello dei glucocorticoidi e/o permettere di ridurre la dose dello steroide. Tuttavia, sino al 10% dei pazienti non riesce a tollerare l'azatioprina per le reazioni idiosincrasiche, che consistono in sintomi simil-influenzali (febbre e malessere), depressione del midollo osseo o anomalie della funzione epatica. Si dovrebbe iniziare con una dose di 50 mg/die per valutare gli effetti collaterali. Se questa viene tollerata, si aumenta la dose gradualmente fino a quando la conta dei globuli bianchi scende a circa 3000-4000/μl. Nei pazienti trattati contemporaneamente con glucocorticoidi, la leucocitosi rende questo esame inadeguato. La riduzione del numero di linfociti al di sotto di 1000/μl e/o l'aumento del volume corpuscolare medio eritrocitario possono essere utilizzati come indicatori di un adeguato dosaggio di azatioprina. Il dosaggio tipico è fra 2 e 3 mg/kg di peso corporeo. L'effetto positivo dell'azatioprina ha un tempo di latenza di 3-6 mesi e un periodo di tempo persino maggiore è necessario per raggiungere il livello massimo. Ai pazienti che assumono azatioprina non deve essere somministrato allopurinolo per trattare l'iperuricemia, poiché i due farmaci condividono la stessa via di degradazione e si può sviluppare una grave depressione midollare dovuta all'aumentato effetto dell'azatioprina.

La ciclosporina e il tacrolimus (FK506), inibitori della calcineurina, sono efficaci all'incirca quanto l'azatioprina e vengono impiegati sempre più frequentemente nel trattamento della MG; il loro effetto terapeutico compare più rapidamente di quello dell'azatioprina. Entrambi i farmaci possono essere utilizzati in monoterapia, ma vengono più spesso associati ai glucocorticoidi allo scopo di ridurre il dosaggio di questi ultimi. La dose usuale di ciclosporina è 4-5 mg/kg/die e quella di tacrolimus 0,1 mg/kg/die; per entrambi i farmaci la dose va suddivisa in due somministrazioni separate (per minimizzare gli effetti collaterali); gli effetti collaterali includono ipertensione e danni da nefrotossicità, per cui i pazienti devono essere attentamente monitorati. I livelli ematici più bassi si osservano 12 ore dopo la dose serale. Il range terapeutico, misurato con dosaggio radioimmunologico, è di 150-200 ng/l per la ciclosporina e 5-15 ng/l per il tacrolimus.

La ciclofosfamide è riservata ai pazienti che non rispondono agli altri farmaci (vedi sopra per la discussione del trattamento con ciclofosfamide ad alte dosi).

PLASMAFERESI E IMMUNOGLOBULINE PER VIA ENDOVENOSA Nella terapia della MG è stata utilizzata la plasmaferesi. Un ciclo di cinque aferesi (3-4 litri per aferesi) viene generalmente praticato in un periodo di 10-14 giorni. La plasmaferesi produce una riduzione a breve termine degli anticorpi anti-AChR, con miglioramento clinico in molti pazienti. Pertanto, è utile come espediente temporaneo nei pazienti affetti in maniera grave o per migliorare le condizioni del paziente prima dell'intervento chirurgico (cioè la timectomia).

Le indicazioni all'uso delle immunoglobuline per via endovenosa sono le stesse della plasmaferesi, con l'obiettivo di ottenere un miglioramento rapido nei periodi di particolare debolezza miastenica o in vista dell'intervento chirurgico. Questo trattamento ha il vantaggio di non richiedere attrezzature particolari né un accesso venoso di grosso calibro. La dose è in genere di 2 g/kg per 5 giorni consecutivi (400 mg/kg/die). Se tollerato, il ciclo di può essere abbreviato, somministrando l'intera dose in un periodo di 3 giorni. Circa il 70% dei pazienti trattati presenta un miglioramento, di solito entro una settimana, con durata dell'effetto benefico pari ad alcune settimane o alcuni mesi. Il meccanismo d'azione delle immunoglobuline per via endovenosa non è chiaro e non è stato dimostrato un effetto omogeneo sulla quantità misurabile di anticorpi anti-AChR circolanti. Gli effetti collaterali generalmente non sono gravi ma possono comprendere cefalea, sovraccarico di liquidi e, raramente, insufficienza renale. Le immunoglobuline per via endovenosa dovrebbero essere utilizzate raramente, come trattamento a lungo termine alternativo alla terapia immunosoppressiva gestita razionalmente. Sfortunatamente, da parte di medici che non hanno familiarità con la terapia immunosoppressiva si assiste a una tendenza crescente al ricorso a infusioni endovenose ripetute di immunoglobuline, procedura che non è utile, apporta un beneficio solo temporaneo e presenta costi elevati. Il trattamento a medio e lungo termine dei pazienti miastenici richiede altri metodi terapeutici, descritti precedentemente in questo capitolo.

TRATTAMENTO DELLA CRISI MIASTENICA Si definisce crisi miastenica un'esacerbazione dell'ipostenia muscolare che mette in pericolo la vita; in genere si tratta di episodi di insufficienza respiratoria dovuti alla debolezza del diaframma e dei muscoli intercostali. Queste crisi si osservano raramente in pazienti sottoposti a un trattamento adeguato. La crisi deve essere trattata in un reparto di terapia intensiva, da un équipe medica con esperienza nella terapia della MG, dell'insufficienza respiratoria, delle patologie infettive e degli squilibri idroelettrolitici. Il modo migliore di escludere la possibilità che la crisi sia dovuta a un eccesso di farmaci anticolinesterasici ("crisi colinergica") consiste nel sospendere temporaneamente la terapia. La causa più comune di crisi miastenica è un'infezione intercorrente. Questa dovrebbe essere trattata immediatamente in quanto le difese meccaniche e immunologiche del paziente possono venire compromesse. Il paziente miastenico con febbre e infezione precoce dovrebbe essere trattato come gli altri pazienti immunocompromessi. Una terapia antibiotica tempestiva ed efficace, l'assistenza respiratoria e la fisioterapia polmonare sono elementi essenziali del programma terapeutico. Come discusso in precedenza, la plasmaferesi o la somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa è spesso utile nell'accelerare la guarigione.

FARMACI DA EVITARE NEI PAZIENTI MIASTENICI Per molti farmaci sono stati riportati effetti avversi nei pazienti con MG **(Tab. 381-4)**. A ogni modo, non tutti i pazienti reagiscono negativamente a tutti i farmaci elencati nella tabella. Per contro, non tutti i farmaci considerati "sicuri" possono essere utilizzati liberamente nei pazienti affetti da MG. Di regola i farmaci elencati dovrebbero essere evitati *ogni qualvolta sia possibile*, e i pazienti miastenici dovrebbero essere attentamente monitorati quando viene loro somministrato *qualunque nuovo farmaco*.

TABELLA 381-4 FARMACI CHE PRESENTANO INTERAZIONI NELLA MIASTENIA GRAVIS (MG)

Farmaci che possono esacerbare la MG

Antibiotici
Aminoglicosidi: per es., streptomicina, tobramicina, kanamicina
Chinoloni: per es., ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, gatifloxacina
Macrolidi: per es., eritromicina, azitromicina, telitromicina

Miorilassanti non depolarizzanti per gli interventi chirurgici
D-Tubocurarina (curaro), pancuronio, vecuronio, atracurio

Agenti β-bloccanti
Propranololo, atenololo, metoprololo

Anestetici locali e agenti correlati
Procaina, xilocaina in dosi eccessive
Procainamide (per le aritmie)

Tossina botulinica
La tossina esacerba l'ipostenia

Derivati del chinino
Chinino, chinidina, clorochina, meflochina

Magnesio
Diminuisce il rilascio di acetilcolina

Penicillamina
Può causare MG

Farmaci con interazioni importanti nella MG

Ciclosporina
Ampio spettro di interazioni farmacologiche, che possono innalzare o ridurre i livelli di ciclosporina

Azatioprina
Evitare l'allopurinolo – l'associazione può causare mielosoppressione

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE

Allo scopo di valutare l'efficacia del trattamento, così come gli effetti collaterali indotti dai farmaci, è importante accertare in maniera sistemica lo stato clinico del paziente al momento zero, ovvero prima di iniziare i trattamenti, e poi ripetutamente a intervalli regolari. A causa della variabilità dei sintomi nella MG, vanno presi in considerazione l'anamnesi dei periodi fra un controllo e l'altro e i rilievi clinici all'esame obiettivo. I test clinici più utili sono la misurazione del tempo in cui è possibile mantenere l'abduzione del braccio (fino a 5 minuti), della capacità vitale forzata, dell'ampiezza dei movimenti oculari e del tempo necessario perché si verifichi ptosi nello sguardo mantenuto verso l'alto. Sono altresì importanti le valutazioni manuali dei muscoli o, preferibilmente, la dinamometria dei muscoli degli arti, in particolare quelli prossimali.* La compilazione di un questionario anamnestico nel periodo fra i controlli può fornire un breve riassunto delle condizioni del paziente e costituire una guida per valutare i risultati dei trattamenti; un modulo abbreviato è riportato nella **figura 381-3**. Un'altra valida conferma clinica dell'efficacia del trattamento è costituita dal riscontro di una riduzione progressiva del livello di anticorpi anti-AChR; al contrario, un aumento degli anti-AChR durante la riduzione progressiva dei farmaci immunosoppressori può essere indicativo di una riesacerbazione clinica. Per ottenere una stima quantitativa affidabile dei livelli anticorpali di anti-AChR, è consigliabile comparare i livelli di un

SCHEMA DI VALUTAZIONE PER LA MIASTENIA GRAVIS

Anamnesi				
Generale	Nella norma	Buona	Accettabile	Scarsa
Diplopia	Assente	Raramente	Occasionalmente	Costantemente
Ptosi	Assente	Raramente	Occasionalmente	Costantemente
Braccia	Nella norma	Movimenti lievemente limitati	Alcune limitazioni nelle attività quotidiane	Movimenti decisamente limitati
Gambe	Nella norma	Camminare/correre lo affatica	Può camminare per brevi tratti	Cammina molto poco
Eloquio	Nella norma	Disartrico	Gravemente disartrico	Non intellegibile
Voce	Nella norma	Tende a svanire	Deficitaria	Gravemente compromessa
Masticazione	Nella norma	Affaticamento per cibi normali	Affaticamento per cibi molli	Sondino naso-gastrico
Deglutizione	Nella norma	Cibi normali	Solo cibi molli	Sondino naso-gastrico
Respirazione	Nella norma	Dispnea per sforzi inusuali	Dispnea per qualunque sforzo	Dispnea a riposo

Esame obiettivo

PA _____ Polso _____ Peso ___
Edema _____
Capacità vitale _____
Cataratta? Dx ___ Sx ___
Motilità oculare estrinseca _____
Tempo di ptosi _____
Volto _____

Abduzione del braccio	Dx ___	Sx ___
Deltoide	Dx ___	Sx ___
Bicipite	Dx ___	Sx ___
Tricipite	Dx ___	Sx ___
Prensione	Dx ___	Sx ___
Ileopsoas	Dx ___	Sx ___
Quadricipite	Dx ___	Sx ___
Muscoli posteriori della coscia	Dx ___	Sx ___
Altro	Dx ___	Sx ___

FIGURA 381-3 Schema di valutazione abbreviato per la stima dell'efficacia della terapia nella miastenia gravis.

* Un movimento-test utilizzato è l'estensione delle dita delle mani, sia da parte dei lunghi estensori (nell'avambraccio) che degli intermedi (propri della mano). [*N.d.C.*]

 campione di siero precedentemente congelato con quelli di un campione prelevato al momento.

BIBLIOGRAFIA

DRACHMAN DB et al: Treatment of refractory myasthenia gravis: "Rebooting" with high dose cyclophosphamide. Ann Neurol 53:29, 2003

LINDSTROM JM: Acetylcholine receptors and myasthenia. Muscle Nerve 23:453, 2000

SCHNEIDER-GOLD C et al: Mycophenolate mofetil and tacrolimus: New therapeutic options in neuroimmunological diseases. Muscle Nerve 34:284, 2006

ZINMAN L et al: IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: A randomized controlled trial. Neurology 68:837, 2007

382 Distrofie muscolari e altre patologie del muscolo

Robert H. Brown, Jr., Anthony A. Amato, Jerry R. Mendell

Le malattie a carico del muscolo scheletrico, dette miopatie, sono patologie caratterizzate da alterazioni strutturali o da deficit funzionali del muscolo stesso. Queste condizioni possono essere differenziate da altre patologie dell'unità motoria (per es., patologie del motoneurone inferiore o della giunzione neuromuscolare) mediante caratteristici rilievi clinici e di laboratorio. **La miastenia gravis e le patologie correlate sono trattate nel capitolo 381; dermatomiosite, polimiosite e miosite da corpi inclusi sono trattate nel capitolo 383.**

CARATTERISTICHE CLINICHE

Il segno clinico di più facile riscontro in una miopatia è l'ipostenia prossimale e simmetrica degli arti (braccia o gambe), con riflessi e sensibilità preservati. Un deficit sensitivo associato suggerisce un danno a carico del nervo periferico o del sistema nervoso centrale (SNC), piuttosto che una miopatia. Occasionalmente le malattie che colpiscono i corpi cellulari dei motoneuroni nel midollo spinale (malattia delle cellule delle corna anteriori del midollo), la placca neuromuscolare o i nervi periferici possono mimare il quadro di una miopatia.

Deficit di forza muscolare Il deficit di forza può essere intermittente o persistente. Fra le patologie che causano un deficit di forza *intermittente* (Fig. 382-1) vi sono la miastenia gravis, la paralisi periodica (ipokaliemica, iperkaliemica e paramiotonia congenita), i deficit del metabolismo energetico glicolitico (in particolare il deficit di miofosforilasi) e dell'utilizzo degli acidi grassi (deficit di carnitina palmitoiltrasferasi) e alcune miopatie mitocondriali. Gli stati associati a deficit energetici provocano un danno muscolare correlato all'attività, che si accompagna a mioglobinuria (urine color marsala chiaro o scuro).

La maggior parte delle patologie muscolari provoca un'ipostenia persistente (Fig. 382-2). Nella maggior parte dei casi, comprese molte distrofie muscolari, la polimiosite e la dermatomiosite, la muscolatura prossimale è più debole di quella distale ed è affetta in maniera simmetrica, con risparmio dei muscoli facciali: tale quadro è noto come ipostenia "dei cingoli" (*limb-girdle*).* In altri quadri di debolezza muscolare la diagnosi differenziale è più ristretta. L'ipostenia dei muscoli facciali (difficoltà alla chiusura degli occhi e nel sorridere) associata a scapole alate (Fig. 382-3) è caratteristica della distrofia facio-scapolo-omerale. L'ipostenia dei muscoli facciali e degli arti, associata al fenomeno miotonico della mano, è virtualmente diagnostica della distrofia miotonica. Quando si osserva deficit di muscoli relativi ad altri nervi cranici, con ptosi e ipostenia della muscolatura oculare estrinseca, le malattie più importanti da considerare includono i disturbi della placca neuromuscolare, la distrofia oculofaringea, le miopatie mitocondriali e alcune delle miopatie congenite (Tab. 382-1). Un quadro patognomonico della miopatia da corpi inclusi è caratterizzato dalla presenza di atrofia e ipostenia dei muscoli flessori dell'avambraccio (per es., flessori del polso e delle dita) e dei quadricipiti, che è spesso asimmetrica. Meno frequente, anche se è importante dal punto di vista diagnostico, è la sindrome della "testa cadente", indicativa di un'ipostenia selettiva dei muscoli estensori del collo. Le malattie neuromuscolari più importanti associate a tale quadro di ipostenia includono la miastenia gravis, la sclerosi laterale amiotrofica, la miopatia nemalinica a esordio tardivo, l'iperparatiroidismo, la miosite focale e alcune forme di miopatia a corpi inclusi. Infine, un quadro tipico di un'unica categoria di distrofia muscolare, ovvero le miopatie distali, è riconoscibile per la presenza preferenziale di ipostenia distale delle estremità.

È importante esaminare le capacità funzionali per mettere in luce determinati quadri di ipostenia (Tab. 382-2). Il segno di Gowers (Fig. 382-4) è

* Nella diagnosi differenziale va tenuta presente la malattia di Kugelberg-Welander (amiotrofia spinale), che presenta anche un più accentuato interessamento della muscolatura prossimale (distribuzione pseudo-miopatica). L'elettromiografia permette agevolmente di differenziare la distrofia muscolare di Duchenne dall'amiotrofia di Kugelberg-Welander. [*N.d.C.*]

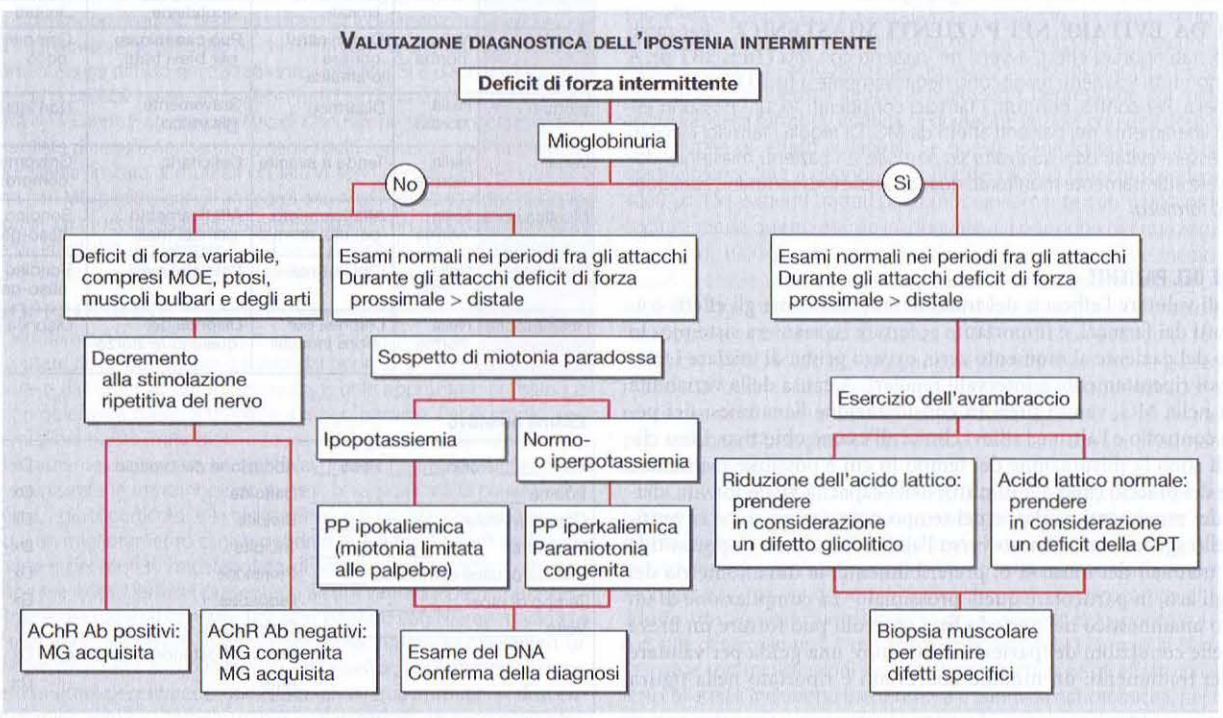


FIGURA 382-1 Valutazione diagnostica dei pazienti con ipostenia intermittente. MOE, muscolatura oculare estrinseca; AChR Ab, anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina; PP, paralisi periodica; CPT, carnitina palmitoiltrasferasi; MG, miastenia gravis.

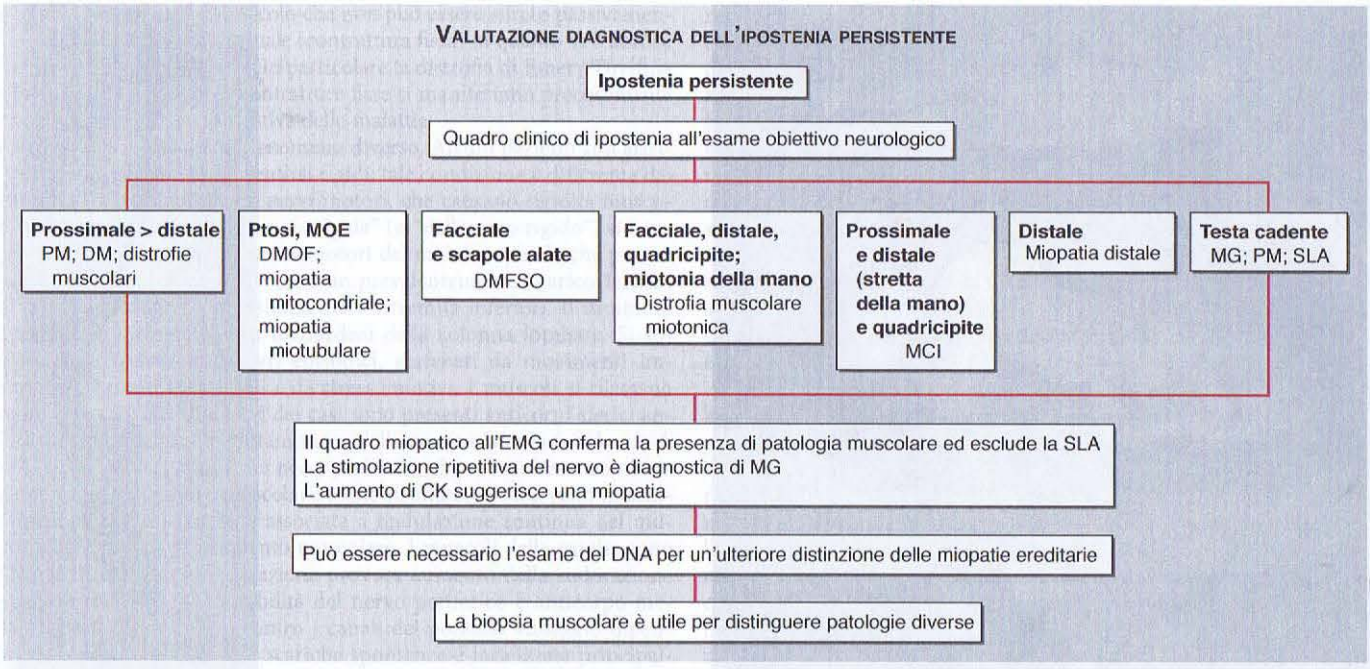


FIGURA 382-2 Valutazione diagnostica dei pazienti con ipostenia persistente. L'esame obiettivo definisce uno dei sette possibili quadri clinici di ipostenia. Questo, unitamente agli esami di laboratorio, porta a formulare la diagnosi. MOE, muscolatura oculare estrinseca; DMOF, distrofia muscolare oculofaringea; DMFSO, distrofia muscolare facio-scapolo-omerale; MCI, miosite da corpi inclusi; DM, dermatomiosite; PM, polimiosite; MG, miastenia gravis; SLA, sclerosi laterale amiotrofica; CK, creatinchinasi.

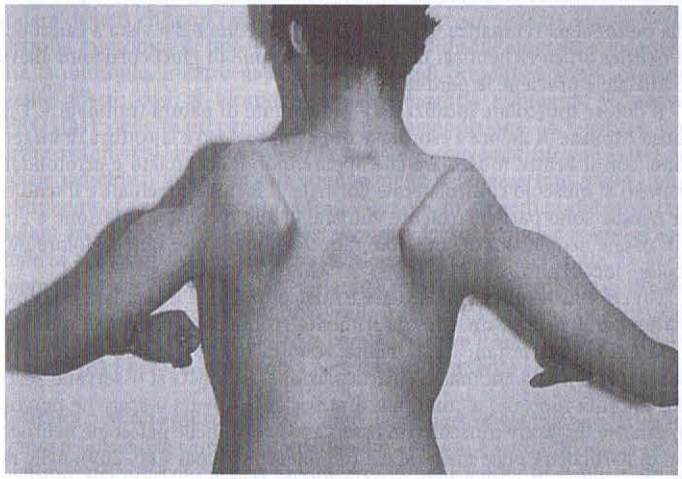


FIGURA 382-3 Distrofia facio-scapolo-omerale con scapole alate.

TABELLA 382-1 CAUSE NEUROMUSCOLARI DI PTOSI OD OFTALMOPLEGIA

Neuropatia periferica
Sindrome di Guillain-Barré
Sindrome di Miller-Fisher
Placca neuromuscolare
Botulismo
Sindrome di Lambert-Eaton
Miastenia gravis
Miastenia congenita
Miopatia
Miopatie mitocondriali
Sindrome di Kearns-Sayre
Oftalmoplegia esterna progressiva
Distrofia muscolare oculofaringea e oculofaringea distale
Distrofia miotonica (solo ptosi)
Miopatia congenita
Miotubulare
Nemalinica (solo ptosi)
Ipertiroidismo/malattia di Graves (oftalmoplegia senza ptosi)

particolarmente utile; l'osservazione dell'andatura di un soggetto può far rilevare una postura in lordosi dovuta alla combinazione di ipostenia del tronco e dell'anca, frequentemente aggravata dalla marcia sulle punte dei piedi (Fig. 382-5); l'andatura anserina è causata dall'incapacità dei muscoli del-

TABELLA 382-2 RISCONTRI CHE EVIDENZIANO UN'IPOSTENIA MUSCOLARE DURANTE L'ESAME CLINICO

Deficit funzionale	Sede dell'ipostenia
Incapacità a chiudere forzatamente le palpebre	Muscoli facciali superiori
Ridotto corrugamento della cute del viso	Muscoli facciali inferiori
Incapacità a sollevare la testa dalla posizione prona	Muscoli estensori del collo
Incapacità a sollevare la testa dalla posizione supina	Muscoli flessori del collo
Incapacità a sollevare le braccia sopra la testa	Muscoli prossimali del braccio (anche solo quelli stabilizzatori della scapola)
Incapacità a camminare senza iperestendere il ginocchio (ginocchio retroflesso o genu recurvatum)	Muscoli estensori del ginocchio
Incapacità a camminare toccando il suolo con i talloni (deambulazione in punta di piedi)	Accorciamento del tendine di Achille
Incapacità a sollevare il piede durante la marcia (andatura steppante o caduta del piede)	Loggia anteriore della gamba
Incapacità a camminare, se non con andatura anserina	Muscoli dell'anca
Incapacità a rialzarsi dal pavimento senza "arrampicarsi" sulle gambe (segno di Gowers)	Muscoli dell'anca

l'anca, ipostenici, di prevenire la caduta dell'anca. L'iperestensione del ginocchio (genu recurvatum) è caratteristica dell'ipostenia del quadricipite, mentre un'andatura steppante, da caduta del piede, si accompagna alle ipostenie distali.

Qualunque alterazione che provochi ipostenia muscolare può essere accompagnata da affaticamento, intendendo con ciò l'impossibilità di mantenere o sostenere uno sforzo (faticabilità patologica); tale condizione va differenziata dall'astenia, una condizione nella quale si ha affaticamento da eccessiva stanchezza o da mancanza di energia. I sintomi associati possono essere d'aiuto nel distinguere l'astenia dalla faticabilità patologica. L'astenia spesso si accompagna a una tendenza a evitare le attività fisiche, all'eccessiva sonnolenza diurna, alla necessità di frequenti sonnellini e alla difficoltà di concentrazione nelle varie attività, come per esempio leggere. Possono essere presenti anche una sensazione di stress insormontabile e di depressione. Va ricordato che l'astenia non è sinonimo di miopatia; al contrario, la faticabilità patologica si rileva nelle patologie della trasmissione neuromuscolare e nelle patologie da alterata produzione di energia, fra cui i difetti della glicolisi, del metabolismo lipidico o della produzione mitocondriale di energia. Faticabilità patologica si osserva anche nelle miopatie croniche, in quanto si hanno difficoltà a portare a termine un compito in

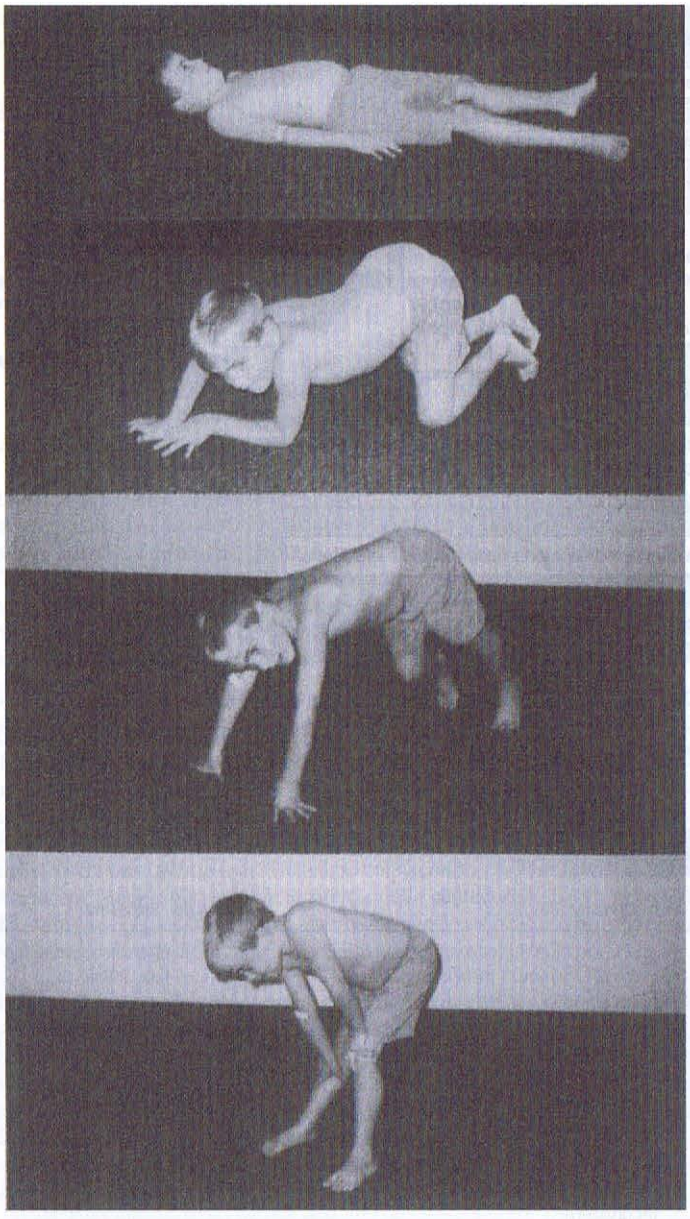


FIGURA 382-4 **Segno di Gowers:** il paziente utilizza le braccia per fare forza sulle gambe nel tentativo di rialzarsi.

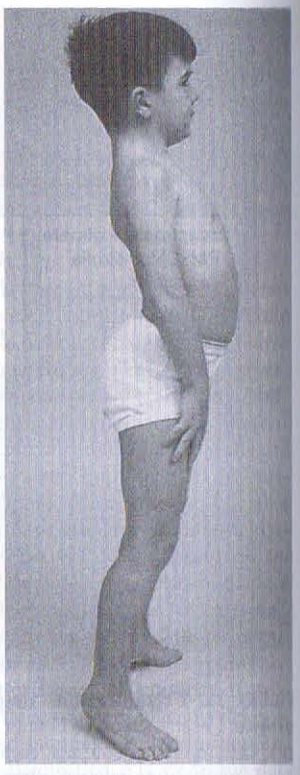


FIGURA 382-5 **Postura in lordosi**, più evidente in posizione eretta sulle punte dei piedi, associata a ipostenia del tronco e dell'anca.

presenza di una quantità minore di muscolo. La faticabilità patologica si accompagna ad anomalie degli esami clinici o di laboratorio. L'affaticamento in assenza di queste caratteristiche non è quasi mai indicativo di una patologia muscolare primitiva.

Dolore muscolare (mialgia) crampi e rigidità Il dolore muscolare può essere associato a crampi, spasmi, contratture e rigidità muscolare. La vera mialgia (dolore muscolare vero), che può essere localizzata o generalizzata, non è invece causata da attività involontaria, ma può accompagnarsi a ipostenia, dolorabilità alla palpazione o edema. Alcuni farmaci causano una vera mialgia (Tab. 382-3).

Esistono due condizioni di particolare importanza in cui si ha dolore muscolare, nessuna delle quali è associata a ipostenia muscolare. La *fibromialgia* è una varietà comune, anche se non pienamente compresa, di sindrome dolorosa miofasciale. I pazienti riferiscono un dolore muscolare di grave entità, unitamente a dolenzia, e sono presenti specifici punti scatenanti il dolore (*trigger points*), disturbi del sonno e facile affaticabilità. La creatinchinasi sierica (CK), la velocità di eritrosedimentazione (VES), l'elettromiografia (EMG) e la biopsia muscolare sono normali (vedi Cap. 329). La *polimialgia reumatica* si osserva prevalentemente in soggetti di età superiore a 50 anni ed è caratterizzata da rigidità e dolore alle spalle, in sede lombare, alle anche e alle cosce (vedi Cap. 319). La VES è elevata, mentre la CK sierica, l'EMG e la biopsia muscolare sono normali. L'arterite temporale, una patologia infiammatoria delle arterie di medio e grande calibro, solitamente a carico di una o più branche della carotide, può accompagnarsi alla polimialgia reumatica. Vi è il rischio di perdita della vista a causa della neurite ottica ischemica. La somministrazione di glucocorticoidi allevia le mialgie e previene la perdita visiva.

Il dolore muscolare localizzato è più sovente di natura traumatica. Una causa comune di dolore a esordio acuto e improvviso è la rottura di un tendine, con il ventre muscolare che appare quindi accorciato e arrotondato rispetto al muscolo controlaterale normale. Il bicipite brachiale e il tendine di Achille sono particolarmente vulnerabili alla rottura. L'infezione e l'infiltrazione neoplastica del muscolo rappresentano cause rare di dolore muscolare localizzato.

Un *crampo* o *spasmo* muscolare è una contrazione muscolare dolorosa, involontaria, localizzata, con indurimento visibile o palpabile del muscolo. I crampi si manifestano acutamente, sono di breve durata e possono indurre una postura anomala dell'articolazione. All'EMG si osservano scariche di unità motoria, a conferma di un'origine dovuta a scariche nervose spontanee. I crampi muscolari si osservano spesso nelle patologie neurogene, in particolare nelle malattie del motoneurone (vedi Cap. 369), nelle radiculopatie e nelle polineuropatie (vedi Cap. 379), ma non sono una caratteristica della maggior parte delle malattie muscolari primitive. La distrofia muscolare di Duchenne rappresenta un'eccezione, dato che la dolenzia a carico dei polpaccio è di riscontro comune. I crampi muscolari sono frequenti anche durante la gravidanza.

La *contrattura muscolare* è diversa dal crampo. In entrambi i casi si ha un indurimento del muscolo, ma la contrattura è associata alla mancanza di substrati energetici causata da alterazioni della glicolisi. Il muscolo diviene incapace di rilasciarsi dopo una contrazione muscolare attiva. All'EMG si osserva silenzio elettrico. La confusione è dovuta dal fatto che la

TABELLA 382-3 **FARMACI CHE CAUSANO MIALGIA VERA**

Cimetidina
Cocaina
Ciclosporina
Danazolo
Emetina
Acido ε-aminocaproico
Oro
Eroina
Labetalolo
Metadone
D-Penicillamina
Statine e altri ipocolesterolemizzanti
L-Triptofano
Zidovudina

contrattura è riferita a un muscolo che non può essere stirato passivamente fino alla sua lunghezza normale (contrattura fissa) in quanto vi è fibrosi. In alcune patologie muscolari, in particolare la distrofia di Emery-Dreifuss e la miopatia di Bethlem, le contratture fisse si manifestano precocemente e sono una caratteristica distintiva della malattia.

La *rigidità muscolare* è un fenomeno diverso. Alcuni pazienti con artrite e periartrite riferiscono di sentirsi rigidi; tale condizione è differente dai disturbi da ipereccitabilità dei nervi motori, che causano rigidità muscolare. Nella sindrome "della persona rigida" (o "dell'uomo rigido") si hanno scariche spontanee dei neuroni motori del midollo spinale che provocano contrazioni muscolari involontarie, prevalentemente a carico dei muscoli assiali del tronco e prossimali delle estremità inferiori. Il cammino diviene rigido e stentato, con iperlordosi della colonna lombare. Si sovrappongono spasmi muscolari episodici, scatenati da movimenti improvvisi, da rumori inaspettati e da stress emotivi. I muscoli si rilassano durante il sonno. Nei due terzi dei casi sono presenti anticorpi sierici anti-decarbossilasi dell'acido glutammico. Nella *neuromiotonia* (*sindrome di Isaac**) si ha ipereccitabilità dei nervi periferici, che si manifesta come attività continua delle fibre muscolari; come risultato, si osservano *miochimia* (gruppi di fascicolazione associata a ondulazione continua del muscolo) e difficoltà di rilassamento muscolare. I muscoli delle gambe sono rigidi e la loro costante contrazione provoca aumento della sudorazione alle estremità. Tale ipereccitabilità del nervo periferico è anticorpo-mediata, in particolare diretta contro i canali del potassio voltaggio-dipendenti. La sede di origine delle scariche spontanee è localizzata principalmente nella porzione distale dei nervi motori.

La *miotonia* è una condizione nella quale una contrazione muscolare protratta è seguita da un rilassamento ritardato del muscolo. È sempre successiva a un'attivazione muscolare (miotonia d'azione), di solito volontaria, ma può essere evocata da una stimolazione meccanica del muscolo (miotonia da percussione). La miotonia induce tipicamente difficoltà a lasciar andare oggetti che sono stati stretti saldamente per qualche tempo. Nella distrofia miotonica di tipo 1 (DM1) l'ipostenia distale in genere accompagna la miotonia, mentre nella DM2 i muscoli prossimali sono maggiormente affetti; così, il termine correlato *miopatia miotonica prossimale* (PROMM) viene usato per descrivere questa condizione. La miotonia può anche svilupparsi nel contesto della *miotonia congenita* (una malattia del canale del cloro), ma in questa condizione la debolezza muscolare non è preminente. La miotonia si può altresì osservare in soggetti portatori di mutazioni del canale del sodio (*paralisi periodica iperkaliemica* o *miotonia sensibile al potassio*). Anche un'altra patologia del canale del sodio, la *paramiotonia congenita*, è associata a rigidità muscolare. Al contrario di altre malattie in cui è presente miotonia, nelle quali la miotonia viene vinta dall'attività ripetitiva, la paramiotonia congenita deve il suo nome al fenomeno paradosso per cui la miotonia peggiora con l'attività ripetuta.

Ipertrofia e atrofia muscolare Nella maggior parte delle miopatie il tessuto muscolare viene rimpiazzato da tessuto adiposo e connettivo, ma le dimensioni del muscolo non si modificano. A ogni modo, in molte distrofie muscolari dei cingoli (e in particolare nelle distrofinopatie) è tipico l'aumento di dimensioni dei muscoli dei polpacci. Ciò rappresenta una vera ipertrofia muscolare, quindi si dovrebbe evitare di usare il termine "pseudoipertrofia" quando ci si riferisce a questi pazienti. I muscoli poplitei conservano la forza persino nelle fasi avanzate di queste malattie. Un ingrossamento muscolare può derivare anche da infiltrazione da parte di granulomi sarcoidosici, depositi di amiloide, infezioni batteriche e parassitarie e miositi focali. Per contro, l'atrofia muscolare è caratteristica di altre miopatie. Nelle disferlinopatie (LGMD2B) vi è una predilezione per l'atrofia precoce dei muscoli gastrocnemi. L'atrofia dei muscoli omerali è caratteristica della distrofia muscolare facio-scapolo-omerale.

ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI

È disponibile una quantità limitata di esami in grado di confermare il sospetto di miopatia. In quasi tutti i pazienti vengono eseguite sia misurazioni dei livelli di enzimi sierici sia studi elettrodiagnostici come screening nella differenziazione fra patologie del muscolo e dell'unità motoria. Gli altri esami descritti – esame del DNA, esercizio dell'avambraccio, biopsia muscolare – vengono utilizzati per diagnosticare tipi specifici di miopatia.

Enzimi sierici L'enzima principale che viene dosato nella valutazione delle miopatie è la creatinchinasi (CK); un danno muscolare provoca la liberazione della CK dalle fibre muscolari nel plasma. L'isoenzima MM prevale nel muscolo scheletrico, mentre la CK-MB è il marker del muscolo cardiaco. Le CK sieriche possono essere elevate in individui normali in assenza di stimolo, presumibilmente su base genetica, oppure dopo un'attività faticosa, un trauma di lieve entità (compresa l'infissione dell'ago nell'EMG), un crampo muscolare prolungato, una crisi epilettica generalizzata. L'aspartato aminotrasferasi (AST), l'alanina aminotrasferasi (ALT) e la lattico deidrogenasi (LDH) sono enzimi che condividono un'origine comune, sia muscolare sia epatica. Quando si rileva un rialzo dei valori di questi enzimi in esami ematochimici di routine, si può erroneamente giungere alla conclusione di essere in presenza di un'epatopatia, quando invece la causa è muscolare. Il riscontro di valori elevati di γ-glutamiltrasferasi (GGT) è d'aiuto nello stabilire l'origine epatica dell'alterazione, dato che tale enzima non è presente nel muscolo.

Studi elettrodiagnostici La EMG, la stimolazione ripetitiva del nervo e gli studi di conduzione nervosa (vedi **Cap. e31**) costituiscono metodi essenziali nella valutazione di un paziente con sospetta patologia muscolare. Gli studi di conduzione nervosa di routine sono tipicamente normali nelle miopatie, ma nei muscoli atrofici si può rilevare una riduzione dell'ampiezza dei potenziali d'azione muscolari composti. L'EMG ad ago può rilevare irritabilità all'inserimento dell'ago, suggestiva di una miopatia necrotizzante (miopatie infiammatorie, distrofie, miopatie tossiche, miopatie miotoniche), mentre la mancanza di irritabilità è caratteristica delle malattie miopatiche di lunga data (distrofie muscolari, miopatie endocrine, atrofia da disuso e molte delle miopatie metaboliche). Inoltre, l'EMG può mettere in evidenza scariche miotoniche che possono restringere la diagnosi differenziale (**Tab. 382-4**). Un altro dato importante fornito dall'EMG consiste nella presenza di potenziali d'azione di unità motoria (*motor unit action potentials*, MUAP) di breve durata, piccola ampiezza e polifasici. Questi MUAP possono essere osservati sia nelle malattie miopatiche che neuropatiche; tuttavia, il reclutamento o pattern di scarica è diverso. Nelle miopatie i MUAP scaricano precocemente ma a frequenza normale per compensare la perdita delle singole fibre muscolari, mentre nelle malattie neurogene i MUAP scaricano più rapidamente. L'EMG è in genere normale nelle miopatie da steroidi o da disuso, entrambe associate ad atrofia delle fibre di tipo 2; ciò avviene perché l'EMG valuta preferenzialmente le funzioni fisiologiche delle fibre di tipo 1. L'EMG è d'aiuto anche nella scelta del muscolo più appropriato per la biopsia muscolare.

Esame del DNA Questa tecnica rappresenta attualmente uno strumento importantissimo per la diagnosi di certezza di molte malattie muscolari. Tuttavia, vi è una serie di limitazioni intrinseche alle tecniche diagnostiche molecolari disponibili. Per esempio, nelle distrofie di Duchenne e di Becker i due terzi dei pazienti presentano delezioni o duplicazioni facili da evidenziare, ma i rimanenti hanno mutazioni puntiformi difficili da indagare. Per i pazienti che non hanno un difetto genetico facile da identificare, la biopsia muscolare rimane il principale strumento diagnostico.

Test di esercizio dell'avambraccio Nelle miopatie con sintomi intermittenti, in particolare in quelle associate a mioglobinuria, può essere presente un'alterazione della glicolisi. Esistono numerose varianti del test di esercizio dell'avambraccio. Per ragioni di sicurezza il test non va eseguito in condizioni di ischemia, allo scopo di evitare un danno muscolare non necessario che può provocare rabdomiolisi. Il test viene eseuito posizionando un piccolo catetere in una vena antecubitale; si preleva un campione di san-

TABELLA 382-4 MALATTIE MIOTONICHE

Distrofia miotonica di tipo 1
Distrofia miotonica di tipo 2/miopatia miotonica prossimale
Miotonia congenita
Paramiotonia congenita
Paralisi periodica iperkaliemica
Miotonia condrodistrofica (sindrome di Schwartz-Jampel)
Miopatia centronucleare/miotubulare[a]
Indotte da farmaci
Ipocolesterolemizzanti (statine, fibrati)
Ciclosporina
Clorochina
Malattie da accumulo di glicogeno[a] (malattia di Pompe, deficit di enzima deramificante o ramificante)
Miopatie miofibrillari[a]

[a] Associate a scariche miotoniche all'EMG, ma non a miotonia clinicamente evidente.

* Tale sindrome viene ricordata anche col nome di Merteus che, dopo Isaac, ne ha meglio definita la natura neurogena. [*N.d.C.*]

TABELLA 382-5 DISTROFIE MUSCOLARI PROGRESSIVE

Tipo	Ereditarietà	Gene/proteina alterati	Età d'esordio	Caratteristiche cliniche	Altri organi/sistemi interessati
Duchenne	XR	Distrofina	Prima dei 5 anni	Ipostenia progressiva dei muscoli dei cingoli Incapacità a camminare dopo i 12 anni Cifoscoliosi progressiva Insufficienza respiratoria nella 2ª-3ª decade	Miocardiopatia Ritardo mentale
Becker	XR	Distrofina	Prima infanzia fino all'età adulta	Ipostenia progressiva dei muscoli dei cingoli Deambulazione conservata fino a più di 15 anni Insufficienza respiratoria possibile nella 4ª decade	Miocardiopatia
Dei cingoli	AD/AR	Diversi (vedi Tabb. 382-6 e 382-7)	Prima infanzia fino alla prima età adulta	Ipostenia lentamente progressiva dei cingoli scapolare e pelvico	± Miocardiopatia
Emery-Dreifuss	XR/AD	Emerina/lamina A/C	Infanzia fino all'età adulta	Contratture del gomito, ipostenia omerale e peroneale	Miocardiopatia
Congenita	AR	Diverse	Alla nascita o entro i primi mesi di vita	Ipotonia, contratture, ritardo motorio Progressione verso l'insufficienza respiratoria in alcuni casi; decorso stabile in altri	Anomalie del SNC (ipomielinizzazione, malformazioni) Anomalie dell'occhio
Miotonica[a]	AD	DM1: espansione di una tripletta CTG, DM2: espansione di una sequenza CCTG	Solitamente seconda decade; possibile esordio nell'infanzia se la madre è affetta (solo DM1)	Ipostenia lentamente progressiva della faccia, del cingolo scapolare e dei muscoli preposti alla dorsiflessione del piede Nella DM2 ipostenia prevalente prossimale	Difetti di conduzione cardiaca Ritardo mentale Cataratta Calvizie frontale Atrofia delle gonadi
Facio-scapolo-omerale	AD	Delezione distale 4q	Prima dei 20 anni	Ipostenia lentamente progressiva della faccia, del cingolo scapolare e dei muscoli preposti alla dorsiflessione del piede	Sordità Malattia di Coats (occhio)
Oculofaringea	AD	Espansione della proteina legante il poli-A RNA	5ª-6ª decade	Ipostenia lentamente progressiva dei muscoli estrinseci oculari, faringei e degli arti	–

[a] Sono state identificate due forme di distrofia miotonica, DM1 e DM2. Molte caratteristiche sono sovrapponibili (vedi il testo).
Abbreviazioni: XR, *X-linked*, recessiva; AD: Autosomica dominante; AR: autosomica recessiva; SNC sistema nervoso centrale.

gue per determinare i livelli basali di acido lattico e ammoniaca. I muscolo dell'avambraccio vengono fatti esercitare chiedendo al paziente di aprire e chiudere vigorosamente la mano per un minuto. Si prelevano campioni di sangue a intervalli di 1, 2, 4, 6 e 10 minuti e si confrontano i valori ottenuti con quelli basali. Un aumento di 3-4 volte rispetto al valore basale dell'acido lattico è normale; la misurazione contemporanea dell'ammoniaca serve come controllo, poiché anch'essa aumenta con l'esercizio. Nei pazienti con deficit di miofosforilasi o con altri deficit glicolitici i livelli di acido lattico non si modificano o scendono a valori al di sotto del normale, mentre i valori di ammoniaca raggiungono i livelli dei controlli; se il paziente non esegue uno sforzo, non si avrà un incremento né dell'acido lattico né dell'ammoniaca. Nei pazienti in cui i livelli di ammoniaca non aumentano, è possibile che vi sia un deficit della mioadenilato deaminasi; tale condizione sembra essere causa di mioglobinuria, ma il fatto che questo enzima possa essere deficitario in soggetti asintomatici è fonte di interpretazioni controverse.

Biopsia muscolare La biopsia muscolare rappresenta un passaggio importante per formulare la diagnosi in caso di sospetta miopatia. La biopsia viene in genere eseguita a livello del quadricipite o del bicipite brachiale, meno comunemente del deltoide. La valutazione include una combinazione di tecniche: microscopia ottica, istochimica, immunocitochimica con una batteria di anticorpi e microscopia elettronica. Non tutte le tecniche sono necessarie per tutti i casi. Per molte malattie può essere raggiunta una diagnosi specifica. Una combinazione di colorazioni per identificare cellule mononucleate (polimiosite), complemento (dermatomiosite) e amiloide (miosite da corpi inclusi) aiuta a distinguere tra loro le miopatie infiammatorie. Inoltre, le miopatie congenite presentano caratteristiche distintive al microscopio ottico ed elettronico, che sono essenziali per la diagnosi. Anche le miopatie mitocondriali e metaboliche (per es., deficit di miofosforilasi e maltasi acida) presentano un distinto profilo istochimico e particolari caratteristiche all'osservazione con il microscopio. Il tessuto muscolare prelevato può essere inviato per l'analisi degli enzimi metabolici e del DNA mitocondriale. Una batteria di anticorpi è disponibile per l'identificazione dei componenti mancanti del complesso distrofina-glicoproteine e delle proteine correlate, in modo da agevolare la diagnosi del tipo specifico di distrofia muscolare. L'analisi dei campioni muscolari con Western blot può essere eseguita per determinare se specifiche proteine muscolari sono presenti in quantità ridotta o sono di dimensioni anomale.

MIOPATIE EREDITARIE

Con il termine *distrofia muscolare* si intende un gruppo di patologie ereditarie progressive. Ogni tipo di distrofia muscolare ha fenotipo e caratteristiche genetiche unici (**Tabb. 382-5, 382-6** e **382-7**).

TABELLA 382-6 DISTROFIE MUSCOLARI DEI CINGOLI AUTOSOMICHE DOMINANTI

Malattia	Caratteristiche cliniche	Dati di laboratorio	Locus o gene
LGMD1A	Esordio nella 3ª-4ª decade Ipostenia muscolare a carico della muscolatura distale degli arti, corde vocali e muscoli faringei	Aumento delle CK sieriche (2 volte il normale) All'EMG quadro misto di miopatia/neuropatia SCN nella norma	Miotilina
LGMD1B	Esordio nella 1ª-2ª decade Ipostenia dei muscoli prossimali degli arti inferiori e miocardiopatia con difetti di conduzione Alcuni casi indistinguibili dalla distrofia muscolare di Emery-Dreifuss con contratture articolari	Aumento delle CK sieriche (3-5 volte il normale) SCN nella norma EMG miopatica	Lamina A/C
LGMD1C	Esordio nella prima infanzia Ipostenia prossimale Segno di Gowers, ipertrofia dei polpacci Crampi muscolari correlati all'esercizio	Aumento delle CK sieriche (4-25 volte il normale) SCN nella norma EMG miopatica	Caveolina-3
LGMD1D	Esordio nella 3ª-5ª decade Ipostenia muscolare prossimale Miocardiopatia e aritmie	Aumento delle CK sieriche (2-4 volte il normale) SCN nella norma EMG miopatica	Legato al cromosoma 7q Gene non identificato
LGMD1E	Esordio nell'infanzia Ipostenia muscolare prossimale	CK sieriche solitamente normali SCN normali EMG miopatica	Legato al cromosoma 6q23 Gene non identificato

Abbreviazioni: CK, creatinchinasi; EMG, elettromiografia; SCN, studi di conduzione nervosa.

TABELLA 382-7 DISTROFIE MUSCOLARI DEI CINGOLI AUTOSOMICHE RECESSIVE

Malattia	Caratteristiche cliniche	Dati di laboratorio	Locus o gene
LGMD2A	Esordio nella 1ª-2ª decade Contratture dei tendini del calcagno Contratture ai gomiti, ai polsi e alle dita; in alcuni casi rigidità della colonna vertebrale Ipostenia prossimale e distale	Aumento delle CK sieriche (3-15 volte il normale) SCN nella norma EMG miopatica	Calpaina-3
LGMD2B	Esordio nella 2ª-3ª decade Ipostenia muscolare prossimale all'esordio, successivamente colpiti i muscoli distali (polpacci) La miopatia di Miyoshi è una variante della LGND2B, con esordio a carico dei muscoli dei polpacci	Aumento delle CK sieriche (3-100 volte il normale) SCN nella norma EMG miopatica Alla biopsia muscolare reperti infiammatori, simili alla polimiosite	Disferlina
LGMD2C-F	Esordio nell'infanzia o nell'adolescenza Condizioni cliniche simili alle distrofie muscolari di Duchenne e di Becker Miocardiopatia non comune Funzioni cognitive normali	Aumento delle CK sieriche (5-100 volte il normale) SCN nella norma EMG miopatica	γ, α, β, δ sarcoglicani
LGMD2G	Esordio a 10-15 anni Ipostenia muscolare prossimale e distale	Aumento delle CK sieriche (3-17 volte il normale) SCN nella norma EMG miopatica	Telethonina
LGMD2H	Esordio nella 1ª-3ª decade Ipostenia muscolare prossimale	Aumento delle CK sieriche (2-25 volte il normale) SCN nella norma EMG miopatica	Gene TRIM32
LGMD2I	Esordio nella 1ª-3ª decade Condizioni cliniche simili alle distrofie muscolari di Duchenne e di Becker Miocardiopatia (alcuni, non tutti) Funzioni cognitive normali	Aumento delle CK sieriche (10-30 volte il normale) SCN nella norma EMG miopatica	Proteina correlata alla fukutina
LGMD2J[a]	Esordio nella 1ª-3ª decade Ipostenia muscolare prossimale agli arti inferiori Lieve ipostenia distale Ipostenia progressiva con perdita della capacità di deambulazione	Aumento delle CK sieriche (1,5-2 volte il normale) SCN nella norma EMG miopatica	Titina

[a] La distrofia muscolare tibiale è una forma di deficit di titina che si manifesta unicamente con ipostenia distale (vedi Tab. 382-8).
Abbreviazioni: CK, creatinchinasi; EMG, elettromiografia; SCN, studi di conduzione nervosa.

DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE

Questa patologia recessiva legata al cromosoma X (*X-linked*), talvolta designata come *distrofia muscolare pseudoipertrofica*, ha un'incidenza di circa 30 casi per 100 000 soggetti di sesso maschile nati vivi.

Caratteristiche cliniche La distrofia di Duchenne è presente alla nascita, ma si manifesta solitamente fra i 3 e i 5 anni. I bambini cadono frequentemente e hanno difficoltà a tenersi alla pari con i coetanei quando giocano. La corsa e il salto sono costantemente anormali. All'età di 5 anni il deficit di forza muscolare è evidente all'esame clinico. Nell'alzarsi dal pavimento, il paziente utilizza le mani per arrampicarsi su se stesso (manovra di Gowers; Fig. 382-4). All'età di 6 anni diventano manifeste le contratture dei tendini del calcagno e delle fasce ileotibiali e la deambulazione sulle punte dei piedi si associa a una postura lordotica. La perdita di forza muscolare è progressiva, con predilezione per i muscoli prossimali degli arti e i flessori del collo; l'interessamento della gamba è più grave di quello del braccio. Fra gli 8 e i 10 anni la deambulazione richiede l'uso di ausili; le contratture articolari e la limitazione della flessione dell'anca e dell'estensione di ginocchio, gomito e polso sono peggiorate dalla posizione seduta obbligata. A 12 anni la maggior parte dei pazienti è in carrozzina; le contratture sono fisse e spesso si sviluppa una scoliosi progressiva, che si associa a dolore. Le deformità toraciche, unitamente alla scoliosi, influenzano negativamente la funzionalità polmonare, che è ulteriormente diminuita dall'ipostenia muscolare. Fra i 16 e i 18 anni i pazienti sono suscettibili di gravi e talvolta fatali infezioni polmonari. Altre cause di morte sono costituite dall'aspirazione di materiale alimentare e dalla dilatazione gastrica acuta.

Una causa cardiaca di morte non è comune, malgrado quasi tutti i pazienti presentino una miocardiopatia. Lo scompenso cardiaco congestizio si sviluppa raramente, eccetto che in casi di grave stress, come per esempio una polmonite. Le aritmie cardiache sono rare. L'elettrocardiogramma (ECG) tipico mostra un aumento del complesso RS nella derivazione V_1, la presenza di onde Q profonde e strette nelle derivazioni precordiali e onde R precordiali destre alte in V_1. È comune un deficit intellettivo: il quoziente intellettivo (QI) medio si colloca circa una deviazione standard (DS) al di sotto della media. Il danno delle funzioni intellettive non sembra essere progressivo e colpisce maggiormente le capacità verbali rispetto alle prestazioni che non implicano l'intervento del linguaggio.

Esami di laboratorio e strumentali I livelli di CK sierica sono invariabilmente elevati di 20-100 volte il normale. Questi valori sono anomali alla nascita, ma tendono a diminuire tardivamente nella malattia a causa dell'inattività e della perdita di massa muscolare. L'EMG rileva i caratteristici quadri miopatici. La biopsia muscolare mostra fibre muscolari di dimensioni molto più variabili che di norma e piccoli gruppi di fibre necrotiche e rigenerate. I tessuti connettivo e adiposo prendono il posto delle fibre muscolari. Una diagnosi certa di distrofia di Duchenne è basata sulla dimostrazione del deficit di distrofina nel campione bioptico di tessuto muscolare, oppure sull'analisi della mutazione nei leucociti periferici, come discusso più avanti.

La distrofia di Duchenne è causata da una mutazione del gene che codifica per la distrofina, una proteina di 427 kDa localizzata nella superficie interna del sarcolemma delle fibre muscolari. Il gene della distrofina contiene più di 2000 kb, essendo uno dei geni umani più grandi a essere stato identificato. Si localizza nel braccio corto del cromosoma X a Xp21. La mutazione genetica più comune è la delezione. La dimensione è variabile, ma non è correlata alla gravità della malattia. Le delezioni non sono distribuite uniformemente, ma sono più comuni in prossimità dell'inizio (terminale 5′) e a metà del gene. Meno frequentemente la distrofia di Duchenne è causata da una duplicazione genica o da una mutazione puntiforme. L'identificazione di una specifica mutazione consente una diagnosi inequivocabile, rende possibile un esame accurato dei potenziali portatori ed è utile nella diagnosi prenatale.

La diagnosi di distrofia di Duchenne può essere posta anche mediante Western blot sui campioni ricavati dalla biopsia muscolare, che svela anomalie quantitative e relative al peso molecolare della distrofina. Inoltre, la colorazione del muscolo con tecniche di immunocitochimica con anticorpi anti-distrofina può essere utilizzata per dimostrare l'assenza o la carenza della distrofina a livello della membrana del sarcolemma. I portatori della malattia possono mostrare quadri a mosaico e l'analisi della distrofina sul campione bioptico muscolare per indagare i portatori non è affidabile.

Patogenesi La distrofina fa parte di un complesso più grande di proteine del sarcolemma e di glicoproteine (Fig. 382-6). La distrofina si lega alla F-actina al suo terminale aminico e al β-destroglicano con il terminale carbossilico. Il β-destroglicano si modifica in una struttura più complessa (α-destroglicano) che si lega alla laminina nella matrice extracellulare (MEC). La laminina ha una struttura molecolare eterotrimerica a forma di croce con una catena pesante e due catene leggere, β1 e γ1. La catena pesante della laminina nel muscolo scheletrico è nota come laminina α2. Nella MEC sono presenti anche le proteine del collagene IV e VI. Come il β-destroglicano, le proteine transmembrana sarcoglicaniche si legano a loro volta alla distrofina; queste 5 proteine (note come α- fino a ε-sarcoglicano) si associano strettamente l'una con l'altra. Più recentemente sono state descritte altre proteine di membrana implicate nella distrofia muscolare, che si legano liberamente con i costituenti del complesso di distrofina. Fra queste vi sono la caveolina-3, l'α7-integrina e il collagene di tipo VI.

Il complesso distrofina-glicoproteine sembra conferire stabilità al sarcolemma, sebbene la funzione di ogni singolo componente non sia completamente chiarita. La mancanza di uno dei membri del complesso provoca anomalie negli altri componenti. Per esempio, un deficit primitivo di distrofina (distrofia di Duchenne) può portare a una perdita secondaria di sarcoglicani e destroglicani. La perdita primaria di un singolo sarcoglicano (vedi oltre, "Distrofia dei cingoli") causa una perdita secondaria di altri sarcoglicani nella membrana, senza colpire uniformemente la distrofina. In entrambi i casi la distruzione del complesso distrofina-glicoproteina indebolisce il sarcolemma, provocando strappi nella membrana e una cascata di eventi che porta alla necrosi muscolare. Questa sequenza di eventi si verifica ripetutamente durante la vita di un paziente con distrofia muscolare.

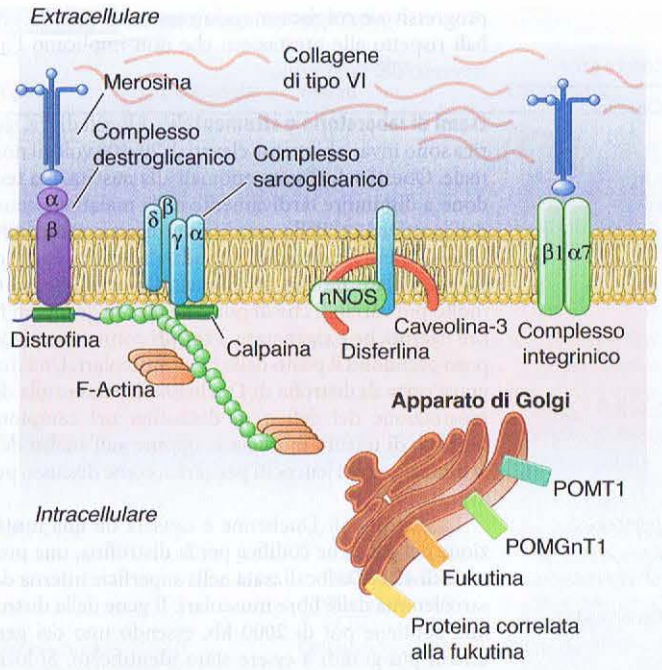


FIGURA 382-6 Proteine selettivamente associate a distrofia muscolare, a livello della membrana cellulare e del complesso di Golgi. La distrofina si localizza sulla superficie citoplasmatica della membrana cellulare muscolare. Essa forma un complesso con due gruppi proteici transmembrana, i destroglicani e i sarcoglicani. I destroglicani si legano alla proteina della matrice extracellulare merosina, che a sua volta forma un complesso con le α1- e α7-integrine (Tabb. 382-5, 382-6 e 382-7). La disferlina forma un complesso con la caveolina-3 (che si lega all'ossido nitrico sintasi neuronale, o nNOS), ma non con le proteine distrofino-associate o con le integrine. In ciascuna delle quattro distrofie congenite si ha perdita di funzione delle diverse proteine associate all'apparato di Golgi: POMT1, POMGnT1, fukutina e proteina correlata alla fukutina.

T DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE

I glucocorticoidi, in particolare il prednisone a dosi di 0,75 mg/kg/die, rallentano significativamente la progressione della distrofia di Duchenne per un periodo fino a 3 anni. Alcuni pazienti non tollerano la terapia con glucocorticoidi; in particolare, l'incremento ponderale e l'aumento del rischio di fratture sono un deterrente significativo per alcuni ragazzi. Come in altre distrofie ereditate con modalità recessiva e ritenute correlate alla perdita di funzione di un gene critico per il muscolo, vi è ottimismo sul fatto che la malattia di Duchenne possa trarre beneficio da nuove terapie che rimpiazzano il gene deficitario o la proteina mancante, oppure potenziano le correzioni a valle (per es., inducendo a saltare gli esoni mutati o a tradurre saltando le mutazioni che introducono codoni di stop).

DISTROFIA MUSCOLARE DI BECKER

Questa forma meno grave di distrofia muscolare recessiva legata al cromosoma X deriva da difetti allelici dello stesso gene responsabile della distrofia di Duchenne. La distrofia muscolare di Becker è circa 10 volte meno frequente di quella di Duchenne, con un'incidenza di circa 3 su 100000 maschi nati vivi.

Caratteristiche cliniche Il quadro di atrofia muscolare nella distrofia di Becker è molto simile a quello osservato nella distrofia di Duchenne (vedi sopra). I muscoli prossimali, in particolare delle estremità inferiori, sono quelli prevalentemente colpiti. Con il progredire della malattia, l'ipostenia diventa più generalizzata. L'ipostenia significativa dei muscoli facciali non è caratteristica, mentre l'ipertrofia muscolare, in particolare a livello dei polpacci, è un rilievo precoce e importante.

La maggior parte dei pazienti con distrofia di Becker incontra le prime difficoltà fra i 5 e i 15 anni, sebbene si possa avere un esordio nella terza o quarta decade, o anche più tardi. Per definizione, i pazienti con distrofia di Becker riescono ancora a camminare oltre i 15 anni d'età, mentre i pazienti con distrofia di Duchenne sono tipicamente confinati sulla sedia a rotelle entro i 12 anni. I pazienti con la distrofia di Becker hanno un'aspettativa di vita ridotta, ma molti sopravvivono fino alla quarta o quinta decade.

Nella distrofia di Becker vi può essere ritardo mentale, ma questo non è così comune come nella distrofia di Duchenne. L'interessamento cardiaco è possibile nella distrofia di Becker e può portare allo scompenso cardiaco. In alcuni pazienti la malattia si può manifestare con il solo scompenso cardiaco. Altre presentazioni meno comuni sono l'iper-CK-emia asintomatica, mialgie senza ipostenia e mioglobinuria.

Esami di laboratorio e strumentali I livelli sierici di CK, i risultati dell'EMG e i riscontri alla biopsia muscolare sono simili a quelli della distrofia di Duchenne. La diagnosi di distrofia muscolare di Becker richiede un Western blot sui campioni bioptici, che dimostri una riduzione quantitativa o una dimensione anomala della distrofina, oppure l'analisi delle mutazioni del DNA a partire dai leucociti periferici. Il test genetico individua delezioni o duplicazioni del gene della distrofina nel 65% dei pazienti con distrofia di Becker, approssimativamente la stessa percentuale della distrofia di Duchenne. In entrambi i quadri distrofici la dimensione delle delezioni del DNA non è predittiva della gravità della malattia, anche se in circa il 95% dei pazienti con distrofia di Becker la delezione del DNA non altera lo schema di lettura trascrizionale dell'RNA messaggero. Queste mutazioni "all'interno dello schema" consentono la produzione di una certa quantità di distrofina, che rende conto della presenza di distrofina alterata piuttosto che della sua assenza all'analisi con Western blot.

T DISTROFIA MUSCOLARE DI BECKER

L'uso di glucocorticoidi non è stato adeguatamente studiato nella distrofia di Becker.

DISTROFIA MUSCOLARE DEI CINGOLI

La sindrome distrofica dei cingoli (*limb-girdle muscolar distrophy*, LGMD) rappresenta più di una singola patologia. Sia i maschi che le femmine sono colpiti, con esordio variabile dall'ultima parte della prima decade sino alla quarta decade. La LGMD tipicamente si manifesta con ipostenia progressiva della muscolatura pelvica e delle spalle. Si può verificare insufficienza respiratoria da deficit del diaframma e miocardiopatia.

Una classificazione sistematica della LGMD si basa sull'ereditarietà autosomica dominante (LGMD1) e recessiva (LGMD2). A partire da questi due capisaldi (LGMD1 e LGMD2), la classificazione utilizza un sistema alfabetico di lettere progressive (LGMD1A, LGMD2A, etc.). Le diverse patologie sono contrassegnate con una lettera a seconda dell'ordine con cui vengono rinvenute le associazioni con un linkage cromosomico; questo comporta un elenco in continuo aumento. Attualmente sono note 5 tipologie di malattia autosomica dominante e 10 autosomiche recessive, elencate nelle tabelle 382-6 e 382-7. Nessuna di queste condizioni è comune come le distrofinopatie, anche se i dati di prevalenza per le LGMD non sono stati sistematicamente raccolti in un campione eterogeneo di popolazione. In studi clinici di popolazione il deficit di proteina correlata alla fukutina (*fukutin-related protein*, FRP) (LGMD2I), le calpainopatie (LGMD2A) e, in minor misura, le disferlinopatie (LGMD2B) sono risultati le patologie più comuni.

DISTROFIA MUSCOLARE DI EMERY-DREIFUSS

Esistono due forme geneticamente distinte di distrofia muscolare di Emery-Dreifuss (EDMD): una di esse è X-linked, mentre l'altra è autosomica dominante. Quest'ultima viene classificata come LGMD1B, ma clinicamente le due condizioni sono strettamente legate.

Caratteristiche cliniche Precocemente nell'infanzia e nell'adolescenza sono riconoscibili importanti contratture, che spesso precedono il deficit di forza muscolare. Le contratture persistono per tutto il decorso della malattia e si osservano ai gomiti, alle caviglie e al collo. Il deficit di forza muscolare colpisce inizialmente i muscoli omerali e peroneali e successivamente si distribuisce ai cingoli. La miocardiopatia è potenzialmente pericolosa per la vita e si può verificare morte improvvisa. Sono stati osservati difetti di conduzione e del ritmo atriale, fra cui fibrillazione atriale e blocco atrio-ventricolare. Alcuni pazienti presentano una miocardiopatia dilatativa. Le portatrici di sesso femminile della variante X-linked possono sviluppare manifestazioni cardiache che diventano clinicamente significative.

Esami di laboratorio e strumentali Le CK sieriche sono elevate (da 2 a 10 volte i livelli normali). Il quadro EMG è miopatico. La biopsia muscolare mostra caratteristiche distrofiche non specifiche. Gli esami immunoistochimici evidenziano negatività della colorazione per l'emerina a livello dei

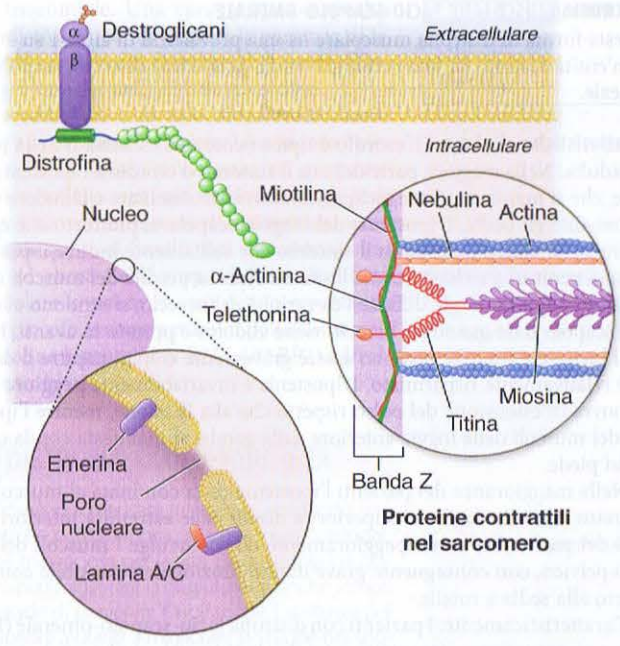


FIGURA 382-7 Proteine selettivamente associate a distrofia muscolare nella membrana nucleare e nel sarcomero. Come illustrato nel riquadro, l'emerina e la lamina A/C sono costituenti della membrana nucleare interna. Numerose proteine associate a distrofia sono rappresentate a livello del sarcomero, tra cui la titina, la nebulina, la calpaina, la telethonina, l'actinina e la miotilina. Nella figura è indicata anche la posizione del complesso distrofina-destroglicano.

mionuclei nella EDDM legata al cromosoma X. All'ECG si osservano disturbi del ritmo atriale e atrio-ventricolare.

La EDMD X-linked deriva da un difetto nel gene per l'emerina, che codifica per una proteina dell'involucro nucleare. La malattia autosomica dominante è causata da una mutazione nel gene *LMNA* sul cromosoma 1q21.2, che codifica per le proteine A e C della lamina. Queste proteine sono prodotti di splicing alternativo del gene *LMNA* e sono componenti essenziali della rete filamentosa che si trova al di sotto della membrana nucleare. La perdita dell'integrità strutturale della membrana nucleare a causa di difetti della emerina o della lamina A/C rende conto dei fenotipi con caratteristiche sovrapposte (Fig. 382-7).

T DISTROFIA MUSCOLARE DI EMERY-DREIFUSS

Va intrapreso un trattamento di sostegno per la disabilità neuromuscolare, con supporti per la deambulazione, se necessario. La risoluzione delle contratture è difficile. Il trattamento della miocardiopatia e delle aritmie (per es., l'impiego precoce di un pacemaker) è essenziale per salvare la vita del paziente.

DISTROFIA MUSCOLARE CONGENITA

Non si tratta di una singola entità, ma piuttosto di un gruppo di malattie caratterizzate da un grado variabile di debolezza muscolare, compromissione del sistema nervoso centrale e anomalie oculari.

Caratteristiche cliniche Globalmente le varie forme di distrofia muscolare congenita (DMC) si presentano alla nascita o nei primissimi mesi di vita con ipotonia e debolezza muscolare prossimale o generalizzata. In alcuni pazienti si può osservare ipertrofia dei muscoli dei polpacci. I muscoli facciali possono essere deboli, ma sono risparmiati altri muscoli innervati dai nervi cranici (per es., i muscoli extraoculari sono normali). La maggior parte dei pazienti presenta contratture articolari di gravità variabile a livello di gomiti, anche, ginocchia e caviglie. Le contratture presenti fin dalla nascita sono note come *artrogriposi*. In alcuni casi può esservi insufficienza respiratoria.

Il SNC è colpito in alcune forme di CMD. Nel deficit di merosina o di FKRP si può osservare un quadro di ipomielinizzazione cerebrale alla risonanza magnetica (RM), sebbene solo un piccolo numero di pazienti presenti ritardo mentale e crisi epilettiche. Tre forme di distrofia muscolare congenita si associano a grave compromissione cerebrale. Queste comprendono la distrofia muscolare congenita di Fukuyama (FCMD), la malattia muscolo-occhio-cervello (*muscle-eye-brain*, MEB) e la sindrome di Walker-Warburg (WWS). I pazienti sono gravemente disabili in tutte e tre queste malattie. Nella malattia MEB e nella WWS, ma non nella FCMD, le alterazioni oculari compromettono la visione. La WWS è la distrofia muscolare congenita più grave, conducendo alla morte prima dell'anno di età.

Esami di laboratorio e strumentali Le CK sieriche sono marcatamente elevate in tutte queste condizioni. L'EMG è caratterizzata da un quadro miopatico e le biopsie muscolari mostrano caratteristiche distrofiche aspecifiche. La merosina, o la catena α2 della laminina (una proteina della lamina basale) è mancante intorno alle fibre muscolari nel deficit di merosina. Anche le biopsie muscolari possono evidenziare difetti nella catena α2 della laminina. Nelle altre malattie (deficit di FKRP, FCMD, malattia MEB, WWS) si osserva una colorazione anomala per l'α-destroglicano nel muscolo. Nel deficit di merosina è comune l'ipomielinizzazione cerebrale e numerose malformazioni cerebrali possono essere rilevate nei pazienti affetti da FCMD, malattia MEB e WWS.

Tutte le forme di CMD sono trasmesse con modalità autosomica recessiva. Il linkage cromosomico e i difetti a carico di geni specifici sono elencati nella tabella 382-11 online. Con l'eccezione della merosina, gli altri difetti genici compromettono la glicosilazione post-traduzionale dell'α-destroglicano. Si ritiene che questa anomalia possa alterare il legame con la merosina e portare a indebolimento del complesso distrofina-glicoproteine, instabilità della membrana muscolare e/o anomalie della contrazione muscolare. Le forme di CMD con fenotipi cerebrali e oculari sono probabilmente dovute a una glicosilazione deficitaria di ulteriori proteine, il che spiega i fenotipi più estesi.

T DISTROFIA MUSCOLARE CONGENITA

Non esiste uno specifico trattamento per la DMC. È importante una postura adeguata sulla sedia a rotelle. In alcuni pazienti è necessario istituire un trattamento per l'epilessia e le manifestazioni cardiache.

DISTROFIA MIOTONICA

La distrofia miotonica (DM) è composta da almeno due condizioni cliniche che hanno fenotipi sovrapposti e difetti molecolari distinti: la distrofia miotonica di tipo 1 (DM1), la malattia classica, descritta originariamente da Steinert, e la distrofia miotonica di tipo 2 (DM2), nota anche come *miopatia miotonica prossimale* (*proximal myotonic myopathy*, PROMM).

Caratteristiche cliniche L'espressione clinica della distrofia miotonica varia ampiamente ed è multisistemica. I pazienti colpiti hanno una tipica "faccia ad accetta" (viso lungo e magro), dovuta ad atrofia e ipostenia dei muscoli temporali, masseteri e facciali. La calvizie frontale è anch'essa caratteristica degli uomini colpiti dalla malattia. I muscoli del collo, compresi i flessori e gli sternocleidomastoidei, e quelli distali degli arti sono interessati precocemente. L'ipostenia degli estensori del polso, delle dita e dei muscoli intrinseci della mano ne pregiudica la funzionalità. L'ipostenia dei muscoli dorsiflessori della caviglia si manifesta con la caduta del piede. La forza dei muscoli prossimali resta intatta durante tutto il decorso, anche se in molti pazienti si sviluppano un'atrofia e un'ipostenia preferenziale dei quadricipiti. L'interessamento dei muscoli palatini, faringei e della lingua è causa di eloquio disartrico, di voce nasale e di problemi alla deglutizione. Alcuni pazienti hanno ipostenia del diaframma e dei muscoli intercostali, con sviluppo di insufficienza respiratoria.

La miotonia, che solitamente si rende manifesta all'età di 5 anni, è dimostrabile mediante la percussione dell'eminenza tenar, della lingua e dei muscoli estensori del polso: si provoca una contrazione locale idiomuscolare che persiste a lungo (parecchi secondi), con rilassamento tardivo e lento. La miotonia causa anche un lento rilassamento della stretta della mano dopo una chiusura volontaria forzata. Negli stadi avanzati l'atrofia rende difficile l'identificazione del fenomeno miotonico.

I disturbi cardiaci sono comuni nei pazienti affetti da DM1. All'ECG si osservano blocchi di primo grado e un interessamento più esteso del sistema di conduzione. È possibile un blocco completo di conduzione con morte improvvisa. Non è frequente lo scompenso cardiocircolatorio, anche se è possibile che si manifesti secondariamente al cuore polmonare, secondario all'insufficienza respiratoria. È comune anche il prolasso della valvola mitrale. Fra le altre caratteristiche associate si osservano deficit intellettivo, ipersonnia, cataratta subcapsulare posteriore, atrofia delle gonadi, resistenza all'insulina, ridotta motilità dell'esofago e del colon.

La *distrofia miotonica congenita* rappresenta una forma più grave di DM1 e si osserva in circa il 25% dei lattanti la cui madre è affetta; è caratterizza-

ta da grave ipostenia facciale e bulbare, insufficienza respiratoria transitoria e ritardo mentale.

La DM2, o PROMM, presenta un quadro distinto di ipostenia, che è prevalentemente a carico dei muscoli prossimali. Altre caratteristiche della malattia si sovrappongono a quelle della DM1; fra queste vi sono la cataratta, l'atrofia testicolare, la resistenza insulinica, la stipsi, l'ipersonnia e i deficit cognitivi. Si osservano difetti di conduzione cardiaca, ma sono meno comuni, e sia la "faccia ad accetta" sia la calvizie frontale sono meno vistose. Una differenza importante è costituita dall'impossibilità di identificare chiaramente una forma congenita di DM2.

Esami di laboratorio e strumentali La diagnosi di distrofia miotonica è posta solitamente su base clinica. I livelli sierici di CK possono essere normali o moderatamente elevati. All'EMG, nella maggior parte dei casi di DM1 vi sono evidenze di miotonia,* mentre il quadro è più variegato nella DM2. La biopsia muscolare evidenzia un'atrofia selettiva delle fibre di tipo I nel 50% dei casi e fibre ad anello nella DM1, ma non nella DM2. Tipicamente possono essere osservati numerosi nuclei internalizzati nelle singole fibre muscolari, così come fibre atrofiche con aggregati nucleari picnotici sia nella DM1 che nella DM2. Tipicamente, si riscontra un aumento del numero dei nuclei centrali. La necrosi delle fibre muscolari e l'aumento del tessuto connettivale, comuni nelle altre distrofie, sono meno evidenti nella distrofia miotonica.

La DM1 e la DM2 sono entrambe patologie autosomiche dominanti. Le mutazioni di nuova insorgenza non sembrano contribuire ad aumentare il numero di individui colpiti. La DM1 si trasmette attraverso la mutazione di un introne che consiste in un'espansione instabile della tripletta CTG nel gene di una proteinchinasi per la serina-treonina (noto come *DMPK*) sul cromosoma 19q13.3; un aumento della gravità del fenotipo di malattia nelle generazioni successive (anticipazione genetica) si accompagna a un aumento del numero delle triplette ripetute. Un tipo di mutazione analogo è stato identificato nella sindrome dell'X fragile (vedi Cap. 62). La ripetizione instabile della tripletta nella distrofia miotonica può essere sfruttata per una diagnosi prenatale. Le malattie congenite si verificano esclusivamente in bambini nati da madri affette; è possibile che gli spermatozoi con una grande ripetizione di triplette non siano ben funzionanti.

La DM2 è causata da un'espansione del DNA consistente nella ripetizione di un gruppo CCTG a livello dell'introne 1 del gene *ZNF9*, localizzato nel cromosoma 3q13.3-q24. Si ritiene che tale gene codifichi per una proteina che lega l'RNA, espressa in molti tessuti differenti, tra cui il muscolo scheletrico e quello cardiaco.

Le espansioni del DNA, sia nella DM1 che nella DM2, quasi certamente compromettono la funzionalità muscolare mediante l'acquisizione di una funzione tossica da parte dell'mRNA mutante. Sia nella DM1 che nella DM2 l'RNA mutante sembra formare inclusioni intranucleari composte di RNA aberrante. Queste inclusioni sequestrano le proteine leganti l'RNA, che sono essenziali per lo splicing corretto di numerosi altri mRNA. Questo porta ad anomalie trascrizionali a carico di numerose proteine in svariati sistemi di tessuti/organi, causando dunque le manifestazioni sistemiche della DM1 e della DM2.

T DISTROFIA MIOTONICA

Raramente è necessario trattare la miotonia nella DM1, mentre alcuni pazienti affetti da DM2 presentano disturbi correlati al significativo fastidio causato dalla rigidità muscolare associata. I farmaci di scelta per i rari pazienti che richiedono un agente antimiotonico sono la fenitoina e la mexiletina; altri farmaci, in particolare il chinino e la procainamide, possono peggiorare la conduzione cardiaca. Il posizionamento di un pacemaker cardiaco va preso in considerazione nei pazienti con sincopi non altrimenti spiegabili, con gravi anomalie del sistema di conduzione, con blocco AV di II grado o con disturbi trifascicolari di conduzione che causano un prolungamento marcato dell'intervallo PR. Il confezionamento di ortesi modellate individualmente per la caviglia e il piede aiuta nella prevenzione della caduta del piede in caso di ipostenia distale delle estremità inferiori. È comune un'eccessiva sonnolenza diurna, con o senza apnee durante il sonno. Studi del sonno, supporto respiratorio non invasivo (BiPAP) e terapia con modafinil possono essere di beneficio.

* Scariche ripetitive ad alta frequenza con andamento che, alla traduzione sonora, si rivela come "fasi di tempesta", di "accelerazione di un motore di motocicletta" o di "bombardiere in picchiata". [*N.d.C.*]

DISTROFIA MUSCOLARE FACIO-SCAPOLO-OMERALE

Questa forma di distrofia muscolare ha una prevalenza di circa 1 su 20 000; è un'entità distinta da una patologia simile nota come distrofia scapolo-peroneale.

Caratteristiche cliniche L'esordio è tipicamente nell'infanzia o nella prima età adulta. Nella maggior parte dei casi il sintomo d'esordio è l'ipostenia facciale, che si manifesta come incapacità a sorridere, fischiare e chiudere completamente gli occhi. L'ipostenia del cingolo scapolare, piuttosto che quella dei muscoli facciali, è tuttavia il sintomo che solitamente induce il paziente o i suoi genitori a richiedere una visita medica. La perdita dei muscoli stabilizzatori scapolari rende difficile l'elevazione del braccio; si rendono evidenti le scapole alate quando il braccio viene abdotto e portato in avanti. I muscoli bicipite e tricipite possono essere gravemente colpiti, mentre il deltoide è relativamente risparmiato. L'ipostenia è invariabilmente peggiore nella manovra di estensione del polso rispetto che alla flessione, mentre l'ipostenia dei muscoli della loggia anteriore della gamba si manifesta con la caduta del piede.

Nella maggioranza dei pazienti l'ipostenia resta confinata ai muscoli del distretto facciale, degli arti superiori e distali delle estremità inferiori. Nel 20% dei pazienti si ha un peggioramento che coinvolge i muscoli del cingolo pelvico, con conseguente grave danno funzionale e possibile confinamento alla sedia a rotelle.

Caratteristicamente, i pazienti con distrofia facio-scapolo-omerale (FSO) non presentano un interessamento di altri organi, anche se è comune un'ipertensione labile e vi è un'aumentata incidenza di sordità di trasmissione. È possibile anche l'insorgenza della *malattia di Coats*, un disturbo caratterizzato da teleangectasie, essudazione e distacco di retina.

Esami di laboratorio e strumentali I livelli sierici di CK sono normali o lievemente aumentati. L'EMG solitamente indica un quadro miopatico. Alla biopsia muscolare si osserva un quadro miopatico aspecifico, con un cospicuo infiltrato infiammatorio, spesso a distribuzione multifocale, in alcuni campioni bioptici. La causa di tale reperto è ignota.

L'ereditarietà è autosomica dominante a penetranza pressoché completa, anche se ogni membro della famiglia va esaminato alla ricerca di segni di malattia, dato che circa il 30% dei soggetti colpiti non è consapevole della loro presenza. La distrofia FSO è causata dalla delezione in tandem di 3,3 kb di ripetizioni in 4q35. Nella maggior parte dei pazienti la delezione riduce il numero delle ripetizioni sino a un frammento minore di 35 kb. Questa mutazione si manifesta con iperespressione dei geni a monte e perdita del legame del DNA con un complesso multiproteico che media la repressione trascrizionale dei geni 4q35. La mutazione permette di rintracciare i portatori e di formulare una diagnosi prenatale. La maggior parte dei casi sporadici è costituita da nuove mutazioni.

T DISTROFIA MUSCOLARE FACIO-SCAPOLO-OMERALE

Non esiste alcun trattamento specifico; l'uso di ortesi per la caviglia e il piede è utile nei pazienti che presentano caduta del piede. Le procedure di stabilizzazione scapolare hanno effetti positivi sulle scapole alate, ma possono essere inefficaci per quanto concerne la funzionalità.

DISTROFIA OCULOFARINGEA

Questa forma di distrofia muscolare rappresenta una delle tante patologie caratterizzate da *oftalmoplegia esterna progressiva*, termine che indica una ptosi palpebrale lentamente progressiva e una limitazione dei movimenti oculari con risparmio delle reazioni pupillari alla luce e all'accomodazione. I pazienti di solito non si lamentano della diplopia, contrariamente a quelli con esordio più acuto di ipostenia della muscolatura oculare (per es., nella miastenia gravis).

Caratteristiche cliniche La distrofia muscolare oculofaringea ha un esordio tardivo; solitamente si manifesta nella 4ª-6ª decade di vita con ptosi e/o disfagia. Il deficit della muscolatura oculare estrinseca è meno evidente negli stadi precoci, ma successivamente può diventare grave. Le difficoltà alla deglutizione possono diventare debilitanti e condizionare un accumulo delle secrezioni e ripetuti episodi di aspirazione. È presente anche una lieve ipostenia del collo e delle estremità.

Esami di laboratorio e strumentali I livelli sierici di CK possono essere 2-3 volte superiori ai valori normali. All'EMG si riscontra un tipico quadro miopatico. Con la biopsia, all'interno delle fibre muscolari si nota la presenza di vacuoli bordati, che al microscopio elettronico appaiono contenere spirali membranose, accumuli di glicogeno e altri residui aspecifici di ori-

gine lisosomiale. Una caratteristica distintiva della distrofia oculofaringea è la presenza di filamenti tubulari del diametro di 8,5 nm all'interno dei nuclei delle cellule muscolari.

L'ereditarietà è di tipo autosomico dominante a penetranza completa. L'incidenza è elevata nelle famiglie franco-canadesi e ispanoamericane delle aree sudoccidentali degli Stati Uniti; è stato riportato anche l'interessamento di ampie quote di familiari di discendenza italiana ed ebrea dell'Europa dell'Est. Il difetto molecolare consiste in una sottile espansione di un piccolo tratto ripetuto di polialanina nella proteina legante poly-RNA (PABP2) a livello muscolare.

DISTROFIA OCULO-FARINGEA

La disfagia può causare inanizione, rendendo così la distrofia oculofaringea una patologia potenzialmente minacciosa per la vita. La miotomia cricofaringea può migliorare la deglutizione, anche se non è in grado di prevenire l'aspirazione. I sostegni per le palpebre aiutano a migliorare la visione nei soggetti in cui essa è impedita dalla ptosi; i candidati alla chirurgia correttiva vanno accuratamente selezionati, poiché in presenza di grave ipostenia facciale l'intervento non è consigliato.

MIOPATIE DISTALI

Un gruppo di patologie muscolari, le miopatie distali, è degno di nota per la distribuzione preferenziale dell'ipostenia in sede distale, in contrasto con la maggior parte delle miopatie, associate a ipostenia prossimale. Le principali miopatie distali sono riassunte nella tabella 382-8.

Caratteristiche cliniche Le *miopatie distali di Welander*, *Udd* e *Markesbery-Griggs* sono tutte patologie a esordio tardivo ed ereditarietà dominante, caratterizzate da coinvolgimento della muscolatura distale degli arti, che iniziano in genere dopo l'età di 40 anni. La miopatia distale di Welander colpisce preferenzialmente gli estensori del polso e delle dita, mentre le altre malattie sono associate a ipostenia tibiale anteriore che porta al progressivo sviluppo di piede cadente. Anche la *miopatia distale di Laing* è una malattia a ereditarietà dominante che esordisce con ipostenia tibiale; tuttavia, si distingue a causa dell'esordio in età infantile o giovane adulta. La *miopatia distale di Nonaka* e la *miopatia di Miyoshi* vengono distinte in funzione dell'ereditarietà autosomica recessiva e dell'esordio nella tarda età adolescenziale o nella terza decade di vita. La miopatia di Nonaka è caratterizzata da ipostenia tibiale anteriore, mentre la miopatia di Miyoshi deve la sua unicità al fatto che all'esordio sono preferenzialmente colpiti i muscoli gastrocnemi. Infine, le *miopatie miofibrillari* (MMF) sono un gruppo clinicamente e geneticamente eterogeneo di malattie associate a un'importante ipostenia distale; possono essere ereditate con modalità autosomica dominante o recessiva.

A confondere ulteriormente queste caratteristiche cliniche vi è l'osservazione che anche la muscolatura prossimale può essere colpita in seguito alla progressione di ciascuna di queste malattie (in minor misura nella malattia di Welander rispetto alle altre). Al contrario di molte altre malattie muscolari ereditarie, le miopatie distali sono per lo più limitate ai muscoli scheletrici.

TABELLA 382-8 MIOPATIE DISTALI

Malattia	Caratteristiche cliniche	Dati di laboratorio	Ereditarietà/locus o gene
Miopatia distale di Welander	Esordio nella 5ª decade L'ipostenia inizia alle mani Progressione lenta con estensione alle estremità distali Normale aspettativa di vita	Aumento delle CK sieriche (2-3 volte il normale) EMG miopatica SCN nella norma La biopsia muscolare mostra caratteristiche distrofiche	AD Cromosoma 2p13
Distrofia muscolare tibiale (Udd)	Esordio nella 4ª-8ª decade Ipostenia delle estremità inferiori, distale (distribuzione tibiale) Estremità superiori solitamente normali Normale aspettativa di vita	Aumento delle CK sieriche (2-4 volte il normale) EMG miopatica SCN nella norma La biopsia muscolare mostra caratteristiche distrofiche Assenza della titina nella linea M dei muscoli	AD Titina
Miopatia distale di Markesbery-Griggs	Esordio tra la 4ª e l'8ª decade Ipostenia distale degli arti inferiori (distribuzione tibiale), con progressione ai muscoli distali delle braccia e ai muscoli prossimali	CK sieriche in genere lievemente elevate L'EMG evidenzia una miopatia irritativa La biopsia muscolare dimostra la presenza di vacuoli bordati e caratteristiche compatibili con una miopatia miofibrillare	AD *Z-band alternatively spliced PDX motif containing protein* (ZASP)
Miopatia distale di Laing	Esordio dall'infanzia alla 3ª decade Ipostenia distale degli arti inferiori (distribuzione tibiale) con compromissione precoce dei flessori del collo	CK sieriche normali o lievemente elevate La biopsia muscolare non mostra vacuoli bordati Nelle fibre muscolari di tipo I si possono osservare voluminosi depositi di catene pesanti della miosina	AD Catena pesante 7 della miosina
Miopatia distale di Nonaka (miopatia distale con vacuoli bordati)	Esordio nella 2ª-3ª decade Ipostenia delle estremità inferiori, distale Possibile, precocemente, una lieve ipostenia degli arti superiori, distale Progressione verso altri muscoli con risparmio del quadricipite Perdita della capacità di deambulare in 10-15 anni	Aumento delle CK sieriche (3-10 volte il normale) EMG miopatica SCN nella norma La biopsia muscolare mostra caratteristiche distrofiche, più vacuoli bordati con filamenti di 15-19 nm al loro interno	AR Gene GNE: UDP-*N*-acetilglucosamina 2-epimerasi/*N*-acetilmannosamina chinasi Allelica alla miopatia da corpi inclusi ereditaria
Miopatia di Miyoshi	Esordio nella 2ª-3ª decade Ipostenia delle estremità inferiori nei muscoli dei compartimenti posteriori Progressione verso altri gruppi muscolari Circa in un terzo dei casi perdita della capacità di deambulare dopo 10-15 anni	Aumento delle CK sieriche (20-100 volte il normale) EMG miopatica SCN nella norma La biopsia muscolare mostra caratteristiche distrofiche non specifiche, spesso con pronunciata infiltrazione di cellule infiammatorie; assenza di vacuoli bordati	AR Allelica alla LGMD2B (vedi Tab. 382-7) Disferlina
Miopatie miofibrillari	Esordio dalla prima infanzia fino alla età avanzata L'ipostenia può essere distale, prossimale o generalizzata Non sono rare la miocardiopatia e il coinvolgimento respiratorio	CK sieriche normali o moderatamente elevate L'EMG mostra un quadro miopatico, spesso associato a scariche miopatiche La biopsia muscolare evidenzia un accumulo anomalo di desmina e di altre proteine, vacuoli bordati e degenerazione miofibrillare	Geneticamente eterogenee AD: Miotilina (anche nota come LGMD1A) ZASP (vedi sopra, miopatia distale di Markesbery-Griggs) Filamina-C Desmina Alfa-B-cristallina AR: Desmina Selenoproteina N1

Abbreviazioni: AD, autosomica dominante; AR, autosomica recessiva; CK, creatinchinasi; EMG, elettromiografia; SCN, studi di conduzione nervosa.

Esami di laboratorio e strumentali Il dosaggio delle CK sieriche è di particolare utilità nella diagnosi di miopatia di Miyoshi, poiché i livelli sono particolarmente elevati, mentre nelle altre condizioni si ha solo un lieve aumento. Il quadro EMG è miopatico. Nelle MMF sono comuni le scariche miotoniche o pseudomiotoniche. Alla biopsia muscolare si rilevano caratteristiche distrofiche non specifiche e, con l'eccezione delle miopatie distali di Laing e Nonaka, spesso sono presenti vacuoli bordati. Le MMF sono associate all'accumulo di inclusioni dense, così come di materiale amorfo meglio visualizzato alla colorazione tricromica di Gomori, oltre che alla distruzione delle miofibrille visibile alla microscopia elettronica. Le colorazioni immunologiche talvolta evidenziano accumuli di desmina e altre proteine nelle MMF, voluminosi depositi di catena pesante della miosina nella regione subsarcolemmale delle fibre muscolari di tipo 1 nella miopatia di Laing e la riduzione o assenza della disferlina nella miopatia di Miyoshi.

I geni colpiti e i rispettivi prodotti genici sono elencati nella tabella 382-8. Il gene della malattia di Welander non è ancora stato identificato.

MIOPATIE DISTALI

Si utilizza la terapia occupazionale per compensare la perdita della funzionalità delle mani; l'uso di ortesi per la caviglia e il piede supporta la funzione dei muscoli distali degli arti inferiori. Le MMF possono essere associate a miocardiopatia (scompenso cardiaco congestizio o aritmie) e a insufficienza respiratoria di entità tale da richiedere un trattamento medico.

MIOPATIE CONGENITE

Queste rare malattie si distinguono dalle distrofie muscolari per la presenza di anomalie istochimiche e strutturali specifiche nel muscolo. Sebbene siano patologie primitive dell'infanzia, vengono qui descritte tre forme presenti in età adulta: la malattia *central core*, la miopatia nemalinica e la miopatia centronucleare (miotubulare). Non vengono discussi altri tipi di patologia, come la miopatia *minicore* (*multi-minicore disease*), la miopatia a corpi digitati (*fingerprint body myopathy*) e la miopatia sarcotubulare.

MALATTIA *CENTRAL CORE*

I pazienti affetti da questa malattia manifestano ridotta motilità fetale e presentazione podalica; sono comuni ipotonia e ritardo motorio, in particolare per quanto riguarda il cammino. Crescendo, il paziente presenta problemi nel salire le scale, nel correre e nel rialzarsi dal pavimento. All'esame clinico si rilevano una lieve ipostenia della muscolatura facciale, flessoria del collo e prossimale delle estremità; le gambe sono più colpite delle braccia. Le anomalie scheletriche comprendono lussazione dell'anca, scoliosi e piede cavo; è possibile anche il riscontro di piede equino-varo. La maggior parte dei casi non è progressiva, ma esistono eccezioni ben documentate. La suscettibilità all'ipertermia maligna va considerata come un fattore di rischio potenziale per i pazienti affetti da malattia *central core*.

I livelli sierici di CK sono solitamente normali. L'EMG ad ago indica un quadro miopatico. La biopsia muscolare mostra fibre con zone distinte (*core*) singole o multiple, centrali o eccentriche, nelle quali vi è assenza degli enzimi ossidativi. I *core* sono presenti preferibilmente nelle fibre di tipo I e rappresentano dei sarcomeri mal allineati associati a un disco Z fluttuante.

È caratteristica un'ereditarietà autosomica dominante, anche se possono verificarsi casi sporadici. La malattia è causata da una mutazione puntiforme del recettore della rianodina sul cromosoma 19q, che codifica per il canale di rilascio del calcio nel reticolo sarcoplasmatico del muscolo scheletrico; le mutazioni di questo gene rendono conto anche di alcuni casi di ipertermia maligna ereditaria (vedi Cap. 17). L'ipertermia maligna è una condizione allelica: la mutazione C-terminale del gene *RYR1* predispone a questa complicanza.

Non è necessario alcun trattamento specifico, ma è di estrema importanza stabilire la diagnosi, poiché questi pazienti hanno una nota predisposizione all'ipertermia maligna durante l'anestesia.

MIOPATIA NEMALINICA

Con il termine *nemalinica* si intende la presenza distintiva nelle fibre muscolari di strutture a bastoncello o filamentose (dal greco *nema*, filo). La miopatia nemalinica è clinicamente eterogenea. Una grave forma neonatale esordisce con ipotonia e difficoltà respiratorie e di nutrizione, che portano presto alla morte. La miopatia nemalinica solitamente esordisce nell'infanzia, con ritardo nell'acquisizione delle tappe motorie. Il decorso non è progressivo o è solo lentamente progressivo. L'aspetto fisico è singolare, con facies allungata e ristretta, palato ogivale e bocca aperta da prognatismo mandibolare. Fra le altre anomalie scheletriche si osservano pectus excavatum, cifoscoliosi, piede cavo e deformità "a mazza" delle dita del piede. È comune l'ipostenia dei muscoli sia del volto che generalizzata, compresi i muscoli respiratori. È possibile osservare una forma con esordio in età adulta, con ipostenia prossimale progressiva. L'interessamento del miocardio è occasionalmente presente sia nelle forme a esordio in età infantile che in età adulta. Il livello delle CK sieriche solitamente è normale o lievemente aumentato. L'EMG mostra un quadro miopatico. Alla biopsia muscolare si osservano gruppi di piccoli bastoncelli (corpi nemalinici), preferenzialmente, ma non esclusivamente, nel sarcoplasma delle fibre di tipo I. Occasionalmente i bastoncelli sono presenti anche all'interno dei nuclei della cellula muscolare. Il muscolo spesso mostra una prevalenza di fibre di tipo I. I bastoncelli originano dal disco Z della fibra muscolare.

Alla miopatia nemalinica sono stati associati cinque geni. Tutti codificano per una proteina associata al filamento sottile, suggerendo un'alterazione dell'assemblaggio o delle interrelazioni di queste strutture, con un meccanismo a fulcro. Le mutazioni del gene della nebulina (*NEB*) rendono conto della maggior parte dei casi, comprese le forme gravi neonatali e della prima infanzia, ereditate come patologie autosomiche recessive. I casi neonatali e infantili prevalentemente autosomici dominanti sono causati da mutazioni del gene dell'α-actinina del muscolo scheletrico (*ACTA1*). Nelle forme più lievi di malattia con ereditarietà autosomica dominante sono state identificate mutazioni dei geni per la α-tropomiosina (*TPM3*) lenta e la β-tropomiosina (*TPM2*), responsabili di meno del 3% dei casi. Le mutazioni del gene per la troponina T (*TNNT1*) sembrano essere limitate alla popolazione Amish del Nordamerica. Non è disponibile alcun trattamento specifico.

MIOPATIA (CENTRONUCLEARE) MIOTUBULARE

Esistono tre distinte varianti di questa miopatia: una *forma neonatale*, nota anche come miopatia miotubulare, che esordisce con grave ipotonia e ipostenia alla nascita; una *forma della tarda infanzia* che si manifesta con ritardo nel raggiungimento degli obiettivi motori e, più tardivamente, con difficoltà a correre e salire le scale, associate a un tipico aspetto marfanoide, volto allungato e palato ogivale. Sono inoltre presenti scoliosi e piede equino-varo. La maggior parte dei pazienti sviluppa un'ipostenia progressiva e alcuni di essi necessitano dell'uso di una sedia a rotelle. Sono caratteristici delle forme neonatale e tardo-infantile un'oftalmoplegia progressiva esterna con ptosi e gradi variabili di deficit della muscolatura estrinseca oculare. Infine, una terza variante, la *forma della preadolescenza/età adulta*, esordisce nella seconda-terza decade. I pazienti conservano la piena motilità oculare e raramente hanno ptosi. Si osserva una lieve ipostenia agli arti lentamente progressiva e prevalentemente distale [alcuni di questi pazienti sono stati considerati affetti dalla malattia di Charcot-Marie-Tooth di tipo 2 (CMT2; vedi Cap. 379)].

In ognuna di queste malattie si osservano livelli di CK normali o lievemente elevati. Gli studi di conduzione nervosa possono evidenziare una riduzione dell'ampiezza del potenziale d'azione muscolare composto a livello distale, in particolare nei casi a esordio in età adulta che assomigliano alla CMT2. L'EMG spesso fornisce un risultato patognomonico, con la presenza di onde appuntite (*sharp waves*) positive, potenziali di fibrillazione, scariche complesse e ripetitive e rare scariche miotoniche. I campioni bioptici in sezione longitudinale mostrano file di nuclei centrali, spesso circondate da un alone; in sezione trasversale i nuclei centrali si ritrovano nel 25-80% delle fibre muscolari.

È stato localizzato un gene per la forma neonatale di miopatia centronucleare sul cromosoma Xq28; questo gene codifica per la miotubularina, una tirosinfosfatasi proteica. La presenza di mutazioni missense (con errore di senso), frameshift (con cambiamento di disposizione) e di congiungimento (*splice-site*) è predittiva della perdita di funzionalità della miotubularina nei pazienti colpiti. L'identificazione dei portatori e la diagnosi prenatale sono possibili. La modalità ereditaria per la forma della tarda infanzia è probabilmente autosomica recessiva, mentre per la forma della preadolescenza/adulta è probabilmente autosomica dominante. Non è disponibile alcun trattamento specifico. Alcuni dei casi autosomici dominanti a esordio tardivo, che sono varianti alleliche di una forma di CMT2, sono associati a mutazioni del gene che codifica per la dinamina 2.

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO ENERGETICO MUSCOLARE

Esistono due fonti principali di energia per il muscolo scheletrico: gli acidi grassi e il glucosio. Le anomalie nell'utilizzo del glucosio o dei lipidi si associano a presentazioni cliniche distinte che variano da una sindrome acuta, dolorosa, con rabdomiolisi e mioglobinuria, a una forma ipostenica progressiva, che ricorda la distrofia muscolare.

DIFETTI DI ACCUMULO DEL GLICOGENO E GLICOLITICI

Malattie da accumulo di glicogeno che causano ipostenia progressiva • ***DEFICIT DI α-GLUCOSIDASI O MALTASI ACIDA (MALATTIA DI POMPE)*** Possono essere distinte tre forme di deficit di α-glucosidasi o maltasi acida (*glicoge-*

nosi di tipo II). La *forma neonatale* è la più comune, con un esordio dei sintomi nei primi 3 mesi di vita. I lattanti sviluppano una grave ipostenia, cardiomegalia, epatomegalia e insufficienza respiratoria. L'accumulo di glicogeno nei motoneuroni del midollo spinale e del tronco cerebrale contribuisce all'ipostenia. Il decesso sopravviene entro il primo anno di vita. Nella *forma infantile* il quadro ricorda la distrofia muscolare. Si verificano ritardi nello sviluppo motorio a causa dell'ipostenia e dell'interessamento dei muscoli respiratori; il cuore può essere coinvolto, ma fegato ed encefalo non vengono danneggiati. La *forma dell'adulto* solitamente esordisce nella terza-quarta decade di vita, ma può anche manifestarsi più tardivamente, fino alla settima decade. Spesso una manifestazione iniziale con insufficienza respiratoria e ipostenia del diaframma è foriera di un'ipostenia muscolare prossimale progressiva. Fegato e cuore non sono interessati.

I livelli sierici di CK sono da 2 a 10 volte superiori ai valori normali nella malattia di Pompe a esordio nel lattante o nel bambino, ma possono essere normali quando la malattia si manifesta in età adulta. All'EMG si evidenzia un quadro miopatico, ma vi sono altre caratteristiche particolarmente distintive, fra cui scariche miotoniche, treni di fibrillazione e di onde positive, scariche complesse ripetitive. Le scariche all'EMG sono particolarmente evidenti nei muscoli lombosacrali paraspinali. Nei lattanti la biopsia muscolare mostra caratteristicamente vacuoli contenenti glicogeno e l'enzima lisosomiale fosfatasi acida. Al microscopio elettronico si osserva il glicogeno sia legato alla membrana sia libero nel tessuto. Tuttavia, nella malattia di Pompe a esordio tardivo la biopsia muscolare può evidenziare solo anomalie aspecifiche. L'analisi enzimatica su gocce di sangue secco è una nuova tecnica sensibile per lo screening della malattia di Pompe. La diagnosi definitiva viene stabilita grazie al test enzimatico su tessuto muscolare o fibroblasti in coltura, o mediante il test genetico.

Il deficit di maltasi acida viene ereditato con modalità autosomica recessiva ed è causato da mutazioni del gene dell'α-glucosidasi. Recentemente la terapia sostitutiva con α-glucosidasi ricombinante umana per via endovenosa ha dimostrato di apportare benefici nella forma infantile della malattia di Pompe ed è stata approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti. L'efficacia di questa terapia nei casi a esordio tardivo è in fase di valutazione. In età infantile gli effetti benefici comprendono una riduzione della cardiomegalia, un miglioramento della funzionalità muscolare, una riduzione della necessità di supporto ventilatorio e un prolungamento della vita.

ALTRE MALATTIE DA ACCUMULO DI GLICOGENO ASSOCIATE A IPOSTENIA PROGRESSIVA

Nel *deficit di enzima deramificante* (*glicogenosi di tipo III*) si può instaurare, dopo la pubertà, una forma lentamente progressiva di ipostenia muscolare, raramente accompagnata da mioglobinuria. La diagnosi viene solitamente formulata nell'infanzia, a causa dell'ipotonia e del ritardo motorio, dell'epatomegalia, del ritardo di crescita, dell'ipoglicemia. Il *deficit dell'enzima ramificante* (*glicogenosi di tipo IV*) è una patologia dell'accumulo di glicogeno rara e fatale, caratterizzata da deficit dell'accrescimento ed epatomegalia. Sono possibili ipotonia e atrofia muscolare, ma le manifestazioni a carico del muscolo scheletrico sono di minore entità se paragonate all'insufficienza epatica.

Alterazioni della glicolisi che causano intolleranza all'esercizio fisico Diversi difetti glicolitici sono associati a mioglobinuria ricorrente: *deficit di miofosforilasi* (*glicogenosi di tipo V*), *deficit di fosfofruttochinasi* (*glicogenosi di tipo VII*), *deficit di fosfoglicerato chinasi* (*glicogenosi di tipo IX*), *deficit di fosfoglicerato mutasi* (*glicogenosi di tipo X*), *deficit di lattico deidrogenasi* (*glicogenosi di tipo XI*) e *deficit di β-enolasi*. Il deficit di miofosforilasi, noto anche come malattia di McArdle, è a tutt'oggi il difetto glicolitico più noto associato a intolleranza all'esercizio fisico. Questi difetti glicolitici hanno come risultato un'incapacità a sostenere la produzione di energia all'inizio dell'esercizio fisico, sebbene la sede esatta del deficit energetico resti controversa.

Le manifestazioni cliniche muscolari di queste patologie solitamente esordiscono nell'adolescenza. I sintomi sono scatenati da situazioni in cui si è compiuto un esercizio fisico di breve durata e di elevata intensità, come la corsa o il sollevamento di oggetti pesanti. Una storia di mialgia e rigidità muscolare (*stiffness*) di solito precede le intense e dolorose contratture muscolari, alle quali segue mioglobinuria. L'insufficienza renale acuta si accompagna a un'elevata eliminazione urinaria di pigmenti.

Alcune caratteristiche sono d'aiuto nella distinzione di determinati deficit enzimatici. Nella malattia di McArdle la tolleranza all'esercizio può essere aumentata da una fase di induzione lenta (riscaldamento) o da brevi periodi di riposo, che permettono l'inizio del fenomeno *second-wind* (passaggio all'utilizzo di acidi grassi). Gradi variabili di anemia emolitica si accompagnano ai deficit sia di fosfofruttochinasi (lieve) sia di fosfoglicerato chinasi (grave). Nel deficit di fosfoglicerato chinasi la presentazione clinica abituale è una crisi epilettica associata a ritardo mentale; l'intolleranza all'esercizio fisico è una manifestazione non frequente.

In tutte queste condizioni i livelli sierici di CK fluttuano ampiamente e possono essere elevati persino nei periodi liberi da sintomi. È possibile il riscontro di livelli di CK più di 100 volte superiori ai valori normali, con mioglobinuria concomitante. Tutti i pazienti con sospetto deficit della glicolisi che causa intolleranza all'esercizio fisico dovrebbero essere sottoposti al test di esercizio dell'avambraccio. Un mancato aumento del lattato venoso è fortemente indicativo di deficit glicolitico. Nel deficit di lattico deidrogenasi i livelli venosi di lattato non aumentano, ma il piruvato sale fino a livelli di normalità. In tutti i difetti della glicolisi una diagnosi definitiva può essere posta con la biopsia muscolare seguita dall'analisi enzimatica, oppure tramite test genetici.

I deficit di miofosforilasi, di fosfofruttochinasi e di fosfoglicerato mutasi sono ereditati con modalità autosomica recessiva. Il deficit di fosfoglicerato chinasi è recessivo X-linked. In ciascuna di queste patologie sono state identificate mutazioni dei rispettivi geni che codificano per le proteine anomale.

L'allenamento può incrementare la tolleranza all'esercizio, forse aumentando la perfusione muscolare. L'assunzione con la dieta di glucosio o fruttosio prima dell'attività può migliorare le prestazioni, ma occorre evitare l'obesità correlata all'ingestione di calorie in eccesso.

LIPIDI COME FONTE ENERGETICA E DIFETTI METABOLICI ASSOCIATI

I lipidi costituiscono un'importante fonte di energia per il muscolo sia a riposo che durante l'esercizio prolungato submassimale. Gli acidi grassi derivano dalle lipoproteine a densità molto bassa (*very low-density lipoproteins*, VLDL) del circolo ematico o dai trigliceridi immagazzinati nelle fibre muscolari. L'ossidazione degli acidi grassi avviene nei mitocondri e per entrare in questi ultimi gli acidi grassi devono prima essere convertiti in un "acido grasso attivato", l'acil-CoA. L'acil-Coa si lega alla carnitina mediante l'azione dell'enzima carnitina palmitoiltrasferasi (CPT) I perché avvenga il trasporto nei mitocondri. La CPT I si trova sul lato interno della membrana mitocondriale esterna; la carnitina viene rimossa dalla CPT II, un enzima localizzato all'interno della membrana mitocondriale interna, permettendo così il trasporto dell'acil-CoA all'interno della matrice mitocondriale per la β-ossidazione.

Deficit di carnitina palmitoiltrasferasi Il deficit di CPT II è la causa più comune e riconoscibile di mioglobinuria ricorrente, più frequente dei difetti della glicolisi. L'esordio si ha solitamente nell'adolescenza o intorno ai 20 anni d'età. Dolore muscolare e mioglobinuria si osservano tipicamente dopo esercizio prolungato, ma questi sistemi possono essere scatenati anche dal digiuno o dalle infezioni; fino al 20% dei pazienti, a ogni modo, non presenta mioglobinuria. La forza è normale fra gli attacchi. Contrariamente alle malattie causate da un difetto della glicolisi, nelle quali i crampi muscolari si verificano dopo un esercizio breve e intenso, nel deficit di CPT II le mialgie non si manifestano finché non si è ecceduto il limite dell'utilizzazione e il cedimento del muscolo è già cominciato. Gli episodi di rabdomiolisi possono provocare una grave ipostenia. Nei bambini e nei neonati il deficit di CPT II può esordire con un quadro clinico grave, caratterizzato da ipoglicemia ipochetosica, miocardiopatia, insufficienza epatica e morte improvvisa.

I livelli sierici di CK e i rilievi elettromiografici sono normali fra gli episodi acuti. Un normale incremento del lattato venoso durante l'esercizio dell'avambraccio distingue questa condizione dai difetti della glicolisi, in particolare dal deficit di miofosforilasi. La biopsia muscolare non mostra un accumulo di lipidi e solitamente è normale nel periodo fra gli attacchi. Per porre la diagnosi è necessaria la misurazione diretta della CPT muscolare o l'esecuzione di test genetici.

Il deficit di CPT II è molto più comune nelle donne che negli uomini (5:1), anche se le evidenze sono a favore di un'ereditarietà autosomica recessiva. Una mutazione del gene per la CPT II (cromosoma 1p36) rappresenta la causa della malattia in alcuni soggetti. I tentativi di aumentare la tolleranza all'esercizio con pasti frequenti e una dieta a basso contenuto di grassi e ad alto contenuto di carboidrati, oppure con sostituzione dei trigliceridi a catena media nella dieta, non hanno dimostrato di apportare alcun beneficio.

Deficit di mioadenilato deaminasi L'enzima muscolare mioadenilato deaminasi converte l'adenosina 5′-monofosfato (5′-AMP) in inosina monofosfato (IMP), con liberazione di ammoniaca. La mioadenilato deaminasi svolge un ruolo nella regolazione dei livelli di adenosintrifosfato (ATP) nel muscolo. La maggior parte degli individui con deficit di mioadenilato deaminasi non presenta sintomi. Sono stati descritti alcuni pazienti affetti da

questa patologia che presentano mialgia e mioglobinuria esacerbate dall'esercizio. Sono stati sollevati molti interrogativi sugli effetti clinici del deficit mioadenilato deaminasi e, in particolare, sulle sue relazioni con la mialgia da sforzo e con l'affaticabilità, ma non è stato raggiunto un consenso a riguardo.

MIOPATIE MITOCONDRIALI

Nel 1972 Olson e collaboratori hanno riconosciuto che le fibre muscolari con un numero significativo di mitocondri anomali potevano essere evidenziate con la colorazione tricromica modificata: veniva così coniato il termine *fibre ragged red*. Al microscopio elettronico i mitocondri nelle fibre ragged red appaiono allargati e spesso di forma bizzarra, con presenza di inclusioni cristalline. Dall'osservazione originale la comprensione di queste patologie del muscolo e di altri tessuti si è ampliata (vedi Cap. 62).

I mitocondri svolgono un ruolo chiave nella produzione di energia; l'ossidazione dei principali nutrienti derivati dai carboidrati, dai grassi e dalle proteine porta alla generazione di equivalenti riducenti. Questi ultimi vengono trasportati attraverso la catena respiratoria nel processo noto come fosforilazione ossidativa. L'energia generata dalle reazioni di ossidazione-riduzione della catena respiratoria è accumulata come gradiente elettrochimico accoppiato alla sintesi di ATP.

Una recente acquisizione sui mitocondri riguarda la loro composizione genetica: ogni mitocondrio possiede un genoma diverso da quello del DNA nucleare. Il DNA mitocondriale umano (mtDNA) consiste in una molecola circolare a doppia elica che comprende 16569 paia di basi e che codifica per 22 RNA di trasporto, 2 RNA ribosomiali e 13 polipeptidi enzimatici della catena respiratoria. La genetica delle patologie mitocondriali differisce da quella delle malattie cromosomiche. Il DNA dei mitocondri è ereditato dal citoplasma dei gameti, prevalentemente dall'oocita, mentre lo spermatozoo dà un contributo molto piccolo alla progenie al momento della fecondazione: ne risulta quindi che i geni mitocondriali derivano quasi esclusivamente dalla madre, spiegando così la discendenza materna per alcune patologie mitocondriali.

I pazienti affetti da patologia mitocondriale presentano manifestazioni cliniche che possono essere suddivise in tre gruppi: oftalmoplegia esterna progressiva cronica (*chronic progressive external ophtalmoplegia*, CPEO), sindromi combinate a carico del muscolo scheletrico e del SNC, miopatia pura che simula una distrofia muscolare o una miopatia metabolica.

OFTALMOPLEGIA ESTERNA PROGRESSIVA CON FIBRE RAGGED-RED

Il segno distintivo più comune di miopatia mitocondriale è la CPEO, che si osserva in oltre il 50% delle miopatie mitocondriali. Sono riconoscibili vari gradi di ptosi e di deficit della muscolatura oculare estrinseca, solitamente in assenza di diplopia, segno distintivo rispetto alle patologie con deficit fluttuante della muscolatura oculare (per es., miastenia gravis).

SINDROME DI KEARNS-SAYRE

La sindrome di Kearns-Sayre (SKS) è una patologia sistemica con ampio interessamento multiorgano e una triade definita di segni clinici (esordio prima dei 20 anni; CPEO; retinite pigmentosa), in aggiunta a una o più delle seguenti caratteristiche: blocco completo di conduzione cardiaca; proteinorrachia superiore a 1 g/l (100 mg/dl); atassia cerebellare. Alcuni pazienti con CPEO e fibre ragged-red possono non soddisfare i criteri per la SKS. La cardiopatia comprende sincopi e arresto cardiaco correlati alle anomalie del sistema di conduzione (tempo di conduzione intraventricolare prolungato, blocco di branca completo , blocco atrio-ventricolare completo). La morte da blocco di conduzione cardiaca si verifica in circa il 20% dei pazienti. Le attività quotidiane sono influenzate da gradi variabili di ipostenia muscolare progressiva a carico degli arti e da facile affaticabilità. Le anomalie endocrine sono comuni, soprattutto disfunzioni delle gonadi in entrambi i sessi, con ritardo di comparsa della pubertà, bassa statura e infertilità. Il diabete mellito è un segno cardinale delle patologie mitocondriali e si stima che si manifesti in circa il 13% dei pazienti con SKS. Altre disfunzioni endocrine meno comuni comprendono distiroidismi, iperaldosteronismo, malattia di Addison, ipoparatiroidismo. Ritardo mentale e demenza accompagnano comunemente la malattia. I livelli di CK sierici sono normali o lievemente elevati. I livelli di lattato e il piruvato sierici possono essere elevati. Il quadro EMG è miopatico. Gli studi di conduzione nervosa possono essere alterati, in relazione alla neuropatia associata. La biopsia muscolare mostra le fibre ragged-red, evidenziate con colorazioni con enzimi ossidativi, molte delle quali presentano difetti della citocromo ossidasi. Al microscopio elettronico si osserva un aumento del numero dei mitocondri, che spesso appaiono ingranditi e contengono inclusioni paracristalline.

La SKS è una malattia sporadica; essa è causata da una singola delezione del mtDNA, che si ritiene insorga spontaneamente nell'ovulo o nello zigote. La delezione più comune, osservata in un terzo circa dei pazienti, rimuove 4977 paia di basi (bp) di mtDNA contiguo. È fondamentale il monitoraggio dei difetti di conduzione cardiaca; l'impianto profilattico di pacemaker è indicato quando l'elettrocardiogramma mostra un blocco bifascicolare. Nella SKS non è stato dimostrato alcun beneficio delle terapie di integrazione vitaminica o coenzima Q10. Di tutte le opzioni proposte, l'esercizio fisico sembra quella più applicabile, anche se con cautela a causa dei difetti del sistema di conduzione cardiaco.

OFTALMOPLEGIA ESTERNA PROGRESSIVA

Questa condizione è provocata da una mutazione del DNA nucleare che influenza il numero di copie e l'integrità del mtDNA; l'ereditarietà è mendeliana. L'esordio solitamente è dopo la pubertà, tipicamente con fatica, intolleranza all'esercizio fisico e deficit di forza soggettivo. Alcuni pazienti riferiscono disfagia. L'esame obiettivo neurologico conferma la ptosi e l'oftalmoplegia, solitamente con distribuzione asimmetrica; è possibile un'ipoacusia neurosensoriale. È anche tipico un deficit lieve della muscolatura facciale, dei flessori del collo e prossimale. Raramente i muscoli respiratori vengono colpiti in maniera progressiva, divenendo la causa di morte. Le CK sieriche sono normali o lievemente aumentate. Il lattato è normale o lievemente elevato a riposo, ma aumenta eccessivamente dopo esercizio. La proteinorrachia è normale. Il quadro EMG è miopatico e gli studi di conduzione nervosa sono normali. Alla biopsia muscolare sono ben evidenti le fibre ragged-red; il test Southern blot del muscolo mostra una banda normale per mtDNA, a 16,6 kb, e alcune bande di delezione aggiuntive del mtDNA, con genomi variabili da 0,5 a 10 kb.

Questa forma autosomica dominante di CPEO è stata correlata a loci su tre cromosomi diversi: 4q35, 10q24, 15q22-26. Nella forma correlata al cromosoma 4q sono state rilevate mutazioni del gene che codifica per isoforme specifiche del muscolo scheletrico e cardiaco del traslocatore dell'adenina nucleotide (*ANT1*). Questa proteina mitocondriale molto abbondante forma un canale omodimerico all'interno del mitocondrio, attraverso il quale l'ADP entra e l'ATP lascia la matrice mitocondriale. Nelle forme correlate al cromosoma 10q sono state rilevate mutazioni del gene *C10orf2*; il suo prodotto genico, *twinkle* (scintillìo), co-localizza con il DNA mitocondriale ed è così denominato per la sua forma appuntita, simile a una stella nella colorazione. Si ritiene che la funzione di twinkle sia critica per il mantenimento dell'integrità mitocondriale nell'arco della vita. Nei casi mappati sul cromosoma 15q si rileva una mutazione del gene che codifica per la mtDNA polimerasi (*POLG*), un enzima importante nella replicazione del mtDNA. Una forma autosomica recessiva di PEO è stata anch'essa descritta in associazione con mutazioni del gene *POLG*. Mutazioni puntiformi sono state identificate nel contesto dei geni codificanti vari tRNA mitocondriali (Leu, Ile, Asn, Trp) in gruppi familiari con PEO a ereditarietà matrilineare.

L'esercizio fisico può migliorare la funzionalità, ma dipende dalla capacità del paziente di partecipare.

MIOCARDIOPATIA ED OFTALMOPLEGIA AUTOSOMICHE RECESSIVE

L'ARCO (*autosomal recessive cardiomyopathy and ophtalmoplegia*) è una rara patologia mitocondriale, clinicamente importante per la miocardiopatia associata, che è potenzialmente letale. La CPEO è la manifestazione iniziale, con esordio fra gli 8 e i 10 anni. L'intolleranza all'esercizio e la fatica seguono i sintomi iniziali, accompagnandosi a palpitazioni e dolore toracico. All'esame obiettivo si osservano un deficit della muscolatura oculare estrinseca, ptosi, ipostenia facciale, riduzione della massa muscolare e deficit di forza degli arti, più evidente a livello prossimale. È tipica una miocardiopatia dilatativa e in alcuni pazienti vi è anche un interessamento del sistema di conduzione. La morte si verifica intorno all'età di 13 anni per scompenso cardiaco congestizio. Il lattato sierico è normale a riposo, ma aumenta con lieve esercizio; le CK sieriche sono aumentate di 2-4 volte il normale. Il quadro EMG è normale o miopatico. La biopsia muscolare mostra le tipiche fibre ragged-red. Al Southern blot del muscolo si osservano multiple delezioni dell'mtDNA. L'ecocardiogramma mostra una ridotta frazione di eiezione e all'elettrocardiogramma si riscontrano blocchi di conduzione. La patologia ha ereditarietà autosomica recessiva, ma il gene non è stato ancora identificato. L'insufficienza cardiaca può rendere necessario un trapianto ortotopico; l'impianto di pacemaker è appropriato per i pazienti con blocchi di conduzione.

SINDROMI mtDNA MUSCOLO SCHELETRICO – SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Epilessia mioclonica con fibre ragged-red L'esordio dell'epilessia mioclonica con fibre ragged red (*myoclonic epilepsy with ragged red fibers*, MERRF) è variabile, dall'ultima parte dell'infanzia sino alla mezza età. Le tipiche ca-

ratteristiche comprendono l'epilessia mioclonica, l'atassia cerebellare e l'ipostenia muscolare progressiva. Le crisi epilettiche sono parte integrante della malattia e possono rappresentarne il sintomo iniziale. L'atassia cerebellare precede o accompagna l'epilessia; è lentamente progressiva e generalizzata. La terza caratteristica principale della malattia è l'ipostenia muscolare, con distribuzione ai cingoli. Altre caratteristiche più variabili comprendono demenza, neuropatia periferica, atrofia ottica, ipoacusia e diabete mellito.

I livelli sierici di CK sono normali o lievemente aumentati. Il lattato può essere elevato. Il quadro EMG è miopatico e in alcuni pazienti gli studi di conduzione nervosa evidenziano una neuropatia. L'elettroencefalogramma è alterato, a conferma della diagnosi clinica di epilessia. Alla biopsia si osservano le tipiche fibre ragged-red. La MERRF è ereditata per via materna, con una mutazione puntiforme del tRNA mitocondriale; la mutazione più comune, riscontrata nell'80% dei pazienti affetti da MERRF è una sostituzione A-G al nucleotide 8344 della lisina del tRNA (A8344GtRNA^{lys}). Altre mutazioni del tRNA^{lys} comprendono la sostituzione di una coppia di basi T8356C e G8363A. È possibile solo una terapia di supporto, con particolare attenzione all'epilessia.

Miopatia mitocondriale, encefalopatia, acidosi lattica ed episodi simili all'ictus La MELAS (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes*) è la più comune encefalomiopatia mitocondriale. Il termine *stroke-like* è appropriato, poiché le lesioni cerebrali non rispettano strettamente la distribuzione di un territorio vascolare. L'esordio, nella maggior parte dei pazienti, ha luogo prima dei 20 anni. Le crisi, solitamente motorie parziali o generalizzate, sono comuni e possono rappresentare il primo segno chiaramente riconoscibile della malattia. Le lesioni cerebrali che assomigliano all'ictus provocano emiparesi, emianopsia e cecità corticale. Un possibile ictus prima dei 40 anni d'età deve indurre un forte sospetto di questa patologia. Le condizioni associate comprendono ipoacusia, diabete mellito, disfunzioni ipotalamico-ipofisarie con deficit dell'ormone della crescita, ipotiroidismo, assenza dei caratteri sessuali secondari. Nella sua piena espressione, la MELAS porta a demenza, allettamento ed exitus. L'acido lattico sierico è tipicamente aumentato. Anche la proteinorrachia è elevata, ma solitamente inferiore o uguale a 1 g/l (100 mg/dl). La biopsia muscolare mostra le fibre ragged-red. Gli studi neuroradiologici evidenziano calcificazioni dei nuclei della base in un'elevata percentuale di casi. Le lesioni focali simil-infartuali prevalgono nei lobi occipitali e parietali; non vengono rispettati i territori vascolari e l'angiografia cerebrale non è in grado di dimostrare lesioni dei vasi ematici di maggior calibro.

La MELAS è ereditata per via materna ed è dovuta a una mutazione puntiforme dei geni per il tRNA mitocondriale. La maggior parte delle mutazioni del tRNA è letale, il che rende conto della scarsità di famiglie nelle quali più componenti sono affetti dalla sindrome nelle varie generazioni. La mutazione puntiforme A3243G nel tRNA$^{Leu\,(UUR)}$ è la più comune, verificandosi in circa l'80% dei casi di MELAS; circa il 10% dei pazienti ha altre mutazioni del gene per il tRNA$^{Leu\,(UUR)}$, fra le quali 3252G, 3256T, 3271C e 3291C. Nella MELAS sono state descritte anche altre mutazioni del gene per il tRNA, fra cui G583A tRNA^{Phe}, G1642A tRNA^{Val}, G4332A tRNA^{Glu} e T8316C tRNA^{Lys}. Sono state segnalate mutazioni anche in geni codificanti polipeptidi nel mtDNA. Sono state rinvenute due mutazioni nella subunità ND5 del complesso I della catena respiratoria. Una mutazione missense è stata rilevata nel mtDNA in posizione 9957, nel gene per la subunità III della citocromo C ossidasi. Non è disponibile alcuna terapia; il trattamento sintomatico è essenziale per gli episodi simil-infartuali, per le crisi epilettiche e per le endocrinopatie.

SINDROMI PURAMENTE MIOPATICHE

Il deficit di forza muscolare e la fatica possono rappresentare le manifestazioni principali delle mutazioni del mtDNA. Quando la condizione è esclusivamente a carico del muscolo (miopatia pura), la patologia diventa difficile da riconoscere. Occasionalmente, le miopatie mitocondriali possono presentarsi con mioglobinuria ricorrente, in assenza di ipostenia continua, mimando quindi una malattia da accumulo di glicogeno o un deficit di CPT.

Miopatia da deplezione del DNA mitocondriale Questa patologia, clinicamente indistinguibile dalla distrofia muscolare, solitamente esordisce in epoca neonatale con ipostenia, ipotonia e ritardo nell'acquisizione delle tappe motorie. Alcuni casi sono rapidamente fatali, con exitus prima dei 2 anni; una forma più lieve colpisce i soggetti di età leggermente più avanzata. Questi ultimi presentano un deficit di forza muscolare prossimale, lentamente evolutivo, che ricorda la distrofia muscolare di Duchenne. In alcuni possono essere presenti crisi epilettiche e miocardiopatia. Le CK sieriche possono raggiungere livelli pari a 20-30 volte il valore normale. Il lattato a riposo varia da normale a lievemente elevato. Il quadro EMG è miopatico e alla biopsia sono visibili le fibre ragged red. La sindrome da deplezione di mtDNA è autosomica recessiva. Sono state identificate mutazioni del gene *TK2* sul cromosoma 16q22, che codifica per la timidinchinasi-2. Il gene colpito controlla l'apporto di desossiribonucleotidi utilizzati per la sintesi di mtDNA. Non è disponibile alcuna terapia. Il trattamento sintomatico segue l'approccio indicato per la distrofia muscolare.

PATOLOGIE DELL'ECCITABILITÀ DI MEMBRANA MUSCOLARE

L'eccitabilità della membrana muscolare è colpita in un gruppo di patologie definite *canalopatie*. Il cuore può essere interessato, con pericolo di complicanze potenzialmente letali (Tab. 382-9).

MALATTIE DEL CANALE DEL CALCIO

Paralisi periodica ipokaliemica (PPIpoK) L'esordio è nell'adolescenza. Il sesso maschile è più spesso colpito a causa della ridotta penetranza nel sesso femminile. Un'ipostenia episodica con esordio successivo all'età di 25 anni non è quasi mai dovuta a paralisi periodica, a eccezione della paralisi periodica tireotossica (vedi oltre). Gli attacchi sono spesso provocati da pasti ricchi di carboidrati o di sodio e possono accompagnarsi al riposo successivo a un esercizio fisico prolungato. L'ipostenia di solito colpisce i muscoli prossimali degli arti più dei distali. La muscolatura oculare e bulbare è meno probabilmente colpita. I muscoli respiratori sono usualmente risparmiati, ma quando vengono coinvolti si può giungere all'exitus. L'ipostenia può risolversi anche in 24 ore. Durante gli attacchi

TABELLA 382-9 CARATTERISTICHE CLINICHE DELLE PARALISI PERIODICHE E DELLE MIOTONIE NON DISTROFICHE

	Canale del calcio	Canale del sodio		Canale del potassio
Caratteristiche	**PP ipokaliemica**	**PP iperkaliemica**	**Paramiotonia congenita**	**Sindrome di Andersen[b]**
Modalità ereditaria	AD	AD	AD	AD
Età d'esordio	Adolescenza	Prima infanzia	Prima infanzia	Prima infanzia
Miotonia[a]	No	Sì	Sì	No
Ipostenia episodica	Sì	Sì	Sì	Sì
Frequenza degli attacchi ipostenici	Da giornalieri ad annuali	Possibili 2-3/die	Con il raffreddamento, solitamente rari	Da 1/die a 1/anno
Durata degli attacchi ipostenici	2-12 ore	Da 1-2 ore a più di 1 giorno	2-24 ore	2-24 ore
Potassiemia durante gli attacchi ipostenici	Diminuita	Aumentata o normale	Solitamente normale	Variabile
Effetto del carico di K^+	Nessun cambiamento	Aumenta la miotonia, successivamente ipostenia	Aumenta la miotonia	Nessun cambiamento
Effetto del raffreddamento muscolare	Nessun cambiamento	Aumenta la miotonia	Aumenta la miotonia, successivamente ipostenia	Nessun cambiamento
Ipostenia costante	Sì	Sì	Sì	Sì

[a] Può essere paradossa nella paramiotonia congenita.
[b] Caratteristiche distintive sono i dismorfismi e le aritmie cardiache (vedi il testo).
Abbreviazioni: AD, autosomica dominante; AR, autosomica recessiva; PP, paralisi periodica.

possono manifestarsi aritmie cardiache pericolose correlate all'ipokaliemia. Come complicanza tardiva, i pazienti sviluppano comunemente una grave ipostenia inabilitante a carico delle porzioni prossimali delle estremità inferiori.

Gli attacchi di paralisi periodica tireotossica assomigliano a quelli della PPipoK. Malgrado un'incidenza maggiore di tireotossicosi nelle donne, gli uomini hanno maggiore probabilità di manifestare questa complicanza, in particolare gli asiatici. Gli attacchi vengono risolti dal trattamento della patologia tiroidea sottostante.

Il riscontro di bassi livelli di potassio sierico durante un attacco, dopo l'esclusione di cause secondarie, permette di formulare la diagnosi. Le biopsie fra un attacco e l'altro mostrano la presenza di vacuoli, singoli o multipli, posizionati centralmente o di aggregati tubulari. I test di stimolazione con glucosio e insulina, allo scopo di stabilire la diagnosi, solitamente non sono necessari e risultano potenzialmente pericolosi.

Durante un attacco di debolezza gli studi conduzione motoria possono evidenziare ampiezze ridotte, mentre l'EMG può rilevare silenzio elettrico nei muscoli gravemente ipostenici. Nell'intervallo tra gli attacchi l'EMG e gli studi di conduzione nervosa sono normali, tranne che per i potenziali di unità motoria miopatici che possono essere osservati nei pazienti con ipostenia costante.

Mutazioni a carico di due geni sono responsabili della malattia. La PPIpoK di tipo 1, la forma più comune, viene ereditata con modalità autosomica dominante a penetranza incompleta. Questi pazienti presentano mutazioni del gene del canale del calcio voltaggio-dipendente del muscolo scheletrico, *CALCL1A3* (Fig. 382-8). Circa il 10% dei casi è rappresentato dalla forma di tipo 2, dovuta a mutazioni del gene del canale del sodio voltaggio-dipendente (*SCN4A*).

TRATTAMENTO PARALISI PERIODICA IPOKALIEMICA

La paralisi acuta migliora dopo la somministrazione di potassio. La forza muscolare e l'elettrocardiogramma vanno tenuti sotto controllo. Va somministrato KCl (0,2-0,4 mmol/kg) per via orale ogni 30 minuti. Solo raramente è necessaria una terapia endovenosa (per es., per problemi di deglutizione o vomito). Va evitata la somministrazione di potassio in soluzione glucosata o salina per il pericolo di ridurre ulteriormente il potassio. Il mannitolo è l'agente più utilizzato per la somministrazione di potassio per via endovenosa. Lo scopo a lungo termine della terapia è evitare gli attacchi, riducendo così l'ipostenia intercritica tardiva. I pazienti vanno resi edotti dell'importanza di una dieta con pochi carboidrati e a basso contenuto di sodio e delle conseguenze di un esercizio fisico intenso. La somministrazione profilattica di acetazolamide (125-1000 mg/die in dosi refratte) riduce o fa scomparire gli attacchi; paradossalmente il potassio è ridotto, ma ciò è controbilanciato dall'effetto benefico dell'acidosi metabolica. Se l'attacco persiste durante la somministrazione di acetazolamide, va aggiunto KCl per via orale. Alcuni pazienti necessitano di un trattamento con triamterina (25-100 mg/die) o con spironolattone (25-100 mg/die). Nei pazienti con PPIpoK di tipo 2, tuttavia, gli attacchi di debolezza possono essere esacerbati dall'acetazolamide.

MALATTIE DEL CANALE DEL SODIO

Paralisi periodica iperkaliemica (PPIperK) Il termine *iperkaliemica* è fuorviante, dato che la potassiemia durante gli attacchi spesso è normale. Il fatto che gli attacchi siano scatenati dalla somministrazione di potassio definisce meglio la malattia. L'esordio è nella prima decade. Gli attacchi sono lievi e solitamente durano da 30 minuti a 4 ore. L'ipostenia colpisce i muscoli prossimali, risparmiando la muscolatura bulbare. Gli attacchi sono scatenati dal riposo dopo un esercizio fisico e dal digiuno. In una variante di questa patologia, il sintomo predominante è la miotonia in assenza di deficit di forza (*miotonia aggravata dal potassio*, MAP). I sintomi sono aggravati dal freddo e la miotonia rende il muscolo rigido e dolente. Questa patologia può essere confusa con la paramiotonia congenita, con la miotonia congenita e con la miopatia miotonica prossimale (DM2).

Il potassio può essere lievemente aumentato, ma anche normale, durante un attacco. Come nella PPIpoK, nei pazienti affetti da PPIperK gli studi di conduzione nervosa possono rilevare una riduzione delle ampiezze motorie e l'EMG può essere silente nei muscoli gravemente ipostenici. Tra un attacco di debolezza e l'altro gli studi di conduzione sono normali. Il quadro EMG spesso evidenzia scariche miotoniche durante gli attacchi e nel periodo intercritico.

La biopsia muscolare mostra vacuoli che sono più piccoli, meno numerosi e più periferici rispetto a quelli delle forme ipokaliemiche o gli aggregati tubulari. I test di stimolazione mediante somministrazione di potassio possono indurre ipostenia, ma solitamente non sono necessari per stabilire la diagnosi. La PPiperK e la miotonia aggravata dal potassio presentano un'ereditarietà autosomica dominante. Le mutazioni del gene del canale del sodio voltaggio-dipendente *SCN4A* (Fig. 382-8) sono alla base di questa patologia. Per i pazienti colpiti da attacchi frequenti è utile la somministrazione di acetazolamide (125-100 mg/die). Gli Autori di questo capitolo hanno trovato utile la somministrazione di mexiletina ai pazienti con miotonia di entità significativa.

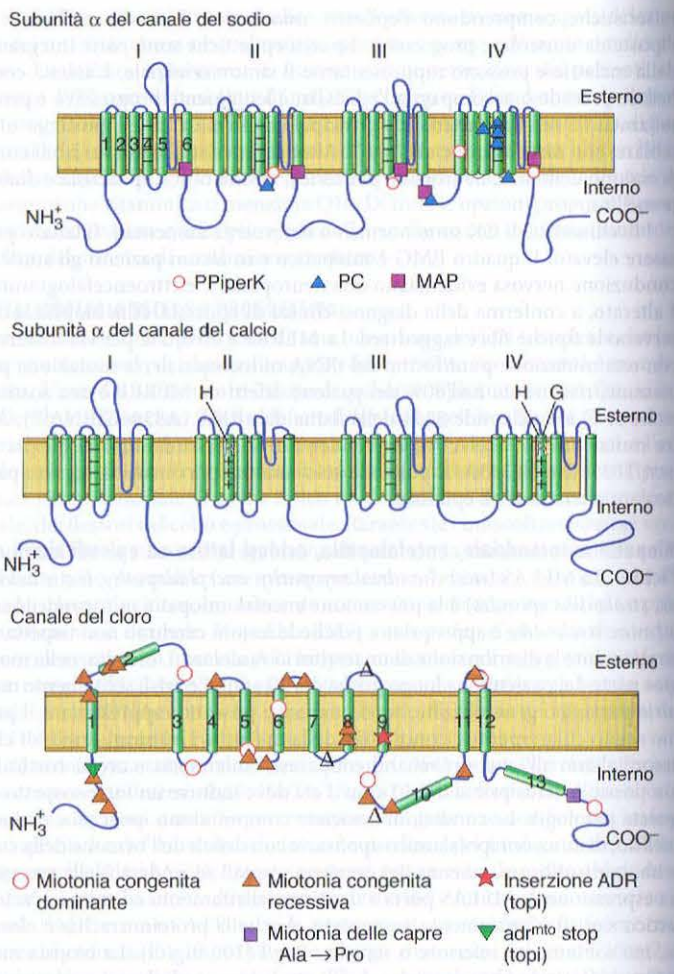


FIGURA 382-8 I **canali del sodio e del calcio** sono raffigurati come contenenti 4 domini omologhi, ciascuno dei quali con 6 segmenti che attraversano la membrana. Il quarto segmento di ciascun dominio porta cariche positive e agisce come "sensore del voltaggio" per il canale. Si ritiene che l'associazione dei 4 domini formi un poro attraverso il quale passano gli ioni. Le mutazioni del canale del sodio sono indicate unitamente al fenotipo a cui danno luogo. PPiperK, paralisi periodica iperkaliemica; PC, paramiotonia congenita; MAP, miotonia aggravata dal potassio. Vedi il testo per i dettagli.

Il **canale del cloro** è raffigurato con 10 domini transmembrana. È indicata la posizione delle mutazioni che danno luogo alla miotonia congenita a ereditarietà dominante e recessiva, unitamente alle mutazioni che causano la malattia nei topi e nelle capre.

Paramiotonia congenita Nella paramiotonia congenita (PC) gli attacchi di ipostenia sono indotti dal freddo o si verificano spontaneamente e sono di lieve entità. La miotonia è una caratteristica rilevante, ma peggiora con l'attività muscolare (miotonia paradossa); ciò è in contrasto con la classica miotonia, nella quale l'esercizio allevia i sintomi. Gli attacchi di ipostenia raramente sono tanto gravi da richiedere un trattamento d'urgenza. Nel tempo, i pazienti sviluppano un deficit di forza fra un attacco e l'altro, analogamente ad altre forme di paralisi periodica. La PC solitamente è associata a normokaliemia o iperkaliemia.

I livelli sierici di CK sono in genere lievemente elevati. Gli studi di conduzione nervosa sensitiva e motoria di routine sono normali. Il raffreddamento dei muscoli spesso riduce drasticamente l'ampiezza dei potenziali d'azione muscolari composti. L'EMG evidenzia potenziali miotonici diffusi. Dopo raffreddamento locale del muscolo le scariche miotoniche scompaiono mano a mano che il paziente diventa incapace di attivare i potenziali d'azione di unità motoria.

L'ereditarietà nella PC è autosomica dominante e ne sono responsabili mutazioni del canale del sodio voltaggio-dipendente (Fig. 382-8); pertanto questa malattia rappresenta una variante allelica della PPIperK e della miotonia aggravata dal potassio. I pazienti affetti da PC raramente ricorrono alle cure mediche durante gli attacchi. La somministrazione di glucosio o di altri carboidrati per via orale facilita il recupero. Data la possibilità di sviluppo di ipostenia fra un attacco e l'altro, dopo ripetuti episodi è indicato un trattamento profilattico e a tale scopo si sono dimostrati utili i diuretici tiazidici (per es., clorotiazide, 250-1000 mg/die) e la mexiletina (a un dosaggio da aumentare lentamente a partire da 450 mg/die). Va consigliato ai pazienti di aumentare l'apporto di carboidrati con la dieta.

MALATTIE DEL CANALE DEL POTASSIO

Sindrome di Andersen-Tawil Questa rara patologia è caratterizzata da deficit di forza episodico, aritmie cardiache e sindrome dismorfica (bassa statura, scoliosi, clinodattilia, ipertelorismo, impianto basso delle orecchie, micrognatia, fronte ampia). Le aritmie cardiache sono potenzialmente gravi e pericolose; si osservano sindrome del QT lungo, ectopia ventricolare, aritmie ventricolari bidirezionali e tachicardia. Per molti anni la classificazione di questa patologia è rimasta incerta poiché gli episodi di ipostenia si associano a livelli di potassio aumentati, normali o ridotti durante un attacco. Inoltre, i livelli di potassio differiscono fra i vari gruppi familiari colpiti, ma sono costanti all'interno della stessa famiglia. L'ereditarietà è autosomica dominante, con penetranza incompleta ed espressività variabile. La malattia è causata da mutazioni del gene di rettificazione verso l'interno del potassio (*kir 2.1*). Il trattamento è simile a quello di altre forme di paralisi periodica e deve comprendere una valutazione cardiaca. Gli episodi di ipostenia possono differire da paziente a paziente a causa della variabilità dei livelli di potassio. L'acetazolamide riduce la frequenza e la gravità degli attacchi.

MALATTIE DEL CANALE DEL CLORO

Due forme di questa patologia, autosomica dominante (*malattia di Thomsen*) e autosomica recessiva (*malattia di Becker*), sono correlate alla stessa anomalia genica. I sintomi si osservano nell'infanzia. La gravità si riduce nella terza o quarta decade. La miotonia è peggiorata dal freddo e migliorata dall'attività. Il cammino può sembrare all'inizio lento e difficoltoso, ma migliora mentre si prosegue la marcia. Nella malattia di Thomsen la forza muscolare è normale, ma in quella di Becker, che è più grave, si può osservare deficit di forza muscolare. Solitamente è presente ipertrofia muscolare. Le scariche miotoniche appaiono molto evidenti all'EMG.

I livelli sierici di CK sono normali o leggermente aumentati. La biopsia muscolare mostra fibre ipertrofiche. L'ereditarietà è autosomica dominante o recessiva ed è causata da mutazioni del gene per il canale del cloro (Fig. 382-8). Molti pazienti non necessitano di trattamento e imparano che i sintomi migliorano con l'esercizio fisico. Fra i farmaci utilizzati per ridurre il fenomeno miotonico vi sono il chinino, la fenitoina e la mexiletina.

MIOPATIE ENDOCRINE E METABOLICHE

Molte patologie endocrine sono causa di ipostenia, anche se l'affaticamento muscolare è più comune di una vera ipostenia. La causa scatenante nell'ambito di queste patologie non è ben definita e non è neppure chiaro se l'ipostenia derivi da una malattia del muscolo piuttosto che di un altro componente dell'unità motoria, poiché i livelli sierici di CK sono spesso normali (eccetto che nell'ipotiroidismo) e l'istologia è caratterizzata da atrofia piuttosto che da una distruzione delle fibre muscolari. Quasi tutte le miopatie endocrine rispondono positivamente alla terapia.

MALATTIE DELLA TIROIDE

(Vedi anche Cap. 335) Le anomalie della funzionalità tiroidea causano numerose patologie muscolari; tali condizioni sono correlate all'importante ruolo svolto dagli ormoni tirodei nella regolazione del metabolismo dei carboidrati e dei lipidi, così come nella velocità della sintesi proteica e nella produzione di enzimi. Gli ormoni tiroidei, inoltre, stimolano la termogenesi nel muscolo, aumentano la richiesta muscolare di vitamine e amplificano la sensibilità del muscolo alle catecolamine circolanti.

Ipotiroidismo I pazienti affetti da ipotiroidismo riferiscono spesso un coinvolgimento muscolare e un'ipostenia prossimale si osserva in circa un terzo dei soggetti; sono comuni anche crampi, dolore e rigidità. In alcuni pazienti si osserva un aumento di volume dei muscoli. Una contrazione e un rilassamento muscolare rallentati sono presenti in circa il 25% dei pazienti e la fase di rilassamento del riflesso di stiramento muscolare è caratteristicamente prolungata; questa caratteristica si osserva al meglio dopo l'evocazione dei riflessi achilleo e del bicipite brachiale. La CK sierica è spesso elevata (fino a 10 volte il normale) anche quando vi è una minima evidenza clinica di patologia muscolare. L'EMG è tipicamente normale. Non è stata determinata la causa dell'ipertrofia muscolare. La biopsia muscolare non fornisce reperti morfologici distintivi.*

Ipertiroidismo I pazienti con tireotossicosi presentano comunemente un deficit di forza muscolare prossimale e atrofia all'esame obiettivo, ma raramente accusano sintomi miopatici. I riflessi da stiramento muscolare sono spesso vivaci. I muscoli bulbari, respiratori e persino esofagei possono essere occasionalmente interessati, producendo disfagia, disfonia e aspirazione di materiale gastrico nelle vie aeree. Quando si ha un coinvolgimento bulbare, si associa solitamente un'ipostenia cronica prossimale degli arti, che talvolta è presente anche in assenza di una miopatia tireotossica generalizzata. Possono comparire fascicolazioni che, quando associate a un aumento dei riflessi osteotendinei, possono erroneamente indurre a sospettare la sclerosi laterale amiotrofica. Si osservano altri disturbi neuromuscolari associati all'ipertiroidismo, fra i quali la paralisi periodica ipokaliemica acquisita, la miastenia gravis e una miopatia oculare progressiva associata a esoftalmo (*oftalmopatia di Graves*). I livelli sierici di CK non sono elevati nella miopatia tireotossica; l'EMG è normale e l'istologia muscolare mostra unicamente atrofia delle fibre.

MALATTIE DELLE PARATIROIDI

(Vedi anche Cap. 347)

Iperparatiroidismo Il deficit di forza muscolare è parte integrante dell'iperparatiroidismo primitivo e secondario. Le principali caratteristiche di questa endocrinopatia comprendono ipostenia prossimale, ipotrofia muscolare e riflessi osteotendinei vivaci. Alcuni pazienti sviluppano ipostenia dei muscoli estensori del collo (una delle caratteristiche della sindrome della "testa cadente"). I livelli sierici di CK sono in genere normali o lievemente elevati. I livelli sierici di paratormone sono aumentati. Il calcio e il fosforo sierici non presentano correlazioni con le manifestazioni cliniche neuromuscolari. La biopsia mostra solo gradi variabili di atrofia senza degenerazione delle fibre muscolari.

Ipoparatiroidismo Raramente si sviluppa una miopatia manifesta da ipocalcemia. I sintomi neuromuscolari sono solitamente correlati alla tetania localizzata o generalizzata. I livelli sierici di CK possono essere aumentati secondariamente al danno muscolare dovuto alla terapia protratta. Sono presenti ipo- o areflessia, all'opposto dell'iper-reflessia dell'iperparatiroidismo.

MALATTIE DEL SURRENE

(Vedi anche Cap. 336) Le condizioni associate a un eccesso di glucocorticoidi provocano una miopatia e, in effetti, la miopatia steroidea è la patologia muscolare endocrina più comunemente diagnosticata. L'eccesso di glucocorticoidi, endogeni o esogeni (vedi oltre, "Miopatie farmaco-indotte"), è causa di gradi variabili di ipostenia prossimale degli arti, con ipotrofia muscolare eclatante. L'aspetto cushingoide solitamente precede o accompagna i segni clinici di miopatia. L'esame istologico mostra atrofia delle fibre muscolari, specialmente a carico delle fibre di tipo 2b, piuttosto che degenerazione o necrosi delle fibre. L'insufficienza surrenale causa comunemente affaticamento muscolare, anche se un'ipostenia obiettivabile è meno frequente ed è tipicamente di lieve entità. Il grado di ipostenia può essere difficile da valutare, ma tipicamente è lieve. Nell'iperaldosteronismo primitivo, o *sindrome di Conn*, le complicanze neuromuscolari sono dovute alla deplezione di potassio. Un iperaldosteronismo di lunga durata porta a ipostenia e ipotrofia dei muscoli prossimali degli arti. I livelli sierici di CK possono essere elevati e la biopsia muscolare mostra degenerazione delle fibre con presenza di alcuni vacuoli. Queste alterazioni sono dovute all'ipokaliemia e non a un effetto diretto dell'aldosterone sul muscolo scheletrico.

MALATTIE DELL'IPOFISI

(Vedi anche Cap. 333) I pazienti affetti da acromegalia spesso presentano un deficit di forza prossimale in assenza di atrofia muscolare. I muscoli sono ingrossati, ma sono in grado di produrre minor forza. La durata dell'acromegalia, piuttosto che i livelli sierici dell'ormone, risultano maggiormente correlati al grado di miopatia.

---

* Il riflessogramma achilleo evidenzia un marcato allungamento della risposta. Si associano disturbi della parola con ipofonia e andatura di tipo atassico; si è discusso se si possa trattare di un coinvolgimento del cervelletto. [*N.d.C.*]

DIABETE MELLITO

(Vedi anche Cap. 338) Le complicanze neuromuscolari del diabete mellito sono più spesso correlate alla neuropatia, con paralisi dei nervi cranici e periferici o polineuropatia distale sensitivo-motoria. Il termine *amiotrofia diabetica* è inadatto, poiché si tratta di una neuropatia che colpisce i principali tronchi nervosi prossimali e il plesso lombosacrale. Termini più adeguati sarebbero *neuropatia diabetica prossimale* e *neuropatia radiculo-plessica lombosacrale.*

L'unica miopatia degna di nota nel diabete mellito è l'infarto ischemico dei muscoli degli arti inferiori, che spesso interessa i muscoli della coscia, ma occasionalmente può colpire quelli della gamba. Questa condizione si verifica in pazienti con diabete scarsamente controllato ed esordisce acutamente con dolore, dolenzia ed edema di una coscia. L'area infartuata è dura e rigida. I muscoli più spesso colpiti sono il vasto laterale, l'adduttore della coscia e il bicipite femorale. La TC o la RM mostra anomalie focali nel muscolo colpito; la diagnosi con tecniche neuroradiologiche è preferibile alla biopsia, se possibile, in quanto può verificarsi un'emorragia nella sede del prelievo bioptico.

DEFICIT VITAMINICO

Il deficit di vitamina D (vedi Cap. 71) sia da ridotto apporto che da ridotto assorbimento o alterazione del metabolismo (come nel caso di patologie renali) può portare a ipostenia muscolare cronica. Il dolore riflette la patologia ossea sottostante (*osteomalacia*). Il deficit di vitamina E deriva da malassorbimento. Fra le manifestazioni cliniche vi sono una neuropatia atassica da perdita della propriocezione e una miopatia con ipostenia prossimale. Una caratteristica distintiva è l'oftalmoplegia esterna progressiva. Non è ancora stato stabilito se il deficit di altre vitamine provochi miopatia.

MIOPATIE IN CORSO DI MALATTIE SISTEMICHE

Le patologie sistemiche, come per esempio l'insufficienza respiratoria cronica, cardiaca ed epatica, si associano frequentemente a grave ipotrofia muscolare e a deficit di forza soggettivo. L'affaticamento solitamente rappresenta un problema più importante del deficit di forza, che tipicamente è lieve.

La miopatia è una manifestazione dell'insufficienza renale, indipendentemente dalla polineuropatia uremica ben nota. Le anomalie dell'omeostasi del calcio e del fosforo e del metabolismo dell'osso nell'insufficienza renale cronica sono la conseguenza di una riduzione della 1,25-diidrossivitamina D, che porta a una diminuzione dell'assorbimento intestinale di calcio. L'ipocalcemia, ulteriormente aggravata dall'iperfosfatemia da ridotta clearance renale dei fosfati, conduce all'iperparatirodismo secondario. L'osteodistrofia renale che ne deriva è il risultato dell'iperparatiroidismo compensatorio, che a sua volta porta a osteomalacia da ridotta disponibilità del calcio e a osteite fibrosa da eccesso di ormone paratiroideo. Il quadro clinico della miopatia da insufficienza renale cronica è identico a quello da iperparatiroidismo e osteomalacia: ipostenia prossimale e dolore osseo.

La calcificazione gangrenosa rappresenta una complicanza differente, rara e talvolta fatale, dell'insufficienza renale. In questo contesto si ha una diffusa calcificazione arteriosa con conseguente ischemia e necrosi cutanea estesa, associate a mialgia e mioglobinuria.

MIOPATIE FARMACO-INDOTTE

Le miopatie farmaco-indotte sono relativamente infrequenti nella pratica clinica, a eccezione di quelle provocate dai farmaci ipocolesterolemizzanti e dai glucocorticoidi. Altri farmaci rivestono un ruolo minore, ma sono importanti da considerare in situazioni specifiche. La **tabella 382-10** riporta un elenco esauriente delle miopatie tossiche con le loro caratteristiche distintive.

MIOPATIA DA FARMACI IPOLIPEMIZZANTI

Tutte le classi di farmaci ipolipemizzanti sono state implicate nella tossicità muscolare, compresi i fibrati (clofibrato, gemfibrozil), gli inibitori dell'HMG-CoA riduttasi (noti come *statine*), la niacina (acido nicotinico) e l'ezetimibe. Le manifestazioni più comuni sono la mialgia, il malessere e la dolenzia muscolare. Il dolore muscolare è legato all'esercizio fisico. I pazienti possono manifestare ipostenia prossimale. Si osservano gradi variabili di necrosi muscolare e nei casi gravi si verificano rabdomiolisi e mioglobinuria. I pazienti migliorano con la sospensione del farmaco. L'uso concomitante di statine, fibrati e ciclosporina provoca con maggiore probabilità una reazione avversa rispetto all'uso di un singolo principio attivo. Livelli sierici elevati di CK rappresentano un importante indice di tossicità. Il deficit di forza si accompagna a un quadro EMG miopatico e alla biopsia si osserva necrosi muscolare. Mialgia grave, debolezza muscolare, incremento significativo dei livelli sierici di CK (più di 3 volte rispetto ai livelli di base) e mioglobinuria sono tutte indicazioni alla sospensione del farmaco. I pazienti in genere migliorano con l'interruzione del farmaco responsabile, sebbene ciò possa richiedere diverse settimane. Raramente la condizione patologica continua a progredire dopo che il farmaco coinvolto è stato sospeso. È possibile che in questi casi la statina abbia innescato una miopatia necrotizzante immunomediata, dal momento che questi individui possono rispondere alla terapia con glucocorticoidi.

TABELLA 382-10 MIOPATIE FARMACO-INDOTTE

Farmaci	Principali reazioni tossiche
Farmaci ipolipemizzanti Derivati dell'acido fibrico Inibitori della HMG-CoA riduttasi Niacina (acido nicotinico)	I farmaci ipolipemizzanti di tutte e tre le classi principali possono causare un quadro di tossicità: aumento asintomatico della creatinchinasi, mialgie, dolore da esercizio fisico, rabdomiolisi, mioglobinuria
Glucocorticoidi	Il trattamento acuto con glucocorticoidi ad alte dosi può causare una miopatia tetraplegica acuta. Alte dosi di steroide sono spesso associate alla somministrazione di farmaci non depolarizzanti bloccanti la giunzione neuromuscolare, ma l'ipostenia si osserva anche in assenza del loro utilizzo. La somministrazione cronica provoca un'ipostenia prevalentemente prossimale
Farmaci non depolarizzanti bloccanti la giunzione neuromuscolare	Si osserva una miopatia acuta tetraplegica (con o senza contemporanea somministrazione di glucocorticoidi)
Zidovudina	Miopatia mitocondriale con fibre ragged-red
Sostanze da abuso Alcol Amfetamine Cocaina Eroina Fenciclidina Meperidina	Tutti i farmaci di questo gruppo possono provocare un danno muscolare diffuso, rabdomiolisi, mioglobinuria. L'iniezione locale provoca necrosi muscolare, indurimento cutaneo, contratture degli arti
D-Penicillamina	Miopatia tossica autoimmune; l'uso di questo farmaco può causare polimiosite e miastenia gravis
Farmaci cationici amfofili Amiodarone Clorochina Idrossiclorochina	Tutti i farmaci amfofili possono potenzialmente provocare ipostenia prossimale non dolorosa, associata a vacuoli autofagici alla biopsia muscolare
Farmaci antimicrotubulari Colchicina	Questo farmaco provoca un'ipostenia prossimale, non dolorosa, in particolare in corso di insufficienza renale. La biopsia muscolare mostra vacuoli autofagici

MIOPATIE CORRELATE AI GLUCOCORTICOIDI

La miopatia da glucocorticoidi si verifica in caso di trattamento cronico, oppure come una miopatia "acuta tetraplegica", secondaria alla somministrazione endovenosa di alte dosi di glucocorticoidi. La somministrazione cronica provoca un'ipostenia prossimale, accompagnata da manifestazioni cushingoidi che possono diventare debilitanti; l'uso cronico di prednisone a dosi giornaliere superiori a 30 mg si associa a tossicità. I pazienti che assumono glucocorticoidi fluorurati (triamcinolone, betametasone, desametasone) sembrano essere particolarmente a rischio. I soggetti che ricevono glucocorticoidi ad alte dosi per via endovenosa per patologie quali asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o altre condizioni possono manifestare un'ipostenia marcata e generalizzata. L'interessamento del diaframma e dei muscoli intercostali causa un'insufficienza respiratoria e necessita del supporto ventilatorio. In questo contesto, è particolarmente probabile che l'uso di glucocorticoidi in associazione con farmaci non depolarizzanti che bloccano la giunzione neuromuscolare, allo scopo di ridurre ulteriormente la resistenza delle vie aeree, provochi tale complicanza. Nella miopatia cronica da steroidi le CK sieriche solitamente sono normali e il potassio può essere ridotto. La biopsia muscolare, nei casi cronici, mostra atrofia preferenziale delle fibre muscolari di tipo 2; ciò non si riflette nell'EMG, che solitamente è normale. Nei casi acuti di miopatia tetraplegica la biopsia muscolare è alterata e al microscopio elettronico si rileva perdita dei filamenti spessi. Al microscopio ottico si osserva perdita focale della colorazione per l'ATPasi nelle aree centrali o paracentrali delle fibre muscolari. La colorazione per la calpaina mostra fibre atrofiche diffusamente reattive. La sospensione dei glucocorticoidi migliora il quadro cronico. Nella miopatia tetraplegica acuta il recupero è lento e i pazienti necessitano di riabilitazione e terapia di supporto.

MIOPATIA DA FARMACI NON DEPOLARIZZANTI CHE BLOCCANO LA GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE

Questi farmaci vengono somministrati in caso di aumento della resistenza delle vie aeree, evento pericoloso per la vita. Ne può derivare una miopatia tetraplegica, indipendentemente dal fatto che vengano utilizzati anche glucocorticoidi. Le caratteristiche cliniche sono identiche a quelle della miopatia acuta tetraplegica secondaria all'uso di glucocorticoidi.

MIOPATIA MITOCONDRIALE DA FARMACI

La zidovudina, utilizzata per la terapia dell'infezione da HIV, è un analogo della timidina che inibisce la replicazione virale interferendo con la trascrittasi inversa. La miopatia è una complicanza ben nota di questo farmaco. I pazienti lamentano mialgie, deficit di forza muscolare e atrofia della coscia e del polpaccio. La complicanza si verifica in circa il 17% dei pazienti trattati con dosi di 1200 mg/die per 6 mesi. L'introduzione degli inibitori della proteasi virale per il trattamento dell'infezione da HIV ha portato a ridurre le dosi di zidovudina, con conseguente diminuzione dell'incidenza di miopatia. Le CK sieriche sono elevate e il quadro EMG è miopatico. La biopsia muscolare mostra fibre ragged-red con minima infiammazione; l'assenza di infiammazione distingue la tossicità da zidovudina dalla miopatia HIV-correlata. Se si ritiene che la miopatia dipenda dai farmaci, questi vanno sospesi o si deve ridurre il dosaggio.

MIOPATIE CORRELATE AD ABUSO DI SOSTANZE

La miotossicità è una conseguenza potenziale dell'abuso di alcol e di sostanze illecite. L'etanolo è una delle sostanze di cui più comunemente si abusa, con potenziale danno muscolare. Fra le altre potenziali tossine vi sono la cocaina, l'eroina e le amfetamine. Le reazioni più gravi si verificano in corso di overdose, che porta al coma e a crisi epilettiche, provoca rabdomiolisi, mioglobinuria e insufficienza renale. La cocaina, l'eroina e le amfetamine hanno una tossicità diretta, provocando un danno muscolare e gradi variabili di ipostenia. Gli effetti dell'alcol sono più controversi. Il danno muscolare diretto è meno certo, poiché la tossicità solitamente si manifesta in un contesto di malnutrizione e di possibili fattori contribuenti, come l'ipokaliemia e l'ipofosfatemia. Gli alcolisti sono anche suscettibili alle neuropatie e a una serie di patologie del SNC (vedi Cap. 387).

Le miopatie focali da auto-somministrazione di meperidina, eroina e pentazocina si manifestano con dolore, edema, necrosi muscolare ed emorragia. La genesi è multifattoriale: possono rivestire un ruolo il trauma da ago, la tossicità diretta del farmaco o del veicolo di somministrazione e le infezioni. Nei casi gravi si osservano un indurimento cutaneo sovrastante e contratture, con sostituzione del tessuto muscolare da parte di tessuto connettivo. Caratteristiche sono il rialzo della CK e il quadro EMG miopatico. La biopsia muscolare mostra aree diffuse o focali di necrosi. Nelle condizioni che portano a rabdomiolisi, i pazienti necessitano di adeguata idratazione per ridurre la mioglobina ematica e proteggere la funzione renale. In tutti questi casi è necessario informare il paziente e fornirgli un supporto adeguato per limitare l'abuso di sostanze.

MIOPATIE AUTOIMMUNI DA FARMACI

La principale miopatia da farmaci o anticorpo-mediata è causata dalla D-penicillamina. Essa chela il rame ed è utilizzata per il trattamento della malattia di Wilson, ma anche di altre patologie, quali la sclerodermia, l'artrite reumatoide e la cirrosi biliare primitiva. Fra gli eventi avversi si osserva una polimiosite da farmaci, indistinguibile dalla forma spontanea. L'incidenza di questa miopatia infiammatoria è di circa l'1%. Anche la miastenia gravis può essere indotta dalla D-penicillamina, con un'incidenza più elevata, stimata attorno al 7%. Queste patologie si risolvono con la sospensione del farmaco, anche se nei casi gravi si rende necessaria una terapia immunosoppressiva.

Sono stati riportati rari casi sporadici di miopatia infiammatoria causata da altri farmaci, rappresentati da un gruppo eterogeneo di sostanze: cimetidina, fenitoina, procainamide, propiltiouracile. Nella maggior parte dei casi la relazione causa-effetto è incerta. Un complicanza degna di nota è stata osservata in relazione all'L-triptofano. Nel 1989, negli Stati Uniti si verificò un'epidemia di sindrome eosinofilia-mialgia (SEM) provocata da un contaminante nel prodotto di un'azienda farmaceutica. Il prodotto venne ritirato dal commercio e successivamente l'incidenza della SEM si ridusse drasticamente.

ALTRE MIOPATIE DA FARMACI

Alcuni farmaci provocano ipostenia non dolorosa, per lo più prossimale; fra questi vi sono i farmaci cationici amfofili (amiodarone, clorochina, idrossiclorochina) e i farmaci antimicrotubulari (colchicina) (Tab. 382-10). La biopsia muscolare può essere utile nell'identificare la tossicità, dato che una caratteristica anatomopatologica del quadro indotto da tali tossine è rappresentato dalla presenza di vacuoli autofagici.

BIBLIOGRAFIA

ABU-BAKER A, ROULEAU GA: Oculopharyngeal muscular dystrophy: Recent advances in the understanding of the molecular pathogenic mechanisms and treatment strategies. Biochim Biophys Acta 772:173, 2007

CANNON SC: Pathomechanisms in channelopathies of skeletal muscle and brain. Ann Rev Neurosci 29:387, 2006

DAVIES KE, NOWAK KJ: Molecular mechanisms of muscular dystrophies: Old and new players. Nat Rev Mol Cell Biol 7:762, 2006

DI MAURO S, DAVIDZON G: Mitochondrial DNA and disease. Ann Med 37:222, 2005

GLOVER L, BROWN RH Jr: Dysferlin in membrane trafficking and patch repair. Traffic 8:785, 2007

GODFREY C et al: Fukutin mutations in steroid-responsive limb girdle muscular dystrophy. Ann Neurol 60:603, 2006

LUECK JD et al: Chloride channelopathy in myotonic dystrophy resulting from loss of post-transcriptional regulation for CLCN1. Am J Physiol Cell Physiol 292:C1291, 2007

MENDELL JR et al: The congenital muscular dystrophies: Recent advances and molecular insights. Pediatr Devel Path 9:427, 2006

MOORE SA et al: Limb girdle dystrophy in the United States. J Neuropath Exp Neurol 65:995, 2006

RANUM LPW, COOPER TA: RNA-mediated neuromuscular disorders. Ann Rev Neurosci 29:259, 2006

RODINO-KLAPAC LR et al: Gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: Expectations and challenges. Arch Neurol 64:1236, 2007

SAMPAOLESI M et al: Mesangioblast stem cells ameliorate muscle function in dystrophic dogs. Nature 444:574, 2006

VAN DE MAAREL SM et al: Facioscapuloperoneal muscular dystrophy. Biochim Biophys Acta 189:697, 2007

WELCH E et al: PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. Nature 447:87, 2007

383 Polimiosite, dermatomiosite e miosite da corpi inclusi

Marinos C. Dalakas

Queste miopatie infiammatorie rappresentano il gruppo più vasto di cause acquisite e potenzialmente trattabili di deficit di forza dei muscoli scheletrici. Esse possono essere classificate in tre grandi gruppi: polimiosite (PM), dermatomiosite (DM) e miosite da corpi inclusi (MCI).

CARATTERISTICHE CLINICHE

La prevalenza delle miopatie infiammatorie è di 1:100000. La PM, come entità singola, è una rara patologia che colpisce soggetti in età adulta. La DM colpisce sia bambini sia adulti e il sesso femminile più di quello maschile. La MCI è tre volte più frequente negli uomini che nelle donne, più comune nei caucasici che nei neri ed è più probabile che colpisca soggetti di età superiore a 50 anni.

Queste patologie esordiscono con un'ipostenia progressiva e spesso simmetrica, a eccezione della MCI, in cui il quadro può essere asimmetrico. I pazienti solitamente riferiscono una difficoltà crescente nei compiti quotidiani che richiedono l'uso dei muscoli prossimali, come alzarsi da una sedia, salire le scale, camminare sul ciglio di un marciapiede, sollevare oggetti, pettinarsi. I movimenti fini che dipendono dalla forza dei muscoli distali, come abbottonarsi una camicia, cucire, lavorare a maglia, scrivere, sono colpiti solo nelle fasi tardive della PM e della DM, ma in quelle precoci nella MCI. Le cadute sono comuni nella MCI per il coinvolgimento precoce del quadricipite che può condurre a deformazione dell'articolazione del ginocchio. I muscoli oculari vengono risparmiati, persino nei casi avanzati e in assenza di te-

rapia; quando questi muscoli vengono colpiti, va messa in dubbio la correttezza della diagnosi di miopatia infiammatoria. I muscoli facciali sono risparmiati nella PM e nella DM, mentre una lieve ipostenia degli stessi muscoli è comune nei pazienti con MCI. In tutte le forme di miopatia infiammatoria i muscoli faringei e i flessori del collo sono spesso coinvolti, determinando disfagia o difficoltà a mantenere il capo eretto (*head drop*). Nei casi avanzati e raramente in quelli acuti possono essere colpiti anche i muscoli respiratori. Una grave ipostenia, se non trattata, è quasi sempre associata ad atrofia muscolare. La sensibilità è normale. I riflessi tendinei sono conservati, ma possono essere assenti nei muscoli gravemente ipostenici o atrofici, in particolare nella MCI, in cui è comune l'atrofia del quadricipite e degli altri muscoli distali. La mialgia e la dolenzia muscolare si osservano in una piccola percentuale di pazienti, solitamente in una fase precoce di malattia e in particolare nella DM associata a connettivopatie. Il deficit di forza nella PM e nella DM si instaura in maniera subacuta nell'arco di settimane o mesi, e raramente in maniera acuta; al contrario, la MCI presenta una progressione molto lenta, nell'arco di anni, simulando una distrofia muscolare dell'età avanzata (vedi Cap. 382) o una malattia del motoneurone lentamente progressiva (vedi Cap. 369).

CARATTERISTICHE SPECIFICHE
(Tab. 383-1)

Polimiosite Il vero esordio della PM spesso non è facile da determinare e tipicamente i pazienti stessi ritardano il consulto del medico per alcuni mesi, contrariamente a quanto accade con la DM, nella quale l'eruzione cutanea facilita la diagnosi precoce (vedi oltre). La PM può essere confusa con molte altre miopatie e la diagnosi è posta per esclusione. È una miopatia infiammatoria subacuta che colpisce gli adulti (raramente i bambini) e che *non presenta nessuno dei seguenti segni*: eruzione cutanea, coinvolgimento della muscolatura estrinseca oculare e facciale, anamnesi positiva per esposizione a sostanze miotossiche, endocrinopatie, patologie neurogene, distrofia muscolare, patologie muscolari biochimiche (deficit di un enzima muscolare), MCI (esclusa all'esame bioptico; vedi oltre). Come entità singola, la PM è una patologia rara (e sovradiagnosticata); più comunemente, la PM si osserva in associazione con una malattia sistemica autoimmune o a una connettivopatia, oppure in corso di un'infezione virale o batterica nota. Alcuni farmaci, in particolare la D-penicillamina o la zidovudina (AZT), possono indurre una miopatia infiammatoria simile alla PM.

TABELLA 383-1 CARATTERISTICHE ASSOCIATE ALLE MIOPATIE INFIAMMATORIE

Caratteristiche	Polimiosite	Dermatomiosite	Miosite da corpi inclusi
Età all'esordio	>18 anni	Età adulta e infanzia	>50 anni
Associazione familiare	No	No	Sì, in alcuni casi
Manifestazioni extramuscolari	Sì	Sì	Sì
Condizioni associate			
Malattie autoimmuni sistemiche	Sì[a]	Sclerodermia e patologie connettivali miste (*overlap syndromes*)	Sì, fino al 20% dei casi[a]
Altre patologie autoimmuni[b]	Frequentemente	Non frequentemente	Non frequentemente
Neoplasie maligne	No	Sì, fino al 15% dei casi	No
Infezioni virali	Sì[c]	Associazione non provata	Sì[c]
Assunzione di farmaci[d]	Sì	Sì, raramente	No
Parassiti e batteri[e]	Sì	No	Sì

[a] Lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, sindrome di Sjögren, sclerosi sistemica, patologie connettivali miste.
[b] Malattia di Crohn, vasculite, sarcoidosi, cirrosi biliare primitiva, malattia celiaca dell'età adulta, malattia cronica da trapianto contro l'ospite, lupus discoide, spondilite anchilosante, sindrome di Behçet, miastenia gravis, acne fulminante, dermatite erpetiforme, psoriasi, malattia di Hashimoto, malattie granulomatose, agammaglobulinemia, gammopatia monoclonale, sindrome ipereosinofila, malattia di Lyme, malattia di Kawasaki, trombocitopenia autoimmune, porpora ipergammaglobulinemica, deficit ereditario del complemento, deficit di IgA.
[c] HIV, virus dell'immunodeficienza umana; HTLV-1, virus linfotropico delle cellule T umane di tipo I.
[d] I farmaci comprendono: penicillamina (dermatomiosite e polimiosite), zidovudina (polimiosite), triptofano contaminato (malattia analoga alla dermatomiosite). Altri farmaci miotossici possono causare miopatia, ma non una miopatia infiammatoria (vedi il testo per ulteriori dettagli).
[e] Parassiti (protozoi, cestodi, nematodi); miosite batterica e tropicale (piomiosite).

Dermatomiosite La DM si configura come un'entità distinta, connotata da una caratteristica eruzione che si accompagna o, più spesso, precede l'ipostenia muscolare. L'eruzione cutanea (rash) consiste in una colorazione blu-violacea delle palpebre superiori con edema (rash eliotropo; vedi Fig. 55-3), un eritema piano e rossastro sul volto e sulla parte superiore del tronco e un eritema delle nocche associato a un'eruzione rilevata, violacea e desquamante (*rash di Gottron*; vedi Fig. 55-4). Il rash eritematoso può manifestarsi anche su altre superfici cutanee corporee, fra cui le ginocchia, i gomiti, i malleoli, il collo e la porzione anteriore del torace (spesso a forma di V: *segno della V*), o la schiena e le spalle (*segno dello scialle*); inoltre, può peggiorare con l'esposizione al sole. In alcuni pazienti l'eruzione è pruriginosa, specialmente al cuoio capelluto, al torace e alla schiena. Le anse capillari dilatate alla base delle dita delle mani sono altrettanto caratteristiche. Il perionichio è irregolare, ispessito, deformato e le aree laterali e palmari delle dita possono divenire ruvide e screpolate, con linee orizzontali "sporche" e irregolari, che ricordano le "mani del meccanico". L'ipostenia può essere lieve, moderata o grave, tanto da condurre a tetraparesi. La forza muscolare appare normale a tratti, da cui deriva la definizione di *dermatomiositis sine miositis*. Quando si esegue la biopsia muscolare, in questi casi si rileva spesso un infiltrato infiammatorio perivascolare e perimisiale significativo.

La DM da solito è isolata, ma può essere concomitante alla sclerodermia e a patologie connettivali miste. Fascite e ispessimento cutaneo simili a quelli riscontrati nei casi cronici di DM sono stati osservati in pazienti affetti da *sindrome eosinofilia-mialgia*, associata all'ingestione di L-triptofano contaminato.

Miosite da corpi inclusi Questa malattia è la più comune miopatia infiammatoria nei soggetti di età superiore a 50 anni. Viene spesso erroneamente diagnosticata come PM e sospettata solo tardivamente, quando un paziente con presunta PM non risponde alla terapia. In quasi tutti i casi di MCI si rilevano ipostenia e atrofia dei muscoli distali, in particolare gli estensori del piede e i flessori profondi delle dita, e tali segni possono costituire un'indicazione per la diagnosi precoce. In alcuni pazienti l'esordio è con una caduta, a causa del cedimento del ginocchio da ipostenia precoce del quadricipite; in altri si ha un'ipostenia dei piccoli muscoli delle mani, in particolare i flessori delle dita. Questi pazienti presentano inoltre un'incapacità a tenere in mano alcuni oggetti, come le mazze da golf, o a eseguire alcuni compiti come girare una chiave nella serratura o fare un nodo. Occasionalmente l'ipostenia e l'atrofia concomitante sono asimmetriche e coinvolgono selettivamente il quadricipite, l'ileopsoas, il tricipite, il bicipite, i flessori delle dita, ricordando una malattia del neurone motore. È comune la disfagia, che è presente fino nel 60% dei pazienti con MCI e che può condurre a episodi acuti di arresto del bolo alimentare con rischio di soffocamento. L'esame delle sensibilità risulta generalmente nella norma, ma alcuni pazienti presentano una lieve diminuzione della pallestesia alle caviglie, che è presumibilmente correlata all'età. Il quadro dell'ipostenia distale, che superficialmente ricorda una malattia del motoneurone o una neuropatia periferica, deriva dall'interessamento selettivo dei muscoli distali da parte del processo miopatico. La progressione della malattia è lenta ma costante e la maggior parte dei pazienti necessita di presidi o ausili quali un bastone, un deambulatore o una sedia a rotelle entro qualche anno dall'esordio.

In almeno il 20% dei casi la MCI si associa a una patologia autoimmune sistemica o del tessuto connettivo. Si possono osservare aggregazioni familiari di casi di MCI tipica, denominati *MCI infiammatoria familiare*. Questa malattia si distingue dalla *miopatia ereditaria da corpi inclusi* (e-MCI), che rappresenta un gruppo eterogeneo di sindromi ereditarie recessive e meno frequentemente dominanti; le e-MCI sono miopatie non infiammatorie. Un sottogruppo di e-MCI, con risparmio del quadricipite, è emerso come entità distinta; questa malattia, originariamente descritta negli ebrei iraniani e attualmente osservata in molti gruppi etnici, è legata al cromosoma 9p1 e deriva da mutazioni del gene per la UDP-*N*-acetilglucosamina 2-epimerasi/*N*-acetilmannosamina chinasi.

RILIEVI CLINICI ASSOCIATI

Manifestazioni extramuscolari Oltre alla miopatia primitiva, nei pazienti con PM o DM sono presenti manifestazioni extramuscolari di entità variabile:

1. *Sintomi sistemici* quali febbre, malessere, perdita di peso, artralgia, fenomeno di Raynaud, particolarmente quando la miopatia infiammatoria si associa a patologie del tessuto connettivo.
2. *Contratture articolari*, soprattutto nella DM e nei bambini.

3. *Disfagia e sintomi gastroenterici* da coinvolgimento dei muscoli striati del distretto orofaringeo e della porzione superiore dell'esofago, specialmente nella DM e nella MCI.
4. *Disturbi cardiaci*, fra cui difetti di conduzione atrioventricolare, tachiaritmie, miocardiopatia dilatativa, bassa frazione di eiezione e scompenso cardiaco congestizio, si possono verificare, seppur raramente, sia a causa della patologia stessa che come conseguenza dell'ipertensione associata all'uso a lungo termine di glucocorticoidi.
5. *Disfunzioni polmonari* da ipostenia dei muscoli toracici, polmonite da farmaci (per es., da metotrexato) o da patologia polmonare interstiziale, che possono provocare dispnea, tosse non produttiva e polmoniti ab ingestis. La patologia interstiziale polmonare può precedere la miopatia o manifestarsi precocemente nel decorso della malattia ed è presente fino nel 10% dei pazienti con PM o DM, molti dei quali hanno anticorpi contro le t-RNA sintetasi (vedi oltre).
6. *Calcificazioni sottocutanee*, che talvolta protrudono attraverso la cute, causando ulcerazioni e infezioni; si osservano nella DM.
7. *Artralgie*, sinoviti o artropatia deformante con sublussazione delle articolazioni interfalangee possono svilupparsi in alcuni pazienti affetti da DM e PM che presentano anticorpi anti-Jo-1 (vedi oltre).

Associazione con neoplasie maligne Sebbene tutte queste miopatie infiammatorie possano essere casualmente associate a patologie maligne, in particolare nei gruppi d'età più avanzata, l'incidenza di neoplasie maligne sembra essere specificamente aumentata solo nei pazienti con DM, ma non in quelli con PM o con MCI. Le neoplasie più comuni associate alla DM sono il carcinoma ovarico e mammario, il melanoma, il carcinoma del colon e il linfoma non Hodgkin. Il grado sino a cui va condotta la ricerca di una neoplasia maligna occulta negli adulti affetti da DM dipende dalle circostanze cliniche. Di solito in questi pazienti i tumori vengono scoperti grazie al rilievo di sintomi sospetti all'anamnesi e all'esame obiettivo e non attraverso uno studio radiologico approfondito in cieco. La forza dell'evidenza clinica è a sfavore dell'esecuzione di ricerche costose, invasive e indirette per scoprire una patologia tumorale. Nella maggior parte dei casi è sufficiente eseguire annualmente un esame obiettivo completo, con valutazione pelvica, delle mammelle (comprensiva di mammografia, se indicata) ed esplorazione rettale (unitamente a colonscopia, a seconda dell'età e dell'anamnesi familiare), nonché l'esame delle urine, l'emocromo ed esami ematici di routine (biochimica) e una radiografia del torace. Negli asiatici è comune il carcinoma nasofaringeo e pertanto vanno esaminati con attenzione orecchie, naso e gola.

Sindromi combinate (*overlap*) Il termine *overlap syndrome* (sindrome combinata o da sovrapposizione) è stato utilizzato per descrivere la frequente associazione fra miopatie infiammatorie e patologie del tessuto connettivo. Si osserva una sindrome combinata ben caratterizzata nei pazienti affetti da DM che presentano anche manifestazioni di sclerosi sistemica o di patologia mista del tessuto connettivo, come per esempio ispessimento sclerotico del derma, contratture, ipomotilità esofagea, microangiopatia e depositi di calcio (Tab. 383-1). Per contro, segni di artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico e sindrome di Sjögren sono molto rari nei pazienti con DM. Nei pazienti con sindrome combinata DM/sclerosi sistemica si può riscontrare la presenza di uno specifico anticorpo antinucleare, l'anti-PM/Scl, diretto contro un complesso proteico nucleolare.

PATOGENESI

Un'eziologia autoimmune delle miopatie infiammatorie è sostenuta indirettamente dall'associazione con altre malattie autoimmuni o connettivopatie, dalla presenza di vari autoanticorpi, dall'associazione con specifici geni per il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), dalla dimostrazione di miocitotossicità mediata dalle cellule T o di microangiopatia mediata dal complemento e dalla risposta all'immunoterapia.

Autoanticorpi e immunogenetica Fino al 20% dei pazienti con miopatia infiammatoria presenta vari autoanticorpi diretti contro antigeni nucleari (anticorpi antinucleari) e citoplasmatici. Gli anticorpi rivolti contro antigeni citoplasmatici sono diretti contro ribonucleoproteine coinvolte nella sintesi proteica (anti-sintetasi) o nel trasporto traduzionale (anti-particelle di riconoscimento del segnale). Gli anticorpi diretti contro la istidil-transfer RNA-sintetasi, detti *anti-Jo-1*, rappresentano circa il 75% di tutte le anti-sintetasi e ciò è di utilità clinica poiché l'80% dei pazienti con anticorpi anti-Jo-1 ha una patologia polmonare interstiziale. Alcuni pazienti con anticorpi anti-Jo-1 presentano anche il fenomeno di Raynaud, artrite non erosiva e gli antigeni MHC DR3 e DRw52. Gli aplotipi DR3 (designazione molecolare: DRB1*0301, DQB1*0201) si ritrovano fino nel 75% dei pazienti affetti da PM e MCI, mentre nelle forme giovanili di DM si riscontra una frequenza aumentata di DQA1*0501 (vedi Cap. 309).

Meccanismi immunopatologici Nella DM sono implicati meccanismi immuni umorali, che inducono microangiopatia e ischemia muscolare (Fig. 383-1). Gli infiltrati infiammatori endomisiali sono composti da cellule B localizzate in prossimità delle cellule T CD4, delle cellule dendritiche e dei macrofagi; si ha un'assenza relativa di invasione linfocitaria nelle fibre muscolari non necrotiche. Si ritiene che l'attivazione del complesso d'attacco membranolitico C5b-9 del complemento sia un evento critico precoce che scatena il rilascio di citochine e chemochine proinfiammatorie, induce l'espressione di molecole vascolari di adesione (VCAM) 1 e di molecole intracellulari di adesione (ICAM) 1 sulle cellule endoteliali e facilita la migrazione di cellule linfoidi attivate verso gli spazi perimisiali ed endomisiali. Si determinano, quindi, necrosi delle cellule endoteliali, riduzione del numero di capillari endomisiali, ischemia e distruzione delle fibre muscolari simile a una serie di microinfarti. I capillari residui spes-

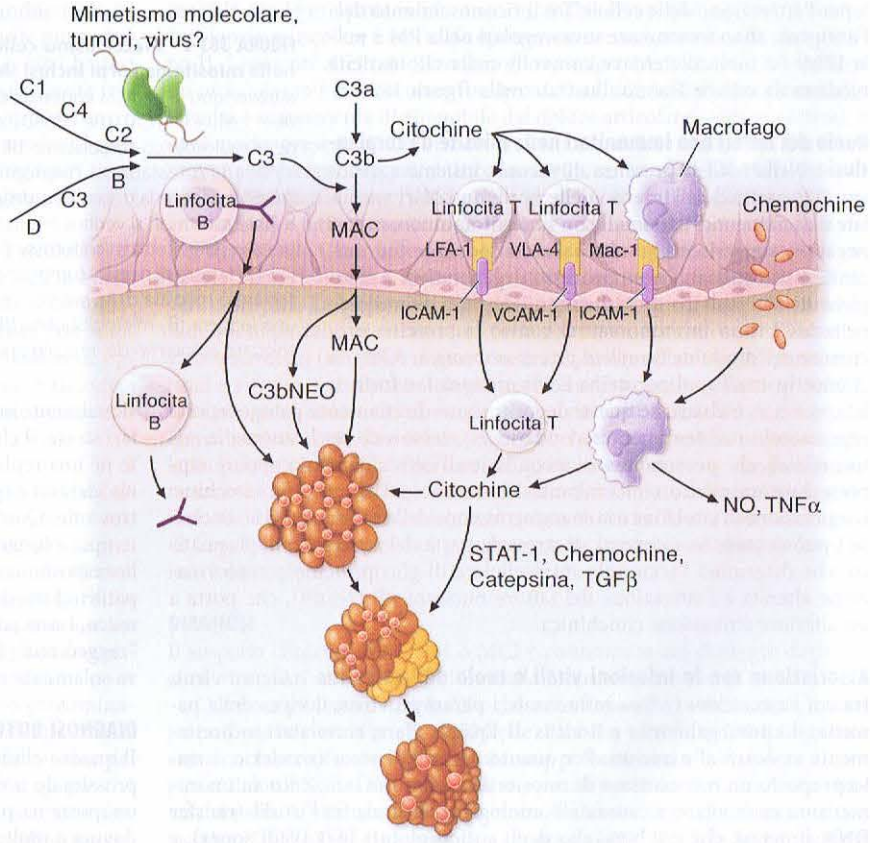


FIGURA 383-1 Immunopatogenesi della dermatomiosite. Attivazione del complemento, possibilmente da parte di autoanticorpi (Y) diretti contro le cellule endoteliali, e formazione di C3 sia attraverso la via classica che mediante la via alternativa. Il C3 attivato porta alla formazione di C3b, C3bNEO e dei complessi di attacco di membrana (MAC), che sono depositati all'interno e intorno alla parete cellulare endoteliale dei capillari dell'endomisio. La deposizione di MAC porta alla distruzione dei capillari, a ischemia o a microinfarti più evidenti nelle porzioni periferiche dei fascicoli, nonché ad atrofia perifascicolare. Le cellule B, i CD4 e i macrofagi si spostano dal circolo ematico verso il muscolo. L'espressione endoteliale delle molecole di adesione vascolare (VCAM) e delle molecole di adesione intercellulare (ICAM) è indotta dalle citochine rilasciate dalle cellule mononucleate. Le integrine, in particolare gli antigeni di attivazione molto tardiva 4 (VLA-4) e l'antigene 1 associato alla funzione leucocitaria (LFA-1), legano VCAM e ICAM e promuovono l'infiltrazione delle cellule T e dei macrofagi nel muscolo attraverso la parete endoteliale. TNF, fattore di necrosi tumorale; TGF, fattore di crescita trasformante.

so presentano dilatazione del lume in risposta al processo ischemico. Anche i vasi ematici intramuscolari di calibro maggiore possono essere colpiti in maniera analoga. L'atrofia perifascicolare residua riflette l'ipoperfusione endofascicolare, che è più evidente nelle porzioni periferiche dei fascicoli muscolari.

Al contrario, nella PM e nella MCI è probabile un meccanismo di citotossicità mediato da cellule T. Le cellule CD8, unitamente ai macrofagi, inizialmente circondano e infine invadono e distruggono le fibre muscolari sane, non necrotiche, che esprimono in maniera aberrante molecole di classe MHC I. L'espressione dell'MHC-I, che non si osserva nel sarcolemma delle fibre muscolari normali, è probabilmente indotta dalle citochine secrete dalla cellule T attivate e dai macrofagi. Il complesso CD8/MHC I è caratteristico della PM e della MCI e pertanto attualmente la sua individuazione può aiutare a confermare la diagnosi istologica di PM, come discusso più avanti. Le cellule T citotossiche CD8 contengono granuli di perforina e granzima diretti contro la superficie delle fibre muscolari e in grado di indurre mionecrosi. L'analisi delle molecole recettoriali delle cellule T espresse sui CD8 infiltranti ha evidenziato un'espansione clonale e la conservazione delle sequenze nelle regioni leganti l'antigene, eventi che suggeriscono entrambi una risposta delle cellule T antigene-guidata. Non è noto se le sequenze antigeniche in causa siano endogene (muscolari) o esogene (virali). Non sono stati identificati virus all'interno delle fibre muscolari. Le molecole co-stimolatorie e i loro controrecettori, che sono fondamentali per l'attivazione delle cellule T e il riconoscimento dell'antigene, sono fortemente sovraregolati nella PM e nella IBM. Le molecole chiave coinvolte nella citotossicità mediata da cellule T sono illustrate nella figura 383-2.

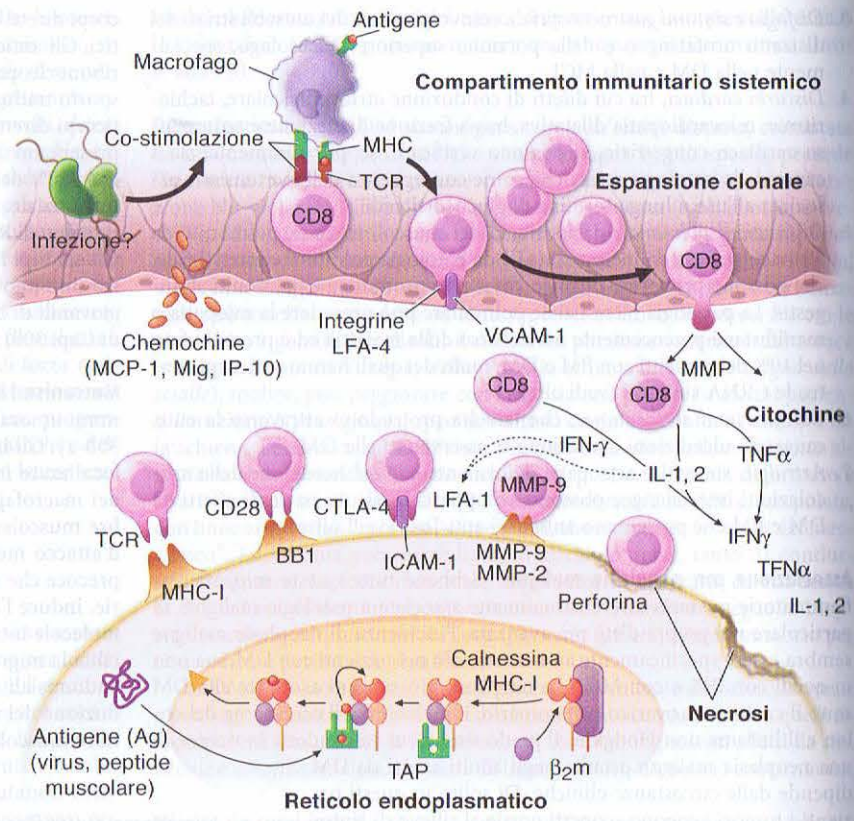


FIGURA 383-2 Meccanismo cellulo-mediato del danno muscolare nella polimiosite (PM) e nella miosite da corpi inclusi (MCI). Le cellule CD8 antigene-specifiche si espandono in periferia, attraversano la barriera endoteliale e si legano direttamente alle fibre muscolari attraverso i recettori delle cellule T (TCR), che riconoscono le molecole MHC-I espresse in maniera aberrante. L'incontro delle molecole co-stimolatorie (BB1 e ICOSL) con i loro ligandi (CD28, CTLA-4 e ICOS), unitamente a ICAM-1/LFA-1, stabilizza l'interazione fra CD8 e fibre muscolari. Le metalloproteinasi della matrice (MMP) facilitano la migrazione delle cellule T e il loro attacco alla superficie muscolare. La necrosi delle fibre muscolari si verifica mediante l'azione dei granuli di perforina rilasciati dalle cellule T autoaggressive. Un effetto miocitotossico diretto, esercitato dalle citochine interferone (IFN) γ, interleuchina (IL) 1 o fattore di necrosi tumorale (TNF) α, può anch'esso svolgere un ruolo. La morte della fibra muscolare è mediata dalla necrosi. Le molecole MHC di classe I consistono in una catena pesante e in una leggera [β_2-microglobulina (β_2M)] che formano un complesso con un peptide antigenico trasportato all'interno del reticolo endoplasmatico dalle proteine TAP (vedi Cap. 309).

Ruolo dei fattori non immunitari nella miosite da corpi inclusi Nella MCI la presenza di vacuoli, insieme a depositi di β-amiloide all'interno delle fibre muscolari vacuolate e di mitocondri anomali con fibre citocromo-ossidasi negative, suggerisce che oltre alla componente autoimmune è presente anche un processo degenerativo. Analogamente alla malattia di Alzheimer, i depositi di amiloide nella MCI sono immunoreattivi contro la proteina precursore dell'amiloide (*amyloid precursor protein*, APP), la chimotripsina, l'apoliporoteina E e la proteina tau fosforilata, ma non è chiaro se questi depositi siano direttamente patogenetici o rappresentino un fenomeno secondario. Lo stesso vale per le anomalie mitocondriali, che possono essere secondarie all'invecchiamento oppure rappresentare un effetto concomitante alla sovraregolazione delle citochine. L'espressione di citochine e la sovraregolazione delle molecole MHC di classe I può causare una risposta di stress da parte del reticolo endoplasmatico, che determina l'accumulo intracellulare di glicoproteine a conformazione alterata e l'attivazione del fattore nucleare κB (NFκB), che porta a un'ulteriore attivazione citochinica.

Associazione con le infezioni virali e ruolo dei retrovirus Alcuni virus, fra cui i coxsackie, i virus influenzali, i paramyxovirus, il virus della parotite, il citomegalovirus e il virus di Epstein-Barr, sono stati indirettamente associati alle miositi. Per quanto riguarda i virus coxsackie, è stato proposto un meccanismo di miosite autoimmune innescato da un mimetismo molecolare, a causa dell'omologia strutturale fra l'istidil-transfer RNA sintetasi, che è il bersaglio degli anticorpi anti-Jo-1 (vedi sopra), e l'RNA genomico di un picornavirus animale, il virus dell'encefalomiocardite. In realtà alcune indagini sensibili eseguite con la tecnica della reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) hanno ripetutamente mancato di confermare la presenza di questi virus nelle biopsie muscolari.

La più stretta associazione tra PM e MCI e infezione virale è con i retrovirus. Alcuni soggetti con infezione da HIV o da virus linfotropico delle cellule T umane di tipo 1 (HTLV-1) sviluppano PM o MCI; una malattia analoga è stata descritta in primati non umani con infezione da virus dell'immunodeficienza dei primati (SIV). Negli esseri umani si può sviluppare una miopatia infiammatoria come manifestazione iniziale dell'infezione retrovirale, oppure una miosite può comparire più tardivamente nel decorso della malattia. Antigeni retrovirali sono stati rinvenuti solo occasionalmente nei macrofagi endomisiali e non all'interno delle fibre muscolari stesse, il che suggerisce che non si verificano né un'infezione persistente né una replicazione virale all'interno del muscolo. I rilievi istologici sono identici a quelli dei soggetti con PM o MCI, negativi per infezione retrovirale. Questa patologia va distinta dalla miopatia tossica correlata alla terapia a lungo termine con AZT, caratterizzata da affaticamento, mialgia, lieve ipostenia muscolare e lieve aumento della creatinchinasi (CK). La miopatia indotta da AZT, che generalmente migliora con la sospensione del farmaco, è una patologia mitocondriale caratterizzata istologicamente da fibre "ragged-red". L'AZT inibisce la γ-DNA polimerasi, un enzima che si ritrova solamente nella matrice mitocondriale.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Il quadro clinico costituito dalla tipica eruzione cutanea e da un'ipostenia prossimale o diffusa riconosce poche altre cause oltre alla DM, anche se un'ipostenia prossimale in assenza di coinvolgimento cutaneo può essere dovuta a molte altre condizioni diverse dalla PM o dalla MCI.

Ipostenia subacuta o cronica progressiva L'ipostenia subacuta può essere dovuta a denervazione, come accade in caso di atrofie muscolari spinali o di sclerosi laterale amiotrofica (vedi Cap. 369). Oltre al deficit di forza muscolare, sono utili per la diagnosi anche la presenza di segni del motoneurone superiore (nella sclerosi laterale amiotrofica) e i segni di denervazione all'EMG. Le distrofie muscolari (vedi Cap. 382) vanno anch'esse prese in considerazione, sebbene queste patologie solitamente si sviluppino nell'arco di anni piuttosto che di settimane o mesi e raramente esordiscano dopo l'età di 30 anni. Può risultare difficile, anche con una biopsia muscolare, distinguere una PM cronica da una distrofia muscolare rapidamente progressiva. Ciò è particolarmente vero nel caso della distrofia facio-scapolo-omerale, della miopatia da disferlina e delle distrofinopatie nelle quali si rinviene un infil-

trato infiammatorio nelle fasi precoci della malattia. Nei casi dubbi è opportuna l'instaurazione di una terapia adeguata con glucocorticoidi e vanno condotti test genetici per escludere una distrofia muscolare. L'individuazione di lesioni MHC/CD8 mediante la biopsia muscolare è utile nell'identificare i casi di PM. Alcune miopatie metaboliche, fra le quali la malattia da accumulo di glicogeno da deficit di miofosforilasi o di maltasi acida, le miopatie da accumulo di lipidi da deficit di carnitina e le malattie mitocondriali, si manifestano con ipostenia, spesso associata ad altri segni clinici caratteristici; la diagnosi si basa sugli esami istochimici e biochimici eseguiti sul campione bioptico. Le miopatie endocrine, come quelle dovute a ipercorticosteroidismo, iper- e ipotiroidismo o iper- e ipoparatiroidismo, necessitano di adeguate indagini di laboratorio per la definizione diagnostica. L'ipotrofia muscolare in pazienti affetti da una neoplasia può essere dovuta a non uso del muscolo, a cachessia o, raramente, a una neuromiopatia paraneoplastica (vedi Cap. 97).

Le malattie della giunzione neuromuscolare, fra cui la miastenia gravis e la sindrome miastenica di Lambert-Eaton, causano debolezza con esauribilità che colpisce i muscoli oculari e altri muscoli cranici (vedi Cap. 381). La stimolazione ripetitiva del nervo e l'elettromiografia (EMG) della singola fibra sono d'aiuto nella diagnosi.

Deficit di forza acuto In questi casi le cause possibili sono: una neuropatia acuta, come nella sindrome di Guillain-Barré (vedi Cap. 380), una mielite trasversa (vedi Cap. 372), una neurotossina (vedi Cap. 382) o un'infezione virale come la poliomielite o l'infezione da West Nile virus (vedi Cap. 376). Quando il deficit acuto di forza si associa a crampi muscolari dolorosi, rabdomiolisi e mioglobinuria, può trattarsi di una patologia metabolica come il deficit di miofosforilasi o di carnitina palmitoiltrasferasi (vedi Cap. 376). Le infezioni virali acute possono causare sindromi analoghe. Diversi parassiti, come i protozoi (*Toxoplasama, Tripanosoma*), i cestodi (cisticercosi) e i nematodi (trichinosi) inducono una miopatia infiammatoria focale o diffusa, nota come *polimiosite parassitaria*. Lo *Staphylococcus aureus*, la *Yersinia*, lo streptococco o altri batteri anaerobi provocano una miosite suppurativa, nota come *polimiosite tropicale*, oppure *piomiosite*. La piomiosite, in precedenza di raro riscontro nei Paesi occidentali, attualmente si rileva occasionalmente in alcuni sporadici pazienti affetti da AIDS. Altri batteri, come *Borrelia burgdoferi* (malattia di Lyme) e *Legionella pneumophila* (malattia dei legionari), sono cause rare di miosite.

I pazienti affetti da paralisi periodica manifestano episodi ricorrenti di ipostenia muscolare acuta non dolorosa, sempre con esordio nell'infanzia. Gli alcolisti cronici possono sviluppare una miopatia dolorosa con mioglobinuria dopo un'ubriacatura. Un'ipostenia acuta non dolorosa con mioglobinuria può sviluppare durante una grave e protratta ipokaliemia, oppure in presenza di ipofosfatemia e ipomagnesiemia, di comune riscontro in soggetti alcolisti e nei pazienti alimentati per via parenterale con sondino naso-gastrico.

Miofascite Questa particolare tipologia di malattia infiammatoria che colpisce i muscoli e le fasce si presenta con mialgie diffuse, indurimento della cute, affaticabilità e ipostenia muscolare di grado lieve; è in genere presente un lieve incremento dei valori serici delle CK. La forma più comune è la miofascite eosinofila, caratterizzata da eosinofilia nel sangue periferico e infiltrati eosinofili nel tessuto dell'endomisio. In alcuni pazienti la miosite/fascite eosinofila si verifica in un contesto di infezioni parassitarie, vasculite, connettivite mista, sindrome da ipereosinofilia o esposizione a sostanze tossiche (per es., sindrome da olio tossico, L-triptofano contaminato) o in associazione con mutazioni del gene della calpaina. Un particolare sottogruppo di miofasciti è caratterizzato da profonda infiltrazione del tessuto connettivo perimuscolare da parte di strati di macrofagi positivi per l'acido periodico di Schiff e rare cellule T CD8 (miofascite macrofagica). Tale coinvolgimento istologico è focale e limitato alle sedi di precedenti vaccinazioni, che possono essere state eseguite mesi o anni prima. Questa patologia, che finora non è stata osservata al di fuori della Francia, è stata correlata al substrato utilizzato nelle preparazioni dei vaccini, contenente alluminio.

Miosite necrotizzante Si tratta di un'entità clinica sempre più riconosciuta, definita da specifiche caratteristiche, nonostante venga spesso considerata una forma di PM. Si presenta spesso in autunno o in inverno con un'ipostenia muscolare simmetrica a esordio acuto o subacuto; le CK sono tipicamente molto elevate. L'ipostenia può essere grave. Possono essere presenti una malattia interstiziale polmonare e una miocardiopatia. Questa malattia può svilupparsi dopo un'infezione virale o in associazione con un tumore maligno. Alcuni pazienti presentano anticorpi contro la particella di riconoscimento del segnale (*signal recognition particle*, SRP). La biopsia muscolare dimostra la presenza di fibre necrotiche infiltrate da macrofagi ma solo rari, se non addirittura assenti, infiltrati di cellule T. L'espressione muscolare di MHC-I è sovraregolata solo lievemente e in maniera focale. I capillari possono essere rigonfi, con ialinizzazione, ispessimento di parete e deposizione del complemento. Alcuni pazienti rispondono all'immunoterapia, mentre altri sono resistenti.

Miopatie indotte da farmaci La D-penicillamina e la procainamide possono causare una vera miosite che assomiglia alla PM e un'altra patologia simile alla DM è stata associata a preparazioni contaminate di L-triptofano. Come già detto, l'AZT provoca una miopatia mitocondriale. Altri farmaci possono indurre una miopatia tossica non infiammatoria, istologicamente distinta dalla DM, PM e MCI. Tra i farmaci implicati vi sono gli ipocolesterolemizzanti quali il clofibrato, la lovastatina, la simvastatina o la provastatina, in particolare quando associati alla ciclosporina e al gemfibrozil. La presenza di rabdomiolisi e mioglobinuria è stata raramente associata all'amfotericina B, all'acido ϵ-aminocaproico, alla fenfluramina, all'eroina e alla fenciclidina. Anche l'uso di amiodarone, clorochina, colchicina, carbimazolo, emetina, etretinato, sciroppo di ipecacuana, lassativi o liquirizia assunti cronicamente fino a causare ipokaliemia, glucocorticoidi e ormone della crescita è stato associato a miopatia. Alcuni agenti che danno luogo a blocco neuromuscolare, come il pancuronio in combinazione con glucocorticoidi, possono causare una miopatia acuta critica. È essenziale un'accurata anamnesi farmacologica nella diagnosi di queste miopatie da farmaci, che non necessitano di terapia immunosoppressiva.

"Debolezza" dovuta a dolore e dolenzia muscolare Un certo numero di condizioni, fra cui la *polimialgia reumatica* (vedi Cap. 319) e i disturbi di natura artritica delle articolazioni adiacenti, entrano nella diagnosi differenziale con le miopatie infiammatorie, anche se non causano una miosite. La biopsia muscolare è normale oppure mostra un'atrofia delle fibre di tipo II. I pazienti affetti da *fibrosite* e *fibromialgia* (vedi Cap. 329) riferiscono una dolorabilità muscolare focale o diffusa, affaticamento e dolore, che talvolta è scarsamente distinguibile dal dolore articolare. Alcuni pazienti, a ogni modo, presentano dolorabilità muscolare, dolore muscolare durante i movimenti e segni suggestivi di connettivite, come aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES) e della proteina C-reattiva (PCR), anticorpi antinucleari o fattore reumatoide, insieme a un modesto incremento dei valori sierici delle CK e delle aldolasi. È presente un quadro di ipostenia "cedevole", con difficoltà a sostenere lo sforzo, ma non debolezza muscolare vera e propria. La biopsia muscolare è in genere normale o aspecifica. Molti di questi pazienti mostrano una certa risposta ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o ai glucocorticoidi, sebbene la maggior parte continui a riferire una sintomatologia insidiosa. Una fascite a decorso subdolo si può manifestare nel corso di una connettivite scarsamente definita, e questi pazienti non dovrebbero essere etichettati come affetti da una malattia psicosomatica. La *sindrome da affaticamento cronico*, che può seguire un'infezione virale, esordisce con fatica debilitante, febbre, mal di gola, linfoadenopatia dolorosa, mialgia, artralgia, disturbi del sonno e cefalea (vedi Cap. 384). Questi pazienti non presentano ipostenia e la biopsia muscolare è normale.

DIAGNOSI

Il sospetto clinico di PM, DM o MCI è confermato dal dosaggio degli enzimi muscolari sierici, dall'EMG e dalla biopsia muscolare (Tab. 383-2).

L'enzima più sensibile è la CK, che nei momenti di attività della malattia può essere elevata anche di 50 volte. Sebbene i livelli di CK solitamente siano correlati all'attività di malattia, essi possono essere normali in alcuni pazienti con MCI o DM in fase attiva, specialmente se associata a una connettivopatia. Unitamente alla CK, anche le transaminasi glutammico-ossalacetica (GOT/AST) e glutammico-piruvica (GPT/ALT), la lattico deidrogenasi (LDH) e l'aldolasi possono essere elevate.

L'EMG ad ago del reclutamento volontario mostra potenziali di unità motoria di breve durata e bassa ampiezza (potenziali "miopatici"), mentre a riposo si osservano un aumento dell'attività spontanea con fibrillazioni, scariche ripetute complesse e onde appuntite positive. Nella MCI si registra spesso, con l'EMG ad ago del reclutamento volontario, un quadro misto di potenziali di unità motoria polifasici di breve durata insieme ad altri di lunga durata. Tali rilievi all'EMG non sono diagnostici di una miopatia infiammatoria, ma sono utili nell'identificare la presenza di una miopatia cronica o attiva e nell'escludere disturbi neurogeni.

La risonanza magnetica (RM) non viene utilizzata di routine per la diagnosi di PM, DM o MCI, ma talvolta può essere d'aiuto nella scelta della sede della biopsia muscolare.

TABELLA 383-2 CRITERI PER LA DIAGNOSI DI MIOPATIA INFIAMMATORIA

Criteri	Polimiosite: Accertata	Polimiosite: Probabile	Dermatomiosite	Miosite da corpi inclusi
Deficit di forza miopatico[a]	Sì	Sì	Sì[b]	Sì; esordio lento, coinvolgimento precoce dei muscoli distali, frequenti cadute
Rilievi elettromiografici	Miopatici	Miopatici	Miopatici	Miopatici con potenziali misti
Enzimi muscolari	Elevati (fino a 50 volte)	Elevati (fino a 50 volte)	Elevati (fino a 50 volte) o normali	Elevati (fino a 10 volte) o normali
Biopsia muscolare[c]	Infiammazione "primaria" con complessi CD8/MHC-I e assenza di vacuoli	Espressione ubiquitaria di MHC-I, ma minima infiammazione e assenza di vacuoli[d]	Infiltrati perifascicolari, perimisiali o perivascolari; atrofia perifascicolare	Infiammazione primaria con complessi CD8/MHC-I; fibre vacuolate con depositi di β-amiloide; fibre citocromo-ossigenasi negative; segni di miopatia cronica[e]
Eruzione cutanea o calcinosi	Assente	Assente	Presente[f]	Assente

[a] L'ipostenia miopatica, che colpisce i muscoli prossimali più di quelli distali e risparmia i muscoli oculari e facciali, è caratterizzata da esordio subacuto (settimane o mesi) e rapida progressione in pazienti con anamnesi negativa per patologie neuromuscolari familiari, malattie endocrine, esposizione a farmaci o sostanze miotossiche e che non presentano malattie muscolari di natura biochimica (escluse sulla base dei rilievi bioptici).

[b] In alcuni casi con eruzione tipica, la forza muscolare è apparentemente normale (*dermatomiositis sine miositis*); all'esordio della malattia questi pazienti spesso manifestano facile affaticamento e ridotta resistenza allo sforzo. Un attento esame muscolare può evidenziare una lieve ipostenia.

[c] Vedi il testo per ulteriori dettagli.

[d] Un tentativo adeguato con prednisone o altri farmaci immunosoppressori è giustificato nei casi di malattia probabile. Se alla valutazione retrospettiva non si rileva una risposta alla terapia, va considerata la possibilità di un'ulteriore biopsia muscolare per escludere altre patologie o una possibile evoluzione verso la miosite da corpi inclusi.

[e] Se il campione bioptico muscolare non contiene fibre vacuolate ma mostra segni di miopatia cronica con fibre ipertrofiche, infiammazione primaria con complessi CD8/MHC-I e fibre citocromo-ossigenasi negative, la diagnosi più probabile è miosite da corpi inclusi.

[f] Se l'eruzione è assente ma i rilievi bioptici sono caratteristici della dermatomiosite, la diagnosi di DM è probabile.

La biopsia muscolare è l'esame dirimente nella diagnosi di miopatia infiammatoria e nell'esclusione di altre patologie neuromuscolari. L'infiammazione è il segno istologico cardine in queste patologie, anche se alcune caratteristiche addizionali sono tipiche di ogni sottotipo (Figg. 383-3, 383-4 e 383-5).

Nella PM l'infiammazione è un evento *primario*, termine che sta a indicare che gli infiltrati di cellule T, localizzati primariamente all'interno dei fascicoli muscolari (nell'endomisio), circondano fibre muscolari sane e provocano fagocitosi e necrosi (Fig. 383-3). La molecola MHC-I è espressa ubiquitariamente sul sarcolemma, persino in fibre che non sono invase dalle cellule CD8+. La lesione indotta da CD8/MHC-I è attualmente fondamentale per confermare o stabilire la diagnosi e per escludere altre patologie con infiammazione secondaria e non specifica. Quando la patologia diventa cronica, si osserva un aumento del tessuto connettivo che spesso reagisce positivamente con la fosfatasi alcalina.

Nella DM l'infiammazione dell'endomisio è prevalentemente vascolare a livello dei setti interfascicolari e attorno, piuttosto che all'interno, ai fasci muscolari (Fig. 383-4). I vasi intramuscolari mostrano un'iperplasia endoteliale con profili tubuloreticolari, trombi di fibrina e obliterazione dei capillari. Le fibre muscolari vanno incontro a necrosi, degenerazione e fagocitosi, spesso in gruppi che coinvolgono una porzione di un fascicolo muscolare a forma di cuneo oppure alla periferia del fascicolo stesso, a causa di microinfarti muscolari; il risultato è un'atrofia perifascicolare, caratterizzata da 2-10 strati di fibre atrofiche alla periferia dei fascicoli. La presenza di atrofia perifascicolare è un reperto che consente di porre diagnosi di DM *anche in assenza di infiammazione*.

Nella MCI (Fig. 383-5) si osservano i seguenti reperti: infiammazione dell'endomisio, con cellule T che invadono le fibre muscolari non vacuolate che esprimono MHC-I; depositi di granuli basofili attorno al bordo di vacuoli fenestrati (vacuoli bordati); perdita di fibre, che vengono rimpiazzate da grasso e tessuto connettivo e presenza di fibre ipertrofiche o fibre angolate o circolari; inclusioni citoplasmatiche eosinofile; mitocondri anomali, caratterizzati dalla presenze di fibre ragged-red o fibre negative per la citocromo-ossidasi; depositi di amiloide all'interno o in prossimità dei vacuoli; inclusioni filamentose, osservabili al microscopio elettronico, in prossimità dei vacuoli bordati.

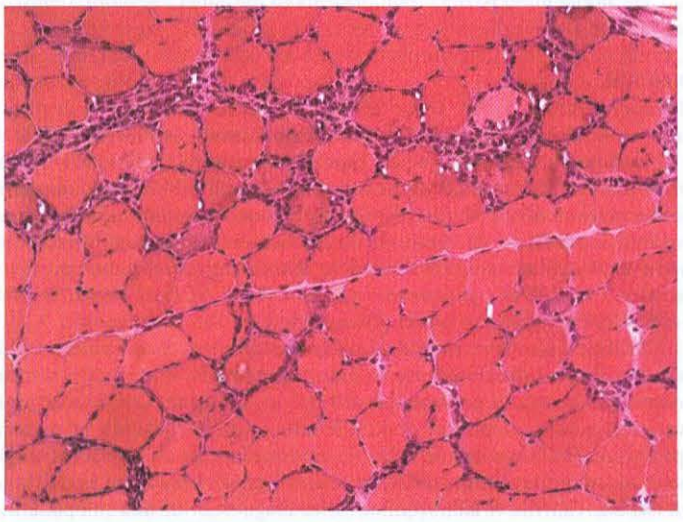


FIGURA 383-3 Sezione di biopsia muscolare di un paziente affetto da polimiosite. Si osservano focolai infiammatori sparsi, con linfociti che invadono o circondano le fibre muscolari. Da notare l'assenza delle caratteristiche miopatiche croniche (aumento del tessuto connettivo, fibre atrofiche o ipertrofiche) che si osservano, invece, nella miosite da corpi inclusi.

T MIOPATIE INFIAMMATORIE

La terapia è volta a incrementare la forza muscolare, migliorando le funzioni nelle attività della vita quotidiana, e alleviare le manifestazioni extramuscolari (eruzione, disfagia, dispnea, febbre). Con il miglioramento della forza, si ha una concomitante riduzione dei livelli sierici di CK, anche se il contrario non sempre è vero. Sfortunatamente vi è una tendenza comune a "inseguire" o a trattare i livelli di CK piuttosto che la debolezza muscolare, una pratica che ha condotto all'uso protratto e non necessario di farmaci immunosoppressori e a un'erronea valutazione della loro efficacia. È sensata l'interruzione di questi farmaci se, dopo un periodo adeguato, non si osserva un miglioramento oggettivo della forza muscolare, indipendentemente dalla riduzione o meno dei livelli di CK. I farmaci utilizzati nel trattamento della PM e della DM sono elencati di seguito.

1. *Glucocorticoidi.* Il prednisone per os costituisce la terapia iniziale di scelta; un'insufficiente efficacia e gli effetti collaterali determinano la scelta even-

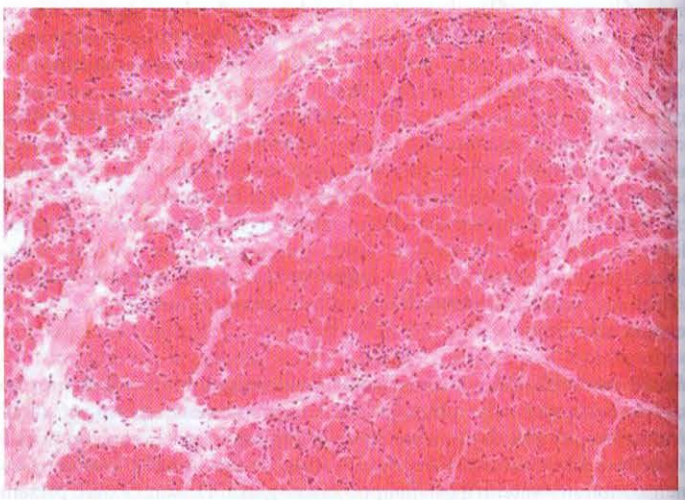
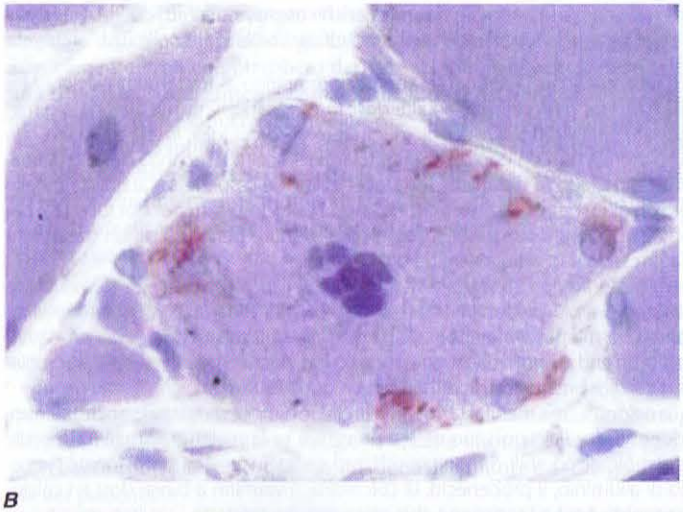


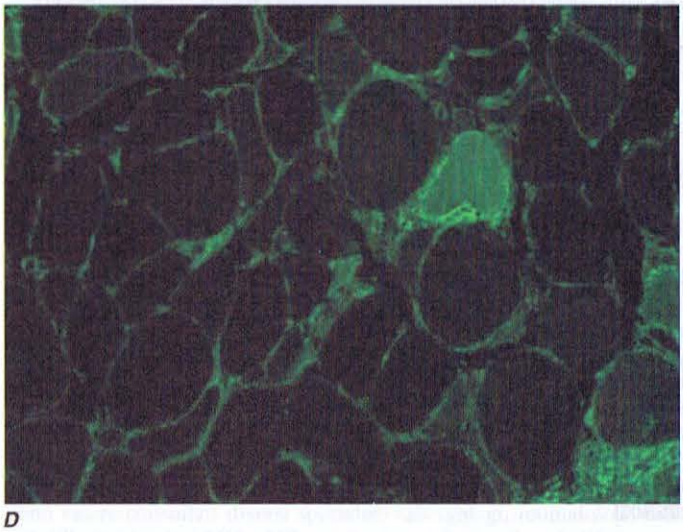
FIGURA 383-4 Sezione di biopsia muscolare di un paziente affetto da dermatomiosite. Si osserva atrofia delle fibre alla periferia del fascio muscolare (atrofia perifascicolare).

A



B

C



D

FIGURA 383-5 Sezione di biopsia muscolare di un paziente affetto da miosite a corpi inclusi. Si osservano le caratteristiche tipiche di questa miopatia. ***A.*** Vacuoli con infiltrati linfocitari che circondano fibre non vacuolate o necrotiche. ***B.*** Piccoli depositi endomisiali di amiloide visualizzati con cristal violetto. ***C.*** Fibre negative per la citocromo ossidasi, indicative di una disfunzione mitocondriale. ***D.*** Espressione ubiquitaria di MHC-I alla periferia di tutte le fibre.

tuale di farmaci immunosoppressori più potenti. Il prednisone ad alte dosi, almeno 1 mg/kg/die, viene iniziato il più precocemente possibile. Dopo 3-4 settimane, il prednisone viene ridotto lentamente nell'arco di 10 settimane fino a 1 mg/kg a giorni alterni; quindi, se è efficace e non vi sono gravi effetti collaterali, la dose viene ulteriormente ridotta di 5-10 mg ogni 3-4 settimane, fino alla minima dose efficace nel controllo dei sintomi. L'efficacia del prednisone è evidenziata da un aumento oggettivo di forza muscolare e di capacità nelle attività quotidiane, che quasi sempre si raggiunge al terzo mese di terapia. Una sensazione di aumento di energia o una riduzione dei livelli di CK in assenza di un concomitante aumento della forza muscolare non costituiscono segni affidabili di un miglioramento. Se il prednisone non porta a segni oggettivi di miglioramento dopo circa 3 mesi di terapia ad alte dosi, la malattia probabilmente non risponde al farmaco, la cui riduzione va accelerata in concomitanza con l'introduzione di un altro farmaco immunosoppressore. Sebbene non siano stati condotti studi controllati, quasi tutti i pazienti con PM o DM vera rispondono ai glucocorticoidi *in una certa misura e per un certo periodo*; in generale la DM risponde meglio della PM.

L'uso a lungo termine di prednisone può aumentare la debolezza, in presenza o meno di livelli aumentati di CK: questo effetto è noto come *miopatia da steroidi*. In un paziente che in precedenza ha risposto ad alte dosi di prednisone, un nuovo aumento della debolezza può essere correlato alla miopatia da steroidi oppure alla ripresa di attività della malattia, che può rispondere a una dose superiore di glucocorticoidi oppure che è diventata resistente a questi. In queste circostanze la decisione di aumentare o di diminuire la dose di prednisone può essere influenzata dalla revisione dell'anamnesi del paziente riguardo alla forza muscolare (in particolare per gli aspetti relativi alla mobilità), dai livelli sierici di CK e dai cambiamenti di terapia nei 2 mesi precedenti. Nei casi dubbi la dose di prednisone può essere progressivamente aumentata o ridotta in maniera arbitraria; la causa della debolezza di solito si rende manifesta in 2-8 settimane.

2. *Altri farmaci immunosoppressori.* Circa il 75% dei pazienti necessita alla fine di un trattamento aggiuntivo. Questo viene generalmente iniziato quando: il paziente non risponde adeguatamente ai glucocorticoidi dopo un tentativo di 3 mesi; il paziente diviene resistente alla terapia con glucocorticoidi; compaiono effetti collaterali correlati alla terapia steroidea; ripetuti tentativi di riduzione della dose di prednisone sfociano in una ripresa di malattia; si sviluppa una malattia rapidamente progressiva con ipostenia grave ed evolutiva e insufficienza respiratoria.

I seguenti agenti terapeutici vengono comunemente utilizzati, quantunque non siano stati valutati in studi controllati: 1) *azatioprina*: è ben tollerata, ha pochi effetti collaterali, sembra essere efficace tanto quanto altri farmaci nella terapia a lungo termine. La dose massima è 3 mg/kg/die; 2) *metotrexato*: inizia ad agire più rapidamente rispetto all'azatioprina. Si assume per os, iniziando con 7,5 mg/settimana per le prime 3 settimane (2,5 mg ogni 12 ore per 3 dosi), con un aumento graduale di 2,5 mg/settimana fino a un totale di 25 mg/settimana. Un raro effetto collaterale è la polmonite da metotrexato, che può essere difficile da distinguere dalla pneumopatia interstiziale della miopatia primitiva associata ad anticorpi anti-Jo-1 (descritta in precedenza); 3) *micofenolato mofetil*: presenta anch'esso un inizio d'azione più rapido rispetto all'azatioprina. A dosi fino a 2,5 mg/die è ben tollerato e sembra promettente per l'impiego a lungo termine; 4) anticorpo monoclonale anti-CD20 (*rituximab*): si è dimostrato di beneficio in pazienti affetti da DM in uno studio non controllato di piccole dimensioni; 5) *ciclosporina*: apporta benefici di lieve entità e incostanti; 6) *ciclofosfamide* (0,5-1 g e.v. al mese per 6 mesi): ha un'efficacia limitata e una significativa tossicità; 7) tacrolimus (precedentemente conosciuto come FK506): ha dimostrato efficacia in alcuni casi difficili di PM.

3. *Immunomodulanti.* In uno studio controllato su pazienti con DM refrattaria, la somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa (IgEV) ha dimostrato di esercitare effetti positivi non solo sulla forza e sull'eruzione cutanea, ma anche sulla patologia immune sottostante. Il beneficio è generalmente di breve durata (al massimo 8 settimane); sono necessarie infusioni ripetute ogni 6-8 settimane per mantenere il miglioramento. Per ogni ciclo è indicata una dose di 2 g/kg nell'arco di 2-5 giorni. Dati non controllati suggeriscono che

le IgEV possano apportare benefici anche ai pazienti affetti da PM. Né la plasmaferesi né la leucaferesi sembrano efficaci nella PM e nella DM.

È raccomandato il seguente approccio empirico al trattamento della PM e della DM: *fase 1*: prednisone ad alte dosi; *fase 2*: azatioprina, micofelonato o metotrexato per l'effetto di risparmio degli steroidi; *fase 3*: IgEV; *fase 4*: tentativo, con cauto ottimismo, con uno dei seguenti farmaci, scelto a seconda dell'età del paziente, del grado di disabilità, della tollerabilità, dell'esperienza acquisita e dello stato di salute generale: rituximab, ciclosporina, ciclofosfamide o tacrolimus. I pazienti con pneumopatia interstiziale possono trarre beneficio da un trattamento aggressivo con ciclofosfamide o tacrolimus.

Un paziente con sospetta PM che non ha risposto a nessuna forma di immunoterapia, più probabilmente è affetto da MCI o da un'altra malattia, solitamente una miopatia metabolica, una distrofia muscolare, una miopatia da farmaci o un'endocrinopatia. In questi casi è indicato ripetere la biopsia muscolare e ricercare un'altra causa di miopatia.

La *calcinosi*, una manifestazione della DM, è difficile da trattare, anche se nuovi depositi di calcio possono essere prevenuti se la malattia primitiva risponde alle terapie disponibili. Sono stati utilizzati senza successo i bisfosfonati, l'idrossido di alluminio, il probenecid, la colchicina, il warfarin a basse dosi e i calcioantagonisti. Anche l'escissione chirurgica non ha prodotto i risultati sperati.

La MCI è solitamente resistente alle terapie immunosoppressive. Spesso si effettua un tentativo per alcuni mesi con prednisone, unitamente ad azatioprina o metotrexato, nei pazienti con diagnosi recente, ma i risultati generalmente non sono soddisfacenti. Poiché sporadici pazienti possono sentirsi soggettivamente più deboli dopo la sospensione dei farmaci, alcuni specialisti preferiscono mantenere il paziente in terapia con basse dosi (prednisone a giorni alterni o metotrexato una volta alla settimana) nel tentativo di rallentare la progressione della malattia, anche se non vi sono prove oggettive o studi clinici controllati che avvalorino questa pratica. In due studi controllati con le IgEV è stato dimostrato un minimo beneficio in circa il 30% dei pazienti con MCI; tuttavia, il guadagno in termini di forza non era di grado sufficiente a giustificare l'uso di routine di questi farmaci. Un altro trial che associava l'uso di IgEV con prednisone non ha avuto esito positivo. Malgrado questi risultati deludenti, molti specialisti ritengono che un tentativo di 2-3 mesi con le IgEV sia ragionevole in pazienti affetti da MCI che manifestano una progressione rapida dell'ipostenia o che presentano episodi di aspirazione con soffocamento dovuti al peggioramento della disfagia.

PROGNOSI

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con PM e DM in terapia è all'incirca del 95% e quella a 10 anni dell'84%. La morte sopravviene solitamente per complicanze polmonari, cardiache o sistemiche. I pazienti con esordio in forma grave, quelli trattati con grande ritardo, i soggetti con disfagia o difficoltà respiratorie e i pazienti anziani o con neoplasia associata presentano una prognosi peggiore. La DM risponde meglio della PM alla terapia e, di conseguenza, è associata a una prognosi migliore. Molti pazienti migliorano con la terapia e molti presentano una piena ripresa funzionale, che viene prolungata dalla terapia di mantenimento. Nel 30% dei pazienti può residuare un certo grado di ipostenia; le ricadute sono possibili in qualunque momento.

La MCI ha la prognosi meno favorevole di tutte le miopatie infiammatorie. La maggior parte dei pazienti necessita di ausili quali stampelle, dembulatori o sedie a rotelle entro 5-10 anni dall'esordio. In generale, quanto più l'età d'esordio della MCI è avanzata, tanto più rapido è il decorso.

BIBLIOGRAFIA

ASKANAS V et al: Inclusion-body myositis: Clinical and pathologic aspects, and basic research potentially relevant to treatment. Neurology 24:66(Suppl 1), 2006

DALAKAS MC: Signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. Nat Clin Pract Rheumatol 2:219, 2006

——— et al: Inclusion body myositis with human immunodeficiency virus infection: Four cases with clonal expansion of viral-specific T cells. Ann Neurol 61:466, 2007

———: Sporadic inclusion body myositis: Diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. Nat Clin Pract Neurol 2:437, 2006

———, HOHLFELD R: Polymyositis and dermatomyositis. Lancet 362:971, 2003

ENGEL AG, HOHLFELD R: The polymyositis and dermatomyositis syndromes, in *Myology*, 3d ed, AG Engel, C Franzini-Armstrong (eds). New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1321–1366

HILTON-JONES D: Inflammatory myopathies. Curr Opin Neurol 14:591, 2001

MARIE I et al: Polymyositis and dermatomyositis: Short term and long term outcome and predictive factors of prognosis. J Rheumatol 28:2230, 2001

MASTAGLIA FL: Inflammatory myopathies: Clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Muscle Nerve 27:407, 2003

MIKOL J, ENGEL AG: Inclusion body myositis, in: *Myology*, 3d ed, AG Engel, C Franzini-Armstrong (eds). New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1367–1388

SONTHEIMER RD: Dermatomyositis: An overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. Dermatol Clin 20:387, 2002

SEZIONE 4 SINDROME DA AFFATICAMENTO CRONICO

384 Sindrome da affaticamento cronico

Stephen E. Straus*

DEFINIZIONE

Il termine *sindrome da affaticamento cronico* indica un'affezione caratterizzata da senso di fatica debilitante e da una varietà di disturbi associati, di tipo fisico, costituzionale e neuropsicologico (Tab. 384-1). Non si tratta di una nuova sindrome; i pazienti oggi considerati affetti da sindrome da affaticamento cronico in passato vennero probabilmente etichettati con diagnosi come ipocondria, neuroastenia, sindrome da sforzo, brucellosi cronica, neuromiastenia, encefalomielite mialgica, ipoglicemia, sindrome da ipersensibilità a prodotti chimici multipli, candidosi cronica, mononucleosi cronica, infezione cronica da virus di Epstein-Barr e sindrome da affaticamento postvirale. Un sottogruppo di veterani malati di campagne militari è risultato affetto da sindrome da affaticamento cronico. Per scopi di ricerca, i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) degli Stati Uniti hanno elaborato criteri diagnostici basati prevalentemente sui sintomi e sull'esclusione di altre patologie (Tab. 384-2).

* Deceduto.

TABELLA 384-1 SINTOMI SPECIFICI DESCRITTI DAI PAZIENTI CON SINDROME DA AFFATICAMENTO CRONICO

Sintomo	Percentuale
Affaticamento	100
Difficoltà di concentrazione	90
Cefalea	90
Gola secca	85
Linfonodi dolenti	80
Mialgie	80
Artralgie	75
Febbricola	75
Insonnia	70
Problemi psichiatrici	65
Allergie	55
Crampi addominali	40
Perdita di peso	20
Eruzioni cutanee	10
Polso rapido	10
Aumento di peso	5
Dolore toracico	5
Sudorazioni notturne	5

Fonte: S.E. Straus, *J Infect Diseases* 157:405, 1988; riproduzione autorizzata.

TABELLA 384-2 CRITERI CDC[a] PER LA DIAGNOSI DI SINDROME DA AFFATICAMENTO CRONICO

Un caso di sindrome da affaticamento cronico è definito dalla presenza di:

1. Fatica persistente o ricorrente valutata clinicamente e di natura non chiara, insorta per la prima volta o a esordio databile, non secondaria a esercizio fisico in corso, non alleviata dal riposo e che comporta una significativa riduzione dei livelli di attività lavorativa, di studio, sociale o personale, *più*
2. Almeno quattro dei sintomi elencati di seguito, che persistono o ricorrono nell'arco di 6 mesi consecutivi di malattia e che non erano presenti prima dell'esordio della patologia:
   - deficit soggettivo della memoria recente o della concentrazione
   - faringodinia
   - linfonodi cervicali o ascellari dolenti
   - dolenzia muscolare
   - dolori articolari multipli senza arrossamento o gonfiore
   - cefalea con nuove caratteristiche o diversa intensità
   - scarso ristoro dal sonno
   - malessere di durata ≥ 24 ore dopo esercizio

Nota: [a] Centers for Disease Control and Prevention.
Fonte: K Fukuda et al., *Ann Intern Med*, 121:953, 1994; con modifiche, riproduzione autorizzata.

EPIDEMIOLOGIA

I pazienti con sindrome da affaticamento cronico sono più spesso di sesso femminile (rapporto 2:1) e di età compresa fra i 25 ed i 45 anni, anche se sono stati descritti casi giovanili, così come nell'età media.

Sono stati riscontrati casi in molti Paesi sviluppati; la maggior parte si è presentata in modo sporadico, ma sono stati riportati molti focolai epidemici. Le più note fra queste "epidemie" si sono verificate al Los Angeles County Hospital nel 1934, ad Akureyri, in Islanda, nel 1948, al Royal Free Hospital di Londra nel 1955, e a Incline Village, nel Nevada, nel 1985. In ogni caso, non è mai stata identificata alcuna causa infettiva o ambientale comune nel corso di questi episodi.

La prevalenza della sindrome da affaticamento cronico è difficile da determinare in quanto la sua stima dipende dai criteri diagnostici e dai metodi di studio. L'affaticamento cronico è di per se stesso un sintomo ubiquitario, presente in almeno il 20% dei soggetti che fanno riferimento a qualsiasi ambulatorio internistico; la sindrome da affaticamento cronico è assai meno comune. Secondo alcuni studi, negli Stati Uniti circa 100-300 soggetti su 100000 soddisfano i criteri elaborati dai CDC per la diagnosi di sindrome da affaticamento cronico.

PATOGENESI

I diversi nomi proposti per questa sindrome riflettono le ipotesi ugualmente numerose e controverse circa la sua eziologia. Numerose tematiche comuni sottendono i tentativi di comprendere questo disturbo: 1) è spesso postinfettivo; 2) è associato a lievi anomalie immunologiche e a un comportamento di tipo sedentario durante l'infanzia; 3) è comunemente accompagnato da alterazioni neuropsicologiche, preoccupazioni incentrate su tematiche somatiche e/o depressione.

Negli ultimi 25 anni molti studi hanno cercato di mettere in relazione la sindrome da affaticamento cronico con infezioni acute e/o persistenti da virus di Ebstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), herpes virus umano di tipo 6, retrovirus, enterovirus, *Candida albicans*, *Mycoplasma* spp. o *Coxiella burnetii* e altri patogeni microbici. Se confrontati con i dati ottenuti da soggetti di controllo di pari età, i titoli anticorpali contro alcuni microrganismi sono elevati nei pazienti affetti da questa sindrome. Comunque, le segnalazioni del ritrovamento di antigeni e acidi nucleici virali specifici in pazienti con sindrome da affaticamento cronico non sono state confermate. Uno studio effettuato nel Regno Unito non è stato in grado di individuare alcuna associazione fra infezioni acute e conseguente affaticamento prolungato. Nel corso di un'altra indagine si è riscontrato che l'affaticamento cronico non si sviluppava in seguito a infezioni tipiche delle vie respiratorie superiori, ma si manifestava in alcuni individui reduci da mononucleosi infettiva. Quindi, nonostante la correlazione fra infezioni pregresse e sindrome da affaticamento cronico, una patogenesi microbica diretta non è ancora stata provata e appare improbabile.

Nella sindrome da affaticamento cronico sono state descritte alterazioni di numerosi parametri immunitari, con significato funzionale incerto. Sono stati rilevati un modesto rialzo dei titoli di anticorpi antinucleari, una riduzione delle sottoclassi di immunoglobuline, un deficit della proliferazione dei linfociti indotta da mitogeni, una riduzione dell'attività delle cellule natural-killer, un disturbo della produzione di citochine, una variazione percentuale delle sottoclassi di linfociti. Nessuno di questi riscontri immunitari è presente nella maggior parte dei pazienti e neppure si rileva una correlazione con la gravità della sindrome. Un attento raffronto di gemelli monozigoti, di cui uno affetto e l'altro no, non ha evidenziato alcuna sostanziale differenza immunologica. In teoria, i sintomi della sindrome da affaticamento cronico potrebbero derivare da una produzione eccessiva di una citochina, come l'interleuchina-1, che induce astenia e altri sintomi simili alla sindrome influenzale; in ogni caso, mancano dati conclusivi a sostegno di questa ipotesi. Uno studio di popolazione recentemente condotto a Wichita, nel Kansas, ha evidenziato differenze nel profilo di espressione genica e nei polimorfismi di geni candidati tra i pazienti con sindrome da affaticamento cronico e i controlli; questi risultati sono controversi e attendono conferme.

In alcuni studi, ma non nei più recenti, i pazienti affetti da sindrome da affaticamento cronico manifestavano una sensibilità inusuale al mantenimento protratto della posizione eretta o al test del tavolo inclinato (*tilting*), con conseguente ipotensione e sincope, suggerendo così una forma di disautonomia.

In diversi studi controllati sono stati identificati disturbi della funzione ipotalamo-ipofisi-surrene, con qualche evidenza di normalizzazione nei pazienti in cui l'affaticamento si riduceva. Queste anomalie neuroendocrine potrebbero contribuire alla compromissione dell'umore e del senso di energia dei pazienti.*

Una depressione di grado lieve-moderato è presente in circa due terzi dei pazienti; è possibile che gran parte di queste depressioni sia di tipo reattivo, ma la prevalenza è superiore a quella riscontrabile in altre condizioni mediche croniche. Alcuni autori ritengono pertanto che la sindrome da affaticamento cronico sia un disturbo essenzialmente psichiatrico e che i vari disturbi neuroendocrini e immunitari compaiano solo secondariamente.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Nella sua forma tipica, la sindrome da affaticamento cronico compare improvvisamente in un soggetto precedentemente attivo: una malattia simil-influenzale, peraltro insignificante, o qualche altro stress acuto lascia il paziente in preda a un'insopportabile spossatezza. Altri sintomi come cefalea, mal di gola, dolenzia linfonodale, mialgie e artralgie e frequente febbricola fanno sorgere il sospetto di un'infezione e inducono il paziente a rivolgersi al medico. Nell'arco di settimane, nonostante le rassicurazioni sul fatto che "non si tratta di una patologia grave", i sintomi persistono e diventano evidenti altre caratteristiche della sindrome, come disturbi del sonno, difficoltà di concentrazione e depressione (Tab. 384-1).

A seconda dei sintomi dominanti e delle convinzioni del paziente, possono essere consultati diversi specialisti (allergologi, reumatologi, infettivologi, psichiatri, medici omeopati, terapeuti naturali o altri), spesso con risultati insoddisfacenti. Una volta che il quadro della malattia si sia stabilizzato, i singoli sintomi possono in parte fluttuare; molti pazienti riferiscono che intensi stress fisici o di altro tipo possono esacerbare i sintomi, compresi i disturbi cognitivi, sebbene alcuni recenti studi prospettici non abbiano confermato tale impressione.

La maggior parte dei pazienti, nonostante i sintomi, rimane in grado di assolvere gli abituali obblighi familiari, lavorativi e sociali; le attività libere da vincoli sono le prime a essere abbandonate. Alcuni soggetti si sentono incapaci di impegnarsi nel lavoro retribuito. Una minoranza di soggetti richiede aiuto nello svolgimento delle attività quotidiane elementari. Analisi dei costi condotte dai CDC hanno confermato che la sindrome da affaticamento cronico comporta riduzioni significative della produttività domestica e lavorativa.

Isolamento, penosa rassegnazione e frustrazione possono segnare il decorso avanzato della malattia. I pazienti possono mostrare collera nei confronti dei medici per il fallimento dei tentativi di riconoscimento o di risoluzione della propria condizione. Fortunatamente la sindrome da affaticamento cronico non tende a progredire; al contrario, molti pazienti vanno incontro a un graduale miglioramento e col tempo alcuni guariscono completamente.

DIAGNOSI

È necessario raccogliere un'anamnesi completa e accurata, eseguire un attento esame obiettivo e prescrivere adeguati esami di laboratorio per escludere altre cause alla base dei sintomi. Il riscontro di alterazioni significative depone fortemente a favore di altri processi patologici; nessun esame di laboratorio, per quanto esoterico o esotico, è in grado di confermare la diagnosi di questa condizione o di stimarne la gravità. Spesso anche programmi di indagine elaborati e costosi risultano inutili. Sebbene vi fossero stati iniziali riscontri di un possibile ruolo della risonanza magnetica (RM) o della tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (*single photon emission tomography*, SPECT) nell'identificare alterazioni cerebrali nei soggetti con sindrome da affaticamento cronico, non sono stati intrapresi ul-

* In qualche caso è stata segnalata un'associazione con forme medio-gravi di diabete mellito. [*N.d.C.*]

teriori studi in merito. Il grande dilemma, tanto per il paziente quanto per il clinico, consiste nel fatto che la sindrome da affaticamento cronico non ha alcun elemento patognomonico;* essa rimane una costellazione di sintomi e una diagnosi di esclusione. Spesso il paziente manifesta segni e sintomi che soddisfano i criteri diagnostici per altri disturbi soggettivi, come la fibromialgia e la sindrome del colon irritabile. Sono stati sollevati dubbi riguardo all'opportunità di porre la diagnosi di sindrome da affaticamento cronico. L'apprendere di essere affetto da questa sindrome può conferire una sorta di riconoscimento ai sintomi percepiti dal paziente, ma può anche perpetuarli o esacerbarli. Il rifiuto di etichettare il paziente come affetto da sindrome da affaticamento cronico, tuttavia, può negare al soggetto l'opportunità di sottoporsi a trattamenti di riconosciuta efficacia.

T SINDROME DA AFFATICAMENTO CRONICO

Una volta escluse altre patologie, vi sono parecchi punti da considerare nella gestione a lungo termine di un paziente con affaticamento cronico.

Il paziente dovrebbe essere informato della malattia e degli elementi noti circa la patogenesi, del possibile impatto sugli aspetti fisici, psicologici e sociali della vita e della prognosi. È appropriata una rivalutazione periodica per identificare un eventuale processo sottostante che si manifesti tardivamente e per prendere in considerazione problemi intercorrenti che non devono essere aprioristicamente considerati come l'ennesimo disturbo soggettivo.

Molti sintomi della sindrome da affaticamento cronico rispondono al trattamento. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) alleviano la cefalea, il dolore diffuso e la febbricola. Riniti e sinusiti allergiche sono comuni; possono pertanto essere utili gli antistaminici e i decongestionanti. Sebbene i pazienti siano spesso riluttanti a considerare diagnosi psichiatriche, la depressione e l'ansia sono spesso preminenti e devono essere trattate. Talvolta è consigliabile una valutazione specialistica psichiatrica; gli antidepressivi ad azione non sedativa migliorano l'umore, riducono i disturbi del sonno e possono attenuare la sensazione di affaticamento. Inoltre, persino miglioramenti modesti dei sintomi possono comportare una significativa differenza nel grado di autosufficienza del paziente e nella sua capacità di apprezzare i vari aspetti della vita.

Devono essere forniti consigli pratici per quanto riguarda lo stile di vita. Sono frequenti turbe del sonno; il consumo di pasti serali abbondanti, di alcol e caffeina può rendere il sonno ancora più difficoltoso, aumentando la sensazione di affaticamento. L'inattività totale porta a un ulteriore peggioramento delle condizioni fisiche e all'autoconvincimento di essere un invalido, mentre un esercizio fisico eccessivo può peggiorare la spossatezza e indurre a un totale abbandono dell'attività fisica. Occorre incoraggiare un regime di esercizi di intensità crescente, attentamente programmati: è stato dimostrato che questo metodo è efficace nell'alleviare i sintomi e nell'aumentare la tolleranza allo sforzo.

In studi controllati sulla terapia è stato stabilito che, tra gli altri, l'aciclovir, il fludrocortisone, la galantamina, il modafinil e le immunoglobuline per via endovenosa hanno effetti scarsi o nulli sulla sindrome da affaticamento cronico. Basse dosi di idrocortisone determinano un modesto beneficio, ma possono causare inibizione surrenale. Circolano poi innumerevoli aneddoti a proposito di altri presidi terapeutici, sia convenzionali che alternativi; è importante mantenere il paziente, con tatto e flessibilità, lontano da modalità terapeutiche dannose, costose e irrazionali.

Il medico dovrebbe promuovere gli sforzi del paziente verso il miglioramento. Diversi studi clinici condotti in Inghilterra, Australia e Olanda hanno dimostrato che la terapia cognitivo-comportamentale è utile sia negli adolescenti che negli adulti con sindrome da affaticamento cronico. Questo trattamento è volto a dissipare i convincimenti errati riguardo alla malattia, che conducono all'inattività e alla disperazione. Nella sindrome da affaticamento cronico, così come in molte altre condizioni, è importante utilizzare un approccio che prenda in considerazione tutti gli aspetti della vita del paziente: somatico, psicologico e sociale.

BIBLIOGRAFIA

BAKER R, SHAW EJ: Diagnosis and management of chronic fatigue syndrome or myalgic encephalitis (or encephalopathy): Summary of NICE guidance. BMJ 335:446, 2007

PRINS JB et al: Chronic fatigue syndrome. Lancet 367:346, 2006

VERNON SD, REEVES WC: The challenge of integrating high-content data: Epidemiological, clinical and laboratory data collected during an in-hospital study of chronic fatigue syndrome. Pharmacogenomics 7:341, 2006

* In test di attenzione protratta (serie di 100 reazioni "self-rated" di lettura di figure), si sono riscontrate pause abnormi con lento ritorno a un recupero normale dei tempi di intervallo. [*N.d.C.*]

SEZIONE 5 DISTURBI PSICHIATRICI

385 Biologia dei disturbi psichiatrici

Steven E. Hyman, Eric Kandel

Con il termine "disturbi psichiatrici" si fa riferimento a un gruppo eterogeneo di disturbi cerebrali caratterizzati da sintomi che coinvolgono principalmente gli stati emotivi, le funzioni cognitive elevate e la capacità di controllare i comportamenti complessi. Un compendio sui disturbi psichiatrici si trova nella quarta edizione del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) dell'American Psychiatric Association. Questo manuale spiega come il confine tra disturbi psichiatrici e disturbi neurologici, un altro gruppo eterogeneo di disturbi cerebrali, sia arbitrario e variabile. In aeree di sovrapposizione come l'autismo, la sindrome di Tourette e la malattia di Alzheimer, spesso il disturbo può essere curato tanto da uno psichiatra quanto da un neurologo. Il termine *disturbo mentale*, nonostante sia ancora ampiamente utilizzato, non riesce a rendere conto delle basi neurali di questi disturbi e dei loro effetti fisiologici e comportamentali.

I disturbi psichiatrici più importanti sono comuni e spesso hanno un decorso cronico; tra questi ci sono i disturbi d'ansia, il disordine da deficit di attenzione e da iperattività, l'autismo, il disturbo ossessivo-compulsivo e la schizofrenia. Altre malattie psichiatriche, come i disturbi depressivi, ricorrono nel corso dell'intera esistenza, ma anche il disturbo bipolare, che viene classicamente descritto come episodico, può avere un decorso cronico.

I sintomi dei disturbi psichiatrici spesso si manifestano precocemente, alterando la capacità di apprendimento dei bambini e degli adolescenti e compromettendo la funzionalità in ambito lavorativo e in altri ambiti della vita degli adulti. In tutti i Paesi in cui sono stati studiati, i disturbi psichiatrici contribuiscono in modo sostanziale all'impatto globale delle malattie, a causa della loro elevata prevalenza, dell'esordio precoce e della persistenza. Negli Stati Uniti non solo sono un'importante causa di disabilità, ma rappresentano anche una causa significativa di morte prematura, poiché i disturbi dell'umore, la schizofrenia e, in una certa percentuale, altri disturbi psichiatrici costituiscono i principali fattori di rischio di suicidio, una delle principali cause di morte a livello mondiale.

ANATOMIA

Nonostante rivestano un ruolo di importanza fondamentale, i progressi nella comprensione della fisiopatologia delle malattie psichiatriche sono stati lenti. Forse il problema più significativo è causato dalle difficoltà inerenti la comprensione delle funzioni cognitive elevate e delle funzioni affettive che vengono alterate nei disturbi psichiatrici. Come risultato, diversamente da quanto accade per molte malattie neurologiche, i comuni disturbi psichiatrici sembrano coinvolgere reti neurali ampiamente distribuite e mancano di una neuropatologia ovvia e localizzata, che, se presente, potrebbe aiutare a restringere la ricerca della patologia cellulare, delle cause biochimiche e molecolari sottostanti. Per esempio, i disturbi motori presenti nel morbo di Parkinson, nella malattia di Huntington e nella sclerosi laterale amiotrofica derivano da lesioni macroscopiche distinte localizzate in aree differenti del sistema motorio. Al contrario, nei disturbi psichiatrici, quando sono state identificate le regioni candidate, come nel caso della schizofrenia, della depressione e dell'autismo, ci sono state grandi difficoltà nel distinguere in modo convincente queste anomalie dalle normali variazioni individuali, in parte per il fatto che queste regioni bersaglio rappresentano solo una componente di un disturbo che coinvolge un circuito neurale molto più ampio (Cap. 27).

CONSIDERAZIONI GENETICHE Considerati i problemi legati all'identificazione di neuropatologie relativamente subdole, si è sperato a lungo che l'identificazione di varianti genetiche in grado di conferire un rischio per i disturbi psichiatrici potesse fornire indicazioni utili su quelle anomalie neurali che contribuiscono al disturbo psichiatrico in questione. Questa speranza è basata su una quantità significativa di dati derivanti da studi su famiglie, gemelli e adozioni che dimostrano che l'ereditarietà gioca un ruolo significativo nel rischio di sviluppare disturbi psichiatrici gravi, come la schizofrenia, il disturbo bipolare, i disturbi depressivi e molti altri. Per esempio, la frequenza della schizofrenia nella popolazione generale è di circa l'1%. Tuttavia, quando a un membro di una coppia di gemelli omozigoti viene diagnosticata la schizofrenia, l'altro gemello, che è geneticamente identico, ha circa il 50% di probabilità di manifestare anch'esso la malattia. Un parente di primo grado di un probabile affetto (che mostra un 50% circa di omologia delle sequenze del DNA) ha un rischio del 9% di sviluppare schizofrenia. Studi effettuati su adozioni alla nascita forniscono un ulteriore sostegno all'ipotesi del contributo genetico per i disturbi di tipo schizofrenico; in uno studio finlandese, una malattia correlata alla schizofrenia era presente in quasi un quarto dei figli adottati le cui madri avevano una diagnosi simile.

Sebbene gli sviluppi nella ricerca di alleli, che conferiscono un rischio, continuino a essere promettenti, la ricerca negli ultimi due decenni non ha avuto successo nell'identificare geni che siano sicuramente responsabili del rischio per i disturbi psichiatrici. Sono stati fatti grandi sforzi usando una gran varietà di strategie, compresi gli studi di linkage e analisi di geni candidati, nel tentativo di identificare i geni responsabili della schizofrenia e, più recentemente, alcuni gruppi hanno iniziato a intraprendere studi di associazione di tutto il genoma. I candidati più forti includono: *DISC1* (*disrupted in schizophrenia*), un gene distrutto da una traslocazione bilanciata in una famiglia scozzese con sintomi schizofrenia-simili; la proteina legante la distrobrevina 1 (*distrobrevin-binding protein 1, DTNBP1*) e la neuregulina 1 (*NRG1*), che codifica per una proteina coinvolta nella migrazione neuronale e nell'espressione dei recettori per il glutammato di tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). Altri candidati potenziali sono *DAOA*, *RGS4* e *AKT1*, ma i dati a sostegno sono deboli **(Tab. 385-1)**.

Un problema legato all'identificazione di geni responsabili del rischio di sviluppare malattie psichiatriche consiste nel non riuscire a replicare in modo convincente la scoperta di geni putativi. Il fallimento deriva, in gran parte, dalla natura complessa del rischio per i disturbi psichiatrici, che sembra coinvolgere diversi geni con un effetto limitato, che interagisce con fattori non genetici. Inoltre, sembra che ci siano diversi gruppi di geni in differenti gruppi di popolazioni che, forse, riflettono mutazioni nuove o recenti.

Al giorno d'oggi è relativamente semplice identificare i geni che esercitano grandi effetti causali su una malattia. Esistono diversi disturbi neurologici meno comuni che derivano da mutazioni deleterie di un singolo gene. Così, sono stati identificati geni che contribuiscono alle distrofie muscolari, i disturbi da ripetizioni di triplette come per la malattia di Huntington, la sindrome dell'X fragile e la sindrome di Down. La scoperta del gene di Huntington fu seguita dallo sviluppo di potenti strumenti per lo studio delle basi neurali della malattia, inserendo il gene mutato in vermi, mosche o topi allo scopo di studiare i meccanismi patogenetici. Sebbene tali strumenti rappresentino solo un inizio e quindi non abbiano ancora portato allo sviluppo di terapie, l'identificazione del gene e lo studio della sua funzione hanno già creato una solida piattaforma per la ricerca. Permettono, per esempio, la caratterizzazione spazio-temporale dell'espressione cerebrale di geni correlati alla malattia, la generazione di anticorpi contro la forma normale e la forma alterata delle proteine e la produzione, mediante ingegneria genetica, di modelli animali basati su vermi, mosche e topi, che potrebbero servire come saggi per testare possibili terapie. Inoltre, l'identificazione di rare forme mendeliane di morbo di Parkinson, malattia di Alzheimer, sclerosi laterale amiotrofica ed epilessia ha fornito numerose informazioni sulle forme più comuni di questi disturbi. Finora, tuttavia, non è stata identificata in modo convincente alcuna forma mendeliana di uno qualsiasi dei più comuni disturbi psichiatrici a esordio precoce. Un piccolo numero di disturbi mendeliani presenta sintomi che si sovrappongono a quelli dei disturbi psichiatrici comuni. Per esempio, la sindrome di Rett, provocata da mutazioni della proteina legante il DNA metilato MECP2, comprende sintomi simili a quelli dell'autismo, ma anche molti sintomi gravi che non sono caratteristici dell'autismo.

Nei disturbi psichiatrici come la schizofrenia, i geni non costituiscono per sé stessi la causa; è necessario il contributo di altri fattori, di un "fattore scatenante". Sfortunatamente, questi potenziali fattori ambientali, i "fattori scatenanti", si sono dimostrati difficili da identificare. Un dato interessante, documentato in Olanda dopo la seconda guerra mondiale, e in Cina, è che quando la madre soffre la fame durante la gestazione c'è una correlazione con un aumento dell'incidenza di schizofrenia, forse perché ciò contribuisce al verificarsi di mutazioni "de novo" nelle cellule della linea germinale. Altri potenziali fattori di rischio comprendono la nascita in territorio urbano, l'emigrazione, l'aumento dell'età paterna e l'esposizione intrauterina a infezioni virali.

Attualmente sono disponibili nuove tecnologie per lo studio di disturbi geneticamente complessi; queste comprendono mappe più complete della variabilità genetica umana, studi di associazione del genoma intero ad alta densità (*high-density whole-genome association study*) e tecnologie di sequenziamento efficienti e ad alto rendimento basate su microarray polimorfi per un singolo nucleotide (SNP). L'impiego di questi strumenti ha già iniziato a dare risultati significativi per diversi disturbi comuni complessi, come la malattia infiammatoria dell'intestino, la degenerazione maculare correlata all'età e il diabete mellito di tipo 2. I disturbi psichiatrici si trovano in una buona posizione per poter trarre beneficio da questi nuovi approcci. Inoltre, ci si aspetta che altre tecnologie emergenti, compresi metodi con un buon rapporto costo-efficienza di sequenziamento dell'intero genoma, saranno presto disponibili, accrescendo ulteriormente la probabilità che, nei prossimi anni, vengano identificati gli alleli che conferiscono un rischio per i disturbi psichiatrici. Per trarre al meglio vantaggio da questi nuovi metodi, la ricerca psichiatrica avrà bisogno di raccogliere popolazioni veramente ampie affinché gli studi genetici siano sufficientemente significativi e possano identificare fenotipi biologici significativi per la stratificazione di dati genetici (mediante diagnostica per immagini ad alta risoluzione, pattern di espressione genica o altri marcatori).

TABELLA 385-1 GENI CANDIDATI PER LA SCHIZOFRENIA

Proteina	Gene	Localizzazione CH	Prove	Funzione
Disrupted in schizophrenia-1	*DISC1*	1q42	Identificato inizialmente attraverso una traslocazione bilanciata in una sola famiglia affetta da schizofrenia e disturbo affettivo; confermata da studi di linkage e associazione in popolazioni diverse.	Ruolo nel trasporto microtubulare e nella migrazione neuronale (tramite interazioni con *Lis1* e *NudEL*); influenza le risposte postsinaptiche (interazioni con *Citron*); attiva la fosfodiesterasi 4B, aumentando il cAMP (bersaglio dell'antidepressivo rolipram).
Disbindina (proteina legante la distrobrevina 1)	*DTNBP1*	6p22	Linkage e associazione; nessuna mutazione nella regione codificante; nessun allele o aplotipo costante implicato in diversi studi; sintomi negativi della schizofrenia possono associarsi a uno specifico aplotipo di *DTNBP1*; espressione ridotta nel cervello schizofrenico.	Ampia distribuzione nel SNC; espressione nei terminali sinaptici dell'ippocampo; in vitro, livelli ridotti inducono una diminuzione dei livelli di glutammato nei neuroni.
Neuregulina 1	*NRG1*	8p12-21	Linkage e associazione; nessuna mutazione nella regione codificante; nessun allele o aplotipo costante implicato in diversi studi; espressione aumentata nel cervello schizofrenico.	Sopprime la funzione dei recettori NMDA; ha un ruolo nel differenziamento e nella migrazione neuronale.
Attivatore della D-amino ossidasi	*DAOA*	13q32-34	Linkage e associazione; nessun allele o aplotipo costante implicato in diversi studi.	Attiva la D-amino ossidasi che ossida la D-serina, un agonista dei recettori NMDA; ridotti livelli di D-serina nel sangue e nel liquor riferiti nella schizofrenia.
Regolatore della G-proteina segnale 4	*RGS4*	1q21-22	Linkage e associazione; un allele suscettibile può alterare la memoria di lavoro e ridurre regionalmente il volume cerebrale.	Modula la trasduzione del segnale postsinaptica, inclusa la *downregulation* dei recettori 5HT1a (serotonina).
Omologo 1 dell'oncogene virale del timoma murino v-akt	*AKT1*	14q22-32	Linkage, associazione e studi di espressione cerebrale inconsistenti.	Fosforila e inattiva la glicogeno sintetasi chinasi (GSK) 3 beta.

Nota: CH, cromosoma; SNC, sistema nervoso centrale; CSF, fluido cerebrospinale; NMDA, N-metil-D-aspartato.

PROBLEMI LEGATI ALLA FENOTIPIZZAZIONE

C'è un ulteriore ostacolo all'identificazione dei geni responsabili del rischio di sviluppare disturbi psichiatrici o dei processi fisiopatologici che li causano, che non può essere superato semplicemente migliorando le tecnologie genetiche. Attualmente non ci sono misure diagnostiche obiettive per nessuno dei disturbi psichiatrici più comuni. Non c'è ancora una neuropatologia ben definita per i disturbi psichiatrici, né esistono marcatori biologici. Lo schema di classificazione diagnostica (per es., DSM-IV), sul quale si basano sia la ricerca che la pratica clinica, è derivato dal consenso di esperti basato su gruppi di sintomi e segni e sul decorso della malattia. Per questo motivo, la ricerca psichiatrica è stata frustrata dall'insuccesso nel delineare le malattie come entità ben definite e nell'assegnare in modo affidabile gli individui alla categoria degli affetti rispetto a quella dei sani.

La mancanza di esami oggettivi per la fenotipizzazione comporta difficoltà enormi nella ricerca genetica come nelle altre forme di ricerca. Sebbene il diabete mellito di tipo 2 e l'ipertensione, per esempio, siano entrambi disturbi altamente eterogenei, la misurazione della tolleranza al glucosio o la misurazione della pressione arteriosa sistolica e diastolica creano un valido contesto entro il quale si possono collocare vari sottotipi, in genere basati su ulteriori misure oggettive. Al contrario, non è del tutto certo che i confini dei disturbi mentali attualmente definiti nel DSM-IV abbiano come risultato un insieme di fattori neurobiologici distinguibili. Per esempio, c'è un grande dibattito su quali siano i confini della schizofrenia. Il DSM-IV elenca tre disturbi psicotici indipendenti – schizofrenia, disturbo schizoaffettivo e disturbo schizofreniforme (American Psychiatric Association, 2000). Anche in questo caso c'è uno scarso accordo sul fatto se gli ultimi due siano entità cliniche sufficientemente omogenee da meritare un riconoscimento indipendente.

Nonostante i problemi con l'attuale classificazione della malattia psichiatrica, c'è accordo sui sintomi centrali e la forte somiglianza cross-culturale della manifestazione della malattia. Inoltre, c'è una forte componente di natura famigliare per i maggiori disturbi psichiatrici e anche un grande ruolo dell'ereditarietà, che può essere desunto dagli studi su gemelli e adozioni. Questi dati suggeriscono che i criteri centrali per la diagnosi di schizofrenia, disturbo bipolare, autismo e altri gravi disturbi psichiatrici identifichino, seppure in modo imperfetto, malattie cerebrali distinte che si manifestano naturalmente.

NEUROIMAGING

Parallelamente al miglioramento della classificazione e agli studi genetici, sono stati effettuati dei tentativi per definire alcune anomalie anatomiche come fenotipi oggettivi e misurabili mediante diagnostica per immagini del sistema nervoso (neuroimaging). Per esempio, nuovi metodi quantitativi combinati con la risonanza magnetica (RM) hanno suggerito che, nella schizofrenia, ci possa essere un pattern di perdita della materia grigia nella corteccia cerebrale frontale e temporale specifico della malattia. Più recentemente, si è tentato di associare specifici aplotipi *DISC1* alla riduzione della materia grigia frontale. Sebbene questi approcci siano ai primi passi, lo sforzo per definire fenotipi cerebrali oggettivi per gli studi genetici e clinici sembra davvero promettente.

Il neuroimaging funzionale di individui affetti da depressione similmente ha individuato un'attività anomala nell'area 25 di Brodman, la corteccia prefrontale sottogenicolata, una regione cerebrale che si connette all'amigdala e si pensa giochi un ruolo critico nel processamento delle informazioni legate alle emozioni (Fig. 385-1). Nella depressione maggiore l'area 25 esibisce un'attività metabolica eccessiva, che torna normale dopo un trattamento antidepressivo efficace. Questa regione è attivata anche in soggetti per altro sani nei quali sia indotta tristezza per mezzo di stimoli emotivi. Questa informazione serve come base per un approccio sperimentale alla depressione grave che comporta l'impiego della stimolazione cerebrale profonda della corteccia prefrontale sottogenicolata mediante l'impianto di elettrodi. In una serie iniziale, quattro su sei pazienti, affetti da depressione grave che non rispondevano ad alcuno dei trattamenti attualmente in uso, compresa la terapia elettroconvulsivante, ebbero risposte immediate e durature; tuttavia, a causa dell'invasività, del rischio e del costo, questo approccio non può trasformarsi in un trattamento da utilizzare su larga scala. Il suo significato sta nell'identificazione putativa di un circuito coinvolto nella regolazione dell'umore che può essere manipolato per produrre un beneficio terapeutico.

T DISTURBI PSICHIATRICI

La disponibilità di trattamenti efficaci per i disturbi psichiatrici rappresenta un problema di grande importanza per la salute pubblica, viste l'elevata prevalenza e le serie conseguenze di tali disturbi. Sin dalla metà del ventesimo secolo, sono state sviluppate e trovate efficaci, mediante sperimentazioni cliniche, diverse classi di trattamenti farmacologici (farmaci antipsicotici, farmaci antidepressivi, litio, benzodiazepine e anticonvulsivanti) e diversi tipi di psicoterapie standardizzate a breve termine. Il risultato consiste in un armamentario di trattamenti utili per molti dei disturbi comuni; tuttavia, come per molti disturbi medici cronici frequenti, non esistono cure certe per i disturbi psichiatrici. Sono comuni sia sintomi residui che ricadute e molti trattamenti farmacologici hanno effetti collaterali significativi.

Tale stato dell'arte è esemplificato nella schizofrenia, malattia per cui è stato sviluppato un gran numero di farmaci. Inizialmente si era pensato che questi farmaci fossero utili per la gestione della schizofrenia; farmaci che ora vengono comunemente impiegati nel trattamento di qualunque psicosi, indipendentemente dall'origine. Nella schizofrenia, oltre ai sintomi psicotici quali allucinazioni e deliri, cui ci si riferisce come *sintomi positivi*, ci sono anche *sintomi negativi* (ritiro sociale, povertà di eloquio, assenza di motivazione) e *sintomi cognitivi* (impoverimento delle funzioni esecutive). Si pensa che sia i sintomi positivi che quelli negativi siano correlati al sistema dopaminergico centrale **(Fig. 385-2)**. Il principale beneficio clinico dei farmaci antipsicotici è il miglioramento dei sintomi psicotici positivi. Fatta eccezione per la clozapina, spesso descritta come un antipsicotico atipico, che provoca un miglioramento in alcuni pazienti che non rispondono ad altri farmaci, tutti gli antipsicotici esistenti hanno un'efficacia paragonabile e differiscono principalmente per quanto riguarda il pattern degli effetti collaterali. Si ritiene che la clozapina e alcuni altri farmaci atipici esercitino un effetto, per lo meno modesto, sui sintomi negativi della schizofrenia. Comunque, nessun farmaco è efficace nei confronti dei sintomi cognitivi centrali della malattia. Oltretutto, la presenza residua di tali sintomi per tutto il decorso della malattia contribuisce in maniera sostanziale alla persistenza della disabilità durante la vita del paziente. La ricerca di nuovi farmaci per trattare la schizofrenia ora si focalizza intensamente sulla capacità di modificare i sintomi cognitivi. Tutti i farmaci antipsicotici attualmente in uso bloccano o diminuiscono l'azione della dopamina a livello dei recettori D_2 **(Fig. 385-3)**; differiscono tra loro per l'affinità relativa per i recettori D_2 e per le azioni esercitate a livello dei recettori per altri neurotrasmettitori. Questi farmaci rappresentano un progresso importante, ma sono necessari trattamenti più sicuri ed efficaci.

I farmaci utili per il trattamento della depressione agiscono aumentando i livelli sinaptici di serotonina, noradrenalina o più raramente di dopamina **(Fig.**

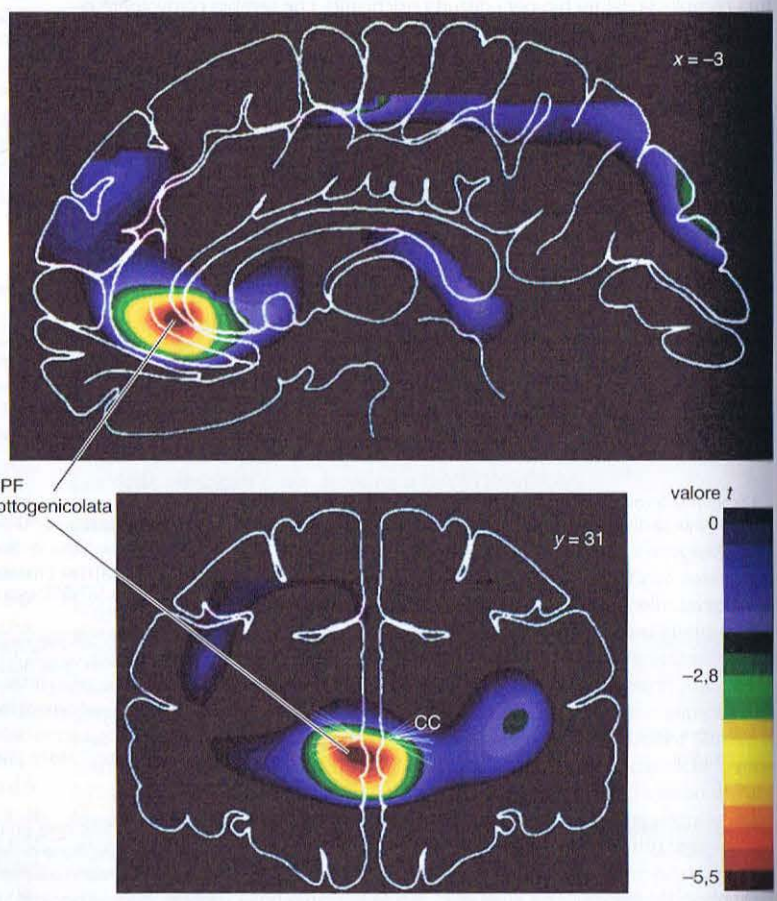


FIGURA 385-1 Alcuni pazienti affetti da disturbo unipolare e bipolare mostrano un'alterazione funzionale della corteccia prefrontale (CPF) situata ventralmente al ginocchio del corpo calloso (CC). (*Da:* ER Kandell et al., *Principle of Neural Science*, 4ª ed. New York, McGraw-Hill, 2000; riproduzione autorizzata.)

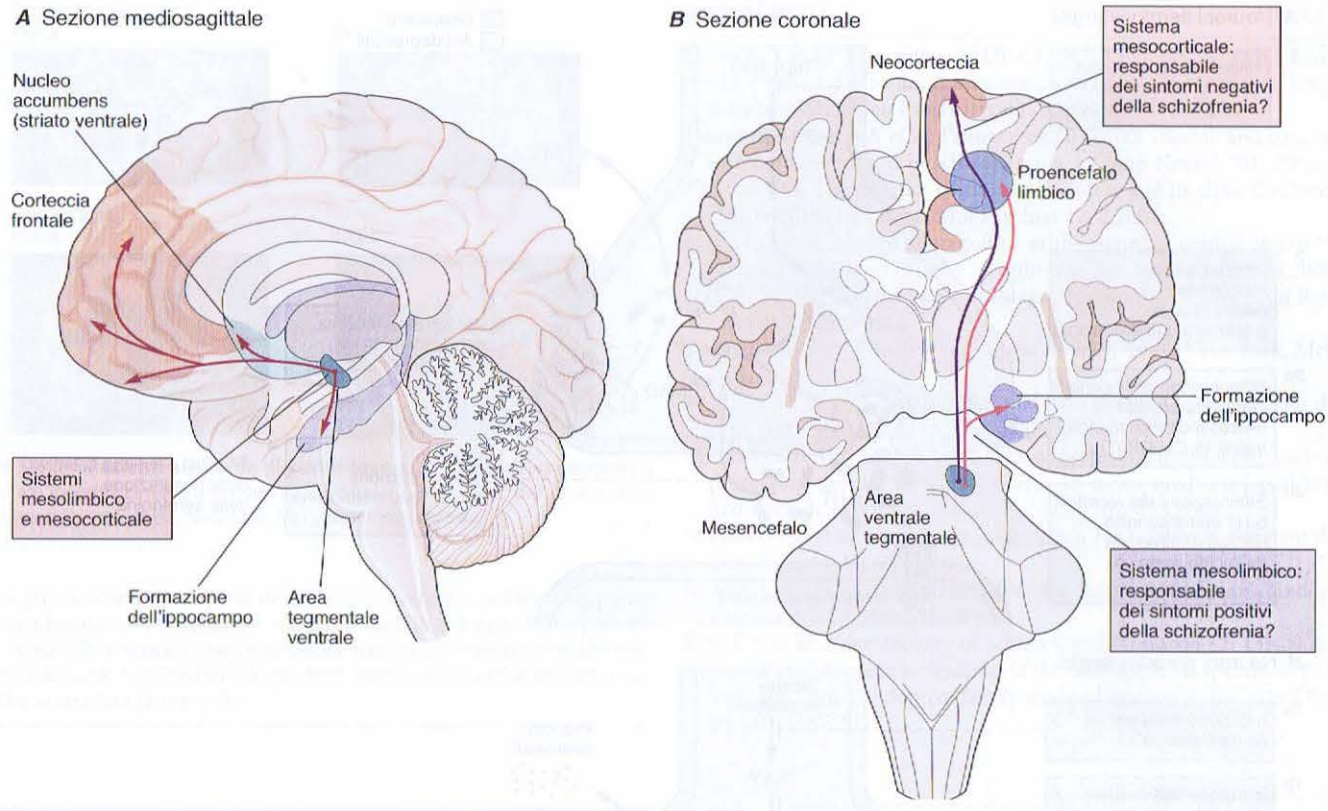


FIGURA 385-2 Le principali vie dopaminergiche del sistema nervoso centrale.
(*Da:* ER Kandell et al., *Principle of Neural Science*, 4ª ed. New York, McGraw-Hill, 2000.)

385-4). Tuttavia, il termine *antidepressivo* è improprio per queste diverse classi di farmaci in quanto il loro spettro di azione è molto più ampio della sola depressione. Questi farmaci sono efficaci anche per il trattamento dei disturbi da ansia basati sulla paura, come l'attacco di panico e il disturbo d'ansia generalizzato. A dosi elevate, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina sono efficaci per il trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo. Gli antidepressivi sono efficaci nel trattamento della depressione ma solo moderatamente. Molti pazienti necessitano di sperimentare uno dopo l'altro numerosi farmaci differenti, da soli o in combinazione, per raggiungere effetti clinicamente significativi e circa il 30% dei pazienti non riceve alcun beneficio. Quando tutte le terapie per la depressione falliscono, la terapia elettroconvulsiva continua a rappresentare un'opzione efficace. Il litio e diversi anticonvulsivanti attenuano le oscillazioni dell'umore nel disturbo bipolare e trattano anche gli episodi maniacali acuti; tuttavia i sintomi depressivi residui, le ricadute e i significativi effetti collaterali sono la regola. L'esatto meccanismo di azione del litio non è noto. A livelli terapeutici interagisce con due importanti vie di segnalazione: 1) blocca l'inositolo monofosfatasi, influenzando in tal modo la via degli inositoli fosfati, come l'IP_3; e 2) blocca anche la glicogeno sintetasi chinasi 3 beta (GSK3beta).

Sfortunatamente, al momento ci sono veramente pochi medicine promettenti che possano essere sfruttati per produrre farmaci con meccanismi di azione veramente nuovi. Infatti, le principali classi di farmaci impiegati nel trattamento dei disturbi psichiatrici sono state identificate mediante osservazioni empiriche degli effetti dei farmaci su popolazioni di pazienti piuttosto che come risultato della comprensione della fisiopatologia. I bersagli molecolari di questi farmaci sono stati identificati tramite lo studio di farmaci efficaci e quindi utilizzati per produrre composti migliori all'interno della stessa classe.

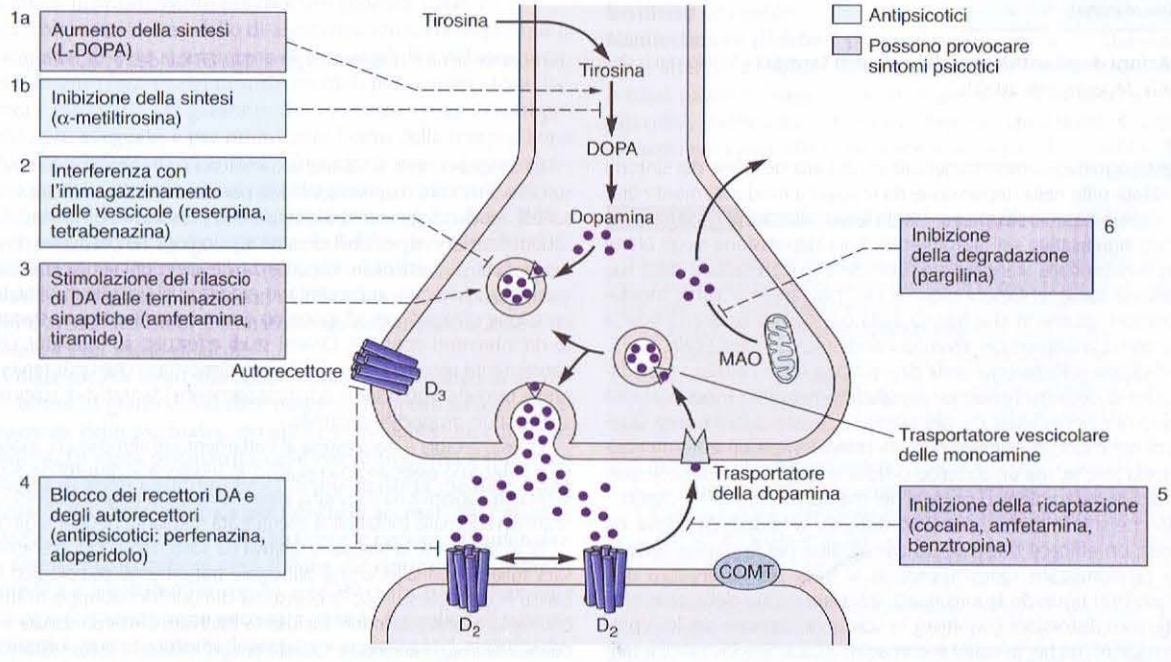


FIGURA 385-3 Passaggi principali della sintesi e della degradazione della dopamina e siti della sinapsi dopaminergica dove agiscono le diverse sostanze psicoattive. (*Da:* ER Kandell et al., *Principle of Neural Science*, 4ª ed. New York, McGraw-Hill, 2000.)

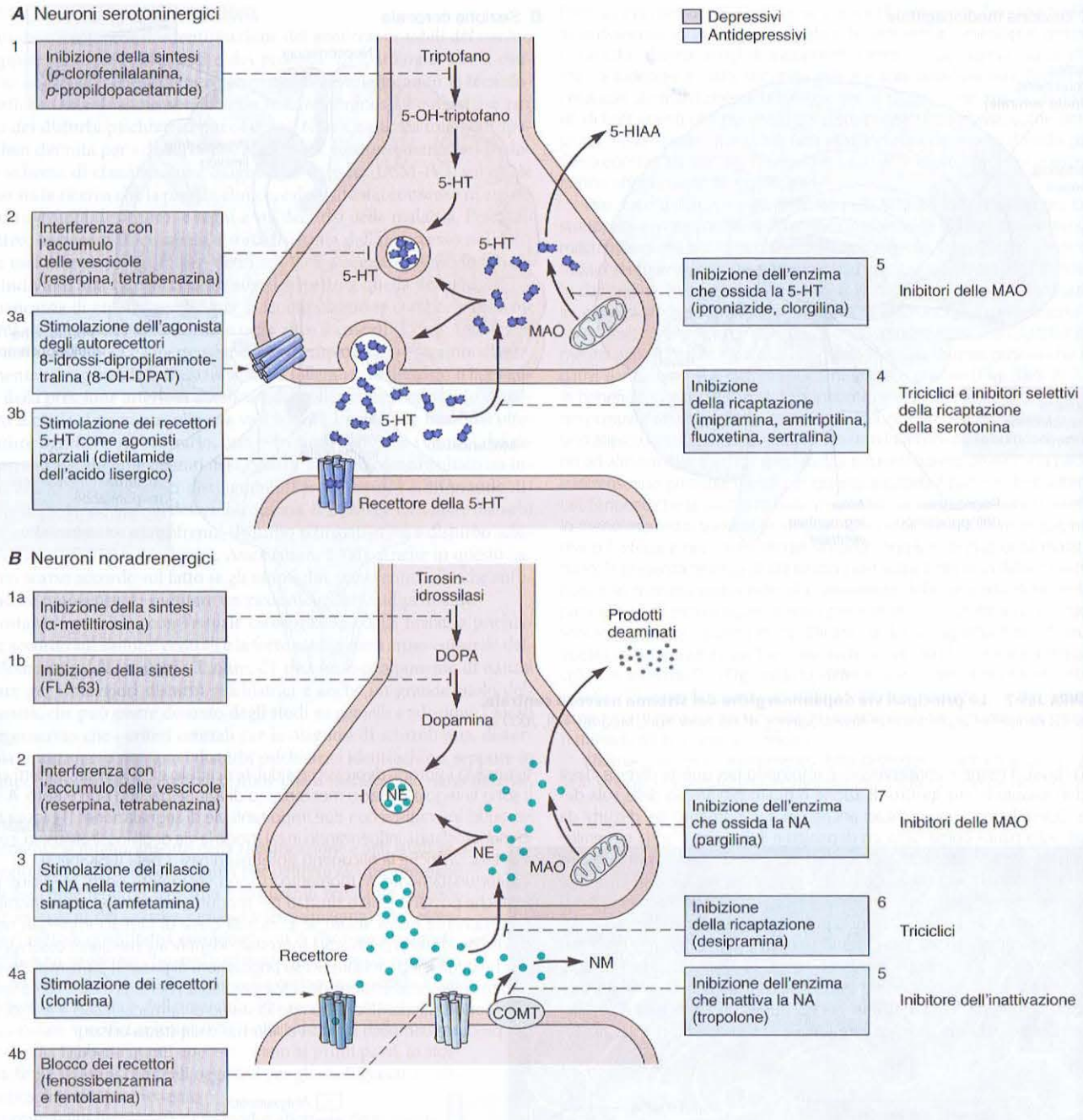


FIGURA 385-4 **Azioni degli antidepressivi e di altri farmaci** a livello delle sinapsi serotoninergiche e dopaminergiche. (*Da:* ER Kandell et al., *Principle of Neural Science*, 4ª ed. New York, McGraw-Hill, 2000.)

La psicoterapia cognitivo-comportamentale mirata alla gestione dei sintomi specifici si è mostrata utile nella depressione da leggera a moderatamente grave, nei disturbi d'ansia basati sulla paura e nel disturbo ossessivo-compulsivo. Un miglioramento significativo nel trattamento della depressione negli ultimi 10 anni è rappresentato dalla standardizzazione della psicoterapia e dalla sua valutazione mediante sperimentazioni cliniche. Per misurare le malattie mentali ora sono disponibili strumenti che hanno aiutato a oggettivizzare la ricerca psicopatologica, come la Depression Inventory and Suicide Intent Scale.

Anche nuove ipotesi sull'eziologia della depressione hanno aiutato a guidare la terapia. I pazienti depressi hanno un pregiudizio negativo rispetto ai loro stili cognitivi, vale a dire nel modo in cui pensano a sé stessi e al loro futuro. Questi pattern distorti nel modo di pensare non riflettono semplicemente un conflitto inconscio nella psiche, ma un disturbo dello stile cognitivo e del comportamento che è un agente eziologico cruciale nel mantenimento del disturbo.

Un approccio che si focalizza sul pensiero distorto, la terapia cognitiva, ha mostrato di essere un efficace trattamento psicologico per la depressione in sperimentazioni randomizzate. Quest'approccio si basa sull'incremento dell'obiettività dei pazienti riguardo la loro errata interpretazione delle situazioni di ogni giorno (le loro distorsioni cognitive), la scarsa valutazione dei loro processi interni (sensazioni fisiche, pensieri e immagini a carattere invasivo) e delle aspettative negative. Molti clinici possono utilizzare questo metodo con risultati altamente positivi.

La terapia cognitiva ha anche un'efficacia comprovata in individui a rischio di suicidio. Esistono strumenti validati per classificare e valutare i comportamenti suicidi, rendendo possibile identificare in prospettiva gli individui ad alto rischio. L'identificazione di variabili cliniche e psicologiche predittive di un futuro suicidio è stata di particolare importanza. Le ideazioni senza speranza e di conseguenza suicide, che rappresentano predittori di suicidio migliori rispetto alla depressione clinica di per sé, possono essere quantificate e sostanzialmente ridotte da interventi cognitivi. Diversi studi effettuati su individui, che avevano recentemente tentato il suicidio, hanno dimostrato che un intervento cognitivo a breve termine può ridurre significativamente i tentativi di suicidio successivi, rispetto a un gruppo di controllo.

Questa terapia è stata estesa al trattamento di altri disturbi, inclusi gli stati d'ansia e il disturbo ossessivo-compulsivo. In relazione ai disturbi ossessivo-compulsivi, la terapia cognitiva ha mostrato, parallelamente al miglioramento clinico, di modificare un'anomalia metabolica, identificata mediante neuroimaging (**Fig. 385-5**).

In alcuni Paesi, la terapia cognitiva ha sostituito la psicoterapia dinamica, basata sulla psicoanalisi, come principale trattamento psicologico fornito da specialisti in certi paesi. Il suo successo ha stimolato lo sviluppo di altre forme di psicoterapia a breve termine, incluse la Bsichiatria interpersonale e la terapia psicoanalista *insight*-orientata. Queste terapie ora sono state testate anche in sperimentazioni cliniche controllate e hanno dimostrato la loro efficacia in situazioni cliniche diverse.

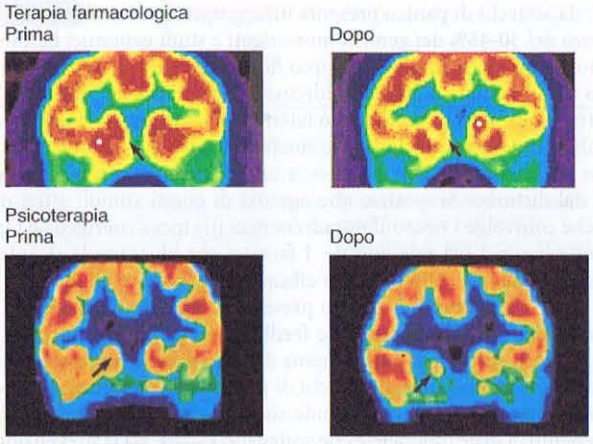


FIGURA 385-5 Pazienti affetti da disturbo ossessivo-compulsivo tendono a presentare iperattività nella testa del nucleo caudato. (*Da:* ER Kandell et al., *Principle of Neural Science*, 4ª ed. New York, McGraw-Hill, 2000.)

Così, paradossalmente, uno dei progressi più significativi nell'era della nuova psichiatria basata sulla biologia del cervello, è stato lo sviluppo di una psicoterapia basata sulle evidenze, che, nella misura in cui la psicoterapia e gli altri trattamenti psichiatrici funzionano, è in grado di modificare il funzionamento e forse anche la struttura del cervello.

386 Disturbi mentali

Victor I. Reus

I disturbi mentali sono frequenti nella pratica medica e possono presentarsi come malattie primarie o patologie concomitanti. La prevalenza dei disturbi mentali o da uso di sostanze negli Stati Uniti è di circa il 30%. Attualmente solo un terzo degli individui affetti viene sottoposto a un trattamento. I dati statistici del Global Burden of Disease indicano che tra le cause di malattia più importanti a livello mondiale 4 su 10 hanno un'origine psichiatrica.

Il volume *Diagnostic and Statistical Manual* (DSM-IV-PC, "Primary Care") fornisce un'utile presentazione sistematica dei disturbi mentali più frequentemente riscontrabili nella pratica medica. Il sistema nosologico corrente è multiassiale, valuta la presenza o l'assenza di disturbi mentali maggiori (asse I), di sottostanti disturbi di personalità (asse II), di patologie mediche (asse III) e di problemi psicosociali e ambientali (asse IV), stimando complessivamente il funzionamento psicosociale generale (asse V).

Gli attuali cambiamenti nel modello di assistenza sanitaria implicano la necessità che i medici di base si assumano la responsabilità del riconoscimento e del trattamento iniziale dei disturbi mentali più comuni. Una diagnosi tempestiva è essenziale per garantire che i pazienti vengano sottoposti al trattamento più adeguato e per ottimizzare l'esito della terapia. Sono stati elaborati efficaci questionari centrati sul paziente per indagare sistematicamente i segni e i sintomi associati alle diagnosi psichiatriche più comuni, al fine di guidare il medico in una ricerca anamnestica mirata. Il Prime MD e il Symptom Driven-Diagnostic System for Primary Care (SDDS-PC) sono questionari la cui compilazione richiede solo 10 minuti e che permettono di valutare le risposte dei pazienti in relazione ai criteri diagnostici per i disturbi d'ansia, dell'umore, somatoformi, dell'alimentazione e legati alla dipendenza e all'abuso di alcol.

I pregiudizi della società legati alla malattia mentale impongono al medico di base di essere in grado di valutare non solo l'opportunità di inviare o meno il paziente dallo psichiatra, ma anche le modalità con cui ricorrere allo specialista. La visita psichiatrica deve essere suggerita dal medico di base in presenza di segni e sintomi tipici di una malattia mentale e non solo per l'assenza di una base organica per i disturbi accusati dal paziente. Il medico di base dovrebbe discutere con il paziente le ragioni dell'invio dallo psichiatra e fornire rassicurazioni circa il fatto che continuerà a garantire assistenza medica e a collaborare con lo specialista. In particolare, una visita specialistica o il ricovero sono necessari quando il medico di base rileva sintomi psicotici, mania, sintomi depressivi o ansiosi gravi, sintomi derivanti da un disturbo post-traumatico da stress (DPTS), ideazione suicidaria od omicida o la mancata risposta a un primo trattamento. I disturbi dell'alimentazione sono discussi nel capitolo 76 e la patogenesi dei disturbi psichiatrici e da dipendenza è trattata nel capitolo 385.

BIBLIOGRAFIA

CANNON T et al: Association of DISC1/TRAX haplotypes with schizophrenia, reduced prefrontal gray matter, and impaired short- and long-term memory. Arch Gen Psychiatry 62: 1205,2005

DORPH-PETERSEN KA et al: Primary visual cortex volume and total neuron number are reduced in schizophrenia. J Comp Neurol 501: 290,2007

FREITAG CM: The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: A review of the literature. Mol Psychiat 12: 2,2007

HAHN CG et al: Altered neuregulin 1-erbB4 signaling contributes to NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. Nature Med 12: 824,2006

HYMAN SE: Can neuroscience be integrated into the DSM-V? Nat Rev Neurosci 9: 725,2007

KANDEL ER et al: *Principles of Neural Science*, 4th e. New York, McGraw-Hill, 2000

KENDLER KS et al: A Swedish national twin study of lifetime major depression. Am J Psychiatry 163: 107,2006

MACDONALD AW 3d et al: Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. Am J Psychiatry 162: 475,2005

MAYBERG HS et al: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Neuron 45: 651,2005

MCCLELLAN JM et al: Maternal famine, de novo mutations, and schizophrenia. JAMA 296: 582,2006

ROSS CA et al: Neurobiology of schizophrenia. Neuron 52: 139,2006

TIENARI P et al: Genetic boundaries of the schizophrenia spectrum: Evidence from the Finnish adoptive family study of schizophrenia. Am J Psychiatry 160: 1587,2003

DISTURBI D'ANSIA

I disturbi d'ansia, le più comuni malattie psichiatriche nella popolazione generale, sono presenti nel 15-20% dei pazienti che si rivolgono al medico. L'ansia, definita come un senso soggettivo di disagio, paura e attesa apprensiva, può indicare una patologia psichiatrica primaria o può essere una componente o una reazione a una malattia fisica primaria. I disturbi d'ansia primari sono classificati sulla base della loro durata e del loro decorso e a seconda dell'esistenza o del tipo di fattori precipitanti.

Nella valutazione del paziente ansioso, il clinico deve innanzitutto determinare se l'ansia è antecedente o conseguenza di un problema medico o se sia dovuta a effetti collaterali dei farmaci. Circa un terzo dei pazienti affetti da ansia presenta un'eziologia organica alla base del disturbo psichiatrico. Peraltro, un disturbo d'ansia si può presentare attraverso sintomi somatici, in assenza di una condizione patologica medica diagnosticabile.

DISTURBO DI PANICO

Manifestazioni cliniche Il disturbo di panico viene definito dalla presenza di attacchi di panico ricorrenti e imprevedibili, cioè episodi distinti di intensa paura e disagio associati a una serie di sintomi somatici come palpitazioni, sudorazione, tremori, dispnea, sensazione di asfissia, vertigine, sensazione di pericolo imminente o di morte (Tab. 386-1). Sono inoltre di

TABELLA 386-1 CRITERI DIAGNOSTICI PER IL DISTURBO DI PANICO

Un preciso periodo di paura e disagio intensi, durante il quale si sono sviluppati improvvisamente quattro (o più) dei seguenti sintomi che hanno raggiunto la massima intensità nell'arco di 10 minuti:

1. Palpitazioni, cardiopalmo o tachicardia
2. Sudorazione
3. Tremori fini o grossolani
4. Dispnea o sensazione di soffocamento
5. Sensazione di asfissia
6. Dolore o fastidio al torace
7. Nausea e disturbi addominali
8. Sensazione di vertigine, instabilità, testa leggera o svenimento
9. Derealizzazione (sensazione di irrealtà) o depersonalizzazione (sensazione di essere distaccati da se stessi)
10. Paura di perdere il controllo o di impazzire
11. Paura di morire
12. Parestesie (sensazione di torpore o formicolio)
13. Brividi o vampate di calore

Fonte: *Diagnostic and Statical Manual of Mental Disorders*, 4ª ed., Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

comune riscontro parestesie, dolori addominali e sensazioni di irrealtà. I criteri diagnostici richiedono anche almeno un mese di paura persistente di avere un altro attacco o un cambiamento del comportamento abituale. La prevalenza del disturbo di panico è dell'1-3% nel corso della vita. L'attacco di panico ha un inizio improvviso, si sviluppa entro 10 minuti, si risolve nel corso di un'ora e si scatena inaspettatamente. La frequenza e l'intensità dell'attacco di panico variano da uno alla settimana a gruppi di attacchi separati da settimane o mesi di benessere. Il primo attacco avviene generalmente fuori di casa. L'esordio si verifica solitamente nella tarda adolescenza o nella prima età adulta. In alcuni soggetti si sviluppa nel tempo un'ansia anticipatoria con conseguente paura generalizzata ed evitamento di quei luoghi o di quelle situazioni in cui potrebbero insorgere gli attacchi di panico. L'*agorafobia*, che si manifesta frequentemente nei pazienti con disturbo di panico, è una paura acquisita di tipo irrazionale di trovarsi in luoghi ove il soggetto può sentirsi in trappola o nell'impossibilità di scappare (Tab. 386-2). Questa paura porta tipicamente il paziente a una progressiva limitazione del suo stile di vita e della sua autonomia negli spostamenti. Poiché i pazienti frequentemente provano imbarazzo nell'ammettere di essere costretti in casa e dipendenti dalla compagnia di altri per uscire, i medici possono non riconoscere tale disturbo, a meno che non pongano domande dirette al paziente.

Diagnosi differenziale La diagnosi di disturbo di panico può essere formulata solo dopo avere escluso che gli attacchi abbiano un'eziologia organica. In diversi tipi di patologie cardiovascolari, respiratorie, endocrine e neurologiche l'ansia può essere il sintomo principale, mentre i pazienti con un vero disturbo di panico spesso si focalizzano su un sintomo specifico ed escludono tutti gli altri. Per esempio, viene formulata una diagnosi di disturbo primario dell'umore, d'ansia, di abuso di sostanze o più comunemente di disturbo di panico in circa il 20% dei pazienti in cui il disturbo principale è la sincope. La diagnosi differenziale di disturbo di panico è resa più complessa dalla presenza di un alto tasso di comorbilità con altre patologie psichiatriche, specialmente l'abuso di alcol e di benzodiazepine, utilizzate inizialmente come tentativo di autocura. Il 75% dei pazienti con disturbo da attacco di panico, in qualche momento della loro patologia, soddisfa anche i criteri diagnostici per la depressione maggiore.

Quando la storia della malattia non è specifica, devono essere effettuati un esame obiettivo ed esami di laboratorio per escludere stati ansiosi su base organica secondari a feocromocitoma, tireotossicosi e ipoglicemia. L'elettrocardiogramma e l'ecocardiogramma possono evidenziare la presenza di patologie cardiovascolari associate al panico, come la tachicardia parossistica atriale e il prolasso della valvola mitrale. In due studi il disturbo di panico era la diagnosi più frequente nel 43% dei pazienti con dolori al torace e angiografia coronarica normale ed era presente nel 9% dei pazienti ambulatoriali sottoposti ad accertamenti cardiologici. Il disturbo di panico è stato inoltre diagnosticato in molti pazienti a cui erano stati prescritti test di funzionalità polmonare o con sintomi riferibili alla sindrome dell'intestino irritabile.

Eziologia e fisiopatologia L'eziologia del disturbo di panico è sconosciuta, ma sembra che vi partecipino una predisposizione genetica, una alterata risposta del sistema nervoso autonomo e l'apprendimento sociale. Il disturbo da attacchi di panico presenta un'aggregazione familiare: si ha concordanza nel 30-45% dei gemelli monozigoti e studi genomici hanno individuato alcuni loci a rischio. L'attacco di panico acuto sembra essere associato a un'aumentata scarica noradrenergica nel locus coeruleus. La somministrazione endovenosa di sodio lattato, dell'antagonista α_2-adrenergico yohimbina o del tetrapeptide colecistochininico (CCK-4), come pure l'inalazione di diossido di carbonio, evoca un attacco in due terzi dei pazienti affetti dal disturbo. Si ipotizza che ognuno di questi stimoli attivi un circuito che coinvolge i neuroni noradrenergici nel locus coeruleus e i neuroni serotoninergici nel rafe dorsale. I farmaci che bloccano la ricaptazione della serotonina possono risultare efficaci nel prevenire gli attacchi. I pazienti affetti da disturbo di panico presentano un'aumentata sensibilità ai sintomi somatici, con conseguente feedback positivo del controllo del sistema nervoso autonomo e del sistema di attivazione e successivo scatenamento del meccanismo degli attacchi di panico. Di conseguenza, un efficace intervento terapeutico comprende sia la modificazione dell'interpretazione cognitiva delle esperienze che scatenano l'ansia, sia la prevenzione degli attacchi stessi.

TABELLA 386-2 CRITERI DIAGNOSTICI PER L'AGORAFOBIA

1. Ansia relativa all'essere in luoghi o situazioni dai quali sarebbe difficile (o imbarazzante) allontanarsi, o nei quali potrebbe non essere disponibile aiuto nel caso di attacco di panico inaspettato o sensibile alla situazione o di sintomi tipo panico. Le paure agorafobiche riguardano generalmente situazioni caratteristiche che comprendono l'essere fuori di casa da soli, l'essere in mezzo alla folla o in coda, l'essere su un ponte o viaggiare in autobus, treno o automobile
2. Le situazioni vengono evitate (per es., gli spostamenti vengono ridotti) o sopportate con grande disagio o con l'ansia di avere un attacco di panico o sintomi tipo panico, oppure viene richiesta la presenza di un accompagnatore
3. L'ansia o l'evitamento fobico non sono attribuibili a un disturbo mentale di altro tipo, come fobia sociale (evitamento limitato alle situazioni sociali a causa del timore di provare imbarazzo), fobia specifica (per es., evitamento limitato a una singola situazione, come gli ascensori), disturbo ossessivo-compulsivo (evitamento dello sporco per gli individui con ossessioni di contaminazione), disturbo post-traumatico da stress (evitamento di stimoli associati a un grave fattore stressante) o il disturbo d'ansia di separazione (evitamento della separazione dalla casa o dai familiari)

Fonte: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª ed., Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

T DISTURBO DI PANICO

Il trattamento può ridurre la frequenza e l'intensità degli attacchi di panico. La pietra angolare della terapia farmacologica è rappresentata dagli antidepressivi (**Tabb. 386-3**, **386-4** e **386-5**). Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (ISRS) procurano un beneficio alla maggior parte dei pazienti affetti da disturbo di panico, senza causare gli effetti avversi propri degli antidepressivi triciclici (ATC). Fluoxetina, paroxetina e sertralina sono state approvate dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti con questa indicazione. La dose di ISRS da assumere inizialmente dovrebbe essere compresa tra un terzo e la metà del dosaggio utilizzato normalmente per l'azione antidepressiva (per es., 5-10 mg di fluoxetina, 25-50 mg di sertralina, 10 mg di paroxetina). Gli inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) sono anch'essi efficaci e possono presentare una specifica efficacia nei pazienti affetti da disturbo di attacco di panico con depressione atipica concomitante (ipersonnia e aumento di peso). Peraltro insonnia, ipotensione ortostatica e la necessità di mantenere una dieta povera di tiramina (senza formaggio e vino) ne hanno limitato l'uso. Normalmente gli antidepressivi divengono efficaci nell'arco di 2-6 settimane. Può essere necessario aggiustare il dosaggio a seconda della risposta clinica.

Le benzodiazepine sono utili, nelle prime fasi del trattamento e successivamente in maniera sporadica, per il controllo dell'ansia anticipatoria e per il sollievo immediato dei sintomi di panico (**Tab. 386-6**). Per esempio, l'alprazolam si dimostra efficace a un dosaggio iniziale di 0,5 mg/die, che può essere aumentato fino a 4 mg/die in dosi refratte, ma i pazienti devono essere strettamente monitorati in quanto alcuni sviluppano dipendenza e tendono ad aumentare il dosaggio del farmaco. Il clonazepam è anch'esso efficace, alla dose di mantenimento di 2-4 mg; la sua più lunga emivita consente la somministrazione in due dosi giornaliere e i pazienti sembrano meno soggetti a sviluppare dipendenza.

Un intervento educazionale precoce aumenta l'efficacia del trattamento farmacologico nel controllo della sintomatologia degli attacchi di panico. Le tecniche utilizzate consistono nell'educare i pazienti a utilizzare tecniche di respirazione, nell'informarli sulle modificazioni fisiologiche che intervengono in seguito al panico e nell'insegnare loro a esporsi volontariamente agli eventi precipitanti; il programma terapeutico si svolge in 12-15 sessioni. L'affidamento di compiti da svolgere a casa e il monitoraggio della compliance sono componenti importanti per il successo del trattamento. Al fine di prevenire ricadute, la terapia farmacologica deve essere continuata per 1 o 2 anni dopo che i pazienti hanno ottenuto risultati soddisfacenti. Studi controllati indicano un tasso di successo del 75-85%, sebbene la probabilità di remissione completa sia leggermente più bassa.

DISTURBO D'ANSIA GENERALIZZATO

Manifestazioni cliniche I pazienti con disturbo d'ansia generalizzato (DAG) presentano una preoccupazione persistente, eccessiva e/o non realistica associata ad altri segni e sintomi tra cui tensione muscolare, ridotta concentrazione, attivazione del sistema nervoso autonomo, sensazione di avere "i nervi a fior di pelle" o di essere irrequieti e insonnia (Tab. 386-7). L'esordio avviene usualmente prima dei 20 anni, ma già nell'infanzia può essere presente una storia di paure e di inibizione sociale. La prevalenza del DAG nel corso della vita è del 5-6%; l'incidenza è maggiore nei parenti di primo grado dei pazienti a cui è stata diagnosticata questa condizione. Gli studi sulle famiglie dimostrano, inoltre, che il DAG e il disturbo di panico si distribuiscono in maniera indipendente. Oltre l'80% dei pazienti con DAG soffre anche di depressione maggiore, distimia o fobia sociale. In questi pazienti è frequente la comorbilità con l'abuso di sostanze, in particolare alcol e/o sedativi/ipnotici. I pazienti con DAG riconoscono facilmente di

TABELLA 386-3 FARMACI ANTIDEPRESSIVI

Farmaco	Dose terapeutica quotidiana, mg	Effetti collaterali	Commenti
ISRS			
Fluoxetina	10-80	Cefalea; nausea e altri effetti gastrointestinali; irrequietezza; insonnia; disfunzioni sessuali; modificazione dei livelli plasmatici di altri farmaci (tranne la sertralina); raramente acatisia	Monosomministrazione giornaliera; generalmente la mattina; la fluoxetina ha una lunga emivita; non devono essere assunti insieme agli IMAO
Sertralina	50-200		
Paroxetina	20-60		
Fluvoxamina	100-300		
Citalopram	20-60		
Escitalopram	10-30		
ATC			
Amitriptilina	150-300	Anticolinergici (secchezza delle fauci, tachicardia, stipsi, ritenzione urinaria, visione offuscata); sudorazione; tremori; ipotensione ortostatica; rallentamento della conduzione cardiaca; sedazione; aumento di peso	Monosomministrazione giornaliera; è possibile valutare i livelli plasmatici della maggior parte degli ATC; il sovradosaggio può essere letale (dose letale: 2 g); la nortriptilina è meglio tollerata, soprattutto tra gli anziani
Nortriptilina	50-200		
Imipramina	150-300		
Desipramina	150-300		
Doxepina	150-300		
Clomipramina	150-300		
Inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina			
Venlafaxina	75-375	Nausea; capogiri; secchezza delle fauci; cefalea; aumento della pressione arteriosa; ansia e insonnia	Somministrazione 2-3 volte al giorno (disponibili formulazioni a lento rilascio); comporta minori interazioni farmacologiche rispetto agli ISRS; controindicata in associazione con gli IMAO
Duloxetina	40-60	Nausea; capogiri; cefalea; insonnia; stipsi	Può essere utile nella terapia del dolore neuropatico e dell'incontinenza da stress
Mirtazapina	15-45	Sonnolenza; aumento di peso; raramente neutropenia	Monosomministrazione giornaliera
Farmaci ad azione mista			
Bupropione	250-450	Irrequietezza; agitazione; convulsioni nei soggetti a rischio; inappetenza; tachicardia; psicosi	Somministrazione tre volte al giorno, sebbene sia disponibile una formulazione a rilascio prolungato; minori effetti collaterali di tipo sessuale rispetto agli ISRS e agli ATC; può essere utile nei soggetti adulti con deficit dell'attenzione
Trazodone	200-600	Sedazione; secchezza delle fauci; ipotensione ortostatica; raramente priapismo	Utile a bassi dosaggi nel controllo dell'insonnia in relazione al suo effetto sedativo e all'assenza di effetti anticolinergici
Nefazodone	300-600	Sedazione; cefalea; secchezza delle fauci; nausea; stipsi	Monosomministrazione giornaliera; a differenza degli altri antidepressivi, non ha effetti sulla fase REM del sonno
Amoxapina	200-60	Disfunzioni sessuali	Overdose letale, possibili sintomi extrapiramidali
IMAO			
Fenelzina	45-90	Insonnia; ipotensione; anorgasmia; aumento di peso; crisi ipertensive; gravi reazioni in caso di assunzione di tiramina; reazioni potenzialmente letali in associazione con gli ISRS	Può essere più efficace nei soggetti con manifestazioni depressive atipiche o nelle forme resistenti
Tranilcipromina	20-50		
Isocarbossazide	20-60		
Selelgina transdermica	6-12	Reazione cutanea locale; ipertensione	Alla dose di 6 mg non si rendono necessarie restrizioni dietetiche

Nota: ISRS, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; ATC, antidepressivi triciclici; IMAO, inibitori delle monoaminoossidasi; REM, *rapid eyes movement* (movimenti rapidi degli occhi).

preoccuparsi eccessivamente di cose di poco conto, con effetti distruttivi sulla loro vita. A differenza dei pazienti con disturbo di panico, è relativamente raro che il paziente riferisca dispnea, palpitazioni e tachicardia.

Eziologia e fisiopatologia Gli agenti ansiogeni hanno in comune la capacità di alterare il legame delle benzodiazepine al complesso "recettore dell'acido γ-aminobutirrico ($GABA)_A$-canale dello ione cloruro", il che indica il coinvolgimento di questo sistema neurotrasmettitoriale nella patogenesi degli attacchi d'ansia e di panico. Si ritiene che le benzodiazepine si leghino a due siti distinti di recettori $GABA_A$: il tipo I, che ha un'ampia distribuzione neuroanatomica, e il tipo II che è concentrato nell'ippocampo, nello striato e nella neocorteccia. La diversa affinità delle benzodiazepine per i due sottotipi di recettori rende ragione dei differenti effetti della terapia per quanto concerne la sedazione, la diminuzione della memoria e la riduzione dell'ansia. Sembra che anche la serotonina [5-idrossitriptamina (5HT)] e gli steroidi neuroattivi 3α-ridotti (modulatori allosterici del $GABA_A$) rivestano un ruolo nell'ansia e che il buspirone, un agonista parziale del recettore $5HT_{1A}$, e certi antagonisti dei recettori $5HT_{2A}$ e $5HT_{2C}$ (per es., il nefazodone) possano esercitare effetti benefici.

DISTURBO D'ANSIA GENERALIZZATO

Un'associazione di interventi farmacologici e psicoterapeutici è efficace nella maggior parte dei casi di DAG, sebbene la remissione completa dei sintomi sia rara. È solitamente indicato un breve ciclo di benzodiazepine, preferibilmente lorazepam, oxazepam o temazepam (le prime due molecole sono metabolizzate più per coniugazione che per ossidazione e quindi non vi è accumulo di metaboliti in caso di alterata funzionalità epatica). La somministrazione deve essere iniziata alla dose più bassa possibile, sulla base della gravità sintomatologica. Le benzodiazepine differiscono tra loro per quanto concerne la potenza in mg/kg, l'emivita, la liposolubilità, le vie metaboliche e la presenza e le caratteristiche dei metaboliti attivi. Le molecole assorbite velocemente e liposolubili, come il diazepam, hanno un'azione rapida e una più alta tendenza a indurre abuso. Le benzodiazepine generalmente non devono essere prescritte per più di 4-6 settimane a causa dello sviluppo di tolleranza e del rischio di abuso e di dipendenza. La fase di sospensione del farmaco dovrebbe essere attentamente monitorata poiché si possono verificare ricadute. È importante avvisare il paziente del fatto che l'uso concomitante di alcol o di altri farmaci sedativi può comportare neurotossicità e ridurre il livello di funzionamento. Un atteggiamento ottimista da parte del medico, che incoraggi il paziente a chiarire le situazioni precipitanti, prevedere le proprie reazioni e pianificare strategie di risposta efficaci, è un elemento essenziale della terapia.

Gli effetti avversi delle benzodiazepine generalmente sono correlati alla loro emivita. Sostanze a lunga emivita, come diazepam, clordiazepossido, flurazepam e clorazepato tendono a produrre un accumulo di metaboliti attivi con conseguente sedazione e peggioramento delle capacità cognitive e psicomotorie; per contro, l'uso di composti a breve durata d'azione, come l'alprazolam e l'oxazepam, può indurre ansia durante il giorno, insonnia mattutina, ansia *rebound* e insonnia dopo l'interruzione del trattamento. Generalmente i pazienti tendono a tollerare gli effetti sedativi delle benzodiazepine, ma si abituano meno facilmente agli effetti collaterali di tipo psicomotorio. È solitamente più facile far sospendere ai pazienti le benzodiazepine a lunga emivita; la sospensione può essere compiuta attraverso una graduale riduzione del dosaggio (approssimativamente il 10% ogni 1-2 settimane) in un periodo di 6-12 settimane. Normalmente è assai più difficile far diminuire gradualmente la dose ai pazienti che utilizzano benzodiazepine ad azione breve. Il medico può essere costretto a passare a una benzodiazepina a più lunga emivita o a integrare la terapia con un β-bloccante o con la carbamazepina, prima di tentare di interrompere l'uso delle benzodiazepine. Le reazioni da sospensione possono variare in gravità e durata e possono comprendere letargia, ipersudorazione, attivazione del sistema nervoso autonomo e, raramente, crisi epilettiche.

Il buspirone è un farmaco ansiolitico non benzodiazepinico. Non è sedativo e non comporta tolleranza e dipendenza, non interagisce con i recettori benzodiazepinici o con l'alcol e non presenta rischi di abuso o di disinibizione; peral-

TABELLA 386-4 TRATTAMENTO DEGLI EFFETTI COLLATERALI DEGLI ANTIDEPRESSIVI

Sintomi	Commenti e strategie di trattamento
Gastrointestinali	
Nausea, inappetenza	Usualmente di breve durata e correlate alla dose; considerare una riduzione temporanea o la somministrazione durante i pasti e l'uso di antiacidi
Diarrea	Famotidina, 20-40 mg/die
Stipsi	Attendere lo sviluppo di tolleranza, provare a modificare la dieta, somministrare un fluidificatore delle feci, prescrivere esercizi, evitare i lassativi
Disfunzioni sessuali	Considerare una riduzione del dosaggio; interruzione temporanea
Anorgasmia/ impotenza; alterazioni dell'eiaculazione	Betanecolo, 10-20 mg, 2 ore prima dell'atto, oppure ciproeptadina, 4-8 mg, 2 ore prima dell'atto, oppure bupropione, 100 mg 2 volte al giorno, o amantadina, 100 mg 2-3 volte al giorno
Ipotensione ortostatica	Improbabile sviluppo di tolleranza, aumentare l'assunzione di liquidi, calze elastiche compressive, fludrocortisone, 0,025 mg/die
Anticolinergici	Attendere lo sviluppo di tolleranza
Secchezza delle fauci e degli occhi	Mantenere una buona igiene orale, usare lacrime artificiali, gomme da masticare senza zucchero
Tremori, irrequietezza	Farmaci antiparkinsoniani inefficaci; ridurre il dosaggio o aumentarlo lentamente; lorazepam, 0,5 mg 2 volte al giorno, oppure propranololo, 10/20 mg 2 volte al giorno
Insonnia	Somministrare la dose totale al mattino; trazodone, 50-100 mg alla sera
Sedazione	Caffeina; somministrare la dose totale alla sera; bupropione, 75-100 mg nel pomeriggio
Cefalea	Valutare dieta, stress e terapie concomitanti, provare a ridurre il dosaggio; amitriptilina, 50 mg/die
Aumento di peso	Diminuire i carboidrati, esercizio fisico, prendere in considerazione la fluoxetina
Perdita dell'efficacia terapeutica nel tempo	Correlata alla tolleranza? Aumentare la dose o sospendere momentaneamente il farmaco; aggiungere amantidina, 100 mg 2 volte al giorno, oppure buspirone, 10 mg 3 volte al giorno, oppure pindololo, 2,5 mg 2 volte al giorno

TABELLA 386-5 POSSIBILI INTERAZIONI FARMACOLOGICHE CON GLI INIBITORI SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA (ISRS)

Farmaci	Effetti
Inibitori delle monoaminossidasi	Sindrome serotoninergica[a]: controindicazione assoluta
Agonisti serotoninergici (triptofano, fenfluramina)	Potenziale sindrome serotoninergica
Farmaci metabolizzati dall'isoenzima P450: triciclici, altri ISRS, antipsicotici, β-bloccanti, codeina, triazolobenzodiazepine, calcio-antagonisti	Rallentamento del metabolismo con livelli ematici aumentati e possibile tossicità: possibile morte secondaria ad allungamento del QT con terfenadina o astemizolo
Farmaci caratterizzati da uno stretto legame con le proteine plasmatiche (warfarin)	Allungamento del tempo di emorragia secondario a spiazzamento
Farmaci che inibiscono il metabolismo degli ISRS da parte dell'isoenzima P450 (chinidina)	Aumento degli effetti collaterali degli ISRS

[a] Vedi il paragrafo sulla terapia dei disturbi depressivi, più avanti in questo capitolo.

tro, necessita di diverse settimane per agire e deve essere assunto in tre somministrazioni giornaliere. I pazienti che hanno precedentemente assunto benzodiazepine difficilmente considerano il buspirone altrettanto efficace. I soggetti con patologie cerebrali o demenza e sintomi di ansia o agitazione possono rispondere meglio. Escitalopram, paroxetina e venlafaxina sono stati approvati dall'FDA per il trattamento del disturbo d'ansia generalizzato, solitamente a dosaggi paragonabili a quelli efficaci nel trattamento della depressione maggiore. Le benzodiazepine sono controindicate in gravidanza e durante l'allattamento.

Anche gli anticonvulsivanti con proprietà GABA-ergiche possono essere efficaci nell'ansia. La gabapentina, l'oxcarbazepina, la tiagabina, il pregabalin e il divalproex hanno tutti dimostrato di apportare un certo beneficio in varie sindromi ansiose. Attualmente sono in corso di studio agenti selettivi per i sottotipi recettoriali $GABA_A$, e si spera che essi non presentino le attività sedative, di alterazione della memoria e di dipendenza proprie delle benzodiazepine.

DISTURBI FOBICI

Manifestazioni cliniche L'aspetto principale dei disturbi fobici è una marcata e persistente paura relativa a oggetti o situazioni, alla cui esposizione il paziente risponde con una immediata reazione ansiosa. Il paziente evita lo stimolo fobico e questo evitamento normalmente riduce le capacità sociali e lavorative. Attacchi di panico possono essere scatenati dallo stimolo fobico o possono presentarsi spontaneamente nel corso della patologia. A differenza dei pazienti con altri disturbi d'ansia, i soggetti con fobie generalmente sperimentano l'ansia unicamente in situazioni specifiche e identificabili. Tra le fobie più comuni vi sono la paura degli spazi chiusi (claustrofobia), del sangue e di volare. La fobia sociale è caratterizzata da una specifica paura di situazioni sociali o prestazionali nel corso delle quali il soggetto è esposto a persone estranee o all'esame e al giudizio di terzi, come per esempio intrattenere una conversazione a una festa, utilizzare i bagni pubblici o incontrare sconosciuti. In ogni caso il soggetto è conscio che la paura sperimentata è eccessiva e incomprensibile rispetto alle circostanze. Il contenuto specifico delle fobie può variare a seconda del sesso, dell'origine etnica e della cultura del paziente.

I disturbi fobici sono frequenti, manifestandosi in circa il 10% della popolazione. La totalità dei criteri per la diagnosi è normalmente soddisfatta solo nell'età adulta, ma all'anamnesi risulta frequentemente che nell'infanzia vi sono stati episodi di evitamento di persone sconosciute, situazioni od oggetti.

Nelle femmine gemelle la concordanza per agorafobia, fobia sociale e fobia degli animali è, secondo uno studio, del 23% nelle monozigote e del 15% nelle dizigote. Uno studio di condizionamento della paura condotto su gemelli, che rappresenta un modello per l'acquisizione di fobie, ha dimostrato un'ereditabilità del 35-45% e uno studio di linkage genomico ha identificato un locus di rischio su cromosoma 14, in una regione precedentemente implicata in un modello murino di paura. Studi sul condizionamento della paura in animali hanno mostrato che lo stimolo di paura viene elabora-

TABELLA 386-6 FARMACI ANSIOLITICI

Farmaco	Dosi equivalenti per os, mg	Latenza	Emivita, ore	Commenti
Benzodiazepine				
Diazepam	5	Rapida	20-70	Ha metaboliti attivi; azione sedativa piuttosto intensa
Flurazepam	15	Rapida	30-100	Il fluorazepam è un profarmaco; i suoi metaboliti sono attivi; azione sedativa piuttosto intensa
Triazolam	0,25	Intermedia	1,5-5	Non ha metaboliti attivi; può indurre, soprattutto negli anziani, stati confusionali e delirium
Lorazepam	1	Intermedia	10-20	Non ha metaboliti attivi; coniugazione diretta con acido glucoronico a livello epatico; azione sedativa piuttosto intensa
Alprazolam	0,5	Intermedia	12-15	Ha metaboliti attivi; non eccessivamente sedativo; può avere una specifica attività antidepressiva e antipanico; comporta facilmente tolleranza e dipendenza
Clordiazepossido	10	Intermedia	5-30	Ha metaboliti attivi; moderatamente sedativo
Oxazepam	15	Lenta	5-15	Non ha metaboliti attivi; coniugazione diretta con acido glucoronico a livello epatico; non eccessivamente sedativo
Temazepam	15	Lenta	9-12	Non ha metaboliti attivi; moderatamente sedativo
Clonazepam	0,5	Lenta	18-50	Non ha metaboliti attivi; moderatamente sedativo
Ansiolitici non benzodiazepinici				
Buspirone	7,5	2 settimane	2-3	Ha metaboliti attivi; tre somministrazioni al giorno, generalmente di 10-20 mg; non è sedativo; non interagisce con l'alcol; efficace nel controllo dell'agitazione nei pazienti con demenza o lesioni cerebrali

TABELLA 386-7 CRITERI DIAGNOSTICI PER IL DISTURBO D'ANSIA GENERALIZZATO

A. Ansia e preoccupazione eccessiva (attesa apprensiva) che si presentano per la maggior parte dei giorni per almeno 6 mesi, riguardo a una quantità di eventi o di attività (come prestazioni lavorative o scolastiche)
B. Il soggetto ha difficoltà nel controllare la preoccupazione
C. L'ansia e la preoccupazione sono associate a tre (o più) dei sei seguenti sintomi (con almeno alcuni sintomi presenti per la maggior parte dei giorni negli ultimi 6 mesi).
   1. Irrequietezza, oppure sentirsi tesi o con i nervi a fior di pelle
   2. Facile affaticabilità
   3. Difficoltà a concentrarsi o vuoti di memoria
   4. Irritabilità
   5. Tensione muscolare
   6. Alterazioni del sonno (difficoltà ad addormentarsi o a restare addormentato, sonno inquieto e insoddisfacente)
D. L'oggetto dell'ansia e delle preoccupazioni non è limitato alle caratteristiche di un disturbo di Asse I, cioè l'ansia e le preoccupazioni non riguardano l'avere un attacco di panico (come nel disturbo di panico), rimanere imbarazzati in pubblico (come nella fobia sociale), essere contaminati (come nel disturbo ossessivo-compulsivo), essere lontani da casa o dai parenti stretti (come nel disturbo d'ansia da separazione), aumentare di peso (come nell'anoressia nervosa), avere molteplici fastidi fisici (come nel disturbo da somatizzazione) o avere una grave malattia (come nell'ipocondria) e l'ansia e la preoccupazione non si manifestano esclusivamente durante un disturbo post-traumatico da stress
E. L'ansia, la preoccupazione o i sintomi fisici causano disagio clinicamente significativo o menomazione delle capacità sociali, lavorative o di altre attività importanti
F. L'alterazione non è dovuta agli effetti fisiologici diretti di una sostanza (per es., una droga, un farmaco) o di una condizione medica (per es., ipertiroidismo) e non si manifesta esclusivamente durante un disturbo dell'umore, un disturbo psicotico o un disturbo pervasivo dello sviluppo

Fonte: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª ed., Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

to attraverso il nucleo laterale dell'amigdala, si estende attraverso il nucleo centrale e proietta alla regione grigia periacqueduttale, all'ipotalamo laterale e all'ipotalamo paraventricolare.

T DISTURBI FOBICI

I β-bloccanti (per es., il propranololo alla dose di 20-40 mg 2 ore prima della possibile esposizione) sono particolarmente efficaci nel trattamento dell'"ansia prestazionale" (ma non della fobia sociale in generale) e sembrano ottenere il loro scopo prevenendo le manifestazioni periferiche dell'ansia come la sudorazione, la tachicardia, le palpitazioni e i tremori. Gli IMAO riducono la fobia sociale indipendentemente dal loro effetto antidepressivo; paroxetina, sertralina e venlafaxina hanno ricevuto l'approvazione dell'FDA per il trattamento dell'ansia sociale. Le benzodiazepine possono essere utili nel ridurre i comportamenti di evitamento causati dalla paura, ma la natura cronica dei disturbi fobici ne limita l'utilità.

Un importante aspetto del trattamento è la psicoterapia comportamentale, in quanto il tasso di ricadute appare alto se vengono utilizzati unicamente i farmaci. Le strategie cognitivo-comportamentali si basano sul riscontro che la distorsione delle percezioni e delle interpretazioni degli stimoli che provocano la paura riveste il ruolo principale nella perpetuazione della fobia. Sessioni di terapia individuale e di gruppo insegnano al paziente a identificare gli specifici pensieri negativi associati alle situazioni che provocano ansia e aiutano a ridurre la paura di perdere il controllo. Nella terapia di desensibilizzazione vengono ricreate delle gerarchie di situazioni che generano paura e il paziente viene incoraggiato ad affrontare e controllare gradualmente gli stimoli ansiogeni.

I pazienti affetti da fobia sociale, in particolare, hanno un alto tasso di comorbilità con l'abuso di alcol, così come con altre patologie psichiatriche (per es., disturbi dell'alimentazione); ciò rende necessario un intervento parallelo per ciascun disturbo, anche nel caso che l'obiettivo della riduzione dell'ansia sia stato raggiunto.

DISTURBI DA STRESS

Manifestazioni cliniche Alcuni soggetti possono sviluppare gravi stati d'ansia in seguito a un grave evento traumatico, definito come un evento associato alla morte o alla minaccia per la vita propria o altrui. La reazione può intercorrere rapidamente dopo l'avvenimento traumatico (*disturbo acuto da stress*) o essere differita nel tempo e soggetta a ripetizione (*disturbo post-traumatico da stress*, DPTS); (Tab. 386-8). In entrambe le sindromi i soggetti presentano sensazioni di distacco e assenza di risposta emotiva. Il paziente può sperimentare depersonalizzazione e incapacità a ricordare specifici aspetti del trauma, sebbene sia tipico che egli riviva il trauma con intrusione nel pensiero, nei sogni o con flashback, in particolare di fronte a spunti legati all'evento originale. Di conseguenza i pazienti tendono a evi-

TABELLA 386-8 CRITERI DIAGNOSTICI PER IL DISTURBO POST-TRAUMATICO DA STRESS

A. La persona è stata esposta a un evento traumatico nel quale erano presenti entrambe le seguenti caratteristiche:
   1. La persona ha vissuto, ha assistito o si è confrontata con un evento o con eventi che hanno implicato morte o minaccia di morte o gravi lesioni o una minaccia all'integrità fisica propria o altrui
   2. La risposta della persona comprende paura intensa, sentimenti di impotenza o di orrore
B. L'evento traumatico viene rivissuto persistentemente in uno (o più) dei seguenti modi:
   1. Ricordi spiacevoli ricorrenti e intrusivi dell'evento che comprendono immagini, pensieri o percezioni
   2. Sogni spiacevoli ricorrenti dell'evento
   3. Agire o sentire come se l'evento traumatico si stesse ripresentando (ciò comprende sensazioni di rivivere l'esperienza, illusioni, allucinazioni ed episodi dissociativi di flashback, compresi quelli che si manifestano al risveglio o in stato di intossicazione)
   4. Disagio psicologico intenso all'esposizione a fattori scatenanti interni o esterni che simbolizzano o assomigliano a qualche aspetto dell'evento traumatico
   5. Reattività fisiologica o all'esposizione a fattori scatenanti interni o esterni che simbolizzano o assomigliano a qualche aspetto dell'evento traumatico
C. Evitamento persistente degli stimoli associati al trauma e attenuazione della reattività generale (non presente prima del trauma), come indicato da tre (o più) dei seguenti elementi:
   1. Sforzi per evitare pensieri, sensazioni o conversazioni associati al trauma
   2. Sforzi per evitare attività, luoghi o persone che evocano ricordi del trauma
   3. Incapacità di ricordare qualche aspetto importante del trauma
   4. Riduzione marcata dell'interesse o della partecipazione ad attività significative
   5. Sentimenti di distacco o di estraneità verso gli altri
   6. Affettività ridotta (per es., incapacità di provare sentimenti di amore)
   7. Sentimenti di diminuzione delle prospettive future (per es., aspettarsi di non poter fare carriera, sposarsi, avere figli o vivere a lungo)
D. Sintomi persistenti di aumentata attivazione del sistema nervoso autonomo (non presenti prima del trauma), come indicato da almeno due dei seguenti elementi:
   1. Difficoltà ad addormentarsi o a mantenere il sonno
   2. Irritabilità o scoppi di collera
   3. Difficoltà a concentrarsi
   4. Ipervigilanza
   5. Esagerate risposte di allarme
E. La durata del disturbo (sintomi elencati ai punti B, C e D) è superiore a 1 mese
F. Il disturbo causa disagio clinicamente significativo o menomazione nelle attività lavorative o in altre attività importanti

Fonte: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª ed., Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

tare attivamente gli stimoli che possono portare a rivivere il trauma e manifestano quindi un aumento della vigilanza, dell'attivazione del sistema nervoso autonomo e delle reazioni di sobbalzo. I pazienti con disturbi da stress presentano un più alto rischio di sviluppare disturbi d'ansia, dell'umore o correlati all'uso di sostanze (specialmente alcol). In qualche momento della loro vita, dal 5 al 10% degli americani soddisfa totalmente i criteri per il DPTS, con maggiore prevalenza delle donne rispetto agli uomini.

I fattori di rischio per lo sviluppo del DPTS comprendono una precedente malattia psichiatrica e una personalità nevrotica ed estroversa. Gli studi sui gemelli evidenziano una influenza genetica per quanto riguarda tutti i sintomi associati con il DPTS, con minori evidenze per quanto concerne l'influenza ambientale.

Eziologia e fisiopatologia Si ipotizza che nel DPTS vi sia, in condizioni di stress, un eccessivo rilascio di noradrenalina da parte del locus coeruleus, in associazione con un'aumentata attività noradrenergica nei siti di proiezione nell'ippocampo e nell'amigdala. Queste modificazioni favorirebbero la codificazione della memoria basata sulla paura. Nei soggetti con DPTS si assiste a un'aumentata attivazione del sistema nervoso simpatico in risposta agli stimoli associati all'evento traumatico, sebbene le risposte ipofisarie siano attenuate.

T DISTURBI DA STRESS

Le reazioni acute da stress normalmente si esauriscono spontaneamente e la terapia consiste unicamente nell'utilizzo di benzodiazepine per un breve periodo e nella psicoterapia di supporto/espressiva. La natura cronica e ricorrente del DPTS, invece, richiede un approccio maggiormente complesso, con utilizzo di farmaci e terapia comportamentale. Il DPTS è fortemente correlato ai sintomi dissociativi peritraumatici e allo sviluppo di un disturbo acuto da stress al momento del trauma. Gli ATC come l'imipramina e la amitriptilina, l'IMAO fenelzina, gli ISRS e l'α_1-antagonista prazosina sono tutti farmaci in grado di ridurre l'ansia, i

sentimenti di intrusione e i comportamenti di evitamento. Il propranololo, somministrato durante il periodo di stress acuto, può essere efficace nel prevenire lo sviluppo del DPTS. Il trazodone, un antidepressivo sedativo, è utilizzato spesso la notte per il trattamento dell'insonnia (50-150 mg). Secondo ricerche non controllate, in alcuni pazienti anche la carbamazepina, l'acido valproico o l'alprazolam, usati indipendentemente, hanno prodotto miglioramenti sintomatici. Nella terapia del DPTS vengono utilizzate strategie psicoterapeutiche che aiutano i pazienti a superare i comportamenti di evitamento e la demoralizzazione, nonché a controllare la paura che il trauma si ripeta. Le terapie più efficaci sono quelle che incoraggiano il paziente a smantellare i comportamenti di evitamento, focalizzando progressivamente l'esperienza dell'evento traumatico.

DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO

Manifestazioni cliniche Il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) è caratterizzato da pensieri ossessivi e comportamenti compulsivi che interferiscono con le attività quotidiane. Sono di frequente riscontro la paura di essere contaminato o infettato da microbi oppure comportamenti come lavarsi le mani, contare o controllare e ricontrollare determinate azioni, come per esempio la chiusura di una porta. Il livello in cui la patologia diviene fonte di disturbi significativi è variabile, ma in tutti i casi le attività ossessivo-compulsive occupano il soggetto per più di un'ora al giorno e vengono intraprese al fine di alleviare l'ansia scatenata dalla paura principale. Spesso i pazienti tendono a nascondere i loro sintomi in quanto provano imbarazzo a raccontare il contenuto dei loro pensieri o la natura delle loro azioni. I medici devono porre domande specifiche riguardo a pensieri e comportamenti ricorrenti, in particolare in presenza di indizi fisici, come mani irritate e arrossate o chiazze di alopecia (dovute al continuo tirarsi i capelli o tricotillomania). È comune la presenza contemporanea di altri disturbi; i più frequenti sono la depressione, altri disturbi d'ansia, disordini alimentari e tic. La prevalenza del DOC nel corso della vita è del 2-3%. L'esordio è normalmente graduale, con inizio nella prima età adulta, anche se non è infrequente l'inizio nell'infanzia. Il disturbo ha normalmente un decorso altalenante e sfumato, ma in alcuni casi vi può essere un deterioramento costante delle capacità psicosociali.

Eziologia e fisiopatologia Il maggiore tasso di concordanza nei gemelli e l'associazione con il disturbo di Tourette dimostrato da studi su gruppi familiari suggeriscono la presenza di una componente genetica. Il DOC è più frequente nei maschi e nei primogeniti.

Si ritiene che il disturbo anatomofisiologico coinvolga la corteccia fronto-orbitale, il nucleo caudato e il globo pallido. Il nucleo caudato sembra particolarmente coinvolto nell'acquisizione e nel mantenimento delle abitudini e nell'apprendimento delle abilità; gli interventi efficaci nel ridurre i comportamenti ossessivo-compulsivi si accompagnano a una diminuzione della velocità di metabolismo del glucosio nel nucleo caudato.

T DISTURBO OSSESSIVO COMPULSIVO

Clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina e sertralina sono stati ufficialmente approvati per la terapia del DOC negli Stati Uniti. La clomipramina è un ATC, spesso scarsamente tollerato a causa di effetti collaterali anticolinergici e sedativi ai dosaggi richiesti per il trattamento della patologia (25-250 mg/die). La sua efficacia nel DOC non è correlata all'attività antidepressiva. La fluoxetina (50-60 mg/die), la fluvoxamina (25-300 mg/die) e la sertralina (50-150 mg/die) sono altrettanto efficaci e presentano minori effetti collaterali. Solo nel 50-60% dei pazienti affetti da DOC si riscontra un miglioramento adeguato con la sola terapia farmacologica. Nei casi resistenti al trattamento può essere utile l'associazione di altri farmaci serotoninergici, come il buspirone, di un neurolettico o di una benzodiazepina. Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico, solitamente è indicata una terapia di mantenimento.

Per molti soggetti, particolarmente quelli con compulsioni che impegnano molto tempo, le terapie comportamentali forniscono risultati migliori rispetto a quelli ottenuti con i farmaci. Le tecniche più efficaci consistono nell'esporre gradualmente i pazienti alle situazioni stressanti, nel far tenere un diario al fine di comprendere il rapporto con gli eventi stressanti e nel chiedere al paziente di svolgere compiti a casa, con l'obiettivo di sostituire i comportamenti compulsivi con nuove attività.

DISTURBI DELL'UMORE

Si tratta di disturbi caratterizzati da un'alterazione della regolazione dell'umore, del comportamento e della affettività. I disturbi dell'umore sono suddivisi in: 1) disturbi depressivi; 2) disturbi bipolari; 3) depressione in associazione con malattie mediche o abuso di alcol, farmaci e sostanze stupefacenti (vedi Capp. 387, 388 e 389). I disturbi depressivi si distinguono dai disturbi bipolari per l'assenza di episodi maniacali o ipomaniacali. La relazione eziopatogenetica tra le sindromi depressive pure e i disturbi bipolari non è ancora stata stabilita con certezza; i familiari dei soggetti bipolari presentano con maggiore frequenza una depressione, ma non è vero il contrario. In uno studio condotto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, denominato Global Burden of Disease, la depressione maggiore unipolare è risultata essere al quarto posto, tra tutte le malattie, per quanto concerne la percentuale di anni di vita gravati da disabilità e si ritiene che possa raggiungere il secondo posto nel 2020. Negli Stati Uniti la perdita economica, in termini di produttività, direttamente connessa ai disturbi dell'umore è stata stimata in 55,1 miliardi di dollari l'anno.

DEPRESSIONE IN ASSOCIAZIONE CON MALATTIE MEDICHE

La depressione che si manifesta nel contesto di una patologia medica è di difficile valutazione. La sintomatologia depressiva può essere il riflesso dello stress di far fronte alla malattia, l'effetto del processo patologico o dei farmaci utilizzati per il trattamento, oppure può semplicemente coesistere con la malattia di natura medica.

Ogni classe di *farmaci* comprende virtualmente qualche sostanza in grado di indurre depressione. Tra quelli di uso comune vanno ricordati in particolare gli antipertensivi, gli anticolesterolemici e gli antiaritmici. Tra gli antipertensivi, i farmaci β-bloccanti e, in misura minore, i calcio-antagonisti sono quelli che più comunemente provocano una riduzione del tono dell'umore. La possibilità di depressione iatrogena deve essere presa in considerazione nei pazienti in terapia con glucocorticoidi, antibiotici, analgesici sistemici, antiparkinsoniani e anticonvulsivanti. Per comprendere se esiste una relazione causale fra la terapia farmacologica e le variazioni dell'umore del paziente può talvolta essere necessario intraprendere un tentativo empirico con farmaci alternativi.

Dal 20 al 30% dei *pazienti cardiologici* presenta un disturbo depressivo; tale patologia viene diagnosticata in una percentuale persino maggiore se si utilizzano scale di valutazione basate sulle considerazioni soggettive dei pazienti. I sintomi depressivi che seguono l'angina pectoris, l'infarto miocardico l'intervento di bypass coronarico o il trapianto cardiaco hanno effetti negativi sulla riabilitazione e sono predittivi di un più elevato tasso di mortalità e di morbilità. I pazienti depressi spesso presentano una ridotta variabilità della frequenza cardiaca (indice di ridotta attività del sistema nervoso parasimpatico), che sembra essere uno dei meccanismi attraverso i quali la depressione può predisporre alle aritmie ventricolari e a una maggiore morbilità. Sembra che la depressione aumenti anche il rischio di cardiopatia coronarica. Si è ipotizzato che una delle possibili cause possa essere rappresentata dall'aumento dell'aggregazione piastrinica indotto dalla serotonina. Gli ATC sono controindicati nei soggetti con blocco di branca e il rischio di tachicardia indotta dai triciclici è un'ulteriore controindicazione nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio. Finora non sono emerse prove che gli ISRS possano indurre modificazioni elettrocardiografiche o effetti collaterali di natura cardiologica; pertanto questi farmaci possono essere utilizzati come terapia di prima linea nei pazienti a rischio di complicanze correlate agli ATC. Peraltro, gli ISRS possono interferire con il metabolismo epatico degli agenti anticoagulanti, con conseguente aumento dell'effetto anticoagulante di questi farmaci.

Nei pazienti affetti da *cancro* la prevalenza generale della depressione è del 25%, ma questa malattia si presenta nel 40-50% dei pazienti con cancro al pancreas e all'orofaringe. Questa associazione non è dovuta al solo effetto della cachessia, dal momento che la maggiore prevalenza di depressione nei pazienti con cancro del pancreas persiste anche quando questi vengono messi a confronto con soggetti affetti da cancro allo stomaco in stadio avanzato. È dimostrato che una terapia antidepressiva migliora la qualità della vita e l'umore dei pazienti con cancro. Approcci psicoterapeutici, in particolare la terapia di gruppo, possono consentire di ottenere risultati per quanto concerne la depressione di recente insorgenza, l'ansia e il dolore.

La depressione insorge frequentemente nei pazienti con *disturbi neurologici*, particolarmente in quelli con disturbi cerebrovascolari, malattia di Parkinson, demenza, sclerosi multipla e traumi cranici. Uno su cinque pazienti con ictus dell'emisfero sinistro che abbia coinvolto la corteccia frontale dorsolaterale presenta depressione maggiore. La depressione a esordio tardivo in soggetti con funzioni cognitive normali aumenta il rischio di successiva diagnosi di malattia di Alzheimer. In queste forme di depressione sono efficaci sia gli ATC sia gli ISRS, così come i composti stimolanti e, in alcuni casi, gli IMAO.

La prevalenza della depressione nei pazienti con *diabete mellito* varia dall'8 al 27%, con gravità correlata al livello di iperglicemia e alla presenza

delle complicanze del diabete. La terapia farmacologica della depressione è complicata dal fatto che diversi antidepressivi influiscono sul livello di glucosio nel sangue: gli IMAO possono causare ipoglicemia e aumento di peso, mentre gli ATC possono provocare iperglicemia e desiderio di ingerire carboidrati. Gli ISRS e gli IMAO sono più maneggevoli, anche se possono provocare una riduzione della glicemia basale; gli ISRS inoltre, sono caratterizzati da una compliance migliore.

L'*ipotiroidismo* si associa spesso a sintomi depressivi, più frequentemente umore depresso e deficit della memoria. Anche gli stati ipertiroidei si possono manifestare con modalità analoghe, in special modo negli anziani. La normalizzazione della funzione tiroidea è spesso seguita da miglioramento del tono dell'umore, ma a volte è necessaria una terapia antidepressiva. Anche pazienti con ipotiroidismo subclinico possono presentare sintomi depressivi o disturbi cognitivi che regrediscono con la normalizzazione della funzionalità tiroidea.

La prevalenza della depressione nel corso della vita nei *soggetti HIV-positivi* è stata stimata tra il 22 e il 45%. La relazione tra depressione e progressione della malattia è multifattoriale e tende a comprendere anche fattori psicologici e sociali, alterazione delle funzioni immunitarie e disturbi del sistema nervoso centrale. Anche l'epatite cronica C è associata a depressione, che può peggiorare in seguito al trattamento con interferone α.

Alcuni disturbi cronici a eziologia incerta, come la sindrome da affaticamento cronico (vedi Cap. 384) e la fibromialgia (vedi Cap. 329) sono fortemente associati a depressione e ansia e possono in parte beneficiare del trattamento antidepressivo, di solito a dosaggi più bassi del normale.

DISTURBI DEPRESSIVI

Manifestazioni cliniche La *depressione maggiore* è caratterizzata dalla presenza quotidiana di umore depresso per un periodo di almeno 2 settimane (Tab. 386-9). In ciascuno degli episodi possono essere presenti tristezza, indifferenza o apatia e irritabilità, generalmente in associazione con alterazioni del sonno, dell'appetito e del peso, nonché agitazione o rallentamento motorio, stanchezza, difficoltà di concentrazione e nel prendere decisioni, sentimenti di vergogna o colpa e pensieri di morte o di assenza di prospettive. I pazienti con depressione endogena presentano una profonda perdita del sentimento del piacere in tutte le attività, risveglio precoce, percezione dello stato dell'umore disforico come qualitativamente differente dalla tristezza e spesso variazioni diurne del tono dell'umore (peggiore al mattino).

TABELLA 386-9 CRITERI DIAGNOSTICI PER UN EPISODIO DEPRESSIVO MAGGIORE

A. Cinque (o più) dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di 2 settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al periodo precedente; almeno uno dei sintomi è costituito da: 1) umore depresso; 2) perdita di interessi o della capacità di provare piacere. ***Nota:*** Non includere sintomi chiaramente dovuti a una malattia di natura medica, deliri con umore non congruente o allucinazioni
   1. Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno, come riferito dal soggetto (per es., si sente "triste" o "vuoto") o come osservato dagli altri (per es., appare "lamentoso")
   2. Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte o quasi tutte le attività per la maggior parte del giorno (come riferito dal soggetto o da altri)
   3. Significativa perdita di peso (senza essere a dieta) o aumento di peso (per es., un aumento del 5% o più del peso corporeo in un mese), oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi ogni giorno
   4. Insonnia o ipersonnia quasi ogni giorno
   5. Agitazione o rallentamento psicomotorio quasi ogni giorno (osservabile dagli altri, non semplicemente sentimenti soggettivi di essere irrequieto o "rallentato")
   6. Faticabilità o mancanza di energia quasi ogni giorno
   7. Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti) quasi ogni giorno (non semplicemente autoaccusa o sentimenti di colpa per essere ammalato)
   8. Ridotta capacità di pensare e di concentrasi o indecisione, quasi ogni giorno (come impressione soggettiva o riferita da altri)
   9. Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrenti propositi di suicidio senza un piano specifico, tentativo di suicidio o ideazione di un piano specifico al fine di commettere suicidio
B. I sintomi non soddisfano i criteri per un episodio misto
C. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione delle capacità sociali, lavorative o di altre attività importanti
D. I sintomi non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza (per es., una droga, un farmaco) o di una patologia di natura medica (per es., ipotiroidismo)
E. I sintomi non possono essere giustificati da un lutto; dopo la perdita di una persona amata, cioè, i sintomi persistono per più di 2 mesi o sono caratterizzati da una compromissione funzionale marcata, autosvalutazione patologica, propositi suicidi, sintomi psicotici o rallentamento psicomotorio

Fonte: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª ed., Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

Circa il 15% della popolazione generale presenta un episodio di depressione maggiore nell'arco della vita e il 6-8% di tutti i pazienti che si recano dal medico per una visita ambulatoriale generica soddisfa i criteri diagnostici per questo disturbo. La depressione spesso non viene diagnosticata e, ancor più frequentemente, non viene trattata adeguatamente. Se il medico sospetta la presenza di un episodio di depressione maggiore, il primo obiettivo è determinare se si tratti di una depressione unipolare o bipolare o se il paziente può essere inquadrato in quel 10-15% di casi in cui la depressione è secondaria a una malattia organica o ad abuso di alcol o farmaci. Il medico deve inoltre valutare con domande dirette il rischio di suicidio, in quanto questi pazienti sono spesso riluttanti a comunicare tali pensieri, se non incoraggiati. Se vengono rilevati progetti specifici o in caso di fattori di rischio significativi (precedente storia di tentativi di suicidio, vissuti di profonda disperazione, concomitanza di altre malattie, abuso di farmaci o isolamento sociale), il paziente deve essere inviato da uno psichiatra per un trattamento immediato. Il medico di base dovrebbe approfondire, con delicatezza e con un atteggiamento amichevole, i vari fattori di rischio (vedi sopra), prestando particolare attenzione alle possibili manifestazioni di negazione o di minimizzazione del disagio. La presenza di ansia, panico o agitazione aumenta significativamente il rischio suicidario a breve termine. Circa il 4-5% dei pazienti con depressione si suicida; molti di questi pazienti avevano chiesto aiuto a un medico nel mese precedente la morte.

In alcuni pazienti depressi il disturbo dell'umore non appare episodico e non è chiaramente associato né ad alterazioni delle capacità psicosociali né a cambiamenti delle normali esperienze di vita. Il *disturbo distimico* consiste in sintomi di depressione lieve che perdurano cronicamente in maniera continua (almeno 2 anni). I sintomi sono meno gravi e meno invalidanti di quelli della depressione maggiore; peraltro le due situazioni sono a volte di difficile differenziazione e possono presentarsi in associazione ("depressione doppia"). Molti pazienti che presentano un atteggiamento caratterizzato da pessimismo, disinteresse e bassa autostima rispondono alla terapia antidepressiva. Il disturbo distimico colpisce approssimativamente il 5% dei pazienti che si recano dal medico generale. Il termine *depressione minore* viene usato per definire la malattia di soggetti che presentano almeno due sintomi depressivi per 2 settimane, ma che non soddisfano tutti i criteri per la diagnosi di depressione maggiore. Nonostante il nome, la depressione minore è associata a morbilità e disabilità notevoli e risponde anch'essa ai trattamenti farmacologici.

L'incidenza della depressione aumenta con l'età e la prevalenza del disturbo è circa doppia nelle donne rispetto agli uomini a prescindere dall'età. Si era precedentemente pensato che la differenza fra i sessi riflettesse fattori socioculturali, ma recenti studi longitudinali su gemelli indicano che la causa della depressione maggiore nelle donne adulte è prevalentemente di origine genetica. Gli eventi negativi della vita possono sicuramente scatenare e contribuire alla comparsa della depressione, ma dati recenti indicano che fattori genetici influenzano la vulnerabilità dell'individuo agli eventi stressanti. Nella maggior parte dei casi sia fattori biologici sia fattori psicosociali sono coinvolti nell'insorgenza e nello sviluppo di un episodio depressivo. Gli eventi stressanti più gravi sembrano essere la morte di un familiare, una rapina o gravi problemi relazionali o coniugali.

Il *disturbo depressivo unipolare* abitualmente esordisce nella prima età adulta con ricadute episodiche durante tutta la vita. Il migliore indice di rischio futuro è il numero degli episodi passati; il 50-60% dei pazienti che presentano un primo episodio ha almeno una o due ricadute successivamente. Alcuni pazienti sperimentano molteplici episodi che diventano più gravi e frequenti col passare del tempo. La durata di un episodio non trattato varia notevolmente (da pochi mesi a 1 o più anni). Il quadro delle ricadute e la progressione clinica degli episodi sono anch'essi variabili. Nel singolo soggetto vi è spesso una stabilità a lungo termine rispetto alla natura degli episodi (specifici sintomi d'esordio, frequenza e durata). In una minoranza dei pazienti un episodio depressivo può progredire fino a sfociare in una sintomatologia psicotica. Negli anziani la sintomatologia depressiva si può associare a deficit cognitivi e può essere scambiata con la demenza ("pseudodemenza"). In alcuni casi si riconosce un pattern di depressione stagionale, chiamato *disturbo affettivo stagionale*, con inizio e remissione dell'episodio in periodi prestabiliti dell'anno. Questa patologia è più frequente nel sesso femminile e i sintomi sono costituiti da mancanza di energia, affaticamento, aumento di peso, ipersonnia e desiderio episodico di ingerire carboidrati. La prevalenza aumenta con la distanza dal-

l'equatore e si può ottenere il miglioramento del tono dell'umore con la modificazione dell'esposizione alla luce.

Eziologia e fisiopatologia Sebbene le prove di trasmissione genetica non siano altrettanto convincenti di quelle relative ai disturbi bipolari, i gemelli monozigoti presentano un tasso di concordanza maggiore (46%) rispetto ai gemelli dizigoti (20%), con scarse prove a sostegno di una componente legata all'ambiente familiare. Alcune evidenze indicano che un polimorfismo funzionale del gene per il trasportatore della serotonina (*5-HTT*) potrebbe interagire con gli eventi stressanti della vita e aumentare notevolmente il rischio di depressione e suicidio. Studi eseguiti mediante tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET) dimostrano una diminuzione del metabolismo del glucosio nel nucleo caudato e nei lobi frontali dei pazienti depressi; questo valore si normalizza dopo la guarigione. Gli studi con la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (*single-photon emission computed tomography*, SPECT) dimostrano modificazioni analoghe del flusso sanguigno.

L'esame autoptico nei pazienti morti per suicidio indica che vi è un'alterazione dell'attività noradrenergica con aumento del legame ai recettori α_1-, α_2- e β-adrenergici localizzati nella corteccia cerebrale e diminuzione del numero dei neuroni noradrenergici nel locus coeruleus. L'interessamento del sistema serotoninergico è suggerito dal rilievo di una riduzione del livello di triptofano plasmatico, di una diminuzione del livello dell'acido 5-idrossindolacetico (il principale metabolita della serotonina nel cervello) nel liquor e di un decremento dell'attività serotonino-mediata a livello piastrinico. Sono stati rilevati, inoltre, un aumento dei recettori cerebrali della serotonina nel cervello di pazienti morti suicidi, così come una diminuzione dell'espressione della proteina CREB (*cyclic AMP response element binding*). Una riduzione del triptofano (l'aminoacido precursore della serotonina) plasmatico annulla rapidamente l'effetto antidepressivo nei pazienti trattati con successo. Tuttavia, il peggioramento del tono dell'umore dopo riduzione del triptofano appare assai meno pronunciato nei pazienti non trattati, il che indica che se nella depressione vi è un'alterazione dell'attività serotoninergica presinaptica, ciò sembra rivestire un ruolo accessorio piuttosto che causale.

Le anomalie neuroendocrine che sottendono i segni neurovegetativi e i sintomi della depressione consistono in: 1) aumentata secrezione di cortisolo e di ormone di rilascio della corticotropina (CRH); 2) aumento di volume delle ghiandole surrenali; 3) ridotta risposta inibitoria dei glucocorticoidi al desametasone; 4) risposta lievemente diminuita dell'ormone tireostimolante o tireotropo (TSH) all'infusione di ormone di rilascio dell'ormone tireotropo (TRH). Il trattamento con antidepressivi porta alla normalizzazione delle anomalie dell'asse ipofisi-surrene nei pazienti affetti da depressione. La depressione maggiore è altresì associata a un aumento dell'espressione e delle citochine infiammatorie, che si normalizza con il trattamento antidepressivo.

Le variazioni diurne della gravità dei sintomi e l'alterazione del ritmo circadiano di numerosi fattori neurochimici e neuroumorali suggeriscono che le differenze biologiche potrebbero essere secondarie a un difetto primario della regolazione dei ritmi biologici. I pazienti affetti da depressione maggiore presentano una riduzione del tempo di esordio della fase di sonno con movimenti oculari rapidi (latenza REM) e un aumento della densità REM; in alcuni casi, inoltre, si osserva una diminuzione della fase IV del sonno con onde lente tipo delta.

Sebbene i farmaci antidepressivi inibiscano il blocco della captazione dei neurotrasmettitori entro alcune ore, il loro effetto terapeutico si manifesta tipicamente dopo diverse settimane; ciò significa che il loro meccanismo d'azione è legato a modificazioni adattative dei sistemi del secondo messaggero e dei fattori di trascrizione. È stato dimostrato che i farmaci antidepressivi regolano la plasticità neuronale e la sopravvivenza cellulare, aumentando l'espressione del fattore neurotrofico cerebrale (*brain-derived neurotrophie factor*, BDNF) attraverso l'aumento dell'espressione della proteina CREB, e modificando la risposta allo stress mediante un aumento della trascrizione dei recettori dei glucocorticoidi. Si ritiene che anche gli effetti secondari sull'attivazione della proteinchinasi attivata dai mitogeni (MAP chinasi) e sul fosfoinositolo-3 chinasi/AKT, così come sull'aumento dell'espressione della proteina anti-apoptotica Bcl-2, rivestano un ruolo importante nell'azione antidepressiva.

T DISTURBI DEPRESSIVI

La pianificazione del trattamento richiede il coordinamento delle terapie a breve termine per indurre la remissione dei sintomi e di quelle a più lungo termine per la stabilizzazione, oltre che delle strategie di mantenimento, al fine di evitare ricadute e nuovi episodi. La terapia farmacologica è l'intervento più efficace per ottenere la remissione e la prevenzione delle ricadute, ma è stato dimostrato che i risultati migliori si possono raggiungere con l'associazione di psicoterapia, al fine di aiutare il paziente a far fronte alla ridotta autostima e alla demoralizzazione **(Fig. 386-1)**. Circa il 40% dei pazienti trattati per depressione dal medico di base interrompe il trattamento se entro un mese non nota un miglioramento, a meno che gli venga fornito un supporto addizionale. Per ottenere un esito migliore gli interventi più utili consistono in: 1) aumento della frequenza delle visite nelle prime 4-6 settimane di trattamento; 2) uso di materiale educativo supplementare; 3) consulto psichiatrico, se necessario. Nonostante la diffusione dell'uso degli ISRS, non vi sono prove convincenti che questa classe di antidepressivi sia più efficacie degli ATC. Dal 60 al 70% dei pazienti depressi risponde a qualsiasi farmaco prescelto, se somministrato a un dosaggio sufficiente per 6-8 settimane. Non esiste un antidepressivo ideale; nessun prodotto attualmente in commercio è caratterizzato allo stesso tempo da rapidità di azione, emivita media, rapporto significativo fra dose e tasso ematico, scarsità di effetti collaterali, minime interazioni farmacologiche e sicurezza in caso di sovradosaggio.

La scelta razionale dell'antidepressivo deve tenere conto dei seguenti criteri: caratteristiche farmacocinetiche, profilo metabolico ed effetti collaterali del farmaco, preferenze del paziente ed eventuali patologie mediche concomitanti (Tabb. 386-4 e 386-5). Una buona risposta del paziente o di un suo familiare a un trattamento precedente con uno specifico antidepressivo spesso suggerisce che tale farmaco può essere considerato come prima scelta. Prima di iniziare una terapia antidepressiva, il medico deve valutare la possibile influenza di malattie concomitanti e prendere in esame il relativo trattamento. Nei soggetti con propositi suicidi deve essere posta particolare attenzione nello scegliere un farmaco a bassa tossicità in caso di sovradosaggio. Gli ISRS e gli altri nuovi antidepressivi sono decisamente più sicuri sotto questo aspetto, benché gli ATC non siano stati completamente superati. L'esistenza di equivalenti generici rende i triciclici relativamente economici e, in particolare per quanto concerne nortriptilina, imipramina e desipramina, è stato definito il rapporto fra dose, livello plasmatico e risposta terapeutica. Il livello plasmatico di stato stazionario (*steady state*) raggiunto per un singolo farmaco può

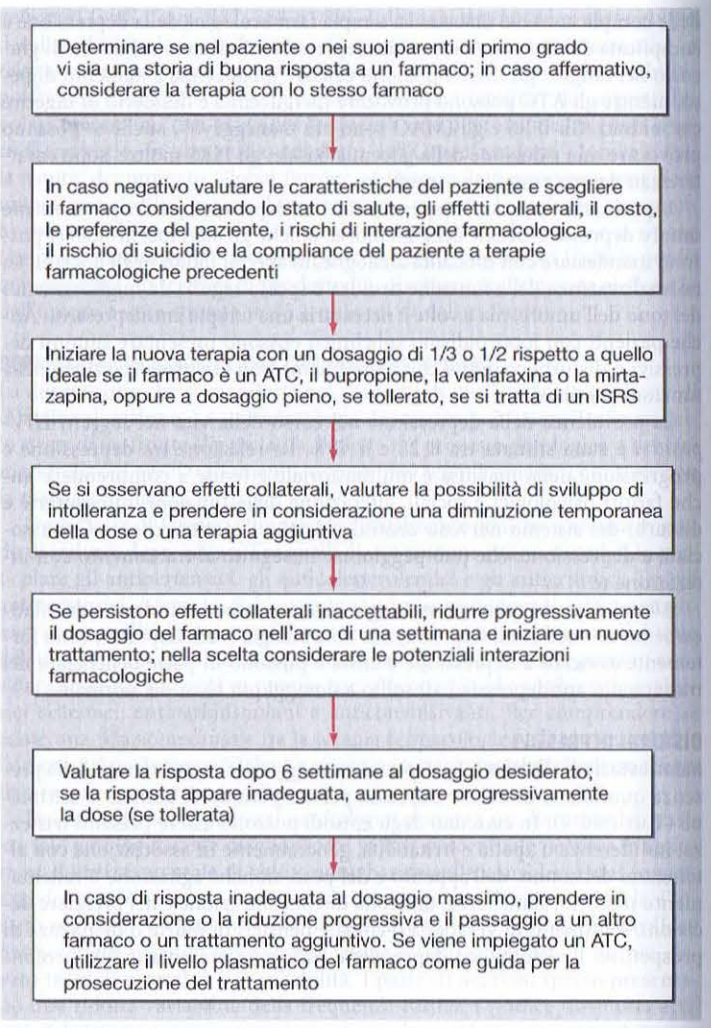


FIGURA 386-1 Linee guida per il trattamento dei disturbi depressivi maggiori. ISRS, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. ATC, antidepressivi triciclici.

variare più di dieci volte nei diversi soggetti, il che può aiutare a interpretare l'apparente resistenza al trattamento e/o gli effetti paradossi di tossicità del farmaco. Gli svantaggi principali degli ATC sono gli effetti collaterali di tipo antistaminico (sedazione) e anticolinergico (stipsi, secchezza delle fauci, ritenzione urinaria, visione offuscata). Possono anche insorgere problemi di cardiotossicità legati a un blocco di conduzione o alla comparsa di aritmie, peraltro infrequenti agli usuali dosaggi terapeutici. Gli ATC sono controindicati nei soggetti con importanti fattori di rischio cardiovascolare. I farmaci triciclici sono letali in caso di sovradosaggio; tra questi, la desipramina presenta il livello di rischio più alto. È consigliabile prescrivere al paziente una scorta per soli 10 giorni. Al fine di raggiungere un livello plasmatico terapeutico di 150-300 ng/ml e una remissione soddisfacente della sintomatologia, la maggior parte dei pazienti necessita di una dosa quotidiana di 150-200 mg di imipramina, di amitriptilina o di un farmaco equivalente; alcuni pazienti manifestano un parziale miglioramento a dosaggi inferiori. In particolare, i soggetti anziani possono richiedere dosaggi iniziali inferiori e aumenti posologici più graduali. Nel metabolismo dei farmaci vi sono significative differenze etniche: gli ispanici, gli asiatici e gli afroamericani richiedono generalmente dosaggi inferiori per raggiungere un livello ematico analogo a quello dei caucasici. Il profilo genetico del citocromo P450 ottenuto utilizzando la tecnologia del chip genetico può essere utile dal punto di vista clinico per trarre indicazioni sulla sensibilità individuale.

La seconda generazione di antidepressivi comprende amoxapina, maprotilina, trazodone e bupropione. L'amoxapina è un derivato dibenzoxazepinico che inibisce la ricaptazione della noradrenalina e della serotonina e dà origine a metaboliti che esercitano un certo effetto di blocco della dopamina. L'uso a lungo termine di questo farmaco comporta il rischio di discinesia tardiva. La maprotilina è un potente inibitore della ricaptazione della noradrenalina, presenta modesti effetti anticolinergici, ma può provocare crisi epilettiche. Il bupropione è un nuovo antidepressivo il cui meccanismo d'azione sembra coinvolgere la stimolazione delle funzioni noradrenergiche. Non possiede specifici effetti collaterali di tipo anticolinergico, sedativo o ipotensivo e solo raramente dà luogo a disturbi della sfera sessuale. Tuttavia, può indurre effetti collaterali di tipo stimolante, può abbassare la soglia convulsiva e possiede un'emivita eccezionalmente breve, per cui richiede una somministrazione in più dosi giornaliere. È disponibile anche una formulazione a lento rilascio.

Rispetto agli ATC, gli ISRS (come fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram ed escitalopram) sono associati a una minore frequenza di effetti collaterali di tipo anticolinergico, sedativo e cardiovascolare, ma a una maggiore incidenza di problemi gastrointestinali, disturbi del sonno e disfunzioni sessuali. Soprattutto nelle prime settimane di trattamento è di frequente riscontro l'acatisia, che consiste in una sensazione interna di irrequietezza e di ansia, in associazione con un'aumentata attività motoria. Un rischio importante legato all'interazione farmacologica è la "sindrome serotoninergica", probabilmente dovuta all'iperstimolazione dei recettori $5HT_{1A}$ del tronco cerebrale e caratterizzata da mioclonie, agitazione, crampi addominali, iperpiressia, ipertensione e rischio di morte. Per tale ragione l'associazione di agonisti serotoninergici deve essere strettamente monitorata. La scelta fra gli ISRS dipende principalmente dall'emivita, dal livello di compliance, dal rischio di tossicità nel tempo e di fenomeni collaterali in caso di interazione con altri farmaci. Per esempio, la fluoxetina e il suo principale metabolita attivo (norfluoxetina) presentano, in combinazione, un'emivita di 7 giorni, il che significa che occorrono 5 settimane per raggiungere il livello di stato stazionario e un periodo equivalente per eliminare il farmaco dall'organismo dopo la sospensione della terapia. Tutti gli ISRS possono compromettere la funzionalità sessuale provocando diminuzione della libido, impotenza e difficoltà nel raggiungere l'orgasmo. Le disfunzioni sessuali portano frequentemente a una scarsa compliance e devono essere esplicitamente indagate nei pazienti che assumono questi farmaci. Le disfunzioni sessuali possono essere talvolta controllate diminuendo il dosaggio, interrompendo il farmaco durante i fine-settimana (2-3 volte al mese) o istituendo un trattamento con amantadina (100 mg 3 volte al giorno), betanecolo (25 mg 3 volte al giorno), buspirone (10 mg 3 volte al giorno) o bupropione (100-150 mg/die). La paroxetina sembra causare maggiori effetti anticolinergici rispetto alla fluoxetina e alla sertralina, mentre quest'ultima comporta minori rischi di effetti collaterali da interazione farmacologica. In rari casi gli ISRS possono provocare angina da vasospasmo e prolungamento del tempo di protrombina. L'escitalopram è, tra gli ISRS attualmente a disposizione, quello più selettivo e sembra che non eserciti un effetto inibitorio specifico sul sistema del citocromo P450.

La venlafaxina e la duloxetina bloccano la ricaptazione sia della noradrenalina che della serotonina, ma i tradizionali effetti collaterali dei triciclici sono ridotti. A differenza degli ISRS la venlafaxina, presenta una curva dose-risposta relativamente lineare. I pazienti devono essere controllati per il possibile aumento della pressione arteriosa diastolica e la dose giornaliera deve essere suddivisa in più somministrazioni a causa della breve emivita del farmaco. È disponibile una formulazione a lento rilascio che, dà luogo a una ridotta incidenza di effetti collaterali di tipo gastrointestinale. Il nefazodone è un antagonista selettivo dei recettori $5HT_2$, oltre che un inibitore della ricaptazione presinaptica della serotonina e della noradrenalina. Gli effetti collaterali sono simili a quelli degli ISRS e con due somministrazioni al giorno lo steady state viene raggiunto entro 4-5 giorni. Il farmaco è comparabile strutturalmente al trazodone, il quale viene attualmente utilizzato più per i suoi effetti sedativi che per le proprietà antidepressive. Il nefazodone sembra causare una minore incidenza di effetti collaterali di tipo sessuale rispetto agli ISRS. La mirtazapina è un antidepressivo tetraciclico che presenta un particolare spettro di attività: aumenta la neurotrasmissione noradrenergica e serotoninergica mediante il blocco dei recettori α_2-adrenergici centrali e dei recettori post-sinaptici $5HT_2$ e $5HT_3$; questo farmaco esplica, inoltre, una intensa azione antistaminica e può quindi causare sedazione anche a basso dosaggio.

A eccezione del citalopram e dell'escitalopram, tutti gli ISRS possono inibire uno o più enzimi del citocromo P450. A seconda dello specifico isoenzima coinvolto, può essere notevolmente ridotto il metabolismo di numerosi farmaci somministrati contemporaneamente. La fluoxetina e la paroxetina, per esempio, mediante inibizione del 2D6, possono provocare un drammatico aumento del livello ematico degli antiaritmici di tipo 1C, mentre la sertralina, agendo sul 3A4, può alterare il livello ematico della carbamazepina e della digossina. Poiché molti di questi composti presentano una stretta finestra terapeutica e possono provocare aritmie ventricolari iatrogene quando presenti a livelli tossici, la possibilità di un'interazione farmacologica pericolosa deve essere sempre presa in considerazione.

Gli IMAO sono notevolmente efficaci, in particolare nel trattamento della depressione atipica, ma il rischio di crisi ipertensive in seguito all'assunzione di cibi che contengono tiramina o di farmaci simpaticomimetici ne sconsiglia l'utilizzo come farmaci di prima scelta. Questo rischio può essere evitato utilizzando la selelgina in formulazione transdermica a basse dosi. Gli effetti collaterali più comuni comprendono ipotensione ortostatica, aumento di peso, insonnia e disfunzioni sessuali. Gli IMAO non devono essere assunti in concomitanza con gli ISRS (a causa del rischio di sindrome serotoninergica), né con gli ATC (a causa del possibile effetto iperadrenergico).

La terapia elettroconvulsivante è almeno altrettanto efficace della terapia farmacologica, ma il suo impiego è riservato al trattamento dei casi resistenti e delle depressioni caratterizzate da deliri. La stimolazione magnetica transcranica è un nuovo trattamento della depressione che si è dimostrato efficace in molti trial controllati. Non è certo, tuttavia, che i benefici osservati fossero clinicamente significativi. La stimolazione del nervo vago (SNV) è stata recentemente approvata per il trattamento della depressione resistente alla terapia, ma il suo grado di efficacia è controverso.

La risposta terapeutica, indipendentemente dal farmaco utilizzato, deve essere valutata dopo circa due mesi di terapia. Tre quarti dei pazienti presentano una risposta adeguata in tale arco di tempo; se la risposta appare insufficiente, deve essere indagata la compliance e va preso in considerazione un aumento della dose. Se non si ottengono risultati, è necessario richiedere l'aiuto di uno specialista in malattie mentali. A questo punto le strategie di trattamento comprendono associazioni di antidepressivi e/o trattamenti aggiuntivi con altre classi di farmaci, compresi litio, ormoni tiroidei e dopamino-agonisti. Uno studio randomizzato su vasta scala non è stato in grado di dimostrare la maggiore efficacia di una terapia rispetto a un'altra. I pazienti in cui la risposta agli ISRS scompare col tempo possono trarre beneficio dall'associazione con buspirone (10 mg 3 volte al giorno), pindololo (2-5 mg 3 volte al giorno) o basse dosi di antidepressivi triciclici come la desipramina (25 mg 2-3 volte al giorno). La maggior parte dei pazienti mostra un certo grado di risposta, ma è necessario proseguire il trattamento con incisività fino a ottenere la remissione e successivamente continuarlo per almeno 6-9 mesi al fine di prevenire le ricadute. Deve essere preso in esame il trattamento continuo nei pazienti che hanno presentato due o più episodi depressivi.

È essenziale fornire al paziente informazioni sulla depressione e sugli effetti delle terapie a cui viene sottoposto. È utile fornire ragguagli sulla necessità di ridurre lo stress e porre attenzione all'uso di alcol, che può esacerbare i sintomi depressivi e ridurre la risposta ai farmaci. È importante concedere tempo ai pazienti per descrivere la loro esperienza e l'impatto che questa ha avuto su di loro, sulla famiglia e sulle loro prospettive. Allo scopo di ottenere la necessaria "alleanza terapeutica", occasionali silenzi empatici possono essere altrettanto utili delle parole di rassicurazione. Trial controllati hanno dimostrato che le terapie cognitivo-comportamentali e interpersonali sono efficaci nel migliorare l'adattamento psicologico e sociale e che per molti pazienti un approccio combinato è più utile del solo trattamento farmacologico.

DISTURBO BIPOLARE

Manifestazioni cliniche Il disturbo bipolare è caratterizzato da imprevedibili oscillazioni del tono dell'umore, dalla mania (o ipomania) alla depressione. Alcuni pazienti soffrono unicamente di ricorrenti attacchi di *mania*, che nella sua forma pura è caratterizzata da aumento dell'attività psicomotoria, eccessiva estroversione sociale, diminuito bisogno di sonno, impulsività e deficit del giudizio, oltre che umore espansivo, grandioso e a volte irritabile (Tab. 386-10). Nel corso di gravi episodi maniacali il paziente può presentare deliri e ideazione paranoica indistinguibili da quelli tipici della schizofrenia. Circa la metà dei pazienti presenta un'associazione di agitazione psicomotoria e disforia, ansia e irritabilità. Può essere difficile distinguere la *mania mista* dalla *depressione agitata*. In alcuni pazienti bipolari (*disturbo bipolare di tipo II*) i criteri per la mania non sono completamente soddisfatti e i periodi di depressione sono separati da periodi di lieve attivazione e aumento della energia (ipomania). Nel *disturbo ciclotimico* vi sono numerosi periodi di ipomania, normal-

TABELLA 386-10 CRITERI PER LA DIAGNOSI DI UN EPISODIO MANIACALE

A. Un periodo definito di umore eccessivamente e persistentemente elevato, espansivo o irritabile, della durata di almeno una settimana (o di qualsiasi durata se è necessaria l'ospedalizzazione)
B. Durante il periodo di alterazione dell'umore, tre o più dei seguenti sintomi sono persistenti e presenti a un livello significativo (quattro se l'umore è solo irritabile)
   1. Eccessivo senso di grandezza
   2. Diminuito bisogno di sonno (per es. il paziente si sente riposato dopo sole 3 ore di sonno)
   3. Maggiore loquacità del solito, oppure spinta continua a parlare
   4. Fuga delle idee o esperienza soggettiva che i pensieri si succedano rapidamente
   5. Distraibilità (l'attenzione è troppo facilmente deviata da stimoli esterni non importanti o non pertinenti)
   6. Aumento dell'attività finalizzata (sociale, lavorativa, scolastica o sessuale), oppure agitazione psicomotoria
   7. Eccessivo coinvolgimento in attività ludiche che hanno un alto potenziale di conseguenze dannose (per es., eccessi nel comprare, comportamento sessuale sconveniente, investimenti in affari avventati)
C. I sintomi non soddisfano i criteri per l'episodio misto
D. L'alterazione dell'umore è sufficientemente grave da causare una marcata compromissione delle capacità lavorative e delle attività sociali abituali o delle relazioni interpersonali, oppure da richiedere l'ospedalizzazione per prevenire danni a sé o agli altri, oppure sono presenti manifestazioni psicotiche
E. I sintomi non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza (per es. una droga o un farmaco) o di una condizione patologica di natura medica (per es., ipertiroidismo)

Nota: Episodi simil-maniacali chiaramente indotti da un trattamento somatico antidepressivo (per es., farmaci, terapia elettroconvulsivante, terapia della luce) non dovrebbero essere presi in considerazione della diagnosi di disturbo bipolare di tipo I
Fonte: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª ed., Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

mente di durata relativamente breve, alternati a una serie di sintomi depressivi che non soddisfano i criteri per la depressione maggiore sia per gravità che per durata. Le fluttuazioni dell'umore appaiono croniche e devono essere presenti per almeno 2 anni prima che questo tipo di diagnosi possa essere posto.

Gli episodi maniacali insorgono tipicamente nell'arco di giorni o settimane, ma è possibile l'esordio in poche ore, di solito in quelle mattutine. Sia gli episodi maniacali sia quelli depressivi, in assenza di trattamento, possono durare solo poche settimane o anche 8-12 mesi e in rari pazienti possono assumere un andamento cronico senza remissione. Il termine "cicli rapidi" viene utilizzato per i pazienti che presentano quattro o più episodi di depressione o di mania nello stesso anno. Ciò si osserva nel 15% di tutti i pazienti, prevalentemente di sesso femminile. In alcuni casi i cicli rapidi sono correlati a una disfunzione tiroidea sottostante e in altri iatrogeni, ovvero scatenati da un trattamento antidepressivo prolungato. Circa la metà dei pazienti manifesta elevate difficoltà nel rendimento lavorativo e nelle capacità psicosociali.

Il disturbo bipolare è frequente e colpisce circa l'1,5% della popolazione negli Stati Uniti. Esordisce più frequentemente intorno ai 20-30 anni, ma molti soggetti riferiscono sintomi premorbosi nella tarda infanzia o nella prima adolescenza. La prevalenza è simile negli uomini e nelle donne, ma vi è una differenza fra i sessi per quanto riguarda il decorso; le donne, infatti, sembrano presentare un maggior numero di episodi depressivi e gli uomini un maggior numero di episodi maniacali nel corso della vita.

Diagnosi differenziale La diagnosi differenziale della mania comprende le condizioni legate agli effetti tossici di sostanze stimolanti o farmaci simpaticomimetici e lo stato simil-maniacale secondario a ipertiroidismo, AIDS o disturbi neurologici come la malattia di Huntington, la malattia di Wilson o gli accidenti cerebrovascolari. È frequente la comorbilità con l'abuso di alcol o di farmaci, a causa della ridotta capacità di giudizio e dell'aumentata impulsività, oppure come tentativo di autocura per risolvere le alterazioni dell'umore o i disturbi del sonno.

Eziologia e fisiopatologia Vi sono prove evidenti, derivate da studi effettuati su famiglie affette, di una predisposizione genetica nei confronti del disturbo bipolare; il tasso di concordanza tra gemelli monozigoti si avvicina all'80%. Probabilmente sono coinvolti molti geni.

I meccanismi fisiopatologici alla base delle profonde e ricorrenti variazioni dell'umore che si manifestano nel disturbo bipolare sono tuttora sconosciuti. Studi di neuroimaging hanno individuato la presenza di alterazioni di volume dell'amigdala, come pure un aumento di iperintensità nella sostanza bianca. Studi molecolari hanno indicato, tra i possibili meccanismi che contribuiscono alla patologia, variazioni della ATPasi di membrana attivata da Na^+ e K^+, nonché disturbi nella trasduzione del segnale a livello del sistema del fosfoinositolo e delle proteine di legame del GTP. I pazienti affetti da disturbo bipolare sembrano presentare anche alterazioni della ritmicità circadiana e il litio potrebbe esercitare i suoi effetti terapeutici risincronizzando i ritmi intrinseci regolati dal ciclo luce-buio.

T DISTURBO BIPOLARE

Il carbonato di litio (o litio carbonato) rimane il farmaco fondamentale nella terapia del disturbo bipolare, sebbene siano altrettanto efficaci il valproato di sodio e l'olanzapina nella mania acuta e la lamotrigina nella fase depressiva **(Tab. 386-11)**. Nella mania acuta il tasso di risposta al litio carbonato è del 70-80%, con comparsa dell'effetto terapeutico in 1-2 settimane. È documentato un effetto di profilassi nella prevenzione della mania ricorrente e, in misura minore, in quella della depressione ricorrente. Il litio è un semplice catione, viene assorbito rapidamente nel tratto gastrointestinale e non si lega alle proteine plasmatiche o tissutali. Il 95% della dose somministrata viene escreta immodificata nelle urine entro 24 ore.

Gli effetti collaterali gravi del litio sono rari, mentre sono frequenti disturbi di lieve entità come dolori gastrointestinali, nausea, diarrea, poliuria, aumento di peso, eruzioni cutanee, alopecia ed edema. Nel tempo può esservi una diminuzione della capacità di concentrazione urinaria, ma solitamente non si osserva una nefrotossicità significativa. Il litio esercita un effetto antitiroideo in quanto interferisce con la sintesi e il rilascio dell'ormone tiroideo. Effetti collaterali più gravi comprendono tremore, riduzione della capacità di concentrazione e della memoria, atassia, disartria e incoordinazione. Vi sono prove suggestive, ma non definitive, che il litio abbia un effetto teratogeno e induca malformazioni cardiache nel primo trimestre di gestazione.

Nel trattamento della mania acuta il litio viene utilizzato alla dose iniziale di 300 mg 2 o 3 volte al giorno; il dosaggio viene successivamente incrementato di 300 mg ogni 2-3 giorni fino a raggiungere una concentrazione ematica di 0,8-1,2 mEq/l. Poiché gli effetti terapeutici del litio possono manifestarsi solo dopo 7-10 giorni di trattamento, può essere utile l'uso aggiuntivo di lorazepam (1 o 2 mg ogni 4 ore) o di clonazepam (0,5-1 mg ogni 4 ore) al fine di controllare l'agitazione. Gli antipsicotici vengono prescritti ai pazienti con agitazione grave che rispondono solo parzialmente alle benzodiazepine. I pazienti che utilizzano il litio devono essere strettamente monitorati in quanto il livello ematico richiesto per l'effetto terapeutico si avvicina a quello tossico.

L'acido valproico può essere preferibile al litio nei casi con andamento a cicli rapidi (cioè più di quattro episodi all'anno) o nei pazienti che presentano mania

TABELLA 386-11 FARMACOLOGIA CLINICA DEGLI STABILIZZATORI DELL'UMORE

Farmaco e dose	Effetti collaterali e altri effetti
Litio Dose iniziale: 300 mg 2 o 3 volte al giorno Livello ematico terapeutico: 0,8-1,2 mEq/l	*Effetti collaterali comuni*: nausea/anoressia/diarrea, tremori fini, sete, poliuria, astenia, aumento di peso, acne, follicoliti, neutrofilia, ipotiroidismo Il livello ematico è aumentato da tiazidici, tetracicline e FANS Il livello ematico è diminuito da broncodilatatori, verapamil e inibitori dell'anidrasi carbonica *Effetti collaterali rari*: neurotossicità, nefrotossicità, ipercalcemia, modificazioni elettrocardiografiche
Acido valproico Dose iniziale: 250 mg 3 volte al giorno Livello ematico terapeutico: 50-125 µg/ml	*Effetti collaterali comuni*: nausea/anoressia, aumento di peso, sedazione, tremore, eritema, alopecia Inibisce il metabolismo epatico degli altri farmaci *Effetti collaterali rari*: pancreatite, epatotossicità, sindrome di Stevens-Johnson
Carbamazepina/oxcarbazepina Dose iniziale: 200 mg 2 volte al giorno per la carbamazepina, 150 mg 2 volte al giorno per l'oxcarbazepina Livello ematico terapeutico: 4-12 µg/ml per la carbamazepina	*Effetti collaterali comuni*: nausea/anoressia, sedazione, eritema, capogiri/atassia La carbamazepina, ma non l'oxcarbazepina, accelera il metabolismo epatico di altri farmaci *Effetti collaterali rari*: iponatriemia, agranulocitosi, sindrome di Stevens-Johnson
Lamotrigina Dose iniziale: 25 mg/die	*Effetti collaterali comuni*: rash, capogiri, cefalea, tremori, sedazione, nausea *Effetti collaterali rari*: sindrome di Stevens-Johnson

Nota: FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei.

mista o disforica. Il tremore e l'aumento di peso sono gli effetti collaterali più comuni; epatotossicità e pancreatite sono rari effetti tossici.

Sebbene non siano state approvate formalmente per la terapia dei disturbi bipolari dalla FDA, la carbamazepina e l'oxcarbazepina risultano efficaci nel trattamento della mania acuta. Anche i farmaci antipsicotici di seconda generazione (olanzapina, quietapina, risperidone, ziprasidone e aripiprazolo) hanno dimostrato di essere efficaci, sia da soli che in associazione con un farmaco stabilizzante dell'umore. La preoccupazione legata al loro impiego riguarda l'aumento del rischio di incremento ponderale e di altre anomalie metaboliche.

A causa della natura ricorrente del disturbo bipolare, è necessario un trattamento di mantenimento. Per ottenere una profilassi ottimale è importante che la litiemia non scenda sotto gli 0,8 mEq/l; è stato infatti dimostrato che questo riduce la probabilità di suicidio, mentre non vi sono prove certe che ciò si verifichi anche con gli altri stabilizzatori dell'umore. La compliance è spesso un aspetto importante e richiede il coinvolgimento dei familiari al fine di evitare ricadute. Inoltre, è importante identificare e limitare gli eventi stressanti, che potrebbero favorire l'insorgenza di nuovi episodi, così come consigliare uno stile di vita stabile. In alcuni casi sono necessari farmaci antidepressivi per il trattamento di gravi depressioni intercorrenti, ma il loro uso deve essere di norma evitato durante la terapia di mantenimento a causa del possibile rischio di scatenare un episodio maniacale o di accelerare la frequenza dei cicli. Col tempo può essere rilevata una perdita di efficacia di uno qualsiasi degli stabilizzatori dell'umore; in tali situazioni l'efficacia terapeutica può essere recuperata ricorrendo a un farmaco alternativo o instaurando una terapia combinata.

Le linee guida elaborate dalla "Consensus conference" per il trattamento della mania acuta e della depressione bipolare sono riportate nella **tabella 386-12**.

DISTURBI SOMATOFORMI

Manifestazioni cliniche Dal medico di base si presentano frequentemente pazienti che accusano molteplici disturbi somatici non spiegabili sulla base di patologie mediche conosciute o degli effetti di alcol, farmaci o droghe; una indagine ne stima la prevalenza intorno al 5%. Nel *disturbo di somatizzazione* il paziente lamenta molteplici disturbi fisici correlati a organi diversi (Tab. 386-13). L'esordio avviene abitualmente prima dei 30 anni e il disturbo assume un andamento cronico. I criteri diagnostici richiedono che vengano registrati almeno quattro sintomi algici, due gastrointestinali, uno sessuale e uno pseudoneurologico. I pazienti con disturbo di somatizzazione spesso si lamentano in maniera drammatica, ma i sintomi appaiono incoerenti. È comunemente presente una comorbilità con sintomi d'ansia e disturbi dell'umore, che può essere il risultato di interazioni farmacologiche tra terapie iniziate indipendentemente da diversi medici. I pazienti con disturbo di somatizzazione possono essere impulsivi ed esigenti e frequentemente presentano i requisiti per una diagnosi di comorbilità con una patologia psichiatrica conclamata. Nel *disturbo di conversione* i sintomi sono rappresentati da deficit che coinvolgono la motilità volontaria o le funzioni sensoriali e da problemi psicologici che sono alla base dei sintomi di natura medica o ne inducono il peggioramento. Come nel disturbo di somatizzazione, il deficit non è prodotto intenzionalmente o simulato, a differenza di quanto avviene nel disturbo fittizio (simulazione). Nell'*ipocondria* l'aspetto principale è la convinzione di essere affetto da una grave malattia, convinzione che persiste nonostante rassicurazioni e valutazioni mediche adeguate. I pazienti ipocondriaci e quelli affetti da disturbo di somatizzazione tendono a evitare i medici che non assecondano il loro convincimento di essere stati visitati e curati in maniera inappropriata e inadeguata. L'ipocondria può essere invalidante a causa della sua intensità e assumere un andamento cronico con sintomatologia variabile ed evanescente.

Nelle *malattie fittizie* il paziente produce consciamente e volontariamente i sintomi fisici della malattia. Il termine *sindrome di Munchausen* è riservato ai casi di soggetti con malattia fittizia particolarmente drammatica, cronica o grave. Nella vera malattia fittizia il ruolo di malato appare gratificante di per se stesso. I comportamenti fittizi provocano o simulano una varietà di segni, sintomi e malattie; le più comuni comprendono: diarrea cronica, febbre di origine sconosciuta, emorragia intestinale o ematuria, attacchi epilettici o ipoglicemia. Di norma il disturbo fittizio non viene diagnosticato prima di 5-10 anni dall'esordio e può essere causa di notevoli costi sociali e sanitari. Nella *simulazione* la produzione dei sintomi è volta a ottenere un vantaggio materiale, per esempio un farmaco narcotico o un risarcimento per invalidità.

TABELLA 386-12 LINEE GUIDA ELABORATE DALLA CONSENSUS CONFERENCE SUL TRATTAMENTO DELLA MANIA ACUTA E DELLA DEPRESSIONE BIPOLARE

Patologia	Farmaci consigliati
Mania euforica	Litio
Mania disforia/mista	Acido valproico
Mania psicotica	Acido valproico e olanzapina, antipsicotici convenzionali o risperidone
Ipomania	Litio, lamotrigina o acido valproico in monoterapia
Depressione psicotica grave	Venlafaxina, bupropione o paroxetina *in associazione con* litio *più* olanzapina, *oppure* risperidone; considerare l'opportunità di una terapia elettroconvulsivante
Depressione grave senza sintomi psicotici	Bupropione, paroxetina, sertralina, venlafaxina, *oppure* citalopram *più* litio
Depressione lieve e moderata	Monoterapia con litio o lamotrigina; se necessaro aggiungere il bupropione

Fonte: GS Sachs et al., *Postgrad Med*, aprile 2000.

TABELLA 386-13 CRITERI DIAGNOSTICI PER I DISTURBI SOMATOFORMI

A. Storia di molteplici lamentele fisiche (iniziata prima dei 30 anni) che si manifestano lungo un periodo di molti anni e che conducono alla ricerca di trattamenti o portano a significative menomazioni delle attività sociali, lavorative o di altre attività importanti
B. Tutti i criteri elencati di seguito devono essere soddisfatti, nel senso che i singoli sintomi devono comparire in qualche momento nel corso del disturbo:
   1. *Quattro sintomi algici:* una storia di dolore riferita ad almeno quattro localizzazioni o funzioni (per es., testa, addome, schiena, articolazioni, arti, torace, retto, dolori mestruali, dolore nel rapporto sessuale o durante la minzione)
   2. *Due sintomi gastrointestinali:* una storia di almeno due sintomi gastrointestinali in aggiunta al dolore (per es., nausea, meteorismo, vomito al di fuori della gravidanza, diarrea oppure intolleranza a numerosi cibi diversi)
   3. *Un sintomo sessuale:* una storia di almeno un sintomo sessuale o riproduttivo in aggiunta al dolore (per es., indifferenza sessuale, disfunzioni dell'erezione o dell'eiaculazione, cicli mestruali irregolari, eccessivo sanguinamento mestruale, vomito durante la gravidanza)
   4. *Un sintomo pseudoneurologico:* una storia di almeno un sintomo o deficit che faccia pensare a una condizione neurologica non limitata al dolore (sintomi di conversione quali alterazione della coordinazione o dell'equilibrio, paralisi o ipostenia localizzate, difficoltà a deglutire o nodo alla gola, mancamenti, afonia, ritenzione urinaria, allucinazioni, perdita della sensibilità tattile o dolorifica, diplopia, cecità, sordità, convulsioni; sintomi dissociativi come l'amnesia; perdita di coscienza con modalità diverse dai mancamenti)
C. L'una o l'altra delle seguenti caratteristiche:
   1. Dopo appropriate indagini, ciascuno dei sintomi di cui al punto B non può essere esaurientemente spiegato in base a una patologia medica generale conosciuta o agli effetti diretti di una sostanza (per es., una droga o un farmaco)
   2. Quando vi è una patologia medica associata, i disturbi fisici riferiti o la menomazione sociale o lavorativa che ne deriva risultano sproporzionati rispetto a quanto è lecito attendersi sulla base dell'anamnesi, dell'esame obiettivo e dei reperti di laboratorio
D. I sintomi non sono prodotti intenzionalmente o simulati (come nel disturbo fittizio o nella simulazione)

Fonte: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª ed., Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

T DISTURBI SOMATOFORMI

Nel tentativo di diagnosticare la loro "reale" malattia, i pazienti con disturbi di somatizzazioni e sono spesso oggetto di molteplici esami diagnostici e atti chirurgici esplorativi. Tale approccio appare destinato al fallimento e non coglie l'aspetto centrale del problema. Un trattamento più efficace si ottiene attraverso modificazioni comportamentali, regolando e programmando strettamente le visite mediche al fine di fornire al paziente un supporto forte e prevedibile, meno legato alla contingenza della presentazione del disturbo. Le visite possono essere brevi e non devono essere collegate ad atti terapeutici o diagnostici. Sebbene la letteratura sul tema sia limitata, alcuni pazienti con disturbo di somatizzazione possono beneficiare di un trattamento antidepressivo.

Ogni tentativo di confronto sull'origine dei disturbi crea solitamente un senso di umiliazione nel paziente e lo porta ad abbandonare il trattamento con il medico a cui si è rivolto. Una migliore strategia consiste nell'introdurre la causa psicologica come una delle possibili spiegazioni e includere la malattia fittizia come un'opzione nella discussione della diagnosi differenziale. Evitando un diretto collegamento della terapia con la diagnosi, può essere offerto al paziente un mezzo per "salvare la faccia", mediante il quale possa essere esaminata la relazione patologica con il sistema sanitario e possano essere sviluppati approcci alternativi agli eventi stressanti della vita.

Manifestazioni cliniche I disturbi della personalità consistono in quadri caratteristici di pensiero, sentimento e comportamento interpersonale relativamente stabili, causa di un significativo deterioramento funzionale e di angoscia soggettiva per l'individuo. Al fine di una diagnosi formale, i comportamenti osservati non devono essere secondari a un altro disturbo mentale né essere scatenati da abuso di farmaci o droghe o da patologie di natura medica. Nella pratica clinica questa distinzione è spesso difficile da effettuare in quanto le modificazioni della personalità possono essere il primo segnale di gravi malattie neurologiche, endocrine o di altro tipo. Per esempio, alcuni pazienti con tumore del lobo frontale possono presentare modificazioni nell'ambito della motivazione ad agire e della personalità, mentre l'esame neurologico è ancora nella norma. I soggetti con disturbi della personalità sono spesso considerati "pazienti difficili" nella pratica clinica, poiché si ritiene che abbiano richieste eccessive e/o che siano poco disponibili a seguire i programmi terapeutici prescritti. Sebbene il DSM IV descriva i disturbi di personalità in categorie qualitativamente distinte, va presa in considerazione l'alternativa che le caratteristiche della personalità varino lungo un continuum fra funzionamento normale e disturbo mentale conclamato.

I disturbi della personalità sono stati raggruppati in tre gruppi che presentano una certa sovrapposizione. Il *gruppo A* comprende i disturbi di personalità paranoide, schizoide e schizotipico, cioè soggetti bizzarri ed eccentrici che mantengono una distanza emozionale dagli altri, manifestano una ristretta variabilità emozionale e rimangono socialmente isolati. I pazienti con disturbo di personalità schizotipica presentano frequentemente esperienze percettive inusuali e idee di tipo magico riguardo al mondo esterno. L'aspetto essenziale del disturbo di personalità paranoide è rappresentato dalla ingiustificata diffidenza e sospettosità pervasiva nei confronti degli altri. I disturbi del *gruppo B* comprendono il tipo antisociale, borderline, istrionico e narcisistico, caratterizzati dal comportamento impulsivo, altamente emotivo e incostante. Il *gruppo C* comprende i tipi di personalità evitante, dipendente e ossessivo-compulsivo, in cui i tratti costanti sono l'ansia e la timidezza. I confini fra i vari gruppi sono in qualche modo artificiali e molti pazienti che soddisfano i criteri per un disturbo di personalità possono presentare anche alcuni aspetti di altri disturbi. Inoltre, nei pazienti a cui è diagnosticato un disturbo della personalità appare aumentato il rischio di comorbilità con uno dei disturbi mentali maggiori.

T DISTURBI DELLA PERSONALITÀ

La terapia comportamentale dialettica (TCD) è un approccio cognitivo-comportamentale che focalizza l'attenzione sui cambiamenti comportamentali, fornendo nel contempo ai pazienti accettazione, compassione e conferme. Molti trial randomizzati hanno dimostrato l'efficacia della TCD nel trattamento dei pazienti con disturbi della personalità. I farmaci antidepressivi e gli antipsicotici a basso dosaggio si sono dimostrati parzialmente efficaci nei pazienti con disturbi della personalità di gruppo A, mentre i farmaci anticonvulsivanti stabilizzatori dell'umore e gli IMAO devono essere presi in considerazione nel caso di pazienti con patologie appartenenti al gruppo B che presentino marcata reattività dell'umore e scarso controllo comportamentale. I pazienti con patologie del gruppo C, ansiosi e timidi, rispondono spesso a terapie analoghe a quelle utilizzate per i pazienti con disturbi d'ansia inquadrabili nell'asse I (vedi sopra). In tutti i casi, sia per il medico che per il paziente, è importante avere aspettative realistiche riguardo all'efficacia delle terapie e conoscere i possibili effetti collaterali. La risposta positiva può essere sfumata e rilevabile solo dopo un certo periodo di tempo.

SCHIZOFRENIA

Manifestazioni cliniche La schizofrenia non è più considerata una singola malattia, ma piuttosto un gruppo di patologie eterogenee sotto il profilo fenomenologico ed eziologico. È caratterizzata da alterazioni del linguaggio, della percezione, del pensiero, delle attività sociali, dell'affettività e della volizione, ma non vi sono caratteristiche patognomoniche. La sindrome inizia comunemente nella tarda adolescenza, ha un esordio insidioso (meno frequentemente acuto) e una prognosi negativa, con progressione dal ritiro sociale alla distorsione delle percezioni, fino a uno stato di deliri e allucinazioni ricorrenti. I pazienti affetti da sindrome schizofrenica possono presentare sintomi positivi (disorganizzazione concettuale, deliri e allucinazioni) o sintomi negativi (riduzione delle capacità, anedonia, diminuizione dell'espressività emozionale, compromissione della concentrazione e ridotto impegno sociale). Per soddisfare i criteri diagnostici devono essere presenti per 1 mese almeno due dei sintomi sopra menzionati e segni continuativi del disturbo per almeno 6 mesi. All'aumentare dell'età del paziente i sintomi positivi tendono ad attenuarsi ed è possibile ripristinare in qualche misura le funzioni sociali e occupazionali. I sintomi "negativi" appaiono predominanti in un terzo dei soggetti con schizofrenia e sono indicativi di una prognosi negativa a lungo termine e di una scarsa risposta alle terapie. Peraltro è tipica una grande variabilità per quanto concerne il decorso e le caratteristiche individuali dei sintomi.

I quattro principali sottotipi sintomatologici sono: schizofrenia catatonica, paranoide, disorganizzata e residuale. Molti pazienti presentano sintomi che fanno parte di più di un sottotipo. Il *tipo catatonico* comprende i pazienti il cui quadro clinico è dominato da profonde alterazioni nell'attività motoria, negativismo ed ecolalia o ecoprassia. Il *tipo paranoide* comprende pazienti che presentano una preoccupazione dominante con uno specifico sistema delirante e che non possono essere considerati affetti dal *tipo disorganizzato*, nel quale la disorganizzazione del linguaggio e dei comportamenti è accompagnata da affettività superficiale o fatua. Nel *tipo residuale* persiste una sintomatologia negativa in assenza di deliri, allucinazioni o disturbi motori. La diagnosi di *disturbo schizofreniforme* è riservata ai pazienti che, pur presentando i sintomi tipici, non li manifestano per una durata sufficiente a soddisfare i criteri previsti per la diagnosi di schizofrenia, mentre la diagnosi di *disturbo schizoaffettivo* viene posta nei casi in cui i sintomi schizofrenici si alternano a periodi distinti di disturbo dell'umore. La prognosi non dipende dalla gravità dei sintomi, ma dalla risposta alle terapie antipsicotiche. Vi sono alcuni casi in cui si osserva una remissione sintomatologica permanente senza ricadute. Circa il 10% degli schizofrenici si suicida.

Si stima che la schizofrenia colpisca lo 0,85% della popolazione in tutto il mondo. Complessivamente la prevalenza nel corso della vita è approssimativamente dell'1-1,5%. Si ritiene che ogni anno si manifestino 300 000 episodi acuti di schizofrenia negli Stati Uniti, con un conseguente costo economico (diretto e indiretto) che ammonta a 62,7 miliardi di dollari.

Diagnosi differenziale Si tratta fondamentalmente di una diagnosi per esclusione, in quanto si richiede l'assenza di un'associazione di significativi sintomi dell'umore, di patologie mediche rilevanti e di abuso di droghe o alcol. Reazioni farmacologiche che comportano allucinazioni, paranoia, confusione o comportamenti bizzarri possono essere dose-dipendenti o idiosincrasiche; i farmaci più comunemente coinvolti, tra quelli che richiedono la prescrizione, sono gli agenti antiparkinsoniani, la clonidina, la cicloserina, la quinacrina e i derivati della procaina. L'origine farmacologica deve essere esclusa in ogni nuovo caso di emergenza psicotica. L'esame neurologico dei pazienti schizofrenici è solitamente normale, ma in un quarto dei casi sottoposti a terapia possono essere rilevati rigidità motoria, tremore e discinesie.

Epidemiologia e fisiopatologia Le indagini epidemiologiche hanno identificato diversi fattori di rischio per la schizofrenia, tra cui una suscettibilità genetica, danni precoci dello sviluppo, nascita nei mesi invernali ed età più avanzata dei genitori. Fattori genetici sono coinvolti in almeno una parte dei soggetti che sviluppano la schizofrenia. La schizofrenia viene riscontrata in circa il 6,6% dei parenti di primo grado di uno schizofrenico. Nel caso che entrambi i genitori siano ammalati, il rischio per la prole è del 40%. Il tasso di concordanza per i gemelli monozigoti è del 50%, mentre è del 10% per i gemelli dizigoti. L'esame di famiglie con diversi casi di schizofrenia ha dimostrato un aumento dell'incidenza di altri disturbi psichiatrici sia psicotici che non psicotici, compresi i disturbi schizoaffettivi e i *disturbi di personalità schizotipica* e *schizoide*. Questi due termini descrivono soggetti che presentano un deficit sociale e interpersonale stabile nel corso della vita, caratterizzato da incapacità a sostenere relazioni interpersonali strette, comportamenti eccentrici e modeste distorsioni percettive.

Nonostante esistano evidenze di fattori causali genetici, i risultati di studi di linkage molecolare nella schizofrenia non sono conclusivi. Importanti effetti genetici sembrano improbabili. Una possibile suscettibilità genetica potrebbe essere associata ai seguenti geni: neuroregolina 1 sul cromosoma 8p21; disbindina sul 6p22.3; prolina deidrogenasi sul 22q11; attivatore della D-aminoacido ossidasi sul 13q34; *disrupted in schizophrenia* 1 (DISC1) sul cromosoma 1q42; catecol-*O*-metil trasferasi (COMT). Neuregulina, disbindina e attivatore della D-aminoacido ossidasi sembrano coinvolti nella funzione glutammatergica, il che accresce l'interesse per le vie del glutammato mediate dall'*N*-metil-D-aspartato (NMDA) come possibile bersaglio terapeutico. La COMT è coinvolta nella rimozione della dopamina dalle sinapsi e DISC1 è una proteina con funzione strutturale che partecipa a una varietà di interazioni proteina-proteina importanti per lo sviluppo neuronale. Un gruppo di ricerca ha riportato varianti di rischio nel gene per la subunità α7 del recettore nicotinico dell'acetilcolina, forse correlato a specifici deficit nel processo uditivo.

La schizofrenia è altresì associata a complicanze gestazionali e di parto, compresi l'incompatibilità Rh, l'esposizione al virus dell'influenza nel secondo trimestre di gravidanza e deficit nutrizionali prenatali. Gli studi su gemelli monozigoti in cui non vi è concordanza per la schizofrenia hanno focalizza-

to l'attenzione su differenze neuroanatomiche fra i fratelli affetti e quelli sani, suffragando l'ipotesi eziologica delle "due fasi", che comprende sia una suscettibilità genetica sia danni ambientali (per es., un'ipossia localizzata durante le fasi critiche dello sviluppo del cervello).

Nella schizofrenia è stato identificato un certo numero di anomalie strutturali e funzionali: 1) atrofia corticale e ingrandimento dei ventricoli; 2) specifiche riduzioni di volume nell'amigdala, nell'ippocampo, nella corteccia prefrontale destra, nel giro fusiforme e nel talamo; 3) riduzione progressiva del volume corticale; 4) ridotto metabolismo nel talamo e nella corteccia prefrontale; 5) anomalie del piano temporale; 6) cambiamenti di dimensioni, orientamento e densità delle cellule nell'ippocampo e nella corteccia prefrontale, con ridotto numero di interneuroni corticali. Queste osservazioni suggeriscono che la schizofrenia sia la conseguenza di un'alterazione del circuito cortico-striato-talamico, con conseguenti deficit della filtrazione sensoriale e dei comportamenti correlati all'attenzione.

I soggetti schizofrenici sono notevolmente distraibili e presentano un deficit della velocità percettivo-motoria, dell'abilità di spostare l'attenzione e di filtrare gli stimoli di sottofondo. Gli studi sui potenziali evocati correlati a eventi hanno rilevato una riduzione dell'ampiezza della curva P300 in seguito a un nuovo stimolo, il che implica la compromissione precoce dei processi cognitivi. Nei familiari dei pazienti schizofrenici si riscontra spesso un deficit dell'elaborazione delle informazioni.

L'*ipotesi dopaminergica* della schizofrenia è basata sulla constatazione che i farmaci che diminuiscono l'attività dopaminergica esercitano effetti benefici per quanto concerne i sintomi acuti e i segni di psicosi, in particolare l'agitazione, l'ansia e le allucinazioni. Il miglioramento appare meno marcato per quanto riguarda i deliri l'isolamento sociale. Peraltro, finora le prove di un aumento dell'attività dopaminergica sono di tipo indiretto, nonostante sia stata dimostrata una ridotta occupazione dei recettori D_2 da parte della dopamina in pazienti che non assumevano farmaci. Viene ipotizzato un aumento dell'attività del sistema mesolimbico e nigrostriatale, con diminuzione di attività nel tratto mesocorticale che innerva la corteccia prefrontale; è probabile, tuttavia, che nella fisiopatologia della malattia vi sia il contributo anche di altri neurotrasmettitori, tra cui serotonina, acetilcolina, glutammato e GABA. Il possibile coinvolgimento degli aminoacidi eccitatori è avvalorato dai dati genetici esposti precedentemente e dal riscontro che gli antagonisti del recettore NMDA e i bloccanti dei canali ionici, come la fenciclidina e la chetamina, inducono segni caratteristici di schizofrenia in molti soggetti normali; la cicloserina, un agonista del recettore NMDA, è in grado di attenuare i sintomi negativi psicotici.

TABELLA 386-14 FARMACI ANTIPSICOTICI

Farmaco	Dose terapeutica giornaliera per os, mg	Effetti collaterali	Sedazione	Commenti
Antipsicotici di prima generazione				
Bassa potenza				
Clorpromazina	100-1000	Effetti anticolinergici; ipotensione ortostatica; fotosensibilità; colestasi; allungamento di QT	+++	Gli effetti extrapiramidali non sono generalmente frequenti; possono causare, negli anziani, delirium su base anticolinergica
Tioridazina	100-600			
Clozapina	150-600	Agranulocitosi (1%); aumento di peso; convulsioni; scialorrea; ipertermia	++	Richiede una valutazione settimanale della conta dei globuli bianchi per i primi 6 mesi; successivamente il controllo va effettuato ogni 2 settimane se il paziente è stabile
Media potenza				
Trifluoperazina	2-50	Lievi effetti anticolinergici; minori effetti extrapiramidali rispetto agli antipsicotici a più elevata potenza	++	Ben tollerati dalla maggior parte dei pazienti
Perfenazina	4-64	++		
Loxapina	30-100	Frequenti effetti collaterali extrapiramidali	++	
Molindone	30-100	Frequenti effetti collaterali extrapiramidali	0	Lieve aumento ponderale
Alta potenza				
Aloperidolo	5-20	Assenza di effetti anticolinergici; spesso importanti effetti extrapiramidali	0/+	Spesso prescritto a dosaggi troppo alti; sono disponibili formulazioni a lento rilascio di aloperidolo e flufenazina somministrabili per via intramuscolare
Flufenazina	1-20	Frequenti effetti collaterali extrapiramidali	0/+	
Tiotixene	2-50	Frequenti effetti collaterali extrapiramidali	0/+	
Antipsicotici atipici				
Risperidone	2-8	Ipotensione ortostatica	+	Richiede una lenta titolazione; si osservano effetti extrapiramidali a dosi superiori a 6 mg/die
Olanzapina	10-30	Aumento di peso	++	Lieve aumento della prolattina
Quetiapina	350-800	Sedazione; aumento di peso; ansia	+++	Due somministrazioni al giorno
Ziprasidone	120-200	Ipotensione ortostatica	+/++	Incremento ponderale minimo; allungamento di QT
Aripiprazolo	10-30	Nausea, ansia, insonnia	0/+	Attività mista agonista/antagonista

SCHIZOFRENIA

I farmaci antipsicotici (**Tab. 386-14**) rimangono la pietra angolare della terapia d'urgenza e di mantenimento della schizofrenia e appaiono efficaci nel trattamento di allucinazioni, deliri e disturbi del pensiero a prescindere dall'eziologia. Il meccanismo d'azione coinvolge, almeno in parte, il legame ai recettori dopaminergici D_2/D_3 in corrispondenza della porzione ventrale dello striato. L'efficacia clinica dei neurolettici atipici più recenti può peraltro coinvolgere il blocco dei recettori NMDA, l'attività noradrenergica α_1 e α_2, l'alterazione della relazione tra l'attività dei recettori $5HT_2$ e D_2, nonché una più rapida dissociazione del legame ai recettori D_2 ed effetti sulla neoplasticità.

I neurolettici convenzionali differiscono tra loro per potenza ed effetti collaterali. I farmaci più vecchi, come la clorpromazina e la tioridazina, appaiono maggiormente sedativi, danno luogo a maggiori effetti anticolinergici e sono associati a una maggiore probabilità di provocare ipotensione ortostatica, mentre gli antipsicotici più potenti, come aloperidolo, perfenazina e tiotixene, sono correlati a un maggior rischio di indurre effetti collaterali di tipo extrapiramidale. Il modello degli antipsicotici di prima generazione è la *clozapina*, un derivato dibenzoxazepinico che presenta una maggiore potenza nel bloccare i recettori $5HT_2$ e D_2 e un'affinità notevolmente maggiore per i recettori D_4 rispetto ai D_2. Il suo principale svantaggio è il rischio di discrasia ematica, per cui è richiesto un costante controllo dell'emocromo. A differenza di altri antipsicotici, la clozapina non induce un aumento del livello di prolattina. Circa il 30% dei pazienti che non traggono beneficio dagli agenti antipsicotici convenzionali risponde meglio a questo farmaco, che ha anche dimostrato di essere superiore agli altri antipsicotici nella prevenzione del suicidio. Tuttavia, il profilo dei suoi effetti collaterali la rende più appropriata nel trattamento delle forme resistenti. Il *risperidone* (un derivato benzisoxazolico) appare, come la clozapina, più potente sui siti recettoriali $5HT_2$ rispetto a quelli D_2, ma è caratterizzato anche da un significativo antagonismo α_2, proprietà che può contribuire alla sua dimostrata capacità di migliorare il tono dell'umore e di aumentare l'attività motoria. Il risperidone non è efficace quanto la clozapina

nel trattamento dei casi resistenti, ma non comporta il rischio di discrasia ematica. L'*olanzapina* è più simile alla clozapina dal punto di vista neurochimico, ma comporta un rischio significativo di aumento ponderale. La *quetiapina* si differenzia dagli altri antipsicotici in quanto determina un blocco di lieve entità dei recettori D_2 e un blocco più marcato dei recettori α_1 e di quelli istaminergici. Lo ziprasidone induce solo un minimo aumento ponderale e non tende a far aumentare la prolattina, ma può determinare un allungamento del tratto QT. Anche l'aripiprazolo è associato a un basso rischio di aumento del peso o della prolattina, ma può aggravare l'ansia, la nausea e l'insonnia a causa delle sue proprietà di agonista parziale.

I farmaci antipsicotici appaiono efficaci in circa il 70% dei pazienti al momento del primo episodio. Il miglioramento può manifestarsi nell'arco di ore o giorni, ma la remissione completa richiede normalmente da 6 a 8 settimane. La scelta del farmaco dipende principalmente dal profilo degli effetti collaterali e da una precedente storia, sia personale che familiare, di risposta positiva al trattamento con un determinato farmaco. Gli antipsicotici atipici sembrano essere più efficaci nel trattamento dei sintomi negativi e nel migliorare la funzione cognitiva. Una risposta terapeutica di pari entità può essere normalmente raggiunta con un dosaggio relativamente basso di qualsiasi farmaco scelto, cioè 4-6 mg/die di aloperidolo, 10-15 mg/die di olanzapina o 4-6 mg/die di risperidone. Con tali dosi si ottiene il blocco di più dell'80% dei recettori D_2 e non vi sono prove incontrovertibili che dosi più elevate aumentino la rapidità d'azione o il livello della risposta. Il trattamento di mantenimento richiede attenzione alla possibilità di ricadute e controlli volti a individuare tempestivamente la comparsa di disturbi motori. Il trattamento farmacologico intermittente sembra essere meno efficace di quello continuativo; appare peraltro probabile che una riduzione graduale della dose possa migliorare le capacità sociali in molti pazienti schizofrenici in terapia di mantenimento con dosi elevate. Se la terapia viene interrotta totalmente, il tasso di ricaduta entro 6 mesi è di circa il 60%. Le preparazioni iniettabili a lunga durata d'azione (risperidone) vengono prese in considerazione in presenza di ricadute legate alla mancata compliance alle terapie orali. Nei pazienti resistenti al trattamento il passaggio alla clozapina è normalmente associato a un rapido miglioramento, ma in alcuni casi sono necessari 6-9 mesi prima che venga ottenuto il massimo risultato.

I farmaci antipsicotici possono causare un ampio spettro di effetti collaterali: apatia, aumento di peso, ipotensione posturale, stipsi e secchezza delle fauci. Con i farmaci di prima generazione si osservano, inoltre, sintomi extrapiramidali quali distonia, acatisia e acinesia, che possono contribuire alla scarsa aderenza alla terapia. I sintomi anticolinergici e parkinsoniani rispondono positivamente al triesifenidile, 2 mg due volte al giorno, oppure alla benztropina mesilato, 1 o 2 mg due volte al giorno. L'acatisia può rispondere ai β-bloccanti. In rari casi possono manifestarsi effetti collaterali più gravi e occasionalmente aritmie ventricolari letali, blocco gastrointestinale, pigmentazione retinica, ittero ostruttivo e sindrome maligna da neurolettici (caratterizzata da ipertermia, disfunzione del sistema nervoso autonomo, rigidità muscolare e aumento dei livelli di creatinina fosfochinasi). I più gravi effetti collaterali della clozapina sono l'agranulocitosi (incidenza dell'1%) e l'induzione di crisi epilettiche (incidenza del 10%). È quindi necessario controllare una volta alla settimana la conta dei globuli bianchi, principalmente nei primi 3 mesi di trattamento.

Il rischio di diabete mellito di tipo 2 sembra essere aumentato nella schizofrenia e gli agenti di seconda generazione, in generale, esercitano più effetti avversi sulla regolazione del glucosio, indipendentemente dagli effetti sull'obesità, rispetto agli agenti tradizionali. Clozapina, olanzapina e quetiapina tendono a causare iperglicemia, aumento di peso e ipertrigliceridemia più degli altri antipsicotici atipici. È dunque indicato un monitoraggio attento dei livelli plasmatici del glucosio e dei lipidi durante l'assunzione di questi farmaci.

La *discinesia tardiva* è un grave effetto collaterale associato all'uso prolungato degli antipsicotici di prima generazione; è caratterizzata da movimenti ripetitivi, involontari e potenzialmente irreversibili della lingua e delle labbra (triade bucco-linguo-masticatoria) e, in circa metà dei casi, da movimenti coreoatetosici. La discinesia tardiva ha un'incidenza che si aggira intorno al 2-4% per anno di trattamento e una prevalenza di circa il 20% nei pazienti trattati cronicamente. La prevalenza aumenta con l'età, la dose totale e la durata della terapia. Il rischio di discinesie tardive in corso di trattamento con antipsicotici di seconda generazione è ritenuto notevolmente inferiore. La causa della discinesia tardiva potrebbe consistere nella formazione di radicali liberi e, forse, in un'alterazione del metabolismo energetico mitocondriale. La vitamina E è in grado di ridurre i movimenti involontari anomali se somministrata all'inizio dello sviluppo della sindrome.

Lo studio CATIE, una ricerca su larga scala sull'efficacia degli antipsicotici nei pazienti del "mondo reale", ha rilevato un alto tasso di interruzione del trattamento dopo 18 mesi. L'olanzapina ha mostrato un'efficacia maggiore rispetto a quetiapina, risperidone, perfenazina e ziprasidone, ma è risultata anche associata a un tasso di interruzione maggiore a causa dell'aumento di peso e degli effetti metabolici. Sorprendentemente la perfenazina, un agente di prima generazione, non si è rivelata significativamente inferiore rispetto ai farmaci di più recente introduzione.

La farmacoterapia è di per sé insufficiente nel trattamento della schizofrenia. È stato dimostrato che interventi psicoeducazionali rivolti ai familiari e alle persone coinvolte nella vita del paziente sono necessari per assicurare stabilità e ottimizzare la prognosi. Un modello di trattamento con gestione del caso da parte di un'équipe multidisciplinare che si occupa del paziente e lo sostiene da vicino nella vita di comunità si è dimostrato particolarmente efficace.

ACCERTAMENTO E VALUTAZIONE DELLA VIOLENZA

I medici di base possono dover affrontare situazioni in cui vi è il riscontro o il sospetto di violenze in ambito familiare, domestico o sociale. Tali riscontri possono comportare obblighi legali o morali, in relazione alle norme di legge in materia di informazione delle autorità in caso di violenza su minori, coniugi e anziani vigenti nel Paese in cui ci si trova a operare. I medici sono frequentemente il primo punto di contatto sia per le vittime che per l'autore delle violenze. Si ritiene che negli Stati Uniti circa 2 milioni di anziani e 1,5 milioni di bambini siano oggetto ogni anno di una qualche forma di maltrattamento fisico e che la violenza in ambito coniugale sia ancora più frequente. Uno studio effettuato intervistando 24 000 donne in dieci Paesi ha riscontrato una prevalenza di violenza fisica o sessuale nel corso della vita che variava dal 15 al 71%; questi soggetti hanno maggiori probabilità di essere affetti da depressione, ansia o disturbi di somatizzazione, di abusare di sostanze e di avere tentato precedentemente il suicidio. Inoltre, i soggetti maltrattati esprimono frequentemente bassa autostima, vaghi sintomi somatici, isolamento sociale e sentimenti passivi di perdita del controllo. Sebbene sia essenziale trattare questi aspetti nelle vittime, il primo obbligo consiste nell'assicurarsi che l'autore si assuma la propria responsabilità al fine di prevenire ogni ulteriore violenza. Se il responsabile della violenza è tossicodipendente o affetto da una grave malattia mentale, il rischio di nuovi episodi di violenza aumenta ed è necessario un intervento diretto. A seconda della situazione individuale, possono essere appropriatamente utilizzati gruppi controllo sociale, risorse della comunità, gruppi di supporto o di difesa e ausili psicologici individuali o familiari. Oltre a fornire informazioni sui maltrattamenti, sulla probabilità della loro ripetizione e sulla loro tendenza ad aumentare di gravità e frequenza, deve essere formulato un piano di sicurezza con la vittima. In alcuni casi possono essere utili ansiolitici e antidepressivi per il trattamento dei sintomi acuti, ma questi farmaci devono essere prescritti unicamente in presenza di evidenti disturbi di pertinenza psichiatrica.

PROBLEMI DI SALUTE MENTALE NEI SENZATETTO

La prevalenza di disturbi mentali e di abuso di droghe è particolarmente elevata tra i senzatetto e i poveri. A seconda della definizione utilizzata, il numero totale dei senzatetto negli Stati Uniti è stimato tra gli 800 000 e i 2 milioni, un terzo dei quali presenta un grave disturbo mentale. La scarsa igiene e l'insufficiente nutrizione, l'abuso di droghe, le malattie psichiatriche, i traumi fisici e l'esposizione al freddo sono tutti fattori che concorrono a rendere estremamente problematico offrire loro aiuto medico. Solo una minoranza di questi soggetti è sottoposta a un trattamento psichiatrico continuativo; i principali punti di contatto sono gli ambulatori medici e i centri psicosociali. I centri di primo intervento rappresentano le sedi principali in cui possono essere messi in atto con maggiore efficacia gli interventi relativi ai bisogni di alloggio e alla terapia della tossicodipendenza, nonché alla valutazione e al trattamento delle patologie psichiatriche. Affinché l'intervento abbia successo occorre superare le barriere amministrative tra i vari livelli di assistenza sanitaria e tenere presenti i limiti fisici ed emozionali dei senzatetto. Per stabilire una relazione terapeutica valida, le possibili tecniche consistono nel semplificare le istruzioni sulle modalità di cura e sui controlli, nel permettere visite frequenti e nel fornire i farmaci in quantità limitata per favorire contatti successivi.

BIBLIOGRAFIA

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders*: Compendium 2006. Washington, DC, APA Press, 2006

GALE C, DAVIDSON O: Generalised anxiety disorder. BMJ 334:579, 2007

KARLIN BE, FULLER JD: Meeting the mental health needs of older adults. Geriatrics 62:26, 2007

LESPERANCE F et al: Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: The Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. JAMA 297:367, 2007

LIEBERMAN JA: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: Efficacy, safety and cost outcomes of CATIE and other trials. J Clin Psychiatry 68:e04, 2007

MAURER D, COLT R: An evidence-based approach to the management of depression. Prim Care 33:923, 2007

SACHS GS et al: Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. N Engl J Med 356:1711, 2007
SCHANZER B et al: Homelessness, health status, and health care use. Am J Public Health 97:464, 2007
STEIN DJ et al: Post-traumatic stress disorder: Medicine and politics. Lancet 369:139, 2007
STEPHENSON DT, PRICE JR: Medically unexplained physical symptoms in emergency medicine. Emerg Med J 23:595, 2006
TYLEE A, WALTERS P: Underrecognition of anxiety and mood disorders in primary care: Why does the problem exist and what can be done? J Clin Pyschiatry 68(Suppl 2):27, 2007

SEZIONE 6 ALCOLISMO E TOSSICODIPENDENZA

387 Alcol e alcolismo

Mark A. Schuckit

Più dell'80% della popolazione a un certo punto della vita consuma alcol, una droga a tutti gli effetti. A basse dosi, l'alcol può avere qualche effetto benefico come la riduzione del tasso di infarto del miocardio, ictus, calcoli e probabilmente demenza vascolare e demenza di Alzheimer. Tuttavia, il consumo di più di due drink al giorno aumenta il rischio di incorrere in problemi di salute a carico di molti organi. Bere pesantemente e ripetutamente, come si osserva in caso di abuso e dipendenza, accorcia la durata della vita di un periodo stimato in una decina d'anni in entrambi i sessi, in tutti i gruppi culturali e a tutti i livelli socioeconomici. A meno che un individuo smetta di bere, la diagnosi di dipendenza da alcol porta un aumento pari o superiore all'80% di sviluppare problemi gravi e continuativi nei 5 anni successivi. Inoltre, anche dosi relativamente basse di alcol possono influenzare negativamente molti stati di malattia preesistenti e alterare l'efficacia o i livelli ematici di molti farmaci da banco o prescritti.

FARMACOLOGIA E IMPATTO NUTRIZIONALE DELL'ETANOLO

L'etanolo è una molecola debolmente carica che attraversa facilmente le membrane cellulari, raggiungendo rapidamente un equilibrio tra sangue e tessuti. Il livello di alcol nel sangue è espresso come milligrammi o grammi di etanolo per decilitro (per es., 100 mg/dl o 0,10 g/dl) e i valori ematici derivanti dall'ingestione di un drink si aggirano tipicamente intorno agli 0,02 g/dl. Arrotondando, 340 ml di birra, 115 ml di vino normale e 43 ml (un bicchierino) di un superalcolico come whisky, gin o vodka contengono ciascuno circa 10-15 g di etanolo; 0,5 l (1 pinta) di una bevanda all'80% contengono circa 160 g di alcol (equivalenti a circa 16 drink standard) e 1 l di vino contiene circa 80 g di etanolo. Queste bevande hanno anche componenti addizionali, i cosiddetti *congeneri*, che ne influenzano il gusto e l'effetto; tra questi ci sono alcol a basso peso molecolare (per es., metanolo e butanolo), aldeidi, esteri, istamina, fenoli, tannini, ferro, piombo e cobalto. Tali congeneri possono anche contribuire alle conseguenze avverse per la salute associate a un forte consumo di bevande alcoliche.

L'etanolo ha un'azione deprimente sul sistema nervoso centrale (SNC) che riduce l'attività neuronale, sebbene a bassi livelli ematici si osservi una stimolazione comportamentale. Questa molecola presenta una tolleranza crociata con altri agenti con azione deprimente come benzodiazepine e barbiturici e tutti producono alterazioni comportamentali simili. L'alcol viene assorbito dalle membrane mucose della bocca e dell'esofago (in piccole quantità), dallo stomaco e dall'intestino crasso (in quantità modeste) e dalla porzione prossimale dell'intestino tenue (il sito principale). Il tasso di assorbimento è incrementato da un rapido svuotamento gastrico (che può essere provocato da bevande gassate), dall'assenza di proteine, lipidi o carboidrati (che interferiscono con l'assorbimento), dall'assenza di congeneri e dalla diluizione a una modesta percentuale di etanolo (massimo al 20% del volume).

Una percentuale che varia dal 2% (a basse concentrazioni ematiche di alcol) al 10% (a concentrazioni elevate) di etanolo è escreta direttamente attraverso i polmoni, l'urina o il sudore, ma la maggior parte è metabolizzata ad acetaldeide, principalmente dal fegato. La via metabolica più importante avviene nel citoplasma delle cellule dove l'enzima alcol deidrogenasi (ADH) produce acetaldeide, che viene rapidamente degradata dall'aldeide deidrogenasi (ALDH) nel citoplasma e nei mitocondri (Fig. 387-1). Una seconda via nei microsomi del reticolo endoplasmatico liscio (il sistema microsomiale di ossidazione dell'etanolo, o MEOS [*microsomal ethanol-oxidizing system*]), è responsabile di ≥10% dell'ossidazione dell'etanolo quando le concentrazioni ematiche sono elevate.

Sebbene l'alcol fornisca calorie (un drink contiene circa 300 kJ, o 70-100 kcal), queste sono prive di nutrienti come minerali, proteine e vitamine. L'alcol può anche interferire con l'assorbimento delle vitamine nell'intestino tenue e ridurne le scorte epatiche con effetti modesti su folati (folacina o acido folico), piridossina (B_6), tiamina (B_1), acido nicotinico (niacina, B_3) e vitamina A.

È probabile che un carico di etanolo in un individuo sano a digiuno provochi un'ipoglicemia transitoria entro 6-36 ore, secondaria agli effetti acuti dell'etanolo sulla gluconeogenesi. Da ciò può derivare una temporanea anomalia al test per la tolleranza al glucosio (con una risultante diagnosi erronea di diabete mellito) fino a che non ci sia un'astensione di 2-4 settimane dagli alcolici. La chetoacidosi alcolica, che probabilmente riflette una riduzione dell'ossidazione degli acidi grassi accoppiata a una dieta povera o a vomito ricorrente, può essere erroneamente diagnosticata come chetosi diabetica. Nel primo caso, i pazienti presentano un aumento nei chetoni sierici insieme a un lieve aumento del glucosio, ma si verificano un ampio gap anionico, un aumento da lieve a moderato nel livello sierico di lattato e un rapporto β-idrossibutirrato/lattato compreso tra 2:1 e 9:1 (con valori normali di 1:1).

EFFETTI COMPORTAMENTALI, TOLLERANZA E DIPENDENZA

Gli effetti acuti di una droga dipendono da molti fattori. Tra questi la dose, la velocità con cui aumenta la concentrazione plasmatica, la presenza concomitante di altre droghe e l'esperienza passata. Nel caso dell'alcol, un fattore ulteriore è se i livelli ematici stiano salendo o calando; gli effetti sono più intensi nel primo caso.

Negli Stati Uniti, il livello che viene considerato "intossicazione legale" richiede una concentrazione ematica di alcol pari ad almeno 0,08-0,1 g/dl, sebbene in altri Paesi siano citati livelli di 0,04 o anche più bassi. Tuttavia, si osservano alterazioni comportamentali, psicomotorie e cognitive a livelli inferiori a 0,02-0,03 g/dl (cioè dopo uno o due drink) (Tab. 387-1). A valori doppi del livello di intossicazione legale, si può osservare un sonno pesante ma disturbato e con livelli compresi tra 0,30 e 0,40 g/dl può sopraggiungere la morte. Le bevande alcoliche sono probabilmente responsabili di un numero superiore di morti per overdose rispetto a qualunque altra droga.

Gli effetti tossici dell'alcol riflettono le azioni di questa droga su un ampio numero di neurotrasmettitori, recettori e trasportatori. Principalmente l'alcol durante la fase acuta intensifica l'azione dei recettori di tipo A dell'acido γ-aminobutirrico ($GABA_A$) e inibisce i recettori dell'*N*-metil-D-aspartato

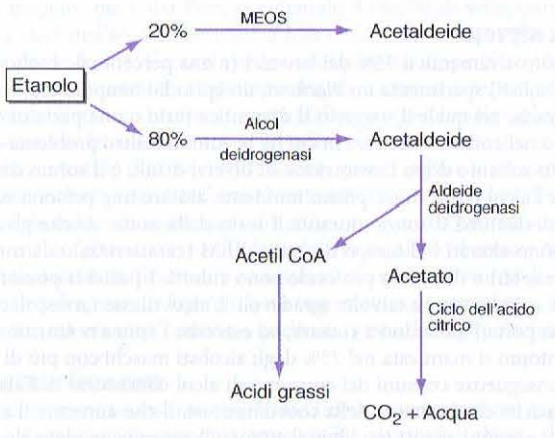


FIGURA 387-1 Il metabolismo dell'alcol. MEOS, sistema microsomiale di ossidazione dell'etanolo.

TABELLA 387-1 EFFETTI DEI LIVELLI EMATICI DELL'ALCOL IN ASSENZA DI TOLLERANZA

Livelli ematici, g/dl	Effetti usuali
0,02	Inibizioni ridotte, un leggero senso di intossicazione
0,08	Diminuzione delle funzioni cognitive complesse e della performance motoria
0,20	Evidente linguaggio storpiato, incoordinazione motoria, irritabilità e scarsa capacità di giudizio
0,30	Leggero coma e segni vitali depressi
0,40	Morte

(NMDA). Ci sono anche degli effetti sull'adenosina, con un'inibizione della captazione di questo neurotrasmettitore e una traslocazione dal citoplasma al nucleo della subunità catalitica della proteinchinasi AMP ciclico-dipendente. L'alcol influenza anche i sistemi oppioidi e i recettori per il cannabinolo, intensifica l'attività dei sistemi ricchi in dopamina, potenzia le azioni della serotonina e influenza in modo diretto o indiretto la maggior parte dei sistemi neurochimici. Come accade con molti agenti ad azione deprimente, i neuroni si adattano rapidamente e viene sviluppata tolleranza nei confronti di molti effetti; in seguito a esposizioni ripetute, brusche diminuzioni dei livelli ematici di alcol probabilmente producono cambiamenti fisiologici opposti agli effetti acuti (cioè, astinenza). La presenza di tolleranza e/o astinenza caratterizza la dipendenza fisica.

La tolleranza rappresenta un fenomeno complesso che coinvolge almeno tre tipi di meccanismi compensatori. 1) Dopo 1-2 settimane di bere quotidiano, è possibile osservare la comparsa di *tolleranza metabolica o farmacocinetica*, con un aumento fino al 30% della velocità del metabolismo epatico dell'etanolo. Questa alterazione scompare quasi altrettanto rapidamente di quanto si sviluppa. 2) Si sviluppa una *tolleranza cellulare o farmacodinamica* attraverso cambiamenti neurochimici che mantengono il funzionamento fisiologico relativamente normale nonostante la presenza di alcol. Successive riduzioni dei livelli ematici contribuiscono all'astinenza. 3) Gli individui imparano ad adattare il loro comportamento in modo da rispondere meglio rispetto alle attese sotto l'influenza della droga (*tolleranza comportamentale*).

I cambiamenti cellulari causati dall'esposizione cronica all'etanolo possono impiegare diverse settimane o anche più per risolversi, in seguito alla cessazione del bere. La sindrome da astinenza che ne risulta è più intensa nel corso dei primi 5 giorni, ma alcuni sintomi (per es., sonno disturbato e ansia) possono impiegare fino a 4-6 mesi per risolversi.

GLI EFFETTI DELL'ETANOLO SUGLI ORGANI

Sebbene uno o due drink al giorno in individui altrimenti sani e, se di sesso femminile, non incinta possano avere alcuni effetti benefici sul sistema cardiovascolare, a dosi più elevate l'alcol è tossico per la maggior parte degli organi. La conoscenza degli effetti nocivi dell'alcol aiuta il medico a identificare i pazienti alcolisti e fornisce informazioni che possono essere utilizzate per aiutare i pazienti motivati ad astenersi. Le informazioni che vengono fornite in questo contesto in genere si applicano a tutti, indipendentemente dall'età o dal sesso, sebbene sia necessario fare alcune distinzioni. È importante ricordare che il tipico impiegato od operaio alcolizzato spesso ha un livello di funzionalità discretamente elevato per anni e mantiene un lavoro e relazioni con amici e parenti che possono essere inconsapevoli della gravità del problema legato al bere. Non tutti sviluppano tutti i problemi elencati qui di seguito.

SISTEMA NERVOSO

Approssimativamente il 35% dei bevitori (e una percentuale molto più ampia di alcolisti) sperimenta un *blackout*, un episodio temporaneo di amnesia anterograda, nel quale il soggetto si dimentica tutto o una parte di ciò che è accaduto nel corso di una sera in cui ha bevuto. Un altro problema comune, osservato soltanto dopo l'assunzione di diversi drink, è il sonno disturbato. Sebbene l'alcol possa in un primo momento aiutare una persona ad addormentarsi, disturba il sonno durante il resto della notte. Anche gli stadi del sonno sono alterati e il tempo di sonno REM (caratterizzato da movimenti oculari rapidi) e di sonno profondo sono ridotti. I pazienti possono sperimentare sogni intensi e talvolta sgradevoli. L'alcol rilassa i muscoli del faringe, il che porta l'individuo a russare, ed esacerba l'apnea notturna; quest'ultimo sintomo si manifesta nel 75% degli alcolisti maschi con più di 60 anni. Altre conseguenze comuni del consumo di alcol consistono nell'alterazione delle capacità di giudizio e della coordinazione, il che aumenta il rischio di incidenti e lesioni; negli Stati Uniti il 40% dei bevitori ha guidato almeno una volta mentre era in stato di ebbrezza. Il consumo pesante di alcol può essere associato, il giorno seguente, anche a mal di testa, sete, nausea, vomito e stanchezza, una vera e propria sindrome "dopo sbornia", responsabile di perdite economiche significative nella maggior parte degli ambienti di lavoro.

L'effetto dell'alcol sul sistema nervoso è anche più pronunciato tra gli individui alcol-dipendenti. Dosi elevate assunte cronicamente causano *neuropatia periferica* nel 5-15% degli alcolisti: similmente a quanto accade nel diabete, i pazienti sperimentano intorpidimento bilaterale degli arti, formicolio e parestesia, specialmente pronunciati nella parte distale. Approssimativamente l'1% degli alcolisti sviluppa degenerazione o atrofia cerebellare. Questa è una sindrome nella quale si hanno una postura e un'andatura progressivamente instabili spesso accompagnate da un leggero nistagmo; studi di neuroimaging rivelano la presenza di atrofia del verme del cervelletto. Fortunatamente, solo pochi alcolisti (forse solo 1 su 500) sviluppano le *sindromi di Wernicke* (oftalmoparesi, atassia ed encefalopatia) e di *Korsakoff* (amnesia retrograda e anterograda). Queste sono causate da una carenza di tiamina, specialmente nei soggetti predisposti, per esempio quelli che hanno un deficit della transchetolasi. Gli alcolisti possono manifestare *disturbi cognitivi* che durano da settimane a mesi in seguito a un forte consumo di alcol. L'atrofia cerebrale, evidente sotto forma di un ingrandimento ventricolare e di un allargamento del solco corticale alla risonanza magnetica e alla tomografia computerizzata, si presenta in circa il 50% degli alcolisti cronici; queste alterazioni sono spesso reversibili se viene mantenuto lo stato di astinenza. Non c'è una singola sindrome da demenza alcolica; piuttosto, questa denominazione è usata per definire pazienti che mostrano cambiamenti cognitivi apparentemente irreversibili (probabilmente per cause diverse) in un contesto di alcolismo cronico.

Quasi i due terzi dei soggetti alcol dipendenti incontrano i criteri per una sindrome psichiatrica, così come descritto nella quarta edizione del *Diagnostic and Statistical Manual* (DSM-IV) dell'American Psychiatric Association (Cap. 386). Metà di questi sono correlati a una preesistente personalità antisociale che si manifesta sotto forma di impulsività e disinibizione. Il rischio nel corso della vita è del 3% per i soggetti di sesso maschile e un numero ≥80% di questi dimostra una dipendenza da alcol e/da farmaci. Un'altra comorbilità frequente consiste nella dipendenza da sostanze illecite. L'ultimo terzo di alcolisti con sindromi psichiatriche è affetto da condizioni preesistenti come schizofrenia o malattia maniaco-depressiva e disturbi come il disturbo di panico. I motivi per la presenza di queste concomitanze tra alcolismo e disturbi psichiatrici indipendenti non sono noti, ma potrebbero rappresentare una sovrapposizione a livello di vulnerabilità genetica, un'alterazione della capacità di giudizio derivante da una condizione psichiatrica indipendente, o un tentativo di usare l'alcol per alleviare alcuni dei sintomi del disturbo o gli effetti collaterali dei farmaci.

Molte sindromi psichiatriche possono essere osservate temporaneamente durante un periodo di forti bevute e nella successiva astinenza. Tra queste ci sono un'intensa *tristezza* che può durare da giorni a settimane nel corso di un periodo di bevute, osservata nel 40% degli alcolisti (disturbo dell'umore indotto dall'alcol), uno stato di *ansia* temporanea ma severa nel 10-30% degli alcolisti, che spesso inizia durante l'astinenza e che può persistere per un mese o più dopo che il soggetto ha smesso di bere (disturbo d'ansia indotto dall'alcol) e *allucinazioni* uditive e/o deliri paranoidi nel soggetto presente e orientato, osservate nel 3-5% degli alcolisti (*disturbo psicotico indotto da alcol*).

Il trattamento di tutte le forme di psicopatologia indotte da alcol prevede di aiutare i pazienti a perseguire l'astinenza e di offrire un supporto che può comprendere rassicurazioni e la cosiddetta "talk therapy," come l'approccio cognitivo-comportamentale. Quindi, con l'eccezione degli antipsicotici a breve durata per la psicosi indotta da sostanze, queste condizioni psichiatriche raramente richiedono la somministrazione di farmaci. È probabile che il recupero avvenga in un periodo che varia da qualche giorno a 4 settimane di astinenza. Un'anamnesi di assunzione d'alcol rappresenta una considerazione importante in qualsiasi paziente che presenti uno di questi sintomi psichiatrici.

La distinzione tra condizioni psichiatriche indipendenti, di lunga durata e sindromi temporanee indotte dall'alcol è importante perché la prognosi e la gestione ottimale sono molto differenti. È possibile riconoscere le sindromi indipendenti perché spesso sono iniziate prima della dipendenza da alcol e/o perdurano anche dopo un periodo di un mese o più di astinenza.

IL SISTEMA GASTROINTESTINALE

Esofago e stomaco L'assunzione di alcol può provocare un'infiammazione dell'esofago e dello stomaco causando stress epigastrico ed emorragia gastrointestinale. L'alcol rappresenta una delle cause più comuni di gastrite emorragica. I conati violenti possono produrre un grave sanguinamento attraverso una lesione di Mallory-Weiss, una lacerazione longitudinale della mucosa a livello della giunzione gastroesofagea.

Pancreas e fegato L'incidenza della pancreatite acuta (circa 25 per 1000 per anno) è quasi tre volte più alta negli alcolisti rispetto alla popolazione

generale, rendendo conto del 10% o più dei casi totali. L'alcol influenza la gluconeogenesi epatica, provocando una riduzione della quantità di glucosio prodotto a partire dal glicogeno, un aumento della produzione di lattato e una diminuzione dell'ossidazione degli acidi grassi. Ciò contribuisce a un aumento dell'accumulo di grassi nelle cellule epatiche. Nei soggetti sani tali variazioni sono reversibili, ma con l'esposizione ripetuta all'etanolo, si verificano cambiamenti più gravi nel fegato, tra cui l'epatite indotta da alcol, la sclerosi perivenulare e la cirrosi. Quest'ultima viene osservata in una percentuale di alcolisti stimata intorno al 15% (Cap. 301).

CANCRO

Nella donna, bere anche solo 1,5 drink al giorno aumenta il rischio di sviluppare cancro della mammella di 1,4 volte. Per entrambi i sessi, 4 drink al giorno aumentano il rischio di cancro della bocca e dell'esofago approssimativamente di tre volte e del cancro rettale di un fattore di 1,5; 7-8 drink o più al giorno aumentano di circa cinque volte il rischio di qualsiasi cancro.

SISTEMA EMATOPOIETICO

L'etanolo causa un aumento della dimensione dei globuli rossi [volume corpuscolare medio (MCV)], che riflette i suoi effetti sulle cellule staminali. Se la pesante assunzione di alcol è accompagnata da una carenza di acido folico, si possono avere anche neutrofili ipersegmentati, reticolocitopenia e iperplasia del midollo osseo; in caso di malnutrizione è possibile osservare cambiamenti sideroblastici. L'assunzione cronica di grandi quantità di alcol può ridurre la produzione di leucociti, diminuire la motilità e l'adesione dei granulociti e alterare le risposte da ipersensibilità ritardata a nuovi antigeni (con la possibilità di ottenere falsi negativi al test cutaneo della tubercolina). Infine, molti alcolisti hanno una lieve trombocitopenia, che generalmente si risolve con una settimana di astinenza a meno che non ci siano cirrosi epatica o splenomegalia congestizia.

SISTEMA CARDIOVASCOLARE

L'etanolo acutamente riduce la contrattilità del miocardio e provoca vasodilatazione periferica, dalla quale derivano una lieve diminuzione della pressione arteriosa e un aumento compensatorio della gittata cardiaca. L'aumento del consumo di ossigeno cardiaco indotto dall'esercizio fisico è maggiore in seguito all'assunzione di alcol. Questi effetti acuti hanno uno scarso significato clinico nel bevitore medio in buono stato di salute, ma possono diventare problematici in uomini e donne con malattie cardiache preesistenti.

Il consumo di tre o più drink al giorno determina un aumento dose-dipendente della pressione arteriosa, che torna normale nel giro di qualche settimana di astinenza. Quindi, un forte consumo di alcol costituisce un fattore rilevante in caso di ipertensione lieve e moderata. I bevitori cronici hanno un rischio sei volte maggiore di sviluppare una patologia delle arterie coronarie e hanno anche un rischio maggiore di miocardiopatia. I sintomi variano da un'aritmia non spiegabile in presenza di insufficienza ventricolare sinistra, all'insufficienza cardiaca con la dilatazione di tutte e quattro le camere e ipocontrattilità del muscolo cardiaco. Forse un terzo dei casi di miocardiopatia è provocato dall'alcol. Si possono formare trombi murali nell'atrio o nel ventricolo sinistro; inoltre un'ipertrofia del cuore superiore al 25% può provocare un'insufficienza mitralica. Dopo una forte bevuta possono anche verificarsi aritmie atriali o ventricolari, specialmente tachicardia parossistica, in individui che non mostrano altre manifestazioni di malattie cardiache – una sindrome nota come sindrome del cuore "da giorno di festa". Questa condizione è presente transitoriamente in tutti gli alcolisti che iniziano la terapia.

L'assunzione cronica di quantità modeste di alcol può avere alcuni effetti benefici. Un massimo di uno o due drink al giorno può ridurre il rischio di morte cardiovascolare, forse attraverso un aumento della frazione lipoproteica del colesterolo ad alta densità (HDL) o a modificazioni dei meccanismi di coagulazione. In un ampio studio condotto negli Stati Uniti, la mortalità per cause cardiovascolari era ridotta del 30-40% in soggetti che consumavano uno o più drink al giorno, rispetto ai non bevitori, con una mortalità globale più bassa nei soggetti che consumavano più o meno un drink al giorno. Anche dati recenti hanno corroborato la tesi che l'assunzione regolare di modiche quantità di alcol riduce il rischio di ictus ischemico, ma non di ictus emorragico.

ALTERAZIONI DEL SISTEMA GENITOURINARIO, DELLE FUNZIONI SESSUALI E DELLO SVILUPPO FETALE

Dosi modeste di etanolo (per es., concentrazioni ematiche di 0,06 g/dl) possono accrescere l'impulso sessuale negli uomini, ma possono contemporaneamente ridurre la capacità erettile. Anche in assenza di alterazioni epatiche, una minoranza significativa di alcolisti cronici di sesso maschile mostra un'atrofia testicolare irreversibile con restringimento dei tubuli seminiferi, riduzione del volume dell'eiaculato e bassa conta spermatica (Cap. 340).

Nelle donne, l'ingestione ripetuta di dosi elevate di etanolo può provocare amenorrea, una riduzione della dimensione delle ovaie, assenza di corpi lutei associata a infertilità e un aumento del rischio di aborto spontaneo. Assumere dosi elevate di alcol in gravidanza provoca il rapido passaggio attraverso la placenta sia di etanolo che di acetaldeide, che potrebbero avere serie conseguenze sullo sviluppo fetale. La *sindrome fetale da alcol* può includere: alterazioni del viso con pieghe epicantali dell'occhio, padiglione auricolare poco formato, denti piccoli con poco smalto, difetti del setto cardiaco interatriale o interventricolare, solco palmare aberrante e limitazioni dei movimenti articolari e microcefalia associata a ritardo mentale. Non sono stati chiaramente definiti né la quantità di etanolo necessaria né il periodo di vulnerabilità durante la gravidanza, pertanto è opportuno che le donne in attesa si astengano completamente dal consumo di alcol.

ALTRI EFFETTI DELL'ETANOLO

Un numero compreso tra la metà e i due terzi degli alcolisti è affetto da debolezza dei muscoli scheletrici causata dalla *miopatia alcolica acuta*, una condizione che può migliorare con l'astinenza, ma che potrebbe non regredire completamente. Gli effetti dell'ingestione ripetuta di grandi quantità di alcol sul *sistema scheletrico* comprendono alterazioni del metabolismo del calcio, riduzione della densità ossea e minore crescita a livello delle epifisi, con un aumento del rischio di fratture e osteonecrosi della testa del femore. I *cambiamenti ormonali* consistono in un aumento dei livelli di cortisolo, che possono restare elevati durante tutto il periodo in cui si assumono grandi quantità di alcol, nell'inibizione della secrezione di vasopressina all'aumentare delle concentrazioni ematiche di alcol e nell'intensificazione della secrezione al loro diminuire (con il risultato finale che probabilmente la maggior parte degli alcolisti è leggermente iperidratata), in una riduzione modesta e reversibile dei livelli sierici di tiroxina (T_4) e in una riduzione più marcata della triiodotironina (T_3). Le irregolarità ormonali dovrebbero essere valutate nuovamente dopo un mese di astinenza.

ALCOLISMO (ABUSO O DIPENDENZA DA ALCOL)

Poiché molti bevitori occasionalmente eccedono nel consumo di alcolici, la patologia temporanea correlata al consumo di alcol è comune nei non alcolisti, specialmente in quelli di età compresa tra i 16-17 e i 30 anni. Quando si sviluppano ripetutamente problemi in molti campi dell'esistenza, è probabile che il soggetto soddisfi i criteri che caratterizzano l'abuso e la dipendenza da alcol.

DEFINIZIONI ED EPIDEMIOLOGIA

La *dipendenza da alcol* è definita nel DSM-IV come ripetute difficoltà correlate all'alcol in almeno tre delle sette aree di funzionalità, presenti contemporaneamente per un periodo di 12 mesi. Due tra questi 7 fenomeni, tolleranza e astinenza, possono essere particolarmente importanti quando sono associati a un decorso clinico più grave. La dipendenza da alcol è un fenomeno presente in tutti i Paesi nei quali l'alcol è disponibile e coinvolge uomini e donne di qualunque razza e condizione socioeconomica. La diagnosi di dipendenza è predittiva del ripresentarsi di problemi legati all'uso di alcol e della conseguente riduzione dell'aspettativa di vita di circa dieci anni.

L'*abuso di alcol* viene definito come il ripetersi di problemi legati al consumo di alcol in una qualsiasi delle quattro aree della vita – sociale, interpersonale, legale e occupazionale – o dall'uso ripetuto in condizioni pericolose, come guidare mentre si è intossicati. Se un individuo non è alcoldipendente, si può formulare una diagnosi di abuso.

Nella maggior parte dei Paesi occidentali, il rischio di sviluppare dipendenza da alcol nell'arco dell'esistenza è di circa il 10-15% per gli uomini e del 5-8% per le donne. Generalmente i tassi sono simili per Stati Uniti, Canada, Germania, Australia e Inghilterra; tendono a essere inferiori nella maggior parte dei Paesi mediterranei, come Italia, Grecia e Israele e possono essere superiori in Irlanda, Francia e Scandinavia. Tassi anche più elevati sono stati riscontrati in diverse culture native, tra cui indiani americani, eschimesi, maori e aborigeni australiani. Queste differenze riflettono influenze sia genetiche sia culturali, come verrà descritto più avanti. Qualora venga considerato anche l'abuso, il tasso di disturbi dovuti all'alcol cresce. Nei Paesi occidentali, l'alcolista tipico non soddisfa lo stereotipo comune di un "barbone" ma è più spesso un operaio o un impiegato o una casalinga. Il rischio di alcolismo tra i medici è simile a quello del resto della popolazione.

GENETICA DELL'ALCOLISMO

Diverse caratteristiche distinte e separate sembrano contribuire al rischio. Per esempio, alcune famiglie presentano un rischio sia per l'alcolismo che per la dipendenza da sostanze, associato ad alti livelli di impulsività, come si può osservare nel disturbo di personalità antisociale. In altre famiglie, il rischio sia

della dipendenza da alcol che da altre sostanze può essere correlato a una vulnerabilità genetica nei confronti di schizofrenia, disturbo di panico o disturbo maniaco-depressivo. Un terzo e differente meccanismo aumenta solo il rischio di alcolismo (per es., in parte dei figli di alcolisti e i nativi americani) attraverso una bassa risposta all'alcol e il conseguente maggiore consumo di alcol per raggiungere l'effetto desiderato. La risposta relativamente bassa all'alcol contribuisce alle attitudini e agli schemi di comportamento legati al bere che aumentano il rischio di sviluppare problemi correlati all'alcol e alcolismo. Al contrario, una riduzione del rischio di assumere quantità elevate di alcol può derivare da una risposta più intensa, come si osserva in circa metà degli asiatici (uomini e donne). Ciò è dovuto principalmente a una mutazione che causa la produzione di una forma inattiva dell'enzima ALDH, che provoca un innalzamento dei livelli di acetaldeide in seguito all'assunzione di alcol.

STORIA NATURALE

Sebbene l'età in cui si inizia a bere sia simile negli alcolisti e nei non alcolisti, iniziare a bere e a ubriacarsi precocemente e regolarmente è associato a un rischio maggiore di sviluppare problemi in seguito. Tra i 20 e i 25 anni la maggior parte degli uomini e delle donne modera l'assunzione di alcol (forse imparando da problemi minori), mentre è più probabile che gli alcolisti intensifichino i comportamenti legati al bere nonostante le difficoltà. Spesso il primo grave episodio legato all'alcol compare tra i 20 e i 25 anni. Una volta che si è instaurata una condizione di alcolismo, il decorso si svolge tra periodi di esacerbazione e remissione. Di regola, non ci sono grosse difficoltà a interrompere l'assunzione di alcol quando nascono dei problemi e questo passo spesso è seguito da giorni o mesi di astinenza e quindi da un periodo in cui il bere è attentamente controllato. Tuttavia, a meno che non venga mantenuta l'astinenza, queste fasi quasi inevitabilmente danno il via a un incremento dell'assunzione di alcol e ai problemi che ne conseguono. Il decorso non è senza speranza; dopo il trattamento, un numero che varia dalla metà ai due terzi degli alcolisti mantiene l'astinenza per anni e spesso per sempre. Anche in assenza di un trattamento formale o di gruppi di auto-aiuto c'è almeno un 20% di probabilità di una remissione spontanea con l'astinenza a lungo termine. Comunque, nel caso che l'alcolista continui a bere, l'attesa di vita è abbreviata mediamente di 10-15 anni e le principali cause di morte in ordine decrescente sono l'esito di una malattia cardiaca, di un cancro, di un incidente e di un suicidio.

RICONOSCIMENTO DELL'ALCOLISTA E INTERVENTO

Persino nelle aree più ricche circa il 20% dei pazienti soffre di disturbi correlati al consumo di alcol. Per questo motivo è importante prestare attenzione ai sintomi e ai segni che ne derivano come pure ai risultati degli esami di laboratorio che sono alterati in caso di consumo regolare di una quantità di alcol pari a 6-8 o più drink al giorno. Le due analisi del sangue che indicano la presenza di un pesante consumo di alcolici con una sensibilità e una specificità ≥70% sono il livello della γ-glutamil-transferasi (GGT) (>35 U) e della transferrina carboidrato-priva (CDT) (>20 U/l); probabilmente una valutazione combinata dei due valori è più accurata piuttosto che la valutazione di un singolo valore. I medici dovrebbero prendere in considerazione l'impiego di queste analisi come indicatori per individuare gli alcolisti tra i loro pazienti. Questi marcatori sierologici possono dimostrarsi utili anche per monitorare l'astinenza, perché probabilmente ritornano nell'ambito dei valori normali entro diverse settimane dalla cessazione del consumo di alcol; così è probabile che aumenti dei valori anche solo del 10% indichino che il soggetto ha ricominciato a bere pesantemente. Vi sono altre analisi del sangue che possono essere utili per individuare gli individui che consumano 6 o più drink al giorno. Tra queste ci sono valori elevati o ai limiti della norma di MCV (≥91 μm^3) e acido urico plasmatico (>416 mol/l, o 7 mg/dl). I segni fisici e i sintomi che possono essere utili per identificare l'alcolismo comprendono un'ipertensione lieve e fluttuante, infezioni ripetute, per esempio polmoniti, e aritmie cardiache altrimenti inspiegabili. Altri disturbi che suggeriscono la presenza di un problema di dipendenza sono il cancro della testa e del collo, dell'esofago o dello stomaco, come pure la cirrosi, un'inspiegabile epatite, la pancreatite, l'edema bilaterale delle parotidi e la neuropatia periferica.

La diagnosi clinica di abuso o dipendenza da alcol in ultima analisi si basa sulla documentazione di un pattern di difficoltà ripetute associate all'assunzione di alcol; la definizione non è basata sulla quantità e sulla frequenza del consumo. Così, nello screening è importante sondare la presenza di problemi nella vita quotidiana e quindi tentare di collegarli all'uso di alcol o di altre sostanze. Sono importanti tutte le informazioni riguardanti i problemi coniugali o di lavoro, le difficoltà legali, se ci sono stati incidenti, i problemi medici ed eventuali indicazioni di tolleranza ecc. Sebbene tutti i medici dovrebbero essere in grado di prendersi il tempo necessario per ottenere tali informazioni, possono essere utili alcuni questionari, compreso l'Alcol Use Disorder Identification Test (AUDIT) composto da 10 domande (Tab. 387-2). Tuttavia, questi sono unicamente strumenti da usare per lo screening e per ottenere una diagnosi significativa è necessaria un attento colloquio.

TABELLA 387-2 TEST PER L'IDENTIFICAZIONE DEI DISTURBI CAUSATI DALL'USO DI ALCOL (AUDIT)[a]

Domanda	Scala a 5 punti (dal minimo al massimo)
1. Con quale frequenza consuma bevande contenenti alcol?	Da mai (0) fino a + di 4 alla settimana (4)
2. Quante bevande alcoliche consuma in un giorno, normalmente?	Da 1 o 2 (0) fino a + di 10 (4)
3. Con quale frequenza beve 6 o più bevande nella stessa occasione?	Da mai (0) fino a tutti i giorni o quasi tutti i giorni (4)
4. Con quale frequenza, durante l'ultimo anno, le è capitato di non riuscire a smettere di bere una volta iniziato?	Da mai (0) fino a tutti i giorni o quasi tutti i giorni (4)
5. Con quale frequenza, durante l'ultimo anno, non è riuscito/a a fare ciò che normalmente ci si aspettava da lei a causa del bere?	Da mai (0) fino a tutti i giorni o quasi tutti i giorni (4)
6. Con quale frequenza durante l'ultimo anno ha avuto bisogno di bere di prima mattina per essere in grado di riprendersi dopo una forte bevuta?	Da mai (0) fino a tutti i giorni o quasi tutti i giorni (4)
7. Con quale frequenza, durante l'ultimo anno, si è sentito/a in colpa o ha avuto rimorsi dopo aver bevuto troppo?	Da mai (0) fino a tutti i giorni o quasi tutti i giorni (4)
8. Con quale frequenza, durante l'ultimo anno, non è riuscito/a a ricordare cosa era accaduto la notte prima perché aveva bevuto troppo?	Da mai (0) fino a tutti i giorni o quasi tutti i giorni (4)
9. Si è mai fatto male o ha fatto male a qualcuno a causa del bere?	Da no (0) fino a sì, durante l'ultimo anno (4)
10. Un parente, un amico, un medico o un altro operatore sanitario si sono preoccupati per la sua abitudine di bere o le hanno mai suggerito di smettere?	Da no (0) fino a sì, durante l'ultimo anno (4)

[a] Il test AUDIT viene valutato sommando semplicemente i punteggi associati alle risposte.
Fonte: DF Reinert, GP Allen: *Alcoholism: Clinical & Experimental Research* 26:272,2002, e da MA Schuckit, 2006; con modifiche.

Una volta che sia stata stabilita per certo la diagnosi di alcolismo, condividerla con il paziente fa parte dell'intervento terapeutico. Il sintomo di cui si lamenta può essere utilizzato per introdurre il problema dell'alcol. Per esempio, si può dire al paziente che soffre di insonnia o di ipertensione che questi sono sintomi clinicamente importanti che, insieme ad altri dati ottenuti dagli esami di laboratorio, indicano che l'alcol aumenta il rischio di ulteriori problemi medici e psicologici. Il medico dovrebbe illustrare al paziente le informazioni circa il decorso dell'alcolismo ed esplorare i possibili modi per affrontare il problema. Questo processo può essere portato avanti da qualsiasi medico o da un altro operatore dell'ambito sanitario. Sono disponibili diversi protocolli, classificati come *interventi brevi* e *interviste motivazionali*. La tecnica degli interventi brevi si è dimostrata efficace sia in rapporto al consumo di alcol che alla soluzione dei problemi nei casi in cui sono state istituite due sessioni di 15 minuti a un mese di distanza, insieme a un ulteriore promemoria telefonico. L'intervista motivazionale utilizza il livello di preoccupazione e di comprensione dei bisogni del medico per far progredire i pazienti attraverso stadi nei quali prendono sempre più coscienza dei propri problemi per ottimizzare la loro capacità di modificare i comportamenti legati al bere.

Raramente l'intervento si esaurisce in un'unica sessione. Spesso si richiedono più sessioni per spiegare il problema, i trattamenti ottimali e i benefici derivanti da alcuni cambiamenti dello stile di vita. Per i soggetti che rifiutano di smettere di bere al primo intervento, un passo logico consiste nel "tenere la porta aperta", stabilendo degli incontri futuri in modo da rendere disponibile un aiuto qualora i problemi aumentino. Nel frattempo la famiglia può trarre beneficio dal counseling o rivolgendosi a gruppi autogestiti come l'Al-Anon (*Al*coholics *Anon*ymous group for family members) e l'Alateen (*teen*age children of *al*coholics).

SINDROME DA ASTINENZA

Una volta che il cervello è stato ripetutamente esposto a dosi elevate di alcol, qualsiasi riduzione improvvisa delle dosi ingerite può provocare i sintomi dell'astinenza, molti dei quali sono opposti a quelli prodotti dall'intossicazione. Le caratteristiche comprendono: tremore o scosse delle mani, agitazione e ansia, iperattività del sistema nervoso autonomo che consiste in un aumento delle pulsazioni, della frequenza respiratoria e della temperatura e insonnia, talvolta accompagnata da incubi. Poiché l'alcol è dotato di una breve emivita, i sintomi dell'astinenza in genere iniziano 5-10 ore dopo la riduzione del consumo di etanolo, hanno un picco nel secondo o nel

terzo giorno e migliorano nella quarta o quinta giornata. Ansia, insonnia e una lieve disfunzione del sistema nervoso autonomo possono persistere in una certa misura anche per 4-6 mesi come strascico della sindrome da astinenza e la loro presenza può contribuire alla tendenza a riprendere a bere.

A un certo punto della vita, una percentuale di alcolisti compresa tra il 2 e il 5% sperimenta le convulsioni da astinenza, spesso entro le 48 ore dall'inizio. Questi rari eventi per lo più consistono in un attacco singolo generalizzato e le anomalie elettroencefalografiche in genere tornano alla normalità entro qualche giorno.

Il termine *delirium tremens* (DT) si riferisce a uno stato inusuale di astinenza intensa e acuta che comprende delirium (confusione mentale, agitazione e fluttuazione dei livelli di coscienza) associato a tremore e iperattività del sistema autonomo (per es., aumento marcato di pulsazioni, pressione arteriosa e respirazione). Fortunatamente, questa complicazione seria e potenzialmente letale dell'astinenza da alcol viene osservata in meno del 5% degli alcolisti; la probabilità che si manifesti un DT per ogni evento singolo di astinenza è inferiore all'1%. Il DT si verifica più frequentemente in pazienti con disturbi organici gravi concomitanti e in genere può essere evitato identificando e trattando la condizione medica sottostante.

CONDIZIONI CORRELATE ALL'ALCOL

INTOSSICAZIONE ACUTA La prima priorità consiste nel valutare i parametri vitali e nel gestire la depressione respiratoria, l'aritmia cardiaca o, se presente, l'instabilità della pressione arteriosa. Bisognerebbe prendere in considerazione la possibilità di un'intossicazione con altre sostanze e raccogliere dei campioni di sangue e urine per cercare la presenza di oppioidi o altri agenti che hanno un'azione depressiva dell'SNC come benzodiazepine o barbiturici. Altre condizioni mediche da considerare sono ipoglicemia, insufficienza epatica e chetoacidosi diabetica.

I pazienti stabili dal punto di vista medico dovrebbero soggiornare in un ambiente tranquillo. Se sono allettati, i pazienti dovrebbero essere posti su un fianco per minimizzare i rischi di aspirazione dei fluidi corporei nelle vie aeree. Quando la persona intossicata è aggressiva o violenta, bisognerebbe seguire le procedure ospedaliere, tra cui la pianificazione della possibilità di una dimostrazione di forza da parte di una squadra di intervento. Nel contesto dell'aggressività bisognerebbe ricordare ai pazienti, in modo chiaro ma non minaccioso, che il personale li vuole aiutare a sentirsi meglio e a evitare problemi. Se il comportamento aggressivo continua, si possono utilizzare dosi relativamente basse di una benzodiazepina a breve durata d'azione come il lorazepam (per es., 1-2 mg per os o endovena) e la somministrazione può essere ripetuta secondo necessità, ma è necessario fare attenzione che l'aggiunta di un secondo agente che deprime il SNC non destabilizzi i segni vitali e non peggiori lo stato di confusione. Un approccio alternativo consiste nell'impiego di un farmaco antipsicotico (per es., 0,5-5 mg di aloperidolo per os o intramuscolo ogni 48 ore se necessario), ma ciò comporta il rischio potenziale di abbassare la soglia epilettogena. Altri due farmaci utili per calmare l'agitazione sono ziprasidone (10 mg intramuscolo ogni 2 ore secondo necessità, fino a 40 mg) e olanzapina (2,5-10 mg intramuscolo ripetuti a 2 e 6 ore, se necessario). Se l'aggressività aumenta, potrebbe rendersi necessario ricoverare il paziente in un reparto in isolamento per un breve periodo di tempo, per poter somministrare in modo più sicuro i farmaci e per poter monitorare attentamente i segni vitali.

ASTINENZA Il primo passo consiste nell'effettuare l'esame obiettivo completo di tutti quegli alcolisti che intendono smettere di bere; tale esame comprende la ricerca di segni di insufficienza epatica, emorragie gastrointestinali, aritmie cardiache, infezioni e alterazioni del bilancio del glucosio e degli elettroliti.

Il secondo passo consiste nel rassicurare il paziente del fatto che l'astinenza acuta dura poco e nel nutrirlo adeguatamente e mantenerlo a riposo. Bisogna somministrare a tutti i pazienti le vitamine del gruppo B, compresi 50-100 mg al giorno di tiamina per una settimana o più. Poiché la maggior parte degli alcolisti che entra in astinenza si trova in condizioni di idratazione normali oppure è leggermente iperidratata, bisogna evitare di somministrare fluidi per via endovenosa, a meno che non ci siano stati un'emorragia recente, vomito o diarrea. Generalmente i farmaci vengono somministrati per via orale.

Il terzo passo consiste nel riconoscere che la maggior parte dei sintomi dell'astinenza è provocata dalla rimozione rapida di una sostanza che agisce deprimendo il SNC, nel caso specifico l'alcol. Si possono controllare i sintomi con la somministrazione di un farmaco qualsiasi appartenente a questa classe a un dosaggio che diminuisca l'agitazione e riducendo la dose progressivamente in un lasso di tempo di 3-5 giorni. Benché la maggior parte dei farmaci che deprimono il SNC sia efficace, le benzodiazepine (Cap. 386) hanno il più alto margine di sicurezza e sono le meno costose; e per questo motivo sono i farmaci di prima scelta. Le benzodiazepine dotate di un'emivita breve sono particolarmente utili per il trattamento dei pazienti con grave disfunzione epatica o con encefalopatia o danno cerebrale preesistenti. Tuttavia, i livelli ematici delle benzodiazepine a breve durata d'azione come il lorazepam possono subire variazioni rapide e quindi devono essere somministrate ogni 4 ore per evitare fluttuazioni brusche che potrebbero aumentare il rischio di attacchi epilettici. Pertanto, la maggior parte dei medici utilizza farmaci con un'emivita più lunga, come il diazepam o il clordiazepossido, somministrando il primo giorno una dose sufficiente ad alleviare la maggior parte dei sintomi da astinenza (per es., tremore e pulsazioni elevate) e in seguito riducendo gradualmente la dose in un lasso di tempo che va da 3 a 5 giorni. L'approccio è flessibile; il dosaggio viene aumentato se i sintomi dell'astinenza peggiorano e la somministrazione viene sospesa se il paziente si addormenta o mostra segni di ipotensione ortostatica. Il paziente medio necessita di 25-50 mg di clordiazepossido o di 10 mg di diazepam somministrati per via orale ogni 4-6 ore al primo giorno.

Il trattamento dei pazienti affetti da DT può essere difficile ed è probabile che duri da 3 a 5 giorni, indipendentemente dalla terapia scelta. L'obiettivo centrale della terapia è quello di identificare e curare i problemi organici, di tenere sotto controllo il comportamento e di prevenire i danni. Molti medici raccomandano l'uso di dosi elevate di benzodiazepine (è stato riferito l'impiego perfino di 800 mg/die di clordiazepossido), un trattamento che diminuisce l'agitazione e alza la soglia per gli attacchi epilettici ma che probabilmente aumenta lo stato confusionale. Altri medici raccomandano l'impiego di farmaci antipsicotici, come aloperidolo, ziprasidone od olanzapina, come discusso sopra, sebbene questi farmaci non siano stati valutati direttamente per il DT. È meno probabile che gli antipsicotici esacerbino lo stato confusionale, ma possono aumentare il rischio di crisi epilettiche; non hanno alcun ruolo nel trattamento dei sintomi lievi dell'astinenza.

Le crisi epilettiche generalizzate da astinenza raramente necessitano di un trattamento farmacologico aggressivo oltre alle dosi adeguate di benzodiazepine che vengono somministrate generalmente al paziente sottoposto ad astinenza. Non ci sono molte prove che gli anticonvulsivanti come fenitoina e gabapentina siano efficaci nel trattamento di crisi epilettiche provocate dall'astinenza e il rischio che queste si verifichino generalmente è già passato quando vengono raggiunti i livelli plasmatici efficaci del farmaco. I rari pazienti con status epilettico devono essere trattati in modo aggressivo (Cap. 363).

Sebbene l'astinenza da alcol venga spesso trattata in ambito ospedaliero, gli sforzi per ridurre i costi hanno dato vita allo sviluppo di protocolli per disintossicazioni ambulatoriali in caso di sindromi da astinenza relativamente lievi. Questo è appropriato in caso di pazienti in buone condizioni fisiche che dimostrano segni lievi di astinenza, nonostante le basse concentrazioni ematiche di alcol e in caso di pazienti che non abbiano una storia precedente di DT o di crisi convulsive da astinenza. Tali soggetti richiedono ancora un attento esame obiettivo, esami del sangue appropriati e supplemento vitaminico. Devono essere fornite solo le benzodiazepine per 1-2 giorni che verranno somministrate al paziente dal coniuge o da un membro della famiglia 4 volte al giorno. Ai pazienti viene richiesto di tornare tutti i giorni per la valutazione dei segni vitali e per il ricovero in pronto soccorso se i segni e i sintomi dell'astinenza aumentano.

RIABILITAZIONE DEGLI ALCOLISTI Dopo una riabilitazione completa più del 60% degli alcolisti, specialmente i soggetti che appartengono alla classe media, si mantengono sobri per almeno un anno e molti anche per tutta la vita.

Il nocciolo del trattamento consiste nell'iniziare aiutando i pazienti a riconoscere la necessità di cambiare, lavorando con loro per modificarne i comportamenti e aumentare la compliance. Gli approcci terapeutici spaziano nell'ambito di diverse categorie generali, che vengono impiegate per tutti i pazienti indipendentemente dall'età e dal gruppo etnico di appartenenza. Il modo in cui questi trattamenti vengono usati dovrebbe essere correlato alle abitudini e ai bisogni della specifica popolazione. Il primo passo consiste nell'aiutare l'alcolista a raggiungere e a mantenere un alto livello di motivazione durante il periodo dell'astinenza. Ciò comprende l'educazione riguardo l'alcolismo e la famiglia e/o gli amici devono essere istruiti a non proteggere più il paziente dai problemi causati dall'alcol. Il secondo passo consiste nell'aiutare il paziente a riorganizzare la sua vita senza alcol e a ristabilire uno stile di vita funzionale per mezzo del counseling, della riabilitazione e dei gruppi di auto-aiuto come gli Alcolisti Anonimi (AA). Il terzo componente, la *prevenzione delle ricadute*, aiuta il paziente a identificare le situazioni nel corso delle quali è probabile che egli torni a bere, a individuare le modalità per gestire questi rischi e a sviluppare strategie che aumentino le probabilità di tornare all'astinenza dopo una ricaduta.

Per molti pazienti, specialmente per quelli che sono altamente motivati e hanno un supporto sociale, è possibile effettuare un trattamento ambulatoriale. Tuttavia, interventi terapeutici più intensivi funzionano meglio rispetto alle misure più blande e alcuni alcolisti non rispondono all'approccio ambulatoriale. La decisione di ricoverare un paziente può essere presa qualora: 1) il paziente abbia problemi organici difficili da trattare al di fuori dell'ospedale; 2) vi siano depressione, confusione e psicosi che interferiscono con la cura ambulatoriale; 3) ci sia una grave crisi che rende difficile lavorare in un contesto ambulatoriale; 4) il trattamento ambulatoriale sia fallito; o 5) il paziente viva troppo lontano dal centro dove avviene il trattamento per partecipare a un programma ambulatoriale. I migliori indici predittivi di un'astinenza prolungata comprendono un alto livello di stabilità (per es., il supporto da parte della famiglia e degli amici) e livelli più alti di funzionalità (per es., abilità lavorative, titolo di studio più elevato e assenza di crimini non correlati al consumo di alcol).

Sia che il trattamento inizi in un contesto ospedaliero che ambulatoriale, i contatti successivi dovrebbero essere mantenuti per un minimo di 6 mesi e probabilmente per un anno intero dal raggiungimento dell'astinenza. Il counseling individuale operato da un medico o da un gruppo si focalizza sul vivere giorno

per giorno, enfatizzando il miglioramento delle aree che si giovano dei progressi senza alcol (in altre parole perché è una buona idea continuare ad astenersi) e aiutando il paziente a gestire il tempo libero senza alcol, a crearsi un gruppo di amici non bevitori e a gestire lo stress sul lavoro.

Il medico svolge un ruolo importante nell'identificazione dell'alcolista, nella diagnosi e nel trattamento delle sindromi organiche o psichiatriche, nel sovrintendere la disintossicazione, nel proporre i programmi di riabilitazione e nel fornire il counseling. Il medico è responsabile anche della scelta del farmaco (se necessario) più appropriato da somministrare durante la riabilitazione. I pazienti quando la fase acuta del trattamento è finita si lamentano spesso di avere continuamente problemi nel dormire o di essere ansiosi; problemi che possono rappresentare una componente dell'astinenza protratta. In generale, in tale situazione sarebbe bene evitare i farmaci ipnotici e gli ansiolitici. I pazienti dovrebbero essere rassicurati in relazione al fatto che è normale soffrire di disturbi del sonno in seguito all'astinenza da alcol e che la situazione migliorerà nel corso delle settimane e dei mesi successivi. I pazienti dovrebbero coricarsi e alzarsi sempre alla stessa ora ed evitare i riposi durante il giorno, nonché di assumere caffeina la sera. Il pattern del sonno migliorerà con il tempo e il paziente può evitare tanto la riesacerbazione dell'insonnia associata alla maggior parte degli ipnotici quanto il rischio di sviluppare una nuova dipendenza nei confronti di un altro agente con effetto deprimente del SNC. L'ansia può essere contrastata aiutando il soggetto a raggiungere la consapevolezza della natura temporanea dei sintomi e a sviluppare strategie per raggiungere il rilassamento come pure utilizzando forme di terapia cognitiva.

Sebbene il fondamento della riabilitazione di un alcolista sia costituito da counseling, approcci cognitivi ed educativi, vi sono diversi farmaci che potrebbero essere utili. La durata ottimale del periodo di somministrazione di questi farmaci nel contesto di una risposta positiva non è chiara, ma la maggior parte dei medici raccomanda di proseguire per 6-12 mesi. Il primo è il farmaco antagonista oppiaceo naltrexone, 50-150 mg/die, che riduce la probabilità di tornare a bere e abbrevia i periodi di ricaduta. Recentemente si è iniziato a sperimentare una somministrazione di questo farmaco una volta al mese (380 mg) mediante iniezione per migliorare la compliance. Bloccando i recettori per gli oppioidi il naltrexone può ridurre l'attività dopaminergica del sistema tegmentale ventrale, o ridurre la sensazione di piacere o gratificazione legata all'assunzione di alcol. Questo farmaco ha un effetto modesto sul miglioramento della funzionalità del soggetto e dell'astinenza. Gli effetti collaterali sono relativamente pochi alle dosi raccomandate e comprendono dolori gastrointestinali. Un secondo farmaco, l'acamprosato, 2 g/die, è stato ampiamente testato negli Stati Uniti e in Europa e i risultati sono generalmente simili a quelli del naltrexone. Questo farmaco inibisce l'azione dei recettori NMDA ed è stato ipotizzato che agisca riducendo i sintomi lievi dell'astinenza prolungata. Sono previsti pochi effetti collaterali, a parte i dolori gastrointestinali. Diverse sperimentazioni a lungo termine sull'effetto della combinazione di naltrexone e acamprosato utilizzati a dosi simili a quelle succitate, hanno dimostrato che l'associazione può essere superiore a ciascuno dei due farmaci presi da soli, sebbene non tutti gli studi concordino su questo punto.

In passato, il disulfiram, un inibitore dell'ALDH, è stato ampiamente utilizzato per il trattamento dell'alcolismo. Dosi di 250 mg/die di questo farmaco provocano una reazione spiacevole (e potenzialmente pericolosa) in presenza di alcol, un fenomeno correlato al rapido aumento dei livelli ematici del primo metabolita dell'alcol, l'acetaldeide. Pochi studi adeguati e controllati hanno dimostrato una chiara superiorità del disulfiram rispetto al placebo. Consumare alcol mentre si assume il disulfiram provoca una reazione che comprende un aumento delle pulsazioni, variazioni della pressione arteriosa, vomito e diarrea. Questi sintomi possono essere pericolosi, specialmente per pazienti affetti da una malattia cardiaca, ictus, diabete mellito o ipertensione. È stato riferito che potenzialmente il farmaco può provocare depressione, sintomi psicotici, neuropatia periferica e danno epatico. Pertanto, la maggior parte dei medici prescrive questo farmaco a pazienti che hanno una chiara storia di astinenza a lungo termine associata a un precedente uso del disulfiram e nei quali è possibile somministrare il farmaco sotto la supervisione di un altro individuo (come un coniuge), specialmente durante specifici periodi, caratterizzati dal maggiore rischio che si presentino occasioni per bere (come le feste natalizie). Tra gli altri farmaci che sono attualmente oggetto di studio per un possibile impiego nella riabilitazione dall'alcolismo ci sono l'antagonista della serotonina ondansetron, il topiramato, un anticonvulsivante con possibili effetti sulla dopamina, e l'antagonista del recettore per il cannabinolo rimonabant; attualmente non ci sono ancora dati sufficienti a supporto del loro uso in clinica.

Un ulteriore supporto per gli alcolisti e per i loro parenti e amici è disponibile attraverso programmi di auto-aiuto come quello degli AA. Questi gruppi, che tipicamente consistono di ex-alcolisti, offrono un modello efficace di astinenza, fornito da un gruppo di amici che hanno smesso di bere e che offrono un intervento liberamente disponibile in caso di crisi quando aumenta l'impulso a bere. Ciò può aiutare i pazienti a ottimizzare le loro opportunità di recupero, specialmente quando sono incorporate in un contesto di trattamento più strutturato.

BIBLIOGRAFIA

BABOR TF et al: Brief interventions for at-risk drinking: Patient outcomes and cost-effectiveness in managed care organizations. Alcohol 41:624, 2006

GELERNTER J et al: Opioid receptor gene (*OPRM1*, *OPRK1*, and *OPRD1*) variants and response to naltrexone treatment for alcohol dependence: Results from the VA Cooperative Study. Alcohol Clin Exp Res 31:555, 2007

LAWRENCE AJ: Therapeutics for alcoholism: What's the future? Drug Alcohol Rev 26:3, 2007

388 Oppioidi: abuso e dipendenza

Marc A. Schuckit

Riesce difficile immaginare moderna la pratica medica senza l'uso degli analgesici oppioidi, che hanno rappresentato parte integrante delle cure sin dal 300 a.C. L'oppio e la codeina furono isolati agli inizi del diciannovesimo secolo, sostanze simili agli oppioidi prodotte dall'organismo umano furono riconosciute negli anni '70 e il primo oppioide endogeno fu isolato nel 1995. Ma se è vero che tali sostanze sono molto importanti per la medicina moderna, gli oppioidi hanno anche molti svantaggi, tra cui il sovradosaggio e la dipendenza (circa un milione di persone negli Stati Uniti sono dipendenti da oppioidi). Tutte queste sostanze sono in grado di causare un'intossicazione simile a quella da eroina, così come tolleranza e astinenza.

FARMACOLOGIA

I classici oppioidi, morfina e codeina (3-metossimorfina) sono estratti direttamente dal liquido del papavero, *Papaver somniferum*. Tra i farmaci semisintetici prodotti dalle molecole della morfina o della tebaina vi sono l'idromorfina, la codeina, la diacetilmorfina (eroina) e l'ossicodone. Tra gli oppioidi totalmente sintetici e i loro derivati si annoverano la meperidina, il propoxifene, il difenossilato, il fentanil, la buprenorfina, il tramadolo, il metadone e la pentazocina.

I peptidi oppioidi endogeni dell'organismo (come le encefaline, le endorfine, le dinorfine e altri) hanno specifiche distribuzioni nel sistema nervoso centrale (SNC) e sono considerati ligandi naturali per i recettori oppiodi. Come riassunto nella tabella 388-1, i recettori con cui i peptidi oppioidi interagiscono producono azioni diverse: analgesia, depressione respiratoria, stipsi, euforia o altro. Tra le sostanze in grado di antagonizzare uno o più di tali effetti vi sono la nalorfina, il levallorfano, la ciclazocina, il butorfanolo, la buprenorfina e la pentazocina, che esplicano un insieme di effetti agonisti e antagonisti; il naloxone e il naltrexone, invece, sono antagonisti puri degli oppioidi.

La disponibilità di antagonisti relativamente specifici ha favorito l'identificazione di almeno tre diversi sottotipi di recettori: i recettori μ, che influenzano alcuni dei classici effetti mediati dagli oppioidi, quali il controllo del dolore, la sensazione di vigore, la stipsi, i livelli ormonali e la respirazione; i recettori κ, che hanno funzioni simili e provocano sedazione ed effetti ormonali; i recettori δ, che si presume siano correlati all'effetto analgesico, al tono dell'umore, alla sensazione di vigore fisico e alle funzioni respiratorie. Un quarto possibile sottotipo recettoriale, sensibile a un altro peptide endogeno, è da alcuni chiamato *nociceptina* od *orfanina* e può controllare il dolore. Si ritiene che le principali caratteristiche della tolleranza, della dipendenza e dell'astinenza siano mediate principalmente dai recettori μ e questi sono interessati da tutti gli oppioidi prescritti dal medico.

Gli effetti più rapidi e marcati si manifestano in seguito a somministrazione per via endovenosa; un effetto leggermente meno pronunciato

TABELLA 388-1 AZIONI DEI RECETTORI OPPIOIDI

Recettori	Azioni
Mu (μ) (per es., morfina)	Analgesia, aumento dell'euforia, tosse e riduzione dell'appetito, ipoventilazione, rallentamento della motilità gastrointestinale, sedazione, alterazioni ormonali, rilascio di dopamina e acetilcolina
Kappa (κ) (per es., butorfanolo)	Riduzione della disforia, rallentamento gastrointestinale, riduzione dell'appetito, ipoventilazione, sintomi psicotici, sedazione, diuresi, analgesia
Delta (δ) (per es., etorfina)	Alterazioni ormonali, mancanza di appetito, rilascio di dopamina

si osserva con il fumo o per inalazione del vapore, mentre le risposte a più lenta comparsa e meno intense fanno seguito all'assunzione per via orale. Gli oppioidi vengono eliminati per la maggior parte a livello epatico, principalmente attraverso la coniugazione con l'acido glucuronico; solo una piccola quantità viene escreta direttamente con le urine e le feci. L'emivita plasmatica varia dalle 2,5-3 ore della morfina alle 22 ore o più del metadone.

L'eroina da strada è pura solo per il 5-10%; il rimanente è solitamente costituito da sostanze come zuccheri, chinino, latte in polvere, fenacetina, caffeina, antipirina e stricnina. Qualsivoglia inatteso e cospicuo aumento nella purezza delle droghe "da strada" può determinare *overdose* inaspettatamente letali.

EFFETTI ACUTI E CRONICI DEGLI OPPIOIDI SULL'ORGANISMO

Escludendo le situazioni di overdose e la dipendenza fisica, quasi tutti gli effetti collaterali degli oppioidi sono relativamente benigni e rapidamente reversibili. Il pericolo maggiore è legato, nei soggetti che fanno uso di questi farmaci per via endovenosa, agli aghi contaminati. Questa pratica è correlata a un aumento del rischio di epatite B e C, endocarditi batteriche e infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) (vedi Cap. 182).

Effetti su organi e sistemi L'euforia e le sensazioni piacevoli degli oppioidi sono dovute, almeno in parte, alla stimolazione di una via dopaminergica che origina nel mesencefalo e termina nel nucleo accumbens. Si osservano anche effetti su altri sistemi neurotrasmettitoriali. Gli effetti degli oppioidi sul SNC comprendono nausea e vomito indotti dall'intossicazione (bulbo), ridotta percezione del dolore (midollo spinale, talamo, sostanza grigia periacqueduttale), euforia (sistema limbico) e sedazione (sostanza reticolare e striato). Gli additivi utilizzati con il farmaco puro possono contribuire al verificarsi di alcuni danni permanenti al sistema nervoso, quali neuropatie periferiche, ambliopia, mielopatie e leucoencefalopatie. La somministrazione acuta di oppioidi inibisce il rilascio di alcuni ormoni dall'ipotalamo, compresi il fattore di rilascio della corticotropina (*corticotropin-relasing factor*, CRF) e l'ormone luteinizzante, con conseguente riduzione di alcuni ormoni sessuali che possono contribuire a ridurre l'impulso sessuale e a determinare difficoltà nell'affrontare lo stress. Altre modificazioni ormonali comprendono una ridotta liberazione di tireotropina, un aumento della prolattina e, forse, un aumento dell'ormone della crescita (vedi Cap. 333).

Tra le modificazioni acute a livello del sistema respiratorio si osservano una riduzione a livello centrale del riflesso della tosse (che rappresenta il meccanismo d'azione di alcuni farmaci anti-tosse) e depressione respiratoria, dovuta alla ridotta risposta del tronco cerebrale alla CO_2 come parte della sindrome da overdose (vedi oltre). Anche con piccole dosi di farmaco, questi effetti possono essere rilevanti nei soggetti con alterata funzionalità polmonare. La polmonite da aspirazione è un ulteriore rischio. Gli effetti gastrointestinali degli oppioidi possono includere ridotta motilità intestinale (utile nel trattamento della diarrea), nausea, stipsi e anoressia con calo ponderale. Le alterazioni cardiovascolari sono di solito lievi, dopo l'assunzione di dosi modeste, non essendovi un effetto diretto sul ritmo cardiaco o sulla contrazione miocardica, ma può verificarsi ipotensione ortostatica, probabilmente secondaria a rilascio di istamina e dilatazione dei vasi periferici. Endocarditi batteriche, con formazione di emboli settici e ictus, possono essere causate dall'uso di aghi infetti.

Tossicità da oppioidi e sindrome da overdose Dosi elevate di oppioidi possono determinare una sindrome da overdose con conseguenze potenzialmente letali, che si verifica prima o poi in più della metà dei tossicodipendenti da oppioidi, soprattutto con le sostanze più potenti, come per esempio il fentanil (da 80 a 100 volte più potente della morfina). La sindrome tipica, che si manifesta immediatamente dopo l'overdose per via endovenosa, è caratterizzata da respiro superficiale, miosi pupillare (con successiva midriasi quando si sviluppa l'anossia cerebrale), bradicardia, ipotermia, stupor e coma (vedi Cap. 268). Se questa condizione medica di emergenza non è trattata rapidamente, i sintomi possono progredire verso la depressione respiratoria fino all'arresto cardiorespiratorio e alla morte. L'esame autoptico dimostra poche alterazioni specifiche, fatta eccezione per l'edema cerebrale diffuso. Può manifestarsi, inoltre, una reazione simil-allergica almeno in parte correlata agli additivi e caratterizzata da diminuzione della vigilanza, edema polmonare schiumoso e aumento del numero di eosinofili ematici.

TRATTAMENTO DELL'OVERDOSE DA OPPIOIDI

Il primo passo per affrontare un'overdose è sostenere le funzioni vitali, se necessario con l'intubazione. La terapia specifica prevede la somministrazione di un antagonista dello stupefacente come il naloxone (0,4-2 mg e.v. o i.m.). La risposta è attesa entro 1-2 minuti; se ciò non si verifica, la dose deve essere ripetuta ogni 2 o 3 minuti fino a raggiungere il dosaggio di 10 mg. A parte il caso dell'overdose da buprenorfina, l'assenza di risposta dopo 10 mg deve far ritenere improbabile che la reazione tossica sia dovuta unicamente agli oppioidi. È importante modificare la dose sulla base dei sintomi del paziente al fine di migliorare la depressione respiratoria senza causare un grave stato di astinenza. Quest'ultimo non può infatti essere efficacemente trattato finché non si sono stabilizzati i parametri vitali alterati dall'overdose. Poiché gli effetti del naloxone diminuiscono entro 2-3 ore, il soggetto deve essere monitorato per almeno 24 ore dopo un'overdose da eroina e per 72 ore dopo un'overdose da sostanze ad azione prolungata come il metadone. Se si rileva una scarsa risposta a un antagonista degli oppioidi, deve essere presa in considerazione una concomitante overdose da benzodiazepine e deve essere somministrato flumazenil per infusione endovenosa al dosaggio di 0,2 mg/min fino a un massimo di 3 mg in un'ora. Questo farmaco deve essere somministrato con cautela in quanto può scatenare crisi epilettiche e indurre un aumento della pressione intracranica.

Il trattamento della forma "allergica" e della forma tipica di reazione tossica richiede il supporto respiratorio continuo. I pazienti possono necessitare di un respiratore (utilizzando soprattutto l'ossigeno e la pressione positiva per la forma "allergica" di overdose), di liquidi per via endovenosa associati e di sostanze ipertensive per sostenere la pressione. Se si sospetta l'ingestione di grandi quantità di oppiacei per via orale, occorre prendere in considerazione l'impiego di carbone attivo (per es., 1 g/kg sospeso in acqua); in alternativa, si può praticare la lavanda gastrica per eliminare qualsiasi residuo di farmaco. L'intubazione è spesso necessaria per impedire l'aspirazione nel paziente stuporoso o comatoso. Tra le reazioni tossiche da oppioidi possono verificarsi anche aritmie cardiache e crisi epilettiche, in particolare con sostanze come codeina, propoxifene o meperidina.

ABUSO E DIPENDENZA DA OPPIOIDI

Definizione ed epidemiologia Il DSM (*Diagnostic and Statistical Manual*) IV dell'American Psychiatric Association definisce la dipendenza come l'uso ripetuto di una sostanza fino al punto da creare problemi in molteplici ambiti dell'esistenza. Per definizione, un individuo viene considerato dipendente da oppioidi se nell'arco di un anno presenta, allo stesso tempo, almeno tre condizioni comprendenti tolleranza, astinenza, uso di quantità di oppiacei maggiore di quanto previsto e assunzione della sostanza nonostante le conseguenze. Può essere posta una diagnosi di abuso nei pazienti che, pur non presentando dipendenza, incorrono in ripetuti problemi penali, mostrano una ridotta capacità di compiere i propri doveri, utilizzano il farmaco in condizioni pericolose e continuano l'assunzione senza curarsi delle conseguenze.

L'abuso di oppioidi ha una minore prevalenza rispetto all'uso di alcol, marijuana e stimolanti come la cocaina e le amfetamine. Uno studio condotto negli Stati Uniti su adolescenti e giovani adulti, pubblicato nel 2005, ha rilevato che il 13,5% degli studenti delle scuole superiori aveva assunto un oppioide senza prescrizione del medico e tra questi l'1,5% aveva fatto uso di eroina. Nei giovani adulti e negli studenti di college le percentuali erano quasi del 17,6% e del 1,9%, rispettivamente. In tutti gli studi, i tassi di prevalenza risultano solo leggermente superiori nei maschi rispetto alle femmine. La prevalenza della dipendenza da oppioidi nell'arco della vita è stimata intorno all'1%.

Fattori genetici I fattori genetici sembrano influenzare il rischio individuale di dipendenza da oppioidi, così come la vulnerabilità generale ai problemi correlati all'abuso di sostanze. La proporzione di rischio legata ai geni è stimata intorno al 50%. Tra le alterazioni genetiche potenzialmente responsabili vi sono variazioni della subunità α_2 del recettore di tipo A dell'acido γ-aminobutirrico (GABA); questo potrebbe influenzare il rischio di abuso o di dipendenza nei confronti di una grande varietà di sostanze attraverso gli effetti sull'impulsività e sulla ricerca di nuove sensazioni. Tutte le influenze genetiche operano anche nel contesto di fattori ambientali.

Storia naturale Anche se la dipendenza da oppioidi si può sviluppare in chiunque, esistono almeno tre categorie di pazienti in cui il rischio di dipendenza o abuso è aumentato. In primo luogo, è evidente che una minoranza di pazienti affetti da sindromi da dolore cronico (affezioni al rachide, alle articolazioni o ai muscoli) abusa dei farmaci prescritti. Se si è instaurata una dipendenza fisica, qualsiasi riduzione dei livelli sierici di oppioide può causare un aumento del dolore che favorisce la prosecuzione dell'assunzione. I medici possono contribuire a evitare che si instauri una dipendenza fisica aiutando il paziente ad accettare come scopo della terapia la riduzione e non la scomparsa del dolore e a riconoscere che il dolore non può essere completamente eliminato (vedi Cap. 12). I farmaci analgesici dovrebbero costituire solo una parte del trattamento e bisognerebbe limitarsi alla somministrazione orale dell'analgesico meno potente in grado di "attutire" il dolore

(per es., naproxene o ibuprofene). Dovrebbero essere utilizzate tecniche tese a modificare il comportamento, come il rilassamento muscolare e la meditazione, e prescritti esercizi attentamente selezionati che aiutino in modo appropriato ad aumentare la funzionalità e a ridurre il dolore. Da ultimo, possono essere utilizzati anche approcci di tipo non medico, come la stimolazione elettrica transcutanea per le malattie dei muscoli e delle articolazioni.

Il secondo gruppo di soggetti ad alto rischio di abuso è rappresentato da medici, infermieri e farmacisti, che possono accedere facilmente a queste sostanze. I medici possono iniziare a utilizzare oppioidi per favorire il sonno, ridurre lo stress o alleviare dolori fisici, e poi aumentare le dosi mano a mano che si sviluppa la tolleranza. Per la crescente consapevolezza di questi problemi, sono stati elaborati programmi per identificare e aiutare i medici farmaco-dipendenti fornendo loro un appoggio adeguato e informazioni al fine di ottenere la sospensione prima che i problemi raggiungano un punto irreversibile. A tutti i medici è vietato prescrivere oppioidi a se stessi o ai propri familiari.

Il terzo gruppo è costituito dai soggetti che acquistano la droga per strada per "tirarsi su". Sebbene alcuni di questi soggetti abbiano una storia di gravi problemi sociali, in molti l'anamesi è pressoché negativa. Il tipico tossicodipendente da strada inizia ad assumere gli oppioidi occasionalmente, spesso dopo avere provato il tabacco, poi l'alcol, quindi la marijuana e infine i sedativi e gli stimolanti centrali. L'uso occasionale degli oppioidi può continuare per un certo periodo e alcuni individui probabilmente non raggiungono mai un livello di assunzione tale da comportare gravi problemi di dipendenza. Altri aumentano la frequenza dell'assunzione e la quantità assunta, con conseguente sviluppo di tolleranza; trovano delle scuse per i problemi associati e vanno incontro a una piena sindrome da dipendenza.

Naturalmente è plausibile che i tossicodipendenti da oppioidi non interrompano l'assunzione di altre droghe. Innanzitutto vi è l'assunzione di alcol, classicamente impiegato per attenuare i problemi di astinenza, per accrescere lo stato di eccitazione da oppioidi e come sostituto quando la droga preferita non è prontamente disponibile, compreso il periodo della terapia con metadone e con antagonisti degli oppioidi. Questa forma di assunzione di alcol, che spesso soddisfa i criteri per la dipendenza alcolica, si osserva in circa il 50% dei tossicodipendenti da oppioidi. La seconda droga, la cocaina, sembra essere assunta per molti dei medesimi motivi che riguardano l'alcol ed è spesso iniettata per via endovenosa insieme agli oppioidi in una miscela nota come "speedball". Un'altra importante classe di sostanze è costituita dalle benzodiazepine, che vengono assunte per "tirarsi su" o per alleviare i sintomi dell'astinenza, in particolare tra le persone in terapia di mantenimento con metadone.

Quando si è instaurata una condizione di assunzione persistente di oppioidi, è spesso estremamente difficile smettere. Almeno il 25% dei soggetti dipendenti da oppioidi muore, dopo 10-20 anni di abuso (tasso di mortalità 15 volte più alto della popolazione generale), per suicidio, omicidio, incidenti e malattie infettive come la tubercolosi, l'epatite o l'AIDS. Quest'ultima malattia è diventata epidemica tra i tossicodipendenti per via endovenosa, con circa il 60% di soggetti HIV-positivi in alcune zone (vedi Cap. 182). Sebbene la maggior parte degli individui dipendenti da oppioidi presenti frequenti esacerbazioni e remissioni, è importante ricordare che anche senza trattamento circa il 35% raggiunge un'astensione a lungo termine o spesso permanente, specialmente dopo i 40 anni d'età. Come per la maggior parte delle sostanze da abuso, una prognosi favorevole è associata a una precedente condizione coniugale e lavorativa stabile e all'assenza di attività criminose correlate alla dipendenza.

TRATTAMENTO DELL'ABUSO E DIPENDENZA DA OPPIOIDI

Il primo passo del trattamento è individuare il problema. È importante abbandonare l'erroneo stereotipo che i soggetti con dipendenza da oppioidi siano sempre disoccupati e senzatetto. L'abuso e la dipendenza sono possibili in ogni paziente che presenti sintomi riconducibili all'astinenza da oppioidi, in qualsiasi soggetto che presenti una sindrome da dolore cronico, nei medici, infermieri o farmacisti o altri individui con facile accesso agli oppioidi e in pazienti che richiedono ripetutamente prescrizioni di analgesici. Perciò, prima di prescrivere un analgesico oppioide, è importante raccogliere un'anamnesi completa che chiarisca lo stile di vita del paziente e un'eventuale pregressa esperienza di uso di oppiacei. Se si sospetta un problema di questo tipo può essere utile raccogliere ulteriori dati da un parente o da un amico intimo. Inoltre, devono essere ricercati segni fisici di abuso (per es., segni di iniezione) e, quando indicato, vanno prescritti esami del sangue e delle urine volti a individuare gli oppioidi.

Una volta riscontrata la dipendenza da oppioidi, il passo successivo è l'intervento descritto per l'alcolismo nel capitolo 387. Interviste motivazionali, tecniche di empatia, ascoltare attentamente, presentare opzioni e sondare la prontezza motivazionale del paziente a cambiare rappresentano interventi importanti, così come gli sforzi per coinvolgere i parenti e gli amici. È importante continuare il trattamento anche dopo che il paziente ha raggiunto l'astinenza e ciò comprende un aiuto a instaurare uno stile di vita senza la droga.

SINTOMI DA SOSPENSIONE I sintomi da sospensione tendono generalmente a essere opposti a quelli dovuti alla somministrazione acuta del farmaco, comprendendo nausea, diarrea, tosse, lacrimazione, rinorrea, salivazione profusa, contrazioni muscolari e piloerezione ("pelle d'oca"); si è inoltre osservato un lieve aumento della temperatura corporea, della frequenza respiratoria e della pressione arteriosa. Si rilevano, inoltre, sensazione di dolorabilità diffusa, insonnia e sbadigli associati a un intenso desiderio del farmaco. Nell'astinenza da farmaci con emivita breve, come la morfina o l'eroina, la sintomatologia generalmente si manifesta nell'arco di 8-16 ore dall'ultima dose; il picco degli effetti si mantiene per 36-72 ore dopo l'interruzione del farmaco e la sindrome acuta si risolve in un periodo variabile da 5 a 8 giorni. Una fase di astensione protratta con lieve malumore, anomalie autonomiche, cambiamenti nella soglia del dolore e alterazioni del sonno possono persistere per più di 6 mesi e probabilmente contribuiscono alle ricadute. Per gli oppioidi ad azione più prolungata, come il metadone o la morfina a rilascio continuo, i sintomi possono non comparire per diversi giorni e raggiungere il picco non prima di 7-10 giorni.

TERAPIA DELLA SINDROME DA ASTINENZA È strettamente necessario eseguire un attento esame obiettivo generale e neurologico e va attuata la ricerca di infezioni locali e sistemiche, in particolare ascessi. Gli esami di laboratorio includono di solito il controllo della funzionalità epatica e, nei tossicodipendenti per via endovenosa, anche la verifica di un'eventuale condizione di sieropositività per l'HIV e per l'epatite B e C.

Un approccio al trattamento dell'astinenza richiede la somministrazione di un oppioide (per es., 10-25 mg di metadone due volte al giorno) il primo giorno, per attenuare la sintomatologia. Dopo alcuni giorni di una dose fissa, l'oppioide viene diminuito del 10-20% al giorno rispetto alla dose iniziale. Tuttavia, la disintossicazione con oppioidi è vietata o limitata in molti stati degli Stati Uniti. Pertanto, i trattamenti farmacologici spesso sono limitati ai farmaci sintomatici, come la loperamide per la diarrea, i decongestionanti per i disturbi nasali e gli analgesici non oppioidi (per es., l'ibuprofene) per il dolore. Il benessere può essere aumentato con la somministrazione della conidina, un agonista α_2-adrenergico, a dosaggi fino a 0,3 mg da due a quattro volte al giorno per ridurre l'iperattività del sistema nervoso simpatico. È necessario monitorare costantemente la pressione arteriosa. Alcuni medici integrano questo programma con dosi basse o moderate di benzodiazepine per 2-5 giorni per ridurre lo stato di agitazione e promuovere il sonno. È stata proposta una disintossicazione ultrarapida con sedazione profonda e astinenza innescata dal naltrexone, ma tale metodica comporta molti pericoli intrinseci e benefici scarsi, se non del tutto assenti.

RIABILITAZIONE La strategia di base, simile a quella per gli alcolisti, consiste nella disintossicazione e nello stabilire obiettivi realistici per l'astinenza e il miglioramento della qualità della vita, insieme al counseling e alle informazioni necessarie per aumentare la motivazione all'astinenza. Un impegno a lungo termine da parte del paziente a mantenere uno stile di vita senza sostanze illecite è essenziale per prevenire le ricadute.

Nella maggior parte dei programmi i pazienti vengono educati a una maggiore responsabilità nel condurre la propria vita e la motivazione all'astensione viene potenziata fornendo informazioni sui problemi medici e psicologici che possono manifestarsi se l'abuso continua. Si aiutano i pazienti e le famiglie a programmare un nuovo stile di vita senza il farmaco, insegnando loro a tollerare il dolore e a sviluppare un programma lavorativo. Il tossicodipendente dovrebbe inoltre essere incoraggiato a inserirsi in un gruppo di coetanei che hanno rinunciato alla droga e a partecipare a gruppi di recupero come quello degli Alcolisti Anonimi, che è indicato per tutti coloro che presentano una dipendenza, indipendentemente dalla sostanza di cui si abusa. Un'altra componente importante del trattamento è la prevenzione della ricaduta volta a identificare le cause scatenanti di un ritorno alla droga e a sviluppare strategie adeguate per fronteggiarle.

Per la maggior parte, queste informazioni e il counseling possono essere forniti dal medico o indirizzando il paziente a programmi formali, tra cui il mantenimento con metadone, programmi che utilizzano gli antagonisti dei narcotici e percorsi condotti in comunità terapeutiche. Un controllo a lungo termine dei pazienti trattati ha evidenziato che circa un terzo dei tossicodipendenti era completamente disintossicato e che il 60% non assumeva più oppioidi.

Terapia di mantenimento con oppioidi Il mantenimento con metadone o buprenorfene deve essere attuato solo nell'ambito di un programma di supporto psicologico ed educativo. L'obiettivo è offrire al paziente un farmaco sostitutivo, legalmente disponibile e meno dannoso, che possa essere assunto per via orale e che abbia un'emivita abbastanza lunga da poter essere somministrato una volta al giorno. Ciò può aiutare il paziente che ha aderito al programma di disintossicazione a migliorare i suoi rapporti con la famiglia e con il lavoro, a ridurre i problemi legali e a migliorare lo stato di salute. È probabile che i soggetti in terapia di mantenimento con metadone mostrino un comportamento meno antisociale e un miglioramento in ambito lavorativo.

Il metadone è un oppioide a lunga durata d'azione, usato a dosaggi di 80-120 mg/die (obiettivo da raggiungere con lenti e cauti aumenti nel tempo). Questo dosaggio è efficace nel bloccare l'euforia indotta dall'eroina, nel ridurre il desiderio e mantenere l'astensione dagli oppioidi illegali. Oltre tre quarti dei pazienti in trattamento controllato con metadone non assumono eroina per più di 6 mesi. Il metadone viene somministrato come soluzione orale una volta al giorno, mentre le dosi per il weekend vengono assunte a domicilio. Dopo un periodo di mantenimento (di solito da 6 mesi a un anno), il medico può tentare di ridurre la dose di circa il 5% ogni settimana. Alcuni individui, tuttavia, sono incapaci di ridurre il farmaco e richiedono una terapia di mantenimento a lungo termine.

Un farmaco alternativo che è stato usato per la terapia di mantenimento è la buprenorfina, un agonista e antagonista oppiaceo del recettore μ. Una dose di 6-12 mg di buprenorfina è approssimativamente equivalente a 35-60 mg di metadone. Il farmaco è somministrato per via sublinguale, sia in forma liquida che in compresse, e le dosi possono essere aumentate fino a 8-16 mg/die nel corso dei primi 2 mesi. Possono essere necessarie dosi di 16-32 mg alla volta se il farmaco viene somministrato tre volte alla settimana. La buprenorfina è disponibile come monoterapia o in associazione con l'antagonista naltrexone (2-8 mg di buprenorfina e 0,5-2 mg di naltrexone), che precipita l'astinenza se il paziente scioglie le pillole e se le inietta per via endovenosa. La buprenorfina presenta diversi vantaggi, tra cui un basso pericolo di overdose, una disintossicazione più semplice di quella osservata con il metadone e un probabile effetto "tetto" grazie al quale dosi più elevate non aumentano l'euforia. Può anche essere somministrata in regime ambulatoriale da un medico che abbia completato un opportuno programma di training. Sebbene alcuni studi riferiscano che buprenorfina e metadone mostrano la medesima efficacia, altri suggeriscono tassi di abbandono più elevati o l'uso concomitante di più sostanze illecite con la buprenorfina rispetto al metadone. Come con molti oppiacei, rimane il pericolo di un uso scorretto.

In passato le autorità sanitarie britanniche hanno impiegato l'eroina per il mantenimento, seguendo linee guida simili a quelle usate per il metadone; non vi sono dimostrazioni che la terapia di mantenimento con eroina presenti vantaggi rispetto alla terapia di mantenimento con metadone, ma l'approccio con l'eroina aggiunge il rischio che il farmaco venga rivenduto illegalmente sul mercato.

Antagonisti degli oppioidi Gli antagonisti degli oppioidi (per es., il naltrexone) competono con l'eroina e gli altri oppioidi a livello dei recettori, riducendo gli effetti degli agonisti oppioidi. Somministrati per lunghi periodi di tempo per bloccare l'"altro" prodotto, questi farmaci possono essere utili come parte di un trattamento completo di sostegno. Dosi di 50 mg/die di naltrexone bloccano 15 mg di eroina per 24 ore e dosi più elevate (125-150 mg) possono antagonizzare gli effetti di 25 mg di eroina per via endovenosa per più di 3 giorni. Per evitare l'insorgere di una sindrome di astinenza, i pazienti non devono avere assunto oppioidi da almeno 5 giorni prima di iniziare il trattamento con naltrexone e devono essere pretrattati con 0,4-0,8 mg di naloxone (che ha un'azione più breve) per essere certi che possano tollerare il naltrexone. Va dunque somministrata una dose test di naltrexone, che può causare sintomi da astinenza in 0,5-2 ore; se ciò non avviene, il paziente può iniziare con la dose abituale di 40-150 mg tre volte alla settimana.

Programmi di riabilitazione senza farmaci La maggior parte dei soggetti dipendenti da oppioidi partecipa a programmi di trattamento basati soprattutto su approcci cognitivo-comportamentali che, partendo dall'astensione, aiutano il soggetto a ricostruirsi una vita senza la sostanza e prevengono le ricadute. I pazienti non assumono farmaci di mantenimento, neppure in regime di ricovero.

Una variante a questo approccio può essere utilizzata con persone che non riescono a mantenere uno stato *drug-free*. In questo caso gli elementi base del trattamento sono inseriti all'interno di una permanenza in comunità terapeutica. La persona inizia con un'immersione quasi totale nell'ambiente in cui altri soggetti, a diversi stadi di remissione, diventano il gruppo di supporto principale, offrendo consigli e un'atmosfera in cui i tossicodipendenti procedono verso stadi di sempre maggiore indipendenza, anche iniziando a lavorare fuori dalla comunità.

Così come avviene per la terapia di tutti i disturbi da abuso di droghe, è probabile che il ricorso alle consulenze, i trattamenti comportamentali e quelli psicoterapeutici relativamente semplici aumentino in maniera significativa la possibilità di successo terapeutico. La maggior parte degli interventi si concentra su una migliore capacità di trattare lo stress e su un'accresciuta comprensione delle caratteristiche della personalità, sul miglioramento degli stili cognitivi e sull'orientamento dei pazienti, sfruttando le capacità interpersonali e prendendo in esame i problemi che possono avere contribuito sia all'esordio che alla progressione dell'abuso di droghe; sembra che la combinazione di queste terapie con gli approcci sopra descritti produca i risultati migliori.

Infine, è importante discutere brevemente il tema della prevenzione. I medici, tranne nei casi di malattie in fase terminale, devono monitorare attentamente i pazienti in terapia con oppioidi, somministrando per il minor periodo di tempo possibile la più bassa dose di oppioidi in grado di controllare il dolore. I medici devono anche fare attenzione al proprio rischio di abuso e dipendenza da oppioidi e non devono *mai* autoprescriversi questi farmaci. Nei soggetti che utilizzano la droga per via endovenosa, devono essere compiuti tutti i possibili sforzi per prevenire l'AIDS, le epatiti, le endocarditi batteriche e altre conseguenze della contaminazione degli aghi; ciò può essere ottenuto attraverso una terapia di mantenimento con metadone o con programmi di scambio delle siringhe usate con siringhe sterili.

BIBLIOGRAFIA

JOHNSTON LD et al: *Monitoring the Future: National Results on Adolescent Drug Use: Overview of Key Findings*, 2005. Bethesda, MD, National Institute on Drug Abuse

SCHUCKIT MA: *Drug and Alcohol Abuse: A Clinical Guide to Diagnosis and Treatment*, 6th ed. New York, Springer, 2006

STRANG J et al: Does prescribing for opiate addiction change after national guidelines? Methadone and buprenorphine prescribing to opiate addicts by general practitioners and hospital doctors in England, 1995–2005. Addiction 102(5):761, 2007

389 Cocaina e altre droghe comunemente utilizzate

Jack H. Mendelson, Nancy K. Mello

L'inizio e la prosecuzione dell'uso di droghe sono determinati da una complessa interazione tra proprietà farmacologiche e relativa disponibilità di ciascuna droga, personalità e aspettative del soggetto utilizzatore e contesto ambientale nel quale la droga viene impiegata. L'abuso plurimo di droghe, ovvero l'uso concomitante di svariate droghe dotate di effetti farmacologici diversi, è sempre più frequente. Alcune forme di abuso plurimo di droghe, come quella combinata di eroina e cocaina per via endovenosa, sono particolarmente pericolose e continuano a rappresentare un grave problema nei reparti di pronto soccorso. Talora una droga viene utilizzata per accrescere gli effetti di un'altra, come nel caso delle benzodiazepine con il metadone o della cocaina in aggiunta all'eroina nei pazienti in terapia di mantenimento con metadone.

L'uso cronico di cocaina e altri psicostimolanti può associarsi a un certo numero di reazioni sfavorevoli per la salute, che vanno dalle malattie polmonari alle disfunzioni riproduttive. Disturbi preesistenti quali ipertensione e malattie cardiache possono venire esacerbati dall'uso di droga e l'impiego combinato di due o più droghe può accentuare le complicanze mediche associate all'uso di una singola droga. Gli effetti deleteri dell'abuso di droghe sulla salute sono ulteriormente aggravati dall'aumentata vulnerabilità alle infezioni.

L'abuso di droghe aumenta il rischio di esposizione all'HIV. L'abuso di cocaina e di sostanze psicoattive contribuisce al rischio di infezione da HIV, il che è in parte dovuto agli effetti immunodepressivi di queste droghe. Inoltre, il contemporaneo uso di cocaina e oppiacei (definito "speedball") è frequentemente associato allo scambio di aghi tra i tossicodipendenti. Questi individui continuano a rappresentare il più ampio gruppo di persone con infezione da HIV nelle grandi aree urbane degli Stati Uniti, così come nelle metropoli della Scozia, dell'Italia, della Spagna, della Tailandia e della Cina.

COCAINA

La cocaina è uno stimolante e un anestetico locale con potenti proprietà vasocostrittive. Le foglie della pianta di coca (*Erythroxylon coca*) contengono approssimativamente dallo 0,5 all'1% di cocaina. La droga determina effetti fisiologici e comportamentali quando viene somministrata per via orale, intranasale, endovenosa o per inalazione dopo pirolisi (fumo). L'effetto di gratificazione della cocaina sembra essere legato all'azione svolta sui neuroni dopaminergici a livello del sistema mesolimbico. La cocaina aumenta a livello sinaptico le concentrazioni delle monoanime biogene dopamina, noradrenalina e serotonina, legandosi alle proteine di trasporto nei neuroni presinaptici e bloccando la ricaptazione.

Prevalenza dell'uso della cocaina La cocaina è ampiamente disponibile in tutti gli Stati Uniti e il suo utilizzo illecito si verifica praticamente in tutti gli strati sociali ed economici della società. La prevalenza dell'uso illecito di cocaina nella popolazione generale è stata anche associata a un aumento dell'utilizzo di questa stessa sostanza da parte dei tossicodipendenti da eroina, compresi coloro che erano inseriti in programmi di mantenimento con metadone. La cocaina per via endovenosa viene spesso impiegata contemporaneamente al-

l'eroina per la medesima via ("speedball"), una combinazione che presumibilmente attenua la disforia ("crash") post-cocaina e sostituisce con l'eccitazione ("high") della cocaina quella precedente da eroina bloccata dal metadone.

Intossicazione acuta e cronica da cocaina Si è registrata una consistente crescita dell'impiego sia per via endovenosa sia mediante inalazione di materiale pirolizzato, ovvero ricorrendo al fumo. In seguito alla somministrazione intranasale i cambiamenti delle condizioni di umore e sensoriali vengono percepiti entro 3-5 minuti e gli effetti di picco si verificano tra 10 e 20 minuti dopo. Dopo assunzione intranasale la durata degli effetti della cocaina è raramente superiore a un'ora. L'inalazione di materiali pirolizzati deriva dall'inalare crack/cocaina o dal fumare la pasta di coca, un prodotto realizzato estraendo composti cocainici mediante solventi infiammabili, nonché dal fumare cocaina "da strada" ("free-base"). La cocaina "free-base", compresa quella preparata con sodio bicarbonato ("crack"), si è notevolmente diffusa per la potenza relativamente elevata dei componenti e per la rapidità d'azione (da 8 a 10 secondi dopo avere fumato).

La cocaina determina una stimolazione dose-dipendente di breve durata e un innalzamento del tono dell'umore, della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. Abitualmente, in seguito alla somministrazione di cocaina si verifica un aumento della temperatura corporea e dosi consistenti di cocaina possono indurre una piressia o un'ipertensione letali. Poiché la cocaina inibisce la ricaptazione delle catecolamine in corrispondenza delle terminazioni nervose adrenergiche, la droga potenzia l'attività del sistema nervoso simpatico. La cocaina possiede un'emivita plasmatica breve, di circa 45-60 minuti. Nell'uomo la cocaina viene metabolizzata dalle esterasi del plasma e i metaboliti della cocaina sono escreti nelle urine. La durata estremamente limitata degli effetti euforigeni della cocaina osservati negli utilizzatori cronici è probabilmente dovuta alla tolleranza sia a livello acuto che cronico. Nei soggetti che fanno ricorso cronicamente alla cocaina è stata spesso segnalata una frequente autosomministrazione della droga (da 2 a 3 volte in un'ora). L'alcol viene usato per mitigare sia l'eccitazione cocainica che la disforia associata alla brusca scomparsa degli effetti della droga. Nel sangue e nelle urine di soggetti che usano simultaneamente alcol e cocaina è stato identificato un metabolita della cocaina, l'etilcocaina; questa sostanza induce modificazioni della funzione cardiovascolare simili a quelle indotte dalla sola cocaina e le conseguenze fisiopatologiche dell'abuso di alcol più cocaina possono sommarsi quando entrambi i prodotti vengono assunti contemporaneamente.

L'opinione comune che la cocaina sia relativamente sicura viene contrastata dalle segnalazioni di decessi per depressione respiratoria, aritmie cardiache e convulsioni in seguito all'assunzione della sostanza. Le complicanze neurologiche possono includere, oltre alle convulsioni generalizzate, anche cefalea, ictus su base ischemica o emorragica ed emorragie subaracnoidee. Studi di spettroscopia a risonanza magnetica hanno rilevato alterazioni del flusso ematico e della perfusione cerebrale in soggetti con dipendenza da cocaina. Gravi malattie polmonari possono svilupparsi nei soggetti che inalano crack; questo effetto viene attribuito sia all'azione diretta della cocaina sia a quella dei contaminanti presenti nel materiale inalato. È stato segnalato che in seguito all'uso di crack/cocaina può svilupparsi anche una necrosi epatica.

Anche se uomini e donne che fanno uso di cocaina possono riferire che tale droga stimola la libido, l'uso cronico causa una riduzione sostanziale del desiderio sessuale e influisce negativamente sulle funzioni riproduttive. Impotenza e ginecomastia sono state osservate in utilizzatori di cocaina di sesso maschile e tali alterazioni sono regredite solo molto tempo dopo la sospensione della droga. Le donne che utilizzano la cocaina possono andare incontro a importanti disturbi del ciclo mestruale che comprendono galattorrea, amenorrea e sterilità. L'uso cronico di cocaina può portare a una persistente iperprolattinemia come conseguenza dei disturbi indotti dalla cocaina nella regolazione dopaminergica della secrezione di prolattina da parte dell'ipofisi anteriore. L'abuso di cocaina (soprattutto l'uso del crack) nelle donne in gravidanza è responsabile di un aumento del rischio di malformazioni fetali, di malattie cardiovascolari perinatali e di malattie cerebrovascolari nella madre. Probabilmente, tuttavia, l'abuso di cocaina non è l'unica causa di questi disturbi perinatali; vi contribuiscono, infatti, i molteplici problemi legati all'abuso di cocaina da parte della madre, come la scarsa alimentazione, la scarsa attenzione per lo stato di salute e l'abuso di altre droghe.

L'uso protratto di cocaina può provocare idee paranoidi e allucinazioni visive e uditive, ovvero una condizione che somiglia all'allucinosi alcolica. È stata altresì riportata una dipendenza psicologica da cocaina, come evidenziato dall'incapacità di astenersi da un impiego compulsivo frequente. Sebbene il verificarsi di sindromi da astinenza caratterizzate da agitazione psicomotoria e iperattività vegetativa resti controverso, può svilupparsi una grave depressione ("crashing") dopo l'intossicazione da cocaina.

TOVERDOSE E ABUSO CRONICO DI COCAINA

Il sovradosaggio di cocaina è una situazione di emergenza medica che generalmente richiede manovre di rianimazione in un'unità di terapia intensiva. Infatti la cocaina, a livelli tossici, causa uno stato di iperattività adrenergica caratterizzato da ipertensione, tachicardia, crisi epilettiche tonico-cloniche, dispnea e aritmie cardiache ventricolari. Per il controllo delle crisi convulsive si è dimostrato efficace il diazepam per via endovenosa a dosi fino a 0,5 mg/kg di peso corporeo in un periodo di 8 ore. Le aritmie cardiache ventricolari causate dalla cocaina a livelli tossici sono controllate con successo somministrando per via endovenosa da 0,5 a 1 mg di propranololo. Poiché la mortalità legata alla cocaina è spesso dovuta anche ad altre sostanze assunte contemporaneamente (in particolare all'eroina), il medico deve essere preparato a un trattamento di emergenza della tossicità dipendente dall'assunzione contemporanea di varie sostanze psicoattive.

Il trattamento dell'uso cronico di cocaina richiede la massima collaborazione tra medici di famiglia, psichiatri e assistenti psicosociali. Le prime fasi dell'astinenza dalla cocaina sono spesso complicate da depressione e senso di colpa, da insonnia e anoressia: questi disturbi talvolta sono altrettanto gravi di quelli osservati nei disturbi affettivi maggiori. La psicoterapia individuale e di gruppo, la terapia familiare e i programmi di assistenza di gruppo sono spesso utili. Per ridurre la durata e la gravità della dipendenza e dell'abuso di cocaina sono stati utilizzati numerosi farmaci solitamente impiegati per il trattamento di vari disturbi medici e psichiatrici. Tuttavia, non è stato individuato alcun farmaco completamente sicuro ed efficace per la disintossicazione dalla cocaina e per il mantenimento dell'astinenza. Sebbene alcuni interventi possano dimostrarsi utili, non è stata identificata una forma specifica di psicoterapia o di terapia comportamentale costantemente efficace.

MARIJUANA E ALTRI COMPOSTI DELLA CANNABIS

La *Cannabis sativa*, oltre al δ-9-tetraidrocannabinolo (*tetrahydrocannabinol*, THC), la sostanza psicoattiva, contiene altre 400 sostanze. Le sigarette di marijuana vengono preparate usando le foglie e le infiorescenze della pianta e ne contengono circa 0,5-1 g. La concentrazione di THC varia tra i 10 e 40 mg, anche se in alcune sigarette supera i 100 mg. L'hashish è invece prodotto dalla resina concentrata di *Cannabis sativa* e contiene THC a una concentrazione pari all'8-12% del suo peso. L'"olio di hash", un estratto liposolubile della pianta, può contenere THC a una concentrazione pari al 25-60% e viene aggiunto alla marijuana o all'hashish per aumentare il contenuto di THC. La più comune modalità di autosomministrazione per la marijuana e l'hashish è il fumo: durante la pirolisi nel fumo vengono liberate, oltre al THC, almeno altre 150 sostanze che non hanno proprietà psicoattive, ma esercitano potenziali effetti fisiologici.

Il THC passa rapidamente in circolo dai polmoni ed è quindi rapidamente assorbito dai tessuti; viene innanzitutto metabolizzato dal fegato, dove è convertito in 11-idrossi-THC, il composto psicoattivo, nonché in altri 20 metaboliti che vengono per la maggior parte escreti con le feci più lentamente delle altre sostanze psicoattive.

Specifici recettori dei cannabinoidi (CB_1 e CB_2) sono stati identificati nel sistema nervoso centrale, compreso il midollo spinale, e nel sistema nervoso periferico. Un'elevata densità di questi recettori è stata individuata nella corteccia cerebrale, nei gangli della base e nell'ippocampo. Anche i linfociti B e T possiedono i recettori per i cannabinoidi, e ciò sembra mediare le proprietà antinfiammatorie e di immuno-regolazione di questi composti. Un ligando naturale simile al THC è stato identificato nel sistema nervoso, dove è ampiamente distribuito.

Prevalenza dell'uso di marijuana La marijuana è la sostanza illegale più diffusa negli Stati Uniti. Il consumo è prevalente tra gli adolescenti; gli studi condotti sinora indicano che circa il 37% degli studenti delle scuole superiori negli Stati Uniti ha consumato marijuana. La marijuana è venduta a un prezzo relativamente basso ed è considerata meno pericolosa di altre sostanze. Alcuni tipi di marijuana particolarmente forte (sinsemilla) sono attualmente disponibili in molti Paesi e il consumo contemporaneo di marijuana, crack/cocaina e fenciclidina sta aumentando.

Intossicazione acuta e cronica da marijuana L'intossicazione acuta da marijuana e da altri composti dalla *Cannabis* è legata alla dose di THC e alla via di somministrazione. Il THC è assorbito più rapidamente fumando la marijuana che non ingerendo i composti della *Cannabis*. L'intossicazione acuta da marijuana è caratterizzata da una sensazione soggettiva di tranquillità e lieve euforia simile a quella che si prova dopo una modesta intossicazione da alcol. Questa condizione psichica è spesso accompagnata da un'alterazione dei processi di pensiero, della capacità di concentrazione e delle funzioni percettive e psicomotorie. Dosi elevate di *Cannabis* possono

provocare effetti comportamentali analoghi alle gravi intossicazioni da alcol. Se nei consumatori sani l'intossicazione acuta da marijuana è relativamente benigna, negli individui che hanno precedenti psicotici o nevrotici può invece indurre la comparsa di gravi disturbi emotivi. Come per le altre sostanze psicoattive, sia la disposizione individuale (le aspettative di chi ne fa uso) sia l'ambiente sono determinanti nel condizionare il tipo e la gravità delle alterazioni comportamentali.

Come gli alcolisti e i soggetti che fanno uso di cocaina e oppioidi, anche gli individui che usano cronicamente marijuana possono perdere interesse per i normali obiettivi sociali e progressivamente dedicano il loro tempo alla ricerca e all'uso di tale sostanza. Va comunque sottolineato che il THC non provoca una "sindrome amotivazionale" specifica. In effetti, talvolta è difficile capire se questo corteo sintomatologico sia da attribuire alla marijuana o a un lieve grado di depressione o di immaturità associato spesso a un'adolescenza protratta. Nei soggetti con precedenti episodi di schizofrenia l'uso cronico di marijuana può aumentare la probabilità di un'esacerbazione dei sintomi psicotici. Le persone che iniziano a fumare marijuana prima dei 17 anni possono in seguito sviluppare disturbi cognitivi e neuropsicologici gravi e presentare anche, nel corso della vita, un rischio elevato di problemi correlati all'abuso plurimo di droghe e di alcol.

Effetti fisici della marijuana I più frequenti effetti fisici immediati dopo avere fumato marijuana sono l'iniezione congiuntivale e la tachicardia. Riguardo alla tachicardia, si sviluppa rapidamente tolleranza tra gli utilizzatori cronici. Nei soggetti con anamnesi positiva per insufficienza coronarica, tuttavia, la marijuana può scatenare una crisi anginosa; inoltre, l'angina pectoris indotta dall'esercizio fisico è maggiore dopo una sigaretta di marijuana che dopo una sigaretta di tabacco. Ai soggetti cardiopatici, quindi, deve essere decisamente consigliato di non fumare marijuana o fare uso di altri derivati dalla *Cannabis*.

Tra i fumatori quotidiani di marijuana è stata notata una riduzione significativa della capacità vitale polmonare; l'inalazione profonda e la ritenzione prolungata del fumo di marijuana possono provocare un'irritazione bronchiale cronica; la compromissione della capacità di diffusione di monossido di carbonio in un singolo atto respiratorio (DL_{CO}) è maggiore nei fumatori di tabacco e marijuana che nei fumatori di solo tabacco.

La marijuana è stata associata a diversi altri effetti avversi, ma per molti dei risultati degli studi condotti sinora sono necessarie ulteriori conferme; per esempio, la correlazione riportata tra uso di marijuana e abbassamento dei livelli di testosterone negli uomini non è stata confermata. Altri studi hanno riportato l'associazione tra uso cronico di marijuana e diminuzione del numero e della motilità degli spermatozoi associata ad anomalie morfologiche. Studi prospettici hanno dimostrato una correlazione significativa tra l'uso di marijuana in gravidanza e la compromissione della crescita e dello sviluppo fetale. Inoltre, alla marijuana sono stati attribuiti effetti nocivi sul sistema di risposta immunitario e sui cromosomi, così come effetti inibitori su DNA, RNA e sulla sintesi delle proteine, ma questi dati non sono stati confermati né collegati a un effetto fisiologico specifico nell'organismo umano.

Tolleranza e dipendenza fisica I consumatori abituali di marijuana rapidamente sviluppano tolleranza verso gli effetti psicoattivi e perciò spesso aumentano la frequenza del consumo o si procurano preparati sempre più potenti. La tolleranza agli effetti fisici, invece, si instaura in modo diverso: per esempio, per la tachicardia indotta la tolleranza è rapida, mentre essa si instaura più lentamente per l'iniezione congiuntivale. Interrompendo l'uso di marijuana la tolleranza svanisce rapidamente sia per quanto riguarda gli effetti comportamentali sia per quanto concerne quelli fisici.

Nei consumatori abituali di marijuana si possono osservare segni e sintomi di astinenza alla sospensione del consumo, la cui gravità è legata alla dose e alla durata dell'abitudine all'uso. Tali sintomi comprendono tremori, nistagmo, sudorazione, nausea, vomito, diarrea, irritabilità, anoressia e disturbi del sonno. I sintomi da astinenza osservati nei consumatori abituali di marijuana sono generalmente lievi rispetto a quelli rilevabili nei consumatori di oppioidi e di alcol e raramente richiedono un intervento medico o farmacologico. Solo l'uso protratto di composti della *Cannabis* ad alta potenza può comportare talvolta, alla sospensione, una sindrome da astinenza più grave e di maggiore durata.

Utilizzo terapeutico della marijuana È stato proposto che la marijuana, somministrata per via inalatoria sotto forma di sigarette o per via orale sotto forma di cannabinoidi sintetici, possieda proprietà medicinali che possono risultare clinicamente utili in alcune situazioni. La marijuana esercita, infatti, un effetto antiemetico utile durante i cicli di chemioterapia, un'azione di stimolo dell'appetito nei pazienti affetti da AIDS, un effetto di riduzione della pressione intraoculare nel glaucoma e un effetto di attenuazione della contrazione spastica nella sclerosi multipla e in altri disturbi neurologici. Con la sola eccezione della cachessia correlata all'AIDS, i derivati della marijuana non hanno dimostrato effetti terapeutici superiori a quelli riscontrati con i farmaci tradizionalmente utilizzati e già presenti in commercio.

METAMFETAMINA

La metamfetamina viene chiamata anche "meth", "speed", "crank", "chalk", "ice", "glass" o "crystal". Negli Stati Uniti i ricoveri ospedalieri per il trattamento dell'abuso di metamfetamina sono aumentati in misura sostanziale (dal 3 all'8%) tra il 1994 e il 2004. Ciò si è verificato nonostante le crisi epilettiche provocate dalla droga, la chiusura di laboratori clandestini che producevano illegalmente metamfetamina e un incremento dei programmi di prevenzione per l'abuso di metamfetamina.

La metamfetamina può essere assunta per via orale, attraverso il fumo, per inalazione e per via endovenosa. Gli individui che abusano o diventano dipendenti dalla metamfetamina riferiscono di sperimentare sensazioni di euforia e minore senso di stanchezza di fronte alle vicissitudini della vita. Le conseguenze avverse dell'abuso di metamfetamina includono cefalea, difficoltà di concentrazione, diminuzione dell'appetito, dolore addominale, vomito o diarrea, disturbi del sonno, comportamenti persecutori o aggressivi e psicosi. L'abuso cronico di metamfetamina può provocare gravi carie dentali, descritte come denti neri, marci e sgretolati. Può manifestarsi un'intossicazione grave, potenzialmente letale sotto forma di ipertensione, aritmia o insufficienza cardiaca, emorragia subaracnoidea, ictus ischemico, emorragia intracerebrale, convulsioni o coma. Le metamfetamine aumentano il rilascio dei neurotrasmettitori (dopamina, noradrenalina e serotonina) dalle terminazioni nervose presinaptiche. Si suppone che l'euforia e gli effetti di gratificazione di questa classe di droghe siano mediati dalla dopamina e dal sistema mesolimbico, mentre gli effetti cardiovascolari siano dovuti al neurotrasmettitore noradrenalina. Studi condotti con la spettroscopia a risonanza magnetica suggeriscono che l'abuso cronico può causare danni neuronali in corrispondenza delle aree cerebrali frontali e dei gangli della base.

Il trattamento dell'overdose da metamfetamina è per lo più sintomatico. Il cloruro di ammonio può essere utile per acidificare le urine e aumentare l'escrezione renale della sostanza. L'ipertensione può essere trattata con nitroprussiato di sodio o con gli antagonisti α-adrenergici. I farmaci sedativi possono ridurre lo stato di agitazione e di iperattività del sistema nervoso centrale. Il trattamento della dipendenza cronica da metamfetamina può essere realizzato sia in regime ambulatoriale sia in ospedale, utilizzando strategie simili a quelle descritte per l'abuso di cocaina.

La 3,4 metilenedioximetamfetamina (MDMA) o "ecstasy" è un derivato della metamfetamina. L'ecstasy viene generalmente assunta per via orale, ma può anche essere iniettata o inalata; i suoi effetti durano dalle 3 alle 6 ore. La MDMA, oltre a possedere effetti simili a quelli dell'amfetamina, può indurre ipertermia, vivide allucinazioni e altre distorsioni percettive.

Negli Stati Uniti, durante gli ultimi 10 anni è stato riportato un aumento di diciotto volte dei ricoveri al pronto soccorso per cause legate all'assunzione di MDMA. Studi recenti hanno dimostrato che l'uso di MDMA è associato ad alterazioni cognitive e della memoria e a una lieve sindrome da astinenza dopo la sospensione. Le conseguenze a lungo termine dell'uso ricreativo di MDMA da parte di soggetti giovani sono scarsamente conosciute.

DIETILAMIDE DELL'ACIDO LISERGICO (LSD)

La scoperta degli effetti psichedelici della dietilamide dell'acido lisergico (*lysergic acid diethylamide*, LSD) nel 1947 ha portato a una diffusione quasi epidemica del suo consumo negli anni '60. L'imposizione di restrizioni legali alla produzione e alla distribuzione di LSD (classificata dalla Food and Drug Administration fra le sostanze della "Tabella I"), insieme al riconoscimento che le esperienze psichedeliche indotte da LSD erano rischiose, ha portato a una significativa riduzione del suo consumo. Quantunque recentemente siano stati segnalati relativamente pochi casi di abuso di LSD, questa droga gode ancora di popolarità fra gli adolescenti e i giovani adulti e alcuni indizi fanno ritenere che la prevalenza dell'uso di LSD tra i giovani sia in aumento in alcune comunità degli Stati Uniti.

L'LSD è una potente sostanza psicoattiva: una dose orale di soli 20 μg può provocare profondi effetti psicologici e fisici. Dopo una dose orale di 0,5-2 μg/kg, nel giro di qualche minuto compaiono tachicardia, ipertensione, dilatazione pupillare, tremore e iperpiressia; entro circa 30 minuti dall'assunzione solitamente si manifestano alterazioni percettive talvolta bizzarre, cambiamenti dell'umore, illusioni visive, sinestesie ed estrema labilità emotiva. Questi sintomi possono persistere anche per 12-18 ore, sebbene l'emivita dell'LSD sia solo di 3 ore.

La tolleranza per le alterazioni psichiche indotte dall'LSD si sviluppa abbastanza rapidamente se la sostanza viene usata una o più volte al giorno consecutivamente per almeno 4 giorni. La totale astinenza dopo un periodo di uso continuato non comporta alcun segno o sintomo e finora non sono stati segnalati casi di decesso in seguito a effetti diretti dell'LSD.

L'emergenza medica acuta più frequentemente associata all'uso di LSD è la crisi di panico, che può persistere anche 24 ore (il cosiddetto "brutto viaggio"). La migliore terapia, in questi casi, consiste nella rassicurazione e, se necessario, nella somministrazione di ansiolitici a basse dosi. Le conseguenze negative dell'uso cronico di LSD comprendono un rischio aumentato di psicosi schizofrenica, disturbi della memoria, alterazioni nelle strategie di risoluzione dei compiti e nel pensiero astratto. Il trattamento di queste conseguenze viene condotto al meglio in presidi psichiatrici specializzati.

FENCICLIDINA

La fenciclidina (*phencyclidine*, PCP), un derivato dalla cicloexilamina, è ampiamente utilizzata dai medici veterinari per immobilizzare per breve tempo gli animali di grossa taglia ed è talvolta descritta come anestetico dissociativo. La fenciclidina si lega ai recettori ionotropici dell'*N*-metil-D-aspartato (NMDA) nel sistema nervoso, bloccando le correnti ioniche attraverso questi canali. La PCP è facilmente sintetizzata: l'abuso di questa sostanza è diffuso, in particolar modo, tra i giovani e nei gruppi che fanno uso di molteplici droghe. La fenciclidina viene assunta oralmente oppure fumata o autosomministrata per via endovenosa; è anche usata per tagliare il THC, l'LSD, l'amfetamina o la cocaina. Più comunemente la si trova sotto forma di una polvere bianca granulare ("polvere d'angelo") che contiene dal 50 al 100% della sostanza. A basse dosi (5 mg) si osservano agitazione, eccitamento, alterazioni della coordinazione motoria, disartria e analgesia. I soggetti che ne fanno uso possono presentare nistagmo orizzontale o verticale, arrossamenti, diaforesi e iperacusia. Le alterazioni psichiche consistono in distorsioni dell'immagine corporea, disorganizzazione del pensiero e sentimenti di estraneità. Ad alte dosi (da 5 a 10 mg) questa droga può provocare salivazione profusa, vomito, mioclonie, febbre, stato stuporoso o coma. Dosi superiori ai 10 mg causano convulsioni, opistotono e postura decerebrata che può essere seguita da un coma prolungato.

È difficile diagnosticare l'overdose da PCP in quanto i primi sintomi possono suggerire una reazione schizofrenica acuta; la conferma della diagnosi di overdose da PCP può essere ottenuta con il dosaggio della sostanza, effettuabile presso la maggior parte dei centri tossicologici. Notevoli quantità di PCP rimangono nelle urine da 1 a 5 giorni dopo l'assunzione ad alto dosaggio.

L'overdose da PCP richiede il ricovero in un'unità di terapia intensiva in quanto sono necessarie misure di pronto intervento per il trattamento del coma, delle convulsioni e della depressione respiratoria. Non esistono antidoti o antagonisti specifici della PCP; la sua escrezione può essere facilitata acidificando le urine o con una lavanda gastrica. Il decesso da overdose di PCP può sopravvenire per la combinazione di diversi fattori, tra cui l'ipersecrezione faringea, l'ipertermia, la depressione respiratoria, l'ipertensione grave, le crisi convulsive, l'encefalopatia ipertensiva e l'emorragia cerebrale.

La psicosi acuta associata all'uso di PCP deve essere considerata un'emergenza psichiatrica in quanto i pazienti rischiano il suicidio o possono essere estremamente violenti verso gli altri. Le fenotiazine non devono essere usate nel trattamento della psicosi acuta da PCP in quanto ne potenziano gli effetti anticolinergici. Per ottenere la remissione del comportamento psicotico si somministra aloperidolo ogni ora alla dose di 5 mg per via intramuscolare. La PCP, come l'LSD e la mescalina, provoca un vasospasmo delle arterie cerebrali a dosi relativamente basse. L'uso cronico di PCP induce insonnia, anoressia, gravi alterazioni del comportamento e, in alcuni casi, schizofrenia cronica.

ABUSO PLURIMO DI DROGHE

Anche se i soggetti che fanno uso di sostanze psicoattive hanno una preferenza verso una particolare droga, per esempio verso l'alcol o gli oppiacei, di fatto in genere ne consumano diversi tipi, comprese alcune che hanno effetti farmacologici totalmente diversi da quelli della sostanza preferita: non è raro, per esempio, l'uso contemporaneo di composti differenti, come stimolanti e oppiacei o stimolanti e alcol. Tale diversità delle sostanze usate in combinazione indica che l'obiettivo è quello di ottenere alterazioni percettibili dello stato di base piuttosto che cambiamenti verso condizioni ben precise (la stimolazione o la sedazione). Esistono anche segnalazioni secondo le quali l'intossicazione da alcol od oppiacei è associata a un incremento del consumo di tabacco; per contro, non si registra un aumento del fumo di marijuana nel corso dell'intossicazione alcolica. A tutt'oggi sono disponibili relativamente poche informazioni sulle interazioni tra droghe. È noto, tuttavia, che l'uso combinato di cocaina, eroina e alcol conduce a un aumento del rischio di effetti tossici e conseguenze mediche negative rispetto a quanto avviene quando è utilizzata una singola sostanza. I fattori più importanti nel determinare l'uso combinato di droghe sono il costo e la relativa disponibilità delle sostanze stupefacenti. Inoltre, sono molti i casi in cui è la situazione ambientale a condizionare la scelta. L'alcolismo, per esempio, con le relative complicanze mediche, è uno dei più gravi problemi che si presentano nei soggetti ex eroinomani che seguono un trattamento disintossicante con metadone.

Il medico deve rendersi conto che l'uso continuato di sostanze psicoattive e la relativa dipendenza non rappresentano necessariamente segni di un sottostante problema emotivo. Né il sollievo dall'ansia né la riduzione della depressione sono sufficienti a spiegare l'impulso a iniziare e a continuare l'uso di più droghe. Gravi depressioni e stati d'ansia, inoltre, frequentemente precedono l'abuso multiplo, ma con la stessa frequenza possono rappresentare le conseguenze di tale abuso. È inoltre evidente che alcuni dei più gravi effetti dell'uso associato di droghe possono fungere da rinforzo e quindi contribuire alla continuazione di questo tipo di abitudine.

TRATTAMENTO DELL'ABUSO PLURIMO DI DROGHE

Un trattamento adeguato, così come per le altre forme di uso di droghe, deve prevedere programmi di intervento innovativi ed eclettici. In primo luogo si deve disintossicare il paziente, operazione resa difficile dall'uso di sostanze con diverse azioni farmacologiche (per es., oppioidi, alcol e cocaina). Poiché il paziente può non ricordare le sostanze che ha utilizzato contemporaneamente o negare questa abitudine, occorre sempre determinare quali sostanze e quali metaboliti sono presenti nelle urine. Per la disintossicazione e le fasi iniziali dell'astinenza è necessario il ricovero ospedaliero; quando è possibile, si dovrebbe ricorrere a strutture specialistiche per la cura e il trattamento dei soggetti farmacodipendenti. In questo tipo di pazienti la disintossicazione a livello ambulatoriale spesso è inefficace e può essere pericolosa.

I disturbi provocati dall'abuso di sostanze spesso rispondono a trattamenti efficaci, ma episodi di ricaduta possono verificarsi in modo imprevedibile. Il medico dovrebbe continuare ad assistere il paziente durante le ricadute e riconoscere che l'uso occasionale ripetuto di droghe non è insolito nell'ambito di questo complesso disturbo comportamentale.

BIBLIOGRAFIA

CAMI J, FARRE M: Mechanisms of disease: Drug addiction. N Engl J Med 349:975, 2003

HALPERN JH et al: Diminished interleukin-6 response to pro-inflammatory challenge in men and women after intravenous cocaine administration. J Clin Endocrinol Metabol 88:1188, 2003

TOUMBOUROU JW et al: Interventions to reduce harm associated with adolescent substance use. Lancet 369:1391, 2007

VOCCI FJ et al: Medication development for addictive disorders: The state of the science. Am J Psychiatry 162:1432, 2005

VOLKOW ND et al: Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: Mechanism of craving in cocaine addiction. J Neurosci 26:6583, 2006

390 Dipendenza da nicotina

David M. Burns

L'uso della foglia di tabacco allo scopo di creare e poi soddisfare una dipendenza da nicotina fu introdotto, tramite Colombo, dagli indigeni nativi dell'America, con rapida diffusione in tutta Europa. Tuttavia, l'uso di tabacco sotto forma di sigarette divenne popolare nel ventesimo secolo e per questo motivo è considerato un fenomeno moderno; lo stesso vale per la diffusione epidemica delle malattie causate dal tabacco sotto questa forma.

La nicotina è il principale costituente del tabacco ed è la sostanza che determina la dipendenza. I fumatori diventati dipendenti regolano la quantità di nicotina da assumere e il suo livello nel sangue modificando la frequenza e l'intensità dell'uso di tabacco: ottengono in questo modo l'effetto psicoattivo desiderato ed evitano gli effetti da sospensione.

Il tabacco conciato e incombusto contiene nicotina, cancerogeni e altre sostanze tossiche in grado di provocare malattie delle gengive, cancro orale e, probabilmente, un lieve aumento del rischio di patologie cardiache.

Quando il tabacco viene bruciato il fumo che ne deriva contiene, oltre alla nicotina, più di 4000 altri componenti che derivano dalla volatilizzazione, pirolisi e pirosintesi del tabacco e dei vari additivi chimici usati nei differenti prodotti a base di tabacco. Il fumo è composto da una fase di fine aerosol e da una fase di vapore; le particelle sospese nell'aerosol hanno una dimensione tale da determinarne la deposizione nelle vie aeree e sulla superficie alveolare dei polmoni. Gran parte della tossicità e cancerogenicità del fumo risiede nella fase di aerosol, che contiene un ampio numero di componenti tossici e più di 40 composti cancerogeni. L'aggregato che rimane dopo avere sottratto la nicotina e il vapore acqueo è noto come catrame. La fase di vapore contiene monossido di carbonio, sostanze irritanti delle vie respiratorie e ciliotossine in proporzione alle componenti volatili responsabili del caratteristico odore del fumo di sigaretta.

Il pH alcalino del fumo prodotto dalle miscele di tabacco utilizzate per la pipa e i sigari garantisce un adeguato assorbimento di nicotina attraverso la mucosa orale, tale da soddisfare il bisogno di questa sostanza nei fumatori. Infatti i fumatori di pipa e sigari tendono a non inalare il fumo fino nei polmoni, limitando così l'esposizione agli agenti tossici e cancerogeni (e pertanto l'aumentato rischio di malattie correlato) alle vie aeree superiori. Il pH acido prodotto dal fumo di sigaretta riduce in modo notevole l'assorbimento della nicotina nella mucosa orale, rendendo necessaria l'inalazione del fumo a livello della più ampia superficie polmonare, così da permettere ai fumatori di assorbire un'adeguata quantità di nicotina in modo da soddisfare la loro dipendenza. Il passaggio al consumo del tabacco sotto forma di sigarette, con il conseguente aumento del deposito di fumo nei polmoni, ha portato alla diffusione epidemica di malattie cardiache, malattie polmonari e cancro al polmone, che attualmente prevalgono tra le malattie associate al consumo di tabacco.

Numerosi geni sono stati associati alla dipendenza da nicotina. Alcuni riducono la velocità di eliminazione della nicotina, mentre altri sono stati associati a un'aumentata probabilità di sviluppare una dipendenza verso il tabacco o altre droghe, così come a una maggiore incidenza di forme depressive. Sembra improbabile che i fattori genetici siano i principali responsabili del fenomeno della dipendenza. La percentuale di soggetti che hanno smesso di fumare è aumentata e il tasso di dipendenza da nicotina si è drasticamente ridotto sin dalla metà degli anni '50, il che suggerisce l'importanza di fattori diversi da quelli genetici. È più probabile che la suscettibilità genetica possa influenzare la probabilità che il provare il tabacco durante l'adolescenza conduca alla dipendenza in età adulta.

La prevalenza del fumo di sigaretta negli adulti si è ridotta di circa il 20% negli Stati Uniti e in una simile proporzione anche in Canada e nella maggior parte dei Paesi europei. La prevalenza è diminuita nella popolazione maschile, ma resta elevata in Asia, con un aumento in questi Paesi della prevalenza del fumo nelle donne. Il tasso più elevato di fumatori e la minore percentuale di interruzione vengono osservati nei Paesi della ex Unione Sovietica. Desta particolare preoccupazione il rapido incremento del tasso di fumatori osservato nei Paesi in via di sviluppo; si spera che la Framework Convention on Tobacco Control, recentemente ratificata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, incoraggerà approcci efficaci al controllo del tabacco in questi Paesi, allo scopo di prevenire future epidemie di malattie correlate al tabacco.

MALATTIE ASSOCIATE AL FUMO DI SIGARETTA

Più di 400000 individui muoiono prematuramente ogni anno negli Stati Uniti per il consumo di sigarette e questo rappresenta una causa di morte su cinque. Circa il 40% dei fumatori di sigarette morirà prematuramente per non essere stato in grado di smettere.

Le principali malattie causate dal fumo di sigaretta sono elencate nella tabella 390-1. Il rapporto tra i tassi di malattie correlate al fumo tra fumatori e soggetti che non hanno mai fumato (rischio relativo) è più elevato nei soggetti più giovani, specialmente per quanto riguarda la malattia coronarica e l'ictus. In età più avanzata il numero di queste malattie aumenta nei non fumatori, mentre diminuisce il contributo percentuale dovuto al fumo e al rischio a esso relativo; tuttavia, la mortalità assoluta riscontrata nei fumatori rispetto ai non fumatori aumenta con l'aumentare dell'età. Il danno d'organo causato dal fumo e il numero di fumatori che muore a causa del fumo sono più elevati nella popolazione anziana, così come è ovvio attendersi in un processo in cui gli effetti dannosi di una sostanza tendono ad accumularsi nel tempo.

MALATTIE CARDIOVASCOLARI

I fumatori di sigarette hanno una più elevata probabilità, rispetto ai non fumatori, di sviluppare un'aterosclerosi dei vasi sanguigni maggiori, come malattie a carico dei vasi capillari. Circa il 90% delle malattie periferiche vascolari tra i soggetti non diabetici può essere attribuito al fumo di sigaretta, così come il 50% degli aneurismi aortici. D'altra parte, dal 20 al 30% delle malattie coronariche e circa il 10% delle patologie occlusive cerebrovascolari sono causati dal fumo di sigaretta. Il rischio di malattie cardiovascolari associato al fumo di sigaretta viene moltiplicato negli individui portatori di fattori di rischio quali l'ipertensione arteriosa e gli elevati livelli sierici di lipidi, rispetto ai soggetti che sono privi di questi ulteriori fattori di rischio.

Oltre ad avere un ruolo nel favorire l'insorgenza dell'aterosclerosi, il fumo di sigaretta incrementa anche la probabilità di infarto miocardico e di morte cardiaca improvvisa per la sua azione favorente l'aggregazione piastrinica e l'occlusione vascolare. La reversibilità di questi effetti può spiegare il beneficio nei confronti di un nuovo evento coronarico, che può essere dimostrato dopo l'interruzione del consumo di sigarette in soggetti sopravvissuti a un primo infarto miocardico. D'altra parte, questo stesso effetto spiega il più elevato tasso di occlusioni dopo bypass vascolari eseguiti per malattie cardiache o vasculopatie periferiche.

Il rischio di un secondo evento patologico a carico delle arterie coronarie viene ridotto già dopo 6-12 mesi dall'interruzione del consumo di sigarette, così come (già dopo i primi anni dall'interruzione) diminuisce il tasso di primo infarto miocardico o il tasso di mortalità in seguito a coronaropatia. Dopo 15 anni dalla sospensione del consumo di sigarette il rischio di infarto miocardico o morte conseguente a una patologia a carico delle arterie coronarie è simile nei soggetti ex fumatori rispetto a quelli che non hanno mai fumato.

TABELLA 390-1 RISCHI RELATIVI PER I FUMATORI ABITUALI DI SIGARETTE

Malattia o condizione	Rischio relativo	
	Maschi	Femmine
Cardiopatia coronarica		
Età 35-64	2,8	3,1
Età >64	1,5	1,6
Lesioni cerebrovascolari		
Età 35-64	3,3	4
Età >65	1,6	1,5
Aneurisma aortico	6,2	7,1
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	10,6	13,1
Cancro		
Polmoni	23,3	12,7
Laringe	14,6	13
Labbra, cavità orale, faringe	10,9	5,1
Esofago	6,8	7,8
Vescica, altri organi dell'apparato urinario	3,3	2,2
Rene	2,7	1,3
Pancreas	2,3	2,3
Stomaco	2	1,4
Cervice uterina	–	1,6
Leucemia mieloide acuta	1,4	1,4
Sindrome della morte improvvisa nel neonato	–	2,3
Sindrome da distress respiratorio nel neonato	–	1,3
Basso peso alla nascita	–	1,8

PATOLOGIA TUMORALE

Il fumo di sigaretta può causare il cancro nei seguenti organi: polmoni, cavità orale, naso, oro- e ipofaringe, cavità nasale e seni paranasali, laringe, esofago, stomaco, pancreas, fegato, rene (corpo e pelvi), uretere, vescica urinaria e cervice uterina; è anche causa di leucemia mieloide. Vi sono evidenze che suggeriscono che il fumo di sigaretta può svolgere un ruolo nell'aumentare il rischio di cancro colorettale e, probabilmente, di cancro della mammella in epoca premenopausale; non esiste, invece, alcuna associazione con il cancro mammario postmenopausale. Non sembra esservi un legame causale tra il fumo di sigaretta e il cancro dell'endometrio, mentre si registra un basso rischio di cancro uterino tra le donne in postmenopausa che fumano. Il rischio di sviluppare un tumore aumenta proporzionalmente al numero di sigarette fumate al giorno e al periodo di tempo in cui si ha fumato; vi è anche una interazione sinergica tra il consumo di sigarette e quello di alcol nello sviluppo di tumori del cavo orale, dell'esofago e forse del polmone. Per quanto concerne le patologie professionali da esposizione a sostanze tossiche, si è rilevato un incremento del rischio di tumore al polmone nei soggetti fumatori, in particolare tra i lavoratori esposti all'asbesto e al radon.

L'interruzione del consumo di sigaretta riduce il rischio di sviluppare un tumore rispetto a chi continua a fumare, ma d'altra parte anche dopo 20 anni dalla sospensione persiste un aumentato rischio di tumore al polmone.

MALATTIE RESPIRATORIE

Il fumo di sigaretta è responsabile di più del 90% delle patologie polmonari croniche ostruttive. Dopo circa 1-2 anni di consumo regolare di sigarette, molti giovani fumatori vanno incontro a fenomeni infiammatori a livello delle basse vie aeree, sebbene la misurazione della funzione polmonare in seguito a questi eventi infiammatori non sia predittiva dello sviluppo di ostruzioni croniche a livello delle vie aeree. Dopo 20 anni di consumo di sigarette si sviluppano cambiamenti fisiopatologici nei polmoni che progrediscono in modo proporzionale all'intensità e alla durata dell'esposizione al fumo. L'iperplasia cronica della mucosa delle vie aeree superiori comporta una tosse cronica produttiva in più dell'80% dei fumatori di oltre 60 anni. L'infiammazione cronica, il restringimento delle basse vie aeree e/o la digestione enzimatica delle pareti alveolari che si verificano nell'enfisema polmonare possono sfociare in una tale riduzione del flusso espiratorio da comportare l'insorgenza dei sintomi clinici da ridotta attività respiratoria in circa il 15% dei fumatori.

I cambiamenti verificatisi nelle basse vie aeree dei fumatori giovani sono reversibili dopo 1-2 anni dall'interruzione del consumo di sigarette. Può anche esservi un lieve miglioramento nella misurazione del flusso espiratorio in soggetti che hanno sviluppato un'ostruzione cronica delle vie aeree, ma il cambiamento più significativo che si verifica in seguito all'interruzione consiste nel rallentamento del decadimento della funzionalità polmonare con l'avanzare dell'età, piuttosto che in un ritorno alla normale funzione polmonare.

GRAVIDANZA

Il fumo di sigaretta è associato a gravi complicanze durante la gravidanza: rottura prematura delle membrane, distacco di placenta e placenta previa; tra le fumatrici vi è anche un lieve incremento nel rischio di aborto spontaneo. I figli di madri fumatrici hanno maggiori probabilità di andare incontro a parti pretermine, di presentare una più elevata mortalità perinatale, di essere piccoli per l'età gestazionale e di presentare la sindrome da distress respiratorio infantile, oltre a essere maggiormente soggetti alla sindrome da morte improvvisa del lattante e a un ritardo nello sviluppo, almeno per i primi anni di vita.

ALTRE PATOLOGIE CORRELATE

Il fumo di sigaretta ritarda la guarigione delle ulcere peptiche, oltre ad aumentare il rischio di osteoporosi, di cataratta senile e degenerazione maculare. Comporta inoltre, nelle donne, menopausa precoce, rugosità alla pelle, calcoli biliari e colecistiti. Negli uomini causa impotenza.

ESPOSIZIONE AL FUMO PASSIVO

Una lunga esposizione al fumo passivo aumenta il rischio di cancro polmonare e patologie coronariche in soggetti non fumatori. Inoltre, aumenta l'incidenza di infezioni respiratorie, otiti medie croniche, asma nei bambini ed esacerbazione delle crisi d'asma.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Il fumo di sigaretta può interagire con molte altre sostanze (Tab. 390-2). Il fumo di sigaretta è un induttore del citocromo P450 che può alterare la clearance metabolica di farmaci come la teofillina. Pertanto, se il dosaggio di questi farmaci viene stabilito in regime di ospedalizzazione (e quindi in stato di deprivazione del fumo) ne può risultare un livello sierico alterato. Allo stesso modo, il livello di un farmaco può aumentare nel sangue in soggetti fumatori ospedalizzati a cui non viene permesso di fumare. I fumatori possono presentare un aumento della clearance di primo passaggio per alcuni farmaci (per es., la lidocaina), rispetto a quella dei non fumatori; inoltre, l'effetto stimolante della nicotina può ridurre l'efficacia di farmaci come le benzodiazepine e i β-bloccanti.

TABELLA 390-2 INTERAZIONI TRA FUMO E FARMACI

Farmaci	Interazioni
Aloperidolo	Minore concentrazione plasmatica (rilevanza clinica incerta)
Benzodiazepine	Minore sedazione
β-bloccanti	Minore diminuzione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa
Caffeina	Clearance metabolica più rapida
Clomipramina	Minore concentrazione plasmatica (rilevanza clinica incerta)
Clorpromazina	Minore concentrazione plasmatica (rilevanza clinica incerta)
Clozapina	Minore concentrazione plasmatica
Destropropossifene	Minore analgesia
Eparina	Clearance più rapida
Estrogeni orali	Maggiore clearance epatica
Flecainide	Maggiore clearance di primo passaggio
Flufenazina	Minore concentrazione plasmatica (rilevanza clinica incerta)
Fluvoxamina	Minore concentrazione plasmatica (rilevanza clinica incerta)
Imipramina	Minore concentrazione plasmatica (rilevanza clinica incerta)
Insulina	Ritardato assorbimento dovuto a vasocostrizione cutanea
Lidocaina	Maggiore clearance di primo passaggio
Mexiletina	Maggiore clearance di primo passaggio
Olanzapina	Clearance più rapida
Pentazocina	Minore analgesia, possibile aumento della clearance
Propranololo	Maggiore clearance renale di primo passaggio
Tacrina	Clearance metabolica più rapida
Teofilina	Clearance metabolica più rapida
Tiotixene	Clearance metabolica
Trazodone	Minore concentrazione plasmatica (rilevanza clinica incerta)

ALTRE FORME DI CONSUMO DEL TABACCO

Altri modi di utilizzo del tabacco sono il tabacco da depositare tra le gengive e la guancia, il tabacco da masticare, la pipa e i sigari e, recentemente, i bidi (tabacco avvolto in foglie di tendu o temburni comunemente usato in India), le sigarette di chiodi di garofano e le pipe ad acqua (narghilé). L'uso del tabacco masticato porta a patologie gengivali e può causare lo sviluppo di tumori del cavo orale. Ogni forma di tabacco bruciato genera un fumo ricco di agenti tossici e cancerogeni ed è del tutto simile al fumo di sigaretta. La differenza nelle conseguenze patologiche è proporzionale alla frequenza d'uso e alla profondità di inalazione. Il rischio di tumori delle vie aeree superiori è simile tra i fumatori di sigarette e quelli di sigari, mentre il rischio di tumore al polmone, malattie cardiache e broncopneumopatia cronica ostruttiva è molto più basso nei fumatori di sigari. Tuttavia, i fumatori di sigarette che passano alla pipa o al sigaro mostrano la tendenza a inalare il fumo, aumentando così il rischio di sviluppare patologie delle basse vie respiratorie; è probabile che un'analoga inalazione con uguale frequenza di esposizione al fumo di una qualsiasi forma di tabacco comporti conseguenze patologiche simili.

L'attuale tendenza alla diffusione tra gli adolescenti di entrambi i sessi di sigari, bidi e narghilé sta nuovamente creando grande preoccupazione per la salute pubblica.

SIGARETTE CON BASSO TASSO DI CATRAME E NICOTINA

Le sigarette dotate di filtro a bassa percentuale di catrame e nicotina sono state raccomandate in quanto a minor rischio. Tuttavia, queste sigarette hanno di solito dei fori nei filtri e altri artifici strutturali per ridurre le misurazioni meccaniche dei contenuti. I fumatori possono comunque compensare l'inalazione di nicotina (e catrame) cambiando il modo in cui aspirano la sigaretta o aumentando il numero di sigarette fumate al giorno. Non vi è alcun beneficio significativo nella riduzione del rischio di malattie per i fumatori che passano a sigarette più leggere, e si dovrebbe smettere di pensare che fumare sigarette più leggere sia un'alternativa al non fumare.

INTERRUZIONE DEL CONSUMO DI TABACCO

Lo smettere di fumare è spesso un processo ciclico e caratterizzato da vari tentativi e conseguenti fallimenti prima di raggiungere l'obiettivo. Circa il 70-80% dei fumatori vorrebbe smettere di fumare e approssimativamente un terzo dei fumatori cerca di smettere ogni anno, ma più del 90% dei tentativi non assistiti fallisce. Gli interventi medici sul fumo devono mirare a incoraggiare i fumatori a cercare di smettere; devono essere usate forme diverse di assistenza per aiutare a smettere, ricorrendo a ripetuti tentativi, piuttosto che focalizzare l'attenzione sull'immediata cessazione al momento della prima visita.

Il consiglio di smettere di fumare, soprattutto durante una malattia acuta, è un potente strumento a disposizione del medico: circa la metà dei pazienti ammalati invitati a smettere intraprende il percorso di cura proposto. Altri stimoli sono il costo elevato delle sigarette, le campagne dei media e i cambiamenti delle regole riguardo al fumo sul posto di lavoro.

TABELLA 390-3 LINEE GUIDA PRATICHE PER LA CESSAZIONE DELL'ABITUDINE AL FUMO

Azioni del medico
Domande: identificare sistematicamente tutti coloro che usano tabacco a ogni visita
Consigli: insistere fortemente con tutti i fumatori affinché smettano
Identificare i fumatori che desiderano smettere
Assistere il paziente durante il periodo di cessazione
Organizzare controlli di follow-up
Interventi farmacologici efficaci[a]
Terapie di prima scelta
Gomma da masticare alla nicotina (1,5)
Cerotti alla nicotina (1,9)
Inalatore nasale di nicotina (2,7)
Inalatore orale di nicotina (2,5)
Pastiglie di nicotina (2)
Bupropione (2,1)
Vareniclina (2,7)
Terapie di seconda scelta
Clonidina (2,1)
Nortriptilina (3,2)
Altri interventi efficaci[a]
Counseling effettuato dal medico o da altro personale sanitario (10 min) (1,3)
Programmi intensivi di interruzione del fumo (almeno 4-7 sessioni della durata di 20-30 min nell'arco di un periodo di almeno 2 settimane e preferibilmente di 8 settimane) (2,3)
Sistemi clinici di identificazione dello stato del fumo (3,1)
Counseling da personale non medico e supporto sociale dalle famiglie e dagli amici
Counseling telefonico (1,2)

[a] Il valore numerico tra parentesi dopo la descizione dell'intervento è il multiplo del successo della cessazione paragonato all'assenza di intervento.

INTERVENTI DEL MEDICO (Tab. 390-3)

Durante le abituali visite a tutti i pazienti dovrebbe essere chiesto se fumano, se e come hanno tentato di smettere e se sono interessati a smettere. Quelli che dichiarano il loro disinteresse a smettere di fumare dovrebbero essere incoraggiati e motivati e deve essere spiegato loro quanto sia nocivo il fumo; dovrebbe essere loro prospettata, inoltre, un'assistenza adeguata nel caso in cui decidano di smettere in futuro. Vi è infatti una stretta relazione tra quanta assistenza un paziente è desideroso di ricevere e il successo del tentativo. Dovrebbe essere concordata una data di inizio dell'interruzione, data che in genere è meglio non coincida con il giorno della visita, ma va fissata nelle settimane immediatamente seguenti; inoltre, occorre anche provvedere a un contatto telefonico di verifica da parte dello staff clinico nei giorni che si erano concordati come inizio.

Esistono diversi prodotti sostitutivi della nicotina, tra cui cerotti, gomme da masticare e pastiglie alla nicotina venduti come farmaci da banco, come pure inalanti nasali od orali disponibili dietro prescrizione. Questi prodotti possono essere usati fino a 3-6 mesi e alcuni sono formulati in modo da permettere una riduzione graduale del dosaggio mano a mano che viene protratta l'astinenza. Anche gli antidepressivi come il bupropione (300 mg in più somministrazioni per un periodo fino a 6 mesi) hanno dimostrato di essere efficaci, così come la vareniclina, un agonista parziale del recettore nicotinico dell'acetilcolina (dose iniziale di 0,5 mg/die, con aumento a 1 mg due volte al giorno a partire dal giorno 8; durata del trattamento fino a 6 mesi). Alcuni dati avvalorano l'uso combinato della terapia sostitutiva con nicotina e degli antidepressivi, come pure l'uso di gomme o pastiglie, nei momenti di desiderio compulsivo, da parte di pazienti che utilizzano i cerotti. La terapia sostitutiva è disponibile in differenti dosaggi e le dosi più elevate sono raccomandate per i forti fumatori. Clonidina o nortriptilina possono essere utili nei pazienti in cui il trattamento farmacologico di prima scelta è fallito, o che non sono in grado di seguire altre terapie. Gli antidepressivi sono più efficaci nei soggetti con anamnesi positiva per sintomi di depressione.

Le raccomandazioni attuali sono di offrire un trattamento farmacologico, generalmente rappresentato da una terapia sostitutiva a base di nicotina (*nicotine replacement therapy*, NRT) e bupropione a tutti coloro che lo accettano e fornire counseling e altre forme di sostegno come parte del tentativo di sospensione. Le indicazioni attuali approvate dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti per i prodotti utilizzati nella NRT ne limitano l'uso al breve periodo associato a un tentativo di interruzione del fumo. Nondimeno, non è raro che soggetti fumatori usino questi prodotti, specialmente quelli da banco, per periodi più lunghi e talvolta senza intenzione di smettere di fumare. Alcuni dati suggeriscono che la NRT a lungo termine renda possibile smettere di fumare ad alcuni soggetti che non riescono a raggiungere questo obiettivo con un uso di più breve durata e che alcuni individui sono in grado di conseguire l'astinenza dal tabacco utilizzando la NRT su base cronica. Nella pratica, è utile che il medico riconosca che questi schemi di assunzione sono possibili e che possono contribuire al successo in alcuni soggetti. Il solo consiglio di smettere da parte di un medico o del suo staff è probabilmente in grado di aumentare il successo del tentativo rispetto all'assenza totale di intervento; un approccio più strutturato, comprensivo di consigli, intervento farmacologico e counseling, può aumentare le probabilità di successo di almeno tre volte.

L'inclusione dell'assistenza al tentativo di smettere di fumare nella pratica clinica richiede un cambiamento delle infrastrutture che forniscono le cure mediche. Facili cambiamenti sono i seguenti: 1) aggiungere domande sul fumo e sull'interesse a smettere di fumare nei questionari somministrati ai pazienti; 2) chiedere ai pazienti se fumano durante l'esame obiettivo iniziale; 3) elencare il fumo tra i problemi nella cartella clinica; 4) prevedere contatti di verifica nei giorni concordati, come quelli d'inizio del tentativo di interruzione. Questi cambiamenti sono essenziali per istituzionalizzare l'intervento sul fumo, inserendolo nella pratica clinica; in assenza di questa codificazione, anche le migliori intenzioni del medico di intervenire nei confronti dei propri pazienti che fumano si perdono nella frenesia della pratica clinica di tutti i giorni.

PREVENZIONE

Circa il 90% degli individui che diventano fumatori di sigarette inizia durante l'adolescenza. I fattori che promuovono l'inizio dell'abitudine al fumo negli adolescenti sono rappresentati dal fatto che parenti e amici più grandi fumano, dalle campagne pubblicitarie e attività promozionali sul tabacco, dalla disponibilità delle sigarette, dall'accettazione sociale del fumo. La necessità di migliorare l'immagine di sé e imitare il comportamento degli adulti è maggiore in quegli adolescenti che cercano negli altri la conferma della propria autostima, dato che può in parte spiegare le rilevanti differenze nella prevalenza di adolescenti fumatori nelle diverse classi socioeconomiche e rispetto ai diversi livelli di istruzione.

La prevenzione deve iniziare precocemente, preferibilmente durante gli anni delle scuole elementari. Gli operatori sanitari che hanno a che fare con gli adolescenti dovrebbero essere attenti alla presenza di questo problema tra i loro assistiti. I sanitari dovrebbero domandare a tutti gli adolescenti se hanno già avuto esperienze con il tabacco o se ne fanno un uso abituale, sottolineare che la maggior parte degli adolescenti e adulti non fuma e spiegare che tutte le forme di tabacco comportano una dipendenza e sono comunque dannose.

BIBLIOGRAFIA

FRIEDEN TR, BLOOMBERG MR: How to prevent 100 million deaths from tobacco. Lancet 369:1758, 2007

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: *Reversal of Risk After Quitting Smoking.* IARC Handbooks of Cancer Prevention, Tobacco Control, Volume 11. Lyon, France, IARC, 2006

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES: *The Health Consequences of Tobacco Use: A Report of the Surgeon General.* National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004

——: *Treating Tobacco Use and Dependence.* Clinical Practice Guideline, Public Health Service, DHHS, 2000

391 Malattie causate da morsi di rettili e da animali marini

Paul S. Auerbach, Robert L. Norris

Questo capitolo descrive a grandi linee i principi generali che guidano la valutazione e il trattamento delle vittime di avvelenamento da parte di rettili e animali marini velenosi. Poiché nei Paesi sviluppati l'incidenza di morsi e punture gravi è relativamente bassa, vi è scarsità di ricerche cliniche rilevanti e la decisione terapeutica è spesso basata su informazioni aneddotiche.

SERPENTI VELENOSI

EPIDEMIOLOGIA

I serpenti velenosi appartengono alle famiglie Viperidae (sottofamiglia Viperinae; vipere del Vecchio Mondo; sottofamiglia Crotalinae; vipere dalle fossette del Nuovo Mondo e Asiatiche), Elapidae (che comprende i cobra, i bungari, i serpenti corallo e tutti i serpenti velenosi australiani), Hydrophiidae (serpenti di mare) Atractaspididae (aspidi delle tane) e Colubridae (una famiglia numerosa nella quale la maggior parte dei membri non sono velenosi e di cui solo poche specie sono pericolosamente tossiche per l'uomo). L'incidenza più alta di morsi si verifica nelle regioni temperate e tropicali dove la popolazione trae sostentamento dall'agricoltura condotta con metodi tradizionali. Una stima globale evidenzia >5 milioni all'anno di morsi provocati da serpenti velenosi, di cui >125 000 fatali.

IDENTIFICAZIONE ANATOMICA DEI SERPENTI

Il tipico apparato velenoso dei serpenti è costituito da ghiandole del veleno bilaterali localizzate sotto e dietro l'occhio, connesse mediante dotti ai denti mascellari anteriori cavi. Nei viperidi (vipere e vipere dalle fossette) questi denti sono costituiti da lunghe zanne mobili che vengono ritirate verso il palato quando l'animale è a riposo. Negli elapidi e nei serpenti marini i denti sono più piccoli e sono fissi in posizione eretta. Il 20% circa dei morsi di vipere dalle fossette e persino una percentuale più alta di morsi inflitti da alcune altre famiglie di serpenti (per es., >75% dei serpenti marini) avvengono senza introduzione di veleno (morsi "asciutti"). Probabilmente circa il 50% degli avvelenamenti provocati da morsi di serpenti velenosi rappresenta un avvelenamento di una certa entità.

La distinzione tra specie di serpenti velenosi e non velenosi può essere difficile. I viperidi sono caratterizzati da teste piuttosto triangolari (una caratteristica condivisa da molti serpenti innocui), pupille ellittiche (presenti anche in alcuni serpenti non velenosi, quali boa e pitoni), denti mascellari allargati e, nelle vipere dalle fossette, dalla presenza di un paio di fossette termosensibili (organi foveali) disposte su ogni lato della testa. I serpenti a sonagli del Nuovo Mondo generalmente possiedono una serie di squame cornee collegate tra loro sulla sommità della coda (sonaglio); il sonaglio è utilizzato per spaventare eventuali nemici che possano costituire una minaccia. La distribuzione del colore notoriamente non è di alcun ausilio nell'identificazione della maggior parte dei serpenti velenosi. Molti serpenti innocui hanno colori simili a quelli di serpenti velenosi presenti nella stessa regione.

VELENI E MANIFESTAZIONI CLINICHE

I veleni dei serpenti sono un miscuglio complesso di enzimi, polipeptidi a basso peso molecolare, glicoproteine e ioni metallici. Tra i componenti dannosi vi sono le emorragine che favoriscono la permeabilità vascolare, causando sia perdite locali che sistemiche. Gli enzimi proteolitici causano necrosi tissutale locale, agiscono in vari punti della cascata della coagulazione del sangue e danneggiano il funzionamento degli organi. Fattori che deprimono il miocardio riducono la gittata cardiaca e le neurotossine agiscono a livello pre- o postsinaptico, inibendo gli impulsi nervosi periferici. La maggior parte dei veleni dei serpenti ha effetti multisistemici nelle loro vittime.

L'avvelenamento provocato dalla maggior parte dei viperidi e da alcuni elapidi dotati di veleni necrotizzanti, generalmente, provoca gonfiore locale che tende ad aumentare, dolore, ecchimosi (Fig. 391-1) e (in un periodo variabile da ore a giorni) la comparsa di bolle emorragiche e di vesciche piene di siero. Nei morsi gravi, la perdita di tessuto può essere di una certa rilevanza (Fig. 391-2). Segni sistemici possono comprendere alterazioni del gusto, addormentamento della bocca, fascicolazioni muscolari, tachicardia o bradicardia, ipotensione, edema polmonare, emorragia (in pratica in qualsiasi posizione anatomica) e disfunzione renale. L'avvelenamento da parte di elapidi neurotossiche come il bungaro (spp. *Bungarus*), molti elapidi australiani [per es., vipere della morte (spp. *Atractaspis*) e serpenti tigre (spp. *Notechis*)], da parte di alcuni cobra (spp. *Naja*), da parte di alcuni viperidi [per es., il serpente a sonagli del Sud America (*Crotalus durissus*) e alcune vipere indiane del Russell (*Daboia russelii*)] provoca disfunzioni neurologiche. I primi sintomi possono essere debolezza dei nervi cranici (per es., si manifesta attraverso ptosi) e alterazione dello stato mentale. L'avvelenamento grave può portare a paralisi che coinvolge anche la muscolatura dell'apparato respiratorio e che può portare alla morte causata da insufficienza respiratoria e aspirazione. Dopo il morso provocato da elapidi, l'insorgenza dell'avvelenamento avviene in un tempo variabile da minuti a ore, a seconda della specie coinvolta, della localizzazione anatomica del morso e dalla quantità di veleno iniettata. Generalmente, l'avvelenamento da parte di serpenti marini provoca dolore locale (di entità variabile), mialgia, rabdomiolisi e neurotossicità; queste manifestazioni occasionalmente vengono ritardate di qualche ora.

T MORSI DI SERPENTI VELENOSI

Gestione dell'intervento L'aspetto più importante nelle misure di primo soccorso da adottare nel trattamento dei morsi di serpenti velenosi consiste nell'affidare il più presto possibile la vittima a un servizio di assistenza medica equipaggiata a fornire le cure mediche necessarie (alle vie aeree, alla respirazione e

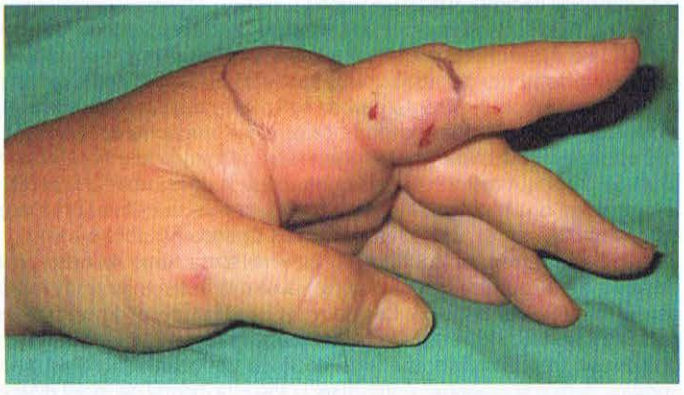


FIGURA 391-1 **Avvelenamento da serpente a sonagli del Pacifico del Nord (*Crotalus oreganus oreganus*). *A sinistra:*** avvelenamento moderatamente grave. Notare l'edema e l'ecchimosi precoce che si manifesta 2 ore dopo il morso del dito. ***A destra:*** grave avvelenamento. Notare l'estesa ecchimosi 5 giorni dopo un morso alla caviglia.

FIGURA 391-2 Stadi iniziali di necrosi grave a tutto spessore 5 giorni dopo il **morso di una vipera di Russell (*Daboia russelii*)** nell'India sud-occidentale.

alla circolazione sanguigna) e a somministrare un antidoto. La maggior parte delle vecchie raccomandazioni riguardanti le prime cure non è di grande aiuto e alcune possono addirittura peggiorare la prognosi. È ragionevole steccare l'estremità che è stata morsa al fine di diminuire il sanguinamento e il disagio e, se possibile, portare l'arto circa a livello del cuore. Nei Paesi in via di sviluppo, le popolazioni indigene dovrebbero essere spronate a cercare rapidamente i servizi di assistenza medica dotati di antidoti piuttosto che consultare i guaritori tradizionali.

Nonostante per molti anni la suzione meccanica sia stata raccomandata come intervento da effettuare nel caso di morso di serpente, attualmente sono emerse evidenze che indicano che tale operazione non è utile e può addirittura essere deleteria in termini di danno tissutale locale.

L'uso delle tecniche e dei dispositivi utilizzati per secoli con l'intento di limitare la diffusione del veleno rimane controverso. I bendaggi linfo-occlusivi o i lacci emostatici possono limitare la diffusione solo al costo di un maggiore danno tissutale locale, soprattutto con i veleni necrotici. I lacci emostatici non dovrebbero essere assolutamente usati, poiché determinano una maggiore probabilità di amputazione o di perdita della funzionalità. I veleni degli elapidi, che sono principalmente neurotossici e che non hanno effetti a livello locale, possono essere mantenuti nella sede del morso mediante immobilizzazione compressiva: l'arto intero viene immediatamente fasciato da un bendaggio (per es., crespo o elastico) e poi steccato. La pressione del bendaggio per essere efficace deve raggiungere il valore di circa 40-70 mmHg. Inoltre, la vittima deve evitare di spostarsi attivamente. Diversamente, l'azione di pompaggio esercitata dai muscoli favorisce la dispersione del veleno persino in morsi localizzati negli arti superiori. In breve, l'immobilizzazione compressiva dovrebbe essere usata solo nei casi in cui il serpente che ha provocato il morso sia facilmente identificabile e possieda un veleno principalmente neurotossico, il soccorritore sia pratico nell'applicare il bendaggio a pressione e la vittima possa essere trasportata in ospedale – una rara combinazione di condizioni. Oltre ai i lacci emostatici, altre misure vietate sono le incisioni o il raffreddamento nel punto del morso; non vanno somministrate bevande alcoliche e non va applicato lo shock elettrico. Le misure di pronto soccorso migliori da mettere in atto, come sostiene il Dr. Ian Simpson appartenente al Snakebite Treatment Group, dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, è "agire BENE": rassicurare la vittima, immobilizzare l'arto, portarla all'ospedale e informare il medico dei sintomi e dei segni rivelatori (in inglese, "Do it RIGHT": *r*eassure the victim, *i*mmobilize the extremity, *g*et to the *h*ospital, and inform the physician of *t*elltale symptoms and signs).

Trattamento ospedaliero In ospedale, la vittima dovrebbe essere strettamente monitorata (parametri vitali, ritmo cardiaco, saturazione dell'ossigeno e produzione di urina); nel frattempo, viene rapidamente effettuata l'anamnesi ed eseguito un rapido, ma accurato esame obiettivo. Le vittime di avvelenamenti neurotossici dovrebbero essere tenute sotto stretta sorveglianza al fine di evidenziare difficoltà nella respirazione o insufficienza respiratoria, fattori che dovrebbero indurre a proteggere completamente le vie aeree, mediante intubazione endotracheale. Con l'intento di determinare in modo obiettivo la progressione dell'avvelenamento si dovrebbe segnare il livello di gonfiore nell'estremità morsa e misurare la circonferenza in più punti ogni 15 minuti, finché il gonfiore non si sia stabilizzato. Bisognerebbe posizionare un ampio accesso endovenoso nell'arto non colpito. L'ipotensione che si instaura precocemente è dovuta al ristagno di sangue nel letto vascolare polmonare e splancnico. La successiva emolisi e la perdita di volume ematico nei tessuti molli possono svolgere un ruolo importante. Al fine di evitare uno shock clinico, si dovrebbe iniziare la reidratazione con soluzione fisiologica isotonica. Se la risposta della pressione arteriosa risulta inadeguata dopo la somministrazione di soluzione cristalloide (20-40 ml/kg), è prudente somministrare albumina al 5% (10-20 ml/kg). Se la perfusione tissutale non riesce a ripristinare la volemia e non risponde all'infusione dell'antidoto (vedi oltre), devono essere somministrati farmaci vasopressori (per es., dopamina). In tali casi, potrebbe risultare utile un monitoraggio emodinamico invasivo (pressione venosa centrale e/o pressione arteriosa polmonare), anche se posizionare un accesso venoso è rischioso nel caso in cui si sia sviluppata una coagulopatia.

Quanto prima deve essere eseguito un prelievo di sangue per la determinazione del gruppo sanguigno, della compatibilità e per le analisi di laboratorio. Analisi di livello elevato comprendono un esame emocromocitometrico completo (per valutare il grado di emorragia o di emolisi e gli effetti sulla conta piastrinica), esami per determinare la funzionalità renale ed epatica, i test di coagulazione (per identificare i segni di un'eventuale coagulopatia da consumo) e l'esame delle urine per accertare la presenza di ematuria o mioglobinuria. Nei Paesi in via di sviluppo, per diagnosticare in modo affidabile la coagulopatia può essere utilizzato il test della coagulazione del sangue intero da 20 minuti (*whole-blood clotting test*, WBTC). Pochi millilitri di sangue fresco vengono posti in un contenitore di vetro nuovo (per es., una provetta) e lasciati per 20 minuti. La provetta viene poi inclinata una volta a 45° per determinare se si è formato un coagulo. In caso negativo, viene diagnosticata una coagulopatia. Nei casi di avvelenamento grave o in cui si hanno comorbilità di una certa rilevanza, possono essere utili l'emogasanalisi del sangue arterioso, l'elettrocardiogramma e una radiografia del torace. Tuttavia, ogni iniezione in sede arteriosa in caso di coagulopatia richiede grande cautela e deve essere effettuata in un sito anatomico accessibile alla compressione diretta mediante tampone. Dopo la terapia con antidoto (vedi oltre) i valori delle analisi di laboratorio dovrebbero essere ricontrollati ogni 6 ore finché non venga raggiunta una stabilità clinica.

La terapia cardine per il trattamento dei morsi di serpenti velenosi è la somministrazione di un antidoto specifico. I componenti presenti nel veleno si legano rapidamente ad anticorpi eterologhi prodotti in animali immunizzati con il veleno in questione (o con un veleno molto simile). Gli antidoti possono essere monospecifici (per una particolare specie di serpente) o polispecifici (che coprono molte specie di serpenti importanti dal punto di vista medico presenti in quella regione); raramente questi ultimi, però, sono in grado di offrire una protezione crociata nei confronti di specie di serpenti diverse da quelle utilizzate per la produzione degli antidoti stessi, a meno che sia noto che queste specie abbiano un veleno simile. Negli Stati Uniti, è possibile ricevere assistenza nella ricerca degli antidoti 24 ore al giorno da parte dei centri regionali antiveleno.

Ogni tipo di manifestazione della tossicità sistemica (sintomi o segni sistemici; anomalie nei risultati di laboratorio) e (possibilmente) la presenza di sintomatologia locale progressiva (per es., gonfiore dei tessuti molli che circondano un'articolazione o che coinvolge più di metà dell'arto colpito in assenza di lacci emostatici) rappresentano indicazioni alla somministrazione dell'antidoto in vittime di morsi di viperidi. È necessario valutare attentamente il significato del gonfiore isolato dei tessuti molli, in quanto, in molti Paesi, la saliva di serpenti relativamente innocui può provocare un leggero edema nella zona del morso. In alcuni tipi di morsi, gli antidoti non sono di aiuto e sono inutili.

Nei Paesi in via di sviluppo (per es., grandi parti dell'Asia e dell'Africa) i morsi di elapidi sono generalmente trattati come i morsi di viperidi. Sintomi sistemici, quali ptosi, altre manifestazioni di danno ai nervi cranici o di compromissione del sistema respiratorio costituiscono elementi favorevoli alla somministrazione dell'antidoto. La decisione riguardante la somministrazione dell'antidoto alle vittime che presentano segni o sintomi locali isolati si basa sui criteri elencati prima nella parte dedicata ai morsi di viperidi.

Negli Stati Uniti, la produzione dell'unico antidoto per il serpente corallo attualmente è stata sospesa e le scorte a breve termineranno scadranno. Finché non verrà prodotto o importato un sostituto adatto, i medici che si occupano delle vittime di morsi di *Micrurus* devono rivolgersi a buoni reparti di emergenza soprattutto per la gestione delle vie aeree e per il supporto respiratorio.

È possibile consultare le istruzioni allegate per gli antidoti specifici riguardante le specie coperte, il metodo di somministrazione, la dose iniziale e la necessità (eventuale) di un'altra dose. Le informazioni contenute nelle istruzioni allegate tuttavia non sempre sono accurate e affidabili. Quando possibile, è meglio che i medici curanti chiedano indicazioni a esperti nel trattamento dei morsi provocati da serpenti, per quanto riguarda l'antidoto e la dose da somministrare. In genere, la somministrazione dell'antidoto per morsi di viperidi dovrebbe essere protratta secondo le necessità finché la vittima non mostri un significativo miglioramento (per es., stabilizzazione dei parametri vitali, diminuzione del dolore, ripristino della coagulazione). Contrastare la tossicità indotta da morsi di viperidi può essere difficile. Una volta che la neurotossicità si è manifestata e che si è resa necessaria l'intubazione endotracheale, è improbabile che altre dosi di an-

tidoto siano di aiuto. In questi casi, la vittima deve essere mantenuta in ventilazione meccanica finché non si manifesta un recupero, per il quale ci possono volere giorni o settimane.

L'antidoto più nuovo disponibile negli Stati Uniti (CroFab; Fougera, Melville, NY) è un antidoto contente un frammento Fab di origine ovina che copre gli effetti sistemici provocati dal veleno di tutte le specie di vipere dalle fossette presenti nel Nord America e presenta pochi rischi di reazioni allergiche. Nella **tabella 391-1** sono messi a confronto i due antidoti recentemente disponibili negli Stati Uniti per il trattamento di morsi di vipere dalle fossette. La produzione dell'Antivenin Polyvalent (Crotalidae) è stata recentemente terminata così che negli Stati Uniti il CroFab è al giorno d'oggi il farmaco di prima scelta per il trattamento dell'avvelenamento da vipere dalle fossette indigene. L'uso di prodotti a base di siero eterologo comporta il rischio di reazioni anafilattoidi e di reazioni da ipersensibilità ritardata (malattia da siero). Il test cutaneo effettuato per evidenziare potenziali allergie non è sensibile e specifico e dovrebbe quindi essere evitato. Nel mondo, la qualità e disponibilità degli antidoti è altamente variabile. In molti Paesi in via di sviluppo, le risorse di antidoti sono scarse e ciò contribuisce all'alta frequenza di morbilità e di mortalità in queste regioni. La frequenza di reazioni anafilattoidi acute per alcuni di questi prodotti supera il 50%. Se il rischio di reazioni allergiche è elevato, è necessario prendere in considerazione il pretrattamento con dosi di carico appropriate di antistaminici per via endovenosa (per es., difenidramina, 1 mg/kg fino a un massimo di 100 mg; e cimetidina, 5-10 mg/kg fino a un massimo di 300 mg). In alcune regioni, per ridurre il rischio di reazioni viene data una dose di adrenalina per via sottocutanea o intramuscolare a scopo profilattico. Ulteriori ricerche sono necessarie per determinare se una qualunque misura di pretrattamento sia realmente di beneficio. Una modesta espansione del volume intravascolare nel paziente mediante l'uso di cristalloidi può attenuare una reazione avversa acuta.

Il pretrattamento non è raccomandato dall'industria che produce il CroFab. Tuttavia, l'adrenalina dovrebbe essere disponibile immediatamente e la dose di antidoto da somministrare dovrebbe essere diluita in un volume appropriato di cristalloide in accordo con le istruzioni allegate. L'antidoto dovrebbe essere somministrato solo per via endovenosa e l'infusione dovrebbe iniziare lentamente; il medico dovrebbe essere accanto al letto del paziente nel periodo iniziale per intervenire immediatamente ai primi segni di qualsiasi reazione acuta. In assenza di reazioni, la velocità di infusione dovrebbe aumentare progressivamente fino a quando venga somministrata la dose iniziale completa (per un periodo totale di circa 1 ora). Nel caso in cui le condizioni cliniche del paziente stentino a stabilizzarsi o peggiorino, può essere necessario somministrare un'altra dose di antidoto. Dopo la stabilizzazione, comunque spesso sono raccomandate ulteriori dosi di CroFab, in quanto i frammenti Fab a basso peso molecolare vengono rapidamente degradati in circolo. Gli antidoti a base di IgG complete, più grandi o di F (ab) $_2$ hanno emivite più lunghe che eliminano la necessità di una ulteriore somministrazione dopo la stabilizzazione iniziale, a meno che non ricompaiano i sintomi definitivi di avvelenamento.

Se il paziente sviluppa una reazione acuta all'antidoto, l'infusione dovrebbe essere temporaneamente sospesa e la reazione trattata immediatamente con adrenalina per via intramuscolare e antistaminici e steroidi per via endovenosa (Cap. 311). Se la gravità dell'avvelenamento richiede dell'altro antidoto, la dose dovrebbe essere successivamente diluita in soluzione fisiologica isotonica e somministrata al più presto possibile. Raramente, nei casi resistenti, può essere necessaria nello stesso tempo un'infusione endovenosa di adrenalina per contenere le reazioni allergiche mentre viene somministrato dell'altro antidoto. Durante questo di terapia il paziente dovrebbe essere monitorato sotto stretta sorveglianza, preferibilmente in un reparto di emergenza.

Raramente sono necessari gli emoderivati nel trattamento di pazienti avvelenati. I veleni di molte specie di serpenti possono provocare una diminuzione della conta piastrinica e dell'ematocrito e la deplezione dei fattori della coagulazione. Tuttavia, questi parametri generalmente ritornano normali entro alcune ore dalla somministrazione dell'antidoto appropriato. Se si ritiene che gli emoderivati siano di aiuto (per es., per conte piastriniche pericolosamente basse in pazienti emorragici) essi dovrebbero essere dati solo dopo una somministrazione adeguata di antidoto, per evitare di aggiungere dell'altro combustibile alla coagulopatia da consumo in corso.

TABELLA 391-1 CONFRONTO TRA ANTIDOTI RECENTEMENTE DISPONIBILI PER IL TRATTAMENTO DEI MORSI PROVOCATI DALLA VIPERA DALLE FOSSETTE NEGLI STATI UNITI

	Antivenin (Crotalidae) Polyvalent[a]	CroFab[b]
Disponibile dal	1954	2000
Origine	Equina	Ovina
Vipere usate nella produzione	*Crotalus adamanteus* *C. atrox* *C. durissus terrificus* *Bothrops atrox*	*C. adamanteus* *C. atrox* *C. scutulatus* *Agkistrodon piscivorus*
Serpenti contro cui l'antiveleno è efficace	Tutte le vipere con fossette dell'America Settentrionale, Centrale e Meridionale e alcune vipere asiatiche	Tutte le vipere con fossetta del Nord America (e possibilmente alcune vipere latino-americane)
Contenuto	IgG, albumina equina	Frammenti Fab
Prova cutanea raccomandata dal produttore	Sì	No
Pretrattamento con antistaminici raccomandato	Sì	No
Dosaggio (solo per morsi di vipere dalle fossette del Nord America)[c]		
Morso asciutto	Nessuno	Nessuno
Leggero	0 o 5 fiale	4 fiale
Moderato	10 fiale	4-6 fiale
Grave	15-20 fiale	6 fiale
Ripetizione della dose	Secondo necessità	Ripetere la dose iniziale se il paziente non si stabilizza. Dopo la stabilizzazione, somministrare 2 fiale ogni 6 ore per altre 3 dosi. (In alternativa, somministrare un'altra dose al bisogno sotto stretto monitoraggio per la possibilità che si ripresentino anomalie)
Volume di diluente	1000 ml[d]	250 ml
Somministrazione in	2 ore	1 ora
Incidenza di reazioni anafilattiche o anafilattoidi	23-56%[e]	14%[f]
Incidenza di malattia da siero ritardata	18-86%[g]	3%

[a] Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, PA.
[b] Fougera, Melville, NY.
[c] Gradi di avvelenamento: leggero, sintomi locali progressivi (no sintomi sistemici e anomalie negli esami di laboratorio); moderato, sintomi locali più o sintomi sistemici moderati o moderate anomalie negli esami di laboratorio; grave, sintomi locali più o sintomi sistemici gravi o gravi anomalie negli esami di laboratorio.
[d] Ridurre nei bambini e nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia.
[e] Alcune reazioni sono state gravi, alcune fatali.
[f] Finora, tutte le reazioni sono state moderatamente leggere.
[g] L'incidenza è elevata quando le dosi sono alte.

La rabdomiolisi e l'emolisi dovrebbero essere trattate secondo metodi convenzionali. Le vittime che sviluppano nefropatia dovrebbero essere valutate da nefrologi e, se necessario, sottoposte a dialisi (peritoneale o emodialisi). Questo tipo di danno renale, generalmente causato da necrosi tubulare acuta, è frequentemente reversibile. Tuttavia, se si verifica necrosi bilaterale corticale, la prognosi per il recupero renale è più sinistra e può essere necessaria la dialisi a lungo termine con eventuale trapianto renale.

Gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (per es., edrofonio e neostigmina) possono migliorare lo stato neurologico in pazienti colpiti da serpenti dotati di veleno con tossine attive a livello postsinaptico. Come evidenziato nella **tabella 391-2**, le vittime con evidenze oggettive di disfunzioni neurologiche dopo il morso di

TABELLA 391-2 USO DI INIBITORI DELL'ACETILCOLINESTERASI NEGLI AVVELENAMENTI DA SERPENTI CON VELENO NEUROTOSSICO

1. I pazienti con evidenza chiara, oggettiva di neurotossicità dopo il morso di un serpente (per es., ptosi o incapacità di mantenere lo sguardo verso l'alto) dovrebbero ricevere un trattamento con edrofonio (se disponibile) o neostigmina.
   a. Pretrattare con atropina: 0,6 mg endovena (bambini, 0. 02 mg/kg; minimo di 0,1 mg)
   b. Proseguire con:
      Edrofonio: 10 mg endovena (bambini, 0,25 mg/kg)
      oppure
      Neostigmina: 1,5-2,0 mg intramuscolo (bambini, 0,025-0,08 mg/kg)
2. Se il miglioramento oggettivo è evidente dopo 5 minuti, continuare con neostigmina alla dose di 0,5 mg (bambini, 0,01 mg/kg) ogni 30 minuti al bisogno, con somministrazione continua di atropina mediante infusione continua di 0,6 mg per 8 ore (bambini, 0,02 mg/kg per 8 ore).
3. Essere vigili riguardo al rischio di aspirazione e mettere in sicurezza le vie aeree con intubazione endotracheale, se necessario.

serpente dovrebbero ricevere un trattamento con inibitori dell'acetilcolinesterasi. Nel caso di risposta positiva, possono essere somministrate al bisogno ulteriori dosi di neostigmina ad azione prolungata. Se vengono utilizzate più dosi di neostigmina al fine di evitare l'intubazione endotracheale, per prevenire l'aspirazione, è richiesta una sorveglianza speciale.

Il trattamento della ferita da morso dovrebbe consistere nell'applicazione di una benda asciutta sterile e nello steccaggio dell'arto, ponendo dell'imbottitura tra le dita. Una volta iniziata la somministrazione di un determinato antidoto, gli arti dovrebbero essere sollevati circa fino a livello del cuore, per diminuire la formazione dell'edema. La profilassi antitetanica dovrebbe essere effettuata come di consueto. L'uso profilattico di antibiotici non è in genere vantaggioso nel caso di morsi provocati da serpenti dell'America del Nord, in quanto l'incidenza di infezioni secondarie è bassa. La somministrazione di un antibiotico dovrebbe essere comunque presa in considerazione se negli interventi di primo soccorso sono state praticate incisione e suzione tramite la bocca. In alcune regioni del mondo, le infezioni batteriche secondarie sono invece più comuni e le conseguenze sono gravissime. In queste regioni, la terapia antibiotica profilattica (per es., cefalosporina) viene comunemente utilizzata.

La maggior parte degli avvelenamenti da serpenti comporta la deposizione di veleno in un'area sottocutanea. Occasionalmente, però, il veleno può essere iniettato più in profondità nel compartimento muscolare. Se si ha un aumento della tumefazione nell'estremità morsa, la presenza di edema muscolare sottofasciale potrebbe impedire la perfusione del tessuto (sindrome muscolo-compartimentale). In tal caso si dovrebbero rilevare le pressioni intracompartimentali (ICP) con una tecnica minimamente invasiva – per esempio, con un catetere o con un monitor ICP (Stryker Instruments, Kalamazoo, MI). Se qualcuna di esse risultasse elevata (>30-40 mmHg), l'estremità colpita dovrebbe essere sollevata, e iniettato nel frattempo dell'altro antidoto. Allo scopo di ridurre l'edema vascolare è possibile somministrare una singola dose endovenosa di mannitolo (1 g/kg) se la condizione emodinamica del paziente è stabile. Se trascorsa 1 ora dall'inizio di questa terapia, la ICP rimane elevata, si dovrebbe effettuare un rapido consulto con un chirurgo al fine di procedere a una fasciotomia. Nonostante le evidenze ottenute da studi effettuati negli animali da esperimento suggeriscano che la fasciotomia può addirittura aggravare la necrosi muscolare, la decompressione compartimentale è ancora necessaria al fine di preservare la funzionalità del nervo. Fortunatamente l'incidenza di sindromi compartimentali è assai bassa dopo i morsi di serpente.

Nei giorni successivi al morso di serpente la cura della ferita può richiedere il *debridement* asettico del tessuto manifestamente necrotico una volta che la coagulazione si è normalizzata. Le vescicole intatte piene di siero o le bolle emorragiche dovrebbero essere lasciate intatte. Nel caso di rottura, dovrebbero essere rimosse chirurgicamente mediante tecniche sterili.

La terapia fisica dovrebbe iniziare quando il dolore lo permette, al fine di riportare la vittima allo stato funzionale. L'incidenza di perdita di funzionalità a lungo termine (per es., riduzione dell'intervallo di movimento, alterazione della funzionalità sensoria) non è nota, ma è probabilmente abbastanza elevata (>30%), specialmente dopo i morsi provocati da viperidi.

Qualsiasi paziente con segni di avvelenamento da veleno di serpente deve essere tenuto in osservazione in ospedale per almeno 24 ore. Nell'America del Nord, una vittima di morso "asciutto" da viperidi deve essere tenuta sotto osservazione per almeno 8 ore prima di essere dimessa, in quanto occasionalmente si sviluppa una significativa tossicità con un ritardo di molte ore. L'insorgenza di sintomi sistemici è generalmente ritardata di un certo numero di ore dopo i morsi di molti elapidi (tra cui i serpenti corallo), di alcuni viperidi che non appartengono all'America del Nord [per es., la vipera cornuta dalle fossette (*Hypnale hypnale*)] e di serpenti marini. I pazienti morsi da questi rettili dovrebbero rimanere in ospedale per almeno 24 ore in osservazione. I pazienti instabili dovrebbero essere costantemente monitorati.

Al momento della dimissione, le vittime di morsi di serpenti velenosi dovrebbero essere informate della possibilità di segni e sintomi di infezione della ferita e della malattia da siero così come di altre potenziali conseguenze a lungo termine, quali deficit ipofisario nel caso di morsi provocati dalla vipera Russell (*D. russelii*). Se la vittima ha presentato precocemente evidenze di coagulopatia, questa anomalia può ripresentarsi durante le prime 2-3 settimane dopo il morso. Tali vittime dovrebbero essere avvisate di evitare in questo periodo la chirurgia elettiva o attività che possano comportare un rischio elevato di trauma. Il trattamento analgesico ambulatoriale e la terapia fisica dovrebbero continuare.

Nel caso di malattia da siero (febbre, brividi, orticaria, mialgia, artralgie e possibilmente disfunzione renale e neurologica che si sviluppa 1-2 settimane dopo l'avvelenamento) la vittima dovrebbe essere trattata con glucocorticoidi per via sistemica (per es., prednisone orale, 1-2 mg/kg al giorno) fino a quando tutti i sintomi si sono risolti, momento in cui la dose viene diminuita per 1-2 settimane. Gli antistaminici orali (per es., difenidramina a dosi standard) forniscono un ulteriore sollievo dei sintomi.

MORBILITÀ E MORTALITÀ

Le percentuali di mortalità globale da morsi di serpenti velenosi sono basse nelle aree del mondo con rapida disponibilità di assistenza medica e di antidoti appropriati. Negli Stati Uniti, per esempio, la percentuale di mortalità è <1% tra le vittime che ricevono l'antidoto. I serpenti a sonagli orientali e occidentali dal dorso diamantino (*Crotalus adamanteus* e *C. atrox*, rispettivamente) sono responsabili delle poche morti attribuibili a morsi di serpente negli Stati Uniti. Serpenti responsabili di un gran numero di decessi in altre regioni del mondo sono i cobra (spp. *Naja*), le vipere a tappeto e rostrata-squamata (spp. *Echis*), le vipere di Russell (*D. russelii*), le grandi vipere africane (spp. *Bitis*), le vipere cornute dalle fossette (spp. *Bothrops*) e i serpenti tropicali (*C. durissus*).

L'incidenza di morbilità – definita come perdita funzionale permanente dell'arto colpito – è difficile da stimare, ma probabilmente è considerevole. Tale perdita può essere dovuta a un danno muscolare, nervoso o vascolare o a una contrattura cicatriziale. Negli Stati Uniti la perdita funzionale dell'arto dovuta a morso di serpente tende a essere molto più comune e grave dopo i morsi di serpenti a sonagli piuttosto che dopo i morsi di serpente dalla testa di rame (*Agkistrodon contortrix*) o dei serpenti acquatici mocassino (*A. piscivorus*).

AVVELENAMENTI DA ANIMALI MARINI

La gestione dell'avvelenamento da animali marini è simile a quella attuata in caso di morso di serpente velenoso, in cui gran parte del trattamento ha una funzione di supporto. Alcuni antidoti marini specifici possono essere usati in casi appropriati.

INVERTEBRATI

Gli *idroidi*, i *coralli rossi*, le *meduse*, la *caravella portoghese* e gli *anemoni di mare* possiedono cellule specializzate pungenti chiamate *cnidociti* che contengono organuli citoplasmatici urticanti chiamati *cnidae* (che contengono le nematocisti). I veleni di questi organismi sono miscele di proteine, carboidrati e altri componenti. Le vittime generalmente riportano un immediato pizzicore o bruciore, prurito, parestesia e una dolore di tipo pulsante che si irradia. La pelle diventa rossa, gialla, edematosa e/o compaiono delle vesciche. Sono stati descritti numerosi sintomi neurologici, cardiovascolari, respiratori, reumatologici, gastrointestinali, renali e oculari. A volte compare anafilassi. In fase di stabilizzazione, la cute deve essere immediatamente decontaminata con un forte getto di aceto (acido acetico al 5%) che è l'agente multiuso più efficace nell'inattivare le nematocisti. La frizionatura con alcol (alcol isopropilico 40-70%), bicarbonato di soda (sodio bicarbonato), papaina (polvere insapore utilizzata per intenerire la carne), succo di limone fresco o di lime, ammoniaca di uso domestico, olio di oliva o zucchero può essere efficace, a seconda della specie di animale urticante. Contro il veleno delle cubomeduse (vespe di mare) (*Chironex fleckeri*) dovrebbe essere usato l'aceto. Profumi, lozioni dopo barba e alcol ad alta gradazione sono meno efficaci, in quanto possono risultare anche dannosi; non dovrebbero essere utilizzati la formalina, l'etere, la benzina e altri solventi organici. La rasatura della cute aiuta a rimuovere le nematocisti rimanenti. Il risciacquo con acqua dolce e lo strofinamento favoriscono ulteriori punture da parte delle nematocisti aderenti e devono essere evitati. È stato dimostrato che l'applicazione di ghiaccio (chimico) commerciale o di ghiaccio vero sopra una membrana asciutta e sottile di stoffa o di plastica è efficace nell'alleviare le punture di intensità lieve o moderata di *Physalia utriculus* (medusa bottiglia blu, *bluebottle*). Dati recenti suggeriscono che l'applicazione locale di calore (fino a 45 °C) può essere efficace come o più dell'applicazione del freddo. Dopo la decontaminazione può essere d'aiuto l'applicazione di unguenti anestetici (lidocaina, benzocaina), creme antistaminiche (difenidramina) o lozioni steroidee (idrocortisone). Il dolore persistente che consegue alla decontaminazione può essere trattato con morfina, meperidina, fentanil o con altri analgesici narcotici. Gli spasmi muscolari possono rispondere al gluconato di calcio al 10% (5-10 ml) o al diazepam (2-5 mg, assunti al bisogno) somministrati per via endovenosa. È stato reso disponibile da parte dei Commonwealth Serum Laboratories un antidoto per le punture delle cubomeduse velenose che si trovano nelle acque australiane e indo-pacifiche (vedi oltre la sezione che tratta delle scorte di antidoti). Al momento in cui questo testo è stato scritto, questo antidoto non è ancora stato utilizzato per trattare l'avvelenamento delle cubomeduse (in particolare del genere *Chiropsalmus*) rinvenute nelle acque della Florida. La tecnica dell'immobilizzazione compressiva non è più raccomandata per il contenimento del veleno nel trattamento delle punture provocate da meduse. La pomata Safe-Sea, a base di una sostanza immune al veleno della medusa, che viene applicata sulla pelle prima di entrare in acqua e inattiva il meccanismo di ricognizione e di fuoriuscita del veleno dalle nematocisti, è stata testata con successo contro numerose punture provocate da animali marini e può prevenire o diminuire gli effetti dovuti alle punture da parte di celenterati (*www.nidaria.com*).

Il contatto con una *spugna marina* può provocare dermatite. Dopo che si è verificato il contatto, la pelle dovrebbe essere asciugata delicatamente e

dovrebbe essere usato un nastro adesivo per rimuovere le spine conficcate. L'aceto dovrebbe essere applicato immediatamente e poi per 10-30 minuti, 3-4 volte al giorno. Se l'aceto non è disponibile, si può ricorrere al frizionamento con alcol. Dopo la rimozione delle spine e la decontaminazione della pelle, una crema steroidea o antistaminica può essere applicata sulla cute. Una vescicolazione intensa deve essere trattata con glucocorticoidi per via sistemica per due settimane.

I vermi della classe degli *Anellidi* ("vermi a setola") possiedono file di spine soffici simili a quelle del cactus, capaci di infliggere punture dolorose. Il contatto causa sintomi simili a quelli dell'avvelenamento da nematocisti. Senza trattamento il dolore generalmente diminuisce nell'arco di alcune ore, ma l'infiammazione può persistere per più di una settimana. I pazienti devono resistere all'impulso di grattarsi, dal momento che con il grattamento si possono rompere le spine, altrimenti recuperabili. I peli visibili dovrebbero essere rimossi con pinze e nastro adesivo o una maschera facciale per peeling; alternativamente, può essere utilizzato uno strato sottile di adesivo di gomma per intrappolare le spine. L'uso di aceto, alcol frizionato o ammoniaca diluita, oppure una breve applicazione di carne cruda tenera (papaina), può comportare un sollievo addizionale. L'infiammazione locale deve essere trattata con glucocorticoidi per via topica o sistemica.

I *ricci di mare* possiedono sia spine calcificate cave, ripiene di veleno, che peduncoli globiferi trimascellari contenenti ghiandole velenose. Il loro veleno contiene molti componenti tossici, inclusi glicosidi steroidei, emolisine, proteasi, serotonina e sostanze colinergiche. Il contatto con ambedue gli apparati del veleno produce punture immediate e intensamente dolorose. La parte affetta dovrebbe essere immersa immediatamente in acqua calda (vedi oltre). Le spine accessibili conficcate nella cute devono essere rimosse, anche se possono rompersi e rimanere pertanto conficcate. Una colorazione residua prodotta dalla superficie delle spine che rimane dopo la loro rimozione può mimare la presenza di spine ritenute, ma è per il resto di nessuna importanza. La radiografia dei tessuti molli o la risonanza magnetica (RM) può confermare la presenza di spine trattenute; questo riscontro può giustificare un consulto per una rimozione chirurgica se le spine sono ritenute in prossimità di strutture vitali (per es., articolazioni, fasci neurovascolari). Le spine ritenute possono causare la formazione di granulomi che sono suscettibili di escissione o possono essere trattati con iniezione intralesionale di triamcinolone esacetonide (5 mg/ml). Dopo la penetrazione di numerose spine del riccio di mare nero (spp. *Diadema*) sono state osservate neuropatie locali o sistemiche. La fisiopatologia di questo fenomeno non è ancora stata determinata.

Avvelenamenti gravi e decessi sono stati causati da morsi provocati dai *polipi australiani ad anelli blu* (*Octopus maculosus* e *O. lunulata*). Sebbene questi animali raramente superino i 20 cm di lunghezza, il loro veleno contiene una potente neurotossina (maculotossina) che inibisce la trasmissione nervosa periferica, bloccando la conduttanza del sodio. Entro parecchi minuti da un avvelenamento grave si sviluppano parestesie orali e facciali che rapidamente progrediscono fino a una paralisi flaccida totale accompagnata da insufficienza dei muscoli respiratori. Immediatamente dopo l'avvelenamento, un'immobilizzazione pressoria eseguita con un bendaggio circolare largo 15 cm deve essere eseguita sopra una benda imbottita con dimensioni approssimative di 7 cm × 7 cm × 2 cm, applicata direttamente sulla puntura. La medicazione deve essere applicata con una pressione pari a quella veno-linfatica mantenendo i polsi arteriosi distali. Una volta che la vittima è stata trasportata al più vicino presidio medico, il bendaggio può essere rimosso. Poiché non esiste un antidoto, il trattamento è di supporto. In caso di respirazione assistita, la vittima può rimanere vigile benché completamente paralizzata. Anche in caso di avvelenamento grave, un significativo recupero si verifica entro 4-10 ore. Le sequele, a meno che non siano correlate all'ipossia, sono infrequenti.

VERTEBRATI

La lesione da *pastinaca comune* (razze) è sia un avvelenamento sia una ferita traumatica. Il veleno, che contiene serotonina, 5′-nucleotidasi e fosfodiesterasi, causa dolore immediato e intenso che può durare oltre 48 ore. La ferita appare spesso ischemica e guarisce male, con gonfiore del tessuto molle adiacente e impedimento prolungato. Gli effetti sistemici comprendono astenia, diaforesi, nausea, vomito, diarrea, aritmie, sincope, ipotensione, crampi muscolari, fascicolazioni, paralisi e (in rari casi) morte.

I pesci *scorpena* comprendono i membri della famiglia Scorpaenidae e, infatti, includono non solo il pesce scorpione ma anche il pesce "leone" e il pesce "pietra". Un veleno complesso con tossicità neuromuscolare è trasmesso attraverso 12 o 13 spine dorsali, 2 pelviche e 3 anali. Le spine pettorali non contengono veleno. La gravità dell'avvelenamento dipende dalle specie di pesce, dal numero delle punture e dalla quantità di veleno liberato. In generale, la puntura del pesce pietra è considerata di maggiore gravità (da grave a minacciosa per la vita); quella del pesce scorpione è di gravità intermedia e quella del pesce leone è la meno grave. Come quella delle razze, la puntura del pesce scorpione è immediatamente e intensamente dolorosa. Le manifestazioni sistemiche delle punture di scorfano sono simili agli avvelenamenti da pastinaca comune, ma possono essere più pronunciate, particolarmente nel caso di puntura di pesce pietra. I rari decessi che seguono l'avvelenamento da questo pesce si verificano generalmente entro 6-8 ore.

Due specie di pesce gatto marini, *Plotosus lineatus* (il pesce gatto orientale) e *Galeichthys felis* (il comune pesce gatto di mare), così come molte specie di pesce gatto di acqua dolce, sono capaci di pungere l'uomo. Il veleno è liberato attraverso una singola spina dorsale e due spine pettorali. Clinicamente, una puntura da pesce gatto è simile a quella di un pesce scorpione, sebbene l'avvelenamento da pesce gatto marino sia generalmente più grave di quello del suo simile d'acqua dolce. Anche il pesce chirurgo (pesce "dottore", "tang"), il ragana, il pesce ratto e gli squali cornuti velenosi sono stati implicati nell'avvelenamento dell'uomo.

T PUNTURE DI VERTEBRATI MARINI

Le punture di tutti i vertebrati marini sono trattate in modo simile. Eccetto che per gli avvelenamenti da pesce pietra e quelli gravi da pesce scorpione (vedi oltre), non sono disponibili antidoti. La parte colpita deve essere immersa immediatamente in acqua calda non bollente (45 °C) per 30-90 minuti o fino a che non si abbia un significativo sollievo dal dolore. Questo provvedimento aiuta anche a inattivare le componenti termolabili dei veleni. Il dolore ricorrente può rispondere a ripetuti trattamenti con acqua calda. La crioterapia è controindicata. Gli oppiacei sono d'ausilio nell'alleviare il dolore, così come l'infiltrazione locale della ferita o il blocco nervoso regionale con lidocaina all'1%, bupivacaina allo 0,5% e bicarbonato di sodio in proporzione 5:5:1. Dopo l'immersione e la somministrazione di anestetici, la ferita deve essere esplorata e liberata dai detriti. Le tecniche di diagnostica per immagini (in particolare la RM) possono essere utili nell'identificazione e nella localizzazione di corpi estranei. Dopo esplorazione ed eliminazione di detriti, la ferita dovrebbe essere abbondantemente irrigata con acqua calda sterile, soluzione salina o povidone-iodio all'1% in soluzione. Il sanguinamento può essere controllato generalmente con una pressione locale decisa per 10-15 minuti. In generale, le ferite dovrebbero essere lasciate aperte per guarire per seconda intenzione o essere trattate con chiusura primaria ritardata. La profilassi antitetanica deve essere effettuata come di consueto. L'antibioticoterapia deve essere presa in considerazione in caso di ferite gravi e negli avvelenamenti di soggetti immunocompromessi. I primi antibiotici da somministrare devono essere attivi sulle specie stafilococciche e streptococciche. Se la vittima è immunocompromessa o si sviluppa un'infezione, la copertura antibiotica deve essere ampliata fino a includere le specie vibrioniche.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Avvelenamento da animali marini

Non è insolito per il medico curare un paziente morso da un animale marino che non è stato identificato al momento dell'avvelenamento. Quindi, è utile conoscere la fauna marina locale e saper riconoscere il tipo di danno.

Una vasta ferita da puntura o una lacerazione dentellata, particolarmente alle gambe (che è oltretutto molto più dolorosa di ciò che ci si potrebbe attendere in base alla dimensione e la configurazione della ferita stessa) è probabilmente dovuta a un avvelenamento da razza. Punture più piccole, come descritto precedentemente, sono da riccio di mare o da stella di mare. I coralli sassosi causano abrasioni ruvide e, in rare occasioni, lacerazioni o ferite da puntura.

Le punture di celenterati (invertebrati marini) spesso causano un tipo di lesione cutanea diagnostica. Un rash diffuso orticarioide sulla cute esposta è spesso indicativo di esposizione a frammenti di idroidi o anemoni larvali. Un tipo di lesione lineare, che ricorda il segno di una frustata, si ha quando un tentacolo di medusa è entrato in contatto con la cute. Nel caso della temuta medusa a scatola (o cubomedusa) (Fig. 391-3), una lesione trasversalmente striata, talvolta color ghiaccio, a cui fa seguito lo sviluppo di una colorazione violacea entro poche ore dalla puntura, segnala necrosi cutanea. L'aspetto smerigliato può aumentare con l'uso di medicamenti a base di sali di alluminio applicati sulla ferita. Un contatto con i coralli rossi causa dolore immediato e un'irritazione cutanea rossa e rilevata nel punto di contatto, simile ma molto più grave di quella che fa seguito all'esposizione al genere idroide intatto. L'eruzione del bagnante, causata da meduse a ditale e anemoni larvali, può produrre un esantema diffuso che consiste in grappoli di ma-

FIGURA 391-3 Lesioni cutanee provocate da puntura di Chironex fleckeri. *(Per gentile concessione del Dr. V. Pranava Murthy.)*

cule eritematose o papule rilevate, accompagnati da intenso prurito (Fig. 391-4). Le spugne tossiche (che provocano lesioni, generalente, quando vengono maneggiate) causano un esantema rosso urente e doloroso sulla cute esposta, che può formare vescicole e in seguito desquamare. Virtualmente tutte le punture da animali marini comprendono le sequele di un'infiammazione, così che l'eritema locale, il gonfiore e l'adenopatia sono del tutto aspecifici.

ANTIDOTI E ALTRE FORME DI ASSISTENZA

Negli Stati Uniti il modo migliore per trovare un antidoto specifico è quello di chiamare il centro regionale di controllo degli avvelenamenti e chiedere assistenza. La Diverse Alert Network, un'organizzazione no-profit che fornisce assistenza medica, può aiutare anche nel trattamento di danni provocati da animali marini. La rete può essere raggiunta attraverso internet, o telefonando al (919) 684-8111, 24 ore al giorno. Un antidoto contro l'avvelenamento da pesce pietra (e quello grave da pesce scorpione), è prodotto in Australia dai Commonwealth Serum Laboratories (CSL; 45 Poplar Road, Parkville, Victoria, Australia 3052; *www.cls.com.au*; telefono: 61-3-389-1911). Presso il CSL è anche disponibile un antidoto polivalente contro il morso di serpenti marini. In caso di irreperibilità, non è più raccomandato l'uso dell'antidoto contro il serpente tigre.

INTOSSICAZIONI DA ANIMALI MARINI

CIGUATERA

L'avvelenamento da ciguatera è l'intossicazione alimentare non batterica più comunemente associata con il consumo di pesce negli Stati Uniti; la maggior parte dei casi si verifica in Florida e nelle Hawaii. L'avvelenamento è dovuto quasi completamente a pesci di scogliera corallina marina tropicali e semitropicali, comuni nell'Oceano Indiano, nel Pacifico del Sud e nel Mar dei Caraibi. Dei casi riportati, il 75% (eccetto che nelle Hawai) interessa i barracuda, gli "snapper", i "jack", o i "grouper". La sindrome da ciguatera è associata con almeno cinque tossine polietere attivatrici del canale del sodio che originano nei dinoflaggelati fotosintetici (come *Gambierdiscus toxicus*) e si accumulano nella catena alimentare. Nella carne e nelle viscere dei pesci con ciguatera sono state rinvenute tre tossine principali: CTX-1, -2 e -3. La maggior parte di esse, anche se non tutte, non risente del congelamento-scongelamento, del calore, del freddo e dell'acidità gastrica. Nessuna di esse modifica l'odore, il colore o il gusto del pesce. I metodi di cucina possono inoltre alterare la concentrazione relativa delle varie tossine.

FIGURA 391-4 Rash eritematoso, papulare tipico dell'eruzione del bagnante provocata da medusa a ditale e da larve di anemoni.

L'inizio dei sintomi si può avere entro 15-30 min dall'ingestione e tipicamente entro 2-6 ore. La gravità dei sintomi aumenta durante le successive 4-6 ore. La maggior parte delle vittime sviluppa i sintomi entro 12 ore dall'ingestione e praticamente tutti ne sono affetti entro 24 ore. Tra gli oltre 150 sintomi riportati sono inclusi dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, brividi, parestesie, prurito, intirizzimento o sensazione di bruciore alla lingua e alla gola, sensazione di ingoiare carbone durante la deglutizione, odontalgia o disestesie dentali, disfagia, disuria, dispnea, debolezza, affaticamento, tremori, fascicolazioni, atetosi, meningismo, afonia, atassia, vertigine, dolore e debolezza alle gambe, offuscamento visivo, cecità transitoria, iporeflessia, convulsioni, congestione nasale e secchezza delle mucose, congiuntivite, rash maculopapulare, vescicolazione della cute, dermografismo, scialorrea, diaforesi, cefalea, artralgie, mialgie, insonnia, bradicardia, ipotensione, insufficienza respiratoria e coma. Il decesso sopravviene raramente.

Diarrea, vomito e dolore addominale si manifestano generalmente da 3 a 6 ore dopo l'ingestione di pesce ciguatossico. I sintomi possono persistere per 48 ore e poi generalmente si risolvono (anche senza trattamento). Un sintomo patognomonico è l'inversione della percezione tattile del caldo e del freddo, che si sviluppa in alcune persone dopo 3-5 giorni e può permanere per mesi. Tachicardia e ipertensione sono sintomi che si osservano, in alcuni casi, dopo una transitoria, ma potenzialmente grave, bradicardia associata a ipotensione. Reazioni più gravi tendono a manifestarsi in soggetti precedentemente colpiti. Persone che abbiano ingerito il pesce pappagallo (scaritossina) possono andare incontro ad avvelenamento da ciguatera nella sua forma classica, così come a una sindrome di "seconda-fase" (dopo 5-10 giorni), caratterizzata da disequilibrio con atassia, dismetria e tremori cinetici o a riposo. Questa condizione può persistere da 2 a 6 settimane.

La diagnosi differenziale dell'avvelenamento da ciguatera include l'avvelenamento paralitico da mollusco, la meningite eosinofila, il botulismo di tipo E, l'avvelenamento da insetticidi organofosforici, l'avvelenamento da tetradotossina e l'iperventilazione psicogena. Al momento la diagnosi di avvelenamento da ciguatera è posta in base ai dati clinici perché non esistono test di routine che individuino la ciguatossina nel sangue umano. La cromatografia liquida ad alta performance (*high-performance liquid chromatography*, HPLC) è disponibile per le ciguatossine e per l'acido okadaico, ma ha un valore clinico limitato perché la maggior parte degli ospedali non ha l'attrezzatura adatta per eseguire il test. Per testare piccole porzioni di pesce sospetto, può essere usato un test ELISA o un test radioimmunologico per la ciguatossina, anche se perfino questi test non sono in grado di rilevare le piccole quantità di tossina (0,01 ppb) necessarie per considerare tossica la carne del pesce.

TRATTAMENTO DELL'INTOSSICAZIONE DA CIGUATERA

La terapia è di supporto e basata sui sintomi. Nausea e vomito possono essere controllati con un antiemetico, come la proclorperazina (2,5-5 mg per via endovenosa). L'ipotensione può richiedere la somministrazione di cristalloidi per via endovenosa e, in rari casi, di farmaci vasopressori. La bradiaritmia, che porta a insufficienza cardiaca, e l'ipotensione generalmente rispondono bene all'atropina (0,5 mg per via endovenosa, fino a un massimo 2 mg). Doccie fredde, o la somministrazione di idrossizina (25 mg per via orale ogni 6-8 ore), possono alleviare il prurito. L'amitriptilina (25 mg per os due volte al giorno), secondo quanto riportato, migliora il prurito e le disestesie. In tre casi non sensibili all'amitriptilina, la tocainide si è rivelata efficace. È stata utilizzata la nifedipina per trattare la cefalea. L'infusione endovenosa di mannitolo può essere utile in casi moderati o gravi, particolarmente per alleviare i gravi sintomi neurologici o cardiovascolari, benché l'efficacia di questa terapia sia stata recentemente messa in dubbio. L'infusione è praticata inizialmente con 1 g/kg al giorno in 45-60 minuti durante la fase acuta (giorni da 1 a 5). Se i sintomi migliorano, può essere somministrata una seconda dose entro 3-4 ore e ripetuta il giorno seguente. È necessario fare attenzione per

evitare la disidratazione del paziente in trattamento. Il meccanismo dell'azione positiva sull'intossicazione da ciguatera è forse rappresentato dalla sottrazione idrica iperosmotica, che fa regredire l'edema delle cellule di Schwam indotto dalla ciguatossina. Il mannitolo può anche agire come uno "spazzino di ossidrili", o può inibire in modo competitivo la ciguatossina a livello della membrana cellulare.

Durante il recupero dall'avvelenamento da ciguatera, i pazienti devono escludere i seguenti alimenti dalla dieta: pesce (fresco o conservato), sughi di pesce, molluschi, sughi di molluschi, bevande alcoliche e noci e semi di noce. Il consumo di pesce nelle regioni endemiche deve essere proibito. Tutti i pesci di grosse dimensioni e ciascuna specie predatrice di scogliera devono essere sospettati. Né le murene né le viscere di pesci marini tropicali devono essere ingerite.

INTOSSICAZIONE PARALITICA DA MOLLUSCHI

L'intossicazione paralitica da molluschi è indotta dall'ingestione di ciascuna delle varietà di organismi selvatici o allevati che si nutrono filtrando l'acqua, inclusi i molluschi, le ostriche, le capesante, le cozze, i chitoni, le patelle, le stelle di mare e i granchi di sabbia. L'origine della tossicità è la tossina chimica che accumulano e concentrano, giacché si sono nutriti di vari dinoflagellati planctonici (per es., *Protogonyaulax*, *Ptychodiscus* e *Gymnodinium*) e di organismi protozoari. Gli organismi unicellulari fitoplanctonici sono alla base della catena alimentare e, nei mesi estivi caldi, questi organismi "fioriscono" nelle acque delle coste temperate e semitropicali ricche di nutrienti. Alcuni dinoflagellati producono una varietà di tossine. Queste specie planctoniche possono rilasciare una notevole quantità di metaboliti tossici nell'acqua e causare una vasta mortalità negli uccelli e nella popolazione marina. Le tossine paralitiche dei molluschi sono solubili in acqua e sono stabili in soluzioni acide e al calore non vengono distrutte dalla cottura ordinaria. La tossina paralitica da mollusco meglio caratterizzata e più frequentemente identificata è la saxitossina, che prende il nome dal mollusco dell'Alaska *Saxidomus giganteus*. Una concentrazione di tossina superiore a 75 μg/100 g di di cibo è considerata pericolosa per gli esseri umani. Nel 1972, nella "marea rossa" del New England, la concentrazione di saxitossina nelle cozze blu eccedeva i 9000 μg/100 g di cibo. La saxitossina blocca la conduttanza del sodio, inibendo la trasmissione neuromuscolare a livello della membrana muscolare e assonale.

Entro alcuni minuti o poche ore dall'ingestione di molluschi contaminati, compaiono parestesie intraorali e periorali, soprattutto a livello delle labbra, della lingua e delle gengive, che progrediscono rapidamente fino a coinvolgere il collo e le estremità distali. La sensazione di arrossamento e bruciore si trasforma in seguito in intorpidimento e si accompagna a sensazione di testa vuota, vertigine, incoordinazione, debolezza, iper-reflessia, incoerenza, disartria, scialorrea, disfagia, sete, diarrea, dolore addominale, nausea, vomito, nistagmo, dismetria, cefalea, diaforesi, riduzione della vista, dolore toracico e tachicardia. Paralisi flaccida e insufficienza respiratoria possono manifestarsi da 2 a 12 ore dopo l'ingestione. In assenza di ipossia, la vittima spesso rimane vigile ma paralizzata.

T INTOSSICAZIONE PARALITICA DA MOLLUSCHI

Il trattamento è di supporto ed è basato sui sintomi. Se la vittima si reca in un centro medico entro le prime ore dall'ingestione del veleno, lo stomaco dovrebbe essere svuotato mediante lavanda gastrica e poi irrigato con 2 l (suddivisi in aliquote da 200 ml) di una soluzione di sodio bicarbonato al 2%; non è stata provata l'efficacia di questo intervento, ma il razionale si basa sul concetto che l'acidità gastrica può aumentare la potenza della saxitossina. La somministrazione di carbone attivato (50-100 g) e di un catartico (sorbitolo, 20-50 g) è praticata in maniera empirica, in quanto si ritiene che le tossine dei molluschi possano legarsi al carbone attivo. Alcuni autori sconsigliano la somministrazione di soluzioni di magnesio (per es., certi catartici), insistendo sul fatto che l'ipermagnesiemia può contribuire alla soppressione della conduzione nervosa.

Il problema più grave è la paralisi respiratoria. La vittima dovrebbe essere tenuta sotto stretta osservazione in ospedale per almeno 24 ore per il rischio di distress respiratorio. Con un pronto riconoscimento dell'insufficienza respiratoria, l'intubazione endotracheale e la ventilazione assistita prevengono il danno da anossia miocardica e danno cerebrale.

Un test sul siero umano per identificare direttamente la tossina responsabile dell'intossicazione paralitica da molluschi non è ancora disponibile in clinica; il saggio biologico di topo, ampiamente utilizzato, può essere sostituito da un test biologico su tessuto in coltura. Sono attualmente in fase di sviluppo un saggio ELISA (*policlonal enzyme-linked immunosorbent assay*) e un saggio fluorimetrico HPLC per misurare le tossine specifiche.

INTOSSICAZIONE DA ACIDO DOMOICO (ANAMNESI POSITIVA PER AVVELENAMENTO DA MOLLUSCHI)

Verso la fine del 1987, nelle aree occidentali del Canada è stata documentata una sindrome gastrointestinale e neurologica (somigliante all'avvelenamento da molluschi) in persone che avevano consumato mitili contaminati con acido domoico. In quell'epidemia, la fonte della tossina fu la *Nitzschia pungens*, una diatomea ingerita dai molluschi. Nel 1991, nello stato di Washington un'epidemia di avvelenamento da acido domoico fu attribuita al consumo di cozze. L'acido domoico è un aminoacido neuroeccitatorio stabile al calore i cui analoghi biologici sono l'acido cainico e glutammico; esso si lega al recettore tipo cainato o glutammato con una affinità tre volte superiore all'acido cainico ed è 20 volte più potente come tossina. Le cozze possono essere testate per la presenza di acido domoico mediante saggio biologico di topo e HPLC. Il limite consentito per l'acido domoico nei molluschi è di 20 parti per milione.

Le alterazioni osservate entro 24 ore dall'ingestione di cozze contaminate (*Mytilus edulis*) sono eccitazione, confusione, disorientamento e perdita di memoria. Il tempo medio di esordio è di 5,5 ore. Altri sintomi importanti comprendono cefalea, nausea, vomito, diarrea, crampi addominali, singhiozzo, aritmie, ipotensione, convulsioni, oftalmoplegia, emiparesi, mutismo, contrazioni facciali, agitazione, labilità emotiva, coma, secrezioni bronchiali copiose ed edema polmonare. Studi istologici di campioni di tessuto cerebrale hanno rilevato necrosi neuronale o perdita cellulare e astrocitosi, più evidenti nell'ippocampo e nel nucleo amigdaloideo, reperti simili a quelli degli animali avvelenati con l'acido cainico. Diversi mesi dopo l'intossicazione iniziale le vittime manifestano ancora deficit cronici residui della memoria e una neuropatia motoria o assonopatia. La patologia non neurologica non persiste nel tempo.

T INTOSSICAZIONE DA ACIDO DOMOICO

La terapia è di sostegno e basata sui sintomi. Poiché la patologia neurologica da acido cainico sembra essere quasi interamente mediata da convulsioni, la massima attenzione va posta alla terapia anticonvulsivante, per la quale il diazepam sembra essere efficace al pari di altri anticonvulsivanti.

INTOSSICAZIONE DA SCOMBROIDI

I pesci di tipo scombroide includono: l'albacore, il tonno dalle pinne gialle e blu; lo sgombro; la costardella; l'aguglia; il "wahoo", lo "skipjack"; il "bonito". I pesci non scombroidi che producono un avvelenamento simile comprendono il delfino (Hawaiian mahimahi, *Coryphaena hippurus*), il "kahawai", le sardine, il "black marlin", la sardella, l'acciuga, l'aringa, l'"amberjack" e il salmone dell'oceano australiano. Nel nord-est e nell'Atlantico centrale degli Stati Uniti, il pesce blu (*Pomatomus saltatrix*) è stato identificato come scombrotossico. Giacché numerosi pesci non scombroidi sono stati riconosciuti come scombrotossici, la sindrome andrebbe definita correttamente *intossicazione da pesce di tipo pseudoallergico.*

In condizioni di inadeguata conservazione o refrigerazione, la muscolatura di questi pesci a carne scura subisce la decomposizione batterica, che include la decarbossilazione dell'aminoacido L-istidina a istamina, istamina fosfato e cloridrato di istamina. Livelli di istamina da più di 20 a 50 mg/100 g sono stati rinvenuti nei pesci tossici, che talvolta presentano livelli superiori a 400 mg/100 g. Tuttavia, è possibile che anche altri composti siano responsabili di questa intossicazione, in quanto dosi orali elevate di istamina non sono in grado di provocare la medesima sindrome. La tossina è stabile al calore e non è distrutta dalla cottura domestica o commerciale. I pesci colpiti hanno tipicamente un gusto fortemente metallico o pungente; tuttavia, possono essere normali nell'aspetto, nel colore e nel sapore. Non tutte le persone che mangiano un pesce contaminato necessariamente si ammalano, forse a causa del fatto che la sostanza si altera metabolicamente in modo diverso nelle varie parti del pesce.

I sintomi si sviluppano entro 15-90 minuti dall'ingestione e comprendono arrossamento (fortemente delimitato; esacerbato dall'esposizione ai raggi ultravioletti; particolarmente pronunciato sulla faccia, sul collo e sulla parte superiore del tronco), una sensazione di caldo senza aumento della temperatura corporea, iperemia congiuntivale, prurito, orticaria, edema angioneurotico, broncospasmo, nausea, vomito, diarrea, dolore epigastrico, crampi addominali, disfagia, cefalea, sete, faringite, bruciore delle gengive, palpitazioni, tachicardie, vertigini e ipotensione. Senza trattamento i sintomi generalmente si risolvono entro 8-12 ore. La reazione può essere più grave nei soggetti che contemporaneamente assumono isoniazide, a causa del blocco dell'istaminasi del tratto gastrointestinale.

T INTOSSICAZIONE DA SCOMBROIDI

La terapia è diretta a contrastare l'effetto dell'istamina, con somministrazione di antistaminici sia H_1 sia H_2. Se il broncospasmo è grave, può essere utilizzato un broncodilatatore per inalazione o, in casi estremamente gravi, adrenalina per inie-

zione. I glucocorticoidi non presentano, per quanto è noto, alcuna utilità. Nausea e vomito protratti, che possono svuotare lo stomaco di tossina, possono essere controllati con un antiemetico specifico come la proclorperazina. La cefalea persistente da avvelenamento da scombroidi può rispondere alla cimetidina o a un antistaminico simile se gli analgesici standard non risultano efficaci.

BIBLIOGRAFIA

AUERBACH PS (ed): *Wilderness Medicine*, 5th ed. St. Louis, Mosby, 2007

BUSH SP, HARDY DL: Immediate removal of Extractor is recommended. Ann Emerg Med 38:607, 2001

——— et al: Effects of a negative pressure venom extraction device (Extractor) on local tissue injury after artificial rattlesnake envenomation in a porcine model. Acad Emerg Med 7:495, 2000

DART RC et al: A randomized multicenter trial of Crotalinae polyvalent immune Fab (ovine) antivenom for the treatment for crotaline snakebite in the United States. Arch Intern Med 161:2030, 2001

GOLD BS et al: Bites of venomous snakes. N Engl J Med 347:347, 2002

MEBS D: *Venomous and Poisonous Animals*. Boca Raton, FL, CRC Press, 2002

MEIER J, WHITE J (eds): *Handbook of Clinical Toxicology of Animal Venoms and Poisons*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1996, pp 89–176

MEYER WP et al: First clinical experiences with a new ovine Fab *Echis ocellatus* snake bite antivenom in Nigeria: Randomized comparative trial with Institute Pasteur Serum (Ipser) Africa antivenom. Am J Trop Med Hyg 56:291, 1997

PEARN J: Neurology of ciguatera. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70:4, 2001

SIMPSON ID, NORRIS RL: Snakes of medical importance in India: Is the "big 4" still relevant and useful? Wilderness Environ Med 18:2, 2007

392 Infestazioni da ectoparassiti e morsi e punture di artropodi

Richard J. Pollack, James H. Maguire

Gli ectoparassiti sono artropodi o elminti che infestano la cute o il pelo di altri animali, da cui traggono nutrimento e nei quali trovano rifugio. Possono penetrare al di sotto della cute dell'ospite o attaccarla superficialmente tramite l'apparato buccale. Questi organismi danneggiano i loro ospiti, causando lesioni dirette, provocando una reazione di ipersensibilità o inoculando tossine o patogeni. I principali ectoparassiti importanti dal punto di vista medico sono aracnidi (tra cui acari e zecche), insetti (tra cui pidocchi, pulci, cimici e mosche), pentastomidi (linguatulidi) e sanguisughe. Gli artropodi possono recare danno agli esseri umani anche attraverso brevi contatti durante i quali si nutrono del sangue dell'ospite o tentano di difendersi mordendo, pungendo o essudando veleni. Vari aracnidi (ragni, scorpioni), insetti (api, calabroni, vespe, formiche, mosche, cimici, bruchi e maggiolini), millepiedi e centopiedi producono in questo modo effetti dannosi, come fanno alcuni ectoparassiti di animali, tra cui le zecche, gli acari e le pulci. Negli Stati Uniti, ogni anno, muoiono più persone a causa di punture di artropodi che per morsi di serpenti velenosi.

SCABBIA

L'acaro della scabbia umana, *Sarcoptes scabiei*, che infesta circa 300 milioni di persone ogni anno, è una delle cause più comuni di dermatosi pruriginosa. Le femmine gravide, che misurano circa 0,3 mm in lunghezza, si insediano superficialmente sotto lo strato corneo, depositando due o tre uova al giorno. Le ninfe maturano in circa 2 settimane e poi emergono in forma adulta alla superficie cutanea, dove si accoppiano e invadono nuovamente la pelle dello stesso o di un altro ospite. La trasmissione interpersonale di acari femmine recentemente fecondate si verifica per contatto intimo con una persona infestata ed è facilitato dall'affollamento, dalla mancanza di igiene e dal contatto con più partner sessuali. In genere, questi acari muoiono entro un giorno e in assenza del contatto con un ospite. Per questo motivo, la trasmissione tramite uso promiscuo della biancheria da letto o di indumenti contaminati è poco frequente. Negli Stati Uniti, la scabbia rende ragione del 5% delle visite dermatologiche. Epidemie si verificano in case di cura, istituzioni per malati di mente e ospedali.

Il prurito e l'eruzione cutanea associati alla scabbia derivano da una reazione di sensibilizzazione diretta contro gli escrementi che l'acaro deposita sotto la cute. Per questa ragione, un'infestazione iniziale rimane asintomatica per più di 6 settimane e una reinfestazione produce immediatamente una reazione di ipersensibilità. I tunnel vengono circondati da infiltrati di eosinofili, linfociti e istiociti e più tardi, in aree distanti, si sviluppa un rash generalizzato da ipersensibilità. L'immunità e il grattamento che ne consegue limitano la maggior parte delle infestazioni a <15 acari per persona. L'iperinfestazione con migliaia di acari, una condizione nota come *scabbia crostosa* o *scabbia norvegese*, può derivare dall'uso di glucocorticoidi, da condizioni di immunodeficienza e da malattie neurologiche e psichiatriche che limitano il prurito e il grattamento.

Il prurito intenso peggiora durante la notte e dopo una doccia calda. I tipici tunnel possono essere difficili da vedersi poiché sono pochi e possono essere nascosti dalle escoriazioni. Appaiono come linee scure ondulate nell'epidermide e misurano fino a 15 mm. Tali lesioni si sviluppano più frequentemente sulla superficie volare dei polsi, tra le dita, sui gomiti e sul pene. Le piccole papule e vescicole, accompagnate spesso da placche eczematose, pustole o noduli, sono distribuite simmetricamente in queste sedi e nelle pliche cutanee sotto le mammelle e attorno all'ombelico, alle ascelle, nella zona della cintura, sulle natiche, nella parte superiore delle cosce e nello scroto. Tranne che nei lattanti, vengono risparmiati la faccia, il cuoio capelluto, il collo, i palmi delle mani e le piante dei piedi. La scabbia crostosa assomiglia alla psoriasi per il tipico eritema diffuso, le spesse croste cheratotiche, la desquamazione e le unghie distrofiche. Nella scabbia crostosa i caratteristici tunnel non sono visibili e i pazienti generalmente non hanno prurito, sebbene tali infestazioni siano altamente contagiose e si siano rese responsabili di epidemie di scabbia classica negli ospedali.

La diagnosi di scabbia dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti con prurito e lesioni cutanee polimorfe e simmetriche in sedi caratteristiche, particolarmente in presenza di una storia di contatto familiare con un soggetto affetto. Si dovrebbero ricercare e scoperchiare i tunnel con un ago sterile o con un bisturi piatto; il materiale raschiato dovrebbe essere esaminato al microscopio per l'identificazione dell'acaro, delle uova e delle feci. Anche le biopsie, il raschiamento delle lesioni papulo-vescicolose e l'ispezione al microscopio del nastro adesivo trasparente sollevato dalla lesione possono rivestire valore diagnostico. In assenza di acari o di prodotti identificabili dell'acaro, la diagnosi si basa sulla presentazione clinica e sull'anamnesi. Diverse forme di dermatite dovute ad altre cause sono spesso erroneamente diagnosticate come scabbia.

T SCABBIA

Una crema a base di permetrina (al 5%) è meno tossica delle preparazioni di lindano all'1% ed è efficace contro infestazioni resistenti al lindano. Entrambi gli scabicidi sono applicati in strato sottile dietro le orecchie e dal collo in giù dopo il bagno e vengono rimossi 8 ore dopo con sapone e acqua. Il trattamento efficace della scabbia crostosa richiede dapprima l'applicazione di un agente cheratolitico come l'acido salicilico al 6% e poi dello scabicida sul cuoio capelluto, sul viso e sulle orecchie. Possono essere necessari trattamenti ripetuti o l'impiego sequenziale di diversi agenti. Sebbene l'uso dell'ivermectina contro qualsiasi forma di scabbia non sia ancora stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA), una singola dose orale (200 µg/kg) cura efficacemente la scabbia in persone per altri aspetti sane; nei pazienti con scabbia crostosa possono essere necessarie due dosi di ivermectina, intervallate fra loro di 1-2 settimane.

Per quanto le infestazioni da scabbia trattate efficacemente non divengano infettive in un giorno, il prurito e l'esantema dovuti all'ipersensibilità per gli acari morti, gli escrementi e i prodotti di secrezione persistono frequentemente per settimane o mesi. Un ulteriore trattamento non necessario con agenti topici può provocare dermatiti da contatto. Antistaminici, salicilati e lozioni alla calamina alleviano il prurito durante il trattamento e i glucocorticoidi a uso topico sono utili se il prurito persiste dopo un trattamento efficace. Per prevenire nuove infestazioni, la biancheria da letto e gli indumenti dovrebbero essere lavati in acqua calda e/o asciugati ad alte temperature o mediante asciugatura pressione, e i soggetti a stretto contatto, anche se asintomatici, dovrebbero essere trattati simultaneamente.

"CHIGGERS" E ALTRI ACARI CHE MORDONO

Gli acari della mietitura (*chiggers*) sono le larve di acari trombiculidi che normalmente infestano il topo in luoghi erbosi o ricoperti da boscaglia di aree tropicali o subtropicali e, meno frequentemente, nelle aree temperate durante i mesi caldi. Aspettano l'ospite nella vegetazione bassa e si attaccano agli animali o alle persone che passano. La larva penetra nella pelle dell'ospite e forma nel derma una struttura a forma di canale (*stilostoma*) attraverso la quale assorbe i liquidi tissutali. Lo stilostoma è altamente anti-

genico e provoca una lesione molto pruriginosa, papulare, papulo-vescicolare o papulo-orticarioide (del diametro ≤2 cm) che si sviluppa nell'arco di qualche ora dal contatto in soggetti precedentemente sensibilizzati verso gli antigeni degli acari. Gli acari che si nutrono appaiono come sottili vescicole rosse adiacenti ai follicoli dei peli. Il grattamento distrugge inevitabilmente il corpo di un acaro. Queste lesioni generalmente si trasformano in vescicole e sviluppano emorragia. Il prurito e il bruciore permangono per settimane. Il rash è molto comune alle caviglie o in prossimità di vestiario stretto che blocca i movimenti degli acari. I repellenti sono utili per prevenirne i morsi.

Diversi acari che infestano topi e uccelli possono diventare particolarmente fastidiosi quando invadono le abitazioni e mordono gli abitanti. Nell'America del Nord, l'acaro della selvaggina settentrionale, l'acaro del pollo, l'acaro del ratto tropicale e l'acaro del topo di casa normalmente infestano il pollame, diversi uccelli canori o piccoli mammiferi e sono abbondanti all'interno e nelle vicinanze del nido dei loro ospiti. Essi invadono le abitazioni quando i loro ospiti abituali muoiono o abbandonano il nido. Sebbene gli acari spesso non vengano visti a causa delle loro piccole dimensioni, i loro morsi possono essere dolorosi e pruriginosi. Sensazioni dolorose simili a quelle provocate da un morso che si verificano solo in certe stanze di una casa possono essere dovute a morsi di acari. Gli acari che sono parassiti di roditori e uccelli vengono eliminati facilmente mediante rimozione dell'ospite, dei nidi e pulendo e trattando la zona di nidificazione con opportuni acaricidi. I *Pyemotes* e altri acari che intestano il grano, la paglia, il formaggio o altri prodotti animali occasionalmente causano episodi simili di rash e di dolore.

La diagnosi di dermatite indotta da acari (compresa quella provocata dagli acari della mietitura) si basa sull'anamnesi di esposizione alla sorgente dell'acaro. Gli antistaminici o gli steroidi topici sono efficaci nel ridurre il prurito provocato dall'acaro.

MORSI DI ZECCHE E PARALISI DA ZECCHE

Le zecche si attaccano e si nutrono passivamente; il sangue è il loro unico cibo. Le loro secrezioni provocano reazioni locali, febbre o paralisi e trasmettono diversi patogeni. Di solito, le zecche molli si attaccano per <1 ora e possono causare una lesione maculare eritematosa ≤3 cm di diametro. Alcune specie dell'Africa, degli Stati Uniti occidentali e del Messico provocano una lesione emorragica dolorosa. Al contrario, le zecche dure si attaccano e si nutrono per diversi giorni o a volte per >1 settimana. Nel sito del morso provocato da zecche dure, si sviluppano piccole aree di indurimento accompagnate da eritema nella zona circostante e, occasionalmente, ulcere necrotiche. I noduli cronici (granulomi da zecche) raggiungono diversi centimetri di diametro e possono richiedere la rimozione chirurgica. La febbre indotta da zecche, associata a cefalea, nausea e malessere, generalmente si risolve in ≤36 ore dopo la rimozione della zecca.

La paralisi da zecca è una paralisi flaccida ascendente che si ritiene causata da una tossina presente nella saliva della zecca che provoca blocco neuromuscolare e riduce la conduzione nervosa. Questa rara complicazione fa seguito, in tutto il mondo, ai morsi di >40 tipi di zecca; generalmente negli Stati Uniti sono coinvolte zecche del cane e del legno. La debolezza inizia agli arti inferiori per ≤6 giorni dopo l'attaccamento della zecca e risale entro diversi giorni in senso simmetrico fino a determinare la paralisi completa degli arti e dei nervi craniali. I riflessi tendinei profondi sono diminuiti o completamente assenti, ma l'esame della sensibilità e i reperti della rachicentesi sono tipicamente normali. La rimozione della zecca comporta generalmente un miglioramento entro poche ore e la guarigione completa dopo diversi giorni. L'insuccesso nella rimozione della zecca può portare a disartria, disfagia e alla fine a morte da aspirazione o paralisi respiratoria. La diagnosi dipende dal reperimento della zecca, che spesso è nascosta sotto i peli. Un antisiero diretto contro la saliva di *Ixodes holocyclus*, causa usuale di paralisi da zecca in Australia, è efficace nel far regredire la paralisi causata da queste zecche.

Le zecche dovrebbero essere rimosse mediante trazione decisa effettuata per mezzo di una pinzetta posta vicino al punto di attaccamento. L'uso di vestiti stretti, del caldo o di altre sostanze ritarda soltanto la rimozione. Il sito della morsicatura dovrebbe essere disinfettato. L'apparato boccale della zecca che rimane nella pelle generalmente viene perso entro pochi giorni dalla rimozione. La rimozione della zecca durante le prime 48 ore successive all'attacco previene quasi sempre la trasmissione degli agenti della malattia di Lyme, della babesiosi, della anaplasmosi e della erlichiosi. Il trattamento delicato (per evitare rottura della zecca) e l'impiego di guanti possono evitare la contaminazione accidentale con i liquidi della zecca contenenti patogeni. Piuttosto che aspettare i risultati della prova sulla zecca o la sieroconversione del paziente per la malattia di Lyme, i morsi che si ritengono essere associati con le zecche del daino (Fig. 392-1) dovrebbero essere trattati in via cautelativa per un breve periodo con doxiciclina per via orale.

FIGURA 392-1 **Zecca del daino.** (*Ixodes scapularis*, zecche dalle zampe scure) su un penny statunitense: una larva (*sotto l'orecchio*), una ninfa (*a destra*), un maschio adulto (*sopra*) e una femmina adulta (*a sinistra*).

PEDICULOSI (INFESTAZIONE DA PIDOCCHI)

Le forme ninfali e adulte di tutti i tre generi di pidocchio umano si alimentano almeno una volta al giorno e ingeriscono esclusivamente sangue umano. I pidocchi della testa (*Pediculus capitis*) infestano principalmente i capelli, i pidocchi del corpo (*Pediculus humanus*) il vestiario e i pidocchi inguinali e del pube (*Phtirus pubis*) principalmente i peli del pube. La saliva dei pidocchi produce un'eruzione maculo-papulosa o urticarioide intensamente irritante in persone sensibilizzate. Le femmine dei pidocchi del capo e del pube cementano solidamente le loro uova ai capelli e ai peli e i pidocchi del corpo al vestiario. Dopo circa 10 giorni di sviluppo, nasce la ninfa. L'uovo vuoto (lendine) rimane poi attaccato per mesi.

Nell'America del Nord, i pidocchi del capo infestano circa l'1% dei bambini delle scuole elementari. Vengono trasmessi principalmente per contatto interpersonale diretto testa-testa, piuttosto che attraverso i fomiti (copricapi scambiati e accessori per la cura del corpo, biancheria da letto). Le infestazioni da pidocchi del capo tendono a essere asintomatiche. Il prurito, dovuto soprattutto a ipersensibilità alla saliva del pidocchio, di solito è modesto e transitorio. I pidocchi del capo, una volta rimossi da un individuo, generalmente non sopravvivono per più di un giorno. I pidocchi del capo non sembrano importanti come vettori naturali di agenti patogeni.

I pidocchi del corpo rimangono sugli indumenti, eccetto quando si nutrono, e generalmente muoiono entro ≤2 giorni se separati dall'ospite. Questi pidocchi infestano soprattutto vittime di disastri o persone indigenti che sono in stretto contatto con altri individui infestati. La trasmissione di questo tipo di pidocchi avviene per contatto diretto o per scambio di capi di vestiario o della biancheria da letto. Questi pidocchi sono vettori degli agenti del tifo petecchiale (Cap. 167), della febbre ricorrente da pidocchi (Cap. 165) e della febbre delle trincee (Cap. 153). Le lesioni da prurito sono particolarmente comuni attorno alla linea del collo. Le infestazioni croniche comportano iperpigmentazione postinfiammatoria e ispessimento della cute, noti come *malattia del vagabondo.*

Il pidocchio inguinale o del pube è trasmesso principalmente per contatto sessuale. Questo tipo di pidocchio infesta principalmente i peli del pube e meno frequentemente i peli dell'ascella e del viso, tra cui le ciglia. I bambini e gli adulti possono contrarre l'infestazione da pidocchi del pube mediante trasmissione sessuale o uno stretto contatto non necessariamente sessuale. A livello delle punture si sviluppano lesioni intensamente pruriginose, macchie blu di circa 3 mm (*maculae ceruleae*). Le infestazioni delle ciglia si accompagnano comunemente a blefarite.

È possibile sospettare una pediculosi sulla base del riscontro di lendini sui capelli o sugli indumenti. Per la conferma, tuttavia, è necessario rinvenire un pidocchio vivente.

T PEDICULOSI

Generalmente, il trattamento è giustificato solo se vengono evidenziati pidocchi viventi. La presenza di sole lendini è indicativa di infestazione passata, ma non corrente. La rimozione meccanica del pidocchio e delle uova per mezzo di un pettine a denti fitti per pidocchi o lendini **(Fig. 392-2)**, spesso non è in grado di eliminare le infestazioni. Il trattamento di infestazioni attive identificate di recente generalmente si basa sull'applicazione, della durata di 10 minuti, di for-

FIGURA 392-2 Femmina adulta di pidocchio del capo (*Pediculosis capitis*) su pettine per lendini (uova del pidocchio).

mulazioni contenenti circa l'1% di permetrina o piretrina, seguita da una seconda 10 giorni più tardi. Pidocchi che persistono dopo questo trattamento possono essere resistenti ai piretroidi (vedi oltre). Le infestazioni croniche possono essere trattate per ≤12 ore con malathion allo 0,5%. Il lindano viene applicato solo per 4 minuti, ma sembra meno efficace e può comportare un rischio maggiore di reazioni avverse, specialmente quando utilizzato in modo non corretto. Sono stati segnalati casi di resistenza dei pidocchi del capo a permetrina, malathion e lindano. L'ivermectina può essere utile in casi di resistenza sia al malathion sia alla permetrina, ma non è stata approvata dall'FDA per questo scopo. Sebbene i bambini infestati da pidocchi del capo vengano spesso isolati o esclusi dalla scuola, questa pratica è sempre più considerata ingiustificata.

I pidocchi del corpo vengono generalmente eliminati con il bagno e attraverso il cambio dei vestiti. L'applicazione di pediculicidi topici dalla testa ai piedi può essere necessaria in pazienti irsuti. Gli indumenti e la biancheria da letto vengono disinfestati efficacemente scaldandoli in un'asciugatrice a ≥55 °C per 30 minuti o mediante vapore a pressione. La disinfestazione di massa di persone e indumenti in situazioni di emergenza può essere giustificata in periodi di conflitti civili e dopo disastri naturali per ridurre il rischio di trasmissione patogena attraverso i pidocchi del corpo.

Le infestazioni da pidocchi del pube sono trattate con pediculicidi topici, eccetto che per le infestazioni delle ciglia (*phthiriasis palpebrum*), che generalmente rispondono al petrolato spalmato per 3-4 giorni.

MIASI (INFESTAZIONE DA MOSCHE)

Il termine *miasi* si riferisce a infestazioni da parte di larve di mosche (vermi) che invadono i tessuti viventi o necrotici o cavità corporee e causano differenti sindromi cliniche in funzione della specie di mosca. Nelle zone boscose dell'America Centrale e Meridionale le larve della mosca umana *Dermatobia hominis* causano noduli sottocutanei simili a foruncoli con diametro ≤3 cm. La femmina adulta cattura una zanzara o un altro insetto ematofago e deposita le uova nel suo addome. Quando l'insetto vettore attacca un ospite umano o bovino diversi giorni più tardi, il caldo e l'umidità della superficie dell'ospite stimolano la schiusa delle uova. Le larve penetrano rapidamente nella cute intatta. Dopo 6-12 settimane di sviluppo, le larve mature escono dalla pelle e cadono sul terreno. La mosca tumbu africana *Cordylobia anthropophaga* depone le uova sul terreno o sulla sabbia o sul bucato contaminato da urine o sudore. Le larve entrano in contatto con il corpo, penetrano nella cute e producono vescicole dalle quali emergono circa 9 giorni più tardi. La diagnosi di miasi foruncolare è suggerita da lesioni fastidiose caratterizzate da un poro centrale respiratorio che emette bolle quando viene immerso in acqua. Vi è spesso una sensazione di movimento sotto la cute che può portare a disturbi emotivi gravi. Le larve del dittero possono essere indotte a emergere se la via attraverso cui perviene l'aria è coperta con petrolato o con un'altra sostanza occlusiva. La rimozione delle larve può essere facilitata dall'iniezione di un anestetico locale nel tessuto circostante, ma spesso è necessaria l'escissione chirurgica, poiché le spine rivolte verso l'alto tipiche di alcune specie, trattengono fortemente la larva nella sua posizione.

Le larve della mosca del cavallo *Gasterophilus intestinalis* dopo essere penetrate nell'epidermide umana non giungono a maturazione, ma migrano per settimane nell'epidermide. L'eruzione serpiginosa e pruriginosa risultante assomiglia a quella della larva cutanea migrante causata da anchilostoma (Cap. 209). I soggetti che cavalcano senza usare la sella vengono infestati quando le uova depositate sul fianco del cavallo entrano in contatto con le gambe scoperte. Le larve vengono rimosse con un ago. Le larve della mosca del bestiame invadono più profondamente e producono tumefazioni simili a vesciche.

Alcune mosche sono attratte dal sangue e dal pus e le loro larve, appena nate, si insinuano nelle ferite o nelle lesioni cutanee. Le larve della mosca verde bottiglia, generalmente, rimangono superficiali e confinate al tessuto necrotico. Le larve della mosca *screwworm* e la mosca della carne invadono i tessuti vitali più in profondità e producono estese lesioni suppurative. Le larve che infestano le ferite possono anche infestare cavità del corpo come bocca, naso, orecchie, seni paranasali, ano, vagina e tratto urinario inferiore, soprattutto in pazienti privi di conoscenza o altrimenti debilitati. Le conseguenze variano dalla colonizzazione innocua alla distruzione del naso, fino a meningite e sordità. La terapia prevede la rimozione delle larve e il *debridement* dei tessuti.

Le larve responsabili di miasi foruncolare e delle ferite possono altresì cagionare oftalmomiasi. Le sequele comprendono noduli palpebrali, distacco della retina e distruzione del globo oculare. Molti casi di ritrovamento di larve nelle feci umane sono il risultato della deposizione delle larve da parte di mosche della carne su feci appena emesse.

PENTASTOMIASI

I pentastomidi (vermi linguiformi) si ritrovano nelle vie respiratorie dei rettili e dei mammiferi carnivori. L'infestazione umana da parte di *Linguatula serrata* è comune nel Medio Oriente e si verifica in seguito all'ingestione di stadi larvali incistati nel fegato crudo o nei linfonodi di pecore e capre – gli ospiti intermedi. Le larve migrano verso il nasofaringe e producono una sindrome acuta che tende a risolversi spontaneamente, conosciuta come *Halzoun* o *Marrara*, caratterizzata da dolore e prurito alla gola e alle orecchie, tosse, raucedine, disfagia e dispnea. Un edema grave può causare ostruzione respiratoria tale da rendere necessaria la tracheostomia; sono state descritte invasioni oculari. Le larve, che permettono di porre la diagnosi e la cui lunghezza è ≤10 mm, si trovano nelle copiose secrezioni nasali o nel vomito. L'uomo viene infettato da *Armillifer armillatus* ingerendo uova presenti in cibo o bevande contaminate o dopo avere maneggiato l'ospite definitivo, il pitone Africano. Le larve si incistano in vari organi, ma raramente causano sintomi. Le cisti richiedono occasionalmente la rimozione chirurgica quando aumentano di volume, ma solitamente vengono reperite incidentalmente in corso di autopsia. È stata segnalata una sindrome da larva migrante cutanea causata da altri pentastomidi nel Sudest asiatico e nell'America Centrale.

INFESTAZIONI DA SANGUISUGHE

Le sanguisughe, importanti dal punto di vista medico, sono vermi anellidi che si attaccano ai loro ospiti mediante una bocca chitinosa tagliente e ne succhiano il sangue attraverso ventose muscolari. La sanguisuga medicinale *Hirudo medicinalis* viene ancora occasionalmente utilizzata per ridurre la congestione venosa in lembi chirurgici o parti del corpo reimpiantate. Questa pratica può essere complicata da infezioni delle ferite, necrosi muscolare e sepsi dovuta ad *Aeromonas hydrophila*, che colonizza la faringe delle sanguisughe commercialmente disponibili.

Le sanguisughe acquatiche ubiquitarie, che parassitano pesci, rane e tartarughe, si attaccano facilmente alla cute degli esseri umani e avidamente ne succhiano il sangue. Più note sono le sanguisughe di terra che vivono nella vegetazione umida delle foreste pluviali. La loro presa è normalmente indolore. L'irudinina, un potente anticoagulante secreto dalle sanguisughe, determina un sanguinamento persistente dopo il distacco della sanguisuga. La guarigione della ferita è lenta e le infezioni batteriche non sono infrequenti. Molte specie di sanguisughe acquatiche presenti in Africa, Asia ed Europa meridionale possono introdursi attraverso la bocca, il naso e l'apparato genitourinario, attaccandosi a superfici mucose localizzate in profondità, come quelle dell'esofago e della trachea. Le sanguisughe attaccate esternamente si staccano dopo aver terminato il pasto, ma la rimozione è resa più veloce dal raschiamento leggero e dalla trazione esercitata nella zona delle mandibole anteriori e posteriori o favorita dall'applicazione di alcol, sale, aceto, repellenti per insetti o di una fiamma o di uno strumento caldo. Le sanguisughe attaccate internamente possono staccarsi per esposizione a gargarismi di soluzione salina o possono essere rimosse con pinzette.

MORSI DI RAGNI

Delle oltre 30 000 specie di ragni conosciute, solo circa 100 circa si difendono aggressivamente e possiedono zanne sufficientemente lunghe da penetrare nella cute umana. Il veleno che i ragni usano per immobilizzare e digerire le loro prede può causare necrosi della cute e tossicità sistemica. Mentre i morsi della maggior parte dei ragni sono indolori, ma non innocui, gli avvelenamenti dei ragni bruno o violino (specie *Loxosceles*) e della vedova nera (specie *Latrodectus*) possono essere mortali. Si dovrebbe cercare di identificare il tipo di ragno che ha morso, sia perché esistono trattamenti specifici per i morsi della vedova nera e del ragno marrone solitario (*Loxosceles reclusa*), sia perché i danni attribuiti ai ragni sono frequentemente dovuti ad altre cause. A eccezione dei casi in cui il paziente osserva realmente un ragno che è immediatamente associato al morso o che sta fuggendo, le lesioni riportate come causate da morsi di ragni sono molto spesso dovute ad altri fattori dannosi o a infezioni batteriche.

Morsi di ragni "recluse" (Loxosceles) e aracnidismi di tipo necrotico Necrosi gravi della cute e del tessuto sottocutaneo si verificano in seguito agli avvelenamenti da parte del ragno bruno solitario, principalmente diffuso negli Stati Uniti meridionali e centro-occidentali, nonché di altre specie simili presenti in America, Africa e nel Medio Oriente. Altri ragni che causano ulcerazione necrotica comprendono il ragno vagabondo nel nordovest sul versante Pacifico, e i ragni sacco diffusi in tutti gli Stati Uniti e anche all'estero. Questi ragni non sono aggressivi verso gli esseri umani e mordono solo se minacciati o premuti contro la cute. Si nascondono sotto le rocce e i ceppi o nelle tane degli animali. Invadono le abitazioni e cercano nascondigli bui e tranquilli negli armadi, tra le pieghe dei vestiti o sotto mobili e tra il materiale di scarto di magazzini, garage e soffitte. Sebbene in alcune case siano molto numerosi, questi ragni mordono raramente gli esseri umani. Spesso i morsi vengono inferti mentre la vittima si sta vestendo e interessano principalmente le braccia, il collo e la parte inferiore dell'addome.

Il veleno di questi ragni contiene un'esterasi, la fosfatasi alcalina, una proteasi e altri enzimi che producono necrosi tissutale ed emolisi. La sfingomielinasi B, il più importante fattore dermonecrotico, si lega alle membrane citoplasmatiche e promuove la chemiotassi dei neutrofili, causando trombosi vascolare e una reazione simile a quella di Arthus. Inizialmente il morso è indolore o produce una sensazione di trafittura. Nell'arco di poche ore la sede del morso diventa dolorosa e pruriginosa, con un indurimento centrale circondato da una zona pallida di ischemia e da un'area di eritema. Nella maggior parte dei casi la lesione guarisce senza trattamento in pochi giorni. Nei casi gravi l'eritema si estende e il centro della lesione diventa emorragico e necrotico, con una bolla sovrastante. Si forma un'escara nera che si stacca dopo diverse settimane, lasciando un'ulcera che può alla fine lasciare una cicatrice infossata. La guarigione si verifica solitamente in ≤6 mesi, ma può richiedere anche 3 anni se viene interessato il tessuto adiposo. Complicazioni locali includono danno ai nervi e infezioni secondarie. Febbre, brividi, debolezza, cefalea, nausea, vomito, mialgie, artralgie, rash maculopapuloso e leucocitosi possono svilupparsi in ≤72 ore dal morso. In rari casi, le complicanze acute quali anemia emolitica, emoglobinuria e insufficienza renale sono fatali.

T MORSI DEL RAGNO "RECLUSE"

Il trattamento iniziale consiste nella pulizia locale, nell'applicazione di una benda sterile e di compresse fredde e nell'elevare e immobilizzare senza fasciatura l'arto colpito. Se indicato, dovrebbero essere somministrati analgesici, antistaminici e antibiotici e si dovrebbe attuare la profilassi antitetanica. Entro le prime 48-72 ore la somministrazione orale di dapsone (50-100 mg due volte al giorno, dopo che sia stato escluso un deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi) può arrestare la progressione della necrosi. Il *debridement* e un successivo trapianto di cute possono essere necessari dopo che i segni dell'infiammazione acuta si sono ridotti, ma l'immediata incisione chirurgica della ferita è dannosa. I pazienti dovrebbero essere strettamente monitorati per accertare eventuali segni di emolisi, di insufficienza renale e di altre complicazioni sistemiche.

Morsi della vedova nera Il morso della femmina di vedova nera è noto per l'effetto della sua potente neurotossina. La vedova nera, molto conosciuta e frequente negli Stati Uniti sud-orientali, misura ≤1 cm in lunghezza e 5 cm considerando l'apertura degli arti; è di colore nero lucente e ha un segno rosso a forma di clessidra sulla superficie ventrale dell'addome. Altre specie pericolose di *Latrodectus* sono presenti altrove in zone temperate e subtropicali.

Questi ragni tessono le loro tele sotto le pietre, i tronchi, le piante, i cumuli di pietre o in luoghi dove la luce è scarsa come i fienili, i garage e le stalle. I morsi sono molto comuni in estate e all'inizio dell'autunno e si verificano quando la ragnatela viene mossa o quando il ragno viene intrappolato o disturbato. Inizialmente il morso non viene avvertito o è percepito come un'acuta puntura di spillo. Nel sito di penetrazione delle zanne del ragno si sviluppano due piccoli segni rossi, un lieve eritema ed edema. Il veleno iniettato non produce necrosi locale e talvolta non vengono riferiti altri sintomi. L'α-latrotossina, il componente più attivo del veleno, si lega irreversibilmente alle fibre nervose e causa la liberazione e alla fine la deplezione di acetilcolina, noradrenalina e altri neurotrasmettitori dalle terminazioni presinaptiche. Nell'arco di 60 minuti crampi dolorosi si diffondono dalla sede del morso ai grandi muscoli degli arti e del tronco. L'estrema rigidità dei muscoli addominali e il dolore lancinante possono simulare una peritonite, ma non è presente dolore addominale alla palpazione. Il dolore inizia a diminuire durante le prime 12 ore, ma può ripresentarsi per molti giorni o settimane prima di risolversi spontaneamente. Altre manifestazioni comprendono salivazione, diaforesi, vomito, ipertensione, tachicardia, difficoltà respiratorie, ansia, cefalea, debolezza, fascicolazioni, parestesia, iper-reflessia, ritenzione urinaria, contrazioni uterine e parto prematuro. Sono state riportate rabdomiolisi e insufficienza renale; l'arresto respiratorio, l'emorragia cerebrale o l'insufficienza cardiaca possono essere alla fine fatali, specialmente nei giovanissimi, negli anziani o in soggetti debilitati.

T MORSI DELLA VEDOVA NERA

Il trattamento consiste nella pulizia locale, nell'applicazione di ghiaccio e nella profilassi antitetanica. L'ipertensione che non risponde ad analgesici e ad antispasmodici (per es., benzodiazepine o metocarbamolo) necessita di una terapia specifica antipertensiva. La somministrazione per via endovenosa di antidoto equino ampiamente disponibile allevia rapidamente il dolore e può salvare la vita. A causa del rischio di anafilassi e di malattia da siero, la somministrazione dell'antidoto dovrebbe essere riservata solo in casi gravi caratterizzati da arresto respiratorio, ipertensione incontrollata, convulsioni e alle donne in stato di gravidanza.

Avvelenamenti da tarantola e da altri ragni Le tarantole sono ragni pelosi, di cui 30 specie sono presenti negli Stati Uniti, principalmente nelle zone sud-occidentali. Le tarantole che sono diventate diffuse come animali domestici sono abitualmente specie importate. Le tarantole mordono solo quando sono minacciate e non procurano più danno di quello prodotto da una puntura di un'ape, anche se il veleno talvolta provoca dolore acuto e gonfiore. Parecchie specie sono ricoperte da peli urticanti che sono spazzati via quando il ragno minacciato strofina le zampe posteriori sulla parte dorsale dell'addome. Questi peli penetrano nella pelle dell'uomo e producono papule pruriginose che permangono per settimane. Un inadeguato lavaggio delle mani o il mancato uso di guanti dopo avere manipolato la tarantole Chilean Rose, un comune ragno da compagnia, può comportare una devastante infiammazione oculare per il trasferimento dei peli agli occhi. Il trattamento dei morsi comprende il lavaggio locale e il sollevamento dell'arto interessato, la profilassi antitetanica e la somministrazione di analgesici. In seguito all'esposizione ai peli urticanti vengono somministrati antistaminici e glucocorticoidi locali o sistemici.

Atrax robustus, il ragno australiano della tela a imbuto e le specie *Phoneutria*, i ragni banana dell'America del Sud, sono tra i ragni più pericolosi al mondo a causa del loro comportamento aggressivo e delle loro potenti neurotossine. L'avvelenamento da *A. robustus* causa una sindrome neuromotoria rapidamente progressiva che può essere fatale nell'arco di 2 ore. Il morso dei ragni banana causa un forte dolore locale seguito da gravi sintomi sistemici e paralisi respiratoria che può portare alla morte entro 2-6 ore. Sono disponibili specifici antidoti contro gli avvelenamenti causati da ciascuno di questi ragni.

PUNTURE DI SCORPIONI

Gli scorpioni sono aracnidi che si cibano di artropodi che vivono sul terreno e di piccole lucertole, che paralizzano iniettando veleno da un pungiglione posto sulla sommità della coda. Le punture dolorose di scorpione, ma relativamente innocue, devono essere distinte dagli avvelenamenti potenzialmente letali causati da circa 30 delle circa 1000 specie note, che provocano >5000 morti l'anno in tutto il mondo. Gli scorpioni si alimentano di notte e rimangono nascosti durante il giorno in fessure o tane o sotto il legno, pezzi di corteccia staccata o sassi. Essi ricercano luoghi freschi sotto gli edifici e spesso entrano nelle case, dove si infilano nelle scarpe, negli indumenti o nella biancheria da letto o in tubazioni del bagno e nei lavandini in cerca d'acqua. Gli scorpioni pungono gli esseri umani solo quando disturbati.

Delle circa 40 specie o più di scorpioni diffuse negli Stati Uniti, solo lo scorpione "della corteccia" (*Centruroides sculpturatus* o *C. exilicauda)* produce un veleno che può essere letale. Il suo veleno contiene neurotossine che causano l'apertura persistente dei canali del sodio con ripetuta stimolazione dei neuroni. Questi tipi di avvelenamento sono abitualmente associati a un gonfiore lieve, ma accompagnato da dolore molto intenso, parestesie e iperestesie che possono essere accentuati battendo leggermente sull'area affetta (test del colpo). Questi sintomi rapidamente si diffondono ad altre sedi; entro alcune ore si sviluppano disfunzioni dei nervi cranici e ipereccitabilità dei muscoli scheletrici. I pazienti presentano agitazione, visione indistinta, alterazioni della motilità oculare, salivazione profusa, lacrimazione, rinorrea, linguaggio impastato, difficoltà nella minzione, diaforesi, nausea e vomito. Contrazioni muscolari, scatti e tremolii possono essere confusi con una convulsione. Le complicanze comprendono tachicardia, aritmia, ipertensione, ipertermia, rabdomiolisi e acidosi. I sintomi raggiungono la massima gravità in circa 5 ore e si attenuano nel giro di uno o

due giorni, sebbene il dolore e le parestesie possano persistere per settimane. Un arresto respiratorio mortale è molto frequente nei bambini in tenera età e negli anziani.

Gli avvelenamenti da *Leiurus quinquestriatus* in Medio Oriente e nel Nordafrica, da *Mesobuthus tamulus* in India, da specie di *Androctonus* lungo le coste del Mediterraneo, in Nordafrica e in Medio Oriente, e da *Tityus serrulatus* in Brasile causano una massiva liberazione di catecolamine endogene con crisi ipertensive, aritmie, edema polmonare e danno miocardico. In seguito alla puntura di *Tityus trinitatis* nel Trinidad si verifica una pancreatite acuta e le punture degli scorpioni del genere *Parabuthus* e *Buthotus* del Sudafrica sono complicate da una tossicità nervosa centrale. Necrosi del tessuto ed emolisi possono far seguito alle punture di *Hemiscorpius lepturus* in Iran.

Le punture provocate dalla maggior parte delle altre specie provocano un dolore acuto locale seguito da edema, ecchimosi e sensazione di bruciore. I sintomi generalmente si risolvono entro poche ore e la pelle non si esfoglia. Talvolta si sviluppano reazioni allergiche al veleno.

T PUNTURE DI SCORPIONI

L'identificazione del tipo di scorpione responsabile è di aiuto nella pianificazione della terapia. Le punture di specie non letali richiedono al massimo del ghiaccio, analgesici o antistaminici. Poiché la maggior parte delle vittime manifesta solo un disturbo locale, questi soggetti possono essere trattati a domicilio con istruzione di tornare al reparto di emergenza se si sviluppano segni di disfunzione dei nervi cranici o neuromuscolare. Un trattamento di supporto aggressivo e l'uso oculato dell'antidoto possono ridurre o eliminare la mortalità nel caso degli avvelenamenti più gravi. Mantenendo il paziente calmo e applicando un bendaggio compressivo e impacchi freddi sul sito della puntura si riduce l'assorbimento del veleno. Un'infusione continua per via endovenosa di midazolam controlla l'agitazione, la mobilità eccessiva e i movimenti muscolari involontari prodotti dalle punture di scorpione. Durante il trattamento con questo farmaco e altri sedativi o narcotici è necessario uno stretto monitoraggio in soggetti che presentano sintomi neuromuscolari, a causa del rischio di arresto respiratorio. L'ipertensione e l'edema polmonare rispondono a nifedipina, nitroprussiato, idralazina o prazosina, mentre le bradiaritmie possono essere controllate con atropina.

In diversi Paesi sono disponibili in commercio antidoti per alcune delle specie più pericolose. Un antidoto contro il C. *sculpturatus* (non ancora approvato dalla FDA) è disponibile come farmaco sperimentale solo in Arizona. La somministrazione per via endovenosa di questo antidoto fa regredire rapidamente le disfunzioni dei nervi cranici e i sintomi muscolari, ma non agisce sul dolore e sulle parestesie. I benefici degli antidoti contro le punture da scorpioni non sono stati determinati mediante sperimentazioni cliniche controllate.

PUNTURE DI IMENOTTERI

Gli insetti che pungono per difendere le loro colonie e sopraffare le loro prede appartengono all'ordine degli Imenotteri, che comprende gli apidi (api e bombi), i vespidi (vespe, calabroni e gialloni) e i formicidi (formiche). I loro veleni contengono un'ampia serie di amine, peptidi ed enzimi che sono responsabili di reazioni locali e sistemiche. Sebbene l'effetto tossico di punture multiple possa essere letale, quasi la totalità delle ≥100 morti dovute a punture di imenotteri negli Stati Uniti, ogni anno, è il risultato di reazioni allergiche.

Punture di api e di vespe Le api domestiche spesso perdono il loro apparato pungitore e il sacco del veleno a esso collegato all'atto di pungere e successivamente muoiono, mentre le altre api, formiche e vespidi possono pungere numerose volte in successione. Le api domestiche del miele *(Apis mellifera)* e gli altri calabroni *(Bombus* e altri generi) generalmente attaccano solo quando viene disturbata una colonia. Le api domestiche africanizzate, tuttavia, rispondono a intrusioni minime in modo estremamente aggressivo. Da quando sono state introdotte in Brasile nel 1957, queste api "killer" si sono diffuse attraverso l'America Meridionale e Centrale nelle aree meridionali e occidentali degli Stati Uniti.

Nelle api e nelle vespe, il veleno è prodotto da ghiandole poste nella parte terminale posteriore dell'addome ed è espulso rapidamente mediante contrazione dei muscoli del sacco contenente il veleno, che può contenere fino a 0,1 ml. I veleni di diverse specie di imenotteri sono distinti dal punto di vista biochimico e immunogenico. Gli effetti tossici diretti sono dovuti a un miscuglio di composti a basso peso molecolare come la serotonina, l'istamina, l'acetilcolina e parecchie chinine. Le tossine polipeptidiche del veleno dell'ape comprendono: la mellitina, che danneggia le membrane cellulari citoplasmatiche; una proteina che induce la degranulazione dei mastociti responsabile della liberazione di istamina; l'apamina, una neurotossina; e l'adolapina, che ha un'azione antinfiammatoria. Tra gli enzimi del veleno vi sono: la ialuronidasi, che permette la diffusione degli altri componenti del veleno, e la fosfolipasi, che è forse uno dei principali allergeni del veleno. Sembra che vi sia una modesta reattività crociata tra i veleni delle api e delle vespe.

Le punture non complicate causano dolore immediato, una reazione pomfoide e infiammatoria, edema locale e gonfiore che scompaiono in poche ore. Le punture di insetti accidentalmente inghiottiti possono causare un edema delle vie aeree superiori pericoloso per la vita. Punture multiple possono causare vomito, diarrea, edema generalizzato, dispnea, ipotensione e collasso. La rabdomiolisi e l'emolisi intravascolare possono causare insufficienza renale. Un numero di punture di api compreso tra 300-500 è spesso mortale a causa degli effetti diretti del veleno.

Le reazioni locali estese che si localizzano per ≥10 cm intorno alla sede della puntura e hanno una durata di 24-48 ore non sono comuni. Queste reazioni possono assomigliare alla cellulite, ma sono causate da ipersensibilità piuttosto che da infezione secondaria. Esse tendono a recidivare dopo una seconda esposizione, ma raramente sono accompagnate da anafilassi e l'immunoterapia con veleno non è in grado di prevenirle.

Si stima che lo 0,4-4% della popolazione degli Stati Uniti presenti un'ipersensibilità clinica di tipo immediato alle punture di insetto e il 15% possa avere una sensibilizzazione asintomatica che viene evidenziata dalla positività ai test cutanei. I soggetti con pregresse reazioni allergiche gravi possono essere soggetti a reazioni simili dopo punture successive; gli adulti che manifestano reazioni lievi possono talvolta presentare reazioni gravi all'esposizione successiva. Reazioni anafilattiche modeste a causa di punture di insetti, o per altre cause, sono caratterizzate da nausea, crampi addominali, orticaria generalizzata, arrossamento e angioedema. Reazioni gravi, tra cui edema delle vie aeree superiori, broncospasmo, ipotensione e shock, possono essere rapidamente letali. Tali reazioni generalmente iniziano entro 10 minuti dalla puntura e solo raramente si sviluppano dopo che sono trascorse 5 ore.

T PUNTURE DI API E DI VESPE

I pungiglioni delle api domestiche conficcati nella cute dovrebbero essere rimossi al più presto, utilizzando ogni mezzo disponibile, per limitare la quantità di veleno assorbita. L'indicazione ritenuta valida in passato di estrarre il pungiglione con una lama o con un'unghia, ma di non rimuoverlo con delle pinzette semplicemente ritarda la rimozione e peggiora le conseguenze. La sede della puntura dovrebbe essere pulita, disinfettata e coperta con del ghiaccio per rallentare la diffusione del veleno. Il sollevamento dell'arto colpito e la somministrazione di analgesici, antistaminici orali e di una lozione topica alla calamina alleviano i sintomi. Estese reazioni locali possono richiedere una breve terapia orale con glucocorticoidi. I pazienti con punture multiple devono essere controllati per 24 ore in modo da intervenire rapidamente nel caso si sviluppino insufficienza renale o coagulopatia.

L'anafilassi viene trattata con iniezione sottocute di 0,3-0,5 ml di adrenalina cloridrato diluita 1:1000; il trattamento viene ripetuto, se necessario, ogni 20-30 minuti. L'adrenalina per via endovenosa (da 2-5 ml di una soluzione 1:10 000 somministrata lentamente) è indicata nel caso di shock profondo. Un laccio emostatico può ridurre la diffusione del veleno. Possono essere necessari antistaminici per via parenterale e rianimazione mediante infusione di liquidi, broncodilatatori, ossigeno, intubazione e vasodilatatori. I pazienti dovrebbero essere controllati per 24 ore per la possibilità che si verifichi una recidiva dell'anafilassi.

I soggetti con una storia di allergia alle punture di insetti dovrebbero portare con sé una siringa precaricata di adrenalina da autosomministrarsi. Dopo aver utilizzato la preparazione, tali pazienti dovrebbero recarsi immediatamente al pronto soccorso.

Iniezioni ripetute di veleno purificato producono una risposta anticorpale di classe IgG di tipo bloccante nei confronti del veleno e riducono l'incidenza di recidive dell'anafilassi. I veleni di api, vespe, gialloni e quelli misti di vespidi sono disponibili in commercio per la desensibilizzazione e per i test cutanei. I risultati dei test cutanei e dei test di assorbimento radioallergologici specifici per il veleno consentono di selezionare pazienti adatti all'immunoterapia e forniscono una guida per lo schema di trattamento.

Punture di formiche Le punture di formiche rosse rappresentano un problema medico importante negli Stati Uniti. Le formiche rosse importate infestano gli stati meridionali dal Texas al Nord Carolina, con colonie in California, Nuovo Messico, Arizona e Virginia. Danni lievi ai cumuli di terra che le ospitano hanno provocato in passato massive fuoriuscite di formiche e fino a 10 000 punture a carico di una singola persona. Le persone anziane e immobilizzate sono ad alto rischio di attacco quando le formiche rosse invadono le abitazioni.

Le formiche rosse si attaccano alla cute umana con potenti mandibole e mentre iniettano ripetutamente veleno con pungiglioni situati nella parte

posteriore ruotano il corpo attorno alla testa. Il veleno alcaloide contiene piperidine citotossiche ed emolitiche e diverse proteine con attività enzimatica. La reazione iniziale pomfoide ed eritematosa, urente e pruriginosa si risolve in circa 30 minuti ed entro 24 ore si sviluppa una pustola sterile. La pustola si ulcera durante le successive 48 ore e poi guarisce in ≥1 settimana. Estese aree di eritema ed edema che permangono parecchi giorni non sono infrequenti e in casi estremi possono comprimere i nervi e i vasi. Nel ≤2% dei soggetti si verifica anafilassi e sono stati riportati attacchi epilettici e mononeuriti. Le punture sono trattate con impacchi di ghiaccio, glucocorticoidi topici e antistaminici per via orale. La copertura delle pustole con bendaggi e pomate antibiotiche può prevenire un'infezione batterica. In caso di reazioni anafilattiche sono indicate la somministrazione di adrenalina e misure di supporto. Estratti dell'intero corpo di queste formiche sono disponibili per effettuare i test cutanei e l'immunoterapia, che sembra ridurre la frequenza delle reazioni anafilattiche.

Nelle zone occidentali degli Stati Uniti sono presenti le formiche mietitrici. La reazione locale dolorosa che fa seguito alla puntura delle formiche mietitrici spesso si estende ai linfonodi e può essere accompagnata da anafilassi.

Morsi di ditteri (mosche e zanzare) Nell'atto del nutrirsi di sangue di vertebrati, gli adulti di alcune specie di mosche infliggono morsi dolorosi, producono reazioni locali allergiche o trasmettono agenti patogeni. Il morso delle zanzare, dei minuscoli moscerini "no-see-um" ("nessuno li vede") e delle mosche della sabbia flebotomi tipicamente causa gonfiore e una papula pruriginosa. Le lesioni nodulari nella sede del morso possono perdurare per mesi. Il morso delle piccole mosche della specie *humpbacked black fly* o dei simulidi lascia una lacerazione sanguinante e piaghe dolorose e pruriginose lente a guarire; occasionalmente possono seguire linfoadenopatia regionale, febbre o anafilassi. Le diffuse mosche del cervo e le mosche del cavallo, nonché le mosche africane tsè-tsè, sono mosche resistenti che misurano ≤25 mm di lunghezza; attaccano durante il giorno e producono vaste e dolorose punture sanguinanti.

T PUNTURE DI MOSCHE E ZANZARE

Il trattamento della puntura della mosca è sintomatico. L'applicazione topica di agenti antipruriginosi, glucocorticoidi o lozioni antisettiche può alleviare il prurito e il dolore. Le reazioni allergiche possono richiedere antistaminici orali. Gli antibiotici possono essere necessari per la terapia di estese ferite da morso che si sono infettate.

Punture di pulci Le pulci comuni che colpiscono l'uomo includono le pulci di cane e di gatto (specie *Ctenocephalides)* e la pulce di ratto (*Xenopsylla cheopis),* che infestano i nidi e i rifugi dei loro ospiti. Nei soggetti sensibilizzati si sviluppano nella sede della puntura papule eritematose pruriginose, orticaria e occasionalmente vescicole e sovrainfezioni batteriche. Il trattamento consiste nell'uso di antistaminici e di agenti antipruriginosi.

Le infestazioni da pulci vengono eliminate con la pulizia frequente della cuccia e della biancheria da letto dell'ospite e applicando insetticidi da contatto. Le infestazioni da pulci dell'ambiente domestico possono ridursi se gli animali domestici sono trattati con agenti antiparassitari veterinari e con sostanze capaci di regolare la crescita degli insetti.

La *Tunga penetrans,* come altre pulci, è un insetto privo di ali, appiattito lateralmente che si nutre di sangue. Anche conosciuta come pulce chigoe, pulce da spiaggia o pulce penetrante, si ritrova nelle regioni tropicali dell'Africa e dell'America. Gli adulti vivono nel terreno sabbioso e si rintanano sotto la pelle tra le dita dei piedi, sotto le unghie o nelle piante dei piedi nudi. Le pulci si riempiono di sangue e crescono raggiungendo, nel giro di 2 settimane, le dimensioni di un pisello a partire da dimensioni simili a quelle di una punta di spillo. Le lesioni causate assomigliano a pustole bianche caratterizzate da una depressione centrale scura e possono provocare prurito o dolore. Complicanze occasionali includono il tetano, le infezioni batteriche e l'autoamputazione delle dita dei piedi. La tungiasi viene trattata rimuovendo la pulce intatta con un ago o con un bisturi sterile, con la vaccinazione antitetanica e l'applicazione topica di antibiotici.

Morsi di emitteri (cimici) Diverse cimici della famiglia delle Reduviidae infliggono morsi che causano reazioni allergiche e sono talvolta dolorosi. Le cimici dal naso a cono (*cone-nose*), così definite a causa della testa allungata, comprendono le cimici assassine e quelle "della ruota" (*wheel*), che si nutrono di altri insetti e mordono i vertebrati solo per autodifesa, e le cimici baciatrici, che di norma si nutrono di sangue di vertebrati. I morsi delle cimici baciatrici, che si alimentano di notte, sono indolori. Le reazioni a questi morsi dipendono da una precedente sensibilizzazione e comprendono papule doloranti e pruriginose, lesioni vescicolari o bollose, orticaria gigante, febbre, linfoadenopatia e anafilassi. I morsi di cimice sono trattati con antipruriginosi topici o antistaminici orali. Soggetti con reazioni anafilattiche ai morsi di reduvidi dovrebbero tenere a disposizione una preparazione contenente adrenalina. La cimice cosmopolita del letto (specie *Cimex*) si nasconde in fessure presenti nei materassi, nelle pieghe del letto e in altri arredi, nei muri, nelle cornici dei quadri e sotto le carte da parati scrostate. Le cimici del letto rappresentano di nuovo un problema, in quanto di recente stanno interessando le popolazioni e stanno espandendosi in modo incontrollato dalla metà del ventesimo secolo. Le cimici del letto sono fonte di fastidio crescente nelle case, nei dormitori, negli alberghi e nelle navi da trasporto. Le cimici si nascondono di giorno e si alimentano di sangue durante la notte. Il morso della cimice del letto è indolore, ma i soggetti sensibilizzati sviluppano eritema, prurito e gonfiore attorno a un punto centrale emorragico. Le cimici del letto non sono ritenute vettori di microrganismi patogeni.

Morsi di centopiedi e dermatite da millepiedi I denti dei centopiedi del genere *Scolopendra* possono trafiggere la pelle umana e liberare un veleno che produce un dolore intenso bruciante, gonfiore, eritema e linfangite. Occasionalmente sono stati descritti capogiri, nausea e ansia e sono state riportate rabdomiolisi e insufficienza renale. Il trattamento consiste nel lavaggio della zona interessata, nell'applicazione di bendaggi freddi, nella somministrazione di analgesici per via orale, nell'infiltrazione locale di lidocaina e nella profilassi antitetanica.

I millepiedi, a differenza dei centopiedi, non mordono ma secernono e, in alcuni casi, espellono liquidi difensivi che provocano bruciore e discromia della pelle umana. L'area di pelle interessata diventa scura durante la notte e può formare vescicole e andare incontro a esfoliazione. La secrezione di questi liquidi nell'occhio causa dolore intenso e un'infiammazione che può portare a ulcerazione corneale e cecità. Il trattamento consiste nell'irrigazione con copiose quantità di acqua o soluzione fisiologica, nell'uso di analgesici e nel trattamento locale della cute nella zona esfoliata.

Punture e dermatite da bruchi La superficie dei bruchi di parecchie specie di farfalle è ricoperta di peli e spine che producono irritazione meccanica e possono contenere veleno o essere ricoperte di veleno. Il contatto con questi bruchi causa una sensazione immediata di bruciore, seguita da gonfiore locale ed eritema e occasionalmente da linfoadenopatia regionale, nausea, vomito e cefalea; shock, convulsioni e coagulopatia sono complicanze rare. Negli Stati Uniti, la dermatite è molto spesso causata da bruchi *io,* di *puss,* "a dorso ricurvo" e "dalla coda bruna". Anche il contatto con peli isolati di altri bruchi, come le larve di falena europea, può produrre un esantema pruriginoso, urticarioide o papuloso. Le spine possono essere depositate sui tronchi d'albero e sul bucato messo ad asciugare o possono essere disperse nell'aria e causare irritazione agli occhi e alle vie aeree superiori. Il trattamento delle punture di bruco consiste nell'applicazione ripetuta di nastro adesivo o di cellophane per rimuovere i peli, che possono in seguito essere identificati al microscopio. I sintomi vengono alleviati da impacchi locali di ghiaccio, steroidi per uso topico e antistaminici per via orale.

Vesciche provocate da maggiolini Quando disturbati, i maggiolini "blister" espellono la cantaridina, una tossina di basso peso molecolare che provoca lo sviluppo di vescicole piene di liquido, con diametro ≤5 cm, 2-5 ore dopo il contatto. Le vescicole non sono dolorose o pruriginose a meno che non vengano rotte e scompaiono senza trattamento nell'arco ≤10 giorni. L'esposizione particolarmente elevata alla cantaridina può provocare nefrite. Il contatto si verifica quando ci si siede a terra, si lavora in giardino o si maneggia volutamente un maggiolino. L'emolinfa di alcuni maggiolini "rove" contiene pederina, un potente vescicante. Quando questi maggiolini vengono schiacciati o sfiorano leggermente la pelle, il fluido rilasciato può provocare lesioni eritematose e bollose. Questi maggiolini sono ubiquitari, ma sono più problematici in zone dell'Africa e dell'Asia. Le lesioni oculari sono comunemente provocate dall'impatto con i maggiolini volanti notturni o dal trasferimento del liquido vescicante tramite le dita. Raramente è necessario il trattamento, ma le vescicole rotte devono essere tenute pulite e coperte.

DELIRIO DA INFESTAZIONE

La convinzione infondata di essere infestati da artropodi o altri parassiti è una patologia estremamente difficile da trattare e sfortunatamente non è rara. I pazienti riferiscono infestazioni della cute, degli indumenti o delle proprie abitazioni e descrivono sensazioni di qualcosa che si muove dentro

o sopra la pelle. Spesso escoriazioni accompagnano racconti di prurito o di morsi di insetti. I pazienti adducono a riprova dell'infestazione campioni che vengono identificati microscopicamente come animali che si nutrono di piante o artropodi peridomestici che non pungono, frammenti di cute, materiale vegetale od oggetti inanimati. Nei casi sospetti è imperativo escludere infestazioni vere e morsi di artropodi, endocrinopatie, neuropatie, uso di farmaci, irritanti ambientali (per es., frammenti o filettatura di lana di vetro) e altre cause di solletico o di formicolio. Spesso, questo tipo di pazienti cerca ripetutamente un consulto medico, fa resistenza a spiegazioni alternative ai loro sintomi e peggiora il disturbo mediante autotrattamento. La farmacoterapia con pimozide risulta essere più efficace della psicoterapia nel trattamento di questi disturbi.

BIBLIOGRAFIA

ARLIAN LG: Arthropod allergens and human health. Annu Rev Entomol 47:395, 2002

BURGESS IF: Human lice and their control. Annu Rev Entomol 49:457, 2004

CORAPI KM et al: Strategies for primary and secondary prevention of Lyme disease. Nat Clin Pract Rheumatol 3:20, 2007

FRADIN MS: Mosquitoes and mosquito repellents: A clinician's guide. Ann Intern Med 128:931, 1998

GODDARD J: *Physician's Guide to Arthropods of Medical Importance*, 4th ed. Boca Raton, FL, CRC Press, 2002

HALL M, WALL R: Myiasis of humans and domestic animals. Adv Parasitol 35:257, 1995

HAYES EB, PIESMAN J: How can we prevent Lyme disease? N Engl J Med 348:2424, 2003

LEONE PA: Scabies and pediculosis pubis: An update of treatment regimens and general review. Clin Infect Dis 44:S153, 2007

MULLEN G, DURDEN L: *Medical and Veterinary Entomology*. Amsterdam, Academic Press, 2002

PETERS W: *A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine*. London, Wolfe, 1992

POLLACK RJ, MARCUS L: A travel medicine guide to arthropods of medical importance. Infect Dis Clin North Am 19:169, 2005

SAUCIER JR: Arachnid envenomation. Emerg Med Clin North Am 22:405, 2004

STEEN CJ et al: Insect sting reactions to bees, wasps, and ants. Int J Dermatol 44:91, 2005

SWANSON DL, VETTER RS: Bites of brown recluse spiders and suspected necrotic arachnidism. N Engl J Med 352:700, 2005

VETTER RS, BUSH SP: Reports of presumptive brown recluse spider bites reinforce improbable diagnosis in regions of North America where the spider is not endemic. Clin Infect Dis 35:442, 2002

VISSCHER PK et al: Removing bee stings: Speed matters, method doesn't. Lancet 348:301, 1996

WONG HC: Importance of proper identification of stinging insects. Ann Intern Med 132:418, 2000

Appendice: valori di laboratorio di importanza clinica

Alexander Kratz, Michael A. Pesce, Daniel J. Fink

NOTE INTRODUTTIVE

In questa appendice sono riportati i valori di riferimento per i comuni dosaggi di laboratorio nonché per analiti e dosaggi funzionali particolari. I valori di riferimento sono influenzati da numerose variabili, quali la popolazione considerata, le metodologie di laboratorio, le strumentazioni utilizzate e perfino il tipo di contenitori impiegati per la raccolta dei campioni biologici. I valori di riferimento, o valori "normali", riportati in questa appendice potrebbero quindi non essere appropriati per tutti i laboratori e dovrebbero essere utilizzati come una linea guida di carattere generale. Quando possibile, infatti, nell'interpretazione dei dati analitici dovrebbero essere utilizzati i valori di riferimento del laboratorio in cui vengono eseguiti i dosaggi stessi. I valori riportati in questa appendice si riferiscono a quelli tipici di riferimento dei soggetti adulti. I valori pediatrici possono differire significativamente da quelli degli adulti.

Nella preparazione di questa appendice si è tenuto conto che il sistema di unità internazionali (*Système International d'unités, SI*) è attualmente usato nella maggior parte dei Paesi e in molte riviste medico-scientifiche. Tuttavia, alcuni laboratori clinici continuano a indicare i valori in termini di unità "convenzionali". Perciò, in questa appendice verranno riportati entrambi i sistemi di misurazione. Il sistema duplice viene utilizzato anche nel testo, con due eccezioni: 1) quando i valori rimangono gli stessi, essendo diversa soltanto l'unità di misura (mmol/l in luogo di mEq/l o UI/l in luogo di mUI/ml): in questi casi il valore viene espresso soltanto in unità SI); 2) per la maggior parte dei valori pressori (per es., pressione arteriosa e pressione liquorale), espressi in termini di unità di misura convenzionali (mmHg, mmH_2O). In tutti gli altri casi, l'unità SI è seguita dall'unità convenzionale tra parentesi.

VALORI DI RIFERIMENTO PER GLI ESAMI DI LABORATORIO

TABELLA 1 EMATOLOGIA E COAGULAZIONE

Analita	Campione[a]	Unità SI	Unità convenzionali
Aggregazione piastrinica	PRP	Non applicabile	>65% di aggregazione in risposta ad adenosina difosfato, adrenalina, collagene, ristocetina e acido arachidonico
$Alfa_2$-antiplasmina	P	0,87-1,55	87-155%
Anticorpi antifosfolipidi			
PTT-LA (lupus anticoagulant)	P	Negativo	Negativo
Procedura di neutralizzazione piastrinica	P	Negativo	Negativo
Test con veleno di vipera diluito	P	Negativo	Negativo
Anticorpi anticardiolipina	S		
IgG		0-15 unità arbitrarie	0-15 GPL
IgM		0-15 unità arbitrarie	0-15 MPL
Anticorpi nella trombocitopenia indotta da eparina	P	Negativo	Negativo
Antitrombina III	P		
Antigene		220-390 mg/l	22-39 mg/dl
Funzionale		0,7-1,3 U/l	70-130%
Anti-Xa test (dosaggio dell'eparina)	P		
Eparina non frazionata		0,3-0,7 kIU/l	0,3-0,7 IU/ml
Eparina a basso peso molecolare		0,5-1 kIU/l	0,5-1 IU/ml
Danaparoid		0,5-0,8 kIU/l	0,5-0,8 IU/ml
Criofibrinogeno	P	Negativo	Negativo
D-Dimero	P	0,22-0,74 µg/ml	0,22-0,74 µg/ml
Ematocrito	SI		
Maschi adulti		0,388-0,464	38,8-46,4
Femmine adulte		0,354-0,444	35,4-44,4
Emoglobina			
Plasma	P	6-50 mg/l	0,6-5 mg/dl
Sangue intero	SI		
Maschi adulti		133-162 g/l	13,3-16,2 g/dl
Femmine adulte		120-158 g/l	12-15,8 g/dl
Emoglobina corpuscolare media (MCH)	SI	26,7-31,9 pg/cell	26,7-31,9 pg/cell
Emoglobina, concentrazione corpuscolare media (MCHC)	SI	323-359 g/l	32,3-35,9 g/dl
Emoglobina, elettroforesi	SI		
Emoglobina A		0,95-0,98	95-98%
Emoglobina A_2		0,015-0,031	1,5-3,1%
Emoglobina F		0-0,02	0-2%
Emoglobine diverse da A, A_2 o F		Assenti	Assenti
Eosinofili totali	SI	150-300/µl	150-300/mm^3
Eritrociti (conta)	SI		
Maschi adulti		4,3-5,6 × 10^{12}/l	4,3-5,6 × 10^6/mm^3
Femmine adulte		4-5,2 × 10^{12}/l	4-5,2 × 10^6/mm^3
Eritrociti, ampiezza di distribuzione media	SI	<0,145	<14,5%
Eritrociti (vita media)	SI		
Sopravvivenza normale		120 giorni	120 giorni
Emivita dopo marcatura con cromo ($t_{1/2}$)		25-35 giorni	25-35 giorni
Fattore II, protrombina	P	0,5-1,5	50-150%
Fattore V	P	0,5-1,5	50-150%
Fattore VII	P	0,5-1,5	50-150%
Fattore VIII	P	0,5-1,5	50-150%

(Segue)

Analita	Campione[a]	Unità SI	Unità convenzionali
Fattore IX	P	0,5-1,5	50-150%
Fattore X	P	0,5-1,5	50-150%
Fattore XI	P	0,5-1,5	50-150%
Fattore XII	P	0,5-1,5	50-150%
Fattore XIII (screening)	P	Non applicabile	Presente
Fattore inibitore (dosaggio)	P	<0,5 unità Bethesda	<0,5 unità Bethesda
Fattore di von Willebrand (vWF) antigene (fattore VIII: antigene R)	P		
Gruppo sanguigno 0		0,75 media del normale	75% media del normale
Gruppo sanguigno A		1,05 media del normale	105% media del normale
Gruppo sanguigno B		1,15 media del normale	115% media del normale
Gruppo sanguigno AB		1,25 media del normale	125% media del normale
Fibrinogeno, prodotti di degradazione	P	0-1 mg/l	0-1 µg/ml
Fibrinogeno	P	2,33-4,96 g/l	233-496 mg/dl
Formula leucocitaria	SI		
Neutrofili		0,4-0,7	40-70%
Neutrofili a banda		0,0-0,05	0-5%
Linfociti		0,2-0,5	20-50%
Monociti		0,04-0,08	4-8%
Eosinofili		0,0-0,6	0-6%
Basofili		0,0-0,02	0-2%
Fragilità osmotica degli eritrociti	SI		
Test diretto		0,0035-0,0045	0,35-0,45%
Indice		0,0030-0,0065	0,30-0,65%
Glucosio-6-fosfato deidrogenasi (eritrociti)	SI	<2400 s	<40 min
Globuli bianchi: vedi "Leucociti"			
Inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1	P	4-43 µg/l	4-43 ng/ml
Liquido articolare (cristalli)	LA	Non applicabile	Assenti
Liquido articolare (mucine)	LA	Non applicabile	Presenti solo mucine di tipo I
Leucociti			
Fosfatasi alcalina	SI	0,2-1,6 µkat/l	13-100/100 neutrofili
Conta (GB o WBC)	SI	3,54-9,06 × 10^9/l	3,54-9,06 × 10^3/mm^3
Midollo osseo: vedi Tabella 8			
Piastrine, volume medio (MPV)	SI	9-12,95 fl	9-12,95 μm^3
Plasminogeno	P		
Antigene		84-140 mg/l	8,4-14 mg/dl
Funzionale		0,7-1,3	70-130%
Piastrine (conta)	SI	165-415 × 10^9/l	165-415 × 10^3/mm^3
Piastrine (volume medio)	SI	6,4-11 fl	6,4-11 μm^3
Precallicreina (dosaggio)	P	0,5-1,5	50-150%
Precallicreina (screening)	P		Assenza di deficit
Proteina C	P		
Antigene totale		0,7-1,4	70-140%
Funzionale		0,7-1,3	70-130%
Proteina S	P		
Antigene totale		0,7-1,4	70-140%
Funzionale		0,65-1,4	65-140%
Antigene libero		0,7-1,4	70-140%
Protrombina, polimorfismo genetico G20210A	SI	Non applicabile	Assente
	P	12,7-15,4 s	12,7-15,4 s
Protoporfirina libera eritrocitaria	SI	0,28-0,64 µmol/l di globuli rossi	16-36 µg/dl di globuli rossi
Recettore della transferrina	S, P	9,6-29,6 nmol/l	9,6-29,6 nmol/l
Resistenza alla proteina C attivata (fattore V di Leiden)	P	Non applicabile	Rapporto >2,1
Reticolociti (conta)	SI		
Maschi adulti			
Femmine adulte		0,008-0,020 globuli rossi	0,8-2% globuli rossi
Reticolociti, emoglobina corpuscolare media (CH)	SI	24-36 pg	24-36 pg
Reticolociti, contenuto di emoglobina	SI	>26 pg/cell	>26 pg/cell
Retrazione del coagulo	SI	0,5-1/2 ore	50-100%/2 ore
Ristocetina cofattore (fattore funzionale di von Willebrand)	P		
Gruppo sanguigno 0		0,75 media del normale	75% media del normale
Gruppo sanguigno A		1,05 media del normale	105% media del normale
Gruppo sanguigno B		1,15 media del normale	115% media del normale
Gruppo sanguigno AB		1,25 media del normale	125% media del normale
Test di autoemolisi	SI	0,004-0,045	0,4%-4,50%
Test di autoemolisi con glucosio	SI	0,003-0,007	0,3%-0,7%
Tempo di coagulazione attivato	SI	70-180 s	70-180 secondi
Test di emolisi con saccarosio (emolisi)	SI	<0,1	<10% emolisi
Test di falcemizzazione	SI	Negativo	Negativo
Test di Ham (siero acidificato)	SI	Negativo	Negativo

(Segue)

TABELLA 1 **EMATOLOGIA E COAGULAZIONE (CONTINUA)**

Analita	Campione[a]	Unità SI	Unità convenzionali
Tempo di lisi dell'euglobulina	P	7200-14400 s	120-240 min
Tempo di reptilasi	P	16-23,6 s	16-23,6 s
Tempo di sanguinamento (adulti)		<7,1 min	<7,1 min
Tempo di trombina	P	15,3-18,5 s	15,3-18,5 s
Tempo di tromboplastina parziale, attivato	P	26,3-39,4 s	26,3-39,4 s
Velocità di eritrosedimentazione (VES)	SI		
Femmine		0-20 mm/ora	0-20 mm/ora
Maschi		0-15 mm/ora	0-15 mm/ora
Viscosità			
Plasma	P	1,7-2,1	1,7-2,1
Siero	S	1,4-1,8	1,4-1,8
Volume corpuscolare medio (MCV)	SI	79-93,3 fl	79-93,3 μm^3
vWF multimeri	P	Distribuzione normale	Distribuzione normale

[a]LA, liquido articolare; P, plasma; PRP, plasma ricco di piastrine; S, siero; SI, sangue intero.

TABELLA 2 **CHIMICA CLINICA E IMMUNOLOGIA**

Analita	Campione[a]	Unità SI	Unità convenzionali
Acetoacetato	P	20-99 µmol/l	0,2-1 mg/dl
Acidi grassi liberi (non esterificati)	P	<0,28-0,89 mmol/l	<8-25 mg/dl
Acido 5-idrossindolacetico [5-HIAA]	U	10,5-36,6 µmol/die	2-7 mg/die
Acido urico	S		
Femmine		0,15-0,33 µmol/l	2,5-5,6 mg/dl
Maschi		0,18-0,41 µmol/l	3,1-7 mg/dl
Acido vanillilmandelico (VMA)	U, 24 ore	<30 µmol/die	<6 mg/die
Alanina aminotransferasi (AST, SGPT)	S	0,12-0,7 µkat/l	7-41 U/l
Albumina	S		
Femmine		41-53 g/l	4,1-5,3 g/dl
Maschi		40-50 g/l	4-5 g/l
Aldolasi	S	26-138 nkat/l	1,5-8,1 U/l
Aldosterone (adulti)			
Clinostatismo, normale assunzione di sodio	S, P	55-250 pmol/l	2-9 ng/dl
Ortostatismo, normale assunzione di sodio	S, P		Aumento di 2-5 volte rispetto al clinostatismo
Clinostatismo, bassa assunzione di sodio	S, P		Aumento di 2-5 volte rispetto alla normale assunzione di sodio
Random, bassa assunzione di sodio	U	6,38-58,25 nmol/die	2,3-21 µg/24 ore
Alfa-fetoproteina (adulti)	S	0-8,5 µg/l	0-8,5 ng/ml
$Alfa_1$-antitripsina	S	1-2 g/l	100-200 mg/dl
Ammonio (NH_3)	P	11-35 µmol/l	19-60 µg/dl
Amilasi (dipendente dal metodo)	S	0,34-1,6 µkat/l	20-96 U/l
Androstenedione (adulti)	S	1,75-8,73 nmol/l	50-250 ng/dl
Anidride carbonica, contenuto (TCO_2)	P (a livello del mare)	22-30 mmol/l	22-30 mEq/l
Antigene carcinoembrionario (CEA)	S		
Non fumatori		0-3 µg/l	0-3 ng/ml
Fumatori		0-5 µg/l	0-5 ng/ml
Antigene prostatico specifico (PSA)	S		
Maschi			
<40 anni		0-2 µg/l	0-2 ng/ml
>40 anni		0-4 µg/l	0-4 ng/ml
PSA, libero; in maschi di 45-75 anni, con valori di PSA compresi fra 4 e 20 µg/ml	S	>0,25 associato a ipertrofia prostatica benigna	>25% associato a ipertrofia prostatica benigna
Apo B/Apo A-1, rapporto		0,35-0,98	0,35-0,98
Apolipoproteina A-1	S	1,19-2,4 g/l	119-240 mg/dl
Apolipoproteina B	S	0,52-1,63 g/l	52-163 mg/dl
Aspartato aminotransferasi (AST, SGOT)	S	0,2-0,65 µkat/l	12-38 U/l
Autoanticorpi			
Anticorpi anti-surrene	S	Non applicabile	Negativo al titolo 1:10
Anti-dsDNA (nativo)	S	Non applicabile	Negativo al titolo 1:10
Anticorpi anti-membrana basale glomerulare	S		
Qualitativa		Negativo	Negativo
Quantitativa		<5 kU/l	<5 U/ml
Anticorpi anti-granulociti	S	Non applicabile	Negativo
Anticorpi anti-Jo-1	S	Non applicabile	Negativo
Anticorpi anti-La	S	Non applicabile	Negativo
Anticorpi anti-mitocondri	S	Non applicabile	Negativo
Autoanticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (C-ANCA)	S		
Qualitativa		Negativo	Negativo
Quantitativa (anticorpi contro la proteinasi 3)		< 2,8 kU/l	< 2,8 U/ml

(Segue)

TABELLA 2 CHIMICA CLINICA E IMMUNOLOGIA (CONTINUA)

Analita	Campione[a]	Unità SI	Unità convenzionali
Autoanticorpi anti-citoplasma dei neutrofili, perinucleari (P-ANCA)	S		
Qualitativa		Negativo	Negativo
Quantitativa (anticorpi contro la mieloperossidasi)		< 1,4 kU/l	< 1,4 U/ml
Anticorpi anti-nucleo	S	Non applicabile	Negativo al titolo 1:40
Anticorpi anti-cellule parietali	S	Non applicabile	Negativo al titolo 1:20
Anticorpi anti-Ro	S	Non applicabile	Negativo
Anticorpi anti-piastrine	S	Non applicabile	Negativo
Anticorpi anti-RNP	S	Non applicabile	Negativo
Anticorpi anti-Scl 70	S	Non applicabile	Negativo
Anticorpi anti-Smith	S	Non applicabile	Negativo
Anticorpi anti-muscolo liscio	S	Non applicabile	Negativo al titolo 1:20
Anticorpi anti-tireoglobulina	S	Non applicabile	Negativo
Anticorpi anti-tiroide	S	< 0,3 kIU/l	<0,3 IU/ml
Azoto ureico	S	2,5-7,1 mmol/l	7-20 mg/dl
β-Idrossibutirrato	P	0-290 µmol/l	0-3 mg/dl
β_2-Microglobulina			
	S	<2,7 mg/l	<0,27 mg/dl
	U	<120 µg/d	<120 µg/die
Bilirubina	S		
Totale		5,1-22 µmol/l	0,3-1,3 mg/dl
Diretta		1,7-6,8 µmol/l	0,1-0,4 mg/dl
Indiretta		3,4-15,2 µmol/l	0,2-0,9 mg/dl
C peptide (adulti)	S, P	0,17-0,66 nmol/l	0,5-2 ng/ml
CA 125	S	0-35 kU/l	0-35 U/ml
CA 19-9	S	0-37 kU/l	0-37 U/ml
CA-15-3	S	0-34 kU/l	0-34 U/ml
CA 27-29	S	0-40 kU/l	0-40 U/ml
Calcitonina	S		
Maschi		3-26 ng/l	3-26 pg/ml
Femmine		2-17 ng/l	2-17 pg/ml
Calcio	S	2,2-2,6 mmol/l	8,7-10,2 mg/dl
Calcio, ionizzato	SI	1,12-1,32 mmol/l	4,5-5,3 mg/dl
Capacità ferro-legante	S	45-73 µmol/l	251-406 µg/dl
Capacità ferro-legante, saturazione	S	0,16-0,35	16-35%
Carbossiemoglobina (anidride carbonica, contenuto)	SI		
Non fumatori		0-0,04	0-4%
Fumatori		0,04-0,09	4-9%
Comparsa dei sintomi		0,15-0,2	15-20%
Perdita di coscienza e morte		>0,50	>50%
Chetoni (acetone)	S, U	Negativo	Negativo
17-Chetosteroidi	U	0,003-0,012 g/die	3-12 mg/die
Ceruloplasmina	S	250-630 mg/l	25-63 mg/dl
Cloruro	S	102-109 mmol/l	102-109 mEq/l
Colesterolo: vedi Tabella 5			
Colinesterasi	S	5-12 kU/l	5-12 U/ml
Complemento			
C3	S	0,83-1,77 g/l	83-177 mg/dl
C4	S	0,16-0,47 g/l	16-47 mg/dl
Complemento emolitico totale (CH50)	S	50-150%	50-150%
Fattore B	S	0,17-0,42 g/l	17-42 mg/dl
Coproporfirine (tipi I e III)	U	150-470 mmol/die	100-300 µg/die
Cortisolo			
Digiuno, 8.00-12.00	S	138-690 nmol/l	5-25 µg/dl
12.00-20.00		138-414 nmol/l	5-15 µg/dl
20.00-8.00		0-276 nmol/l	0-10 µg/dl
Cortisolo libero	U	55-193 nmol/24 ore	20-70 µg/24 ore
Creatinchinasi (totale)	S		
Femmine		0,66-4 µkat/l	39-238 U/l
Maschi		0,87-5 µkat/l	51-294 U/l
Creatinchinasi-MB	S		
Massa		0-5,5 µg/l	0-5,5 ng/ml
Determinazione dell'attività totale (con elettroforesi)		0-0,04	0-4%
Creatinina	S		
Femmine		44-80 µmol/l	0,5-0,9 ng/ml
Maschi		53-106 µmol/l	0,6-1,2 ng/ml
Crioproteine	S	Non applicabile	Non dosabile
Deidroepiandrosterone (DHEA) (adulti)			
Maschi	S	6,2-43,4 nmol/l	180-1250 ng/dl
Femmine		4,5-34 nmol/l	130-980 ng/dl
Deidroepiandrosterone (DHEA) solfato	S		
Maschi (adulti)		100-6190 µg/l	10-619 µg/dl

(Segue)

Analita	Campione[a]	Unità SI	Unità convenzionali
Femmine (adulte, premenopausa)		120-5350 µg/l	12-535 µg/dl
Femmine (adulte, postmenopausa)		300-2600 µg/l	30-260 µg/dl
11-Deossicortisolo (adulti) (sostanza S) (ore 8.00)	S	0,34-4,56 nmol/l	12-158 ng/dl
Deossicorticosterone (DOC) (adulti)	S	61-576 nmol/l	2-19 ng/dl
Diidrotestosterone			
Maschi	S, P	1,03-2,92 nmol/l	30-85 ng/dl
Femmine		0,14-0,76 nmol/l	4-22 ng/dl
Dopamina	P	< 475 pmol/l	< 87 pg/ml
Dopamina	U	425-2610 nmol/die	65-400 µg/die
Elettroforesi delle proteine sieriche	S	Non applicabile	Profilo normale
Emogasanalisi			
$[HCO_3^-]$		22-30 mmol/l	22-30 mEq/l
P_{CO_2}		4,3-6 kPa	32-45 mmHg
pH		7,35-7,45	7,35-7,45
P_{O_2}		9,6-13,8 kPa	72-104 mmHg
Emoglobina A_{Ic}	SI	0,04-0,06 frazione Hb	4-6%
Enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)	S	0,15-1,1 µkat/l	9-67 U/l
Eritropoietina	S	4-27 U/l	4-27 U/l
Estradiolo	S, P		
Femmine			
Pre-menopausa:			
Fase follicolare		74-532 pmol/l	<20-145 pg/ml
Picco di metà ciclo		411-1626 pmol/l	112-443 pg/ml
Fase luteinica		74-885 pmol/l	<20-241 pg/ml
Post-menopausa		217 pmol/l	<59 pg/ml
Maschi		74 pmol/l	< 20 pg/ml
Estrone	S, P		
Femmine			
Pre-menopausa:			
Fase follicolare		55-555 pmol/l	15-150 pg/ml
Fase luteinica		55-740 pmol/l	15-200 pg/ml
Post-menopausa		55-204 pmol/l	15-55 pg/ml
Maschi		55-240 pmol/l	15-65 pg/ml
Fattore reumatoide	S, LA	<30 kIU/l	<30 IU/ml
Ferritina	S		
Femmine		10-150 µg/l	10-150 ng/ml
Maschi		29-248 µg/l	29-248 ng/ml
Ferro	S	7-25 µmol/l	41-141 µg/dl
Fosfatasi alcalina	S	0,56-1,63 µkat/l	33-96 U/l
Fosforo inorganico	S	0,81-1,4 mmol/l	2,5-4,3 mg/dl
Fruttosamina	S	<285 µmol/l	<285 µmol/l
Gamma-glutamiltransferasi	S	0,15-0,99 µkat/l	9-58 U/l
Gap anionico	S	7-16 mmol/l	7-16 mmol/l
Gastrina	S	<100 ng/l	<100 pg/ml
Globulina legante gli ormoni tiroidei	S	13-30 mg/l	1,3-3 mg/dl
Globulina legante gli ormoni sessuali (adulti)	S		
Maschi		13-71 nmol/l	13-71 nmol/l
Femmine		18-114 nmol/l	18-114 nmol/l
Glucagone	P	20-100 ng/l	20-100 pg/ml
Glucosio (a digiuno)	P		
Normale		4,2-6,1 mmol/l	75-110 mg/dl
Intolleranza al glucosio		6,2-6,9 mmol/l	111-125 mg/dl
Diabete mellito		>7 mmol/l	>125 mg/dl
Glucosio postprandiale (2 ore)	P	3,9-6,7 mmol/l	70-120 mg/dl
Gonadotropina corionica umana (hCG)	S		
Non in gravidanza		< 5 IU/l	< 5 mIU/ml
1-2 settimane post-concepimento		9-130 IU/l	9-130 mIU/ml
2-3 settimane post-concepimento		75-2600 IU/l	75-2600 mIU/ml
3-4 settimane post-concepimento		850-20,8 IU/l	850-20,8 mIU/ml
4-5 settimane post-concepimento		4000-100 200 IU/l	4000-100 200 mIU/ml
5-10 settimane post-concepimento		11,5-289 IU/l	11,5-289 mIU/ml
10-14 settimane post-concepimento		18,3-137 IU/l	18 300-137 mIU/ml
Secondo trimestre		1400-53 IU/l	1400-53 mIU/ml
Terzo trimestre		940-60 000 IU/l	940-60 000 mIU/ml
17-Idrossiprogesterone (adulti)	S		
Maschi		0,15-7,5 nmol/l	5-250 ng/dl
Femmine			
Fase follicolare		0,6-3 nmol/l	20-100 ng/dl
Picco di metà ciclo		3-7,5 nmol/l	100-250 ng/dl
Fase luteinica		3-15 nmol/l	100-500 ng/dl
Post-menopausa		≤ 2,1 nmol/l	≤ 70 ng/dl

(Segue)

Analita	Campione[a]	Unità SI	Unità convenzionali
Idrossiprolina	U, 24 ore	38-500 µmol/die	38-500 µmol/die
Immunofissazione	S	Non applicabile	Non rilevate bande
Immunoglobuline, analisi quantitativa (adulti)			
IgA	S	0,7-3,5 g/l	70-350 mg/dl
IgD	S	0-140 mg/l	0-14 mg/dl
IgE	S	24-430 µg/l	10-179 IU/ml
IgG	S	7-17 g/l	700-1700 mg/dl
IgG_1	S	2,7-17,4 g/l	270-1740 mg/dl
IgG_2	S	0,3-6,3 g/l	30-630 mg/dl
IgG_3	S	0,13-3,2 g/l	13-320 mg/dl
IgG_4	S	0,11-6,2 g/l	11-620 mg/dl
IgM	S	0,5-3 g/l	50-300 mg/dl
Indice di tiroxina (libera)	S	6,7-10,9	6,7-10,9
Inibitore della C1-esterasi	S		
Antigene		124-250 mg/l	12,4-24,5 mg/dl
Funzionale		Presente	Presente
Insulina	S, P	14,35-143,5 pmol/l	2-20 µU/ml
Lattato	P, arterioso	0,5-1,6 mmol/l	4,5-14,4 mg/dl
	P, venoso	0,5-2,2 mmol/l	4,5-19,8 mg/dl
Lattico deidrogenasi	S	2-3,8 µkat/l	115-221 U/l
Lattico deidrogenasi, isoenzimi	S		
Frazione 1 (del totale)		0,14-0,26	14-26%
Frazione 2		0,29-0,39	29-39%
Frazione 3		0,20-0,25	20-26%
Frazione 4		0,08-0,16	8-16%
Frazione 5		0,06-0,16	6-16%
Lipasi (dipendente dal metodo)	S	0,51-0,73 µkat/l	3-43 U/l
Lipidi: vedi Tabella 5			
Lipoproteina (a)	S	0-300 mg/l	0-30 mg/dl
Lipoproteine ad alta densità (HDL) (vedi Tabella 5)			
Lipoproteine a bassa densità (LDL) (vedi Tabella 5)			
Liquido articolare (cristalli)	LA	Non applicabile	Assenti
Liquido articolare (mucine)	LA	Non applicabile	Presenti solo mucine di tipo I
Magnesio	S	0,62-0,95 mmol/l	1,5-2,3 mg/dl
Metanefrina	P	<0,5 nmol/l	<100 pg/ml
Metanefrina	U	30-211 mmol/mol creatinina	53-367 µg/g creatinina
Metemoglobina	SI	0-0,01	0-1%
Microalbumina urinaria	U		
Urine 24 ore		0-0,03 g/die	0-30 mg/24 ore
Urine del mattino (spot)		0-0,03 g/g creatinina	0-30 µg/mg creatinina
Mioglobina	S		
Maschi		19-92 µg/l	19-92 µg/l
Femmine		12-76 µg/l	12-76 µg/l
Noradrenalina	P		
Clinostatismo (30 min)		< 273 pmol/l	< 50 pg/ml
Posizione seduta		< 328 pmol/l	< 60 pg/ml
Ortostatismo (30 min)		< 491pmol/l	< 90 pg/ml
Noradrenalina	U	0-109 nmol/die	0-20 µg/die
Ormone follicolo-stimolante (FSH)	S, P		
Femmine			
Pre-menopausa:			
Fase follicolare		3-20 IU/l	3-20 mIU/ml
Fase ovulatoria		9-26 IU/l	9-26 mIU/ml
Fase luteinica		1-12 IU/l	1-12 mIU/ml
Post-menopausa		18-153 IU/l	18-153 mIU/ml
Maschi		1-12 IU/l	1-12 mIU/ml
Noradrenalina	U	89-473 nmol/die	15-80 µg/die
Noradrenalina	P		
Clinostatismo (30 min)		650-2423 pmol/l	110-410 pg/ml
Posizione seduta		709-4019 pmol/l	120-680 pg/ml
Ortostatismo (30 min)		739-4137 pmol/l	125-700 pg/ml
N-telopeptide (*cross linked*), NTx	S		
Femmine, pre-menopausa		6,2-19 nmol BCE	6,2-19 nmol BCE
Maschi		5,4-24,2 nmol BCE	5,4-24,2 nmol BCE
N-telopeptide (*cross linked*), NTx	U		
Femmine, pre-menopausa		17-94 nmol BCE/mmol creatinina	17-94 nmol BCE/mmol creatinina
Femmine, post-menopausa		26-124 nmol BCE/mmol creatinina	26-124 nmol BCE/mmol creatinina
Maschi		21-83 nmol BCE/mmol creatinina	21-83 nmol BCE/mmol creatinina

TABELLA 2 CHIMICA CLINICA E IMMUNOLOGIA (CONTINUA)

Analita	Campione[a]	Unità SI	Unità convenzionali
5'-Nucleotidasi	S	0,02-0,19 µkat/l	0-11 U/l
Omocisteina	P	4,4-10,8 µmol/l	4,4-10,8 µmol/l
Ormone adrenocorticotropo (ACTH)	P	1,3-16,7 pmol/l	6-76 pg/ml
Ormone della crescita (GH) a riposo	S	0,5-17 µg/l	0,5-17 ng/ml
Ormone luteinizzante (LH)	S, P		
Femmine			
Pre-menopausa			
Fase follicolare		2-15 U/l	2-15 U/l
Fase ovulatoria		22-105 U/l	22-105 U/l
Fase luteinica		0,6-19 U/l	0,6-19 U/l
Post-menopausa		16-64 U/l	16-64 U/l
Maschi		2-12 U/l	2-12 U/l
Ormone tireostimolante	S	0,34-4,25 mIU/l	0,34-4,25 µIU/ml
Osmolalità	P	275-295 mOsmol/kg acqua sierica	275-295 mOsmol/kg acqua sierica
	U	500-800 mOsmol/kg acqua	500-800 mOsmol/kg acqua
Osteocalcina	S	11-50 µg/l	11-50 ng/ml
Ossigeno (contenuto)	SI		
Arterioso (a livello del mare)		17-21	17-21 vol%
Venoso (a livello del mare)		10-16	10-16 vol%
Ossigeno, percentuale di saturazione (a livello del mare)	SI		
Arterioso		0,97	94-100%
Venoso, braccio		0,6-0,85	60-85%
Paratormone (intatto)	S	8-51 ng/l	8-51 pg/ml
Peptide natriuretico cerebrale (BNP)	P	Età e sesso specifico: < 167 ng/l	Età e sesso specifico: < 167 pg/ml
Piruvato	P, arterioso	40-130 µmol/l	0,35-1,14 mg/dl
	P, venoso	40-130 µmol/l	0,35-1,14 mg/dl
Polipeptide intestinale vasoattivo	P	0-60 ng/l	0-60 pg/ml
Porfobilinogeno	U	Assente	Assente
Potassio	S	3,5-5 mmol/l	3,5-5 mEq/l
Prealbumina	S	170-340 mg/l	17-34 mg/dl
Progesterone	S, P		
Femmine			
Fase follicolare		<3,18 nmol/l	<1 ng/ml
Fase luteinica		9,54-63,6 nmol/l	3-20 ng/ml
Maschi		<3,18 nmol/l	< 1 ng/ml
Prolattina	S	0-20 µg/l	0-20 ng/ml
Proteina C-reattiva	S	0,2-3 mg/l	0,2-3 mg/l
Proteine di Bence Jones, siero	S	Non applicabile	Non dosabile
Proteine di Bence Jones, urine, analisi qualitativa	U	Non applicabile	Non dosabile in urine concentrate 50 x
Proteine di Bence Jones, urine, analisi quantitativa	U		
Kappa		<25 mg/l	<2,5 mg/dl
Lambda		<50 mg/l	<5 mg/dl
Proteine, frazioni	S		
Albumina		35-55 g/l	3,5-5,5 g/dl (50-60%)
Globulina		20-35 g/l	2-3,5 g/dl (40-50%)
$Alfa_1$		2-4 g/l	0,2-0,4 g/dl (4,2-7.2%)
$Alfa_2$		5-9 g/l	0,5-0,9 g/dl (6,8-12%)
Beta		6-11 g/l	0,6-1,1 g/dl (9,3-15%)
Gamma		7-17 g/l	0,7-1,7 g/dl (13-23%)
Proteine totali	S	67-86 g/l	6,7-8,6 g/dl
Serotonina	SI	0,28-1,14 µmol/l	50-200 ng/ml
Sodio	S	136-146 mmol/l	136-146 mEq/l
Somatomedina-C (IGF-1) (adulti)	S		
16-24 anni		182-780 µg/l	182-780 ng/ml
25-39 anni		114-492 µg/l	114-492 ng/ml
40-54 anni		90-360 µg/l	90-360 ng/ml
>54 anni		71-290 µg/l	71-290 ng/ml
Somatostatina	P	<25 ng/l	<25 pg/ml
Testosterone libero, adulti			
Femmine	S	2,1-23,6 pmol/l	0,6-6,8 pg/ml
Maschi		163-847 pmol/l	47-244 pg/ml
Testosterone totale, campione del mattino	S		
Femmine		0,21-2,98 nmol/l	6-86 ng/dl
Maschi		9,36-37,1 nmol/l	270-1070 ng/dl
Tireoglobulina	S	0,5-53 µg/l	0,5-53 ng/ml
Tiroxina, libera (fT_4)	S	10,3-21,9 pmol/l	0,8-1,7 ng/dl
Tiroxina, totale (T_4)	S	70-151 nmol/l	5,4-11,7 µg/dl
Transferrina	S	2-4 g/l	200-400 mg/dl
Trigliceridi (vedi Tabella 5)	S	0,34-2,26 mmol/l	30-200 mg/dl
Triiodotironina, libera (fT_3)	S	3,7-6,5 pmol/l	2,4-4,2 pg/ml

(Segue)

TABELLA 2 CHIMICA CLINICA E IMMUNOLOGIA (CONTINUA)

Analita	Campione[a]	Unità SI	Unità convenzionali
Triiodotironina, totale (T_3)	S	1,2-2,1 nmol/l	77-135 ng/dl
Troponina I	S		
Popolazione normale, percentile 99		0-0,08 µg/l	0-0,08 ng/ml
Cut-off per infarto miocardico		>0,4 µg/l	>0,4 ng/ml
Troponina T	S		
Popolazione normale, percentile 99		0-0,1 µg/l	0-0,01 ng/ml
Cut-off per infarto miocardico		0-0,1 µg/l	0-0,1 ng/ml
Urobilinogeno	U	0,09-4,2 µmol/die	0,05-25 mg/24 ore

[a]LA, liquido articolare; P, plasma; S, siero; SI, sangue intero; U, urine; BCE, equivalenti di collagene osseo.

TABELLA 3 MONITORAGGIO TERAPEUTICO E TOSSICOLOGICO DEI FARMACI

	Intervallo terapeutico		Livello di tossicità	
Farmaco	Unità SI	Unità convenzionali	Unità SI	Unità convenzionali
Acido valproico	350-700 µmol/l	50-100 µg/ml	>1000 µmol/l	>150 µg/ml
Amicacina				
Picco	34-51 µmol/l	20-30 µg/ml	>60 µmol/l	>35 µg/ml
Valle	0-17 µmol/l	0-10 µg/ml	>17 µmol/l	>10 µg/ml
Amitriptilina/nortriptilina (farmaco totale)	430-900 nmol/l	120-250 ng/ml	>1800 nmol/l	>500 ng/ml
Amfetamina	150-220 nmol/l	20-30 ng/ml	>1500 nmol/l	>200 ng/ml
Bromuro				
Sedazione	1,3-6,3 mmol/l	10-50 mg/dl		
Epilessia	9,4-18,8 mmol/l	75-150 mg/dl		
Tossicità lieve			6,4-18,8 mmol/l	51-150 mg/dl
Tossicità acuta			>18,8 mmol/l	>150 mg/dl
Letale			>37,5 mmol/l	>300 mg/dl
Carbamazepina	17-42 µmol/l	4-10 µg/ml	85 µmol/l	>20 µg/ml
Chinidina	6,2-15,4 µmol/l	2-5 µg/ml	>31 µmol/l	>10 µg/ml
Ciclosporina				
Trapianto renale				
0-6 mesi	208-312 nmol/l	250-375 ng/ml	>312 nmol/l	>375 ng/ml
6-12 mesi dopo trapianto	166-250 nmol/l	200-300 ng/ml	>250 nmol/l	>300 ng/ml
>12 mesi	83-125 nmol/l	100-150 ng/ml	>125 nmol/l	>150 ng/ml
Trapianto cardiaco				
0-6 mesi	208-291 nmol/l	250-350 ng/ml	>291 nmol/l	>350 ng/ml
6-12 mesi dopo trapianto	125-208 nmol/l	150-250 ng/ml	>208 nmol/l	>250 ng/ml
>12 mesi	83-125 nmol/l	100-150 ng/ml	>125 nmol/l	>150 ng/ml
Trapianto polmonare				
0-6 mesi	250-374 nmol/l	300-450 ng/ml	>374 nmol/l	>450 ng/ml
Trapianto epatico				
0-7 giorni	249-333 nmol/l	300-400 ng/ml	>333 nmol/l	>400 ng/ml
2-4 settimane	208-291 nmol/l	250-350 ng/ml	>291 nmol/l	>350 ng/ml
5-8 settimane	166-249 nmol/l	200-300 ng/ml	>249 nmol/l	>300 ng/ml
9-52 settimane	125-208 nmol/l	150-250 ng/ml	>208 nmol/l	>250 ng/ml
>1 anno	83-166 nmol/l	100-200 ng/ml	>166 nmol/l	>200 ng/ml
Cloramfenicolo				
Picco	31-62 µmol/l	10-20 µg/ml	>77 µmol/l	>25 µg/ml
Valle	15-31 µmol/l	5-10 µg/ml	>46 µmol/l	>15 µg/ml
Clordiazepossido	1,7-10 µmol/l	0,5-3 µg/ml	>17 µmol/l	>5 µg/ml
Clonazepam	32-240 nmol/l	10-75 ng/ml	>320 nmol/l	>100 ng/ml
Clozapina	0,6-2,1 µmol/l	200-700 ng/ml	>3,7 µmol/l	>1200 ng/ml
Cocaina			>3,3 µmol/l	>1 µg/ml
Codeina	43-110 nmol/ml	13-33 ng/ml	>3700 nmol/ml	>1100 ng/ml, letal
Desipramina	375-1130 nmol/l	100-300 ng/ml	>1880 nmol/l	>500 ng/ml
Diazepam (e metaboliti)				
Diazepam	0,7-3,5 µmol/l	0,2-1 µg/ml	>7 µmol/l	>2 µg/ml
Nordiazepam	0,4-6,6 µmol/l	0,1-1,8 µg/ml	>9,2 µmol/l	>2,5 µg/ml
Digossina	0,64-2,6 nmol/l	0,5-2 ng/ml	>3,1 nmol/l	>2,4 ng/ml
Disopiramide	>7,4 µmol/l	2,5 µg/ml	20,6 µmol/l	>7 µg/ml
Doxepina e nordoxepina				
Doxepina	0,36-0,98 µmol/l	101-274 ng/ml	>1,8 µmol/l	>503 ng/ml
Nordoxepina	0,38-1,04 µmol/l	106-291 ng/ml	>1,9 µmol/l	>531 ng/ml
Eroina (diacetil-morfina)			>700 µmol/l	>200 ng/ml (come morfina)
Etanolo				
Alterazioni del comportamento			>4,3 mmol/l	>20 mg/dl
Limite legale			≥17 mmol/l	≥80 mg/dl
Livelli critici per esposizione acuta			>54 mmol/l	>250 mg/dl
Etilenglicole				
Tossico			>2 mmol/l	>12 mg/dl
Letale			>20 mmol/l	>120 mg/dl

(Segue)

TABELLA 3 **MONITORAGGIO TERAPEUTICO E TOSSICOLOGICO DEI FARMACI (CONTINUA)**

	Intervallo terapeutico		Livello di tossicità	
Farmaco	**Unità SI**	**Unità convenzionali**	**Unità SI**	**Unità convenzionali**
Etosuccimide	280-700 µmol/l	40-100 µg/ml	>700 µmol/l	>100 µg/ml
Fenobarbital	65-172 µmol/l	15-40 µg/ml	>215 µmol/l	>50 µg/ml
Fenitoina	40-79 µmol/l	10-20 µg/ml	>118 µmol/l	>30 µg/ml
Fenitoina libera	4-7,9 µmol/l	1-2 µg/ml	>13,9 µmol/l	>3,5 µg/ml
Libera %	0,08-0,14	8-14%		
Flecainide	0,5-2,4 µmol/l	0,2-1 µg/ml	>3,6 µmol/l	>1,5 µg/ml
Gentamicina				
Picco	10-21 µmol/ml	5-10 µg/ml	>25 µmol/ml	>12 µg/ml
Valle	0-4,2 µmol/ml	0-2 µg/ml	>4,2 µmol/ml	>2 µg/ml
Ibuprofene	49-243 µmol/l	10-50 µg/ml	>97 µmol/l	>200 µg/ml
Imipramina (e metaboliti)				
Desimipramina	375-1130 nmol/l	100-300 ng/ml	>1880 nmol/l	>500 ng/ml
Imipramina totale + desimipramina	563-1130 nmol/l	150-300 ng/ml	>1880 nmol/l	>500 ng/ml
Lidocaina	5,1-21,3 µmol/l	1,2-5 µg/ml	>38,4 µmol/l	>9 µg/ml
Litio	0,5-1,3 mmol/l	0,5-1,3 mEq/l	>2 mmol/l	>2 mEq/l
Metadone	1,3-3,2 µmol/l	0,4-1 µg/ml	>6,5 µmol/l	>2 µg/ml
Metamfetamina	1,3-4 µmol/l	2-6 µg/dl	4-33,5 µmol/l	60-500 µg/dl, tossico
			67-268 µmol/l	1000-4000 µg/dl, letale
Metanolo			>6 mmol/l	>20 mg/dl, tossico
			>16 mmol/l	>50 mg/dl, tossicità grave
			>28 mmol/l	>89 mg/dl, letale
Metotrexato				
Basse dosi	0,01-0,1 µmol/l	0,01-0,1 µmol/l	>0,1 mmol/l	>0,1 mmol/l
Alte dosi (24 ore)	<5 µmol/l	<5 µmol/l	>5 µmol/l	>5 µmol/l
Alte dosi (48 ore)	<0,5 µmol/l	<0,5 µmol/l	>0,5 µmol/l	>0,5 µmol/l
Alte dosi (72 ore)	<0,1 µmol/l	<0,1 µmol/l	>0,1 µmol/l	>0,1 µmol/l
Morfina	35-250 µmol/l	10-70 ng/ml	180-14000 µmol/l	50-4000 ng/ml
Nitroprussiato (tiocianato)	103-499 µmol/l	6-29 µg/ml	860 µmol/l	>50 µg/ml
Nortriptilina	190-569 nmol/l	50-150 ng/ml	>1900 nmol/l	>500 ng/ml
Paracetamolo (acetaminofene)	66-199 µmol/l	10-30 µg/ml	>1320 µmol/l	>200 µg/ml
Primidone e metaboliti				
Primidone	23-55 µmol/l	5-12 µg/ml	>69 µmol/l	>15 µg/ml
Fenobarbital	65-172 µmol/l	15-40 µg/ml	>215 µmol/l	>50 µg/ml
Procainamide				
Procainamide	17-42 µmol/l	4-10 µg/ml	>51 µmol/l	>12 µg/ml
NAPA (*N*-acetilprocainamide)	22-72 µmol/l	6-20 µg/ml	>126 µmol/l	>35 µg/ml
Salicilati	145-2100 µmol/l	2-29 mg/dl	>2172 µmol/l	>30 mg/dl
Sirolimus (picco)				
Trapianto renale	4,4-13,1 nmol/l	4-12 ng/ml	>16 nmol/l	>15 ng/ml
Tacrolimus (FK506) (valle)				
Reni e fegato				
0-2 mesi post-trapianto	12-19 nmol/l	10-15 ng/ml	>25 nmol/l	>20 ng/ml
> 2 mesi post-trapianto	6-12 nmol/l	5-10 ng/ml		
Cuore				
0-2 mesi post-trapianto	19-25 nmol/l	15-20 ng/ml	>25 nmol/l	>20 ng/ml
3-6 mesi post-trapianto	12-19 nmol/l	10-15 ng/ml		
>6 mesi post-trapianto	10-12 nmol/l	8-10 ng/ml		
Teofillina	56-111 µmol/l	10-20 µg/ml	>140 µmol/l	>25 µg/ml
Tiocianato				
Dopo infusione di nitroprussiato	103-499 µmol/l	6-29 µg/ml	860 µmol/l	>50 µg/ml
Non fumatori	17-69 µmol/l	1-4 µg/ml		
Fumatori	52-206 µmol/l	3-12 µg/ml		
Tobramicina				
Picco	11-22 µmol/l	5-10 µg/ml	>26 µmol/l	>12 µg/ml
Valle	0-4,3 µmol/l	0-2 µg/ml	>4,3 µmol/l	>2 µg/ml
Vancomicina				
Picco	14-28 µmol/l	20-40 µg/ml	>55 µmol/l	>80 µg/ml
Valle	3,5-10,4 µmol/l	5-15 µg/ml	>14 µmol/l	>20 µg/ml

TABELLA 4 VITAMINE E MINERALI SELEZIONATI IN TRACCIA

Campione	Analita[a]	Intervallo di riferimento: Unità SI	Intervallo di riferimento: Unità convenzionali
Acido folico	GR	340-1020 nmol/l cellule	150-450 ng/ml cellule
Acido folico	S	12,2-40,8 nmol/l	5,4-18 ng/ml
Alluminio	S	<0,2 µmol/l	<5,41 µg/l
	U, random	0,19-1,11 µmol/l	5-30 µg/l
Arsenico	SI	0,03-0,31 µmol/l	2-23 µg/l
	U, 24 ore	0,07-0,67 µmol/die	5-50 µg/die
β-Carotene	S	0,07-1,43 µmol/l	4-77 µg/dl
Cadmio	SI	<44,5 nmol/l	<5 µg/l
Coenzima Q10 (ubichiinone)	P	433-1532 µg/l	433-1532 µg/l
Mercurio			
	SI	3-294 nmol/l	0,6-59 µg/l
	U, 24 ore	<99,8 nmol/l	<20 µg/l
Piombo (adulti)	S	<0,5 µmol/l	<10 µg/dl
Rame			
	S	11-22 µmol/l	70-140 µg/dl
	U, 24 ore	<0,95 µmol/die	<60 µg/die
Selenio	S	0,8-2 µmol/l	63-160 µg/l
Vitamina A	S	0,7-3,5 µmol/l	20-100 µg/dl
Vitamina B_1 (tiamina)	S	0-75 nmol/l	0-2 µg/dl
Vitamina B_2 (riboflavina)	S	106-638 nmol/l	4-24 µg/dl
Vitamina B_6	P	20-121 nmol/l	5-30 ng/ml
Vitamina B_{12}	S	206-735 pmol/l	279-996 pg/ml
Vitamina C (acido ascorbico)	S	23-57 µmol/l	0,4-1 mg/dl
Vitamina D_3, 1,25-diidrossi	S	60-108 pmol/l	25-45 pg/ml
Vitamina D_3, 25-idrossi	P		
Estate		37,4-200 nmol/l	15-80 ng/ml
Inverno		34,9-105 nmol/l	14-42 ng/ml
Vitamina E	S	12-42 µmol/l	5-18 µg/ml
Vitamina K	S	0,29-2,64 nmol/l	0,13-1,19 ng/ml
Zinco	S	11,5-18,4 µmol/l	75-120 µg/dl

[a] P, plasma; GR, globuli rossi; S, siero; SI, sangue intero; U, urine.

TABELLA 5 CLASSIFICAZIONE DEL COLESTEROLO TOTALE, LDL E HDL

Colsterolo HDL, mg/dl (mmol/l)	
<40 (<1,03)	Basso
≥60 (≥1,55)	Elevato
Colesterolo LDL, mg/dl (mmol/l)	
<70 (<1,81)	Opzione terapeutica per pazienti a rischio molto elevato
<100 (<2,59)	Ottimale
100-129 (2,59-3,34)	Valore prossimo/superiore alla norma
130-159 (3,36-4,11)	Limite superiore della norma
160-189 (4,14-4,89)	Elevato
≥190 (≥4,91)	Molto elevato
Colesterolo totale, mg/dl (mmol/l)	
<200 (<5,17)	Ideale
200-239 (5,17-6,18)	Limite superiore della norma
≥240 (≥6,21)	Elevato

Nota: LDL, lipoproteine a bassa densità; HDL, lipoproteine ad alta densità.
Fonte: Riassunto esecutivo del terzo rapporto del National Cholesterol Education Program (NCEP), expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 285:2486, 2001; Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines, SM Grundy et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, *Circulation* 110:227, 2004.

TABELLA 6 LIQUIDO CEREBROSPINALE[a]

Costituente	Intervallo di riferimento: Unità SI	Intervallo di riferimento: Unità convenzionali
Ammonio	15-47 µmol/l	25-80 µg/dl
Creatinina	44-168 µmol/l	0,5-1,9 mg/dl
Differenziale		
Linfociti	60-70%	
Monociti	30-50%	
Neutrofili	Assenti	
Elettroliti		
Sodio	137-145 mmol/l	137-145 mEq/l
Potassio	2,7-3,9 mmol/l	2,7-3,9 mEq/l
Calcio	1-1,5 mmol/l	2,1-3 mEq/l
Magnesio	1-1,2 mmol/l	2,0-2,5 mEq/l
Cloruro	116-122 mmol/l	116-122 mEq/l
Contenuto di CO_2	20-24 mmol/l	20-24 mEq/l
Globuli rossi	0	0
Glucosio	2,22-3,89 mmol/l	40-70 mg/dl
Lattato	1-2 mmol/l	10-20 mg/dl
Leucociti		
Totali	0-5 cellule mononucleate per µL	0-5 cellule mononucleate per mm^3
Osmolarità	292-297 mmol/kg d'acqua	292-297 mOsmol/l
P_{CO_2}	6-7 kPa	45-49 mmHg
pH	7,31-7,34	
Pressione liquorale		50-180 mmH_2O
Proteina basica della mielina	<4 µg/l	
Proteine totali		
Lombare	0,15-0,5 g/l	15-50 mg/dl
Cisternale	0,15-0,25 g/l	15-25 mg/dl
Ventricolare	0,06-0,15 g/l	6-15 mg/dl
Albumina	0,066-0,442 g/l	6,6-44,2 mg/dl
IgG	0,009-0,057 g/l	0,9-5,7 mg/dl
Indice IgG[b]	0,29-0,59	
Bande oligoclonali	<2 bande non presenti contemporaneamente nel siero	
Volume liquorale (adulti)	~150 ml	

[a] Poiché le concentrazioni dei vari analiti nel liquido cerebrospinale sono raggiunte all'equilibrio, è consigliabile misurare gli stessi parametri contemporaneamente nel plasma. Tuttavia, questo equilibrio viene raggiunto dopo una fase di latenza. I livelli cerebrospinali dei costituenti del plasma la cui concentrazione varia rapidamente (per es., glucosio) divengono stabili solo dopo una lunga fase di latenza.

[b] Indice IgG = IgG liquorali (mg/dl) × albumina sierica (g/dl)/IgG sieriche (g/dl) × albumina liquorale (mg/dl).

TABELLA 7 ANALISI DELLE URINE

	Intervallo di riferimento: Unità SI	Intervallo di riferimento: Unità convenzionali
Acidità titolabile	20-40 mmol/die	20-40 mEq/die
Acido 5-idrossindolacetico (5-HIAA)	10-47 µmol/die	2-9 mg/die
Ammonio	30-50 mmol/die	30-50 mEq/die
Amilasi		4-400 U/l
Amilasi/clearance creatinina (rapporto) $[(Cl_{am}/Cl_{cr}) \times 100]$	1-5	1-5
Azoto ureico	214-607 mmol/die	6-17 g/die
Acido urico (dieta normale)	1,49-4,76 mmol/die	250-800 mg/die
Calcio (calcio nella dieta: 10 mEq/die o 200 mg/die)	<7,5 mmol/die	<300 mg/die
Creatina, come creatinina		
Femmine	<760 µmol/die	<100 mg/die
Maschi	<380 µmol/die	<50 mg/die
Creatinina	8,8-14 mmol/die	1-1,6 g/die
Eosinofili	<100 000 eosinofili/l	<100 eosinofili/ml
Fosfato (fosforo) (varia in base all'apporto)	12,9-42 mmol/die	400-1300 mg/die
Glucosio (metodo dell'ossidasi)	0,3-1,7 mmol/die	50-300 mg/die
Iodio, tracce nelle urine		
Classificazione OMS della carenza di iodio		
Nessuna carenza di iodio	>100 µg/l	>100 µg/l
Bassa carenza di iodio	50-100 µg/l	50-100 µg/l
Moderata carenza di iodio	20-49 µg/l	20-49 µg/l
Elevata carenza di iodio	<20 µg/l	<20 µg/l
Microalbumina		
Normale	0-0,03 g/die	0-30 mg/die
Microalbuminuria	0,03-0,3 g/die	30-300 mg/die
Albuminuria clinica	>0,3 g/die	>300 mg/die
Microalbumina/creatinina, rapporto		
Normale	0-3,4 g/mol creatinina	0-30 µg/mg creatinina
Microalbuminuria	3,4-34 g/mol creatinina	30-300 µg/mg creatinina
Albuminuria clinica	>34 g/mol creatinina	>300 µg/mg creatinina
Ossalato		
Maschi	80-500 µmol/die	7-44 mg/die
Femmine	45-350 µmol/die	4-31 mg/die
Peso specifico	1,001-1,035	1,001-1,035
pH	5-9	5-9
Potassio (varia in base all'apporto)	25-100 mmol/die	25-100 mEq/die
Proteine	<0,15 g/die	<150 mg/die
Sedimento		
Globuli rossi	0-2/campo ad alto ingrandimento	
Globuli bianchi	0-2/campo ad alto ingrandimento	
Batteri	Assenti	
Cristalli	Assenti	
Cellule squamose	Assenti	
Cellule tubulari	Assenti	
Cellule vescicali	Assenti	
Cilindri	Assenti	
Cilindri di cellule epiteliali	Assenti	
Cilindri cerei	Assenti	
Cilindri di globuli bianchi	Assenti	
Cilindri di globuli rossi	Assenti	
Cilindri granulosi	Assenti	
Cilindri ialini	0-5/campo a basso ingrandimento	
Sodio (varia in base all'apporto)	100-260 mmol/die	100-260 mEq/die

Nota: OMS, Organizzazione Mondiale della Sanità.

TABELLA 8 **CONTA CELLULARE DIFFERENZIALE DELL'ASPIRATO DI MIDOLLO OSSEO[a]**

	Intervallo osservato %	Intervallo di confidenza al 95%	Media, %
Basofili	0-0,8	0-0,4	0,1
Blastociti	0-3,2	0-3	1,4
Eosinofili	0,4-4,2	0,3-4,2	2,2
Eosinofili più mielociti eosinofili	0,9-7,4	0,7-6,3	3,5
Eritroblasti			
Maschi	18-39,4	16,2-40,1	28,1
Femmine	14-31,8	13-32	22,5
Linfociti	4,6-22,6	6-20	13,1
M:E, rapporto			
Maschi	1,1-4	1,1-4,1	2,1
Femmine	1,6-5,4	1,6-5,2	2,8
Macrofagi	0-1,8	0-1,3	0,4
Metamielociti	1-7	2,3-5,9	4,1
Mielociti neutrofili	4-21,4	3,7-10	7,6
Mielociti eosinofili	0-5	0-2,8	1,3
Monociti	0-3,2	0-2,6	1,3
Neutrofili			
Maschi	21-45,6	21,9-42,3	32,1
Femmine	29,6-46,6	28,8-45,9	37.4
Plasmacellule	0-1,4	0-1,2	0,6
Promielociti	3,6-13,2	3,2-12,4	7,8

[a] Dati ottenuti dall'aspirato di midollo osseo di 50 soggetti volontari sani (30 uomini, 20 donne).
Fonte: BJ Bain, The bone marrow aspirate of healthy subjects, *Br J Haematol* 94(1):206, 1996.

TABELLA 9 **ANALISI DELLE FECI**

	Intervallo di riferimento	
	Unità SI	**Unità convenzionali**
Acidi grassi	0-21 mmol/die	0-6 g/24 ore
Acqua	<0,75	<75%
Azoto	<178 mmol/die	<2,5 g/24 ore
Coproporfirina	611-1832 nmol/die	400-1200 µg/24 ore
Grassi		
Adulti		<7 g/die
Adulti (dieta senza grassi)		<4 g/die
Leucociti	Assenti	Assenti
pH	7-7,5	
Quantità	0,1-0,2 kg/die	100-200 g/24 ore
Sangue occulto	Negativo	Negativo
Tripsina		20-95 U/g
Urobilinogeno	85-510 µmol/die	50-300 mg/24 ore
Uroporfirine	12-48 nmol/die	10-40 µg/24 ore

Fonte: FT Fishbach, MB Dunning III, *A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*, 7ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004; con modifiche.

TABELLA 10 TEST DI FUNZIONALITÀ RENALE

	Intervallo di riferimento	
	Unità SI	**Unità convenzionali**
Clearance (corrette per 1,72 m^2 di superficie corporea)		
Misurazioni del tasso di filtrazione glomerulare (GFR)		
Clearance dell'inulina (Cl)		
Maschi (media ± 1 DS)	2,1 ± 0,4 ml/s	124 ± 25,8 ml/min
Femmine (media ± 1 DS)	2 ± 0,2 ml/s	119 ± 12,8 ml/min
Clearance della creatinina endogena	1,5-2,2 ml/s	91-130 ml/min
Misurazioni del flusso renale plasmatico effettivo e della funzione tubulare		
Clearance dell'acido *p*-aminoippurico (Cl_{PAH})		
Maschi (media ± 1 DS)	10,9 ± 2,7 ml/s	654 ± 163 ml/min
Femmine (media ± 1 DS)	9,9 ± 1,7 ml/s	594 ± 102 ml/min
Escrezione di proteine urinarie	<0,15 g/die	<150 mg/die
Peso specifico, intervallo massimo	1,002-1,028	1,002-1,028
Prove di concentrazione e diluizione		
Peso specifico delle urine		
Dopo 12 ore di restrizione idrica	>1,025	>1,025
Dopo 12 ore di assunzione intenzionale di acqua	≤1,003	≤1,003
Riassorbimento tubulare del fosforo	0,79-0,94 del carico filtrato	79-94% del carico filtrato

TABELLA 11 TEST DI FUNZIONALITÀ CIRCOLATORIA

	Risultati: intervallo di riferimento	
Test	**Unità SI (intervallo)**	**Unità convenzionali (intervallo)**
Consumo massimo di ossigeno	35 ml/min (20-60 ml/min)	35 ml/min (20-60 ml/min)
Differenza artero-venosa dell'ossigeno	30-50 ml/l	30-50 ml/l
Frazione di eiezione: gittata sistolica/volume telediastolico (GS/VTD)	0,67 ± 0,08 (0,55-0,78)	0,67 ± 0,08 (0,55-0,78)
Indici di contrattilità		
Max. *dp/dt* ventricolo sinistro (*dp/dt*)/DP quando DP = 5,3 kPa (40 mmHg) (DP, pressione diastolica)	220 kPa/s (176-250 kPa/s) (37,6 ± 12,2)/s	1650 mmHg/s (1320-1880 mmHg/s) (37,6 ± 12,2)/s
Velocità di eiezione sistolica media normalizzata (angiografia)	3,32 ± 0,84 volume telediastolico per secondo	3,32 ± 0,84 volume telediastolico per secondo
Velocità media di accorciamento delle fibre circonferenziali (angiografia)	1,83 ± 0,56 circonferenze per secondo	1,83 ± 0,56 circonferenze per secondo
Lavoro del ventricolo sinistro		
Indice di gittata	50 ± 20 (g•m)/m^2 (30-110)	50 ± 20 (g•m)/m^2 (30-110)
Indice di gittata del ventricolo sinistro per minuto	1,8-6,6 [(kg•m)/m^2]/min	1,8-6,6 [(kg•m)/m^2]/min
Indice di consumo dell'pssigeno	110-150 ml	110-150 ml
Portata cardiaca (Fick)	2,5-3,6 l/m^2 superficie corporea per minuto	2,5-3,6 l/m^2 superficie corporea per minuto
Resistenza vascolare polmonare	2-12 (kPa•s)/l	20-130 (dyn•s)/cm^5
Resistenza vascolare sistemica	77-150 (kPa•s)/l	770-1600 (dyn•s)/cm^5
Volume telediastolico	70 ± 20 ml/m^2 (60-88 ml/m^2)	70 ± 20 ml/m^2 (60-88 ml/m^2)
Volume telesistolico	25 ± 5 ml/m^2 (20-33 ml/m^2)	25 ± 5 ml/m^2 (20-33 ml/m^2)

Fonte: E Braunwald et al; *Heart Disease*, 6ª ed., Philadelphia, Saunders, 2001.

TABELLA 12 ESAMI GASTROINTESTINALI

Test	Risultati: Unità SI	Risultati: Unità convenzionali
Gastrina, siero	0-200 µg/l	0-200 pg/ml
Succo gastrico		
Volume		
24 ore	2-3 l	2-3 l
Notturno	600-700 ml	600-700 ml
Basale, a digiuno	30-70 ml/ora	30-70 ml/ora
Reazione		
pH	1,6-1,8	1,6-1,8
Acidità titolabile a digiuno	4-9 µmol/s	15-35 mEq/ora
Produzione acida		
Basale		
Femmine (media ± 1 DS)	0,6 ± 0,5 µmol/s	2 ± 1,8 mEq/ora
Maschi (media ± 1 DS)	0,8 ± 0,6 µmol/s	3 ± 2 mEq/ora
Massimale [dopo somministrazione sottocutanea di istamina acido fosfato (0,004 mg/kg peso corporeo), preceduta da 50 mg di prometazina, oppure dopo betazolo (1,7 mg/kg peso corporeo) o pentagastrina (6 µg/kg peso corporeo)]		
Femmine (media ± 1 DS)	4,4 ± 1,4 µmol/s	16 ± 5 mEq/ora
Maschi (media ± 1 DS)	6,4 ± 1,4 µmol/s	23 ± 5 mEq/ora
Rapporto produzione acida basale/massima produzione acida	≤0,6	≤0,6
Test di assorbimento		
D-Xilosio: dopo digiuno notturno, 25 g di xilosio somministrati per os in soluzione acquosa		
Urine (raccolte per le successive 5 ore)	25% della dose ingerita	25% della dose ingerita
Siero (2 ore dopo la dose)	2-3,5 mmol/l	30-52 mg/dl
Test della bentiromide (funzione pancreatica): 500 mg di bentiromide per os; misurazione dell'acido *p*-aminobenzoico (PABA)		
Plasma		>3,6 (±1,1) µg/ml a 90 min
Urine	>50% recuperato in 6 ore	>50% recuperato in 6 ore
Test della secretina (funzione esocrina pancreatica): 1 unità/kg di peso corporeo per via endovenosa		
Volume (succo pancreatico) in 80 min	>2 ml/kg	>2 ml/kg
Concentrazione di bicarbonati	>80 mmol/l	>80 mEq/l
Produzione di bicarbonati in 30 min	>10 mmol	>10 mEq
Vitamina A: 200 000 unità di vitamina A in olio somministrate per os dopo prelievo di sangue a digiuno)	I livelli sierici dovrebbero raddoppiare rispetto a quelli a digiuno dopo 3-5 ore	I livelli sierici dovrebbero raddoppiare rispetto a quelli a digiuno dopo 3-5 ore

TABELLA 13 VALORI NORMALI DEGLI INDICI DOPPLER ECOCARDIOGRAFICI NEGLI ADULTI

	Intervallo	Media
Aorta (m/s)	1-1,7	1,35
Arteria polmonare (m/s)	0,6-0,9	0,75
Diametro della radice aortica (cm)	2-3,5	2,4 ± 0,4
Dimensioni dell'atrio sinistro (cm), dimensione antero-posteriore	2,3-3,8	3 ± 0,3
Distanza delle cuspidi aortiche (cm)	1,5-2,6	1,9 ± 0,4
DIVS (cm), misurata in parasternale "long axis view"	3,6-5,4	4,7 ± 0,4
DVD (cm), misurata alla base in "apical 4-chamber view"	2,6-4,3	3,5 ± 0,4
Flusso mitralico (m/s)	0,6-1,3	0,9
Flusso tricuspidale (m/s)	0,3-0,7	0,5
Percentuale di accorciamento frazionale	34-44%	36%
Spessore della parete posteriore del VS (cm)	0,6-1,1	0,9 ± 0,4
Spessore parietale del SIV (cm)	0,6-1,1	0,9 ± 0,4

Nota: DVD, dimensione del ventricolo destro; DIVS, dimensione interna del ventricolo sinistro; VS, ventricolo sinistro; SIV, setto interventricolare.

Fonte: A Weyman, *Principles and Practice of Echocardiography*, 2ª ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1994.

TABELLA 14 **RIEPILOGO DEGLI INDICI UTILIZZATI NELLA FISIOLOGIA POLMONARE**

	Simbolo	Valore usuale: Maschi (40 anni, 75 kg, 175 cm)	Valore usuale: Femmine (40 anni, 60 kg, 160 cm)
Meccanica polmonare			
Compliance polmonare			
Pressione elastica statica a livello di capacità polmonare totale	Pst TLC	25 ± 5 cmH_2O	
Compliance del polmone (statica)	CL	0,2 l cmH_2O	
Compliance di polmone e torace	C(L + T)	0,1 l cmH_2O	
Compliance dinamica a 20 atti respiratori al minuto	C dyn 20	0,25 ± 0,05 l/cmH_2O	
Pressioni respiratorie statiche massime:			
Pressione inspiratoria massima	MIP	>90 cmH_2O	>50 cmH_2O
Pressione espiratoria massima	MEP	>150 cmH_2O	>120 cmH_2O
Resistenze al flusso aereo			
Resistenze polmonari	RL (R_L)	<3 (cmH_2O/s)/l	
Resistenze delle vie aeree	Raw	<2,5 (cmH_2O/s)/l	
Conduttanza specifica	SGaw	>0,13 cmH_2O/s	
Spirometria, curve flusso-volume			
Flusso massimo espiratorio al 50% della capacità vitale espirata	V_{max} 50 (FEF 50%)	6,1 l/s	4,6 l/s
Flusso massimo espiratorio al 75% della capacità vitale espirata	V_{max} 75 (FEF 75%)	3,1 l/s	2,5 l/s
Spirometria, curve volume-tempo			
Capacità vitale massima	FVC	4,8 l	3,3 l
Volume espiratorio forzato in 1 s	FEV_1	3,8 l	2,8 l
FEV_1/FVC	FEV_1%	76%	77%
Flusso massimo di media espirazione	MMF (FEF 25-27)	4,8 l/s	3,6 l/s
Flusso espiratorio massimo	MEFR (FEF 200-1200)	9,4 l/s	6,1 l/s
Volumi polmonari			
Capacità funzionale residua	CFR (FRC)	2,2 l	2,6 l
Capacità inspiratoria	CI (IC)	4,8 l	3,7 l
Capacità polmonare totale	CPT (TLC)	6,4 l	4,9 l
Capacità vitale	CV (VC)	1,7 l	1,4 l
Volume di riserva espiratoria	VRE (ERV)	3,2 l	2,3 l
Volume residuo	VR (RV)	1,5 l	1,2 l
Scambi gassosi (a livello del mare)			
Bicarbonati del sangue arterioso	HCO_3^-	24 + 2 mEq/l	
Capacità di diffusione del monossido di carbonio (per singolo respiro)	DL_{CO}	0,42 ml CO/s/mmHg (25 ml CO/min/mmHg)	
Differenza alveolo-arteriosa di O_2	$P(A - a)_{O_2}$	≤2,7 kPa ≤20 kPa (≤20 mmHg)	
Eccesso di basi	BE	0 ± 2 mEq/l	
pH del sangue arterioso	pH	7,40 ± 0,02	
Pressione arteriosa di O_2	Pa_{O_2}	12,7 ± 0,7 kPa (95 ± 5 mmHg)	
Pressione arteriosa di CO_2	Pa_{CO_2}	5,3 ± 0,3 kPa (40 ± 2 mmHg)	
Saturazione arteriosa di O_2	Sa_{O_2}	0,97 ± 0,02 (97 ± 2%)	
Spazio morto fisiologico: rapporto spazio morto/volume corrente	V_D/V_T		
A riposo		≤35% V_T	
Durante esercizio		≤20% V_T	
Volume spazio morto	V_D	2 ml/kg di peso corporeo	

TABELLA 15 LIQUIDI CORPOREI E INDICI DI MASSA

	Intervallo di riferimento	
	Unità SI	**Unità convenzionali**
Indice di massa corporea (*body mass index*)	18,5-24,9 kg/m^2	18,5-24,9 kg/m^2
Liquido ascitico: Vedi Tab. 44-1		
Liquidi corporei		
Volume totale del peso corporeo (magro)	Dal 50% (negli obesi) al 70%	
Intracellulare	0,3-0,4 del peso corporeo	
Extracellulare	0,2-0,3 del peso corporeo	
Sangue		
Volume totale		
Maschi	69 ml per kg di peso corporeo	
Femmine	65 ml per kg di peso corporeo	
Plasma, volume		
Maschi	39 ml per kg di peso corporeo	
Femmine	40 ml per kg di peso corporeo	
Globuli rossi, volume		
Maschi	30 ml per kg di peso corporeo	1,15-1,21 l/m^2 di superficie corporea
Femmine	25 ml per kg di peso corporeo	0,95-1,00 l/m^2 di superficie corporea

TABELLA 16 UNITÀ DI DOSAGGIO RELATIVE ALLE RADIAZIONI

Quantità	**Vecchie unità**	**Unità SI**	**Nome per le unità SI (e abbreviazioni)**	**Conversione**
Attività	Curie (Ci)	Disintegrazioni per secondo (dps)	Becquerel (Bq)	1 Ci = 3,7 × 10^{10} Bq 1 mCi = 37 mBq 1 μCi = 0,037 MBq o 37 GBq 1 Bq = 2,703 × 10^{-11} Ci
Dose assorbita	Rad	Joule per chilogrammo (J/kg)	Gray (Gy)	1 Gy = 100 rad 1 rad = 0,01 Gy 1 mrad = 10^{-3} cGy
Dose equivalente	Rem	Joule per chilogrammo (J/kg)	Sievert (Sv)	1 Sv = 100 rem 1 rem = 0,01 Sv 1 mrem = 10 μSv
Esposizione	Roentgen (R)	Coulomb per chilogrammo (C/kg)	—	1 C/kg = 3876 R 1 R = 2,58 × 10^{-4} C/kg 1 mR = 258 pC/kg

RINGRAZIAMENTI

Gli autori desiderano ringraziare i dottori Patrick M. Sluss, James L. Januzzi e Kent B. Lewandrowski per il loro contributo alla stesura di questa appendice in edizioni precedenti del presente volume.

BIBLIOGRAFIA

KRATZ A et al: Case records of te Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopatological exercises. Laboratory reference values. N Engl J Med 351(15):1548, 2004

LEHMAN HP, HENRY JB: Unità SI, in *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Metods*, 21st ed, RC McPherson, MR Pincus (eds). Philadelfia, Elsevier Saunders, 2007, pp 1404–1418

PESCE MA: Intervallo di riferimentos for laboratory tests and procedures, in *Nelson's Textbook of Pediatrics*, 18t ed, RM Klegman et al (eds). Philadelfia, Elsevier Saunders, 2007, pp 2943–2949

SOLBERG HE: Establishment and use of reference values, in *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 4t ed, CA Burtis et al (eds). Philadelfia, Elsevier Saunders, 2006, pp 425–448

INDICE ANALITICO

Avvertenze: Il numero di pagina in **grassetto** indica la trattazione specifica dell'argomento. I numeri seguiti dalla lettera "f" o "t" rimandano rispettivamente alla relativa figura o tabella; i numeri preceduti da una "e" si riferiscono agli "e-Chapters" contenuti nel CD-ROM; la lettera "V" si riferisce ai video presenti nel CD-ROM; i numeri preceduti da una "A" si riferiscono all'Appendice. Nell'alfabetizzazione dei lemmi sono state considerate le parole chiave; pertanto, articoli, preposizioni e congiunzioni sono ininfluenti.

A

Abacavir, 1163
- azione, 1164t
- effetti avversi, 344, 346, 1151, 1154, 1164t, 1167
- nell'infezione da HIV, 1164t, 1167
- resistenza all', 1167, 1169f
- struttura, 1167f

Abatacept nell'artrite reumatoide, 2006, 2021
Abbigliamento fotoprotettivo, 354, 541
Abbronzatura, 350, 2352
- al chiuso, 352, 541

Abciximab
- nell'angina instabile, 1488t, 1489
- azione, 727f, 728
- caratteristiche dell', 729t
- dosaggio, 729
- effetti avversi, 711, 711t, 728
- nell'ictus ischemico, 2433
- indicazioni all'impiego di, 729
- nell'infarto miocardico, 1488t, 1489

Abelson, virus della leucemia di, 1108t
Abetalipoproteinemia, 191, 249t, 251, 445, 2343, 2488, 2574
- biopsia della mucosa dell'intestino tenue nell', 1823, 1824t
- caratteristiche cliniche dell', e219f
- malassorbimento nell', 1829t
- steatorrea nell', 1819t, 1820
- striscio ematico periferico nell', e80f

Abilità di calcolo, valutazione della, 2406
Abiotrofia spp., 777, 781, **874**
Abitudini alimentari sbagliate, 237
Ablazione con catetere
- nelle aritmie, 1378, 1379f
- nei complessi atriali prematuri, 1390
- nella fibrillazione atriale, 1393
- nel flutter atriale, 1393
- nella miocardiopatia/displasia antiaritmogena VD, 1403
- nella sindrome di Wolff-Parkinson-White, 1397
- nella tachicardia atriale focale, 1395
- nella tachicardia da rientro del nodo AV, 1396
- nella tachicardia sinusale, 1390
- nella tachicardia ventricolare, 1399

Ablazione chirurgica nella fibrillazione atriale, 1393
Ablazione con radiofrequenza
- nel carcinoma epatocellulare, 577
- nelle vene varicose, 1530

Aborto
- settico, 719t
- - da batteri anaerobi, 982
- - da *Campylobacter*, 948
- - da clostridi, 889
- spontaneo, 408, 409t

Absidia spp., **1230**, 1230f
Abulia, 1663
Abuso di più droghe, **2648**
Abuso sessuale, 297, 299t, 307t, 900, 2636
- nei bambini, 900, 2636, e19, e110

Abuso di sostanze
- delirium nell', 160, 160t
- nelle donne, 43
- screening, 26t

Abuso/violenza domestica, 43, 2636, e19, e110
- rischio cumulativo per la vita di, 24t
- screening per la, 25, 26t

Acalasia, 238, 239t, 1793, 1793f, **1795**
- caratteristiche cliniche della, 1796
- classica, 1795
- cricofaringea, 1793f
- cronica, 564t
- diagnosi, 1795
- fisiopatologia, 1795
- terapia, 1795
- vigorosa, 1795

Acamprosato
- nella cirrosi alcolica, 1911
- nella terapia dell'alcolismo, 2642

Acanthamoeba spp., **1247**
- diagnosi, e117t
- meningite, 2557t

Acanthosis nigricans, 325, 327t, 465, 1470, 2207, 2218, 2287, e75, e75f
- correlata alla niacina, 2349

Acantociti, 359f, e77
Acantocitosi, 1820, e80f
Acantofidi, 2653
Acantolisi, 309t, 336
Acantosi, 351, 1972t
Acarbosio
- per il diabete mellito, 2224t, 2225
- nella dumping sindrome, 1812
- effetti avversi, 1891t, 2225

Acari
- dei cereali, 2661
- che mordono, **2660**
- malattie da rickettsie, **1036**, 1037t
- della polvere, 1539, 1551, 1552, 1572, 1996, 2001
- tifo fluviale, 1041

Acaricida, 1031
Acatisia, 2481
Accentuazione pre-sistolica, e48
Accesso vascolare correlato a infezioni, 825
Accordina femora (femori a fisarmonica), 2383
Accumulo lipidico, malattie da, 1919
Accumulo lisosomiale, malattie da, 1730, **2371**, 2372t
- iperlipidemia nelle, 2346
- neutropenia nelle, 379
- patogenesi, 2373
- pneumopatia nelle, 1596t, 1602
- trapianto di fegato nelle, 1920t

Acebutololo
- nella cardiopatia ischemica, 1481t
- dosaggio, 1392t
- farmacologia, 1392t
- indicazioni all'impiego di, 1392t

Aceruloplasminemia, 446, 1918t, 2351, 2351t
Acetaldeide, 1910
Acetato, nei supporti nutrizionali, 456t
Acetazolamide
- nell'acidosi indotta da farmaci e tossine, 291
- nell'alcalosi metabolica, 294
- nell'apnea durante Il sonno, 1619
- nell'atassia, 2488
- azione, 1693
- nella calcinosi tumorale, 2336
- nella cefalea, 105
- effetti avversi, 345, 656t, 2292t
- nell'epilessia catameniale, 2430
- nel glaucoma, 186
- nell'insonnia da altitudine, 175
- nella nefrolitiasi, 2368t
- nella nefropatia da acido urico, 1755, 2367
- nella paralisi periodica ipokaliemica, 2606
- nello pseudotumore cerebrale, 188
- nella sclerosi multipla, 2535

Acetilatori
- lenti, 35
- rapidi, 35

Acetilcolina, 246
- aspetti anatomici e clinici, 2399t
- nel delirium, 159

Acetil-levo-carnitina, nella malattia di Parkinson, 2474
Acetoacetato, 290
Acetoesamide, 2365t
Achromobacter xylosoxidans, **909**
Aciclovir
- azione, 1068
- effetti avversi, 711t, 1068, 1076, 1701t, 1702, 1753t, 2080t, 2422t, 2547
- nell'encefalite, 2537
- nell'esofagite, 1798
- nella faringite, 211
- nell'herpes genitale, 789t, 819t, 1065t, 1068
- nell'infezione da virus varicella-zoster, 707, 1068, 1081
- nelle infezioni da herpes simplex virus, 185, 833, 1065t, 1068, 1073, 1077-1078, 1077t, 1144t
- nelle infezioni da herpes virus, 1068
- nelle infezioni da herpes zoster, 789t, 829, 1066t, 1080, 1154
- nelle infezioni orali, 212
- nelle infezioni dei pazienti con cancro, 534t
- nella meningite, 2541, 2544
- nella paralisi di Bell, 2501
- nella profilassi dell'infezione da citomegalovirus, 1068
- nella profilassi dei soggetti sottoposti a trapianto, 707t, 830, 834
- nella profilassi della varicella, 826
- resistenza all', 1077t, 1078, 2547
- nella varicella, 1065t, 1081
- virus di Epstein-Barr e, 1058, 1068

Acidaminococcus spp., e98f
Acidemia
- argininosuccinica, 2390t
- 2-chetoadipica, 2390t
- glutarica, 2390t
- isovalerica, 2390t
- organica, 2389
- piroglutammica, 290
- propionica, 2390t

Acidemia/aciduria metilmalonica congenita, 641, 2390t
Acidi biliari, 1827, 1927, 2338
- circolazione enteroepatica degli, 1818, 1818f
- - difetti della, 1819, 1819t
- coniugati, 1819
- funzioni degli, 1818
- primari, 1818
- secondari, 1818
- sintesi degli, 1818

Acidi gastrici, 801, 1941
Acidi grassi
- a catena corta, 1819, 1819t
- a catena lunga, 1819, 1819t, e102
- a catena media, 1819, 1819t
- liberi, 2338
- - circolanti, 1340
- - nell'insulino-resistenza, 1469
- - miocardici, 1340, 1474
- ω-3, 366
- - nelle alterazioni delle lipoproteine, 2347, 2348t, 2349
- - nell'artrite reumatoide, 2021
- - nella sindrome metabolica di, 1472

Acidi micolici, 985
Acidi nucleici, test con, 390, e102-e104, e103f
- amplificazione dell'acido nucleico, e103-e104
- - per l'HIV, 1139, 1139t
- applicazione del, e104
- quantitativi, e104
- sonde per il rilevamento diretto di patogeni, e103

Acidi organici, trasporto tubulare renale di, 1693
Acidi retinoici, derivati degli, nell'artrite psoriasica, 2046
Acido 5′-aminolevulinico nella porfiria, **2354-2355**
Acido acetilsalicilico (aspirina), 726
- aggiustamento della dose prima dell'endoscopia, 1792t
- nell'angina instabile, 1488, 1488t
- azione, 726, 727f, 1488f
- a basse dosi, 29, 1810, 2440
- - nel fenomeno di Raynaud, 2035
- nella cardiopatia ischemica, 1482
- nella cefalea, 101
- con clopidogrel, 727
- dosaggio, 727
- effetti avversi, 84, 344-347, 366, 366t, 380t, 383, 656t, 668, 727, 1482, 1556, 1754, 1799, 1996, 2001, 2080t, 2367
- nella febbre, 121
- - di origine ignota, 134
- - reumatica, 2025
- nell'ictus ischemico, 2433
- indicazioni all'impiego di, 727
- nell'infarto miocardico, 1488, 1488t, 1492, 1494, 1501
- nell'insufficienza cardiaca, 1413
- interazioni farmacologiche, 37, 2225
- per gli interventi coronarici percutanei, 1483, 1504
- nella malattia di Kawasaki, 2059
- metabolismo dell', 29
- nella pericardite, 1452
- pretrattamento per intervento coronarico, 1370
- nella profilassi del cancro colorettale, 484, 569
- nella profilassi della cardiopatia coronarica, 1467

- nella profilassi dell'ictus, 1467, 2439
- nel prolasso della valvola mitralica, 1432
- resistenza all', 727, 1488
- nella sindrome di Behçet, 2061
- nella terapia del dolore, 84, 84t
- terapia multifarmaco, **e307**
- nella tiroidite subacuta, 2165
- uso peri-operatorio di, 50

Acido acetoidrossamico, 1766
Acido α-lipoico, nella glossodinia, 220
Acido alginico, nella malattia da reflusso gastroesofageo, 245
Acido aminobenzoico, esteri dell', 353t
Acido aminosalicilico
- effetti avversi, 711t
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838

Acido arachidonico, 1995f
Acido ascorbico. *Vedi* Vitamina C
Acido azelaico nella terapia dell'acne volgare, 320
Acido bicloroacetico nel papillomavirus umano, 1094t
Acido chenodesossicolico, 1927
Acido clavulanico, 265, 840
Acido cloridrico come agente per la guerra chimica, 1318t
Acido colico, 1927
Acido desossicolico, 1927
Acido dimercaptosuccinico. *Vedi* Succimer, nell'avvelenamento da metalli pesanti
Acido domoico, intossicazione da, 2421, **2659**
Acido ε-aminocaproico
- nella coagulazione intravascolare disseminata, 720
- nel deficit dell'inibitore C1di, 1999
- effetti avversi, 721t, 2594t, 2613
- nell'emofilia, 718
- nella malattia di von Willebrand, 715
- nella trombocitosi, 668

Acido etacrinico
- effetti avversi, 202, 293
- nell'ipercalcemia, 2311
- nell'ipertensione, 1516t

Acido fibrico, derivati dell'
- nelle alterazioni delle lipoproteine, 2347, 2348t, 2349
- effetti avversi, 2349

Acido folinico
- nel deficit di acido folico, 643
- nella toxoplasmosi, 2552

Acido fusidico
- nelle infezioni da *Corynebacterium* non difterico, 878
- nelle infezioni stafilococciche, 865
- nella malattia associata a *Clostridium difficile*, 807t

Acido γ-aminobutirrico, 2399t
- agonisti dell', nell'indigestione, 245

Acido glicirretinico, 281
Acido ialuronico, 866, 2088f
- composizione del tessuto connettivo, 2382t

Acido idroclorico, terapia con, nell'alcalosi metabolica, 293
Acido idrossamico suberoilanilide nella leucemia mieloide acuta, 673t
Acido iopanoico, 2154
Acido kainico, recettori dell', 2401
Acido lipoteicoico, 747f, 748, 1645
Acido litocolico, 1927
Acido mefenamico
- nella dismenorrea, 307
- effetti avversi, 1997
- nei sintomi perimenopausali, 2258

Acido micofenolico
- effetti avversi, 1923
- nel trapianto di fegato, 1923

Acido nalidissico, 353t, 649t, 840, 941
- *Salmonella* resistente all', 938f, 939, 940t

Acido nicotinico. *Vedi anche* Niacina
- deficit di, 2465
- - neuropatia in, 2574
- effetti avversi, 2365t
- per l'innalzamento di lipoproteine ad alta densità, 1465
- nella sindrome metabolica di, 1472

Acido pantotenico, **443**
- apporto raccomandato di, 436t
- deficit di, 443
- funzioni, 443
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t

Acido para-aminosalicilico
- effetti avversi, 640t
- nella tubercolosi, 994, 995t, 1014

Acido periodico-reattivo di Schiff, 1213, 1733
Acido piroglutammico, avvelenamento da, 290t
Acido retinoico, 444
- nell'acne volgare, 320
- nell'adenocarcinoma a cellule squamose, 541
- effetti avversi, 333, 2343
- nella leucemia promielocitica, 389, 444
- nella prevenzione del cancro della testa e del collo, 544
- recettori dell', 444, 2118, 2118f
- sindrome dell', 673
- tutto *trans*
- - azione, 498t, 500, 518t, 523, 523f
- - effetti avversi, 518t, 523
- - nella leucemia mieloide acuta, 669
- - nella leucemia promielocitica, 673
- - nella leucemia promielocitica acuta, 498t, 500

Acido ricinoleico, 250
Acido salicilico
- nell'acne vulgaris, 320
- nella psoriasi, 316
- nella tinea versicolor, 318
- nelle verruche, 319

Acido sialico, 749
Acido solfidrico, esposizione all', 1571t, e290t
Acido tiotico
- nella neuropatia periferica, 2568t
- nella polineuropatia sensorio-motoria diabetica, 2571

Acido tolfenamico nell'emicrania, 100t
Acido tranexamico
- nella coagulazione intravascolare disseminata, 720
- effetti avversi, 721t
- nell'emofilia, 718
- nella malattia di von Willebrand, 715

Acido tricloroacetico per i papillomavirus umani, 1094t
Acido undecilenico, nelle infezioni fungine, 1214
Acido urico
- calcoli di, 1762, 1762t, **1765**
- cristalli di, urine, 1705, e60f
- difetti nel trasporto attraverso la membrana, 2394t
- nell'insufficienza cardiaca, 1409
- metabolismo dell', 2364, 2364f
- nefropatia da, 1685, 1703, 1753t, **1755**, 2367
- - nella leucemia mieloide acuta, 671
- - terapia, 2367
- siero, 2083
- urine, 2083, 2367

Acido ursodeossicolico
- nei calcoli biliari, 468, 1931
- nella cirrosi biliare primitiva, 1912
- nella colangite sclerosante, 1913, 1937
- nella colangite sclerosante primitiva, 1838
- nella patologia della colestasi epatica, 1588

Acidosi indotta dall'alcol, 291
Acidosi lattica, 289t
- approccio, 290
- disturbi acido-base nella, 290, 290t
- emergenza oncologica, 1684
- iperuricemia nella, 2365t
- nella malaria, 1252t, 1253
- terapia, 290, 294

Acidosi metabolica, **289**
- approccio, 289-291
- chetoacidosi diabetica. *Vedi* Chetoacidosi, diabetica
- dispnea nell', 222f
- disturbi misti dell'eliquilbrio acido-base, 288, 289t
- da farmaci o tossine, 291, 292t
- nell'insufficienza renale, 1699, 1706, 1708, 1708t, 1711
- ipercloremica (gap non anionico), 291, 292t, 1753, 1753t
- iperfosfatemia e, 2294t
- iperkaliemia e, 283
- iperventilazione nell', 1616, 1616t
- ipocloremica (con gap anionico elevato), 289, 290t, 1750
- ipomagnesemia nell', 2295t
- ipoventilazione in, 1614t
- manifestazioni cliniche, 289
- nomogramma acido-base, 288f
- risposte compensatorie nell', 288t
- terapia, 290, 1709

Acidosi respiratoria, **293**
- alterazioni miste acido-basiche, 288, 289t
- eziologia, 293, 294t
- da farmaci, 293
- iperfosfatemia nella, 2294t
- nell'ipoventilazione alveolare, 1615
- manifestazioni cliniche, 293
- nomogramma acido-base, 288f
- risposta compensatoria nella, 288t
- terapia, 294

Acidosi tubulare renale
- acidosi metabolica nell', 292
- diagnosi, 1762t
- disturbi ereditari, 1692t
- nefrolitiasi nell', 1762t, 1764
- nell'ostruzione delle vie urinarie, 1774
- terapia, 1762t, 1764
- tipo 1 (distale), 1747, 1756
- - acidosi metabolica nell', 292, 292t
- - diagnosi, 1751
- - fattori genetici, 1748t, 1751
- - fisiopatologia, 1751
- - ipokaliemia nell', 282
- - manifestazioni cliniche, 1748t, 1751
- - terapia, 1751
- tipo 2 (prossimale), 1692t, 1703, 1707, **1752**, 1756
- - acidosi metabolica nell', 292, 292t
- - fattori genetici, 1748t, 1752
- - fisiopatologia, 1752
- - infantile, 1752
- - ipokaliemia nel, 281t, 282
- - manifestazioni cliniche, 1748t, 1752
- - terapia, 1752
- tipo 4, 284, 292, 1699, 1712, 2213

Acidosi uremica, 292
Aciduria formiminoglutamica, 2390t
Aciduria 3-metilglutaconica, 2390t
Aciduria orotica, 574, 636t, 644, **2368**
Aciduria urocanica, 2390t
Acinesia, 1372, 1372f
Acinetobacter spp., **927**
- antibiotico-resistenza dell', 920
- diagnosi, 920, 927
- epidemiologia, 919
- patogenesi, 919
- nei pazienti con cancro, 530, 530t
- polmonite, 823, 1573t, 1575t, 1580
- sindromi infettive da, 927
- terapia, 920, 927
- trasmessa per trasfusione, 703

Acitretina
- effetti avversi, 316t, 322
- nella pityriasis rubra pilaris, 322t
- nella psoriasi, 316, 316t

Acloridria, 741t, 1815, 1822
Acne, **323**, 332. *Vedi anche i tipi specifici*
- indotta da farmaci, 344

Acne conglobata, 2048
Acne fulminans, 2048
Acne rosacea, **320**, 323
- caratteristiche cliniche dell', 309t, 320, 320f, 324t, e61f
- distribuzione, 309t, 310f
- terapia, 320

Acne volgare, **319**, 323, 786t, 787
- caratteristiche cliniche dell', 309t, 319, 319f, 324t, e61f
- distribuzione, 309t, 310f
- fotosensibilità nell', 352t
- terapia, 320

Acondrodisplasia, 394, **2336**
Acondrogenesi, 2387
Acondroplasia, 385, 2387
ACP Journal Club, 22
Acqua
- bilancio dell', **274**
- - alterazioni ereditarie dell', **1751**
- - bioterrorismo e malattie da acqua, 1309t
- - nella nefropatia cronica, 1711
- - regolazione ormonale dell', **1694**, 1695f
- brash, 244, 1793
- corporea totale. *Vedi* Acqua, total-body
- fabbisogno di, 435
- perdita di, 275, 435
- - extrarenale, 279
- - insensibile, 275, 276t, 279
- - obbligata, 275
- - renale, 279
- total-body, 1695f
- - diminuzione, 1694, 1695f
- trasporto tubulare renale di, 1691f, 1692-1694

Acquari, 1009
- granuloma degli, 786t

Acrilamide, esposizione all', 2572, 2573t
Acrilonitrile, 1572
Acrocefalopolisindattilia, 396
Acrochordon, 309t, 310f, 325
Acrocianosi, **1529**, 1647
Acrodermatite
- cronica atrofica, borreliosi di Lyme, 1032, 1034
- enteropatica, 446, 1993

Acroleina, 1571t
Acromatopsia, 169

Acromegalia, 2121, **2137**, 2153
- artropatia nell', 2105
- cancro del colon e, 2137
- caratteristiche cliniche dell', 2137, 2138f
- diabete mellito nell', 2137
- diagnosi, 2130t, 2137
- familiare, 2128, 2286
- fenomeno di Raynaud nell', 2106
- iperprolattinemia nell', 2132t, 2137
- ipertensione nell', 1514
- ipofosfatemia nell', 2292
- irsutismo nell', 301, 301t
- manifestazioni cardiache, 1458t, 1460, 2137
- manifestazioni cutanee, 325, 327t
- manifestazioni orali dell', 214
- mediata da GHRH, 2137
- miopatia nell', 2607
- nella neoplasia endocrina multipla di tipo 1, 2282
- osteoporosi nell', 2322t
- paraneoplastica, 612t
- sindrome del tunnel carpale nell', 2106
- sintomi di sindrome secca nell', 2038t
- terapia, 2135, 2138, 2138f, 2283
- - agonisti dopaminergici, 2138
- - analoghi della somatostatina, 2138
- - antagonisti dell'ormone della crescita, 2139
- - chirurgica, 2138
- - radiante, 2139

Acro-osteolisi, 2032f, 2034
Acropachia tiroidea, 2110, 2110t, 2161, 2161f
Acroparestesia, 2374
ACTH, **2139**
- azione, 2139
- deficit di, 2126, 2127t, **2139**
- - caratteristiche cliniche, 2139
- - diagnosi, 2139
- - immunopatogenesi, 1972t
- - terapia, 2140
- eccesso di. *Vedi* Cushing, sindrome di
- espressione atopica di, 2116
- espressione ectopica di, 611, 612t, **613**, 2140, 2140t, 2181
- - caratteristiche cliniche, 613
- - diagnosi, 613
- - eziologia, 613
- - manifestazioni cutanee, 327, 327t
- - terapia, 613
- funzioni fisiologiche, 2176, 2176f
- risposta neuroendocrina nello shock, 1639
- ritmo circadiano dell', 2176
- sangue, 2176, 2179, 2182, 2182t
- sintesi e secrezione, 2139
- terapia con
- - effetti avversi, 2365t
- - nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838
- test dell', 2130t
- test di stimolazione con, 1644, 2127t, 2179
- - a basse dosi, 2127t, 2180
- - per 3 giorni, 2127t
- - rapido, 2180
- test di valutazione della funzione ipofisaria con, 2126, 2127t

ACTHoma, 2279
Actina, contrazione cardiaca e, 1335, 1336f
Actinobacillus spp., diagnosi, e102
Actinobacillus actinomycetemcomitans, **909**. *Vedi anche* Microrganismi del gruppo HACEK
Actinomadura spp., 1234
Actinomicetoma, 1234
- non cardiaco, 973-975, 974f, 975t, 1234

Actinomicina D, 516t
Actinomicosi, **976**
- addominale, 976
- appendicite, 1858
- ascesso epatico, 976, 977f
- associata a dispositivi intrauterini, 976-978
- cervicofacciale, 217t, 976, 980
- colecistite, 1932
- diagnosi, 972t
- disseminata, 978
- epidemiologia, 976
- eziologia, 976
- infezioni del sistema nervoso centrale, 977
- manifestazioni cliniche, 976-978
- muscoloscheletrica, 977
- orale, 220, 976
- otite esterna, 207
- patogenesi, 976
- nel paziente immunocompromesso, 976, 978
- pelvica, 977, 978f
- terapia, 978, 978t
- dei tessuti molli, 977
- toracica, 976, 977f

Actinomyces spp., 877, **878**, 909, **976**
- diagnosi, e98, e98f
- meningite, 2556t
- morso di cane, e109

Activina, 2117, 2141, 2251
Acuità visiva, 181, 181f
Adalimumab
- nell'artrite enteropatica, 2048
- nell'artrite psoriasica, 317t, 2046
- nell'artrite reumatoide, 2021
- azione, 1977t
- effetti avversi, 120, 317t, 383
- estensione delle indicazioni secondo la FDA, 1977t
- nella spondilite anchilosante, 2042

Adamantinoma, 605
Adams-Stokes, sindrome di, 141
ADAMTS 13, 713, 1686, 1760
Adattamento osmotico, 275, 278
Addestramento dell'equilibrio, 57, 60, 60t
- sensoriale, 154

Addison, malattia di, **2188**. *Vedi anche* Insufficienza surrenale
- anemia nella, 627
- anticorpi delle cellule parietali nella, 1815
- autoimmune, 2006t
- diarrea nella, 249t, 250
- iperkaliemia nella, 283
- ipoglicemia nella, 2232
- ipotiroidismo nella, 2157
- manifestazioni cutanee, 326, 327t
- manifestazioni orali, 218t

Additivi alimentari, 1556
Addome
- auscultazione of, 266
- esame dell', 266
- esame obiettivo, 1347
- palpazione, 266

Addressina, nodo periferico, 1974
Adducine, gene delle, 35
Adduzione e rotazione esterna, test di, 1527
Adefovir
- azione, 1070, 1898
- effetti avversi, 1070, 1150, 1898
- nell'epatite B, 1066t, 1070, 1149, 1898, 1900t, 1926
- profilassi nei soggetti sottoposti a trapianto, 835
- resistenza all', 1070, 1898

Adenilato chinasi, deficit di, 648t
Adenilato ciclasi, come tossina, *Bordetella*, 915
Adenilsuccinato liasi, deficit di, **2368**, 2368t
Adenina, 386
Adenina fosforibosiltrasferasi, deficit di, **2368**, 2368t
Adenite mesenterica, 965
Adenoidectomia, 209
Adenolinfangite acuta nella filariasi, 1291-1292
Adenoma bronchiale, **555**
Adenoma pleomorfico, 220
Adenoma polipoide, 572
Adenoma sebaceo, 331t, 332, 2523
Adenoma surrenale, 1513
- eritrocitosi nell', 664t
- nelle neoplasie endocrine multiple di tipo 1, 2283
- secernente aldosterone, 2186
- secernente cortisolo, 2183
- sindrome di Cushing nell', 2181t
- terapia, 2185

Adenoma tiroideo, 2169t
- cellula di Hürthle, 2169, 2169t
- macrofollicolare, 2169, 2169t
- microfollicolare, 2169, 2169t
- normofollicolare, 2169, 2169t
- tossico, 2160t, 2168
- trabecolare, 2169, 2169t

Adenoma tossico, 2160t, 2168
Adenoma villoso, 293t
- colorettale, diarrea nel, 249t, 250
- ipokaliemia nel, 282

Adenomioma, pubertà precoce nell', 2253t
Adenomiomatosi della colecisti, 1934
5-Adenosilomocisteina idrolasi, deficit di, 2390t
Adenosina
- per la determinazione della reattività vasodilatatoria polmonare, 1532
- dosaggio, 1392t
- effetti avversi, 1381t, 1383t, 1393t
- indicazioni all'impiego di, 1392t
- nella tachicardia mediata da vie accessorie, 1397
- nella tachicardia da rientro del nodo AV, 1396
- nella tachicardia sopraventricolare da rientro, 30
- come vasocostrittore, 1690

Adenosina deaminasi, deficit di, 420, 1988, 1989t, 2368t
Adenovirus, 1060, **1100**
- bronchiolite, 1582
- caratteristiche cliniche, 1101
- cheratocongiuntivite da, 1069, 1101
- cistite emorragica da, 1101, 1767
- congiuntivite, 184
- diagnosi, 875, 1101
- diarrea da, 247, 800t, 1101
- epidemiologia, 1101
- eruzioni cutanee da, 329, 329t
- esami di laboratorio, 1101
- faringite, 210
- febbre faringocongiuntivale, 1101
- gastroenterite da, 1177t, 1180
- nell'infezione da HIV, 1128
- infezioni respiratorie da, 205, 1096t, 1101
- laringite, 212
- linfoadenopatia, 370t
- nel paziente immunocompromesso, 1101
- pericardite, 1449t
- polmonite, 1101, 1574
- profilassi, 1101
- raffreddore comune, 1101
- recettori dell'ospite per gli, 744t
- ricombinanti, 1063
- risposta immunitaria agli, 1062
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 829t, 831, 833, 1101
- terapia, 1069, 1101
- uretrite, 809
- virologia, 1057-1059, 1057t, 1058f, 1101, 1177f

Aderenza microbica, 744, 744t
Adesine, 931
- batteriche, 744, 744t, 745f, 799, 931
- micotiche, 744t, 745
- virali, 744, 744t

Adesione piastrinica, 363, 709, 726, 727f
- alterazioni della, 366t

Adie, sindrome di, 182
Adipociti, 461, 461f, 2206
Adiponectina, 461, 1470, 2206
Adipostat, 463
Adipsina, 461
ADP-ribosilazione, 749, 950
Adrenalina
- nell'anafilassi, 702, 1997
- negli anestetici locali, 220
- nell'arresto cardiaco, 1662
- nell'avvelenamento da sgombroidi, 2660
- nella controregolazione del glucosio, 2230, 2230f, 2230t
- effetti avversi, 379t
- nell'insufficienza cardiaca, 1414t
- nel parainfluenza virus, 1100
- regolazione cardiovascolare, 1507
- risposta neuroendocrina allo shock, 1639
- test di stimolazione con, 384

Adrenarca, 2252
- prematuro, 301t

Adrenoleucodistrofia, 417t, 2193, 2465
Adrenomieloneuropatia, 2193, 2490t, 2511
Adressine vascolari, 508f
Adriamicina nella terapia del carcinoma midollare della tiroide, 2285
Aduvanti, 764
Advisory Committee on Immunization Practices, disposizioni dell', 764, 1942
Aedes spp., filariasi da, 1291t
Aelurostrongylus abstrusus, 1285
Aerofobia, 1195, 2537
Aeromonas spp., **910**
- cellulite, 788
- diagnosi, e98f
- diarrea da, 248t, 800t
- diarrea del viaggiatore da, 247, 803t
- gastroenterite, 910
- infezioni della ferita, 910
- mionecrosi da, 910
- morso di animale, e110
- nel paziente immunocompromesso, 910
- sepsi da, 910
- terapia, 910

Aerosol contenente *Legionella*, 911
Afagia, 237
Afasia, **162**, 2457
- anomica, 164, 164t
- assistenza ai pazienti con, 170
- di Broca, 164, 164t
- di conduzione, 164, 164t
- crociata, 162

- gergale, 163
- globale, 164, 164t
- da isolamento, 164, 164t
- progressiva non fluente, 166
- progressiva primaria, 165, 171, 2461
- subcorticale, 165
- transcorticale fluente, 164, 164t
- transcorticale non fluente, 164, 164t
- di Wernicke, 163, 164t

Afemia, 165
Aferesi, 700
- nella loiasi, 1295

Affaticabilità
- nella cirrosi biliare primitiva, 1912
- nell'epatite cronica, 1897
- eziologia, 73
- nella fibromialgia, 2103
- indotto dalle radiazioni, 512
- nella malattia epatica, 1861
- nelle malattie muscolari, 2592
- nella miastenia grave, 2587
- nei pazienti terminali, 73, 79t
- nella sclerosi multipla, 2529, 2535
- sonnolenza e, 177
- terapia, 73
- valutazione dell', 73

Affaticamento cronico, sindrome da, **2616**, 2629
- diagnosi, 1035, 2104, 2613, 2617
- - criteri CDC, 2617t
- epidemiologia, 2617
- manifestazioni cliniche, 2616t, 2617
- patogenesi, 2617
- terapia, 2618
- virus di Epstein-Barr e, 1083

Afferente/i primario/i, 81, 81f
Afibrinogenemia, 369t
Aflatossina B_1, 573, 574t
Agammaglobulinemia, 1183, 1986
- autosomica, 1989t, **1991**
- biopsia mucosa dell'intestino tenue nell', 1823, 1824t
- con deficit di ormone della crescita, X-linked, 1991
- infezioni nell', 741t
- malassorbimento nell', 1829t
- X-linked, 379, 1989t, **1991**

Ageismo, e14
Agenesia/diagenesia renale, 46, 1738t
Agenesia mülleriana, 305
Agenesia sacrale, 46
Agenti caustici nei papillomavirus umani, 1094, 1094t
Agenti DNA-interattivi, 520
Agenti formanti massa fecale nella sindrome di dell'intestino irritabile, 1845
Agenti inotropi, 1335, 1338f
- nell'insufficienza cardiaca, 1414, 1414t

Agenti nervini, **1321**
- antidoti per, 1322, 1322t, 1323f
- azione, 1320-1321f
- decontaminazione, 1322
- manifestazioni cliniche, 1321
- sostegno respiratorio per gli, 1322

Agenti procinetici
- per gastropatia da reflusso biliare, 1812
- nell'indigestione, 245
- nelle malattie gastrointestinali, 1781
- per la nausea e il vomito, 242, 243t

Agenti progestazionali
- nel cancro endometriale, 601
- nel cancro ovarico, 599

Agenti sclerosanti, 554
Agenti scolicidici, 1306
Ageusia
- parziale, 198
- specifica, 198
- totale, 198

Agglutinazione al lattice, test in, e98
Agglutinine febbrili, 131
Agglutinine fredde, 1046, 1998
- malattia da, 644, **652**

Aggrecano, 2087, 2088f
Aggregazione piastrinica, 709, 727f
- alterazioni della, 366t

Aggregometria piastrinica, 369
Aggrenox, 728
Agitazione, 79t
Aglio, 367t
Agnosia, degli oggetti, **168**
Agonisti adrenergici, nel glaucoma, 190
Agonisti α_2 adrenergici
- nel glaucoma, 186
- sovradosaggio/avvelenamento con, e288t

Agonisti muscarinici, sovradosaggio/avvelenamento con, e289t
Agonisti nicotinici, sovradosaggio/avvelenamento da, e289t
Agonisti PPAR-α, 1465
Agonisti dei recettori delle benzodiazepine nell'insonnia, 175
Agonisti serotoninergici, interazioni farmacologiche, 2626t
Agopuntura, 63t, 64
- nella dismenorrea, 307
- nel dolore al ginocchio, 2092
- nelle malattie gastrointestinali, 243, 1781
- nella neuropatia periferica, 2568t

Agorafobia, 145, 2623, 2624t, 2626
Agospirazione percutanea, nella lesione polmonare, 1550
Agrafestesia, 157
Agrafia, 163
Agrammatismo, 166
Agranulocitosi, 659
Agrobacterium spp., 530, 910
Ahlstrom, sindrome di, 464t
AIDS. *Vedi anche* HIV, infezione da
- definizione, 1112, 1112t, 1142

Alagille, sindrome di, 1920t
Alanina aminotrasferasi, 1863, 1867, 1868t
- nell'epatopatia alcolica, 1909, 1910t

Albendazolo, e119
- nell'ascaridiasi, 1287, 1287t
- azione, e119
- nella capillariasi, 1290
- nell' echinococcosi, 1305, e119
- effetti avversi, 1239-1243t, e119
- nell'enterobiasi, 1287t, 1290
- nella filariasi linfatica, 1292
- nella gnatostomiasi, 1284t, 1286
- indicazioni all'impiego di, 1239-1243t
- nell'infestazione da vermi a uncino, 1287t, 1288
- interazioni farmacologiche, 1239-1243t
- nella larva migrans cutanea, 1284t, 1285
- nella larva migrans viscerale, 1284t, 1285
- nella loiasi, 1295
- per la *Mansonella*, 1295
- nella microsporidiosi, 1148, 1281
- nella neurocisticercosi, 2552, e119
- nella strongiloidiasi, 1287t, 1289
- nella trichinellosi, 1284, 1284t
- nella trichiuriasi, 1287t, 1289
- nella tricostrongiliasi, 1290

Albers-Schonberg, malattia di. *Vedi* Osteopetrosi
Albinismo
- cancro della cute nell', 540
- disfunzioni olfattive nell', 197
- fotosensibilità nell', 352t
- oculare, 2390t
- oculocutaneo, 324, 325t, 2390t

Albright, osteodistrofia ereditaria di, 388, 397, 2316
Albumina
- sierica, 235, 286
- - nelle malattie epatiche, 1867, 1868t
- - nella valutazione nutrizionale, 449, 451t
- nel trasporto degli ormoni, 2117
- nel trasporto degli ormoni steroidei, 2153
- nel trasporto degli steroidi, 2174, 2235
- urinaria, 272

Albuminuria, 1732t, 1757
- nella nefropatia cronica, 1710

Albuterolo
- nell'anafilassi, 1997
- nell'asma, 1558

Alcali, terapia con
- nell'acidosi lattica, 290
- nell'acidosi metabolica, 290
- nell'acidosi uremica, 292
- effetti avversi, 293, 293t
- nell'iperkaliemia, 285

Alcalinizzazione delle urine, nell'avvelenamento, e286
Alcaloidi
- effetti avversi, 264, 264t
- della vinca, alcalosi e, 345

Alcalosi metabolica, **292**
- con contrazione del volume extracellulare, 292, 293t
- disturbi misti dell'eliquilbrio acido-base, 288, 289t
- con espansione del volume extracellulare, 293
- eziologia, 292, 293t
- da farmaci, 293
- ipokaliemia nell', 281, 281t
- manifestazioni cliniche, 293
- nomogramma acido-base, 288f
- con nutrizione parenterale, 458
- patogenesi, 292
- risposte compensatorie nell', 288t
- terapia, 293

Alcalosi respiratoria, **294**
- disturbi misti dell'equilibrio acido-base, 288, 289t
- eziologia, 294t
- da farmaci, 294
- iperventilazione nell', 1616
- manifestazioni cliniche, 294
- nomogramma acido-base, 288f
- risposta compensatoria nell', 288t
- terapia, 295

Alcaptonuria, 2390t, **2392**
Alchilanti, 515, 516t
- azione, 515, 516t
- carcinogenicità degli, 483t
- effetti avversi, 299t, 345, 361, 515, 656t, 668, e91t

Alcol
- dipendenza da, 1862, 2637-2639
- - questionario CAGE nella, 1862, 1862t
- - rischio nella, 2639
- livelli plasmatici dell', 2637, 2638t
- - nel paziente in coma, 1667
- test di screening per i disturbi indotti dall'uso di, 2640, 2640t
- tolleranza all', 2637
- - cellulare o farmacodinamica, 2638
- - comportamentale, 2638
- - metabolica o farmacocinetica, 2638
- uso/abuso di, 1862, 2608t, **2637**
- - anemia nell', 361
- - negli anziani, 60
- - cancro e, 2639
- - cancro esofageo e, 564, 564t
- - cancro mammario e, 557
- - cancro della testa e del collo e, 542
- - carcinogenicità dell', 483t
- - carcinoma epatocellulare e, 573, 574t
- - deficit di vitamina B_{12} nell', 642
- - definizione di abuso di, 2639
- - diarrea nell', 249t, 250
- - disfunzione cognitiva nell', 2638
- - disfunzione sessuale nell', 2639
- - disturbi ematopoietici nell', 2639
- - nei disturbi del sonno, 175
- - effetti avversi, 176, 298t, 299t, 1443
- - effetti benefici dell', 2639
- - effetti comportamentali dell', 2637
- - farmacologia e aspetti nutrizionali, 2637, 2637f
- - in gravidanza, 2639
- - interazioni farmacologiche, 848t, 1011t
- - intossicazione acuta, 152, 160, 2641
- - ipertensione e, 1515, 1515t, 2639
- - ipotermia e, 135, 135t
- - malattie cardiovascolari nell', 1441t, **1443**, 2639
- - malattie gastrointestinali nell', 2638
- - malattie genitourinarie nell', 2639
- - malattie neurologiche nell', 2497, 2638
- - malattie psichiatriche nell', 2638
- - nausea e vomito nell', 241, 241t
- - neuropatia periferica nell', 2638
- - neutrofilia nell', 380t
- - palpitazioni nell', 236
- - pancitopenia nell', 655t
- - questionario CAGE, 1862, 1862t
- - screening, 26t

Alcol deidrogenasi, 1443, 1910
Alcolismo, **2637**, **2639**
- calo ponderale nell', 256t
- coinvolgimento oculare nell', 194
- deficit di tiamina nell', 439-441, 449
- demenza nell', 2453, 2454t, 2463
- diagnosi, 2640
- disfunzione erettile nell', 297
- disfunzione olfattiva nell', 197t
- fattori genetici nell', 2639
- insonnia nell', 175
- interventi possibili nell', 2640
- - brevi, 2640
- - intervista motivazionale, 2640
- iperlipidemia nell', 2343t, 2345
- ipofosfatemia nell', 2292t
- malattie epatiche nell'. *Vedi* Epatite alcolica
- neuropatia periferica nell', 2574
- peritonite batterica spontanea nell', 795
- profilassi delle recidive, 2641
- programma di trattamento dell', 1909
- riabilitazione, 2641
- sovraccarico di ferro nell', 2351t
- sporotricosi nell', 1234
- storia naturale dell', 2640

Alcolisti Anonimi, 2641, 2644
Aldolasi, deficit di, 648t
Aldoso-riduttasi, inibitori dell', nella polineuropatia sensomotoria diabetica, 2571
Aldosterone. *Vedi anche* Sistema renina-angiotensina-aldosterone
- attività della renina plasmatica e, 1512
- azione, 276, 280, 1691f, 1692-1696, 2177
- biosintesi e secrezione, 2178, 2179t
- deficit di, 2192
- eccesso di, 1696
- nel plasma, 2179
- risposta neuroendocrina allo shock, 1639
Aldosterone sintasi, 1412
Alefacept
- nell'artrite psoriasica, 317t, 2046
- effetti avversi, 317t
Alemtuzumab
- azione, 498t
- nel cancro mammario, 498t
- nel cancro polmonare, 498t
- effetti avversi, 1688
- nella leucemia linfocitica cronica, 498t
- nella leucemia linfoide cronica a cellule B/linfoma a piccoli linfociti, 685
- nella profilassi della malattia del trapianto contro l'ospite, 830
- nel trapianto renale, 1727
Alendronato
- effetti avversi, 2328
- nella malattia ossea di Paget, 2332, 2332t
- nell' osteoporosi, 2327, 2327f
Alessia, 163
- pura, 164t, 165
- - senza agrafia, 164t, 165
Alexander, tecnica di, 63t
α_2-antiplasmina, 365, 365f, 735, 735f
- deficit di, 369t
α_1-antitripsina, clearance dell', 1828
α_1-antitripsina, deficit di, 332, 395, 1862, **1918**
- bronchiectasie nel, 1583
- broncopneumopatia cronica ostruttiva e, 1589, 1591, 1593
- carcinoma epatocellulare e, 573, 574t
- cirrosi nel, 1910t, 1913
- diagnosi, 1863t
- malattie epatiche nel, 1918
- screening genetico, 416, 417t
- terapia, 417, 417t, 1594, 1918
- - trapianto di fegato, 1918
- - trapianto polmonare, 1620, 1620t
- test per, 1593
α-bloccanti
- effetti avversi, 220, 234t, 2495t
- nell'insufficienza renale acuta, 1708
- nell'ipertensione, 1516t, 1517
- nella nefrolitiasi, 1764
- nella prostatite proliferativa benigna, 594
α-fetoproteina
- nel cancro testicolare, 595
- nel carcinoma epatocellulare, 575
- nel carcinoma primitivo ignoto, 607, 608t
- come marker tumorale, 479t
- produzione ectopica di, 611
α-galattosidasi, deficit di, 1740, 2373
α_2-glicoproteina nel tessuto connettivo, 2382t
α-glucosidasi, deficit di, 2224t, 2225, 2602
17α-idrossilasi, 2235
17α-idrossilasi, deficit di, 293t, 306, 1514f, 2192, 2265t, 2267
- genetica, 1513t, 1514
- ipertensione nel, 1513t, 1514
- manifestazioni cliniche, 1513t, 1514
- pubertà ritardata nel, 2253t
α-latrotossina, 2663
α-mannosidasi, deficit di, 380t
α-mannosidosi, 2374t
α-metiltirosina, 2622f
5α-riduttasi, 302, 2235, 2242
5α-riduttasi, deficit di, 2265t, 2267
5α-riduttasi, inibitori della
- effetti avversi, 298t
- nella malattia benigna proliferativa della prostata, 594
α-sinucleinopatia, 2403, 2454t, 2469, 2470f, 2471t, 2475
α-tocoferolo. *Vedi anche* Vitamina E
- nel deficit di vitamina E, 445
- nella malattia di Alzheimer, 2460
- nella prevenzione del cancro della prostata, 485
α-tossina di *Clostridium perfringens*, 887, 889
α-virus, 1198t
Alfimeprasi, 737
Alghe, infezioni da, **1236**
Alimentazione
- incontrollata, disturbo da, 469
- tramite sonda. *Vedi* Nutrizione enterale
Alimenti alternativi, lista degli, 438
Alitofobia, 221
Alitosi, **220**
Allattamento al seno
- nell'epilessia, 2430
- immunizzazione durante l', 766
- trasmissione dell'HIV con l', 48, 1119, 1175
Allele, 395
- segregazione, 398f
Allenamento della forza di resistenza, 60t, 154
Allergeni, 1995
- fattori scatenanti l'asma, 1552, 1556
Allergia, 1975, **1994-1995**
- all'acido acetilsalicilico, 727
- alimentare, 1996, 1998, 2001
- atopica, 1994
- a componenti di vaccini, 766
- edema nell', 235
- eosinofili nell', 383
- nell'infezione da HIV, 1151
Allgrove, sindrome di, 2193
Alligatore, morso di, e110
Allilamine nella terapia della dermatofitosi, 318
17-Allilaminogeldanamicina nella terapia della leucemia mieloide acuta, 673t
Allilcloruro, 2572, 2573t
Allineamento oculare, 182
Alloanticorpi, 699, 699t
- screening, 699
Alloderm, 433t
Allodinia, 83, 155, 2498
Alloimmunizzazione, 698
- correlata alla trasfusione, 702
Allopurinolo
- effetti avversi, 321, 344, 346, 370t, 655, 656t, 1753t, 1891t, 2080t, 2095, 2369
- nella gotta, 2095
- interazioni farmacologiche, 36t, 37
- nell'iperuricemia, 665, 1755
- nella malattia di Chagas, 1270
- nella malattia renale cistica midollare, 1747
- nella mielofibrosi cronica idiopatica, 666
- nella nefrolitiasi, 2368t
- nella nefropatia da acido urico, 1755, 2367
- nella sindrome da lisi tumorale, 1685
Alloreattività, 1983
Allostasi, 53
Allucinazioni
- ipnagogiche, 174t, 177, 177t
- ipnopompiche, 177
- olfattive, 197
Allucinosi peduncolare, 2443
Alluminio acetato, impacchi nell'herpes zoster, 1081
Alluminio, polveri contenenti, 1570
Alluminio, tossicità da, 292, 627, 2302t, 2309, 2314, 2322t, 2465, e279
- malattia di Alzheimer e, e279
Almotriptan, nell'emicrania, 99, 100t, 101t
Alofantrina, e119
- azione, 1259t, e119
- effetti avversi, 1239-1243t, 1259t
- interazioni farmacologiche, 774, 1239-1243t
- nella malaria, 1239-1243t, 1259t, e119
Alofenato, 2365t
Alone, segno dell', 1228
Alopecia, 309t, **322**
- androgenetica, 301, 322, 322t, 323t
- areata, 322, 322t, 323t, e63f
- autoimmune, 2006t
- cicatriziale, 322, 322t
- cicatriziale centrale centrifuga, 322t
- da farmaci, 322, 345, 526, 1608
- non cicatriziale, 322, 322t
- terapia, 323t
- traumatica, 322, 322t, 323t
Aloperidolo
- nel delirium, 75, 75t
- nel delirum tremens, 2641
- effetti avversi, 118t, 119, 2635, 2635t
- nell'emiballismo, 2479
- nei fumatori, 2650t
- interazioni farmacologiche, 36
- nell'intossicazione acuta da alcol, 2641
- per la nausea e il vomito, 525
- nella psicosi da ICU, 1673
- nella schizofrenia, 2635, 2635t
Aloprogina nelle infezioni fungine, 1214
Alosetron
- effetti avversi, 1845
- nella sindrome da carcinoide, 2275
- nella sindrome dell'intestino irritabile, 1845, 1846t
Alotano
- effetti avversi, 119
- epatotossicità del, 1890, 1890t, 1891t, 1892
- interazioni farmacologiche, 1011t
Alport, sindrome di, 1730, 1733t, 1738t, **1741**, **2388**
- biopsia renale nella, e57f
- diagnosi, 2389
- difetti molecolari nella, 2388
- incidenza, 2388
- perdita dell'udito nella, 200, 201t
Alprazolam
- nella depressione, 74
- nei disturbi da stress, 2628
- nel disturbo d'ansia generalizzato, 2625, 2626t
- nel disturbo di panico, 2624
- nella fibromialgia, 2105
- nel tremore essenziale, 2476
Alprostadil nella disfunzione erettile
- autoiniezione intracavernosa, 299
- intrauretrale, 299
Alte quote, malattia da
- alcalosi metabolica nella, 294t
- cianosi, 230t
- cuore polmonare, 1415t
- edema cerebrale, 229, e271t
- edema polmonare, 224t, 225, 229, 1656
- eritrocitosi nella, 664t
- insonnia, 175
- ipossia, 229
- mal di montagna cronico, 230
- policitemia, 362
Alteplase, 736
- azione, 735
- nell'occlusione del catetere, 457
- struttura del dominio, 736, 736f
Alterazione del pool di magazzinaggio delle piastrine, 714
Alterazioni del nervo periferico, che richiedono assistenza intensiva, 1669t, **1674-1675**
- consulenza al paziente ricoverato, **e274**
- metastasi al, 2525
Alterazioni ovotesticolari dello sviluppo sessuale, 2265, 2265t
Alterazioni nella ripetizione del trinucleotide, 395, 400, 400t
Alternanza elettrica, **1360**, 1450
Alternanza dell'onda T, 1398f
Altretamina, 516t, 519
Alveari. *Vedi* Orticaria
Alveolite allergica estrinseca, 1562
Alzheimer, malattia di, **2457**
- afasia nella, 165
- alluminio e, e279
- analisi morfometrica basata su voxel nella, 2462f
- anatomia funzionale della, 2453
- anatomia patologica e patogenesi, 2402, 2458, 2458f, 2459f
- apoproteina ε nella, 2459
- base molecolare della demenza, 2454t
- caratteristiche cliniche, 2455t, 2457
- demenza nella, 2457-2460, 2475
- depressione nella, 2460
- diabete mellito e, 2460
- diagnosi, 2454t, 2457, 2458f, 2469, 2564
- diagnostica neuroradiologica, 2457, 2458f
- difetti dei neurotransmettitori nella, 2398, 2399t
- disfagia nella, 238t
- disfunzione olfattiva nella, 197, 197t
- nelle donne, 39, 40f, 40t
- epidemiologia, 67t, 2458
- familiare, 2397, 2402, 2458
- fattori genetici nella, 385, 399, 2458, e318
- fattori di rischio, 2458
- perdita di memoria nella, 169, 171, e33-e35
- sindrome di Bálint, nella, 168
- sintomi psichiatrici nella, 2460
- terapia, 421, 2460
- variante a corpi di Lewy della, 2463
Amanita, 248
Amantadina, 1064
- azione, 1063, 1064
- effetti avversi, 1064, 1106
- nella faringite, 211
- farmacologia, 1064
- nelle infezioni dei pazienti con cancro, 535t
- nell'influenza, 831, 1064, 1065t, 1106, 1106t

- nella malattia di Parkinson, 2472
- nella sclerosi multipla, 2534
- nella sindrome maligna da neurolettici, 121

Amartoma
- cardiaco, 1455t
- del colon, 568t
- ipotalamico, 2129
- multiplo, sindrome di. *Vedi* Cowden, malattia di
- polmonare, 555, **556**
- pubertà precoce nell', 2253t
- splenomegalia nell', 374t

Amastigoti di *Leishmania*, 1264, 1265f, 1266
Amaurosi fugace, 186, 2439
Ambito di pratica, 18
Ambliopia, 193
Amblyomma americanum, 957, 1035
Ambrette del muschio, 352, 353t
Amebe *free-living*, **1247**
- diagnosi, e115t, e116t
- encefalite amebica granulomatosa, 1247, 1248f
- *Legionella* e, 1247
- meningoencefalite amebica primaria, 1247

Amebiasi, **1244**
- anatomia patologica e patogenesi, 1244
- appendicite nell', 1858
- ascesso epatico nell', 775, 1245, 1246f, e116
- cutanea, 335
- diagnosi, 944, 1246, e115-e116, e116t, e117t, e118
- epidemiologia, 1244
- eziologia, 1244
- fattori di rischio, 1245
- intestinale, 1246
- – terapia, 1246, 1247t
- peniena, 972t
- pericardite nell', 1453
- pleuropolmonare, 1245
- profilassi, 1247
- terapia, 1239-1243t, 1246, e121, e125
- trasmissione sessuale dell', 808t
- ulcere genitali, 1245

Ameboma, 1245
Amelogenesi imperfetta, 215
Amenorrea, 304-306
- approccio, 305f
- disturbi dell'ovulazione, 304, 305f
- ipotalamica, 305, 471
- da malformazioni uterine o del tratto di efflusso, 304, 305f
- primitiva, 304
- secondaria, 304
- nelle sindromi da malassorbimento, 1829t
- terapia, 304, 306

Americio-241, esposizione all', 1325t, 1328
Amfetamine
- abuso di, 2422t
- – diagnosi, 2197
- azione, 2622f
- effetti avversi, 118, 118t, 176, 236, 322, 719t, 2080t, 2498, 2608t, 2609

Amfotericina B
- nell'amebiasi, 1239-1243t
- nell'ascesso epatico, 798
- nell'aspergillosi, 1228, 1229t
- nella blastomicosi, 1220t, 1221
- nella candidosi, 212, 531, 1225, 1225t, 1798
- nella coccidioidomicosi, 1218
- nella criptococcosi, 1155, 1223
- effetti avversi, 281t, 282, 711t, 1150, 1213, 1239-1243t, 1701t, 1702, 1996, 2146t, 2613
- nell'endocardite, 781
- nella feoifomicosi, 1233t, 1235
- formulazioni lipidiche di, 1213, 1215, 1216t, 1218, 1221, 1225t, 1239-1243t, 1267, 1267t
- nella fusariosi, 1235
- nelle infezioni dei pazienti con cancro, 534
- interazioni farmacologiche, 1239-1243t
- nell'istoplasmosi, 1215
- nella leishmaniosi, 1239-1243t, 1267, 1267t
- nella meningite subacuta, 2549
- nella meningoencefalite amebica primaria, 1247
- nelle micosi, 1213
- nella mucormicosi, 1231
- nella paracoccidioidomicosi, 1233t, 1235
- nella penicilliosi, 1233t, 1235
- nella prototecosi, 1233t, 1236
- nella sinusite, 206
- nella sporotricosi, 1233t, 1234
- nella tricosporonosi, 1235

Amicacina
- azione, 837
- effetti avversi, 1011t
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nell'infezione da *Acinetobacter*, 927
- nell'infezione da *Citrobacter*, 926
- nell'infezione da *Enterobacter*, 925
- nell'infezione da *Escherichia coli*, 922
- nell'infezione da *Klebsiella*, 924
- nell'infezione da *Proteus*, 925
- nell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, 933t
- nelle infezioni da micobatteri non tubercolari, 1007, 1009, 1016
- nella lebbra, 1003
- nella nocardiosi, 975, 975t
- nella polmonite, 1577t, 1580t
- resistenza all', 846t
- nella tubercolosi, 994, 1014

Amido di granturco per le malattie da accumulo di glicogeno, tipo I, 2379
Amifostina nella terapia della mielodisplasia, 662
Amigdala, e33f, e34
Amigdaloippocampectomia nell'epilessia, 2428
Amilasi, 1941
- nel liquido ascitico, 1938t, 1939
- nel liquido peritoneale, 1943
- nel liquido pleurico, 1938t, 1939, 1943
- rapporto della clearance di amilasi/creatinina, 1939
- sierica, 1937, 1938t, 1939t, 1943
- urinaria, 1938t, 1939, 1939t, 1943

Amilina, 2223
Amiloide β, 2402
- nella miosite da corpi inclusi, 2612

Amiloidosi, **2073-2074**
- amiloidosi AL, 2074, **2074-2075**, 2074t, 2075f
- amiloidosi AA, 2074, 2074t, 2075f, **2076-2077**
- amiloidosi $A\beta_2M$, 2074t, **2077**
- amiloidosi AF, **2077**
- amiloidosi AH, 2074, 2074t
- amiloidosi ATTR, 2074t, 2075f
- anatomia patologica, 2075
- aritmia nell', 1383, 1383t, 1402t
- nell'artrite reumatoide, 2076
- artropatia neuropatica nell', 2108, 2108t
- biopsia mucosa dell'intestino tenue nell', 1824, 1824t
- biopsia renale nell', e56f
- caratteristiche cliniche, 2075, 2076f
- cardiaca, 1446, 1458t
- – senile, 1446
- cardiopatia nell', 2074
- coinvolgimento oculare nell', 182
- diabete insipido nell', 2146t
- diagnosi, 1717, 2074, 2076f
- disfunzioni autonomiche nell', 2496
- ecocardiografia, 2075, 2077
- elettrocardiografia, 2075
- nell'endocardite batterica subacuta, 2076
- ereditaria, 1446
- eziologia, 2074, 2076
- familiare, 2074t, 2075f, 2077
- nella febbre familiare mediterranea, 2072, 2077
- nella gammopatia monoclonale di significato incerto, 2075
- ipofosfatemia nell', 2292t
- nella lebbre, 1002
- lichenoide, 331
- linfoadenopatia nell', 370t
- nel linfoma, 2074
- nella macroglobulinemia di Waldenström, 2074
- maculare, 331
- malassorbimento nell', 1829t
- malattie epatiche nell', 1919, 2075
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838, 2076
- malattie neurologiche nell', 2075, 2585
- malattie renali nell', 1733t, 1756, 2074, 2076
- manifestazioni cutanee, 331, 331t, 334, 334t, 2075
- nel mieloma multiplo, 2074
- miocardiopatia nell', 1441t, 1446
- morte cardiaca improvvisa nell', 1660
- nausea e vomito nell', 241
- nodulare, 331
- osteoporosi nell', 2322t
- primitiva, 1446, 1740
- primitiva sistemica, 2074
- proteine con fibrille amiloidi, 2074t
- proteinuria nell', 272
- renale, **1740**, 1743
- sanguinamento nell', 367
- secondaria, 1740, 2074
- segno di ecchimosi periorbitali nell', 2075, 2076f
- sindrome del tunnel carpale nell', 2077
- sistemica senile, 2075f, 2077
- splenomegalia nell', 373, 374t
- terapia, 1740, 2074, 2075
- nella tubercolosi, 2076

Amiloride
- azione, 1691f, 1692-1694
- nel diabete insipido, 2147
- effetti avversi, 283, 292t, 1711
- interazioni farmacologiche, 37
- nell'ipernatriemia, 280
- nell'ipertensione, 1516, 1516t
- nella sindrome di Bartter, 1750
- nella sindrome di Gitelman, 1750
- nella sindrome di Liddle, 1750

Amine aromatiche, 483t
- esposizione professionale alle, 1571

Aminoacidi
- assorbimento di, 1821
- assorbimento intestinale di, 1818
- essenziali, 435
- metabolismo degli, alterazioni del, **2389**
- plasma, 2389
- sostegno nutrizionale specializzato e, 455
- trasporto degli, alterazioni del, 2394t
- trasporto tubulare renale di, 1691f, 16921694, 1752

Aminoacidopatia, 2389
Aminoaciduria, 2389. *Vedi anche i tipi specifici*
- dibasica, 2394t, **2395**
- dicarbossilica, 2394t

Aminofillina
- nell'anafilassi, 1997
- nell'asma, 1558, 1560
- effetti avversi, 236, 295, 1796
- nella profilassi della nefropatia da mezzo di contrasto, 1707

Aminoglicosidi
- aggiustamento della dose di, nell'insufficienza renale, 842t
- azione, 837, 838t
- effetti avversi, 202, 847t, 1702, 1707, 2146t, 2294, 2295t
- nell'endocardite, 856
- in gravidanza, 844t
- nelle infezioni anaerobiche, 984t
- nelle infezioni dei pazienti con cancro, 533
- proprietà farmacodinamiche, 843t
- resistenza agli, 838t, 841
- – livello elevato di, 781
- nella sifilide, 1021

Aminoglutetimide
- effetti avversi, 1685
- nella sindrome di Cushing, 2141
- nella surrenectomia medica, 2185t, 2186

Aminolevulinato deidratasi, 2355, 2355f, 2356t, 2357f
- deficit di, 2355f, 2355t, **2358**

5′-Aminolevulinato sintasi, 2355, 2355f, 2356t, 2357f
Aminopeptidasi RE, 1982
4-Aminopiridina, nella sclerosi multipla, 2534
Aminopirina, 379t, 1996
Aminotrasferasi nel paziente con ittero, 263
Amiodarone
- nell'amiloidosi, 2076
- nell'arresto cardiaco, 1662
- azione, 1378t
- nella cardioversione farmacologica, 1394
- dosaggio, 1392t
- effetti avversi, 31, 188, 328, 344, 353t, 711t, 1356, 1360, 1360f, 1393t, 1412, 1601, 1612t, 2154, 2608t, 2609, 2613
- epatotossicità dell', 1891t, 1893
- farmacologia, 1392t
- nella fibrillazione atriale, 1392
- indicazioni all'impiego di, 1392t
- nell'insufficienza cardiaca, 1413
- interazioni farmacologiche, 29, 36t, 2159
- nella malattia di Chagas, e305
- nella miocardiopatia, 1445
- neurotossicità dell', 2572, 2573t
- nella tachiacardia atriale multifocale, 1395
- nella tachicardia atriale focale, 1395
- nella tachicardia ventricolare, 1399, 1401
- tireotossicosi indotta da, 2164, 2166

Amiotrofia, 2488
- diabetica, 2571, 2608

Amitiozone nella tubercolosi, 994
Amitriptilina, 2625t
- azione, 2622f
- nella cefalea, 101, 105
- nella depressione, 479
- nei disturbi da stress, 2627
- effetti avversi, 1381t, 1891t, 2132t, 2495t
- nella fibromialgia, 2105
- nell'insonnia, 175
- nell'intossicazione da ciguatera, 2658

- per la nausea e il vomito, 243t
- nella neuropatia diabetica, 2214
- nella neuropatia periferica, 2568, 2568t
- nella nevralgia post-erpetica, 1081
- nella profilassi dell'emicrania, 100
- nella sclerosi multipla, 2534
- nella terapia del dolore, 84t, 86

Amlodipina
- nella cardiopatia ischemica, 1481t, 1482
- effetti avversi, 1481t, 2495t
- nel fenomeno di Raynaud, 1529
- nell'ipertensione polmonare, 1533

Ammasso, 2248
Ammiccamento
- anomalie di, 2038t
- mandibolare, 2499
- riflessi di, **e266**

Ammoniaca/ammonio
- disintossicazione da, 1866
- ematica, 1866
- liquido cerebrospinale, e269t
- urinaria, 292

Ammoniogenesi, 292
- renale, 1693, 1699, 1765

Ammorbidenti delle feci, 1781
- nella stipsi, 72, 72t

Amnesia, **169**
- anterograda, 169, e33
- da commozione cerebrale, 2513
- globale transitoria, 169, 2465
- nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica, 1626
- psicogena, 2465
- retrograda, 169, e33

Amniocentesi, 405, 408
Amodiachina, e119
- azione, 1259t, e119
- effetti avversi, 1239-1243t, 1259t, e119
- nella terapia della malaria, 1239-1243t, 1257t, 1259t, e119

Amoxapina, 2625t
- nella depressione, 2631
- effetti avversi, 2132t

Amoxicillina
- nell'actinomicosi, 978
- nell'antrace, 1312t
- nell'artrite gonococcica, 2100
- nella borreliosi di Lyme, 1035, 2100
- effetti avversi, 343, 343t
- nella faringite, 211t
- nella febbre enterica, 940, 940t
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nell'infezione da *Chlamydia*, 1052
- nell'infezione da *Helicobacter pylori*, 930t, 1809
- nelle infezioni delle vie urinarie, 1770, 1771t
- nella leptospirosi, 1028, 1028t
- nell'otite media, 209, 209t, 855, 855t
- nella polmonite, 855, 855t, 1577t
- nella profilassi, 849t
- nella profilassi dell'endocardite infettiva, 784t
- nella profilassi delle procedure dentali, 2103
- resistenza all', 846t, 854
- nella salmonellosi, 942t
- nella sinusite, 206, 207t, 855, 855t

Amoxicillina/clavulanato
- epatotossicità di, 1890, 1891t
- nell'infezione da *Campylobacter*, 947
- nell'infezione da *Haemofilus influenzae*, 907
- nell'infezione da *Moraxella catarrhalis*, 904, 904t
- nelle infezioni del piede diabetico, 2217
- per i morsi di animale, 789t, e111, e111t
- nella neutropenia febbrile, 529
- nella nocardiosi, 975
- nell'otite media, 855, 855t
- nella polmonite, 1577t
- per la profilassi, 849t
- nella sindrome da iperproliferazione batterica, 1827
- nella sinusite, 855, 855t

Ampicillina
- nella colecistite, 1933
- effetti avversi, 128, 265, 343t, 711t, 1705, e24f
- nell'endocardite, 781, 782t, 784t, 910t
- nella fascite necrotizzante, 789t
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nell'infezione da *Haemofilus influenzae*, 907
- nell'infezione da *Pasteurella multocida*, 910
- nelle infezioni enterococciche, 872
- nelle infezioni streptococciche, 47, 872
- nelle infezioni delle vie urinarie, 1771t
- interazioni farmacologiche, 1808
- nella leptospirosi, 1028, 1028t
- nella listeriosi, 881
- nella malattia diverticolare, 1848
- nella meningite, 2540t, 2541, 2541t
- nella nocardiosi, 975
- nell'osteomielite, 793t
- nella peritonite, 796
- nella polmonite, 855t, 856, 1577t, 1580t
- resistenza all', 846t, 941
- nella salmonellosi, 942, 942t

Ampicillina-clavulanato
- nella cellulite, 788
- nella sinusite, 207t

Ampicillina-sulbactam
- nell'angina di Ludwig, 212
- nella cellulite, 788, 789t
- nell'endocardite, 781, 910t
- nell'epiglottite, 213
- nell'infezione da *Acinetobacter*, 927
- nell'infezione da *Capnocytofaga*, 910
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 984t
- nelle infezioni cutanee e dei tessuti molli, 790
- nelle infezioni da *Moraxella catarrhalis*, 904, 904t
- nelle infezioni da *Pasteurella multocida*, 910
- nelle infezioni del piede diabetico, 2217
- nelle infezioni profonde del collo, 214
- per i morsi di animale, 789t, e111, e111t
- nell'osteomielite, 793t
- nella polmonite, 856, 1046t, 1577t

Amplificazione genica, 400
Ampolla di Vater, cancro dell', **579**
Amprenavir
- azione, 1164t, 1167
- effetti avversi, 1154, 1165t, 1171, 1894
- nell'infezione da HIV, 1165t, 1171
- resistenza all', 1171
- struttura, 1168f

Amputazione
- nel congelamento, 138
- nella gangrena gassosa, 888f, 890
- nell'osteomielite, 793
- del piede diabetico, 2217
- nel sarcoma sinoviale, 2112

Amsel, criteri di, 813
Anafilassi, **1996**
- acidosi respiratoria, 295
- caratteristiche cliniche, 1996
- correlata all'esercizio, 1998
- diagnosi, 1996
- eziologia, 1996
- fattori predisponenti, 1996
- fisiopatologia, 1996
- insufficienza renale acuta nell', 1701t
- manifestazioni cutanee, 1996
- profilassi, 1997
- terapia, 1997

Anafilattoide, reazione a dializzatori, 1722
Anagen, 301
- effluvium, 322, 345

Anagrafi, 22
Anagrelide
- nella policitemia vera, 665
- nella trombocitosi, 668

Anakinra
- nell'artrite reumatoide, 2021
- azione, 1977t
- nelle criopirinopatie, 2073
- estensione delle indicazioni secondo la FDA, 1977t

Analgesia
- come alterazione della sensibilità, 155
- controllata dal paziente, 85

Analgesici
- cefalea da sovradosaggio di, 104
- effetti avversi, 241, 243

Analisi citogenetica, 385
- analisi mutazionali, 404t, 405
- anomalie cromosomiche, **406**
- convenzionale, 406
- nella diagnosi prenatale, 408
- indicazioni all'impiego di, **408**
- molecolare, 406-408

Analisi di una coppia di fratelli, 402t
Analisi decisionale, 21, 21f
Analisi di fase S nel cancro della mammella, 560
Analisi delle feci, 252
- valori di riferimento, A12t

Analisi con morfometria voxel, 2462f
Anamnesi dietetica, 438
Anamnesi familiare, 1
Anamnesi farmacologica, 36, 38
Anamnesi neurologica, **2404**
- anamnesi familiare, 2405
- conferme da parte di altri, 2404
- decorso temporale della malattia, 2404
- descrizione dei pazienti del proprio disturbo, 2404
- impressione del paziente, 2405
- malattia medica, 2405
- uso di droghe ed esposizione a tossine, 2405

Anamnesi sociale, 1
Anandamide, 469
Anaplasma fagocytofilum, 739, 1035. *Vedi anche* Anaplasmosi, granulocitotropica umana
Anaplasmosi, **1042**
- granulocitotropica umana, 1037, 1037t, **1042**
- - diagnosi, 959t, 1035, 1043
- - epidemiologia, 1037t, 1043
- - manifestazioni cliniche, 1037t, 1043
- - prevenzione, 1043
- - striscio ematico periferico nell', 1042f
- - terapia, 1043

Anasarca, 231
Anastomosi vena portale-vena polmonare, 231
Anastrozolo, 522
Anatossina difterica, 875
Anatossina tetanica, 757, 766, 884t
Anca
- displasia congenita dell', 2089
- dolore dell', 108, **2083**, 2083f, 2091
- frattura dell', 24, 24t, 42, 61, 2298, 2315, 2318, 2323, 2326
- osteoartrosi dell', 2089
- protettori dell', 2329

Ancoraggio (strumento per diagnosi), 17
Ancylostoma spp., diagnosi dell', e117t
Ancylostoma braziliense, 1285, 1288
Ancylostoma caninum, 1288
Ancylostoma duodenale, 1287t. *Vedi anche* Vermi a uncino
Andersen-Tawil, sindrome di, 2607
Anderson, sindrome di, 2605t
Androgeni
- abuso di
- - negli atleti, 2248
- - diagnosi, 2248
- - effetti avversi, 234t, 265, 265t, 324t, 345, 2248, 2343
- - epatotossicità, 1890, 1891t, 1892f, 1894
- - nell'osteoporosi, 2329
- azione, 2236
- carcinogenicità degli, 483t
- deficit di
- - approccio, 2243, 2244f
- - ginecomastia nel, 2242
- - nei maschi, 2193, 2265t, 2266
- - - alterazioni dell'azione androgena, 2265t, 2267
- - - alterazioni della sintesi androgena, 2265t, 2267
- - - alterazioni dello sviluppo del testicolo, 2265t, 2266
- - - fattori genetici, 2265t
- - terapia, 2244
- eccesso di, 301t, 303, 2188
- effetti avversi, 320
- funzioni fisiologiche, 2179
- iperproduzione periferica, 301t
- irsutismo e differenziazione, 301
- ovarici, 2250
- recettori degli, 501, 2118f, 2236
- - mutazioni, 2242, 2267
- sindrome da deplezione di, 592
- sindrome da insensibilità agli, 304, 2238t, 2242, 2265t, 2267
- - carenza nella, 389t
- - completa, 2267
- - parziale, 2267
- sintesi di, 2235, 2236f, 2267f
- surrenali, **2174**
- terapia con, 2244
- - nell'anemia aplastica, 659
- - nel cancro mammario, 562t
- - nella disfunzione sessuale femminile, 300
- - effetti avversi, 344
- - eritrocitosi, 664t
- - indicazioni all'impiego di, 2246
- - nell'irsutismo, 304
- - monitoraggio della, 2247, 2247t

Androgenizzazione femminile, 2192, 2268, 2268t
- aumentata esposizione agli androgeni, 2268, 2268t
- fattori genetici, 2268
- transdifferenziazione, 2268, 2268t

Andropausa, 2243
Androstenedione, 2179
- nell'irsutismo, 301
- ovarico, 2250

Anellidi marini, 2657

Anello muscolare esofageo, 1799
Anello vaginale, 2256
Anemia, **356**. *Vedi anche i tipi specifici*
- acidosi lattica nell', 290
- alcalosi metabolica nell', 294t
- alterazioni della maturazione, 360, 360f
- approccio, 356-361
- nell'artrite reumatoide, 2019
- nella babesiosi, 1262
- caratteristiche cliniche, 356
- chemioterapia e, 525
- nella cirrosi alcolica, 1911
- classificazione, 360f, 361
- delirium nell', 160t, 161
- diagnosi, 356, 357t
- - analisi del midollo osseo, 357t, 360
- - conta reticolocitaria nell', 358, 359f
- - rifornimento e immagazzinamento del ferro nell', 357t, 360
- diagnosi di, endoscopia nella, 1790
- dispnea nell', 222f, 223
- dopo trapianto renale, 1729
- eritropoietina nella, 356f
- esame obiettivo nell', 357
- fattori genetici, e312f
- nella febbre maculosa delle Montagne Rocciose, 1039
- nell'inanizione proteica, 627
- nell'infezione da HIV, 1153
- ipoproliferativa, 360f, 361
- ipossia nell', 229
- nell'ipotermia, 135
- nel lupus eritematoso sistemico, 2011
- macrocitica, e84f
- nella malaria, 1252t, 1253, 1253t, 1255, 1257
- nelle malattie epatiche, 627, 1917
- nella mielofibrosi, 662
- nella mielofibrosi idiopatica cronica, 666
- nel mieloma multiplo, 693t, 694, 696
- nelle nefropatie, **626**, 626t, 1706, 1708, 1710, 1711t, 1715, 1715t, 1917
- parvovirus B19, 1092, 1092t
- nel paziente ricoverato in UTI, 1628
- perdita di sangue/emolisi, 356-361, 360f, 654
- post-emorragica, 654
- nel sanguinamento gastrointestinale, 257
- nella sclerosi sistemica, 2034
- nelle sindromi da malassorbimento, 1829t
- negli stati di deficit endocrino, 627
- negli stati ipometabolici, **626**, 626t
- striscio ematico periferico nell', 357, 357-359f
- nella talassemia, 633
- terapia, 362, 1715

Anemia aplastica, **654-655**
- acquisita, 654, 655t
- anamnesi, 657
- caratteristiche cliniche, 657
- correlata alla gravidanza, 656
- diagnosi, 657f, 658
- emoglobinuria parossistica notturna e, 652, 656
- epidemiologia, 655
- ereditaria, 654, 655t, 656
- esame obiettivo nell', 657
- eziologia, 655, 655t
- da farmaci, 655, 656t
- fisiopatologia, 656
- immunomediata, 656
- indotta dalle radiazioni, 655, 655t
- infezioni che precedono l', 656
- midollo osseo nell', 657, 657f, e83f
- monocitopenia nell', 383
- neutropenia nell', 379t
- prognosi, 658
- striscio ematico periferico nell', 657, 657f
- terapia
- - immunosoppressione, 658
- - terapia di supporto, 659
- - trapianto di cellule emopoietiche, 658, 705, 707, 708t
- virus e, 655t, 656

Anemia emolitica, 356, 359, 360f, 361, 622, **644**
- acquisita, 644, 644t, 651
- - da agenti tossici e farmaci, 651
- - autoimmune, 651
- - distruzione meccanica di eritrociti, 651
- - emoglobinuria parossistica notturna, 652
- - in infezioni, 651
- acuta, 644
- analisi del midollo osseo nell', e83f
- autoimmune, **651**, 2004, 2006, 2006t
- - caratteristiche cliniche, 644, 651
- - Coombs-negativa, 651
- - diagnosi, 651
- - fisiopatologia, 651, 2005, 2005t
- - nella mononucleosi infettiva, 1083
- - terapia, 652
- crisi aplastica transitoria dell', 659, 659t
- cronica, 644
- - non sferocitica, 649
- diagnosi, 644
- emolisi compensata e, 645
- ereditaria, 644, 644t, 647t
- - difetti citoscheletrici e della membrana eritrocitaria, 645, 647t
- - difetti enzimatici, 647, 648t
- - sindrome uremico-emolitica, 651
- extracorpusculare, 644, 644t
- extravascolare, 644
- da farmaci, 38
- fisiopatologia, 645
- immune, 262, 263t
- nell'infezione da HIV, 1153
- intracorpusculare, 644, 644t
- intravascolare, 644
- ittero nell', 262
- manifestazioni cliniche, 644, 644t
- da micoplasma, 1045t
- microangiopatica, 262, 263t, 650, 650t, 710f, e80f
- monocitosi nell', 382
- sovraccarico di ferro nell', 2351t
- splenomegalia nell', 374t
- striscio ematico periferico nell', 644, e80f

Anemia falciforme, 629, 629t, **630**
- anemia nell', 362
- artropatia nell', 2107
- autosplenectomia nell', 375
- coinvolgimento oculare nell', 189
- crisi dolorose nell', 630, 2107
- crisi di sequestro splenico nell', 631
- diabete insipido nell', 2146t
- diagnosi, 631
- disfunzione testicolare nell', 2242
- dolore addominale nell', 92t
- genetica, 395, 398
- ictus nell', 2438
- infezioni nell', 741t
- iperkaliemia nell', 284
- ipertensione polmonare nell', 1536
- ipopituitarismo nell', 2125t
- ittero innell', 262, 263t
- lesione renale vascolare nell', 1761
- malaria e, 403, 1251
- malattia glomerulare nell', 1733t, 1738t, 1742
- malattie musculoscheletriche nell', 2107t
- manifestazioni cliniche, 630, 630t
- da *Mycoplasma pneumoniae* nell', 1045
- sindrome mani-piedi nell', 631, 2107
- sindrome toracica acuta, 631
- splenomegalia nell', 374t
- striscio ematico periferico nell', 631f, e80f
- terapia, 362, 631, 635, 1742
- - terapia genica, 632, 635
- - trapianto di cellule emopoietiche, 705, 707
- test genetici nell', 404, 413

Anemia delle infiammazioni croniche, 625
Anemia ipoproliferativa, 621, **625-626**, **654**. *Vedi anche* Ferro, deficit di, anemia da
Anemia macrocitica,nella sindrome di iperproliferazione batterica, 1827
Anemia delle malattie croniche, **626**
Anemia megaloblastica, **636**
- nell'aciduria orotica, 636t, 644
- anomalie cromosomiche nella, 639
- autosomica recessiva, 641
- biochimica, **637**, 638f
- che risponde alla tiamina, 636t, 644, 2394t
- deficit di acido folico. *Vedi* Folati, deficit di
- deficit di cobalamina. *Vedi* Cobalamina (vitamina B_{12}), deficit di
- eziologia, 636t
- da farmaci, 636t, 641, 642
- infezioni nell', 741t
- insufficienza ematopoietica nell', 639
- manifestazioni cliniche, 637
- riscontri ematologici in, 639
- striscio ematico periferico, 639, 639f
- terapia, 643

Anemia mieloftisica, **662**
Anemia da perdita di sangue, 623, 623t, 654
Anemia perniciosa, **640**, 928, 2006, 2006t
- calo ponderale nella, 256t
- giovanile, 640
- immunopatogenesi, 1815, 1972t, 2005t
- ipokaliemia nella, 281
- ipotiroidismo nella, 2157
- manifestazioni orali, 219
- osteoporosi nella, 2322t
- splenomegalia nella, 374t
- terapia, 643
- test di Schilling nella, 1822, 1822t

Anemia con presenza di acantociti, 262, 263t
Anemia refrattaria, 660, 661t
- con eccesso di blast in trasformazione, 660
- con eccesso di blasti, 660, 661t, 662
- con sideroblasti ad anello, 660, 661t

Anemia sideroblastica, 361, 624t, 661
- e atassia spinale cerebellare, 2483t
- sovraccarico di ferro nell', 2351t
- trombocitosi nell', 667t
- X-linked, 2355f, **2362**

Anemoni di mare, 2656, 2658f
Anestesia
- come compromissione sensitiva, 155
- epidurale, 49
- spinale, 49

Anestetici
- nel delirium, 75, 75t
- per inalazione, 49, 119
- iniezioni radicolari ed epidurali, 2416
- ipotermia, 135t
- locali
- - adrenalina e, 220
- - effetti avversi, 2422t
- - interazioni nella miastenia grave, 2591t
- sicurezza degli, 49, 1618

Aneuploidia, 394
- diagnosi, 406-407, 407f

Aneurisma. *Vedi anche le sedi e i tipi specifici*
- fusiforme, 1519
- vero, 1519t

Aneurisma aortico, **1519**, 1519t
- addominale, 1347, 1521
- - dolore alla schiena nell', 108, 110t, 113
- - screening per l', 25t
- angiografia con tomografia computerizzata nell', 1521, 1521f
- nell'arterite a cellule giganti, 2056, e212f
- caratteristiche cliniche, 1522
- disfagia nell', 239t
- ecocardiografia nell', e152V
- ecografia nell', 1521
- eziologia, 1519t, 1520
- familiare, 1519t, 1520
- ippocratismo digitale/osteoartropatia ipertrofica nell', 2110, 2110t
- micotico, 1519t, 1520, 1523
- monitoraggio dell'espansione dell', 1520
- necrosi cistica della media nell', 1519t, 1520
- ostruzione delle vie urinarie nell', 1774t
- radiografia dell', 1520, 1520f, 1522
- rottura dell', 93, 94t, 1520
- nella sifilide, 1020, 1519t, 1520
- nelle spondilopatie, 1520
- terapia, 1521
- toracico, 88, 1520
- toracoaddominale, 1519
- tosse nell', 225
- nella tubercolosi, 1519t, 1520

Aneurisma dell'arteria splenica, 374t
Aneurisma carotideo intracavernoso, 2500t
Aneurisma cerebrale, 106, 784
Aneurisma micotico, 1519t, 1520, 1523, 1676
- da *Aspergillus*, 1226
- da *Campylobacter*, 948
- nell'endocardite infettiva, 779, 784

Aneurisma sacculare, 1519, **1675**, 1745
- esami di laboratorio e diagnostica per immagini, 1677, 1677f
- fisiopatologia, 1676
- ri-rottura/ri-sanguinamento dell', 1676, 1677
- rottura del, 1675
- terapia, 1677

Aneurisma ventricolare
- risonanza magnetica diagnostica per immagini in, e154V
- sinistro
- - elettrocardiogramma nell', e136f
- - nell'infarto miocardico, 1500

Aneurismectomia nella malattia di Chagas, e305
Anfibi, infezioni da *Salmonella* dopo contatto con, 941
Angelman, sindrome di, 399, 411t, 412, 2397
Angina cervicale, sindrome dell', 116
Angina da decubito, 1474

Angina instabile, **1485**
- biomarcatori nell', 1486
- diagnosi, 1486, 1486f
- dolore toracico nell', 87, 88t, 90, 90t
- elettrocardiogramma nell', 1486
- elettrocardiogramma sotto sforzo nell', 1486
- fisiopatologia, 1485
- manifestazioni cliniche, 1485-1487
- prognosi, 1486
- stratificazione del rischio nell', 1486, 1487f
- terapia, 727, 1487-1489, 1487t, 1488t
- - β-bloccanti, 1487t, 1488
- - bloccanti dei canali del calcio, 1486, 1487t
- - gestione a lungo termine, 1489
- - inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, 1488
- - interventi coronarici percutanei, **1502**
- - morfina solfato, 1487t, 1488
- - nitrati, 1487, 1487t
- - statine, 1488
- - strategia invasiva vs. conservativa, 1489, 1489t
- - terapia antitrombotica, 1488, 1488t

Angina mesenterica cronica, 1853
Angina microvascolare, 1473
Angina pectoris, 87, 88t, 1345, 1474
- anamnesi, 1474
- ateriografia coronarica nell', 1478
- aterosclerosi e, 1460, 1463
- atipica, 1474
- diagnosi, 1474
- elettrocardiografia nell', 1475
- esame obiettivo nell', 1475
- gravità dell', 1474, 1475t
- instabile. *Vedi* Angina instabile
- nell'insufficienza aortica, 1437
- prognosi, 1478
- sede della, 87
- soglia di sviluppo dell', 1474
- stabile, **1474**, 1485
- stabile da esercizio fisico, 1474
- nella stenosi aortica, 1434
- terapia, 1479-1482
- - interventi coronarici percutanei, **1502**
- test da stress nell', 1475-1478, 1476f, 1477f

Angiocheratoma, 331t, 332, 2374, e223f
Angiodermatite acrale, 333
Angioedema, 330, 330t, **1997**
- acquisito, 1998t
- anafilassi, 1996
- caratteristiche cliniche, 1998
- classificazione, 1997, 1998t
- diagnosi, 1998
- ereditario, 1998, 1998t, 2072
- da farmaci, 345, 348t, 1412
- fattori predisponenti ed eziologia, 1997
- fisiopatologia, 1998
- terapia, 1999
- vibratorio, 1998

Angiofibroma, 330, 490t
Angiogenesi, 1334
- inibitori dell', **507-508**
- tumorale, 421, 494t, **503-504**, 505f, 506f
- - meccanismi di formazione dei vasi, 505
- - terapia antiangiogenica, 507, 507t, 508f

Angiografia
- aortica, 1372
- cerebrale nell'ictus, 2446
- complicanze, 2416
- diagnostica neuroradiologica, **2416**
- nell'emorragia subaracnoidea, 1677, 1677f
- mesenterica, 242
- polmonare
- - nell'embolia polmonare, 1549, 1606
- - nelle malattie respiratorie, 1549
- spinale, 2417
- transluminale percutanea, per le malattie arteriose periferiche, 1525
- nella vasculite, 2051

Angiografia con risonanza magnetica, 1366, 1366f, 2412f, **2414**
- nella coartazione dell'aorta, 1366, 1423f, e155V
- contrasto di fase, 2414
- nel rigetto di trapianto renale, 1727
- sequenze gradient echo, 2414
- time-of-flight, 2414

Angiografia con tomografia computerizzata, 1361, 1367, 1549, 2409, 2445, e156f
- nell'aneurisma aortico, 1521, 1521f
- dell'arteria coronaria, e156f
- nella coartazione dell'aorta, 1423f
- nell'emorragia subaracnoidea, 1677, 1677f
- nell'ictus, 2437f, 2445, 2449f
- nella malformazione arterovenosa polmonare, e193f
- potenziata dal mezzo di contrasto, 1367, 1367f
- della rottura di aneurisma dell'arteria cerebrale anteriore, 2410f
- nella stenosi mitralica, 1428

Angioite
- allergica e granulomatosi. *Vedi* Churg-Strauss, sindrome di
- cutanea leucocitoclastica. *Vedi* Vasculite cutanea, idiopatica
- da ipersensibilità, 2570, 2586
- necrotizzante
- - cutanea, 1998
- - ipocomplementemica cutanea, 1998

Angioma
- cavernoso, 2450t, 2452
- a ciliegia, 309t
- dell'intestino tenue, 572
- senile, 310f
- a stella, 324t, 1862. *Vedi* Angioma, a stella

Angiomatosi bacillare
- anatomia patologica, 969
- da *Bartonella*, 968t, **969**
- epidemiologia of, 969
- eziologia, 969
- nell'infezione da HIV, 1153, 1158
- manifestazioni cliniche, 969
- manifestazioni cutanee, 126t, 331t, 787, 969, 969f
- terapia, 789t, 968t, 969

Angiomiolipoma renale, 1747
- sindromi predisponenti al cancro, 490t

Angiopatia amiloide, 2450t, 2458
- cerebrale, 2450, 2460
- cerebrale amiloide dell'invecchiamento, 2460

Angioplastica coronarica transluminale percutanea, **1501**
Angioplastica con palloncino. *Vedi* Interventi coronarici percutanei
Angioplastica renale transluminale percutanea, 1512
Angiopoietine, 429, 504, 505f
Angiosarcoma, 331t, 333, 374t, 541t, 604, 1921
Angiostrongiliasi, **1285**
- addominale, **1290**
- ciclo vitale del parassita, 1285, 1285f
- diagnosi, e114t, e117t
- meningite, 2557t
- terapia, 1284t, 1285

Angiotensina I, 2177
Angiotensina II, 1690, 1690f, 1696, 1701, 2177. *Vedi anche* Sistema renina-angiotensina-aldosterone
- livelli plasmatici, 2179
- nella nefropatia cronica, 1698

Angiotensina, recettori dell', 1335t, 2177
Angiotensinasi, 2177
Angiotensinogeno, 1508, 2176
Angolo retto-anale, 247, 247f, 254
Anidrasi carbonica, 1691f, 1692-1694, 1751
Anidridi acide, esposizione lavorativa alle, 1571, 1571t
1,5-Anidroglucitolo, test per l', 2221
Anidulafungina
- azione, 1214
- nella candidosi, 212, 1225t
- nelle infezioni micotiche, 1214

Animale, morso di, **e109**. *Vedi anche gli animali specifici*
- approccio, e110
- artrite correlata a, 2098
- cura della ferita, 1196
- rabbia, **1193**
- terapia, 789t, e110-e112, e111t

Animali domestici, 1044
Animali marini, avvelenamento da, **2656**
- approccio, 2657, 2658f
- invertebrati, 2656
- esposizione agli, **2653**
- terapia, 2657
- vertebrati, 2657

Anisakiasi, **1290**
Anismo, 253t, 254, 1849
Anisocitosi, 357, e77
Anisocoria, 182
Anistreplasi, 735
Ann Arbor, sistema di, nella malattia di Hodgkin, 681t, 682, 689
Annessi, tumore degli, 330-332, 331t
Annessina 2, 364
Annessite, dolore pelvico nell', 307
Anni di vita corretti per la disabilità (DALY), 8
Anni di vita impostati sulla qualità, e10
Ano, 1777
- cancro dell', 319, **573**
- - basaloide (cuboidale), 573
- - a cellule squamose, 573
- - papillomavirus umano e, 573

Anoichisi, 514
Anomalia atriale sinistra, elettrocardiogramma nell', 1356, 1356f
Anomalie cromosomiche, 394, 397, 400, **405**, **408**
- nell'anemia megaloblatica, 639
- nel cancro, 412, 492, 492t
- - della testa e del collo, 542
- - testicolare, 594
- nel carcinoma a sede primitiva ignota, 607
- nell'immunodeficienza associata a malattie, e208t
- incidenza e tipi di, 408, 409t
- indotte dalle radiazioni, 1329
- nella leucemia eosinofila cronica, 663
- nella leucemia linfoide cronica, 681, 681t
- nella leucemia mieloide acuta, 669
- nella leucemia mieloide cronica, 663, 674
- nella leucemia neutrofila cronica, 663
- nella leucemia promielocitica acuta, 500
- nel linfoma follicolare, 681t
- nel linfoma MALT, 681t
- nella mielofibrosi cronica idiopatica, 665
- nel mieloma multiplo, 691, 695
- nelle neoplasie maligne linfoidi, 681, 681t
- di numero, **409**
- sindromi cromosomiche, **409**
- nelle sindromi mielodisplastiche, 661
- strutturali, **411**
- - sindromi da microdelezione, 411, 411t
- nel tumore neuroectodermico primitivo, 605

Anomalie di movimento delle pareti regionali, 1364, 1372, 1372f, e153f
- nell'infarto miocardico, 1492
- nella malattia di Chagas, e304

Anomalie vascolari, **2452**
Anomalie venose, 2452
Anomia, 163, 169
- per i colori, 165, 183

Anopheles spp.
- infezioni da filarie, 1291t
- malaria, **1248**

Anorchia bilaterale. *Vedi* Sindrome del testicolo assente
Anoressia, 255. *Vedi anche* Anoressia nervosa
- indotta da radiazioni, 512
- nei malati terminali, 79t
- nutrizione con sonda enterale e, 453

Anoressia nervosa, **470**
- anomalie cardiache nell', 471
- anomalie endocrine nell', 471
- caratteristiche cliniche, 470-472, 471t
- caratteristiche fisiche dell', 470
- diagnosi, 470-472, 471t
- epidemiologia, 470
- eziologia, 470
- nausea e vomito nell', 241, 241t
- pancitopenia nell', 655t
- prognosi, 472
- pubertà ritardata nell', 2238t
- sottotipo con abbuffate/condotte di eliminazione, 472
- sottotipo restrittivo, 472
- terapia, 472, 472f

Anoressizzanti
- nel calo ponderale, 468
- ipertensione polmonare e, 1535

Ano-retto, 247f
Anosmia, 196, 2514
Anosognosia, 167, 2457
Anovulazione, 304, 2252
Ansa cieca, sindrome dell'. *Vedi* Iperproliferazione batterica, sindrome da
Ansa digiunale, 292t
Ansa sentinella, 1939
Ansa stagnante, sindrome dell', 640
Ansia
- alcalosi metabolica nell', 294t
- negli alcolisti, 2638
- diagnosi, 1605t, 2197
- disfunzione erettile nell', 297
- disfunzione sessuale femminile nell', 300
- dispnea e, 222
- disturbi d', **2623**. *Vedi anche* Disturbo d'ansia generalizzato
- - calo ponderale nei, 256t
- - nella malattia di Parkinson, 2468
- - palpitazioni, 236
- - terapia, 2621, 2626t
- nelle donne, 42

- iperventilazione nell', 1616, 1616t
- neurotransmettitori nell', 2399t
- sincope e, 141

Antagonista reversibile del recettore $P2Y_{12}$, 729

Antagonisti (bloccanti) recettoriali dell'angiotensina
- effetti avversi, 44, 284, 292t, 345, 1412, 1516, 1701, 1701t, 1707, 1711, 1718
- nell'infarto miocardico, 1497
- nell'insufficienza cardiaca, 1411t, 1412
- nell'ipertensione, 1516, 1516t, 1517, 1714, 2213, 2217
- nella nefropatia cronica, 1718
- nella nefropatia diabetica, 1740
- nella sindrome metabolica, 1472
- sospensione perioperatoria degli, 51
- nella stenosi dell'arteria renale, 1757

Antagonisti dell'aldosterone
- effetti avversi, 1412
- nell'insufficienza cardiaca, 1412
- nell'ipertensione, 1516t, 1517

Antagonisti multitarget della chinasi, 523

Antagonisti della pompa acida potassio-competitivi, 1808

Antagonisti dei recettori H_2
- interazioni farmacologiche, 36, 36t
- nell'ulcera peptica, 1807, 1807t, 1812

Antagonisti dei recettori dell'interleuchina-1, 1977

Antagonisti della serotonina
- per la nausea e il vomito, 525
- nella sindrome da carcinoide, 2275

Anterocollo, 2477

Antiacidi
- nella contaminazione interna da radionuclidi, 1328, 1329t
- effetti avversi, 248, 293, 2292t
- interazioni farmacologiche, 36, 36t, 845, 848t
- nell'iperfosfatemia, 2294
- nell'iperparatiroidismo, 2309
- nella malattia da reflusso gastroesofageo, 245
- nelle malattie gastrointestinali, 1781
- nell'ulcera peptica, 1807, 1807t
- nelle ulcere da stress, 1814

Antiandrogeni
- ambientali, 2241
- nel cancro della prostata, 592
- effetti avversi, 592

Antiaritmici, 1378, 1378t
- classificazione di Vaughan-Williams, 1378, 1378t
- effetti avversi, 1381t, 1383t
- nella terapia del dolore, 84t, 86

Antibatterici, **837**
- aggiustamento della dose nell'insufficienza renale, 842t
- alterazioni della permeabilità della membrana cellulare, 838t, 839f, 840
- antimetaboliti, 838, 838t, 839f
- assorbimento, 842
- azione, **837**, 838t, 839f, 844
- chemioterapia di combinazione, 844
- - effetti sinergici o additivi, 844
- - per potenziali patogeni multipli, 845
- - per la profilassi della farmaco-resistenza, 844
- per la diarrea del viaggiatore, 804t
- distribuzione, 842
- durata della terapia, **848**, 849t
- effetti avversi, 122t, 241t, 256t, 346, **845**, 847t, 1753t, 1756
- farmacocinetica, **841**, 843f
- farmacodinamica, 841-843, 843t
- per la fibrosi cistica, 1588
- indicazioni all'impiego di, 846t
- inibitori della sintesi/attività dell'acido nucleico, 838t, 839f, 840
- inibitori della sintesi della parete cellulare, 837, 838t, 839f
- inibitori della sintesi proteica, 837, 838t, 839f
- insuccesso della terapia, **848**
- interazioni farmacologiche, **845**, 848t
- malattia associata a *Clostridium difficile*, **804**
- metabolismo ed eliminazione di, 842
- nel paziente immunocompromesso, 843
- principi di chemioterapia, **843**
- profilassi, **847**, 849t
- - nel morso di animale, e111
- - nella neutropenia cronica, 384
- - nei pazienti con cancro, 535
- - nelle procedure dentali, 220
- - nel trapianto di organi, 828, 832t, 834
- resistenza, 739, 742, **840**, 846t, 848
- - acquisita, 840
- - antibiotico-resistenza multifarmaco, 841
- - infezioni nosocomiali, 826, 826t
- - intrinseca, 840
- - meccanismo, 840
- - profilassi, 844
- scelta degli, **845**, 846t
- sede dell'infezione e, 844
- somministrazione endovenosa di, 842
- somministrazione intramuscolare di, 842
- somministrazione orale di, 842
- somministrazione parenterale nel paziente esterno, 792
- suscettibilità dei batteri in vitro, 843
- terapia di breve durata, 849
- terapia empirica con, 845
- - infezioni acquisite in comunità, 845
- - infezioni che pongono in pericolo la vita, 845
- - nei pazienti con malattie acute, 751, 752-753t
- test di suscettibilità, 843, e104
- - per *Streptococcus pneumoniae*, 854, 854f
- nelle urine, 844
- uso inappropriato di, 827, **848**

Antibiotici
- antitumorali, 516-517t, 519-520
- gestione della terapia con, 827

Anticipazione, 400

Anticoagulanti, 726f, **729**
- aggiustamento della dose prima dell'endoscopia, 1792
- complicanze, 1608
- durata della terapia, 1608
- effetti avversi, 38, 227t, 228, 1608
- - emorragia intracranica, 2451
- nell'embolia polmonare, 724, 1607, 1607t
- nell'ictus ischemico, 2434
- nell'insufficienza cardiaca, 1413
- per gli interventi coronarici percutanei, 1504
- nell'ipertensione polmonare, 1533
- nell'occlusione arteriosa acuta, 1527
- orali, **733**
- - nuovi farmaci, 735
- parenterali, **729**
- nella policitemia vera, 665
- procedure dentali e, 220
- nella profilassi dell'ictus, 2440
- nello shock, 1650
- sospensione degli, 721
- nella trombosi arteriosa renale, 1759
- nella trombosi venosa profonda, 45, 724
- nella trombosi venosa renale, 1761
- nella trombosi venosa superficiale, 1530

Anticolinergici
- nell'asma, 1558
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1594
- effetti avversi, 118t, 159, 220, 298t, 299t, 1774, 1774t, 1845
- nella malattia di Parkinson, 2472
- nella nausea e vomito, 242, 243t
- nella sindrome dell'intestino irritabile, 1845
- nelle sindromi tardive, 2481
- sovradosaggio/intossicazione da, e288t
- nell'ulcera peptica, 1809

Anticolinesterasi
- nella demenza, 2466
- effetti avversi, 2460
- nella malattia di Alzheimer, 2460
- nella miastenia gravis, 2589
- test con, 2588

Anticonvulsivanti
- nel disturbo d'ansia generalizzato, 2625
- effetti avversi, 122t, 298t, 343, 345, 347, 640t, 2315, 2322, 2322t
- come profilassi nell'ascesso cerebrale, 2551
- sovradosaggio/intossicazione da, e289t
- nella terapia del dolore, 84t, 86

Anticorpi, 740, 757, 1953
- autoimmunitari, **2002**, 2005t
- deficit di, 1989t
- farmaco-dipendenza, 711
- funzioni, 740
- gruppo sanguigno, 698, 699t
- maturazione dell'affinità degli, 1969
- reazioni citotossiche degli, 1975
- struttura, 740

Anticorpi anti-La (SS-B), 2007t, 2037

Anticorpi anti-α fodrina, 2037

Anticorpi anti-α-enolasi, 2061

Anticorpi anti-β_2-glicoproteina, 2012

Anticorpi anti-cardiolipina, 186, 186f, 2012

Anticorpi anti-CCP, 2019, 2083

Anticorpi anti-cellule insulari, 2205

Anticorpi anti-cellule parietali, 640, 1815

Anticorpi anti-centromero, 2028t, 2029, 2031t, 2032, 2034

Anticorpi anti-Chir1, 1835

Anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili, 2083
- citoplasmatici, 2005, 2050
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1834
- perinucleari, 2050
- nella vasculite, 1732, 1733t, **1736**, 2050, 2055, 2064
- - terapia, 1966

Anticorpi anti-dsDNA, 2007t, 2008t, 2012, 2083, 2084t

Anticorpi anti-endomisio, 1826

Anticorpi anti-eritrociti, 2007t

Anticorpi anti-fosfolipidi, 369, 2007t, 2008t
- nell'infezione da HIV, 1151
- sindrome da, 367t, 615, 1733t, **1742**, 2006t, 2012
- - disturbi della colonna vertebrale, 2504t
- - immunopatogenesi, 1972t, 2005t
- - lupus eritematoso sistemico e, 2013
- - manifestazioni cardiache, 777, 1460
- - manifestazioni cutanee, 335, 335t
- - trombosi venosa, 722, 722t
- test degli, 369

Anticorpi anti-gangliosidi, 2583, 2583f, 2583t

Anticorpi anti-idiotipo, 1969

Anticorpi anti-insulina, 2233

Anticorpi anti-istone, 2007t

Anticorpi anti-mieloperossidasi, 2050

Anticorpi anti-neuronali, 617t, 618, 2007t

Anticorpi anti-neutrofili, 379, 379t

Anticorpi antinucleo, 2007t, 2008t, 2009, 2012, 2029, 2034, 2081, 2105
- associazioni cliniche, 2083, 2084t

Anticorpi anti-piastrinici, 2007t

Anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina, 2586

Anticorpi anti-recettore dell'insulina, 2201t, 2287

Anticorpi anti-ribosomi P, 2007t

Anticorpi anti-RNA polimerasi, 2007t, 2029, 2031t

Anticorpi anti-Ro (SS-A), 2007t, 2012, 2037

Anticorpi anti-*Saccharomyces cerevisiae*, 1834, 2061

Anticorpi anti-Sm, 2007t, 2008t, 2012

Anticorpi anti-tiroglobulina, 2157

Anticorpi anti-tiroide perossidasi, 2156

Anticorpi anti-tiroxina, 2287

Anticorpi anti-topoisomerasi-I (Scl-70), 2028, 2028t, 2029, 2031t, 2035

Anticorpi antitumorali, 516-517t

Anticorpi anti-U3-RNP, 2031t, 2035

Anticorpi anti-U1-RNP, 2031t, 2036

Anticorpi eterofili, 1084, 1084t

Anticorpi farmaco-dipendenti, 711

Anticorpi fluorescenti, test diretto degli, *Legionella*, 911, 914

Anticorpi, maturazione dell'affinità degli, 1969

Anticorpi monoclonali
- anti-CD3, 188
- coniugati con radioisotopi, 512
- contro le cellule Bs T ed A, 1977, 1977t
- diretti contro le cellule tumorali, 527
- effetti avversi, 344, 347, 527
- terapia mirata, 498t

Anticorpi neutralizzanti, 1136

Anticorpi umanizzati, reazioni all'infusione di, emergenze oncologiche, 1685

Antidepressivi, 2621, 2630. *Vedi anche* Antidepressivi triciclici
- azione, 2622f
- nei disturbi da stress, 2627
- effetti avversi, 248, 253t, 345, 2422t, 2479, 2626t
- nella sindrome dell'intestino irritabile, 1845
- sovradosaggio/intossicazione da, e288-e289t, e291t
- nella terapia del dolore, 84t, 86, 86t

Antidepressivi triciclici
- nella depressione, 2630
- nei disturbi del sonno, 178
- effetti avversi, 86, 118t, 119, 135, 135t, 297, 298t, 465, 1357, 1360, 1360f, 1565, 1891t, 2495t, 2498, e148f
- nell'emicrania, 105
- nella fibromialgia, 2105
- nell'indigestione, 245
- interazioni farmacologiche, 29, 36, 36t, 1011t
- nella mastocitosi sistemica, 2000
- metabolismo degli, 29t, 34
- nella nausea e nel vomito, 242, 243t
- overdose di, 2630
- nella terapia del dolore, 86, 86t
- nell'ulcera peptica, 1809

Antiemetici
- nelle malattie gastrointestinali, 1781
- nella nausea e nel vomito, 242

Antiepilettici, 2426-2429
- azione, 2422

- nelle crisi generalizzate, 2426
- nelle crisi parziali, 2426
- dosaggio, 2427t
- effetti avversi, 2427t, 2430
- epilessia refrattaria, 2428
- in gravidanza, 2430
- inizio della terapia con, 2425, 2426
- interazioni farmacologiche, 2427t
- nel latte materno, 2430
- monitoraggio della terapia, 2426
- selezione degli, 2426, 2426t
- sospensione della terapia, 2428

Antiestrogeni nel cancro mammario, 561, 562t
Anti-fattore Xa, test per il, nel monitoraggio della terapia eparinica, 730, 732
Antifibrinolitici
- nel deficit di fattore XI, 718
- nell'emofilia, 718

Antigene carcinoembrionale, 479t
- nel cancro colorettale, 570, 571t

Antigene *core* dell'epatite B, 1875, 1875t, 1879, e204f
Antigene "e" dell'epatite B, 1864, 1875, 1875t, 1877-1880, 1881, 1883, 1884t
Antigene leucocitario comune, 608t
Antigene nucleare delle cellule proliferanti, 477
Antigene prostatico specifico, 61, 486t, 487
- nel cancro della prostata, 587, 591
- nel carcinoma a sede primitiva ignota, 607, 608t, 610
- libero, 588
- come marker tumorale, 479t
- monitoraggio della terapia con androgeni, 2247

Antigene di superficie dell'epatite B, 1864, 1875t, 1876-1877, 1879, 1881, 1884, 1926, 2054
Antigene "x" dell'epatite B, 1875, 1875t
Antigeni, 757, 1953. *Vedi anche i tipi specifici*
- e anticorpi AB0, **698**, 699t
- diagnosi di laboratorio di malattie infettive, e98
- eritrociti, 698, 699t
- fecali, test degli, per *H. pylori*, 1807, 1807t
- minori di istocompatibilità, 1983
- del sistema I, 699, 699t
- del sistema Kidd, 699, 699t
- del sistema P, 699
- T-dipendenti, 759
- urinari, *Legionella*, 914
- variazione degli, nei tripanosomi, 1271

Antiglobulina, test diretto dell', 701
Antimalarici, 1256-1260, 1257t
- effetti avversi, 316, 321, 327
- - cutanei, 344, 347
- nel lupus eritematoso sistemico, 2012, 2012t

Antimetaboliti, 517-518t, 520-521, 656t
Antimicobatterici, **1010**
- nella lebbra, **1014**
- per i micobatteri non tubercolari, **1015**
- nella tubercolosi, **1010**

Antimicotici, 1213-1214
- profilassi nei soggetti sottoposti a trapianto, 829
- test di suscettibilità agli, e104
- topici, 1214

Antimicrobici, 742
- effetti avversi, 742, 2422t
- gestione della terapia con, 848
- interazioni nella miastenia gravis, 2591t
- nel kit medico del viaggiatore, 773

Antimitotici, 518t
Antimoniali, e119
Antimonio pentavalente, e119
- effetti avversi, 1239-1243t
- nella leishmaniosi, 1239-1243t, 1267, 1267t, e119
- resistenza all', e119

Antiossidanti, 445
- nell'insufficienza renale acuta, 1708

Antiparassitari, **1239**, 1239-1243t, **e119**
Antipiastrinici, **726**, 726f
- aggiustamento della dose prima dell'endoscopia, 1792
- azione, 726
- nella cardiopatia ischemica, 1482
- nell'ictus ischemico, 2433
- nell'infarto miocardico, 1493, 1495
- nella profilassi dell'ictus, 2439
- uso perioperatorio, 51

Antipiretici, 120
Antiporter, 1692
Antipsicotici
- nella demenza, 57, 2466
- nel disturbo bipolare, 2632
- effetti avversi, 2422t, 2479
- interazioni farmacologiche, 2626t
- nella malattia di Alzheimer, 2460
- sintomi extrapiramidali da, 2636
- sovradosaggio/intossicazione da, e288t, e291t

Antiretrovirali, 996
- avvio della terapia nell'infezione da HIV, 1173, 1173t
- effetti avversi, 1150, 2575
- inibitori dell'ingresso, 1166t
- inibitori dell'integrasi, 1166t
- inibitori delle proteasi, 1165t
- inibitori della trascrittasi inversa, 1164t
- resistenza agli, 1169f, 1170f
- struttura, 1167f, 1168f

Antisiero, 757
Antispastici
- nella sindrome dell'intestino irritabile, 1845
- sovradosaggio/intossicazione da, e288t

Antistaminici
- nell'avvelenamento da sgombroidi, 2660
- nella cirrosi biliare primitiva, 1912
- nella dermatite atopica, 313, 322t
- nella dermatite da contatto, 322t
- effetti avversi, 118t, 299t, 656t, 1377
- nell'insonnia, 175
- nel lichen simplex cronico, 313
- nella mastocitosi sistemica, 2000
- nella nausea e vomito, 243, 525
- nell'orticaria/angioedema, 1999
- nell'otite media, 209
- nella pitiriasi rosea, 316
- nelle punture di insetti, 2664
- nel raffreddore comune, 1096
- nelle reazioni allergiche alla trasfusione, 701
- nella rinite allergica, 2001
- nella sclerosi sistemica, 2036
- sovradosaggio/intossicazione da, e288t
- nella tosse, 227
- nelle vertigini, 146, 146t

Antistreptolisina O, 2083
Anti-TNF-α, terapia con, 1977
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1840

Antitossina, 757
- botulinica, 886, 1316
- difterica, 874, 876
- tetanica, 883

Antitrombina, 364, 365f, 369
- attivazione, 729, 729f, 731
- deficit di, 186, 367t, 722
- terapia con, nella meningococcemia, 896

Antitrombotici, **726**
- nell'angina instabile, 1488, 1488t
- classificazione, 726f
- nell'ictus ischemico, 2433
- nell'infarto miocardico, 1488, 1488t, 1496, 1497f

Antitubercolari, **1010**
- associazioni fisse di farmaci, 995
- nelle malattie epatiche, 1010t
- nelle nefropatie, 1010t
- di prima scelta, essenziali, 1010-1013
- di prima scelta, supplementari, 1010, 1013
- di seconda scelta, 1010, 1014
- nella tubercolosi, 994-996, 995t

Antiveleni
- avvelenamenti da animali marini, 2658
- effetti avversi, 2655
- morso di serpente, 2654, 2655t
- scorpione, 2664

Antivenin polivalente (*Crotalidae*), 2655, 2655t
Antivirali, **1063**, 1065t. *Vedi anche i tipi specifici*
- attivi nelle infezioni da herpes virus, **1068**
- attivi nelle infezioni respiratorie, **1064**
- attivi nelle infezioni da virus dell'epatite, **1070**
- farmacologia, 1063
- interferoni, **1071**
- resistenza agli, 1063
- sviluppo degli, 1063

Antley-Bixler, craniosinostosi di, sindrome di, 2267
Anton, sindrome di, 2443
Antracicline
- nel cancro mammario, 561
- effetti avversi, 525, e91t
- nella leucemia mieloide acuta, 672
- nel sarcoma dei tessuti molli, 605

Antralina
- nell'alopecia areata, 323t
- nella psoriasi, 316

Antro ritenuto, sindrome dell', 1811, 2277
Antropometria, **449**, 459, 465
Anuria, 268, 271
Anziani, **53**. *Vedi anche* Invecchiamento
- abuso di anziani, 2636, e19
- andatura negli, 55, 55t
- approccio, 55
- artrite reumatoide negli, 2019
- asma negli, 1561
- assistenza preventiva per gli, 59, 60t
- cadute degli. *Vedi* Cadute
- calo ponderale negli, 255
- cancro negli, 54, 61
- - colorettale, 61
- cardiopatia negli, 55
- convulsioni negli, 2422
- declino funzionale negli, 60
- deficit di vitamina D negli, 2297, 2314
- delirium negli, 55t, 56, 158-162
- demenza negli, 55t, 56
- diabete mellito negli, 54
- disfunzione olfattiva negli, 197
- disturbi visivi negli, 55t, 56
- emoglobina/ematocrito negli, 357t
- equilibrio negli, 55t, 56
- fabbisogno di acqua degli, 435
- febbre negli, 131
- fragilità, disabilità, e comorbilità, 54
- funzione cognitiva negli, 55, 55t
- glucosio ematico negli, 53
- igiene orale, 221
- immunizzazione degli, 61, 764
- incontinenza urinaria negli, 57-59
- ipertensione negli, 54
- ipotermia negli, 135, 135t, 137
- malattie cerebrovascolari negli, 55
- malattie croniche negli, 54
- malattie indotte da farmaci negli, 33
- malattie muscoloscheletriche negli, 2080
- mancanza di equilibrio benigna negli, 144
- Medicare. *Vedi* Medicare
- modificazione del rischio di malattie negli, 61
- nutrizione negli, 55t, 56, 59
- obesità negli, 61
- osteoporosi negli, 61
- perdita dell'udito negli, 55t, 56, 202
- polmonite pneumococcica negli, 851
- pressione arteriosa negli, 53, 61
- prevenzione di incidenti negli, 60
- principi di assistenza per gli, 3
- programmi di esercizi per gli, 60, 60t
- senescenza, 59
- sindromi geriatriche, 56
- smemoratezza benigna dell'anziano, 2453
- stipsi negli, 58
- test di screening, 26, 26t, 61
- ulcere da decubito negli, 59
- uso di alcol negli, 60
- uso di farmaci negli, 33
- valutazione funzionale degli, 55

Aorta
- aterosclerosi dell', 1519t, 1520, 1523
- coartazione dell', 1420t, **1423**, 1423f
- - angiografia con risonanza magnetica, 1366, e155V
- - angiografia con tomografia computerizzata nella, 1423f
- - elettrocardiogramma nella, 1423
- - ipertensione nella, 1514
- - radiografia del torace nella, 1423
- - risonanza magnetica, 1423f
- - soffio, 1353, 1423, 1514, e44t, e49
- - terapia, 1423, 1514
- dilatazione idiopatica dell', 1436
- malattie dell', **1519**, 1519t
- - ecocardiografia nelle, 1368, 1368t
- - risonanza magnetica nelle, 1368, 1368t
- - tomografia computerizzata nelle, 1368, 1368t
- occlusione dell', **1523**
- - acuta, 1523
- - cronica, 1523
- radice dell', malattia della, e47
- rottura dell', 1519, 1521

Aortite, 1519t, **1523**
- infettiva, 1523
- manifestazioni cardiache, 1460
- reumatica, 1523
- sifilitica, 1018, 1019, 1520, 1523
- soffio, 1523, e44t
- valvulopatia nell', 1427t

Aortografia, 1372
- nell'aneurisma aortico, 1520, 1520f

AP1, 747f
Apatite, malattia da deposito di idrossiapatite, **2095**
Ape, puntura di, 1996, **2664**
APECED, sindrome, 1224, 1992, 2189, 2286
Api, puntura d', 1996, **2664**
Apicectomia del canale radicale, 214
Aplasia cutis, 46, 2163

Aplasia diafisaria. *Vedi* Esostosi multipla
Aplasia eritrocitaria pura, **659**
- acquisita, 655t, 659, 659t
- associazioni cliniche of, 660
- classificazione, 659t
- congenita. *Vedi* Diamond-Blackfan, anemia di
- definizione, 659
- diagnosi, 659
- eziologia, 660
- da farmaci, 38, 659t
- fetale, 659t
- idiopatica, 659, 659t
- da parvovirus B19, 1092, 1092t
- preceding infezioni, 659, 659t
- terapia, 660, e90
- timoma e, e89-e90

Aplasia leucocitaria pura, 655t, 659
Apligraf, 433t
Aploinsufficienza, 395
Aplotipo, 392, 393f, 395, 403
- blocco di, 35
- HLA, 1980, 1984

Apnea. *Vedi anche* Apnea durante il sonno
- diagnosi, 2425t
- nei malati terminali, 79t
- da sonno. *Vedi* Apnea durante il sonno
- test dell', 1668

Apnea durante il sonno, 43, **178**
- aritmia nell', 1380, 1381t
- centrale, 178, **1619**
- - ipercapnica, 1619
- - iperventilazione in, 1616
- diagnosi, 174
- eritrocitosi nell, 664t
- mista, 178
- ostruttiva, 174t, 178, **1617**
- - definizione, 1617, 1617t
- - diabete mellito e, 1618
- - diagnosi, 1618
- - epidemiologia, 1617
- - eventi cardiovascolari e cerebrovascolari, 1617
- - ipertensione e, 1511t, 1513
- - ipertensione polmonare nell', 1533t, 1536
- - ipoventilazione in, 1614t, 1616
- - malattia epatica e, 1618
- - manifestazioni cliniche, 1617
- - obesità e, 464, 465
- - polisonnografia nell', 177f
- - punteggio della sonnolenza di Epworth, 1618, 1618t
- - risorse sanitarie, 1618
- - sindrome metabolica di e, 1471
- - terapia, 174t, 1513, 1618
- sonnolenza diurna e, 176
- terapia, 1618
- - chirurgia, 1619
- - immobilizzazione per il riposizionamento mandibolare, 1619
- - pressione positiva continua delle vie aeree, 1618

Apoferritina, 622
Apofysomyces spp., **1230**
Apolipoproteina, 2339
Apolipoproteina A-1, deficit of, 2340t, 2344
Apolipoproteina A-V, deficit di, 2342
Apolipoproteina B-100, deficit di, alterazione familiare di, 2340t, 2341
Apolipoproteina C-II, deficit di, alterazione familiare di, 2340t, 2342
Apolipoproteina E, 395
- nella glomerulopatia lipoproteica, 1741
- nell'nfezione da HIV, 1135

Apolipoproteine, **2337**, 2338t
Apomorfina
- nella contaminazione interna da radionuclidi, 1328
- nella malattia di Parkinson, 2471

Apoplessia ipofisaria, 191, 2125t, 2126, 2540
Apoproteina ε, nella malattia di Alzheimer, 2459
Apoptosi, 355, 1462, 1670, 1953, **1971**, 1974f
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1591
- delle cellule cancerose, 494t, **501-502**, 501f, 514, 515f
- inibitori dell', 1060
- nelle malattie neurologiche, **2401**
- mitocondri nella morte cellulare, 2401f, 2402
- nell'nfezione da HIV, 1128
- via estrinseca dell', 501, 501f
- via intrinseca dell', 501

Apotransferrina, 622
Apparato genitale
- flora anaerobica dell', 979, 979t
- infezioni dell'
- - anaerobiche, 982
- - da clamidia, **1047**
- - da *Salmonella*, 941
- - tubercolosi, 990

Apparato juxtaglomerulare, 1690, 1690f, 2177
Appendice
- cancro dell', 612t
- tumore carcinoide dell', 2273, 2276
- ulcerazione dell', 1858

Appendicectomia, 1859
- intervallo, 1859

Appendicite, 796, **1857**
- e *Campylobacter*, 947t
- caratteristiche cliniche, 1779t, 1857
- diagnosi, 816, 966, 1836t, 1847, 1857t, 1858
- dolore addominale nell', 92t, 94, 94t, 1858
- ed *Escherichia coli*, 921
- in gravidanza, 1859
- nausea e vomito nell', 241, 241t, 1858
- patogenesi, 1857
- perforazione nell', 1857, 1859
- peritonite nell', 1859, 1859t
- sterilità nell', 2254
- terapia, 1859
- tomografia computerizzata nell', 1858, 1858f

Appetito, 255, 438, 460-461, 460f, 461
- soppressori dell', 468
- - effetti avversi, 2028
- - nella sindrome metabolica, 1471

Apporti dietetici di riferimento, **436**
Apporto adeguato, 436, **437**
Apprendimento
- non associativo, e33f
- procedurale, e34

Approccio euristico, 16
Approccio terapeutico, 27, 28f, 32
Aprassia, 147, 165
- dell'abbigliamento, 167
- dell'andatura, 152
- buccofacciale, 165
- cinetica degli arti, 165
- costruttiva, 167
- ideativa, 165
- ideomotoria, 165
- limbica, 165
- nella malattia di Alzheimer, 2457
- oculare, 194
- oculomotoria, 167

Aprepitant, per nausea e vomito, 242, 243t, 480, 525
Aprosodia, 165
Aptocorrine, 636
Aquaporina, 275, 279, 1695, 2037, 2144, 2535
Arabinosil-trasferasi, 1012
2-Arachidonil-gliceride, 469
Aracnidismo necrotico, 2663
Aracnodattilia contratturale congenita, 2387
Aracnoidite lombare, 110t, 112
Arbovirus
- encefalite, **1201**, 1202t
- meningite, 2542, 2542t

Arcanobacterium haemolyticum, 877, **879**, 959t
Architettura glomerulare, 1729, 1730f
Arco aortico, sindrome dell'. *Vedi* Takayasu, arterite di
Arcobacter spp., **945**, 947t
Area sensoria primitiva, 162
Area tegmentale ventrale, 2398
Arenavirus, 1057t, 1058f
- del Nuovo Mondo, 1197, 1198t
- trasmessi da artropodi e roditori, 1197-1200, 1198t, 1199t
- del Vecchio Mondo, 1197, 1198t

Argasidae, 2661
Argatroban, 733t
- azione, 733
- monitoraggio del trattamento con, 733
- nella trombocitopenia indotta da eparina, 712

Argento sulfadiazina
- Nell'escara, e108
- nell'esposizione alla mostarda sulfurea, 1320

Arginasi, deficit di, 2390t
Arginina, integrazione con, nei difetti del ciclo dell'urea, 2393
Arginina vasopressina, **2144**
- nell'arresto cardiaco, 1662
- azione, 1691f, 1692-1696, 1695f, 2144, 2145f, 2176
- deficit di, 2127t, **2145**
- eccesso di, **2149**
- nell'edema, 232
- nell'insufficienza cardiaca, 1407f
- metabolismo, 2145
- produzione ectopica di, **611**, 612t
- regolazione dell'escrezione di acqua, 275
- rilascio non fisiologico di, 277
- risposta neuroendocrina allo shock, 1639
- nello shock, 1642
- nello shock settico, 1649
- sintesi e secrezione, 2144
- struttura, 2144f

Argiria, 328
Aripiprazolo
- nel disturbo bipolare, 2632
- effetti avversi, 2480, 2635t, 2636
- nella schizofrenia, 2635t, 2636

Aritmia sopraventricolare
- nell'infarto miocardico, 1500
- palpitazioni in, 236

Aritmia ventricolare, palpitazioni nella, 236
Aritmie cardiache, **e159**. *Vedi anche i tipi specifici*
- nell'anoressia nervosa, 471
- approccio, 1377
- arresto cardiaco/morte cardiaca improvvisa nelle, **1657**
- nell'avvelenamento o sovradosaggio di farmaci, e285
- bradiaritmie, **1380**
- nella cardiopatia ischemica, 1474
- nelle cardiopatie congenite modificate chirurgicamente, 1426
- diagnosi, 2425t
- elettrofisiologia cardiaca, **1374**
- esame obiettivo, 1378
- nell'infarto miocardico, 1492, 1499
- nell'insufficienza cardiaca, 1413
- nell'ipertensione, 1509
- ipotensione ipostatica nelle, 2494t
- nell'ipotermia, 137
- nella malattia di Chagas, e305
- meccanismi, 1375, 1376t
- - alterazioni dell'attivazione dell'impulso, 1375, 1376t
- - alterazioni della conduzione dell'impulso, 1376t, 1377, 1377f
- - post-depolarizzazioni e automatismo scatenante, 1376, 1376f, 1376t
- nella miocardiopatia ipertrofica, 1444
- nella miocardite, 1447
- nel prolasso della valvola mitrale, 1432
- nella sarcoidosi, 2068
- sincope nelle, 139t, 141-143
- sintomi prodromici, 1499
- tachiaritmia, **1388**
- terapia, 1378, 1379f

Armadillo infettato da *Mycobacterium leprae*, 1000
Armamentario per droghe, 1175
Armi nucleari, 1324, **1325**
Aroma, 196
Aromatasi, 2235
- deficit di, 306, 2242, 2253t
- inibitori dell', 501, 522
- - nel cancro mammario, 561, 561t, 562t
- - nel cancro ovarico, 599
- - nella ginecomastia, 2242
- - nell'induzione dell'ovulazione, 2255
- sindrome di eccesso di, 2242, 2253t

Aromaterapia, 63t
Arresto cardiaco, **1657**
- cause strutturali dell', 1657, 1658t
- danni cerebrali dopo rianimazione, 1672
- esordio della transizione clinica, 1660
- fattori funzionali predisponenti, 1568t, 1657
- ipotermico, 135
- manifestazioni cliniche, 1660
- meccanismi elettrici, 1657
- morte dopo rianimazione riuscita, 1660
- perioperatorio, 50
- prevenzione, 1659, 1659f
- previsione dell', 1659, 1659f
- primario, 1660
- probabilità di successo della rianimazione, 1661
- progressione verso la morte biologica, 1660
- secondario, 1661
- sintomi prodromici, 1660
- supporto vitale avanzato per l', 1662
- terapia, 1661, 1662f
- - assistenza post-rianimazione nell', 1661
- - defibrillazione automatizzata esterna, 1662
- - risposta Iniziale, 1661
- - supporto di base, 1661
- - supporto vitale avanzato, 1662
- trattamento a lungo termine dei sopravvissuti all', 1662

Arresto del seno, 139t, 1381
Arsenico, avvelenamento da, 188, 248, 250, 328, 483t, 540, 656t, 1572, 1891, 2572, 2573t, e277, e277t

Arsina, 651, 1318t
ART, terapia per l'infezione da HIV, 9
Arteether
- azione, e120
- nella malaria, 1239-1243t, e120
Artemether
- azione, 1259t, e120
- effetti avversi, 1259t
- nella malaria, 1239-1243t, 1257-1260, 1257t, 1259t, e120, e122
Artemether-lumefantrina nella terapia della malaria, 1257t, 1259, 1259t
Artemis, deficit di, 1988, 1989t
Artemisinina, 1239-1243t, e120
- azione, 1259t
- effetti avversi, 1239-1243t, 1259t
- nella malaria, 1259t
Artemotil, nella malaria, 1257
Arteria basilare
- ischemia nel territorio dell', 195, 2444
- sindrome dell', 2445f
- trombosi dell', 1667
Arteria bronchiale, embolizzazione dell', nell'emottisi, 228, 1229, 1684
Arteria carotide
- comune, ischemia nel territorio dell', 2442
- dissezione dell', 2409t, 2437
- interna, ischemia nel territorio del, 2442
Arteria cerebellare, posteriore inferiore, ischemia nel territorio dell', 2443
Arteria cerebrale
- anatomia, 2441f
- anteriore, ischemia nel territorio dell', 2442, 2443f
- fetale posteriore, 2442
- media, ischemia nel territorio dell', 2441, 2442f, 2449f
- posteriore, ischemia nel territorio dell', 2442, 2444f
Arteria cerebrale anteriore
- aneurisma, rottura dell', 2410f
- lesione nel territorio dell', 149, 164, 169
Arteria cerebrale media
- ischemia nel territorio dell', 164, 167
- occlusione
- - diagnostica per immagini, e243f
- - tomografia computerizzata nell', 2411f, 2412f
Arteria cerebrale posteriore
- lesione nel territorio dellla, 165, 167, 169
- occlusione della, 183
Arteria coroidea anteriore, ischemia nel territorio dell', 2441
Arteria coronaria
- angiografia-TC, e156f
- calcificazione, 1468, 1478, 1713
- - tomografia computerizzata, 1367, e156f, e157f
- sinistra, origine anomala dall'arteria polmonare dell', 1422, e44t
- spasmo delle, 87, 1490
- stent delle, 50
Arteria epatica
- embolizzazione dell'
- - nell'insulinoma, 2278
- - nella sindrome da carcinoide, 2276
- - nella sindrome di Zollinger-Ellison, 1814
- - nei tumori neuroendocrini metastatici, 2280
- terapia per infusione dell', 577, 579
Arteria mesenterica superiore
- occlusione dell', 93, 1854
- sindrome dell', nausea e vomito nella, 241, 241t
Arteria polmonare
- dilatazione dell', e46
- rottura dell', 227t
- stenosi in risposta a ipossia, 229
- stenosi dell', soffio cardiaco nella, e44t
Arteria renale
- ostruzione dell', 1701t
- stenosi dell', 356, 1460, 1512, 1701, 1729, 1757
- - alcalosi metabolica nella, 293t
- - azotemia nella, 270
- - diagnosi, 1512, 1757
- - Doppler ecografia, 1757
- - eritrocitosi nella, 664t
- - ipertensione nella, 1757
- - ipokaliemia nella, 281t
- - risonanza magnetica nella, 1757
- - terapia, 1512, 1757, 1758t
- trombosi dell', 271, 1704t, 1759
- - bilaterale, 1759
Arteria retinica, occlusione dell', 186, 186f
Arteria spinale
- anteriore, ischemia nel territorio dell', 2508
- posteriore, ischemia nel territorio dell', 2508
- sindrome dell', 2505, 2508
Arteria vertebrale
- dissezione della, 110t, 2437
- ischemia nel territorio dell', 2444
Arterie lenticolostriate, 2441
Arterie, struttura delle, 1331, 1331f
Arteriografia
- nell'arterite a cellule giganti, e212f
- nell'arterite di Takayasu, e212f, e213f
- coronarica
- - nell'angina pectoris, 1478
- - nella cardiopatia ischemica, 1478
- - indicazioni all'impiego di, 1478
- - nella tetralogia di Fallot, 1424
- nel mieloma multiplo, e213f
- nella poliarterite nodosa, e211f
Arteriola afferente, 1690, 1690f, 1730f
Arteriola efferente, 1690, 1690f, 1729, 1730f
Arteriosclerosi, 1509
Arterite. *Vedi anche i tipi specifici*
- *Salmonella* e, 941
Arterite a cellule giganti. *Vedi* Arterite temporale
Arterite necrotizzante, 2438
Arterite temporale, **1523**, 2049t, **2055**
- anatomia patologica e patogenesi, 2056
- aneurisma aortico nell', 1519t, 1520, 2056, e212f
- arteriografia delle estremità superiori nell', e212f
- cefalea nell', 96
- coinvolgimento oculare nell', 186, 187f, 194
- diagnosi, 2056, 2500
- dolore orale nell', 219
- epidemiologia, 2055
- febbre nell', 131
- ictus nell', 2438
- manifestazioni cliniche, 96, 2056
- reazioni di ipersensibilità nell', 1976
- tasso di sedimentazione degli eritrociti nell', 96
- terapia, 2056
Artesunato
- azione, 1259t, e120
- effetti avversi, 1259t
- nella malaria, 1239-1243t, 1256, 1257t, 1259, 1259t, e120
Artesunato-meflochina, nella malaria, 1259
Artesunato-sulfadoxina/pirimetamina, nella malaria, 1259
Arthroconidia, 1217, 1218f
Articolazione atlantoassiale, malattia dell', 110t
Articolazioni
- disallineamento delle, 2089, 2092
- interfalangee distali, nell'artrite psoriasica, 2045, 2046f
- lesione alle, 2089
- tumori delle, **2111-2112**
- uso ripetitivo delle, 2089
Artralgia
- da farmaci, 2080t
- da micoplasma, 1045t
- nella miopatia infiammatoria, 2611
Artrite. *Vedi anche i tipi specifici*
- associazioni con l'HLA, 1984t
- batterica, **2098**, 2099f
- - caratteristiche cliniche, 2099, 2099f
- - diagnosi, 2099
- - epidemiologia, 2098
- - eziologia, 2098
- - non gonococcica, 2099
- - patogenesi, 2098
- - terapia, 2099
- borreliosi di Lyme, 1032-1036, 2100
- citomegalovirus e, 1087
- *Coccidioides* e, 1217
- nel diabete mellito, 2099
- diagnosi, 2098t
- dolore alla schiena nell', 110t, 112
- gonococcica, 901, 901f, 2085
- infettiva, **2098**
- - approccio, 2098
- - nell'nfezione da HIV, 2099, 2101
- nell'infezione da HIV, 1152
- nell'iperlipidemia, 2108
- nel lupus eritematoso sistemico, 2008t, 2009
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1837, **2047**
- nelle malattie sistemiche, **2105**
- meningococcica, 895
- micobatterica, **2101**
- micoplasmatica, 1045, 1045t, 1047
- micotica, **2101**, 2101f
- neuropatica, 2108
- parassitaria, **2102**
- piogena sterile, 383
- nella policondrite ricorrente, 2063
- post-infettiva, 2102
- reattiva. *Vedi anche* Reiter, sindrome di
- - diagnosi, 901
- - distribuzione nelle articolazioni con artrite, 901f
- - nell'infezione da HIV, 1151
- - manifestazioni cardiache dell', 1460
- - da *Shigella*, 943
- - yersiniosi, 965
- da rosolia, 1188
- settica
- - anaerobica, 983
- - da batteri enterici Gram-negativi, 926
- - da *Brucella*, 954
- - da *Campylobacter*, 947
- - da *Escherichia coli*, 921
- - da *Haemofilus influenzae*, 906
- - infezioni della ferita da morso, **e109**
- - da *Kingella kingae*, 909
- - da *Moraxella catarrhalis*, 903
- - nell'osteomielite, 790
- - pneumococcica, 851t, 854
- - da *Pseudomonas aeruginosa*, 934
- - da *Salmonella*, 942
- - da *Stafylococcus aureus*, 859, 860, 860t, 865
- - streptococcica, 871
- sifilitica, 1019, 2100
- nella sindrome di Behçet, 2061
- da spirochete, **2100**
- nella spondilite anchilosante, 2040
- nella tubercolosi, 2101
- virale, 2063, **2101**
- virus trasmessi da artropodi e roditori, 1205
Artrite enteropatica, **2047**
Artrite giovanile, 2082f
- associazioni con l'HLA, 1984t, 1985
Artrite gonococcica, 2044, **2100**
Artrite gottosa, **2093**, 2366, e216f
Artrite ocronotica, 2393
Artrite psoriasica, 316, 321, **2045**, 2102
- anatomia patologica e patogenesi, 2045
- aneurisma aortico nella, 1520
- aortite nella, 1523
- articolazioni interfalangee distali nella, 2045, 2046f
- associazioni con l'HLA, 2045
- background storico, 2045
- diagnosi, 2046
- epidemiologia, 2045
- nell'infezione da HIV, 1152
- malattia glomerulare nella, 1740
- manifestazioni cardiovascolari della, 1460
- manifestazioni cliniche, 2045, 2046f, 2082, 2082f
- policondrite ricorrente e, 2063
- riscontri radiografici nella, 2046
- terapia, 317t, 2046
Artrite reattiva, 2043, 2102
- anatomia patologica e patogenesi, 2043
- associazioni con l'HLA, 1984t, 1985, 2043
- dati relativi, 2043
- dattilite nella, 2044
- diagnosi, 2044
- epidemiologia, 2043
- eziologia, 2043
- malattia oculare nella, 2044
- manifestazioni cliniche, 2044, 2082f, 2083
- post-streptococcica, 2025
- radiografici riscontri in, 2044
- terapia, 2045
Artrite reumatoide, 2006t, **2015**
- amiloidosi nell', 2076
- analisi del liquido sinoviale nell', 2019
- anatomia patologica e patogenesi, 1972t, 1973t, 2005t, 2015, 2016f, 2017f
- anemia nell', 356, 626, 626f, 2019
- aneurisma aortico nell', 1520
- negli anziani, 2019
- aortite nell', 1523
- aplasia eritrocitaria pura e, 659t
- approccio, 2022, 2022f
- aritmia nell', 1381, 1383, 1383t
- artrite infettiva nell', 2098
- associazioni con l'HLA, 1984t, 1985, 2015
- cardiomiopatia nell', 1441t
- cardiopatie valvolari nell', 1426, 1427t
- coinvolgimento oculare nell', 186, 2018
- decorso clinico dell', 2019
- diagnosi, 901, 1907, 2019, 2020t, 2064, 2083, 2094, 2114
- difetto nell', 1970, 1975
- dolore al collo nell', 116
- dolore orale nell', 219

- dolore alla schiena nell', 110t
- nelle donne, 42
- eosinofilia nell', 383
- epidemiologia, 2015
- eziologia, 2015
- fattori genetici, 2004, 2015
- fenomeno di Raynaud nell', 1528
- giovenile, 185, 2072
- interstiziopatia polmonare nell', 1596t, 1601
- linfoadenopatia nell', 370t
- malattia glomerulare nell', 1738t, 1740
- malattie neurologiche nell', 2018, 2570, 2586
- manifestazioni cardiovascolari dell', 1458t, 1459
- manifestazioni cliniche, 2081
- - malattia articolare, 2017
- - malattia extraarticolare, 2018
- manifestazioni cutanee, 335
- manifestazioni pleuropolmonari dell', 2018
- mediatori dell'infiammazione nell', 1976t
- neoplasie maligne linfoidi nell', 680t, 2019
- neutropenia nell', 379t
- osteoporosi nell', 2019
- pericardite nell', 1452
- policondrite ricorrente e, 2062
- prognosi, 2019
- reazione da ipersensibilità nell', 1976
- sindrome di Felty nell', 2019
- sindrome di Sjögren e, 2037t
- splenomegalia nell', 374t
- terapia, 86t, 1976, 2006, 2020, 2022f
- - biologiche, 2021
- - chirurgia, 2022
- - DMARD, 2021
- - glucocorticoidi, 2021
- - terapia immunosoppressiva, 2022
- valutazione radiografica dell', 2019
- vasculite nell', 2018, 2060
- versamento pericardico nell', 1459

Artrogriposi, 2599

Artropatia/e. *Vedi anche* Malattie muscoloscheletriche
- nell'acromegalia, 2105
- associata all'AIDS, 1152
- associata a cristalli, **2093**
- nell'emocromatosi, 2106, 2352
- nell'emofilia, 2106
- nell'emoglobinopatia, 2107
- esame obiettivo, 2081
- infezioni, 934
- - da batteri anaerobi, 983
- monoarticolari, 2080
- neuropatica, 1003, 1020, 2087, 2217
- - nel diabete mellito, 2108, 2108f, 2108t
- - diagnosi, 2109
- - manifestazioni cliniche, 2108
- - patologia e fisiopatologia, 2108
- oligoarticolari, 2080
- pauciarticolari, 2080
- poliarticolari, 2080
- sieronegativa, manifestazioni cardiache dell', 1458t, 1460

Artroplastica, nell'artrite reumatoide, 2022

Artropodi
- morsi di, **2660**
- virus trasmessi da, **1197**
- - caratteristiche cliniche, 1198
- - - artrite ed esantema, 1205
- - - encefalite, 1201-1205, 1202t
- - - febbre e mialgia, 1200-1201
- - - febbri emorragiche, 1206-1210, 1207t
- - diagnosi, 1199
- - epidemiologia, 1199, 1199t
- - incubazione estrinseca di, 1198
- - mantenimento e trasmissione di, 1198
- - profilassi, 1199
- - virologia, 1197, 1198t

Artroscopia, procedure di
- nell'artrite infettiva, 2100
- nell'osteoartrosi, 2093

Artrosi uncovertebrale, 110t

Artrotomia, nell'artrite infettiva, 2100

5-ASA, agenti del, nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838, 1839t

Asacol nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838, 1839t

Asbesto (amianto), 483t
- malattie polmonari correlate all', **1567-1568**, 1599t, 1612t

Asbestosi, 1567, 1567t, 1568f, e190f

Ascariasi, **1286**, 1287t
- caratteristiche cliniche, 1287
- ciclo vitale del verme, 1286
- diagnosi, 1287, e114t, e116t, e117t
- epidemiologia, 1287
- ittero nell', 265t
- terapia, 1239-1243t, 1287, 1287t, e122, e124

Ascesso. *Vedi anche le sedi e i tipi specifici*
- formazione dell', 750
- terapia, 742

Ascesso alveolare, diagnosi di, 883

Ascesso anorettale, **1851**

Ascesso cerebrale, **2550**
- approccio, 2536, 2537f
- da batteri anaerobi, 981
- batteri enterici Gram-negativi, 925
- da clostridi, 888
- delirium nell', 160t
- diagnosi, 1276t, 2540, 2551, 2551f
- epidemiologia, 2550
- eziologia, 752t, 2550
- da funghi *Dematiaceous*, 1235
- da *Listeria monocytogenes*, 880
- manifestazioni cliniche, 755, 2551
- mucormicosi, 1230
- da *Nocardia*, 973, 974f, 975
- patogenesi e istopatologia, 2550
- nei pazienti con cancro, 531, 531t
- pneumococcico, 851t
- prognosi, 2552
- da *Pseudomonas aeruginosa*, 934
- streptococcico, 866t, 874
- terapia, 752t, 2551

Ascesso epatico, **797**
- actinomicosi, 976, 977f
- amebico, 1245, 1246f, 1247t, e116
- - nel viaggiatore, 775
- diagnosi, 798, 798f
- enterococcico, 873
- da *Escherichia coli*, 921
- eziologia, 798
- da Gram-negativi enterici, 927
- manifestazioni cliniche, 798
- terapia, 797, 798f, 1247, 1247t

Ascesso epidurale, 2504t, **2553**, 2554f
- anaerobico, 981
- debolezza nell', 149
- diagnosi, 2554
- diagnostica neuroradiologica, 2554
- eziologia, 752t, 2553
- fisiopatologia, 2553
- manifestazioni cliniche, 755, 2554
- prognosi, 2554
- spinale, 110t, 112, 752t, 755, 791, 2507
- da *Staphylococcus aureus*, 860
- streptococcico, 871
- terapia, 752t, 2554

Ascesso freddo, 384

Ascesso gengivale, 214

Ascesso intraddominale, **796**
- da batteri anaerobi, 982
- da enterococchi, 872
- febbre nell', 130
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 834
- da streptococchi, 871, 873
- versamento pleurico nell', 1611, 1612t

Ascesso intraperitoneale, **796**
- bacilli enterici Gram-negativi, 927
- diagnosi, 796
- manifestazioni cliniche, 796
- patogenesi, 796
- terapia, 797, 797f

Ascesso intrarenale, 1766

Ascesso mediastinico, 1800

Ascesso nervoso nella lebbra, 1003

Ascesso paracolico, 1848

Ascesso parafaringeo da streptococchi, 867

Ascesso paraspinale, 130

Ascesso paravalvolare nell'endocardite infettiva, 783

Ascesso pelvico, 888, 982

Ascesso perianale, 888, 1851

Ascesso periapicale, 214, 980

Ascesso del perinefrio, **799**, 921, 1766, 1857t, 1859t

Ascesso perirettale, 889
- linfogranuloma venereo, 1051

Ascesso peritonsillare, 211, 238t
- anaerobico, 980
- streptococcico, 867, 873

Ascesso polmonare, **1584**
- anaerobico, 982, 982f, 984
- broncoscopia a fibre ottiche, 1585
- cianosi nell', 231
- da clostridi, 889
- diagnosi, 1585
- emottisi nell', 227, 227t
- eziologia, 1584
- ippocratismo digitale/osteoartropatia ipertrofica nell', 2110, 2110t
- manifestazioni cliniche, 1584
- nella polmonite, 1578
- radiografia del torace, 1584
- streptococcico, 866t, 873
- terapia, 1585
- tomografia computerizzata nell', 1584, 1584f
- tosse nell', 225
- versamento pleurico nel, 1610

Ascesso prostatico, 888, 1851

Ascesso renale, 130, **799**

Ascesso retrofaringeo, 213, 238t, 867

Ascesso retroperitoneale, 130, 797

Ascesso rettale, 982

Ascesso sottocutaneo da clostridi, 888

Ascesso splenico, **798**
- dolore addominale nell', 93t
- nell'endocardite infettiva, 784
- da *Escherichia coli*, 921
- splenomegalia nell', 374t
- terapia, 799

Ascesso subdiaframmatico, 93t

Ascesso tubo-ovarico, 817, 888, 982

Ascesso viscerale, 798f

Ascite, **267**, 1347, **1915**
- ad alto gradiente (trasudativa), 267
- analisi del liquido, 267, 267t, 1916
- a basso gradiente (essudativa), 267
- caratteristiche cliniche, 1915
- nel carcinoma epatocellulare, 575
- chilosa, 268
- nella cirrosi, 1915, 1915f
- diagnosi, 1915
- eziologia, 233
- nell'insufficienza cardiaca, 1409
- nelle malattie epatiche, 1862
- maligna, 481
- mucinosa, 268
- pancreatica, 1947
- patogenesi, 1915, 1915f
- peritonite nell', 1859
- peritonite batterica spontanea nell', 795
- refrattaria, 1916, 1916f
- terapia, 1916, 1916f, 1948
- - drenaggio con paracentesi, 1707
- - shunt portosistemico intraepatico transgiugulare, 1708

Asherman, sindrome di, 304

Asistole, **1657**

Askin, tumore di, 606

Asma, **1551**
- acidosi respiratoria nell', 294, 294t
- acuto grave, 1560
- negli anziani, 1561
- asma grave con sensibilizzazione micotica, 1228
- atopia e, 1551
- biopsia bronchiale nell', e297t
- bronchiectasie nell', 1557
- caratteristiche cliniche, 1540t, 1557
- cellule dendritiche nell', 1553
- cellule strutturali nell', 1554
- cellule T nell', 1554
- chemiochine nell', 1554, 1555f
- chirurgia e, 1561
- citochine nell', 1554
- correlato all'attività lavorativa, 1552, 1556, 1566
- diagnosi, 1293, 1544t, 1557, 1605t
- disparità razziali/etniche di assistenza sanitaria, e15
- dispnea nell', 222, 222f, 222t
- educazione del paziente nell', 1560
- effetti neurali nell', 1555
- eosinofili nell', 1553
- eziologia, 1551, 1552t
- da farmaci, 1556
- fattori dietetici nell', 1552
- fattori genetici nell', 1552
- fattori ormonali nell', 1556
- fattori di trascrizione nell', 1555
- fibrosi nell', 1555
- fumo e, 1551, 1561
- grave con sensibilizzazione micotica, 1228
- in gravidanza, 1561
- indotto da esercizio, 1556
- infezioni virali e, 1552, 1556
- inquinamento atmosferico e, 1552, 1556
- instabile, 1560
- interruzione del sonno nell', 176
- intrinseco, 1552

- iperreattività delle vie aeree nell', 1553, 1553f, 1556, 1589
- ipersecrezione di muco nell', 1555
- iperventilazione nell', 1616t
- ipotesi igienica dell', 1552
- macrofagi nell', 1553
- mastociti nell', 1553
- mediatori dell'infiammazione nell', 1554, 1554f, 1554t
- neutrofili nell', 1554
- ossido nitrico nell', 1555
- patogenesi e fisiopatologia, 1553, 1553f
- pneumotorace nell', 1557
- prevalenza, 1551
- radiografia del torace nell', 1557
- reflusso gastroesofageo e, 1556, 1560
- refrattario, **1560**
- rinite allergica e, 2000
- risposte vascolari nell', 1555
- sensibile all'acido acetilsalicilico, 1561
- sinusite e, 1560
- stimoli scatenanti, 1555
- stress ossidativo e, 1554
- terapia, 1557, 1557t
  - anticolinergici, 1558
  - antileucotrieni, 1559
  - asma cronico, 1559
  - β-agonisti, 1557
  - broncodilatatori, 1557
  - corticosteroidi, 1559
  - corticosteroidi per inalazione, 1558
  - cromoni, 1559
  - farmaci per il controllo dell', 1559
  - immunoterapia, 1559
  - malattia acuta grave, 1560
  - malattia refrattaria, 1561
  - omalizumab, 1559
  - solfato di magnesio, 1560
  - teofillina, 1558
  - terapia graduale, 1559, 1560f
  - terapie alternative, 1559
  - terapie future, 1559
  - terapie steroidee a basso dosaggio, 1559
- test cutaneo nell', 1557
- test di funzionalità polmonare nell', 1557
- tosse nell', 225-227
- tosse e, 225

Asparaginasi, 518t, 521, 1688, 1891t
Aspartato aminotrasferasi, 1863, 1867, 1868t
- nelle malattie epatiche alcoliche, 1909, 1910t

Aspartilglucosaminuria, 2374t
Aspergilloma, 1227, 1227t
Aspergillosi, 129, **1226**, 1579t
- allergica, 1227t
- approccio, 1226-1228
- artrite, 2101
- ascesso cerebrale, 2550
- broncopolmonare, **1561-1562**
  - allergica, 1225, 1227t, 1228, 1229t, 1564. *Vedi anche* Aspergillosi, broncopolmonare allergica
    - bronchiectasie nell', 1583
    - diagnosi, 1293, 1564, 1565t
    - nella fibrosi cistica, 1587
    - infiltrati polmonari nell', 1565t
- caratteristiche cliniche, 1226-1228, 1227t
- cerebrale, 1227, 1227t
- cronica, 1227t
- cutanea, 1227, 1227t
- diagnosi, 1213, 1228, 1231
- disseminata, 1226, 1227t, e31f
- endocardite, 1227, 1227t, 1229
- epidemiologia, 1226
- esantema nell', e31f
- escara, e107, e109
- fattori di rischio, 1226
- nell'infezione da HIV, 1146, 1153
- invasiva, 1228, 1229t, e235-e236f
- meningite, 2556t
- microbiologia dell', 1212
- otite esterna, 207
- patogenesi, 1226
- nel paziente immunocompromesso, 1226, 1228
- nei pazienti con cancro, 530t, 531t, 532
- pericardite, 1453
- polmonare cronica, 1226, 1227f, 1227t
- polmonare invasiva, 1226, 1227t, 1229
- profilassi dell', 1229
- prognosi, 1229
- saprofitica, 1227t
- sinusite, 207, 1226, 1227f, 1227t, 1228-1230
- sistema nervoso centrale, diagnostica neuroradiologica nell', e234-e235f
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828t, 829, 833, 1622, 1728t
- superficiale, 1228
- terapia, 1213, 1229, 1229t
- test di suscettibilità agli antimicotici nell', e104

Aspergillus, antigene di, test con, 1228
Aspettativa di vita, 53, 53f
- nelle donne, 40, 53
- fattori genetici, e318
- salute globale, 8-14, 9f, 53
- negli Stati Uniti, 53

Aspetti economici. *Vedi anche* Costi dell'assistenza sanitaria
- processo decisionale in medicina e, 18
- salute globale, 6-15

Aspetti psicosociali
- del diabete mellito, 2227
- dell'epilessia, 2430

Aspirato bronchiale, raccolta e trasporto di campioni, e99t
Aspirato duodenale, analisi nelle malattie gastrointestinali, 1780
Aspirazione, 242. *Vedi anche i tipi specifici*
- alcalosi metabolica nell', 294t
- con deglutizione, 238
- dispnea nell', 223
- edema polmonare nell', 224t
- nutrizione enterale, 458
- polmonite da, 823, 1630t

Aspirazione endotracheale, aritmia nell', 1381, 1381t
Aspirazione nasogastrica
- alcalosi metabolica nella, 293, 293t
- ipokaliemia nella, 281, 281t
- ipovolemia nella, 276t
- nelle malattie gastrointestinali, 1781
- nella pancreatite, 1945

Asplenismo, 375
Assalto sessuale, 43
Asse immunosurrenale, 2177f, 2178
Asse ipofisi-surrene
- test di responsività dell', 2180
- test di sopprimibilità dell', 2180

Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, 305f
Asse ipotalamo-ipofisi-surrene, 2139, 2176f
Asse ipotalamo-ipofisi-testicoli, 2235, 2235f
Asse ormonale ipotalamo-ipofisi, 2119, 2120f
Assenza di dolore alla pressione, 94
Assicurazione medica, **e7**
Assistenza d'emergenza
- questioni etiche nell', e19
- stato di preparazione al bioterrorismo, 827t, 1317
- terapia dell'infarto miocardico, 1493-1495

Assistenza alla fine della vita, **66**
- bisogni esistenziali e loro gestione, 76
- bisogni sociali e loro gestione, 75
- nel cancro, 481
- comunicazione delle "brutte notizie" al paziente, 68, 68t, e19
- direzioni future, 79
- durante le ultime ore, 78, 78f, 79t
- eutanasia, 77-78, 78t
- gestione degli ultimi stadi, 76-78
- hospice, 67
- inutile, 77, e19
- misure relative al risultato dell', 80
- pianificazione anticipata dell', 69, 69t
- principi dell', 3
- questioni etiche, e20-e21
- sintomi fisici e loro gestione, 70-73, 70t
- sintomi psicologici e loro gestione, 70t, 73-75
- suicidio assistito dal medico, 77-78, 78t
- valutazione continua degli obiettivi, 68
- valutazione del paziente, 67

Assistenza futile, 77, 1629, e19
Assistenza medica
- in ambiente extra-ospedaliero, 4
- in ambiente ospedaliero, 4
- diritto di rifiuto del paziente, 76

Assistenza migliore basata su prove di efficacia, 23
Assistenza neurologica critica, **1669**
Assistenza normale, e20
Assistenza ai pazienti ricoverati, 4
Assistenza preventiva
- negli anziani, 59, 60t
- consulenza per prevenire le malattie, 25t
- malattie genetiche con comparsa in età adulta, **416**, 417t
- test di screening, 24-27

Assistenza sanitaria
- erogazione dell', e7-e9
- qualità dell'. *Vedi* Qualità dell'assistenza medica
- richiesta di, e7-e8
- rivolta all'utente, e9
- sicurezza dell'. *Vedi* Sicurezza nell'assistenza sanitaria
- variazioni geografiche dell', e16

Assistenza di sostituzione, 76
Assistenza straordinaria, e20
Associazione allelica, 403
Associazione, studi di, 402t, 403
Associazione per lo studio del genoma, 402t
Associazioni contro le vaccinazioni, 756, 766
Associazioni HLA-malattie, **1983**, 1984t
- artrite giovanile, 1984t, 1985
- artrite reattiva, 1984t, 1985, 2043
- artrite reumatoide, 1984t, 1985, 2015
- dermatite erpetiforme, 1984t
- diabete mellito, 1984t, 1985
- emocromatosi, 1980
- epatite cronica, 1984t
- febbre reumatica, 2024
- insufficienza surrenale, 1984t
- iperplasia surrenale, 1984t
- ipertiroidismo, 1984t
- lupus eritematoso sistemico, 1984t
- malattia celiaca, 1984t, 1985
- malattia di Graves, 1984t
- malattia di Whipple, 2049
- miastenia grave, 1984t
- narcolessia, 1984t
- pemfigo volgare, 1984t, 1985
- pemfigoide bolloso, 1984t
- policondrite ricorrente, 2062
- psoriasi, 1984, 1984t, 2045
- sarcoidosi, 2065
- sclerosi multipla, 1984t, 2528
- sindrome di Behçet, 1984, 1984t
- sindrome di Goodpasture, 1984t
- sindrome di Reiter, 1984t
- sindrome di Sjögren, 1984t
- spondilite anchilosante, 1984, 1984t, 2040
- tiroidite autoimmune, 2157
- uveite anteriore acuta, 1984t

Assonotmesi, 2580
Assorbimento
- alterato, **1817**
- di anticorpi anti-*Treponema* fluorescenti, test di, 1020, 1021t
- dei farmaci, 28

Assorbimetria a raggi X
- a doppia energia
  - determinazione della massa ossea, 2322
  - nell'iperparatiroidismo, 2305
- a singola energia per la determinazione della massa ossea, 2322

Assunzione di cibo, 255, 438, 452
- nell'obesità, 463

Astasia-abasia, 153
Astemizolo, 1011t
Astenia, 2592
- nell'insufficienza surrenale, 2189
- post-influenzale, 1104

Astereognosia, 157
Asteria, 2657
Asterixis nell'encefalopatia epatica, 1916
Astigmatismo, 181
Astinenza, sindrome di
- alcol, **2641**
- narcotici, 92t
- oppioidi, **2644**

Astrakhan, febbre di, 1039
Astrociti, nell'infezione da HIV, 1135
Astrocitoma, **2518**
- ad alto grado, 2519
- anaplastico, 2518
- a basso grado, 2519
- diagnostica neuroradiologica, 2519f
- giovanile pilocitico, 2518
- patogenesi, 2519f
- pilocitico, 2519
- pubertà precoce/ritardata nell', 2253t
- sindromi ereditarie associate all', 2518t
- spinale, 2507, 2507f
- subependimale a cellule giganti, 2518, 2523

Astrocitosi, 1135
Astrovirus, 1177f, 1177t, 1180
Atassia, 153, **2481**. *Vedi anche i tipi specifici*
- acuta, 2481, 2482t
- alterazioni dei canali ionici e, 2398, 2398t
- approccio, 2481
- con aprassia oculomotoria, 2483t
- autosomica dominante, **2485**
- autosomica recessiva, **2487**

- cronica, 2482, 2482t
- con deficit di vitamina E, 2488
- nell'enteropatia glutine-sensibile, 2482
- episodica, 2398t, 2483t, 2487
- ereditaria, 2454t
- eziologia, 2482t
- focale, **2482**, 2482t
- nell'ipotiroidismo, 2482
- limbica, 618
- marcia nell', 152, 152t
- mitocondriale, 2488
- oculare, 194
- ottica, 167
- paraneoplastica, 2481
- nella sclerosi multipla, 2529, 2534
- sensitiva, 152, 152t, 155
- simmetrica, **2482**, 2482t
- subacuta, 2481, 2482t
- terapia, 2488

Atassia cerebellare, 152, 1045t, 2398t
Atassia sensitiva, 152, 152t, 155
Atassia spinocerebellare, **2483**
- esordio nell'infanzia, 2483t
- fattori genetici, 2398t, 2483-2568t
- manifestazioni cliniche, 2483-2568t
- con neuropatia, 2483t
- SCA1, 400t, 2475, 2483t, 2485, 2485f, 2491, 2496
- SCA2, 400t, 2483t, 2486
- SCA3, 400t
- SCA6, 400t, 2483t, 2486
- SCA7, 400t, 2483t, 2486
- SCA8, 2483t, 2486
- SCA12, 400t
- SCA17, 389t

Atassia telangectasia, 324t, 490t, 580, **1990**, 2287
- caratteristiche cliniche, 2483t, 2488
- difetti nell', 386
- fattori genetici nell', 395, 2397, 2483t, 2488
- infezioni nell', 741t
- leucemia mieloide acuta e, 668
- neoplasie maligne linfoidi nell', 680t

Atazanavir
- azione, 1171
- effetti avversi, 1150, 1166t, 1172
- nell'infezione da HIV, 1166t, 1171
- interazioni farmacologiche, 1808
- resistenza all', 1170f, 1172
- struttura, 1168f

Atelettasia, 229, 1626
- caratteristiche cliniche, 1540t
- nella fibrosi cistica, 1588

Atenololo
- nella cardiopatia ischemica, 1481t
- dosaggio, 1392t
- effetti avversi, 2031
- indicazioni all'impiego di, 1392t
- nell'ipertensione, 1516t
- nellla malattia di Graves, 2163
- nella sincope, 143

Aterectomia, 1501, 1504, 1525
- complicanze, 1505
- rotazionale, 1502, 1504

Ateroembolia, 1527, 1527f
Aterosclerosi, **1460**, **e171**, e171V
- alterazioni della coagulazione e fibrinolisi e, 1466
- angina pectoris e, 1460, 1463
- aortica, 1519t, 1520, 1523
- carotidea, 2436, 2441
- da *Chlamydia pneumoniae* e, 1047
- claudicatio intermittens e, 1461, 1463
- coronarica, **1473**
- diabete mellito e, 1464t, 1465
- evoluzione dell'ateroma, 1461f, 1462
- fattori di rischio, 1464-1468, 1464t, 1473, 1479, 1501, e171, e171V
- fumo e, 1464t, 1467
- ictus e, 1460
- infarto miocardico e, 1460, 1463
- infiammazione e, 1461, 1467, 1467f, 1976t
- ingrossamento compensatorio, 1463
- inizio dell', 1461, 1461f, 1473, e171V
- – formazione delle cellule schiumose, 1461
- – reclutamento dei leucociti, 1461
- insulino-resistenza e, 1465
- intracranica, 2436
- ipercolesterolemia e, **1461**, 1464t, e171, e171V
- iperomocisteinemia e, 1467
- ipertensione e, 1463, 1464t, 1465
- lesione vascolare renale nell', 1757
- lipoproteine e, **1461**, 1464, 1464t, **2337**
- nel lupus eritematoso sistemico, 2010
- malattia macrovascolare, 1757, 1758f
- malattia microvascolare, 1757, 1758f
- obesità e, 1463
- parkinsonismo vascolare, 2471t, 2475
- patogenesi, **1460**, 1972t, e171V
- periferica, 1347, 1524
- placca aterosclerotica, 726
- – calcificazione, 1462, 1478
- – core necrotico, 1462
- – evoluzione, 1462, 1473, 1488f, e171V
- – instabilità dell', e171V
- – microvasi, 1462
- – rottura, 1463, 1463f, 1473, 1488f, 1490
- – stabilizzazione, 1465
- profilassi, **1464**, 1467
- riduzione dell', 2439
- rimodellamento arterioso, 1463
- sesso e, 1466
- sindromi cliniche, 1463
- siti preferenziali per l', 1461
- stato post-menopausale e, 1466
- terapia, **1464**

Aterotrombosi, 1462
Atetosi, 2477t
Atkins, dieta di, 468
Atlastina, 2492
Atleta
- abuso di androgeni dell', 2248
- commozione cerebrale negli sport, 2516, 2516t
- performance, fattori genetici nell', e319
- piede di, 741t

Atomoxetina, 1891t
Atopobium vaginae, 813
Atorvastatina
- nelle alterazioni lipoproteiche, 2347, 2348t
- effetti avversi, 2348t
- interazioni farmacologiche, 36
- nella lipodistrofia, 1151

Atovaquone, e119
- azione, 1259t, e119
- nella babesiosi, 752t, 1239-1243t, 1263, 1263t, e119
- effetti avversi, 1237t, 1239-1243t, 1259t
- nell'infezione da *Pneumocystis*, 1237, 1237-1238t
- interazioni farmacologiche, 1239-1243t
- nella malaria, 1239-1243t, 1259t
- nella toxoplasmosi, 1277, e119

Atovaquone-proguanil nella malaria, 772t, 1257t, 1259-1262, 1261t, e119
Atracurio, ad azione prolungata, 1675
Atransferrinemia, 1918t, 2351t
Atrax, 2663
Atresia biliare, **1934**
- extraepatica, 1185
- trapianto di fegato nell', 1920, 1920t

Atresia del canale auricolare, 204
Atresia della tricuspide, 1420t, **1425**
Atripla, 1171t
Atrofia dentato-rubro-pallido-luysiana, 400t, 2483t, 2485, 2487
Atrofia emifacciale, 2027t
Atrofia gastrica, 1815
Atrofia girata con degenerazione corioretinica, 2390t
Atrofia infiammatoria proliferativa della prostata, 587
Atrofia multisistemica, 2469, 2471t, **2475**, **2496**
- diagnosi, 2475
- diagnostica neuroradiologica, e250f
- disfunzioni autonomiche nella, 2494t
- disturbi della marcia nella, 152
- ipotensione ortostatica nella, 2494t
- manifestazioni cliniche, 2475
- rilevante coinvolgimento cerebellare all'esordio, 2475
- rilevante parkinsonismo all'esordio, 2475

Atrofia muscolare da disuso, 2092
Atrofia muscolare spinale, 2490t, **2491**, 2612
- cronica nell'infanzia, 2491
- difetti molecolari del sistema immunitario nell', 1973t
- fattori genetici, 2397
- giovanile, 2491
- infantile, 2491

Atrofia muscolare spinobulbare, 389t, 2268
- disfunzione testicolare nell', 2242
- X-linked. *Vedi* Kennedy, malattia di

Atrofia olivopontocerebellare. *Vedi* Atassia spinocerebellare, SCA1
Atrofia ottica, 188, 188f
Atrofia peroneale muscolare, 2108t
Atrofia spinocerebellare, 2494t
Atrofie blanche. *Vedi* Vasculopatia/e, livedoide
Atrofie blanche en plaque, 1529
Atropina
- nell'arresto cardiaco, 1662
- nell'avvelenamento da ciguatera, 2658
- nel blocco atrioventricolare, 1385
- nella disfunzione del nodo senoatriale, 1382
- effetti avversi, 236
- nell'esposizione ad agenti nervini, 1322t, 1323, 1323f
- nello zoster oftalmico, 1081

Attacco ischemico transitorio, 2431, **2439**
- debolezza nell', 150t
- diagnosi, 2425t
- fattori di rischio, 2439
- perdita della memoria nell', 169
- prevenzione, 2439-2441
- sintomi visivi dell', 189-190
- terapia, 2432f

Attapulgite nella diarrea del viaggiatore, 804t
Attenzione
- deficit dell', 170
- network prefrontale dell', **169**
- valutazione dell', 160

Attenzione al lavoro, e35
Attivasi, azione dell', 735
Attivatore del plasminogeno, 735f
- tipo urochinasi, 735
- del plasminogeno tissutale, 364, 365f
- – nell'embolia polmonare, 725, 1609
- – nell'ictus, 2433, 2433t
- – nell'infarto miocardico, 1494
- – nelle occlusioni arteriose acute, 1526
- – nella tromboflebite intracranica suppurativa, 2555
- – nella trombosi dell'arteria renale, 1759

Attivatore trascrizionale, 389
Attivazione piastrinica, 363, 709, 727f
Attività elettrica senza polso, **1657**
Attività fisica. *Vedi anche* Esercizio/i
- energia richiesta per la, 435, 461

Attività leucotattica, 1963t
Attività quotidiane, valutazione degli anziani, 55
Attività sessuali
- di pazienti immunocompromessi, 535
- pratiche sessuali più sicure, 819, 1174

Attrito, sindrome da, **2112-2113**
Audiogramma, 203
Audiometria, 203
- linguaggio, 203
- suoni puri, 203

Audioscopio, 56
AUDIT (*Alcol Use Disorders Identification Test*), 60
Auer, bastoncello di, 670, 670f, e84f
Aura visiva, 189
Auranofina, 380t
Aurora chinasi, inibitori di, 523
Auscultazione
- dell'addome, 266
- cardiaca, **1350**, 1475, e49-e50, e49t
- dei polmoni, 1540

Austin Flint, soffio di, 1352, 1428, 1437, e44t, e47-e48, e50
Autismo, 768
- terapia, 443
- vaccini antimorbillo e, 766

Autoanticorpi, 699
- da farmaci, 38

Autoantigeni, **2002**
- risposte immunitarie innocue agli, 2003

Autodeterminazione del paziente, e20
Autoesame della mammella, 486, 486t, 557
Autoinfiammatoria, malattia, 120, 382
Autolisine, 837
Automatismo, 1389, 2418
- indotto, 1376
- del sistema di conduzione cardiaca, 1353, 1376

Autonomia del paziente, 5, e19-e20
Auto-PEEP, 1627, 1627f
Autosoma, 385, 405
Autostima/autoimmagine
- nei disturbi alimentari, 470, 472
- del paziente con cancro, 475, 481

Avambraccio
- bendaggio dell', nell'epicondilite laterale, 2114
- test dell'esercizio dell', 2595

Avvelenamento, **e281**. *Vedi anche le sostanze specifiche*
- amnesico da crostacei. *Vedi* Acido domoico, intossicazione da
- analisi tossicologica di sangue e urine, e283-e284
- anamnesi, e281
- da animali marini. *Vedi* Animali marini, avvelenamento da
- – vertebrati, 2657
- definizione, e281

- diagnosi, 2584, e281-e284, e282t, e283f, e283t
- elettrocardiogramma in caso di, e283
- epidemiologia, e281
- esame obiettivo, e281
- fasi dell'
- - fase pretossica, e284
- - fase risolutiva, e284
- - fase tossica, e284
- marino, **2658**
- da morso di serpente. *Vedi* Serpente, morso di
- paralitico da crostacei, 2583, **2659**
- prevenzione di una riesposizione all', e284t, e292-e293
- pseudoallergico da pesce, **2659**
- risposta agli antidoti, e284
- da stagno, e279
- storia di viaggio, e281
- studi radiologici per l', e283
- da tallio, 188, 2572, 2573t, e279
- terapia, e284-e293
- - antidoti, e284t, e287
- - assistenza respiratoria, e285
- - assistenza di sostegno, e284-e285, e284t
- - cardiovascolare, e285
- - potenziamento dell'eliminazione del veleno, e284t, e286-e287
- - prevenzione dell'assorbimentio del veleno, e284t, e285-e286
- - per il sistema nervoso centrale, e285

5-Azacitidina
- nell'anemia falciforme, 632
- azione, 517t, 523, 523f
- effetti avversi, 517t, 662
- nella leucemia mieloide acuta, 673t
- nella mielodisplasia, 662

Azatioprina
- nell'aplasia eritrocitaria pura, 660
- nell'artrite reumatoide, 2022
- azione, 517t, 1726, 1726t
- nella dermatite attinica, 353
- effetti avversi, 483t, 517t, 659t, 1726-1729, 1726t, 1839, 1891t, 1924, 2012t, 2070t, 2590, e271t
- nell'epatite autoimmune, 1907, 1912
- nell'epidermolisi bollosa acquisita, 340
- nella fotoallergia, 353
- nella granulomatosi di Wegener, 2053
- interazioni farmacologiche, 36t, 37, 2012t
- nell'interstiziopatia polmonare, 1599
- nel lupus eritematoso sistemico, 2012t, 2013
- nella malattia da agglutinine fredde, 652
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1839
- metabolismo, 29t
- nella miastenia gravis, 2590, 2591t
- nella miopatia infiammatoria, 2615
- nel pemfigo volgare, 337
- nel pemfigoide bolloso, 338
- nel pemfigoide cicatriziale, 340
- nella policondrite ricorrrente, 2064
- nella sarcoidosi, 2070, 2070t
- nella sclerosi multipla, 2534
- nella sindrome di Behçet, 2061
- nel trapianto di organi solidi, 1417, 1621, 1726, 1726t
- nella vasculite cutanea idiopatica, 2058

Azelastina nella terapia della rinite allergica, 2001

Azitromicina
- aggiustamento della dose nell'insufficienza renale, 842t
- nella babesiosi, 752t, 1239-1243t, 1263, 1263t
- nel colera, 951
- nella congiuntivite da inclusioni, 1053
- nella diarrea del viaggiatore, 773
- nella donovanosi, 972, 972t
- effetti avversi, 1015, 1239-1243t
- nella faringite, 867
- nella febbre enterica, 940t
- nelle febbri maculose da rickettsie, 1040
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nell'infezione da *Burkholderia mallei*, 937
- nell'infezione da *Campylobacter*, 947
- nell'infezione da clamidia, 810t, 1052, 1055
- nell'infezione da *Haemofilus influenzae*, 907
- nell'infezione da micobatteri non tubercolari, 1007, 1008t, 1015, 1143t
- nell'infezione da *Moraxella catarrhalis*, 904t
- nell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, 1588
- nelle infezioni genitali da micoplasma, 1047
- nelle infezioni gonococciche, 902
- nelle infezioni da pneumococco, 854
- nelle infezioni delle vie urinarie, 1770
- interazioni farmacologiche, 1239-1243t
- nel kit medico del viaggiatore, 772
- nella legionellosi, 914, 914t
- nella malattia da graffio di gatto, 968, 968t
- nella pertosse, 918t
- nella polmonite, 855, 1046t, 1577t
- nella profilassi della bartonellosi, 1143t
- nella profilassi dell'endocardite infettiva, 784t
- nella profilassi delle infezioni meningococciche, 896t, 897
- nella profilassi della meningite, 2541
- nella psittacosi, 1055
- resistenza all', 841, 846t, 1015, 1021
- nella shigellosi, 945, 945t
- nella sifilide, 1021
- nel tifo delle boscaglie, 1042
- nella toxoplasmosi, 1156
- nella tubercolosi, 1010t
- nell'ulcera molle (cancroide), 819t, 908
- nell'uretrite, 810

Azoli nelle infezioni micotiche, 1213

Azoospermia, 2268
- contraccezione ormonale maschile, 2246

Azoto
- nelle feci, 1938t, 1940
- liquido, terapia con, nella verruche, 318
- sotto forma di urea nelle urine, nella valutazione nutrizionale, 451, 451t
- ureico nel sangue
- - nell'azotemia prerenale, 276
- - nella valutazione dello stato nutrizionale, 451t

Aztreonam
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nelle infezioni nei pazienti con cancro, 533
- nelle infezioni delle vie urinarie, 1771t
- proprietà farmacodinamiche dell', 843t
- resistenza all', 846t, 920
- nello shock, 1649t

B

B virus, e110

Babesiosi, **1262**
- ciclo vitale del patogeno, 1262
- diagnosi, 1035, 1263, e104, e115t, e117t
- epidemiologia, 1262
- eziologia, 751, 752t, 1262
- febbre nella, 131
- manifestazioni cliniche, 1262
- nei pazienti con cancro, 528, 528t
- post-splenectomia, 375
- prevenzione, 1263
- salute globale, 1262
- strisci ematici, 1263, e130f
- terapia, 752t, 1239-1243t, 1263, 1263t, e119, e125
- trasmessa mediante trasfusioni, 703

Babinski, segno di, 147, 147t, 2407

Bacillus spp.
- diagnosi, e98f
- nei pazienti con cancro, 530

Bacillus anthracis. *Vedi* Carbonchio

Bacillus cereus
- diarrea, 247, 248t, 800, 800t
- intossicazione alimentare, 802, 803t
- - forma diarroica, 802
- - forma emetica, 802

Bacitracina
- azione, 837, 838t
- nella malattia associata a *Clostridium difficile*, 806, 807t
- resistenza alla, 838t

Baclofen
- azione, 1793
- nella corea, 2478
- nella distonia, 2478
- nell'emiballismo, 2479
- nell'indigestione, 245
- nella nevralgia trigeminale, 2500
- nella sindrome dell'uomo rigido, 620
- nelle sindromi tardive, 2481
- nella spasticità, 2512
- nella terapia del dolore, 72
- nel tetano, 883

Bacteroides spp. *Vedi anche* Batteri anaerobi, infezioni miste da
- ascesso cerebrale, 2550
- cellulite, 788
- diagnosi, e98f
- osteomielite, 792
- in pazienti con cancro, 531

Bacteroides fragilis, **979**
- ascesso epatico, 798
- ascesso intraddominale da, 797
- complesso di polisaccaridi capsulari, 797
- meningite, 2541t
- peritonite, 795

Bagassosi, 1563t

Bagni di ghiaccio, 121

Baker, cisti di, 1606, 2018, 2083
- rottura della, 1604, 1605t

Balamuthia mandrillaris, **1248**, e117t

Balanite
- da *Candida*, 1223
- circinata, 2044

Balantidiosi, 1239-1243t, **1281**, e121

Bálint, sindrome di, 168, 194, 2443

Ballooning apicale, sindrome di. *Vedi* Tako-Tsubo, cardiomiopatia di

Balo, sclerosi concentrica di, e255-e256f

Balsalazide nella terapia delle malattie infiammatorie intestinali, 1838, 1839t

Bambini
- elettrocardiogramma nei, e146f
- immunizzazione dei, 758-759f, 762, 763f, 764, 768
- infezione da HIV nei, 1119, 1120f, 1175
- malaria nei, 1254
- trapianto di fegato nei, 1920, 1920t

Banca mondiale, 7-10

Banche dello sperma, 526

Banda larga β, malattia della. *Vedi* Disbetalipoproteinemia familiare

Bande cromosomiche, 406

Bande nello striscio ematico periferico, e77

Bannwarth, sindrome di, 1033, 2556t

Banti, malattia di, 374t

Barbiturici
- azione, 2422
- effetti avversi, 126t, 135, 135t, 327, 346, 349, 642t, 2299, 2422t, 2495t, e320
- interazioni farmacologiche, 36t, 1011t
- nell'ipertensione craniale, 1671
- sovradosaggio/intossicazione da, e289t

Bardet-Biedl, sindrome di, 462, 2125

Bario
- esami con
- - a doppio contrasto, 61
- - - nel cancro colorettale, 570f
- - - nello screening del cancro colorettale, 569
- - dell'intestino tenue, nella nausea e vomito, 242
- - nella malattia diverticolare, 1847
- - nello screening del cancro colorettale, 487
- - nella sindrome dell'intestino irritabile, 1844
- - nelle sindromi da malassorbimento, 1823, 1823f
- - a singolo contrasto, nelle malattie infiammatorie intestinali, 1832, 1833f
- - nella stipsi, 253
- - nell'ulcera peptica, 1806, 1806f
- ingestione di, 1780
- - nella disfagia, 238-240
- - nelle malattie esofagee, 1793, 1796
- tossicità del, 281t

Barlow, sindrome di. *Vedi* Valvola mitrale, prolasso della

Barmah Forest virus, 1198t, 1199t, 1206, 2102

Barorecettori, 140, 275, 1508, 1696

Baroriflessi, 1508

Barotrauma
- acidosi respiratoria nel, 294t
- sinusite e, 205
- nella ventilazione meccanica, 1637

Barrett, esofago di, 564, 564t, 1797
- cancro esofageo e, 1797
- diagnosi, 1797
- endoscopia nell', 1783f, 1798, e195f
- fisiopatologia dell', 1797
- manifestazioni cliniche, 1797
- nella sclerosi sistemica, 2033

Barrett, metaplasia di, 244, 1797

Barrett, ulcera di, 1793

Barriera, contraccezione di, 2255, 2255t

Barriera emato-encefalica, 30, 32f, 1669, 2414

Barriere del linguaggio, e13, e15-e16

Bartonella spp., 126t, 332, **967**. *Vedi anche* Angiomatosi bacillare; Graffio di gatto, malattia da
- endocardite, 777, 778, 968t, 970
- nell'infezione da HIV, 969
- peliosi epatica, 968t, **969**

Bartonella quintana. *Vedi* Angiomatosi bacillare; Febbre delle trincee

Bartonellosi, 968t, **970**
- diagnosi, 970
- epidemiologia, 970
- nell'infezione da HIV, 1143t, 1158
- manifestazioni cliniche, 970
- osteomielite, 790

- terapia, 968t, 970

Bartter, sindrome di, 282, 293t, 1639, **1749**
- diagnosi, 1750
- fattori genetici, 1748t, 1749
- ipermineralcorticoidismo nella, 2194
- iperuricemia nella, 2365t
- ipofosfatemia nella, 2292t
- ipokaliemia nella, 281t, 282
- ipomagnesiemia nella, 2294, 2295t
- ipoparatiroidismo nella, 2313
- manifestazioni cliniche, 1748t, 1749, 2188
- patogenesi, 1749, 1749f
- poliuria nella, 273
- con sordità neurosensoriale, 1692t
- sottotipi di, 1692t
- terapia, 1750

Basiliximab nel trapianto di organi, 1417, 1727

Basofili, 1957t, 1961, 1963f, 1963t, 1986
- differenziazione emopoietica, 430f
- morfologia, 377f
- nello striscio ematico periferico, e77, e82f

Bassa statura, **2135**
- nel deficit dell'ormone della crescita, 2135
- nei difetti del recettore dell'ormone della crescita, 2135
- nell'insensibilità all'ormone della crescita, 2135
- nutrizionale, 2135
- presentazione e diagnosi, 2136
- psicosociale, 2136
- terapia, 2136, 2265

Bassen-Kornzweig, sindrome di. *Vedi* Abetalipoproteinemia

Basso peso alla nascita, 1700, 1700t

Bastoncelli, 180

Batai virus, 1200

Batten, malattia di, 427

Batteri. *Vedi anche i microrganismi specifici*
- capsule dei, 747
- del colon, 246
- diagnosi di laboratorio di malattie infettive, **e97**
- intestinali, 800

Batteri acido-resistenti, e98, e115
- *Legionella*, 913
- micobatteri non tubercolari, 1005
- *Mycobacterium leprae*, 999
- *Mycobacterium tuberculosi*, 985, 986f, 993

Batteri anaerobi, 978
- antibiotici, test di suscettibilità agli, 984
- artrite, 2099
- ascesso cerebrale, 2550
- ascesso epatico, 798
- ascesso polmonare, 1584
- ascesso splenico, 798
- batteriemia, 983
- bronchiectasie, 1582
- cane, morso di, e109
- colecistite, 1932
- diagnosi, e100t
- empiema subdurale, 2553
- escara, e107
- fattori di virulenza, 980
- flora normale, 979, 979t
- infezioni miste da, **979**
  - antibiotico-resistenza, 984
  - approccio, 979
  - caratteristiche cliniche, 980-983
  - definizione, 979
  - diagnosi, 983
  - endocardite, 983
  - epidemiologia, 980
  - eziologia, 979
  - infezioni cutanee, 982
  - infezioni intraddominali, 982, 984
  - infezioni ossee ed articolari, 983
  - infezioni pelviche, 982
  - infezioni pleuropolmonari, 981
  - infezioni dei tessuti molli, 982
  - orali-cervicofacciali, 980, 984
  - patogenesi, 980
  - pericardite, 983
  - raccolta di campioni, 983
  - sistema nervo centrale, infezioni del, 981
  - terapia, 984-985, 985t
- malattia infiammatoria pelvica, 815
- morso umano, e110
- osteomielite, 791
- peritonite, 795
- polmonite, 1574, 1575t, 1582

Batteri facoltativi, 979

Batteri microaerofili, 979

Battericidi, 837

Batteriemia
- da *Achromobacter xylosoxidans*, 909
- da *Aeromonas*, 910
- da *Arcanobacterium haemolyticum*, 879
- da batteri anaerobi, 983
- da *Campylobacter*, 946-948, 947t
- da clostridi, 890
- definizione, 1645t
- enterococcica, 872
- da *Escherichia coli*, 921
- da Gram-negativi, 924
- da *Haemophilus influenzae*, 906
- da *Kingella kingae*, 909
- da *Listeria monocytogenes*, 880
- da *Moraxella catarrhalis*, 903
- pneumococcica, 850-852, 851t
- da *Pseudomonas aeruginosa*, 933, 933t, 935
- da *Salmonella*, 941
- da *Staphylococcus aureus*, 858, 860t, 861, 863, 865
- da *Stenotrophomonas maltophilia*, 936
- streptococcica, 569, 866t, 867, 870-873
- da *Vibrio*, 952

Batteriostatici, 837

Batteriuria
- asintomatica, 1766, 1770
  - da *Escherichia coli*, 921
  - in gravidanza, 47
- microscopica, 1769

Battiti
- post-extrasistolici, 236
- ventricolari prematuri
  - nella cardiopatia ischemica, 1474
  - nell'infarto miocardico, 1499

Bayes, teorema di, 3, 19-21
- nomogrammma del, 20f

Baylisascaris procyonis, 1284, 2536, 2557t

Bayou virus, 1208

BEACOPP (regime) nella terapia della malattia di Hodgkin, 690

Beano, 1845

Beau, linee di, 345

Bechterew, malattia di. *Vedi* Spondilite anchilosante

Beck Depression Inventory, 85

Beck, triade di, 1450

Becker, distrofia muscolare di, **2598**
- diagnosi, 2598
- fattori genetici, 397, 2596t
- manifestazioni cliniche, 2596t, 2598
- terapia, 417t
- test genetici, 417t

Becker, malattia di, 2607

Beckwith-Wiedemann, sindrome di, 400, 411t, 412

Beclometasone
- nell'asma, 1559
- nella rinite allergica, 2002

Beevor, segno di, 2505

Behçet, sindrome di, 2049t, **2061**
- aneurisma aortico nella, 1519t
- artrite nella, 2061
- associazioni HLA, 1984, 1984t
- diagnosi, 1836t, 2061, 2061t
- diagnostica neuroradiologica nella, e236f
- diarrea nella, 251
- malattie oculari nella, 185, 2061, 2061t
- manifestazioni cliniche, 2061
- manifestazioni cutanee, 324t, 335t
- manifestazioni orali, 215, 217t, 2061
- meningite nella, 2558t
- mielite nella, 2509
- patogenesi, 2061
- policondrite ricorrente e, 2062
- sintomi vaginali nella, 814
- sistema nervoso centrale e sindrome di Behçet, 2061
- terapia, 2061
- trombosi venosa profonda nella, 2061
- ulcere genitali nella, 818
- vasculite nella, 2059

Bejel. *Vedi* Sifilide, endemica

Bell, fenomeno di, 2501

Bell, paralisi di, 47, 1035, 1073, 1075, **2501**, 2571, e275
- diagnosi, 2501
- diagnostica neuroradiologica nella, 2502f, e252f
- dolore orale nella, 219
- fisiopatologia, 2501
- herpes simplex virus e, 2501
- manifestazioni cliniche, 2501
- terapia, 2502

Belladonna, alcaloidi della, sovradosaggio/avvelenamento con, e288t

Bellini, tumori del dotto di, 585, 585t

Benazepril, 2495t

Bence-Jones, proteine di, 272, 695, 1755

Bendaggio addominale, 2498

Bendaggio gastrico in laparoscopia, 469

Bendaggio linfo-occlusivo per i morsi di serpente, 2654

Bendaggio semitrasparente del sito di accesso, 825

Bende compressive
- nella dermatite/ulcera da stasi, 315, 322t
- nell'insufficienza venosa cronica, 1530
- nell'ipotensione ortostatica, 2498
- nel linfedema, 1530
- nella prevenzione della tromboembolia venosa, 52, 1609, 1609t
- nella trombosi venosa profonda, 725
- nelle vene varicose, 1530

Benedikt, sindrome di, 193

Beneficenza, e19-e20

Benzatin-penicillina
- nella faringite, 211, 211t, 867t
- nelle treponematosi endemiche, 1025

Benzbromarone
- effetti avversi, 2365t
- nella gotta, 2095

Benzene, esposizione al, 483t, 655, 656t, 668, 1572

Benzfetamina nel calo ponderale, 468

Benzilpenicilloil-polilisina, test cutaneo con, 1997

Benzina, inalazione di, 2482

Benznidazolo, e120
- azione, e120
- effetti avversi, 1239-1243t, 1270, e305
- nella malattia di Chagas, 1157, 1239-1243t, 1270, e120, e304-e305

Benzoato, nei difetti del ciclo dell'urea, 2393

Benzodiazepine
- astinenza da, 2625
- azione, 2422
- nel delirium, 162
- nella dispnea, 72
- nei disturbi da stress, 2627
- nel disturbo d'ansia generalizzato, 2625, 2626t
- nel disturbo di panico, 2624
- effetti avversi, 135, 160, 160t, 176, 2422t, 2625, e35
- nei fumatori, 2650t
- nell'insonnia, 75
- nella nausea e vomito, 242, 243t
- nella porfiria acuta intermittente, 2361
- nella sindrome da astinenza alcolica, 2641
- nella sindrome da astinenza da oppioidi, 2644
- nella sindrome delle gambe senza riposo, 176
- nella sindrome maligna da neurolettici, 2480
- sovradosaggio/intossicazione da, e289t

Benzoil perossido nella terapia dell'acne volgare, 320

Benztropina nella distonia, 2480

Berardinelli-Seip, lipodistrofia congenita di, 1469

Berchelio, esposizione al, 1328

Beri-beri, 235, 439-441, 440t, 2574. *Vedi anche* Tiamina, deficit di
- secco, 441
- umido, 440, 450t, 1448

Berillio, test di proliferazione linfocitaria con, 1570

Berilliosi, 333, 374t, 1572, 1599t, 1976, 2365t
- cronica, **1570**

Bernard-Soulier, sindrome di, 366t, 713

Bernstein, test di, 244, 1793

β-agonisti
- nell'asma, 1557
- azione, 1333, 1335, 1338f
- nella BPCO, 1594
- nell'edema polmonare, 1656
- effetti avversi, 1558, 1594, 1616t
- nella fibrosi cistica, 1588
- nella pertosse, 918
- tolleranza, 1558

β-bloccanti
- nell'alcalosi respiratoria, 295
- nell'aneurisma aortico, 1521
- nell'angina instabile, 1487t, 1488
- azione, 1412
- nella cardiopatia ischemica, 1481t, 1482
- per i complessi atriali prematuri, 1390
- per i complessi giunzionali prematuri, 1390
- nella disfunzione del nodo senoatriale, 1382
- nei disturbi fobici, 2626
- effetti avversi, 141, 220, 297, 298t, 316, 321, 322, 344, 1381t, 1383t, 1412, 1481, 1528t, 1529, 1556, 2002, 2014, 2343, 2495t
- nel feocromocitoma, 2197
- nella fibrillazione atriale, 1393
- nel flutter atriale, 1394
- nei fumatori, 2650t
- nel glaucoma, 186, 190
- nell'infarto miocardico, 1487t, 1488, 1493, 1497, 1500

- nell'insufficienza aortica, 1438
- nell'insufficienza cardiaca, 1411f, 1411t, 1412
- nell'insufficienza mitralica, 1431
- interazioni farmacologiche, 1011t, 2626t
- interazioni nella miastenia gravis, 2591t
- nell'ipertensione, 1516t, 1517, 2216
- nella malattia di Chagas, e305
- nelle malattie tiroidee, 242, 2163
- nella miocardiopatia, 1445
- nella miocardiopatia/displasia aritmogena VD, 1403
- nella nausea e vomito, 243
- nelle palpitazioni, 236
- nel paziente diabetico, 2216
- nel periodo perioperatorio, 50
- nel prolasso della valvola mitrale, 1432
- nel sanguinamento da varici, 257, 1914
- nella sincope, 143
- sovradosaggio/intossicazione da, 1652t, e288t
- nella stenosi aortica, 1435
- nella stenosi mitralica, 1428
- nella tachicardia mediata per via accessoria, 1397
- nella tachicardia da rientro del nodo AV, 1396
- nella tachicardia sinusale, 1390
- nella tachicardia ventricolare, 1400, 1402
- nella tachicardia ventricolare polimorfica catecolaminergica, 1405
- terapia multifarmaco, **e307**

β-carotene, 443-444
- eccesso di, 450t
- effetti avversi, 66
- integrazione con, 66
- nella porfiria cutanea tarda, 354
- nella porfiria eritropoietica, 2363
- nella prevenzione del cancro della testa e del collo, 484, 544, 555
- nella protoporfiria eritropoietica, 2364

β-enolasi, deficit di, 2603, 2378t
β-glucosidasi acida, deficit di, 2374
β-idrossibutirrato, 290
11β-idrossilasi, 293t, 394, 1513t, 1514, 1514f, 2192, 2268t, 2269
3β-idrossisteroido deidrogenasi, deficit di, 283t, 2192, 2265t, 2267, 2268t, 2269
11β-idrossisteroido deidrogenasi, 2174
- deficit di, 281, 1513t, 1514, 1514f

17β-idrossisteroido deidrogenasi, deficit di, 2265t, 2267
β-lattamasi, 840, 840t, 899, 935, 967
- AmpC, 920, 926
- ad ampio spettro, 920
- enterococciche, 872, 873t
- di patogeni enterici Gram-negativi, 920
- a spettro esteso, 840, 920, 924

β-lattamici
- azione, 837, 838t, 840t, 854
- classificazione, 840t
- effetti avversi, 847t
- nell'endocardite, 856
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 984
- resistenza ai, 838t, 840
- nella tularemia, 959
- via di somministrazione, 840t

β-lipotropina, 2176
β-mannosidosi, 2374t
β_2-microglobulina, 1978, 1982, 2077
- nel mieloma multiplo, 695
- urinaria, 272

Betametasone
- nella dermatite seborroica, 315
- glucocorticoidi, 2195t

Betaxololo, nella cardiopatia ischemica, 1481t
Bethesda, test di, 721
Bevacizumab
- azione, 498t, 506f, 507, 508t, 523f, 527
- nel cancro colorettale, 507, 507t, 571
- nel cancro mammario, 507, 507t, 561
- nel cancro ovarico, 599
- nel cancro del polmone, 507, 507t, 547, 554
- nel carcinoma epatocellulare, 578t
- nel carcinoma di origine primitiva ignota, 610
- effetti avversi, 507, 571
- resistenza al, 508
- sindrome di Zollinger-Ellison, 1814

Bexarotene, 518t, 523, 523f
Bezoar, e286
Bianco di calcofluor, 1213, e97
Bicalutamide nella terapia del cancro prostatico, 522, 592
Bicarbonato
- di potassio, nell'ipokaliemia, 283
- di sodio
  - nell'acidosi metabolica, 1708
  - nell'alcalinizzazione urinaria, e286
  - nella chetoacidosi diabetica, 2209
  - effetti avversi, 1708
  - nell'iperkaliemia, 285
  - nella nefrolitiasi, 2368t
  - nella nefropatia da acido urico, 1755, 2367
  - nella nefropatia cronica, 1712
  - pre-idratazione nel cateterismo cardiaco, 1370
  - nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto, 1707
  - nell'ulcera peptica, 1807, 1807t
- terapia con
  - nell'acidosi lattica, 290
  - nell'acidosi metabolica, 290
  - nell'acidosi tubulare renale, 1751
  - nell'acidosi uremica, 292
  - nella chetoacidosi diabetica, 2209
  - composizione di liquidi corporei, 275
  - nella contaminazione interna da radionuclidi, 1329t
  - nell'intossicazione da salicilati, 291
  - nell'ipocitraturia, 1765
  - plasmatico, **287**
  - secrezione pancreatica di, 1941
  - nello shock, 1650
  - trasporto tubulare renale di, 1691f, 1692-1694

Bicarbonaturia, 282
Bicipite
- riflesso del, 2407
- rottura del, 2113

Bidi, 2650
Bifenili policlorinati, 2573t
Bifidobacterium spp., e98f
Bigeminismo, 1398
Biguanidi
- per il diabete mellito, 2224t, 2225
- effetti avversi, 290
- nell'insulino-resistenza, 1472

Bilancio energetico, 255, 255f, 435
- regolazione fisiologica del, 460, 462f

Bilancio proteico, 451, 456
Bilberry, 367t
Bile, 1927
- "fangosa", 1933
- litogenica, 1928

Biliproteina, 261
Bilirubina
- captazione epatica di, 1869, 1869f
- coniugata, 261, 1866, 1869, 1927
  - difetto di coniugazione, 1870-1872
  - escrezione renale di, 1870
- escrezione biliare di, 1869
- frazione δ, 261
- nell'intestino, 1869
- non coniugata, 261, 1866, 1869, 1930
- produzione aumentata di, 1870
- produzione e metabolismo della, 261, 1869
- sierica, 261, 1863, 1866
  - aumento isolato della, 262, 263t
  - dosaggio della, 261
  - elevata con altre anomalie dei test di funzionalità epatica, 263-265
  - valori normali, 261
- trasferimento dal sangue alla bile, 1869, 1869f
- nelle urine, 1866
  - dosaggio della, 262

Bilirubina uridin-difosfato glucuronosiltrasferasi, 261
- deficit di, 263

Bilirubinuria, 261, 1705
Biliverdina, 261
Biliverdina riduttasi, 261
Bill and Melinda Gates Foundation, 7
Billroth, procedure, 1811, 1811f
Bilophila wadsworthia, **979**. *Vedi anche* Batteri anaerobi, infezioni miste da
Binet, sistema di stadiazione di, delle neoplasie maligne linfoidi, 681t
Binswanger, malattia di. *Vedi* Sostanza bianca, malattia diffusa della
Biodisponibilità, 28, 842
- alterazioni della, implicazioni cliniche della, 29
- effetto di primo passaggio, 28, 28f

Biofeedback, 63t, 66
- addestramento con
  - nell'emicrania, 98
  - della stipsi, 255

Biofilm, 746, 825, 926
- batteri enterici Gram-negativi, 925
- infezioni di escare, e107
- infezioni da *Legionella*, 911
- infezioni da stafilococchi, 859, 863

Bioincompatibilità, 1720
Bioinformatica, 386
Biomarker, e297
- cardiaci
  - nell'angina instabile, 1486
  - nell'embolia polmonare, 1605
  - nell'infarto miocardico, 1486, 1491, 1492f
  - nell'insufficienza cardiaca, 1409
- nell'osteoporosi, 2324, 2324t, 2329
- polmonari nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, **e297**

Biomassa, fumo di, 1572, 1573f
Biopsia. *Vedi anche le sedi e i tipi specifici*
- con ago, 510
- nella diagnosi del cancro, 476
- escissionale, 510
- nella febbre di origine ignota, 133
- incisionale, 510
- raccolta e trasporto di campioni, e100t

Biopsia/aspirazione con ago sottile, 510
- di linfonodi, 371
- nelle malattie tiroidee, 2156, 2173

Biopsia bronchiale
- nell'asma, e297t
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, e297-e298, e297t
- limitazioni della, e297-e298

Biopsia epatica, 1781, 1861, **1864**, 1896t, 1910, **e203**
- nell'ascite, 268
- nella brucellosi, 955f
- nella cirrosi biliare primitiva, e205f
- nella cirrosi, e205f
- nell'emocromatosi, 2353
- nell'epatite autoimmune, 1906, e204f, e205f
- nell'epatite cronica, 1895, e203f, e204f, e205f
- nell'epatite virale, 1885, e205f, e293f, e294f
- nella malattia di Wilson, 2370, 2370t
- percutanea, 1868
- nel trapianto di fegato, e205f

Biopsia dei linfonodi sentinella, 510
- nel melanoma, 539

Biopsia meningea nella meningite, 2559
Biopsia della mucosa dell'intestino tenue, 1823, 1824t, 1825f, 1825t
Biopsia muscolare
- nella dermatomiosite, 2614f
- nelle malattie associate al DNA mitocondriale, e316, e316-e317
- nelle malattie muscolari, 2596
- nella miosite da corpi inclusi, 2615f
- nella polimiosite, 2614f

Biopsia punch, 311
Biopsia renale, **e53**
- nell'amiloidosi, e56f
- nell'arterionefrosclerosi, e57f
- nell'embolia da colesterolo, e58f
- nella glomerulonefrite, 1734, e53f, e54f, e55f, e56f
- nella glomerulopatia, e53f, e54f
- nella granulomatosi di Wegener, e55f
- nella malattia del cambiamento minimo, e53f
- nella malattia da catene leggere, e56f
- nella malattia da depositi densi, e54f
- nella malattia di Fabry, e57f
- nella necrosi tubulare acuta, e58f
- nella nefrite interstiziale, e58f
- nella nefrite lupica, e55f
- nella nefropatia diabetica, e57f
- nella nefropatia IgA, e54f
- nelle nefropatie, 1706, 1717
- nell'ossalosi, e59f
- nella pielonefrite, e58f
- nel rene da mieloma, e56f
- nel rigetto del trapianto renale, 1727
- nella sarcoidosi, e59f
- nella sclerosi progressiva sistemica, e58f
- nella sindrome di Alport, e57f
- nella sindrome uremico-emolitica, e58f

Biopsia rettale, 1836
Biopsia testicolare, indicazioni all'impiego della, 2238
Biopsia transbronchiale, 1550
Biossidi d'azoto, 1571t, 1572
Biossido di carbonio
- alterazioni nello scambio dei gas polmonari, 1545
- gas arteriosi, **287**, 1546

Biossido di torio, 665t, 1891
Biossido di zolfo, esposizione ambientale al, 1571t
Bioterrorismo. *Vedi anche i tipi specifici*
- chimico. *Vedi* Bioterrorismo chimico
- microbico, **1309**. *Vedi anche gli agenti specifici*
  - agenti di categoria A, 1309, 1309t, **1310**
  - agenti di categoria B, 1309, 1309t, **1316**

- – agenti di categoria C, 1309, 1309t, **1316**
- – armamento di agenti, 1309
- – caratteristiche degli agenti, 1309, 1309t
- – prevenzione, 1317
- piani per fronteggiare il, 1317
- piano di controllo delle infezioni e, 827, 827t
- prevenzione, 827, 827t
- radiazioni. *Vedi* Bioterrorismo da radiazioni

Bioterrorismo chimico, **1317**
- agenti nervini, **1321**
- decontaminazione e terapia, 1319t
- vescicanti, 1318-1319t, **1319**

Bioterrorismo da radiazioni, **1324**
- armi nucleari, 1324
- caratteristiche e trattamento dei radionuclidi, 1325t
- contaminazione esterna, 1324
- contaminazione interna da radionuclidi, 1324, 1328, 1329t
- esposizione dell'intero corpo al, 1324
- esposizione localizzata, 1324
- esposizione silente al, 1325
- eventi che causano dispersioni radioattive, 1324
- follow-up dei pazienti esposti, 1330
- malattia acuta da radiazioni, **1325**
- terapia, 1330f
- – agenti bloccanti, 1328, 1329t
- – agenti chelanti, 1328, 1329t
- – agenti diluenti, 1328
- – agenti mobilizzanti, 1328
- – della contaminazione interna da radionuclidi, 1328, 1329t
- tipi di esposizione, 1324
- tipi di radioisotopi, 1324
- trattamento medico da, 1327, 1330f
- – decontaminazione delle vittime, 1327
- – priorità di intervento e trasporto delle vittime, 1327
- trattamento ospedaliero, 1327, 1328f
- valutazione medica del paziente colpito, 1328, 1330f

Biotina, **443**
- apporto raccomandato della, 436t
- deficit di, 322t, 443
- in formule di sostegno nutrizionale specializzato, 456t
- funzioni della, 443

Bipolaris spp., 207, 534, 1235
Birra, potomania da, 277, 277t
Bis(clorometil)etere, 1572
Bisacodyl
- effetti avversi, 248
- nella terapia della stipsi, 72, 255

Bisessuali, 809
2,3-Bisfosfato, 356
2,3-Bisfosfoglicerato, 628
Bisfosfonati, 2298
- azione, 2312, 2328
- nel cancro mammario metastatico, 562
- nel cancro della prostata, 593
- nella displasia diafisaria progressiva, 2333
- nel dolore osseo, 72
- effetti avversi, 220, 287t, 1805t, 2080t
- nell'ipercalcemia, 286, 612, 2311, 2311t
- nella malattia ossea di Paget, 2332, 2332t
- nelle metastasi ossee, 606
- nel mieloma multiplo, 696
- nell'osteogenesi imperfetta, 2385
- nell'osteoporosi, 2327, 2327f, 2329

Bismuto
- avvelenamento da, 656t, 2481
- composti di, nella terapia dell'ulcera peptica, 1807t, 1808
- subsalicilato
- – nella diarrea, 249, 804
- – nella diarrea del viaggiatore, 772, 804, 804t
- – effetti avversi, 249
- – nell'infezione da *Helicobacter pylori*, 245, 930t
- – nelle malattie gastrointestinali, 1781

Bisogni esistenziali dei malati terminali, 76
Bisolfuro di carbonio, 1572, 2572, 2573t
Bisoprololo nell'insufficienza cardiaca, 1411f, 1411t, 1481t
Bissinosi, 1566, 1567t, **1570**
Bitionolo, e120
- azione, e120
- effetti avversi, 353t, 1239-1243t
- nella fascioliasi, 1239-1243t
- nella paragonimiasi, 1239-1243t
- nei trematodi, e120

Bitot, macchie di, 444
Bivalirudina, 733t
- nell'angina instabile, 1488, 1488t
- nell'infarto miocardico, 1488, 1488t
- nella trombocitopenia indotta dall'eparina, 712

Blackout, 2638
Blastocystis hominis, 247, **1281**
Blastomicosi, 744t, **1219**
- approccio, 1220
- artrite, 2101
- diagnosi, 959t, 1220
- disseminata, 1220, 1220t
- epidemiologia, 1220
- eziologia, 1219
- manifestazioni cutanee, 786t, 787, 1220
- meningite, 2556t, 2558
- osteomielite, 790, 1220
- patogenesi, 1220
- nel paziente immunocompromesso, 832t, 1220, 1220t
- pericardite, 1449t, 1453
- polmonare, 1220, 1220t
- prognosi, 1221
- sudamericana. *Vedi* Paracoccidioidomicosi
- terapia, 1214, 1220, 1220t

Blastomyces spp., 212
Blau, sindrome di, 120
Blefarite, 184
Blefaroptosi, 192
Blefarospasmo, 2477, 2480, 2502
Bleomicina
- azione, 516t, 520
- nel cancro testicolare, 596
- effetti avversi, 345, 516t, 520, 526, 532, 596, 1528t, 1529, 1686, 2028, 2031, 2080t, e91t, e92
- nella neoplasia trofoblastica gestazionale, 603
- pigmentazione da, 327, 345
- nel versamento pericardico, 481
- nel versamento pleurico, 481, 554

Blessed, scala per la valutazione della demenza di, 159
Blocco androgenico
- combinato, 592
- totale, 522, 592

Blocco ano-rettale, 253
Blocco atrioventricolare, 1380, **1383**
- nella borreliosi di Lyme, 1032-1035
- completo, 1384
- congenito, 1383
- elettrocardiografia, 1384, 1384f, 1385f, 1386f, e147f, e160f, e161f, e162f, e163f, e164f
- elettrofisiologia, 1384
- eziologia, 1383, 1383t
- di grado elevato, 1384, 1385f, 1386f
- iatrogeno, 1383
- nell'infarto miocardico, 1500
- meccanismo, 1376t
- parossistico, 1385f
- di primo grado, 1384, 1384f
- di secondo grado, 1384
- – Mobitz tipo 2, 1384
- – Mobitz tipo 1, 1384, 1384f
- sincope nel, 139t
- terapia, 1385
- – pacemaker, 1387, 1387t

Blocco bifascicolare, elettrocardiogramma nel, 1357
Blocco di branca fascicolare
- destra, 1383
- – elettrocardiografia, 1357, 1357f, e134f, e135f, e137f, e160f
- – rumori cardiaci nel, 1350
- sinistra, 1383
- – elettrocardiografia, 1357, e147f, e167f
- – murmure nel, e49

Blocco di branca, rientro e, 1377
Blocco cardiaco
- completo, 1349, 1384, e167f
- elettrocardiogramma nel, 1354
- perioperatorio, 50
- progressivo familiare, 1383, 1383t
- soffio nel, e44t, e48

Blocco in entrata, 1376
Blocco neuromuscolare
- per pazienti sottoposti a ventilazione meccanica, 1626
- prolungato, 1675

Blocco trifascicolare, 1357
Blocco di uscita del seno, 1381, 1382f
Bloom, sindrome di, 54, 352t, 386, 490t, 668
Blu di metilene, 649t, 651
Blu di Prussia, e84f
- nella contaminazione interna da radionuclidi, 1328, 1329t

Blue bloater, 1592
Blue rubber bleb, sindrome del, 331t, 333, 2335
Blue toe, sindrome del, 1527, 1527f
Bobbing oculare, 1666
Bocavirus, **1093**
Bocca. *Vedi anche* Cavità orale
- funzioni, 1777
- salute, e39f
- secca, **2038**
- da trincea. *Vedi* Vincent, angina di
- umida, e97, e114-e116

Body packing, e281, e286
Bodywork secondo Trager, 63t
Boerhaave, sindrome di, 1800
Bolle, 121, 308t, 309f, 785f, 786, 786t. *Vedi anche* Vescicole/bolle
Bongo, percussioni con i, 651
BOR, sindrome di, 201t
Bordetella spp., **915**
- diagnosi, e98f

Bordetella pertussis. *Vedi anche* Pertosse
- recettori dell'ospite per, 744t
- resistente ai macrolidi, 918

Bornholm, malattia di. *Vedi* Pleurodinia
Boro, 440t
Borrelia spp., diagnosi, e97, e104
Borrelia burgdorferi, 123t, **1032**. *Vedi anche* Lyme, borreliosi di
- recettori dell'ospite per, 745

Borrelia duttoni, **1029**. *Vedi anche* Febbre ricorrente trasmessa da zecche
Borrelia hermsii, **1029**. *Vedi anche* Febbre ricorrente trasmessa da zecche
Borrelia recurrentis, **1029**. *Vedi anche* Febbre ricorrente trasmessa da pidocchi
Borrelia turicatae, **1029**. *Vedi anche* Febbre ricorrente trasmessa da zecche
Borsite, 1839, 2091, **2112**. *Vedi anche le sedi specifiche*
- achillea, 2112
- anserina, 2083, 2112
- ischiatica, 2112
- ischioglutea, 2112
- ischiogluteale, 2083f
- malattia da depositi di apatite nella, 2096t
- prepatellare, 2112
- retrocalcaneale, 2112
- subacromiale, 2082, 2112
- trocanterica, 2083, 2083f, 2112

Bortezomib
- nell'amiloidosi, 2076
- azione, 498t, 501, 523, 523f
- effetti avversi, 523, 2573
- linfoma della zona marginale, 686
- nella macroglobulinemia di Waldenström, 697
- nel mieloma multiplo, 498t, 501, 696

Bosentan
- nel fenomeno di Raynaud, 2035
- nell'ipertensione polmonare, 1534, 2036

Boston, esantema di, 1183
Botriomicosi, 978
Bottoni gustativi, 198, 198f
Botulismo, **884**
- come agente del bioterrorismo, 885, 885t, **1316**
- agente eziologico del, 884, 885f, 1316
- alimentare, 885
- diagnosi, 885, 886t, 1312t, 2584, 2588, e266
- diplopia nel, 193
- disfagia nel, 238t
- disfunzione autonomica nel, 2494t, 2497
- epidemiologia, 884
- da ferita, 885, 886, 1316
- iatrogeno, 886
- intestinale, 885, 1316
- nel lattante, 884-886
- manifestazioni cliniche, 885, 1312t, 1316, 2589
- patogenesi, 2399t
- prevenzione, 886, 1312t, 1316
- prognosi, 886
- ptosi/oftalmoplegia nel, 2593t
- terapia, 886, 1312t, 1316, 2589

Bouba. *Vedi* Framboesia
Bouchard, noduli di, 2082, 2087f, 2094
Bowen, malattia di, 319, 321t, 541
Bowman, capsula di, 1689, 1729, 1730f
Braccio cadente, test del, 2082
Brachiola spp., **1281**
Brachiterapia, 512
- nell'astrocitoma, 2520
- nel cancro del polmone, 553
- nel cancro della prostata, 591
- nel colangiocarcinoma, 579

Bradiaritmie, **1380**, **e159**. *Vedi anche le aritmie specifiche*
- alterazioni della conduzione atrioventricolare, **1382**

- bradicardia relativa, 120
- disfunzione del nodo senoatriale, **1380**
- meccanismo, 1380
- sincope nella, 139t, 140

Bradicardia sinusale, 1381-1383
- nell'infarto miocardico, 1500
- meccanismo della, 1376t

Bradicardia-tachicardia, sindrome della, 141
Bradichinina, 81, 82f
- recettori della, 1335t

Bradicinesia, 147
- nella malattia di Parkinson, 2467

Bradizoiti, *Toxoplasma*, 1273-1275, 1273f
BRAF, oncogeno, 495f, 499
Branhamella spp., diagnosi, e98f
Breakpoint, 843, 843f
- metodo di, e104

Brenner, tumore di, 598
Brescia-Cimino, fistola di, 1721
Bretilio tosilato nell'aritmia ventricolare, 137
Brief Hospice Inventory, 80
Brief Pain Inventory, 70
Brill-Zinsser, malattia di, 1037, 1041
Briostatina, 497f, 499
Brividi, 1350, e43, e45, e47
Broadbent, segno di, 1453
Broca, area di, 162, 164, 167f
Brodie, ascesso di, 790
Bromfeniramina, 2495t
Bromocriptina
- nell'acromegalia, 2139
- nell'edema, 234
- effetti avversi, 1529, 1612t, 2134
- interazioni farmacologiche, 1923
- nella malattia di Parkinson, 2470, 2473t
- nella sindrome maligna da neurolettici, 121
- nei tumori secernenti prolattina, 522, 2134

Bromperidolo, 118t
Bromuri, 333
Bronchiectasie, **1582**
- anatomia patologica, 1582
- nell'asma, 1557
- broncoscopia a fibre ottiche nelle, 1583
- cilindriche, 1582
- cuore polmonare nelle, 1415t
- diagnosi, 1544t, 1583, 1584f
- discinesia ciliare nelle, 1583
- dispnea nelle, 222
- emottisi nelle, 227, 228
- espettorato nelle, 1583
- eziologia, 1582
- nella fibrosi cistica, 1583
- nell'infezione da HIV, 1582
- ippocratismo digitale/osteoartropatia ipertrofica, 231, 2110, 2110t
- manifestazioni cliniche, 1583
- radiografia del torace, 1583
- sacculari (cistiche), 1582
- terapia, 1584
- - trapianto polmonare, 1620, 1620t
- test di funzionalità polmonare nelle, 1583
- tomografia computerizzata nelle, 1583, 1583f, e180f, e188f
- tosse nelle, 225
- varicose, 1582
- versamento pleurico nelle, 1610

Bronchiolite
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1591
- diagnosi, 1544t
- metapneumovirus, 1099
- obliterante, 834
- - con polmonite organizzante, 1564, 1596, 1600
- parainfluenza virus, 1100
- nella polmonite da ipersensibilità, 1564
- respiratoria, 1596, 1600
- tomografia computerizzata nella, e188f
- virale, **1095**, 1096t
- da virus respiratorio sinciziale, 1098

Bronchite
- acidosi respiratoria nella, 294t
- da clamidia, 1055
- cronica, **1588**. *Vedi anche* Broncopneumopatia cronica ostruttiva
- - cuore polmonare nella, 1415t
- - diagnosi, 1575
- - dispnea nella, 222
- - emottisi nella, 227t, 228
- - malattia ambientale, 1567t
- diagnosi, 1575
- eosinofila, 227
- nell'infezione da HIV, 1142
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 1622
- tosse nella, 225
- virale, **1095**, 1096t

Broncodilatatori
- nell'asma, 1557
- nella bronchiettasia, 1584
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1594
- nella dispnea, 73
- effetti avversi, 248
- nella tosse, 227

Broncofonia, 1540, 1540t
Broncolitiasi, 1215
Broncopneumopatia cronica ostruttiva, **1588**
- analisi dell'espettorato nella, e298-e299
- anamnesi, 1592, 1594
- - familiare, 1590, 1590f
- anatomia patologica, 1591
- - parenchima polmonare, 1591
- - vie aeree di grosso calibro, 1591
- - vie aeree di piccolo calibro, 1591
- aritmia nella, e162f
- biomarker nella, **e297**
- biopsia bronchiale nella, e297-e298, e297t
- *blue bloater*, 1592
- bronchiolite nella, 1591
- calo ponderale nel, 255, 256t
- condensato dell'aria espirata nella, e299
- criteri GOLD per la, 1593, 1593t
- cuore polmonare nella, 1415, 1415t, 1593
- nel deficit di α_2-antitripsina, 1589, 1591, 1593
- diagnosi, 1544t, 1557, 1560, 1593, 1593t, 1605t
- dispnea nella, 222, 222f, 222t, 223
- disturbi del sonno nella, 176
- elettrocardiogramma, e143f
- esacerbazioni da *Haemophilus influenzae*, 906
- esposizioni lavorative, 1566, 1567t, 1589
- fattori genetici, 1589
- fattori di rischio, 1588
- fisiopatologia, 1590, e297
- - iperinsufflazione, 1590
- - ostruzione delle vie aeree, 1590
- - scambio dei gas, 1591
- fumo e, 1588, 1589f, 1591, 1593, e298
- gas arteriosi nella, 1593
- gas espirati nella, e299
- - biossido d'azoto, e299
- - idrocarburi volatili, e299
- - monossido di carbonio, e299
- infezioni respiratorie e, 1589
- infiammazione, 1592, **e297**
- inquinamento dell'aria e, 1589
- insufficienza cardiaca nella, 1595
- ipersensibilità delle vie aeree nella, 1589
- ipertensione polmonare nella, 1533t, 1536
- ipossiemia nella, 1591, 1593, 1595
- ipoventilazione nella, 1614t
- ippocratismo digitale/osteoartropatia ipertrofica nella, 2110, 2110t
- lavaggio broncoalveolare nella, e298
- manifestazioni cliniche, 1540t, 1592
- osteoporosi nella, 2322t
- patogenesi, 1591, 1592f
- - apoptosi, 1591
- - infiammazione e proteolisi della matrice extracellulare, 1592
- - ipotesi elastasi-antielastasi, 1592
- - riparazione inefficace, 1592
- *pink puffer*, 1592
- polmonite nella, 1595
- radiografia del torace, 1595, e181f
- sindrome di cachessia nella, 1593
- stress ossidativo e, e299
- terapia, 1593
- - antibiotici, 1595
- - anticolinergici, 1594
- - β-agonisti, 1594
- - broncodilatatori, 1594
- - cessazione del fumo, 1594
- - chirurgia di riduzione del volume polmonare, 1593
- - esacerbazioni, 1594
- - fase stabile della BPCO, 1593
- - glucocorticoidi, 1594
- - monitoraggio della risposta alla terapia, e300
- - *N*-acetilcisteina, 1594
- - riabilitazione polmonare, 1594
- - sostegno ventilatorio, 1595
- - teofillina, 1594
- - terapia con ossigeno, 1594, 1595
- - trapianto polmonare, 1620, 1620t
- tomografia computerizzata, e181f, e182f
- tosse nella, 226
- variazione ventilazione-perfusione nella, 1591
- nei viaggiatori, 774

Broncoprovocazione, test di, 226
Broncoscopia
- a fibre ottiche, 1550. *Vedi* Broncoscopia, a fibre ottiche
- - nell'ascesso polmonare, 1585
- - nelle bronchiectasie, 1583
- - nel cancro polmonare, 549
- - nell'emottisi, 228
- - nell'interstiziopatia polmonare, 1599
- - nella tosse, 226
- nelle malattie respiratorie, 1541, 1550

Broncotomia nell'adenoma bronchiale, 556
Brown-Séquard, sindrome di, 149, 157, 2505
Brucella spp.
- come agente di bioterrorismo, 953, 956, 1309t
- diagnosi, e98f

Brucella melitensis, **953**
Brucellosi, **953**
- biopsia epatica nella, 955f
- coinvolgimento oculare nella, 185
- cronica, 956
- diagnosi, 955, 955f, 959t
- endocardite, 777, 779, 783
- epidemiologia, 953
- follow-up nella, 956
- linfoadenopatia nella, 370t
- manifestazioni cliniche, 954
- manifestazioni cutanee, 333
- meningite, 2556t
- monocitosi nella, 382
- neutropenia nella, 379t
- osteomielite, 790
- pancitopenia nella, 655t
- patogenesi, 954
- prevenzione, 956
- prognosi, 956
- terapia, 956
- tubercolosi e, 954, 955t

Bruchi di mare, 2657
Brudzinski, segno di, 2536
Brugada, sindrome di, **1404**
- arresto cardiaco/morte cardiaca improvvisa nella, **1657**
- elettrocardiografia nella, 1378, 1388, 1402f, 1404
- terapia, 1404

Brugia spp., zoonotica, 1295
Brugia malayi, **1290**
Brunner, adenoma a ghiandole di, 572
Bruton, agammaglobulinemia X-linked di, 741t
Bruton, deficit di tirosinchinasi di, 1991
"Brutte notizie", comunicazione delle, 68, 68t, e19
Bruxismo, 178, 219
Bubbone, 787, 962-964, 962f, 1313
Bucindololo
- azione, 35
- nell'insufficienza cardiaca, 1411f

Budd-Chiari, sindrome di, 94t, 362, 652, 723, 1886, 1891
- ascite nella, 267
- nel carcinoma epatocellulare, 575
- splenomegalia nella, 373
- trapianto di fegato nella, 1920t, 1921, 1925

Budesonide
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1839
- nella rinite allergica, 2002

Buerger, malattia di. *Vedi* Tromboangioite obliterante
Bulbospinale, via, 148f
Bulimia nervosa, 469, **473**
- diagnosi, 471t, 473, 473t
- epidemiologia, 473
- manifestazioni cliniche, 471t, 473
- manifestazioni orali, 220
- nausea e vomito nella, 241, 241t
- prognosi, 473
- sottotipo senza vomito autoindotto o abuso di lassativi, 473
- sottotipo con vomito autoindotto o abuso di lassativi, 473
- terapia, 473

Bumetanide
- nell'edema polmonare, 1656
- effetti avversi, 293
- nell'insufficienza cardiaca, 1410, 1411t
- nell'insufficienza renale cronica, 1711

Bunyamwera virus, 1198t, 1199t, **1200**
Bunyavirus, 1057t, 1058, 1058f
- trasmessi da artropodi e roditori, 1198, 1198t, 1199t

Bupivacaina negli avvelenamenti da animali marini, 2657

Buprenorfina
- come antagonista degli oppioidi, 2643
- farmacologia, 2642
- programma di mantenimento nel trattamento della dipendenza da oppioidi, 2645
Bupropione, 2625t
- per la cessazione del fumo, 1593, 2650, 2651t
- nella depressione, 74, 2631
- nel disturbo bipolare, 2633t
- effetti avversi, 74
- nella sincope, 143
Burkholderia spp.
- nella fibrosi cistica, 1587
- polmonite, 1575t, 1579t, 1580
Burkholderia cepacia, 930, **936**
- come agente di bioterrorismo, 936
- nei pazienti con cancro, 530
- terapia, 933t, 936
Burkholderia mallei, 931, 933t, **937**
Burkholderia pseudomallei, 930, **936**
Burkitt, linfoma di, 679t, **687**, 1084, 1084t
- anomalie cromosomiche nel, 412, 492, 492t, 681
- associato a immunodeficienza, 687
- cellule neoplastiche nel, 687f
- endemico, 687
- esame dei linfonodi nel, e86f
- immunologia, 680, 680f
- nell'infezione da HIV, 1161
- malaria e, 1254
- manifestazioni orali, 215
- oncogeni nel, 681t
- sindrome da lisi tumorale nel, 1685
- sporadico, 687
- striscio ematico periferico nel, e85f
- terapia, 688
- virus di Epstein-Barr e, 493, 678, 679, 680t, 1254
Burnett, sindrome di, 2310
Burnout, sindrome da, medici che curano i pazienti con cancro, 481
Burow, soluzione di, nell'otite esterna, 208
Buruli, ulcera di, 786t, **1009**
Buschke-Ollendorf, sindrome di, 2334
Buspirone
- nel disturbo d'ansia generalizzato, 2625, 2626t
- effetti avversi, 2481
Busulfano
- effetti avversi, 327, 345, 379t, 669, 677, 1686, 1890, 1891t, 2422t
- nella leucemia mieloide cronica, 677
- nella preparazione al trapianto, 705
Butirrato, stimolazione dell'emoglobina fetale, 635
Butoconazolo, nelle infezioni micotiche, 1214
Butorfanol
- come antagonista degli oppioidi, 2643
- nell'emicrania, 99, 100t
- nella terapia del dolore, 84t, 85
Byler, malattia di, 1920t, 1927
Bypass aorto-bifemorale, 1525
Bypass atrioventricolare, 1734
Bypass axillofemorale, 1525
Bypass cardiopolmonare
- difetti piastrinici e, 714
- nell'ipertermia, 121
- neutropenia nella, 379t
- riscaldamento, 137t
Bypass coronarico, **1483**, 1502
- angiografia-TC nel, e156f
- nella cardiopatia ischemica, **1483**
- nella coronaropatia, 2215
- disparità razziali/etniche di assistenza, e11f
- indicazioni all'impiego di, 1484
- nell'infarto miocardico, 1488
- interventi coronarici percutanei e, 1484, 1484f, 1504f
- lesione cerebrale post-bypass cardiaco, e271-e272
- minimamente invasivo, 1484
- off-pump, e272
- perioperatorio, 50
- nello shock cardiogeno, 1654
- versamento pleurico dopo, 1611, 1612t
Bypass extracranico/intracranico, intervento di, nella stenosi carotidea, 2437
Bypass femoro-femorale, 1525
Bypass gastrico, 469
- ipoglicemia dopo, 2233
- malassorbimento di vitamina B_{12} nel, 640t
- Roux-en-Y, 469
Bypass intestinale, intervento di, nel cancro pancreatico, 582
Bypass post-cardiopolmonare, e271-e272, e272f
- sindrome da distress respiratorio acuto nel, 1630t
Bypass ventricoloperitoneale, 1683, 1734
- nella neurocisticercosi, 1304

C

C1, deficit di, immunopatogenesi del, 1972t
C1 inibitore, deficit di, 92t, 93, 1998
CA 19.9, 479t
- nel cancro pancreatico, 581
CA-125, 479t
- nel cancro ovarico, 487, 598
Cabergolina
- nell'acromegalia, 2139
- azione, 2133
- effetti avversi, 2134
- nella malattia di Parkinson, 2470, 2473t
- nel prolattinoma, 2133
Cache Valley virus, 1200
Cachessia, 255, 448t
- cardiaca, 1409, 1410
- cronica, 2561
- neuropatica diabetica, 2572
- sistemica, sindrome di, 1973t
CADASIL, sindrome, 2439, 2461, 2465, e245f
Caderine, 429, 503f
Cadmio, esposizione al, 1571t, 1572, 1589, 2292t, e277, e277t
Cadute, 151, **153**
- negli anziani, 57, 57t, 59, **153**, 2318
- attacchi con, 153
- attacchi, 153
- blocco della marcia, 154
- da cedimento, 153
- correlate a deficit sensoriali, 154
- debolezza e fragilità e, 153
- fattori di rischio, 153t
- meccaniche, 153
- prevenzione delle, 57, 57t, 59
- ricorrenti, 153
- riduzione del rischio di, 154
- ruzzolamenti, 154
- scivolate e sgambetti, 153
- valutazione del rischio di, 57, 57t
Caffeina
- nei disturbi del sonno nei turnisti, 179
- effetti avversi, 176, 236, 1754
- nell'emicrania, 104
- nei fumatori, 2650t
Calabar, rigonfiamenti di, 1295
Calazio, 184
Calcagno, segno di percussione del, 109t
Calcificazione
- delle arterie coronarie, 1468, 1478, 1713
- - tomografia computerizzata nella, 1367, e156f, e157f
- distrofica, 330, 2337
- extrascheletrica (ectopica), **2336**, 2336t
- gangrenosa, 2608
- del nodulo polmonare solitario, 551
- pancreatica, 1950f
- nella sclerosi sistemica, 2032
- sottocutanea, nella dermatomiosite, 2611
Calcifilassi, 330, 335t
- nella nefropatia cronica, 1713, 1713f
Calcineurina, inibitori della, 1701t, e271, e271t
Calcinosi,
- circoscritta, 2337
- cutanea, 330, 331t, 342, 2027, 2028t, 2032, 2032f
- nella dermatomiosite, 2616
- tumorale, 2096t, 2294, 2294t, **2336**
- universale, 2337
Calcio, **285**
- apporto giornaliero raccomandato, 437t, 2320, 2325t
- assorbimento di, 2291, 2297, 2310
- calcoli di, 1762, 1762t, **1764**
- nella contrazione cardiaca, 1335, 1336f
- coronarico, punteggio del, 1367
- deficit di, 440t, 450t
- - osteoporosi e, 2320
- dialisato, 1721
- nella dieta, 2291, 2320, 2325
- extracellulare, 285, 285f, 2299
- integrazione di, 2291
- - contenuto di calcio di preparati orali, 2325t
- - nel deficit di vitamina D, 2299
- - interazioni farmacologiche, 2159
- - nell'ipocalcemia, 287, 2317
- - nella malattia da reflusso gastroesofageo, 1797
- - nell'osteoporosi, 2325, 2325t
- - nella prevenzione del cancro colorettale, 484, 569
- intracellulare, 2290, 2290f
- metabolismo del, 2290, 2290f, **2299**
- nei muscoli lisci vascolari, 1333, 1334f
- nella nefropatia cronica, 1699, 1699f, 1710, 1712, 1712f
- omeostasi del, 2119
- ossa, 2299
- restrizione di, nell'ipercalciuria, 1764
- sangue, 2290, 2290f, 2299
- scheletrico, 2290, 2290f
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t
- tossicità del, 440t
- trasporto tubulare renale di, 1691f, 1692-1694, 2291
Calcio acetato, nella nefropatia cronica, 1713
Calcio apatite, malattia da deposito di, **2096**
- condizioni associate a, 2096t
- cristalli nel liquido sinoviale, 2098f
- diagnosi, 2097, 2098f
- manifestazioni cliniche, 2096
- patogenesi, 2096
- terapia, 2097
Calcio docusato, nella stipsi, 72
Calcio fosfato, prodotto di, 330
Calcio gluconato
- contenuto di calcio di preparati orali, 2325t
- nell'iperkaliemia, 285
- nell'ipocalcemia, 287
Calcio lattato, contenuto di calcio di preparati orali, 2325t
Calcio pirofosfato diidrato, malattia da deposito di, **2095**, 2106
- condizioni associate a, 2095, 2095t
- cristalli nel liquido sinoviale, 2096f
- diagnosi, 2096, 2109
- ereditaria, 2095, 2095t
- manifestazioni cliniche, 2095
- patogenesi, 2095
- terapia, 2096
Calcio policarbofilo nella sindrome dell'intestino irritabile, 1846t
Calcio resonium nella nefropatia cronica, 1712
Calcio-antagonisti
- nell'acalasia, 1795
- nell'angina instabile, 1486, 1487t
- nell'angina variante di Prinzmetal, 1489
- nella cardiopatia ischemica, 1481, 1481t
- nella disfunzione del nodo senoatriale, 1382
- effetti avversi, 141, 215, 220, 234t, 243, 297, 298t, 299t, 465, 1381t, 1383t, 1529, 1796, e37f
- nella fibrillazione atriale, 1393
- nell'infarto miocardico, 1486, 1487t
- nell'insufficienza renale acuta, 1708
- interazioni farmacologiche, 36t, 1011t, 2626t
- nell'ipertensione, 1516, 1516t, 1729, 2216
- nell'ipertensione polmonare, 1533
- metabolismo del, 29t
- nella nefropatia cronica, 1718
- nella preeclampsia, 44
- profilassi perioperatoria, 51
- sovradosaggio/intossicazione da, 1652t, e288t
- nella tachicardia da rientro del nodo AV, 1396
- terapia multifarmaco, **e308**
Calcipotriolo nella terapia della psoriasi, 316
Calcitonina, 2151, **2301**
- azione, 2301, 2328
- effetti avversi, 2292t, 2312, 2365t
- nell'ipercalcemia, 612, 2311t, 2312
- nella malattia ossea di Paget, 2332t, 2333
- come marker tumorale, 479t
- nel mieloma multiplo, 696
- nell'osteoporosi, 2328, 2329
- peptide correlato al gene della, 82
- produzione ectopica di, 612t
- recettori della, 2301
- nella terapia del dolore osseo, 72
Calcitriolo
- nel deficit di vitamina D, 2299
- nell'iperparatiroidismo, 2310
- nell'ipocalcemia, 287, 2314, 2317
- nell'ipoparatiroidismo, 2313
- nella nefropatia cronica, 1713
Calcoli, 214, e40f, e41f
- biliari, **1928**
- - anamnesi familiare e, 1930
- - nell'anemia emolitica, 645
- - colangiopancreatografia retrograda endoscopica, 1931f
- - di colesterolo, 1928, 1928f
- - diagnosi, 1930, 1930t, 1931f, 1944
- - dieta a contenuto calorico molto basso e, 1929
- - dolore toracico nei, 87t, 88t, 89
- - ecografia, 1930, 1930t, 1931f
- - fattori genetici, 1928

- – in gravidanza, 1929
- – ittero nei, 262
- – nelle malattie infiammatorie intestinali, 1837
- – manifestazioni cliniche, 1779t, 1930
- – obesità e, 464
- – e pancreatite, 1788
- – pancreatite e, 1942, 1942t, 1944
- – patogenesi, 1928, 1928f
- – pigmentati, 1928, 1929t
- – prevenzione con acido ursodesossicolico, 468
- – radiografia dell'addome, 1930, 1930t, 1931f
- – ricorrenti, 1931
- – scansioni con radioisotopi, 1930, 1930t
- – terapia, 1931
- renali. *Vedi* Nefrolitiasi

Calicheamicina, 674
Calici gustativi, 198, 198f
Calicivirus, 1057t, 1058, 1058f, **1177**
- diagnosi, 1178
- epidemiologia, 1177
- gastroenterite da, 1177, 1177t
- manifestazioni cliniche, 1178
- patogenesi, 1177
- prevenzione, 1178
- terapia, 1178
- virologia, 1177, 1177f

Californio, esposizione al, 1328
Callicreina basofila nell'anafilassi, 1963t
Calmette-Guérin, bacillo di
- della vescica, 584
- vaccino per il, 765t, 769, 997, 1004
- – effetti avversi, 765t, 997
- – indicazioni all'impiego di, 765t

Calo ponderale, **255**, 438, 448-449, 460
- negli anziani, 255
- approccio, 256, 257t
- nel cancro, 481
- diagnosi, 256, 257t
- esame obiettivo, 256
- eziologia, 255, 256t
- farmaco-indotto, 256t
- significato clinico, 255

Calore, 376f
- conservazione del, 118
- perdita di, 118, 135
- produzione di, 118
- sensibilità al, nella sclerosi multipla, 2529, 2535
- terapia con, nella dismenorrea, 307

Calorie
- apporto di, 255
- richiesta di, 435, 450

Calorimetria indiretta, 450
Calotta cranica, 1894
Calovo virus, 1200
Calprotectina, 251
Calreticolina, 1982
Calretinina, 608t
Calsequestrina, 1336
Calstabin 2, 1336
Calymmatobacterium granulomatis, 808t
Calze a compressione pneumatica, dopo emorragia subaracnoidea, 1678
Cambiamenti pre-maligni, 494
Cambiamento posizionale, effetto su soffi e toni cardiaci, 1351t
Cambiamento di sesso, 391
Camomilla, 367t
Campagna per la Malaria di Roll Back, 11
Campi oculari frontali, 167, 167f
Campionamento con errore sistematico di lunghezza, 486
Campionamento del villo corionico, 405, 408
Campioni fecali ematici, 408
Campo visivo
- frontale, 194
- valutazione del, 183, 184f

Camptotecina, 520
Campylobacter spp., **946**
- anatomia patologica e patogenesi, 946
- batteriemia, 946-948, 947t
- complicanze delle infezioni da, 947
- diagnosi, 947, 1246, e98f, e103
- diarrea da, 248t, 249, 801, 946-948, 947t
- diarrea del viaggiatore da, 247, 772
- epidemiologia, 946
- nell'infezione da HIV, 1148
- malattia extraintestinale da, 946-948
- manifestazioni cliniche, 947
- meningite da, 947t
- microbiologia, 946
- terapia, 948
- trasmissione sessuale, 808t

Campylobacter jejuni, **946**
- artrite da, 2102
- diarrea da, 800t, 801
- diarrea del viaggiatore da, 803t
- intossicazione alimentare da, 803t
- malattia delle catene pesanti α e, 947
- sindrome di Guillain-Barré e, 2581, 2582f

Campylobacter sputorum, 947t
Camurati-Engelman, malattia di. *Vedi* Displasia diafisaria progressiva
Canadian Cardiovascolar Society, classificazione delle malattie cardiovascolari, 1475t
Canale del cloruro, malattie del, 2398t, 2607
Canale del sodio, malattie del, 2398t, 2595, 2605t, 2606, 2606f
Canali del calcio
- alterazioni dei, 2398t, 2605, 2605t, 2606f
- cardiaci, 1374, 1375f

Canali ionici. *Vedi anche i tipi specifici*
- cardiaci, 1374, 1375f, 1375f
- difetti nelle malattie neurologiche, 2397, 2398t

Canalopatie, 150t, 1402t, 2397, 2398t, 2422, **2605**, 2605t, 2606f
Cancer Genome Anatomy Project, 494
Cancro. *Vedi anche i tipi e le sedi specifiche*
- analisi citogenetica, 408
- anemia nel, 626
- angiogenesi e, 494t, **503**, 505f, 505f, 506f
- anomalie cromosomiche e, 412, 477
- negli anziani, 54
- approccio, **475**
- calo ponderale nel, 255
- capacità di autorinnovamento del, 431
- conseguenze tardive del, 480, **e91**
- – per organi e sistemi, **e91**
- – per tipo di cancro, **e93**
- curva di crescita gompertziana, 509, 509f
- diagnosi, 476
- – biopsia, 476, 510
- disparità razziali/etniche di assistenza, e11f, e15
- dolore da, 86t, 480
- nelle donne, 40f, 40t
- emergenze oncologiche, **1678**
- espressione genica nel, 494, 499
- estensione della malattia, 476
- eziologie microbiche sessualmente trasmesse del, 809t
- fattori di rischio, 475
- febbre nel, 131, 131-132t
- fumo e, 2649
- gestione del paziente, **476**
- immunizzazione dei pazienti con, 529t, 535
- incidenza, 475, 475t, 478t
- indotto dalle radiazioni, 2525
- infezioni nei pazienti con, **528**
- – predisposizione al, 528, 528t, 533
- – prevenzione del, 535
- – profilassi antibiotica, 535
- – sindromi specifiche, 529
- – terapia antibatterica, 533
- – terapia antimicotica, 534
- – terapia antivirale, 534
- – terapia con citochine, 534
- – trasfusioni di granulociti, 534
- invasione tissutale da parte del, 494t, 502
- ipercalcemia nel, 285
- malattia progressiva, 479
- malattia stabile, 479
- metastasi. *Vedi* Metastasi
- morti dovute a, 66, 67t, 475, 475t, 477f, 478t, e11f
- neoplasia maligna secondaria, 512, 2525, **e93**
- – nei pazienti esposti a radiazioni, 1328
- – nei soggetti sottoposti a trapianto, 835
- obesità e, 464
- occulto, 2302
- origine clonale, 488, 488f, 488f
- prognosi, 476
- questioni relative alla morte e al morire nel, 481
- ricorrente, 480
- riserva fisiologica del paziente con, 477, 479t
- salute globale, 9f, 13, 475, 479f
- sepsi da clostridi nel, 890
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 1417
- sopravvivenza, 481, e91
- stadiazione, 476, 510
- stato nutrizionale del paziente, 481
- terapia
- – chemioterapia. *Vedi* Chemioterapia del cancro
- – complicanze acute, **523-524**
- – curativa, 477
- – follow-up a lungo termine, 480
- – medicina complementare e alternativa, 63, 480
- – metodiche chirurgiche. *Vedi* Cancro, metodiche chirurgiche nel
- – nuovi approcci, 502
- – obiettivi della, 509
- – palliativa, 477, **480-481**, 509
- – pianificazione del trattamento, 477
- – piano terapeutico di salvataggio, 480, e91
- – principi della, **509-510**
- – risposta completa alla, 479
- – risposta parziale alla, 479
- – sostegno nutrizionale specializzato, 454t
- – supporto psicosociale, 481
- – terapia ormonale, 514, 522
- – terapia radiante. *Vedi* Radioterapia
- – trattamento antiangiogenico, 507, 507t, 508f
- – trattamento biologico, 514, 515f, **526**
- – trattamento genico, 419f, 420, 420t, **527**
- – trattamento mirato, 494, 496, 514, 515f, 518-519t, **522**, 523f
- – trattamento neoadiuvante, 478
- – trattamento di sostegno, **480**
- – valutazione della risposta alla, 478
- test genetici, 418
- trombosi venosa nel, 722t
- vasi linfatici del, 507
- versamenti nel, 480
- virus e, 493, 1061
- virus di Epstein-Barr e, 1084, 1084t

Cancro del colon ereditario non poliposico, 489, 490t, 491f, **568**, 568t, 580, 600
- difetti nel, 386
- fattori genetici, 395, 413
- screening, 395
- terapia, 417t
- test genetici, 417t, 418
- di tipo II, 597

Cancro gastrointestinale, **564**
- calo ponderale nel, 255
- carcinoma a sede primitiva ignota, 608t, 610
- sindromi paraneoplastiche nel, 611, 612t

Cancro, metodiche chirurgiche nel, **510**
- conseguenze tardive, **e91**, e91t
- curative, 510
- diagnostiche, 510
- laparoscopiche, 510
- nella malattia metastatica, 510
- neoadiuvanti, 510
- palliative, 511
- preventive, 485
- profilattiche, 510
- riabilitative, 511
- nella stadiazione, 510

Cancro, prevenzione del, **482**. *Vedi anche le forme specifiche*
- attività fisica, 482
- cessazione del fumo, 482
- chemioprevenzione, **483**
- educazione ed abitudini sane, **482**
- evitamento dell'esposizione solare, 483
- metodiche chirurgiche, **485**, 510
- modificazione della dieta, 482
- vaccini e, 485

Cancro, screening per il, 24, 61, **485**. *Vedi anche le forme specifiche*
- accuratezza dello, 485
- errori nei test di screening, 485
- raccomandazioni per i soggetti normali asintomatici, 486t
- sensibilità dei test, 485, 485t
- specificità dei test, 485, 485t
- svantaggi potenziali dello, 486
- valore predittivo dei test, 485, 485t
- valutazione dei test, 486

Cancro, sindromi da
- familiari, 489, 490t
- test genetici nelle, 418, 490, 491f

Cancrum oris. *Vedi* Mucosite, acuta necrotizzante ulcerativa; Noma
Candesartan
- nell'insufficienza cardiaca, 1411t
- nell'ipertensione, 1516t

Candida spp.
- ascesso epatico, 798
- ascesso renale, 798
- endocardite, 777, 777t, 781
- infezioni, associate a catetere, 825
- infezioni delle escare, e107
- infezioni delle vie urinarie, 823t, 1768
- laringite, 212

- non *albicans*, **1223**
- osteomielite, 791
- peritonite, 796
- trasmissione sessuale, 808t

Candida albicans, **1223**
- recettori dell'ospite per la, 744t, 745

Candidemia, 1213, 1225, 1225t
Candidosi, **1223**
- APECED, 1224
- artrite da, 2101
- ascesso cerebrale da, 2550
- associata a catetere, 458
- cutanea, **318**, 318t
- diagnosi, 1213, 1225, e103
- disfunzione del gusto nella, 199t
- disseminata, 531, 1224-1226, 1224f, 1225t, e31f
- distribuzione della, 309t
- epatica, 531
- esofagea, 1225t, 1789f, 1798, e200f
- eziologia, 318t, 1223
- gastrite nella, 1816
- nell'infezione da HIV, 1144t, 1148, 1150
- infezioni intraddominali, 1945
- invasiva profonda, 1224
- manifestazioni cliniche, 309t, 1224
- manifestazioni cutanee, 126t, 129, 1224, 1224f, e31f
- meningite, 2556t
- microbiologia, 1212
- mucocutanea, 384, 741t, 1213, 1224, 1225t, 1987
  - cronica, 1224, 1992
  - nella sindrome autoimmune polighiandolare, tipo I, 2286
- oculare, 1224f, 1225
- orale, 212, 217t, 218t, e42f
- orofaringea. *Vedi* Mughetto
- patogenesi, 1223
- nel paziente immunocompromesso, 318
- nei pazienti con cancro, 530, 531t, 535
- perianale, 1224
- pericardite, 1449t, 1453
- profilassi, 1225
- SNC, diagnostica neuroradiologica nella, e233f
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828t, 829, 829t, 833, 1728t
- terapia, 1214, 1225, 1225t, 1225t
- test di suscettibilità agli antimicotici nella, e104
- ulcere genitali, 818
- vulvovaginale, 811, 812t, 814, 1150, 1214, 1224, 1225t

Candiduria, 823
Cane, 2091
- morso di, 754, 771, 788, 911
  - approccio, e110
  - infezioni della ferita, **e109**
  - infezioni da *Moraxella*, 905, 905t
  - microbiologia, e109
  - rabbia, **1193**
  - terapia, e110-e112, e111t
- pulci del, 2665
- tenia del, 1306

Cannabinoidi, 469, **2646**
- antagonisti dei recettori dei, nel calo ponderale, 469
- recettori dei, 469, 2646
- nella terapia della nausea e del vomito, 242, 243t

Cantaridina, 2665
Caolino-pectina
- interazioni farmacologiche, 36
- nelle malattie gastrointestinali, 1781

Capacità espiratoria forzata, 1542
Capacità ferro-legante totale, 357, 357t, 360, 361, 623f, 624, 624t, 626t, 1866f
- nell'emocromatosi, 2353t
- nella valutazione nutrizionale, 449, 451t

Capacità funzionale residua, 1542, 1542f
Capacità funzionali, valutazione delle, negli anziani, 55
Capacità inspiratoria, 1542f, 1543
Capacità polmonare totale, 1542, 1542f, 1544t
Capacità vitale, 1542-1544, 1542f, 1544t
- forzata, 1542, 1542f
- lenta, 1543

Capecitabina
- azione, 517t
- nel cancro colorettale, 571
- nel cancro mammario, 562
- nel cancro pancreatico, 582
- effetti avversi, 517t

Capelli lupici, 323
Capgras, sindrome di, 2457
Capillari
- edema da danno capillare, 232
- peritubolari, 1690, 1690f, 1729, 1730f, 1731
- struttura dei, 1331, 1331f

Capillariasi, **1290**
- diagnosi, e114t
- terapia, 1239-1243t

Capillarite, 334, 334t
Caplan, sindrome di, 1569
Capnocytophaga spp., 910
Capnocytophaga canimorsus, 754, 910
- cellulite, 788
- morso di cane, e109, e111
- nei pazienti con cancro, 528, 528t

Capogiri, 144
Cappuccio cervicale, 2255, 2255t
Capreomicina
- effetti avversi, 1011t
- nella tubercolosi, 994, 1014

Capsaicina, 803
- nella neuropatia periferica, 2568, 2568t, 2575
- nell'osteoartrosi, 2092t

Capside virale, 1056, 1056, 1056f, 1056f, 1057t, 1059
Capsomero, 1056
Capsula proligera, 1304
Capsula virale, 747, 749
Capsulite adesiva, **2113**, **2113**
Captopril
- nella cistinuria, 1752
- dosaggio, 32
- effetti avversi, 338, 344, 1891t, 1893, 1998
- nelle emergenze Ipertensive, 1518
- nell'insufficienza cardiaca, 1411t
- nell'ipertensione, 1516t

Caput medusa, 1863
CARASIL, sindrome, 2439
Carate. *Vedi* Pinta
Caratteristiche dei patogeni, 740
Caratteristiche sessuali secondarie
- donne, 2251, 2252, 2252t
- uomini, 2234

Caravella portoghese (*Physalia physalis*), 2656
Carbamazepina
- azione, 2422
- nella corea di Sydenham, 2026
- nei disturbi da stress, 2628
- nel disturbo bipolare, 2632, 2632t
- effetti avversi, 321, 328, 344-347, 349, 370t, 379t, 465, 656t, 711t, 1753t, 2014, 2426, 2427t, 2430, 2481, 2499, 2632t
- nell'epilessia, 2425, 2426, 2426t, 2427t, 2518
- interazioni farmacologiche, 36, 36t, 845, 848t, 1011t, 1728, 1923, 2159, 2427t
- nell'ipernatriemia, 280
- nella neuromiotonia, 620
- nella neuropatia diabetica, 2214
- nella neuropatia periferica, 2568, 2568t
- nella nevralgia glossofaringea, 143, 2502
- nella nevralgia trigeminale, 2499
- nella sclerosi multipla, 2535
- nella terapia del dolore, 72, 84t, 86

Carbamilfosfato sintasi-1, deficit di, 2390t
Carbapenemasi, 920
Carbapenemici, 840t
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 984, 984t
- nelle infezioni da *Klebsiella*, 924
- proprietà farmacodinamiche, 843t

Carbarile, 1032
Carbenicillina
- effetti avversi, 293
- nell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, 932
- nelle infezioni da clostridi, 891

Carbenoxolone, 281, 293t
Carbidopa/levodopa
- effetti avversi, 2080t
- nella terapia della malattia di Parkinson, 2472, 2473t

Carbimazolo
- effetti avversi, 322, 656t, 2613
- nella malattia di Graves, 2162

Carbinolamina deidratasi, deficit di, 2390t
Carboidrati
- digestione e assorbimento di, 1821
- fabbisogno di, 435
- malassorbimento di, 250, 1823
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 455

Carbonato di calcio
- contenuto di calcio di preparati orali, 2325t
- nell'iperparatiroidismo, 2310
- nella nefropatia cronica, 1713
- nella terapia dell'ulcera peptica, 1807, 1807t

Carbonchio, 827
- come agente di bioterrorismo, 1309, 1309t, **1310**, 1310f, 1312t
- caratteristiche cliniche, 1310, 1312t
- contratto per inalazione, 755, 1310
- cutaneo, 130, 786t, 787, 1310, 1311f
- diagnosi, 959t, 1312t
- epidemiologia, 739f
- gastrointestinale, 1310
- microbiologia del, 1310
- profilassi, 1312, 1312t
- radiografia del torace nel, 1311, 1311f
- *Staphylococcus aureus* e, 860, 860t
- terapia, 1312, 1312t

Carbone attivo
- nell'avvelenamento da metalli pesanti, e277t
- nell'avvelenamento paralitico da crostacei, 2659
- effetti avversi, e286
- nell'indigestione, 245
- nell'overdose da oppioidi, 2643
- nel paziente avvelenato, e285-e286
- nel sovradosaggio da paracetamolo, 1892

Carbone, polveri di, 1569
Carboplatino
- azione, 516t
- nel cancro endometriale, 601
- nel cancro ovarico, 599
- nel cancro polmonare, 554
- nel cancro della testa e del collo, 544
- nel cancro testicolare, 596
- nel carcinoma a sede primitiva ignota, 610
- effetti avversi, 347, 516t, 525, 1688, 1703, 1996
- nel melanoma, 539

Carboprost nella cistite emorragica, 1688
Carbossiemoglobina, 363, 629t, 1546
Carbossiemoglobinemia, 230t
Carbossilase/biotinidasi, deficit multiplo di, 2390t
Carbossipeptidasi E, 462, 462t
Carburo di tungsteno, 1570
Carcinogenesi, 482
- campo, 484
- cute, 351
- fase di iniziazione, 482
- fase di promozione, 483
- a fasi multiple, 400, 488, 488f
- ipotesi dei due colpi di Knudson, 389t, 489
- radiazioni, 512

Carcinogeni
- ambientali, 1571
- carcinoma epatocellulare, 573, 574t, 574t
- completi, 351, 483

Carcinoide, **2273**
- dell'appendice, 2273, 2276
- in assenza di sindrome da, 2273
- atipico, 556
- bronchiale, 227, 227t, 250, **555**, 2273, 2273
- bronchiectasie nel, 1583
- caratteristiche generali, **2269**, 2270t, 2273
- cardiopatia valvolare nel, 1427t, 1439
- classificazione, 2070
- crisi da, 2275
- diagnosi, 1836t, 2000, 2275
- gastrico, 2273, 2276
- incidenza, 2270, 2271t
- dell'intestino tenue, 573, 2273, 2276
- localizzazione del, 2279, 2280f
- maligno, 2271, 2272t
- manifestazioni cardiovascolari, 1458t, 1459, e44t
- manifestazioni cliniche, 2271t
- metastasi epatiche, 2280
- metastatico, diarrea nel, 250
- nelle neoplasie endocrine multiple, tipo 1, 2283
- del polmone, **556**
- prognosi, 2271, 2272t
- rettale, 2273, 2276
- con secrezione di peptide attivo, 2271t
- sede del, 2271t, 2272t
- con sindrome da, 2272t, 2274
- sindrome da, **2274**
  - atipica, 2275
  - biopatologia della, 2274
  - cardiopatia nella, 2274, 2274t
  - diagnosi, 2197, 2275
  - diarrea nella, 2273, 2274t
  - familiare, 2286
  - fotosensibilità nella, 352t
  - malassorbimento nella, 1829t
  - manifestazioni cliniche, 2274, 2274t
  - manifestazioni cutanee, 324, 324t, 327
  - miocardiopatia nella, 1446
  - terapia, 2275
- sindrome di Cushing, nel, 2181
- sindromi genetiche associate a, 2273t
- sindromi paraneoplastiche nel, 611, 612t, 620
- terapia, 1459, 2276, 2281
- tosse nel, 225

Carcinoma, 494. *Vedi anche i tipi specifici*
Carcinoma annessiale microcistico, 541t
Carcinoma broncoalveolare, 545t, 546
Carcinoma broncogeno
- emottisi nel, 227, 227t
- ippocratismo digitale/osteoartropatia ipertrofica nel, 2110, 2110t
- sindrome di Cushing, nel, 2181
- tosse nel, 226
Carcinoma a cellule basali (basocellulare), **e65**
- distribuzione, 309t, 310f
- esposizione solare e, 351, 540
- eziologia, 540
- manifestazioni cliniche, 309t, 330, 331t, 538t, 540, 540f
- metastatico, 541
- micronodulare, 540
- morfeiforme (fibrotizzante), 540
- nodulare, 540
- pigmentato, 539t, 540
- prevenzione, 541
- screening del, 488
- sindromi di predisposizione al cancro, 490t
- storia naturale del, 541
- superficiale, 540
- terapia, 541
Carcinoma a cellule di Merkel, 541, 541t, 608f
Carcinoma a cellule renali, **585**
- anatomia patologica, 585
- carcinoma a sede primitiva ignota, 607, 608f
- a cellule chiare, 585, 585t
- cromofobico, 585, 585t
- emergenze oncologiche, 1681, 1682
- epidemiologia, 585
- fattori genetici, 585
- ipokaliemia nel, 281
- ittero nel, 265
- malattia in stadio avanzato, 586
- manifestazioni cliniche, 585, 586t
- metastasi, 585
- oncocitoma, 585, 585t
- papillare, 585, 585t
- prognosi, 586
- nella sclerosi tuberosa, 1747
- sindrome di von Hippel-Lindau e, 585
- sindromi paraneoplastiche nel, 586, 614t, 615
- stadiazione, 586
- terapia, 498t, 586
- trombosi venosa renale nel, 1761t
- tumori del dotto di Bellini, 585, 585t
- tumori localizzati, 586
Carcinoma a cellule squamose, **e65**, e66f
- cutaneo, 541
- diagnosi, 972t
- distribuzione del, 309t, 310f
- esposizione solare e, 351, 540
- eziologia, 540
- infezioni in pazienti con, 528t
- manifestazioni cliniche, 309t, 335t, 540, 540f
- metastasi leptomeningee del, 2525
- metastasi al sistema nervoso periferico, 2525
- orale, 215, 217t
- prevenzione, 541
- della regione della testa e del collo, 542
- screening, 488
- a sede primitiva ignota, 610
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 540
- terapia, 498t, 513t, 541
Carcinoma duttale in situ, 563
Carcinoma eccrino, 541t
Carcinoma embrionale
- dell'ovaio, 599
- della regione parasellare, 2129
- terapia, 513t
- del testicolo, 595
Carcinoma epatocellulare, **573**
- anamnesi, 575, 577
- approccio, 575
- ascite nel, 267t
- biopsia, 576
- carcinoma a sede primitiva ignota, 608f, 608t
- cirrosi e, 573, 574t
- diagnosi, 576, 1863t
- diagnostica per immagini nel, 575
- epatite virale e, 493, 573, 574t, 574t
- epidemiologia, 573
- esame obiettivo, 575, 578
- eziologia, 573, 574t
- fattori di rischio, 573, 574t
- fibrolamellare, **577**
- immunopatogenesi, 1972t
- incidenza, 573
- indigestione nel, 244
- manifestazioni cliniche, 574, 574t, 575t, 578
- marker tumorali, 479t
- screening, 576
- sindromi paraneoplastiche nel, 575, 614
- stadiazione, 575, 575t
- terapia, 513t, 576f, 577, 578t
- virus dell'epatite B e, 809t, 1061, 1879, 1886, 1896
- virus dell'epatite C e, 1061
Carcinoma epidermoide cerebrale, 2522
Carcinoma della ghiandola meibomiana, 184
Carcinoma midollare della tiroide
- diarrea nel, 249t, 250
- marker tumorali, 479t
- sindromi paraneoplastiche nel, 612t, 613
- terapia, 253
Carcinoma mucinoso dell'endometrio, 601
Carcinoma nasofaringeo, **542**, 544t
- disturbi del trigemino in, 2500t
- terapia, 1058
- virus di Epstein-Barr e, 1061, 1084, 1084t
Carcinoma nevoide a cellule basali, sindrome da, 331t, 417t, 490t, 540, 600
Carcinoma papillare renale, 490, 490t
Carcinoma papillare sieroso dell'endometrio, 601
Carcinoma della pelvi renale, **585**
Carcinoma sebaceo, 332, 541t
Carcinoma a sede primitiva ignota, 476, 543, **607**
- analisi immunoistochimica, 608, 608f, 608t
- anatomia patologica, 607
- biologia del, 607
- carcinomatosi peritoneale nelle femmine, 610
- a cellule squamose, 610
- citogenetica, 607
- diagnostica per Immagini nel, 607
- istologia, 607, 608t
- linfoadenopatia ascellare isolata, 609
- marker tumorali nel, 607, 608f, 608t
- metastasi ossee nei maschi e PSA elevato, 610
- microarray e analisi della PCR nel, 608
- neuroendocrino, 610
- scarsamente differenziato con adenopatia della linea mediana, 610
- sito metastatico solitario, 610
- terapia, 609, 609f
Carcinoma sieroso papillare peritoneale, 610
Carcinoma surrenale
- aldosteronismo nel, 1512
- diagnosi, 2183
- sindrome di Cushing nel, 2181t, 2183
- sindromi paraneoplastiche nel, 613
- terapia, 513t, 2185
Carcinoma timico, sindromi paraneoplastiche nel, 612t
Carcinomatosi
- ascite nella, 267
- ipotermia nella, 135t
- linfangitica polmonare, 1686
- meningea. *Vedi* Metastasi, leptomeningee
- peritoneale, 610
Cardiectomia nella malattia di Chagas, e305
Cardiobacterium spp., diagnosi del, e102
Cardiobacterium hominis, 909. *Vedi anche* Microrganismi del gruppo HACEK
Cardiologia nucleare, 1361, **1365**, e154f, e154V
- nella cardiopatia ischemica, 1476, 1476f
- nell'infarto miocardico, 1334, 1492
- nella malattia di Chagas, e303-e304, e304f
- nella miocardiopatia, 1442t
- nella miocardiopatia restrittiva, 1442t
- test da sforzo, 1365, 1365f, 1368, 1368f, e154f, e154V
- tomografia a emissione di positroni, 1365, 1366f
- per la valutazione della funzione ventricolare, 1365
- nella valutazione della perfusione miocardica, 1365
Cardiomiociti, rigenerazione dei, 426
Cardiopatia. *Vedi anche* Malattie cardiovascolari *e i tipi specifici*
- nell'acromegalia, 2137
- nell'amiloidosi, 2074
- anamnesi familiare e, 1345, 1346
- nell'anemia megaloblastica, 638
- negli anziani, 55
- approccio, **1344**
- – trabocchetti, 1346
- cianosi nella, 231
- congenita. *Vedi* Cardiopatie congenite
- deficit di vitamina B_{12} nella, 642
- depressione e, 2628
- diagnosi, 1345
- disfunzione erettile nella, 297
- disparità razziali/etniche di assistenza, e11f, e15
- nella distrofia miotonica, 2599
- edema polmonare nella, 224
- elettrocardiogramma, **1353-1354**. *Vedi anche* Elettrocardiografia
- nell'emocromatosi, 2352
- epidemiologia, **1340**
- esame obiettivo, **1347**
- fattori di rischio, e307-e309
- in gravidanza, 45
- indotta da febbre remittente, 1031
- ipertensiva, **1506**
- ipovolemia nella, 276t
- ischemia intestinale e, 1852
- ischemica. *Vedi* Cardiopatia ischemica
- nel lupus eritematoso sistemico, 2010t, 2011
- nella malattia di Chagas, **e303**
- nelle miopatie infiammatorie, 2611
- morbilità correlata alla, 1343, 1343t
- morti per, 66, 67t, 475, 476f, e11f
- prevenzione, 1346
- – terapie multifarmaco, **e307**
- nella sarcoidosi, 2065t, 2068
- nella sclerosi sistemica, 2031t, 2034
- sincope nella, 140
- nella sindrome da carcinoide, 2274, 2274t
- nella sindrome di Turner, 2264
- suscettibilità genetica alla, 412
- terapia, 1346
- da *Toxoplasma*, 1274
- valutazione della compromissione funzionale nella, 1345
- valvolare. *Vedi* Valvulopatia cardiaca
- nei viaggiatori, 774
Cardiopatia coronarica
- arresto cardiaco/morte cardiaca improvvisa nella, **1658-1659**
- diagnosi, 41
- dolore orale nella, 220
- nelle donne, 40, 40t
- fattori di rischio, **1464**, 1464t
- lipoproteine a bassa densità e, 1465
- malattie arteriose periferiche e, 1525
- obesità e, 465
- parodontopatie e, 215
- prevenzione, 1467
- sindrome metabolica nella, 1469
- terapia estrogenica e, 1466
- terapia ormonale postmenopausale e, 2259t, 2260
Cardiopatia ischemica, **1472**. *Vedi anche* Angina pectoris; Ischemia miocardica
- anamnesi familiare, 1479
- approccio, 1476f
- aritmia nella, 1474
- arteriografia coronarica nella, 1478
- asintomatica (silente), 1474, **1484**
- aterosclerosi coronarica e, **1473**
- cardiologia nucleare nella, 1475, 1476
- cardiomegalia nella, 1474
- cardiomiopatia, 1441, 1474
- cateterismo cardiaco, 1478
- diabete mellito e, 1479
- diagnosi, 1474
- diagnostica per immagini della perfusione miocardica nella, 1365, 1477f
- dislipidemia e, 1480
- dolore al collo nella, 116
- dolore toracico nella, 87, 87t
- nelle donne, 1480
- ecocardiografia, 1476f
- elettrocardiogramma, 1475-1478, 1484
- epidemiologia, 1472
- esame obiettivo, 1475
- fattori di rischio, 1479, e307-e309
- fisiopatologia, 1473
- fumo e, 1479
- insonnia nella, 176
- insufficienza cardiaca nella, 1474, 1482
- ipertensione e, 1480
- obesità e, 1479
- PET nella, 1476f, 1477f
- prevenzione, terapie multifarmaco, **e307**
- prognosi, 1478
- risonanza magnetica, 1476f, 1477f, 1478
- sintomatica, 1474
- suoni cardiaci, 1351
- terapia, 1479-1482
- – algoritmo, 1483f
- – β-bloccanti, 1481t, 1482
- – calcio-antagonisti, 1481, 1481t
- – cellule staminali, 426
- – contropulsazione esterna non invasiva, 1485

– – farmaci antipiastrinici, 1482
– – impianto di bypass coronarico, 1483-1485
– – inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, 1482
– – interventi coronarici percutanei, 1482-1484, **1501**
– – nicorandil, 1482
– – nitrati, 1480t, 1481
– – ranolazina, 1482
– – riduzione dell'attività, 1479
– – rivascolarizzazione laser transmiocardica, 1484
– – spiegazioni e rassicurazioni, 1479
– test da sforzo nella, 1475-1519, 1476f, 1477f
– tomografia computerizzata, 1478
– valvulopatie nella, 1439
Cardiopatia polmonare. *Vedi* Cuore polmonare
Cardiopatia reumatica, 2023. *Vedi anche* Febbre reumatica
– aritmia nella, 1381, 1381t
– diagnosi, 2026t
– epidemiologia, 866, 867f
– dei foglietti valvolari, 1433
– ictus e, 2435
– insufficienza mitralica nella, 2024
– malattia valvolare, 1426, 1427t, 1430, 1432, 1436, 1438
– patogenesi, 2024, 2024f
– prevenzione, 2026
– soffio, e44t, e48
– terapia, 2026
Cardiopatie congenite. *Vedi anche i tipi specifici*
– negli adulti, **1419**
– aritmia nelle, 1383t
– cianosi nelle, 230t
– complesse, 1420t, **1424**
– complessità intermedia, 1420t
– ecocardiografia, 1364
– endocardite nelle, 1420
– eritrocitosi nelle, 1419
– esercizio nelle, 1420
– eziologia, 1419
– fisiopatologia, 1419
– frequenza delle, 408t
– gravidanza e, 45, 1419
– ictus e, 1419
– ipertensione polmonare nelle, 1419
– ippocratismo digitale/osteoartropatia ipertrofica nelle, 231, 2109, 2110t
– modificate chirurgicamente, **1425**
– non cianotiche
– – senza shunt, **1422**
– – con shunt destra-sinistra, **1420**
– policitemia nelle, 362
– risonanza magnetica, 1366
– semplici, 1420t
Cardioversione
– nell'arresto cardiaco, 1661
– nell'edema polmonare, 1656
– farmacologica, 1394
– nella fibrillazione atriale, 1392
– nel flutter atriale, 1394
– nell'insufficienza mitralica, 1431
– nella stenosi mitralica, 1428
– nella tachicardia atriale focale, 1395
– nella tachicardia da pacemaker, 1397
– nella tachicardia ventricolare, 1399
Cardiovertitore-defibrillatore impiantabile
– nell'infarto miocardico, 1499, 1499f
– nell'insufficienza cardiaca, 1413
– nella malattia di Chagas, e305
– nella miocardiopatia dilatativa, 1443
– nella miocardiopatia ipertrofica, 1445
– nella sindrome del QT corto, 1404
– nella sindrome del QT lungo, 1404
– nella tachicardia ventricolare, 1400, 1401, 1405
Cardite
– borreliosi di Lyme e, 1032-1034
– reumatica, 2024
Caregiver
– degli anziani, 57
– familiari, 76
– formale, 57
– informale, 57
– dei malati terminali, 76
Carey-Coombs, soffio di, e44t, e48
Carica virale, 1063, e104
Carico assistenziale, 57
Carico di carboidrati nella porfiria acuta intermittente, 2361
Carie dentali, 214, 980
Cariotipo, 406, 406f
– cariotipizzazione spettrale, 407
Carmustina
– azione, 516t
– effetti avversi, 516t, 1601
– nel melanoma, 539
– preparazione per il trapianto di cellule emopoietiche, 705
Carney, sindrome di, 326, 327t, 1455, 2128, 2281t, 2286
– ginecomastia nella, 2242
– sindrome di Cushing nella, 2181t
Carnitina
– deficit di, 2394t
– terapia con, nell'affaticamento, 73
Carnitina palmitoiltrasferasi, deficit di, **2603**
Caroli, malattia di, 578
– trapianto di fegato nel, 1920t, 1921
Carotenemia, 445
Carotenoderma, 261
Carotenoidi, 443-444
– deficit di, 444
Carpenter, sindrome di, 464t
Carrier, 1692
Carrión, malattia di. *Vedi* Bartonellosi
CART, 460f
Cartelle cliniche computerizzate, 3, 26, e2
Carticel, 433t
Cartilagine
– di accrescimento, 2089
– ingegneria tissutale, 433, 433t
– nell'osteoartrosi, 2087, 2089
Cartina gratta e annusa, 197
Carvallo, segno di, 1416, 1428, e45-e46
Carvedilolo
– nell'insufficienza cardiaca, 1411f, 1411t
– nell'ipertensione, 1516t, 1517
– metabolismo del, 29t
Casal, collana di, 442
Cascara, 250, 2572
Cascata ischemica, 1669, 1672
Case report, 22
Caspasi, 501, 501f, 2402
Caspofungina
– nell'aspergillosi, 1228, 1229t
– azione, 1214
– nella candidosi, 212, 1225t, 1225t, 1798
– nell'endocardite, 781
– nelle infezioni fungine, 1214
– nelle infezioni nei pazienti con cancro, 534
Cassetta cromosomica mec stafilococcica, 859, 864, 1577
Castleman, malattia di, 697
– diagnosi, 990
– linfoadenopatia nella, 370t
– manifestazioni cutanee, 338
– multicentrica, 680, 680t, 690, 831, 1089
– – nell'infezione da HIV, 1162
Catagen, 301
Catalasi, deficit di, 980
Catalessi, 1663
Cataplessia, 174t, 177t, 178
Cataratta, 189-190
– escissione chirurgica, 190
– indotta dalle radiazioni, 512
Catarticos nel paziente avvelenato, e286
Catatonia, 1663
Catecolamine
– feocromocitoma e paraganglioma, **2195**
– come marker tumorale, 479t
– regolazione cardiovascolare, 1507
– sangue, 2196, 2196t
– urinarie, 2196, 2196t
Catena invariata, 1983
Catene pesanti, 1978, 1991
– malattia delle, **697**
– μ, malattia delle, **697**
Catetere. *Vedi anche i tipi specifici*
– accesso per la dialisi, 1721, 1721
– flora nel, 823
– nutrizione parenterale, 456
Catetere per l'arteria polmonare
– complicanze, 1627
– nell'edema polmonare, 1655
– inserimento del, 1627
– monitoraggio del paziente con, 1641
– monitoraggio del paziente ricoverato in UTI, 1627
– nello shock cardiogeno, 1653
– valutazione del polmonare circolazione, 1544
Catetere tipo condom, 823
Catetere tunnellizzato per dialisi, 1721
Catetere uretrale, infezioni del, 1769
Catetere venoso centrale
– antibiotici nel paziente esterno, 792
– infezioni correlate al, 825, 829
– – fungine, 1232
– – prevenzione, 823t
– nelle infezioni da *Stenotrophomonas maltophilia*, 936
– inserito perifericamente, 456, 825
– nella nutrizione parenterale, 456
– sindrome della vena cava superiore e, 1679
– trombosi venosa, 722t, 723
Cateterismo cardiaco, **1369**
– angiografia aortica, 1372
– assistenza post-procedura, 1372
– nella cardiopatia ischemica, 1479
– cateterismo del cuore destro, 1370
– cateterismo del cuore sinistro, 1370
– controindicazioni, 1369
– coronarografia, **1372**, 1372f, 1373f
– diagnostica, **1369**, 1378
– nell'infarto miocardico, 1451t
– nell'insufficienza aortica, 1370, 1371f, 1437
– nell'insufficienza tricuspidale, 1370
– nell'ipertensione polmonare, 1532, 2033
– nella miocardiopatia, 1442, 1442t
– nella miocardiopatia restrittiva, 1442t, 1446, 1451t
– paziente esterno, 1370
– nella pericardite, 1451t
– procedura nel, 1369
– – tecnica percutanea della femorale, 1369
– nel rigurgito della valvola mitrale, 1371f
– sanguinamento nel punto di inserimento del catetere, 1369
– sedazione per il, 1370
– nello shock cardiogeno, 1654
– nella stenosi aortica, 1370, 1371f, 1435
– nella stenosi mitralica, 1371f, 1372, 1428
– nella stenosi tricuspidale, 1372
– nel tamponamento cardiaco, 1451t
– tracciati normali della pressione, 1370, 1371f
– valori normali dei parametri emodinamici, 1370t
– valutazione della circolazione polmonare, 1544
– nella valvulopatia, 1370
– ventricolografia sinistra, 1372
Cateterizzazione soprapubica nell'ostruzione delle vie urinarie, 1775
Catrame di carbon fossile
– nella dermatite atopica, 322t
– nella psoriasi, 316
Cattura ibrida, e103
Cauda equina, sindrome di, 2505
– debolezza nella, 149
– dolore alla schiena nella, 111
– emergenza oncologica, 1681
Causalgia, 83. *Vedi anche* Sindrome dolorosa regionale complessa, CRPS-II
– dolore addominale nella, 92t, 93
Cause legali per errori medici, 4, 18, e7
Caustici, ingestione di, 238-239t, 239, 1799
Cavità orale
– cancro della, 216, **542**, e39f
– – epidemiologia, 475t
– – fumo e, 482
– – prevenzione, 482
– conseguenze tardive del cancro o della sua terapia, e92-e93
– flora anaerobica della, 979, 979t
– infezioni da batteri anaerobi della, 980, 984
– infezioni orali, 211
– infezioni dei pazienti con cancro, 530
Cavità peritoneale, compartimenti della, 794, 794f
CCK, fattore di rilascio della, 1941
CD, classificazione dei, di antigeni di differenziazione dei leucociti, 1953, 1954-1955t, 1954-1955t
CD25 come marker tumorale, 479t
CD30 come marker tumorale, 479t
CD40, deficit di, 379
CD45, deficit di, 1989t
CDX-2 nel carcinoma a sede primitiva ignota, 425, 608t
Cecità
– corticale, 183
– fluviale. *Vedi* Oncocercosi
– legale, 181
– monoculare transitoria, 186
– notturna, 440t, 444, 1829t
– tracoma, **1053**
Cedecea spp., 927
Cefalalgia autonomico-trigeminale, 95, **101**, 102t
Cefalea, **95**
– da abuso di farmaci, 99, **104**
– acuta, a esordio recente, 95
– anatomia e fisiologia, 95
– nell'ascesso epidurale, 2554

- da coito, **106**
- cronica giornaliera, **103**, 103t
- depressione e, 96
- diagnostica neuroradiologica, 2409t
- emicrania. *Vedi* Emicrania
- emicrania continua, 103t, **105**
- nell'emorragia intracranica, 96
- nell'emorragia subaracnoidea, 95t, 96, 1676
- nell'empiema subdurale, 2553
- da esercizio fisico, 95t, **106**
- "esplosiva", **106**
- nel glaucoma, 96
- a grappolo, 95, 95t, **101**, 103t. *Vedi* Cefalea, a grappolo
  - diagnosi, 2500
  - diagnostica neuroradiologica, 98f
  - insonnia nella, 176
  - manifestazioni cliniche, 102t
  - prevenzione, 101, 103t
  - terapia
    - attacco acuto, 101
    - terapia di neurostimolazione, 102, 103t
- in gravidanza, 47
- ipnica, **106**, **106**
- lancinante, 95t, **105**
- nella leptospirosi, 1026
- nelle lesioni sellari occupanti spazio, 2129, 2129t
- nella meningite, 96, 2538
- parossistica, 102, 102t, 103t
- persistente giornaliera di nuova insorgenza, **104**
  - da aumentata pressione del LCR, 105
  - da basso volume del LCR, 104
  - diagnosi, 104t
  - manifestazioni cliniche, 104
- post-puntura lombare, 2416, e268, e268t
- primitiva, 95, 95t, **96**, **105**
- a rombo di tuono, **106**
- secondaria, 95, 95t, **96**
- con sintomi autonomici, 95
- sintomi di gravi cause sottostanti, 95t
- SUNCT/SUNA, 102t, 103
- da tensione. *Vedi* Cefalea, tensiva
- tensiva, 95t, **100**
  - diagnosi, 97, 101
  - fisiopatologia, 100
  - manifestazioni cliniche, 100
  - terapia, 86t, 101
- terapia, 86t
- da tosse, **106**, **106**
- nel trauma cranico, 95t, 105
- nel tumore cerebrale, 95t, 96, 2518

Cefalexina
- nella faringite, 211t
- nell'impetigine, 869
- nelle infezioni cutanee da *Staphilococcus*, 313
- nelle infezioni delle vie urinarie, 1770
- nella prevenzione dell'endocardite infettiva, 784t

Cefalosporine
- azione, 838t
- effetti avversi, 338, 343t, 379, 383, 1703, 1996
- nella fascite necrotizzante, 788
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 984t
- nelle infezioni da *Haemophilus influenzae*, 907
- nelle infezioni da *Pasteurella multocida*, 910
- nelle infezioni nei pazienti con cancro, 534
- nelle infezioni pneumococciche, 854
- nelle infezioni stafilococciche, 863, 864t
- nella peste, 1313
- di prima generazione, 840t
- proprietà farmacodinamiche, 843t
- resistenza al, 838t, 840, 920
- di seconda generazione, 840t
- nella sifilide, 1022
- nella sindrome da iperproliferazione batterica, 1828
- di terza generazione, 840t
- via di somministrazione, 840t

Cefamicina
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 984t
- resistenza alla, 920

Cefazolina
- aggiustamento della dose di, nell'insufficienza renale, 842t
- nella cellulite, 207, 789t
- nell'endocardite, 782t, 784t
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nelle infezioni stafilococciche, 864t
- nell'osteomielite, 792, 793t
- nella peritonite, 796
- nei portatori di streptococchi di gruppo B, 872
- profilassi con, 849t
- resistenza alla, 846t

Cefdinir
- nell'otite media, 209t
- nella sinusite, 207t

Cefepime, 840
- aggiustamento della dose nell'insufficienza renale, 842t
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nell'infezione da *Citrobacter*, 926
- nell'infezione da *Enterobacter*, 925
- nell'infezione da *Proteus*, 925
- nell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, 933t, 934
- nella meningite, 2540t, 2541
- nella polmonite, 1577t, 1580t
- resistenza al, 846t
- nello shock, 752t, 1649t

Cefixima
- nella febbre enterica, 939, 940t
- nelle infezioni gonococciche, 810t, 902

Cefoperazone nella cellulite, 788

Cefotaxime
- nell'artrite, 2100
- nell'ascesso cerebrale, 2551
- nell'ascesso epidurale, 2554
- nella cellulite, 788
- nell'empiema subdurale, 2553
- nell'endocardite, 781, 856
- nell'epiglottite, 213
- nelle infezioni meningococciche, 895
- nelle infezioni da *Moraxella catarrhalis*, 904t
- nella leptospirosi, 1028, 1028t
- nella meningite, 856, 2540, 2540t, 2541t
- nella nocardiosi, 975, 975t
- nella peritonite batterica spontanea, 795, 1916
- nella polmonite, 856, 1046t
- nello shock, 1649t

Cefotetan
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 984
- nelle infezioni del piede diabetico, 2217
- nella malattia infiammatoria pelvica, 817t
- profilassi con, 849t
- resistenza al, 846t

Cefoxitina
- nella cellulite, 788
- nella gangrena gassosa, 789t
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 984
- nelle infezioni da clostridi, 891
- nelle infezioni cutanee e dei tessuti molli, 790
- nelle infezioni della ferita da morso, e111, e111t
- nelle infezioni da micobatteri non tubercolari, 1009, 1016
- nella malattia infiammatoria pelvica, 817, 817t
- nella peritonite, 795
- profilassi con, 849t
- resistenza al, 846t

Cefpodoxime
- nella gonorrea, 810t
- nelle infezioni da *Moraxella catarrhalis*, 904t
- nelle infezioni delle vie urinarie, 1771t
- nella polmonite, 1577t

Ceftazidima
- aggiustamento della dose nell'insufficienza renale, 842t
- nell'artrite, 2099
- nell'ascesso cerebrale, 2551
- nell'ascesso epidurale, 2554
- nella cellulite, 788
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nell'infezione da *Burkholderia cepacia*, 936
- nell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, 933t, 935
- nelle infezioni delle vie urinarie, 1770
- nella meningite, 2540t, 2541, 2541t
- nella neutropenia febbrile, 524
- nell'osteomielite, 793t
- nell'otite esterna, 208
- nella peritonite, 796
- nella polmonite, 1580t, 1687
- nella profilassi di infezioni di soggetti sottoposti a trapianto, 707t
- resistenza al, 846t

Ceftizoxime
- nell'actinomicosi, 978t
- nella nocardiosi, 975

Ceftobiprolo nelle infezioni stafilococciche, 865

Ceftriaxone, 840
- nell'actinomicosi, 978t
- aggiustamento della dose nell'insufficienza renale, 842t
- nell'artrite batterica, 2100
- nell'ascesso cerebrale, 2551
- nell'ascesso epidurale, 752t, 2554
- nella borreliosi di Lyme, 1036, 2100
- nella brucellosi, 956
- nell'empiema subdurale, 2553
- nell'endocardite, 753t, 781, 782t, 856, 910t, 968t, 970
- nell'epididimite, 810
- nell'epiglottite, 213
- nella febbre enterica, 939, 940t
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nell'infezione da *Haemophilus influenzae*, 906
- nelle infezioni da clostridi, 890t
- nelle infezioni gonococciche, 810t, 899, 902, 2100
- nelle infezioni intracraniche, 752t
- nelle infezioni meningococciche, 752t, 895, 896t
- nelle infezioni da *Moraxella catarrhalis*, 904t
- nelle infezioni profonde del collo, 214
- nelle infezioni delle vie urinarie, 1770, 1771t
- nella leptospirosi, 1028, 1028t
- nella malattia infiammatoria pelvica, 817, 817t
- nella malattia di Whipple, 2049
- nella meningite, 752t, 856, 856t, 2540, 2540t, 2541t
- nella nocardiosi, 975, 975t
- nell'osteomielite, 792
- nell'otite media, 209t, 855, 855t
- nella polmonite, 855t, 856, 1046t, 1577t, 1580t
- nella porpora fulminante, 752t
- nella prevenzione dell'endocardite infettiva, 784t
- resistenza al, 846t, 941
- nella salmonellosi, 942, 942t
- nella sepsi post-splenectomia, 752t
- nella shigellosi, 945, 945t
- nello shock, 1649t
- nella sifilide, 1022
- nella sinusite, 855, 855t
- nella tularemia, 960
- nell'ulcera molle venerea, 819t, 908

Cefuroxime
- nella borreliosi di Lyme, 1035
- nell'epiglottite, 213
- nell'infezione da *Moraxella catarrhalis*, 904t
- nelle infezioni della ferita da morso, e111
- nell'otite media, 209t
- nella polmonite, 1577t
- nella sinusite, 207t

Celandina, 1894

Celecoxib
- effetti avversi, 85
- interazioni farmacologiche, 37
- nella poliposi colica, 568
- nella terapia del dolore, 84t, 85
- nell'ulcera peptica indotta da FANS, 1809

Cellula aploide, 386

Cellula principale, 1691f, 1692-1694

Cellula progenitrice, 423, 430f

Cellule amacrine della retina, 180

Cellule bersaglio, 358f, e77, e80f

Cellule bipolari, 196, 196f

Cellule *bite*, 649

Cellule *blister*, 649

Cellule C della tiroide, 2151

Cellule cancerose
- apoptosi nelle, 494t, **501-502**, 501f, 514, 515f
- biologia delle, **494-495**
- ciclo cellulare nelle, 494t, 495, 509, 514
- evasione del sistema immunitario, 494t
- induzione di differenziazione nelle, 514
- ipossiche, 494, 505, 506f
- mancata capacità di differenziazione, 494t
- mutazioni nelle, 494
- perdita di senescenza replicativa, 494t, 495, 501
- struttura della cromatina nelle, 499, 500f
- telomerasi nelle, 496
- trasduzione del segnale nelle, 494, 497f
- variazioni epigenetiche nelle, 494t

Cellule del carcinoma embrionale, 424t

Cellule corticotrope, 2123t, 2124, 2127, 2127t, 2139

Cellule criptiche, 1818

Cellule D, 1802, 1802f, 1804

Cellule dendritiche, 740, 1953, 1957t, 1958, 1958f, 1963f, 1986
- nell'asma, 1553
- differenziazione emopoietica, 430f
- follicolari, 1127, 1131
- nell'infezione da HIV, 1123, 1127, 1130, 1132

Cellule emopoietiche, trapianto di, 426, **704**, 1977t, 1978. *Vedi anche* Midollo osseo, trapianto di; Cellule staminali, terapia con
- allogenico, 513, 674, 704
- nell'amiloidosi, 1740
- nell'anemia aplastica, 658, 705, 707, 708t
- nell'anemia falciforme, 632, 705, 707

- attecchimento, 705
- autologo, 513, 674, 677, 704
- nel cancro mammario, 562, 708t, 709
- nel cancro ovarico, 709
- nel cancro polmonare, 709
- nel cancro testicolare, 709
- categorie di, 704
- complicanze
- - chemioradiotossicità diretta precoce, 706
- - complicanze dirette tardive, 706
- - infezioni, 707, 707t
- - malattia del trapianto contro l'ospite, 676
- nei difetti fagocitari, 384
- donatore, 676
- nell'emoglobinopatia, 635, 707
- nelle immunodeficienze, 707
- nelle immunodeficienze gravi, 705, 707, 708t, 1988
- infezioni nei soggetti sottoposti a trapianto, **828**, 829t
- insuccesso del, 704, 707
- nella leucemia linfoide acuta, 708, 708t
- nella leucemia linfoide cronica, 708, 708t
- nella leucemia mieloide acuta, 672-674, 708, 708t
- nella leucemia mieloide cronica, 676, 708, 708t
- nel linfoma non Hodgkin, 708, 708t
- nella malattia di Hodgkin, 708, 708t
- malattia del trapianto contro l'ospite, 704, 706f
- nella mielodisplasia, 662, 708, 708t
- nella mielofibrosi cronica idiopatica, 666
- nel mieloma multiplo, 696, 708t, 709
- nelle neoplasie non maligne, 707
- nel neuroblastoma, 709
- procedura, 705
- recidiva post-intervento, 709
- regime preparatorio, 676, **705**
- nel sarcoma, 709
- nella talassemia, 705, 707, 708t
- trattamento post-intervento, 676

Cellule endoteliali
- angiogenesi tumorale, 504, 505f, 505f, 506f
- effetti antitrombotici delle, 364
- interazioni delle, con i linfociti, 1973, 1975f
- vascolari, 1331
- - biologia delle, 1332
- - funzioni, 1332, 1332t

Cellule endotermiche extraembrionali, 424t
Cellule enterocromaffini, 1801, 1801f, 1802, 1802f, 1844
Cellule epiteliali
- funzioni immunitarie, 1957t
- interazioni con i patogeni delle, 746, 746f

Cellule F, 628
Cellule follicolari della tiroide, 2151
Cellule G, 1815
Cellule ganglionari della retina, 180
Cellule germinali
- embrionali, 423, 424t
- primordiali, 2263
- tumore a
- - carcinoma a sede primitiva ignota, 608t
- - cerebrale, 2129
- - emergenze oncologiche, 1682
- - extragonadico, **596**
- - marker tumorali nel, 479t
- - ovarico, 597
- - sindromi paraneoplastiche nel, 617t
- - testicolare, **594**

Cellule gonadotrope, 2123t, 2124, 2127, 2127t, 2142
Cellule intercalate, 1691f, 1692-1694
Cellule interstiziali, 1957t
Cellule lacunari, e86f
Cellule lattotrope, 2123t, 2124, 2127, 2127t, 2131
Cellule M, 801, 937
Cellule mammosomatotrope, 2127t, 2134, 2137
Cellule mesangiali, 740, 1689
Cellule mitrali, 196
Cellule monopotenti, 424
Cellule mucose del colletto, 1801, 1801f
Cellule NK, differenziazione emopoietica, 430f
Cellule pacemaker, 1353, 1374, 1380
Cellule parietali gastriche, 1801, 1801f, 1801f, 1802, 1802f
Cellule planktoniche, 746
Cellule plasmatiche nello striscio ematico periferico, e86f
Cellule polarizzate, 1691
Cellule presentanti l'antigene, 526, 740, 1958
- presentazione diretta, 1725, 1726f
- presentazione indiretta, 1725, 1726f

Cellule principali, 1801, 1801f, 1802
Cellule schiumose, 331, 1462
Cellule senescenti, 54t
Cellule smudge, 684, 684f, e78
Cellule somatotrope, 2123t, 2124, 2127, 2127t, 2134, 2136
Cellule staminali. *Vedi anche i tipi specifici*
- acidofile, 2127t
- dell'adulto, 423
- autorinnovamento delle, 423, 428-431, 428f, 430f
- biologia delle, **423**
- nel cancro, 502, 504f, 509, 546
- in circolo, 429
- clonalità delle, 423
- in coltura, 423
- differenziazione diretta di, 425
- divisione cellulare
- - asimmetriche, 423, 428
- - simmetriche, 423
- ematopoietiche, 355, 423-426, **428**, **704**
- - nell'angiogenesi tumorale, 507
- - autorinnovamento delle, 428-431, 428f, 430f
- - capacità in eccesso delle, 429
- - in circolo, 429
- - differenziazione delle, 429, 430f, 430f
- - funzioni, **428**, 428f
- - microambiente delle, 429
- - mobilità delle, 429
- - quiescenza delle, 429
- embrionali, 423-425, 424t
- - geni nella regolazione delle, 425
- - questioni etiche, 427
- - specifiche del paziente, 424
- fattore delle, 1961t, 1995
- genomica e proteomica of, 425
- germinali, 424t
- immortalità delle, 423
- nell'ingegneria tissutale, 432
- isolate, 423
- mesenchimali, 423, 424t, 425-426
- - trapianto nell'osteogenesi imperfetta, 2385
- multipotenti, 423, 423, 426
- - adulte, 423, 424t
- - della linea germinale, 424, 424t
- mutazioni del DNA mitocondriale, e320
- neurali, 423, 424t, 425, 427
- plasticità delle, 424, 429
- pluripotenti, 376, 423
- potenza delle, 423, 425f
- quiescenza delle, 431
- rapporto con il cancro, 431
- residenti, 423
- riprogrammazione nucleare, 424
- del sangue del cordone ombelicale, 425, 431, 705
- del sangue periferico, raccolta di, 705
- sito nicchia, 423, 429
- somatiche, 425
- somatiche illimitate, 423, 424t
- spermatogoniche, 424, 424t
- stabilità di genotipi e fenotipi delle, 423
- stadio di sviluppo della fonte delle, 425f
- stemness, 425
- terapia con, **426**
- - nell'amiloidosi, 2076
- - nell'anemia emolitica autoimmune, 652
- - nel cancro mammario, 561
- - nella cardiopatia ischemica, 426
- - nel diabete mellito, 427
- - effetti avversi, e93
- - nella malattia epatica, 427
- - nelle malattie neurologiche, 427
- - nella mucopolisaccaridosi, 2376
- - questioni etiche nella, 427
- - riparazione tissutale, 425-426
- - nella sclerosi sistemica, 2035
- - strategie per la, 426, 426f
- del tessuto adiposo, 426
- tissutali, 423, 423-425
- totipotenti, 423
- da totipotenza a unipotenza, 423
- transdifferenziatione delle, 424
- del trofoblasto, 423, 424t

Cellule stellate, 1860
Cellule stromali multipotenti nell'osteogenesi imperfetta, 2385
Cellule T regolatrici, 1131
Cellule tireotrope, 2123t, 2124, 2127, 2127t, 2143, 2151
Cellule unipotenti, 424
Cellule dei "canestri", 684
Cellulite, 785f, 786t, **787**
- anaerobica, 982
- auricolare, 207, 207
- eziologia, 787
- nell'infezione da *Campylobacter*, 947
- nell'infezione da clostridi, 889, 889
- nell'infezione da*Escherichia coli*, 921
- nell'infezione da *Haemophilus influenzae*, 906
- nell'infezione da *Nocardia*, 973, 975t
- nell'infezione da *Staphylococcus aureus*, 860, 860t, 869
- nell'infezione da *Vibrio*, 952, 952t
- orbitaria, 192, 2504
- nei pazienti con cancro, 529
- nei pazienti ustionati, e107, e107f
- periorbitaria, 787
- pneumococcica, 851t
- streptococcica, 866t, 869-874, 1034
- terapia, 787, 789t, 868t

Centenari, 54
Centopedie, morsi di, **2665**
Centri di assistenza diurna
- diarrea nei, 247, 801
- malattie pneumococciche nei, 850

Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie, guida per la sorveglianza del controllo delle infezioni, 822, 822t
Centro Informazioni Veleni, e281
Centro di regolazione dell'appetito, 255
Centro del respiro, 230
Centromero, 406, 406f, 408
Cepacia, sindrome da, 936
Cephalosporium spp., polmonite da ipersensibilità al, 1563t
Ceppi congenici, 391t
Ceratopogonidae
- filariasi, 1291t
- morso di, virus trasmesso da, 1197, 1200

Cercaria, dermatite da, 786t, 1299
Cercariae, 1297, 1297t
Cereali, 976
Cerebrite, 2536, 2550
Cerimonia dei camici bianchi, 5f
Cernunnos, deficit di, 1988, 1989t
Cerotti
- contraccettivi settimanali, 2256
- per lesioni cutanee, 308t

Certolizumab, nelle malattie infiammatorie intestinali, 1840
Ceruloplasmina sierica, 2369, 2370t
Cerume, rimozione del, 202
Cervello
- biopsia del
- - nella demenza, 2457
- - nell'encefalite virale, 2546
- disturbi del
- - assistenza ai pazienti con, 170
- - focali, **162**

Cervice
- cancro della, **601**
- - biopsia di porzione conica nel, 602
- - carcinoma a sede primitiva ignota, 608f
- - emergenze oncologiche, 1681
- - epidemiologia, 476, 478t, 601
- - eziologia, 601
- - genetica, 601
- - incidenza, 601
- - nell'infezione da HIV, 1162
- - manifestazioni cliniche, 602
- - papillomavirus umani e, 319, 487, 493, 601, 739, 809t, 1061, 1093
- - prevenzione, 485, 601
- - rischio di sviluppare il, nel corso della vita, 24t
- - screening, 24, 25-26t, 26, 486t, 601
- - sindromi paraneoplastiche nel, 612t
- - stadiazione, 599t, 602, 602f
- - terapia, 513t, 602
- a fragola, 812

Cervicite
- da clamidia, 1048, 1052, 1052t
- diagnosi, 811
- gonococcica, 900
- mucopurulenta, 809t, **814**, 814f, 815f, 900, 1048, 1052t
- - in gravidanza, 814

Cesio-137, esposizione al, 1325t, 1328
Cestodi, **1302**. *Vedi anche* Platelminti
Cetirizina
- nell'orticaria/angioedema, 1999
- nella rinite allergica, 2001

Cetuximab
- nell'adenocarcinoma a cellule squamose, 498t
- azione, 498t, 523f, 527
- nel cancro colorettale, 498t, 571
- nel cancro della testa e del collo, 544
- effetti avversi, 345, 347, 571, 1688

Cevimelina
- nella sindrome di Sjögren, 2039
- nella xerostomia, 220
Chagas, malattia di, **1268**, **e303**
- acalasia nella, 1795
- anatomia patologica, 1268, 1269f
- aritmia nella, 1383, 1383t, 1402t, e305
- cardiologia nucleare nella, e303-e304, e304f
- cardiopatia nella, 1269, **1447**, 1447f, e304-e305
- ciclo vitale del patogeno, 1269
- coronarografia nella, e303
- cronica, 1269, e303-e305
- diagnosi, 1270, e115t, e116, e117t
- - anatomia patologica, e303-e304
- - immunodiagnosi, e303
- - xenodiagnosi, e303
- ecocardiografia, e304f
- elettrocardiogramma, e303
- epidemiologia, 1269, e303
- fase indeterminata della, 1447
- nell'infezione da HIV, 1146, 1156, 1161, 1269
- ischemia miocardica nella, e303
- manifestazioni cliniche, 1269
- manifestazioni cutanee, 1269
- miocardiopatia nella, **e303**
- parassitemia nella, e303
- prevenzione, 1269, 1270
- risonanza magnetica cardiaca, e303
- screening, 1271
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 1269
- terapia, 1239-1243t, 1270, 1447, e120, e123, e304-e305
- trasmessa mediante trasfusioni, 703
Chagoma, 1268
Chandipura virus, 1198t, 1199t
Chaparral, 1894
Charcot, articolazione di. *Vedi* Tutore nella malattia articolare neuropatica
Charcot, triade di, 1788, 1934
Charcot-Leyden, cristalli di, 383
Charcot-Marie-Tooth, malattia di
- autosomica recessiva, 2577
- classificazione, 2576
- diagnosi, 2577, 2578f
- fattori genetici, 2397, 2576, 2576t
- malattia articolare neuropatica e, 2108
- manifestazioni cliniche, 2576
- tipo 1, 391, 394, 411t, 412, 2576t, 2577
- tipo 2, 396, 396t, 2576t, 2577
Charlevoix-Saquenay, atassia spastica autosomica recessiva, 2483t
Charter on Medical Professionalism, 4
Chédiak-Higashi, sindrome di, 381t, 741t
- alterazioni dei granulociti e monociti nella, 380, 380t
- diagnosi, 381t, 382f
- difetto nella, 381t, 1961
- manifestazioni cliniche, 380, 381t
- manifestazioni cutanee, 325t
- manifestazioni orali, 215
- neoplasie maligne linfoidi nella, 680t
- neutropenia nella, 379t
- striscio ematico periferico nella, e82f
- terapia, 443, 707
Cheilite, 541, e38f
Cheilosi, 219, 624, 1829t
Chelanti, terapia con
- nell'avvelenamento da metalli pesanti, e277
- nella contaminazione interna da radionuclidi, 1328, 1329t
Cheloide, 309t, e64f
Chemioattraenti, 742
Chemioembolizzazione dell'arteria epatica nel carcinoma epatocellulare, 577, 577t
Chemioprevenzione del cancro, **483**
Chemiorecettori, zone trigger dei, 241
Chemioterapia del cancro, 478, 509, **513**. *Vedi anche i farmaci specifici*
- adiuvante, 510
- agenti antimitotici, 518t
- agenti che interagiscono con il DNA, 515
- agenti convenzionali, 513
- agenti usati per la, 515f
- alchilanti, 515, 516t
- antibiotici antitumorali, 516-517t, 519-520
- anticorpi antitumorali, 516-517t
- antimetaboliti, 517-518t, 520-521
- complicanze acute, **523-524**, 533
- - alopecia, 526
- - alterazioni riproduttive, 526
- - diarrea, 525
- - mielosoppressione, 523
- - mucosite, 526
- - nausea e vomito, 525
- complicanze del trattamento, 478, 2241
- conseguenze tardive, **e91**, e91t
- curabilità del cancro con, 513, 513t
- emergenze oncologiche correlate alla, **1685**
- *end point* dell'azione del farmaco, 513
- in gravidanza, 526
- inibitori del fuso mitotico, 521
- intraperitoneale, 599
- intratecale, e92
- massima dose tollerata, 514
- nausea e vomito, 241, 480
- neurotossicità della, 2525
- palliativa, 513, 513t
- principi di impiego, 514
- progressione della malattia, 513
- regimi ad alte dosi, 513, 513t
- resistenza ai farmaci, 514
- risposta alla, 514
- risposta completa alla, 513
- risposta parziale alla, 513
- terapia genica per il potenziamento della, 421
- timing della, 180
- tossicità dose-limitante, 514
"Chemo brain" (deficit cognitivo), e92
Chemochine, 378, 1953, 1962t, 1962t, 1962t, 1964
- nell'allergia e nell'anafilassi, 1995
- nell'asma, 1554, 1555f
- CC, 1129
- connessioni alla patologia, 1962t
- nell'infezione da HIV, 1123, 1129, 1134
- recettori delle, 378, 1134, 1962t
Chemodectoma cardiaco, 1456
Cheratinociti, 350
Cheratite, 185
- da *Acanthamoeba*, 1248
- da bacilli enterici Gram-negativi, 926
- da herpes simplex, virus, 185, 1066t, 1070, 1075, 1077t
- da *Moraxella*, 905, 905t
- da *Nocardia*, 974, 975t
- da *Pseudomonas aeruginosa*, 933t, 934
Cheratoacantoma, 540, 540f, e66f
Cheratocongiuntivite, 185
- da adenovirus, 1069
- da *Encephalitozoon*, 1281
- epidemica, 1101
- linfoadenopatia nella, 370t
- secca, 185, 2037-2039
- da *Shigella*, 944
Cheratocono, 192
Cheratoderma blenorragico, 2044
Cheratolitici nelle verruche, 319
Cheratomalacia, 444
Cheratosi. *Vedi anche i tipi specifici*
- arsenicale, 540
- attinica, 309t, 310f, 327t, 351, 352t, 483, 540f, 541, e66f
- pilare, 309t, 310f
- seborroica, 309t, 310f, 325, 327t, 539t, e63f
- sublinguale, e39f
Chetoacidosi, 290
- alcolica, 291. *Vedi* Chetoacidosi, alcolica
- - alterazioni acido-base nella, 290, 290t
- - terapia, 291
- alitosi nella, 221
- diabetica, 288, 290, **2208**. *Vedi* Chetoacidosi, diabetica
- - alterazioni acido-basiche nella, 290, 290t
- - coma nella, 1665
- - diagnosi, 1943, 2208t, 2209
- - fisiopatologia, 2208
- - iperuricemia nella, 2365t
- - ipokaliemia nella, 281, 281t, 2209
- - manifestazioni cliniche, 2208, 2208t
- - monitoraggio nella, 2221
- - polineuropatia nella, 2571
- - terapia, 290, 2209, 2209t, 2292
- nausea e vomito nella, 241
- neutropenia e, 379t
Chetolidi, 837, 841, 845, 847t
Chetonemia, 2208
17-Chetosteroidi, 2174f, 2175, 2179
Cheyne-Stokes, respiro di, 78, 79t, 1408, 1667
Chiari, malformazione di, 195, 2482, 2489t, 2510
- emicrania nella, 106
- polineuropatia craniale nella, 2504
Chiasma ottico, 183
- compressione del, 183
- tumori del, 191
Chiazze zigrinate, 2523
Chikungunya virus, 1198t, 1199, 1199t, **1205**, 2102
Child-Pugh, classificazione di, della cirrosi, 1865, 1865t
Child-Turcotte-Pugh, punteggio di, 1922
Chilomicronemia, sindrome da, familiare, 2342
Chilomicroni, 1820, 2337, 2338t, 2339f
- residui, 2338
Chilotorace, 1611, 1612t
Chimica clinica, valori di riferimento dei test di laboratorio, A3-A7t
Chimotripsina, 1941
Chinacrina, e120
- azione, e120
- effetti avversi, 261, 348, 656t, 1239-1243t
- nella giardiasi, 1239-1243t, e120
- interazioni farmacologiche, 1239-1243t
- nel lupus eritematoso sistemico, 2012
- nella malaria, e120
- nella malattia da prioni, 2565
Chinasi
- ciclino-dipendenti, 495
- muscolare, 2586
Chinidina, e120
- azione, 1259t, 1378t, e120
- nella babesiosi, 1239-1243t, e120
- dosaggio, 1392t
- effetti avversi, 38, 321, 656t, 1239-1243t, 1253, 1257, 1257t, 1259t, 1356, 1360, 1393t, 1799, 1891t, 2080t, 2231
- epatotossicità del, 1890
- farmacologia, 29t, 1392t
- indicazioni all'impiego di, 1392t
- interazioni farmacologiche, 29, 36, 36t, 1011t, 1239-1243t, 2626t
- nella malaria, 1239-1243t, 1257, e120
- nella sindrome di Brugada, 1404
- nella sindrome del QT corto, 1404
- nella tachicardia ventricolare, 1400
Chinina, e120
- azione, 1259t, e120
- nella babesiosi, 752t, 1239-1243t, 1263, 1263t, e120
- effetti avversi, 38, 202, 711, 711t, 713, 1239-1243t, 1253, 1259, 1259t, 2231, e120
- interazioni farmacologiche, 1239-1243t, e122
- nella malaria, 752t, 1239-1243t, 1257, 1257t, 1259, 1259t, e120
Chininogeno ad alto peso molecolare, difetti del, 716t
Chinoloni
- azione, 838t, 840
- nella diarrea del viaggiatore, 772
- effetti avversi, 1014, 1996, 2080t
- nell'endocardite, 856
- nelle infezioni gonococciche, 902
- nelle infezioni delle vie urinarie, 1771t
- resistenza ai, 841, 944, 1014
- nel sanguinamento esofageo, 257
- nella tubercolosi, 1014
Chironex fleckeri, puntura di, e70f
Chirurgia antireflusso, 245, 1796
Chirurgia conservativa dell'arto affetto
- nell'osteosarcoma, 605
- nel sarcoma dei tessuti molli, 604
Chirurgia endoscopica sottofasciale delle perforanti, 1530
Chirurgia ortopedica , trombosi venosa nella, 722t
Chirurgia di riduzione del volume polmonare, 1593
Chirurgia toracica video-assistita, 1550
Chirurgia trans-sfenoidale, 2130, 2131f
- complicanze, 2185
- nella massa sellare, 2130, 2131f
Chlamydia spp., **1047**
- ciclo vitale del patogeno, 1047, 1048f
- febbre nell'infezione da, 132t
- in gravidanza, 48
- prostatite, 1772t
- screening, 26t
Chlamydia pneumoniae, 1047, **1055**
- artrite reattiva, 2043
- aterosclerosi e, 1047
- definizione, 1055
- diagnosi, 1055
- epidemiologia, 1055
- manifestazioni cliniche, 1055
- patogenesi, 1055
- terapia, 1055
Chlamydia psittaci, 1047. *Vedi anche* Psittacosi
Chlamydia trachomatis
- congiuntivite, 1048-1050, 1052t, **1053**
- diagnosi, e103-e104
- infezioni genitali, **1048**
- - cervicite, 811, 814, 814f, 1048, 1052, 1052t

- – diagnosi, 810, 1051, 1052t
- – epidemiologia, 809, 1048
- – epididimite, 810, 1049, 1052, 1052t
- – in gravidanza, 1050
- – malattia infiammatoria pelvica, 815-817, 1050, 1052
- – manifestazioni cliniche, 1048-1050
- – patogenesi, 1048
- – prevenzione e controllo del, 821
- – proctite, 819, 1048, 1052t
- – salpingite, 1048-1051, 1052t
- – screening, 809, 817, 820
- – sindrome di Fitz-Hugh-Curtis, 1048-1050, 1051
- – sindrome uretrale, 810, 1050
- – terapia, 810t, 903, 1052, 1052t
- – terapia dei partner sessuali, 1053
- – trasmissione sessuale, 807, 808t
- – uretrite, 809, 810t, 1049, 1052, 1052t
- infezioni delle vie urinarie, 1767, 1768
- linfogranuloma venereo, **1050**
- nei neonati, 1050
- polmonite, 1050, 1052t
- sierotipi di, 1048
- sindrome di Reiter, 1049, 1052t
- tracoma, **1053**

Chlamydophila spp., 532, 532t

Chlamydophila pneumoniae
- *diagnosi, 875*
- *polmonite, 1574, 1574t, 1575t*
- *sinusite, 206*

ChondroCelect, 433t

Chorea gravidarum, 47, 2479

Chronic Respiratory Disease Questionnaire, 222

Chrysanthemum parthenium, 367t

Chryseobacterium spp., **910**

Chrysops spp., filariosi da, 1291t

Churg-Strauss, sindrome di, **2054**
- anatomia patologica e patogenesi, 1972t, 2049t, 2050, 2054
- diagnosi, 1293, 1557, 2054
- epidemiologia, 2054
- infiltrato polmonare nella, 1565t
- malattia glomerulare nella, 1733t, 1736, 1740
- manifestazioni cliniche, 2054
- neuropatia nella, 2570, 2585
- pneumopatia nella, 1596t, 1603
- terapia, 2054
- tomografia computerizzata, e211f
- versamento pericardico nella, e211f

Chvostek, segno di, 287

Cianocobalamina nel deficit di vitamina B_{12}, 643

Cianosi, **230**
- centrale, 230, 230t
- periferica, 230, 230t

Cianuro, avvelenamento da, 230, 290, 1414, 1672, 2476, e290t
- come agente per la guerra chimica, 1317, 1323
- antidoti per l', 1318t

Cibenzoline, 2231

Cibo
- flatulogenico, 1845
- come induttore dell'asma, 1556
- ritenzione nell'esofago, 1800

Cicatrice, 308t

Cicatrici tubulo-interstiziali, 1750

Ciclazocina come antagonista degli oppioidi, 2643

Cicline, 346, 495

Ciclo cellulare, 386, 408
- delle cellule cancerose, 494t, 495, 509, 514
- checkpoint del, 493, 495, 515
- segregazione del DNA mitocondriale, e313-e314

Ciclo di formazione di ponti trasversali nella contrazione cardiaca, 1335, 1336f

Ciclo mestruale
- anovulatorio/irregolare, 2252
- fase follicolare del, 2251, 2251f
- fase luteica del, 2251f, 2252
- integrazione ormonale del, 2120, **2251**, 2251f

Ciclo sonno-veglia, 173, 173f

Ciclo dell'urea, difetti del, 2390t, **2393**

Ciclo "Plan-Do-Check-Act", e3, e4f

Ciclobenzaprina
- nel dolore alla schiena, 115
- nella fibromialgia, 2105
- nella sclerosi multipla, 2534

Ciclobutano, dimeri di, 350

Ciclofilina A, 1113

Ciclofosfamide
- nell'anemia aplastica, 659
- nell'aplasia eritrocitaria pura, 660
- nell'artrite reumatoide, 2022
- azione, 515, 516t
- nel cancro mammario, 561
- nel cancro testicolare, 596
- nel carcinoma midollare della tiroide, 2285
- nella degenerazione cerebellare, 619
- effetti avversi, 298t, 327, 345, 380t, 515, 516t, 525, 706, 1443, 1688, 2012t, 2013, 2053, 2060, 2060t, e92-e93
- epatotossicità del, 1890
- nel feocromocitoma maligno, 2197
- nella fotoallergia, 353
- nella gammopatia monoclonale di significato incerto, 2585
- nella glomerulonefrite membranosa, 1739
- nella granulomatosi di Wegener, 2053
- interazioni farmacologiche, 2012t
- nell'interstiziopatia polmonare, 1599
- nella leucemia linfoide cronica a cellule B/linfoma a piccoli linfociti, 685
- nel linfoma di Burkitt, 688
- nel linfoma follicolare, 686
- nel lupus eritematoso sistemico, 2012t, 2013
- nella malattia da agglutinine fredde, 652
- nella malattia a lesioni minime, 1738
- nella miastenia gravis, 2590
- nelle miopatie infiammatorie, 2615
- nella mononeuropatia multipla, 2570
- nella nefrite lupica, 1735
- nella neuropatia motoria multifocale, 2585
- nel pemfigo volgare, 337
- nel pemfigoide bolloso, 338
- nel pemfigoide cicatriziale, 340
- nella poliangioite microscopica, 2055
- nella poliarterite nodosa, 2055
- nella policondrite ricorrente, 2064
- nella porpora trombotica trombocitopenica, 713
- preparazione nel trapianto di cellule emopoietiche, 705
- nella sarcoidosi, 2070
- nel sarcoma di Ewing, 606
- nella sclerosi multipla, 2534
- nella sclerosi sistemica, 2036
- nella sindrome di Churg-Strauss, 2054
- nella sindrome di Goodpasture, 1735
- nel timoma, e90
- nella vasculite, 2060
- nelle vasculiti dei piccoli vasi ANCA-associate, 1736

Ciclopentolato cloridato, per gli occhi arrossati o doloranti, 183

Ciclopirox
- nella dermatite seborroica, 315
- nelle infezioni fungine, 1214
- nella tinea versicolor, 1232

Ciclosarin, 1321-1323

Cicloserina
- effetti avversi, 442
- nella tubercolosi, 994, 1014

Ciclosporiasi, 800t, 803t, **1281**
- diagnosi, 1280t, e116, e117t
- diarrea del viaggiatore, 247
- terapia, 1239-1243t, 1239-1243t

Ciclosporina
- nell'anemia aplastica, 658
- nell'aplasia eritrocitaria pura, 660
- nell'artrite reumatoide, 2022
- azione, 1726, 1726t, 1839
- nella dermatite atopica, 322t
- effetti avversi, 38, 215, 283t, 284, 292t, 301, 301t, 316t, 483t, 659, 713, 1702, 1707, 1726t, 1727, 1839, 1891t, 1923, 2013, 2080t, 2294, 2295t, 2322, 2322t, 2343, 2365t, 2422t, 2590, 2594t, 2608, 2613
- nell'emoglobinuria parossistica notturna, 653
- nell'epatite autoimmune, 1907
- nell'epidermolisi bollosa acquisita, 340
- nella fotoallergia, 353
- nella glomerulonefrite membranosa, 1739
- nella glomerulosclerosi segmentale e focale, 1738
- interazioni farmacologiche, 29t, 36t, 38, 65, 847, 848t, 1011t
- nella leucemia mieloide acuta, 673t
- nel lupus eritematoso sistemico, 2013
- nella malattia a lesioni minime, 1738
- nella malattia del trapianto contro l'ospite, 706
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1839
- metabolismo del, 29t
- nella miastenia gravis, 2590, 2591t
- nella mielodisplasia, 662
- nelle miopatie infiammatorie, 2615
- nefrotossicità del, 1754
- neurotossicità del, e272, e272f
- nell'oftalmopatia di Graves, 2163
- nell'orticaria/angioedema, 1999
- nella policondrite ricorrente, 2064
- nella psoriasi, 316, 316t, 322t, 2046
- nel trapianto di organi solidi, 1417, 1621, 1726, 1726t, 1923

Ciclossigenasi, 120
- COX-1, 1801, 1802f
- COX-2, 1801, 1802f, 1994, 1995f

Cidofovir
- azione, 1069
- effetti avversi, 1088, 1150
- nell'encefalite, 2547
- farmacologia, 1069
- indicazioni all'impiego di, 1069
- nell'infezione da adenovirus, 831, 1101
- nell'infezione da citomegalovirus, 830, 1065t, 1069, 1086t, 1088, 1158
- nelle infezioni da herpes simplex virus, 1076, 1077t
- nelle infezioni da herpes virus, 1069
- nelle infezioni dei pazienti con cancro, 534t
- nel mollusco contagioso, 1090
- nel poliomavirus, 833
- nel vaiolo, 1314

Ciecostomia nell'ostruzione del colon, 1857

Cifoplastica, 112

Cifoscoliosi, 222f, 222t, 223, 294t, 1544t, 1614t

Cifosi, 2325

Ciguatera, avvelenamento da, 248, 2572, **2658**

Cilindri urinari, 271, **272**, 1705, e59f, e60f
- cerosi, 273
- voluminosi, 273

Cilindroma, e192f

Cilostazolo nella claudicatio intermittens, 1525

Cimetidina
- azione, 1693
- effetti avversi, 265, 298t, 299t, 656t, 1381t, 1807, 2080t, 2132t, 2481, 2594t, 2609
- interazioni farmacologiche, 36t, 37, 299, 1923
- nella malattia da reflusso gastroesofageo, 245, 1797
- nell'orticaria/angioedema, 1999
- nella sindrome da carcinoide, 2275
- nell'ulcera peptica, 1807, 1807t, 2531

Cimici
- del letto, 2665
- morsi di, 2665
- Reduviid, 1268, 2665

Cineangiografia, 1372

Cinedefecografia, 1850

Cinetosi, 72, 1779t
- nausea e vomito nella, 241, 241t
- terapia, 242, 243t

Ciproeptadina
- nella nausea e vomito, 243
- nell'orticaria/angioedema, 1999
- nella prevenzione dell'emicrania, 100
- nella sindrome da carcinoide, 2275
- nella sindrome serotoninergica, 2480

Ciprofloxacina
- aggiustamento della dose nell'insufficienza renale, 842t
- nell'artrite gonococcica, 2100
- azione, 838t, 840
- nella bartonellosi, 970
- nel carbonchio, 1312, 1312t
- nella ciclosporiasi, 1239-1243t
- nella colecistite, 1933
- nel colera, 952
- nella diarrea, 249
- effetti avversi, 188, 1239-1243t
- nell'escara, e109
- nella fascite necrotizzante, 789t
- nella febbre enterica, 938, 940t
- nella febbre Q, 1044
- nelle febbri maculose da rickettsie, 1040
- nella ferita da morso, 789t, e111, e111t
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nell'infezione da *Aeromonas*, 910
- nell'infezione da *Campylobacter*, 948
- nell'infezione da *Cromobacterium violaceum*, 910
- nell'infezione da *Moraxella catarrhalis*, 904t
- nell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, 933t
- nelle infezioni dei pazienti con cancro, 533
- nelle infezioni delle protesi articolari, 2102
- nelle infezioni stafilococciche, 864t, 865, 1588
- nelle infezioni delle vie urinarie, 1770
- interazioni farmacologiche, 847, 1239-1243t
- nell'isosporiasi, 1239-1243t
- nella legionellosi, 914t
- nella malattia diverticolare, 1848
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1839
- nella meningite, 2541

- nella neutropenia febbrile, 524
- nella nocardiosi, 975
- nell'otite esterna, 208
- nella pancreatite, 1945
- nella pericondrite, 207
- nella peritonite, 795
- nella peste, 964, 965t, 1313
- nella polmonite, 1577t, 1580t
- nella profilassi delle infezioni meningococciche, 896t, 897
- resistenza alla, 811f, 846t, 944, 1577
- nella salmonellosi, 942t, 1143t
- nella shigellosi, 945, 945t
- nello shock, 1649t
- nella tubercolosi, 1014
- nella tularemia, 960, 1312t, 1315
- nell'ulcera molle venerea, 819t, 908

Ciproterone acetato
- effetti avversi, 298t
- nell'irsutismo, 304

Circolazione assistita prolungata, **1418**
- dispositivi disponibili, 1418, 1418f
- obiettivi della, 1418
- risultati, 1418

Circolazione polmonare
- alterazioni della, **1544**
- caratteristiche fisiologiche della, 1544
- valutazione della, 1544

Circolazione splancnica, 1853
Circolo bronchiale collaterale, e44t
Circolo di Willis, aneurisma del, 197, 1423
Circoncisione, 820
- prevenzione dell'infezione da HIV, 1117, 1175

Circonferenza a metà braccio, 449
Circonferenza vita, 465, 1468, 1469t
- valori specifici dell'etnia, 466t

Circonvenzione, e19, e21
Circuito flusso-volume, 1543
Circuito gangliobasale-talamocorticale nella malattia di Parkinson, 2474f
Cirrosi, **1910**
- acidi biliari nella, 1819t
- alcolica, **1910**, 1910t, 1921, 2639
- anatomia patologica, 1910
- angioma a stella nella, 324t
- biliare. *Vedi* Cirrosi biliare
- biopsia epatica nel, e205f
- calcoli biliari nella, 1930
- carcinoma epatocellulare e, 573, 574t
- cardiaca, 1910t, **1913**
- cogulazione intravascolare disseminata nella, 719t
- complicanze, 1914, 1914t
- - anomalie ematologiche, 1917
- - ascite, 267, 267t, 1914, 1915f
- - coagulopatia, 1917
- - encefalopatia epatica, 1916
- - ipersplenismo, 1915
- - ipertensione portale, 1910, 1914
- - malnutrizione, 1917
- - osteopatia, 1917
- - peritonite batterica spontanea, 1916
- - sindrome epatorenale, 1916
- criptogenetica, 1907, 1912, 1919
- nel deficit di α_1-antitripsina, 1910t, 1913
- disfunzione gonadica nella, 2242
- disturbi della coagulazione nella, 721
- edema nella, 234
- nell'emocromatosi, 1910t, 1913
- nell'epatite autoimmune, 1910t, **1912**
- epatite C e, 1902
- nell'epatite virale, 1910t, **1911**
- esame obiettivo, 263, 1863
- nella fibrosi cistica, 1910t, 1913
- gonfiore addominale nella, 266
- iperprolattinemia nella, 2132t
- iponatriemia nella, 277, 277t
- ipovolemia nella, 276t
- ippocratismo digitale nella, 231
- ittero nella, 264
- di Laennec, 263
- nella malattia di Wilson, 1910t, 1913
- manifestazioni orali, 220
- marker tumorali nella, 479t
- peritonite nella, 1859
- peritonite batterica spontanea nella, 795
- post-necrotica, 1907
- primitiva biliare. *Vedi* Cirrosi biliare, primitiva
- scompensata, 1910
- sintomi della cheratocongiuntivite secca nella, 2038t
- splenomegalia nella, 373, 374t, 1915
- stadiazione, 1865, 1865t
- terapia, 1865
- - trapianto di fegato, 1920t, 1921
- varici esofagee nella, 257
- versamento pleurico nella, 1610, 1612t

Cirrosi biliare, 1910t, **1912**
- extraepatica, 1912
- intraepatica, 1912
- linfoadenopatia nella, 370t
- manifestazioni cutanee, 327, 327t, 331
- primitiva, 573, 574t, **1912**
- - acidi biliari nella, 1819t
- - anatomia patologica, 1912
- - biopsia epatica nella, e205f
- - diagnosi, 1863t, 1907, 1912
- - disturbi di coagulazione nella, 721
- - immunopatogenesi, 1972t
- - ittero nella, 265, 265t
- - malattia glomerulare nella, 1738t
- - manifestazioni cliniche, 1912
- - terapia, 1912
- - trapianto di fegato nella, 1920t, 1925
- secondaria, nella cirrosi biliare, 1935

Cisapride, interazioni farmacologiche, 36t, 848t
Cisplatino
- nell'adenocarcinoma a cellule squamose,, 541
- azione, 516t, 519
- nel cancro cervicale, 601
- nel cancro colorettale, 577
- nel cancro endometriale, 602
- nel cancro esofageo, 565
- nel cancro ovarico, 599
- nel cancro polmonare, 547, 553
- nel cancro della testa e del collo, 544
- nel cancro testicolare, 596
- nel cancro della vescica, 585
- nel carcinoma epatocellulare, 577
- nel carcinoma a sede primitiva ignota, 610
- effetti avversi, 202, 241, 347, 480, 516t, 519, 525, 596, 651, 1528t, 1529, 1686, 1701t, 1703, 2031, 2146t, 2294, 2295t, e92, e271t
- nel melanoma, 539
- nella neoplasia trofoblastica gestazionale, 603
- neurotossicità del, 2525, 2572, 2573t
- nell'osteosarcoma, 606
- nel sarcoma sinoviale, 2112
- nel timoma, e90
- nel tumore di Pancoast, 553
- nei tumori delle ghiandole salivari, 544

Cistatina C, indicatore del tasso di filtrazione glomerulare, 270
Cistationina sintasi, 638, 638f
Cistationinuria, 2390t
Cisteamina nell'overdose da paracetamolo, 1892
Cistectomia nel cancro della vescica, 584, 585t
Cisteina nell'overdose da paracetamolo, 1892
Cisternografia-TC, 2409
Cisti, 309t. *Vedi anche i tipi e le sedi specifiche*
- amebica, 1244, 1244f, 1248f
- da *Balantidium*, 1281
- da *Giardia*, 1279

Cisti aracnoidea, 2128, 2253t
Cisti broncogena, 1612
- cardiaca, 1456

Cisti coledocica, 578, 1934
Cisti colloide, 2523
Cisti dermoide, 2523
- compressione del midollo spinale da, 2507
- dell'ovaio, 600

Cisti del dotto tireoglosso, 2151, 2155
Cisti da duplicazione, 258
Cisti echinococcica, 1305
Cisti epatica, 1744f, 1745
Cisti epidermoide, e64f
- da inclusione, 310f, 330, 331t, 332

Cisti gastroenterica, 1612
Cisti idatidea, 1305, 1305f, 2102
Cisti orale mucosa da ritenzione, 218t
Cisti ossea nei disturbi lipoproteici, 2108
Cisti dell'ovaio
- diagnosi, 1847
- dolore addominale nella, 95
- rottura della, 366
- - dolore pelvico nella, 307t
- torsione della, 94, 1859

Cisti periapicale, 214
Cisti pericardica, 1454
Cisti pleuropericardica, 1612
Cisti renale nella sclerosi tuberosa, 1747
Cisti tiroidea, 2169
Cisticercosi, 787, **1302**
- diagnosi, 1303, 1303f, 1303t, e113t, e114, e117t
- eosinofili nella, 383
- eziologia, 1303
- interessamento oculare nella, 185, 194
- manifestazioni cliniche, 1303, 1303f
- manifestazioni muscolari, 788
- patogenesi, 1303
- terapia, 1239-1243t, 1239-1243t, 1304

Cistina, calcoli di, 1762, 1762t, **1765**, 2395
Cistinosi, 1752, 1753t, 2292t, 2394t
Cistinuria, 1748t, 1749f, **1752**, **1765**, 1821, 1829t, **2393-2395**, 2394t
- non di tipo I, 1692t
- di tipo I, 1692t

Cistite
- acuta non complicata, 1770, 1771t
- definizione, 1766
- diagnosi, 811, 1769
- ematuria nella, 273
- emorragica, 1101, 1688
- - adenovirus, 1101
- - emergenza oncologica, 1688
- - terapia, 1688
- enfisematosa, 1772
- epidemiologia, 1766
- eziologia, 809t, 921, 947, 1766
- fonti di infezioni, 1767
- con formazione di croste alcaline, 878
- manifestazioni cliniche, 1768
- patogenesi, 1767
- prognosi, 1771
- ricorrente, 849t
- sesso e attività sessuale e, 1767
- terapia, 1679-1772, 1771t
- valutazione urologica nella, 1770

Cistopatia diabetica, 2215
Cistoscopia nella prostatite, 594
Cistostomia nell'ostruzione delle vie urinarie, 1681
Cistouretrografia minzionale nell'ostruzione delle vie urinarie, 1775
Citalopram, 2625t
- nella depressione, 57, 74, 2631
- nel disturbo bipolare, 2633t
- effetti avversi, 2495t
- nella fibromialgia, 2105
- nella, sindrome di dell'intestino irritabile, 1845

Citarabina
- azione, 672
- effetti avversi, 347, 672, 2525, e271t
- nella leucemia mieloide acuta, 672
- nella leucemia mieloide cronica, 676
- nel linfoma del SNC, 2521
- nella meningite neoplastica, 1683
- nelle metastasi leptomeningee, 2524

Citidina deaminasi, deficit di, 1992
Citoaderenza, 1251
Citocheratine nel carcinoma a sede primitiva ignota, 608, 608t
Citochina/e, 376, 1953, 1955t, **1964-1963**
- nell'allergia e nell'anafilassi, 1994, 1995f
- nell'asma, 1554
- nell'aterosclerosi, 1462
- azione, 1959-1961t
- famiglie strutturali delle, 1962t, 1962t, 1964
- fonti cellulari e target delle, 1959-1961t
- nell'infezione da HIV, 1129, 1134
- pirogeniche, 119, 119f
- proangiogeniche, 506
- proinfiammatorie, 748, 749, 1129, 1332
- - nella sindrome metabolica di, 1470
- nella risposta immunitaria, 740
- nella sclerosi multipla, 2528
- nello sepsi/shock settico, 1646
- di sinoviociti e condrociti, 2087
- tempesta di, 859
- terapia con, 1977, 1977t
- - agenti antitumorali, 527
- - nel carcinoma a cellule renali, 586
- - effetti avversi, 347, 530
- - nelle infezioni dei pazienti con cancro, 534

Citocromo, 621
Citocromo b_5 riduttasi, deficit di, 648t
Citocromo *c*, 501
- mitocondriale, 1971

Citocromo *c* ossidasi, deficit di, malattie del DNA mitocondriale, e316f, e319
Citocromo P450 (CYP) monoossigenasi, 29, 29t, 34-37, 34f
Citocromo-ossidasi, inibitori della, sovradosaggio/avvelenamento con, e290t
Citomegalovirus, **1058**, 1060
- allotrapianto di fegato con, e205f

- artrite da, 1087
- bronchiolite obliterante da, 834
- colite, 1148
- congenita, 48, 1058-1087
- diagnosi, 1087, 1276t, 1824, e101, e103-e104
- diarrea da, 247, 829
- effetti citopatici da, 1087
- encefalite da, 1087, 2542t, 2547
- epatite da, 834
- epidemiologia, 1058
- esofagite da, 833, 1789f, 1798, e200f
- faringite da, 210
- gastrite da, 833, 1815
- in gravidanza, 48, 1086
- nell'infezione da HIV, 1128, 1143t, 1148, 1150, 1154t, 1157
- infezioni persistenti/latenti, 1060, 1086
- ittero da, 264t
- linfoadenopatia da, 370, 370t
- malattia glomerulare da, 833, 1743
- malattia da inclusione citomegalica da, 1058, 1086t
- malattia del trapianto contro l'ospite e, 829
- malattie gastrointestinali da, 1086t, 1087
- manifestazioni cliniche, 1086
- meningoencefalite da, 1087
- mielite da, 2509
- miocardite da, 1087
- miosite da, 2612
- nausea e vomito da, 241
- patogenesi, 1062, 1086
- nel paziente immunocompromesso, 1086t, 1087
- nei pazienti con cancro, 531t, 532, 534, 535t
- pericardite da, 1451
- perinatale, 1086
- pleurite da, 1087
- pneumonite da, 833
- polmonite, 829, 834, 1086t, 1087
- prevenzione, 1086t, 1088
- rash, 329, 329t
- retinite da, 1065t, 1069, 1086t, 1087, 1087f
- retinopatia da, 1158
- sclerosi sistemica e, 2027
- sindrome di Guillain-Barré e, 2581
- sindrome mononucleosica e, 1084-1087
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 707, 707t, 828, 828t, 829, 829t, 829t, 832-834, 832t, 832t, 1058-1088, 1086t, 1622, 1728, 1728t, 1923
- surrenalite da, 2189
- terapia, 1065t, 1068-1070, 1086t, 1088, 1158
- trasmessa mediante trasfusioni, 703
- trasmissione sessuale, 808t
- ulcera peptica e, 1805t
- virologia, 1057t

Citopenia refrattaria con displasia multilineare, 661t
- con sideroblasti ad anello, 661t

Citosina, 386
Citosina arabinoside
- azione, 517t, 521
- effetti avversi, 517t, 521, 525, 644, e91t

Citotossicità cellulare anticorpo-dipendente, 1961
Citotossina, 800
- *Staphylococcus aureus*, 859
- tracheale, *Bordetella*, 915

Citrato
- come anticoagulante, 702
- nell'iperossaluria, 1765
- nell'ipocitraturia, 1765

Citrato di calcio, 2291
- contenuto di calcio di preparati orali, 2325t

Citrato di magnesio nella stipsi, 72
Citrato di potassio
- nei calcoli di acido urico, 1765
- nella cistinuria, 1752
- nell'ipokaliemia, 283
- nella nefrolitiasi, 2368t

Citrobacter spp., **926**
- diagnosi, 919, 926
- epidemiologia, 919
- patogenesi, 919
- nei pazienti con cancro, 530t
- resistenza agli antibiotici, 920
- terapia, 920, 926

Citrullina, integrazione di
- nell'aminoaciduria dibasica, 2395
- nei difetti del ciclo dell'urea, 2395

Citrullinemia, 574, 574t, 2390t
Clade del virus HIV, 1115
Cladosporium spp., 1235
Cladribina
- nella leucemia a cellule capellute, 688
- nel linfoma linfoplasmocitico, 688

Claritromicina
- nel *Corynebacterium* non difterico, 878
- effetti avversi, 1015
- per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*, 930, 930t, 1809
- nelle febbri maculose da rickettsie, 1040
- in gravidanza, 844t
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nell'infezione da *Burkholderia mallei*, 937
- nell'infezione da *Campylobacter*, 948
- nell'infezione da *Haemophilus influenzae*, 907
- nelle infezioni da micobatteri non tubercolari, 1007-1009, 1008t, 1015, 1143t
- nelle infezioni pneumococciche, 854
- interazioni farmacologiche, 29t, 36, 36t, 845, 848t, 1011t
- nella lebbra, 1003, 1015
- nella legionellosi, 914t
- nella nocardiosi, 975
- nella pertosse, 918t
- nella polmonite, 855, 1046t, 1577t
- nella prevenzione della bartonellosi, 1143t
- nella prevenzione dell'endocardite infettiva, 784t
- resistenza alla, 841, 846t, 1015
- nel tifo delle boscaglie, 1042
- nella tubercolosi, 1010t

Classificazione FAB
- della leucemia mieloide acuta, 669, 669t
- delle neoplasie maligne linfoidi, 678, 678t

Classismo, e14
Claude, sindrome di, 193, 2443
Claudicatio, 1348
- intermittens
- - aterosclerosi e, 1461, 1463
- - ipertensione e, 1510
- - nelle malattie arteriose periferiche, 1524
- - terapia, 1525
- neurogenica, 110t, 111
- nell'occlusione aortica, 1523

Claudine, 1750
Claustrofobia, 2626
Claversal nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838, 1839t
Clearance dell'inulina, 270
Clearance del muco nella fibrosi cistica, 1586, 1588
Clearance delle vie aeree, rianimazione cardiopolmonare e, 1661
Clevudina nell'epatite virale cronica, 1901, 1901t
Click di eiezione, 1350
Click mesosistolico, 1350
Click pericardico, 1351, 1453
Click sistolico, e43
Click sistolico-soffio cardiaco, sindrome di. *Vedi* Valvola mitrale, prolasso della
Clindamicina
- nell'acne vulgaris, 320
- nell'actinomicosi, 978t
- nell'angina di Vincent, 212
- nell'ascesso polmonare, 1585
- azione, 837, 838t
- nella babesiosi, 752t, 1239-1243t, 1263, 1263t
- nel carbonchio, 1312, 1312t
- nella cellulite, 788, 789t
- nella difterite, 877
- effetti avversi, 847t, 1237t, 1239-1243t, 1799
- nella faringite, 212
- nella fascite necrotizzante, 752t, 789t, 868t
- nella gangrena gassosa, 752t, 789t
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nell'infezione da *Corynebacterium* non difterico, 878
- nell'infezione da *Mycoplasma hominis*, 833
- nell'infezione da *Pneumocystis*, 1237, 1237-1238t
- nell'infezione da streptococchi di gruppo B, 47, 872
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 984, 984t
- nelle infezioni da *Capnocytophaga*, 910
- nelle infezioni da clostridi, 890t, 891
- nelle infezioni cutanee e dei tessuti molli, 790
- nelle infezioni della ferita da morso, 789t, e111, e111t
- nelle infezioni del piede diabetico, 2217
- nelle infezioni profonde del collo, 214
- nelle infezioni stafilococciche, 313, 865
- nella legionellosi, 914
- nella malaria, 1239-1243t, 1257t, 1259
- nella malattia infiammatoria pelvica, 817, 817t
- nei micoplasmi genitali, 1047
- nell'osteomielite, 793
- nell'otite media, 209t
- nella polmonite, 855
- nella prevenzione dell'endocardite infettiva, 784t
- profilassi con, 849t
- nella profilassi delle procedure dentali, 2103
- proprietà farmacodinamiche, 843t
- resistenza alla, 807, 838t, 841, 846t, 984
- nello shock, 1649t
- nella sindrome di Lemierre, 212
- nella sindrome da shock tossico, 752t, 865, 868t, 870
- nella sinusite, 207t
- nel tetano, 883
- nella toxoplasmosi, 1156, 1239-1243t, 1277, 2552
- nella vaginite, 814
- nella vaginosi batterica, 812t, 813

Clindamicina-primachina nella polmonite, 1145
Clinical Pulmonary Infection Score, 1580, 1580t
Clisi subescara, e109
Clitoride, congestione del, 299
Clobetasolo nella dermatite seborroica, 315
Clofarabina nella leucemia mieloide acuta, 673t
Clofazimina
- effetti avversi, 328, 1154
- nelle infezioni da micobatteri non tubercolari, 1015
- nella lebbra, 1003, 1004t, 1015, 1743
- per le reazioni nella lebbra, 1004

Clofibrato
- effetti avversi, 2080t, 2608, 2613
- nell'ipernatriemia, 280

Clomifene
- effetti avversi, 597
- per l'induzione dell'ovulazione, 2255

Clomipramina, 2625t
- nei disturbi del sonno, 178
- nel disturbo ossessivo-compulsivo, 2628
- nei fumatori, 2650t

Clonazepam
- nella corea, 73t, 2479
- nei disturbi del comportamento da sonno REM, 179
- nei disturbi generalizzati d'ansia, 2625, 2626t
- nel disturbo bipolare, 2632
- nel disturbo di panico, 2624
- nel dolore, 84t
- effetti avversi, 2428t
- nell'emiballismo, 2479
- nell'epilessia, 2426t, 2428, 2428t
- nella glossodinia, 220
- interazioni farmacologiche, 2428t
- nel mioclono, 1673, 2480
- nella neuropatia periferica, 2568
- nella sclerosi multipla, 2534
- nelle sindromi tardive, 2480
- nel tremore essenziale, 2476
- nelle vertigini, 146, 146t

Clonazione, 391t
- DNA, **389**
- di geni, 390
- posizionale, 401, 401
- trapianto nucleare, 424-425
- vettore di, 390

Clonidina
- azione, 2622f
- nella cessazione del fumo, 2650, 2651t
- nella diarrea, 253
- effetti avversi, 234t, 298t, 1381t, 2495t
- nelle emergenze ipertensive, 1518
- interazioni farmacologiche, 36
- nell'ipertensione, 1516t
- nell'ipotensione ortostatica, 2215
- nella neuropatia periferica, 2568t
- nella prevenzione dell'emicrania, 102t
- nella sindrome da astinenza da oppioidi, 104, 2644
- nella sindrome di Tourette, 2479
- nei sintomi menopausali, 2258, 2262
- nella terapia del dolore, 72
- nel tetano, 883
- nel VIPoma, 2279

Clonorchiasi, 1300t, **1301**
- colangiocarcinoma e, 1301
- diagnosi, e113t, e116t, e117t
- terapia, 1239-1243t, 1239-1243t

Clopidogrel
- con acido acetilsalicilico, 727
- aggiustamento della dose prima dell'endoscopia, 1792t
- nell'angina instabile, 1488, 1488t
- azione, 727, 727f, 1488f
- nella cardiopatia ischemica, 1482
- dosaggio del, 728
- effetti avversi, 713, 728, 1760, 1805t, 1891t
- impiego in fase perioperatoria di, 50
- indicazioni all'impiego di, 727
- nell'infarto miocardico, 1488, 1488t, 1496, 1497f, 1501
- interazioni farmacologiche, 37
- negli interventi coronarici percutanei, 1483, 1504

- nella prevenzione dell'ictus, 2439
- resistenza al, 728
Cloralio idrato nella terapia della porfiria acuta intermittente, 2361
Clorambucile
- azione, 515, 516t
- effetti avversi, 379t, 515, 516t, 2422t
- nella gammopatia monoclonale di significato incerto, 2585
- nella glomerulonefrite membranosa, 1739
- nella leucemia linfoide cronica a cellule B/nel linfoma a piccoli linfociti, 685
- nel linfoma follicolare, 686
- nel linfoma linfoplasmocitico, 688
- nel linfoma MALT, 685
- nel linfoma splenico della zona marginale, 688
- nella malattia a lesioni minime, 1738
- nella sarcoidosi, 2070
Cloramfenicolo
- azione, 838, 838t
- nella bartonellosi, 970
- nella donovanosi, 972, 972t
- effetti avversi, 188, 379, 379t, 655, 656t, 659t, 668, 2572, 2573t
- nella febbre enterica, 940, 940t
- nella febbre maculosa delle Montagne Rocciose, 1039
- nella febbre ricorrente, 1031, 1031t
- in gravidanza, 844t
- nell'infezione da *Campylobacter*, 948
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 984, 984t
- nelle infezioni da clostridi, 890t, 891
- nelle infezioni da *Haemophilus influenzae*, 907
- nelle infezioni meningococciche, 896, 896t
- nelle infezioni stafilococciche, 863
- interazioni farmacologiche, 1011t
- nella malattia di Whipple, 1828
- nella peste, 964, 964t, 1312t, 1313
- resistenza al, 838t, 841, 941
- nella rickettsiosi varicelliforme, 1040
- nel tifo delle boscaglie, 1042
- nella tularemia, 960, 1312t, 1315
Cloramfenicolo acetiltrasferasi, 841
Clorati, 651
Clordiazepossido
- nel delirum tremens, 2641
- nei disturbi generalizzati d'ansia, 2625, 2626t
- effetti avversi, 656t
- nella sindrome da astinenza alcolica, 2641
Clorfeniramina, 656t
- nella terapia dell'orticaria/dell'angioedema, 1999
Clorgilina, 2622f
Cloridorrea, 293t, 2394t
Clornafazina, 583
Cloro come agente per la guerra chimica, 1317, 1323
Clorochina, e120
- azione, 1259t, e120
- effetti avversi, 191, 327, 345-347, 656t, 668, 1239-1243t, 1259, 1259t, 1260, 2422t, 2608t, 2609, 2613
- interazioni farmacologiche, 1239-1243t, e122
- nell'ipercalcemia, 286
- nel lupus eritematoso sistemico, 2012
- nella malaria, 772, 772t, 1239-1243t, 1256-1260, 1257t, 1259t, 1260, 1261t, e120
- nella porfiria cutanea tarda, 354, 2362
2-Clorodesossiadenosina
- azione, 517t, 521
- effetti avversi, 517t, 521
Clorofenilalanina, 2622f
Cloroma. *Vedi anche* Sarcoma, granulocitico
- cutaneo, 332
Clorpirifos, 1032
Clorproguanile, 649t, 1239-1243t
Clorpromazina
- nella corea, 73
- nel delirium, 75, 75t
- effetti avversi, 265, 265t, 328, 344, 353t, 656t, 1891t, 2014, 2132t, 2635, 2635t
- nell'emicrania, 99, 100t
- epatotossicità della, 1890, 1890t
- nei fumatori, 2650t
- interazioni farmacologiche, 36
- nella schizofrenia, 2635, 2635t
- nella sindrome da serotonina, 2481
Clorpropamide
- nel diabete mellito, 2224t
- effetti avversi, 656t, 711t, 1565, 1891t
- nell'ipernatriemia, 280
Clorprotixene, 2365t
Clortalidone nell'ipertensione, 1516t
Cloruro
- di calcio, effetti avversi, 292t
- di cianogeno, 1318-1319t
- composizione dei liquidi corporei, 274
- di magnesio nell'ipomagnesemia, 2295
- 2-PAM nell'esposizione ad agenti nervini, 1322t, 1323, 1323f
- di potassio
- - effetti avversi, 640t, 1799, 1805t
- - nell'ipokaliemia, 283
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t
- sudorazione, 1587
- trasporto nell'epitelio delle vie aeree nella fibrosi cistica, 1585, 1586f
- trasporto tubulare renale di, 1691f, 1692-1694
Clostridi, infezioni da, **887**
- ascesso cerebrale, 2550
- batteriemia, 890
- colecistite, 1931
- diagnosi, 890, e98f
- diarrea, 887
- disturbi intestinali, 887
- enterite necrotizzante, 888
- escara, 824
- eziologia, 887
- infezioni cutanee e dei tessuti molli, 889
- infezioni suppurative dei tessuti profondi, 888, 890t
- intossicazione alimentare, 887
- manifestazioni cliniche, 887-890
- mionecrosi. *Vedi* Gangrena, gassosa
- patogenesi, 887
- sepsi, 890, 890t
- terapia, 890, 890t
Clostridium spp. *Vedi* Batteri anaerobi, infezioni miste da; Clostridi, infezioni da
Clostridium botulinum. *Vedi* Botulismo
Clostridium difficile, malattia associata a, **805**, 887
- anatomia patologica e patogenesi, 805, 805f
- artrite reattiva, 2043
- colonizzazione di pazienti, 805
- diagnosi, 806, 806t
- diarrea, 247, 248, 248t, 253, 459, 800, 800t, 801
- - diagnosi, 803
- - nei pazienti con cancro, 531
- epidemiologia, 805
- eziologia, 805
- fulminante, 807
- nell'infezione da HIV, 1149
- infezioni nosocomiali, 826
- manifestazioni cliniche, 806
- nei pazienti con cancro, 1687
- prevenzione e controllo della, 807
- primitiva, 806
- prognosi, 807
- ricorrente, 807
- salute globale, 805
- terapia, 806, 807t
- tossine della, 805
Clostridium histolyticum, 788, 889
Clostridium novyi, 889
Clostridium perfringens, 887, 889. *Vedi anche* Gangrena, gassosa
- diarrea, 248t, 800t
- fascite necrotizzante, 754
- intossicazione alimentare, 803, 803t
- nei pazienti con cancro, 533
- tossine e enterotossine del, 888
Clostridium septicum, 788, 888, 888f
Clostridium tetani. *Vedi* Tetano
Clotrimazolo
- nella candidosi, 212, 319, 814, 1225t
- nelle dermatofitosi, 1234
- nelle infezioni fungine, 1214
- interazioni farmacologiche, 1923
- nella tinea versicolor, 1232
- nella tricomoniasi, 1282
Clozapina
- effetti avversi, 379t, 2479, 2635-2723, 2635t
- nei fumatori, 2650t
- nella malattia di Parkinson, 2473
- nella schizofrenia, 2620, 2635, 2635t
- nel tremore essenziale, 2476
Clue cell, 811-813, 812t, 813f
Cluster genico, 394
Cluster-tic, 2500
Clutton, articolazioni di, 1020, 2100
Cnidae, 2656
Cnidociti, 2656
Coagulazione, 363. *Vedi anche* Coagulazione intravascolare disseminata
- alterazioni della, **716**
- - aterosclerosi e, 1466
- - nella cirrosi, 1917
- - deficit familiari multipli della, 719
- - emofilia. *Vedi* Emofilia
- - emottisi nelle, 227, 227t
- - nell'insufficienza epatica, 721, 721t
- - nell'ipotermia, 135
- - nella meningococcemia, 893
- fattori della, 363, 363f, 364f. *Vedi anche i fattori specifici*
- - analisi dei fattori specifici, 368
- - deficit multipli della, 719
- - difettosi, 334
- - emostasi normale, **363**
- - nello sepsi/shock settico, 1646
- inibitori dei fattori della, 718
- - acquisiti, 721
- nello shock, 1640
- test della
- - anomali, 369t
- - fosfolipido-dipendenti, 369
- - studi di miscelazione, 368
- - test del fattore specifico, 368
- - test di screening, 368
- - valori di riferimento, A1-A3t
- via comune di, 717f
- via estrinseca di, 717f
- via estrinseca della, 364
- per via intrinseca, 364
- via intrinseca di, 717f
Coagulazione intravascolare disseminata, 716, **719**
- cronica, 720
- diagnosi, 720
- eziologia, 719, 719t
- fisiopatologia, 719, 720f
- manifestazioni cliniche, 719
- manifestazioni cutanee, 127t, 334, 334t
- nello sepsi/shock settico, 1647
- terapia
- - sintomi emorragici, 720
- - sostitutiva della coagulazione o inibitori della fibrinolisi, 720
- test di laboratorio per la, 369t
- trombosi nella, 367t
Coats, malattia di, 2600
Coattivatore, 388
Cobalamina (vitamina B_{12}), **636**
- apporto raccomandato di, 436t
- assorbimento di, 636, 640, 643
- deficit di, 188, 361, 440t, 450t, 636t, 639, 640t, 1822
- - anemia, 440t
- - anemia perniciosa, 640, 640t
- - anomalie del metabolismo della vitamina B_{12}, 641
- - apporto inadeguato nella dieta, 639, 640t
- - nei bambini, 640
- - diagnosi, 642
- - disfunzione olfattiva nel, 197t
- - disturbi della marcia nel, 152
- - in gravidanza, 638
- - malattie cardiovascolari nel, 638
- - manifestazioni cutanee, 327t
- - neuropatia nel, 2574
- - neutropenia nel, 379t
- - pancitopenia nel, 655t
- - post-gastrectomia, 640
- - riscontri ematologici nel, 639
- - nella sindrome di iperproliferazione batterica, 1827
- - sindrome del lobo frontale nel, 170
- - superfici epiteliali nel, 637
- - terapia, 643
- nella dieta, 636, 639, 640t
- fabbisogno di, 636
- funzioni, 442f, 636
- malassorbimento di, 640, 1822, 1822t
- rapporti vitamina B_{12}-acido folico, 637
- sierica, 642
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t
- struttura, 442f
- trasporto nel sangue, 636
Cobalto, esposizione al, 1325t, 1567, 1570, e279
Cobra, 2653
Cocaina, 160t, 1118, 1805t, 1836t, 2028, 2080t, 2197, 2438, 2594t, 2644, **2645**
- aritmia da, 1398
- *body packing*, e281, e286
- effetti avversi, 118t, 119, 176, 236, 298t, 2422t, 2498, 2646
- effetti cardiaci della, 1443
- *free-base*, 2646
- ictus e, 2451
- lesioni distruttive della linea mediana da, 2053
- miotossicità del, 2608t, 2609

- overdose di, 2646
- prevalenza dell'uso di, 2645
- sindrome da astinenza di, 2646
- terapia dell'uso e abuso di, 2646

Cocaina-crack, 2498, 2646
Coccidioidomicosi, **1217**
- anatomia patologica e patogenesi, 1217
- artrite nella, 2101
- ciclo vitale del patogeno, 1217, 1218f
- diagnosi, 959t, 1055, 1213, 1218
- disseminata, 1217-1219
- epidemiologia, 1217
- eziologia, 1217
- in gravidanza, 1218
- nell'infezione da HIV, 774, 1143t, 1146, 1148, 1150
- insufficienza surrenale nella, 2189
- interessamento oculare nella, 185
- linfoadenopatia nella, 370t
- manifestazioni cliniche, 1217, 1219t
- manifestazioni cutanee, 126t, 786t, 791
- meningite, 1218, 1219t, 2549, 2556t, 2558
- - diagnostica neuroradiologica, e232f
- osteomielite, 791
- polmonare cronica, 1218
- polmonare diffusa, 1218
- polmonare primitiva, 1218, 1219t
- prevenzione, 1219
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 833
- terapia, 1214, 1218

Cochrane Database of Systematic Reviews, 22, 22t
Cockayne, sindrome di, 54, 352t
Cockcroft-Gault, equazione di, 269, 1707, 1710t
Coclea, 199, 200f
Co-coltivazione, 1072
Codeina
- nella corea, 73t
- nella diarrea, 253
- interazioni farmacologiche, 36, 36t, 2626t
- metabolismo della, 29t, 34
- nella sindrome dell'intestino corto, 1827
- nella terapia del dolore, 71, 84t

Codice a barre dei farmaci, e2
Codice genetico, 386
Codman, triangolo di, 605
Codone, 386
Coenurosi, **1307**
Coenurus, 1302
Coenzima, 442f
Coenzima Q_{10} nella terapia della malattia di Parkinson, 2474
Coeur en sabot, 1424
Cofattore, 442f
Cogan, sindrome di, 1519t, 2049t, **2059**, 2064
Cohen, sindrome di, 464t
Cohosh nero, 2262
Colangiocarcinoma, **578-579**, 1913, 1936
- carcinoma a sede primitiva ignota, 608f, 610
- *Clonorchis* e, 1301
- endoscopia, 1784f, e197f
- ilare, 578
- intraepatico, 578
- ittero nel, 265, 265t
- manifestazioni cliniche, 1779t
- periferico, 578
- terapia, 579, 1921, 1925

Colangiografia transepatica percutanea, 1782
- nella malattia dei dotti biliari, 1936t
- nella pancreatite, 1950f

Colangiopancreatografia
- retrograda endoscopica, 578, 1780, 1780t, 1783
- - nei calcoli biliari, 1931f
- - nel cancro pancreatico, 580, 581f
- - nella colangite ascendente, 1788
- - nella colangite, 1784f, e196f
- - nella colestasi, 264
- - nella malattia dei dotti biliari, 1936t
- - nella malattia epatica, 1863, 1866f
- - nelle malattie pancreatiche, 1938t, 1940, 1950f
- - nell'ostruzione biliare, 1788
- - nella pancreatite, 1792
- - nella pancreatite da calcoli biliari, 1788
- - rischi della, 1784
- a risonanza magnetica
- - nella malattia dei dotti biliari, 1788, 1936t, e200f
- - nella malattia epatica, 1863
- - nelle malattie pancreatiche, 580, 581f, 1938t, 1940, 1949

Colangite
- acuta
- - non suppurativa, 1934
- - suppurativa, 1934
- colangiopancreatografia retrograda endoscopica nella, 1784f, 1788, e196f
- nella coledocolitiasi, 1934
- diagnosi, 1907
- distruttiva non suppurativa cronica, 1912
- dolore addominale nella, 93t
- da *Escherichia coli*, 921
- febbre nel, 131
- nell'infezione da HIV, 1150
- ittero nel, 263
- manifestazioni cliniche, 1779t
- sclerosante. *Vedi* Colangite sclerosante
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 834

Colangite sclerosante, **1935-1936**
- diagnosi, 1913, 1931f, 1936
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838, 1935
- manifestazioni cliniche, 1779t, 1913, 1936
- piccolo dotto, 1936
- primitiva, 1913, **1913**, 1935
- - colangiocarcinoma e, 578
- - diagnosi, 1863t
- - ittero nella, 264, 265t
- secondaria, 1936
- terapia, 1913, 1937
- - trapianto di fegato, 1920t, 1921, 1925, 1937

Colchicina
- nell'amiloidosi, 2077
- effetti avversi, 322, 380t, 640t, 2073, 2080t, 2094, 2608t, 2609, 2613
- nella febbre familiare mediterranea, 2073
- nella febbre di origine indeterminata, 134
- nella gotta, 2094
- nella malattia da deposito di apatite di calcio, 2097
- nella malattia da deposito di ossalato di calcio, 2097
- neurotossicità del, 2573t
- nella sindrome di Behçet, 2061

Colecistectomia
- nei calcoli biliari, 1931
- nella colecistite, 1933
- complicanze, **1933**
- - diarrea e gastrite, 1934
- - discinesia biliare, 1933
- - disfunzione papillare, 1933
- - sindrome del moncone del dotto cistico, 1933
- - spasmo dello sfintere di Oddi, 1933
- - stenosi papillare, 1933
- diarrea, 249t
- laparoscopica, 1784f, 1931, e197f
- nella sferocitosi ereditaria, 647

Colecisti
- a berretto frigio, 1928
- cancro della, 265, 265t, **579**
- a fragola, 1934
- funzioni, 1928
- polipi della, 1934
- a porcellana, 1931, 1933

Colecistite, **1928**, **1931**
- acalcolosica, 1932
- acuta, 1931
- - infiammazione indotta da batteri, 1931
- - infiammazione indotta da sostanze chimiche, 1931
- - infiammazione meccanica, 1931
- - terapia, 1933
- anomalie congenite, 1928
- colecistosi iperplastica, 1934
- complicanze
- - colecisti "a porcellana", 1933
- - empiema e idrope, 1932
- - fango biliare, 1933
- - fistolizzazione, 1932
- - gangrena della colecisti, 1932
- - ileobiliare, 1932
- - perforazione della colecisti, 1932
- cronica, 1932
- diagnosi, 1886, 1932, 1944
- da digiuno, 464
- dolore addominale nella, 93t, 94
- dolore toracico nella, 90
- enfisematosa, 889, 1932
- da *Escherichia coli*, 921
- in gravidanza, 47
- da *Haemophilus influenzae*, 906
- ittero nella, 263
- nausea e vomito nella, 241, 241t
- peritonite e, 1859, 1859t
- terapia ormonale postmenopausale e, 2259t, 2260

Colecistochinina, 255, 461, 1928, 1941
- test con, 1795

Colecistopatia acalcolosica, 1932
Colecistosi iperplastica, 1934
Colecistostomia nella colecistite, 1933
Colectomia
- nel megacolon tossico, 945
- nella poliposi colica, 568
- nella prevenzione del cancro colorettale, 485
- nel prolasso rettale, 1850
- nella stipsi, 255

Coledoco, ostruzione del, 250
Coledococoledocostomia, 834
Coledocodigiunostomia, 834
Coledocolitiasi, 264, 578, **1934**
- complicanze
- - cirrosi biliare, 1935
- - colangite, 1934
- - ittero ostruttivo, 1934
- - pancreatite, 1935
- diagnosi, 1935
- fisiopatologia, 1934
- ittero, 265, 265t
- manifestazioni cliniche, 1779t, 1935
- terapia, 1935, e200V

Colelitiasi. *Vedi* Calcoli biliari
Colera, 248t, 800, 800t, 803t, **948**
- acidosi lattica nel, 290
- diagnosi, 803, 950
- epidemiologia, 739f, 948, 949f, 950f
- grave, 948
- manifestazioni cliniche, 950
- microbiologia, 948
- pancreatico, 250, 250
- patogenesi, 950
- prevenzione, 951
- salute globale, 6, 948
- terapia, 804, 951, 952t
- tossina del, 749, 800, 950
- nei viaggiatori, 776

Colescintigrafia, 1932
Colesevelam
- effetti avversi, 2348t
- nella terapia dell'iperlipidemia, 2348t, 2349

Colestasi
- diagnosi, 1867
- diagnostica per immagini, 264
- duttopenica, 1890
- extraepatica, 264, 265t
- da farmaci, 264, 1890
- della gravidanza, 265, 265t
- intraepatica, 264, 265t, 1872t, 1873, 1927
- intraepatica familiare progressiva, 265, 265t, 1872t, **1873**, 1927
- intraepatica della gravidanza, 47
- intraepatica ricorrente benigna, 1872t, **1873**, 1927
- ittero nella, 264, 265t
- nei pazienti sottoposti a ventilazione, 1637
- post-operatoria benigna, 265, 265t
- ricorrente benigna, 265, 265t
- test di funzionalità epatica nella, 1868t

Colesteatoma, 201, 209
Colesteril estere
- malattie da accumulo di, 2374t
- proteina di trasferimento del, 2339, 2345

Colesterolo. *Vedi anche* Lipoproteine
- alterazioni del metabolismo delle lipoproteine, 2340
- nella bile, 1927
- calcoli di, 1928, 1928f
- - formazione, 1928f, 1929
- - predisposizione ai, 1929t
- inibitori dell'assorbimento del, alterazioni delle lipoproteine, 2348t, 2349
- metabolismo del, 2337, 2339f
- non-HDL, obiettivi per il, 1464
- totale, valori di riferimento, A10t
- trasporto inverso del, 1462, 2339, 2339f

Colesterolo esterasi, 1941
Colesterolo 7-idrossilasi, 1928
Colesterolosi, 1934
Colestipol
- nelle alterazioni delle lipoproteine, 2348t, 2349
- effetti avversi, 2348t
- nella sindrome metabolica, 1472

Colestiramina
- nelle alterazioni delle lipoproteine, 2348t, 2349
- nella cirrosi biliare primitiva, 1913
- nella diarrea, 253, 1812
- effetti avversi, 292t, 2348t
- nell'epatite virale, 1886
- nella gastropatia da reflusso biliare, 1812
- interazioni farmacologiche, 36t, 444, 2159
- nell'iperossaluria, 1765, 1827
- nell'overdose da paracetamolo, 1892
- nella protoporfiria eritropoietica, 2364
- nella sindrome dell'intestino irritabile, 1845, 1846t

– nella sindrome metabolica di, 1472
Colica biliare, 92, 1944
– nausea e vomito, 241, 241t, 243
– terapia, 245
Colica renale, 1774
Colina, **443**
– apporto adeguato di, 443
– apporto raccomandato di, 436t
– deficit di, 443
– tossicità del, 444
Colinergici
– nel glaucoma, 190
– sovradosaggio/intossicazione da, e289t
Colistina
– azione, 840
– indicazioni all'impiego di, 846t
– nell'infezione da *Acinetobacter*, 927
– nell'infezione da Pseudomonas aeruginosa, 933t, 935
– nell'infezione da *Staphylococcus aureus*, 1588
– resistenza alla, 846t
Colite. *Vedi anche i tipi specifici*
– amebica, 1245, 1247t
– citomegalovirus, 1148
– colonscopia nella, 1783f, e195f
– diarrea nella, 249t, 251
– emorragica, 258
– nell'infezione da *Escherichia coli*, 923
– nelle malattie infiammatorie intestinali, 1834
– microscopica, 251
– post-amebica, 1245
Colite da diversione, 1836t, 1837
Colite emorragica, 921t, 922
Colite indeterminata, 1835
Colite ischemica, 248, 1783f, **1852**, e195f
– diagnosi, 1836, 1836t
Colite linfocitica, 251, 1836t, 1836t, 1837, 1837
Colite microscopica, 1779t
Colite mucosa, 1843
Colite neutropenica, 1836t
Colite pseudomembranosa, 802, **805**, 805f, 1783f, e195f. *Vedi anche Clostridium difficile*, malattia associata a
Colite tossica, 1832
Colite ulcerosa, 1783f, **1829**, e195f. *Vedi anche* Malattie infiammatorie intestinali
– anatomia patologica e patogenesi, 1830-1833, 1832f
– artrite nella, **2047**
– blanda, 1833t
– cancro e, 1841
– caratteristiche radiografiche della, 1832
– cascata infiammatoria nella, 1831
– colonscopia nella, 1833
– complicanze, 1833
– diagnosi, 1833, 1835, 1836t
– diarrea nella, 249t, 251
– difetti nella, 1971, 1975
– endoscopia nella, 1832, 1836t
– enema del bario nella, 1833, 1833f
– epidemiologia, 1829, 1829t
– eziologia, 1830
– fattori esogeni nella, 1831
– fattori genetici, 1830, 1830t
– grave, 1833t
– immunoregolazione nella, 1830
– manifestazioni cardiovascolari della, 1460
– manifestazioni cliniche, 1832, 1836t
– manifestazioni cutanee, 335
– marker tumorali nella, 479t
– moderata, 1833t
– qualità di vita, 1842
– sigmoidoscopia nella, 1833
– terapia, 1838-1842, 1839t, 1840f, 1841t
– – sostegno nutrizionale specializzato, 453
Colla, inalazione di. *Vedi* Toluene, esposizione al
Collagene
– composizione del tessuto connettivo, 2382t
– difesa solubile, 747
– sintesi di, 2381, 2383f
– struttura ossea, 2288
– tipo 2, 2062, 2087, 2088f
– vascolare, malattie del
– – aritmia nelle, 1381t
– – cuore polmonare nelle, 1415t
– – dispnea nelle, 223
– – disturbi trigeminali nelle, 2500t
– – eosinofilia nelle, 383
– – febbre e, 131-132t
– – fenomeno di Raynaud nelle, 1528t
– – ipertensione polmonare e, 1533t, 1535
– – monocitosi nelle, 382
– – neutrofilia nelle, 379t
– – pericardite nelle, 1449t, 1452
– – rash nelle, 129
– – splenomegalia nelle, 374t
– – trombocitosi nelle, 667t
– – versamento pleurico nelle, 1612t
Collare cervicale, 114, 117, 2509
Collasso alveolare, nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica, 1632
Collasso cardiovascolare, **1657-1658**, 1657t
Collectine, 747
Collier, segno di, 194
Collo, infezioni profonde del, **213**
Colon
– cancro del. *Vedi* Colon-retto, cancro del
– catartico, 253
– digestione e assorbimento nel, 246, 1818-1822
– dispositivo per l'irrigazione del, 1244
– fisiologia normale, **246**
– funzioni, 1777
– funzioni di immagazzinamento e salvataggio del, 246
– inerzia del, 1849
– innervazione del, 246
– misurazione del tempo di transito nel, 254
– motilità del, 246, 246t
– ostruzione del, 253t
– – dolore addominale nell', 92, 94t
– – enema con mezzo di contrasto nell', 1788
– – nausea e vomito nell', 241, 241t
– – radiografia dell'addome nell', 1788
– – terapia, 1788
– ostruzione intestinale, **1855**
– pseudo-ostruzione del, 253t, 1788
– sanguinamento dal, 258
– segno di interruzione del, 1939
– tono del, 247
Colonizzazione, 743, 799
Colonna vertebrale
– anatomia, 107, 107f
– a canna di bambù, 112, 2040
– cervicale
– – discopatia, 115t, 116, 116f
– – trauma alla, 116
– cervicale, lesioni della, 1668
– lombare
– – anomalie congenite della, 109, 110t
– – discopatia, 110, 110f
– osteoartrosi della, 2090
– osteomielite vertebrale, 791, 793
– strutture sensibili al dolore, 107
Colon-retto, cancro del, **567**. *Vedi anche* Cancro del colon ereditario non poliposico
– acromegalia e, 2137
– anemia da deficit di ferro e, 570
– anomalie cromosomiche nel, 493
– negli anziani, 61
– batteriemia da *Streptococcus bovis* e, 569
– carcinoma a sede primitiva ignota, 608f, 610
– chemioprevenzione, 484
– colonscopia nel, 1783f
– conseguenze tardive del cancro o della sua terapia, e94
– difetti molecolari del sistema immunitario nel, 1973t
– diffusione del, 570
– dolore alla schiena nel, 113
– emergenze oncologiche, 1679, 1684, 1686
– epidemiologia, 475, 475t, 477f, 478t
– eziologia, 567
– fattori genetici e sindromi e, 414, 490t, 568, 568t
– fattori di rischio, 24t, 567, 567t
– febbre nel, 131
– fumo e, 569
– incidenza, 567
– infezioni in pazienti con, 529t
– insulino-resistenza e, 568
– malattie infiammatorie intestinali e, 568
– manifestazioni cliniche, 569, 571f
– marker tumorali nel, 479t
– metastasi del, 570, 579
– oncogeni nel, 492, 492t
– ostruzione delle vie urinarie nel, 1774t
– patogenesi, 489f, 567
– polipi adenomatosi e, 567, 568t
– prevenzione, 482, 484, 569
– prognosi, 570, 571f, 571t
– screening, 24-26, 25-26t, 61, 486t, 487, 569, 1790, 1791t, 1841
– stadiazione, 570, 571f
– terapia, 570
– – bevacizumab, 507, 507t, 571
– – chemioterapia, 513t, 571
– – chirurgica, 570
– – escissione mesorettale totale nel, 570
– – stent, e199f
– – terapia genica, 420
– – terapia mirata, 498t, 571
– – terapia radiante, 571
– terapia ormonale postmenopausale e, 2259t, 2260, 2326
Colon-retto, polipi del, 487, **567**
– asportazione dei, 1790, e201f
– colonscopia nei, 1783f, e196f
– endoscopia nei, 1790f, e201f
Colonscopia, 133, 567, 1780, 1780t, 1782
– ad accesso aperto, 1792
– nel cancro colorettale, 1783f
– capacità terapeutiche della, 1781
– nella colite, 1783f, 1832, e195f
– nella diarrea, 249, 253
– nell'ischemia intestinale, 1854
– nella malattia diverticolare, 1787, 1846
– nelle malattie infiammatorie intestinali, 1834
– nella nausea e vomito, 242
– nei polipi colorettali, 1783f, e196f
– preparazione del colon per la, 1792
– nella proctite/proctocolite, 819
– ripetuta per la decompressione ileocolica, 1857
– rischi della, 1784
– nel sanguinamento gastrointestinale, 259, 1786
– screening, 25, 26t, 61, 486t, 487
– nello screening del cancro colorettale, 569, 1791, 1791t
– nella stipsi, 253
– virtuale, 569, 1791, 1791f, e201f
Colonscopia-TC, 1781
Coloproctostomia nella malattia diverticolare, 1848, 1849f
Coloranti d'anilina, 583
Colorazione, **e97**
– con ematossilina di ferro, e115-e116
– Sudan III, 1822
– tricromica, e115
Colore, visione del
– cecità per i colori, 183, 394
– valutazione del, 183
Colostomia
– nella malattia diverticolare, 1848, 1848t
– nelle malattie infiammatorie intestinali, 1841
– nell'ostruzione del colon, 1788, 1847
– nel prolasso rettale, 1850
Colpe del sopravvissuto, 415
Colpo di calore, 92t, 118, 118t, 1665
– da esercizio fisico, 118
– non da esercizio fisico, 118
Colpo di frusta, lesione da, 110t, 116
Colposcopia, 601, 1093
Coltello a serramanico, fenomeno del, 147
Coltivirus, 1198t
Coltura
– cellulare, virus e, e101
– nella diagnosi di laboratorio, e98, e99-e100t
– nasofaringea nella pertosse, 917
– in provette per minicolture, e101
– di tampone faringeo, 211
Coma, **1663**
– α, 1667
– analisi del liquor cerebrospinale, 1667
– anamnesi, 1665
– anatomia e fisiologia, 1663
– approccio, 1665
– diagnosi, 1667, 1668t
– dovuto a trauma cranico, 2516
– elettroencefalografia, 1664, 1667, e262
– epatico, 1664
– epilettico, 1665
– esame obiettivo, 1665
– eziologia
– – alterazioni metaboliche, 1664
– – dovuto a masse o erniazioni cerebrali, 1663
– da farmaci, 1665
– iperosmolare, 1665
– – non chetosico, 1665
– livello di vigilanza nel, 1666
– nelle malattie cerebrovascolari, 1667
– movimenti oculari nel, 1666, 1666f
– prognosi, 1668
– quadri respiratori nel, 1667
– reazioni pupillari nel, 1666, 1666, 1666f, 1666f
– riflessi corneali nel, 1666f, 1667
– riflessi del tronco cerebrale nel, 1666, 1666f
– risonanza magnetica nel, 1664f, 1667
– terapia, 1668
– tomografia computerizzata, 1667
– valutazione neurologica, 1665
– vigile, 939

Coma bullae, 328t
Combivir, 1167, 1171t
Comedone, 319, 319
– chiuso, 319
Comfrey, 1894
Comitato per il controllo delle infezioni nosocomiali, 822
Commozione cerebrale, **2513**
– sindrome post-commotiva, 2517
– negli sport, 2516, 2516t
– terapia, 2517
Compazina, 2471t
Competenze cliniche, 1
– esame obiettivo, 2
– raccolta dell'anamnesi, 1
– studi diagnostici, 2
Complemento, sistema del, 741, 1953, 1955t, 1964, 1964f
– attivazione del
– – via alternativa, 742
– – via classica, 742
– deficit di, 741t, 1737t, 1976, 1976t
– – infezioni gonococciche, 898
– – infezioni meningococciche, 894, 897
– – screening, 897
– nello shock, 1640
– valutazione funzionale del, 1987, 1988t
Complessi atriali prematuri, **1389**
– elettrocardiografia nei, 1390, 1390f
– meccanismo, 1389
– terapia, 1390
Complessi giunzionali prematuri, **1390**
Complessi ventricolari prematuri, 1388, **1398**
– couplets, 1398
– elettrocardiogramma nel, 1390, 1398
– interpolated, 1398
– meccanismo degli, 1389
– multiformed polimorfici, 1398
– parasystolic focus, 1398
– terapia, 1398
Complesso (sistema) maggiore di istocompatibilità, **1978**
– complesso MHC-peptide, 1980
– malattie autoimmuni e, 2004
– molecole di classe I, **1978**
– – biosintesi delle, 1981, 1981f
– – funzioni delle, 1980
– – presentazione dell'antigene peptidico, 1982
– – recettori di classe I e riconoscimento delle cellule MK, 1982
– – struttura delle, 1979f, 1980
– molecole di classe II, **1978**
– – biosintesi delle, 1983
– – deficit di, 1989t, **1990**
– – funzioni delle, 1983
– – struttura delle, 1979f, 1980, 1983f
– restrizione MHC, 1982
Complesso HLA, **38, 1978-1979**
– geni di classe I, **1978-1979**, 1979f
– – associazioni con malattie, 1984, 1984t
– – polimorfismi, 1978
– geni di classe II, **1978**, 1979f
– – associazioni con malattie, 1984t, 1985
– geni di classe III, 1980
– *linkage disequilibrium*, 1980, 1984
– mappa fisica della regione HLA, 1979f
– nomenclatura del, 1978
– nel trapianto, 704, 1725, 1725t, 1983
Complesso immunitario, formazione del, 1975, 2049
Complesso periodico complex, e261f
Complesso QRS, 1354, 1354f, 1355f, 1374, 1378
– assi elettrici del, 1355
– – deviazione assiale destra, 1355
– – deviazione assiale sinistra, 1355
Compliance, e13, e13f
Compliance vascolare, 1509
Componente M
– nelle alterazioni delle plasmacellule, 691
– nella macroglobulinemia di Waldenström, 697
– nella malattie delle catene pesanti, 697
– nel mieloma multiplo, 694-696
Comportamento interictale, 2429
Comportamento, network prefrontale per il, **169**
Composizione corporea, 255
Comprensione, valutazione della, 163, 2406
Compressione dell'egresso toracico, sindrome da, **116**, 1526, **1527**, 2569t
Compressione toracica nella rianimazione cardiopolmonare, 1662
Compromissione cognitiva lieve, 2453
Computerized Symptom Assessment Instrument, 67
COMT-inibitori per aumentare gli effetti della levodopa, 2472
Comunicazione, fattori etnici/razziali nella, e13
Comunicazione delle "brutte notizie", 68, 68t, e19
Concentrato di complesso protrombinico
– effetti avversi, 719t
– per gli inbitori del fattore della coagulazione, 718
Concentrazione battericida minima, e104
Concentrazione cellulare media di emoglobina, 357, 357t
Concentrazione fungicida minima, e104
Concentrazione inibitoria minima, 843, e104
Concentrazione media di emoglobina per volume degli eritrociti D, 357, 357t
Condensato respiratorio esalato
– nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, e299
– limitazioni del, e299
Condiloma lato, 1018, e26f, e70f
– nell'infezione da HIV, 1150
Condilomi acuminati, 573, e71f. *Vedi anche* Verruche, anogenitali
– nell'infezione da HIV, 1149, 1154
– terapia, 1066t
Condivisione allelica, metodi di, 402t
Condotto urinario, 2512
Condrite
– auricolare, 2062
– nel paziente ustionato, e108
Condrocalcinosi, 2096
Condrociti, 2087, 2088f, 2090, 2289, 2298
– trapianto nell'osteoartrosi, 2093
Condrodisplasia, 2335, **2386**
– punctata fetale, 45
Condroitinsolfato nell'osteoartrosi, 66
Condroma polmonare, 555
Condromatosi sinoviale, 2111
Condrosarcoma, **606**
– dedifferenziato, 606
– mesenchimale, 606
– sindromi di predisposizione al cancro, 490t
Conduzione cardiaca, sistema di, 1353, 1353f, **1374**
– automatismo, 1353, 1376
Conduzione decrementale, 1383
Conduzione nervosa
– saltatoria, 2527, 2527f
– studi sulla, **e264**, e265f
– – nella disfunzione della sensibilità, 154
– – nel dolore alla schiena, 109
Confabulazione, 169
Conflitto di interessi, e21
Congelamento, **137, 1529**
– classico, 138
– infezioni di clostridi nel, 888
– manifestazioni cliniche, 137, 138f
– manifestazioni cutanee, e64f
– terapia, 138, 138, 138t, 138t, 1529
Congeneri, 2637
Congestione pelvica, sindrome da, 307t
Congiuntivite, 184
– acuta emorragica, 1182t, 1183, 1183f
– allergica, 184
– da *Chlamydia*, 1048-1050, 1052t, 1053
– da clostridi, 888
– da *Haemophilus influenzae*, 907
– da inclusioni, 1053. *Vedi* Congiuntivite, da inclusioni
– meningococcica, 895
– da *Moraxella*, 905
– pneumococcica, 850, 854
– tubercolare, 992
– tularemia, 958
Coni, 180
Conidi, 1226
– infezioni da *Histoplasma*, 1214, 1215f
Conivaptan
– nella sindrome da inappropriata diuresi, 2150
– nella sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico, 613
Conn, sindrome di, 281, 2607
Connessine, 2398
Connettiviti miste, 2027t, **2036**, 2037t
– aritmia nelle, 1381, 1383, 1383t
– linfoadenopatia nelle, 370, 370t
– manifestazioni cutanee, 2036
– mielite nelle, 2509
Connettivopatie, **2381**
– classificazione, 2381
– miopatie infiammatorie e, 2611
– pancreatite nelle, 1942t
– pneumopatia nelle, 1595, 1596t, 1601
– rash nelle, 126t
– vasculite nelle, 2060
Cono midollare, sindrome del, 111, 2505
Consenso informato, 3, e19
– test genetici, 404, 415
Consulenza neurologica
– nei disturbi del sistema nervoso centrale, e271-e273
– per il paziente ricoverato, **e271**
Conta assoluta dei linfociti, nei pazienti esposti a radiazioni, 1329
Conta ematica completa, 357, 357t
Conta dei globuli bianchi, 357t, 376
Conta neutrofila, 378
Conta piastrinica, 357, 357t, 367, 709
– nella coagulazione intravascolare disseminata, 720
– nella leucemia mieloide cronica, 675
Conta dei reticolociti, 357t, e78
– nell'anemia, 358, 359f
– nell'anemia emolitica, 644
– correzione della, 358, 359f
Contadino, polmone del, 1562, 1563t, 1566, 1570, 1597
Contatto con la fonte nelle malattie a trasmissione sessuale, 821
Conti di risparmio sanitario, e9
Contig, 392
Contraccettivi orali, 2255t, 2256
– nell'acne volgare, 320
– nell' amenorrea, 306
– cancro della mammella, 557
– controindicazioni, 304, 2256, 2256t
– nella dismenorrea, 307
– effetti avversi, 38, 126t, 241t, 265, 265t, 301t, 320, 327, 333, 344, 722, 722t, 723f, 1835, 2256, 2256t, 2480
– epatotossicità del, 1890, 1890t, 1891t, 1893
– del giorno dopo, 2257
– infezione da HIV e, 1118
– interazioni farmacologiche, 36t, 847, 848t
– nell'irsutismo, 303
– nella sindromi del ovaio policistico, 306
– negli sintomi perimenopausali, 2257
Contraccezione, **2255**, 2255t
– di barriera, 2255, 2255t
– dispositivo intrauterino, 2255t, 2256
– efficacia dei diversi metodi di, 2255t
– metodi ormonali, 2255t, 2256
– – a lungo termine, 2255t, 2256
– orale. *Vedi* Contraccettivi orali
– ormonale maschile, 2246, 2246
– postcoitale, 2257, 2257
Contrasto radiologico, mezzi di
– effetti avversi, 1716, 2365t, 2367, 2409-2414, 2422t
– non ionici, 2409, 2411t
– nei pazienti con funzione renale alterata, 2411t
– premedicazione di pazienti allergici ai, 2412t
– reazioni allergiche ai, 1370
– risonanza magnetica, 2412, 2414
– tomografia computerizzata, 1998t, 2409
Contrattilità cardiaca, **1334**, 1337f, 1339t
– accoppiamento eccitazione-contrazione, 1338f
– attivazione della, 1335, 1337f, 1338f
– attivazione dipendente dalla lunghezza, 1336
– modello di scorrimento dei filamenti nella, 1335
– ultrastruttura cardiaca, 1334
Contrattura, 2081t
– articolare, 2611
Contrazione muscolare, 2594
Contrazioni atriali premautre, palpitazioni nelle, 236
Contrazioni propagate ad ampiezza elevata, 246
Contrazioni ventricolari premature, palpitazioni nelle, 236
Controllo di feedback
– negativo, 2119
– positivo, 2119
– sistemi di regolazione ormonale, **2119**, 2120f
Controllo paracrino, 2120
Controllo posturale, 151, 153
Contropulsazione
– esterna potenziata nella cardiopatia ischemica, 1484
– intraortica nell'edema polmonare, 1656
Contusione
– cerebrale, **2513**, 2513f
– miocardica, 1457
– polmonare, 1579
Conversione, disturbo di, 2633
Conversione genica, 394
Conversione, reazione di, 2465
Convertasi 1, pro-ormone, 462, 462t
Convulsioni neonatali familiari benigne, 2398t, 2419t
Coombs, test di, 651
Coordinazione, valutazione della, 2408
Coperte refrigeranti, 121
Copie, variazione del numero di, 392
Coprolalia, 2480

COPRO-ossidasi, 2355f, 2356t, 2357, 2357f, 2362
Coproporfiria ereditaria, 2355f, 2355t, 2358, **2362**
Coproporfirinogeno, 2357
Coquillettidia spp., filariasi da, 1291t
Cor triatriatum, 1426
Corallo rosso, 2656
Corde vocali, disfunzione delle, 1560
Cordoma, 605
– della sella, 2128, 2128
Cordone ombelicale, sangue del. *Vedi* Cellule staminali, del sangue del cordone ombelicale
Còrea, 2477t, **2478**. *Vedi anche i tipi specifici*
– paraneoplastica, 617t, 618t
– terapia, 2479
Co-recettori CCR5, 1113, 1123, 1127, 1130-1133, 1130f, 1134
– CCR5-Δ32, 1126, 1134
Co-recettori CXCR4, 429, 1113, 1123, 1126, 1130-1133, 1130f
Coreoatetosi parossistica, 2425t
Co-repressore, 388
CoreValve, e177, e177-e178f
Cori, malattia di, 2378t
Corioamnionite, 872, 1046
Coriocarcinoma, **602**
– dell'ovaio, 600
– nella regione parasellare, 2129
– sindromi paraneoplastiche nel, 612t
– terapia, 513t
– del testicolo, 595
Corioretinite
– da herpes simplex virus, 1075
– da *Toxoplasma*, 1274, 1275, 1276t
– tubercolare, 992
Corioretinopatia sierosa centrale, 191, 408t
Corna anteriori, alterazioni delle cellule delle, ipostenia nelle, 149
Cornea
– aberrazione della, 192
– anestetici per la, 2038t
Coronarografia, **1372**, 1372f, 1373f
– nell'angina variante di Prinzmetal, 1489
– nell'insufficienza aortica, 1437
– nella malattia di Chagas, e303
– shock cardiogeno, 1654
– nel soffio cardiaco, e51
– nella stenosi aortica, 1435
Coronaropatia, 1345
– allotrapianto, 1417
– aritmia nella, 1381, 1381t, 1383
– diabete mellito e, 1458, 2215
– diagnosi, 20, 20f
– dieta e, 438
– dispnea nella, 223
– elettrocardiogramma, e137f
– fattori di rischio, e307-e309
– nell'infezione da HIV, 1147
– insufficienza cardiaca e, 1405, 1406t
– intervento coronarico percutaneo, **1502**
– ipertensione e, 1509
– ipotiroidismo e, 1459
– manifestazioni cliniche, 1345
– obesità e, 1459
– palpitazioni nella, 236
– prevenzione, terapia multifarmaco, **e307**
– proteina C-reattiva nella, 1467, 1467f
– screening, 25
– test da sforzo nella
– – ecocardiografia da sforzo, e153V
– – scelta del test adeguato, 1368
– valutazione preoperatoria per, 50
Coronavirus, 1057t, 1058, 1058f, **1097**
– diagnosi, 875, 1098
– diarrea del viaggiatore, 247
– epidemiologia, 1097
– faringite da, 210
– gastroenterite da, 1180
– infezioni respiratorie da, 205, 1096t, 1097-1098
– laringite da, 212
– manifestazioni cliniche, 1097, 1097f
– patogenesi, 1097
– prevenzione, 1098
– nella SARS. *Vedi* SARS
– nei soggetti sottoposti a trapianto, 831
– terapia, 1098
– virologia, 1057t, 1097, 1097f
Corpi apoptotici, 514, 1880
Corpi chetonici, 2208
Corpi lipidici nelle urine, 272
Corpi di Negri, 1193, 1194f
Corpi ovali grassi nelle urine, 272
Corpi zebra, 1740
Corpo aortico, 230
Corpo calloso, agenesia del, 135
Corpo carotideo, 221, 230
– disfunzione del, 1614t
Corpo elementare, 1047, 1048f
Corpo estraneo
– aspirazione di, 1583, 1661
– nell'esofago, 1800
– granuloma, 333
– nell'occhio, 183, 186
– nelle vie aeree, 227t
Corpo genicolato laterale, 181, 183
Corpo luteo, 2249f, 2250
– cisti del, rottura della, 1859
Corpo reticolato, 1047, 1048f
Corpo vitreo
– degenerazione del, 189
– distacco del, 189
– emorragia del, 189
Corrente di sodio nel potenziale di attività cardiaca, 1374, 1375f, 1375f
Corrigan, polso di, e47
Corteccia d'acero, malattia da, 1563t
Corteccia cerebrale
– associativa, 162, 162f, e33f
– del cingolo, 167
– eloquente, 2429
– motoria, 162, 162f
– parietale posteriore, 166, 167f
– somatosensoriale, 83, 83f, 162f
– uditiva, 162f
– visiva, 163f
Corteccia surrenale, **2174**
– biochimica della, 2174
– fisiologia, 2174
– iperfunzione della, **2181**
– ipofunzione della, **2188**
– valutazione in laboratorio della funzione, 2180
Corti, organo di, 199, 200f, 202
Corticosteroidi. *Vedi anche* Glucocorticoidi
– nell'asma, 1560
– – malattia resistente ai corticosteroidi, 1561
– – steroidi inalati, 1558
– – steroidi sistemici, 1559
– azione, 1558
– effetti avversi, 298t, 1559, 1559f
Corticosterone metilossidasi, deficit di, 283t
Cortisolo
– ciclo circadiano del, 2120
– deficit di, 2232
– eccesso di. *Vedi* Cushing, sindrome di
– fisiologia, 2177
– legato alle proteine, 2174
– libero, 2176
– libero urinario delle 24 ore, 2130t, 2140, 2182
– metabolismo ed escrezione di, 2174
– plasmatico, 2180
– resistenza primitiva al, 2193
– risposta neuroendocrina nello shock, 1639
– nel siero a digiuno, 2324
– urinario libero, 2324
Cortisone
– nell'esposizione alla mostarda sulfurea, 1320
– preparati di glucocorticoidi, 2195t
Corynebacterium spp., 877
– diagnosi, e98f
– endocardite, 781
– non difterico, 877
– – diagnosi, 877
– – epidemiologia, 877
– – faringite, 210
– – microbiologia, 877
– nei pazienti con cancro, 530
Corynebacterium diphteriae, **874**. *Vedi anche* Difterite
– faringite, 210
– laringite, 212
Corynebacterium jeikeium, **878**
Corynebacterium urealyticum, **878**
Coscienza
– alterazioni della, 160, 1670
– livello di, valutazione del, 2405
Cosintropina, test di stimolazione con, 1650, 2192
Costa
– che scivola, sindrome della, 2111
– frattura di, 741t
– – correlata a tosse, 226
– – diagnosi, 1605t
Costi per anno di vite salvate, 24
Costi dell'assistenza sanitaria, 4, **e7**
– analisi del rapporto costi/efficacia, e9-e10
– cause dell'aumento dei, e7
– costi ospedalieri, e8
– industrie farmaceutiche e apparecchiature medicali, e8-e9
– innovazioni mediche e, e9
– del malato terminale, 76
– medici, e8
– medicina basata su prove di efficacia e, e10
– salute globale, 8
– strategie per il controllo dei, **e9**
– – assistenza gestita dell'utente, e9
– – concorrenza, e9
– – pagamento a prestazione, e9
– – pagamento in prospettiva, e9
– variazione della pratica medica, e9-e10
Costocondrite, 1491, 1605t, **2111**
Cotazym, 1951t
Cotrasportatore, 1692
Counseling genetico, 385, 394, 397, **416**, 490
– algoritmo per il, 415f
– direttivo, **416**
– indicazioni all'impiego del, **416**, 416t
– nelle malattie associate al DNA mitocondriale, e320
– non direttivo, **416**
– pre-test, 415
Coup de sabre, 2027t
Courvoisier, segno di, 580
Cover test, 182, 193
Cowden, malattia di, 331, 331t, 490t, 2286
Coxiella burnetii, 1036. *Vedi anche* Febbre Q
– endocardite da, 777, 778, 783
Coxsackievirus, **1180**
– diagnosi, 1184, 1192t
– epidemiologia, 1181
– faringite da, 210
– laringite da, 212
– malattie muscolari da, 788, 2612
– manifestazioni cliniche, 1182-1184, 1182t
– meningite da, 2542t
– miocardiopatia e, 1448
– patogenesi, 1181
– pericardite da, 1449t, 1451
– rash nel, 127t, 128, 329, 329t
– recettori dell'ospite per il, 744t
– virologia, 1057t, 1180
Crack, 1118. *Vedi anche* Cocaina-crack
Crampi
– muscolari, 2594
– – correlati alla dialisi, 1722
– del musicista, 2477
– dello scrittore, 2477
Cranio
– frattura del, 2513
– – basilare, 2513
– – depressa, 2514
– – disfunzione olfattiva nella, 197
– invaginazione basilare del, 2504
– nella malattia di Paget, 2331, 2331f
Craniofaringioma, 2128, 2523
– diabete insipido nel, 2146t
– disfunzioni olfattive nel, 197
– ipernatriemia adipsica nel, 2148t
– iperprolattinemia nel, 2132t
– ipopituitarismo nel, 2125, 2125t
– obesità nel, 463
– pubertà ritardata nel, 2253t
Creatina, deficit di, 2394t
Creatina monoidrato, nella malattia di Parkinson, 2474
Creatinchinasi, CK-MB
– nell'infarto miocardico, 1486, 1492, 1492f
– negli interventi coronarici percutanei, 1505
Creatinfosfato, 1340
Creatinina
– clearance della, 269
– – negli anziani, 33
– – in gravidanza, 44
– – nelle nefropatie, 33
– plasmatica, 271t
– rapporto di clearance dell'amilasi/creatinina, 1939
– sierica
– – nell'insufficienza renale, 1700, 1706, 1710
– – come sostituto del tasso di filtrazione glomerulare, 269
– – nella valutazione nutrizionale, 451t
– urine, 271t
– – nella valutazione nutrizionale, 451t
Creon, 1951t
Crepitii, 228, 1540, 2081, 2081t
Crescita
– alterazioni del, 2135. *Vedi anche* Bassa statura
– controllo ormonale della, 2119

- fattori di
- – nel cancro polmonare, 547
- – nel diabete mellito, 2212
- follicolare, 2249

CREST, sindrome, 324, 342, 2027, 2083
Cretinismo, 215, 2152
Creutzfeldt-Jakob, malattia di, 2463, 2537, **2560**
- cura dei pazienti con, 2565
- diagnosi, 2458, 2564, 2564f
- elettroencefalografia, e261f, e262
- epidemiologia, 2561
- familiare, 2560, 2561t, 2564
- iatrogena, 2561, 2561t, 2563
- manifestazioni cliniche, 2455t, 2563-2650
- neuropatologia, 2454t, 2563
- patogenesi, 2561, 2562f
- prevenzione e terapia, 2565
- procedure di decontaminazione, 2565
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828t
- sporadica, 2560, 2561t, 2562, 2564
- trasmessa mediante trasfusioni, 703
- variante, 824, 2561, 2561t, 2563-2650

Crigler-Najjar, sindrome di, 1861
- come agente di bioterrorismo, 1309t
- ittero nella, 263, 263t
- sottotipi di, 263, **1870**, 1870t
- trapianto di fegato nella, 1920, 1920t

Criofibrinogenemia, 335, 335t
Crioglobuline, 1998
Crioglobulinemia, 335t, 1732, 1733t, 1737t, 1740
- nel mieloma multiplo, e213f
- mista essenziale, **2058**
- – definizione, 129
- – diagnosi, 2058
- – epidemiologia, 2058
- – manifestazioni cliniche, 2058
- – patologia e patogenesi, 2049, 2049t, 2058
- – terapia, 2059
- – virus dell'epatite C e, 2058
- monoclonale, 334, 334t
- neuropatia nella, 2585

Criomappatura, 1379
Criopirinopatie, 2072t, **2073**
Crioprecipitati, 700, 700t
- nella coagulazione intravascolare disseminata, 720
- nei disturbi della coagulazione nell'epatopatia, 721
- nell'emofilia, 717
- nella nefropatia cronica, 1715

Crioterapia
- per il cancro della cute, 541
- nei papillomavirus umani, 1094, 1094t
- nelle verruche, 319

Criptococcoma, 1221
Criptococcosi, **1221**
- approccio, 1221
- artrite, 2101
- ascesso cerebrale, 2550
- diagnosi, 1213, 1222, e97
- epidemiologia, 1221
- eziologia, 1221
- febbre nel, 131
- nell'infezione da HIV, 1129, 1143t, 1146, 1148, 1151, 1154, 1156t, 1221-1223
- insufficienza surrenale nella, 2189
- laringite, 212
- manifestazioni cliniche, 1222
- manifestazioni cutanee, 126t, 129, 324t, 1222, 1222f, e30f
- meningite, 1214, 1221, 2549, 2556t, 2558
- microbiologia, 1212
- patogenesi, 1221, 1222f
- nei pazienti con cancro, 531t, 534
- polmonare, 1221
- prevenzione, 1223
- prognosi, 1223
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828t, 832t, 834
- terapia, 1214, 1222

Criptorchidismo, 594, 2241, 2268, 2268
Criptosporidiosi, 800t, 803, 803t, **1280**
- artrite nella, 2102
- ciclo vitale dei parassiti, 1280
- diagnosi, 801, 923, 1280, 1280t, 1824, e115-e116, e115t, e116t, e117t
- diarrea, 247, 248t
- epidemiologia, 1280
- esofagite, 1798
- fisiopatologia, 1280
- nell'infezione da HIV, 1148, 1150, 1280
- manifestazioni cliniche, 1280
- nel paziente immunocompromesso, 1992
- terapia, 1239-1243t, 1239-1243t, e123

Crisi (ricombinazioni del DNA), 496
Crisi adrenergica, terapia della, 1518, 1518t
Crisi aplastica
- nell'emoglobinopatia, **635**
- transitoria, da parvovirus B19, 1092, 1092t

Crisi drepanocitica, 262, 2107
- fisiopatologia, 630, 630f
- rottura della milza, 373

Crisi epilettiche, 1665, **2417**. *Vedi anche* Epilessia
- acidosi lattica nell', 290
- nell'adolescenza, 2421, 2421t
- anamnesi e esame delle, 2423
- negli anziani, 2422
- approccio, 2423, 2424f
- assenza, 2418
- – atipiche, 2418
- nell'astinenza da alcol, 2641
- atoniche, 2419
- classificazione, 2417-2419, 2417t
- delirium nelle, 160t, 161
- diagnosi, 2423, 2424
- diagnostica neuroradiologica nelle, 2409t
- diagnostica neuroradiologica, 2423
- difetti dei neurotrasmettitori nelle, 2399t
- elettroencefalografia, 2417-2419, 2423
- emergenza oncologica, 1683
- nell'emorragia subaracnoidea, 1678
- eziologia, 2420-2421
- – in base all'età, 2421, 2421t
- da farmaci, 2422t
- fattori epilettogeni, 2420
- fattori di rischio, 2423
- fattori scatenanti, 2420, 2425
- febbrili, 121, 2421
- focali sensoriali, 158
- generalizzate, 2417-2419, 2417t
- – farmaci antiepilettici, 2426
- – tonico-cloniche, 2418
- inapparenti, 1671
- nell'infanzia, 2421, 2421t
- nell'infezione da HIV, 1156, 1156t
- lobo temporale, 169
- nel lupus eritematoso sistemico, 2010
- nella malaria, 1251, 1252t, 1253t, 1259
- meccanismi
- – epilettogenesi, 2422
- – fase di esordio, 2422
- – fase di propagazione, 2422
- nella meningite batterica, 2538
- miocloniche, 2419
- neonatali, 2421, 2421t
- non classificate, 2417t, 2419
- notturne, 179
- parziali, 2417, 2417t
- – complesse, 2417, 2494t
- – farmaci antiepilettici, 2426
- – con generalizzazione secondaria, 2417
- – semplici, 2417
- piridossina-dipendenti, 2390t
- pre-eclamptiche, 44
- prognosi, 2423
- psicogene, 2424, 2425t
- ricorrenti, 2417
- risonanza magnetica nelle, 2423
- sincope e, 139t, 141, 2424, 2425t
- terapia, 44, 1683, 2425-2429
- tomografia computerizzata nelle, 2424
- nel trauma cranico, 2421, 2514
- nel tumore cerebrale, 2517
- valutazione neurologica nelle, 2423

Crisi ipertensiva, 1518
Crisi ipoplastica nell'emoglobinopatie, **635**
Crisi jacksoniana, 2418
Crisi miastenica, 2587, 2591
Crisi renale sclerodermica, 1760
Crisi di sequestro splenico nell'anemia falciforme, 631
Crisi surrenale, **2191**
Crisi tireotossica. *Vedi* Tempesta tiroidea
Crisiasi, 328
Cristalli di metamfetamina, 1117
Cristalli di ossalato nelle urine, 291
Cristalli di urato, 2085
- monosodico nel liquido sinoviale, 2094, 2094f

Criteri CURB-65, 1576
Criteri RECIST, 479
Croce di Malta, 1262, 1740, e60f
CroFab, 2655, 2655t
Crohn, malattia di, 1783f, **1829**, e195f. *Vedi anche* Malattie infiammatorie intestinali
- acidi biliari nella, 1819t
- anatomia patologica e patogenesi, 1830, 1831, 1832f, 1972t
- anemia nella, 623t
- anomalie nella, 1971, 1975
- appendicite nella, 1858
- artrite nella, **2047**
- biopsia della mucosa dell'intestino tenue nella, 1824, 1824t
- cancro nella, 1842
- cascata infiammatoria nella, 1831, 1976t
- colite e malattie perianali nella, 1834
- complicanze, 1834
- deficit di vitamina K nella, 446
- diagnosi, 1051, 1834-1837, 1836t, 1859
- diarrea nella, 249t, 250
- digiunoileite nella, 1833
- endoscopia nella, 1834, 1836t
- endoscopia con capsula nella, 1834, 1834f
- enterografia-TC nella, 1834, 1835f
- epidemiologia, 1829, 1829t, 1830t
- esame con bario nella, 1823f
- eziologia, 1830
- fattori esogeni nella, 1831
- fattori genetici, 1830, 1830t
- febbre nella, 131
- gastrite nella, 1815t, 1816
- in gravidanza, 47
- ileocolite nella, 1833
- immunoregolazione nella, 1830
- indice di attività della, 1842
- indigestione nella, 243
- interessamento oculare nella, 186f
- malassorbimento nella, 1829t
- malattia glomerulare nella, 1738t
- malattie colorettali nella, 1841
- malattie gastroduodenali nella, 1834
- malattie dell'intestino tenue e, 1841
- manifestazioni cliniche, 1799, 1834, 1836t
- manifestazioni cutanee, 335, 339
- manifestazioni orali, 215
- metastatica, 1837
- nausea e vomito nella, 241
- qualità di vita e, 1842
- ragade anale nella, 1852
- sanguinamento gastrointestinale nella, 258
- sindrome di iperproliferazione batterica nella, 1828
- terapia, 1838-1842, 1839t, 1840f, 1841t, 1977
- – sostegno nutrizionale specializzato, 453, 454t
- ulcera peptica nella, 1805t

Cromatina, 386, 387f
- struttura nelle cellule cancerose, 499, 500f

Cromatografia gas-liquido, e102
Cromo, **447**, 447
- apporto raccomandato di, 437t
- avvelenamento da, 1572, e279
- carcinogenicità del, 447
- deficit di, 440t
- integrazione di, 447
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t
- tossicità del, 440t, 483t

Cromobacterium violaceum, 911
Cromoblastomicosi, 1233t, **1235**
Cromoforo, 350
Cromogranina, 2196, 2196t
- nel carcinoma a sede primitiva ignota, 608t
- nei tumori gastrointestinali endocrini, 2270

Cromolin sodico
- nell'asma, 1559
- effetti avversi, 1452
- nella mastocitosi sistemica, 2000
- nella rinite allergica, 2002

Cromoni per l'asma, 1559
Cromosoma Filadelfia, 412, 492, 493f
Cromosoma X, 385, 399
- inattivazione del, 2248
- isocromosoma X, 410
- X-inattivazione, 399, 409, 493, 648

Cromosoma Y, 385, 399, 2236, 2262
Cromosomi, 385-388, 387f. *Vedi anche i tipi specifici*
- ad anello, 410
- cariotipo, 406, 406f
- nella divisione cellulare, 408
- metafasici, 406
- replicazione del, 408
- segregazione durante la meiosi, 408, 409f
- sessuali, 385, 405
- – monosomici, 409t, 410
- – trisomici, 409-410, 410t
- struttura, 406, 406f
- visualizzazione, **406**

Cronkite-Canada, sindrome di, 251

Crossing-over, 387f
– ineguale, 394
Cross-matching (prova di compatibilità), 699
Crosta lattea, 315
Croste (lesioni cutanee), 308t, 785f, 786t, 787
Crotalidi, 2653, 2655
Croup, **212**
– da metapneumovirus, 1099
– nel morbillo, 1186, 1187t
– virale, **1095**, 1096t
Crouzon, sindrome di, 396
Crow-Fukase, sindrome di. *Vedi* POEMS, sindrome
Crown dens syndrome, 2094t
Csende, procedura di, 1811
Ctenocephalides felis, 968
Cubilina, 636
Cuffia dei rotatori
– rottura della, 2082
– tendinite della, 2082, **2112-2113**, 2112f
Culex spp., filarie, 1290
Culicoides spp., infezioni da filarie, 1291t
Cullen, segno di, 1943
Cumadina per la malattia di Graves, 2163
Cumarina
– erbe che contengono la, 367t
– necrosi da, e75f
Cunninghamella spp., **1230**
Cuore. *Vedi anche* Cuore polmonare; Cardiopatia
– anatomia, 1353, 1353f
– artificiale, 1418
– aspetto a fiasco del, 1449, 1450f, 1459
– contrazione. *Vedi* Contrattilità cardiaca
– elettrofisiologia, **1374**
– malpositionamento del, **1425**
– metabolismo del, 1339, 1474
– potenziale rigenerativo del, 1340
– tumori del, **1455**, **1455**
– – benigni, 1455t, 1456
– – diagnostica per immagini, 1362, 1368, 1368t
– – manifestazioni cliniche, 1455
– – metastatici, 1456
– – mixoma. *Vedi* Mixoma
– – primitivi, 1455, 1455t
– – sarcoma, 1455, 1455t
– – terapia, 1456
– valutazione del rischio pre-operatorio, 49, 51f
Cuore polmonare, 362, 1406t, **1415**, 1531
– acuto, 1356
– nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1415, 1415t, 1593
– cronico, 1357, 1415
– diagnosi, 1415, 1453
– elettrocardiogramma nel, 1356
– epidemiologia, 1415
– eziologia, 1415, 1415t
– fisiopatologia, 1415
– nell'ipertensione polmonare, 1415, 1415t
– manifestazioni cliniche, 1415
– terapia, 1416
Cupola ottica, 190, 190f
Curanderismo, 63t
Curaro, 1998t
– nella sindrome maligna da neurolettici, 121
Cure dentali, 215
– di pazienti con problemi medici, 220
Cure palliative, **66**, 79, e21. *Vedi anche* Hospice, assistenza nell'
– nel cancro, 478, **480**
– integrate con trattamenti curativi, 68
– nei pazienti non ricoverati, 79
Curio, esposizione al, 1328
Curling, ulcera di, 1814
Curva di crescita gompertziana, 509, 509f
Curva di dissociazione dell'emoglobina-ossigeno, 229, 628, 628f
Curva flusso-volume, 1543
Curva operativa caratteristica dei recettori, 19, 19f
Curva pressione-volume
– della parete totracica, 1542, 1542f
– dei polmoni, 1542, 1542f
Curvularia spp., sinusite, 207
Cushing, malattia di
– manifestazioni cutanee, 324t
– test di screening nella, 2130t
Cushing, reazione di, 1381, 1665
Cushing, sindrome di, **2140**, **2181**
– alcalosi metabolica nella, 293t
– alterazioni della parete vascolare nella, 715
– definizione, 2181
– nel diabete mellito, 2181
– diagnosi, 2140, 2140t, 2182, 2182f, 2182t
– eziologia, 2140, 2181, 2181t
– iatrogena, 2182
– ipercortisolismo nella, 2329
– iperlipidemia nella, 2346
– ipertensione nella, 1513, 2181
– ipokaliemia nella, 281t
– irsutismo nella, 301, 301t, 303
– manifestazioni cliniche, 2140, 2140t, 2181, 2182f, e216f
– manifestazioni cutanee, 326, 334
– nelle neoplasie endocrine multiple, 2282
– obesità nella, 462, 465
– osteoporosi nella, 2322t
– paraneoplastica, 612t
– prelievo di sangue dal seno petroso inferiore nella, 2141
– prevalenza della, 2140
– da produzione ectopica di ACTH, **613**
– sanguinamento nella, 366
– terapia, 613, 2141, 2141f, 2185, 2185t
– nei tumori pancreatici endocrini, 2279
Cushing, ulcera di, 1814
Cute. *Vedi anche* Cute, malattie della
– abbronzatura, 350
– ancoraggio della, 2032
– come barriera agli agenti patogeni, 746
– cambiamenti correlati all'età, 351
– nella cianosi, 230
– colore della, 350
– componenti strutturali della, 785f
– danneggiata da cheratosi attinica, 324, 324t
– decontaminazione dopo esposizione a veleni, e286
– esame completo della, 486t, 488. *Vedi anche* Cute, esame della
– ingresso di microbi attraverso la, 743
– ottica e cromofori cutanei, 350
– reazioni alla luce, **350**
– tipo di, classificazione Fitzpatrick, 351t
Cute, cancro della, **536**. *Vedi anche i tipi specifici*
– autoesame, 483
– esposizione solare e, 350-352, 483
– manifestazioni cliniche, **e65**
– melanoma, **536**
– non melanoma, **540**, **e65**
– oncogeni nel, 492t
– nel paziente immunocompromesso, 352
– prevenzione, 541
– screening, 26t, 486t, 488
– sindromi paraneoplastiche nel, 611, 612t
– nei soggetti sottoposti a trapianto, 835, 1417
– terapia con raggi UV e, 316
Cute, esame della
– per l'allergia a farmaci, 349
– per allergie, 1997, 2001
– nell'asma, 1557
Cute, infezioni della, **785**
– anaerobiche, 982
– diagnosi, 789
– fisiopatologia, 785, 785f
– da micobatteri non tubercolari, 1006
– da *Mycobacterium marinum*, 1009
– da *Pasteurella multocida*, 910
– nei pazienti con cancro, 529
– da *Pseudomonas aeruginosa*, 935
– da *Staphylococcus aureus*, 858, 860, 860t, 865
– streptococciche, 869
– terapia, 789t, 790
Cute, lesioni della, **323**, 323t, **e61**. *Vedi anche* Rash
– nell'amiloidosi, 2075
– nell'anafilassi, 1996
– aspergillosi, 1227, 1227t
– nella blastomicosi, 1220
– candidosi, 1224, 1224f
– carbonchio, 1310, 1311f
– conformazione dellef, 310
– nella criptococcosi, 1222, 1222f
– croste, 785f, 786t, 787
– nella dermatomiosite, 2610
– descrizioni delle, 308t, 309t
– nel diabete mellito, 2218
– difterite, 874-876, 876f
– distribuzione delle, 309t, 310f
– esantema, **329**
– escare, 787
– esposizione alla mostarda sulfurea, 1319, 1320f
– da farmaci, 321
– nella fasciite eosinofila, 2037
– nella febbre enterica, 938, 938f
– nella febbre maculosa delle Montagne Rocciose, 754
– nella febbre reumatica, 2025
– nella gonorrea, 901, 901f
– nell'infezione da HIV, 1153
– infiltrazioni, 787
– nella leishmaniosi, 1265f, 1266, 1266f
– nelle lesioni da vaiolo, 1089t
– leucemia a cellule T/linfoma negli adulti, 1111
– nel lupus eritematoso sistemico, 2008t, 2009, 2010t, 2014
– maculopapulari, 753
– nella malattia di Chagas, 1269
– nella malattia epatica, 1863
– nella malattia di Graves, 2161
– nelle malattie infiammatorie intestinali, 1837
– nelle malattie miste del tessuto connettivo, 2036
– mollusco contagioso, 1089, 1089f
– nel morbillo, 1186, 1186f, 1187f
– nella mucormicosi, 1231
– nella nefropatia cronica, 1716
– noduli, 786t, 787
– nell'oncocerchiasi, 1294, 1294f
– orticaria, **330**, 330t
– orticaria e angioedema, **1997**
– nella pancreatite, 1944
– papule, 786t
– papulonodulari, **330**, 331t
– papulo-squamose, **321**
– peste, 962f
– pigmentazione benigna, **e66**
– nella porfiria cutanea tarda, 2361, 2361f
– porpora, **334**, 334t
– nella protoporfiria eritropoietica, 2363, 2363f
– nella psittacosi, 1054
– pustolose, 308t, **324**
– nella rosolia, 1190, 1190f
– nella sarcoidosi, 2065, 2067f
– nella sclerosi sistemica, 2030, 2030f, 2030f, 2031t, 2032, 2032f, 2035-2037
– nello sepsi/shock settico, 751, 1647
– nella sindrome di Ehlers-Danlos, 2385
– telangiectasie, **324**
– nella tubercolosi, 992
– ulcere. *Vedi* Ulcera, cutanea
– nel vaiolo, 1314
– vaiolo delle scimmie, 1090
– vescicole/bolle, 308t, 309f, **328**, 328t, 335t, 785, 785f, 786t
Cute, malattie della, **e61**. *Vedi anche le malattie specifiche*
– approccio, **308**
– diagnosi, 310
– – biopsia, 311
– – diascopia, 312
– – lampada di Wood, 312, 326t
– – patch test, 312
– – preparazione con idrossido di potassio, 312
– – striscio di Tzanck, 312
– immuno-mediate, **336**, **e72**
– indotte dalla luce, **350**
– reazioni ai farmaci, **343**
– vaccinazione antivaiolosa e, 320
Cute, necrosi della
– da eparina, 345, 731
– da warfarin, 734
Cute "ustionata" da stafilococchi, sindrome della, 860, 862, 863f, 865
– manifestazioni cutanee, 125t, 328, 328t, 329t, 786, 786t, 788, e29f
Cutis laxa, 2388
Cutis verticis gyrata (circonvoluzioni lineari della nuca), 2110
CXCL12, 429
Cyclops spp.
– *Dracunculus*, 1295
– *Spirometra*, 1307

D

Dacarbazina
– azione, 516t, 519
– nel carcinoma midollare della tiroide, 2285
– effetti avversi, 353t, 480, 516t, 519, 525
– nel feocromocitoma, 2197
– nel melanoma, 539
– nel sarcoma dei tessuti molli, 605
Daclizumab
– nell'aplasia eritrocitaria pura, 660
– azione, 1977t
– posizione della FDA nei confronti del, 1977t
– nel trapianto di organi solidi, 1417, 1727
Dacriocistite, 184
Dacriociti, e77
Dactilite
– nell'artrite reattiva, 2044

- drepanociti, 2107
- formazione di vesciche, 786, 786t

Dactinomicina nel sarcoma di Ewing, 606
Dakins, soluzione di, per l'esposizione alla mostarda sulfurea, 1321
Dalbavancina nelle infezioni stafilococciche, 864t, 865
Dalfopristina. *Vedi* Quinupristin-dalfopristin
Dalteparina nella prevenzione della tromboembolia venosa, 1609, 1609t
Damocle, sindrome di, 481
Danazolo
- effetti avversi, 711t, 2594t
- interazioni farmacologiche, 1923
- nella paraparesi spastica tropicale, 1112

Dandy-Walker, sindrome di, 2482
Danno cardiaco traumatico, **1457**
- non penetrante, 1457
- penetrante, 1457
- terapia, 1457

Danno cerebrale secondario, 1669, 1672
Danon, malattia di, 2380
Dantrolene
- effetti avversi, 1612t
- nell'ipertermia maligna, 121
- nella sclerosi multipla, 2534
- nella sindrome maligna da neurolettici, 121, 2481
- nel tetano, 883

Danza delle filarie, segno della, 1292
Danza, terapia con la, 63t
Dappe, colorante di, e98
Dapsone
- nella dermatite erpetiforme, 339
- effetti avversi, 339, 346, 649t, 651, 1003, 1015, 1152t, 1237t, 1260
- nell'epidermolisi bollosa acquisita, 340
- farmacologia, 1015
- nelle infezioni da micobatteri non tubercolari, 1009
- nelle infezioni da *Pneumocystis*, 1237, 1237-1238t
- interazioni farmacologiche, 1011t
- nella lebbra, 1003, 1004t, 1015, 1743
- nella leishmaniosi, 1239-1243t
- nella malaria, 1239-1243t, 1260
- nella malattia da IgA lineari, 339
- neurotossicità del, 2572, 2573t
- nel pemfigoide cicatriziale, 340
- nella policondrite ricorrente, 2064
- nella toxoplasmosi, 1239-1243t

Dapsone-pirimetamina nella prevenzione della toxoplasmosi, 1277
Dapsone-trimetoprim nella polmonite, 1145
Daptomicina
- aggiustamento della dose nell'insufficienza renale, 842t
- azione, 838t, 840
- effetti avversi, 847t
- nell'endocardite, 781
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nelle infezioni enterococciche, 873
- nelle infezioni stafilococciche, 864t, 865
- nell'osteomielite, 792
- proprietà farmacodinamiche, 843t
- resistenza alla, 838t, 846t

Darbepoetina α nell'anemia, 627, 1715
Darier, segno di, 333, 2000
Darmbrand (enterite necrotizzante), 888
Darunavir
- azione, 1171
- effetti avversi, 1154, 1166t, 1172
- nell'infezione da HIV, 1166t, 1171
- resistenza al, 1170f
- struttura del, 1168f

Dasatinib, 497
- azione, 522, 523f
- effetti avversi, 519t
- nella leucemia mieloide acuta, 673t
- nella leucemia mieloide cronica, 677

Dati osservazionali, 22
Dattilite drepanocitica, 2107
Daunorubicina
- azione, 517t, 520
- effetti avversi, 322, 345, 517t, 520
- nella leucemia mieloide acuta, 672
- nel sarcoma di Kaposi, 1160, 1160t

D-dimero, test del, 365, 369
- nella coagulazione intravascolare disseminata, 720
- nella trombosi venosa, 724, 1605

Dealogenasi, 2153
Deambulazione
- acinesia della, 152
- alterazioni della, **151**, 151t, 154
- anatomia e fisiologia, 151
- negli anziani, 55, 55t
- aprassia nella, 152
- atassica cerebellare, 152, 152t
- atassica sensitiva, 152, 152t
- blocco improvviso della, 152, 154
- cauta, 151
- cerebellare, 618
- ciclo della, 151
- disturbi frontali della marcia, 152, 152t
- disturbi psicogeni della, 152
- festinante, 2467
- a gambe rigide, 151
- isterica, 152
- nella malattia di Parkinson, 2467
- nelle malattie neuromuscolari, 152
- spastica, 151
- spastico-atassica, 151
- valutazione della, 2408

Debolezza, **144**, **147**
- approccio, 149f
- cadute e, 153
- del collo nelle malattie dei nervi cranici, **2503**
- definizione, 147
- distale, 150
- nella distribuzione restrittiva, 150
- emiparesi, 149
- facciale, **2500**, 2592
- - nella sclerosi multipla, 2529
- generalizzata (quadriparesi), 150, 150t
- nella miastenia grave, 2587
- miopatica, 148
- monoparesi, 150
- muscolare, 2081, 2593
- - dei cingoli, 2592
- - cronica progressiva, 2612
- - diagnostica valutazione of, 2592f, 2593f
- - indebolimento funzionale nella, 2593t
- - intermittente, 2592, 2592f
- - nelle malattie da accumulo di glicogeno, 2602
- - persistente, 2592, 2593f
- - nella sclerosi multipla, 2528, 2534
- - subacuta, 2612
- del neurone motore inferiore, 148, 148f
- del neurone motore superiore, 147, 148f
- paraparesi, 149
- nel paziente in unità di terapia intensiva, 1628
- prossimale, 150
- valutazione della forza muscolare, 2407

Decadimento del riflesso acustico, 203
Decitabina
- effetti avversi, 662
- nella leucemia mieloide acuta, 673t, 674
- nella mielodisplasia, 662

Decompressione microvascolare nella nevralgia trigeminale, 2501
Decondizionamento
- dispnea nel, 222f, 222t, 223
- fisico, sincope nel, 139t, 140

Decongestionanti
- nelle infezioni delle vie respiratorie superiori, 205
- nell'otite media, 209
- nel raffreddore comune, 1097
- nella rinite allergica, 2002
- nella sinusite, 208
- nella tosse, 227

Decontaminazione digestiva selettiva di escare, e109
Decubito, ulcere da. *Vedi* Ulcere da decubito
DEET, prodotti contenenti, 772, 1260
Defecazione, 247, 247f
Defecografia, 254
Defensine, 376, 378
Deferasirox
- effetti avversi, 635
- nell'emocromatosi, 2354
- nell'emosiderosi trasfusionale, 635
- nel sovraccarico di ferro, 659

Deferoxamina
- effetti avversi, 635, 966
- nell'emocromatosi, 2354
- nell'emosiderosi trasfusionale, 635
- nel sovraccarico di ferro, 659, 702

Defibrillatore
- accesso pubblico, 1661
- automatico esterno, 1661
- interno cardiaco (ICD)
- - post-arresto cardiaco, 1662
- - post-infarto miocardico, 1662
- viaggiatori con, 774

Defibrillazione
- nell'arresto cardiaco, 1661
- nella tachicardia ventricolare/fibrillazione, 1399

Definizione di malattia, 742
Deflussori contaminati, 824
Deformità, 2081, 2081t
Degenerazione cerebellare
- disturbi della marcia nella, 151t, 152
- paraneoplastica, 616t, 617, 617t, 618t, **619**
- sincope nella, 140
- terapia, 619

Degenerazione combinata subacuta, 2511
Degenerazione corticobasale, 152, 165, **2461**, **2476**
Degenerazione olivopontocerebellare, 191, 194
Degenerazione pallida, 152
Degenerazione striatonigrale, 2475
Deglutizione
- difficoltà con la, 237, 438
- disfagia, **237**
- - supporto nutrizionale nella, 453, 454t
- fisiologia, 237, 1793
- inibizione della, 237
- rifiuto alla deglutizione, 237
- riflesso di, 237
- test di, 238

Degranulazione basofila, analisi della, 349
Deidrocolato, 1996
Deidroemetina, 1239-1243t, e120
- nell'amebiasi, e120

Deidroepiandrosterone, 2174, 2179, 2188
- effetti avversi, 2012t
- nell'irsutismo, 301, 303t
- nel lupus eritematoso sistemico, 2012t

Deidrogenasi malica, e122
Deiodinasi, 2154
Déjerine-Klumpke, paralisi di, 2579t
Déjerine-Roussy, sindrome di, 158, 2443, 2450
Déjerine-Sottas, sindrome di, 2576t, 2577
Delavirdina, 1163
- azione, 1165t, 1171
- effetti avversi, 1165t, 1171
- nell'infezione da HIV, 1165t, 1171
- interazioni farmacologiche, 1011t
- struttura, 1167f

Delega per l'assistenza sanitaria, 69, e20
Delegati, responsabili delle decisioni nell'assistenza medica, e20
Delezione, 388f, 389, 394, 411
Delirio da infestazione, **2665**
Delirium, **158**
- anamnesi, 159
- negli anziani, 55t, 56
- approccio, 159-161, 159t
- demenza e, 158
- diagnosi, 161, 161t
- disturbi del linguaggio, 939
- elettroencefalografia, 159
- epidemiologia, 158
- esame obiettivo, 160
- eziologia, 74, 160-161, 160t
- da farmaci, 159, 160t
- fattori di rischio, 158
- iperattivo, 158
- ipoattivo, 158
- manifestazioni cliniche, 158
- patogenesi, 159
- nel paziente ricoverato in UTI, 1628
- nei pazienti terminali, 74, 79t
- post-operatorio, **158**
- prevenzione, 158, 162
- reversibilità del, 158
- strumenti di screening per, 159, 159t
- terapia, 75, 75t, 161
- tremens, 158, 2425t, 2641
- valutazione del, 74
- valutazione diagnostica, 161, 161t

Delirium Detection Score, 159
Delirium Rating Scale, 75, 159
Dematiaceous fungi, 1233t, **1235**, 2101
Demecario bromuro, 182
Demeclociclina
- effetti avversi, 2146t
- nella sindrome da diuresi inappropriata, 2150
- nella sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico, 613

Demenza, **2453**. *Vedi anche i tipi specifici*
- afasia nella, 165
- da AIDS, 1135, 1154-1156, 1155t, 1156f
- nell'alcolismo, 2453, 2454t, 2464
- anamnesi, 2454, 2455t
- anatomia funzionale, 2453
- negli anziani, 55t, 56
- approccio, 2454-2456, 2455t
- assistenza ai pazienti con, 170

- nell'avvelenamento da metalli pesanti, 2454t, 2465
- calo ponderale nel, 256t
- a corpi di Lewy, 158, 2453, 2454t, **2463**, 2469, 2471t
- - diagnosi, 2457, 2564
- - manifestazioni cliniche, 2455t
- nel deficit di vitamine, 2454t, 2464
- delirium e, 158
- diagnosi, 2455t, 2456
- diagnostica neuroradiologica, 2409t, 2456, 2457f
- da dialisi, sindrome di, 2454t, 2465
- disfagia nella, 238t
- elettroencefalografia nella, e262
- esame cognitivo nella, 2456
- esame neurologico nella, 2455t, 2456
- esame neuropsichiatrico nella, 2456
- esame obiettivo nella, 2455t, 2456
- eziologia, 2453, 2454t
- da farmaci, 2454t, 2466
- frontotemporale, 166, 2397, 2403, 2453, 2454t, **2461**, 2476, 2491
- - analisi morfometrica voxel-basata nella, 2462f
- - diagnosi, 2458, 2564
- - diagnostica neuroradiologica in, 2461, 2462f
- - manifestazioni cliniche, 2455t
- nelle infezioni del SNC, 2465
- insonnia nella, 175
- nella malattia di Alzheimer, 2475
- nella malattia di Huntington, 2454t, 2463
- nella malattia di Parkinson, 2453, 2454t, 2462, 2468, 2475
- nelle malattie da prioni, 2463
- nelle malattie psichiatriche, 2454t, 2466
- nelle malattie sistemiche, 2454t, 2464
- multi-infartuale, 2453, 2454t, 2460
- perdita di memoria nella, 171
- potenziali cognitivi evocati nella, e263
- pugilistica, 2454t, 2465
- screening, 26t
- semantica, 166, 2461, e34
- terapia, 56, 2466
- terapia ormonale postmenopausale e, 2260
- nel trauma cranico, 2454t, 2465
- valutazione clinica della, 159
- vascolare, 2453, **2460**
- - diagnosi, 2454t
- - manifestazioni cliniche, 2455t

Demielinizzazione osmotica, sindrome di, 278
Dengue, sindrome da shock da, 1206, 1207t, **1209**
Denileuchina diftitox, 519t, 523
Denis-Drash, sindrome di, 2266
Dennie, linea di, 313
Densità dell'antigene prostatico specifico, 588
Densità energetica dei cibi, 468
Dent, malattia di, 1693, 1748t, **1752**, 1764, 2292, 2292t, 2394t
Denti
- cambiamenti legati all'età nei, 221
- estrazione, 220
- di Hutchinson, 215, 1020
- malattie dei, **214**, **e37**
- perdita di, 214, 221
- scoloriti, 215
- struttura, 214

Dentina, 214
Dentinogenesi imperfetta, 221, **2383**, 2383t
Denutrizione
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1593
- nell'infezione da HIV, 1158

Deossiazacitidina, 523, 523f
Deossicoformicina, 517t, 521
Deossiemoglobina, 628
Deossiprogesterone nel cancro endometriale, 601
Depilazione, 303, 303
Depo-Provera, 2255t, 2256
Depressione
- maggiore, **2629**. *Vedi anche* Disturbi depressivi/depressione
- minore, 2629

Deprivazione di liquidi, test di, 274, 2146
de Quervain, tenosinovite di, 2082f, **2113**
de Quervain, tiroidite di. *Vedi* Tiroidite, subacuta
Derivati del plasma, 701
- contaminazione di, 717, 965
- - da HIV, 1112, 1118, 1174, 1175
- - da malaria, 1253
- - da *Toxoplasma*, 1273
- - da tripanosomi, 1268-1270
- - da virus dell'epatite, 1881

Dermacentor spp., 957
Dermagraft, 433t
Dermatite, **312**. *Vedi anche i tipi specifici*
- atopica, **312**, 1994
- - caratteristiche cliniche, 309t, 313, 313f, 313t, 321t, 322t, e61f
- - diagnosi, 1999
- - distribuzione, 309t, 310f
- - eziologia, 313
- - immunopatogenesi, 1972t
- - terapia, 313, 322t
- attinica, fotosensibilità nella, 352t, 353
- da contatto, **313**, 1987
- - allergica, 314, 328, e62f
- - distribuzione della, 309t, 310f
- - da farmaci, 38
- - irritativa, 314, 328
- - manifestazioni cliniche, 309t, 310, 311f, 321t, 322t, 328, 328t, e62f
- - terapia, 314, 322t
- erpetiforme, 328t, 336t, **339**, 1738t, 2006t, e74f
- - associazioni con l'HLA, 1984t
- - manifestazioni cliniche, 310, 311f
- - sprue celiaca e, 1825
- da iodio, e121
- lupica, 2008t, 2009, 2010t, 2013
- da millepiedi, **2665**, **2665**
- del nuotatore, 2657, 2658f
- pustolosa contagiosa, 1089t
- seborroica, **315**
- - distribuzione della, 309t, 310f
- - nell'infezione da HIV, 1153
- - manifestazioni cliniche, 309t, 315, 315f, 321t, 322t, e62f
- - terapia, 315, 322t
- nelle sindromi da malassorbimento, 1829t
- da stasi, **314**, 315f
- - distribuzione delal, 309t, 310f
- - manifestazioni cliniche, 309t, 321t, 322t, e62f
- - terapia, 315, 322t

Dermatofibroma, 309t, 310f, 539t, 1003
Dermatofibrosarcoma protuberans, 541t
Dermatofibrosi lenticolare disseminata, 2334
Dermatofitosi, **318**, 318t, 1212, **1233**
- caratteristiche istologiche della, 315t
- complicanze, 1234
- diagnosi, 318, 1233
- distribuzione della, 309t
- eziologia, 318, 318t
- lesioni pustulari, 324
- manifestazioni cliniche, 309t, 315t, 318, 318t, 1233
- patogenesi, 1233
- terapia, 318, 318t, 1234

Dermatografismo, e63f
Dermatolinfangioadenite, 1292
Dermatomi, 156f
Dermatomiosite, **2609**
- biopsia muscolare nella, 2614f
- debolezza nella, 150
- diagnosi, 2502, 2613, 2614t
- disfagia nella, 238t
- fenomeno di Raynaud nella, 1528
- fotosensibilità nella, 352t
- interstiziopatia polmonare nella, 1596t, 1601
- linfoadenopatia nella, 370t
- manifestazioni cliniche, 2609, 2610t
- manifestazioni cutanee, 324, 324t, 330, **340**, 340f, 2609, e73f
- manifestazioni extramuscolari della, 2611
- miocardiopatia nella, 1441t
- paraneoplastica, 616t
- patogenesi, 1972t, 2611, 2611f
- prognosi, 2616
- sine miosite, 340, 2609
- terapia, 2615
- tumori maligni associati alla, 2611

Dermatosi
- acantolitica transitoria, 309t
- bollosa
- - nell'emodialisi, 328t, 329
- - IgA lineare, 328, 335t, **339**

Dermografismo, 330, 330t, 1997, 1998t
Dermopatia
- fibrosante nefrogenica, 1716
- tiroidea, 2161, 2161f, 2164

Desalinazione, 277
Desametasone
- nell'affaticamento, 73
- nell'amiloidosi, 2075
- nell'ascesso cerebrale, 2551
- nell'astrocitoma, 2520
- nella compressione del midollo spinale, 1682, 2506
- nella febbre enterica, 940, 940t
- glucocorticoidi, 2195t
- nelle infezioni da *Haemophilus influenzae*, 907
- nelle infezioni meningococciche, 896
- nell'iperplasia surrenale congenita, 2269
- nell'ipertensione intracranica, 1683
- nella meningite, 2541
- - subacuta, 2549
- nel mieloma multiplo, 696
- per la nausea e il vomito, 72, 243t, 480, 525
- premedicazione per taxani, 521
- nello shock ipoadrenergico, 1644
- nella terapia del dolore, 72
- test di soppressione con, 303, 2130t, 2140
- - a basse dosi, 462, 2182
- - a dosi elevate, 2182, 2182t
- - durante la notte, 462, 2180, 2182, 2324
- nei tumori cerebrali, 554, 2518

Desensibilizzazione, 1997
- prevenzione di reazioni cutanee ai farmaci, 349

Desiderio sessuale ipoattivo nelle femmine, 300
Desipramina, 2625t
- nella depressione, 479, 2630
- epatotossicità del, 1890
- nella neuropatia diabetica, 2214
- nella neuropatia periferica, 2568, 2568t
- nella sclerosi multipla, 2534
- nella sindrome di dell'intestino irritabile, 1845
- nella terapia del dolore, 84t, 86

Desloratadina
- nell'orticaria/angioedema, 1999
- nella rinite allergica, 2002

Desmetilselegilina nella terapia della malattia di Parkinson, 2474
Desmogleine, 337
Desmopressina (DDAVP)
- nel diabete insipido, 2147, 2147f
- nelle disfunzioni piastriniche, 714
- effetti avversi, 714
- nell'emofilia, 718
- nell'enuresi durante il sonno, 178
- nell'ipernatriemia, 280
- nella malattia di von Willebrand, 714
- nella nefropatia cronica, 1715

Desmosomi, 1443
Desmoteplase, 736f, 737
Destroamfetamina
- nella depressione, 74
- nell'edema, 234
- nella narcolessia, 178
- nella sonnolenza, 71

Destrocardia, 1425
- elettrocardiogramma nella, 1355, e148f

Destrometorfano
- nella neuropatia periferica, 2568t
- nella tosse, 205, 227

Destropropossifene, nei fumatori, 2650t
Destrosio
- nell'ipernatriemia, 280
- nell'ipovolemia, 276

Detrusore
- dissinergia del, 2529
- iperattività del, con contrattilità alterata, 58
- iper-reflessia del, 2529, 2535

Detumescenza, 296f, 297
Deviazione asimmetrica di sguardo, 194
Deviazione del setto nasale, 197t
Devic, sindrome di. *Vedi* Neuromielite ottica
Dexrazoxane
- antidoto per l'extravasazione indotta da doxorubicina, 520
- per la protezione cardiaca dalle antracicline, e92

Diabete gestazionale, 41, 46, 2201t, 2202, 2228
Diabete giovanile a esordio nella maturità, 389, 389t, 401t, 417t, 2201, 2201t, **2207**
Diabete insipido, **2145**, 2516
- centrale, e273
- - ipernatriemia nel, 279-280
- - ipovolemia nel, 276, 276t
- - poliuria nel, 274
- diagnosi, 2146, 2147f
- dipsogeno, 2145
- disfunzioni autonomiche nel, 2494t
- ereditario, 2146t
- eziologia, 2145, 2146t
- da farmaci, 2146t
- fisiopatologia, 2146
- gestazionale, 2145
- iperuricemia nel, 2365t
- ipofisario, 2145, 2146t
- - terapia, 417t
- - test genetici, 417t

- ipopituitarismo nel, 2125
- ipotensione ortostatica nel, 2494t
- ipovolemia nel, 276, 276t
- manifestazioni cliniche, 2145
- nefrogenico, 1692t, 1701t, 1754, 2146, 2146t, 2394t
- – diagnosi, 1751
- – ereditario, **1751**
- – fattori genetici, 1748t, 1751
- – ipernatriemia nel, 279-280
- – manifestazioni cliniche, 1748t, 1751
- – patogenesi, 1749f, 1751
- – poliuria nel, 274
- – terapia, 417t, 1751
- – test genetici, 417t
- terapia, 280, 2147, 2147f

Diabete mellito, **2201**
- acidosi lattica nel, 290
- nell'acromegalia, 2137
- anamnesi, 2218
- anemia nel, 361
- negli anziani, 54
- apnea durante il sonno e, 1618
- approccio, 2218
- artrite nel, 2099
- aspetti psicosociali del, 2227
- assistenza globale nel, 2219, 2227, 2227t
- aterosclerosi e, 1464t, 1465
- calo ponderale nel, 255, 256t
- cancro pancreatico e, 580
- cardiopatia ischemica nel, 1479
- classificazione, 2201, 2201t
- – nel singolo paziente, 2218
- complicanze, 2209t, **2210**
- – acute, **2207**
- – correlate al controllo glicemico, 2211
- – delle estremità inferiori nel, 2217. *Vedi anche* Piede, diabetico
- – meccanismi, 2211
- coronaropatia distale nel, e176, e176V
- coronaropatia nel, 1458, 2215
- depressione nel, 2628
- diagnosi, 1192t, 2202, 2202t, 2218
- disfunzione erettile nel, 297, 2215
- disfunzione del gusto nel, 199t
- disfunzione olfattiva nel, 197t
- disfunzione sessuale femminile nel, 299t, 300
- disfunzioni autonomiche nel, 2496
- dislipidemia nel, 2207, 2215, 2216, 2216f, 2227, 2343t, 2345
- disparità razziali/etniche di assistenza, e11f
- dolore addominale nel, 92t, 93, 94t
- nelle donne, 40f, 40t, 41
- educatore per il, 2219
- educazione del paziente, 2219
- emocromatosi nel, 2352
- emoglobina A1C nel, 2203, 2221
- esame obiettivo, 2218
- eziologia, 2201
- da farmaci, 2201t
- fattori genetici, 389t, 396, 401, 401t, 412
- forma monogeniche geneticamente definite del, **2207**
- fulminante, 2202
- gestazionale. *Vedi* Diabete gestazionale
- in gravidanza, 45, 2228
- ictus nel, 2215, 2436t
- indotto da steroidi, 2228
- infarto miocardico e, 1458
- nell'infezione da HIV, 2229
- infezioni nel, 2217
- infezioni delle vie urinarie nel, 1772
- infezioni vulvovaginali nel, 812
- insulino-resistente, 2287
- interessamento oculare nel, 182, 187, 189, 193. *Vedi anche* Retinopatia, diabetica
- ipernatriemia nel, 279
- ipertensione e, 1458, 1719, 2213, 2216, 2227
- ipoglicemia nel, 2230
- ipomagnesiemia nel, 2295t
- ipotermia nel, 135t
- ipovolemia nel, 275
- lipodistrofia nel, 2228
- malassorbimento nel, 1829t
- malattia di Alzheimer e, 2460
- malattia articolare neuropatica nel, 2108, 2108f, 2108t
- malattia gastrointestinale nel, 2211t, 2215
- malattie cardiovascolari nel, 1344, 2211t, 2215, 2219
- malattie genitourinarie nel, 2211t, 2215
- malattie neurologiche nel. *Vedi* Neuropatia diabetica
- manifestazioni cardiovascolari del, 1458, 1458t
- manifestazioni cutanee, 325, 328t, 329, 332, 2211t, 2218, e217f
- manifestazioni orali, 215, 220
- miopatia nel, 2608
- MODY. *Vedi* Diabete giovanile a esordio nella maturità
- mortalità da, 67t, e11f
- mucormicosi e, 1231
- nausea e vomito nel, 241
- nefropatia e, 1700, 1700t. *Vedi anche* Nefropatia diabetica
- – cronica, 1716
- neonatale, 2207
- nutrizione parenterale nei pazienti con, 457, 2228
- obesità e, 2206, 2219
- otite esterna nel, 208
- pancreatite nel, 1942, 1948
- nei pazienti ricoverati, 2227
- poliuria nel, 274
- problemi riproduttivi nel, 2228
- salute globale, 13, 2202, 2202f
- schizofrenia e, 2636
- screening, 25, 25-26t, 2203
- nella sindrome autoimmune polighiandolare, 2286
- sindrome di Cushing nel, 2181
- sindrome metabolica e, 1469, 1471
- sintesi, secrezione e azione dell'insulina, 2203
- sintomi della cheratocongiuntivite secca nel, 2038t
- sprue celiaca e, 1826
- stato iperosmolare iperglicemico, **2210**
- terapia, 2219, 2219t, **2221**
- – assistenza globale, 2219, 2227, 2227t
- – con cellule staminali, 427
- – complicanze, 2227
- – insulina. *Vedi* Insulina
- – miglioramento dell'assistenza al paziente esterno, e4, e5f
- – monitoraggio del controllo glicemico, 2220
- – nutrizionale medica, 2219, 2220t
- – ormonale postmenopausale e, 2259t
- – programmi di esercizio, 2220
- – trapianto delle isole di Langerhans, 2226
- – trapianto del pancreas, 2226
- tipo 1, 2006t, 2201, 2201t
- – anomalie metaboliche nel, 2205
- – associazioni con l'HLA, 1984t, 1985
- – autoimmunità nel, 1972t, 2003
- – carenza nel, 1974
- – decorso temporale del, 2204, 2205f
- – epidemiologia, 2202
- – eziologia, 2201t
- – fattori ambientali, 2205
- – fattori genetici, 2004, 2204
- – ipotiroidismo nel, 2157
- – marker immunologici, 2205
- – mediatori dell'infiammazione nel, 1976t
- – patogenesi, 1973t, 2005, 2005t, 2205
- – periodo "honeymoon", 2204
- – prevenzione, 2205
- – regimi insulinici, 2222, 2222f
- – terapia, **2221**
- – trattamento intensivo, 2221
- tipo 2, 2201, 2201t
- – alterazione della secrezione insulinica nel, 2207
- – anomalie metaboliche nel, 2206
- – aumento del glucosio epatico e della produzione di lipidi, 2207
- – biguanidi per il, 2224t, 2225
- – diagnosi, 2122t
- – epidemiologia, 2202
- – eziologia, 2201t
- – fattori genetici, 2206, e318
- – fattori di rischio, 2203t
- – incretine per il, 2224t, 2225
- – inibitori dell'α-glucosidasi nel, 2224t, 2225
- – insulina per il, 2224t, 2225
- – ipoglicemizzanti per il, 2223
- – obesità e, 464, 465, 467t
- – patogenesi, 2206, 2207f
- – prevalenza negli adulti, 2122t
- – prevenzione, 2207
- – screening, 2122t
- – secretogoghi insulinici per il, 2224, 2224t
- – terapia, **2223**, 2223f, 2226f, 2227
- – terapia di combinazione per il, 2226
- – tiazolidinenioni per il, 2224t, 2225
- valutazione preoperatoria del, 52
- nei viaggiatori, 775

Diacetile, 1571
Diacilglicerolo, 2211
Diaframma, 903
Diaframma (contraccettivo), 2255, 2255t
Diagenesi reticolare, 655t, 1989t
Diagnosi preconcettuale, 405
Diagnosi prenatale, 405
- analisi citogenetica nella, 408
- nelle malattie associate al DNA mitocondriale, e320

Diagnostica per immagini cardiaca, non invasiva, **1361**, **e149**
- scelta degli esami, **1367**

Diagnostica neuroradiologica, **2409**, **e225**
- nell'assistenza neurologica critica, 1671
- nelle malattie psichiatriche, 2620, 2620f

Diagramma di controllo, e3
Dialisato, 1721
Dialisi, **1719**. *Vedi anche i tipi specifici*
- accesso per la, 1721
- criteri per l'avvio della, 1719
- deficit di acido folico nella, 642
- nell'eliminazione di veleni dal flusso ematico, e286-e287
- nell'insufficienza renale acuta, 1708t, 1709
- nell'ipercalcemia, 2311t, 2312
- lenta e a bassa efficienza, 1709, 1719
- membrane da, 1720
- nella nefropatia cronica, 1719
- pericardite e, 1452
- peritoneale, 794, 1719, **1722**
- – accesso alla cavità peritoneale, 1722
- – ambulatoriale continua, 796, 1719, 1722
- – ciclica continua, 1720, 1722
- – complicanze, 1723
- – eliminazione di veleni dal flusso sanguigno, e286-e287
- – nell'insufficienza renale acuta, 1709
- – nell'iperkaliemia, 285
- – versamento pleurico nella, 1612t
- nel rene policistico, 1746

Dialister spp., 813
Dializzatore, 1720, 1720f
- ritrattamento e riutilizzo del, 1720

Diamond-Blackfan, anemia di, 655t, 659, 659t
Diapedesi, 377, 378f
Diarrea, **247**
- da acidi biliari, 1819, 1819t
- da acidi grassi, 1819, 1819t
- acidosi metabolica nel, 292t
- acquosa, 800, 800t
- – e acloridria ipokaliemica, sindrome di, 250
- acuta, 247-249, 800-805
- – da agenti infettivi, 247
- – approccio, 248
- – diagnosi, 248
- – indicazioni per la valutazione, 248
- – terapia, 249
- da adenovirus, 1101
- alterazioni acido-basiche nella, 289, 289t, 291
- associata ad antibiotici, 247
- azotemia nella, 270
- da batteri anaerobi, 982
- di Brainerd, 249, 249t
- da *Campylobacter*, 946-948, 947t
- da chemioterapia, 525
- da *Clostridium difficile*, **805**
- colerica, 250
- cronica, 247, 249-253
- – da alterazioni della motilità intestinale, 249t, 251
- – approccio, 251-253, 252f
- – cause steatorroiche, 249t, 250
- – esame obiettivo, 251, 252t
- – infiammatoria, 249t, 250
- – terapia, 253
- definizione, 247, 1817
- diabetica, 251, 251, 253, 253, 1826, 1826, 2215, 2215
- endoscopia nella, 1791
- epidemiologia, 245
- da *Escherichia coli*, 921t, **922**
- da farmaci, 248-250
- fittizia, 249t, 251, 1817
- da *Helicobacter*, 947t
- idiopatica secretiva, 250
- indotta da antibiotici, 247
- indotta da sali biliari, 1934
- infettiva, 247, **800**, 887. *Vedi anche* Viaggiatore, diarrea del
- – acidi gastrici e, 801
- – approccio, 801, 802f
- – nei centri di assistenza diurna, 247, 801
- – complicanze post-diarrea, 801, 802t
- – correlata al cibo, 247
- – diagnosi, 801, 803
- – difese dell'ospite contro la, 801

– – epidemiologia, 800, **801**
– – età del paziente, 802
– – eziologia, 800t
– – grandezza dell'inoculo, 800
– – infiammatoria, 800t, 801
– – manifestazioni cliniche, 248, 248t
– – con manifestazioni sistemiche, 248
– – motilità intestinale e, 801
– – non infiammatoria, 800t, 801
– – patogenesi, **800**
– – nei soggetti con immunodeficienza, 247, 251
– – nei soggetti ricoverati in casa di riposo, 247
– – suscettibilità genetica alla, 801
– – terapia, 803
– – tossine e, 801
– nell'infezione da HIV, 1148, 1149f
– nelle infezioni intestinali da protozoi, **1278**
– ipernatriemia nella, 279
– ipokaliemia nella, 281, 281t
– ipovolemia nella, 276t
– malassorbimento, **1817**
– nelle malattie gastrointestinali, 1779, 1779t
– nosocomiale, 826
– con nutrizione enterale, 459
– osmotica, 249t, 250, 252, 279, 1817
– persistente, 247
– da *Plesiomonas shigelloides*, 911
– post-colecistectomia, 1934
– post-vagotomia, 1812
– da sali biliari, 1934
– salmonellosi, **937**
– con sangue, 248, 248t
– secretiva, 249, 249t, 252, 279, 1817
– da shigellosi, **943**
– nella sindrome carcinoide, 2273, 2274t
– nella sindrome dell'intestino irritabile, 1843, 1846t
– nella sindrome di iperproliferazione batterica, 1827
– nella sindrome di Zollinger-Ellison, 1813
– nelle sindromi da malassorbimento, 1829t
– nella sprue celiaca, 1825
– da *Vibrio*, 952
Diascopia, 312
Diazepam
– nella distonia, 2481
– nei disturbi generalizzati d'ansia, 2625, 2626t
– nell'esposizione ai nervini, 1322t, 1323, 1323f
– nell'insonnia, 75
– interazioni farmacologiche, 1011t, 1808
– come pre-procedura di sedazione, 1370
– nella sclerosi multipla, 2534
– sedazione dopo infarto miocardico, 1496
– nella sindrome da astinenza alcolica, 2641
– nella sindrome serotoninergica, 2481
– nella sindrome dell'uomo rigido, 620
– nel tetano, 883
– nelle vertigini, 146, 146t
Diazinone, 1032
Diazossido
– effetti avversi, 301t, 345, 2481
– nell'insulinoma, 2278
Dichuchwa. *Vedi* Sifilide, endemica
Dick, test di, 868
Diclofenac
– effetti avversi, 353t, 711t, 1891t
– nella gotta, 2094
Dicloralfenazone nella terapia dell'emicrania, 99, 100t
Dicloxacillina
– nella cellulite auricolare, 207
– effetti avversi, 265
– nell'impetigine, 869
– nelle infezioni cutanee stafilococciche, 312
– nell'otite esterna, 208
Dicromato, 183
Dicumarolo, 2365t
Didanosina, 1163
– azione, 1164t, 1167
– effetti avversi, 1164t, 1167
– epatotossicità della, 1890, 1894
– nell'infezione da HIV, 1164t, 1167
– resistenza alla, 1169f
– struttura, 1167f
Dideossicitidina, neurotossicità della, 2572, 2573t
Dideossiinosina, neurotossicità della, 2572, 2573t
Dientamoeba fragilis, 1239-1243t, **1281**, e117, e121
Dieta
– asma e, 1552
– a basso contenuto di batteri, 535
– cancro colorettale e, 567, 567t
– cancro della mammella, 557
– completamente liquida, 438
– composizione della, 438
– contenuto energetico della, 468
– DASH, 1515t, 1516
– fase 1, 2347
– liquida nella pancreatite, 1946
– di liquidi limpidi, 438
– malattie cardiovascolari e, 1343
– molto ipocalorica, 468
– povera di carboidrati, 468
– nella prevenzione del cancro, 482
– South Beach, 468
– Sugar Busters, 468
– Swank, 2534
– terapeutica, 438
– test, 438
– ulcera peptica e, 1805
– valutazione della, **435**, 438
– vegetariana, 622
– a zone, 468
Dietary Supplements Health and Education Act (DSHEA), 64
Dietilcarbamazina, e121
– azione, e121
– effetti avversi, 1239-1243t, 1293
– nell'eosinofilia tropicale, 1239-1243t, 1565
– nella filariosi, 1239-1243t, 1293, e121
– nell'infestazione da *Mansonella*, 1295
– nella larva migrans, e121
– nella loiasi, 1239-1243t, e121
– sale arricchito con, 1293
– nella streptocerchiasi, 1295
Dietilpropione nel calo ponderale, 468
Dietilstilbestrolo, 483t
– azione, 522
– nel cancro prostatico, 522, 592
– effetti avversi, 522
Dieulafoy, lesione di, 1786
– endoscopia nella, 1787, 1787f, e198f
– sanguinamento gastrointestinale nella, 258
– terapia, 1787, e198V
Difenidramina
– nell'anafilassi, 1997
– nella distonia, 2481
– effetti avversi, 1774, 2495t
– per la nausea e il vomito, 525
– nell'orticaria/angioedema, 1999
– nelle reazioni allergiche alla trasfusione, 701
– nelle reazioni all'infusione di anticorpi umanizzati, 1685
– nella sindrome da carcinoide, 2275
– nella sindrome serotoninergica, 2481
Difenilidantoina
– nelle crisi epilettiche, 1683
– effetti avversi, 370t
– nell'insulinoma, 2278
– interazioni farmacologiche, 1011t
Difenossilato
– nella diarrea, 253, 1812
– farmacologia, 2642
Difetti del tubo neurale, 46, **638**, 2430
Difetto del canale atrioventricolare, 1420t
Difetto pupillare afferente, 182
Difetto del setto aortico, murmure nel, e44t
Difetto del setto atriale, **1420**, 1420t
– cardiopatie valvolari nel, 1429
– diagnosi, 1420, 1428
– ecocardiografia, 1421, 1421f, e151V
– elettrocardiografia, 1421, e142f
– ictus nel, 2435t
– ipertensione polmonare nel, 1420
– soffio, 1352, 1420, e44t, e45-e46, e48-e49
– suoni cardiaci, 1350, 1420
– terapia, 1421, 1421f
– tipo ostium primum, 1383, 1420, 1420t, e46
– tipo ostium secundum, 1420, 1421f, e46
– tipo seno venoso, 1420, 1420t, e46
Difetto del setto interventricolare, 46, 1383, 1420t, **1421-1422**
– ecocardiografia, 1422
– ipertensione polmonare in, 1421
– muscolare, 1352
– polso in, 1348
– soffio, 1351, e43-e47, e43-e44f, e44t, e50
– terapia, 1422
Differenze fra i sessi, 38, 38
Differenziazione emopoietica, 430f
Diffusione
– capacità di, 1545, 1546
– – nell'interstiziopatia polmonare, 1598
– facilitata, 1691
– passiva, 1927
Difillobotriasi, 1239-1243t, **1306**, e113t
Diflunisal
– nell'amiloidosi, 2077
– effetti avversi, 2365t
Difosfoglicerato mutasi, deficit di, 648t
Difterite, **874**
– approccio, 875
– aritmia nella, 1383t
– collo proconsolare, 875
– complicanze, 876
– cutaneo, 874-877, 876f
– diagnosi, 876, 959t, 2584
– epidemiologia, 739f, 874
– eziologia, 874
– linfoadenopatia nella, 370t
– manifestazioni cliniche, 875, 876f, 876f
– miocardite nella, 1447
– patogenesi e immunologia, 875
– prevenzione
– – profilassi delle persone a contatto, 877
– – vaccinazione, 877
– pseudomembrane nella, 875, 876f
– respiratoria, 874-877, 876f
– terapia
– – antimicrobica, 876
– – antitossina difterica, 876
Difteroidi, 877
DiGeorge, sindrome di, 411, 411t, 1989t, **1990**, e89
– diagnosi, 2287
– ipocalcemia nella, 287t
– ipoparatiroidismo nella, 2313
Digestione, 1817-1821
– alterazioni della, 1777
Digit span test, 170
– test di ripetizione di cifre in avanti, e35
– test di ripetizione di cifre all'indietro, 160, e35
Digitale
– azione, 1335
– nella disfunzione del nodo senoatriale, 1382
– nell'edema polmonare, 1656
– effetti avversi, 38, 188, 1383t, 2242
– effetto della, 1360
– nell'insufficienza mitralica, 1431
– nella malattia di Chagas, e305
– nella stenosi mitralica, 1428
– nella tachicardia da rientro del nodo AV, 1396
– tossicità, 283, 1376t, 1396
Digitossina, intossicazione da, 1398
Digiuno, 1818
Digossina
– nelle aritmie sopraventricolari, 1500
– clearance della, 30
– nel cuore polmonare, 1416
– distribuzione, 30
– dosaggio, 1392t
– effetti avversi, 141, 241, 241t, 711t, 1381t, 1393t, 2480
– farmacologia, 29t, 1392t
– nella fibrillazione atriale, 1393
– nel flutter atriale, 1393
– indicazioni all'impiego di, 1392t
– nell'insufficienza cardiaca, 1411t, 1413
– interazioni farmacologiche, 36t, 845, 848t, 1011t, 1808
– nella malattia di Graves, 2163
– nella stenosi aortica, 1422
– tossicità della, 31, 1389, 1402f, 1403
– – elettrocardiogramma nella, 1402f, 1403
Digunostomia per l'alimentazione artificiale, 238, 458t
Diidroartemisinina, 1239-1243t
– nella malaria, 1259
Diidroergotamina
– nell'emicrania, 99, 100t, 101t, 104, 106
– spray nasale, 99, 100t
Diidrofolato riduttasi, 637, 839-841, e124
Diidropirimidina deidrogenasi, deficit di, 418, **2369**, 2369t
Diidropirimidinasi, deficit di, 2369t
Diidropteroato sintetasi, 839, 841
Diidrorodamina, test di ossidazione della, 384
1,25-Diidrossivitamina D, 351
– azione, 285, 285f, 2297, 2299
– eccesso di, 611, 612t
– nell'omeostasi del calcio, 2291
– nell'omeostasi del fosforo, 2291
– produzione eccessiva di, 286, 286t
– nella sarcoidosi, 2067
– terapia con, nell'osteopetrosi, 2333
Diidrotestosterone, 302, 2234
Diisocianati, 1571
Diloxanide furoato, e121
– nell'amebiasi, 1239-1243t, e121
– azione, e121
– effetti avversi, 1239-1243t

Diltiazem
- nell'angina instabile, 1488
- nelle aritmie sopraventricolari, 1500
- nella cardiopatia ischemica, 1481, 1481t
- nella dissezione aortica, 1522
- effetti avversi, 346, 1481t, 1891t
- farmacologia, 1392t
- nel fenomeno di Raynaud, 1529, 2035
- nella fibrillazione atriale, 1393
- nel flutter atriale, 1393
- nell'infarto miocardico, 1488
- interazioni farmacologiche, 845-847, 848t, 1481, 1728, 1923
- nell'ipertensione, 1516t, 1517, 2217
- nella miocardiopatia, 1445
- nella nefropatia cronica, 1718
- nella prevenzione dell'emicrania, 106
- nella stenosi mitralica, 1428
- nella tachicardia mediata da pacemaker, 1397

Dimenidrinato
- per la nausea e il vomito, 242, 243t
- nelle vertigini, 146, 146t

Dimercaprolo nell'avvelenamento da metalli pesanti, e277, e277-e278t
Dimetilaminopropionitrile, 2573t
Dimetilformamide, 1891t
Dimetilmercurio, e278t
Dinactina, 2490
Dinoflagellati, avvelenamento paralitico da crostacei, 2659
Dinorfina, 2642
Diossido di titanio, polveri contenenti, 1570
Diossina, 680t
Dipendenza oncogenica, 499, 499f, 503
Dipilidiasi, **1306**
Dipiridamolo, 728
- azione, 728, 728f
- dosaggio, 728
- effetti avversi, 728
- nel fenomeno di Raynaud, 2035
- indicazioni all'impiego di, 728
- nella prevenzione dell'ictus, 2439

Dipirimidina, 395
Dipirone, 346
Diploide, 385, 386
Diplopia, 192-194
- binoculare, 193
- monoculare, 192
- restrittiva, 193
- nella sclerosi multipla, 2528

Dipping oculare, 1666
Direttive anticipate dell'assistenza, 70, 77, 482, e20
Direttive mediche, 70
Dirofilaria immitis, 1295
Dirofilarie, infezioni da, 1295
Disabilità
- negli anziani, 54
- viaggi dei disabili, 774

Disartria, 163
- e mano impacciata, 2437

Disautonomia
- familiare, 2498
- - disfagia nella, 238t

Disbetalipoproteinemia familiare, 2340t, 2342
Discectomia cervicale con fusione, 117
Discesa perineale, 247f, 254
Discheratosi congenita, 327, 327t, 654, 655t, 656
Discherina, 656
Discinesia, 1372, 1372f
- chinesigenica parossistica, 2479, 2479
- ciliare primitiva, 1583
- indotta da levodopa, 2479, 2496, 2496
- nella malattia di Parkinson, 2470
- tardiva, 152, **2480**, 2631, 2636

Discinesia biliare post-colecistectomia, 1933
Disco intervertebrale
- anatomia, 107, 107f
- erniazione del, 108f, 110, 110t, 116, 149, 1669t, 2504t
- indicazioni per l'intervento chirurgico, 111

Discografia, 115, **2417**
Discondroplasia, **2336**
Discordanza ventilazione-perfusione, 229, 230t, 1545
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1591
- nell'embolia polmonare, 1605
- nella sepsi/shock settico, 1648

Discriminazione, e14
Discriminazione tra due punti, 157, 2408
Discriminazioni fra i sessi, e14
Disease Control Priorities in Developing Countries (DCP), 8
Disegno dell'orologio, test del, 56
Disequilibrio. *Vedi* Equilibrio, disturbi dell'
Disestesia, 154, 157
Disfagia, **237**, 243
- anamnesi, 239
- approccio, 239, 240f
- correlata alla terapia, 544
- endoscopia nella, 1790
- esofagea, 238, 239t, 564
- fisiologia della deglutizione, 237
- fisiopatologia, 237-239, 238-239t
- lusoria, 239t
- nelle malattie gastrointestinali, 1779
- nelle malattie dei nervi cranici, 2502
- meccanica, 237, 238t
- nelle miopatie infiammatorie, 2611
- motoria, 237, 238t
- orofaringea, 237, 238t
- nei pazienti terminali, 78, 79t
- procedure diagnostiche nella, 238-240
- terapia, 238
- tipi di alimento che causano la, 239
- transitoria, 239
- di trasferimento, 1790

Disfibrinogenemia, 367t, 369t, 719, 721, 721t, 722t
Disfonia nelle malattie dei nervi cranici, 2502
Disfunzione autonomica, **2492**
- alterazioni ereditarie, 2497
- nell'amiloidosi, 2496
- anatomia, 2493, 2493f
- associata a ipoglicemia, 2231, 2231f
- nell'atrofia multisistemica, 2496
- nel botulismo, 2497
- caratteristiche cliniche, 2493-2578
- classificazione, 2493, 2494t
- nel diabete mellito, 2496
- nell'iperidrosi primitiva, 2497
- nelle lesioni della colonna vertebrale, 2496
- nella malattia di Parkinson, 2468
- nella neuropatia alcolica, 2497
- nella porfiria, 2497
- nella sindrome di Guillain-Barré, 2497
- nella sindrome di tachicardia ortostatica posturale, 2497
- sindromi autonomiche acute, 2498
- sindromi specifiche, **2496**
- terapia, 2498, 2499t
- nel tetano, 883
- valutazione clinica, 2493-2578

Disfunzione cognitiva
- nell'abuso di alcol, 2638
- assistenza ai pazienti con, 170
- correlata all'ipertensione, 1510
- delirium, **158**
- demenza, **2453**
- nell'infezione da HIV, 1154
- nella malattia di Parkinson, 2468
- nella sclerosi multipla, 2529, 2535
- terapia ormonale postmenopausale e, 2259t, 2260

Disfunzione diastolica, 1444, 1509
Disfunzione erettile, **297**
- anamnesi, 298
- approccio, 297, 298f
- nel diabete mellito, 297, 2215
- diagnosi, 2122t
- dispositivo costrittivo sotto vuoto, 299
- endocrinologica, 297
- epidemiologia, 297, 2122t
- esame obiettivo, 298
- farmaco-indotta, 297, 298t
- fisiopatologia, 297
- neurogena, 297
- psicogena, 297
- terapia, 298, 298f
- - agenti orali, 298
- - alprostadil, 299
- - dispositivi sotto vuoto per la, 299
- - educazione del paziente, 298
- - protesi peniene, 299
- - terapia, 299
- - terapia con androgeni, 299
- vasculogenica, 297

Disfunzione ippocampale, e33-e34
Disfunzione organica multipla, sindrome di, 1645t
Disfunzione sessuale, **296**
- negli alcolisti, 2639
- donne, **299**, 299t
- nella sclerosi multipla, 2529, 2535
- uomini, **296**. *Vedi anche* Disfunzione erettile

Disfunzione ventricolare destra
- diagnosi, 1886
- shock cardiogeno nella, 1651, 1655
- suoni cardiaci, 1350
- nella tromboembolia venosa, 1604

Disfunzione ventricolare sinistra
- acuta, terapia, 1518t
- diagnosi, 1557
- ecocardiografia, e149V
- insufficienza cardiaca, **1405**
- ipertensione polmonare e, 1535
- meccanismi compensatori, 1406
- polso nella, 1348
- shock cardiogeno nella, 1651
- suoni cardiaci, 1350
- velocità di sollecitazione, e153f

Disfunzione vestibolare
- disfunzioni dell'equilibrio nella, 153
- test di induzione della, 146
- vertigini in, 144-146, 145t

Disgenesia gonadica, 600
- coartazione dell'aorta e, 1423
- mista, **2265**, 2265t
- parziale, 2266
- pura (completa), 2266

Disgenesia testicolare, 2265t, 2266
Disgerminoma
- diabete insipido nel, 2146t
- iperprolattinemia nel, 2132t
- dell'ovaio, 599
- terapia, 513t

Disgeusia, 198, 1716
Disglobulinemia, 741t
Disidratazione, 249, 1694
- delirium nella, 160, 160t
- diagnosi, 1762t
- ipernatriemia adipsica e, 2147
- nell'ipotermia, 135
- nefrolitiasi nella, 1762t
- nei pazienti terminali, 79t
- terapia, 1762t

Disinfezione nell'approvvigionamento di acqua, 914
Disinibizione frontale, sindrome di, 170
Dislessia, 167
Dislipidemia, **2340**. *Vedi anche* Ipercolesterolemia; Iperlipidemia
- alterazioni del metabolismo dell'HDL, 2344
- alterazioni primitive di ApoB elevate, 2340
- alterazioni secondarie, 2343t, 2345
- cardiopatia ischemica, 1480
- classificazione di Frederickson, 2340t, 2346
- nel diabete mellito, 2207, 2215, 2216f, 2227
- diagnosi, 2346
- LDL-C elevato con trigliceridi normali, **2340**
- con livelli bassi di HDL-C, 2344
- con livelli bassi di lipoproteine contenenti apoB, 2343
- con livelli elevati di HDL-C, 2344
- screening, 2346
- terapia, 2346
- - acidi grassi ω-3, 2347, 2348t, 2349
- - asse TG-HDL, 2347
- - calo ponderale ed esercizio, 2347
- - derivati dell'acido fibrico, 2347, 2348t, 2349
- - farmacologica, 2348, 2348t
- - farmacologica di associazione, 2349
- - inibitori dell'assorbimento di colesterolo, 2348t, 2349
- - LDL-aferesi, 2350
- - modificazione della dieta, 2347
- - niacina, 2346, 2348t, 2349
- - riduzione di LDL-C, 2346
- - sequestranti degli acidi biliari, 2348t, 2349
- - statine, 2346, 2348t
- - terapia modificante i lipidi, 2347
- - trattamento di HDL-C basso, 2350
- con trigliceridi elevati, 2342

Dislocazione, 2081, 2081t
Dismenorrea, 307, 307t
- primitiva, 307
- secondaria, 307

Disomia uniparentale, 399, 602
Disopiramide
- dosaggio, 1392t
- effetti avversi, 298t, 1356, 1360, 1393t, 2014, 2231
- farmacologia, 1392t
- indicazioni all'impiego di, 1392t
- nella miocardiopatia, 1445
- nella sincope, 143

Disosmia, 196
Dispareunia, 300
Disparità razziali/etniche di assistenza, e11
- cause radicate di, e12-e15
- comunicazione fra medico e paziente, e13

- consapevolezza delle disparità, e15-e16
- implicazioni per la pratica medica, e16
- natura e portata delle, e11-e12, e11f
- processo decisionale in medicina, e13-e15
- raccomandazioni da formulare, e15-e16
- sfiducia e, e14-e16
- variazioni geografiche di assistenza, e16

Dispendio energetico, 435, 461
- basale, 450
- nell'obesità, 463

Dispepsia, 240
- approccio, 1810f
- endoscopia, 1789
- funzionale, 241-243, 241t, 928, 1806
- - approccio, 244
- non ulcerosa, 1789
- nella sindrome dell'intestino irritabile, 1843
- nell'ulcera peptica, 1810f

Displasia acetabolare, 2089
Displasia camptomelica, 2266
Displasia caudale, 46
Displasia cervicale intraepiteliale, 1162
Displasia cleidocranica, 2288
Displasia congenita spondiloepifiseale, 2387
Displasia congenita spondiloepimetafiseale, 2387
Displasia diafisaria progressiva, **2334**
Displasia fibromuscolare, 1511, **1526**, 1757
- ictus nella, 2435t, 2437

Displasia fibrosa, **2335**, 2335f
Displasia intraepiteliale anale, 1162
Displasia ipofisaria, 2095t, 2124
- multipla, 2387

Displasia setto-ottica, 2125, 2146t, 2240, 2253t
Displasia tanatoforica, 2387
Dispnea, 221, **221**, 222t
- ansietà e, 222
- apparato respiratorio, 222, 222f
- approccio, 223, 224f
- nell'asma, 1557
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1592
- discrepanza di branca efferente-afferente nella, 222
- nell'embolia polmonare, 1605
- da esercizio fisico, 223, 1532
- fisiopatologia, 221, 222f
- intensità e qualità della, 222, 222f
- nell'interstiziopatia polmonare, 1595, 1597
- nelle malattie cardiovascolari, 1345
- nelle malattie respiratorie, 1539
- notturna, 223
- parossistica notturna
- - insonnia nella, 176
- - nell'insufficienza cardiaca, 1408
- nei pazienti terminali, 73, 79t, e21
- sistema cardiovascolare, 222f, 223
- nella stenosi aortica, 1434
- terapia, 73, 73t, 223
- valutazione della, 72, 222

Dispositivi clitoridei, 300
Dispositivi medici
- costi dei, e8-e9
- infezioni associate a, **821**. *Vedi anche* Biofilm; Infezioni nosocomiali
- - da stafilococchi coagulasi-negativi, 863
- - da *Staphylococcus aureus*, 860t, 862

Dispositivi protesici. *Vedi* Dispositivi medici, infezioni associate a
Dispositivi di protezione personale, 1566
Dispositivo di assistenza nella tosse, 2491
Dispositivo di assistenza ventricolare sinistra, 1418, 1418f, 1656
Dispositivo intrauterino, 2255t, 2256
- actinomicosi e, 976-978
- malattia infiammatoria pelvica e, 815

Dispositivo pneumatico intermittente di compressione nella prevenzione della tromboembolia venosa, 1609, 1609t
Dispositivo di protezione embolica, 1504
Disproteinemia, 186, 691
Disriflessia autonomica, 2492, 2496
Dissenteria, 248, 800t, 801
- amebica, **1244**
- batterica, **943**
- da *Vibrio parahaemolyticus*, 952

Dissezione aortica, 1427t, 1519t, 1521, 1944
- acuta, 1522
- caratteristiche cliniche, 1491
- classificazione, 1522, 1522f
- cronica, 1520
- dolore toracico nella, 87t, 88, 88t
- ecocardiografia nella, 1362, 1363f, 1364, 1522
- ematoma intramurale, 1521
- insufficienza aortica nella, 1522
- pericardite e, 1449t
- shock cardiogeno nella, 1652t
- soffio, e44t, e47
- terapia, 1518t, 1522
- tomografia computerizzata nella, 1367
- ulcera aterosclerotica penetrante, 1521

Dissezione retroperitoneale linfonodale nel cancro testicolare, 595
Dissinergia urinaria, 2512
Dissociazione atrioventricolare, 1399
Dissociazione sensitiva, 157
Distacco della placenta, 44, 47, 719t
Distanze sociali, 826
Distensione addominale, **266**
- anamnesi, 266
- diagnosi, 266
- esame obiettivo, 266
- nell'ostruzione intestinale, 1855
- procedure diagnostiche nel, 266

Distoma orientale del fegato. *Vedi* Clonorchiasi
Distonia, 151t, **2477**, 2477t
- azione, 2477
- cervicale, 2477
- da farmaci, 2477, 2481
- fattori genetici, 2477
- fisiopatologia, 2478
- focale, 2477
- limbica, 2477
- oromandibulare, 2477, 2481
- plus, sindromi di, 2478
- primitiva, 2477
- secondaria, 2478
- sensibile alla DOPA, 2390t
- sensibile alla dopa, 2477
- spasmodica, 2477
- tardiva, 2481
- terapia, 2478
- torsione idiopatica, 2477

Distrofia miotonica, 2595, 2595t, **2599**
- aritmia nella, 1381, 1381t, 1383, 1383t
- cardiopatia nella, 2599
- coinvolgimento oculare nella, 189, 192, 2593t
- congenitale, 2599
- diagnosi, 2592, 2599
- disfagia nella, 238t
- fattori genetici, 395, 400, 400t, 2397, 2596t
- manifestazioni cliniche, 2596t, 2599
- miocardiopatia nella, 1441t, 1443
- terapia, 2600
- tipo 2. *Vedi* Miopatia, miotonica prossimale

Distrofia muscolare, **2592**, **2596**. *Vedi anche i tipi specifici*
- acidosi respiratoria nella, 294t
- aritmia nella, 1383, 1383t, 1402t
- congenita, 2596t, 2596t, **2599**
- debolezza nella, 149
- diagnosi, 1544t, 2592, 2599, 2612
- disturbi della marcia nella, 152
- genetica, 396, 414
- ipoventilazione nella, 1614t, 1615
- miocardiopatia nella, 1441t, 1442, 1443
- progressiva, 2596t

Distrofia muscolare dei cingoli, 396t, **2598**
- autosomica dominante, 2596t, 2598
- autosomica recessiva, 2597t, 2598
- diagnosi, 2596t, 2597t
- manifestazioni cliniche, 2596t, 2597t

Distrofia muscolare facio-scapolo-omerale, **2600**
- diagnosi, 2600
- fattori genetici, 2397, 2596t, 2600
- manifestazioni cliniche, 2593f, 2596t, 2600

Distrofia muscolare oculofaringea, 2593t
Distrofia muscolare tibiale, 2601, 2601t
Distrofia oculofaringea, 193, 2593t, 2596t, **2600**
Distrofia scapolo-peroneale, 2600
Distrofia simpatica riflessa. *Vedi* Sindrome dolorosa regionale complessa, CRPS-I
Distrofina, 396, 2597, 2598f
Disturbi affettivi, 55t
Disturbi alimentari, 42, **469**
- calo ponderale nei, 256t
- correlati al sonno, 178
- diarrea nei, 249t, 251
- osteoporosi e, 2322t
- pubertà ritardata nei, 2253t
- stipsi nei, 253t, 254

Disturbi autosomici
- dominanti, 397, 398f
- recessivi, 398, 398f

Disturbi depressivi/depressione, **2629**
- agitati, 2631
- calo ponderale nei, 255, 256t
- capogiri nei, 146
- cardiopatia e, 2628
- nel diabete mellito, 2628
- diagnosi, 2629t
- diagnostica neuroradiologica nei, 2620, 2620f
- disfunzione olfattiva nei, 197t
- disfunzione sessuale e, 297, 300
- dolore e, 85
- nelle donne, 43
- emicrania e, 96
- eziologia e fisiopatologia, 74, 2630
- da farmaci, 2628
- nell'infezione da HIV, 2629
- insonnia nei, 175
- nell'ipotiroidismo, 2629
- nella malattia di Alzheimer, 2460
- nella malattia di Parkinson, 2468, 2473
- nelle malattie neurologiche, 2628
- manifestazioni cliniche, 2629
- nausea e vomito nei, 241, 241t
- con patologia clinica, 2628
- nei pazienti con cancro, 479, 2628
- nei pazienti terminali, 74
- postpartum, 43
- nella sclerosi multipla, 2529, 2535
- screening, 26t
- nella sindrome da affaticamento cronico, 2617
- stipsi nei, 253t
- terapia, 74, 2621, 2630, 2630f
- - fitofarmaci, 66
- valutazione dei, 74

Disturbi di eccitazione sessuale nella donna, 300
Disturbi da espansioni ripetute di nucleotidi, 400, 400t
Disturbi faringei
- infezioni necrotizzanti di, 981
- paralisi, 1793f

Disturbi giunzionali neuromuscolari, 148, 150, 150t, **2586**
- disfunzioni autonomiche nei, 2496
- ptosi/oftalmoplegia nei, 2593t

Disturbi ipercinetici, **2476**, 2477t
Disturbi mestruali, **304**, 305f, 306f, 464
Disturbi nervosi periferici
- dolore al collo in, 117
- lebbra, **999**
- studi sulla conduzione nervosa nei, **e264**

Disturbi neuromuscolari respiratori, 1613, **1616**
Disturbi psicogeni del movimento, 2480-2481
Disturbi psicologici
- convulsioni nei, 2424, 2425t
- nelle donne, 42
- fibromialgia e, 2103

Disturbi del ritmo circadiano del sonno, **179**
Disturbi sessuali dolorosi, 300
Disturbi somatoformi, **2633**
Disturbi venosi delle estremità, **1529**
Disturbi X-correlati, 398f, 399
Disturbo affettivo stagionale, 2629
Disturbo d'ansia generalizzato, **2624**
- diagnosi, 2627t
- eziologia, 2625
- fisiopatologia, 2625
- manifestazioni cliniche, 2624
- terapia, 2625

Disturbo bipolare, **2628**, **2631**
- a cicli rapidi, 2631
- diagnosi, 2632, 2632t
- eziologia e fisiopatologia, 2632
- fattori genetici, 2632
- manifestazioni cliniche, 2631
- terapia, 2631, 2632t, 2633t

Disturbo ciclotimico, 2631
Disturbo depressivo unipolare, 2629
Disturbo distimico, 2629
Disturbo fobico, **2626**
Disturbo ossessivo-compulsivo, 2025, **2628**
- diagnostica neuroradiologica nel, 2622f
- eziologia e fisiopatologia, 2628
- manifestazioni cliniche, 2628
- della personalità, 2634
- polidipsia nel, 2146t
- terapia, 2621, 2628

Disturbo della personalità, **2634**
Disturbo poligenico, 385, 401, 401t
Disturbo post-traumatico da stress, **2627**, 2627t
Disturbo del ritmo sonno-veglia non di 24 h, **180**
Disturbo schizoaffettivo, 2634
Disturbo schizofreniforme, 2634
Disturbo temporomandibolare, 216, 219

Disulfiram
- effetti avversi, 188, 2573t
- nella riabilitazione dall'alcolismo, 2642
Dita dei piedi color poropora, 1703, 1758
Dito prensile, e110
Ditteri, morsi di, 2665
Diuresi, 435
- di acqua, 274, 2144
- osmotica, 276t, 277-280, 277t, 281t, 282, 1776
- post-ostruttiva, 1774t, 1776
- di soluti, 274
Diuretici. *Vedi anche i tipi specifici*
- abuso di, 282, 473
- azione, 275, 276t
- nel cuore polmonare, 1416
- nell'edema, 234
- nell'edema polmonare, 1656
- effetti avversi, 118t, 122t, 220, 234, 270, 277, 277t, 281t, 282, 289t, 292t, 293, 294, 298t, 299t, 379t, 1411, 1707, 2495t
- nelle emergenze ipertensive, 1518t
- nell'insufficienza aortica, 1437
- nell'insufficienza cardiaca, 1410, 1411t, 1498
- nell'insufficienza mitralica, 1431
- nell'insufficienza renale acuta, 1708
- nell'iperkaliemia, 283
- nell'ipertensione, 1516, 1516t, 1517, 1714
- nell'ipertensione polmonare, 1533
- nell'iponatriemia, 277
- nella malattia di Chagas, e305
- nella malattia di Ménière, 202
- nella miocardiopatia, 1445
- nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto, 1707
- sospensione acuta di, 234
- nella stenosi aortica, 1422
- nella stenosi dell'arteria renale, 1757
- nella stenosi mitralica, 1428
- nella stenosi della tricuspide, 1439
- terapia multifarmaco, **e307**
- nelle vertigini, 146, 146t
Diuretici dell'ansa
- azione, 1410, 1690, 1691f, 1692-1694
- effetti avversi, 202, 1756
- nell'insufficienza cardiaca, 1410
- nell'ipercalcemia della neoplasie maligne, 612
- nella nefropatia cronica, 1711
Diuretici mercuriali, 379t
Diuretici risparmiatori di potassio, 1694
Diuretici tiazidici
- azione, 1694
- nel diabete insipido, 1751, 2147
- effetti avversi, 277, 286t, 297, 298t, 316, 321, 328, 344, 346, 353t, 1565, 1753t, 1756, 1764, 2080t, 2343
- - ipercalcemia, 2302t, 2309, 2311
- nell'insufficienza cardiaca, 1410
- nell'ipercalciuria, 1764
- nell'ipertensione, 1516, 2216
- nella malattia di Dent, 1752
- nella nefrosclerosi ipertensiva, 1742
- nell'osteoporosi, 2331
Divalproex nei disturbi generalizzati d'ansia, 2625
Divario di selezione, 486
Divers Alert Network, 2658
Diversione biliopancreatica, 469, 469f
- con switch duodenale, 469, 469f
Diverticolite, **1846**
- classificazione di Hinchey, 1847, 1849f
- diagnosi, 1836, 1836t, 1857t
- diarrea nella, 248
- dolore addominale nella, 94t
- da *Escherichia coli*, 921
- manifestazioni cliniche, 1779t, 1847, 1848t
- ostruzione intestinale nella, 1855
- perforata, 1847
- peritonite nella, 1859t
- stadiazione, 1847
- terapia, 1848-1849
Diverticolo periampollare, 1942t
Diverticolo ureterico, 1689, 1689f, 1696
Diverticolosi
- esame con bario nella, 1823f
- intestinale, 1846
DNA
- clonazione del, **389**
- metilazione di, 493, 500
- organizzazione nei cromosomi, 385
- replicazione del, 386
- riparazione del, 350, 386, 395, 400, 494, 511, 547, 568
- ripetitivo, 386
- sequenze instabili, 395
- sequenziamento del, 385, 390, 414
- - analisi mutazionale, 404t
- - genoma umano, 392
- sintesi nei batteri, farmaci che inibiscono la, 840
- struttura, 385, 387f
- test sul, 414
- umano, 386
DNA chip. *Vedi* Tecnologia del microarray
DNA girasi, 840
DNA ligasi IV, deficit di, 1988, 1989t
DNA metiltransferasi, inibitori delle, 500, 523
DNA mitocondriale, 399, **e311**
- aplogruppo, e314, e317
- danno ossidativi al, e319-e320, e319f
- funzioni, e311-e313, e311f, e311t, e312f
- mutazioni nel, e312-e314, e315f, e316f
- - mutazioni somatiche, e313, **e319**, e319f
- poliploide, e311-e313
- replicazione del, e311, e320
- segregazione mitotica of, e313-e314
- struttura, e311-e313, e312f
Dobutamina
- azione, 1414
- nell'edema polmonare, 1656
- nell'embolia polmonare, 1608
- nell'insufficienza cardiaca, 1414, 1414t
- nello shock, 1642, 1649, 1654
Docetaxel
- azione, 518t, 521
- nel cancro mammario, 561
- nel cancro polmonare, 554
- nel cancro della prostata, 593
- nel cancro della testa e del collo, 544
- effetti avversi, 345, 518t, 521, 2080t
- nel melanoma, 539
- nel sarcoma dei tessuti molli, 605
Docosanolo nell'herpes simplex virus, 1066t
Dofetilide
- azione, 1378t
- dosaggio, 1392t
- dosaggio nella nefropatia, 33
- effetti avversi, 1356
- farmacologia, 1392t
- nella fibrillazione atriale, 1392
- indicazioni all'impiego di, 1392t
- interazioni farmacologiche, 37
Döhle, corpi di, 377, 377f, e77, e82f
Dolasetron per la nausea e il vomito, 525
Dolorabilità muscolare, 2613
Dolore, 376f. *Vedi anche le sedi e i tipi specifici*
- acuto, terapia del, **84**
- nel cancro, 480
- controllo del
- - acuto, 84
- - agopuntura, 66
- - cronico, 86
- - nei pazienti terminali, 70
- cronico
- - alla schiena, 110t
- - terapia, **85**
- depressione e, 85
- eziologia, 70
- fisiopatologia, **81**
- - meccanismi centrali, 82, 82f
- - meccanismi periferici, 81, 81f, 82f
- - sistema sensitivo dolorifico, 81
- - vie ascendenti, 82, 83f
- insensibilità congenita al, 2108, 2108t
- lancinante, 154
- mantenuto dal sistema simpatico, 83
- modulazione del, nelle diverse situazioni, 83
- neuropatico, 70
- nocicettivo, 70
- nei pazienti terminali, 70, 70t, e21
- percezione del, 95, 2407
- senso del, 155, 156t, 2407
- variabili psicologiche, 83, 85
- viscerale, 70
Dolore addominale, **91**
- anamnesi nei pazienti con, 94
- nell'appendicite, 1858
- approccio, 93-95, 94t
- diagnostica per immagini nel, 94
- in gravidanza, 47
- nell'ischemia intestinale, 1853-1855
- nelle malattie gastrointestinali, 1778, 1779t
- meccanismi
- - crisi metabolica, 92t, 93
- - disturbi vascolari, 92
- - infiammazione del peritoneo parietale, 91, 92t
- - neurologici, 92t, 93
- - ostruzione di visceri cavi, 92
- nella pancreatite, 1943, 1948, 1951
- nella porfiria acuta intermittente, 2359
- riferito, 92t, 93
- sede del, 94, 94t
- nella sindrome dell'intestino irritabile, 1842, 1846t
- nelle sindromi da malassorbimento, 1829t
Dolore centrale post-ictus, 86t
Dolore al collo, **115**, 115t
- nell'artrite reumatoide, 116
- nel cancro, 117
- nella discopatia cervicale, 115t, 116, 116f
- nei disturbi nervosi periferici, 117
- nell'herpes zoster, 116
- nella lesione del plesso brachiale, 116
- sindrome dell'egresso toracico, 116
- nella sindrome del tunnel carpale, 117
- nella spondilosi cervicale, 116, 116f
- terapia, 117
- da trauma, 116
Dolore facciale, **2499**
Dolore fantasma, orale, 219
Dolore masticatorio, 219
Dolore mestruale, 113
Dolore muscolare
- debolezza indotta da, 2613
- nella leptospirosi, 1026
Dolore neuropatico, **83**, 86, 2214
Dolore orale, non dentale, **219**
Dolore osseo, 72, 1829t
Dolore pelvico, **306**
- acuto, 307
- approccio, 307
- ciclico, 307
- cronico, 307
- cronico, sindrome da, 1772t, **1773**
- eziologia, 307t
- non ciclico, 307
Dolore del polso, 2082, 2082f
Dolore radicolare nei pazienti con cancro, 1681
Dolore riferito, 82
- ipotesi convergenza/proiezione del, 82f
- nelle malattie addominali, 92t, 93
- alla schiena, 108, 110t, 113
Dolore sacrale, 113
Dolore sacroiliaco, 2083f
Dolore tiroideo, 2164
Dolore toracico, **87**
- acuto, 89-91
- - linee guida e metodiche fondamentali per il, 91
- - test di esercizio nel, 91
- anamnesi nei pazienti con, 89
- nell'angina instabile, 87, 88t, 90, 90t
- approccio, 89-91, 89t
- calcoli biliari e, 87t, 88t, 89
- nella cardiopatia ischemica, 87, 87t
- cause non coronariche del, 1359, 1793
- nella colecistite, 90
- nei crampi muscolari intercostali, 89
- diagnosi, 1474
- nella discopatia cervicale, 89
- con disfagia, 239
- nella dissezione aortica, 87t, 88, 88t
- nei disturbi psichiatrici, 88t, 89
- elettrocardiogramma nel, 89-91
- nell'embolia polmonare, 87t, 88, 88t, 91
- esame obiettivo, 90
- da esercizio fisico, 1345
- nell'herpes zoster, 87t, 88t, 89
- nell'infarto miocardico, 87, 88t, 89, 90f, 90t, 1486, 1490, 1500
- nell'ipertensione polmonare, 88t
- nell'ischemia miocardica, 87, 89
- nella malattia da reflusso gastroesofageo, 87t, 88t, 89, 1796
- nelle malattie cardiovascolari, 1344
- nelle malattie esofagee, 87t, 1793, 1795
- nelle malattie muscoloscheletriche, 88t, 89
- nelle malattie respiratorie, 1539
- nella miocardiopatia ipertrofica, 87
- non acuto, 91
- nella pericardite, 87t, 88, 91, 1448
- nella pleurite, 87t, 88t, 89
- nel pneumotorace, 88t, 89, 90
- nella polmonite, 87t, 87t, 88t, 89, 1595, 1597
- nella sindrome della parete toracica, 87t
- nella stenosi aortica, 87, 87t, 88t
- nell'ulcera peptica, 87t, 88t, 89
- unità per il, 1486
Dolore viscerale, 81
Domanda indotta dal medico, 18

Domperidone
- effetti avversi, 118t, 242
- nella malattia da reflusso gastroesofageo, 245
- per la nausea e il vomito, 242, 243t
Donath-Landsteiner, anticorpi di, 652, 699
Donepezil
- azione, 2460
- nella malattia di Alzheimer, 2460
- nella malattia di Parkinson, 2473
- nella sclerosi multipla, 2534
- nella sonnolenza, 71
Dong quai, 367t
Donne, salute delle, **38**
- abuso di sostanze, 43
- Alzheimer, malattia di, 39, 40f, 40t
- aspettativa di vita, 39, 53
- aterosclerosi, 1466
- cancro, 40f, 40t
- - mammario, 39, 40f
- cardiopatia coronarica, 40, 40t
- cardiopatia ischemica, 1480
- cause principali di morte, 39, 40f, 40t
- diabete mellito, 40f, 40t, 42
- disturbi autoimmuni, 42
- disturbi psicologici, 42
- disturbi del sonno, 43
- epilessia, 2430
- farmacologia, 42
- gravidanza. *Vedi* Gravidanza
- infezione da HIV, 40f, 42
- ipertensione, 40t, 42
- irsutismo, **301**
- malattia epatica, 40t
- malattia respiratoria, 40f, 40t
- malattie cardiovascolari, 40, 40f
- malattie cerebrovascolari, 40f, 40t
- nefropatia, 40t
- obesità, 42
- osteoporosi, 42, 2319
- principi di trattamento, 3
- rischio di malattia, 39
- uso di tabacco, 43
- violenza domestica. *Vedi* Abuso/violenza domestica
Do-not-resuscitate (DNR), ordini di, e21
- politiche di "unilateral DNR", 77
Donovan, corpi di, 970, 971f
Donovanosi, 818, **970**
- diagnosi, 971, 971f, 972t, 1017
- epidemiologia, 971
- nell'infezione da HIV, 971
- lesioni extragenitali nella, 971
- manifestazioni cliniche, 818t, 971, 971f
- terapia, 972, 972t
Dopa decarbossilasi, deficit di, 2275
Dopamina, 2398
- agonisti della
- - nell'acromegalia, 2139
- - effetti avversi, 2133, 2471
- - nell'iperprolattinemia, 2133
- - nella malattia di Parkinson, 2471, 2473t
- - nel prolattinoma, 2134
- nell'anafilassi, 1997
- antagonisti della
- - nell'emicrania, 99, 100t
- - per la nausea e il vomito, 72, 242
- aspetti anatomici e clinici, 2399t
- azione, 1414
- nell'edema polmonare, 1656
- effetti avversi, 1414
- nell'embolia polmonare, 1608
- nell'emicrania, 97
- nell'insufficienza cardiaca, 1414, 1414t
- nell'insufficienza renale acuta, 1708
- nell'ipotermia, 137
- nella malattia di Parkinson, **2466**
- nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto, 1707
- regolazione cardiovascolare, 1507
- nello shock, 1642, 1654
- nella sindrome epatorenale, 1916
- sintesi e degradazione della, 2621f
- tratti dopaminergici cerebrali, 2621f
Doppio minuto, 492
Doppler (ecografia)
- nella malattia epatica, 1863
- nella stenosi dell'arteria renale, 1757
- nella trombosi venosa profonda, 1605f, 1605t, 1606
Dosaggio dei farmaci
- negli anziani, 33
- concentrazione plasmatica come guida alla terapia, 32
- dose di carico, 30, 30f
- dose di mantenimento, 32
- intervallo tra le dosi, 32
- selezione del, 31
Dosaggio genico, 394, 2397
Dose
- di carico, 30, 30f
- di mantenimento, determinazione della, 32
- di radiazioni, 512
Dotiepina nella prevenzione dell'emicrania, 102t
DOTS/DOTS-Plus, strategia, nella tubercolosi, 10
Dotti biliari
- malattia dei, **1934**. *Vedi anche* Colangite
- - anomalie congenite, 1830
- - colangiografia transepatica percutanea nella, 1936t
- - colangiopancreatografia retrograda endoscopica nella, 1936t
- - colangiopancreatografia con risonanza magnetica nella, 1788, 1936t, e200f
- - compressione estrinseca, 1935
- - ecografia nella, 1936t
- - ecografia endoscopica nella, 1788, 1789f, 1936t, e200f
- - parassitosi epatobiliare, 1935
- - test di funzionalità epatica nella, 1868t
- - tomografia computerizzata nella, 1936t
- - trauma, stenosi ed emobilia, 1935
- resezione dei, nel colangiocarcinoma, 579
Dotto arterioso, pervietà del, 1420t, **1422**
- ippocratismo digitale/osteoartropatia ipertrofica nel, 2110, 2110t
- soffio, 1352, 1422, e43f, e44t, e49
- terapia, 1422
Dotto collettore
- disturbi con interessamento del, 1692t
- funzioni, 1691f, 1694
Dotto mülleriano persistente, sindrome del, 2268
Dotto salivare, ostruzione del, 220
Down, sindrome di, 661, 2365t
- alterazioni dei granulociti e dei monociti nella, 380t
- anomalie cromosomiche nella, 409
- cardiopatie congenite nella, 1419
- manifestazioni orali, 215
- traslocazione della, 411
Doxazosina
- nel fenomeno di Raynaud, 1529
- nell'incontinenza urinaria, 58
- nell'ipertensione, 1516t
Doxepina, 2625t
- nell'insonnia, 175
- nel lichen simplex cronico, 313
- nella neuropatia periferica, 2568t
- nell'orticaria/angioedema, 1999
- nella terapia del dolore, 84t
Doxiciclina
- nell'acne rosacea, 320
- nell'acne vulgaris, 320
- nell'actinomicosi, 978t
- nell'anaplasmosi umana granulocitica, 1043
- nell'angiomatosi bacillare, 789t, 968t, 969
- azione, 838, 1259t
- nella babesiosi, 1263
- nella borreliosi di Lyme, 1036, 2100
- nella brucellosi, 956
- nel carbonchio, 1312, 1312t
- nel colera, 952
- nella congiuntivite da inclusioni, 1053
- nella donovanosi, 972, 972t
- effetti avversi, 328, 1259t, 1260, 1799
- nell'ehrlichiosi, 1042
- nell'endocardite, 968t, 969
- nell'epididimite, 810
- nella febbre maculosa delle Montagne Rocciose, 752t, 754, 1039-1063
- nella febbre Q, 1044
- nella febbre ricorrente, 1031, 1031t
- nella febbre delle trincee, 968t, 969
- nelle febbri maculose da rickettsie, 1040
- nella filariosi linfatica, 1292
- indicazioni all'impiego della, 846t
- nell'infezione da *Burkholderia cepacia*, 936
- nell'infezione da clamidia, 810t, 1052
- nelle infezioni da clostridi, 891
- nelle infezioni della ferita da morso, 789t, e111t
- nelle infezioni gonococciche, 902
- nelle infezioni da micobatteri non tubercolari, 1009, 1016
- nelle infezioni da *Moraxella catarrhalis*, 904, 904t
- nelle infezioni stafilococciche, 313, 865
- nelle infezioni delle vie urinarie, 1770
- interazioni farmacologiche, 845, 1011t
- nella legionellosi, 914, 914t
- nella leptospirosi, 1028, 1028t
- nella malaria, 772t, 1257t, 1259-1262, 1259t, 1261t
- nella malattia da graffio di gatto, 968t
- nella malattia infiammatoria pelvica, 817, 817t
- nella meningite, 2541
- nei micoplasmi genitali, 1047
- nell'oncocerchiasi, 1294
- nell'osteomielite, 793
- nella peliosi bacillare, 968t
- nella peste, 964, 964-965t, 1312t
- nella polmonite, 855, 1046t, 1577t
- nella prevenzione della bartonellosi, 1143t
- nella prostatite, 1773
- nella psittacosi, 1055
- resistenza alla, 846t
- nella rickettsiosi varicelliforme, 1040
- nella sifilide, 1022, 1022t
- nella sinusite, 855
- nel tifo delle boscaglie, 1042
- nel tifo epidemico, 1041
- nelle treponematosi endemiche, 1025
- nella tularemia, 1312t, 1315
- nell'uretrite, 810
- nel versamento pericardico, 481
- nel versamento pleurico, 481
Doxorubicina
- azione, 517t, 520
- nel cancro endometriale, 601
- nel cancro mammario, 561
- nel cancro ovarico, 599
- nel cancro della prostata, 593
- nel carcinoma epatocellulare, 577
- effetti avversi, 347, 517t, 520, 1443, 1996, e91-e93
- nel linfoma follicolare, 686
- nel mieloma multiplo, 696
- nel sarcoma di Ewing, 606
- nel sarcoma di Kaposi, 1160, 1160t
- nel sarcoma sinoviale, 2112
- nel sarcoma dei tessuti molli, 605
- nella sindrome di Zollinger-Ellison, 1814
- nel timoma, e90
- nei tumori delle ghiandole salivari, 545
D-penicillamina
- nell'artrite reumatoide, 2021
- nell'avvelenamento da metalli pesanti, e277, e278t
- per calcoli di citina, 1765
- nella cistinuria, 1752
- effetti avversi, 188, 316, 332, 338, 344, 442, 446, 655, 656t, 1738t, 2080t, 2588, 2594t, 2608t, 2609, 2613
- interazioni nella miastenia grave, 2591t
- nella malattia di Wilson, 1918, 2370, 2370t
- nella sclerosi sistemica, 2035
D-pirrolina-5-carbossilato sintasi, deficit di, 2390t
Dracunculiasi, 786t, 787, **1295**
- diagnosi, e114t
- epidemiologia, 1295
- eziologia, 1295
- manifestazioni cliniche, 1295, 2102
- terapia, 1239-1243t, 1296, e125
Drawer, segno di, 2083
Drenaggio
- cerebrale, 10, 14
- percutaneo, nella malattia diverticolare, 1848
- tubo toracico nel versamento pleurico, 481
- ventricolare nella pressione intracranica elevata, 1671
DRESS, sindrome, 321, 336, 344, 346, 348
Dressler, sindrome di, 1449t
Drift antigenico del virus dell'influenza, 1102, 1102t
Drift genetico, e314
Drive respiratorio, 221, 222f
- alterato, 1614, 1614t
Droghe
- abuso di, 2609
- - avvelenamento e overdose, **e281**
- - cocaina e altre droghe, **2646**
- - oppioidi, **2642**
- - plurimo, 2647
- da club, 160
- da strada, 2643
Dronabinolo, 2647
Drotrecogin α
- attivato, 749
- effetti avversi, 896
- nelle infezioni pneumococciche, 856
- nella meningococcemia, 896
- nella porpora fulminante, 754
- nello shock settico, 751
Drusen, 190
- disco ottico, 188, 189f
- della papilla ottica, 188, 189f

dRVVT (*dilute Russell viper venom test*), 369, 721
DTPA nella contaminazione interna da radionuclidi, 1328, 1329t
Dual tasking, 151
Dubin-Johnson, sindrome di, 263, 263t, **1872**, 1872t, 1927
Duchenne, distrofia muscolare di
- diagnosi, 2597
- fattori genetici, 385, 391, 397, 2397, 2596t
- manifestazioni cliniche, 2596t, 2597
- miocardiopatia nella, 1443
- patogenesi, 2597, 2598f
- terapia, 417t, 2598
- test genetici per la, 417t

Duffy, gruppo sanguigno di, 699, 699t, 745, 1248
Duke, criteri di, nell'endocardite infettiva, 778, 779t
Duloxetina, 2625t
- nella depressione, 2631
- effetti avversi, 1891t, 2631
- nella neuropatia diabetica, 2214
- nella neuropatia periferica, 2568, 2568t
- nella terapia del dolore, 84t, 87

Dumping, sindrome di, 1812
Duncan, malattia di, 1083
Dunnigan, lipodistrofia familiare parziale di, 1469
Duodenite, 258
Duodeno, 1818
Duplicazione, 411
Duplicazione genica, 394
Dura madre, trapianto di, malattia di Creutzfeldt-Jakob e, 2563
Durasis, 433t
Durie-Salmon, sistema di stadiazione di, nel mieloma multiplo, 695, 695t
Duroziez, segno di, 1437
Duttopenia, 1912
Duttopenia biliare dell'adulto, 265
D-xilosio test, urinario, 1822, 1949

E

E-test, 854f, e104
Ebola virus, 739, 739f, 754, 1198t, 1207t, **1210**
- come agente di bioterrorismo, 1315
- virologia, 1057t, 1210, 1210f

Ebstein, anomalia di, 1420t, **1425**, 1439
Ecchimosi, 121, 366
Eccitamento
- confusionale, 178
- livello di, **1663**

Echinacea, 66
Echinocandina nelle infezioni fungine, 1214
Echinociti, e77
Echinococcosi, **1304**
- artrite nell', 2102
- ciclo vitale del parassita, 1304
- diagnosi, 1305, 1305f, e113t, e117t
- eosinofili nell', 383
- epatica, 1305
- epidemiologia, 1304
- eziologia, 1304
- manifestazioni cliniche, 1305
- pericardite nell', 1453
- prevenzione, 1306
- splenomegalia nell', 374t
- stadiazione, 1305, 1305f
- terapia, 1239-1243t, 1305

Eccitotossicità, 2399t, **2401**
Eclampsia, 47, 379t, 1518t, 2435t
Ecocardiografia, **1362**. *Vedi anche i tipi e i disturbi specifici*
- bidimensionale, 1361, 1362t
- di cuore normale, 1362f, A14t, e149f, e149V
- Doppler. *Vedi* Ecocardiografia Doppler
- principi dell', 1362
- da stress. *Vedi* Ecocardiografia da stress
- transesofagea. *Vedi* Ecocardiografia trans-esofagea
- d'urgenza, 1364
- utilizzo clinico, 1362t
- valutazione della funzione miocardica, 1338

Ecocardiografia Doppler, 1362t, **1363**
- nelle cardiopatie congenite, 1364
- *color-flow*, 1363
- *continuous-wave*, 1363
- nella disfunzione diastolica, e152f
- nell'endocardite infettiva, 780f
- gradienti valvolari, 1363
- nell'infarto miocardico, 1492
- nell'insufficienza mitralica, e150V
- nella pericardite costrittiva, e152f
- pressioni intracardiache, 1363
- principi dell', 1363
- nel prolasso della valvola mitrale, 1433
- *pulsed-wave*, 1363
- riempimento diastolico, 1363, 1364f
- nel rigurgito tricuspidale, 1363, 1364f
- rigurgito valvolare, 1363
- nella stenosi aortica, 1423, e151f
- nella stenosi mitralica, e150f
- tissutale, 1363
- valori normali negli adulti, A14t
- valutazione della gittata cardiaca, 1363

Ecocardiografia da stress, 1362t, 1364, 1368, 1368f
- nelle alterazioni della motilità parietale regionale, e153f
- nell'arteria coronaropatia, e153V
- nella cardiopatia ischemica, 1477
- normale, e153V

Ecocardiografia trans-esofagea, 1361, 1362t, **1364**
- nella dissezione aortica, 1364
- nell'endocardite infettiva, 780, 780f, 1364
- nella fibrillazione atriale, 1392
- nel forame ovale pervio, 1364
- nel mixoma atriale, e151V
- nel rigurgito mitralico, e150V
- nel soffio cardiaco, e50f, e51

Ecocardiografia transtoracica (transtracheale)
- nell'endocardite infettiva, 780, 780f
- nel prolasso della valvola mitrale, 1433

Eco-Doppler dell'arteria mesenterica, 1854
ECOG performance status, 513
Ecografia. *Vedi anche i disturbi specifici*
- battito dell', 1397
- compressiva delle vene degli arti inferiori, 615
- Doppler. *Vedi* Doppler (ecografia)
- endoanale, 1850
- endobronchiale, 1549
- endoscopica, 1780t
- - nel cancro pancreatico, 580, 581f
- - nella malattia dei dotti biliari, 1788, 1789f, 1936t, e200f
- - nella malattia esofagea, 1794
- - nelle malattie pancreatiche, 1792, 1938t, 1939, 1940t, 1949
- - rischi dell', 1784
- - nel tumore gastrontestinale, 1785f, e197f
- misurazione della massa ossea, 2322
- transrettale nel cancro della prostate, 588
- transvaginale
- - nel cancro ovarico, 598
- - screening del cancro endometriale, 488
- - screening del cancro ovarico, 487

Ecolalia, 164t, 165, 2480
Econazolo
- nella candidosi, 319
- nelle dermatofitosi, 1234
- nelle infezioni fungine, 1214
- nella tinea versicolor, 1232

Ecovirus, 129, 1056, **1180**
- diagnosi, 1080, 1184
- epidemiologia, 1181
- manifestazioni cliniche, 1182, 1182t
- manifestazioni muscolari dell', 788
- meningite, 2542t, 2557t
- patogenesi, 1180
- pericardite, 1449t, 1451
- rash nell', 127t, 128, 329, 329t
- virologia, 1057t, 1180

Ecstasy (MDMA), 160t, 161, 1117, 2647
Ectasia
- annulo-aortica, 1436
- - risonanza magnetica nell', e155V
- - soffio, e44t, e47
- biliare congenita, 1934
- durale, 2387
- vascolare
- - capsule endoscopia nell', 1783f, e196f
- - riscontri endoscopici nell', 1787, 1787f, e199f
- - sanguinamento nell', 257t, 258

Ectima, **317**, 1266
- gangrenoso, 126t, 129, 334t, 335, 529, 909, 1647, e30f, e71f, e107
- - da *Pseudomonas aeruginosa*, 788, 932, 932f, 935
- - da *Stenotrophomonas maltophilia*, 936

Ectoparassiti, infestazioni da, **2660**
Ectopia cervicale, **815**, **815**
Ectropion, 184, 1851
Eculizumab nell'emoglobinuria parossistica notturna, 653
Eczema, **312**
- asteatosico, 310f, **314**
- disidrosico, 309t, 310f, 314, 314f, e62f
- eosinofilia nell', 383
- erpetico, 1073
- della mano, 310f, 310f, **314**, **314**, 314f, 314f
- nummulare, **314**

Edema, **231**, 1695f. *Vedi anche* Angioedema *e i tipi specifici*
- nell'aldosteronismo, 2188
- anamnesi, 235t
- approccio, 236
- arginina vasopressina nell', 232
- nella cirrosi, 234
- da danno capillare, 232
- dermatite da stasi e, 314
- diagnosi, 234, 235t
- distribuzione, 235
- esame obiettivo, 235t
- delle estremità inferiori, 1348
- eziologia, 233, 235t
- da farmaci, 234, 234t
- fattori renali nell', 232
- con fovea, 231
- nella glomerulonefrite acuta, 235
- idiopatico, 234
- infiammatorio, 232
- nell'insufficienza cardiaca, 232, 234
- ipoalbuminemia e, 272
- ipossia localizzata e, 229
- localizzato, 233, 236
- nelle malattie cardiovascolari, 1344
- nelle nefropatie, 234, 268
- di origine nutrizionale, 235
- nell'ostruzione del drenaggio linfatico, 233
- nell'ostruzione del drenaggio venoso, 233
- patogenesi, 232, 233f
- peptidi natriuretici nell', 233
- polmonare. *Vedi* Edema polmonare
- premestruale, 234
- presacrale, 1409
- da rialimentazione, 235
- riduzione del volume arterioso effettivo, 232
- nella sindrome nefrosica, 234-236
- sistema renina-angiotensina-aldosterone nell', 232
- terapia, 234

Edema cerebrale, 1669, 2432
- a elevata altitudine, 229, e271t
- nell'iponatriemia, 277

Edema periferico
- nell'enteropatia con perdita proteica, 1828
- nella malattia epatica, 1862

Edema periorbitale, nell'ascesso epidurale, 2554
Edema polmonare, **224**
- alcalosi metabolica in, 294t
- da alte quote, 224t, 225, 229, 1656
- cardiogeno, 224, 1408, **1655**
- cateterismo dell'arteria polmonare, 1655
- cianosi nell', 230
- diagnosi, 1579, 1655
- dispnea nell', 223
- disturbi dell'equilibrio acido-basico in, 289t
- ecocardiografia, 1655
- esame obiettivo, 225
- eziologia, 233, 1652t
- nella febbre maculosa delle Montagne Rocciose, 1038
- nella malaria, 1252t, 1253, 1253t, 1259
- manifestazioni cliniche, 1655
- meccanismo di accumulo di liquidi, 224
- nella nefropatia cronica, 1714
- non cardiogeno, 224, 224t, 1655
- nell'ostruzione delle vie aeree superiori, 1656
- parametri emodinamici nell', 1654t
- perioperatorio, 50
- radiografia del torace nell', 225, e183f
- riespansione, 1656
- terapia, 1259, 1653f, 1655
- - complicanze, 1655
- - morfine, 1656
- - ossigenazione e ventilazione, 1655
- - riduzione del precarico, 1656

Edema da riperfusione, 1621
Edera del Canada, 314
Edmonton Functional Assessment Tool, 73
Edmonton Symptom Assessment System, 67
Edratide nel lupus eritematoso sistemico, 2014f
Edrofonio cloruro, test all', nella miastenia grave, 886
Edrofonio nel morso di serpente, 2655
EDTA, nell'avvelenamento da metalli pesanti, e277, e278t
Educazione continua, 6, e15
Educazione genetica, **416**
Educazione con intreccio di culture, e15
Educazione medica, apprendimento di abilità cliniche, e21

Edwardsiella spp., 919, **926**
Efalizumab
- nell'artrite psoriasica, 317t
- effetti avversi, 317t
Efavirenz, 1163
- azione, 1165t, 1171
- effetti avversi, 1165t, 1171, 1894
- nell'infezione da HIV, 1165t, 1171
- resistenza al, 1169f
- struttura, 1167f
Efedrina
- nella sincope, 143
- nelle vertigini, 146t
Efelidi, 326, 327t
Efferenti motori, 221
Effetti citopatici dei virus, 1060, 1062
Effetti perversi, 15
Effetto alone blu, 299
Effetto asbscopal, 375
Effetto Bohr, 356, 628
Effetto bystander, 1137, 1970
Effetto lusitropico, 1338f
Effetto placebo, 83
Effetto del trapianto contro il tumore, 526, 704
Effetto del volontariato, 486
Effetto Wolff-Chaikoff, 2153, 2163
Eflornitina, e121
- azione, e121
- crema di, nell'irsutismo, 304
- effetti avversi, 1239-1243t, 1271
- nella malattia del sonno, 1272, 1272t
- nella tripanosomiasi, 1239-1243t, e121
Efrine, 504, 505f
Eggerthella spp., 813
Egofonia, 1540
Egresso toracico, 116
Ehlers-Danlos, sindrome di, 715, **2385**, 2385t
- aneurisma aortico nella, 1519t, 1520
- cardiopatie valvolari nella, 1432
- classica, 2385t, 2386
- classificazione, 2385, 2385t
- diagnosi, 2386
- difetti molecolari nella, 2385t, 2386
- dissezione aortica nella, 88
- ictus nella, 2437
- incidenza, 2385
- ipermobile, 2385t, 2386
- manifestazioni cardiovascolari della, 1458t
- manifestazioni cutanee, 2385
- modificazioni dei legamenti e delle articolazioni nella, 2385
- oculare-scoliotica, 2385t, 2386
- osteoporosi nella, 2322t
- porpora nella, 334, 334t
- sanguinamento, 366
- terapia, 2386
- tipo artroclasia, 2385t, 2386
- tipo dermatosparassi, 2385t, 2386
- tipo periodontosi, 2385t, 2386
- vascolare, 2385, 2385t
Ehrlichia spp., diagnosi di, e104
Ehrlichia chaffeensis, 123t. *Vedi anche* Ehrlichiosi, monocitaria umana
Ehrlichiosi, **1042**
- diagnosi, 2540
- monocitaria umana, 1037, 1037t, **1042**
- - diagnosi, 959t, 1042
- - epidemiologia, 1037t, 1042
- - manifestazioni cliniche, 122t, 1037t, 1042
- - prevenzione, 1043
- - terapia, 1042
- splenomegalia nella, 374t
Ehrlichiosi ewingii, **1042**
Eiaculazione, 296-298
- precoce, 297
- retrograda, 297, 2215
Eikenella spp., diagnosi, e102
Eikenella corrodens, 909. *Vedi anche* Microrganismi del gruppo HACEK
- artrite, 2099
- cellulite, 788
- morso di cane, e109
- morso umano, e110
Eisenmenger, sindrome di, 45, 229, 362, 1419, 1420t, 1421, 1620, 1620t
EI,AD, 433t
Elapidi, 2653
Elastasi fecale, 1938t, 1940, 1949
Elastina
- composizione del tessuto connettivo, 2382t
- disturbi correlati all', **2388**
- sintesi dell', 2382
Elastografia nella malattia epatica, 1863
Elastosi solare, 351
Elefantiasi, 1292, 1292f
Elementi ultratraccia, **447**
Elemento di restrizione, 1982
Elemento di risposta tiroidea, 2154, 2155f
Eletriptan nell'emicrania, 99, 100t, 101t
Elettrocardiografia, 1345, 1348f, **1353**, **e131**, **e159**. *Vedi anche i disturbi specifici*
- ambulatoriale, 1378
- anomalie dell', **1356-1357**
- artefatto da tremore, e163f
- complesso QRS, 1354, 1354f, 1355f, 1374, 1378
- computerizzata, 1361
- nelle donne, 41
- effetti farmacologici sull', 1360
- elettrofisiologia, **1374**
- fattori metabolici nell', 1360
- interpretazione medica dell', 1360
- intervallo QRS, 1353, 1354f
- intervallo QT, 1354, 1354f
- intervallo R-R, 1354
- mediata di segnale, 1378
- normale, **1354-1355**, 1356f
- onda P, 1354, 1354f
- onda QS, 1354
- onda R, 1355
- onda S, 1354
- onda T, 1354f, 1355, 1374, 1378
- onda U, 1355
- onde e intervalli, 1353, 1354f
- nell'overdose/avvelenamento, e283
- preoperatoria, 49
- punto J, 1353, 1354f
- segmento ST, 1354f
- sensibilità della, 1353, 1359
- specificità della, 1353, 1359
- stress. *Vedi* Elettrocardiografia, da stress
- da stress, 1358, 1368, 1368f, 1378
- - nell'angina instabile, 1486
- - nella cardiopatia ischemica, 1475-1519, 1476f, 1477f
- - nell'infarto miocardico, 1486
Elettrocauterio nell'emottisi, 228
Elettrococleografia, 203
Elettrodi per elettrocardiografia, 1354, 1355f
- bipolari, 1354
- centrali terminali, 1354
- alle estremità, 1354, 1355f
- al torace, 1354, 1355f
- unipolari, 1354
Elettroencefalografia, **e261**, e261f
- nell'assistenza neurologica critica, 1671
- nel coma, 1664, 1667, e262
- nelle convulsioni, 2417-2419, 2423
- nel delirium, 159
- nella demenza, 2456, e262
- nell'encefalite, e261f, e262
- nell'epilessia, e261-e262, e262f
- nella malattia di Creutzfeldt-Jakob, e261f, e262
- nella morte cerebrale, 1668, e262
- nella panencefalite sclerosante subacuta, e262
- telemetria video-EEG, 2423, 2428
- nel tumore cerebrale, e262
Elettroessicazione
- e curettage nel cancro cutaneo, 541
- nei papillomavirus umani, 1094
Elettrofisiologia, 1353, **e263**
- cardiaca, **1374**
Elettroforesi
- su gel a campo pulsato, e104
- con gel con gradiente denaturante, 404t
- delle proteine sieriche, 691, 692f
Elettrogastrografia, 242, 1781
Elettrogustometria, 199
Elettrolisi, rimozione dei peli con, 303
Elettroliti
- alterazioni degli, 268, **274**
- - debolezza nelle, 150t
- - delirium nelle, 160t, 161
- - nell'ipotermia, 136
- nelle feci, 1817
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456, 456t
Elettromiografia, **e264**, e264f
- nel dolore alla schiena, 109
- macro, e264
- scansione, e264
- a singola fibra, **e266**
Elettronistagmografia, 146
Elettroshock, lesione da, 1528, 1528t
Eleuthero, 367t
Eliminazione presistemica, 28, 28, 28f, 28f
Elio, diluizione dell', metodo di, nella valutazione della funzione respiratoria, 1543
ELISA
- diagnosi delle infezioni virali, 1062
- dell'infezione da HIV, 1138
- della leptospirosi, 1028
Elliptociti, e77
Ellissocitosi, e80f
- ereditaria, **647**, 647t
- - striscio ematico periferico nell', 645f
- ittero nell', 263t
Elminti, 801, **1283**
- eosinofilia ed, 383
- meningite, 2557t
Eloquio
- spontaneo, 163
- valutazione del, 2406
Emangioblastoma
- eritrocitosi nell', 664t
- nella sindrome di von Hippel-Lindau, 2198, 2199f
- sindromi ereditarie associate all', 2518t
- sindromi paraneoplastiche nell', 614t, 615
- spinale, 2507
Emangioendotelioma, 605
- epitelioide, **578**, 1921
Emangioma
- delle articolazioni, 2111
- cardiaco, 1455t, 1456
- a ciliegia, 331t, 332, e64f
- del fegato, 579
- gigante, 719t
- manifestazioni cliniche, 539t
- del polmone, 555
- splenomegalia nell', 374t
Emangiomatosi capillare polmonare, 1533t, 1535
Emangiopericitoma, 612t, 614, 2522
Emartrosi, 365
- nell'emofilia, 717, 2106
- terapia, 2106
Ematemesi, 242, 257, 1785
Ematochezia, 257-259
- endoscopia, 1792
- nella malattia diverticolare, 1846
Ematocrito
- nell'anemia, 357
- elevato, 362, 368
- in gravidanza, 357t
- normale, 356
- variazioni correlate all'età in, 357t
Ematoma
- nell'emofilia, 717
- epidurale, 1669t, 2515, 2515f
- - debolezza nell', 149
- - spinale, 2508
- - nel trauma cranico, 2514
- intramurale esofageo, 1800
- muscolare, 366
- subdurale, 1669t
- - acuto, 2514, 2514f
- - cronico, 2515, 2515f
- - debolezza in, 149
- - nel trauma cranico, 2514-2516
- subunguale, 539t
Ematomielia, 2508
Ematopoiesi, **355**, 355f
- extramidollare, 372, 663, 665
- - striscio ematico periferico nell', 665, 665f, e81f
- inefficace, 639
Ematoporfirine, terapia fotodinamica con, 512
Ematossilina-eosina, colorazione con, 1213, 1733
Ematuria, 271, **272**, 366
- approccio, 272f
- nel cancro della vescica, 583
- nell'emofilia, 717
- familiare benigna, 1741
- isolata, 272
- macroscopica, 272, 1732
- nella malattia glomerulare, 1732, 1732t, 1733t
- microscopica, 273, 1732
Embolectomia
- nell'embolia polmonare, 1609
- nell'ischemia intestinale, 1854t
Emboli cutanei, 328, 328t
Embolia. *Vedi anche i tipi specifici*
- da cemento, 1605
- cutanea, 328, 328t
- nell'endocardite infettiva, 778, 778f, 783
- nella retina, 1347
- settica, manifestazioni cutanee, e72f

Embolia adiposa, 2435
- cogulazione intravascolare disseminata nell', 719t
- manifestazioni cutanee, 334, 334t
Embolia cardiaca, 2435, 2435t
Embolia da colesterolo, 1733t, 1738t, **1742**, 1758
- biopsia renale nell', e58f
- manifestazioni cutanee, 334, 334t, 335t
Embolia da frammenti ossei, 1605
Embolia da liquido amniotico, 47, 719t, 1605, 2435
Embolia polmonare, **722**, 1545, **1603**, 1605, 2435
- alcalosi metabolica nell', 294t
- approccio, 1604f
- biomarker cardiaci nell', 1605
- diagnosi, 724, 724t, 1575, 1579, 1605, 1605t, 1607f
- dispnea nell', 222f, 223
- dolore addominale nell', 92t
- dolore toracico nell', 87t, 88, 88t, 91
- dopo emorragia subaracnoidea, 1678
- ecocardiografia, 1606
- edema polmonare nell', 224t
- elettrocardiogramma nell', 1605, e142f
- emottisi in, 227, 227t, 228
- epidemiologia, 722, 1603
- eziologia, 722, 722t
- fattori genetici, 1603
- febbre nell', 131
- fisiopatologia, 1603
- gas arteriosi nell', 1605
- in gravidanza, 45
- insufficienza renale acuta nell', 1701t
- iperventilazione nell', 1616, 1616t
- ipossia nell', 1603
- nelle malattie del midollo spinale, 2512
- manifestazioni cliniche, 1491, 1604
- massiva, 1605, 1608
- non trombotica, 1605
- occulta, 1605
- paraneoplastica, 615
- nei pazienti ustionati, e108
- polmonare angiografia nell', 1549, 1606
- prevenzione, 724, 1609, 1609t, 1678
- prognosi, 724
- radiografia del torace nell', 1606
- rapporto ventilazione-perfusione nell', 1605
- regole decisionali cliniche per l', 1604t
- risonanza magnetica nell', 1606
- settica, 860t, 861
- shock cardiogeno nell', 1652t
- sincope nell', 139t, 141, 143
- soffio, 1353
- nella stenosi mitralica, 1427
- suoni cardiaci, 1350
- terapia, 616, 725, 725t
  - anticoagulanti, 1607t, 1608
  - durata del ricovero ospedaliero, 1608
  - embolectomia, 1609
  - fibrinolitica, 1608
  - filtri della vena cava inferiore, 1608
  - mantenimento di circolazione adeguata, 1608
  - supporto psicologico, 1609
  - tromboendarterectomia, 1609
- tomografia computerizzata nell', 1549, 1606, 1606f, e193f
- versamento pleurico nell', 1610, 1612t
Embolizzazione paradossa, 2435, 2435
Embolo tumorale, 2435
Embosfere, 577
Embriopatia da rosolia, 1424
Eme, 353, 627
- biosintesi dell', 622, 2355, 2355f, 2355t, 2357f
- degradazione dell', 1869
Eme-ossigenasi, 261
Emergenza ipertensiva, 1518, 1518t
Emergenze oncologiche, **1678**
- correlate alla terapia, **1684**
- metaboliche, **1684**
- strutturali-osttrutive, **1678**
Emery-Dreifuss, distrofia muscolare di, 396, 396t, **2598**
- diagnosi, 2598
- fattori genetici, 2596t
- manifestazioni cliniche, 2596t, 2598
- terapia, 2599
Emesi, 525. *Vedi anche* Vomito
Emetici nella contaminazione interna da radionuclidi, 1328
Emetina, e120
- nell'amebiasi, 1239-1243t
- effetti avversi, 188, 1239-1243t, 2594t, 2613
- nella fasciolasi, 1239-1243t
Emiacidrina nei calcoli di struvite, 1766
Emianopsia, 184f
- bitemporale, 183
- omonima, 183, 184f
Emiatrofia facciale, 2502
Emiballismo, 176, **2479**, 2480f
Emiblocco, elettrocardiogramma nell', 1355
Emicrania, 95, 95t, **96**
- da abuso di farmaci, 99, **104**
- acefalalalgica, 97, 2431
- con aura, 97
- basilare, 139t, 141
- continua, 103t, **105**
- cronica, 97
- diagnosi, 97, 98t, 2425t, 2432, 2500
- diagnostica neuroradiologica, 97, 98f, 2409t
- da difetti dei canali ionici, 2398, 2398t
- da difetti dei neurotrasmettitori nell', 2399t
- emiplegica familiare, 97, 2398t
- da esercizio fisico, 95t, **106**
- fattori genetici, 2398t
- fenomeno di Raynaud e, 1528
- in gravidanza, 47
- insonnia e, 176
- manifestazioni cliniche, 97, 97t
- manifestazioni oculari, 189
- parossistica, 95, 102, 102t, 103t
- patogenesi e fisiopatologia, 83, 97, 97f
- perdita di memoria nell', 169
- prevenzione, 100, 101t, 102t
- retinica, 186
- da sesso, **106**
- siti di origine, 96
- terapia, 86t, 98-101
  - nell'attacco acuto, 98, 100t
  - dopaminergici, 99, 100t
  - farmaci antinfiammatori non steroidei, 99, 100t
  - 5-HT$_1$-agonisti, 99, 100t
  - non farmacologica, 98
- vertigini nell', 145
Emicraniectomia
- nell'ictus, 2432
- nella pressione intracranica elevata, 1671
Emi-inattenzione, 158
Emilaminectomia nella discopatia lombare, 111
Emina, terapia con, nella porfiria acuta intermittente, 2361
Eminegligenza, 158
Emiparesi, 149
- acuta o episodica, 149
- atassica, 2437
- cronica, 149
- motoria pura, 2437
- subacuta, 149
Emisferectomia nell'epilessia, 2428
Emisferi cerebrali, anatomia, 162f
Emissioni otoacoustiche, 203
Emitteri, morsi di, **2665**
Emivita dei farmaci, 29, 30f, 32
Emizigote, 395
Emmetropia, 181
Emoagglutinina filamentosa, 916-918, 916-918
Emobilia, 258, 1935
Emocoltura, e99t
- nell'endocardite infettiva, 779
- nel paziente febbrile con malattia infettiva acuta, 751
- nella polmonite, 1576
Emocromatosi, 1862, **2350**
- aritmia nell', 1383, 1402t
- artropatia nell', 2106, 2352
- associazioni con l'HLA dell', 1980
- carcinoma epatocellulare e, 573, 574t
- cardiopatia nell', 2352
- nel diabete mellito, 2352
- diagnosi, 1863t, 2352
- ereditaria, **1917**, 1918t, 2350, 2351t, 2352f
- fattori genetici, 396, 397, 2350
- fisiopatologia, 2351, 2351f
- gotta da calcio pirofosfato didrato nell', 2095, 2095t
- ipogonadismo nell', 2241, 2352
- ipopituitarismo nell', 2125
- malattia epatica nell', 1910t, 1913, 2352
- manifestazioni cardiovascolari, 1441t, 1445, 1458t
- manifestazioni cliniche, 2082, 2082f, 2352
- manifestazioni cutanee, 327, 327t, 2352
- con porfiria cutanea tarda, 2361
- prevalenza dell', 2351
- screening, 1918, 1918t, 2353, 2353f
- secondaria, 645
- nella talassemia, 2107
- terapia, 417t, 2106, 2353
  - flebotomia, 2352
  - trapianto di fegato, 1925
- test genetici nell', 413, 416, 417t
Emodiafiltrazione, 1709
Emodialisi, **1720**
- accesso vascolare per l', 1709, 1721
- nell'acidosi indotta da alcol, 291
- nell'acidosi indotta da farmaci e tossine, 291
- nell'alcalosi metabolica, 293
- arterovenosa continua, 1709
- nell'avvelenamento da alcol isopropilico, 291
- complicanze, 1722
- nel deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, 650
- dermatosi bollosa dell', 328t, 329
- dialisato, 1721
- dializzatore, 1720, 1720f
- dose dell', 1721
- dose somministrata, 1721
- eliminazione di nutrienti essenziali, 439
- eliminazione di veleni dal flusso ematico, 291, e286-e287
- nell'insufficienza renale acuta, 1709
- intermittente, 1709
- nell'iperfosfatemia, 2294
- nell'iperkaliemia, 285
- nell'ipertermia, 121
- nella malaria, 1257
- nella meningococcemia, 896
- nella nefropatia da acido urico, 2367
- neutropenia nell', 379t
- obiettivi dell', 1721
- nella sindrome di lisi tumorale, 1685
- sistema di distribuzione del sangue, 1721
- strategia di riscaldamento, 137, 137t
- trasmissione dell'HIV, 1119
- venovenosa continua, 1709
Emodiluizione della perdita di sangue acuta, 654
Emofilia, **717**. *Vedi anche i tipi specifici*
- autosomica, 715
- emartrosi nell', 2106
- epatite virale nel paziente emofiliaco, 717, 1882
- infezione da HIV nell', 717, 1118
- manifestazioni cliniche, 716
- osteoporosi nell', 2322t
- patogenesi, 716
- sanguinamento, 366
- terapia, 717
  - non trasfusionale, 717
  - trapianto di fegato, 1920t
  - trasfusionale, 717
- terapia genica per l', 420
Emofilia A, **716**, 716t
- portatori dell', 366, 397
- terapia, 417t
- test genetici, 417t
Emofilia B, **716**, 716t
- terapia, 417t
- test genetici, 417t
Emofiltrazione
- arterovenosa continua, 1709
- eliminazione di veleni dal flusso ematico, e286-e287
- nella malaria, 1257
- nella sindrome di lisi tumorale, 1685
- venovenosa continua, 1709
Emogasanalisi arteriosa, **1546**
- anomala, approccio, 289, 1547, 1547f
- nell'embolia polmonare, 1605
- nell'interstiziopatia polmonare, 1598
- nell'ipotermia, 135
Emoglobina, 357, 621t. *Vedi anche i tipi specifici*
- ad alta affinità, 632, 664t
- a bassa affinità, 632
- biologia dello sviluppo di, 628
- biosintesi, 629
- diagnosi dell'anemia microcitica, 624t
- elettroforesi dell', 629, 630t, 633
- elevata, 362
- funzioni, 628
- genetica, 629
- in gravidanza, 357t
- interazione eme-eme, 628
- metabolismo del ferro, 621, 622f
- monitoraggio della terapia con androgeni, 2247
- normale, 356
- ridotta nella cianosi, 230
- struttura, 627, 628f
- trasporto ematico di ossigeno, 1546
- variazioni correlate all'età, 357t
Emoglobina A, 629
Emoglobina A$_2$, 627, 630

Emoglobina A1c nel diabete mellito, 2203, 2221
Emoglobina C, 629, 632t
– malattia da, striscio ematico periferico nella, e80f
Emoglobina Constant Spring, 629t
Emoglobina E, 632t, 634
Emoglobina fetale (F), 627, 629t, 630, 635
– elevata, 629t
– manipolazione dell', nelle emoglobinopatie, 635
Emoglobina glicosilata, 2221
Emoglobina H, 629t
– malattia da, 634, 634t
Emoglobina Kansas, 632t
Emoglobina Köln, 632t
Emoglobina Lepore, 629t, 643
Emoglobina M. Iwata, 632t
Emoglobina S, 632t. *Vedi anche* Anemia falciforme
Emoglobina SC, malattia da, 630, 630t
Emoglobina Yakima, 632t
Emoglobine instabili, 629t, 630, **632**, 632t
– diagnosi e gestione delle, 633
– rilevazione delle, 630
Emoglobinemia, colorazione del plasma nell', e87f
Emoglobinopatie, 356, 362, **627**
– acquisite, 629, 629t, 635
– α-globina, 629
– artropatia nelle, 2107
– β-globina, 629
– classificazione, 628
– crisi aplastiche e ipoplastiche nelle, **635**
– emoglobine con alterata affinità per l'ossigeno, 632, 632t
– emoglobine instabili, 629t, 630, **632**, 632t
– epidemiologia, 629
– in gravidanza, 46
– identificazione e caratterizzazione delle, 629, 630t
– manifestazioni cutanee, 335t
– ontogenesi delle, 629
– splenomegalia nelle, 374t
– trapianto di cellule emopoietiche nelle, 707
– varianti strutturali, 629, 629t, **630**
Emoglobinuria, 1705
– nell'anemia emolitica, 644, 649, 651
– nella babesiosi, 1262
– nella malaria, 1252t
– da marcia, 650t, 651
– parossistica da freddo, 650t, **652**
– parossistica notturna, 650t, **652**
– – anamnesi familiare e, 652
– – anemia nella, 362
– – anemia aplastica nella, 653, 655t, 656
– – diagnosi, 652f, 653
– – fisiopatologia, 653
– – ittero nella, 262, 263t
– – manifestazioni cliniche, 652
– – pancitopenia nella, 654, 655t
– – splenomegalia nella, 374t
– – terapia, 653, 707
– – trombosi nella, 367t
Emolisi
– compensata, 645, 645
– extravascolare, 651
– insufficienza renale acuta da, 1701
– intravascolare, 283, 651
– iperbilirubinemia e, 1870
Emolisine, 748, 880
Emollienti
– nella dermatite atopica, 313
– nella dermatite da stasi/ulcerazione, 315
Emopericardio, 1457
Emoperitoneo, 796, 1943
Emopoietine, famiglia delle, 1962t, 1964
Emorragia. *Vedi anche i tipi specifici*
– anemia da, 654
– ipovolemia e, 276, 276t
– neutropenia e, 380t
– da terapia fibrinolitica, 1495
Emorragia cerebellare, 1667, 2450
Emorragia cerebrale, 118t, 1745, **2513**
Emorragia epidurale, 2504t
Emorragia intracranica, 2431, **2447**
– afasia nell', 163
– nell'angioma cavernoso, 2450t
– nell'angiopatia amiloide, 2450t
– nell'angiopatia amiloide cerebrale, 2450
– cefalea nell', 96
– correlata ad anticoagulanti, 2451
– diagnosi, 2447, 2451
– fisiopatologia, 2449
– nella fistola artero-venosa durale, 2450t
– nell'infarto miocardico, 2450t
– intraparenchimale, 2449-2451
– ipernatriemia nell', 279
– ipertensiva, 2449, 2450f, 2450t, 2451
– nella malformazione arterovenosa, 2450t, 2452
– manifestazioni cliniche, 2450
– prevenzione, 2452
– terapia, 2451
– trattamento d'emergenza dell', 2449
– trauma cranico e, 2450, 2450t
– nel tumore cerebrale, 2450t, 2451
Emorragia intraventricolare, 1671, 2451
Emorragia lobare, 2450
Emorragia pontina, 1667
Emorragia retroperitoneale, 113, 717
Emorragia subaracnoidea, 1669t, 1671, **1675**, 2409t, 2437
– angiografia nell', 1677, 1677f
– angiografia con tomografia computerizzata nell', 1677, 1677f
– coma nell', 1665, 1667
– convulsioni nell', 1678
– deficit neurologici ritardati nell', 1676
– diagnosi, 1677, 2540, e268
– ecocardiografia, 1677
– elettrocardiogramma nel, 1360, 1360f
– embolia polmonare in seguito a, 1678
– emicrania nell', 95t, 96
– ictus nell', 2435t
– idrocefalo dopo, 1676
– ipernatriemia nell', 279
– iponatriemia nell', 1677
– ipotermia nell', 135
– manifestazioni cliniche, 1676
– nel paziente ricoverato in UTI, 1629
– nel rene policistico, 1745
– da rottura di aneurismi sacculari, **1675**
– scale di valutazione dell', 1676t
– sindrome di iponatriemia, e273
– terapia, 1677
– vasospasmo in seguito a, 1676
Emorragia subcongiuntivale, 184
Emorragia surrenale, 2191
Emorragia talamica, 1667, 2450
Emorragia vaginale irregolare in perimenopausa, 2257
Emorroidectomia, 1851
Emorroidi, **1850**, 1850t
– anatomia, 1850
– diagnosi, 1850
– epidemiologia, 1850
– eziologia, 254
– fisiopatologia, 1850
– interne, endoscopia nelle, 1792f, e201f
– legatura delle, 1851
– manifestazioni cliniche, 1779t, 1850
– sanguinamento, 1851
– stadiazione, 1850t
– stipsi nelle, 253t
– terapia, 1850t, 1851
Emosiderina, 315, 360, 2350
Emosiderinuria, 644
Emosiderosi, 635, 2350
– polmonare idiopatica, 227t
Emostasi, **363**, 1332
– alterazioni dell', **366**, 366t, 369t
– formazione di coagulo di fibrina, 363, 363f, 364f
– formazione di tappo di piastrine, 363
– meccanismi antitrombotici, 364, 365f
– sistema fibrinolitico, 365, 365f
– test dell', 716, 717f
Emotimpano, 2514
Emotorace, 294t, 1457, 1611, 1612t
Emottisi, **227**
– approccio, 227, 228f
– nell'ascesso polmonare, 1584
– nelle bronchiectasie, 1583
– broncoscopia a fibre ottiche nell', 228
– emergenza oncologica, 1684
– esame obiettivo, 228
– eziologia, 227, 227t
– nella fibrosi cistica, 1588
– idiopatica, 227
– nell'interstiziopatia polmonare, 1595, 1598
– nelle malattie respiratorie, 1539
– massiva, 227, 1684
– nelle sindromi polmonari-renali, 1740
– nella stenosi mitralica, 1427
– terapia, 228
Emozione, 169
Emozoina, 1250, 1255
Empiema, 1610
– da anaerobi, 982
– da clostridi, 888
– nella colecisti, 1932
– dolore addominale nell', 92t, 94t
– epidurale, 2540
– ippocratismo digitale/osteoartropatia ipertrofica nell', 2110, 2110t
– da *Moraxella catarrhalis*, 904
– pneumococcico, 851t, 852, 856
– da *Pseudomonas aeruginosa*, 934
– da *Staphylococcus aureus*, 860, 860t
– streptococcico, 866t, 870, 873
– subdurale, 755, 982, 1669t, **2552**, 2552f
– – diagnosi, 2540, 2551, 2553, 2553f
– – epidemiologia, 2552
– – eziologia, 2553
– – fisiopatologia, 2553
– – manifestazioni cliniche, 2553
– – prognosi, 2553
– – terapia, 2553
– terapia, 868t
– tubercolare, 990
Emtricitabina, 1163
– azione, 1164t, 1167
– effetti avversi, 1164t
– nell'epatite B, 1149, 1900, 1901t
– nell'infezione da HIV, 1164t, 1167
– resistenza al, 1167, 1169f
– struttura, 1167f
Enalapril
– effetti avversi, 338, 1891t, 1893
– nell'insufficienza cardiaca, 1411t
Enalaprilato
– nella dissezione aortica, 1523
– nelle emergenze ipertensive, 1518t, 1518t
Encefaline, 2642
Encefalite. *Vedi anche i tipi specifici*
– alcalosi metabolica nella, 294t
– amebica granulomatosa, 1247, 1248f
– approccio, 2536, 2537f
– citomegalovirus, 1087
– corticale, 618
– cronica, **2549**
– delirium nell', 160t, 161
– diagnosi, 883
– diagnostica neuroradiologica, e225f
– elettroencefalografia nell', e261f, e262
– da enterovirus, 1182-1184, 1182t
– Epstein-Barr virus, 1083
– focale, **618-619**
– da herpes simplex virus, 1066t, 1075, 1075f, 1077, 1077t, e34
– da herpes virus umano 6, 1088
– immunomediata, 1196
– nell'infezione da HIV, 1155
– da influenza virus, 1105
– limbica, 618, 618f, 618t, 2465, 2536
– da micoplasmi, 1045t
– da morbillo, 1187-1189, 1187t
– necrotizzante, 1274
– paraneoplastica, 616, 616t, 617f, 618f, 618t, 619f
– nei pazienti con cancro, 531, 531t
– perdita di memoria nella, 169
– da rabbia, 1195, 1195f, 1195t
– risonanza magnetica nell', 2413f
– da rosolia, 1188
– da *Toxoplasma*, 1274-1277, 1275f
– del tronco cerebrale, 618, 618t
– da varicella, 1079
– virale, **2544**
– – analisi del LCS nella, 2545
– – biopsia cerebrale nella, 2546
– – diagnosi, 2545-2547, 2546t
– – diagnostica neuroradiologica, 2545, 2546f
– – eziologia, 2542t, 2544
– – manifestazioni cliniche, 2544
– – sequele della, 2548
– – terapia, 2537
– virus trasmessi da artropodi e roditori, 1201-1204, 1202t
– West Nile virus e, 739
Encefalite amebica granulomatosa, 1247, 1248f
Encefalite equina occidentale
– vaccino dell', 1204
– virus dell', 1057t, 1198t, 1199t, 1202t, **1204**, 2542t, 2545
– – come agente di bioterrorismo, 1309t
Encefalite equina orientale, vaccino per l', 1204
Encefalite equina orientale, virus dell', 1057t, 1198t, 1199t, 1202, 1202t, **1204**, 2542t, 2545, 2548
– come agente di bioterrorismo, 1309t
Encefalite giapponese, virus dell', 1198t, 1199t, 1201, 1202t, **1203**, 2537, 2545

Encefalomielite
- acuta disseminata, **2535**
- - caratteristiche cliniche, 2535
- - diagnosi, 2536, 2551
- - diagnostica neuroradiologica nell', e254f
- - terapia, 2536
- allergica sperimentale, 2402f
- borreliosi di Lyme, 1034
- paraneoplastica, 616t, 617t, **618-619**, 618t
- post-infettiva, 2535
- post-vaccinica, 2535
- con rigidità, 620

Encefalopatia, 158. *Vedi anche i tipi specifici*
- anossica, 1662
- borreliosi di Lyme, 1032
- epatica, 1673, 1862, 1865t, **1916**
- - correlata alla cirrosi, 435, 1916
- - delirium nell', 160t
- - diagnosi, 1863, 1917
- - manifestazioni cliniche, 1916
- - terapia, 1917
- da glicina, 2390t
- nell'infezione da HIV, 1134, 1154-1156, 1155t, 1156f, 1156t
- ipercarbica, 1673
- ipertensiva, 160t, 1510, 1518, 1518t, 1665, 1669t, 2451
- ipossico-ischemica, **1672**, 1673f, 2431
- metabolica, 165, 170, **1673**
- - coma nell', 1664
- - valutazione neurologica, 1670
- post-anossica ritardata, **1673**
- settica, 1690
- - diagnosi, 1673
- - patogenesi, 1673
- spongiforme bovina, 2561, 2563
- spongiforme bovina nosocomiale, 824
- subcorticale arteriosclerotica. *Vedi* Sostanza bianca, malattia diffusa della
- da *Toxoplasma*, 1274

Encephalitozoon spp., **1281**

Encondromatosi, **2336**

Endarterectomia
- aorto-iliaca, 1525
- nella stenosi carotidea, 2436

Endoarterite
- infettiva, 777
- obliterante, 1020

Endocannabinoidi, 460f, 469

Endocardite. *Vedi anche i tipi specifici*
- anaerobica, 983
- aritmia nell', 1383t
- batterica, rash nell', 124t, e27f
- calo ponderale nell', 256, 256t
- da clamidia, 1048
- dolore addominale nell', 92t
- gonococcica, 901, 902t
- infettiva. *Vedi* Endocardite infettiva
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838
- marantica, 334, 777, 781
- da *Salmonella*, 941
- da *Staphylococcus aureus*, e72f
- subacuta, 778
- subacuta, batterica. *Vedi* Endocardite infettiva
- trombotica, non batterica, 777

Endocardite associata a impianto di defibrillatore, 777, 779

Endocardite associata a pacemaker, 777, 779

Endocardite batterica
- batterica acuta. *Vedi* Endocardite infettiva
- batterica subacuta. *Vedi* Endocardite infettiva
- febbre nell', 130
- ictus nell', 2435, 2435t
- profilassi antibiotica per le cure dentali, 220

Endocardite fibroplastica. *Vedi* Endomiocardiopatia eosinofila

Endocardite infettiva, **776**
- da *Abiotrophia*, 777, 781
- acuta, 776
- amiloidosi nell', 2076
- aneurisma micotico nell', 779, 784
- ascesso della milza e, 798
- da *Aspergillus*, 1227, 1227t, 1229
- da *Bartonella*, 777, 778, 968t, 968t, 969
- da *Brucella*, 777, 779, 783
- da *Campylobacter*, 948
- da *Candida*, 777, 778t, 781, 1225
- nelle cardiopatie congenite, 1420
- cardiopatie valvolari nell', 779, 783, 1426, 1427t, 1429, 1436, 1439
- coltura ematica nell', 779
- con coltura negativa, 778t, 970
- condizioni predisponenti, 779
- da *Corynebacterium*, 781
- da *Coxiella burnetii*, 777, 778, 783
- da cure mediche, 776, 779
- diagnosi, 778, 778t, 970
- ecocardiografia, 780, 780f, 1364
- enterococcica, 777, 778, 778t, 781-784, 782t, 873
- epidemiologia, 970
- esito dell', 784
- eziologia, 753t, 755, 776, 778t
- febbre Q, 1044
- da *Gemella morbillorum*, 782t, 782t
- da *Granulicatella*, 777, 781
- da *Haemophilus influenzae*, 906
- insufficienza cardiaca nell', 778, 783
- interessamento oculare in, 186
- ippocratismo digitale/osteoartropatia ipertrofica nell', 231, 2110, 2110t
- da *Legionella*, 779
- da *Listeria monocytogenes*, 755, 880
- malattia glomerulare nell', 1733t, **1734**, 1737t, 1743
- manifestazioni cliniche, 755, 778, 778t, 970
- manifestazioni emboliche nell', 778, 778f, 783
- microrganismi del gruppo HACEK, 753t, 776, 778, 778t, 782t, 783, 909, 910t
- monocitosi nell', 382
- da *Neisseria*, 753t
- da *Nocardia*, 974
- patogenesi, 777
- nei pazienti con cancro, 532
- nei pazienti ustionati, e108
- pericardite ed, 779
- pneumococcica, 753t, 778, 778t, 781, 851t, 853, 856
- polimicrobica, 777, 778t
- prevenzione, 784, 785t, 849t, 1428
- profilassi nei soggetti sottoposti aintervento chirurgico, 52
- da *Pseudomonas aeruginosa*, 777, 781-784, 933t, 934
- risposta immunitaria nell', 1970
- soffio, e44, e44t, e48
- splenomegalia nell', 373, 374t
- stafilococcica, 777, 781, 782t, 863, 865
- da *Staphylococcus aureus*, 753t, 755, 777, 778f, 778t, 780f, 781-784, 858, 860t, 862, 865
- streptococcica, 755, 777, 778t, 781-784, 782t, 866t, 867, 871-874
- terapia, 753t, 856, 968t, 970
- - antibiotici dopo intervento chirurgico cardiaco, 784
- - chirurgia, 783, 783t
- - empirica, 781
- - prevenzione di emboli sistemici, 784
- - terapia antimicrobica, 780, 782t, 783, 844, 910t
- - da *Tropheryma whipplei*, 777, 779
- nei tossicodipendenti per via endovenosa, 777, 778
- vasculite nell', 2060

Endocardite da protesi valvolare, 777, 777t, 779, 781-784, 782t, 862, 865, 913

Endocervicite, 814

Endocitosi
- batterio-mediata, 937
- virale, 1057

Endocrinologia
- obiettivi dell', 2115
- principi di, **2115**

Endoftalmite, 186
- da *Candida*, 1224f, 1225
- da *Haemophilus influenzae*, 906
- da *Nocardia*, 974
- peste e, 962
- da *Pseudomonas aeruginosa*, 933t, 934
- terapia, 844

Endometrio
- ablazione dell', nei sintomi perimenopausali, 2258
- campioni dell', 488
- cancro dell', 600
- - anatomia patologica, 601
- - carcinoma a sede primitiva ignota, 608f
- - epidemiologia, 600
- - manifestazioni cliniche, 600
- - screening, 488
- - sindromi di predisposizione al cancro, 490t
- - stadiazione, 599t, 601
- - terapia, 513t, 601
- - terapia ormonale postmenopausale e, 2258, 2259t

Endometriosi
- diagnosi, 1847, 1859
- dolore pelvico nell', 307, 307t
- dolore alla schiena nell', 113
- infertilità nell', 2255
- ostruzione delle vie urinarie nell', 1774t
- polmonare, 227t
- terapia, 2255

Endometrite, 815
- anaerobica, 982
- da clamidia, 1050
- dolore pelvico nell', 307, 307t
- herpes simplex virus, 1074
- pneumococcica, 851t
- streptococcica, 870, 872

Endomiocardiopatia eosinofila, **1446**

Endomiometrite postpartum, 47

Endorfine, 2176, 2642

Endoscopia. *Vedi anche i tipi e le sedi specifiche*
- nella diarrea, 249
- nella nausea e il vomito, 242
- rimozione di larve, 1289
- superiore, 1780, 1782
- - nel sanguinamento gastrointestinale, 1786
- terapia/procedure
- - eliminazione di veleni, e286
- - nel feocromocitoma, 2197
- - nella lacerazione di Mallory-Weiss, 257
- - legatura delle varici, 1914
- - nel sanguinamento gastrointestinale, 259, 259f, 260f
- - nell'ulcera peptica, 257
- - nelle varici esofagee, 257
- del tratto superiore nell'indigestione, 244

Endoscopia con capsula, 1780, 1783, 1790, 1790f, 1823, e201f
- nell'ectasia digiunovascolare, 1783f, e196f
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1834, 1834f

Endoscopia a doppio pallone, 1782

Endoscopia gastrointestinale, 1780, **1781**, **e195**. *Vedi anche* Colonscopia; Sigmoidoscopia
- ad accesso diretto, **1792**, 1792t
- nell'anello di Schatzki, 1790f, e200f
- nell'anemia, 1790
- capacità terapeutiche dell', 1781, **1781**
- nel colangiocarcinoma, 1784f, e197f
- nella diarrea, 1791
- nella disfagia, 1789
- nella dispepsia, 1789
- nell'ectasia vascolare, 1787, 1787f, e199f
- elettiva, **1789**
- nelle emorroidi interne, 1792f, e201f
- nell'esofagite, 1789f, e200f
- nell'esofago di Barrett, 1783f, 1798, e195f
- indicazioni all'impiego di, 1780t
- nella lacerazione di Mallory-Weiss, 1787, 1787f, e198f
- nella lesione di Dieulafoy, 1787, 1787f, e198f
- nella malattia da reflusso gastroesofageo, 1789
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1833, 1836t
- nell'ostruzione esofagea, 1787
- nell'ostruzione gastrointestinale, 1787
- nell'ostruzione del piloro, 1787
- nei polipi colici, 1790f, e201f
- procedure, **1781**
- profilassi antibiotica per l', 1784, 1786t
- rischi, 1784
- nel sangue occulto nelle feci, 1790
- nel sanguinamento da varici, 1786
- nella sindrome di Zollinger-Ellison, 1814
- nella sprue celiaca, 1790, 1790f, e201f
- nella stadiazione del cancro, 1792
- nella stenosi esofagea, 1789, 1790f, e200f
- nell'ulcera gastrica, 1782f, e195f
- nell'ulcera peptica, 1786f, 1789, 1806, 1807f, e198f
- nelle ulcere duodenali, 1782f, e195f
- urgente, **1785**
- nelle varici esofagee, 1786f, e198f

Endoscopia con videocapsula, 259

Endosomi, 1983

Endospore, *Coccidioides*, 1217, 1218f

Endostatina, 508f

Endotelialite, 1925

Endotelina, 296, 296f, 1331, 1334, 1698
- antagonisti dell'
- - nell'insufficienza renale acuta, 1708
- - nell'ipertensione polmonare, 1534, 1534f

Endotelio. *Vedi anche* Parete vasale
- capillare glomerulare, lesione dell', 1742
- vascolare, 1473
- - emostasi e, 1332
- - lesione nello sepsi/shock settico, 1647
- - modulazione del tono vascolare, 1509
- - valutazione clinica della funzione dell', 1332

Endotossina, 119, 749, 1645
- test di stimolazione dell', 384

Enema
- con mezzo di contrasto, 1780
- - per la nausea e il vomito, 242
- - nell'ostruzione del colon, 1788
- nella stipsi, 72, 72t
Enfisema, **1588**. *Vedi anche* Broncopneumopatia cronica ostruttiva
- acidosi respiratoria ed, 294t
- calo ponderale nell', 256t
- centroacinare, 1591
- cianosi nell', 230
- dispnea nell', 222
- mediastinico, 1800
- panacinare, 1591
- sottocutanea, 1800
Enflurano, 1011t
Enfuvirtide
- azione, 1063, 1172
- effetti avversi, 1166t, 1172
- nell'infezione da HIV, 1166t, 1172
- resistenza al, 1170f, 1172
- struttura, 1168f
Enhancer, 388
Enoftalmo, 191
Enolasi neurone-specifica
- nel carcinoma a sede primitiva ignota, 608t
- nell'encefalopatia ipossica-ischemica, 1672
- come marker tumorale, 479t
- nei tumori gastrointestinali endocrini, 2270
Enoxaparina
- nell'angina instabile, 1488, 1488t
- nell'embolia polmonare, 1607, 1607t
- nell'infarto miocardico, 1488, 1488t, 1496, 1497f
- nella prevenzione della tromboembolia venosa, 1609, 1609t
Ensina, 1694
Entacapone per l'incremento della levodopa, 2472
Entamoeba dispar, 1239-1243t, 1244, 1246
Entamoeba histolytica, **1244**. *Vedi anche* Amebiasi
- ciclo vitale e trasmissione di, 1244, 1244f
- diarrea, 248, 248t, 800t, 809t
- diarrea del viaggiatore, 803t
- recettori dell'ospite nell', 744t, 745
Entecavir
- azione, 1071
- nell'epatite B, 1066t, 1071, 1149, 1899, 1900t, 1926
- profilassi nei soggetti sottoposti a trapianto, 835
Enterite
- batterica, nei viaggiatori, 775
- da *Campylobacter*, 948
- necrotizzante, 888
- da radiazioni
- - biopsia della mucosa dell'intestino tenue nell', 1824t
- - malassorbimento nell', 1829t
- - sindrome di iperproliferazione batterica nell', 1828
- - sostegno nutrizionale specializzato nell', 454t
- radiazioni, 512
- regionale
- - cancro dell'intestino tenue e, 572
- - manifestazioni cardiovascolari da, 1460
- - monocitosi nell', 382
- - ostruzione intestinale nell', 1855
- sessualmente trasmessa, 809t, **819**
- terapia, 819
- da *Yersinia*, 965
Enterobacter spp., **925**
- diagnosi, 919, 925
- epidemiologia, 919
- infezioni delle vie urinarie, 1766
- meningite, 2541
- patogenesi, 919
- nei pazienti con cancro, 530t
- polmonite, 824
- resistenza agli antibiotici, 920
- sepsi e shock settico, 1646
- sindromi infettive, 924
- sinusite, 206
- terapia, 920, 925
Enterobiasi, 1287t, **1289**
- ciclo vitale dell'*Enterobius vermicularis*, 1289
- diagnosi, 1289, e114t
- epidemiologia, 1289
- manifestazioni cliniche, 1289
- terapia, 1239-1243t, 1239-1243t, 1287t, 1289, e124
Enterocele, 254
Enterochinasi, 1941
- deficit di, 1821
Enterocistoplastica, 2512
Enteroclisi nel sanguinamento gastrointestinale, 260
Enterococchi, 865, **872**
- ascesso o, 872
- ascesso epatico, 872
- batteriemia, 872
- endocardite, 777, 777t, 778, 781-784, 782t, 872
- gentamicino-resistenti, 872, 873t
- infezioni associate a catetere, 825
- infezioni delle vie urinarie, 823t, 872, 1767, 1769
- meningite, 872
- nei pazienti con cancro, 530t
- penicillino-resistente, 873, 873t
- peritonite, 796
- peritonite batterica spontanea, 1916
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 831, 832t
- terapia, 873, 873t
- test di suscettibilità agli antimicrobici, 872
- vancomicino-resistente, 792, 792, 841, 865, 873, 873t, e104, e104
Enterocolite
- neutropenica
- - anaerobica, 982, 982
- - dolore addominale nella, 94t
- - dolore addominale nell', 94t
- - emergenza oncologica, 1687
- - nei pazienti con cancro, 530t, 531
- - tomografia computerizzata per la, 1688
- da radiazioni, 251
- sessualmente trasmessa, 809t, **819**
- terapia, 819
- da *Yersinia*, 965
Enterografia-TC, 1834, 1835f
Enteropatia. *Vedi anche i tipi specifici*
- da AIDS, 1149
- diarroica, 1819
- glutine-sensibile. *Vedi* Sprue (malattia) celiaca
- proteino-disperdente, **1828**
Enteroscopia "a doppio pallone", 260, 1780, 1780, 1783, 1783f, e196f
- nel sanguinamento gastrointestinale, 259
Enterotossina, 749, 800
- da *Staphylococcus aureus*, 859
Enterovirus, 1060, **1180**
- congiuntivite emorragica acuta, 1182t, 1183, 1183f
- diagnosi, 1055, 1184
- encefalite, 1182-1184, 1182t, 2542t
- epidemiologia, 1181
- erpangina da, 1182t, 1183, 1183f
- esantemi, 1182, 1182t
- immunoglobulina per l', 1184
- infezioni respiratorie da, 205, 1096t
- influenza estiva da, 1181
- malattia generalizzata del neonato, 1182, 1182t
- malattia mani-piedi-bocca da, 1182t, 1183, 1183f
- manifestazioni cliniche, 1181-1184, 1182t
- meningite da, 1182-1184, 1182t, 2542t, 2543
- miocardite da, 1182, 1182t
- otite media da, 208
- patogenesi, 1180
- pericardite da, 1182, 1182t
- pleurodinia da, 1182, 1182t
- rash da, 127t, 128
- terapia, 1184
- virologia, 1057t, 1177f, 1180
Entesite, 2081t, 2083f
Enti comunali, 1880
Entropion, 184
Enucleazione eterogena, 1763
Enuresi notturna, 178, 178
Enzima di conversione dell'angiotensina, 133, 1690, 1696, 2176
- aumento nella sarcoidosi, 2068
- nel liquido cerebrospinale, 2509
- polimorfismo genetico nell', 1335t
Enzima ramificante, deficit di, 2603, 2603
Enzimi. *Vedi anche i tipi specifici*
- pancreatici, 1940
- - nei liquidi corporei, 1937, 1938t
- - nella pancreatite acuta, 1942
- pancreatici, preparati di, 253, 1781, 1950, 1951t
- - nella fibrosi cistica, 1588
- sierici
- - che indicano colestasi, 1867
- - che indicano danni agli epatociti, 1867
- - nelle malattie muscolari, 2595
Eosinofili, 383, 1957t, 1961, 1963f
- alterazioni degli, **383**
- nell'asma, 1553
- differenziazione emopoietica, 430f
- funzioni, 383
- nelle infezioni parassitarie, 383, 747
- morfologia degli, 377f
- nello striscio ematico periferico, e77, e82f
Eosinofilia, **383**. *Vedi anche i tipi specifici*
- farmaco-indotta, 383
- paraneoplastica, 614t, **615**
- polmonare tropicale. *Vedi* Eosinofilia polmonare tropicale
- nella sindrome di Churg-Strauss, 2054
- terapia, 615
Eosinofilia polmonare tropicale, 383, 1239-1243t, **1293**
Eosinofilia tropicale, 1565
Eosinofilia-mialgia, sindrome di, 65, 327t, 342, 383, 1565t, 2027t, 2028, 2609
Eosinofiluria, 1703, 1705
Eosinopenia, **383**
Eotassina, 1960t
Eparan proteoglicani, 364
Eparina, 729-731, 1963t. *Vedi anche i tipi specifici*
- azione, 729, 729f
- nella coagulazione intravascolare disseminata, 720
- confronto con l'eparina a basso peso molecolare, 731t
- dosaggio, 730
- effetti avversi, 38, 283, 283t, 322, 345, 369t, 711, 730, 2293, 2312, 2322t
- nell'embolia polmonare, 725
- farmacologia, 729
- nei fumatori, 2650t
- interazioni farmacologiche, 37
- limiti dell', 730, 730t
- monitoraggio del trattamento con, 730
- non frazionata. *Vedi* Eparina non frazionata
- nelle occlusioni arteriose acute, 1527
- parenterale, 457
- proteine leganti l', 730
- nella tromboflebite, 616
- nella tromboflebite intracranica suppurativa, 2555
- nella trombosi venosa profonda, 725
Eparina a basso peso molecolare, 711, 731
- aggiustamento della dose prima dell'endoscopia, 1792t
- azione, 729f, 731
- in confronto all'eparina, 731t
- in confronto al fondaparinux, 732t
- dosaggio, 732
- effetti avversi, 732, 1607
- nell'embolia polmonare, 725, 1607
- farmacologia, 731
- nell'ictus ischemico, 2434
- nell'infarto miocardico, 1496
- monitoraggio del trattamento con, 732
- nella prevenzione della tromboembolia venosa, 52, 1609, 1609t
- nella tromboflebite, 616
- nella trombosi venosa profonda, 45, 725
- valutazione della, 369
Eparina non frazionata
- nell'angina instabile, 1488, 1488t
- effetti avversi, 1607
- nell'embolia polmonare, 1607, 1607t
- nell'infarto miocardico, 1488, 1488t, 1496, 1497f
- negli interventi coronarici percutanei, 1504
- nella prevenzione della tromboembolia venosa, 1609, 1609t
- valutazione della, 369
Epatite. *Vedi anche i tipi specifici*
- alcolica, 264, 1886
- - ascite nell', 267t
- anemia aplastica e, 655t, 656
- aplasia eritrocitaria pura e, 659t
- autoimmune, 1886, 1895, 1896t, **1905**, 1925
- - biopsia epatica, 1906, e204f, e205f
- - cirrosi nell', 1910t, **1912**
- - definizione, 1905
- - diagnosi, 1863t, 1907
- - manifestazioni cliniche, 1906
- - patogenesi, 1905, 1972t
- - sottotipi di, 1906
- - terapia, 1907, 1912
- - trapianto di fegato nell', 1907
- biopsia nell', **e203**, e203f
- da *Campylobacter*, 947
- colestatica fibrosante, 264, 1879, 1925
- cronica, **1895**
- - associazioni con l'HLA, 1984t
- - attiva, 1895
- - autoimmune, **1905**
- - biopsia nell', 1895
- - classificazione, 1895
- - criptogenetica, 1895, 1896t
- - grading dell', 1895, 1896t
- - lobulare, 1895

- – persistente, 1895
- – stadiazione, 1895, 1896t
- – virale, **1895**
- diarrea nell', 248
- disturbi della coagulazione nell', 721
- dolore addominale nell', 93t
- dopo trapianto renale, 1729
- esame obiettivo, 263
- da farmaci, 264, 995, **1889-1890**, 1894, 1896t
- fulminante, 2294t
- granulomatosa, 131, 131t
- da herpes simplex virus, 1075
- idiopatica neonatale, 1185
- da interfaccia, 1880, 1895
- ittero nell', 264, 264t
- marker tumorali nell', 479t
- mediatori dell'infiammazione nell', 1976t
- nausea e vomito nell', 241t
- neutropenia in, 379t
- da parvovirus B19, 1092
- pericardite, 1449t
- radiazione, 577
- sifilitica, 1019
- tossica, **1889-1890**
- virale, 1861t, **1873**. *Vedi anche i virus specifici*
- – biopsia epatica nell', 1885
- – complicanze e sequele dell', 1885
- – cronica, **1895**
- – diagnosi, 264, 1028, 1863t, 1883-1886, 1884t, 1885t, 1907
- – epidemiologia, 1880-1882, 1881t
- – eziologia, 1873-1879
- – fase di recupero nell', 1883
- – fattori di rischio, 1862
- – fulminante, 1885, 1886
- – ittero nell', 264, 264t
- – manifestazioni cliniche, 1881t, 1883
- – manifestazioni extraepatiche, 1880
- – patologia e patogenesi, 1879-1880
- – profilassi, 1887-1889
- – prognosi, 1885
- – sintomi prodromici, 1883
- – terapia, 1886
- – trapianto di fegato nell', 1920t, 1921, 1925
- – virologia, 1873-1879, 1875t

Epatite alcolica, 1861t, **1908**
- anatomia patologica, 1909
- caratteristiche cliniche, 1909
- cirrosi, **1910**
- diagnosi, 1863t, 1908t, 1909
- epatite cronica C e, 1908
- esame obiettivo nell', 1863
- eziologia, 1908
- fattori di rischio, 1862, 1908, 1908t
- pancreatite nell', 1942t, 1943, 1948
- patogenesi, 1908, 1908f
- prognosi, 1909
- terapia, 1865, 1909, 1910f
- – trapianto di fegato, 1910, 1920t, 1921, 1926
- test di funzionalità epatica nell', 1868t

Epatite δ. *Vedi* Virus dell'epatite D, infezione da
Epatoblastoma, 1921
Epatociti, 1860, 1867
- fattore di crescita degli, 2401t
- fattore di crescita degli/c-met, 503f
- insuccesso del trapianto di, 721, 721t

Epatoma, 614, 664t
Epatomegalia, 1862
Epcidina, 361, 623, 626, 2351
Ependimoma, **2520**
- ereditario, sindromi associate all', 2518t
- mixopapillare, 2520
- spinale, 2507

Ephedra, 65, 2422t
Epicele, 433t
Epicondilite, 2081t
- laterale, **2113**, **2113**
- mediale, **2114**, **2114**

Epidemiologia, 6
Epidermide, 785
Epidermodisplasia verruciforme, 1094
Epidermolisi bollosa, 2322t, **2388**
- acquisita, 328, 328t, **339**
- benigna atrofica, 394
- disfagia nell', 239
- distrofica, 2388
- emidesmosomatica, 2388
- giunzionale, 2388
- simplex, 2388
- tossica, 1799

Epidermophyton spp., 1233. *Vedi anche* Dermatofitosi
Epididimite, **810**
- da clamidia, 1048, 1052, 1052t
- diagnosi, 810
- gonococcica, 902t
- da micoplasma, 1046
- terapia, 811

Epiglottite, **212**, 213f
- acuta, 212
- da *Haemophilus influenzae*, 906, 1100

Epilessia, **2417**. *Vedi anche* Crisi epilettiche *e i tipi specifici*
- catameniale, 2430
- coma nell', 1665
- comportamento inter-ictale, 2429
- diagnosi, 2197, 2564
- da difetti dei canali ionici, 2398, 2398t
- difetti dei neurotrasmettitori nell', 2399t
- nelle donne, 2430
- elettroencefalografia nell', e261-e262, e262f
- eziologia, 2420-2421
- – secondo l'età, 2421, 2421t
- fattori genetici, 2419t, 2422
- generalizzata con convulsioni febbrili, 2398t, 2420t
- gravidanza nell', 47, 2430
- insonnia nell', 175
- iperprolattinemia nell', 2132t
- mortalità associata all', 2430
- neonatale familiare benigna, 2394t
- questioni psicosociali nell', 2430
- risonanza magnetica nell', 2420f
- terapia, 2425-2429. *Vedi anche* Antiepilettici
- – chirurgica, 2428
- – evitamento dei fattori scatenanti, 2425
- – malattie di base, 2425
- sindromi di, 2417, **2419**, 2419t, 2422
- – del lobo temporale mesiale, 2420, 2420f, 2420t
- – mioclonica giovanile, 2420
- – sindrome di Lennox-Gastaut, **2420**
- vestibolare, 145

Epilessia frontale notturna autosomica dominante, 2420t
Epilessia del lobo temporale mesiale, sindrome di, 2420, 2420f, 2420t
Epilessia mioclonica
- giovanile, 2420
- progressiva, 2420t

Epilessia parziale
- autosomica dominante con aspetti uditivi, 2420t
- continua, 618, 2418

Epilettogenesi, 2420, 2422
Epinastina nella rinite allergica, 2002
Epirubicina
- azione, 517t
- nel cancro endometriale, 601
- nel cancro dello stomaco, 566
- effetti avversi, 517t

Episclerite, 185, 1837
Epistasi, 401
Epistassi, 366
Epiteli ad alta resistenza, 1694
Epitelio olfattivo, 196, 196f
Epitopi
- criptici, 2003
- diffusione degli, 2002

Eplerenone
- effetti avversi, 1711
- nell'insufficienza cardiaca, 1411t
- nell'ipertensione, 1516t, 1517

Epley, procedura di, 146
Epoprostenolo
- determinante reattività vasodilatatrice polmonare, 1532
- effetti avversi, 1534
- nell'ipertensione polmonare, 1534

Eprodisato nel trattamento dell'amiloidosi, 2077
Epstein, sindrome di, 713
Epstein-Barr virus, 1056, 1060, **1082**
- anemia aplastica e, 655t, 656
- aplasia eritrocitaria pura e, 659t
- cancro e, 483t, 531, 1084, 1084t
- carcinoma nasofaringeo e, 542, 1061, 1084, 1084t
- diagnosi, 875, 1082-1085, 1082t, 1084t, 1192t, 1276t, e102
- encefalite, 1083, 2542t, 2545, 2547
- epidemiologia, 1082
- faringite da, 210, 1082
- infezione cronica attiva, 1084
- nell'infezione da HIV, 1128
- infezioni persistenti/latenti da, 1060
- ittero nel, 264t
- leucoplachia villosa orale e, 1058, 1083, 1083f
- linfoadenopatia nel, 370, 370t
- linfoma di Burkitt e, 493, 678, 679, 680t, 1254
- lupus eritematoso sistemico e, 2008
- malattia glomerulare e, 1743
- malattia di Hodgkin e, 678, 680t, 1084
- malattia linfoproliferativa e, 830, 1058, 1061, 1083, 1993
- manifestazioni cliniche, 1082, 1082t
- manifestazioni cutanee del, 329, 329t, 1082, 1083f
- manifestazioni muscolari del, 788
- meningite e, 1083, 2542t, 2543
- mielite e, 2509
- miosite e, 2612
- mononucleosi infettiva e, **1082**
- neoplasie maligne linfoidi e, 679, 680t
- patogenesi, 1062, 1082
- pericardite, 1451
- prevenzione, 1058
- recettori dell'ospite per, 744t
- sclerosi multipla e, 2527
- sindrome di affaticamento cronico e, 1083
- sindrome di Guillain-Barré e, 2581
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828, 828t, 829t, 830, 832t, 833, 1083
- terapia, 1058, 1058t, 1068, 1069
- timoma e, e89
- vasculite, 2060
- virologia, 1057t, 1082

Eptifibatide
- nell'angina instabile, 1488t, 1489
- azione, 727f, 728
- caratteristiche, 729t
- dosaggio, 729
- effetti avversi, 711t, 728
- indicazioni all'impiego di, 729
- nell'infarto miocardico, 1488t, 1489

Epworth, punteggio per la valutazione della sonnolenza di, 1618, 1618t
Epzicom, 1171t
Equazione del gas alveolare, 1546
Equazione MDRD, 270, 1707, 1710t
Equilibrio
- anatomia e fisiologia, 151
- nell'anziano, 55t, 56
- disturbi dell', 151, **153**
- in posizione eretta, 151

Equilibrio acido-base, disturbi dell', **288**
- approccio, 289t, 290
- gap anionico nei, 289, 290t
- misti, 288, 289t
- nella nefropatia cronica, 1699
- semplici, 288

Equilibrio glomerulotubulare, 1692, 1696, 1698
Equivalente di ileo da meconio, 1587
Equivalenti anginosi, 1474
Ereditarietà materna, e313, e313f
Eretismo mercuriale, e278t
Erezione, 296, 296f
- notturna, 298

Ergot, alcaloidi dell'
- effetti avversi, 1528t, 1529
- interazioni farmacologiche, 845
- sovradosaggio/intossicazione da, e287t

Ergotamina
- nell'emicrania, 99, 100t, 101t, 102, 106
- interazioni farmacologiche, 848t

Ergotismo, 102
Erisipela, 331t, 332, 785, 785f, 786t, **787**, 869, 869f
- rash nell', e25f, e67f
- terapia, 868t

Eritema. *Vedi anche i tipi specifici*
- dose minima per l', 353
- eliotropo, 351
- necrolitico migratorio. *Vedi* Glucagonoma, manifestazioni cutanee

Eritema anulare centrifugo, 323, 323t
Eritema cronico migrante, 128, e24f, e69f
Eritema desquamativo, 124-125t, 129
Eritema desquamativo confluente, 124-125t
Eritema elevato diutino, 331t, 333
Eritema gengivale lineare, 215
Eritema gyratum repens, 323, 323t
Eritema indurativo, 332
Eritema infettivo, 122t, 128, 329, 329t, 1091, 1091f, 1092t, e23f, e68f
Eritema marginato, 123t, 129, 323, 323t, 2025
Eritema migrante, 323, 323t, 1032-1034, 1036t
Eritema multiforme, 124t, 129, 310, 311f, 328, 328t, 335t, 530, 754, e28f, e73f
- associato a herpes simplex virus, 1073, 1077t
- da *Coccidioides*, 1218

- diagnosi, 1035
- da *Mycoplasma pneumoniae*, 1045, 1045t

Eritema nodoso, 126t, 129, 332, 901, 958, 2065, e31f, e74f
- da *Coccidioides*, 1217
- della lebbra, 1002, 1002f
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1835
- nella tubercolosi, 992
- nella yersinosi, 965

Eritermalgia, 1529
Eritrasma, 312, 878
Eritroblasti, 622
Eritroblastopenia transitoria nei bambini, 659, 659t
Eritrociti concentrati, 700, 700t
- nell'insufficienza renale acuta, 1707

Eritrocitosi, 362
- assoluta, 664t
- nelle cardiopatie congenite, 1419
- eziologia, 664t
- ipossica, 664
- microcitica, 664
- nell'ostruzione delle vie urinarie, 1774
- paraneoplastica, 614, 614t
- relativa, 664t
- da stress (spuria), 664
- terapia, 615

Eritrodermia, **321**, 321t, 322t, 336, 751, 752t, 754
- farmaco-indotta, 321

Eritrofagocitosi, e86f
Eritroleucemia
- acuta, e84f
- emoglobinopatia nell', 635

Eritromelalgia, 664, 667, **1529**
Eritromicina
- nell'acne volgare, 320
- nell'actinomicosi, 978t
- aggiustamento della dose nell'insufficienza renale, 842t
- nell'angiomatosi bacillare, 789t, 968t, 969
- azione, 838t
- nella bartonellosi, 970
- nella blefarite, 184
- nella borreliosi di Lyme, 1035
- nella cellulite, 788, 789t
- nel colera, 952
- nella donovanosi, 972t
- effetti avversi, 241, 265, 265t, 1753t
- epatotossicità dell', 1890, 1891t, 1893
- nella faringite, 211, 211t, 867
- nella febbre reumatica, 2025, 2027
- nella febbre ricorrente, 1031, 1031t
- in gravidanza, 844t
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nell'infezione da *Campylobacter*, 948
- nell'infezione da *Chlamydia*, 1053, 1055
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 984t
- nelle infezioni da *Corynebacterium* non difterico, 878
- nelle infezioni della ferita da morso, e111t
- nelle infezioni genitali da micoplasma, 1047
- nelle infezioni da listeria, 881
- interazioni farmacologiche, 29t, 36, 36t, 299, 845, 848t, 1728, 1923
- nella leptospirosi, 1028, 1028t
- nella malattia da reflusso gastroesofageo, 245
- per la nausea e il vomito, 242, 243t
- nella nocardiosi, 975
- nella peliosi bacillare, 968t
- nella pertosse, 917, 918t
- nella polmonite, 1046t, 1687
- nei portatori di streptococchi di gruppo B, 872
- nella prevenzione della difterite, 878
- profilattica, 849t
- nella prostatite, 1773
- nella psittacosi, 1055
- resistenza all', 838t, 841, 846t
- nella sifilide, 1022
- nel tetano, 883
- nelle treponematosi endemiche, 1025
- nell'ulcera molle venerea, 908

Eritrone, 355
Eritroplachia, 215, 218t, 542
Eritropoiesi, 355, 622f, 623
- con deficit di ferro, 623, 626, 626f
- inefficace, 262, 263t, 360, 623, 662, 1870
- megaloblastica, e84f

Eritropoietina, 626
- nell'anemia, 356f
- aumento dell', 363
- azione, 355
- deficit di, 361
- nella differenziazione emopoietica, 430f
- plasma, 355, 663
- produzione ectopica di, 362, 614
- recettori, 663
- regolazione della produzione di, 355, 355f
- terapia con, 625
- - anemia e, 623t
- - nell'anemia, 362, 1715
- - nell'anemia ipoproliferativa, 627
- - effetti avversi, 524, 659t, 660
- - eritrocitosi nella, 664t
- - formulazioni depot, 524
- - nella mielofibrosi cronica idiopatica, 666
- - nella mielosoppressione indotta da chemioterapia, 524

Erlotinib
- azione, 497, 498t, 523, 523f
- nel cancro pancreatico, 498t, 582
- nel cancro polmonare, 497, 498t, 547, 555
- nel cancro della testa e del collo, 544
- nel carcinoma epatocellulare, 578t
- nel carcinoma a sede primitiva ignota, 610
- effetti avversi, 519t, 1687

Ermafroditismo
- irsutismo nell', 301t
- vero. *Vedi* Alterazioni ovotesticolari dello sviluppo sessuale

Ernia. *Vedi anche i tipi e le sedi specifiche*
- incarcerata, 1859

Ernia diaframmatica, 1612t, 1643
Ernia iatale, 243, 1794f, **1799**
- paraesofagea, 1800
- reflusso gastroesofageo nell', 1796
- da scivolamento, 1800

Ernia inguinale, 94t, 1857t
Ernia paraesofagea, 1800
Erniazione cerebrale, 2432
- centrale, 1664, 1664f
- coma nell', 1664, 1664f
- emergenza oncologica, 1683
- foraminale, 1664, 1664f
- transfalciale, 1664, 1664f
- transtentoriale, 1664
- uncale, 1664, 1664f

Eroina, 1738t, 2594t, 2608t, 2609, 2613, **2642**
- "black tar", 885
- effetti avversi, 182, 224t
- miosite suppurativa nei soggetti dipendenti da, 889
- overdose di, 2643

Erosione
- interdigitale blastomicetica, 1224
- lesione cutanea, 308t

Erpangina, 210, 216t, 1182t, 1183, 1183f
Errore di selezione, e9
Errori di durata, 485
Errori medici, 3, **e1**
Errori nei test di screening, 485
Ertapenem
- in gravidanza, 844t
- nelle infezioni del piede diabetico, 2217
- nell'osteomielite, 792
- nella polmonite, 1577t, 1580t

Eruzione fissa da farmaci, 346
Eruzione strisciante. *Vedi* Larva migrans, cutanea
Eruzioni
- acneiformi, 324
- figurate, **323**, 323t
- fototossiche, 328
- maculopapulari, 753
- - distribuite centralmente, 122-123t, 128
- - da farmaci, 345
- morbilliformi, 309t, 329, 329t
- - da farmaci, 343-345
- nodulari, 126t, 129
- periferiche, 122-123t, 129
- scarlattiniformi, 329, 329t
- vescicolobollose, 125-126t, 129

Erysipelothrix rhusiopathiae, cellulite da, 788
Esacarboni, 2572, 2573t
Esalazione di monossido di carbonio nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, e299
Esame del diagramma, 22
Esame con la lampada di Wood, 312, 326t
Esame obiettivo
- competenza clinica, 2
- routine, 26
- test di screening, 24-27, 26t

Esame rettale digitale, 61, 486t, 487
- nello screening del cancro colorettale, 569
- nello screening del cancro prostatico, 587

Esame della sensibilità, 2407

Esantema, **329**, 329t, 753
- con aspetto "a guance schiaffeggiate". *Vedi* Parvovirus, B19
- da enterovirus, 1182t
- farmaco-indotto, 329, 329t
- locale, 1089t
- subitum, 122t, 128, 1088, e24f

Escara, 121, 128t, 130, 785f, 787
- carbonchio cutaneo, 1310, 1311f
- febbri maculose trasmesse da zecche, 1039
- mucormicosi, 1230
- da ustioni, e107, e108f

Escherichia spp. trasmessa mediante trasfusioni, 703
Escherichia coli, **920**
- ascesso cerebrale da, 2550
- ascesso renale/perinefritico, 799
- batteriemia, 921
- cellulite da, 921
- ceppi commensali, 920
- ceppo O157:H7, 127t, 247, 651, 713, 739f, 803, 922-924, 1742, 1760
- che induce distacco cellulare, 922
- colecistite da, 1931
- diagnosi, 919, 922-924
- diarrea, 247, 248t, 800, 800t, 921t, **922**
- - del viaggiatore, 247, 772, 803t, 921t, 923
- diffusamente aderente, 922
- ectima gangrenoso da, 335
- enteroaggregante, 772, 800t, 803t, 804, 921t, 922
- enteroemorragica, 800, 800t, 802-804, 803t, 921t, 922-924
- enteroinvasiva, 800, 800t, 803t, 921t, 922-924, 1246
- enteropatogena, 800, 802, 921t, 922
- enterotossigena, 800, 800t, 802, 803t, 804, 921t, 922
- epidemiologia, 919
- extraintestinale patogena, 919-922, 919t, 921t
- gastrite da, 1815
- infezione muscolo-scheletrica, 921
- infezioni addominali da, 921
- infezioni endovascolari da, 921
- infezioni intrauterine, 47
- infezioni pelviche, 921
- infezioni delle vie urinarie, 823t, 921, 1766-1771, 1768f, 1771t
- intestinale patogena, 919, 922
- intossicazione alimentare da, 803t
- malattia infiammatoria pelvica, 815
- meningite, 921, 2539
- osteomielite, 791, 793t
- patogenesi, 919
- nei pazienti con cancro, 529f, 530, 530t
- peritonite, 794, 1916
- polmonite, 921, 1579t
- producente tossina Shiga, 922-924
- prostatite, 1772, 1772t
- recettori dell'ospite per, 744, 744t
- resistenza agli antibiotici, 920
- sepsi e shock settico, 751, 1646
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828, 831, 832t
- terapia, 920, 922, 923
- tossigeno, 772
- tossine dello, 800

Escissione chirurgica
- dell'adenocarcinoma a cellule squamose, 541
- del carcinoma a cellule basali, 541
- dei papillomavirus umani, 1094, 1094t

Escitalopram, 2625t
- nella depressione, 2631

Esclusione allelica, 399, 691, 1968
Escoriazioni, 308t
Escreato, analisi dell'
- nelle bronchiectasie, 1583
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, e298-e299
- colorazione di Gram, 853, 853f, 857f, 858, 904f, 974f
- colture di *Legionella*, 913
- limiti dell', e299
- nella polmonite, 1576
- nella tosse, 226

Esercizio/i
- nelle cardiopatie congenite, 1420
- eccessivo, 886t
- effetto sui soffi e suoni cardiaci, 1351t
- come induttore dell'asma, 1556
- malattie cardiovascolari e, 1343
- osteoporosi e, 2321
- pre-operatori di respirazione profonda, 51
- programmi di
- - nelle alterazioni delle lipoproteine, 2347
- - negli anziani, 60, 60t
- - nel calo ponderale, 467t, 468

– – nella claudicatio intermittente, 1525
– – nel diabete mellito, 2220
– – nella dismenorrea, 307
– – nel dolore alla schiena, 114
– – esigenze energetiche per attività comuni, 1479, 1480t
– – nella fibromialgia, 2105
– – nell'insufficienza cardiaca, 1410
– – nell'ipertensione, 1515, 1515t
– – nell'osteoartrosi, 2092
– – nell'osteoporosi, 2325
– – nella prevenzione dell'aterosclerosi, 1467
– – per la prevenzione di cadute, 154
– – nella prevenzione del cancro, 482
– – nella sindrome metabolica di, 1471
– – nella spondilite anchilosante, 2042
– – nelle stenosi spinali, 111
– – nelle vertigini, 146t
– di respirazione nella fibrosi cistica, 1587
– richiesta tissutale di ossigeno nell', 229
– risposta cardiaca all', 1337
– test di
– – nella dispnea, 223
– – nel dolore toracico acuto, 91
– – nell'interstiziopatia polmonare, 1598
– tolleranza all', 1382
– – nelle alterazioni della glicolisi, 2603
– – nella cardiopatia ischemica, 1479
– – fattori genetici, e318-e320
– – preoperatoria, 49
– vestibolare, nella commozione cerebrale, 2517
Esfoliatina, 786
Esmololo
– nella cardiopatia ischemica, 1481t
– nella dissezione aortica, 1522
– dosaggio, 1392t
– nelle emergenze ipertensive, 1518t
– indicazioni all'impiego di, 1392t
– nel tetano, 883
Esochinasi, deficit di, 648t
Esofagectomia nel cancro esofageo, 565
Esofagite
– alcalina, 244, 1797
– batterica, 1798
– da *Candida*, 1789f, 1798, e200f
– da citomegalovirus, 1789f, e200f
– corrosiva, 1799
– disfagia nell', 238-239t, 239
– dolore addominale nell', 94t
– endoscopia nell', 1790f, e200f
– eosinofila, 239t, 244, 1790, 1790f, 1799, e200f
– erosiva, 257, 257t, 1796, 2033
– eziologia, 1798
– da herpes simplex virus, 1075, 1077t, 1789f, e200f
– indigestione nell', 244
– infettiva, 1798
– nell'infezione da HIV, 1148, 1148f, 1798
– lieve, 1796
– manifestazioni cliniche, 1779t, 1798
– micotica, 1793f, 1798
– da pillola, 244, 1793, 1798
– radiazione, 553, 1799
– da reflusso, 1793, 1796
– sanguinamento con, 257, 257t
– terapia, 245, 1798
– virale, 1795, 1798
Esofago. *Vedi anche* Esofago, malattie dell'
– di Barrett. *Vedi* Barrett, esofago di
– dolore dell', 1793
– felino, 1799
– funzioni, 1777, 1793
– pH dell', 1780, 1796
– rottura dell', 1611, 1612t, 1613, 1800
– a schiaccianoci, 239t, 1795
– sclerodermico, 1793f, 1794, 1794, 1794f, 1796, 1796
– sindrome di ipersensibilità dell', 1793
– studio della motilità dell', 1795, 1795f
– test di impedenza dell', 1795
Esofago, cancro dell', **564**, 1794f
– adenocarcinoma, 564
– assunzione di alcol e, 564, 564t
– cellule squamose, 564
– chemioprevenzione, 484
– diagnosi, 564
– disfagia nel, 239
– ecografia endoscopica nel, e197f
– emergenze oncologiche, 1684
– epidemiologia, 475t, 476, 478t
– esofago di Barrett e, 1797
– eziologia, 564, 564t
– fumo e, 482, 564, 564t
– incidenza, 564
– indigestione nel, 243
– manifestazioni cliniche, 564
– prevenzione, 482
– sindromi paraneoplastiche nel, 611
– tabacco non da fumo e, 482
– terapia, 565
Esofago, diverticoli dell', 1612, 1799
– diffusi intramurali, 1799
– epifrenici, 1799
– medio-esofagei, 1799
Esofago, malattie dell', **1793**. *Vedi anche le malattie specifiche*
– anelli e reti, 239, 239t, 1794f, 1799
– diagnosi, 1793
– disfagia nelle, 238-240, 243t
– disturbi motori, 1789, **1795**, 1795f
– – dolore toracico, 87t
– – ipertensivi, 1795
– ernia iatale. *Vedi* Ernia iatale
– indigestione nelle, 244
– infezioni nei pazienti con cancro, 531
– infiammatorie, **1798**
– lacerazione di Mallory-Weiss. *Vedi* Mallory-Weiss, lacerazione di
– lesioni strutturali, 1794f
– manifestazioni cliniche, 1793
– pirosi, odinofagia, e dolore nelle, 92t, 1793
– reflusso gastroesofageo. *Vedi* Malattia da reflusso gastroesofageo
– rigurgito nelle, 1793
– trauma meccanico, 1800
Esofago, ostruzione dell'
– corpi estranei e arresto alimentare, 1800
– endoscopia, 1787
– terapia, 1787
Esofago, perforazione dell', 1799
Esofago, ulcera dell', 1794f
Esofagogastroscopia nella disfagia, 240
Esofagogramma a doppio contrasto, 1793
Esofagoscopia, 564, 1794, 1797
Esoftalmo, 191
Esoftalmometro di Hertel, 191
Esomeprazolo
– effetti avversi, 1808
– nella malattia da reflusso gastroesofageo, 245, 1852
– nell'ulcera peptica, 1807t, 1808
Esone, 388
Esosamina, via dell', 2211
Esosaminidasi A, deficit di, 2373, 2489t
Esostosi multipla, **2336**
Esotossina, 749, 800
– da *Pseudomonas aeruginosa*, 749
– streptococcica, 866-868, 870
Esperimenti di screening, 486
Espettorato
– biomarcatori polmonari nello, e298-e299
– cellule nello, e298
– mediatori nelle, e298-e299
– raccolta e trasporto di campioni, 1549, 1576, e99t
Esposizione ad alte quote in gravidanza, 773
Esposizione lavorativa, malattie da
– anemia aplastica, 655
– asma, 1552, 1556
– avvelenamento, **e281**
– broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1589
– brucellosi, 953
– dermatite da conttato, 314
– eczema della mano, 314
– febbre Q, 1043
– immunizzazione dei lavoratori, 767
– infezione da HIV, 1118, 1174
– interstiziopatia polmonare, 1597
– malattie respiratorie, 1539
– morsi di animale, e110
– morva, 936
– osteoartrosi, 2090
– perdita dell'udito, 204
– polmonite da ipersensibilità, **1562**
– psittacosi, 1054
– screening genetico, 413
– turnisti, disturbi del sonno nei, 179
Esposizione solare, 26t, **350**
– cancro cutaneo non melanoma e, 350-352, 483, 540
– effetti acuti dell', 350
– effetti cronici dell'
– – maligni, 351
– – non maligni, 351
– effetti immunologici dell', 352
– effetti immunosoppressivi dell', 350, 352
– melanoma e, 351, 483, 536, 537
Esposizione all'uranio-236, 1325t, 1572
Espressione genica, 386
– attivazione e repressione, 389, 389t
– nelle cellule cancerose, 493
– regolazione dell', 387f, **388**
Espressività variabile, 397, 397
Essudati cotonosi, 188f, 1347
Estensione plantare, risposta di, 2407
Estesioneuroblastoma, 606
Estinzione (sensitiva), 157, 167
Estradiolo nella perimenopausa, 2257, 2257f
Estramustina
– azione, 518t, 522
– per il cancro della prostata, 593
– effetti avversi, 518t, 522
Estratto tiroideo (USP), 2159
Estremità
– alterazioni arteriose delle, **1524**
– alterazioni esfoliative delle, **1530**
– alterazioni venose delle, **1529**
– disturbi arteriosi delle, **1524**
– nella lebbra, 1002
– nelle malattie cardiovascolari, 1347
Estrogeni
– ambientale, 2116, 2241
– azione, 2250
– azione cardioprotettiva, 40
– azione neuroprotettiva, 40
– carcinogenicità degli, 483t
– nel ciclo mestruale, 2251, 2251f
– deficit di, 42
– – osteoporosi e, 2321
– equini, 2326
– livelli nella nefropatia cronica, 1716
– nella maturazione puberale, 2252
– recettori degli, 501, 2116, 2118, 2118f, 2251
– – nel cancro della mammella, 561
– – nel carcinoma a sede primitiva ignota, 608t
– sintesi di, 2250, 2251f
– terapia con
– – azione, 2325
– – cancro colorettale e, 569
– – cardiopatia coronarica e, 1466
– – nel deficit di gonadotropina, 2142
– – nella disfunzione sessuale femminile, 300
– – effetti avversi, 234t, 235, 293t, 297, 298t, 656t, 2001, 2343, 2365t
– – nei fumatori, 2650t
– – iperlipidemia nella, 2343t, 2345
– – nella malattia di Alzheimer, 2460
– – nella nefropatia cronica, 1715
– – nell'osteoporosi, 2325, 2326f
– – nella prevenzione del cancro colorettale, 484
– – nella prevenzione dell'emicrania, 101t
– – nella sindrome di Turner, 2265
– – nei sintomi perimenopausali, 2258
Estubazione del malato terminale, 77
Estubazione nel malato terminale, 77
Eszopiclone nell'insonnia, 175
Età materna, trisomia ed, 410, 410f
Età ossea, 2135
Età paterna, Marfan, sindrome di e, 398
Etambutolo
– azione, 1012
– nella cellulite, 788
– effetti avversi, 188, 996, 1011t, 1012, 1753t, 2080t, 2365t
– farmacologia, 1012
– nelle infezioni da micobatteri non tubercolari, 1007-1009, 1008t, 1015, 1143t
– nella meningite subacuta, 2549
– neurotossicità del, 2572, 2573t
– resistenza al, 1012
– nella tubercolosi, 994-997, 995t, 1010t, 1012
Etanercept, 1977
– nell'artrite psoriasica, 317t, 2046
– nell'artrite reumatoide, 2021
– azione, 1977t
– nella cirrosi alcolica, 1911
– effetti avversi, 120, 317t, 383, 2099
– nella granulomatosi di Wegener, 2053
– indicazioni della FDA per l', 1977t
– nella sarcoidosi, 2070
– nella spondilite anchilosante, 2042
Etanolo. *Vedi anche* Alcol
– assorbimento e metabolismo, 1910
– nell'avvelenamento da metanolo, 291
– iniezione di
– – nel carcinoma epatocellulare, 577
– – nel nodulo tiroideo solitario iperfunzionante, 242
Etclorvinolo, 188

Eterogeneità
- allelica, 388f, 396, 396t
- fenotipica, 396, 396t
- non allelica, 396
Eteroplasmia, 399, e313-e314, e313f
Eterotropia, 182
Eterozigote, 395
Etidronato
- nell'ipercalcemia, 286, 612, 2311t, 2312
- nella malattia ossea di Paget, 2332t, 2333
- nell'osteoporosi, 2327
Etilevodopa nella malattia di Parkinson, 2472
Etinil estradiolo, 2326
- nell'irsutismo, 304
Etinodiolo diacetato nell'irsutismo, 304
Etiodolo nella terapia del carcinoma epatocellulare, 578t
Etionamide
- neurotossicità del, 2572, 2573t
- nella tubercolosi, 994, 1014
Etionamide-protionamide nella lebbra, 1003
Etomidato nella sindrome di Cushing, 2141
Etonogestrel, 2246
Etoposide
- azione, 516t, 520
- nel cancro mammario, 562
- nel cancro polmonare, 554
- nel cancro testicolare, 596
- effetti avversi, 516t, 520, 526, 596, 603, 1688, e93
- nella neoplasia trofoblastica gestazionale, 603
- preparazione nel trapianto di cellule emopoietiche, 705
- nel sarcoma di Ewing, 606
- nel sarcoma dei tessuti molli, 605
- nel tumore di Pancoast, 553
Etosuccimide
- azione, 2422
- effetti avversi, 2426, 2427t
- nell'epilessia, 2426, 2426t, 2427t
- interazioni farmacologiche, 2427t
Etravirina
- azione, 1165t, 1171
- effetti avversi, 1165t, 1171
- nell'infezione da HIV, 1165t, 1171
- resistenza al, 1169f
- struttura, 1167f
Etretinato, 2613
Eumicetoma, 1234
Euristica, 16
Eutanasia, 77-78, 78t, e21
- attiva, e21
- attiva involontaria, 78t
- attiva volontaria, 78t
- passiva, 78t
Evacuazione, alterazioni della, 253
Evans, sindrome di, 652
Eventi avversi, **e1**
Everolimus nel trapianto di organi solidi, 1417
Evoluzione riduttiva, 1038
Evoluzione umana, e314
Ewart, segno di, 1449
Ewing, sarcoma di, 604, **606**
- anomalie cromosomiche nel, 492t
- manifestazioni orali, 215
- marker tumorali nel, 479t
- terapia, 513t
Ewingella spp., 927
Exemestano, 522
Exenatide
- nel diabete mellito, 2224t, 2225
- effetti avversi, 2224t, 2226
Exenteratio pelvica, nel cancro cervicale, 602
Exophiala jeanselmei, 1235
Exsanguinotrasfusione
- nella babesiosi, 1263, 1263t
- nell'eliminazione di veleni dal flusso ematico, e286-e287
- nella malaria, 1257
Ezetimibe, 1465
- nelle alterazioni delle lipoproteine, 2348t, 2349
- nella dislipidemia diabetica, 2216
- effetti avversi, 1891t, 2348t, 2608
- nella sindrome metabolica da, 1472

F

Fabbisogno energetico, 435, 447, 450
- sostegno nutrizionale specializzato e, 455
Fabry, malattia di, 397, 1730, 1733t, 1738t, **1740**, 1753t, **2374**
- aritmia nella, 1402t
- biopsia renale nella, e57f
- ictus nella, 2439
- manifestazioni cliniche, e223f
- manifestazioni cutanee, 331t, 332
- miocardiopatia nella, 1441t, 1445
Facce, riconoscimento delle, network occipitotemporale, **168**
Faccette articolari, 107
- ipertrofia delle, 111
Facies a luna piena, 2181
Facomatosi. *Vedi* Sindromi neurocutanee
FADD, 501, 501f
Faeoifomicosi, 1233t, **1235**
Fage CTX, 950
Fagociti
- incontri di patogeni con, 747f, 748
- mononucleati, **382**
- - alterazioni dei, **382**
- sopravvivenza microbica all'interno dei, 748
- test in vitro dei, 384
- valutazione funzionale dei, 1987, 1988t
Fagocitosi, 747
Fagofobia, 237
Fagosoma, 748
Fallopio, tube di, cancro delle, **600**
Fallot, tetralogia di, 362, 1420t, **1424**
- chirurgia della, 1440
- ecocardiografia, 1424
- elettrocardiogramma nella, 1424
- ipossia nella, 229
- radiografia del torace nella, 1424
- risonanza magnetica nella, 1424, 1424f
- soffio, e44t, e46f
- terapia, 1424
- - aritmia dopo la, 1403
Falsi negativi, test, 18, 19t
Falsi positivi, test, 18, 19t
Famciclovir
- azione, 1069
- effetti avversi, 1069
- nell'encefalite, 2547
- nell'esofagite, 1798
- nell'herpes genitale, 789t, 819t, 1065t
- nell'herpes zoster, 789t, 1066t, 1080, 1154
- nelle infezioni da herpes simplex virus, 1066t, 1077, 1077t, 1144t
- - soppressione di riattivazione, 1078
- nelle infezioni da herpes virus, 1069
- nelle infezioni dei pazienti con cancro, 534t
- nella meningite, 2544
- nella varicella, 1081
Famiglia Bcl-2, 502
Famiglia a sette eliche transmembrana, 1965
Famotidina
- nella malattia da reflusso gastroesofageo, 245, 1797
- nell'orticaria/angioedema, 1999
- nell'ulcera peptica, 1807-1809, 1807t
Fanconi, anemia di, 654, 655t, 656, 661, 707
- fattori genetici, 395
- leucemia mieloide acuta e, 668
Fanconi, sindrome di, 292, 694, 1752, 1753, 1753t, 1756
- ipofosfatemia nella, 2292t
- malattia glomerulare nella, 1738t
Fanconi-Bickel, sindrome di, 1692t, 2378t, 2394t
Fango biliare, 1928, 1932
Fantogeusia, 198
Fantosmia, 196
Farber, malattia di, 2374t
Faringeraccolta e trasporto di campioni della, e99t
Faringite, **210**
- arcanobatterica, 123t, 879
- da clamidia, 1055
- complicanze, 211, 868
- diagnosi, 211, 211t, 867, 959t
- difterite, 874-877
- eziologia, 210
- eziologie infettive della, 867t
- gonococcica, 900, 903
- nell'infezione da HIV, 210
- manifestazioni cliniche, 210
- meningococcica, 896
- streptococcica, 866t, 867, 868t, 871, 886t, 959t, 1734
- terapia, 211, 211t, 867, 868t
- viral,e, 1096t
- virus di Epstein-Barr, 1082
- virus dell' herpes simplex, 1074, 1076
- yersinosi, 966
Faringotonsillite, 1096t
- yersinosi, 966
Farmaci. *Vedi anche i tipi specifici*
- allergia ai, 38, **343**
- - diagnosi, 1188
- biodisponibilità dei, 28
- clearance dei, 30
- concentrazione plasmatica dei, 28-32, 28f, 30f
- - guida alla terapia, 32
- costo dei, e8-e9
- danni causati dai, e2
- determinanti genetici di risposta ai, **33-34**
- disponibilità dei, 28, 33-35
- distribuzione dei, 29
- effetti del momento della giornata sui, 180
- eliminazione di, 30
- eliminazione dei, 29
- emivita dei, 29, 30f, 32
- errori medici, 3
- eventi avversi da, e1
- impiego di farmaci su prescrizione negli USA, 343
- legati alle proteine plasmatiche, 30
- malattie indotte da. *Vedi* Farmaci, malattie indotte da
- metabolismo dei
- - effetto di primo passaggio, 28, 28f
- - fase I, 29
- - fase II, 29
- - metaboliti attivi, 31
- - variazioni genetiche nel, 33-35
- monitoraggio della terapia, valori di riferimento, A8-A9t
- reazioni avverse da. *Vedi anche* Farmaci, malattie indotte da
- - correlate al dosaggio, 845
- - non prevedibili, 845
- somministrazione endovenosa di, 30
Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
- nelle alterazioni periarticolari delle estremità, 2112
- nell'anemia falciforme, 632
- nell'artrite reattiva, 2045
- nell'artrite reumatoide, 2021, 2023
- azione, 1802
- nella colecistite, 1933
- nella dermatite attinica, 353
- nella dismenorrea, 307
- nel dolore alla schiena, 115
- effetti avversi, 84, 234, 234t, 243, 248, 256t, 270, 283t, 292t, 327, 347, 366, 366t, 379t, 655, 1482, 1701-1703, 1701t, 1706, 1738t, 1753t, 1756, 1835, 1996, 2001, 2012, 2012t, 2093
- - cutanei, 344-347, 349
- nell'emartrosi, 2106
- nell'emicrania, 99, 100t, 101
- nell'episclerite e sclerite, 185
- per l'eritema solare, 351
- nella febbre, 120, 121
- nella febbre di origine indeterminata, 134
- nella febbre reumatica, 2025
- nella fibromialgia, 2105
- nella gotta, 2094
- nelle infezioni gonococciche, 903
- nelle infezioni delle vie respiratorie superiori, 205
- interazioni farmacologiche, 37, 2012t
- nell'ipernatriemia, 280
- nel lupus eritematoso sistemico, 2012, 2012t
- nella malattia di Alzheimer, 2458, 2460
- per la malattia da deposito di apatite di calcio, 2097
- per la malattia da deposito di ossalato di calcio, 2097
- nell'osteoartrosi, 2092, 2092t
- nella pericardite, 1452
- nella poliposi colica, 568
- nella prevenzione del cancro colorettale, 484, 569
- per il raffreddore comune, 1096
- rischio gastrointestinale di, 257, 1810, 1810t
- per la sindrome di Bartter, 1750
- nella sindrome SAPHO, 2048
- nella spondilite anchilosante, 2042
- nelle stenosi spinali, 111
- nella terapia del dolore, 71, 84, 84t
- per la tiroidite subacuta, 2165
- topici, per la congiuntivite, 185
- ulcera peptica e, 1805. *Vedi anche* Ulcera peptica, indotta dai FANS
Farmaci antitiroidei
- effetti avversi, 345
- nell'iperfunzionamento del nodulo tiroideo solitario, 242
- nella malattia di Graves, 2162
Farmaci antitosse, 227
Farmaci da banco, 36
- effetti avversi, 38
Farmaci, malattie indotte da, 37. *Vedi anche i disturbi specifici*
- acidosi, 291
- negli anziani, 33

- cutanee, 122t, 126t, 128, **343**, e24f
- - diagnosi, 348, 348t
- - farmaci di particolare interesse, 329, 329t, 346
- - fattori genetici, 344
- - fotosensibilità, 344
- - IgE-dipendenti, 344
- - immuni, 343
- - impiego futuro di farmaci, 349
- - incidenza, 343, 343t
- - iperpigmentazione, 327, 327t, 344
- - ipersensibilità ritardata, 344
- - lesioni pustulari, 346
- - necrolisi epidermica tossica, 346, 348t
- - non immuni, 344
- - patogenesi, 343
- - rash maculopapulari, 345
- - reazioni anafilattiche, 344
- - risposte immunitarie, 345
- - segnalazione di, 349
- - sensibilità crociata, 349
- - sindrome da ipersensibilità, 346
- - sindrome di Stevens-Johnson, 346, 348t
- - trattamento delle, 348
- - trattamento nel corso di un'eruzione, 349
- - vescicole/bolle, 328
- diagnosi, 38
- epidemiologia, 37
- eruzioni fisse da, 346
- immunologiche, 38
- sicurezza dell'assistenza sanitaria, **e1**
- sistemi di segnalazione, 37
- terapia, 38

Farmaci protettivi della mucosa gastrointestinale nell'ulcera peptica, 1807t, 1808

Farmaci per la riduzione del testosterone nel cancro della prostata, 592

Farmacocinetica, 27
- alto rischio, 30
- assorbimento di farmaci, 28
- distribuzione ed eliminazione dei farmaci, 29
- eliminazione dei farmaci, 30
- di farmaci antibatterici, 841, 843f
- legata alle proteine plasmatiche dei farmaci, 30
- metaboliti dei farmaci, 31
- principi della, **28**

Farmacodinamica, 27
- di farmaci antibatterici, 841-843, 843t
- principi della, **31**

Farmacogenetica, 27
- vascolare, 1334, 1335t

Farmacogenomica, 27, 392, 396, 405, 418

Farmacologia. *Vedi anche le voci attinenti* Farmaci
- clinica, **27**
- determinanti genetici di risposta ai farmaci, **33-34**
- malattie che influiscono sulla concentrazione dei farmaci e sulla risposta, **32**
- scelta della dose, **31**

Farnesiltransferasi inibitori, 497f, 498

Fas, legante di, 501, 501f

Fasci cricofaringei, 238

Fascicolazioni, 147, 147t
- nell'esposizione ad agenti nervini al, 1322

Fascio atrioventricolare, 1382

Fascio corticospinale, 148f

Fascio lemniscale mediale della colonna posteriore, 155, 155f

Fascio rubro-spinale, 148f

Fasciola intestinale, 1297t, 1300t, **1301**, e113t

Fascioliasi, 1300t, **1301**
- diagnosi, e113t, e116t, e117t
- terapia, 1239-1243t, e125

Fasciolopsis buski, **1301**

Fascite. *Vedi anche i tipi specifici*
- da clostridi, 889
- eosinofila, 342, 383, 656, **2036**
- - anemia aplastica e, 655t
- da *Escherichia coli*, 921
- necrotizzante, 751, 785, 785f, 786t, **788**, 790
- - anaerobica, 982
- - diagnostica per immagini, 789f
- - eziologia, 752t, 754, 788
- - manifestazioni cliniche, 754, 788
- - manifestazioni cutanee, 786t
- - stafilococcica, 786t
- - streptococcica, 870
- - terapia, 752t, 789t, 790, 868t, 870
- plantare, **2114**

Fatigue Self-Report scale, 73

Fattore II
- deficit di, 369t
- elevato, 367t

Fattore V
- deficit di, 366, 369t, 716, 716t
- - deficit associato di FV e FVII, 719
- inibitori del, 721
- di Leiden, 365, 367, 367t, 417, 417t, 722, 722t, 723f, 1603, 1608

Fattore VII, deficit di, 366, 719
- deficit associato di FV e FVII, 719

Fattore VIIa/inibitori del fattore tissutale nella febbre emorragica virale, 1212

Fattore VIII
- concentrato
- - nell'emartrosi, 2106
- - nell'emofilia, 717
- in crioprecipitato, 700
- deficit di, 366, 369t. *Vedi anche* Emofilia A
- elevato, 367t, 722t
- inibitori del, 368, 718, 721
- nella malattia di von Willebrand, 714

Fattore IX
- concentrato
- - nell'emartrosi, 2106
- - nell'emofilia, 717
- deficit di, 366, 369t, 719. *Vedi anche* Emofilia B
- elevato, 367t
- inibitori del, 721
- livelli elevati di, 722t

Fattore X
- deficit del, 366, 369t, 716, 716t, 719
- inibitori del, 368, 721

Fattore Xa, inibizione con antitrombina, 732

Fattore XI
- deficit di, 369t, 716t, 717, 719
- elevato, 367t, 722t
- inibitori di, 719, 721

Fattore XII, deficit del, 369t, 716t

Fattore XIII deficit di, 369t, 716t, 719

Fattore 88 di differenziazione mieloide, 747f, 748

Fattore di attivazione piastrinica, 1962t
- nello shock, 1640

Fattore CAMP, 872

Fattore chemiotattico dell'anafilassi degli eosinofili, 383, 1963, 1963t

Fattore di crescita basico dei fibroblasti, 505f, 506

Fattore di crescita cheratinocita, terapia con, nella mucosite, 526

Fattore di crescita derivante dalla placenta, 507

Fattore di crescita derivato dalle piastrine, 505, 505f, 1962t, 1964

Fattore di crescita emopoietico
- nell'anemia aplastica, 659
- nella mielodisplasia, 662
- recettori del, 1964

Fattore di crescita endoteliale vasoattivo, 427, 504, 505f, 505f, 506f, 508f, 547

Fattore di crescita epidermico, antagonisti del, 523

Fattore di crescita epidermico, recettori del, 497, 547

Fattore di crescita dei fibroblasti, 2401t

Fattore di crescita insulino-simile, 2116, 2135, 2401t
- parzialmente processato ad alto peso molecolare, 1685
- produzione ectopica del, 612t, **614**
- nel sarcoma, 604
- sierico, 2130t
- terapia con il, 2135
- - nella sclerosi laterale amiotrofica, 2491

Fattore di crescita nefritico, 81, 2400, 2401t

Fattore di crescita trasformante α, 506

Fattore di crescita trasformante β, 503f, 747f
- eccesso di, 665

Fattore di crescita vascolare endoteliale, 420-421

Fattore derivato da cellule dello stroma, 1129

Fattore inibitore della leucemia, 255, 1960t, 2401t

Fattore intrinseco, 636, 640
- anticorpi sierici, 640
- deficit congenito o anomalia funzionale del, 640
- secrezione del, 1802

Fattore iperpolarizzante endotelio-derivato, 1331, 1334

Fattore di necrosi tumorale, 119, 119f, 1645
- α, 378, 383f, 506, 1980
- - associato a recettore periodico, sindrome da, 120, 131
- - associato a recettore, sindrome da, 382
- - nella cachessia, 255
- - funzioni, 748
- nella lebbra, 1002
- nello shock, 1640
- soppressione della produzione di eritropoietina, 626, 626f

Fattore neurotrofico
- ciliare, 119, 255, 2400, 2401t
- derivato da cellule gliali, 2400, 2401t, 2475
- neurotrofico di derivazione cerebrale, 2400, 2401t

Fattore neutrofilico chemotattico, 1963t

Fattore piastrinico 4, 711, 730

Fattore reumatoide, 2083
- nell'artrite reumatoide, 2019

Fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi, terapia con
- nell'anemia aplastica, 659
- azione, 376f, 378
- indicazioni all'impiego di, 524, 524t
- nella leucemia mieloide acuta, 672
- nella tricosporonosi, 1235

Fattore stimolante le colonie di granulociti, terapia con
- nell'anemia aplastica, 659
- azione, 376f
- effetti avversi, 347, 379t
- per l'esposizione alla mostarda sulfurea, 1321
- indicazioni all'impiego di, 524, 524t
- nella leucemia mieloide acuta, 672
- nella mielodisplasia, 663
- nella neutropenia, 384

Fattore tissutale, 364, 365f, 726

Fattori ambientali
- nelle malattie polmonari, **1565-1566**
- nell'obesità, 461
- nel sarcoma dei tessuti molli, 603

Fattori di crescita peptidici, 2115

Fattori epilettogeni, 2420

Fattori etnici. *Vedi* Disparità razziali/etniche di assistenza

Fattori neurotrofici, **2400**, 2401t

Fattori dello stile di vita nella sindrome metabolica, 1469

Fattori stimolanti le colonie, 376, 1960t, 1962

Fattori di trascrizione, 388, 389t, 431, **495**
- nell'asma, 1555
- difetti nella malattia neurologica, **2399**
- NFκB, 501, 502

Favismo, 644, 649
- striscio ematico periferico nel, 649, 650f

Favosites polymorpha, 2657

Fazio-Londe, sindrome di, 2492

Febbre, **117**, 742. *Vedi anche i tipi specifici*
- negli anziani, 131
- approccio, 120
- nella brucellosi, 954
- centrale, 1665
- diagnosi, 120
- esame obiettivo, 120
- da farmaci, 131
- nella febbre maculosa delle Montagne Rocciose, 1038
- fittizia, 131, 131-132t
- in gravidanza, 47
- ipertermia e, 118
- ipossia e, 229
- ipotalamica, 118
- nella malaria, 1250
- nella meningite batterica, 2538
- modello temporale di, 120
- patogenesi, 119, 119f
- nel paziente con infezione acuta, **750**
- - approccio, 750
- - terapia, 751, 752-753t
- di Pel-Ebstein, 120
- perdita di acqua nella, 435
- nella psittacosi, 1054
- e rash, **121**, **e23**
- - approccio, 121
- - malattie associate a, 122-128t, 335
- remittente, 120, 123t, **1029**
- ricorrente, 120
- nei soggetti sottoposti a terapia con anti-citochine, 120
- terapia
- - antipiretici, 120
- - decisione per il trattamento, 120
- - regimi per la, 120
- in viaggiatori di ritorno, 775
- virus trasmessi da artropodi e roditori, 1200-1201

Febbre africana da morso di zecca, 1037, 1037t, **1039**

Febbre *boutonneuse*. *Vedi* Febbre maculosa mediterranea

Febbre dengue, 754, 772, 1199, **1201**
- diagnosi, 1028, 1031, 1300
- epidemiologia, 739f
- rash nella, 123t, 127t, 128
- nei viaggiatori, 775, 775t

Febbre emorragica argentina, vaccino per la, 1207
- virus della, 1068, 1199t, **1207**

Febbre emorragica boliviana, virus della, 1199t, **1207**

Febbre emorragica brasiliana, virus della, **1207**
Febbre emorragica coreana, virus della, 1208
Febbre emorragica della Crimea-Congo, virus della, 1068, 1198t, 1199t, 1206, 1207t, **1208**
Febbre emorragica dengue, 754, 1206, 1207t, **1209**, 1743
Febbre emorragica con sindrome renale, 1199t, 1207t, **1208**
Febbre emorragica venezuelana, virus della, 1199t, **1206**
Febbre emorragica virale, 127t, 129, 754, 1060, 1198t, 1206-1210, 1207t
- come agente di bioterrorismo, 1309t, 1312t, **1315**
- diagnosi, 1206, 1312t
- da Ebola virus, **1210**
- manifestazioni cliniche, 1206, 1312t, 1315
- da Marburg virus, **1210**
- microbiologia, 1315
- patogenesi, 1206
- prevenzione, 1312t, 1316
- terapia, 1206, 1312t, 1316

Febbre enterica (tifoide), 123t, 128, 800t, 801, **938**
- controllo del, 940
- diagnosi, 939, 959t, 1028, 1031, 1055, 1246, 1271, 1300
- epidemiologia, 938, 938f
- eziologia, 937
- fibrosi cistica e, 745
- nell'infezione da HIV, 1148
- manifestazioni cliniche, 938
- neutropenia nella, 379t
- prevenzione, 940
- rash nella, 123t, 128, 329, 329t, 938, 938f
- resistente all'acido nalidixico, 938f, 939, 940t
- resistente alla terapia multifarmaco, 938, 938f
- salute globale, 938, 938f
- terapia, 939, 940t
- nei viaggiatori, 775, 938

Febbre familiare mediterranea, 120, 131, 131t, 417t, 1449t, 1740, 1859, 1971, **2071**, 2072t
- amiloidosi e, 2072, 2077
- attacchi acuti nella, 2071
- diagnosi, 2072
- dolore addominale nella, 92t, 93, 94t
- epidemiologia, 2071
- fattori genetici, 2071, 2072
- fisiopatologia, 2071
- interleuchina a 1 nella, 382
- linfoadenopatia nella, 370t
- manifestazioni cliniche, 2071
- terapia, 2072

Febbre familiare periodica, sindrome di, 1973t
Febbre faringocongiuntivale, 210, 1101
Febbre da farmaci, 131, 336
Febbre da fumi metallici, 1571, e277
Febbre gialla, 7, 739f, 754
Febbre iberniana familiare. *Vedi* Sindrome periodica associata al recettore del TNF
Febbre da inalazione di fumo di polimeri, 1571
Febbre Karelian, 1205
Febbre maculosa giapponese, 1038, **1040**
Febbre maculosa dell'isola Flinders, 1038, **1039**
Febbre maculosa israeliana, 1040
Febbre maculosa mediterranea, 122t, 754, 1037, 1037t, **1039**
Febbre maculosa delle Montagne Rocciose, 1037, 1037t, **1038**
- diagnosi, 896, 959t, 1039, 1187, 2540, e110
- epidemiologia, 1037t
- eziologia, 752t, 754
- fulminante, 1039
- manifestazioni cliniche, 754, 1037t, 1038, 1038f, 1647
- manifestazioni cutanee, 121, 122t, 123t, 127t, 128, 754, 1038, 1038f, e26f, e69f
- monocitosi in, 382
- patogenesi, 1038
- porpora nella, 334t, 335
- prevenzione, 1039
- terapia, 752t, 754, 1039

Febbre maculosa trasmessa da pulci, 1037t, 1038, **1040**
Febbre maculosa trasmessa da zecche, **1040**
Febbre ondulante. *Vedi* Brucellosi
Febbre di origine indeterminata, **130**, 1054
- "afebbrile", 132t
- ascesso epatico, 798
- classica, 130, 130t
- - approccio, 133f
- - eziologia, 130, 131-132t
- - iter diagnostico nella, 131-134
- classificazione, 130
- considerazioni geografiche, 131
- di durata superiore a sei mesi, 131t, 134
- nell'infezione da HIV, 130, 134
- neutropenica, 130, 134
- nosocomiale, 130, 134
- terapia, 134

Febbre paratifoide, 938
Febbre periodica ereditaria, sindrome della, 2072t
Febbre peripartum fever, 872
Febbre purpurea brasiliana, 907
Febbre Q, 1037t, 1037t, **1043**, 1575t
- acuta, 1043
- come agente di bioterrorismo, 1043, 1309t
- cronica, 1043
- diagnosi, 959t, 1044, 1055
- epidemiologia, 1037t, 1043
- in gravidanza, 1043
- linfoadenopatia nella, 370t
- manifestazioni cliniche, 1037t, 1043
- pancitopenia nella, 655t
- prevenzione, 1044
- sindrome di affaticamento nella, 1044
- terapia, 1044
- vaccino anti-, 1044
- nei viaggiatori, 775

Febbre reumatica, 211, **2023**
- acuta, 865, 2006, 2023
- associazioni con l'HLA, 2024
- coinvolgimento delle articolazioni nella, 2025
- corea di Sydenham, 2025
- criteri di Jones per la, 2025, 2026t
- diagnosi, 966, 2025, 2026t
- ecocardiografia, 2024, 2026t
- elettrocardiogramma nella, 2026t
- epidemiologia, 1440, 2023
- fattori genetici, 2024
- manifestazioni cliniche, 2024
- manifestazioni cutanee, 123t, 128, 330, 2025
- patogenesi, 1972t, 2003, 2024, 2024f
- pericardite nella, 1449t, 1452
- poliartrite nella, 2024, 2102
- prevenzione, 1428, 2026, 2027t
- prognosi, 2026
- progressione della cardiopatia reumatica, 2024
- prova dell'infezione di streptococchi di gruppo A, 2025
- radiografia del torace nella, 2026t
- ricorrente, 211, 2027
- salute globale, 2023
- terapia, 2025
- - antibiotici, 2025
- - antinfiammatori non steroidei, 2025
- - immunoglobuline endovena, 2026
- - riposo a letto, 2026
- - salicilati, 2025

Febbre ricorrente, 120, **1029**. *Vedi anche i tipi specifici*
- in gravidanza, 1030, 1032
- rash nella, 123t
- trasmessa da pidocchio. *Vedi* Febbre ricorrente trasmessa da pidocchi
- trasmessa da zecca. *Vedi* Febbre ricorrente trasmessa da zecche

Febbre ricorrente trasmessa da pidocchi, **1029**
- anatomia patologica e patogenesi, 1030
- controllo e prevenzione, 1032
- diagnosi, 1031
- epidemiologia, 1029
- eziologia, 1029
- manifestazioni cliniche, 1030
- - fase del brivido, 1030
- - fase della reazione, 1030
- terapia, 1031, 1031t

Febbre ricorrente trasmessa da zecche, **1029**
- anatomia patologica e patogenesi, 1030
- controllo della, 1032
- diagnosi, 1031, 1031f
- epidemiologia, 1029
- eziologia, 1029
- manifestazioni cliniche, 1030, 1030t
- - fase del brivido, 1030
- - fase della reazione, 1030
- prevenzione, 1032
- striscio di sangue periferico nella, 1031f
- terapia, 1031, 1031t

Febbre tetraplegica, 2512
Febbre tifoidea. *Vedi* Febbre enterica (tifoide)
Febbre delle trincee, 968t, **969**
- nell'infezione da HIV, 1158

Febbre della Valley. *Vedi* Coccidioidomicosi
Febbre da zecche del Colorado, virus della, 1057t, 1058, 1198t, **1201**, 2542t, 2543
Febuxostat
- nella gotta, 2095
- nella nefrolitiasi, 2367

Fecalito dell'appendice, 1857, 1858f
Fechtner, sindrome di, 713
Feci
- acquose, 950
- campioni di
- - analisi nelle malattie gastrointestinali, 1780
- - diagnosi di parassiti intestinali, **e113**, e114-e116, e114-e116t
- - procedure di concentrazione, e115
- - raccolta e trasporto, e99t
- coltura delle, 248
- test antigenico per *Helicobacter pylori*, 929

Fecondabilità, 2254
Feedback sulla qualità delle performance, e3
Feedback tubulo-glomerulare, 1690, 1695f, 1696, 1702, 1750
Fegato. *Vedi anche le malattie specifiche*
- flusso ematico, 1860
- funzioni, 1860
- metabolismo dei farmaci nel, 28, 28f
- struttura, 1860
- trapianto di. *Vedi* Fegato, trapianto di
- tumori metastatici del, 578

Fegato, cancro del, **573**
- emergenze oncologiche, 1681
- epatocellulare. *Vedi* Carcinoma epatocellulare
- epidemiologia, 475t, 476, 477f, 478t
- sindromi paraneoplastiche nel, 612t
- trapianto di fegato nel, 1920t, 2921

Fegato, dolore al, 1861
Fegato, trapianto di, **1920**
- negli adulti, 1921
- nelle alterazioni metaboliche ereditarie, 1920t, 1925
- nell'amiloidosi, 2077
- nell'atresia biliare, 1920, 1920t
- nei bambini, 1920, 1920t
- biopsia epatica nel, e205f
- nel cancro del fegato, 1920t, 1921
- nel carcinoma epatocellulare, 577
- nella cirrosi, 1920t, 1921
- nella cirrosi biliare primitiva, 1920t, 1925
- nel colangiocarcinoma, 579
- nella colangite sclerosante, 1920t, 1921, 1925, 1937
- complicanze postoperatorie, 1924, 1924t, 1924t
- controindicazioni, 1921, 1921t
- cuore-fegato, 1921
- decorso postoperatorio, 1923
- nel deficit di α_1-antitripsina, 1918, 1920t
- da donatore cadavere, 1921
- da donatore vivente, 1922
- nell'echinococcosi, 1306
- nell'epatite autoimmune, 1907
- nell'epatite virale, 1920t, 1921, 1925
- nell'epatite virale cronica, 1900
- nell'epatopatia alcolica, 1910, 1920t, 1921, 1926
- indicazioni all'impiego di, 1920, 1920t
- infezioni nei soggetti sottoposti a trapianto, 828t, **834**
- nell'ipercolesterolemia, 1920t, 1921
- nella malattia di Caroli, 1920t, 1921
- ortotopico, 1920
- pianificazione dell'intervento, 1920
- nella porfiria acuta intermittente, 2361
- nella protoporfiria eritropoietica, 2364
- punteggio MELD, 1865, 1922, 1922t
- qualità della vita, 1926
- recidiva di malattia primaria, 1925
- rigetto di, 1923, e205f
- risultati del, 1925
- selezione del ricevente nel, 1921
- nella sindrome di Budd-Chiari, 1920t, 1921, 1925
- nella sindrome di Crigler-Najjar, 1920, 1920t
- nella sindrome epatorenale, 1916
- nella sindrome di Zollinger-Ellison, 1814
- sopravvivenza dopo, 1920, 1925
- tecnica chirurgica, 1922
- terapia immunosoppressiva nel, 1923
- nei tumori neuroendocrini gastrointestinali, 2281

Felbamato
- effetti avversi, 656t, 2428t
- nell'epilessia, 2426, 2426t, 2428t
- interazioni farmacologiche, 2428t

Feldenkrais, metodo di lavoro corporeo di, 63t
Felodipina
- nella cardiopatia ischemica, 1481t, 1482
- effetti avversi, 1481t
- nel fenomeno di Raynaud, 1528

Felty, sindrome di, 373, 379, 379t, 2019
Femminilizzazione maschile paraneoplastica, 612t
Femminilizzazione testicolare. *Vedi* Androgeni, sindrome da insensibilità agli, completa

Femore, testa del, osteonecrosi della, 2086f, 2107
Fenacemide, 656t
Fenacetina, 483t, 583, 585
Fenazopiridina, 649t
Fenciclidina (PCP), 160t, 2608t, 2613, **2648**
- effetti avversi, 118t, 119, 2422t
- overdose da, 2648
Fendimetrazina nel calo ponderale, 468
Fenelzina, 2625t
- nei disturbi da stress, 2627
- effetti avversi, 100
- nell'emicrania, 105
- nella prevenzione dell'emicrania, 100
Fenergan nella commozione cerebrale, 2517
Fenfluramina
- effetti avversi, 2613
- interazioni farmacologiche, 2626t
Fenformina, 29t, 34, 640t
Fenilacetato, per difetti del ciclo dell'urea, 2393
Fenilalanina idrossilasi, deficit di, 2392
Fenilbutazone
- effetti avversi, 379t, 380t, 656t, 668, 1891t, 2365t
- interazioni farmacologiche, 36t
Fenilbutirrato per difetti del ciclo dell'urea, 2393
Fenilchetonuria, 2389, 2390t
- fotosensibilità nella, 352t
- genetica, 397
- manifestazioni cutanee, 325t
- materna, 2392
- screening, 2389
- terapia, 2391
Fenilefrina
- nell'insufficienza cardiaca, 1414t
- nella rinite allergica, 2002
- nello shock neurogeno, 1643
Fenilpropanolamina, 37, 845, 2498
Fenitoina
- azione, 2422
- nelle crisi epilettiche, 1683
- nella distrofia miotonica, 2600
- dosaggio, 31
- effetti avversi, 31, 38, 287t, 301, 301t, 320, 321, 327-329, 346, 349, 642, 642t, 659t, 680t, 690, 711t, 1449t, 1861t, 2014, 2080t, 2189, 2299, 2426, 2427t, 2479, 2609
- nell'emiballismo, 2479
- epatotossicità della, 1890, 1891t, 1893
- nell'epilessia, 2425, 2426, 2426t, 2427t, 2518
- interazioni farmacologiche, 29, 36, 36t, 845, 848t, 1728, 1808, 1923, 2159, 2427t
- metabolismo della, 29t, 35
- nella neuromiotonia, 620
- nella neuropatia periferica, 2568
- nella nevralgia trigeminale, 2499
- nella sclerosi multipla, 2535
- nello stato epilettico, 1629
- nella terapia del dolore, 84t, 86
Fenobarbital
- nelle crisi epilettiche, 2429f
- effetti avversi, 320, 347, 1753t, 2427t
- nell'epilessia, 2426, 2426t, 2427t
- interazioni farmacologiche, 1923, 2427t
- nella malaria, 1257
Fenocopia, 34, 396
Fenofibrato
- nelle alterazioni delle lipoproteine, 2347, 2348t
- effetti avversi, 2348t, 2365t, 2367
- nella sindrome metabolica da, 1472
Fenoldopam nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto, 1707
Fenolftaleina, 346
Fenolo, esposizione al, 261
Fenolsulfonftaleina, 2365t
Fenomeni epigenetici, 388, 394, 400, 500, 2397
- nelle cellule cancerose, 500
- espressione genetica nel cancro, 493
Fenoprofen, nella terapia del dolore, 84t
Fenossibenzamina
- azione, 2622f
- nel fenomeno di Raynaud, 1529
- nel feocromocitoma, 2197
- nell'ipertensione, 1516t
Fenotiazine
- nella corea, 73
- effetti avversi, 118t, 119, 135, 135t, 191, 298t, 316, 321, 344, 353t, 379t, 1357, 1377, 1381t, 1890, 2494t
- nel VIPoma, 2279
Fenotipizzazione
- diagnosi di malattie infettive, e102
- delle neoplasie maligne linfoidi, 680, 680f
Fenotipo, 395, 397, 414
- Bombay, 698
- "mutator", 489
Fentanil
- effetti avversi, 2480, 2495t
- farmacologia, 2642
- nella neuropatia periferica, 2568t, 2575
- nella sedazione conscia, 1370
- nella terapia del dolore, 84t, 85
- transdermico, 86
Fentermina
- nel calo ponderale, 468
- nella sindrome metabolica di, 1471
Fentolamina
- azione, 2622f
- per la crisi adrenergica, 1518
- nelle emergenze ipertensive, 1518t, 1518t
- nell'esposizione ad agenti nervini, 1322t
Fenugreek, 367t
Feocromocitoma, **2195**
- calo ponderale nel, 256, 256t
- diagnosi, 2000, 2162, 2183, 2196, 2196t
- diagnostica per immagini del, 2196
- emicrania nel, 106
- epidemiologia, 2195
- eritrocitosi nel, 664t
- eziologia, 2195
- fattori genetici, 1513t, e312f
- in gravidanza, 2197
- ipercalcemia nel, 286t
- ipertensione nel, 1508, 1513, 1513t, 2195
- ipertermia nel, 118t, 119
- ipotensione ortostatica nel, 2494t
- maligno, 2197
- manifestazioni cardiovascolari di, 1458t, 1459
- manifestazioni cliniche, 1513t, 2195, 2196t
- marker tumorali nel, 479t
- nelle neoplasie endocrine multiple, 2197t, 2198, 2199f, 2284
- nella neurofibromatosi, 2197t, 2198, 2198f
- palpitazioni nel, 236
- patogenesi, 2195, 2196f
- "regola dei dieci" per il, 2195
- screening, 2285
- - genetico, 2198, 2200f
- sindrome di Cushing nel, 2181
- nella sindrome di von Hippel-Lindau, 2197t, 2198, 2286
- sindromi associate al, **2197**, 2197t
- sindromi ereditarie associate al, 490t, 2518t
- sindromi paraneoplastiche in, 613
- terapia, 2197, 2285
Ferita chirurgica
- infezioni della. *Vedi* Infezioni della ferita
- pulita, 849t
- pulita-contaminata, 849t
- sporca, 849t
Ferite sul campo di battaglia, 927
Ferriman e Gallwey, scala di, nell'irsutismo, 301, 302f
Ferritina, 622
- sierica, 357, 357t, 360, 361, 624, 624f, 624t, 624t, 626t, 1918
- - nell'emocromatosi, 2353, 2353t
Ferro
- apporto raccomandato di, 437t
- assorbimento del, 622, 622f, 624, 2351
- ciclo del, 621, 622f
- deficit di. *Vedi* Ferro, deficit di
- depositi di, 621t, 622, 622f, 624t, 626t, 2353
- - midollo osseo, e84f
- distribuzione corporea, 621, 621t
- eccessiva ingestione di, 2352
- equilibrio nutrizionale, 622
- fabbisogno di, 622
- integrazione di. *Vedi* Ferro, integrazione di
- metabolismo del, 621, 622f, 625
- omeostasi del, 2351, 2351f
- sali di
- - nell'anemia da deficit di ferro, 624t
- - effetti avversi, 1799
- - interazioni farmacologiche, 2159
- sierico, 357, 357t, 360, 361, 624, 624f, 624t, 626, 626t
- sovraccarico di. *Vedi* Ferro, sovraccarico di
- test di tolleranza al, 625
- tossicità del, 623
Ferro, deficit di
- anemia da, 361, **623**, 1790
- - cancro gastrointestinale, 566, 570
- - cause di, 623, 623t
- - diagnosi, 624, 624t
- - dopo resezione gastrica, 1812
- - fasi del deficit di ferro, 623, 623f
- - ittero nel, 263t
- - nella malattia da vermi a uncino, 1288
- - manifestazioni cliniche, 624
- - salute globale, 623
- - nel sanguinamento gastrointestinale, 260
- - splenomegalia nel, 374t
- - striscio ematico periferico nel, 357f, e78
- - terapia, 654
- - - orale, 625, 625t
- - - parenterale, 625
- - - trasfusione, 625, 627
- - trombocitosi nel, 667t
- nell'eritropoiesi, 623, 626, 626f
Ferro destrano, 625
Ferro gluconato, 625
Ferro, integrazione di
- nell'anemia, 1715
- nell'anemia da deficit di ferro, 625, 625t
- effetti avversi, 625
- nell'emoglobinuria parossistica notturna, 653
- interazioni farmacologiche, 845, 848t, 1808
- nella nefropatia cronica, 1713
- orale, 625, 625t
- parenterale, 625
Ferro polisaccaride nell'anemia da deficit di ferro, 625t
Ferro saccarosio, 625
Ferro, sovraccarico di, 623, 627, 634, 645, 966, 1917, 1918t
- classificazione, 2351t
- correlato alle trasfusioni, 702
- emocromatosi, **2350**, 2351t
- mucormicosi e, 1230
- secondario, 1918t, 2351, 2351t
Ferrochelatasi, 2355f, 2356t, 2357, 2357f, 2363
Ferroportina, 623
Fertilizzazione in vitro, 2237, 2255
Fertilizzazione in vivo, 2264
Fetor hepaticus, 1863
Fetor uremico, 1716
Fexofenadina
- nell'orticaria/angioedema, 1999
- nella rinite allergica, 2001
Fialuridina, 1861t
Fibrati nella dislipidemia diabetica, 2216
Fibre dietetiche, 468, 1847. *Vedi* Fibre dietetiche
- cancro e, 483
- cancro colorettale e, 568
- nelle malattie gastrointestinali, 1781
- nella sindrome dell'intestino irritabile, 1845
- nella stipsi, 253
Fibre ragged-red, 192, 2604
Fibrillazione atriale, **1391**
- caratteristiche cliniche, 1391
- conduzione rapida, 1397
- nella disfunzione del nodo senoatriale, 1381
- ecocardiografia, 1392
- elettrocardiografia, 1388f, 1389, 1391, 1391f, 1393, 1393f, 1394f, 1397f, 1400f, e167f, e168f, e169f
- esordio precoce, 396t
- ictus e, 1391, 1391t, 2435, 2435t, 2436t, 2439
- nell'insufficienza cardiaca, 1413
- nella malattia di Graves, 2161
- meccanismo, 1376t, 1377, 1391
- palpitazioni nella, 236
- polso venoso giugulare nella, 1349f
- sincope nella, 139t
- suoni cardiaci, 1351
- terapia, 1391-1393, 1715
- - ablazione con catetere, 1393
- - controllo del ritmo, 1391-1393
Fibrillazione ventricolare, 1399
- arresto cardiaco/morte cardiaca improvvisa nella, **1657**
- nella cardiopatia ischemica, 1474
- nel danno cardiaco, 1457
- nell'infarto miocardico, 1492, 1499
- nella ipotermia, 135
- meccanismo della, 1377
- perioperative, 50
- da rientro del blocco di branca, 1401, 1402f
- terapia, 1399
Fibrillina, 2382t, 2387
Fibrina, 365, 709, 726, 726f
- coagulo di, formazione di, 363, 363f, 364f
- deposito nella meningococcemia, 893, 894f
Fibrinogeno, 365, 726f
- concentrazioni elevate di, 722t
- in crioprecipitati, 700
- deficit di, 366, 716, 716t
- prodotti di degradazione del, 365, 365f, 369, 720
Fibrinolisi, 365, 365f
- anormale nella coagulazione intravascolare disseminata, 719, 720f

- disfunzione della, aterosclerosi e, 1466
Fibrinolitici, 369t, 726f, **735**
- azione, 735, 735f
- in bolo, 1495
- effetti avversi, 719t
- nell'embolia polmonare, 1608
- nell'infarto miocardico, 1494, 1494f
- ruolo della terapia fibrinolitica, 735
Fibroblasti, fenotipo della sclerodermia, 2029
Fibrodisplasia ossificante progressiva, 2096t, **2337**
Fibroelastoma papillare, 1456
Fibroepitelioma, 1094
Fibrogenesis imperfecta ossium, **2335**
Fibroidi uterini, 307
Fibroma
- cardiaco, 1455t, 1456
- polmonare, 555
- sindromi paraneoplastiche nel, 612t, 614
- splenomegalia nel, 374t
Fibromatosi gengivale idiopatica familiare, 215
Fibromialgia, **2103**, 2594, 2629
- alterazioni psicologiche nella, 2103
- diagnosi, 1035, 2104, 2104t, 2613
- disturbi associati alla, 2104
- fenomeno di Raynaud nella, 2103
- nell'infezione da HIV, 1152
- manifestazioni cliniche, 2082, 2103
- patogenesi, 2103
- punti dolorosi nella, 2104, 2104f
- sindrome dolorosa miofasciale e, 2105, 2111
- terapia, 2105
- valutazione della disabilità nella, 2105
Fibromioma uterino, eritrocitosi nel, 664t
Fibronectina, 745
Fibrosante nefrogenica, sindrome, 2027t
Fibrosi cistica, **1585**. *Vedi anche* Proteina CFTR
- aspergillosi broncopolmonare allergica nella, 1587
- bronchiectasie nella, 1583, e188f
- cirrosi nella, 1910t, 1913
- cuore polmonare nella, 1415t
- diagnosi, 1587
- diarrea nella, 250
- disfunzione epiteliale nella, 1585, 1586f
- disturbi del sonno nella, 176
- duttopenia biliare nella, 1586, 1930
- fattori genetici, 385, 393f, 397, 398, 404, 1585, 1586f
- febbre enterica e, 745
- ghiandole sudoripare nella, 1587
- gravidanza nella, 1587
- infezioni nella, 741t
- infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* nella, 746f, 747, 931-933, 1586
- infezioni da *Staphylococcus aureus* nella, 1586
- insufficienza pancreatica nella, 1587
- ipoventilazione nella, 1614t
- ippocratismo digitale/osteoartropatia ipertrofica nella, 2110t
- malassorbimento nella, 1829t
- malattia epatica nella, 1919
- malattia gastrointestinale nella, 1586
- malattie genitourinarie nella, 1587
- pancreatite nella, 1942t, 1945, 1948
- patogenesi, 1585, 1972t
- pneumopatia nella, 1585, 1586f
- pneumotorace nella, 1587
- radiografia del torace, 1587, e189f
- sindrome dell'ostruzione intestinale distale nella, 1587
- sinusite nella, 205, 1587
- terapia, 1587
- - malattia gastrointestinale, 1588
- - pneumopatia, 1587
- - sostegno nutrizionale specializzato, 454t
- - trapianto polmonare, 1588, 1620, 1620t, 1620t
- test genetici nella, 404, 413
- tomografia computerizzata, e188f
Fibrosi endomiocardica, 1442t, 1445, 1447
Fibrosi epatica congenita, 1920t
Fibrosi massiva progressiva, 1569
Fibrosi mediastinica, 1935
Fibrosi miocardica
- indotta dalle radiazioni, e92
- nella malattia di Chagas, e303
Fibrosi periarteriolare, 1759
Fibrosi periureterale, 1935
Fibrosi polmonare
- da bleomicina, e92
- conseguenze tardive del cancro o della sua terapia, e92
- cuore polmonare nella, 1415t
- diagnosi, 1544t, 1564
- dispnea nella, 222, 222t
- idiopatica, 1596t, **1599**
- indotta dalle radiazioni, 512, 1686
- iperventilazione nella, 1616t
- malattia ambientale, 1568
- nella polmonite da ipersensibilità, 1562
- tomografia computerizzata nella, 1549f, 1598f
- trapianto polmonare, 1620, 1620t, 1620t
Fibrosi retroperitoneale, 1701t, 1935
- idiopatica, 1519t
- ostruzione delle vie urinarie nella, 1773, 1774t
Fibrosi sistemica nefrogena, 2414
Fibrosite, 2613
Fibrotorace, 1614t
Fibroxantoma atipico, 541t
Filariosi, **1291**
- artrite nella, 2102
- ascite nella, 268
- ciclo vitale dei patogeni, **1291**, 1291t
- diagnosi, 962, 1292, e114t, e117t, e118
- edema nella, 234
- eosinofili nella, 383
- infiltrato polmonare nella, 1565
- linfatica, 370t, **1291**, 1291t
- - manifestazioni cliniche, 1291
- linfedema nella, 1531, 1531t
- malattia glomerulare nella, 1738t, 1744
- prevenzione e controllo del, 1293
- terapia, 1239-1243t, 1239-1243t, 1292, e121
Filipendula ulmaria, 367t
Filloquinone, 445
Filovirus, 1057t, 1058, 1058f
- trasmessi da artropodi e roditori, 1198t
Filtrazione glomerulare, tasso di
- in gravidanza, 44
- nell'insufficienza renale acuta, 1700
- nella malattia tubulointerstiziale, 1753t
- nella necrosi tubulare acuta, 1701
- nella nefropatia cronica, 1709, 1709t, 1718, 1718t
- nelle nefropatie, 269
- regolazione della, 1690
- ridotta, 269-271
- di singolo nefrone, 1696
- nella stenosi dell'arteria renale, 1757
- valutazione della, 269, 1707, 1709, 1710t
- - cistatina C, 270
- - clearance dell'inulina, 270
- - creatinina sierica, 269
- - marker marcati con radionuclidi, 270
Filtrazione HEPA, 1226
Filtro cavale inferiore
- nell'embolia polmonare, 1608
- nella tromboflebite, 616
Fimosi, 1774t
Finasteride
- nell'alopecia androgenetica, 323t
- nell'incontinenza urinaria, 58
- nell'iperplasia prostatica benigna, 594
- nell'irsutismo, 304
- nella prevenzione del cancro della prostata, 484, 587
Finestra terapeutica, 27, 28f
Finkelstein, segno di, 2113
Finkelstein, test di, 2082
Fiocco di nylon, 1571
Fiori di Bach, 63t
Fisher, sindrome di, 194
Fisioterapia
- decongestionante complessa nella filariosi, 1293
- nel dolore alla schiena, 115
Fisostigmina
- per il coma, 1668
- per overdose di antidepressivi triciclici, 121
Fistola. *Vedi anche i tipi e le sedi specifiche*
Fistola anale, 1051, **1851**
Fistola/aneurisma del seno di Valsalva, 1420t, 1422
- soffio, e44t, e49
Fistola aortocolica, sanguinamento gastrointestinale nella, 258
Fistola aortoenterica, sanguinamento gastrointestinale nella, 258
Fistola arterovenosa, 333, **1527**
- come accesso per la dialisi, 1721
- acquisita, 1527
- congenita, 1527
- coronarica, 1352, 1422, e49
- debolezza nella, 149
- diagnosi, 1527
- intercostale, e44t
- ippocratismo digitale/osteoartropatia ipertrofica nella, 2110t
- polmonare, 229, 1352
- - cianosi nella, 230t, 231
- sistemica, 1352
- terapia, 1528
Fistola arterovenosa durale, 2450t, 2452
Fistola brachio-basilica, accesso per la dialisi, 1721
Fistola carotideo-cavernosa, 192
Fistola colecistoenterica, 1932
Fistola colovaginale, 1847
Fistola enterocolica, 250
Fistola enterocutanea, 1701t, 1833
Fistola enterovaginale, 1833
Fistola enterovescicale, 1833
Fistola ischiorettale, 1051
Fistola perilinfatica, 145, 202
Fistola rettovaginale, 1051
Fistola rettovescicale, 1051
Fistola tracheoesofagea, 239, 239t, 564
Fitz-Hugh-Curtis, sindrome di, 816
- da clamidia, 1048, 1050
Fitzpatrick, tipi di pelle, 351t
Flaccidità, 147
Flagelli batterici, 744t, 745, 745f, 748
FLAP inibitore, 35
Flatulenza
- nella sindrome dell'intestino irritabile, 1843
- nelle sindromi da malassorbimento, 1829t
Flavimonas spp., 911
Flavivirus, 1057t, 1058, 1058f
- trasmessi da artropodi e roditori, 1198, 1198t, 1199t
Flavoenzimi, 441
Flavonoidi, **444**
Flavopiridolo
- azione, 495, 497f
- nella leucemia mieloide acuta, 673t
Flebografia con contrasto nella trombosi venosa profonda, 1606
Flebotomia
- anemia nella, 623t
- nel cuore polmonare, 1416
- nell'emocromatosi, 1918, 2106, 2353
- nelle emoglobinopatie, 633
- nelll'eritrocitosi, 615, 1419
- nella policitemia, 363, 665
- nella porfiria, 1919
- nella porfiria cutanea tarda, 354, 2361
Flecainide
- azione, 1378t
- dosaggio, 31, 1392t
- effetti avversi, 1393t
- farmacologia, 29t, 1392t
- nella fibrillazione atriale, 1392
- nei fumatori, 2650t
- indicazioni all'impiego di, 1392t
- nella tachicardia atriale multifocale, 1395
Flemmone, 1230, 1859
Flessibilità, addestramento di, 60t
Flessibilità cerea, 1663
Flippasi, 1927
Flucitosina
- nella candidosi, 1225
- nella criptococcosi, 1155, 1223
- effetti avversi, 379, 379t, 656t, 1152t, 2369
- nell'endocardite, 781
- nell'infezione da *Balamuthia mandrillaris*, 1248
- nelle infezioni fungine, 1214
- nella meningite subacuta, 2549
Fluconazolo
- nell'ascesso epatico, 798
- nella blastomiacosi, 1220t, 1221
- nella candidosi, 212, 319, 531, 812t, 814, 1144t, 1225, 1225t, 1225t, 1798
- nella coccidioidomicosi, 1143t, 1218
- nella criptococcosi, 1143t, 1155, 1223
- effetti avversi, 1213, 1239-1243t, 1891t
- nell'encefalite amebica granulomatosa, 1247
- nelle infezioni fungine, 1213
- nelle infezioni dei pazienti con cancro, 534
- interazioni farmacologiche, 29t, 1239-1243t, 1923, 2225
- nell'istoplasmosi, 1216
- nella leishmaniosi, 1239-1243t, 1267t, 1268
- nella malattia di Chagas, 1270
- nella meningite subacuta, 2549
- nella profilassi di infezioni di soggetti sottoposti a trapianto, 707t
- nella profilassi micotica, 1213
- nella prototecosi, 1236
- nella sporotricosi, 1233t
- nella tinea versicolor, 318, 1232
Fludarabina
- azione, 518t, 521

- effetti avversi, 518t, 521
- nella leucemia linfoide cronica tipo A a cellule B/linfoma a piccoli linfociti, 685
- nel linfoma follicolare, 686
- nel linfoma linfoplasmocitico, 688
- nella macroglobulinemia di Waldenström, 697
- preparazione nel trapianto di cellule emopoietiche, 705

Fludrocortisone
- nell'ipoalderonismo, 2190, 2191t, 2192
- nell'ipotensione ortostatica, 2215, 2498
- nella sindrome da diuresi inappropriata, 2150

Flufenazina
- nei fumatori, 2650t
- nella nevralgia post-erpetica, 1081

Fluido intracellulare, 274
Flumazenil, 2422t
Flunarizina
- nell'emicrania, 107
- nella prevenzione dell'emicrania, 100, 102t

Flunisolide nella rinite allergica, 2002
Fluorescenza a raggi K-X, e279
Fluoridazione, 215
Fluorochinoloni
- nella diarrea del viaggiatore, 804t
- effetti avversi, 344, 353t, 847t
- nell'endocardite, 910t
- nella febbre di origine indeterminata, 134
- in gravidanza, 844t
- nelle infezioni della ferita da morso, e111
- nelle infezioni da *Haemophilus influenzae*, 907
- nelle infezioni stafilococciche, 863
- interazioni farmacologiche, 847, 848t, 1011t
- nella profilassi, 849t
- proprietà farmacodinamiche, 843t
- nella prostatite, 1773
- nella psittacosi, 1055
- resistenza al, 845
- nella sinusite, 855, 855t
- nella tularemia, 960
- nella yersinosi, 967

Fluorocromo, colorazione con, e98
Fluorodeossiuridina, 2369
Fluorosi, 447
Fluoruro, **447**
- apporto raccomandato di, 437t
- deficit di, 440t
- nell'osteoporosi, 2328
- nell'otosclerosi, 201
- tossicità del, 440t

Fluoxetina, 2625t
- azione, 2622f
- nella bulimia nervosa, 474
- nella depressione, 74, 479, 2631
- nei disturbi del sonno, 178
- nel disturbo ossessivo-compulsivo, 2628
- nel disturbo di panico, 2624
- effetti avversi, 118t, 1891t, 2132t, 2471t, 2476, 2481
- nel fenomeno di Raynaud, 2035
- nella fibromialgia, 2105
- interazioni farmacologiche, 29, 36, 36t
- metabolismo della, 29t, 34
- nella prevenzione dell'emicrania, 102t
- nella sclerosi multipla, 2534
- nei sintomi menopausali, 2262
- nella terapia del dolore, 86

Fluoximesterone, 522
Flurazepam nei disturbi generalizzati d'ansia, 2625, 2626t
Flusso ematico
- cerebrale, 1664
- - autoregolazione del, 1510, 1518, 1670, 1670f, e271
- coronarico
- - autoregolazione del, 1473
- - regolazione metabolica del, 1473
- renale, 1690

Flusso espiratorio forzato, 1543
- fra il 25 e il 75% di CV, 1542-1544, 1542f

Flusso urinario, riduzione del, 1773
Flutamide
- per il cancro della prostata, 522, 593
- effetti avversi, 1891t
- nell'irsutismo, 304

Fluticasone
- nell'esofagite, 1799
- nella rinite allergica, 2002

Flutter atriale, 1389, **1394**
- elettrocardiografia, 1391f, 1394, 1394f, e165f, e166f
- lento, 1393f
- sincope nel, 139t
- terapia, 1394

Flutter oculare, 195
Flutter ventricolare, 1399
Fluvastatina
- nelle alterazioni delle lipoproteine, 2348t
- effetti avversi, 2348t

Fluvoxamina, 2625t
- nel disturbo ossessivo-compulsivo, 2628
- nei fumatori, 2650t

Fobia da insonnia, 175
Fobia sociale, 2626
Foix-Alajouanine, sindrome di, 2510
Folati, **636**
- apporto raccomandato di, 436t
- assorbimento di, 636, 641, 642t
- deficit di, 188, 361, 376, 440t, 449, 636t, 1822
- - biopsia mucosa dell'intestino tenue nel, 1824t
- - cancro e, 638
- - in condizioni infiammatorie, 642
- - diagnosi, 642
- - difetti del tubo neurale e, 638
- - nei disturbi ematologici, 642
- - dovuto a difetti metabolici di, 642
- - in gravidanza, 638
- - indotto da farmaci, 642
- - malassorbimento, 641, 642t, 1826
- - malattia del neurone motore nel, 2489t
- - malattie cardiovascolari nel, 638
- - manifestazioni cardiovascolari, 1459
- - manifestazioni cutanee, 327, 327t
- - neutropenia nel, 379t
- - nutrizionale, 641, 642t
- - pancitopenia in, 655t
- - riscontri ematologici, 639
- - striscio ematico periferico nel, e79f
- - superfici epiteliali nel, 637
- - terapia, 643
- - da utilizzazione eccessiva o perdita di, 641, 642t
- nella dieta, 636
- eritrociti, 643
- fabbisogno di, 636
- funzioni, 442f, 637, 637t, 638f
- integrazione di, 66
- - nell'anemia emolitica cronica non sferocitica, 650
- - nel deficit di piruvicochinasi, 648
- - nell'emoglobinuria parossistica notturna, 653
- - in gravidanza, 46, 638
- - nella prevenzione del cancro colorettale, 569
- - profilattica, 643
- - nella sprue tropicale, 1826
- - nella talassemia, 634
- rapporti cobalamina-folati, 637
- sierici, 643
- sintesi nei batteri, 839
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t
- struttura, 442f
- terapia multifarmaco, **e307**
- trasporto ematico, 637

Follicoli ovarici, sviluppo dei, 2249, 2249f, 2249f
Follicolite, 324, 786t, **787**
- da *Candida*, 1224
- decalvante, 322t, 323
- eosinofila, 324, 1153
- da idromassaggi, 125t, 129, 324, 786t, 787
- nell'infezione da HIV, 1153
- manifestazioni cliniche, 309t, 310f
- da *Staphylococcus aureus*, 860, 860t
- da uso di idromassaggio, 935

Follicolo
- dominante, 2249
- primitivo, 2248, 2249f
- primordiale, 2248, 2249f, 2249f
- secondario, 2248

Follistatina, 2117
Fomepizolo
- nell'acidosi indotta da alcol, 291
- nell'avvelenamento da metanolo, 291

Fomivirsen, 1069
- nell'infezione da citomegalovirus, 1065t, 1069
- nelle infezioni da herpes virus, 1069

Fondaparinux, 732
- nell'angina instabile, 1488, 1488t
- azione, 729f, 732
- in confronto all'eparina a basso peso molecolare, 732t
- effetti avversi, 733
- nell'embolia polmonare, 725, 1607
- nell'infarto miocardico, 1488, 1488t
- nella prevenzione della tromboembolia venosa, 52, 1609, 1609t
- nella trombocitopenia indotta da eparina, 712
- nella trombosi venosa profonda, 725

Fondatore, effetto del, 396
Fondo globale per la lotta contro l'AIDS, la tubercolosi e la malaria, 7
Fondo di informazioni, valutazione del, 2406
Fondo Monetario Internazionale (FMI), 7
Fondo delle Nazioni Unite per l'Infanzia (UNICEF), 7
Fondo oculare, esame del, 183
- nell'emorragia subaracnoidea, 1665

Fonocardiografia, 1348f
Fonsecaea spp., 1235
Fontan, procedura di, 1420t
FoodNet, 880
Forame giugulare, sindrome del, 2502
Forame magno, sindrome del, 2506
Forame ovale, pervietà del, 1364, 1420
Forbes, malattia di, 2378t
Forchheimer, macchie di, 128
Fordyce, macchie di, 128, 218t, 1186f
Forfora animale, 1996, 2001
Formaldeide, 1571t, 1572
Formazione di fovea, 372
Formazione micellare, 1820
"Formazione di muscoli", 1118
Formazione di "rouleaux", e77, e79f
Formiche
- della mietitrice, 2665
- punture di, **2664**
- rosse, 1996, **2664**, 2665

Formicolio, **154**
10-Formil-(CHO)-tetraidrofolato, 637t
Formoterolo nella terapia dell'asma, 1558
Formulazioni enteriche, 459t
Formulazioni farmacologiche
- a lento rilascio, 28
- a rilascio sostenuto, 28

Foro maculare, 191
Forunculosi, 208, **317**, 332, 786t
- da *Staphylococcus aureus*, 860, 860t

Forza muscolare, valutazione della, 2407
Fosamprenavir
- azione, 1165t, 1171
- effetti avversi, 1154, 1165t, 1172
- nell'infezione da HIV, 1165t, 1171
- resistenza al, 1170f

Foscarnet
- azione, 1070, 2547
- effetti avversi, 1070, 1088, 1150, 1152t, 1702, 2146t, 2547
- nell'encefalite, 2547
- nell'esofagite, 1798
- nell'infezione da citomegalovirus, 829, 1065t, 1070, 1086t, 1088, 1143t, 1158
- nelle infezioni da herpes simplex virus, 1070
- nelle infezioni da herpes virus, 1070
- nelle infezioni da herpes virus umani 6, 830
- nelle infezioni dei pazienti con cancro, 534t
- nelle infezioni da varicella-zoster virus, 1070

Fosfatasi acida tartrato-resistente, 2333
Fosfatasi alcalina, 1863, 1867, 1868t, 1949
- nel paziente con ittero, 263

Fosfati organici, 248, 886t
Fosfatidilinositol-3-chinasi, 498, 747f
Fosfato
- agenti che si legano al, nella nefropatia cronica, 1713
- cristalli di, nelle urine, e60f
- impoverimento di, renale, **1752**

Fosfato/fosforo
- apporto raccomandato di, 437t
- assorbimento di, 2291, 2292t
- composizione dei liquidi corporei, 274, 2290, 2292t
- deficit di, 440t, 450t
- esposizione al fosforus-32, 1325t
- metabolismo del, **2291-2292**
- nella nefropatia cronica, 1699, 1699f, 1710, 1712, 1712f
- restrizione di
- - nella calcinosi tumorale, 2336
- - nell'iperparatiroidismo, 2310
- - nell'ipocalcemia, 2314
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t
- terapia con
- - nell'ipercalcemia, 612, 2311t, 2313
- - nell'iperossaluria, 1765
- - nell'ipofosfatemia, 2293t, 2294
- - zelo eccessivo, 2294
- tossicità del, 440t
- trasporto tubulare renale di, 1691f, 1692-1694, 2291

Fosfatonina, produzione ectopica di, 612t, 614
Fosfenitoina nello stato di male epilettico, 1629, 2429f
Fosfodiesterasi di tipo 5, inibitori della
- azione, 296, 296f

- per disfunzione erettile, 298
- effetti avversi, 299
- for disfunzione sessuale femminile, 300
- interazioni farmacologiche, 299
- nell'ipertensione polmonare, 1534, 1534f

Fosfofruttochinasi, deficit di, 648t, 2603
Fosfoglicerato chinasi deficit di, 648t, 2378t, 2603
Fosfoglicerato deidrogenasi, deficit di, 2390t
Fosfoglicerato mutasi, deficit di, 2378t, 2603
Fosfolambano, 1336, 1338f
Fosfolipasi A, 1941
Fosfolipasi A_2, 121
Fosfolipidi
- in fase esagonale, test con, 721
- pompe di trasferimento, 1927

Fosforibosilpirofosfato sintetasi, aumento della, 2365, 2368, 2368t
Fosforilasi chinasi, deficit di, 2378t, 2378t
- epatica, 2378t, 2379

Fosforilazione ossidativa, 2604
Fosforo giallo, 1889, 1891t
Fosfosoda, 1835
Fosgene, 1317, 1318-1319t, 1571t
Fossa posteriore, ictus della, 1671
Fotoallergia, 352, **353**, 353t
Fotochemioterapia, **355**
Fotochemioterapia PUVA, 355
- nella dermatite atopica, 322t
- effetti avversi, 316
- nel linfoma cutaneo a cellule T, 355
- nella policitemia vera, 665
- nella psoriasi, 316, 322t, 355, 2046
- nella vitiligine, 326t, 355

Fotodermatite polimorfa, 331t, 332, 352, 352t
- indurimento, 353

Fotoinvecchiamento, 351, 352t
Fotone, 511
Fotopigmenti, 183
Fotoprodotti, 350
Fotoprotezione, **354**
Fotorecettori, 180
Fotosensibilità, **350**, 352t
- approccio, 354f
- da farmaci, 344
- nel lupus eritematoso sistemico, 2008t, 2010
- nella porfiria, 2354

Fotosensibilizzatore, 353
Fototerapia, **355**
- per i disturbi del ritmo circadiano del sonno, 179
- nei disturbi del sonno, nei turnisti, 179

Fototossicità, **353**, 353t
- farnaci che causano, 353t

Fournier, gangrena di, 982
Fovea, 180
Foveazione, 181
Foville, sindrome di, 193
Fragilità, 54
Framboesia, **1023**
- confronto dei treponemi, 1024t
- *crab*, 1025
- diagnosi, 1003, 1025
- epidemiologia, 1023, 1024f
- eziologia, 1016
- frambesioma, 1024
- malattia articolare neuropatica nel, 2108
- manifestazioni cliniche, 1024t, 1025, 1025f
- microbiologia, 1024
- terapia, 1025

Framework Convention on Tobacco Control (OMS), 14
Framingham Heart Study, 1464-1468, 1464t
Francisella spp., e98f
Francisella tularensis. *Vedi* Tularemia
Franklin, malattia di. *Vedi* Malattia delle catene pesanti γ
Frasier, sindrome di, 2266
Fratassina, 2487
Frattura. *Vedi anche le sedi specifiche*
- nella malattia di Paget, 2331
- dell'osso frontale, 2514
- nell'osteogenesi imperfetta, 2383
- nell'osteopetrosi, 2333
- nell'osteoporosi, 24, 42, 61, **2318**, 2319f, 2319t
- - terapia, 2324
- della parte petrosa dell'osso, 2514
- pelvica, 2318, 2324
- del polso, 2318
- riparazione di, 2289
- sellare, 2514
- da sforzo, 2109
- - calcaneare, 2114
- terapia, 2324
- vertebrale, 2318, 2319f, 2324

Frazione di eiezione del ventricolare sinistro, 1338
- nell'insufficienza cardiaca, 1405, 1409

Freddo, esposizione al, cianosi nell', 230, 230t
Frederickson, classificazione delle iperlipoproteinemie, 2340t, 2346
Fremiti, 1540t
- venosi, e44t, e49, e50f

Frenzel, occhiali di, 146
Frequenza allelica, 403
Frequenza cardiaca
- durante il sonno, 173
- in gravidanza, 43
- intrinseca, 1382
- a riposo, 1381
- nello shock, 1623, 1624t
- variazioni della, 1378

Friedreich, atassia di, **2487**
- aritmia nell', 1381t, 1402t
- diagnostica neuroradiologica nell', 2487f
- fattori genetici, 400t, 2483t, 2487
- manifestazioni cliniche, 2483t, 2487
- miocardiopatia nell', 1441t, 1445
- sottotipi di, 2488

Frizioni manuali con alcol, 822
Frovatriptan nell'emicrania, 99, 100t, 101t
Fruttochinasi, deficit di, 2380
Fruttosio
- alterazioni del, 2378t, **2380-2381**
- intolleranza, ereditaria al, 1752, 2229t, 2378t

Fruttosio-1,6-bisfosfato aldolasi, deficit di, 2378t, 2381
Fruttosio-1,6-difosfato, deficit di, 2378t, 2380
Fruttosio-1-fosfato aldolasi, deficit di, 2365t
Fruttosuria essenziale, 2378t
Ftiriasi palpebrum, 2662
Fucosidosi, 2374t
Fukuyama, distrofia muscolare congenita, 2599
Fumagillina, e121
- azione, e121
- effetti avversi, 1239-1243t, e121
- nella microsporidiosi, 1239-1243t, e121

Fumarato riduttasi, e120
Fumi acidi, esposizione lavorativa ai, 1571t
Fumo
- asma e, 1551, 1561
- aterosclerosi e, 1464t, 1467
- aumento dell'emoglobina e, 357
- broncopneumopatia cronica ostruttiva e, 1588, 1589f, 1591, 1593, e298
- cancro e, 2649
- cancro colorettale e, 569
- cancro esofageoe, 564, 564t
- cancro pancreatico e, 580
- cancro della pelle e, 540
- cancro del polmone e, 482, 545
- cardiopatia ischemica e, 1479
- cessazione del, 25, 227, 482, 545, 1467, 1480, 1525, 1593, **2650**
- - negli anziani, 61
- - pre-operatorio, 51
- - ruolo del medico, 2651, 2651t
- - su scala mondiale, 13
- composizione del fumo di tabacco, 2649
- conta dei neutrofili nel, 380
- dipendenza dalla nicotina, **2648**
- disfunzione erettile e, 297
- disfunzione olfattiva nel, 197t
- esposizione passiva al, 482, 546, 1539, 1572, 1589, 1805, 2650
- in gravidanza, 2650
- ictus e, 2436t, 2439
- interazioni farmacologiche, 2650, 2650t
- interstiziopatia polmonare e, 1597, 1600
- malattia da reflusso gastroesofageo e, 1797
- malattie arteriose periferiche e, 1525, 1526
- malattie cardiovascolari e, 1343, 2649
- malattie respiratorie e, 1539, 2650
- manifestazioni patologiche del, **2649**
- osteoporosi e, 2322
- di pipa, 1589, 2649
- policitemia nel, 363
- prevalenza del, 2649
- prevenzione, 2651
- sigatte a basso contenuto di catrame e nicotina, 2650

Fundoplicatio, 245, 249t
- nella malattia da reflusso gastroesofageo, 1797

Funghi
- dimorfi, 324t, 1212, 1214
- malattia del coltivatore di, 1562, 1563t
- velenosi, 248, 264, 264t, 1889, 1891t, e288t

Funzionalità epatica, test di, **1866**
- approccio, 1866f
- detossificazione e funzioni escretorie, 1866
- fattori della coagulazione, 1868
- misurazione della funzione biosintetica, 1867
- uso del, 1868

Funzionalità renale, test di, valori di riferimento per, A13t
Funzione autonomica, test per la valutazione della, 2496-2579
- farmacologico, 2496
- frequenza cardiaca con respiro profondo, 2495t, 2496-2579
- funzione sudomotoria, 2495
- risposta di Valsalva, 2495, 2495t

Funzione circolatoria, test di, valori di riferimento per la, A13t
Funzione cognitiva
- negli anziani, 55t, 56
- terapia ormonale postmenopausale e, 40
- valutazione della, 159

Funzione gastrointestinale, test della, valori di riferimento dei, A14t
Funzione motoria, esame della, 2406
Funzione respiratoria
- alterazioni della, **1541**
- - alterato scambio gassoso, 1545
- - alterazioni del circolo polmonare, 1544
- - alterazioni della ventilazione, 1542
- - approccio, 1546, 1547f
- nel sonno, 173

Funzione sudomotoria, 2496
Funzione ventilatoria
- alterazioni della, **1542**
- - correlazioni cliniche, 1544, 1544t
- - tipo ostruttivo, 1544, 1544t
- - tipo restrittivo, 1544, 1544t
- caratteristiche fisiologiche della, 1542
- misurazione del, 1543

Funzione ventricolare, curva, 1337
Funzione visiva, valutazione della
- acuità visiva, 181, 181f
- allineamento e movimenti oculari, 182
- campi visivi, 183, 184f
- pupille, 181, 182f
- stato rifrattivo, 181
- stereopsis, 182
- visione dei colori, 183

Funzioni esecutive, 169
Furazolidone, e121
- azione, e121
- nel colera, 952
- effetti avversi, 1239-1243t, e121
- nella giardiasi, 1239-1243t, e121
- interazioni farmacologiche, 1239-1243t
- nell'isosporiasi, e121

Furosemide
- nell'ascite, 1916
- nella corea, 224
- nell'edema polmonare, 1656
- effetti avversi, 202, 293, 353t
- nell'insufficienza cardiaca, 1410, 1411t, 1498
- nell'ipercalcemia, 612, 2311
- nell'ipertensione, 1516t
- nella nefropatia da acido urico, 1755, 2367
- nella nefropatia cronica, 1712
- nello shock, 1649
- nella sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico, 613

Furto coronarico, sindrome del, 1422
Fusarium spp., **1235**
- cellulite, 788
- diagnosi, 1231
- infezioni di escare, e109
- nei pazienti con cancro, 534
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828
- terapia, 1214, 1233t, 1235

Fuso mitotico, inibitori del, 521
Fuso muscolare, 148f
Fusobacterium spp., 212, **979**. *Vedi anche* Batteri anaerobi, infezioni miste da
- ascesso cerebrale, 2550
- diagnosi, e98f
- meningite, 2541t
- morso di cane, e109
- morso umano, e110
- nei pazienti con cancro, 531

G

Gabapentina
- azione, 2422
- nei disturbi generalizzati d'ansia, 2625
- nel dolore, 71, 84t, 86
- effetti avversi, 71, 465, 2427t

- nell'emicrania, 105
- nell'epilessia, 2426, 2426t, 2427t
- nella fibromialgia, 2105
- nella neuropatia diabetica, 2214
- nella neuropatia periferica, 2568, 2568t
- nella nevralgia post-erpetica, 1081
- nella prevenzione dell'emicrania, 100, 102t
- nella prevenzione della SUNCT/SUNA, 103
- nella sclerosi multipla, 2534
- nella sindrome delle gambe senza riposo, 176
- nei sintomi menopausali, 2258, 2262
- nel tremore essenziale, 2476

Gabexato mesilato nella pancreatite, 1945
Gadolinio-153, esposizione al, 1325t, 1716
Gag reflex, 473
Gaisböck, sindrome di, 362, 664
Galantamina
- azione, 2460
- nella malattia di Alzheimer, 2460

Galattochinasi, deficit di, 2378t, 2380
Galattorrea, **2132-2133**
Galattosemia, 2229t, 2378t, 2380
- acidosi tubulare renale nella, 1752
- insufficienza ovarica prematura nella, 306
- interessamento oculare nella, 189
- pubertà ritardata nella, 2253t
- screening dei neonati, 2380

Galattosio, alterazioni del, 2378t, **2380**
Galattosio-*N*-acetilgalattosamina, 745
Gallamina, 1996
Gallavardin, effetto di, e43, e45
Gallio 67, scintigrafia con
- nelle malattie muscoloscheletriche, 2085, 2085t
- nella sarcoidosi, 2068

Gallio nitrato nell'ipercalcemia, 2312
Galoppo protodiastolico, 1409
Gambe
- crampi alle gambe, notturni, 178
- dolore alle gambe, nella trombosi venosa profonda, 1604
- senza riposo, sindrome delle, 174t, **176**, 1716, 2105

Gametocita di *Plasmodium*, 1249, 1249t, 1255f, 1255f
γ-carbossilasi, 719
γ-globuline, 1867
- nell'epatite virale, 1883

γ-glutamil transpeptidasi, 1863, 1867
- nell'epatopatia alcolica, 1909, 1910t

γ-glutamilcisteina sintasi, deficit di, 648t
Gammopatia monoclonale, 620, 691
- di significato incerto, 479t, 694, 694t, 715, **2585**
- - amiloidosi nella, 2075
- - nell'infezione da HIV, 1153

Gan Gan virus, 1206
Ganciclovir
- azione, 2547
- effetti avversi, 830, 1069, 1152t, 1701t, 2422t, 2547
- nell'encefalite, 2547
- nell'esofagite, 1798
- farmacologia, 1069
- nell'infezione da citomegalovirus, 830, 833, 1065t, 1069, 1086t, 1088, 1143t
- nelle infezioni da herpes simplex virus, 1069, 1076, 1086t
- nelle infezioni da herpes virus, 1069
- nelle infezioni dei pazienti con cancro, 534t
- nelle malattie da Epstein-Bar virus, 830
- profilassi nei soggetti sottoposti a trapianto, 707, 707t, 830
- resistenza al, 1069, 1088
- nella varicella-zoster virus, 1069

Gangli della base, emorragia dei, 1667
Gangli delle radici dorsali, 81, 81f
- gangliopatia paraneoplastica, 617, 617t, **620**

Gangliocitoma ipotalamico, 2129
Gangliosidosi, 2372t, 2490t
Gangosa, 1024
Gangrena
- anaerobica, 982
- di Fournier, 786t, 788
- gassosa, 786, 786t, **788**, 789f, 889
- - da *Aeromonas*, 910
- - antitossina, 891
- - da clostridi, 751, 752t, 754
- - diagnosi, 890
- - eziologia, 752t, 887, 889
- - manifestazioni cliniche, 752t, 888f, 889
- - patogenesi, 887
- - sinergistica non da clostridi anaerobici, 786t, 788
- - spontanea non traumatica, 887
- - terapia, 752t, 789t, 790, 890, 890t
- streptococcica, 786t

Gap anionico
- aumento, 289
- calcolo del, 289
- riduzione del, 289

Gap eccitabile, 1377
Gap osmolare, 291
Gap osmotico, feci, 1817
Gardner, sindrome di, 330, 331t, 568, 568t
Gardner-Diamond, sindrome di, 334, 334t
Gardnerella vaginalis. *Vedi anche* Vaginosi batterica
- diagnosi, e103
- trasmissione sessuale, 808t

Gas asfissianti, sovradosaggio/avvelenamento con, e290t
Gas ematici. *Vedi* Emogasanalisi arteriosa
Gas esalati nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, e299
Gas nervini, 886t, 2399t
Gas, scambio dei
- alterazioni dello, 223, **1545**, 1604
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1591
- fisiologia, 1545
- - abbinamento ventilazione-perfusione, 1545
- - diffusione di ossigeno e anidride carbonica, 1545
- misurazione del, 1546

Gas nei tessuti, 984
Gastrectomia
- nel cancro dello stomaco, 567
- deficit di vitamina B_{12} dopo, 640
- nella malattia di Ménétrier, 1816
- nell'ulcera peptica, 1811

Gastrina, 250, 1802, 1802f, 1804, 1812, 1813t
Gastrinoma, **2276-2277**
- diarrea nel, 249t, 250
- *Helicobacter pylori* nel, 2277
- malassorbimento nel, 1829t
- maligno, 2277, 2280
- nelle neoplasie endocrine multiple, tipo 1, 2282
- nella sindrome di Zollinger-Ellison, 1812
- terapia, 253, 1814, 2277

Gastrite, **1814**
- nell'abuso di alcol, 2638
- acuta, 1815, 1815t
- alitosi nella, 221
- atrofica, 1815
- autoimmune, 928, 1815
- classificazione, 1815t
- cronica, 927, 929f, 1815, 1815t, 1816f
- dolore addominale nella, 94t
- eosinofila, 1815t, 1816
- granulomatosa, 1815t, 1816
- da *Helicobacter pylori*, 928, 929f, 1815, 1816f
- indotta da stress, 1814
- linfocitica, 1815t, 1816
- postcolecistectomia, 1934
- predominante antrale, 927
- superficiale, 1815
- varioliforme, 1816

Gastrodigiunostomia, 458t
- nell'ulcera peptica, 1811, 1811

Gastroenterite
- da adenovirus, 1177t, 1180
- da *Aeromonas*, 910
- da astrovirus, 1177t, 1180
- da bacilli enterici Gram-negativi, 927
- batterica, 1178t
- da calicivirus, 1177, 1177t
- da coronavirus, 1180
- diagnosi, 1857t, 1859
- dolore addominale nella, 94t
- eosinofila, 1799
- - acalasia nella, 1795
- - biopsia della mucosa dell'intestino tenue nella, 1823, 1824t
- - diagnosi, 1836t
- - diarrea nella, 249t, 251
- - indigestione nella, 244
- - malassorbimento nella, 1829t
- da *Listeria monocytogenes*, 880
- da norovirus, 1177, 1177t
- da picornavirus, 1180
- da reovirus, 1185
- da rotavirus, 1177t, 1178-1180
- da *Salmonella*, 937, 941
- da sapovirus, 1177, 1177t
- sindrome dell'intestino irritabile e, 1844
- da torovirus, 1180
- da *Vibrio*, 952, 952t
- virale, **1177**, 1178t
- da virus dell'influenza, 1180

Gastroparesi
- nausea e vomito nella, 241, 241t
- nella pancreatite, 1951
- nella sclerosi sistemica, 2033
- terapia, 242

Gastropatia
- con alimentazione mediante sonda, 458t
- - nella disfagia, 238
- emorragica ed erosiva, sanguinamento, 257t, 258
- prolasso, 258
- proteino-disperdente, 1816
- da reflusso biliare, 1812
- sanguinamento gastrointestinale con, 257
- verticale con bendaggio, 469

Gatifloxacina
- effetti avversi, 2231
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 984, 984t
- nelle infezioni da clamidia, 1055
- nelle infezioni meningococciche, 896
- nelle infezioni da micobatteri non tubercolari, 1007
- nella polmonite, 855t
- nella tubercolosi, 994

Gatto
- morso di, 788
- - approccio, e110
- - artrite da, 2099
- - infezione da *Moraxella*, 905, 905t
- - infezioni della ferita, **e109**
- - osteomielite e, 791
- - terapia, e110-e112, e111t
- pulci del, 968, 1040, 2665
- toxoplasmosi e, 1273-1278

Gaucher, cellule di, 2374
Gaucher, malattia di, 662, **2374-2375**
- linfoadenopatia nella, 370t
- pneumopatia nella, 1596t, 1602
- splenomegalia nella, 373, 374t

Gefitinib, 498t
- azione, 498t, 523, 523f
- nel cancro polmonare, 497, 498t, 547
- nel cancro della testa e del collo, 544
- nel carcinoma epatocellulare, 578t
- effetti avversi, 345, 519t, 1687

Gegenhalten (negativismo motorio), 147
Geloni, 138, **1529**
Gemcitabina
- azione, 518t, 521
- nel cancro mammario, 562
- nel cancro ovarico, 599
- nel cancro pancreatico, 582
- nel cancro polmonare, 554
- nel cancro della vescica, 584
- nel carcinoma a sede primitiva ignota, 610
- nel colangiocarcinoma, 578
- effetti avversi, 518t, 521, 1686
- nel sarcoma dei tessuti molli, 605

Gemella morbillorum, 874
- endocardite da, 781, 782t

Gemfibrozil
- nelle alterazioni delle lipoproteine, 2347, 2348t
- effetti avversi, 2348t, 2608, 2613
- interazioni farmacologiche, 36t
- nella lipodistrofia, 1151
- per i pazienti diabetici, 1466
- nella sindrome metabolica di, 1472

Gemifloxacina
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 984
- nelle infezioni meningococciche, 896
- nella polmonite, 1046t, 1577t

Gemtuzumab ozogamicin, 523
- effetti avversi, 519t, 1685, 1688
- nella leucemia mieloide acuta, 673t, 674

Gene. *Vedi anche i geni specifici*
- clonazione del, 390
- definizione, 385
- distribuzione e segregazione durante la meiosi, 387
- flusso di informazioni genetiche, 386, 387f
- struttura, 388

Gene *ANKH*, 2095
Gene *APC*, 489, 491f, 567
Gene attivante la ricombinasi, deficit di, 1989t
Gene candidato, 401, 402t
Gene del citocromo *b*, 399t
Gene contiguo, sindrome del, 394, 397, 411
Gene *erbB2*, 557, 560
Gene *HFE*, 2351, 2354
Gene *p53*, 351, 420, 495, 495f, 506f, 507, 542, 547, 556, 603
Gene promotore, 388
Gene soppressore tumorale, 400, 489, **495-496**, 2120, 2518
- nel cancro polmonare, 547
- epigeneticamente silente nel cancro, 499, 500f

- inattivazione del, 489, 489f
Gene *Sox2*, 425
Gene *SRY*, 391, 397, 399, 2234, 2263
Gene *tub*, 462, 462t
Genetica, **385**
- del cancro, 385, 400, 405, **488-489**. *Vedi anche* Oncogeni; Gene soppressore tumorale
- - analisi mutazionale, 493
- - classi di geni tumorali, 488
- - futura, 494
- - modificazioni epigenetiche, 493, 499
- - origine clonale e natura multifasica, 488, 489f
- - sindromi familiari, 489, 490t
- diretta, 391t, 391t
- del DNA ricombinante, 387, 387f, 395, 401
- implicazioni della, in medicina interna, **412**
- influenza della, sulla pratica medica, **385**
- dell'invecchiamento, 54, 54t
- medica, **412**
- popolazione, 403
Gengive a fragola, 215
Gengivite, 214, e40f
- da anaerobi, 980
- prevenzione, 384
- ulcerativa necrotizzante acuta. *Vedi* Vincent, angina di
Gengivostomatite
- erpetica, 216t, 1073
- virale, 1096t
Geni *BRCA*, 405, 414, 487, 490, 556, 597
Geni caretaker, 489
Geni del complesso maggiore di istocompatibilità nell'infezione da HIV, 1133, 1133t
Geni DMA, 1980
Geni DMB, 1980
Geni homeobox, 431
Geni ipossia-attivati, 494
Geni soppressori tumorali (oncosoppressori), 502
Geni "gatekeeper", 489
Genistein, 587
Genoma
- a filamento negativo, 1056, 1056
- umano, 385, 405
Genomica, 5, 390
- cellule staminali, 425
- comparativa, 392, 392, 407
- farmacogenomica, 27
- funzionale, 388, 388, 392, 392
Genotipizzazione, 33, 35, 395
Gentamicina
- azione, 837, 838t
- nella brucellosi, 956
- effetti avversi, 343t
- nell'endocardite, 781, 782t, 968t, 969
- nell'escara, e109
- nella fascite necrotizzante, 752t
- nella febbre delle trincee, 968t, 969
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nelle infezioni da *Campylobacter*, 948
- nelle infezioni da clostridi, 890t
- nelle infezioni da *Cromobacterium violaceum*, 911
- nelle infezioni cutanee e dei tessuti molli, 790
- nelle infezioni enterococciche, 872
- nelle infezioni da listeria, 881
- nelle infezioni stafilococciche, 865
- nelle infezioni streptococciche, 871-874
- nelle infezioni delle vie urinarie, 1771t
- nella malattia infiammatoria pelvica, 817, 817t
- nella malattia di Ménière, per via intratimpanica, 202
- nella meningite, 2540t, 2541, 2541t
- nella peste, 964, 964t, 1312t, 1313
- nella polmonite, 1580t
- nella profilassi, 849t
- resistenza alla, 838t, 846t
- nello shock, 752t, 1649t
- nella tularemia, 960, 1312t, 1315
Genziana, 1894
Geofagia, 281, 281t
Gerbillo, morso di, e110
Germinoma
- pubertà precoce nel, 2253t
- nella regione parasellare, 2129
- sindromi paraneoplastiche nel, 612t, 614
Gerontologia, 53
Gerstmann-Sträussler-Scheinker, malattia di, 2561, 2561t, 2562-2564
GHB (γ-idrossibutirrato), 160t, 161, 1118
- nei disturbi del sonno, 178
Ghent, criteri di, per la sindrome di Marfan, 2387
Ghiandole gastriche, 1800, 1801f, 1815
Ghiandole salivari
- carcinoma delle, 220, **542**, 608f
- malattie delle, **220**
- nella sindrome di Sjögren, **2037**
- tumori delle, 544
Ghiandole sottomandibolari, tumori delle, 542
Ghiandole sublinguali, tumori delle, 542
Ghiandole sudoripare nella fibrosi cistica, 1587
Ghiandole surrenali
- diagnostica per immagini delle, 2184f
- tubercolosi, 992
Ghon, lesione di, 989
Ghrelina, 255, 461, 2279
Gianotti-Crosti, sindrome di, 1886
Giardiasi, 247-248, 800, 800t, 803t, **1278**
- artrite nella, 2102
- ciclo vitale del parassita, 1278, 1279f
- cronica, 1280
- diagnosi, 803, 923, 1279, 1280t, 1823, 1825f, e115, e115t, e116t, e117t
- epidemiologia, 1278
- fisiopatologia, 1279
- manifestazioni cliniche, 1278
- nel paziente immunocompromesso, 1991
- prevenzione, 1279-1280
- terapia, 1239-1243t, 1239-1243t, 1280, e121, e123, e125
- trasmissione sessuale, 808t
Gibbo di bufalo, 1150, 1151f, 2181
Giemsa, colorazione, e116
Gilbert, sindrome di, 35, 261, 1861, 1870t, **1871**
- calcoli biliari nella, 1930
- diagnosi, 1866
- ittero nella, 263, 263t
- test di funzionalità epatica nella, 1868t
Ginecomastia, **2242**, 2243f
- nel cancro della mammella, 563
- diagnosi, 2123t
- eziologia, 2242
- da farmaci, 2242
- obesità e, 464
- prevalenza negli adulti, 2123t
- nella sindrome di Klinefelter, 2264
- terapia, 2242
Ginger, 243, 367t, 1781
Ginkgo biloba, 65, 367t, 2422t
- nella malattia di Alzheimer, 2460
Ginocchiera, 2092
Ginocchio
- artropatia da pirofosfato diidrato di calcio del, 2095
- borsite del, 2112
- dolore al, **2082**, 2090
- osteoartrosi del, 2089, 2091f
- del saltatore, 2113
- valgo, 2082
- varo, 2082
Ginseng, 367t
Gioco d'azzardo patologico nella malattia di Parkinson, 2468
Gitelman, sindrome di, 293, 293t, 1692t, **1749**
- diagnosi, 1750
- fattori genetici, 1748t, 1749
- ipermineralcorticoidismo nella, 2194
- ipomagnesiemia nella, 2294, 2295t
- manifestazioni cliniche, 1748t, 1750, 2188
- patogenesi, 1749, 1749f
- terapia, 1750
Gittata cardiaca, 1337
- controllo del, **1336**
- in gravidanza, 44
- nella sepsi/shock settico, 1648
- nello shock, 1623, 1639, 1641, 1641t, 1644t
- nella stenosi mitralica, 1426
- valutata con l'ecocardiografia Doppler, 1363
Giudizio sostitutivo, e20
Giudizio, valutazione del, 2406
Giunzione atrioventricolare, 1353, 1353f
Giunzioni
- comunicanti, 2398
- occludenti, 1691, 1692
Giustizia, e20
- sociale, 5, 6
Glanzmann, trombastenia di, 366t, 714
Glasgow, scala del coma, 1624t, 1669, 1671, 1676t, 2517, 2517t
Glatiramer acetato
- azione, 2531-2534
- nella sclerosi multipla, 2511, 2531-2534, 2533t
Glaucoma, 187, 190, 190f
- ad angolo acuto, 185, 190
- a bassa tensione, 190
- emicrania nel, 96
- esame del campo visivo, 183
- terapia, 190
Gleason, sistema di classificazione, nel cancro della prostata, 588
Gliburide nel diabete mellito, 46, 2224t
Glicemia, controllo della, 1466, 1472, 2571
- nel diabete mellito, 2211
- in gravidanza, 46
- monitoraggio della, 2220
- nel paziente ricoverato in UTI, 1628
- perioperatoria, 52
Gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi, deficit di, 648t
Gliceril-guaiacolato, 2365t, 2367
Gliceril-trinitrato, nel fenomeno di Raynaud, 1529
Glicilciclina, 838, 847t
Glicina come neurotrasmettitore, 2399t
Glicina *N*-metiltransferasi, deficit di, 2390t
Glicogenesi, 574
Glicogeno
- depositi di, 2229
- malattia da accumulo di, 1830, **2376-2377**
- - acidosi tubulare renale nella, 1752
- - associata a compromissione muscolo-energetica, 2379
- - associata a debolezza muscolare, 2602
- - associata a miopatia scheletrica progressiva, 2380
- - con epatomegalia e ipoglicemia, 2377
- - glicogenosi epatica, **2377**, 2378t
- - glicogenosi muscolare, 2378t, **2379**
- - manifestazioni cliniche, e220f, e221f
- - miocardiopatia nelle, 1441t, 1445, 2380
- - miotonia nella, 2595t
- - osteoporosi nella, 2322t
- - sottotipo I, 2377, 2378t
- - trapianto di fegato nel, 1920t
- - vie metaboliche correlate alla, 2377f
Glicogeno sintasi, deficit di, 2378t, 2379
Glicogenolisi miocardica, 1340
Glicogenosi
- epatica, **2377**, 2378t
- epatica con sindrome renale di Fanconi, 2379
- muscolare, 2378t, **2379**
Glicole etilenico, avvelenamento da, 160t, 188, 290, 290t, 1701t, 1705, e290t
Glicole polietilenico nella sindrome dell'intestino irritabile, 1846t
Glicole propilenico
- avvelenamento da, 290, 290t
- nella sindrome da ostruzione intestinale distale, 1588
Glicolisi
- anomalie della, 645f, **647**, 2603
- nel miocardio, 1340
Glicopeptidi, 837
Glicopirrolato
- effetti avversi, 2365t
- nell'iperidrosi, 2497
Glicoproteina acida α_1, 30
Glicoproteina associata alla mielina, 697, 2585
Glicoproteina IIb/IIIa, 37, 363, 726, 727f
- antagonisti della, 728, 1496
- recettori della, 709
Glicoproteinosi, 2374t
Glicosaminoglicano, 2087
Glicosfingolipidosi neutra, 2372t
Glicosidi cardiaci, sovradosaggio/avvelenamento con, e289t
Glicosilazione avanzata, prodotti finali della, 2211
Glicosilfosfatidilinositolo, recettori ancorati al, 748
Glicosuria renale, 1748t, **1752**
- isolata, 1692t
Glimepiride nella terapia del diabete mellito, 2224, 2224t
Glioblastoma, 2519f, 2520
- multiforme, 420, 2519f
Glioma, 2518
- disfunzione olfattiva nel, 197
- ipotalamico, 2129
- malattie trigeminali nel, 2500t
- misto, 2520
- oncogeni nel, 492t
- ottico, 2129, 2518t
- pubertà precoce/ritardata nel, 2253t
- regione sellare, 2129
- nelle sindromi ereditarie, 2518t
- trattografia con tensore di diffusione nel, 2415f
Gliomatosis cerebri, 160t, 2520
Gliosi, 1135, 2526
Glipizide
- per il diabete mellito, 2224, 2224t
- metabolismo del, 29t, 34

Global Fund, 10
Globi, 1001
Globina, geni della, 628f, 629
– α-globina, 629
– β-globina, 388f, 395, 629, 629
Globo esofageo, sensazione di, 237, 1779
Globuli bianchi
– alterazioni dei, **376**
– sedimento urinario, 1705, e59f
– nello striscio ematico periferico, e77
Globuli rossi
– acido folico nei, 643
– agglutinazione dei, e77, e79f
– alterazioni nella babesiosi, 1262
– alterazioni nella malaria, 1250
– ampiezza di distribuzione, 357t
– anemia, **356**
– ciclo vitale dei, 622
– cilindri urinari, 1705, e59f
– differenziazione emopoietica, 430f
– distruzione meccanica, 651
– durata di vita dei, 645
– fragilità osmotica dei, 647
– frammentazione dei, e79f
– glicolisi nei, 645f, 647
– gruppo sanguino, antigeni e anticorpi del, **698**, 699t
– indici dei, 357, 357t, 361
– liquor cerebrospinale, e269t
– nucleati, e81f
– policitemia, **362**
– redox metabolismo nei, 648f
– – anomalie dei, 656
– nello striscio ematico periferico, e77
– studio di sopravvivenza dei, 645
Globulina anti-linfocitaria
– nell'anemia aplastica, 658
– nel trapianto renale, 1727
Globulina legante i corticosteroidi, 2251
Globulina legante il cortisolo, 2174
Globulina legante gli ormoni sessuale, 303, 2117, 2235, 2251
Globulina legante la tiroxina (TBG), 2153
– anomalie della, 2153, 2153t
Globuline anti-timociti
– nell'anemia aplastica, 658
– nell'aplasia eritrocitaria pura, 660
– nell'emoglobinuria parossistica notturna, 653
– nella malattia del trapianto contro l'ospite, 706
– nella mielodisplasia, 662
– preparazione al trapianto di cellule emopietiche, 705
Glomerulo (olfattivo), 196
Glomerulonefrite, 1701t, 1703, 1703, 1704t
– acuta, edema nella, 235
– con anomalie tubulointerstiziali, 1756
– azotemia nella, 271
– biopsia renale nella, e53f, e54f, e55f, e56f
– crioglobulinemica, 1743
– ematuria nella, 273
– fibrillare, 1740
– da immunocomplessi, 1730, 1975, 2004
– immunotattoide, 1740
– ipocomplementica, 779
– nel lupus eritematoso sistemico, 2008t, 2010
– mediata da anticorpi anti-GBM, e56f
– membranoproliferativa, 1730, 1733t, **1737**, 1737t, 1743, e54f, e55f
– – immunopatogenesi, 1972t
– – primitiva, 1737
– – secondaria, 1737
– membranosa, 1730, 1731f, 1733t, 1735, 1735t, **1738**, 1738t, 1741, 1743
– – focale sclerosante, 664t
– – primitiva, 1738t, **1739**
– – secondaria, **1737**, 1738t
– mesangioproliferativa, 1732, 1733t, 1734, **1737**, 1740, 1743
– da morbillo, 1187
– pauci-immune, 1736
– post-streptococcica, 211, 865, 1730, 1733t, **1734**, 1743, e53f
– primitiva, 1732
– progressione della, 1731
– proliferativa acuta endocapillare, 1734
– proliferativa diffusa, 1734, 1737, 1740, 1743
– proliferativa extracapillare, 1743
– rapidamente progressiva, 1732-1735
– secondaria, 1732
– segmentale e focale, 1737, 2050, e53f
– segmentale necrotizzante, 1736
– a semilune, 1732, 2050
Glomerulopatia, **1729**
– approccio, 1732
– associata a malattia infettiva, 1733t, **1743**
– biopsia renale nella, e53f
– collassante, 1743, e53f, e54f
– ematuria nella, 1732, 1733t
– familiare, 1730
– da lipoproteine, 1741
– manifestazioni cliniche, 1733, 1733t
– membranosa, e54f
– patogenesi, 1730, 1731f
– progressione della, 1731
– proteinuria nella, 1705, 1732, 1732t, 1733t
Glomerulosclerosi, 1730, 1733
– correlata all'età, 1733
– cronica, 1730
– nodulare, 1739
– da parvovirus B19, 1092
– segmentale e focale, 1730, 1733t, **1738**, 1738t, 1743
– – primitiva, 1738, 1738t
– – secondaria, 1738, 1738t
Glossina spp., malattia del sonno da, 1271
Glossite, 219t, 1829t
Glossodinia, 220
Glucagone
– azione, 2203
– nella controregolazione del glucosio, 2230, 2230f, 2230t
– nei corpi estranei nell'esofago, 1800
– effetti avversi, 2312
– effetto di sazietà, 255
– nell'ipoglicemia, 2234
– plasmatico, 2278
– risposta neuroendocrina allo shock, 1639
Glucagonoma, **2278**
– manifestazioni cutanee, 323, 323t
– nelle neoplasie endocrine multiple, tipo 1, 2282
Glucochinasi, deficit di, 2207
Glucocorticoidi
– nell'affaticamento, 73
– nelle alterazioni periarticolari delle estremità, 2112
– nell'anafilassi, 1997
– nell'anemia emolitica autoimmune, 652
– nell'angiostrongiliasi, 1284t, 1285
– nell'aplasia eritrocitaria pura, 660
– nell'arterite di Takayasu, 2057
– a basse dosi, nell'artrite reumatoide, 2021
– nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1594
– nel cancro, 522
– nella cirrosi alcolica, 1911
– nella compressione del midollo spinale, 2506
– nella congiuntivite allergica, 185
– nelle connettiviti miste, 2036
– nella corea, 73
– nella crioglobulinemia mista essenziale, 2059
– deficit di, 277t, 2193
– nel deficit di ACTH, 2139
– nella degenerazione cerebellare, 619
– nella dermatite da contatto, 322t
– nella displasia diafisaria progressiva, 2333
– nella distrofia muscolare di Duchenne, 2597
– effetti avversi, 73, 189, 234t, 320, 324, 324t, 339, 379t, 380t, 383, 483t, 522, 715, 1226, 1289, 1594, 1595, 1675, 1685, 1726t, 1728, 1805t, 1839, 2012t, 2053, 2060, 2060t, 2069, 2080t, 2190, 2292t, 2343t, 2365t, 2531, e91t, e92, e271t
– – cutanei, 344, 347
– – diabete indotto da steroidi, 2228
– – osteoporosi, 2322, 2322t, **2329**
– nell'encefalomielite disseminata acuta, 2535
– nell'eosinofilia, 615
– nell'epatite autoimmune, 1907, 1912
– nell'epatopatia alcolica, 1909, 1910f
– epidurali, 2416
– – nel dolore alla schiena, 115
– nell'episclerite e sclerite, 185
– nella fascite esosinofila, 2036
– nella febbre, 120, 134
– nella febbre reumatica, 2025
– nella fibrosi cistica, 1588
– formulazioni ad azione intermedia di, 2195t
– formulazioni ad azione protratta di, 2195t
– formulazioni a breve durata di, 2195t
– funzioni fisiologiche, 1726t, 2177
– nella gotta, 2094
– graduale riduzione del dosaggio dei, 1839
– nella granulomatosi di Wegener, 2053
– per inalazione nella tosse, 227
– nelle infezioni da *Haemophilus influenzae*, 907
– nelle infezioni meningococciche, 896
– nell'insufficienza renale acuta, 1708
– interazioni farmacologiche, 848t, 1011t, 2012t
– nell'interstiziopatia polmonare, 1599
– intralesionali
– – nell'alopecia areata, 323t
– – nell'artrite reattiva, 2045
– – nel pemfigo foliaceo, 338
– – nel pemfigoide cicatriziale, 340
– intranasali
– – nella rinite allergica, 2002
– – nella sinusite, 206
– nell'ipercalcemia, 286, 612, 2308, 2311t, 2312
– nell'iperplasia surrenale, 2193
– nell'ipoalderonismo, 2190
– nell'irsutismo, 305
– nella larva migrans viscerale, 1284t, 1285
– nella leishmaniosi, 1268
– nel lupus eritematoso sistemico, 2012, 2012t
– nella malattia da deposito di calcio apatite, 2097
– nella malattia da deposito di ossalato di calcio, 2097
– nella malattia granulomatosa cronica, 384
– nella malattia del trapianto contro l'ospite, 706
– nelle malattie infiammatorie intestinali, 1839
– nella mastocitosi sistemica, 2000
– metabolismo ed escrezione dei, 2174
– nella miastenia gravis, 2590
– nella mielofibrosi cronica idiopatica, 666
– nelle miopatie infiammatorie, 2614
– per la nausea e il vomito, 72, 243t
– nella neurite ottica, 188
– nella neuropatia ottica ischemica anteriore, 187
– nella neuropatia sensitiva, 620
– nella nevralgia post-erpetica, 1081
– nell'orticaria/angioedema, 1999
– nell'osteoartrosi intra-articolare, 2092t, 2093
– nell'otite esterna, 208
– nel parainfluenza virus, 1100
– nella paraparesi spastica tropicale, 1112
– nel pemfigo volgare, 337
– nella pertosse, 918
– nella polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, 2584
– nella polmonite, 1145
– nella polmonite da ipersensibilità, 1565
– nella porpora di Henoch-Schönlein, 2057
– nella porpora trombocitopenica immune, 712
– nella porpora trombotica trombocitopenica, 713
– nella prevenzione dell'emicrania, 102
– produzione surrenale di, **2174**
– proprietà antinfiammatorie dei, 2178
– nel pseudotumore orbitario, 192
– nelle reazioni anafilattiche alla trasfusione, 702
– per le reazioni nella lebbra, 1004
– recettori dei, 2116, 2118, 2118f, 2175, 2177
– nella sarcoidosi, 2069
– nella sclerosi multipla, 47, 2532
– nella sclerosi sistemica, 2035
– nello shock settico, 751, 752t
– nella sindrome dell'acido retinoico, 673
– nella sindrome da ACTH ectopico, 614
– nella sindrome di Behçet, 2061
– nella sindrome di Churg-Strauss, 2054
– nella sindrome di distress respiratorio acuto, 1632, 1633t
– nella sindrome da ipereosinofilia, 383
– nella sindrome di Sjögren, 2039
– nella sindrome di Sweet, 530
– sintesi di, 2267f
– sistemici
– – nella dermatite atopica, 313
– – nella dermatite attinica, 353
– – nell'epidermolisi bollosa acquisita, 340
– – nel pemfigoide bolloso, 338
– – nel pemfigoide gravidico, 339
– nella terapia del dolore, 72
– nella terapia del dolore al collo, 117
– test delle riserve di, 2180
– nella tireotossicosi indotta da amiodarone, 2166
– nella tiroidite, 2165
– topici
– – nella candidosi, 319
– – nella cheratite da herpes simplex, 185
– – nella dermatite, 313-315, 322t
– – nella dermatite attinica, 353
– – nella dermatomiosite, 341
– – nell'eczema della mano, 314
– – nell'ipersensibilità da farmaci, 346
– – nel lichen planus, 316
– – nel lichen simplex cronico, 313
– – nel lupus eritematoso sistemico, 2012t
– – nel pemfigo foliaceo, 338
– – nel pemfigoide cicatriziale, 340

- – nella pitiriasi rosea, 317
- – nella psoriasi, 316, 322t
- – nell'uveite, 185
- – nella vitiligine, 326t
- nel trapianto di organi solidi, 1417, 1726, 1726t
- nella tubercolare pericardite, 992
- nei tumori cerebrali, 2518, 2524
- urinari, 2179
- uso terapeutico di, 2194, 2194t, 2195t
- nella vasculite, 2060
- nella vasculite cutanea idiopatica, 2058
- nelle vertigini, 146, 146t

Gluconeogenesi, 435, 448, 2230
Glucosamina nell'osteoartrosi, 66
Glucosio
- alterazioni del trasporto di membrana, 2394t
- assorbimento intestinale di, 1818
- bilancio del, 2229
- compresse di, nell'ipoglicemia, 2234
- ematico, 2229
- – negli anziani, 53
- – automonitoraggio del, 2220
- – a digiuno, 2202
- – in gravidanza, 45
- – monitoraggio continuo del, 2221
- liquor cerebrospinale e, e269t
- meccanismi di controregolazione, 2229, 2230f, 2230t
- – difetti dei, 2231
- monitoraggio del, 2220
- monitoraggio continuo del, 2221
- somministrazione di
- – nella crisi surrenale, 2191
- – nell'iperkaliemia, 284
- – nell'ipoglicemia, 2233
- – nella malattia da accumulo di glicogeno, tipo I, 2379
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 455, 457
- test orale di tolleranza al, 2130t
- tolleranza al, 2202, 2203f
- – alterata, 1459, 1470, 2207, 2207f
- trasporto tubulare renale di, 1691f, 1692-1694

Glucosio-6-fosfatasi, deficit di, 2365t, 2377
Glucosio-6-fosfato deidrogenasi, deficit di, 35, 356, 645f, **648**, 648t, 1003, 1039, e121
- diagnosi, 650
- epidemiologia, 649, 649f
- farmaci che causano emolisi nel, 649, 649t
- genetica, 648
- malaria e, 649, 1251
- manifestazioni cliniche, 649
- striscio ematico periferico nel, 649, 650f
- terapia, 417t, 650
- test genetici, 417t, 418

Glucosio-6-fosfato isomerasi, deficit di, 645f, 648t
Glutammato come neurotrasmettitore, 82
Glutammina come neurotrasmettitore, 2399t
Glutammina sintasi, deficit di, 2390t
Glutatione perossidasi, deficit di, 650
Glutatione sintasi, deficit di, 648t
Glutetimide, 36, 36t
Gnatostomiasi, **1285**
- ciclo vitale del parassita, 1286
- diagnosi, 1286, e117t
- epidemiologia, 1286
- manifestazioni cliniche, 1286
- meningite, 2557t
- patogenesi, 1286
- terapia, 1239-1243t, 1239-1243t, 1284t, 1286

Gobba, 991
GOBI, 7
GOBI-FFF, 7
Gocciolamento post-nasale, 225-227
Goccioline, trasmissione con, prevenzione della, 825
GOLD, sistema di stadiazione, per la broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1593, 1593t
Goldmann-Witmer, coefficiente di, 1277
Gomito
- del tennista, **2113**
- da trapianto, 833

Gomma
- da framboesia (pian), 1024
- sifilitica, 1018, 1020

Gomori, colorazione con argento-metenamina, 1213, 1218
Gonadectomia, 304
Gonadi, sviluppo delle, 2262, 2263f
Gonadotropina corionica umana, 2252
- nel cancro testicolare, 594
- nel carcinoma a sede primitiva ignota, 607, 608t
- come marker tumorale, 479t
- produzione ectopica di, 611, 612t, **614**
- test di stimolazione con, 2237

Gonadotropina menopausale umana
- nel deficit di gonadotropina di, 2142
- nei disturbi riproduttivi maschili, 2244

Gonadotropine, **2141**. *Vedi anche i tipi pecifici*
- nel ciclo mestruale, 2251, 2251f
- deficit di, 2125, 2127t, 2142
- – terapia, 2142
- eccesso di, 2142
- misurazione delle, 2237
- sintesi e secrezione delle, 2141
- terapia con
- – nel deficit di, 2142
- – nei disturbi riproduttivi maschili, 2244
- – per l'induzione dell'ovulazione, 2255
- – trasmissione della malattia di Creutzfeldt-Jakob nella, 2563
- test di funzionalità ipofisaria, 2126, 2127t

Gonococcemia, 895, e32f, e72f
Gonorrea. *Vedi* Infezioni gonococciche
Goodpasture, sindrome di, 1732, 1733t, 1735, 1740, 1975, 2006, 2006t
- associazioni con l'HLA, 1984t
- diagnosi, 2052
- emottisi nella, 227, 227t
- fisiopatologia e patogenesi, 1972t, 2005, 2005t, 2050
- interstiziopatia polmonare nella, 1596t, 1602

Goodsall, regola di, 1852
Gordon, sindrome di. *Vedi* Pseudoipoaldosteronismo, tipo II
Gorlin, sindrome di. *Vedi* Carcinoma nevoide a cellule basali, sindrome da
Goserelina nella terapia del cancro prostatico, 522, 592
Gotta, **2093-2094**, 2366
- artrite acuta e cronica, 2094
- diagnosi, 1762t, 2083, 2094, 2114
- da farmaci, 2080t
- iperuricemia nella, 2083, 2094
- manifestazioni cliniche, 2083, 2094, e216f
- nefrolitiasi nella, 1762t
- obesità e, 465
- terapia, 1762t, 2094
- tofacea, 332

Gottron, segno di, 340, 340f, 2609
Gowers, segno di, 2592, 2594f, 2597
Gozzigeni, 2167
Gozzo, 2155, 2164, **2166**
- colloide. *Vedi* Gozzo, diffuso non tossico
- diffuso non tossico (semplice), 2167
- endemico, 2167
- giovanile, 2167
- nell'ipotiroidismo, 2157
- multinodulare, 2158
- multinodulare non tossico, 2167
- multinodulare tossico, 2160t, 2164, 2168
- sporadico, 2167
- substernale, 2167

Go-no-go test, 170
GRACILE, sindrome, e312f
Gradenigo, sindrome di, 194, 2555
Gradiente albumina sierica-ascite, 267, 267t
Gradiente alveolo-arterioso di ossigeno, 1545, 1604
Gradiente di concentrazione, 1692
Grado di perfusione miocardica TIMI, 1495
Grafestesia, 157, 2408
Graffi di animali o di uomini, **e109**
Graffio di gatto, malattia da, **967**, e109
- anatomia patologica, 968
- diagnosi, 959, 959t, 962, 968, 1192t
- epidemiologia, 967
- eziologia, 968
- nell'infezione da HIV, 1158
- interessamento oculare nella, 185
- linfoadenopatia nella, 370t, 371
- manifestazioni cliniche, 968, 968f
- manifestazioni cutanee, 786t, 787
- terapia, 968, 968t

Graham Steell, soffio di, 1428, 1440, e47-e48
Gram, colorazione di, 742, **e97**, e98f
- *Legionella*, 912

Gramicidina, 838t, 840
Grammostola rosea, 2663
Grandi arterie, trasposizione delle, 1383, 1420t
- completa, **1425**
- ipossia nella, 229
- terapia, 1425

Grandi linfociti granulari, 379, 1953, 1958, 1963f
Grani di metacrilato impregnati di antibiotici, 793
Granisetron
- nell'emicrania, 104
- per la nausea e il vomito, 242, 243t, 480, 525

Grant, James P., 7
Granulazioni (*beading*), 1347
Granuli eosinofili, 383
Granuli dei neutrofili
- alterazioni dei, 380, 380t
- granulazioni tossiche, 377, 377f
- primari (azzurrofili), 376
- secondari (specifici), 376

Granuli secretori dei mastociti, 1995
Granuli specifici, deficit dei, 380t, 381t
Granulicatella spp., endocardite da, 777, 781
Granulociti
- alterazioni dei, **375**, 380t
- – diagnosi, 384
- differenziazione emopoietica, 430f
- nello striscio ematico periferico, e82f

Granulocitopenia nei pazienti con cancro, 532
Granulocitosi paraneoplastica, 614t, **615**
Granuloma. *Vedi anche i tipi e le sedi specifiche*
- anulare, 323, 323t, 1003, 2218
- da *Candida*, 1224
- cerebrale da *Aspergillus*, 1227, 1229
- eosinofilo, 374t
- del fegato, 1920
- formazione, 750
- inguinale. *Vedi* Donovanosi
- letale della linea mediana. *Vedi* Linfoma extralinfonodale, a cellule T/NK, tipo nasale
- della linea mediana, 215, 2052
- periapicale, 214
- piogenico, 215
- da piscina, 786t
- sarcoidosi, **2064**
- tubercolare, 988
- venereo. *Vedi* Donovanosi
- da zecche, 2661

Granulomatosi. *Vedi anche i tipi specifici*
- allergica, 333
- broncocentrica, 1596t, **1603**
- infantisettica, 881
- linfomatoide, 1596t, 1603, 2053

Grasso corporeo, 449
- addominale sottocutaneo, 460, 465
- distribuzione, 42, 460, 465
- intraddominale, 461
- tronco, 460

Graves, malattia di, 2006t, **2160**
- aritmia nella, 2161
- associazioni con l'HLA, 1984t
- nei bambini, 2163
- decorso clinico, 2162
- diagnosi, 2122t, 2161f, 2162
- difetto nella, 1975
- epidemiologia, 2160
- in gravidanza, 2163
- nell'infezione da HIV, 1151
- ippocratismo digitale/osteoartropatia ipertrofica nella, 2110t
- manifestazioni cliniche, 2160, 2160t, 2161f, e75f
- manifestazioni cutanee, 2161, 2161f
- mixedema pretibiale nella, 2161
- patogenesi, 1972t, 2005, 2005t, 2160
- prevalenza negli adulti, 2122t
- ptosi/oftalmoplegia nella, 2593t
- schema "NO SPECS", 2161
- screening, 2122t
- nella sindrome autoimmune polighiandolare, 2286
- terapia, 2162
- da *Yersinia enterocolitica*, 966

Graves, oftalmopatia di, 191, 2161, 2161f, 2162
Gravidanza, **44**
- alcalosi respiratoria nel, 294t, 295
- aldosteronismo in, 2188
- anemia aplastica e, 656
- angioma a stella in, 324t
- aplasia eritrocitaria pura e, 659t
- appendicite in, 1859
- asma in, 1561
- batteriuria asintomatica in, 47
- cardiopatia in, 45
- cardiopatie congenite e, 45, 1419
- cervicite mucopurulenta in, 814
- chemioterapia del cancro in, 526
- citomegalovirus in, 48, 1058
- coccidioidomicosi in, 1218
- cogulazione intravascolare disseminata in, 719
- colestasi della, 265, 265t
- coriomeningite linfocitica in, 1200
- deficit di cobalamina in, 638
- diabete insipido in, 2146t
- diabete mellito in, 46

- nel diabete mellito, 2228
- diarrea del viaggiatore in, 773
- dispnea in, 222f
- disturbi nervosi periferici nel, 47
- ectopica. *Vedi* Gravidanza, ectopica
- – diagnosi, 816
- – dolore nella, 94t
- – dolore pelvico nella, 307, 307t
- edema in, 235
- embolia polmonare nel, 45
- emicrania in, 47, 47
- emoglobina/ematocrito in, 357t
- emoglobinopatia in, 46
- epatite B in, 47
- nell'epilessia, 2430
- epilessia in, 47
- età alla prima nascita a termine, 557
- fabbisogno di acqua in, 435
- fabbisogno di ferro in, 622
- fabbisogno di vitamina D in, 638, 641, 643
- febbre Q nel, 1043
- febbre remittente nel, 1030, 1032
- feocromocitoma nel, 2197
- in fezione genitale da clamidia in, 1050
- nella fibrosi cistica, 1587
- fumo in, 2650
- funzione tiroidea in, 46, 2166
- gonorrea in, 900
- herpes genitale in, 48
- herpes simplex virus in, 1076, 1078
- herpes virus in, 48
- ictus in, 47
- immunizzazione in, 765
- indigestione in, 243
- Infezione da HIV in, 48, 1119, 1175
- infezioni in, 47
- infezioni delle vie urinarie in, 1767, 1771
- infezioni vulvovaginali in, 811
- influenza in, 1104
- insufficienza aortica in, 45
- ipercalcemia in, 286t
- iperprolattinemia in, 2132
- ipertensione in, 44, 1513t, 1514
- ipertensione polmonare nel, 45
- ipertiroidismo in, 46
- iperventilazione in, 1616, 1616t
- ipomagnesemia in, 2295t
- ipotiroidismo in, 46, 2159
- irsutismo in, 301t
- listeriosi in, 881
- lupus eritematoso sistemico in, 2013
- malaria in, 773, 1253, 1253t, 1260
- malattia della colecisti in, 47, 1929
- malattia ematologica in, 46
- malattia epatica in, 47
- malattia gastrointestinale in, 47
- malattia di Graves in, 2163
- malattie infiammatorie intestinali in, 47, 1841
- malattie neurologiche in, 47
- manifestazioni orali, 215
- marker tumorali in, 479t
- massa mammaria in, 559
- molare, 602
- mortalità materna in, 48
- nausea e vomito in, 47, 241, 241t
- nefropatia nel, 44
- neuropatie ostetriche, e275
- parvovirus B19 in, 48, 1092
- pemfigoide gravidico, **338**
- porpora trombocitopenica trombosica in, 1760
- portatori di streptococchi di gruppo B, 871
- preeclampsia nel. *Vedi* Preeclampsia
- prolattinoma nel, 2134
- reflusso gastroesofageo in, 1796
- rigurgito mitralico in, 45
- RM in, 47
- rosolia in, 48, 1189-1191, 1190t
- nella sclerosi multipla, 47, 2531
- nella sclerosi sistemica, 2035
- sifilide in, 1019, 1022, 1022t
- sindrome di Marfan in, 45
- steatosi epatica acuta della, 47
- stenosi aortica in, 45
- stenosi mitralica in, 45
- stipsi in, 253t
- a termine, 2255
- test di, 307, 1780
- toxoplasmosi in, 1274, 1278
- trombocitopenia in, 46
- trombosi venosa in, 722t
- trombosi venosa profonda in, 45
- trombosi venosa profonda nel, 1761t
- tubarica, interrotta, 1859
- tubercolosi in, 997, 1010t
- uso/abuso di alcol in, 2639
- uso di cocaina in, 2645
- uso di farnaci antibatterici in, 843, 844t
- vaginosi batterica in, 813
- viaggi ad alte quote in, 773
- viaggi durante la, 773
- warfarin in, 735, 1608

Gray (unità di radiazione), 512, 1324
GRFoma, **2279**
Griffiths, punto di, 1852, 1853f
Griseofulvina
- nella dermatofitosi, 318, 318t, 1234
- effetti avversi, 318
- nelle infezioni fungine, 1214
- nella tinea, 323t

Gross cystic disease fibrous protein, 608, 608t
Gruppi correlati alla diagnosi, e9
Gruppi etnici, risposte ai farmaci nei, base genetica delle, 33
Gruppo sanguigno
- AB0, 698
- P, 744

GTPasi, proteine attivate da, 498
GTP-cicloidrolasi, deficit di, 2390t, 2477
Guanarito virus, 1198t
Guancia, lesione traumatica all'interno della, e39f
Guanetidina
- effetti avversi, 234t, 298t
- nel fenomeno di Raynaud, 1529

Guanfacina
- nell'ipertensione, 1516t
- nella sindrome di Tourette, 2480

Guanidina, 656t
Guanina, 386
Guanti, uso di, 825
Guar nella *dumping syndrome*, 1812
Guida alimentare, 438
- MyPyramid, 437, 439, 439t, 468

Guillain-Barré, sindrome di, 1669t, **2581**
- *Campylobacter* e, 947, 2581, 2582f
- da citomegalovirus, 1087
- debolezza nella, 150
- diagnosi, 111, 886t, 1195, 1544t, 2584, 2584t, 2613
- disfagia nella, 238t
- disfunzioni autonomiche nella, 2494t, 2497
- dispnea nella, 223
- enterovirus e, 1182
- eventi antecedenti, 2582
- fisiopatologia, 2583
- immunopatogenesi, 1972t, 2582-2584, 2582f
- influenza virus e, 1105
- interessamento del nervo facciale nella, 2501
- malattia glomerulare nella, 1738t
- malattie del trigemino nella, 2500t
- manifestazioni cliniche, 2581
- micoplasma e, 1045t
- paraneoplastica, 620
- prognosi e recupero, 2584
- ptosi/oftalmoplegia nella, 2593t
- sincope nella, 140
- sottotipi di, 2581
- terapia, 2584
- vaccino dell'influenza e, 1106
- variante di Fisher, 2504

Günther, malattia di. *Vedi* Porfiria, congenita eritropoietica
Gusto, **198**
- alterazioni del, 198, 199t
- amaro, 198
- definizioni, 198
- fisiologia, 198, 198f
- salato, 198

H

Habitus marfanoide nelle neoplasie endocrine multiple, 2284
Haemophilus spp.
- ascesso cerebrale da, 2550
- diagnosi, e98f, e102
- gastrite da, 1815
- gruppo HACEK, **909**
- polmonite da, 824

Haemophilus aphrophilus, 909
Haemophilus ducreyi, **908**. *Vedi anche* Ulcera molle venera (cancroide)
Haemophilus haemoliticus, 905
Haemophilus influenzae, **905**, 905t
- biogruppo *aegyptius*, 907
- cellulite, 788, 906
- colecistite, 906
- colonizzazione nasofaringea, 906, 908
- congiuntivite, 907
- diagnosi, 907
- endocardite, 906
- epidemiologia, 906, 906f
- epiglottite, 212, 906, 1100
- febbre purpurica brasiliana, 907
- nella fibrosi cistica, 1587
- nell'infezione da HIV, 1144
- malattia infiammatoria pelvica, 815
- manifestazioni cliniche, 905t, 906
- mastoidite, 209, 907
- meningite, 906, 2537, 2539, 2541t, 2542
- microbiologia, 905
- morso umano, e110
- non tipizzabile, 905t, 906
- otite media, 208, 907
- patogenesi, 906
- nel paziente sottoposto a splenectomia, 375
- nei pazienti con cancro, 528, 528t, 529t, 531
- polmonite, 907, 1105, 1574, 1574t, 1575t, 1579t
- porpora fulminante, 752t, 754
- prevenzione, 907
- sepsi post-splenectomia, 751, 752t
- sepsi puerperale, 907
- sinusite, 205, 907
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 829t
- terapia, 907
- trasmissione, 906

Haemophilus influenzae, vaccino per l', 756, 764, 769, 906, 907
- controindicazioni, 767t
- immunizzazione nell'infanzia, 758f, 763f, 764
- nel paziente sottoposto a splenectomia, 375, 631
- nei pazienti con cancro, 529t, 535
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 835, 836t

Haemophilus parainfluenzae, 909
- epiglottite, 213

Haemophilus vaginitis. *Vedi* Vaginosi batterica
Hafnia spp., 927
Halzoun (marrana), 2662
HAM. *Vedi* Paraparesi spastica tropicale
Hamman, segno di, 1613
Hamman-Rich, sindrome di. *Vedi* Polmonite interstiziale, acuta
Hampton, gobba di, 1606
Hand-Schüller-Christian, malattia di, 2128
Hansen, malattia di. *Vedi* Lebbra
Hantaan virus, 1068, 1198t, 1199t, 1208
H_2-antagonisti
- nella malattia da reflusso gastroesofageo, 245
- nelle malattie gastrointestinali, 1781

Hantavirus
- come agente di bioterrorismo, 1309t
- diagnosi, 963, 1028
- epidemiologia, 739f
- febbre emorragica con sindrome renale, 754
- sindrome polmonare da, 756, 1068, 1199t, 1206, 1207t, **1208**
- trasmessi da artropodi e roditori, 1198, 1198t
- virologia, 1057t

Harris-Benedict, equazioni di, 450
Hartmann, procedura di, 1847, 1848f, 1848t, 1849
Hartnup, malattia di, 1748t, **1752**, 1821, 2394t, **2395**
- fotosensibilità nella, 352t
- malassorbimento nella, 1829t
- patogenesi, 1749f

Hashimoto, encefalopatia di, 2158, 2564
- diagnostica neuroradiologica, e257f

Hashimoto, tiroidite di, 1738t, 1975, 2005t, 2006t, 2157
Hashish, 2646
Haverhill, febbre di, e110
Hawkinsinuria, 2390t
Haw-River, sindrome di, 2487
HAZMAT, **1317**
HDR, sindrome di, 2313
Health Assessment Questionnaire, modificato, 2080, 2152f
"Health capital", e7
Healthy People 2010 Objectives for the Nation, 756
HeartMate LVAD, 1418, 1418f
Heberden, noduli di, 2082, 2087f, 2094
Hecht, polmonite di, 1186
Hectorol, nel deficit di vitamina D, 2299
Heimlich, manovra di, 1661
Heinz, corpi di, 372, 375, 632, 649, e77, e81f
Helicobacter cinaedi, 808t, 819, **946**, 947t
Helicobacter fennelliae, 808t, 819, **946**, 947t

Helicobacter pylori, **927**
- anamnesi familiare e infezioni, 1804f
- anatomia patologica e patogenesi, 928, 929f
- cancro gastrico e, 565, 928, 929, 929f
- colonizzazione dello stomaco, 928, 929f, 930
- diagnosi, 929, 929t, 1807, 1807t
- epidemiologia, 927, 1803
- eradicazione dell', 245, 257, 566, 928-931, 930f, 930t, 1808t, 1809, 1815
- - quadrupla terapia, 1808t, 1809
- - reinfezione dopo l', 1809
- - tripla terapia, 1808t, 1809
- nel gastrinoma, 2277
- gastrite, 928, 929f, 1815, 1816f
- indigestione e, 243-245
- linfoma MALT e, 679, 680t, 685, 928-929, 929f, 1816
- malattia da reflusso gastroesofageo e, 927-929, 929f
- manifestazioni cliniche, 928
- microbiologia, 928, 1803
- porpora trombocitopenica e, 712, 928
- prevenzione, 930
- trasmissione dell', 1803
- ulcera peptica e, 257, 739, 928-929, **1803**, 1804f

Helidac, 1809
HELLP, sindrome, 44, 47, 1760, 1886, e271t
Hemoccult test, 569
Hemojuvelin, 2351
Hemosuccus pancreaticus, 258
Henderson-Hasselbalch, equazione di, 287
Henle, ansa di, 1690
- funzioni, 1691f, 1693
- Malattie che interessano l', 1692t

Hepadnavirus, 1057t
Hephaestin, 623
HER2/*neu*, 498
Herbert, rosette di, 1053
Hermansky-Pudlak, sindrome di, 325t, 714, 1596t, 1602, 1830
HERNS, sindrome, 2439
Herpes. *Vedi* Herpes zoster
Herpes genitale, 309t, 786, **1072**
- diagnosi, 818, 1017, 1076
- epidemiologia, 1073
- in gravidanza, 48
- nell'infezione da HIV, 1154
- linfoadenopatia e, 371
- manifestazioni cliniche, 814, 818t, 1074, 1075f
- prevenzione, 1078
- primitivo, 1018
- primo episodio di, 1077t
- ricorrente, 1018, 1077t
- soppressione dell', 1077
- terapia, 789t, 819, 819t, 1065t, 1068, 1076, 1077t
- trasmissione sessuale, 807, 808t, 1078
- ulcere genitali nell', 818

Herpes gestazionale. *Vedi* Pemfigoide, gestazionale
Herpes gladiatorum, 786, 786t, 1075
Herpes labiale, 211, 216t, 310f, 786, 786t, 1073
Herpes simplex virus, 1056, 1060, 1065t, **1072**
- aciclovir-resistente, 1077t, 1078
- cervicite, 814, 814f
- cheratite da, 185, 1070
- co-coltivazione di, 1072
- diagnosi, 312, 875, 1017, 1076, 1080, 1275, 1276t
- diarrea, 248
- disfagia da, 238t
- encefalite da, 1065t, 2413f, 2537, 2540, 2542t, 2545, 2546f, e34
- epidemiologia, 1073
- escara, e107
- esofagite, 1789f, 1798, e200f
- faringite da, 211
- fotosensibilità da, 352t
- gastrite, 1815
- genitale. *Vedi* Herpes genitale
- in gravidanza, 1076, 1078
- herpes gladiatorum, 1075
- HSV-2, 1057t, 1058, **1072**
- HSV-1, 1057t, 1058, **1072**
- nell'infezione da HIV, 1144t, 1148-1150, 1154, 1157
- infezioni disseminate, 1077t
- infezioni neonatali da, 1065t, 1076, 1077t, 1078
- infezioni oculari da, 1066t, 1075, 1076, 1077t
- infezioni oro-facciali da, 211, 216t, 1066t, 1074, 1076, 1077t
- infezioni persistenti/latenti, 1060, 1072, 1075
- infezioni respiratorie da, 1096t
- infezioni delle vie urinarie, 1767, 1768
- infezioni viscerali, 1076, 1077t
- ittero da, 264t
- linfoadenopatia da, 370t
- malattie del sistema nervoso, 1075-1078, 1075f, 1077t
- manifestazioni cutanee, 125-126t, 129, 309t, 310f, 328, 328t, 785
- meningite da, 2542, 2542t, 2557t
- mielite da, 2509
- mucosite da, 829
- nausea e vomito da, 241
- paralisi di Bell e, 2501
- patereccio da herpes, 1075, 1077t
- patogenesi, 1072
- nel paziente immunocompromesso, 1073, 1076, 1077t
- pericardite da, 1451
- polmonite da, 829
- prevenzione, 1078
- proctite da, 819
- profilassi chirurgica dell', 1077t
- recettori dell'ospite per, 744, 744t
- riattivazione dell', 1072-1075, 1078
- ricombinante, 1063
- sequenza genomica dell', 1072
- sierologia dell', 1076
- sindrome uretrale da, 810
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 707t, 828, 828t, 829t, 829t, 832t, 833, 1074
- soppressione di malattie mucocutanee, 1077
- spettro clinico della malattia, 1073-1076
- terapia, 1066t, 1068-1070, 1076, 1077t
- ulcera peptica e, 1805t
- ulcere aftose, 215
- uretrite da, 809, 810t
- uveite da, 185
- virologia, 1057t, 1058, 1072

Herpes virus
- B, 1060
- farmaci attivi contro l', **1068**
- in gravidanza, 48
- infezioni persistenti/latenti, 1060
- neonatale, 48
- nei pazienti con cancro, 528t, 530, 534, 534t
- risposta immunitaria, 1062
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 1728t
- umano di tipo 6, 122t, 128, **1088**. *Vedi anche* Esantema, subitum
- - diagnosi, 1084
- - nell'infezione da HIV, 1129
- - infezioni persistenti/latenti, 1060
- - nei pazienti con cancro, 534, 534t
- - recettori dell'ospite per, 744t
- - nei soggetti sottoposti a trapianto, 707, 828, 828t, 829t, 829t, 830, 835, 1088
- - terapia, 1069
- - virologia, 1057t
- umano di tipo 7, **1089**
- - infezioni persistenti/latenti, 1060
- - nei pazienti con cancro, 534
- - nei soggetti sottoposti a trapianto, 829t, 830, 835, 1089
- - virologia, 1057t
- umano di tipo 8, 1057t, 1061, **1089**
- - neoplasie maligne linfoidi e, 680, 680t
- - nei pazienti con cancro, 534
- - sarcoma di Kaposi e, 603, 739, 1135
- - nei soggetti sottoposti a trapianto, 831, 833
- - terapia, 1069, 1089
- - trasmissione sessuale, 808t
- virologia, 1056-1060, 1056f, 1057t, 1058f

Herpes zoster, **1078**
- diagnosi, 1080
- distribuzione, 309t
- disturbi del trigemino nell', 2500t
- dolore nell', 1079
- dolore da, 1079
- dolore addominale nell', 92t, 94
- dolore al collo nell', 116
- dolore toracico nell', 87t, 88t, 89
- epidemiologia, 1079
- eziologia, 1078
- nell'infezione da HIV, 1154
- interessamento del SNC, 1080
- manifestazioni cliniche, 309t, 1079, 1080f, 2490t
- manifestazioni cutanee, 785, 786t, e29f, e67f, e68f
- manifestazioni orali, 216t
- mielite, 2509
- neuropatia nell', 2575
- nevralgia glossofaringea nell', 2502
- oftalmico, 185, 1067t, 1079
- patogenesi, 1078
- nel paziente immunocompromesso, 1079, 1080f
- pericardite nell', 1451
- prevenzione, 1080
- sindrome di Ramsay Hunt, 1079
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 1080, 1728t
- terapia, 789t, 1067t, 1070, 1081

Heterophyes heterophyes, **1301**
Heyde, sindrome di, 715
HIF-1α, 499, 503
Hinchey, classificazione di, della diverticolite, 1847, 1848f
Hirata, malattia di, 1972t
His, fascio di, 1353, 1353f, 1374, 1383
HIV, 1107, **1112**
- ciclo di replicazione dell', 1113, 1115f, 1124
- cladi, 1115
- forme circolanti ricombinanti di, 1115
- forme circolari ricombinanti di, 1115
- genoma, 1114, 1116f
- HIV-1, 1108, 1108t, 1112, 1115
- HIV-2, 1108, 1108t, 1112, 1115
- - albero filogenetico, 1115, 1116f
- - distribuzione geografica, 1115, 1117f
- - eterogeneità molecolare, 1115, 1116f
- - gruppo O, 1115
- - gruppo M, 1115
- - gruppo N, 1115
- - sottotipi, 1115
- - sub-sottotipi di, 1115
- inibitori della proteasi dell', 29t, 36
- integrasi dell', 1113, 1115f
- R5 virus, 1130, 1134
- R5X4 virus, 1130
- trascrittasi inversa dell', 1113-1115, 1115f
- tropico duale, 1130
- virologia, 1057t, 1059, **1112**, 1114f
- X4 virus, 1127, 1130, 1134

HIV, infezione da, **1112**
- adenovirus nell', 1101, 1128
- afte vaginali nell', 814
- alterazioni metaboliche nell', 1150
- anemia nell', 1153
- angiomatosi bacillare nell', 1153, 1158
- apolipoproteina E nell', 1135
- artrite nell', 1151, 2099, 2101
- artropatia AIDS-associata, 1152
- aspergillosi nell', 1146, 1153, 1226, 1228
- aspetti anamnestici dell', 1112
- astrociti nell', 1135
- bartonellosi nell', 969, 1143t, 1158
- bronchiectasie nell', 1582
- bronchite nell', 1144
- calo ponderale nell', 255, 256t
- campylobacteriosi nell', 1148
- cancro anale e, 573
- cancro cervicale nell', 1162
- candidosi nell', 318, 1144t, 1148, 1150
- cardiopatia coronarica nell', 1148
- cellule B nell', 1129-1133
- cellule CD4+ nell', 1123-1128, 1125f, 1130-1133, 1131t, 1137, 1140, 1142
- cellule CD8+ nell', 1124, 1129, 1131, 1137, 1142
- cellule dendritiche nell', 1123, 1127, 1130, 1132
- cellule killer naturali nell', 1130, 1132
- cellule di Langerhans nell', 1130, 1132
- chemochine nell', 1123, 1129, 1134
- citomegalovirus nell', 1086, 1086t, 1128, 1143t, 1148, 1150, 1154, 1157
- classificazione CDC, 1112
- coccidioidomicosi nell', 774, 1143t, 1146, 1148, 1150
- colangiopatia nell', 265, 265t
- colangite nell', 1150
- complesso AIDS-demenza, 1135, 1154
- compromissione cognitiva nell', 1154
- condilomi acuminati nell', 1139, 1154
- condilomi lati nell', 1150
- convulsioni nell', 1156, 1156t
- criptococcosi nell', 1129, 1143t, 1146, 1148, 1151, 1154, 1156t, 1221-1223
- criptosporidiosi nell', 1148, 1150, 1280
- cronica e persistente, 1124-1126
- - dinamica virale, 1125, 1125f
- - evasione del controllo del sistema immunitario, 1124
- - latenza clinica, 1124f, 1125, 1142, 1142f
- - replicazione virale persistente, 1124
- - serbatoi latenti di cellule D infette, 1124, 1125f
- debolezza nell', 149
- deficit di vitamina B_{12} nell', 641
- depressione nell', 2629
- dermatite seborroica nell', 1153
- diabete mellito nell', 2229
- diagnosi, 1084, 1136, **1137**, 1139f, 1163, 1192t, 1276t, e104
- - amplificazione basata sulla sequenza dell'acido nucleico, 1139, 1139t

- – – ELISA, 1138
- – – PCR della trascrittasi inversa, 1139, 1140f
- – – tecnica del DNA ramificato, 1139, 1139t, 1140f
- – – test di cattura dell'antigene p24, 1139, 1139t
- – – Western blot, 1138, 1138f
- diarrea nell', 248, 1148, 1149f
- disfagia nell', 239
- disfunzioni olfattive nell', 197t, 198
- nelle donne, 40f, 42
- donovanosi nell', 971
- educazione del paziente, 1163
- "elite nonprogressors", 1142
- negli emofiliaci, 717
- encefalopatia nell', 1134, 1154-1156, 1155t, 1156f, 1156t
- enteropatia da AIDS, 1149
- epidemiologia, 739f, **1120**, 1121f
- esofagite nell', 1148, 1148f, 1798
- faringite nell', 210
- febbre nell', 130, 134
- febbre tifoide nell', 1148
- febbre delle trincee nell', 1158
- fibromialgia nell', 1152
- follicolite nell', 1153
- gammopatia monoclonale di significato incerto nell', 1153
- geni MHC nell', 1133, 1133t
- genotipizzazione, 1063
- gonorrea nell', 901
- in gravidanza, 48, 1119, 1175
- *Haemophilus influenzae* nell', 1144
- herpes genitale nell', 1154
- herpes simplex virus nell', 1073, 1077t, 1078, 1144t, 1148-1150, 1154, 1157
- herpes virus umano 6 nell', 1129
- herpes zoster nell', 1080f, 1154
- ictus nell', 1156
- immunizzazione nell', 768, 773, 856, 1144t, 1188, 1192
- infarto miocardico nell', 1148
- infezioni da micobatteri non tubercolari nell', 1006
- infezioni da *Mycobacterium avium* nell', 1143t, 1146
- infezioni da nematodi nell', 1129
- infezioni persistenti/latenti, 1060
- infezioni pneumococciche nell', 854, 856, 1144, 1144t
- infezioni da *Pneumocystis* nell', 1112, 1143t, 1144, 1236-1238, 1237f
- infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* nell', 935
- infezioni da *Rhodococcus* nell', 1146
- infezioni vulvovaginali nell', 812
- influenza virus nell', 1144t
- informazioni da Internet, 1163t
- insufficienza cardiaca nell', 1146
- insufficienza surrenale nell', 2189
- interazioni farmacologiche nell', 774
- ipergammaglobulinemia nell', 1128
- iperkaliemia nell', 283
- ipertensione polmonare nell', 1146, 1533t, 1536
- ipogonadismo nell', 1151
- ipotiroidismo nell', 1151
- isosporiasi nell', 1149, 1280
- istoplasmosi nell', 774, 1143t, 1146, 1148, 1150, 1159, 1216
- leishmaniosi nell', 774, 1159, 1268
- leucoencefalopatia multifocale progressiva nell', 1154, 1156, 1156t, 2550
- leucoplachia a cellule capellute nell', 1147f
- linfoadenopatia nell', 370, 370t, 1152
- linfogranuloma venereo nell', 1050
- linfoma nell', 680t, 1148, 1154, 1156, 1156t, 1160, 1161f
- linfoma non Hodgkin nell', 1159
- lipodistrofia nell', 1150, 1151f, 1167, 1469, 2229
- listeriosi nell', 880
- macrofagi nell', 1124, 1132, 1135
- malaria nell', 774, 1128, 1159
- malattia associata a *Clostridium difficile* nell', 1149
- malattia di Castleman multicentrica nell', 1162
- malattia di Chagas nell', 1146, 1156, 1161, 1269
- malattia in fase avanzata, 1124f, 1126
- malattia gastrointestinale nell', 774, 1147-1149
- malattia glomerulare nell', 1732, 1733t, 1738t, **1743**
- malattia da graffio di gatto nell', 1158
- malattia di Graves nell', 1151
- malattia infiammatoria pelvica nell', 816
- malattia del midollo spinale nell', 1157
- malattia reumatologiche nell', 1151
- malattie biliari nell', 1149
- malattie cardiovascolari nell', 1146, 1458t
- malattie cutanee nell', 1153
- malattie endocrine nell', 1150
- malattie epatiche nell', 1149
- malattie genitourinarie nell', 1150
- malattie neoplastiche nell', 1159-1162
- malattie neurologiche nell', 1135, 1154-1158, 1154t
- malattie oculari nell', 1158
- malattie orofaringee nell', 215, 216t, 219t, 220, 1147-1149, 1147f
- malattie respiratorie nell', 1144-1146, 1540
- malattie della tiroide nell', 1151
- manifestazioni cliniche, 1112, 1113t, **1141**
- – sindrome acuta di HIV, 1124, 1131, 1131f, 1131t
- – stadio asintomatico, 1142, 1142f
- – stadio sintomatico, 1142-1162
- meningite nell', 1155, 2542t, 2544, 2557t, 2560
- microsporidiasi nell', 1148, 1281
- mielofibrosi nell', 665t
- mielopatia nell', 1157, 2510
- miocardiopatia nell', 1146
- miocardite nell', 1146, 1447
- miopatia nell', 1158
- mollusco contagioso nell', 1090, 1154
- monitoraggio di pazienti infetti, **1140**
- – conta delle cellule T CD4+, 1140
- – determinazione di HIV-RNA, 1140, 1140f
- – test di resistenza all'HIV, 1141
- – test del tropismo del co-recettore, 1141
- monociti nell', 1132, 1135
- morbillo nell', 1188
- mucormicosi nell', 1144, 1153
- mughetto nell', 1147f
- necrosi progressiva della retina esterna nell', 1158
- nefropatia nell', 1150, 1150, 1717
- neuropatia periferica nell', 1157, 2574, 2575t
- – correlata a farmaci antiretrovirali, 2575
- – polineuropatia distale simmetrica, 2575
- neutropenia nell', 379t, 1153
- nocardiosi nell', 973
- "nonprogressors" a lungo termine, 1126, 1142
- obesità nell', 1150, 1151f
- onicomicosi nell', 318
- negli operatori sanitari, 14, 1118, 1173
- organi linfoidi nell', 1123, 1127, 1128f
- osteonecrosi nell', 1151
- osteoporosi nell', 1151
- pancreatite nell', 1945
- papillomavirus umani nell', 1093, 1144t, 1162
- parvovirus B19 nell', 1153
- patereccio erpetico nell', 1154
- patogenesi, 1115, **1122**
- – anomalie delle cellule mononucleari, 1131-1133
- – apoptosi, 1129
- – attivazione cellulare, 1128-1129
- – cellule bersaglio, 1130
- – co-recettori, 1130, 1130f
- – cronica e persistente, 1124-1126
- – disseminazione virale, 1122, 1124f
- – fattori genetici, 1133-1134, 1133t
- – fenomeni autoimmuni nell', 1129, 1131
- – network delle citochine, 1129, 1134
- – neuropatogenesi, 1135
- – turnover dei linfociti, 1130
- – viremia iniziale, 1122, 1124f
- penicilliosi nell', 1143t, 1148, 1159
- perdita dell'udito nell', 202
- pericardite nell', 1147, 1449t, 1451
- peritonite nell', 1148
- polineuropatia nell', 1158
- poliradiculopatia nell', 1157
- polmonite nell', 1144-1146
- prevenzione, 821, **1175**
- – circoncisione, 1117, 1175
- primitivo, 1060
- profilassi post-esposizione all', 827, 1118, 1174
- prurito nodulare nell', 1154
- psoriasi nell', 1152, 1154, 2046
- rash nell', 122t, 329, 329t, e24f
- reazioni cutanee ai farmaci nell', 343
- recettori dell'ospite per il virus, 744, 744t
- retinite nell', 1158
- risposta immunitaria nel, **1135**, 1136f, 1136t
- – risposta immunitaria cellulare, 1137
- – risposta immunitaria umorale, 1136, 1136f
- salmonellosi nell', 1143t, 1148
- salute globale, 8-10, 9f, 1120, 1121f, 1175
- sarcoma di Kaposi nell'. *Vedi* Kaposi, sarcoma di
- scabbia norvegese nell', 1154
- schistosomiasi nell', 1297
- screening, 21, 21f, 26t, 820, 1162, 1174
- sepsi/shock settico nell', 1649t
- *set point* virologico, 1125
- shigellosi nell', 1148
- sieroselezione, 808
- sifilide nell', 1017, 1021, 1150, 1154, 1157
- sindrome acuta, 1124, 1142, 1142f, 1142t
- sindrome articolare dolorosa nell', 1152
- sindrome cachettica nell', 1158, 2246
- sindrome da inappropriata secrezione di ADH nell', 1151
- sindrome infiammatoria di immunoricostituzione nell', 1129, 1152, 1152t
- sindrome di linfocitosi infiltrativa diffusa nell', 1152
- sindrome metabolica di in, 1150
- sindrome di necrosi retinica acuta nell', 1158
- sindrome di Sjögren, 1152
- sindrome di Stevens-Johnson nell', 1154
- sinusite nell', 1144
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828, 1118
- sopravviventi a lungo termine, 1126
- splenomegalia nell', 374t
- negli Stati Uniti, 1121-1122, 1122f, 1123f
- terapia, 1162, 1172t, 1173
- – antiretrovirali. *Vedi* Antiretrovirali
- – ART, 9
- – basata sull'immunità, 1173
- – in gravidanza, 48
- – HAART, 1894
- – medicina complementare e alternativa, 63
- – prevenzione di infezioni opportunistiche, 1143-1171t
- – sostegno nutrizionale specializzato, 454t
- – valutazione iniziale del paziente, 1163t
- timo nell', 1130
- nei tossicodipendenti per via endovenosa, 2644, **2645**
- toxoplasmosi nell', 1143t, 1145, 1151, 1153, 1156-1158, 1156t, 1157f, 1161, 1274-1277
- trasmissione, **1115**
- – attraverso l'allattamento e il colostro, 48, 1119, 1175
- – attraverso la saliva, 1120, 1175
- – attraverso il sangue e i componenti del sangue, 703, 1112, 1118, 1174, 1175
- – esposizioni lavorative, 1118
- – dalla madre al feto e al lattante, 48, 1119, 1175
- – mucocutanea, 1118
- – dagli operatori sanitari ai pazienti, 1174
- – dai pazienti agli operatori sanitari, 1173
- – sessuale, 807, 808t, 809t, 1116, 1118f, 1174
- tripanosomiasi nell', 1157
- trombocitopenia nell', 711, 712, 1153
- trombosi venosa nell', 1153
- tubercolosi e, 10, 11f, 774, 986-994, 995, 997, 1129, 1143t, 1145, 1149, 1156, 1174
- ulcera molle venerea nell', 909, 1150
- ulcere afose nell', 1147f, 1148
- ulcere perirettali nell', 1149, 1149f, 1154
- vaginosi batterica nell', 1117
- valutazione del rischio di, 808, 810t
- varicella-zoster nell', 1143t, 1157
- versamento pericardico nell', 1146
- versamento pleurico e, 1611
- viaggi nell', 773
- nei viaggiatori, 775
- viremia nell', 1123, 1124f, 1125, 1129, 1142
- virus dell'epatite A nell', 1144t
- virus dell'epatite B nell', 1129, 1144t, 1149, 1886, 1900
- virus dell'epatite C nell', 1148, 1886, 1898, 1904t, 1905
- virus dell'epatite G nell', 1149
- virus Epstein-Barr nell', 1128
- virus T-linfotropico umano nell', 1129

HMG-CoA riduttasi
- inibitori della. *Vedi* Statine
- polimorfismi nella, 35

Hodgkin, malattia di, 678, **689**
- approccio, 682
- cellularità mista, 678, 679t, 689, 690f
- classica, 679t, 689
- conseguenze tardive del cancro o della sua terapia, e93
- a deplezione linfocitaria, 678, 679t, 689
- diagnosi, 689
- eosinofilia nella, 383
- Epstein-Barr virus e, 678, 680t, 1084
- febbre di Pel-Ebstein, 689
- infezioni in pazienti con, 528t, 529t, 532, 741t
- linfoadenopatia nella, 370t
- manifestazioni cliniche, 690
- manifestazioni cutanee, 332
- marker tumorali nella, 479t
- mielofibrosi in, 665t
- nodulare sclerosante, 679t, 689, e86f

- a predominanza linfocitaria, 679t, 690
- - nodulare, 679t, **690**
- recidiva della, 690
- sindromi paraneoplastiche nella, 614t, 615, 617, 617t, 619
- splenomegalia nella, 373, 374t
- stadiazione, 374, 681t, 682, 690
- striscio ematico periferico nella, e86f
- terapia, 513t, 690, 1058
- - trapianto di cellule emopoietiche, 708, 708t

Hollenhorst, placca di, 186, 186f, 1347
Holter, monitoraggio con, 1378, 1388
Holt-Oram, sindrome di, 389t
Homan, segno di, 724
Hoover, segno di, 1592
Horner, sindrome di
- nel cancro polmonare, 547
- disfunzioni autonomiche nella, 2494t
- nelle lesioni del midollo cervicale, 2505
- manifestazioni oculari, 182, 191

Hortaea spp., 1232
Hospice, assistenza nell', **67**, 76, 79, 513
Hospital Compare (sito web), e4
Hospital Quality Initiative, e4
Howell-Jolly, corpi di, 358f, 372, 375, e77
Howship, lacune di, 2289
HuCNS-SC, 433t
Humate-P nella malattia di von Willebrand, 715
Hunter, sindrome di, 2372t, 2376
Hunt-Hess, scala di, nell'emorragia subaracnoidea, 1676t
Huntington, malattia di, **2478**
- anatomia funzionale, 2453
- coinvolgimento oculare nella, 194
- demenza in, 2454t, 2463
- diagnosi, 2469
- diagnostica neuroradiologica, 2479f, e257f
- disfunzione olfattiva nella, 197t
- disturbi della marcia nella, 152
- eziologia, 2478
- fattori genetici, 391, 395, 397, 400, 400t, 2479
- insonnia nella, 176
- manifestazioni cliniche, 2478
- patogenesi, 2400, 2402
- sindrome del lobo frontale nella, 170
- terapia, 2479
- test genetici nella, 413, 414-416

Hurler, sindrome di, 374t, 2372t, 2376
Hurler-Scheie malattia di, 2376
Hutchinson, denti di, 1020
Hutchinson, segno di, 185
Hutchinson-Gilford, progeria di, 54, 396t
Hydroa aestivalis, 352t
Hydroxycut, 1894
Hymenoleplasis nana, **1306**, e113t

I

Ialuronano nell'osteoartrosi intra-articolare, 2092t, 2093
Ibandronato nella terapia dell'osteoporosi, 2327
Ibridizzazione
- oligonucleotide-specifica, 390
- in situ fluorescente, 406-408, 407f
- - analisi in interfase, 407-407
- - analisi mutazionali, 404t, 405
- - applicazioni, 406-408
- - colorazioni inverse, 407
- - con fibre, 407
- - ibridizzazione genomica comparativa, 407
- - multicolor, 407, 407f
- - prove con metodica FISH, 406
- - - colorazioni specifiche del cromosoma, 406
- - - prove ripetitive, 406
- - - prove a singola copia, 406
- - test genetici, 414

Ibritumomab tiuxetano, 527
Ibuprofene
- nel congelamento, 138
- nella dismenorrea, 307
- effetti avversi, 344, 656t, 711t, 1799, 1891t
- nell'emicrania, 100t
- nella febbre, 121
- nella fibrosi cistica, 1588
- nella gotta, 2094
- nell'ipotensione ortostatica, 2498
- nell'osteoartrosi, 2092t
- nella pericardite, 1452
- nella terapia del dolore, 71, 84t

Ibutilide
- azione, 1378t
- nella cardioversione farmacologica, 1393
- dosaggio, 1392t
- effetti avversi, 1360, 1393t
- nella fibrillazione atriale, 1392
- indicazioni all'impiego di, 1392t

Ictotest, 262
Ictus
- acidosi respiratorio nell', 294t
- afasia nell', 164
- alcalosi metabolica in, 294t
- alterazione del gusto nell', 199t
- nell'anemia falciforme, 631, 2438
- angiografia cerebrale nell', 2446
- angiografia con tomografia computerizzata nell', 2437f, 2445, 2449f
- apnea durante il sonno e, 1619
- approccio, 2431
- arteria basilare, 2444
- arteria carotide interna, 2442
- arteria cerebrale anteriore, 2442, 2443f
- arteria cerebrale media, 2441, 2442f, 2449f
- arteria cerebrale posteriore, 2443, 2444f
- arteria cerebrale posteriore inferiore, 2443
- arteria coroidale anteriore, 2442
- arteria vertebrale, 2444
- nell'arterite a cellule giganti, 2438
- assistenza dentale dopo l', 220
- aterosclerosi e, 1460
- calo ponderale nel, 256t
- cardioembolico, 2435, 2435t
- cardiopatia reumaticae, 2435
- cardiopatie congenite e, 1419
- da cocaina, 2450
- coma nell', 1668
- comune arteria carotide, 2443
- debolezza nell', 149
- delirium nell', 160t, 161
- nel diabete mellito, 2215, 2436t
- diagnosi, 886t
- disfagia in, 238t
- nella displasia fibromuscolare, 2435t, 2437
- disturbi della marcia nell', 151
- disturbi del trigemino nell', 2500t
- dopo trapianto renale, 1728
- ecografia in, 2447
- embolico, 2437
- - arteria-arteria, 2435t, 2436
- emorragia intracranica. *Vedi* Emorragia intracranica
- emorragia subaracnoidea e, 2435t
- emorragico, 1671
- da farmaci, 2438
- fattori di rischio, 2436t, 2439
- fibrillazione atriale e, 1391, 1391t, 2435, 2435t, 2436t, 2439
- fumo e, 2436t, 2439
- in gravidanza, 47
- incidenza, 2432
- infarto miocardico e, 2435, 2435t, 2439
- nell'infezione da HIV, 1156
- insufficienza cardiaca e, 1413
- iperlipidemia e, 2436t
- ipertensione e, 1506, 1509, 1516, 1518, 2436t, 2439
- ipotermia in, 135, 135t
- ischemico, 1671, **2432**
- - eziologia, 2435-2439, 2435t
- - fisiopatologia, 2432, 2433f, 2434f
- - neuroprotezione, 2434
- - supporto medico nell', 2432
- - tecniche endovascolari, 2433
- - terapia, 2432-2434, 2432f
- - terapia anticoagulante, 2434
- - terapia antitrombotica, 2433
- - terapia trombolitica, 2433, 2433t
- nella leucoencefalopatia posteriore reversibile, 2439
- e lobo occipitale, 189
- nella malattia diffusa della sostanza bianca, 2439
- manifestazioni oculari, 189, 194
- mediatori dell'infiammazione nell', 1976t
- del mesencefalo, sindrome di, 2448f
- midollare, sindrome di
- - laterale, 2444, 2445f
- - laterale pontomidollare, 2445f
- - mediale, 2444, 2445f
- - unilaterale totale, 2445f
- mortalità da, 67t
- non cardiogeno, 2441
- paradosso, 724
- nel paziente ricoverato in UTI, 1629
- perdita dell'udito in, 202
- piccoli vasi, **2437**
- pontino mediale, sindrome di, 2447f
- pontino, sindrome da
- - laterale inferiore, 2446f
- - laterale superiore, 2448f
- - medial inferior, 2446f
- - mediano superior,e, 2448f
- prevenzione, 728, 1467, 2439-2441
- - anticoagulanti, 2440
- - antipiastrinici, 2439
- - riduzione dell'aterosclerosi, 2439
- - terapia multifarmaco, **e307**
- riabilitazione dopo l', 2434
- risonanza magnetica nell', 2446, 2449f
- sensitivo puro, 2437
- nella sindrome CADASIL, 2439
- sindromi di, **2441**
- in stato di ipercoagulabilità, 2435t, 2438
- nella stenosi carotidea, 2436, 2436t, 2441
- tecniche di imaging di perfusione nell', 2447, 2449f, 2449f
- terapia, 1518, 1518t, 2432f
- - fibrinolitici, 735-737
- terapia ormonale postmenopausale e, 2259t, 2260, 2326
- tomografia computerizzata nell', 2432
- nella trombosi del seno venoso, 2435t, 2438, 2441
- variazioni circadiane dell', 180, 1510
- nella vasculite del SNC, 2438
- volume dell', 1336, 1339f
- - determinanti dell', 1337, 1339t
- - nello shock, 1639, 1641t

Idantoina, 656t
Idarubicina nella leucemia mieloide acuta, 672
Idatidosi, e113t, e119
Idebenone nell'atassia, 2488
Idiotipo, 1969
Idoneità alla guida/privilegi
- negli anziani, 56, 59
- di epilettici, 2430
- in stato di sonnolenza, 177

Idoxuridina nelle infezioni da herpes simplex virus, 1077, 1077t
Idralazina
- effetti avversi, 35, 38, 234t, 370t, 1449t, 1452, 1517, 1565, 2014, 2059, 2495t
- nelle emergenze ipertensive, 1518t, 1518t
- nell'insufficienza cardiaca, 1411t, 1412
- nell'ipertensione, 1516t, 1517, 2498
- metabolismo dell', 29t
- nella preeclampsia, 44

Idratanti nella dermatite atopica, 313
Idrocarburi
- aromatici, 2028, 2116
- poliaromatici, 1572
- policiclici, 483t
- volatili esalati nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, e299

Idrocefalo, 1668, 2453
- debolezza nell', 149
- disturbi dell'equilibrio nell', 153
- disturbi della marcia nell', 151t, 152
- dopo emorragia subaracnoidea, 1676
- nausea e vomito in, 241t
- normoteso, 2456, 2463
- - diagnosi, 2457
- - diagnostica neuroradiologica nell', 2464f
- ostruttivo
- - coinvolgimento oculare nell', 182, 194
- - nella neurocisticercosi, 1303, 1303f
- pubertà precoce nell', 2253t

Idrocele nella filariosi, 1291, 1291f
Idroclorotiazide
- effetti avversi, 711t, 2014, 2495t
- nell'insufficienza cardiaca, 1411t
- nell'ipertensione, 1516, 1516t

Idrocodone nella terapia della corea, 73t
Idrocortisone
- nella crisi surrenale, 2191
- nel deficit di ACTH di, 2140
- glucocorticoidi, 2195t
- nell'ipercalcemia, 286
- nell'iperplasia surrenale congenita, 2269
- nell'ipoalderonismo, 2190, 2191t, 2192
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838
- nella meningococcemia, 896
- nello shock ipoadrenergico, 1644
- nello shock settico, 1650

Idrodensitometria (peso sott'acqua),, 459
Idrofluorocortisone nella sincope, 143
Idrofobia, 1195, 2537
Idroidi, 2656
Idromorfone
- nella corea, 73t
- farmacologia, 2642

- nella terapia del dolore, 84t

Idronefrosi, 1773-1775
Idropatia, 63t
Idrope della colecisti, 1932
Idrope fetale, 634, 634t, 659t, 698, 1092, 1092t
Idrosadenite
- eccrina neutrofila, 333
- suppurativa, 787, 860, 860t, 982, 2048

11-Idrossiandrostenedione, 2179, 2188
Idrossiapatite, 2288
4-Idrossibutirrico aciduria, 2390t
Idrossichinureninuria, 2390t
Idrossiclorochina, e120
- nell'artrite reumatoide, 2021
- effetti avversi, 191, 327, 346, 2012t, 2070t, 2080t, 2608t, 2609
- nella febbre Q, 1044
- nell'ipercalcemia, 286
- nel lupus eritematoso sistemico, 2012, 2012t
- nella porfiria cutanea tarda, 354, 2362
- nella prevenzione della malaria, 1261t
- nella sarcoidosi, 2070, 2070t
- nella sindrome di Sjögren, 2039

Idrossicobalamina nel deficit di vitamina B_{12}, 643
Idrossido d'alluminio
- interazioni farmacologiche, 2159
- nell'ulcera peptica, 1807, 1807t

Idrossido di magnesio
- nella sindrome di dell'intestino irritabile, 1846t
- nella stipsi, 72
- nell'ulcera peptica, 1807, 1807t

21-Idrossilasi, 2189
- deficit di, 283t, 303, 324t, 394, 397, 417t, 2192, 2268, 2268t

Idrossimetilbilano sintasi, 2354, 2355f, 2356t, 2357f
3-Idrossimetilglutarico aciduria, 2390t
Idrossiprogesterone, 2250
- nel cancro endometriale, 601

17-Idrossisteroidi, 2174, 2174f
Idrossiurea
- nell'anemia falciforme, 632
- azione, 517t, 521, 628
- effetti avversi, 345, 517t, 644
- nella leucemia mieloide cronica, 677
- nella mastocitosi sistemica, 2000
- nella policitemia vera, 665
- nella sindrome da ipereosinofilia, 383
- nella trombocitosi, 668

25-Idrossi-vitamina D, 2296, 2321
Idroterapia nei pazienti con dolore alla schiena, 115
Idrotorace, 233, 266, 1863, 1915
- epatico, 266

Idrouretere, 1773
Idroxizina
- nell'intossicazione da ciguatera, 2658
- nel lichen simplex cronico, 313

Ife, 1213, 1217, 1231
Ifosfamide
- azione, 515, 516t
- nel cancro della cervice, 602
- nel cancro testicolare, 596
- effetti avversi, 515, 516t, 525, 1688, 1703
- nell'osteosarcoma, 606
- nel sarcoma di Ewing, 606
- nel sarcoma sinoviale, 2112
- nel sarcoma dei tessuti molli, 605

IgA, deficit selettivo di, 741t
Igiene dentale, 214, 784
"Igiene respiratoria e definizione della tosse", 825
Igiene del sonno, 75, 174
Igroma, 2515
Igroma cistico, 408t
Ileite
- da reflusso, 1831
- terminale, 965
- da *Toxoplasma*, 1274

Ileo, 1818
- adinamico, 1854, 1857
- ansa dell', 292t
- calcoli biliari nell', 1932
- malattie dell', test di Schilling nelle, 1822, 1822t, 1825t
- da meconio, 1587
- resezione dell', 249t, 641

Ileocolite nelle malattie infiammatorie intestinali, 1833
Ileopsoas, borsite dell', 2083, 2083f, 2112
Ileorettostomia, 255
Ileostomia
- nella malattia diverticolare, 1848
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1841

Iloprost nell'ipertensione polmonare, 1534
Imatinib
- azione, 496, 498t, 518t, 522, 523f, 676
- effetti avversi, 518t, 522, 676, 1687
- nella leucemia mieloide acuta, 673t
- nella leucemia mieloide cronica, 496, 498t, 675-677, 675t
- resistenza all', 497, 676
- nella sindrome da ipereosinofilia, 383
- nel timoma, e90
- nel trapianto allogenico di cellule staminali, 676
- nel tumore gastrointestinale a cellule stromali, 496, 567

Imatinib mesilato
- effetti avversi, 1443
- nel sarcoma dei tessuti molli, 605

Imene imperforato, 304
Imenolepiasi nana, **1306**
- diagnosi, e113t
- terapia, 1239-1243t, e123

Imenotteri, puntura di, **2664**
- sensibilità al veleno, 1996, 1998t

Imerslund, sindrome di, 641
Iminoglicinuria, 2394t
Imipenem
- nella colecistite, 1933
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nell'infezione da *Campylobacter*, 948
- nell'infezione da *Capnocitophaga*, 911
- nell'infezione da *Citrobacter*, 926
- nell'infezione da *Enterobacter*, 925
- nell'infezione da *Escherichia coli*, 922
- nell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, 933t, 935
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 984t
- nelle infezioni da clostridi, 890t, 891
- nelle infezioni della ferita da morso, e111t
- nelle infezioni da listeria, 881
- nelle infezioni da micobatteri non tubercolari, 1016
- nelle infezioni stafilococciche, 864
- nella legionellosi, 914
- nella meningite, 856, 856t
- nella nocardiosi, 975
- nella polmonite, 855t, 1577t, 1580t, 1687
- resistenza all', 846t
- nella tularemia, 960

Imipenem/cilastina
- in gravidanza, 844t
- nell'infezione da *Acinetobacter*, 927
- nelle infezioni delle vie urinarie, 1771t
- nella pancreatite, 1945
- nella polmonite, 856
- nello shock, 1649t

Imipramina, 2625t
- azione, 2622f
- nella depressione, 2630
- nei disturbi da stress, 2627
- effetti avversi, 265, 1891t
- nell'enuresi durante il sonno, 178
- nei fumatori, 2650t
- nella neuropatia diabetica, 2214
- nella neuropatia periferica, 2568, 2568t
- nella sindrome dell'intestino irritabile, 1845
- nella terapia del dolore, 84t, 86

Imiquimod
- nel carcinoma a cellule basali, 541
- nei papillomavirus umani, 1094, 1094t
- nelle verruche, 319

Immaginazione, guida all', 63t
Immagine corporea nei disturbi alimentari, 470, 473
Immobilizzazione
- ipercalcemia nell', 286t, 2302t, 2309
- ipotermia nell', 135t
- trombosi venosa e, 722, 722t, 723f

Immunità
- acquisita (adattativa), 740-742, 741t
- cellulo-mediata, 740
  - distruzione di cellule tumorali mediante, 526
  - valutazione dell'Immunodeficienza di pazienti, 1987, 1988t
- di gruppo, 762
  - della sifilide, 1017
  - vaccino anti-pneumococcico, 856
- innata, 740, 741t, 851
- non specifica, 741t
- umorale
  - difetti dell', 1986
  - nelle infezioni pneumococciche, 851
  - nella sclerosi multipla, 2528
  - valutazione di pazienti con immunodeficienza, 1987, 1988t

Immunizzazione, **756**, **757**. *Vedi anche* Vaccini
- accesso alla, 768
- negli adulti, 25t, 760-761f, 762, 765
- nell'allattamento, 766
- negli anziani, 61, 764
- attiva, 757
- nei bambini, 758-759f, 762, 763f, 764, 768
- di categorie lavorative esposte, 767
- controindicazioni, 767t, 768
- controllo delle malattie prevenibili con la vaccinazione, 769
- controversie attuali, 756, 768
- fonti di informazione sulla, 769
- in gravidanza, 765
- impatto dell', 757
- nell'infezione da HIV, 768, 1144t
- momento dell', 762
- norme per la pratica della, 768, 769t
- degli operatori sanitari, 762, 765, 827
- passiva, 757
- dei pazienti con cancro, 529t, 535
- popolazioni bersaglio, 762
- post-esposizione, 757, 762t
- programma di recupero dell'immunizzazione, 763f
- raccomandazioni ACIP per l', 764
- salute globale, 769
- dei soggetti sottoposti a trapianto, 835, 836t
- somministrazione simultanea di più vaccini, 766-778, 768
- per i viaggiatori, 765, 765t, **770**, 771t, 897

Immunodeficienza, **1986**, **e207**
- anomalie cromosomiche nell', e208t
- anomalie metaboliche nell', 1993
- associata ad altre malattie, e207t
- classificazione, 1988
- combinata grave, 1987, 1989t, e208t
  - autosomica recessiva, 1988
  - diagnosi, 1989t
  - granulocite e monocite disorders nell', 380t
  - infezioni nell', 741t
  - manifestazioni cliniche, 1989t
  - terapia, 1988
  - terapia genica nell', 419
  - trapianto di cellule emopoietiche nell', 705, 707, 708t
  - X-linked, 1965, 1988, 1989t
- comune variabile, 680t, 1989t, **1991**
- deficit di immunoglobuline, 1989t, 1991
- fattori genetici, e208t
- incidenza, 1988
- infezioni associate a difetti specifici, 741t
- manifestazioni cliniche, 1986
- primitiva, **1986**, 1989t, **e207**
- secondaria, 1988
- terapia genica nell', 419-420
- trapianto di cellule emopoietiche nell', 707
- umana, virus dell'. *Vedi* HIV
- valutazione dell', 1987, 1988t

Immunofluorescenza per la presenza di anticorpi, tecnica di, e98
Immunoglobulina anti-tetanica, 757, 762t, 884, 884t, e112
Immunoglobuline, 740, 1969
- allotipi, 691
- anti-botulismo, 886
- anti-citomegalovirus, 743, 833, 1086t, 1088
- anti-epatite A, 758
- anti-epatite B, 757, 1887
- anti-morbillo, 757, 836
- anti-parvovirus B19, 1092
- anti-rabbia, 757, 762t, 1196f, 1197, e112t
- anti-rosolia, 1191
- anti-varicella zoster, 758, 762t, 836, 1081, 1081t, 1143t
  - per la profilassi post-esposizione, 826
- deficit di, 1989t, 1991
- geni delle, 691, 1967
- idiotipi, 691
- isotipi, 691
- monoclonali come marker tumorali, 479t
- preparazioni di
  - contaminate, 1992
  - nel deficit immunoglobulinico, 1992
- proprietà delle, 1969, 1969t
- sieriche umane, 757, 762t, 766
- struttura, 691, 1968f, 1969
- superfamiglia delle, 1964
- terapia, 1992
- tireostimolanti, 2153, 2155, 2157
- per via endovenosa, 1977t, 1978
  - nell'anemia emolitica autoimmune, 652
  - nell'epidermolisi bollosa acquisita, 340
  - nella febbre reumatica, 2026
  - nella malattia di Kawasaki, 2059

– – nella miastenia gravis, 2590
– – nelle miopatie infiammatorie, 2615
– – nella neuropatia motoria multifocale, 2585
– – nel pemfigo volgare, 337
– – nel pemfigoide cicatriziale, 340
– – nella polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, 2585
– – nella porpora trombocitopenica immune, 712
– – nella sclerosi multipla, 2534
– – nella sindrome di Guillain-Barré, 2584
– – nella sindrome dello shock tossico, 865, 868t, 870
– – nella sindrome dell'uomo rigido, 620
– – somministrazione profilattica di, 696
– – terapia sostitutiva nei pazienti con cancro, 535
Immunoglobuline A
– deficit di, 247, 702, 1989t, **1991**
– monomeriche, 741
– nefropatia da, 273, 1733t, **1736**, 1737, 1964, e54f
– proprietà delle, 1969, 1969t
– nella rinite allergica, 2001
– secretorie, 741, 761
– urinarie, 272
Immunoglobuline D, 1969, 1969t
Immunoglobuline E, 741
– proprietà delle, 1969, 1969t
– nella rinite allergica, 2001
Immunoglobuline G, 698, 741
– deficit di sottoclassi delle IgG, 1989t, **1992**
– proprietà delle, 1969, 1969t
Immunoglobuline M, 698
– proprietà delle, 1969, 1969t
Immunoglobuline Rh_0(D) nella porpora trombocitopenica immune, 712
Immunomodulazione
– correlata alla trasfusione, 702
– nelle malattie infettive, 742
– nelle miopatie infiammatorie, 2615
Immunoreattività tripsino-simile, 1939
Immunoricostituzione, sindrome infiammatoria da
– criptococcosi, 1223
– nell'infezione da HIV, 1129, 1152, 1152t
– mollusco contagioso, 1090
– tubercolosi, 997
Immunosoppressione
– indotta da UV, 352
– nelle infezioni di escare, e107-e108
Immunoterapia, **1976**, 1977t
– anti-veleni, 1997
– nell'asma, 1559
– per l'eliminazione di veleni, 1997
– nella rinite allergica, 2002
– nella sindrome di Guillain-Barré, 2584
Impatto da decelerazione, 2513
Impetigine, **317**
– bollosa, 317, 328, 328t, 786t, 869
– contagiosa, 786t, 787, 869f, e25f, e68f
– diagnosi, 1266
– distribuzione dell', 309t
– eziologia, 317, 318t
– manifestazioni cliniche, 309t, 317, 318t, 787, 869, 869f
– da *Staphylococcus aureus*, 860, 860t, 869
– streptococcica, 866t, 869
– terapia, 317, 318t, 868t, 869
Impianti ferromagnetici, controindicazione per la risonanza magnetica, 2414
Impianto arterovenoso, accesso per la dialisi, 1721
Impianto di bypass nella safena, e156f
– femorale-popliteo, 1525
Impianto cocleare, 202, 204
Impila (*Callilepis laureola*), 1894
Impotenza, 2493
Imprinting
– genomico. *Vedi* Imprinting, sindromi di
– sindromi da, 388, 397, 399, 406, **412**, 493, 2316, 2316f, 2397
Impronta del pollice, 1853
Impulsi, disturbo del controllo degli, nella malattia di Parkinson, 2468
Inalazione di fumo, 224t, 1571
Inanizione per mancanza di proteine, anemia nella, 626
Incentivi finanziari, e21
Incentivi per prestazioni di alta qualità, e3-e4
Inchiostro d'India, 1213, 1222, e97
Incidentaloma
– ipofisario, 2129
– surrenalico, 2183
– tiroideo, 2173
Incidenti, 40t
– automobilistici, 60
– – correlati al sonno, 177
– nell'industria sanitaria, **e1**, e1f
– legati ai gas naturali, 197
– morti dovute a, 67t
– profilassi, 60
Incisione trans-uretrale nelle patologie benigne della prostata, 594
Incisura, 1348
Incompetenza cronotropica, 1381
Incontinentia pigmenti, 325t, 327, 327t
Incontinenza
– fecale, 247, 1849, **1850**
– funzionale, 58
– mista, 58
– da stress, 57
– da urgenza, 57-59
– urinaria, 58
– – negli anziani, 57-59
– – DRIIIPP mnemonic, 57, 58t
– – funzionale, 58
– – da iperafflusso, 58
– – mista, 58
– – nei pazienti terminali, 79t
– – stabilizzata, 57
– – da stress, 57
– – terapia, 57-59
– – tosse, 226
– – transitoria, 57
Incretina, 2203, 2204f
– nel diabete mellito, 2224t, 2225
Incubazione estrinseca, 1198
Incubi, 178
Indagini diagnostiche, 2
– accuratezza delle, 18, 19t
– curve ROC, 19, 19f
– sensibilità delle, 18-20, 19t, 485, 485t
– specificità delle, 18-20, 19t, 485, 485t
– valore predittivo delle, 19, 485, 485t
Indicatori di qualità delle cure prestate agli anziani - ACOVE (*Assessing Care of Vulnerable Elders*), 55
Indice Bath dell'attività della spondilite anchilosante, 2042
Indice cardiaco
– nello shock, 1641t, 1651
– valori normali, 1370t
Indice caviglia-braccio, 58, 1347, 1510, 1524
Indice epatico del ferro nell'emocromatosi, 2353t
Indice glicemico, 2219
Indice internazionale di sensibilità, 368
Indice di massa corporea, 438, 449, 453t, 459, 465, 466t
– nell'anoressia nervosa, 471
– nomogramma dell', 460f
Indice di produzione dei reticolociti
– nell'anemia, 359-361, 360t
– calcolazione of, 358, 359t
Indice prognostico internazionale nel linfoma non Hodgkin, 683, 683f, 692t
Indice prognostico nella malattia di Wilson, 2371, 2371t
Indice Sokal nella leucemia mieloide cronica, 675
Indice terapeutico, 27, 28f
Indici di rischio cardiaco revisionati, 50, 50f, 50t
Indigeni americani, medicina degli, 63t
Indigestione, **243**. *Vedi anche* Malattia da reflusso gastroesofageo
– approccio, 244
– correlata al cancro, 244
– definizione, 240
– nella disfunzione della motilità gastrica, 243
– da farmaci, 243
– nell'ipersensibilità viscerale afferente, 243
– meccanismi, 243
– procedure diagnostiche nell', 244
– terapia, 244
– – antiacidi o neutralizzanti, 245
– – eradicazione dell' *H. pylori*, 245
– – stimolanti la motilità gastrointestinale, 244
– nell'ulcera peptica, 243
Indinavir
– azione, 1165t, 1171
– effetti avversi, 1150, 1165t, 1171, 1701t, 1753t, 1891t
– epatotossicità dell', 1890, 1891t, 1894
– nell'infezione da HIV, 1165t, 1171
– interazioni farmacologiche, 36t, 65
– resistenza all', 1170f
– struttura, 1168f
Indio-111, scintigrafia con, nelle malattie muscoloscheletriche, 2085, 2085t
Indometacina
– nell'artrite reattiva, 2045
– nel diabete insipido, 1751, 2147
– effetti avversi, 380t, 656t, 1565, 1799, 1891t, 1996
– nell'emicrania, 105
– nell'emicrania parossistica, 103
– nell'esofagite, 1799
– nella gotta, 2094
– nell'ipotensione ortostatica, 2498
– nella terapia del dolore, 84t
– nel VIPoma, 2279
Indumenti pneumatici antishock, 1644
Infarto nelle aree spartiacque, 1673
Infarto cerebrale. *Vedi* Ictus, ischemico
Infarto intestinale
– dolore addominale nell', 94
– peritonite nell', 1859
Infarto lacunare, 2435t, **2437**
– diagnostica neuroradiologica nell', e244f
Infarto miocardico
– anamnesi familiare e, 1346, 1491
– aneurisma ventricolare sinistro nell', 1500
– anteriore/settale, e134f, e135f
– anterolaterale, e136f
– aritmia nell', 1381, 1381t, 1383, 1383t, 1398, 1492, 1499, e160f, e163f, e164f, e169f
– aritmia sopraventricolare nell', 1500
– arresto cardiaco/morte cardiaca improvvisa nell', **1657**
– aterosclerosi e, 1460, 1463
– battiti ventricolari prematuri nell', 1499
– biomarker nell', 1486, 1491, 1492f
– blocco atrioventricolare nell', 1500
– bradicardia sinusale nell', 1500
– cardiologia nucleare nell', 1492
– cardiopatie valvolari nella, 1430
– cateterismo cardiaco, 1451t
– complicanze, 1498-1500
– controindicazioni per la chirurgia toracica, 551
– definizione, 1485
– diabete mellito e, 1458, 2215
– diagnosi, 1448, 1451, 1486, 1486f
– disfunzione erettile nell', 298
– disfunzione ventricolare nella, 1498
– disparità di assistenza razziali/etniche, e11f
– dolore addominale nel', 92t, 93, 94t
– dolore toracico nell', 87, 88t, 89, 90f, 90t, 1491, 1500
– nelle donne, 41
– ecocardiografia, 1451t, 1492
– elettrocardiogramma nell', 1355, 1358, 1359f, 1451t, 1486, 1491, 1493, e131f, e133f, e134f, e135f, e136f, e138f
– elettrocardiogramma sotto sforzo nell', 1486
– elevazione del segmento non-ST, **1485**
– emorragia intracranica nell', 2450t
– epidemiologia, 1490
– esame obiettivo, 1491
– fattori di rischio, 1491
– fibrillazione ventricolare nella, 1492, 1499
– fisiopatologia, 1485, 1490
– ictus e, 2435, 2435t, 2439
– indotto dalle radiazioni, 512, e92
– inferiore-posteriore, e136f
– inferolaterale, e133f
– nell'infezione da HIV, 1148
– innalzamento ST, **1490**
– insufficienza cardiaca e, 1406t, 1498
– ipotermia nell', 135
– ipovolemia nell', 1498
– manifestazioni cliniche, 1451t, 1486, 1491
– mediatori dell'infiammazione nell', 1976t
– nausea e vomito nell', 241, 241t
– neutrofilia nell', 379t
– onda non-Q, 1358
– onda Q, 1358, 1359f
– parete anteriore, e134f
– parete inferiore-posteriore-laterale, e135f
– pericardite nell', 1500
– perioperatorio, 50
– posteriore, e133f
– prevenzione, 727, 1467, 1501
– prognosi, 1486
– proteina C-reattiva nell', 1487
– punteggio di rischio TIMI nell', 1486, 1487f, 1495
– reazione non specifica, 1492
– risonanza magnetica nell', 1492, e155f
– ritmi gunzionali accelerati nell', 1500
– ritmo idioventricolare accelerato nell', 1500
– shock cardiogeno nell', 1498, **1651**, e175, e175f, e175V
– sincope nell', 139t
– soffio, 1352, 1491
– stratificazione del rischio nell', 1486, 1487f
– – dopo recupero iniziale da MI, 1501
– subendocardiale, 1358
– suoni cardiaci, 1491

- tachicardia ventricolare nella, 1499
- terapia, 1487-1489, 1487t, 1488t, 1518t, 1652f, 1654
- - agenti antipiastrinici, 1493, 1495
- - applicazione di stent, e175, e175V
- - assistenza pre-ospedaliera, 1492, 1494f
- - β-bloccanti, 1487t, 1488, 1493, 1497
- - bloccanti recettoriali dell'angiotensina, 1497
- - bypass dell'arteria coronaria, 1488
- - calcio-antagonisti, 1486, 1487t
- - cardiovertitore/defibrillatore impiantabile, 1499, 1499f
- - controllo della dolore, 1493
- - costo della, e7
- - fase ospedaliera, 1496
- - inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, 1488, 1497
- - interventi coronarici percutanei, 1488, 1494f, 1495, 1505f, e175, e175f, e175V
- - limitazione delle dimensioni dell'infarto, 1494
- - nitrati, 1487, 1487t, 1493, 1498
- - pacemaker, 1387, 1387t, 1500
- - al pronto soccorso, 14931495
- - restrizione dell'attività, 1496
- - sedazione, 1496
- - statine, 1488
- - strategia invasiva e conservativa, 1489, 1489t
- - strategie di trattamento, 1493, 1494f
- - terapia antitrombotica, 1488, 1488t, 1496, 1497f
- - terapia dietetica, 1496
- - terapia fibrinolitica, 735-737, 1494f, 1495
- - terapia con ossigeno, 1493
- - terapia di riperfusione, 1493
- - trattamento dell'intestino, 1496
- - trattamento a lungo termine, 1489
- terapia dentale dopo, 220
- transmurale, 1358
- tromboembolia nell', 1500
- valutazione emodinamica nell', 1498, 1654t
- variazioni circadiane nell', 180, 1491, 1510
- ventricolare destro, 1451t, 1499

Infarto polmonare, 93, 379t, 1604

Infertilità, 809t, **2253**
- approccio, 2254
- aspetti psicologici dell', 2254
- diagnosi, 2122t
- dopo cancro testicolare, 597
- eziologia, 2253, 2253t
- femminile, 2254
- - disfunzione ovulatoria, 2254
- - endometriosi, 2254
- - malattie delle tube, 2254
- - terapia, 2254
- maschile, 2234, 2254
- - terapia, 2237, 2255
- prevalenza, 2122t, 2253
- valutazione iniziale dell', 2254

Infestazione da pidocchi, 1031, **2661**

Infestazione da sanguisughe, **2662**

Infezione amniotica, 47

Infezione da HIV acquisita in laboratorio, 1118

Infezione parameningea, 2556t

Infezioni associate all'assistenza sanitaria, **821**. *Vedi anche* Infezioni nosocomiali

Infezioni associate a dispositivi intravascolari, 824

Infezioni batteriche
- disfagia nelle, 238-239t
- febbre, 130, 132t
- in gravidanza, 47
- patogenesi microbica, **743**
- recidiva, 848

Infezioni correlate a catetere, 777, 824
- infezioni delle vie urinarie, 1766, 1769
- da *Malassezia*, 1232
- con nutrizione parenterale, 457
- da patogeni enterici Gram-negativi, 925
- nei pazienti con cancro, 530, 530t, 532
- prevenzione, 823t, 825, 1769
- nel sito del tunnel, 530, 530t
- nel sito di uscita, 530, 530t
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 835
- da *Staphylococcus aureus*, 860t, 862
- della vescica, 823

Infezioni correlate a protesi articolari, **2102**
- antibiotici per interventi odontoiatrici, 220
- prevenzione, 2102
- terapia, 2102

Infezioni endovascolari
- da *Escherichia coli*, 921
- da *Salmonella*, 941

Infezioni di escare, **e107**
- epidemiologia, e107
- fisiopatologia, e107
- immunosoppressione causata da, e107-e108
- manifestazioni cliniche, e107-e108
- terapia
- - antibiotici, e108-e109
- - decontaminazione digestiva selettiva, e109
- - rimozione, e108-e109

Infezioni della ferita
- da *Aeromonas*, 910
- anaerobiche, 982
- da clostridi, **887**
- diagnosi, 824
- da enterici bacilli Gram-negativi, 925-927
- nosocomiale, 824
- prevenzione, 823t, 824, 847, 849t
- *Pseudomonas aeruginosa*, 935
- *Staphylococcus aureus*, 860, 860t
- streptococcica, 870
- terapia, 824
- tetano, **882**
- *Vibrio*, 952, 952t

Infezioni di ferite da morso, **e109**. *Vedi anche* Morso, umano *e gli animali specifici*
- approccio, e110
- terapia, e110-e112, e111t
- - antibiotica, e111
- - profilassi della rabbia e del tetano, e112
- - profilattica, e111
- - trattamento delle ferite, e110-e111

Infezioni fungine, **1212**. *Vedi anche le malattie specifiche*
- da *dematiacee*, **1235**
- da dermatofiti. *Vedi* Dermatofitosi
- diagnosi, 1213, **e97**
- disfagia nelle, 238-239t
- endemiche, 1212
- febbre nelle, 131, 132t
- incidenza, 1213
- microbiologia, 1212
- mucocutanee, 1212
- nosocomiali, 826
- opportunistiche, 1212
- di organi profondi, 1212
- patogenesi microbica, **743**
- sottocutanee, 1234
- superficiali, 1232
- terapia
- - amfotericina B, 1213
- - antimicotici topici, 1214
- - azoli, 1213
- - echinocandine, 1214
- - flucitosina, 1214
- - griseofulvina, 1214
- - terbinafina, 1214
- terminologia per le, 1212

Infezioni gonococciche, **898**
- anorettali, 819, 900
- asintomatiche, 899
- nei bambini, 900
- cervicite, 811, 814, 814f, 900
- clamidia e, 1048
- diagnosi, 810, 902, e104
- disseminate, 810, 901, 902t
- - manifestazioni cutanee, 123t, 127t, 129, 334t, 335, 901, 901f, e32f, e72f
- endocardite, 901, 902t
- epidemiologia, 808t, 809, 898
- epididimite, 810, 902t
- faringite, 210, 900, 902
- fattori dell'ospite nelle, 899
- nelle femmine, 900
- in gravidanza, 48, 900
- immunologia, 898
- nell'infezione da HIV, 901
- infezioni delle vie urinarie, 1767, 1768
- malattia infiammatoria pelvica, 815, 902t
- manifestazioni orali, 216t
- meningite, 902
- microbiologia, 898
- neonatali, 900
- oculari, 900, 902, 902t
- patogenesi, 898
- prevenzione e controllo delle, 821, 902t, 903
- resistenza antimicrobica, 810, 811f, 898
- screening, 820
- sindrome uretrale, 810
- terapia, 810t, 811, 902, 902t
- trasmissione sessuale, 807, 808t
- uretrite, 809, 810t, 899, 900
- vaginite, 900
- vulvovaginite, 900

Infezioni intracraniche, 752t, 755

Infezioni intraddominali
- anaerobiche, 982, 984
- da batteri enterici Gram-negativi, 924-926
- da *Candida*, 1945
- da *Salmonella*, 941

Infezioni intraperitoneali da *Escherichia coli*, 921

Infezioni intrauterine, 47

Infezioni del moncone di amputazione, 888

Infezioni neonatali
- da citomegalovirus, 48
- da clamidia, 1050, 1052t
- epatite, 1185
- gonorrea, 900
- herpes virus, 48
- HIV, 1119, 1120f, 1175
- listeriosi, 881
- malattia del neonato generalizzata, 1182, 1182t
- streptococciche, 865, 866t, 871
- varicella, 1079
- virus dell'herpes simplex, 1066t, 1076, 1077t, 1078

Infezioni nosocomiali, **821**. *Vedi anche* Infezioni correlate a catetere
- *Acinetobacter*, 927
- *Acromobacter xylosoxidans*, 909
- antibiotici-resistenti, 826, 827t
- *Chryseobacterium*, 910
- *Clostridium difficile*, malattia associata a, **805**
- diarrea, 826
- epidemiologia, 822
- febbre nelle, 130, 134
- infezioni della ferita, 824
- infezioni fungine, 826
- infezioni delle vie urinarie, 822
- influenza, 825
- legionellosi, 826, 912-914
- malattie da prioni, 824
- nei pazienti con cancro, 534
- peritonite, 796
- polmonite, 822
- prevenzione, 534, 822, 823t
- problemi epidemici emergenti, **825**
- sindrome respiratoria acuta da, 826
- sinusite, 205
- da *Staphylococcus aureus*, 858, 860
- da streptococchi del gruppo A, 826
- tubercolosi, 826
- varicella, 822, 826
- virus respiratorio sinciziale, 1098

Infezioni pelviche da batteri anaerobi, 982

Infezioni pneumococciche, **850**
- artrite, 851t, 854, 2099
- ascesso cerebrale, 851t
- batteriemia, 850-852, 851t
- cellulite, 851t
- condizioni predisponenti, 851, 851t
- congiuntivite, 850, 854
- empiema, 851t, 852, 856
- endocardite, 753t, 777t, 778, 781, 851t, 853, 856
- endometrite, 851t
- epidemiologia, 850
- epiglottite, 212
- infezione da HIV e, 854, 856, 1144, 1144t
- mastoidite, 209
- meccanismi di difesa dell'ospite nelle, 850
- meningite, 752t, 755, 850, 851t, 853, 856, 856t, 2537-2539, 2541, 2541t
- microbiologia, 850
- osteomielite, 851t, 854
- otite media, 208, 850, 851t, 854, 855t
- patogenesi, 850
- nei pazienti con cancro, 528, 528t, 529t, 531
- pericardite, 851t, 1449t
- peritonite, 851t, 854
- polmonite, 823, 850, **851**, 851t, 854, 1105, 1574, 1574t, 1575t
- - complicanze, 853
- - diagnosi, 852, 853t
- - epidemiologia, 850
- - manifestazioni cliniche, 852
- - riscontri radiografici nella, 852, 852f
- - terapia per il paziente ambulatoriale, 855
- - terapia per il paziente ricoverato, 855
- porpora fulminante, 752t, 754
- prevenzione, 856
- salpingite, 854
- sensibilità verso gli antibiotici delle, 854, 854f
- sepsi post-splenectomia, 375, 751, 752t
- sinusite, 206, 850, 851t, 854, 855t
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 829t
- terapia, 854-856

- tracheobronchite, 851t
- trasporto nasofaringeo, 850

Infezioni puerperali
- da *Haemophilus influenzae*, 907
- streptococciche, 866t, 870

Infezioni respiratorie
- da adenovirus, 1096t, 1101
- asma e, 1552, 1556
- da bocavirus, 1093
- broncopneumopatia cronica ostruttiva e, 1589
- da *Burkholderia cepacia*, 936
- da coronavirus, 1096t, 1097-1098
- da enterovirus, 1096t
- da Gram-negativi enterici, 926
- da herpes simplex virus, 1096t
- da influenza virus, 1096t
- meningococciche, 895
- da metapneumovirus, 1096t, 1100
- da nocardiosi, 973-975, 973f, 974f, 975t
- da parainfluenza virus, 1100
- da *Pasteurella multocida*, 910
- da *Pseudomonas aeruginosa*, 934
- da rinovirus, 1095, 1096t
- SARS. *Vedi* SARS
- da *Staphylococcus aureus*, 858
- da *Stenotrophomonas maltophilia*, 936
- superiori. *Vedi* Infezioni del tratto respiratorio superiore
- virali, **1095**
- da virus respiratorio sinciziale, 1096t, 1098

Infezioni dello spazio perifaringeo, 981

Infezioni dello spazio retrofaringeo, **213**

Infezioni del tratto respiratorio superiore, **205**
- epiglottide, 212
- faringite, 210
- infezioni orali, 211
- laringite, 212
- linfoadenopatia nelle, 370
- mastoidite e infezioni dell'orecchio, 207-210
- non specifiche, **205**
- sinusite, 205-207

Infezioni virali, **1056**, 1059, 1057-1059, 1056
- diagnosi, 1062
- - acidi nucleici nel sangue periferico, 1063
- - isolamento in coltura tissutale, 1062
- - metodi di amplificazione degli acidi nucleici, 1063
- - sierologiche, 1062
- disfagia nel, 238-239t
- febbre nel, 132t
- in gravidanza, 48
- interferoni nelle, 1062
- latente, 1061
- patogenesi microbica, **743**
- persistenti, 1061
- prevenzione, 1063
- primitive, 1060
- resistenza alle, 1062
- terapia, 1063, **1063**
- trasmissione delle, 1060
- in vitro, **1056**
- in vivo, **1060**

Infezioni virali persistenti, 1061

Infezioni vulvovaginali, **811**

Infiammazione, 747
- anemia e, 361, 624t. *Vedi anche* Anemia delle malattie croniche
- nell'asma, 1553, 1553f, 1554f
- aterosclerosi e, 1461, 1467, 1467f
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1592, **e297**
- cronica, 750
- granulomatosa, 1976
- indotta dal nocicettore, 82
- indotta da nocicettori, 82
- portale, 1895, 1896t
- segni cardinali di, 376f
- valutazione in vivo dell', 384

Infiltrato polmonare
- emergenza oncologica, 1686
- con eosinofilia, **1565**, 1565t

Infiammasoma, 2073

Infliximab
- nell'artrite enteropatica, 2048
- nell'artrite psoriasica, 317t, 2046
- nell'artrite reumatoide, 2021
- azione, 1977t
- nella cirrosi alcolica, 1911
- effetti avversi, 120, 317t, 383, 1840, 2070t, 2099
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1840
- riconoscimento da parte del FDA del, 1977t
- nella sarcoidosi, 2070, 2070t
- nella spondilite anchilosante, 2042

Influenza aviaria, virus dell', 1060, **1102**, 1575t
- ceppo H5N1, 739, 739f, 755, 825
- recettori dell'ospite nell', 746
- nei viaggiatori, 776

Influenza estiva, 1181

Influenza, vaccino dell', 25-26t, 756, 764, 768, 1063, 1106, 1144t, 1578, 1594, 1865, 2014
- controindicazioni, 767t
- immunizzazione negli adulti, 761f, 764, 767
- immunizzazione nei bambini, 758f, 759f
- nei pazienti con cancro, 535
- raccomandazioni, 1107, 1107t
- sindrome di Guillain-Barré e, 1106, 2581
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 836t
- per i viaggiatori, 770

Influenza, virus dell', 1059, **1102**
- come agente di bioterrorismo, 1309t, 1317
- astenia post-influenzale, 1104
- bronchiectasie, 1582
- complicanze, 1104
- complicanze extrapolmonari, 1105
- definizione di influenza, 1102
- diagnosi, 875, 1055, 1105
- epidemiologia, 1102
- faringite, 210
- gastroenterite, 1180
- in gravidanza, 1104
- nell'infezione da HIV, 1144t
- infezioni respiratorie, 205, 1096t
- laringite, 212
- malattia in fase pandemica e interpandemica, 1102t, 1103
- malattia glomerulare, 1743
- manifestazioni cliniche, 1104
- manifestazioni muscolari del, 788
- miosite, 2612
- morbilità e mortalità legate al, 67t, 1103
- otite media, 208, 1105
- patogenesi, 1104
- nei pazienti con cancro, 532
- pericardite, 1451
- polmonite, 1104-1106, 1574, 1575
- prevenzione, 1065t, 1106, 1106t
- recettori dell'ospite per, 744t, 746
- shift antigenico del, 1102, 1102t
- sindrome di Reye e, 1105
- sinusite, 205, 1105
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 831
- terapia, 1064, 1065t, 1106, 1106t
- virologia, 1057, 1057t, 1059, 1102, 1102f

Ingegneria dei tessuti, 426, 432
- bioreattori, 433
- cellule allogeniche, 432
- cellule autologhe, 432
- cellule staminali nell', 432
- cellule xenogeniche, 432
- componenti cellulari dell', 432
- Prodotti approvati dalla FDA, 433t
- prodotti soggetti a trial clinici, 433t
- *scaffold*, 432
- sfide alla, 433
- successi nell', 433, 433t

Ingresso microbico, **743**

Inguine pendulo, 1294

Inibina, 2141, 2235, 2251
- dosaggio dell', 2237

Inibitore dell'attivatore del plasminogeno, 364, 365f
- deficit di PAI-1, 369t
- PAI-1, 735, 735f, 1332, 1333

Inibitore del percorso del fattore tissutale, 365, 367t, 730

Inibitore secretorio della tripsina pancreatica, 1941, 1951

Inibitori dell'acetilcolinesterasi, 1321
- per i morsi di serpente, 2655, 2655t
- sovradosaggio/intossicazione da, e289t

Inibitori dell'anidrasi carbonica nel glaucoma, 190

Inibitori della chinasi ciclino-dipendente, 495

Inibitori della ciclossigenasi, 120
- associazioni di oppioidi, 85
- COX-3, 120
- COX-2, 727, 1801, 1809
- - nell'artrite reumatoide, 2021, 2022f
- - effetti avversi, 37, 84, 347, 1753t, 1756, 2021, 2093
- - nell'emartrosi, 2106
- - nella febbre, 121
- - interazioni farmacologiche, 37
- - nell'osteoartrosi, 2092, 2092t
- - nei pazienti con ulcera peptica, 257
- - nella prevenzione del cancro colorettale, 484
- - nella sindrome da hyperprostaglandin E, 1750
- - nella terapia del dolore, 84
- COX-1, 726, 727f, 1801
- - effetti avversi, 347
- - nella terapia del dolore, 85
- nella febbre, 120, 121

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina
- nell'angina instabile, 1488
- azione, 1411
- nella cardiopatia ischemica, 1482
- nella dissezione aortica, 1523
- nell'edema, 234
- nell'edema polmonare, 1656
- effetti avversi, 44, 256t, 270, 283t, 284, 292, 292t, 297, 321, 344, 349, 702, 1412, 1516, 1556, 1701, 1701t, 1707, 1711, 1718, 1998, 1998t, 2001, 2014
- nell'infarto miocardico, 1488, 1489, 1497, 1501
- nell'insufficienza cardiaca, 1411, 1411f, 1411t, 1412
- interazioni farmacologiche, 37
- nell'ipertensione, 1516, 1516t, 1517, 1714, 2214
- nella malattia di Chagas, e305
- nella nefropatia associata all'HIV, 1150
- nella nefropatia cronica, 1718
- nella nefropatia diabetica, 1740
- nella nefropatia da IgA, 1736
- nella nefrosclerosi ipertensiva, 1742
- nel rigurgito mitralico, 1431
- nella sclerodermia, 1760, 2035
- nella sindrome di Alport, 1741
- sospensione in fase perioperatoria degli, 51
- nella stenosi aortica, 1435
- nella stenosi dell'arteria renale, 1757
- terapia multifarmaco, e307
- tosse e, 225

Inibitori del fattore di necrosi tumorale α nella psoriasi, 316

Inibitori HDAC, 500

Inibitori dell'ingresso virale, 1166t, 1172
- resistenza agli, 1170f

Inibitori delle monoaminossidasi
- nella depressione, 2631
- nel disturbo di panico, 2624
- effetti avversi, 118t, 119, 298t, 465
- interazioni farmacologiche, 2626t
- MAO-B, per l'incremento della levodopa, 2472
- sovradosaggio/intossicazione da, e288t

Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, 1063

Inibitori della pompa protonica
- per l'alcalosi metabolica, 293
- nella diarrea, 253
- effetti avversi, 640t, 1756
- for eradicazione dell'*Helicobacter pylori*, 245
- per il gastrinoma, 2277
- nell'indigestione, 245
- interazioni farmacologiche, 36, 36t, 1808
- nella malattia da reflusso gastroesofageo, 1797
- nelle malattie gastrointestinali, 1781
- nella sindrome di Zollinger-Ellison, 1814
- nell'ulcera peptica, 257, 1807t, 1808
- per le ulcere da stress, 1814

Inibitori della proteasi, 1063, 1165t
- autoprotezione del pancreas, 1941
- effetti avversi, 2229
- interazioni farmacologiche, 847, 848t, 1011t
- resistenza agli, 1170f

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, 2621
- nella depressione, 74, 2630
- nel disturbo di panico, 2624
- effetti avversi, 118t, 119, 256t, 297, 298t
- interazioni farmacologiche, 2626t
- metabolismo del, 34

Inibitori tissutali della metalloproteinasi, 665

Inibitori della trascrittasi inversa e degli analoghi nucleosidici, 290

Inibizione artrogenica, 2092

Inibizione della sintesi della parete batterica e farmaci, 837, 838t, 839f

Iniezione contraccettiva mensile di estrogeni/progestinici, 2256

Iniezione epidurale di sangue intero, 104, 2416

Iniezione spermatica intracitoplasmica, 2237, 2255, 2264

Iniezioni epidurali spinali, 2416

Iniezioni alla radice del nervo, 2416
- nel dolore alla schiena, 115

INK4a p16, 431

INK4c p18, 431

Inkoo virus, 1203

Innovazioni mediche, costi dell'assistenza e, e9

Inquinamento dell'aria
- asma e, 1552, 1556
- dimensioni delle particelle di contaminanti, 1567
- esterno, 1572
- interno, 1572
- pneumopatie ambientali, **1566**, 1589
Insegnamento, medici impegnati nell', 6
Inseminazione artificiale, trasmissione dell'HIV, 1118
Insensibilità facciale, **2499**
Inserimento, 394
Insetticidi, 656t
- interazioni farmacologiche, 36
Insetto
- morso di, 92t, 309t, 331t, 332, 337, **2664**
- puntura di, **2664**
Insonnia, 174t
- da altitudine, 175
- di breve durata, 174
- nei disturbi neurologici, 175
- nei disturbi psichiatrici, 175
- all'esordio del sonno, 174
- eziologia, 75
- familiare fatale. *Vedi* Insonnia, fatale
- da farmaci, 176
- fatale, 176, 2494t, 2561-2648, 2561t
- fisiologia, 171
- da interruzione del sonno, 174
- di lunga durata (cronica), 174
- e mantenimento del sonno, 174
- neuroanatomia e neurochimica dell', 172
- paradossa, 175
- nei pazienti terminali, 75
- primitiva, 174
- regolazione (acuta), 175
- da rimbalzo, 175
- terapia, 75, 174t, 175
- transitoria, 174
- valutazione, 75, 174
Instabilità posturale, test per la, 2467, 2468f
Insufficienza aortica, **1436**
- acuta grave, 1436, e47, e48f
- anamnesi, 1436
- nell'aortite, 1523
- nell'artropatia sieronegativa, 1460
- caratteristiche cliniche, 1436
- cateterismo cardiaco, 1370, 1371f, 1437
- coronarografia, 1437
- cronico grave, 1436, e48f
- nel difetto del setto ventricolare, 1422
- nella dissezione aortica, 1522
- ecocardiografia, 1437
- elettrocardiografia, 1437
- eziologia, 1427t
- fisiopatologia, 1436
- in gravidanza, 45
- nella malattia della radice aortica, 1436
- palpitazioni nel, 236
- nella policondrite ricorrente, 2063
- pulso nell', 1348, 1348f
- radiografia del torace, 1437
- nel rene policistico, 1745
- soffio, 1352, 1437, e43, e44t, e47, e48f, e49-e50
- suoni cardiaci, 1437
- terapia, 1429t, 1437, 1438f
- valvulopatia primitiva, 1436
Insufficienza articolare, 2087, 2088f
Insufficienza autonomica
- acuta, 2498
- progressiva, 2475
- pura, 2494t, 2497
Insufficienza cardiaca, **1405**
- addome ed estremità nell', 1408
- alcalosi metabolica nell', 294t
- nelle alterazioni metaboliche, 1406t
- apnea durante il sonno e, 1619
- aritmia nell', 1413
- arresto cardiaco/morte cardiaca improvvisa nell', **1657**
- ascite nell', 267, 267t
- biomarker nell', 1409
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1595
- cachessia nell', 1409
- calo ponderale nella, 256, 256t
- nella cardiopatia ischemica, 1474, 1482
- cardiopatie valvolari e, 1406t
- cianosi nell', 230
- cirrosi nell', **1913**
- classificazione della New York Heart Association dell', 1406, 1410, 1410t, 1475t
- coronaropatia e, 1405, 1406t
- deficit di vitamina B1 e, 1458
- delirium nell', 160t, 161
- diabete mellito e, 1458
- diagnosi, 1409, 1575, 1605t
- diastolica, 233, 1405-1407, 1509
- dispnea nell', 222f, 223, 1408
- dolore addominale nell', 92t
- ecocardiografia, 1409
- edema nell', 232, 234-236
- edema polmonare e, 1408
- effetti della, sulla concentrazione e risposta farmacologica, 32
- elettrocardiogramma, 1409
- emottisi nell', 228
- nell'endocardite infettiva, 778, 783
- epidemiologia, 1405
- evento indice, 1406, 1406f
- eziologia, 1405, 1406t
- frazione di eiezione del ventricolo sinistro nell', 1405, 1409
- ictus e, 1413
- indigestione nell', 244
- infarto miocardico e, 1498
- infezione da HIV, 1146
- insufficienza mitralica nell', 1408
- ipertensione e, 1405, 1406t, 1506, 1509, 1516, 1517
- iperventilazione nell', 1615, 1616t
- iponatriemia nell', 277, 277t
- ipossia nell', 229
- linfoadenopatia nell', 370t
- malassorbimento nell', 1829t
- nella malattia di Chagas, 1269, e304-e305
- manifestazioni cliniche, 1407-1409
- meccanismi, 1407
- miocardiopatia e, 1405
- miocardiopatia dilatativa e, 1442
- nausea e vomito nell', 241
- nella nefropatia cronica, 1714
- neurormoni nell', 1407, 1407f
- obesità e, 1459
- ortopnea nell', 1408
- patogenesi, 1406, 1406f
- polso nell', 1348f
- pressione venosa giugulare nell', 1408
- prognosi, 1406
- radiografia del torace, 1409, e183f
- respiro di Cheyne-Stokes nell', 1408
- rimodellamento del ventricolo sinistro nell', 1407
- risonanza magnetica, 1409
- salute globale, 12, 1406
- scompenso acuto nell', 1410, 1410t
- segni vitali nella, 1408
- shock cardiogeno, **1651**
- sistolica, 233, 1405-1407
- splenomegalia nell', 373, 374t
- suoni cardiaci, 1409
- terapia, 1409-1414, 1498
  - agenti inotropi, 1414, 1414t
  - antagonisti dell'aldosterone, 1412
  - anticoagulazione, 1413
  - β-bloccanti, 1411f, 1411t, 1412
  - bloccanti recettoriali dell'angiotensina, 1411t, 1412
  - cronica, 1410-1412, 1411t
  - defibrillatore cardiaco impiantabile, 1413
  - definizione della strategia terapeutica, 1410
  - dimissioni dall'ospedale, 1415
  - diuretici, 1410, 1411t
  - con frazione di eiezione depressa, 1410-1412, 1411f
  - con frazione di eiezione mantenuta, 1413
  - inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, 1411, 1411f, 1411t, 1412
  - insufficienza cardiaca acuta, 1414
  - interventi chirurgici e meccanici, 1415
  - modificazione della dieta, 1410
  - pazienti con sintomatologia persistente, 1412
  - in popolazioni speciali, 1412
  - prevenzione della progressione della malattia, 1411
  - programmi di esercizio, 1410
  - resincronizzazione ventricolare, 1413
  - riduzione dell'attività, 1410
  - sostegno nutrizionale specializzato, 455
  - terapia con antipiastrinici, 1413
  - trapianto cardiaco, **1416**
  - trattamento delle aritmie, 1413
  - vasocostrittori, 1414, 1414t
  - vasodilatatori, 1414, 1414t
- test di funzionalità epatica nell', 1868t
- test da sforzo nell', 1409
- tosse nell', 225
- versamento pleurico nell', 1408, 1610, 1612t
Insufficienza cerebrale acuta, **158**
Insufficienza epatica
- acidosi lattica nell', 290
- alcalosi metabolica nell', 294t
- alitosi nell', 221
- cogulazione intravascolare disseminata nell', 719t
- disfunzione sessuale femmine nell', 299t
- disturbi della coagulazione nell', 721, 721t
- fulminante, 1671
- iperventilazione nell', 1616t
- ipotermia nell', 135t
- nausea e vomito nell', 241, 241t
- sostegno nutrizionale specializzato nell', 453, 455
Insufficienza intestinale, 1827
Insufficienza mitralica, **1429-1430**
- acuta grave, e44-e45
- nella cardiopatia reumatica, 2024
- cateterismo cardiaco, 1371f
- compliance atriale sinistra nell', 1431
- ecocardiografia, 1431, e150V
- elettrocardiogramma, 1431, e139f, e140f
- eziologia, 1427t, 1429
- fisiopatologia, 1430
- in gravidanza, 45
- nell'insufficienza miocardica, 1408
- ipertensione polmonare nell', 1535
- manifestazioni cliniche, 1431
- "mitral regurgitation begets mitral regurgitation", 1430
- palpazione precordiale nell', 1350
- parametri emodinamici, 1654t
- polso, 1348
- radiografia del torace, 1431
- shock cardiogeno nell', 1651, 1652t, 1655
- nella sindrome di Marfan, 2387
- soffio, 1351, 1431, e43-e46, e43-e44f, e48, e50
- suoni cardiaci, 1351, 1431
- terapia, 1429t, 1431, 1432f, 1505
- ventricolografia sinistra nell', 1372, 1372f
Insufficienza multiorgano, **1626-1627**
Insufficienza organica multisistemica, 1675
Insufficienza ovarica
- prematura, 306, 2249
- primitiva, 397
Insufficienza pancreatica, **1948**
- approccio, **1937**
- nella fibrosi cistica, 1587
- malassorbimento in, 1829t
- manifestazioni cliniche, 1779t
Insufficienza polmonare acuta, **1629-1630**, 1630t, 1640
Insufficienza renale
- acidosi lattica nell', 290
- acidosi metabolica nell', 291
- acuta, **1700**, 1701
  - acidosi metabolica nell', 1706, 1708, 1708t
  - anemia nella, 1706, 1708
  - azotemia nella, 270
  - biopsia nella, 1717
  - complicanze, 1706
  - complicanze cardiopolmonari, 1707
  - diagnosi, 269t, 271t, 1703-1705, 1704-1705t, 1717
  - dialisi nella, 1708t, 1709, **1719**
  - diuretici nell', 1708
  - dopamine nell', 1708
  - eccessivo volume nell', 1706, 1708t
  - epidemiologia, 1703, 1704-1705t
  - eziologia, 1700-1703, 1701t
  - da farmaci, 1707
  - fisiopatologia, 1700-1703, 1701t
  - infezioni nell', 1706
  - intrinsica, 1700-1703, 1701t, 1704t, 1708
  - iperfosfatemia nell', 1707, 1708, 1708t
  - iperkaliemia nell', 1706, 1708t
  - ipermagnesiemia nell', 1706, 1708t
  - ipernatriemia nell', 1707
  - iperuricemia nell', 1708, 1708t
  - ipocalcemia nell', 1706, 1708, 1708t
  - ipofosfatemia nell', 1707
  - ipokaliemia nell', 1705
  - ipomagnesiemia nell', 1707
  - iponatriemia nell', 1706, 1708t
  - ipotensione nell', 1701
  - manifestazioni cliniche, 269t, 1703-1705, 1704-1705t
  - neutropenia e, 379t
  - nell'ostruzione delle vie urinarie, **1773**
  - nel paziente ricoverato da UTI, 1628
  - post-renale, 1700, 1701t, 1703, 1705t, 1708
  - pre-renale, 1703, 1704t, 1705, 1707
  - prevenzione, 1707
  - prognosi, 1709
  - riscontri radiologici nell', 1706

– – sindrome uremica nell', 1707
– – sistemi di supporto per l', 1708, 1708t
– – tempo di sanguinamento nella, 1717
– – terapia, 1708, 1708t
– – urinalisi nell', 1705
– alitosi nell', 221
– anemia nella, **626**, 626t
– cronica
– – anemia nell', 361, 362
– – azotemia nell', 270
– – diagnosi, 269t
– – disfunzione gonadica nell', 2241
– – iperfunzione dei nefroni nell', 1696
– – iperprolattinemia nell', 2132t
– – iponatriemia nell', 277, 277t, 278
– – manifestazioni cliniche, 269t
– – miopatia nell', 2608
– – terapia, 2315
– delirium nell', 160t, 161
– diagnosi, 1409, 2277
– disfunzione sessuale femminile nell', 299t
– disturbi acido-basici nella, 290
– edema nell', 232, 235
– farmaci antibatterici, aggiustamento della dose, 842t
– nella febbre maculosa delle Montagne Rocciose, 1038
– ipercalcemia nella, 2302t, 2309
– iperkaliemia nell', 283, 283t
– ipermagnesiemia magnesemia, 2294
– ipocalcemia magnesemia, 287t, 2313t, 2315, 2318
– ipotermia magnesemia, 135t
– nella leptospirosi, 1027
– nella malaria, 1252t, 1253t, 1254, 1259
– manifestazioni cutanee, 329
– nel mieloma multiplo, 693t, 694
– pancreatite nell', 1942t
– pericardite nell', 1453
– prerenale, 1700, 1701t
– nello sepsi/shock settico, 1648
– sintomi di disfunzione, 1705
– terapia, 292, 1259
– – eritropoietina, 626
– – sostegno nutrizionale specializzato, 453-455
Insufficienza respiratoria
– arresto respiratorio nell'ictus, 2443
– nella febbre maculosa delle Montagne Rocciose, 1038
– ipercapnica, 1633
– ipossia nella, 229
– ipossiemica, 1633
– nel paziente ricoverato in UTI, 1625, **1625**
– perioperatoria, 1626
– nello shock, 1626
– sindrome respiratoria acuta grave, **1630**
– sottotipi di, 1625, 1625f
– ventilazione meccanica nell'. *Vedi* Ventilazione, meccanica
Insufficienza surrenale
– acuta, 2191
– aritmia nell', 1383t
– associazioni con l'HLA, 1984t
– astenia nell', 2189
– calo ponderale nell', 256, 256t
– caratteristiche cliniche, 2189, 2189t
– delirium nell', 160t, 161
– diagnosi, 2189, 2190f
– dolore addominale nell', 92t
– emergenza oncologica, 1685
– eziologia, 2189
– incidenza, 2188
– indotta da steroidi, 2191
– intervento chirurgico nei pazienti con, 2190, 2191t
– ipercalcemia nell', 286t, 2190
– iperkaliemia nell', 283-285, 283t, 2190
– ipermagnesiemia nell', 2294
– iperpigmentazione nell', 2189
– iponatriemia nell', 277, 2189
– ipotensione nell', 2189
– ipotensione ortostatica nell', 2494t
– ipotermia nell', 135, 135t, 137
– malassorbimento nell', 1829t
– malattie gastrointestinali nell', 2189
– miopatia nell', 2607
– nausea e vomito nell', 241, 241t
– osteoporosi nell', 2322t
– patogenesi, 2189
– nei pazienti con malattie acute, 2191
– primitiva, **2188**, 2189t
– secondaria, 2189t, **2190**
– shock nell', 1644
– nella sindrome autoimmune polighiandolare, 2286
– terapia, 2190
Insufficienza vascolare mesenterica, **1852**. *Vedi anche* Ischemia intestinale
Insufficienza venosa cronica, **1530**
Insufficienza vertebrobasilare
– diagnostica neuroradiologica nell', 2409t
– emicrania nella, 106
– sincope nella, 139t, 141
– vertigini nella, 145
Insulina
– aspartato, 2221, 2222f, 2222t, 2223
– azione, 281t, 2203, 2204, 2204f
– ad azione protratta, 2222, 2222f, 2222t, 2225
– a breve durata d'azione, 2209, 2222f, 2222t, 2223
– nella chetoacidosi diabetica, 2209
– nella controregolazione del glucosio, 2229, 2230f, 2230t
– detemir, 2222, 2222f, 2222t, 2225
– nel diabete mellito, 45, **2201**
– effetti avversi, 38, 465
– nei fumatori, 2650t
– glargina, 2222, 2222f, 2222t, 2225
– glulisina, 2221, 2222f, 2222t
– in gravidanza, 46
– infusione sottocutanea continua di, 2223, 2223
– nell'iperkaliemia, 285
– lispro, 2221, 2222f, 2222t, 2223
– NPH, 2222, 2222f, 2222t, 2225
– con nutrizione parenterale, 457
– preparazioni insuliniche, 2221, 2222f, 2222t
– produzione ectopica di, 612t
– regimi insulinici, 2222, 2222f
– regolare, 2222, 2222f, 2222t
– sintesi dell', 2116, 2203, 2204f
– nello stato iperosmolare iperglicemico, 2210
– test di tolleranza all', 2127t
Insulinoma, **2277**
– diagnosi, 2232, 2277
– ipoglicemia nell', 2229, 2232, 2277
– maligno, 2277
– nelle neoplasie endocrine multiple, 2282
– obesità nell', 462
– terapia, 2277
Insulino-resistenza, 455, 461, 2121, 2201t, 2207
– acidi grassi liberi nell', 1469
– aterosclerosi e, 1465
– cancro colorettale e, 567
– forma immunologica di, 2287
– in gravidanza, 45
– irsutismo nell', 301t
– obesità e, 464
– sindrome metabolica di, 1469, 1472
– nella steatosi epatica non alcolica, 1919
– terapia, 1472
Insulite, 2205
Integrasi
– dell'HIV, 1113, 1115f
– inibitore dell', 1166t, 1170f, 1173
Integratori di oli di pesce, 366, 455
– nella nefropatia da IgA, 1736
Integrazione alimentare di iodio, 2152
Integrazioni nutrizionali, 437
Integrazioni vitaminiche
– nella fibrosi cistica, 1588
– medicina complementare e alternativa, 66
Integrine, 377, 429, 505f, 505f, 506, 508f, 742, 916, 1956t, 1976t
Intelligenza artificiale, sistemi di, 21
Interazione farmaco-recettore, 31
Interazioni farmacologiche, 31, **35**
– determinanti aumento degli effetti dei farmaci, 36
– determinanti riduzione degli effetti dei farmaci, 36
– nell'infezione da HIV, 774
– non mediate da cambiamenti della disponibilità dei farmaci, 37
Interazioni farmaco-target, variazioni genetiche nelle, 35
Interferone, 1062, 1959t. *Vedi anche i tipi specifici*
– spray, 1096
– terapia con, **1071**, 1977
– – azione, 2531-2535
– – nel cancro della vescica, 584
– – nel condiloma acuminato, 1067t
– – nella crioglobulinemia mista essenziale, 2059
– – effetti avversi, 345, 539, 1071, 1152t, 1705, 1897, 1903, 2014, 2080t, 2165, 2422t, 2533
– – nell'epatite B, 1067t, 1071, 1897, 1900t
– – nell'epatite C, 1067t, 1071, 1149, 1903, 1904t, 1926
– – nell'epatite D, 1067t, 1072, 1902
– – nella febbre Q, 1044
– – nelle infezioni da herpes simplex virus, 1077t
– – nelle infezioni dei pazienti con cancro, 535t
– – interferone pegilato, 1899
– – nella mastocitosi sistemica, 2000
– – nell'osteopetrosi, 2333
– – nella panencefalite sclerosante subacuta, 2550
– – nei papillomavirus umani, 1094, 1094t
– – nella pericardite, 1452
– – nel rinovirus, 1071
– – nel sarcoma di Kaposi, 1160, 1160t
– – nella sclerosi multipla, 2511, 2531-2534, 2533t
– – nella sindrome di Behçet, 2061
– – nella sindrome da carcinoide, 2276
– – nella sindrome di Zollinger-Ellison, 1814
– – somministrazione di, 1071
– – nei tumori neuroendocrini metastatici, 2280
– – nel varicella-zoster virus, 1071
– – nelle verruche, 1071
Interferone α, terapia con
– nel carcinoma adenosquamoso, 541
– nel carcinoma a cellule renali, 586
– effetti avversi, 74, 345
– nella leucemia a cellule capellute, 688
– nella leucemia mieloide cronica, 676
– nel linfoma follicolare, 686
– nel melanoma, 539
– nel mieloma multiplo, 696
– nella sindrome da ipereosinofilia, 384
Interferone β-1a nella nevrite ottica, 188
Interferone γ, 119, 378, 383f
– nella cachessia, 255
– rilascio dell', test del
– – nelle infezioni da micobatteri non tubercolari, 1006
– – nella tubercolosi, 994
– soppressione della produzione di eritropoietina, 625, 626f
– terapia con, 527
– – effetti avversi, 347
– – nella malattia granulomatosa cronica, 384
– – nella mielofibrosi cronica idiopatica, 666
– – nella parotite, 1192
– – nella policitemia vera, 665
– – nella trombocitosi, 668
Interleuchina-1, 119, 119f, 748, 749, 1962t, 1962t
– nella cachessia, 255
– soppressione della produzione di eritropoietina, 633626
Interleuchina-2, terapia con, 383f, 526
– nel carcinoma a cellule renali, 586
– nel carcinoma epatocellulare, 578t
– effetti avversi, 74, 234, 234t, 374t, 380t, 527
– nel melanoma, 539
Interleuchina-3, terapia con, nell'anemia aplastica, 659
Interleuchina-6, 119, 119f
– nella cachessia, 255
– eccesso di, 615
Interleuchina-8, 378, 506
Interleuchina-12, 383f, 741t
Interleuchine, 376, 1959t, 1964
– famiglia formata da un fascio di strutture ad α-elica, 1962t
Internaline, 879, 879f
International Normalized Ratio, 368, 616, 725, 734, 1413
Internet, 5
– informazione medica su, 5
Interruzione/sospensione dell'assistenza, e20-e21
– aspetti legali dell', 76
– enterale/nutrizione parenterale, 452
– ai malatti terminali, 76-78
– nella morte cerebrale, 1668
– nel paziente in unità di terapia intensiva, 1629
Interstizio midollare ipertonico, 1694
Intertrigine da *Candida*, 1224
Intervallo AH, 1385
Intervallo tra le dosi, 32
Intervallo HV, 1385
Intervallo PAI, 1385
Intervallo PR, 1354, 1354f, 1374
Intervallo QRS, 1354, 1354f
Intervallo QT, 40, 42, 1354, 1354f
– corretto, 1354
– variabilità, 1378
Intervallo QT prolungato, 1346
Interventi coronarici percutanei, **1482**, **1501**, **e173**
– angioplastica coronarica transluminale percutanea, **1501**
– aterectomia, 1504
– nella cardiopatia ischemica, **1482**
– complicanze, 1505, e174f
– per la coronaropatia, 2215
– – nel diabete mellito, e176, e176V

- dispositivo di protezione embolica, 1504
- dispositivo per trombectomia, 1504
- efficacia degli, 1483
- facilitati, 1494
- filo di guida manovrabile, 1502, 1504
- indicazioni e scelta dei pazienti per gli, 1482, 1502
- nell'infarto miocardico, 1488, 1494, 1494f, 1505f, e175, e175f, e175V
- interventi non coronarici, 1505
- intervento di byopass aorto-coronarico, 1484, 1484f, 1504f
- nella miocardiopatia 'ipertrofica con ostruzione, e176, e176-e177f
- perioperatoria, 50
- posizionamento di stent. *Vedi* Stent, vascolari
- recidiva della stenosi dopo, 1484
- riposizionamento della valvola aortica, e177, e177-e178f
- rischi di, 1483
- salvataggio, 1495
- nello shock cardiogeno, 1654, e173-e175, e173f, e173-e175V, e174f, e175f
- tecniche in, 1502-1504, **e173**
- - filo di guida rigido, e176, e176V
- urgente, 1495

Intervista motivazionale, 2640

Intestino. *Vedi anche* Intestino tenue *e le malattie specifiche*
- apporto di sangue all', 1853, 1853f, 1853t
- stagnante, sindrome dell'. *Vedi* Iperproliferazione batterica, sindrome da

Intestino corto, sindrome dell', **1826**
- acidosi lattica nella, 290
- sindrome di iperproliferazione batterica nella, 1828
- terapia, 1828

Intestino irritabile, sindrome dell', **1842**
- abitudini intestinali alterate nella, 249t, 251, 253t, 1843, 1846t
- approccio, 1844
- complicanze post-diarrea, 802t
- diagnosi, 1842t
- dolore addominale nella, 94, 94t, 1843, 1846t
- fisiopatologia, 1843, 1844t
- flatulenza nella, 1843
- gastroenterite e, 1844
- grave, 1846t
- indigestione nella, 243
- lieve, 1846t
- manifestazioni cliniche, 1843
- moderata, 1846t
- nausea e vomito nella, 241
- post-infettiva, 248, 772
- terapia
- - con agenti di aumento della massa fecale, 1845
- - con agonisti dei recettori della serotonina, 1845
- - con antagonisti dei recettori della serotonina, 1845
- - con antidepressivi, 1845, 1846t
- - con antidiarroici, 1845
- - antiflatulenze, 1845
- - con antispasmodici, 1845
- - con attivatori del canale del cloruro, 1846
- - counseling, 1845
- - dietetica, 1845
- - obiettivi terapeutici, 1844, 1844f

Intestino tenue
- assorbimento e secrezione di liquidi nell', 246
- biopsia della mucosa dell', 1823, 1824t, 1825f, 1825t
- cancro dell', **572**
- digestione e assorbimento nell', 1818-1822
- endoscopia dell', 1783, 1790
- fisiologia normale, **246**
- funzioni, 1777
- funzioni ileocoloniche di immagazzinamento e salvataggio, 246
- innervazione dell', 246
- motilità dell', 246, 246t, 801
- ostruzione intestinale, **1856**, 1857t
- polipi nell', 568t
- resezione dell', 445, 1826
- sanguinamento dall', 258
- stasi anatomica, 1827
- stasi funzionale, 1827
- tumore carcinoide dell', 573, 2273, 2276
- tumori benigni dell', **572-573**

Intima, 1331
- dissezione dell', 1502f, 1503

Intolleranza alimentare, 438

Intonazione melodica, terapia di, 164

Intossicazione
- da acqua, 1695, 1695f, 2147
- alimentare
- - batterica, **800**, 802f, 803t
- - da *Campylobacter*, 946
- - da *Clostridium perfringens*, 887
- - da *Staphylococcus aureus*, 860t, 862, 865
- legale, 2637, 2638t

Intrappolamento d'aria, 1590

Intrappolamento dell'arteria poplitea, 1526

Introne, 388

Intubazione
- endotracheale
- - nell'anafilassi, 1997
- - nell'emottisi, 228
- nasotracheale, complicanze, 205
- tracheale
- - nell'acidosi respiratoria, 294
- - nel coma, 1668

Intussuscezione, 241, 254, 258, 766

Invasina, 748

Invasione tissutale da parte di patogeni, 748, 749

Invecchiamento. *Vedi anche* Anziani
- biologia dell', 53, 54t
- definizione, 53
- demografia, 53
- disturbi del sonno e, 171
- fotoinvecchiamento cutaneo, 351, 352t
- fragilità, disabilità, e comorbilità, 54
- genetica e longevità eccezionale, 54
- invecchiamento in buone condizioni di salute, 59
- prematuro, 54, 54
- salute generale e, 53
- studi sperimentali, 53
- teorie dell', 54t

Inversione, 411

Invertebrati marini, avvelenamenti da, 2656

Involucro, 790

Iodio, 447
- apporto giornaliero raccomandato di, 2152
- apporto raccomandato di, 437t
- deficit di, 440t, 2152, 2153f, 2159, 2166, 2172
- eccesso di, 2153, 2159
- metabolismo e trasporto dello, 2152
- organificazione dello, 2152
- radioattivo. *Vedi* Radioiodio, terapia con
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t
- tossicità dello, 440t

Iodio-131 nel bioterrorismo da radiazioni, 1325t, 1328

Iodixanolo, 1370

Iodochinolo, e121
- nell'amebiasi, 1239-1243t, 1247, 1247t, e121
- nella balantidiasi, 1239-1243t, e121
- effetti avversi, 1239-1243t, e121
- nell'infestazione da *Dientamoeba fragilis*, 1239-1243t, 1282, e121

Ioduri, 220, 324t, 333, 383

Ioduro di potassio
- nella contaminazione interna da radionuclidi, 1328, 1329t
- per la sporotricosi, 1234

Ionizzazione, 511

Iosciamina nella sclerosi multipla, 2534

Ipalgesia, 155

Ipecacuana, sciroppo di
- nell'avvelenamento da metalli pesanti, e277t
- nella contaminazione interna da radionuclidi, 1328
- effetti avversi, 2613
- nel paziente avvelenato, e285-e286

Iperaldosteronismo, **2186**
- acidosi metabolica nell', 293
- alcalosi metabolica nell', 293t
- caratteristiche cliniche, 2186
- che risponde ai glucocorticoidi, 281, 394, 1513, 1513, 1513t, 1513t, 2193
- diagnosi, 1512, 2186, 2187f
- edema nell', 233, 2188
- elettrocardiografia nell', 2186
- in gravidanza, 2188
- idiopatico, 2186
- ipernatriemia nell', 2186
- iper-reninemico, secondario, 293
- ipertensione nell', 1508, 1511-1513, 1511t, 2186
- ipertrofia ventricolare sinistra nell', 2186, 2188
- ipofosfatemia nell', 2292t
- ipokaliemia nell', 281, 281t, 2186
- ipomagnesiemia nell', 2295t
- malattie cardiovascolari e, 2188
- primitivo, 281, 1508, 1512, 2186, 2187f
- secondario, 281, 1508, 1512, 2187, 2187f
- terapia, 2187

Iperalfalipoproteinemia familiare, 2344

Iperalgesia, 155

Iperalimentazione, 460, 472
- acidosi metabolica nell', 292t

Iperamilasemia, 1939t, 1943

Iperamilasuria, 1939t

Iperammoniemia, 1866, 2389, 2390t, 2393

Iperandrogenismo ovarico, 301t, 303

Iperapobetalipoproteinemia, 2343

Iperazotemia, **268**, 276
- approccio, 270, 270f
- da farmaci, 270
- nelle malattie renali intrinseche, 271
- con la nutrizione parenterale, 457t
- nell'ostruzione delle vie urinarie, 1774, 1774t
- post-renale, 271
- prerenale, 270, 276. *Vedi anche* Insufficienza renale, prerenale
- nella sepsi/shock settico, 1648
- nelle sindromi da malassorbimento, 1829t
- sindromi nefrologiche principali, 268
- tasso di filtrazione glomerulare e, 269
- terapia, 457t

Iperbilirubinemia, 1861t, **1869**
- approccio, 262-265, 262f
- coniugata, 263, 1866, **1872**
- - nella colestasi intraepatica familiare progressiva, 1872t, 1873
- - nella colestasi intraepatica ricorrente benigna, 1872t, 1873
- - nella sindrome di Dubin-Johnson, 1872, 1872t
- - nella sindrome di Rotor, 1872t, 1873
- nell'epatopatia alcolica, 1909, 1910t
- non coniugata, 262, 263t, 1866, 1869, **1870**
- - nell'emolisi aumentata, 1870
- - nell'eritropoiesi inefficace, 1870
- - nell'ittero neonatale, 1870
- - ridotta clearance della bilirubina, 1870
- - nella sindrome di Crigler-Najjar, 1870, 1870t
- - nella sindrome di Gilbert, 1870t, 1871
- nella pancreatite, 1943
- produzione e metabolismo della bilirubina, 261
- nella sepsi/shock settico, 1648

Ipercalcemia, **285**, **2302**
- alcalosi metabolica nell', 293t
- approccio, 286
- asintomatica, 2310
- associata a neoplasie maligne, **611**, 612t, 2302, 2302t, 2307, 2310
- - diagnosi, 611, 2308
- - eziologia, 611
- - manifestazioni cliniche, 69, 2307
- - terapia, 612, 2308
- nel cancro polmonare, 2308
- correlata alla vitamina D, 2302t, 2308, 2311
- cronica, 2310
- diagnosi, 2310, 2310f
- dopo trapianto renale, 1729
- elettrocardiogramma, 286, 1360, 1361f, e144f
- con elevato turnover osseo, 2302t, 2309, 2311
- emergenza oncologica, 1684
- eziologia, 285, 286t
- da farmaci, 286t, 2315
- della gravidanza, 286t, 2299
- immobilizzazione e, 2302t, 2309
- dell'infanzia, 2302t, 2309
- nell'insufficienza renale, 2302t, 2309
- nell'insufficienza surrenale, 2190
- nell'intossicazione da alluminio, 2302t, 2310
- iperparatiroidismo e, 2299, 2302-2306, 2302t, 2309
- nell'ipertiroidismo, 2302t, 2309
- ipocalciurica, 2295t
- - familiare, 285, 286t, 2292, 2299, 2302t, 2307, 2311
- - fisiopatologia, 2307, 2307f
- nella leucemia, 2308
- nella leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto, 1111
- nel linfoma, 2308
- nella malattia di Jansen, 2307
- nelle malattie granulomatose, 2302t, 2308
- malattie neurologiche nell', e273
- manifestazioni cliniche, 285, 2302
- nelle metastasi ossee, 606
- nel mieloma multiplo, 693, 693t, 696, 2308
- necrosi tubulare acuta e, 1703
- con nutrizione parenterale, 457t
- pancreatite nell', 1942t
- paraneoplastica, 2279
- nella sarcoidosi, 2067, 2302t, 2309, 2311
- screening neonatale, 2307
- nella sindrome latte-alcali, 2302t, 2310
- stipsi nell', 253t
- terapia, 286, 457t, 696, 2311-2312, 2311t
- - aumento dell'apporto di sale, 2312

- – bisfosfonati, 2311, 2311t
- – calcitonina, 2311t, 2312
- – dialisi, 2311t, 2312
- – fosfati, 2311t, 2312
- – gallio nitrato, 2312
- – glucocorticoidi, 2311t, 2312
- – liquida, 2311
- – litio, 2302t, 2307
- – plicamicina, 2312

Ipercalciuria, 273, 2292t
- diagnosi, 1762t
- ipocalcemica autosomica dominante, 2314
- nefrolitiasi nell', 1762t, 1764
- nella sarcoidosi, 2067
- terapia, 1762t, 1764

Ipercapnia, 288, 1547
- nell'ipoventilazione alveolare, 1616
- permissiva, 294, 294t, 1634

Ipercarbia
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1595
- delirium nell', 160t, 161

Ipercarotenemia, 471
Ipercifosi, 108
Ipercloridria, 2277
Ipercoagulabilità
- ictus e, 2435t, 2438
- trombosi venosa nell', 1529

Ipercolesterolemia. *Vedi anche* Dislipidemia
- aterosclerosi e, **1461**, 1464t, e171, e171V
- autosomica dominante, 2340t, 2341
- autosomica recessiva, 2340t, 2341
- disfunzione erettile nell', 297
- familiare, 1462, **2340-2341**, 2340t
- – malattie muscoloscheletriche nell', 2107
- – manifestazioni cliniche, e219f
- malattie cardiovascolari e, 1343
- poligenica, 2342
- refrattaria, 2350
- screening, 25-26t, 2346
- trapianto di fegato nell', 1920t, 1921

Ipercortisolismo, 2140, 2329
Ipereccitazione, 175
Iperekplessia, 2399t
Iperemesi gravidica, 47, 241, 886t, 2166
- sostegno nutrizionale specializzato nell', 453, 454t

Iperemia reattiva, 1528
Ipereosinofilia, sindrome da, 383, 1445, 1565, 1565t, 1963
Iperestesia, 154
Iperfagia, 2129
Iperfenilalaninemia, **2389**
Iperfiltrazione
- glomerulare, 1697f, 1698
- ipotesi di, 1696-1698, 1697f

Iperfosfatasia, 2095, 2095t
Iperfosfatemia, **2293**
- acuta grave, 2317
- eziologia, 2293, 2294t
- ipocalcemia e, 2313t, 2316
- manifestazioni cliniche, 2294
- nelle nefropatie, 1706, 1708, 1708t, 1711t, 1712f
- con nutrizione parenterale, 457t
- terapia, 457t, 2294, 2317

Ipergammaglobulinemia, 1128, 1906
Ipergastrinemia, 1815
Ipergeusia, 446
Iperglicemia
- nel diabete mellito, 290, 2211
- nella dialisi peritoneale, 1723
- iperkaliemia nell', 283
- iponatriemia nell', 277, 277t
- con nutrizione parenterale, 457
- nella pancreatite, 1943
- perioperatoria, 53
- nella sepsi/shock settico, 1648
- con sostegno nutrizionale specializzato, 455

Iperglicinuria, 2489t
Iperglucagonemia nella chetoacidosi diabetica, 2208
Iperico, 66
- effetti avversi, 38, 353t
- interazioni farmacologiche, 36, 36t, 65

Iperidrosi primitiva, 2497
Iperidrossiprolinemia, 2390t
Iper-IgD
- con febbre periodica, sindrome di, 2072t, **2073**
- sindrome da, 120, 131

Iper-IgE
- infezioni ricorrenti, sindrome da, 380t, 381t, 382, **384**
- sindrome da, 1989t, **1993**

Iper-IgM, sindrome da, 1989t
- X-linked, 741t, 1970, **1992**

Iperinsufflazione, 221, 1590
Iperinsulinemia
- nell'irsutismo, 303
- con nutrizione parenterale, 457
- obesità e, 464

Iperinsulinismo endogeno, 2232
Iperkaliemia, **283**
- approccio, 284, 284f
- aritmia nell', 1383t
- correlata a trasfusioni, 702
- elettrocardiogramma, 284, 1360, 1361f, e145f, e273
- eziologia, 283, 283t
- da farmaci, 283, 283t
- indotta dall'esercizio, 283
- nell'infezione da HIV, 283
- nell'insufficienza renale acuta, 1706, 1708t
- nell'insufficienza surrenale, 2190
- nell'ipoaldosteronismo, 2192
- malattie neurologiche nell', e273
- nelle malattie tubulointerstiziali, 1753t
- manifestazioni cliniche, 284
- nella nefropatia cronica, 1711t, 1712
- con nutrizione parenterale, 457t
- nell'ostruzione delle vie urinarie, 1774
- resistente all'aldosterone, 285
- terapia, 284, 457t, e273

Iperleucina-isoleucinemia, 2390t
Iperleucocitosi, emergenza oncologica, 1683
Iperlipidemia, 289. *Vedi anche* Dislipidemia
- nell'alcolismo, 2343t, 2345
- in corso di terapia estrogenica, 2343t, 2345
- nel diabete mellito, 2343t, 2345
- diagnosi, 2122t
- dolore addominale nell', 92t
- familiare combinata, 2343
- da farmaci, 2346
- ictus e, 2436t
- iponatriemia in, 277t
- nella malattia epatica, 2343t, 2345
- nelle malattie da accumulo lisosomiche, 2346
- malattie del motoneurone in, 2489t
- nelle malattie tiroidee, 2343t, 2345
- manifestazioni cutanee, 331
- nefropatia e, 1700, 1700t, 1714, 2343t, 2345
- obesità e, 2343t, 2345, 2347
- prevalenza negli adulti, 2122t
- screening, 2122t
- nella sindrome di Cushing, 2346
- splenomegalia nell', 374t

Iperlisinemia, 2390t
Iperlordosi, 108
Ipermagnesemia, 2294, **2295**
- aritmia nell', 1383t
- diagnosi, 2295
- eziologia, 2295, 2295t
- nell'insufficienza renale acuta, 1706, 1708t
- malattie neurologiche nell', e274
- manifestazioni cliniche, 2295
- terapia, 2296

Ipermetabolismo, **448**, 448t
Ipermetioninemia, 2390t
Ipermineralcorticoidismo, 2187, 2193
Ipermutazione somatica, 1969
Ipernatriemia, **279**
- adattamento osmotico nell', 275
- adipsica, **2147-2148**. *Vedi* Ipernatriemia adipsica
- – caratteristiche cliniche, 2147
- – diagnosi, 2148
- – eziologia, 2148, 2148t
- – fisiopatologia, 2148, 2148f
- – terapia, 2148
- nell'aldosteronismo, 2186
- approccio, 279-280, 280f
- essenziale, 279
- eziologia, e273
- da farmaci, 279
- nell'insufficienza renale acuta, 1707
- malattie neurologiche nell', e273
- manifestazioni cliniche, 279
- con nutrizione parenterale, 457t
- terapia, 280, 457t

Ipernefroma, 505, 664t
Iperomocisteinemia, 367t, 722t, 1715, **2392**, 2392, 2392f
- aterosclerosi e, 1467
- manifestazioni cardiovascolari, 1458t, 1459

Iperopia, 181
Iperornitinemia, 2390t
Iperosmia, 196
Iperosmolalità, e273
Iperossaluria, 1703, 1753t, 2390t
- diagnosi, 1762t
- enterica, 1762t, 1764, 1827
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1837
- nefrolitiasi nell', 1762t, 1764
- primitiva, 1765
- terapia, 1762t, 1765, 1920t

Iperostosi
- corticale generalizzata, **2334**
- scheletrica diffusa idiopatica, 2042

Iperparatiroidismo
- anamnesi naturale e incidenza, 2302
- anatomia patologica, 2303
- anemia nell', 627
- asintomatico, 2302, 2305
- deficit di vitamina D e, 2297, 2321
- delirium nell', 160t
- diagnosi, 1762t, 2122t, 2305, 2305f
- ereditaria, 2302, 2302t
- eziologia, 2302, 2302t
- fattori genetici, 2303, 2303f
- ipercalcemia e, 286, 286t, 2299, 2302-2306, 2302t, 2309
- iperuricemia nell', 2365t
- ipofosfatemia nell', 2292, 2292t
- malattia da deposizione di pirofosfato calcico diidrato nell', 2095, 2095t
- malattia tubulointerstiziale nell', 1755
- malattie da deposito di apatite nell', 2096t
- malattie del motoneurone nell', 2489t
- malattie ossee nell', 2304
- manifestazioni cliniche, 286, 2304
- mielofibrosi nell', 665t
- miopatia nell', 2607
- nefrolitiasi nell', 1762t, 1764
- nelle nefropatie, 2304
- nelle neoplasie endocrine multiple, 2281, 2282, 2302-2305, 2302t
- non sindromico isolato familiare, 2303
- osteoporosi nell', 2322t
- nella paratiroidite, 2302-2304, 2302t
- prevalenza negli adulti, 2122t
- primitivo, 286, 286t, 1762t, **2302**
- screening, 2122t, 2286
- secondario, 286, 287t, 1699, 1699f, 1712f, 1713, 2302t, 2309
- terapia, 1762t, 2305, 2305t, 2310
- terziario, 286t, 2310
- tumore della mascella da, 2303

Iperpatia, 83, 155, 2498
Iperperfusione, e271
- eziologia, e271, e271t
- ipertensione e, e271, e271t
- terapia, e271

Iperpigmentazione, **325**, 326t
- da farmaci, 327, 327t, 344
- nell'insufficienza surrenale, 2189
- post-infiammatoria, 327t

Iperpiressia, 118, 121
Iperplasia benigna della prostata. *Vedi* Prostata, malattia benigna proliferativa della
Iperplasia eritroide, 360f, 361, 623, 633
Iperplasia gengivale, 215, e39f
Iperplasia linfoide
- angiofollicolare, 1738t
- atipica, 690
- cutanea. *Vedi* Pseudolinfoma

Iperplasia mieloide, analisi del midollo osseo nella, 360f
Iperplasia nodulare focale del fegato, 579
Iperplasia paratiroidea delle cellule principali, 2302
Iperplasia sebacea, 332
Iperplasia surrenale, 1513, 2186
- bilaterale, 2181, 2185, 2185t, 2188
- congenita, 2189t, 2191, **2192**. *Vedi* Iperplasia surrenale, congenita
- – androgenizzazione nell', 2268
- – associazioni con l'HLA, 1984t
- – diagnosi, 2193
- – a esordio tardivo, 2193
- – eziologia, 2192
- – fattori genetici, 394, 397
- – forma classica virilizzante semplice di, 2268
- – forma con perdita di sale, 2193, 2269
- – ipoandrogenizzazione nell', 2267
- – ipokaliemia nell', 281, 281t
- – irsutismo nell', 301, 301t, 303
- – lipoidea, 2193
- – pubertà precoce nell', 2238, 2253t
- – terapia, 2193, 2269
- – variante ipertensiva, 2193
- ipokaliemia nell', 281
- macronodulare, 612t
- nodulare, 2181, 2186

- pigmentata micronodulare, 2181
- sindrome di Cushing nell', 2181, 2181t
- terapia, 2185, 2185t

Iperpnea, 1616

Iperprolattinemia, **2132**
- nell'acromegalia, 2137
- associato a disturbi del sonno, 2132, 2132t
- diagnosi, 2122t, 2132
- disfunzione erettile nell', 297
- disfunzione sessuale femminile nell', 299t
- eziologia, 2132, 2132t
- galattorrea nell', 2132
- in gravidanza, 2132
- ipogonadismo nell', 2241
- nell'ipotiroidismo, 2132t, 2133
- irsutismo nell', 301, 301t
- manifestazioni cliniche, 2132
- osteoporosi nell', 2322t
- prevalenza negli adulti, 2122t
- pubertà ritardata nell', 2238t
- screening, 2122t
- terapia, 2133

Iperproliferazione batterica, sindrome da, 801, 802t, **1827**
- acidi biliari nella, 1819, 1819t
- diagnosi, 1827
- diarrea nella, 249t, 252
- eziologia, 1827
- nell'intestino tenue, 244, 1824t
- malassorbimento nella, 1829t
- manifestazioni cliniche, 1827
- patogenesi, 1827
- nella sclerosi sistemica, 2033
- steatorrea nella, 1820
- terapia, 1827
- test dello D-xilosio, 1822, 1825t
- test di Schilling nella, 1822, 1822t, 1825t, 1827

Iperprolinemia, 2390t

Iperprostaglandina E, sindrome da, 1750

Iperproteinemia, 277t

Iperreazione luteinica, 301t

Iperreflessia autonomica parossistica, 2512

Iper-reninemia, 281

Ipersecrezione di muco nell'asma, 1555

Ipersensibilità
- a farmaci antineoplastici, 1688
- immediata, 1975, 1995
- a punture di insetti, 2664
- reazione ritardata da
  - reazioni cutanee da farmaci, 344
  - nella tubercolosi, 988
- ritardata classica, 1975

Ipersplenismo, 374, 655t, 666, 1915

Ipertensione, **1506**. *Vedi anche i tipi specifici*
- abuso di alcol e, 1515, 1515t, 2639
- nell'acromegalia, 1514
- alcalosi metabolica nell', 293t
- nell'aldosteronismo, 1508, 1511-1513, 1511t, 2186
- alterazioni cliniche dell', 269t, **1510**
- negli anziani, 54
- apnea durante il sonno e, 1511t, 1513
- approccio, 1514
- aritmia nell', 1509
- assunzione di sodio e, 1506
- aterosclerosi e, 1464, 1464t, 1465
- da camice bianco, 1510
- cardiopatia ischemica, 1480
- cardiopatie valvolari nell', 1427t
- claudicatio intermittente e, 1510
- nella coartazione dell'aorta, 1423, 1514
- conseguenze patologiche dell', 1509
- coronaropatia e, 1509
- nel deficit di 17α-idrossilasi, 1513t, 1514
- nel deficit di 11β-idrossisteroide deidrogenasi, 1513t, 1514
- nel deficit di11β-idrossilasi, 1513t, 1514
- definizione, 1510, 1510t
- diabete mellito e, 1458, 1719, 1739, 2213, 2216, 2227
- diagnosi, 25t, 1515, 1515t
- dieta e, 438
- diplopia nell', 193
- disfunzione erettile nell', 297
- dispnea nell', 223
- nelle donne, 40t, 41
- dopo trapianto renale, 1729
- elettrocardiogramma, e145f, e146f
- emorragia intracranica e, 2449, 2450f, 2450t, 2451
- encefalopatia e, 1510, 1518, 1518t
- epidemiologia, 1506
- esame obiettivo, 1515
- essenziale, 45, 1506, 1510, 1759
- da farmaci, 1511t, 1513
- fattori genetici, 1506
- nel feocromocitoma, 1508, 1513, 1513t, 2195
- funzione cognitiva e, 1510
- gestazionale, 44
- in gravidanza, 43, 1511t, 1513t, 1514
- ictus e, 1506, 1509, 1516, 1518, 2436t, 2439
- insufficienza aortica nell', 1436
- insufficienza cardiaca e, 1405, 1406t, 1506, 1509, 1516, 1517
- intraglomerulare, 1697, 1698, 1718, 1739
- iperperfusione e, e271, e271t
- ipertiroidismo e, 1459
- ipertrofia ventricolare sinistra e, 1506, 1509
- ipokaliemia e, 281, 1512
- lesione vascolare renale nell', 1759
- malattie arteriose periferiche e, 1510
- malattie cardiovascolari e, 1343
- nelle malattie tiroidee, 1514
- maligna. *Vedi* Ipertensione maligna
- meccanismi, 1507-1509
- mediata da mineralicorticoidi, 1509
- monogenica, 1513t, 1514
- nefropatia e, 1506, 1510, 1511t, 1700, 1700t, 1710, 1713
- nella nefropatia da piombo, 1754
- nefrosclerosi ipertensiva, 1741
- notturna, 2495, 2498
- obesità e, 464, 1459, 1506
- nell'ostruzione delle vie urinarie, 1774
- nel paraganglioma, 1513
- paraneoplastica, 612t
- polmonare. *Vedi* Ipertensione polmonare
- portale. *Vedi* Ipertensione portale
- post-operatoria, 1518t
- nel rene policistico, 1513t, 1515, 1745
- renina-dipendente, 1508, 1508f
- renovascolare. *Vedi* Ipertensione reno-vascolare
- resistente, 1518
- retinopatia nell', 186, 187f, 1347, 1515
- da ritenzione di sale, **1750**
- nella sindrome di Cushing, 1513, 2181
- nella sindrome di Liddle, 1513t, 1514
- nella sindrome metabolica di, 1470, 1472, 1511
- sistolica isolata, 1510, 1510t
- sistolica con polso ampio, 1511t
- soffio, e44t
- nella stenosi dell'arteria renale, 1757
- suoni cardiaci, 1350, 1515
- supina, 2495, 2496, 2498
- terapia, 1714, 1741, 1759
  - α-bloccanti, 1516t, 1517
  - antagonisti dell'aldosterone, 1516t, 1517
  - β-bloccanti, 1516t, 1517
  - bloccanti recettoriali dell'angiotensina, 1515, 1516t, 1517
  - calcio-antagonisti, 1516, 1516t
  - cambiamenti dello stile di vita, 1515, 1515t
  - confronto di antiipertensivi, 1516
  - dieta, 1515t, 1516
  - diuretici, 1515, 1516t, 1517
  - inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, 1516, 1516t, 1517
  - obiettivi della pressione arteriosa, 1517
  - programmi di esercizio, 1515, 1515t
  - simpaticolitici, 1516t, 1517
  - vasodilatatori, 1516t, 1517
- volume vascolare e, 1507

Ipertensione maligna, 1510, 1518, 1518t, 1730
- azotemia nell', 271
- insufficienza renale acuta nell', 1703, 1704t
- ipokaliemia nell', 281t
- lesione vascolare renale nell', 1759
- nella sclerosi sistemica, 2033
- terapia, 1759

Ipertensione polmonare, **1531**, 1545
- anoressizanti e, 1535
- arteriosa, **1532**, 1533t, 1534f
  - anamnesi familiare e, 1533
  - familiare, 1533
  - fisiopatologia, 1532, 1534f
  - idiopatica (primitiva), **1533**, 1533t
  - terapia, 1532f, 1533
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1533t, 1536
- con cardiopatia sinistra, 1533t
- nelle cardiopatie congenite, 1419
- cardiopatie valvolari in, 1427t, 1439
- cateterismo cardiaco, 1532, 2033
- classificazione clinica, 1533t
- nelle collagenopatie vascolari, 1533t, 1535
- condizioni associate a, 1535
- cronica tromboembolica, 1533t, **1536**
- cuore polmonare nella, 1415, 1415t
- diagnosi, 1532, 1532f
- nel difetto del setto interatriale, 1420
- difetto del setto interventricolare nella, 1421
- disfunzione ventricolare sinistra e, 1535
- dispnea nella, 223
- dolore toracico nella, 88t
- nella drepanocitosi, 1536
- ecocardiografia, 1415, 1532, 2033
- elettrocardiogramma nella, 1415, 1532, e142f
- nell'emangiomatosi polmonare capillare, 1533t, 1535
- eziologia, 1531
- fenomeno di Raynaud nella, 1528t
- fisiopatologia, 1531
- in gravidanza, 45
- nell'infezione da HIV, 1146, 1533t, 1536
- insufficienza (rigurgito) tricuspidale nella, 1532
- insufficienza renale acuta nell', 1701t
- nell'interstiziopatia polmonare, 1533t, 1536
- ipertensione portale e, 1533t, 1535
- nell'istiocitosi X, 1533t
- nella linfangiomatosi, 1533t
- nella malattia polmonare veno-occlusiva, 1533t, 1535
- nella malattia della valvola mitrale, 1535
- con pneumopatia e ipossiemia, 1533t, 1535
- polso venoso giugulare nella, 1349
- nell'poventilazione alveolare, 1533t, 1536
- primitiva, 417t
- radiografia del torace nella, 1532, e193f
- nella respuirazione disordinata del sonno, 1533t, 1536
- nella sarcoidosi, 1533t, 1536, 2066
- scansione polmonare della perfusione in, 1532
- nella schistosomiasi, 1536
- nella sclerosi sistemica, 2027, 2028t, 2030f, 2031, 2031t, 2032-2034, 2036
- nello shunt sistemico polmonare, 1533t, 1535
- sincope nella, 139t, 141
- soffio, 1352, e44t, e45
- stenosi mitralica e, 1421, 1427
- suoni cardiaci, 1350, 1532
- terapia, 299, 2036
  - antagonisti dei recettori dell'endotelina, 1534, 1534f
  - anticoagulanti, 1533
  - calcio-antagonisti, 1533
  - diuretici, 1533
  - inibitori della fosfodiesterasi-5, 1354f, 1534
  - prostacicline, 1534, 1534f
  - trapianto polmonare, 1534, 1620, 1620t, 1620t
- test di funzionalità polmonare nella, 1532
- venosa, **1535**

Ipertensione portale, **1914**
- da ascite, 267
- nel carcinoma epatocellulare, 575
- nella cirrosi, 1910, 1914
- diagnosi, 1914
- epatica, 1914, 1914t
- esame obiettivo, 1863
- ipertensione polmonare e, 1533t, 1535
- neutropenia nella, 379
- post-epatica, 1914, 1914t
- pre-epatica, 1914, 1914t
- splenomegalia nella, 374t
- varici esofagee nella, 258, 1914

Ipertensione reno-vascolare, 1508, 1511, 1511t, 1515

Ipertensione venosa
- ascite nella, 268
- manifestazioni cutanee, 333
- telangiectasie in, 324, 324t

Ipertermia, **117**
- abituale, 132t
- approccio, 120
- delirium nell', 160t
- diagnosi, 118-120
- disfunzioni autonomiche nell', 2494t
- esame obiettivo, 120
- da farmaci, 118t, 119
- febbre e, 118
- iperfosfatemia e, 2294t
- maligna, 35, 118t, 119, 121, 417t, 418
- terapia, 120

Ipertiroidismo, 2159
- alopecia nell', 322t, 323
- aritmia nell', 1391
- calo ponderale nell', 255, 256t
- delirium nell', 160t, 161
- diagnosi, 2588
- diarrea nell', 249t, 251

- dispnea nell', 222f
- disturbi del sonno nell', 176
- dolore addominale nell', 92t
- giapponese, 1984t
- in gravidanza, 46
- ipercalcemia nell', 285, 286t, 2302t, 2309
- ipertensione e, 1459
- ipomagnesiemia nell', 2295t
- linfoadenopatia nell', 370t
- malassorbimento nell', 1829t
- malattie del motoneurone nell', 2489t
- manifestazioni cardiovascolari dell', 1458t, 1459
- manifestazioni cliniche, 1779t
- manifestazioni cutanee, 327, 330
- miopatia nell', 2607
- paraneoplastico, 612t
- primitivo, 2160t
- ptosi/oftalmoplegia nell', 2593t
- radiazione, 690
- secondario, 2160t, 2162
- soffio, 1459

Ipertiroxinemia
- disalbuminemica familiare, 2154, 2154t
- eutiroidea, 2154, 2154t

Ipertonicità, 1695f
Ipertricosi, 301, 345
Ipertrigliceridemia
- familiare, 2342
- linfoadenopatia nell', 370t
- pancreatite nell', 1942t, 1943
- screening, 2346
- sindrome metabolica e, 1470, 1471

Ipertrofia
- compensatoria, 1463
  - renale, 1696
- ventricolare destra
  - cuore polmonare, **1415**
  - elettrocardiogramma nella, 1356, 1356f
  - suoni cardiaci, 1351
- ventricolare sinistra
  - nell'aldosteronismo, 2186, 2188
  - ecocardiografia, 1362
  - elettrocardiogramma nell', 1357, 1357f, e146f, e147f, e168f
  - ipertensione e, 1506, 1509
  - con ischemia miocardica, 1473
  - nella miocardiopatia ipertrofica, 1444
  - nella nefropatia cronica, 1714

Iperuricemia, 1753t, 1754, **2365**
- nell'anemia falciforme, 2107
- asintomatica, 2367
- complicanze, 2366
- definizione, 2366
- eziologia, 2365, 2365t
- nella gotta, 2083, 2094
- nell'insufficienza renale acuta, 1708t, 1709
- nella leucemia mieloide acuta, 671
- nefrolitiasi e, 2366
- nefropatia da acido urico e, 1685, 2367
- nefropatia da urati e, 2367
- nella policitemia vera, 664
- prevenzione, 1755
- nella sindrome di lisi tumorale, 1685
- sindrome metabolica e, 1471, 2367
- terapia, 2095, 2367
- valutazione della, 2366

Iperuricosuria, 273, 1703, 1762t, 1765
- nefrolitiasi nell', 1762t, 1764

Ipervalinemia, 2390t
Iperventilazione, 230, **1616**
- alveolare nella tromboembolia venosa, 1604
- asma e, 1557
- diagnosi, 1616, 2425t
- eziologia, 1616, 1616f, 1616t
- da farmaci, 1616t
- fisiologia, 1616
- in gravidanza, 1616, 1616t
- nell'ipertensione cranica, 1672, 1683
- manifestazioni cliniche, 1616
- psicogena, 1616, 1616t
- nella sepsi/shock settico, 1647
- sindromi di, 141, 294, **1616**, 1616t
  - capogiri nell', 146
- terapia, 1617

Iperviscosità, 289, 362
- nelle cardiopatie congenite, 1419
- fenomeno di Raynaud nella, 1528
- nella macroglobulinemia di Waldenström, 697
- nel mieloma multiplo, 694, 696
- nella policitemia vera, 664

IPEX, sindrome, 2287

Ipnosi, 63t, 66
- nell'emicrania, 98
- nella fibromialgia, 2105

Ipnozoite da *Plasmodium*, 1248
Ipoacusia, **199**, 209
- negli anziani, 55t, 56
- approccio, 201f, 202
- cause genetiche della, 199, 200t, 201t
- di conduzione, 201, 204
- da farmaci, 202
- indotta da rumore, 204
- nell'osteogenesi imperfetta, 2383, 2383t
- prevenzione, 204
- nella sclerosi multipla, 2529
- sensoneurale, 202, 204
- studi di diagnostica per immagini nella, 204
- terapia, 204
- test di risposta evocata nella, 204
- valutazione audiologica della, 25-26t, 203

Ipoalbuminemia, 232-234, 234-236, 272, 276t, 1867
Ipoaldosteronismo, **2192**
- iperkaliemia nell', 285, 2192
- nell'iperplasia surrenale congenita, **2192**
- iperreninemico, 282, 2192
- iponatriemia nell', 278
- iporeninemico, 283, 283t, 285, 292, 1712, 2192, 2213
- ipotensione ortostatica nell', 2494t
- ipovolemia nell', 276t
- mutazioni dei recettori, 2193
- terapia, 2192

Ipoalfalipoproteinemia primitiva, 2344
Ipobetalipoproteinemia familiare, 2344
Ipocalcemia, **286**, **2313**
- approccio, 287
- in assenza di PTH, 2313-2315, 2313t
- nella carenza di vitamina D, 2298, 2313t, 2315
- correlata alle trasfusioni, 702
- cronica, 2313, 2317
- diagnosi, 2317
- elettrocardiogramma nell', 1360, 1361f, e145f
- eziologia, 286, 287t
- da farmaci, 287t
- fisiopatologia, 2313
- nell'insufficienza renale, 1706, 1708t, 1709, 2313t, 2314, 2317
- ipercalciurica familiare, 417t
- ipomagnesiemia e, 2294, 2313t, 2314, 2314, 2317
- ipoparatiroidismo e, 2313-2315, 2313t, 2317
- malattie ereditarie, 1692t
- malattie neurologiche nell', e274
- manifestazioni cliniche, 287, 2306
- con nutrizione parenterale, 457t
- e osteite fibrosa, 2313t, 2317
- nella pancreatite, 1943, 2313
- nello pseudoipoparatiroidismo, 2313t, 2316-2318
- da PTH inefficace, 2313t, 2315-2317
- da PTH sopraffatto, 2313t, 2317
- nella sepsi, 2313
- terapia, 287, 457t, 2306, 2318

Ipocapnia, 288, 294, 1616
Ipoceruloplasminemia, 2483t
Ipocinesi, 1372, 1372f
Ipocitraturia, 1762t, 1765
Ipocloridria indotta da *Helicobacter pylori*, 928
Ipocomplementemia, 1703, 1999
Ipocondriasi, 372, 2633
Ipocondrogenesi, 2386
Ipocondroplasia, 2387
Ipocretina, 177
Ipocromia, 357, e77
Ipodato, 2154
Ipodipsia primitiva, 279
Ipoestesia, 154, 154
Ipofaringe, cancro della, **542**
Ipofisectomia, nel cancro mammario, 562t
Ipofisi
- anatomia, 2123, 2124f
- malattia metastatica della, 2128
- neoplasie dell', 490t
- ormoni che regolano la funzione ovarica, 2250
- sviluppo embrionale della, 2123t, 2124

Ipofisite, 304
- linfocitaria, 2125t, 2126, 2132t

Ipofonia, 2467
Ipofosfatasia, 215, 2298, **2334**
Ipofosfatemia, 449, **2292**
- cronica, 2292
- nel deficit di vitamina D, 2298
- diagnosi, 2293, 2584
- eziologia, 2292, 2292t
- nell'insufficienza renale acuta, 1707
- nell'iperparatiroidismo, 2292, 2292t
- con ipomagnesiemia, 2295
- nell'ipoparatiroidismo, 2292, 2293t
- manifestazioni cliniche, 2293
- con nutrizione parenterale, 457t
- nella sindrome da rialimentazione, 472
- terapia, 457t, 2293t, 2295

Ipogammaglobulinemia, 528, 535, 660, 946, 1083, 1182-1184, 1992, e89
- comune variabile, 247, 251, 741t
- giardiasi e, 1278
- da infezioni di micoplasmi, 1045, 1047
- nel mieloma multiplo, 694
- neoplasie maligne linfoidi nell', 680t
- transitoria dell'infanzia, **1991**, **1991**

Ipogeusia, 198
Ipoglicemia, 255, **2229**
- alimentare, 2233
- approccio, 2233, 2233f
- artifattuale, 2233
- bilancio e controregolazione sistemica del glucosio, 2229, 2230f, 2230t
- capogiri nell', 146
- coma e, 1665
- nel deficit ormonale di, 2232
- nel diabete mellito, **2201**, 2230. *Vedi anche* Ipoglicemia
  - fattori di rischio, 2230
  - impatto e frequenza dell', 2230
  - insufficienza autonomica, 2231, 2231f
- diagnosi, 2233, 2425t
- difese ormonali contro la, 2119
- a digiuno (post-assorbimento), 2229t, 2231, 2277
- emergenza oncologica, 1684
- eziologia, 2230
- da farmaci, 2229t, 2231
- fisiopatologia, 2230
- fittizia, 2233
- iatrogena, 2232
- inavvertita, 2230
- indotta da alcol, 2229, 2231, 2234
- indotta da tumore, 612t, **614**
- nell'insulinoma, 2277
- iperinsulinemica, 2232, 2394t
- ipokaliemia nell', 281
- ipotermia nell', 135, 135t
- dei lattanti o dei bambini, 2229t, 2232
- nella malaria, 1252, 1252t, 1253t, 1257, 1259
- nelle malattie critiche, 2232
- malattie del motoneurone nell', 2489t
- manifestazioni cliniche, 2230
- perioperatoria, 53
- prevenzione delle recidive dell', 2234
- reattiva (post-prandiale), 2229t
- riconoscimento e documentazione dell', 2233
- nella sepsi, 2229, 2229t, 2232
- nella shigellosi, 944
- sincope e, 139t, 141
- sindrome di Bálint nell', 167
- terapia, 1259
- trattamento urgente, 2234
- nei tumori delle cellule non Langerhans, 2229, 2229t, 2232
- nei tumori pancreatici diversi dall'insulinoma, sindrome da, 2229t, 2232

Ipoglicemici orali
- effetti avversi, 241t
- interazioni farmacologiche, 848t, 1011t

Ipoglicemizzanti, 2223
Ipogonadismo
- approccio, 2243, 2244f
- cause testicolari di, 2241
- nel criptorchidismo, 2241
- difetti testicolari acquisiti, 2241
- disfunzione erettile nell', 297-299
- nell'emocromatosi, 2352
- indotto dalla marijuana, 2240
- nell'infezione da HIV, 1151
- ipergonadotropo, 305
- ipogonadotropo, 304, 2238t, **2239**, 2253. *Vedi* Ipogonadismo ipogonadotropo
  - acquisito, 2240
  - amenorrea nell', 304
  - congenito, 2239, 2240t
  - diagnosi, 2142
  - nell'emocromatosi, 2241
  - nell'iperprolattinemia, 2241
  - isolato, 305, 2142
  - malattie, stress, malnutrizione ed esercizio, 2240
  - manifestazioni cliniche, 2142
  - nella massa sellare, 2241

- – obesità e, 462, 462t, 2240
- obesità e, 464
- secondario, 2243
- nella sindrome autoimmune polighiandolare, 2286
- nella sindrome di Klinefelter, 2241
- sindromi di insensibilità androgenica, 2242
- terapia, 2243

Ipokaliemia, **281**
- nell'aldosteronismo, 2186
- approccio, 282, 283f
- aritmia nell', 1404, 1412
- nella chetoacidosi diabetica, 2209
- elettrocardiogramma nell', 282, 1360, 1360f, e144f
- eziologia, 281, 281f, 281t
- da farmaci, 1764
- nell'insufficienza renale acuta, 1705
- ipertensione e, 1512
- con ipomagnesiemia, 2295
- malattia tubulointerstiziale nell', 1753t
- malattie neurologiche nell', e273
- manifestazioni cliniche, 282
- con nutrizione parenterale, 457t
- senza ipertensione, 1748
- terapia, 282-283, 457t, e273

Ipomagnesiemia, 281t, **2294**
- aritmia nell', 1377
- autosomica dominante, 1750
- caratteristiche cliniche dell', 2295
- nel deficit di vitamina D, 2298
- diagnosi, 2295
- eziologia, 2294, 2295t
- familiare con ipercalciuria e nefrocalcinosi, 1748t, 1749f, **1750**
- nell'insufficienza renale acuta, 1707
- ipocalcemia e, 287t, 1692t, 1693, 2294, 2313t, 2314, 2315, 2317
- con ipocalcemia secondaria, 1748t, 1749f, **1750**
- con ipofosfatemia, 2295
- con ipokaliemia, 2295
- malattia da deposito di calcio pirofosfato diidrato nell', 2095, 2095t
- malattie neurologiche nell', e274
- con nutrizione parenterale, 457t
- primitiva, 1692t, 1693
- primitiva infantile, 2294
- renale con ipocalciuria, 2294
- nella sindrome da rialimentazione, 472
- terapia, 457t, 2295, 2306, 2315

Ipomania, 175

Ipomelanosi
- guttata idiopatica, 324, 326t
- di Ito, 325, 325t
- localizzata, 324, 325t

Ipometabolismo, **448**, 448t, **626**, 626t

Iponatriemia, **277**, 1695f, **2149**
- adattamento osmotico nell', 275, 278
- approccio, 278, 278f
- diagnosi, 278, 2149, 2150t
- diluzionale, 277
- da diuretici, 277
- nell'emorragia subaracnoidea, 1677
- con espansione del volume dell'ECF, 277
- eziologia, 277, 277t, 2149, 2149t
- fisiopatologia, 2149
- nell'insufficienza surrenale, 2189
- ipertonica, 277
- ipo-osmotica, 277t, 278
- ipotonica, 277
- malattie neurologiche nell', e273
- manifestazioni cliniche, 277, 2149
- nella nefropatia, 1706, 1708t, 1711, 1711t
- con nutrizione parenterale, 457t
- paraneoplastica, 611
- terapia, 278, 457t, 611, 2150, e273
- tipo I (ipervolemica, edematosa), 2149, 2150t
- tipo II (ipovolemica), 2149, 2150t
- tipo III (euvolemica), 2149, 2150t

Ipo-osmolarità, 1706

Ipoparatiroidismo
- acquisito, 2313t, 2314
- alcalosi metabolica nell', 293t
- autosomico dominante, 1748t, 1750
- cronico, 2315
- ereditario, 2313-2315, 2313t
- immunopatogenesi, 1972t
- iperfosfatemia nell', 2294, 2294t
- ipocalcemia e, 286, 287t, 2313-2315, 2313t, 2317
- malassorbimento nell', 1829t
- miopatia nell', 2607
- nella sindrome autoimmune polighiandolare tipo I, 2314
- nella sindrome di Bartter, 2314
- nella sindrome di DiGeorge, 2313
- nella sindrome di Kearns-Sayre, 2314
- nella sindrome di Kenney-Caffey, 2314
- nella sindrome MELAS, 2314
- terapia, 2314, 2317
- transitorio, 2315

Ipopigmentazione, **324**, 325t, 326t
- diffusa, 324
- nevoide lineare, 325
- post-infiammatoria, 324, 326t

Ipopituitarismo, **2124**
- acquisito, 2125, 2125t
- alopecia nell', 322t
- diagnosi, 2126, 2127t
- nelle disfunzioni ipotalamiche dello sviluppo, 2125, 2125t
- eziologia, 2124, 2125t
- nell'ipofisite linfocitaria, 2125t, 2126
- ipotermia nell', 135
- da irradiazione cranica, 2126
- nelle malattie da infiltrazione ipotalamica, 2125
- manifestazioni cliniche, 2126
- manifestazioni orali, 215
- mutazioni del fattore specifico tissutale e, 2124
- nella sindrome della sella vuota, 2126
- terapia, 2126, 2127t

Ipoplasia biliare, 1934

Ipoplasia cartilagine-capelli, sindrome di, 379

Ipoplasia surrenale congenita, 2189t, 2193, 2238t, 2240

Ipoprolattinemia da farmaci, 2132, 2132t

Ipoproteinemia
- nella dialisi peritoneale, 1723
- edema e, 235
- nell'enteropatia da perdita proteica, 1828

Iporeninismo, 2192

Iposensibilizzazione nella rinite allergica, 2002

Iposmia, 196

Ipospadia isolata, 2268

Iposplenismo, 375

Ipossia, **229**
- acuta, 229
- adattamenti all', 229
- ad alte quote, 229
- anemica, 229
- aritmia nell', 1381t
- da aumentato fabbisogno di ossigeno, 229
- nel cancro, 494, 505, 506f
- circolatoria, 229
- delirium nell', 160t, 161
- effetti, 229
- nell'embolia polmonare, 1603
- eziologia, 229
- nell'intossicazione da monossido di carbonio, 229
- ipoventilazione nell', 1614t
- istotossica, 230, 1672
- di organi specifici, 229
- respiratoria, 229
- da shunt extrapolmonare destra-sinistra, 229

Ipossiemia, 356, 1544
- approccio, 1546, 1547f
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1591, 1593, 1595
- correlazioni cliniche dell', 1547
- nell'edema polmonare, 225
- nell'interstiziopatia polmonare, 1599
- ipertensione polmonare nell', 1533t, 1535
- iperventilazione nell', 1616t
- con ipoventilazione, 1546
- notturna, 1617
- con rapporto ventilazione-perfusione, 1546
- riduzione dell'ossigeno inspirato, 1546
- nella sepsi/shock settico, 1648
- con shunting, 1546
- nella trombosi venosa profonda, 1604

Iposurrenalismo, 1701t

Ipotensione
- coma nell', 1665
- correlata alla dialisi, 1722
- correlata alle trasfusioni, 702
- da farmaci, 1414
- nell'insufficienza renale acuta, 1707
- nell'insufficienza surrenale, 2189
- iperventilazione nell', 1616t
- nell'ipovolemia, 276
- ortostatica, 2493t, 2494t, 2495. *Vedi* Ipotensione, ortostatica
- – approccio, 2495-2579
- – cadute e, 154
- – nel diabete mellito, 2215
- – diagnosi, 2425t, 2469
- – educazione del paziente, 2498
- – da farmaci, 2494t
- – neurogenica, 140
- – non neurogenica, 2494t, 2495
- – post-prandiale, 2498
- – sincope nella, 139t, 140
- – terapia, 143, 2498, 2499t
- nei pazienti sottoposti a ventilazione, 1637
- post-prandiale, 2494
- posturale. *Vedi* Ipotensione, ortostatica
- nel sanguinamento gastrointestinale, 258
- nello shock, 1623, 1638, 1647
- nelle sindromi da malassorbimento, 1829t

Ipotermia, **135**
- accidentale primaria, 137
- negli anziani, 135, 135t, 137
- aritmia nell', 1381, 1381t
- coma e, 1665
- correlata alle trasfusioni, 702
- delirium nell', 160t
- diagnosi, 135
- disfunzioni autonomiche nell', 2494t
- elettrocardiogramma nell', 1360, 1360f
- nell'encefalopatia ipossico-ischemica, 1673
- eziologia, 135
- da farmaci, 135, 135t
- ipermagnesemia nell', 2294
- nell'ipertensione cranica, 1672
- ipokaliemia nell', 281t
- manifestazioni cliniche, 135, 136t
- periodica, sindrome della, 2129
- nello shock, 1644
- terapia, 135, 137
- – strategie di riscaldamento, 136
- variazioni fisiologiche nell', 136t

Ipotesi diagnostica, 17

Ipotesi elastasi-antielastasi della broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1592

Ipotesi d'igiene dell'asma, 1552

Ipotesi soglia, 2373

Ipotesi *trade-off*, 1696

Ipotiroidismo, 2151, **2156**
- alopecia nell', 322t, 323
- anemia nell', 360, 626
- nell'anemia perniciosa, 2157
- con anticorpi anti-tiroxina, 2287
- aritmia nell', 1380, 1381t, 1383t
- atassia nell', 2482
- autoimmune, 2157
- – associazioni con l'HLA, 2157
- – diagnosi, 2158, 2158f
- – manifestazioni cliniche, 2157, 2158f
- – patogenesi, 2157
- clinico (manifesto), 2157
- coma nell', 1665
- congenito, 2151, 2152t, 2156
- nel deficit di iodio, 2159
- depressione nell', 2629
- nel diabete mellito, 2157
- diagnosi, 886t, 2122t, 2156
- disfunzione del gusto nell', 199t
- disfunzione olfattiva nell', 197t
- edema nell', 235
- elettrocardiogramma nell', 1459
- in gravidanza, 46, 2159
- iatrogeno, 544, 2159
- nell'infezione da HIV, 1151
- ipermagnesiemia nell', 2294
- iperprolattinemia nell', 2132t, 2133
- iperuricemia nell', 2365t
- iponatriemia nell', 277, 277t
- ipotermia nell', 135, 135t, 137
- ipoventilazione nell', 1614t
- irsutismo nell', 301
- nella malattia di Addison, 2157
- malattie cardiovascolari nell', 1459, 2158
- manifestazioni cliniche, 1459
- nella miastenia grave, 2589
- miopatia nell', 2607
- neonatale, 2157
- obesità nell', 462, 465
- pneumopatia nell', 2158
- prevalenza negli adulti, 2122t
- primario, 2156t
- radiografia del torace, 1459
- sanguinamento, 367
- nella sclerosi sistemica, 2034
- screening, 2122t
- secondario, 2156, 2156t, 2159
- nella sindrome del tunnel carpale, 2158

- nella sindrome di Turner, 2157
- stipsi nell', 253t
- subclinico, 2157, 2159
- terapia, 46, 2159
- transitorio, 2156t
- nella vitiligine, 2157

Ipotonicità, 1695f
Ipouricemia, 1692t, **2367**, 2394t
- terapia dell', 2095

Ipoventilazione, 229, 1546, **1613-1614**, 1673
- acidosi respiratoria nell', 293, 294t
- alveolare, 1613, 1614f, 1614t, 1626
- - cronica, 1615
- - ipertensione polmonare nell', 1533t, 1536
- - primaria, **1615**
- cronica, 1615
- diagnosi, 1614, 1614f
- eziologia, 1614, 1614t
- fisiologia, 1614, 1614f
- manifestazioni cliniche, 1614, 1614f
- terapia, 1614

Ipovolemia, **275**, 356
- arteriosa, 2188
- diagnosi, 276
- eziologia, 275, 276t
- fisiopatologia, 276
- nell'infarto miocardico, 1498
- insufficienza renale acuta nell', 1700, 1701t
- ipokaliemia nell', 281t
- manifestazioni cliniche, 276
- da perdita acuta di sangue, 654
- sincope nell', 139, 139t
- terapia, 276

Ipoxantina-fosforibosiltransferasi, deficit di, 2365t, 2366, **2368**, 2368t
Ippocastano, 367t
Ippocratismo digitale, 223, **231**, **2109**, 2109f
- nelle malattie respiratorie, 1540, 1587
- misurazione del, 2110
- unilaterale, 2110

Ipratropio
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1594
- nella rinite allergica, 2002
- nella tosse, 227

Iprite, 1318t, 1572
IRAK4, 747f
- deficit di, 381t, 382, 741t

Irbesartan
- effetti avversi, 1891t
- nell'insufficienza cardiaca, 1411t

Iridectomia aser, 186
Iridio-192, esposizione all', 1325t
Irinotecan
- azione, 517t, 520
- nel cancro colorettale, 571
- nel cancro dello stomaco, 566
- nel carcinoma a sede primitiva ignota, 610
- effetti avversi, 35, 517t, 520, 525, 570, 1891t
- interazioni farmacologiche, 65, 845
- metabolismo dell', 29t
- nel sarcoma dei tessuti molli, 605

Irradiazione cranica
- effetti avversi, 2126, e92
- terapia profilattica nel cancro polmonare, 554

Irraggiamento *total-body* nel trapianto di cellule emopoietiche, 705
Irrequietezza terminale, 161
Irrigazione calorica, 194
Irrigazione intestinale, nel paziente con avvelenamento, e286
Irrigazione oculare, e286
Irrigazione vescicale, soluzione per, 277
Irsutismo, **301**
- approccio, 301, 303
- controllo ormonale nell', 301-303
- diagnosi, 2122t
- dopo la menopausa, 303
- eziologia, 301t
- da farmaci, 301, 301t, 345
- prevalenza negli adulti, 2122t
- scala di Ferriman e Gallwey, 301, 302f
- screening, 2122t
- terapia, 303

Irudina, 733t
Isaacs, sindrome di. *Vedi* Neuromiotonia
Ischemia degli arti nelle malattie arteriose periferiche, **1524**
Ischemia cerebrale, 150t, 2431
- fasi a cascata dell', 2433f
- focale, 2431

Ischemia digitale, fenomeno di Raynaud, **1526**
Ischemia intestinale, **1852**, 1855
- anatomia, 1852, 1853f
- angiografia mesenterica, 1853, 1855
- arteriosa occlusiva, 1853, 1854t
- colonscopia nell', 1854
- cronica, 1855
- diagnosi, 1853-1855, 1944
- dolore addominale nell', 1853-1855
- elettrocardiogramma nell', 1853
- epidemiologia, 1852
- fisiopatologia, 1852
- ipovolemia nell', 276t
- laparotomia nell', 1854
- manifestazioni cliniche, 1853-1855
- nausea e vomito nell', 241
- non occlusiva, 1853, 1854t
- radiografia dell'addome, 1853
- terapia, 1853-1855, 1854t
- tomografia computerizzata, 1854
- trombosi venosa mesenterica, 1853, 1854t
- valutazione della pervietà intestinale, 1855

Ischemia mesenterica, 1460
- diagnosi, 1857t
- dolore addominale nell', 94t
- indigestione nell', 244
- nausea e vomito nell', 241

Ischemia miocardica. *Vedi anche* Angina pectoris; Cardiopatia ischemica
- aritmia nell', 1376
- diagnosi, 1345
- dispnea nell', 222f, 222t, 223
- dolore toracico nell', 87, 89
- ecocardiografia, 1364
- effetti dell', 1473
- elettrocardiogramma nell', 1358, 1358f, 1359f, 1473, e131f, e132f
- innalzamento non-ST, 1358
- innalzamento ST, 1358
- nell'insufficienza aortica, 1436
- insufficienza cardiaca e, 1406t
- con ipetrofia ventricolare sinistra, 1473
- nella malattia di Chagas, e303
- manifestazioni cliniche, 1344
- silente, 1458, 1474, **1484**, 1489, 1500
- soffio, e46, e49
- nella stenosi aortica, 1473
- subendocardiale, 1358
- transmurale, 1358

Ischemia/riperfusione, danno da, 1621
Ishihara, tavole di, 183
Isoagglutinine, 698-699
Isoamilasi, 1939
Isobutiril-CoA deidrogenasi, deficit di, 2390t
Isocarboxazide, 2625t
Isocianato, esposizione all', 1571t
Isocromosomi, 410-411
Isoflavoni, 444
Isola di patogenicità, 1768, 1803
Isolamento
- inverso, 535
- tecniche di, 825, 897

Isole CpG, 395, 400, 499, 500f
Isole incapsulate proliferate, 433t
Isole pancreatiche
- adenoma delle, 572
- carcinoma delle, 2283
- rigenerazione delle, 426-427
- trapianto di, 2227
- - nella pancreatite, 1951
- pancreatiche, tumore delle. *Vedi* Pancreas, tumori endocrini del

Isoleucina tRNA sintetasi, 841
Isometeptene nell'emicrania, 99, 100t
Isoniazide
- azione, 1011
- effetti avversi, 35, 188, 264t, 290, 327, 442, 659t, 835, 995, 1011t, 1449t, 1452, 1565, 1756, 1861t, 2014, 2422t
- epatotossicità dell', 997, 1890, 1890t, 1891t, 1893
- farmacologia, 29t, 1011
- nella febbre di origine indeterminata, 134
- nelle infezioni da micobatteri non tubercolari, 1008, 1015
- interazioni farmacologiche, 1011t
- nella meningite subacuta, 2549
- neurotossicità dell', 2572, 2573t
- resistenza alla, 996, 1012
- nella tubercolosi, 994-997, 995t, 998t, 1010t, 1011, 1143t

Isoprinosina nella panencefalite sclerosante subacuta, 2550
Isopropanolo, avvelenamento da, 291
Isopropile, olio di, 1572
Isoproterenolo
- nel blocco atrioventricolare, 1385
- nella disfunzione del nodo senoatriale, 1382
- nella sindrome di Brugada, 1404
- nella sindrome del QT lungo, 1404

Isosorbide dinitrato
- nell'acalasia, 1795
- nella cardiopatia ischemica, 1480t, 1481
- nell'edema polmonare, 1656
- nell'insufficienza cardiaca, 1411f, 1411t, 1412, 1498
- nella neuropatia periferica, 2568t
- nello spasmo esofageo, 1796

Isosorbide mononitrato nella cardiopatia ischemica, 1480t, 1481
Isosporiasi, **1280**
- diagnosi, 1280t, 1824, e115t, e116t, e117
- diarrea, 247
- nell'infezione da HIV, 1149
- terapia, 1239-1243t, 1239-1243t, 1281, e121

Isostenuria, 270
Isotipo
- anticorpale, variazioni dell', 1970
- variazione dell', 691

Isotretinoina
- nell'acne vulgaris, 320
- effetti avversi, 322, 2343
- nella leucoplachia orale, 484
- nella *Pityriasis rubra pilaris*, 322t

Isradipina
- nella cardiopatia ischemica, 1481t, 1482
- effetti avversi, 1481t
- nel fenomeno di Raynaud, 1529

Istamina, 1963, 1963t
- nell'allergia e nell'anafilassi, **1994**
- dolore e, 82f
- nella secrezione gastrica, 1802, 1802f
- urine, 2000

Isterectomia
- nel cancro cervicale, 602
- nel cancro endometriale, 601
- nel cancro ovarico, 598

Istidinemia, 2390t
Istidinuria, 2394t
Istiocitoma, 1003
- fibroso maligno, 604

Istiocitosi, 2128
- a cellule di Langerhans, 1596t, 1598, **1601**
- diabete insipido nell', 2146t
- diagnostica neuroradiologica nell', e242f
- ipernatriemia adipsica nell', 2148t
- ipertensione polmonare nell', 1533t
- ipopituitarismo nell', 2125t
- linfoadenopatia nell', 370t
- maligna, 370t
- manifestazioni orali, 215
- pubertà ritardata nell', 2253t
- sinusale con linfadenopatia massiva, 370t, 691
- splenomegalia nell', 374t

Istone deacetilasi, 500
- inibitori dell', 523

Istoni, 386, 387f, 500
- codice degli, 500

Istoplasmosi, **1215**, 1575t
- acuta polmonare, 1215-1217, 1216t
- anatomia patologica e patogenesi, 1215
- artrite nell', 2101, 2101f
- broncolitiasi, 1215
- caratteristiche del fungo, 1215, 1215f
- coinvolgimento oculare nell', 185, 190
- diagnosi, 959t, 972t, 1213, 1216, 1276t, 2052
- diagnostica neuroradiologica, e231f
- epidemiologia, 1215
- eziologia, 1215
- febbre nell', 131
- gastrite nell', 1816
- nell'infezione da HIV, 774, 1143t, 1146, 1148, 1150, 1159
- ipopituitarismo nell', 2125t
- laringite, 212
- linfoadenopatia nell', 370t, 371
- malattie del SNC, 1216, 1216t
- manifestazioni cliniche, 1215
- manifestazioni cutanee, 126t, 333, 786t
- mediastinite nell', 1216, 1613
- meningite, 2548, 2556t, 2558
- osteomielite, 791
- nel paziente immunocompromesso, 1216
- pericardite in, 1449t, 1453
- polmonare cronica/cavitaria, 1215, 1216t
- progressive disseminata, 1215, 1216t

- reazioni di ipersensibilità nell', 1976
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828t, 832t
- splenomegalia nell', 374t
- terapia, 1214, 1216, 1216t

Itai-itai, e277

Itraconazolo
- nell'aspergillosi, 1228, 1229t, 1562
- nella blastomicosi, 1220, 1220t
- nella candidosi, 212, 319, 1225, 1225t
- nella coccidioidomicosi, 1218
- nella cromoblastomicosi, 1233t, 1235
- nelle dermatofitosi, 1234
- effetti avversi, 1214, 1239-1243t, 1891t
- nella feoifomicosi, 1233t, 1235
- nelle infezioni fungine, 1214
- interazioni farmacologiche, 29t, 36t, 299, 848t, 1239-1243t, 1923
- nell'istoplasmosi, 1143t, 1216, 1216t
- nella leishmaniosi, 1239-1243t, 1267t, 1268
- nella malattia di Chagas, 1270
- nella malattia granulomatosa cronica, 384
- nell'onicomicosi, 318
- nella paracoccidioidomicosi, 1233t, 1235
- nella penicilliosi, 1233t, 1235
- nella protetocosi, 1233t, 1236
- nella sporotricosi, 1233t, 1234
- nella tinea versicolor, 318, 1232

Ittero, **261**
- nell'anemia emolitica, 644
- approccio, 262-265, 262f
- bilirubina sierica nell', 261
- bilirubina urinaria nell', 262
- nella colestasi, 264, 265t
- diagnosi, 263
- nell'epatite cronica, 1897
- nell'epatite virale, 1883
- da farmaci, 263-265, 263t, 265t
- nell'iperbilirubinemia. *Vedi* Iperbilirubinemia
- nella malaria, 1252t, 1253, 1253t
- nelle malattie epatiche, 262, 264, 264t, 1862
- nelle malattie gastrointestinali, 1779, 1779t
- neonatale, 649, 1870, 1870
- ostruttivo, 1934
- produzione e metabolismo della bilirubina, 261
- sclerale, 261

Ittrio-90, irradiazione con, nel carcinoma epatocellulare, 578

Ivermectina, e121
- nell'ascariasi, 1287, 1287t
- azione, e121
- effetti avversi, 1239-1243t, 1293, 1294, e122
- nella filariosi linfatica, 1292
- nella gnatosomiasi, 1284t, 1286
- indicazioni all'impiego di, 1239-1243t
- nelle infestazioni da *Mansonella*, 1295
- nella larva migrans, 1284t, 1285, e121
- nella loiasi, 1295
- nell'oncocerchiasi, 1294, e121
- nella pediculosi, 2662
- resistenza all', e121
- nella scabbia, 2660, e121
- nella strongiloidiasi, 1287t, 1289, e121
- nella tricuriasi, 1287t, 1289

Ixodes spp., 1032
- babesiosi da, 1262

J

Jactatio capite nocturna, 178

Jaeger, tabelle di, 56

JAK chinasi, 1965, 2118

Jamaica bush tea, 264, 264t

Jamestown Canyon virus, 1198t, 1199t, **1203**

Janeway, lesioni di, 755, 778t

Jansen, malattia di, 2299, 2307

Janus chinasi, deficit di, 1988, 1989t

Jarisch-Herxheimer, reazione di
- nella borreliosi di Lyme, 1035
- nella febbre Q, 1044
- nella febbre ricorrente, 1030
- nella leptospirosi, 1027-1029
- nella sifilide, 1022
- nella trepanemotosi endemica, 1025

Jervell e Lange-Nielsen, sindrome di, 200, 201t, 2398t

Jet lag, sindrome da, **179**

Jin Bu Huan, 1894

Job, sindrome di, 741t. *Vedi anche* Iper-IgE, infezioni ricorrenti, sindrome da

Jod-Basedow, fenomeno di, 2160t, 2168

Joint Commission of Accreditation of Healthcare Organizations, direttive e supervisione nel controllo delle infezioni, 821, 822t

Jones, argento metenamina di, 1733

Jones, criteri di, nella febbre reumatica, 2025, 2026t

Josamicina nelle febbri maculose da rickettsie, 1040

Joubert, sindrome di, 2483t

Junin virus, 1198t

K

Kala-azar (leishmaniosi viscerale), 1264t, 1265, 1267
- diagnosi, e115t, e116

Kaletra, 1172

Kallmann, sindrome di, 2125, 2125t, 2142, 2240, 2253t
- disfunzione olfattiva nella, 197t, 198
- pubertà ritardata nella, 2238t
- terapia, 417t
- test genetici nella, 417t

Kanagawa, fenomeno di, 952

Kanamicina
- azione, 837
- nella lebbra, 1003
- nella tubercolosi, 994

Kaposi, sarcoma di, 541, 809t, 1061, 1146, 1159
- diagnosi, 1160
- endobronchiale, 227t, 228
- epidemiologia, 1135
- herpes virus associato al. *Vedi* Herpes virus, umano di tipo 8
- herpes virus umani 8 e, 603, 739, 1135
- nell'infezione da HIV, 1089, 1112
- manifestazioni cliniche, 331t, 333, 1159, 1159f, e65f
- orofaringeo, 218t, 1147f, 1148
- patogenesi, 1135
- pericardite nel, 1148
- polmonare, 228, 1160, 1160f
- radiografia del torace nel, 1160f
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828, 828t, 829t, 831, 834
- stadiazione, 1160, 1160t
- terapia, 1160, 1160t

Karnofsky, scala di, 73, 477, 479t, 513, 2518

Kartagener, sindrome di, 1583

Kasabach-Merritt, sindrome di, 719t

Katayama, febbre di, 1298-1300

Kato, striscio a goccia spessa di, 1301

Kava, 37, 65, 264, 264t, 1894

Kawasaki, malattia di
- diagnosi, 1188
- linfoadenopatia nella, 370t
- rash nella, 124t, 129, 329, 329t, e29f
- terapia, 1978
- vasculite nella, 2049t, **2059**

Kayser-Fleischer, anelli di, 1863, 2370, 2370f, 2370t, e223f

Kearns-Sayre, sindrome di, 399t, **2604**
- aritmia nella, 1381, 1381t, 1383, 1383t, 1402t
- fattori genetici, 2483t
- ipoparatiroidismo nella, 2314
- manifestazioni cliniche, 2483t, e316, e317t
- manifestazioni oculari, 191, 192, 2593t
- mutazione del DNA mitocondriale nella, e316, e317t

Kell, proteina di, 699, 699t

Kelley-Seegmiller, sindrome di, 2368

Kelling-Madlener, procedura di, 1811

Kemerovo virus, 1198t, 1201

Kennedy, malattia di, 395, 400, 400t, 2489t, 2491

Kennedy, sindrome di, 400

Kenney-Caffey, sindrome di, 2314

Kerion, 318, 323t

Kernicterus, 1871

Keshan, malattia di, 446, 1448

Ketamina, 160, 160t, 1118

Ketanserina nella sindrome da carcinoide, 2275

Ketoconazolo
- nella blastomiacosi, 1220t
- nel cancro della prostata, 593
- nella candidosi, 319
- nella dermatite seborroica, 315
- nelle dermatofitosi, 1234
- effetti avversi, 287t, 1239-1243t, 1685, 1891t, 2189, 2241
- nelle infezioni fungine, 1214
- interazioni farmacologiche, 29t, 36, 36t, 298, 1239-1243t, 1728, 1808, 1923, 2225
- nell'ipercalcemia, 286
- nella leishmaniosi, 1239-1243t, 1267t, 1268
- nel micetoma, 1233t
- nella protetocosi, 1236
- nella pubertà precoce maschile, 2239
- come shampoo nella terapia della tinea, 323t
- nella sindrome da ACTH ectopico, 614
- nella surrenalectomia medica, 2185, 2185t
- nella tinea versicolor, 318, 1232

Ketoprofene nella dismenorrea, 307

Ketorolac
- nell'anemia falciforme, 639
- nel congelamento, 138
- nella congiuntivite, 185
- nella terapia del dolore, 84t, 85

Ketotifene nella mastocitosi sistemica, 2000

Kikuchi, malattia di, 370t, 990

Kimmelstiel-Wilson, glomerulosclerosi nodulare di, 1739

Kimura, malattia di, 990

Kindler, sindrome di, 324, 352t

Kingella spp., diagnosi, e102

Kingella kingae, 909. *Vedi anche* Microrganismi del gruppo HACEK
- artrite, 909, 2099
- batteriemia, 909
- stomatite, 909

Kirby-Bauer, metodo di, e104

Kit medico dei viaggiatori, 773

Kit-ligando, 429

Klatskin, tumore di, 578

Klebsiella spp., **924**
- ascesso cerebrale, 2550
- ascesso perinefritico/renale, 799
- ascesso polmonare, 1584
- bronchiectasia, 1582
- colecistite, 1931
- diagnosi, 919, 924
- diarrea, 248t
- ectima gangrenoso, 335
- epidemiologia, 919
- infezioni delle vie urinarie, 1766, 1769, 1770, 1771t
- patogenesi, 919
- nei pazienti con cancro, 530t
- polmonite, 824, 1574, 1575t, 1579t
- resistenza agli antibiotici nella, 920
- sepsi e shock settico, 1646
- sindromi infettive, 924
- sinusite, 206
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828, 832t
- terapia, 920, 923

Klinefelter, sindrome di, 409, 594, 2238t, **2264**
- diagnosi, 2123t
- fisiopatologia, 2264
- ginecomastia nella, 2242, 2264
- ipogonadismo nella, 2241
- linfedema nella, 1530
- manifestazioni cliniche, 2264, 2265t
- neoplasie maligne linfoidi nella, 680t
- osteoporosi nella, 2322t
- prevalenza negli adulti, 2123t
- terapia, 2264

Kluyvera spp., 927

Kniest, sindrome di, 2387

Koebner, fenomeno di, 316

Kokobera virus, 1206

Koplik, macchie di, 128, 329, 1186f, 1187, e23f

Korotkoff, suoni di, 1515

Korsakoff, psicosi di, 1674

Korsakoff, sindrome di, 2464, 2638, e34

Kostmann, sindrome di, 379, 655t

Krabbe, malattia di, 2374t

Krait, 2653

Krukenberg, tumore di, 566, 598

Kugelberg-Welander, malattia di, 2491

Kupffer, cellule di, 740, 1860, 1958

Kurtzke, scala di disabilità di, 2531, 2532t

Kuru, 2561, 2561t

Kussmaul, respiro di, 290, 1667, 2208, 2210

Kussmaul, segno di, 1349, 1446, 1453

Kuzyme, prodotti, 1951t

Kviem-Siltzbach, procedura di, 2069

Kwashiorkor, 352t, 447, 448t, 448t, 449
- ipotermia nel, 135t
- manifestazioni cardiovascolari di, 1458
- marasmico, 447, **448**

Kyasanur Forest virus della malattia della, 1198t, 1199t, 1207t

L

Labetalolo
- nella cardiopatia ischemica, 1481t
- effetti avversi, 2594t
- nelle emergenze ipertensive, 1518, 1518t, 1518t
- nell'ipertensione, 1516t, 1517
- – nella gravidanza, 44
- nella preeclampsia, 44
- nella tempesta autonomica, 2498
- nel tetano, 883

Labioschisi/palatoschisi, 238t

Labirintite, 72, 145, 241, 241t, 2432
Labirinto, disfunzione del, 144-146, 145t
– bilaterale acuta, 145
– nausea e vomito nella, 241, 241t
– terapia, 242, 243t
– unilaterale acuta, 145
– unilaterale ricorrente, 145
Laboratorio di microbiologia. *Vedi* Malattie infettive, diagnosi di laboratorio di
Labrum, lacrime di, 2089
Laccio emostatico
– iperkaliemia e, 283
– nel morso di serpente, 2654
Lacrimazione nella cefalalgia autonomica trigeminale, 95
Lacrime
– artificiali, 185, 2039
– di coccodrillo, 2501
– HIV nelle, 1120
La Crosse, virus dell'encefalite di, 1198t, 1199t, 1202t, **1203**, 2542t, 2548
Lactobacillus spp.
– diagnosi, e98f
– vaginosi batterica, 813
Lactobacillus, terapia con, nella vaginosi batterica, 813
Lacune, 2437, 2437f
Laetrile, 65
Lafora, malattia di, 2420t
Lago venoso, 331t, 333
Laing, miopatia distale di, 2601, 2601t
LAMB, sindrome, 326, 327t, 1455
Lambert-Eaton, sindrome miastenica di, 194, 1669t, **2588**. *Vedi* Lambert-Eaton, sindrome miastenica di
– nel cancro polmonare, 548
– debolezza nella, 150t
– diagnosi, 886t, 2588, e265-e266
– difetti dei canali ionici nella, 2398t
– difetti dei neurotrasmettitori nella, 2399t
– disfagia nella, 238t
– immunopatogenesi, 1972t
– paraneoplastica, 616, 616t, 617t, 618, 618t
– ptosi/oftalmoplegia nella, 2593t
Laminectomia
– nella compressione del midollo spinale, 1682
– nella terapia del dolore al collo, 117
Laminina, 2382t
Laminopatia, 396
Lamivudina, 1163
– azione, 1070, 1164t, 1167-1171, 1898
– effetti avversi, 345, 1164t, 1898
– nell'epatite B, 1067t, 1070, 1149, 1898, 1900t, 1926
– nell'epatite virale, 1886
– nell'infezione da HIV, 1164t, 1167-1171
– profilassi nei soggetti sottoposti a trapianto, 835
– resistenza alla, 1070, 1169f, 1171
– struttura, 1167f
Lamotrigina
– azione, 2422
– nel disturbo bipolare, 2632, 2632t, 2633t
– effetti avversi, 346, 2426, 2427t, 2430, 2632t
– nell'epilessia, 2425, 2426, 2426t, 2427t
– interazioni farmacologiche, 2427t
– nella neuropatia diabetica, 2214
– nella neuropatia periferica, 2568, 2568t, 2575
– nella prevenzione della SUNCT/SUNA, 103
– nella terapia del dolore, 72
Lampada a fessura, esame con, 182, 185
Lancefield, sistema di, 865, 866t
Langer-Giedion, sindrome di, 411t
Langerhans, cellule di, 1957t, 1986
– nell'infezione da HIV, 1130, 1132
Lanreotide
– nell'acromegalia, 2139
– negli adenomi secernenti TSH, 2143
– effetti avversi, 2275
– nel glucagonoma, 2278
– nella sindrome da carcinoide, 2275
– struttura, 2276f
– nei tumori neuroendocrini metastatici, 2280
Lansoprazolo
– effetti avversi, 1808
– nella malattia da reflusso gastroesofageo, 245, 1797
– nella sindrome di Zollinger-Ellison, 1814
– nell'ulcera peptica, 1807t, 1808, 1810
Lansoprazolo-naproxene, 1808
Laparotomia
– nell'ischemia intestinale, 1854, 1854t
– *second look*, nel cancro ovarico, 599
– stadiazione, nel cancro ovarico, 598
Lapatinib, 523, 523f
Laplace, legge di, 1337
L-arginina, test della, 2127t
Laringe
– cancro della, **542**
– paralisi della, 2502
– stenosi della, 1614t
– trauma della, 886t
Laringite, **212**
Laringoschisi, 238t
Laron, sindrome di, 2135
Larva currens, 1289
Larva migrans
– cutanea, 787, **1285**
– – diagnosi, e114t
– – terapia, 1239-1243t, 1239-1243t, 1284t, 1285
– – nel viaggiatore, 776
– oculare, **1284**
– terapia, e121
– viscerale, **1284**
– – ciclo vitale di parasite, 1284
– – diagnosi, 1285, e114t
– – epidemiologia, 1284
– – terapia, 1239-1243t, 1284t, 1285, e121
Larve, **2662**
Laserterapia
– nel cancro esofageo, 565
– nel carcinoma a cellule basali, 541
– nell'emottisi, 228
– nelle lesione endobronchiale, 554
– nei papillomavirus umani, 1094, 1094t
– nella retinopatia diabetica, 2212
– rimozione dei peli, 303
– nelle vene varicose, 1530
LASIK, 181, 1248
Lassa virus, febbre da, 754, 1068, 1198t, 1199t, **1206**, 1207t
– come agente di bioterrorismo, 1315
– epidemiologia, 739f
– virologia, 1057t
Lassativi, 1781
– abuso di, 250, 252-254, 281, 473, 2613
– nella contaminazione internale da radionuclidi, 1328
– effetti avversi, 248, 249t
– osmotici, 250, 254
– nella stipsi, 72, 72t, 254
– valutazione dei, 1780
Latenza motoria terminale del nervo pudendo, 1850
Latenza multipla del sonno, test della, 177
Latirismo, 2511
Lattasi
– deficit di, 1817, 1821, 1844
– – diarrea nel, 249t, 250
– – nei gruppi etnici, 1821, 1821t
– – indigestione nel, 244
– – primitivo, 1821
– – secondario, 1821
– – terapia, 245, 253
– pillole di, nelle malattie gastrointestinali, 1781
Lattato
– deidrogenasi
– – nel cancro testicolare, 594
– – deficit di, 2378t, 2603
– – nel liquido pleurico, 1610
– – come marker tumorale, 479t
– – nella pancreatite, 1943
– nel liquido cerebrospinale, e269t
Lattazione
– fabbisogno di acqua nella, 435
– massa mammaria durante la, 559
Latte
– contaminazione da *Brucella*, 953
– non pastorizzato, 877
– pastorizzazione del, 956
Latte di magnesia nella stipsi, 72, 255
Latte-alcali, sindrome di, 2294t, 2302t, 2310
– alcalosi metabolica nella, 293t
– ipercalcemia nella, 285, 286t
– malattia da deposito di apatite nella, 2096t
Lattice, allergia al, 1996, 2001
Lattofenolo, blu cotone nel, e97
Lattoferrina, 378, 801, 833
Lattosio
– *breath test* per il, 252
– intolleranza al, 252, 1821
Lattulosio
– nell'encefalopatia epatica, 1917
– nella sindrome di dell'intestino irritabile, 1846t
– nella stipsi, 72, 255
Laurence-Moon-Biedl, sindrome di, 464t, 2125t, 2240
Lavaggio broncoalveolare, 1550
– nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, e298
– composizione del liquido
– – biomarker polmonari, e298-e299
– – cellule, e298
– – effetto del fumo e gravità della BPCO, e298
– – mediatori e proteasi, e298
– nell'interstiziopatia polmonare, 1598, 1599t
– nell'istiocitosi a cellule di Langerhans, 1598
– limitazioni del, e298
– nel linfoma, 1599t
– nella lipoidosi, 1599t
– nelle pneumopatie ambientali, 1567, 1599t
– nella polmonite, 1599t
– – da ipersensibilità, 1562, 1563, 1599t
– nella proteinosi alveolare, 1599t
– nella sarcoidosi, 1599t
Lavaggio gastrico
– nell'acidosi indotta da farmaci e tossine, 291
– nell'ipertermia, 121
– nell'overdose di oppioidi, 2643
– nel paziente avvelenato, e285-e286
Lavaggio peritoneale
– nell'ipertermia, 121
– nella pancreatite, 1946
– strategia di riscaldamento, 137
Lavaggio del polmone, nella contaminazione da radionuclidi, 1328
Lavaggio toracico come strategia di riscaldamento, 137
Lavoratore di pesce, polmone del, 1563t
Lavoratori delle poste, esposizione al carbonchio dei, 1310
Lavoro notturno, 179
LCK, deficit di, 1989t
LDLR, proteina adattatrice dell', 2341
L-dopa
– effetti avversi, 442
– test con, 2127t
LEA29Y nel trapianto renale, 1727
Lebbra, **999**
– amiloidosi nella, 1003
– ascesso nervoso nella, 1003
– borderline, 1000, 1001t, 2575
– complicanze, 1002
– demografia della, 999, 1000f
– diagnosi, 1003, 1020
– epidemiologia, 1000, 1000f
– estremità nella, 1002
– eziologia, 999
– fenomeno di Lucio, 1002, 1004
– indeterminata, 325t
– indice batteriologico nella, 999
– indice morfologico nella, 999
– interessamento dei nervi facciali nella, 2501
– interessamento oculare nella, 185, 1003
– istologia della, 1000-1002, 1001t
– lepromatosa diffusa, 1001, 1002
– lepromatosa, 741t, 786t, 787, 1000-1003, 1001t, 1002f, 1004t, 1266, 2575, e71f
– linfoadenopatia nella, 370t
– malattia articolare neuropatica nella, 2108, 2108t
– malattia glomerulare nella, 1733t, 1738t, 1743
– manifestazioni cliniche, 1000-1002, 1001t, e71f
– manifestazioni cutanee, 786t, 787
– multibacillare, 1004, 1004t
– naso nella, 1003
– neurite nella, 2576
– otite esterna nella, 208
– paucibacillare, 1004, 1004t
– prevenzione e controllo della, 1004
– reazioni nella
– – di tipo 1 (reazioni di degradazione e inverse), 1002, 1004
– – di tipo 2 (eritema nodoso), 1002, 1002f, 1004
– reazioni di ipersensibilità nella, 1976
– spettro immunologico della, 1000-1002, 1001t
– stati di reazione, 1002
– terapia, 1003, 1004t
– – disturbi del trigemino nella, 2500t
– – farmaci antimicobatterici, 1014
– testicoli nella, 1003
– tuberculoide, 325, 325t, 1000-1003, 1001f, 1001t, 1004t, 2575
Leber, neuropatia ottica ereditaria di, 399t, e312f
– diagnosi, e316
– manifestazioni cliniche, e315, e317t
– mutazione del DNA mitocondriale nella, e315, e317t, e319
– terapia genica nell', 420
Lecitina-colesterolo aciltrasferasi, 2339
– deficit di, 2344
Lectine, 744t, 745
– tipo C, 1956t, 1957t

Leflunomide
- nell'artrite psoriasica, 2047
- nell'artrite reumatoide, 2022
- effetti avversi, 2022, 2369
- nell'infezione da citomegalovirus, 830
- nel lupus eritematoso sistemico, 2013
Lega delle nazioni, 7
Legame dell'ormone tiroideo, 2155
Legamenti
- meccanismi protettivi delle articolazioni, 2087
- rottura/strappo dei, 2087
- tendinei, rottura dei, 1430, 1432, e44, e150
Legamento crociato, lesione del, 2083
- anteriore, 2089
Legamento utero-sacrale, alterazioni che coinvolgono il, 113
Legatura di Tirsch nel prolasso rettale, 1849
Legatura delle tube, 2255t, 2256
Legg-Perthes, malattia di, 2089
Legionella spp.
- aerosol infetti, 911
- genoma della, 912
- nei protozoi, 911, 1247
- recettori dell'ospite per, 744, 744t
Legionellosi, **911**
- acquisita in comunità, 911
- anatomia patologica e patogenesi, 911, 914
- diagnosi, 912-914, 914t, 959t, 1055, 1576, e98f, e100t, e104
- diarrea nella, 248
- ecologia e trasmissione della, 911
- endocardite, 779
- epidemiologia, 739f, 912
- extrapolmonare, 913
- fattori di rischio, 912
- infezioni nosocomiali, 826, 912-914
- leucemia a cellule capellute e, 912
- manifestazioni cliniche, 912, 913t
- microbiologia, 911
- pancitopenia nella, 655t
- nei pazienti con cancro, 532, 532t
- pericardite, 1449t
- polmonite, **912**, 1574, 1574t, 1575t, 1579t
- prevenzione, 915
- prognosi, 914
- radiografia del torace nella, 913, 913f
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 832t, 833, 1728t
- terapia, 914, 914t
Leigh, malattia di, 2198, e316, e317t
Leiomioma, 555, 572, 604, 1794f
Leiomiosarcoma, 565, **567**, 573, 604
Leishmania spp., recettori dell'ospite per, 745
Leishmaniosi, 1264. *Vedi* Leishmaniosi, mucosa
- ciclo vitale del parassita, 1264, 1265f
- cutanea, 786t
- - benigna disseminata, 1266
- - diagnosi, 1266, e117t
- - diffusa, 1266
- - epidemiologia, 1264, 1264t
- - manifestazioni cliniche, 1264t, 1265f, 1266, 1266f
- - terapia, 1267, 1267t
- dermica post-kala-azar, 1264t, 1265
- diagnosi, 972t, 1003, 1266, e115t, e116, e116t, e117t
- distribuzione geografica, 1264t
- eziologia, 1264, 1264t
- immunologia, 1264, 1970
- nell'infezione da HIV, 1268
- linfoadenopatia nella, 370t
- malattia glomerulare nella, 1744
- mucosa
- - diagnosi, 1266, e115t, e117t
- - epidemiologia, 1264, 1264t
- - manifestazioni cliniche, 1264t, 1266
- - terapia, 1267, 1267t
- neutropenia nella, 379t
- pancitopenia nella, 655t
- recidivante, 1266
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 832
- splenomegalia nella, 374t
- terapia, 1239-1243t, 1267, 1267t, e119, e123
- viscerale
- - diagnosi, 1265
- - epidemiologia, 1264, 1264t
- - febbre nella, 131
- - immunopatogenesi, 1972t
- - nell'infezione da HIV, 774, 1159
- - manifestazioni cliniche, 1264t, 1265
- - monocitosi nella, 382
- - terapia, 1267, 1267t, e123
Lemierre, sindrome di, 212, 214, 981
Lenalidomide
- nell'amiloidosi, 2076
- effetti avversi, 662
- nella macroglobulinemia di Waldenström, 697
- nella mielodisplasia, 662
- nel mieloma multiplo, 696
Lendini, 2661
Lenègre, malattia di, 1383t
Lennox-Gastaut, sindrome di, **2420**
Lenti a contatto, 185, 934, 1247
Lentiggini, 325, 327t. *Vedi* Efelidi
Leonuros cardiaca, 367t
LEOPARD, sindrome, 326, 327t
Lepirudina
- azione, 733
- effetti avversi, 733
- monitoraggio della terapia con, 733
- nella tombocitopenia indotta da eparina, 712
Leprechaunismo (sindrome di Donohue), 2201t
Lepromina, test cutaneo con, 1001, 1001t
Leptina, 255, 305, 460-462, 461f, 462f, 462t, 464, 1616, 2250
- nella anoressia nervosa, 471
- deficit di, 255, 2125
- recettori della, 462, 462t, 463f
- - mutazioni nei, 2125
- resistenza alla, 2121
Leptospirosi, **1026**
- anitterica, 1027
- diagnosi, 1028, 1199, e97, e110
- epidemiologia, 1026
- eruzione nella, 123t, 128
- eziologia, 1026, 1026f
- manifestazioni cliniche, 1027, 1027f
- meningite, 1027, 2556t
- patogenesi, 1026
- prevenzione, 1028t, 1029
- prognosi, 1028
- riscontri radiologici nella, 1027
- sierologia nella, 1027
- terapia, 1028, 1028t
- nel viaggiatore, 775
Leptotrichia spp., vaginosi batterica, 813
Lesch-Nyhan, sindrome di, 392, 2083, 2368
- diagnosi, 1762t
- nefrolitiasi nella, 1762t, 1765
- terapia, 1762t
Leser-Trélat, segno di, 325, 327t
Lesione assonale diffusa, **2513**, 2513, 2513f, 2513f
Lesione cerebrale
- anossica nel paziente ricoverato in UTI, 1629
- assistenza ai pazienti con, 170
- coagulazione intravascolare disseminata nella, 719t
- disfagia nella, 238t
- dopo bypass cardiaco, e271-e272
- dopo trapianto di organi solidi, e272-e273, e272f
- terapia con cellule staminali nella, 427
- traumatica, 1670
Lesione da morso, e110, e111t
Lesione dei nervi periferici, 2581
Lesione non evidente. *Vedi* Nefropatia a lesioni minime
Lesione penetrante, osteomielite nella, 791
Lesione renale. *Vedi* Perdita di nefroni
Lesione squamosa intraepiteliale, 601
Lesione da vibrazioni, 1528, 1528t
Lesioni angiocentriche immunoproliferative, 1084, 2053
Lesioni anulari della cute, 309t
Lesioni cutanee
- nummulari, 309t
- papulonodulari, **330**, 331t
- - bianche, **330**, 331t
- - blu, 331t, 333
- - color pelle, 330, 331t
- - gialle, 331, 331t
- - marrone rossastro, 331t, 333
- - porpora, 331t, 333
- - rosa, 331, 331t
- - rosse, 331t, 332
- - violacee, 331t, 333
Lesioni erpetiformi, 309t
Lesioni osteoblastiche, 606
Lesioni osteolitiche, 606
Lesioni papulosquamose, **321**
Lesioni parietali, 194
Lesioni perianali, **817**, 819
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1833
- terapia, 819
Lesioni vascolari renali, **1757**
- aterosclerotiche, 1757
- nell'ipertensione, 1759
- nelle malattie sistemiche, 1759
Lestioni pustulose, 308t, **324**
- da farmaci, 346
Letalità sintetica, 499f, 503
Letrozolo, 522, 1685
Lettere cinesi, 874
Lettiera del gatto, 1278
Letto, riposo a
- nella febbre reumatica, 2026
- nell'infarto miocardico, 1496
- nel lombalgia, 113
- nelle vertigini, 146
Lettura, 163
- delle labbra, 204
Leucemia, 494. *Vedi anche i tipi specifici*
- acuta, 678
- anomalie cromosomiche nella, 408, 412, 500
- azotemia nella, 271
- cardiaca, 1456
- conseguenze tardive del cancro o della sua terapia, e93
- cronica, 678
- emergenze oncologiche, 1679, 1683, 1685
- epidemiologia, 475t, 477f, 478t
- infezioni in pazienti con, 530
- ipercalcemia nella, 2308
- ipopituitarismo nella, 2125t
- malattia di Hodgkin, 690
- malattia tubulointerstiziale nella, 1753t, 1755
- manifestazioni orali, 219
- metastatica, 191
- monocitosi nella, 382
- neutropenia nella, 379
- osteoporosi nella, 2322t
- porpora nella, 334
- sindrome di leucostasi nella, 1683
- sindromi paraneoplastiche nella, 614t
- splenomegalia nella, 374, 374t
- virus e, 493
Leucemia aggressiva a cellule NK, 679t
Leucemia aleucemica, 655t
Leucemia a cellule capellute, 678t, 679t, 688, 2060
- infezioni in pazienti con, 528t, 529t
- legionellosi e, 912
- linfoadenopatia nella, 370t
- manifestazioni cutanee, 335
- marker tumorali nella, 479t
- mielofibrosi nella, 662, 665t
- monocitopenia nella, 383
- pancitopenia nella, 655t
- splenomegalia nella, 374, 374t
- terapia, 374, 513t
Leucemia cutanea, 331t, 332
Leucemia eosinofila, 383
- cronica, 663, 663t
Leucemia a linea mista, 638
Leucemia linfoide acuta
- anomalie cromosomiche nella, 492t, 681t
- approccio, 682
- a cellule B, **682**
- epidemiologia, 678
- immunologia, 680f
- infezioni in pazienti con, 528, 528t, 529f, 529t, 531
- linfoadenopatia nella, 370, 370t
- mielofibrosi nella, 665t
- oncogenesi della, 681t
- pancitopenia nella, 655t
- a precursori delle cellule T, 688
- profilassi, 638
- prognosi, 682
- striscio ematico periferico nella, 688f, e85f
- terapia, 513t, 708, 708t
Leucemia linfoide cronica, 678
- alterazioni linfoidi che possono presentarsi come, 678t
- anemia nella, 356
- anomalie cromosomiche nella, 681, 681t
- aplasia eritrocitaria pura e, 660
- approccio, 682
- a cellule B, **683**
- a cellule B/linfoma a piccoli linfociti, 679t, **683**, 684t
- epidemiologia, 678
- immunologia, 680f
- infezioni in pazienti con, 528, 528t, 529t, 531, 741t
- linfoadenopatia nella, 370, 370t
- malattia delle catene pesanti μ, 698
- manifestazioni cutanee, 338
- oncogeni, 681t
- prognosi, 682
- sindromi paraneoplastiche nella, 620
- splenomegalia nella, 374, 374t

- striscio ematico periferico nella, 684f, e85f
- terapia
- - chemioterapia, 513t
- - terapia mirata, 498t
- - trapianto di cellule emopoietiche, 708, 708t

Leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto, 679t, **688**, **1109**
- acuta, 1111
- aplasia eritrocitaria pura e, 659t
- cronica, 1111
- epidemiologia, 1110
- HTLV-I e, 679, 680t, 1061, 1110
- linfomatosa, 1111
- manifestazioni cutanee, 332
- marker tumorali nella, 479t
- striscio ematico periferico nella, 688f, e85f
- subacuta, 678t, 1111
- terapia, 1111

Leucemia/linfoma linfoblastico a precursori delle cellule B, 679t, **683**

Leucemia/linfoma linfoblastico a precursori delle cellule T, 679t, 684t, **688**

Leucemia mastocitaria, 1999, 1999t

Leucemia megacariocitica acuta, 665t

Leucemia mieloide acuta, **668**
- anomalie cromosomiche nella, 669
- caratteristiche cliniche, 670, 670f, 671t
- cellule staminali nella, 502
- classificazione, 668, 669t
- conseguenze tardive sulla, del cancro o della sua terapia, e93
- da farmaci, 668
- fattori genetici, 669
- immunofenotipica, 669
- incidenza, 668
- infezioni in pazienti con, 528t, 529t, 531, 673
- malattie associate alla, 668
- manifestazioni cutanee, 335
- mielofibrosi nella, 665t
- monocitopenia nella, 383
- oncogenesi nella, 492t
- prognosi, 670
- striscio ematico periferico, 670, 670f, e84f
- terapia, 672-674, 672f, 673t
- - acido retinoico tutto *trans*, 669
- - antibiotica, 673
- - chemioterapia, 513t
- - chemioterapia di induzione, 672f
- - nuovi agenti, 673t
- - della recidiva, 674
- - di supporto, 672
- - terapia post-remissione, 673
- - trapianto di cellule emopoietiche, 708, 708t
- - trapianto di cellule staminali, 672-674
- valutazione pretrattamento, 670

Leucemia mieloide cronica, 663, 663t, 674
- accelerazione della malattia, 675
- analisi del midollo osseo nella, 675
- anomalie cromosomiche nella, 407, 492t, 493, 493f, 663, 674
- cellule staminali nella, 502
- crisi blastica, 675, 677
- eosinofilia nella, 383
- fibrosi midollare nella, 662
- fisiopatologia, 674
- incidenza, 674
- infezioni nella, 741t
- manifestazioni cliniche, 675
- manifestazioni cutanee, 335
- mielofibrosi nella, 665t
- oncogeni nella, 492t
- prognosi, 675
- progressione della malattia, 674
- splenomegalia nella, 374, 374t
- striscio ematico periferico nella, e85f
- terapia, 675-677
- - chemioterapia, 513t, 677
- - crisi blastica, 677
- - imatinib, 496, 675-677, 675t
- - interferone, 676
- - leucoferesi, 677
- - malattia residua minima, 677
- - splenectomia, 374, 677
- - terapia mirata, 498t, 676
- - trapianto di cellule staminali, 676, 708, 708t
- trombocitosi nella, 667t

Leucemia mielomonocitica
- acuta, manifestazioni orali della, 217t, 219
- cronica, 497, 660

Leucemia neutrofila cronica, 663, 663t

Leucemia plasmacellulare, 695

Leucemia prolinfocitica, 374, 678t
- a cellule T, 679t

Leucemia promielocitica, 444
- acuta, 669
- - anomalie cromosomiche, 389, 389t, 500
- - coagulazione intravascolare disseminata, 719t
- - striscio ematico periferico nella, e84f
- - terapia, 389, 673
- - - acido retinoico tutto *trans*, 498t, 500
- - - terapia mirata, 498t

Leucina, proteine ricche di, 1956t

Leucoagglutinazione, reazione di, 224t

Leucoaraiosi. *Vedi* Sostanza bianca, malattia diffusa della

Leucocidina Panton-Valentine, 788, 859

Leucocidine, 748

Leucociti
- alterazioni del, 384
- alterazioni dell'adesione dei
- - infezioni nelle, 741t
- - monocitosi nelle, 382
- - sottotipi di, 379t, 380, 380t, 381t, 741t
- fecali, 801
- liquor cerebrospinale, e269t
- polimorfonucleati, 740, 742, 748
- - colorazione Gram dei, e97

Leucocitoclasi, 2058

Leucocitosi nella pancreatite, 1943

Leucocitostasi polmonare, emergenza oncologica, 1683

Leucoderma, 324, 325t, 326t

Leucodistrofia, 2374t
- a esordio nell'adulto, 2465
- a esordio tardivo, 2397
- metacromatica, 2374t, 2461, 2465

Leucoencefalopatia multifocale progressiva, 2461, **2549**
- anatomia patologica, 2549
- diagnosi, 1276, 1276t, 2549
- nell'infezione da HIV, 1154, 1156, 1156t, 2549
- manifestazioni cliniche, 2549
- terapia, 2549

Leucoencefalopatia posteriore reversibile, 2439, e271

Leucoeritroblastosi, 662

Leucoferesi nella terapia della leucemia mieloide cronica, 677

Leucopenia
- diagnosi, 384
- nello sepsi/shock settico, 1648

Leucoplachia, 310f, 542
- orale, 215, 218t, 310f, 484, e38f
- orale villosa. *Vedi* Leucoplachia, villosa orale
- villosa, 218t, 1147f
- villosa orale, 1058, e69f
- - Epstein-Barr virus e, 1058, 1083, 1083f

Leucosi aviaria, virus della, 1109

Leucostasi
- intracerebrale, come emergenza oncologica, 1683
- sindrome di, come emergenza oncologica, 1683

Leucotrieni, 1960t
- biosintesi, 1994, 1995f
- cisteinil, 1994
- dolore e, 81
- nello shock, 1640

Leucovorin, 521
- nel cancro colorettale, 571
- effetti avversi, 1237t
- nella neoplasia trofoblastica gestazionale, 603

Leuprolide nella terapia del cancro della prostata, 522, 592

Lev, malattia di, 1383t

Levallorfan, come anatomista degli oppioidi, 2643

Levamisolo, e122
- nell'ascariasi, 1239-1243t, e122
- azione, e122
- effetti avversi, 711t, 1239-1243t, e122
- nell'infestazione da vermi a uncino, 1239-1243t, e122
- interazioni farmacologiche, 1239-1243t

Levetiracetam
- azione, 2422
- effetti avversi, 2428t
- nell'epilessia, 2426, 2426t, 2428t, 2518

Levine, segno di, 1474

Levocardia isolata, 1425

Levodopa
- nella distonia, 2478
- effetti avversi, 256t, 1774, 2365t, 2470
- nella neuropatia periferica, 2568t
- nella sindrome maligna da neurolettici, 121, 2479

Levofloxacina
- aggiustamento della dose nell'insufficienza renale, 842t
- nell'artrite batterica, 2100
- azione, 840
- nella bronchiectasie, 1584
- nell'epididimite, 811
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, 933t
- nell'infezione da *Stenotrophomonas maltophilia*, 936
- nelle infezioni da clamidia, 1052, 1055
- nelle infezioni dei pazienti con cancro, 533
- nelle infezioni stafilococciche, 864t
- nelle infezioni delle vie urinarie, 1770
- nel kit medico del viaggiatore, 773
- nella legionellosi, 914t
- nella malattia infiammatoria pelvica, 817t
- nella polmonite, 855t, 1046t, 1577t, 1580t
- resistenza al, 846t, 1577
- nello shock, 1649t
- nella sinusite, 207t
- nella tubercolosi, 994, 1014

Levonorgestrel, nell'irsutismo, 304

Levorfanolo nella terapia del dolore, 84t, 86

Levosimendan nell'insufficienza cardiaca, 1414t

Levotiroxina
- nel cancro tiroide, 2171
- nel coma mixedematoso, 2159
- nel gozzo multinodulare non tossico, 2168
- nell'ipotermia, 137
- nell'ipotiroidismo, 2159

Lewis, gruppo sanguigno di, 699, 699t, 745

Lewisite, 1318-1319t

Lewy, corpi di, 2402, 2463, 2470f

Leydig cellule di, 2235
- tumore a, 600

L-fenilalanina mostarda, nel mieloma multiplo, 696

Lhermitte, segno/sintomo di, 116, 157, 1681, 2403, 2525, 2529

Lhermitte, sindrome di, 690

17,20-Liasi, 2235

Libido
- femminile, 299
- maschile, 296, 298

Libman-Sacks, endocardite di, 1460, 2010, 2435t

Libreria di DNA complementare, 390

Lichen mixedematoso, 691

Lichen planus, 217t, 219, **316**, 1799, e37f, e62f
- attinico, 352t
- caratteristiche istologiche della, 315t
- distribuzione, 309t, 310f
- epatite C e, 316, 321
- manifestazioni cliniche, 309t, 315t, 316, 317f, 321, 321t, 322t, 323
- terapia, 316

Lichen simplex cronico, 310f, **313**

Lichenificazione, 308t, 313, 313f, 313t

Licopene, 445, 587

Licoperdonosi, 1563t

Lidamidina nel VIPoma, 2279

Liddle, sindrome di, 281, 281t, 293, 293t, 1513t, 1514, 1692t, 1694, 1748t, **1750**, 2194

Lidocaina
- nell'analgesia con puntura lombare, e267
- nell'arresto cardiaco, 1662
- negli avvelenamenti da animali marini, 2657
- dosaggio, 33, 1392t
- effetti avversi, 1393t, 1996
- nei fumatori, 2650t
- indicazioni all'impiego di, 1392t
- metabolismo del, 29t
- nella neuropatia periferica, 2568, 2568t, 2575
- nella nevralgia post-erpetica, 1081
- nella sindrome dolorosa miofasciale, 2111
- nel sindrome del QT lungo, 1404
- nella SUNCT/SUNA, 103
- nella tachicardia ventricolare, 1399
- nella terapia del dolore, 86

Lidocaina-prilocaina nell'analgesia con puntura lombare, e267

Lievito, 1213

Li-Fraumeni, sindrome di, 389t, 490t, 556, 603
- fattori genetici, 495, 2518t
- tumori cerebrali nella, 2518t

Ligandi Notch, 429, 431

Ligandina, 261

Limaprost nei geloni, 138

Limitazioni fisiche, 75, 162

Lincomicina, 837

Lincosamidi, 837, 838t, 841

Linea mediana
- carcinoma della, di istogenesi incerta, **597**
- craniofacciale, difetti della, 2146t
- malattia distruttiva della, 2052

Linee guida nella pratica medica, 2, 23

Linezolid
- aggiustamento della dose nell'insufficienza renale, 842t
- azione, 837, 838t
- effetti avversi, 847t, 1014
- nell'endocardite, 781
- in gravidanza, 844t
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nelle infezioni enterococciche, 873
- nelle infezioni da micobatteri non tubercolari, 1016
- nelle infezioni del piede diabetico, 2217
- nelle infezioni stafilococciche, 789t, 865
- interazioni farmacologiche, 845
- nella nocardiosi, 975, 975t
- nell'osteomielite, 792
- nella polmonite, 1577t, 1580t
- resistenza al, 838t, 841, 846t
- nella tubercolosi, 1014

Linfadenite
- dermatopatica, 370t
- granulomatosa, 878
- manifestazioni orali, 220
- mesenterica, 94t, 1859
- peste, 962
- streptococcica, 867
- tubercolare, 990
- nella tularemia, 958, 958f

Linfangectasia intestinale, 1828
- biopsia della mucosa intestinale nella, 1823, 1824t, 1825f, 1825t
- steatorrea nella, 1819t

Linfangiectasia intestinale, 251, 1530
Linfangiografia, 1531
Linfangioleiomiomatosi, 1620t
- polmonare, 1596t, **1602**
- tomografia computerizzata nella, e182f

Linfangioma, 374t
Linfangiomatosi, ipertensione polmonare nella, 1533t
Linfangiomiomatosi, 1530
Linfangite, 234, 870, 1531t
Linfedema, 234, **1530**
- complesso, terapia del, nella filariosi, 1293
- eziologia, 1530, 1531t
- fittizio, 1531
- precoce, 1531, 1531t
- tardivo, 1531, 1531t
- terapia, 1531

Linfoadenite cervicale nel morbillo, 1187t
Linfoadenopatia, **370**
- anamnesi nella, 370
- angioimmunoblastica, 370t, 374t, 1084
- approccio, 370-372
- benigna, 370
- cervicale, 543f
- diagnosi, 371
- con disproteinemia, angioplastica, 1603
- esame obiettivo, 370
- da farmaci, 370t
- generalizzata persistente, 1152
- nell'infezione da HIV, 1152
- intraddominale/retroperitoneale, 371
- localizzata/regionale, 370
- oncocerchiasi, 1294
- toracica/addominale, 371
- nella toxoplasmosi, 1274
- trasmessa da zecche, 1037t

Linfociti. *Vedi anche i tipi specifici*
- grandi granulari, e78
- infusione di, da donatore, 709
- interazioni dei, con le cellule endoteliali, 1973, 1975f
- reattivi, e78
- nello striscio ematico periferico, e77-e78
- trasfusione di, 526

Linfociti B, 740, 1953, 1958f, **1968-1969**
- anticorpi monoclonali contro le, 1976, 1977t
- nell'artrite reumatoide, 2015
- differenziazione, 430f, 680, 680f, 690, 1965f, 1968, 1986, 1987f
- nell'infezione da HIV, 1129-1133
- nelle malattie autoimmuni, **2004**
- valutazione della funzione delle, 1988, 1988t

Linfociti natural killer, 1953, 1957t, 1958, 1963f, 1982, 1986
- cellule NK/T, 1957t, 1961
- differenziazione delle, 1986, 1987f
- nell'infezione da HIV, 1130, 1132

Linfociti T, 740, 1953, 1958f, 1963f, **1966**
- nell'allergia, 1995
- anergiche, 1967
- anticorpi monoclonali contro le, 1977, 1977t
- nell'artrite reumatoide, 2015, 2016f
- nell'asma, 1554
- autoreattive, nella sclerosi multipla, 2528
- CD4+, 1970
- - helper/inducer, 1137
- - nell'infezione da HIV, 1123-1128, 1125f, 1130-1133, 1131t, 1138, 1140, 1142
- CD8+, 1970
- - citotossiche/immunoregolatrici, 1137
- - nell'infezione da HIV, 1124, 1129, 1131, 1137, 1142
- citotossiche, 740
- - attività CTL spontanea, 1137
- - frequenza dei precursori di, 1137
- deficit di, 1987, 1989t, **1990**
- - terapia, 1991
- differenziazione delle, 430f, 680, 681f, 1965f, 1966, 1986, 1987f
- - selezione negativa, 1966
- - selezione positiva, 1966
- helper, 740, 1122
- manipolazione autologa delle, 526
- memoria, 1966
- nella patologia autoimmune, **2003**, 2005t
- priming contro i peptidi associati al tumore, 526
- riconoscimento dell'antigene da parte delle, 1966, 1968f
- superantigeni, 1967
- tolleranti, 1967
- T_{reg}, 740
- nella tubercolosi, 988
- valutazione funzionale delle, 1987, 1988t

Linfocitisi infiltrativa, 1596t, 1603
Linfocitoma cutaneo, 331t, 332
Linfocitopenia idiopatica delle cellule CD4+, **1162**
Linfocitosi infiltrativa diffusa, sindrome da, 1152
Linfogranuloma venereo, 818, 818f, 1048, **1050**
- diagnosi, 959t, 1051, 1052t
- Infezione anale/rettale, 1051
- nell'infezione da HIV, 1050
- lesione genitale primitiva, 1050
- linfoadenopatia nel, 370t, 371
- manifestazioni cliniche, 818t, 1051
- proctite, 1049
- reazione di ipersensibilità nel, 1976
- sindrome inguinale, 1050
- terapia, 1052
- ulcere perianali nel, 819

Linfoistiocitosi emofagocitica familiare, 1973t
Linfoma, 494. *Vedi anche i tipi specifici*
- acalasia nel, 1795
- amiloidosi nel, 2074
- anomalie cromosomiche nel, 408, 412, 492t
- aritmia nel, 1383t
- artrite reumatoide e, 2019
- azotemia nel, 271
- carcinoma a sede primitiva ignota, 608t
- cardiaco, 1455t, 1456
- cellule mantellari, 492t
- debolezza nel, 149
- diagnosi, 990, 1003, 1050, 1836t, 2537
- difetti molecolari del sistema immunitario, 1973t
- emergenze oncologiche, 1678, 1680, 1683, 1685
- epidemiologia, 475t, 478t
- follicolare, 492t
- gastrico, 565, **566**, 685
- immunoblastico, 1161
- nell'infezione da HIV, 1148, 1154, 1156, 1156t, 1160, 1161f
- infezioni nei pazienti con, 531
- intestino tenue, 572
- - biopsia della mucosa nel, 1823, 1824t, 1825f
- ipercalcemia nel, 285, 286t, 2308
- ipopituitarismo nel, 2125, 2125t
- ittero nel, 265t
- lavaggio broncoalveolare nel, 1599t
- linfoadenopatia nel, 370, 370t
- malassorbimento nel, 1829t
- malattia epatica nel, 1920
- malattia glomerulare nel, 1738t
- malattia tubulointerstiziale nel, 1753t, 1755
- malattie del trigemino nel, 2500t
- manifestazioni cliniche, 1531
- manifestazioni cutanee, 321t, 335t
- manifestazioni orali, 215, 217t
- marker tumorali nel, 479t
- mediastinico, 1612
- metastatico, 191, 606
- mielofibrosi nel, 662, 665t
- nodulare follicolare, analisi del midollo osseo nel, e83f
- oncogeni nel, 492t
- osteoporosi nel, 2322t
- ostruzione delle vie urinarie nel, 1774t
- pancitopenia nel, 655t
- porpora nel, 334
- proteinuria nel, 272
- sindrome di Sjögren e, 2038
- sindromi paraneoplastiche nel, 611, 612t, 614t, 614t, 617t, 620
- sindromi predisponenti al cancro, 490t
- SNC, 1154, 1156, 1156t, 1161, 1161f, 1275-1277, 2518, **2521**, 2521f, 2559f
- - primitivo, 2521
- - secondario, 2521
- splenomegalia nel, 373, 374t
- con sprue celiaca, 1826
- terapia, 513t, 2521
- della tiroide, 2169t, 2172
- versamento pleurico nel, 481, 1611
- con versamento primario, 680, 680t
- versamento primitivo, 834, 1088
- virus Epstein-Barr e, 1084

Linfoma anaplastico a grandi cellule, 679t
- T/null, 681t, 684t, **689**

Linfoma angiocentrico. *Vedi* Linfoma extralinfonodale, a cellule T/NK, tipo nasale
Linfoma angioimmunoblastico a cellule T, 679t, 689
Linfoma a cellule T
- Epstein-Barr virus e, 1084
- periferiche, **689**
- - non altrimenti specificato, 679t
- sottocutaneo tipo panniculite, 679t, 689

Linfoma a cellule mantellari, 678t, 681, 681t, 684, 684t, **685**
Linfoma cutaneo, 331t, 332
- a cellule T. *Vedi* Micosi fungoide

Linfoma epatosplenico a cellule T, 679t, 689
Linfoma extralinfonodale
- a cellule T/NK, tipo nasale, 679, 679t, 680t, 689
- della zona marginale a cellule B/tipo MALT, 679t, 684t, **685**

Linfoma follicolare, 678t, 679t, **686**
- anomalie cromosomiche nel, 681, 681t
- esame dei linfonodi nel, 686f, e85f
- immunologia, 680f, 681
- manifestazioni cliniche, 684t, 686
- terapia, 686

Linfoma a grandi cellule B diffuso, 679t, 681, 681t, 684, 684t, **686**, 687f
- esame dei linfonodi nel, e86f
- primitivo mediastinico, 687
- terapia, 687

Linfoma intestinale a cellule T tipo enteropatia, 679t, 689
Linfoma linfonodale della zona marginale, 678t
- a cellule B, 679t, 684, 688

Linfoma linfoplasmocitico, 678t, 680t, 688
Linfoma MALT, 679t, **685**
- anomalie cromosomiche nel, 681t
- difetti molecolari del sistema immunitario nel, 1973t
- *Helicobacter pylori* e, 679, 680t, 685, 928-929, 929f, 1816
- manifestazioni cliniche, 684t
- terapia, 685

Linfoma mediterraneo. *Vedi* Malattia delle catene pesanti α
Linfoma monocitoide a cellule B. *Vedi* Linfoma linfonodale della zona marginale, a cellule B
Linfoma non Hodgkin, 678
- approccio, 683
- conseguenze tardive del cancro o della sua terapia, e93
- difetti molecolari del sistema immunitario nel, 1973t
- epidemiologia, 678
- HTLV-1 e, 679, 680t, 688
- nell'infezione da HIV, 1159
- infezioni in pazienti con, 528, 528t, 529t
- International Prognostic Index per il, 683, 692f, 692t
- intestino tenue, 572
- linfoadenopatia nel, 370t
- manifestazioni cliniche, 684t
- manifestazioni cutanee, 332, 338, 540f, e65f
- metastasi leptomeningea del, 2524
- metastasi sistema nervoso periferico, 2524
- splenomegalia in, 374
- stadiazione, 684t
- trapianto di cellule emopoietiche nel, 708, 708t

Linfoma a piccoli linfociti. *Vedi anche* Regime CVP nella leucemia linfoide cronica a cellule B/linfoma a piccoli linfociti
- immunologia, 680f

Linfoma prolinfocitico a cellule B, 679t, 688

Linfoma splenico della zona marginale, 678t, 679t, 688
Linfoma tiroideo, 2169t, 2172
Linfonodi
- biopsia dei, 371. *Vedi anche* Biopsia dei linfonodi sentinella
- mucocutanei, sindrome dei. *Vedi* Kawasaki, malattia di
Linfosarcoma cardiaco, 1456
Linfoscintigrafia, 1293, 1531
Linfotossine, 1980
Lingua
- alterazioni della, 219t, e42f
- cancro della, **542**, e41f
- fissurata (scrotale), 219t, e42f
- fissurata, e39f
- a fragola, 219t, 869
- geografica, 219t, 310f, e40f
- a lampone, 219t
- liscia, 219t
- paralisi della, **2502**
Linguaggio
- network perisilviano per il, **162**
- valutazione del, 162, 2406
Linkage
- analisi di, 388, 401, 402t
- analisi su coppie di fratelli e di parenti affetti, 402t
- genetico, 401-403
Linkage disequilibrium, 35, 402t, 403, 403f
- nel complesso HLA, 1980, 1984
Liotironina nel coma mixedematoso, 2159
Lipasi, 1941
- epatica familiare, deficit di, 2340t, 2342
- sierica, 1939, 1943
Lipid raft, 1113, 1967
Lipide A, 749, 1645
Lipidi. *Vedi anche i tipi specifici*
- nella dieta, cancro e, 482, 567
- digestione e assorbimento dei, 1818-1820, 1819t, 1820f
- fabbisogno di, 435
- come fote energetica, 2603
- malassorbimento di, 250
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 455
Lipoarabinomannan-micobatteri, 985, 987
Lipoatrofia, 1470
- nel sito dell'iniezione di insulina, 2218
Lipodermatosclerosi, 332
Lipodistrofia
- acquisita, e224f
- congenita, e224f
- nel diabete mellito, 2228
- familiare, 396, 396t, e224f
- generalizzata, e224f
- nell'infezione da HIV, 1150, 1151f, 1167, 1469, 2229
- parziale, 1737t, e224f
- sindrome metabolica e, 1469
Lipofuscinosi ceroide, 2465, 2564
Lipoipertrofia nel sito dell'iniezione di insulina, 2218
LipoKinetix, 1894
Lipolisi, 1820
- alterata, 1820
Lipoma
- Cardiaco, 1455t, 1456
- compressione del midollo spinale da, 2507
- genetico, 604
- dell'intestino tenue, 572
- manifestazioni cutanee, 330, 331t
- del polmone, 555
Lipo-oligosaccaride
- *Bordetella*, 915
- *Neisseria gonorrhoeae*, 898
- *Neisseria meningitidis*, 893
Lipopeptide, 747f
Lipopolisaccaride, 740, 744t, 747f, 748, 749, 1645
Lipoproteine, **2337**, 2338t, 2339. *Vedi anche i tipi specifici*
- classi delle, 2337, 2338t
- composizione delle, 2337, 2338t
- contenenti apoB, 2339, 2339f
- metabolismo delle, 2337, 2339f
- ossidazione delle, 1461
- trasporto di lipidi alimentari, 2338, 2339f
- trasporto di lipidi epatici, 2338, 2339f
- valori di riferimento, A10t
Lipoproteine ad alta densità, 2338t, e171, e171V
- alterazioni del metabolismo delle, 2339
- aterosclerosi e, 1462, 1465
- deficit di, 2578
- nel diabete mellito, 2216
- nelle donne, 1466
- livelli bassi, 2344. *Vedi anche* Ipoalfalipoproteinemia primitiva
- metabolismo del, 2337, 2339f
- nella sindrome metabolica di, 1469, 1472
- terapia per aumentare le HDL, 1465, 1472
- trattamento delle HDL-C basse, 2350
- valori di riferimento, A10t
Lipoproteine a bassa densità, 2338t, 2338t, e171, e171V
- aferesi delle, 2350
- alterazioni del metabolismo delle lipoproteine e, 2339
- aterosclerosi e, 1464
- cardiopatia coronarica e, 1465
- nel diabete mellito, 2216
- interazione con la vitamina E, 2488
- LDL-C elevato con trigliceridi normali, **2340, 2341**
- metabolismo del, 2337, 2339f
- obiettivo, 1465, 1465t, 1472
- ossidati, 1461
- recettori delle, 1461
  - mutazioni nelle, 2340
- nella sindrome metabolica di, 1470-1472
- terapia di riduzione delle, 1465, 1465t, 2346
  - ezetimibe, 1465
  - modificazioni del stile di vita, 1465
  - nella sindrome metabolica di, 1472
  - statine, 1465
- valori di riferimento, A10t
Lipoproteinlipasi, 2338
- deficit di, 2340t, 2342
Liposarcoma, 604
Liposomi come vettori nella terapia genica, 418t
Lipovnik virus, 1201
Liquerizia, 281, 281t, 282, 293t, 2194, 2613
Liquido/i. *Vedi anche i tipi specifici*
- alterazioni dei, **274**
- corporei
  - composizione dei, 276
  - HIV nei, 1118
  - individuazione dei parassiti, e116-e117, e116t
  - raccolta e trasporto di campioni, e99t
  - valori di riferimento, A16t
- extracellulare, 274
- fabbisogno di, 435
  - regimi di sostegno nutrizionale specializzato, 455
- interstiziale, 232
- restrizione di, 455
  - nell'insufficienza cardiaca, 1410
  - per la sindrome da diuresi inappropriata, 2150
- ritenzione di
  - correlata alle trasfusione, 702
  - con nutrizione parenterale, 457
  - nei pazienti con malattie gravi, 455
  - nella sindrome da rialimentazione, 472
- terapia con
  - nella chetoacidosi alcolica, 291
  - nella chetoacidosi diabetica, 290, 2209
  - nella cistinuria, 1752
  - nel colera, 950, 951t
  - nella diarrea, 249, 803, 924
    - del viaggiatore, 804t
  - diluizione di veleni ingeriti, e286
  - nell'embolia polmonare, 1608
  - nella febbre maculosa delle Montagne Rocciose, 1039
  - nella gastroenterite virale, 1178, 1179
  - nell'infezione da *Campylobacter*, 948
  - nell'insufficienza renale acuta, 1707
  - nell'ipercalcemia, 286, 2311-2312, 2311t
  - nell'ipernatriemia adipsica, 2148
  - nella malaria, 1259
  - nella meningococcemia, 896
  - nella nefrolitiasi, 2368
  - nella pancreatite, 1946
  - nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto, 1707
  - nella sepsi/shock settico, 1649
  - nella shigellosi, 945
  - nello shock ipovolemico, 1642
  - nella sindrome da distress respiratorio acuto, 1632
  - nello stato iperosmolare iperglicemico, 2210
  - nella stipsi, 72, 72t
  - nel VIPoma, 2278
Liquido cerebrospinale, 1670
- analisi del
  - nel coma, 1667
  - nel delirium, 161
  - nella demenza, 2456
  - nell'encefalite, 2545
  - individuazione dei parassiti, e116t
  - nella leptospirosi, 1026, 1028
  - nella leucoencefalopatia progressiva multifocale, 2549
  - nella malattia del sonno, 1272, 1272t
  - nella meningite, 2539, 2540t, 2542, 2549, 2559
  - nella mononucleosi infettiva, 1083
  - nella neurosifilide, 1021
  - nella poliomielite, 1181
  - puntura lombare, **e267**
  - raccolta e trasporto di campioni, e99t
  - nella sclerosi multipla, 2530
  - nella sindrome di Guillain-Barré, 2583
  - nella tubercolosi, 991
  - nel tumore cerebrale, 2518
  - valori normali, e268-e269, e269t
  - valori di riferimento, A11t
- cefalea da basso volume di, 104
- coltura di, nel paziente febbrile con malattia acuta, 751
- perdita di, 104, 105f
- pressione del, cefalea da pressione aumentata del LCS, 105
Liquido pericardico, analisi del, 1451
Liquido peritoneale, nella peritonite, 795
Liquido pleurico, composizione del, 1610
Liquido seminale, HIV nel, 1116
Liquido sinoviale
- analisi del, 2083, 2084f
  - nell'artrite infettiva, 2098
  - nell'artrite reumatoide, 2019
  - cristalli di calcio apatite, 2098f
  - cristalli di ossalato di calcio, 2098f
  - cristalli di pirofosfato diidrato di calcio, 2096f
  - cristalli di urato monosodico, 2094, 2094f
  - nell'osteoartrosi, 2091
- meccanismi di protezione delle articolazioni, 2087
Liquido vaginale
- vetrino bagnato di, 814
- virus dell'HIV nel, 1116
Lisch, noduli di, 2523
Lisfranc, frattura-lussazione di, 2109
Lisi tumorale, sindrome da, **1685**
- diagnosi, 1701t, 1706
- iperkaliemia nella, 283
- ipocalcemia nella, 286
- manifestazioni cliniche, 1685
- terapia, 1685, 1686f
Lisinopril
- effetti avversi, 1891t
- nell'insufficienza cardiaca, 1411t
- nell'ipertensione, 1516t
Lisosomi, 2371
Lisozimi, 746
Lissencefalia, 2420t
Listeria monocytogenes, **879**
- batteriemia, 880
- ciclo vitale intracellulare della, 879, 879f
- complicanze, 881
- diagnosi, 880, 1276t, e98f
- endocardite, 755, 880
- epidemiologia, 880
- gastroenterite, 880
- in gravidanza, 881
- nell'infezione da HIV, 880
- infezioni neonatali, 881
- infezioni del SNC, 881
- manifestazioni cliniche, 880
- meningite, 754, 880, 2537, 2539, 2541, 2541t
- meningoencefalite, 881
- microbiologia, 879
- patogenesi, 879
- nei pazienti con cancro, 528t, 529t
- prevenzione, 881
- prognosi, 881
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 832, 832t, 1728t
- terapia, 881
Listeriolisina O, 879f, 880
Lisuride
- nella malattia di Parkinson, 2470
- nella prolattinemia, 2134
Litio
- nel disturbo bipolare, 2632, 2632t, 2633t
- effetti avversi, 118t, 195, 286t, 289, 298t, 316, 320, 322, 324t, 344, 379t, 465, 656t, 1381t, 1383t, 2014, 2146t, 2159, 2322t, 2422t, 2471t, 2480, 2632, 2632t
- nell'emicrania, 102, 103t, 106
- nell'ipercalcemia, 2302t, 2306
- nefrotossicità del, 280, 1753t, **1754**
- nella tirotossicosi indotta da amiodarone, 2166
- nel VIPoma, 2279
Litotomia, posizione di, e275

Litotripsia, 1782
- extracorporea nella nefrolitiasi, 1764-1766
Livedo reticularis, 78, 335, **1529**, 1758
"Liver flap", 1917
LiverX2000, 433t
Livido, 121, 308t
Lobectomia
- nel cancro polmonare, 552
- temporale nell'epilessia, 2428
Lobo frontale, sindrome del, 170
Lobo temporale, danni al, e33-e34, e33f
Localizzazione tattile, 157
Locked-in, sindrome, 1663, 2444, e262
Locus
- eterogeneità del, 396, 396t, 414
- regione di controllo del, 388
"Locus for enterocite effacement", 922
Lod score, 402
Loeffler, sindrome di, 383, 1287, 1293, 1565, 1565t. *Vedi anche* Endomiocardiopatia eosinofila
Loeys-Dietz, sindrome di aneurisma di, 2387
Löfgren, sindrome di, 2065
Loiasi, 1291t, **1294**
- diagnosi, 1295, e114t, e117t
- epidemiologia, 1294
- manifestazioni cliniche, 1294, 1295f
- terapia, 1239-1243t, 1295, e121
Lomustina
- azione, 516t, 519
- effetti avversi, 516t, 519
- nel melanoma, 539
- nell'oligodendroglioma, 2520
Longevità
- eccezionale, 54
- fattori genetici, e319
Looser, zone di, 2298, 2298f
Loperamide
- nella diarrea, 249, 253, 525, 2215
- nella diarrea del viaggiatore, 772, 804t, 924
- nelle malattie gastrointestinali, 1781
- nella sindrome di dell'intestino irritabile, 1845, 1846t
- nel VIPoma, 2279
Loperidolo nella nausea, 72
Lopinavir
- azione, 1171
- effetti avversi, 1166t, 1172
- nell'infezione da HIV, 1166t, 1171
- resistenza al, 1170f
- struttura, 1168f
Loratadina
- nell'orticaria/angioedema, 1999
- nella rinite allergica, 2001
Lorazepam
- nell'analgesia con puntura lombare, e267
- nella corea, 73t
- nella distonia, 2480
- nei disturbi generalizzati d'ansia, 2625, 2626t
- nel disturbo bipolare, 2632
- nella fibromialgia, 2105
- nell'insonnia, 75, 175
- per la nausea e il vomito, 72, 243, 243t, 525
- sedazione dopo infarto miocardico, 1496
- nella sindrome da astinenza alcolica, 2641
- nello stato epilettico, 1629, 2429f
- nello svezzamento terminale, 77
- nella terapia dell'agitazione, 75
- nel tetano, 883
Lordosi lombare, gonfiore addominale e, 266
Losartan
- effetti avversi, 1891t, 1893, 2365t, 2367
- nel fenomeno di Raynaud, 2035
- nell'insufficienza cardiaca, 1411t
- interazioni farmacologiche, 36t
- nell'ipertensione, 1516t
- metabolismo del, 29t
Lovastatina
- effetti avversi, 1891t, 2014, 2348t, 2613
- interazioni farmacologiche, 36, 845, 2159
- nell'iperlipidemia, 2346, 2348t
Lowe, sindrome di, 1752
- dieta a basso contenuto di grassi, 482
Loxapina
- effetti avversi, 118t, 2635t
- nella schizofrenia, 2635t
Lozione del liposoma T4N5 nel carcinoma basocellulare, 541
LSD (dietilamide dell'acido lisergico), 118t, 119, 2622f, **2647**
L-triptofano, ingestione di, 37, 65, 342, 383, 2028, 2609
Lubiprostone
- effetti avversi, 1846
- nella sindrome di dell'intestino irritabile, 1846, 1846t
- nella stipsi, 254
Lubricina, 2087
Lubrificanti oculari, 185
Luce ultravioletta, **350**
- effetti sulla cute della, 350
- terapia con
- - nella dermatite atopica, 322t
- - nella pitiriasi rosea, 317
- - nella psoriasi, 316, 322t
- UV-A, 350, 355
- UV-B, 350-352, 355
Lucilia sericata, 2662
Lucio, fenomeno di, 787, 1002, 1004
Ludwig, angina di, 213, 981
Lue maligna, 1018, 1150
Lumache, schistosomiasi e, 1296
Lumefantrina, e122. *Vedi anche* Artemether-lumefantrina nella terapia della malaria
- azione, 1259t, e122
- effetti avversi, 1239-1243t, 1259t
- interazioni farmacologiche, 774
- nella malaria, 1239-1243t, e122
Lupus anticoagulante, 368, 369t, 721, 735, 1742
Lupus eritematoso, 1732
- alopecia nel, 322, 322t
- cutaneo, 331t, 332-334
- cutaneo acuto, **341**, 341f
- cutaneo subacuto, 323, 341
- delirium nel, 160t
- diabete insipido nel, 2146t
- discoide, **341**, 342f, 2009
- - alopecia nel, 322t, 323
- - fotosensibilità nel, 352t
- - manifestazioni cutanee, 324, e25f, e73f
- da farmaci, 38, 2014
- fotosensibilità nel, 352t
- interessamento oculare nel, 185, 186
- manifestazioni cutanee, 321t, 323t, 324, 324t, 335t, **341**, 341f, 342f, e25f
- mediatori dell'infiammazione nel, 1976t
- neutropenia nel, 379t
- peritonite nel, 1859
- sistemico. *Vedi* Lupus eritematoso sistemico
Lupus eritematoso sistemico, 2006, **2006**, 2006t. *Vedi anche* Nefrite lupica
- anatomia patologica e patogenesi, 1972t, 2005, 2005t, 2006, 2007f, 2007t, 2008t
- anemia emolitica autoimmune nel, 651
- aplasia eritrocitaria pura e, 659t
- aritmia nel, 1381, 1383, 1383t
- associazioni con l'HLA, 1984t
- autoanticorpi nel, 2007t, 2012
- azotemia nel, 271
- cardiopatia nel, 2010t, 2011
- cardiopatie valvolari nel, 1426, 1427t
- corea nel, 2479
- diagnosi, 1907, 1944, 2008t, 2009, 2010f, 2012, 2083, 2105
- - monitoraggio della malattia, 2012
- difetti molecolari del sistema immunitario nel, 1973t
- disparità di sesso, 2006
- emottisi nel, 228
- endocardite nel, 778
- Epstein-Barr virus e, 2008
- eziologia, 2006
- fattori genetici, 2004
- fenomeno di Raynaud nella, 1528
- fotosensibilità nel, 352t, 2008t, 2010
- in gravidanza, 2013
- infezioni nel, 741t
- interazioni gene-ambiente nel, 2006, 2007f
- linfoadenopatia nel, 370, 370t
- malattia da deposito di apatite nel, 2096t
- malattia gastrointestinale nel, 2010t, 2012
- malattia glomerulare nel, 1737t, 1738t
- malattie ematologiche nel, 2008t, 2010t, 2011
- malattie muscoloscheletriche nel, 2008t, 2009, 2010t
- malattie neurologiche nel, 2008t, 2010, 2010t, 2570
- malattie oculari nel, 2010t, 2012
- manifestazioni cardiovascolari, 1441t, 1458t, 1460
- manifestazioni cliniche, 2009
- manifestazioni cutanee, 123t, 129, 332, 340, 2008t, 2009, 2010t, 2013, e24f, e72f
- manifestazioni orali, 217
- manifestazioni sistemiche nel, 2009
- meningite in, 2558t
- mielite nel, 2509
- mielofibrosi nel, 665t
- mielopatia nel, 2511
- miocardite nel, 1460
- nefropatia nel, 2008t, 2010, 2010t
- neoplasie maligne linfoidi nel, 680t
- occlusioni vascolari nel, 2008t, 2010, 2010t
- pancitopenia nel, 655t
- pericardite nel, 1452, 1460
- pneumopatia nel, 1596t, 1601, 2010t, 2011
- policondrite ricorrente e, 2062, 2064
- porpora trombotica trombocitopenica nel, 2013
- prevalenza di, 2006
- prognosi, 2014
- sindrome degli anticorpi antifosfolipidi e, 2013
- sindrome emolitico-uremica, in, 2013
- sindrome di iperperfusione nel, e271t
- sindrome di Sjögren e, 2037t
- splenomegalia in, 373, 374t
- terapia, 1978, 2010f, 2012, 2012t
- - malattia mortali, 2012
- - malattia non mortale, 2012
- - terapie sperimentali, 2014, 2014f
- terapie preventive, 2014
- vasculite in, 2060
Lupus pernio, 331t, 333, 2066, 2066f
Lupus profondo, 332, 2010
Lupus volgare, 331t, 333, 992, 1003
Luteina, 445
Lutto, 75, 77, 256t
Lutzomyia verrucarum. *Vedi* Pappataci
"Luxury perfusion", 1201
Lyme, borreliosi di, **1032**
- aritmia nella, 1381t, 1383, 1383t, e162f
- artrite nella, 1032-1036, 2100
- blocco atrioventricolare nella, 1032-1035
- cardite nella, 1447
- cronica, 1036
- diagnosi, 1034, 1034t, 1036t, 1043, 2584, e110
- dolori muscoloscheletrici nella, 1032-1034
- epidemiologia, 1032
- eziologia, 1032
- immunità nella, 1033
- interessamento neurologico nella, 1032-1035, 2491, 2575
- interessamento oculare nella, 185
- manifestazioni cliniche, 1033
- manifestazioni cutanee, 123t, 128, 323, 336, 1032-1034, 1033f
- meningite, 2556t, 2558
- patogenesi, 1033
- prevenzione, 1036
- prognosi, 1036
- reinfezione, 1036
- sierologia della, 1034
- sindrome di Bannwarth, 1033
- sindrome post-Lyme, 1036
- terapia, 1035, 1036t
- trasmessa mediante trasfusioni, 703
- zecche del cervo, 2661, 2661f
Lynch, sindrome di. *Vedi* Cancro del colon ereditario non poliposico
Lyssavirus, 1193, 1197
Lyssavirus del pipistrello australiano, 1197

M

Macchia cieca, 183
Macchia di Wright, 383, e116
Macchie
- caffèlatte, 326, 327t, 2335, 2523
- ipomelanotiche, 312, 325, 2523
- rosa, 938, 938f, e24f
Machado-Joseph, malattia di, 400t, 2483t, 2486, 2492, 2494t
- fattori genetici, 2483t, 2487
- manifestazioni cliniche, 2483t, 2486
Machupo virus, 1198t
Macroalbuminuria, 1510
- nel diabete mellito, 2213
Macroamilasemia, **1952**
Macrocitosi, 357, 358f, 1917, e79f
Macrodantina, 2014
Macrofagi, 382, 740, 1957t, 1958, 1958f, 1986
- alveolari, 740, 1958
- nell'asma, 1553
- funzioni, 382
- nell'infezione da HIV, 1124, 1132, 1135
- invasione da micobatteri, 987
- nello shock, 1640
- tissutali, 740
- nella tubercolosi, 988
Macroglossia, 219t, 2075, 2076f
Macrolidi
- azione, 837, 838t
- effetti avversi, 847t

- nelle infezioni pneumococciche, 854
- interazioni farmacologiche, 845
- nella pertosse, 917
- proprietà farmacodinamiche, 843t
- resistenza ai, 838t, 841
- nella sinusite, 855

Macrolipasemia, 1952
Macro-ovalocito, e79f
Macrorientro da pre-eccitazione, 1397
Macrosomia fetale, 46
Macula, degenerazione della, 190, 191f
- forma secca (non essudativa), 190
- forma umida (essudativa), 190
- prevenzione, 445
- terapia, 66, 420

Macula densa, 1690, 1690f, 1695f, 2177
Macule, 121, 308t, 309f
- discromiche, 1025, 1026

Madurella mycetomatis, 1234
Mafenide acetato
- effetti avversi, e108
- nell'escara, e108-e109
- nell'esposizione alla mostarda sulfurea, 1320

Maffucci, sindrome di. *Vedi Blue rubber bleb*, sindrome del
Magnesio
- alterazioni ereditarie del bilancio del magnesio, **1748**
- apporto raccomandato di, 437t
- assorbimento di, 2294
- deficit di, 293, 293t, 450t, 2306
- nella dieta, 2294
- integrazione di
  - indicazioni all'impiego di, 2325
  - interazioni nella miastenia grave, 2591t
  - nella sindrome di Bartter, 1750
  - nella sindrome di Gitelman, 1750
- metabolismo del, **2294**
- sierico, 2294
- sindrome da perdita di, 2294
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t
- trasporto tubulare renale di, 1691f, 1692-1694

Magnetoencefalografia, 2423
Magnetoterapia, 62
Mal di montagna cronico, 230
Mal del pinto. *Vedi* Pinta
Malacoplachia renale, 130
Maladie de Roger, e47
Malallineamento patellofemorale, 2092
Malaria, **1248**
- acidosi nella, 1252t, 1253
- acidosi lattica nella, 290
- anemia e, 1252t, 1253, 1253t, 1255, 1257
- anemia falciforme e, 403, 1251
- anomalie ematologiche nella, 1250, 1253
- nei bambini, 1254
- "benigna", 1251
- campagna della Roll Back Malaria, 11
- cerebrale, 752t, 755, 1252, 1252t, 1253f
- complicanze croniche, 1254, 1259
- congenita, 1253
- convulsioni nella, 1251, 1252t, 1253t, 1259
- deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi e, 649, 1251
- diagnosi, 1028, 1031, 1246, 1255, 1256t, 1271, 1300, e115t, e116-e118, e116t, e117t
  - dimostrazione del parassita, 1254, 1255f, 1255f, 1256t
- disfunzione epatica nella, 1253
- dolore addominale nella, 94t
- edema polmonare nella, 1252t, 1253, 1253t, 1259
- emoglobinuria nella, 1252t
- eziologia, 1248
- febbre nella, 131
- in gravidanza, 773, 1253, 1253t, 1260
- nell'infezione da HIV, 774, 1128, 1159
- insufficienza renale nella, 1252t, 1253t, 1254, 1259
- ipoglicemia nella, 1252, 1252t, 1253t, 1257, 1259
- linfoma di Burkitt e, 1254
- malattia glomerulare nella, 1732, 1733t, 1737, 1738t, 1743
- manifestazioni cliniche, 1252-1253, 1252t
- monocitosi nella, 382
- neutropenia nella, 379t
- ovalocitosi e, 1251
- parvovirus B19 e, 1092
- patogenesi, 1248
- da *Plasmodium falciparum*, 1251-1254, 1252t, 1253t, 1256
- prevenzione, 1260-1262, 1261t, e122
  - chemioprofilassi, 1260, 1261t
  - protezione personale, 1260
  - trattamento preventivo intermittente, 1260
  - nei viaggiatori, 771, 772t
  - zanzariere trattate con insetticidi, 11
- prognosi, 1252t, 1255
- quartana, 1251, 1254
- resistente alla terapia multifarmaco, 1259
- risposta dell'ospite nella, 1251
- salute globale, 8, 11, 1249, 1250f
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828, 828t, 832
- splenomegalia nella, 374t, 1254
- striscio ematico, 1254-1256, 1255f, 1255f, 1256t, **e127**
- talassemia e, 1251
- terapia, 1239-1243t, 1256-1260, 1257t, e119-e122, e124
- terzana, 1251
- trasmessa attraverso le trasfusioni, 703
- trasmissione della, 1249, 1249f, 1253
- nei viaggiatori, 775, 775t

Malassezia spp., 318, 318t, 324, **1232**
Malasseziasi, **1232**. *Vedi anche* Tinea versicolor
Malassorbimento, sindromi di, **1817**
- approccio, 1821-1824
- biopsia mucosa dell'intestino tenue in, 1823, 1824t, 1825f, 1825t
- calo ponderale nelle, 255, 256t
- classificazione, 1828
- dopo resezione gastrica, 1812
- esame radiologico, 1823, 1823f
- malattie del motoneurone in, 2489t
- manifestazioni cliniche, 1829t
- manifestazioni cutanee, 327, 327t
- osteoporosi in, 2322t
- test diSchilling, 1822
- test urinario con d-xilisio, 1822, 1825t

Malathion, 1032, 2662
Malati terminali, **66**
- anoressia nei, 79t
- apnea nei, 79t
- bisogni esistenziali e loro gestione, 76
- bisogni sociali e loro gestione, 75
- con cancro, 481
- comunicazione delle "brutte notizie", 68, 68t, e19
- cura durante le ultime ore, 78, 78f, 79t
- cure inutili, 77, 1629, e19
- delirium nei, 74, 79t, 160t, 161
- depressione nei, 74
- disfagia nei, 78, 79t
- disidratazione nei, 79t
- dispnea nei, 73, 79t, e21
- dolore nei, 70, 70t, e21
- eutanasia e suicidio assistito dal medico, 77-78, 78t
- gestione degli ultimi stadi, 76-78
- incontinenza nei, 79t
- insonnia nei, 75
- nausea e vomito nei, 72
- oneri finanziari dei, 75
- pianificazione anticipata dell'assistenza dei, 69t, 70
- questioni etiche, e20-e21
- questioni personali dei, 76
- sintomi fisici e loro gestione, 70-73, 70t
- sintomi psicologici e loro gestione, 70t, 73-75
- sospensione dei trattamenti, 76
- stanchezza nei, 73, 79t
- stipsi nei, 72
- valutazione dei, 67
- valutazione continua degli obiettivi, 68

Malattia anti-membrana basale glomerulare, 1730, 1731f, 1733t, **1735**, **1741**, 1753t
Malattia aorto-iliaca, 1525
Malattia arteriosa periferica, 1525
- anatomia patologica, 1524
- cardiopatia coronarica e, 1525
- diagnosi, 1524
- femorale-poplitea, **1524**
- fumo e, 1525, 1526
- ipertensione e, 1510
- manifestazioni cliniche, 1524, 1526
- occlusione acuta, **1526**
  - ateroembolia, **1527**, 1527f
- prevenzione di eventi cardiovascolari nella, 727
- prognosi, 1525
- terapia, 1525
  - farmacologic, 1525
  - programmi di esercizio, 1526
  - rivascolarizzazione, 1526

Malattia cardiaca. *Vedi* Cardiopatia
Malattia delle catene pesanti α, **697**
Malattia delle catene pesanti γ, **697**
Malattia celiaca. *Vedi* Sprue celiaca
Malattia di conduzione atrioventricolare, **1382**
Malattia demielinizzante, **2526**
Malattia da depositi di catene leggere, 1733t, **1740**, e56f
Malattia da depositi densi, 1737, 1737t
- biopsia renale nella, e54f

Malattia da depositi glomerulari, **1740**
Malattia diffusa a corpi di Lewy, 2463, 2494t
Malattia diverticolare, **1846**
- anatomia, 1846, 1847f
- colonscopia nella, 1787
- complicata, 1848, 1848t
- epidemiologia, 1846
- esofagea, 1799
- fisiopatologia, 1846, 1847f
- ricorrente, 1849
- sanguinamento, 259, 1847
- terapia, 1848-1849, 1848t, 1849f

Malattia emolitica del neonato. *Vedi* Idrope fetale
Malattia epatocellulare, 1860
- test di funzionalità epatica nella, 1868t

Malattia dei falegnami, 1563t
Malattia fibrillare-immunotattoide, 1733t, **1740**
Malattia fibrocistica della mammella, 559
Malattia fittizia, 2633
- febbre, 131, 131-132t
- perdita visiva, 189
- ulcere cutanee, 335

Malattia granulomatosa cronica, 380, 381t
- alterazioni dei granulociti e monociti nella, 380t
- diagnosi, 381t
- diarrea nella, 248
- difetto nella, 381t, 382
- eosinofilia nella, 383
- manifestazioni cliniche, 381t, 382
- terapia, 384, 1976

Malattia immunoproliferativa dell'intestino tenue, 572, **698**
Malattia indotta da radiazioni
- anemia aplastica, 655, 655t
- leucemia mieloide acuta, 668
- nefrite, 1738t, 1753t, **1756**
- polmonite, 1687

Malattia infiammatoria multisistemica a comparsa neonatale, 2072t, 2073
Malattia infiammatoria pelvica, **815**
- da batteri anaerobi, 982
- cervicite mucopurulenta nella, 814
- da clamidia, 1050, 1052
- diagnosi, 816, 1847, 1857t, 1859
- dispositivo intrauterino e, 815
- dolore addominale in, 92, 92t, 94
- dolore pelvico nella, 307, 307t
- endometrite, 815
- epidemiologia, 815
- eziologia, 809t, 815
- fattori di rischio, 815
- gonococcica, 902t
- infertilità nella, 2254
- nell'infezione da HIV, 816
- manifestazioni cliniche, 815
- da micoplasma, 1046
- ostruzione delle vie urinarie nella, 1774t
- periappendicite, 816
- periepatite, 816
- prevenzione, 817
- prognosi, 817
- salpingite, 816
- terapia, 817, 817t, 1047

Malattia ipofisaria
- ipofisaria anteriore, **2123**
- ipofisaria posteriore, **2144**

Malattia mani-piedi-bocca, 1182, 1182t, 1183f
- manifestazioni cutanee, 124-125t, 129, 328t, 786t, e27f, e68f
- manifestazioni orali, 216t

Malattia muscolo-occhio-cervello, 2599
Malattia notificabile, 769, 940
Malattia oculare, **181**
- nell'artrite reattiva, 2044
- nell'artrite reumatoide, 2018
- da candida, 1224f, 1225
- conseguenze tardive del cancro o della sua terapia, e92
- da gonorrea, 900, 902t, 903
- nella granulomatosi di Wegener, 2052, 2052t, e210f
- da herpes simplex virus, 1075, 1076, 1077t
- da herpes zoster, 1079
- nell'infezione da HIV, 1158
- nelle infezioni da *Pseudomonas aeruginosa*, 933t, 934
- da larva migrans, **1284**
- nella lebbra, 1003
- nel lupus eritematoso sistemico, 2010t, 2012
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1837
- oculare da verme dell'Africa. *Vedi* Loiasi

- nell'oncocerchiasi, 1294
- nelle policondrite ricorrente, 2063
- nella sarcoidosi, 2065, 2066
- nella sclerosi multipla, 2528
- nella sifilide, 1020
- nella sindrome di Behçet, 2061, 2061t
- nella sindrome di Marfan, 2388
- nella sindrome di Sjögren, 2038
- nella toxoplasmosi, 1274, 1276-1277, 1276t

Malattia delle ossa di marmo. *Vedi* Osteopetrosi
Malattia periapicale, 214
Malattia pericardica
- ecocardiografia, 1363, 1368, 1368t
- ipovolemia nella, 276t
- nella nefropatia cronica, 1715
- risonanza magnetica nella, 1368, 1368t
- sincope nella, 139t
- tomografia computerizzata nella, 1368, 1368t
- versamento pleurico nella, 1612t

Malattia periodontale, **214**, **e37**, e41f
- anomalie neutrofiliche e, 378
- negli anziani, 221
- ascesso, 980
- infezioni da batteri anaerobi, 980
- prevenzione, 215, 384

Malattia pleuropolmonare, infezioni da batteri anaerobi e, 981
Malattia polmonare dei setacciatori di patate, 1563t
Malattia polmonare veno-occlusiva, 1533t, 1535
Malattia da reflusso gastroesofageo, 243-245, 1778, **1796**
- approccio, 244
- asma e, 1556, 1560
- cancro esofageo e, 564t
- diagnosi, 243, 1796-1797
- disfagia nella, 239
- disturbi del sonno nella, 176
- dolore addominale nella, 94t
- dolore toracico nella, 87t, 88t, 89, 1797
- endoscopia, 1789
- fisiopatologia, 1796
- fumo e, 1797
- da *Helicobacter pylori* e, 927-929, 929f
- manifestazioni cliniche, 1797
- manifestazioni extraesofagee di, 1797
- nausea e vomito nella, 241, 241t
- nella sclerosi sistemica, 2033
- sintomi allarmanti nella, 244t
- terapia, 245, 1797
- tosse nella, 225-227

Malattia da reflusso non erosivo, 1796
Malattia senza polso. *Vedi* Takayasu, arterite di
Malattia da siero, 38, 126t, 348t, 658, 1998, 1998t, 2656
- eosinofilia nella, 383
- linfoadenopatia nella, 370t
- orticaria nella, 330, 330t
- patogenesi, 344
- splenomegalia nella, 374t
- vasculite nella, 2049t, 2060

Malattia simile alla malattia da siero, 330, 344, 2060
Malattia del sonno, **1271**
- dell'Africa occidentale, 1271t
- dell'Africa orientale, 1271t
- anatomia patologica e patogenesi, 1271, 1271t
- diagnosi, 1271, e115t, e116, e116t, e117t
- epidemiologia, 1271
- manifestazioni cliniche, 1271, 1271t
- miocardiopatia nella, 1448
- prevenzione, 1272
- stadi della malattia, 1271
- terapia, 1239-1243t, 1272, 1272t, e121, e123

Malattia dei tetti di paglia, 1563t
Malattia tiroidea, **2151**
- nell'anoressia nervosa, 471
- autoimmune, 2152, 2156
- biopsia per aspirazione con ago sottile nella, 2156, 2173
- correlata ad amiodarone, 2164, 2166
- diagnosi, 2122t, 2155
- disfagia nella, 238t
- esame obiettivo, 2155
- in gravidanza, 46
- indigestione nella, 244
- indotta dalle radiazioni, 512, e92
- nell'infezione da HIV, 1151
- iperlipidemia nella, 2343t, 2345
- ipertensione nella, 1514
- nausea e vomito nella, 241, 241t
- nodulare, **2166-2167**
- prevalenza negli adulti, 2122t
- scintigrafia nella, 2156, 2173
- screening, 2122t
- test di captazione del radioiodio, 2156
- ultrasonografia nella, 2156, 2173

Malattia del trapianto contro l'ospite, 239t, 676, e93
- acuta, 706
- - grading e stadiazione, 706, 706t
- - manifestazioni cutanee, 328, 329t
- anemia aplastica e, 655t
- associata a trasfusioni, 656
- citomegalovirus e, 829
- coagulazione intravascolare disseminata nella, 719t
- cronica, 707, 2027t
- diagnosi, 1836t
- diarrea nella, 248, 251
- infezioni fungine nella, 829
- ittero nella, 265t
- linfoadenopatia nella, 370t
- malassorbimento nella, 1829t
- malassorbimento di vitamina B_{12} nella, 640t
- malattie esofagee nella, 1799
- prevenzione, 706
- nel trapianto di cellule emopoietiche, 704, 706f

Malattia tromboembolica
- cronica, 1416
- nell'infarto miocardico, 1500
- ipertensione polmonare nella, 1533t, **1536**
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838
- occlusioni arteriose acute delle estremità, 1526
- terapia ormonale postmenopausale e, 2258, 2259t, 2326

Malattia tubulo-interstiziale, 1699, 1701, 1701t, 1705, 1705t, 1712, **1753**
- acuta, 1731, 1753t
- conseguenze funzionali della, 1753t, 1754
- cronica, 1753t
- nei disturbi immunitari, **1756**
- eziologia, 1753t
- farmaco-indotta, 1753t
- iperkaliemia nella, 283, 283t
- con neoplasma extrarenale, 1755
- primitiva, 1753
- salute globale e, 1756
- secondaria, 1753

Malattia di Unverricht-Lundborg. *Vedi* Mioclono, baltico
Malattia delle urine a sciroppo d'acero, 2390t
Malattia vascolare periferica
- cianosi nella, 230
- manifestazioni cutanee, 335, 335t
- osteomielite nella, 791

Malattia di Wolman, 2374t
Malattie anorettali, **1849**
- gonococciche, 900
- linfogranuloma venereo, 1051

Malattie associate al DNA mitocondriale, 398f, 399, 399t, **e311**, **e320**
- atassia, 2488
- correlate all'età, e317-e318
- diabete mellito, tipo 2, e318
- diagnosi, 2461
- ereditarietà materna, e313, e313f
- eterogeneità fenotipica, e314
- eteroplasmia, e313-e314, e313f
- manifestazioni cliniche, e314-e316, e316t
- manifestazioni multiple sistema organico delle, e311f
- miopatia, 238t, **2604**
- - da farmaci, 2609
- con mutazioni puntiformi, e317t
- neurodegenerative, e318
- omoplasmia, e314
- con riarrangiamenti su vsta scala del DNA, e317t
- sindrome metabolica, e318
- sindromi di miopatia pura, 2605
- sindromi muscolo-scheletriche/sistema nervoso cenrale, **2605**
- sospette, indagini delle, e316-e317, e317f
- test prenatale delle, e320
- variazione della sequenza omoplasmica nelle, **e317**

Malattie autoimmuni, **1971**, **2002**
- cutanee, 335t, **336**
- evidenza presuntiva di patogenesi immunologica, 2005, 2005t
- fattori genetici nelle, 2004
- febbre nelle, 120
- nelle femmine, 41
- immunopatogenesi, 1972t
- meccanismi autoimmunitari, 1973t, 2003, 2003t, 2005t, 2006t
- neuropatia autonomica, 2497
- organo-specifiche, 2006, 2006t
- sistemiche, **340**, 2006, 2006t
- terapia, 2006
- valutazione clinica del sistema immunitario, 1976

Malattie biliari
- diagnosi, 1866
- dolore alla schiena nelle, 113
- dolore toracico nelle, 89
- nell'infezione da HIV, 1149
- infezioni, 926
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1837

Malattie bollose, 335t
Malattie cardiovascolari. *Vedi anche* Aterosclerosi; Cardiopatia
- negli alcolisti, 2639
- nell'aldosteronismo, 2188
- anamnesi familiare e, 1345, 1346
- approccio, **1344**
- - trabocchetti, 1346
- classificazione, 1475t
- classificazione funzionale della New York Heart Association, 1345, 1345t
- colecistite nelle, 1932
- diabete mellito e, 1344, 2211t, 2215, 2219
- diagnosi, 39, 1345
- dieta e, 1343
- dispnea nelle, 222f, 223
- nelle donne, 39, 40f
- dopo trapianto renale, 1729
- elettrocardiogramma. *Vedi* Elettrocardiografia
- epidemiologia, **1340**
- esame obiettivo, **1347**
- - addome, 1347
- - auscultazione del cuore, **1350**
- - esame della retina, 1347
- - estremità, 1347
- - palpazione precordiale, 1350
- - polso e pressione arteriosa, 1348
- - polso venoso giugulare, 1349, 1349f
- esercizio e, 1343
- fattori genetici, 1468
- fattori di rischio, **1464**, 1464t, 2216, e307-e309
- - comportamentali, 1343
- - metabolici, 1343
- - tendenze regionali, 1343
- - terapia con androgeni, 2247
- fumo e, 1343, 2649
- nell'infezione da HIV, 1146
- infezioni nei pazienti con cancro, 532
- ipercolesterolemia e, 1343
- ipertensive, 1343, **1506**
- nell'ipotiroidismo, 2158
- nella malattia ossea di Paget, 2331
- mortalità da, 770, 1344
- nella nefropatia cronica, 1711t, 1713-1715, 1714f, 1722
- obesità e, 464, 467t, 1344
- prevenzione, 1344, 1346
- - terapia multifarmaco, 1344, **e307**
- salute globale, 8, 9f, 12, 1342f, 1343
- sifilide, 1018, 1019, 1022
- nella sindrome di Marfan, 2387
- sindrome metabolica e, 1344, 1470
- sintomi cardiaci, 1344
- terapia, 1346, 2215
- transizione epidemiologica, **1340**, 1341t
- valutazione della compromissione funzionale, 1345

Malattie delle catene α, *Campylobacter jejuni* e, 947
Malattie cerebrovascolari, **2431**. *Vedi anche* Ictus
- negli anziani, 55
- approccio, 2431
- coma nelle, 1667
- disfagia nelle, 238, 238t
- disparità razziali/etniche di assistenza, e11f
- nelle donne, 40f, 40t
- iperventilazione nelle, 1616
- mortalità da, e11f
- salute globale e, 8
- sincope nelle, 139t, 141, 143

Malattie colestatiche, 1860, 1861t
Malattie croniche
- negli anziani, 54
- salute globale, 54

Malattie dominanti
- autosomiche, 397, 398f
- X-linked, 399

Malattie ematologiche
- in gravidanza, 46
- nel lupus eritematoso sistemico, 2008t, 2010t, 2011
- manifestazioni orali, 219
- paraneoplastiche, **614**
- valori di riferimento, A1-A3t

Malattie endocrine
- negli alcolisti, 2639
- nell'anoressia nervosa, 471
- approccio, 2121
- calo ponderale nelle, 256t
- nel cancro polmonare, 548
- conseguenze tardive del cancro o della sua terapia, e92
- diagnosi, 2121
- disfunzione del gusto nelle, 199t
- in gravidanza, 45
- nell'infezione da HIV, 1150
- ipertermia nelle, 118t, 119
- ipotermia nelle, 135, 135t
- meccanismi patologici, **2120**
- - deficit ormonali di, 2121, 2121t
- - eccesso ormonale, 2120, 2121t
- - resistenza ormonale, 2121, 2121t
- nausea e vomito nelle, 241t
- paraneoplastiche, **611**, 612t
- screening e valutazione delle, 2122, 2122t
- sindromi immunologiche, **2286**

Malattie epatiche
- affaticamento nelle, 1861
- alcoliche. *Vedi* Epatite alcolica
- nell'amiloidosi, 1919, 2075
- anamnesi clinica, 1861
- anemia nell, 627
- approccio, **1861**
- ascite nelle, 267
- candidosi, 531
- colangiocarcinoma e, 578
- colestatiche, 264, 1588, 1861, 1861t
- conseguenze tardive del cancro o della sua terapia, e92
- deficit di acido folico nelle, 642
- nel deficit di α_1-antitripsina, 1918, 1920t
- delirium nelle, 160t, 161
- diagnosi, 264, 720, 1861, 1863, 1863t, 1864f. *Vedi anche* Funzionalità epatica, test di
- diarrea nelle, 249t
- disturbi della coagulazione nelle, 716
- disturbi dell'equilibrio acido-basico nella, 289t
- disturbi del sonno nelle, 176, 1618
- dolore nelle, 1861
- nelle donne, 40t
- ecografia nelle, 1863, 1868
- effetti sulla concentrazione e risposta farmacologica, 33
- nell'emocromatosi, 2352
- epatocellulari, 1861
- ereditarii, 1861t
- esame obiettivo, 263, 1863
- familiari, 1862
- da farmaci, 1861t
- fattori di rischio, 1861
- nella fibrosi cistica, 1588, 1919
- genetica, **1917**
- grading della, 1861, 1864
- granulomatose, 1920
- nella gravidanza, 47
- immuni e autoimmuni, 1861t
- nell'infezione da HIV, 1149
- infezioni dei pazienti con cancro, 531
- infiltrative, **1919**
- INR e, 368
- iperlipidemia nelle, 2343t, 2345
- ittero nelle, 262, 1862
- lesioni massive, 1861t
- linfoma, 1920
- nella malaria, 1253
- malassorbimento nelle, 1829t
- nella malattia di Wilson, 2369
- nelle malattie da accumulo di lipidi, 1919
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838
- manifestazioni cliniche, 1861
- manifestazioni cutanee, 1863
- metabolica, **1919**
- mortalità da, 66
- nausea nelle, 1861
- nella porfiria, 1919
- prurito nelle, 1861
- sanguinamento, 367
- nella sarcoidosi, 2065t, 2067
- nella schistosomiasi, 1298
- sovraccarico di ferro nelle, 1918t, 2351t
- stadiazione, 1861, 1864
- striscio ematico periferico, e80f
- terapia, 427, 1865
- tomografia computerizzata nelle, 1863, 1866f
- tumori benigni, **579**

Malattie genetiche
- anamnesi familiare, 403
- anomalie cromosomiche, **405**
- approccio, 403-405, 404f
- autosomiche dominanti, 397, 398f
- autosomiche recessive, 398, 398f
- complesse, 400
- database/siti web, 386t
- diagnosi, 385
- diagnosi prenatale, 405
- a esordio nell'adulto, **412**
- - anamnesi familiare, 413-414, 414f
- - interventi terapeutici, **416**, 417t
- - test genetici, **414**, 415f
- espressione variabile delle, 414
- identificazione del gene responsabile nelle, 404, 404t
- malattie del DNA mitocondriale, 398f, 399, 399t, **e311**
- malattie monogeniche mendeliane, 397-399
- modelli animali, **391**, 391f, 391t
- mosaicismo, 399
- multifattoriali, 385, 401, 413
- penetranza delle, 413
- poligeniche, 385, 401, 401t
- trasmissione delle, **393**
- X-linked, 398f, 399
- Y-linked, 399

Malattie genitourinarie
- negli alcolisti, 2639
- nel diabete mellito, 2215
- nell'infezione da HIV, 1150
- obesità e, 467t

Malattie infettive
- anamnesi, 742
- approccio, 742
- che imitano le malattie infiammatorie intestinali, 1835, 1836t
- nel diabete mellito, 2217
- diagnosi di laboratorio delle, 742, **e97**
- - algoritmo di elaborazione di provette, e101f
- - automazione dell'identificazione di microbi nel sangue, e101-e102
- - cromatografia gas-liquido, e102
- - fenotipizzazione, e102
- - identificazione diretta, e97-e98
- - identificazione di patogeni mediante coltura, e98-e101
- - isolamento di agenti virali, e101
- - isolamento di patogeni batterici, e98-e101
- - metodi d'identificazione, e97, e102-e104
- - raccolta e trasporto di campioni, e98, e99-e100t
- - test dell'acido nucleico, e102-e104, e103f
- diagnosi microscopica delle, e97
- emergenti, 739, 739, 739f, 739f, 742, 742
- - infezioni nosocomiali, **825**
- - nei viaggiatori, 776
- epidemiologia, 739
- esame obiettivo, 742
- fattori legati all'ospite e, 739, 741t
- interazioni patogeno-ospite, 739
- mortalità da, negli Stati Uniti, 739
- panoramica delle, 743
- patogenesi microbica, **743**
- paziente febbrile e, **750**
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 1728, 1728t
- terapia, 742
- vasculite nelle, 2060
- nei viaggiatori, 776

Malattie infiammatorie. *Vedi anche* Malattie infiammatorie intestinali
- non infettive, 131
- "traffico" molecolare nelle, 1973, 1976t

Malattie infiammatorie intestinali, **1829**. *Vedi anche* Crohn, malattia di; Colite ulcerosa
- amiloidosi nelle, 2077
- anatomia patologica e patogenesi, 1830-1833, 1832f
- aortite nelle, 1523
- artrite nelle, **2047**
- cancro nelle, 1842
- cancro colorettale e, 568
- cascata infiammatoria nelle, 1831
- colangite sclerosante nelle, 1838, 1935
- diagnosi, 947, 1246, 1835, 1836t, 1857t, 2072
- diarrea nelle, 248, 249t, 251-253
- difetti immunitari nelle, 1830, 1973t
- disturbi ossei nelle, 1838
- dolore addominale nelle, 94t
- dolore alla schiena nelle, 113
- epidemiologia, 1829, 1829t, 1830t
- eziologia, 1830
- fattori esogeni nelle, 1831
- fattori genetici, 1829t, 1830, 1830t
- in gravidanza, 1841
- interessamento oculare nelle, 185, 1837
- ippocratismo digitale/osteoartropatia ipertrofica nelle, 2110, 2110t
- malattia epatobiliare nelle, 1837
- malattia reumatologica nelle, 1837
- malattia tromboembolica nelle, 1838
- malattie urologiche nelle, 1838
- manifestazioni cliniche, 1779t, 1833-1835
- manifestazioni cutanee, 335t, 336, 339, 1837
- manifestazioni extraintestinali delle, 1837-1838
- marker sierologici nelle, 1834
- marker tumorali nelle, 479t
- peritonite nelle, 1859, 1859t
- policondrite ricorrente e, 2062
- qualità di vita nelle, 1842
- sanguinamento gastrointestinale nelle, 258
- terapia, 253, 1838-1842, 1839t, 1840f, 1841t, 2048
- - agenti 5-ASA, 1838, 1839t
- - antibiotici, 1839
- - anticorpi anti-TNF, 1840
- - azatioprina, 1839
- - certolizumab, 1840
- - chirurgia, 1840, 1841t
- - ciclosporine, 1839
- - glucocorticoidi, 1839
- - 6-mercaptopurina, 1839
- - metotrexato, 1839
- - nutrizione parenterale totale, 1840
- - tacrolimus, 1840
- - talidomide, 1840
- - terapia nutrizionale, 453, 1840
- - trattamento di displasia e cancro, 1842
- trombocitosi nelle, 667t

Malattie ipotalamiche, **2126**
- disfunzioni autonomiche nelle, 2494t
- effetti metabolici delle, 2129
- infiltrative, 2125
- iperprolattinemia nelle, 2132
- ipertermia nelle, 118t
- ipotermia in, 135t
- obesità nelle, 463, 465
- terapia, 2130

Malattie linfatiche
- dell'estremità, **1530**
- pseudotumore infiammatorio delle, 370t
- tumore, 507

Malattie linfoma-simili, **690**

Malattie linfoproliferative
- anemia nella, 356
- autoimmuni, 490t
- post-trapianto, 1924
- virus Epstein-Barr e, 830-834, 1058, 1061, 1083, 1993
- X-linked, 1058, 1083, 1989t, **1993**

Malattie mendeliane
- eccezioni all'ereditarietà mendeliana, 399
- monogeniche, 397-399

Malattie mentali, **2623**
- biologia delle, **2618**
- nelle persone senza dimora, 2636
- salute globale, 14

Malattie metaboliche
- coma nelle, 1664
- febbre nelle, 132t
- nell'infezione da HIV, 1150
- manifestazioni cliniche, **e215**
- nausea e vomito, 241t
- nello sepsi/shock settico, 1648

Malattie mieloproliferative, **663**
- classificazione OMS, 663
- evoluzione in leucemia mieloide acuta, 668
- monocitosi nelle, 382
- neutrofilia nelle, 379t
- splenomegalia nelle, 373, 374t
- trombocitosi nelle, 667t
- ulcere cutanee nelle, 335

Malattie multifattoriali, 385, 401, 413

Malattie muscoloscheletriche. *Vedi anche* Miopatia
- actinomicosi, 977
- negli alcolisti, 2639
- anamnesi nelle, 2079
- nell' anemia falciforme, 2107t
- negli anziani, 2080
- approccio, **2078**, 2078t
- articolare e non articolari, 2078, 2079f
- nella borreliosi di Lyme, 1032-1034
- conseguenze tardive del cancro o della sua terapia, e92
- diagnosi, 2079f, 2080, 2080f, 2083
- diagnostica per immagini, 2085

- disturbi reumatici regionali, 2081
- dolore toracico nelle, 88t, 89
- ecografia nelle, 2085, 2085t
- esame obiettivo, 2081
- esordio, evoluzione, e durata delle, 2079
- eventi scatenanti, 2080
- familiare, 2079
- da farmaci, 2080t
- infezioni dei pazienti con cancro, 532
- infiammatorie e non infiammatorie, 2078, 2079f
- intensità delle dolore nelle, 2080
- nell'iperlipidemia, **2107**
- nel lupus eritematoso sistemico, 2008t, 2009, 2010t
- predilezioni razziali delle, 2079
- rheumatic review of systems, 2080
- risonanza magnetica nelle, 2085t, 2086
- nella sarcoidosi, 2068, 2068f
- scintigrafia radionucleare nelle, 2085, 2085f, 2085t
- nella sclerosi sistemica, 2034
- terminologia, 2081t
- tomografia computerizzata, 2085, 2085t

Malattie neurologiche
- nell'abuso di alcol, 2638
- nelle alterazioni del calcio, e273-e274
- nelle alterazioni del magnesio, e274
- nell'amiloidosi, 2075
- nell'anemia megaloblastica, 639
- approccio alle, **2403**
- nell'artrite reumatoide, 2018
- assistenza neurologica critica, **1669**
- conseguenze tardive del cancro o della sua terapia, e92
- depressione e, 2628
- diagnosi, **2408**
- diagnostica neuroradiologica nelle, **2408**, 2423, **e225**
- nell'endocardite infettiva, 784
- eritrocitosi nelle, 664t
- in gravidanza, 47
- inell'pokaliemia, e273
- nell'infezione da HIV, 1135, 1154-1158, 1154t
- insonnia nelle, 175
- nell'iperkaliemia, e273
- nell'ipernatriemia, e273
- nell'iperosmolarità, e273
- nell'iponatriemia, e273
- nell'ipotermia, 136t
- nel lupus eritematoso sistemico, 2008t, 2010, 2010t
- nella malattia di Wilson, 2370
- meccanismi, **2397**
- nel mieloma multiplo, 693t, 694
- obesità e, 467t
- paraneoplastiche, **616-617**, 617t
- parvovirus B_{19}, 1092
- nel paziente ricoverato in UTI, 1628, **1669**
- prevalenza di, 2404, 2404t
- nella sarcoidosi, 2065t, 2067
- stati di iperperfusione, e271, e271t
- studi sulla conduzione nervosa nelle, **e264**, e265f
- studi elettrofisiologici nelle, **e263**
- terapia con cellule staminali nelle, 427

Malattie neuromuscolari
- aritmia in, 1402
- disturbi con assistenza intensiva per, 1675
- nella nefropatia cronica, 1716

Malattie non trasmissibili, salute globale e, 8, 9f, 12-14

Malattie nutrizionali
- edema nelle, 235
- manifestazioni orali, 219

Malattie orofaringee
- disfagia nella, 237, 238t
- nell'infezione da HIV, 1147-1149, 1147f

Malattie psichiatriche, **2623**
- negli alcolisti, 2638
- biologia of, **2618**
- calo ponderale nel, 255, 256t
- nel deficit di vitamina B_{12}, 640, 640
- demenza nelle, 2454t, 2466
- diagnosi, 886t
- diagnostica neuroradiologica in, 2620, 2620f
- disturbi della marcia nelle, 152
- dolore addominale in, 92t, 94t
- dolore alla schiena nelle, 110t, 113
- dolore toracico nelle, 88t, 89
- nell'epilessia, 2430
- fattori genetici, 2619
- fisiopatologia, 2618
- insonnia nelle, 175
- nel lupus eritematoso sistemico, 2010
- nella malattia di Alzheimer, 2460
- nella malattia di Huntington, 2479
- nella malattia di Parkinson, 2468
- nella malattia di Wilson, 2370
- palpitazioni in, 236
- prevalenza of, 2404t, 2623
- terapia, 2620
- test di challange con fenotipizzazione, 2620

Malattie recessive
- autosomale, 398, 398f
- legate al cromosoma X, 399

Malattie respiratorie. *Vedi anche* Pneumopatia/e
- acute, 1539
- agenti inalati in associazione con, 1539
- anamnesi nelle, 1539
- approccio, 1539
- aspirazione percutanea nelle, 1550
- broncoscopia nelle, 1541, 1550
- calo ponderale nelle, 256t
- croniche, 1539
- diagnosi, **1548**
- disfunzione del gusto nelle, 199, 199t
- dispnea nelle, 222, 222f, 1539
- dolore toracico nelle, 1539
- nelle donne, 40f, 40t
- ecografia nelle, 1549
- emottisi nelle, 1539
- esame obiettivo, 1540
- esposizioni lavorative, 1539
- extraparenchimali, 1544, 1544t, 1544t
- fattori di rischio, 1539
- fumo e, 1539, 2650
- nell'infezione da HIV, 1144-1146, 1540
- ippocratismo digitale nelle, 1540, 1587
- manifestazioni cliniche, 1539, 1540t
- mediastinoscopia nelle, 1551
- mediastinotomia nelle, 1551
- obesità e, 467t
- ostruttiva, 1544, 1544t, 1544t
- parenchimali, 1544, 1544t, 1544t, 1548
- polmonare angiografia nelle, 1549
- raccolta di sputo, 1549
- radiografia del torace nelle, 1540, 1541t, 1548, **e179**
- reovirus, 1185
- restrittive, 1544, 1544t, 1544t
- risonanza magnetica nelle, 1549
- scintigrafia nelle, 1549
- subacute, 1539
- terapia, chirurgia toracica video-assistita, 1550
- test di funzionalità polmonare nelle, 1541
- tomografia computerizzata nelle, 1541, 1548, **e179**
- tomografia a emissione di positroni nelle, 1549
- toracentesi nelle, 1550
- toracotomia nelle, 1550
- tosse nelle, 1539

Malattie reumatiche nell'infezione da HIV, 1151

Malattie a trasmissione sessuale, **808**. *Vedi anche le malattie specifiche*
- controllo delle, 819, 820f
- eziologia, 808t, 809, 809t
- fonte di contatto, 821
- notificazione del partner, 821, 903
- prevenzione, 819, 820f, 903
- screening, 903
- secondarie, 821, 903
- terapia dei partner sessuali, 903
- terapia urgente del partner, 821
- trattamento delle sindromi comuni, 809
- valutazione del rischio, 808, 810t, 820
- nei viaggiatori, 772

Malattie veno-occlusive
- cuore polmonare nelle, 1415t
- ittero nelle, 265t
- nei riceventi di trapianto, 706, 706f

Maldigestione intraluminale, 250

Malformazione arterovenosa, 2452, 2489t, 2504t
- ascesso cerebrale e, 2550
- caratteristiche cliniche, 2452
- colonna vertebrale, 2510, 2510f
- diagnostica neuroradiologica nella, 2409t
- durale, 192
- emorragia intracranica nella, 2450t, 2452
- emottisi nella, 227t
- nella malattia di Osler-Weber-Rendu, 715
- polmonare, 1549, e193f
- terapia, 2452

Malformazione venosa, manifestazioni cutanee della, 331t, 333

Malformazioni congenite, 405

Mallenkot, catetere di, 1852

Mallory-Weiss, lacerazione di, 89, 1800
- nausea e vomito nella, 242
- riscontri endoscopici nella, 1787, 1787f, e198f
- sanguinamento gastrointestinale nella, 257, 257t
- terapia, 1787

Malnutrizione, 447, 447, 453t
- calorico-proteica, 435
- - biopsia della mucosa dell'intestino tenue nella, 1824t
- - infezioni nella, 741t
- - sostegno nutrizionale specializzato nella, 452, 455
- nella cirrosi, 1917
- disfunzione olfattiva nella, 197t
- disturbi acido-base nella, 290t
- ipoglicemia nella, 2232
- ipogonadismo ipogonadotropo e, 2240
- ipokaliemia nella, 281t
- ipotermia nella, 135, 135t
- manifestazioni cardiovascolari di, 1458, 1458t
- da micronutrienti, **449**
- pancitopenia nella, 655t
- proteico-energetica, 447, 448t, 1716
- rischio di, 438

Malocchi, granuloma di, 324

Malocclusione, 215

MALT (tessuto linfoide associato alla mucosa), 1971

Maltasi acida, deficit di, 1615, 2376, 2602

Mammella
- cancro della. *Vedi* Mammella, cancro della
- cisti della, 558, 558f
- esame clinico della, 61, 486, 486t, 557
- sviluppo nella pubertà, 2252, 2252t

Mammella, cancro della, **556**
- abuso di alcol e, 557
- negli anziani, 61
- carcinoma con sede primitiva ignota, 608f, 608t, 609
- chemioprevenzione, 484
- classificazione istologica, 560
- conseguenze tardive sul/del cancro e della sua terapia, e93
- contraccettivi orali e, 557
- diagnosi, 557, 558f
- dieta e, 438, 482, 557
- donna, salute della, 39, 40f
- emergenze oncologiche, 1679
- epidemiologia, 475, 475t, 477f, 478t, 557
- follow-up delle pazienti, 563, 563t
- genetica, 413-416, 414f, 556, 560
- indotto dalle radiazioni, 513, 557
- infezioni nei pazienti con, 528t
- nella mammella controlaterale, 562
- marker tumorali nel, 479t
- nei maschi, 557, 563
- metastatico, 191, 371, 559, 561, 579, 606, 2523t, e83f
- non invasivo, 563
- oncogeni nel, 492, 492t
- prevenzione, 482, 510, 562
- - chirurgica, 485
- prognosi, 560, 561t
- recettori per gli estrogeni e il progesterone, 560
- ricorrente, 560
- rischio di sviluppare il, nel corso della vita, 24t, 39
- screening, 24, 25-26t, 27, 61, 486, 486t, 559
- sindrome del cancro mammario/ovarico, 598
- sindromi paraneoplastiche nel, 611, 612t, 614t, 615, 617, 617t, 619
- sindromi di predisposizione al, 490t
- stadiazione, 559, 560t, 561t
- tasso di crescita tumorale, 560
- terapia
- - adiuvante, 560, 561t
- - bevacizumab, 507, 507t
- - cancro mammario primitivo, 559
- - chemioterapia, 513t, 560, 561t
- - endocrina, 560, 562t
- - escissione del nodulo, 559
- - genica, 420
- - malattia metastatica, 561
- - mastectomia, 559
- - mastectomia profilattica, 416, 417t
- - neoadiuvante, 561
- - ormonale, 522
- - radioterapia, 559, 562
- - stadio III, 562
- - tamoxifene, 501
- - terapia mirata, 498t
- - trapianto di cellule emopoietiche, 562, 708t, 709
- - trapianto di cellule staminali, 561
- terapia ormonale post-menopausale e, 557, 2258, 2259t, 2262, 2326
- versamento pleurico e, 481, 1611

Mammografia
- diagnostica, 558
- patologica, 558, 559f
- screening, 24, 25t, 61, 486, 486t, 558

Mancata compliance, 31, 37
Mancato rilassamento del muscolo puborettale, 1849
Mandibola, cisti della, 490t
Manganese, **447**
- apporto raccomandato di, 437t
- avvelenamento da, 440t, 2476, e279
- deficit di, 440t, 447
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t
Manganese-56, esposizione al, 1325t
Mani
- nell'artrite reumatoide, 2017
- dolore alle, **2081-2082**, 2082f, 2091
- igiene delle, 807, 822, 825
- lesioni delle, ferite da morsi, e110, e112
- da meccanico, 2610
- osteoartrosi delle, 2081, 2082f, 2087f, 2089
Mania, 175, 2162, 2631, 2632t
- mista, 2631
Manifestazioni cardiovascolari di malattie sistemiche, **1458**
Manifestazioni cutanee di malattie sistemiche, **321**, **e61**, **e215**
Manifestazioni orali della malattia, **214**, **e37**
Manipolazione spinale, 63, 115
Mannitolo
- diuresi dei soluti indotta da, 274
- effetti avversi, 277, 277t
- nell'intossicazione da ciguatera, 2658
- nell'ipertensione intracranica, 1683
- nella nefropatia da acido urico, 1755
- nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto, 1707
Mannosio, lectine leganti il, 895, 1646
Mano a martello, sindrome della, 1528, 1528t
Manometria. *Vedi i tipi specifici*
- anorettale, 254, 1781, 1850
- biliare, 1781
- esofagea, 1781, 1795, 1795
- dell'intestino tenue, 242, 1781
Manovra costoclavicolare, 1527
Manovra di iperabduzione, 1527
Manovra tallone-ginocchio-tibia, 2408
Mansonella spp., 1291t, **1295**
Mansonella streptocerca. *Vedi* Streptocerchinasi
Mansonia spp., filariasi da, 1291t
MAP chinasi, 747f
Mappa fisica del genoma umano, 392
Mappa genetica del genoma umano, 392
Mappatura corticale, 2429
Maprotilina nella terapia della depressione, 2631
Marasma, 135t, 447, 448t, 1458
Maraviroc
- azione, 1172
- effetti avversi, 1166t, 1172
- nell'infezione da HIV, 1166t, 1172
- interazioni farmacologiche, 1172
- resistenza al, 1170f
- struttura, 1168f
Marburg virus, 754, 1057t, 1198t, 1207t, **1210**
- come agente di bioterrorismo, 1315
Marchiafava-Bignami, malattia di, 2464
Marea rossa, 2659
Marfan, sindrome di, **2387**
- aneurisma aortico nela, 88, 1519t, 1520, 1523
- aracnodattilia nella, 2387
- cardiopatie valvolari nella, 1427t, 1432, 1436
- classificazione, 2387
- criteri di Ghent, 2387
- diagnosi, 2387
- difetti molecolari nella, 2388
- età del padre e, 398
- fattori genetici, 394, 2387
- in gravidanza, 45
- ictus nella, 2437
- incidenza, 2387
- insufficienza mitralica nella, 2387
- malattie cardiovascolari nella, 715, 2387
- malattie oculari nella, 2388
- manifestazioni cardiovascolari della, 1458t
- manifestazioni cliniche, e221f, e222f
- modificazioni scheletriche, 2387
- prolasso della mitrale nella, 2387
- soffio, e44, e44t, e47
- terapia, 417t, 2388
- test genetici, 417, 417t
Maribavir nell'infezione da citomegalovirus, 830
Marie-Strümpell, malattia di. *Vedi* Spondilite anchilosante
Marijuana, 542, 2240, **2646**
- effetti avversi, 298t
- effetti fisici della, 2647
- intossicazione acuta e cronica da, 2646
- prevalenza dell'uso di, 2646
- tolleranza e dipendenza fisica da, 2647
- uso terapeutico di, 242, 243t, 525, 2647
Marinesco-Sjogren, sindrome di, 2483t
MARK I Kit (antidoto contro gli agenti nervini), 1323, 1323f
Marker tumorali, 479, 479t
- nel cancro ovarico, 598
- nel cancro pancreatico, 581
- nel cancro testicolare, 594
- nel carcinoma a sede primitiva ignota, 607, 608f, 608t
Markesbery-Griggs, miopatia distale di, 2601, 2601t
Maroteaux-Lamy, sindrome di, 2372t, 2376
Marrara, 2662
Masaoka, stadiazione del timoma di, e89, e89t
Maschere facciali, 826
Maschio omosessuale, 809, 810, 818, 1049-1051
- infezione da HIV nel, **1112**, 1116, 1117f
Mason-Pfizer, virus di, della scimmia, 1108t
Massa annessiale, 598
Massa mammaria
- benigna, 559
- biopsia, 558
- nella donna gravida o che allatta, 559
- nelle donne in stato post-menopausale, 558, 561, 561t
- nelle donne in stato pre-menopausale, 558, 561, 561t
- palpabile, 557, 558f
- valutazione, 557, 558f
Massa mediastinica, **1612**
- timoma, e89
- tomografia computerizzata, 1548f
Massa muscolare, 147
Massa ossea
- misurazione della, 2322
- - indicazioni per la misurazione, 2323
- - indicazioni per la terapia, 2323
Massa sellare, 183, **2126**
- diagnosi, 2130, 2130t
- effetti locali della, 2129
- esame oculare nella, 2130
- ipogonadismo ipogonadotropo nella, 2241
- manifestazioni cliniche, 2129, 2129t
- risonanza magnetica nella, 2129, 2130f
- terapia, 2130, 2131f
- valutazione istologica della, 2130
Massa surrenale asintomatica, valutazione della, 2183, 2185f
Massa testicolare, 594
Massa tiroidea, 1612
Massa tumorale, 476
Massaggio con frizione nell'epicondilite, 2114
Massima dose tollerata, 514
Massima forza inspiratoria, 1675
Massima pressione espiratoria, 1543
Massimo flusso espiratorio medio, 1542
Masson, colorazione tricromatrica di, 1733
Massoterapia, 63t, 64
Mastectomia
- complicanze, 528
- nella prevenzione del cancro mammario, 485, 510, 559, 563
- - maschi, 563
- radicale modificata, 559, 563
Masticazione, alterazioni della, 438
Mastite da *Staphylococcus aureus*, 860, 860t
Mastociti, 1957t, 1986
- allergia e anafilassi, **1994**
- nell'asma, 1553
- attivazione, 1994
- differenziazione emopoietica, 430f
Mastocitosi
- biopsia della mucosa dell'intestino tenue, 1824t
- malassorbimento nella, 1829t
- manifestazioni cutanee, 324, 324t, 330, 333
- osteoporosi nella, 2322t
- sistemica, **1999**
- - aggressiva, 1999, 1999t
- - classificazione, 1999, 1999t
- - diagnosi, 2000, 2000t
- - diarrea nella, 249t, 250
- - fisiopatologia, 1999
- - manifestazioni cliniche, 2000
- - con mastocitosi sistemica associata a disturbi ematologici, 1999, 1999t
- - mielofibrosi nella, 665t
- - palpitazioni nella, 236
- - terapia, 2000
- - torpida, 1999, 1999t
Mastoidectomia, 209
Mastoidite, 194, **209**, 210f, 907
Material Safety Data Sheets, 1566, e281
Materiale di ferite, raccolta e trasporto di campioni, e100t
Matrice E, 433t
Matrilin-1, 2062
Mayaro virus, 1198t, 1199t, **1205**, 2102
Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, sindrome di, 305, 2269
May-Hegglin, anomalia di, 713
Mazindolo nel calo ponderale, 468
Mazzotti, reazione di, e121
Mazzotti, test di, 1294
McArdle, malattia di. *Vedi* Miofosforilasi, deficit di
McConnell, segno di, 1606
McCune-Albright, sindrome di, 399, 2121, 2128, 2160t, 2238, 2238t, **2335**
- diagnosi, 2335
- fattori genetici, 2335
- ipofosfatemia in, 2292t
- manifestazioni cliniche, 2334
- manifestazioni cutanee, 326, 327t
- pubertà precoce nella, 2253t
- terapia, 2335
McLeod, fenotipo di, 699
McLeod, gruppo sanguigno di, e80f
McLeod, sindrome di, 2479
McMurray, test di, 2083
MD-2, 747f
M.D. Anderson Symptom Assessment Inventory, 67
Means-Lerman, sfregamento di, 1459
Meato uretrale, stenosi del, 1773, 1774t
Mebendazolo, e122
- nell'ascaridiasi, 1287, 1287t
- azione, e122
- nella capillariasi, 1290
- effetti avversi, 656t, 1239-1243t
- nell'enterobiasi, 1287t, 1290
- indicazioni all'impiego di, 1239-1243t
- nell'infestazione da elminti, e122
- nell'infestazione da *Mansonella*, 1295
- nell'infestazione da vermi a uncino, 1287t, 1288
- interazioni farmacologiche, 1239-1243t
- nella trichinellosi, 1284, 1284t
- nella trichuriasi, 1287t, 1289
- nella tricostrongiliasi, 1290
Mecamilamina nell'iper-reflessia autonomica, 2512
Meccanismi antitrombotici, 364, 365f
Meckel, diverticolo di, 258, 260
Meclizina per la nausea e il vomito, 72, 242, 243t
Mecloretamina, effetti avversi della, 480, 516t, 525
Mediastinite
- acuta, **1613**
- anaerobica, 981
- cronica, **1613**
- fibrosante, 1613
- granulomatosa, 1613
- nell'istoplasmosi, 1216
- da *Nocardia*, 973
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 834
Mediastino
- alterazioni del, **1612**
- regioni del, 1612
Mediastinoscopia
- nel cancro polmonare, 549
- nelle malattie respiratorie, 1551
- nella massa mediastinica, 1612
Mediastinotomia
- nel cancro polmonare, 550
- nelle malattie respiratorie, 1551
- nella massa mediastinica, 1612
Mediatori dell'infiammazione
- nell'asma, 1554, 1554f, 1554t
- biomarker polmonari, **e297**
- nella sensibilizzazione, 81
Mediatori lipidici nell'allergia/anafilassi, 1994, 1995f, 1995f
Medicaid, e7-e8
Medicare, e7-e8
- Advantage, e8
- benefici dell'hospice, 79
Medicazione di argento nanocristallino, nell'escara, e108
Medici intensivisti, **1623**
Medicina, **1**
- arte della, 1, 1, 5, 5
- basata su prove di efficacia. *Vedi* Medicina basata su prove di efficacia
- scienza della, 1, 5
Medicina alternativa. *Vedi* Medicina complementare, e alternativa

Medicina antroposofica, 63t
Medicina ayurvedica, 62, 63t
Medicina basata su prove di efficacia, 2, 16
- costi dell'assistenza sanitari e, e10
- esperimenti clinici e registrazioni, 22-23
- linee guida per la terapia medica, 23
- meta-analisi, 22-23
- processi fondamentali della, 21-22, 22t
- processo decisionale in medicina e, 21-23
Medicina basata su prove di efficacia, verifiche della, 22, 22t
Medicina chiropratica, 63, 63t
Medicina complementare, 62
- e alternativa, **62**. *Vedi anche le modalità specifiche*
- - ambiti di applicazione, 63
- - approcci manipolativi, 62
- - definizione, 62
- - incentrata sul corpo, 62
- - di orientamento biologico, 62
- - prove di efficacia della, 65
- - regolamentazione della, 64
- - scopo della, 62
- - sicurezza della, 64, 1894
- - supplementi vitaminici e minerali, 65
- - terapia del cancro, 480
- - tipi di utilizzo, 62
Medicina energetica, 62
Medicina genomica, 404
Medicina geriatrica, **53**. *Vedi anche* Invecchiamento; Anziani
Medicina mente-corpo, 66
Medicina nucleare, 512
Medicina omeopatica, 64
Medicina osteopatica, 63, 63t
Medicina rigenerativa, 432
Medicina Siddha, 63t
Medicina tibetana, 63t
Medicina tradizionale cinese, 63t
Medicina Unani, 63t
Medicina "difensiva", 18
Medicinali. *Vedi* Farmaci
Medico
- aggiornamento continuo del, 6
- aspetti economici, e8
- costi di assitenza sanitaria, **e7**
- errori del, 3, **e1**, e21
- esposizioni lavorative ai rischi, e21
- fuga di cervelli, 10, 14
- insegnamento e ricerca da parte del, 6
- con patologie che compromettono le capacità professionali, e21
- qualità umane del, 4
- settimana di otto ore lavorative, e1
- "svalutato", e21
Medigap, politiche di, e8
Meditazione, 63t
- trascendentale nell'emicrania, 98
MEDLINE, 22, 22t
Medrol nell'anafilassi, 1997
Medrossiprogesterone
- acetato, 2326
- - nella sindrome dell'ovaio policistico di, 306
- nel cancro, 522
Medulloblastoma, **2521**
- ereditario, sindromi associate al, 490t, 2518t
Medusa, 2656, 2658f
Mees, linee di, 2465
Mefenitoina, 29t
Meflochina, e122
- azione, 1259t, e122
- effetti avversi, 1239-1243t, 1259, 1259t, 1260, 2422t, e122
- interazioni farmacologiche, 774, 1239-1243t, e122
- nella malaria, 772t, 1239-1243t, 1257t, 1259-1262, 1259t, 1261t, e122
- resistenza alla, 1259, 1259f
Megacariociti, 667, 709
Megacolon, 253-255
- tossico, 1832, 1834
- - nella shigellosi, 944-946
- - terapia, 945
Megalina, 2117, 2235
Megalodiatrizoato nella sindrome da ostruzione intestinale distale, 1588
Megaretto, 255
Megasphaera spp.
- diagnosi, e98f
- vaginosi batterica, 813
Megestrolo
- nel cancro endometriale, 601
- effetti avversi, 1685, 2189
Meglumina antimoniato, 1239-1243t, e119
- nella leishmaniosi, 1267, 1267t
Meglumina diatrizoato, 711t
Meibomite, 185
Meige, malattia di, 1531
Meigs, sindrome di, 268, 1611, 1612t
Meiosi, 387, 408, 409f
- errori nella, 410-411
MEK inibitori, 497f
Melanina, ormone concentrante la, 460f, 461
Melanocortina, recettori della, 462, 463f
Melanoma, **536**, **e66**, e67f
- amelanotico, 537
- anamnesi familiare e, 537
- approccio, 537
- aritmia nel, 1383t
- biopsia, 538
- - del linfonodo sentinella, 539
- carcinoma a sede primitiva ignota, 608t
- desmoplastico, 537
- diagnosi, 538, 539t, e66, e67f
- a diffusione superficiale, 308f, 536, 536f, 537t, e66, e67f
- emergenze oncologiche, 1679, 1682
- epidemiologia, 352, 475t, 536, 536t
- esposizione solare e, 351, 483, 536, 537
- familiare, 417t, 490t, 536f
- fattori di rischio, 536, 536t, 538
- iperpigmentazione nel, 326, 327t
- lentigginoso acrale, 536, 536f, 537t, e66, e67f
- lentigo maligna, 536, 536f, 537t, e66, e67f
- lesioni premaligne, 538, 539t
- leucoderma nel, 325, 325t
- linfoadenopatia nel, 371
- manifestazioni cliniche, 536, 536f, 537t, 539t
- metastatico, 537, 538, 579, 1456, 2523t
- nodulare, 536f, 537t, e66, e67f
- dell'occhio, 191, 192f
- oncogeni nel, 492t
- delle parti molli, 492t
- prevenzione, 537
- prognosi, 537, 537t
- screening, 488
- sindromi paraneoplastiche nel, 617t, 621
- splenomegalia nel, 374t
- stadiazione, 537, 537t, 538
- terapia, 417t, 513t, 539
Melanopsina, 181
Melanosi, 327
Melanosis coli, 253
Melanosomi, 350
Melarsoprol, e122
- azione, e122
- effetti avversi, 1239-1243t, 1272, e122
- nella malattia del sonno, 1272, 1272t
- nella tripanosomiasi, 1239-1243t, e122
MELAS, sindrome, 399t, 2483t, **2605**, e312f
- diagnosi, e316
- ipoparatiroidismo in, 2314
- manifestazioni cliniche, e315, e317t
- mutazioni del DNA mitocondriale nella, e315, e317t, e319
- perdita dell'udito in, 200
Melasma, 309t, 327, 344
Melatonina
- nei disturbi del ritmo circadiano del sonno, 179
- nell'emicrania prevenzione, 103t
- secrezione of, 173
MELD score, 1865, 1922, 1922t
Melena, 257, 1785
Meleney, gangrena di, 982
Meleney, ulcera di, 335
Melfalan
- nell'amiloidosi, 1446, 1740, 2075
- azione, 519
- effetti avversi, 519
- epatotossicità del, 1890
- nel mieloma multiplo, 696
- perfusione libica ipertermia nel melanoma, 539
Melioidosi, 370t, 930, **936**
- come agente di bioterrorismo, 1309t
Melkersson-Rosenthal, sindrome di, 2501
Meloreostosi, **2334**
Memantina
- azione, 2460
- nella malattia di Alzheimer, 2460
- nella neuropatia periferica, 2568t
Membrana alveolo-capillare, capacità di diffusione della. *Vedi* Diffusione, capacità di
Membrana basale
- fissurata, 1730, 1741
- glomerulare, 1729, 1730f, 1731f
- sindromi della, 1732, 1733t, **1741**
- sottile, malattia della, 273, 1733t, **1741**
Membrana epiretinica, 191
Membrana eritrocitaria/complesso citoscheletrico
- anomalie determinanti l'anemia emolitica, 645, 647t
- struttura, 645, 646f
Membrana esofagea, 1799
Membrana extracorporea, ossigenazione con, 1636
- nella sindrome di distress respiratorio acuto, 1632, 1633t
Membrana timpanica, 199, 200f
- perforazione della, 201, 204
- valutazione della, 202
Membrana vacuolare parassitofora, 1272
Memoria
- base molecolare della, e34-e35
- a breve termine, **e35**
- dichiarativa, **e33**, e33f
- episodica, e33-e34, e33f
- "flashbulb", e34
- implicita, 169
- di lavoro, 170, e35
- a lungo termine, **e33**, e33f
- network libico e, **168**
- neuroscienze per sistemi, 2403
- non dichiarativa, e33, e33f, **e34**
- perdita della, **168**, **e33**
- - assistenza ai pazienti con, 170
- - demenza, **2453**
- - nella malattia di Alzheimer, 2457
- procedurale, e34
- di ritenzione, 170
- semantica, e33-e34, e33f
- stabilizzazione della, e33
- valutazione della, 169, 2406
- - di soggetti malati, e34-e35
Memoria immunitaria, 1954
Memoria immunologica, 1965
Memorial Symptom Assessment Scale, 67
Menaquinone, 445
Menarca, età al, 304, 557, 2252, 2252t
Mendelson, sindrome di, 981
Ménétrier, malattia di, 565, **1816**, 1828
- indigestione nelle, 241, 244
Ménière, malattia di, 145
- manifestazioni cliniche, 202
- nistagmo nela, 195
- terapia, 146, 202
Meningioma, **2521**, 2522f
- compressione del midollo spinale, 2507, 2507f
- diabete insipido nel, 2146t
- disfunzione olfattiva nel, 197
- disturbi trigeminali nel, 2500t
- eritrocitosi nel, 664t
- iperprolattinemia nel, 2132t
- parasagittale, 149
- regione sellare, 2128
- sindromi ereditarie associate al, 490t, 2518t
Meningite
- alcalosi metabolica nella, 294t
- approccio, 2536, 2537f
- asettica, 1182, 1182t, 1191
- da *Aspergillus*, 1227
- batterica, **2536**
- - analisi del LCSP, 2539, 2540t
- - diagnosi, 2539, 2551
- - diagnostica neuroradiologica, 2540
- - epidemiologia, 2537
- - eziologia, 752t, 754, 2537
- - fisiopatologia, 2537, 2539f
- - manifestazioni cliniche, 754, 2538
- - prognosi, 2542
- - terapia, 752t, 2540-2542, 2540t, 2541t
- benigna cronica linfocitica, 2558t
- da borreliosi di Lyme, 1032
- da *Campylobacter*, 947t, 948
- da *Candida*, 1225
- carcinomatosa, 2540
- da *Coccidioides immitis*, 1218, 1219t
- cronica, **2555**
- - analisi del LCS, 2559
- - approccio, 2556-2560
- - batterica, 2556t
- - biopsia meningea, 2559
- - caso enigmatico, 2560
- - cause infettive di, 2556t
- - cause non infettive, 2558t
- - diagnosi, 2559
- - diagnostica neuroradiologica, 2559
- - elmintica, 2557t

– – fisiopatologia, 2555
– – manifestazioni cliniche, 2555t, 2556
– – manifestazioni sistemiche di, 2556
– – micotica, 2557t
– – nel paziente immunosoppresso, 2560
– – protozoica, 2557t
– – terapia empirica, 2560
– – virale, 2557t
– da *Cryptococcus neoformans*, 1155, 1156t, 1213, 1221, 1275
– debolezza in, 149
– delirium nella, 160t, 161
– diagnosi, 883, 1054
– diagnostica neuroradiologica, e232f
– disfagia nella, 238t
– disturbi trigeminali nella, 2500t
– dolore alla schiena nella, 110t
– emergenza oncologica, 1683
– emicrania nella, 96
– enterococcica, 873
– da enterovirus, 1181-1184, 1182t
– eosinofila, nell'angiostrongiliasi, 1285
– Epstein-Barr virus, 1083
– da *Escherichia coli*, 921
– gonococcica, 902t, 903
– da Gram-negativi enterici, 924-927
– da *Haemophilus influenzae*, 906
– da herpes simplex virus, 1075, 1077t
– da *Histoplasma*, 1216, 1216t
– nell'infezione da HIV, 1155
– intracranica, 2555, 2555
– ipernatriemia adipsica nella, 2148t
– da leptospirosi, 1026
– linfomatosa, 2540
– da *Listeria monocitogenes*, 880
– meningococcica, 894-895
– da micoplasma, 1045t
– da parotite, 1191
– nei pazienti con cancro, 531
– perdita dell'udito nella, 202
– da peste, 963-964
– pneumococcica, 752t, 755, 850, 851t, 853, 856, 856t
– da *Pseudomonas aeruginosa*, 934
– da *Salmonella*, 941
– sifilitica, 1019
– spinale, 2556, 2556
– streptococcica, 866t, 867, 871
– subacuta, 2540, **2548**
– terapia, 856, 856t, 1683
– – antibatterici, 844
– tubercolare, 988, 991, 997
– tularemia, 960
– virale, **2542**
– – analisi del liquor cerebrospinale, 2542
– – caratteristiche cliniche, 2542
– – diagnosi, 2542
– – epidemiologia, 2542
– – eziologia, 2542-2544, 2542t
– – prognosi, 2544
– – terapia, 2544
Meningocele, 1612
Meningococcemia, 892-895, 892f, 894f, 2540
– artrite nella, 2100
– cronica, 895, 895f
– diagnosi, 963, 1188
– eziologia, 752t, 753
– fulminante, 1647
– manifestazioni cliniche, 753
– rash nella, 122t, 123t, 127t, 129, 310f, 329t, 334t, 335, 753, 895, 895f, e31f, e32f, e69f
– terapia, 752t, 896
Meningococco, infezioni da, **891**
– controllo delle epidemie, 897
– diagnosi, 896
– epidemiologia, 892
– eziologia, 891
– fattori genetici, 894
– infezioni delle vie respiratorie, 895
– manifestazioni cliniche, 895
– meningite, 752t, 755, 894-895, 2536, 2539, 2541, 2541t
– microbiologia e classificazione, 891
– patogenesi, 892-894, 892f, 894f
– porpora fulminante, 752t, 754, 893
– prevenzione, 896t, 897
– prognosi, 897
– sepsi post-splenectomia, 752t, 753
– sierogruppi, 891
– sindromi infettive, 894
– nei soggetti sottoposti a trapianto, 829t
– terapia, 896, 896t
Meningoencefalite, 2537
– amebica primaria, **1247**, 2536, 2536
– amebica primitiva. *Vedi* Meningoencefalite, amebica primaria
– autoimmune, 2536
– da *Balamuthia mandrillaris*, 1248
– da citomegalovirus, 1087
– eosinofila, nella gnatostomiasi, 1285
– nella febbre maculosa delle Montagne Rocciose, 1038
– da *Listeria monocytogenes*, 881
– da *Toxoplasma*, 1275
– virale, 2540, 2551
Meningomielocele, 1612, 2108, 2504t
Meniscectomia, 2089
Menisco
– cartilagine del, lesione alla, 2083
– rottura del, 2083, 2089
Menkes, malattia di, 446, 2322t, 2386
Menopausa, **2257**. *Vedi anche* Terapia ormonale postmenopausale
– disturbi del sonno nella, 176
– esami di laboratorio, 2122t
– età alla, 557
– irsutismo dopo la, 303
– osteoporosi e, 2321
– prevalenza negli adulti, 2122t
– rischio di malattie e, 40
– screening, 2122t
Menorragia, 365
Mentire al paziente, e19, e21
Mepacrina, 348, 656t
Meperidina
– nell'anemia falciforme, 631
– nella colecistite, 1933
– dosaggio nella malattia epatica, 33
– dosaggio nella nefropatia, 33
– effetti avversi, 2422t, 2608t, 2609
– nell'emicrania, 99
– farmacologia, 2642
– nella terapia del dolore, 84t
Meprobamato, 379t, 656t
Meralgia parestesica, 47, 2083f, 2569t, 2571, e275
Mercaptano, 198
Mercurio, avvelenamento da, 656t, 1572, 1738t, 2465, 2573t, e278t, e279
MERFF, sindrome, 2483t
Merlina, 2523
Merogonia, 1248
Meropenem
– nell'ascesso cerebrale, 2551
– nell'ascesso epidurale, 2554
– nella colecistite, 1933
– in gravidanza, 844t
– indicazioni all'impiego di, 846t
– nell'infezione da *Burkholderia cepacia*, 933t, 936
– nell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, 933t, 934
– nelle infezioni da batteri anaerobi, 985, 985t
– nelle infezioni meningococciche, 896, 896t
– nella meningite, 2540t, 2541, 2541t
– nella peritonite, 796
– nella polmonite, 1577t, 1580t
– resistenza al, 846t
– nello shock, 1649t
Merozoite
– da *Babesia*, 1262
– da *Plasmodium*, 1248, 1249t
MERRF, sindrome, 399t, **2605**
– diagnosi, e316
– manifestazioni cliniche, e315-e316, e317t
– mutazioni del DNA mitocondriale in, e315, e317t, e319
Mesalamina, nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838, 1839t
Mesalazina, 1753t, 1756
Mesencefalo dorsale, sindrome del. *Vedi* Parinaud, sindrome di
Mesna nella prevenzione della cistite, 1688
Mesocardia, 1425
Mesotelina nel carcinoma a sede primitiva ignota, 608t
Mesotelioma, 1567t, 1568
– aritmia nel, 1383t
– carcinoma a sede primitiva ignota, 608t
– cardiaco, 1456
– pericardico, 1455
– versamento pleurico e, 1611, 1612t
Meta-analisi, 22-23
Metabisolfito, 1556
Metabolizzatori
– estesi, 33, 34f
– intermedi, 33, 34f
– lenti, 33, 34f
– ultrarapidi, 33, 34f
Metacercarie, 1296, 1297t, 1301
Metadone
– effetti avversi, 1381t, 2480, 2594t
– farmacologia, 2642
– interazioni farmacologiche, 848t
– overdose di, 2643
– programmi di mantenimento, 2645
– nella sindrome da astinenza da oppioidi, 2644
– nella terapia del dolore, 72, 84t, 86
Metaemoglobina, 230, 230t, 629t, 1546
– induttori della, sovradosaggio/avvelenamento con, e290t
Metaemoglobinemia, **632**, 635
– acquisita, 632
– congenita, 632
– diagnosi e trattamento, 633
Metalli
– bivalenti, trasportatore di, 623
– pesanti, avvelenamento da, 2572, **e277**
– – demenza e, 2454t, 2465
– – disfunzione del gusto nell', 198, 199t
– – metalli nelle urine, 1567
– polvere di, e277
Metalloproteinasi della matrice, 351, 507, 508f
– inibitori della, 502
Metamfetamina, 1118, **2647**
Metamielociti, 376, 376f
Metamorfopsia, 191
Metandienone, abuso di, 2248
Metanefrine, 2196, 2196t
Metanolo, avvelenamento da, 188, 290, 290t, 1706, 2476, e291t
Metaplasma mieloide, 662
– agnogenica. *Vedi* Mielofibrosi, cronica idiopatica
– neutrofilia nel, 379t
Metapneumovirus, 739, **1099**
– diagnosi, 1100
– epidemiologia, 1099
– infezioni respiratorie, 1096t, 1100
– manifestazioni cliniche, 1100
– prevenzione, 1101
– nei soggetti sottoposti a trapianto, 831
– terapia, 1100
– virologia, 1099
Metastasi, 494, 494t, **502**, 503f. *Vedi anche i tumori specifici*
– analisi del midollo osseo, e83f
– chirurgia, 510
– cutanee, 322t, 323, 331t, 334, **e65**
– al fegato, 579
– leptomeningee, **2524**, 2525f
– linfoadenopatia in, 370, 370t
– al midollo, 110t, 112, 116
– all'occhio, 191
– all'osso, 606
– polmonari, 556
– splenomegalia nelle, 373, 374t
Metastina, 2250
METAVIR score, 1895
Metazolamide, 656t
Metenamina, sali di, nelle infezioni delle vie urinarie, 844
Metenololo, abuso di, 2248
Metformina
– nel diabete mellito, 1472, 2224t, 2225
– effetti avversi, 256t, 640t, 2225
Meticillina
– effetti avversi, 656t
– nelle infezioni stafilococciche, 864
Metilazione del DNA, 493, 500
Metilbromuro, 2573t
2-Metilbutiril-glicinuria, 2390t
Metilcellulosa nella sindrome di dell'intestino irritabile, 1846t
Metil-ciclopentadienil-manganese-tricarbonile, e279
Metilcrotonilglicinuria, 2390t, 2489t
Metildopa
– effetti avversi, 234t, 298t, 379t, 656t, 2132, 2132t, 2471t, 2476
– epatotossicità del, 1890, 1891t, 1892
– nel fenomeno di Raynaud, 1529
– nell'ipertensione, 44, 1516t
– nella sindrome da carcinoide, 2276
Metilendiossimetamfetamina (MDMA, "ecstasy"), 119
Metilendiossimetamfetamina (MMDA, "ecstasy"), 118t
Metilfenidato
– nell'affaticamento, 73
– nella depressione, 74
– effetti avversi, 2422t
– nella narcolessia, 174t, 178

- nella sclerosi multipla, 2534
- nella sonnolenza, 71

2-Metil-3-idrossibutiril-CoA deidrogenasi, deficit di, 2390t
Metilmalonato sierico, 642
Metilmalonil-CoA mutasi, deficit di, 641
Metilmercurio, 2482
Metilnaltrexone nella stipsi indotta da oppioidi, 71
Metilprednisolone
- effetti avversi, 2012t
- nell'emorragia alveolara diffusa, 1602
- nella febbre reumatica, 2025
- glucocorticoidi, 2195t
- nella gotta, 2095
- interazioni farmacologiche, 2012t
- nel lupus eritematoso sistemico, 2012, 2012t
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838
- nella mielite, 2509
- per la nausea e il vomito, 243t
- nella nefrite lupica, 1735
- nella neurite ottica, 188
- nell'oftalmopatia di Graves, 2163
- nell'osteopetrosi, 2333
- nel rigetto di trapianto, 1925
- nella sclerosi multipla, 2532, 2534
- nel trapianto renaleazione, 1726
- nella vasculite ANCA-associata dei piccoli vasi, 1736

Metiltestosterone, 1861t, 1890, 1891t
Metiltiouracile, 656t
Metilxantine
- effetti avversi, 295
- nell'ipoventilazione, 1615
- sovradosaggio/intossicazione da, e287t

Metimazolo
- negli adenomi secernenti TSH, 2143
- nella contaminazione interna da radionuclidi, 1328
- effetti avversi, 656t, 1891t
- nell'ipertiroidismo, 46
- nella malattia di Graves, 2162

Metionina aminopeptidasi, e121
Metionina, malassorbimento di, 2394t
Metionina sintasi, 638, 638f
Metiprilone, 656t
Metisergide
- effetti avversi, 100, 1449t, 1528, 1528t, 1612t, 2275
- nell'emicrania, 102, 103t, 106
- nella prevenzione dell'emicrania, 100, 102t
- nella sindrome da carcinoide, 2275

Metoclopramide
- effetti avversi, 74, 118t, 119, 2132t, 2471t, 2476
- nell'emicrania, 99, 100t
- interazioni farmacologiche, 1923
- nella malattia da reflusso gastroesofageo, 245
- per la nausea e il vomito, 71, 242, 243t, 525
- nella stipsi, 72, 72t
- nel VIPoma, 2279

Metodo neurologico
- definire la fisiopatologia, 2404
- localizzare la lesione, 2404, 2408t

Metolazone
- nell'insufficienza cardiaca, 1410, 1411t
- nella nefropatia cronica, 1712

Metopirone (metirapone)
- nell'adrenalectomia, 2185t, 2186
- nella sindrome da ACTH ectopico, 613
- nella sindrome di Cushing, 2141
- test del, 2180, 2183, 2191

Metoprololo
- nella cardiopatia ischemica, 1481t
- nella dissezione aortica, 1522
- dosaggio, 1392t
- farmacologia, 29t, 1392t
- indicazioni all'impiego di, 1392t
- nell'infarto miocardico, 1493
- nell'insufficienza cardiaca, 1411f, 1411t
- nell'ipertensione, 1516t
- nella sincope, 143

2-Metossiestradiolo, 508f
Metossiflurano, 2146t
Metossipsoralene, 355, 668
Metotrexato
- nell'artrite reumatoide, 2022
- azione, 517t, 520, 637, 1839
- nel cancro mammario, 562
- nel cancro della testa e del collo, 544
- nel cancro della vescica, 585
- nella dermatite atopica, 322t
- effetti avversi, 298t, 316t, 345, 347, 361, 379t, 517t, 520, 642, 1686, 1701t, 1707, 1839, 1861t, 2012t, 2021, 2060t, 2070t, 2080t, e91t, e92, e271t, e272
- epatotossicità del, 1891, 1891t
- nella granulomatosi di Wegener, 2053
- nella gravidanza ectopica, 307
- interazioni farmacologiche, 36t, 37, 2012t
- nel linfoma del SNC, 2521
- nel lupus eritematoso sistemico, 2012t, 2013
- nella malattia del trapianto contro l'ospite, 706
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1839
- nella meningite neoplastica, 1683
- nelle metastasi leptomeningee, 2524
- nelle miopatie infiammatorie, 2615
- nella neoplasia trofoblastica gestazionale, 603
- nell'osteosarcoma, 606
- nella policondrite ricorrente, 2064
- nella psoriasi, 316, 316t, 322t, 2046
- nella *pytiriasis rubra pilaris*, 322t
- nella sarcoidosi, 2070, 2070t
- nella sclerosi multipla, 2534
- nella sclerosi sistemica, 2036
- nella vasculite cutanea idiopatica, 2058

Metrifonato, e123
- azione, e123
- effetti avversi, 1239-1243t
- nella schistosomiasi, 1239-1243t, e123

Metronidazolo
- nell'acne rosacea, 320
- aggiustamento della dose nell'insufficienza renale, 842t
- nell'amebiasi, 1239-1243t, 1247, 1247t
- nell'angina di Ludwig, 212
- nell'angina di Vincent, 212
- nell'ascesso cerebrale, 2551
- nell'ascesso epidurale, 2554
- nell'ascesso polmonare, 1585
- azione, 838t, 840
- nella balantidiasi, 1239-1243t
- nella colecistite, 1933
- nella diarrea, 249
- nella dracunculiasi, 1239-1243t, 1295
- effetti avversi, 321, 847t, 1239-1243t, 1247, 1839
- nell'empiema subdurale, 2553
- nell'encefalopatia epatica, 1917
- nella fascite necrotizzante, 789t
- nella giardiasi, 1239-1243t, 1280
- in gravidanza, 844t
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nell'infestazione da *Blastocystis hominis*, 1281
- nell'infestazione da *Dientamoeba fragilis*, 1239-1243t, 1282
- nell'infezione da *Helicobacter pylori*, 930, 930t, 1809
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 984, 985-984t
- nelle infezioni da clostridi, 890t, 891
- nelle infezioni cutanee e dei tessuti molli, 790
- nelle infezioni intracraniche, 752t
- interazioni farmacologiche, 847, 848t, 1239-1243t
- nella leucorrea, 812
- nella malattia associata a *Clostridium difficile*,, 807, 807t
- nella malattia diverticolare, 1848
- nella malattia infiammatoria pelvica, 817, 817t
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1839
- nella meningite, 2541t
- neurotossicità del, 2572, 2573t
- nell'osteomielite, 792
- nella pancreatite, 1945
- nella peritonite, 796
- resistenza al, 838t, 846t, 984, 1282
- nella sindrome da iperproliferazione batterica, 1828
- nel tetano, 883
- nella tricomoniasi, 812t, 1239-1243t, 1282
- nell'uretrite, 810
- nella vaginosi batterica, 812t, 813

Mexiletina
- nella distrofia miotonica, 2600
- dosaggio, 1392t
- effetti avversi, 1393t
- farmacologia, 29t, 1392t
- nei fumatori, 2650t
- indicazioni all'impiego di, 1392t
- nella neuropatia periferica, 2568, 2568t
- nella paralisi periodica iperkaliemica, 2606
- nella sclerosi multipla, 2534
- nella terapia del dolore, 86

Mezlocillina
- nell'artrite batterica, 2100
- nella cellulite, 788
- nella colecistite, 1933
- nell'escara, e109

Mezzaluna, segno della, 1733
Mezzi di contrasto radiologici. *Vedi anche* Contrasto radiologico, mezzi di
- diuresi da, 274
- effetti avversi, cutanei, 344, 347

Mialgia
- da farmaci, 2593t
- da virus trasmessi da artropodi e roditori, 1200-1201

Mianserina nella sindrome di dell'intestino irritabile, 1845
Miasi, 776, 786t, 1266, **2662**
Miastenia gravis, 1669t, 1675, 2006, 2006t, **2586**
- acidosi respiratoria nella, 294t
- associazioni con l'HLA, 1984t
- debolezza nella, 149, 150, 150t
- diagnosi, 886t, 2584, 2587-2589, 2587t, 2592, e265
- difetti dei neurotrasmettitori nella, 2399t
- diplopia nella, 193
- disfagia nella, 238, 238t
- dispnea nella, 223
- disturbi associati con, 2589, 2589t
- farmaci da evitare nel paziente miastenico, 2591, 2591t
- faticabilità astenica, 2586
- ipoventilazione nella, 1614t, 1615
- malattia glomerulare nella, 1738t
- malattie respiratorie nella, 1544t
- manifestazioni cliniche, 2587
- neuropatia cranica multipla nella, 2504
- nistagmo nella, 195
- oculare, 2587
- paraneoplastica, 616, 616t, 617t, 618t
- patogenesi e fisiopatologia, 1972t, 2005, 2005t, 2586
- pemfigo nella, 337
- ptosi nella, 192
- *rundown* presinaptico, 2586
- terapia, 2589-2591, 2590f
- - anticolinesterinici, 2589
- - crisis miastenica, 2591
- - immunoglobuline per via endovenosa, 2591
- - immunosoppressione, 2590
- - plasmaferesi, 2590
- - timectomia, 2589, e90
- test anticolinesterasi nella, 2588
- test elettrodiagnostici nella, 2587t, 2588
- test al Tensilon per la, 886
- timo nella, 2587, 2589, 2589t
- timoma e, e89-e90
- valutazione del paziente nella, 2591, 2591f

Mibefradil, interazioni farmacologiche del, 299
Micafungina
- nell'aspergillosi, 1228, 1229t
- azione, 1214
- nella candidosi, 212, 1225t, 1225t
- nelle infezioni fungine, 1214

Micelle, 1927, 2338
- miste, 1927

Micetoma, 978, **1235**
- all'interno del seno paranasale, 207
- terapia, 1233t, 1235
- tomografia computerizzata nel, e192f

Micobatteri. *Vedi anche* Micobatteri, infezioni da
- atipici, 332
- non tubercolari
- - a crescita rapida, 1005, 1016
- - a lenta crescita, 1005

Micobatteri, infezioni da
- eruzione nelle, 126t
- febbre nelle, 132t
- lebbra. *Vedi* Lebbra
- non tubercolari, **1005**. *Vedi anche le infezioni specifiche*
- - diagnosi, 994
- - distribuzione, 1006
- - epidemiologia, 1006
- - nell'infezione da HIV, 1006-1008
- - malattia cutanea, 1005t, 1006
- - malattia disseminata, 1005t, 1007
- - malattia polmonare, 1005t, 1006-1008
- - microbiologia, 1005, 1007-1009
- - patogenesi, 1006
- - terapia, 1006-1008, **1010**
- suscettibilità ereditaria micobatterica alle, 381t, 382, 383f
- tubercolosi. *Vedi* Tubercolosi

Micofenolato mofetil
- azione, 1726, 1726t
- effetti avversi, 1726, 1726t, 1729, 1805t, 2012t
- nell'epatite autoimmune, 1907
- nella fotoallergia, 353
- interazioni farmacologiche, 2012t
- nel lupus eritematoso sistemico, 2012t, 2013
- nella malattia a lesioni minime, 1738
- nella malattia del trapianto contro l'ospite, 706
- nella miastenia gravis, 2590

- nelle miopatie infiammatorie, 2615
- nella nefrite lupica, 1735
- nel pemfigo volgare, 337
- nel pemfigoide bolloso, 338
- nel pemfigoide cicatriziale, 340
- nel trapianto di organi solidi, 1417, 1621, 1726, 1726t

Miconazolo
- nella candidosi, 319, 812t, 814
- nelle dermatofitosi, 1234
- nelle infezioni fungine, 1214
- nella tinea versicolor, 1232

Micoplasmi
- artrite reattiva, 2043
- diagnosi, 1188
- febbre nei, 132t
- genitali, **1046**
  - diagnosi, 1047
  - disturbi riproduttivi, 1047
  - epidemiologia, 1046
  - epididimite, 1046
  - infezioni extragenitali, 1047
  - malattia infiammatoria pelvica, 1046
  - patogenesi, 1045
  - prostatite, 1046
  - terapia, 1047
  - uretrite non gonococcica, 1046
  - vaginosi batterica, 1045
- osteomielite, 791
- nei pazienti con cancro, 532

Micosi fungoide, 679t, **688**, **e65**
- eosinofilia nella, 383
- manifestazioni cliniche, 540f
- manifestazioni cutanee, 321, 323t
- striscio ematico periferico nella, e85f
- terapia, 355, 688

Micotossicosi polmonare, 1564
Micotossina, carcinoma epatocellulare e, 573, 574t
Microalbuminuria, 272, 1510, 1739
- nel diabete mellito, 2213, 2213f
- nella nefropatia cronica, 1710
- screening, 2213f, 2227

Microangiografia trombotica, 1706
Microangiopatia trombotica, 1733t, **1742**
Microbiologia clinica, laboratorio di, **e97**. *Vedi anche* Malattie infettive, diagnosi di laboratorio di
Microcitosi, 357, 361
Micrococcus spp., diagnosi, e98f
Microdelezione, sindromi di, 406, 411, 411t
- identificazione delle, 406-407, 407f

Microduplicazione, sindrome di, 408, 412
Microemagglutinazione, test di, per gli anticorpi del *T. pallidum*, 1020
Microfilaria, **1290**, e116, e116t
- cutanea, e116

Microglia, 740, 1958
Microgna zia congenita, 238t
Micronucleo, punteggio del, 1330
Microrganismi
- *Actinomyces*-simili, 977
- Gram-negativi, e97, e98f
  - bacilli enterici, **919**
- Gram-positivi, e97, e98f
- del gruppo HACEK, **909**
  - endocardite da, 753t, 776, 777t, 778, 782t, 783, 909, 910t
  - febbre da, 130

Microsatellite
- instabilità del, 490, 491f, 493
- polimorfico, marker del, 401
- ripetizioni del, 392, 401

Microscopia
- in fluorescenza con auramina, e115
- urinaria, 1769

Microsporidiosi, **1281**
- ciclo vitale dei parassiti, 1281, 1282f
- diagnosi, 1280t, e115t, e116t, e117t
- diarrea, 247, 800t
- nell'infezione da HIV, 1148, 1281
- terapia, 1239-1243t, 1239-1243t, 1281, e121

Microsporum spp., 1233. *Vedi anche* Dermatofitosi
Midazolam
- nella corea, 73t
- nel delirium, 75, 75t
- dosaggio nella malattia epatica, 33
- interazioni farmacologiche, 848t
- nella sedazione conscia, 30, 1370
- nello svezzamento terminal, 77

Middleton, manovra di, 373
Midodrina
- effetti avversi, 2498
- nell'ipotensione ortostatica, 2215, 2498
- nell'ipotensione prevenzione, 1722
- nella sindrome epatorenale, 1916

Midollo ancorato, sindrome del, 110, 110t, 2504t
Midollo centrale, malattia del, **2602**
Midollo centrale, sindrome del, 1669t, 2505
Midollo osseo
- aspirato del, conta cellulare differenziale dell', valori di riferimento, A12t
- esame del. *Vedi anche le malattie specifiche*
  - nelle alterazioni dei granulociti e monociti, 384
  - nell'anemia, 357t, 360, 360t
  - nell'anemia aplastica, 657, 657f
  - cellularità midollare, e83f
  - depositi di ferro, 624
  - iperplasia eritroide, 360f, e83f
  - iperplasia mieloide, 360f, e83f
  - ipocellulare, 655t
  - megaloblastico, 639
  - nella mielofibrosi, 665
  - normale, 360f, e83f
  - raccolta per trapianto, 704
  - nella sarcoidosi, 2067
  - soppressione nell'infezione da HIV, 1152, 1152t
- insufficienza del, 367, **654**
- trapianto di. *Vedi anche* Cellule emopoietiche, trapianto di
  - allogenico, 526
  - nella cistite emorragica, 1688
  - complicanze, 1565, 1760
  - nel deficit di piruvicochinasi, 648
  - nell'emoglobinuria parossistica notturna, 653
  - nella leucemia linfoide cronica a cellule B/linfoma a piccoli linfociti, 685
  - nel linfoma diffuso a grandi cellule B, 687
  - nel linfoma della zona marginale, 686
  - nell'osteopetrosi, 2333

Midollo spinale
- compressione del
  - dolore addominale nella, 92t
  - emergenza oncologica, 1681, 1682f
  - maligna, 2525
  - mielografia nella, 1682
  - neoplastica, 2506, 2506f
  - risonanza magnetica nella, 1682
  - terapia, 1682
  - tomografia computerizzata nella, 1682
- ischemia del, 2508
- malattie/lesioni del, **2504**, 2504t
  - acute, 2506
  - anomalie sensoriali nelle, 157, 2504
  - approccio, 2504-2506, **2506**
  - disabilità associata a, 2512, 2512t
  - disfunzione erettile in, 297
  - disfunzione sessuale femminile nelle, 299t
  - disfunzione testicolare nelle, 2242
  - disfunzioni autonomiche nel, 2496
  - indotte dalle radiazioni, 512
  - infarto, 149, 2508
    - diagnostica neuroradiologica, e253f
  - nell'infezione da HIV, 1157
  - ipotermia nelle, 135t
  - livello di lesione, 2504-2505, 2504t
  - malattie respiratorie nelle, 1544t
  - malformazioni vascolari, 2510, 2510f
  - midollo cervicale, 2505
  - midollo lombare, 2505
  - midollo sacrale/cono midollare, 2505
  - midollo toracico, 2505
  - mielopatia compressive, **2506**, 2525
  - mielopatia cronice, **2509**
  - mielopatia non compressiva, **2508**, 2508t
  - modelli speciali di, 2505, 2505f
  - ostruzione delle vie urinarie nelle, 1774t
  - paraneoplastica, **619**
  - potenziali sensoriali evocati nelle, e263
  - remielinizzazione dopo, 427
  - riabilitazione nelle, 2512, 2512t
  - segni segmentali nelle, 2504
  - shock neurogeno nelle, 1643
  - sindrome extramidollarei, 2506
  - sindrome intramidollare di, 2506
  - stipsi nelle, 253t, 254
  - subacute, 2506
  - terapia con cellule staminali, 427
  - tumori, 116, 2507
- meccanismi del dolore e, 82, 82f, 83f

Midriasi, 182
Mielina, **2399**, 2400f
- guaina di, 2400, 2400f

Mielinolisi pontina centrale, 1674f, 2150
Mielite, 2508
- acuta infettiva, 2509
- nelle malattie sistemiche infiammatorie, 2509
- paraneoplastica, 616t, 618, 620
- postinfettiva, 2509
- ricorrente, 2508
- nella sclerosi multipla, 2509
- trasversa, 2504t. *Vedi* Mielite, trasversa
  - acuta, neuroimaging nella, e253f
  - debolezza nella, 149
  - diagnosi, 111
  - dopo un'infezione da herpes simplex, 1076
  - dopo il morbillo, 1187
  - influenza virus, 1105
  - da micoplasma, 1045t
  - schistosomica, 1299

Mieloblasti, 376, 376f
Mielociti, 376, 376f
Mielodisplasia, sindromi di, 377, **660**
- anemia nelle, 625
- anomalie cromosomiche in, 661
- classificazione WHO, 660, 661t
- conseguenze tardive del cancro o della sua terapia, e93
- diagnosi, 662
- emoglobinopatia nelle, 635
- epidemiologia, 660
- eziologia, 661
- fisiopatologia, 661
- manifestazioni cliniche, 661
- mielofibrosi nelle, 665t
- pancitopenia nelle, 655t
- policondrite ricorrente e, 2062
- prognosi, 661t, 662
- riscontri ematici nella, 660f, 661, 661t
- riscontri nel midollo osseo, 661t, 662
- terapia, 662
  - trapianto di cellule emopoietiche, 662, 708, 708t
- trombocitosi nelle, 667t

Mielofibrosi, 663
- cronica idiopatica, 663, 663t, **665**, 666t
- eziologia, 665t
- manifestazioni cutanee, 335
- con metaplasma mieloide, 374, 374t
- neutropenia nella, 379t
- pancitopenia nella, 655t
- nella policitemia vera, 664
- prelievo di midollo osseo nella, 665
- secondaria, 663
- splenomegalia nella, 374, 374t
- striscio ematico periferico nella, 358f, e81f
- trombocitosi nella, 667t

Mieloftisi, 655t, 666
Mielografia, **2416**
- complicanze, 2416
- nella compressione del midollo spinale, 1682
- controindicazioni, 2416
- indicazioni all'impiego di, 2416
- TC, 2409
- tecniche nella, 2416

Mielografia-TC, 2409, 2416
- a basso dosaggio, 2416

Mieloide/eritroide, rapporto, 360
Mieloma
- insufficienza renale acuta nel, 1701t, 1702
- multiplo. *Vedi* Mieloma multiplo
- sclerotico, 620

Mieloma multiplo, **692**
- amiloidosi nel, 2074
- anomalie cromosomiche nel, 692, 695
- arteriografia, e213f
- asintomatico, 694t
- componente M nel, 694-696
- crioglobulinemia nel, e213f
- diagnosi, 694, 694t, 1706, 2324, e87f
- emergenze oncologiche, 1681
- eziologia, 692
- immunologia, 680f
- incidenza e prevalenza, 692
- infezioni in pazienti con, 528t, 529t
- ipercalcemia nel, 2308
- lesioni ossee nel, 502, 692-695, 692f, 693f, 693t, 696, 2322t
- malattia tubulointerstiziale nel, 1753t, 1755, 1756f
- malattia di von Willebrand nel, 715
- manifestazioni cliniche, 692, 693t
- manifestazioni cutanee, 331, 334
- marker tumorali nel, 479t
- mielofibrosi nel, 662, 665t
- neuropatia da, 2585
- non secernente, 694t

- oncogeni nel, 692
- patogenesi, 692-694, 693f
- proteinuria nel, 272
- sindromi paraneoplastiche nel, 611, 620
- stadiazione, 694, 695t
- terapia, 606, 696
- - bortezomib, 498t, 501
- - chemioterapia, 513t
- - terapia mirata, 498t
- - trapianto di cellule emopoietiche, 708t, 709

Mieloma plasmacellulare/plasmacitoma, 679t
Mielopatia
- associata a HTLV-I. *Vedi* Paraparesi spastica tropicale
- compressiva, **2506**, **2506**
- - approccio, **2506**
- cronica, **2509**
- deficit di vitamina B_{12}, 2511
- demielinizzante, 2509, 2509
- diagnostica neuroradiologica, 2409t
- disturbi della marcia nella, 151t
- nell'infezione da HIV, 1157, 2510
- infiammatoria e immune, 2508
- ipocuprica, 2511
- non compressiva, 2506, **2508**, **2508**, 2508t, 2508t
- paraneoplastica, 620, 2511
- nella sclerosi multipla, 2511
- spondilitica, **2509**
- subacuta necrotizzanteparaneoplastica, 616t
- vacuolare, 1157
- nel virus tipo I umano linfotropico, 2510

Mieloperossidasi, 378
- deficit di, 380, 381t

Mielosoppressione indotta da chemioterapia, 524
Mifepristone, 2257
- nell'adrenalectomia, 2186

Miglioramento della qualità in medicina, 23
- continuo, e2

Miglitolo
- nel diabete mellito, 2224t, 2225
- effetti avversi, 2225

Migraine Disability Assessment Score, 98, 99f
Milker, noduli di, 1089t
Millard-Gubler, sindrome di, 194
Miller Fisher, sindrome di, 2581, 2582t, 2583t, 2593t
Miller, polmone di, 1563t
Miller-Dieker, sindrome di, 411, 411t
Milrinone
- azione, 1414
- nell'edema polmonare, 1656
- effetti avversi, 1414
- nell'insufficienza cardiaca, 1414, 1414t

Milroy, malattia di, 1531, 1531t, 1828
MILS, sindrome di, e312f
Miltefosina, e123
- azione, e123
- effetti avversi, 1239-1243t
- nella leishmaniosi, 1239-1243t, 1267, 1267t, e123
- nella malattia di Chagas, e123
- nella tripanosomiasi, e123

Milwaukee, spalla di, 2096
Milza
- accessoria, 372
- palpabile, 373
- percussione della, 373
- - metodo di Castell, 373
- - metodo di Nixon, 373
- polpa rossa della, 372, 372f
- rottura della, 93t, 93t, 373, 373, 375
- nella sarcoidosi, 2065t, 2067, 2067f
- struttura e funzione della, 372, 372f

Mimetismo molecolare, 2003, 2024, 2582
Mimetismo vascolare, 504
Mineralcorticoidi
- deficit di, 292t
- funzioni fisiologiche
- - effetti sulle cellule non epiteliali, 2178
- - effetti sull'epitelio, 2178
- - regolazione della secrezione di aldosterone, 2178, 2179t
- malattia da
- - aumento dell'azione dei, 2175, 2194
- - ipermineralcorticoidismo, 281t, 2193
- - riduzione della produzioneo o dell'attività dei, 2194
- metabolismo e escrezione dei, 2175
- perdita di, 232
- produzione surrenale di, **2174**
- recettori dei, 2116, 2175
- sindrome evidente di eccesso di, 2175, 2194
- soppressibilità dei, test per la, 2180
- test delle riserve di, 2180

Minerali, **446**
- apporto raccomandato di, 437t
- assorbimento intestinale di, 1818
- deficit di, 440t
- depositi corporei di, 439
- medicina complementare e alternativa, 66
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456, 456t
- tossicità dei, 440t
- traccia. *Vedi* Minerali
- valori di riferimento dei test di laboratorio, A10t
- valutazione dello stato nutrizionale, 450

Mini-Cog test, 56
Mini-Mental Status Examination, 55t, 56, 75, 160, 1155, 2405, 2456, 2456t, e35
Minipillola, 2256
Minitrapianto, 526, 685
Minociclina
- nell'acne rosacea, 320
- nell'acne vulgaris, 320
- nell'actinomicosi, 978t
- azione, 838
- effetti avversi, 327, 344, 346, 1753t, 1799, 1891t, 2014
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nelle infezioni da clostridi, 891
- nelle infezioni da micobatteri non tubercolari, 1016
- nelle infezioni stafilococciche, 313, 865
- nella lebbra, 1003, 1015
- nella legionellosi, 914, 914t
- nella nocardiosi, 975, 975t
- nell'osteomielite, 793
- resistenza alla, 846t
- nella sarcoidosi, 2070

Minoxidil
- nell'alopecia androgenetica, 323t
- azione, 37
- effetti avversi, 234t, 301, 301t, 345, 1449t, 1452
- nell'ipertensione, 1516t

Mioadenilato deaminasi, deficit di, **2368**, 2368t, **2603**
Miocardio
- apporto e richiesta di ossigeno, 1472
- contusione del, 1457
- ibernato, 1366, 1366f
- rigenerazione del tessuto cardiaco, 1340
- rottura del, shock cardiogeno nel, 1655

Miocardiopatia. *Vedi anche i tipi specifici*
- in Africa, **1447-1448**
- in Asia, 1448
- classificazione, 1441t
- dispnea nella, 223
- ereditaria, **1445**
- da farmaci, 1441t, 1443
- fattori genetici, e312f
- indotta da alcol, 2639
- nell'infezione da HIV, 1146
- nella malattia di Chagas, **e303**
- nausea e vomito nella, 241t
- e oftalmoplegia autosomiche recessive, **2604**
- peripartum, 45, 1442t, **1443**, 1448
- primitiva, 1441, 1441t
- risonanza magnetica nella, 1366
- salute globale, 1448
- secondaria, 1441, 1441t
- shock cardiogeno nella, **1651**
- da sovraccarico di ferro, 1446
- da vacanza, sindrome di, 1443, 2639

Miocardiopatia dilatativa, **1442**, 1442t, 1445
- in Africa, 1447
- anamnesi familiare e, 1346
- aritmia nella, 1401
- arresto cardiaco/morte cardiaca improvvisa nella, **1657**, 1658t
- cardiologia nucleare nella, 1442t
- cardiopatie valvolari nella, 1427t, 1429, 1439
- cateterismo cardiaco, 1442, 1442t
- dispnea nella, 223
- ecocardiografia, 1442, 1442t
- elettrocardiogramma, 1442, 1442t
- fattori genetici, 396t, 1442
- ictus nella, 2435t
- immunopatogenesi, 1972t
- insufficienza cardiaca e, 1405, 1442
- manifestazioni cliniche, 1442
- morfologia della, 1441f
- polso nella, 1349
- radiografia del torace nella, 1442, 1442t
- risonanza magnetica, 1442
- soffio, e46
- terapia, 1443
- tomografia computerizzata, 1442

Miocardiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro, **1402**, **1443**
- elettrocardiografia nella, 1402, 1402f
- terapia, 1402

Miocardiopatia ipertrofica, 1442t, **1444**
- anamnesi familiare e, 1346
- apicale, e141f
- aritmia nella, 1402, 1444
- arresto cardiaco/morte cardiaca improvvisa nella, 1444, **1657**
- cardiologia nucleare che mima la, 1442t
- cateterismo cardiaco, 1442t
- diagnosi, 1444
- dispnea nella, 223
- dolore toracico nella, 87
- ecocardiografia, 1362, 1442t, 1444, e149V
- elettrocardiogramma nella, 1442t, 1444, e140f, e141f
- emodinamica, 1444
- familiare, 396t, 397
- fattori genetici, 1444, e316f, e317
- malattie da accumulo di glicogeno che mimano la, 2380
- manifestazioni cliniche, 1444
- morfologia della, 1441f
- con ostruzione, 1430, 1433, e176, e176-e177f
- palpitazioni che mimano la, 236
- polso nella, 1348
- prognosi, 1445
- radiografia del torace, 1442t, 1444
- screening, 1444
- sincope nella, 139t, 141
- soffio, 1352, 1444, e44f, e45, e49-e50
- suoni cardiaci, 1349
- terapia, 417t, 1445
- - interventi coronarici percutanei, e176, e176-e177f
- test genetici, 417, 417t

Miocardiopatia metabolica, 1445
Miocardiopatia restrittiva, 1442t, **1445**
- In Africa, 1448
- cardiologia nucleare nella, 1442t
- cateterismo cardiaco, 1442t, 1446, 1451t
- diagnosi, 1453
- ecocardiografia, 1442t, 1446, 1451t
- elettrocardiogramma nella, 1442t, 1446, 1451t
- insufficienza cardiaca e, 1406t
- manifestazioni cliniche, 1445, 1451t
- morfologia della, 1441f
- radiografia del torace nella, 1442t
- terapia, 1446

Miocardite, **1446**
- acuta fulminante, 1655
- aritmia nella, 1381, 1381t, 1398, 1400, 1447
- batterica, 1447
- a cellule giganti, 1447
- citomegalovirus, 1087
- difterite, 876, 1447
- dolore addominale nella, 92t
- elettrocardiogramma nella, 1446
- enterovirus, 1182, 1182t
- eosinofilica, 383
- eziologia, 1446
- immunopatogenesi, 1972t
- nell'infezione da HIV, 1146, 1447
- da *Legionella*, 913
- nel lupus eritematoso sistemico, 1460
- manifestazioni cliniche, 1446
- da micoplasma, 1045t
- miocardiopatia nella, 1442t
- morbillo, 1188
- morte cardiaca improvvisa nella, 1660
- da orecchioni, 1192
- da parvovirus B19, 1092
- da peste, 964
- risonanza magnetica nella, 1446
- shock cardiogeno nella, **1651**
- soffio, 1446
- suoni cardiaci, 1446
- terapia, 1447
- da trichinellosi, 1283
- virale, 1446
- virus dell'influenza, 1105
- da yersinosi, 966

Miocellula, 433t
Miochimia, 2595
- facciale, 2502, 2529

Mioclono, 2419, 2477t, **2480**
- azione, 2480
- baltico, 2419t, 2483t
- diagnosi, 2425t
- essenziale, 2480
- nelle malattie da prioni, 2564

- multifocale, 1665
- notturno. *Vedi* Movimento, periodico degli arti nel sonno
- post-ipossico, 1673
- riflesso o stimolo-sensibile, 2480
- terapia, 2480

Miofascite, **2613**
Miofosforilasi, deficit di, 2378t, 2379, 2603
Mioglobina, 621, 621t
Mioglobinuria, 1105, 1705
Miopatia, **2592**. *Vedi anche* Malattie muscoloscheletriche *i tipi specifici*
- nell'acromegalia, 2607
- alcolica, 2639
- alterazioni delle fibre muscolare, 148
- alterazioni del metabolismo energetico, **2602**
- alterazioni della stimolazione di membrana, **2605**
- analisi del DNA nelle, 2595
- biopsia muscolare nelle, 2596
- cachettica, 1669t, 1675
- nelle carenze vitaminiche, 2608
- congenita, **2602**, **2602**
- correlata ai glucocorticoidi, 2608, 2608, 2608t, 2608t
- debolezza nelle, 2592
- debolezza nella, 149, 150, 2593
- da deplezione del DNA mitocondriale, **2605**
- nel diabete mellito, 2608
- diagnosi, 2595-2597
- disfagia nella, 238t
- distale, **2601**
  - diagnosi, 2601, 2601t
  - fattori genetici, 2601t
  - manifestazioni cliniche, 2601, 2601t
  - terapia, 2602
- disturbi della marcia nella, 152
- elettrodiagnosi, 2595, **e263**, **e264**, e264f
- endocrina e metabolica, 2607, 2613
- ereditaria, **2596**
- da farmaci, 2348, 2608, 2613
- fattori genetici, e312f
- grave, 1669t, 1675
- nell'infezione da HIV, 1158
- infiammatoria, **2610**
- nell'insufficienza surrenale, 2607
- nell'iperparatiroidismo, 2607
- nell'ipertiroidismo, 2607
- nell'ipoparatiroidismo, 2607
- nell'ipotiroidismo, 2607
- delle malattie sistemiche, 2608
- manifestazioni cliniche, 2592
- mialgia, crampi, e rigidità nella, 2594
- miofibrillare, 2595t, 2601, 2601t
- miotonica prossimale, 2595, 2599
- miotubulare, **2602**. *Vedi* Miopatia, miotubulare
- mitocondriale, **2604**
  - autosomica dominante, sindrome di, 399t
- necrotizzante acuta paraneoplastica, 616t, 620, **621**
- nemalinica, 2592, 2593t, **2602**
- oculofaringea, 238t
- paraneoplastica, 618
- ptosi/oftalmoplegia nella, 2593t
- quadriplegica acuta, 1669t, 1675
- rigonfiamento muscolare e atrofia, 2595
- settica, 1669t, 1675
- test d'esercizio dell' avambraccio, 2595
- trichinellosi e, 1283
- viscerale, 239t

Miopia, 181
Miorilassanti
- azione prolungata, 1675
- interazioni nella miastenia grave, 2591t
- sovradosaggio/intossicazione da, e288t, e290t

Miosi unilaterale, 1666
Miosina
- nella contrazione cardiaca, 1335, 1336f
- legante la proteina C, 397

Miosite, 751, 785f, 786t, **788**, 1334. *Vedi anche i tipi specifici*
- da clostridi, 786t, 889
- da corpi inclusi, **2610**
  - biopsia muscolare nella, 2615f
  - diagnosi, 2592, 2613, 2614t
  - ereditaria, 2611
  - infezioni virali e, 2612
  - infiammatoria familiare, 2611
  - manifestazioni cliniche, 2610, 2610t
  - patogenesi, 2611, 2611f
  - prognosi, 2616
  - terapia, 2615
- disfagia nella, 238t
- da *Escherichia coli*, 921
- da Gram-negativi enterici, 924, 926
- immunopatogenesi, 1972t
- necrotizzante, **2613**
- non da clostridi, 786t
- ossificante, 2337
  - progressiva. *Vedi* Fibrodisplasia ossificante progressiva
- nella sclerosi sistemica, 2030, 2034
- streptococcica, 788, 870
- terapia, 788, 868t, 870
- vasculite nella, 2060
- da virus dell'influenza, 1105

Miotonia, 2595, 2595t
- azione, 2595
- condrodistrofica, 2595t
- congenita, 2398t, 2595
- cricofaringea, 238
- difetti dei canali ionici che causano la, 2398, 2398t
- da percussione, 2595
- sensibile al potassio, 2595, 2606

Miracidia, 1297
Miringite bollosa, 1045
Miringoplastica, 209
Miringotomia, 209
Mirizzi, sindrome di, 265
Mirtazapina, 2625t
- nella depressione, 74, 2631
- effetti avversi, 465, 1891t, 2631
- nell'insonnia, 75

Misonidazolo, neurotossicità del, 2573t
Misoprostol
- nell'ulcera peptica, 1807t, 1808
- nell'ulcera peptica indotta da FANS, 257, 1809, 1809t

"Mistake" (errore), e1
Misure protettive dell'articolazione, 2087
Mitocondri, e311
- funzioni di doppio controllo genetico, e311
- Nella morte cellulare, 2401f, 2402

Mitomicina C
- azione, 516t, 520
- nel cancro della vescica, 584
- effetti avversi, 516t, 520, 713, 1686, 1760

Mitosi, 385, 386, 408
- segregazione di DNA mitocondriale, e313-e314

Mitotano, 522
- nell'adrenalectomia, 2185t, 2186
- nel carcinoma surrenale, 2185
- effetti avversi, 1685, 2141, 2186
- nella sindrome da ACTH ectopico, 614
- nella sindrome di Cushing, 2141

Mitoxantrone
- azione, 517t, 520, 2534
- nel cancro prostatico, 593
- effetti avversi, 517t, 520, 2534, e92
- nella sclerosi multipla, 2533, 2533t, 2534

Mittelschmerz, 92t, 307, 307t, 1859, 2252
Mixedema, 235, 462, 1669t, 2157
- coma nel, 2159
- pericardite nel, 1449t, 1453
- pretibiale, 2161, e75, e75f
- versamento pleurico nel, 1612t

Mixoma, **1455**, 1455t
- anatomia patologica, 1455
- atriale
  - cardiopatie valvolari nel, 1426
  - diagnosi, 1427
  - dispnea nel, 223
  - ecocardiografia, 1363, e151V
  - ictus nel, 2435t
  - manifestazioni cutanee, 334
  - palpitazioni nel, 236
  - polso venoso giugulare nel, 1349
  - sincope nel, 139t, 141
  - soffi cardiaci nel, 1350
  - soffio cardiaco nel, 1352, e44t, e48
- ecocardiografia, 1455, 1456f
- familiare, 1455
- manifestazioni cliniche, 1455
- risonanza magnetica nel, 1455, 1456f, e155f
- terapia, 1456
- tomografia computerizzata nel, 1455

Miyoshi, miopatia di, 2601, 2601t
Mobiluncus spp.
- trasmissione sessuale, 808t
- vaginosi batterica, 813, 813f

Modafinil
- nell'affaticamento, 73
- nella depressione, 74
- nei disturbi del sonno nei turnisti, 179
- nella narcolessia, 174t, 178
- nella sclerosi multipla, 2534
- nella sonnolenza, 71

Modelli emolitici
- emolisi α, 865, 866t
- emolisi β, 865, 866t

Modelli di pratica, 18, e9-e10
Modelli previsionali, 21
Modelli di previsione statistica, 21
Modelli statistici multivariati, 3
Modello di assistenza costante, e4, e4f
Modello di scorrimento dei filamenti, 1335
Modificazione del comportamento/terapia comportamentale
- nella demenza, 2466
- nella disfunzione sessuale femminile, 300
- nell'enuresi durante il sonno, 178
- nella fibromialgia, 2105
- nell'insonnia, 175

Modificazioni di stile di vita
- nell'ipertensione, 1515, 1515t
- nella malattia da reflusso gastroesofageo, 1797
- nell'obesità, 465
- nella sindrome metabolica, 1471

Modulatori selettivi della risposta estrogenica
- azione, 497f, 501, 2327
- nell'osteoporosi, 2327

Mohs, chirurgia micrografica di, nel cancro della pelle, 541
Mokola virus, 1197
Mola idatidiforme, 400, **602**, 612t
Mole atipica, 538, 538t
Molecola CD4, 1113, 1115f
Molecole di adesione intercellulare di tipo 1, 742
Molecole co-stimolatorie, 1953, 1965f, 1967
Molibdeno, 447
- apporto raccomandato di, 437t
- deficit di, 440t
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t
- tossicità del, 440t

Molibdeno-99, esposizione al, 1325t
Molindone
- effetti avversi, 2635t
- nella schizofrenia, 2635t

Mollaret, meningite di, 1075, 2558t
Molluschi
- avvelenamento da, **2658**
- contaminati da *Vibrio*, 949, 952, 952t

Mollusco contagioso, 786, 786t, 808t, 1060, **1089**, 1089f, 1089t, 1094
- nell'infezione da HIV, 1090, 1154
- infezioni persistenti/latenti, 1060
- manifestazioni cutanee, e68f
- virologia, 1057t

Moltiplicazione controcorrente, 1693
Mometasone nella rinite allergica, 2002
Moncone del dotto cistico, sindrome del, 1933
Monitoraggio di eventi praticato dal paziente, 1388
Monitoraggio nutrizionale, 438
Monobactamici, 840t
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 984t

Monoblasti, 382
Monociti, 382, 1958, 1958f
- alterazioni dei, **375**, 380t, 382
- differenziazione emopoietica, 430f
- nell'infezione da HIV, 1132, 1135
- nello striscio ematico periferico, e78, e82f
- nella tubercolosi, 988

Monocitopenia, 382
Monocitosi, 382
Mononeurite multipla, 2570
Mononeuropatia, 2566, 2567t, **2568**, 2569t
- multipla, 2566, 2567t, **2570**

Mononucleosi infettiva
- anemia aplastica e, 656
- anemia emolitica autoimmune nelle, 1083
- da citomegalovirus, 1084-1087
- complicanze, 1083
- complicanze neurologiche, 1083
- diagnosi, 959t, 1055, 1188, 1886
- da Epstein-Barr virus, **1082**
- faringite nella, 210
- herpes virus umani 6, 1088
- linfoadenopatia nella, 370-372, 370t
- manifestazioni orali, 216t
- neutropenia nella, 379t
- rash nella, 122t, 128
- rottura della milza nella, 1058, 1083
- splenomegalia nella, 373, 374t
- terapia, 1058

Monoparesi, 150
Monosomia, 409, 410t, 662
Monossido d'azoto. *Vedi* Ossido nitrico

Monossido di carbonio, avvelenamento da, 160t, 188, 635, 664t, 886t, 1546, 1572, 1672, 2469, 2475, e290t
- acidosi lattica nell', 290
- afasia nell', 164
- ipossia nell', 229
- policitemia nell', 362
- terapia, 1673

Montelukast
- nell'asma, 1559
- effetti avversi, 2080t
- nell'orticaria/angioedema, 1999
- nella rinite allergica, 2002

Moonshine, 2080t

Moraxella spp., **905**, 905t
- ferite da morsi, 905, 905t
- recettori dell'ospite per, 744
- siti dell'infezione, 905, 905t

Moraxella catarrhalis, **903**
- artrite, 903
- batteriemia, 903
- diagnosi, 904, 904f
- empiema, 904
- epidemiologia, 904
- laringite, 212
- mastoidite, 209
- microbiologia, 904, 904f
- otite media, 208, 904
- polmonite, 904, 1575t
- risposta immunitaria, 903
- sinusite, 206, 904
- terapia, 904, 904t
- tracheobronchite, 904, 904f

Morbillo, 1060, **1185**
- adenite cervicale, 1187t
- negli adulti, 1188
- atipico, 124t, 128, 329, 1080, 1187, 1187f, e27f
- complicanze, 1187, 1187t
- croup nel, 1186, 1187t
- deficit di vitamina A, 445
- diagnosi, 1188
- encefalite e, 1187-1189, 1187t
- encefalomielite e, 2535
- epidemiologia, 768, 1185, 1186f
- eziologia, 1185
- immunizzazione con immunoglobuline post-esposizione, 762t
- infezioni persistenti/latenti, 1060
- linfoadenopatia nel, 370t
- malattie gastrointestinali, 1187, 1187t
- manifestazioni cliniche, 1186, 1186f, 1187f
- modificato, 1187
- neutropenia nel, 379t
- otite media, 1186, 1187t, 1189
- panencefalite sclerosante subacuta, 1187, 1187t, **2550**
- patogenesi, 1186
- nel paziente immunocompromesso, 1187
- polmonite, 1186, 1187t
- prevenzione, 1188
- rash nel, 122t, 124t, 128, 329, 329t, 1186, 1186f, 1187f, e23f, e27f
- recettori dell'ospite per il virus, 744, 744t
- salute globale, 1185, 1186f
- terapia, 1189
- virologia, 1057t

Morfea, 2031
- alopecia nella, 322t, 323
- diffusa, 2027t
- generalizzata, 342
- guttata, 2027t
- localizzata, 342
- manifestazioni cutanee, **341**

Morfemi legati, 164

Morfina
- nell'anemia falciforme, 631
- nell'angina instabile, 1487t, 1488
- nella corea, 73t
- dosaggio nella malattia epatica, 33
- nell'edema polmonare, 1656
- effetti avversi, 182, 294t, 1493, 2495t
- farmacologia, 2642
- nell'infarto miocardico, 1493
- nella neuropatia periferica, 2568t, 2575
- a rilascio sostenuto, 84t, 86
- nella tempesta autonomica, 2498
- nella terapia del dolore, 71, 84t, 85
- nel tetano, 883

Morgagni-Adams-Stokes, sindrome di, 141

Morganella spp., **926**
- diagnosi, 919, 926
- epidemiologia, 919
- patogenesi, 919
- resistenza agli antibiotici, 920
- sindromi infettive, 926
- terapia, 920, 925

Moricizina, 1392t, 1393t

Morquio, sindrome di, 2372t

Morso
- di foca, e110
- dell'orso polare, e110
- di piranha, e110
- umano, 788, **e110**
- - artrite correlata a, 2099
- - lesione occlusionale, e110, e111t
- - lesione a pugno stretto, e110, e111t
- - osteomielite nel, 791
- - terapia, e110-e112, e111t
- - trasmissione dell'HIV e, 1118
- della vedova nera, 2663

Morte
- e agonia. *Vedi* Assistenza alla fine della vita
- arresto cardiaco dopo rianimazione, 1661
- da cancro, cause principali di, 475, 475t, 477f, 478t
- cardiaca improvvisa, 1388, 1461, **1657**
- - anatomia patologica, 1659
- - cause strutturali di, 1657, 1658t
- - epidemiologia, 1657, 1658f
- - eventi iniziali, 1657
- - eziologia, 1657
- - fattori funzionali che contribuiscono alla, 1657, 1658t
- - fattori genetici, 1658
- - in giovani atleti, 1444, 1660
- - nella miocardiopatia ipertrofica, 1444
- - prevenzione, 1659, 1659f, 1662
- - previsione di, 1659, 1659f
- - variazioni circadiane, 180
- cause principali di, 39, 40f, 40t
- - malattie cardiovascolari, **1340**, 1344
- - mondiali, 8
- - transizione epidemiologica, **1340**
- cause specifiche dell'età di, 26t
- cerebrale, 1629, **1668**
- - criteri per la, 1668
- - elettroencefalografia nella, 1668, e262
- - potenziali evocati sensoriali nella, e263
- definizione, 1657
- improvvisa inaspettata di pazienti epilettici, 2430
- improvvisa di neonati, sindrome della, 1618
- infanzia, 8
- intrauterina fetale, 408, 409t
- luogo di, 67, 67f
- della moglie, 78
- morte naturale improvvisa, 1657
- dei pazienti ricoverati, 67, 67f
- recettori di, 501, 501f, 1953, 1971
- segni principali della, 78
- negli Stati Uniti, 67t
- di viaggiatori internazionali, 770

Morva, 370t, 930, **936**
- come agente di bioterrorismo, 1309t

Mosaicismo, 394, 399, 410
- cromosomico, 399
- gonadico, 394
- invertito, 394
- somatico, 399

Mosche
- cavalline, 2662
- morsi di, 2665
- tse-tse, malattia del sonno, 1271
- Tumbu, 2662
- volanti, 189

Mostarda azotata, 379t, 483t, 515, 1318t

Mostarda sulfurea
- come agente per la guerra chimica, **1317**, 1318t
- azione, 1319
- decontaminazione e terapia, 1320
- manifestazioni cliniche, 1319, 1320f

Motilina, agonisti della, per la nausea e il vomito, 243t

Motilità gastrica, disturbi della, 243

Motilità gastrointestinale, test della, 242

Motivazione, 169

Motivi di attivazione dell'immunorecettore basati su tirosine, 1967

Motoneurone, 81
- inferiore, 148f, 2492
- - debolezza del, 148, 148f
- malattie del, 2454t, **2488**
- - eziologia e indagine delle, 2489t
- - inferiore, 2492
- - ipoventilazione nelle, 1614t, 1615
- - secondario, 2490t
- - sporadico, 2489t
- - superiore, 2492

Movimento
- disturbi del
- - diagnosi, 2425t
- - extrapiramidali, **2467**, **2467**
- - da farmaci, 2480
- - in gravidanza, 47
- - ipercinetici, **2476**
- - psicogeni, 2480-2481
- periodico degli arti nel sonno, **176**, **176**, 177f
- di pronazione, 2406

Moxifloxacina
- azione, 840
- nella colecistite, 1933
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 984, 984t
- nelle infezioni meningococciche, 897
- nelle infezioni da micobatteri non tubercolari, 1008
- nella lebbra, 1003
- nella legionellosi, 914t
- nella neutropenia febbrile, 524
- nella polmonite, 855, 1046t, 1577t, 1580t
- resistenza alla, 846t
- nella tubercolosi, 994, 1014

Moyamoya, malattia di, 2435t, 2438

MPTP, 2398

MSCRAMM, 778, 859

mTOR-inibitori, 499, 503, 523

MUAP, 2595

Mucinosi papulare, 331, 331t, 2027t, 2035

Muckle-Wells, sindrome di, 120, 131, 383, 1740, 2072t, 2073

Mucolipidosi, 2374t, 2374t

Mucolitici nella terapia delle bronchiectasie, 1584

Mucopolisaccaridosi, 2372t, **2376**
- miocardiopatia nella, 1441t
- tipo IH, e220f

Mucormicosi, 129, **1230**
- cutanea, 1231
- nel diabete mellito, 2218
- diagnosi, 1231
- eziologia, 1230
- fattori di rischio, 1230
- gastrointestinale, 1231
- nell'infezione da HIV, 1144, 1153
- manifestazioni cliniche, 1230, 1231f
- patogenesi, 1230, 1230f
- nel paziente immunocompromesso, 532t, 833, 1231
- polmonare, 1231
- rinocerebrale, 206, 755, 1231, 1231f
- terapia, 1213, 1231

Mucosa. *Vedi anche i tipi specifici*
- immunità della, 1971, 1974f
- ingresso di microbi attraverso la, 743, 746
- malassorbimento da parte della, 250
- sistema di difesa della, 761
- - gastroduodenale, 1801, 1801f

Mucosa intestinale, biopsia della, 1781

Mucosa nasale, 2001

Mucosa orale
- malattie della, **215**, 216-219t
- - lesione vescicolare, bollose, o ulcerative, 216-217t
- - lesioni bianche, 218t
- - lesioni pigmentate, 218t
- modificazioni correlate all'età nella, 221

Mucosite
- acuta necrotizzante ulcerativa, 214, 531, 981
- correlata alla terapia, 526, 544
- herpes simplex virus, 829, 1074
- nei pazienti con cancro, 526, 531
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 706

Mughetto, 212, 318, 1214, 1224, 1225t, 1798
- nell'infezione da HIV, 1147f
- nei pazienti con cancro, 531
- nei pazienti immunocompromessi, 212

Multiplex ligation-dipendent probe amplification, 404t

Multiresistenza ai farmaci, fenotipo della, 502

Munchausen, sindrome di, 249t, 251, 1817, 2633

Mupirocina
- azione, 838, 838t
- eliminazione di stafilococchi nasali, 863
- nell'impetigine, 869
- indicazioni all'impiego di, 846t
- per la profilassi, 849t
- resistenza alla, 838t, 841, 846t

Murphy, segno di, 263, 1931

Murray Valley, virus dell'encefalite della, 1198t, 1199t, 1203-1233

Muscolatura liscia
- vascolare, 1331-1333, 1331f, 1509
- - nell'aterosclerosi, 1462

– – calcio nella, 1333, 1334f
– – contrazione, 1333, 1334f
– – controllo del tono cellulare, 1333
– – funzioni, 1333
– vie aeree, nell'asma, 1555
Muscoli intercostali, crampi e, 89
Muscoli respiratori, 1542
– affaticamento dei, 1625
– debolezza dei, 1544
– disfunzione dei, 1614t
– valutazione della forza dei, 1543
Muscoli ventilatori, 221
Muscolo papillare, rottura del, e44
Muscolo puborettale, 247f
– Mancato rilassamento, 254
Musicoterapia, 63t
Mustard, intervento di, 1425
Mutacismo, 162, 165
– acinetico, 1663
Mutageni, sensibilità ai, 547
Mutazioni, 389f. *Vedi anche i tipi specifici*
– con acquisizione di funzione, 395
– nelle cellule cancerose, 494
– definizione, 393
– nel DNA mitocondriale, **e311**
– hot spot per le, 396
– identificazione delle, 404, 404t
– missense, 389f, 394
– nonsense, 389f, 394
– origine e tipi di, 393
– perdità funzionale, 395
– punto, 388f, 389
– di sfasamento del registro di lettura, 389, 389f, 394
– silenti, 388f
– somatiche, 394, 400, 488, 489f
– – nel DNA mitocondriale, e313, **e319**, e319f
– – sviluppo di cellule B, 1968
– tasso di, 394
Mutilazione, ciclo di, 638f
M-VAC (regime) nel cancro della vescica, 585
Mycobacterium spp., infezione da
– diagnosi, e98, e98f, e100t, e103-e104
– diarrea, 247
– pancitopenia nella, 655t
– nei pazienti con cancro, 530, 532t
– nei soggetti sottoposti a trapianto, 833
Mycobacterium ascessous, 1005, 1005t, 1009, 1016
Mycobacterium avium complex, 993
– bronchiectasie, 1582
– diagnosi, 1824
– diarrea, 251
– nell'infezione da HIV, 1143t, 1146
– malattia disseminata, 1005t, 1007, 1008, 1008t
– – terapia, 1008, 1008t, 1015
– malattia polmonare, 1005t, 1006
– – terapia, 1007, 1007t, 1015
– microbiologia, 1005
– nei pazienti con cancro, 529t
– polmone da sauna, 1008
– prevenzione, 1008
Mycobacterium bovis, osteomielite da, 791
Mycobacterium celatum, 1009
Mycobacterium chelonae, 1005, 1005t, 1009, 1015
– infezioni cutanee, 787
Mycobacterium fortuitum, 1005, 1005t, 1009, 1015
Mycobacterium genavense, 1007, 1009, 1015
Mycobacterium gordonae, 1005, 1009
Mycobacterium haemophilum, 1007, 1009, 1015
Mycobacterium intracellulare, 1005, 1005t
Mycobacterium kansasii, infezione da, 993
– malattia disseminata, 1005t, 1007-1009
– – terapia, 1009, 1015
– malattia polmonare, 1005t, 1006, 1008
– – terapia, 1008, 1015
– microbiologia, 1005
– patogenesi, 1007
Mycobacterium leprae. *Vedi* Lebbra
Mycobacterium malmoense, 1006, 1009
Mycobacterium marinum, 332, 1005, 1005t, 1009, 1015
– cellulite, 788
– infezioni cutanee, 787
– nei soggetti sottoposti a trapianto, 833
Mycobacterium scrofulaceum, 1009
Mycobacterium simiae, 1009
Mycobacterium szulgai, 1009
Mycobacterium tubercolosis, **985**. *Vedi anche* Tubercolosi
– fattori di virulenza, 988
– infezioni profonde del collo, 213
– microbiologia, 985
– recettori dell'ospite per, 744t
Mycobacterium ulcerans, 787, 1005, 1005t, 1009
Mycobacterium xenopi, 1006, 1009, 1015
Mycoplasma genitalium, infezione da
– cervicite, 814, 814f
– malattia infiammatoria pelvica, 815
– trasmissione sessuale, 808t
– uretrite, 809, 810t
– delle vie urinarie, 1767
Mycoplasma hominis, infezione da
– diagnosi, e104
– mediastinite, 833
– nei soggetti sottoposti a trapianto, 833
– trasmissione sessuale, 808t
– vaginosi batterica, 813
Mycoplasma pneumoniae, infezione da, **1045**
– diagnosi, 875, 1045
– nella drepanocitosi, 1045
– epidemiologia, 1045
– faringite, 210
– manifestazioni cliniche, 1045
– manifestazioni cutanee, 1045, 1045t
– manifestazioni extrapolmonari della, 1045, 1045t
– patogenesi, 1045
– polmonite, **1045**, 1046t, 1105, 1574, 1574t
– sinusite, 206
– terapia, 1046, 1046t
LA-PTT, 369

N

Nabpaclitaxel, 521
N-acetilcisteina
– nella cistite emorragica, 1688
– nell'esposizione alla mostarda azotata, 1321
– nella pneumopatia cronica ostruttiva, 1594
– nella profilassi della nefropatia da mezzo di contrasto, 1707
– somministrazione pre-intervento per la cateterizzazione cardiaca, 1370
– nel sovradosaggio da paracetamolo, 1892
N-acetilglutamato sintasi, deficit di, 2390t
N-acetilpenicillamina, nell'avvelenamento da mercurio, e278t
N-acetiltrasferasi, 29t, 34
NADH deidrogenasi, deficit di, 188
Nadololo
– nella cardiopatia ischemica, 1481t
– dosaggio, 1392t
– farmacologia, 1392t
– indicazioni all'impiego di, 1392t
– nella sincope, 143
NADPH ossidasi, 381
Naegleria spp., **1248**
– diagnosi, e116t, e177t
Nafcillina
– aggiustamento della dose nell'insufficienza renale, 842t
– nell'artrite batterica, 2100
– nella cellulite, 207, 789t
– nell'endocardite, 781, 782t
– indicazioni all'impiego di, 846t
– nelle infezioni stafilococciche, 864, 864t
– nella meningite, 2540t, 2541, 2541t
– nell'osteomielite, 792, 793t
– nella pericondrite, 207
– resistenza alla, 846t
– nello shock, 1649t
Naftalene, 649t
Naftifina nelle infezioni fungine, 1214, 1234
Nairovirus trasmessi da artropodi e roditori, 1198, 1198t
Nalmefene come antagonista degli oppiacei, 2643
Nalorfina, come antagonista degli oppiacei, 2643
Naloxone
– come antagonista degli oppiacei, 85, 2643
– per sovradosaggio di oppiacei, 2643
Naltrexone
– come antagonista degli oppiacei, 2643
– nella cirrosi biliare primitiva, 1912
– programma di mantenimento con oppiacei, 2645
– per la riabilitazione dall'alcolismo, 2642
NAME, sindrome, 326, 327t, 1455
Naming, deficit di, 162
Nandrolone, abuso di, 2248
Nanismo Mulibrey, 1449t
Nanog, gene, 425
Naproxene
– nella dismenorrea, 307
– effetti avversi, 344, 379t, 380t
– nell'emicrania, 100t
– nell'osteoartrosi, 2092t
– nella terapia del dolore, 84t
Naratriptan, nell'emicrania, 99, 100t, 101t
Narcolessia, **177**, 177t
– associazioni con l'HLA, 1984t
– diagnosi, 174, 178, 1618
– terapia, 178
Narcolessia-cataplessia, sindrome da, 174t
Narcotici
– per congelamento, 138
– effetti avversi, 160, 160t
– nell'emicrania, 99, 100t
– interazioni farmacologiche, 1011t
– nella terapia del dolore, 84t
Narcotici Anonimi, 2644
NARP, sindrome, 399t, 2483t, e312f
– manifestazioni cliniche, e316, e317t
– mutazione del DNA mitocondriale in, e315-e316, e317t
Naso
– nella lebbra, 1003
– raccolta e trasporto di campioni, e99t
– a sella, 2062, 2063f
Natalizumab
– azione, 2531-2534
– effetti avversi, 2534, 2550
– nella sclerosi multipla, 2511, 2531-2534, 2533t
Nateglinide, nel diabete mellito, 2224t
National Clinicians' Post-Exposure Prophylaxis Hotline, 1174
National Family Caregivers Association, 76
National Healthcare Safety Network, 822
National Quality Forum, e2-e3
Naturopatia, 63t, 64
Nausea e vomito, **240**
– anamnesi, 242
– nell'appendicite, 1858
– approccio, 242
– cronici idioopatici, 241, 241t, 243t
– in disturbi extraperitoneali, 241, 241t
– nei disturbi ibntraperitoneali, 241, 241t
– esame obiettivo, 242
– eziologia, 72, 240, 241t
– da farmaci, 241, 241t
– in gravidanza, 47, 241-243, 241t
– indotti dalla chemioterapia, 242, 243t, 480, 525
– – anticipatori, 72, 242, 243t, 480, 525
– – emesi acuta, 480
– – emesi ritardata, 480
– – terapia, 525
– indotto dalle radiazioni, 512
– nella malattia epatica, 1861
– nelle malattie gastrointestinali, 1778, 1779t
– meccanismi, 240
– nel mieloma multiplo, 693t
– nei pazienti terminali, 72
– procedure diagnostiche per, 242
– terapia, 72, 242, 243t
– – antiemetici, 242, 243t
– – stimolanti della mobilità gastrointestinale, 242
Navelbina nel cancro della mammella, 562
Necator americanus, 1287t. *Vedi anche* Verme a uncino
Necrobiosi lipidica, 331t, 335t
Necrobiosis lipoidica diabeticorum, 2218, e217f
Necrolisi epidermica tossica, 124-125t, 129, 328, 328t, 786, 790, e28f
– farmaco-indotta, 346, 348, 348t
– patogenesi, 344
Necrosi, 514. *Vedi anche i tipi pecifici*
Necrosi caseosa nella tubercolosi, 988
Necrosi cistica della media, 1519t, 1520, 2437
Necrosi corticale bilaterale, **1761**
Necrosi digitale
– da *Mycoplasma pneumoniae*, 1045
– nella sclerosi sistemica, 2031, 2031f
Necrosi epatica
– da farmaci, 38
– intralobulare, 1896t
– massiva, 1880
– periportale, 1895, 1896t
– piecemeal, 1895, 1896t, 1906
– a ponte, 1880, 1886, 1890, 1895, 1896t, 1910, e205f
Necrosi fibrinoide, 1759
Necrosi lipidica, 332
Necrosi papillare, **1772**
Necrosi progressiva della retina esterna, nell'infezione da HIV, 1158
Necrosi da radiazioni, 2525
Necrosi striatale bilaterale familiare, e312f
Necrosi tubulare acuta, 1700, 1701t
– approccio, 270
– azotemia nella, 270
– biopsia renale nella, e58f

- da farmaci, 1702
- fasi della, 1701, 1702f
- iponatriemia nella, 277t
- ipovolemia nella, 275
- ischemica, 271, 1703, 1704t, 1706, 1708t
- - anatomia patologica e fisiopatologia, 1701
- - eziologia, 1701
- nefrotossica, 271, 1703, 1704t, 1706, 1708t
- - anatomia patologica e fisiopatologia, 1702
- - eziologia, 1702
- poliuria nella, 274
- post-trapianto, 1727
- nella sepsi/nello shock settico, 1648
- nello shock, 1640

Nedocromil nell'asma, 1559
Nefazodone, 845, **1891t**, 2625t
Nefrectomia
- nel carcinoma a cellule renali, 586
- nell'ostruzione delle vie urinarie, 1775
- per la trombosi renale, 1761

Nefrite. *Vedi anche i tipi specifici*
- acuta, 269t
- da *Campylobacter*, 948
- diagnosi, 269t
- ematuria innella, 273
- manifestazioni cliniche, 269t

Nefrite interstiziale, 1697, 1701t, 1705
- acuta, biopsia renale nella, e58f
- allergica, 1703, 1705, **1756**
- azotemia nella, 271
- iperkaliemia nella, 284

Nefrite lupica, **1734**, 2008, 2008t, 2014
- biopsia renale nella, e55f
- classificazione OMS, 1735, 1735t
- diffusa, 1735, 1735t, 2008t
- nelle donne, 42
- glomeruli sclerotici, 1735, 1735t
- iperkaliemia nella, 284
- lesione focale, 1735, 1735t
- manifestazioni cliniche, 1733t, 1734
- membranosa, 1735, 1735t, 2008t
- mesangiale minima, 1735t, 2008t
- mesangiale proliferativa, 1735, 1735t, 2008t
- patogenesi, 1730
- terapia, 1735, 2012

Nefrite membranosa, 1730
Nefrite-uveite tubulo-interstiziale, sindrome da, 1753t
Nefrocalcinosi, 1754, 1763, 1774, 2293
Nefrogenesi renale, 1689f, 1690
Nefrolitiasi, **1762**
- nell'acidosi tubulare renale, 1762t, 1764
- ascesso perinefritico, 799
- calcoli di acido urico, 1762, 1762t, **1765**
- calcoli di calcio, 1762, 1762t, **1764**
- calcoli di cistina, 1762, 1762t, **1765**
- calcoli di struvite, 1762, 1762t, **1765**
- diagnosi, 269t, 1762t, 1763, 1857t, 2083
- dolore addominale nella, 94t
- dolore alla schiena nella, 113
- ereditaria, 1692t, 1752
- infezioni e, 1763
- nell'ipercalciuria, 1762t, 1764
- nell'iperossaluria, 1762t, 1764
- nell'iperparatiroidismo, 1762t, 1764
- iperuricemia e, 2366
- nell'iperuricosuria, 1762t, 1764
- nell'ipocitraturia, 1762t, 1765
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838
- manifestazioni cliniche, 269t, 1779t
- passaggio di calcoli, 1762
- patogenesi, 1763
- radiografia semplice della, 1747f
- terapia, 1762t, 1764-1766, 2367

Nefrolitotomia percutanea, 1764-1766
Nefroni
- corticali, 1690
- funzioni, **1692**
- iperfunzione nell'insufficienza renale cronica, 1696
- iuxtamidollari, 1690

Nefronoftisi, 1745t, **1746**
Nefropatia. *Vedi i tipi specifici*
- nell'amiloidosi, 2074, 2076
- ateroembolica, **1758**
- azotemia nella, **268**
- calo ponderale nel, 256t
- cronica. *Vedi* Rene, malattie del, croniche
- nel deficit di vitamina D, 2298
- diabete mellito e, 1700, 1700t
- disfunzione del gusto nella, 199, 199t
- dolore alla schiena nella, 113
- nelle donne, 40t
- effetto sulla concentrazione farmacologica e risposta, 32
- nella granulomatosi di Wegener, 2052, 2052t
- in gravidanza, 44
- nell'infezione da HIV, 1150
- iperlipidemia e, 1700, 1700t, 2343t, 2345
- iperparatiroidismo nella, 2304
- ipertensione e, 1506, 1510, 1511t, 1700, 1700t
- iperuricemia nella, 2365t, 2366
- ipofosfatemia nella, 2292
- nel lupus eritematoso sistemico, 2008t, 2010, 2010t
- mortalità da, 67t
- nei pazienti con cancro, 533
- progressiva, **1696**, 1697f
- - atrofia tubulare progressiva, 1696
- - modificatori che influiscono sulla, 1699, 1700t
- - risposta alla perdita di nefroni, 1697
- - tissue fibrosi, 1696
- sanguinamento, 367
- nella sarcoidosi, 2067
- nella sclerosi sistemica, 2028t, 2030, 2034, 2036
- tasso di filtrazione glomerulare nella, 269
- tromboembolitica, 1759

Nefropatia da analgesici, 1753t, **1754**
Nefropatia aterosclerotica, 1733t, **1741**
Nefropatia dei Balcani, 585, 1753t
Nefropatia cistica midollare, 1745t, **1747**, 1753t
Nefropatia diabetica, 1697f, 1710-1712, 1717, 1732, 1733t, **1739**, 2211t, 2213
- anamnesi familiare e, 1739, 2213, 2213f
- avanzata, 1739
- biopsia renale nella, e57f
- controllo glicemico e, 2211
- iperkaliemia nella, 283
- ipertensione e, 1739
- manifestazioni cliniche, 1739
- patogenesi, 1730
- rallentamento della progressione della, 1718
- sclerosi mesangiale, 1739
- terapia, 2213, 2213f

Nefropatia drepanocitica, 1753t, **1761**
- anomalie tubulari funzionali nella, 1761
- infarti corticali nella, 1761
- infarti papillari nella, 1761
- terapia, 1761

Nefropatia epidemica, 1208
Nefropatia da erbe cinesi, 1753t, 1755
Nefropatia gottosa, **1755**
Nefropatia da ipercalcemia, 1753t, **1755**
Nefropatia ipertensiva, 1710, 1733t, 1738t
Nefropatia ischemica, 1757
Nefropatia a lesioni minime, 272, 1732, 1733t, **1737**, 1743
- biopsia renale nella, e53f

Nefropatia da malaria quartana, 1254
Nefropatia membranosa idiopatica, 1735, 1742
Nefropatia da mezzo di contrasto, 1702, 2213, 2410
- prevenzione, 1707

Nefropatia da mieloma, 1703
Nefropatia con perdita di sale, 1712, 2494t
Nefropatia da reflusso, 1717, 1738t
Nefropatia terminale. *Vedi anche* Rene, malattie del, croniche
- dialisi nella, **1719**
- ipertensione nella, 1510
- terapia, 1719
- - trapianto renale, **1723**

Nefropatia da urati, 1705, 2367
Nefrosclerosi, 1511, 2188
- arteriolare, 1759
- arteriolare, biopsia renale nella, e57f
- cronic, 1742
- ipertensiva, 1701, **1741**
- progressiva, 1710

Nefrosialidosi, 1730, 1738t
Nefrostomia, nell'ostruzione delle vie urinarie, 1681, 1775
Nefrotossine, 1702, 1753t, **1754**
- esogene, 1753t, 1754
- metaboliche, 1753t, 1755

Nefroureterectomia, 585
Negligenza (neglec)t, **166**, 167t
- assistenza ai pazienti con, 170
- emispaziale, 167, 168f

Neisseria spp.
- diagnosi, e98f
- endocardite, 753t
- recettori dell'ospite per la, 744, 744t
- tropismi tissutali, 748

Neisseria gonorrhoeae, 127t. *Vedi anche* Infezioni gonococciche
- che produce penicillinasi, 899
- diagnosi, e103
- lipopolisaccaride della, 898
- pili della, 898
- porina della, 898
- proteina della, associata all'opacità, 898
- proteina della membrana esterna della, 898

Neisseria meningitidis, 127t. *Vedi anche* Meningococco, infezioni da; Meningococcemia
- capsule di, 892
- colonizzazione della nasofaringe, 892
- componenti della membrana esterna, 892
- fattori di virulenza della, 892
- lipo-oligosaccaride della, 893
- nei pazienti con cancro, 528, 528t, 529t, 531

Neisseria meningitidis, vaccino della, nel paziente sottoposto a splenectomia, 375
Nelfinavir
- azione, 1165t, 1171
- effetti avversi, 1165t, 1171
- nell'infezione da HIV, 1165t, 1171
- resistenza al, 1170f, 1171
- struttura, 1168f

Nelson, sindrome di, 327, 327t, 2141
Nematodi
- diagnosi, e116t, e117t
- nell'infezione da HIV, 1129
- infezioni da filaria e, **1290**
- intestinali, **1286**, e114t
- tissutali, **1283**, e114t

NEMO
- deficit di, 381t, 382, 747f
- definizione, 1992

Neocarzinostatina, nel carcinoma epatocellulare, 577
Neomicina
- azione, 837
- effetti avversi, 640t
- per l'encefalopatia epatica, 1917
- interazioni farmacologiche, 444
- nell'otite esterna, 208
- profilattica, 849t

Neonato, malattia generalizzata del, 1182, 1182t
Neoplasia cervicale intraepiteliale, 601
Neoplasia intraepiteliale della prostata, 587, 588
Neoplasia lobulare, 563
Neoplasia trofoblastica gestazionale, **602**
- marker tumorali nella, 479t
- terapia, 513t, 602

Neoplasie endocrine multiple, 327
- manifestazioni cliniche, e217f
- MEN 1, 490t, 1813, 2128, **2281**, 2299
- - carcinoidi nella, 2283
- - fattori genetici, 397, 402, 402f, 2283, 2283f, 2518t
- - gastrinoma nella, 2277, 2282
- - glucagonoma nella, 2282
- - insulinoma nella, 2277, 2282
- - iperparatiroidismo nella, 2281, 2282, 2302-2305, 2302t
- - manifestazioni cliniche, 2281, 2281f, 2281t
- - manifestazioni cutanee, 330
- - sindrome di Verner-Morrison nella, 2282
- - terapia, 2283
- - test genetici, 413
- - tumori cerebrali nella, 2518t
- - tumori enteropancreatici nella, 2282
- - tumori gastrointestinali neuroendocrini nella, 2271, 2273t
- - tumori dell'ipofisi nella, 2283
- MEN 2, 490, 2171, **2283-2284**
- MEN 2a, 331, 490t, 1513, 2281t, 2284
- - carcinoma midollare della tiroid nella, 2283
- - fattori genetici, 413, 417t, 2284
- - feocromocitoma nella, 2197t, 2198, 2199f, 2284
- - habitus marfanoide nella, 2284
- - iperparatiroidismo nella, 2284, 2302t, 2303
- - manifestazioni cliniche, 2281t
- - manifestazioni cutanee, 330
- - neuroma mucosale nella, 2284
- - terapia, 417t, 2285
- MEN 2b, 330, 1513, 2281t, 2284

Neoplasie maligne ginecologiche, **597**
Neoplasie maligne linfoidi, **678**. *Vedi anche le malattie specifiche*
- anomalie cromosomiche nelle, 681, 681t
- approccio, 682
- associate a virus, 680
- delle cellule B mature (periferiche), 679t, 684-688
- delle cellule T mature (periferiche), 679t, 688
- classificazione FAB, 678, 678t
- classificazione OMS, 678
- epidemiologia, 678, 679t
- eziologia, 678-680, 679t, 680t

- fenotipizzazione delle, 680, 680f
- immunologia, 680-682, 680f
- malattie o esposizione associati ai, 680t
- manifestazioni cliniche, 683-690
- oncogeni nelle, 681t
- dei precursori delle cellule B, 679t, 683
- dei precursori delle cellule T, 679t, 688
- profilo del gene nelle, 681
- prognosi, 683-690
- stadiazione, 681t, 682
- terapia, 683-690

Neostigmina
- per ileo adinamico, 1857
- per morso di serpente, 2655

Neovascolarizzazione nella retinopatia diabetica, 2212, 2212f

Neovescica ortotopica, 585

Nervi cranici
- esame dei, 2406
- lesioni dei, **2514**
- malattie dei, **2499**
- - diagnostica neuroradiologica, 2409t
- - interessamento multiplo di nervi cranici, 2503t, 2504
- - nelle lesioni sellari occupanti spazio, 2129
- nevrite dei, borreliosi di Lyme, 1032
- sindromi multiple dei, 2503t, **2504**

Nervi periferici, 81, 83f
- globi, 1002
- ingrossamento dei, 1000

Nervo abducente
- esame del, 2406
- paralisi del, 194, 1676, 2571
- paresi del, 193

Nervo accessorio spinale, esame del, 2406

Nervo facciale
- anatomia, 2500, 2501f
- esame del, 2406
- lesione del, 202, 2514

Nervo glossofaringeo, esame del, 2406

Nervo ipoglosso, 2502
- esame del, 2406

Nervo laringeo ricorrente, 2502

Nervo occipitale, stimolazione del
- nell'emicrania, 102, 103t
- nell'emicrania continua, 105
- nella prevenzione della SUNCT/SUNA, 103

Nervo oculomotore
- esame del, 2406
- lesione del, nel trauma cranico, 2514
- paralisi del, 182, 193, 1676, 2572
- paresi del, 182

Nervo olfattivo
- esame del, 2406
- lesione nel trauma cranico, 2514

Nervo ottico, 181
- alterazioni del, difetti del campo visivo, 183
- esame del, 2406
- lesione nel trauma cranico, 2514

Nervo sacrale, stimolazione del, nell'incontinenza fecale, 1850

Nervo trigemino
- esame del, 2406
- herpes zoster, 1079
- lesione al, 202

Nervo trocleare
- esame del, 2406
- lesione da trauma cranico, 2514
- paralisi del, 193

Nervo vago
- disturbi del, 2502
- stimolazione del
- - nella depressione, 2631
- - nell'epilessia, 2429

Nervo vestibolococleare, esame del, 2406

Nesiritide
- nell'edema polmonare, 1656
- nell'insufficienza cardiaca, 1414, 1414t

NEST, 80

Netilmicina nella brucellosi, 956

Network frontale, sindrome del, 170

Network limbico per la memoria, **168**

Network modulare, 386

Network occipitotemporale, **168**

Network parietofrontale, **166**, 167t

Network Perisylvian, **162**

Neuraminidasi, inibitori della, 1064

Neuraprassia, 2580

Neurastenia, 2588

Neurilemmoma, 1456, 2581

Neurinoma del trigemino, 2500t

Neurite. *Vedi anche i tipi specifici*
- allergica sperimentale, 2582
- da insulina, 2572
- ottica, 183, 187
- - retrobulbare, 187, 187f
- - nella sclerosi multipla, 2528

Neuroacantocitosi, 2479

Neuroblastoma
- genetico, 604
- marker tumorali nel, 479t
- oncogeni nel, 492, 492t
- sindromi paraneoplastiche nel, 616, 619
- terapia
- - chemioterapia, 513t
- - trapianto di cellule emopoietiche, 709

Neurocheratite, 2500

Neurochine, antagonisti dei recettori per le, per la nausea e il vomito, 242, 525

Neurocisticercosi, 1303, 1303f, 1303t, 2551, 2557t, e117
- diagnosi, 1247, 2552
- manifestazioni cliniche, 2552
- terapia, 2552, e119

Neurocitoma, 2523

Neurocristopatia, 325

Neurodegenerazione, **2402**, 2491

Neuroepitelioma periferico, 513t, 606

Neurofibroma, 603, 2507, 2523, 2581

Neurofibromatosi
- con caratteristiche secondo il MEN, 2281t
- fattori genetici, 394, 2397
- manifestazioni cliniche, e75f
- manifestazioni cutanee, 327, 327t
- NF1, 326, 490t, 603, 2286
- - fattori genetici, 2518t, 2523
- - feocromocitoma nella, 2197t, 2198, 2198f
- - manifestazioni cutanee della, 330, 331t
- - tumori gastrointestinali neuroendocrini nella, 2272, 2273t
- - tumori del sistema nervoso nella, 2518t, 2523
- NF2, 490t
- - coinvolgimento oculare nella, 189
- - fattori genetici, 2518t, 2523
- - neuroma acustico nella, 2522
- - tumori del sistema nervoso nella, 2518t, 2523
- pneumopatia nella, 1596t, 1602
- sarcoma dei tessuti molli e, 603

Neurofibromina, 603, 2523

Neurofibrosarcoma, 490t

Neurogenetica, **2397**

Neuroglicopenia, 2230, 2234

Neurografia a risonanza magnetica, 2415

Neurolettici
- nel delirium, 75, 75t
- effetti avversi, 75, 119, 297

Neuroma. *Vedi anche* Schwannoma
- acustico, 2522
- - diagnosi, 2501
- - diagnostica neuroradiologica del, 2522f
- - disturbi del trigemino nel, 2500t
- - nella neurofibromatosi di tipo 2, 2522
- - vertigini nel, 145
- delle mucose nelle neoplasie endocrine multiple, 2284

Neuromielite ottica, 2504t, 2509, 2535

Neuromiopatia viscerale, 249t

Neuromiotonia, 2595
- acquisita, 2398t
- paraneoplastica, 616, 617t, 618t, 620

Neurone
- intatto, ipotesi del, 1696
- simpatico post-gangliare, 81, 81f
- specchio, sistemi del, 2403, 2403f

Neuronite vestibolare, 145

Neuro-ormoni nell'insufficienza cardiaca, 1407, 1407f

Neuropatia, 148. *Vedi anche i tipi specifici*
- deficit di sensibilità nella, 157
- difterite, 876
- con gammopatia monoclonale, 2585
- nel mieloma multiplo, 2585
- paraneoplastica, **616-617**, 1679
- vitamina B_{12} e, 639

Neuropatia accessoria, 2502

Neuropatia amiloidea familiare, 2578

Neuropatia anti-Hu, **2586**

Neuropatia assonale motoria acuta, 2581, 2582t, 2583, 2583t

Neuropatia assonale sensitivo-motoria acuta, 2581, 2582t

Neuropatia atassica sensitiva
- cronica, 2583t
- e oftalmoparesi, 2483t

Neuropatia autonomica, 2494t, 2579
- autoimmune, 2497
- diabetica, 2214, 2217
- herpes simplex virus, 1077t
- paraneoplastica, 616, 616t, 617t, 618t, 619, 620
- periferica, 2494t

Neuropatia cervicobrachiale faringea acuta, 2583t

Neuropatia cutanea laterale, 2571

Neuropatia diabetica, 2211t, 2214, **2570**
- asimmetrica, 2571
- autonomica, 2214, 2494t
- complicanze alle estremità inferiori, 2217
- controllo glicemico e, 2211
- ipotensione ortostatica nella, 2495t
- mononeuropatie limbiche, 2571
- neuropatie craniche, 2571
- non comune, 2572
- ostruzione delle vie urinarie nella, 1774t
- polineuropatia/mononeuropatia, 2214
- polineuropatia sensomotoria, 2571
- radiculoneuropatia toracoaddominale, 2570
- radiculopatie e plessopatie, 2571
- radiculoplessica lombosacrale, 2570
- simmetrica, 2570
- stipsi nella, 254
- terapia, 86t, 443, 2214

Neuropatia ereditaria con suscettibilità alle paralisi da compressione, 394, 2576t, 2578

Neuropatia femorale, 2569t, e274f, e275
- laterale, e274f, e275
- prossimale, e274f, e275

Neuropatia gravidica, e275

Neuropatia immunomediata, **2581**

Neuropatia da intrappolamento, 47, **2568**, 2569t, **e274**

Neuropatia ipomielinizzante congenita, 2576t, 2577

Neuropatia mediana nella lebbra, 1003

Neuropatia mentale, 2500

Neuropatia motoria
- ereditaria, 2578
- multifocale, 2583t, **2585**
- - con blocco di conduzione, 2490t, 2491
- con paraproteinemia o cancro, 2490t
- pura, 2579
- subacuta paraneoplastica, 619

Neuropatia ottica
- nell'arterite a cellule giganti, 2056
- compressiva, 183
- ereditaria di Leber, 183, 188
- da farmaci, 188
- ischemica anteriore, 187, 187f. *Vedi* Neuropatia ottica, ischemica anteriore
- ischemica posteriore, 187
- nutrizionale, 183
- tossica, 183, 188

Neuropatia otturatoria, 2569t, e275

Neuropatia periferica, **2565**
- nell'abuso di alcol, 2638
- approccio, 2565-2568, 2566f
- assonale, 2567t
- autonomica, 2496, 2567, 2579
- nella borreliosi di Lyme, 1032, 2575
- nella carenza vitaminica, 639, 2574
- classificazione
- - per decorso temporale, 2568t
- - istopatologica, 2567, 2567t
- - per sede del, 2568t
- - per tipo di fibra, 2567, 2567t
- debolezza nella, 150
- decorso temporale della, 2567, 2568t
- demielinizzante, 2567t
- diabetica. *Vedi* Neuropatia diabetica
- diagnosi, 2568
- disturbi della marcia nella, 152
- ereditaria, 2576-2578
- eziologia, 2567
- da farmaci, 2572-2575, 2573t
- in gravidanza, 47
- nell'herpes zoster, 2575
- nell'infezione da HIV, 1157, 2574, 2575t
- ipoventilazione in, 1614t
- manifestazioni cliniche, 2566t
- mononeuropatia, 2566, 2567t, 2568-2570, 2569t
- mononeuropatia multipla, 2566, 2567t, **2570**
- motoria, 2567
- motoria predominante, 2490t
- motoria pura, 2579
- nella nefropatia cronica, 1716
- neuronale, 2567t
- nutrizionale, 2574
- paraneoplastica, 616, 616t, 617t, **620-621**
- plessopatia, 2567, 2567t, 2579

- polineuropatia, 2567, 2567t, **2570**
- nella porfiria, 2579
- nella porfiria acuta intermittente, 2359
- ptosi/oftalmoplegia nella, 2593t
- sensitiva pura, 2579
- sincope nella, 139t
- nelle sindromi da malassorbimento, 1829t
- studi elettrofisiologici nella, 2568
- terapia, 2567, 2568t, 2574
- tossica, 2572-2574, 2573t

Neuropatia peroneale, 2569t, 2571, e274f, e275
Neuropatia radiale, 2569t, e274, e274f
Neuropatia sciatica, 2569t
Neuropatia sensitiva
- ereditaria, 2578
- paraneoplastica, 616t, 617t, 618t, **620-621**
- pura, 2579
- terapia, 620

Neuropatia sensitiva e autonomica ereditaria, 2498, 2578
Neuropatia sensitivo-motoria
- paraneoplastica, 616t, 618t, **620-621**
- sindrome POEMS, 697

Neuropatia soprascapolare, 117
Neuropatia tomaculare. *Vedi* Neuropatia ereditaria con suscettibilità alle paralisi da compressione
Neuropatia del trigemino, **2500**, 2500t
Neuropatia ulnare, 1002, 2569t, 2571, e274-e275, e274f
Neuropatia vasculitica, 2570, 2583, **2586**
Neuropeptide Y, 255, 460f, 461
Neuropeptidi, 2115
Neuroradiologia interventistica, **2417**, **2417**
Neurosarcoma, 2067, 2070
- diabete insipido nel, 2146t
- diagnostica neuroradiologica in, e237-e241f
- ipernatriemia adipsica in, 2148t
- polidipsia nel, 2146t

Neuroscienza dei sistemi, **2403**, 2403f
Neurosifilide, 1018-1020
- asintomatica, 1019
- diagnosi, 2543
- diagnostica neuroradiologica per la, e228-e230f
- disfagia nella, 238t
- disturbi della marcia di, 152
- nell'infezione da HIV, 1150, 1154
- sintomatica, 1019
- terapia, 1022, 1022t
- valutazione della, 1021

Neurostimolazione, terapia della, nell'emicrania, 102, 103t
Neuroticismo, 1805
Neurotmesi, 2580
Neurotossine, 800
Neurotrapianto, nella malattia di Parkinson, 2474
Neurotrasmettitori
- difetti dei, nelle malattie neurologiche, **2398**
- recettori per i, difetti dei, nelle malattie neurologiche, **2398**
- sostanze che comportano alterazioni nel rilascio di, 2398, 2399t

Neurotrofine, 2400, 2401t, 2453
Neurturina, 2401t
Neutrofili, **376**, 1957t, 1961, 1963f
- alterazioni dell'attivazione dei fagociti, 382
- apoptosi dei, 378
- nell'asma, 1554
- a banda, 376, 376f, 377f
- deficit dei granuli specifici di
- con funzione anormale, **378**, 379t, 380t, 381t, 384
- ipersegmentati, e79f
- marginati, 377, 377f
- maturazione dei, 376, 376f
- morfologia dei, 376f, 377f
- pool circolante di, 377, 377f
- rilascio di midollo da parte dei, 377
- senescenti, 378
- nello shock, 1640
- spostamento a sinistra, 376
- nello striscio ematico periferico, e77
- viaggio attraverso i capillari polmonari, 378f

Neutrofilia, 376, **379**, 379t
Neutropenia, 376, **378**
- acuta, 379
- autoimmune, 374t, 379, 379t
- ciclica, 215, 379, 379t. *Vedi* Neutropenia, ciclica
- nella cirrosi, 1917
- cronica, 379, 382, 384
- emergenza oncologica, 1686
- ereditaria, 379
- eziologia, 379, 379t
- da farmaci, 379, 379t
- febbrile, 524, 533f
- nell'infezione da HIV, 1153
- infezioni dei pazienti con cancro, **528**
- manifestazioni cutanee, e, e71f
- nello sepsi/shock settico, 1649t
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 829

Nevirapina, 1163
- azione, 1165t, 1171
- effetti avversi, 346, 1150, 1165t, 1171, 1891t, 1894
- nell'infezione da HIV, 1165t, 1171
- resistenza alla, 1169f
- struttura, 1167f

Nevo, e66f
- bianco spongiforme, 218t
- blu, 331t, 333, 539t
- che si trasforma in melanoma, 538, 538t
- composto, 539t
- depigmentato, 324, 325t
- displastico, 536, 536f, e66f
- giunzionale, 539t
- melanocitico, 325, 536, 538
- nevomelanocitico, 308f
- orale, 218t

Nevralgia emicranica, 219
Nevralgia glossofaringea, 140, 143, 219, **2502**, 2529
Nevralgia post-erpetica, 83, 86t, 220, 1079-1081
Nevralgia trigeminale, 2529
- anatomia del nervo trigemino, 2499, 2499f
- diagnosi, 103, 2500
- dolore orale nella, 219
- con emicrania parossistica, 103
- fisiopatologia, 2500
- manifestazioni cliniche, 2500
- terapia, 2500

New York Heart Association classificazione delle malattie cardiovascolari, 1406, 1410, 1410t, 1475t
Newcastle, malattia di, virus della, 1057t
NF-κB, 747f, 748, 749
Niacina, **441**. *Vedi anche* Acido nicotinico
- nelle alterazioni lipoproteiche, 2216, 2346, 2348t, 2349
- apporto raccomandato di, 436t
- deficit di, 440t, 441, 450t
- effetti avversi, 441, 2349, 2608, 2608t
- fabbisogno di, 441
- funzioni, 441, 442f
- interazioni farmacologiche, 2349
- metabolismo della, 441
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t
- struttura, 442f

Nicardipina
- nella cardiopatia ischemica, 1481t, 1482
- effetti avversi, 1481t, 2080t
- nelle emergenze ipertensive, 1518, 1518t, 1518t
- interazioni farmacologiche, 1923

Nicchia delle cellule staminali, 423, 429
Nickel
- allergia al, e62f
- esposizione al, 483t, 542

Niclosamide, e123
- azione, e123
- nei cestodi intestinali, 1239-1243t
- effetti avversi, 1239-1243t
- per l'imenolipiasi, e123
- nella teniasi, e123

Nicoladoni-Branham, segno di, 1527
Nicorandil
- azione, 1482
- nella cardiopatia ischemica, 1482

Nicotina
- dipendenza da,, 546, **2648**. *Vedi anche* Fumo
- - fattori genetici, 2648
- - sigarette a basso tasso di catrame e nicotina, 2650
- effetti avversi della, 176

Nicturia
- nella nefropatia cronica, 1699
- nell'ostruzione delle vie urinarie, 1774, 1774t

Nidogen, 2382t
Niemann-Pick, malattia di, **2375-2376**
- linfoadenopatia nella, 370t
- manifestazioni cliniche, e223f
- pneumopatia nella, 1596t, 1602
- splenomegalia nella, 374t

Nifedipina
- nell'acalasia, 1795
- nella cardiopatia ischemica, 1481t, 1482
- dosaggio nella malattia epatica, 33
- effetti avversi, 215, 235, 1481t, 1891t
- nel fenomeno di Raynaud, 1529, 2035
- per i geloni, 138
- nell'intossicazione da ciguatera, 2658
- nell'ipertensione, 44, 1516t, 1517
- nell'ipertensione polmonare, 1533
- per le ragadi anali, 1852
- nella sindrome maligna da neurolettici, 121

Nifurtimox, e123
- azione, e123
- effetti avversi, 1239-1243t, 1270, e123, e305
- nella malattia di Chagas, 1157, 1239-1243t, 1270, e123, e304-e305

Nikolsky, segno di, 129, 336
Nilotinib, 497
- azione, 522, 523f
- nella leucemia mieloide acuta, 673t
- nella leucemia mieloide cronica, 676

Nilutamide nel cancro della prostata, 593
Nimesulide nella dismenorrea, 307
Nimodipina
- nella prevenzione dell'emicrania, 102t
- nel tremore essenziale, 2476
- per il vasospasmo cerebrale, 1678

Nipah virus, 739f, 1068, 1202, 2545
- come agente di bioterrorismo, 1309t

Niridazolo, 649t
Nisoldipina
- nella cardiopatia ischemica, 1481t, 1482
- effetti avversi, 1481t

Nistagmo, 145, 153, 194
- che batte verso l'alto, 195
- che batte verso il basso, 195
- congenito motorio, 195
- congenito sensitivo, 195
- evocato dallo sguardo, 195
- a scatti, 195
- vestibolare, 195

Nistatina
- nella candidosi, 212, 318t, 319, 1225t
- nell'escara, e108-e109
- nelle infezioni fungine, 1214
- nella vaginosi batterica, 813

Nitazoxanide, e123
- azione, e123
- per *Clostridium difficile*, malattia associata a, 807, 807t
- per la criptosporidiosi, 1148, 1239-1243t, 1280, e123
- effetti avversi, 1239-1243t
- nella giardiasi, 1239-1243t, 1280, e123

Nitrati
- nell'acalasia, 1795
- nell'angina instabile, 1487t, 1488
- nell'angina variante di Prinzmetal, 1489
- ad azione prolungata, 1481
- nella cardiopatia ischemica, 1480t, 1481
- nella dieta, cancro gastrointestinale e, 564t, 565, 565t
- nell'edema polmonare, 1656
- effetti avversi, 243, 632, 651, 1796, 2495t
- nell'infarto miocardico, 1487t, 1488, 1493, 1498
- nell'insufficienza cardiaca, 1498
- interazioni farmacologiche, 37, 299, 1488, 1493
- per rigurgito aortico, 1438
- tolleranza ai, 1481

Nitrato di amile/butile, 299
Nitrato di amile, diagnosi del soffio cardiaco con, e50
Nitrato d'argento
- nell'escara, e108
- nella prevenzione dell'oftalmia dei neonati, 900

Nitriti, 632
Nitroblu di tetrazolio, test con, 384
Nitrofurantoina
- azione, 840
- effetti avversi, 383, 642t, 649t, 1565, 1612t, 1891t, 1996
- in gravidanza, 844t
- nelle infezioni delle vie urinarie, 844, 1770, 1771t
- neurotossicità del, 2572
- profilattica, 849t
- nella prostatite, 1773

Nitroglicerina
- nell'acalasia, 1795
- per l'angina pectoris, 87, 90
- nell'angina variante di Prinzmetal, 1489
- nella cardiopatia ischemica, 1480, 1480t
- nell'edema polmonare, 1656
- effetti avversi, 1414, 1480
- nelle emergenze ipertensive, 1518t, 1518t
- endovenosa, 1498
- nel fenomeno di Raynaud, 2035
- nell'infarto miocardico, 1493, 1498
- nell'insufficienza cardiaca, 1414, 1414t, 1498
- interazioni farmacologiche, 37
- nell'ipertensione, 2498
- nell'ipotermia, 137
- metabolismo della, 29

- pomata, per le ragadi anali, 1852
- per il rigurgito aortico, 1438
- nello spasmo esofageo, 1796
- nella stenosi aortica, 1435

Nitroprussiato
- per la crisi adrenergica, 1518
- nella dissezione aortica, 1522
- nell'edema polmonare, 1656
- effetti avversi, 1414, 1648
- nelle emergenze ipertensive, 1518, 1518t, 1518t
- nel feocromocitoma, 2197
- nell'insufficienza cardiaca, 1414, 1414t
- reazione di chetoni, 291
- per il rigurgito aortico, 1437

Nitrosamine, 443

Nitrosourea
- azione, 519
- effetti avversi, 519, 661, 1686, 2525

Nizatidina
- nella malattia da reflusso gastroesofageo, 245, 1797
- nell'ulcera peptica, 1807, 1807t

Njovera. *Vedi* Sifilide, endemica

NMDA
- antagonisti,del, 2402
- recettori per l', 617f, 2401, 2422

NO-1, e110

Nocardia, malattia linfocutanea da, 974, 975t

Nocardiosi, **972**
- actinomicetoma, 973-975, 974f, 975t, 1234
- ascesso cerebrale, 973, 974f, 975, 2550
- ascesso polmonare, 1584
- cellulite, 973, 975t
- cheratite, 974, 975t
- diagnosi, 974, 974f, e98, e98f
- endocardite, 974
- endoftalmite, 974
- epidemiologia, 972
- extrapolmonare, 973
- nell'infezione da HIV, 973
- malattia linfocutanea, 974, 975t
- malattie respiratorie, 973-975, 973f, 974f, 975t
- meningite, 2556t
- microbiologia, 972
- osteomielite, 975t
- patogenesi, 973
- nei pazienti con cancro, 531t, 532
- polmonite, 973-975, 973f, 974f
- sinusite, 975t
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 829, 829t, 831, 832t, 1728t
- terapia, 975, 975t

Nociceptina, 2643

Nocicettori primari afferenti, 81, 81f, 82f, 83f

Nodo atrioventricolare, 1353, 1353f, 1374, 1380
- struttura e fisiologia, 1382
- tumore del, 1455t

Nodo del seno, 1353
- disfunzione del, 1382, 1382f
- sindrome del
  - aritmia nella, 1381, 1381t
  - elettrocardiogramma nella, e161f
  - sincope nella, 1391, 141

Nodo senoatriale, 1353, 1353f, 1374, 1380
- disfunzione del, **1380**
  - estrinseca, 1380
  - eziologia, 1380, 1381t
  - intrinseca, 1381
  - manifestazioni cliniche, 1381
  - pacemaker nella, 1386, 1386t
  - terapia, 1382
  - test diagnostici, 1382
- struttura e fisiologia, 1380

Nodulectomia
- nel cancro mammario, 559
- nel carcinoma duttale in situ, 563

Noduli sottocutanei nella febbre reumatica, 2025

Nodulo, 121, 308t, 310f, 786t, 787. *Vedi anche i tipi specifici*

Nodulo polmonare solitario, 551, 555. *Vedi* Nodulo polmonare solitario
- calcificazione del, 551
- PET nel, 1549
- terapia, 551, 552f
- tomografia computerizzata nel, e191f

Nodulo reumatoide, 330, 331t, 2018, e75f

Nodulo tiroideo
- approccio, 2173, 2173f
- "caldo", 2173
- solitario, 2173
  - iperfunzionante, 2164, 2168

Noma. *Vedi* Mucosite, acuta necrotizzante ulcerativa

Nomogramma acido-base, 288, 288f

Non disgiunzione, 411
- mitotica, 410

Non rivelazione di informazioni, e19

Nonaka, miopatia distale di, 2601, 2601t

Nonossinolo 9, 903

Noonan, sindrome di, 396t, 1530

Noradrenalina
- aspetti anatomici e clinici della, 2399t
- regolazione cardiovascolare, 1507
- nello shock, 1654
- per lo shock neurogeno, 1643

Norfloxacina
- nella febbre enterica, 940
- nelle infezioni delle vie urinarie, 1770
- resistenza alla, 944

Norgestrel nell'irsutismo, 304

Normalizzazione vasale, 506f

Normeperidina, 85

Normocromia, e77

Norovirus, **1177**
- diagnosi, 1178
- diarrea, 800t
- diarrea del viaggiatore, 247, 772, 803t, 1177
- epidemiologia, 1177
- gastroenterite, 1177, 1177t
- infezioni nosocomiali, 826
- manifestazioni cliniche, 1178
- patogenesi, 1177
- prevenzione, 1178
- terapia, 1178
- virologia, 1177

Norrie, malattia di, 201t

Northern blot, 390

Nortriptilina, 2625t
- per cessazione dell'abitudine di fumare, 2650, 2651t
- nella depressione, 2630
- nella fibromialgia, 2105
- per la nausea e il vomito, 243t
- nella neuropatia diabetica, 2214
- nella neuropatia periferica, 2568t
- nella prevenzione dell'emicrania, 100, 102t
- nella sclerosi multipla, 2534
- nella terapia del dolore, 84t, 86

Norwalk, agente di
- diarrea, 248t
- virologia, 1057t

Nosema spp., **1281**

Nothnagel, sindrome di, 193

Notificazione del partner, 821

Novacor LVAD, 1418

Novobiocina, 838t, 840

NT-501, 433t

Nucleo soprachiasmatico, 173, 181

Nucleocapside, 1056, 1056f, 1059

Nucleosoma, 387f

Nucleus accumbens, 2398

Nucleus pulposus
- embolia del, 2508
- con erniazione, 93

Nude, sindrome di, 1989t, **1990**

"Number needed to treat", 23

Numero variabile di ripetizioni consecutive, 392, 401

Nutrienti, 435
- fabbisogno di, **435**
  - assunzioni raccomandate, **435**
  - fattori che alterano il
    - composizione di, nella dieta, 438
    - fattori fisiologici, 437
    - malattia da, 438
    - via di somministrazione, 438

Nutrizione. *Vedi anche i tipi specifici*
- negli anziani, 55t, 56, 59
- nel paziente ricoverato in UTI, 1628

Nutrizione enterale. *Vedi anche* Sostegno nutrizionale specializzato
- associata a nutrizione enterale, 454
- nel cancro esofageo, 565
- complicanze, 458
- definizione, 452
- a domicilio, 454, 454t
- formulazioni enteriche, 459t
- nelle malattie gastrointestinali, 1781
- monitoraggio del paziente, 458
- nella pancreatite, 1946
- posizionamento della sonda, 452, 458
- nello shock settico, 1650
- sonde per la, 458, 458t

Nutrizione parenterale, 438. *Vedi anche* Sostegno nutrizionale specializzato
- alcalosi metabolica in, 293
- associata a nutrizione enterale, 454
- complicanze, 457, 457t
- definizione, 452
- a domicilio, 454, 454t, 458
- monitoraggio della, 456, 457t
- periferica, 456
- tecnica d'infusione, 454, 456
- totale, 455. *Vedi anche* Nutrizione parenterale. *Vedi* Nutrizione parenterale, totale
  - effetti avversi, 1894, 2367
  - ipercalcemia nella, 285, 286t
  - ipokaliemia nella, 281t
  - ittero nella, 265, 265t
  - nelle malattie infiammatorie intestinali, 1840
  - nella pancreatite, 1946
  - per pazienti diabetici, 2228
  - nella sindrome dell'intestino corto, 1827

O

O'nyong-nyong virus, 1205, 2102

Obblighi fiduciari, e19

Obesità, 453t
- adiposità centrale, 42, 1469, 1469t
- anamnesi incentrata sull', 465
- negli anziani, 61
- apnea durante il sonno e, 464, 465
- assunzione alimentare nell', 463
- biologia dell', 459
- calcoli biliari e, 464
- cancro e, 464
- cancro pancreatico e, 580
- cardiopatia ischemica e, 1479
- chirurgia nell', 61, 467t, 469, 469f
  - nell'apnea durante il sonno, 1619
  - diarrea nell', 249t
  - nella sindrome metabolica, 1471
  - nella steatosi epatica non alcolica, 1919
- condizioni patologichi, 465, 467t
- coronaropatia arteria e, 1458, 1464
- cuore polmonare nell', 1415t
- definizione, 459
- diabete mellito e, 464, 465, 467t, 2206, 2219
- diagnosi, 2122t
- dieta e, 438
- disfunzione erettile nell', 297
- dispendio energetico nell', 463
- dispnea nell', 222f, 223
- disturbi gastrointestinali e, 467t
- disturbi genitourinari e, 467t
- disturbi neurologici e, 467t
- nelle donne, 42
- eziologia, 42, 461-464
- da farmaci, 465
- forma fisica e, 465
- geni e ambiente, 461
- gonfiore addominale e, 266
- nell'infezione da HIV, 1150, 1151f
- iperlipidemia e, 2343t, 2345, 2347
- ipertensione e, 464, 467t, 1458, 1506
- iperuricemia nell', 2365t
- ipogonadismo ipogonadotropo e, 2240
- leptina nell'. *Vedi* Leptina
- malattie cardiovascolari e, 464, 467t, 1344
- malattie ossee e articolari e, 465, 467t
- malattie riproduttive e, 464
- malattie rrespiratorie e, 294t, 467t
- manifestazioni cardiovascolari dell', 1458t, 1459
- manifestazioni cutanee, 465, 467t
- osteoartrosi e, 2086, 2089
- parte superiore del corpo, 42
- patogenesi, 463
- prevalenza dell', 460, 465, 2122t
- reflusso gastroesofageo nell', 1796
- salute globale, 13
- screening, 2122t
- sindrome metabolica di e, 1468, 1469t, 1471
- sindromi genetiche, 385, 461, 462t, 464t
- terapia, **466**, 467f
  - controllo del stile di vita, 466
  - disponibilità del paziente al cambiamento, 465
  - farmacoterapia, 467t, 468
  - intervento chirurgico per l'obesità, 61, 467t, 469, 469f
  - programmi di esercizio, 467t, 468
  - terapia comportamentale, 468
  - terapia dietetica, 467, 467t
- trombosi nell', 367t
- del tronco, 2182, 2182f
- valutazione, 459, **464**, 465

Obesità-ipoventilazione, sindrome di, 464, 1614t, **1615**

Occhi di bambola, 1667

Occhio
- allineamento dell', 182
- arrossato, 183-186
- dolorante, 183-186
- lesioni dell'
- - da esposizione ad agenti nervini, 1321
- - da esposizione alla mostarda sulfurea, 1320, 1320f
- melanoma dell', 191, 191f
- movimenti dell', 181
- - nel coma, 1666, 1666f
- - valutazione dell', 182
- movimenti orizzontali coniugati dell', 1666
- di pesce, patologia da, 2344
- tumori dell', 191
Ochrobactrum anthropi, 911
Ockelbo, malattia di, 1205
Octilfenolo, 2116
Octreotide
- nell'acromegalia, 2138
- negli adenomi secernenti TSH -, 2143
- nella diarrea, 253, 2215
- nella *dumping syndrome*, 1812
- effetti avversi, 711t, 2139, 2275
- nel glucagonoma, 2278
- nell'insulinoma, 2278
- nell'ipotensione ortostatica, 2215, 2498
- per la nausea e il vomito, 242, 243t
- nell'osteomalacia oncogenica, 614
- nell'ostruzione intestinale, 1681
- nella pancreatite, 1945, 1950
- nel sanguinamento da varici, 257, 1915
- nella sindrome carcinoid/carcinoidi, 1459, 2275
- nella sindrome epatorenale, 1916
- nella sindrome di Zollinger-Ellison, 1814
- struttura, 2276f
- nel timoma, e90
- nei tumori ipofisari non funzionanti, 2143
- nei tumori metastatici neuroendocrini, 2280
- nel VIPoma, 2279
Oculoneuropatia motoria, 2570
Odinofagia, 237, 239, 244, 1779, 1793
Odontopatie
- ascesso dentale, 131, 866t
- nella bulimia nervosa, 473
- linfoadenopatia nelle, 370
Odor Stix test, 197
Odorante, 196
Office of Research on Women's Health (NIH), 38
Ofloxacina
- nella brucellosi, 956
- nella febbre enterica, 939, 940t
- nella febbre Q, 1044
- nell'infezione meningococca, 896t, 897
- nelle infezioni da clamidia, 1052
- nella lebbra, 1003, 1015
- nella malattia infiammatoria pelvica, 817t
- nella nocardiosi, 975
- resistenza al, 944
- nella tubercolosi, 1014
Oftalmia
- neonatale, 900, 902t
- simpatica, 2006, 2006t
Oftalmite, tubercolare, 992
Oftalmomiasi, 2662
Oftalmopatia correlata alla tiroide, 2158, 2161
Oftalmoplegia
- cause neuromuscolari della, 2594
- esterna progressiva, 200, 399t, 2588, 2593t, **2604**
- - con fibre ragged red, **2604**
- esterna progressiva cronica, 192
- - manifestazioni cliniche, e316, e317t
- - mutazione del DNA mitocondriale nell', e316, e317t
- internucleare, 195, 195f
OKT3, terapia con, 1977t
- effetti avversi, 234t, 2422t, e272
- nel trapianto di fegato, 1923
Okuda, stadiazione di, del carcinoma epatocellulare, 575, 575t
Olanzapina
- nel delirium, 75, 75t
- nel delirum tremens, 2641
- nella demenza, 57
- nel disturbo bipolare, 2632, 2633t
- effetti avversi, 2480, 2635t, 2636
- nei fumatori, 2650t
- nell'intossicazione acute da alcol, 2641
- nella malattia di Alzheimer, 2460
- nella nausea, 71
- nella schizofrenia, 2635t, 2636-2723
- nella sindrome di Tourette, 2480
Olecrano, borsite dell', 2112
Olfatto, **196**. *Vedi* Olfatto
- alterazioni del, **196**, 197t
- definizioni, 196
- fisiologia, 196, 196f
Oli minerali, interazioni farmacologiche degli, 444
Oligella urethralis, 911
Oligoastrocitoma, 2520
Oligodendroglioma, **2520**, 2520f
Oligomeganefronia, 1738t
Oligomenorrea, 304
Oligomeri, 2403, 2458
Oliguria, 268, 271
- nello sepsi/shock settico, 1648
- nello shock, 1623
Olio di ricino. *Vedi* Acido ricinoleico
Olio tossico, sindrome da, 2028, 2080t
Ollier, malattia di. *Vedi* Encondromatosi
Olopatadine nella rinite allergica, 2002
Oloprosencefalia, 2146t
Olsalazina
- effetti avversi, 1838
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838, 1839t
Omalizumab
- nell'asma, 1559
- azione, 1977t
- stato secondo la FDA del, 1977t
Omentectomia, nel cancro ovarico, 598
Omeostasi acido-base, **287**
Omeostat, ripristino dell', 277
Omeprazolo
- effetti avversi, 1808
- nell'*Helicobacter pylori*, 930t
- nella malattia da reflusso gastroesofageo, 245, 1797
- metabolismo del, 29t
- nella sindrome di Zollinger-Ellison, 1814
- nell'ulcera peptica, 257, 1807t, 1808, 1810
Omfalocele, 408t
Ommaya, serbatoio di, 1683
Omocisteina, 442
- ematica, 638, 642
Omocistinuria, 325t, 367t, 414, 638, 641, 2322t, **2389**, 2390t, 2392f
Omocitrullinuria, 2390t
Omogentisico ossidasi, deficit di, 2392
Omoplasmia, e314, **e317**
Omozigota, 395
OMS, classificazione dell'
- dei disturbi mieloproliferativi cronici, 663
- della leucemia mieloide acuta, 668, 669t
- della nefrite lupica, 1735, 1735t
- delle neoplasie maligne linfoidi, 678
- delle sindromi mielodisplasiche, 660, 661t
Omsk, febbre emorragica di, virus della, 1198t, 1199t, 1207t
Oncocercomata, 1294
Oncocercosi, **1290**, 1291t, **1293**
- anatomia patologica, 1293
- ciclo vitale dei vermi, 1294
- coinvolgimento oculare nella, 185
- diagnosi, 1294, e114t, e116, e117t
- epidemiologia, 1293
- eziologia, 1293
- inguine pendulo, 1294
- manifestazioni cliniche, 1293
- manifestazioni cutanee, 325, 325t, 786t, 1293, 1294f
- da mosca nera, 1291t, 1293
- prevenzione, 1294
- terapia, 1239-1243t, 1294, e121
- zoonotica, 1296
Oncocitoma, 2127t
Oncofetali, antigeni, 479t
Oncogeni, 391, 400, 477, 488, 492, **495**, 2518
- attivazione degli, 491, 491f
- - DNA amplificazione, 491
- - mutazioni puntiformi, 491
- - riarrangiamento cromosomico, 492
- nel cancro polmonare, 546
- nel cancro umano, 492t
- checkpoint degli, 495, 495f
- nelle neoplasie maligne linfatiche, 681t
- vie di segnalazione oncogene, 503f
Oncologia, 509
- medica, 513
Oncosfere, 1302
Oncostatina, 1961t
Onda a cuspide, 2418
Onda *c-v*, e45-e46
Onda δ, 1396
Onda F, studi dell', **e265**
Onda P, 1354f
Onda Q, 1360t
Onda QS, 1354
Onda R, 1355
Onda S, 1354
Onda T, 1354f, 1355, 1374, 1378
Onda U, 1354f, 1356
Ondansetron
- nell'emicrania, 104
- per la nausea e il vomito, 72, 242, 243t, 480, 525
- nella riabilitazione dall'alcolismo, 2642
- nella sclerosi multipla, 2534
- nella sindrome da carcinoide, 2275
Ondina, sindrome di, 1619
Onere finanziario per i malati terminali, 75
Onere globale delle patologie, 8-14, 9f
Onicolisi, 319, 345
Onicomadesi, 345
Onicomicosi, 318, 1233
- da candida, 1224
- terapia, 1214
Online Mendelian Inheritance in Man, 385, 386t, e215
Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, e215
Oocinete, *Babesia*, 1262
Oocisti
- da *Cryptosporidium*, 1280
- da *Isospora*, 1281
- da *Toxoplasma*, 1273, 1273f
Oocita, 2248
Ooforectomia, nel cancro mammario, 485
Ooforite, orecchioni, 1191
Oogonia, 2248
Opacità a vetro smerigliato, 548, 551, 1237f, 2033
Operatori sanitari
- abuso di oppioidi da parte dei, 2644
- aspetti economici, e8
- errori dei, **e1**
- esposizione al/trasmissione del virus dell'HIV, 827, 1118, 1173
- esposizione al virus dell'epatite B, 1174
- ferite da morso umano, e110
- fuga di cervelli, 10, 14
- igiene delle mani, 822
- immunizzazione dei, 762, 765, 827
- infezioni da HIV dei, 14
- lavoratori appartenenti a minoranze, e15
- questioni relative ai, 827
- rischi delle esposizioni lavorative, e21
- turnisti, disturbi del sonno nei, 179
Opistorchiasi, 1239-1243t, 1300t, **1301**
Opistotoni, 883
Oppenheim, distonia di, 2477
Oppiacei
- negli avvelenamenti da animali marini, 2657
- effetti avversi, 241, 1774, 2189
- nell'osteoartrosi, 2092t
Oppioidi
- abuso/dipendenza da, **2642**
- - anamnesi familiare e, 2643
- - nell'assistenza sanitaria ai lavoratori, 2644
- - definizione, 2643
- - dipendenza fisica, 2644
- - epidemiologia, 2643
- - fattori genetici, 2643
- - nei pazienti terminali, 71
- - prevenzione, 2645
- - programmi di riabilitazione, 2644
- - rischi di, 2644
- - sintomi da astinenza, 2644
- - terapia, 2644
- - uso di alcol nel, 2644
- azione, 71, 85, 2643
- combinazioni di inibitori delle COX, 85
- nella corea, 73
- nel dolore alla schiena, 115
- effetti avversi, 72, 85, 86, 2643
- endogeni, 66, 83, 2642
- farmacologia, 2642
- gambe senza riposo, sindrome di, 176
- programmi di mantenimento con, 2645
- recettori degli, 85, 2642t, 2643
- somministrazione degli, 85
- sovradosaggio/avvelenamento, 2643
- nella terapia del dolore, 71, 84t, 85
Oppressione toracica, 221, 222t
Oprelvechina
- effetti avversi, 525
- nella trombocitopenia prevista, 525
Opsoclono, 195, 619
Opsoclono-mioclono, sindrome paraneoplastica di, 616t, 617t, 618t, **619**

Opsonizzazione, 740, 742
Orbita
- disturbi che coinvolgono l', 191, 1935
- posizione del occhio nell', 191
- tumori dell', 192
Orbivirus, 1198t, **1201**
OrCel, 433t
Orchiectomia
- nel cancro della prostata, 592
- nel cancro testicolare, 595
- profilattica, 485
Orchiopessi, 594
Orchite
- orecchioni, 1191
- virale, 2241
Orecchio
- anatomia, 200f
- cerume, 855
- condrite auricolare, 2062
- infezioni dell'
- - esterne, **207**
- - dell'orecchio medio, **208**
- del nuotatore. *Vedi* Otite, esterna, diffusa acuta
Orexina, 460f
Orf, 786t, 1057t, 1089t, 1090
Orfanina, 2643
Organ Procurement Transplant Network, 1725
Organi solidi, trapianto di
- complesso HLA nel, 1983
- lesione cerebrale, e272-e273
Organizzazioni per il mantenimento della salute, e9
Organo vomeronasale, 196
Orgasmo
- disturbi nelle donne, 300
- emicrania correlata all', 106
Orientamento
- spaziale, network parietofrontale per l', **166**, 167t
- valutazione del, 2406
Orientia tsutsugamushi, 122t. *Vedi anche* Tifo, fluviale giapponese
Oritavancina nelle infezioni stafilococciche, 864t, 865
Orletto a spazzola, 1692
Orlistat
- nel calo ponderale, 469
- effetti avversi, 446, 469
- nella steatosi epatica non alcolica, 1919
Ormone α-melanocito-stimolante, 255, 460f, 461, 462, 462t, 463f
Ormone antidiuretico. *Vedi* Arginina vasopressina
Ormone anti-Müller, 2249
Ormone della crescita, 2123, **2134**
- antagonisti dei recettori dell', nell'acromegalia, 2139
- azione, 2135
- deficit di, 2126, 2127t, 2135, 2232
- - negli adulti, 2136, 2136t
- - nei bambini, 2135
- eccesso di, **2136**
- espressione e regolazione dell', 2123t, 2124f, 2134
- nella fibromialgia, 2103
- insensibilità al, 2122, 2135
- produzione ectopica di, 612t
- proteina legante l', 2117
- recettori dell', 2118, 2134
- - difetti dei, 2135
- terapia con, 2136
- - effetti avversi, 2343
- - nell'osteoporosi, 2329
- - trasmissione della malattia di Creutzfeldt-Jakob nella, 2563
- test di funzionalità ipofisaria, 2126, 2127t
Ormone follicolo-stimolante, 2123, **2141**. *Vedi anche* Gonadotropine
- nel ciclo mestruale, 2251, 2251f
- espressione e regolazione dell', 2123t, 2124f
- per l'induzione dell'ovulazione, 2255
- nella perimenopausa, 2257, 2257f
- regolazione della funzione ovarica, 2249, 2250f
- test di valutazione ipofisaria, 2126, 2127t
Ormone luteinizzante, 2123, **2141**. *Vedi anche* Gonadotropine
- nel ciclo mestruale, 2251, 2251f
- deficit del recettore dell', 2265t, 2267
- espressione e regolazione della, 2123t, 2124f
- nella perimenopausa, 2257, 2257f
- produzione ectopica dell', 612t
- regolazione della funzione ovarica, 2249, 2250f
- nella terapia per l'induzione dell'ovulazione, 2255
- test di sufficiente funzione ipofisaria, 2126, 2127t
Ormone paratiroideo, 2116, **2299**
- azione, 285, 285f, 2299
- classificazione ipocalcemia, 2313, 2313t
- deficit di, 286
- eccesso di, 285
- esame dell', 2300, 2311
- metabolismo del, 2300
- nell'omeostasi del calcio, 2290
- nell'omeostasi del fosforo, 2291
- produzione ectopica di, 286, 611, 612t
- recettori dell', 2116, 2299, 2307
- sierico, 2324
- sintesi e secrezione dell', 2300
- struttura, 2299, 2301f
- terapia con, nell'osteoporosi, 2328-2329, 2328f, 2328f
Ormone di rilascio della corticotropina, 255, 2126, 2139, 2176
- produzione ectopica dell', 611, 612t, 2181
- recettori dell', 35, 2139
- test di infusione con, 2182t, 2183
Ormone di rilascio delle gonadotropine, 2124f, 2141
- agonista del, test con, 303
- nel ciclo mestruale, 2251, 2251f
- deficit di, 2125, 2142, 2240, 2244, 2250
- nella pubertà del maschio, 2234
- pulsatile, per l'induzione dell'ovulazione, 2255
- recettore dell', 2142
- - mutazioni nel, 2240
- regolazione della funzione ovarica, 2250
- terapia con
- - nel cancro della prostata, 592
- - nel deficit di gonadotropina di, 2142
- - nei disturbi riproduttivi maschili, 2244
- test di stimolazione, 2237
Ormone di rilascio dell'ormone della crescita, 2128, 2134
- agonisti dell', 297, 298t, 299t
- eccesso di, 2137
- GRFoma, 2279
- produzione ectopica, 612t
- recettori dell', 2134
Ormone di rilascio della tireotropina, 2143, 2151, 2152f
Ormone tireostimolante, 2123, **2143**, 2151, 2152f
- azione, 2143, 2153
- deficit di, 2126, 2127t, 2143
- eccesso di, 2143
- espressione e regolamentazione dell', 2123t, 2124f
- misurazione dell', 2151, 2155
- produzione ectopica dell', 612t
- sintesi e secrezione dell', 2143
- test della funzione ipofisarica, 2126, 2127t
Ormoni. *Vedi anche i tipi specifici*
- controllo autocrino, 2120
- controllo paracrino, 2120
- degradazione degli, 2116
- emivita degli, 2116
- famiglie di, 2115
- funzioni, 2119
- natura degli, **2115**
- principi di endocrinologia, **2115**
- produzione ectopica di, 611
- produzione eutropica di, 611
- proteine del siero che regolano gli, 2117
- range normali degli, 2122
- ritmi degli, 2120
- secrezione degli, 2116, 2119
- sintesi e processazione degli, 2116
- sistemi di regolazione a feedback, **2119**, 2120f
- test degli, 2121
- test di soppressione per gli, 2122
- test di stimolazione per gli, 2122
- trasporto degli, 2116
Ormoni aminoacidici, 2115
Ormoni glicoproteici, famiglia degli, 2115
Ormoni peptidici, 2115
- ovarici, 2251
- secrezione, trasporto, e degradazione degli, 2116
- sintesi ed elaborazione degli, 2116
- test degli, 2121
Ormoni steroidei, 2115
- effetti avversi, 234, 465
- ovarici
- - azioni degli, 2250
- - sintesi degli, 2250, 2251f
- secrezione, trasporto e degradazione of, 2117
- sintesi e trattamento degli, 2116
Ormoni tiroidei
- aumento, 2155
- azione, 2154
- diminuzione, 2155
- misurazione degli, 2155
- non legati, 2155
- sintesi degli, 2152
- - metabolismo e trasporto dello iodio, 2152
- - organificazione, accoppiamento, immagazzinamento, rilascio, 2152
- - regolazione, 2153
- struttura degli, 2151f
- trasporto e metabolismo degli, 2153, 2153t
Ornidazolo nell'amebiasi, 1247, 1247t
Ornithodoros spp., febbre remittente da morso da zecca, **1029**
Ornitina decarbossilasi, e121
Ornitina transcarbamilasi, deficit di, 2390t
Ornitosi. *Vedi* Psittacosi
Oro, terapia con
- nell'artrite reumatoide, 2021
- effetti avversi, 316, 321, 329, 370t, 655, 656t, 1565, 1738t, 1836t, 2594t
- neurotossicità del, 2573t
Orofaringe, cancro dell', **542**
Oropouche virus, 1198t, 1199, 1199t, **1200**
Oroya febbre, 968t, 970
Ortesi caviglia-piede, 2600
Orticaria, 126t, 129, **330**, 330t, **1997**, e30f
- acquagenica, 1998
- nell'anafilassi, 1996
- calore locale, 1998
- classificazione, 1997, 1998t
- colinergica, 330, 330t, 1998
- da contatto, 1997
- diagnosi, 1998
- distribuzione dell', 309t
- familiare da freddo, 131
- farmaco-indotta, 343, 345
- fattori predisponenti ed eziologia, 1997
- fisica, 330, 330t, 1997
- fisiopatologia, 1998
- da freddo, 330, 330t, 382, 1998
- manifestazioni cliniche, 309t, 312, 312f, 323, 323t, 1998
- manifestazioni cutanee, e63f
- pigmentosa, 327t, 330, 331t, 333, 1999
- pressione, 1998
- solare, 330, 330t, 352t, 1998
- terapia, 346, 1999
Ortomyxovirus, 1057t, 1058, 1058f
Ortopnea, 223, 1408
Ortotici, 2092, 2114, 2217
Orungo virus, 1198t, 1201
Orzaiolo, 184. *Vedi* Orzaiolo
Oscillopsia, 195
Oseltamivir, 1064
- azione, 1063, 1064
- effetti avversi, 1064, 1106
- nella faringite, 211
- farmacologia, 1064
- nelle infezioni dei pazienti con cancro, 535t
- nell'influenza, 831, 1064, 1065t, 1106, 1106t, 1578
- resistenza al, 1064
Osler, nodi di, 778t, 779
Osler-Weber-Rendu, sindrome di, 2452
- alterazioni della parete vascolare nella, 715
- angioma dell' intestino tenue nella, 572
- emottisi nella, 228
- manifestazioni cutanee, 324, 325t
- sanguinamento gastrointestinale nella, 258
Osmolarità, 274
- efficace, 275
- fecale, 1817
Osmoli
- efficaci, 275, 1695
- inefficaci, 275
Osmoliti, 275
Osmorecettori, 275, 1695, 1695f
Osmoregolazione, 1695, 1695f, 2144
Ospedali
- aspetti economici, e8
- assistenza medica negli, 4
- disparità etniche/razziali di assistenza, e11f
- for-profit, e8
- not-for-profit, e8
Ossa
- biopsia delle, nell'osteoporosi, 2324
- cancro metastatico delle, 502, 2336, 2336t
- componenti extracellulari, 2288
- diagnostica per immagini
- - nel cancro della prostata, 592
- - nella fascite plantare, 2114
- - nella malattia ossea di Paget, 2331, 2331f
- - nell'osteomielite, 792t
- fase minerale delle, 2288
- metabolismo, **2288**
- riassorbimento delle, 2288, 2299
- rimodellamento delle, 2289, 2290f, 2299, 2319, 2320f, 2321f, 2324

- struttura delle, **2288**
- sviluppo delle, 2135, 2319
- tumori metastatici delle, **606**

Ossalalosi, 1701t

Ossalato di calcio, malattia da deposito di, **2097**, 2367
- cristalli nel liquido sinoviale, 2098f
- diagnosi, 2097
- manifestazioni cliniche, 2097
- patogenesi, 2097
- terapia, 2097

Ossaliplatino
- azione, 516t, 519
- nel cancro colorettale, 571
- nel cancro pancreatico, 582
- effetti avversi, 516t, 519, 572, 2572

Ossalosi
- biopsia renale nella, e59f
- primitiva, 2097
- secondaria, 2097

Ossame, terapia con, nell' esposizione ad agenti nervini, 1323

Ossibutinina
- nell'enuresi durante il sonno, 178
- nell'incontinenza urinaria, 58
- nella sclerosi multipla, 2534
- nella spasticità detrusoriale, 2512

Ossicodone
- nella corea, 73t
- farmacologia, 2642
- nella neuropatia periferica, 2568t, 2575
- nella terapia del dolore, 84t

Ossidi d'azoto, come sostanze per le guerra chimica, 1318t

Ossido di etilene, 1996, 2572, 2573t

Ossido nitrico (monossido d'azoto), 378
- nell'asma, 1555
- nella congestione clitoridea, 300
- determinante reattività vasodilatatoria polmonare, 1532
- nell'erezione, 296, 296f
- esalato, nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, e299
- nelle malattie neurologiche, 2402
- mantenimento della mucosa gastrica, 1802
- nello shock, 1640
- terapia con, nel distress respiratorio acuto, 1632, 1633t, 1637
- nei vasi sanguigni, 1331, 1334

Ossido nitrico sintasi, 505, 1335t, 1412, 1461, 1802, 2402

Ossidoriduttasi P450, deficit di, 2265t, 2267

Ossiemoglobina, 628
- curva di dissociazione dell', 356, 1546

Ossifenisatina, 1891, 1891t

Ossificazione extrascheletrica (ectopica), **2336**, 2336t

Ossigeno
- alterazioni nel polmonare scambio dei gas, 1545
- differenza arterovenosa dell', valore normale, 1370t
- fabbisogno cardiaco di, 1340
- gas arteriosi, 1546
- indice del consumo di, valori normali, 1370t
- trasporto ematico, 628, 1546

Ossigenoterapia
- nell'acidosi respiratoria, 294
- nell'anafilassi, 1997
- nell'anemia falciforme, 632
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1594, 1595
- nella corea, 73, 223
- nel cuore polmonare, 1416
- nell'edema polmonare, 1656
- nell'emicrania, 101
- nell'infarto miocardico, 1493
- nell'ipertensione polmonare, 2036
- nell'ipotermia, 135
- nell'ipoventilazione, 1615
- nel parainfluenza virus, 1100
- nello shock ipovolemico, 1642
- tossicità della, 224t
- nei viaggi internazionali, 774

Ossimetazolina nella rinite allergica, 2002

Ossimetro da polso, **1546**
- monitoraggio del paziente ricoverato in UTI, 1627

Ossitetraciclina, 1799

Ossitocina, **2145**

Ossiuro. *Vedi* Enterobiasi

Osso mascellare osteonecrosi del, 220

Osso subcondrale nell'osteoartrosi, 2090

Osso temporale, frattura dell', 202

Osteite fibrosa, 2313t, 2318

Osteite fibroso-cistica, 1712, 1712f, 2304

Osteoartropatia ipertrofica, 231, **2109**
- caratteristiche cliniche, 2109f, 2110
- diagnosi, 2110
- disturbi associati all', 2110, 2110t
- patologia e fisiopatologia, 2108
- terapia, 2110

Osteoartrosi, **2086-2087**
- anatomia patologica, 2090, 2090f
- dell'anca, 2089
- articolazioni affette da, 2086, 2087f
- della colonna vertebrale, 2090
- diagnosi, 2086, 2095, 2109
- del dito del piede, 2090f
- dolore nella, 2090
- dolore orale nella, 219
- dolore alla schiena nella, 112
- fattori genetici, 2089
- fattori di rischio, 2088, 2088f, 2089f
- del ginocchio, 2089, 2091f
- malattia da deposito di apatite nella, 2096t
- manifestazioni cliniche, 2082, 2091
- nella mano, 2081, 2082f, 2087f, 2089
- obesità e, 465, 467t, 2086, 2089
- salute globale, 2089
- terapia, 2091
  - chirurgia, 2093
  - correzione di malallineamento, 2092
  - COX-2 inibitori, 2092, 2092t
  - farmaci non steroidei antinfiammatori, 2092, 2092t
  - farmacoterapia, 2092
  - glicocorticoidi intrarticolari, 2092t, 2093
  - glucosamina e condroitina solfato, 66
  - ialuronani intrarticolari, 2092t, 2093
  - non farmacoterapia, 2091
  - paracetamolo, 2092, 2092t
  - programmi di esercizio, 2092
  - rigenerazione cartilagine, 2093
- uso repetitivo delle articolazioni e, 2089

Osteoblasti, 2288, 2289f, 2299, 2320, 2320f
- valutazione dell'attività degli, 2290

Osteoblastoma, 612t

Osteocalcina, 2290, 2382t

Osteocarcinoma, 492t

Osteociti, 2288

Osteoclasti, 1958, 2288-2368, 2289f, 2299, 2301, 2320, 2320f
- fattore attivante degli, 693, 2308
- pagetici, 2331
- valutazione dell'attività degli, 2290

Osteocondrodisplasia, **2336**

Osteocondroma, 605

Osteocondromatosi. *Vedi* Esostosi multipla

Osteodistrofia renale, 270, 665t, 2608

Osteofiti
- nell' osteoartrosi, 2090
- vertebrali, 238t

Osteogenesi, 606
- imperfetta, 2322t, **2382**
  - cardiopatie valvolari nella, 1433, 1436
  - classificazione, 2382, 2383t
  - diagnosi, 2384
  - difetti molecolari nella, 2383t, 2384
  - fattori genetici, 395, 414, 2383t, 2385
  - incidenza, 2383
  - manifestazioni cliniche, 2383
  - mosaicismo nella, 2384
  - terapia, 443, 2384

Osteolisi espansiva familiare, 2329

Osteomalacia, **2298**, 2608
- assiale, 2334
- diagnosi, 2298, 2298f
- nei disturbi renali tubulari, 1752
- dopo resezione gastrica, 1812
- ipofosfatasia in, 2334
- ipofosfatemia, 2292
- nella nefropatia cronica, 1712, 1712f
- oncogenica (indotta da tumore), 612t, **614**, 2292

Osteomielite, **790**
- anaerobica, 982, 985
- anatomia patologica e patogenesi, 790
- nell'anemia drepanocitica, 2107, 2107t
- da *Arcanobacterium haemolyticum*, 879
- ascesso dello psoas e, 799
- a base cranica, 208
- blastomiacosi, 1220
- da *Brucella*, 954
- da *Campylobacter*, 948
- cronica, 791-794
- diagnosi, 791, 792t, 2109
- ematogena, 790-794, 793t, 860
- da *Escherichia coli*, 921
- eziologia, 791
- febbre nel, 130
- da focolaio contiguo, 791
- da Gram-negativi enterici, 924-926
- da *Haemophilus influenzae*, 907
- infezioni di ferite da morsi, **e109**
- manifestazioni cliniche, 791
- da *Nocardia*, 975t
- nel piede diabetico, 2217
- pneumococcica, 851t, 854
- post-trauma cranico, 206, 2554
- da *Pseudomonas aeruginosa*, 934
- *Salmonella*, 942
- da *Staphylococcus aureus*, 860, 860f, 860t, 865
- streptococcica, 871
- terapia, 792, 793t, 844
- tubercolare, 791, 991
- ulcere da decubito e, 58
- vertebrale, 110t, 112, 791, 793, 860, 860, 860f, 860f

Osteonecrosi
- diagnosi, 2109
- da farmaci, 2080t
- nell'infezione da HIV, 1151
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838
- della mandibola, 220
- orale, e41f
- della testa del femore, 2086f, 2107

Osteonectina, 2382t

Osteopatia
- adinamica, 1712, 1712f, 2310
- con difetto di mineralizzazione, **2334**
- displasia fibrosa, **2335**
- dolore al collo nell', 116
- infezioni da batteri anaerobi, 983
- infezioni da *Pseudomonas aeruginosa*, 933t, 934
- nel mieloma multiplo, 692-695, 693f, 693t, 696
- nella nefropatia cronica, 1712, 1712f
- sclerosante, **2333**

Osteopenia
- nella cirrosi, 1917
- da farmaci, 2080t
- nell'osteogenesi imperfetta, 2382

Osteopetrosi, 662, **2333**
- con calcificazioni cerebrali, 1751

Osteopoichilosi, **2334**

Osteopontina, 429, 2382t

Osteoporosi, **2318**
- negli anziani, 61
- approccio, 2323
- nell'artrite reumatoide, 2019
- biomarcatori nell', 2324, 2324t, 2329
- biopsia ossea nella, 2324
- nella cirrosi, 1917
- determinazione della massa ossea, 2322
- diagnosi, 2122t, 2324
- dieta e, 438
- dolore alla schiena nell', 110t, 112
- nelle donne, 42
- dopo resezione gastrica, 1812
- da eparina, 731
- epidemiologia, 2318, 2319f
- esercizio e, 2321
- da farmaci, 2322, 2322t
- fattori di rischio, 2323
- fisiopatologia, 2319-2324
  - deficit di calcio, 2320
  - deficit di vitamina D, 2320
  - livello di estrogeni, 2321
  - rimodellamento delle ossa, 2319, 2320f, 2323
- fratture e, **2318**, 2319f, 2324
- fumo e, 2322
- da glucocorticoidi, 2321, 2322t, **2329**
- nell'infezione da HIV, 1151
- malattie associate all', 2321, 2322t
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838
- prevalenza negli adulti, 2122t
- screening, 24, 25-26t, 61, 2122t
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 2322
- nella spondilite anchilosante, 2040, **2043**
- stato menopausale e, 2321
- terapia, 112
  - bisfosfonati, 2326f, 2327, 2329
  - calcitonina, 2328, 2329
  - esercizio, 2325
  - estrogeni, 2325, 2326f
  - fluoruro, 2328
  - integrazione di calcio, 2325, 2325t
  - modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni, 2327
  - monitoraggio della risposta alla, 2324, 2329
  - non farmacologica, 2329

– – ormone della crescita, 2329
– – ormone paratiroideo, 2328-2329, 2328f, 2328f
– – progestinici, 2326
– – riduzione dei fattori di rischio, 2324
– – statine, 2329
– – steroidi anabolizzanti, 2329
– – stronzio ranelato, 2329
– – vitamina D, 2325
– terapia ormonale postmenopausale e, 2258, 2259t, 2262, 2326
Osteoprotegerina, 502, 665, 2320
Osteosarcoma, **605-606**
– manifestazioni orali, 215
– oncogeni nell', 492t
– sindromi di predisposizione al cancro, 490t
Osteosclerosi, 110t, 112, 665, 2334
Osteotomia
– maxillo-mandibolare per l'apnea durante il sonno, 1619
– tibiale, 2093
Ostruzione biliare
– colangiopancreatografia retrograda endoscopica nell', 1788
– deficit di vitamina K nell', 446
– come emergenza oncologica, 1681
– terapia, 1681
Ostruzione "a collo di bottiglia", effetti dell', e314
Ostruzione al deflusso intraventricolare destro, 1420t
Ostruzione al drenaggio venoso, 232-234
Ostruzione gastrointestinale, 1787
Ostruzione intestinale, 92, 92t, 94, **1855**
– acidosi lattica nell', 290
– "ad ansa chiusa", 1855
– diagnosi, 1856, 1944
– emergenza oncologica, 1679
– fisiopatologia, 1855
– manifestazioni cliniche, 1855
– meccanica, 1855
– nausea e vomito nell', 241, 241t
– ostruzione del colon, 1856
– ostruzione dell'intestino tenue, 1856
– peritonite nell', 1859
– postoperatoria, 1855
– radiografia dell'addome nell', 1855
– nella sclerosi sistemica, 2033
– sindrome di, 1587
– terapia, 1680, 1856
– tomografia computerizzata, 1856, 1856f
Ostruzione linfatica
– acquisita, 251
– edema e, 232-234
– postmucosale, 251
Ostruzione delle vie aeree
– acidosi respiratoria nell', 294t
– nell'anafilassi, 1996
– asma, **1551**
– nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1590
– diagnosi, 1557
– nella difterite, 876
– dispnea nell', 222t
– emergenza oncologica, 1684
– emottisi nell', 228
– nelle infezioni profonde del collo, **214**
– polso nell', 1349
– radiografia del torace nell', 1684, 1684f
– tomografia computerizzata nell', 1684, 1684f
Otite
– esterna, 208
– – cronica, 208
– – nel diabete mellito, 2218
– – diffusa acuta, 208
– – invasiva (maligna o necrotizzante), 208
– – localizzata acuta, 208
– – da *Pseudomonas aeruginosa*, 933t, 934
– media, **208**
– – acuta, 208, 209t
– – anaerobica, 980
– – cronica, 209
– – da *Haemophilus influenzae*, 907
– – manifestazioni cliniche, 208
– – da *Moraxella catarrhalis*, 904
– – morbillo, 1186, 1187t, 1189
– – perdita dell'udito nella, 202
– – pneumococcica, 850, 851t, 854, 855t
– – sierosa, 209
– – streptococcica, 867
– – terapia, 208, 209t, 854, 855t
– – da *Vibrio*, 952, 952t
– – virus dell'influenza e, 1105
Otosclerosi, 201-203
Otoscopia, 202
Ovaio. *Vedi anche le malattie specifiche*
– funzione dell'
– – regolazione della, **2250**
– – valutazione clinica della, **2252**
– sindrome da iperstimolazione, 1612t
– sviluppo embrionale del, **2248**, 2249f, 2249f, 2263
– teratoma del, 617f, 617t, 619
– torsione dell', 307, 307t
– tumore a cellule germinali dell', 597
– tumori stromali dell', 597
Ovaio, cancro dell', **597**
– anatomia patologica, 598
– carcinoma a sede primitiva ignota, 608f, 610
– diagnosi, 598
– emergenze oncologiche, 1680
– eosinofilia nel, 383
– epidemiologia, 475t, 477f, 478t, 597
– epiteliale, 597
– eziologia, 597
– familiare, 597
– genetica, 556, 597
– incidenza, 597
– infezioni nei pazienti con, 528t
– ipokaliemia nel, 281
– ipotesi di, nell'ovulazione incessante, 597
– mammario/ovarico, 598
– manifestazioni cliniche, 598
– marker tumorali nel, 479t, 598
– metastatico, 371
– oncogeni nel, 492t
– prognosi, 598
– screening, 24, 487, 598
– sindromi paraneoplastiche nel, 611, 612t, 614t, 615, 617, 617t, 619
– sindromi di predisposizione al, 490t
– stadiazione, 598, 599t
– terapia, 599, 709
– terapia ormonale post-menopausale e, 2259t, 2261
Ovaio policistico, sindrome dell', 42
– diagnosi, 2122t
– disturbi mestruali nella, 306
– infertilità nella, 2254
– insulino-resistenza nella, 2207
– irsutismo nella, 301, 301t, 304
– manifestazioni cutanee, 324t, 326
– obesità e, 464-465, 467t
– prevalenza negli adulti, 2122t
– screening, 2122t
– sindrome metabolica e, 1471
– terapia, 306
Ovalocitosi, 374t, 1251
– del Sud-Est asiatico, 647, 647t
Ovulazione, 2251
– alterazioni dell', 304, 306f, 2254
– evidenza di, 2252, 2254
– induzione dell', 2255
Oxacillina
– nell'artrite batterica, 2100
– nella cellulite, 789t
– nell'endocardite, 781, 782t
– epatotossicità del, 1890
– nell'escara, e109
– indicazioni all'impiego di, 846t
– nelle infezioni stafilococciche, 864, 864t
– nell'osteomielite, 792, 793t
– resistenza al, 846t
– nello shock, 1649t
Oxamnichina, e123
– azione, e123
– effetti avversi, 1239-1243t, e123
– nella schistosomiasi, 1239-1243t, e123
Oxazepam
– nei disturbi generalizzati d'ansia, 2625, 2626t
– sedazione doppo infarto miocardico, 1496
Oxcarbazepina
– nei disturbi generalizzati d'ansia, 2625
– nel disturbo bipolare, 2632, 2632t
– effetti avversi, 2428t, 2632t
– nell'epilessia, 2425, 2426t, 2428t, 2518
– interazioni farmacologiche, 2428t
– nella neuropatia periferica, 2568t
– nella terapia del dolore, 72, 84t
Oxiconazolo nelle infezioni fungine, 1214
3-Oxotiolasi, deficit di, 2390t
Ozono ambientale, 1571t, 1572

P

P1, sindrome, 2443
P2, sindrome, 2443
Pacemaker, 1380, **1385**
– nel blocco atrioventricolare, 1385-1387, 1387t
– nella cardiopatia di Chagas, 1447
– codici a cinque lettere del, 1385
– complicanze, 777, 779, 1385
– contraindicazione per la risonanza magnetica, 2414
– nella disfunzione del nodo senoatriale, 1382, 1386, 1386t
– nell'edema polmonare, 1656
– nell'infarto miocardico, 1387, 1387t, 1500
– nell'ipersensibilità del seno carotideo, 1387
– modalità pacing, 1385, 1388
– nomenclatura del, 1385
– nella sincope, 143
– nella sincope vagovagale, 1387
– sindrome da, 1386
– viaggiatori con, 774
Pachidermoperiostosi, **2335**
Pacing diaframmatico, 1615
Paclitaxel
– azione, 518t, 521
– nel cancro cervicale, 602
– nel cancro endometriale, 601
– nel cancro mammario, 561
– nel cancro ovarico, 599
– nel cancro polmonare, 554
– nel cancro della testa e del collo, 544
– nel cancro testicolare, 596
– nel cancro della vescica, 585
– nel carcinoma a sede primitiva ignota, 610
– effetti avversi, 345, 347, 518t, 521, 1688, 1996, 2481, 2525, 2572
– nel melanoma, 539
– nel sarcoma di Kaposi, 1160, 1160t
– stent con rilascio del farmaco, 1503
Paesi ad alto reddito, malattie cardiovascolari nei, 1342, 1342f
Paesi a basso reddito, malattie cardiovascolari nei, 1342, 1342f
Paesi a medio reddito, malattie cardiovascolari nei, 1342, 1342f
Paesi in via di sviluppo e salute globale, 6-15
Pagamento preventivato, e9
Paget, malattia ossea di, **2330**
– caratteristiche radiografiche del, 2331, 2332f, e217f, e218f
– diagnosi, 2331, 2331-2332f
– dolore alla schiena nella, 112
– epidemiologia, 2331
– eziologia, 2330, 2330f
– fisiopatologia, 2329
– infezioni virali e, 2331
– iperuricemia nella, 2365t
– malattie cardiovascolari nella, 2331
– manifestazioni cliniche, 2331
– manifestazioni orali, 215
– terapia, 2332, 2332t
Paget-Schroetter, sindrome di, 1527
Palato infiammato, e37f
Palifermina
– nella mucosite, 526
– nella prevenzione dell'irritazione delle mucose, 531
Palinopia, 2443
Palivizumab nella profilassi delle infezioni da virus respiratorio sinciziale, 831, 1099
Palla, segno di, 1606
Palliative Care Outcomes Scale, 80
Palliative Prognostic Index, 80
Pallidotomia nella malattia di Parkinson, 2474
Pallilalia, 163, 2480
Pallister-Hall, sindrome di, 2129
Palloncino, test di espulsione del, 254
Pallone di Inoue, tecnica con il, 1430f
Palonosetron per la nausea e il vomito, 525
Palpazione
– dell'addome, 94, 266
– nell'insufficienza aortica, 1437
– della milza, 373
– precordiale, 1350
– del precordio, 1350
– nella stenosi mitralica, 1427
– del torace, 1540
Palpebre
– alterazioni delle, 184, 192
– tono delle, 1666
Palpitazioni, **236**
– nell'aritmia, 1378
– da farmaci, 236
– nelle tachiaritmie, 1388, 1391
Pamidronato
– effetti avversi, 2292t, 2332
– nell'ipercalcemia, 286, 612, 2311t, 2312
– nella malattia ossea di Paget, 2332, 2332t

- nelle metastasi osse, 606
- nel mieloma multiplo, 696
- nella sindrome SAPHO, 2048
- nella terapia del dolore osseo, 72

Pan American Sanitary Bureau, 7

Pancitopenia
- diagnosi, 655t, 658
- con midollo ipocellulare, 655t
- con midollo normocellulare, 655t

Pancoast, tumore di, 2082, 2524
- nel cancro polmonare, 547
- dolore al collo nel, 117
- terapia, 553

Pancreas. *Vedi anche* Pancreas, malattie del
- anulare, **1951-1952**
- autodigestione del, 1942
- calcificazioni nel, 1950f
- pseudocisti del, 267t, 1937, 1944, 1947f
- - diagnostica per immagini, 1947f
- - rottura della, 1947
- trapianto di
- - nel diabete mellito, 2226
- - infezioni nei soggetti sottoposti al, **835**

Pancreas, agenesia del, 389t

Pancreas, ascesso del, 921, 1946

Pancreas, biopsia del, 1938t, 1940

Pancreas, cancro del, **580**
- carcinoma a sede primitiva ignota, 608f, 610
- coagulazione intravascolare disseminata nel, 719t
- compressione del coledoco nel, 1935
- diabete mellito e, 580
- diagnosi, 580, 1940
- diagnostica per immagini nel, 580, 581f
- ecografia endoscopica nel, 1785f, e197f
- emergenze oncologiche, 1680, 1686
- eosinofilia nel, 383
- epidemiologia, 475t, 478t, 580
- eziologia, 580
- genetica, 580
- ittero nel, 265, 265t
- malassorbimento nel, 1829t
- manifestazioni cliniche, 580
- marker tumorali nel, 479t, 581
- oncogeni nel, 491, 492t
- pancreatite nel, 1942t, 1945
- prognosi, 581, 582f
- sindromi paraneoplastiche nel, 612t, 614, 614t, 621
- sindromi di predisposizione al cancro, 490t
- sorveglianza nei soggetti ad alto rischio, 582
- stadiazione, 581, 581t
- terapia
- - chemioterapia, 513t
- - operabile, 582
- - in stadio avanzato, 582
- - terapia, 498t

Pancreas divisum, 1942t, 1944, **1952**

Pancreas, malattie del. *Vedi anche le malattie specifiche*
- approccio, **1937**
- colangiopancreatografia retrograda endoscopica nella, 1938t, 1940, 1950f
- colangiopancreatografia con risonanza magnetica nelle, 1938t, 1940, 1949
- diagnosi, 1938t, 1939
- - enzimi pancreatici nei liquidi corporei, 1938t, 1939
- - studi della struttura del pancreas, 1938t, 1939
- dolore alla schiena nella, 113
- ecografia endoscopica nella, 1938t, 1939, 1940t, 1949
- indigestione nelle, 244
- manifestazioni cutanee, 333
- radiografia dell'addome nella, 1938t, 1940, 1950f
- retinopatia di Purtscher nelle, 1944
- tomografia computerizzata nella, 1938t, 1940
- versamento pleurico in, 1611, 1612t

Pancreas, necrosi del, 1792
- infetta, 1945
- terapia, e201V

Pancreas, tumori endocrini del, **2276**
- caratteristiche generali, **2269**, 2270t
- classificazione, 2270
- funzionali, 2270
- incidenza, 2270, 2271t
- maligni, 2270
- manifestazioni cliniche, 2271t
- metastasi epatiche nei, 2280
- non funzionali, 2270, 2279
- prognosi, 2271, 2272t
- secernenti ACTH, 2279
- secernenti calcitonina, 2279
- secernenti peptide attivo, 2271t
- secernenti renina, 2279
- sede/localizzazione dei, 2271t, 2279, 2280f
- nella sindrome di von Hippel-Lindau, 2286
- sindromi genetiche associate ai, 2273t
- sindromi paraneoplastiche nei, 611, 612t
- terapia, 513t, 2276, 2281

Pancreasectomia nella pancreatite, 1951

Pancreaticoduodenectomia
- nel cancro dell'ampolla di Vater, 579
- nel cancro pancreatico, 582
- nel colangiocarcinoma, 579

Pancreatite
- acuta, **1941**
- - negli alcolisti, 2638
- - approccio, **1937**
- - attivazione degli enzimi pancreatici nella, 1942
- - complicanze, 1944, 1944t
- - diagnosi, 1943, 1943t
- - dolore addominale nella, 1943
- - eziologia, 1942, 1942t
- - fattori genetici, 1942
- - fulminante, 1946
- - nell'infezione da HIV, 1945
- - iperbilirubinemia in, 1943
- - iperglicemia in, 1943
- - ipocalcemia nella, 1943, 2313
- - ipovolemia nella, 276, 276t
- - leucocitosi nella, 1943
- - manifestazioni cliniche, 1942
- - manifestazioni cutanee, 1943
- - patogenesi, 1942
- - pseudoaneurisma nella, 1947, 1947f
- - ricorrente, 1945
- - shock nella, 1944
- - terapia, 1945
- - tomografia computerizzata nella, 1943, 1945, 1945f
- ascite nella, 267, 267t
- autoimmune, 1948
- azotemia nella, 270
- nei calcoli biliari, 1788, 1942t, 1943, 1944
- da *Campylobacter*, 948
- colangiografia transepatica percutanea nella, 1950f
- colangiopancreatografia retrograda endoscopica nella, 1792
- nella coledocolitiasi, 1935
- cronica, **1948**
- - approccio, **1937**, 1939f
- - classificazione TIGAR-0, 1948t
- - complicanze, 1949, 1951t
- - diagnostica per immagini nella, 1949, 1950f
- - diarrea nella, 250
- - dolore addominale nella, 1948, 1951
- - dotto accessorio, 1949, 1949t
- - dotto principale, 1949, 1949t
- - ereditaria, 580
- - eziologia, 1948
- - fisiopatologia, 1948
- - idiopatica, 1948
- - ittero nella, 265, 265t
- - manifestazioni cliniche, 1949, 1949t
- - sintomi di cheratocongiuntivite secca nella, 2038t
- - steatorrea nella, 1819t, 1820
- - terapia, 1949
- - test di Schilling nella, 1822, 1822t, 1825t
- nel diabete mellito, 1943, 1948
- nelle dislipidemie, 2340t
- distruttiva non alcolica, 1949
- dolore addominale nella, 92t, 93, 94, 94t
- dolore alla schiena nella, 108
- ecografia endoscopica nella, 1792
- edema polmonare in, 224t
- elettrocardiogramma nella, 1943
- nell'epatopatia alcolica, 1942, 1942t, 1948
- ereditaria, 1942t, 1951
- da farmaci, 1942
- nella fibrosi cistica, 1942t, 1945, 1948
- interstiziale, 1942
- nell'ipertrigliceridemia, 1942t, 1943
- ipocalcemia nella, 287, 287t
- malassorbimento di vitamina B_{12} nella, 640t, 641
- manifestazioni cliniche, 1779t
- marker tumorali nella, 479t
- nausea e vomito nella, 241, 241t
- necrotizzante, 797, 1943, 1945
- da parotite, 1191
- peritonite nella, 1859t
- post-ERCP, 1784
- sclerosante, 1949
- sindrome da distress respiratorio acuto nella, 1630t
- sostegno nutrizionale specializzato nella, 453, 454t
- tumefatta, 1949

Pancuronio
- ad azione protratta, 1675
- effetti avversi, 1996, 2613
- nella sindrome maligna da neurolettici, 121

Panda, segno del, 2069

PANDAS, 2025

Pandisautonomia acuta, 2581

Panencefalite subacuta sclerosante, 1187, 1187t, **2550**
- elettroencefalografia nella, e262

Panico
- attacco di, 145, 236, 2623
- - diagnosi, 2162, 2425t
- disturbo di, **2623**, 2623t

Panipopituitarismo, 2191

Panitumumab
- azione, 498t, 523f, 527
- nel cancro colorettale, 498t, 571
- effetti avversi, 571

Panniculite, 331t, 332, 335t

Pannus, 1053

Pantoea spp., 927

Pantoprazolo
- effetti avversi, 1808
- nella malattia da reflusso gastroesofageo, 245, 1797
- nell'ulcera peptica, 1807t, 1808
- nell'ulcera da stress, 1814

Panuveite, 185

Pap test, 25t, 27, 486t, 487, 601, 1094, 1162

Papilla ottica, 187
- danno alla, 183

Papille dermiche, 785, 785f

Papilloma bronchiale, 555

Papillomatosi
- irsutoide, 1094
- respiratoria, 1094

Papillomavirus
- terapia, 1069
- umani. *Vedi* Papillomavirus umani

Papillomavirus umani, 319, 1060, **1093**
- cancro anale e, 573
- cancro cervicale e, 319, 487, 493, 601, 739, 809t, 1061, 1093
- cancro cutaneo e, 352
- cancro della testa e del collo e, 542
- diagnosi, 1094, e103
- epidemiologia, 1093
- nell'infezione da HIV, 1144t, 1162
- infezioni persistenti/latenti, 1060
- manifestazioni cliniche, 1093, 1093f
- patogenesi, 1094
- nel paziente immunocompromesso, 1094
- prevenzione, 1094
- screening, 820
- sessualmente trasmessi, 807, 808t
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 833, 835
- terapia, 1094, 1094t
- virologia, 119f, 1057t, 1059, 1093

Papillon-Lefevre, sindrome di, 215

Papovavirus, 1057t, 1058, 1058f

Pappataci, 2665
- *Bartonella*, 968t, 970
- leishmaniasi, 1264
- virus trasmesso da, 1198t

Papule, 121, 308t, 309f, 786t, 787
- cutanee. *Vedi* Acrochordon
- pigmentate pretibiali, 2218

Papulosi linfomatoide, 691, 691

PAR-1, inibitori del, 729

Parabacteroides distasonis, 979

Paracentesi
- nell'ascite, 267, 481
- a largo volume, 1707

Paracetamolo (acetaminofene)
- nella cefalea, 101
- nel dolore, 71, 84, 84t
- nel dolore alla schiena, 115
- effetti avversi, 264t, 290, 711t, 1552, 1754, 1861t
- nell'emicrania, 99, 100t
- epatotossicità dell', 38, 1890t, 1891
- nella febbre, 120, 121
- nella fibromialgia, 2105
- nell'influenza, 1106
- interazioni farmacologiche, 1011t
- nel lupus eritematoso sistemico, 2012
- nell'osteoartrite, 2092, 2092t
- nelle reazioni all'infusione di anticorpi umanizzati, 1685
- sovradosaggio, 1892, 1892f

Paracetamolo-acido acetilsalicilico-caffeina, nell'emicrania, 99, 100t

Paraclorofenilalanina nella sindrome da carcinoide, 2276

Paracoccidioidomicosi, 370t, 1233t, **1235**

"Paradoxal undressing", 135
Parafasia, 162-164
- fonemica, 162
- semantica, 162
Parafibromina, 2304
Paraganglioma, 604, **2195**
- cardiaco, 1455t
- definizione, 2195
- diagnosi, 2196, 2196t
- diagnostica per immagini nel, 2196
- eziologia, 2195, 2196f
- fattori genetici, e312f
- ipertensione in, 1513
- maligno, 2197
- manifestazioni cliniche, 2196
- patogenesi, 2195, 2196f
- screening genetico, 2198, 2200f
- sindrome del, **2197-2198**, 2197t, 2200f
- terapia, 2197
Paragonimiasi, 1300t, **1301**
- diagnosi, e113t, e116t, e117t
- terapia, 1239-1243t, 1239-1243t, e125
Parainfluenza, virus della, **1100**
- bronchiolite, 1100
- diagnosi, 875, 1100, 1192t
- disfunzione olfattiva da, 197
- epidemiologia, 1100
- faringite, 210
- infezioni respiratorie, 205, 1100
- laringite, 212
- manifestazioni cliniche, 1100
- patogenesi, 1100
- nei pazienti con cancro, 532
- polmonite, 1100
- prevenzione, 1101
- raffreddore comune, 1100
- sinusite, 205
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 831
- terapia, 1068, 1100
- tracheobronchite, 1100
- virologia, 1057t, 1100
Paralisi, **147**. *Vedi anche i tipi pecifici*
- botulismo, 886
- nell'esposizione ad agenti nervini, 1322
- periodica. *Vedi* Paralisi periodica
- del sonno. *Vedi* Paralisi nel sonno
- terapeutica, nel tetano, 883
Paralisi bulbare, 239
Paralisi cerebrale, 151, 238t
Paralisi diaframmatica, 1615
Paralisi nel sonno, 174t, 177
Paralisi del nervo peroneale, nella lebbra, 1003
Paralisi periodica, 2613
- difetti dei canali ionici che causano, 2398, 2398t
- iperkalemica, 283, 2398t, 2595, 2595t, 2605t, 2606
- ipokalemica, 281, 281t, 2605, 2605t, e273
Paralisi sopranucleare progressiva, 2403, 2454t, **2461**, 2469, 2471t, **2476**, 2494t
- cadute nella, 154
- diagnosi, 2564
- disturbi dell'equilibrio nella, 153
- disturbi della marcia in, 152
Paralisi da zecche, 886t, 2583, **2661**
Paralisi del "sabato sera", e274
Parametasone, 2195t
Parametri emodinamici
- nell'insufficienza cardiaca, 1413, 1413f
- valori normali, 1370t
Paramiotonia congenita, 2398t, 2595, 2595t, 2605t, 2606
Paramyxovirus, 1057t, 1058, 1058f, 2612
Paraparesi, 149
- spastica tropicale, **1111**
- - epidemiologia, 1111
- - terapia, 1112
- - virus linfotrofico T cellulare umano, 679, 809t, 1112
Paraplegia, 2512, 2512t
- spastica ereditaria, 151
- spastica familiare, 2490t, 2490t, 2492, 2492, 2511, 2511
Paraplegina, 2492
Paraproteinemia, 367, 691
Parapsoriasi, 321, 321t
Parasonnia, **178**
Parassiti, infezioni da
- calo ponderale nel, 256t
- diagnosi, **e113**, e113-e117t
- - ematici e tissutali, e116-e117, e116t
- - intestinali, e114-e116, e114-e116t
- - metodi molecolari, e117t, e118
- - test non specifici, e117
- eosinofili in, 383, 747
- febbre nel, 132t
- intracellulari, 382, 383f
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 829
- terapia con antiparassitari, **1239**, 1239-1243t, **e119**
- nei viaggiatori, 773
Paratiroidectomia, 2316
Paratiroidi
- adenoma delle, 2302t, 2303
- cancro delle, 2303
- - sindromi di predisposizione al cancro, 490t
- - terapia, 2306
- malattie delle, **2299**
- - indigestione nelle, 244
- - ipercalcemia nelle, 285
- - nausea e vomito nelle, 241, 241t
Paratonia, 147
Parcopa nella malattia di Parkinson, 2473t
Paresi, 147
- crurale, 2505
- facciale, 146, 150, 1035
- muscolare superiore obliqua, 150
- nella sifilide, 1017, 1019
Parestesie, 154
- nelle sindromi da malassorbimento, 1829t
Parete addominale, disturbi della, 92t, 93, 244
Parete toracica
- alterazioni della, 87t, 221t, 1614, 1614t, 1616t
- elasticità della, 1627
- trauma alla, 1430, 1449t, e44
Parete vasale, 709
- alterazioni del, **715**
Pargilina, 2622f
Parinaud, complesso di, 957
Parinaud, sindrome di, 194, 968
Parkinson, malattia di, 40t, **2467**
- anatomia patologica e patogenesi, 2398, 2399t, 2402, 2468-2469, 2469f, 2470f, 2474f
- cadute nella, 154
- calo ponderale nel, 256t
- caratteristiche motorie della of, 2467, 2471-2472
- caratteristiche non motorie della, 2467
- coinvolgimento oculare nella, 194
- demenza nella, 2453, 2454t, 2462, 2468, 2475
- depressione nella, 2468, 2473
- diagnosi, 2370, 2457, 2462, 2469, 2471t, 2471t, 2475
- disfagia nella, 238t
- disfunzione olfattiva nella, 197, 197t
- disfunzione sessuale femminile nella, 299t
- disfunzioni autonomiche nella, 2468, 2494t
- nei disturbi del comportamento da sonno REM in, 179
- disturbi del controllo degli impulsi nella, 2468
- disturbi della marcia nella, 152
- disturbi del sonno in, 176, 2468, 2472
- elettrocardiogramma nella, e163f
- epidemiologia, 2467
- familiare, 2402, 2467, 2467t, 2469
- fattori genetici, 399, 417t, 2397, 2467, 2467t, 2469, e319
- ipotermia in, 135t
- manifestazioni cliniche, 2467
- perdita di memoria nella, e34
- punding (comportamenti compulsivi) nella, 2468
- screening della, 2469
- sindrome del lobo frontale nella, 170
- sporadica, 2467
- stipsi nella, 253t, 254
- terapia, 2469-2475
- - agonisti dopaminici, 2470, 2473t
- - amantadina, 2472
- - anticolinergici, 2472
- - carbidopa/levodopa, 2472, 2473t
- - con cellule staminali, 427
- - discinesia da levodopa, 2479
- - incremento della levodopa, 2472
- - inizio della terapia, 2470, 2472f
- - neuroprotettiva, 2473
- - per i sintomi motori, 2471-2472
- - per i sintomi non motori, 2473
- - terapia genica, 421
- - trapianto di neuroni, 2401
Parkinsonismo
- atipico, 2469
- disturbi della marcia nel, 151t, 152
- parte inferiore del corpo, 152
- primitivo, 2471t
- secondario, 2471t, 2476
- sincope nel, 140
- vascolare, 2471t, 2476
Parola scandita, 2529
Paromomicina, e124
- nell'amebiasi, 1239-1243t, 1239-1243t, 1247, 1247t
- azione, e124
- nella criptosporidiosi, 1239-1243t, 1239-1243t
- effetti avversi, 1239-1243t, 1239-1243t, e124
- nella giardiasi, 1239-1243t, 1239-1243t, 1280
- nell'infezione da *Dientamoeba fragilis*, 1239-1243t, 1239-1243t, 1282
- nelle infezioni da protozoi intestinali, e124
- nella leishmaniosi, 1239-1243t, 1239-1243t, 1267t, 1268, e124
Paronichia, 319
- da Candida, 1224
- erpetica, 786, 786t. *Vedi anche* Patereccio erpetico
- da farmaci, 345
- da *Pseudomonas aeruginosa*, 935
Parotide
- cisti della, 1192t
- ingrossamento della ghiandola, **2038**
- tumore della, 542, 1192t
Parotite, 220, 1060, **1191**
- artrite, 2102
- batterica acuta, 220
- diagnosi, 1192, 1192, 1192t, 1192t
- encefalite, 2542t
- epidemiologia, 768
- eziologia, 1191
- malattia glomerulare, 1743
- manifestazioni cliniche, 1191, 1192f
- meningite, 1191, 2544, 2557t
- miocardite, 1192
- miosite, 2612
- ooforite, 1191
- orchite, 1191, 2241
- pancreatite, 1191
- parotite epidemica, **1191**
- patogenesi, 1191
- pericardite, 1449t, 1451
- prevenzione, 1192
- suppurativa acuts, 1192t
- terapia, 1193
- unilaterale, 1192t
- virologia, 1057t
Paroxetina, 2625t
- nella depressione, 74, 479, 2631
- nei disturbi fobici, 2627
- nel disturbo bipolare, 2633t
- nel disturbo di panico, 2624
- effetti avversi, 465, 1891t
- nella fibromialgia, 2105
- interazioni farmacologiche, 29, 36
- metabolismo della, 29t, 34
- nella sincope, 143
- nella sindrome di dell'intestino irritabile, 1845
- nei sintomi menopausali, 2262
Parrot, pseudoparalisi di, 2100
Parsonage-Turner, sindrome di, 2579t
Particelle di neutroni, 1324
Particelle virali, vaccini con, 836
Partner, terapia immediata del, 821
Parto
- cesareo, 47
- prematuro, 1046
Parvovirus, 1057t, 1058, 1058f
- B19, 122-123t, 126t, 128, **1090**, 2028
- - anemia aplastica e, 655t, 656
- - aplasia eritrocitaria pura/anemia cronica, 659t, 660, 1092, 1092t
- - crisi aplastica transitoria, 1092, 1092t
- - diagnosi, 1091-1092, 1092t, 1190
- - epidemiologia, 1090
- - eritema infettivo, 1091, 1091f, 1092t
- - in gravidanza, 48, 1092
- - idrope fetale, 1092, 1092t
- - nell'infezione da HIV, 1153
- - malaria e, 1092
- - manifestazioni cliniche, 1092, 1093f, 1093f
- - patogenesi, 1090, 1091f
- - nel paziente immunocompromesso, 1092
- - prevenzione, 1092
- - sindrome di poliartropatia, 1091, 1092t
- - nei soggetti sottoposti a trapianto, 831
- - terapia, 1092
- - trasmissione attraverso le trasfusioni, 703
- - virologia, 1057t, 1059, 1090
- PARV4/5, **1093**
Passeggeri su navi da crociera, 247, 770
Pasteur, effetto di, 229
Pasteurella multocida, **911**
- artrite da, 2099
- cellulite da, 788

- diagnosi, e98f
- infezioni cutanee e dei tessuti molli da, 911
- infezioni respiratorie da, 911
- morso di cane e, e109
- morso di gatto e, e109-e111
- osteomielite da, 791
- terapia, 911

Pastia, linee di, 129, 868f, 869
Pastinaca, 2657
Patch test, 312, 346, 349
Patella, ballottamento della, 2081
Patereccio erpetico, 1075, 1077t, 1154
Patergia, test di, 2061, 2061t
Paterson-Kelly, sindrome di, 564
Patogenesi microbica, **743**
- contatto con le cellule epiteliali, 746, 746f
- contatto con fagociti, 746f, 748
- elusione delle difese dell'ospite, **746**
- ingresso e aderenza, **743**
- invasione tissutale, 748, 749
- malattia e danni tissutali, **749**
- proliferazione microbica dopo l'ingresso, **746**
- recettori dell'ospite, 744t, 745
- risposta dell'ospite, **749**
- trasmissione a nuovi ospiti, **749**
- tropismo tissutale, **748**

Patologia gastrointestinale
- abitudini intestinali alterate nella, 1779, 1779t
- nell'abuso di alcol, 2638
- anamnesi nella, 1779
- anomalie nella
  - alterazione del flusso ematico, 1778
  - alterazioni della digestione e dell'assorbimento, 1777
  - alterazioni della funzione immunologica dell'intestino, 1778
  - alterazioni della secrezione, 1778
  - alterazioni del transito intestinale, 1778
- approccio, **1777**
- calo ponderale nella, 256, 256t
- da citomegalovirus, 1086t, 1087
- classificazione, 1777
- contenuto luminale nella, 1780
- nel diabete mellito, 2215
- diagnosi, 1780
- disfagia nella, 1779
- dolore addominale nella, 1778, 1779t
- endoscopia, 1780, **1781**, **e195**
- esame obiettivo, 1779
- esposizione ad agenti nervini nella, 1322
- esposizione alla mostarda sulfurea, 1320
- fattori genetici, 1778
- in gravidanza, 47
- nell'infezione da HIV, 1147-1149
- infezioni dei pazienti con cancro, 530
- nell'insufficienza surrenale, 2189
- istopatologia, 1781
- ittero nella, 1779, 1779t
- nel lupus eritematoso sistemico, 2010t, 2012
- nella malattia di Chagas, 1269
- manifestazioni cliniche, 1778
- morbillo, 1187, 1187t
- nausea e vomito nella, 241, 241t, 1778, 1779t
- nella nefropatia cronica, 1711t, 1716
- obesità e, 467t
- prevenzione nei viaggiatori, 772, 774
- reflusso gastroesofageo nella, 1778
- nella sclerosi sistemica, 2030, 2033, 2035
- nello sepsi/shock settico, 1648
- sifilitiche, 1019
- sindromi da malassorbimento, **1817**
- sindromi di poliposi, 568t
- terapia, 1781
  - chirurgica, 1781
  - farmacoterapia, 1781
  - intestinale esterna, 1781
  - nutrizionale manipolazione, 1781
  - sostegno nutrizionale specializzato, 454, 454t
- test funzionali nella, 1781
- tubercolosi, 991

Patologia del neurone motore superiore, 2492
Patrick, segno di, 108, 109t
Pattern molecolari associati ai patogeni, 1953, 1955, 1956f
Pausa sinusale, 1381, 1381f
Pavimento pelvico, disfunzione del, 254, 1850
Pavor nocturnus, 178
Paziente
- chirurgico
  - con asma, 1561
  - diabete mellito in, 52
  - disparità razziali/etniche di assistenza, e11f
  - profilassi dell'endocardite infettiva, 52
  - profilassi della tromboembolie venosa, 52
  - rivascolarizzazione perioperatoria coronarica nel, 50
  - valutazione preoperatoria, **49**
  - - nell' anestesia, 49
  - - pazienti a rischio da medio a elevato, 49, 49t, 51
  - - questionario preoperatorio, 49, 49t
  - - valutazione del rischio cardiaco, 49, 51f
  - - valutazione del rischio polmonare, 51, 52t
- esperienza ospedaliera del, 4
- esterno
  - assistenza al, 4
  - terapia antibiotica parenterale al, 843
- febbrile grave, **750**. *Vedi anche* Febbre
- immunocompromesso. *Vedi anche* Immunodeficienza; Ricevente di trapianto
  - actinomicosi nel, 976, 979
  - adenovirus nel, 1101
  - aspergillosi nel, 1226, 1228
  - attività sessuali del, 535
  - blastomicosi nel, 1220, 1220t
  - cancro nel, 352
  - candidosi nel, 312, 318
  - citomegalovirus nel, 1086, 1086t
  - *Dematiaceous* nel, 1235
  - diarrea nel, 247, 251
  - herpes simplex virus nel, 1073, 1076, 1077t
  - impiego di antibiotici nel, 843
  - infezione da *Aeromonas* nel, 910
  - infezione di ferite da morso nel, e109
  - infezione da *Pneumocystis* nel, 1236-1238
  - istoplasmosi nel, 1216
  - malattie infettive nel, 739
  - meningite cronica nel, 2560
  - morbillo nel, 1187
  - mucormicosi nel, 1231
  - neoplasie maligne linfoidi nel, 680t
  - papillomavirus umani nel, 1094
  - parvovirus B19 nel, 1092
  - rotavirus nel, 1179
  - shigellosi nel, 944
  - sinusite nel, 206
  - sporotricosi nel, 1234
  - toxoplasmosi nel, 1275-1277
  - varicella-zoster virus nel, 1079, 1080f, 1081
  - virus respiratorio sinciziale, 1098
- incapace
  - aspetti legali, e20
  - assistenza terminale al, 76
  - scelta e ruolo dei tutori, e20
  - valutazione della capacità di prendere decisioni mediche, e20
- principi di assistenza al, 2-3
- uso di Internet da parte del, 5

p21Cip1, 431
Pearson, sindrome di, 399t
- manifestazioni cliniche, e316, e317t
- mutazione del DNA mitocondriale in, e316, e317t

Pectina, nella dumping syndrome, 1812
Pectus
- carinatum, 2387
- excavatum, 2387

Pediculiasi, **2661**
Pediculicidi, 2662
Pediculosi del corpo, 1029, 2661
Pediculus humanus. *Vedi* Pediculosi del corpo
Pedigree, analisi del, 397, 403, 413, 414f
- malattie associate al DNA mitocondriale, **e311**
- simboli, 398f

Pedometro, 468
Pefloxacina
- effetti avversi, 344
- nella lebbra, 1015

Pegvisomant, nell'acromegalia, 2135, 2139
Pel-Ebstein, febbre di, 689
Pelger-Hüet, anomalia di, 377, 377f, 675, e82f
Peli
- alterazioni da farmaci, 345
- ciclo di crescita dei, 301
- dermatofitosi, **318**
- rimozione dei, 303
- terminali, 301
- vello, 301

Peliosi epatica, 968t, 968t, **969**, 1149, 1891
Pelizaeus-Merzbacher, malattia di, 2397, 2492
Pellagra, 440t, 442
- demenza nella, 2464
- fotosensibilità, 352t
- manifestazioni cliniche, e215f
- manifestazioni cutanee, 327, 327t
- terapia, 442

Pemberton, segno di, 2155, 2167
Pemetrexed
- azione, 518t, 521
- nel cancro polmonare, 554
- effetti avversi, 518t, 521

Pemfigo, 328, 328t
- bolloso, 328t
- brasiliano, 337
- disfunzione del gusto nel, 199t
- eosinofilia nel, 383
- eritematoso, 328
- da farmaci, 344
- foliaceo, 328, 335t, **337**, 2006t
  - da farmaci, 338
  - immunopatogenesi, 1972t
- paraneoplastico, 328, 328t, 335t, **338**
- volgare, 217t, 219, 328, 335t, **336**, 337f, 1799, 1975, 2006, 2006t
  - associazioni con l'HLA, 1984t, 1985
  - immunopatogenesi, 1972t, 2005t
  - manifestazioni cliniche, e74f
  - manifestazioni cutanee, e74f

Pemfigoide
- bolloso, 335t, 338, 338f, 1738t, 1799, 1972t, 1984t, e74f
- cicatriziale, 328, 328t, 335t, **340**, 1799, 1972t
- disfagia nel, 239
- gestazionale, 328, 328t, 335t, **338**, 1972t
- delle mucose, 217t, 219
- sintomi della cheratocongiuntivite secca in, 2038t

Pemolina, nella depressione, 74
Penciclovir
- azione, 1069
- nelle infezioni da herpes simplex virus, 1066t, 1077t
- nelle infezioni da herpes virus, 1069

Pendred, sindrome di, 200, 201t, 2152
Pene, cancro del, 319
Penetranza
- incompleta, 397, 397
- della malattia, 413

Penicillina. *Vedi anche i tipi specifici*
- nell'actinomicosi, 978, 978t
- aggiustamento della dose nell'insufficienza renale, 842t
- per l'angina di Ludwig, 212
- nell'angina di Vincent, 212
- nell'ascesso polmonare, 1585
- azione, 838t
- β-lattamasi-resistente, 840t
- β-lattamasi-sensibile, 840t
- nel carbonchio, 1312
- classificazione, 840t
- desensibilizzazione verso la, 349
- nella difterite, 877
- effetti avversi, 38, 126t, 281t, 282, 293, 321, 328, 333, 338, 379, 379t, 383, 651, 714, 1565, 1703, 1799, 1996, 2422
  - cutaneo, 343t, 344-346, 349
- eliminazione del trasporto di streptococchi, 868
- nell'endocardite, 781, 782t, 910t
- nella faringite, 211, 211t, 867t, 868
- nella fascite necrotizzante, 752t, 788
- nella febbre reumatica, 2025, 2026
- nella febbre ricorrente, 1031, 1031t
- nella gangrena gassosa, 752t, 789t
- nell'impetigine, 868t
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nell'infezione da *Capnocytophaga*, 910
- nell'infezione da *Moraxella catarrhalis*, 904t
- nell'infezione da *Pasteurella multocida*, 910
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 984, 984t
- nelle infezioni da clostridi, 890t, 891
- nelle infezioni enterococciche, 873
- nelle infezioni della ferita da morso, e111, e111t
- nelle infezioni da listeria, 881
- nelle infezioni pneumococciche, 854
- nelle infezioni stafilococciche, 864, 864t, 865
- nelle infezioni streptococciche, 871-874
- interazioni farmacologiche, 37
- per la laringite, 212
- nella leptospirosi, 1028, 1028t
- nella malattia di Whipple, 2048
- nella meningite, 2540t, 2541, 2541t
- nella meningococcemia, 752t
- per miosite, 870
- nell'osteomielite, 792, 793t
- nella polmonite, 855t, 1574
- proprietà farmacodinamiche, 843t
- resistenza alla, 840, 846t, 854, 899, 920, 1577

- semisintetica penicillinasi-resistente, 864
- nella sifilide, 819t
- per la sindrome di Lemierre, 212
- nel tetano, 883
- per trasporto di streptococchi di gruppo B, 872
- via di somministrazione, 840t

Penicillina G
- nell'artrite batterica, 2100
- nella borreliosi di Lyme, 1036
- nella cellulite, 868t
- per l'efrisipela, 868t
- per l'empiema, 868t
- nella faringite, 211
- nella fascite necrotizzante, 868t
- nelle infezioni meningococciche, 896, 896t
- nella meningite subacuta, 2549
- nella polmonite, 868t
- nella sifilide, 1022
- per streptococchi di gruppo B, 47

Penicillina procaina
- nella cellulite, 868t
- per l'eresipela, 868t

Penicillina-acido clavulanico, nella malattia diverticolare, 1848

Penicilliosi, **1235**
- nell'infezione da HIV, 1143t, 1148, 1159
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 829
- terapia, 1233t, 1235

Pennyroyal, 1894

Penombra ischemica, 2432

Pensiero astratto, valutazione del, 2406

Pentaeritritolo tetranitrato, nella cardiopatia ischemica, 1480t, 1481

Pentamidina
- azione, e124
- effetti avversi, 283, 283t, 292, 292t, 1150, 1237t, 1239-1243t, 1271, 1381t, 1702, 2231, 2294, 2295t
- nell'encefalite amebica granulomatosa, 1247
- nell'infezione da *Balamuthia mandrillaris*, 1248
- nell'infezione da *Pneumocystis*, 1237-1238t
- nella leishmaniosi, 1239-1243t, 1267, 1267t, e124
- nella malattia del sonno, 1272, 1272t
- nella polmonite, 1145
- nella tripanosomiasi, 1239-1243t, e124

Pentasa, 1838

Pentastomiasi, **2662**

Pentazocina, 2027t
- come antagonista degli oppiacei, 2643
- effetti avversi, 2028, 2080t, 2609
- farmacologia, 2642
- nei fumatori, 2650t

Pentostatina, nella leucemia a cellule capellute, 688

Pentoxifillina
- nella claudicatio intermittente, 1525
- nell'epatopatia alcolica, 1910, 1910f, 1911
- nella sarcoidosi, 2070

Penumbra, 1669

Pepsina, 1802

Peptide glucagone-simile, 2203

Peptide infundibulare tubulare, 2301

Peptide inibitorio gastrico, produzione ectopica di, 612t, 613

Peptide intestinale vasoattivo
- azione, 2131
- controllo della secrezione pancreatica, 1941
- produzione ectopica di, 612t
- VIPoma, **2278**

Peptide natriuretico atriale
- azione, 276, 1691f, 1692-1696, 1695f, 2177
- nell'edema, 233
- terapia dell'insufficienza renale acuta, 1708

Peptide natriuretico cerebrale
- nell'amiloidosi, 2074
- nell'edema, 233
- nell'insufficienza cardiaca, 1406
- nell'ipertensione polmonare arteriosa, 2033
- nello shock, 1640

Peptide PTH-correlato, 285

Peptide YY, 461

Peptidi agouti-correlati, 460f, 461, 462t, 463f

Peptidi antimicrobici, 746, 1953, 1955t, 1956

Peptidoglicano, 747f, 748, 837, 841, 1645

Peptostreptococcus spp., 866t, 873, **979**. *Vedi anche* Batteri anaerobi, infezioni miste da
- malattia infiammatoria pelvica e, 815
- morso umano, e110
- vaginosi batterica, 813

Perclorato di potassio, 656t

Percussione, 373, 1540
- precordiale, 1661

Perdita allelica, 567

Perdita capillare, sindrome di, 44, 1331

Perdita di eterozigosità nel DNA di cellule tumorali, 489, 489f

Perdita di nefroni, 1696, **1698**, 1698, 1710

Perdita della visione
- negli anziani, 55t, 56
- cronica, 189-191
- fittizia, 189
- transitoria o improvvisa, 186-189

Perdite uretrali
- nella gonorrea, 899, 900f
- nei maschi, 809, 810t

Perdite vaginali anomale, 811, 812t

Perexilina, 2573t

Perfenazina
- effetti avversi, 2132t, 2635, 2635t
- nella schizofrenia, 2635, 2635t

Perforazione intestinale nella febbre enterica, 938

Performance cardiaca
- controllo del, **1336**
- valutazione del, **1337**

Perfringolisina O, 887

Perfusione cerebrale, 1670

Perfusione miocardica, diagnostica per immagini della
- cardiologia nucleare, e154f
- nella cardiopatia ischemica, 1477f
- nell'infarto miocardico, 1492
- PET, 1365
- risonanza magnetica, 1366
- SPECT, 1365

Pergolide
- effetti avversi, 1529
- nella malattia di Parkinson, 2470, 2473t
- per prolattinoma, 2134

Periappendicite, 816, 1047

Periarterite nodosa, 383, 1293

Pericardiectomia
- nella pericardite, 1452
- nel versamento pericardico, 1452, 1454

Pericardio
- funzioni del, 1448
- tumori del, 1454

Pericardiocentesi
- nel danno cardiaco, 1457
- nella pericardite, 1454
- per tamponamento cardiaco, 1451
- nel versamento pericardico, 1452, 1679

Pericardiotomia, nel versamento pericardico, 1679

Pericardite
- acuta, **1448-1449**, 1449t, e138f
- - cateterismo cardiaco in, 1451t
- - diagnosi, 1451t, 1452
- - dolore toracico nella, 1448
- - dopo danno cardiaco, 1449t, 1452
- - ecocardiografia, 1449, 1449f, 1451t
- - elettrocardiogramma nella, 1449, 1449f, 1451t
- - idiopatica, 1451
- - manifestazioni cliniche, 1449, 1491
- - piogena (purulenta), 1452
- - polso paradosso nella, 1448, 1450
- - radiografia del torace nella, 1449, 1450f
- - risonanza magnetica nella, 1449
- - sfregamento pericardico nella, 1449
- - tamponamento cardiaco nella, 1448
- - terapia, 1452
- - tomografia computerizzata nella, 1449, 1450f
- - versamento pericardico nella, 1449, 1450f, 1450f
- - virale, 1451
- aritmia nella, 1381, 1381t
- nell'artrite reumatoide, 2018
- associata a dialisi, 1452
- da batteri anaerobi, 983
- classificazione, 1448, 1449t
- costrittiva
- - ascite nella, 267
- - cateterismo cardiaco nella, 1451t
- - cronica, **1453**
- - diagnosi, 1446, 1453
- - dispnea nella, 222f, 223
- - ecocardiografia, 1451t, 1453, 1454f, e152f
- - elettrocardiogramma nella, 1451t, 1453
- - eziologia, 1453
- - manifestazioni cliniche, 1451t, 1453
- - polso venoso giugulare in, 1349
- - radiografia del torace nella, 1453
- - risonanza magnetica nella, 1453, 1454f, e155f
- - soffi cardiaci nella, 1351, 1453
- - soffio cardiaco nella, 1453
- - terapia, 1454
- - tomografia computerizzata nella, 1367, 1367f
- cronica, 1449t
- diagnosi, 1605t
- dolore addominale nella, 92t, 93, 94t
- dolore toracico nella, 87t, 88, 91
- elettrocardiogramma nella, e138f
- nell'endocardite infettiva, 778
- enterovirus, 1182, 1182t
- eziologia, 1448, 1449t
- familiare, 1449t
- da farmaci, 1449t, 1452
- indotta dalle radiazioni, 512, 1679, e92
- nell'infarto miocardico, 1500
- nell'infezione da *Haemophilus influenzae*, 907
- nell'infezione da HIV, 1147, 1451
- nell'infezione da *Legionella*, 913
- nell'infezione meningococcica, 896
- nell'infezione da pneumococcica, 851t
- nell'infezione da *Toxoplasma*, 1274
- nel lupus eritematoso sistemico, 1460
- malassorbimento in, 1829t
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838
- da micoplasma, 1045t
- da *Nocardia*, 973
- postpericardiotomia, 1449t
- subacuta, 1449t, 1454
- terapia, 1715
- tubercolare, 992, 1449t, 1451, 1453
- uremica, 1449t, 1452, 1715
- virus dell'influenza e, 1105

Pericistectomia, nell' echinococcosi, 1306

Periciti, 1331, 1331f

Pericondrite, 207

Periepatite. *Vedi* Fitz-Hugh-Curtis, sindrome di

Perimenopausa, **2257**
- definizione, 2257
- fisiologia, 2257, 2257f
- passaggio alla menopausa, 2258

Perimetro, guida computerizzata, 183, 184f, 190

Perineo, sindrome del, 253t

Periodo post-operatorio
- nausea e vomito in, 241, 241t
- sostegno nutrizionale specializzato, **453**

Periodo post-partum
- depressione nel, 43
- emorragia nel, 366
- infezioni nel, 47
- trombosi venosa profonda nel, 45

Periodontite, 214, e38f
- giovanile localizzata, 215
- legata all'AIDS, 215

Periodonzio, 214

Periostite
- nell'osteoartropatia ipertrofica, 2110
- sifilitica, 1019

Peristalsi, 237, 246

Peritoneo discendente, sindrome del, 254

Peritoneo parietale, infiammazione del, 91, 92t

Peritonite, **794**, **1859**
- anaerobica, 982
- ascite nella, 267, 267t
- asettica, 1859
- associata a DPAC, 796
- azotemia nella, 270
- batterica spontanea, 795
- - ascite nella, 267t
- - nella cirrosi, 1916
- - diagnosi, 795, 1916
- - eziologia, 795
- - terapia, 795, 1916
- da clamidia, 1048, 1050
- dolore addominale nella, 91, 94, 94t
- eziologia, 1859, 1859t
- nella febbre enterica, 939
- fecale, 1847
- formazione di ascessi nella, 797
- da infezione da *Campylobacter*, 948
- da infezione da *Escherichia coli*, 921
- nell'infezione da HIV, 1148
- ipovolemia in, 276
- legata alla dialisi, 1722
- manifestazioni cliniche, 1859
- marker tumorali nella, 479t
- piogena, 267, 267t
- pneumococcica, 851t, 854
- primitiva, 1859
- prognosi, 1860
- secondaria, 796, 1859
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 835
- spontanea batterica. *Vedi* Peritonite, batterica spontanea
- terapia, 796, 1860
- tubercolare, 992

Perlèche, 310f, 319
Permetrina, 1031
- per la pediculiasi, 2662
- per la scabbia, 2660
Pernio. *Vedi* Geloni
Perossidasi tiroidea, 2151, 2152, 2152f
PERRLA, 181
Persefina, 2401t
Persistenza ereditaria di emoglobina fetale, 629, 629t, **635**
Personale militare
- infezioni da adenovirus nel, 1095, 1101
- polmonite pneumococcica nel, 851
Personalità
- antisociale, 2634
- borderline, 2634
- dipendente, 2634
- disturbo da evitamento della, 2634
- istrionica, 2634
- narcisistica, 2634
- paranoide, 2634
- schizoide, 2634
- schizotipica, 2634
Pertactina, 916-918
Pertosse, **915**
- bronchiectasie nella, 1582
- complicanze, 917
- diagnosi, 918
- epidemiologia, 768, 915, 916f
- manifestazioni cliniche, 917, 917t
- microbiologia, 915
- patogenesi, 916
- prevenzione, 918
- stadi della, 916
- terapia, 918, 918t
- tosse nella, 225
- tossine della, 749, 916-917
- vaccino della, 916, 916f, 918
- - acellulare, 917, 918
- - a cellule intere, 918
- - effetti avversi, 918
- - nei soggetti sottoposti a trapianto, 835
Pesce
- avvelenamento da, **2653**
- crudo, 1286, 1290
- sindrome dell'odore di, 444
Pesce gatto, 2657
Pesce palla, 2572
Pesce scorpione, 2657
Peso, 449, 459
- aumento di, 438, 460
- - correlato a, 231
- regolazione del, 255
- riduzione di, 1459
- - nell'ipertensione, 1515, 1515t
- - nella sindrome metabolica di, 1471
- set point del, 255, 463
- stato di peso e rischio di malattie, 466t
Peste, 753, **960**
- come agente di bioterrorismo, 964, 1309t, 1312t, **1313**
- anatomia patologica e patogenesi, 962
- bubbonica, 786t, 960-962, 1313
- controllo della, 964, 965t
- diagnosi, 959t, 963-964, 963f, 1312t, e104
- faringea, 961-963
- linfoadenopatia nella, 370t
- manifestazioni cliniche, 962, 1312t, 1313
- manifestazioni cutanee, 962f
- meningite, 963-964
- microbiologia, 1313
- peripatetica, 963
- polmonare, 960-964, 962f, 1313
- prevenzione della, 964, 965t, 1312t, 1313
- resistente a più farmaci, 1313
- salute globale, 961, 961f
- setticemica, 753, 960-962, 1313
- striscio ematico periferico nella, 964
- terapia, 963-964, 964t, 1312t, 1313
- vaccino per la, 757, 765t, 768, 965, 1313
Petecchie, 334, 751, 751
Pettoriloquio, 1540, 1540t
Peudo-shock tossico streptococcico, sindrome di, 329
Peutz-Jeghers, sindrome di, 580, 600
- ginecomastia nella, 2242
- manifestazioni cutanee, 326, 327t
- manifestazioni orali, 218t
- tumori dell'intestino tenue nella, 572
PFA-100, 369
Pfeiffer, sindrome di, 396
PfHRP2 (dipstick/card), 1256t
PFPA, sindrome di, 2072
P-glicoproteina, 28, 29t, 30, 32f, 36, 502
pH
- arterioso, **287**
- esofageo, 240, 244, 1780, 1796
- urinario, 1763-1765
Phalen, segno di, 2081
Phialophora verrucosa, 1235
Phlebotomus spp., leishmaniosi e, 1264
Phlebovirus trasmessi da artropodi e roditori, 1198, 1198t
Photorhabdus spp., 927
Pian. *Vedi* Framboesia
Pianificazione anticipata dell'assistenza, 69, 69t, 482
- aspetti legali, 70
- pratiche nella, 69, 69t
- tipi di documenti, 70
Piano di adeguamento salariale, 18
Pianto ictale, 2419
Piastra metafasica, 408
Piastrine, **709**
- aferesi delle, nel donatore singolo, 700
- alterazioni delle, 366t, 367, **709**, **714**
- differenziazione emopoietica, 430f
- emostasi, **363**
- funzione anormale delle, 334
- giganti, e81f
- grigie, sindrome delle, 665t
- nella leucemia mieloide acuta, 670, 673
- nello shock, 1640
- nello striscio ematico periferico, e77
- nella trombosi arteriosai, 726
Piastrinoferesi nella trombocitosi, 668
Picaridina, 772, 1260
Pick, corpi di, 2454t, 2462, 2462f
Pick, malattia di, 169, 2454t, 2462
Pickwick, sindrome di, 1459
Picnodisostosi, **2333**
Picobirnavirus, gastroenterite da, 1180
Picornavirus, 1057, 1057t, 1058f, 1177f
Pidocchi
- pubici, 2661
- - trasmissione sessuale dei, 808t, 809t, 820
- della testa, 2661, 2662f
Piebaldismo, 324, 325t, 326t
Piede
- nell'artrite reumatoide, 2018
- caduta del, 153, 1003, e275
- diabetico, 2214, **2217**. *Vedi* Piede, diabetico
- - esame annuale del, 2227
- - infezioni nel, 2217
- - osteomielite nel, 791-794
- - trattamento, 2217
- - ulcere del, 866t, 872, 889, 2217
- da immersione, 138
- da trincea. *Vedi* Piede, da immersione
Piedra, 1232
Pielonefrite, 1701t
- acuta non complicata, 1770
- biopsia renale nella, e58f
- cronica, 1753t, 1766
- definizione, 1766
- diagnosi, 811, 1770
- dolore alla schiena nella, 108
- enfisematosa, 1772
- epidemiologia, 1766
- da *Escherichia coli*, 921
- eziologia, 1766
- fonti di infezioni, 1767
- gender e attività sessuale e, 1767
- in gravidanza, 47
- manifestazioni cliniche, 1768
- patogenesi, 1767
- precedente all'ascesso, 795
- prognosi, 1771
- da *Pseudomonas aeruginosa*, 935
- terapia, 1771, 1771t
- valutazione urologica nella, 1770
Pigbel. *Vedi* Enterite, necrotizzante
Pigmentazione orale da metalli pesanti, 218t
Pigmento malarico. *Vedi* Emozoina
Pili, 744, 744t, 745f, 799
- della *Neisseria gonorrhoeae*, 898
- di tipo IV, 744
- tossine-coregolati, 949
Pilocarpina
- diagnosi della pupilla tonica, 182
- effetti avversi, 182
- nel glaucoma, 186
- nella sindrome di Sjögren, 2039
- nella xerostomia, 199, 220
Piloro, ostruzione del, 1787, 2277
- nausea e vomito nell', 241t, 242
- reflusso gastroesofageo nell', 1796
- nell'ulcera peptica, 1806, 1811
Piloroplastica, nell'ulcera peptica, 1811
Pimecrolimus
- nella dermatite atopica, 313, 322t
- nella dermatite seborroica, 315
Pimozide per le infestazioni maniacali, 2665
Pinaverium bromuro, 1799
Pindololo nella cardiopatia ischemica, 1481t
Pineoblastoma, 2518t
Pinguecula, 184
"Pink puffers" (sbuffatori rosei da enfisema ostruttivo), 1592
Pinta, **1023**
- confronto delle treponematosi, 1024t
- diagnosi, 1025
- epidemiologia, 1023, 1024f
- eziologia, 1016
- manifestazioni cliniche, 1024, 1024t, 1025f
- microbiologia, 1024
- terapia, 1025
Pintidi, 1025
Pioderma
- gangrenoso, 333, 335, 335t, 787, 1266, 1837, e76f
- vegetante, 1838
- dei viaggiatori, 776
Pioglitazone
- nel diabete mellito, 2224t, 2225
- effetti avversi, 2225
- per la steatosi epatica non alcolica, 1919
Piombo
- avvelenamento da, 92t, 188, 651, 2365t, 2465, 2491, 2572, 2573t, e278t, e279
- - effetti avversi, 2292t
- - striscio ematico periferico nell', e81f
- - terapia, 1754
- - trasportato per via aerea, 1572
- colica da, 93
- nefropatia da, 1753t, **1754**
Piomiosite, 786t, 788, 2613
- *Staphylococcus aureus*, 860t, 860t
Piostomatite vegetans, 1838
Piovra, 2657
Piperacetazina, 656t
Piperacillina
- aggiustamento della dose nell'insufficienza renale, 842t
- nella colecistite, 1933
- nell'endocardite, 781
- nella febbre di origine indeterminata, 134
- nella malattia diverticolare, 1848
- nell'osteomielite, 793t
- nell'otite esterna, 208
- resistenza alla, 840
Piperacillina-sulbactam, nello shock settico, 752t
Piperacillina-tazobactam
- nell'actinomicosi, 978t
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, 933t
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 985t
- nelle infezioni del piede diabetico, 2217
- nell'osteomielite, 793t
- nella peritonite batterica spontanea, 795
- nella polmonite, 1577t, 1580t
- resistenza a, 846t
- nello shock, 1649t
Piperazina, e124
- nell'ascariasi, 1239-1243t, e124
- azione, e124
- effetti avversi, 1239-1243t
- nell'enterobiasi, 1239-1243t, e124
Pipistrelli, virus della rabbia dei, 1193
Piracetam, per il mioclono, 2480
Piramide alimentare, 437, 439, 439t, 468
Pirantel pamoato, e124
- nell'ascariasi, 1239-1243t, 1287, 1287t
- azione, e124
- effetti avversi, 1239-1243t
- nell'enterobiasi, 1239-1243t, 1287t, 1289
- nell'infestazione da vermi a uncino, 1239-1243t, 1287t, 1288
- nei nematodi, e124
- nella tricostrongiliasi, 1239-1243t
Pirazinamide
- azione, 1012
- effetti avversi, 835, 996, 1011t, 1013, 1891t, 2365t
- farmacologia, 1012
- nella meningite subacuta, 2549
- resistenza al, 1013

– nella tubercolosi, 994-997, 995t, 998t, 1010t, 1012
Piretrina, 1032
Piridossina, **442**
– nell'acidosi indotta da alcol, 291
– nell'anemia sideroblastica, 2363
– apporto raccomandato di, 436t
– deficit di, 440t, 442, 450t
– – manifestazioni cardiovascolari di, 1459
– – neuropatia e, 2574
– fonti alimentari di, 442
– funzioni, 442, 442f
– nell'iperossaluria, 1765
– nelle malattie gastrointestinali, 1781
– nella meningite subacuta, 2549
– per la nausea e il vomito, 242
– nella neuropatia correlata a isoniazide, 995
– neurotossicità del, 2572, 2573t
– nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t
– struttura, 442f
– tossicità del, 443, 450t
– nella tubercolosi prevenzione, 1143t
Piridostigmina
– effetti avversi, 2589
– nell'ipotensione ortostatica, 2498
– nella miastenia gravis, 2589
Pirimetamina, e124
– azione, 1259t, e124
– effetti avversi, 642, 1152t, 1239-1243t, 1259t, 1261, e124
– interazioni farmacologiche, 1239-1243t
– nell'isosporiasi, 1239-1243t, 1281, e124
– nella malaria, 1239-1243t, 1257t, 1259t, 1261, e124
– nella toxoplasmosi, 1143t, 1156, 1239-1243t, 1277, 2552, e124
Pirimetamina-leucovorin, for *Pneumocystis* prevenzione, 1238t
Pirimidina, dimeri di, 395
Pirimidina-5′-nucleotidasi
– deficit di, 648t, 650, **2369**, 2369t
– superattività della, 2369t
Pirimidine, metabolismo delle, 2368f
– alterazioni del, **2368**, 2369t
– effetti dei farmacxi, 2369
Pirina, 382, 2071
Pirogeni, 119
– endogeni. *Vedi* Citochina/e, pirogeniche
– esogeni, 119
Pirosequenziamento, 404t
Pirosi, 244
– nella malattia esofagea, 1793
– nelle malattie gastrointestinali, 1778
Piroxicam
– effetti avversi, 338, 344, 353t
– per l'emicrania parossistica, 103
– nella prevenzione del cancro del colon-retto, 484
Piruvato chinasi, deficit di, 262, 263t, 645f, **647-648**, 648t
Piruvato-ferredossina ossidoriduttasi, e123
Pitiriasi alba, 1003
Pitiriasi rosea, 129, **317**
– caratteristiche istologiche, 315t
– distribuzione, 309t, 310f
– manifestazioni cliniche, 309t, 315t, 317, 317f, 321, 321t, e63f
– patogenesi, 1088
– terapia, 317
Pitiriasi rubra pilaris, 321t, 322t
Piuria, **272**, 811, 1732, 1767, 1769
– isolata, 273
– sterile, 1769
Pivmecillinam nella shigellosi, 944, 945t
Pizotifene nella prevenzione dell'emicrania, 102t
Placca (lesione cutanea), 121, 308t, 309f
Placca dentale, 214, 980, e40f
– sopragengivale, 980
– sottogengivale, 980
Placca neuritica, 2458, 2459f
Placche amiloidi, 2454t, 2459
Placche mucose, 1018, 1019f
Plasma
– fresco congelato, 700, 700, 700t, 700t
– – nella coagulazione intravascolare disseminata, 720
– – nel deficit del fattore XI della, 719
– – nei disturbi della coagulazione della malattia epatica, 721
– – nella meningococcemia, 896
– osmolalità del, 275, 277, 277t
– ricco di piastrine, 699, 699
– sostituti del
– – nella degenerazione cerebellare, 619
– – nella neuromiotonia, 620
– – nella porpora di Henoch-Schönlein, 2057
– – nella porpora trombotica trombocitopenica, 713
– – nella sclerosi multipla, 2532
– – nella sindrome emolitica uremica, 1686, 1760
Plasmacellule, alterazioni delle, **691**
– gap anionico nelle, 289
– malattia del sistema dei motoneuroni, 2489t
– proteinuria nelle, 272
Plasmaferesi/exanguinotrasfusione
– nella crioglobulinemia mista essenziale, 2059
– eliminazione di veleni dal flusso sanguigno, e286-e287
– nella macroglobulinemia di Waldenström, 697
– nella miastenia gravis, 2590
– nella nefropatia da IgA, 1736
– nel pemfigo volgare, 337
– per la sindrome antifosfolipidica, 1743
– nella sindrome emolitica uremica, 1686, 1760
– nella sindrome di Goodpasture, 1736
– nella sindrome di Guillain-Barré, 2584
– per la vasculite ANCA dei piccoli vasi, 1736
Plasmina, 364, 365f, 365f, 736
Plasminogeno, 365, 365f, 736
Plasmocitoma, 2287
– extramidollare, 695
– solitario osseo, 694t, 695
Plasmodium spp. *Vedi anche* Malaria
– ciclo vitale del, 1248, 1249f, 1249t
Plasmodium falciparum, 752t, 755, **1248**
– caratteristiche del, 1248, 1249t, e127t
– mefloquina-resistente, 1259, 1259f
– recettori dell'ospite per il, 744t
– striscio ematico del, 1254f, 1255f, e127, e127f, e129f
Plasmodium knowlesi, e127
Plasmodium malariae, **1248**
– caratteristiche del, 1248, 1249t, e127t
– striscio ematico di, 1256f, e127, e128f, e130f
Plasmodium ovale, **1248**
– caratteristiche del, 1248, 1249t, e127t
– striscio ematico di, 1255f, e127, e128f, e129f
Plasmodium, test per l'LDH (dipstick/card), 1256t
Plasmodium vivax, **1248**
– caratteristiche del, 1248, 1249t, e127t
– recettori dell'ospite per, 699, 744t, 745
– striscio ematico di, 1255f, e127, e128f, e129f
Plasticità dello sviluppo, 1700
Platelminti, 1303. *Vedi anche* Cestodi; Trematodi. *Vedi* Trematodi
– diagnosi, e113t, e116t, e117t
– morfologia e ciclo vitale dei, 1303
Platibasia, 2331
Platipnea, 223
Pleconaril
– per l'enterovirus, 1184
– nelle infezioni dei pazienti con cancro, 535t
– nella meningite, 2544
– per il parvovirus B19, 831
Pleistophora spp., **1281**
Plesiomonas shigelloides, 911
– diarrea, 800t, 802t, 911
Plessite brachiale
– acuta, 117
– paraneoplastica, 620
Plesso brachiale
– anatomia, 2579f
– compressione del, 2524
– lesione del, dolore al collo nella, 117
Plesso lombare, anatomia del, 2580f
Plesso lombosacrale, 2579, 2580f
– compressione del, 2524
– lesione del, e275
Plesso mienterico, 246
Plesso portale ipotalamo-ipofisi, 2123, 2124f
Plesso submucosale, 246
Plessopatia, 2567, 2567t, 2579
– brachiale, 2579, 2579t
– – diagnostica neuroradiologica nella, e258-e259f
– lombosacrale, 2580, 2581t
Pletismografia
– corporea, 1543
– ad impedenza, 615
Pleura, malattie della, **1610**
Pleurite, 1605t
– da citomegalovirus, 1087
– da clamidia, 1048
– dolore addominale nella, 93
– dolore toracico nella, 87t, 88t, 89
Pleurodesi, nel versamento pleurico, 554
Pleurodinia, 92t, 1182, 1182t
Plica del tricipite, 449
Plica ungueale, microscopia della, 2032, 2035
Plicamicina
– effetti avversi, 287t
– nell'ipercalcemia, 2312
Plummer-Vinson, sindrome di, 219, 238t, 564, 1799
Plutonio-239, esposizione al, 1325t, 1328
Pneumatosi cistoide intestinale, 2034
Pneumatosi intestinale, 1854
Pneumaturia, 1847
Pneumoconiosi, 1544t
– acidosi respiratoria nella, 294t
– cuore polmonare nella, 1415t
– dei lavoratori del carbone, 1566, 1567t, **1569-1570**
– dei minatori di carbone. *Vedi* Pneumoconiosi, dei lavoratori del carbone
Pneumocystis spp., infezione da, **1236**
– anatomia patologica e patogenesi, 1236
– ciclo vitale del, 1236
– decorso, 1237
– diagnosi, 1236
– epidemiologia, 1236
– esofagite, 1798
– manifestazioni cliniche, 1237, 1237f
– nel paziente immunocompromesso, 1236-1238
– prevenzione, 535, 1237, 1238t
– prognosi, 1237
– nei soggetti sottoposti a trapianto, 829t, 832t, 833
– terapia, 1237, 1237t
Pneumolisina, 850
Pneumomediastino, **1613**
Pneumonectomia, nel cancro polmonare, 554
Pneumopatia/e. *Vedi anche* Malattie respiratorie
– acidosi respiratoria nella, 295
– adenoma bronchiale, 555
– amartoma, 556
– ambientali, **1566**. *Vedi anche* Inquinamento dell'aria
– – anamnesi, 1566
– – biopsia del polmone nella, 1567
– – chimiche tossine, 1571, 1571t
– – esame obiettivo, 1566
– – esposizione a carcinogeni, 1571
– – inquinamento dell'aria e, 1589
– – lavaggio broncoalveolare nella, 1567
– – misurazione dell'esposizione al, 1567
– – polveri inorganiche, 1566, 1567t, 1602
– – polveri organiche, 1566, 1567t, 1570
– – radiografia del torace, 1566, 1568f
– – salute globale, 1572
– – test di funzionalità polmonare nella, 1566
– – tomografia computerizzata, 1566, 1568f
– – valutazione della disabilità, 1572
– nell'artrite reumatoide, 2018
– aspergillosi nella, 1226-1230
– aspirazione anaerobica, 981, 982f
– blastomiacosi, **1219**
– carcinoide, 556
– cianosi nella, 231
– da clamidia, 1055
– conseguenze tardive del cancro o della sua terapia, e92
– eosinofila, 383, 1287
– eritrocitosi nella, 664t
– nella granulomatosi di Wegener, 2051, 2051f, 2051f, 2052t, e209f, e210f
– da herpes virus umani 6, 1088
– infezioni dei pazienti con cancro, 532
– interstiziale, **1595-1596**. *Vedi* Pneumopatia/e, interstiziale. *Vedi* Pneumopatia/e, interstiziale
– – acuta, 1597
– – alterazioni ereditarie, 1596t, 1602
– – anamnesi, 1597
– – anamnesi lavorativa e ambientale, 1597
– – biomassa da fumo, 1572, 1573f
– – bronchiolite respiratoria associata, 1596t, 1600
– – broncoscopia a fibre ottiche nella, 1599
– – cronica, 1597, 1599, 1731
– – diagnosi, 1544t, 1564, 1597
– – dispnea nella, 222f, 223
– – ecocardiografia, 1598
– – elettrocardiogramma, 1598
– – con emorragia alveolare diffusa, 1602
– – esame obiettivo, 1598
– – età e sesso nella, 1597
– – da farmaci, 1601
– – fumo e, 1597, 1600
– – gas arteriosi nella, 1598
– – iperossiemia nell', 1599
– – ipertensione polmonare nella, 1533t, 1536
– – iperventilazione nella, 1616t
– – lavaggio broncoalveolare nella, 1598, 1599t
– – linfocitica, 1603

– – nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838
– – nelle malattie del tessuto connettivo, 1596, 1596t, 1601
– – manifestazioni cliniche, 1540t, 1598
– – non specifica, 1146
– – patogenesi, 1596, 1596f, 1597f
– – radiografia del torace, 1597, 1598
– – con reazione granulomatosa, 1596, 1596t, 1602
– – salute globale, 1603
– – nella sclerosi sistemica, 2033, 2033f
– – subacuta, 1597
– – terapia, 1599
– – test di esercizio nella, 1598
– – test di funzionalità polmonare nella, 1598
– – tomografia computerizzata, 1598, 1598f
– – tosse nella, 225
– ipersensibilità. *Vedi* Polmonite da ipersensibilità
– ipertensione polmonare nella, 1533t, 1536
– ipossia nella, 229
– nell'ipotiroidismo, 2158
– leptospirosi, 1027
– da lisi delle cellule leucemiche, 1683
– nel lupus eritematoso sistemico, 2010t, 2011
– malattia metastatica a, 556
– micobatteri non tubercolari, 1005t, 1006-1008
– nelle miopatie infiammatorie, 2611
– mortalità da, 66, 67t
– necrotizzante anaerobica, 981
– neoplasie benigne, 555
– obesità e, 465, 467t
– da radiazioni, 553, 1575
– nella sarcoidosi, 2065, 2066f
– nella sclerosi sistemica, 2027, 2028t, 2030, 2030f, 2031t, 2033
– nella stenosi mitralica, 1427
– da *Toxoplasma*, 1274
– tubercolosi, **985**
– tumori neuroendocrini, 556
– nei viaggiatori, 774
– da virus dell'herpes simplex, 1076, 1077t
Pneumoperitoneo, 795f
Pneumotorace, **1611**, 1616t
– nell'asma, 1557
– diagnosi, 1605t
– dolore addominale nel, 92t
– dolore toracico nel, 88t, 89, 90
– elettrocardiogramma nel, 1355
– nella fibrosi cistica, 1587
– manifestazioni cliniche, 1540t
– primitivo, 1612
– radiografia del torace nel, e189f
– secondario, 1612
– spontaneo, 1612
– tensione del, 1612, 1643
– tomografia computerizzata nel, e189f
– traumatico, 1612
Podociti, 1729, 1730f
Podocitopatia familiare, 1738t
Podofillina
– nei papillomavirus umani, 1094t
– per le verruche, 319
Podofilox nei papillomavirus umani, 1094t
POEMS, sindrome, 327, 327t, 620, **697**, 2287
Pogosta virus, 1205
Poichilociti, 623, 649, e77
Poichilocitosi, 357, e77
– infantile, 650
Poichilodermia, 309t, 324, 324t, 340
– atrofizzante vascolare, 324t
Poliangioite
– microscopica, 1733t, **1736**, 1740, **2055**. *Vedi* Poliangioite, microscopica
– – anatomia patologica e patogenesi, 2049t, 2050, 2055
– sindromi di sovrapposizione di, **2059**
Poliarterite nodosa, **2054**
– anatomia patologica e patogenesi, 2049t, 2054
– arteriografia nella, e211f
– cutanea, 331t, 333
– diagnosi, 1557, 1706, 1944, 2055, 2055t
– epidemiologia, 2054
– interessamento oculare in, 185
– manifestazioni cliniche, 2054, 2055t
– manifestazioni cutanee, 334t, 335
– miocardiopatia nella, 1441t
– neuropatia nella, 2570, 2585
– pericardite nella, 1452
– terapia, 2055
– virus dell'epatite B e, 1879, 2054
Poliartrite
– epidemica, **1205**
– nella febbre reumatica, 2024
Poliartropatia, sindrome da, da parvovirus B19, 1091, 1092t
Policitemia, **362**, 1419
– adattamento all'ipossia, 230
– approccio, 362, 363f
– eritromelalgia nella, 1529
– nei fumatori, 363
– manifestazioni cliniche, 362
– secondaria, 231
– spuria/relativa, 362
– terapia, 362
– vera, 230, 362, **663**, 663t
– – complicanze, 664
– – diagnosi, 664
– – eritrocitosi nella, 664, 664t
– – eziologia, 663
– – familiare, 663
– – iperuricemia nella, 2365t
– – manifestazioni cliniche, 663
– – mielofibrosi nella, 665t
– – neutrofilia nella, 379t
– – prurito nella, 664
– – splenomegalia nella, 374, 374t
– – terapia, 665
– – trombocitosi nella, 667t
– – trombosi nella, 367t, 722t
– – ulcera peptica e, 664
Policondrite ricorrente, **2062**
– aneurisma aortico nella, 1520
– aortite nella, 1523
– artrite nella, 2063
– associazioni con l'HLA, 2062
– coinvolgimento oculare nella, 185, 2063
– diagnosi, 2052, 2062, 2064
– disturbi associati alla, 2062t
– manifestazioni cliniche, 2062, 2063f, 2063t
– patologia e fisiopatologia, 2062
– rigurgito aortico nella, 2063
– terapia, 2064
– vasculite nella, 2060
Policromasia, 357-359
Policromatofilia, e77, e78f
Policronotropismo, 583
Polidipsia, 274
– iatrogena, 2145
– iponatriemia nella, 277-279, 277t
– primitiva, 2145, 2146t, 2147f
– psicogena, 2145
Polimetilmetacrilato, iniezione di, per frattura vertebrale, 2324
Polimialgia reumatica, 187, **2055**, 2594, 2613
Polimiosite, **2610**
– biopsia muscolare nella, 2614f
– debolezza nella, 150
– diagnosi, 2502, 2613, 2614t
– disfagia nella, 238, 238t
– fenomeno di Raynaud nella, 1528
– infezioni da *Toxoplasma*, 1275
– infezioni virali e, 2612
– interstiziopatia polmonare nella, 1596t, 1601
– manifestazioni cliniche, 2610, 2610t
– manifestazioni extramuscolari della, 2611
– paraneoplastica, 616t, 618
– parassitica, 2613
– patogenesi, 1972t, 2611, 2612f
– prognosi, 2616
– terapia, 2615
– tropicale, 2613
Polimixina B
– azione, 838t, 840
– per infezioni da *Acinetobacter*, 927
– nell'otite esterna, 208
– resistenza alla, 838t
Polimixina-bacitracina-neomicina, per il trattamento della congiuntivite, 184
Polimorfismi a singolo nucleotide, 385, 392, 393f, 395, 401, 403
Polimorfismo, 394, 401
– conformazionale a singolo frammento, 404t
– dei frammenti di restrizione, 392
– – analisi mutazionale, 404t
– non sinonimo, 393f, 394
– sinonimo, 393f, 394
Poli-*N*-acetilglucosamina, 744
Polineurite cranica, 1075
Polineuropatia, 2567, 2567t, **2570**. *Vedi anche i tipi specifici*
– cronica infiammatoria demielinizzante, 1158
– debolezza nella, 150
– deficit di sensibilità nella, 157, 1158
– demielinizzante infiammatoria acuta, 1669t, 2571, 2581, 2582t, 2583t, 2583t, **2584**
– – associata a MGUS, 2583t, 2584
– difterite, 876
– delle fibre larghe, 157
– grave, 1648, 1669t, 1675
– nell'infezione da HIV, 1158
– delle piccole fibre, 157
– tossica acuta, 150
Poliomavirus, 1058
– nei soggetti sottoposti a trapianto, 833
– terapia, 1069
Poliomielite
– abortiva, 1181
– acidosi respiratoria nella, 294t
– associata al vaccino, 757, 1181
– diagnosi, 886t, 2537, 2584, 2613
– disfagia nella, 238t
– eradicazione della, 1184
– ipoventilazione nella, 1614t
– manifestazioni cliniche, 1181, 2490t
– non paralitica, 1181
– paralitica, 1181
– postpolio, sindrome da, 1181
– prevenzione, 1184
– salute globale, 1184, 1185t
Poliosi, 325
Poliovirus
– infezione da, **181**, 1056
– – diagnosi, 1184
– – epidemiologia, 1181
– – patogenesi, 1181
– – trasmissione del, 1060
– – virologia, 1057t, 1059, 1181
– vaccino, 529t, 756, 768, 1063, 1184, 1185t
– – controindicazioni, 767t
– – effetti avversi, 1181, 1184
– – immunizzazione dei bambini, 759f, 763f, 764
– – inattivato, 1181, 1185
– – orale, 757, 1181, 1185
– – nei soggetti sottoposti a trapianto, 835, 836t
– – nei viaggiatori, 770
Polipeptide vasointestinale nella risposta sessuale femminile, 300
Polipi
– adenomatosi, cancro colorettale e, 567, 568t
– cancro del colon-retto, **567**
– – sanguinamento nel, 258
– giovanili, 567
– iperplastici, 567
– nasali, 197t, 2001
– dei polmoni, 555
Polipillola, 1344, **e307**
– aspetti economici, e309
– effetti avversi, e309
– limitazioni delle, e308-e309
– modelli di studio, e308
– nei Paesi in via di sviluppo, e309
– problemi relativi alla compliance, e309
Poliploidia, DNA mitocondriale e, e311-e313
Poliposi
– adenomatosa familiare, 489, 490t
– – riscontri endoscopici della, 1790f, e201f
– – terapia, 417t
– – test genetici nella, 415, 417t
– colica, **568**, 568t
Poliradiculopatia
– diabetica, 2214
– nell'infezione da HIV, 1157
– da micoplasma, 1045t
Polisonnografia, 172, 173, 174t, 176, 177f, 1513, 1618
Poliubiquitina, 747f
Poliuria, 268, 280, 2146
– approccio, 273, 274f
– nell'ostruzione delle vie urinarie, 1774, 1774t
– terapia, 280
Polivinil cloruro, 2028
Polline
– allergia al, 1556, 1996, 2000
– d'api, 1894
Polmone
– da acqua di vasca, 1563t
– dell'allevatore di uccelli, 1562, 1562, 1562, 1563t
– biopsia del
– – nelle pneumopatie ambientali, 1567
– – nella polmonite da ipersensibilità, 1564, 1564f
– – nella sclerosi sistemica, 2033
– cancro del. *Vedi* Polmone, cancro del
– di chi annusa estratti di ipofisi, 1563t
– del chimico, 1562, 1563t
– compliance del, 224, 1543, 1604, 1627

- da condizionatore, 1563t
- del consumatore di pesce, 1563t
- del contadino, 1563t
- da esposizione a liquidi per la lavorazione dei metalli, 1563t
- intrappolato, 1612t
- del lavoratore del legno, 1563t
- del lavoratore del tabacco, 1563t
- dei lavoratori del caffè, 1563t
- dei lavoratori di formaggio, 1563t
- dei lavoratori del malto, 1563t
- dei lavoratori di salsicce, 1563t
- dei lavoratori di sostanze detergenti, 1563t
- lesione del
- – correlate alla trasfusione, 702
- – emottisi nel, 227t
- da sauna, 1563t
- trapianto di. *Vedi* Polmone, trapianto di
- da uso di idromassaggio, 1008, 1563t
- del viticoltore, 1563t

Polmone, cancro del, **545**
- adenocarcinoma, 545, 548
- anatomia patologica e patogenesi, 545, 545t, 1972t
- negli anziani, 61
- calo ponderale nel, 255
- carcinoma a sede primitiva ignota, 608f, 608t
- cellule staminali nel, 546
- diagnosi, 548
- dolore toracico nel, 87t
- emergenze oncologiche, 1679
- emottisi nel, 227, 227t
- eosinofilia nel, 383
- epidemiologia, 475, 475t, 477f, 478t, 545, 545t
- eziologia, 546
- fattori autocrini di crescita, 547
- fumo e, 482, 545
- geni soppressori tumorali nell, 547
- a grandi cellule, 545
- ipercalcemia nel, 2308
- ippocratismo digitale nel, 231
- lesione endobronchiale nel, 554
- linfoadenopatia nel, 371
- malattie ambientali, 1567t, 1568
- manifestazioni cliniche, 547
- marker tumorali nel, 479t
- metastatico, 191, 548, 554, 606
- – metastasi cerebrale, 554, 2523t
- neuropatia anti-Hu nel, 2586
- non a piccole cellule, 513t, 545
- – disseminato, 554
- – stadiazione, 549, 550t
- – terapia, 497, 498t, 552, 552t
- occulto, 549
- oncogeni nel, 492t, 546
- operabilità/resecabilità del, 549, 550-557
- a piccole cellule, 513t, 545, 550, 2586
- – malattia in stadio avanzato, 549
- – malattia in stadio limitato, 549
- – sindromi paraneoplastiche, 616, 617t
- – stadiazione, 549
- – terapia, 552t, 555, 709
- predisposizione ereditaria al, 547
- prevenzione, 482, 555
- prognosi, 547
- radiografia del torace, e191f
- screening, 24, 487, 548
- sindromi paraneoplastiche nel, 548, 611, 612t, 614t
- squamoso (epidermoide), 545
- stadiazione, 549, 549t, 550t, 551f, 1551
- terapia, 551, 552t
- – bevacizumab, 507, 507t, 547, 554
- – cancro metastatico, 553
- – carcinoma occulto e stadio 0, 551
- – chemioradioterapica, 555
- – chemioterapica, 513t, 554
- – chemioterapica adiuvante, 552, 553t
- – chirurgia, 552, 584, 585t
- – mirata, 498t, 547, 555
- – non a piccole cellule, 552
- – palliativa, 554
- – radioterapica adiuvante, 552
- – radioterapica con intento curativo, 553
- tomografia computerizzata nel, e192f
- tomografia a emissione di positroni nel, 1549
- tosse nel, 225
- versamento pleurico nel, 481, 554, 1611

Polmone, trapianto di, **1619**
- nella bronchiectasie, 1620, 1620t
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1620, 1620t, 1620t
- complicanze, 1621, 1621t
- nel deficit di α_1-antitripsina, 1620, 1620t, 1620t
- da donatore vivente, 1620
- nella fibrosi cistica, 1588, 1620, 1620t, 1621t
- nella fibrosi polmonare, 1427, 1620, 1620t, 1621t
- indicazioni all'impiego di, 1619, 1620t
- infezioni nei soggetti sottoposti a trapianto, 828t, **833**, 1622
- nell'interstiziopatia polmonare, 1599
- nell'ipertensione polmonare, 1534, 1620, 1620t, 1620t, 2036
- lista d'attesa e selezione del donatore, 1620
- polmonare eosinofilia nel, 1565
- procedura del trapianto, 1620
- regime immunosoppressivo nel, 1621
- retrapianto, 1620t
- rigetto del, 1622
- risultati del, 1620, 1621t
- nella sarcoidosi, 1620, 1620t
- selezione dei riceventi per, 1620, 1620t
- trattamento post-trapianto, 1621

Polmonite, **1573-1574**. *Vedi anche i tipi specifici*
- da *Acinetobacter*, 1573t, 1575t, 1580
- acquisita nella comunità, 852, 853t, 936, 1046t, 1218, 1573
- – diagnosi, 1575
- – epidemiologia, 1575
- – eziologia, 1574, 1574t, 1575t
- – fattori di rischio, 1575, 1575t
- – manifestazioni cliniche, 1575
- – prevenzione, 1578
- – prognosi, 1577
- – terapia, 1576
- acquisita in ospedale, 921, 1573, **1582**
- da adenovirus, 1101
- alcalosi metabolica nella, 294t
- da anaerobi, 1574, 1575t, 1582
- analisi dell'espettorato nella, 1576
- anatomia patologica, 1574
- – edema, 1574
- – risoluzione, 1574
- – stadio dell'epatizzazione grigia, 1574
- – stadio dell'epatizzazione rossa, 1574
- da *Arcanobacterium haemolyticum*, 879
- ascesso polmonare nella, 1578
- aspirazione, 981, 1578
- associata all'assistenza, 1573, 1573t, **1578-1579**
- associata all'uso di ventilatore, 823, 934, 936, 1573, 1579t, 1637
- – diagnosi, 1579, 1580t
- – epidemiologia, 1579
- – eziologia, 1578, 1579t
- – manifestazioni cliniche, 1579
- – prevenzione, 823t, 1579t, 1581
- – prognosi, 1581
- atipica, 912
- bacilli enterici Gram-negativi,, 924-927
- batterica secondaria, 1105
- da *Bordetella pertosse*, 917
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1595
- da *Burkholderia*, 936, 1575t, 1579t, 1580
- da *Chlamydophila pneumoniae*, 1574, 1574t, 1575t
- cianosi nella, 230
- citomegalovirus, 829, 834, 1086t, 1087
- da clamidia, 1050, 1052t, 1055
- coccidioidea, 1217-1219
- criptococcica, 1221
- criptogenetica in via di organizzazione, 1596t, **1600**
- definizione, 1573
- delirium nella, 160t, 161
- nel diabete mellito, 2218
- diagnosi, 824, 959t, 1944
- dispnea nella, 222f, 223
- disturbi dell'equilibrio acido-basico nella, 289t
- dolore addominale nella, 92t, 93, 94t
- dolore toracico nella, 87t, 88t, 89
- edema polmonare nella, 224t
- emergenza oncologica, 1687
- emottisi nella, 227, 227t
- da Enterobacteriaceae, 1573t, 1579t, 1581
- eosinofila, 878, **1565**, 1565t
- – acuta, 1565
- – cronica, 1293, 1565
- – diagnosi, 1557, 1564
- – da farmaci, 1565
- da *Escherichia coli*, 921, 1579t
- da *Haemophilus influenzae*, 907, 1105, 1574, 1574t, 1575t, 1579t
- da herpes simplex virus, 829
- nell'infezione da HIV, 1144-1146
- interstiziale. *Vedi* Polmonite interstiziale
- iperventilazione nella, 1616t
- da *Klebsiella*, 1574, 1575t, 1579t
- lavaggio broncoalveolare nella, 1599t
- da *Legionella*, 826, **912**, 1574, 1574t, 1575t, 1579t
- meningoccica, 896
- da metapneumovirus, 1099
- da *Moraxella catarrhalis*, 904, 1575t
- morbillo, 1186, 1187t
- mortalità da, 67t
- MRSA, 1573t, 1574, 1575t, 1577, 1579t, 1580
- mucormicosi, 1230
- da *Mycoplasma pneumoniae*, **1045**, 1046t, 1105, 1574, 1574t
- necrotizzante, 934, 1581
- da *Nocardia*, 973-975, 973f, 974f
- nosocomiale, 823
- da parainfluenza virus, 1100
- nei pazienti con cancro, 532, 532t
- nei pazienti ustionati, e108
- peste, 962, 962f
- pneumococcica. *Vedi* Infezioni pneumococciche, polmonite
- da *Pneumocystis*. *Vedi* Polmonite da *Pneumocystis*
- da *Proteus*, 1579t
- da *Pseudomonas aeruginosa*, 933t, 934, 1573t, 1574, 1574t, 1575t, 1578, 1579t, 1580
- psittacosi, 1054
- radiografia toracica nella, 1575, 1579, e185f
- da *Rhodococcus*, 878
- nella sclerosi sistemica, 2030
- da *Shigella*, 944
- sindrome da distress respiratorio acuto nella, 1630t
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 831, 834, 1622
- da *Staphylococcus aureus*, 860, 860t, 1105
- da *Stenotrophomonas maltophilia*, 936
- streptococcica, 866t, 867, 870-872
- terapia, 868t
- – antibiotici, 1577, 1577t, 1580, 1580t
- – complicanze, 1578, 1581
- – follow-up, 1578, 1581
- – mancato miglioramento, 1578, 1581
- – resistenza agli antibiotici, 1576, 1580
- – sede dell'assistenza, 1576
- tosse nella, 225
- da *Toxoplasma*, 1275
- tubercolare, 989
- tularemia, 957-960, 958t, 959t
- varicella, 1079
- versamento pleurico nella, 1578, 1611
- virale, **1095**, 1096t, 1104, 1574, 1574t, 1575, 1575t
- virale e batterica mista, 1105
- da virus dell'influenza, 1104-1106
- virus respiratorio sinciziale, 1098

Polmonite interstiziale
- acuta, 1596t, **1600**
- desquamativa, 1596t, 1600, **1600-1601**
- idiopatica, 1146
- ippocratismo digitale/osteoartropatia ipertrofica nella, 2110
- linfoide, 1146, 1596t
- non specifica, 1596t, **1600**, 1600f
- patogenesi, 1596f, 1597
- radiografia del torace, e183f
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 706
- tomografia computerizzata, 1598f, 1600, e183f

Polmonite da ipersensibilità, **1562**, 1976
- acuta, 1562, 1564
- biopsia polmonare, 1564, 1564f
- cronica, 1562, 1564
- diagnosi, 1563, 1579
- eziologia, 1562, 1563t
- fibrosi polmonare nella, 1562
- lavaggio broncoalveolare nella, 1562, 1563, 1599t
- malattia ambientale, 1566, 1567t, 1570
- manifestazioni cliniche, 1562
- patogenesi, 1562, 1596
- radiografia del torace, 1562
- regola previsionale nella, 1564
- salute globale, 1565
- subacuta, 1562, 1565
- dei tecnici di laboratorio, 1563t
- terapia, 1564
- di tipo estivo giapponese, 1563t
- tomografia computerizzata, 1563, 1564f

Polmonite lupica, 227, 227t

Polmonite da *Pneumocystis*, **1237**, 1574
- nell'infezione da HIV, 1112, 1143t, 1144
- ipopituitarismo nella, 2125t
- nei pazienti con cancro, 528, 532, 532t, 535, 1687
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 707, 707t, 1728, 1728t
- terapia, 1145

Polo glomerulare, lesione del, 1738
Polonio-210, esposizione al, 1325t
Polpa bianca della milza, 372, 372f
Polpa dentale, 214
Polpectomia, post-polipectomia sanguinamento, 258
Polpo ad anelli blu australiano, 2657
Polso
- alternato, 1348
- anacrotico, 1348f
- carotideo, 1347, 1348f, e45
- di Corrigan, 1437
- dicrotico, 1348, 1348f
- nell'insufficienza aortica, 1437
- ipercinetico, 1348
- ipocinetico, 1348
- nelle malattie arteriose periferiche, 1524
- a martello d'acqua, 1437
- paradosso, 223, 1349, 1643
- - nella pericardite, 1448, 1450, 1453
- - nel tamponamento cardiaco, 1450
- piccolo e tardo, e45
- pressione arteriosa, 1348
- e pressione arteriosa, 1506, 1509, 1511t, e171V
- di Quincke, 1437
- radiale, 1348
- nelle tachiaritmie, 1388
- venoso giugulare, 1349, 1349f
Polveri
- di cereali, 1570
- inorganiche, pneumopatia ambientale da, 1566, 1567t, 1602
- organiche, pneumopatia da, ambientale, 1566, 1567t, 1570
- organiche tossiche, sindrome da, 1564
Polycomb, 431
Pompa di efflusso degli antibiotici, 935
Pompa elettrogena, 1691
Pompa per insulina, 2223, 2227
Pompa di secrezione dei sali biliari, 1927
Pompa di trasporto di coniugati anionici, 1927
Pompa ventilatoria, alterazioni del, 222
Pompaggio intra-aortico con palloncino nello shock cardiogeno, 1654
Pompe di esportazione, 1927
Pompe, malattia di, 2374t, 2376, 2378t, 2380, 2489t, 2602
Pompelmo, succo di, 36, 1482, e119
Poncet, malattia di, 2101
Pontiac, febbre di, **912**. *Vedi anche* Legionellosi
Pooling venoso, 465, 2495t
Popolazione, genetica di, 403
Porfiria, 418, **2354-2355**
- acuta, 2358
- - diagnosi, 2356t, 2358
- acuta intermittente, 2355f, 2355t, 2358, **2359**
- ALA-deidratasi, deficit di, 2355f, 2355t, 2358, **2358**
- classificazione, 2358
- congenita eritropoietica, 2355f, 2355t, 2358, **2363**
- cutanea, 2358
- - diagnosi, 2356t, 2358
- cutanea tarda, 327, 327t, 328t, 329, 573, 574t, 1919, 2355f, 2355t, 2358, **2361**, e220f
- - diagnosi, 2361
- - con emocromatosi, 2361
- - fattori genetici, 2354
- - fotosensibilità nella, 352-354, 352t
- - manifestazioni cliniche, 2361, 2361f
- - manifestazioni cutanee, 354, 2361, 2361f
- - sovraccarico di ferro nella, 2351, 2351t
- - terapia, 354, 2361
- - virus dell'epatite C e, 1919
- diagnosi, 2072, 2356t, 2358
- disfunzioni autonomiche nella, 2494t, 2497
- dolore addominale nella, 92t, 93
- epatica, 2354, 2355t, 2358, 2358
- epato-eritropietica, 2361
- ereditaria, 395
- eritropoietica, 2354, 2355t, 2358, 2362
- farmaci poco sicuri nella, 2355, 2359, 2360t
- fotosensibilità nella, 350, 352t, 353, 2354, 2362
- malattia epatica nella, 1919
- manifestazioni cutanee, 329
- manifestazioni orali, 215
- neuropatia nella, 2578
- osteoporosi nella, 2322t
- subclinica, 2358
- terapia, 1919
- variegata, 328t, 329, 352t, 2355f, 2355t, 2358, **2362**
Porfirine, 353, **2354-2355**
- nelle urine, 2358
Porfirinogeni, 2355
Porfobilinogeno, **2354-2355**
Porine, 840, 898
Poro di transizione di permeabilità, 2402
Porocarcinoma, 541t
Porphyromonas spp., **979**. *Vedi anche* Batteri anaerobi, infezioni miste da
- morso di cane, e109
- morso umano, e110
Porpora, 127t, 129, **334**, 334t. *Vedi anche i tipi specifici*
- anafilattoide. *Vedi* Schönlein-Henoch, porpora di
- fulminante, 127t, 129, 334, 719, 722
- - eziologia, 752t, 754
- - meningococccica, 893
- - da *Staphylococcus aureus*, 860t, 862
- - terapia, 752t, 754
- non palpabile, 121, 334
- palpabile, 121, 331, 331t, 334
- post-trasfusionale, 702
- senile, 366, 715
- solare, 334, 334t
- steroidea, 334, 334t
- trombocitopenica
- - immune. *Vedi* Porpora, trombocitopenica idiopatica
- - post-infettiva, 1187
- - trombotica. *Vedi* Porpora, trombocitopenica idiopatica
- trombocitopenica autoimmune, immunopatogenesi, 2005, 2005t, 2006t
- trombocitopenica idiopatica, **712**
- - nelle donne, 42
- - da *Helicobacter pylori* e, 712, 928
- - infezioni in pazienti affetti da, 528t
- - secondaria, 712
- trombotica trombocitopenica, **713**, 1742, **1759**
- - anatomia patologica e patogenesi, 713, 713f, 1332, 1759
- - azotemia nella, 271
- - danno vascolare renale nella, 1759
- - diagnosi, 720
- - dopo il trapianto di midollo osseo, 1760
- - emergenza oncologica, 1686
- - ereditaria, 713
- - eziologia, 1760
- - farmaco-indotta, 1760
- - in gravidanza, 1760
- - idiopatica, 713
- - nel lupus eritematoso sistemico, 2013
- - manifestazioni cutanee, 127t, 129, 334, 334t
- - pancreatite nella, 1942t
- - sindrome da iperperfusione nella, e271t
- - striscio ematico periferico nella, 713
- - terapia, 713
- - trombosi nella, 367t
- umida, 711, 712
Posaconazolo
- nell'aspergillosi, 1228, 1229t
- nella blastomiacosi, 1221
- nella coccidioidomicosi, 1218
- nelle infezioni fungine, 1214
- nelle infezioni dei pazienti con cancro, 534
- nell'istoplasmosi, 1216
- per il micetoma, 1233t, 1235
- nella mucormicosi, 1231
Posizione articolare, test di, 156, 156t
Posizione lordotica, 2594f
Post-arresto cardiaco, shock cardiogeno nel, 1652t
Post-cardiotomia, sindrome da, 1452
- nelle infezioni da *Legionella*, 913
- shock cardiogeno nella, 1652t
Post-carico, 1337, 1339f, 1339f, 1339t
- discrepanza di, 1408
Post-commozione cerebrale, sindrome da, 2517
Post-contrazione venrricolare prematura, e50
Post-danno cardiaco, sindrome da, 1457
- pericardite, 1452
Post-depolarizzazione, 1376
- precoce, 1376, 1376f, 1389
- tardiva, 1376, 1376f, 1389
Post-elaborazione translazionale, 387f, 389
Post-ipercapnia, 293
Post-Lyme, sindrome di, 1036
Post-splenectomia
- sepsi, 751, 752t
- trombocitosi, 667t
Posture, 1665
Potassio, **280**
- adattamenti del, 283
- bilancio del, 280
- - alterazioni ereditarie del, **1748**
- - nella nefropatia cronica, 1699, 1711
- composizione dei liquidi corporei, 274
- nella contrazione cardiaca, 1336, 1374, 1375f, 1375f
- deplezione di, 293
- dializzato, 1721
- escrezione di, 280
- gradiente di concentrazione transtubulare di, 282-284
- gradiente di concentrazione transtubulare, 282-285
- integrazione di, 37
- - nella chetoacidosi diabetica, 2209
- - nel colera, 950
- - nell'ipocitraturia, 1765
- - nella sindrome di Bartter, 1750
- - per la sindrome di Gitelman, 1750
- - nello stato iperosmolare iperglicemico, 2210
- - nel VIPoma, 2279
- malattie del canale del, 2398t, 2605t, 2606f, 2607
- protonico ATPasi, 1802
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t, 458
- trasporto tubulare renale di, 1691f, 1692-1694
Potenziale elettrochimico, 1692
Potenziale metastatico, 502, 503f
Potenziale miogenico evocato vestibolare, test del, 204
Potenziali d'azione cardiaci, 1336, 1353, 1374, 1375f, 1380, 1380f
Potenziali cognitivi evocati, **e263**
Potenziali evocati, **e263**
- nella morte cerebrale, e263
- motori, **e263**
- nella sclerosi multipla, 2530
- sensoriali, **e263**
- somatosensoriali, e263
- - nell'encefalopatia ipossico-ischemica, 1672
- uditivi del tronco cerebrale, 203, e263
- utilità clinica dei, e263
- visivi, e263
Potenziali di fibrillazione, 147
Potenziali tardivi, 1378
Potenziali transitori del recettore, 2402
Potenziamento a lungo termine, e34
Potenziamento anticorpale, 1137
Potenziamento post-extrasistolico, 236
Pott, malattia di, 112, 799, 2507, 2507f. *Vedi anche* Tubercolosi, spinale
Powassan virus, 1198t, 1199t, 1202t, **1204**, 2542t, 2543, 2545
Poxvirus, **1090**
- infezioni persistenti/latenti da, 1060
- infezioni nell'uomo da, 1089t
- ricombinante, 1063
- risposta immunitaria al, 1062
- terapia, 1069
- virologia, 1057t, 1058-1060, 1058f
Prader-Willi, sindrome di, 388, 399, 410f, 411t, 412
- fattori genetici, 2397
- ipopituitarismo nella, 2125, 2125t
- manifestazioni cliniche, 464t
- obesità nella, 462, 464t
Pramipexolo
- nella malattia di Parkinson, 2470, 2473t
- per la sindrome delle gambe senza riposo, 174t, 176
Pramlintide
- nel diabete mellito, 2223, 2224t
- effetti avversi, 2223
Pratica medica, **1**
- abilità cliniche e, 1
- aspettative pubbliche, 5
- aspetti umani della, 4
- espansione delle frontiere della, 5
- genomica e, 5
- globalizzazione della medicina. *Vedi le questioni globali*
- Internet e, 5
- linee guida pratiche, 2
- processo decisionale nella. *Vedi* Processo decisionale in medicina
- relazione medico-paziente
- responsabilità nella, 5
- tendenze nella prestazione di assistenza, 4
- valutazione dei risultati, 3
Prausnitz-Küstner, reazione di, 1996
Pravastatina
- nelle alterazioni delle lipoproteine, 2346, 2348t
- effetti avversi, 2080t, 2348t, 2613
Praziquantel, e124
- azione, e124
- per i cestodi, e124
- per la clorochinasi, 1300t
- per la difillobotriasi, 1306
- per i distomi epatici, 1300t, 1301
- per i distomi intestinali, 1300t, 1301
- per i distomi polmonari, 1300t, 1301

- effetti avversi, 1239-1243t
- per la imenolepiasi nana, 1306
- indicazioni all'impiego del, 1239-1243t
- per la neurocisticercosi, 2552
- per la schistosomiasi, 1300, 1300t, e124
- per la teniasi saginata, 1302
- per i trematodi, e124

Prazosina
- nell'angina variante di Prinzmetal, 1489
- nei disturbi da stress, 2627
- effetti avversi, 2495t
- nel fenomeno di Raynaud, 1529, 2035
- nel feocromocitoma, 2197
- nell'ipertensione, 1516t

Prealbumina. *Vedi* Transtiretina
- legante la tiroxina nella valutazione nutrizionale, 449

Precallicreina,difetti della, 716t
Precarico, 1336, 1339f, 1339f, 1339t
Precauzioni standard, 825
Precauzioni universali, 1174
Precipitati cheratici, 185
Precipitine sieriche, 1563
Precocità eterosessuale
- nelle femmine, 2253
- nei maschi, 2238

Precursori endoteliali circolanti, 505f, 505f, 507
Pre-diabete, 2201f
Prednisolone
- nell'epatite autoimmune, 1907
- nell'epatopatia alcolica, 1909, 1910f
- nella febbre reumatica, 2025
- glucocorticoidi, 2195t
- nell'iperplasia surrenale congenita, 2269
- per la neurite ottica, 188

Prednisone
- nell'amiloidosi, 2076
- nell'anemia emolitica autoimmune, 652
- nell'arterite a cellule giganti, 2056
- per la broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1594
- nel deficit di ACTH, 2140
- nella dermatite da contatto, 314
- nella distrofia muscolare di Duchenne, 2597
- effetti avversi, 1237t, 2070t, 2615
- nell'epatopatia alcolica, 1909
- nell'esofagite, 1799
- per la fascite eosinofila, 342
- nella febbre reumatica, 2025
- glucocorticoidi, 2195t
- nella gotta, 2094
- nelle infezioni da *Pneumocystis*, 1237, 1237-1238t
- nell'interstiziopatia polmonare, 1599
- nell'ipercalcemia, 286
- nell'iperplasia surrenale, 2193
- nella loiasi, 1295
- nel lupus eritematoso sistemico, 2010, 2012
- nella malattia da agglutinine fredde, 652
- nella malattia a lesioni minime, 1738
- nella malattia del trapianto contro l'ospite, 706
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838
- nella miastenia gravis, 2590
- nella mielite, 2509
- nel mieloma multiplo, 696
- nelle miopatie infiammatorie, 2615
- nella mononeuropatia multipla, 2570
- nella mononucleosi infettiva, 1058
- nella nefrite lupica, 1735
- per la nefropatia associata all'HIV, 1150
- nella nevralgia post-erpetica, 1081
- nell'oftalmopatia di Graves, 192, 2163
- per la paralisi di Bell, 2501
- per il pemfigo volgare, 337
- nel pemfigoide bolloso, 338
- nel pemfigoide cicatriziale, 340
- per il pemfigoide gestazionale, 339
- nella pericardite, 1452
- nella poliangioite microscopica, 2055
- nella poliarterite nodosa, 2055
- nella policondrite ricorrente, 2064
- nella polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, 2585
- nella polmonite da ipersensibilità, 1565
- nella porpora di Henoch-Schönlein, 2057
- nella porpora trombocitopenica immune, 712
- nella prevenzione dell'emicrania, 102, 103t
- per le reazioni nella lebbra, 1004
- nella sarcoidosi, 2070t
- nella sclerosi sistemica, 2036
- nella sindrome di Behçet, 2061
- per la sindrome di Churg-Strauss, 2054
- nella sindrome di Goodpasture, 1735
- nella terapia del dolore al collo, 117
- nel timoma, e90
- nella tiroidite subacuta, 2165
- nella toxoplasmosi, 1277
- nel trapianto di organi solidi, 1621, 1726
- nella trichinellosi, 1284, 1284t
- nella vascolite cutanea idiopatica, 2058
- nel VIPoma, 2279

Preeclampsia, 44
- ipertensione nella, 1511t
- stato di iperperfusione e, e271t
- terapia, 44, 1518t

Preferenze sessuali, 297
Pregabalina
- nei disturbi generalizzati dell'ansia, 2625
- nella neuropatia diabetica, 2214
- nella neuropatia periferica, 2568t
- nella nevralgia post-erpetica, 1081
- nella sclerosi multipla, 2534
- nella terapia del dolore, 71, 84t, 86

Pregiudizio, e14
Pregnane X, recettori per il, 65
Pre-ipertensione, 1472, 1510, 1510t, 1515
Prelievo percutaneo del sangue ombelicale, 405, 408
Premunizione, 1251
Preparato wet-mount di idrossido di potassio, 312, e97
Preparazioni insuliniche, 2221, 2222f, 2222t
Presbicusia, 200, 202
Presbiopia, 181
Presbiosmia, 197
Preseniline, 2459
Preservativo (condom), 903, 2255, 2255t
- protezione contro le malattie sessualmente trasmesse, 819, 1078, 1174, 2256

Presincope, 139, 144, 146
Pressione arteriosa. *Vedi anche* Ipertensione
- negli anziani, 53, 61
- controllo della, 1332
- diastolica, 1506, 1510, 1510t, 1515
- durante il sonno, 173
- in gravidanza, 44
- media nello shock, 1623, 1638
- misurazione della, 1510
- - automonitoraggio, 1510
- - monitoraggio ambulatoriale per 24 h, 1510
- - registrazioni della, in ortostatismo, 2496
- modificazioni correlate all'età, 1506
- obiettivi della, 1517
- polmonare, 1544
- regolazione della, 1507-1509, 1507f
- sistolica, 1506, 1510, 1510t, 1515
- - meccanismi vascolari, 1509
- - sistema nervoso autonomo, 1507
- - sistema renina-angiotensina-aldosterone, 1508, 1508
- - volume vascolare, 1507

Pressione dei capillari intraglomerulari, 1697
Pressione di incuneamento capillare polmonare, 1544
- nello sepsi/shock settico, 1648
- nello shock, 1641, 1642t
- nello shock cardiogeno, 1651

Pressione intracranica, 1670
- aumentata, 194, 1669, 1670f
- - aritmia nella, 1381, 1381t
- - emergenza oncologica, 1682
- - manifestazioni oculari di, 188, 188f, 194
- - terapia, 1671, 1671f, 1671t, 1678, 1683
- elevata, 2539
- - terapia, 2542
- monitoraggio della, 1671, 1671f

Pressione intraoculare, aumento della, 186
Pressione di perfusione cerebrale, 1670, 1670f, 1671, 1678
Pressione di plateau, 1627
Pressione tele-espiratoria positiva, 1633
Pressione transpolmonare, 1542
Pressione venosa
- edema e, 232, 235
- giugulare, 1348f
- - nell'insufficienza cardiaca, 1408
- - nello shock, 1623

Pressione ventricolare
- sinistra, tracciato della, e152f
- telediastolica, 1337

Pressione-immobilizzazione, per morso di serpente, 2654
Pre-test di probabilità di malattia, 19-20, 19t
Prevenzione delle infezioni da insetti, 771
Prevenzione della trasmissione da contatto, 825
Prevotella spp., **979**. *Vedi anche* Batteri anaerobi, infezioni miste da
- diagnosi, e98f
- malattia infiammatoria pelvica, 815
- morso di cane, e109
- morso umano, e110
- vaginosi batterica, 813

Prevpac, 1809
Priapismo, 297, 631
Primachina
- azione, 1259t, e124
- effetti avversi, 35, 649t, 1239-1243t, 1259t, 1260, e124
- per infezion i da *Pneumocystis*, 1237, 1237-1238t
- interazioni farmacologiche, 1239-1243t
- nella malaria, 772, 772t, 1239-1243t, 1257t, 1259-1262, 1259t, 1261t, e124

Primati non umani
- morsi da parte di, e110, e111t
- relazioni fra i lentivirus dei primati, 1112, 1114f

Primidone
- effetti avversi, 370t, 642, 642t, 2427t
- nell'epilessia, 2426t, 2427t
- per il mioclono, 2480
- nel tremore essenziale, 2476

Priming
- delle cellule T, 526
- immunologico, 1965

Prinzmetal, angina variante di, 1358, 1473, 1482, 1489
Prioni, malattie da, 1056, 2463, 2482, **2561**, 2561t
- barriere di specie, 2562
- ceppi prionici e, 2561, 2562t
- diagnosi, 2564, 2564f
- epidemiologia, 2561
- ereditaria, 2562
- glossario dei termini, 2561t
- infettiva, 2563
- manifestazioni cliniche, 2563-2650
- neuropatologia, 2563
- patogenesi, 2561, 2562f
- prevenzione e terapie, 2565
- prioni sintetici e, 2562
- procedure di decontaminazione delle, 2565
- spettro di, 2561-2649
- sporadiche, 2562

Privacy, regolazione della, e19
Privazione del sonno, 461
Privilegio immunologico, 2003
Proamatina nella sincope, 143
Proaritmia, 1659
Probabilità di malattia
- misure della, 19, 19t
- post-test, 19-20, 19t

Probenecid
- azione, 1693
- effetti avversi, 262, 263t, 1738t, 2365t
- nella gotta, 2095
- interazioni farmacologiche, 36t, 37, 1011t
- nella sifilide, 1022t

Probiotici, 1831
- nella diarrea, 804
- nell'indigestione, 245
- nelle malattie gastrointestinali, 1781
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1841
- nella sindrome dell'intestino irritabile, 1845

Pro-BNP terminale nell'insufficienza cardiaca, 1409
Procaina, 1996
Procainamide
- nell'arresto cardiaco, 1662
- azione, 1378t
- per la cardioversione farmacologica, 1393
- dosaggio, 1392t
- effetti avversi, 31, 35, 38, 659t, 1356, 1360, 1393t, 1449t, 1452, 2014, 2609
- farmacologia, 29t, 31, 1392t
- nella fibrillazione atriale, 1392
- indicazioni all'impiego della, 1392t
- nell'ipertemia maligna, 121
- miotossicità della, 2613
- nella tachicardia atriale focale, 1395
- per la tachicardia mediata dalla via accessoria, 1397
- nella tachicardia ventricolare, 1399

Procarbazina
- azione, 516t, 519
- effetti avversi, 516t, 519, 526, 661, 1612t
- nel linfoma del SNC, 2521
- nell'oligodendroglioma, 2521

Procarcinogeni, 31
Procardia, nell'ipertensione, 2498
Procaspasi-9, 502
Procedure dentali
- gruppo HACEK e, 909
- profilassi con antibiotici nelle, 220, 784, 785t, 2103
- trasmissione di HIV, 1119

Procedure di fototest, 353
Processo (teoria della qualità del), e2
Processo decisionale in medicina, 2, **16**
- approccio euristico, 16
- aspetti economici, 18
- fattori etnici/razziali e, e13-e15
- incertezze nel, e13
- influenze sul, 17
- ipotesi diagnostiche, 17
- medicina basata su prove di efficacia e, 21-23
- metodi quantitativi nel, 18-21
- ragionamento clinico nel, 16
- sicurezza dell'assistenza, e2
- sistemi di supporto al, 21
- stile della pratica professionale e, 18
- struttura organizzativa della pratica e, 18

Procidenza. *Vedi* Prolasso rettale
Procione, segno del, 2075, 2076f, 2514
Proclorperazina
- per avvelenamento da ciguatera, 2658
- effetti avversi, 74, 119, 265, 265t, 656t
- nell'emicrania, 99, 100t
- per la nausea e il vomito, 72, 243, 243t, 480, 525
- nelle vertigini, 146

Procollagene, 2382
Procord, 433t
Proctectomia, nel prolasso rettale, 1849
Proctite, 809t, **819**, 1832
- da clamidia, 1048, 1052t
- herpes simplex virus, 1075, 1077t
- linfogranuloma venereo, 1049
- terapia, 819

Proctocolectomia nelle malattie infiammatorie intestinali, 1841
Proctocolite, 809t, **819**, 1048
Proctografia, 254
- defecatoria, 1849

Proctoscopia, 819, 1792, 1851
Proctosigmoidoscopia, 568
- nello screening del cancro colorettale, 569

Procura generale permanente di tutela sanitaria, 70
Prodotti BioVedid, 433t
Prodotti ICX, 433t
Prodotti intraluminali della digestione, analisi dei, 1938t, 1941
Prodotti naturali, **62**
Prodotti della soia, 2258, 2347
Prodotti sostitutivi della nicotina, 1593, 2650, 2650t
Profarmaci, 31, 36
Professional Review Organizations, e9
Profilo lipidico, 1464, e171V
Progeria, 396
- segmentale, 54

Progesterone
- azione, 2251
- nel ciclo mestruale, 2251, 2251f
- nell'edema, 234
- effetti avversi, 243, 294, 294t, 298t, 1616t, 2001
- nell'ipoventilazione, 1615
- recettori per il, 2118f, 2251
- - nel cancro della mammella, 561
- - nel carcinoma a sede primitiva ignota, 608t
- terapia, nel deficit di gonadotropina, 2142

Progestinici
- effetti avversi, 234t
- nell'osteoporosi, 2326
- nella sindrome dell'ovaio policistico, 306
- nei sintomi perimenopausali, 2258

Progetto Genoma Umano, 385, **392**
- genetica del cancro, 494

Progetto HapMap, 385, 392, 403, 414
Proglottide, 1302
Proglucagone, 2116
Prognatismo, 215
Programma per il controllo delle infezioni nosocomiali
- organizzazione, responsabilità e selezione del, 821, 822t
- questioni relative agli operatori dei servizi sanitari, 827
- sorveglianza, 822
- tecniche di isolamento, 825

Programma di mantenimento con eroina, 2645
Programma delle Nazioni Unite per lo Sviluppo, 7
Programma di riabilitazione cardiaca, 1501
Programma Unificato delle Nazioni Unite su HIV/AIDS, 7
Programma "Put Prevention into Practice", 26
Programmazione fetale, 1700
Programmi di disintossicazione per la riabilitazione da oppioidi, 2645
Progranulina, 2461
Proguanil, e124
- azione, 1259t, e124
- effetti avversi, 1239-1243t, 1259t, 1261
- nella malaria, 1239-1243t, 1259t, e124

Proinsulina, 2116, 2277
Project BioShield, 1317
Prolasso rettale, **1849**, 1849f
- livello di, 1849f
- nella shigellosi, 944, 945
- stipsi nel, 253t
- terapia, 945, 1849

Prolattina, 2123, **2131**
- azione, 2132
- deficit di, 2126
- epressione e regolamentazione della, 2123t, 2124f, 2131
- recettori per la, 2118, 2131
- secrezione di, 2131
- sierica, 2130t
- test per la sufficienza ipofisaria, 2126, 2127t

Prolattinoma, 2132
- diagnosi, 2133
- eziologia, 2133
- in gravidanza, 2134
- manifestazioni cliniche, 2133
- nelle neoplasie endocrine multiple, 2283
- prevalenza del, 2133
- terapia, 2133, 2133f, 2283
- test di screening per il, 2130t

Prolidasi, deficit di, 2390t
Proliferazione linfocitaria, test di, 349
Promastigote, *Leishmania*, 1264, 1266
Prometazina
- effetti avversi, 353t
- nelle vertigini, 146, 146t

Prometrio, per la sindrome dell'ovaio policistico, 306
Promielociti, 376, 376f
Promonociti, 382
Promotore della carcinogenesi, 483
Pronormoblasti giganti, 660, 660f
Pro-opiomelanocortina, 462, 462t, 463f, 613, 2116, 2124, 2139, 2176
Propafenone
- azione, 1378t
- dosaggio, 1392t
- effetti avversi, 1393t, 2014
- farmacologia, 29t, 30, 1392t
- nella fibrillazione atriale, 1392
- indicazioni all'impiego di, 1392t
- nella tachicardia atriale multifocale, 1395
- nella tachicardia ventricolare, 1400

Propantelina bromuro, nella sclerosi multipla, 2534
Properdina, deficit di, 895
Propildopacetamide, 2622f
Propiltiouracile
- nella contaminazione interna da radionuclidi, 1328
- effetti avversi, 220, 322, 346, 656t, 2014, 2059, 2080t, 2609
- nell'ipertiroidismo, 46
- nella malattia di Graves, 2162
- per tempesta tiroidea, 2163

Propionibacterium acnes, 979
- acne vulgaris, 319, 787
- sarcoidosi e, 2064
- sindrome SAPHO, 2048

Propionil-l-carnitina nella claudicatio intermittente, 1525
Propofol
- nel delirium, 75, 75t
- effetti avversi, e320
- nel tetano, 883

Propossifene, 2642
Propranololo
- nella cardiopatia ischemica, 1481t
- nella corea, 2479
- nella dissezione aortica, 1522
- nei disturbi fobici, 2626
- nei disturbi da stress, 2627
- effetti avversi, 1890, 2154, 2232, 2495t
- nell'emiballismo, 2479
- nel feocromocitoma, 2197
- nei fumatori, 2650t
- nell'ipertensione, 1516t
- nella malattia di Graves, 2163
- per overdose da cocaina, 2646
- nella prevenzione dell'emicrania, 100, 102t, 106
- nella sindrome serotoninergica, 2479
- per tempesta tiroidea, 2163
- nel tremore essenziale, 2476
- nel VIPoma, 2279

Propriocezione, 153, 156
Proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9, 2341
- deficit di, 2344

Proptosi, 191
Prosodia, 165
Prosopagnosia, **168**, 183
Prostaciclina, 727, 1331, 1334
- sintesi della, 1801, 1802f
- terapia con
- - effetti avversi, 1534
- - nell'ipertensione polmonare, 1534, 1534f

Prostaglandina D_2 sintasi, 1994, 1995f
Prostaglandina E_2, 119
- produzione ectopica di, 612t

Prostaglandina endoperossido sintasi-1, 1994
Prostaglandine. *Vedi anche i tipi specifici*
- analoghi delle
- - nel glaucoma, 186, 190
- - nell'insufficienza renale acuta, 1708
- - nella sindrome epatorenale, 1916
- - nell'ulcera peptica, 1807t, 1808
- biosintesi delle, 1801, 1802f, 1994, 1995f
- nella difesa/riparazione gastrica epiteliale, 1801, 1801f
- dolore e, 81, 82f
- nello shock, 1640
- nella sindrome da carcinoide, 2274

"Prostascint scan", 591
Prostata
- anatomia, 587
- atrofia infiammatoria proliferativa della, 587
- cancro della. *Vedi* Prostata, cancro della
- malattia benigna proliferativa della, 588, **593-594**
- - diagnosi, 594
- - disfunzione erettile nella, 297
- - incontinenza urinaria nella, 58
- - insufficienza renale acuta nella, 1701t, 1703
- - manifestazioni cliniche, 593, 593t
- - ostruzione delle vie urinarie nella, 1774t
- - terapia, 66, 594
- proprietà di secrezioni antibatteriche dellla, 1767

Prostata, cancro della, **587**
- anatomia patologica, 588
- antigene prostatico specifico nel, 587, 591
- negli anziani, 61
- biopsia nel, 588
- carcinoma a sede primitiva ignota, 608f, 608t, 610
- cogulazione intravascolare disseminata nel, 719t
- conseguenze tardive del cancro o della sua terapia, e94
- diagnosi, 587, 589f
- dolore alla schiena nel, 113
- emergenze oncologiche, 1680
- epidemiologia, 475t, 476, 477f, 478t, 587
- Gleason, sistema di, gradi per il, 588
- ipocalcemia nel, 287t
- lesioni ossee nel, 593
- linfedema nel, 1531
- malattia localizzata, 589
- marker tumorali nel, 479t
- metastatico, 606
- - nel soggetto castrato, 593
- - nel soggetto non castrato, 591
- oncogeni nel, 492t
- ostruzione delle vie urinarie nel, 1680, 1774t
- prevenzione, 484, 587
- rilevato dall'autopsia, 587
- screening, 24-27, 25t, 61, 486t, 487, 587
- sindromi paraneoplastiche nel, 612t, 613, 614t, 620
- sindromi da predisposizione al cancro, 490t
- stadiazione, 589, 590t
- stati clinici del, 587, 587f
- terapia, 487, 587, 589, 2141
- - agenti che abbassano il testosterone, 592
- - agenti ormonali, 522, 590, 592f
- - analoghi del GnRH, 592
- - antiandrogeni, 592
- - brachiterapia, 590
- - chemioterapia, 513t
- - gestione del dolore, 593
- - orchiectomia, 592
- - prostatectomia, 590
- - radioterapia, 590
- - sorveglianza attiva (attenta attesa), 589
- - terapia genica, 420

Prostatectomia
- nel cancro della prostata, 590
- effetti avversi, 590
- nella malattia benigna proliferativa della prostata, 594

Prostatite, **1772**
- batterica acuta, 1772, 1772t

- batterica cronica, 844, 1772, 1772t
- definizione, 1766
- dolore alla schiena nellla, 113
- febbre nella, 130
- da herpes simplex virus, 1074
- manifestazioni cliniche, 1772t
- marker tumorali nella, 479t
- da micoplasma, 1046
- non batterica, 1772t, 1773
- terapia, 844, 1772t, 1773

Protamina solfato
- antidoto per l'eparina, 731-732
- effetti avversi, 2313

Proteasi neutra, 1963
Proteasoma, inibitor del, 501
Proteina A1 ATP-binding cassette, 2339
- deficit di. *Vedi* Tangier, malattia di

Proteina akt, 747f
Proteina APAF-1, 502
Proteina associata ad opacità di *Neisseria gonorrhoeae*, 898
Proteina C, 365, 365f
- alti livelli di, 369
- attivata, 365
- - resistenza alla, 45, 365, 367t, 722t
- attivata, terapia con
- - nella febbre emorragica virale, 1212
- - nelle malattie infettive, 743
- - nella sepsi/nello shock settico, 1650
- concentrato di, nella porpora fulminante, 720
- deficit di, 186, 335, 345, 365, 367t, 719, 721t, 722, 722t, 734, 754
- inibitori della, alti livelli di, 722t

Proteina CARD15, 1829
Proteina CD14, 747f, 748, 749
Proteina CFTR, 745-747, 746f, 1585, 1586f, 1586f, 1927, 1941, 1948
Proteina che lega l'odorante, 196
Proteina correlata all'ormone paratiroideo, 2116, **2300**
- azione, 2300, 2301f
- produzione ectopica di, 611, 612t
- struttura, 2301, 2301f

Proteina C-reattiva, 120, 132, 1646
- nell'angina instabile, 1487
- nella coronaropatia, 1467, 1467f
- nell'infarto miocardico, 1487
- nell'insufficienza cardiaca, 1409

Proteina disaccoppiante, mitocondriale, 461, 464
Proteina di escrezione dei sali biliari, 1873
Proteina infiammatoria dei macrofagi, 378
Proteina legante il fattore di crescita insulino-simile, 2117
Proteina legante la fibronectina, 778
Proteina legante il retinolo nella valutazione nutrizionale, 449
Proteina legante la tiroxina, 2117
Proteina lisinurica, intolleranza alla, 1692t
Proteina M, 866, 869, 2024
Proteina p16, 495
Proteina p21, 495
Proteina p27, 495
Proteina precursore dell'amiloide, 2074, 2458, 2459f, 2612
Proteina purificata, derivati della, 994
Proteina regolatrice della steroidogenesi acuta, mutazioni nella, 2265t, 2267
Proteina repressore, 389
Proteina S, 365, 365f
- alti livelli di, 369
- deficit di, 186, 364, 367t, 719, 721t, 722, 722t, 734

Proteina S-100 nel carcinoma a sede primitiva ignota, 608t
Proteina τ, 2458, 2461, 2612
Proteina TRIM5-α, 1113
Proteina TrkB, 462t
Proteinasi-3, 2050
Proteine
- aggregazione di, nelle malattie neurologiche, **2402**
- APOBEC, 1113, 1134
- associate al tumore, 479t
- catabolismo delle, 448
- che legano gli ormoni tiroidei, 2153
- chemiotattiche monocitiche, 1943, 1960t
- deficit di, 322t, 450t
- derivate da scarafaggi, 1556, 2001
- digestione e assorbimento delle, 1821
- fabbisogno di, 435
- farmaci che inibiscono la sintesi delle, nei batteri, 837, 837, 838t, 839f
- G, 2117
- inattivanti i ribosomi, 922
- inibitorie dell'apoptosi, 502
- di legame della penicillina, 837, 840, 854, 864
- nel liquido pleurico, 1610
- NOD, 1646, 1957t
- non istoniche, 387f
- prioniche
- - isoforme delle, 2561, 2562f
- - polimorfismi genetici delle, 2563
- - struttura delle, 2560, 2560f
- dei recettori olfattivi, 196
- secretorie, 1970
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 455
- STAT, 501, 1965, 2118
- TAP, 1967, 1980
- - deficit di, 1989t

Proteinosi alveolare polmonare, 1596t, **1601-1602**
- congenita, 1602
- lavaggio broncoalveolare nella, 1599t
- secondaria, 1602

Proteinuria, 236, 268, **272**
- approccio, 272, 272f
- benigna, 1732
- funzionale o transitoria, 1732
- glomerulare, 272, 272f, 1697, 1705, 1732, 1732t, 1733t
- nel lupus eritematoso sistemico, 2010
- nella malattia renale, 1705, 1718
- non selettiva, 1732, 1739
- ortostatica, 1732
- persistente, 1732
- nel range nefrotico, 1732
- nella sepsi/shock settico, 1648
- tubulare, 272, 272f, 1753t

Proteoglicani, 2087, 2088f, 2382, 2382t
Proteomici, 385
- cellule staminali, 425

Protesi
- acustiche, 56, 202, 204
- dentali, 221, e39f
- peniene, 300
- valvolari cardiache, 1426, **1439**
- - artificiali, 1439
- - bioprotesi, 1439
- - complicanze, 1439
- - ictus e, 2440
- vascolari infette, 1734

Proteus spp., **924**
- ascesso cerebrale, 2550
- ascesso renale/perirenale, 799
- calcoli di struvite e, 1765
- diagnosi, 919, 925
- epidemiologia, 919
- gastrite, 1815
- infettiva sindromi, 924
- infezioni delle vie urinarie, 1766, 1768, 1770, 1771t
- patogenesi, 919
- polmonite, 1579t
- prostatite, 1773
- resistenza agli antibiotici di, 920
- terapia, 920, 925

Protezioni antishock, 1644
Protomonas spp., 911
Proto-oncogeni, 491
PROTO-ossidasi, 2355f, 2356t, 2357, 2357f, 2362
Protoporfiria
- eritropoietica, 330, 352, 352t, 354, 2355f, 2355t, 2358, 2358, **2363**, 2363f
- trapianto di fegato nella, 1920t

Protoporfirine, 354
- negli eritrociti, 623, 623f
- negli eritrociti liberi, 2358

Protoscolici, 1304-1306
Protossido d'azoto
- nell'anemia falciforme, 631
- inalazione di, 2511
- - carenza di vitamina B_{12} nella, 641
- neurotossicità del, 2572, 2573t

Prototecosi, **1236**
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 833
- terapia, 1233t, 1236

Protozoi
- diagnosi, e115t, e116t, e117t
- ematici e tissutali, e115t
- intestinali, 1278, e115t
- *Legionella* all'interno dei, 912
- patogenesi, **743**

Protriptilina, nella narcolessia, 174t, 178
Protrombina, 365f
- deficit di, 366, 716t, 719
- inibitore della, 721
- mutazioni del gene della gene mutazioni, 1603, 1608
- - G20210A mutazione, 45, 367, 367t, 722, 722t

Pro-urochinasi, nell'ictus ischemico, 2433
Prova di resistenza, 2407
Prove cliniche, 22-23, 22t, 37
- della medicina complementare e alternativa, 65

Providencia spp., infezione da, **926**
- diagnosi, 919, 926
- epidemiologia, 919
- patogenesi, 919
- resistenza agli antibiotici nell', 920
- sindromi infettive da, 926
- terapia, 920, 926

Provirus, 1108
Prozone, fenomeno di, 1021
Prurito, 309t
- nell'anafilassi, 1996
- attinico, 352t
- nella cirrosi biliare primitiva, 1912
- nella dermatite atopica, 313
- da farmaci, 345
- nella malattia epatica, 1861
- nodulare nell'infezione da HIV, 1154
- del nuotatore, 786t, 787, 1299
- uremico, 1716
- vulvovaginale, 814

Pseudallescheriasi, 1233t, 1234, **1235**, 2101
Pseudoacondroplasia, 2336, 2387
Pseudoaldosteronismo. *Vedi* Liddle, sindrome di
Pseudoalitosi, 221
Pseudoanemia, 632
Pseudoaneurisma, 1501, 1519
- nella pancreatite acuta, 1947, 1947f

Pseudoappendicite, 946
Pseudoartrite reumatoide, 2094t
Pseudoartrosi, 2041
Pseudoatetosi, 155
Pseudocisti pancreatica, 267t, 1937, 1944, 1947f
Pseudocolinesterasi, 29t
Pseudocoma, 1663
Pseudodemenza, 2458, 2465, 2629
Pseudodiarrea, 247
Pseudodistrofia muscolare ipertrofica. *Vedi* Duchenne, distrofia muscolare di
Pseudodiverticolo, 1846
Pseudodominanza, 399
Pseudoefedrina
- effetti avversi, 2002
- nella rinite allergica, 2002
- nella sclerosi multipla, 2534

Pseudoermafroditismo
- femminile. *Vedi* Androgenizzazione femminile
- maschile. *Vedi* Androgeni, deficit di, nei maschi

Pseudoeruzione vaccinica, 1089, 1089t
Pseudofrattura, 2298, 2298f
Pseudogotta, 2082f, 2095, 2106
Pseudogranuloma inguinale, 972t
Pseudoiperaldosteronismo, 1513t
Pseudoiperkaliemia, 283, 1685, 2192
Pseudoipertensione, 1518
Pseudoipoaldosteronismo, 1692t, 1694, 2192, 2194
- iperkaliemia nello, 283, 283t
- di tipo I, 1748t, 1749f, **1750**
- di tipo II, 1748t, **1750**

Pseudoipoglicemia, 2233
Pseudoipokaliemia, 281t, 282
Pseudoiponatriemia, 277t, 694
Pseudoipoparatiroidismo, 2294, 2294t, 2299, 2313t, 2316
- fattori genetici, 2316, 2316f
- ipocalcemia nello, 287t, 2313t, 2316-2318
- sottotipi di, 2316
- terapia, 2317

Pseudolinfoma, 321, 331t, 332, 555
Pseudomembrana
- difterite, 875-877, 876f
- esposizione alla mostarda sulfurea, 1320, 1320f

Pseudomixoma del peritoneo, 268
Pseudomonas spp., infezione da, **931**
- ascesso cerebrale, 2550
- diagnosi, e98f
- shock settico, 752t
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828, 832t, 834
- trasmessa mediante trasfusioni, 703
- delle vie urinarie, 1766, 1769, 1770, 1771t

Pseudomonas aeruginosa, **931**
- batteriemia, 933, 933t, 935
- cellulite e, 788
- diagnosi, 932
- ectima gangrenosum, 335, 788, 932, 932f, 935
- endocardite, 777, 781-784, 933t, 934
- epidemiologia, 931
- fattori di virulenza, 931t, 932

- nella fibrosi cistica, 746f, 747, 931-933, 1586
- follicolite da bagno caldo, 787, 935
- nell'infezione da HIV, 935
- infezioni acute, 932
- infezioni articolari, 934
- infezioni croniche, 932
- infezioni della cute e dei tessuti molli, 935
- infezioni nelle ferite e nelle ustioni, 931, 935, e107, e107f
- infezioni oculari, 933t, 934
- infezioni dell'orecchio, 208, 933t, 935
- infezioni delle ossa, 933t, 934
- infezioni polmonari, 932
- infezioni respiratorie, 934
- infezioni del sistema nervoso centrale, 933t, 934
- infezioni delle vie urinarie, 933t, 935
- meningite, 2541, 2541t
- multifarmaco-resistenza, 933t, 935
- nella neutropenia febbrile, 935
- osteomielite, 791, 793t
- patogenesi dell'infezione da, 931, 931t
- nei pazienti con cancro, 530, 530t, 533
- pericondrite, 207
- polmonite, 823, 933t, 934, 1573t, 1574, 1574t, 1575t, 1578, 1579t, 1581
- recettori dell'ospite per, 744, 744t, 745f
- shock settico, 751
- sinusite, 206
- tossine dello, 932

Pseudonormalizzazione, 1363, 1364f
Pseudo-ostruzione gastrointestinale, 1787
Pseudo-ostruzione intestinale
- malassorbimento nella, 1829t
- nausea e vomito nella, 241, 241t, 243t
- primitiva, 1855
- reflusso gastroesofageo nella, 1796

Pseudopapilledema, 188
Pseudoparalisi bulbare, 147, 239
Pseudopolidistrofia di Hurler, 2374t
Pseudoporfiria, 328t, 329
Pseudo-pseudoipoparatiroidismo, 2316, 2316t
Pseudosarcoma di, Kaposi, 333
Pseudo-sindrome di Cushing, di, 2183
Pseudospondilite anchilosante, 2094t
Pseudoterranova decipiens, 1290
Pseudotrombocitopenia, 710, 710f
Pseudotumor
- cardiaco, 1455t
- cerebrale, 47, 105, 188, 188f, 2159
- orbitale, 192, 1935

Pseudoxantoma elasticum, 331, 331t, 715
Psicosi da UTI, **158**, 162, 1673
Psicostimolanti
- abuso di, **2645**
- nella depressione, 74
- effetti avversi, 74

Psicoterapia
- nell'anoressia nervosa, 472
- nella depressione, 2630
- nei disturbi fobici, 2627
- nei disturbi generalizzati d'ansia, 2625
- nei disturbi da stress, 2628
- nel disturbo di panico, 2624
- indicazioni all'impiego di, 2622

Psillio mucilloide con orlistat, 469
Psittacosi, 959t, 1047, **1054**
- come agente di bioterrorismo, 1309t

p70S6K, 499
Psoas, ascesso dello, **799**, 860t
Psoraleni, 355
- effetti avversi, 328, 345, 353t

Psoriasi, **315**
- associazioni con l'HLA, 1984, 1984t
- caratteristiche istologiche dellla, 315t
- distribuzione, 309t
- eziologia, 316
- guttata (eruttiva), 316
- nell'infezione da HIV, 1154, 2046
- interessamento oculare nella, 185
- inversa, 316
- iperuricemia nella, 2365t
- ipotermia nella, 135
- manifestazioni cliniche, 309t, 310, 311f, 315t, 321, 321t, 322t, 323t
- manifestazioni cutanee, e61f
- mediatori dell'infiammazione nella, 1976t
- a placche, 316, 344
- pustolosa, 321, 323t, 324, 336, 344, 346, 2045
- terapia, 316, 316t, 317t, 322t, 355, 1977

P-SPIKES, nella comunicazione di cattive notizie, 68, 68t
Psyllium (senna), 2347
- buccia di, nella sindrome di dell'intestino irritabile, 1846t

Pterigio, 184, **192**
Ptosi, 192
- aponeurotica, 192
- cause neuromuscolari di, 2594
- meccanica, 192
- miogenica, 192
- neurogenica, 192

Pubertà
- nelle femmine
- - alterazioni della, **2252**
- - normale, 2252, 2252t
- nei maschi, 2234, 2234f
- - alterazioni della, **2238**
- precoce, 397, 2141. *Vedi* Pubertà, precoce
- - femminile, 2252, 2253t
- - maschile, 2238, 2238t
- ritardata. *Vedi* Pubertà, ritardata
- - nelle femmine, 2253, 2253t, 2253t
- - nei maschi, 2238t, 2239

Pulci
- controllo delle, 964
- di mare, 1041, **2660**
- morso di, **2665**
- peste trasmessa da, 961, 1313
- da rickettsie, **1036**, 1037t
- della sabbia, 2665

Pulpite, 214, 980
Pulsus
- bigeminus, 1349
- bisferiens, 1348, 1348f
- parvus, 1348
- tardus, 1348

Punta Toro virus, 1198t, 1199t, **1201**
Punteggiatura basofila, 650
Punteggio APACHE II, 1623, 1624f, 1624t, 1650
Punteggio HAI, 1895
Punti trigger nella sindrome da dolore miofasciale, 2111
Punto J, 1353, 1353f
Puntura di ago, lesione da, trasmissione dell'HIV, 1118, 1174
Puntura, ferita da, infezione da *Pseudomonas aeruginosa* e, 934
Puntura lombare, e99t, **e267**
- ago per la, e267-e268, e268f
- analgesia per la, e267
- cefalea dopo, 104, 2416, e268, e268t
- nel coma, 1667
- diagnostica per immagini e esame di laboratorio prima di, e267
- posizione del paziente per la, e267, e267f
- prelievo di liquor contaminato da sangue, e268
- tecnica della, e267-e268
- nella terapia intensiva neurologica, 1671

Pupille, 181, 182f
- di Adie, toniche, 182
- di Argyll Robertson, 182, 1020
- ineguaglianza delle dimensioni delle, 182
- di Marcus Gunn, 182, 182f
- toniche, 182

Purganti nella contaminazione interna da radionuclidi, 1328
Purina nucleoside fosforilasi, deficit di, 741t, 1989t, **1990**, 2368t
Purine, metabolismo delle, 2364, 2366f
- errori del, **2368**, 2368t

Purkinje, fibre di, 1353, 1353f, 1374
Purtscher, retinopatia di, 1944
Purupuru. *Vedi* Pinta
Pus, 378, 980
"Push pack", 1317
Pustolosi esantematica generalizzata acuta, 344, 346, 348t
Puumala virus, 1198t, 1208
Pygeum africanum, 66

Q

QT breve, sindrome del, 1402t, **1404**
- elettrocardiogramma nella, 1388, 1404

QT lungo, sindrome del, 35, **1403**
- acquisita, 1404
- aritmia nella, 1377
- arresto cardiaco/morte cardiaca improvvisa nella, **1657**
- congenita, 1377, 1402t, **1403**
- elettrocardiogramma, 1378, 1389, 1398f, 1404, e170f
- ereditaria, e170f
- genetica, 413, 414
- meccanismo della, 1389
- terapia, 417t, 1404
- test genetici per la, 416, 417t

Quadricipite, riflesso del, 2407
Qualità dell'assistenza medica, **e2**
- dati sulla situazione attuale, e3
- disparità razziali/etniche di assistenza, e11, e11f
- fattori correlati alla, e3
- pay-for-performance, e4
- qualità, teoria, e2-e3
- rapporti pubblici, e4
- situazione nazionale di misurazione della, e4
- strategie di miglioramento, e3-e4

"Qualità della vita", 5
Quantità dietetiche raccomandate, 436, **437**
Quasi-annegamento, 1630t
Quercia velenosa, 314
Questionari di valutazione, 67
Questionario CAGE, 1862, 1862t
Questionario delle frequenze alimentari, 438
Questionario sulle malattie infiammatorie intestinali, 1842
Questionario preoperatorio, 49, 49t
Questioni etiche, 6, **e19**
- agire nel migliore interesse dei pazienti, e19
- assistenza e, e22
- assistenza futile, 77, e19
- autonomia del pazienti, e19
- conflitti tra beneficenza e autonomia, e19-e20
- conflitti di interessi, e21
- conflitti per i tirocinanti, e21
- consenso informato, e19
- cure urgenti, e19
- distribuzione equa delle risorse, e21-e22
- eutanasia, e21
- evitamento di raggiri, e19
- giustizia, e20
- interventi a supporto delle, e20-e21
- non divulgazione di informazioni, e19
- ordini di non rianimazione, e21
- pazienti con incapacità decisionale, e20
- riservatezza, e19
- suicidio assistito dal medico, e21
- nella terapia con cellule staminali, 427
- nei test genetici, 392

Questioni legali
- eutanasia e suicidio assistito dal medico, 78
- pazienti incapaci, e20
- pianificazione anticipata dell'assistenza, 70

Quetiapina
- nella demenza, 2466
- nel disturbo bipolare, 2632
- effetti avversi, 2479, 2635, 2635t
- nella malattia di Alzheimer, 2460
- nella malattia di Parkinson, 2473
- nella psicosi, 2479
- nella schizofrenia, 2635t, 2636-2723

Quinagolide, nella prolattinoma, 2134
Quincke, polso di, sul letto ungueale, e47
Quinta malattia. *Vedi* Eritema infettivo; Parvovirus, B19
Quinupristin-dalfopristin
- aggiustamento della dose nell'insufficienza renale, 842t
- azione, 837, 838t
- nell'endocardite, 781
- in gravidanza, 844t
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nelle infezioni enterococciche, 873
- nelle infezioni stafilococciche, 864t, 865
- interazioni farmacologiche, 845, 848t
- proprietà farmacodinamiche, 843t
- resistenza a, 838t, 841, 846t

Quorum sensing, 949
Quota pro capite, 18

R

Rabbia, 1060, **1193**, 2542t, e109
- diagnosi, 883, 1195, 2536
- disfagia nella, 238t
- encefalitica (furiosa), 1195, 1195f, 1195t, 2537
- epidemiologia, 1193
- isteria nella, 1196
- manifestazioni cliniche, 1194, 1195t
- mielite, 2509
- muta, 2537
- paralitica, 1195, 1195t
- patogenesi, 1194, 1194f
- prevenzione
- - post-esposizione alla profilassi, 757, 762t, 1193, 1196, 1196f
- - pre-esposizione alla vaccinazione, 1197

- profilassi, e110, e112
- prognosi, 1196
- salute globale, 1197
- sintomi prodromici della, 1195
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828t, 1193, 1195
- terapia, 1196
- virologia, 1193
- virus della, dei pipistrelli europei, 1197

Rabdomiolisi
- acuta, 788
- azotemia nella, 270
- cogulazione intravascolare disseminata nella, 719t
- diagnosi, 1706
- influenza virus, 1105
- insufficienza renale acuta da, 1703
- iperfosfatemia nella, 2294t
- iperkaliemia nella, 283
- iperuricemia nella, 2365t
- ipocalcemia nella, 286, 287t
- ipofosfatemia-indotta, 2293
- ipovolemia nella, 276t

Rabdomioma cardiaco, 1455t, 1456

Rabdomiosarcoma, 604
- alveolare, 492t
- embrionale, 513t

Rabdovirus, 1057t, 1058, 1058f, **1193**
- trasmessi da artropodi e roditori, 1198t, 1199t

Rabeprazolo
- effetti avversi, 1808
- nella malattia da reflusso gastroesofageo, 245, 1797
- nell'ulcera peptica, 1807t, 1808

Rabson-Mendenhall, sindrome di, 2201t

Raccolta di campioni, e98, e99-e100t
- di sangue venoso dei seni petrosi inferiori, 2141

Rad, 512, 1324

Radiazioni, 1324
- β, 1324
- γ, 1324
- ionizzanti, danno cutaneo da, 324
- lesioni da
- - acute, 2525
- - neurologiche, 2525
- - ritardate precoci, 2525
- - ritardate tardive, 2525
- malattia acuta da, **1325**
- mezzi di protezione dalle, 511
- di neutroni, nei tumori delle ghiandole salivari, 544
- penetranti, 1324
- solari, **350**

Radicali idrossilici, 511

Radiculite, dolore addominale nella, 92t

Radiculonevrite, borreliosi di Lyme, 1032

Radiculopatia, 107
- cervicale, 115t
- lombosacrale, 109t, 2608
- della radice nervosa sacrale, 819

Radio-226, esposizione al, 1325t

Radiochemioterapia nel cancro polmonare, 554

Radiochirugia stereotassica
- ell' astrocitoma, 2520
- nell'ipertensione intracranica, 1683
- nella nevralgia trigeminale, 2499

Radiografia dell'addome
- nell'aneurisma aortico, 1521
- nei calcoli biliari, 1930, 1930t, 1931f
- nell'ischemia intestinale, 1852
- nell'ostruzione del colon, 1788
- nell'ostruzione intestinale, 1855
- nella pancreatite, 1938t, 1940, 1950f
- nel volvolo, 1788f, e199f

Radiografia del torace
- nell'aneurisma aortico, 1520, 1520f, 1522
- nell'ascesso polmonare, 1584
- nell'asma, 1557
- nelle bronchiectasie, 1583
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1595, e181f
- nel cancro polmonare, 549, e191f
- nel carbonchio, 1311, 1311f
- nella coartazione dell'aorta, 1423
- nella dispnea, 223
- nell'edema polmonare, 225, e183f
- nell'embolia polmonare, 1606
- nella febbre di origine indeterminata, 133
- nella febbre reumatica, 2026t
- nella fibrosi cistica, 1587, e189f
- nell'insufficienza aortica, 1437
- nell'insufficienza cardiaca, 1409, e183f
- nell'insufficienza mitralica, 1431
- nell'interstiziopatia polmonare, 1595, 1598, e183f
- nell'ipertensione polmonare, 1532, e193f
- nell'ipotiroidismo, 1459
- nella legionellosi, 913, 913f
- nella linfoadenopatia, 371
- nelle malattie respiratorie, 1540, 1541t, 1548, **e179**
- nella miocardiopatia, 1442, 1442t, 1444
- normale, e179f
- nell'ostruzione delle vie aeree, 1684, 1684f
- nella pericardite, 1449, 1450f, 1453
- nelle pneumopatie ambientali, 1566, 1568f
- nel pneumotorace, e189f
- nel polmone collassato, e181f
- nella polmonite, 1237, 1237f, 1575, 1579, e185f
- nella polmonite da ipersensibilità, 1563
- preoperatoria, 51
- nella sarcoidosi, 2065, 2066f, 2068, e184f
- nel sarcoma di Kaposi, 1160f
- nella SARS, 1097, 1098f
- nella sclerosi sistemica, 2033
- segno della silhouette, e185f
- nello shock cardiogeno, 1654
- nella sindrome da distress respiratorio acuto, 1630, 1630f, e186f
- nella sindrome della vena cava superiore, 1679, 1680f
- nella stenosi aortica, 1434
- nella stenosi mitralica, 1428
- nella stenosi polmonare, 1424
- nella tetralogia di Fallot, 1424
- nella tosse, 226
- nella tubercolosi, 989f, 991f, e180f
- nel versamento pleurico, e190f

Radioimmunoterapia, 512

Radioiodio, terapia con, 512
- nel cancro tiroideo, 2172
- controindicazioni, 2163
- nel gozzo diffuso non tossico, 2167
- nel gozzo multinodulare non tossico, 2168
- nell'ipertiroidismo, 46
- nella malattia di Graves, 2163
- misure di sicurezza contro le radiazioni, 2163
- nel nodulo tiroideo solitario iperfunzonante, 2168

Radionuclidi
- esposizione ai. *Vedi anche* Bioterrorismo da radiazioni
- - esposizioni lavorative, 1572
- - nella terapia di contaminazione interna, 1328, 1329t
- terapia con, 512
- - nella leucemia mieloide acuta, 673t

Radioscintigrafia
- nei disturbi muscoloscheletrici, 2085, 2085f, 2085t
- misurazione del transito del colon, 254

Radiosinovectomia, 2107

Radioterapia, 509, **511-512**
- nell'acromegalia, 2139
- adiuvante, 510
- nell'astrocitoma, 2520
- nel cancro, 478
- - anale, 573
- - cervicale, 602
- - colorettale, 571
- - cutaneo, 541
- - endometriale, 601
- - esofageo, 565
- - mammario, 559, 562
- - pancreatico, 582
- - polmonare, 554
- - della prostata, 590
- - dello stomaco, 566
- - della testa e del collo, 544
- - testicolare, 595
- - della vescica, 585
- caratteristiche fisiche della, 511
- nel carcinoma duttale in situ, 563
- nel carcinoma epatocellulare, 577t, 578
- cerebrale totale
- - effetti avversi, 2526f
- - nel linfoma del sistema nervoso centrale, 2521
- - nei tumori, 2524
- nel colangiocarcinoma, 579
- complicanze neurologiche, 2525
- nella compressione del midollo spinale, 1682
- conseguenze tardive, **e91**, e91t
- curativa, 513
- curva dose-risposta nella, 511, 511f
- disfunzione del gusto da, 198, 199t
- disfunzione olfattiva da, 197t
- effetti avversi, 512, 591, 641, 2131
- - disfunzionegonadica, 2241
- - esofagite, 1799
- - linfedema, 1531t
- - mielofibrosi, 662
- - pericardite, 1453
- - pneumonite, 1687
- effetti gastrointestinali della, 1836t, 1837
- dell'intero cervello
- - nell'ipertensione intracranica, 1683
- - nella sindrome di leucostasi, 1684
- nell'iperplasia surrenalica, 2185, 2185t
- nella malattia di Hodgkin, 690
- nella massa sellare, 2131
- nel mieloma multiplo, 696
- modalità della, 512
- neoplasia maligna secondaria e, 557, 680t, e93
- palliativa, 513
- quantificazione della, 513
- nel sarcoma di Kaposi, 1160, 1160t
- nella sindrome di Cushing, 2141
- nella sindrome della vena cava superiore, 1679
- nella terapia del dolore osseo, 72
- nel timoma, e90
- toracica, 553
- nel tumore dell'ipofisi, 2131
- nel tumore di Pancoast, 553
- nei tumori cerebrali, 2524
- ulcera peptica e, 1805t
- unità derivate di radiazioni, A16t

Radon, esposizione al, 546, 1572

Raf chinasi, inibitori delle, 497f, 499

Raffreddore comune, **205**, **1095**, 1096t
- da adenovirus, 1101
- da coronavirus, 1097-1098
- da metapneumovirus, 1099
- da parainfluenza virus, 1100
- da rhinovirus, 1095
- terapia, 1097
- - vitamina C, 65
- tosse nel, 225
- da virus respiratorio sinciziale, 1098

Ragade anale, 253t, **1852**

Raggi α, 1324

Ragionamento clinico, 16

Ragno
- banana, 2663
- morso di, 335, **2662**
- *recluse*, morso di, 2663
- recluso, morso di, 2663

Raloxifene
- nell'osteoporosi, 2327
- nella prevenzione del cancro mammario, 484, 563

Raltegravir
- azione, 1173
- effetti avversi, 1166t, 1173
- nell'infezione da HIV, 1166t, 1173
- resistenza al, 1170f, 1173
- struttura, 1168f

Rame, **446**
- apporto raccomandato di, 437t
- biopsia epatica, 2370, 2370t
- deficit di, 440t, 446, 2504t, 2511
- funzioni, 446
- malattia di Wilson, **2369**
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t
- tossicità del, 440t, 446, 651
- urine, 2370, 2370t

Ramipril
- nell'insufficienza cardiaca, 1411t
- nell'ipertensione, 1516t

Ramonibant nella riabilitazione dall'alcolismo, 2642

Ramsay Hunt, sindrome di, 220, 1035, 1079, 2501

Randall, placche di, 1763

Range di movimento, 2081, 2081t, 2087

Ranitidina
- azione, 1808
- effetti avversi, 298t, 1808, 2132t
- nella malattia da reflusso gastroesofageo, 245, 1797
- nell'orticaria/angioedema, 1999
- nella sindrome da carcinoide, 2275
- nell'ulcera peptica, 1807, 1807t, 2532

RANK, via del, 502, 2330, 2330f

Ranolazina nella cardiopatia ischemica, 1482

Rantoli, 78, 79t, 1408

Rapamicina
- azione, 497f, 499
- nel sarcoma di Kaposi, 833
- nel trapianto di fegato, 1923

Rapporti eterosessuali, trasmissione dell'HIV, 1115, 1118f

Rapporti sessuali
- più sicuri, 819, 1174
- fra uomini, 900, 1016

Rapporto costi-efficacia
- analisi dei costi dell'assistenza sanitaria, e9-e10

- dei test di screening, 25
Rapporto medico-paziente, 1, 4
- fattori etnici/razziali nella comunicazione, e13, e13f
- fiducia reciproca, e14-e16
- questioni riservate, 2
Rapporto di probabilità, 19-20
Rapporto venina vena renale, 1512
Rapporto vita/fianchi, 464, 465
Rapporto volume-pressione telesistolica del ventricolo sinistro, 1338, 1340f
Rasagilina nell'aumento della levodopa, 2472
Rasburicasi, 1707
- effetti avversi, 1685
- nella nefropatia da acido urico, 671, 2367
- nella sindrome da lisi tumorale, 1685
Rash, 742. *Vedi anche* Cute, lesioni della; *le malattie specifiche*
- classificazione, 121-130, 122-128t
- configurazione delle, 121
- disposizione delle lesioni, 121
- distribuzione, 121
- eritema desquamativo confluente, 124-125t, 129
- eruzione maculopapulare a distribuzione centrale, 122-123t, 128
- eruzione periferica, 122-123t, 129
- eruzioni maculopapulari, 126t, 129
- eruzioni nodulari, 126t, 129
- eruzioni purpuriche, 127t, 129
- eruzioni vescicolobollose, 125-126t
- a farfalla, 2009
- da farmaci, 122t, 126t, 128, e24f
- e febbre, **121**, **e23**
- - approccio, 121
- - malattie correlate a, 122-128t, 336
- rash vescicolobollosi, 129
- ulcere ed escare, 128t, 130
- virus trasmessi da artropodi e roditori, 1197-1200, 1205
Rasmussen, aneurisma di, 989
Rasmussen, encefalite di, 2399t
Rastelli, procedura di, 1420t
Rathke, cisti di, 2128, 2132t
Ratto
- febbre da morso di, 123-124t, 127t, 959t
- morso di, e110
- pulci di, 961
Raucedine, 212, 238, 542
Rauwolfia, 2001
Raynaud, fenomeno di, 229, 231, 335t, 342, **1528**
- nell'acromegalia, 2106
- cause secondarie del, 1528, 1528t
- conseguenze tardive del cancro o della sua terapia, e92
- emicrania e, 1528
- nella fibromialgia, 2103
- fisiopatologia, 1528
- immunopatogenesi, 1972t
- nell'ipertensione polmonare, 1528t
- nelle malattie del collagene vascolare, 1528, 1528t
- nel mieloma multiplo, 694
- primitiva, 2031
- nella sclerosi sistemica, 2027, 2028t, 2031, 2031t, 2035
- secondario, 2031
- terapia, 1529, 2035
Raynaud, malattia di, 223, 1528
Razionamenti, e3
Razzismo, e14
R-binder, proteina, 1822
"Readback", e2
Reattività vasodilatatrice polmonare, 1532
Reazione anafilattica
- indotta dalla trasfusione, 702
- da mezzi di contrasto, 2409
- a punture di insetti, 2664
Reazione a catena della polimerasi, 385, 390
- analisi mutazionali, 404t, 405
- RT-PCR, 390, 404t, 405
Reazione febbrile non emolitica alla trasfusione, 701
Reazione leucemoide, 380
Reazione persistente alla luce, 352t, 353
Reazione trasfusionale emolitica ritardata, 701
Reazioni allergiche alle trasfusioni, 701
Reazioni inverse, 1002
Reazioni di inversione (downgrading), 1001
Reazioni linfocitarie miste, 1980
Rebuck, test della finestra cutanea di, 384
Recessione gengivale, e40f
Recettore α dell'interleuchina-7, deficit del, 1988, 1989t
Recettore attivato dai fattori di proliferazione del perossisoma, 444, 461, 2118f
Recettore delle cellule T, 1953, 1965f, 1966, 1979f, 1980, 1983
- deficit di, 1989t, 1990
Recettore tirosinchinasi, 496, 497f, 504, 505f
Recettori accoppiati a proteina G, 2115
Recettori dell'acetilcolina, miastenia gravis e, **2586**
Recettori α-adrenergici, 1507
- polimorfismo genetico dei, 1335t
Recettori AMPA, 2401
Recettori β-adrenergici, 1507
- polimorfismi, 32f, 35, 37, 1335t
Recettori CCR2, 1126
- mutazioni di CCR2-64I, 1126, 1134
Recettori delle cellule B, 1953, 1968f
Recettori delle cellule T "excision circles" (TREC), 1129
Recettori delle citochine, 1595-1961t, 1964, 2117
- accoppiati a chinasi, 2116t, 2118f
Recettori per la citotossicità naturale, 1961
Recettori della dopamina, antagonisti dei, nell'emicrania, 98, 100t
Recettori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, 1097
Recettori per il fattore di crescita derivato dalle piastrine, 498, 505f
Recettori del fattore di necrosi tumorale, 501f, 506, 1409, 1964
Recettori inibitori delle cellule natural killer, 1979
Recettori dell'insulina, 2203, 2204f
Recettori dell'interferone, 1965
- difetti nei, 741t, 1989t, **1993**
Recettori dell'interleuchina-1, 748
Recettori dell'interleuchina-12, deficit dei, 1989t, **1993**
Recettori dell'interleuchina-1 associati a deficit di chinasi 4, 1989t
Recettori ionotropici, 2398
Recettori del mannosio, 1957t
Recettori metabotropici, 2398
Recettori ormonali, 2115, **2117**
- difetti nei, 2121, 2121t
- famiglie di, 2115, 2116t
- di membrana, 2116t, 2117, 2118f
- nucleari, 2116, 2118f
Recettori dell'ormone tireostimolante, 2151, 2152f, 2153, 2157, 2170
Recettori degli ormoni tiroidei, 2116, 2118, 2118f
- nucleari, 2154, 2155f
Recettori della proteina correlata all'ormone paratiroideo, 2301, 2301f
Recettori per il riconoscimento dei pattern, 747, 1953, 1955t, 1956, 1956t, 1957t
Recettori scavenger, 1461f, 1462, 1956t, 2339
Recettori sensibili al calcio, 285, 286-287t, 2300, 2307, 2307f, 2313
Recettori serinchinasi, 2116t, 2117, 2118f
Recettori a sette domini transmembrana accoppiati a GPCR, 2116t, 2117, 2118f
Recettori degli steroidi, 2118, 2118f
Recettori toll-like, 120, 740, 741t, 747f, 748, 749, 1645, 1956, 1956f, 1956t, 1957t
Recettori della vasopressina, 1694
Reed-Sternberg, cellule di, 690, 690f, 1061, e86f
Reflusso addomino-giugulare, test del, 1349
Reflusso vescico-uretrale, 1753t, **1756**, 1768-1822, 1773
Refsum, malattia di, 191, 2578
Regime ABVD nella terapia della malattia di Hodgkin, 690
Regime CHOP
- nella leucemia linfoide cronica a cellule B/linfoma a piccoli linfociti, 685
- nel linfoma a cellule mantellari, 686
- nel linfoma a grandi cellule B diffuso, 687
Regime CVP nella leucemia linfoide cronica a cellule B/linfoma a piccoli linfociti, 685
Regime EMA-CO nella neoplasia trofoblastica gestazionale, 603
Regime FOLFIRI nella terapia del cancro colorettale, 571
Regime FOLFOX nella terapia del cancro colorettale, 571
Regime IperC-VAD nel linfoma a cellule mantellari, 686
Regime MOPP nella malattia di Hodgkin, 690
Regime VAD nella terapia del mieloma multiplo, 696
Regione di colorazione omogenea, 492
Regioni neocorticali, e33
Regolatore autoimmune, 2313
Regolazione autocrina, 2120
Regole ABCD, e66
Reifenstein, sindrome di. *Vedi* Androgeni, sindrome da insensibilità agli, parziale
Reiki, 62
Re-implantio, risposta al, 1621
Reintegrazione, 1801
Reiter, sindrome di, 248, 802t, 810, 2102
- aneurisma aortico nella, 1520
- aortite nella, 1523
- associazioni con l'HLA, 1984t
- coinvolgimento oculare nella, 185
- diagnosi, 2064
- dolore alla schiena, 110t
- infezione da *Chlamydia*, 1049, 1052t
- manifestazioni cutanee, 321, 321t
- manifestazioni orali, 217
- da micoplasmi, 1047
- patogenesi, 1049
- policondrite ricorrente e, 2063
- da *Salmonella*, 942
- da *Yersinia*, 966
Religione, bisogni esistenziali del malato terminale, 76
REM, disturbi del comportamento da sonno, 179
Rene
- adattamento alla lesione del, **1696**
- cancro del. *Vedi* Rene, cancro del
- dimensioni del, 1717, 1739
- escrezione di acqua dal, 275
- escrezione di potassio, 280
- escrezione di sodio dal, 275
- nell'ipotermia, 136t
- mieloma, 1755, e56f
- nello shock, 1640
- sviluppo embrionale del, **1689**, 1689f, 1696
- trattamento dell'acido urico, 2364, 2365f
- tumori secernenti renina del, 1508
Rene, cancro del
- emergenze oncologiche, 1684
- epidemiologia, 475t, 478t
- infezioni in pazienti con, 528t
- oncogeni nel, 492t
- sindromi paraneoplastiche nel, 612t, 614t, 620
- sindromi di predisposizione al cancro, 490t
Rene, malattie del. *Vedi anche* Nefropatia *e le malattie specifiche*
- croniche, 1705, **1710**
- - acidosi metabolica nelle, 1699, 1712
- - aggiustamento delle dosi dei farmaci nelle, 1718
- - albuminuria nelle, 1710
- - alterazioni endocrino-metaboliche nelle, 1711t, 1716
- - alterazioni del potassio nelle, 1699, 1711t, 1712
- - alterazioni del sodio nelle, 1698, 1711, 1711t
- - anamnesi nelle, 1716
- - anemia nelle, 1710, 1711t, 1715, 1715t
- - anomalie emostatiche nelle, 1715
- - anomalie gastrointestinali nelle, 1711t, 1716
- - anomalie neuromuscolari nelle, 1711t, 1716
- - anomalie nutrizionali nelle, 1711t, 1716, 1717
- - approccio, 1717
- - biopsia renale nelle, 1717
- - calcifilassi nelle, 1712f, 1713
- - calcio e fosfato nelle, 1699, 1699f, 1710, 1712, 1712f
- - diabete mellito e, 1716
- - diagnosi, 1711, 1717
- - diagnostica per immagini, 1717
- - dialisi nelle, 1719, **1719**
- - dieta nelle, 1699
- - diluizione e concentrazione urinaria nelle, 1698
- - disturbi del sonno nelle, 176
- - edema polmonare nella, 1714
- - educazione del paziente, 1719
- - epidemiologia, 1710
- - equilibrio idrico nelle, 1711
- - eziologia, 1710, 1717
- - fattori di rischio, 1710
- - fisiopatologia, 1710
- - funzione tubolare nelle, **1698**
- - iperfosfatemia nelle, 1711t, 1712f
- - iperlipidemia nelle, 1714
- - ipertensione nelle, 1710, 1714
- - ipertrofia ventricolare sinistra nelle, 1714
- - malattia ossea nelle, 1712, 1712f
- - malattie cardiovascolari nelle, 1711t, 1713-1715, 1714f, 1722
- - manifestazioni cliniche, 1711
- - manifestazioni cutanee, 1716
- - nell'ostruzione delle vie urinarie, **1773**
- - pericardite nella, 1715
- - progressione della lesione renale, 1697f, 1698
- - regolazione acido-base nella, 1699
- - salute globale, 1719, 1723
- - stadiazione delle, 1709t, 1710
- - stadio 5, 1709t, 1710

– – terapia, 1712-1719, 1718t
– – terapia di sostituzione della funzione renale nelle, 1718
– – trapianto renale nelle, 1718, **1723**
Rene da mieloma, 1755
Rene policistico, **1744**, 1753t
– autosomico dominante, **1744**, 1744f, 1745t
– autosomico recessivo, 1744, 1745t, **1746**
– diagnosi, 1717
– genetica, 396t, 1513t
– ipertensione nel, 1513t, 1515, 1745
– iperuricemia nel, 2365t
– manifestazioni cliniche, 1513t
– terapia, 417t
– test genetici per il, 417t
– trapianto renale nel, 1746
Rene a spugna midollare, **1747**, 1747f, 1753t
Renina
– aldosterone plasmatico rispetto all'attività della renina nel plasma, 1512
– iposecrezione di, 2186
– neuroendocrine risposta allo shock, 1639
– nel plasma, 2179, 2186
– – bassa attività, 2194
– – elevata attività, 2194
– plasmatica, attività della, 2179
– produzione eccessiva di, 2188
– produzione ectopica della, 612t
– rapporto renina vena renale, 1512
Reninismo primitivo, 2188
Reovirus, 1057t, 1058, 1058f, **1185**
– da artropodi e da roditori, 1197, 1198t
– virologia, 1057t
Repaglinide nel diabete mellito, 2224t
Repellenti per insetti, 772
Repressione, 389
Requisito medio stimato, 435, **436**
Rescue trisomia, 412
Reserpina
– azione, 2622f
– effetti avversi, 298t, 2132t, 2471t, 2476
– nell'ipertensione, 1516t
Resezione intestinale, diarrea nella, 249t, 250
Residuo post-svuotamento, 58
Resina epossidica, 2028
Resine leganti il potassio nella nefropatia cronica, 1712
Resine politioliche nell'avvelenamento da metalli pesanti, e278t
Resine a scambio cationico
– effetti avversi, 292t
– nell'iperkaliemia, 285
Resistenza ormonale, sindromi da, 2121, 2121t
Resistenza agli ormoni tiroidei, 2154t, 2155, 2160t
Resistenza vascolare polmonare, 1544
– nello shock, 1641, 1641t
– nella tromboembolia venosa, 1604
Resistenza vascolare sistemica, 1623
– effetto su soffi cardiaci, e50
– in gravidanza, 44
– nella sepsi/shock settico, 1648
– nello shock, 1638, 1641t, 1642t
Resistenza delle vie respiratorie
– aumentata, dispnea nella, 222
– nella tromboembolia venosa, 1604
Respigam nel virus respiratorio sinciziale, 831
Respirazione
– alterata durante il sonno, sindrome della
– – ipertensione in, 1513
– – ipertensione polmonare nella, 1533t, 1536
– effetti sul soffio cardiaco e suoni, 1351t, e49
– nella ipotermia, 136t
– a pressione positiva continua
– – nell'apnea durante il sonno, 1513, 1618
– – nell'edema polmonare, 1656
– nello shock, 1640
– tasso respiratorio, 223
– – nello shock, 1623, 1624t
Respiro
– agonico, 1661, 1667
– profondo, 221, 222t
– sospensione del, 2425t
Restrizione di acqua nell'iponatriemia, 278
Restrizione calorica, 54
Restrizione proteica
– per aminoaciduria dibasica, 2395
– per difetti del ciclo dell'urea, 2393
– per encefalopatia epatica, 1917
– nella nefropatia cronica, 1716, 1718
Restrizioni chimiche, 162
Resveratrol, 2116
Rete neurale su larga scala, 162
Rete prefrontale, per attenzione e comportamento, **169**
Retenosi, 1484, 1503, 1503f
– intra-stent, 1503
Reteplasi, 737
– azione, 735
– nell'infarto miocardico, 1494
– struttura, 736f, 737
Reti del letto, trattamento con insetticidi delle, 11, 772, 1259, 1265, 1293
Reti neurofibrillari, 2403, 2454, 2456, 2458, 2462
Reticolina, colorante, e81f
Reticolo sarcoplasmico, 1335
Reticoloistiocitosi multicentrica, 331
Retina, 180
– cellule orizzontali della, 180
– distacco della, 183, 189, 189f, 191
– esame nelle malattie cardiovascolari, 1347
– infarto della, 186
– nell'ipertensione, 1515
– lesione della, 183
– – indotta da radiazioni, 512
Retinaldeide, 444
Retinite
– citomegalovirus, 1065t, 1069, 1086t, 1087, 1087f
– nell'infezione da HIV, 1158
– pigmentosa, 191, 191f, 389t, 414
Retinoblastoma, 2518t
– anomalie cromosomiche in, 411t
– ereditaria (familiare), 400, 489f, 490t, 604
– gene del, 392
– oncogeni nel, 492t
– proteine soppressori del tumore, 495, 547
– sporadico, 400
Retinoidi, 444
– effetti avversi, 345
– nella psoriasi, 316
Retinolo. *Vedi* Vitamina A
Retinopatia
– associata al cancro (paraneoplastica), 616t, 617t, 618t, **621**
– da citomegalovirus, 1158
– diabetica, 46, 191, 2212, 2212f
– – controllo glicemico e, 2211, 2212f
– – esame annuale dell'occhio, 2227
– – esame della retina nella, 1347
– – non proliferativa, 2212
– – proliferativa, 2212
– – terapia, 2212
– ipertensiva, 186, 187f
Retrocollo, 2477
Retrognazia, 1619
Retrovirus, 739, **1107**
– ciclo vitale dei, 1108, 1109f
– classificazione, 1108, 1108t
– endogeni, 1109
– esogeni, 1109
– genoma del, 1108, 1109f
– HIV, **1112**
– leucemia a cellule T e, 493
– miosite, 2612
– ricombinanti, 1063
– struttura, 1108, 1109f
– trasformazione neoplastica patogenetica, 1109
– come vettori nella terapia genica, 1109
– virologia, 1057t, 1058f, 1059
Rett, sindrome di, 2399
Rettili
– morsi di, **2653**
– *Salmonella* e, 941
Retto
– cancro del. *Vedi* Colon-retto, cancro del
– carcinoide del, 2273, 2276
– polipi del, endoscopia del, 1783f, e196f
Rettocele, 253t, 255
Rettopessia con uso di rete, 1849
Reye, sindrome di, 121, 1105
Reynold, pentade di, 1788
Rhinocladiella aquaspersa, 1235
Rhizomucor spp., **1230**
Rhizopus spp., **1230**
– microbiologia, 1213
– nei soggetti sottoposti a trapianto, 834
Rhodococcus spp., 877, **878**
– nell'infezione da HIV, 1146
– nei soggetti sottoposti a trapianto, 832
Riabilitazione
– cognitiva, procedura di, 171
– polmonare
– – nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1593
– – nella corea, 224
– programma di
– – nell'abuso di oppioidi, 2645
– – degli alcolisti, 2641
– vestibolare, programmi di, 146
Riaddestramento del pavimento pelvico, 255
Rialimentazione, sindrome da, 457, 472, 2295t
Rianimazione
– ABC della, 1643
– bocca a bocca, 1662
– cardiopolmonare, 1661
– – nell'arresto cardiaco, 135, 1661
– – nei pazienti terminali, 77
Rianodina, recettori della, 35
Ribavirina, 1067
– nell'adenovirus, 1101
– azione, 1067
– nella crioglobulinemia mista essenziale, 2059
– effetti avversi, 263t, 347, 651, 1068, 1903
– nell'encefalite, 2548
– nell'epatite cronica C, 1903, 1904t
– nell'epatite virale, 1149, 1886
– nella febbre emorragica argentina, 1068
– nella febbre emorragica della Crimea-Congo, 1068, 1208
– nella febbre emorragica con sindrome renale, 1208
– nella febbre emorragica virale, 754, 1312t, 1316
– nella febbre di Lassa, 1068, 1207
– nel hantavirus polmonare, sindrome di, 1068
– nelle infezioni dei pazienti con cancro, 535t
– nel metapneumovirus, 1100
– nel morbillo, 1188
– nel SARS, 1098
– nel virus hantaan, 1068
– nel virus Nipah, 1068
– nel virus parainfluenza, 1068, 1100
– nel virus respiratorio sinciziale, 831, 1067, 1099
Ribavirina-interferone, associazione di, 1068
Riboflavina, **441**
– apporto raccomandato di, 436t
– deficit di, 440t, 441, 450t, 2574
– eccesso di, 441
– funzioni, 441, 442f
– nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t
– struttura, 442f
Ricci marini, 2657
Ricerca, medico impegnato nella, 6
Ricevente di trapianto. *Vedi anche gli organi specifici*
– adenovirus nel, 1101
– aspergillosi nel, 1622, 1728t
– BK virus nel, 1728, 1728t
– bronchite nel, 1622
– cancro nel, 1417, 1728
– cancro della pelle nel, 540, 1417
– candidosi nel, 1728t
– citomegalovirus nel, 1058-1088, 1086t, 1622, 1728, 1728t, 1923
– disparità razziali/etniche di assistenza, e11f
– epatite virale nel, 1728t
– herpes simplex virus nel, 1074
– herpes virus nel, 1728t
– herpes virus umani 6 nel, 1088
– herpes virus umani 7 nel, 1089
– herpes zoster nel, 1080, 1728t
– immunizzazione del, 835, 836t
– infezione da HIV nel, 1118
– infezioni da CNS nel, e273
– infezioni nel, **828**, 1622, 1728, 1728t, 1924
– – dopo trapianto di cellule ematopoietiche, **828**
– – dopo trapianto di organi solidi, **831**
– infezioni delle vie urinarie nel, 1728t
– legionellosi nel, 1728t
– malattia di Chagas nel, 1269
– osteoporosi nel, 2322
– polmonite nel, 1622
– polmonite da *Pneumocystis* nel, 1728, 1728t
– rabbia nel, 1193, 1195
– valutazione pretrapianto del, 828
– viaggio del, 831, 832t, 836
– virus di Epstein-Barr nel, 1083
Richiamo vaccinale, 760
Ricina, 1309t
Rickettsia africae. *Vedi* Febbre africana da morso di zecca
Rickettsia akari. *Vedi* Rickettsiosi
Rickettsia australis. *Vedi* Tifo, da zecche del Queensland settentrionale
Rickettsia conorii. *Vedi* Febbre maculosa mediterranea
Rickettsia felis. *Vedi* Febbre maculosa trasmessa da pulci
Rickettsia honei. *Vedi* Febbre maculosa dell'isola Flinders

Rickettsia japonica. *Vedi* Febbre maculosa giapponese
Rickettsia prowazekii. *Vedi* Tifo, epidemico
Rickettsia rickettsii. *Vedi* Febbre maculosa delle Montagne Rocciose
Rickettsia slovaca, 1039-1063
Rickettsia typhi. *Vedi* Tifo, epidemico; Tifo, murino
Rickettsie, 440t, **2298**
- diagnosi, 2298
- nei disturbi renali tubulari, 1752
- ipofosfatasia nelle, 2334
- ipofosfatomica, 1692t, 2292, 2292t
- - con ipercalcemia, 1692t
- pseudodeficit di vitamina D, 2298
- pseudoresistenza alla vitamina D, 2315
- vitamina D-dipendenti, 1748t, **1752**, 2316
- vitamina D-resistenti, 2298
Rickettsie, malattie da, **1036**
- come agenti di bioterrorismo, 1036, 1041
- classificazione, 1036
- diagnosi, 1028, 1038, 1199, e104
- ehrlichiosi e anaplasmosi, 1042
- eruzione nelle, 122t, 128
- febbre nelle, 132t
- febbre Q, 1043
- malattia trasmessa da zecche, acari, pidocchi e pulci, **1038**
- tifo delle boscaglie, 1041
- nei viaggiatori, 775t, 1037
Rickettsiosi
- trasmessa da pidocchio, **1036**, 1037t
- varicelliforme, 1037, 1037t, **1040**
- - diagnosi, 1040, 1080
- - epidemiologia, 1037t, 1040
- - eruzione nella, 126t, 129, 786, e30f
- - linfoadenopatia nella, 370t
- - manifestazioni cliniche, 1037t, 1040, 1040f
- - terapia, 1040
Riedel, tiroidite di, 1935, 2164t, 2165
Riempimento diastolico, 1363, 1364f
Riempimento ventricolare, valutazione del, 1338
Rientro, 1377, 1377f, 1389
- atrioventricolare, 1377
- - antidromico, 1397
- - ortodromico, 1397
- funzionale, 1377
- gap eccitabile, 1377, 1377f
- di tipo funzionale, 1377, 1377f
Rifabutina
- azione, 1013
- effetti avversi, 1013, 2080t
- farmacologia, 1013
- nelle infezioni da micobatteri non tubercolari, 1007, 1015, 1143t
- interazioni farmacologiche, 1011t
- resistenza alla, 1013
- nella tubercolosi, 994, 997, 1010t, 1013, 1143t, 1145
Rifampicina (rifampina)
- nell'*Acinetobacter*, 927
- nell'anaplasmosi umana granulocitotropica, 1043
- azione, 838t, 840, 1010
- nella bartonellosi, 970
- nella brucellosi, 956
- nel carbonchio, 1312, 1312t
- nella cellulite, 788
- nella cirrosi biliare primitiva, 1912
- nella difterite, 877
- effetti avversi, 711t, 835, 847t, 995, 1010, 1011t, 1703, 1753t, 1756, 1891t, 2146t, 2189
- effetti avversi, 262, 263t, 1705, 1891t
- eliminazione dei portatori di streptococchi, 868
- nell'endocardite, 781, 782t, 856
- epatotossicità della, 997
- farmacologia, 1010
- nella febbre di origine indeterminata, 134
- nella febbre Q, 1044
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nelle infezioni da micobatteri non tubercolari, 1007-1009, 1015
- nelle infezioni delle protesi articolari, 2102
- nelle infezioni stafilococciche, 865
- interazioni farmacologiche, 36, 36t, 845-847, 848t, 997, 1011t, 1923, 2159
- nella lebbra, 1003, 1004t, 1014, 1743
- nella legionellosi, 914, 914t
- nella malattia associata a *Clostridium difficile*, 807
- nella malattia da graffio di gatto, 968t
- nella meningite, 856, 2541
- nella meningite subacuta, 2549
- nella meningoencefalite primitiva amebica, 1247
- nell'osteomielite, 792, 793t
- nella profilassi della *Haemophilus influenzae*, 907
- nella profilassi dell'infezione meningococcica, 896t, 897
- profilattica, 849t
- resistenza alla, 838t, 841, 846t, 995, 1011
- nel tifo delle boscaglie, 1042
- nella tubercolosi, 994-997, 995t, 998t, 1010, 1010t
Rifapentina
- azione, 1014
- effetti avversi, 1014
- farmacologia, 1014
- nella lebbra, 1003
- resistenza al, 1014
- nella tubercolosi, 995, 1010t, 1013
Rifaximina
- nella diarrea, 249
- nella diarrea del viaggiatore, 772, 804
- nell'encefalopatia epatica, 1917
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1839
Rifiuto di assistenza, 76, 78, e19
Rifiuto alla deglutizione, 237
Riflessi
- cutanei, 147, 2407
- primitivi, valutazione dei, 2407
- valutazione dei, 2407
Riflesso achilleo, 2407
Riflesso acustico, 203
Riflesso di ammiccamento, 1681
Riflesso anale, 1682, 2407
Riflesso assonale sudomotorio, test quantitativo del, 2495t, 2496
Riflesso brachioradiale, 2407
Riflesso bulbocavernoso, 1682
Riflesso corneale nel coma, 1666f, 1667
Riflesso cremasterico, 2407
Riflesso H, studi del, **e265**
Riflesso miogenico, 1690
Riflesso oculocefalico, 194, 1666f, 1667, 1668
Riflesso oculovestibolare, 1666f, 1667
Riflesso optocinetico, 181
Riflesso palmo-mentale, 2407
Riflesso plantare, 2407
Riflesso di prensione, 2407
Riflesso rotuleo, 2407
Riflesso da stiramento tendineo, 147, 147t, 148f
- valutazione del, 2407
Riflesso vasovagale, 1796
Riflesso vestibolo-collico, 204
Riflesso vestibolo-oculare, 144
Riflessologia/terapia per zone, 63t
Rift Valley, virus della febbre della, 739f, 754, 1198t, 1199, 1199t, **1207**, 1207t
- come agente di bioterrorismo, 1309t
Rigidità, 147
Rigidità decerebrata, 1665
Rigidità decorticata, 1665
Rigidità muscolare, 2594
Rigidità nucale, 2536
- nell'ascesso epidurale, 2554
- nella meningite batterica, 2538
Rigidità vascolare ventricolare, 1407
Rigurgito, 240, 243
- definizione, 1793
- nella malatia esofagea, 1793
- nasale, 237, 239
Rigurgito dell'arteria polmonare, 1420t
- eziologia, 1427t
- soffio, 1352, e44t, e47-e49
Rigurgito tricuspidale, **1439-1440**
- cateterismo cardiaco, 1370
- ecocardiografia, 1363, 1364f, 1439
- elettrocardiogramma nel, 1439
- eziologia, 1427t
- nell'ipertensione polmonare, 1532
- manifestazioni cliniche, 1439
- polso venoso giugulare nel, 1349
- soffio, 1351, 1415, 1439, e43f, e44t, e45-e49
- terapia, 1440
Rilassamento di risposta al training, 2105
Riley-Day, sindrome di, 2494t, 2498, 2578
Riluzolo nella sclerosi laterale amiotrofica, 2491
Rimantadina, 1064
- azione, 1064
- effetti avversi, 1064, 1106
- nella faringite, 211
- farmacologia, 1064
- nelle infezioni dei pazienti con cancro, 535t
- nella influenza, 831, 1064, 1065t, 1106, 1106t
Rimborso della tariffa per prestazioni, 18, e21
Rimedi/integratori a base di erbe, **62**, 66
- aumento del sanguinamento dovuto a, 366, 367t
- effetti avversi, 37, 64, 1894
- interazioni farmacologiche, 65
- regolamentazione dei, 64
Rimodellamento vascolare, 1509
Rimodellamento ventricolare, 1377
Rimodellamento delle vie respiratorie nell'asma, 1555
Rimonabant, nel calo ponderale, 469
Ringer lattato
- nella diarrea, 804
- nello shock, 1642
Rinite
- allergica, 205, **2000**. *Vedi* Rinite, allergica
- - asma e, 2000
- - caratteristiche cliniche, 2001
- - diagnosi, 2001, 2002f
- - disfunzione olfattiva nella, 197t
- - eosinofilia nella, 383
- - fattori predisponenti, 2000
- - fisiopatologia, 2001
- - profilassi, 2001
- - stagionale, 2000
- - terapia, 1977, 1977, 2001, 2002f
- da farmaci, 2001
- perenne non allergica, 2001
- di rimbalzo, 2002
- vasomotoria, 2001
Rinne test, 202, 2406
Rinofima, 320
Rinorrea, CSF, 2514
Rinoscleroma, 205, 972t, 2052
Rinovirus, 1056, **1095**
- diagnosi, 875, 1096
- epidemiologia, 1095
- faringite, 210
- infezioni respiratorie, 205, 1095, 1096t
- laringite, 212
- manifestazioni cliniche, 1096
- otite media, 208
- patogenesi, 1096
- prevenzione, 1097
- raffreddore comune, 1095
- sinusite, 205
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 831
- terapia, 1071, 1097
- virologia, 1057t, 1095
Ripetizione, valutazione della, 163
Ripetizioni terminali lunghe, 1108, 1115
Ripolarizzazione, anomalie delle, 1357
Riposizionamento mandibolare, stecca di, 1619
Riposo, dispendio energetico a, 435, 455
Riprogrammazione nucleare, 424
Riscaldamento
- arterovenoso continuo, 137t
- centrale attivo, 137
- nel congelamento, 138, 138t
- esterno attivo, 137
- esterno passivo, 136
- extracorporeo del sangue, 137, 137t
- nell'ipotermia, 136
- nello shock, 1644
Rischi ambientali, e11
Rischio assoluto, 23
Rischio polmonare, valutazione preoperatoria del, 51, 52t
Rischio relativo, 23, 1984
Risedronato
- effetti avversi, 2327
- nell'ipercalcemia, 2312
- nella malattia ossea di Paget, 2332, 2332t
- nell'osteoporosi, 2327
Riserva ovarica, 2254
Riservatezza, e19
- rapporto paziente-medico, 1
Risincronizzazione cardiaca, terapia di
- nell'insufficienza cardiaca, 1413
- nella miocardiopatia dilatativa, 1443
Riso rosso fermentato cinese, 2347
Risonanza magnetica. *Vedi anche le malattie specifiche*
- cardiaca, 1361, **1366**
- con colangiografia, nella colestasi, 264
- complicanze e controindicazioni, 2414, 2414t
- nella diagnostica neuroradiologica, 2409, **2410**, **e225**
- echo, 2410
- echo-planar, **2414**
- FLAIR, 2411, 2413f, 2423, 2546f
- funzionalel, 2415
- - neuroscienza dei sistemi, 2403, 2403f
- in gravidanza, 47
- mezzi di contrasto, 2412, 2414
- principipi di, 1366
- rilassamento, 2410
- tempi di rilassamento T1 e T2, 2410, 2412t

- valutazione della funzione miocardica, 1333
- velocità di rilassamento, 2410

Risperidone
- nel delirium, 75t
- nella demenza, 57
- nel disturbo bipolare, 2632, 2633t
- effetti avversi, 1891t, 2479, 2635, 2635t
- nella malattia di Alzheimer, 2460
- nella psicosi, 2479
- nella schizofrenia, 2635-2723, 2635t
- nella sindrome di Tourette, 2479

Risposta all'allattamento, 2407
Risposta di attivazione dei macrofagi, 988
Risposta di fase acuta, 1646
Risposta immunitaria, 740
- adattativa, 1985
- nelle donne, 42
- effetti antitumorali, 526
- macrofagi nella, 382
- misurazione della, 762
- specificità della, 1954
- a vaccini, **758**
- - risposta primitiva, 759
- - risposta secondaria, 760
- a un virus specifico, 1061

Risposta infiammatoria, 378, 741t, 742, 749
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1831
- nello shock, 1640, 1641f
- sistemica, sindrome di, 1627, 1644, 1648, 1673
- - definizione, 1645t
- - grading della, 452
- - nello shock, 1624
- - sostegno nutrizionale specializzato nella, 452, 455

Risposta sessuale, fisiologia della
- donne, 299
- uomini, 296, 296f

Risposta vasocostrittrice paradossa, 1332
Ristagno delle feci, 247
Risus sardonicus, 883
Ritardo di crescita intrauterino, 2268
Ritardo mentale, 405
Ritenzione di feto morto, 47
Ritenzione urinaria, 1773
Ritmicità circadiana, 181, 2120
- fisiologia, 173
- implicazioni cliniche della, 180
- secrezione di ACTH, 2176

Ritmo α, e261, e261f
Ritmo circadiano, 180
Ritmo giunzionale accelerato, 1396, 1500
Ritmo idioventricolare accelerato, **1398**
- elettrocardiografia nel, e169f
- nell'infarto miocardico, 1500

Ritmo sinusale, elettrocardiogramma del, e160f
Ritonavir
- azione, 1165t, 1171
- effetti avversi, 1165t, 1171, 1891t
- epatotossicità del, 1890, 1891t, 1894
- nell'infezione da HIV, 1165t, 1171
- interazioni farmacologiche, 29, 36, 36t, 774, 1011t, 1171, 1923
- metabolismo del, 29t
- resistenza al, 1170f
- struttura, 1168f

Ritorno venoso, 1337
- polmonare anomalo, 1420t, e44t
- trombosi dei seni venosi, ictus nel, 2435t, 2438, 2441

Rituximab, 1977
- nella anemia emolitica autoimmune, 652
- nell'artrite reumatoide, 2006, 2022
- azione, 498t, 527, 1977t
- nella degenerazione cerebellare, 619
- effetti avversi, 1685
- nella gammopatia monoclonale di significato incerto, 2585
- nella granulomatosi di Wegener, 2053
- nella leucemia, 498t
- nella leucemia linfoide cronica a cellule B/linfoma a piccoli linfociti, 685
- nel linfoma, 498t
- nel linfoma a cellule mantellari, 686
- nel linfoma follicolare, 686
- nel linfoma a grandi cellule B diffuso, 687
- nella macroglobulinemia di Waldenström, 697
- nella malattia da agglutinine fredde, 652
- nelle miopatie infiammatorie, 2615
- nel pemfigo volgare, 337
- situazione secondo la FDA del, 1977t
- nella trombocitopenica porpora immune, 712
- nella trombocitopenica porpora trombotica, 713
- nel virus di Epstein-Barr, 830, 834

Rivascolarizzazione
- coronarica, **1482**
- - angioplastica coronarica percutanea, **1501**
- - perioperatoria, 50
- - profilassi, 50
- nelle malattie arteriose periferiche, 1525
- percutanea renale per la stenosi dell'arteria renale, 1758
- transmiocardica con laser, 1484

Rivastigmina
- nella malattia di Alzheimer, 2460
- nella malattia di Parkinson, 2473

Riviste mediche, 22
Rizatriptan nell'emicrania, 99, 100t, 101t
Rizotomia nella spasticità, 2512
Rizotomia termica nella nevralgia trigeminale, 2499
RNA polimerasi DNA-dipendente, 840, 1010, 1013
RNA ribosomiale, metilazione dell', 841
RNA virus, 1057t
- a doppio filamento segmentato, 1058, 1058f
- a filamento negativo, 1058, 1058f
- a filamento positivo, 1057, 1058f

RNAsi, scissione della, 404t
Rocio virus, 1198t, 1199t, 1204
Rocker foot, 2109
Rocuronio ad azione prolungata, 1675
Roditori
- controllo dei, 964
- morso di, e110, e111t
- peste e, 961, 1313
- virus trasmessi da, **1197**
- - diagnosi, 1199
- - epidemiologia, 1199, 1199t
- - manifestazioni cliniche, 1198
- - - artrite ed eruzione, 1205
- - - encefalite, 1201-1205, 1202t
- - - febbre e mialgia, 1200-1201
- - - febbri emorragiche, 1206-1210, 1207t
- - mantenimento e trasmissione dei, 1198
- - virologia, 1197, 1198t

Rofecoxib, 1802
- azione, 727
- effetti avversi, 37
- nell'ulcera peptica indotta da FANS, 1809

Roferon-A, 298t
Rokitansky-Aschoff, seni di, 1934
Rolfing/integrazione strutturale, 63t
Romaña, segno di, 1269, 1269f
Romberg, segno di, 153, 2481, 2509, 2511
Romboencefalite da *Listeria monocytogenes*, 881
Ronchi, 228, 1540
Ropinirolo
- nella malattia di Parkinson, 2470, 2473t
- nella sindrome di gambe senza riposo,, 174t, 176

Rosacea. *Vedi* Acne rosacea
Rosai-Dorfman, malattia di, *Vedi* Istiocitosi dei seni con linfoadenopatia massiva
Rosario rachitico, 2298
Rosenbaum, tavola di, 181, 181f
Rosiglitazone
- azione, 444
- nel diabete mellito, 2224t, 2225
- effetti avversi, 2225
- nel fegato grasso non alcolico, 1919

Rosolia, 1060, **1189**. *Vedi* Esantema, subitum
- artrite, 1189
- congenita, sindrome da, 757, 768, 1189-1191, 1190t, 2287
- diagnosi, 1190, 1276t
- encefalite da, 1190
- epidemiologia, 1190
- eruzione nella, 122t, 128, 329, 329t, e23f
- eziologia, 1189
- in gravidanza, 48, 1189-1191, 1190t
- immunizzazione postesposizionecon immunoglobuline, 762t
- infezioni respiratorie, 205
- linfoadenopatia nella, 370t
- manifestazioni cliniche, 1190, 1190f
- patogenesi, 1190
- post-natale acquisita, 1190, 1190f
- prevenzione, 1191
- sindrome di rosolia congenita, 48, 1189-1191, 1190t
- terapia, 1191
- virologia, 1057t

Ross River virus, 1198t, 1199t, **1205**, 2102
Rosso Congo, 1733
Rosuvastatina
- nelle alterazioni delle lipoproteine, 2348t
- effetti avversi, 2348t

Rotavirus, 1060, **1178**
- diagnosi, 803, 1179
- diarrea, 248t, 800t, 801
- diarrea del viaggiatore, 803t
- epidemiologia, 1178, 1179f
- gastroenterite, 1177t, 1178-1180
- manifestazioni cliniche, 1179
- patogenesi, 1179
- nel paziente immunocompromesso, 1179
- prevenzione, 1179
- salute globale, 1179
- terapia, 1179
- vaccino per il, 758f, 763f, 764, 766, 768, 1063, 1180
- - intussuscezione e, 766
- virologia, 1057t, 1058, 1177f, 1179

Roth, macchie di, 186, 755, 778t
Rothmund-Thomson, sindrome di, 54, 352t
Rotigotina, nella malattia di Parkinson, 2470, 2473t
Rotor, sindrome di, 263, 263t, 1872t, **1873**
Rotterdam Symptom Checklist, 67
Rous, virus del sarcoma di, 1108t
Roussy-Lévy, sindrome di, 2577
RU486. *Vedi* Mifepristone
Rubeola. *Vedi* Morbillo
Rubinstein-Taybi, sindrome di, 389t
Rubor, 376f
Ruminazione, 240
Rumore spinale, 2510
Rumori respiratori, 1540, 1540t
- avventizi, 1540, 1540t
- bronchiali, 1540
- vescicolari, 1540

Russamento, 174t, 1513, 1617
Russell, vipera di, 2653, 2654f, 2656

S

Saccadi, 182
Saccadomania, 195
Saccaropinuria, 2390t
Saccharomyces boulardii, 807
Saccharomyces cerevisiae, recettori dell'ospite per, 745
Sacco vitellino, tumori ovarici del, 600
Sacroileite
- nell'artrite reattiva, 2044
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838
- nella spondilite anchilosante, 2040-2042, 2042f

Safe Sea, 2656
Saggio immunoenzimatico, e97-e98
Saksenaea spp., **1230**
Salasso, 2662
Sale
- addizionato di DEC, 1293
- malattie con perdita di, 274, 276, 276t, 278, 281t, 1507, 1708
- - cerebrale, e273
- - nella malattia tubulointerstiziale, 1753t
- - nella sindrome di Bartter, 1750
- perdita di sale nella nefropatia renale, 1774
- restrizione di, nell'ipernatriemia, 280
- riduzione di, 234
- terapia con
- - nell'alcalosi metabolica, 293
- - nella sincope, 143

Sali biliari, 1941
Salice, 367t
Salicilati
- avvelenamento, e291t
- effetti avversi, 118t, 126t, 202, 290, 290t, 294, 294t, 1616t, 2012t, 2025, 2231, 2365t
- nella febbre reumatica, 2025
- interazioni farmacologiche, 36t, 37, 2012t
- nel lupus eritematoso sistemico, 2012t
- nella policitemia vera, 664

Saliva
- come barriera per i patogeni, 746
- HIV nella, 1120, 1175
- sostituti della, 220

Salmeterolo
- nell'asma, 1558
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1594

Salmonella bongori, 937
Salmonella coleraesuis, **937**
Salmonella enterica, **937**
Salmonella typhi. *Vedi* Febbre enterica (tifoide)
Salmonellosi, **937**
- come agente di bioterrorismo, 1316
- aortite, 1523
- artrite, 2102
- artrite reattiva, 2043
- ascesso splenico, 799

- diagnosi, 1031, 1246, e98
- diarrea, 247, 248t, 800-803, 800t
- diarrea del viaggiatore, 247, 803t
- febbre enterica. *Vedi* Febbre enterica (tifoide)
- nell'infezione da HIV, 1143t, 1148
- intossicazione alimentare, 803t
- nomenclatura della, 937
- non tifoidea
- - antibiotico-resistente, 940
- - associata a rettili, 941
- - batteriemia, 941
- - controllo della, 942
- - diagnosi, 942
- - epidemiologia, 940
- - eziologia, 937
- - gastroenterite, 941
- - infezioni endovascolari, 941
- - infezioni intraddominali, 941
- - infezioni delle ossa e delle articolazione, 942
- - infezioni del SNC, 941
- - infezioni dei tessuti molli, 942
- - infezioni del tratto genitale, 941
- - infezioni delle vie urinarie, 941
- - manifestazioni cliniche, 941
- - patogenesi, 937
- - prevenzione, 942
- - terapia, 942, 942t
- osteomielite, 791, 2107
- nei pazienti con cancro, 529t, 532
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 833
- stato di portatore persistente di, 939, 942
- nei viaggiatori, 775t

Salpingite, 816
- da clamidia, 1048-1051, 1052t
- diagnosi, 816
- dolore addominale in, 93t, 95
- herpes simplex virus, 1074
- infezione da HIV e, 816
- manifestazioni cliniche, 816
- peritonite nella, 1859t
- pneumococcica, 854
- silente, 1050
- terapia, 817

Salpingo-ovariectomia bilaterale
- nel cancro endometriale, 601
- nel cancro ovarico, 598

Salsalato nell'osteoartrosi, 2092t
Salute ambientale globale, 14
Salute dentale, 55t
Salute globale, 6-15
- alterazioni dello sviluppo sessuale, 2269
- anemia da deficit di ferro, 623
- aspettativa di vita e, 8-14, 9f, 53
- aspetti economici della, 8
- babesiosi, 1262
- cancro, 9f, 13, 475, 479f
- cardiopatia reumatica, 866, 867f, 2023
- cardiopatie valvolari, 1440
- colera, 948, 949f, 950f
- deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, 649, 649f
- deficit di iodio, 2152, 2153f
- diabete mellito, 13, 2202, 2202f
- drenaggio cerebrale, 10, 14
- epatite virale, 1880-1882
- equità nella, 6, 15
- febbre enterica, 938, 938f
- immunizzazione, 769
- Infezione da HIV, 8-10, 9f, 1120, 1121f, 1175
- infezioni da virus T-linfotropico umano, 1110f, 1111
- infiltrati polmonari con eosinofilia, 1565
- insufficienza cardiaca, 1406
- interstiziopatia polmonare, 1603
- invecchiamento, 53
- lebbra, 999, 1000f
- malaria, 8, 11, 1249, 1250f
- malattia associata a *Clostridium difficile*, 805
- malattia tubulointerstiziale, 1756
- malattia di Wilson, 2371
- malattie cardiovascolari, 8, 9f, 12, 1342f, 1343, 1448
- malattie cerebrovascolari, 8
- malattie croniche, 54
- malattie non trasmissibili, 8, 9f, 12-14
- medicina per i viaggi, **770**
- morbillo, 1185, 1186f
- nefropatia cronica, 1719, 1723
- obesità, 13
- onere globale delle patologie, 8-14, 9f
- osteoartrosi, 2089
- pertosse, 915, 916f
- peste, 961, 961f
- poliomielite, 1184, 1184t
- polmonite da ipersensibilità, 1565
- rabbia, 1197
- rotavirus, 1179
- salute ambientale, 14, 1572
- salute mentale, 14
- schistosomiasi, 7, 1297, 1299f
- sifilide, 1017, 1017f
- strategie sanitarie pubbliche, 15
- terapie multifarmaco, e309
- tetano, 881
- transizione epidemiologica, 1342
- treponematosi endemiche, 1023, 1024f
- tripanosomiasi, 7
- trombosi venosa, 724
- tubercolosi, 8, 10, 985-987, 986f, 987f
- uso di tabacco, 13
- nella valutazione della dieta, 439

Salute mentale, problemi di, nelle persone senza dimora, 2636
Samario-153, terapia con, 512
- nella malattia metastasica delle ossa, 593, 606

Sandhoff, malattia di, 2490t
Sandostatina LAR nell'acromegalia, 2139
Sanfilippo, sindrome di, 2372t
Sangue
- analisi tossicologica del, e283-e284
- donatore di, diretto/designato, 703
- individuazione automatizzata di microbi nel, e101-e102
- individuazione di parassiti nel, e116-e117, e116t
- intero, 699
- livello di alcol nel, 43, 1667, 2637, 2638t
- occulto nelle feci, ricerca del, 24, 25-26t, 61, 260, 486t, 487
- - endoscopia, 1790
- - nello screening del cancro colorettale, 569
- raccolta e trasporto di campioni, e99t
- sostituti del, 654

Sanguinamento, **363**. *Vedi anche i tipi specifici*
- anamnesi, 366
- approccio, 365-369
- nella coagulazione intravascolare disseminata, 719
- diagnosi, 368
- nell'emofilia, 717
- da farmaci, 366, 367t, 730-734
- gastrointestinale. *Vedi* Sanguinamento gastrointestinale
- nelle malattie epatiche, 721t
- malattie sistemiche che causano/esacerbano il, 367
- manifestazioni cliniche, 366
- nel mieloma multiplo, 693t, 694
- nella nefropatia cronica, 1715
- tempo di, 369
- - nell'insufficienza renale acuta, 1706

Sanguinamento gastrointestinale, **257**, 366, 1779, 1779t
- da acido acetilsalicilico, 727
- approccio, 258-260, 259f, 260f
- azotemia nel, 270
- emottisi nel, 227t
- endoscopia, 1785-1787
- nella febbre enterica, 938
- nella gastropatia emorragica ed erosiva, 257t, 258
- dell'intestino tenue, 258
- nella macerazione di Mallory-Weiss, 257t, 258
- nella malattia diverticolare, 1847
- nelle malattie gastrointestinali, 1779, 1779t
- occulto, 257, 260
- di origine ignota, 259
- procedure diagnostiche nel, 259, 259f, 260, 260f
- dal tratto inferiore, 259, 260f
- dal tratto superiore, 257-259, 259f
- nell'ulcera peptica, 257, 257t, 1806, 1810
- valutazione iniziale nel, 1785
- nelle varici esofagee, 257, 257t

Sanguinamento mestruale, 2252
Sanguinamento mucosale, 366
Sanguinamento post-polipectomia, 258
Sanguinamento rettale, 1786
Sanguinamento sentinella, 1676
Sanguinamento uterino disfunzionale, 304
Sanguinamento da varici, 1779t
- correlato a cirrosi, 1914
- esofageo, 257, 257t
- riscontri endoscopici nel, 1786
- terapia, 1786, 1914, e198V
- - legatura con fascia, 1914
- - legatura di varici in endoscopia, 1914
- - prevenzione delle emorragie ricorrenti, 1915, 1915f
- - scleroterapia, 1914
- - shunt portosistemico intraepatico transgiugulare, 1915
- - tamponamento con palloncino, 1915
- - vasocostrittori, 1915

Sanità pubblica, 6-15
Sanjad-Sakati, sindrome di, 2314
Sanzioni, per prestazioni scadenti, e3
SAPHO, sindrome, **2048**
Sapore acido, 198
Sapore dolce, 198
Sapovirus, **1177**, 1177t
SAPS, sistema di punteggio, 1623
Saquinavir
- azione, 1165t, 1171
- effetti avversi, 1165t
- nell'infezione da HIV, 1165t, 1171
- resistenza al, 1170f
- struttura, 1168f

Sarcoidosi, **2064**
- acuta, 2069, 2070f
- alopecia nella, 322t, 323
- anatomia patologica e patogenesi, 1597, 2065, 2065f
- aritmia nella, 1383, 1383t, 1402t, 2068
- associazioni con l'HLA, 2065
- azotemia nella, 271
- biopsia renale nella, e59f
- cardiopatia nella, 1406t, 2065t, 2068
- colecistite nella, 1932
- complicanze, 2068
- cronica, 2069, 2070f
- cuore polmonare nella, 1415t
- debolezza in, 149
- diagnosi, 901, 959t, 1003, 1020, 1192t, 1266, 1564, 1569, 2038t, 2068, 2069f
- disfagia nella, 238t
- epidemiologia, 2064
- eziologia, 2064
- fattori genetici, 2064
- febbre nella, 131
- fibrosi midollare nella, 662
- gastrite nella, 1815t, 1816
- indigestione nella, 244
- infezioni nella, 741t
- ipercalcemia nella, 285, 286t, 2067, 2302t, 2309, 2311
- ipertensione polmonare nella, 1533t, 1536, 2066
- iperuricemia nella, 2365t
- ipocalcemia nella, 286
- ipopituitarismo nella, 2125
- ippocratismo digitale/osteoartropatia ipertrofica nella, 2110t
- ittero nella, 265, 265t
- lavaggio broncoalveolare, 1599t
- linfoadenopatia nella, 370t, 371
- malattia epatica nella, 2065t, 2067
- malattia glomerulare nella, 1738t
- malattia tubulointerstiziale nella, 1753t, 1755
- malattie del midollo spinale nella, 2504t
- malattie muscoloscheletriche nella, 2068, 2068f
- malattie neurologiche nella, 2065t, 2067, 2504
- malattie oculari nella, 186, 2065, 2066
- malattie respiratorie nella, 1544t
- malattie del trigemino e, 2500t
- manifestazioni cardiovascolari della, 1458t
- manifestazioni cliniche, 2065
- manifestazioni cutanee, 126t, 321t, 323, 323t, 325t, 331t, 333, 2065, 2067f, e76f
- manifestazioni orali, 220
- mediastinite nella, 1613
- meningite nella, 2558t
- metabolismo del calcio nella, 2067
- micobatteri atipici e, 2064
- midollo osseo nella, 2067
- mielopatia nella, 2509, 2511
- milza nella, 374t, 2065t, 2067, 2067f
- miocardiopatia nella, 1441t, 1445
- monocitosi nella, 382
- morte cardiaca improvvisa nella, 1660
- nefropatia nella, 2067
- osteoporosi nella, 2322t
- pancitopenia nella, 655t
- paralisi facciale nella, 2501
- pericardite nella, 1449t
- pneumopatia nella, 1596, 1596t, 1602, 2065, 2066f
- prognosi, 2069
- *Propionibacterium acnes* e, 2064
- radiografia del torace nella, 2065, 2066f, 2068, e184f
- risonanza magnetica nella, 2068f
- scintigrafia con gallio-67 nella, 2068
- terapia, 2069, 2070f, 2070t, 2070t
- - trapianto polmonare, 1620, 1620t
- tomografia computerizzata nella, 2066f, 2067f, 2068, e184f, e185f
- tosse nella, 225

– ulcera peptica nella, 1805t
– versamento pleurico nella, 1612t
Sarcoma, 494, **603**. *Vedi anche i tipi specifici*
– cardiaco, 1455, 1455t
– compressione del midollo spinale nel, 2507
– epidemiologia, 478t
– granulocitico, 670
– mastocitico, 1999t
– non classificato, 604
– oncogeni nel, 492
– osseo, **605**, 605t
– sindromi paraneoplastiche nel, 612t
– sindromi di predisposizione al cancro, 490t
– sinoviale, 603, 2111
– terapia, 513t, 709
– dei tessuti molli, **603**
– – classificazione, 604
– – diagnosi, 604
– – epidemiologia, 478t, 603
– – fattori ambientali e, 603
– – genetica, 603
– – indotto da terapia, 603
– – prognosi, 604
– – stadiazione, 604, 604t
– – terapia, 604
– – virus e, 603
– tomografia polmonare computerizzata nel, e191f
Sarcomero, 1335
Sarcosinemia, 2389, 2390t
Sarin, 1317, 1318t, 1321-1323
SARS, 739, 739f, 1060, **1097**
– come agente di bioterrorismo, 1309t, 1317
– diagnosi, 1098
– epidemiologia, 1097
– eziologia, 1097, 1098f
– manifestazioni cliniche, 1097, 1097f
– nosocomiale, 825
– patogenesi, 1097
– prevenzione, 1098
– radiografia del torace nella, 1097, 1098f
– super-trasmettitori, 1097
– terapia, 1098
– nei viaggiatori, 776
Sashimi, 1286
Saturazione di ossigeno nel sangue venoso misto, 1628
Saturazione percentuale della transferrina, 360, 361, 624, 624f, 625, 626t
Saxitossina, 2659
Sazietà, centro della, 255
Sbrigliamento
– di escare, e108-e109
– di ulcere da pressione, 59
Scabbia, **2660**
– nell'infezione da HIV, 1154
– manifestazioni cliniche, e70f
– terapia, 1239-1243t, 2660, e121
– trasmissione sessuale, 808t, 809t, 820
Scabicidi, 2660
Scaglie (lesione cutanea), 308t
Scala di impatto dei sintomi, 67
Scala della sindrome cerebrale organica, 159
Scala del valore relativo basata sulle risorse, e9
Scala WFNS, per l'emorragia subaracnoidea, 1676t
Scaleno, manovra dello, 1527
Scambiatore di calore in linea a flusso controcorrente, 137
Scambiatori ionici nella contaminazione interna da radionuclidi, 1328
Scansione polmonare con perfusione, nell'ipertensione polmonare, 1532
Scarica epilettiforme, 2418, 2423, e261-e262
Scarica miotonica, e264
Scarificazione cutanea, 1118
Scarlattina, 211, 749, 866-868, 866t
– diagnosi, 1188, 1190
– rash nella, 124t, 129, 329, 329t, 868, 868f, e28f
Scatto di crescita puberale, 2252
Scedosporiosi, 828, 1231, 1233t, **1235**
Schatzki, anello di, 239t, 1794f
– endoscopia nell', 1790f, e200f
Scheie, sindrome di, 2372t, 2376
Schermo solare, 351-355, 483, 541
– anti-meduse, 2656
– effetti avversi, 2012t
– effetto sulla produzione di vitamina D, 2296
– FPS del, 354
– ingredienti nello, 354t
– nel lupus eritematoso sistemico, 2012t, 2013
– resistente all'acqua, 354
Schiacciamento, lesione da, 2294t
Schiena
– dolore alla, **107**
– – nell'aneurisma aortico, 108
– – nelle anomalie congenite della colonna lombare, 109, 110t
– – approccio, 107-115, 115f
– – nell'artrite, 110t, 112
– – da cause ignote, 113
– – cause metaboliche del, 110t, 112
– – nelle condizioni degenerative, 110t, 111
– – cronico, 86t, 110t, 115
– – debolezza nel, 109
– – diagnosi, 108
– – diagnostica per immagini, 109, 2409t
– – nella discopatia lombare, 110, 110f
– – educazione del paziente, 114
– – elettromiografia nel, 109
– – esame obiettivo, 108
– – fattori di rischio, 109t
– – frattura vertebrale, 110, 112
– – nelle infezioni/infiammazioni, 110t, 112
– – locale, 108
– – nelle malattie psichiatriche, 110t, 113
– – di origine spinale, 108
– – nell'osteoporosi, 2325
– – nella pancreatite, 108
– – pazienti con cancro, 110t, 112, 1681, 1682f
– – nella pielonefrite, 108
– – posturale, 113
– – radicolare, 108
– – riferito, 108, 110t, 113
– – nella sindrome della cauda equina, 111
– – con spasmo muscolare, 108-110
– – nella spondilite anchilosante, 110t, 112, 2040-2042
– – da strappi e stiramenti muscolari, 110, 110t
– – studi di conduzione nervosa nel, 109
– – terapia, 113-115
– – tipi di, 107
– – da trauma, 110, 110t
– esercizi per la, 114
– tesa, sindrome della, 1432
Schilling, test di, 643, 1822, 1822t, 1825t, 1827
– a doppia marcatura, 1938t
Schiocco di apertura, 1350
Schiocco diastolico, e43
Schirmer, striscia di, 185
Schistociti, 710f, 713, 720, e77
Schistosomiasi, 7, 483t, 787, **1296**
– acuta, 1298-1300
– artrite nella, 2102
– cancro della vescica e, 583
– ciclo vitale del parassita, 1297
– controllo della, 1300
– correlata a viaggi, 772, 776
– cronica, 1298
– diagnosi, 1298f, 1300, e113t, e116-e117, e116t, e117t
– eosinofili nella, 383
– epidemiologia, 1297, 1299f
– eziologia, 1297
– fase epatosplenica della, 1299
– formazione di granuloma nella, 1298
– immunità nella, 1297-1298
– nell'infezione da HIV, 1297
– intestinale, 1299
– ipertensione polmonare nella, 1536
– malattia epatica nella, 1298
– malattia glomerulare nella, 1732, 1733t, 1738t, 1743
– manifestazioni cliniche, 1299
– manifestazioni cutanee, 787, 1299
– mielite nella, 2509
– ostruzione delle vie urinarie nella, 1773
– patogenesi, 1297-1298
– prevenzione, 1300
– reazioni di ipersensibilità nella, 1976
– SNC, 1299
– splenomegalia nella, 374t
– terapia, 1239-1243t, 1300, 1300t, e123
– uova di schistosoma, 1298f
– urinaria, 1298
Schistosomula, 1296
Schizofrenia, **2634**
– catatonica, 2634
– diabete mellito e, 2636
– diagnosi, 2465, 2634
– diagnostica neuroradiologica nella, 2620
– disorganizzata, 2634
– epidemiologia, 2634
– fattori genetici, 2634
– fattori di rischio, 2618
– fisiopatologia, 2634
– geni candidati per la, 2619, 2620t
– insonnia nella, 175
– ipotesi della dopamina nella, 2635, 2635
– manifestazioni cliniche, 2634
– paranoide, 2634
– polidipsia nella, 2146t
– residuale, 2634
– sintomi cognitivi nella, 2620
– sintomi negativi nella, 2620
– sintomi positivi nella, 2620
– terapia, 443, 2620, 2635-2723, 2635t
Schizogonia, 1248, 1262
Schizonte, *Plasmodium*, 1248, 1254f, 1255f
Schmidt, sindrome di. *Vedi* Sindrome autoimmune polighiandolare, PGAII
Schnitzler, sindrome di, 120
Schober, test di, 2041
Schönlein-Henoch, porpora di, 335, 715, 1740, 2049t, **2057**
– anatomia patologica e patogenesi, 2057
– diagnosi, 1188, 2057
– epidemiologia, 2057
– manifestazioni cliniche, 2057
– nefropatia da IgA e, 1736
– terapia, 2057
Schüffner, granuli di, 1249t
Schulman-Upshaw, sindrome di, 1760
Schwannoma, 331t, 2518t, **2522**
– vestibolare. *Vedi* Neuroma, acustico
– – perdita dell'udito nel, 202
– – predisposizione al cancro sindromi, 490t
Scialoadenite batterica cronica, 220
Scialoadenosi, nella bulimia nervosa, 473
Sciatica, 2083f
Scienza della medicina, 1, 5
Scintigrafia
– biliare, 1781
– con eritrociti nel sanguinamento gastrointestinale, 260
– gastrica, 242, 244
– gastrointestinale, 1781
– nelle malattie respiratorie, 1549
– con radionuclidi
– – nei calcoli biliari, 1930, 1930t
– – nella febbre di origine indeterminata, 133
– – nell'osteomielite, 791, 792t
– – nel sanguinamento gastrointestinale, 259
– tiroidea, 2156
– – *whole-body*, 2172
Scivolate, sindrome di, 152
Sclera blu, **2383**, 2383t
Scleredema, 2027t, 2035, 2218
– diabetico, 2027t
Sclerite, 185
Sclerodattilia, 341, 1528, 2027, 2032f, 2035
Sclerodermia, **2027**, 2027t, 2502. *Vedi anche* Sclerosi sistemica
– definizione, 2027, 2031
– da farmaci, 2081
– immunopatogenesi, 1972t
– lesione vascolare renale nella, 1760
– lineare, 342, 2027t, 2031. *Vedi anche* Morfea
– localizzata, 2031
– malassorbimento nella, 1829t
– terapia, 1760
Scleromixedema. *Vedi* Mucinosi papulare
Sclerosi laterale
– amiotrofica, **2488**
– – anatomia patologica e patogenesi, 2400, 2403, 2488, 2491
– – ausili riabilitativi, 2491
– – caratteristiche cliniche, 2489
– – diagnosi, 116, 2490, 2592, 2612
– – diagnostica neuroradiologica nella, 2489f
– – disfagia nella, 238t
– – disfunzione autonomica nella, 2494t
– – disfunzione olfattiva nella, 197
– – epidemiologia, 2490
– – familiare, 397, 2403, 2490, 2490t
– – sindromi SLA plus, 2490t
– – siti web, 2492
– – terapia, 427, 2491
– primitiva, 2490t, 2492, 2511
Sclerosi mesangiale, 1731
Sclerosi multipla, 2006t, **2526**
– acuta (variante di Marburg), 2535
– affaticamento nella, 2529, 2535
– analisi del liquor cerebrospinale, 2530
– associazioni con l'HLA, 1984t
– atassia nella, 2482, 2529, 2534

- compromissione cognitiva nella, 2529, 2535
- debolezza nella, 149, 150t, 2528, 2534
- deficit di vitamin D e, 2527
- demenza in, 2454t
- depressione nella, 2529, 2535
- diagnosi, 116, 2067, 2500, 2530-2531, 2530t, 2532t
- diagnostica neuroradiologica, 2530, 2531f
- difetti nella, 1975
- disfagia nella, 238t
- disfunzione erettile nella, 297
- disfunzione olfattiva, 197
- disfunzione sessuale nella, 2529, 2535
- disfunzione della vescica nella, 2529, 2535
- disfunzioni autonomiche, 2494t
- disturbi della marcia nella, 151
- nelle donne, 42
- effetti della latitudine sulla, 2527
- epidemiologia, 2527
- Epstein-Barr virus e, 2527
- fattori genetici, 2004, 2397, 2527t, 2528
- in gravidanza, 47, 2531
- immunologia, 2003, 2528
- Kurtzke Expanded Disability Status Score, 2531, 2532t
- malattie del midollo spinale nella, 2504t
- malattie del trigemino nella, 2500t
- manifestazioni cliniche, 2528-2529, 2528t, 2535
- manifestazioni oculari, 185, 194, 2528
- mediatori dell'infiammazione in, 1976t
- mielite nella, 2509
- mielopatia della, 2511
- neurodegenerazione nella, 2528
- osteoporosi nella, 2322t
- patogenesi, 1972t, 2005t, 2527
- polidipsia nella, 2146t
- potenziali evocati nella, 2530, e263
- primitiva progressive, 2529, 2529f, 2534
- prognosi, 2531
- progressiva/remittente, 2529f, 2530
- recidivante/remittente, 2528, 2529, 2529f, 2531
- secondaria progressiva, 2529, 2529f, 2531, 2534
- sensibilità al calore nella, 2529, 2535
- sindrome del lobo frontale nella, 170
- sintomi di alterata percezione sensitiva nella, 2529
- sintomi ancillari nella, 2529
- sintomi parossistici nella, 2529, 2535
- spasticità nella, 2528, 2534
- stipsi nella, 253t, 254, 2529, 2535
- terapia, 2534f
- - attacchi acuti, 2531
- - non in prontuario, 2534
- - terapia sintomatica, 2534
- - terapie modificanti la malattia, 2531-2534
- - terapie sperimentali, 2536
- vertigini in, 2529

"Sclerosi dello scheletro cardiaco sinistro", 1383

Sclerosi sistemica, **2027**. *Vedi anche* Sclerodermia
- aritmia nella, 1383t
- biopsia polmonare nella, 2033
- biopsia renale nella, e58f
- calcificazioni nella, 2032
- calcinosi cutanea nela, 2027, 2028t, 2032, 2033f
- cardiopatia nella, 2031t, 2034
- citomegalovirus e, 2027
- cutanea limitata, 2027, 2028t, 2030, 2031t
- decorso e prognosi, 2036
- diabete insipido nella, 2146t
- diagnosi, 2035
- diffusa cutanea, 2027, 2028t, 2030, 2031t, 2035
- disfagia nella, 239, 239t
- nelle donne, 42
- epidemiologia, 2027
- fattori ambientali nella, 2028
- fattori genetici, 2028
- fenomeno di Raynaud nella, 1528t, 2027-2029, 2028t, 2031, 2031t, 2035
- fibrosi nella, 2029
- in gravidanza, 2035
- indigestione nella, 243
- interstiziopatia polmonare nella, 1596t, 1601, 2033, 2033f
- ipertensione maligna nella, 2033
- ipertensione polmonare nella, 2027, 2028t, 2030, 2030f, 2031t, 2032-2034, 2036
- ipotiroidismo nella, 2034
- malattia da deposito di apatite nella, 2096t
- malattia gastrointestinale nella, 2030, 2033, 2035
- malattia muscoloscheletrica nella, 2034
- malattia da reflusso gastroesofageo nella, 2033
- malattie respiratorie nella, 1545
- manifestazioni cliniche, 2030-2034
- manifestazioni cutanee, 324, 324t, 325t, 327t, 328, 330, 340, **341**, 342f, 2030f, 2031-2033, 2031t, 2032f, 2032f, 2035-2037, e73f
- miocardiopatia nella, 1442t, 1445
- modelli animali della malattia, 2028
- nausea e vomito nella, 241
- nefropatia nella, 2028t, 2030, 2033, 2036
- neuropatia nella, 2586
- patogenesi e patologia, 2028-2030, 2028f
- pericardite nella, 1453
- pneumopatia nella, 2027, 2028t, 2030, 2030f, 2031t, 2033
- radiografia del torace nella, 2033
- sicca complex nella, 2034
- sindrome di Sjögren e, 2037t
- sine scleroderma, 2027
- stipsi nella, 253t
- terapia, 2035-2037
- tomografia computerizzata nella, 2033, 2033f
- vasculopatia nella, 2028

Sclerosi tuberosa, 490t, **1747**, 2523
- carcinoma delle cellule renali e, 585
- fattori genetici, 1745t, 1747, 2518t, 2523
- manifestazioni cliniche, 1745t, 1747
- manifestazioni cutanee, 312, 325, 327, 330
- pneumopatia nella, 1596t, 1602
- tumori cerebrali nella, 2518t
- tumori neuroendocrini gastrointestinali nella, 2272, 2273t
- tumori del sistema nervoso nella, 2523

Sclerosteosi, 2334

Scleroterapia
- per le emorroidi, 1851
- per le varici esofagee, 1799
- per le vene varicose, 1530
- nel versamento pericardico, 1679

Scolice, 1302

Scoliosi, 2322t, 2387

Scolo catarrale nasale, 1020

Scombroidi, avvelenamento da, 248, 925, **2659**

Scopolamina
- per la nausea e il vomito, 72, 242, 243t
- nelle secrezioni eccessive, 73, 77-78
- nella sincope, 143
- nelle vertigini, 146t

Scorbuto, 440t, 443, 449
- alterazioni della parete vascolare nello, 715
- manifestazioni cliniche, e215f
- porpora nello, 334, 334t

Scorpione
- della corteccia, 2664
- puntura di, **2664**

Scotoma, 183, 184f, 189

Scott, sindrome di, 366t

Scrittura, valutazione della, 163

Scrofola (scrofula), 990

Scrofuloderma, 992

Sebastian, sindrome di, 713

Sebopsoriasi, 315

Secchezza oculare, 185, 1053. *Vedi anche* Cheratocongiuntivite, secca
- nella sindrome di Sjögren, **2037**

Secretagoghi insulinici, 2224, 2224t

Secretasi, 2459f

Secretina, 1941

Secretina-pancreozimina, test della, 1938t, 1940, 1949

Secrezione
- difetti di, 714
- gastrica, 1802, 1802f
- gastrica acida, 1802
- della mucosa come barriera ai patogeni, 746
- pancreatica esocrina, **1941**
- - asse enteropancreatico e inibizione della, 1941
- - autoprotezione del pancreas, 1941
- - esame dell'azoto nelle feci, 1938t
- - esame dei prodotti di digestione intraluminale, 1938t, 1940
- - regolazione della, 1941
- - relazioni esocrine-endocrine, 1941
- - secrezione di acqua ed elettroliti, 1941
- - secrezione enzimatica, 1941
- - test della, 1824, 1938t, 1940
- - test secretina-pancreozimina, 1938t, 1940, 1949
- urogenitale, raccolta e trasporto di campioni, e99t

Sedativo-ipnotici
- effetti avversi, 289, 293, 299t
- sovradosaggio/intossicazione da, e289t

Sedazione
- cosciente
- - per il cateterismo cardiaco, 1370
- - nell'endoscopia, 1785
- nell'infarto miocardico, 1496
- dei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica, 1626

Sedimento urinario, 268
- nell'insufficienza renale acuta, 1705

Segmentazione, 246

Segmento ST, 1354f
- depressione ST reciproca, 1358

Segnali biologici, e97

Segni vitali nell'insufficienza cardiaca, 1408

Segno λ, 2069

Segno del pollice, 213, 213f

Segno del sole calante, 194

Segno V, 2610

Segno vestibolo-ocumolotorio, 153

Selegilina, 2625t
- nell'aumento della levodopa, 2472
- nella malattia di Alzheimer, 2460
- nella malattia di Parkinson, 2474

Selenio, **446**
- apporto raccomandato di, 437t
- deficit di, 440t, 445, 1448, 2152
- nella prevenzione del cancro della prostata, 484
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t
- sovraesposizione al, e279
- tossicità del, 440t

Selenio solfuro
- nella tinea, 323t
- nella tinea versicolor, 318, 318t, 326t, 1232

Selenocisteina, 446

Selenosi, 446

Selettine, 378, 378f, 429, 742, 1976t

Selezione dei sieri, 810

Seligmann, malattia di. *Vedi* Malattia delle catene pesanti α

Sella vuota, 2126, 2132t

Semustina nel melanoma, 539

Senataxin, 2491

Senescenza cellulare, 501

Senescenza replicativa, 494t, 496, 501

Senior-Loken, sindrome di, 1746

Senna, 72, 250, 1894

Senning, intervento di, 1425

Seno carotideo
- ipersensibilità del, 139t, 140, 143, 1381t, 1382, 1383t
- - pacemaker nel, 1387
- massaggio del, 142
- pressione del, nella tachicardia mediata da pacemaker, 1397

Seno cavernoso
- anatomia del, 2601t
- sindrome del, 2504
- trombosi del, 755, 1230, 2504, 2554

Seno durale, trombosi del, 2452

Seno paranasale, cancro del, **542**

Seno piriforme, 2164

Seno sagittale, trombosi del, sindrome di Bálint nella, 167

Sensazione
- di brividi da freddo, 137
- di stordimento, 144
- di tatto leggero, 2407

Sensibilità
- anatomia, 155, 155f
- anomalie della, **154**
- - cadute e, 154
- - convulsioni focali, 158
- - lesioni corticali, 158
- - lesioni del midollo spinale, 157
- - lesioni talamiche, 158
- - lesioni del tronco cerebrale, 157
- - localizzazione delle, **157**
- - nervi e radice, 157
- corticale, 157, 2408
- esame della, **155**, 156t
- fenomeni positivi e negativi, 154
- primitiva, 156, 230t
- al tatto, test di, 156, 156t
- terminologia nella, 154
- vibratoria, 2407
- - test del, 155, 156t

Sensibilità del test, 18-20, 19t

Sensibilizzazione, 81, 82f, 1994, 2572
- crociata nelle manifestazioni cutanee indotte da farmaci, 349
- da radiazioni, 511

Senso di posizione articolare, 2407

Seoul virus, 1199, 1199t, 1208

Sepsi, **1644-1645**
- da *Aeromonas*, 910
- anomalie metaboliche nella, 1648
- citochie nella, 1646

- da clostridi, 890, 890t
- coagulopatia nella, 1646, 1648
- cogulazione intravascolare disseminata nella, 719t
- complicanze cardiopolmonari, 1648
- complicanze neurologiche, 1648
- complicanze renali, 1648
- da *Corynebacterium*, 878
- definizione, 1645t
- delirium nella, 160t, 161
- diagnosi, 1648
- edema polmonare nella, 224t
- epidemiologia, 1645
- eziologia, 1645, 1645t, 1648
- fisiopatologia, 1645
- grave, **1644-1645**
- nell'infezione da HIV, 1649t
- Insufficienza renale acuta nella, 1701t
- intraddominale, 888
- ipocalcemia nella, 2313
- ipoglicemia nella, 2229, 2229t, 2232
- ipotermia nella, 135, 135t
- ipovolemia nella, 276t
- lesione endoteliale nella, 1647
- manifestazioni cliniche, 1647
- con manifestazioni cutanee, 751, 752t, 753
- manifestazioni gastrointestinali della, 1648
- meccanismi di controllo nella, 1646
- nel paziente ricoverato in UTI, 1628
- polso nella, 1348f
- post-splenectomia, 528
- pressione correlata ad ulcera, 58
- prevenzione, 1651
- prognosi, 1650f, 1651
- con riscontri nei tessuti molli, 752t, 754
- senza focolaio evidente, 751, 752t
- sindrome di distress respiratorio acuto nella, 1630t
- da *Staphylococcus aureus*, 860t, 861
- terapia, 1649
- - agenti antibatterici, 1649, 1649t
- - empirica, 752-753t
- - manovre terapeutiche associate, 1650
- - precoce mirata, 1649
- - rimozione della fonte di infezione, 1649
- - supporto emodinamico, respiratorio e metabolico, 1649
- ulcere da stress nella, 1814

Sequestranti degli acidi biliari
- nelle alterazioni delle lipoproteine, 2348t, 2349
- effetti avversi, 2343, 2349
- interazioni farmacologiche, 36, 36t

Sequestri, 790

Sequoiosi, 1563t

Serbatoio cutaneo continente, 585

Serenoa Repens, 66

Serina/tirosina chinasi, inibitori di, 500

Serotonina
- aspetti anatomici e clinici della, 2399t
- deficit di, 2103
- dolore e, 82f
- nell'emicrania, 97
- prova di rilascio della, 731
- regolazione dell'appetito, 460f
- sindrome da, 118t, 119, 845, 2479, 2494t, 2626t, 2631
- nella sindrome carcinoide, 2274
- nella sindrome dell'intestino irritabile, 1844
- sintesi, secrezione e metabolismo della, 2272f

Serotonina-noradrenalina, inibitori della ricaptazione della, nella depressione, 74

Serpente
- corallo, 2653
- marino, 2653
- morso di, 92t
- - infezioni della ferita, e110, e111t
- - velenoso, **2653**
- - - epidemiologia, 2653
- - - identificazione del serpente, 2653
- - - manifestazioni cliniche, 2653, 2653f, 2654f
- - - morbilità e mortalità da, 2656
- - - trattamento ospedaliero del, 2654-2656
- - - trattamento sul posto del, 2653
- *Salmonella* e, 941
- a sonagli, 2653, 2653f
- tigre, 2653

Serratia spp., **925**
- diagnosi dell'infezione da, 919, 926
- ectima gangrenoso, 335
- epidemiologia, 919
- infezioni delle vie urinarie, 1766, 1769, 1770, 1771t
- osteomielite, 791
- patogenesi, 919
- nei pazienti con cancro, 530t
- resistenza agli antibiotici, 920
- sindromi infettive, 925
- sinusite, 206
- terapia, 920, 926
- trasmessa mediante trasfusioni, 703

Sertoli, cellule tumorali di, 600

Sertralina, 2625t
- azione, 2622f
- nella depressione, 74, 479, 2631
- nei disturbi fobici, 2627
- nel disturbo bipolare, 2633t
- nel disturbo ossessivo-compulsivo, 2628
- nel disturbo di panico, 2624
- effetti avversi, 1891t
- nella fibromialgia, 2105
- nella sclerosi multipla, 2534
- nella sincope, 143

Servizio sanitario del personale dipendente, 827

Sesso cromosomico, 2262, 2263f
- alterazioni del, **2263**

Sesso fenotipico, 2262, 2263f
- alterazioni del, **2265-2266**

Sesso gonadico, 2263, 2263f
- alterazioni del, **2265-2266**

Sesso orale, trasmissione dell'HIV, 1117, 1175

Sete, 275, 279, 1695, 1695f, **2145**, 2145
- ipernatriemia adipsica, 2147

Setticemia
- alcalosi metabolica nella, 294t
- anemia emolitica nella, 650t
- definizione, 1645t
- mortalità da, 67t
- post-anginosa, 213
- splenomegalia nella, 374t

Setto vaginale, 305

Settore interventricolare, rottura del, 1651, 1654t, 1655

Sevelamer
- effetti avversi, 2292t
- nell' iperfosfatomia, 2294
- nella nefropatia cronica, 1713

Sézary, sindrome di, 321, 678t, 679t, 688
- striscio ematico periferico nella, e85f

Sferamina, 433t

Sferocitosi, e79f
- ereditaria, **646-647**, 647t. *Vedi* Sferocitosi, ereditaria
- - anemia nella, 362
- - diagnosi, 647
- - manifestazioni cliniche, 644, 647
- - splenomegalia nella, 373, 374t
- - striscio ematico periferico nella, 645f
- - terapia, 647
- ittero nella, 262, 263t

Sferule, 1217, 1218f

Sfincterotomia
- endoscopica, 1782, 1784f, e196f
- per le ragadi anali, 1852

Sfingomielinasi, deficit di, 2375

Sfintere anale
- esterno, 247f
- spasmo anale, 253t

Sfintere esofageo inferiore, 237, 1793
- disfunzione del, 238, 239t, 243, 1795
- rilassamento di riflesso del, 1793

Sfintere esofageo superiore, 238, 1793

Sfintere intestinale artificiale, 1850

Sfintere di Oddi, 1928

Sfintere di Oddi, malattie del
- pancreatite, 1942t, 1945
- spasmo post-colecistectomia, 1933

Sfinteroplastica per l'incontinenza fecale, 1850

Sforzo, test da, nell'esercizio, 1475-1478, 1476f, 1477f. *Vedi anche* Stress, test da

Sfregamento pericardico, 1353, 1446, 1448, 1491

Sfregamento pleurico, 228, 1540, 1540t

Sguardo
- disturbi dello
- - orizzontali, 194, 195f
- - sopranucleari, 194
- - verticali, 194
- riflesso di stabilizzazione dello, 181

Shah-Waardenburg, sindrome di, 325

Shampoo
- antiforfora, 315
- contenente zolfo per la tinea versicolor, 318

Shapiro, sindrome di, 135

Shawl, segno di, 2610

Sheehan, sindrome di, 305, 2126, 2146t

Shewanella putrefaciens, 911

Shiatsu, 63t

Shift antigenico del virus dell'influenza, 1102, 1102t

Shift cell, 359, 359f

Shigellosi, 923, **943**
- anatomia patologica e patogenesi, 943, 943f
- artrite, 2043, 2102
- diagnosi, 944, 1246, e98
- diarrea, 248, 248t, 800-805, 800t
- diarrea del viaggiatore, 247, 803t
- epidemica, 943
- epidemiologia, 943
- nell'infezione da HIV, 1148
- intossicazione alimentare, 803t
- manifestazioni cliniche, 944
- nel paziente immunocompromesso, 944
- prevenzione, 945
- suscettibilità agli antibiotici della, 944
- terapia, 945, 945t
- trasmissione sessuale, 808t

Shock. *Vedi anche i tipi specifici*
- acidosi lattica nello, 290
- approccio, **1638**
- arresto cardiaco/morte cardiaca improvvisa in, **1657**
- cianosi nello, 230
- classificazione, 1638, 1639t
- cogulazione intravascolare disseminata nello, 719t
- definizione, 1638
- effetti dello, su concentrazione e risposta farmacologica, 33
- nell'embolia polmonare, 1608
- insufficienza respiratoria nello, 1626
- iperuricemia nello, 2365t
- ipossia nello, 229
- ipotensione nello, 1623, 1638
- ipotermia nello, 135t
- microcirculazione nello, 1638
- monitoraggio del paziente con, 1641, 1641t, 1642t
- nella pancreatite acuta, 1944
- patogenesi e risposta d'organo, 1638, 1639f
- posizionamento del paziente nello, 1644
- risposta cardiovascolare nello, 1639
- risposta neuroendocrina nello, 1639
- risposta ormonale allo, 2119
- risposta polmonare nello, 1640
- risposta renale nello, 1640
- risposte cellulari nello, 1639
- risposte infiammatorie nello, 1640, 1641f
- sindrome di risposta infiammatoria sistemica nello, 1624
- squilibri metabolici nello, 1640
- terapia
- - indumenti pneumatici antishock, 1644
- - pantaloni militari antishock, 1644
- - riscaldamento, 1644
- - terapie aggiuntive, 1644
- - ventilazione meccanica, 1624
- ulcere da stress nello, 1814
- valutazione iniziale, **1623**

Shock cardiogeno, 1624, 1639t, 1642t, **1651**
- azotemia nello, 270
- cateterismo dell'arteria polmonare nello, 1653
- cateterismo cardiaco, 1654
- compressivo, **1643**
- coronarografia, 1654
- diagnosi, 1652, 1653f
- elettrocardiogramma nello, 1653
- eziologia, 1651, 1652t
- fisiopatologia, 1651, 1652f
- iatrogeno, 1656
- incidenza, 1651
- nell'infarto miocardico, 1498, e175, e175f, e175V
- nell'insufficienza mitralica, 1651, 1652t, 1655
- nell'insufficienza del ventricolo destro, 1651, 1655
- manifestazioni cliniche, 1652
- nella miocardite, 1655
- con occlusione dell'arteria coronaria, e173-e174, e173f, e173-e174V, e174f
- parametri emodinamici nello, 1654t
- profilo del paziente, 1652
- prognosi, 1654
- radiografia del torace, 1653
- nella rottura del miocardio, 1655
- nella rottura del settore interventricolare, 1651, 1655
- terapia, 1653f, 1654
- - interventi coronarici percutanei, e173-e175, e173f, e173-e175V, e174f, e175f
- - riperfusione-rivascolarizzazione, 1654, 1655f
- - trattamento d'emergenza, 1653f
- - vasopressori, 1654

Shock chetogenico, 1651

Shock ipoadrenergico, 1639t, 1642t, **1644**

Shock ipovolemico, 277, 356, 1624, 1639, 1639t, **1642**, 1642t
- diagnosi, 1642

- dispositivo per il trattamento iniziale dello, 1644
- parametri emodinamici nello, 1654t
- polso nello, 1348f
- terapia, 1642, 1643f

Shock neurogeno, 1639t, 1640, 1642t, **1643**

Shock settico, 1639t, 1640, 1642t, **1644-1645**
- anaerobi nello, 983
- anomalie metaboliche nello, 1648
- citochie nello, 1646
- coagulopatia nello, 1646, 1648
- complicanze cardiopolmonari, 1648
- complicanze neurologiche, 1648
- complicanze renali, 1648
- definizione, 1645t
- diagnosi, 1648
- epidemiologia, 1645
- eziologia, 751, 752t, 1645, 1645t, 1648
- fisiopatologia, 1645
- Gram-negativi enterici, 919
- gravità dello, 750
- nell'infezione da HIV, 1649t
- insufficienza surrenale nello, 2192
- lesione endoteliael nello, 1647
- manifestazioni cliniche, 1647
- manifestazioni gastrointestinali dello, 1648
- meccanismi di controllo nello, 1646
- parametri emodinamici nello, 1654t
- prevenzione, 1651
- prognosi, 1650f, 1651
- refrattaria, 1645t
- da *Stenotrophomonas maltophilia*, 936
- terapia, 751, 752t, 1649
  - agenti antibatterici, 1649, 1649t
  - manovre terapeutiche associate, 1650
  - precoce mirata, 1649
  - rimozione della fonte di infezione, 1649
  - supporto emodinamico, respiratorio e metabolico, 1649

Shock tossico, sindrome da, 749, 755
- da clostridi, 889
- diagnosi, 1187
- diarrea nello, 248
- eziologia, 752t
- manifestazioni cutanee, 329, 329t, 754
- perdite vaginali nello, 814
- stafilococcico, 752t, 754, 814, 858-860, 860t, 862, 862t, 865, 871, 1968. *Vedi anche* Shock tossico stafilococcico, sindrome dello
- streptococcico, 752t, 754, 788, 871, 871t
- terapia, 752t
- tossina 1, 749, 859
- vaginite nello, 811

Shock tossico stafilococcico, sindrome dello, 752t, 754, 814, 858-860, 860t, 862, 865, 870, 1968
- patogenesi, 119
- rash nella, 124t, 129

Shock tossico streptococcico, sindrome di, 752t, 754, 788, 870, 871t
- rash nella, 124t, 129
- terapia, 868t

Shock traumatico, **1642-1643**, 1642t

Shohl, soluzione di
- nell'acidosi metabolica, 290
- nell'acidosi uremica, 292

Shulman, malattia di, 2027t

Shunt aortopolmonare, 1350

Shunt del cloruro, 284

Shunt destra-sinistra
- cardiaco, 229
- ictus nel, 2435
- intrapolmonare, 229

Shunt intracardiaco, 1364

Shunt peritoneo-venoso, nella terapia dell'ascite, 481

Shunt portosistemico intraepatico transgiugulare
- nell'ascite, 1708
- nel sanguinamento da varici, 257, 1915

Shunt post-porto-cavale, 2351t

Shunt radice aortica-atrio destro, **1422**
- ecocardiografia, 1422
- soffio, 1422

Shunt sistemico-polmonare congenito, 1533t, 1535

Shwachman-Diamond, sindrome di, 379, 655t, 656

Shy-Drager, sindrome di, 140, 182, 2454t, 2475, 2496

Sialidosi, 2374t

Sialolitiasi, 220, e41f

Sialoproteina, 2382t

Sibili, 1540, 1540t
- nell'asma, 1556
- con disfagia, 239

Sibutramina
- nel calo ponderale, 468
- effetti avversi, 468
- nella sindrome metabolica di, 1471

Sickling test, 630

Sicurezza nell'assistenza sanitaria, **e1**
- fattori che incrementano la probabilità di errori, e1
- frequenza degli eventi avversi, e1-e2
- medicina complementare e alternativa, 64
- misurazione della, e2
- panoramica nazionale, e2, e3t
- prevenzione degli eventi avversi, e2
- teoria della sicurezza, e1

Sideroblasti, 624
- ad anello, 361, 624, 660f, e84f
- midollari, 623f

Siderofori, 966

Sieroconversione, 761

Sierolemmi nel trapianto renale, 1726t, 1727

Sieroproteine, elettroforesi delle, 691, 692f

Sierosite, ascite nella, 267

Sifilide, **1016**
- alopecia nella, 322, 322t
- aneurisma aortico nella, 1519t, 1520
- dell'aorta, 1436
- aortite nella, 1018, 1019, 1523
- aritmia nella, 1383, 1383t
- artrite in, 1019, 2100
- cardiopatie valvolari nella, 1427t, 1436
- cardiovascolare, 1018, 1019, 1022
- coinvolgimento oculare nella, 185, 1019
- colecistite in, 1932
- confronto di treponematosi, 1024t
- congenita, 2101
  - epidemiologia, 1016
  - manifestazioni cliniche, 1020
  - splenomegalia in, 374t
  - terapia, 1022
- decorso naturale della, 1017
- demenza nella, 2465
- diagnosi, 818, 959t, 972t, 1003, 1021, 1276t, e110
- dolore addominale nella, 93
- endemica, 1016, **1023**
  - diagnosi, 1025
  - epidemiologia, 1023, 1024f
  - manifestazioni cliniche, 1024, 1024t, 1025f
  - microbiologia, 1024
  - terapia, 1025
- epatite, 1019
- epidemiologia, 808, 1016, 1017f
- eziologia, 1016
- gastrite nella, 1816
- in gravidanza, 1019, 1022, 1022t
- immunità alla, 1022
- nell'infezione da HIV, 1017, 1021, 1150, 1154, 1157
- interessamento gastrointestinale nella, 1019
- interessamento renale, 1019
- latente, 1016, 1019
  - patogenesi, 1017
  - terapia, 1022, 1022t
  - test sierodiagnostici, 1021t
- lesioni anorettali della, 819, 1852
- linfoadenopatia nella, 370t, 371
- malattia glomerulare nella, 1733t, 1738t, 1743
- manifestazioni cliniche, 818t, 1018-1020, 1024t
- manifestazioni cutanee, 124t, 129, 317, 321, 321t, 323, 323t, 329, 329t, 333, 786t, 787, 1017, 1018f, 1018f, e26f, e27f, e69f, e70f
- manifestazioni orali, 215, 216t
- meningea, 1019
- meningite, 1019, 2549, 2556t, 2558
- meningovascolare, 1019
- neurosifilide. *Vedi* Neurosifilide
- Oslo Study, 1018
- otite esterna nella, 208
- patogenesi, 1017
- pericardite in, 1453
- periostite, 1019
- prevenzione e controllo del, 821
- primitiva, 786t, 787, 1016, e26f, e69f
  - manifestazioni cliniche, 1018, 1018f
  - patogenesi, 1017
  - terapia, 1022, 1022t
  - test sierodiagnostici, 1021t
- screening, 26t, 820
- secondaria, 124t, 129, 317, 321, 321t, 322, 322t, 323t, 329, 329t, 333, 336, 786t, 972t, 1016, 1094, 2101, e26f, e27f, e70f
  - manifestazioni cliniche, 1018, 1018f
  - patogenesi, 1017
  - test sierodiagnostici, 1021t
- soffio, e44t
- negli Stati Uniti, 1016
- tabe dorsale, 2511
- terapia, 819, 819t, 1022, 1022t
  - valutazione della risposta alla terapia, 1022, 1023t
- terziaria, 786t, 1016, 2101
  - manifestazioni cliniche, 1020
  - patogenesi, 1018
  - test sierodiagnostici, 1021t
- test sierologici per la, 1021, 1021t
  - falso-positiva, 1021
  - non treponemica, 1021, 1021t, 1025
  - treponemica, 1021, 1021t
- trasmissione sessuale, 808, 808t
- Tuskegee Study, 1018
- ulcere genitali nella, 817

Sifiloma, 1017, 1018f, e26f

Sigaretta, fumo di. *Vedi* Fumo

Sigaro, fumo di, 482, 1589, 2648, 2650

Sigmoide, resezione dello, nella malattia diverticolare, 1848f

Sigmoidoscopia, 568, 1780, 1782
- ad accesso aperto, 1792
- nella diarrea, 249
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1832
- nella proctite/proctocolite, 819
- rischi della, 1784
- nel sanguinamento gastrointestinale, 259
- nello screening del cancro colorettale, 25, 26t, 61, 486t, 487, 569, 1791
- nella sindrome di dell'intestino irritabile, 1844
- nella stipsi, 253
- con strumento flessibile, 25, 26t, 61

Sildenafil
- abuso di, 1117
- nell'acalasia, 1795
- azione, 37, 296, 296f, 1793
- nella disfunzione erettile, 298
- effetti avversi, 299, 1534
- nel fenomeno di Raynaud, 2035
- interazioni farmacologiche, 37, 1488, 1493
- nell'ipertensione polmonare, 299, 1534, 2036

Silenziamento genico, 489

Silice
- esposizione alla, 2028
- libera, 1568

Silicone, impianti mammari di, 2028

Silicosi, 1566, 1567t, 1568f, **1569**, 1569f, 1599t, 1613
- complessa, 1569
- ipercalcemia nella, 286t
- semplice, 1569

Silicotubercolosi, 997, 1569

Simeticone
- nell'indigestione, 245
- nella sindrome dell'intestino irritabile, 1845

Simpatectomia, sincope dopo, 140

Simpatomimetici
- effetti avversi, 118t
- sovradosaggio/intossicazione da, e287t

Simulazione, 110t, 189

Simulium spp., *Onchocerca*, 1290

Simultaneoagnosia, 167, 168f, 194, 2443

Simvastatina
- nelle alterazioni delle lipoproteine, 2346, 2348t
- effetti avversi, 2014, 2080t, 2348t, 2613
- interazioni farmacologiche, 36, 845

Sin Nombre virus, 1198t, 1208

Sinapsi immunologica, 1967

Sinaptofisina
- nel carcinoma a sede primitiva ignota, 608t
- nei tumori gastrointestinali endocrini, 2270

Sinchisi, 2501

Sincope, **139**, 144, 1657
- nelle alterazioni del tono vascolare o del volume ematico, 139, 139t
- approccio, 141-143, 142f
- nelle aritmie, 139t, 141-143, 1378
- associata a tumori, **612**, 612t
- attacchi d'ansia e, 141
- convulsioni e, 139t, 141
- convulsioni rispetto alla, 2424, 2425t
- defecazione, 139t, 140
- definizione, 139
- deglutizione, 139t, 140
- diagnosi, 2150, 2150t
- elettrocardiogramma nel, 142
- eziologia, 2149, 2149t
- fisiopatologia, 139, 2149
- incontinenza urinaria, 139t, 140, 1383
- nell'infezione da HIV, 1151
- nell'ipersensibilità del seno carotideo, 139t, 140, 143
- ipoglicemia e, 139t, 141
- ipomagnesemia nella, 2295t

- iponatriemia in, 277, 277t
- nelle malattie cardiovascolari, 139t, 140, 1344
- nelle malattie cerebrovascolari, 139t, 141, 143
- neurocardiogena, 139, 139t
- nella nevralgia glossofaringea, 140, 143
- posturale, 140
- psicogena, 139t, 141
- ricorrente, 139, 141
- sindrome di diuresi inappropriata, 2149, 2149t
- sindrome di eccesso evidente di mineralocorticoidi, 281
- sindrome di iperventilazione e, 141
- sindrome di secrezione inappropriata di ADH
- sindrome di secrezione inappropriata di ADH, emergenza oncologica, 1684
- situazionale, 139t, 140
- sottotipi di, 277
- nella stenosi aortica, 1434
- nelle tachiaritmie, 1388
- terapia, 143, 613, 2150
- test diagnostici nella, 142
- tilt table test per la, 2496
- tosse, 139t, 140, 142, 226, 1383
- vasodepressiva, 139, 139t
- vasovagale, 139, 139t, 142, 1383, 2425t
- - pacemaker per la, 1387

Sindbis virus, 1198t, 1199t, **1205**
Sindrome abulica frontale, 170
Sindrome alcolica fetale, 2639
Sindrome articolare dolorosa nell'infezione da HIV, 1152
Sindrome d'astinenza da alcol, 158, **2640**
Sindrome austriaca, 854
Sindrome autoimmune da anticorpi anti-insulina con ipoglicemia, 2287
Sindrome autoimmune linfoproliferativa
- difetti nella, 1973t
- linfoadenopatia nella, 370t

Sindrome autoimmune polighiandolare, 2006t, 2241
- PGAI, 2189, 2286t, **2287**, 2314
- PGAII, 2189, **2286**, 2286t

Sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo, 120, 382, 2072t, 2073
Sindrome cardio-fascio-cutanea, 396t
Sindrome compartimentale addominale, 1701t
Sindrome *cri-du-chat*, 411
Sindrome diencefalica, 2494t
Sindrome disematopoietica, 713
Sindrome da distress respiratorio acuto, 1600, 1625, **1629-1630**, 1640
- caratteristiche cliniche, 1630, 1630t
- decorso clinico, 1630, 1631f
- - fase essudativa, 1630, 1630f, 1630f
- - fase fibrotica, 1630f, 1631
- - fase proliferativa, 1630f, 1631
- diagnosi, 1409, 1579, 1630t
- disturbi associati alla, 1630t
- eziologia, 1630
- fisiopatologia, 1630, 1631f
- prognosi, 1632
- radiografia del torace, 1630, 1630f, e186f
- nella sepsi/nello shock settico, 1648
- terapia, 1632, 1633f, 1633t
- - glucocorticoidi, 1632, 1633t
- - con liquidi, 1632
- - con ossido nitrico, 1632, 1633t, 1637
- - ossigenazione con membrana extracorporea, 1632, 1633t
- - con surfattante, 1632, 1633t
- - ventilazione ad alta frequenza, 1632, 1633t
- - ventilazione meccanica, 1625, 1632, 1633t
- - ventilazione parziale con liquidi, 1632
- tomografia computerizzata, 1631, 1631f, e186f

Sindrome da distress respiratorio dell'adulto
- acidosi respiratoria nella, 294t
- peste, 963

Sindrome dolorosa miofasciale, 86, 219, **2111**
- fibromialgia e, 2105, 2111
- punti trigger nella, 2111

Sindrome dolorosa regionale complessa
- CRPS-I, 2111, 2498
- CRPS-II, 2498

Sindrome del dotto biliare evanescente, 265, 265t
Sindrome da eccesso apparente di mineralcorticoidi, 2175, 2194
Sindrome dell'edificio chiuso, 1572
Sindrome epatopolmonare, 223, 1863
Sindrome epatorenale, 1701t, 1705, 1707, **1916**
- nella cirrosi, 1916
- terapia, 1916
- - trapianto di fegato, 1916

Sindrome eritrodermica esfoliativa, 125t, 129, e28f
Sindrome FAMM (*familial atypical multiple-mole melanoma*), 580
Sindrome della fase avanzata del sonno, **180**
Sindrome inguinale, 1050
Sindrome iperserotoninergica, 2472
Sindrome laterale midollare, 2502
Sindrome dei lembi mitralici prolassanti. *Vedi* Valvola mitrale, prolasso della
Sindrome del malato eutiroideo, 137, 2154t, **2165**
Sindrome maligna da neurolettici, 118t, 119, 121, 2480, 2494t, 2498
Sindrome mani-piedi nell'anemia falciforme, 631, 2107
Sindrome metabolica, 1465, **1468**, 2207, e171, e171V
- adiponectina nella, 1470
- apnea durante il sonno e, 1471
- cardiopatia coronarica e, 1469
- circonferenza della vita e, 1468, 1469t
- citochine nella, 1470
- diabete mellito e, 1469, 1471, 1472
- diagnosi, 1469t, 1471
- dislipidemia e, 1470-1472
- epidemiologia, 1468, 1469f
- età e, 1469
- eziologia, 1469
- fattori genetici, e318
- fattori di rischio, 1468
- fisiopatologia, 1470f
- nell'infezione da HIV, 1151
- insulino-resistenza e, 1469, 1472
- intolleranza al glucosio nella, 1470
- ipertensione nella, 1470, 1472, 1511
- iperuricemia e, 1471, 2367
- lipodistrofia e, 1469
- malattie cardiovascolari e, 1344, 1470
- manifestazioni cliniche, 1466t, 1470
- obesità e, 1468, 1469t, 1471
- sindrome dell'ovaio policistico e, 1471
- steatosi epatica nella, 1471
- stile di vita sedentario e, 1469
- terapia, 1471, e320

Sindrome uno e mezzo, 194
Sindrome da necrosi retinica acuta nell'infezione da HIV, 1158
Sindrome nefrogenica da inappropriata antidiuresi, 1748t, **1751**
Sindrome nefrosica, 1732, 1733t, **1737**
- ascite nella, 267
- congenita, 1730
- diagnosi, 269t
- edema nella, 234, 234-236
- gap anionico nella, 289
- infezioni, 741t
- iponatriemia nella, 277, 277t
- ipovolemia nella, 276t
- manifestazioni cliniche, 269t
- proteinuria in, 272
- resistente, 1743
- stato ipercoagulabile nella, 272
- terapia, 1737
- trombosi venosa renale nella, 1761, 1761t
- versamento pleurico nella, 1612t

Sindrome patello-ungueale, 1733t, **1741**
Sindrome periodica associata al recettore del TNF, 2072t, **2073**
Sindrome polighiandolare autoimmune, 306, 1972t
Sindrome polmonare-renale, 1732, 1733t, **1740**
Sindrome post-flebitica, 726, 1603, 1604t, 1609
Sindrome post-paralitica, 1626
Sindrome post-polio, 238t, 1181
Sindrome post-trombotica, 726
Sindrome pseudotumorale,, 717
Sindrome 5q, 660f, 661t, 662, 667t
Sindrome respiratoria acuta grave. *Vedi* SARS
Sindrome SEA, 2047
Sindrome del secondo impatto, 2516
Sindrome talassemica falciforme, 630, 630t
Sindrome del testicolo assente, 2265t, 2267
Sindrome toracica acuta nell'anemia falciforme, 631
Sindrome della tosse delle vie aeree superiori, 226
Sindrome dell'unghia gialla, 1530, 1583, 1612t
Sindrome uremica, 1707, 1709
Sindrome uremico-emolitica, 248, 713, **713**, 921t, 922, 947, 1704t, 1742, **1759**
- anatomia patologica, 1760
- azotemia nella, 271
- biopsia renale nella, e58f
- complicanze post-diarrea, 802t
- diagnosi, 1686
- dopo trapianto di midollo osseo, 1760
- emergenza oncologica, 1686
- eziologia, 1760
- familiare, 651
- da farmaci, 1760
- ipofosfatemia nella, 2292t
- ittero nella, 262
- lesione vascolare renale nella, 1759
- nel lupus eritematoso sistemico, 2013
- manifestazioni cliniche, 1686
- non associata a diarrea, 713
- patogenesi, 1332, 1686
- rash nella, 127t, 129
- da *Shigella*, 944-946
- sindrome di iperperfusione nella, e271t
- terapia, 714, 945, 1760
- da *Yersinia*, 966

Sindrome uretrale, **811**, 1050
- acuta, 1766

Sindrome X cardiaca, 87
Sindrome dell' "osso affamato", 287t
Sindromi dell'ansa afferente, 1812
Sindromi condrosternali, 89
Sindromi coronariche acute, 1465, 1502
- angina instabile, **1485**, 1490f
- diagnosi, 1605t
- edema polmonare nelle, 1656
- infarto miocardico
- - elevazione del segmento non ST, **1485**, 1490f
- - elevazione del segmento ST, **1490**

Sindromi costocondriali, 89
Sindromi geriatriche, 56
Sindromi glomerulo-vascolari, 1732, 1733t, **1741**
Sindromi miasteniche ereditarie, 2588, 2588, 2588t, 2588t
Sindromi nefritiche acute, 1732, **1733**, 1733t
Sindromi neurocutanee, **2523**
- pneumopatia nelle, 1596t, 1602

Sindromi neurologico-miopatiche nel cancro polmonare, 548
Sindromi paraneoplastiche, 1684. *Vedi anche le forme specifiche*
- associate ad anticorpi, 618t
- atassia, 2481
- nel carcinoma epatocellulare, 575
- cutanee, 2027t
- definizione, 611
- ematologiche, **614**
- endocrine, **611**, 612t
- immunopatogenesi, 1972t
- ittero, 265, 265t
- malattie del motoneurone, 2489t
- mielopatia, 2511
- neurologiche, **616**, 617t
- neuropatia anti-Hu, 2586
- pemfigo, 335t, **338**

Sindromi tardive, 2479
Sinechie, 1733
Sinergia, farmaci antibatterici, 844
Singhiozzo, 239
Sinostosi cranio-facciale, 396
Sinovectomia nell'emartrosi, 2106
Sinovite
- nelle articolazioni osteoartrtiche, 2090
- nell'artrite reumatoide, 2015, 2016f, 2017f
- pigmentata villonodulare, 2111
- nella sclerosi sistemica, 2030

Sintomi
- premestruali, 307t, 443
- di secchezza, 2038t
- - nel lupus eritematoso sistemico, 2012

Sinusite, 205-207
- acuta, 205, 207t
- anaerobica, 981
- ascesso cerebrale e, 2550
- asma e, 1560
- da *Aspergillus*, 1226, 1227t, 1228-1230, 1228f
- da clamidia, 1055
- cronica, 206, 981
- - granulomatosa, 1228
- - invasiva, 1228
- disfunzione olfattiva nella, 197, 197t
- empiema subdurale e, 2552
- febbre nel, 131
- nella fibrosi cistica, 1587
- fungina, 207
- - allergica, 207
- Gram-negativi enterici, 924
- da *Haemophilus influenzae*, 907
- nell'infezione da HIV, 1144
- da influenza virus, 1105
- mascellare, 220

- micotica, 227t, 533, 1235
- da *Moraxella catarrhalis*, 904
- da *Nocardia*, 975t
- nosocomiale, 205
- paranasale, 192
- nel paziente immunocompromesso, 206
- pneumococcica, 850, 851t, 854, 855t
- streptococcica, 866t, 867
- terapia, 855, 855t
- tosse nella, 225

Siringobulbia, 2500t
Siringomielia, 116, 156, 2108, 2108t, 2494t, 2504t, **2510**, 2511f
- malattia articolare neuropatica nella, 2108
- terapia, 2510

Sirolimus
- azione, 1726t, 1727
- effetti avversi, 1726t, 1727, 1729, e272
- stent con eluizione di farmaci, 1503, 1504f
- nel trapianto cardiaco, 1417

Sirtuine, 54
Sistema anterolaterale, 155
Sistema attivante reticolare, 1663
Sistema cardiovascolare
- biologia, **1331**
- conseguenze tardive del cancro/della terapia del cancro, e91-e92
- nell'ipotermia, 136t
- nello shock, 1640

Sistema di classificazione TIGAR-0 per la pancreatite cronica, 1948t
Sistema endocrino
- durante il sonno, 173
- modificazioni correlate all'età, 54t

Sistema Hasford nella leucemia mieloide cronica, 675
Sistema immunitario, **1953**, 1957t
- adattativo, 740-742, 741t, 1953, **1965**, 1965, 1969
- controllo della morte cellulare programmata, **1971**, 1974f
- danno immuno-mediato ai microbi o ai tessuti dell'ospite, 1971, 1975f
- evasione da parte dell'HIV, 1124
- innato, 740, 741t, 1953, **1954-1955**, 1955t
- – cellule effettrici del, **1956**, 1957t
- interazioni cellulari nella regolamentazione della risposta immunitaria, 1958f, **1970**
- modalità di riconoscimento, 1953, 1955t, 1956, 1956t, 1957t
- modificazioni correlate all'età nel, 54t
- mucosale, 761, 801
- valori di riferimento dei test di laboratorio per il, A3-A7t
- valutazione clinica, 1976

Sistema Internazionale di Stadiazione nel mieloma multiplo, 695, 695t
Sistema lacrimale
- ostruzione del, 185
- nella sindrome di Sjögren, **2037**

Sistema linfatico
- nell'infezione da HIV, 1123, 1127, 1127f
- nei pazienti con cancro, 533

Sistema MNSssU, antigeni del, 699, 699t
Sistema nervoso autonomo, nella regolazione della pressione arteriosa, 1507
Sistema nervoso centrale
- alterazioni critiche, 1669t, **1672**
- – approccio, 1671
- – diagnostica neuroradiologica, 1670
- – puntura lombare e, 1671
- deprivazione di glucosio, 2230
- infezioni del, **2536**
- – actinomicosi, 977
- – approccio, 2536, 2537f
- – da batteri anaerobi, 981
- – candidosi del, e233f, e234-e235f
- – demenza, 2464
- – diagnosi, 886t
- – da *Listeria monocytogenes*, 880
- – malattia del sonno, 1271
- – nei pazienti con cancro, 531, 531t
- – da *Salmonella*, 941
- – nei soggetti sottoposti a trapianto, e273
- – nella toxoplasmosi, 1274-1277, 1275f, 1276t
- – tubercolosi, e226-e227f
- nell'ipossia, 229
- nell'ipotermia, 136t
- lesioni da radiazioni, 2525
- linfoma, **2521**
- malattie del
- – demenza, 2464
- – diagnostica neuroradiologica, **e225**
- – esame neurologico del paziente ricoverato, e271-e273
- – nella febbre maculosa delle Montagne Rocciose, 1038
- – linfoma, 1275-1277
- neoplasie del
- – epidemiologia, 475t, 478t
- – sindromi paraneoplastiche nelle, 612
- problemi correlati alla chemioterapia, 2525
- sindromi paraneoplastiche del, **616-617**, 617t
- tumori del, **2517**

Sistema nervoso enterico, 246
Sistema nervoso periferico
Sistema ottico accessorio del tronco cerebrale, 181
Sistema a pagamento, e4, e9
Sistema piramidale, 148f
Sistema proteosomiale, anomalie del, 2469, 2470f
Sistema di punteggio MPM, 1623
Sistema renina-angiotensina-aldosterone, 1690, 1690f, 1696
- nell'edema, 232
- fisiologia, 2176
- nell'insufficienza cardiaca, 1407f
- nella nefropatia cronica, 1698
- nella regolazione della pressione arteriosa, 1508, 1508
- test di laboratorio del, 2180
- test di stimolazione, 2180

Sistema reticoloendoteliale, 622, 740
Sistema Rh, 699, 699t
Sistema riproduttivo
- disturbi del
- – chemioterapia-associati, 526
- – conseguenze tardive del cancro o della sua terapia, e92
- – micoplasmatici, 1046
- – obesità e, 464
- femminile, **2248**. *Vedi anche* Ovaio, funzione dell'
- – alterazioni della, **304**
- maschile, **2234**
- – disturbi negli adulti, **2239**
- – terapia della disfunzione
- – – gonadotropine, 2244
- – – ormone di rilascio della gonadotropina, 2244
- – – testosterone, 2244
- – valutazione
- – – analisi dello sperma, 2237
- – – anamnesi ed esame obiettivo, 2237
- – – biopsia testicolare, 2238
- – – gonadotropine e inibina, 2237
- – – testosterone, 2237
- – variazioni correlate all'età in, 2243
- regolazione ormonale del, 2119

Sistema di salvataggio d'emergenza, 1661
Sistema scheletrico, tubercolosi del, 991, 991f, 997
Sistema di secrezione di tipo III, 749, 937
Sistema di stadiazione RAI nella neoplasie maligne linfoidi, 681t
Sistema trigemino-vascolare, 95
Sistemi alternativi di medicina, 62
Sistemi di assistenza gestita, 4, e9, e21
Sistemi haversiani, 2288
Sistemi di promemoria, 21, 26
Sistemi di punteggio della gravità delle malattie, 1623, 1624t
Sister Mary Joseph, linfonodo di, 263, 266, 566
Sister of P-glicoprotein, 1873
Sitagliptina,nel diabete mellito, 2226
Sitamachina nella leishmaniosi, 1268
Siti. *Vedi* Sifilide, endemica
Siti marcati di sequenza, 392
Sitosterolemia, 1927, 2340t, 2341
Sitzmark , studio, 1849
Sjögren, sindrome di, 1738t, 2006t, 2018, **2037**
- associazione con altre malattie autoimmuni, 2037t
- associazioni con l'HLA, 1984t
- classificazione, 2039t
- coinvolgimento oculare nella, 185, 2037
- diagnosi, 1192t, 2038, 2039t, 2105, 2501
- disfunzione del gusto nella, 199t
- epidemiologia, 2037
- nell'infezione da HIV, 1152
- insufficienza renale acuta nella, 1701t
- interstiziopatia polmonare in, 1596t, 1601
- linfoadenopatia nella, 370t
- malattia tubulointerstiziale nella, 1753t, 1756
- manifestazioni cliniche, 2037, 2038t
- manifestazioni extraghiandolari, 2037, 2038t
- mielite nella, 2509
- mielopatia nella, 2511
- neoplasie maligne linfoidi in, 680t, 2038
- neuropatia nella, 2586
- patogenesi, 1972t, 2037
- policondrite ricorrente e, 2062, 2064
- sintomi della cheratocongiuntivite secca nella, 2038t
- terapia, 2038, 2039t
- vasculite nella, 2060
- xerostomia nella, 220

Skerljevo. *Vedi* Sifilide, endemica
SLA/parkinsonismo/demenza, complesso di Guam, 2454t, 2465
SMAC, 501
Smalto
- decolorazione dello, 215
- ipoplasia dello, 215

"Smart pump", e2
Smemoratezza benigna dell'anziano, 2453
Smith-Magenis, sindrome di, 411t, 412
Snellen, tavola di, 55t, 56, 181, 181f
Snow, John, 6
Snowshoe hare virus, 1203
Società farnaceutiche
- costo dei farmaci, e8-e9
- regali delle, e21

Soddisfazione del paziente, e13, e13f
Sodio
- bilancio del, **274**
- – alterazioni ereditarie del, **1748**
- – apporto, 275
- – – ipertensione e, 1506
- – nella nefropatia cronica, 1698, 1711
- – regolazione ormonale del, 1695f, 1696
- composizione dei liquidi corporei, 274
- nella contrazione cardiaca, 1335
- dialisato, 1721
- escrezione di, 275
- escrezione frazionale di, 271t, 1706
- modeling del, 1721
- plasma, 275
- restrizione di
- – nell'aldosteronismo, 2187
- – nell'ascite, 1916
- – nei calcoli di cistina, 1765
- – nella cistinuria, 1752
- – nella diabete insipido, 1751
- – nell'insufficienza cardiaca, 1410
- – nell'ipertensione, 1515t, 1516, 1714
- – nell'iponatriemia, 278
- – nella malattia di Dent, 1752
- – nella sindrome di Liddlei, 1750
- – nella stenosi aortica, 1422
- – nella stenosi mitralica, 1428
- – nella stenosi della tricuspide, 1439
- ritenzione di
- – nell'ascite, 1915
- – edema e, 232-234
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t, 458
- trasporto nell'epitelio delle vie aeree CF, 1586, 1586f
- trasporto tubulare renale di, 1691f, 1692-1696
- urinario, 271, 271t, 274, 278, 1507, 1516, 1706

Sodio docusato nella stipsi, 72
Sodio ferrico gluconato nell'anemia da deficit di ferro, 625
Sodio fosfato
- enema nella stipsi, 72
- orale, preparazione del colon alla colonscopia, 1793

Sodio/ioduro symporter, 2151, 2152f
Sodio nitrito come antidoto al cianuro, 1317
Sodio polistirene
- nell'iperkaliemia, 285
- nella nefropatia cronica, 1712

Sodio stibogluconato, e119
- nella leishmaniosi, 1267, 1267t

Sodio sulfacetamide nell'acne rosacea, 320
Sodio/taurocolato co-trasportatore, 1927
Sodio tiosolfato come antidoto al cianuro, 1317
Sodio valproato
- nel disturbo bipolare, 2632
- effetti avversi, 345
- nella sindrome dell'uomo rigido, 620

Sodio-cloruro, co-trasportatore di, sensibile ai tiazidici, 275
Sodio-potassio ATPasi, 275, 280, 281, 1693, 1818, 2178
Sodio-potassio-2-cloruro, co-trasportatore, 275, 280
Sodio-protone antiporter, 281
Sodoku, e110
Soffio cardiaco, **1351**
- approccio, **e43**
- auscultazione, e49-e50, e49t
- nel blocco cardiaco, e44t, e48
- nella coartazione dell'aorta, 1353, 1423, 1514, e44t, e49
- configurazione del, 1351, 1351f, e43

- contesto clinico del, e50
- continuo, 1352, 1352, e43, e44t, e49, e49f
- coronarografia, e51
- diastolico, 1352, 1352, e43, e43, e43f, e43f, e44t, e44t, e47-e49, e47-e49
- - mesodiastolico, 1352, e44t, e48-e49
- - precoce, e44t, e47-e48
- - valutazione del, e50-e51, e50f
- nel difetto del setto interatriale, 1352, 1420, e44t, e45-e46, e48-e49
- nel difetto del setto interventricolare, 1351, e43-e47, e43-e44f, e44t, e50
- nel dotto arterioso pervio, 1352, 1422, e43f, e44t, e49
- durata del, e43
- ecocardiografia, 1346f, 1380, e50-e51, e50f
- effetti degli interventi fisiologici sul, 1351, 1351t
- nell'embolia polmonare, 1353
- nell'endocardite infettiva, 778, e44-e45, e44t, e48
- eziologia, e43, e44t
- fattori predisponenti
- - ciclo respiratorio, e49
- - contrazioni ventricolari premature, e50
- - resistenza vascolare sistemica, e50
- - ritorno venoso, e50
- nella febbre reumatica, e44t, e48
- nell'infarto miocardico, 1352, 1491
- nell'insufficienza aortica, 1352, 1437, e43, e44t, e47, e48f, e49-e50
- nell'insufficienza tricuspidale, 1351, 1415, 1440, e43f, e44t, e45-e49
- intensità del, 1351, e43, e44f
- nell'ipertensione polmonare, 1352
- nell'ipertiroidismo, 1459
- nell'ischemia miocardica, e46, e49
- nella miocardiopatia dilatativa, e46
- nella miocardiopatia ipertrofica, 1352, 1444, e44f, e45, e49-e50
- nella miocardite, 1446
- nel mixoma atriale, 1352, e44t, e48
- nella pericardite, 1453
- pre-sistolico, 1352
- nel prolasso della valvola mitrale, 1352, e43-e45, e44t, e45f, e50
- nel rigurgito mitralico, 1351, 1431, e43-e46, e43-e44f, e48, e50
- nel rigurgito della valvola polmonare, 1352, e44t, e47-e49
- risonanza magnetica cardiaca nel, e51
- nella sclerosi della valvola aortica, e44t, e46
- sede e irradiazione del, 1351, e43-e44, e44f
- nello shunt radice aortica-atrio destro, 1422
- nella sindrome di Marfan, e44, e44t, e47
- sistolico, 1351, e43-e47, e43f, e44t
- soffi cardiaci presistolici, 1352
- nella stenosi aortica, 1351, 1433, e43, e44f, e44t, e45, e47, e49-e50
- nella stenosi mitralica, 1352, 1428, e43, e43f, e44t, e48, e48f
- nella stenosi tricuspidale, 1439, e43f, e44t, e48
- nella stenosi della valvola polmonare, 1424, e43-e44f, e44t, e45, e46f
- nella tetralogia di Fallot, e44t, e46f
- "va e vieni", e49, e49f
- valutazione del, e50-e51, e50f

Soffio mammario, 1352, e44t, e49, e50f
Soffio sistolico, 1351, e43-e47, e43f, e44t
- da eiezione, 1351
- mesosistolico, 1351, 1351f, e44t, e45-e46, e45f
- olosistolico, 1351, 1351f, e43f, e44t, e46-e47
- precoce, 1352, e44-e45, e44t
- tardivo, 1352, e44t, e46
- valutazione del, e50-e51, e50f

Soglia olfattiva, test della, 197
Soglia di ricezione del linguaggio, 203
Solfatasi, deficit multiplo di, 2374t
Solfato di magnesio
- nell'asma, 1560
- nelle convulsioni preeclampsia, 44
- effetti avversi, 292t
- nell'ipomagnesemia, 2295
- nel tetano, 883

Solfocisteinuria, 2390t
Solfuro
- esposizione al, 2476
- in granuli, 976

Solifenacina nella sclerosi multipla, 2534
Sollevamento della gamba nella dermatite da stasi/ulcere, 315, 322t
Sollevamento della gamba estesa, segno del, 108, 109t
- crociato, 108

Soluzione fisiologica
- nell'embolia polmonare, 1608
- nell'ipovolemia, 276
- preidratazione con, nel cateterismo cardiaco, 1370
- nella sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico, 613

Soluzione isotonica
- nell'insufficienza renale acuta, 1707
- nell'iponatriemia, 278
- nell'ipovolemia, 276
- nello shock, 1642

Soluzione di lavaggio con glicole polietilenico, preparazione per la coloscopia, 1793
Soluzione di reidratazione endovenosa, 952t
Soluzione di reidratazione orale, 803, 945, 950, 951t
- base fisiologica delle, 1818
- a base di riso, 950

Soluzione salina
- ipertonica
- - inalata nella fibrosi cistica, 1587
- - nell'iponatriemia, 278, 2150
- ipotonica per la sindrome di inappropriata secrezione di ADH, 612
- semi-isotonica nell'ipernatriemia, 280
- semi-normale nell'ipovolemia, 276

Soluzione dell'Università del Wisconsin, 1922
Som fak, 1286
Soman, 1318t, 1321-1323
Somatizzazione, 236
- disturbo di, **2633**, 2633t

Somatostatina, 1802, 1802f, 2134
- analoghi della
- - nell'acromegalia, 2139
- - negli adenomi secernenti TSH, 2143
- - effetti avversi, 2139
- - per la nausea e il vomito, 243t
- - radiomarcati, 2281
- - nella sindrome da carcinoide, 2275
- effetto di sazietà, 255
- nella pancreatite, 1945
- recettori della, 2134
- nel sanguinamento esofageo, 257
- nel sanguinamento delle varici, 1915
- scintigrafia dei recettori della, 2279, 2280f
- struttura, 2276f

Somatostatinoma, sindrome da, **2278**
- diagnosi, 2278
- diarrea nella, 250
- terapia, 2278

Sommacco velenoso, 314
Sonnanbulismo, 178, 2425t
Sonno
- cambiamenti correlati all'età, 172
- disturbi del, **171**
- - approccio, 174-179, 174t
- - diagnosi, 2425t
- - nelle donne, 43
- - nella fibromialgia, 2103
- - nella malattia di Parkinson, 2468, 2472
- - ritmo circadiano, **179**
- fisiologia, 171-174
- neuroanatomia e neurochimica del, 172
- non riposante, 174
- NREM, 172
- organizzazione del, 172
- REM, 172, 172f, 1619
- sindrome del, da avanzamento di fase, 1618
- sindrome della fase ritardata del, **180**
- sindrome del, a fase ritardata, 1618
- sostanze per indurre il, 172
- stati e stadi del, 172, 172f

Sonnolenza, 1663, 1671
- diurna, 174, 176, 180, 1617
- sindrome da, indotta da radiazioni, 2525

Sopravvissuti alla bomba atomica, 668, 674
Sorafenib
- azione, 498t, 499, 508, 523, 523f
- nel carcinoma a cellule renali, 498t, 586
- nel carcinoma epatocellulare, 578, 578t
- effetti avversi, 519t, 523

Sorbitolo
- nell'avvelenamento paralitico da crostacei, 2659
- effetti avversi, 1821
- nella polineuropatia diabetica sensomotoria, 2571
- nella sindrome di dell'intestino irritabile, 1846t
- via del, 2211

Sordità
- causata da alterazioni dei canali ionici, 2398t
- verbale pura, 164t

Sostanza bianca, malattia diffusa della, 2439, 2461, 2461f
Sostanza inibente mülleriana, 2251
Sostanza P, 246
- dolore e, 82, 82f
- nella fibromialgia, 2103

Sostanza a reazione lenta dell'anafilassi, 1963t
Sostanze chimiche tossiche, pneumopatia ambientale, 1571, 1571t
Sostegno nutrizionale specializzato, **452**
- approccio, 452-455, 453f
- benefici del, 454
- a casa, 454, 454t
- efficacia in diverse malattie, 453
- indicazioni all'impiego di, 452, 453f
- progetto di regimi
- - aminoacidi, 455
- - fabbisogno energetico, 455
- - fabbisogno di liquidi, 455, 455t
- - formule monomeriche, 455
- - iperglicemia con, 455
- - minerali e vitamine, 456, 456t
- - proteine, 455
- rischi del, 453
- specifici di patologie, 454

Sostegno ventilatorio. *Vedi anche* Ventilazione, meccanica
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1595
- nell'esposizione alla mostarda sulfurea, 1321
- nel tetano, 883

Sostituti cutanei, 433, 433t
Sostituzione dei sierotipi, 856
Sostituzione totale dell'anca, disparità razziali/etniche di assistenza, e11f
Sostituzione totale dell'articolazione
- nell'artrite reumatoide, 2022
- nell'osteoartrosi, 2093

Sotalolo
- azione, 1378t
- dosaggio, 1392
- dosaggio nella nefropatia, 33
- effetti avversi, 1356, 1360, 1393t
- farmacologia, 1392t
- nella fibrillazione atriale, 1392
- indicazioni all'impiego di, 1392
- interazioni farmacologiche, 37
- nella miocardiopatia/displasia aritmogena del VD, 1403
- nella tachicardia ventricolare, 1400, 1401
- - tratto di deflusso idiopatico, 1401

Sottopeso, 466t
Southern blot, 390, 414
- analisi mutazionali, 405

Sovraccarico volumetrico nell' insufficienza renale acuta, 1706, 1708t
Sovradiagnosi, 486
Sovradosaggio di farmaci, **e281**
Sovrappeso, 453t, 460, 464, 466t
- conseguenze patologiche del, 464

Spacciatori, 772
Spalla
- anatomia della, 2112f
- dolore alla, 90, **117**, **2082**
- gelata, **2113**

Sparfloxacina nella lebbra, 1015
Sparganosi, **1307**
Spasmi muscolari, 2595
- dolore alla schiena con, 108-110
- nel tetano, 883

Spasmo emifacciale, 2501, 2529
Spasmo esofageo, 88t, 89, 92t, 140, 238, 239t, 1793f, 1794
- diffuso, 1796
- dolore toracico nello, 1796

Spasmo neuromuscolare, e266
Spasticità, 147, 151
- detrusoriale, 2512
- nelle malattie del midollo spinale, 2512
- nella sclerosi multipla, 2528, 2534

Spastina, 2492
Spazi intraperitoneali, 794, 794f
Spazio extracellulare, 232
Spazio faringeo laterale, infezioni dello, **213**
Spazio interstiziale, 275
Spazio intravascolare, 275
Spazio morto anatomico, 1545
Spazio parafaringeo, infezioni dello, **213**
Spazio sublinguale, infezioni dello, **213**
Spazio submandibolare, infezioni dello, **213**
Specie reattive
- dell'azoto, 382
- dell'ossigeno, 350, 382, 1332, 2211
- - danno al DNA mitocondriale, e319-e320, e319f

Specificità dei test, 18-20, 19t
Spectinomicina
- azione, 837
- resistenza alla, 899
- nella sifilide, 1022
- nelle terapia delle infezioni gonococciche, 899, 902
Speedball, 2644, 2645
Sperma, analisi dello, 2237
- nell'infertilità, 2254
Spermatogenesi, 2235f, 2236
Spermicidi, 2255, 2255t
Sperone calcaneare, 2114
Sperone osseo, 2322
Spessore delle pliche cutanee, 449, 459
Spettro di assorbimento, 350
Spettro d'azione, 350
Spettro di fortificazione, 189, 2403
Sphingobacterium spp., 911
Spicule ossee, 191, 191f
Spina bifida occulta, 110, 110t
SPINK1, 1941
Spiramicina, e125
- azione, e125
- effetti avversi, 1239-1243t, e125
- nella toxoplasmosi, 1239-1243t, 1277, e125
Spirillum minus, 123t. *Vedi anche* Ratto, febbre da morso di
Spiritualità, esigenze esistenziali del malato terminale, 76
Spirografia, 1542
Spirometra spp., **1307**
Spirometria
- incentiva, 51
- preoperatoria, 51
Spironolattone
- nell'aldosteronismo, 2187
- nell'ascite, 1916
- azione, 1694
- effetti avversi, 283, 292t, 297, 298t, 299t, 304, 1517, 1711, 2188, 2241
- nell'insufficienza cardiaca, 1411t, 1412
- interazioni farmacologiche, 37
- nell'ipertensione, 1511, 1516t, 1517
- nell'irsutismo, 304
- nella paralisi periodica ipokaliemica, 2606
- nella pubertà precoce maschile, 2239
- nella sindrome di Bartter, 1750
- nella sindrome di Gitelman, 1750
- nella sindrome dell'ovaio policistico, 306
Splenectomia, **374**
- nell'anemia falciforme, 631
- nell'ascesso splenico, 799
- nell'emoglobinopatia, 633
- nella leucemia mieloide cronica, 677
- manifestazioni croniche di, 375
- nella mielofibrosi cronica idiopatica, 666
- nella policitemia vera, 665
- nella porfiria eritropoietica congenita, 2363
- nella porpora trombocitopenica immune, 712
- nella porpora trombotica trombocitopenica, 713
- nella protoporfiria eritropoietica, 2364
- nella sferocitosi ereditaria, 647
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 835
- suscettibilità alle infezioni dopo, 528
- nella talassemia, 634
Splenomegalia, 370, **372**
- approccio, 373
- nella cirrosi, 1915
- congestizia, 374
- diagnosi, 373
- disturbi della coagulazione nel, 721
- iperreattiva malarica, 1254
- nella malattia epatica, 1862
- malattie associate alla, 374t
- manifestazioni cliniche, 373
- massiva, 373, 374t, 665
- neutropenia nella, 379
- nella policitemia vera, 362
- sanguinamento, 721t
- tropicale, 1254
Splenosi, 375
Splicing alternativo, 2397
Spondilite anchilosante, **2040**
- anatomia patologica e patogenesi, 2040
- aneurisma aortico nella, 1520
- aortite nella, 1523
- artrite nella, 2040
- associazioni con l'HLA, 1984, 1984t, 2040
- caratteristiche cliniche, 2040
- cardiopatie valvolari nella, 1427t, 1436
- coinvolgimento oculare nella, 186
- diagnosi, 2041
- difetti molecolari del sistema immunitario nella, 1973t
- dolore alla schiena nella, 110t, 112, 2040-2042
- epidemiologia, 2040
- genetica della, 396
- glomerulopatia nella, 1740
- ipoventilazione nella, 1614t
- malattie infiammatorie intestinali e, 1837
- malattie respiratori nella, 1544t
- manifestazioni cardiache della, 1460
- osteoporosi nella, 2040, 2043, 2322t
- policondrite ricorrente e, 2063
- pseudoartrosi nella, 2041
- riscontri radiografici nella, 2041
- risonanza magnetica, 2041
- sacroileite nella, 2040-2042, 2042f
- soffio, e44t, e47
- spondilodiscite nella, 2042, 2042f
- terapia, 1977, 2042
- tomografia computerizzata, 2041
- uveite nella, 2041
Spondilite nell'artrite reattiva, 2044
Spondiloartriti, **2040**
- diagnosi, 2047f
- policondrite ricorrente e, 2062
Spondiloartropatie
- a esordio giovanile, **2047**
- non differenziate, 2043, **2047**
Spondilodiscite nella spondilite anchilosante, 2042, 2042f
Spondilolisi, dolore alla schiena nella, 109, 110t
Spondilolistesi, dolore alla schiena nella, 109, 110t
Spondilosi
- cervicale, 116, 116f, 151, 2409t, 2489t, 2504t
- dolore alla schiena nella, 110t, 112
Spore del carbonchio, 1310
Sporogonia, 1250, 1262
Sporotricosi, **1234**
- artrite in, 2101
- cutanea, 1234
- diagnosi, 959t, 1234
- linfocutanea, 1234
- manifestazioni cutanee, 126t, 331t, 332, 786t, 787
- meningite, 2556t, 2558
- osteoarticolare, 1234
- nel paziente immunocompromesso, 1234
- placca, 1234
- polmonare, 1234
- terapia, 1214, 1233t, 1234
Sporozoita
- di *Babesia*, 1262
- di *Cryptosporidium*, 1280
- di *Plasmodium*, 1248
- di *Toxoplasma*, 1273, 1273f
Spreading depression, 2399
Sprouting (angiogenesi), 504
Sprue (malattia) celiaca, 1817, **1824**
- associazioni con l'HLA, 1984t, 1985
- atassia nella, 2482
- biopsia della mucosa dell'intestino tenue, 1824, 1824t, 1825f, 1825t
- cancro nella, 1826
- cancro dell'intestino tenue e, 572
- collagenosica, 1826, 1829t
- complicanze, 1826
- deficit di vitamina B_{12} nella, 640, 640t
- deficit di vitamina K nella, 445
- dermatite erpetiforme e, 339, 1825
- diabete mellito e, 1826
- diagnosi, 1824, 1844, 2324
- diarrea nella, 249t, 250, 1825
- disfunzione gonadica nella, 2242
- endoscopia, 1790, 1790f, e200f
- esame con bario nella, 1823f
- eziologia, 1824
- fattori genetici, 1824
- immunopatogenesi, 1972t
- indigestione nella, 244
- malassorbimento nella, 1829t
- mancata risposta alla restrizione di glutine, 1825
- manifestazioni cliniche, 1779t, 1824
- manifestazioni orali, 215
- neoplasie maligne linfoidi nella, 680t
- refrattaria, 1825
- steatorrea nella, 1819t, 1820
- terapia, 245, 253, 1825
Sprue non tropicale. *Vedi* Sprue (malattia) celiaca
Sprue tropicale, **1826**
- biopsia mucosa dell'intestino tenue nella, 1824, 1824t
- deficit di cobalamina nella, 641
- diagnosi, 1826
- diarrea nella, 250
- eziologia, 1826
- malassorbimento nella, 1829t
- manifestazioni cliniche, 1826
- terapia, 1826
Spugne (animali), tossiche, 2657
- marine, 2656
Spurling, segno di, 116
Stabilità articolare, 2081
Stadiazione
- AJCC del carcinoma a cellule renali, 586
- del cancro, 476. *Vedi anche i tumori maligni specifici*
- - clinica, 476
- - metodiche chirurgiche, 510
- - patologica, 476
- della cirrosi, 1865, 1865t
- CLIP del carcinoma epatocellulare, 575, 575t
- della diverticulite, 1847
- dell'echinococcosi, 1305, 1305f
- delle emorroidi, 1850t
- dell'epatite cronica, 1895, 1896t
- dell'epatopatia, 1861, 1864
- della malattia del trapianto contro l'ospite, 706, 706t
- della nefropatia cronica, 1709t, 1710-1712
- del timoma, e89, e89t
- TNM, 476
- - nel cancro della mammella, 559, 560t
- - nel cancro pancreatico, 581t
- - nel cancro del polmone, 549, 549t
- - nel cancro della prostata, 589, 590t
- - nel cancro della testa e del collo, 543, 543t, 544t
- - nel cancro della tiroide, 2169
- - nel cancro della vescica, 583, 583f
- - nel carcinoma epatocellulare, 575
- - nel sarcoma osseo, 605, 605t
- - nel sarcoma dei tessuti molli, 604, 604t
Stafilococchi, infezioni da, **857**
- aortite, 1523
- ascesso cerebrale, 752t
- ascesso epidurale, 752t
- cellulite, 788
- coagulasi-negative, 857, **863**
- - correlate a dispositivi, 863
- - diagnosi, 863
- - endocardite, 864, 865
- - manifestazioni cliniche, 863
- - microbiologia e tassonomia delle, 857, 857f
- - patogenesi, 863
- - terapia, 863-865, 864t
- correlate a catetere, 825
- diagnosi, e98f
- empiema subdurale, 2553
- endocardite, 777, 781, 782t
- gastrite, 1815
- infezioni della ferita, 824
- morso di cane, e109
- osteomielite, 791-792
- nei pazienti con cancro, 528t, 529, 530t
- pericardite, 1449t
- peritonite, 796
- - batterica spontanea, 1916
- shock settico, 751, 752t
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828, 831, 833
- trasmesse mediante trasfusioni, 703
Staghorn, calcoli, 1763
Stampo, 1213
Stanford, regime V di, per la malattia di Hodgkin, 690
Stanozololo, abuso di, 2248
Stapedectomia, 201, 204
Staphylococcus aureus, **857**
- artrite, 859, 860, 860t, 865, 2099
- ascesso cerebrale, 2550
- ascesso epatico, 798
- ascesso epidurale, 860, 2507
- ascesso della milza, 798
- ascesso perinefritico/renale, 795
- ascesso polmonare, 1584
- ascesso dello psoas, 799
- batteriemia, 858, 860t, 861, 864, 865
- bronchiectasie, 1582
- carbonchio, 860, 860t
- cellulite, 787, 860, 860t, 869
- ceppi VISA, 865
- colorazione di Gram, 857f, 858
- nel deficit di adesione leucocitaria, 380
- diagnosi, 857f, 860, 962, e103
- diarrea, 247, 248t, 800t
- empiema, 860, 860t
- endocardite, 753t, 755, 777, 777t, 778f, 780f, 781-784, 858, 860t, 861, 865, e72f

- epidemiologia, 739f, 858
- epiglottite, 213
- fascite necrotizzante, 754
- fattori di rischio, 860
- nella fibrosi cistica, 1586
- follicolite, 324, 787, 860, 860t
- foruncoli, 317, 860, 860t
- geni della virulenza del, 858
- genoma del, 858
- idradenite suppurativa, 860, 860t
- impetigine, 317, 318t, 860, 860t, 869
- infezioni associate a catetere, 825, 835
- infezioni correlate a dispositivi, 860t, 862
- infezioni cutanee, 313, 787, 858, 860, 860t, 865
- infezioni della ferita, 824, 860, 860t
- infezioni invasive, 858
- infezioni muscoloscheletriche, 860
- infezioni nosocomiali, 858, 860
- infezioni profonde del collo, 213
- infezioni di protesi articolari, 2102
- infezioni respiratorie, 858, 860t, 861
- infezioni dei tessuti molli, 858, 860, 860t, 865
- infezioni delle vie urinarie, 822, 862, 1767
- intossicazione alimentare, 802, 803t, 860t, 862, 865
- malattia mediata da tossine, 858-860, 860t, **862**, 865
- mastite, 860, 860t
- meningite, 2537, 2541
- meticillino-resistente, 787, 792, 793t, 827, 858, 860t, 862-865, e104, e108-e109
- – polmonite, 1573t, 1574, 1575t, 1577, 1579t, 1580
- – polmonite da, 1573t, 1574, 1575t, 1577, 1579t, 1580
- – terapia, 789t
- microbiologia e tassonomia, 857, 857f
- morso umano, e110
- osteomielite, 791-792, 793t, 860, 860f, 860t, 865
- otite esterna, 208
- parotite, 220, 1192t
- patogenesi, 858-860
- nei pazienti con cancro, 529, 530t
- pericondrite, 207
- peritonite, 796
- piomiosite, 860t, 861
- polmonite, 824, 860, 860t, 1105
- prevenzione, 862
- sepsi, 860t, 861
- sinusite, 206
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828, 833
- terapia, 863-865, 864t
- trasporto nasale di, 858, 862, 2052, 2218
- vaccino, 863
- vancomicina-resistente, 841, 865
- varianti a piccole colonie di, 859

Staphylococcus epidermidis, 863
- infezioni associate a catetere, 458
- infezioni delle vie urinarie, 1767
- otite esterna, 208

Staphylococcus lugdunensis, 778, 863
Staphylococcus saprophyticus, 863
- infezioni delle vie urinarie, 1767, 1769, 1770, 1771t

Staphylococcus schleiferi, 863
StAR, proteina, 2235
Starling, forze di, 232
STAT, 497f
STAT5, 431
Statine
- nelle alterazioni delle lipoproteine, 2346, 2348t
- nell'angina instabile, 1488
- azione, 35
- nella claudicatio intermittente, 1525
- nella dislipidemia diabetica, 2216
- effetti avversi, 2347, 2594t
- – miopatia, 2608, 2608t
- effetto antinfiammatorio delle, 1466, 1467f
- effetto ipolipemizzante delle, 1465, 1467f
- epatotossicità del, 1890, 1894
- nell'infarto miocardico, 1488, 1489
- interazioni farmacologiche, 36t, 37, 845, 848t
- nella malattia di Alzheimer, 2460
- metabolismo delle, 29t
- nell'osteoporosi, 2329
- nella prevenzione del cancro colorettale, 484
- nella prevenzione del cancro della prostata, 587
- nella prevenzione dell'ictus, 2439
- per la profilassi perioperatoria, 51
- nella sclerosi multipla, 2535
- nella sindrome metabolica di, 1472
- nella steatosi epatica non alcolica, 1919
- nella stenosi aortica, 1435
- terapia multifarmaco, **e307**

Stato amnesico, 169
Stato colelitiasico, 1929
Stato confusionale, **158**, 1663
- acuto, **158**
- metodo di valutazione dello, 55t, 56, 159, 159t, 1628

Stato di fuga, 2465
Stato funzionale, 49t
- nella sclerosi multipla, 2532t

Stato iperosmolare iperglicemico, 2208t, **2210**
Stato litico sistemico, 735
Stato di male epilettico, 1671, 1673, **2429**
- complesso parziale, 2465
- delirium nello, 160t
- elettroencefalografia nello, e262
- nell'esposizione ad agenti nervini, 1322
- generalizzato convulsivo, 2429
- ipertermia nello, 118t
- non convulsivo, 2429
- nel paziente ricoverato in UTI, 1629
- terapia, 2429f

Stato mentale, esame dello, 2405
Stato minimo di coscienza, 1663
Stato post-gastrectomia, 623t
Stato post-ictale, 1665
Stato rifrattivo, 181
Stato stazionario, 29, 30f, 32
Stato vegetativo, 1663
Stato vegetativo persistente, 1663, 1668
Stauffer, sindrome di, 265
Stavudina, 1163
- azione, 1164t
- effetti avversi, 1164t, 1167, 1894
- nell'infezione da HIV, 1164t, 1167
- neurotossicità del, 2572, 2573t
- resistenza alla, 1169f
- struttura, 1167f

Steatoepatite. *Vedi anche* Steatosi epatica
- non alcolica, 574t
- – fattori genetici, 2354
- – sovraccarico di ferro nella, 2351, 2351t

Steatorrea, 250, 1817-1821, 1823
- difetti nella digestione e assorbimento di lipidi, 1819, 1819t
- manifestazioni cliniche, 1820
- nella sindrome di iperproliferazione batterica, 1827

Steatosi epatica, 1861t, 1890
- diagnosi, 1886
- della gravidanza, 47, 719t
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1837
- non alcolica, 1912, 1917, **1919**, 2351t
- – diagnosi, 1919
- – nella sindrome metabolica, 1471
- – terapia, 1919

Stenosi aortica, **1433**
- angina pectoris nella, 1434
- calcifica degenerativa correlata all'età, 1433
- caratteristiche cliniche, 1434
- cateterismo cardiaco, 1370, 1371f, 1435
- congenita, **1422**, 1433
- coronarografia, 1435
- dispnea nella, 223, 1434
- dolore toracico nella, 87, 87t, 88t
- ecocardiografia nella, 1362f, 1423, 1434, e151f, e151V
- elettrocardiografia nella, 1434
- eziologia, 1427t, 1433
- fisiopatologia, 1433
- in gravidanza, 45
- ischemia miocardica nella, 1473
- palpitazioni nella, 236
- palpitazioni precordiali nella, 1350
- polso nella, 1348, 1348f
- radiografia del torace, 1434
- shock cardiogeno nella, 1652t
- sincope nella, 139t, 141, 1434
- soffio, 1352, 1433, e43, e44f, e44t, e45, e47, e49-e50
- sopravalvolare, 1420t, 1423, 1433
- stenosi subaortica, 1423
- – discreta, 1423
- – ipertrofica idiopatica, 1423
- storia naturale della, 1435
- subvalvolare, 1420t, 1433
- suoni cardiaci, 1351, 1434
- terapia, 1422, 1435f
- – chirurgica, 1505
- – medica, 1429t, 1435
- – sostituzione percutanea della valvola, e177, e177-e178f
- – valvola aortica, sostituzione della, 1435
- – valvuloplastica aortica percutanea con palloncino, 1436
- valvolare, 1422

Stenosi carotidea
- cefalea nella, 106
- diagnostica neuroradiologica, 2409t
- ictus nella, 2436, 2436t, 2441
- manifestazioni oculari, 186
- sincope nella, 141
- sintomatica, 2436
- terapia, 2436

Stenosi esofagea, 239, 1794f
- endoscopia nella, 1789, 1790f, e200f

Stenosi mitralica, **1426**
- alterazioni polmonari nella, 1427
- cateterismo cardiaco, 1371f, 1372, 1428
- diagnosi, 1428
- ecocardiografia, 1428, e149V, e150f
- elettrocardiogramma, 1428, e139f, e168f
- embolia polmonare nella, 1427
- emottisi nella, 227t, 228
- eziologia, 1426, 1427t
- gittata cardiaca nella, 1427
- in gravidanza, 45
- ictus nella, 2435t
- ipertensione polmonare nella, 1421, 1427, 1535
- manifestazioni cliniche, 1427
- mista, e139f, e140f
- patologia e fisiopatologia, 1426
- polso, 1348
- radiografia del torace, 1428
- reumatica, 1426
- risonanza magnetica, 1428
- shock cardiogeno nella, 1652t
- sincope nella, 139t, 141
- soffio, 1352, 1428, e43, e43f, e44t, e48, e48f
- suoni cardiaci, 1428
- terapia, 1428, 1429f
- – riposizionamento della mitrale, 1429, 1430t
- – terapia farmacologica, 1428, 1429t
- – valvulotomia mitralica, 1429, 1430f
- tomografia computerizzata nella, 1428
- trombi e emboli nella, 1427
- ventricolografia sinistra in, 1428

Stenosi papillare post-colecistectomia, 1933
Stenosi polmonare, 1420t
- ecocardiografia, 1424
- elettrocardiogramma, 1424
- eziologia, 1427t
- palpazione precordiale nella, 1350
- polso venoso giugulare nella, 1349
- radiografia del torace, 1424
- con setto ventricolare intatto, **1424**
- soffio, 1424, e43-e44f, e44t, e45, e46f
- suoni cardiaci, 1350, 1424
- terapia, 1424

Stenosi spinale, 2094t
- acquisita, 111
- congenita, 111
- diagnostica neuroradiologica nella, 2409t
- dolore alla schiena nella, 110t, 111
- lombare, 111, 111f
- terapia, 111

Stenosi tracheale, 1614t
Stenotrophomonas spp., 932, **936**, 1580
- nei pazienti con cancro, 530
- terapia delle infezioni da, 923, 936

Stent
- biliare nel cancro pancreatico, 582
- duodenale nel cancro pancreatico, 582
- tratto gastrointestinale, 1680, 1782, e199f
- vascolari, 1482, 1501-1503, **1503**, **e173**
- – per la coronaropatia nel diabete mellito, e176, e176V
- – nella dissezione aortica, 1523
- – esempi, 1503f
- – nell'infarto miocardico, e175, e175V
- – per l'infusione di farmaci, 727, 1501-1504, 1504f
- – nelle malattie arteriose periferiche, 1525
- – nella stenosi dell'arteria renale, 1512, 1757
- – nella stenosi carotidea, 2436
- vie aeree, 1684

Stereociglia, 199, 200f
Stereognosi, 157, 2408
Stereopsi, 183
Stereotipizzazione, e13-e14, e16
Sterilizzazione
- nel cancro mammario, 562t
- per i controllo delle nascite, 2255t, 2256
- profilattica, 561

Sternotomia, mediastinite dopo, 1613
Steroidi. *Vedi anche i composti specifici*
- anabolizzanti. *Vedi* Androgeni, abuso di
- challenge test degli, 384

- nei geloni, 138
- nomenclatura di, 2174, 2174f
- struttura, 2174f
- surrenali. *Vedi* Steroidi, surrenali
- – biosintesi, 2174, 2175f
- – impieghi clinico-farmacologici degli, 2194, 2194t, 2195t
- – livelli plasmatici di, 2179
- – livelli urinari, 2179
- – metabolismo ed escrezione degli, 2175
- – test di soppressione, 2180
- – test di stimolazione, 2179

Steroidogenesi, modello a due cellule per la, 2250, 2251f
Steroli vegetali, 2341, 2347
Stevens-Johnson, sindrome di, 530, 1799, 2426
- da farmaci, 346, 348, 348t
- nell'infezione da HIV, 1154
- manifestazioni cliniche, 328, 328t, 335t
- manifestazioni orali, 217t, e37f
- patogenesi, 344
- rash nella, 124t, 129
- sintomi della cheratocongiuntivite secca nella, 2038t
- ulcere genitali in, 818

Stibina, 651
Stickler, sindrome di, 2386
Still, malattia di, 2072
- febbre nel, 120, 131, 131t
- manifestazioni cutanee, 123t, 129, 330, e25f

Still, soffio cardiaco di, e46
Stilostoma, 2661
Stimolatori tiroidei ad azione protratta, 2005
Stimolazione con agopuntura, nelle malattie gastrointestinali, 1781
Stimolazione bilaterale simultanea, test di, 157, 167
Stimolazione cerebrale profonda
- nella distonia, 2478
- nell'emicrania, 102
- nella malattia di Parkinson, 2474

Stimolazione elettrica percutanea nella neuropatia periferica, 2568t
Stimolazione magnetica transcranica nella depressione, 2631
Stimolazione nervosa ripetitiva, risposta muscolare alla, **e265**
Stimolazione vasovagale, 1381t
Stipsi, **253**, 1778
- negli anziani, 58
- approccio, 253-255, 254f
- epidemiologia, 245
- eziologia, 72, 253, 253t
- da farmaci, 71, 253t
- fattori psicosociali nella, 253
- idiopatica, 253
- nelle malattie gastrointestinali, 1779
- nei pazienti terminali, 72
- nella sclerosi multipla, 2529, 2535
- nella, sindrome dell'intestino irritabile, 1843, 1846t
- terapia, 72, 72t, 255
- valutazione del, 72

Stiramento del bacino, 110, 110t
Stokes-Adams-Morgagni, sindrome di, 141
Stomaco
- anatomia e fisiologia, 1800
- ad anguria, 258, 1787f, 2033, 2036, e199f
- biopsia nel deficit di vitamina B_{12}, 640
- cancro dello. *Vedi* Stomaco, cancro dello
- difese della mucosa gastroduodenale, 1801, 1801f
- funzioni, 1777
- svuotamento dello
- – quantificazione dello, 1781
- – ritardato, 243
- tumore carcinoide dello, 2273, 2276

Stomaco, cancro dello, **565**
- acalasia nel, 1795
- adenocarcinoma, 565, 928
- – diagnosi, 566
- – diffuse, 565
- – diffusione per estensione diretta, 566
- – eziologia, 565, 565t
- – intestinale, 565
- – manifestazioni cliniche, 565
- – metastasi, 566
- – stadiazione, 566, 566t
- – terapia, 566
- anatomia patologica, 565
- anemia da deficit di ferro e, 566
- ecografia endoscopica nel, 1775f, e197f
- emergenze oncologiche, 1680, 1686
- eosinofilia nel, 383
- epidemiologia, 475, 475t, 477f, 565
- Epstein-Barr virus e, 1084
- da *Helicobacter pylori* e, 565, 566, 928, 929f, 930
- leiomiosarcoma, 565, **567**
- linfoma, 565, **566**, 685
- nel moncone gastrico, 1812
- oncogeni nel, 492t
- sindromi di predisposizione al cancro, 490t
- terapia, 513t
- ulcere e, 565

Stomatite
- aftosa, 310f
- da *Kingella kingae*, 909
- nelle sindromi da malassorbimento, 1829t
- vescicolare, virus della, 1057t, **1197**, 1198t, 1199t

Stomatociti, e77
Stomatocitosi, **647**, e80f
Stordimento, **154**
Strabismo, 193
Strategic National Stockpile, 1317
Streptobacillus moniliformis, 124t. *Vedi anche* Ratto, febbre da morso di
- morso di animale, e110

Streptocerchinasi, 1291t, **1295**
- diagnosi, e116t, e117t

Streptochinasi, 735, 867
- azione, 735, 736f
- effetti avversi, 736, 1495
- indicazioni all'impiego di, 736
- nell'infarto miocardico, 1494
- nella trombosi venosa renale, 1761

Streptococchi, infezioni da
- anaerobich, 866t, 874
- aortite, 1523
- ascesso cerebrale, 752t, 2550
- ascesso epatico, 798
- ascesso epidurale, 2507
- ascesso della milza, 798
- colecistite, 1931
- diagnosi, 875, e98f, e103
- empiema subdurale, 2553
- endocardite, 777, 777t, 781-784, 782t
- escare della erita, e107
- faringite, 1734
- gangrena, 870
- gastrite, 1815
- infezioni cutanee, 787
- infezioni profonde del collo, 213
- infezioni di protesi articolari, 2102
- morso di cane, e109
- morso umano, e110
- nefritogeni, 1734
- osteomielite, 791, 793t
- parotite, 1192t
- nei pazienti con cancro, 528, 528t
- pericardite, 1449t
- peritonite batterica spontanea, 1916
- shock settico, 751, 752t
- sindromi post-infezione da streptococchi, 2025
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 831
- variante nutrizionale, **874**
- – terapia, 874
- viridans, 866, **873**
- – batteriemia, 873
- – terapia, 874
- – tipo emolitico di, 866, 866t

Streptococco di gruppo A, 123t, **866**
- artrite, 2099
- batteriemia, 870
- cellulite, 866t, 869
- corea di Sydenham, 2479
- diagnosi, e98, e103
- empiema, 870
- endocardite, 755
- epiglottite, 213
- erisipela, 785, 787, 869, 869f
- faringite, 210, 866t, 867
- – complicanze, 867
- – diagnosi, 867, 959t
- – terapia, 867, 868t
- fascite necrotizzante, 752t, 754, 788, 870
- febbre reumatica, **2023**
- impetigine, 317, 318t, 866t, 869
- infezioni cutanee e dei tessuti molli, 869-872
- infezioni della ferita, 824, 870
- infezioni nosocomiali, 826
- laringite, 212
- meningite, 866t
- miosite, 870
- patogenesi, 866
- nei pazienti con cancro, 529
- polmonite, 870
- prevenzione, 871
- con produzione di esotossine, 866
- scarlattina, 866t, 868
- shock settico, 751
- stato di portatore, 868
- – terapia, 868
- tipo emolitico di, 866, 866t

Streptococco di gruppo B, 866, **871**
- negli adulti, 872
- artrite, 871, 2099, 2099f
- batteriemia, 871
- cellulite, 871
- diagnosi, e104
- endocardite, 755, 866t
- faringite, 210
- febbre puerperale, 866t
- infezioni intrauterine, 47
- infezioni neonatali, 866t, 872
- infezioni del tratto urinario, 866t
- malattia infiammatoria pelvica, 815
- meningite, 866t, 871, 2537, 2539, 2541t, 2542
- osteomielite, 791, 871
- polmonite, 871
- screening pre-natale, 871
- terapia, 47, 872
- tipo emolitico di, 866, 866t
- trasmissione sessuale, 808t

Streptococco di gruppo C, **871**
- terapia, 871
- tipo emolitico di, 866, 866t

Streptococco di gruppo D, 872, **873**
- tipo emolitico di, 866, 866t

Streptococco di gruppo G, **871**
- endocardite, 755
- faringite, 210
- terapia, 871
- tipo emolitico di, 866, 866t

Streptococcus agalactiae. *Vedi* Streptococco di gruppo B
Streptococcus bovis
- cancro colorettale e, 569
- nei pazienti con cancro, 529t, 533

Streptococcus iniae, 874
Streptococcus milleri, 798, 874
Streptococcus mutans, carie dentali, 214
Streptococcus pneumoniae. *Vedi* Infezioni pneumococciche
Streptococcus pyogenes. *Vedi anche* Streptococco di gruppo A
- cellulite, 787
- faringite, 210
- fascite necrotizzante, 788
- impetigine, 787
- piomiosite, 788
- recettori dell'ospite per, 744t, 745

Streptococcus suis, 874
Streptogramine
- azione, 837
- resistenza alle, 841, 1577

Streptolisina O, 748, 867
Streptolisina S, 867
Streptomicina
- azione, 837, 1013
- nella bartonellosi, 970
- nella brucellosi, 956
- effetti avversi, 188, 656t, 1011t, 1013
- nell'endocardite, 781, 782t
- nelle infezioni da micobatteri non tubercolari, 1007, 1009
- nella lebbra, 1003
- nella malattia di Whipple, 2048
- nella peste, 964, 964t, 1312t
- resistenza al, 941, 1013
- nella tubercolosi, 994, 995t, 996, 1010t, 1013
- nella tularemia, 960, 1312t, 1315

Streptomyces albus, 1563t
Streptomyces somaliensis, 1234
Streptozotocina
- azione, 519
- effetti avversi, 480, 519, 525
- nella sindrome di Zollinger-Ellison, 1814

Stress
- acuto, disturbo da, **2627**
- – caratteristiche cliniche, 2627
- – eziologia e fisiopatologia, 2627
- – terapia, 2627
- disturbi da, **2627**
- come fattore scatenante dell'asma, 1556
- ossidativo, 54t
- – asma e, 1554
- – nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, e299
- – ipotesi dello, 1469

- psicologico, ulcera peptica e, 1805
- RM da, 1361
- test da
- - cardiologia nucleare, 1365, 1365f, e154f, e154V
- - farmacologico, 1477
- - nell'insufficienza cardiaca, 1409
- - scelta dell'esame appropriato, 1368, 1368f
- ulcere da, 1814
- - nel paziente ricoverato in UTI, 1628, 1814
- - nei pazienti sottoposti a ventilazione, 1637, 1814

Stria lipidica, 1461, 1461f
Stricnina, avvelenamento da, 883
Stridore, 1540
Strisci ematici
- sottili
- - nella babesiosi, e130f
- - nella malaria, 1254-1256, 1255f, 1256f, 1256t, **e127**
- spessi nella malaria, 1254-1256, 1254f, 1256f, 1256t, **e127**

Striscia reattiva urinaria per la bilirubinuria, 262
Striscio ematico periferico, **e77**
- cellule bersaglio, 358f
- corpi di Heinz, e77, e81f
- corpi di Howell-Jolly,, 358f, e77
- esame dello, e77
- frammentazione eritrocitaria, 358f
- granulia basofila, e77
- macrocitosi, 358f
- normale, 357f, e78
- "shift cell", 359, 359f
- "spur cell", 359f

Stritturoplastica nelle malattie infiammatorie intestinali, 1841
Strobila, 1302
Strongiloidiasi, 1287t, **1288**
- artrite nella, 2102
- ciclo vitale del patogeno, 1288f, 1289
- diagnosi, 1289, e114t, e115, e116t, e117t
- disseminata, 1289
- eosinofili in, 383
- epidemiologia, 1289
- iperinfezioni, 1289
- leucemia a cellule T dell'adulto/linfoma e, 1111
- manifestazioni cliniche, 1289
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828t, 832
- terapia, 1239-1243t, 1239-1243t, 1287t, 1289, e121
- nei viaggiatori, 772

Stronzio-89, terapia con, 512
- nel cancro metastatico della mammella, 562
- nelle malattie metastiche delle ossa, 593, 606

Stronzio-90, esposizione allo, 1325t
Stronzio ranelato nell'osteoporosi, 2329
Struma ovarico, 612t, 2160t, 2164
Struttura (teoria della qualità), e2
Struttura ialina, e59f
Struttura uretrale, 1773
Strutture organizzate per l'assistenza nell'ictus, 2433, 2447
Struvite, calcoli di, 1762, 1762t, **1765**
Studi sull'apporto di ferro, 357t, 360
Studi diagnostici, 2
Studi elettrodiagnostici, **e261**
- nelle malattie muscolari, 2595
- nella miastenia gravis, 2587t, 2588

Studio caso-controllo, 402t
Studio videofluoroscopico, 238, 240, 1793
Stupor, 1663
Subependimoma, 2523
Suberosi, 1563t, 1566
Sublussazione, 2081, 2081t
Substrati dei recettori per l'insulina, 2204
Succimer, nell'avvelenamento da metalli pesanti, e277, e277-e278t
Succinato deidrogenasi, 2198
Succinilcolina
- effetti avversi, 118t, 119, 283
- metabolismo del, 29t
- sensibilità alla, 418

Succo di prugna, 72t
Sucralfato
- effetti avversi, 1808
- nella gastropatia da reflusso biliare, 1812
- interazioni farmacologiche, 848t
- nella malattia da reflusso gastroesofageo, 245, 1797
- nell'ulcera peptica, 1807t, 1808
- nelle ulcere da stress, 1814

Sudeck, punto di, 1853, 1853f
Sudorazione
- HIV in, 1120
- notturna perimenopausale, 2257
- perdita di liquidi nella, 435
- perdita di potassio nella, 281, 281t
- perdita di sodio nella, 279
- test di funzione autonomica, 2496

Suicidio
- assistito dal medico, 77-78, 78t, e21. *Vedi* Suicidio, assistito dal medico
- per avvelenamento, **e281**
- differenze di sesso, 40t
- per overdose, **e281**
- rischio di, 2618, 2622, 2629, 2648
- su scala mondiale, 14

Sulbactam, 840
Sulconazolo nelle infezioni fungine, 1214
Sulfacetamide nella terapia della congiuntivite, 184
Sulfadiazina
- azione, 839
- effetti avversi, 1150, 1239-1243t
- per infezioni da *Balamuthia mandrillaris*, 1248
- interazioni farmacologiche, 1239-1243t
- nella malaria, 1239-1243t
- nella toxoplasmosi, 1143t, 1156, 1239-1243t, 1277, 2552

Sulfadossina
- effetti avversi, 1239-1243t
- interazioni farmacologiche, 1239-1243t
- nella malaria, 1239-1243t, 1257t
- nella toxoplasmosi, 1239-1243t

Sulfametoxazolo
- azione, 839
- effetti avversi, 343, 649t, 1239-1243t
- interazioni farmacologiche, 1239-1243t

Sulfasalazina
- nell'artrite reattiva, 2045
- nell'artrite reumatoide, 2021
- effetti avversi, 642t, 1838, 2014
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838, 1839t

Sulfemoglobina, 230, 230t, 629t
Sulfisoxazolo, 839
Sulfobromoftaleina, 1996
Sulfonamidi
- azione, 838t, 839
- desensibilizzazione, 349
- effetti avversi, 126t, 128, 188, 321, 327-329, 333, 353t, 379t, 383, 655, 656t, 711, 847t, 1565, 1703, 1756, 1861t, 1891t, 2231
- - cutanei, 344, 346-349
- epatotossicità, 1890
- in gravidanza, 844t
- indicazioni all'impiego, 846t
- nelle infezioni da micobatteri non tubercolari, 1016
- interazioni farmacologiche, 845
- metabolismo, 29t
- nella nocardiosi, 975, 975t
- nella prostatite, 1773
- resistenza, 838t, 841, 846t, 941

Sulfone, sindrome da, 1003
Sulfoni nella lebbra, 1003
Sulfoniluree
- nel diabete mellito, 2224, 2224t
- effetti avversi, 321, 353t, 465, 2225, 2232

Sulindac
- effetti avversi, 265, 656t, 1891t
- nella poliposi colica, 568
- nella prevenzione del cancro colorettale, 484

Sumanirolo nella malattia di Parkinson, 2471
Sumatriptan
- nell'emicrania, 99, 100t, 101, 101t
- per la nausea e il vomito, 243
- spray nasale, 99, 100t

SUNCT/SUNA, 102t, 103
- SUNCT secondaria, 103

Sundowning, 159, 162, 175
Sunitinib
- azione, 497, 498t, 508, 523, 523f
- nel carcinoma a cellule renali, 498t, 586
- effetti avversi, 519t, 523, 586
- nella sindrome di Zollinger-Ellison, 1814
- nel tumore stromale gastrointestinale, 497, 498t, 567

Suoni peristaltici, 94
Superantigeni, 119, 749, 860
- cellule T, 1967
- microbici, 2003

Superinfezione, 742
Superossido dismutasi, 1461
- deficit di, 2489t

Supporto di base vitale nell'arresto cardiaco, 1661
Supporto psicosociali nel nel paziente con cancro, 481
Suramina, e125
- azione, e125
- effetti avversi, 1239-1243t, 1271
- nella malattia del sonno, 1272, 1272t
- neurotossicità del, 2573, 2573t
- nella tripanosomiasi, 1239-1243t, e125

Surgisis, 433t
Surrenalectomia
- nell'adenoma, 1513
- nel cancro mammario, 562t
- nel feocromocitoma, 2285
- medica, 2185, 2185t
- nella sindrome da ACTH ectopico, 614
- nella sindrome di Cushing, 2141, 2185

Surrogato della catena leggera, 1991
Suscettibilità alle infezioni, sindrome da, 381t, 382, 383f
Sutama, 1041
Suxametonio, 1996
Svenimento isterico, 139t, 141
Svezzamento dalla ventilazione meccanica, **1638**
- CPAP, 1638
- PSV, 1638
- SIMV, 1638
- terminale, 77

Sviluppo embrionale
- del ipofisi, 2123t, 2124
- dell'ovaio, **2248-2249**, 2249f, 2249f, 2263
- del rene, **1689**, 1689f, 1696
- del testicolo, 2234, 2263
- della tiroide, 2151
- dei vasi sanguigni, 1331

Sviluppo sessuale
- alterazioni dello, **2262**
- - sesso cromosomico, **2263**
- - sesso fenotipico, **2265-2266**
- - sesso gonadico, **2265-2266**
- normale, **2262**, 2264f

"Svista" (errore), e1
Sweet, sindrome di, 661
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838
- manifestazioni cutanee, 126t, 129, 331t, 333, 335, e31f, e75f
- nei pazienti con cancro, 530

Switch angiogenico, 503
Swyer, sindrome di. *Vedi* Disgenesia gonadica, pura (completa)
Sydenham, corea di, 47, 2025, 2479
Symmers, schistosomiasi epato-splenica di, 1298
Symporter, 1692
Synanceia verrucosa, 2657
Syntax, 162

T

T'ai chi ch'uan, 57, 63t
Tabacco
- da fiuto, 2650
- da masticare, 281t, 293t, 482, 2650
- senza fumo, 482, 542
- uso del. *Vedi anche* Fumo
- - dipendenza da nicotina e, **2649**
- - nelle donne, 43
- - salute globale, 13
- - screening, 25t

Tabe dorsale, 92t, 1017, 1019, 2101, 2108t, 2482, 2511
Tabun, 1318t, 1321-1323
Taccuino visuospaziale, e35
Tâche noire, 1040
Tachiaritmia, **1388**, **e159**
- asintomatica, 1388
- elettrocardiogramma nella, 1388
- manifestazioni cliniche, 1388
- meccanismi, 1389, 1389f
- parossistica sopraventricolare, 1389
- shock cardiogeno nella, 1652t
- sincope nella, 139t, 141
- sopraventricolare, 141, **1389**
- terapia, 1392t, 1393t
- test diagnostici nella, 1388, 1388f
- ventricolare, 1376, 1376t, **1398**, **1398**

Tachicardia. *Vedi anche i tipi specifici*
- definizione, 1388
- mediata per via accessoria, **1397**
- a RP lungo, 1397

Tachicardia atriale
- automatica, 1395
- elettrocardiografia, 1391f, 1395, 1395f, e162, e163f
- focale, 1389, **1395**
- da macrorientro, 1389, **1394**, 1395
- meccanismo, 1376, 1389
- da microrientro, 1395
- multifocale, 1391f, **1394**
- terapia, 1395

Tachicardia fascicolare, 1402f, 1403
Tachicardia giunzionale atrioventricolare, **1396**
- elettrocardiografia, 1396

- terapia, 1396
Tachicardia mediata da via accessoria, **1397**
- elettrocardiografia, 1397
- terapia, 1397
- vie accessorie occulte, 1397
Tachicardia nodale atrioventricolare, **1396**
- elettrocardiografia, 1396
- terapia, 1396
Tachicardia ortostatica
- posturale, sindrome da, 104, 2497
- sindrome di, 2399t
Tachicardia da rientro del nodo atrioventricolare, 1391, **1396**
- elettrocardiografia nella, 1395, 1395f, e165f
- profilassi, 1396
Tachicardia sinusale, **1390**
- elettrocardiogramma nel, 1390, 1395, 1395f, e133f, e138f, e159f
- fisiologica, 1391
- inappropriata, 1390
- nella malattia di Graves, 2161
- meccanismo della, 1376, 1376t
- terapia, 1390
Tachicardia sopraventricolare
- in gravidanza, 45
- meccanismo della, 1389
- sincope nella, 139t, 141
Tachicardia ventricolare, **1398**
- arresto cardiaco/morte cardiaca improvvisa nella, **1657**
- nella cardiopatia ischemica, 1474
- catecolaminergica polimorfa, **1405**
- nelle disfunzioni neuromuscolare, 1402
- dopo riparazione delle tetralogia di Fallot, 1403
- elettrocardiogramma nel, 1388, 1398, 1399f, 1399t, 1400f, e170f
- idiopatica dal tratto di efflusso, 1401
- - elettrocardiogramma nel, 1401
- idiopatica del VS settale/fascicolare, 1400f, 1401
- - elettrocardiogramma nel, 1401, 1401f
- nell'infarto miocardico, 1499
- lenta, 1398
- nella malattia di Chagas, e305
- meccanismo della, 1377, 1389
- nella miocardiopatia ipertrofica, 1402
- nella miocardiopatia SV dilatativa, 1401
- monomorfico, 1399, e170f
- multiforme, 1389, 1399, 1401
- non sostenuta, 1388, 1398
- polimorfa catecolaminergica, 1389, **1405**, 1405f
- polso venoso giugulare in, 1349
- prevenzione, 1400
- da rientro del nodo, 1401, 1402f
- sincope nella, 139t, 141
- sostenuta, 1398
- tempesta di, 1399
- terapia, 1399
Tachicardia-bradicardia, sindrome da, 141, 1381
Tachipnea, nello shock, 1640
Tachizoite, *Toxoplasma*, 1273-1275, 1273f, 1276
Tacrina
- effetti avversi, 1891t
- nei fumatori, 2650t
- nella malattia di Alzheimer, 2460
Tacrolimus
- azione, 1726t, 1727
- nella dermatite atopica, 313, 322t
- nella dermatite seborroica, 315
- effetti avversi, 292t, 713, 1702, 1707, 1726t, 1727, 1923, 2322, 2422t, 2590
- nell'epatite autoimmune, 1907
- interazioni farmacologiche, 848t, 1923
- nel lupus eritematoso sistemico, 2014
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1840
- metabolismo del, 29t
- nella miastenia gravis, 2590
- nelle miopatie infiammatorie, 2615
- neurotossicità del, e272, e272f
- nella prevenzione della malattia del trapianto contro l'ospite, 706
- nel trapianto di organi solidi, 1417, 1621, 1726t, 1727, 1923
Tadalafil
- azione, 296, 296f
- nella disfunzione erettile, 298
- effetti avversi, 299
Taenia spp., coenurosi, 1307
Taenia saginata, **1302**, e113t, e114
Tafenochina, e125
- effetti avversi, 1239-1243t
- nella malaria, 1239-1243t
Tahyna virus, 1198t, 1199t, **1200**
Takayasu, arterite di, **1523**, 2049t, **2056**
- anatomia patologica e patogenesi, 2056
- aneurisma dell'aorta nella, 1519t, 1520
- arteriografia nella, e212f, e213f
- diagnosi, 2057
- epidemiologia, 2056
- ictus nella, 2438
- manifestazioni cliniche, 2057
- terapia, 2057
Tako-Tsubo, cardiomiopatia di, 1358, **1443**, 1457
Talamotomia nella malattia di Parkinson, 2474
Talassemia, sindromi di, 629, **633**
- α-talassemia, 629, 629t, 634
- - con ritardo mentale, 411t
- anemia nella, 362, 624, 624t
- artropatia nella, 2107
- β-talassemia, 629, 629t, 634, 634, 2107, 2107
- - genetica, 388f, 396
- - manifestazioni cliniche, 633
- - striscio ematico periferico, 633f
- diagnosi e gestione della, 634
- difetti nella, 629
- genetica, 398
- ittero nella, 262, 263t
- malaria e, 1251
- osteoporosi nella, 2322t
- prevenzione, 634
- silente, 634t
- sovraccarico di ferro nella, 2351t
- splenomegalia nella, 373, 374t
- striscio ematico periferico nella, e80f
- terapia, 634
- trapianto di cellule emopoietiche nella, 705, 707, 708t
- tratto α2-talassemico, 634, 634t
- tratto α1-talassemico, 634, 634t
- tratto β-talassemico, 633, 664, 2107
Talco
- intrapleurico, nel versamento pleurico, 481, 554
- polveri di, 1569, 1572
Talidomide
- nell'amiloidosi, 2076
- effetti avversi, 1004
- nella lebbra, 1015
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1840
- nella mielodisplasia, 662
- nella mielofibrosi idiopatica cronica, 666
- nel mieloma multiplo, 696
- neurotossicità del, 2573, 2573t
- per le reazioni nella lebbra, 1004
- nella sarcoidosi, 2070
- nella sindrome di Behçet, 2061
Tallio-201, scintigrafia con
- nella cardiopatia ischemica, 1476
- nell'infarto miocardico, 1492
- nella valutazione della perfusione del miocardio, 1365, e154f, e154t
Tallio-232, nel bioterrorismo da radiazioni, 1325t
Tamm-Horsfall, proteina di, 272, 1703, 1705
Tamoxifene
- azione, 497f, 501, 522
- nel cancro endometriale, 601
- nel cancro mammario, 501, 561, 561t, 562t
- nel cancro ovarico, 599
- nel carcinoma duttale in situ, 563
- effetti avversi, 74, 522, 563, 711t, 1685, 1891t, e92-e93
- nella ginecomastia, 2242
- metabolismo del, 34
- nella neoplasia lobulare, 563
- nella prevenzione del cancro mammario, 484, 562, 2327
Tamponamento cardiaco
- cateterismo cardiaco, 1451t
- diagnosi, 1451
- ecocardiografia, 1451, 1451t
- elettrocardiogramma nel, 1451t
- ipotensione, 1451
- manifestazioni cliniche, 1451t
- nella pericardite, 1448
- polso nel, 1348f, 1450
- shock cardiogeno nel, **1651**
- terapia, 1451
- triade di Beck, 1450
Tamponamento pericardico
- ecocardiografia, 1363, 1364
- emergenza oncologica, 1679
- manifestazioni cliniche, 1643
- polso nel, 1349
- shock cardiogeno nel, 1652t
- terapia, 1679
Tamponi, 866
Tamsulosina nell'incontinenza urinaria, 58
Tanapox, 1089t, 1090
Tangier, malattia di, 370t, 374t, 1462, 2344, 2578
Tapasina, 1982
Tarantole, 2663
Tartrazina, 1556
Tarui, malattia di, 2378t
Tasso di escrezione di soluti, 279
Tasso metabolico, **448**
Tasso metabolico (basale) a riposo, 461
Tasso di probabilità, 23
TATA box, 388
Tatuaggi, 539t, 1000
- da amalgama, 218t
Tauopatia, 2454t, 2471t, **2475**
Taxani
- nel cancro della testa e del collo, 544
- effetti avversi, 1688, e91t
Taxolo, 2080t, 2573t
Tay-Sachs, malattia di, **2373**
- manifestazioni cliniche, e223f
- neuropatia del motoneurone inferiore nella, 2492
- screening genetico, 404, 413
Tazarotene nella terapia della psoriasi, 315
Tazobactam, 840
Tecnenzio-99m, esposizione al, 1325t
Tecnenzio-99m, scintigrafia con
- nella cardiopatia ischemica, 1476
- nei disturbi muscolo-scheletrici, 2085, 2085f, 2085t
- nell'infarto miocardico, 1492
- valutazione della perfusione miocardica, 1365, e154f, e154t
Tecniche di diagnostica per immagini di perfusione, nell'ictus, 2447, 2449f, 2449f
Tecnologia informatica, 3
Tecnologia del microarray, 390, e104
- analisi mutazionale, 404t, 405
- nel cancro della mammella, 561
- nel carcinoma a sede primitiva ignota, 608
- espressione genica nel cancro, 493, 493f
- ibridizzazione genomica comparativa, 407
- profili genici nel mieloma multiplo, 695
- profili genici neoplasie maligne linfoidi, 681
Tecnologia transgenica, 391
Tecoma
- della gravidanza, 301t
- dell'ovaio, 600
Tegaserod
- nella malattia da reflusso gastroesofageo, 245
- nella nausea e nel vomito, 243t
- nella sindrome dell'intestino irritabile, 1845
Tegretol, 2343
Teicoplanina
- azione, 837
- nell'endocardite, 781
- nella malattia associata a *Clostridium difficile*, 807t
Telangectasia, 308t, **324**, 324t
- capillare, 2450t, 2452
- emorragica
- - ereditaria, sanguinamento nella, 366
- - polmonare, cianosi nella, 231
- emorragica ereditaria. *Vedi* Osler-Weber-Rendu, sindrome di
- essenziale, 324, 324t
- lineare, 324
- macularis eruptiva perstans, 324
- *mat*, 324
- periungueale, 324, 324t
Telarca, 2252
Telavancina, nelle infezioni stafilococciche, 864t
Telbivudina
- azione, 1071
- nell'epatite B, 1067t, 1071, 1901, 1901t
- resistenza alla, 1071
Teleterapia, 512
Telitromicina
- effetti avversi, 1891t
- nell'*Haemophilus influenzae*, 907
- interazioni farmacologiche, 845, 848t
- nella legionellosi, 914, 914t
- nella *Moraxella catarrhalis*, 904t
- nell'otite media, 855t
- nella polmonite, 855, 855t, 1574
- resistenza alla, 841
- nella sinusite, 855t
Telogen, 301
- effluvium, 322, 322t, 323t, 345
Telomerasi, 400, 656
- nelle cellule cancerose, 496
Telomero, 406, 406f, 496
- accorciamento del, 54t

Temazepam
- nei disturbi generalizzati d'ansia, 2625, 2626t
- nell'insonnia, 175
Temozolomide
- nell'astrocitoma, 2520
- azione, 516t, 519
- effetti avversi, 516t, 2525
- nell'oligodendroglioma, 2520
Temperatura
- corporea
- - normale, 117
- - set point della, 118, 119f
- - variazioni giornaliere della, 118
- esofagea inferiore, 118
- orale normale, 118
- rettale normale, 118
- sensibilità alla, 2407
- - valutazione della, 156, 156t
Tempesta autonomica, 2492, 2497
Tempesta distonica, 2478
Tempesta tiroidea, 46, 2163
Tempo di conduzione sinoatriale, 1382
Tempo di protrombina, 368, 368f, 716, 717f
- nell'epatite virale, 1883
- nella malattia epatica, 1863, 1868, 1868t
- monitoraggio della terapia con warfarin, 734
- prolungata, 264, 368, 369t
- nella valutazione nutrizionale, 451t
Tempo di recupero del nodo del seno, 1382
Tempo di rettilasi, 369
Tempo di ritrovo, 1350
Tempo di tromboplastina parziale attivato, 368, 368f, 716, 717f
- diagnosi degli inibitori dei fattori di coagulazione, 718
- monitoraggio della terapia eparinica, 730
- prolungato, 368, 369t
- LA-PTT, 369
Tempo di tromboplastina tissutale, 369
Temsirolimus
- azione, 499, 523
- nel carcinoma cellulare renale, 586
Tenatoprazolo
- azione, 1808
- nell'ulcera peptica, 1808
Tendine
- frattura del, 2080t
- fratturato, 2594
- meccanismi protettivi dell'articolazione, 2087
- sopraspinato, rottura del, 2113
Tendinite
- achillea, 2108
- bicipitale, 2082, 2113
- calcifica, **2113**
- malattia da depositi di apatite nella, 2096t
- rotulea, 2113
Tenecteplase, 737
- azione, 745-737
- indicazioni all'impiego del, 737
- nell'infarto miocardico, 1494
- struttura del dominio del, 736f, 737
Tenesmo, 819
Tenia
- del maiale, **1302**, e113t
- dei pesci, 641, **1306**, e113t
- uova di, 1302
Teniasi
- del gatto, 1306
- saginata, **1302**
- - diagnosi, 1302, e113t, e114, e116t
- - eziologia, 1302
- - manifestazioni cliniche, 1302
- - patogenesi, 1302
- - prevenzione, 1303
- - terapia, 1303
- solium, **1303**
- - diagnosi, 1303, e113t, e116t, e117t
- - eziologia, 1303
- - manifestazioni cliniche, 1303, 1303f
- - patogenesi, 1303
- - prevenzione, 1304
- - terapia, 1304
- terapia, 1239-1243t
Tenofovir, 1163
- azione, 1164t, 1171
- effetti avversi, 1150, 1164t, 1171
- nell'epatite B, 1070, 1149, 1900, 1901t
- nell'infezione da HIV, 1164t, 1171
- resistenza al, 1169f
- struttura del, 1167f
Tenosinovite, 2082
Tensione tissutale, 232
Teofillina
- nell'asma, 1558
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1594
- nella disfunzione del nodo senoatriale, 1382
- dosaggio, 32
- effetti avversi, 174t, 243, 294, 1558, 1558t, 1799, 2422t
- nei fumatori, 2650t
- interazioni farmacologiche, 36t, 845, 848t, 1011t, e125
- nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto, 1707
- nella sincope, 143
Teoria del fattore umano, e1
Teoria della qualità, e2-e3
Teoria dei sistemi, e1
Terapia biologica
- nel cancro, 514, 515f, **526**
- effetti avversi, 347
- immunomediatori di effetti antitumorali, 526
Terapia comportamentale cognitiva
- nella bulimia nervosa, 473
- nella glossodinia, 220
- nelle malattie psichiatriche, 2622
- nell'obesità, 468
- nella sindrome da affaticamento cronico, 2617
Terapia comportamentale dialettica, 2634
Terapia continua di sostituzione renale, 1720
- nell'insufficienza renale acuta, 1709
- nella nefropatia cronica, 1718
Terapia cranio-sacrale, 63t
Terapia dietetica
- nelle alterazioni delle lipoproteine, 2347
- nell'anoressia nervosa, 472
- nei calcoli di acido urico, 1765
- nella dislipidemia diabetica, 2216
- dopo intervento chirurgico per l'obesità, 469
- nell'infarto miocardico, 1496
- nell'insufficienza cardiaca, 1410
- nell'insufficienza renale acuta, 1708, 1708t
- nell'iperossaluria, 1765
- nell'ipertensione, 1515, 1515t
- nelle malattie gastrointestinali, 1781
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1840
- nella nefropatia cronica, 1699, 1716, 1718
- nell'obesità, 467, 467t
- nella sclerosi multipla, 2534
- nella sindrome di dell'intestino irritabile, 1845
- nella sindrome metabolica di, 1471
Terapia elettroconvulsivante
- nella depressione, 2621, 2631
- nella malattia di Parkinson, 2473
Terapia elettrolitica
- nel colera, 950, 951t
- nella diarrea, 249
- nella diarrea del viaggiatore, 804t
Terapia farmacologica
- benefici della, 27-28
- indicazioni all'impiego della, 27-28
- relazione dose/risposta, 27-28, 28f
- rischi della, 27-28
Terapia con fattore di necrosi tumorale α, 380t
Terapia fotodinamica, 512
- per il carcinoma a cellule basali, 541
- per il colangiocarcinoma, 579
Terapia genica, 385, **418**
- nell'anemia falciforme, 632, 635
- angiogenesi terapeutica, 421
- sulla base dell'anamnesi di soggetti in trial clinici, 421, 421t
- nel cancro, 419f, 420, 420t, **527**
- con cellule staminali, 426
- nel deficit di adenosina deaminasi, 420
- nella degenerazione maculare, 420
- nell'emofilia, 420
- nelle immunodeficienze, 384, 419-420, 1988
- nella malattia di Alzheimer, 421
- nella malattia di Parkinson, 421
- nelle malattie genetiche, 419-420
- nella neuropatia ottica ereditaria di Leber, 420
- nella talassemia, 634
- nelle vasculopatie, 419f, 421
- vettori non virali per la, 418t
- vettori virali per la, 418t, 1063, 1109
Terapia HAART, 1163, 1894
Terapia immunosoppressiva
- nell'artrite reumatoide, 2022
- complicanze neurologiche, e272
- nell'insufficienza renale acuta, 1708
- nelle malattie autoimmuni, 2006
Terapia iperbarica con ossigeno
- nell'avvelenamento da monossido di carbonio, 1673
- effetti avversi, 651, 891
- nella gangrena gassosa, 790, 890t, 891
- nelle infezioni del piede diabetico, 2217
- nelle infezioni dei tessuti molli, 985
- nell'osteomielite, 793
Terapia mirata
- nel cancro, 495, 497, 514, 515f, 518-519t, **522**, 523f
- nel cancro colorettale, 571
- nel cancro polmonare, 547, 555
Terapia nutrizionale medica, nel diabete mellito, 2219, 2220t
Terapia ormonale post-menopausale, **2257**
- approccio, 2261, 2261f
- benefici della, 2258, 2259t
- a breve termine, 2262
- cancro del colon-retto e, 2259t, 2260, 2326
- cancro endometriale e, 2258, 2259t
- cancro della mammella, 2258, 2259t, 2262, 2326
- cancro ovarico e, 2259t, 2261
- cardiopatia coronarica e, 41, 2259t, 2260
- controindicazioni, 2262
- diabete mellito e, 2259t
- funzione cognitiva e, 40, 2259t, 2260
- ictus e, 2259t, 2260, 2326
- a lungo termine, 2262
- malattie della colecisti e, 2259t, 2260
- osteoporosi e, 2258, 2259t, 2262, 2325
- rischi e benefici incerti della, 2259t, 2260
- rischi definiti della, 2258, 2259t
- tromboembolia venosa e, 2258, 2259t, 2326
Terapia PAIR nell'echinococcosi, 1305
Terapia dei partner sessuali, 821, 903, 1053
Terapia sostitutiva surfattante per la sindrome di distress respiratorio acuto, 1632, 1633t
Terapia di sostituzione ormonale
- nell'amenorrea, 306
- cancro della mammella, 557
- effetti avversi, 722, 722t
Terapia trombolitica
- effetti avversi, 227t
- nell'embolia polmonare, 725
- nell'ictus, 2433
- intraarteriale, nelle occlusioni arteriose acute, 1527
Terapia con uricase nella gotta, 2095
Teratocarcinoma, 513t
Teratoma
- cardiaco, 1456
- mediastinico, 1612
- dell'ovaio, 400, 599, 617f, 617t, 619
- nella regione parasellare, 2129
- del testicolo, 595, 596
Terazosina
- nella disfunzione della vescica, 2512
- nel fenomeno di Raynaud, 1529
- nell'incontinenza urinaria, 58
- nell'ipertensione, 1516t
- nella patologia proliferativa benigna della prostata, 594
Terbinafina
- effetti avversi, 346, 1891t
- nelle infezioni dermatofitiche, 318t, 1234
- nelle infezioni fungine, 1214
- nel micetoma, 1233t
- nell'onicomicosi, 317
- nella sporotricosi, 1233t, 1234
- nella tinea, 323t
Terbutalina, nell'asma, 1558
Terconazolo, nelle infezioni fungine, 1214
Terfenadina, interazioni farmacologiche, 36t, 1011t
Terlipressina nel sanguinamento esofageo, 257
Termogenesi
- adattiva, 461
- attività non da esercizio, 464
- senza attività con sforzo, 464
Termometro della membrana timpanica, 118
Termoregolazione, 117, 132t, 135
- durante il sonno, 174
Terrori notturni, 178, 2425t
Terzo spazio, 276, 450
Tessuti molli
- componenti strutturali dei, 785f
- infezioni dei, **785**
- - actinomicosi, 977
- - da *Arcanobacterium haemolyticum*, 879
- - da batteri anaerobi, 980, 982
- - da clostridi, 889
- - da*Pasteurella multocida*, 910
- - diagnosi, 789, 789f
- - da Gram-negative enterici, 924-926

- – da *Pseudomonas aeruginosa*, 935
- – da *Staphylococcus aureus*, 858, 860, 860t, 865
- – da streptococchi, 869-872
- – terapia, 789t, 790, 870

Tessuto adiposo, 461, 461f. *Vedi anche* Grasso corporeo
- bruno, 461

Tessuto connettivo
- biosintesi del, 2381
- composizione del, 2381, 2382t
- definizione, 2381

Tessuto linfoide associato all'intestino nell'infezione da HIV, 1123-1125, 1127, 1128f

Test di cancellazione del bersaglio visivo, 167

Test di cattura dell'antigene p24, per l' HIV, 1139, 1139t

Test cutaneo delle vesciche in vivo, 384

Test dito-naso, 2407

Test del DNA ramificato, e104
- nell'HIV, 1139, 1139t, 1140f

Test dell'equilibrio peritoneale, 1722

Test con flash di luce oscillante, 182, 183f

Test di funzionalità polmonare
- nell'asma, 1557
- nelle bronchiectasie, 1583
- nell'interstiziopatia polmonare, 1598
- nell'ipertensione polmonare, 1532
- nelle malattie respiratorie, 1541
- nelle pneumopatie ambientali, 1566
- nella polmonite da ipersensibilità, 1563
- nella tosse, 226
- valori normali, A15t

Test della funzione piastrinica, 369

Test genetici, 5, 24, 403
- nel cancro, 418
- per il cancro familiare, 490, 491f
- consenso informato, 403, 415
- nel feocromocitoma/paraganglioma, 2198, 2200f
- follow-up dopo, 416
- metodologia, **414**
- presintomatici, 415
- programmi di screening, 404, 413
- questioni etiche, 392
- screening della popolazione, 413
- test di predisposizione, 415

Test di laboratorio, 2
- batterie di test, 2
- valori di riferimento, **A1**

Test del murmure, 55t, 56

Test di predisposizione, 415

Test pre-sintomatico, 415

Test rapido della reagina plasmatica (RPL)
- nella sifilide, 1019-1023, 1021t, 1023t
- nelle treponematosi endemiche, 1025

Test del respiro all'urea per l'*Helicobacter pylori*, 929, 929t, 1807, 1807t

Test di screening, 2, **24**. *Vedi anche* Cancro, screening per il; *le malattie specifiche*
- principi dei, 24
- rapporto costi/efficacia dei, 25
- valutazione dei benefici per la salute dei, 24

Test di soppressione, 2122
- Valutazione della funzione corticosurrenale, 2180

Test di stimolazione, 2122
- valutazione della funzione corticosurrenale, 2179

Test della sudorazione termoregolatrice, 2496

Test di suscettibilità
- agenti antibatterici, e104
- antimicotici, e104

Test veri negativi, 18, 19t

Test veri positivi, 18, 19t

Test "photopatch", 353

Testa
- cadente, 2610
- – sindrome della, 2592
- inclinazione e sollevamento della, test di, 1378
- inclinazione della, test di, 193
- lesione della, **2512**
- – acidosi respiratoria nella, 293
- – afasia nella, 163
- – cefalea nella, 95t, 105
- – convulsioni nella, 2421, 2514
- – demenza nella, 2454t, 2465
- – diabete insipido nella, 2146t
- – diagnostica neuroradiologica, 2409t
- – diplopia nella, 194
- – disfunzione del gusto nella, 199
- – disfunzione olfattiva nella, 196
- – ematoma subdurale ed epidurale nella, 2514-2516
- – emorragia intracranica nella, 2450, 2450t
- – grading della, 2517, 2517t
- – di gravità intermedia, 2515
- – ipopituitarismo nella, 2125t
- – lesione grave, 2516
- – lesione lieve, 2515
- – perdita di memoria nella, 169
- – polidipsia nella, 2146t
- – prognosi, 2517
- – pubertà precoce nella, 2253t
- – shock neurogeno nella, 1643
- – sindrome di distress respiratorio acuto nella, 1630t
- – tipi di, 2513-2515
- – ulcere da stress nella, 1814
- sensazioni alla, 144, **145**

Testa e collo
- cancro di, **542**
- – biologia, 542
- – carcinoma a sede primitiva ignota, 608f
- – chemioprevenzione, 484, 544
- – conseguenze tardive del cancro o della sua terapia, e93
- – diagnosi, 542
- – epidemiologia, 542
- – eziologia, 542
- – genetica, 542
- – incidenza, 542
- – infezioni in pazienti con, 528t
- – istopatologia, 542
- – lesioni prepremaligne, 543
- – linfoadenopatia nel, 371
- – manifestazioni cliniche, 542
- – sindromi paraneoplastiche in, 611, 612t
- – stadiazione, 543, 543t, 544t
- – terapia
- – – chemioterapia, 513t, 544
- – – chemioterapia di induzione, 544
- – – complicanze, 544
- – – malattia avanzata in sede locale o regionale, 544
- – – malattia localizzata, 543
- – – ricorrente /malattia metastatica, 543
- regione di
- – infezioni da batteri anaerobi della, 980, 984
- – infezioni profonde del collo, 2065

Testicoli
- cancro dei. *Vedi* Testicolo, cancro del
- nella lebbra, 1003
- regolamentazione della funzione testicolare
- – asse ipotalamo-ipofisi-testicoli, 2235, 2235f
- – sintesi androgena, 2235, 2236f
- – spermatogenesi, 2235f, 2236
- sviluppo embrionale, 2234, 2263
- trauma, 2241
- tumore, 810

Testicolo, cancro del, **594**
- anatomia patologica, 595
- conseguenze tardive del cancro o della sua terapia, e93-e94
- epidemiologia, 594
- eziologia, 594
- genetica, 594
- incidenza, 594
- manifestazioni cliniche, 594
- marker tumorali nel, 594
- metastatico, 371
- non seminoma, 595, 595t
- screening, 26t
- seminoma, 595, 595t
- sindromi paraneoplastiche nei, 612t, 621
- stadiazione, 595, 595t
- terapia
- – categoria di rischio, 596, 596t
- – chemioterapia per cancro in fase avanzata, 596
- – chirurgia post-chemioterapica, 597
- – infertilità dopo la, 597
- – non seminoma, stadi I e II, 595, 595t
- – di salvataggio, chemioterapica, 596
- – seminoma, stadi I e II, 595t, 596
- – trapianto di cellule emopoietiche, 709

Testolattone
- nella ginecomastia, 2242
- nelle pubertà precoce nei maschi, 2239

Testosterone, 2234
- azione, 2235
- biodisponibile, 2237
- nell'irsutismo, 301-303
- libero, 2237
- livelli nella nefropatia cronica, 1716
- ovarico, 2251
- sintesi del, 2235, 2236f
- terapia con, 2244
- – cerotto transdermico, 299, 2245t, 2246
- – compresse orali bioadesive, 2246
- – contraccezione ormonale maschile, 2246
- – controindicazioni, 2247
- – nel deficit di gonadotropina, 2142
- – derivati orali del testosterone, 2244, 2245t
- – nella disfunzione erettile, 299
- – nella disfunzione riproduttiva maschile, 2244
- – effetti anabolici del, 2246
- – effetti avversi, 345
- – formulazioni di, 2244
- – – farmacologia clinica, 2245t
- – – al di fuori degli Stati Uniti, 2245t, 2246
- – indicazioni all'impiego del, 2244
- – monitoraggio del, 2247, 2247t
- – nella pubertà maschile ritardata, 2239
- – testosterone buciclato, 2246
- – testosterone in gel, 2245t, 2246
- – testosterone iniettabile, 2244, 2245t
- – testosterone undecanoato, 2246
- test del, 2237
- totale, 2237
- trattamento del deficit di, 2244
- trasporto e metabolismo del, 2235, 2236f

Testotossicosi, 2238

Tetania
- ipocalcemica, 883
- nelle sindromi da malassorbimento, 1829t

Tetano, **881**
- cefalico, 883
- diagnosi, 883
- disfagia nel, 238t
- disfunzione autonomia nel, 2494t
- epidemiologia, 881, 882f
- generalizzato, 883
- immunizzazione post-esposizione con immunoglobuline, 762t
- locale, 883
- manifestazioni cliniche, 882
- neonatale, 881-884
- patogenesi, 882
- prevenzione, 883, 884t
- profilassi, e112
- prognosi, 884
- richiamo del vaccino per il, 884, e109, e112
- salute globale, 881
- terapia, 883
- vaccino per il, 61, 529t, 535, 884, 884t
- – nei soggetti sottoposti a trapianto, 835, 836t
- – per i viaggiatori, 770

Tetanospasmina, 881-884

Tetrabenazina
- azione, 2622f
- nella corea, 2479
- effetti avversi, 2471t
- nell'emiballismo, 2479
- nelle sindromi tardive, 2481

Tetraciclina
- nell'*Acinetobacter*, 927
- nell'acne rosacea, 320
- nell'acne volgare, 320
- nell'actinomicosi, 978t
- azione, 838, 838t, 1259t
- nella balantidiasi, 1239-1243t, 1282
- nella bartonellosi, 970
- nella brucellosi, 955
- nella cellulite, 788
- nel colera, 951
- nella *Dientamoeba fragilis*, 1239-1243t, 1282
- nella donovanosi, 972t
- effetti avversi, 215, 327, 345, 353t, 642t, 656t, 847t, 1239-1243t, 1259t, 1799, 1891t, 2365t
- epatotossicità del, 1889
- nella erlichiosi, 1042
- nella febbre maculosa delle Montagne Rocciose, 1039
- nella febbre ricorrente, 1031, 1031t
- nella filariosi, 1239-1243t
- in gravidanza, 844t
- nell'infezione da clamidia, 1052, 1055
- nell'infezione da *Helicobacter pylori*, 930t, 1809
- nell'infezione da *Mycoplasma hominis*, 834
- nell'infezione da *Vibrio alginolyticus*, 952
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 984t
- nelle infezioni da clostridi, 891
- nelle infezioni da listeria, 881
- interazioni farmacologiche, 36t, 845, 848t, 1239-1243t
- intrapleurica, nel versamento pleurico, 554
- nella legionellosi, 914, 914t
- nella leptospirosi, 1028
- nella malaria, 752t, 1239-1243t, 1257t, 1259, 1259t
- nelle meibomiti, 184
- nei micoplasmi genitali, 1047
- nella peste, 964, 964-965t

- proprietà farmacodinamiche, 843t
- nella psittacosi, 1055
- resistenza alla, 838t, 841, 940
- nella sifilide, 1022, 1022t
- nella sindrome da iperproliferazione batterica, 1828
- nelle treponematosi endemiche, 1025
- nella tularemia, 960

Tetracloruro di carbonio, 1889, 1890t, 1891t
Tetraidrobiopterina nella fenilchetonuria, 2392
Tetraidrocannabinolo nella terapia della nausea e nel vomito, 242, 243t, 525
Tetraidrofolato, 636, 637, 637t
Tetraparesi, 150, 150t
Tetraplegia, 2494t, 2505, 2512, 2512t
Tetraploidia, 409t
Tetratiomolibdato nella malattia di Wilson, 2370t, 2371
Tetrodotossina, 2146t, 2572
Teucrium, 1894
Thomsen, malattia di, 2607
Thoratec LVAD, 1418
Tiabendazolo, e125
- azione, e125
- nella dracunculiasi, e125
- effetti avversi, 1239-1243t
- indicazioni all'impiego del, 1239-1243t
- interazioni farmacologiche, 1239-1243t, e125
- nella trichinellosi, e125

Tiagabina
- azione, 2422
- nei disturbi generalizzati d'ansia, 2625
- effetti avversi, 2427t
- nell'epilessia, 2426, 2426t, 2427t
- interazioni farmacologiche, 2427t
- sindrome dell'uomo rigido, 620

Tiamina, **439**
- apporto raccomandato di, 436t
- deficit di, 188, 290, 439-441, 440t, 449, 450t, 1448, 1674
- - nell'alcolismo, 439-441, 449
- - demenza nella, 2464
- - elettrocardiogramma nella, 1459
- - insufficienza cardiaca e, 1458
- - manifestazioni cardiovascolari della, 1458, 1458t
- - manifestazioni cliniche, 1458
- - neuropatia nella, 2574
- - terapia, 441
- effetti avversi, 441, 1996
- fonti alimentari di, 439
- funzioni, 439, 442f
- integrazione, 441
- - nell'acidosi indotta da alcol, 291
- - nella malattia di Wernicke, 1674
- - nella sindrome da astinenza alcolica, 2641
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t
- struttura della, 442f

Tiazolidinedioni
- nel diabete mellito, 2224t, 2225
- effetti avversi, 234t, 465
- nella resistenza all'insulina, 1472

Tic, 2425t, 2477t, **2479**
- disturbi da, 2025
- nella sindrome di Tourette, 2479
- vocali, 2479

Tic douloureux. *Vedi* Nevralgia trigeminale
Ticarcillina
- aggiustamento della dose nell'insufficienza renale, 842t
- nella cellulite, 788
- nell'endocardite, 781

Ticarcillina/acido clavulanico
- nell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, 933t
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 985t
- nelle infezioni della ferita da morso, e111
- nelle infezioni da *Stenotrophomonas maltophilia*, 933t, 936
- nelle infezioni delle vie urinarie, 1771t
- nella peritonite, 796
- nello shock, 1649t

Ticlopidina
- aggiustamento della dose prima dell'endoscopia, 1792t
- azione, 727f, 727f
- dosaggio della, 728
- effetti avversi, 713, 728, 1760
- indicazioni all'impiego della, 727

Tie-2, 505, 505f
Tienopiridine, 727
Tietilperazina nella terapia della nausea e del vomito, 243t, 525
Tietze, sindrome di, **2111**
Tiflite. *Vedi* Enterocolite, neutropenica
Tifo. *Vedi anche i tipi specifici*
- come agente di bioterrorismo, 1309t
- diagnosi, 1031
- epidemico, 754, 1037, 1037t, **1041**. *Vedi* Tifo, murino
- - diagnosi, 1041
- - epidemiologia, 1037t
- - manifestazioni cliniche, 1037t, 1042
- - manifestazioni cutanee, 122t, 127t, 128, 1041
- - prevenzione, 1041
- - terapia, 1041
- fluviale giapponese, 754, 1037, 1037t, **1041**
- - diagnosi, 959t, 1041
- - epidemiologia, 1037t
- - linfoadenopatia nel, 370t
- - manifestazioni cliniche, 1037t, 1042
- - rash nel, 122t, 130
- - terapia, 1042
- - nei viaggiatori, 775
- murino, 122t, 128, 896, 1037, 1037t, **1040**
- - diagnosi, 896, 1041
- - endemico, 1040
- - epidemiologia, 1037t, 1040
- - manifestazioni cliniche, 1037t, 1042
- - terapia, 1041
- nord-asiatico da zecche, 1038
- siberiano da zecche, 122t
- trasmesso da pidocchi. *Vedi* Tifo, epidemico
- da zecche indiane, 1039
- da zecche del Kenya, 1039
- da zecche del Queensland, **1039**
- da zecche del Queensland settentrionale, 122t
- da zecche, nei viaggiatori di ritorno, 775

Tigeciclina
- aggiustamento della dose nell'insufficienza renale, 842t
- azione, 838
- in gravidanza, 844t
- nelle infezioni da *Acinetobacter*, 927
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 984, 984t
- nelle infezioni da *Citrobacter*, 926
- nelle infezioni enterococciche, 873
- nelle infezioni da *Klebsiella*, 924
- nelle infezioni stafilococciche, 864t, 865
- nella legionellosi, 914, 914t
- proprietà farmacodinamiche, 843t
- resistenza alla, 841

Tilosi palmare e plantare, 564
Tilt table test, 139, 143, 2495t, 2496
Tilt training, 143
Tiludronato
- nell'ipercalcemia, 2312
- nella malattia ossea di Paget, 2332, 2332t

Timectomia
- nella aplasia eritrocitaria pura, e90
- nella miastenia gravis, 2589, e90

"Timed Get Up and Go" test, 55t, 56
Timerosal, 756, 768
TIMI frame count, 1495
TIMI risk score, 1486, 1487f, 1495
Timidina, 386
Timidina chinasi, gene per la, 420
Timidina fosforilasi, deficit di, 2369t
Timo
- nell'infezione da HIV, 1130
- infezioni al, 741t
- nella miastenia grave, 2587, 2589, 2589t
- trapianto del, nel deficit da cellule T, 1990

Timoglobulina nel trapianto renale, 1727
Timololo
- nella cardiopatia ischemica, 1481t
- metabolismo del, 29t, 34
- nella prevenzione dell'emicrania, 100

Timoma, **e89**
- anatomia patologica, e89-e90, e90t
- anemia aplastica e, 655t
- aplasia eritrocitaria pura e, 659t, 660, e89
- diagnosi, e89
- Epstein-Barr virus e, e89
- eziologia, e89-e90
- immunodeficienza nel, **1993**
- manifestazioni cliniche, e89
- manifestazioni cutanee, 337
- mediastinica, 1612
- miastenia grave e, e89
- patologie associate, e89-e90
- sindromi paraneoplastiche nel, 617t, 619
- stadiazione, e89, e89t
- terapia, e90

Timpanocentesi, 209, 209t
Timpanogramma, 203
Timpanometria, 203
Timpanoplastica, 202, 204, 209
Timpanostomia, 204, 209
Tina (metamfetamina), 1118
Tinea. *Vedi anche i tipi specifici*
- diagnosi, 1003
- manifestazioni cliniche, 321, 321t, 323, 323t

Tinea capitis, 312, 1233
- alopecia nella, 322, 322t
- terapia, 1214

Tinea corporis, 317, 786t, 787, 1214, 1233, e70f
Tinea cruris, 310f, 317, 1233
Tinea faciei, 1233
Tinea nigra, 1232
Tinea pedis, 310f, 317, 1233
Tinea unguium, 317, 1233
Tinea versicolor, **318**, 318t, **1232**
- diagnosi, 312
- manifestazioni cliniche, 309t, 318t, 325, 325t, 326t
- terapia, 318t, 326t, 1214, 1232, 1233t

Tinel, segno di, 2081
Tinidazolo, e125
- nell'amebiasi, 1239-1243t, 1247, 1247t, e125
- azione, e125
- effetti avversi, 1239-1243t
- nella giardiasi, 1239-1243t, 1280, e125
- nella tricomoniasi, 812t, 1239-1243t, 1282, e125
- nell'uretrite, 810

Tinnito, 202
- mascheratori del, 204
- pulsatile, 2452
- terapia, 204

Tintura di oppio (laudano) nella diarrea, 253
Tinzaparina, nell'embolia polmonare, 1607t
Tiocianato, 656t
Tioconazolo, nelle infezioni fungine, 1214
Tiopronina
- nei calcoli di cistina, 1765
- nella cistinuria, 1752

Tiopurina metiltransferasi, 29t, 34
- deficit di, 405, 418

Tioredoxina, 1461
Tioridazina
- nel delirium, 75t
- effetti avversi, 2635, 2635t
- nella schizofrenia, 2635, 2635t

Tiotepa, 519
- nella meningite neoplastica, 1683
- nella metastasi leptomeningea, 2525
- preparazione al trapianto di cellule emopoietiche, 705

Tiotixene
- effetti avversi, 118t, 2635, 2635t
- nei fumatori, 2650t
- nella schizofrenia, 2635, 2635t

Tiotropio nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1594
Tipizzazione tissutale nel trapianto renale, 1725
"Tipo forward", 699
"Tipo inverso", 699
"Tipo e screen", 699
Tipo selvaggio, 395
Tipranavir
- azione, 1171
- effetti avversi, 1154, 1166t, 1172
- nell'infezione da HIV, 1166t, 1171
- resistenza al, 1170f
- struttura del, 1168f

Tiramina, 847
Tireoglobulina, 2151, 2152f, 2153
- nel carcinoma a sede primitiva ignota, 608
- misurazione della, 2172
- siero, 2156

Tireotossicosi, 2151, **2160**
- apatetica, 2160
- diagnosi, 2155, 2491
- eziologia, 2160t
- fetale/neonatale, 2163
- fittizia, 2156, 2164
- gestazionale, 2160t
- indotta dall'amiodarone, 2166
- insufficienza cardiaca nella, 1406t
- ipertermia nella, 118t, 119
- ipossia nella, 229
- osteoporosi nella, 2322t
- palpitazioni nella, 236
- senza ipertiroidismo, 2160t
- splenomegalia nella, 374t
- subclinica, 2167

Tirofiban
- nell'angina instabile, 1488t, 1489
- azione, 727f, 728

- caratteristiche del, 729t
- dosaggio del, 728
- effetti avversi, 711t, 728
- indicazioni all'impiego del, 729
- nell'infarto miocardico, 1488t, 1489

Tiroide
- agenesia della, 2151
- anatomia, 2151
- cancro della. *Vedi* Tiroide, cancro della
- ectopica, 2162
- in gravidanza, 2166
- linguale, 2151
- regolamentazione dell'asse tiroideo, 2151, 2152f
- sviluppo embrionale della, 2151

Tiroide, cancro della, **2169**, 2169t
- anaplastico, 2170t, 2172
- carcinoma a sede primitiva ignota, 608f, 608t
- cellula C, 2169t
- classificazione, 2169
- emergenze oncologiche, 1684
- epidemiologia, 475t, 2169
- fattori genetici, 2170, 2170t
- fattori di rischio, 2169t, 2170
- follicolare, 2169, 2169t, 2170t, 2171, 2171f
- follow-up del, 2156, 2172, 2172f
- indotto dalle radiazioni, 2170
- metastatico, 606
- midollare, 2170t, 2171, 2173, 2281t
- - familiare, 2283
- - fattori genetici, 2284, 2284f
- - nelle neoplasie endocrine multiple, 2283
- - terapia, 2285
- papillare, 492t, 2169, 2169t, 2170t, 2171f
- patogenesi, 2170
- sindromi di predisposizione al cancro, 490t
- stadiazione, 2169
- terapia, 512
- - chemioterapia, 513t
- - chirugia, 2171
- - determinazioni della tireoglobulina, 2172
- - scansione tiroidea *whole-body*, 2172
- - terapia radioiodica, 2172
- - terapia soppressiva del TSH, 2171

Tiroidectomia
- nella malattia di Graves, 2163
- nelle neoplasie endocrine multiple, 2285
- subtotale o quasi-totale, 2163
- - ipotiroidismo dopo, 2159
- nella tireotossicosi indotta da amiodarone, 2166

Tiroidite, **2164**
- acuta, 2164, 2164t
- atrofica, 2157
- autoimmune, 1972t
- cronica, 2164t, 2165
- eziologia, 2164t
- farmaco-indotta, 2165
- da gozzo. *Vedi* Hashimoto, tiroidite di
- granulomatosa. *Vedi* Tiroidite, subacuta
- post-partum, 2165
- silente (priva di dolore), 2160t, 2164
- subacuta, 2160t, 2164, 2164f, 2164t
- virale. *Vedi* Tiroidite, subacuta

Tirosinchinasi
- DNA dipendente, deficit di, 1990
- inibitori della, 501, 547
- - azione, 497, 497f
- - effetti avversi, 345
- JAK2, 663, 666
- recettori della, 2116t, 2117, 2118f

Tirosinemia, 1920t, 2390t
- acidosi tubulare renale nella, 1752
- ereditaria, 573, 574t

Tirosinfosfatasi proteica, 496

Tiroxina. *Vedi anche* Ormoni tiroidei
- indice della T_4 libera, 2155
- struttura della, 2151f
- terapia con
- - effetti avversi, 236
- - nell'ipotiroidismo, 46

Tisane, 1894

Titina, 1335

Tizanidina
- nella sclerosi multipla, 2534
- nella spasticità, 2512

Tobramicina
- azione, 837
- nell'endocardite, 781
- indicazioni all'impiego della, 846t
- nell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, 933t, 1588
- nelle infezioni da *Staphylococcus aureus*, 1588
- nella nocardiosi, 975
- nell'osteomielite, 793t
- nella polmonite, 1577t, 1580t
- resistenza alla, 846t
- nello shock, 1649t

Tocco terapeutico, 62, 63t

Todd, paralisi di, 2418

Tofi, 331t, 332

Togavirus, 1057t, 1058, 1058f
- trasmessi da artropodi e roditori, 1198, 1198t, 1199t

Tolazamide nella terapia del diabete mellito, 2224t

Tolbutamide
- nel diabete mellito, 2224t
- effetti avversi, 265, 656t
- epatotossicità della, 1891

Tolcapone
- nell'aumento di levodopa, 2472
- effetti avversi, 2472

Tolleranza immunitaria, 1954, **1971**
- induzione della, 718, 1977

Tolleranza maternofetale, 1979

Tolnaftato
- nella dermatofitosi, 1234
- nelle infezioni fungine, 1214

Tolosa-Hunt, sindrome di, 192, 2504

Tolrestat nella polineuropatia diabetica sensitivo-motoria, 2571

Tolterodina
- nell'incontinenza urinaria, 58
- nella sclerosi multipla, 2534

Toluene, esposizione al, 281t, 282, 289t, 2028, 2292t, 2481

Tomografia computerizzata
- ad alta risoluzione, 1549
- broncografia, e188f
- complicanze, 2409
- determinazione della massa ossea, 2323
- diagnostica neuroradiologica, **2409**
- elicale, 1548
- a emissione di singolo fotone, 1365
- mezzi di contrasto, 2409
- multidetector, 2409
- - arteria coronaria, 1372, 1373f, 1478
- principi, 1367
- tecniche, 2409
- del torace
- - normale, e179f
- - opacità "tree in bud", e188f
- ultrarapida/a fascio di elettroni, 1478
- virtuale, 1549

Tomografia a emissione di positroni
- nel cancro polmonare, 549, 551, 1549
- cardiaca, 1365, 1366f, 1476f, 1477f
- con diagnostica neuroradiologica, **2416**
- nelle malattie respiratorie, 1549
- nel nodulo polmonare solitario, 1549

Tonaca avventizia, 1331, 1331f

Tonaca media, 1331, 1331f

Tongue worms. *Vedi* Pentastomiasi

Toni cardiaci, **1350**
- nel blocco di branca fascicolare, 1350
- nella cardiopatia ischemica, 1351
- diastolico, 1350
- nel difetto del setto interatriale, 1350, 1420
- effetti di interventi fisiologici su, 1351, 1351t
- nell'embolia polmonare, 1350
- nella fibrillazione atriale, 1351
- nell'infarto miocardico, 1491
- nell'insufficienza aortica, 1437
- nell'insufficienza cardiaca, 1409
- nell'insufficienza del ventricolo destro, 1350
- nell'ipertensione, 1350, 1515
- nell'ipertensione polmonare, 1350, 1532
- nella miocardiopatia ipertrofica, 1351
- nella miocardite, 1446
- nel mixoma atriale, 1350
- nella pericardite, 1351, 1453
- primo, 1348f, 1350
- nel prolasso della valvola mitrale, 1433
- quarto, 1348f, 1351, 1409, 1431
- nel rigurgito mitralico, 1351, 1431
- secondo, 13,5, 1348f
- - sdoppiamento del, 1350, e49, e49f
- sistolico, 1350
- nella stenosi aortica, 1351, 1434
- nella stenosi mitralica, 1428
- nella stenosi polmonare, 1350, 1424
- nella stenosi tricuspidale, 1350
- terzo, 1348f, 1350

Tonicità, 1695, 1695f

Tono muscolare, 147, 147t
- valutazione del, 2407

Tono vascolare, 1509
- alterazioni del, sincope, 139, 139t
- regolazione del, 1333

Tonsille, cancro delle, virus di Epstein-Barr e, 1084

Tonsillectomia
- nella nefropatia IgA, 1736
- nell'otite media ricorrente, 209
- sanguinamento nelle, 366

Tonsillite. *Vedi* Ascesso peritonsillare

Topi
- modelli knock-out/knock-in, 391, 391f, 391t
- morso di, e110
- transgenici, modelli knock-out/knock-in, 391, 391f, 391t
- transgenici, modelli di malattia genetica, **391**, 391f, 391t

Topiramato
- azione, 2422
- nella disintossicazione dall'alcolismo, 2642
- effetti avversi, 2426, 2427t
- nell'emicrania, 103t, 105
- nell'epilessia, 2425, 2426, 2426t, 2427t
- interazioni farmacologiche, 2427t
- nella neuropatia periferica, 2568, 2568t
- nella prevenzione dell'emicrania, 100
- nella prevenzione di SUNCT/SUNA, 103
- nella terapia del dolore, 72
- nel tremore essenziale, 2476

Topoisomerasi
- IV, 840
- inibitori della, 519-520, 668

Topotecan
- azione, 517t, 520
- nel cancro cervicale, 602
- nel cancro ovarico, 599
- effetti avversi, 517t, 520

Torace, percussione del, nella fibrosi cistica, 1587

Toracentesi
- nelle malattie respiratorie, 1550
- nel versamento pleurico, 481

Toracotomia nelle malattie respiratorie, 1550

Torcicollo, 2477, 2480

Torovirus, 1177f, 1180

Torre, sindrome di, 331, 331t

Torsemide
- nell'edema polmonare, 1656
- effetti avversi, 293
- nell'insufficienza cardiaca, 1410, 1411t
- nella nefropatia cronica, 1711

Torsione di punta, 1389, 1398, 1401, 1404
- elettrocardiogramma nella, 1356, 1398f
- farmaco-indotta, 42
- nell'infarto miocardico, 1499
- meccanismo della, 1376t, 1377
- sincope nella, 141

Torsione scapolare, 2592, 2593f

Torsione del testicolo, 92t, 811, 1192

Tosse, **225**
- da ACE-inibitori, 1412
- acuta, 225
- approccio, 226, 226f
- broncoscopia a fibre ottiche, 226
- complicanze, 226
- cronica, 226, 226f
- durata della, 225
- esame obiettivo, 226
- eziologia, 225, 917
- nell'interstiziopatia polmonare, 1595
- nelle malattie respiratorie, 1539
- meccanismo della, 225
- pertosse, **915**
- radiografia del torace nella, 226
- subacuta, 226, 226f
- terapia, 226f, 227
- test di funzionalità polmonare nella, 226
- tomografia computerizzata, 226

Tossicità
- dose-limitante, 514
- del glucosio, 2207
- linfocitaria, test di, 349

Tossicodipendenti per via endovenosa
- artrite infettiva nei, 2099
- botulismo da ferita nei, 885, 887
- endocardite nei, 777, 779, 934
- endocardite infettiva nei, 862
- infezione da HIV nei, 1112, 1117, 1117f, 1175, 2644, **2645**
- infezione da virus dell'epatite A nei, 1880
- infezione da virus dell'epatite C nei, 1882
- infezione da virus T-linfotropico umano nei, 1110f, 1111

- malattia epatica nei, 1861
- osteomielite nei, 790
- sepsi/shock settico nei, 1649t

Tossicologia, valori di riferimento dei test di laboratorio, A8-A9t
Tossina binaria CDT, 805
Tossina botulinica, 749, **884**
- nell'acalasia, 1795
- come agente del bioterrorismo, 1309t, 1312t, **1316**
- azione, 884, 885f
- nella distonia, 2478
- iniezioni nel piloro della, 242
- interazioni nella miastenia gravis, 2591t
- nell'iperidrosi, 2497
- nelle ragadi anali, 1852
- nella sindrome di Tourette, 2479
- nelle sindromi tardive, 2481
- nella spasticità, 2512
- nel tremore essenziale, 2476

Tossina dermonecrotica della *Bordetella*, 915
Tossina difterica, 749, 874
Tossina eritrogena, 749
Tossina esfoliativa, *Staphylococcus aureus*, 860
Tossina labile al calore, *Escherichia coli*, 749, 800, 923
Tossina Shiga, 801, 804, 922, 943
Tossina Shiga-simile, 944
Tossina stabile al calore, *Escherichia coli*, 800, 923
Tossina tetanica, 749, 881-884
Tossina theta nella malattia associata a *Clostridium perfringens*, 888
Tossine
- batteriche, 749
- *Clostridium difficile*, 805
- nella diarrea infettiva, 800

Tourette, sindrome di, 176, **2479**
Toxidrome, e281
Toxocara spp., **1284**. *Vedi anche* Larva migrans
Toxocariasi, 1284
- coinvolgimento oculare nella, 185
- diagnosi, e117t
- eosinofili nella, 383

Toxoplasmosi, **1273**
- anatomia patologica e patogenesi, 1274
- aritmia nella, 1383t
- ascesso cerebrale, 2550
- ciclo vitale del parassita, 1273, 1273f
- coinvolgimento oculare nella, 185, 1274, 1276-1277, 1276t
- congenita, 1273, 1276-1277, 1276t
- cuore nella, 1274
- debolezza nella, 149
- diabete insipido nella, 2146t
- diagnosi, 959t, 1084, 1188, 1190, 1247, 1276, 1276t, 2521, e115t, e116t, e117-e118, e117t
- - diagnosi molecolare, 1277
- - sierologia, 1276
- - tessuto e fluidi corporei, 1276, 1276t
- epidemiologia, 1273
- eziologia, 1273, 1273f
- in gravidanza, 1274, 1278
- immunità nella, 1275
- nell'infezione da HIV, 1143t, 1145, 1151, 1153, 1156-1158, 1156t, 1157f, 1161
- ipopituitarismo nella, 2125t
- linfoadenopatia nella, 370, 370t, 1274
- linfonodi nella, 1274
- malattia glomerulare nella, 1744
- manifestazioni cliniche, 1275
- manifestazioni muscolari nella, 788
- meningite, 2557t
- mielite nella, 2509
- miocardiopatia nella, 1448
- nel paziente immunocompromesso, 1275-1277
- nei pazienti con cancro, 531, 531t
- pericardite nella, 1453
- polmoni nella, 1274, 1275
- prevenzione, 1278
- screening, 1278
- del sistema nervoso centrale, 1274-1277, 1275f, 1276t, 2552
- - diagnosi, 2552
- - manifestazioni cliniche, 2552
- - terapia, 2552
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828, 828t, 829t, 832t, 832t, 834
- terapia, 1239-1243t, 1277, e119, e125
- trasmissione della
- - orale, 1273
- - sangue o organi, 1273
- - transplacentare, 1273
- tratto gastrointestinale nella, 1274

TP-PA test, 1021, 1021t
Tracciato della pressione ventricolare destra, e152f
Tracheite virale, **1095**, 1096t
Tracheobronchite
- da *Moraxella catarrhalis*, 904, 904f
- da parainfluenza virus, 1101
- pneumococcica, 851t
- virale, 1096t
- da virus respiratorio sinciziale, 1099

Tracheostomia
- nell'anafilassi, 1997
- nell'apnea durante il sonno, 1619
- nell'ostruzione delle vie aeree, 1684

Trachipleistophora spp., **1281**
Tracoma, 185, **1053**
- diagnosi, 1053
- epidemiologia, 1053
- linfoadenopatia nel, 370t
- manifestazioni cliniche, 1053
- prevenzione, 1053
- strategia S-A-F-E, 1053

Traduzione, 387f, 388
TRAIL, 501, 501f
Trail-making test, 1863
Training di resistenza, 60t
Tramadolo
- effetti avversi, 2422t
- farmacologia, 2642
- nella fibromialgia, 2105
- nella neuropatia periferica, 2568, 2568t
- nella terapia del dolore, 84t

Tram-tracking, 1737
Trandolapril nell'insufficienza cardiaca, 1411t
Tranilcipromina, 2625t
Tranquillanti, effetti avversi, 298t
Transaminasi elevata con terapia a base di eparina, 731
Transattivatore di classe II, deficit di, 1990
Transcobalamina I, 636
Transcobalamina II, 636
- deficit di, 641, 1993

Transcortina, 2174
Transcriptome, 388
Transcriptomica, 388
Transdifferenziazione, 424
Transferrina, 621, 621t, 622f
- diferrica, 621
- monoferrica, 621
- percentuale di saturazione nell'emocromatosi, 2353, 2353t
- recettori della, 622, 622f, 624, 2351
- - digiuno, 1918
- nella valutazione nutrizionale, 449

Transizione (mutazione), 394
Transizione epidemiologica, **1340**, 1341t
- età dell'inattività e dell'obesità, 1340, 1341t
- età delle malattie degenerative e create dall'uomo, 1341, 1341t
- età delle malattie degenerative ritardate, 1340, 1341t
- età della pestilenza e della carestia, 1341, 1341t
- età della regressione delle epidemie, 1341, 1341t
- salute globale, 1342
- negli Stati Uniti, 1341

Transizione epitelio-mesenchimale, 503f, 1697, 1697f
Transmission disequilibrium test, 402t
Transpeptidazione, 837
Transposoni, vettori per la terapia genica, 418t
Transtiretina, 2074, 2077
- anomalie della, 2153, 2153t
- nella valutazione nutrizionale, 449, 451t

Transversione, 394
Trapianto cardiaco, **1416**
- nell'amiloidosi, 1446
- complicanze post-trapianto
- - coronaropatia dell'organo trapiantato, 1417
- - infezioni, 828t, **833**, 1417
- - neoplasie maligne, 1417
- controindicazioni, 1417
- cuore-fegato, 1921
- dispositivo di assistenza ventricolare sinistra come ponte al, 1418
- immunosoppressione nel, 1417
- indicazioni all'impiego de, 1417
- nell'insufficienza cardiaca, 1416
- nella malattia di Chagas, 1270
- e polmonare, 1620
- risultati, 1417, 1417f
- ritrapianto, 1417
- sistema di selezione del donatore, 1417
- tecniche chirurgiche, 1416

Trapianto cutaneo, 828t
Trapianto intestinale, 1827
Trapianto nucleare, 424-425
Trapianto renale, 1723
- cancro nel ricevente di trapianto, 1729
- complicanze, 1727
- decorso clinico e trattamento del ricevente, 1727-1729, 1728f
- lesioni croniche del rene trapiantato, 1728
- nella porfiria acuta intermittente, 2361
- pre-sensbilizzazione, 1725
- problemi di trattamento, 1727
- recente attività e risultati, 1724, 1724t
- nel rene policistico, 1746
- rigetto del trapianto, 1727
- - immunologia, 1725, 1726f
- - rigetto iperacuto, 1725
- selezione del donatore nel, 1724
- - donatori viventi, 1725, 1725t
- selezione del ricevente nel, 1724
- nella sindrome emolitico-uremica, 1760
- terapia immunosuppressiva nel, 1726, 1726t
- tipizzazione tissutale e immunogenetica clinica nel, 1725

Trascrittasi inversa, 1059, 1113-1115, 1115f
- inibitori della, 1163, 1164t
- - resistenza agli, 1169f
- non nucleosidica, inibitori della, 848t, 1063
- PCR dell'HIV, 1139, 1140f

Trascrizione, 387f, 389
- nelle cellule cancerose, 499
- correlata alla cocaina e all'amfetamina, 255
- fattore CREB della, 2400
- fattori della, arricchiti di isole, 2207

Trasduzione, 419
Trasferasi lipidiche, 1956t
Trasformazione maligna, 351, 597
Trasfusione, **698**
- alcalosi metabolica nella, 293
- allogenica, 702
- alternative alla, **703**
- autologa, 704
- complicanze infettive, 701t, 703, 742
- emocomponenti, 699, 700t
- intrauterina, 1093
- massiva
- - coagulazione intravascolare disseminata nella, 719t
- - ipokaliemia nella, 281
- di piastrine, 700, 700t
- - nell'anemia aplastica, 659
- - nella coagulazione intravascolare disseminata, 720
- - nei disturbi della coagulazione della malattia epatica, 721
- - incremento della conta corretta, 700
- - nella leucemia mieloide acuta, 670
- - refrattorietà alla to, 700, 703
- - per trombocitopenia, 525
- reazioni avverse alla, **701**
- - emosiderosi, 635
- - immunomodulazione, 702
- - ipotensione, 702
- - ipotermia, 702
- - sovraccarico di ferro, 659, 702
- - sovraccarico di fluido, 702
- - tossicità degli elettroliti, 702
- reazioni immunomediate alla, 701, 701t, 1975
- - alloimmunizzazione, 702
- - lesione polmonare, 702
- - porpora, 702
- - reazioni acute emolitiche, 701
- - reazioni allergiche, 701
- - reazioni anafilattiche, 702
- - reazioni febbrili, non emolitiche, 701
- - reazioni ritardate, emolitiche e sierologiche, 701
- riduzione del bisogno di, 703
- riduzione leucocitaria, 700
- rischio della, 627
- test prima della trasfusione, **699**

Trasfusioni, terapia a base di
- nell'anemia, 362
- nell'anemia aplastica, 659
- nell'anemia da deficit di ferro, 625
- nell'anemia emolitica autoimmune, 652
- nell'anemia da emorragia acuta, 654
- nell'anemia ipoproliferativa, 627
- nell'anemia mediterranea, 632
- nell'aplasia eritrocitaria pura, 660
- nella coagulazione intravascolare disseminata, 720
- nel deficit di piruvato chinasi, 648
- nell'emofilia, 717
- nella emoglobinuria parossistica notturna, 653
- nella leucemia mieloide acuta, 673
- nella malattia da agglutinina fredda, 652

- nella nefropatia cronica, 1715
- nella porfiria eritropoietica congenita, 2363
- nella sepsi/shock settico, 1649
- nello shock ipovolemico, 1642
- nella talassemia, 634

Traslocazione (genetica), 389, 411
- nelle cellule cancerose, 492, 492t
- reciproca, 411
- robertsoniana, 411

Traslocazione (tratto gastrointestinale), 748
Trasmissibilità di patogeni, 750
Trasmissione
- feco-orale, 743, 750, 801, 1181
- trans-ovarica, 1198
- trans-stadiale, 1262

Trasportatore dell'acido urico umano, 2365, 2365f
Trasportatore di urato, 2365, 2365f
Trasportatori anionici organici, 1927, 2364, 2365f
Trasportatori GLUT, 1821, 2203, 2203f, 2204f, 2206, 2208, 2379
Trasporto attivo, 1691, 1927
- secondario, 1691

Trasporto di campioni, e98, e99-e100t
Trasporto elettrogenico, 1692
Trasporto elettroneutrale, 1692
Trasporto di membrana, alterazioni del, **2393**
Trasporto passivo, 1691
Trasporto tubulare renale
- nella ansa di Henle, 1691f, 1693
- nei dotti collettori, 1691f, 1694
- epiteli aderenti, 1691
- malattie ereditarie, 1692t
- meccanismo del, 1691
- - trasporto epiteliale di soluti, 1691, 1691f
- - trasporto di membrana, 1691, 1691f
- nella nefropatia cronica, 1699
- trasporto cellulare, 1691
- trasporto paracellulare, 1691
- nel tubulo distale, 1691f, 1694
- nel tubulo prossimale, 1691f, 1692

Trasposizione congenitamente corretta, **1425**
Trastuzumab
- azione, 498, 498t, 520, 523f, 527
- nel cancro mammario, 498, 498t, 561, 561t
- effetti avversi, 520, 1443, 1685, e91t

Tratto biliare, cancro del
- infezioni in pazienti con, 528t
- terapia, 513t

Tratto drepanocitico, 630, 1251
Tratto gastrointestinale
- anatomia, 1777
- decontaminazione nell'avvelenamento, e285
- flora anaerobica del, 979, 979t
- funzioni, 1777
- ingresso di microbi attraverso il, 743
- superiore, studio con contrasto del, 133

Tratto influenzato dal sesso, 397
Tratto limitato dal sesso, 397
Tratto spinotalamico, 82, 83f, 155, 155f, 156
Trattografia del tensore di diffusione, 2414, 2415f
Traube, segno di, 1437
Traube, spazio semilunare di, percussione dello, 373
Trauma
- associato ai viaggi, 772
- ipotermia nel, 135, 135t
- toracico
- - aritmia nel, 1381t
- - danno cardiaco, **1457**
- - edema polmonare nel, 224t, 2152
- - pneumotorace nel, 1612

Trazione
- nel dolore alla schiena, 113
- test di, 2467, 2468f

Trazodone, 2625t
- nella depressione, 74, 2631
- nei disturbi da stress, 2628
- effetti avversi, 74
- nella fibromialgia, 2105
- nei fumatori, 2650t
- nell'insonnia, 75, 175

TRC, 433t
Treacher Collins, sindrome di, 201t
Trematodi, **1296**, **1297**, 1300t, **1301**, e113t. *Vedi anche* Trematodi
- approccio, 1296, 1296
- biliari, 1297t, 1297t, 1300t, 1300t, **1301**, **1301**
- caratteristiche morfologiche, 1297
- ciclo vitale dei, 1297, 1297
- controllo, 1302
- diagnosi, e113t, e117t
- ematici, **1297**, **1297**, 1297t, 1297t, e113t, e113t
- epatici, 1300t, **1301**, e113t
- epidemiologia, 1297t
- intestinali, 1297t, 1300t, 1301, e113t
- parassitismo epatobiliare, 1935
- polmonari, 1297t, 1297t, 1300t, 1300t, **1301**, **1301**, e113t, e113t
- prevenzione, 1302
- terapia, 1239-1243t, e120
- trasmissione, 1297t

Tremore, 118, 137, 2477t
- cinetico, 2476
- essenziale, 2469, 2471t, **2476**
- nella malattia di Parkinson, 2467
- posturale, 2476
- psicogenico, 2482

Treponema pallidum, 124t, **1016**. *Vedi anche* Pinta; Sifilide; Framboesia
- dimostrazione del, 1020
- genoma del, 1016
- recettori dell'ospite per il, 745
- test di emoagglutinazione, 1020

Treponematosi, **1016**
- endemiche, **1023**. *Vedi anche le malattie specifiche*
- - confronto dei treponematosi, 1024t
- - controllo delle, 1025
- - diagnosi, 1025
- - epidemiologia, 1023, 1024f
- - manifestazioni cliniche, 1024, 1024t, 1025f
- - microbiologia, 1024
- - terapia, 1025

Treprostinil
- effetti avversi, 1534
- nell'ipertensione polmonare, 1534

Tretinoina, effetti avversi, 1682
Triamcinolone
- nella gotta, 2094
- preparazioni di glucocorticoidi, 2195t

Triamterene
- azione, 1694
- effetti avversi, 283, 292t, 1711
- interazioni farmacologiche, 37
- nell'ipertensione, 1516, 1516t
- nella paralisi periodica ipokaliemica, 2606
- nella sindrome di Liddle, 1750

Triazolam
- nell'ansia, 2626t
- nell'insonnia, 175
- interazioni farmacologiche, 848t

Triazoli nella dermatofitosi, 318
Tribec virus, 1201
Tricheco, morso di, e110
Trichinellosi, **1283**
- ciclo vitale del parassita, 1283, 1283f
- diagnosi, 1284, 1284f, e114t, e117t
- edema nella, 235
- eosinofili nella, 383
- epidemiologia, 1283
- malattia glomerulare nella, 1744
- manifestazioni cliniche, 1283
- manifestazioni muscolari della, 788
- patogenesi, 1283
- pericardite nella, 1453
- prevenzione, 1283
- terapia, 1239-1243t, 1284, 1284t, e125

Trichophyton spp. *Vedi* Dermatofitosi
Trichosporon spp., 1232-1236
Trichuris trichiura. *Vedi* Tricuriasi
Tricipite, riflesso del, 2407
Triclabendazolo, e125
- azione, e125
- nella fasciola epatica, 1300t, 1301
- nella fascioliasi, 1300t, e125
- nella paragonimiasi, e125

Tricloroetilene, 1889, 2028, 2572, 2573t
Tricolemmoma, 331, 331t
Tricomoniasi, **1282**
- cervicite mucopurulenta, 814f
- ciclo vitale del parassita, 1282
- diagnosi, 812, 1282, e103
- epidemiologia, 1282
- infezioni delle vie urinarie, 1768
- manifestazioni cliniche, 811-813, 812t, 1282
- terapia, 811, 812t, 1239-1243t, 1282, e125
- trasmissione sessuale, 808, 808t
- uretrite, 809, 810t

Tricosporonosi, 1232, **1235**
- nei pazienti con cancro, 534
- terapia, 1233t

Tricostrongiliasi, **1290**
- terapia, 1239-1243t, 1239-1243t

Tricotillomania, 323t
Tricromato, 183
Tricuriasi, 1287t, **1289**
- diagnosi, e114t, e116t
- terapia, 1239-1243t, 1287t, 1289

Tricuspide, stenosi della, **1439**
- cateterismo cardiaco, 1372
- diagnosi, 1453
- ecocardiografia, 1439
- elettrocardiogramma nella, 1439
- eziologia, 1427t
- fisiopatologia, 1439
- manifestazioni cliniche, 1439
- polso venoso giugulare nella, 1349
- soffio, 1439, e43f, e44t, e48
- suoni cardiaci, 1350
- terapia, 1439

Trientina, nella terapia della malattia di Wilson, 1918, 2370t, 2371
Triesifenidile nella distonia, 2478
Trifluoperazina
- effetti avversi, 2635t
- nella schizofrenia, 2635t

Trifluorotimidina, nella terapia delle infezioni da herpes simplex virus, 1077, 1077t
Trifluridina
- azione, 1070
- effetti avversi, 1070
- nell'herpes virus, 1070

Trifluzato di corticorelina ovina, 2180
Trifoglio, 367t
Trigeminismo, 1398
Trigger dell'emicrania, 96
Trigliceridi
- abbassamento del livello dei, 1465
- alterazioni del metabolismo delle lipoproteine, 2340
- aterosclerosi e, 1465
- a catena media nel sostegno nutrizionale specializzato, 455
- metabolismo dei, 2337, 2339f
- polinsaturi a catena lunga nel sostegno nutrizionale specializzato, 455

Triiodotironina. *Vedi anche* Ormoni tiroidei
- indice della T_3 libera, 2155
- struttura della, 2151f
- test di captazione della T_3 su resina, 2155

Trilostano nella terapia della malattia di Cushing, 2141
Trimetilaminuria, 444
Trimetoprim
- azione, 637, 838t, 839, 1693
- nella ciclosporiasi, 1239-1243t
- effetti avversi, 283, 283t, 292, 292t, 642
- nelle infezioni delle vie urinarie, 1770, 1771t
- nell'isosporiasi, 1239-1243t
- nella prostatite, 1773
- resistenza al, 838t, 841

Trimetoprim-polimixina nella terapia della congiuntivite, 184
Trimetoprim-sulfametoxazolo
- aggiustamento della dose nell'insufficienza renale, 842t
- nelle bronchiectasie, 1584
- nella brucellosi, 956
- nella cellulite, 788
- nella ciclosporiasi, 1281
- nel colera, 951
- nella diarrea, 249
- nella donovanosi, 972t
- effetti avversi, 265, 343t, 347, 379, 649t, 656t, 711t, 1145, 1150, 1152t, 1237t, 2080t
- nell'encefalite amebica granulomatosa, 1247
- epatotossicità del, 1891t, 1894
- nella febbre enterica, 940, 940t
- nella febbre Q, 1044
- nella granulomatosi di Wegener, 2053
- indicazioni all'impiego del, 846t
- nell'infezione da *Aeromonas*, 910
- nell'infezione da *Blastocystis hominis*, 1281
- nell'infezione da *Burkholderia cepacia*, 933t, 936
- nell'infezione da *Escherichia coli*, 922
- nell'infezione da *Moraxella catarrhalis*, 904, 904t
- nell'infezione da *Pneumocystis*, 1143t, 1237, 1238t
- nell'infezione da *Proteus*, 925
- nell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, 933t
- nell'infezione da *Stenotrophomonas maltophilia*, 933t, 936
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 984t
- nelle infezioni della ferita da morso, e111, e111t
- nelle infezioni da listeria, 881
- nelle infezioni da micobatteri non tubercolari, 1016
- nelle infezioni stafilococciche, 313, 863-865, 864t
- nelle infezioni delle vie urinarie, 1770, 1771t

– interazioni farmacologiche, 848t
– nell'isosporiasi, 1148, 1281
– nella legionellosi, 914, 914t
– nella malattia diverticolare, 1848
– nella malattia granulomatosa cronica, 384
– nella malattia di Whipple, 1828, 2048
– nella meningite, 2541
– nella nocardiosi, 975, 975t
– nell'osteomielite, 793
– nell'otite media, 209
– nella pertosse, 918, 918t
– nella peste, 964, 965t, 1313
– nella polmonite, 1145, 1687
– nella prevenzione della toxoplasmosi, 1143t, 1277
– nella profilassi, 849t
– – della neutropenia cronica, 384
– – nei riceventi di trapianto, 707t, 831, 835
– nella prostatite, 1773
– resistenza al, 846t
– nella salmonellosi, 942t
– nella sinusite, 207t, 855
Trimetrexato, effetti avversi, 1152t, 1237t
Trimetrexato-leucovorina, nell'infezione da *Pneumocystis*, 1237, 1237-1238t
Triomune, 1171t
Trioso fosfato isomerasi, deficit di, 648t
Triossido di arsenico
– effetti avversi, 519t, 1683
– nella leucemia mieloide acuta, 673
Tripanosomiasi, 7, **1268**
– africana. *Vedi* Malattia del sonno
– americana. *Vedi* Chagas, malattia di
– nell'infezione da HIV, 1157
– linfoadenopatia nella, 370t
– meningite, 2557t
– nei soggetti sottoposti a trapianto, 828t, 832
– splenomegalia nella, 374t
– umana africana, **1270**
Tripanotione riduttasi, e119, e123
Tripla A, sindrome della, 2193
Triploidia, 409t
Tripsina, 1941
– sierica, 1939
Tripsinogeno, 1948
– mutazioni cationiche, 1942
– sierico, 1939, 1941, 1949
Triptani
– effetti avversi, 99
– nell'emicrania, 99
Triptasi, sierica, 2000
Triptofanuria, 2390t
Trisezione, 1348
Trisma, 883, 2500
Trisomia, 407f, 409-410, 409t, 410t. *Vedi anche i tipi specifici*
– cardiopatie congenite nella, 1419
– età materna e, 410, 410f
– individuazione della, 408
Trisomia 18, 408-409, 409t, 410t
Trisomia 21, 407f, 408-411, 409t, 410t
Tristezza negli alcolisti, 2638
Trivittatus virus, 1203
Trizio, esposizione al, 1325t, 1328
Trizivir, 1167, 1171t
Trofozoite
– amebica, 1244, 1244f, 1244f
– di *Babesia*, 1262
– di *Balantidium*, 1283
– di *Giardia*, 1279, 1279f
– di *Plasmodium*, 1248, 1249t, 1255f, 1255f
Troglitazone, 2225
– azione, 444
– effetti avversi, 1890, 1891t
Trombectomia
– dispositivo per, 1504
– endovascolare, nell'ictus ischemico, 2433
– meccanica percutanea
– – nelle occlusioni arteriose acute, 1526
– – nella trombosi della vena renale, 1761
– nella trombosi dell'arteria renale, 1759
Trombina, 365, 365f, 726f
– inibitore della fibrinolisi attivabile dalla, 367t
– inibitori della, 369t
– inibitori diretti della, parenterale, 733
– tempo di, 369, 717f
– – prolungato, 369t
– test di generazione della, 369
Trombo correlato a catetere, 457
Tromboangioite obliterante, **1526**, 1528
Trombocitemia
– emorragica. *Vedi* Trombocitosi, essenziale
– essenziale. *Vedi* Trombocitosi, essenziale
Trombocitopenia, 655t, **710**
– amegacariocitica, 655t, 659, 713
– anamnesi nella, 710
– approccio, 710
– chemioterapia e, 525
– ereditaria, 710, 713
– esame obiettivo, 710
– familiare, con tendenza alla leucemia mielogenica acuta, 389t
– farmaco-indotta, 38, 711, 711t
– nella febbre maculosa delle Montagne Rocciose, 1040
– in gravidanza, 46
– immune, 711
– – splenomegalia nella, 373, 374t
– indotta dall'eparina. *Vedi* Trombocitopenia indotta da eparina
– indotta da infezione, 711
– nell'infezione da HIV, 1153
– manifestazioni cutanee, 334, 334t, 336
– con radio assente, 655t, 713
– sanguinamento nella, 367, 721t
– nella sepsi/shock settico, 1648
– striscio ematico periferico nella, 710, 710f
– terapia, 525, 1153
Trombocitopenia indotta da eparina, 38, **711**, 712f, 731, 1608
– diagnosi, 712, 731
– esordio ritardato, 711
– manifestazioni cliniche, 731
– manifestazioni cutanee, 334, 334t
– terapia, 712, 731, 731t
– trombosi nella, 367t
Trombocitosi, **714**
– eritromelalgia nella, 1529
– essenziale, 374t, 663, 663t, **666**
– – complicanze, 667
– – diagnosi, 667
– – eziologia, 667
– – manifestazioni cliniche, 667
– – striscio ematico periferico nella, 667
– – terapia, 667
– eziologia, 667t
– paraneoplastica, 614t, **615**
– striscio ematico periferico nella, e81f
– trombosi nella, 367t
Tromboembolectomia nelle occlusioni arteriose acute, 1526
Tromboendoarterectomia, 1525
– nell'embolia polmonare, 1609
– nell'ipertensione polmonare tromboembolica, 1536
Trombofilia
– analisi per la, 369
– diagnosi, 723
– ereditaria, 723
Tromboflebite, 1348, 1529. *Vedi anche* Trombosi, venosa
– cianosi nella, 231
– diagnosi, 615
– edema nella, 234
– manifestazioni cliniche, 615
– paraneoplastica, 614t, **615**
– patogenesi, 615
– nei pazienti ustionati, e108
– pelvica settica, 48
– settica, 948, 983
– superficiale, **724**
– suppurativa intracranica, **2554**, 2554f
– terapia, 616
Trombogenesi, 726, 726f
Trombomodulina, 364, 1332
Tromboplastina, 368
Trombopoiesi, 667
Trombopoietina, 709
– antagonisti recettori della, nella porpora trombocitopenica immune, 713
– nella differenziazione ematopoietica, 430f
– eccesso di, 615, 667t
– plasma, 667
– recettore/i, 663
– terapia con, per la mielosoppressione indotta da chemioterapia, 524
Trombosi, **363**
– anamnesi della, 367
– approccio, 366-369
– arteriosa
– – acuta, 1526
– – lupus anticoagulant nella, 721
– – piastrine nella, 726
– – terapia, **726**
– diagnosi, 368
– fattori di rischio, 366, 367f, 367t
– nella malattia epatica, 721t
– manifestazioni cliniche, 366
– nella policitemia, 362
– potenziale, 722
– del seno sagittale superiore, 149, 2555
– – diagnosi, 2551
– – diagnostica neuroradiologica in, e247-e249f
– del seno trasverso, 2555
– settica del seno sagittale superiore, 755
– nella trombocitopenia indotta da eparina, 712
– della vena portale, ascite nella, 267t
– venosa, **722**, **1529**. *Vedi anche* Embolia polmonare
– – cerebrale, 106
– – diagnosi, 724
– – epidemiologia, 722
– – ereditaria, 723
– – eziologia, 722, 722t
– – fattori di rischio, 722, 722t, 723f, 1530, 1530t
– – nell'infezione da HIV, 1153
– – lupus anticoagulante nelle, 722
– – nelle malattie del midollo spinale, 2512
– – prevenzione, 723
– – prognosi, 722
– – ricorrente, 722, 723
– – salute globale, 724
– – in siti rari, **723**
– – superficiale, 1530
– – terapia, **725**, 725t, 1530
– venosa corticale, 149
– venosa epatica. *Vedi anche* Budd-Chiari, sindrome di
– – ascite nella, 268
– – nella policitemia vera, 663
– venosa profonda, 367, **722**, **1530**, **1603**
– – approccio, 1604f
– – diagnosi, 724, 724t, 1604, 1605t, 1607f
– – ecografia, 1605, 1605f, 1605t
– – epidemiologia, 722, 1603
– – eziologia, 722, 722t
– – fattori genetici, 1603
– – fisiopatologia, 1604
– – flebografia con contrasto nella, 1606
– – in gravidanza, 45
– – ipossiemia nella, 1604
– – manifestazioni cliniche, 1604
– – paraneoplastica, 615
– – nel paziente ricoverato in UTI, 1628
– – postpartum, 45
– – prevenzione, 724, 1606, 1609, 1609t
– – profilassi perioperatoria della, 52
– – prognosi, 724
– – regole decisionali mediche per la, 1604t
– – risonanza magnetica, 1606
– – nella sindrome di Behçet, 2061
– – terapia, 45, 616, 725, 725t, 1606
– venosa renale, 1704t, **1761**
– – condizioni associate a, 1761t
– – terapia, 1761
Tromboxano A_2, 726f, 1640
Troncamento delle proteine, test di, 404t, 405, 414
Tronco cerebrale
– lesione del
– – anomalie sensoriali e, 157
– – debolezza e, 149
– – ipoventilazione e, 1614t
– riflessi del, nel coma, 1666, 1666f
Tropheryma whipplei. *Vedi anche* Whipple, malattia di
– sequenza del genoma del, 2048
Tropisetrone, nella sindrome da carcinoide, 2275
Tropismo tissutale dei patogeni, **748**
Tropolone, 2622f
Troponine
– nell'angina instabile, 1486
– nella contrazione cardiaca, 1335, 1336f
– nell'infarto miocardico, 1486, 1491, 1492f
– nell'insufficienza cardiaca, 1409
Trousseau, segno di, 287
Trousseau, sindrome di, 548, 580, 615
Trovafloxacina, 1891t
Troxacitabina, nella leucemia mieloide acuta, 673t
Truvada, 1171t
Trypanosoma brucei gambiense, **1271**. *Vedi anche* Malattia del sonno
Trypanosoma brucei rhodesiense, **1271**. *Vedi anche* Malattia del sonno
Trypanosoma cruzi, **1268**. *Vedi anche* Chagas, malattia di
T-score, 2318, 2322, 2323f
Tubature, 2650
Tube di Eustachio, disfunzione delle, 201
Tubercolina, test cutaneo alla, 987, 989, 994, 997, 997t

Tubercoloma, 991, 1247, 2550
Tubercolosi, **985**
- amiloidosi nella, 2076
- anamnesi familiare e malattia, 987
- anemia nella, 626
- aneurisma aortico nella, 1519t, 1520
- appendicite nella, 1858
- aritmia nella, 1383t
- artrite nella, 2101
- ascesso dello psoas nella, 799
- ascite nella, 267, 267t
- bronchiectasia nella, 1582
- brucellosi vs., 954, 955t
- calo ponderale nella, 256t
- coinvolgimento oculare nella, 185
- colecistite nella, 1932
- congenita, 992
- controllo della, 998
- - *case finding*, 999
- - "*Stop TB Strategy*", 999
- diagnosi, 936, 959t, 972t, 1020, 1055, 1227, 1276t, e104. *Vedi anche* Tubercolina, test cutaneo alla
- - amplificazione degli acidi nucleici, 993
- - colorazione di acido-resistenza, 985, 986f, 993
- - coltura micobatterica, 993
- - malattia latente, 994
- - metodi di imaging, 989, 989f, 991f
- - procedure radiografiche, 989f, 991f, 993
- emottisi nella, 227, 227t
- epidemiologia, 986-987, 986f, 987f
- epididimite, 811
- esofagite, 1798
- estesamente farmaco-resistente, 10, 997
- extrapolmonare, 835, 990-993, 1145
- eziologia, 985
- farmaco-resistente, 835, 996, 996f
- fattori di rischio, 987, 987t
- febbre nella, 131
- fissurazione anale nella, 1852
- formazione di granulomi nella, 988
- gastrite nella, 1816
- gastrointestinale, 991
- genitourinaria, 816, 990, 991f
- in gravidanza, 997, 1010t
- indigestione nella, 244
- infezione da HIV e, 10, 11f, 774, 986-994, 995, 997, 1129, 1143t, 1145, 1149, 1156, 1175
- insufficienza surrenale nella, 2189
- ipercalcemia nella, 286t, 2309
- ipopituitarismo nella, 2125, 2125t
- ippocratismo digitale/osteoartropatia ipertrofica nella, 2110
- ittero nella, 265t
- laringea, 212
- latente, 987, 994, 997, 997t
- linfedema nella, 1531t
- linfoadenopatia nella, 370, 370t
- linfonodale, 990
- manifestazioni cliniche, 989-993, 1145
- manifestazioni cutanee, 333, 786t, 992
- manifestazioni orali, 215, 217t, 220
- mediastinite nella, 1613
- meningite, 988, 991, 997, 2549, 2556t, 2558
- mielofibrosi nella, 662, 665t
- miliare (disseminata), 988, 992, 997, 1145
- monocitosi nella, 382
- necrosi caseosa nella, 988
- neuropatia cranica multipla nella, 2504
- neutropenia nella, 379t
- nosocomiale, 826
- ostruzione delle vie urinarie nella, 1773
- otite esterna nella, 208
- pancitopenia nella, 655t
- patogenesi, 988
- nei pazienti con cancro, 528t, 529t
- pericardica, 992
- pericardite, 1449t, 1451, 1453
- peritonite, 992
- plurifarmaco-resistente, 10
- polidipsia nella, 2146t
- polmonare, 989
- - aneurisma di Rasmussen, 989
- - lesione di Ghon, 989
- - post-primaria, 989
- - primaria progressiva, 989
- polmonite, 1575t, 1576
- prevenzione della, con vaccino BCG, 997
- primitiva, 987, 989
- progressione della
- - dall'infezione alla malattia, 986, 987t
- - esposizione all'infezione, 986
- radiografia del torace nella, e180f
- reazioni di ipersensibilità nella, 1976
- reinfezione, 987
- riattivazione della, 987, 989, 2021, 2070
- salute globale, 8, 10, 985-987, 986f, 987f
- scheletrica, 991, 991f, 997
- secondaria (post-primaria), 987
- silicosi e, 1569
- sistema nervoso centrale, neuroimaging del, e226-e227f
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828, 831, 832t, 835
- spinale, 791, 991, 991f, 2507, 2508f
- splenomegalia nella, 374t
- terapia, 835, 994-997, 1145
- - chemioterapia a breve termine, 994
- - farmaci antitubercolosi, 994-996, 995t, **1010**
- - infezione latente, 997, 997t
- - insuccesso della terapia e ricaduta, 996
- - mancata aderenza alla, 995, 997
- - monitoraggio della risposta alla terapia, 995
- - osservazione diretta della terapia, 995, 999
- - prodotti ad associazioni fisse di farmaci, 995
- - situazioni cliniche particolari, 997
- - Strategia DOTS, 10, 999
- - Strategia DOTS-Plus, 10
- test di farmaco-suscettibilità, 993
- tosse nella, 225
- versamento pericardico nella, 1454
- versamento pleurico nella, 1611, 1612t
- delle vie aeree superiori, 990
Tuberine, 2523
Tubo endotracheale
- nell'arresto cardiaco, 1662
- inserimento del, 213
- polmonite associata alla ventilazione, **1579**
- vie aeree per la ventilazione meccanica, 1634
Tubo nasoduodenale, 458t
Tubo nasogastrico, 458t
Tubuli renali, difetti dei, 269t
Tubuli seminiferi, 2235f, 2236
Tubulo convoluto distale
- disturbi da coinvolgimento, 1692t
- funzioni, 1691f, 1694
Tubulo prossimale
- disturbi con interessamento del, 1692t
- funzioni, 1691f, 1692
Tularemia, 751, 957, **957**, 1575t
- come agente di bioterrorismo, 1309t, 1312t, **1315**
- associata al morso del gatto, e109
- diagnosi, 959, 959t, 962, 1312t
- epidemiologia, 957
- eziologia, 957
- gastrointestinale, 957, 958t
- linfoadenopatia nella, 370t
- manifestazioni cliniche, 958, 958f, 958t, 1312t, 1315
- manifestazioni cutanee, 958, e32f
- meningite, 959
- microbiologia, 1315
- neutropenia nella, 379t
- oculoghiandolare, 958, 958t
- orofaringea, 958, 958t, 959t
- patogenesi, 957
- polmonare, 957, 958t, 959t
- prevenzione, 960, 1312t, 1315
- prognosi, 960
- risposta immunitaria nella, 957
- terapia, 960, 1312t, 1315
- tifoidea, 751, 957, 958t, 959, 959t
- ulceroghiandolare, 786t, 787, 958, 958t, 959t
- vaccino per la, 957, 960
TULIP nella patologia proliferativa benigna della prostata, 594
Tumescenza peniena, 296
Tumore. *Vedi anche i tipi specifici*
- benigno, 494
- maligno, 494
Tumore (segno di infiammazione), 376f
Tumore bruno, 1713
Tumore cardiaco a cellule granulari, 1455t, 1456
Tumore a cellule a fuso, 338
Tumore a cellule giganti
- maligno, 605
- sindromi paraneoplastiche nel, 612t, 613
Tumore a cellule della granulosa dell'ovaio, 600
Tumore cerebrale della fossa posteriore, 96
Tumore desmoide, 604
Tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde, 492t
Tumore embrionale, sindromi paraneoplastiche nel, 612t, 614
Tumore della guaina dei nervi periferici, 603
Tumore ipofisario (adenoma), 191, 2125, **2126**
- che secerne ACTH, 2139, 2140t, 2182, 2185
- classificazione, 2126, 2127t
- diagnosi, 2130, 2130t
- disfunzione olfattiva nel, 197
- effetti di massa locali del, 2129
- esame degli occhi nel, 2130
- manifestazioni cliniche, 2127t, 2129
- nelle neoplasie endocrine multiple, 2283
- non funzionante, 2142, 2143f
- patogenesi, 2127
- producente gonadotropina, 2142, 2143f
- risonanza magnetica nel, 2129, 2130f
- secernente l'ormone che stimola la tiroide, 2143, 2156, 2160t, 2164
- secernente l'ormone della crescita, 2137
- secernente prolattina, 2131
- sindromi ereditarie associate al, 2128, 2518t
- terapia, 2130, 2131f
- valutazione istologica del, 2130
Tumore lipomatoso atipico, 604
Tumore dei nervi periferici, 2581
Tumore neuroectodermico primitivo, 605, **2521**
Tumore della regione pineale
- interessamento oculare nel, 182, 194
- ipernatriemia adipsica nel, 2148t
Tumore retrobulbare, 191
Tumore del seno dermoide
- dell'ovaio, 599
- del testicolo, 595
Tumore trofoblastico della sede placentare, **602**
Tumori cerebrali, **2517**. *Vedi anche i tipi specifici*
- approccio, 2517
- cefalea nei, 95t, 96, 2518
- convulsioni nei, 2517
- diagnosi, 2518
- diagnostica neuroradiologica nei, 2518
- elettroencefalografia, e262
- emorragia intracranica nei, 2450t, 2451
- eziologia, 2518
- fattori genetici, 2518
- incidenza, 2517
- manifestazioni cliniche, 2517
- metastatici, 554, 1682, **2523**, 2523t, 2524f
- - da cancro noto, 2524, 2524f
- - meccanismo della metastatizzazione, 2523, 2523t
- - a sede primitiva sconosciuta, 2524
- - terapia, 2524
- primitivi, 2518-2523
- sindromi ereditarie associate ai, 2518t
- sindromi paraneoplastiche e, 615
- sindromi di predisposizione al cancro, 490t
- terapia, 2519
Tumori mesenchimali, sindromi paraneoplastiche nei, 612t, 614
Tumori neuroendocrini
- carcinoma a sede primitiva ignota, 608t, 610
- gastrointestinali, **2269**, 2270t. *Vedi anche* Carcinoide; Pancreas, tumori endocrini del
- - differenziati, 2270
- - localizzazione, 2271t, 2279, 2280f
- - manifestazioni cliniche, 2271t
- - prognosi, 2271, 2272t
- - secernenti peptide attivo, 2271t
- - sindromi genetiche associate ai, 2273t
- del polmone, **556**
Tumori non insulari, ipoglicemia nei, 2229, 2229t, 2232
Tumori plasmacellulari, 605
Tumori stromali ovarici, 597
Tumori stromali gastrointestinali, 565, **567**, 604
- terapia, 496, 498t
Tumstatina, 508f
Tunga penetrans, 2665
Tungiasi, 2665
Tunnel carpale, sindrome del, 2081, 2082f, 2094t, 2569t, 2571, e274-e275
- nell'acromegalia, 2106
- nell'amiloidosi, 2077
- dolore al collo nella, 117
- in gravidanza, 47
- nell'ipotiroidismo, 2158
- nella sclerosi sistemica, 2034
- terapia, 443
Tunnel tarsale, sindrome del, 2569t
Turcot, sindrome di, 568, 568t, 2518t
Turmeric, 367t
Turner, sindrome di, 1830, 1943, 2248, **2264**
- anomalia cromosomica nella, 409
- cardiopatia nella, 2264
- cardiopatie congenite nella, 1419
- diagnosi, 2123t

- fisiopatologia, 2264
- insufficienza ovarica prematura nella, 306
- ipertensione nella, 1514
- ipotiroidismo nella, 2157
- linfedema nella, 1530
- manifestazioni cliniche, 2264, 2265t
- mosaicismo nella, 399
- osteoporosi nella, 2322t
- prevalenza negli adulti, 2123t
- pubertà ritardata nella, 2253, 2253t
- screening, 2123t
- terapia, 2264

Turnisti, disturbi del sonno nei, **179**, 1618
TURP, nella patologia proliferativa benigna della prostata, 594
Tutore nella malattia articolare neuropatica, 2109
Twiddler, sindrome di, 1386
Tzanck, striscio di, 312, 1077, 1080

U

Ubc13 (*Urinary Bladder Cancer*), 747f
Ubiquitina, 747f
Udito, **199**
- fisiologia, 199, 200f

UDP galattosio-4-epimerasi, deficit di, 2378t, 2380
UDP glucuronosiltransferasi, 29t, 35
UGT, complesso genico, 1869, 1869f
Uhthoff, sintomo di, 2529
Ulcera. *Vedi anche i tipi specifici*
- amebica, 1245f
- cutanea, 121, 128t, 130, 308t, **335**, 335t, 786t, 787
- definizione, 1800
- gamba, 878
- della mucosa orale, **215**, e41f

Ulcera aftosa, **215**, 217t, 378
- nell'infezione da HIV, 1147f, 1148
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1834
- profilassi, 384
- nella sindrome di Behçet, 2061

Ulcera duodenale. *Vedi* Ulcera peptica, duodenale
Ulcera gastrica. *Vedi* Ulcera peptica, gastrica
Ulcera molle venera (cancroide), 786t, 787, **817**, 818f, **907**
- diagnosi, 819, 908, 972t, 1017
- epidemiologia e prevalenza, 908
- nell'infezione da HIV, 908, 1150
- interessamento dell'ano, 819
- linfoadenopatia nell', 370t, 371
- manifestazioni cliniche, 818t, 908, 908f, e71f
- microbiologia, 908
- terapia, 819, 819t, 908
- trasmissione sessuale, 807, 808, 808t

Ulcera peptica, **1800**
- anamnesi della, 1806
- cancro dello stomaco e, 565
- complicanze dopo trattamento chirurgico, 1811
  - cancro gastrico, 1812
  - diarrea post-vagotomia, 1812
  - dumping, sindrome di, 1812
  - gastropatia da reflusso biliare, 1812
  - sindromi dell'ansa afferente, 1812
  - ulcerazione ricorrente, 1811
- diagnosi, 1806
- dieta e, 1805
- dispepsia nella, 1810f
- dolore addominale in, 93t
- dolore toracico nella, 87t, 88t, 89
- duodenale
  - anatomia patologica e fisiopatologia, 1803
  - approccio, 1810
  - epidemiologia, 1803
  - intervento chirurgico, 1811, 1811f
  - perforata, 1944
  - riscontri endoscopici nelle, 1782f, e195f
  - sanguinamento, 1786
  - terapia, e198V
- esame obiettivo, 1806
- fattori genetici, 1805
- fisiologia gastrica, 1800-1803
- fumo e, 1805
- gastrica
  - anatomia patologica e fisiopatologia, 1803
  - approccio, 1810
  - epidemiologia, 1803
  - riscontri endoscopici nella, 1782f, e195f
- indigestione in, 243
- indotta da FANS, 1805
  - fisiopatologia, 1805, 1805f
  - terapia, 1809, 1809t
- legata a *Helicobacter pylori*-related, 257, 739, 928-929, **1803**. *Vedi anche Helicobacter pylori*
- manifestazioni cliniche, 1806
- ostruzione del piloro nella, 1806, 1810
- patogenesi, 1803-1805
- peritonite nella, 1859t
- policitemia vera e, 664
- refrattaria, 1810
- related conditions, **1812**
- riscontri endoscopici innella, 1786, 1786f, 1789, 1806, 1807f, e198f
- sanguinamento gastrointestinale nella, 257, 257t, 1806, 1811
- nella sindrome di Zollinger-Ellison, 2276
- stress psicologico e, 1805
- studio con bario nella, 1806, 1806f
- terapia, 257, 1786, 1807-1812, 2532
  - agenti protettivi delle mucose, 1807t, 1808
  - analoghi delle prostaglandine, 1807t, 1808
  - antiacidi, 1807, 1807t
  - anticolinergici, 1809
  - antidepressivi triciclici, 1809
  - bloccanti dei recettori H_2, 1807, 1807t, 1812
  - chirurgia, 1810, 1811f
  - eradicazione dell'*Helicobacter pylori*, 1808t, 1809
  - inibitori della pom pa protonica, 1807t, 1808
  - malattia indotta da FANS, 1809, 1809t
  - preparati contenenti bismuto, 1807t, 1808
  - sucralfato, 1807t, 1808
- ulcera perforata, 1806, 1811

Ulcera perirettale, nell'infezione da HIV, 1149, 1149f, 1154
Ulcera rettale solitaria, sindrome dell', 258, 1836, 1836t
Ulcera da stasi, 58, 310f, **314**, 315f
Ulcera da tripanosoma, 1271
Ulcere da decubito, 787
- negli anziani, 59
- fattori di rischio, 59t
- infettate
  - da bacilli enterici Gram-negativi, 924
  - da *Escherichia coli*, 921
- nelle malattie del midollo spinale, 2512
- osteomielite nelle, 791
- stadiazione, 59, 59t
- terapia, 59

Ulcere genitali, 812, **817**
- amebiche, 1245
- diagnosi, 818
- eziologia, 809t
- infezioni da HIV nelle, 1117
- manifestazioni cliniche, 818, 818f, 818t
- terapia, 819, 819t

Ulcere ischemiche arteriose, 58
Ultrafiltrazione, 1721, 1722
Ultrase, 1951t
Umami, 198
Umore, disturbi dell', **2628**
Unequal Treatment (rapporto dello IOM), e12, e15-e16
Unghia/e
- alterazioni delle, da farmaci, 345
- nell'amiloidosi, 2075, 2076f
- dermatofitosi, **318**
- discolorazione delle, 345
- nel lichen planus, 316, 317f
- nella psoriasi, 316, 2045
- nello scleroderma, 341
- telangiectasia periungueale, 324, 324t
- verde, sindrome dell', 935

Uniporter, 1692
Unità pilosebacea, 301
Unità di terapia coronarica, 1496
Unità di terapia intensiva (UTI), paziente ricoverato in, **1623**
- alcalosi metabolica nel, 294
- anemia nel, 1628
- avvelenamento o sovradosaggio da farmaci, e285
- blocco renale nel, 1628
- blocco respiratorio nel, 1625, **1625**
- controllo glicemico nel, 1628
- debolezza nel, 1628
- delirium nel, 1628
- diabetico, 2227
- disfunzione neurologica nel, 1628
- emorragia subaracnoidea nel, 1629
- gastroduodenopatia da stress, 1628, 1814
- ictus nel, 1629
- insufficienza multiorgano nel, **1626-1627**
- insufficienza surrenale nel, 2191
- lesione anossica cerebrale nel, 1629
- monitoraggio del, 1626
  - catetere nell'arteria polmonare, 1627
  - condizioni circolatorie, 1627
  - meccanica respiratoria, 1627, 1627f
  - ossimetria rilevata al polso, 1627
- morte cerebrale nel, 1629
- prevenzione complicanze di malattie critiche, **1628**
- rifiuto/sospensione dell'assistenza, 1629
- sepsi nel, 1628
- shock nel, **1623**
- sostegno nutrizionale specializzato, **452**
- stato epilettico nel, 1629
- stato nutrizionale del, 438, 1628
- trombosi venosa profonda nel, 1628
- valutazione della gravità della malattia, 1623, 1624t

United Network for Organ Sharing, 1417, 1922, 1922t
University of Pennsylvania Smell Identification Test, 197
Unstirred water layer, 1820
Uomo rigido, sindrome dell', 151, 2006t, 2201t, 2399t, 2494t, 2595
- immunopatogenesi, 1972t
- paraneoplastica, 616t, 617t, 618t, **620**
- terapia, 620

Uomo rosso, sindrome dell', 347
Uova e parassiti, esame di, 248, 253
Upshaw-Schulman, sindrome di, 713
Uracil-DNA-glicosilasi, deficit di, 1992
Urato, plasma, 2364
Urea ematica, 1710
- nell'insufficienza renale acuta, 1700

Ureaplasma urealyticum. *Vedi anche* Micoplasmi, genitali
- artrite reattiva, 2043
- infezioni delle vie urinarie, 1767
- prostatite, 1772t
- trasmissione sessuale, 808t
- uretrite, 809, 810t

Ureasi, test dell', per l'*Helicobacter pylori*, 928, 929t, 1807, 1807t
Ureidopropionasi, deficit di, 2369t
Uremia, 1710
- alterazioni acido-basiche nella, 289t
- delirium nella, 160t
- diagnosi, 1192t
- dolore addominale nella, 92t, 93
- nausea e vomito nella, 241, 241t
- sanguinamento nella, 366t
- striscio ematico periferico nella, 359f, e80f

Uretere
- cancro dell', 490t, **585**
- infezioni nei pazienti con cancro, 533
- ostruzione dell', 92t, 1703, 1706, 1773
- retrocavale, 1774t

Ureterocele, 1774t
Ureterosigmoidostomia, 292t
Ureterostomia nell'ostruzione del tratto urinario, 1775
Uretrite
- definizione, 1766
- diagnosi, 1769
- nelle donne, **811**
- ematuria nella, 273
- epidemiologia, 1766
- eziologia, 1766
- nelle femmine, 809t
- fonti di infezione, 1767
- genere e attività sessuale e, 1767
- gonococcica, 899, 900
- manifestazioni cliniche, 1769
- meningococcica, 896
- *Moraxella*, 905, 905t
- non gonococcica, 809, 899
  - da clamidia, 1049, 1052, 1052t
  - da micoplasma, 1046
  - terapia, 1047
- nongonococcica. *Vedi* Uretrite, non gonococcica
- patogenesi, 1767
- postgonococcica, clamidiale, 1048, 1052, 1052t
- terapia, 1770
- negli uomini, **809**, 809t
- valutazione urologia nella, 1770
- virus dell'herpes simplex, 1073, 1075

Urgenza ipertensiva, 1518
Uridin-5′-monofosfato sintetasi, deficit di, **2368**, 2369t
Urina
- agenti antibatterici nell', 844
- analisi dell', **272**
  - cristalli nelle urine, e60f
  - nel dolore addominale, 94
  - nelle infezioni delle vie urinarie, 1769
  - nell'insufficienza renale acuta, 1705
  - nell'ostruzione delle vie urinarie, 1775
  - parassiti nella, e116t
  - raccolta e trasporto di campioni, e99t
  - valori di riferimento nella, A11t

- analisi tossicologica dell', e283-e284
- anomalie nell', 269t, **272**, e59f, e60f
- cilindri nell'. *Vedi* Cilindri urinari
- HIV nell', 1120
- misurazioni ormonali, 2121
- nella nefropatia cronica, 1698
- osmolarità dell', 271t, 273, 275
- pH dell', 1763-1765
- proprietà antibatteriche nell', 1767
- volume dell', 2144
- - anomalie del, 271, **273**

Urinocoltura, 1769
Urinotorace, 1612t
Urobilinogeni, 261, 1869
Urochinasi, 272, 365, 736
- azione, 735
- indicazioni all'impiego della, 736
- nelle occlusioni arteriose acute, 1526
- nella tromboflebite intracranica suppurativa, 2555

Urocortina, 2176
Urocromi, 1716
Urodilatina. *Vedi* Peptide natriuretico atriale
Uroflussometria, 594
Urografia, 1775
Uropatia ostruttiva, 1712, 1773
Uroplachine, 744, 747
Uroporfirinogeno decarbossilasi, 2355f, 2356t, 2357, 2357f, 2361
Uroporfirinogeno III, 2355
Uroporfirinogeno III sintasi, 2355, 2355f, 2356t, 2357f, 2362
Urusiolo, 314
Usher, sindrome di, 201t
U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief, 7, 10
U.S. Preventive Services Task Force, 25, 25t, 59, 61
Ustione/i
- chimica orale, 217t
- elettriche, e107
- pazienti con
- - acidosi respiratoria nei, 295
- - azotemia nei, 270
- - coagulazione intravascolare disseminata nei, 719t
- - infezioni nei, 741t, 931, 935
- - ipocalcemia nei, 286
- - iponatremia nei, 277t
- - ipotermia nei, 135, 135t
- - ipovolemia nei, 276, 276t
- - neutrofilia nei, 379t, 380t
- - ulcere da stress nei, 1814
- retroperitoneale, 1943
- solare, 350, 351t, 483

Utero
- alterazioni dell'
- - amenorrea nelle, 305, 306f
- - dolore pelvico nelle, 307, 307t
- - terapia, 305
- cancro dell', 563, **600**. *Vedi anche* Cervice, cancro della; Endometrio, cancro dell'
- - dolore alla schiena nel, 113
- - eosinofilia nel, 383
- - epidemiologia, 475t, 477t

Uteroscopia nella nefrolitiasi, 1764
Uveite, 185, 186f, 189
- anteriore, 185
- anteriore acuta
- - associazioni con l'HLA, 1984t
- - nella spondilite anchilosante, 2041, 2043
- intermedia, 185
- intermedia idiopatica, 185
- nelle malattie infiammatorie intestinali, 1838
- paraneoplastica, 616t, 617t, 621
- posteriore, 185
- tubercolare, 992

Uveomeningite, sindromi da, 2540
Uvulopalatofaringoplastica, nell'apnea del sonno, 1619

V

Vaccini, **756**. *Vedi anche* Immunizzazione e *i vaccini specifici*
- con adiuvanti, 764
- aspetti storici, 6
- associazioni contro le vaccinazioni, 756, 766
- distribuzione del, 768
- effetti avversi, 756, 766, 766
- encefalomielite post-vaccino, 2535
- gestione/conservazione dei, 768
- inattivati, 757
- insuccesso primario della vaccinazione, 759
- prevenzione del cancro, 485
- raccomandazioni per l'impiego di, 764
- risposta immunitaria, **758**
- salute globale, 7
- somministrazione simultanea di più vaccini, 766-778, 768
- via di somministrazione, 762
- virali, 1063
- vivi attenuati, 757

Vaccino anatossina difterica-anatossina tetanica-pertosse (DTP3), 916f
Vaccino anti-adenovirus, 1101
Vaccino anti-botulismo, 886
Vaccino anti-*Brucella*, 956
Vaccino anti-carbonchio, 765t, 1312
- adsorbito, 1312

Vaccino anti-citomegalovirus, 1088
Vaccino anti-colera, 765t, 768, 951
- a cellula intera, 951
- a cellula intera/subunità B, 951
- orale, 951
- per i viaggiatori, 765t, 771, 771t, 951
- vivo attenuato, 951

Vaccino anti-difterite, 26t, 529t, 535, 874, 877
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 835, 836t
- nei viaggiatori, 770

Vaccino anti-difterite-tetano-pertosse acellulare (DTaP), 756, 766, 768, 877
- controindicazioni, 767t
- immunizzazione nell'infanzia, 758f, 764

Vaccino anti-encefalite giapponese, 765t, 766, 768
- nei viaggiatori, 765t, 771, 771t, 836

Vaccino anti-epatite A, 757, 768, 1144t, 1865, 1887
- controindicazioni, 759t
- immunizzazione negli adulti, 761f, 766
- immunizzazione nei lattanti e nei bambini, 759f, 763f, 764
- nel paziente con cancro, 529t
- raccomandazioni per il, 1887, 1887t
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 836, 836t
- nei viaggiatori, 771, 771t, 836

Vaccino anti-epatite B, 26t, 485, 757, 757, 762, 766, 768, 809, 820, 1144t, 1865, 1884, 1888
- controindicazioni, 767t
- immunizzazione negli adulti, 761f, 765
- immunizzazione nei lattanti e nei bambini, 758f, 759f, 763f, 764
- nei pazienti con cancro, 529t
- raccomandazioni per il, 1888
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 836, 836t
- nei viaggiatori, 771, 771t, 836

Vaccino anti-HIV, **1174**
Vaccino anti-linfoma, 686
Vaccino anti-malaria, 1260
Vaccino anti-melanoma, 539
Vaccino anti-meningococcico, 769, 892, 896t, 897
- negli adulti, 761f, 765
- nei bambini, 759f, 764
- nei pazienti con cancro, 535
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 836, 836t
- nei viaggiatori, 765, 771, 771t

Vaccino anti-morbillo, 756, 757, 764, 766, 768, 1063, 1186, 1188
- autismo e, 766
- effetti avversi, 1188
- encefalomielite post-vaccinica, 2535
- post-esposizione, 757
- nei soggetti con infezione da HIV, 773
- nei viaggiatori, 770

Vaccino anti-morbillo/parotite/rosolia, 25-26t, 529t, 756, 764, 767, 768, 1188, 1191, 1192
- negli adulti, 760f, 765
- nei bambini, 758f, 759f, 763f, 765
- controindicazioni, 767t
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 836, 836t

Vaccino anti-morbillo/parotite/rosolia/varicella, 1188, 1192
Vaccino anti-papillomavirus umano, 25t, 319, 485, 601, 764, 820, 1094, 1144t
- immunizzazione negli adulti, 760f
- immunizzazione nei lattanti e nei bambini, 759f, 763f, 764
- raccomandazioni per l'impiego del, 821
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 836, 836t

Vaccino anti-parotite, 769, 1063, 1192. *Vedi anche* Vaccino anti-morbillo/parotite/rosolia
Vaccino anti-rabbia, 765t, 766, 768, 1197
- effetti avversi, 765t
- indicazioni all'impiego di, 765t
- nelle infezioni della ferita da morso, e112
- sindrome di Guillain-Barré e, 2581
- nei viaggiatori, 771, 771t

Vaccino anti-rinovirus, 1097
Vaccino anti-rosolia, 48, 756, 764, 766, 769, 1063, 1190. *Vedi anche* Vaccino anti-morbillo/parotite/rosolia
- effetti avversi, 1191

Vaccino anti-streptococchi di gruppo B, 872
Vaccino anti-tifico, 765t, 766, 768
- eventi avversi, 765t
- indicazioni all'impiego del, 765t
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 836
- per i viaggiatori, 765t, 768, 771, 771t

Vaccino anti-tumorale, 526, 686
Vaccino anti-vaiolo, 757, 1090
- effetti avversi con, 320
- malattie della pelle e, **320**

Vaccino anti-varicella, 25-26t, 826, 1063, 1079, 1081
- controindicazioni, 767t
- immunizzazione degli adulti, 761f, 768
- immunizzazione dei lattanti e dei bambini, 758f, 759f, 763f, 765

Vaccino anti-varicella-zoster, 529t, 2544
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 836

Vaccino difterite-tetano, 25-26t
Vaccino difterite-tetano-pertosse acellulare (Tdap), 764, 768, 877
- controindicazioni, 767t
- immunizzazione negli adulti, 760f, 764
- immunizzazione nell'infanzia, 759f, 763f

Vaccino della febbre gialla, 765t, 766, 769, 1316
- effetti avversi, 765t, 771
- indicazioni all'impiego di, 765t
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 836
- nel soggetto HIV-positivo, 773
- nei viaggiatori, 765t, 768, 771, 771t, 773, 1210

Vaccino pneumococcico, 25-26t, 61, 757, 762, 850, 1144t, 1578, 1594, 1865, 2014
- abinato alle proteine, 856, 857f
- controindicazioni, 767t
- effetto della vaccinazione di massa, 856
- immunizzazione degli adulti, 761f, 765
- immunizzazione dei bambini, 758f, 759f, 763f, 764
- nel paziente sottoposto a splenectomia, 375, 631
- nei pazienti con cancro, 529t, 535
- polisaccaride capsulare, 856, 856t
- preoperatorio, 647
- reposizionamento dei serotipi, 856
- rivaccinazione, 761f
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 835, 836, 836t
- nei viaggiatori, 770

Vaccino Tdap, per viaggiatori, 770
Vaccino-anti-borreliosi di Lyme, 1036
Vaccinologia inversa, 897
Vacor, 2572, 2573t
Vagina
- assenza di, 305
- dilatazione della, 305
- secchezza della, perimenopausale, 2257

Vaginite. *Vedi anche* Vulvovaginite
- anaerobica. *Vedi* Vaginosi batterica
- gonococcica, 900
- infiammatoria desquamativa, 814
- non specifica. *Vedi* Vaginosi batterica
- da *Shigella*, 944
- da tricomoniasi. *Vedi* Tricomoniasi
- ulcerativa, 814

Vaginosi batterica, 813
- da batteri anaerobi, 982
- diagnosi, 813, 813f
- eziologia, 809t, 813
- in gravidanza, 813
- infezione da HIV nella, 1117
- manifestazioni cliniche, 811-813, 812t
- da micoplasmi, 1045
- terapia, 812t, 813

Vagotomia
- altamente selettiva, 1811
- con antrectomia, 1811
- diarrea dopo la, 249t, 1812
- tronculare, 1812
- nell'ulcera peptica, 1811

Vaiolo, 1089t, 1089t
- come agente di bioterrorismo, 1309t, 1312t, **1314**
- diagnosi, 1080, 1312t
- emorragico, 1314
- eradicazione del, 7, 757
- maligno, 1314
- manifestazioni cliniche, 1312t, 1313
- manifestazioni cutanee, 125t, 129, 785, 786t, 1314
- microbiologia, 1314
- prevenzione, 1312t, 1314, 1314t
- delle scimmie, 1060, 1089t, **1090**
- terapia, 1069, 1312t, 1314
- trasmissione of, 1060

- vaccinazion contro, 1314
- virologia, 1057t
- virus del, 1089t, 1314, 1314t
- – linfoadenopatia, 370t
- – risposta immunitaria, 1062
- – terapia, 1069

Valaciclovir
- azione, 1068
- effetti avversi, 1069
- nell'encefalite, 2547
- nell'esofagite, 1798
- nell'herpes genitale, 789t, 819t, 1066t
- nell'herpes simplex virus, 1066t, 1077t, 1078
- nell'herpes zoster, 789t, 1067t, 1081
- nell'herpesvirus, 1068
- indicazioni all'impiego di, 1068
- nelle infezioni nei pazienti con cancro, 534t
- nella meningite, 2544
- nella paralisi di Bell, 2501
- profilassi nei soggetti sottoposti a trapianto, 833
- nella varicella, 1081

Valdecoxib, 1802
- effetti avversi, 85
- nella terapia del dolore, 84t, 85

Valeriana, radice di, 1894

Valganciclovir
- nell'infezione da citomegalovirus, 1065t, 1086t, 1088, 1143t, 1158, 1728
- nell'infezione da herpes virus, 1069
- nelle infezioni nei pazienti con cancro, 534t
- profilassi nei soggetti sottoposti a trapianto, 833

Valgismo, 2089, 2089f, 2092

Valore predittivo del test, 19

Valosin, 2461

Valproato/acido valproico
- azione, 2422
- nella corea di Sydenham, 2026
- nei disturbi da stress, 2628
- nel disturbo bipolare, 2632t, 2633t
- effetti avversi, 465, 1753t, 2426, 2427t, 2430, 2471t, 2476, 2632t, e320
- nell'emicrania, 105
- epatotossicità del, 1890, 1891t, 1893
- nell'epilessia, 2426, 2426t, 2427t, 2518
- interazioni farmacologiche, 848t, 2427t
- nella leucemia mieloide acuta, 673t
- nel mioclono, 2480
- nella neuropatia periferica, 2568t
- nella prevenzione dell'emicrania, 100, 102t
- nelle sindromi tardive, 2481
- nello stato epilettico, 2429f

Valrubicina nel cancro della vescica, 584

Valsalva, manovra di, 139t, 140, e45, e50
- effetto su soffi e suoni cardiaci, 1351t
- nella tachicardia mediata per via accessoria, 1397

Valsalva, rapporto di, 2495, 2495t

Valsalva, risposta di, 2495, 2495t

Valsartan
- nell'insufficienza cardiaca, 1411t
- nell'ipertensione, 1516t

Valutazione della funzione ventricolare a scansioni multiple, 1365

Valutazione neurologica, **2404**
- per capogiri e vertigini, 146
- nel coma, 1665
- per crisi epilettiche, 2423
- nel delirium, 160
- nella demenza, 2455t, 2456
- per disfagia, 240
- nel dolore alla schiena, 109
- nell'emicrania, 96
- nell' encefalopatia metabolica, 1670
- esame della coordinazione, 2408
- esame motorio, 2407
- esame dei nervi cranici, 2406
- esame della sensibilità, 2407
- esame dello stato mentale, 2405
- marcia, 2408
- paziente ricoverato, **e271**
- puntura lombare, **e267**
- studi di elettrodiagnostica, **e261**

Valutazione nutrizionale, **438**, **449**
- in ambito ambulatoriale, 438
- anamnesi nutrizionale, 449
- antropometrici, 449
- al capezzale, 450
- esame obiettivo, 449
- paziente ad alto rischio, 449, 449t
- nel paziente con cancro, 481
- nel paziente ricoverato in UTI, 438
- salute globale, 439
- sostegno nutrizionale specializzato, 452
- studi di laboratorio, 449, 451t

Valutazione otolaringoscopica nella disfagia, 240

Valutazione preoperatoria. *Vedi* Paziente chirurgico, valutazione preoperatoria

Valutazione dei risultati, 3, e2

Valvola aortica, bicuspide, 1427t, 1433, 1441, 1519t, 1520

Valvola aortica, sclerosi della, 1433
- soffio, e44t, e46

Valvola aortica, sostituzione della, 1440

Valvola mitrale
- bicuspide, 1427t
- calcificazione anulare, 1426, 1427t, 1430
- prolasso della, 1430, **1432**
- – aritmia nel, 1432
- – ecocardiografia, 1433, e150V
- – elettrocardiogramma nel, 1433
- – manifestazioni cliniche, 1432
- – palpitazioni e, 236
- – nel rene policistico, 1745
- – nella sindrome di Marfan, 2387
- – soffio, 1352, e43-e45, e44t, e45f, e50
- – suoni cardiaci, 1433
- – terapia, 1433
- riposizionamento della, 1429, 1430t, 1440
- velocità di riempimento, e152f

Valvola tricuspide
- prolasso della, 1439
- sostituzione della, 1440

Valvole flutter nella fibrosi cistica, 1587

Valvole uretrali, anomalie delle, 1773, 1774t

Valvulopatia cardiaca, **1426**
- anamnesi familiare e, 1346
- arresto cardiaco/morte improvvisa nella, **1657**
- ascite nella, 268
- cateterismo cardiaco, 1370
- diagnosi, 2425t
- dispnea nella, 223
- ecocardiografia, 1368, 1368t
- elettrocardiogramma nella, e168f
- in gravidanza, 45
- insufficienza cardiaca e, 1406t
- risonanza magnetica nella, 1368, 1368t
- salute globale, 1440
- soffi nella, **e43**
- terapia, 1440

Valvulopatia polmonare, **1440**

Valvuloplastica
- aortica percutanea con palloncino, 1436
- della mitrale, 1432
- con palloncino, 1424, 1505

Valvulotomia mitralica, 1429, 1430f
- percutanea con palloncino, 1429, 1429t

Vampate (flushing), 320, 320
- indotto da niacina, 442
- nella mastocitosi, 2000
- perimenopausali, 2257
- nella sindrome da carcinoide, 2274, 2274t

Van Buchem, malattia di. *Vedi* Iperostosi, corticale generalizzata

Vancomicina
- aggiustamento della dose nell'insufficienza renale, 842t
- nell'ascesso cerebrale, 2551
- nell'ascesso epidurale, 752t, 2554
- azione, 837, 838t
- effetti avversi, 711t, 847t, 1753t
- – sindrome dell' "uomo rosso, 347
- eliminazione del trasporto di streptococchi, 869
- nell'empiema subdurale, 2553
- nell'endocardite, 753t, 781, 782t, 856
- nella fascite necrotizzante, 789t
- nelle ferite da ustioni, e109
- in gravidanza, 844t
- indicazioni all'impiego di, 846t
- nell'infezione da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente, 789t
- nelle infezioni da batteri anaerobi, 984t
- nelle infezioni da clostridi, 891
- nelle infezioni da *Corynebacterium* non difterico, 878
- nelle infezioni enterococciche, 872
- nelle infezioni intracraniche, 752t
- nelle infezioni da listeria, 881
- nelle infezioni del piede diabetico, 2217
- nelle infezioni stafilococciche, 863-865, 864t
- nelle infezioni streptococciche, 872
- nella malattia associata a *Clostridium difficile*, 807, 807t
- nella meningite, 752t, 856, 856t, 2540, 2540t
- nella neutropenia febbrile, 524
- nell'osteomielite, 792, 793t
- nella peritonite, 796
- nella polmonite, 855t, 856, 1577t, 1580t
- nella porpora fulminante, 752t
- proprietà farmacodinamiche, 843t
- resistenza al, 838t, 840, 846t
- nella sepsi post-splenectomia, 752t
- nello shock, 1649t
- nello shock settico, 752t
- nella sindrome da shock tossico, 752t
- nella terapia profilattica, 849t

Vanilloidi, nell'esposizione alla mostarda azotata, 1321

Vantaggio eterozigote, 398, 403

Vardenafil
- azione, 296, 296f
- nella disfunzione erettile, 298

Vareniclina per la cessazione del fumo, 2650, 2650t

Varianti dell'emoglobina nella talassemia, 629, 629t, 633, **634**

Variazioni genetiche, 33-35
- disponibilità dei farmaci, 33-35
- nelle molecole bersaglio dei farmaci, 35
- varianti della transferasi, 34

Varicella, 216t, 328, **1079**
- congenita, 1079
- diagnosi, 1080, 1188
- encefalite, 1079
- encefalomielite acuta disseminata, 2535
- epidemiologia, 1079
- eruzione nella, 125t, 129, 328, 328t, 785, 786t, e29f, e68f
- eziologia, 1078
- per l'immunizzazione post-esposizione con immunoglobuline, 762t
- implicazione del SNC nella, 1079
- manifestazioni cliniche, 1079, 1079f
- nosocomiale, 822, 826
- patogenesi, 1078
- nel paziente immunocompromesso, 1079
- perinatale, 1079
- polmonite, 1079
- prevenzione, 1081
- terapia, 1066t, 1081

Varicella-zoster virus, 125t, 1060, **1078**
- diagnosi, 312, 1080, 1090, 1276t, e101
- disfagia in, 238t
- encefalite, 2542t, 2545
- esofagite, 1798
- nell'infezione da HIV, 1143t, 1157
- infezione primitiva, 1078
- infezioni persistenti/latenti, 1061, 1078
- infezioni respiratorie, 205
- meningite, 2542t, 2544
- patogenesi, 1078
- nei pazienti con cancro, 534, 534t
- prevenzione, 1081
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 707, 716t, 828, 829t, 832t, 833
- terapia, 1068-1071, 1081
- virologia, 1057t, 1078

Varici esofagee. *Vedi anche* Sanguinamento da varici
- endoscopia, 1786f, e198f
- nell'ipertensione portale, 1914
- sanguinamento dal, 721t, 1786
- sanguinamento gastrointestinale nelle, 257, 257t
- nella schistosomiasi, 1298
- scleroterapia per le, 1799

Variola. *Vedi* Vaiolo

Varismo, 2089, 2089f, 2092

Vasa recta, 1729, 1846

Vasculite, **2049**. *Vedi anche i tipi specifici*
- con altra malattia primitiva sottostante, 2060
- anemia in, 626f
- angiografia in, 2051
- anticorpi antineutrofili citoplasmatici nella, 2050, 2055, 2064
- approccio, 2050, 2051f
- cerebrale, diagnosi, 2564
- classificazione, 2049
- condizioni che mimano la, 2050, 2050t
- cutanea necrotizzante, 346
- definizione, 2049
- diagnostica per immagini nella, **e209**
- disturbi del midollo spinale, 2504t
- farmaco-indotta, 344, 346, 2059
- fisiopatologia e patogenesi, 2049, 2049t
- immunocomplesso-mediata, 2049
- ipersensibilità, diagnosi, 896
- manifestazioni cutanee, 331t, 333, 334t
- del nervo e muscolo, 620
- paraneoplastica, 616t, 620

- parvovirus B19, 1092
- policondrite recidivante e, 2062
- primitiva, 2049t
- risposta delle cellule T e formazione di granuloma nella, 2050
- secondaria, 2049t, **2059**
- SNC, diagnostica neuroradiologica nella, e246f
- terapia, 2060, 2060t

Vasculite allergica, 383
Vasculite cutanea
- idiopatica, **2057-2058**
- - definizione, 2057
- - diagnosi, 2058
- - epidemiologia, 2058
- - manifestazioni cliniche, 2058
- - patologia e patogenesi, 2058
- - terapia, 2058, 2060
- dei piccoli vasi, 127t, 129, 335t
- - rash nella, e32f, e74f

Vasculite granulomatosa, 1596t, 1602, 2558t
Vasculite da ipersensibilità. *Vedi* Vasculite cutanea, idiopatica
Vasculite isolata del SNC, 2049t, **2059**, 2059f
- demenza nella, 2465
- diagnostica per immagini nella, e212f

Vasculite leucocitoclastica, 127t, 130, 331t, 335
Vasculite necrotizzante
- manifestazioni cutanee, 310, 310f, 312, 335
- sistemica, 2006t

Vasculite nodulare, 332
Vasculite orticarioide, 126t, 129, 330, 330t, 1999
Vasculogenesi, 505
Vasculopatia/e. *Vedi i tipi specifici*
- nell'anemia megaloblastica, 638
- diabetica, 1701
- diplopia nelle, 193
- livedoide, 334, 334t, 335t
- nella nefropatia cronica, 1713
- renale, 1701, 1710, 1717
- sincope nelle, 140
- terapia genica nelle, 419f, 421

Vasectomia, 2256, 2256t
Vasi sanguigni
- angiogenesi tumorale, 503, 505f, 505f, 506f
- biologia dei, **1331**
- biologia delle cellule vascolari, 1332
- farmacogenetica, 1334, 1335t
- muscoli lisci dei, 1331-1333, 1331f
- origine di cellule vascolari, 1331
- rigenerazione vascolare, 1334

Vasocostrizione, 710
- cianosi in, 231
- conservazione del calore da, 118
- indotta da freddo, 135
- ipossia localizzata e, 229

Vasodilatatori
- in circolo nello shock, 1639
- effetti avversi, 234, 1707
- nell'insufficienza aortica, 1437
- nell'insufficienza cardiaca, 1414, 1414t
- nell'ipertensione, 1516t, 1517

Vasodilatazione, 710, 1670f
- adattamento all'ipossia, 230
- endotelio-dipendente, 1332, 1509
- nell'esercizio muscolare, 1337
- perdita di calore da, 118
- nella sincope, 139

Vasopressina. *Vedi* Arginina vasopressina
Vasopressori nello shock, 1654
Vasospasmo, dopo emorragia subaracnoidea, 1676
Vaughan-Williams, classificazione di, di farmaci antiaritmici, 1378
VCAM-1, 429
Vecuronio ad azione prolungata, 1675
Vedova nera, morso di, 92t, 93, 2663
Vegani, 640, 640t
Vegetazioni, 776f, 777, 844, 909, 1044, e72f
- ecocardiografia, 1363
- ecocardiografia delle,, e151V

Veillonella spp., e98f
Veleno di serpente, 2146t
Velocardiofacciale, sindrome di. *Vedi* DiGeorge, sindrome di
Velocità di eritrosedimentazione, 120
- nell'arterite temporale, 96
- nella febbre, 132

Vena cava
- interruzione della, nell'embolia polmonare, 725
- superiore, ostruzione della, 236, 1349
- superiore, sindrome della
- - nel cancro polmonare, 548
- - cateteri venosi centrali e, 1679
- - diagnosi, 1679
- - emergenza oncologica, 1678
- - manifestazioni cliniche, 1678
- - da *Nocardia*, 973
- - radiografia del torace in, 1679, 1680f
- - terapia, 1679
- - tomografia computerizzata in, 1679, 1680f

Vena epatica, 1860
Vena porta, transformazione cavernosa della, 374t
Vena renale, ostruzione della, 1701t
Vena retinica, occlusione della, 187, 187, 187f, 187f
- di branca, 186

Vena splenica, occlusione della, 374t
Vene
- struttura delle, 1331, 1331f
- varicose, **1530**

Venereal Disease Research Laboratory slide test
- nella sifilide, 1019-1023, 1021t, 1023t
- nelle treponematosi endemiche, 1025

Venlafaxina, 2625t
- nella depressione, 74, 2631
- nei disturbi fobici, 2627
- nel disturbo bipolare, 2633t
- effetti avversi, 1891t, 2495t, 2631
- nella fibromialgia, 2105
- nella neuropatia periferica, 2568t
- nella sclerosi multipla, 2535
- nei sintomi menopausali, 2258, 2262
- nella terapia del dolore, 84t, 86

Venografia nella trombosi venosa, 724
Ventilazione
- ad alta frequenza nella sindrome di distress respiratorio acuto, 1632, 1633t
- alterazioni della, **1613-1614**
- alveolare, 1545
- intermittente a pressione negativa nell'ipoventilazione, 1615
- intermittente a pressione positiva nell'ipoventilazione, 1615
- liquida parziale, 1632, 1636
- meccanica, **1633**
- - nell'acidosi respiratoria, 295
- - alcalosi metabolica nella, 294
- - amnesia della, 1626
- - assistenza del paziente, 1626
- - barotrauma in, 1637
- - blocco neuromuscolare nella, 1626
- - nel botulismo, 886
- - nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1595
- - colestasi e, 1637
- - nel coma, 1668
- - complicanze, 1637
- - a controllo assistito, 1634, 1635t, 1636f
- - a controllo di pressione, 1635, 1635t, 1636f
- - nell'edema polmonare, 1655
- - nell'emottisi, 228
- - fattori limitanti, 1634
- - fisiologia, 1634
- - funzionamento del ventilatore, 1634, 1635t
- - indicazioni all'impiego di, 1633
- - nell'insufficienza respiratoria, 1625
- - intermittente sincronizzata, 1634, 1635t, 1636f
- - ipotensione nella, 1637
- - nell'ipoventilazione, 1615
- - lesioni indotte dalla, 1632
- - non invasiva, 1636
- - a polmone aperto, 1637
- - in posizione prona, 1637
- - a pressione positiva continua, 1635, 1635t, 1636f
- - prevenzione del collasso alveolare, 1632
- - principi di trattamento, 1637
- - prova di respirazione spontanea, 1626
- - sedazione del paziente, 1626
- - nello shock, 1624, 1650
- - nella sindrome di distress respiratorio acuto, 1625, 1632, 1633t
- - stabilizzazione e mantenimento delle vie aeree, 1634
- - strategie non convenzionali, 1636
- - supporto generale durante la, 1637
- - a supporto pressorio, 1635, 1635t, 1636f
- - svezzamento dalla, 77, 1638, 1668
- - - svezzamento terminale, 77
- - trigger, 1634
- - ulcera da stress nella, 1637, 1814
- - volutrauma, 1625
- non invasiva a pressione positiva per la broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1595
- oscillatoria ad alta frequenza, 1636
- a polmone aperto, 1637
- a pressione positiva, nell'edema polmonare, 1656

Ventilazione-perfusione, rapporto, 1545
Ventricolo
- a doppia uscita, 1420t
- singolo, 1420t, **1425**
- sinistro
- - dimensioni e funzione del, 1367, 1368t
- - funzione del, valutazione del, 1409
- - non compattazione del, **1444**
- - rimodellamento del, 1407, 1427t, 1430, 1498

Ventricolografia sinistra, 1372, 1372f, 1372f
- nella cardiopatia di Chagas, 1447, 1447f
- nell'insufficienza mitralica, 1372, 1372f
- nella stenosi mitralica, 1428

Ventricolostomia
- nell'aumento della pressione intracranica, 1683
- nel drenaggio del liquido cerebrospinale, 1671
- nel monitoraggio ICP, 1671, 1671f

Venule endoteliali alte, 1973
Verapamil
- nell'angina instabile, 1488
- nell'aritmia sopraventricolare, 1500
- nella cardiopatia ischemica, 1481t
- nella dissezione aortica, 1522
- dosaggio, 1392t
- effetti avversi, 102, 1481t, 1891t, 2132, 2132t, 2495t
- nell'emicrania, 102, 103t, 106
- farmacologia, 29, 1392t
- nella fibrillazione atriale, 1393
- nel flutter atriale, 1393
- indicazioni all'impiego di, 1392t
- nell'infarto miocardico, 1488
- nell'insulinoma, 2278
- interazioni farmacologiche, 29, 36t, 845-847, 848t, 1482, 1728, 1923
- nell'ipertensione, 1516t, 1517, 2217
- nella miocardiopatia, 1445
- nella nefropatia cronica, 1718
- nella prevenzione dell'emicrania, 102t
- nella stenosi mitralica, 1428
- nella tachiardia mediata per via accessoria, 1397
- nella tachicardia atriale multifocale, 1395
- nel tetano, 884

Verifiche sistematiche, 22, 22t
Verme epatico cinese. *Vedi* Clonorchiasi
Verme della Guinea. *Vedi* Dracunculiasi
Vermi a uncino, 1285, 1287t, **1288**
- del cane, 1288
- ciclo vitale dei vermi, 1288
- diagnosi, 1288, e114t, e116t, e117, e117t
- eosinofili nei, 383
- epidemiologia, 1288
- manifestazioni cliniche, 1288, 2102
- terapia, 1239-1243t, 1239-1243t, 1287t, 1288, e122
- nei viaggiatori, 773

Verner-Morrison, sindrome di, 2282
Verruche, **319**, **1093**, **1093**. *Vedi anche i tipi specifici*
- anogenitali, 786t, 787, **1093**
- - caratteristiche cliniche, 1093, 1093f
- - diagnosi, 1093
- - eziologia, 809t
- - profilassi, 1094
- - terapia, 1094, 1094t
- comuni, **1094**
- filiformi, 319
- genitali, 319
- - terapia, 319, 1071
- - traumatizzate, 818
- orali, 218t
- peruviane, 968t, 970
- piane, 310f, 319, **1094**
- plantari, 319, **1093**
- terapia, 319
- volgari, 310f, 786t, 787

Versamento
- parapneumonico, 1610
- pericardico, 1449t
- - nell'artrite reumatoide, 1459
- - cronico, 1453
- - ecocardiografia, 1363, e152V
- - elettrocardiogramma nel, 1360
- - emergenza oncologica, 1679
- - nell'infezione da HIV, 1146
- - maligno, 481
- - nelle metastasi cardiache, 1457
- - mixedematoso, 1453
- - nella pericardite, 1449, 1450f, 1450f
- - risonanza magnetica nel, 1366
- - nella sindrome di Churg-Strauss, e211f
- - terapia, 1679
- - nella tubercolosi, 1454

- pleurico, **1610**
- - nell'ascesso intraddominale, 1611, 1612t
- - nell'ascesso polmonare, 1610
- - nelle bronchiectasie, 1610
- - nel cancro polmonare, 554
- - chilotorace, 1611, 1612t
- - nella cirrosi, 1610, 1612t
- - nella coccidioidomicosi, 1217
- - nelle collagenopatie vascolari, 1612t
- - diagnosi, 1611
- - nella dialisi peritoneale, 1612t
- - nell'embolia polmonare, 1610, 1612t
- - emotorace, 1611, 1612t
- - essudativo, 1610, 1612t
- - eziologia, 1610
- - da farmaci, 1612t
- - gonfiore addominale nel, 266
- - nell'infezione da HIV, 1611
- - nelle infezioni virali, 1611
- - nell'insufficienza cardiaca, 1408, 1610, 1612t
- - nella malattia pericardica, 1612t
- - nelle malattie pancreatiche, 1611, 1612t, 1947
- - maligno, 480, 1611, 1612t
- - manifestazioni cliniche, 1540t
- - nel mesotelioma, 1611, 1612t
- - parapolmonare, 1610
- - nella polmonite, 1578, 1610
- - radiografia del torace nel, e190f
- - nella rottura esofagea, 1611, 1612t
- - nel sarcoma di Kaposi, 1160, 1160f
- - nella sindrome di Meigs, 1611, 1612t
- - nella sindrome nefrotica, 1612t
- - terapia, 1947
- - trasudativo, 1610, 1612t
- - nella tubercolosi, 990, 1611, 1612t
- sinoviale, 2081, 2081

Vertebre
- anatomia, 107, 107f
- frattura delle, dolore nelle, 110, 112

Vertebroplastica
- nella fattura vertebrale, 112
- percutanea nella compressione del midollo spinale, 1682

Vertigini, **144**, **144**
- approccio, 146, 146
- benigne posizionali parossistiche, 145, 145t
- centrale, 145, 145t
- diagnosi, 2425t
- da difetto multisensoriale, 144
- nelle disfunzione vestibolare, 144-146, 145t
- fisiologiche, 144
- patologiche, 144, 145t
- posizionale, 145
- post-rotazionali fisiologiche, 144
- prevenzione, 146
- psicogene, 145
- nella sclerosi multipla, 2529
- terapia, 146, 146t

Vescica
- cancro della. *Vedi* Vescica, cancro della
- disfunzione della
- - nella disfunzione autonomica, 2493
- - nelle malattie del midollo spinale, 2512
- - nella sclerosi multipla, 2529, 2535
- neurogena, 1701t, 1703, 1705, 1767, 1773, 1775
- ostruzione della, 58, 1703, 1708, 1773, 1774t
- spastica, 2493
- training della, nell'enuresi durante il sonno, 178

Vescica, cancro della, **583**
- adenocarcinoma, 583
- anatomia patologica e patogenesi, 583
- carcinoma a sede primitiva ignota, 608f, 608t
- a cellule transizionali, 583
- diagnosi, 583
- difetti molecolari del sistema immunitario nel, 1973t
- epidemiologia, 475t, 478t, 583
- invasivo, 583, 585t
- manifestazioni cliniche, 583
- metastatico, 583, 585t, 606
- ostruzione delle vie urinarie nel, 1774t
- prognosi, 584t
- sindromi paraneoplastiche nel, 615
- stadiazione, 583, 583f
- superficiale, 584, 585t
- terapia, 584
- - chemioterapia, 513t, 585, 585t
- - radioterapia, 585
- - terapia intravescicale, 584

Vescicanti, 1317, 1318-1319t, **1319**

Vescicazione da scarafaggio, **2665**, 2665

Vescicole/bolle, 121, 308t, 309t, **328**, 328t, 335t, 785, 785f, 786t
- farmaco-indotta, 328

Vesicolovirus, 1198t

Vespa, puntura di, 1996

Vestibolite, 814

Vestibolopatia periferica acuta, 145

Vettocardiogramma, 1353

Via accessoria atriofascicolare, 1396

Via medio-corticolimbica, 2398

Via nigrostriatale, 2398

Via PI3K/Akt, 502

Via della proteinchinasi attivata da ras/mitogeno, 498

Via reticolo-spinale, 148f

Via setto-ippocampo, e33

Via somatosensoriale, 155, 155f

Via vestibolospinale, 148f

Viaggi
- in aereo
- - in gravidanza, 773
- - idoneità ai, 770, 773
- anamnesi dei, 740
- consigli per la salute nei, **770**
- diarrea del viaggiatore. *Vedi* Viaggiatore, diarrea del
- epatite A e, 1880, 1887
- febbre enterica, 938
- in gravidanza, 773
- idoneità a volare, 770, 773
- immunizzazioni per i, 765t, 766, **770**, 771t, 897, 951
- - consigliate, 771
- - necessarie, 770
- - di routine, 770
- - di soggetti con infezione da HIV, 773
- infezioni da filarie, 1292
- infezioni da parassiti e, 772
- kit medico per i, 773
- lesioni associate ai viaggi, 772
- malattie sessualmente trasmesse e, 772
- da parte di diabetici, 775
- da parte di disabili, 774
- da parte di pazienti affetti da patologie cardiache, 774
- da parte di pazienti con pneumopatia, 774
- da parte di riceventi di trapianto, 831, 832t, 836
- precauzioni per cibo e acqua, 772
- prevenzione della malaria, 771, 772t, 1261
- problemi dopo il rientro dai, 774f, **775**, 775t
- rickettsia, 1037
- schistosomiasi e, 772
- nei soggetti con infezione da HIV, 773
- storia di, 131, 256, 263
- - trombosi venosa e, 722, 722t
- tripanosomiasi, 1271
- vaccino per la febbre gialla, 1209

Viaggiatore
- diarrea del, 247, 772, 801
- - *Aeromonas*, 803t
- - autoterapia, 772
- - *Campylobacter jejuni*, 803t
- - *Entamoeba histolytica*, 803t
- - *Escherichia coli*, 803t, 921t, 923
- - eziologia, 247, 772, 803t
- - in gravidanza, 773
- - malattia dopo il rientro, 772
- - norovirus, 803t, 1177
- - *Plesiomonas*, 803t
- - prevenzione, 249, 772, 804, 924
- - rotavirus, 803t
- - *Salmonella*, 803t
- - *Shigella*, 803t
- - terapia, 804t
- kit medico del, 773

Vibrio spp., **948**
- diagnosi, 1246, e98f
- diarrea, 247, 248t
- manifestazioni cutanee, 754, 785, 786t
- mollusco-contaminato, 949, 952, 952t

Vibrio alginolyticus, **952**, 952t

Vibrio colerae. *Vedi anche* Colera
- non-O1, 949, **952**, 952t
- recettori dell'ospite per, 755
- sierogruppo O1, 949
- - biotipo classico, 949
- - biotipo El Tor, 949
- sierogruppo O139, 949
- - O139 Bengala, 949, 952

Vibrio parahaemolyticus, **952**, 952t
- diarrea, 800, 800t
- intossicazione alimentare, 803t
- malattia gastrointestinale, 952

Vibrio vulnificus, 126t, 129, **952**, 952t

Vidarabina
- azione, 1070
- effetti avversi, 379
- nel herpes simplex virus, 1066t, 1077, 1077t
- nell'herpesvirus, 1070

Videoendoscopia nella disfagia, 240

Vie aeree
- broncografia delle, e187f
- - nella granulomatosi di Wegener, e210f
- infiammazione delle, nelle bronchiectasie, 1582
- iper-reattività delle
- - nell'asma, 1553, 1553f, 1556, 1589
- - nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1589
- lesioni delle, per esposizione a mostarda azotata, 1320
- orofaringee nel coma, 1668
- di piccolo calibro, malattia delle, **1588**. *Vedi anche* Broncopneumopatia cronica ostruttiva
- riscaldamento delle, 137
- superiori
- - neoplasie delle, 2052
- - tubercolosi delle, 990

Vie genitourinarie, cancro delle, sindromi paraneoplastiche nel, 611, 612t, 614t, 615

Vie respiratorie
- Ingresso dei microbi attraverso le, 743
- raccolta e trasporto di campioni, e99t

Vie di segnalazione
- nelle cellule cancerose, 496, 497f
- difetti nelle malattie neurologiche, **2399**

Vie urinarie
- infezioni delle, **1766**
- - associata a catetere, 1766, 1769
- - bacilli enterici Gram-negativi, 924-926
- - complicanze, 1770, 1771t
- - *Corynebacterium urealyticum*, 878
- - definizioni, 1766
- - delirium nelle, 160t, 161
- - nel diabete mellito, 1772, 2218
- - diagnosi, 1769
- - enterococciche, 872
- - epidemiologia, 1766
- - *Escherichia coli*, 921
- - eziologia, 1766
- - fattori genetici, 1768
- - fonti di infezione, 1767
- - genere e attività sessuale e, 1767
- - in gravidanza, 1767, 1771
- - *Haemophilus influenzae*, 907
- - localizzazione dell'infezione, 1768
- - manifestazioni cliniche, 1768
- - nosocomiale, 822, 823t
- - ostruzione delle vie urinarie e, 1767
- - patogenesi, 1767
- - nei pazienti con cancro, 533
- - nei pazienti ustionati, e108
- - prevenzione, 822, 823t, 1771
- - prognosi, 1771
- - *Pseudomonas aeruginosa*, 933t, 935
- - recidiva, 1766
- - reflusso vescica-uretrale e, 1768
- - *Salmonella*, 941
- - nella sclerosi multipla, 2535
- - nei soggetti sottoposti a trapianto, 832, 1728t
- - *Staphylococcus aureus*, 862
- - streptococciche, 866t, 871
- - terapia, 824, 844, 1770, 1771t
- - urinalisi nelle, 1769
- - valutazione urologica nelle, 1770
- - vescica neurogenica e, 1767
- ostruzione delle, 1703, 1708, 1753t, 1773
- - acquisita, 1774, 1774t
- - azotemia nell', 1774, 1774t
- - blocco meccanico, 1773
- - cistouretrografia in fase di svuotamento nell', 1775
- - congenita, 1773, 1774t
- - diagnosi, 269t, 1774, 1775f
- - difetti funzionali, 1773
- - diuresi postostruttiva, 1774t, 1776
- - emergenza oncologica, 1680
- - eziologia, 1773, 1774t
- - infezioni delle vie urinarie e, 1767
- - iperkaliemia nell', 283
- - ipertensione in, 1774
- - ipovolemia nell', 276
- - manifestazioni cliniche, 269t, 1774, 1774t
- - prognosi, 1775
- - terapia, 1681, 1775
- - tomografia computerizzata nell', 1775
- - urinalisi nell', 1775
- - urografia nell', 1775
- sanguinamento dalle, 272

Vigabatrin, nella sindrome dell'uomo rigido, 620
Vimentina, 503f
Vinblastina
- azione, 518t, 521
- nel cancro testicolare, 596
- nel cancro della vescica, 585
- effetti avversi, 353t, 518t, 521, 526, 1528, 1528t
- interazioni farmacologiche, 848t
- nel melanoma, 539
- nella neoplasia trofoblastica gestazionale, 603
- nel sarcoma di Kaposi, 1160, 1160t
Vincent, angina di, 210, 212, 215, 216t
Vincristina
- azione, 518t, 521
- nel carcinoma midollare della tiroide, 2285
- effetti avversi, 74, 345, 518t, 521, 1680, e91t, e92
- nella feocromocitoma maligno, 2197
- interazioni farmacologiche, 845, 848t
- nel linfoma del SNC, 2521
- nel melanoma, 539
- nel mieloma multiplo, 696
- neurotossicità del, 2525, 2573, 2573t
- nell'oligodendroglioma, 2520
- nella porpora trombocitopenica trombotica, 713
- nel sarcoma di Ewing, 606
- nel sarcoma dei tessuti molli, 605
Vindesina nel melanoma, 539
Vinilcloruro, 264, 264t, 483t, 1572, 1891, 2028, 2080t
Vinorelbina
- azione, 518t, 521
- nel cancro cervicale, 602
- nel cancro polmonare, 554
- effetti avversi, 518t, 521
Viokase, 1951t
Violenza
- domestica. *Vedi* Abuso/violenza domestica
- Valutazione e evaluazione della, 2636
Vipere, 2653
Viperidi, vipere, 2653
VIPoma, **2278**
- diagnosi, 2278
- diarrea nel, 249t, 250
- ipercalcemia nel, 286t
- terapia, 2278
Virchow, linfonodo di, 263, 266, 371, 580
Viremia, nell'infezione da HIV, 1123, 1124f, 1125, 1129, 1142
Virilizzazione, **301**, 2192
Viroide, 1056
Virulenza, 743, 1768, 1768f
Virus. *Vedi anche i virus specifici*
- cancro e, 493, 1061
- come agenti terapeutici, 1063
- definizione, 1056
- diagnosi di malattie contagiose da, **e97**
- DNA, 1057t, 1058, 1058f
- effetti citopatici nel, 1060, 1062
- genomi sia RNA sia DNA, 1059
- oncolitici, 496
- range dell'ospite di, 1060
- range degli ospiti dei, 1060
- replicazione dei, 1057-1059
- resistenza ai farmaci nel, 1063
- RNA, 1057, 1057t, 1058f
- struttura del, **1056**, 1056f
- tassonomia dei, 1056, 1057t
- vettori nella terapia genica, 418t
- virologia medicale, **1056**
Virus adeno-associato, 1059, 1063, **1093**
- vettore per la terapia genica, 420
Virus BK
- in pazienti con cancro, 533
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 829t, 831, 832t, 833, 1728, 1728t
- virologia, 1057t
Virus Black Creek Canal, 1208
Virus della coriomeningite linfocitaria, 1057t, 1198t, 1199, 1199t, **1200**
- in gravidanza, 1200
- meningite, 2542t, 2544, 2557t
Virus dengue, 788, 1057t, 1199, 1199t, 1209
Virus a DNA, 1057t, 1058, 1058f
Virus Dobrava, 1198t, 1208
Virus Duvenhage, 1197
Virus dell'encefalite della California, 1057t, 1198t, 1199t, **1203**
Virus dell'encefalite equina venezuelana, 1198t, 1199, 1199t, 1202t, **1204**, 2548
- come agente di bioterrorismo, 1309t
- enzootico, 1204
- epizootico, 1204
Virus dell'encefalite russa estivo-primaverile, 1198t, 1199t, 1202t
Virus dell'encefalite di St. Louis, 1057t, 1198t, 1199t, 1202t, 1203, 2537, 2542t, 2545
Virus dell'encefalite trasmesso da zecche dell'Europa centrale, 1198t, 1199t, 1202t
Virus enterici, **1177**
Virus dell'epatite A, infezione da
- anatomia patologica, 1880
- complicanze e sequele dell'infezione da, 1885
- diagnosi, 1863t, 1874f, 1883-1885
- epatite da colestasi nella, 1885
- epidemiologia, 1880, 1881t
- fattori di rischio, 1862
- fulminante, 1885
- genoma virale, 1875t
- nell'infezione da HIV, 1144t
- manifestazioni cliniche, 1874f, 1881t, 1883
- profilassi, 762t, 1887
- prognosi, 1885
- remittente, 1885
- terapia, 1887
- trasmissione sessuale, 808t
- nei viaggiatori, 775, 1880, 1887
- virologia, 1057t, 1873, 1874f, 1875t
Virus dell'epatite B, infezione da
- acquisita da adulti, 1879
- acquisita nell'infanzia, 1879
- acuta, 1883
- anatomia patologica e patogenesi, 1879-1880
- artrite, 2102
- carcinoma epatocellulare e, 573, 574t, 574t, 809t, 1061, 1879, 1886, 1896
- carrier inattivi di, 1876
- coinfezione con il virus dell'epatite D, 1877, 1879, 1881, 1884, 1886
- complicanze e sequele dell'infezione da, 1885
- cronica, 1876, 1879, 1883, 1886, **1895**
- - adefovir nell', 1898, 1900t, 1926
- - biopsia nella, e204f
- - cirrosi e, 1910t, **1911**
- - diagnosi, 1877f, 1897
- - entecavir nell', 1899, 1900t, 1926
- - HBeAg-negativa, 1896, 1901t
- - HBeAg-reattiva, 1896, 1898, 1901t
- - lamivudina nella, 1897, 1900t, 1926
- - manifestazioni cliniche, 1897
- - terapia, 1897, 1901t, 1901t, 1911, 1926
- - terapia di combinazione nell', 1899
- - terapia con interferone, 1897, 1899, 1900t
- diagnosi, 1863t, 1876f, 1883-1885, 1884t, e104
- epidemiologia, 1881, 1881t, 1896
- esposizione perinatale, 1888
- extraepatica, 1877, 1880
- fase non replicativa, 1876, 1896
- fase replicativa, 1876, 1883, 1896
- fattori di rischio, 1862
- fulminante, 1885
- genoma virale, 1874, 1874f, 1875t
- in gravidanza, 47
- nell'infezione da HIV, 1128, 1144t, 1149, 1886, 1900
- ittero, 265
- malattia glomerulare nell', 1733t, 1737t, 1738t, 1743
- manifestazioni cliniche, 1876f, 1881t, 1883
- manifestazioni cutanee, 126t, 333
- marker sierologici e virologici dell', 1876-1877, 1876f
- mutazioni genetiche indotte dal virus, 1877
- negli operatori sanitari, 1174
- persistente/latente, 1060
- poliarterite nodosa e, 1879, 2054
- profilassi, 1876, 1888
- - profilassi post-esposizione, 1888
- - profilassi pre-esposizione, 1887, 1888t
- prognosi, 1885
- proteine e particelle di, 1874
- riattivazione spontanea dell', 1886
- screening, 26t, 820
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828t, 835, 1728t
- superinfezione, 1877
- terapia, 1066t, 1070, 1149, 1171, 1886
- test per l'HBV DNA, 1884, 1896
- trasmissione attraverso le trasfusioni, 703
- trasmissione sessuale, 807, 808t, 1881
- varianti molecolari del virus, 1877, 1879
- vasculite urticarioide da, 330, 330t
- nei viaggiatori, 775
- virologia, 1057t, 1059, 1874, 1874f, 1875t
Virus dell'epatite C, infezione da
- anatomia patologica e patogenesi, 1880
- artrite e, 2102
- carcinoma epatocellulare e, 573, 574t, 574t, 1061
- complicanze e sequele dell'infezione da, 1885
- crioglobulinemia mista essenziale e, 2058
- cronica, 1886, 1896t, **1902-1903**
- - biopsia, e203f, e204f, e205f
- - cirrosi e, 1910t, **1911**
- - diagnosi, 1878f, 1902
- - epatopatia e, 1908
- - manifestazioni cliniche, 1902
- - prognosi, 1902
- - terapia, 1903, 1904t, 1911, 1926
- diagnosi, 1863t, 1883-1885, e104
- negli emofiliaci, 717
- epidemiologia, 1881t, 1882
- fattori di rischio, 1862
- fulminante, 1885
- genoma virale, 1875t, 1878, 1878f
- nell'infezione da HIV, 1148, 1886, 1898, 1904t, 1905
- ittero, 265
- lichen planus e, 316, 321
- malattia glomerulare da, 1733t, 1737t, 1743
- manifestazioni cliniche, 1881t, 1883
- manifestazioni extraepatiche, 1880
- neoplasie maligne linfoidi e, 680, 680t
- osteosclerosi e, 2334
- persistente/latente, 1060
- porfiria cutanea tarda e, 354, 1919
- profilassi, 1888
- prognosi, 1885
- quasi specie virali, 1878
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828t, 835, 1728t
- sovraccarico di ferro nell', 2351, 2351t
- terapia, 1067t, 1068, 1071, 1886
- test per l'HCV RNA, 1878, 1878f, 1884
- trasmissione attraverso le trasfusioni, 703
- trasmissione sessuale, 808t, 1882, 1888
- vasculite urticarioide da, 330, 330t
- virologia, 1057t, 1875t, 1878
Virus dell'epatite D, infezione da
- anatomia patologica, 1880
- coinfezione con il virus dell'epatite B, 1877, 1879, 1882, 1884, 1886
- complicanze e sequele, 1885
- cronica, 1886, 1896t, **1901-1902**
- diagnosi, 1863t, 1883-1885
- epidemiologia, 1881, 1881t
- fulminante, 1885
- genoma virale, 1875t, 1877
- manifestazioni cliniche, 1881t, 1883
- profilassi, 1888
- prognosi, 1885
- terapia, 1067t, 1072, 1887, 1902
- test per l'HDV RNA, 1885
- trasmissione sessuale, 808t
- virologia, 1875t, 1877
Virus dell'epatite E, infezione da
- anatomia patologica, 1880
- complicanze e sequele, 1885
- diagnosi, 1863t
- epidemiologia, 1881t, 1882
- fulminante, 1885
- genoma virale, 1875t, 1879
- manifestazioni cliniche, 1881t
- profilassi, 1889
- prognosi, 1885
- terapia, 1887
- virologia, 1057t, 1875t, 1879
Virus dell'epatite G, infezione da, 1057t, 1149
Virus della febbre emorragica del Sud America, 1057t, 1207t
Virus della febbre gialla, 1057t, 1198t, 1199, 1199t, 1207t, **1209**
Virus della febbre da pappataci, 1057t, 1198t, 1199, 1199t, **1200**
Virus GB, 1127
Virus di gruppo C, infezioni da, 1198t, 1199t, **1200**
Virus dell'influenza A, 1057t, 1059, 1102, 1102f, 1102t
Virus dell'influenza B, 1057t, 1102
Virus dell'influenza C, 1057t, 1059, 1103
Virus JC, 1157
- nei pazienti con cancro, 531t
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 831
- virologia, 1057t
Virus oncogenico, 1108t
Virus oncolitico, 496
Virus Piry, 1198t, 1199t
Virus della rabbia
- infezioni persistenti/latenti, 1060
- virologia, 1057t
Virus respiratorio sinciziale, **1098**
- asma e, 1552

- bronchiolite, 1098
- diagnosi, 1099
- epidemiologia, 1098
- immunoglobuline contro il, 1099
- infezioni nosocomiali, 1098
- infezioni respiratorie, 205, 1096t, 1099
- laringite, 212
- manifestazioni cliniche, 1099
- otite media, 208
- patogenesi, 1099
- nel paziente immunocompromesso, 1098
- nei pazienti con cancro, 532, 533
- polmonite, 1099, 1574
- prevenzione, 1099
- raffreddore comune, 1098
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 831
- terapia, 1064, 1099
- tracheobronchite, 1099
- virologia, 1057t, 1098

Virus Sabia, 1198t

Virus Sapporo-simile. *Vedi* Sapovirus

Virus schiumoso, 1108, 1108t

Virus T linfotropico umano, 1107, **1109**
- biologia e biologia molecolare, 1110
- HTLV-I, 483t, 679, 1108-1111, 1108t
- - artrite, 2102
- - epidemiologia, 1110
- - leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto e, 1110
- - paraparesi spastica tropicale e, 1111
- - prevenzione, 1112
- - terapia, 1112
- - trasmesso attraverso le trasfusioni, 703
- - virologia, 1057t, 1059
- HTLV-II, 1057t, 1059, 1108-1110, 1112
- nell'infezione da HIV, 1129
- linfoma cutaneo/leucemia a cellule T dell'adulto e, 1061
- linfoma non Hodgkin e, 679, 680t, 688
- paraparesi spastica tropicale e, 679, 809
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828
- trasmissione sessuale, 808t

Virus Toscana, 1198t, 1199t, **1201**, 2545

Virus Wyeomyia, 1200

Virusoide, 1056

Vischio, 1894

Visione
- doppia. *Vedi* Diplopia
- test della, 25t, 26t

Visna virus, 1108t

Viso, identificazione del, **168**

Visual Analogue Scale, 70

Vitalità miocardica
- PET, 1365
- risonanza magnetica, 1367

Vitamina A, **444**
- apporto raccomandato di, 436t
- deficit di, 185, 440t, 444, 450t, 1822
- effetti avversi, 286t, 322
- fonti dietetiche di, 444
- funzioni, 443f, 444
- integrazione di, 444
- - nelle disfunzione olfattive, 197
- - effetti avversi, 1189
- - nel morbillo, 1189
- - nella retinite pigmentosa, 191
- intossicazione, 2302t, 2309, 2311
- megadosi di, 1891, 1894
- metabolismo della, 444
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t
- struttura della, 443f
- tossicità della, 445, 450t

Vitamina B_1, **439**
- integrazione nella dismenorrea, 307

Vitamina B_2. *Vedi* Riboflavina

Vitamina B_3. *Vedi* Niacina

Vitamina B_5. *Vedi* Acido pantotenico

Vitamina B_6. *Vedi* Piridossina

Vitamina B_{12}. *Vedi anche* Cobalamina
- deficit di, 2457, 2504t
- - biopsia mucosa dell'intestino tenue nel, 1824t
- - demenza nella, 2464
- - dopo resezione gastrica, 1812
- - malattia del motoneurone nel, 2489t
- - manifestazioni cardiovascolari della, 1459
- - mielopatia, 2511
- - striscio ematico periferico nel, e79f
- integrazione, 66
- nella malattia da reflusso gastroesofageo, 1797

Vitamina C, 443
- apporto raccomandato di, 436t
- assorbimento di, 443
- deficit di, 440t, 443, 449, 450t
- fonti dietetiche di, 443
- funzioni, 443, 443f
- integrazione di, 66, 443
- - effetti avversi, 1799, 2097, 2365t
- - nel raffreddore comune, 66
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t
- struttura della, 443f
- tossicità della, 443

Vitamina D, **2296**
- alterazioni del metabolismo della, 2315
- apporto raccomandato di, 436t
- deficit di, 42, 286, 287t, 440t, 450t, 665t, 1822, 2295t, 2297t, 2298
- - negli anziani, 2298, 2315
- - diagnosi, 2298
- - iperparatiroidismo nella, 2297, 2321
- - ipocalcemia nella, 2298, 2313t, 2315
- - ipofosfatemia nella, 2298
- - ipomagnesiemia nella, 2298
- - miopatia nella, 2608
- - nella nefropatia, 2298
- - osteomalacia e, **2298**
- - osteoporosi e, 2321
- - rachitismo, **2298**
- - sclerosi multipla e, 2527
- - terapia, 2298
- nella dieta, 2296
- fotochimica della, 351
- funzioni, 443f
- integrazione di
- - nell'ipocalcemia, 287, 2318
- - nell'ipoparatiroidismo, 2315
- - nell'osteoporosi, 2325
- - nella psoriasi, 322t
- intossicazione, 286t, 1755, 2302t, 2308
- metabolismo, 2296, 2296f
- recettori della, 1134, 2118f, 2297
- resistenza alla, 286, 287t
- sintesi, 350, 2296, 2296f, 2297t
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t
- struttura, 443f

Vitamina E, **445**
- apporto raccomandato di, 436t
- assorbimento di, **445**
- deficit di, 440t, **445**, 1822
- - familiare, **445**
- - malattia del motoneurone nel, 2489t
- - miopatia in, 2608
- - neuropatia nel, 2574
- - terapia, **445**
- fabbisogno di, **445**
- fonti dietetiche di, **445**
- funzioni, 443f, **445**
- integrazione di, 66
- - nella dismenorrea, 307
- - effetti avversi, 366, **445**
- - nella prevenzione del cancro polmonare, 555
- - nei sintomi menopausali, 2258
- - nella steatosi epatica non alcolica, 1919
- interazioni con VLDL, 2488
- metabolismo del, **445**
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t
- struttura della, 443f

Vitamina K, **445**
- ciclo della, 719f
- deficit di, 367, 369t, 440t, **445**, 450t, 716, **721**, 721t, 734, 1822
- fonti dietetiche di, 446
- funzioni, 443f, 445, 720
- integrazione di, 445, 2430
- - nel carcinoma epatocellulare, 578, 578t
- - nella emorragia indotta dal warfarin, 734
- - nei neonati, 721
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t, 457
- struttura della, 443f
- tossicità della, 446

Vitamina K epossido-riduttasi, 35, 719, 733

Vitamina K-antagonisti, 733
- nella trombosi venosa, 725, 725t

Vitamine, **439**. *Vedi anche i tipi specifici*
- apporto raccomandato di, 436t
- assorbimento intestinale di, 1818
- carenza di, 440t
- - dopo chirurgia bariatrica, 470
- depositi corporei di, 439
- funzioni, 442f, 443f
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456, 456t
- strutture delle, 442f, 443f
- valori di riferimento dei test di laboratorio, A10t
- valutazione dello stato nutrizionale, 450

Vitiligine, 324, 325t, 326t, 2006t, 2157
- anticorpi delle cellule parietali nella, 1815
- diagnosi, 312, 1003
- distribuzione del, 309t
- immunopatogenesi, 1972t
- manifestazioni cliniche, 309t, 312f, e63f
- terapia, 355

Vitrectomia nella endoftalmite, 1225

Vittaforma spp., **1281**

VLA-4, 429

Vogt-Koyanagi-Harada, sindrome di, 185, 325, 325t, 2540

Volet costale, 294t, e46

Volontà di vivere, 70, e20

Volume arterioso effettivo, riduzione del, 232

Volume cellulare medio, 357, 357t

Volume corrente, 1542f, 1545

Volume di distribuzione, 29

Volume effettivo circolante, 275

Volume ematico, 1695, 1695f

Volume espiratorio forzato in 1 s, 1542-1544, 1544t

Volume polmonare, 1541-1543, 1542f
- nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, 1590

Volume residuo, 1542, 1542f, 1544t

Volume riduzione del, 1695f

Volume di riserva espiratoria, 1542f, 1543

Volume urinario residuo, 1681

Volume vascolare, effetto sulla pressione sanguigna, 1507

Volume ventricolare tele-diastolico, 1338, 1339f

Volvolo, 1857
- nausea e vomito nel, 241
- peritonite nel, 1859, 1859t
- radiografia addominale nel, 1788f, e199f

Vomito. *Vedi anche* Nausea e vomito
- alcalosi metabolica nel, 293, 293t
- attivatori della emesi, 240
- autoindotto, 473
- ciclico, sindrome del, 241-243, 241t, 243t
- coordinazione del, 240
- definizione, 240
- fecale, 242
- funzionale, 241, 241t, 243t
- insufficienza renale e, 1701t
- ipokaliemia nel, 281, 281t
- iponatriemia nel, 277t
- ipovolemia nel, 276, 276t
- perdita di liquidi nel, 435

von Gierke, malattia di, 2377, 2378t

von Hippel-Landau, proteina soppressore del tumore di, 503

von Hippel-Lindau, sindrome di, 389t, 490t, 580, **1747**, 2284
- carcinoma a cellule renali e, 585
- emangioblastoma nel, 2198, 2199f
- fattori genetici, 1745t, 1747, 2483t, 2518t, 2523
- feocromocitoma nel, 2197t, 2198, 2286
- manifestazioni cliniche, 1745t, 1747, 2198, 2281t, 2483t
- sistema nervoso tumori nel, 2518t, 2523
- tumore delle cellule isola nel, 2286
- tumori gastrointestinali neuroandocrini nel, 2272, 2273t

von Recklinghausen, malattia di. *Vedi* Neurofibromatosi, NF1

von Willebrand, fattore di, 363, 369, 700, 713, 713f
- concentrato, 715

von Willebrand malattia di, 366, 366t, **714**
- acquisita, 665, 668, 714
- diagnosi, 714t
- emorragia nella, 366
- sottotipi di, 714t, 715
- terapia, 715

Voriconazolo
- nell'aspergillosi, 1228, 1229t
- nella blastomiacosi, 1220
- nella Candidosi, 531, 1225, 1225t
- nella candidosi, 212
- nella coccidioidomicosi, 1218
- effetti avversi, 1214
- nella feoifomicosi, 1233t, 1235
- nella fusariosi, 1233t, 1235
- nelle infezioni fungine, 1214
- nelle infezioni nei pazienti con cancro, 534
- interazioni farmacologiche, 1214
- nel micetoma, 1233t
- nella pseudallescheriasi, 1233t, 1236
- nella scedosporiosi, 1233t, 1235
- nella tricosporonosi, 1236

Vorinostat, 523, 523f

Vulva, cancro della, 319, 513t

Vulvodinia, 307t
Vulvovaginite, 811, 900
VX, 1318t, 1321-1323

W

Waardenburg, sindrome di, 325
- perdita dell'udito nella, 200, 201t
- sottotipi di, 389t
WAGR, sindrome di, 389t, 411, 411t
Waldenström, macroglobulinemia di, 684, 688, **697**, 715
- amiloidosi nella, 2074
- fenomeno di Raynaud nella, 1528
- immunologia, 680f
- manifestazioni cutanee, 338
- neuropatia nella, 2585
- porpora nella, 334
- sindromi paraneoplastiche nella, 620
- terapia, 697
Waldenström, porpora ipergammaglobulinemica di, 334t, 335
Walker-Warburg, sindrome di, 2599
Wangiella dermatitidis, 1235
Warfarin, 733-735
- aggiustamento della dose prima di un'endoscopia, 1792t
- azione, 733, 733f, 1608
- dosaggio del, 35, 734, 1608
- effetti avversi, 46, 322, 334t, 442, 719t, 734, 1608
- - necrosi cutanee, 345, 348t, 1713f
- nell'embolia polmonare, 1607t, 1608
- farmacologia, 29t, 734
- nella fibrillazione atriale, 1391, 1715
- nella gravidanza, 735, 1608
- nell'infarto miocardico, 1496, 1501
- nell'insufficienza cardiaca, 1413
- nell'insufficienza mitralica, 1431
- insufficienza nel cateterismo cardiaco, 1370
- interazioni farmacologiche, 36t, 37, 446, 845-847, 848t, 1011t, 1808, 2225, 2349, 2626t
- nella ipertensione tromboembolica polmonare, 1536
- monitoraggio del trattamento con, 734
- nelle occlusioni arteriose acute, 1527
- nel paziente con trombocitopenia indotta da eparina, 712
- nella prevenzione dell'ictus, 2440
- nella prevenzione della tromboembolia venosa, 1609, 1609t
- nella sindrome di, antifosfolipidi, 1743
- sospensione prima di un intervento chirurgico, 735
- nella stenosi mitralica, 1428
- nella trombosi venosa profonda, 725
Warthin-Finkeldey, cellule di, 1186
Waterhouse-Friderichsen, sindrome di, 860t, 862, 895, 2191
Watson, sindrome di, 327
Weber, sindrome di, 193, 2443
Weber, test di, 202, 2406
Weber-Christian, malattia di, 1738t
Weeksella spp., 911
Wegener, granulomatosi di, 2006t, **2051**
- anatomia patologica e patogenesi, 1972t, 2005, 2005t, 2049t, 2050, 2051, 2051f
- biopsia renale nella, e55f
- bronchografia aerea nella, e210f
- diabete insipido nella, 2146t
- diagnosi, 1293, 2051, 2064
- emottisi nella, 227, 227t
- incidenza e prevalenza, 2051
- limitata, 1736
- malattia glomerulare nella, 1733t, 1736, 1740
- malattia oculare nella, 185, 2052, 2052t, e210f
- manifestazioni cliniche, 2052, 2052t
- manifestazioni cutanee, 333
- manifestazioni orali, 215, 220
- meningite nella, 2558t
- nefropatia nella, 1730, 2052, 2052t
- neuropatia nella, 2570, 2586
- neutropenia nella, 379t
- pneumopatia nella, 1596t, 1603, 2051, 2051f, 2051f, 2052t, e209f, e210f
- reazioni di ipersensibilità nella, 1976
- sindrome di iperperfusione nella, e271t
- sinusite nella, 205
- terapia, 2053, 2060
- tomografia computerizzata nella, 2051f, e209f, e210f, e211f
Weil, sindrome di. *Vedi* Leptospirosi
Welander, miopatia distale, 2601, 2601t
Werdnig-Hoffman, malattia di, 2402
Wermer, sindrome di. *Vedi* Neoplasie endocrine multiple, MEN I
Werner, sindrome di, 54, 396t
Wernicke, area di, 162, 165, 167f
Wernicke, encefalopatia di, 194, 441, 2464
Wernicke, malattia di, 1669t, **1674**, 1674f
Wernicke, sindrome di, 2638
Wernicke-Korsakoff, sindrome di, 169, 441, 2494t
West Nile virus, 743, 1198t, 1199, 1199t, 1201, 1202t, **1203**, 2537, 2542, 2542t, 2545, 2613
- diagnosi, 885
- encefalite, 739
- epidemiologia, 739f
- nei soggetti sottoposti a trapianto, 828, 828t, 832
- trasmessa mediante trasfusioni, 703
- virologia, 1057t
Westermark, segno di, 1606
Western blot nella diagnosi dell'infezione da HIV, 1138, 1138f
WHIM, sindrome, 376, 379, 1989t
Whipple, malattia di, **1828**, **2048**, 2556t
- associazioni con l'HLA, 2048
- biopsia della mucosa dell'intestino tenue nella, 1823, 1824t, 1825f
- coinvolgimento oculare nella, 185, 194
- diagnosi, 1828, e104
- diarrea nella, 249t, 251
- endocardite nella, 777, 779
- eziologia, 1828
- malassorbimento nella, 1829t
- manifestazioni cliniche, 1828
- manifestazioni cutanee, 327, 327t
- pericardite nella, 1449t
- terapia, 1828
Whipple, procedura di, nel cancro pancreatico, 582
Whipple, triade di, 2229
Whitmore-Jewett, sistema di stadiazione per il cancro prostatico, 590t
Wickham, strie di, 316
Williams, sindrome di, 412, 2309
Wilms, tumore di, 281, 490t, 513t
Wilson, malattia di, 573, 574t, 1862, **1918**, **2369**
- acidosi renale tubulare nella, 1752
- anemia nella, 446
- biopsia epatica nella, 2369, 2370t
- cirrosi nella, 1910t, 1913
- deficit di zinco nella, 446
- diagnosi, 1863t, 1907, 2370, 2469, 2471t
- indice prognostico Nazer, 2371, 2371t
- ipofosfatemia nella, 2292t
- ittero nella, 264, 264t
- malattia epatica nella, 2369
- malattie neurologiche nella, 2370
- malattie psicologiche nella, 2370
- manifestazioni cliniche, 1918, 2369
- patogenesi, 446, 2369
- salute globale, 2371
- terapia, 417t, 1918, 2370, 2370t
- - terapia anti rame, 2371
- - trapianto di fegato, 1920t
- test genetici per la, 417t
Winterbottom, segno di, 1271
Wiskott-Aldrich, sindrome di, 713, 880, 1989t, **1993**
- disturbi dei granulociti e monociti, 380t
- infezioni nella, 741t
- neoplasie maligne linfoidi nella, 680t
- neutropenia nella, 379
- trapianto di cellule emopoietiche nella, 707
Wnt, ligandi, 429, 431
Wolff-Parkinson-White, sindrome di
- aritmia nella, 1397
- arresto cardiaco/morte cardiaca improvvisa nella, **1657**, 1658t
- elettrocardiogramma nella, 1357, 1378, 1388, 1397f, e168f
- meccanismo della, 1389
- sincope nella, 139t, 141
- terapia, 1397
Wolf-Hirschhorn, sindrome di, 411
Wolfram, sindrome di, 2145, 2287
Woodman, malattia di, 1563t
"Work hardening", 115
World Health Organization, 7
World Trade Center, disastro del, 1571
Wrap-around services, 11
Wrong-way eyes, 1666
Wuchereria bancrofti, **1290**

X

X fragile
- pre-mutazione dell', 152
- sindrome dell', 306, 395, 400t
- sindrome di tremore/atassia associata all', 2483t
Xantelasma, 310f, 331
Xantina ossidasi, 37
- deficit di, 2368t
Xantinuria ereditaria, **2368**
Xantoastrocitoma pleomorfo, 2518, 2523
Xantogranuloma necrobiotico, 691
Xantoma, 331, 331t
- nelle alterazioni delle lipoproteine, 2108, **2340-2341**
- disseminato, 2146t
- normolipemico piano, 331
- papuloso eruttivo, e218f
- piano, 331
- tendine, 331
- tendineo, 2108, e218f, e219f
- tuberoeruttivo, e219f
- tuberoso, 331, 2108, e219f
Xantoma striata palmaris, e219f
Xenopsylla spp., peste, 961
Xeroderma pigmentoso, 350, 352t
- cancro cutaneo, 540
- difetti nel, 386, 395
- manifestazioni cliniche, 324t, 327t
Xeroftalmia, 444, 1829t
Xerosi, 309t
Xerostomia, 220
- alterazioni del gusto nella, 198, 199t
- correlata alla terapia, 544
- da farmaci, 220
- nella sindrome di Sjögren, **2037**
- terapia, 199, 2038
Xiao-chai-hu-tang, 1894
Xifoidalgia, 2111

Y

Yergason, segno di, 2113
Yersinia spp., **961**
- recettori dell'ospite per, 744t, 745
Yersinia enterocolitica, **965**
- malattia di Graves e, 966
Yersinia pestis, **961**. *Vedi anche* Peste
Yersinia pseudotuberculosis, 964, **965**
Yersinosi, **965**
- anatomia patologica e patogenesi, 965
- appendicite, 1858
- artrite, 2043, 2102
- controllo della, 967
- diagnosi, 964, 966
- diarrea, 248, 248t, 800, 800t
- epidemiologia, 965
- eziologia, 965
- faringite, 210
- manifestazioni cliniche, 966
- prevenzione, 967
- terapia, 967
- trasmessa mediante trasfusioni, 703
Yips, 2477
- disturbi Y-correlati, 399
Yoga, 63t, 98, 307

Z

Zaffo piastrinico, 363, 709
Zafirlukast
- nell'asma, 1559
- nell'orticaria/angioedema, 1999
Zalcitabina, 1163
- azione, 1164t
- effetti avversi, 321, 346, 1164t
- nelle infezioni da HIV, 1164t, 1167
- struttura della, 1167f
Zaleplon, nell' insonnia, 175
Zanamivir, 1064
- azione, 1063, 1064
- effetti avversi, 1064, 1106
- nella faringite, 211
- farmacologia, 1064
- nelle infezioni dei pazienti con cancro, 535t
- nell'influenza, 831, 1064, 1065t, 1106, 1106t, 1578
- resistenza al, 1064
Zanzare
- controllo delle, 1260
- filarie e, 1290
- malaria, **1248**
- misure protettive contro le, 772
- punture di, 2665
- virus trasmessi dalle, 1198t
Zanzariere trattate con insetticidi, 11
Zap70 tirosinchinasi, deficit di, 1989t, **1990**
Zeaxantina, 445

Zebularina, nella leucemia mieloide acuta, 673t
Zecche
- americane del cane, 957
- babesiosi, 1262
- borreliosi di Lyme, **1032**
- dei boschi delle Montagne Rocciose, 957
- del cane della costa del Pacifico, 957
- dei cervi, 2661, 2661f
- controllo delle, 1032
- dure, 2661
- lone star, 957, 1042
- malattie da rickettsie, **1036**, 1037t
- morso di, **2661**
- rimozione delle, 2661
- tularemia, 957-959, 960
- virus trasmessi dalle, 1198t
Zenker, diverticolo di, 238t, 239, 242, 1799
Zidovudina, 1163
- azione, 1164t, 1166
- effetti avversi, 345, 379, 399, 1152-1154, 1152t, 1158, 1164t, 1166, 2080t, 2594t, 2608t
- epatotossicità del, 1890, 1891t, 1894
- nelle infezioni da HIV, 48, 1164t, 1166
- nelle infezioni da virus di Epstein-Barr, 830
- interazioni farmacologiche, 774, 1011t
- nella leucemia a cellule T adulte/nel linfoma, 1112
- resistenza alla, 1166, 1169f
- struttura della, 1167f
Zieve, sindrome di, 1911
Zileuton, 35
Zinco, 446
- apporto raccomandato di, 437t
- assorbimento di, 446
- deficit di, 322t, 440t, 444, 446, 449, 1993
- - disfunzione olfattiva da, 197t
- funzioni, 446
- integrazione di, 66, 446, 449
- - nella disfunzione olfattiva, 197
- - nei disturbi gustativi, 199
- - nell'encefalopatia epatica, 1917
- - nella malattia di Wilson, 1918, 2370t, 2371
- nel sostegno nutrizionale specializzato, 456t
- tossicità dello, 440t, 446
Zinco gluconato, pastiglie di, 446
Ziprasidone
- nel delirum tremens, 2641
- nel disturbo bipolare, 2632
- nell'ebbrezza alcolica acuta, 2641
- effetti avversi, 2480, 2635t, 2636
- nella schizofrenia, 2635t, 2636-2723
- nella sindrome di Tourette, 2480
Zirconio, 333
Zn-α_2-glicoproteina, 1980
Zoledronato
- nel cancro della prostata, 593
- effetti avversi, 2327, 2332
- nell'ipercalcemia, 286, 612, 2311t, 2312
- nella malattia ossea di Paget, 2332, 2332t
- nel mieloma multiplo, 696
- nell'osteoporosi, 2327
Zollinger-Ellison, sindrome di, **1812**, 2272
- biopsia della mucosa dell'intestino tenue nella, 1824t
- caratteristiche endoscopiche nella, 1814
- deficit di vitamina B_{12} nella, 640t, 641
- diagnosi, 1810, 1813, 1813t
- epidemiologia, 1812
- fisiopatologia, 1812
- gastrinoma, **2276-2277**
- indigestione nella, 243
- localizzazione di tumori, 1813, 1814t
- manifestazioni cliniche, 1813
- terapia, 1814
- tomografia computerizzata nella, 1814
- ulcera peptica nella, 2276
Zolmitriptan
- nella cefalea, 101
- nell'emicrania, 99, 100t, 101t
- somministrazione di, mediante nebulizzatore, 99, 100t
Zolpidem
- nella fibromialgia, 2105
- nell'insonnia, 75, 174t, 175
Zonisamide
- azione, 2422
- effetti avversi, 2428t
- nell'epilessia, 2426, 2426t, 2428t
- interazioni farmacologiche, 2428t
Zoster. *Vedi* Herpes zoster
Zoxazolamina, 2365t
Z-score, 2322, 2323f

BIBLIOTECA POLO COPPITO
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
Inventario n. 21309
in data 24-8-010